

Medizinische Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Campus Benjamin Franklin  
aus der Klinik für Augenheilkunde  
Direktor: Prof. Dr. med. Foerster

Ergebnisse der submakulären Chirurgie bei Altersabhängiger  
Makuladegeneration

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der  
medizinischen Doktorwürde  
Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Campus Benjamin Franklin

vorgelegt von Jessica Laue  
aus Berlin

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. H. Heimann

Korreferent: Prof. Dr. Dr. P. Rieck

Gedruckt mit Genehmigung der Charité - Universitätsmedizin Berlin  
Campus Benjamin Franklin

Promoviert am: 14.06.2009

## Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Einleitung</b> .....	6
1.1.	Anatomische Grundlagen .....	7
1.2.	Pathogenese einer subretinalen Neovaskularisationsmembran .....	7
1.3.	Zugrundeliegende Makulopathien .....	8
1.3.1.	Altersbedingte Makuladegeneration .....	8
1.3.1.1.	Risikofaktoren der altersbedingten Makuladegeneration .....	9
1.3.2.	Postinflammatorische und idiopathische subretinale Neovaskularisationsmembran .....	9
1.4.	Klinische Erscheinungsform einer subretinalen Neovaskularisationsmembran	10
1.5.1.	Fluoreszenzangiografische Diagnostik .....	10
1.5.2.	Fluoreszenzangiografische Typisierung einer subretinalen Neovaskularisationsmembran .....	11
1.6.	Behandlung einer subretinalen Neovaskularisationsmembran .....	11
1.6.1.	Laserkoagulation einer subretinalen Neovaskularisationsmembran .....	12
1.6.2.	Photodynamische Therapie .....	13
1.6.3.	Medikamentöse Therapieansätze .....	14
1.6.4.	Chirurgische Verfahren zur Entfernung einer subretinalen Neovaskularisationsmembran .....	15
1.6.4.1.	Chirurgische Entfernung einer subretinalen Neovaskularisationsmembran mit Retinotomie und Vitrektomie .....	15
1.6.4.2.	Modifizierte Verfahren der chirurgischen Entfernung einer subretinalen Neovaskularisationsmembran .....	15
1.7.	Fragestellung unserer Untersuchung .....	16
<b>2.</b>	<b>Patienten und Methoden</b> .....	18
2.1.	Patienten und deren Grunderkrankung .....	18
2.2.	Untersuchung .....	18
2.3.	Operative Entfernung der subretinalen Neovaskularisationsmembran .....	19
2.4.	Datenerfassung und statistische Auswertung .....	20
2.5.	Visus .....	22

<b>3.</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	23
3.1.	Quantitative Auswertung bei altersbedingter Makuladegeneration .....	24
3.1.1.	Patientendaten .....	24
3.1.2.	Präoperative Daten .....	25
3.1.2.1.	Symptombdauer und Vorerkrankungen .....	25
3.1.2.2.	Lokalisation der subretinalen Neovaskularisationsmembran .....	25
3.1.2.3.	Präoperativer Linsenstatus .....	25
3.1.3.	Intraoperativer Verlauf .....	26
3.1.4.	Postoperative Daten .....	26
3.1.4.1.	Komplikationen .....	26
3.1.4.2.	Visus .....	29
3.1.4.3.	Fixationslokalisierung .....	34
3.2.	Quantitative Auswertung bei postinflammatorischer und idiopathischer subretinaler Neovaskularisationsmembran .....	35
3.2.1.	Patientendaten .....	35
3.2.2.	Präoperative Daten .....	35
3.2.2.1.	Symptombdauer und Vorerkrankungen .....	35
3.2.2.2.	Lokalisation der subretinalen Neovaskularisationsmembran .....	35
3.2.2.3.	Präoperativer Linsenstatus .....	36
3.2.3.	Intraoperativer Verlauf .....	36
3.2.4.	Postoperative Daten .....	36
3.2.4.1.	Komplikationen .....	36
3.2.4.2.	Visus .....	38
3.2.4.3.	Fixationslokalisierung .....	43
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b> .....	44
4.1.	Visusergebnisse .....	44
4.1.1.	Vergleich der Visusentwicklung in Abhängigkeit von der Ätiologie der subretinalen Neovaskularisationsmembran .....	46
4.1.2.	Visusentwicklung im Literaturvergleich .....	47
4.2.	Komplikationen .....	48
4.2.1.	Komplikationen im Literaturvergleich .....	48
4.2.1.1.	Ablatio retinae .....	48
4.2.1.2.	Rezidivbildung .....	49

4.2.1.3.	Postoperative Kataraktentwicklung .....	50
4.3.	Die Ergebnisse unserer Untersuchung im Vergleich mit anderen Therapieverfahren einer subretinalen Neovaskularisationsmembran .....	50
4.3.1.	Chirurgische Entfernung der subretinalen Neovaskularisationsmembran versus Laserkoagulation .....	51
4.3.2.	Chirurgische Entfernung der subretinalen Neovaskularisationsmembran versus modifizierte chirurgische Verfahren .....	52
4.3.3.	Chirurgische Entfernung der subretinalen Neovaskularisationsmembran versus photodynamische Therapie .....	54
4.3.4.	Chirurgische Entfernung der subretinalen Neovaskularisationsmembran versus medikamentöse Therapieansätze .....	55
4.4.	Schlußfolgerung .....	57
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>59</b>
<b>6.</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>61</b>
<b>7.</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>70</b>
	<b>Curriculum vitae .....</b>	<b>71</b>
	<b>Danksagung .....</b>	<b>72</b>
	<b>Erklärung an Eides Statt .....</b>	<b>73</b>

## 1. Einleitung

Die altersbedingte Makuladegeneration (AMD) stellt die häufigste Erblindungsursache des älteren Menschen in den Industrienationen dar.

Erkrankungen der Makula, sogenannte Makulopathien, können zur Beeinträchtigung bis hin zum Verlust der Sehschärfe führen. Im Alltag macht es sich für den Patienten mit Leseverschlechterung, Verzerrtsehen, Sehschärfereduktion und verminderter Farbwahrnehmung bemerkbar und schränkt damit die Lebensqualität gravierend ein.

Eine der schwersten Formen ist die sogenannte exsudative Makulopathie, eine pathologische Einsprossung neuer Gefäße aus der Aderhaut unter die Netzhaut, die Bildung einer subretinalen Neovaskularisationsmembran (SRN). Die AMD ist die häufigste Ursache einer SRN.

Die Therapieformen einer exsudativen Makulopathie sind bis zur Einführung der Anti-„Vascular Endothelial Growth Factor“ (VEGF) Therapie maximal durch Stabilisierung und in seltenen Fällen durch Verbesserung der Sehschärfe gekennzeichnet.

Die Zerstörung einer SRN durch Laserkoagulation geht einher mit einer Schädigung des umgebenden Gewebes. Sowohl die Laserkoagulation als auch die photodynamischen Therapie (PDT), eine gezielte Zerstörung neugebildeter Gefäße, zeigen im Langzeitverlauf eine Verschlechterung des Visus und lassen sich nicht uneingeschränkt auf alle Subtypen einer SRN anwenden. Die unterschiedlichen Subtypen (okkult, klassisch und gemischt) unterscheiden sich in ihrer Lage zum retinalen Pigmentepithel (rPE), welches gemeinsam mit der Bruchschens Membran die Netzhaut von der Aderhaut trennt. Spätestens bei vorhandenem Blut oder getrübttem Einblick ist eine Anwendung nicht durchführbar.

Neue medikamentöse Therapieverfahren beruhen insbesondere auf der Hemmung des VEGF, der eine Gefäßneubildung und eine erhöhte Permeabilität der Gefäße induziert. Diese Therapie zeigt laut Studien bisher eine relativ gute Visusstabilisierung bis -verbesserung und hat sich in kurzer Zeit zur Standardtherapie entwickelt. Jedoch sind Augen mit subretinaler Blutung von mehr als 50% der Läsionsgröße nicht in die Studien eingeschlossen. Zudem zeigen bis zu 60% der Augen keine Visusverbesserung oder eine Verschlechterung.

Die chirurgische Entfernung einer SRN kann die Problematik vorhandener Blutungen oder getrübler Medien durch zusätzliche intraoperative Verfahren umgehen. Zudem kann eine SRN-Entfernung theoretisch unter Schonung von Photorezeptoren und rPE erfolgen.

Fehlende Langzeituntersuchungen schränken den Gebrauch der Methode jedoch ein.

In unserer Studie untersuchen wir daher retrospektiv den Erfolg einer mit Glaskörperentfernung (Vitrektomie) durchgeführten chirurgischen Entfernung einer SRN im Charité Campus Universitätsklinikum Benjamin- Franklin bei Patienten mit AMD und Patienten mit postinflammatorischer oder idiopathischer SRN- Bildung mit besonderer Betonung auf die Ergebnisse des Langzeitverlaufs. Die Arbeit untersucht die Frage, ob die Membranexzision eine Berechtigung in der Behandlung einer SRN hat.

### **1.1. Anatomische Grundlagen**

Die Netzhaut besteht aus neun unterschiedlichen Schichten und bildet mit den ersten drei Neuronen die neurosensorische Grundlage für den Sehvorgang. Sie wird mit dem rPE und der Bruchschens Membran von Choriocapillaris und Sklera abgegrenzt. Im rPE werden Stoffwechselprodukte der Photorezeptoren aus der neurosensorischen, ersten Schicht der Netzhaut abgebaut. Veränderungen der Schranken- und Drainagefunktion des rPE und der Bruchschens Membran spielen durch Ansammlung von Exsudaten eine wichtige Rolle bei exsudativen, neovaskulären Makulopathien, wie z.B der AMD.

Das Netzhautzentrum am hinteren Augenpol bildet die Makula. Die Fovea im Zentrum der Makula mit der höchsten Dichte an Photorezeptoren des Zapfentyps ist das Netzhautareal mit der höchsten Abbildungsschärfe. Zur Optimierung des Lichteinfalls sind hier die weiterleitenden Netzhautelemente nach peripher verlagert, wodurch nicht die übliche Strukturstabilisierung durch Gliazellen vorliegt. Diese Schwäche kann zu einer vermehrten Ansammlung von extrazellulärer und intraretinaler Flüssigkeit mit Ödembildung führen; eine pathologische Veränderung, die häufig exsudative Makulopathien charakterisiert.

### **1.2. Pathogenese einer subretinalen Neovaskularisationsmembran**

Aufgrund einer alters- oder idiopathisch bedingten Abnahme der Phagozytoseaktivität des rPE kommt es zu einer Akkumulation von Stoffwechselprodukten der Photorezeptoren im rPE und der Bruchschens Membran. Auch eine Zerstörung von rPE und Bruchschers Membran durch entzündlich bedingte Reaktionen oder Traumen kann Ursache für folgende Prozesse sein.

Eine Schädigung kann im Spätstadium zu einem Zelltod in diesem Netzhautgebiet führen. Zum anderen kann es aufgrund einer Störung der Schrankenfunktion der Bruchschichten Membran zur Proliferation fibrovaskulären Gewebes der Choriokapillaris unter die Netzhaut kommen.

Diese Gefäße wachsen entweder ober- oder unterhalb des rPE und bilden eine Neovaskularisationsmembran. Es handelt sich im Vergleich zu anderen retinalen Gefäßen um Gefäße mit schwächerem Wandaufbau. Ein nach Wells et al. [1] nachweislich erhöhter Wachstumsfaktor VEGF führt nicht nur zu einem gesteigerten Wachstum sondern auch zu einer erhöhten Permeabilität der Gefäße. Eine Leckage und die daraus resultierende intra- und subretinale Ödembildung können Folge sein und bis zu einer exsudativen Amotio retinae fortschreiten. Weitergehend kann es zur Ruptur der neu gebildeten Gefäße kommen, die zu einer hämorrhagischen Abhebung des rPE, einem Riss des rPE und zu einer subretinalen Blutung bis zum Durchbruch der Blutung in den Glaskörperraum führen kann. Eine disziforme Vernarbung (Pseudotumor retinae, alte Bezeichnung: Junius- Kuhnt) ist das Endstadium einer SRN.

### **1.3. Zugrundeliegende Makulopathien**

#### **1.3.1. Altersbedingte Makuladegeneration**

Die AMD äußert sich im Frühstadium durch altersbedingte fokale rPE- Veränderungen und Drusenbildung. Bei Drusen handelt es sich um akkumulierte Stoffwechselendprodukte, hyaline und lipidhaltige Substanzen, die sich zwischen rPE und Bruchschichten Membran ablagern.

Es wird unterschieden zwischen harten und weichen Drusen. Harte Drusen sind scharf begrenzte, kalzifizierende Phospholipide, die in der Regel keine funktionellen Defizite hervorrufen. Weiche Drusen hingegen stellen einen Risikofaktor für Spätformen der AMD dar [2,3]. Sie sind größer als harte Drusen, bestehen aus Neutralfetten, sind teilweise konfluierend und gelten als Risikofaktor der exsudativen Form der AMD.

Zum Zelltod im Bereich der äußeren Netz- und Aderhautschichten kommt es im Verlauf der nicht- exsudativen, trockenen Form der AMD. Die geografische Atrophie imponiert als vom intakten Netzhautgewebe deutlich abgrenzbare Atrophiezone mit Funktionsverlust. Für diese Verlaufsform der Erkrankung existiert noch keine adäquate Behandlungsmethode.

Die andere klinisch wichtige Form der fortgeschrittenen Stadien der AMD ist die oben beschriebene exsudative oder feuchte AMD mit Bildung einer SRN. Die exsudative Form kann allein oder in Verbindung mit einer trockenen AMD auftreten.



### **1.3.1.1. Risikofaktoren der altersbedingten Makuladegeneration**

Die AMD ist eine multifaktoriell bedingte Erkrankung. Als Risiken gelten genetische Faktoren, die in Familien- und Zwillingsstudien deutlich werden [4,5]. Es wurde im Komplementfaktor-H(CFH)- Gen ein hochsignifikantes Risikoallel, Y402H identifiziert. Das relative Risiko der Erkrankung an einer AMD wird bei heterozygoten Trägern auf 2,4 bis 4,6 und für homozygote Träger des Risikoallels auf 3,3 bis 7,4 geschätzt [6]. Nach einer Untersuchung von Despriet et al. 2006 scheint Y402H ein genetischer Risikofaktor für den Ablauf einer entzündlichen Komplementkaskade zu sein, welcher die Entwicklung einer AMD provoziert [7].

Bei der AMD- Erkrankung eines Auges besteht ein deutlich erhöhtes Erkrankungsrisiko für das zweite Auge. Es liegt bei der exsudativen Form bei 7-12% der Partneraugen pro Jahr, bei der trockenen Form mit foveolärer Beteiligung bei 20-30% der Partneraugen [8].

Die mit dem Alter steigende Prävalenz liegt bei Männern und Frauen zwischen 65 und 74 Jahren bei 20% und bei der Altersgruppe zwischen 75 und 84 Jahren bei 35% [9].

Zudem führen ein arterieller Hypertonus und andere Risikofaktoren der Arteriosklerose wie ein Nikotinabusus [10,11,12] zur häufigeren Erkrankung an der AMD. Vermehrte Lichtexposition durch die Phototoxizität der Radikale [13] und eine geringe Serumkonzentration von Antioxidantien, wie Betakarotinoiden [14] kommen ebenfalls in Betracht.

### **1.3.2. Postinflammatorische und idiopathische Bildung einer subretinalen Neovaskularisationsmembran**

Postinflammatorische und idiopathische Bildung einer SRN werden nach dem klinischen Bild unterschieden.

Im Falle der postinflammatorischen SRN- Bildung kommt es nach einer Entzündung der Netzhaut und der Aderhaut (z.B. durch das „Presumed Ocular Histoplasmosis Syndrome“ (POHS) oder der Toxoplasmose) zur Entstehung von Narben, in denen der Aufbau des Komplexes von Netzhaut, rPE und Bruchschers Membran gestört ist. Diese Läsionen können peripapillär, im Bereich der Makula oder peripher als sogenannte „Histospots“ auftreten.

Eine idiopathische SRN ist hingegen nicht durch besondere Charakteristika gekennzeichnet.

Die SRN bildet sich ohne erkennbare oder nachgewiesene Ursache.

#### **1.4. Klinische Erscheinungsform einer subretinalen Neovaskularisationsmembran**

Ein Frühstadium einer Makulopathie mit rPE- Defekten und Drusen ist für den Augenarzt ophthalmoskopisch zu erkennen, wird aber vom Patienten oft nicht bemerkt.

Auch eine Störung der Dunkeladaption und Farbsinnstörung als Frühsymptom [15] ist für den Patienten kaum festzustellen. Mikropsien und Makropsien können dazukommen. Oft führt erst eine deutliche Sehverschlechterung und das Auftreten von Metamorphopsien, einem verzerrten Sehen, klinisch kontrollierbar mit Hilfe eines Amsler- Netzes, die Patienten in augenärztliche Betreuung.

In den fortgeschrittenen Stadien kommt es zu einem irreversiblen Verlust der zentralen Sehschärfe mit erhaltenem, peripheren Gesichtsfeld.

Für den Patienten äußern sich diese Veränderungen aufgrund des zentralen Skotoms in einer massiven Verschlechterung von Lesen und Schreiben. Da das Risiko einer beidseitigen Erkrankung insbesondere bei Patienten mit AMD bei bis zu 30% liegt [8], sind viele Tätigkeiten im Alltag dieser Patienten nicht mehr ausführbar.

Ophthalmoskopisch geben Anzeichen von Exsudaten, Abhebung von rPE, radiäre chorioretinale Falten, Netzhautödembildung und subretinale Blutungen klinische Hinweise auf das Vorliegen einer SRN. Die Diagnose kann jedoch nur durch eine Fluoreszenzangiografie gesichert werden.

##### **1.5.1. Fluoreszenzangiografische Diagnostik**

Die Fluoreszenzangiografie dient zur dynamischen Darstellung von choroidalen und retinalen Gefäßen und damit zur Identifikation subretinaler Neovaskularisationen.

Nach intravenöser Eingabe eines fluoreszierenden Farbstoffs werden in zeitlicher Abfolge Schwarzweißfotografien mit Sperrfiltern angefertigt. Physiologisch imponieren retinale Gefäße in der Anfangsphase aufgrund des Kontrasts zum rPE.

Das Angiogramm besteht aus den aufeinanderfolgenden, zeitlich einander überlappenden Phasen: choroidal, arteriell, arteriovenös und venös. Der Austritt von Fluoreszein korreliert mit der Integrität von innerer und äußerer Blutretinaschranke (Endothel und rPE der Netzhautgefäße).

### **1.5.2. Fluoreszenzangiografische Typisierung einer subretinalen Neovaskularisationsmembran**

Neben der Diagnosestellung einer SRN kann fluoreszenzangiografisch eine Differenzierung beider SRN- Subtypen, der klassischen und der okkulten SRN, erfolgen.

Histologisch lassen sich klassische und okkulte SRN durch ihre Lage zum rPE unterscheiden. Die klassische Neovaskularisationsmembran liegt danach oberhalb des rPE, die okkulte SRN unterhalb [16]. Beide Subtypen der SRN können aus den jeweils anderen entstehen und auch Mischformen werden beobachtet.

Bei der klassischen SRN zeigt sich in der Frühphase der Fluoreszenzangiografie eine gut abgrenzbare Fluoreszeinleckage der Neovaskularisation bis hin zu einem kleinen Gefäßnetz mit einem Blockaderand aus seröser Flüssigkeit, Blut oder Lipiden. Der Rand verwischt optisch im Verlauf der Untersuchung zunehmend und es bleibt eine relativ gleichmäßige Leckage in der Spätphase.

Bei der okkulten SRN liegen ungleichmäßige Anfärbungen und unscharfe Abgrenzungen im Fluoreszenzangiogramm vor. Als Sonderform gilt die fibrovaskuläre rPE- Abhebung mit Leckagen aus einer unbestimmten Quelle in der Spätphase.

In einer Studie von Pauleikhoff et al. aus dem Jahre 1996 wurde die anteilige Verteilung der Membrantypen bei 2503 Augen mit exsudativer AMD ermittelt. Fluoreszenzangiografisch waren ca. 36% der Neovaskularisationsmembranen klassischen und ca. 42% der SRN okkulten Typs. Die in der Studie einzeln betrachtete Pigmentepithelabhebung wurde bei ca. 15% und die disziforme Vernarbung bei ca. 7% aller untersuchten Augen diagnostiziert. [17]

### **1.6. Behandlung einer subretinalen Neovaskularisationsmembran**

Die Erkrankung einer subretinalen Neovaskularisation in der Makula geht häufig mit einem schweren Visusverlust und einer Beidseitigkeit der Erkrankung einher.

Je länger eine SRN persistiert, desto größer ist das Narbengebiet im Endstadium, so dass eine schnell eingeleitete Therapie größere Erfolgchancen hat.

Für die verschiedenen Subtypen und Ausprägungen der SRN existieren derzeit unterschiedlich anwendbare Therapieformen.

### **1.6.1. Laserkoagulation einer subretinalen Neovaskularisationsmembran**

Ende der achtziger Jahre in den Klinikalltag eingeführt, stellt die Laserkoagulation einer SRN das älteste, anerkannte Verfahren zur Therapie einer SRN dar.

Das Prinzip der Behandlung basiert auf der Koagulation und somit Destruktion der neu gebildeten Gefäße mit einem Argongrün- oder Kryptonlaser. Praktisch wird die SRN mit kleinen Herden eingegrenzt und eine flächige Laserung mit konfluierenden Herden angeschlossen.

Es entsteht hierbei eine durchgreifende Aderhaut- und Netzhautnarbe einschliesslich Destruktion des rPE, die zu einem Skotom führt. Im Falle einer subfoveal gelegenen SRN macht sich diese Gewebszerstörung in einem sofortigen Visusverlust für den Patienten bemerkbar.

Folglich ergab sich in den klinischen Untersuchungen des Therapieverfahrens grundsätzlich ein größerer Erfolg der Koagulation von Neovaskularisationsmembranen, je weiter sie von der Fovea entfernt lokalisiert waren, wobei für die zentrale Sehschärfe notwendiges Gewebe erhalten werden kann.

Die Ergebnisse der Untersuchungen und die therapeutischen Richtlinien zur Behandlung einer SRN bei AMD wurden von der Macular Photocoagulation Study (MPS) formuliert [18,19,20,21,22,23]. Es zeigte sich, dass im Falle von klassischen SRN die Behandlung einer juxtafoveolären im Vergleich zur subfoveolären SRN von zwar nur geringfügigem, aber besseren Erfolg war [20,22]. Die Koagulation von extrafoveolären SRN (mindestens 200µm Entfernung zur Foveola) zeigte einen erfolgreichen Verlauf durch die Bewahrung oder Verbesserung der Sehschärfe aufgrund der foveolären Zellerhaltung [23].

Die Behandlung von okkulten SRN mit Laserkoagulation zeigte keine Verbesserung des Verlaufs im Vergleich zu unbehandelten Neovaskularisationsmembranen [24].

Die MPS Group empfahl 1991 für folgende SRN eine Indikation zur Laserkoagulation: klassische, extra- bis juxtafoveoläre SRN mit guter Abgrenzung, klassische SRN und okkulte SRN mit klassischem Anteil mit unklarer Abgrenzung mit einer Sicherheitszone von mehr als 100µm [18,19].

Beobachtet wurde jedoch bei längerem Follow-up als weiterer Nachteil der Laserkoagulation, dass es bei den mit Laserkoagulation behandelten Augen zu einer häufigen Rezidivbildung der SRN kam. Die Neovaskularisationsmembran wuchs insbesondere am Rande in Richtung der Foveola mit folglichem Visusabfall.

Pauleikhoff et al. beschrieben 1988 eine Verbesserung der Sehschärfe von behandelten Augen innerhalb der ersten Jahre im Vergleich zu unbehandelten Augen. Nach einem Follow-up von

sechs Jahren kam es jedoch durch Rezidivbildung zu einer Visusreduktion, die endgültig den Visuswerten der Gruppe von unbehandelten Augen mit SRN ähnelte. [25]

Ein sofort eintretender Visusverlust bei der Anwendung des Verfahrens für subfoveale SRN und eine hohe Rezidivrate juxta- und extrafoveal gelegener SRN beschränken die Anwendung der Laserkoagulation und führten zu vermehrten Anstrengungen auf der Suche nach weiteren Therapiemöglichkeiten.

### **1.6.2. Photodynamische Therapie**

Das gering invasive Verfahren der PDT ist für die Anwendung bei AMD seit dem Jahre 2000 zugelassen.

Das Prinzip der PDT basiert auf einer sogenannten Photothrombose. Ein intravenös applizierter Photosensitizer, das Verteporfin, akkumuliert in der SRN und wird durch einen auf die Läsion gerichteten Dioden- Laser aktiviert. Es entsteht hochreaktiver Singlett- Sauerstoff aus körpereigenem Sauerstoff. Oxidative Schäden in den Verteporfin anreichernden Endothelzellen der SRN und eine Reduktion der Leckage sind die Folgen. Aufgrund der gezielten Destruktion der SRN ohne Schaden an rPE, Bruchscher Membran und Netzhaut sind durch dieses Verfahren auch subfoveale Läsionen behandelbar.

Eine Untersuchung und Bewertung der PDT bei Augen mit AMD erfolgte durch die „Treatment of Age- related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy- (TAP) Study Group“ und durch die „Verteporfin in Photodynamic Therapy (VIP) Study Group“.

Die Ergebnisse der Untersuchungen zeigen eine limitierte Wirksamkeit der PDT bei okkulten im Vergleich zu klassischen SRN.

Nach der TAP- Untersuchung erlitten 41% der Augen mit überwiegend klassischer subfovealer SRN einen Visusverlust von mindestens drei Zeilen im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 69% der Augen nach 24 Monaten. Augen mit minimal klassischer SRN erlitten mit 52% der Augen einen vergleichsweise großen Visusverlust wie die Kontrollgruppe mit 58% der Augen. [26]

Die VIP- Studie zeigt für Augen mit okkulten SRN nur bei einer akuten Krankheitsprogression einen erhöhten Erfolg der PDT im Vergleich zur Kontrollgruppe. Dabei erlitten 55% der Augen einen Visusverlust von mindestens drei Zeilen im Vergleich zu 69% der Augen der Kontrollgruppe. [27]

Trotz vergleichsweise besserer Ergebnisse der mit PDT behandelten Augen zeigen alle Untersuchungen, dass mindestens 41% der Augen nach 24 Monaten einen Visusverlust von mindestens drei Zeilen erleiden.

Darüber hinaus ist die Behandlung einer SRN mit PDT bei subretinaler Blutung und/ oder Glaskörperblutung nicht möglich. Das Laserlicht kann wegen eines fehlenden Einblicks und einer aufgehobenen Mediendurchlässigkeit nicht zur SRN gelangen.

Fehlende oder eingeschränkte Indikationen zur Anwendung einer PDT für okkulte SRN und für SRN mit subretinaler Blutung und/ oder Glaskörperblutung machen deutlich, dass diese Therapieform noch keine optimale Versorgung von Patienten mit SRN darstellt.

### **1.6.3. Medikamentöse Therapieansätze**

Medikamentöse Ansätze zur Behandlung einer SRN beruhen auf einer Inhibition der Angiogenese (Gefäßneubildung) und einer Verringerung der Gefäßpermeabilität.

Nach neuen Ergebnissen scheint eine Hemmung, genauer eine pharmakologische Neutralisation des VEGF eine wichtige therapeutische Option zu sein. VEGF induziert die Gefäßneubildung und die vermehrte Gefäßpermeabilität und kommt vermehrt in Neovaskularisationsmembranen von AMD- Patienten vor.

Das in den USA seit 2004 zugelassene Pegaptanib wirkt wie ein Antikörper und blockiert isoliert die VEGF- A- Isoform 165. Es wird alle sechs Wochen intravitreal injiziert. Das Antikörperfragment Ranibizumab und der Antikörper Bevacizumab werden ebenfalls intravitreal injiziert. Letztgenannter wird derzeit im „Off label use“ eingesetzt. Ranibizumab wurde vor kurzem in Deutschland zur Behandlung der exsudativen AMD zugelassen.

Die Anwendung von Corticosteroiden zur Schädigung von Neovaskularisationsmembranen wird durch ihre antiangiogene und antihyperpermeable Wirkung begründet. Das Corticosteroidderivat Anecortave wird parabolär injiziert und hat angiostatische Wirkung. Aufgrund seiner synthetischen Zusammensetzung treten typische Cortisonnebenwirkungen wie Kataraktbildung und intraokuläre Druckerhöhung nicht auf.

Das bereits bei anderen ophthalmologischen Krankheiten angewendete Triamcinolon hat antiinflammatorische und antiangiogene Wirkung und kann bei einmaliger, intravitrealer Injektion über mehrere Monate therapeutische Wirkungsspiegel erreichen. Eine Kataraktbildung und eine intraokuläre Druckerhöhung sind Nebenwirkungen des Triamcinolon.

Grundsätzlich stellt jedoch keiner der genannten medikamentösen Therapiemöglichkeiten eine etablierte Therapie für subretinale Blutungen dar.

#### **1.6.4. Chirurgische Verfahren zur Entfernung einer subretinalen Neovaskularisationsmembran**

##### **1.6.4.1. Chirurgische Entfernung einer SRN mit Retinotomie und Vitrektomie**

De Juan und Machemer beschrieben erstmals Ende der 80er Jahre das grundlegende Verfahren der chirurgischen Entfernung einer SRN. Nach Vitrektomie und umschriebener Retinotomie mit geeigneten Instrumenten peripher der Makula wird die SRN subretinal mobilisiert und entfernt. [28]

Der Vorteil der Membranexzision liegt im theoretischen Erhalt der Photorezeptoren im Vergleich zu anderen Therapiemöglichkeiten wie der Laserkoagulation.

Erste positive klinische Ergebnisse erschienen 1992 von Thomas, der das chirurgische Verfahren an 58 Augen mit AMD und Augen mit postinflammatorischer und idiopathischer SRN anwendete. Insgesamt 28% (16/58) der Augen erzielten bei der Untersuchung eine Visusverbesserung von mindestens zwei Zeilen. [29]

Eine Untersuchung und Bewertung der chirurgischen Excision der SRN erfolgte durch die Submacular Surgery Trials Research (SST) Group, die seit 2003 regelmäßig neue Erkenntnisse veröffentlicht.

Eine gesonderte Stellung in der Bewertung der operativen Therapiemöglichkeiten nehmen SRN mit präoperativer, subretinaler Blutung oder Glaskörperblutung ein. Die Blutungen können bei operativer SRN- Entfernung mit Vitrektomie und Auflösung mit Fibrinolytika wie dem „Recombinant Tissue Plasminogen Activator“ (rTPA) in den meisten Fällen entfernt werden. Ein präoperatives, großes Zentralskotom kann postoperativ möglicherweise verkleinert und eine Visusverbesserung erreicht werden. Dieser positiven Entwicklung schienen nach Untersuchungen von Mandelcorn et al. und von Höh et al. jeweils aus dem Jahr 1993 die Entfernung der präoperativen Blutung zugrunde zu liegen. In beiden Studien ist eine Operation innerhalb von einer bis zwei Wochen nach Auftreten der Blutung anzuraten, um gute Ergebnisse zu erzielen. [30,31]

##### **1.6.4.2. Modifizierte Verfahren der chirurgischen Entfernung einer subretinalen Neovaskularisationsmembran**

Überlegungen zur Problematik einer eventuellen Parenchymdestruktion insbesondere von rPE bei der ursprünglichen, chirurgischen SRN- Entfernung nach De Juan und Machemer führen zur Entwicklung von weiteren operativen Verfahren.

Die eine Möglichkeit besteht in der Transplantation von rPE- Zellen auf den Defekt. Erste Versuche mit Suspensionen von fetalen homologen rPE- Zellen 1994 durch Algere mislangen durch Bildung chronischer Makulaödeme als Form einer Abstoßungsreaktion [32,33].

Die autologe rPE- Translokation im Zellverband mit Bruchscher Membran und Aderhautanteilen scheint hingegen vielversprechender zu sein. Van Meurs und van den Biesen, sowie Stanga et al. transplantierten einen Block aus rPE, Bruchscher Membran und Aderhaut aus der peripheren Netzhaut und verlagerten ihn unter die Makula. Nach einem Follow-up von einem Jahr zeigte sich ein Überleben der Transplantate. [34,35]

Die Verlagerung von noch funktionsfähiger Netzhaut auf ein Areal ausserhalb des Defektes, in welchem sich intakte rPE- Zellen befindet, stellt die zweite Lösungsmöglichkeit dar.

Dieses Verfahren, die sogenannte Makulatranslokation, wurde erstmals 1993 von Machemer und Steinhorst beschrieben [36]. Operativ wird die ursprüngliche SRN- Entfernung mit Vitrektomie durchgeführt und anschliessend die zentrale Netzhaut um etwa 30° um den Sehnervenkopf rotiert. Daraus resultierende Doppelbilder müssen mit einem Augenmuskelverlagerungseingriff zur Gegenrotation korrigiert werden.

### **1.7. Fragestellung unserer Untersuchung**

Erkrankungen der Augen an einer SRN stellen eine massive Bedrohung der zentralen Sehschärfe und somit der Lebensqualität dar. In Deutschland ist die AMD der häufigste Grund für die Erblindung im Sinne des Gesetzgebers. Angesichts der demographischen Entwicklung ist mit einer Zunahme der betroffenen Erkrankten zu rechnen. Damit steigt auch die Dringlichkeit der Entwicklung wirksamer Therapieverfahren.

Die Laserkoagulation kann für einzelne Augen mit einer SRN eine Visusstabilisierung bieten. Auch neue Therapieoptionen wie die PDT und medikamentöse Ansätze zeigen schonende, therapeutische Möglichkeiten auf. Eine optimale Therapieoption für alle an einer SRN erkrankten Augen mit guter Visusprognose, geringer Komplikationsrate und gleichzeitig kompletter Entfernung der für die schlechte Visusentwicklung verantwortlichen SRN fehlt jedoch weiterhin. Auch fehlt eine etablierte Therapie für subretinale Blutungen.

Bei dem von De Juan und Machemer entwickelten chirurgischen Verfahren zur Entfernung einer SRN können theoretisch Photorezeptoren erhalten und subretinale Blutungen entfernt



werden. Es existieren bisher keine Langzeitresultate, doch bisher veröffentlichte klinische Ergebnisse wie von Thomas zeigen positive Tendenzen. [37]

Weiterführende Operationstechniken sind durch den hohen technischen Aufwand, das hohe Alter der Patienten mit insbesondere AMD und der hohen Komplikationsrate limitiert.

Wir untersuchen in unserer Studie das Operationsverfahren der SRN- Excision bei exsudativer AMD und Augen mit idiopathischer und postinflammatorischer SRN mit der besonderen Betonung auf die Ergebnisse des Langzeitverlaufs. Dabei fließen Visusverlauf, Subtypen der SRN und Komplikationen mit in unsere Untersuchung ein. Zudem vergleichen wir unsere funktionellen Ergebnisse mit anderen Therapieverfahren.

## **2. Patienten und Methoden**

### **2.1. Patienten und deren Grunderkrankung**

Retrospektiv erfolgte zunächst eine Auswertung aller in einer zentralen Datenbank registrierten OP- Berichte. Es wurden die Daten aller Patienten zusammengetragen, die im Zeitraum von 1994 bis 2002 mit einer chirurgischen Entfernung einer SRN im Universitätsklinikum Benjamin Franklin behandelt wurden. Ursachen der Neovaskularisationsmembranbildung waren eine AMD oder eine postinflammatorische oder idiopathische Genese.

### **2.2. Untersuchung**

Alle Patienten, die die Definition 2.1. erfüllten, wurden kontaktiert und zu einer Verlaufsuntersuchung eingeladen. Der aktuelle Visus wurde gemessen, vorderer und hinterer Augenabschnitt untersucht und die Fixationslokalisation geprüft. Bei Verdacht auf Makulaödem oder Leckage einer SRN wurde eine fluoreszenzangiografische Untersuchung durchgeführt.

War es nicht möglich, die Patienten erneut in unserer Klinik zu untersuchen, fragten wir den behandelnden Augenarzt mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens nach aktuellen Angaben zu Visus, Befund des vorderen und hinteren Augenabschnitts und Fixationslokalisation (siehe Abbildung 1).

**Fragebogen**

Name des Augenarztes: \_\_\_\_\_  
 Name des Patienten: \_\_\_\_\_  
 Datum der letzten Untersuchung: \_\_\_\_\_

*Bitte füllen Sie im nachfolgenden Teil offene stehende Zeilen aus oder umkreisen Sie die passende Antwortmöglichkeit. Sollten Sie keine Antwort haben, lassen Sie die Frage einfach offen.*

Ist subjektiv ein stabiler Visus gegeben? Ja      Wenn nein, seit wann nicht mehr? \_\_\_\_\_

Ist postoperativ eine Lesefähigkeit gegeben? Ja      Nein  
 Werden Hilfsmittel benötigt? Nein      Lupe      Lesegerät

Fanden nach der Operation zur Entfernung der SRN noch weitere Behandlungen statt? Wenn ja, welche?  
 \_\_\_\_\_

Nimmt der Patient derzeit Augenmedikamente? Wenn ja, welche?  
 \_\_\_\_\_

Visus

	BERNVI S U S		TAFELVI S U S		LESEVI S U S	
	RA	LA	RA	LA	RA	LA
sc						
cc						

Wie hoch ist der Augendruck? RA \_\_\_\_\_ mmHg  
 LA \_\_\_\_\_ mmHg

Vordere Augenabschnitte

Wie verhält sich -Bindehaut? RA \_\_\_\_\_ LA \_\_\_\_\_  
 -Hornhaut? RA \_\_\_\_\_ LA \_\_\_\_\_  
 -Vorderkammer? RA \_\_\_\_\_ LA \_\_\_\_\_  
 -Pupille? RA \_\_\_\_\_ LA \_\_\_\_\_

-Linse? RA Klar IOL in loco      Cataracta nuclearis      Cataracta corticalis  
 LA Klar IOL in loco      Cataracta nuclearis      Cataracta corticalis

Fundus hinterer Pol

RA Unauffällig Drusen PE-Defekt Makulaödem akute SRN subretinale Blutung subretinale Fibrose  
 Wo liegt der Fixationspunkt? \_\_\_\_\_

LA Unauffällig Drusen PE-Defekt Makulaödem akute SRN subretinale Blutung subretinale Fibrose  
 Wo liegt der Fixationspunkt? \_\_\_\_\_

Papille

RA vital glaukomatös atrophisch  
 LA vital glaukomatös atrophisch

Fundus peripher

RA Netzhautanlage Netzhautanlage mit Silikon Ablatio retinae  
 LA Netzhautanlage Netzhautanlage mit Silikon Ablatio retinae

Abbildung 1: Standardisierter Fragebogen der behandelnden Augenärzte

Zur Differenzierung von vorwiegend klassischer oder vorwiegend okkulter SRN wurden die Fluoreszenzangiogramme nach den MPS- Kriterien ausgewertet [38].

### 2.3. Operative Entfernung der SRN

Die chirurgische Entfernung der SRN begann mit einer pars-plana-Vitrektomie. Die SRN wurde durch eine Retinotomie temporal und superior der Fovea entfernt und der

Glaskörperraum mit 25% Sulfurhexafluorid (SF<sub>6</sub>) gefüllt. Die Retinotomie wurde nur bei den ersten operativen Eingriffen durch Laserkoagulation behandelt.

In einigen Fällen wurde das operative Verfahren durch eine Kataraktoperation mit Phakoemulsifikation und Hinterkammerlinsenimplantation ergänzt oder durch eine Silikonöltamponade modifiziert. Bei subretinalen Blutungen wurde 25µg/0,1ml rTPA subretinal eingegeben und vorhandene Blutkoagel ausgespült.

#### 2.4. Datenerfassung und statistische Auswertung

Die Datenerfassung wurde mit Hilfe des Tabellenkalkulationsprogramms Excel, Windows 2000 der Firma Microsoft, USA, nach Tabelle 1 durchgeführt. Eine Ausarbeitung der Daten erfolgte ebenfalls durch Excel und mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS 13, Illinois, USA.

Statistische Signifikanzen mit einer festgelegten Wahrscheinlichkeit von 99% des Prüfgrößenwertes wurden mit Hilfe des Wilcoxon- Tests und des Mann- Whitney- Tests berechnet. Der Wilcoxon- Test dient als Test für verbundene Stichproben zur Prüfung bestehender Signifikanzen. Wir verwendeten ihn zur Ermittlung von statistisch signifikanten Unterschieden prä- und postoperativer Werte. Mit Hilfe des Mann- Whitney- Tests wird eine statistische Signifikanz zwischen zwei Variablen ermittelt. Wir prüften die Signifikanz, bzw. das Vorliegen von postoperativen Komplikationen und der individuellen Visusdifferenzen.

Die dokumentierten Prozentzahlen entsprechen gerundeten, absoluten Zahlen.

Wert	Einheit
Präoperative Daten	
Teilnahme	Ja/Nein
Geschlecht	Männlich/ Weiblich (w/m)
Geburtsdatum	Datum
Follow- up	In Monaten
Auge	Rechtes / linkes Auge (OD/OS)
OP- Datum	Datum
Alter zum Zeitpunkt der OP	Jahre
Erkrankung	AMD/idiopathische, inflammatorische Ursache
Visus präoperativ	Dezimalzahl
Symptombdauer	Monate
Vorbehandlungen	Zentrale Laserkoagulation/ Kataraktoperation/ Eingriffe des hinteren Augenabschnitts

*Tabelle 1:* Prä-, intra- und postoperative Datenerfassung (Fortsetzung siehe folgender Seite)

Wert	Einheit
Vorerkrankungen	Erkrankungen des vorderen und hinteren Augenabschnitts
Ausgangsrefraktion	Emmetropie/ Hyperopie/ Myopie bis -5 dpt/ Myopie über -5 dpt
Präoperativer Linsenstatus	Phakie/ Katarakt/ Pseudophakie
War das bessere Auge betroffen?	Ja/ Nein
<b>Fluoreszenzangiografie</b>	
Lage der SRN	Subfoveal/ juxtafoveal/ extrafoveal
Subtyp der SRN	Okkult/ klassisch
Größe der SRN	In Papillengröße (MPS- Kriterien)
Größe Blut	In Papillengröße (MPS- Kriterien)
Glaskörperblutung	Ja/ Nein
Drusen	Ja/ Nein
RPE- Abhebung	Ja/ Nein
<b>Intraoperative Daten</b>	
Primär kombinierte OP mit Kataraktoperation	Ja/ Nein
Primäre Silikonöltamponade	Ja/ Nein
Intraoperative Komplikationen	Komplikationen des vorderen und hinteren Augenabschnitts
Operationen insgesamt	Anzahl
rTPA- Eingabe	Ja/ Nein
<b>Postoperative Daten</b>	
Visus postoperativ	Dezimalzahl
Höchster erreichter Visus postoperativ	Dezimalzahl
Lesefähigkeit postoperativ	Ja/ Nein
Hilfsmittel postoperativ	Nein/ Lupe/ Lesegerät
Ablatio retinae postoperativ	Ja/ Nein
Wenn ja, welche Behandlung?	Eingriff in Form von Skleralchirurgie/ modifizierter Vitrektomie
Zeitraum postoperativ?	Monate
Rezidiv postoperativ	Ja/ Nein
Wenn ja, welche Behandlung?	Chirurgischer Eingriff/ PDT/ Laserkoagulation
Zeitraum postoperativ?	Monate
Katarakt postoperativ	Ja/ Nein
Behandlung?	Ja/ Nein
Zeitraum postoperativ?	Monate
Glaukom postoperativ	Ja/ Nein
Ablatio retinae bei der letzten Untersuchung	Ja/ Nein
Rezidiv bei der letzten Untersuchung	Ja/ Nein
Katarakt bei der letzten Untersuchung	Ja/ Nein
Fixation	Zentral/ exzentrisch
Wenn Fixation exzentrisch, dann stabil?	Ja/ Nein

*Tabelle 1:* Prä-, intra- und postoperative Datenerfassung

## 2.5. Visus

In unserer Studie erfolgt die Angabe des Visus oberhalb einer Sehstärke von Fingerzählen durch Dezimalzahlen. Bruchzahlen, die sich aus der Berechnung der Sehstärke  $\text{Visus} = \frac{\text{Istentfernung}}{\text{Sollentfernung}}$  ergeben, wurden nach Tabelle 2 umgerechnet.

Snellen Äquivalent	Dezimalzahl
20/800	0,025
20/640	0,031
20/500	0,04
20/400	0,05
20/320	0,06
20/250	0,08
20/200	0,1
20/160	0,13
20/125	0,16
20/100	0,2
20/80	0,25
20/63	0,32
20/50	0,4
20/40	0,5
20/32	0,63
20/25	0,8
20/20	1

*Tabelle 2:* Visusumrechnung Bruchzahl und Dezimalzahl

### **3. Ergebnisse**

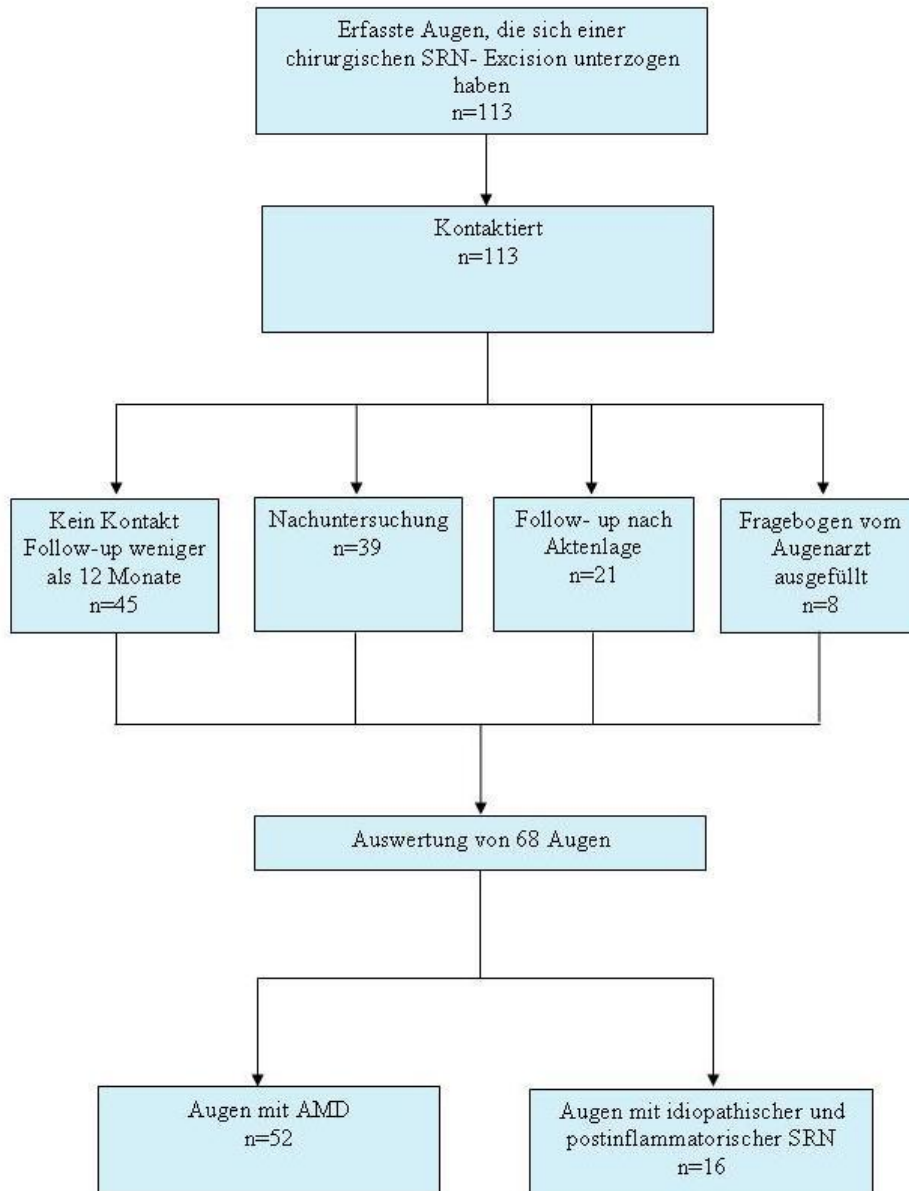
Retrospektiv wurden die Daten von 113 Augen von 107 Patienten zusammengetragen, die zwischen 1994 und 2002 mit einer chirurgischen Entfernung einer SRN im Universitätsklinikum Benjamin Franklin behandelt wurden.

Nachuntersucht wurden 39 operierte Augen in der Augenklinik des Universitätsklinikums Benjamin Franklin. Einundzwanzig Augen konnten aufgrund eines ausreichenden Follow-up von mindestens 12 Monaten in die Studie einbezogen werden.

Wir erhielten acht Fragebögen zurück, die von niedergelassenen Augenärzten ausgefüllt wurden.

Insgesamt wurden die Ergebnisse von 68 Augen von 65 Patienten mit einem Follow-up von mindestens einem Jahr in der vorliegenden Studie ausgewertet. Dabei litten 52 Augen von 49 Patienten an einer AMD, bei 16 Augen von 16 Patienten lag eine postinflammatorische oder idiopathische Ursache für die Bildung einer subretinalen Neovaskularisationsmembran vor.

(siehe Flowchart 1)



*Flowchart 1: Patientenrekrutierung*

### 3.1. Quantitative Auswertung bei altersbedingter Makuladegeneration

#### 3.1.1. Patientendaten

Insgesamt wurden 82 Augen von 78 Patienten mit AMD zwischen März 1994 und November 2000 in der Augenklinik des Universitätsklinikums Benjamin- Franklin mit chirurgischer Extraktion einer SRN behandelt.

Ein postoperatives Follow-up von mindestens zwölf Monaten war Einschlusskriterium unserer Studie. Daraus ergaben sich 52 Augen von 49 Patienten mit AMD, die in die Untersuchung



eingeschlossen wurden. Das postoperative Follow-up lag durchschnittlich bei 46 Monaten, die minimale Dauer lag bei zwölf, die maximale bei 80 Monaten.

Von den 49 Patienten waren 29 Frauen und 20 Männer.

Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der OP betrug 74 Jahre, der jüngste Patient war 60, der älteste 94 Jahre alt.

### **3.1.2. Präoperative Daten**

#### **3.1.2.1. Symptombdauer und Vorerkrankungen**

Die Symptombdauer der Erkrankung hat präoperativ zwischen 0,2 und 40 Monaten gelegen, im Mittelwert bei fünf Monaten.

Bei 4% (2/52) der Augen war präoperativ eine Laserkoagulation zur Therapie einer juxtafovealen SRN durchgeführt worden. Bei 4% (2/52) hat zuvor eine intravitreale rTPA-Injektion aufgrund einer Blutung stattgefunden.

Eine Ablatio retinae hatten 4% (2/52) der Augen in der Vorgeschichte erlitten. Sie sind entweder mit einer eindellenden OP oder einer Laserkoagulation behandelt worden.

Die Diagnose eines Glaukoms war in 4% (2/52) der Augen präoperativ gestellt worden. Bei einem Auge lag eine Amblyopie vor. Ein Auge hatte bereits einen retinalen Venenastverschluß erlitten.

#### **3.1.2.2. Lokalisation der subretinalen Neovaskularisationsmembran**

Die Lokalisation und der Subtyp der Neovaskularisationsmembran wurden durch präoperative Fluoreszenzangiografien beurteilt. Alle in unserer Studie eingeschlossenen SRN wurden subfoveal lokalisiert.

Bei insgesamt 38% (20/52) der Augen erschwerten Blutungen die Lokalisation, bei 23% (12/52) der Augen handelte es sich um große subretinale Blutungen mit einem Ausmaß von mindestens 50% der Läsion, bei 15% (8/52) der Augen um Glaskörperblutungen. Augen mit großer subretinaler Blutung und Augen mit Glaskörperblutung werden im Folgenden unter Augen mit Blutung zusammengefasst.

Insgesamt 40% (21/52) der SRN waren klassischen, 21% (11/52) okkulten Typs.

#### **3.1.2.3. Präoperativer Linsenstatus**

Eine Pseudophakie lag bei 15% (8/52) der Augen präoperativ vor, eine Phakie bei 85% (44/52) der Augen. (siehe Flowchart 2, Kapitel 3.1.4.1.).

### **3.1.3. Intraoperative Daten**

Intraoperativ erhielten 15% (8/52) der Augen mit starker subretinaler Blutung oder Koagelbildung vor der SRN- Entfernung 25µg/0,1 ml rTPA in den subretinalen Raum.

Bei drei der Augen mit starker subretinaler Blutung (25% von n=12) und intraoperativer Ablatio retinae wurde Silikonöl zur Endotamponade verwendet.

Bei vier phaken Augen mit fortgeschrittener Katarakt fand eine kombinierte OP mit Phakoemulsifikation und IOL- Implantation statt (siehe Flowchart 2 in Kapitel 3.1.4.1.).

### **3.1.4. Postoperative Daten**

#### **3.1.4.1. Komplikationen**

##### **Ablatio retinae**

Postoperativ erlitten 25% (13/52) aller Augen mit AMD eine Ablatio retinae.

Die Wahrscheinlichkeit einer Ablatio retinae nach chirurgischer Exzision war in allen drei Gruppen der Augen mit SRN ähnlich. Augen mit klassischer SRN erlitten zu 24% (5/21), Augen mit okkulten SRN zu 27% (3/11) und Augen mit Blutung zu 25% (5/20) eine Ablatio retinae.

Die durchschnittliche postoperative Dauer für das Entstehen einer Ablatio retinae betrug vier Monate und lag bei einem Minimum von 0,1 und einem Maximum von 34 Monaten. Bei Augen mit präoperativ klassischer SRN betrug der durchschnittliche Zeitraum sieben Monate, mit okkulten SRN unter einem Monat und mit Blutung vier Monate.

Es wurden insgesamt 19% (10/52) der Augen erneut vitrektomiert.

Davon erhielten 10% (5/52) der Augen eine Endotamponade mit SF<sub>6</sub>- Gas. Drei Augen litten an klassischen und ein Auge an einer okkulten SRN. Ein Auge mit Blutung erhielt neben der Endotamponade mit Gasfüllung eine eindellende Operation.

In 10% (5/52) aller Augen wurde während der Revisionsoperation eine Endotamponade mit Silikonöl durchgeführt, wovon präoperativ ein Auge an einer klassischen SRN, ein Auge an einer okkulten SRN und drei Augen an einer präoperativen Blutung litten.

Drei Augen wurden aufgrund einer schlechten Visusprognose nicht weiter behandelt.

Bei drei Augen, jeweils einem mit präoperativ klassischer SRN, einem mit okkulten SRN und einem Auge mit Blutung, wurde bei der letzten Untersuchung eine Ablatio retinae diagnostiziert. Der Visus dieser Patienten lag zwischen nulla lux und 1/35, wobei eine weitere Behandlung aufgrund einer schlechten Visusprognose nicht durchgeführt wurde.

(siehe Tabelle 3)

		Klassische SRN (n=21)	Okkulte SRN (n=11)	Blutung (n=20)	Alle Augen (n=52)
Gesamt Ablatio retinae einzelner SRN- Subtypen		5 (24%)	3 (27%)	5 (25%)	13 (25%)
Mittlerer Zeitpunkt in Monaten		7	0,75	4	4
Behandlung	Revisions- vitrektomie mit Gasfüllung (ggf. eindellende Operation)	3 (60% bei n=5)	1 (33% bei n=3)	1 (20% bei n=5)	5 (38% bei n=13)
	Revisions- vitrektomie mit Silikon-füllung (ggf. eindellende Operation)	1 (20% bei n=5)	1 (33% bei n=3)	3 (60% bei n=5)	5 (38% bei n=13)
	Keine Behandlung	1 (20% bei n=5)	1 (33% bei n=3)	1 (20% bei n=5)	3 (23 % bei n=13)
Ablatio bei letzter Untersuchung		1 (20% bei n=5)	1 (33% bei n=3)	1 (20% bei n=5)	3 (23 % bei n=13)

*Tabelle 3: Ablatio retinae nach chirurgischer SRN- Extraktion bei an AMD erkrankten Augen*

### **Rezidive der subretinalen Neovaskularisationsmembran**

Ein SRN- Rezidiv erlitten 19% (10/52) der Augen. Die Rezidivrate lag bei klassischen Neovaskularisationsmembranen bei 24% (5/21), bei okkulten bei 18% (2/11) und bei Augen mit Blutung bei 15% (3/20).

Durchschnittlich trat das Rezidiv nach sieben Monaten auf. Bei der Gruppe der Augen mit klassischer SRN lag dieser Zeitpunkt durchschnittlich bei 13 Monaten, mit okkulter SRN bei sechs Monaten und mit Blutung bei zwei Monaten.

Eine zentrale Laserkoagulation der SRN wurde postoperativ bei 40% (4/10) der Augen mit einem Rezidiv durchgeführt. Bei einem Auge lag präoperativ eine okkulte, bei dreien eine klassische SRN vor.

Ein Auge mit klassischer SRN (1/10) erhielt postoperativ eine zweimalige PDT- Behandlung. Ein Auge mit präoperativer Blutung (1/10) wurde durch eine Revisionsoperation behandelt. Insgesamt 40% (4/10) der Augen mit postoperativem Rezidiv wurden aufgrund einer schlechten Visusprognose und einer Fibrosierung der Läsion keiner weiteren Therapie unterzogen.

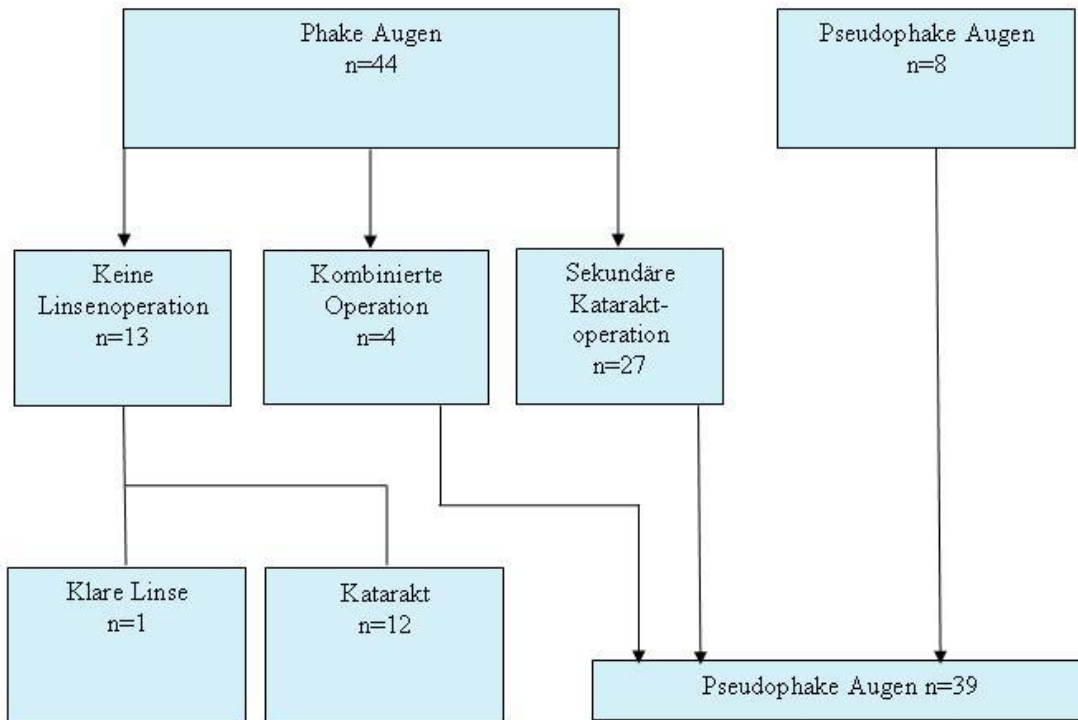
Bei der letzten Untersuchung fanden wir bei drei Augen eine persistierende SRN. Ein Auge hatte postoperativ eine Laserbehandlung erhalten, ein Auge eine PDT und ein Auge war nicht weiterbehandelt worden. Alle Augen hatten präoperativ an einer klassischen SRN gelitten. (siehe Tabelle 4)

		Klassische SRN (n=21)	Okkulte SRN (n=11)	Blutung (n=20)	Alle Augen (n=52)
Gesamt SRN- Rezidiv		5 (24%)	2 (18%)	3 (15%)	10 (19%)
Mittlerer Zeitpunkt in Monaten		13	6	2	7
Behandlung	Zentrale Laserkoagulation	3 (60% bei n=5)	1 (50% bei n=2)	0	4 (40% bei n=10)
	PDT	1 (20% bei n=5)	0	0	1 (10% bei n=10)
	Revisionsoperation	0	0	1 (33% bei n=3)	1 (10% bei n=10)
	Keine Behandlung	1 (20% bei n=5)	1 (50% bei n=2)	2 (67% bei n=3)	4 (40% bei n=10)
Rezidiv bei letzter Untersuchung		3 (60% bei n=5)	0	0	3 (30% bei n=10)

*Tabelle 4:* Postoperative Rezidive bei an AMD erkrankten Augen

## Katarakt

Postoperativ wurden 27 Augen mit einer Kataraktoperation behandelt. Bei der letzten Nachuntersuchung waren 75% (39/52) der Augen pseudophak, ein Auge phak und 23% (12/52) litten an einer beginnenden bis fortgeschrittenen Katarakt. (siehe Flowchart 2)



Flowchart 2: Verlauf des Linsenstatus bei 52 an AMD erkrankten Augen **n**

### 3.1.4.2. Visus

#### Präoperativer Visus

Präoperativ lag der mediane Fernvisus der an AMD erkrankten Augen bei 0,08 mit einem Mittelwert von 0,06. Die Angaben der Sehschärfe befanden sich zwischen Handbewegung und 0,4.

Insgesamt 50% (26/52) der Augen hatten präoperativ einen Visus von 0,1 oder besser, korrespondierend 50% (26/52) der Augen einen Visus von weniger als 0,1.

#### Postoperativer Visusverlauf

Der postoperativ bei der letzten Nachuntersuchung ermittelte Visus lag im Median bei 0,067, durchschnittlich bei 0,05 und schwankte zwischen nulla lux und 0,4.

Insgesamt 19% (10/52) der Augen hatten einen Visus von 0,02 oder weniger.

Abbildung 2 in Form eines Box- Whisker- Plots zeigt, dass sich der Median des postoperativen Visus im Vergleich zum präoperativen Visus um eine Zeile verschlechtert hat.

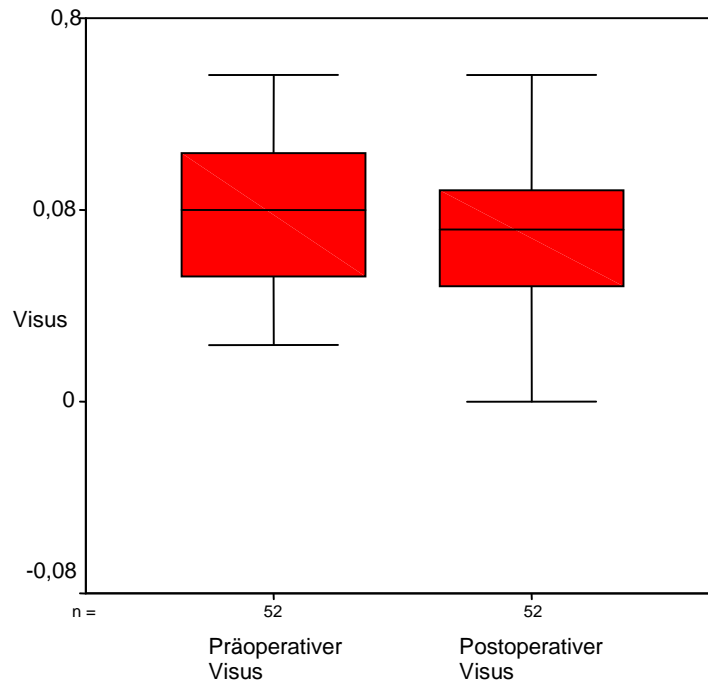


Abbildung 2: Vergleich von prä- und postoperativen Visuswerten bei 52 Augen mit AMD

Der Wilcoxon- Test zeigt, dass in der Gruppe der Augen mit AMD Signifikanz der postoperativen Visusreduktion von  $p < 0,0005$  besteht.

Abbildung 3 zeigt ein Balkendiagramm für alle Augen mit AMD.

Eine Visusstabilisierung, die mit einer Minderung bis Verbesserung von 3 Zeilen definiert wird, zeigte sich bei 62% aller Augen. Eine Visusminderung von 3 bis 6 Zeilen erfuhren 10%, eine Visusminderung von mehr als 6 Zeilen 15% der Augen.

Eine Visusverbesserung von 3 bis 6 Zeilen konnte bei 12%, von mehr als 6 Zeilen bei 2% aller Augen mit AMD gemessen werden.

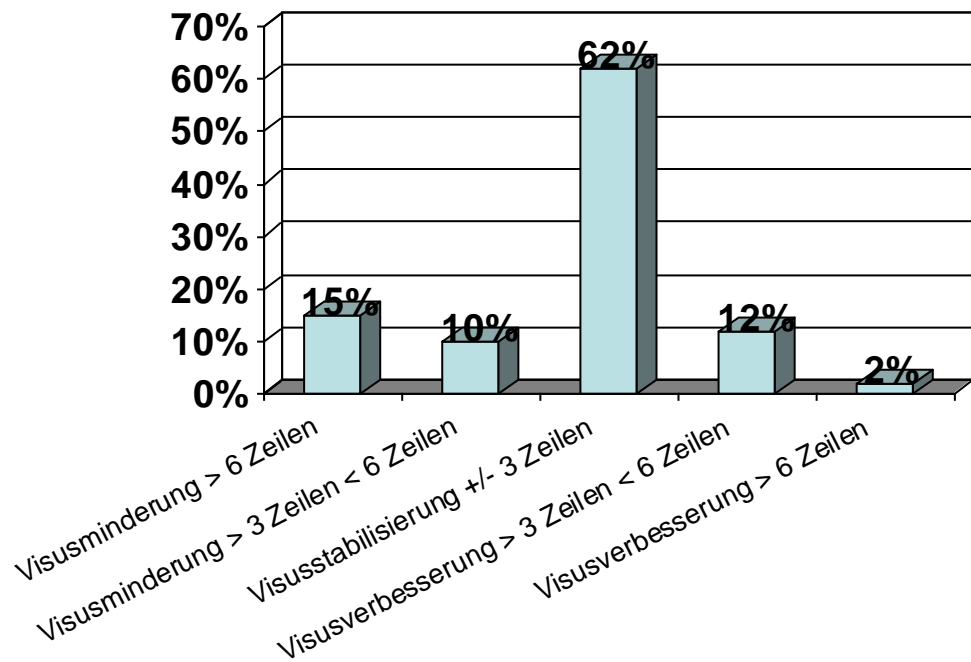


Abbildung 3: Postoperative Visusveränderung in Zeilen bei 52 Augen mit AMD

Abbildung 4 zeigt eine Balkendarstellung des präoperativen Visus auf der x- Achse im Vergleich zur postoperativen Visusverbesserung und –verschlechterung in Zeilen auf der y- Achse. Es wird die Visusentwicklung jedes einzelnen Auges dargestellt.

Insgesamt 35% (9/27) aller Augen mit einem Ausgangswert von weniger 0,1 (n=27) erlitten eine Visusverschlechterung. Eine Verschlechterung von drei bis sechs Visuszeilen hatten 22% (6/27) der Augen. Ein Auge erlitt eine Visusverschlechterung von mehr als sechs Zeilen. Eine Verbesserung der Sehschärfe wurde bei 44% (12/27) der Augen dieser Gruppe gemessen. Insgesamt 22% der (6/27) Augen erreichten drei bis sechs Visuszeilen mehr als vor der operativen Entfernung der SRN. Ein Auge erfuhr eine Visusverbesserung von mehr als sechs Zeilen. Ein stabiler Visus nach der Operation wurde bei 22% (6/27) der Augen beobachtet.

Bei den insgesamt 25 Augen mit einem Ausgangsvisus von 0,1 oder besser verschlechterte sich der postoperative Visus bei 68% (17/25) der Augen. Eine Verschlechterung von drei bis sechs Visuszeilen erlitten 16% (4/25) der Augen. Eine Verschlechterung von mehr als sechs Visuszeilen wurde bei 28% (7/25) der Augen beobachtet. In dieser Gruppe erreichten 20% (5/25) der Augen eine Verbesserung der Sehschärfe, wobei der Gewinn bei allen Augen unter drei Visuszeilen lag. Postoperativ hatten 12% (3/25) der Augen einen stabilen Visus.

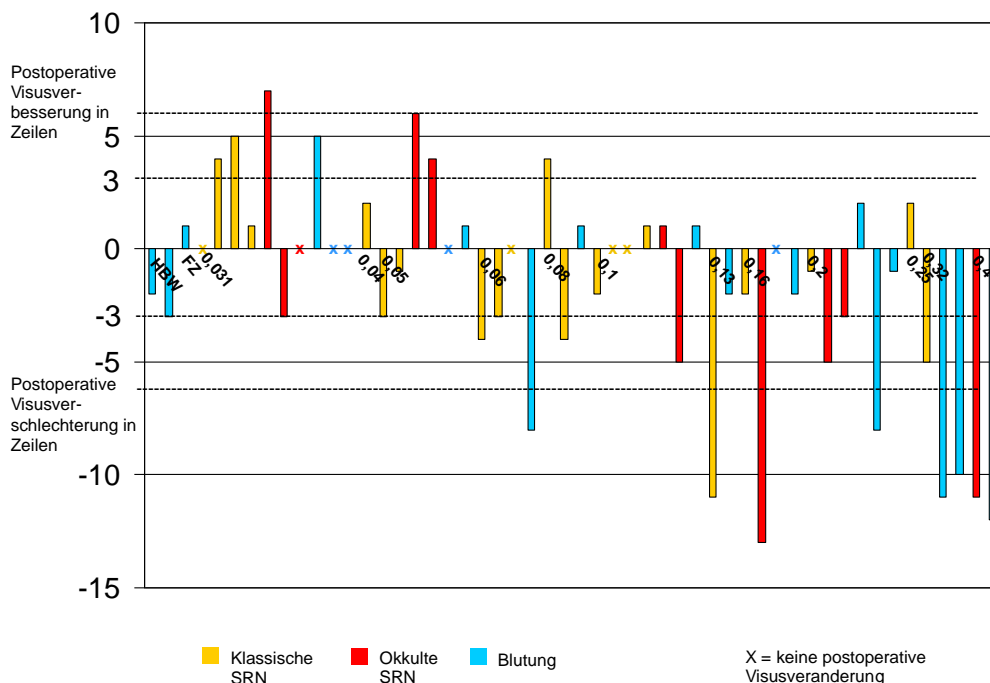


Abbildung 4: Veränderung des zuletzt gemessenen, postoperativen Visus in Zeilen bei 52

Augen mit AMD im Vergleich zum Ausgangsvisus

(Die Untergruppen der SRN- Subtypen sind farblich dargestellt. Das X kennzeichnet Augen ohne postoperative Visusverbesserung oder –verschlechterung.)



In Abbildung 5 sind präoperative und postoperative Visuswerte gegenübergestellt. Die x-Achse stellt den präoperativen Ausgangsvisus dar, die y-Achse den postoperativen Visus bei der letzten Untersuchung.

Die Diagonale teilt in der Grafik die Punkte der zu symbolisierenden Augen mit einer postoperativen Verbesserung im linken oberen Teil von den Punkten der postoperativen Verschlechterung im rechten unteren Teil.

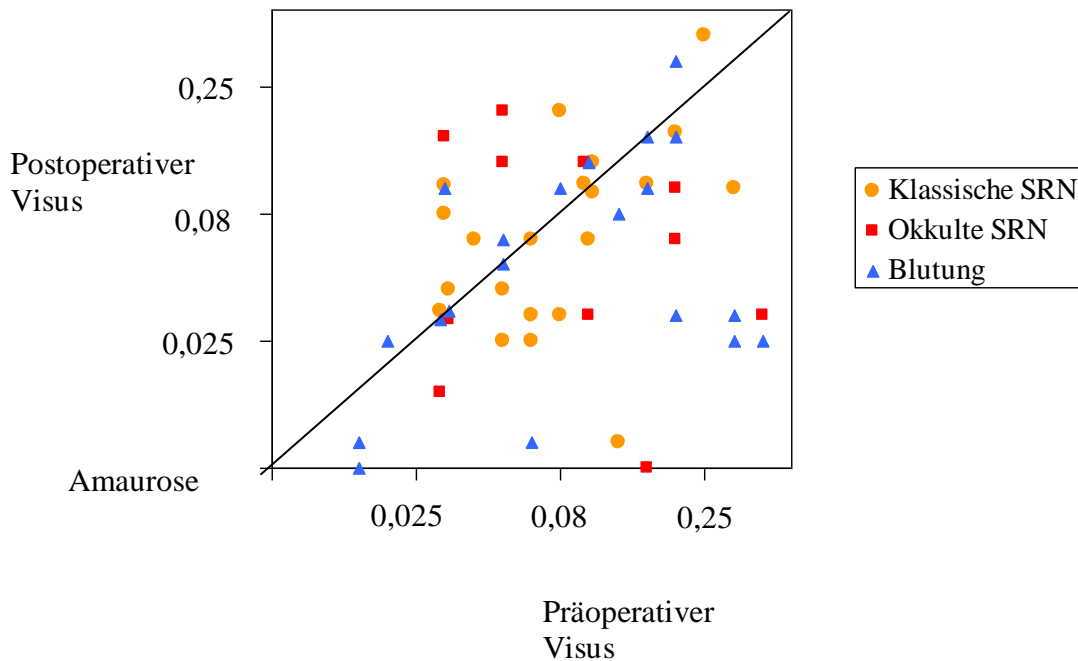


Abbildung 5: Präoperativer und postoperativer Visusvergleich bei 52 Augen mit AMD  
(Die Untergruppen der SRN- Subtypen sind farblich dargestellt.)

### Visusverlauf in Zusammenhang mit Einflußgrößen

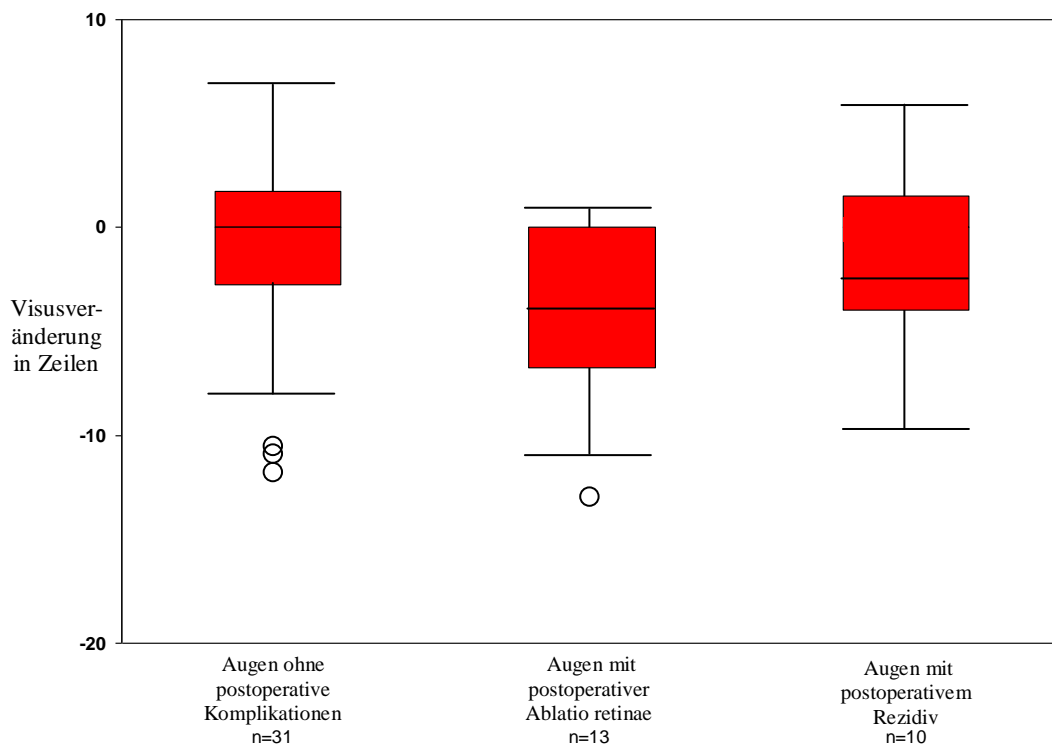
Es ergeben sich für die verschiedenen Läsionstypen keine statistischen Signifikanzen bezüglich der Visusentwicklung aufgrund der hohen Streuungen der Werte, bzw. der Standardabweichung und der geringen Fallzahlen der Gruppen. Mit Hilfe der Überprüfung durch den Mann-Whitney-Test wurde für die postoperativen Komplikationen Rezidivbildung und Ablatio retinae keine Signifikanz bezüglich der postoperativen Visusentwicklung bei  $p=0,99$  festgestellt.

Abbildung 6 in Form eines Box- Whisker- Plots dient zur Darstellung der zwei postoperativen Gruppen, Augen mit oder ohne postoperative Komplikationen.

Insgesamt erlitten 21 Augen postoperative Komplikationen in Form einer Ablatio retinae oder von Rezidiven. Zwei Augen erfuhren beide Komplikationen.

Der Median der Visusveränderung liegt tendenziell bei den Augen ohne Komplikationen bei 0 Visuszeilen, mit Ablatio retinae bei  $-4$  Visuszeilen und mit Rezidivbildung bei  $-3$  Visuszeilen. Die Quartile liegen tendenziell im linken Diagramm zwischen  $+1$  und  $-2$  Visuszeilen, im mittleren zwischen  $0$  und  $-7$  Visuszeilen und im rechten Diagramm zwischen  $+2$  und  $-4$  Visuszeilen. Größte und kleinste Werte liegen tendenziell bei den Augen ohne Komplikationen zwischen  $+7$  und  $-8$  Visuszeilen, bei Augen mit Ablatio retinae zwischen  $+1$  und  $-11$  Visuszeilen und mit Rezidivbildung zwischen  $+6$  und  $-10$  Visuszeilen.

Eine schlechtere Visusentwicklung nach postoperativen Komplikationen insbesondere nach Ablatio retinae lässt sich statistisch nicht belegen, deutet sich jedoch an.



*Abbildung 6:* Postoperative Visusveränderungen von 31 Augen ohne Komplikationen, 13 Augen mit postoperativer Ablatio retinae, 10 Augen mit postoperativem Rezidiv bei insgesamt 52 Augen mit AMD

### 3.1.4.3. Fixationslokalisation

Die Lokalisation der Fixation wurde in 46% (24/52) der Augen geprüft. Sie war immer exzentrisch und bei 79% (19/24) der Augen stabil.

### **3.2. Quantitative Auswertung bei postinflammatorischer und idiopathischer subretinaler Neovaskularisationsmembran**

#### **3.2.1. Patientendaten**

Zwischen April 1995 und Mai 2000 wurden 13 Augen von elf Patienten mit postinflammatorischer SRN und 18 Augen von 18 Patienten mit idiopathischer SRN durch eine chirurgische Exzision der Neovaskularisationsmembran in der Augenklinik des Klinikums Benjamin-Franklin versorgt.

Aufgrund der Erfüllung eines postoperativen Follow-up von mindestens zwölf Monaten wurden sieben Augen von sieben Patienten mit postinflammatorischer SRN und neun Augen von neun Patienten mit idiopathischer SRN in die Studie miteinbezogen. Die Follow-up Zeit lag durchschnittlich bei 43 Monaten, die minimale Dauer bei 17, die maximale bei 85 Monaten.

Von den Patienten waren neun Frauen und sieben Männer. Das Durchschnittsalter der Patienten zum Zeitpunkt der OP betrug 44 Jahre, das Minimum lag bei 32 und das Maximum bei 56 Lebensjahren.

#### **3.2.2. Präoperative Daten**

##### **3.2.2.1. Symptombdauer und Vorerkrankungen**

Die Symptombdauer bei den Patienten lag durchschnittlich bei 2,5 Monaten. Im Minimum betrug sie eine Woche, im Maximum acht Monate. Insgesamt 13% (2/16) der Augen waren in der Vorgeschichte mit einer zentralen Laserkoagulation behandelt worden. Ein Auge litt dabei an einer postinflammatorisch gebildeten, ein Auge an einer idiopathischen SRN. Bei entsprechend 87% (14/16) der Augen hat keine Vorbehandlung stattgefunden.

##### **3.2.2.2. Lokalisation der subretinalen Neovaskularisationsmembran**

Die präoperativen Fluoreszenzangiografien zeigten, dass sich 63% (10/16) der SRN subfoveal, 31% (5/16) juxtafoveal und 6% (1/16) extrafoveal befanden.

Augen mit subfovealer SRN litten zu 50% (5/10) an einer postinflammatorischen und zu 50% (5/10) an einer idiopathischen SRN. Eine juxtafoveale SRN fand sich zu 20% (1/5) in Augen mit postinflammatorischer und zu 80% (4/5) in Augen mit idiopathischer SRN. Die extrafoveale SRN fand sich in einem Auge mit postinflammatorischer SRN.

Der größte Teil der subretinalen Neovaskularisationsmembranen mit 75% (12/16) waren klassischen Typs, 13% (2/16) okkulten Typs und 13% (2/16) konnten aufgrund einer großen subretinalen Blutung von mehr als 50% der Läsionsgröße nicht bestimmt werden. Klassische

SRN fanden sich zu 42% (5/12) in Augen mit idiopathischer und zu 58% (7/12) in Augen mit postinflammatorischer SRN- Bildung. Augen mit okkulten SRN und Augen mit Blutung litten in allen Fällen an idiopathischer SRN- Bildung.

### **3.2.2.3. Präoperativer Linsenstatus**

Alle Augen mit idiopathischer oder postinflammatorischer SRN waren präoperativ phak. (siehe Flowchart 3, Kapitel 3.2.4.1.).

### **3.2.3. Intraoperativer Verlauf**

Intraoperativ konnte bei einem Patienten mit klassischer, idiopathischer SRN nach pars- plana-Vitrektomie und Retinotomie die Neovaskularisationsmembran aufgrund ihrer Brüchigkeit nicht vollständig entfernt werden. Sie wurde im weiteren Verlauf nach vier Monaten aufgrund eines Fortschreitens mit PDT behandelt. Ein Patient erhielt subretinal rTPA aufgrund einer bei der Extraktion der klassischen SRN entstandenen starken, subretinal gelegenen Blutung.

Bei keinem Auge dieser vergleichsweise jungen Patientengruppe musste intraoperativ eine Silikonfüllung oder eine kombinierte OP mit Kataraktbehandlung durchgeführt werden.

### **3.2.4. Postoperative Daten**

#### **3.2.4.1. Komplikationen**

##### **Ablatio retinae**

Postoperativ trat bei einem Patienten mit präoperativ klassischer, postinflammatorisch entstandener SRN eine Ablatio retinae mit Blutung auf. Das Auge wurde mit wiederholter pars-plana-Vitrektomie und Gasfüllung behandelt. Die Netzhaut zeigte jedoch in der letzten Untersuchung eine persistierende Ablatio retinae.

##### **Komplikation Rezidive der subretinalen Neovaskularisationsmembran**

Beim genannten Patienten mit Ablatio retinae sowie bei acht weiteren Augen, insgesamt 56% (9/16), kam es zur Rezidivbildung der SRN.

Die Rezidivrate bei Augen mit postinflammatorischer SRN lag mit 43% (3/7) etwas geringer als die Rezidiventstehung bei Augen mit idiopathischer SRN mit 67% (6/9) der Augen.

Im oben beschriebenen Auge mit postinflammatorischer SRN mit Ablatio retinae wurde zunächst eine weitere OP mit Versuch der SRN- Entfernung, pars-plana Vitrektomie und Gasfüllung durchgeführt. Bei weiterer Rezidivbildung wurde im Verlauf eine zentrale Laserkoagulation und eine PDT- Behandlung notwendig, nach denen das Auge trotz Ablatio

retinae rezidivfrei bis zur letzten Kontrolle blieb. Die übrigen Patienten mit rezidivierender, postinflammatorisch gebildeter SRN wurden in allen Fällen mit einmaliger PDT behandelt.

Augen mit idiopathischer SRN- Bildung und postoperativem Rezidiv wurden zu 50% (3/6) nicht weiter behandelt. Ein Auge erhielt eine dreimalige PDT, ein Auge eine zentrale Laserkoagulation und bei einem Auge mit rezidivierender SRN entschied man sich für eine wiederholte operative Entfernung der SRN.

Bei der letzten Untersuchung litten 25% der Augen (4/16) an einem Rezidiv. Drei der Augen litten ursprünglich an einer idiopathisch gebildeten SRN, ein Auge an einer postinflammatorischen SRN- Bildung. Insgesamt 75% (3/4) der Augen mit Rezidiv in der letzten Untersuchung wurden postoperativ mit PDT oder Laserkoagulation behandelt, ein Auge wurde nicht weiter therapiert.

Die fünf Augen ohne SRN in der letzten Untersuchung mit vorher diagnostiziertem Rezidiv wurden zu 60% (3/5) mit PDT und/ oder SRN- Exzision behandelt. Bei der letzten Nachuntersuchung zeigten 40% (2/5) der Augen keine Anzeichen eines Rezidivs.

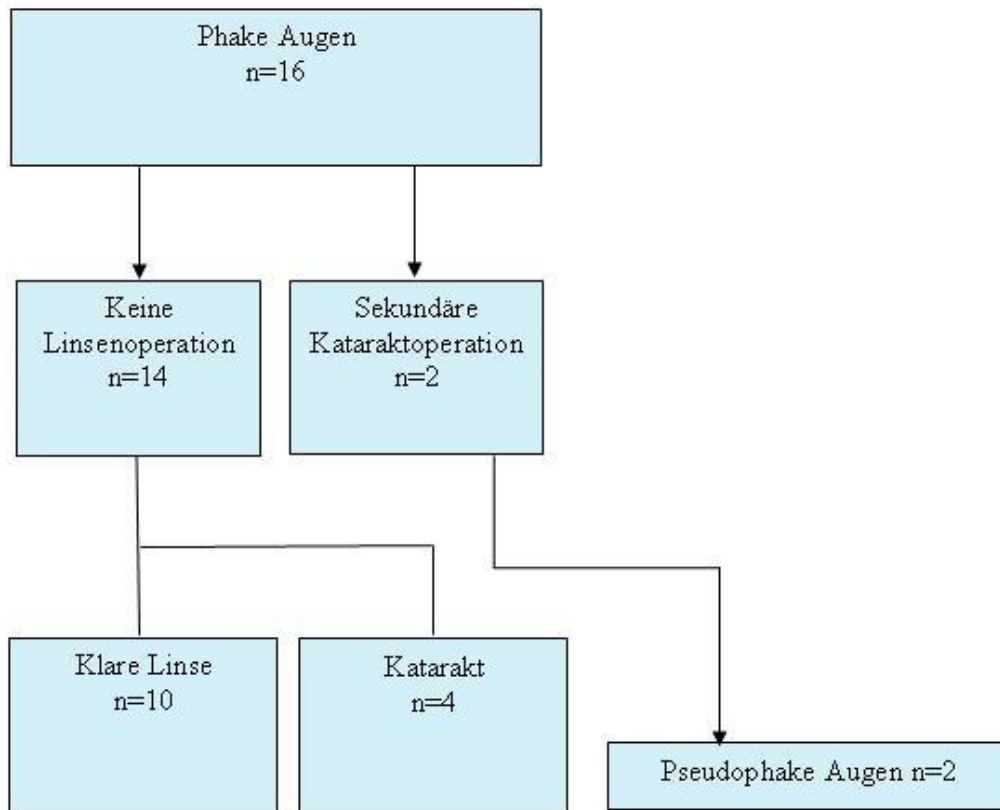
Die mittlere Dauer für ein Rezidiv lag bei zehn Monaten. In der Gruppe der Augen mit postinflammatorischer SRN- Bildung bildete sich im Durchschnitt nach neun Monaten ein Rezidiv, in der Gruppe der idiopathischen SRN- Bildung nach zehn Monaten. (siehe Tabelle 4)

		Postinflammatorische SRN (n=7)	Idiopathische SRN (n=9)	Alle Augen (n=16)
Gesamt SRN- Rezidiv		3 (43%)	6 (67%)	9 (56%)
Mittlerer Zeitpunkt in Monaten		9	10	10
Behandlung (Mehrfachnennungen)	Zentrale Laserkoagulation	1 (33% bei n=3)	1 (17% bei n=6)	2 (22% bei n=9)
	PDT	3 (100% bei n=3)	1 (17% bei n=6)	4 (44% bei n=9)
	Revisionsoperation	1 (33% bei n=3)	1 (17% bei n=6)	2 (22% bei n=9)
	Keine Behandlung	0	3 (50% bei n=6)	3 (33% bei n=9)
Rezidiv bei letzter Nachuntersuchung		1 (33% bei n=3)	3 (50% bei n=6)	4 (44% bei n=9)

*Tabelle 5:* Postoperative Rezidive von 16 an postinflammatorischer oder idiopathischer SRN erkrankten Augen

### Komplikation Katarakt

Postoperativ wurden zwei Augen mit einer Kataraktoperation behandelt. Nach einer durchschnittlichen Follow-up Zeit von 43 Monaten litten 25% (4/16) der Augen an einer Katarakt, 63% (10/16) waren zu diesem Zeitpunkt phak, 13% (2/16) pseudophak. (siehe Flowchart 3)



*Flowchart 3:* Präoperativer Linsenstatus und postoperativer Verlauf von 16 an postinflammatorischer oder idiopathischer SRN erkrankten Augen

#### 3.2.4.2. Visus

##### Präoperativer Visus

Der präoperative Visus lag zwischen 0,05 und 1,0 bei einem Mittelwert von 0,2 und einem Median von 0,25.

Präoperativ einen Visus von 0,1 oder besser hatten 19% (3/16) der Augen, korrespondierend 81% (13/16) der Augen einen Visus von weniger als 0,1.

### Postoperativer Visusverlauf

Postoperativ betrug der Fernvisus nach durchschnittlich 43 Monaten im Mittel 0,13 und im Median 0,1, zwischen Fingerzählen und 1,0. Zwei Patienten hatten einen Visuswert kleiner oder gleich 0,02.

Abbildung 7 stellt die postoperative Visusveränderung bei 16 Augen mit postinflammatorischer oder idiopathischer SRN dar. Die oberen und unteren Quartile liegen präoperativ zwischen 0,1 und 0,5, postoperativ zwischen 0,05 und 0,25. Der Median fällt postoperativ von 0,25 auf 0,1 um vier Zeilen ab.

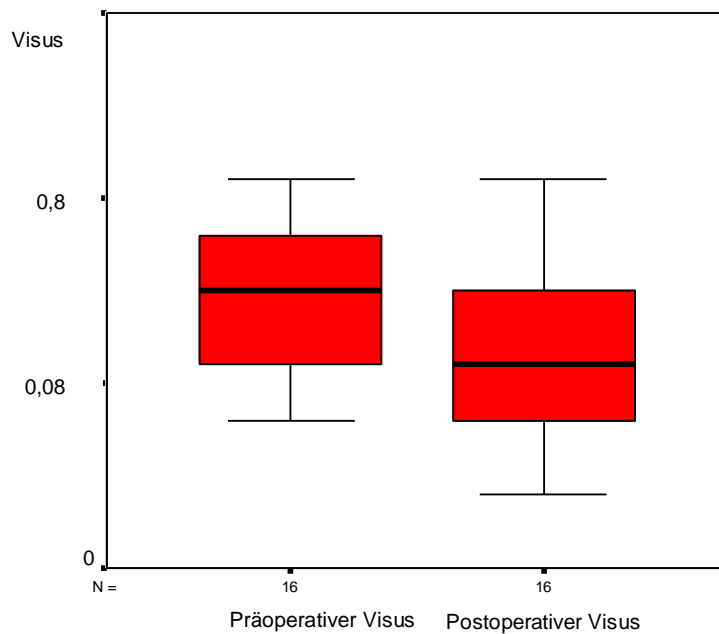


Abbildung 7: Vergleich von prä- und postoperativen Visuswerten bei 16 Augen mit postinflammatorischer oder idiopathischer SRN

Der Wilcoxon- Test zeigt, dass in der Patientengruppe mit postinflammatorischer oder idiopathischer Neovaskularisationsmembranbildung die postoperative Visusreduktion signifikant bei  $p=0,003$  ist.

Abbildung 8 zeigt ein Balkendiagramm für alle 16 Augen mit postinflammatorischer oder idiopathischer SRN.

Eine Visusstabilisierung, definiert als postoperative Minderung oder Verbesserung innerhalb von 3 Zeilen, wurde bei 63% aller Augen beobachtet. Eine Visusminderung von 3 bis 6 Zeilen erfuhr 6%, eine Visusminderung von mehr als 6 Zeilen 25% der Augen.

Eine Visusverbesserung zwischen 3 und 6 Zeilen konnte bei keinem Auge gemessen werden, eine Visusverbesserung von mehr als 6 Zeilen fand sich bei 6% aller Augen.

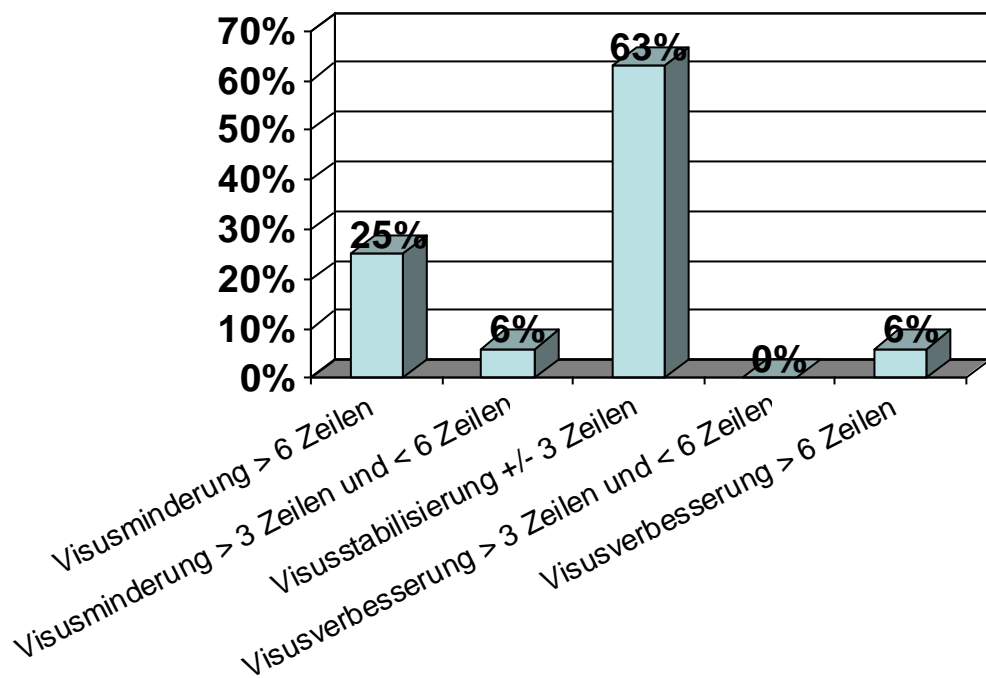


Abbildung 8: Postoperative Visusveränderung in Zeilen bei 16 Augen mit postinflammatorischer oder idiopathischer SRN



Die Abbildung 9 zeigt eine Balkendarstellung des präoperativen Visus im Vergleich zu postoperativen Visusverbesserung und -verschlechterung bei Patienten mit postinflammatorischer oder idiopathischer SRN-Bildung.

Von drei Augen mit einem Ausgangsvisus von schlechter als 0,1 verschlechterte sich die Sehschärfe bei 66% (2/3) der Augen, wobei zwei Augen mindestens drei Visuszeilen verloren. Ein Auge dieser Gruppe konnte sich mit drei Visuszeilen verbessern. In der Gruppe der 13 Augen mit einem präoperativen Visus von 0,1 oder besser trat bei 31% (4/13) der Augen eine postoperative Visusverbesserung ein. Davon konnte sich ein Auge um mehr als drei, genauer um sieben Visuszeilen verbessern. Eine schlechtere Sehschärfe hatten postoperativ 69% (9/13) der Augen. Bei 54% (7/13) der Augen sank die Sehschärfe um mindestens drei Visuszeilen. Alle Augen mit postoperativer Visusverbesserung litten an postinflammatorischer SRN-Bildung.

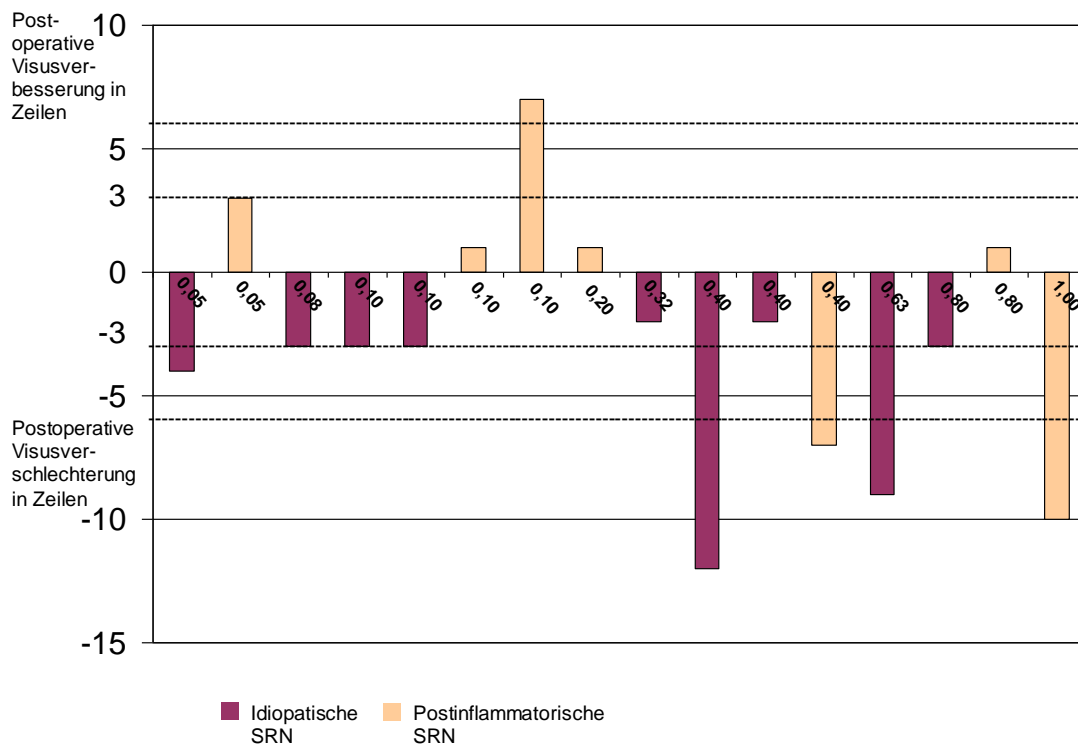


Abbildung 9: Veränderung des zuletzt gemessenen, postoperativen Visus in Zeilen bei 16 Augen mit postinflammatorischer oder idiopathischer SRN im Vergleich zum Ausgangsvisus (Augen beider Gruppen werden farblich unterschiedlich dargestellt.)

In Abbildung 10 werden präoperative und postoperative Visuswerte gegenübergestellt. Die Diagonale begrenzt die Visuswerte der Augen in eine Hälfte mit postoperativer Visusverbesserung im oberen linken Teil und in eine andere Hälfte mit postoperativer Visusverschlechterung im unteren rechten Teil. Wiederholt wird deutlich, dass eine Visusverbesserung nur Augen mit postinflammatorischer SRN erfuhren.

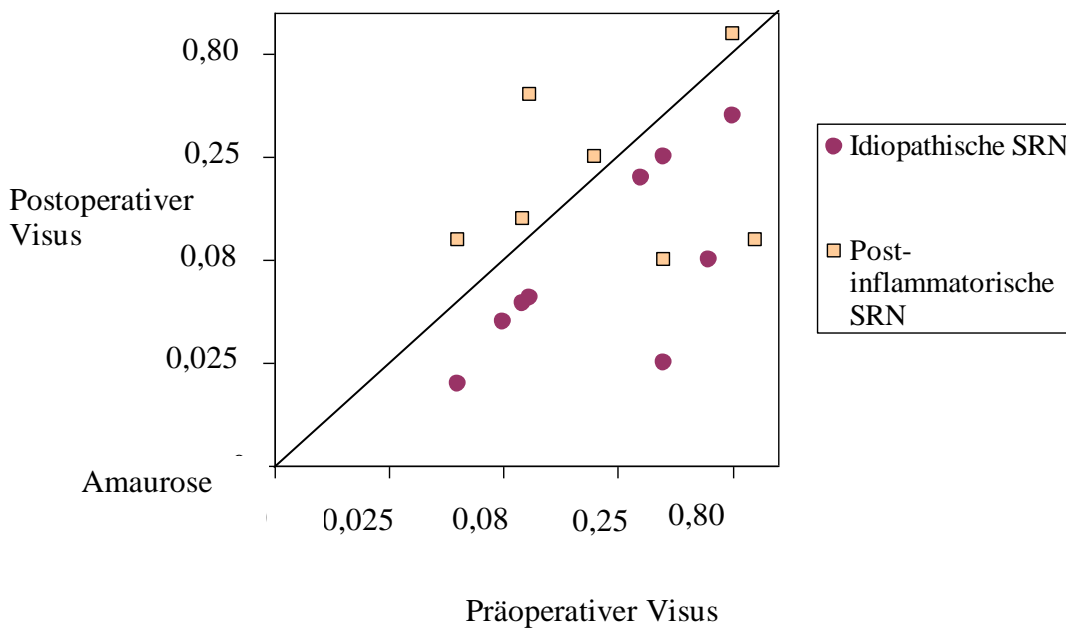


Abbildung 10: Präoperativer und postoperativer Visusvergleich bei 16 Augen mit postinflammatorischer oder idiopathischer SRN (Die unterschiedlichen Neovaskularisationsmembrantypen sind farblich dargestellt.)

### Visusverlauf in Zusammenhang mit Einflußgrößen

Grundsätzlich können keine statistischen Signifikanzen aufgrund der hohen Streuungen und der geringen Fallzahlen bezüglich der Visusentwicklung in Zusammenhang mit den Ursachen der SRN- Entstehung und der Neovaskularisationsmembrantypen nachgewiesen werden.

Jedoch zeigt sich mit Hilfe der Prüfung durch den Mann-Whitney-Test eine Signifikanz von  $p=0,012$  in Bezug auf Augen mit postoperativen Komplikationen und deren negative Visusentwicklung.

Diese Entwicklung wird in Abbildung 11 deutlich, in der die postoperative Visusentwicklung beider Gruppen, Augen mit oder ohne postoperativen Komplikationen, dargestellt wird.

In der Gruppe der Komplikationen befindet sich nur ein Auge mit postoperativer Ablatio retinae und gleichzeitigem Rezidiv, weshalb in der Grafik nicht zwischen Rezidivbildung und

Ablatio retinae unterschieden wird. Der Median der Visusveränderung liegt bei den Augen ohne Komplikationen bei einer positiven Visuszeile, mit Komplikationen bei  $-4$  Visuszeilen. Die Quartile befinden sich bei den Augen ohne postoperative Komplikationen zwischen  $+2$  und  $-2$  Visuszeilen, bei den Augen mit postoperativen Komplikationen zwischen  $-3$  und  $-9$  Visuszeilen. Größte und kleinste Werte liegen bei den Augen ohne Komplikationen zwischen  $+7$  und  $-3$  Visuszeilen, mit Komplikationen zwischen  $+1$  und  $-12$  Visuszeilen. Es zeigt sich eine signifikante Verschlechterung der Sehschärfe bei Augen mit postoperativen Komplikationen.

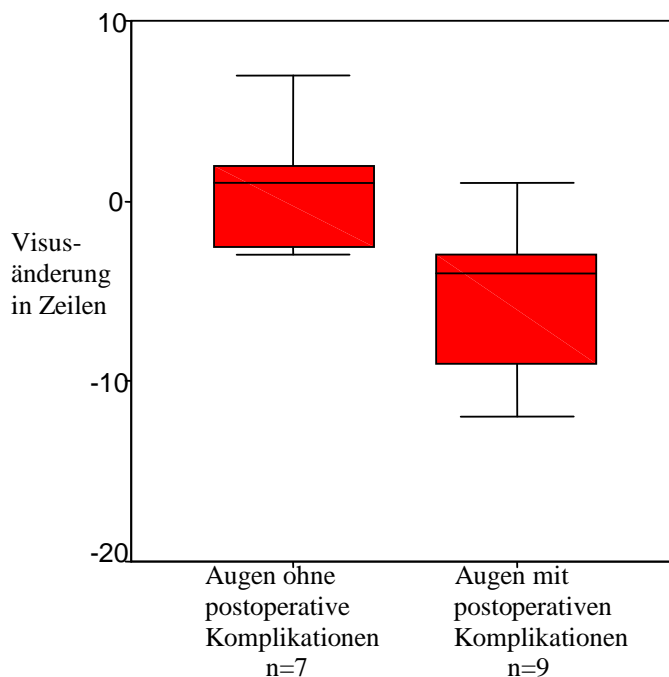


Abbildung 11: Zeilendifferenzen des Visus prä- und postoperativ von 7 Augen ohne und 9 Augen mit postoperativen Komplikationen

### 3.2.4.3. Fixationslokalisierung

Die Lokalisation der Fixation wurde in fünf Augen geprüft.

Insgesamt zeigten 80% (4/5) eine exzentrische Fixation, die zu 75% (3/4) stabil war. Ein Patient zeigte eine zentrale und stabile Fixation.

## **4. Diskussion**

Die SRN-Extraktion ist eine chirurgische Therapieoption in der Behandlung choroidaler Neovaskularisationen unterschiedlicher Genese. In unserer Studie werteten wir die Daten von 68 Augen von 65 Patienten aus, die an einer SRN aufgrund einer AMD oder aus postinflammatorischer und idiopathischer Ursache litten. Die Patienten wurden mit einer chirurgischen Entfernung der SRN in der Augenklinik des Universitätsklinikums Benjamin-Franklin behandelt. Retrospektiv wurden die Ergebnisse der Augen bewertet, die in einem Zeitraum von mindestens zwölf Monaten nachuntersucht wurden.

Die lange Nachbeobachtungszeit ermöglicht im Vergleich zu anderen Untersuchungen mit geringeren Follow-up Zeiten Aussagen über langfristige Visusentwicklung und Komplikationen.

Unsere Ergebnisse sollen zeigen, ob die chirurgische Entfernung einer SRN eine geeignete Therapiemöglichkeit einer exsudativen Makulopathie darstellt. Zu bewerten sind dabei zum einen unsere Resultate verschiedener Gruppen wie Membrantypen und Ursachen der SRN. Zum anderen werden unsere Ergebnisse im Vergleich zu anderen Untersuchungen bezüglich der Resultate des chirurgischen Verfahrens und anderen Therapieoptionen beurteilt.

### **4.1. Visusergebnisse**

Eine durchschnittliche und mediane postoperative Visusverschlechterung ist sowohl bei Augen mit AMD als auch bei Augen mit postinflammatorischer und idiopathischer SRN-Bildung zu beobachten.

In der Gruppe der Augen mit AMD verschlechterte sich die Sehschärfe der Hälfte der Augen, bei der anderen Hälfte trat eine Visusstabilisierung und -verbesserung ein. Der Median zeigt jedoch eine deutliche Verschlechterung im Vergleich zum Ausgangsvisus.

Bei Augen mit postinflammatorischer oder idiopathischer SRN-Bildung kam es bei 75% der Augen zu einer Visusverschlechterung. Auch hier zeigte die Medianberechnung eine allgemeine Verschlechterung.

Ursache dieser negativen Visusentwicklung ist, dass entgegengesetzt der theoretisch alleinigen Exzision der SRN auch korrespondierendes rPE, Netzhaut und Choroidea entfernt werden. Ein Funktionsverlust der Makula mit Zentralskotom ist die Folge.

Dieses Ergebnis korreliert mit Untersuchungen von Lopez et al. und Tsukijawa et al. über das bei der Operation entfernte Gewebe. Histologisch kann bewiesen werden, dass eine alleinige Beseitigung der SRN nicht möglich ist. Aufgrund der Exzision von rPE zusammen mit Teilen

von Retina und Choriokapillaris kommt es folglich zu einem unvermeidbaren Skotom an der Stelle des schärfsten Sehens. [39,40,41] In diesem Zusammenhang steht die häufig subjektive Sehentwicklung bei foveolären Defekten für den Patienten. Denn aufgrund des zentralen Skotoms können die Patienten auch von einer Visusverbesserung nicht profitieren.

Auch eine gemessene Visusveränderung um mehr als drei Stufen wie in den Diagrammen 3 und 8 hervorgehoben, bedeutet aufgrund des niedrigen Niveaus für den Patienten nicht unbedingt eine Veränderung der Lebensqualität. Der mediane Ausgangsvisus der an postinflammatorischer oder idiopathischer SRN- Bildung erkrankten Augen lag bei 0,25 im Grenzbereich, bei den an AMD erkrankten Augen lag er mit 0,08 unterhalb der Sehschärfe, mit der ein Lesen noch möglich war.

Zudem lässt die Messung der Sehschärfe mit Hilfe einzelner Optotypen in der Ferne keinen direkten Rückschluss auf das Sehen in der Nähe zu. Der Nahvisus wird, gemessen am Gesichtsfeld, nur von den zentralen, foveolär ausgehenden drei Grad bestimmt. Insbesondere Lesen und Schreiben werden folglich durch ein vorhandenes Zentralskotom erschwert.

Trotzdem beschreiben Müller et al. eine postoperative Verkleinerung des Skotoms um den Faktor 0,6-0,8 nach einer Nachbeobachtungszeit von mindestens drei Monaten. [40] Die meisten Patienten berichten zudem über eine postoperative Stabilisierung des Sehens.

In unserer Studie zeigten die geprüften Augen mit AMD in allen Fällen eine stabile, exzentrische Fixation. Augen mit postinflammatorischer oder idiopathischer SRN- Bildung konnten nur in einem Fall nicht stabil fixieren.

Unsere Ergebnisse weisen darauf hin, dass eine stabile Läsion des Auges den Patienten dazu veranlassen, unbeschädigte Gebiete der Netzhaut mit intaktem rPE und erhaltener Choroidea zur Fixation einzusetzen. Zudem kommt es zu einer Verkleinerung der störenden Metamorphopsien bei einer ruhigen und stabilen Situation der erkrankten Makula.

Auch Berger et al., Eckardt und Lambert et al. berichteten in ihren Untersuchungen von einer postoperativ subjektiven Reduktion von Metarmorphopsien [42,43,44], wobei Hudson et al. 1995 diese Wahrnehmung als Folge einer exzentrischen Fixation am Rande des Defektes interpretierten [45].

Grundsätzlich kann die Anwendung von vergrößernden Sehhilfen wie überkorrigierenden Nahbrillen, Lupen und Bildschirmlesegeräten durch eine Vergrößerung des Bildes und den Einsatz der exzentrischen Fixation ein postoperatives Sehen in der Nähe ermöglichen.

In unserer Studie stellten wir fest, dass in der Gruppe der an AMD erkrankten Augen und in der Gruppe mit postinflammatorischer oder idiopathischer SRN- Bildung Augen mit einem präoperativ schlechteren Ausgangsvisus eine größere Möglichkeit zur Verbesserung der

postoperativen Sehschärfe hatten. Das Risiko eines Visusverlusts von mehr als drei Visusstufen scheint für Augen mit gutem präoperativen Visus höher zu sein. Diese Tendenz wird in den Abbildungen 4 und 9 deutlich. Es ist anzunehmen, dass bei Augen mit besserem Ausgangsvisus präoperativ mehr intaktes Gewebe vorhanden ist, welches im Rahmen der SRN- Exzision entfernt wird.

Die Frage nach der Visuentwicklung und der Entwicklung von postoperativen Komplikationen in Abhängigkeit des präoperativen SRN- Subtyps oder des Vorhandenseins von präoperativen Blutungen kann nicht beantwortet werden. Aufgrund einer hohen Streuung und kleiner Fallzahlen zeigen die Ergebnisse keine statistische Signifikanz.

#### **4.1.1. Vergleich der Visuentwicklung in Abhängigkeit von der Ätiologie der subretinalen Neovaskularisationsmembran**

Die Visusergebnisse der Augen mit AMD im Vergleich zu den Augen mit postinflammatorischer und idiopathischer SRN- Bildung zeigen in unserer Untersuchung deutliche Unterschiede.

Ein Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko des Visusverlustes bei besserem Ausgangsvisus kann ursächlich diskutiert werden. Der präoperative Visus lag im Median bei Augen mit AMD fünf Stufen unterhalb des Ausgangsvisus von Augen mit postinflammatorischer oder idiopathischer SRN- Bildung. Der postoperative, mediane Visusverlust war bei den Augen mit AMD mit einer Stufe geringer als bei den Augen mit postinflammatorischer oder idiopathischer SRN- Bildung. Deren Ausgangsvisus verschlechterte sich im Median um vier Stufen. Postoperativ haben Augen mit AMD einen um zwei Stufen schlechteren Visus als die der Gruppe von Nicht- AMD- Fällen.

Insgesamt liegt der postoperative mediane Visus der Augen mit AMD von 0,067 unterhalb des medianen Visus von 0,1 der Augen der Nicht- AMD- Gruppe nach chirurgischer SRN- Entfernung. Eine Ursache könnte sein, dass Patienten mit postinflammatorischer oder idiopathischer SRN- Bildung in unserer Studie im Mittel 30 Jahre jünger waren und folglich über regenerationsfähigeres Gewebe, insbesondere rPE und einem „dichteren“ Zellverband der retinalen Zellen verfügen.

Auch führen kleinere SRN mit weniger Ödem unweigerlich zu einem geringeren rPE- und Photorezeptorschaden.

Ein Vergleich scheint jedoch schwierig, da es sich bei den Augen mit postinflammatorischer oder idiopathischer SRN- Bildung um eine inhomogene Gruppe handelt. Eine geringe Fallzahl

und eine große Streuung der Ergebnisse führen oft zu einer fehlenden Signifikanz. Nur 16 Augen mit zwei unterschiedlichen Ursachen für eine SRN- Bildung können betrachtet werden. Zudem befindet sich in allen 52 Augen mit AMD die SRN subfoveal, in der anderen Gruppe wurde sie in 63% der Augen subfoveal, in 37% der Augen juxta- und extrafoveal lokalisiert. Aufgrund der verschiedenen Lokalisationen der SRN kommt es zu unterschiedlicher Ausprägung postoperativer Gewebsdefekte. Folglich haben beide Faktoren, sowohl die Regenerationsfähigkeit des Gewebes als auch die SRN- Lokalisation mit ihren postoperativ resultierenden Gewebsdefekten entscheidenden Einfluss auf die Visusentwicklung.

#### **4.1.2. Visusentwicklung im Literaturvergleich**

Eine postoperative Visusverschlechterung wurde bereits in anderen Untersuchungen beschrieben. Die SST Study Group berichtete in ihrem Report Nummer 11 aus dem Jahre 2004 über eine Verringerung des postoperativen Medians der Sehschärfe bei 226 mit chirurgischer SRN- Exzision behandelte Augen mit AMD um zwei Stufen bei einem Ausgangsvisus zwischen 0,2 und 0,025, ähnlich wie die Vergleichsgruppe unbehandelter Augen. Bei einem Follow- up von zwei Jahren zeigte sich für 40% der Augen beider Gruppen eine Visusstabilisierung oder –verbesserung. [46]

Jedoch beschreiben seit den 90er Jahren bis heute viele Untersuchungen eine überwiegende Visusstabilisierung bis –besserung. Lambert et al., Berger et al., Eckardt und Schmidt et al. berichten von einer Visusverbesserung zwischen 56- 80%. Bei diesen Zahlen handelt es sich jedoch um quantitative Auswertungen mit Angaben von Prozentzahlen der behandelten Augen ohne Erwähnung des Medians des postoperativen Visus. Zudem betrug der Beobachtungszeitraum dieser Untersuchungen vier bis maximal 20 Monate ohne Mindestbegrenzung. [42,43,44,47]

Auch in unserer Studie ist eine Visusstabilisierung und –verbesserung in der Hälfte der Fälle von Augen mit AMD zu erkennen. Einen Blick auf die postoperative Medianentwicklung aber zeigt, dass eine allgemeine Visusverschlechterung unter Berücksichtigung der Visusentwicklung aller Augen überwiegt.

Berglin et al. verglichen in ihrer Untersuchung aus dem Jahre 2002 die postoperative Visusentwicklung in Abhängigkeit des Alters mit einem Follow- up von sechs Monaten. Augen von Patienten der Altersgruppe über 50 Jahren litten dabei vergleichbar mit unserer Studie an einer SRN aufgrund einer AMD, Augen von Patienten unter 50 Jahren an Nicht-AMD assoziierter SRN. Jedoch wurde in der schwedischen Studie von einem ähnlichen Ausgangsvisus beider Altersgruppen ausgegangen.

Wie in unserer Studie wurden SRN- Subtypen und Lokalisationen nicht differenziert betrachtet.

Berglin et al. beschrieben keine Visusverbesserung bei Patienten über 50 Jahre mit AMD und eine Visusverbesserung von 29% der Augen von Patienten unter 50 Jahren mit Nicht- AMD-assoziierter Bildung einer SRN. [48]

Unabhängig vom Ausgangsvisus kämen wir in unserer Studie zu einem anderen Ergebnis. Die Rate einer Visusverbesserung von Augen mit AMD lag bei 33% ähnlich hoch wie die Rate von Augen mit SRN- Bildung aus postinflammatorischen oder idiopathischen Gründen von 35%.

## **4.2. Komplikationen**

Einen signifikant negativen Einfluss auf die Visuentwicklung haben Komplikationen wie Ablatio retinae und Rezidivbildung, was durch die Abbildungen 6 und 10 deutlich wird. Die Abbildung 6 zeigt bei Augen mit AMD bei komplikationslosem Verlauf eine mediane postoperative Visuentwicklung ohne Stufenveränderung, bei Komplikationen einen Verlust von zwei Visusstufen.

Die Abbildung 10 veranschaulicht die mediane postoperative Visuentwicklung von Augen mit idiopathischer oder postinflammatorischer SRN. Bei Augen ohne postoperativen Komplikationen steigt der Median um eine Visusstufe, Augen mit Komplikationen erfahren eine Senkung um vier Visusstufen. Mit einer Beobachtungszeit von mindestens zwölf bis maximal 85 Monaten zeigt unsere Studie die Langzeiteffekte der chirurgischen Entfernung einer SRN. Der präoperative SRN- Subtyp oder präoperative Blutungen stellen jedoch keinen Risikofaktor bezüglich der Komplikationsentwicklung dar.

### **4.2.1. Komplikationen im Literaturvergleich**

#### **4.2.1.1. Ablatio retinae**

Im Vergleich zu anderen Studien erlitten Augen mit AMD in unserer Studie relativ häufig eine postoperative Ablatio retinae. Bei 25% der Augen kam es innerhalb der ersten vier Wochen nach der OP zu einer Netzhautablösung. In Untersuchungen von Berger et al. aus dem Jahre 1992, Ormerod et al. aus dem Jahre 1994, Eckardt aus 1996 und Scheider et al. aus dem Jahre 1999 kam es nur in 0 bis 20% der Augen postoperativ zur Ablatio retinae [42,43,49,50]. Auch nach der SST Study Group kam es nur bei 5% der Augen mit AMD zu einer Ablatio retinae bei einem Follow- up von 24 Monaten [46].



Bis auf drei wurden alle Augen in unserer Untersuchung mit einer weiteren Operation erfolgreich behandelt, wobei der Anteil der Augen mit Ablatio retinae bei der letzten Untersuchung auf 6% sank.

Unter den Augen mit postinflammatorischer oder idiopathischer SRN- Bildung kam es postoperativ bei einem Auge zu einer Entwicklung einer Ablatio retinae. Diese Komplikationsrate ist ähnlich zu der in einer Untersuchung von Berger et al. aus dem Jahre 1992, in der kein Auge eine Ablatio retinae erlitt. [42] Auch in der SST Study Group erlitten nur 4% der behandelten Augen mit postinflammatorischer oder idiopathischer SRN eine Ablatio retinae nach einem Follow- up von zwei Jahren [51].

#### **4.2.1.2. Rezidivbildung**

Während der Nachbeobachtungszeit von durchschnittlich 46 Monaten kam es bei 19% der Augen mit AMD zu einer Rezidivbildung. Sechs der zehn Augen wurden weiter behandelt. Bei drei Augen fand sich in der letzten Untersuchung eine aktive Neovaskularisationsmembran, zwei Augen wurden postoperativ mit Laserkoagulation und PDT behandelt, ein Auge wurde nicht weiter therapiert. Eine spontane, postoperative Umwandlung einer exsudativen SRN in eine disziforme Vernarbung kann bei dieser Entwicklung auch im Falle der nicht weiter behandelten Augen eine Rolle gespielt haben.

Vergleichbare Untersuchungen von chirurgischen SRN- Entfernungen berichten von einer ähnlichen Rezidivrate von 8 bis 40% innerhalb von sechs bis 24 Monaten [37,43,49,50]. Aufgrund unserer Bedingung eines Follow-ups von mindestens 12 Monaten lässt unsere Untersuchung eine genauere Aussage bezüglich der Langzeitergebnisse zu.

Bei Augen mit postinflammatorischer und idiopathischer SRN- Bildung kam es bei 56% der Augen zu einer Rezidivbildung innerhalb von einem bis 28 Monaten. Dieser Wert fällt im Literaturvergleich hoch aus. In vergleichbaren Untersuchungen von Melberg et al. 1996, Benson et al. 1998, Eckstein et al. 1998 und Berglin et al. 2001 lag der Anteil von Augen mit einem SRN- Rezidiv bei 22- 44% [48,52,53,54]. Die Rezidivrate senkte sich bis zur letzten Kontrolluntersuchung in unserer Untersuchung auf 25% der Augen. Dabei handelte es sich in 60% der Augen ohne SRN mit vorher diagnostiziertem Rezidiv um weiter behandelte Augen mit wiederholter SRN- Exzision und PDT, in 40% um spontane Verläufe. Auch in diesem Fall ist eine Umwandlung der SRN in eine Vernarbung anzunehmen.

#### **4.2.1.3. Postoperative Kataraktentwicklung**

Eine Katarakt mit Kernsklerose entwickelt sich nach Vitrektomie mit Endotamponade mit SF<sub>6</sub>-Gas nach einer Untersuchung von Melberg et al. aus dem Jahre 1995 bei Patienten über 50 Jahren in 79% und bei Patienten unter 50 Jahren in 7% der Augen bei einem Follow-up von 12 bis 49 Monaten [55]. Bei der letzten Untersuchung unserer Studie zeigte sich nach einem Follow-up von mindestens 12 Monaten in der Gruppe der Augen mit AMD bei 75% eine Pseudophakie. Bei 23% der Augen wurde eine Katarakt diagnostiziert. Ein direkter Vergleich ist schwierig, da bei einem Alter der Patienten über 60 Jahren die altersbedingte Kataraktinzidenz steigt. Pseudophak waren bereits präoperativ 15% der Augen. Kombiniert vitrektomiert und kataraktoperiert wurden 8% aller Augen.

Es wird jedoch auch in unserer Untersuchung ein tendenzieller Zusammenhang mit Patientenalter und postoperativer Kataraktentwicklung nach Vitrektomie deutlich. In der Gruppe der Augen von Patienten unter 60 Jahren mit postinflammatorischer und idiopathischer SRN-Bildung wurde kein Auge kombiniert operiert. Postoperativ waren bei der letzten Untersuchung 13% der Augen pseudophak, 25% litten an einer beginnenden oder fortgeschrittenen Katarakt.

Mit 37% der Augen mit postinflammatorischer oder idiopathischer SRN waren mehr Augen in unserer Studie von einer Katarakt betroffen als in der Untersuchung von Melberg et al. mit 7% [55]. Da jedoch nur 2% der Augen mit AMD in unserer Studie keine Kataraktentwicklung zeigten, scheint das Risiko einer Kataraktentwicklung nach Vitrektomie mit dem Lebensalter des Patienten auch in unserer Untersuchung zu steigen.

#### **4.3. Die Ergebnisse unserer Untersuchung im Vergleich zu anderen Therapieverfahren einer subretinalen Neovaskularisationsmembran**

Die Bildung einer SRN an der Stelle des schärfsten Sehens beeinflusst negativ die zentrale Sehschärfe des Auges. Sie nimmt damit Einfluss auf die Lebensqualität des Patienten. Aus diesem Grund müssen Therapieverfahren gefunden werden, die gewebsschonend und dauerhaft die Sehschärfe und das Gesichtsfeld erhalten oder verbessern können. Unsere Untersuchung der chirurgischen Entfernung einer SRN zeigt die Ergebnisse eines möglichen Therapieverfahrens.

Bei einem chirurgischen Eingriff sind jedoch Operationsrisiken und postoperative Komplikationsmöglichkeiten immer in die Betrachtung einzubeziehen. Zu diesen Risiken zählen ein allgemeines Narkoserisiko, intraoperative, ophthalmologische Risiken wie Netzhautforamenbildung, Infektionen, Blutungen, zentrale Ödembildung und postoperative

Komplikationen wie Kataraktentwicklung, Ablatio retinae und Rezidivbildung. Im Folgenden werden die Ergebnisse unserer Untersuchung bezüglich Visusentwicklung und Komplikationsraten mit anderen Therapieverfahren einer SRN verglichen.

#### **4.3.1. Chirurgische Entfernung der subretinalen Neovaskularisationsmembran versus Laserkoagulation**

Die Entfernung einer SRN durch Laserkoagulation gilt als thermisch destruktives Verfahren, welches mit einer Zerstörung von umgebendem Gewebe, wie rPE, Netzhaut und Choroidea einhergeht. Folglich entsteht eine Aderhaut- und Netzhautnarbe, die sich im Gesichtsfeld als Skotom darstellt. Das Skotom nach Laserung ist nach einer Untersuchung von Müller et al. aus dem Jahre 2000 um mehr als das Doppelte (2,2 bis 2,3-fach) größer als vor der Behandlung. In der gleichen Untersuchung verkleinerte sich nach einer operativen Entfernung einer SRN in einer Vergleichsgruppe das Skotom durchschnittlich um den Faktor 0,8. [40]

In einer Studie der MPS Group aus dem Jahre 1994 wurde der Einfluss des Ausgangsvisus und der SRN- Größe auf die Visusentwicklung von Augen mit AMD nach der Laserbehandlung untersucht. Als Ergebnis wurde formuliert, dass Augen mit kleiner oder mittlerer SRN und schlechtem Ausgangsvisus den besten Visusverlauf zeigten. Große Läsionen mit gleichzeitig gutem Ausgangsvisus zeigten hingegen den schlechtesten Verlauf. [20]

Zwar fand in unserer Untersuchung keine Auswertung der SRN- Größen statt, unsere Ergebnisse bezüglich einer besseren Visusentwicklung bei schlechtem Ausgangsvisus zeigen jedoch tendenziell ähnliche Ergebnisse wie die MPS- Studie.

Die MPS- Group formulierte Richtlinien zur Therapieindikation der Laserkoagulation. Festgehalten wurde, dass ein größerer Therapieerfolg bei Läsionen gegeben ist, die sich weiter von der Fovea entfernt befanden und die größtenteils klassischen Typs waren. Schwierig wird diesbezüglich ein Vergleich, da in unserer Untersuchung eine Betrachtung der postoperativen Entwicklung der verschiedenen SRN- Subtypen aufgrund fehlender Signifikanz nicht möglich ist. Tendenziell ist jedoch keine unterschiedliche Visusentwicklung der verschiedenen SRN- Subtypen erkennbar.

Die Visusentwicklung nach Laserkoagulation von Augen mit AMD und subfovealen SRN wird in einer MPS- Studie aus dem Jahre 1991 deutlich. Nach einer Beobachtungszeit von zwei Jahren kam es durchschnittlich zu einem Visusverlust von drei Stufen. Die Vergleichsgruppe von Augen mit unbehandelter SRN zeigte einen Visusverlust von vier Stufen. In der Untersuchung kam es zu einer Rezidivrate von 51% der behandelten Augen nach 24 Monaten.

[56] In unserer Studie kam es bei einem präoperativen Visus von 0,08 zu einem postoperativen Visusverlust von einer Stufe. Auch die Rezidivrate lag mit 19% unterhalb derer der von der MPS Group durchgeführten Untersuchung. Bei Augen mit postinflammatorischer oder idiopathischer SRN- Bildung wurden in unserer Untersuchung ein postoperativer Visusverlust von vier Visusstufen und eine Rezidivbildung in 56% der Augen festgestellt.

Ein Vergleich unserer Ergebnisse erfolgt in Bezug auf Ergebnisse der MPS Group aus dem Jahre 1992, die Augen mit extrafovealer postinflammatorischer und idiopathischer SRN- Bildung nach einer Beobachtungszeit von fünf Jahren nach Laserkoagulation betrachteten. Der Visusverlust der behandelten Augen betrug in dieser Veröffentlichung eine Stufe, die Rezidivbildung lag bei 26% der Augen. [23] Deutlich wird bei diesem Vergleich ein schlechteres Ergebnis unserer Untersuchung bezüglich Visusentwicklung und Rezidivbildung. Es wurde jedoch nur in einem Auge eine präoperativ extrafoveoläre SRN diagnostiziert, die Lage der übrigen Läsionen wurde juxta- oder subfoveolär eingestuft.

Nach diesen Ergebnissen ist es schwierig, für die Gruppe der Augen mit postinflammatorischer und idiopathischer SRN- Bildung einen Vergleich der chirurgischen SRN- Exzision mit dem Verfahren der Laserkoagulation zu stellen. Zu empfehlen sind daher Vergleichsstudien mit langer Beobachtungszeit unter besonderer Berücksichtigung des Ausgangsvisus, sowie der Lokalisation und des Subtyps der SRN.

Für Augen mit einer SRN- Bildung aufgrund einer AMD scheint ein operativer Eingriff im Vergleich zur Laserkoagulation aufgrund einer besseren Visusentwicklung und einer geringeren Rezidivbildung empfehlenswert.

Vergleiche der beiden Therapiemöglichkeiten bei Augen mit postinflammatorischer oder idiopathischer SRN- Bildung sind derzeit noch schwierig, scheinen aber tendenziell gegen eine chirurgische Therapie zu sprechen.

#### **4.3.2. Chirurgische Entfernung der subretinalen Neovaskularisationsmembran versus modifizierte chirurgische Verfahren**

Die unvermeidbare Entfernung von korrespondierendem rPE und Teilen der Netzhaut bei der chirurgischen Entfernung einer SRN führte zur Entwicklung von ergänzenden Operationsverfahren. Zelltransplantation von rPE und eine Makulatranslokation sollen das Problem des entstehenden Skotoms beheben.

Bezüglich der rPE- Zelltransplantation zeigten bisher nur autologe Übertragungen einen geringen Erfolg mit einer Überlebenszeit des Transplantats von einem Jahr. [34,35] Erste Langzeitergebnisse von einem Jahr stellten Heussen et al. im Juli 2007 vor. Bei insgesamt 30

Augen mit AMD zeigte sich bei 17% (5/30) der Augen eine Visusverbesserung, bei 20% (6/30) eine Visusstabilisierung und bei 63% (19/30) eine Visusverschlechterung. Bei 37% (11/30) der Augen zeigte sich nach einem Jahr eine Rezidivbildung im Vergleich zu unserer Studie mit 19% der Augen. [57]

Maaijwee et al. stellten 2007 die postoperativen Ergebnisse von 84 Augen mit exsudativer AMD mit einem Follow-up zwischen einem und vier Jahren vor. Insgesamt verbesserten sich die Visusergebnisse dieser Augen gering während des Beobachtungszeitraums. Eine Netzhautablösung ereignete sich in 8% der Augen, ein Rezidiv wurde in 13% beobachtet. Über eine stabile Fixation im Bereich des Transplantates verfügten 74% der Augen, ähnlich unserer Studie mit einer stabilen, jedoch exzentrischen Fixation bei 79% der Augen. [58]

Beim chirurgischen Verfahren der Makulatranslokation wird die zentrale Netzhaut auf ein Gebiet mit intaktem rPE rotiert. Resultierende Doppelbilder werden mit zusätzlichen Eingriffen mit Augenmuskelverlagerungen zur Gegenrotation therapiert.

Dieses aufwendige und zeitintensive Verfahren führt häufig zu Komplikationen, wie irreparablen Doppelbildern, Endoftalmitis und Ablatio retinae.

Eine Untersuchung von Akduman et al. aus dem Jahre 1999 berichtete von einer hohen Ablatio retinae- Rate von 60% im Vergleich zu unserer Untersuchung mit 25% der Augen mit AMD [59]. Im Vergleich zeigte sich in einer Untersuchung von Pawlak et al. aus dem Jahre 2004 eine geringe Ablatio retinae- Rate von 17% der mit einer Makulatranslokation operierten Augen [60].

In einer Untersuchung von Aisenbrey et al. aus dem Jahre 2002 erlitten 19% der 90 untersuchten Augen nach Makulatranslokation eine proliferative Vitreoretinopathie bei einem Follow-up von 12 Monaten, in unserer Untersuchung kam es bei keinem operierten Auge zu dieser schwerwiegenden Komplikation [61]. Laut einer Veröffentlichung von Aisenbrey et al. aus dem Jahre 2007 kam es zudem bei 49% der 90 beobachteten Augen zu einer rPE- Atrophie an der Stelle der neuen Fovea in einem Beobachtungszeitraum zwischen 14 und 79 Monaten [62].

Die Makulatranslokation stellt daher aufgrund einer hohen Komplikationsrate und einer aufwendigen Durchführung noch kein optimales Therapieverfahren für Augen mit SRN dar und wird darüber hinaus wegen der komplizierten orthoptischen Entwicklung nur bei „einzig“ Augen angewendet.

### **4.3.3. Chirurgische Entfernung der subretinalen Neovaskularisationsmembran versus Photodynamische Therapie**

Das im Vergleich zur Operation weniger invasive Verfahren der PDT bewirkt eine Zerstörung der SRN durch eine photothrombotische Schädigung neugebildeter Gefäße. Das Verfahren ermöglicht durch eine gezielte Lichtaktivierung der mit einem Photosensitizer perfundierten Neovaskularisationsmembran die Erhaltung von für die Sehschärfe entscheidendem Gewebe, wie rPE, Netzhaut und Choroidea. Das Risiko einer Skotombildung wie bei Laserkoagulation oder chirurgischer SRN-Entfernung wird reduziert.

Die TAP und die VIP Study Group veröffentlichten in mehreren Reporten Ergebnisse über Verlaufsuntersuchungen von Patienten mit AMD, die mit PDT behandelt wurden. Der Report Nummer 2 aus dem Jahre 2001 der TAP Study Group berichtete nach einer Beobachtungszeit von zwei Jahren mit wiederholter PDT von einem Verlust von weniger als drei Visusstufen bei 53% der Augen mit subfovealer, klassischer SRN. Im Report Nummer 2 aus dem Jahre 2001 der VIP Study Group verloren 53% der Augen mit okkulten SRN nach einem Follow-up von ebenfalls zwei Jahren weniger als drei Visusstufen. In unserer Untersuchung verloren 65% der Augen mit klassischer oder okkulten SRN bei AMD innerhalb von mindestens zwölf Monaten weniger als drei Visusstufen. In den Studien der VIP und der TAP Study Group lag jedoch der Ausgangsvisus mit 0,1 und 0,5 eine bis acht Stufen höher als der präoperative Visus unserer Patienten. [26,63] Aus diesem Grund fällt auch ein Vergleich mit unseren Ergebnissen über die chirurgische Entfernung einer SRN schwer.

Wachtlin et al. veröffentlichten im Jahre 2003 und 2004 Untersuchungen über die PDT bei Augen mit postinflammatorischer und mit idiopathischer SRN mit einer Nachbeobachtungszeit von einem bis zwei Jahren. Die Neovaskularisationsmembranen waren sub- und juxtafoveal lokalisiert. Augen mit postinflammatorischer SRN zeigten nach der Behandlung eine Visusverbesserung um 1,6 Visusstufen, Augen mit idiopathischer SRN-Bildung hatten eine Verbesserung von 2,1 Visusstufen. Die Gruppe der Augen mit postinflammatorischer SRN zeigte nach der Behandlung keine Rezidivbildung. Die Gruppe der Augen mit idiopathischer SRN-Bildung zeigte in 36% der Fälle ein Rezidiv, welches erfolgreich mit wiederholter PDT behandelt wurde. [64,65]

Vergleichend kam es in unserer Untersuchung zu einer Visusminderung von vier Visusstufen und zu einer Rezidivbildung in 56% Augen, die in 25% der Fälle bis zur letzten Untersuchung nicht therapiert werden konnte. Nach diesen Ergebnissen ist für diese Gruppe der an einer SRN erkrankten Augen unabhängig von der SRN-Lokalisation eine PDT im Vergleich zur chirurgischen Therapie vorteilhaft.

Grundsätzlich ist die Komplikationsrate bei Augen mit AMD oder Augen mit postinflammatorischer oder idiopathischer SRN bei einer chirurgischen Extraktion einer SRN höher als im nichtinvasiven Verfahren der PDT. Die unvermeidbare Entwicklung einer Katarakt nach Vitrektomie ist im Falle einer PDT nicht gegeben. Das Risiko einer Ablatio retinae ist nur gering erhöht. Die Entwicklung eines Rezidivs ist möglich. Es können dann jedoch Wiederholungsbehandlungen durchgeführt werden. Im Falle einer Medientrübung, insbesondere einer subretinalen Blutung oder Glaskörperblutung ist eine PDT aufgrund eines fehlenden Einblicks und einer mangelnden Durchlässigkeit des Laserlichts nicht möglich.

#### **4.3.4. Chirurgische Entfernung der subretinalen Neovaskularisationsmembran versus medikamentöse Therapieansätze**

Die medikamentöse Behandlung einer SRN beruht auf dem Prinzip einer Verringerung der Gefäßpermeabilität und einer Inhibition der Angiogenese.

Das synthetisch hergestellte Oligonukleotid Pegaptanib, das Antikörperfragment Ranibizumab und der komplette Antikörper Bevacizumab können den vasoproliferativ wirkenden und permeabilitätssteigernden VEGF selektiv in seiner Unterform VEGF165 oder als Gesamtes hemmen.

Die VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularisation Clinical Trial Group untersuchte und bewertete den Erfolg der Therapie. Sie beschrieb in einer Untersuchung aus dem Jahre 2004 nach einem Follow-up von zwölf Monaten eine vermehrte Visusstabilisierung von 15% der mit Pegaptanib behandelten Augen im Vergleich zur Kontrollgruppe. Eine Visusverbesserung zeigte sich in vier Prozent mehr als bei den Augen der Kontrollgruppe. Komplikationen in Form von proliferativen Vitreoretinopathien traten bei 1,3% der Augen auf. [66]

Offiziell in Deutschland zugelassen ist Ranibizumab, dessen Anwendung aufgrund einer posttherapeutischen Visusverbesserung mittlerweile zur Standardtherapie geworden ist. Die Marina Study Group untersucht die Ergebnisse der Behandlung mit 0,3 mg und 0,5 mg Ranibizumab von 716 Augen mit minimal klassischer oder okkulter SRN aufgrund einer AMD.

Bei einem Follow-up von 24 Monaten zeigten sich in 25% (0,3 mg) bzw. 34% (0,5 mg) der Augen eine Visusverbesserung um 15 Buchstaben, der durchschnittliche Visusanstieg lag in beiden Gruppen um 7 Buchstaben.

Augen mit vorwiegend klassischer SRN wurden von der Anchor Study Group untersucht. Bei einem Follow-up von 12 Monaten zeigte sich eine Visusverbesserung um 15 Buchstaben bei

36% (0,3 mg) bzw. 40% (0,5 mg) der Augen. Der durchschnittliche Visusanstieg lag bei 8,5 (0,3 mg) und 11 (0,5 mg) Buchstaben.

Im Vergleich zu beiden Studien zeigt sich eine schlechtere Visuentwicklung mit einem medianen, postoperativen Visusabfall um eine Zeile in unserer Untersuchung.

In der Marina und in der Anchor Study Group wurde monatlich insgesamt 2 Jahre lang Ranibizumab intravitreal injiziert. Eine Uveitis und Endoftalmitis entwickelte sich in jeweils circa 1% der Augen beider Studiengruppen. [67,68]

Corticosteroide wie Anecortave und Triamcinolon wirken antiangiogen und antihyperpermeabel. In Studien zeigte die Anwendung des Corticosteroidderivates Anecortave bei klassischen SRN einen ähnlichen Therapieerfolg wie bei in der Vergleichsgruppe mit PDT behandelten Augen [69]. Jonas et al. beschrieben 2006 bei 222 Augen mit exsudativer AMD nach einer Nachbeobachtungszeit von zwölf Monaten nach einmaliger Injektion von Triamcinolon eine Visusverschlechterung von 2,6 Visusstufen. [70]

Für die derzeitigen Verfahren einer medikamentösen Therapie einer SRN spricht im Vergleich zur operativen Entfernung eine geringere Invasivität, sowie eine Visusstabilisierung bis -verbesserung bei einem großen Teil der mit Ranibizumab behandelten Augen. Bei intravitrealer Injektion besteht bei aseptischen und adäquaten Techniken ein geringes Risiko für eine Infektion oder eine Verletzung von Linse oder Netzhaut. Bei einer Applikation von Corticoiden, insbesondere Triamcinolon, besteht jedoch ein erhöhtes Risiko zur Kataraktbildung und intraokulärer Druckerhöhung. Zudem muss im Falle von VEGF-Inhibitoren und Triamcinolon der Wirkstoff mehrfach intravitreal gespritzt werden.

Fraglich sind nicht nur die seit langer Zeit bekannten Nebenwirkungen von Corticosteroiden, sondern derzeit auch noch die Auswirkungen von VEGF- Inhibitoren. Deren Wirkungsweisen sind auf den ganzen Organismus noch nicht vollständig erforscht. Für Ranibizumab wurde ein gering erhöhtes, statistisch jedoch nicht signifikantes Schlaganfallrisiko bei einer intravitrealen Injektion von 0,5 mg im Vergleich zu 0,3 mg ermittelt, Faktoren wie Schwere des Schlaganfalls und topografische Inzidenz nahmen diesbezüglich jedoch keinen Einfluss [71].

VEGF- Inhibitoren haben sich jedoch in den letzten Jahren als Therapie der ersten Wahl für den Großteil der Patienten mit AMD und SRN anderer Genese durchgesetzt.



#### **4.4.           Schlußfolgerung**

Die chirurgische Exzision gilt als eine Therapiemöglichkeit zur Entfernung einer SRN.

Insgesamt nachteilig zu bewerten ist der invasive Aufwand und die damit verbundenen Komplikationsmöglichkeiten, wie das allgemein Narkoserisiko, intraoperative Blutungen und Infektionen und postoperative Komplikationen. Auch in unserer Untersuchung zeigen sich hohe okuläre Komplikationsraten bezüglich Ablatio retinae und Rezidivbildung.

Die Ergebnisse unserer Arbeit verdeutlichen zudem, dass es nicht gelingt, eine SRN-Entfernung unter Schonung des für den Sehvorgang wichtigen rPEs durchzuführen. Daraus folgt für den Patienten eine ausbleibende Visusverbesserung, die sich in unserer Untersuchung mit schlechten Visusergebnissen zeigt. Insgesamt stimmen unsere Ergebnisse mit den Auswertungen der SST- Study Group überein.

Unabhängig von diesen Nachteilen scheint die chirurgische SRN- Entfernung aber teilweise positiv im Vergleich zu anderen Therapiemöglichkeiten abzuschneiden.

Die Laserkoagulation scheint insbesondere für Patienten mit AMD bezüglich der posttherapeutischen Visusentwicklung und der Rezidivrate keine bessere Therapiemöglichkeit darzustellen.

Modifiziert chirurgische Therapieverfahren sind derzeit noch nicht in Langzeitstudien und großer Fallzahl getestet, um einen objektiven Vergleich herstellen zu können. Sie scheinen aber aufgrund des hohen technischen Aufwandes und einem erhöhten Komplikationsrisikos fraglich anwendbar.

Die Photodynamische Therapie stellt ein noch vor kurzem erfolgsversprechendes und häufig eingesetztes Verfahren zur SRN- Entfernung im Vergleich zur chirurgischen Therapie dar. Es ist weniger invasiv und damit komplikationsärmer. Jedoch zeigen Untersuchungen nur in einzelnen Fällen eine Visusverbesserung. Zudem ist eine Anwendung bei vorhandenen Medientrübungen und subretinaler und intravitrealer Blutung nicht möglich.

Medikamentöse Therapieansätze wie Corticosteroide und VEGF- Inhibitoren lassen derzeit noch Fragen sowohl nach Applikationshäufigkeit als auch nach systemischen und okulären Nebenwirkungen offen. Erste Untersuchungen konnten jedoch ein gering erhöhtes Apoplexrisiko bei der Anwendung von Ranibizumab feststellen.

Trotzdem stellen insbesondere die VEGF- Inhibitoren aufgrund der geringen Invasivität ihrer Anwendung und der damit verbundenen geringen Komplikationsrate eine neue und vielversprechende Therapiemöglichkeit dar. Sie erzielt bessere Visusergebnisse als die chirurgische SRN- Exzision, weshalb letztgenannte Möglichkeit keine wirkliche Alternative mehr zur Behandlung einer exsudativen Makulopathie darstellt.

Individuell zu diskutieren ist der Erfolg und das Komplikationsrisiko einer chirurgischen SRN-Entfernung bei Augen mit subretinaler Blutung zur Skotomreduktion oder bei Glaskörperblutung. Bei Augen mit niedrigem Ausgangsvisus ohne PDT-Indikation oder Therapieresistenz gegenüber VEGF-Inhibitoren stellt die chirurgische Therapie ebenfalls eine Möglichkeit dar.

Deutlich wird in unserer Untersuchung, dass als Therapieziel bei der Behandlung einer SRN mit chirurgischer Exzision nur gelten kann, eine Visusstabilisierung auf einem niedrigen Niveau zu erhalten.

## 5. Zusammenfassung

Aufgrund einer Schrankenstörung der Bruchschichten Membran und einer Veränderung des zur Phagozytose dienenden retinalen Pigmentepithels durch altersbedingte, entzündliche oder idiopathische Ursachen kann es zur Entwicklung einer pathologischen Einsprossung neuer Gefäße aus der Choriokapillaris unter die Netzhaut kommen. An der Stelle des schärfsten Sehens, der Makula, führt die subretinal gelegene Neovaskularisation zum schnellen Verlust der zentralen Sehschärfe.

Häufigste Ursache für eine SRN ist die altersbedingte Makuladegeneration, weitere Ursachen sind idiopathische oder postinflammatorische Gründe.

Bestehende Therapiemöglichkeiten wie die Laserkoagulation können aufgrund ihres destruktiven Verfahrens maximal zur Visusstabilisierung und selten zur Visusverbesserung führen.

Seit 1988 stellt die chirurgische Entfernung einer SRN mit pars plana Vitrektomie ein weiteres Therapieverfahren dar, über die Langzeitergebnisse fehlen.

In der Augenklinik der Charité Universitätsmedizin, Campus Benjamin Franklin wurden 68 Augen von 65 Patienten mit AMD oder idiopathischer und postinflammatorischer SRN-Bildung zwischen März 1994 und November 2000 mit einer chirurgischen Therapie einer SRN behandelt. Wir präsentieren in unserer Untersuchung die retrospektiv beobachteten Langzeitergebnisse mit einem Follow-up von mindestens zwölf Monaten in Bezug auf den postoperativen Visusverlauf, der Rezidivrate und Komplikationsmöglichkeiten wie der Ablatio retinae.

Augen mit AMD hatten einen präoperativen, medianen Fernvisus von 0,08, der postoperativ um eine Visusstufe auf 0,067 sank. Dabei zeigte sich ein besserer Visusverlauf bei Augen mit geringem Ausgangsvisus. Bei Augen mit postinflammatorischer oder idiopathischer SRN-Bildung betrug der Ausgangsvisus im Median 0,25 und verringerte sich postoperativ um vier Stufen auf 0,1.

Während der Nachbeobachtungszeit kam es bei 25% der Augen mit AMD zu einer Ablatio retinae, bei 19% entwickelte sich ein Rezidiv. Unter den Patienten ohne AMD litt postoperativ ein Auge an einer Ablatio retinae. 56% der Augen hatten ein Rezidiv.

Nach der chirurgischen Entfernung einer SRN kann eine Visusstabilisierung in einzelnen Augen erreicht werden, eine Visusverbesserung ist sehr selten.

Die chirurgische Therapie ist ein invasives Verfahren mit einer signifikanten Komplikationsrate. Zudem zeigen alle Augen einen postoperativen rPE- Defekt, der sich für den Patienten als Zentralskotom darstellt.

Neue Therapieverfahren wie die PDT oder bereits als Standardtherapie eingesetzte VEGF-Inhibitoren scheinen vielversprechendere Möglichkeiten zur Behandlung einer SRN darzustellen.

Wir empfehlen die chirurgische Therapie daher derzeit lediglich bei Augen mit niedrigem Ausgangsvisus ohne PDT- Indikation oder Augen, die nicht auf eine Therapie mit VEGF-Inhibitoren ansprechen, um eine Visusstabilisierung auf einem niedrigen Niveau zu erhalten.

## 6. Literaturverzeichnis

1. **Wells JA., Murthy R, Chibber R, et al.** Levels of vascular endothelial growth factor are elevated in the vitreous of patients with subretinal neovascularisation. *Br J Ophthalmol*, 1996, 80: 363-366.
2. **Holz FG, Wolfensberger TJ, Piguet B, Minassian D, Bird AC.** Makuläre Drusen: Veränderungen des retinalen Pigmentepithels und angiographische Charakteristika als prognostische Merkmale. *Ophthalmologe*, 1994, 91: 735-740.
3. **Mukesh BN, Dimitrov PN, Leikin S, et al.** Five-year incidence of age-related maculopathy: The Visual Impairment Project. *Ophthalmology*, 2004, 111: 1176- 1182.
4. **Klein ML, Mauldin WM, Stoumbos VD.** Heredity and age-related macular degeneration. Observations in monozygotische twins. *Arch Ophthalmol*, 1994, 112: 932-937.
5. **Guymer R.** The genetics of age-related macular degeneration. *Clin Exp Optom*, 2001, 84: 182- 189.
6. **Scholl HP, Weber BH, Nöthen MM, Wienker T, Holz FG.** Y402H polymorphism in complement factor H and age-related macular degeneration (AMD). *Ophthalmologe*, 2005, 102:1029-1035.
7. **Despriet DD, Klaver CC, Witteman JC, et al.** Complement factor H polymorphism, complement activators, and risk of age-related macular degeneration. *JAMA*, 2006, 19: 301-309.
8. **Holz FG, Gross-Jendroska M.** Foveal and extrafoveal geographic atrophy of the retinal pigment epithelium in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 1994, 101: 119- 126.
9. **Holz FG, Pauleikhoff D.** Altersabhängige Makuladegeneration. *Springer- Verlag, Berlin*, 1997.

10. **Van Leeuwen R, Ikram MK, Vingerling JR, Witteman JC, Hofman A, de Jong PT.** Blood pressure, atherosclerosis, and the incidence of age-related maculopathy: the Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003, 44: 3771-3777.
11. **Wachter A, Sun Y, Dasch B, Krause K, Pauleikhoff D, Hense HW.** Münster age- and retina study (MARS). Association between risk factors for arteriosclerosis and age-related macular degeneration. *Ophthalmologe*, 2004, 101: 50-53.
12. **Vingerling JR, Dielemans I, Bots ML, Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT.** Age-related macular degeneration is associated with arteriosclerosis: *The Rotterdam Study*. *Am J Epidemiol*, 1995, 142: 404-409.
13. **Tomany SC, Cruickshanks KJ, Klein R, Klein BE, Knudtson MD.** Sunlight and the 10-year incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 2004, 122: 750-757.
14. **Seddon JM, Ajani UA, Sperduto RD, et al.** Dietary carotenoids, vitamins A, C, and E, and advanced age-related macular degeneration. Eye Disease Case-Control Study Group. *JAMA*, 1994, 272: 1413-1420.
15. **Holz FG, Gross-Jendroska M, Eckstein A, Hogg CR, Arden GB, Bird AC.** Colour contrast sensitivity in patients with age-related Bruch's membrane changes. *Ger J Ophthalmol*, 1995, 4: 336-341.
16. **Grossniklaus H, Gass D.** Clinicopathologic correlations of surgically excised type 1 and type 2 submacular choroidal neovascular membranes. *Am J Ophthalmol*, 1998, 26: 59- 69.
17. **Pauleikhoff D, Knebel C, Peuser M, Schrenk M, Wessing A.** Die fluoreszenzangiografische Differenzierung der altersabhängigen Makuladegeneration. Studie zur Häufigkeit koagulativ behandelbarer Läsionen. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 1996, 209: 309-314.

18. **Macular Photocoagulation Study Group.** Subfoveal Neovascular Lesions in Age-Related Macular Degeneration. *Arch Ophthalmol*, 1991, 109: 1242- 1257.
19. **Macular Photocoagulation Study Group.** Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*, 1991, 109: 1220-1231.
20. **Macular Photocoagulation Study Group.** Visual outcome after laser coagulation for subfoveal choroidal neovascularisation secondary to age-related macular degeneration: the influence of initial lesion size and initial visual acuity. *Arch Ophthalmol*, 1994, 110: 480- 488.
21. **Moisseiev J, Alhalel A, Masuri R, Treister G.** The impact of the macular photocoagulation study results on the treatment of exudative age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*, 1995, 113: 185-189.
22. **Macular Photocoagulation Study Group.** Laser photocoagulation for juxtafoveal choroidal neovascularisation: five-year results from randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol*, 1994, 112: 500-509.
23. **Macular Photocoagulation Study Group.** Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Five-year results from randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol*, 1991, 109: 1109-1114.
24. **Soubrane G, Coscas G, Français C, Koenig F.** Occult subretinal new vessels in age-related macular degeneration. Natural History and early laser treatment. *Ophthalmology*, 1990, 97: 649- 657.
25. **Pauleikhoff D, Wessing A.** Koagulationstherapie seniler Makuladegenerationen. II. Extrafoveoläre choroidale Neovaskularisationen. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 1988, 193: 266-270.

26. **Bressler NM.** Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group: Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: two-year results of 2 randomized clinical trials- tap report 2. *Arch Ophthalmol* 2001, 119: 198-206.
27. **Bressler NM.** Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization-verteporfin in photodynamic therapy report 2. *Am J Ophthalmol*, 2002, 133: 168-169.
28. **De Juan E Jr, Machemer R.** Vitreous Surgery for Hemorrhagic and Fibrous Complications of Age-Related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol*, 1988, 105: 25-29.
29. **Thomas M.** The use of vitreoretinal surgical techniques in subfoveal choroidal neovascularization. *Curr Op Ophthalmol*, 1992, 3: 349- 356.
30. **Höh H, Khorsandian D, Ruprecht KW.** Frische submakuläre Blutungen- Ergebnisse nach operativer Entfernung über Pars- Plana- Zugang. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 1993, 202: 301- 308.
31. **Mandelcorn M, Menezes A:** Surgical removal of subretinal hemorrhage and choroidal neovascular membranes in acute hemorrhagic age-related macular degeneration. *Can J Ophthalmol*, 1993, 1: 19- 23.
32. **Algvere PV, Berglin L, Gouras P, Sheng Y.** Transplantation of fetal retinal pigment epithelium in age-related macular degeneration with subfoveal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 1994, 232: 707- 716.
33. **Algvere PV, Gouras P, Dafgård Kopp E.** Long- term outcome allografts in non-immunosuppressed patients with AMD. *Eur J Ophthalmol* 1999, 9: 217-230.



34. **Stanga PE, Kychenthal A, Fitzke FW, et al.** Retinal pigment epithelium translocation after choroidal neovascular membrane removal in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2002, 109: 1492-1498.
35. **Van Meurs JC, Van den Biesen PR.** Autologous retinal pigment epithelium and choroid translocation in patients with exudative age-related macular degeneration: short-term follow-up. *Am J Ophthalmol*, 2003, 136: 688-695.
36. **Machemer R, Steinhorst U.** Retinal separation, retinotomy and macular relocation: II. A surgical approach for age-related macular degeneration? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 1993, 231: 635- 641.
37. **Thomas MA, Dickinson JD, Melberg NS, Ibanez HE, Dhaliwal RS.** Visual Results after Surgical Removal of Subfoveal Choroidal Neovascular Membranes. *Ophthalmology*, 1994, 101: 1384- 1396.
38. **Chamberlin JA, Bressler NM.** The use of fundus photographs and fluorescein angiograms in the identification and treatment of choroidal neovascularization in the Macular Photocoagulation Study. The Macular Photocoagulation Study Group. *Ophthalmology*, 1989, 96: 1526-1534.
39. **Lopez PF, Grossniklaus HE, Lambert HM, et al.** Pathologic features of surgically excised subretinal neovascular membranes in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 1991, 112: 647-656.
40. **Müller S, Ehrt O, Gündisch O, Eckl-Titz G, Scheider A.** Funktionelle Ergebnisse nach CNV-Extraktion oder Photokoagulation bei alterskorrelierter Makuladegeneration. *Ophthalmologe*, 2000, 97: 142- 146.
41. **Tsujikawa M, Sawa M, Lewis JM, et al.** Chorioretinal damage caused by the excision of choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol*, 1998, 126: 348- 357.
42. **Berger A, Kaplan H.** Clinical experience with the surgical removal of subfoveal neovascular membranes. *Ophthalmology*, 1992, 99: 969- 976.

43. **Eckardt C.** Chirurgische Entfernung von submakulären Neovaskularisationsmembranen. *Ophthalmologe*, 1996, 93: 688- 693.
44. **Lambert HM, Capone A Jr, Aaberg TM, Sternberg P Jr, Mandell BA, Lopez PF.** Surgical excision of subfoveal neovascular membranes in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 1992, 13: 257- 262.
45. **Hudson HL, Frambach DA, Lopez PF.** Relation of the functional and structural fundus changes after submacular surgery for neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*, 1995, 79: 417- 423.
46. **Hawkins BS, Bressler NM, Miskala PH, et al.** Submacular Surgery Trials (SST) Research Group. Surgery for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration : ophthalmic findings : SST report no. 11. *Ophthalmology* 2004, 111: 1967-1980.
47. **Schmidt JC, Rodrigues EB, Meyer CH, Kroll P.** Is Membrane Extraction in Cases of Exudative Age-Related Macular Degeneration Still Up-to-Date? A 4-Year Résumé. *Ophthalmologica*, 2003, 217: 401-407.
48. **Berglin L, Algvere P, Olivestedt G, et al.** The swedish national survey of surgical excision for submacular choroidal neovascularization (CNV). *Acta Ophthalmol Scand* , 2001, 79: 580- 584.
49. **Scheider A, Gündisch O, Kampik A.** Surgical extraction of subfoveal choroidal new vessels and submacular hemorrhage in age-related macular degeneration: Results of a prospective study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999, 237: 10-15.
50. **Ormerod L, Puklin J.** Long-term Outcomes after the Surgical Removal of Advanced Subfoveal Neovascular Membranes in Age- Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*, 1994, 101: 1201- 1210.

51. **Hawkins BS, Bressler NM.** Surgical removal vs observation for subfoveal choroidal neovascularization, either associated with the ocular histoplasmosis syndrome or idiopathic: I. Ophthalmic findings from a randomized clinical trial: Submacular Surgery Trials (SST) Group H Trial: SST Report No. 9. *Arch Ophthalmol*, 2005, 123: 28.
52. **Melberg NS, Thomas MA, Dickinson JD, Valluri S.** Managing Recurrent Neovascularization after Subfoveal Surgery in Presumed Ocular Histoplasmosis Syndrome. *Ophthalmology*, 1996, 103: 1064-1068.
53. **Benson MT, Callear A, Tsaloumas M, Chhina J, Beatty S.** Surgical excision for subfoveal neovascular membranes. *Eye*, 1998, 12: 768- 774.
54. **Eckstein M, Wells JA, Aylward B, Gregor Z.** Surgical removal of non-age-related subfoveal choroidal neovascular membranes. *Eye*, 1998, 12: 775- 780.
55. **Melberg NS, Thomas MA.** Nuclear sclerotic cataract after vitrectomy in patients younger than 50 years of age. *Ophthalmology*, 1995, 102: 1466-71.
56. **Macular Photocoagulation Study Group.** Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol*, 1991, 109: 1217-1218.
57. **Heussen FM, Fawzy NF.** Autologous translocation of the choroid and RPE in age-related macular degeneration: 1-year follow-up in 30 patients and recommendations for patient selection. *Eye*, 2007, 20.
58. **Maaijwee K, Heimann H.** Retinal pigment epithelium and choroid translocation in patients with exudative age-related macular degeneration: long-term results. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2007, 11: 1681-1689.
59. **Akduman L, Karavellas M.** Macular translocation with retinotomy and retinal rotation for exudative age-related macular degeneration. *Retina*, 1999, 19: 418- 423.

60. **Pawlak D, Glacet-Bernard A, Papp M, Coscas G, Soubrane G.** Results of limited macular translocation in subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *J Fr Ophtalmol*, 2004, 27: 31-37.
61. **Aisenbrey S, Lafaut BA, Szurman P, et al.** Macular translocation with 360 degrees retinotomy for exsudative age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*, 2002, 120: 451- 459.
62. **Aisenbrey S, Bartz-Schmidt KU.** Long-term follow-up of macular translocation with 360 degrees retinotomy for exudative age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*, 2007, 125: 1367-1372.
63. **Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group.** Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: 2-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularisation (VIP 2 report). *Am J Ophthalmol*, 2001, 131: 541- 560.
64. **Wachtlin J, Wehner A, Heimann H, Foerster MH.** Photodynamische Therapie mit Verteporfin bei Patienten mit idiopathischer chorioidaler Neovaskularisation. 2-Jahres-Ergebnisse. *Ophthalmologe*, 2004, 101: 489-495.
65. **Wachtlin J, Heimann H, Behme T, Foerster MH.** Long-term results after photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularizations secondary to inflammatory chorioretinal diseases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2003, 241: 899-906.
66. **Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Feinsod M, Guyer DR.** VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for neovascular age- related macular degeneration. *N Engl J Med*, 2004, 351: 2805-2816.
67. **Rosenfeld PJ, Brown DM.** Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 2006, 355:1419- 1431.

68. **Brown DM, Kaiser PK.** Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 2006, 355: 1432-44.
69. **Slakter JS, Bochow TW, D'Amico DJ, et al.** Anecortave Acetate Clinical Study Group. Anecortave acetate (15 milligrams) versus photodynamic therapy for treatment of subfoveal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2006, 113: 3-13.
70. **Jonas JB, Spandau UH, Kampeter BA, Harder B.** Follow-up after intravitreal triam-cinolone acetonide for exudative age-related macular degeneration. *Eye*, 2007 21: 387- 94.
71. **Dafer RM, Schneck M.** Intravitreal ranibizumab and bevacizumab: a review of risk. *Semin Ophthalmol*, 2007, 22: 201-204.

## 7. Abkürzungsverzeichnis

AMD	=	Altersbedingte Makuladegeneration
dpt	=	Dioptrie
IOL	=	Intraokularlinse
n	=	Menge
µg	=	Mikrogramm
µm	=	Mikrometer
mg	=	Miligramm
ml	=	Mililiter
MPS	=	Macular Photocoagulation Study
OP	=	Operation
p	=	Signifikanz
PDT	=	Photodynamische Therapie
POHS	=	Presumed Ocular Histoplasmosis Syndrome
rPE	=	retinales Pigmentepithel
rTPA	=	recombinant Tissue Plasminogen Activator
SF <sub>6</sub>	=	Sulfurhexafluorid
SRN	=	Subretinale Neovaskularisation
SST	=	Submacular Surgery Trials Research
TAP	=	Treatment of Age-related Macular Degeneration with Photodynamic Therapie
USA	=	United States of America
VEGF	=	Vascular Endothelial Growth Factor
VIP	=	Verteporfin in Photodynamic Therapy

## Curriculum vitae

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## **Danksagung**

Ich danke Herrn PD Dr. med. Heimann für die Überlassung des Themas und die wertvollen kritischen Hinweise.

Ebenso danke ich Frau Dr. med. Ameli Gabel für die Erklärungen und die mir gewährte Unterstützung bei der Analyse der Daten.

Mein besonderer Dank gilt ebenfalls Frau Ulrike Grittner vom Institut für medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie der Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, für die statistische Unterstützung.

Ebenso möchte ich meinen Eltern danken, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Meinen Freunden Claus, Judith und Daniela danke ich für ihren unermüdlichen Zuspruch und ihre immer währende Geduld, mir mit Rat und Tat zur Seite zu stehen. Mein großer und besonderer Dank gilt Niek, der mich mit seiner Hilfe und seinem Optimismus dazu gebracht hat, diese Arbeit erfolgreich zu beenden.



## **Erklärung an Eides Statt**

Hiermit erkläre ich, Jessica Laue, dass die vorliegende Dissertation von mir selbst und ohne unzulässige Hilfe Dritter verfasst wurde, auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind.