

Aus der Klinik für Ophthalmologie
(Direktor: Prof. Dr. med. J. Roider)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Einfluss von Pigmentepithelabhebungen auf das morphologische und funktionelle Ergebnis nach Vitrektomie mit subretinaler Ko-Applikation von rtPA und Avastin und intravitrealer Gaseingabe bei exsudativer altersbedingter Makuladegeneration mit submakulärer Blutung

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
vorgelegt von
SHAILA JOSEFINE WIENAND
aus Mechernich
Kiel 2017

1. Berichterstatter: PD Dr. med. Felix Treumer
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Markus Hoffmann
Tag der mündlichen Prüfung: 11.07.2018
Zum Druck genehmigt, Kiel, den 31.03.2018

gez.:

(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	4
1. EINLEITUNG	5
1.1 ANATOMIE DES AUGES	5
1.1.1 <i>Bulbus</i>	5
1.1.2. <i>Retina</i>	5
1.1.3 <i>Stratum pigmentosum</i>	5
1.1.4. <i>Stratum nervosum</i>	6
1.1.5. <i>Makula</i>	6
1.2 ALTERSABHÄNGIGE MAKULADEGENERATION	6
1.2.1. <i>Pigmentepithelabhebung</i>	8
1.2.2. <i>Submakuläre Blutung</i>	10
1.2.3. <i>Diagnostik der AMD</i>	11
1.2.4. <i>Therapie der AMD</i>	13
1.3. FRAGESTELLUNG	15
2. MATERIAL UND METHODEN	17
2.1. CHIRURGISCHE TECHNIK.....	20
2.2. POSTOPERATIVES ANTI-VEGF INJEKTIONSSCHEMA UND FOLLOW-UP UNTERSUCHUNG	21
2.3. STATISTISCHE METHODEN.....	21
3. ERGEBNISSE	23
3.1. PIGMENTEPITHELABHEBUNG (PED).....	26
3.2. GRÖÖE DER SMH UND VERDRÄNGUNG AUS DER FOVEA	29
3.3. VISUS.....	29
3.3.1 <i>Korrelation des postoperativen Visus mit klinischen Parametern</i>	31
3.4. KOMPLIKATIONEN	38
4. DISKUSSION	39
5. ZUSAMMENFASSUNG	45
6. LITERATURVERZEICHNIS	47
DANKSAGUNG	56

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AGE/ALE	advanced glycation / lipoxygenation endproducts
AMD	Altersabhängige Makuladegeneration
ARED	Age related eye disease
BCVA	Best corrected visual acuity
BVA	Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.
CNV	choroidale Neovaskularisation
DOG	deutsche Ophthalmologische Gesellschaft
Et al.	Und andere
FZ	Finger zählen
Hbw	Handbewegung
LS	Lichtschein
logMAR	logarithm of the minimal angle of resolution
Mon	Monat
SD-OCT	optische Kohärenztomographie
PD	Papillendurchmesser
PED	pigment epithelial detachment = Pigmentepithelabhebung
ppV	pars plana Vitrektomie
präop	präoperativ
PRN	pro re nata
postop	postoperativ
®	eingetragenes Warenzeichen
RIP	Riss im Pigmentepithel
RPE	retinales Pigmentepithel
rtPA	recombinant tissue Plasminogen Activator
SMH	submacular hemorrhage = submakuläre Blutung
VEGF	vascular endothelial growth factor

1. Einleitung

1.1 Anatomie des Auges

1.1.1 Bulbus

Der Augapfel hat die Funktion einer Kamera und hat nahezu die Form einer Kugel. Die Wand des Augapfels besteht aus drei Schichten. Die äußere Schicht ist die Tunica fibrosa bulbi, welche durch die undurchsichtige Sclera und die durchsichtige Cornea gebildet wird. Die mittlere Schicht, die Tunica vasculosa bulbi, besteht aus Aderhaut (Choroidea), Strahlenkörper (Corpus ciliare) und Regenbogenhaut (Iris). Die innere Schicht (Tunica interna bulbi) besteht aus der Netzhaut (Retina). Im Bulbus können drei weitere Räume abgegrenzt werden: Die vordere Augenkammer, die hintere Augenkammer und der Glaskörperraum. Vordere und hintere Augenkammer sind mit Kammerwasser gefüllt und der Glaskörper mit dem gallertigen Humor vitreus. Die Linse wird weder einer der drei Schichten noch einem der drei Innenräume zugeordnet.¹

1.1.2. Retina

Embryologisch entwickelt sich die Retina aus den beiden Blättern des Augenbechers. Das äußere Blatt wird zum Stratum pigmentosum und das innere Blatt zum Stratum nervosum. Die zwei Anteile, das Stratum pigmentosum und das Stratum nervosum werden aus zwei Richtungen mit Blut versorgt. Durch die Arteria centralis retinae, welche mit dem Sehnerven in die Orbita eintritt und sich an der Papille in ihre Äste aufteilt, werden die inneren Retinaschichten bis zum Stratum nucleare internum (innere Körnerschicht) versorgt. Die äußeren Schichten werden aus Gefäßen der Choriokapillaris versorgt, die aus den Arteriae. ciliares post. breves versorgt wird.²

1.1.3 Stratum pigmentosum

Das Stratum pigmentosum (Pigmentepithelschicht) ist ein einschichtiges isoprismatisches, durch Zonulae occludentes verhaftetes Epithel.¹ Das Epithel liegt auf der Bruch-Membran. Es hat physikalische-optische und metabolische Funktionen. Die Melaningranula in den Zellen verhindern Lichtreflexionen und schützen so die Photorezeptoren vor Streulicht. Damit haben sie Bedeutung für die Sehschärfe. Außer

den Melanosomen findet man auch viele Phagosomen. Diese nehmen verbrauchtes Photopigment der Rezeptorzellen auf, resynthetisieren es und stellen es den Rezeptorzellen wieder zur Verfügung. Das Pigmentepithel vermittelt den Stoffaustausch zwischen der Choriokapillaris und den Photorezeptorzellen.²

1.1.4. Stratum nervosum

Das Stratum nervosum (Nervenzellschicht) ist ca. 350µm dick und kann histologisch in neun Schichten eingeteilt werden. Diese Einteilung ist auf die geometrische Anordnung von Zellen und neuropilreichen Zonen zurückzuführen. Der Mensch hat ein inverses Auge, d.h. einfallendes Licht muss erst die Retina durchdringen um von den außen liegenden Rezeptoren in ein elektrisches Signal umgewandelt zu werden.¹ Die Reize werden dann afferent über die Sehbahn zur Großhirnrinde geleitet.

1.1.5. Makula

Die Makula befindet sich in der zentralen Retina und hat einen Durchmesser von ca. 3 mm. Durch sie verläuft die optische Achse. Im Zentrum der Makula befindet sich eine trichterförmige Vertiefung (Fovea centralis), der Ort des schärfsten Sehens, wo sich ausschließlich die farbempfindlichen Zapfen befinden. Die Makula wird über Äste der A. centralis retinae versorgt, allerdings ist die Fovea selbst gefäßfrei. Sie wird durch die Choriokapillaris versorgt, wobei die Diffusion durch die Bruch-Membran erfolgt.²

1.2 Altersabhängige Makuladegeneration

Die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) ist die häufigste Erblindungsursache in der westlichen Welt und die dritthäufigste Ursache weltweit.³ Die Zahl der Betroffenen mit fortgeschrittenen AMD-Erkrankung in Deutschland im Jahre 2006 lag bei 710.000 und es wird geschätzt, dass sich die Zahl in den nächsten 15 Jahren auf über eine Million erhöhen wird, insofern ist die AMD ein Krankheitsbild von großer medizinischer und sozio-ökonomischer Relevanz.^{4,5}

Bei der AMD handelt es sich um eine chronisch progredient verlaufende Erkrankung, welche zu degenerativen Veränderungen im Bereich der Makula führt. Wesentlich für die Entstehung sind Alterungsprozesse des retinalen Pigmentepithels (RPE), welches postmitotisch ist und sich nur begrenzt regenerieren kann.⁶ Neben dem Alter sind

weitere Risikofaktoren ein chronischer Nikotinabusus und auch intensive kumulative Sonneneinstrahlung im Laufe des Lebens.⁷ Eine genetische Prädisposition ist ebenfalls nachgewiesen, wobei unter anderem genetische Veränderungen im Komplementsystem (Komplementfaktor H) eine Rolle zu spielen scheinen.⁸ Metabolisch Risikofaktoren sind beispielsweise eine hohe Aufnahme von ungesättigten Fettsäuren sowie eine geringe Antioxidantien- und Zinkaufnahme. Symptomatisch äußert sich die AMD durch eine Visusminderung aber auch Metamorphopsien (Verzerrtsehen), Makro- oder Mikropsien (vergrößertes oder verkleinertes Sehen) treten auf. Letztendlich führt der zentrale Sehverlust zu Einschränkungen im Alltag und stellt damit einen erheblichen Verlust der Lebensqualität dar. Die Einschränkung reicht bis zur Unfähigkeit den Alltag selbständig bestreiten zu können.⁹⁻¹¹ Klinisch unterscheidet man eine nicht exsudative („trockene“) AMD (mit Früh-, Intermediär- und Spätform) sowie eine exsudative („feuchte“) Spätform. Morphologisch charakteristisch für die trockene AMD sind spezifische subretinale Ablagerungen von extrazellulärem, lipid- und proteinreichem Material (sogenannte Drusen) und Unregelmäßigkeiten im RPE, die man bei der Spiegelung des Augenhintergrunds (Funduskopie) erkennen kann. Die Frühform zeigt kleine Drusen und RPE-Unregelmäßigkeiten, die intermediäre Form ist charakterisiert durch zahlreiche große Drusen. Die Spätform weist einen flächigen Verlust des RPE und eine konsekutive Degeneration der retinalen Photorezeptoren auf. Im Gegensatz dazu ist die feuchte Spätform der AMD durch das unkontrollierte Wachstum von choroidalen Neovaskularisationen (CNV) charakterisiert.¹² Die choroidalen Gefäßausprossungen können durch Lücken im RPE und der Bruch-Membran in den Subretinalraum und in die Retina einwachsen und diese zerstören (**Abb. 1**). Dies führt häufig innerhalb weniger Monate zum Verlust der zentralen Sehschärfe und der Lesefähigkeit. Die genaue Pathogenese der AMD und der choroidalen Neovaskularisation ist nicht genau geklärt. Man nimmt an, dass es im Laufe des Lebens u.a. durch die Einlagerung von normalem und abnormalem Material der Extrazellulärmatrix, advanced glycation/lipoxygenation endproducts (AGEs/ALEs) und Lipiden zu einer Verdickung der Bruch-Membran kommt. Hierdurch wird der Stoffwechsel zwischen der Choroidea auf der einen Seite und dem RPE und den Photorezeptoren auf der anderen Seite beeinträchtigt. Der gestörte Metabolismus kann u.a. zu einer Gewebshypoxie führen, in deren Folge vermehrt vascular endothelial growth factor (VEGF) exprimiert wird, welcher die Gefäßneubildung

anregt.¹³ Die neugebildeten Gefäße neigen aufgrund ihres unreifen Wandaufbaus zu Exsudationen in das Gewebe (Ödeme) sowie zu sub- und intraretinalen Blutungen, wenn es zu einem Einriss der fragilen Gefäßwände kommt. Dies führt letztendlich zu einem Verlust der neuronalen Strukturen aufgrund eines narbig fibrösen Umbaus der Makula.¹⁴

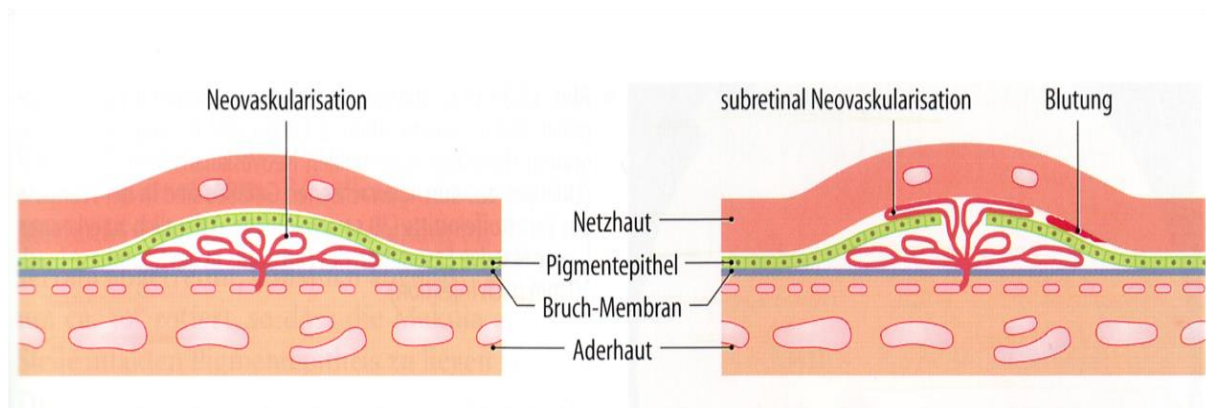


Abb. 1: Schematische Darstellung der choroidalen Neovaskularisation (aus Grehn Augenheilkunde, mit freundlicher Genehmigung des Springer Verlags)¹⁴

1.2.1. Pigmentepithelabhebung

Bei der Pigmentepithelabhebung (PED) hebt sich das retinale Pigmentepithel (RPE) von der Bruch-Membran ab. Der dadurch entstandene Spalt kann Exsudat, Blut, drusenoides Material oder neovaskuläres Gewebe beinhalten.¹⁵ Die PED ist eine häufige Begleiterscheinung der AMD und zeigt die größte Prävalenz bei der späten feuchten AMD, sie kann allerdings auch im Rahmen verschiedener chorioretinaler Erkrankungen vorkommen.¹⁶

Für die Entwicklung einer PED scheint eine zunehmende Verdickung der Bruch-Membran von Bedeutung zu sein. Diese bildet eine Diffusionsbarriere, welche zu einer Veränderung der Ionenströme führt. Zusätzlich kommt es zu einer Abnahme der physiologischen Haftung zwischen der Bruch-Membran und dem RPE. Dies führt zu einem Eindringen von Flüssigkeit unter das Pigmentepithel und die Netzhaut.¹⁴

Man unterscheidet zwischen drusenoider, seröser und fibrovaskulärer PED. Diese Formen sind in **Abb. 2** schematisch dargestellt.

Die drusenoiden PED entsteht wahrscheinlich durch Vergrößerung und Zusammenfließen von großen Drusen.¹⁷ Sie sind nicht vaskularisiert und vergrößern

sich nur langsam. Drusenoide PEDs haben im Vergleich zu den anderen Formen einen kleineren Durchmesser und eine geringere Höhe.¹⁵ Diese Form der PED hat die beste Prognose und ist meist mit einem recht lang auf gutem Niveau erhaltenen Visus verbunden.¹⁸ Die seröse und die fibrovaskuläre PED kommen im Rahmen der exsudativen AMD vor. Hierbei wird das RPE durch exsudierte Flüssigkeit oder den fibrovaskulären CNV-Komplex selbst eleviert. Sie sind mit einer schlechteren Prognose verbunden im Vergleich zu der drusenoiden PED.

Pauleikhoff et al. haben in einer Studie verschiedene Arten von PEDs untersucht und festgestellt, dass sich die PEDs im Verlauf zunächst vergrößern. Im weiteren Verlauf können sich die RPE Abhebungen zurückbilden, was dann allerdings meist mit einer RPE Atrophie oder der Ausbildung einer fibrösen Narbe einhergeht.¹⁹

Eine Komplikation der PED ist ein Einreißen des retinalen Pigmentepithels, welche mit einem Visusverlust verbunden ist, da die darüberliegenden Photorezeptoren ohne eine intakte RPE Schicht degenerieren. Caswell et al. berichten, dass es im Spontanverlauf in ca. 10% der Fälle von vaskularisierten PEDs zu einem Einreißen des RPE kommt.²⁰ Die Wirkung der Anti-VEGF Behandlung (siehe auch Kapitel 1.2.4. „Therapie der AMD“) auf die PED ist unterschiedlich. Es kann zu einer Regression der PED führen und den Visus verbessern, vor allem wenn sub- oder intraretinale Flüssigkeit mit der PED verbunden ist. Andere berichten, dass unter einer Langzeittherapie mit Anti-VEGF keine wesentliche morphologische Regression der PED besteht und sich der Visus langsam verschlechtert.²¹ Des Weiteren kann es sein, dass durch eine Anti-VEGF Therapie RPE Einrisse gefördert werden. Man vermutet, dass sich der unter dem RPE befindliche CNV-Komplex während der anti-VEGF Therapie kontrahiert, was dann zu einem Einreißen des RPE führen kann. Chang et al berichten von einer RPE Rissrate von 27%,²² während Clemens et al. von einer Rate von 25% unter Anti-VEGF Therapie berichten.²¹ Es gibt verschiedene Faktoren, die das Risiko eines Riss im RPE vorhersagen. Chan et al berichten, dass bei PEDs höher als 400µm eine erhöhte Prävalenz von Rissen im RPE vorliegen. Weitere Risikofaktoren sind PED Durchmesser, subretinale Spaltbildungen oder hyperreflektive Linien in der Infrarot-Bildgebung im SD-OCT. Diese sind wahrscheinlich Ausdruck der Kontraktion des sub-RPE Gewebes.²³

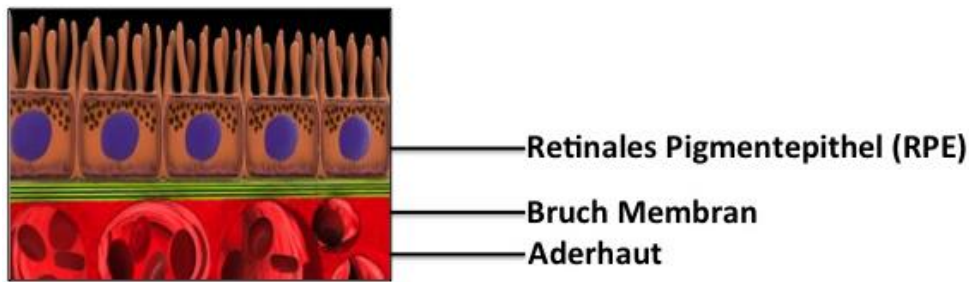


Abb. 2a

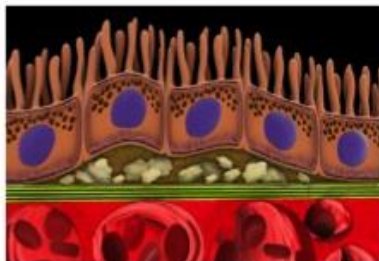


Abb. 2b

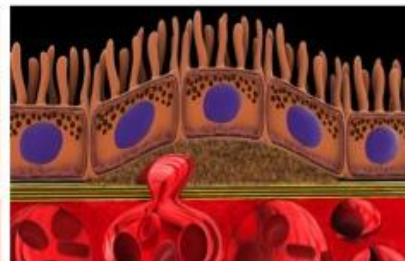


Abb. 2c

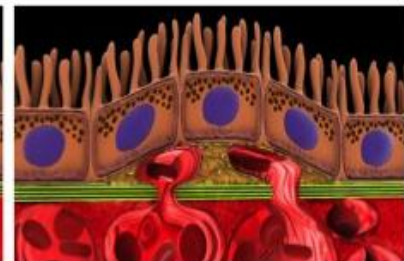


Abb. 2d

Abb.2a-d: Graphische Darstellung der verschiedenen Formen von Pigmentepithelabhebungen (PED). **a)** zeigt dabei die normale Konfiguration von Choroidea, Bruch-Membran und der retinalen Pigmentepithel(RPE) Schicht. **b)** zeigt die drusenoiden PED, bei der es durch konfluierende Drusen zur Abhebung des RPE von der Bruch-Membran kommt. **c)** zeigt die seröse PED, bei der es durch seröse Flüssigkeitsansammlung unter dem RPE zur Abhebung kommt. **d)** stellt die fibrovaskuläre PED dar. Hier drückt die choroidale Neovaskularisation (CNV) selbst und meist auch seröse Flüssigkeit das RPE nach oben. Modifiziert aus „Survey of Ophthalmology 2007“¹⁸

1.2.2. Submakuläre Blutung

Die submakuläre Blutung (SMH) ist eine Ansammlung von Blut zwischen der neurosensorischen Retina und dem RPE (im sogenannten Subretinalraum) im Bereich der Makula. Bei der SMH handelt es sich um eine Komplikation der exsudativen AMD. Die Patienten erleiden einen plötzlichen und je nach Größe der SMH sehr ausgeprägten Visusverlust. Das subretinale Blut ist toxisch für die empfindliche Retina. Es führt zu irreversiblen Schäden und zum Verlust der Photorezeptoren.²⁴ Das Blut wirkt als Diffusionsbarriere und verhindert den Transport von Nährstoffen sowie Abtransport von Schadstoffen.²⁴ Des Weiteren üben kontrahierenden Fibrinfäden des geronnenen Bluts Zug auf die Photorezeptoren aus. Dies führt zu einer Schrumpfung

der äußeren Netzhautschichten und kann zu einem Zerreißen der Photorezeptoraußensegmente führen.²⁵ Zu guter Letzt kommt es beim Abbau der SMH zur Freisetzung zelltoxischer Substanzen wie Fibrin²⁵, freiem Eisen²⁶ und Hämosiderin²⁷.

Die Therapie der SMH wird unter dem Punkt „Therapie der AMD“(1.2.4.) beschrieben.

1.2.3. Diagnostik der AMD

Grundlage der Diagnostik der AMD sind eine ausführliche Anamnese, eine Sehschärfenbestimmung, ein Amsler-Test (Test auf Verzerrtsehen), eine Spaltlampenuntersuchung der vorderen und hinteren Augenabschnitte inklusive einer funduskopischen Untersuchung der Makula. In der Regel wird eine Fundusfotografie, eine optische Kohärenz-Tomografie (SD-OCT) und zumindest initial auch eine Fluoreszein-Angiografie durchgeführt.²⁸ Im Rahmen der Arbeit ist die SD-OCT von großer Bedeutung und wird im Folgenden näher erläutert.

Die optische Kohärenztomographie (SD-OCT)

Die spectral domain optische Kohärenztomographie (SD-OCT) ist ein bildgebendes Verfahren, welches in der Augenheilkunde seit ca. zehn Jahren Anwendung findet. Als nicht invasives Verfahren ermöglicht die SD-OCT eine Darstellung der Retina in nahezu histologischer Qualität. Die vitale Retina kann in sehr hoher Auflösung dargestellt werden.

Die SD-OCT Technologie basiert auf interferometrischer Abstandsmessung der vom Gewebe reflektierten elektromagnetischen Wellen mit Licht geringer Kohärenzlänge (Laserlicht). Dabei wird das Licht reflektiert, gestreut oder absorbiert. Dies erzeugt ein Muster aus den verschiedenen Schichten der Retina. Die Messungen erfolgen axial (A-Scan entlang der x-Achse). Aus mehreren dieser A-Scans wird ein zweidimensionales optisches Schnittbild rekonstruiert, welches als B-Scan bezeichnet wird. Aus mehreren versetzten B-Scans kann dann ein dreidimensionales Bild berechnet werden, das man als Volumenscan bezeichnet. Das Verfahren ermöglicht die detaillierte Darstellung von Makulopathien wie zum Beispiel Abhebungen des RPE, subretinalen Blutungen, intraretinalen Ödemen, vitreoretinalen Traktionen und Makulaforamina.²⁹

In **Abb. 3** ist die normale Netzhautanatomie dargestellt in einem SD-OCT B-Scan zu sehen.

Das SD-OCT dient neben der Angiographie zur Differenzierung der späten AMD und zur Evaluation einer bestehenden Therapieindikation.²⁸ Des Weiteren liefern die Schnittbilder Informationen über das Fortschreiten der Erkrankung und man kann erkennen, wie sich die retinale Anatomie unter einer Therapie verändert. So nimmt die SD-OCT eine zentrale Rolle zur Beurteilung der Aktivität der CNV ein und wird zur Verlaufskontrolle einer VEGF-Inhibitor Therapie verwendet. Zu den Kriterien zur Beurteilung der CNV-Aktivität gehören: Präsenz von subretinaler Flüssigkeit, Persistenz oder Zunahme einer diffusen Netzhautverdickung, Zunahme intraretinaler zystoider Flüssigkeitsräume und Zunahme seröser Pigmentepithelabhebungen.³⁰ Diese Kriterien sind alle im SD-OCT-Schnittbild erkennbar.

Speziell bei der SMH und der PED ermöglicht das Verfahren die Größe der Blutung / PED objektiv zu quantifizieren.

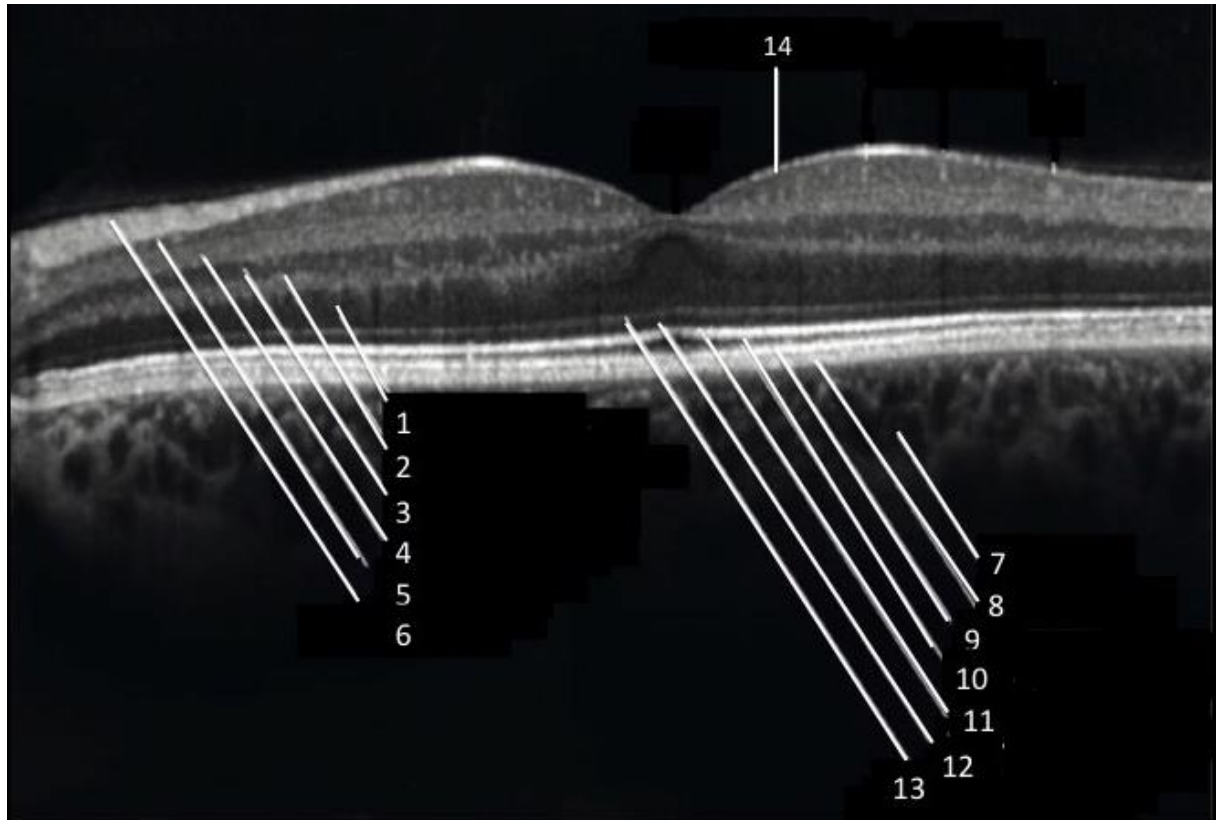


Abb. 3: Horizontaler Schnitt durch die Fovea centralis, der die normale Netzhautanatomie in der optischen Kohärenztomographie zeigt. 1: Äußere Körnerschicht, 2: Äußere plexiforme Schicht, 3: Innere Körnerschicht, 4: Innere plexiforme Schicht, 5: Ganglienzellschicht, 6: Nervenfaserschicht, 7: Aderhaut, 8: RPE/Bruch-Membran, 9: Interdigitations-Zone, 10: Fotorezeptoraußensegmente, 11: Ellipsoid-Zone, 12: Myoid-Zone, 13: äußere Grenzmembran, 15: Innere Grenzmembran

1.2.4. Therapie der AMD

Ziel der Therapie ist es, das Voranschreiten der Erkrankung und die damit einhergehende Verschlechterung des zentralen Sehens zu verlangsamen und eine Erblindung im gesetzlichen Sinne so lange wie möglich zu verhindern.²⁸

Therapie der trockenen AMD

Es gibt keine ursächliche Therapie für die trockene AMD. Allerdings wurde im Rahmen der Age-related eye disease (ARED)-Studie herausgefunden, dass bei der frühen AMD eine bestimmte Kombination von Nahrungsergänzungsmitteln das Fortschreiten einer intermediären AMD in eine fortgeschrittene feuchte AMD etwas verlangsamen kann. In der Studie wurden Vitamin C (500mg), Vitamin E (400 IE), Beta-Carotin(15mg), Zink(80mg) und Kupfer(2mg) verabreicht.³¹ Aus der ARED2-Studie geht hervor, dass Zink auf 25mg reduziert werden kann und β -Carotin durch Lutein(10mg)/Zeaxanthin(2mg) ersetzt werden kann. Der Ersatz von β -Carotin ist vor allem bei Rauchern von Bedeutung, da bei diesem Patientenkollektiv das Lungenkrebsrisiko durch eine vermehrte β -Carotin Einnahme erhöht ist.³²

Zukünftig könnten therapeutische Optionen der trockenen AMD Emixustat und Lampalizumab sein. Emixustat ist ein oral einzunehmender Wirkstoff, der über eine direkte Hemmung des sogenannten Sehzyklus die Anhäufung des Alterspigments Lipofuszin in den retinalen Pigmentepithelzellen vermindern soll.³³ Lampalizumab ist ein intravitreal injizierter monoklonaler Antikörper gegen den Komplementfaktor D und soll das Fortschreiten der trockenen AMD verhindern.³⁴ Für beide Wirkstoffe laufen zur Zeit die Phase 3 Studien.

Therapie der exsudativen AMD

Im Gegensatz zur trockenen AMD gibt es bei der feuchten AMD verschiedene Behandlungsoptionen. Eine Therapiemöglichkeit bei der feuchten AMD ist die photodynamische Therapie. Hierbei wird ein Farbstoff (Verteporfin) venös injiziert, der sich in der choroidalen Neovaskularisation anreichert und dann mit Laserlicht bestrahlt wird. Hierdurch kommt es zu einer Photothrombosierung der CNV. Die Behandlung ist allerdings nicht so effektiv wie die Anti-VEGF Injektion und geht zusätzlich mit einer hohen Rezidivrate einher. Zudem führen wiederholte Behandlungen zu einer Atrophie des RPEs. Daher kommt diese Therapie nur noch in Ausnahmefällen zum Einsatz. Außerdem kann die CNV durch thermische Laserkoagulation behandelt werden. Dabei wird die CNV durch Erhitzung koaguliert. Allerdings ist diese Behandlung nur bei den weniger häufig vorkommenden extrafovealen Neovaskularisationen möglich, da bei der Behandlung auch das RPE und die neuronale Netzhaut zerstört werden, sodass bei fovealer Lage ein zentraler Gesichtsfeldausfall resultieren würde. Zusätzlich sind Rezidive ein Problem, sodass diese Behandlung auch nur noch in Einzelfällen zur Anwendung kommt.³⁵

Mit Einführung der intravitreal applizierbaren VEGF-Inhibitoren vor ca. 10 Jahren ist für die exsudative AMD eine entscheidende Therapieoption hinzugekommen. Diese binden extrazellulär an das VEGF, welches einer der wichtigsten Regulatoren für die Angiogenese ist.³⁶ Mit Hilfe der Anti-VEGF Therapie lässt sich die CNV zurückdrängen und die Zerstörung der makulären Netzhaut aufhalten oder verzögern. Als VEGF-Inhibitoren sind drei Wirkstoffe zugelassen: Ranibizumab (Lucentis®), Aflibercept (Eylea®) und Pegaptanib (Macugen®). Mittel der ersten Wahl sind Ranibizumab und Aflibercept. Diese gelten als gleichwertig in ihrer Effektivität bezüglich des Visus. Bevacizumab (Avastin®) ist nur im „off-Label“-Gebrauch anwendbar, erscheint aber bezüglich der Effektivität und des Nebenwirkungsprofils als gleichwertig.³⁰³⁷ Diese Anti-VEGF Antikörper müssen in regelmäßigen Abständen (ca. 6x im Jahr) in den Glaskörper injiziert werden, um die choroidalen Neovaskularisationen zurückzudrängen.

Therapie der submakulären Blutung bei exsudativer AMD

Eine akute submakuläre Blutung bei exsudativer Makuladegeneration führt unbehandelt zu einer starken Einschränkung der Sehfähigkeit durch fibröse

Narbenbildung in der Makula.³⁸ Zur Verflüssigung des Blutkoagels und Verdrängung aus der Fovea kann recombinant tissue plasminogen activator (rtPA) eingesetzt werden. Hierfür sind grundsätzlich zwei Verfahren beschrieben: die *intravitreale* Injektion einer rtPA-Lösung und einer intravitrealen Gasblase³⁹⁻⁴¹, sowie die *subretinale* Injektion von rtPA während einer Pars-plana-Vitrektomie (ppV) mit nachfolgender intravitrealer Gastamponade⁴²⁻⁴⁶. Hierbei scheint durch die subretinale Applikation von rtPA die Blutung effizienter aufgelöst und verdrängt zu werden als nach der intravitrealen Applikation.⁴⁴ Die Sehfähigkeit verbesserte sich nach diesen Behandlungen, da die SMH erfolgreich aus der Fovea verdrängt wurde, danach fiel sie jedoch meist wieder ab, weil die CNV, die ursächlich für die SMH war, weiter fortschritt und die Netzhaut dadurch narbig umgebaut wurde.

Aufgrund der guten Ergebnisse der anti-VEGF Therapie bei exsudativer AMD^{47,48} entstand daher das Therapiekonzept der intraokularen *Ko-Applikation* von rtPA und Anti-VEGF Substanzen. Dabei wird während der ppV subretinal sowohl rtPa als auch Bevacizumab injiziert. Abschließend erfolgt eine Gastamponade. Ziel dieser „Triple“-Methode ist es durch die Gabe von rtPA und Gas eine Verflüssigung und Verdrängung der SMH aus der Fovea zu erreichen sowie gleichzeitig durch die Gabe von Bevacizumab das Fortschreiten der CNV zu einem möglichst frühen Zeitpunkt zu verhindern.^{45,46,49,50}

1.3. Fragestellung

Die Prävalenz der PED beträgt bei der exsudativen AMD mit choroidaler Neovaskularisation 10-22% und bei der polypoidalen choroidalen Vasculopathie (PCV) 10-64%.⁵¹

Bisher gibt es aber kaum Daten über das Vorliegen von PEDs bei Patienten mit submakulären Blutungen bei exsudativer AMD. Bezüglich der Behandlung der SMH gibt es außerdem keine einheitliche Stellungnahme der ophthalmologischen Fachgesellschaften.

Daher war es Ziel dieser Arbeit an einem großem Patientenkollektiv die Behandlung der SMH durch subretinale Ko-Applikation von rtPA und Avastin mit intravitrealer Gaseingabe zu evaluieren. Außerdem sollte hierbei insbesondere der Aspekt einer möglichen Bedeutung der PED herausgearbeitet werden.

Die Fragestellungen im Einzelnen waren:

- Wie oft kommen PEDs bei SMH vor?
- Wie groß sind die PEDs?
- Wie beeinflusst die Größe der PED den prä- und postoperativen Visus?
- Wie oft kommt es intra- oder postoperativ zu Einrissen des RPE?
- Wie oft können die SMHs erfolgreich verdrängt werden?
- Wie groß sind die submakulären Blutungen (SMH)?
- Wie beeinflusst die Höhe und die Größe der SMH den postoperativen Visus?
- Welchen Einfluss hat die akute Symptombdauer auf den postoperativen Visus?
- Wie oft kommt es zu Blutungsrezidiven und ist die medikamentöse Antikoagulation mit einem erhöhten Rezidivrisiko verbunden?
- Welche Komplikationen der Operationsmethode treten auf?

2. Material und Methoden

Es handelt sich um die retrospektive Analyse einer konsekutiven interventionellen Fallserie von Patienten, die eine neovaskuläre AMD mit der Komplikation einer SMH hatten. Alle Patienten sind in der Augenklinik der Universitätsklinik Schleswig-Holstein Campus Kiel im Zeitraum von 2008 bis 2015 behandelt worden. Einschlusskriterien für die Aufnahme in die Analyse waren eine neovaskuläre AMD mit einer SMH, welche die Fovea betrifft. Die Fovea wurde definiert als ein zirkulärer Bereich mit einem Durchmesser von 1,5 mm oder annäherungsweise einem Papillen-Durchmesser im Zentrum der Makula. Akute Symptome der SMH (akute Visusminderung, Verlust des zentralen Gesichtsfeldes) durften nicht länger als drei Wochen bestehen. Das Mindestalter der Patienten musste 18 Jahre betragen. Das Ausschlusskriterium war eine SMH, die durch eine andere Ätiologie als eine AMD bedingt war.

Die Patienten wurden präoperativ ophthalmologisch untersucht (Spaltlampenuntersuchung der vorderen und hinteren Augenabschnitte, Funduskopie, Tonometrie nach Goldmann). Der beste korrigierte Dezimal-Visus in 5 Metern Entfernung wurde ermittelt (Best corrected visual acuity, BCVA). Wurden keine Sehzeichen mehr in 5 Metern erkannt, wurde mit einer Visustafel in einem Meter Entfernung getestet. Bei noch schlechterem Visus wurde die Fähigkeit zum Fingerzählen, Erkennen von Handbewegung oder Lichtscheinwahrnehmung in 30 cm Entfernung erfragt. Zur statistischen Analyse wurde der Dezimalvisus in den sogenannten logMAR (logarithm of the minimal angle of resolution) Wert umgerechnet. Ein Visus von „Fingerzählen“ wurde in logMAR 1,9, „Handbewegung“ in logMAR 2,0 und „Lichtwahrnehmung“ in logMAR 2,1 konvertiert (**Tabelle 1**).^{52,53} Präoperativ wurde ein Fundusfoto angefertigt. Auf dem Fundusfoto wurde der breiteste Durchmesser der Blutung ausgemessen und als Mehrfaches eines Papillendurchmessers (PD) angegeben. Die Ausmessung des Papillendurchmessers und des Durchmessers der Blutung erfolgte durch manuelles Setzen von Calipern mittels der „measure distance“ Funktion der SD-OCT Software (Heidelberg Eye Explorer, Version 1.9.10.0, Heidelberg engineering, Heidelberg, Deutschland).

Präoperativ wurde außerdem eine SD-OCT Aufnahme der Makularegion durchgeführt (Spectralis SD-OCT, Heidelberg Instruments, Heidelberg, Deutschland). Hierfür wurde der „Volume-Scan“ Modus des Spectralis SD-OCT Gerätes verwendet. Es erfolgten 25 horizontale B-Scans mit einem vertikalen Abstand von 240µm und einer Länge von

6mm. Hierdurch wurde ein Gebiet von 20x20° der Makula erfasst. Es wurde der Scan herausgesucht, mit dem die maximal darstellbare Höhe der Pigmentepithelabhebung (PED) und der subretinalen Blutung ausgemessen werden konnte (**Abb. 4**). Hierfür wurde die manuelle Caliper Funktion der „measure distance“ Funktion der Spectralis Software (Heidelberg Eye Explorer, Version 1.9.10.0, Heidelberg engineering, Heidelberg, Deutschland) verwendet. Zur Ausmessung der Höhe der PED wurde die Distanz zwischen der Bruch-Membran (Basalmembran des RPE) und der Unterkante des RPE bestimmt. Betrug diese Distanz mehr als 100µm, wurde die Abhebung des RPE als „PED“ klassifiziert, darunter wurde sie als „Keine PED“ klassifiziert. Zur Ausmessung der Höhe der SMH wurde die Distanz zwischen der Oberseite des RPE und den Photorezeptoraussensegmenten bestimmt. Wenn die Höhe der PED oder SMH durch mangelnde Bildqualität (sehr dicke oder gekammerte subretinale Blutungen, Glaskörperblutungen) nicht genau zu erkennen war, wurde die PED oder Höhe der SMH als „nicht auswertbar“ bezeichnet. Wenn die SMH so hoch war, dass mittels SD-OCT nicht die gesamte Höhe darstellbar war, wurde die maximal darstellbare Höhe gewählt. Die SD-OCT Untersuchung der Makula wurde postoperativ nach ein und drei Monaten und dann an variablen Zeitpunkten wiederholt, um die morphologische Entwicklung der PED zu erfassen.

Alle Patienten wurden über die Art der Operation und über alternative Möglichkeiten im Detail aufgeklärt. Eine vollständige Einwilligung wurde von allen Patienten präoperativ eingeholt. Der Ethikantrag zur retrospektiven Auswertung der Daten wurde von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der CAU Kiel bewilligt.

Tabelle 1: Umrechnungstabelle Visus (FZ= Finger zählen, Hbw= Handbewegung, LS= Lichtschein)

MAR	logMAR	Visus
0,00	0,00	1,00
1,26	0,10	0,80
1,58	0,20	0,63
1,99	0,30	0,50
2,51	0,40	0,40
3,16	0,50	0,30
3,98	0,60	0,25
5,00	0,70	0,20
6,30	0,80	0,16
7,94	0,90	0,13
10,00	1,00	0,10
12,59	1,10	0,08
15,84	1,20	0,06
19,95	1,30	0,05
	1,90	FZ
	2,0	Hbw
	2,10	LS

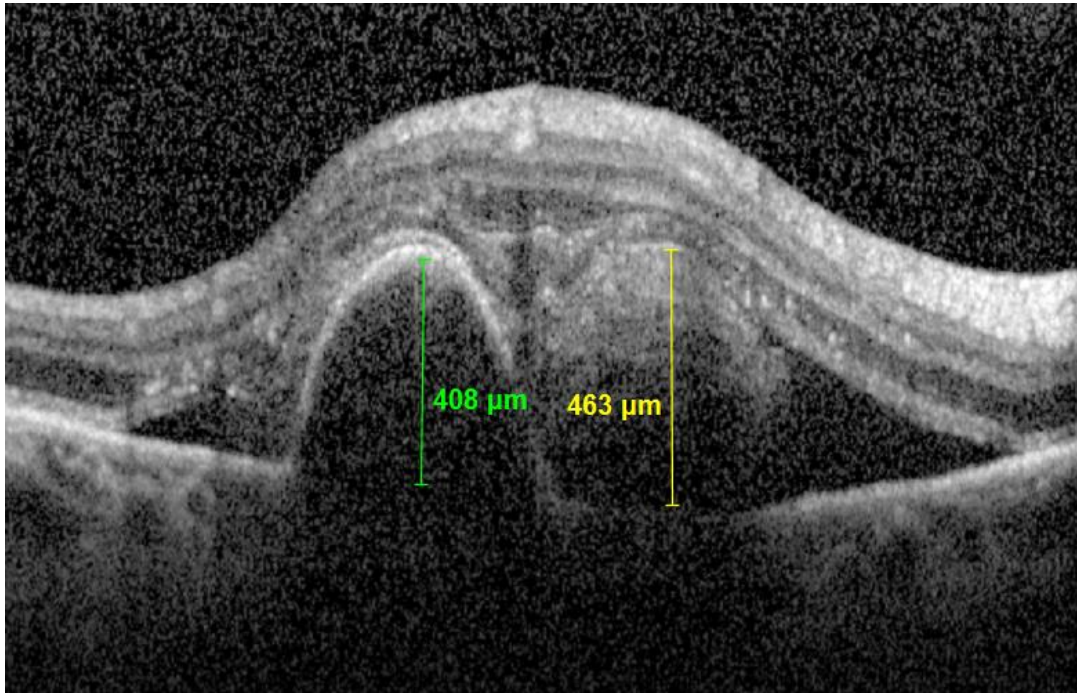


Abb. 4: Präoperatives SD-OCT eines Patienten mit SMH und PED. Die Höhe der PED wurde von der interpolierten Bruch-Membran bis zum unteren Rand des RPE ausgemessen (grüne Ausmessung). Die SMH wurde von der Oberkante des RPE bis zu den Photorezeptor-Aussensegmenten vermessen (gelbe Ausmessung).

2.1. Chirurgische Technik

Bei allen Patienten wurde eine Standard 23 gauge Pars-Plana-Vitrektomie (ppV) durchgeführt. Falls nötig wurde eine hintere Glaskörperabhebung induziert. Nach möglichst vollständiger Vitrektomie wurde die Netzhaut mit einer dünnen 41 gauge Teflon-Kanüle (D.O.R.C., Zuidland, Niederlande) punktiert und 10-20µm rtPA (Actilyse®, Boehringer Ingelheim), welches in 0,05-0,1ml Kochsalzlösung (BSS®, Alcon, Freiburg) gelöst war, subretinal injiziert. Anschließend werden 1,25mg Bevacizumab (Avastin®, Roche, Basel, Schweiz) gelöst in 0,05ml BSS über die gleiche Retinotomie subretinal injiziert. Die subretinalen Injektionen erfolgten am Rand der Makula im Bereich der subretinalen Blutung. Es wurde strikt darauf geachtet Bereiche mit sichtbaren PED zu meiden, um nicht durch eine versehentliche Punktion des RPE einen Einriss des RPE zu verursachen. Die Injektion erfolgte zudem langsam, damit eine Ruptur der neurosensorischen Netzhaut im Bereich der Fovea durch die Spannung des injizierten Volumens vermieden wird. Es folgte ein Austausch der Glaskörperspülflüssigkeit mit Luft und anschließend ein Austausch der Luft mit einer

20%-SF6-Gasfüllung. Somit war der Glaskörperraum am Ende der OP komplett mit 20% SF6 Gas gefüllt. Bei Patienten, welche noch ihre natürliche Linse hatten, wurde zusätzlich eine Standard-Kataraktoperation (Phakoemulsifikation und Hinterkammerlinsen-Implantation) durchgeführt, da die natürliche Linse nach einer Vitrektomie mit Gasfüllung eintrübt. Nach der Operation wurden die Patienten angewiesen für mindestens einen Tag Bauchlage einzuhalten. Durch den Anpressdruck des Gases auf den hinteren Augenpol und die Makula wird das durch rtPA verflüssigte subretinale Blut aus der Makularegion verdrängt und kann sich in der Peripherie im subretinalen Raum verteilen und resorbiert werden.

2.2. Postoperatives anti-VEGF Injektionsschema und Follow-Up Untersuchung

Vier und acht Wochen postoperativ wurde ein anti-VEGF Medikament (Bevacizumab (25mg) (Avastin®, Roche) oder Ranibizumab (0,5mg) (Lucentis®, Novartis, Nürnberg, Deutschland) intravitreal injiziert, um ein weiteres Wachstum der CNV zu unterdrücken. Danach wurden weitere Injektionen nach einem flexiblen Behandlungsschema („pro re nata“, PRN) verabreicht, welches in Deutschland zur Anwendung kommt und den Empfehlungen der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft entspricht. Re-Injektionskriterien waren persistierende oder erneute intra- oder subretinale Flüssigkeit im SD-OCT, neue retinale Blutungen oder eine Visusminderung durch die Makulopathie.⁵⁴ Die Follow-up Untersuchungen wurden vier, acht und zwölf Wochen postoperativ terminiert und danach flexibel vereinbart je nach Aktivität der CNV (siehe oben, PRN Schema). Die Follow-up Untersuchungen beinhalteten eine Spaltlampenuntersuchung der vorderen und hinteren Augenabschnitte, Funduskopie und Tonometrie. Ein SD-OCT der Makula und Fundusfoto wurde vier und 12 Wochen postoperativ und später bei Bedarf durchgeführt.

2.3. Statistische Methoden

Es wurden verschiedene statistische Tests und Verfahren verwendet um die Daten auszuwerten. Die Ergebnisse wurden mit der SPSS Software (V. 22, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) analysiert. Der Kolmogoroff-Smirnoff Test zeigte, dass die Daten keine Normalverteilung aufwiesen, sodass nicht-parametrische Testverfahren zur

Anwendung kamen. Unterschiede des prä- und postoperativen Visus wurden mit dem Wilcoxon Test analysiert. Die Korrelation von Höhe der PED oder SMH, SMH-Durchmesser sowie Dauer der Symptome und des Visus wurden mit dem Spearmans Rank Korrelationskoeffizient gemessen. Abhängigkeiten von Gruppenvariablen (Unterschiede in den Subgruppen) wurden in Box Plots (Mediane, Quartile) dargestellt und mit dem Kruskal-Wallis Rank Test und dem Wilcoxon Test (Mann-Whitney Test) bewertet. Ein möglicher Zusammenhang zwischen einer erneuten postoperativen Blutung und der Einnahme von Thrombozyten-aggregationshemmern oder oralen Antikoagulantien sowie der Zusammenhang zwischen der Höhe der PED und einem postoperativen Riss im RPE wurden mit dem exakten Test nach Fischer ausgewertet. Ergebnisse wurden als statistisch signifikant gewertet wenn der $p < 0,05$.

3. Ergebnisse

Im Zeitraum von 2008 bis 2015 wurden 144 Augen von 141 Patienten operiert, welche eine SMH aufgrund einer exsudativen AMD hatten. Zwölf Augen wurden aus der Analyse ausgeschlossen, da die Patienten sich postoperativ nicht mehr vorstellten, das Follow-up kürzer als drei Monate war oder die Patienten eine weitere Behandlung ablehnten. **Tabelle 2** gibt eine Übersicht über die wesentlichen Patientenmerkmale. Das Durchschnittsalter der behandelten Patienten betrug 79 Jahre (Bereich 57-90). 82 von 129 (66%) Patienten, die analysiert wurden, waren weiblichen Geschlechts. Im Durchschnitt stellten sich die Patienten 4,9 Tage (Bereich 1-21) nach Einsetzen der akuten Symptome vor. 71 Patienten erhielten eine medikamentöse gerinnungshemmende Therapie. Von diesen 71 Patienten hatten 54 eine Therapie mit Thrombozyten-Aggregationshemmern, drei mit direkten oralen Antikoagulantien und 14 mit Vitamin-K-Antagonisten. Eine Patientin hatte eine Thrombozytopenie. 54 der operierten Augen hatten bereits präoperativ eine anti-VEGF Behandlung bei neovaskulärer AMD erhalten. Die durchschnittliche postoperative Anzahl von anti-VEGF Injektionen betrug sieben (Bereich 1-36). 62 der operierten Augen hatten präoperativ noch ihre eigene Linse. Die durchschnittliche Zeit des Follow-up betrug 20 Monate (Bereich 3-74 Monate).

Tabelle 2: Patienten Charakteristika, MW = Mittelwert

Patienten Daten	Zahlen
Anzahl Augen (Anzahl Patienten)	132 (129)
Patientenalter (MW, min-max)	79 (57-90) Jahre
Geschlecht - männlich - weiblich	47 82
Patienten mit gerinnungshemmender Therapie	71
Patienten mit Thrombozytopenie	1
Dauer der Symptome in Tagen (MW, min-max)	4.9 (1-21)
Anzahl Augen, die präoperativ bereits anti-VEGF Injektionsserien hatten	54
Anzahl Anti-VEGF Inj. postoperativ (MW, min-max)	7 (1-36)
Follow-up in Monaten (MW, min-max)	20 (3-74)
Submakuläre Blutung (SMH) - Höhe in μm (Median, min-max), n=85 - Durchmesser als Vielfaches des Papillendurchmessers (Median, min-max), (n=120)	762 (217-1840) 4.3 (1.5-15)
Komplette Verdrängung der Blutung aus der Fovea	112/129
<u>Wiederauftreten der SMH postoperativ</u> - insgesamt - zwei Nachblutung - durchschnittlicher Zeitpunkt Monate Nachblutung (Bereich) - durchschnittliche Anzahl Monate 2 Blutung (Bereich)	27 (20%) 5 (4%) 10.7 (2-19) 21 (8-54)
<u>Linse präoperativ</u> -phak -pseudophak	62 70
<u>Komplikationen</u> -Glaskörperblutung - Netzhautablösung - Makulaforamen	3 2 1

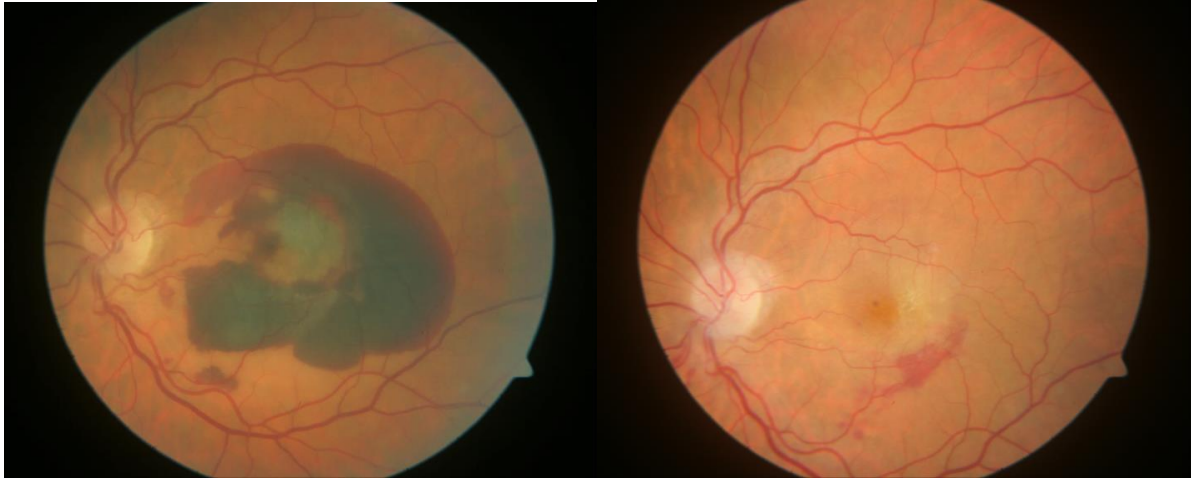


Abb. 5: a) Präoperatives Fundusfoto von Patient Nr. 90 mit einer submakulären Blutung (SMH) und zentraler Pigmentepithelabhebung (PED). b) Fundusfoto einen Monat postoperativ desselben Patienten. Man erkennt, dass die Blutung aus der Fovea verdrängt wurde und sich weitgehend aufgelöst hat.

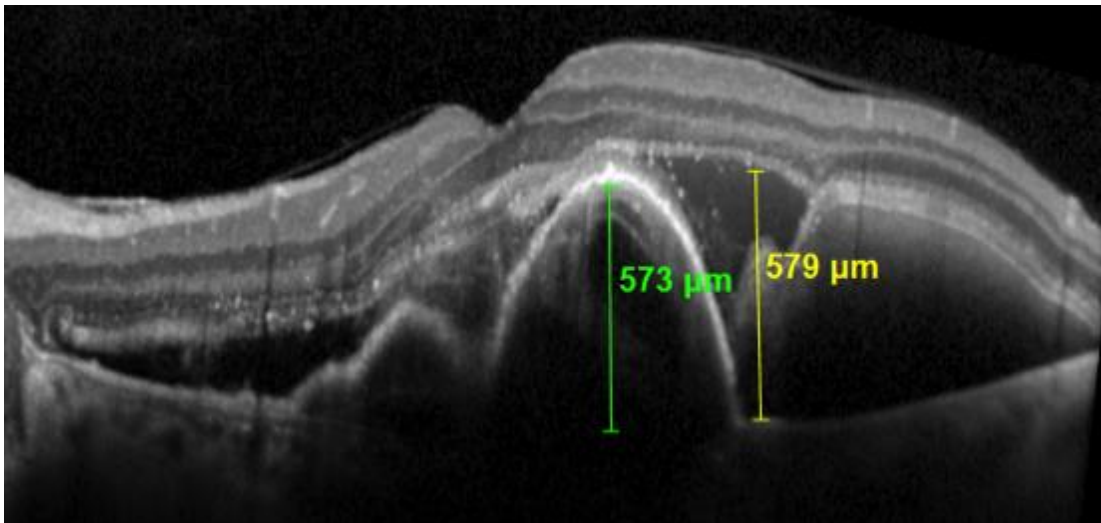


Abb. 6: Präoperatives OCT des Patienten Nr. 90. Die Höhe der PED beträgt 573 µm (grüne Ausmessung). Die Höhe der SMH beträgt 579 µm (gelbe Ausmessung).

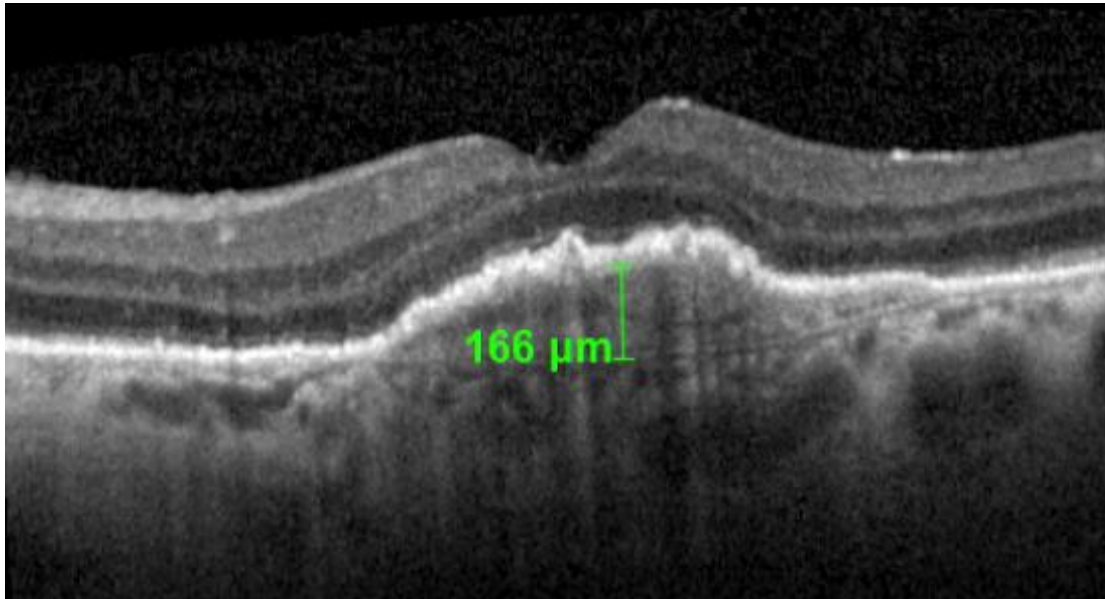


Abb. 7: OCT der Makula einen Monat postoperativ von Pat. Nr. 90. Man erkennt, dass keine SMH mehr vorliegt. Die Höhe der PED hat deutlich abgenommen (166µm).

3.1. Pigmentepithelabhebung (PED)

Wie man **Tabelle 3** entnehmen kann, hatten 88 von 132 (68%) Augen präoperativ ein SD-OCT. Bei 81 dieser Augen konnte man das RPE im SD-OCT trotz der Blutung erkennen und analysieren. Bei 74 von diesen 81 Augen (91%) fand sich eine PED und bei 5 Augen (6%) ließ sich keine PED finden. Zwei der Augen hatten präoperativ einen Riss im RPE. Nach drei Monaten postoperativ war bei 76 von 84 Augen (90%) eine PED nachweisbar und 8 von 84 Augen (10%) zeigten keine PED.

Die mediane Höhe der PED betrug präoperativ 503µm (150-1242µm, (n=65)). Die Höhe der PED reduzierte sich postoperativ und blieb dann recht konstant (**Abb. 8**). So betrug die mediane Höhe der PED nach einem Monat 294µm (n=57), nach drei Monaten 344µm (n=62) und nach 12 Monaten 306µm (n=27). Am Ende des Follow-up, welches im Median 20 Monate (Spanne 3-74) betrug, lag die mediane Höhe der PED bei 307µm.

Die Höhe der PED war nicht assoziiert mit dem erneuten Auftreten einer Blutung oder der Anzahl der postoperativen anti-VEGF Injektionen ($p>0,05$).

Postoperativ wurde ein Riss des RPE bei 12 von 128 (9%) Augen festgestellt. Der Riss trat im Median nach 1,5 Monaten postoperativ auf (Bereich 1-6 Monate). Alle Risse

des RPE traten bei Augen auf, die eine PED von mehr als 500µm Höhe hatten. Die ROC Analyse ergab, dass ab einer PED Höhe von 594µm ein erhöhtes Risiko für einen postoperativen Einriss des RPE besteht. Die Sensitivität lag bei 75%, die Spezifität bei 72% (n=64, p=0,003) (**Abb. 9**).

Tabelle 3: Übersicht PED Charakteristika prä- und postoperativ. RIP = Riß im Pigmentepithel, PED = Pigmentepithelabhebung, RPE = retinales Pigmentepithel

PED prä- und postoperativ	Anzahl (%)
<u>PED präop</u>	
- Augen mit SD-OCT präoperativ	88
- RPE auswertbar mit SD-OCT präoperativ	81
- PED präoperativ	74/81 (91%)
- keine PED präoperativ	5/81 (6%)
- RIP präoperativ	2/132 (1.5%)
<u>PED postop</u>	
- RPE auswertbar mit SD-OCT 3 Monate postoperativ	84
- PED 3 Monate postoperativ (incl. 11 RIPs)	76/84 (90%)
- keine PED 3 Monate postoperativ	8/84 (10%)
- neu entstandener RIP postoperativ	12/128 (9%)
<u>Mediane Höhe der PED in µm (min-max)</u>	
- präoperativ	503 (150-1242)
- 1 Monat postop	294 (100-1166)
- 3 Monate postop	344 (100-802)
- 12 Monate postop	306 (113-556)
- letzte Untersuchung	307 (118-837)

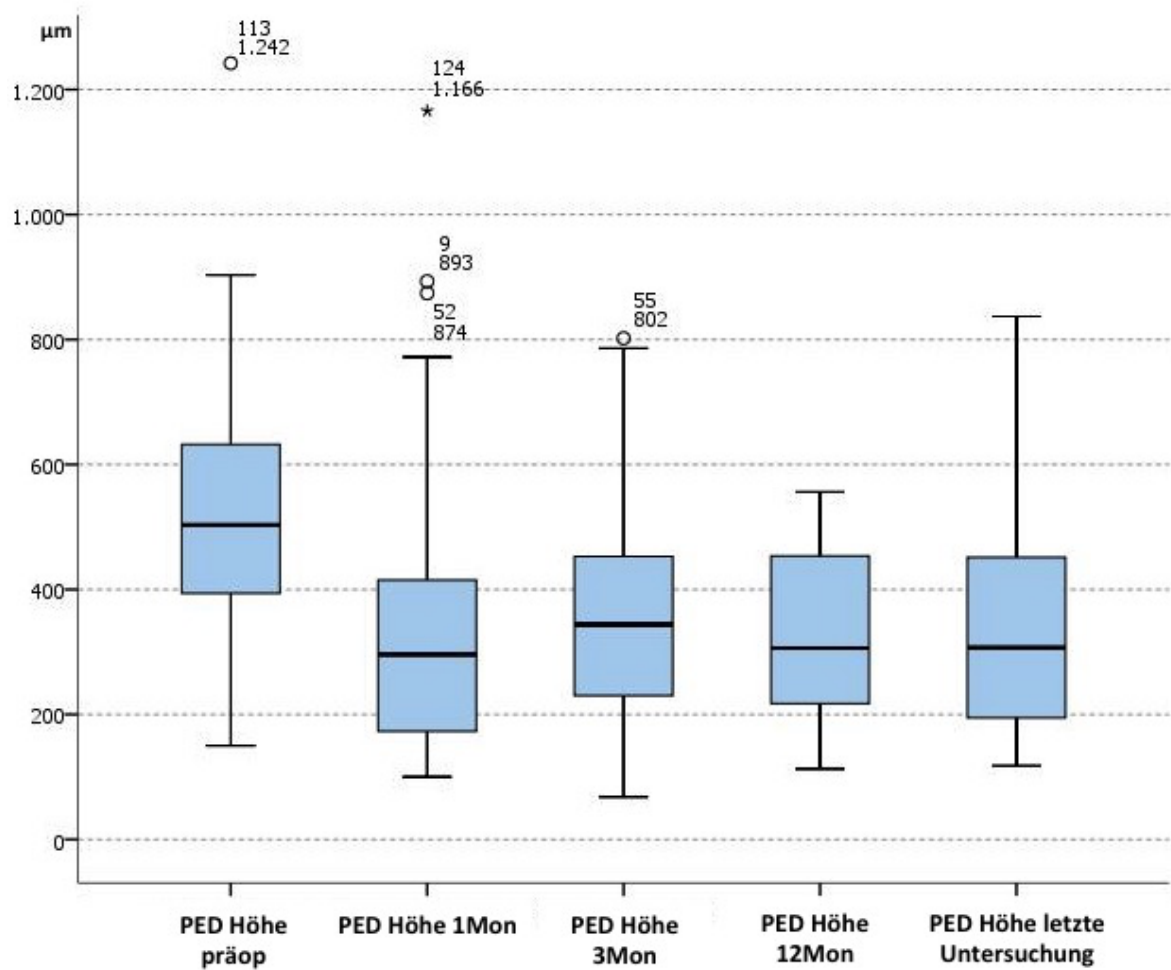


Abb. 8: Medianen PED Höhe präoperativ und im postoperativen Verlauf zu verschiedenen Zeitpunkten. Die PED Höhe ist einen Monat postoperativ signifikant kleiner als präoperativ (* $p < 0,05$) und bleibt dann auf einem stabilen Niveau. PED = Pigmentepithelabhebung

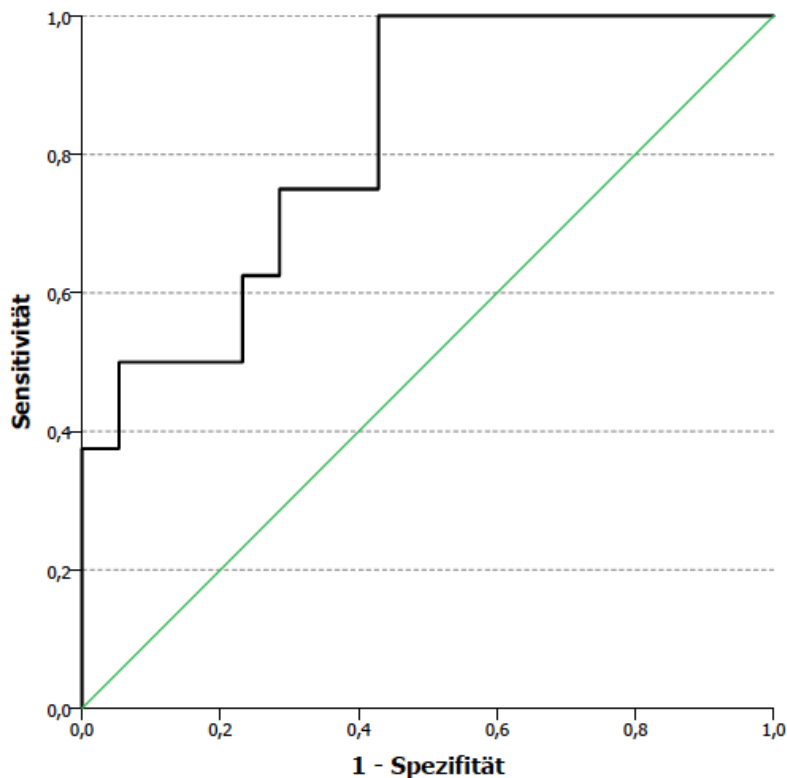


Abb. 9: ROC-Analyse. Ab einer PED Höhe von 594 μ m besteht ein erhöhtes Risiko für einen postoperativen Einriss des RPE. Die Sensitivität lag bei 75%, die Spezifität bei 72% (n=64, p=0,003).

3.2. Größe der SMH und Verdrängung aus der Fovea

Der Median der Höhe der SMH betrug 762 μ m (Bereich 217-1840 μ m, n=84). Der mediane Durchmesser der SMH betrug 4,3 Papillendurchmesser (Bereich 1,5-15). Einen Monat postoperativ zeigte sich, dass eine komplette Verdrängung der Blutung aus der Fovea bei 112 von 129 (87%) auswertbaren Augen erreicht wurde.

3.3. Visus

Insgesamt hat sich der mediane best-korrigierte logMAR Visus signifikant verbessert von präoperativ 1,6 (Bereich 0,5-2,0) auf 1,0 (0-2,0) nach einem und nach drei Monaten (n=132, p=0,000) (**Abb. 10**). Bei 22 von 127 (17%) auswertbaren Augen lagen bereits präoperativ narbige oder degenerative Veränderungen in der Makula vor, so dass die visuelle Rehabilitation begrenzt war. Die Operation wurde dennoch durchgeführt, um das zentrale Gesichtsfeld zu verbessern. Wurden diese Patienten

aus der Analyse ausgeschlossen, wurde drei Monate postoperativ ein besserer medianer Visus erreicht (logMAR 0,8).

Über einen längeren Zeitraum betrachtet, blieb der mediane Visus bei 1,0 bis zu 12 Monate postoperativ (n=74). Danach verschlechterte sich der mediane Visus auf 1,3 (Bereich 0,1-2,0) beim letzten Follow-up (im Durchschnitt nach 20 Monaten, n=132).

Vergleicht man den präoperativen Visus mit dem Visus drei Monate postoperativ, stellt man fest, dass der Visus sich in 96 (73%) Augen verbessert hatte, bei 20 (15%) Augen konstant geblieben ist und bei 16 (12%) Augen sich der Visus verschlechtert hat (**Abb. 11**). Zu diesem Zeitpunkt reichte der Visus bei 31 (23%) Augen zum Lesen (logMAR $\leq 0,4$). 124 (94%) Augen hatten noch eine Sehschärfe, die für eine Orientierung im Alltag ausreicht (logMAR $\leq 1,6$).

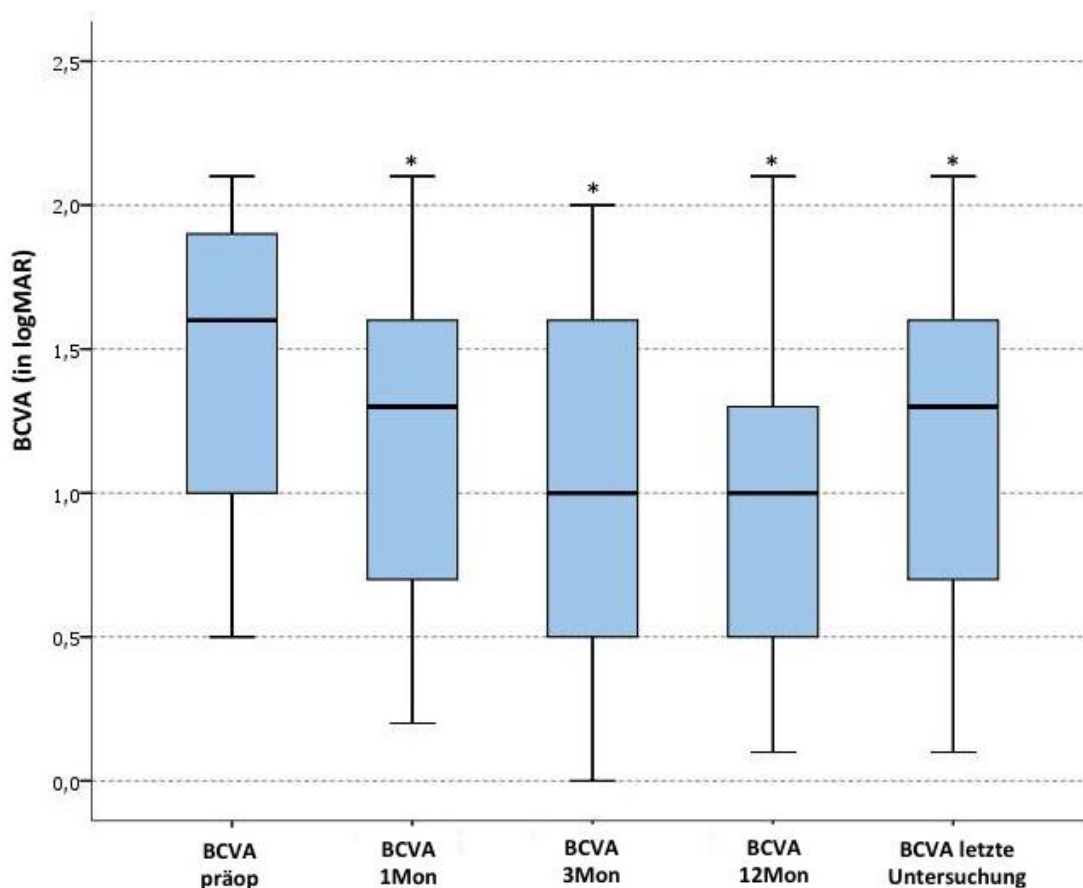


Abb. 10: Medianer Visus (BCVA =Best corrected visual acuity) in logMAR präoperativ und zu verschiedenen postoperativen Zeitpunkten. Der postoperative Visus hat sich signifikant verbessert zum präoperativen Wert. (* $p < 0,05$)

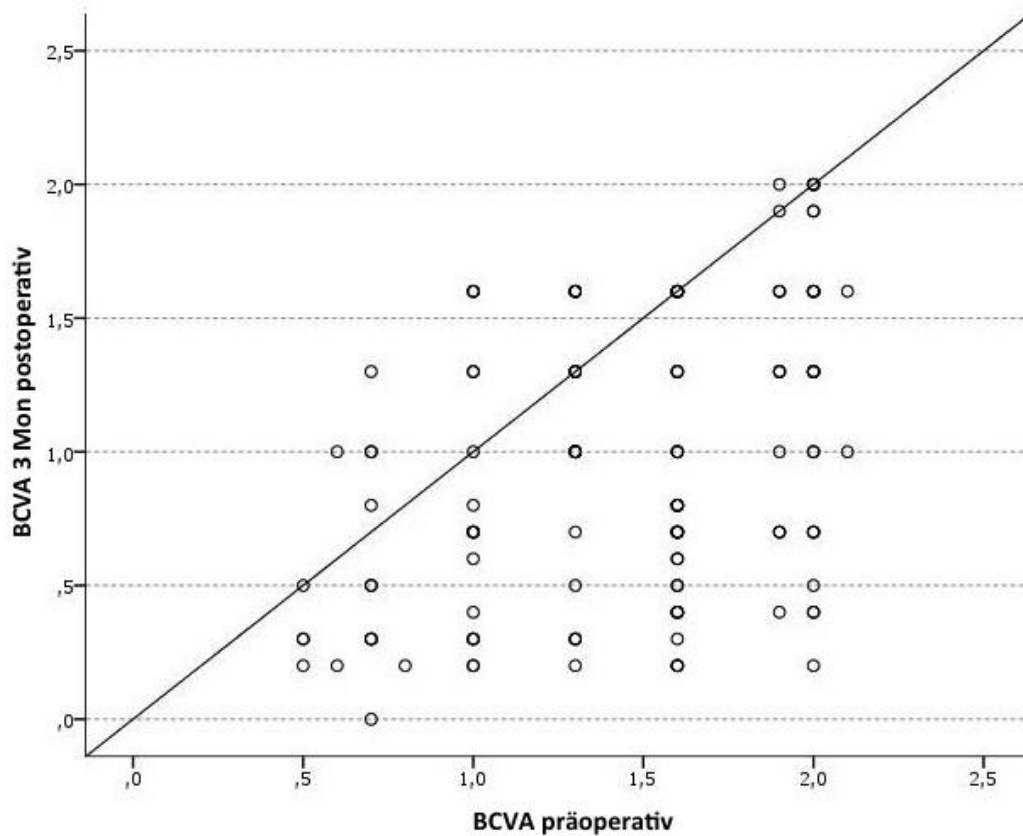


Abb. 11: Punktwolkengraphik zur Darstellung der Verteilung des Visus (BCVA, logMAR) der einzelnen Fälle präoperativ und drei Monate postoperativ.

3.3.1 Korrelation des postoperativen Visus mit klinischen Parametern

Höhe der PED:

Der prä- und postoperative Visus zeigte keine klare Korrelation mit der präoperativ gemessenen Höhe der PED. Allerdings ließ sich die Tendenz erkennen, dass bei Augen, die eine PED < 500µm hatten, der Visus prä- und postoperativ besser war als bei den Augen, die eine PED >500µm hatten ($p > 0,05$ zu allen Zeitpunkten) (**Abb. 12**).

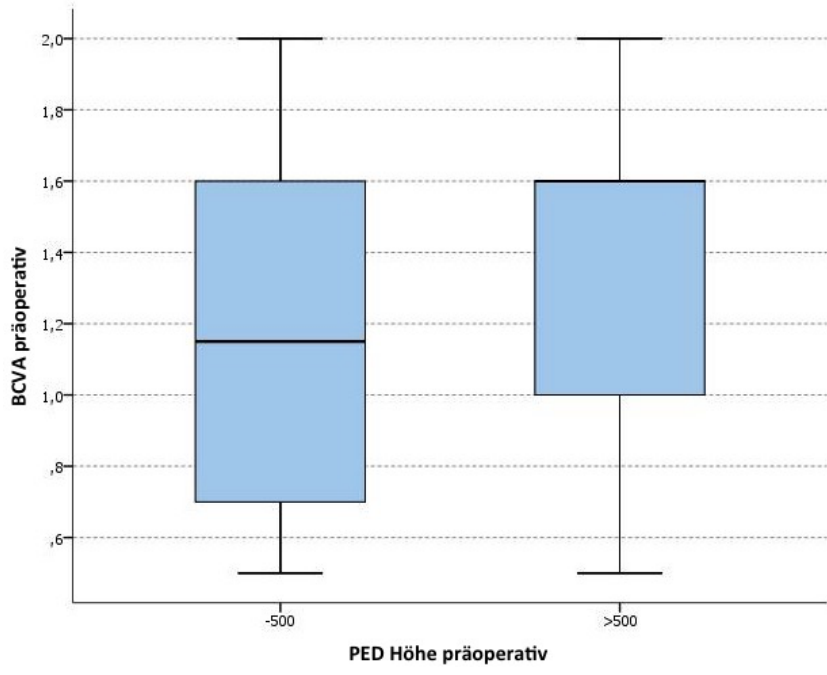


Abb. 12a

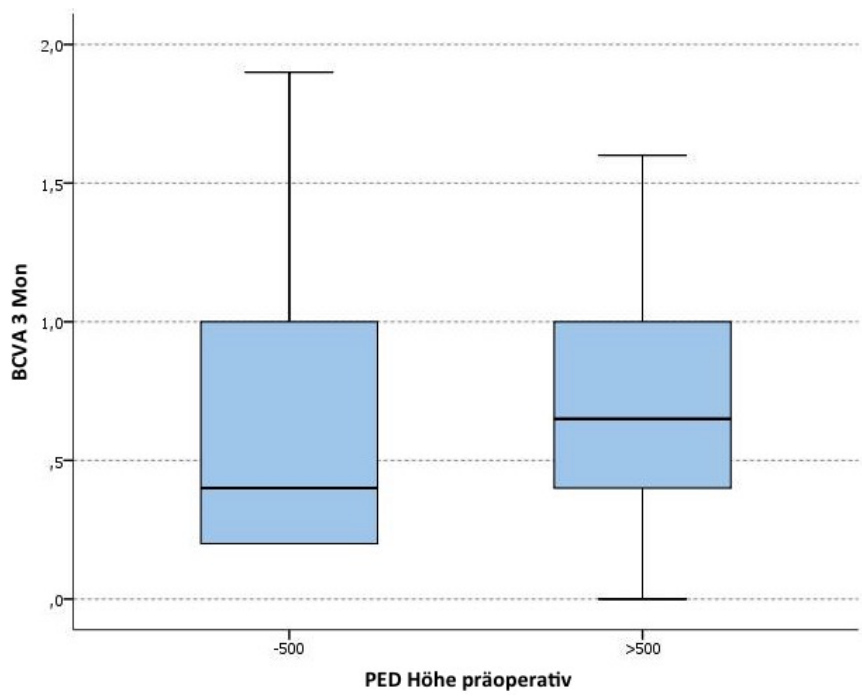


Abb. 12b

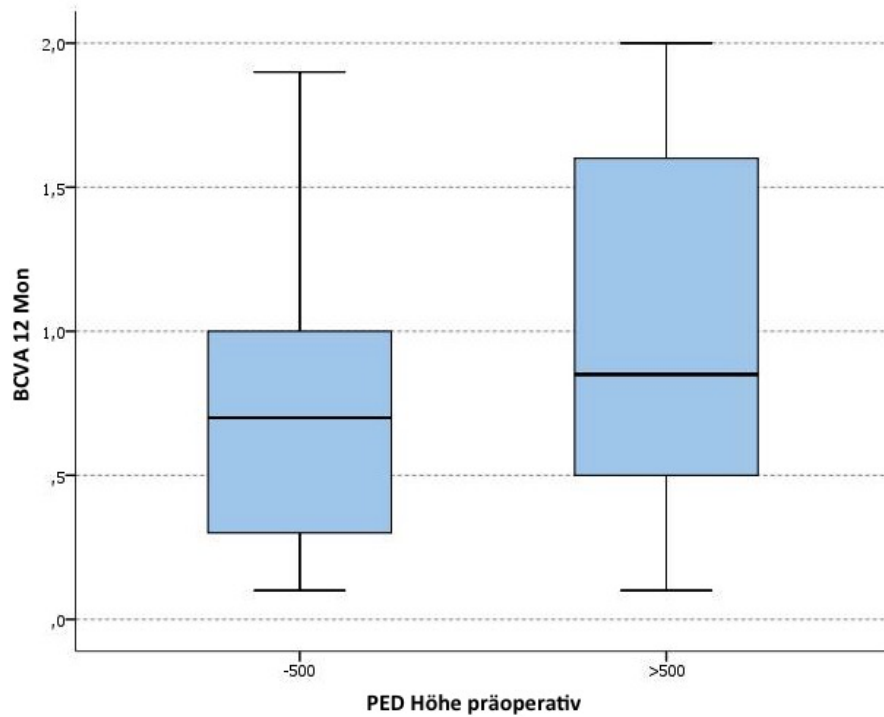


Abb. 12c

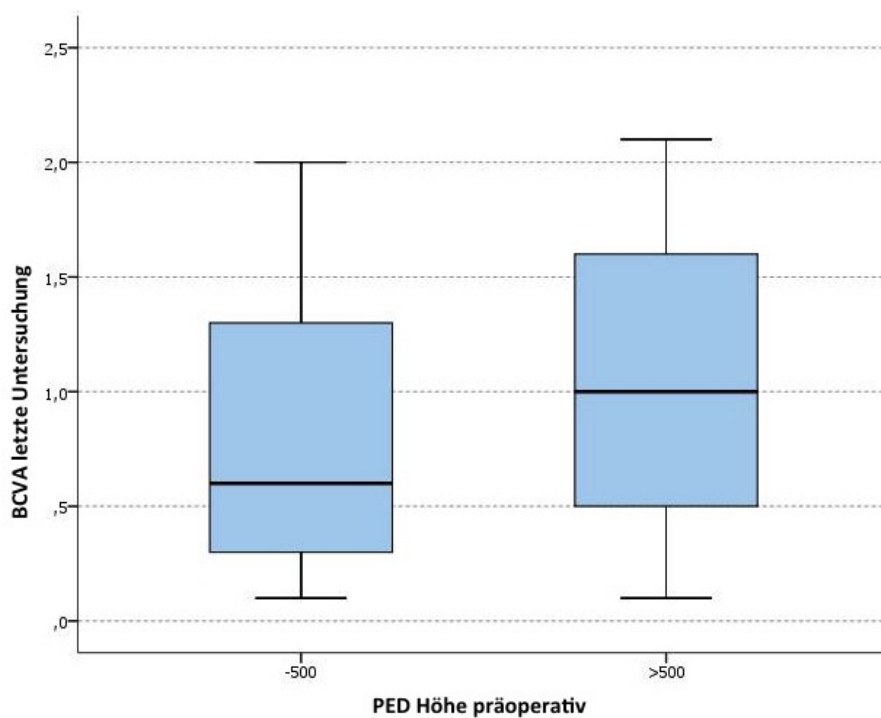


Abb. 12d

Abb. 12 a-d: Man erkennt einen Trend ($p > 0,05$), dass Patienten, die präoperativ eine PED Höhe $> 500\mu\text{m}$ haben sowohl präoperativ (a) als auch postoperativ (b-d) einen schlechteren Visus (BCVA, logMAR) haben.

Höhe und Durchmesser der SMH:

Der postoperative Visus nach drei Monaten zeigte keine Korrelation mit der Höhe der SMH (spearman $Rho=0,194$, $p=0,075$) (**Abb. 13**). Eine milde Korrelation des Visus drei Monate postoperativ zeigte sich jedoch mit dem Durchmesser der SMH (spearman $Rho=0,25$, $p=0,005$) (**Abb. 14**). Eine Subgruppen-Analyse zeigte, dass Patienten mit einem SMH Durchmesser > 6 Papillendurchmesser einen signifikant schlechteren postoperativen Visus (logMAR 1,5) erreichten, als Patienten mit kleineren Blutungen (logMAR 0,8, $p=0,03$). (**Abb. 15**).

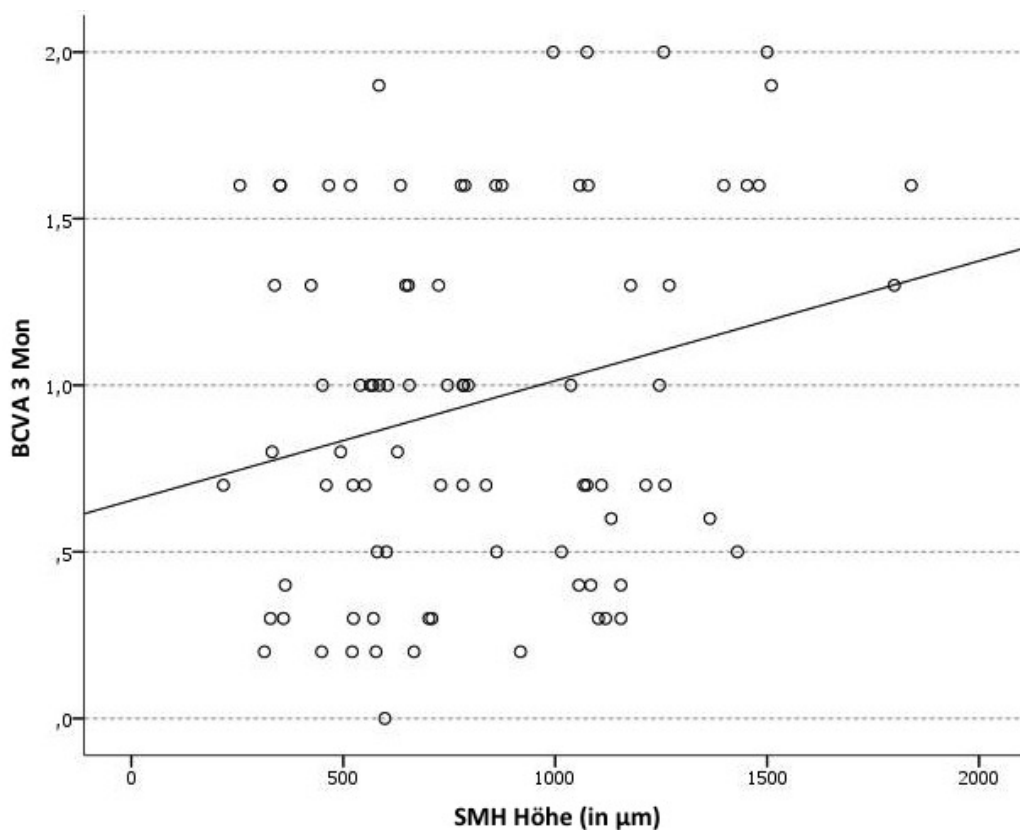


Abb. 13: Dargestellt ist der Visus (BCVA, logMAR) drei Monate postoperativ im Verhältnis zur Höhe der submakulären Blutung (SMH) in μm präoperativ. Es gibt keine Korrelation zwischen dem Visus und der Höhe der SMH ($\rho=0,194$, $p=0,075$).

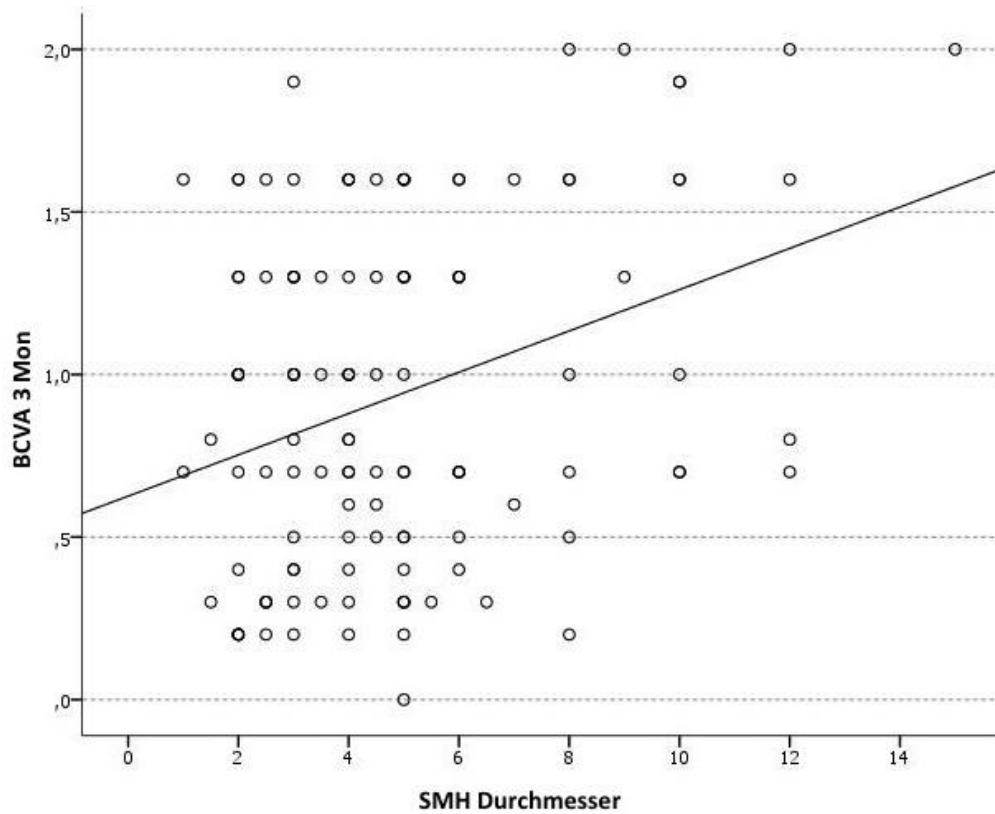


Abb. 14: Dargestellt ist der Visus (BCVA, logMAR) drei Monate postoperativ im Verhältnis zum Durchmesser (in Papillendurchmessern) der submakulären Blutung (SMH) präoperativ. Es ist eine milde Korrelation zwischen der Größe der SMH und dem Visus zu sehen ($\rho = 0,25$, $p = 0,005$).

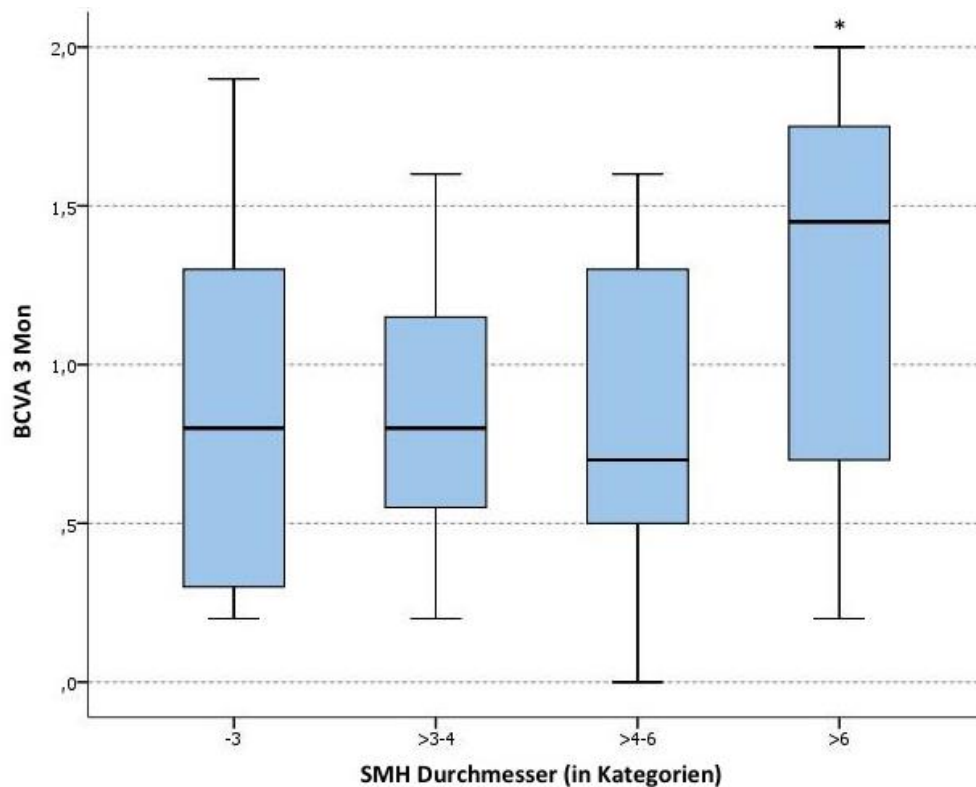


Abb. 15: Subgruppenanalyse des Visus (BCVA, logMAR) drei Monate postoperativ im Abhängigkeit zur SMH Größe (angegeben in Papillendurchmesser). Patienten, die eine SMH größer als sechs Papillendurchmesser hatten, zeigten einen signifikant schlechteren postoperativen Visus im Vergleich zu kleineren SMH (* $p < 0,05$)

Dauer der präoperativen akuten Visusminderung:

Der prä- und postoperative Visus korrelierte zu keinem Zeitpunkt mit der Dauer der akuten präoperativen Visusminderung welche im Durchschnitt 4,9 Tage betrug (Bereich 1-21, zu allen Zeitpunkten $p > 0,05$). In **Abb. 16** ist exemplarisch die Verteilung für den Visus drei Monate postoperativ zu sehen.

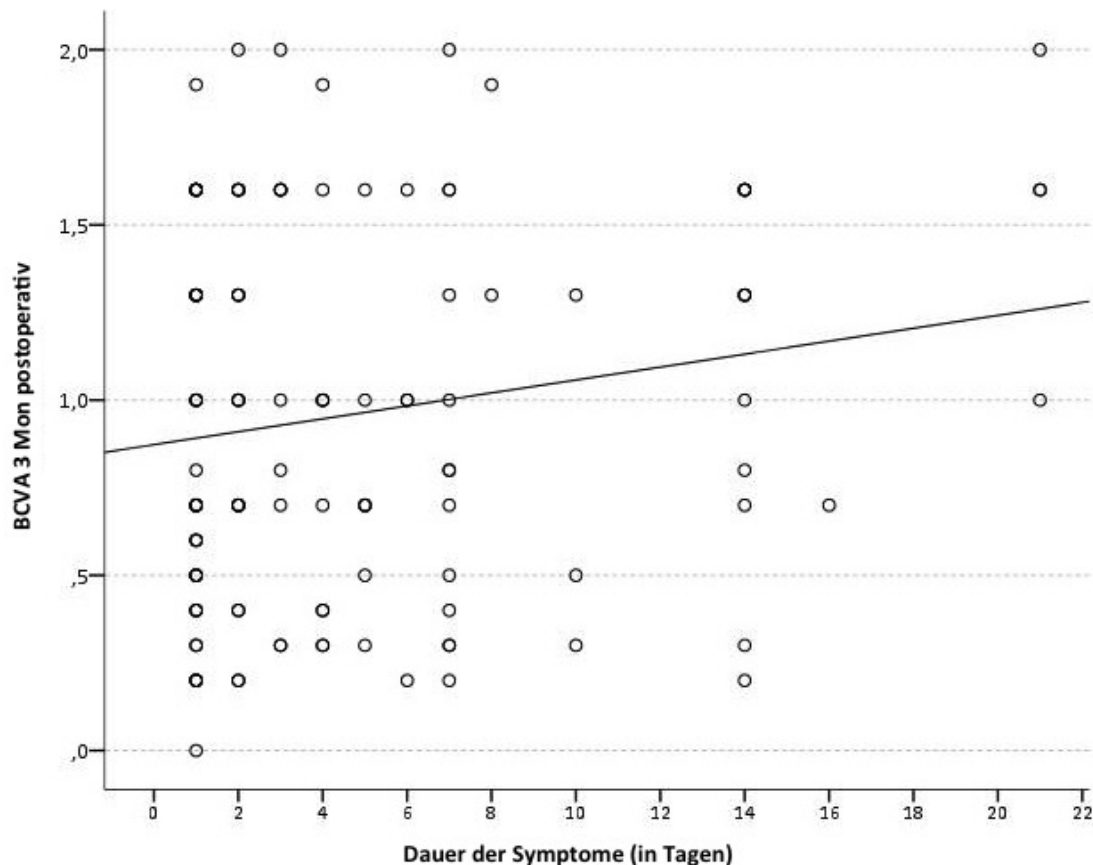


Abb. 16: Die Punktwolkengraphik zeigt exemplarisch die Visusverteilung (BCVA, logMAR) 3 Monate postoperativ in Abhängigkeit der präoperativen Symptombdauer. Es besteht keine Korrelation des postoperativen Visus mit der präoperativen Symptombdauer (Spearman Rho = 0,1, p=0,14).

Postoperative Blutungsrezidive:

Bei 27 von 132 (20%) der Augen kam es im Durchschnitt nach 10,7 Monaten (Bereich 1-48 Monate) zu einem erneuten Auftreten einer SMH. Bei 5 (4%) Augen kam es sogar zu einem zweiten Wiederauftreten der Blutung im Schnitt nach 21 Monaten (Bereich 8-54 Monate). Eine Patientin hatte eine Thrombozytopenie und bei ihr kam es beidseits zu einem Wiederauftreten der SMH.

71 von 126 Patienten standen unter einer medikamentösen gerinnungshemmenden Therapie. Von diesen 71 Patienten hatten 54 eine Therapie mit Thrombozyten-Aggregationshemmern, drei mit direkten oralen Antikoagulantien und 14 mit Vitamin-K-Antagonisten. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer Einnahme von Thrombozytenaggregations-Hemmern oder oraler Antikoagulation und einem Blutungsrezidiv konnte nicht beobachtet werden. Bei 13 von 71 Patienten, die

eine solche Medikation einnahmen, kam es postoperativ zum Wiederauftreten der Blutung. Allerdings trat ein Blutungsrezidiv auch bei 12 von 55 Patienten auf, die keine Medikation einnahmen ($p > 0,6$).

Die präoperative Höhe der PEDs war nicht mit einer erhöhten Blutungsrezidivneigung assoziiert ($p > 0,05$).

3.4. Komplikationen

Bei drei Augen kam es postoperativ zu einer Glaskörpereinblutung, welche mit einer erneuten Vitrektomie behandelt werden musste. In einem dieser Fälle wurde gleichzeitig eine chirurgische Entfernung der subretinalen CNV durchgeführt. Zwei Augen entwickelten eine Netzhautablösung, welche mittels Vitrektomie und Cerclageaufnäherung behandelt wurden. Bei einem Patienten entwickelte sich postoperativ ein Makulaforamen. Dieses wurde nicht weiter therapiert.

4. Diskussion

Die Hauptaussagen, die sich aus der Datenauswertung ergeben sind, dass a) mittels einer Vitrektomie mit subretinaler Ko-Applikation von rtPA und Bevacizumab und intravitrealer Gasfüllung die SMH effektiv verdrängt werden kann, b) die weit überwiegende Mehrheit der Augen mit einer SMH eine PED aufweisen, c) es keine klare Korrelation zwischen der Höhe der PED und dem postoperativen Visus gibt, und d) postoperative RPE Einrisse nicht häufiger sind als bei der Behandlung der AMD ohne subretinale Blutungen.

Zurzeit existieren keine einheitlichen Empfehlungen der ophthalmologischen Fachgesellschaften, was die beste Therapie bei einer SMH im Rahmen einer AMD ist. Vor kurzem fassten Stanescu-Segall et al. in einem Review der Literatur zusammen, dass der beste postoperative Visus mit einer intravitrealen „Triple-Therapie“ bestehend aus der intravitrealen Injektion eines anti-VEGF Medikaments, rtPA und Gas erreicht werden kann.⁵⁵ Der Visus verbesserte sich in den ausgewerteten Studien von 20/200 zu 20/100. Allerdings wird der beste Zugewinn an Visus durch eine Vitrektomie mit einer subretinalen rtPA und intravitrealer anti-VEGF sowie Gaseingabe erreicht. Hierbei verbesserte sich der Visus in den ausgewerteten Studien von 20/1000 auf 20/400.⁵⁵ Dies reflektiert am ehesten die Behandlung komplexerer Fälle oder größerer SMHs mittels Vitrektomie, da der gemittelte Ausgangsvisus in diesen Studien deutlich schlechter (20/1000) war als in den davor genannten Studien (20/200). Die Idee der subretinalen Co-Applikation von rtPA und Bevacizumab ist es, das Blut durch rtPA zu verflüssigen und zu verdrängen sowie zusätzlich durch Bevacizumab den Wachstumsfaktor VEGF so früh und effizient (Injektion in der Nähe der CNV im Subretinalraum) wie möglich zu blockieren.

Vergleicht man die Resultate einer subretinalen Injektion von rtPA mit einer intravitrealen Injektion, so wird deutlich, dass die subretinale Injektion die SMH besser verdrängt als die intravitreale Injektion.⁴⁴ Trotzdem kann eine subretinale Injektion risikobehaftet sein, da die Möglichkeit besteht das RPE zu schädigen und einen Einriß des RPE (RIP) zu induzieren, insbesondere wenn gleichzeitig eine PED vorliegt. Unsere präoperativen SD-OCT Analysen zeigen, dass fast alle (91%) Patienten mit einer SMH Blutung aufgrund einer exsudativen AMD eine PED haben. Die PEDs scheinen damit häufiger zu sein als die berichtete Prävalenz von 10-22% bei Augen mit typischer exsudativer AMD mit CNV aber ohne Blutung und von 10-64% bei Augen

mit polypoidaler choroidaler Vaskulopathie.⁵¹ In unserem Patientengut betrug die mediane Höhe der präoperativen PED 503µm mit einer großen Spannweite von 150µm bis 1242µm. Es ist daher ratsam präoperativ ein SD-OCT durchzuführen um das Ausmaß der PED einzuschätzen und sie genau lokalisieren zu können. So lässt sich eine unbeabsichtigte Punktion der PED, welche zu einem RIP führen würde, weitestgehend vermeiden. Bei der Auswertung war bei 12 von 128 (9%) operierten Augen ein RIP postoperativ zu erkennen. Diese Rate ist vergleichbar mit der spontanen Riss-Rate einer vaskularisierten PED. Sie beträgt ca. 10% laut Casswell et al.²⁰ Heutzutage sind die meisten RPE Einrisse mit einer intravitrealen anti-VEGF Behandlung assoziiert und werden für die Substanzen Pegaptanib, Bevacizumab, Ranibizumab und Aflibercept also alle gebräuchlichen anti-VEGF Präparate berichtet.⁵⁶⁻⁵⁹ Die Häufigkeit eines RPE Risses scheint unter anti-VEGF Therapie höher zu sein als während eines natürlichen Verlaufs und liegt zwischen 14% und 27%.^{20,22,23,60} Man vermutet, dass durch die Blockade von anti-VEGF und die konsekutive Regression der CNV eine Kontraktion des Gewebes induziert wird. Dies führt zu Spannungen im RPE, welches dadurch einreißen kann.²¹ Die Rate der RIPs bei unseren operierten Augen liegt vergleichsweise niedrig. Dies lässt darauf schließen, dass die subretinale Injektion von Bevacizumab selber kein Risikofaktor für einen RPE Riss ist im Vergleich zur intravitrealen Injektion. Hohe PEDs scheinen prädestiniert zum Einreißen zu sein. Chan et al berichten, dass PEDs, welche höher als 400µm sind, ein erhöhtes Risiko haben zu reißen.²³ Anderen Quellen ist zu entnehmen, dass der „cut-off-point“ der PED für ein erhöhtes Risiko zu reißen zwischen 550-580µm liegt.^{60,61} Dies deckt sich mit unseren ermittelten Werten, da die RIPs bei unseren Patienten alle bei einer PED Höhe über 500µm auftraten. Mit der ROC Analyse haben wir ermittelt, dass der „cut-off-Wert“ der PED Höhe mit einem erhöhten Risiko zu reißen in unserem Patientengut bei 594µm liegt. Andere Faktoren, die mit einem vermehrten Auftreten von RIPs assoziiert sind, scheinen hyperreflektive Streifen in der SLO Infrarotaufnahme, RPE Mikrorips und die Darstellung einer „subretinalen Lücke“ im SD-OCT zu sein.⁶²⁻⁶⁴ Allerdings konnten diese morphologischen Faktoren in unserem Kollektiv nicht ausreichend bewertet werden, da sie durch die SMH überlagert wurden.

Bei unseren Patienten haben wir keine klare Korrelation zwischen der Größe der PED und dem postoperativen Visus gefunden. Allerdings konnte man den Trend erkennen, dass bei Augen mit einer PED größer als 500µm prä- und postoperativ ein

schlechterer Visus erreicht wurde ($p > 0,05$). Diese Beobachtung stimmt mit der von Lehmann et al. überein, der an einem Patientenkollektiv mit PED aber ohne SMH herausgefunden hat, dass bei Patienten ab einer PED Höhe über $350\mu\text{m}$ der Visus schlechter ist als bei kleineren PEDs.⁶⁵

In unserem Patientengut bestand ebenfalls keine Korrelation zwischen der Höhe der SMH und des postoperativen Visus, jedoch zwischen dem Durchmesser der SMH (angegeben in Vielfaches des Papillendurchmessers) und dem Visus. SMHs, welche eine Größe von mehr als sechs Papillendurchmessern aufwiesen, hatten einen signifikant schlechteren postoperativen Visus als Augen mit kleineren SMHs. Diese Beobachtung korrespondiert mit der von Gonzales-Lopez et al, welcher 45 Patienten mit SMH mit einer Vitrektomie, einer subretinalen Ko-Applikation von rtPA und Ranibizumab sowie einer intravitrealen Gasfüllung behandelt hat.⁶⁶ Er beobachtete, dass bei Patienten mit einer kleineren ($< 28\text{mm}^2$) SMH der Visus postoperativ besser war (medianer logMAR Visus 0,8) als bei Patienten mit einer größeren ($> 48\text{mm}^2$) SMH (medianer logMAR Visus 1,6). Außerdem war eine kurze Zeitspanne zwischen dem Auftreten der Symptome und der Operation ein positiver Vorhersagewert für einen besseren postoperativen Visus. Im Gegensatz dazu zeigte die Auswertung unserer Daten keine Korrelation zwischen der Dauer der akuten Symptome präoperativ und dem erreichten Visus postoperativ. Die zugrunde liegende Makulopathologie mit ihrem fortschreitend destruktivem Wachstum der CNV und ebenfalls fortschreitenden degenerativen retinalen Veränderungen könnte einen größeren Einfluss auf die Sehfähigkeit haben als die präoperative Zeitspanne, in der sich das Blut im Subretinalraum befand mit möglicherweise schädigenden Folgen. Die bereits präoperativ bestehenden degenerativen Veränderungen der Makula könnten auch die Erklärung sein für den geringfügig schlechteren Visus (logMAR 1,0 3 Monate postoperativ) im Vergleich zu den Werten einer früheren Fallstudie der Augenklinik mit der gleichen Operationsmethode (logMAR 0,8 3 Monate postoperativ).⁴⁶ Annähernd die Hälfte der Patienten in der aktuellen Studie hatte bereits eine langanhaltende anti-VEGF Therapie bevor sie operiert wurden. 17% der Augen hatten bereits präoperativ eine Makulanarbe oder signifikante retinale Degenerationen im Bereich der Makula. Nach Ausschluß dieser Augen ergab sich auch in der jetzigen statistischen Auswertung ein gleich guter Visus drei Monate postoperativ wie in der vorangegangenen Fallstudie.

Es besteht die Möglichkeit, dass auch eine alleinige anti-VEGF Injektion effektiv ist um den Visus bei Patienten mit einer SMH aufgrund der AMD zu verbessern. In einem kürzlich veröffentlichten Artikel stellen Kim et al 91 Patienten vor, welche alleine mit intravitreal Ranibizumab behandelt wurden.⁶⁷ Sie berichten über einen verbesserten Visus von logMAR 1,38 präoperativ zu 1,05 nach drei Monaten postoperativ. Allerdings wurden alle Patienten von dieser Fallstudie ausgeschlossen, welche bereits vorher eine anti-VEGF Therapie erhalten hatten, sodass nur therapienaive Patienten bewertet wurden. Es ist daher davon auszugehen, dass bei diesen Patienten weniger irreversible degenerative Makulaveränderungen vorlagen, welche den Visusgewinn limitieren. Eine weitere multizentrische Studie (CATT-Studie), welche den Effekt von Ranibizumab versus Bevacizumab bei exsudativer AMD vergleicht, schloss auch Augen mit einer SMH ein und berichtet über positive Resultate nach alleiniger anti-VEGF Monotherapie.³⁷ Allerdings ist anzumerken, dass die Patienten der Studie sehr wahrscheinlich eine bessere Prognose hatten als unsere Patienten, da der präoperative Visus deutlich besser war (20/80) und die SMH signifikant dünner waren (totale retinale Dicke 524µm). Ein weiterer Nachteil einer anti-VEGF Monotherapie ist die lange Dauer bis das subretinale Blut sich spontan auflöst. Dagegen ist nach subretinaler rtPA Gabe und erfolgreicher, pneumatischer Verdrängung der SMH das zentrale Sehfeld im Zeitraum von etwa zwei Wochen wiederhergestellt. Es sind größere, multizentrische Studien erforderlich um zu bewerten, ob bei relativ kleinen SMH (z.B. ≤ 3 Papillendurchmesser) die anti-VEGF Monotherapie der Applikation von rtPA, Bevacizumab und Gas vorzuziehen ist.

Während der Follow-up Periode konnte bei 20% unserer Patienten ein Blutungsrezidiv beobachtet werden. Gonzales-Lopez et al. fanden mit der gleichen Operationsmethode bei 29% ihrer Fälle ein Blutungsrezidiv.⁶⁶ Diese treten meist mehrere Monate postoperativ auf und verdeutlichen den chronisch aktiven Krankheitsprozess der AMD. Weder in unserer Auswertung noch in der Fallstudie von Gonzales-Lopez et al. konnte man einen Zusammenhang zwischen einer medikamentösen gerinnungshemmenden Therapie und der Rate der Nachblutungen finden. Allerdings scheint eine gerinnungshemmende Therapie das Auftreten einer SMH zu fördern, da mehr als die Hälfte (n=71) unserer Patienten eine solche Medikation einnahmen. Daher scheint es ratsam, das Risiko einer subretinalen Nachblutung und die internistische Notwendigkeit einer solchen Therapie mit dem behandelnden Kardiologen abzuwägen. Des Weiteren ist es empfehlenswert, ein

engmaschiges postoperatives Follow-up mit häufigen SD-OCT-Kontrollen durchzuführen, damit ein erneutes CNV Wachstum rechtzeitig erkannt wird und durch eine zeitnahe anti-VEGF Therapie rechtzeitig interveniert werden kann.

Es gibt einige Limitationen unserer Auswertung: Das retrospektive Studiendesign bedingt, dass nicht für alle Patienten zu den Follow-up Terminen Fundusfotos und SD-OCT Aufnahmen vorlagen, da diese in der klinischen Routine nicht immer durchgeführt wurden. Die Follow-up Terminierung variierte teilweise, da die meist alten und schwer sehbehinderten Patienten geplante Verlaufskontrollen nicht immer wahrnehmen konnten.

Bezüglich der Vermessung der Höhe der SMH und PED im SD-OCT ist festzustellen, dass insbesondere bei großen und dicken SMH aufgrund der Blockade des SD-OCT-Laserstrahls durch die Blutung die exakte SD-OCT Auswertung subretinaler Strukturen schwierig sein kann. Bei der statistischen Auswertung möglicher Korrelationen der Höhe der SMH/PED zum Visus wurde versucht diesem Problem zu begegnen, indem die jeweiligen Höhen in recht grobe Kategorien eingeteilt wurden. (<500µm, >500µm). Trotzdem wurde durch diese Kategorisierung die statistische Korrelation zwischen postoperativen Visus und der Höhe der SMH/PED nicht verändert. Ein weiterer Grund für die mangelnde oder nur milde Korrelation zwischen Visus und Höhe der SMH/PED kann sein, dass die maximale Höhe der SMH/PED im gesamten Bereich der Makula ausgemessen wurde und die Ausmessung nicht strikt auf die Fovea als unmittelbar visusrelevanten Netzhautbereich begrenzt war. Sieht man von diesen Überlegungen ab, ist es am wahrscheinlichsten, dass der fortlaufende degenerative Prozess der neovaskulären AMD an sich der wichtigste Faktor ist, der den Visusverlauf beeinflusst.

Zusammenfassend kann man sagen, dass in dieser Studie die bisher größte Kohorte von Patienten mit einer submakulären Blutung aufgrund einer exsudativen AMD ausgewertet wurde, welche mit einer subretinalen Ko-Applikation von rtPA und Bevacizumab sowie intravitrealer Gaseingabe behandelt worden ist. Es konnte gezeigt werden, dass dieses Operationsverfahren auch große SMHs effektiv verdrängen kann und sich dadurch der Visus postoperativ signifikant verbessert. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die weit überwiegende Mehrheit der Patienten mit einer SMH auch eine PED haben. Die Höhe der PED zeigt keine klare Korrelation mit dem prä- oder postoperativen Visus. Jedoch ließ sich eine Tendenz zu einem

schlechteren Visus bei großen PEDs aufzeigen. Weiterhin konnten wir zeigen, dass das Risiko eines RPE Risses durch die subretinale Injektion von Bevacizumab im Vergleich zu der aus der Literatur bekannten Inzidenz eines Risses nach der intravitrealen Injektion nicht erhöht ist.

5. Zusammenfassung

Die altersbedingte Makuladegeneration (AMD) ist die häufigste Erblindungsursache bei älteren Menschen in den westlichen Industrienationen. Durch degenerative Veränderungen am hinteren Augenpol kommt es hierbei zu einem Verlust der zentralen Sehschärfe. Es gibt eine „nicht-exsudative“ und eine „exsudative“ Form der AMD. Bei der exsudativen Form wachsen choroidale Neovaskularisationen (CNV) in die Netzhaut ein und zerstören diese. Hierbei kann es auch zu großflächigen subretinalen Blutungen im Bereich der Makula kommen (SMH). Eine weitere häufige Begleiterscheinung der exsudativen AMD ist die Ausbildung von Pigmentepithelabhebungen (PED). Es existieren jedoch keine Daten über die Häufigkeit von PEDs bei Patienten mit SMH bei exsudativer AMD. Bezüglich der optimalen operativen Therapie der SMH bei AMD gibt es außerdem keine einheitliche Stellungnahme der ophthalmologischen Fachgesellschaften. Ziel der Arbeit war es daher an einem großen Patientenkollektiv mit SMH 1) die Häufigkeit und Morphologie von PEDs zu untersuchen und 2) die funktionellen und morphologischen Ergebnisse nach einer operativen Behandlung der SMH mittels Pars plana Vitrektomie (ppV), subretinaler Ko-Applikation von rtPA und Bevacizumab und intravitrealer Gastamponade zu beschreiben. Ziel dieser Operationsmethode ist es, dass subretinale Blut zu verflüssigen und zu verdrängen und durch die gleichzeitige Gabe von Bevacizumab die CNV am weiteren Wachstum zu hindern.

Hierfür wurde retrospektiv ein Kollektiv von 129 Patienten mit 132 operierten Augen untersucht. Präoperativ und zu verschiedenen Zeitpunkten postoperativ wurden klinische Spaltlampenuntersuchungen, Visusbestimmung und eine morphologische Vermessung der PED und SMH in der Makula mittels optischer Kohärenz-tomographie (OCT) und Fundusfotografie durchgeführt.

Bei 88 von 132 (67%) Augen wurden präoperativ ein OCT angefertigt und bei 81 davon konnte man das RPE erkennen und bewerten. Eine PED konnte bei 74 (91%) festgestellt werden und keine PED bei 5 (6%) Augen. Die mediane Höhe der präoperativen PED betrug 503 μm (Bereich 150-1242, n=65). Ein Monat postoperativ war die Höhe der PED signifikant reduziert auf 294 μm und stabilisierte sich auf diesem

Niveau während der weiteren Nachbeobachtungszeit. Zu einem postoperativen Riss des Pigmentepithels (RIP) kam es in 12 von 129 (9%) Fällen.

Eine komplette Verdrängung der Blutung wurde bei 112 von 129 (87%) beurteilbaren Augen erreicht. Die mediane Höhe der SMH betrug 762 μ m (Bereich 217-1840), der mediane Durchmesser 4,3 (Bereich 1,5-15) Papillendurchmesser.

Insgesamt verbesserte sich der Visus signifikant von präoperativ 1,6 (Bereich 0,5-2,0, n=132) auf 1,0 (Bereich 0,2-2,0) 3 Monate postoperativ.

Die Höhe der PED korrelierte nicht signifikant mit dem postoperativen Visus, allerdings war ein Trend zu einem schlechteren Visus bei PEDs >500 μ m zu erkennen ($p > 0,05$).

Die Höhe der SMH korrelierte ebenfalls nicht mit dem postoperativen Visus, allerdings war eine milde Korrelation zwischen Visus und Größe (Ausdehnung) der SMH zu erkennen. Die Blutungen mit einer Ausdehnung >6 Papillendurchmesser zeigten einen signifikant schlechteren Visus als kleinere Blutungen.

Die Ergebnisse zeigen, dass eine Vitrektomie mit subretinaler Ko-Applikation von rtPA und Bevacizumab und intravitrealer Gaseingabe eine submakuläre Blutung effektiv verdrängt und zu einer signifikanten Verbesserung des Visus führt. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die weit überwiegende Mehrheit der Patienten mit einer submakulären Blutung eine PED aufweist. Die Höhe der PED und der submakulären Blutung zeigt keine klare Korrelation zum postoperativen Visus. Ein Einriss des retinalen Pigmentepithels kommt nach subretinaler Applikation von rtPA und Bevacizumab nicht häufiger vor als nach der in der Literatur berichteten intravitrealen Applikation.

6. Literaturverzeichnis

1. Tillmann, B., Zilles, K. (2010): Anatomie. Springer, Heidelberg.
2. Lüllmann-Rauch, R. (2012): Taschenlehrbuch Histologie. Thieme, Stuttgart.
3. Pascolini, D. & Mariotti, S. P. (2012): Global estimates of visual impairment: 2010. *Br. J. Ophthalmol.* **96**, 614–618.
4. Schrader, W. F. (2006): [Age-related macular degeneration: a socioeconomic time bomb in our aging society]. *Ophthalmologe* **103**, 742–748.
5. Knauer, C., Pfeiffer, N. (2006): Erblindung in Deutschland – heute und 2030. *Ophthalmologe* **103**, 735–741.
6. Lang, G. K. (2014): Augenheilkunde. Thieme, Stuttgart.
7. Klein, R., Klein, B. E., Linton, K. L., DeMets, D. L. (1993): The Beaver Dam Eye Study: the relation of age-related maculopathy to smoking. *Am. J. Epidemiol.* **137**, 190–200.
8. Nischler, C., Oberkofler, H., Ortner, C., Paikl, D., Riha, W., Lang, N., Patsch, W., Egger, S. F. (2011): Complement factor H Y402H gene polymorphism and response to intravitreal bevacizumab in exudative age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol. Scand Suppl.* **89**, e344-349.
9. Brody, B. L., Roch-Levecq, A.-C., Gamst, A. C., Maclean, K., Kaplan, R. M., Brown, S. I. (2002): Self-management of age-related macular degeneration and quality of life: a randomized controlled trial. *Arch. Ophthalmol.* **120**; 1477–1483.
10. Rovner, B. W., Casten, R. J., Tasman, W. S. (2002): Effect of depression on vision function in age-related macular degeneration. *Arch. Ophthalmol.* **120**; 1041–104.

11. Holz, F. G., Pauleikhoff, D. (1997): Altersabhängige Makuladegeneration. Springer, Berlin.
12. Ferris, F. L., Wilkinson, C.P., Bird, A., Chakravarthy, U., Chew, E., Csaky, K., Sada, S.R. (2013): Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology* **120**; 844–851.
13. Bhutto, I., Lutty, G. (2012): Understanding age-related macular degeneration (AMD): relationships between the photoreceptor/retinal pigment epithelium/Bruch's membrane/choriocapillaris complex. *Mol. Aspects Med.* **33**; 2.
14. Grehn, F. (2012): Augenheilkunde. Springer, Berlin.
15. Tan, A. C. S., Simhaee, D., Balaratnasingam, C., Dansingani, K. K., Yannuzzi, L. A. A (2016): Perspective on the Nature and Frequency of Pigment Epithelial Detachments. *Am. J. Ophthalmol.* **172**; 13–27.
16. Lommatzsch, A. (2010): Pigment epithelial detachment in exudative macular degeneration: clinical characteristics and therapeutic options. *Ophthalmologe.* **107**; 1115–1122.
17. Bird, A. C., Marshall, J. (1986): Retinal pigment epithelial detachments in the elderly. *Trans. Ophthalmol. Soc. U. K.* **105 (Pt 6)**; 674–682.
18. Zayit-Soudry, S., Moroz, I., Loewenstein, A. (2007): Retinal pigment epithelial detachment. *Surv. Ophthalmol.* **52**; 227–243.
19. Pauleikhoff, D., Löffert, D., Spital, G., Rademacher, M., Dohrmann, J., Lommatzsch, A., Bird, A.C. (2002): Pigment epithelial detachment in the elderly. Clinical differentiation, natural course and pathogenetic implications. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* **240**; 533–538.
20. Casswell, A. G., Kohen, D., Bird, A. C. (1985): Retinal pigment epithelial

- detachments in the elderly: classification and outcome. *Br. J. Ophthalmol.* **69**; 397–403.
21. Clemens, C. R., Eter, N. (2016): Retinal Pigment Epithelium Tears: Risk Factors, Mechanism and Therapeutic Monitoring. *Ophthalmologica* **235**; 1–9.
 22. Chang, L. K., Flaxel, C. J., Lauer, A. K., Sarraf, D. (2007): RPE tears after pegaptanib treatment in age-related macular degeneration. *Retina* **27**; 857–863.
 23. Chan, C. K., Abraham, P., Meyer, C. H., Kokame, G. T., Kaiser, P.K., Rauser, M.E., Gross, J. G., Nuthi, A. S. D., Lin, S. G., Daher, N. S. (2010): Optical coherence tomography-measured pigment epithelial detachment height as a predictor for retinal pigment epithelial tears associated with intravitreal bevacizumab injections. *Retina* **30**; 203–211.
 24. Glatt, H., Machemer, R. (1982): Experimental subretinal hemorrhage in rabbits. *Am. J. Ophthalmol.* **94**; 762–773.
 25. Toth, C. A., Morse, L. S., Hjelmeland, L. M., Landers, M. B. (1991): Fibrin directs early retinal damage after experimental subretinal hemorrhage. *Arch. Ophthalmol.* **109**; 723–729.
 26. Bhisitkul, R. B., Winn, B. J., Lee, O.-T., Wong, J., Pereira, D., Porco, T. C., He, X., Hahn, P., Dunaief, J. L. (2008): Neuroprotective effect of intravitreal triamcinolone acetonide against photoreceptor apoptosis in a rabbit model of subretinal hemorrhage. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **49**, 4071–4077.
 27. el Baba, F., Jarrett, W. H., Harbin, T. S., Fine, S. L., Michels, R. G., Schachat, A. P., Green, W. R. (1986): Massive hemorrhage complicating age-related macular degeneration. Clinicopathologic correlation and role of anticoagulants. *Ophthalmology* **93**, 1581–1592.
 28. Leitlinie Nr. 21 Altersabhängige Makuladegeneration AMD des BVA und der DOG e.V.

29. Burk, A., Burk, R. (2014): Checkliste Augenheilkunde. Thieme, Stuttgart.
30. Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands (2014): Die Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: Therapeutische Strategien.
31. Age-Related Eye Disease Study Research Group (2001): A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E and beta carotene for age-related cataract and vision loss: AREDS report no. 9. *Arch. Ophthalmol.* **119**; 1439–1452.
32. AREDS2 Research Group, Chew, E. Y., Clemons, T., SanGiovanni, J. P., Danis, R., Domalpally, A., McBee, W., Sperduto, R., Ferris, F. L. (2012): The Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2): study design and baseline characteristics (AREDS2 report number 1). *Ophthalmology* **119**; 2282–2289.
33. Zhang, J., Kiser, P. D., Badiie, M., Palczewska, G., Dong, Z., Golczak, M., Tochtrop, G. P., Palczewski, K. (2015): Molecular pharmacodynamics of emixustat in protection against retinal degeneration. *J. Clin. Invest.* **125**; 2781–2794.
34. Rhoades, W., Dickson, D., Do, D. V. (2015): Potential role of lapanlizumab for treatment of geographic atrophy. *Clin. Ophthalmol. Auckl. NZ* **9**, 1049–1056.
35. Schmidt-Erfurth, U., Chong, V., Loewenstein, A., Larsen, M., Souied, E., Schlingemann, R., Eldem, B., Monés, J., Richard, G., Bandello, F. (2014): Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Br. J. Ophthalmol.* **98**; 1144–1167.
36. Ferrara, N., Damico, L., Shams, N., Lowman, H., Kim, R. (2006): Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding

- fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* **26**, 859–870.
37. CATT Research, Martin D.F., Maguire M.G., Ying G.S., Grunwald J.E., Fine S.L., Jaffe G.J. (2011): Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N. Engl. J. Med.* **364**; 1897–1908.
 38. Avery, R. L., Fekrat, S., Hawkins, B. S., Bressler, N. M. (1996): Natural history of subfoveal subretinal hemorrhage in age-related macular degeneration. *Retina* **16**; 183–189.
 39. Chen, C. Y., Hooper, C., Chiu, D., Chamberlain, M., Karia, N., Heriot, W.J. (2007): Management of submacular hemorrhage with intravitreal injection of tissue plasminogen activator and expansile gas. *Retina* **27**; 321–328.
 40. Hesse, L., Schmidt, J., Kroll, P. (1999): Management of acute submacular hemorrhage using recombinant tissue plasminogen activator and gas. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* **237**; 273–277.
 41. Handwerker, B. A., Blodi, B. A., Chandra, S. R., Olsen, T. W., Stevens, T. S. (2001): Treatment of submacular hemorrhage with low-dose intravitreal tissue plasminogen activator injection and pneumatic displacement. *Arch. Ophthalmol.* **119**; 28–32.
 42. Hauptert, C. L., McCuen, B. W., Jaffe, G.J., Steuer, E.R., Cox, T. A., Toth, C. A., Fekrat, S., Postel, E. A. (2001): Pars plana vitrectomy, subretinal injection of tissue plasminogen activator, and fluid-gas exchange for displacement of thick submacular hemorrhage in age-related macular degeneration. *Am. J. Ophthalmol.* **131**; 208–215.
 43. Olivier, S., Chow, D. R., Packo, K. H., MacCumber, M. W., Awh, C. C. (2004): Subretinal recombinant tissue plasminogen activator injection and pneumatic displacement of thick submacular hemorrhage in Age-Related macular degeneration. *Ophthalmology* **111**; 1201–1208.

44. Hillenkamp, J., Surguch, V., Framme, C., Gabel, V.-P., Sachs, H. G. (2010): Management of submacular hemorrhage with intravitreal versus subretinal injection of recombinant tissue plasminogen activator. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* **248**; 5–11.
45. Treumer, F., Klatt, C., Roeder, J., Hillenkamp, J. (2010): Subretinal coapplication of recombinant tissue plasminogen activator and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration with submacular haemorrhage. *Br. J. Ophthalmol.* **94**; 48–53.
46. Treumer, F., Roeder, J., Hillenkamp, J. (2012): Long-term outcome of subretinal coapplication of rtPA and bevacizumab followed by repeated intravitreal anti-VEGF injections for neovascular AMD with submacular haemorrhage. *Br. J. Ophthalmol.* **96**; 708–713.
47. Ip, M. S., Scott, I. U., Borwn, G.C., Brown, M. M., Ho, A. C., Huang, S. S., Recchia, F. M. (2008): Anti-vascular endothelial growth factor pharmacotherapy for age-related macular degeneration: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* **115**; 1837–1846.
48. Schouten, J. S. A. G., La Heij, E. C., Webers, C. A. B., Lundqvist, I. J., Hendrikse, F. (2009): A systematic review on the effect of bevacizumab in exudative age-related macular degeneration. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* **247**; 1–11.
49. Meyer, C. H., Scholl, H. P., Eter, N., Helb, H.-M., Holz, F. G. (2008): Combined treatment of acute subretinal haemorrhages with intravitreal recombined tissue plasminogen activator, expansile gas and bevacizumab: a retrospective pilot study. *Acta Ophthalmol. Scand. Suppl.* **86**; 490–494.
50. Guthoff, R., Guthoff, T., Meigen, T., Goebel, W. (2011): Intravitreal injection of bevacizumab, tissue plasminogen activator, and gas in the treatment of submacular hemorrhage in age-related macular degeneration. *Retina* **31**; 36–

- 40.
51. Baba, T., Kitahashi, M., Kubota-Taniai, M., Oshitari, T., Yamamoto, S. (2012): Two-year course of subfoveal pigment epithelial detachment in eyes with age-related macular degeneration and visual acuity better than 20/40. *Ophthalmologica* **228**; 102–109.
52. Bach, M., Kommerell, G. (1998): [Determining visual acuity using European normal values: scientific principles and possibilities for automatic measurement]. *Klin. Monatsbl. Augenheilkd.* **212**; 190–195.
53. Jousseaume, A. M., Heussen, F. M., Joeres, S., Llacer, H., Prinz, B., Rohrschneider, K., Maaijwee, K. J. M., van Meurs, J., Kirchhof, B. (2006): Autologous translocation of the choroid and retinal pigment epithelium in age-related macular degeneration. *Am. J. Ophthalmol.* **142**; 17–30.
54. Heimes, B., Lommatsch, A., Zeimer, M., Gutfleisch, M., Spital, G., Dietzel, M., Pauleikhoff, D. (2011): Long-term visual course after anti-VEGF therapy for exudative AMD in clinical practice evaluation of the German reinjection scheme. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* **249**; 639–644.
55. Stanescu-Segall, D., Balta, F., Jackson, T. L. (2016): Submacular hemorrhage in neovascular age-related macular degeneration: A synthesis of the literature. *Surv. Ophthalmol.* **61**; 18–32.
56. Shah, C. P., Hsu, J., Garg, S. J., Fischer, D. H., Kaiser, R. (2006): Retinal pigment epithelial tear after intravitreal bevacizumab injection. *Am. J. Ophthalmol.* **142**; 1070–1072.
57. Singh, R. P., Sears, J. E. (2006): Retinal pigment epithelial tears after pegaptanib injection for exudative age-related macular degeneration. *Am. J. Ophthalmol.* **142**; 160–162.
58. Saito, M., Kano, M., Itagaki, K., Oguchi, Y., Sekiryu, T. (2013): Retinal pigment

- epithelium tear after intravitreal aflibercept injection. *Clin. Ophthalmol. Auckl. NZ* **7**; 1287–1289.
59. Carvounis, P. E., Kopel, A. C., Benz, M. S. (2007): Retinal pigment epithelium tears following ranibizumab for exudative age-related macular degeneration. *Am. J. Ophthalmol.* **143**; 504–505.
 60. Sarraf, D., Chan, C., Rahimy, E., Abraham, P. (2013): Prospective evaluation of the incidence and risk factors for the development of RPE tears after high- and low-dose ranibizumab therapy. *Retina* **33**; 1551–1557.
 61. Doguizi, S., Ozdek, S. (2014): Pigment epithelial tears associated with anti-VEGF therapy: incidence, long-term visual outcome, and relationship with pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration. *Retina* **34**; 1156–1162.
 62. Clemens, C. R., Bastian, N., Alten, F., Milojcic, C., Heiduschka, P., Eter, N. (2014): Prediction of retinal pigment epithelial tear in serous vascularized pigment epithelium detachment. *Acta Ophthalmol. Scand. Suppl.* **92**; e50-56.
 63. Clemens, C. R., Alten, F., Eter, N. (2015): Reading the signs: Microrips as a prognostic sign for impending RPE tear development. *Acta Ophthalmol. Scand. Suppl.* **93**; e600-602.
 64. Mukai, R., Sato, T., Kishi, S. (2014): Precursor stage of retinal pigment epithelial tear in age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol. Scand. Suppl.* **92**; e407-408.
 65. Lehmann, B., Heimes, B., Gutfleisch, M., Spital, G., Pauleikhoff, D., Lommatsch, A. (2015): [Serous vascularized pigment epithelial detachment in exudative AMD. Morphological typing and risk of tears in the RPE]. *Ophthalmologe* **112**; 49–56.
 66. González-López, J. J., McGowan, G., Chapman, E., Yorston, D. (2016):

Vitrectomy with subretinal tissue plasminogen activator and ranibizumab for submacular haemorrhages secondary to age-related macular degeneration: retrospective case series of 45 consecutive cases. *Eye* **30**; 929–935.

67. Kim, J. H., Chang, Y. S., Kim, J. W., Kim, C. G., Yoo, S. J., Cho, H. J. (2014): Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor for submacular hemorrhage from choroidal neovascularization. *Ophthalmology* **121**; 926–935.

Danksagung

Vielen Dank an all diejenigen, die mich während der Anfertigung meiner Doktorarbeit unterstützt und motiviert haben.

Bedanken möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. J. Roider, dem Direktor der Klinik für Augenheilkunde der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, der es mir ermöglichte, meine Arbeit in der Kieler Augenklinik zu schreiben.

Ganz besonders möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn PD Dr. F. Treumer bedanken für seine unendliche Geduld, seine Motivation, seine aufbauenden Worte zur rechten Zeit und seine Unterstützung. Ich hätte mir keinen besseren Doktorvater wünschen können.

Ich danke Herrn Dipl.-Inform. J. Hedderich aus dem Institut für medizinische Informatik und Statistik der Christian-Albrechts-Universität für die Hilfe bei der Auswertung der Daten.

Des Weiteren danke ich Frau E. Wirschke und Herrn J. Thoms für die Bereitstellung der Akten.

Meinen Freunden danke ich, dass sie mich ausgehalten haben und immer ein offenes Ohr für mich hatten.

Von ganzem Herzen danke ich meiner Familie. Meinen Eltern, Rajalakshmi und Dieter Wienand, danke ich, dass sie mich immer bedingungslos unterstützt haben und mir mein Studium ermöglicht haben. Meinen Geschwistern, Dennis und Maya Wienand, danke ich, dass sie mich motiviert haben.