

**Inzidenz einer epiretinalen Membran
bei Patienten mit exsudativer altersbedingter Makuladegeneration
nach mehrfachen intravitrealen Injektionen von anti-VEGF.**

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung des Grades
eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Starosta, Daniela Aneta (Starosta)
aus Gdynia / Polen

Gießen 2022

**Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen
Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde**

Gutachter: Prof. MUDr. Matus Rehak

Gutachterin: PD Dr. med. Andrea von Rückmann

Tag der Disputation: 28. Mai 2024

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Allgemeines zur Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie	1
1.1.1 Retina	1
1.1.2 Retinales Pigmentepithel und Bruch-Membran	3
1.2 Definition der altersabhängigen Makuladegeneration (AMD)	5
1.2.1 Epidemiologie	5
1.2.2 Symptomatik	5
1.2.3 Klassifikation der Neovaskularisationen in AMD	6
1.2.3.1 Makuläre Neovaskularisationen	6
1.2.3.2 Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)	6
1.3 Definition der epiretinalen Membran (ERM)	9
1.3.1 Terminologie und Einteilung	9
1.3.2 Epidemiologie	9
1.3.3 Symptomatik	10
1.3.4 Klassifikation	10
1.4 Diagnostisches Vorgehen	11
1.4.1 Optische Kohärenztomographie (OCT)	11
1.4.1.1 Visualisierung der OCT-Messergebnisse	12
1.4.1.2 Device Independent OCT-Analysis-Software (DiOCTA)	14
1.4.1.3 Nomenklatur des OCT-Befundes und histologisches Korrelat	16
1.4.1.4 Klassifikation des OCT-Befundes des vitreoretinalen Interfaces und der epiretinalen Membran	16

1.4.2 Fluoreszeinangiographie	20
1.5. Therapieoptionen	20
1.5.1 Epiretinale Membran	20
1.5.2 Exsudative AMD	21
1.6 Ziel, Motiv und Fragestellung der Arbeit	23
2. Material und Methoden	25
2.1 Patienten	25
2.1.1 Einschlusskriterien	25
2.1.2 Ausschlusskriterien	25
2.2 Geräte und Methoden	26
2.2.1 Auswertung der OCT-Aufnahmen	26
2.2.2 Visusprüfung	31
2.2.3 Auswertung der Akten und statistische Analyse	32
2.2.3.1 Dokumentation der Daten in einer MS-Excel-Tabelle	32
2.2.3.2 Statistische Methoden	33
3. Ergebnisse	34
3.1 Auswertung der primären Daten	34
3.1.1 Geschlechter und Altersverteilung	34
3.1.2 Betroffene Augen	35
3.1.3 IVOM-Medikament	35
3.2 Visus-Ergebnisse	36
3.3 Datenumfang des SD-OCT als Grundlage für die Auswertung in der DiOCTA	
Software	39
3.3.1 Initiale Fläche der ERM	39

3.3.2 Fläche der ERM nach der 8. IVOM	39
3.3.3 Tests auf Normalverteilung der ERM-Flächendifferenz	41
3.4 Der Zeitraum zwischen Diagnosestellung der nAMD bis zur 8. IVOM	43
3.5 Morphologie der vitreomakulären Grenzfläche	44
3.6 Beantworten der Fragestellungen	47
3.6.1 Inzidenz einer epiretinalen Membran bei Probanden mit exsudativer altersbedingter Makuladegeneration nach mehrfachen intravitrealen Injektionen von anti-VEGF	47
3.6.2 Besteht bei Probanden mit nAMD und ERM nach mehrfachen IVOM eine ERM bereits vor Therapiebeginn, bei Diagnosestellung der nAMD?	47
3.6.3 Besteht ein Zusammenhang zwischen der Veränderung in der ERM nach mehrfachen intravitrealen Injektionen von anti-VEGF und der Morphologie der vitreomakulären Grenzfläche bei Patienten mit exsudativer altersbedingter Makuladegeneration?	48
4. Diskussion	50
4.1 Allgemeines zu dieser Studie	50
4.2 Einschränkungen der OCT-Technik	51
4.3 Primäre Ergebnisse dieser Studie	52
4.4 Diskussion der Fragestellungen	53
4.5 Limitationen dieser Studie und Ausblick	56
4.6 Schlussfolgerung	56
5. Zusammenfassung	58
6. Summary	60
7 Abkürzungsverzeichnis	62

8	Abbildungsverzeichnis	64
9	Tabellenverzeichnis	66
10	Literaturverzeichnis	67
11	Anhang	74
11.1	Originaldaten der Studie	
12	Ehrenwörtliche Erklärung zur Dissertation	
13	Danksagung	

1. Einleitung

1.1 Allgemeines zur Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie

Das Auge ist das periphere Lichtsinnesorgan, welches einen Reiz durch elektromagnetische Strahlung im Wellenlängenspektrum von ca. 380-780 nm, das sichtbare Lichtspektrum, durch photochemische Prozesse in der Netzhaut wahrnimmt und nach Umwandlung zuerst in einen biochemischen und danach in einen bioelektrischen Impuls an das Sehzentrum weiterleitet. Die Kenntnis der Augenanatomie ist notwendig um die pathologischen Veränderungen erkennen und verstehen zu können. Bevor das Licht auf die fotosensitive Retina gelangt, muss es die so genannten optischen Medien, das heißt die Hornhaut, Vorderkammer, Linse und den Glaskörper durchqueren (Abbildung 1). Sollten die optischen Medien pathologisch verändert sein, zum Beispiel durch Trübungen der Hornhaut oder der Linse, oder Verlust der Kammerwasser- und Glaskörperklarheit bei Entzündungen, kommt es nur zu einer unscharfen Abbildung auf der Netzhaut. Der hintere Teil des Augapfels wird, von innen nach außen betrachtet, durch Netzhaut (Retina), Aderhaut (Chorioidea) und Lederhaut (Sklera) gebildet (Abbildung 1) (Grehn, 2012; Kanski, Bowling, 2012).

1.1.1 Retina

Embryologisch ist die Netzhaut ein vorgelagerter Teil des Gehirns welcher die hintere Bulbuswand von innen auskleidet (Grehn, 2012).

Makroskopisch kann man folgende Netzhautbereiche unterscheiden:

- die Ora serrata – sie bestimmt die periphere Netzhautgrenze,
- die Makula lutea – der innerhalb der temporalen Gefäßbögen liegende Bereich von ca. 5 mm Durchmesser mit der zentralen, gefäßfreien Grube, der Fovea centralis (ca. 1,5 mm Durchmesser),
- die in der Foveamitte befindliche Foveola (0,35 mm Durchmesser) mit dem zentralen Umbo (Curcio *et al.*, 1990; Kellner, Wachtlin, 2008).

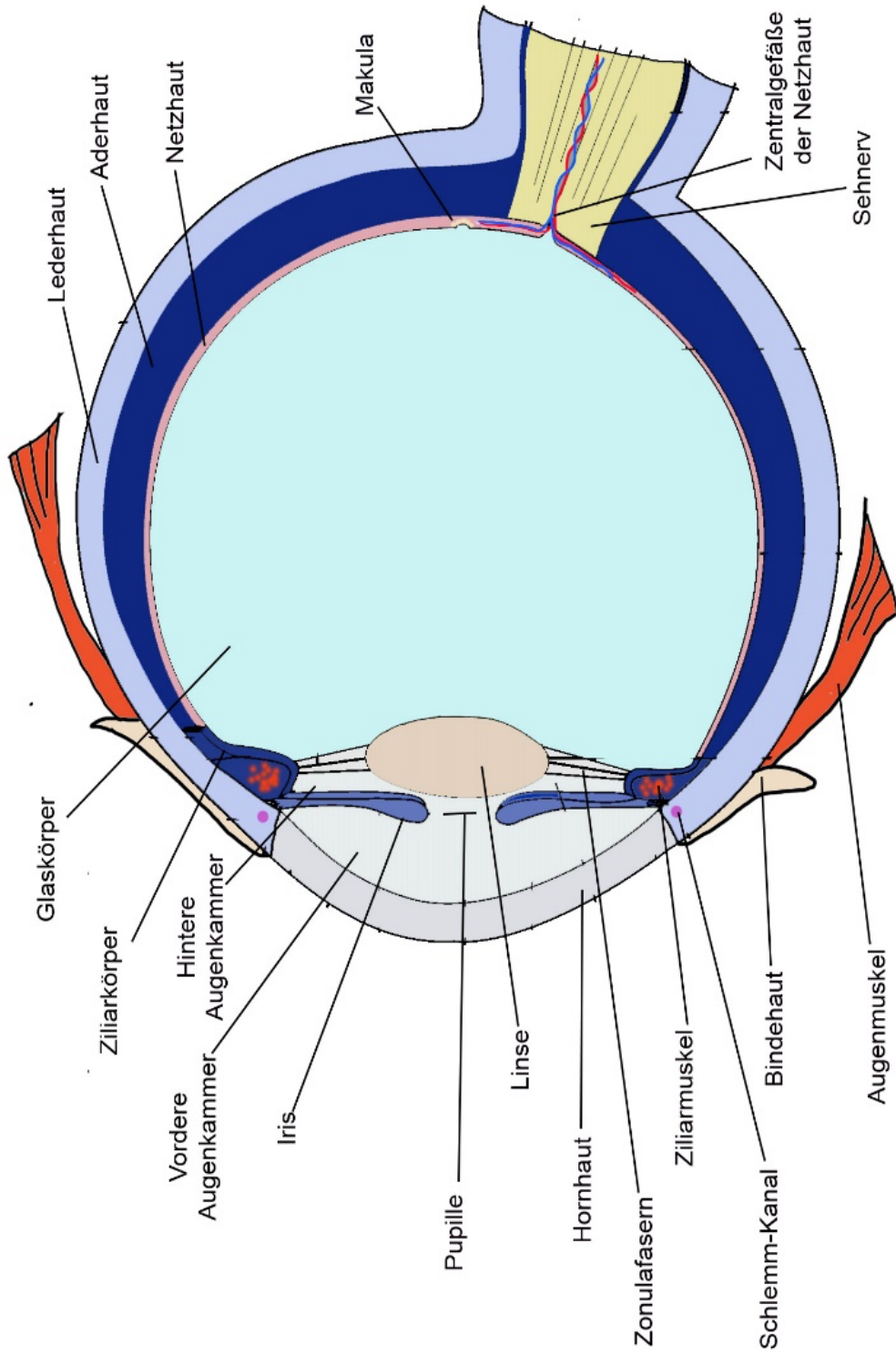


Abbildung 1 Schematischer Aufbau des Augapfels

(Modifiziert nach Joël Gubler, Wikimedia Commons, lizenziert unter GNU-Lizenz für freie Dokumentation, V. 1.2)

Im histologischen Querschnitt besteht die Netzhaut aus mehreren, mikroskopisch gut definierten Schichten (Abbildung 2). Die äußerste, an das retinale Pigmentepithel (RPE) grenzende Schicht, zum ersten Neuron der Sehbahn gehörend, wird durch ca. 127 Mio. Fotorezeptoren gebildet. Es werden zwei Rezeptorarten unterschieden: Stäbchen und Zapfen. Stäbchen (ca. 60-125 Mio.) sind für mesopisches (im Dämmerungslicht) und skotopisches (in der Dunkelheit) Sehen verantwortlich, Zapfen für das photopische (im Tageslicht) Sehen und Farbenwahrnehmung. Davon sind ca. 3,2-6,5 Mio. Rot- und Grünzapfen sowie 0,3-0,6 Mio. Blauzapfen. In der Fovea centralis befinden sich ausschließlich Rot- und Grünzapfen mit einer individuell variierenden Dichte von 100.000-324.000 / m². Sie bilden das Netzhautareal mit dem höchsten örtlichen Auflösungsvermögen. Zur Peripherie hin nimmt die Dichte der Zapfen zugunsten der Stäbchen ab. Die Stäbchen haben ihre höchste Dichte ca. 20° von der Fovea entfernt. Die Außensegmente der Fotorezeptoren mit den darin befindlichen Sehfärbstoffen übersetzen durch fotochemische Prozesse der Transduktion den Lichtreiz in ein elektrisches Signal, das zuerst intraretinal (2. Neuron: in der inneren Körnerschicht liegende Bipolar- und Horizontalzellen sowie in der inneren plexiformen Schicht liegende Amakrinzellen; 3. Neuron: großkernige Ganglienzellen, deren Axone den Nervus opticus bilden) und anschließend extraokulär an die primäre Sehrinde geleitet wird (Curcio *et al.*, 1990; Kellner, Wachtlin, 2008; Grehn, 2012).

1.1.2 Retinales Pigmentepithel und Bruch-Membran

Das einschichtige aus ca. 1 Mio. hexagonalen, polarisierten, mit Melanosomen, Lysosomen und Lipofuscin-Granula gefüllten Zellen gebildete RPE liegt zwischen der sensorischen Netzhaut und Bruch'schen Membran. Es steht an der apikalen Seite durch viele, feine Mikrovilli im engen Kontakt mit Fotorezeptoraußensegmenten. An der basalen Seite befindet sich eine dicht anhaftende, dünne Basalmembran, die gleichzeitig die oberste Schicht der Bruch'schen Membran darstellt. Horizontal werden die RPE-Zellen an der basalen Seite durch Tight-Junctions miteinander verbunden. Sie bilden den äußeren Teil der Blut-Retina-Schranke, die den passiven Transport zwischen Chorioidea und Retina verhindert. Die RPE-Zellen üben für den Sehprozess wichtige Funktionen aus. Durch Melanin-Granula im apikalen Teil der Zelle werden die RPE-Zellen vor Strahlung geschützt. Dort wird Streulicht absorbiert. Ferner tragen RPE-Zellen zur Regeneration des Vitamin- A-Zyklus bei. Sie führen die Phagozytose sowie den Abbau der Außensegmentanteile in den Lipofuscin-Granula durch. Auch die Pumpfunktion der RPE-Zellen, wodurch die Flüssigkeitsansammlung unter der Retina verhindert wird, ist von großer Bedeutung für die regelrechte Netzhautfunktion (Kellner, Wachtlin, 2008).

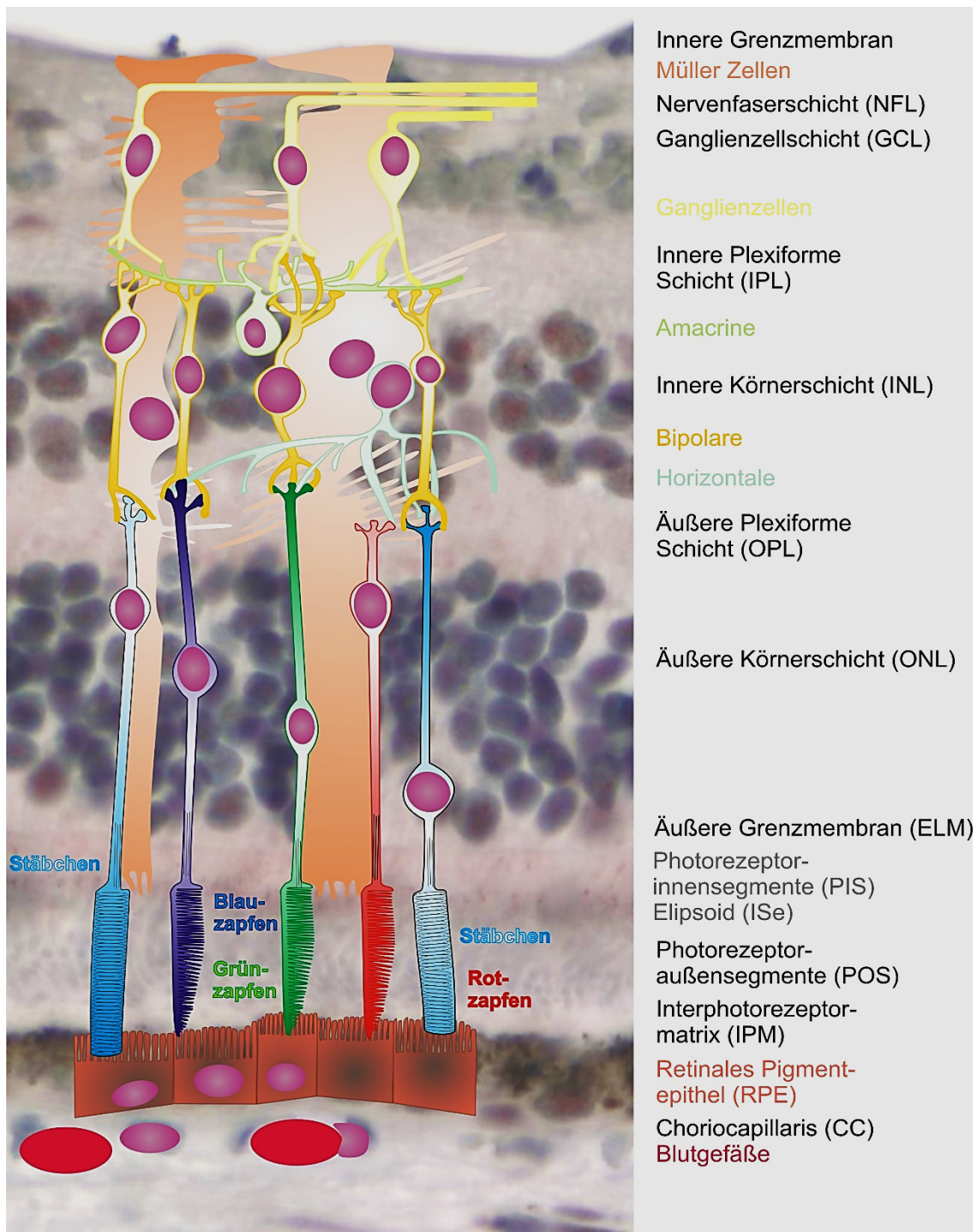


Abbildung 2 Schematischer Schnitt durch die Netzhaut
 (mit freundlicher Genehmigung von Herrn PD Dr. M. Preisung)

1.2 Definition der altersabhängigen Makuladegeneration

Die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) ist eine komplexe und multifaktorielle degenerative Netzhauterkrankung, die durch Sehminderung in Anwesenheit von Drusen und Veränderungen im RPE gekennzeichnet ist und ab dem 50. Lebensjahr auftritt (Bird *et al.*, 1995; Kellner, Wachtlin, 2008). Die altersabhängige Makulaerkrankung wird nach den Kriterien der „International ARM Epidemiologic Study Group“ anhand von funduskopischen Veränderungen klassifiziert. Die Frühform der Erkrankung mit RPE-Veränderungen und Drusen wird als altersabhängige Makulopathie (ARM, trockene Form) beschrieben. Die Spätform, die altersabhängige Makuladegeneration (AMD), wird in zwei Subtypen unterteilt: die nicht-exsudative AMD mit großen, konfluierenden Drusen und geographischer Atrophie der Fotorezeptoren, des RPE und der Choriokapillarisschicht, sowie die exsudative AMD mit makulären Neovaskularisationen (NV), RPE-Abhebungen und RPE-Rissen und als Endstadium einer disziformen Narbe (Bird *et al.*, 1995; Herrmann, Holz, Charbel Issa, 2013).

1.2.1 Epidemiologie

AMD ist in den westlichen Industriestaaten die häufigste Ursache für eine erhebliche Sehminderung und in Deutschland die häufigste Ursache für Blindengeldbezug (Bertram *et al.*, 2015), (Krumpaszky *et al.*, 1999). Die Zehnjahresinzidenz der ARM für über 50-Jährige beträgt je nach Studie zwischen 12,1 % und 14,1 %. Die Inzidenz nimmt mit dem Alter bis auf 32 % für über 80-Jährige zu (Kellner, Wachtlin, 2008; Wachtlin, Gamulescu, 2012). Eine starke Altersabhängigkeit der AMD-Prävalenz wurde in einer Metaanalyse dreier großer epidemiologischer Studien beschrieben: 0,2 % Betroffene in Altersklasse 55-64 Jahre gegenüber 13 % in der Altersklasse 85 Jahre (Smith *et al.*, 2001).

1.2.2 Symptomatik

Das frühe AMD-Stadium mit Pigmentveränderungen und Drusen wird in der Regel bei keinen oder nur unspezifischen, geringen Beschwerden nur zufällig bemerkt (Kellner, Wachtlin, 2008). Die nicht-exsudative, späte AMD führt anfänglich zur Sehminderung und zum verminderten Kontrastsehen mit verlängerter Dunkel - Adaptation (Wachtlin, Gamulescu, 2012). Eine geographische Atrophie beginnt häufig extrafoveal, sodass sich initial bei einer noch guten zentralen Sehschärfe ein parazentrales Skotom entwickelt (Moussa *et al.*, 2015). Dieses kann mit fortschreiten der Atrophie zunehmen und schließlich zur Minderung der zentralen Sehschärfe führen (Herrmann, Holz, Charbel Issa, 2013).

Bei der exsudativen AMD treten, infolge der intraretinalen oder subretinalen Flüssigkeitsansammlung, Metamorphopsien und eine rasch progrediente Sehminderung mit einem Zentralskotom auf. Es kommt zur Einschränkung des Kontrastsehens, der Hell-Dunkel-Adaptation und des Farbensehens. Das periphere Gesichtsfeld jedoch, welches für die räumliche Orientierung genutzt wird, bleibt in der Regel auch im Spätstadium erhalten (Kellner, Wachtlin, 2008; Wachtlin, Gamulescu, 2012).

1.2.3. Klassifikation der Neovaskularisationen in AMD

Die Klassifikation der makulären Neovaskularisationen bei AMD beruhte initial auf dem Bild der Fluoreszeinangiographie (FLA) (vgl. 1.4.2). Später wurde sie durch die Indocyaningrünangiographie (ICG) ergänzt. Aktuell, in der Ära der optischen Kohärenztomographie (OCT) und OCT-Angiographie, wurde die NV-Klassifikation, basierend auf der multimodalen Bildgebung, besser an die histologische Lokalisation angepasst (Tabelle 1) (Farecki *et al.*, 2017).

1.2.3.1 Makuläre Neovaskularisationen

Makuläre Neovaskularisationen (früher choroidale Neovaskularisationen (CNV) genannt) sind pathologische Gefäße, die sich bei Defekten in der Bruch-Membran zwischen dem RPE und der Choriokapillaris (am häufigsten) oder zwischen der Neuroretina und dem RPE oder als Mischform in beiden Bereichen befinden und Flüssigkeitsansammlung in ihrer Umgebung begünstigen. Dies führt zur Entstehung von intraretinalen und subretinalen Ödemen, Blutungen, harten Lipidexsudaten und somit zur Entwicklung der exsudativen AMD. Ein Ungleichgewicht zwischen pro- und antiangiogenen Faktoren, begünstigt durch relative Hypoxie, altersbedingte Risse in der Bruch-Membran, oxidativen Stress und entzündliche Prozesse, triggert die NV-Entwicklung. Der wichtigste antiangiogene Faktor ist der PEDF (pigment epithelium-derived factor). Zu den proangiogenen Wachstumsfaktoren gehören der FGF2 (fibroblast growth factor 2), der TGF β (transforming growth factor β), der TNF α (tumor necrosis factor α) und der Hauptfaktor VEGF (vascular endothelial growth factor) (Kellner, Wachtlin, 2008; Schulze *et al.*, 2008a; Farecki *et al.*, 2017).

1.2.3.2 Vascular Endothelial Growth Factor

Der VEGF ist ein durch die RPE-Zellen ausgeschüttetes Zytokin, welches selektiv an die Rezeptoren des Endothels bindet. Es induziert eine pathologische Angiogenese und erhöht die Gefäßpermeabilität. Eine pathologische VEGF-Wirkung wird einerseits durch die vermehrte Freisetzung des VEGF infolge der oben genannten Faktoren verursacht.

Darüber hinaus können lipide und drusenoide Ablagerungen am basalen Pol der RPE-Zellen VEGF binden, was zur Verdickung der Bruch-Membran, zur Diffusionsminderung und zur Ansammlung des VEGF in diesem Bereich führt. Das VEGF-Molekül kommt in mehreren Subformen vor. Derzeit sind sieben Formen bekannt (A bis F und placenta growth factor - PlGF). Das VEGF-A-Molekül ist ein wichtiger therapeutischer Ansatz (Kellner, Wachtlin, 2008; Nowak, 2014).



Abbildung 3 Fluoreszeinangiographie – Befund einer Typ I NV

Links: Frühphase (arteriell), mitte: arterio-venöse Phase – punktuelle Hyperfluoreszenz; rechts: Spätphase (venös) – diffuse, gesprenkelte Leckage (Spectralis, Heidelberg Engineering)

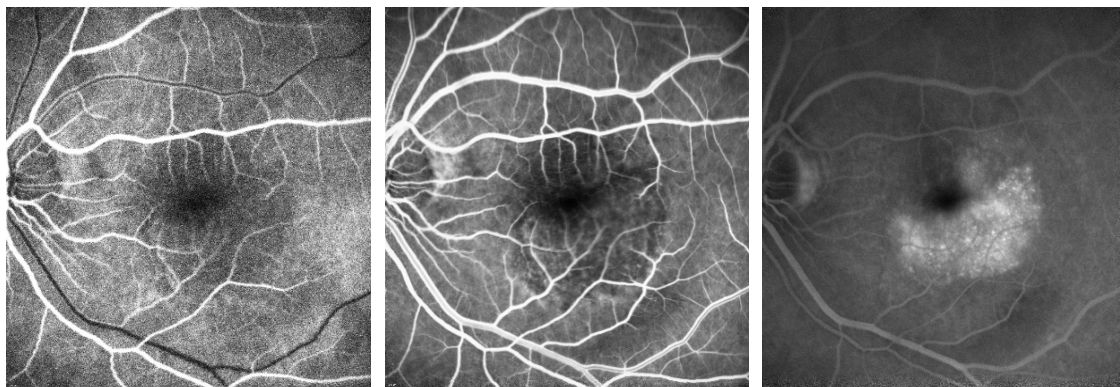


Abbildung 4 Fluoreszeinangiographie – Befund einer Typ II NV

Links: Frühphase (arteriell), mitte: arterio-venöse Phase – gering hyperfluoreszenter Gefäßnetzwerk temporal unten; rechts: Spätphase (venös) – unscharfe Leckage (Spectralis, Heidelberg Engineering)

Tabelle 1 Klassifikation der Neovaskularisationen (NV) in AMD (Wachtlin and Gamulescu, 2012; Farecki et al., 2017)				
NV	OCT - Befund	FLA - Befund	ICG - Befund	frühere Bezeichnung
Typ I	<ul style="list-style-type: none"> - Hyperreflektives Material zwischen RPE und Bruch Membran - Fibrovaskuläre RPE Abhebung - Subretinale Flüssigkeit 	<ul style="list-style-type: none"> - Frühphase – punktuelle Hyperfluoreszenz - Spätphase – diffuse, gesprenkelte Leakage mit subretinalen Pooling (Abb. 3) 	<ul style="list-style-type: none"> - Spätphase – Bereich mit niedriger Hyperfluoreszenz „Plaque“ 	Okkulte CNV
Typ II	<ul style="list-style-type: none"> - Hyperreflektives Material zwischen RPE und Außensegmenten der Fotorezeptoren (subretinaler Raum) - ggf. Disorganisation der IS/OS Schicht - Intraretinale Flüssigkeit - Subretinale Flüssigkeit 	<ul style="list-style-type: none"> - Frühphase – gut abgegrenztes, hyperfluoreszenter Gefäßnetzwerk - Spätphase – Pooling im subretinalen Raum, unscharfe Leakage (Abb. 4) 	<ul style="list-style-type: none"> - Gefäßnetzwerk über der Hyperfluoreszenter Choroidea 	Klassische CNV
Typ III	<ul style="list-style-type: none"> - Hyperreflektives Material intraretinal - Intraretinale Flüssigkeit - Atrophie der äußeren Netzhaut 	<ul style="list-style-type: none"> - Frühphase - hyperfluoreszent - Spätphase - deutliche Leakage in Form eines ausgeprägten zystoiden Makulaödems 	<ul style="list-style-type: none"> - Frühphase – hyperfluoreszente Läsion mit retinalem zuführendem Gefäß - Retinochoroidale Anastomosen - Spätphase – hyperfluoreszenter „Hot Spot“ 	RAP – Retinale Angiomatöse Proliferation

1.3. Definition der epiretinalen Membran (ERM)

Eine epiretinale Membran ist eine flächige, gefäßlose, fibrozelluläre Struktur auf der Netzhautoberfläche, hauptsächlich im Bereich der Makula. Zelluläre Proliferations- und Transformationsprozesse führen zur Entstehung der Zugkräfte und zur Verziehung der darunterliegenden Netzhaut mit konsekutiver Sehverschlechterung und Metamorphopsien. Abhängig von dem Ausprägungsgrad kann es zur Fälderung der an dem Glaskörper grenzenden inneren Netzhautschichten oder bei fortgeschrittenem Befund der gesamten Netzhaut kommen. Möglicherweise führt es auch zu einer umschriebenen, traktiven Anhebung der Netzhaut (Kellner und Wachtlin, 2008).

Bestandteil der ERM sind verschiedene Zelltypen u. a. fibröse Astrozyten, Müller-Zellen, Mikroglia, Myofibroblasten, Fibrozyten, Hyalozyten, Histozyten, RPE-Zellen und Makrophagen. Es wurden verschiedene Proliferationsmuster der ERM beschrieben: ein- und mehrschichtig, auf der vitrealen und retinalen ILM-Seite oder auf einer Kollagenschicht bzw. auf Überresten des Glaskörpers über der ILM als Proliferationsschiene (Duker, Kaiser, Binder, De Smet, *et al.*, 2013; Zhao *et al.*, 2013; Bu *et al.*, 2014; Christos Haritoglou, Schumann, Wolf, 2014).

1.3.1 Terminologie und Einteilung

In der Literatur werden, nicht immer einheitlich, unterschiedliche Begriffe für Bezeichnung von epiretinalen Membranen verwendet. Zum Teil werden die verschiedenen Begriffe als Synonyme, zum Teil als Einteilung nach Ausprägungsgrad der Erkrankung gebraucht. Synonym sind die Begriffe epiretinale Membran und epimakuläre Membran zu sehen (Kanski und Bowling, 2012). Die Bezeichnungen: Zellophanmakulopathie, epiretinale Gliose und Macular Pucker werden durch einige Autoren zur Unterscheidung des steigenden Ausprägungsgrades verwendet (vgl. Tabelle 2) (Kellner, Wachtlin, 2008; C. Haritoglou, Schumann, Wolf, 2014).

1.3.2. Epidemiologie

Idiopathische ERM treten besonders häufig in der älteren Bevölkerung auf. Die Prävalenz aller ERM beträgt je nach Studie zwischen 2,8 % und 22,7 % (standardisiert nach Populationsalter). Eine Zunahme der Prävalenz mit Alter (zwischen dem 45. und 74. Lebensjahr) sowie Ethnizität bezogene Unterschiede wurden beobachtet (Ng *et al.*, 2011), (Mitchell *et al.*, 1997). Die ERM manifestiert sich bei 20–30 % der Patienten beidseitig (Mitchell *et al.*, 1997; Kampik, Grehn, 2008).

Tabelle 2 Terminologie der Stadien der epiretinalen Membran			
Einteilung nach Gass (Agarwal, 2012)	Einteilung nach Haritoglou et al. (Haritoglou, Schumann und Wolf, 2014)	Einteilung nach Kellner et al. (Kellner und Wachtlin, 2008)	Befund
Grad 0	Zellophanmakulopathie	Zellophanmakulopathie	Milde Ausprägung, transparente Membran; zellophanähnliches Glitzern; keine erkennbare Faltenbildung oder Verziehung der Netzhaut
Grad 1	Zellophanmakulopathie mit Falten	Epiretinale Gliose	Dickere, grauweißliche Membran, oberflächliche Netzhautfalten
Grad 2	Macular Pucker	Macular Pucker	Ausgeprägte Membran, kann die Netzhautgefäße verdecken; durchgreifende Netzhautfalten aller Schichten; eventuell Abhebung der Neuroretina

1.3.3. Symptomatik

Bei einseitigen, auch fortgeschrittenen, epiretinalen Membranen wird eine Sehverschlechterung oft nur zufällig bemerkt. Bei einäugigem Sehen mit dem betroffenen Auge fallen die reduzierte Sehschärfe und Metamorphopsien auf (Kellner, Wachtlin, 2008; Christos Haritoglou, Schumann, Wolf, 2014).

1.3.4. Klassifikation

Es werden idiopathische (primäre) und sekundäre epiretinale Membrane unterschieden. Der idiopathischen ERM liegt eine Migration und Proliferation der retinalen Gliazellen durch infolge der hinteren Glaskörperabhebung entstandene Defekte der inneren Grenzmembran zugrunde (Kellner, Wachtlin, 2008; Christos Haritoglou, Schumann, Wolf, 2014). Vermutet werden auch proliferationstüchtige Glaskörperrückstände nach einer hinteren Glaskörperabhebung im Sinne einer Vitreoschisis (Duker, Kaiser, Binder, De Smet, *et al.*, 2013) bzw. eine mögliche Proliferation von Hyalozyten in dem vitreoretinalen Interface (Haritoglou, Schumann und Wolf, 2014) als Ursache für die Entstehung einer ERM. Eine offensichtliche Ursache wie Netzhautablösung, Operation, Trauma oder Entzündung liegt hier nicht vor (Kanski, Bowling, 2012).

Bei sekundären ERM kommt es infolge der durchgreifender Netzhautdefekte zur Ausschwemmung z. B. von Pigmentzellen des RPE (Haritoglou, Schumann und Wolf, 2014) und ähnlich wie bei der Pathogenese der proliferativen Vitreoretinopathie (PVR) zur ERM-Entwicklung (Kellner, Wachtlin, 2008). Ursächlich für sekundäre ERM können u. a.

ein Netzhautriss, Netzhaut- und Kataraktchirurgie, Laser- und Kryokoagulation der Netzhaut, Entzündungen, retinale Gefäßerkrankungen sowie Traumata sein (Kanski, Bowling, 2012; Christos Haritoglou, Schumann, Wolf, 2014).

1.4 Diagnostisches Vorgehen

Die Anamnese, die Bestimmung der bestkorrigierten Sehschärfe, der Amsler-Test sowie die binokulare Funduskopie in Mydriasis sind die ersten Schritte zur Diagnosestellung sowohl der ERM als auch der exsudativen AMD.

Das ophthalmoskopische Bild einer ERM kann je nach Stadium stark variieren, von zartem Glitzerreflex am Anfang bis zur dichten, gräulichen, flächigen Struktur mit Faltenbildung der Netzhaut im fortgeschrittenen Stadium. In der Anamnese können Sehinderung und Metamorphopsien angegeben werden, die bei der Visusbestimmung und im Amsler-Test auffallen. Zur weiterführenden Diagnostik werden hauptsächlich die OCT und die rotfreie Fundusfotografie eingesetzt. Die FLA kommt zur Differenzialdiagnostik des retinalen Ödems zur Anwendung.

Bei exsudativer AMD stehen ebenso in erster Linie die OCT und die FLA (vgl. 1.4.2) zur Verfügung. In Schichtaufnahmen der Makula können Veränderungen in der RPE-Schicht sowie intra- und subretinale Flüssigkeitsansammlungen beurteilt werden. Mit der FLA können NV diagnostiziert werden. Als weitere Methode zur Differenzialdiagnose von Sonderformen einer AMD oder Typ I NV (ehemals occulte NV) wird die ICG verwendet. Seit kurzem steht auch die OCT-Angiographie als eine neue, nichtinvasive, dreidimensionale Darstellungsmöglichkeit retinaler und choroidaler Gefäße und somit zur Visualisierung einer NV zur Verfügung (Kellner, Wachtlin, 2008; Wachtlin, Gamulescu, 2012; Haritoglou, Schumann, Wolf, 2014; Fang *et al.*, 2016).

1.4.1 Optische Kohärenztomographie (OCT)

Die optische Kohärenztomographie ist ein nicht-invasives, kontaktloses Bildgebungssystem, welches eine dreidimensionale Darstellung und Datenerhebung der Netzhaustrukturen aber auch des vorderen Augenabschnittes im Sinne einer optischen Biopsie *in vivo* ermöglicht. Das Verfahren benutzt einen Laserstrahl, der die Netzhaut abtastet und die Reflexionsunterschiede der Netzhautschichten optisch darstellt (Drexler, 2004). Aktuell existieren drei unterschiedliche OCT-Systeme: Time-Domain-OCT (TM-OCT), Spectral-Domain-OCT (SD-OCT) und Swept-Source-OCT (SS-OCT).

Die OCT-Aufnahmen in dieser Arbeit wurden mittels Spectral-Domain-OCT durchgeführt (Spectralis HRA+OCT, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Deutschland).

Dieser Tomograph verwendet als Lichtquelle eine Superlumineszenzdiode, die Lichtstrahlen von 870 nm Wellenlänge erzeugt. Das optische Auflösungsvermögen beträgt bei 40.000 A-Scan / s, axial 4 μm und transversal 14 μm . In der Mehrzahl der Untersuchungen wurde die Follow-up-Option bei den zweiten und weiteren Aufnahmen mittels der Spectralis-OCT-AutoRescan-Funktion und der TruTrack-Active-Eye-Tracking-Technologie genutzt. Somit konnten präzise OCT-Aufnahmen möglichst genau an der Stelle der Erstaufnahme erfolgen und durch den Eye-Tracker Bewegungsartefakte minimiert werden, was die Bildqualität positiv beeinflusste. Die Bilddaten wurden zur weiteren Auswertung als Rohdaten in die Device-independent OCT-Analysis (DiOCTA) – Software exportiert (vgl. 1.4.1.2) (Ehnes *et al.*, 2014; Preising, Stieger, Lorenz, 2014).

1.4.1.1 Visualisierung der OCT-Messergebnisse

Die OCT-Aufnahmen können, wie eine Ultraschallaufnahme, in drei Dimensionen dargestellt werden. Als A-Scan bezeichnet man eine eindimensionale Ansicht einer Netzhautstelle im Sinne eines axialen Tiefenscans, der ein Reflexionsprofil der Gewebestrukturen mit unterschiedlichen Brechungsindizes darstellt und über die Gewebemorphologie Auskunft gibt (Abbildung 5a). Der B-Scan ist eine zweidimensionale Darstellung im Sinne eines OCT-Tomogramms, die durch Aneinanderreihung der eng benachbarten A-Scans entsteht. Die Signale der einzelnen A-Scans werden abhängig von ihrer Intensität farb- bzw. graukodiert und anschließend in ein zweidimensionales Pseudofarbbild umgewandelt (Abbildung 5b) (Drexler, 2004). Üblicherweise werden Bereiche einer hohen Reflexion in der Farbdarstellung rot, in der Graudarstellung schwarz und in der inversen Graudarstellung weiß kodiert und Bereiche einer geringen Reflexion jeweils grün, weiß und schwarz. Ein Volumenscan (C-Scan) wird aus der Zusammensetzung parallel liegender B-Scans erzeugt und ermöglicht als eine dreidimensionale Darstellung bessere räumliche Orientierung der untersuchten Läsionen und durch die Segmentierung und Dickenmessung der einzelnen Gewebeschichten eine noch genauere Visualisierung der Netzhautstrukturen (Abbildungen 5b und 5c) (Wojtkowski *et al.*, 2005). Durch die Kombination des OCT-Prinzips und der konfokalen Scanning-Laserophthalmoskopie ist neben der longitudinalen und transversalen (en-face) Darstellung auch die simultane konfokale Abbildung der vitreoretinalen Grenzfläche, der Netzhaut und der Aderhaut möglich (Abbildung 5d) (Tammewar *et al.*, 2009).

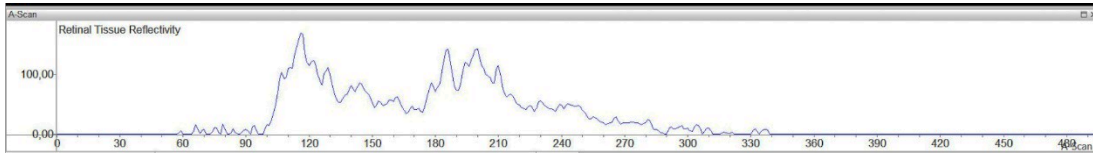


Abbildung 5a SD-OCT eines gesunden Probanden, A-Scan: Tiefenscan, der ein Reflektionsprofil der Gewebestrukturen mit unterschiedlichen Brechungsindizes darstellt, erstellt mit DiOCTA Software (Ehnes *et al.*, 2014)

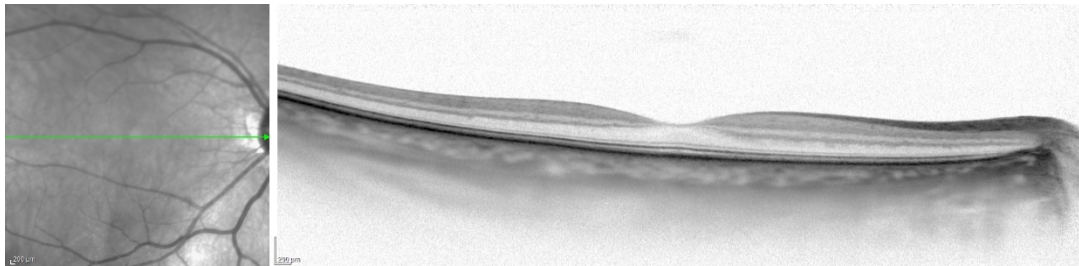


Abbildung 5b SD-OCT eines gesunden Probanden, inverse Graudarstellung eines B-Einzelscans über die Fovea (Spectralis OCT, Heidelberg Engineering)

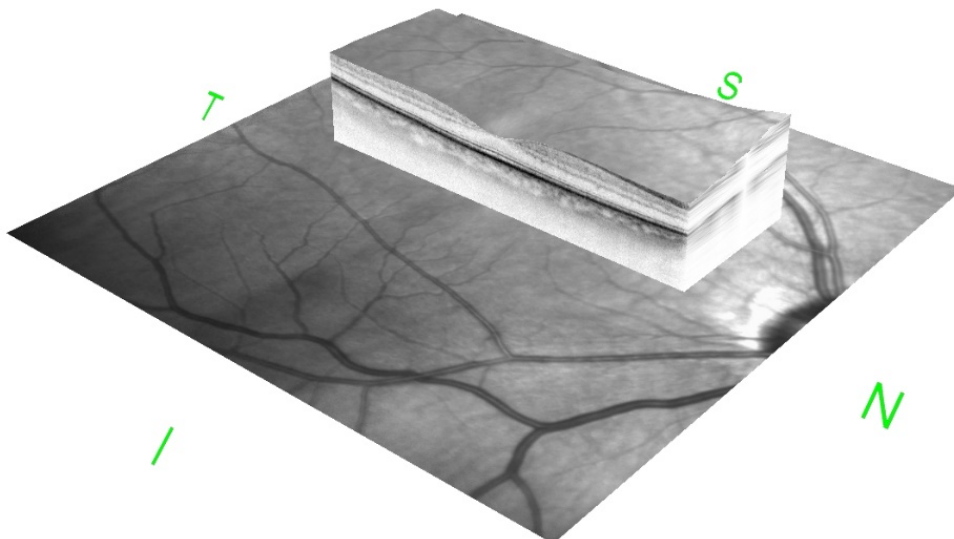
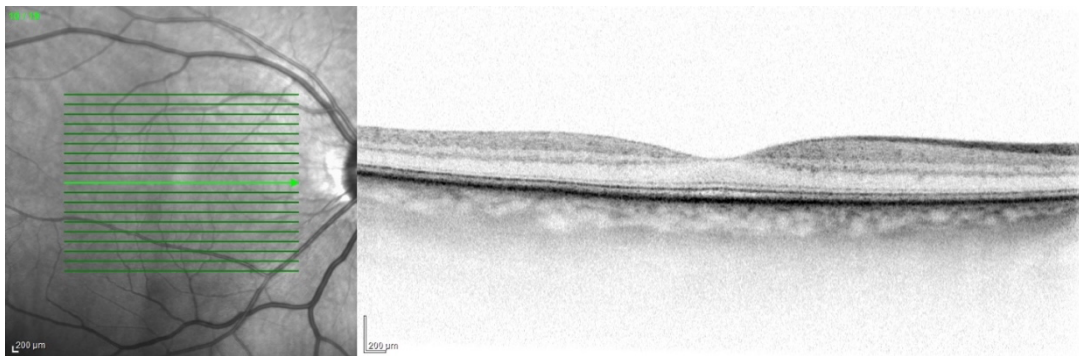


Abbildung 5c SD-OCT eines gesunden Probanden oben B-Scan als Teil eines Volumenscans; unten 3D - Darstellung eines Volumenscans; beide in inversen Graudarstellung; S – superior, N – nasal, I – inferior, T – temporal; (Spectralis OCT, Heidelberg Engineering)

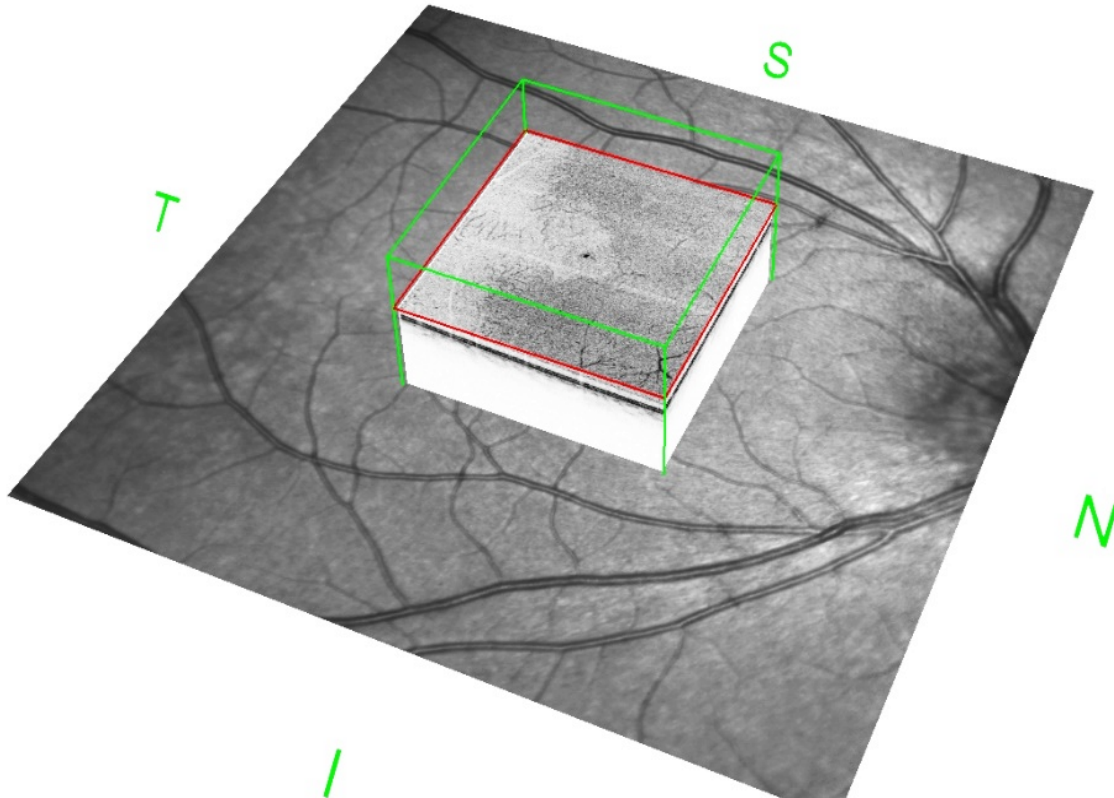


Abbildung 5d SD-OCT en face Aufnahme in 3D - Darstellung eines gesunden Probanden.
 S – superior, N – nasal, I – inferior, T – temporal; (Spectralis OCTA Module, Heidelberg Engineering)

1.4.1.2 Device Independent OCT – Analysis – Software (DiOCTA)

Diese Software wurde in der Augenklinik der Justus-Liebig-Universität (JLU) in Gießen entwickelt und dient einer automatisierten Segmentierung der einzelnen Netzhautschichten im OCT. Sie ermöglicht eine Auswertung der infolge degenerativer Netzhauterkrankungen veränderter Schichten und deren Vergleich mit Normdaten sowie einen geräteunabhängigen Vergleich der OCT-Daten. In diese Software werden Rohdaten aus den OCT-Geräten importiert und somit auch genaue Parameter der durchgeführten OCT-Scans ersichtlich gemacht. Überdies können auch die einzelne A-Scans visualisiert und analysiert werden (vgl. Abbildung 6). (Ehnes *et al.*, 2014; Preising, Stieger, Lorenz, 2014).

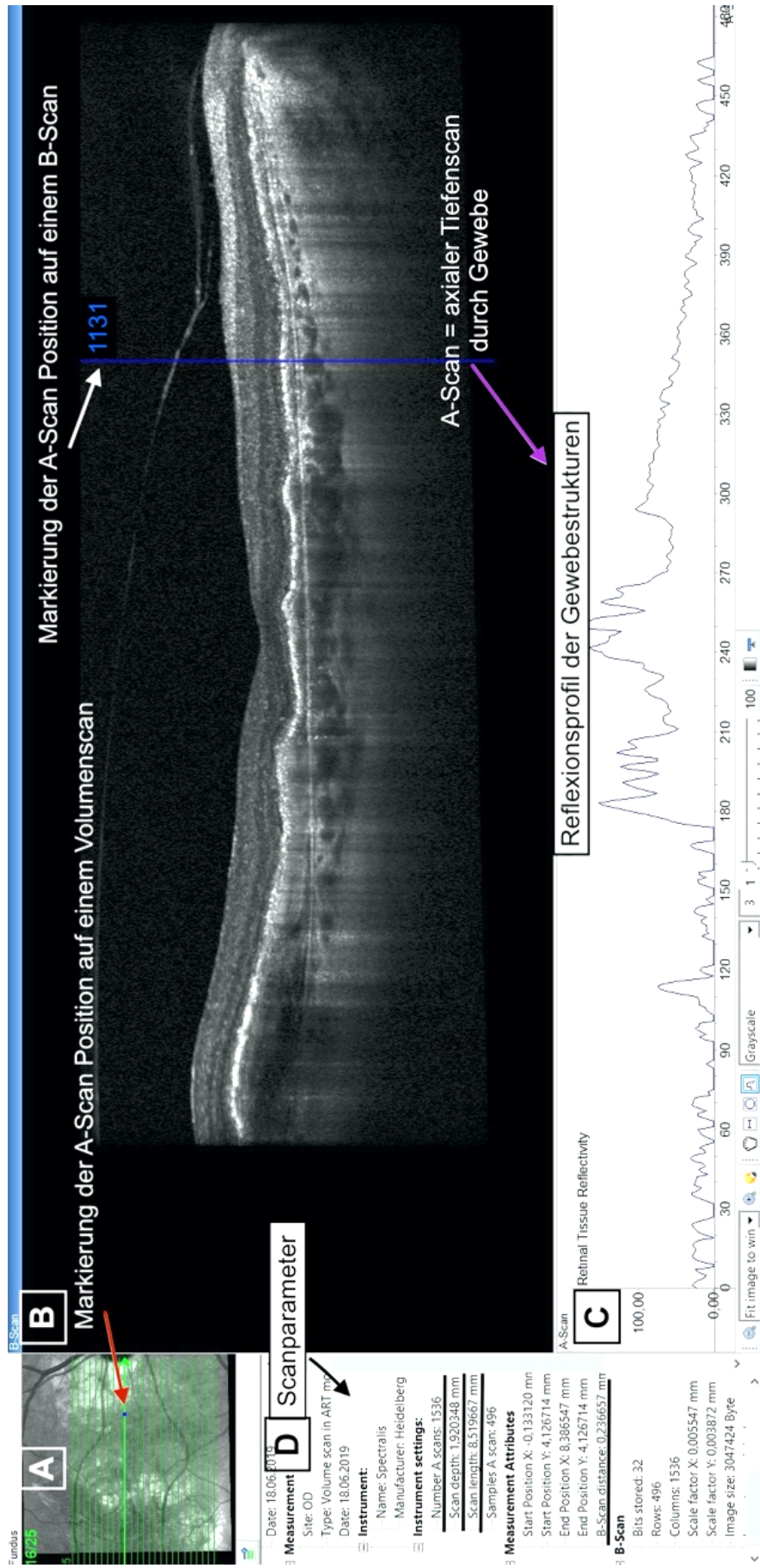


Abbildung 6 SD-OCT bei Probandenauge Nr. 20 in der DiOCTA Software (Ehnes et al., 2014)

A Darstellung des Volumenscans bestehend aus 25 einzelnen B-Scans (dünne, grüne Linien); ausgewählter und rechts angezeigter B-Scan 16 von 25 – markiert als dicke grüne Linie; Position des A-Scans 1131 markiert mit blauem Punkt (roter Pfeil); **B** Graudarstellung des ausgewählten B-Scans 16/25; Markierung der A-Scan Position 1131 auf dem B-Scan (weißer Pfeil); **C** A-Scan 1131 - Reflexionsprofil der Gewebestrukturen; **D** Parameter der OCT-Aufnahme u.a. B-Scan Länge und Anzahl der A-Scans

1.4.1.3 Nomenklatur des OCT-Befundes und histologisches Korrelat

Im klinischen Alltag werden, basierend auf Reflexionsunterschieden, im Wesentlichen 11 Netzhautschichten in den OCT-Aufnahmen differenziert (Abbildung 7, 2-12). Diese können den histologischen Netzhautschichten zugeordnet werden (vgl. Abbildung 2). Eine Weiterentwicklung der OCT-Systeme ermöglicht inzwischen eine noch genauere Darstellung der Netzhaut aber auch der Aderhaut (mittels der besonderen enhanced-depth-imaging-Software (EDI) in der SD-OCT-Technik) und eine Unterscheidung von 18 Schichten der hinteren Augenhaut. Daraufhin wurde eine einheitliche internationale Klassifikation und Nomenklatur erarbeitet (Starengi *et al.*, 2014). Die routinemäßige Anwendung dieser Klassifikation wird jedoch durch die nicht immer optimale Auflösung der OCT-Aufnahmen erschwert (Starengi *et al.*, 2014). Außerdem sind die Diagnose und der Ausdehnungsgrad der ERM mittels der OCT nicht immer darstellbar, gerade in Situationen, wo beginnende, dünne Membrane der Netzhautoberfläche komplett anliegen und sich bei geringen Reflexionsunterschieden von der Nervenfaserschicht bzw. der ILM kaum abgrenzen lassen (Massin *et al.*, 2000). Allerdings kann das Ausmaß der ERM anhand der durch die ERM verursachten Veränderungen der Netzhautoberfläche und der fovealen Morphologie zum Teil indirekt geschätzt werden.

1.4.1.4 Klassifikation des OCT-Befundes des vitreoretinalen Interfaces und der epiretinalen Membran

Der Grenzbereich zwischen der Netzhautoberfläche (deren oberster Schicht, der ILM) und der Glaskörpergrenzmembran kann erst seit der Ära der OCT genau erfasst werden. Der physiologische Alterungsprozess des Glaskörpers, die hintere Glaskörperabhebung, kann einen pathologischen Verlauf nehmen und zu folgenden Anomalien der vitreoretinalen Grenzfläche führen:

- Vitreomakuläre Adhäsion (VMA, Abbildung 8 A-C),
- Vitreomakuläre Traktion (VMT, Abbildung 8 D-F),
- Makulaforamen (FTMH, Abbildung 8 G),
- Makulaschichtforamen (LMH, Abbildung 8 H),
- Pseudomakulaforamen (PMH, Abbildung 8 I)

(vgl. Tabelle 3) (Duker, Kaiser, Binder, de Smet, *et al.*, 2013).

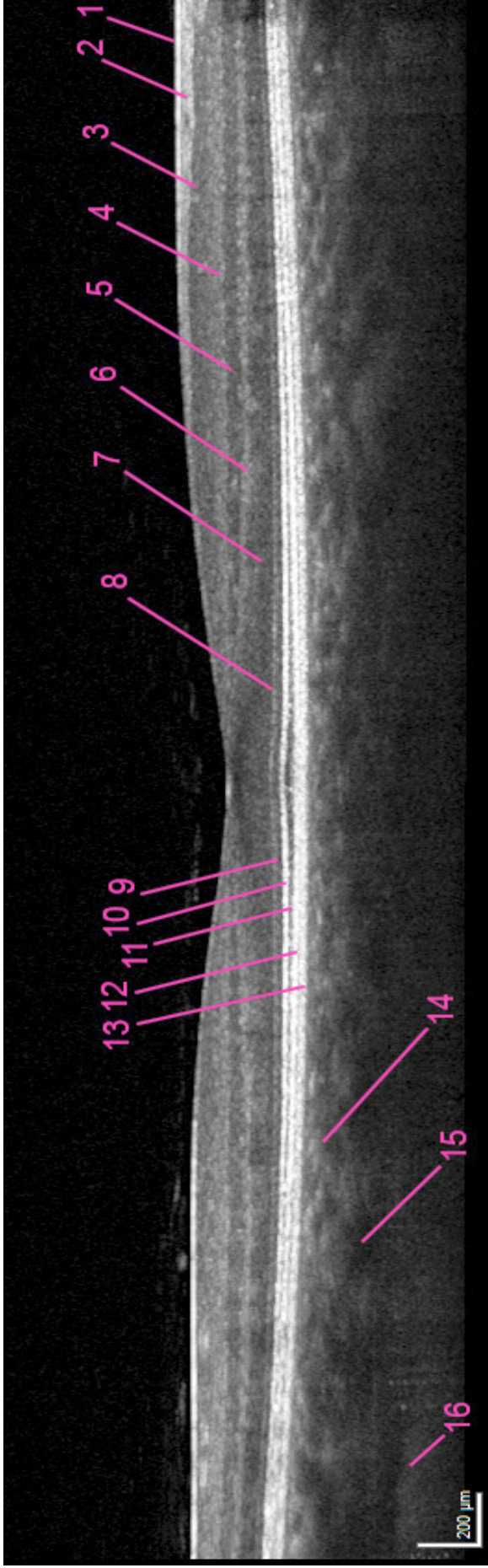


Abbildung 7 Darstellung der Retina in der SD-OCT – B-Scan (Normprobend)

OCT – Aufnahme in Graudarstellung

1. Innere Grenzmembran (ILM), 2. Retinale Nervenfaserschicht (NFL), 3. Ganglienzellschicht (GCL), 4. Innere plexiforme Schicht (IPL),
5. Innere Körnerschicht (INL), 6. Äußere plexiforme Schicht (OPL), 7. Äußere Körnerschicht (ONL), 8. Externe Grenzmembran (ELM), 9. Fotorezeptorinnensegmente (PIS), 10. Übergang Innen-/Außensegmente, Ellipsoid-Zone (IS/OS), (ISe), 11. Fotorezeptoraußensegmente (POS),
12. RPE-Außenglieder, 13. Komplex RPE/Bruch'sche-Membran, 14. Chorioidea: Sattler'sche Schicht, 15. Chorioidea: Haller'sche Schicht, 16. Chorioidea/Sklera Grenze

Tabelle 3 Klassifikationssystem der möglichen Veränderungen des vitreomakulären Interfaces (Duker, Kaiser, Binder, de Smet, et al., 2013).				
Vitreomakuläre Adhäsion	Vitreomakuläre Traktion	Makulaforamen	Makulaschichtforamen	Pseudomakulaforamen
VMA	VMT	FTMH	LMH	PMH
- perifoveale GK- Abhebung	- perifoveale GK-Abhebung	- alle Makulaschichten (von ILM bis RPE) unterbrochen	- unregelmäßige foveale Kontur	- eingerollte Fovearänder
- Makulaadhäsion in 3 mm Radius von der Fovea	- Makulaadhäsion in 3 mm Radius von der Fovea	- klein/mittelgroß: rund oder mit einem am Glaskörper anhaftenden Lappen; mit oder ohne Operkulum;	- Defekt der inneren Makulaschichten (evtl. auch ohne Gewebeverlust)	- begleitende ERM mit zentraler Lücke
- unveränderte Foveakontur und NH- Schichten	- veränderte Foveakontur, intraretinale Pseudozysten, Foveaanhebung vom RPE		- intraretinale Spaltung (Foveoschisis), typischerweise zwischen der OPL und der ONL	- steile Makulakontur bis zur Fovea
- asymptomatisch	- Sehminderung, Metamorphopsien	- groß: meistens komplette GK-Abhebung von der Makula	- intakte Photorezeptorschicht	- ca. normale zentrale Foveadicke - kein Gewebeverlust
1) Fokal ($\leq 1500 \mu\text{m}$)	1) Fokal ($\leq 1500 \mu\text{m}$)	1) klein ($\leq 250 \mu\text{m}$)		
2) Breit ($> 1500 \mu\text{m}$)	2) Breit ($> 1500 \mu\text{m}$)	2) mittelgroß ($> 250-$ $\leq 400 \mu\text{m}$)		
		3) groß ($> 400 \mu\text{m}$)		

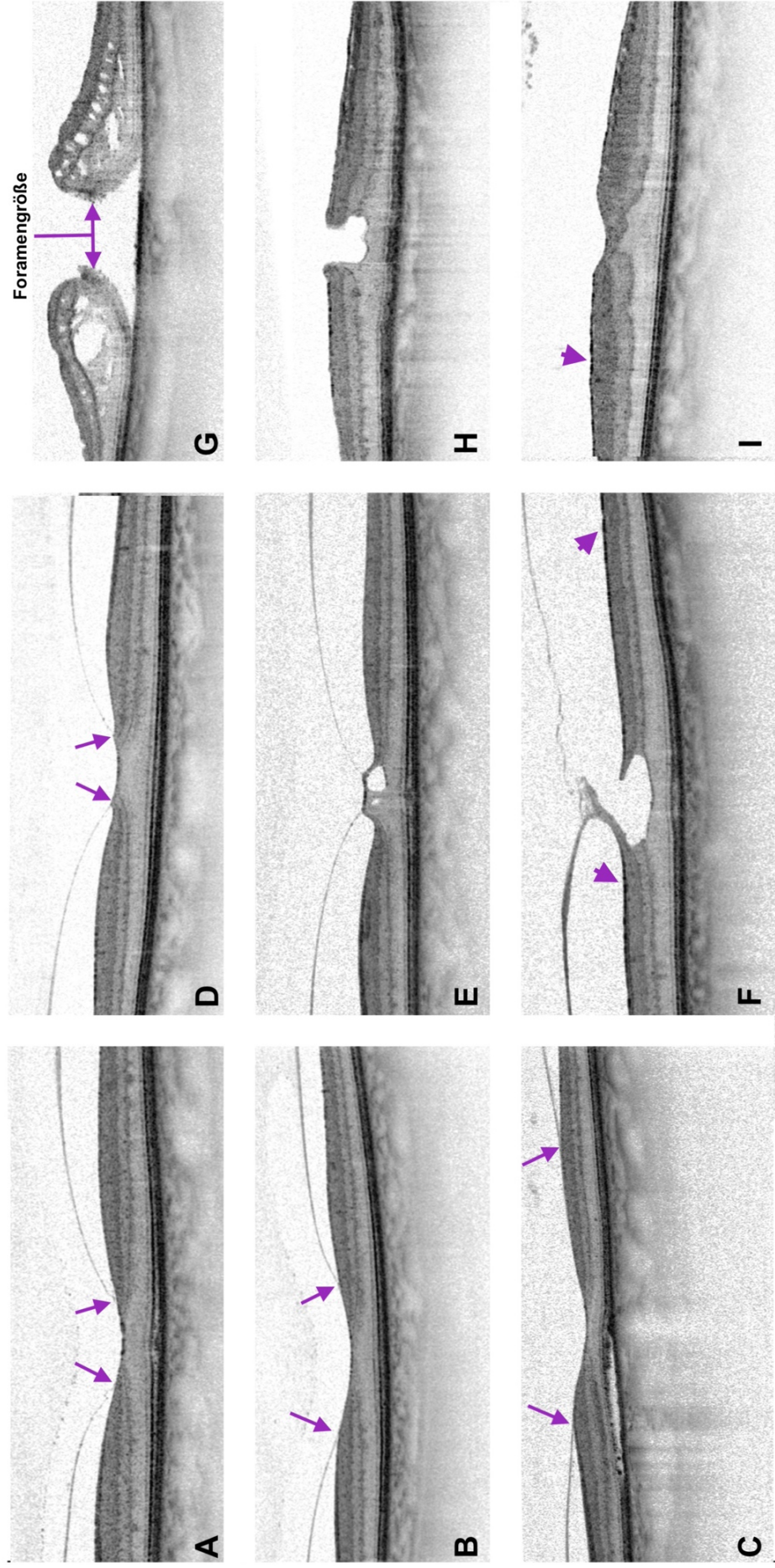


Abbildung 8 Klassifikation der vitreomakulären Adhäsion, Traktion und Foramina nach der Internationalen Vitreomakulären Traktion Studie (Duker, Kaiser, Binder, de Smet, et al., 2013).

SD-OCT Aufnahmen in inversen Graudarstellung; Darstellung der vitreomakulären Adhäsion (VMA) (A-C), vitreomakulären Traktion (VMT) (D-F) und Makulaforamina (G-I). A - Fokale VMA, B - Breite VMA, C - Fokale VMA mit begleitender exsudativer AMD; D, E - Fokale VMT (die Pfeile markieren die Adhäsionsstellen), F - Breite VMT begleitet von einer epiretinalen Membran (Pfeilspitzen) und Makulaschichtforamen; G –Makulaforamen; H – Makulaschichtforamen; I - Pseudomakulaforamen mit adhärennten epiretinalen Membran (Pfeilspitzen)

1.4.2 Fluoreszeinangiographie

Die Fluoreszeinangiographie (FLA) ermöglicht die Darstellung der retinalen und chorioidalen Gefäßen. Diese Untersuchungstechnik basiert auf intravenösen oder oralen Gabe eines Kontrastmittels – 10 % Lösung des Natrium-Fluoreszeins – welches ein Absorptionsspektrum zwischen 465 und 490 nm (Blaulichtspektrum) und ein Emissionsspektrum zwischen 520 und 530 nm (Grünlichtspektrum) hat. Bis zur 80 % des Farbstoffs wird an die Plasmaproteine gebunden, übrige, ungebundene 20 %, können frei durch Gefäßwände perfundieren, aber die physiologische innere und äußere Blut-Retina-Schranke sowie die Blut-Gehirn-Schranke nicht durchqueren. Mit Hilfe eines konfokalen Scanning Laser Ophthalmoskops wird mit einem Laserstrahlen von 488 nm Wellenlänge der Augenhintergrund illuminiert und es kommt zur Exzitation der Farbstoffmoleküls und dessen Fluoreszenz. Durch Einsatz spezieller spektralen Grünlichtfilter wird anschließend die Emission über ein Detektionsarm nach konfokalem Abbildungsprinzip dargestellt. Die Aufnahmen erfolgen im zeitlichen Verlauf nach der Farbstoffverabreichung und man unterscheidet eine arterielle, arteriovenöse, frühe und späte venöse Phase. Bei retinalen und chorioidalen Pathologien, kann ein, im Vergleich zu einer Angiographie bei gesundem Auge, erhöhtes (Hyperfluoreszenz) oder abgeschwächtes (Hypofluoreszenz) Signal vorliegen. Gründe für eine Hyperfluoreszenz sind unter anderem ein Fensterdefekt des RPEs, eine vermehrte Akkumulation des Farbstoffs z.B. Leckage (pathologisch durchlässige Gefäße), Pooling (Farbstoffansammlung in einem anatomischen Raum) oder Staining (Farbstoffablagerung im Gewebe). Eine Hypofluoreszenz wird unter anderem durch Blockadephänomene (Blutungen, Medientrübungen) oder durch Füllungsdefekte (Perfusionsstörungen) verursacht (Dithmar, Holz, 2008).

1.5 Therapieoptionen

1.5.1 Epiretinale Membran

Die asymptotische ERM wird mittels regelmäßiger OCT und Funktionsprüfung (Sehschärfebestimmung, Amsler-Test) augenärztlich kontrolliert. Die symptomatische ERM kann im Grunde nur chirurgisch, im Rahmen einer Pars-plana-Vitrektomie, mit oder ohne ILM entfernt werden (Bu *et al.*, 2014; Haritoglou, Schumann, Wolf, 2014).

1.5.2 Exsudative AMD

Der Goldstandard zur Behandlung der aktiven, symptomatischen NV ist die intravitreale anti-VEGF-Therapie. Die Injektion des Medikaments in den Glaskörper erfolgt unter sterilen Bedingungen, nach Tropfanästhesie, mittels einer kurzen, 30G-Nadel über die Pars plana des Ziliarkörpers, d. h. 3,5-4,0 mm vom Limbus entfernt (Hoerauf *et al.*, 2013; Avery *et al.*, 2014). Es stehen verschiedene Substanzen zur Verfügung. Zugelassen für die intravitreale Therapie (IVT) sind Ranibizumab (Lucentis[®], Novarits, Schweiz), Aflibercept[®] (Eylea[®], Bayer HealthCare, Deutschland) und Brolicizumab (Beovu[®], Novarits, Schweiz) sowie der im Herbst 2022 neu zugelassener Wirkstoff faricimab-svoa (Vabysmo[®], Roche, Deutschland). Das Bevacizumab (Avastin[®], Genetech/Roche, USA) wird für IVT off-label eingesetzt. Es ist meist eine wiederholte intravitreale operative Medikamentengabe (IVOM) mit regelmäßigen Befundkontrollen notwendig. Die Therapie kann nach dem „pro re nata“- (PRN; bei Bedarf) und nach dem „treat & extend“-Schema erfolgen (Abbildungen 9 und 10), (Hernandez-Pastor *et al.*, 2008; Oubraham *et al.*, 2011; Chakravarthy *et al.*, 2013; Pauleikhoff D *et al.*, 2015).

In einzelnen Fällen einer extrafovealen, Typ II NV kommt noch die konventionelle Lasertherapie in Frage. Früher war auch die photodynamische Therapie mit Verteporfin (Visudyne[®], Cheplapharm, Deutschland) eine therapeutische Option, jedoch u.a. wegen Problemen mit Verteporfin-Verfügbarkeit - nicht mehr. Bei fortgeschrittenen bzw. komplizierten Verläufen kann ein chirurgischer Eingriff erforderlich sein (Kellner, Wachtlin, 2008; Schargus, 2015; Rufai *et al.*, 2017).

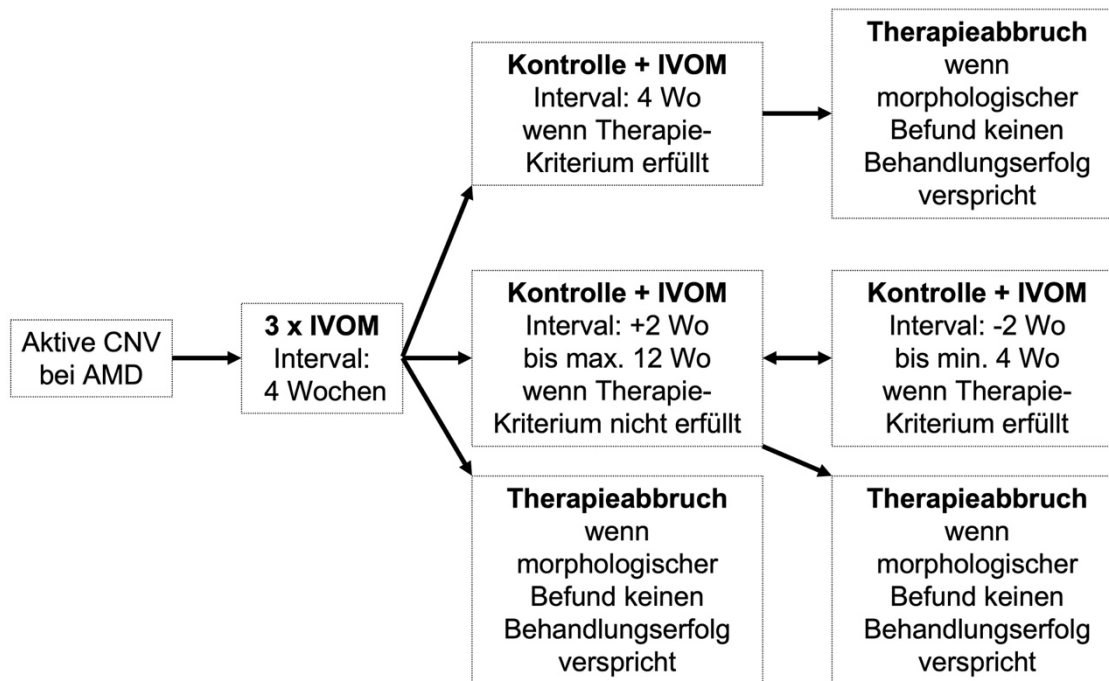


Abbildung 9 Treat & Extend - Behandlungsschema.

Therapie-Kriterien: Subretinale Flüssigkeit; Zunahme oder Persistenz der Netzhautverdickung; Zunahme intraretinaler / subretinaler Flüssigkeit; Zunahme der Pigmentepithelabhebung (PEA); neue sub- / intraretinale Blutung. Wo: Wochen,

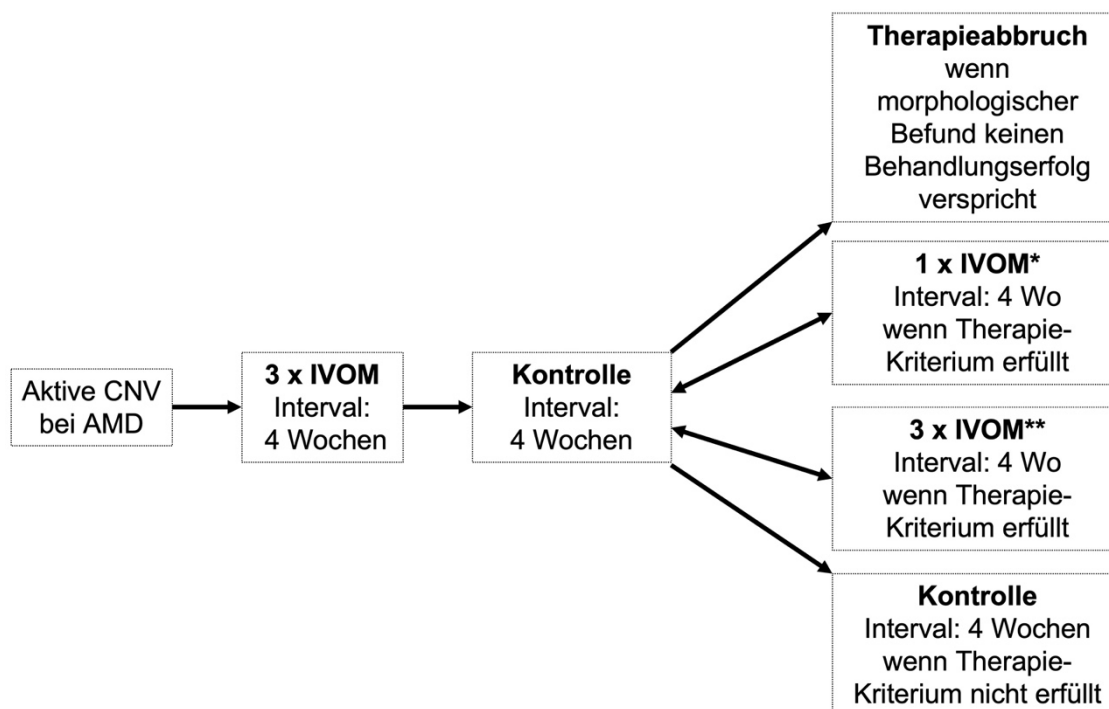


Abbildung 10 PRN - Behandlungsschema.

*CATT-Studie Schema; ** IVAN-Studie Schema; Therapie-Kriterien: Subretinale Flüssigkeit; Zunahme oder Persistenz der Netzhautverdickung; Zunahme intraretinaler / subretinaler Flüssigkeit; Zunahme der Pigmentepithelabhebung (PEA); neue sub- / intraretinale Blutung. Wo: Wochen; CATT: Comparison of Age-related macular degeneration Treatments Trials; IVAN: Inhibition of VEGF in Age-related choroidal Neovascularisation Trial

1.6 Ziel, Motiv und Fragestellung der Arbeit

Die Entwicklung neuer medikamentöser Therapieoptionen bei exsudativer AMD bewirkte eine deutliche Zunahme der Anzahl der durchgeführten intravitrealen Injektionen (IVI) in den letzten 10 Jahren (Avery *et al.*, 2014; Mazinani *et al.*, 2015). Dies wurde auch in der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde des Universitätsklinikums Gießen und Marburg beobachtet (Abbildung 12). Die IVI ist eine Prozedur mit geringem Risiko für Komplikationen wie Verletzung der kristallinen Linse, Netzhautperforation, Augendruckanstieg, infektiöse oder nichtinfektiöse Endophthalmitis. Die Inzidenz einer Endophthalmitis nach IVOM beträgt je nach Studie 0,02–1,4% (Hoerauf *et al.*, 2013; Daien *et al.*, 2018; Reibaldi *et al.*, 2018). Die kumulative Rate der infektiösen Endophthalmitis pro Patienten steigt mit der Anzahl der IVI (0,055% nach 10 IVI, 0,360% nach 30 IVI) jedoch ohne ein erhöhtes Risiko der einzelnen IVI.

Die IVI wird in Deutschland mit einer Standardnadel, mit einem inneren Durchmesser 30 Gauge (G) durchgeführt (Hoerauf *et al.*, 2013). Dabei besteht ein Risiko für Kontamination des Glaskörperaums. Das Kontaminationsrisiko ist größer, wenn eine Nadel mit größerem Durchmesser verwendet wird (Nakashizuka *et al.*, 2016).

Die standardmäßig genutzte Injektionskanüle ist ähnlich einem Trepan, bei dem der innere und äußere Rand scharf sind. Deshalb können während der IVI nicht nur Partikel oder Mikroben von der Augenoberfläche in den Glaskörperaum gelangen, sondern auch Zellen der Bindehaut, der Sklera und des Ziliarkörpers. Dies wurde bereits in Untersuchungen auf Ratten- und Kadaveraugen nachgewiesen. Die injizierten Zellen, insbesondere die Bindehautzellen, weisen ein Proliferationspotential auf (Lytvynchuk *et al.*, 2017). Die Proliferation dieser Zellen kann die Entstehung einer epiretinalen Membrane (ERM) begünstigen.

Die Literatur enthielt zu Beginn dieser Arbeit im August 2016 keine eindeutigen Angaben zur Häufigkeit der ERM nach mehrfachen IVOM bei Patienten mit exsudativer AMD. Das Hauptziel der Arbeit ist, in Rahmen einer retrospektiven Datenanalyse die Inzidenz epiretinaler Membranen zu ermitteln, bei Patienten mit exsudativer AMD, die mit mehrfachen intravitrealen anti-VEGF Injektionen behandelt worden sind. Die differenzierte Datenauswertung soll die Veränderungen in der ERM nach mehrfachen IVOM beurteilen.

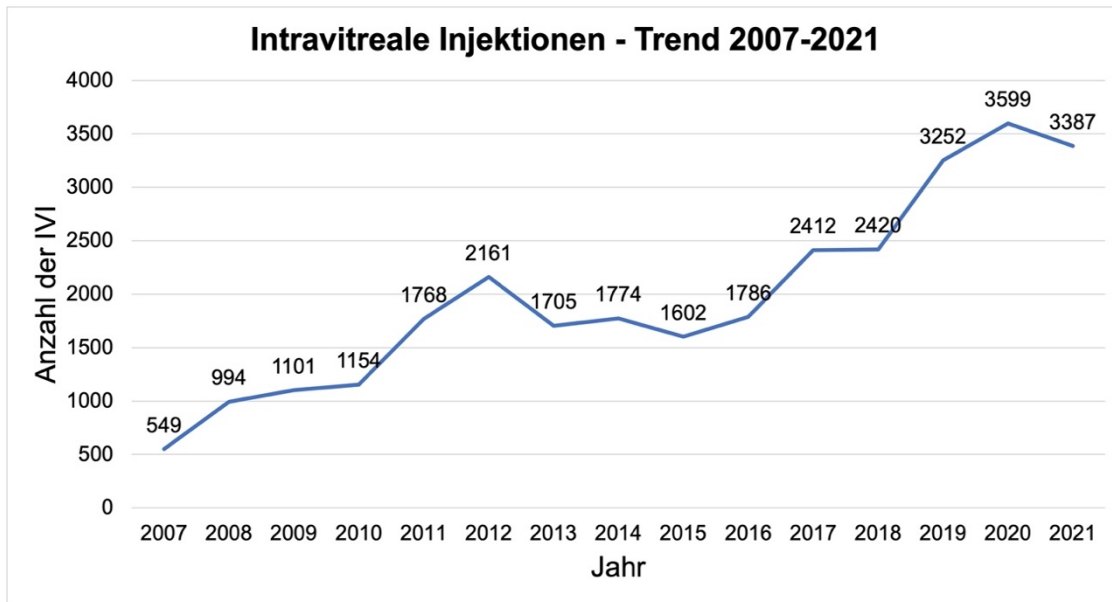


Abbildung 11 Gesamtanzahl der intravitrealen Injektionen im 14-Jahre-Verlauf in der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde, UKGM Gießen, JLU Gießen.

2. Material und Methoden

2.1 Patienten

Das Datenmaterial dieser Studie entstammt einer retrospektiven Analyse der vorliegenden Krankenakten und Befunde bildgebender Diagnostik von Patienten, die in der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde der JLU, UKGM Gießen in Jahren 2008-2019 untersucht und behandelt wurden. Die Patienten wurden initial in der elektronischen Datenbank nach Diagnose AMD (anhand der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme ICD-10 Codes für AMD: H35.30, H35.31, H35.32) und des Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) Code für IVI (5-156.9) ausgesucht, und anhand der vorliegenden Krankenakte auf Ein- und Ausschlusskriterien überprüft.

Von 127 Patienten, die mit der Diagnose AMD kodiert wurden und mindestens 8 intravitreale Injektionen erhalten hatten, erfüllten 28 Patienten (34 Augen) die Einschlusskriterien. Die Diagnose exsudative AMD wurde routinemäßig mittels FLA und SD-OCT der Makula gestellt. Alle Patienten erhielten zwischen 2008 und 2019 mehrere ophthalmologische Untersuchungen u. a. mit Bestimmung der bestkorrigierten Sehschärfe, Untersuchung des Augenhintergrundes in pharmakologischer Mydriasis und SD-OCT Volumenscan der Makula.

Der Zeitpunkt der Erstuntersuchung wurde definiert als Zeitpunkt der ersten SD-OCT-Aufnahme in der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde, die zur Diagnose der exsudativen AMD führte.

Es wurde gemäß den ethischen Grundsätzen der Deklaration von Helsinki aus dem Jahr 1964 vorgegangen. Ein positives Votum der Ethikkommission der JLU Gießen lag vor (Antragsnummer 173/16 vom 20.12.2016).

2.1.1 Einschlusskriterien

In die Studie aufgenommen wurden Patienten, die wegen einer exsudativen AMD, festgestellt anhand der FLA und dem SD-OCT-Befund (NV, sub- / intraretinale Flüssigkeit) 8 oder mehr IVOM erhalten hatten.

2.1.2 Ausschlusskriterien

Aus der Studie ausgeschlossen wurden Patienten mit diabetischer Retinopathie und Augen mit Zustand nach intraokularen Eingriffen (Netzhautoperationen, Kataraktoperation, Trabekulektomie), nach Uveitis, nach retinaler Vaskulitis, nach retinalem

Gefäßverschluss, nach Augenverletzung und Patienten nach topischer Therapie mit Prostaglandinanaloga.

2.2 Geräte und Methoden

2.2.1 Auswertung der OCT-Aufnahmen

Die OCT-Aufnahmen in dieser Studie wurden auf Vorliegen einer epiretinalen Membran hin untersucht. Dafür wurden die SD-OCT-Volumenaufnahmen der Probanden als Rohdaten in die DiOCTA-Software importiert und in dem Programm ausgewertet.

Als ERM wurde eine kompakte, lineare, unterschiedlich stark hyperreflektive Struktur definiert, die sich entweder mit einer erkennbaren Stufe von der RNFL abgrenzte oder dadurch, dass ein hyporeflektiver Spalt zwischen der Struktur und der RNFL erkennbar war, z.B. aufgrund Faltenbildung der Netzhautoberfläche (s. Abbildung 12).

Eine automatisierte Segmentierung der epiretinalen Membran war wegen unzureichender Differenzierung zwischen der Reflexion der ERM und ILM bzw. RNFL weder mit der Spectralis-OCT-eigenen- noch mit der DiOCTA-Software möglich, sodass die Auswertung manuell erfolgen musste. Initial wurde versucht die Flächenberechnung in der Spectralis-OCT-eigenen Software durchzuführen, aber die Methode zeigte sich insbesondere bei beginnenden ERM, die häufig multilokulär beobachtet wurde, als sehr ungenau (s. Abbildung 13). Deshalb erfolgte die Auswertung in der DiOCTA-Software und es wurden die einzelnen B-Scans eines OCT-Volumenscans (C-Scans) analysiert. Hier wurden jeweils die Positionen der A-Scans auf dem B-Scan an den beiden Enden der ERM als die Grenzen der ERM definiert. Diese Auswertung erfolgte bei allen B-Scans. Die Werte aus den aufeinanderfolgenden B-Scans wurden gemittelt und anschließend erfolgte die Flächenberechnung der ERM über den Abstand der B-Scans zueinander (vgl. Abbildung 14 und Tabelle 4).

Die OCT-Aufnahmen bei Erstuntersuchung und nach der 8. IVOM wurden in einem weiteren Schritt auf den Status der vitreoretinalen Grenzfläche untersucht und anschließend in folgende Gruppen eingeteilt:

- a) Mit erkennbarer hinteren Glaskörperabhebung (PVD)
- b) Mit erkennbarer vitreomakulären Adhäsion (VMA)
- c) Ohne erkennbaren PVD oder VMA

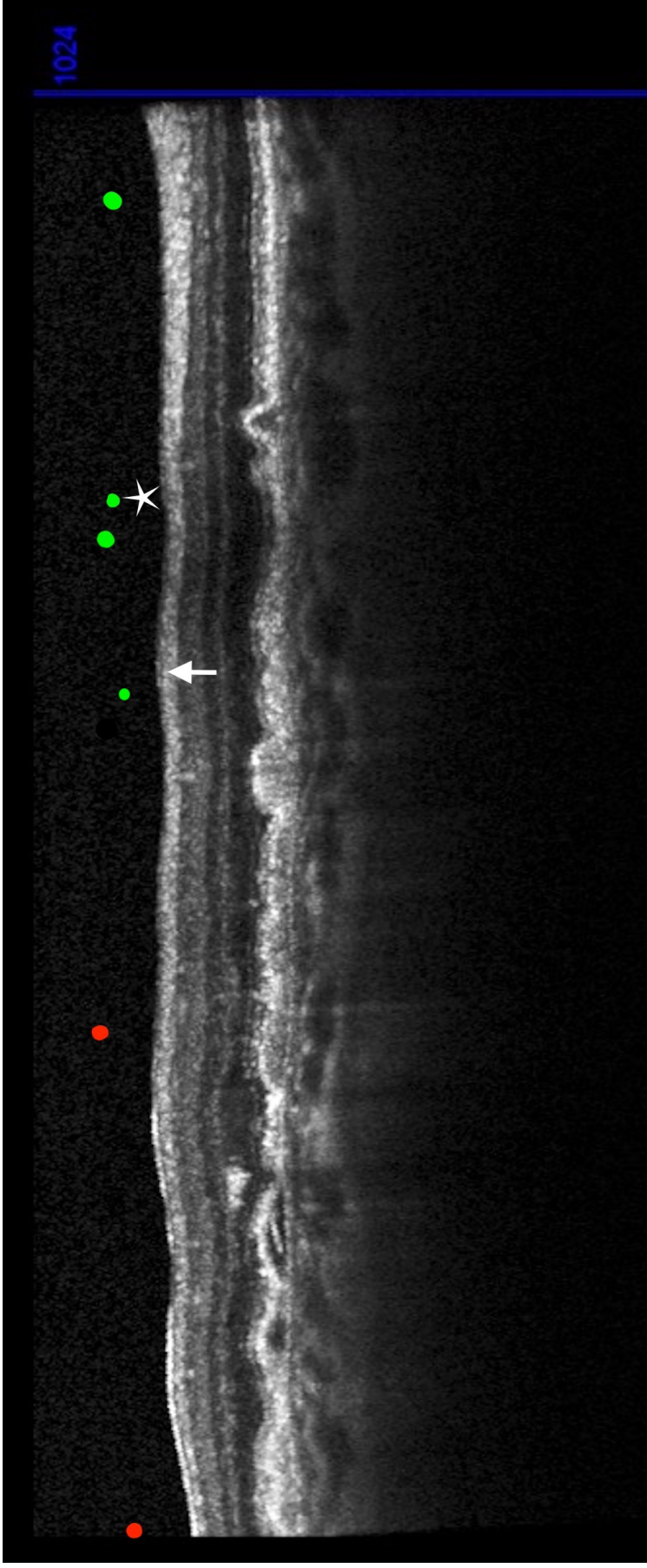


Abbildung 12 ERM-Befund bei einem ausgewählten Patienten

Zwischen roten Punkten – flächige, gut abgrenzbare hyperreflektive ERM; zwischen grünen Punkten – flächige, dem LM/RNFL fast isoreflektive ERM mit erkennbarer Stufe (*) und hyporeflektiven Spalt über LM/RNFL (Pfeil). Spectralis HRA+OCT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Deutschland).

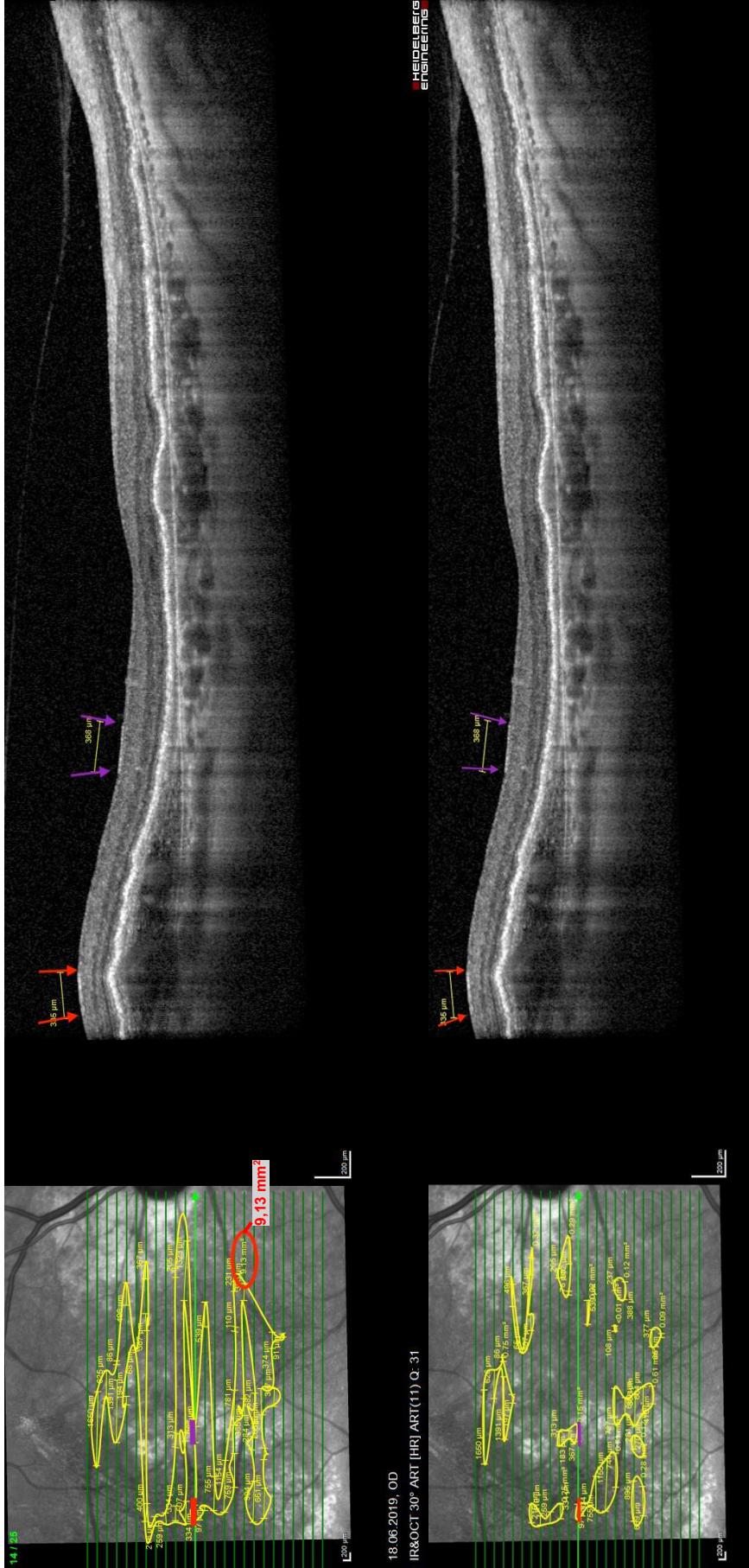


Abbildung 13 Beispielhafte Analyse der ERM-Fläche in der Spectralis-OCT-Software bei Auge Nr. 20 nach 8.IVOM.

Im B-scan (rechts) identifizierte ERM-Stellen wurden gekennzeichnet und auf dem Infrarotbild (links) aufgetragen und anschließend mit Flächen-Berechnungs-Tool markiert. Oben Flächenmarkierung der äußeren ERM-Grenzen, unten Flächenmarkierung der inneren ERM-Grenzen, roten Flächenmarkierung der einzelnen bzw. in den benachbarten B-Scans liegenden ERM-Stellen. Die Gesamtfläche errechnet mit der oberen Methode betrug 9,3 mm² (rot eingekreist), die Gesamtfläche summiert aus den einzelnen Flächen in der unteren Methode betrug 3,71 mm². Spectralis HRA+OCT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Deutschland)

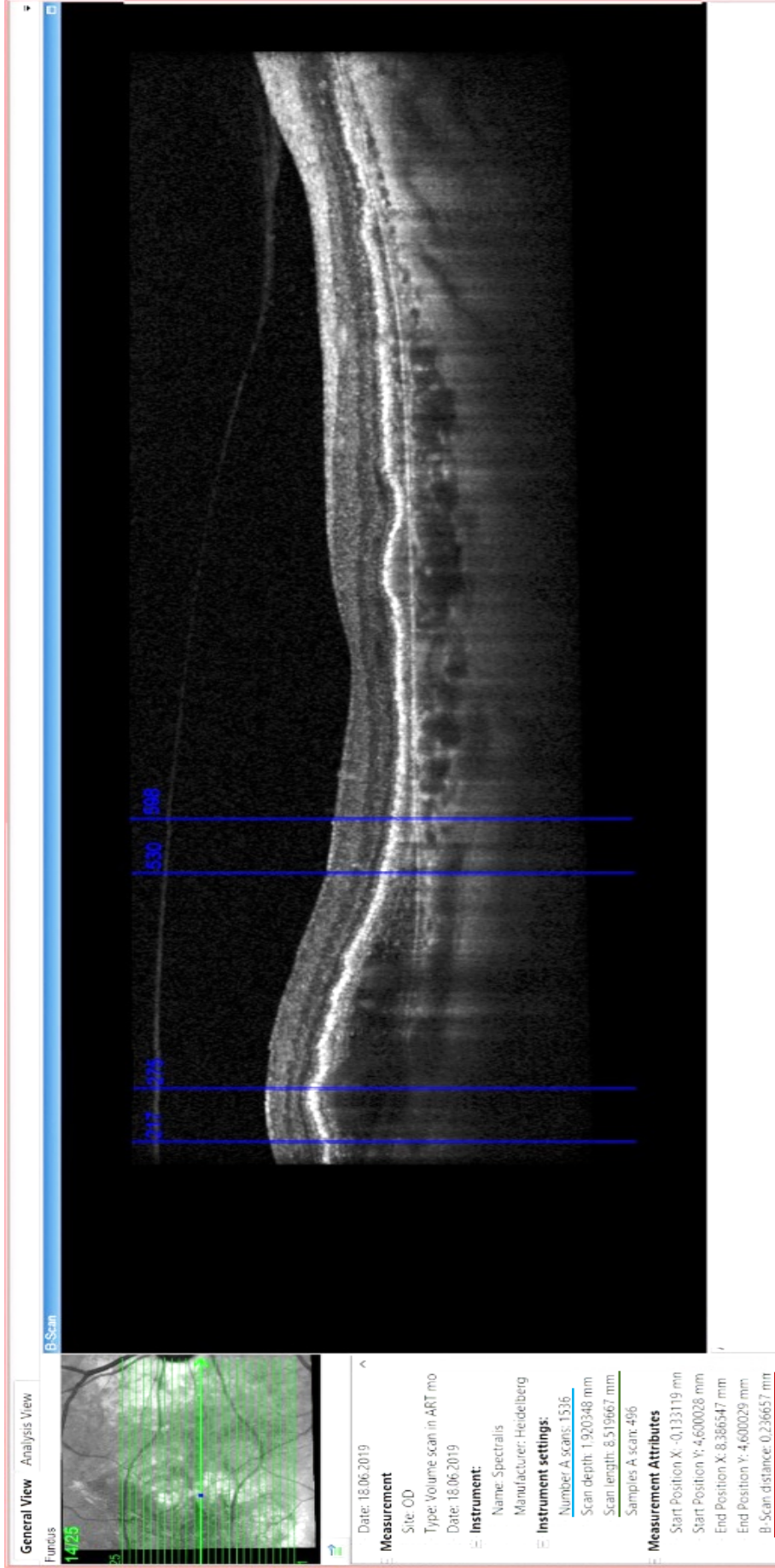


Abbildung 14 Bestimmung der ERM - Grenzen mit DiOCTA

Das Bild stellt das Studienauge Nr. 20 nach 8.IVOM, B-Scan Nr. 14, dar; Auf den B-Scans dunkelblau markierte Positionen der A-Scans die als Außen-
 grenzen der ERM gelten. In den Bildern jeweils links oben die Übersichtsaufnahme und links unten die Aufnahme der A-Scans, **Dunkelrot** – Abstand des B-Scans, **Dunkelrot** – Länge des B-Scans, **Dunkelrot** – Abstand des B-Scans, **Dunkelrot** – Länge des B-Scans, **Dunkelrot** – Abstand des B-Scans. Die errechnete ERM-Gesamtfäche für dieses Auge
 betrug 4,357 mm². (Aufnahme mit Spectralis HRA+OCT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Deutschland); Darstellung in der DiOCTA – Software (Ehnes
 et al 2014))

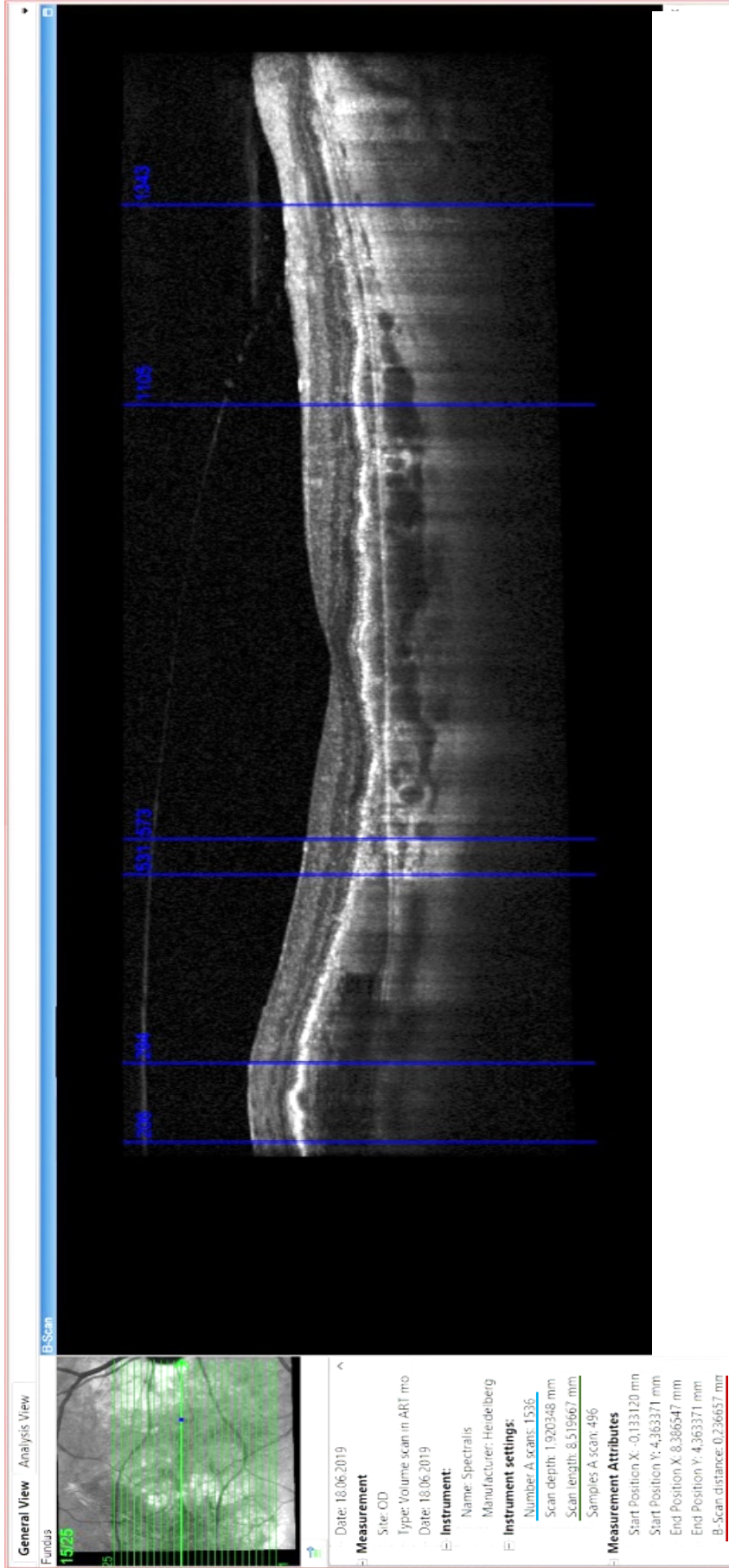


Abbildung 15 Bestimmung der ERM - Grenzen mit DIOCTA

Das Bild stellt das Studienauge Nr. 20 nach 8.IVOM, B-Scan Nr. 15, dar; Auf den B-Scans dunkelblau markierte Positionen der A-Scans die als Außen-
 grenzen der ERM gelten. In den Bildern jeweils links oben die Übersichtsaufnahme und links unten die Aufnahmeaufnahme und Messungsmerkmale:
Hellblau – Anzahl der A-Scans, **Dunkelgrün** – Länge des B-Scans, **Dunkelrot** – Abstand des B-Scans. Die errechnete ERM-Gesamtfläche für dieses
 Auge betrug 4,357 mm². (Aufnahme mit Spectralis HRA+OCT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Deutschland); Darstellung in der DIOCTA – Software
 (Ehnes et al 2014))

Anzahl A-Scan	Breite B-Scan	Abstand A-Scan	Abstand B-Scan
1536	8,519667 mm	$8,519667/1536 = 0,0055$	0,236658 mm
B-Scan / Anzahl B-Scan	14/25		15/25
mm / B-Scan	$x_1 = ((598-530) + (275-217)) * 0,0055$	$x_2 = ((1343-1105) + (573-531) + (294-206)) * 0,0055$	
mm ² / B-Scan	$y_1 = x_1 * 0,236658$	$y_2 = x_2 * 0,236658$	
mm ² / C-Scan	ERM-Fläche = $y_1 + y_2 + y_n$ (n = Anzahl B-Scan)		

Tabelle 4 Das Verfahren zu errechnen der ERM-Gesamtfläche anhand der Beispielhaften Abbildungen 14 und 15

Aus den Aufnahmeeigenschaften in DiOCTA-Software wurden die **Anzahl der A-Scans** pro B-Scan, die **Breite des B-Scans**, der **Abstand des B-Scans** entnommen und in die MS-Excel-Tabelle eingefügt. Der **Abstand eines einzelnen A-Scans (in mm)** wurde errechnet, in dem die aus den Aufnahmeparameter bekannte Breite des B-Scans durch die Anzahl der A-Scans dividiert wurde. Zunächst wurden für jeden B-Scan das ERM-Ausmaß mittels **A-Scan-Positionen** markiert und die jeweilige A-Scans auch in der MS-Excel-Tabelle übertragen und das Ausmaß der ERM in der Anzahl der A-Scans umgerechnet. Anschließend wurde die Länge der ERM pro B-Scan durch Multiplizieren der A-Scan Anzahl mit dem A-Scan Abstand in mm errechnet und im weiteren Schritt die ERM-Fläche durch Multiplizieren der ERM-Länge auf den jeweiligen B-Scans mit Abstand der einzelnen B-Scans errechnet. Zum Schluss wurden die errechnete ERM-Flächen der einzelnen B-Scans summiert in die ERM-Gesamtfläche.

2.2.2 Visusprüfung

Die Prüfung der Sehschärfe erfolgte mittels Sehzeichenprojektoren (mit Zahlen-Optotypen) oder ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) – Sehprobetafeln (Buchstaben-Optotypen) (Ferris *et al.*, 1982; Falkenstein *et al.*, 2008). Die Prüfung des Fernvisus erfolgte prinzipiell in 5 Meter Entfernung. Bei stark herabgesetzter Sehschärfe, die außerhalb der Projektionsmöglichkeit lag und die Patienten, die 5 Meter entfernte Sehzeichen nicht gesehen haben, erfolgte die Prüfung mit Sehprobetafeln in 1 Meter und das Ergebnis wurde auf 5 Meter umgerechnet. Die Sehschärfe wurde bei Raumbeleuchtung unter photopischen Bedingungen und mit bestmöglichen Brillenkorrektur geprüft. Es wurde nach der sogenannten Forced-Choice-Strategie geprüft. Bei dieser Strategie muss jedes Zeichen benannt und dem Kriterium 3 von 5 nachgegangen werden, um die jeweilige Visusstufe gelten zu lassen. Lag der Visus außerhalb der

Prüfmöglichkeit mit Sehprobetafeln und wurden in einer Distanz von 30 cm nur Handbewegungen erkannt bzw. Finger gezählt, erfolgte die Umrechnung nach der Schulze-Bolse und Kollegen sowie Lange und Kollegen vorgeschlagenen Strategie d.h. Fingerzählen vergleichbar mit Dezimalbruch des bestkorrigierten Visus von 0,01 und Handbewegungen – 0,0052 (Schulze-Bonsel *et al.*, 2006; Lange *et al.*, 2009). Die Sehschärfe wurde dokumentiert als Dezimalbruch des bestkorrigierten Visus (BCVA) auf zwei Nachkommastellen abgerundet. Zu besseren mathematisch-statistischen Auswertung und Ergebnisdarstellung wurde der dezimale Visus in den negativen dekadischen Logarithmus des Winkels der minimalen Auflösung (minimum separabile; logMAR = logarithm of minimal angle of resolution) konvertiert, nach Empfehlungen von Becker und Gräf (Becker, Gräf, 2004).

2.2.3 Auswertung der Akten und statistische Analyse

2.2.3.1 Dokumentation der Daten in einer MS-Excel-Tabelle

Für jeden in dieser Studie berücksichtigten Patienten wurden aus der Krankenakte folgende Parameter in eine Tabelle der MS-Excel Software übertragen:

- Der Patientename, der vor dem Tabelleneintrag pseudonymisiert wurde
- Das Geburtsdatum umgerechnet ins Alter in Jahren (zum Zeitpunkt der Datenauswertung im Jahr 2020)
- Das Alter bei Erstdiagnose einer exsudativer AMD in Jahren
- Das betroffene Auge und ob am Partnerauge auch eine ERM vorlag
- Verabreichtes IVOM-Medikament
- Visus bei Erstdiagnose einer nAMD und Visus nach der 8. IVOM decimal und konvertiert in logMAR
- Zeitpunkt der Erstdiagnose einer nAMD und der 8. IVOM

Anschließend wurden die OCT-Aufnahmen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose einer exsudativen AMD und nach der 8. IVOM aus der Spectralis-Software als Rohdateien exportiert und in die DiOCTA-Software importiert, und wie bereits beschrieben, manuell ausgewertet (vgl. 2.2.1). Die so errechnete ERM-Fläche in Quadratmillimeter bei der initialen Aufnahme und bei der Aufnahme nach der 8. IVOM wurde ebenfalls in die MS-Excel-Tabelle auf vier Nachkommastellen abgerundet übertragen. In der OCT-Aufnahmen wurde auch die vitreomakuläre Grenzfläche untersucht und der Zustand (vgl. 2.2.1) bei der initialen OCT-Aufnahme und bei der OCT-Aufnahme nach 8.IVOM in die MS-Excel-Tabelle eingetragen.

2.2.3.2 Statistische Methoden

Die Datenauswertung und Visualisierung in Diagrammen erfolgte in der MS-Excel-Software (Microsoft Excel for Mac, Version 16.66.1, Microsoft, USA) und in der SPSS-Software (IBMSPSS Statistics, Version 26, IBM USA). Für die deskriptiven Daten wurden die Mittelwerte mit Standardabweichung, Mediane, maximale und minimale Werte errechnet und visualisiert. Die Daten wurden ferner auf Normalverteilung mit analytischen Tests nach Kolmogorov-Smirnov und Shapiro-Wilk und graphischen Tests (Histogramm, Q-Q Diagramm trendbereinigt) geprüft. Weil keine Normalverteilung der Parameter vorlag, wurde der Wilcoxon-Test und Mann-Whitney-Test angewendet und die Rangkorrelation nach Spearman. Die Effektstärke wurde ebenfalls berechnet und nach Empfehlungen von Rosenthal eingestuft (Rosenthal, 1991).

3. Ergebnisse

3.1 Auswertung der primären Daten

In dieser Studie wurden insgesamt 34 Augen (28 Probanden, davon bei 6 Probanden beide Augen) mit exsudativen AMD, die mindestens 8 intravitreale Injektionen erhielten und die Studienkriterien erfüllten, ausgewertet.

Von den initial ausgesuchten 127 Probanden wurden aus der Studie 99 Probanden ausgeschlossen: 62 wegen Zustand nach Kataraktoperation, 3 wegen Z. n. Vitrektomie, 4 wegen Z. n. Venenverschluss, 20 wegen diabetischer Retinopathie, 4 wegen anderer NV-Ätiologie (Myopie, Uveitis, Chorioretinopathia centralis serosa), 5 wegen Z. n. retinalen Lasertherapie und 1 wegen extern erfolgten ersten 3 IVI und fehlenden initialen Aufnahmen.

3.1.1 Geschlechter und Altersverteilung

Von 28 Probanden der Studie waren 17 (61 %) weiblich und 11 (39 %) männlich. Zum Zeitpunkt der Diagnose der exsudativen AMD war der jüngste Proband 60 – und der älteste Proband 86 Jahre alt (Mittelwert: 73,6 Jahre \pm 6,57; Median: 74 Jahre).

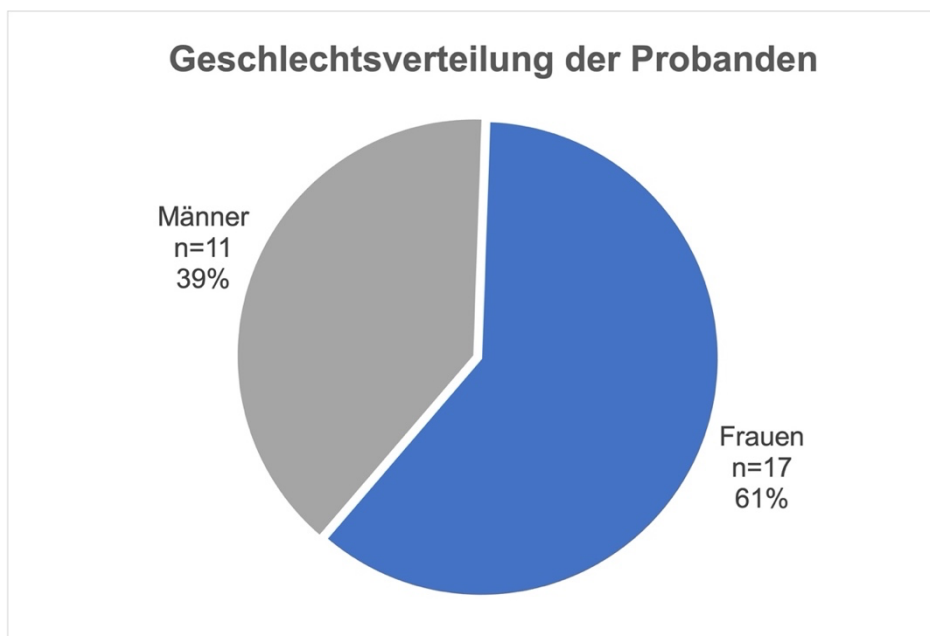


Abbildung 16 Geschlechterverteilung der Probanden

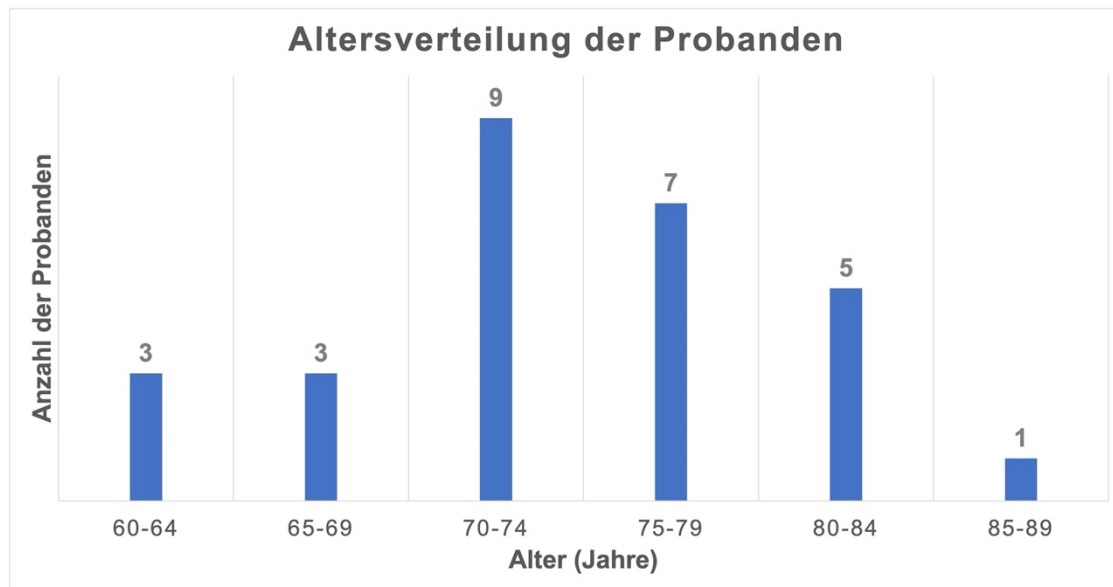


Abbildung 17 Altersverteilung der Probanden zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der exsudativen AMD an zumindest einem Auge.

3.1.2 Betroffene Augen

Von den 28 untersuchten Probanden wurde in 19 Fällen das rechte Auge und in 15 Fällen das linke Auge ausgewertet (bei 6 Probanden erfüllten beide Augen die Einschlusskriterien und wurden ausgewertet). Bei 4 Probanden wurde eine epiretinale Membran auch an dem Partnerauge, welches die Studienkriterien nicht erfüllte, beobachtet.

3.1.3 IVOM Medikament

Bei 16 (47 %) Probandenaugen wurde nur ein Medikament verabreicht und bei 18 (53 %) Probanden erfolgte ein Wechsel des injizierten Medikaments.

12 (35 %) Probanden erhielten Eylea® (Aflibercept), 4 (12 %) Probanden erhielten Lucentis® (Ranibizumab) und kein Proband erhielt die off-label Therapie mit Avastin® (Bevacizumab). Bei 15 (44 %) Probanden erfolgte ein Therapiewechsel von Lucentis® zur Eylea®, bei jeweils 1 (3 %) Probanden wurde von Avastin® zur Eylea®, von Eylea® zu Lucentis® und von Lucentis® zu Eylea® und letztlich zu Avastin® gewechselt.

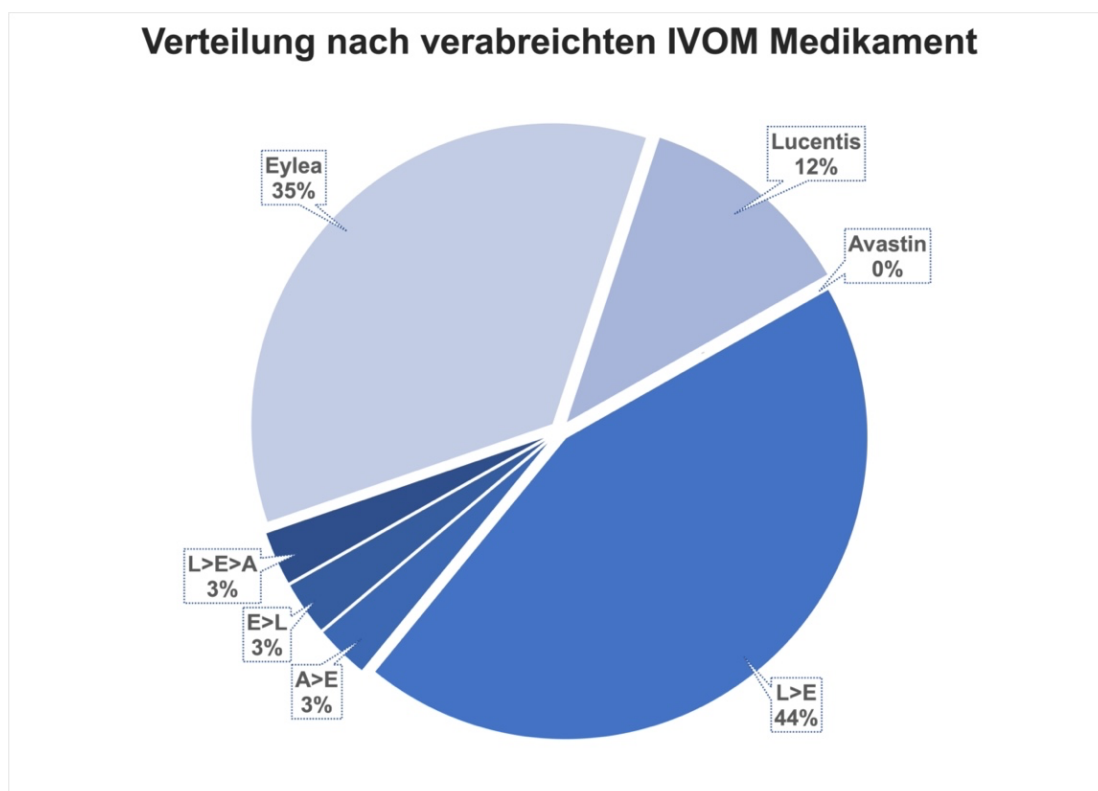


Abbildung 18 Verteilung nach verabreichtem IVOM Medikament;
E – Eylea®; L – Lucentis®; A – Avastin®; „>“ Medikament - Wechsel

3.2 Visus-Ergebnisse

Die Probandenaugen wurden anhand von dem bestkorrigierten Visus bei Erstdiagnose exsudativer AMD in 3 Gruppen eingeteilt:

1. BCVA dezimal $\geq 0,5$
2. BCVA dezimal = 0,4-0,1
3. BCVA dezimal $< 0,1$

Der dezimale Visus betrug zum Zeitpunkt der Erstvorstellung mit Diagnose der exsudativen AMD bei 53 % der Augen (n = 18) 0,5 oder mehr, bei 41 % der Augen (n = 14) 0,1 bis 0,4 und bei 6 % der Augen (n = 2) weniger als 0,1. Der Visus reichte von 0,025 (logMAR 1,6) bis 1,0 (logMAR 0,0); der Mittelwert betrug logMAR $0,41 \pm 0,36$ (SD).

Der Visus nach den 8 erfolgten intravitrealen Injektionen betrug bei 56 % der Augen (n = 19) 0,5 oder mehr, bei 38 % der Augen (n = 13) 0,1 bis 0,4 und bei 6 % der Augen (n = 2) weniger als 0,1. Der Visus reichte von 0,01 (logMAR 2,0) bis 1,0 (logMAR 0,0); der Mittelwert betrug logMAR $0,45 \pm 0,39$ (SD).

Der Visus nach der 8. intravitrealen Injektion verbesserte sich bei 35 % der Augen (n=12), verschlechterte sich bei 47 % der Augen (n=16) und bei 18 % der Augen (n=6) blieb unverändert. Der Mittelwert der Visusverbesserung betrug $0,23 \pm 0,13$ (SD) logMAR und der Mittelwert der Visusverschlechterung betrug $0,21 \pm 0,18$ (SD) logMAR.

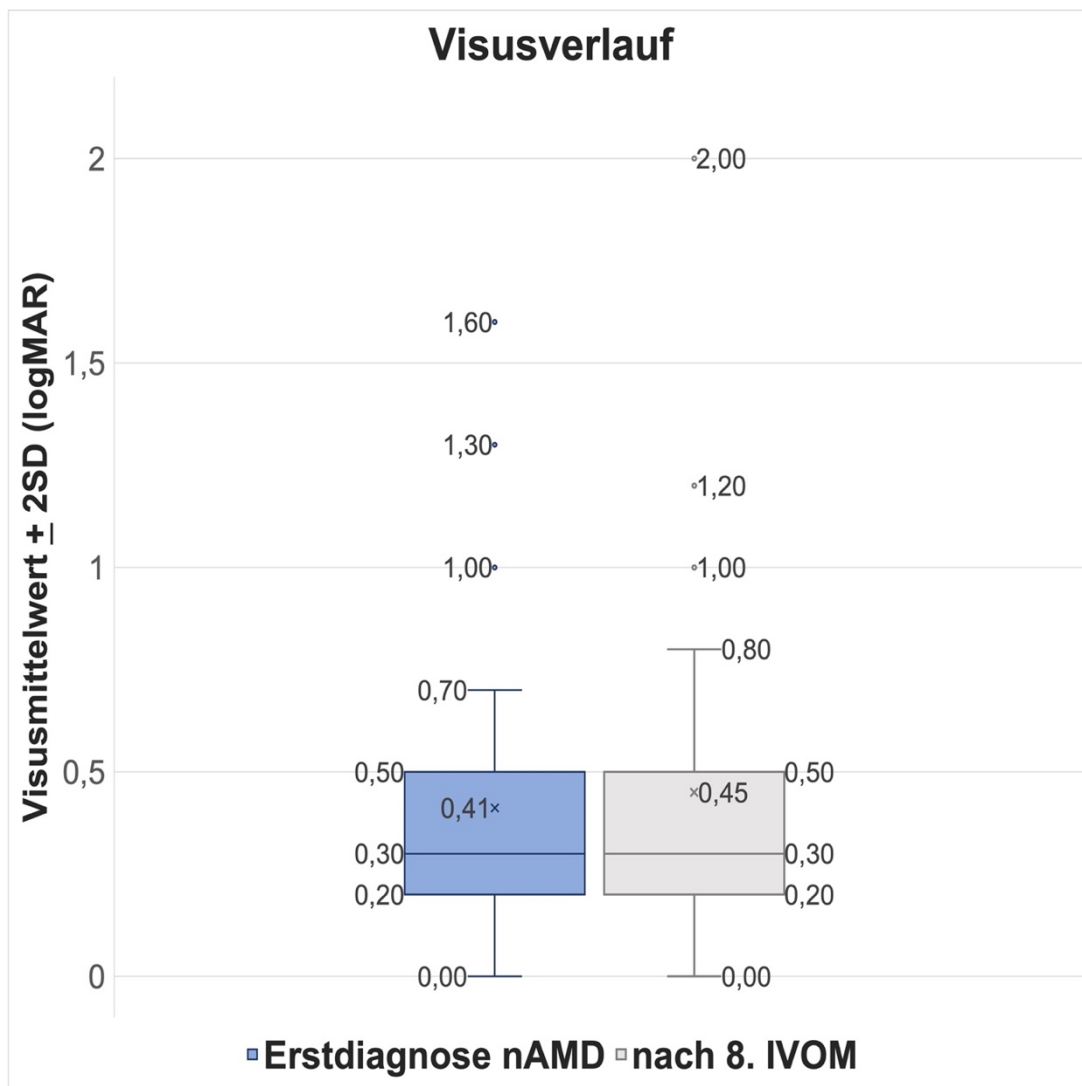


Abbildung 19 Veränderung des gemittelten bestkorrigierten Visus (umgerechnet in logMAR) Mittelwert mit x markiert.

Visusverlauf

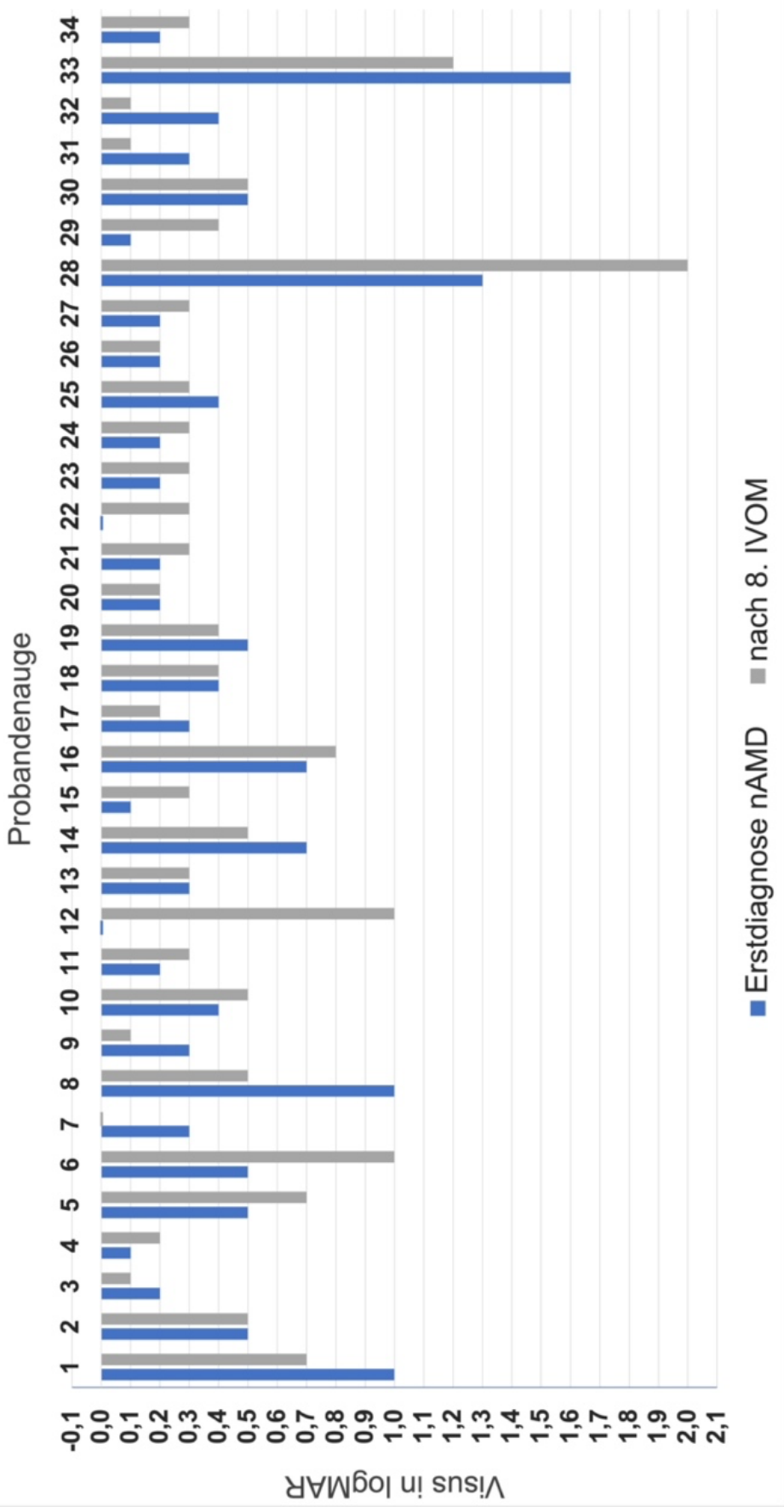


Abbildung 20 Veränderung des bestkorrigierten Visus bei einzelnen Probandenaugen (umgerechnet in logMAR)

3.3 Datenumfang der SD-OCT als Grundlage für die Auswertung in der DiOCTA Software

Bei allen 34 Augen wurden die SD-OCT Aufnahmen bei Diagnosestellung der exsudativen AMD und nach der 8. IVOM ausgewertet.

Die Anzahl der A-Scans pro B-Scan betrug standardmäßig 1.024 (mit 4 Ausnahmen von 1.536 A-Scans pro B-Scan). Die Anzahl der B-Scans bei einem C-Scan betrug standardmäßig 19 (mit 3 Ausnahmen: 25 ($n = 2$) und 49 ($n = 1$) B-Scans pro C-Scan). Die Distanz zwischen den einzelnen B-Scans variierte je nach Anzahl der B-Scans und der Breite der C-Scans zwischen 0,12 und 0,25 mm.

3.3.1 Initiale Fläche der ERM

Bei 2 (6 %) Augen wurde keine ERM festgestellt, bei 32 (94 %) der Augen wurde eine ERM beobachtet.

Die initiale Fläche der epiretinalen Membran reichte von 0 mm² bis 10,523 mm². Der Mittelwert betrug 1,61 mm² \pm 2,407 (SD); der Median betrug 0,591 mm².

3.3.2 Fläche der ERM nach der 8. IVOM

Bei 1 (3 %) Auge wurde keine ERM festgestellt, bei 33 (97 %) der Augen wurde eine ERM beobachtet.

Die Fläche der epiretinalen Membran nach der 8. IVOM reichte von 0 mm² bis 11,739 mm². Der Mittelwert betrug 1,834 mm² \pm 2,515 (SD); der Median betrug 1,003 mm².

Bei 24 (71 %) Augen habe die ERM-Fläche zugenommen, bei 9 (26 %) Augen habe die ERM-Fläche abgenommen und bei einem Auge (3 %) blieb die ERM-Fläche unverändert. Der Mittelwert der ERM-Fläche Differenz betrug 0,224 mm² \pm 1,366 (SD).

Die Zunahme der ERM-Fläche reichte von 0,027 mm² bis 4,312 mm². Der Mittelwert der vergrößerten ERM-Fläche betrug 0,698 mm² \pm 0,931 (SD). Die Abnahme der ERM-Fläche reichte von 0,005 mm² bis 4,208 mm². Der Mittelwert der abgenommenen ERM-Fläche betrug 1,015 mm² \pm 1,497 (SD).

Der Wilcoxon-Test ergab eine asymptotische Signifikanz ($p=0,015$) und demzufolge ist eine Veränderung (Zunahme oder Abnahme) der ERM-Fläche nach der 8. IVOM statistisch signifikant. Die Effektstärke (Rosenthal, 1991) ist mit $r=0,42$ mittel-stark (Interpretation nach Cohen: 0,1=schwach; 0,3=mittel; 0,5=stark)(Cohen, 1988), also handelt es sich um einen mittel-starken Effekt hinsichtlich der Veränderung der ERM-Fläche vor und nach der 8. IVOM (Abbildung 25).

Veränderung der ERM-Fläche

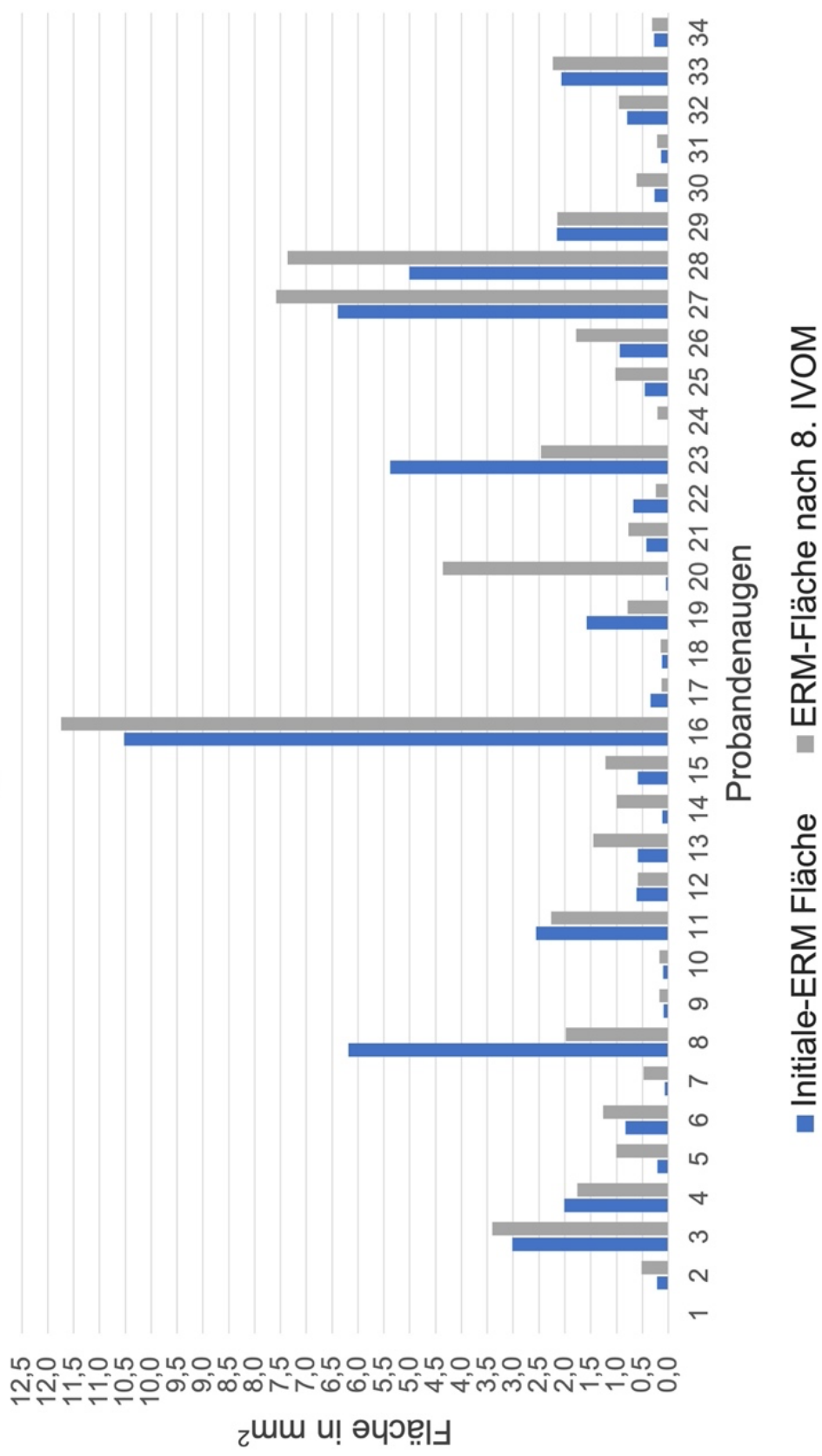


Abbildung 21 Veränderung der ERM-Fläche in mm² bei einzelnen untersuchten Augen

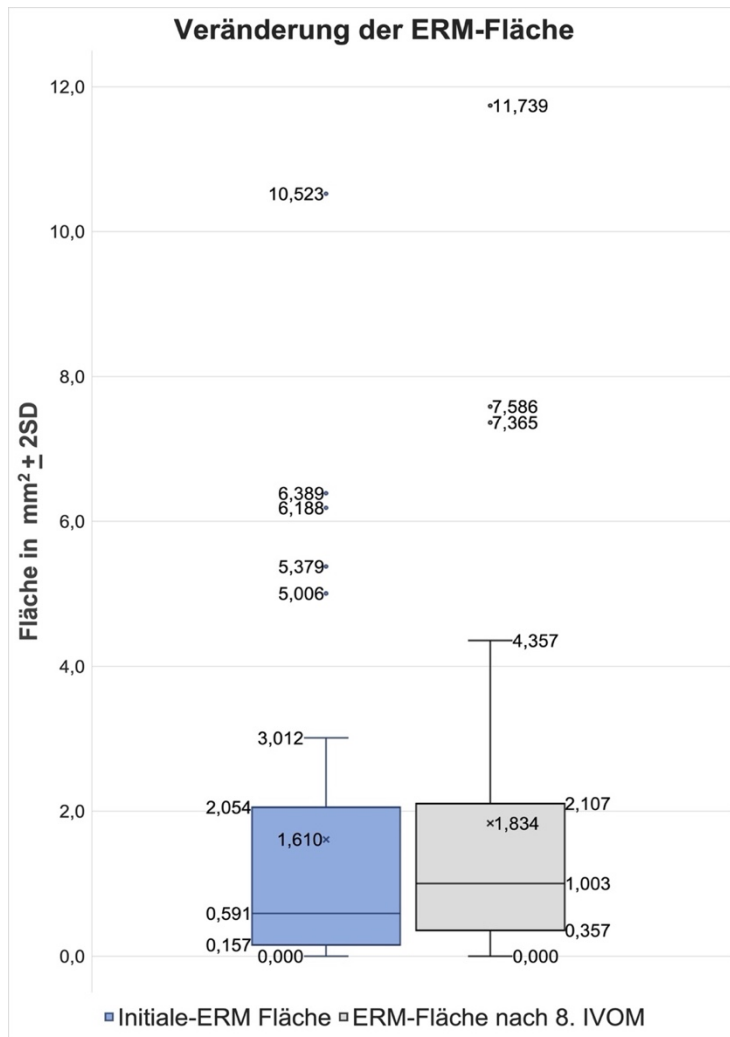


Abbildung 22 Veränderung der gemittelten ERM-Fläche
Mittelwert mit x markiert.

3.3.3 Tests auf Normalverteilung der ERM-Flächendifferenz

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
ERM-Flächen-differenz (mm ²)	0,231	34	0,000	0,788	34	0,000

a. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

Abbildung 23 Prüfung auf Normalverteilung – analytische Methoden nach Kolmogorov-Smirnov und Shapiro-Wilk

Bei beiden Tests ist der Signifikanzwert <0,05, es liegt eine Abweichung von der Normalverteilung vor.

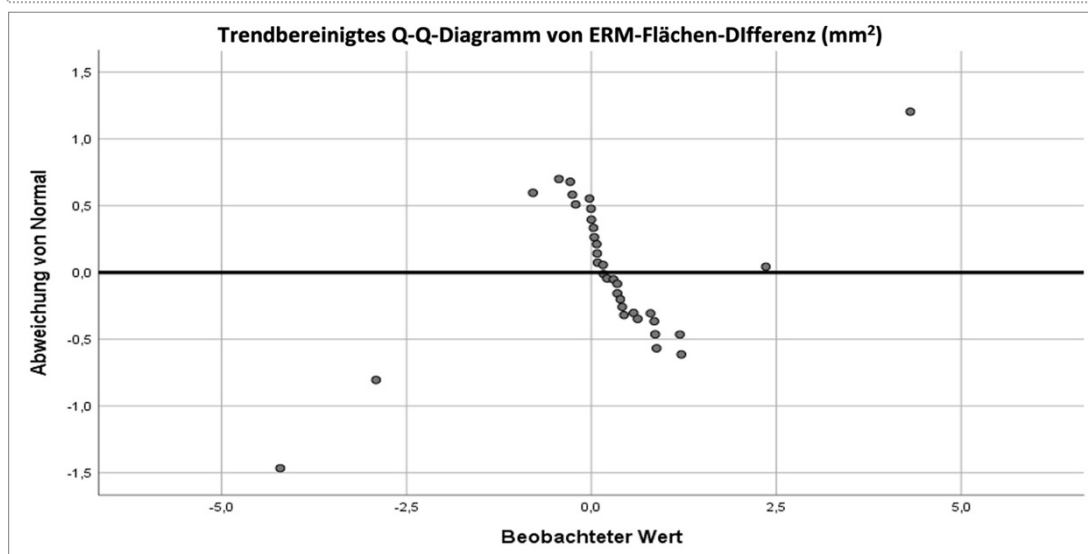
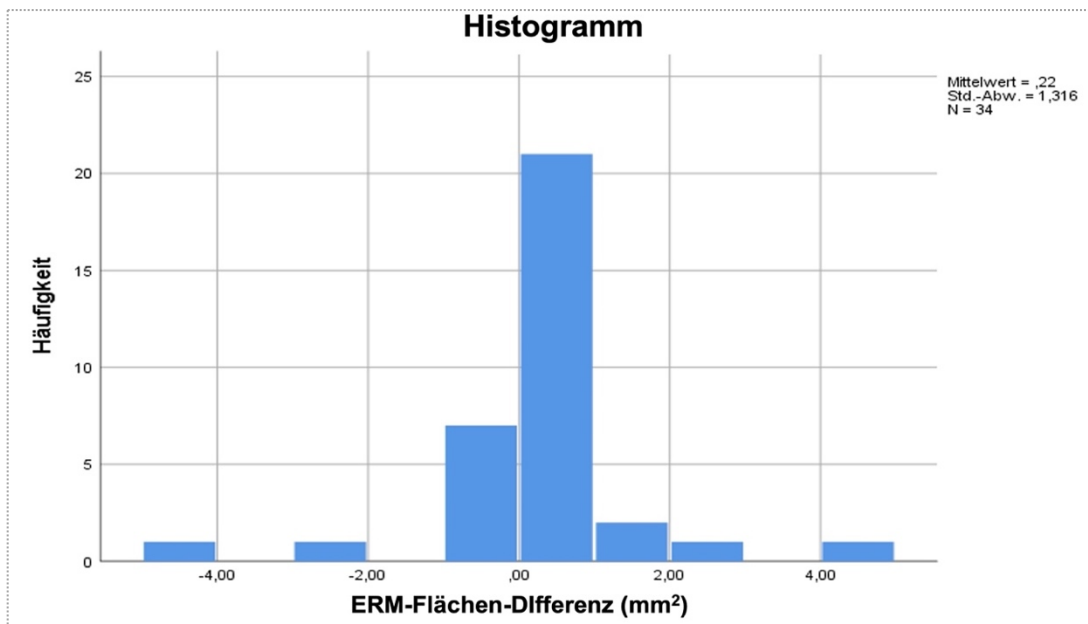


Abbildung 24 Prüfung auf Normalverteilung – graphische Methoden: Histogramm (oben) und trendbereinigtes Q-Q-Diagramm (unten),
Es liegt eine Abweichung von der Normalverteilung vor.

		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
ERM-Fläche-Differenz (mm2)	Negative Ränge	9 ^a	16,00	144,00
	Positive Ränge	24 ^b	17,38	417,00
	Bindungen	1 ^c		
	Gesamt	34		
a. ERM Fläche nach 8. IVOM (mm2) < Initiale ERM Fläche (mm2)				
b. ERM Fläche nach 8. IVOM (mm2) > Initiale ERM Fläche (mm2)				
c. ERM Fläche nach 8. IVOM (mm2) = Initiale ERM Fläche (mm2)				

	ERM-Fläche-Differenz (mm2)
Z	-2,439 ^b
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,015
a. Wilcoxon-Test	
b. Basiert auf negativen Rängen.	

Effektstärke des Wilcoxon-Tests

N	z	r
34	2,469	0,42

Abbildung 25 Wilcoxon-Test für Signifikanz der ERM-Flächendifferenz nach 8 IVOM.

Oben: Berechnung der Ränge für ERM-Fläche Abnahme (negative Ränge), - Zunahme (positive Ränge) und keine Veränderung (Bindungen)

Statistik für den Wilcoxon-Test. Asymptotische Signifikanz (p) <0,05, es liegt eine statistische Signifikanz vor für eine Veränderung der ERM-Fläche nach der 8. IVOM (unten links).

Ermittlung der Effektstärke (r) des Wilcoxon-Tests (unten rechts): mittel-starker Effekt (Interpretation nach Cohen (1988): 0,1=schwach; 0,3=mittel; 0,5=stark)

3.4 Der Zeitraum zwischen Diagnosestellung der nAMD bis zu der 8. IVOM

Der Zeitraum zwischen nAMD-Diagnosestellung und der 8. IVOM reichte von 8 bis 90 Monate, der Mittelwert war 23,1 Monate \pm 19,8 (SD), der Median betrug 16,5 Monate. Es gab keine signifikante Korrelation ($p=0,887$) zwischen der ERM-Flächendifferenz und dem Zeitraum zwischen Erstdiagnose und der 8. IVOM (Abbildungen 26 und 27).

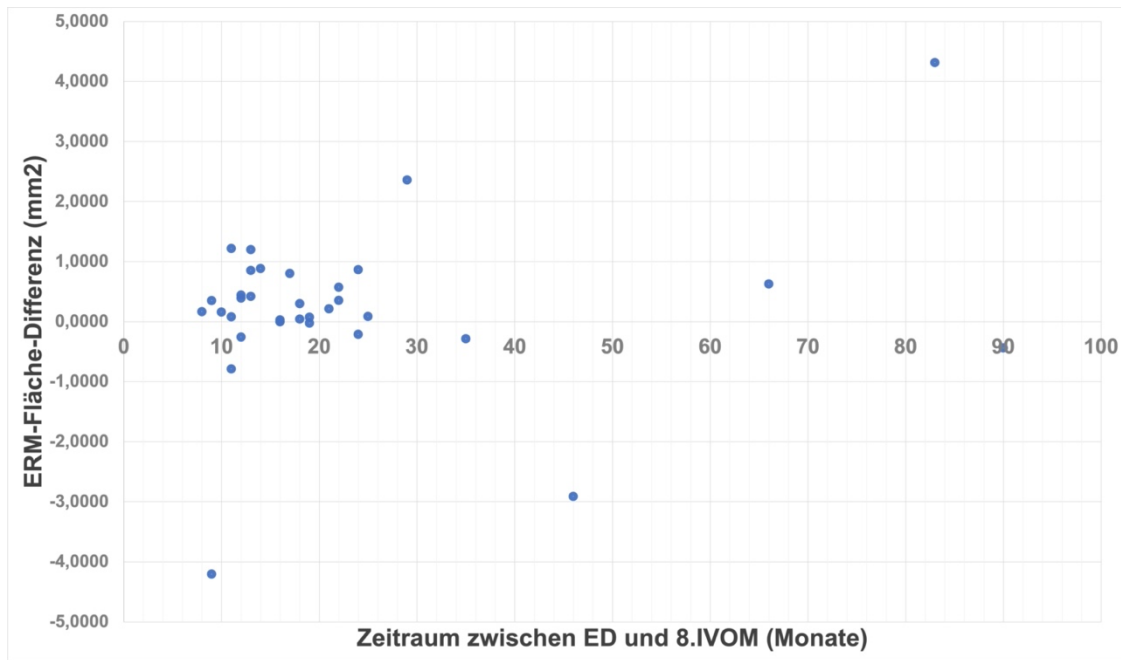


Abbildung 26 Diagramm zur Prüfung der Testvoraussetzungen der Korrelation zwischen ERM-Flächendifferenz und Zeitraum zwischen Erstdiagnose nAMD bis zur 8. IVOM

Keine Normalverteilung der Daten, v.a. kommen einige Ausreißer vor. Rängen-basiertes, nichtparametrischer Test zur Prüfung der Korrelation ist besser geeignet.

		ERM-Flächen-differenz (mm ²)	Zeitraum zwischen ED nAMD und Z.n. 8. IVOM (Monate)
Spearman-Rho	ERM-Flächen-differenz (mm ²)	Korrelationskoeffizient	1,000
		Sig. (2-seitig)	0,887
		N	34
	Zeitraum zwischen ED nAMD und Z.n. 8. IVOM (Monate)	Korrelationskoeffizient	0,025
		Sig. (2-seitig)	0,887
		N	34

Abbildung 27 Rangkorrelation nach Spearman zwischen ERM-Flächendifferenz und Zeitraum nach der 8. IVOM

Korrelationskoeffizient $Rho=0,025$: sehr schwacher Zusammenhang nicht statistisch signifikant ($p=0,887$)

3.5 Morphologie der vitreomakulären Grenzfläche

In den OCT-Aufnahmen wurde die vitreomakuläre Grenzfläche beurteilt und die Probanden in 3 Gruppen eingeteilt: mit erkennbarer hinteren Glaskörperabhebung (PVD), mit erkennbarer vitreomakulären Adhäsion (VMA) (s. Abbildung 24) und ohne erkennbaren PVD oder VMA. Anschließend wurde die Veränderung der vitreomakulären Grenzfläche

zwischen der initialen OCT-Aufnahme und der OCT-Aufnahme nach der 8. IVOM beurteilt.

Initial wurde eine PVD bei 6 Augen (17,6 %) und eine VMA bei 6 Augen (17,6 %) festgestellt. Bei 22 Augen (64,7 %) war weder eine VMA noch PVD erkennbar.

Nach der 8. IVOM wurde eine PVD bei 12 Augen (35,3 %) und eine VMA bei 3 Augen (8,8 %) festgestellt. Bei 20 Augen (55,9 %) war weder eine VMA noch PVD erkennbar.

Bei 6 Augen (17,6 %) kam es zur Entwicklung der PVD in dem Zeitraum bis nach der 8. IVOM.

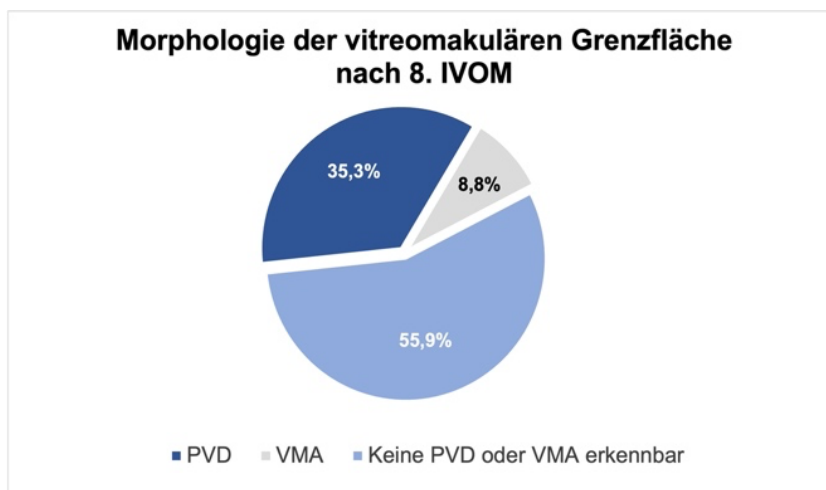
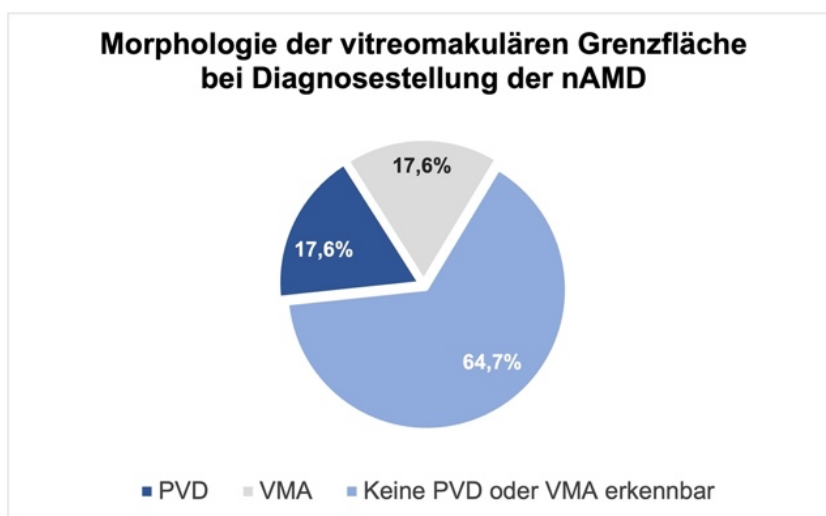


Abbildung 28 Morphologie der vitreomakulären Grenzfläche in Augen mit nAMD bei Diagnosestellung (oben) und nach der 8. IVOM (unten)

PVD = hintere Glaskörperabhebung; VMA = vitreomakuläre Adhäsion.



Abbildung 29 Beispielhafte Veränderung der Morphologie der vitreomakulären Grenzfläche
 (Studienauge Nr. 23): oben bei der initialen OCT-Aufnahme erkennbare vitreomakuläre Adhäsion (VMA); unten bei der Aufnahme nach der 8. IVOM – erkennbare hintere Glaskörperabhebung (PVD); Pfeile – Glaskörpergrenzmembran

3.6 Beantworten der Fragestellungen

3.6.1 Inzidenz einer epiretinalen Membran bei Probanden mit exsudativer altersbedingter Makuladegeneration nach mehrfachen intravitrealen Injektionen von anti-VEGF.

Insgesamt wurde in 33 von 34 (97 %) in dieser Studie untersuchten Augen eine ERM nach der 8. IVOM beobachtet.

3.6.2 Besteht bei Probanden mit nAMD und ERM nach mehrfachen IVOM eine ERM bereits vor Therapiebeginn, bei Diagnosestellung der nAMD?

In 32 von 34 (94 %) untersuchten Augen wurde eine ERM bereits bei Diagnosestellung der nAMD beobachtet. Ein untersuchtes Auge habe keine ERM initial und auch nicht nach der 8. IVOM gezeigt.

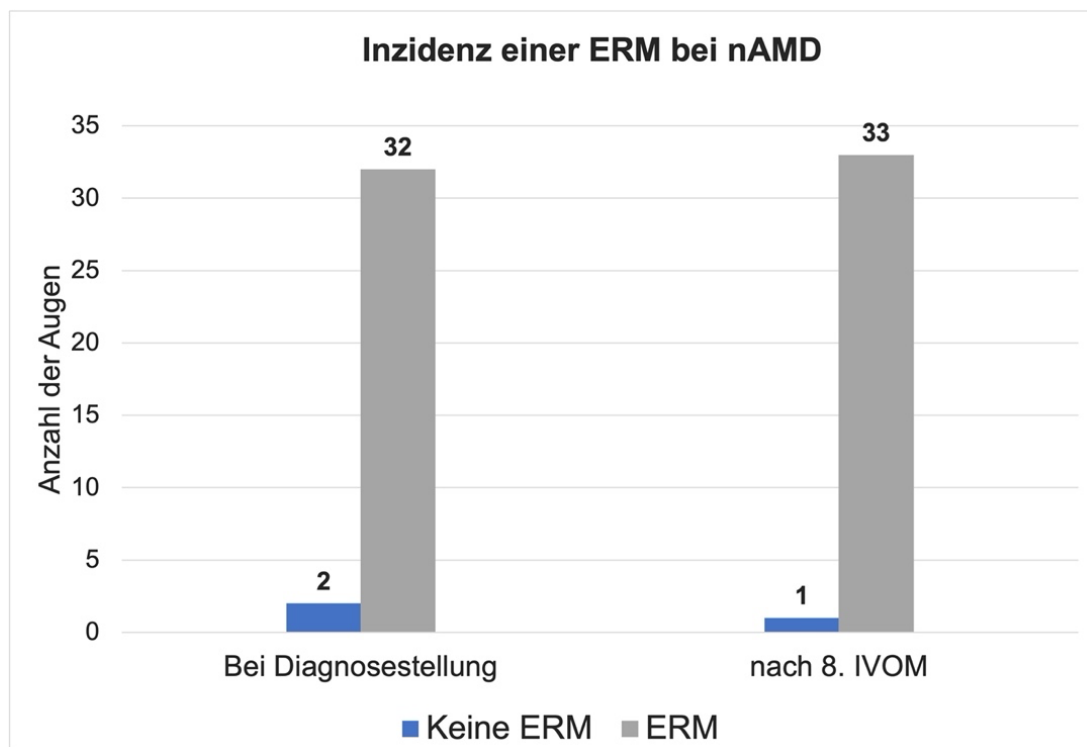


Abbildung 30 Inzidenz einer ERM bei Probanden mit nAMD bei Diagnosestellung (links) und nach 8. IVOM (rechts).

3.6.3 Besteht ein Zusammenhang zwischen der Veränderung in der ERM nach mehrfachen intravitrealen Injektionen von anti-VEGF und der Morphologie der vitreomakulären Grenzfläche bei Patienten mit exsudativer altersbedingter Makuladegeneration?

In der Gruppe mit initialer PVD (n=6) war der Mittelwert der Differenz zwischen ERM-Fläche nach der 8. IVOM und der initialen ERM-Fläche $-0,243 \text{ mm}^2$, die Standardabweichung war 1,366; der Median betrug $0,196 \text{ mm}^2$.

In der Gruppe mit initialer VMA (n=6) war der Mittelwert der Differenz zwischen ERM-Fläche nach der 8. IVOM und der initialen ERM-Fläche $-0,313 \text{ mm}^2$, die Standardabweichung war 2,145; der Median betrug $0,029 \text{ mm}^2$.

In der Gruppe initial weder mit VMA noch PVD (n=19) war der Mittelwert der Differenz zwischen ERM-Fläche nach der 8. IVOM und der initialen ERM-Fläche $0,545 \text{ mm}^2$, die Standardabweichung war 1,048; der Median betrug $0,298 \text{ mm}^2$.

In der Gruppe initial weder mit VMA noch PVD, die nach der 8. IVOM eine neue PVD zeigte (n=3) war der Mittelwert der Differenz zwischen ERM-Fläche nach der 8. IVOM und der initialen ERM-Fläche $0,198 \text{ mm}^2$, die Standardabweichung war 0,139; der Median betrug $0,163 \text{ mm}^2$.

In der Gruppe, die nach der 8. IVOM eine neue PVD zeigte und initial eine VMA hatte (n=3) war der Mittelwert der Differenz zwischen ERM-Fläche nach der 8. IVOM und der initialen ERM-Fläche $-1,558 \text{ mm}^2$, die Standardabweichung war 2,305; der Median betrug $-0,439 \text{ mm}^2$.

Es fiel auf, dass bei Augen mit VMA initial und nach der 8. IVOM (n=3) nur zu einer Zunahme der ERM-Fläche gekommen ist und dass bei Augen, die initial eine VMA und nach der 8. IVOM eine PVD entwickelten (n=3) ausschließlich zur Abnahme der ERM-Fläche gekommen ist (Abbildung 31, Gruppen 2 und 5). Der Mann-Whitney Test fiel trotz vollständigen Trennung der Daten, wegen sehr kleinen Datenanzahl, nicht statistisch signifikant aus ($p=0,1$). Es wurde eine Effektstärke (Rosenthal, 1991) $r=0,8$ ermittelt (Abbildung 32) also es handelt sich um einen starken Effekt hinsichtlich der Zunahme der ERM-Fläche nach der 8. IVOM bei Augen mit VMA und der Abnahme der ERM-Fläche nach der 8. IVOM bei Augen mit PVD nach VMA. (Interpretation nach Cohen: r $0,1$ =schwach; $0,3$ =mittel; $0,5$ =stark) (Cohen, 1988).

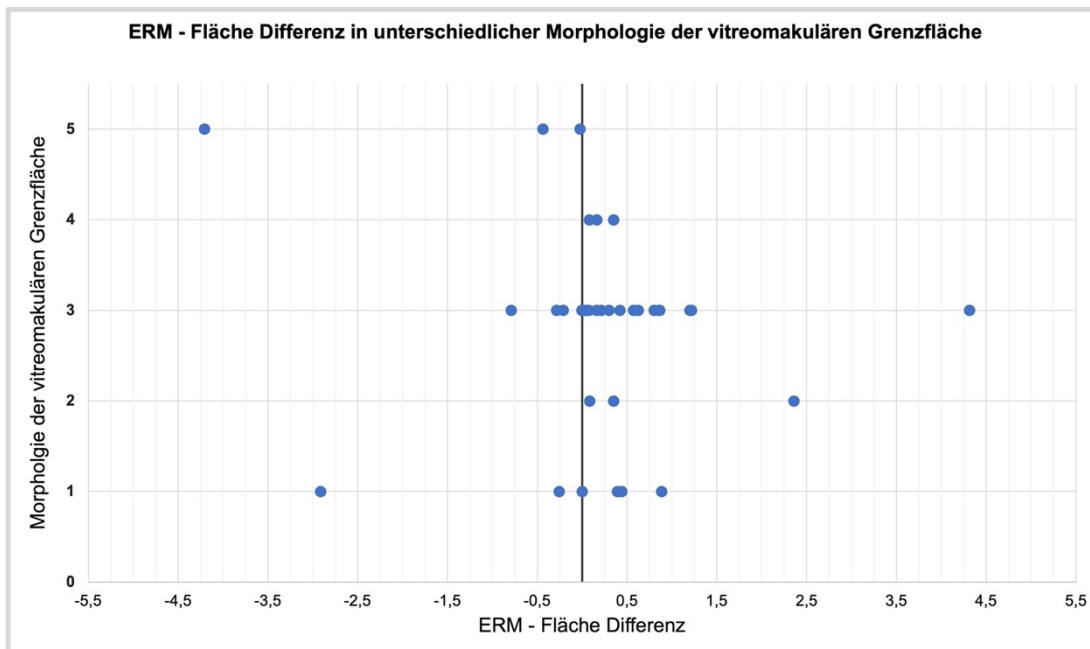


Abbildung 31 Die ERM-Fläche-Differenz zwischen der ERM-Fläche bei Diagnose-stellung einer nAMD und der ERM-Fläche nach der 8. IVOM bei einzelnen Augen gruppiert nach der VMI-Morphologie.

Auf Achse y:

- 1= Augen mit hinteren Glaskörperabhebung (PVD),
- 2= Augen mit vitreomakulären Adhäsion (VMA),
- 3= Augen weder mit erkennbarer VMA noch mit PVD,
- 4= Augen weder mit VMA noch PVD, die nach der 8. IVOM eine neue PVD zeigten,
- 5= Augen, die nach der 8. IVOM eine Progression von VMA zur PVD zeigten

Effektstärke des Mann-Whitney Tests

N	z	r
6	2,469	0,8

Abbildung 32 Effektstärke des Mann-Whitney-Tests für die ERM-Fläche-Differenz in Gruppe 2 und Gruppe 5

Ermittlung der Effektstärke (r) des Mann-Whitney Tests: 0,8 = starker Effekt (Interpretation nach Cohen (1988): 0,1=schwach; 0,3=mittel; 0,5=stark)

4. Diskussion

4.1 Allgemeines zu dieser Studie

Die Ätiologie der primären und sekundären ERM ist vielfältig. Bei der idiopathischen ERM ist die Morphologie der vitreoretinalen Grenzfläche ausschlaggebend, einerseits infolge der hinteren Glaskörperabhebung entstandenen ILM-Defekte als Migrationsweg für die proliferationstüchtige retinale Gliazellen (Kellner, Wachtlin, 2008; Christos Haritoglou, Schumann, Wolf, 2014); andererseits infolge der inkompletten hinteren Glaskörperabhebung (Vitreoschisis) hintergebliebenen, proliferationstüchtigen Glaskörperrückstände bzw. proliferationstüchtigen Hyalozyten an dem vitreoretinalen Interface (Duker, Kaiser, Binder, De Smet, *et al.*, 2013; Christos Haritoglou, Schumann, Wolf, 2014). Bei sekundären ERM kommt es beispielsweise infolge eines Netzhauttrisses, Netzhaut- und Kataraktchirurgie, Laser- und Kryokoagulation der Netzhaut, Entzündungen zur Ausschwemmung z. B. von Pigmentzellen des RPE (Haritoglou, Schumann und Wolf, 2014) und wie bei der Pathogenese der proliferativen Vitreoretinopathie (PVR) zur ERM-Entwicklung (Kellner, Wachtlin, 2008).

In der Arbeit von Edwards und Kollegen wurde mittels immun-histochemischen Untersuchungen gezeigt, dass das Ausmaß von präretinalen gliotischen Strukturen mit AMD-Progression zunimmt und bei allen untersuchten Augen mit einer NV eine epiretinale Membran nachweisbar war. Die Fläche der epiretinalen Membranen war größer in den Augen die behandelt wurden (Laser- oder anti-VEGF-Therapie), der Unterschied zu unbehandelten Augen war aber nicht statistisch signifikant (Edwards *et al.*, 2016).

In der Literatur wird ein Zusammenhang zwischen der Technik der intravitrealen Injektionen und einer Kontamination des Glaskörperraums mit einerseits proliferationstüchtigen Zellen der Augenoberfläche und andererseits mit Partikeln und Mikroben, die zur postoperativen Entzündungsreaktionen führen können (Lytvynchuk *et al.*, 2017). In beiden Fällen ist der mögliche Einfluss auf die Bildung einer epiretinalen Membran noch unbekannt.

Andere Studien konnten zeigen, dass die anti-VEGF-Wirkstoffe *in vitro* die mitotische Aktivität, die Proliferation, die Zellheterogenität, die Apoptose und die Autophagie der Fibroblasten dosisabhängig beeinflussen (Lytvynchuk *et al.*, 2015). Welchen Einfluss dies auf die ERM-Entwicklung bzw. Zunahme hat, ist jedoch noch unklar.

Marticorena und Mitarbeiter stellten die Hypothese für Entwicklung bzw. Zunahme der ERM nach anti-VEGF Therapie als Folge eines Ungleichgewichtes der

Wachstumsfaktoren; durch die Blockade des VEGFs, komme es zur relativen Wirkungsverstärkung von z. B. PEDF (Pigment Epithel Derived Factor), TGF- β (Transforming Growth Factor β) und CTGF (Connective Tissue Growth Factor) an die retinale Gliazellen was zur Entwicklung einer retinalen Fibrose führen könnte (Marticorena *et al.*, 2011).

Die Morphologie der vitreoretinalen Grenzfläche mit inkompletter hinteren Glaskörperabhebung oder vitreomakulären Adhäsionen können, nicht nur wie bereits erwähnt, eine ERM-Entwicklung begünstigen, sondern auch eine Rolle in der Pathogenese der NV Entwicklung bei AMD Patienten spielen, sowohl Aufgrund von traktiv-mechanischen Gewebeveränderungen (Schulze *et al.*, 2008) als auch durch Induktion von Entzündungsprozessen (Krebs *et al.*, 2007).

Ziel dieser Arbeit war es, anhand der mittels OCT-Technik erhobenen morphologischen Daten zu prüfen, wie hoch die Inzidenz der epiretinalen Membran bei Probanden mit neovaskulären AMD ist und ob mit zunehmender Anzahl von intravitrealen Injektionen von anti-VEGF-Medikamenten bei Therapie der nAMD ein Auftreten oder Zunahme von epiretinalen Membranen verbunden sei. Dafür wurden die Daten von 34 Augen von 28 Probanden mit neovaskulären AMD bei Zustand nach mindestens 8 intravitrealen anti-VEGF Injektionen ausgewertet. Die DiOCTA-Software ermöglichte nicht nur eine qualitative Datenauswertung, sondern auch eine quantitative Erfassung der morphologischen, epiretinalen Veränderungen und deren zeitlichen Verlauf zu verfolgen.

Im Folgenden werden die Limitierungen der Analysen und die Ergebnisse evaluiert und mit der vorhandenen Literaturdaten verglichen und diskutiert.

4.2 Einschränkungen der OCT-Technik

Die optische Kohärenztomographie ist seit über 20 Jahren eine etablierte diagnostische Methode und ermöglicht eine in vivo Querschnittanalyse von verschiedenen Pathologien der Retina, des subretinalen Raums und des vitreomakulären Interfaces sowie eine Darstellung der morphologischen Veränderungen auch im zeitlichen Verlauf (Drexler *et al.*, 2001; Fleckenstein *et al.*, 2010; Duker, Kaiser, Binder, De Smet, *et al.*, 2013).

Trotz der zunehmenden Genauigkeit und besserer Auflösung der OCT-Aufnahmen infolge der technologischen Weiterentwicklung dieser diagnostischen Methode, kommt sie bei einigen Pathologien an ihre Grenzen. Es gibt verschiedene Gründe für ungenaue Reflexionsauffassung bei verschiedenen Pathologien, beispielsweise unstetige Fixation wegen zentralen oder parazentralen Skotomen oder Trübung der brechenden Medien. Auch wenn die Auflösungsfähigkeit der SD-OCT gut genug ist, um Anomalien der

vitreoretinalen Grenzfläche zu erkennen ist es nicht bewiesen, dass jede morphologische Veränderung an der Netzhautoberfläche sich von physiologischen Nervenfaserschicht bzw. inneren Grenzmembran unterscheiden lässt (Pierro *et al.*, 2014).

Die Qualität konnte verbessert und die Fehlerquellen der OCT-Aufnahmen dieser Studie – durch Anwendung der hochauflösenden SD-OCT Technik sowie der bereits beschriebenen Eye-Tracking Software – reduziert werden.

Eine automatische Segmentierung der ERM von der RNFL war weder mit der SD-OCT eigener Software (Heidelberg Engineering) noch mit DiOCTA-Software möglich. Deshalb erfolgte eine manuelle Bestimmung der ERM-Grenzen in der DiOCTA-Software. Auch wenn hierfür die Graustufendarstellung mit bestem Kontrast der Reflexionsunterschiede (weiß auf schwarz) genutzt wurde, sind möglicherweise Messfehler entstanden. Dies bei dicht adhärennten ERM, wo eine Differenzierung von ILM bzw. RNFL mit bloßem Auge nicht möglich war und die A-Scan Reflexionskurve ungenügend die RNFL-Reflexion von der ERM unterschieden hat.

Eine weitere Einschränkung lag in der Beurteilung der hinteren Glaskörperabhebung anhand der OCT-Aufnahmen. Einerseits die dicht anliegende hintere Glaskörpergrenzmembran kann nicht differenziert werden von der Netzhautoberfläche, und andererseits die Darstellung des Glaskörpers war bei den Aufnahmen begrenzt, sodass möglicherweise die hintere Glaskörpergrenzmembran abgehoben war, sich aber tiefer im Glaskörper und deshalb bereits außerhalb des OCT-Bildes befand.

4.3 Primäre Ergebnisse dieser Studie

Von 28 Patienten der Studie waren 17 (61 %) weiblich und 11 (39 %) männlich. Zum Zeitpunkt der Diagnose der exsudativen AMD war der jüngste Proband 60 – und der älteste Proband 86 Jahre alt (Mittelwert: 73,6 Jahre; Median: 74 Jahre).

Das durchschnittliche Probandenalter und Geschlechterverteilung stimmte mit dem Patientenalter in anderen Studien über neovaskuläre AMD und vitreomakulären Veränderungen überein z.B. in der Arbeit von Veloso und Mitarbeitern wo das Durchschnittsalter bei 70,6 Jahren (52–84 Jahre) lag und 55,4 % Probanden weiblich waren (Veloso *et al.*, 2015) oder in der Arbeit von Wong und Mitarbeitern, wo das Durchschnittsalter 74 Jahre (67-80 Jahre) war und 57,5 % der Probanden weiblich waren (Wong *et al.*, 2008).

Der gemittelte bestkorrigierte Visus betrug initial logMAR $0,41 \pm 0,36$ (SD) und nach der 8. IVOM logMAR $0,45 \pm 0,39$ (SD). Eine eindeutige Korrelation zwischen Visusveränderung und ERM konnte nicht gezeigt werden. In der Studie von Karaca und Mitarbeiter

wurde ebenfalls keine signifikante BCVA-Veränderung beobachtet (Karaca *et al.*, 2015). Die Veränderungen der BCVA bei einzelnen Augen dieser Studie wurden prinzipiell nicht nur durch die ERM beeinflusst, sondern überwiegend durch die Veränderungen der Makularegion infolge der AMD (z.B. intra- und subretinale Flüssigkeit, RPE-Atrophie). Dies übereinstimmt mit den Visusergebnissen in der Arbeit von Alkin und Mitarbeiter, wo der initiale BCVA und die BCVA-Veränderungen im Verlauf ähnlich waren bei Probanden mit nAMD mit und ohne ERM (Alkin *et al.*, 2013). In der Untersuchung des natürlichen Verlaufs der idiopathischen ERM (ohne AMD) wurde im Anfangsstadium über Jahre ein stabiler Visus beschrieben (Byon *et al.*, 2015a).

4.4 Diskussion der Fragestellungen

Die Hauptfragestellung „Inzidenz einer epiretinalen Membran bei Probanden mit exsudativer altersbedingter Makuladegeneration nach mehrfachen intravitrealen Injektionen von anti-VEGF“ und die Nebenfragestellung „Besteht bei Probanden mit nAMD und ERM nach mehrfachen IVOM eine ERM bereits vor Therapiebeginn, bei Diagnosestellung der nAMD?“ werden im Folgenden gemeinsam diskutiert.

Die Inzidenz einer ERM bei nAMD nach mehreren (mindestens 8) intravitrealen Injektionen von anti-VEGF betrug in dieser Studie 97 %, wobei bereits bei Diagnosestellung der nAMD wurde bei 94 % der Augen eine ERM beobachtet.

Die Literaturrecherche ergab unterschiedliche Daten zur Häufigkeit der ERM bei nAMD. Karaca und Mitarbeiter fanden in der SD-OCT basierten Studie der Probanden mit nAMD eine ERM bei 19 von 90 (19 %) Probanden vor Beginn der anti-VEGF-Therapie; die Inzidenz nach mehrfachen Injektionen wurde hier nicht beschrieben, zumal eine Veränderung des vitreoretinalen Interfaces wie u. a. Neuentwicklung von ERM ein Ausschlusskriterium für die weitere Datenauswertung war (Karaca *et al.*, 2015).

Weitere Studien von nAMD-betroffenen Probanden vor Beginn der Therapie beschreiben eine mittels SD-OCT aufgezeichnete ERM-Inzidenz von 15,7 % (Cho *et al.*, 2017) bis 26,3 % (Pierro *et al.*, 2012).

Eine jüngere Studie von Taniguchi und Kollegen beschreibt eine Prävalenz von ERM bei 61 % der Augen mit nAMD vor Beginn der Therapie und bei 78 % der Augen mit nAMD nach 3 Jahren Behandlung währenddessen im Durchschnitt 9,41 (\pm 4,33) intravitreale Injektionen erfolgten (Taniguchi *et al.*, 2021).

Die großen Unterschiede der Inzidenz bzw. Prävalenzwerten in der Literatur und auch in dieser Studie können verschiedene Gründe haben. Die früheren Studien basierten an OCT-Aufnahmen älterer Generationen mit geringerer Auflösung und somit konnten möglicherweise beginnende dünne ERM nicht ausreichend visualisiert und diagnostiziert werden. Die Diagnosekriterien einer ERM wurden in den zitierten Studien auch nicht einheitlich gehandhabt und nicht genau beschrieben. In der neusten Arbeit von Taniguchi et al. wurden die Veränderungen der vitreomakulären Grenzfläche qualitativ anhand SD-OCT-Aufnahmen, basierend auf von Wilkins und Mitarbeiter vorgeschlagenen Einteilung, ausgewertet und eine Progression des ERM-Befundes ebenso anhand der qualitativen Merkmale festgelegt (keine ERM progredient zur erkennbaren ERM; global adhärenzte ERM progredient zur partiell adhärenzten ERM) (Wilkins *et al.*, 1996; Taniguchi *et al.*, 2021). Jedoch auch in dieser Studie wurden die Diagnosekriterien einer ERM nicht genau beschrieben.

Die zentrale foveale Dicke ist ein quantitativer Parameter, der zur Beurteilung der ERM-Progression in anderen Studien angewendet wurde (Byon *et al.*, 2015b; Karaca *et al.*, 2015) ist aber bei der Koexistenz von ERM und nAMD nicht nützlich, wegen den durch nAMD verursachten Veränderungen in der zentralen fovealen Dicke.

In einer experimentellen immunhistochemischen Studie mit konfokalem Mikroskop wurde gezeigt, dass alle untersuchten Netzhäute von Augen mit aktiver NV bei AMD ausgedehnte Glia-Membranen auf der zum Glaskörper gerichteten Oberfläche der ILM aufwiesen, wobei nur in 3 von 11 Augen vorab die Diagnose einer ERM (klinisch/anhand OCT) gestellt wurde. Ferner wurde beobachtet, dass in Augen, wo die Glia-Membran nicht die gesamte Netzhautfläche bedeckte, einige Blütenartige Gliastrukturen multilokulär gehäuft über den größeren retinalen Gefäßen vorkamen (Edwards *et al.*, 2016).

In Bezug auf diese Erkenntnisse wurde im Rahmen dieser Studie jegliche kompakte, lineare, unterschiedlich stark hyperreflektive Struktur, die sich entweder mit einer erkennbaren Stufe von der RNFL abgrenzte oder dadurch, dass ein hyporeflektiver Spalt zwischen der Struktur und der RNFL erkennbar war, als ERM definiert. Mit Hilfe der DiOCTA-Software wurde dann das Ausmaß der ERM und deren Progression quantitativ ausgewertet.

Eine ergänzende Auswertung des ERM-Ausmaßes anhand Fundusfotografien oder Multicolor-Aufnahmen war einerseits wegen der retrospektiver Auswertung und nicht vorhandenen Aufnahmen nicht möglich, andererseits ist es im Allgemeinen wegen AMD-bedingten, häufig ausgeprägten Veränderungen am Fundus, erschwert (Cho *et al.*,

2017; Taniguchi *et al.*, 2021). Eine zur Darstellung der Veränderungen der vitreoretinalen Grenzfläche, insbesondere der ERM, gut geeignete Methode, wäre die en-face OCT (Rispoli *et al.*, 2012), aber diese Aufnahmen werden nicht routinemäßig durchgeführt und standen für die retrospektive Auswertung ebenfalls nicht zur Verfügung.

Besteht ein Zusammenhang zwischen der Veränderung der ERM nach mehrfachen intravitrealen Injektionen von anti-VEGF und der Morphologie der vitreomakulären Grenzfläche bei Patienten mit exsudativer altersbedingter Makuladegeneration?

In dieser Studie wurde initial eine PVD oder eine VMA bei jeweils 6 (17,6%) Augen festgestellt und bei 22 (64,7%) Augen war weder eine VMA noch PVD erkennbar. Nach der 8. IVOM kam es bei 6 (17%) Augen zu einer Entwicklung der PVD (bei 3 (8,8%) Augen infolge einer Progression von VMA zur PVD und bei 3 (8,8%) Augen ohne VMA). Es ist aufgefallen das bei Augen, die eine neue PVD infolge der Progression von VMA entwickelt haben, die ERM-Fläche abgenommen hat und bei Augen, die eine neue PVD ohne VMA entwickelt haben, die ERM-Fläche zugenommen hat. Diese Korrelationen waren zwar aus technischen Gründen nicht statistisch signifikant, zeigten aber einen starken Effekt.

In der ebenso auf den SD-OCT-Aufnahmen basierenden Arbeit von Tanguchi *et al.* wurde eine komplette PVD deutlich häufiger, bei 61% der Augen, beobachtet. Die Häufigkeit der VMA war in 24% der Augen und eine PVD-Entwicklung in 11% der Augen etwa ähnlich. Eine Korrelation wurde hier zwischen dem Vorliegen einer VMA oder einer PVD-Progression innerhalb 36 Monaten und der ERM - Progression beobachtet (Taniguchi *et al.*, 2021).

Veloso und Mitarbeitern diagnostizierten auf den SD-OCT-Aufnahmen die VMA bei 41,9 % der Augen mit nAMD vor Beginn der anti-VEGF-Therapie. Eine PVD - Entwicklung wurde bei 5,6 % der Augen unter der Therapie ausschließlich fokal-adhärenteren VMA beobachtet (Veloso *et al.*, 2015).

Bei einer früheren Untersuchung von Patienten mit nAMD mittels Time-Domain-OCT war, vor Beginn der anti-VEGF Therapie, die Häufigkeit der PVD 64,3 %, der VMA 14,7 %, und der neuen PVD 19 % der Augen (Mayr-Sponer *et al.*, 2013).

Die Beurteilung der hinteren Glaskörperabhebung basierend allein auf den OCT-Aufnahmen wird durch die Visualisierungsmöglichkeiten der Glaskörpertiefe mittels OCT eingeschränkt. Eine Ultraschalluntersuchung und Darstellung des Glaskörpers im B-Bild kann zur Diagnose einer hinteren Glaskörperabhebung beitragen, insbesondere wenn die abgehobene Glaskörpergrenzmembran nicht mehr im Bereich der OCT-Aufnahme

darstellbar sei. In der Studie von Karaca et al. wurde die vitreomakuläre Grenzfläche bei Patienten mit nAMD sowohl im OCT als auch mit B-Bild-Ultraschall dargestellt. Es wurde eine VMA bei 48 %, und eine komplette PVD bei 32 % der Augen festgestellt (Karaca et al., 2015).

4.5 Limitationen dieser Studie und Ausblick

Diese Studie hat mehrere Einschränkungen. Erstens, der retrospektive Charakter der Studie hatte uneinheitliche Zeiträume zwischen den intravitrealen Injektionen und den unterschiedlichen Zeitabstand bis zur 8. IVOM zur Folge. Zweitens, es gab keine Kontrollgruppe von Augen mit nAMD aber ohne IVOM-Therapie, da dies gegen den aktuellen Behandlungsrichtlinien wäre. Ferner, die strenge Ausschlusskriterien, die mögliche andere Auslöser einer ERM (hier insbesondere die intraokularen Eingriffe wie Kataraktoperation) eliminieren sollten, hatten zu Folge die kleine Anzahl der eingeschlossenen Probanden. Die Beurteilung der ERM-Fläche als ein quantitativer Progressionsparameter – basierend auf den einzelnen OCT-A-Scans – ist zwar prinzipiell genauer als die Markierung und Flächenberechnung in der Geräte-eigener-Software, sie war jedoch nur manuell möglich, zeitaufwendig und sehr abhängig von der Aufnahmequalität.

Eine weitere prospektive Studie zur Differenzierung, ob ein Zusammenhang zwischen der ERM-Bildung bzw. ERM-Progression bei Augen mit nAMD und der Anzahl der intravitrealen Injektionen besteht, wäre mit einer Kontrollgruppe von z.B. Patienten mit retinalen Venenverschlüssen denkbar. Zur besseren Beurteilung der epiretinalen Veränderungen wären neben dem konventionellen OCT auch die en-face-OCT-Aufnahmen sinnvoll. Bei Probanden dieser Studie, die im Verlauf weitere klinisch signifikante und Sehbeeinträchtigende Zunahme der ERM entwickeln, und eine klinische Indikation zur operativen Membrantfernung gestellt wird, wäre eine immunhistochemische Untersuchung der entfernten Membranen und Bestimmung der Zusammensetzung bzw. der Zellarten denkbar.

4.6 Schlussfolgerung

Die Koinzidenz der neovaskulären AMD und epiretinalen Membran wird sowohl im klinischen Alltag als auch bei einigen veröffentlichten Studien im unterschiedlichen Ausmaß beobachtet. Ein direkter Zusammenhang mit steigender Anzahl der intravitrealen Injektionen konnte nicht nachgewiesen werden und es bleibt nicht geklärt, welche pathogenetische Prozesse zur Entwicklung bzw. Zunahme der ERM bei Patienten mit nAMD führen. Die vorhandenen Instrumente zur In-vivo-Diagnostik der Netzhaut ermöglichen durch immer weiter verbessertes Auflösungsvermögen und eine automatisierte Segmentierung zwar schon eine sehr detailreiche Abbildung der Netzhaut, aber trotzdem noch

keine zuverlässige, automatische quantitative Ausmessung der epiretinalen Strukturen. Somit verbleiben zur Beurteilung dessen nur direkte und indirekte, in der Literatur uneinheitlich angewandte qualitative Merkmale, was die Progressionsbeurteilung erschwert.

5. Zusammenfassung

Die altersabhängige Makuladegeneration ist eine multifaktorielle degenerative Netzhauterkrankung, die bei Menschen über dem 50. Lebensjahr auftritt und mit Drusen und RPE-Veränderungen einhergeht. Man unterscheidet eine frühe Form, auch (trockene) altersabhängige Makulopathie genannt und eine Spätform, die in zwei Subtypen unterteilt wird: nicht exsudativ (u.a. geographische Atrophie der äußeren Netzhaut und Choriokapillaris) und exsudativ (u.a. makuläre Neovaskularisationen, RPE-Abhebungen und disziforme Narbe als Endstadium). Die exsudative (neovaskuläre) Form wird mit intravitrealen Injektionen von anti-VEGF Substanzen behandelt.

Als epiretinale Membran wird eine flächige, gefäßlose, fibrozelluläre Struktur auf der Netzhautoberfläche, v.a. im Makulabereich bezeichnet. Es werden idiopathische (primäre) und sekundäre epiretinale Membrane unterschieden. Die sekundären ERM bilden sich infolge von durchgreifenden Netzhautdefekten, z.B. nach intraokulären Eingriffen oder Entzündungen. Für Entstehung der primären ERM sind mutmaßlich proliferationsfähige Glaskörperrückstände oder Migration und Proliferation retinalen Gliazellen über ILM-Defekte nach einer Glaskörperabhebung.

In dieser Arbeit haben wir uns mit der exsudativen, neovaskulären AMD-Form und der primären ERM befasst, um die ERM-Merkmale hauptsächlich auf die AMD und die intravitreale Injektionen zurückführen zu können.

Das Hauptziel dieser Dissertation war es, im Rahmen einer retrospektiven Datenanalyse die Inzidenz der epiretinalen Membranen bei Patienten mit exsudativer AMD, die mit mehrfachen intravitrealen anti-VEGF Injektionen behandelt worden sind, zu ermitteln. Als Nebenziel sollte die differenzierte Datenauswertung Veränderungen der ERM nach mehrfachen IVOM beurteilen.

Hierfür wurden Befunde von Patienten der Gießener Augenklinik analysiert, die mehr als 8 intravitreale Injektionen bei der Diagnose einer exsudativen AMD erhielten.

Bei 34 Augen von 28 Patienten wurden die Einschlusskriterien erfüllt. Für die Evaluierung wurden Daten aus der Anamnese, SD-OCT Aufnahmen und Visusbestimmung gesammelt. Es folgte die manuelle Auswertung der SD-OCT Aufnahmen in der DiOCTA - Software. Es wurden die ERM-Flächen und der Status der vitreomakulären Grenzfläche bei Diagnosestellung der exsudativen AMD und nach der 8. IVOM ermittelt bzw. ausgerechnet und anschließend ausgewertet. In der Literatur gibt es wenige Berichte über Inzidenz der ERM bei AMD jedoch basierend an uneinheitlichen und nur qualitativen

Kriterien. Das Besondere an dieser Arbeit war der Versuch einer quantitativen Untersuchung der ERM-Ausprägung und deren Veränderung durchzuführen und strenge Einschlusskriterien, um die idiopathischen von sekundären ERM abzugrenzen.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass nach der 8. IVOM bei 1 Probandenauge keine ERM festgestellt wurde und bei 33 Augen eine ERM festgestellt wurde, was einer Inzidenz von 97 % entspricht. Bei 32 von 34 Probanden Augen wurde eine ERM bereits bei Diagnosestellung der exsudativen AMD gestellt (Inzidenz 94 %). Ein weiteres Ergebnis dieser Arbeit war die statistisch signifikante Veränderung (Zunahme oder Abnahme) der ERM-Fläche nach der 8. IVOM. Es wurde zudem eine starke Korrelation zwischen der Zunahme der ERM-Fläche bei Augen mit persistierenden vitreomakulären Adhäsion und zwischen der Abnahme der ERM-Fläche bei Augen, die eine hintere Glaskörperabhebung aus einer VMA entwickelt haben. Es wurden keine statistisch signifikanten Korrelationen zwischen der ERM-Flächen-Differenz und dem Zeitraum bis zu 8. IVOM.

Aufgrund der technischen Einschränkungen der OCT-Technik war eine automatische quantitative Auswertung der ERM nicht möglich. Der theoretische Ansatz zur manuellen Auswertung mithilfe der DiOCTA-Software wurde im Rahmen dieser Studie ausgearbeitet, war jedoch zum Teil durch die mäßige Qualität der vorliegenden OCT-Aufnahmen limitiert.

Die Koinzidenz der neovaskulären AMD und epiretinalen Membran wird im klinischen Alltag und im Rahmen der randomisierten Studien beobachtet. Ein direkter Zusammenhang zwischen ERM-Progression mit steigender Anzahl der intravitrealen Injektionen konnte nicht nachgewiesen werden. Mit dem weiteren technologischen Fortschritt zur Verbesserung der Aufnahmequalität und Verbesserung der (automatisierten) Segmentierung könnten zukünftig quantitative Kriterien zwecks Beurteilung der Progredienz einer ERM festgelegt werden.

6. Summary

Age-related macular degeneration is a multifactorial degenerative retinal disease that occurs in people over the age of 50 and is associated with drusen and RPE changes. A distinction is made between an early form, also called age-related maculopathy, and a late form, which is divided into two subtypes: non-exudative (including geographic atrophy of the outer retina and choriocapillaris) and exudative (including macular neovascularisation, RPE detachment and a disciform scar as the final stage). The exudative (neovascular) form is treated with intravitreal injections of anti-VEGF substances.

An epiretinal membrane is a sheet-like, avascular, fibrocellular structure on the surface of the retina, especially in the macular area. A distinction is made between idiopathic (primary) and secondary epiretinal membranes. Secondary ERMs form as a result of retinal defects, e.g. after intraocular surgery or inflammation. Primary ERMs are thought to be caused by proliferative vitreous remnants or migration and proliferation of retinal glial cells via ILM defects following vitreous detachment.

In this work, we investigated the exudative, neovascular form of AMD and primary ERM in order to be able to attribute the ERM features mainly to AMD and intravitreal injections.

The main aim of this dissertation was to determine the incidence of epiretinal membranes in patients with exudative AMD treated with multiple intravitreal anti-VEGF injections in a retrospective data analysis. A secondary objective of the differentiated data analysis was to quantify changes in ERM after multiple IVOMs.

For this purpose, findings from patients of the Giessen Eye Clinic who received more than 8 intravitreal injections at the diagnosis of exudative AMD were analysed.

The inclusion criteria were fulfilled in 34 eyes of 28 patients and data from medical history, SD-OCT images and visual acuity were collected for evaluation. Manual processing of the SD-OCT images in the DiOCTA software followed. The ERM areas and the status of the vitreomacular interface at diagnosis of exudative AMD and after 8th IVOM were calculated and evaluated. There are few reports in the literature on the incidence of ERM in AMD, but only based on inconsistent and qualitative criteria. The unique feature of this work was the attempt to perform a quantitative study of ERM extent and alteration as well as strict inclusion criteria to distinguish idiopathic from secondary ERM.

The results of this study showed that after 8th IVOM, 1 subject eye was found to have no ERM and 33 eyes were found to have ERM, corresponding to an incidence of 97 %. In 32 of 34 subject eyes, ERM was already diagnosed at the time of diagnosis of exudative

AMD (incidence 94 %). Another finding of this work was the statistically significant change (increase or decrease) in ERM area after 8th IVOM. There was also a strong correlation between the increase in ERM area in eyes with persistent vitreomacular adhesion and between the decrease in ERM area in eyes that developed posterior vitreous detachment from a VMA. No statistically significant correlations were found between ERM area difference and period up to 8th IVOM.

Due to the technical limitations of OCT technology, an automatic quantitative evaluation of the ERM was not yet possible. The theoretical approach for manual evaluation using DiOCTA software was elaborated in this study but was to some extent limited by the moderate quality of the available OCT images.

The coincidence of neovascular AMD and epiretinal membrane is observed in clinical practice and in randomised trials. A direct correlation between ERM progression with increasing number of intravitreal injections could not be demonstrated. With further technological advances to improve image quality and improve (automated) segmentation, quantitative criteria for assessing the progression of ERM could be established in the future.

7. Abkürzungsverzeichnis

3D: dreidimensional

AMD: Altersbedingte Makuladegeneration

BCVA: Bestkorrigierter Visus (best corrected visual acuity)

CME: Zystoides Makulaödem (cystoid macular edema)

CNV: Choroidale Neovaskularisation

DiOCTA: Device-independent OCT-Analysis Software

ERM: Epiretinale Membran

FAF: Fundusautofluoreszenz

FGF2: Basic fibroblast growth factor

FLA: Fluoreszeinangiographie

GK: Glaskörper

Gliose: Vermehrung von Gliagewebe

ICD-10: Die Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme - Version 10

ICG: Indocyaningrünangiographie

ILM: Innere Grenzmembran (eng. inner limiting membrane)

IVI: Intravitreale Injektion

IVOM: Intravitreale operative Medikamentenapplikation

IVT: Intravitreale Therapie

IRF: Intraretinale Flüssigkeit

MF: Makulaforamen

NV: Neovaskularisation

nAMD: Neovaskuläre / Exsudative AMD

OCT: Optische Kohärenztomographie (optical coherence tomography)

OPS: Operationen- und Prozedurenschlüssel

PEA: Pigmentepithelabhebung

PIGF: Placental growth factor

PPV: Pars-plana Vitrektomie

SD-OCT: spectral domain OCT

SRF: subretinale Flüssigkeit

TGFb: Transforming growth factor b

TNFa: Tumor necrosis factor a

VA: Visus (visual acuity)

VEGF: Vascular endothelial growth factor

VMA: Vitreomakuläre Adhäsion

VMTS: Vitreomakuläres Traktionssyndrom

VMI: Vitreomakuläre Grenzfläche (Interface)

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Schematischer Aufbau des Augapfels	2
Abbildung 2 Schematischer Schnitt durch die Netzhaut	4
Abbildung 3 Fluoreszeinangiographie – Befund einer Typ I NV	7
Abbildung 4 Fluoreszeinangiographie – Befund einer Typ II NV	7
Abbildung 5a SD-OCT eines gesunden Probanden, A-Scan, erstellt mit DiOCTA Software	13
Abbildung 5b SD-OCT eines gesunden Probanden, inverse Graudarstellung eines B-Einzelscans über die Fovea	13
Abbildung 5c SD-OCT eines gesunden Probanden oben B-Scan als Teil eines Volumenscans; unten 3D-Darstellung eines Volumenscans	13
Abbildung 5d SD-OCT en face Aufnahme in 3D-Darstellung eines gesunden Probanden	14
Abbildung 6 SD-OCT bei Probandenaugen Nr. 20 in der DiOCTA Software	15
Abbildung 7 Darstellung der Retina in der SD-OCT – B-Scan (Normproband)	17
Abbildung 8 Klassifikation der vitreomakulären Adhäsion, Traktion und Foramina nach der Internationalen Vitreomakulären Traktion Studie	19
Abbildung 9 Treat & Extend- Behandlungsschema	22
Abbildung 10 PRN – Behandlungsschema	22
Abbildung 11 Gesamtanzahl der intravitrealen Injektionen im 14-Jahren Verlauf in der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde, UKGM Gießen, JLU Gießen	24

Abbildung 12 ERM-Befund bei einem ausgewählten Patienten	27
Abbildung 13 Beispielhafte Analyse der ERM-Fläche in der Spectralis-OCT- Software bei Auge Nr. 20 nach 8. IVOM	28
Abbildung 14 Bestimmung der ERM - Grenzen mit DiOCTA	29
Abbildung 15 Bestimmung der ERM - Grenzen mit DiOCTA	30
Abbildung 16 Geschlechterverteilung der Probanden	34
Abbildung 17 Altersverteilung der Probanden zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der exsudativen AMD an zumindest einem Auge.	35
Abbildung 18 Verteilung nach verabreichtem IVOM-Medikament	36
Abbildung 19 Veränderung des gemittelten bestkorrigierten Visus	37
Abbildung 20 Veränderung des bestkorrigierten Visus bei einzelnen Pro- bandenaugen (umgerechnet in logMAR)	38
Abbildung 21 Veränderung der ERM-Fläche in mm ² bei einzelnen untersuchten Augen	40
Abbildung 22 Veränderung der gemittelten ERM-Fläche	41
Abbildung 23 Prüfung auf Normalverteilung - analytische Methoden nach Kolmogorov-Smirnov und Shapiro-Wilk	41
Abbildung 24 Prüfung auf Normalverteilung - graphische Methoden	42
Abbildung 25 Wilcoxon-Test für Signifikanz der ERM-Fläche Differenz nach der 8. IVOM	43
Abbildung 26 Rangkorrelation nach Spearman zwischen ERM-Fläche Differenz und Zeitraum nach der 8. IVOM	44
Abbildung 27 Diagramm zur Prüfung der Testvoraussetzungen der Korrelation zwischen ERM-Fläche Differenz und Zeitraum bis zur 8. IVOM	44

Abbildung 28 Morphologie der vitreomakulären Grenzfläche in Augen mit nAMD bei Diagnosestellung und nach der 8. IVOM	45
Abbildung 29 Beispielhafte Veränderung der Morphologie der vitreomakulären Grenzfläche	46
Abbildung 30 Inzidenz einer ERM bei Probanden mit nAMD bei Diagnose- stellung und nach der 8. IVOM	47
Abbildung 31 Die ERM-Fläche-Differenz zwischen der ERM-Fläche bei Diagnose- stellung einer nAMD und der ERM-Fläche nach der 8. IVOM bei einzelnen Augen gruppiert nach der VMI-Morphologie	49
Abbildung 32 Effektstärke des Mann-Whitney Tests für die ERM-Flächendifferenz in Gruppe 2 und Gruppe 5	49

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Klassifikation der Neovaskularisationen (NV) in AMD	8
Tabelle 2 Terminologie der Stadien der epiretinalen Membran	10
Tabelle 3 Klassifikationssystem der möglichen Veränderungen des vitreomakulären Interfaces	18
Tabelle 4 Das Verfahren zu errechnen der ERM – Gesamtfläche anhand der Beispielhaften Abbildung 15	31

10. Literaturverzeichnis

- Alkin, Z. et al.** (2013) 'The Role of Epiretinal Membrane on Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration with Intravitreal Bevacizumab', *The Scientific World Journal*, 2013, pp. 1–7. doi: 10.1155/2013/958724.
- Avery, R. L. et al.** (2014) 'Intravitreal injection technique and monitoring', *Retina*, 34(Supplement 12), pp. S1–S18. doi: 10.1097/IAE.0000000000000399.
- Becker, R. and Gräf, M.** (2004) 'Die Darstellung der Sehschärfe in ophthalmologischen Publikationen', *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 221(12), pp. 1046–1050. doi: 10.1055/s-2004-813760.
- Bertram, B. et al.** (2015) *Leitlinie Nr.21 der BVA und DOG: Altersabhängige Makuladegeneration*. Available at: <https://www.dog.org/?cat=32>.
- Bird, A. C. et al.** (1995) 'An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration', *Survey of Ophthalmology*, 39(5), pp. 367–374. doi: 10.1016/S0039-6257(05)80092-X.
- Bu, S.-C. et al.** (2014) 'Idiopathic Epiretinal Membrane', *Retina*, 34(12), pp. 2317–2335. doi: 10.1097/IAE.0000000000000349.
- Byon, I. S. et al.** (2015a) 'Natural History of Idiopathic Epiretinal Membrane in Eyes with Good Vision Assessed by Spectral-Domain Optical Coherence Tomography', *Ophthalmologica*, 234(2), pp. 91–100. doi: 10.1159/000437058.
- Byon, I. S. et al.** (2015b) 'Natural History of Idiopathic Epiretinal Membrane in Eyes with Good Vision Assessed by Spectral-Domain Optical Coherence Tomography', *Ophthalmologica*, 234(2), pp. 91–100. doi: 10.1159/000437058.
- Chakravarthy, U. et al.** (2013) 'Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial', *The Lancet*, 382(9900), pp. 1258–1267. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61501-9.
- Cho, H. J. et al.** (2017) 'Effect of Epiretinal Membranes on Antivascular Endothelial Growth Factor Treatment for Neovascular Age-Related Macular Degeneration', *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 33(6), pp. 452–458. doi: 10.1089/jop.2016.0178.

- Cohen, J.** (1988) *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. 2nd edn. Department of Psychology New York University New York, New York): Lawrence Erlbaum Associates.
- Curcio, C. A. et al.** (1990) 'Human photoreceptor topography', *The Journal of Comparative Neurology*, 292(4), pp. 497–523. doi: 10.1002/cne.902920402.
- Daien, V. et al.** (2018) 'Incidence and Outcomes of Infectious and Noninfectious Endophthalmitis after Intravitreal Injections for Age-Related Macular Degeneration', *Ophthalmology*, 125(1), pp. 66–74. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.07.005.
- Dithmar, S. and Holz, F. G. ;** (2008) *Fluoreszenzangiographie in der Augenheilkunde, Fluoreszenzangiographie in der Augenheilkunde*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. doi: 10.1007/978-3-540-35224-2.
- Drexler, W. et al.** (2001) 'Ultrahigh-resolution ophthalmic optical coherence tomography', *Nature Medicine*, 7(4), pp. 502–507. doi: 10.1038/86589.
- Drexler, W.** (2004) 'Methodische Weiterentwicklungen', *Der Ophthalmologe*, 101(8), pp. 804–812. doi: 10.1007/s00347-004-1057-6.
- Duker, J. S., Kaiser, P. K., Binder, S., De Smet, M. D., et al.** (2013) 'The international vitreomacular traction study group classification of vitreomacular adhesion, traction, and macular hole', *Ophthalmology*, 120(12), pp. 2611–2619. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.07.042.
- Edwards, M. M. et al.** (2016) 'Idiopathic preretinal glia in aging and age-related macular degeneration', *Experimental Eye Research*, 150, pp. 44–61. doi: 10.1016/j.exer.2015.07.016.
- Ehnes, A. et al.** (2014) 'Optical Coherence Tomography (OCT) Device Independent Intraretinal Layer Segmentation', *Translational Vision Science & Technology*, 3(1), p. 1. doi: 10.1167/tvst.3.1.1.
- Falkenstein, I. A. et al.** (2008) 'Comparison of Visual Acuity in Macular Degeneration Patients Measured with Snellen and Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Charts', *Ophthalmology*, 115(2), pp. 319–323. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.05.028.
- Fang, P. P. et al.** (2016) 'Klinische Anwendungen der OCT-Angiographie', *Der Ophthalmologe*, 113(1), pp. 14–22. doi: 10.1007/s00347-015-0192-6.

- Farecki, M.-L. et al.** (2017) 'Characteristics of type 1 and 2 CNV in exudative AMD in OCT-Angiography', *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 255(5), pp. 913–921. doi: 10.1007/s00417-017-3588-y.
- Ferris, F. L. et al.** (1982) 'New Visual Acuity Charts for Clinical Research', *American Journal of Ophthalmology*, 94(1), pp. 91–96. doi: 10.1016/0002-9394(82)90197-0.
- Fleckenstein, M. et al.** (2010) 'Bildgebende Diagnostik bei geographischer Atrophie', *Der Ophthalmologe*, 107(11), pp. 1007–1015. doi: 10.1007/s00347-010-2159-y.
- Grehn, F.** (2012) *Augenheilkunde*. 31st edn. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg (Springer-Lehrbuch). doi: 10.1007/978-3-642-11333-8.
- Haritoglou, C., Schumann, R. G. and Wolf, A.** (2014) 'Epiretinale Gliose', *Ophthalmologe*, 111(5), pp. 485–497. doi: 10.1007/s00347-014-3040-1.
- Hernandez-Pastor, L. J. et al.** (2008) 'Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration', *American Journal of Health-System Pharmacy*, 65(19), pp. 1805–1814. doi: 10.2146/ajhp070342.
- Herrmann, P., Holz, F. G. and Charbel Issa, P.** (2013) 'Ätiologie und Pathogenese der altersabhängigen Makuladegeneration', *Ophthalmologe*, 110(4), pp. 377–389. doi: 10.1007/s00347-012-2779-5.
- Hoerauf, H. et al.** (2013) 'Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands: Endophthalmitisprophylaxe bei intravitrealer operativer Medikamenteneingabe (IVOM) (Stand Juli 2013)', *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 230(11), pp. 1157–1161. doi: 10.1055/s-0033-1351015.
- Kampik, A. and Grehn, F.** (2008) *Augenärztliche Differenzialdiagnose*. 2. überarb. Thieme Verlag.
- Kanski, J. J. and Bowling, B.** (2012) *Klinische Ophthalmologie*. 7. deutsch. Elsevier GmbH.
- Karaca, E. E. et al.** (2015) 'Epiretinal membranes in neovascular age-related macular degeneration', *Retina*, 35(8), pp. 1540–1546. doi: 10.1097/IAE.0000000000000531.
- Kellner, U. and Wachtlin, J.** (2008) *Retina Diagnostik und Therapie der Erkrankungen des hinteren Augenabschnitts*, *Retina Diagnostik und Therapie der Erkrankungen des hinteren Augenabschnitts*.

- Krebs, I. et al.** (2007) 'Posterior Vitreomacular Adhesion: A Potential Risk Factor for Exudative Age-related Macular Degeneration?', *American Journal of Ophthalmology*, 144(5), pp. 741-746.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2007.07.024.
- Krumpaszky, H. G. et al.** (1999) 'Blindness Incidence in Germany', *Ophthalmologica*, 213(3), pp. 176–182. doi: 10.1159/000027415.
- Lange, C. et al.** (2009) 'Resolving the clinical acuity categories “hand motion” and “counting fingers” using the Freiburg Visual Acuity Test (FrACT)', *Graefe’s Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 247(1), pp. 137–142. doi: 10.1007/s00417-008-0926-0.
- Lommatzsch, A. et al.** (2021) 'Stellungnahme von BVA, DOG und RG zur Entwicklung, Diagnostik und Behandlung der epiretinalen Gliose', *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 238, p 193-208, doi:10.1055/a-1351-8758
- Lytvynchuk, L. et al.** (2015) 'Antiproliferative, Apoptotic, and Autophagic Activity of Ranibizumab, Bevacizumab, Pegaptanib, and Aflibercept on Fibroblasts: Implication for Choroidal Neovascularization', *Journal of Ophthalmology*, 2015(Figure 1), pp. 1–10. doi: 10.1155/2015/934963.
- Lytvynchuk, L. et al.** (2017) 'Comparative cyto-histological study of needle tip aspirates and entry sites after intravitreal injection using different needle types.', *PloS one*, 12(7), p. e0174467. doi: 10.1371/journal.pone.0174467.
- Marticorena, J. et al.** (2011) 'Intravitreal bevacizumab for retinal vein occlusion and early growth of epiretinal membrane: a possible secondary effect?', *British Journal of Ophthalmology*, 95(3), pp. 391–395. doi: 10.1136/bjo.2009.177287.
- Massin, P. et al.** (2000) 'Optical coherence tomography of idiopathic macular epiretinal membranes before and after surgery', *American Journal of Ophthalmology*, 130(6), pp. 732–739. doi: 10.1016/S0002-9394(00)00574-2.
- Mayr-Sponer, U. et al.** (2013) 'Influence of the Vitreomacular Interface on Outcomes of Ranibizumab Therapy in Neovascular Age-related Macular Degeneration', *Ophthalmology*, 120(12), pp. 2620–2629. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.05.032.
- Mazinani, B. et al.** (2015) 'The Influence of Intravitreal Injections on Outpatient Cataract Operations in Germany', *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 232(11), pp. 1284–1288. doi: 10.1055/s-0035-1546174.

- Mitchell, P. et al.** (1997) 'Prevalence and associations of epiretinal membranes. The Blue Mountains Eye Study, Australia.', *Ophthalmology*, 104(6), pp. 1033–40. doi: 10.1016/S0161-6420(97)30190-0.
- Moussa, N. Ben et al.** (2015) 'MultiColor imaging in the evaluation of geographic atrophy due to age-related macular degeneration', *British Journal of Ophthalmology*, 99(6), pp. 842–847. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-305643.
- Nakashizuka, H. et al.** (2016) 'Experimental visualization and quantification of vitreous contamination following intravitreal injections', *Retina*, 36(10), pp. 1882–1887. doi: 10.1097/IAE.0000000000001028.
- Ng, C. H. et al.** (2011) 'Prevalence and risk factors for epiretinal membranes in a multi-ethnic United States population', *Ophthalmology*, 118(4), pp. 694–699. doi: S0161-6420(10)00857-2 [pii]r10.1016/j.optha.2010.08.009.
- Nowak, J. Z.** (2014) 'AMD--the retinal disease with an unprecised etiopathogenesis: in search of effective therapeutics.', *Acta poloniae pharmaceutica*, 71(6), pp. 900–16. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25745762>.
- Oubraham, H. et al.** (2011) 'Inject and extend dosing versus dosing as needed', *Retina*, 31(1), pp. 26–30. doi: 10.1097/IAE.0b013e3181de5609.
- Pauleikhoff, D. et al.** (2015) 'Die Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration – therapeutische Strategien', *Der Ophthalmologe*, 112(3), pp. 237–245. doi: 10.1007/s00347-014-3222-x.
- Pauleikhoff, D. et al.** (2014) 'Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands Die Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration : Therapeutische Strategien'
- Pierro, L. et al.** (2012) 'Spectral domain OCT versus time domain OCT in the evaluation of macular features related to wet age-related macular degeneration', *Clinical Ophthalmology*, 6(1), p. 219. doi: 10.2147/OPHTH.S27656.
- Pierro, L. et al.** (2014) 'Spectral-domain optical coherence tomography evaluation of vitreoretinal adhesions in idiopathic epiretinal membranes', *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 252(7), pp. 1041–1047. doi: 10.1007/s00417-013-2546-6.

Preisng, M. N., Stieger, K. and Lorenz, B. (2014) 'Genetik ophthalmologischer Erkrankungen. Teil 2: Diagnostik und Therapiekonzepte', *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 231(02), pp. e1–e17. doi: 10.1055/s-0033-1346935.

Reibaldi, M. *et al.* (2018) 'Pooled estimates of incidence of endophthalmitis after intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents with and without topical antibiotic prophylaxis', *Retina*, 38(1), pp. 01–11. doi: 10.1097/IAE.0000000000001583.

Rispoli, M. *et al.* (2012) 'Retinal Surface En Face Optical Coherence Tomography', *Retina*, 32(10), pp. 2070–2076. doi: 10.1097/IAE.0b013e3182562076.

Rosenthal, R. (1991) *Meta-Analytic Procedures for Social Research*. Newbury Park (CA): Sage.

Rufai, S. R. *et al.* (2017) 'A systematic review to assess the "treat-and-extend" dosing regimen for neovascular age-related macular degeneration using ranibizumab', *Eye*, 31(9), pp. 1337–1344. doi: 10.1038/eye.2017.67.

Schargus, M. (2015) '[Forms of age-related macular degeneration]', *Ophthalmologe*, 112(4), pp. 373–85; quiz 386. doi: 10.1007/s00347-014-3186-x.

Schulze-Bonsel, K. *et al.* (2006) 'Visual acuities "hand motion" and "counting fingers" can be quantified with the Freiburg Visual Acuity Test', *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 47(3), pp. 1236–1240. doi: 10.1167/iovs.05-0981.

Schulze, S. *et al.* (2008a) 'Vitreomacular traction and exudative age-related macular degeneration', *Acta Ophthalmologica*, 86(5), pp. 470–481. doi: 10.1111/j.1755-3768.2008.01210.x.

Schulze, S. *et al.* (2008b) 'Vitreomacular traction and exudative age-related macular degeneration', *Acta Ophthalmologica*, 86(5), pp. 470–481. doi: 10.1111/j.1755-3768.2008.01210.x.

Smith, W. *et al.* (2001) 'Risk factors for age-related macular degeneration', *Ophthalmology*, 108(4), pp. 697–704. doi: 10.1016/S0161-6420(00)00580-7.

Staurenghi, G. *et al.* (2014) 'Proposed Lexicon for Anatomic Landmarks in Normal Posterior Segment Spectral-Domain Optical Coherence Tomography', *Ophthalmology*, 121(8), pp. 1572–1578. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.02.023.

- Tammewar, A. M. et al.** (2009) 'Imaging vitreomacular interface abnormalities in the coronal plane by simultaneous combined scanning laser and optical coherence tomography', *British Journal of Ophthalmology*, 93(3), pp. 366–372. doi: 10.1136/bjo.2007.132290.
- Taniguchi, H. et al.** (2021) 'Epiretinal membrane appearance or progression after intravitreal injection in age-related macular degeneration', *BMC Ophthalmology*, 21(1), p. 190. doi: 10.1186/s12886-021-01944-0.
- Veloso, C. E. et al.** (2015) 'Vitreomacular Interface after Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Injections in Neovascular Age-Related Macular Degeneration', *Ophthalmology*, 122(8), pp. 1569–1572. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.04.028.
- Wachtlin, J. and Gamulescu, M.-A.** (2012) 'Altersabhängige Makuladegeneration', *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 229(09), pp. 941–957. doi: 10.1055/s-0032-1315136.
- Wilkins, J. R. et al.** (1996) 'Characterization of Epiretinal Membranes Using Optical Coherence Tomography', *Ophthalmology*, 103(12), pp. 2142–2151. doi: 10.1016/S0161-6420(96)30377-1.
- Wojtkowski, M. et al.** (2005) 'Three-dimensional Retinal Imaging with High-Speed Ultrahigh-Resolution Optical Coherence Tomography', *Ophthalmology*, 112(10), pp. 1734–1746. doi: 10.1016/j.ophtha.2005.05.023.
- Wong, T. et al.** (2008) 'The Natural History and Prognosis of Neovascular Age-Related Macular Degeneration', *Ophthalmology*, 115(1), pp. 116-126.e1. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.03.008.
- Zhao, F. et al.** (2013) 'Epiretinal cell proliferation in macular pucker and vitreomacular traction syndrome', *Retina*, 33(1), pp. 77–88. doi: 10.1097/IAE.0b013e3182602087.

11. Anhang

11.1 Originaldaten der Studie

Proband Nr.	Alter (J)	Geschlecht	Studien-Auge	Alter bei ED AMD (J)	IVOM- Medikament	BCVA (dez.) /Erstvorstellung	BCVA (dez.) /nach 8. IVOM	Initiale ERM - Fläche (mm ²)	ERM - Fläche nach 8. IVOM (mm ²)	Zeitraum zwischen ED nAMD und Z.n. 8. IVOM (Monate)	VMI initial (a) und nach 8.IVOM (b)	ERM – nicht Studien- Auge	Auge Nr.
	2020												
1.	75 F	R		71 E		0,1	0,2	0	0	16	PVD a/b	N	1
2.	76 F	R		71 L, E		0,3	0,3	0,2217	0,5195	18	A a/b	N	2
3.	83 F	R		79 E		0,63	0,8	3,0122	3,4037	12	PVD a/b	-	3
		L		79 E		0,9	0,63	2,0129	1,7552	12	PVD a/b	-	4
4.	97 F	R		81 L, E		0,3	0,2	0,2075	1,0072	17	A a/b	N	5
5.	92 M	R		86 L, E		0,3	0,1	0,8235	1,2644	12	PVD a/b	N	6
6.	84 M	R		83 L		0,5	1	0,065	0,4822	13	A a/b	N	7
7.	80 F	L		78 A, E		0,1	0,32	6,188	1,98	9	VMA a/ PVD b	N	8
8.	68 F	R		78 E		0,5	0,9	0,0892	0,1732	25	VMA a/b	J	9
9.	81 F	L		60 E		0,4	0,32	0,1008	0,1729	19	A a/b	N	10
10.	87 M	R		77 L		0,6	0,5	2,555	2,268	35	A a/b	J	11
11.	83 F	R		75 L, E, A		0,4	0,1	0,6126	0,587	19	VMA a/ PVD b	N	12
12.	81 F	R		71 L, E		0,5	0,5	0,5894	1,4523	24	A a/b	N	13
13.	79 F	R		69 L, E		0,2	0,3	0,1165	0,9983	14	PVD a/b	-	14
		L		69 L, E		0,8	0,5	0,5918	1,2168	66	A a/b	-	15
14.	86 M	R		70 L, E		0,2	0,16	10,5233	11,7393	11	A a/b	N	16
15.	72 M	L		70 E		0,5	0,63	0,3404	0,1273	24	A a/b	N	17
16.	85 M	R		82 L, E		0,4	0,4	0,1218	0,1492	16	A a/b	N	18
17.	75 M	L		69 E		0,3	0,4	1,5778	0,7876	11	A a/b	N	19
18.	70 F	R		80 L, E		0,6	0,63	0,045	4,357	83	A a/b	-	20
		L		80 L, E		0,6	0,5	0,422	0,773	22	B a / PVD b	-	21
19.	82 F	L		72 L, E		1	0,5	0,6779	0,239	90	VMA a/ PVD b	J	22
20.	81 F	R		61 L, E		0,7	0,5	5,3788	2,4658	46	PVD a/b	N	23
21.	76 M	L		61 L, E		0,63	0,5	0	0,2122	21	A a/b	N	24
22.	87 M	L		70 E		0,4	0,5	0,4567	1,0265	22	A a/b	N	25
23.	81 M	R		69 L		0,7	0,63	0,9338	1,7845	13	A a/b	-	26
		L		69 L		0,7	0,5	6,3885	7,5859	13	A a/b	-	27
24.	76 M	R		63 E		0,05	0,01	5,006	7,365	29	VMA a/b	J	28
25.	80 F	R		82 E, L		0,8	0,4	2,1543	2,149	16	A a/b	-	29
		L		82 E		0,3	0,32	0,2628	0,6122	9	VMA a/b	-	30
26.	72 F	R		78 E		0,5	0,8	0,1398	0,2184	11	A a / PVD b	-	31
		L		78 E		0,4	0,8	0,7958	0,953	10	A a/b	-	32
27.	85 F	L		77 L, E		0,025	0,067	2,068	2,231	8	B a/ PVD b	N	33
28.	85 F	L		72 L, E		0,6	0,5	0,2759	0,3149	18	A a/b	N	34

12. Ehrenwörtliche Erklärung zur Dissertation

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.

Gießen, 14.12.2022

Daniela Aneta Starosta

13. Danksagung

Ich bedanke mich ganz herzlich beim Herrn Prof. MUDr. Matus Rehak, dem Direktor der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum Gießen sowie Frau Prof. emerita Dr. med. Birgit Lorenz, der ehemaligen Direktorin der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum Gießen, sowie Herrn PD Dr. med. Lyubomyr Lytvynchuk für die Bereitstellung des Themas, für die Möglichkeit eine Promotionsarbeit an der Augenklinik durchzuführen und für ihre wertvolle Anleitung zur wissenschaftlichen Arbeit im Allgemeinen und kritischen Auseinandersetzung mit dem Thema.

Dank gilt dem ganzen Team der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde, dass die Patienten klinisch untersucht und betreut hat sowie natürlich den Patienten selbst.

Ferner bedanke ich mich beim Herrn Dr. rer. soc. Johannes Herrmann für die wertvolle Aushilfe bei der statistischen Auswertung der Daten und beim Herrn Prof. Dr. med. Michael Gräf für die geschätzte Hilfe bei den stilistischen Fragen.

Besonderer Dank gilt auch meinen Eltern und meinem Lebenspartner für die liebevolle und hilfreiche Unterstützung sowie meinen Freunden für ihre Hilfe.