

**Universitäts-Augenklinik Tübingen**  
**Abteilung Augenheilkunde I**  
**Ärztlicher Direktor: Professor Dr. K.U. Bartz-Schmidt**

**Die Pigmentepithelabhebung als Form der  
altersabhängigen Makuladegeneration  
– Ein Vergleich der Behandlungsmethoden:  
Photodynamische Therapie und Makulatranslokation**

**INAUGURAL-DISSERTATION**  
**Zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin**

**der**  
**Medizinischen Fakultät**  
**der Eberhard-Karls-Universität Tübingen**

**vorgelegt von**  
**Michael Völker**  
**aus Karlsruhe**

**Tübingen 2004**

**Dekan:** Professor Dr. C.D. Claussen  
**1. Berichterstatter:** Professor Dr. K.U. Bartz-Schmidt  
**2. Berichterstatter:** Professor Dr. R. Brunner

## Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Zielsetzung	1
1.1. Anatomie und Histologie der Makulastrukturen	2
1.2. Physiologie	5
1.2.1. Altersphysiologie der Makula	8
2. Pathophysiologie der altersbezogenen Makuladegeneration	9
2.1.1. Drusen	9
2.1.2. Geographische Atrophie	11
2.1.3. Chorioidale Neovaskularisationen	12
2.1.4. Pigmentepithelabhebung	14
2.2. Epidemiologie der altersbezogenen Makuladegeneration	16
2.3. Risikofaktoren und Genetik	17
2.4. Diagnostik	18
2.4.1. Anamnese	18
2.4.2. Ophthalmoskopie	20
2.4.3. Fluoreszenzangiographie	21
2.4.4. Optische Kohärenztomographie	22
2.5. Klassifikation der chorioidalen Neovaskularisationen	23
2.5.1. Okkulte Neovaskularisationen	23
2.5.2. Klassische Neovaskularisationen	26
2.6. Klassifikation der Pigmentepithelabhebung	28
2.6.1. Serös	28
2.6.2. Fibrovaskulär	30
2.6.3. Hämorrhagisch	31
2.7. natürlicher Verlauf der Erkrankung	33
3. Therapiemöglichkeiten	35
3.1. Medikamentöse Ansätze	35
3.2. Laserchirurgische Methoden	36
3.2.1. konventionelle Laserchirurgie	36
3.2.2. Transpupillare Thermotherapie	37
3.2.3. Photodynamische Therapie	38
3.3. Chirurgische Methoden	39

3.3.1. Membranextraktion	39
3.3.2. Makulatranslokation	40
4. Patienten und Methodik	43
4.1. Photodynamische Therapie	43
4.2. Makulatranslokation	44
5. Ergebnisse	47
6. Diskussion	49
7. Zusammenfassung	55
8. Literaturverzeichnis	57

## **1. Einleitung und Zielsetzung**

Als sich selbst akzelerierender Prozess, der oft mit einer erheblichen Beeinträchtigung der zentralen Sehschärfe einhergeht, ist die altersbezogene Makuladegeneration aus pathophysiologischer Sicht von den altersphysiologischen Veränderungen der Makulastrukturen zu unterscheiden, wobei eine klinische Trennung durch den kontinuierlichen Übergang der einen Form in die andere oft nur schwer möglich ist. Insbesondere existiert eine akzeptable Definition der Frühform der altersbezogenen Makuladegeneration bisher nicht. Zu diesen degenerativen Veränderungen gehört unter anderem die Entwicklung von chorioidalen subretinalen Neovaskularisationsmembranen und Pigmentepithelabhebungen, sowie in fortgeschritteneren Stadien die Umwandlung in fibrotisches Narbengewebe.

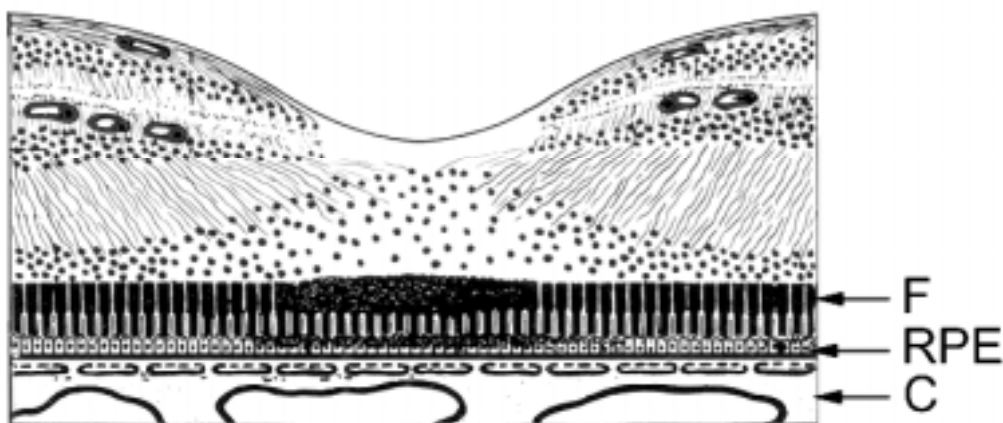
Die Pigmentepithelabhebung kann bei zentraler Lage als erhebliche Sehstörung in Form von rasch aufgetretenen Metamorphopsien wahrgenommen werden und damit oftmals einen foudroyanten Verlauf kennzeichnen. Aus diesem Grund stellt die Therapie der Pigmentepithelabhebung eine Herausforderung für den Ophthalmologen dar.

Einleitend wird die Anatomie und Pathophysiologie der Makula bei Pigmentepithelabhebungen aufgeführt. Im zweiten Kapitel folgt eine Darstellung der Erscheinungsformen der Pigmentepithelabhebung, deren Auswirkungen auf das Sehvermögen im Verlauf und deren Untersuchungstechniken. Das dritte Kapitel stellt eine Übersicht bisheriger und der beiden neuen Behandlungsmethoden dar. Die anschließenden Kapitel behandeln die Methodik und deren Durchführung, sowie deren Ergebnisse und Einordnung, die auch in den Kapiteln vier bis sechs ausführlich besprochen werden. Ziel dieser Arbeit ist die Darstellung der aktuellen ophthalmologischen Behandlungsverfahren anhand einer retrospektiven Zusammenstellung von Patientendaten der Universitätsaugenkliniken Köln und Tübingen. Gegenübergestellt wird die Photodynamische Therapie und die Makulatranslokation.

## 1.1. Anatomie und Histologie der Makulastrukturen

Funduskopisch definiert ist die Makula als zentraler Teil der innerhalb der großen Gefäßbögen gelegenen Netzhaut mit einem Durchmesser von 5-6 mm und der Fovea centralis als Zentrum (Gass 1967, Hogan et al 1971). Funktionell ist diese Region für den zentralen Anteil des Gesichtsfeldes verantwortlich und umfasst von diesem etwa 15-20 Grad.

Aufgrund des ophthalmologisch auffälligen xanthophyllhaltigen Anteils wird der zentrale Teil der Netzhaut als Makula bezeichnet (Gass, 1967). Die schematische Darstellung zeigt die anatomischen Beziehungen der wichtigsten Strukturen.



**Abb 1.1a** Schematische Darstellung der Makulastrukturen und deren anatomische Beziehungen (Modifiziert nach Kanski, 1987).  
PH: Photorezeptorschicht, RPE: Retinales Pigmentepithel, CH: Choroidea.

Der anatomische Aufbau der Makula lässt eine noch viel genauere Definition zu:  
Die im Zentrum der Makula gelegene Fovea ist stärker pigmentiert als die umgebende Netzhaut, hat einen Durchmesser von 1,5 bis 2,0 mm und befindet sich in der Regel ca. 4mm temporal und 0,8 mm unterhalb des lateralen Papillenrandes.

Im Randbereich der Fovea ist die Retina aufgrund der Dichte der Ganglienzellkerne verhältnismäßig dick (0,55mm) und verdünnt sich kontinuierlich zur zentralen fovealen Depression hin. Diese Region mit einem Durchmesser von 0,35 mm wird als Foveola bezeichnet. Das Zentrum dieses Netzhautanteils, der Umbo, ist nur 0,13 mm dick.

In der zweidimensionalen Anatomie können die genannten Strukturen noch deutlicher voneinander abgegrenzt werden. Im Bereich des Umbo besteht die Neuroretina nur aus der inneren limitierenden Membran, der Henle-Nervenfaserschicht, der Zellkerne bzw. inneren Segmente der Photorezeptoren und der äußeren limitierenden Membran, sowie den inneren und äußeren Photorezeptorsegmenten. Die Axone der Photorezeptoren laufen radiär vom Umbo entlang der Abhangs der Fovea und bilden die Henle-Nervenfaserschicht. In diesem dickeren Netzhautbereich findet sich dann auch die typische retinale Anatomie wieder. Diese besteht nacheinander, von der Glaskörpergrenzfläche aus gesehen, aus der inneren limitierenden Membran, der Nervenfaserschicht, der Ganglienzellschicht, der inneren plexiformen Schicht, der Zellkörperschicht von Horizontalzellen, Bipolaren und Amakrinen (inner nuclear layer), der äußeren plexiformen Schicht (benachbart von der Henlefaserschicht), der Schicht der Zellkerne/innere Segmente der Photorezeptoren (outer nuclear layer), der äußeren limitierenden Membran und schließlich der Photorezeptorschicht. Die Gliazellen der Retina, genannt Müller-Zellen, finden sich in der gesamten Neuroretina zwischen innerer und äußerer limitierender Membran, jedoch nicht im Bereich der Foveagrube.

Unterhalb der Photorezeptorschicht befindet sich eine Region mit einer hohen Dichte von interzellulären Matrixproteinen, die nach unten vom retinalen Pigmentepithel begrenzt wird.

## **Retinales Pigmentepithel:**

Das unterhalb der Netzhaut gelegene retinale Pigmentepithel besteht aus einer Lage von niedrigen hexagonalen Zellen, die miteinander durch ein dichtes System endständiger Lamellen verknüpft sind. Daraus resultiert die Tatsache, dass das retinale Pigmentepithel als Monolayer nur sehr schwer aufgebrochen werden kann. Zum Teil wird dadurch auch die Blut-Retina-Schranke gebildet.

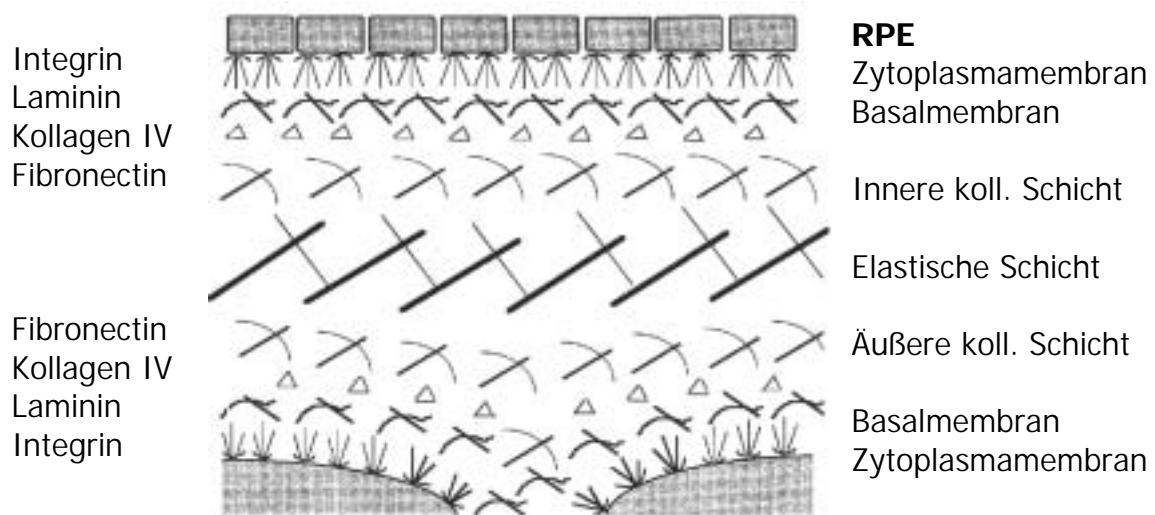
Die apikalen (oberen) Anteile der Pigmentepithelzellen sind mit den Photorezeptoraußensegmenten eng verbunden wobei eine Zelle für mehrere Außensegmente verantwortlich ist. Im Bereich der Fovea finden sich pro Pigmentepithelzelle 30 Zapfen, während der Anteil in der Peripherie nur noch 22 Stäbchen pro Pigmentepithelzelle beträgt (Rapaport et al 1995). Im Bereich der Makula sind die Pigmentepithelzellen zudem schlanker und enthalten einen höheren Anteil von Melanin.

Die fadenförmigen, apikalen Anteile der Pigmentepithelzellen bilden mit den Zapfen- und Stäbchen der Netzhaut eine nur geringe, auf Adhäsion basierende Verbindung der Pigmentepithelzellschicht mit der sensorischen Retina aus. Im Vergleich dazu ist die Basalmembran des Pigmentepithels sehr eng mit der Bruchschen Membran verbunden.

## **Bruchsche Membran:**

Weiter distal befindet sich unterhalb der Pigmentepithelschicht die Bruchsche Membran. Diese ist mesodermaler Abstammung und besteht aus einer schichtförmigen Zusammenlagerung von Kollagen- und Elastinfasern. Die intakte Adhäsion der Bruchschen Membran mit der Pigmentepithelzellschicht wird durch eine Reihe von Adhäsionsmolekülen in der Zytoplasmamembran und der Basalmembran der Pigmentepithelzellen, sowie der inneren kollagenen Schicht der Bruchschen Membran vermittelt. Dafür sind Moleküle in der Zytoplasma- und Basalmembran wie Integrin, Laminin, Kollagen IV und Fibronectin verantwortlich.





**Abb 1.1b** Schematische Darstellung des Aufbaus der Bruchschichten Membran (Modifiziert nach Pauleikoff, 2000) RPE: Retinales Pigmentepithel.

### **Choriokapillaris und Choroidea (Aderhaut):**

Die äußeren Anteile der Retina werden durch die Choriokapillaris mit Nährstoffen und Sauerstoff versorgt. Bei diesem Gewebe handelt es sich um eine dichte Ansammlung von fenestrierten Kapillargefäßen, die in einem lobulären Muster von den größeren Aderhautgefäßen versorgt werden. Gemessen an der Organgröße handelt es sich um das am besten durchblutete Gewebe des menschlichen Körpers. (Adler's Physiology of the Eye, 2002)

### **1.2. Physiologie**

Bei der Betrachtung der Makulaphysiologie muss man zwei wesentliche Stoffwechselabschnitte unterscheiden. Zum einen den Phototransduktionsprozess, bei dem durch Photoneneinfluss eine chemische Umwandlung stattfindet und dabei ein elektrischer Impuls ausgelöst wird, zum anderen die Regeneration und erneute

Bereitstellung der verbrauchten Stoffe. Hier spielen zwei eng benachbarte und anatomisch differenzierbare Schichten eine wesentliche Rolle.

Photorezeptoren:

Die Erregung durch Licht und das Auslösen eines elektrischen Impulses unterscheidet sich im Bereich der Makula nicht von den Vorgängen in der peripheren Retina. Initial wird ein einzelnes Photon von einem Zapfen oder Stäbchen absorbiert. Dadurch findet eine Umwandlung von 11-cis-Retinal in die all-trans Konfiguration statt.

Diese Transduktionskaskade setzt sich noch über eine ganze Reihe weiterer Zwischenschritte fort. Die nun folgenden Metabolisierungsreaktionen können von der Retina nicht mehr alleine durchgeführt werden, hier setzt die Interaktion mit den Pigmentepithelzellen ein.

Pigmentepithelzellen:

Die Interaktion der Pigmentepithelzellen mit den Photorezeptoren der Makula ist bedeutend für eine regelrechte Makulafunktion. Eine Störung dieses komplexen Prozesses kann zu einer gravierenden zentralen Sehverschlechterung führen. Eine normale Photorezeptorfunktion ist nur dann gewährleistet, wenn das Pigmentepithel dicht anliegt. Aus diesem Grund geht jede Art von Separation dieser beiden Gewebsschichten, wie sie beispielsweise bei der Netzhautablösung, einer zentralen serösen Retinopathie oder einer chorioidalen Neovaskularisation erfolgen kann, mit einer Dysfunktion einher.

Da die Retina nicht in der Lage ist, die all-trans-Retinoide in die aktive 11-cis-Form umzuwandeln, spielen die Pigmentepithelzellen eine wichtige Rolle bei der Regeneration des Rhodopsins (Rando et al 1990). Mittels eines Transportproteins, dem Interphotoreceptor Binding Protein (IRBP), überwindet das all-trans-Retinol den subretinalen Spalt und wird innerhalb des pigmentepithelialen Zytoplasmas an Cellular Retinol Binding Protein (CRBP) gebunden. Das endoplasmatische Retikulum sorgt in einem weiteren mehrstufigen Prozess für eine Regeneration, anschließend erfolgt durch das oben erwähnte IRBP ein Rücktransport zum Photorezeptor.

Bei der Erneuerung der Photorezeptoren hat das Pigmentepithel ebenfalls eine Schlüsselfunktion.

Phagozytose der Photorezeptoraußensegmente:

Während der Ruhephase sind die Photorezeptoraußensegmente nur von den apikalen Mikrovilli des retinalen Pigmentepithels umgeben. Nach einem ausreichenden Stimulus stülpt sich ein Teil der Pigmentepithelzelle in Richtung Photorezeptor und schließt mehrere Lagen der Außensegmente ein. Dadurch wird der zu phagozytierende Anteil der Photorezeptoren aufgenommen und im Zytoplasma der Pigmentepithelzelle verstoffwechselt. Dieser Prozess nimmt insgesamt etwa 10 Tage in Anspruch, wobei die Zahlenangaben bei Zapfen variieren (Young et al 1976)

Bekannt ist auch die Abhängigkeit von einer zirkadianen Rhythmik. So werden Stäbchenendglieder bei Lichteinfall und Zapfenendglieder in der Dunkelheit phagozytiert (Besharse et al 1982). Befinden sich die abgestoßenen Rezeptorendglieder erst einmal im Phagosom, dann wird auch der größte Teil dieses Materials für die Photorezeptoren wiederaufbereitet. Die durch Oxidation verbrauchten Lipide müssen aber aus der Zelle entfernt werden. Mit zunehmendem Alter erscheinen diese oxidierten Lipide als Teil der subretinalen Ablagerungen, der sogenannten Drusen. Andere Arten von oxidierten Stoffwechselprodukten werden in den Pigmentepithelzellen als Lipofuszin eingelagert.

Eine weitere Funktion im Bereich der Makulaphysiologie wird ebenfalls vom Pigmentepithel übernommen. Das in den Zellen vorkommende Melanin absorbiert eingestrahktes Licht und verhindert so eine übermäßige Streustrahlung, zusätzlich wird so der photooxidative Stress vermindert (Sarna 1992). Weiterhin wird den Pigmentepithelzellen eine Pumpfunktion zugeschrieben, diese soll für eine dichte Anheftung der Netzhaut am Pigmentepithel verantwortlich sein (Marmor et al 1990). Eine andere Arbeit (Tombran-Tink et al 1995) beschreibt die Hypothese einer Wachstumsfaktorproduktion die eine regelrechte Photorezeptordifferenzierung überhaupt erst ermöglichen soll.

### **1.2.1. Altersphysiologie der Makula**

Aufgrund der normalen altersabhängigen Reduktion aller retinalen Neurone haben Menschen nach dem 50. bis 60. Lebensjahr im ophthalmoskopischen Bild einen verstrichenen Wall- und aufgehobenen Foveolarreflex. Im retinalen Pigmentepithel werden feine Granula sichtbar. Bei fast allen über 45-jährigen findet sich eine geringe Anzahl von kleinen, harten Drusen. Diese sind jedoch, wie auch die vereinzelt größeren Drusen (siehe 2.2.1.) ohne Krankheitswert. (Klein 1992).

Die Histologie zeigt ein unverändertes Verhältnis von Photorezeptoren zu Ganglienzellen (Gao und Hollyfield 1992). Vom Pigmentepithel werden ständig abends Zapfen- und morgens Stäbchenaußensegmente phagozytiert (Bok et al 1985). In einem altersabhängigen Prozess werden immer mehr unverdaute Außensegmente in Form von Lipofuszin (Alterspigment) abgelagert (Feeney-Burns 1980, 1984; Young 1987). Durch lichttoxische und oxydative Prozesse entstehende freie Radikale schädigen die Photorezeptormembranen und beschleunigen diesen normalen Alterungsprozeß. Neben der Akkumulation von Lipofuszin innerhalb der Pigmentepithelzellen wird nicht phagozytiertes Material an die Bruchsche Membran weitergegeben. Durch dieses abgelagerte Material (Typ-I-Kollagen, Membranfragmente, Vesikel und granuläres Material) wird die Bruchsche Membran verdickt und enthält nun histochemisch Phospholipide und Neutralfette (Bird 1992; Killingsworth 1987; Pauleikoff 1990)

Von dieser Verdickung sind ebenfalls die sich von der Bruchschen Membran in die Choriokapillaris erstreckenden bindegewebigen Septen betroffen, die in zunehmendem Maße die Kapillaren verdrängen. Dies bleibt jedoch lange Zeit ohne hämodynamische Folgen. Gleichzeitig kommt es zu einem Verlust mittelgroßer Aderhautgefäße (Sarks 1994).

Über einen großen Zeitraum zeigt sich keine Veränderung der zentrale Sehfunktion, die zunehmende metabolische Pigmentepithelzellinsuffizienz, der die Verdrängung des Zytoplasmas durch die erwähnte Akkumulation von Lipofuszin zugrunde liegt, der Verlust einzelner Pigmentepithel-Zellen durch Apoptose, sowie die verdickte Bruchsche Membran als Diffusionsbarriere sorgen aber für einen langsamen und kontinuierlichen Übergang in die altersbezogene Makuladegeneration.

## **2. Pathophysiologie der altersabhängigen Makuladegeneration**

Eine Degeneration im Bereich der Makula kann von einer ganzen Reihe von Erkrankungen hervorgerufen werden. Als Ursache kommen Veränderungen der Pigmentepithelschicht und der Aderhaut, aber auch eine Kombination der genannten Strukturen in Frage.

Im Bereich der Choroidea ist eine Ursache für die exsudative Reaktion der Choriokapillaris in den vielfältigen pathologischen Veränderungen dieser Struktur zu vermuten.

Die pathologischen Veränderungen im Bereich des Pigmentepithel-Choriokapillaris-Komplexes führen bei über 50jährigen zur altersabhängigen Makuladegeneration.

Man unterscheidet eine Vielzahl von klinisch-pathologischen Strukturänderungen bei diesem Krankheitsbild, wie im folgenden beschrieben:

### **2.1.1. Drusen**

Im ophthalmoskopischen Bild stellen sich Drusen als kleine bis größere, gelblich-weiße, scharf oder unscharf begrenzte subretinale Ablagerungen dar, die sich im histologischen Bild meist zwischen der Basalmembran des retinalen Pigmentepithel und der inneren kollagenen Schicht der Bruchschens Membran befinden. Drusen entstehen aus Stoffwechselprodukten des retinalen Pigmentepithels bei der schon beschriebenen Phagozytose der Photorezeptoraussensegmente und sind meist im Rahmen von altersbezogenen Veränderungen, seltener hereditär oder sekundär, bei intraokularen Prozessen wie Traumen, Entzündungen, Tumoren oder einer chronischen Ablatio retinae entstanden.

Die Drusen werden wie folgt unterteilt:

Kleine, harte Drusen:

Diese sind vom ophthalmologischen Erscheinungsbild gelblich-weiß gefärbte, scharf begrenzte, noduläre Erhebungen mit einem Durchmesser kleiner als die Hälfte eines durchschnittlichen Venenkalibers an der Papille (<125 µm: Bressler et al. 1989).

In der Histologie zeigen sich dichte, runde, hyaloide Ablagerungen zwischen Pigmentepithel und Bruchscher Membran. Das darüberliegende Pigmentepithel erscheint verdünnt und meist intakt. Kleine, harte Drusen werden als pigmentepitheliale Dysfunktion und nicht als Manifestation der AMD betrachtet. Sie sind im ophthalmoskopischen Bild bei nahezu allen über 45-jährigen sichtbar, weisen keine strikte Altersabhängigkeit auf und stellen auch keinen erhöhten Risikofaktor (Bressler et al. 1990) für choroidale Neovaskularisationen dar.

Intermediäre Drusen:

Im ophthalmoskopischen Bild sind kleine, harte Drusen sichtbar, die in kleinen Gruppen auftreten und zentral konfluieren, aber dennoch als einzelne Drusen differenzierbar sind. Neben diesen gibt es fließende Übergänge zu gelblichen, weichen Drusen, die ebenfalls aus konfluierenden, harten Drusen hervorgehen, aber auch schon die Charakteristika weicher Drusen aufweisen.

Große, weiche Drusen:

Diese Veränderungen zeigen sich als unscharf begrenzte, gelblich-weiße, subretinale Läsionen mit einem Durchmesser größer als ein halber Venenkaliber. Histologisch ist eine umschriebene Hypopigmentierung von degeneriertem Pigmentepithel erkennbar (Green 1993)

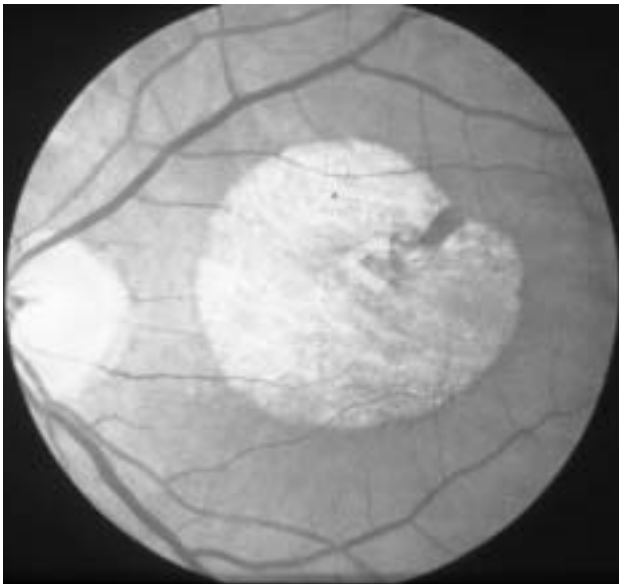
Insgesamt ist bei der klinischen Differenzierung der Drusen nicht nur das ophthalmoskopische Bild entscheidend, oft gelingt eine Einordnung nur nach weiterer, insbesondere fluoreszenzangiographischer Diagnostik.

### 2.1.2. Geographische Atrophie

Der Rahmen der beschriebenen Altersveränderungen in den retinalen Pigmentepithelzellen kann so umfangreich sein, dass es zu einem Untergang dieser Zellen kommt. Umgebende Zellen ändern ihr normales Verhaltensmuster und zeigen Apoptoseveränderungen. Aus diesen Veränderungen entsteht das klinische Bild der geographischen Atrophie (Bressler et al 1988). Aus einer anfänglichen Pigmentverschiebung entwickeln sich im weiteren Verlauf der Degeneration atrophische Areale unterschiedlicher Anzahl und Größe.

Als Folge von Zellproliferationen und Phagozytose des freigesetzten Melanins sind die Ränder dieser atrophischen Zonen vermehrt pigmentiert. Die subpigmentepithelialen Ablagerungen zeigen sich nach der Atrophie der Pigmentepithelzellen regredient, da aufgrund des fehlenden Nachschubs von Zelldebris und dem gleichzeitigen Abtransport von eingelagertem Material die Drusen zunehmend verkleinert werden und schließlich völlig verschwinden können.

Auch die Photorezeptoren über dem atrophischen Areal zeigen zunehmend degenerative Veränderungen. Es kommt zu einem langsamen Verlust des zentralen Sehvermögens.



**Abb 2.1a** Fundusfotografie einer geographischen Atrophie

### **2.1.3. Chorioidale Neovaskularisationen**

Die Einsprossung neu gebildeter chorioidaler Kapillaren durch die Bruchsche Membran unter das retinale Pigmentepithel wird als chorioidale Neovaskularisation bezeichnet. Dieser Einsprossungsprozess findet aufgrund der degenerativen Altersveränderungen statt. (Bressler et al 1988)

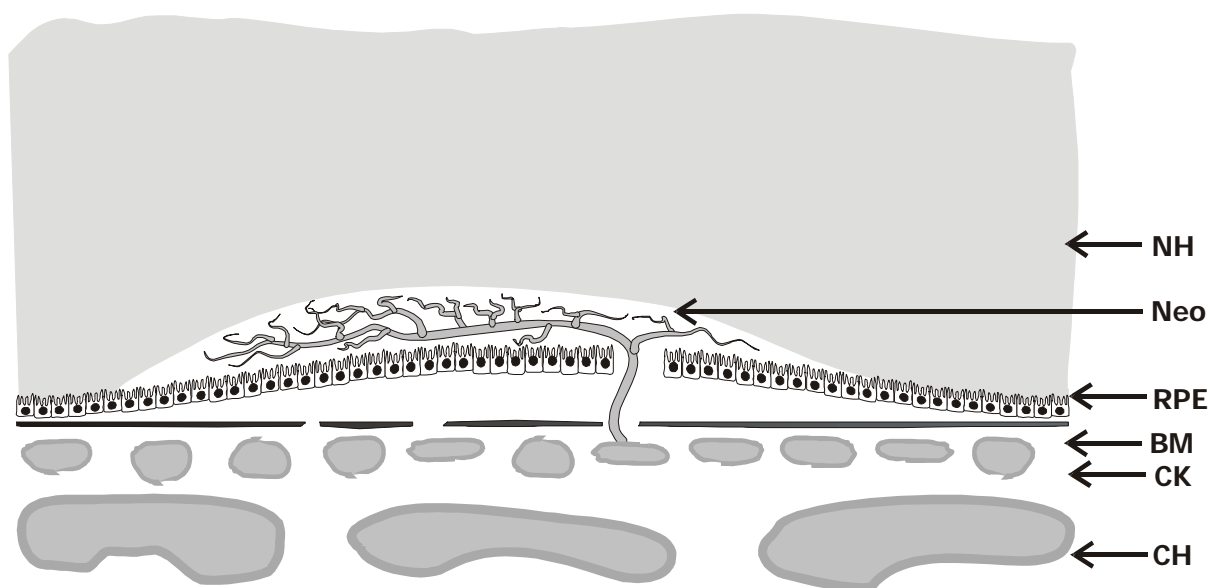
Dazu gehört eine Permeabilitätsveränderung der Bruchschen Membran durch die Ausbildung diffuser Ablagerungen (basal laminar deposits) und die Ablagerung von Lipiden. Als Folge kommt es zu einer Änderung der Diffusionsweise der von den retinalen Pigmentepithelzellen gebildeten Wachstumsfaktoren. Diese werden normalerweise am basalen Teil der Zellen ausgeschieden und sorgen für eine normale Struktur der Aderhautkapillaren. Diese Faktoren werden infolge einer verminderten Durchlässigkeit der Bruchschen Membran an ihrer normalen Ausbreitung gehindert, infolge dessen kommt es im betroffenen Areal zu einer Regression der Aderhautkapillaren. Die durch diesen Vorgang entstehende Hypoxie und auch die lipofuszinabhängigen Veränderungen im Pigmentepithelstoffwechsel führen zu einer Produktion von Wachstumsfaktoren, wobei hier vor allem dem Vascular Endothelial Growth Factor eine maßgebliche Rolle zugeschrieben wird. Es ist denkbar, dass zusammen mit einer veränderte Synthese von Matrixmolekülen letzten Endes der Vorgang in einem starken Einsprossungsreiz für die Kapillaren der Aderhaut resultiert. Eine direkte Induktion des Kapillarwachstums soll aber auch durch peroxidierte Lipide und andere stoffwechselaktive Abbauprodukte des Fettsäurenmetabolismus (Prostaglandinvorstufen) hervorgerufen werden. Die Kapillarneubildungen differenzieren sich zu Arteriolen und Venolen und sind von fibrovaskulären Membranen umgeben. Dieses fibröse Gewebe löst eine Proliferationsreaktion des retinalen Pigmentepithels aus. Die neugebildeten Gefäße wiederum werden vermutlich von fibrotischem Material und von Pigmentzellen umschlossen, in manchen Fällen abgeschottet oder auch inaktiviert.

Andererseits ist auch eine Dekompensation des Pigmentepithels möglich, so dass sich die Neovaskularisationen ohne weitere Behinderung durch eine Barriere in den subretinalen Raum ausbreiten können (Sarks et al 1973). Aus der Kombination dieser verschiedenen Vorgänge lässt sich das sehr variantenreiche Bild der chorioidalen Neovaskularisationen und der sehr unterschiedliche individuelle Verlauf erklären.

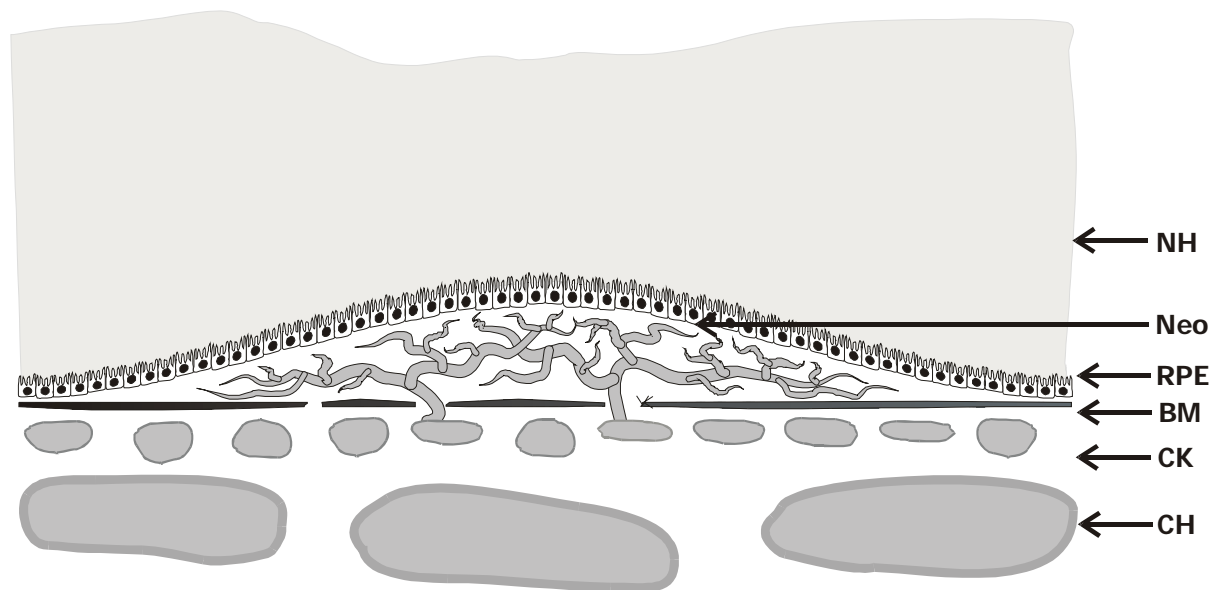


In der Fluoreszenzangiographie führt eine solche Pigmentepitheldekompensation dazu, dass sich die Neovaskularisationen, nun nicht mehr vom Pigmentepithel verdeckt, als abgrenzbare Hyperfluoreszenz bereits in der Frühphase darstellen. In diesem Fall wird die Neovaskularisationsmembran als klassisch bezeichnet.

Anders ist die Konstellation bei okkulten Membranen: Die Pigmentepithelschicht bedeckt die Gefäßmembran, daraus resultiert eine Veränderung im Fluoreszenzverhalten in der Weise, dass eine Hyperfluoreszenz erst in den späteren Phasen der Angiographie sichtbar wird.



**Abb 2.1b** Schematische Darstellung der klassischen chorioidalen Neovaskularisation (Modifiziert nach Lafaut 2000). NH: Netzhaut; Neo: Neovaskularisationsmembran; RPE: retinales Pigmentepithel; BM: Bruchsche Membran; CK: Choriokapillaris; CH: Choroidea.



**Abb 2.1c** Schematische Darstellung der okkulten chorioidalen Neovaskularisation (Modifiziert nach Lafaut 2000). NH: Netzhaut; Neo: Neovaskularisationsmembran; RPE: retinales Pigmentepithel; BM: Bruchsche Membran; CK: Choriokapillaris; CH: Choroidea.

#### 2.1.4. Pigmentepithelabhebung

In der Bruchschen Membran finden sich bei allen Menschen Ablagerungen verschiedener Lipide, Proteine und Glycoproteine in einer kombinierten Zusammensetzung aus polaren und unpolaren Lipiden. Einzelne Individuen scheinen hierbei eine besonders ausgeprägte Ablagerung der unpolaren Moleküle auszubilden. Diese beeinträchtigen vermutlich die Wasserdurchlässigkeit der Bruchschen Membran erheblich. Als Folge davon kommt es zur Ausbildung einer Pigmentepithelabhebung, wobei man zwischen einer solchen mit oder ohne assoziierter chorioidaler Neovaskularisation unterscheidet.

Es besteht Physiologischerweise ein permanenter Flüssigkeitsstrom von der Netzhaut durch das Pigmentepithel in Richtung Aderhaut. Dieser wird durch das Vorhandensein einer hydrophoben Barriere unterbrochen und die dadurch entstehende Retention von Flüssigkeit führt zur Abhebung des Pigmentepithels. Bei einer Neovaskularisation aus der Aderhaut kann es ebenfalls zum Austreten seröser Flüssigkeit aus den eingesprossenen Kapillargefäßen kommen und dadurch die Entstehung einer vaskulären Pigmentepithelabhebung hervorgerufen werden.

Die kohäsive Pigmentepithelzellschicht hat ausserdem die Funktion einer partiellen Barriere für ein weiteres Eindringen von Exsudationen und Blut in den subretinalen Raum. Die bereits beschriebene starke Adhärenz des Pigmentepithels zur Bruchschen Membran außerhalb des Areals chorioidaler Erkrankungen verhilft dazu die Pigmentepithelabhebung bis zum Areal der chorioidalen Veränderung zu begrenzen.

Die effektive Barrierefunktion durch das Pigmentepithel und seine feste Verbindung zur Bruchschen Membran am Rand der Abhebung bewirkt eine kuppelförmige, blasenartige Konfiguration der Pigmentepithel-Abhebung. Der abgehobene Anteil des Pigmentepithels ist außerdem einer Dehnung unterworfen, die oftmals zu einer Verdünnung des Epithels führt.

Seröse Exsudate und Blut können möglicherweise dann in den subretinalen Raum eintreten, wenn einer oder mehrere Defekte in der Pigmentepithelschicht vorliegen. Die geringe Adhäsion der Retina zum Pigmentepithel bietet wenig Schutz eine Ausbreitung subretinaler Exsudationen von Flüssigkeit seröser oder hämorrhagischer Natur zu verhindern. Das Areal der Netzhautabhebung kann weit über die Grenze der chorioidalen Läsion hinausreichen. Aufgrund dieser Resistenzminderung ist der Rand der Netzhautabhebung flach geformt.

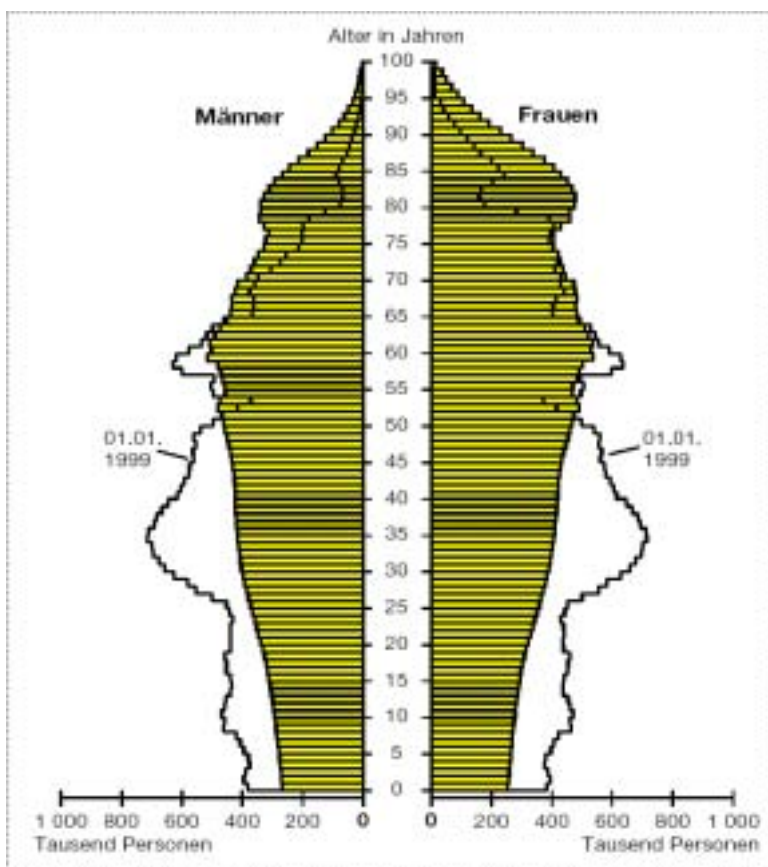
## 2.2. Epidemiologie der altersbezogenen Makuladegeneration

Prävalenz:

Die altersabhängige Makuladegeneration stellt eine der wichtigsten Ursachen für Erblindungen im gesetzlichen Sinn jenseits des 50. Lebensjahrs in der westlichen Welt dar (Ferris FL, 1983, Lavin et al 1990, Klein et al.). Die Prävalenz in den verschiedenen Altersgruppen beträgt: 55-65 Lebensjahr 2 %; 65-75 Lebensjahre 5 %; 75-85 Lebensjahre 10%; 85 Lebensjahre 30%.

In der Altersgruppe der über 70-jährigen leiden bis zu 12 % der Betroffenen an der exsudativen Form der AMD, die bei dieser Gruppe in 88 % der Fälle zur einem irreversiblen Sehverlust und des zentralen Sehvermögens führt (Lavin et al 1990).

Bezogen auf die Population der Bundesrepublik Deutschland bedeutet dies eine mit der Lebenserwartung der Bevölkerung ansteigende Erkrankungshäufigkeit um bis zu 50% im Jahre 2050.



**Abb 2.2a** Voraussichtlicher Altersaufbau der Bevölkerung in Deutschland am 1.1.1999 und am 1.1.2050. (Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2000)

### 2.3. Risikofaktoren und Genetik

Risikofaktoren:

Das Risiko im Verlauf der Erkrankung das Stadium einer späten altersbezogenen Makuladegeneration zu Entwickeln ist bei Frauen um das 2,5 fache höher als bei Männern. Daher wird auch der Einfluss hormoneller Faktoren, insbesondere von Östrogene diskutiert.(Smith et al 1997)

Ein weiterer hervorzuhebender Risikofaktor ist das Rauchen, hier wurde ein 3fach höheres Risiko für die Entwicklung eine Spätstadiums festgestellt als bei Nichtrauchern.(Hammond et al 1996)

Andere Risikofaktoren, wie das Vorliegen einer ausgeprägten Arteriosklerose, erhöhte Cholesterinwerte oder eine arterielle Hypertonie zeigten keinen eindeutigen Einfluss auf die Entwicklung makulärer Altersveränderungen.

Für antioxidativ wirkende Substanzen (Vitamin C, Vitamin E etc.) konnte kein Einfluss bzw. nur wenig schützender Einfluss festgestellt werden. (AREDS 2000)

Genetische Einflüsse:

Die Entwicklung einer altersbezogenen Makuladegeneration ist wesentlich auch einer genetischen Prädisposition unterworfen. So gibt es Beobachtungen, die ein wesentlich geringeres Auftreten der Erkrankung (Altersgruppe der über 50-jährigen) bei dunkelhäutigen Menschen (0,1%) als bei Menschen mit heller Hautfarbe (3,5%) zeigen. Weitere Hinweise ergeben sich aus Untersuchungsreihen bei eineiigen Zwillingen, diese zeigten ein nahezu identisches Auftreten einer altersbezogenen Makuladegeneration sowohl die Art der Erkrankung als auch das zeitliche Auftreten betreffend.(Klein ML et al 1994) Es wird eine hohe Konkordanz entweder in der Ausprägung der Drusenmuster oder der Endstadien der altersbezogenen Makuladegeneration beschrieben.

Weitere Familienuntersuchungen zeigten, dass bei ca. 60% der Patienten mit einer späten altersbezogenen Makuladegeneration mindestens ein Familienmitglied ebenfalls einer ähnlichen Erkrankung erlitten hatte. Eine vergleichbare Kontrollgruppe zeigte dies nur bei weniger als 10%.

Eine bilaterale Symmetrie konnte bei Patienten mit bilateralen Drusen (Barondes et al 1990) oder bilateralen disziformen Narben (Lavin et al 1990) sowohl für das Erscheinungsbild der Drusen, als auch für das Ausmaß disziformer Narben beobachtet werden.

Als Kandidatengene, deren Defekt zu einer makulären Degeneration führt, kommen generell solche in Frage, die lysosomale Prozesse in den Pigmentepithelzellen beeinflussen; Reparaturenzyme im retinalen Pigmentepithel oder Regulatoren protektiver oder immunologischer Prozesse erscheinen diesbezüglich ebenfalls interessant zu sein.

## **2.4. Diagnostik**

### **2.4.1. Anamnese und Visusbestimmung**

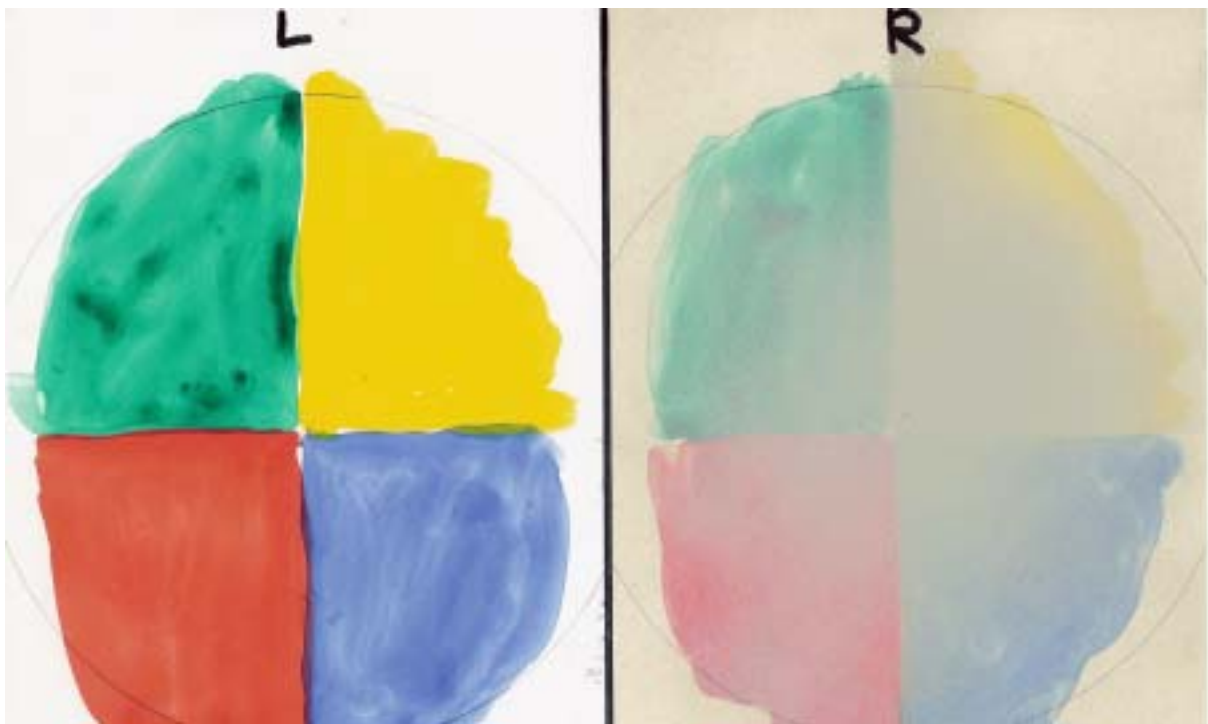
Bei der Anamnese der Patienten, die an einer feuchten altersbedingten Makuladegeneration leiden ist der Zeitpunkt des Erkrankungsbeginns in den meisten Fällen nicht eindeutig bestimmbar. Hierfür kann einerseits das mit einer brauchbaren Sehschärfe ausgestattete Partnerauge verantwortlich sein, so dass eine einseitige Sehschärfenminderung nur durch Zufall auffällt, andererseits führen die retinalen Veränderungen oft nicht zu einer akuten Visusminderung und die Sehschärfe kann durch eine bereits bestehende trockene Makuladegeneration schon lange Zeit herabgesetzt sein.

Die häufigsten Beschwerden, die anamnestisch erhoben werden sind Sehverschlechterung, Skotome (die sich als mehr oder weniger ausgeprägte Schatten bemerkbar machen) und Metamorphopsien (Verzerrtsehen).

Bestimmung der zentralen Sehschärfe:

Die zentrale Sehschärfe wird am günstigsten mit Hilfe der von der Studiengruppe der Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) entwickelten Visustafel

bestimmt. Dies bestehen aus einer milchig-transparenten Kunststoffscheibe, auf die schwarze Sehzeichen (Buchstaben in lateinischer Schrift) in unterschiedlicher Größe aufgebracht sind. Diese Tafel wird von Leuchtstoffröhren durchleuchtet wodurch ein hoher Kontrast der abgebildeten Sehzeichen erreicht wird. Bei einem Prüfabstand von zwei Metern lassen sich Sehschärfen zwischen 10/10 entsprechend 1,0 bis 10/200 entsprechend 0,05 bestimmen. In einem Meter Abstand können Sehschärfen bis 5/200 entsprechend 0,025 geprüft werden.



**Abb 2.4a** Farb- und Schärfewahrnehmung eines an einer Pigmentepithelabhebung erkrankten Kunstmalers. Darstellung der Farbentsättigung im Vergleich zum gesunden Auge



**Abb 2.4b** Farb- und Schärfewahrnehmung eines an einer Pigmentepithelabhebung erkrankten Kunstmalers. Darstellung der Schärfewahrnehmung im Vergleich zum gesunden Auge

### 2.4.2. Ophthalmoskopie

Das funduskopische Bild des Erkrankungsareals bildet die Basis für alle nachfolgenden Untersuchungen. Hier wurde durch die technische Verbesserung der optischen Instrumente seit dem Helmholtzschen Augenspiegel, mit dem die Netzhautuntersuchung in vivo im 19. Jahrhundert ihren Anfang nahm, die Diagnostik weiter verfeinert. Heute kommt diese Untersuchungsmethode modifiziert als Spaltlampenophthalmoskopie mit optischen Zusätzen wie dem Kontaktglas nach Goldmann (Goldmann et al 1948) oder stark brechenden Lupen verschiedener Brennweiten zum Einsatz. Die Strukturen des hinteren Augenpols können hierbei aufgrund vielfältiger Farbunterschiede differenziert werden, es können unter anderem exsudative Ablagerungen, Drusen, Hämorrhagien und Fibrosen unterschieden werden. Das stereoskopische Bild erleichtert die Diagnostik



insbesondere bei dreidimensionalen Strukturen (Gass 1997) wie den unterschiedlichen Formen der Pigmentepithelabhebung und lässt Rückschlüsse auf deren topographische Anordnung zu. Eine weitere Option ist die Untersuchung mit monochromatischer Beobachtungsbeleuchtung, die zu weiteren differentialdiagnostische Betrachtungen eingesetzt werden kann.

### **2.4.3. Fluoreszenzangiographie**

Die Grundlage der fluoreszenzangiographischen Untersuchungstechnik ist die Eigenschaft bestimmter Stoffe, auf eine Anregung mit elektromagnetischer Strahlung (Licht), die für Anhebung von Elektronen auf ein höheres Energieniveau sorgt, mit der Aussendung von Licht gleicher oder größerer Wellenlänge zu reagieren. Diese Eigenschaft wird als Lumineszenz bezeichnet.

Bei der in der Ophthalmoskopie angewandten Fluoreszenzangiographie ist die aktive Substanz das Fluoreszein-Natrium, einer wasserlöslichen Substanz die ein Absorptionsspektrum von 465 bis 490 Nanometer und ein Emissionsspektrum von 520 bis 530 Nanometer besitzt. Im klinischen Alltag wird eine wässrige Fluoreszeinlösung in einer Dosierung von 15mg pro kg Körpergewicht (Richard et al 1990) intravenös injiziert.

Die impermeablen Zonulae occludentes der Endothelzellen, die für die innere Blut-Retina-Schranke sorgen, haben bestimmte Eigenschaften, die für die fluoreszenzangiographischen Charakteristika sorgen. Natrium-Fluoreszein wird zu 85% an die Plasmaproteine des Blutes gebunden. Aufgrund der oben erwähnten Barriere in den Netzhautgefäßen kommt es unter physiologischen Umständen nicht zu einem Austreten von freiem oder gebundenem Fluoreszein. Durch pathologische Einflüsse kann die Blut-Retinaschranke gestört werden. In der Fluoreszenzangiographie macht sich dies durch Leckagezeichen der Netzhautgefäße und der Choriokapillaris bemerkbar, während die großen Aderhautgefäße diese Leckage nicht zeigen. Normalerweise wird das austretende Fluoreszein durch die Zonulae occludentes der retinalen Pigmentepithelzellen (äußere Blut-Retina-Schranke) an einem Übertritt in die Netzhaut gehindert, durch pathologische

Veränderungen in dieser Zone der äußeren Blut-Retinaschranke kann es jedoch auch hier zu Leckagephänomenen kommen.

#### **2.4.4. Optische Kohärenztomographie**

Im ophthalmoskopischen Bild ist die Differenzierung der unterschiedlichen Strukturveränderungen der Netzhaut sehr oft schwierig. Mit der Technik der optischen Kohärenztomographie ist hier ein wichtiges Hilfsmittel zur Differenzierung gewonnen worden, da diese Untersuchungstechnik Details im Bereich der Netzhaut und der subretinalen Gewebe auflösen kann. Die reproduzierbare Genauigkeit ist dabei im klinischen Alltag bis auf ca. 18 µm Auflösungsvermögen begrenzt und hängt in starkem Ausmaß von der Transparenz der brechenden Medien und auch von der Fixationsstabilität des Patienten ab.

Das zugrundeliegende physikalische Messverfahren ist die Interferometrie mit kohärentem Licht, bei dem hier eingesetzten kommerziellen Gerät der Firma Zeiss-Humphrey (OCT 1, Software 4.1) wird eine Wellenlänge von 850 nm verwendet.

Besonders die optische Kohärenztomographie hat sich als hilfreich bei der Diagnoseeingrenzung der altersbedingten Makuladegeneration erwiesen. (Hee et al 1996) Abhebungen der neurosensorischen Retina und des retinalen Pigmentepithels können eindeutig diagnostiziert und quantifiziert werden. Da sich die Beziehung einer Neovaskularisationsmembran zum retinalen Pigmentepithel darstellen lässt, kann durch die Kohärenztomographie ein zusätzliches Kriterium für die Indikation zur chirurgischen Behandlung einer Neovaskularisationsmembran gewonnen werden. (Giovannini et al 1999). Die optische Kohärenztomographie kann jedoch die etablierten Untersuchungsverfahren nicht ersetzen sondern lediglich ergänzen, weiterhin ist ein Rückschluss auf die Prognose bisher nicht möglich.

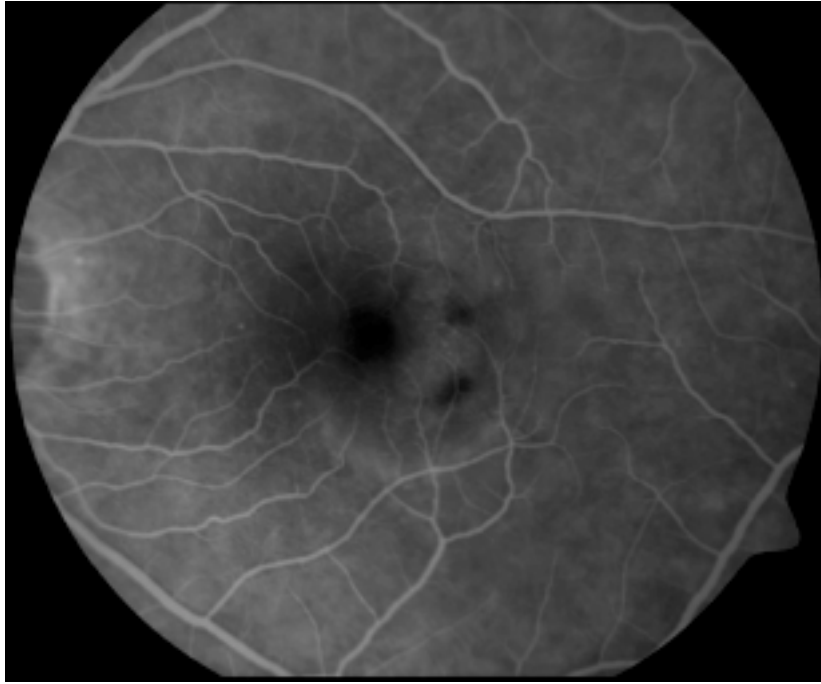
## **2.5. Klassifikation der chorioidalen Neovaskularisationen**

Grundlage dieser Klassifikation ist die anatomische Lage der verschiedenen Pathologien im Verhältnis zum retinalen Pigmentepithel. Die klinische Klassifikation chorioidaler Neovaskularisationen erfolgt durch die unterschiedlichen fluoreszenzangiographischen Eigenschaften der verschiedenen Membrantypen bedingt durch eine Verminderung bzw. Blockade sowohl durch das retinale Pigmentepithel als auch durch die Qualität und Quantität vorhandener subretinaler und /oder subpigmentepithelialer Flüssigkeit. Wichtig ist diese Einordnung bei der Auswahl der möglichen Therapieform, die in Abhängigkeit von der Art der Membran unterschiedliche Reaktionen hervorruft. Im Rahmen der von der Macular Photocoagulation Study Group durchgeführten Untersuchungen wurden diese Klassifikationsempfehlungen erstellt (Macular Photocoagulation Study Group 1991b, 1993, 1996)

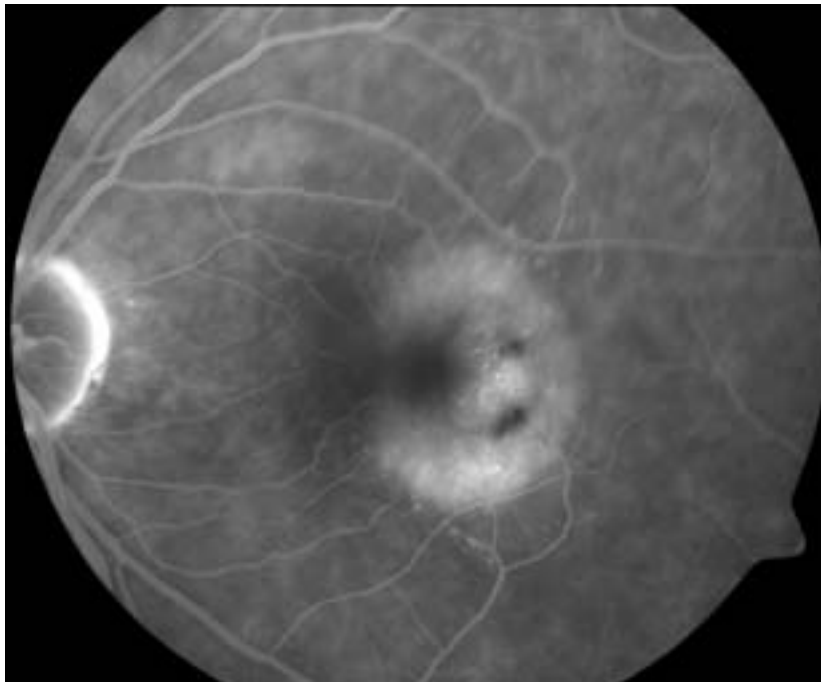
### **2.5.1. Okkulte Neovaskularisationen**

Eine okkulte Neovaskularisation ist anatomisch unter einer relativ intakten und zusammenhängenden Pigmentepithelschicht gelegen. Dadurch wird ein wesentlicher Anteil der Fluoreszenz blockiert. Es werden im zwei Typen anhand der stereoskopischen Fluoreszenzangiographie unterschieden:

Typ 1: (Fibrovaskuläre Pigmentepithelabhebung) Die Fluoreszenzangiographie zeigt eine irreguläre Elevation des Pigmentepithels. Innerhalb der ersten Minuten stellt sich hier eine unregelmäßige Hyperfluoreszenz dar, diese nimmt in der Spätphase der Angiographie zu.



**Abb. 2.5a** Okkulte chorioidale Neovaskularisationsmembran Typ I (Frühphase der Fluoreszenzangiographie). Im Bereich der Fovea ist eine unregelmässige Hyperfluoreszenz erkennbar.

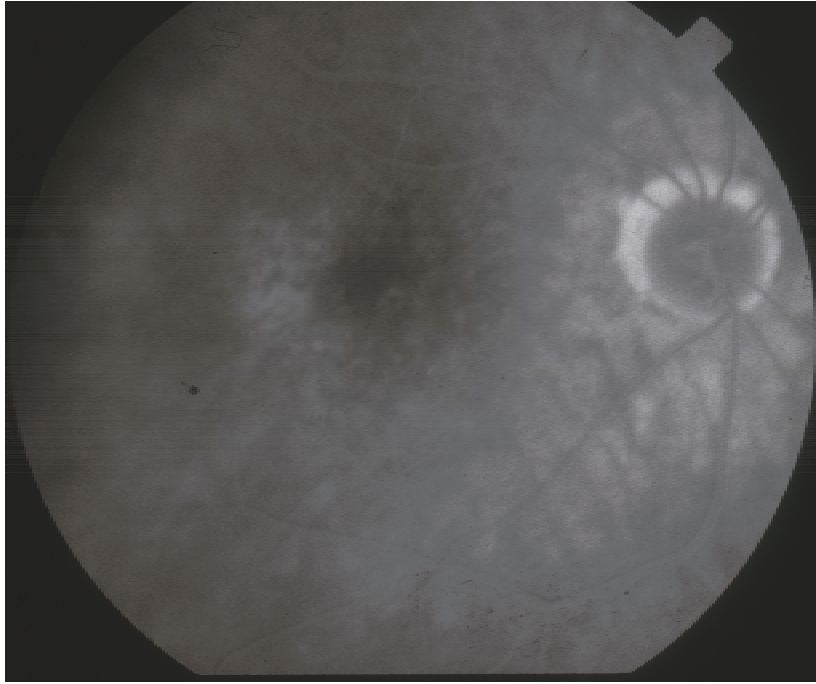


**Abb. 2.5b** Okkulte chorioidale Neovaskularisationsmembran Typ I (Spätphase der Fluoreszenzangiographie). Fibrovaskuläre Pigmentepithelabhebung mit Einkerbung nasal der Fovea.

Typ 2: ( Spätleckage unbestimmter Herkunft) Bei dieser Art der Neovaskularisation zeigt sich im Unterschied zu Typ I keine Pigmentepithelabhebung in der Frühphase. Die Herkunft der späten Hyperfluoreszenz ist nicht in der Frühphase der Fluoreszenzangiographie erkennbar.



**Abb. 2.5c** Okkulte chorioidale Neovaskularisationsmembran Typ II (Frühphase der Fluoreszenzangiographie). Keine Hyperfluoreszenz erkennbar, somit kein Hinweis auf eine chorioidale Neovaskularisationsmembran.



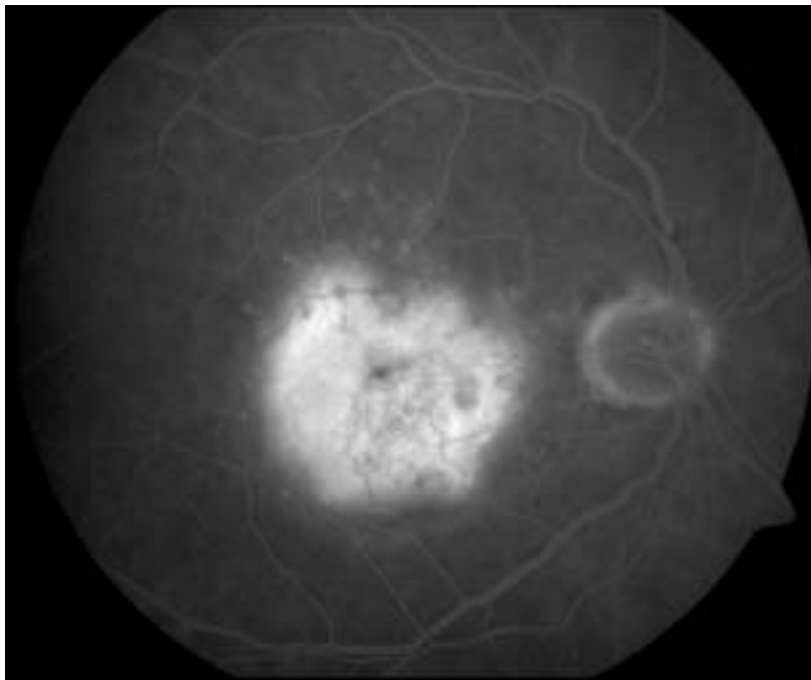
**Abb. 2.5d** Okkulte chorioidale Neovaskularisationsmembran Typ II (Spätphase der Fluoreszenzangiographie). Inhomogene, schlecht abgrenzbare Hyperfluoreszenz.

### 2.5.2. Klassische Neovaskularisationen

Sogenannte klassische chorioidale Neovaskularisationen zeigen bereits in der Frühphase eine gut abgrenzbare, ausgeprägt helle Hyperfluoreszenz. In der Anatomie hat der klassische Anteil des Neovaskularisationsareals das Pigmentepithel durchbrochen und führt zu den beschriebenen fluoreszenzangiographische Phänomenen. Hier kann in einigen Fällen das Gefäßnetz der choroidalen Neovaskularisation und deren zuführende Gefäße beobachtet werden. Die Fenestrierung pathologischer Gefäße führt zu einem Austritt des Fluoreszenzfarbstoffes und einer Ansammlung in der Umgebung der chorioidalen Neovaskularisation. Aufgrund dieses Phänomens lassen sich die Grenzen der klassischen choroidalen Neovaskularisationen in der Spätphase nicht mehr darstellen.



**Abb. 2.5e** Klassische chorioidale Neovaskularisationsmembran (Frühphase der Fluoreszenzangiographie). Hyperfluoreszentes, gut abgrenzbares Neovaskularisationsareal.



**Abb. 2.5f** Klassische chorioidale Neovaskularisationsmembran (Spätphase der Fluoreszenzangiographie). Die Zunahme der Leckage verdeckt die Grenzen der Neovaskularisationsmembran.

## **2.6. Klassifikation der Pigmentepithelabhebung**

### **Theorien zur Pathogenese der retinalen Pigmentepithelabhebung:**

Die Pathogenese der retinalen Pigmentepithelabhebung ist bisher weitgehend ungeklärt. Einige Autoren vermuten, dass die Flüssigkeit von neu entstandenen Blutgefäßen auf der inneren Oberfläche der Bruch'schen Membran gebildet wird, obwohl eine subpigmentepitheliale Neovaskularisation nicht bei all diesen Abhebungen vorkommt.

Andere Autoren vertreten die Meinung, dass die Flüssigkeit, zumindest teilweise, eher vom retinalen Pigmentepithel stammt als von der Choroidea. Die Flüssigkeit wird durch einen aktiven Transportmechanismus durch das retinale Pigmentepithel und die neurosensorische Retina bis zur Bruch'schen Membran transportiert. Bei einer Fehlfunktion der Bruch'schen Membran, z. B. durch Lipidablagerungen, die für ein hydrophobes Milieu sorgen, ist der Flüssigkeitstransport signifikant behindert. Dieser Vorgang würde für eine Flüssigkeitsansammlung im subretinalen Raum sorgen. (Bird 1991)

### **Pigmentepithelabhebung:**

Bei diesem Erkrankungsbild werden drei Gruppen unterschieden

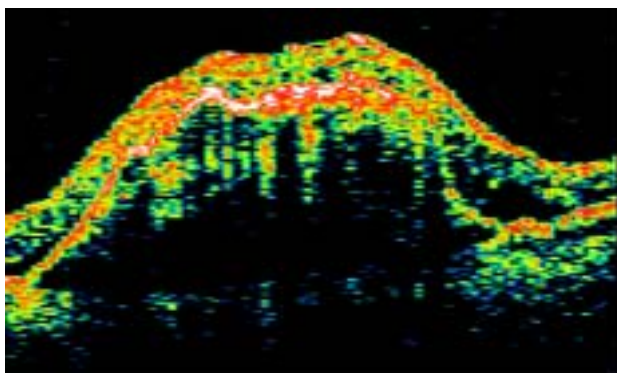
#### **2.6.1. Seröse Pigmentepithelabhebung**

Eine avaskuläre seröse Pigmentepithelabhebung entsteht durch die Entwicklung und Zusammenlagerung von weichen Drusen, die einen Adhäsionsverlust der Basalmembran des retinalen Pigmentepithels mit der inneren Kollagenschicht der Bruch'schen Membran verursachen.

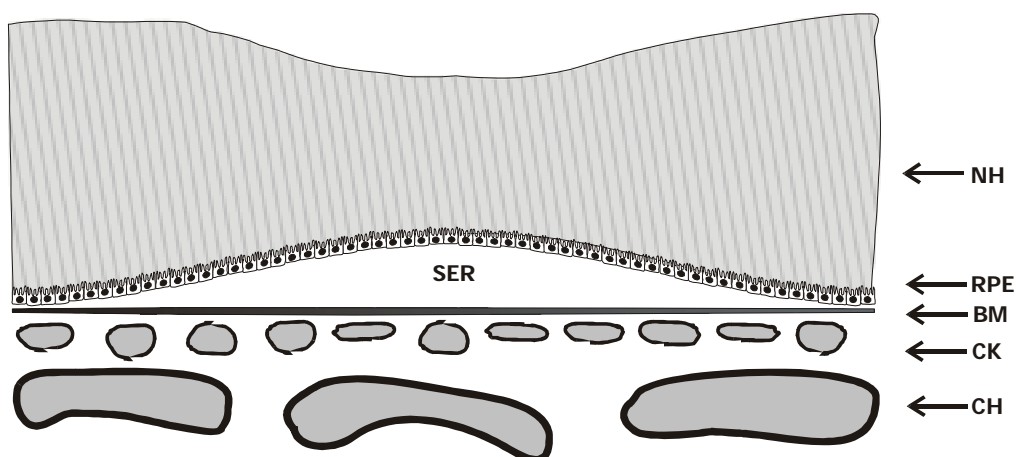
Diese charakterisiert sich durch eine scharfe Begrenzung der Läsionsränder und eine Füllung mit seröser Flüssigkeit ohne Blutanteile. Ophthalmoskopisch imponiert eine



subretinale Flüssigkeitsblase, die sich deutlich von der umgebenden Netzhaut abgrenzen lässt. Typischerweise ist die seröse Pigmentepithelabhebung rund oder oval ausgebildet. Ihre Farbe reicht über gelb bis gelb-orange und wird umgeben von einer scharfen Demarkationslinie. In vielen Fällen ist die retinale Pigmentepithelabhebung mit einer serösen Abhebung der neurosensorischen Retina verbunden. Eine längere Zeit der Abhebung kann in der Folge eine Atrophie oder Hyperpigmentation des betroffenen retinalen Pigmentepithels nach sich ziehen (Theorien nach Gass).



**Abb. 2.6a** Optische Kohärenztomographie einer serösen Pigmentepithelabhebung, niedrige Reflektivität der subfovealen, subpigmentepithelialen Strukturen.

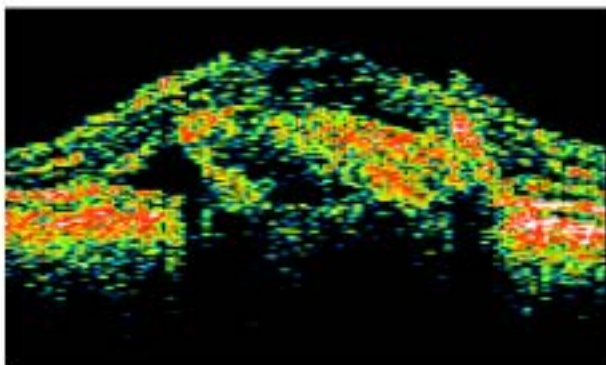


**Abb 2.6b** Schematische Darstellung der serösen Pigmentepithelabhebung (Modifiziert nach Lafaut 2000). NH: Netzhaut; RPE: retinales Pigmentepithel; SER: seröse Flüssigkeit; BM: Bruchsche Membran; CK: Choriokapillaris; CH: Chorioidea.

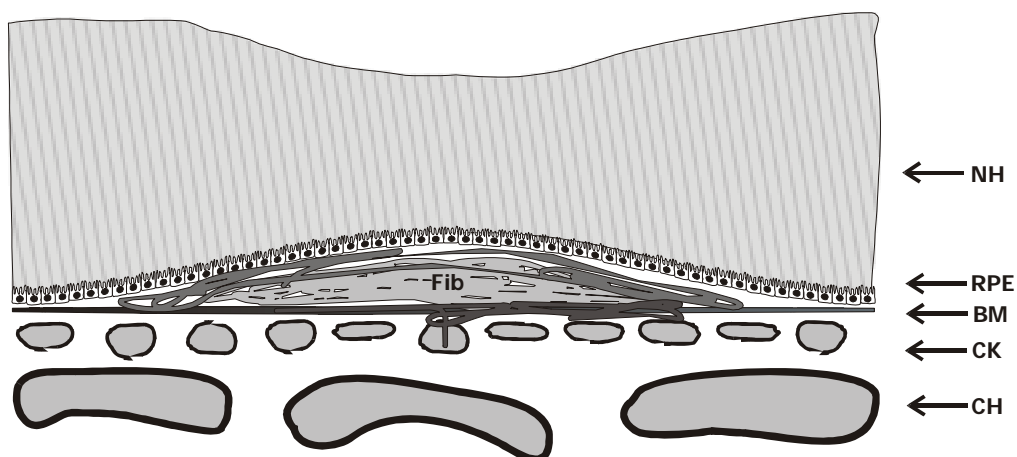
## 2.6.2. Fibrovaskuläre Pigmentepithelabhebung

Dieses klinische Bild der Pigmentepithelabhebung wird als Typ I der okkulten choroidalen Neovaskularisation bezeichnet.

Die Ausbildung choroidaler Neovaskularisationen führt hier zu einem langsamen Umbauprozess im Bereich des subretinalen Pigmentepithelraumes. Es kommt zu Exsudationen und Fibrosebildungen im Bereich der Pigmentepithelabhebung und letztendlich zur Ausbildung einer fibrovaskulären, prominenten Narbe.



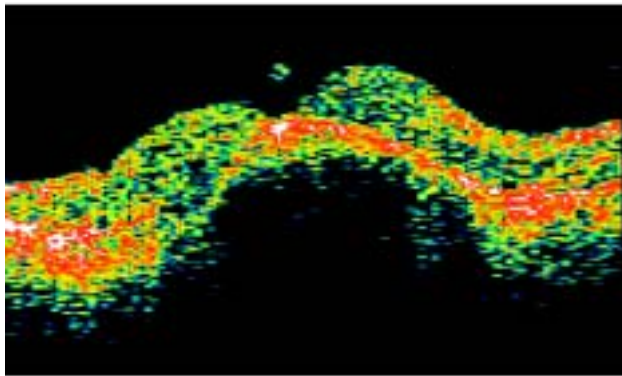
**Abb. 2.6c** Optische Kohärenztomographie einer fibrovaskulären Pigmentepithelabhebung; hohe Reflektivität der subfovealen, subpigmentepithelialen Strukturen, Abgrenzung zum subpigmentepithelialen Raum nicht immer möglich.



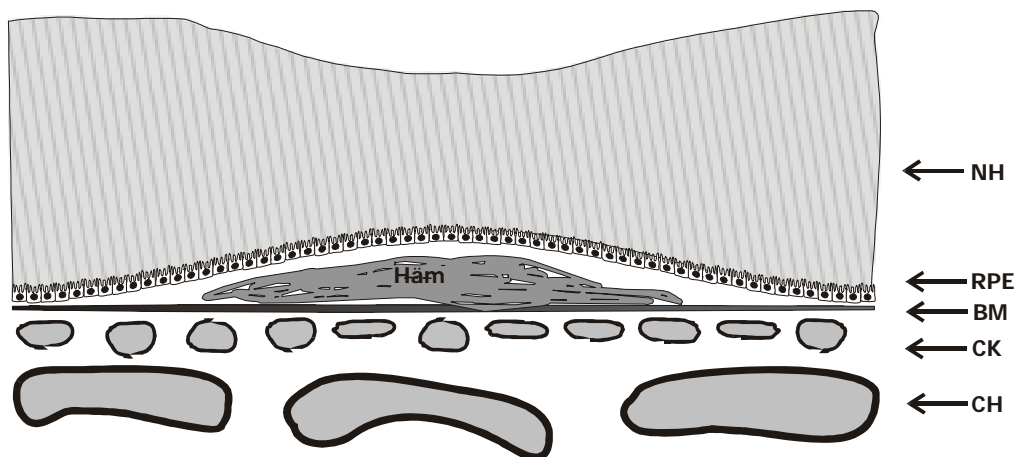
**Abb 2.6d** Schematische Darstellung der serösen Pigmentepithelabhebung (Modifiziert nach Lafaut 2000). NH: Netzhaut; RPE: retinales Pigmentepithel; Fib: Fibrovaskuläre Membran; BM: Bruchsche Membran; CK: Choriokapillaris; CH: Chorioidea.

### 2.6.3. Hämorrhagische Pigmentepithelabhebung

Enthält ein Großteil der pigmentepithelialen Läsion subpigmentepitheliales Blut, so wird der Gesamtkomplex als hämorrhagische Pigmentepithelabhebung bezeichnet. Vielfach lassen sich durch die Blockadeigenschaften darunterliegende Membranen nicht nachweisen und damit auch nicht behandeln. Daher haben diese Läsionen in der Regel eine schlechte Prognose. Oft ist eine fibrovaskuläre Narbe das Endresultat.



**Abb. 2.6e** Optische Kohärenztomographie einer hämorrhagischen Pigmentepithelabhebung; mittlere Reflektivität der subfovealen, subpigmentepithelialen Strukturen.



**Abb 2.6f** Schematische Darstellung der hämorrhagischen Pigmentepithelabhebung (Modifiziert nach Lafaut 2000). NH: Netzhaut; RPE: retinales Pigmentepithel; Häm: Hämorrhagie; BM: Bruchsche Membran; CK: Choriokapillaris; CH: Chorioidea.

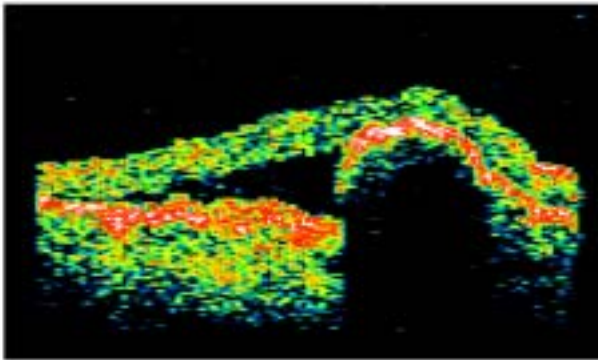
## **Pigmentepithelruptur:**

Eine Ruptur im retinalen Pigmentepithel ist eine nicht seltene Komplikation der Pigmentepithelabhebung. Diese kann sowohl spontan als auch nach Laserbehandlung oder nach der photodynamischer Therapie auftreten. (Pece et al 2001)

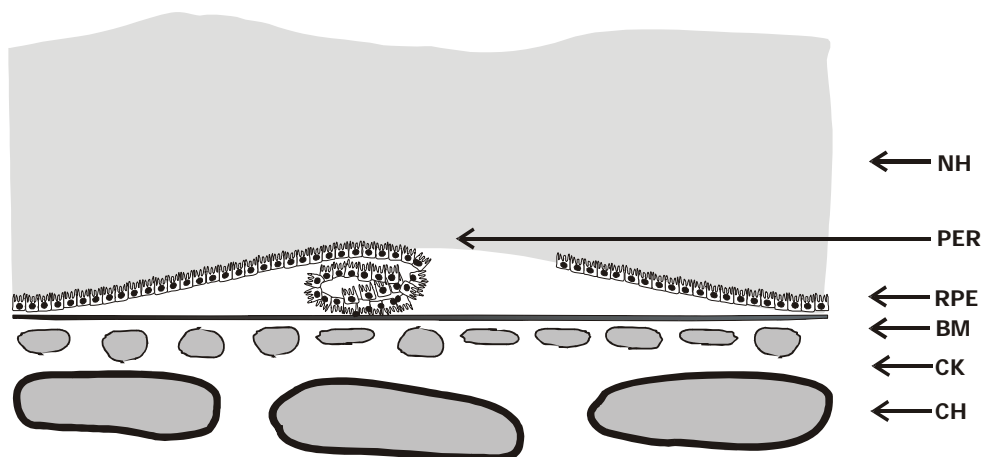
Wenn der Rand der Ruptur die Fovea erreicht, empfindet der Patient dabei eine plötzliche Sehschärfenminderung zum Zeitpunkt des Einreißen. Nach der Ruptur ist die Sehschärfe aufgrund der verklumpten und funktionsunfähigen Pigmentepithelzellschicht meist dauerhaft reduziert.

### Entstehung der Pigmentepithelruptur:

Im Frühstadium wachsen Blutgefäße durch die Bruch'sche Membran in den subpigmentepithelialen Spalt. Über einen Zeitraum von Wochen und Monaten proliferieren diese Blutgefäße und bilden zusammen mit Fibrozyten einen immer größeren Wall, der für eine stufenweise Abhebung der Basalmembran, der Drusen des Pigmentepithels und letztlich der Retina sorgt. Trotz dieser Abhebung sind nur geringe oder gar keine Veränderungen im klinischen ophthalmoskopischen Bild, der Angiographie oder der Histologie der darüber liegenden Netzhaut und des Pigmentepithels erkennbar. Der Prozess kann symptomlos ablaufen. Eine rasche Permeabilitätsänderung der neu gebildeten Gefäße innerhalb dieser okkulten Läsion führt zu einer serösen Abhebung des angrenzenden Pigmentepithel (Stadium II). Diese Abhebung ist typischerweise wenig breiter und abgehobener als das Gebiet einer organisierten Abhebung. Das normale Erscheinungsbild des Pigmentepithel und der Drusen im Bereich der serösen Abhebung verändert sich. Die Drusen lösen sich innerhalb der serösen Flüssigkeit auf, das Pigmentepithel bleibt auf einer Seite des organisierten Walls verankert. Sobald der Druck der serösen Exsudate das Pigmentepithel auf der gegenüberliegenden Seite des Walls abhebt, ist der Punkt erreicht, an dem der Pigmentepithel-Zellverband nicht mehr diesem Druck standhalten kann und somit ein Riss an der Verbindung von anliegendem und abgehobenem Pigmentepithel entsteht. Je nach Art der Membran und der Lokalisation des Pigmentepithelrisses ist die weitere Visusentwicklung in Richtung Stabilisierung und Verschlechterung möglich.



**Abb. 2.6g** Optische Kohärenztomographie einer Pigmentepithelruptur; Unterbrechung der Pigmentepithelschicht und Abhebung der neurosensorischen Retina.



**Abb 2.6h** Schematische Darstellung der Pigmentepithelruptur (Modifiziert nach Lafaut 2000). NH: Netzhaut; RPE: retinales Pigmentepithel; PER: Pigmentepithelruptur; BM: Bruchsche Membran; CK: Choriokapillaris; CH: Chorioidea.

## 2.7. natürlicher Verlauf der Erkrankung

Die visuelle Prognose der Pigmentepithelabhebung ist von der Präsenz der choroidalen Neovaskularisationen abhängig. Während bei einer serösen Pigmentepithelabhebung der Verlauf über einen langen Zeitraum günstig bleiben kann, ist bei einer fibrovaskulären Pigmentepithelabhebung die Prognose häufig ungünstig.

Die umfangreichsten klinischen Daten zur natürlichen Entwicklung der fibrovaskulären Pigmentepithelabhebungen liefern die Studien der Macular Photocoagulation Study Group. In allen Ausprägungsformen der altersabhängigen Makuladegeneration kommt es zu einer graduellen Visusminderung, wobei diese im zeitlichen Verlauf bei der subfovealen Membranbildung am schnellsten eintritt. Weder bei okkulten Membranen mit langsamer Progression der Sehverschlechterung noch bei Pigmentepithelabhebungen mit variabler Visusentwicklung war eine Laserkoagulation insbesondere betreffend der Sehschärfenentwicklung und Rezidivanzahl erfolgversprechend. Über 80% der Patienten mit einer fibrovaskulären Pigmentepithelabhebungen zeigen innerhalb von 2 Jahren einen erheblichen Visusverlust. ( Macular Photocoagulation Study Group 1996).

### **3. Therapiemöglichkeiten**

Die therapeutischen Möglichkeiten bei einer bereits eingetretenen altersbedingten Makuladegeneration beschränken sich insgesamt auf eine Stabilisierung des Istzustandes und lassen die Erkrankung bisher nicht zu einer Restitutio ad integrum hinführen. Das bedeutet, die zur Verfügung stehenden therapeutischen Maßnahmen führen im günstigsten Fall bei wenigen Patienten zu einer geringen Visussteigerung, in vielen Fällen zu einer Visusstabilisierung und in einigen Fällen trotz wiederholter Therapie nicht zum gewünschten Erfolg.

#### **3.1. Medikamentöse Ansätze**

Die pharmakologische Behandlung subretinaler Neovaskularisationen hat sich auf die Antiangiogenese konzentriert. Dabei soll eine Gefäßneubildung wie sie in geringem Umfang auch bei der Pigmentepithelabhebung vorliegen kann, durch gezielte Gabe von Inhibitorsubstanzen auf verschiedenen Wegen unterbunden werden. Ziel ist außerdem eine möglichst lokale Applikation und niedrige Dosierung mit einer geringen Rate von Nebenwirkungen.

Zu den aktuellen Ansätzen gehören die Applikation von

- Steroidalen und nichtsteroidalen Antiphlogistika
- Rezeptorantagonisten (anti-VEGF)

Erste Pilotstudien bei intraokularen Injektionen von Steroiden bzw. anti-VEGF berichten von positiven Effekten mit der Möglichkeit von Visusverbesserungen. Die Vergleichsstudien dazu befinden sich noch in der Phase II.

## **3.2. Lasertherapeutische Methoden**

### **3.2.1. Konventionelle (thermische) Photokoagulation**

Das Prinzip der Laserkoagulationstherapie beinhaltet die photothermische Koagulation der subretinalen Neovaskularisationsmembran. Zur Anwendung kommt ein Argon- Farbstoff- oder Diodenlaser mit unterschiedlichen Wellenlängen. Das fluoreszenzangiographisch abgegrenzte Areal wird mit überlappenden Koagulationsherden mit einem Durchmesser von 100-200 µm behandelt. Von wesentlicher Bedeutung ist hier die Tatsache, dass es sich nicht um einen selektiven Koagulationsvorgang handelt, sondern im behandelten Areal die gesamte Läsion einschließlich der über dem Behandlungsareal gelegenen neurosensorischen Retina funktionslos wird. Der therapeutische Erfolg wird nach etwa 14 Tagen fluoreszenzangiographisch kontrolliert und gegebenenfalls eine Ergänzung des Behandlungsareals durchgeführt. Bei einer im Verhältnis zur Pigmentepithelabhebung kleinen Neovaskularisationsmembran ist die Durchführung dieses Verfahrens nicht erfolgversprechend, da eine Koagulation des exsudativ abgehobenen Pigmentepithels in einer Pigmentepithelruptur resultieren würde.

Der Verlauf der Erkrankung nach Laserbehandlung wurde in prospektiven randomisierten Studien der Macular Photocoagulation Study Gruppe in den 90'er Jahren untersucht, diese zeigten eine Reduktion des Risikos für moderaten und schweren Sehverlust bei der neovaskulärer altersbezogener Makuladegeneration im Vergleich zum natürlichen Verlauf. Der langfristige Erfolg ist jedoch bei Betrachtung der Sehschärfe eher bescheiden, da sich diese nach vier Jahren nicht wesentlich von der Kontrollgruppe unterschied. Beispielsweise war der Visus bei Patienten mit subfovealer klassischer CNV vier Jahre nach der Laserkoagulation im Durchschnitt 20/320 im Vergleich zur 20/500 in der Kontrollgruppe. Die hohe Rezidivrate der chorioidaler Neovaskularisationen von 50% in den ersten beiden Jahren nach der Laserkoagulation und die schlechte Abgrenzbarkeit der neovaskulären Läsionen haben den Einsatz der Laserkoagulation limitiert. Ein wesentlicher Nachteil der Laserkoagulation besteht in dem akutem Verlust des zentralen Sehvermögens, da die thermische Laserkoagulation zur irreversiblen Destruktion der über dem Behandlungsareal gelegenen neurosensorischen Netzhaut führt.



### **3.2.2. Transpupillare Thermotherapie**

Die Transpupillare Thermotherapie ist eine neue, nicht invasive Behandlungsmethode zu Therapie chorioidaler Neovaskularisationen. Das zugrundeliegende Therapieprinzip beinhaltet die geringen Erwärmung der subretinalen Neovaskularisationen und soll damit zu einem Verschluss der Gefäßneubildungen führen. Dabei soll das umgebende Gewebe der Netzhaut und der Aderhaut weitestgehend geschont werden. Verwendet wird ein Diodenlaser mit einer Wellenlänge von 810 nm, dessen Licht über ein beschichtetes Kontaktglas auf den zu behandelnden Netzhautbereich fokussiert wird. Die Leistung innerhalb eines Bereichs von 320 bis 1090 Milliwatt hängt vor allem von der Spotgröße ab. Die Bestrahlungszeit beträgt 60 Sekunden. Sollte während dieser 60 Sekunden das Pigmentepithel sichtbar alteriert werden wird die Behandlung vorzeitig abgebrochen. Das Verfahren wird mit höherer Energie seit 1992 bei der Therapie der Aderhauttumoren angewandt (Oosterhuis et al 1995). Erste Therapieansätze zur Behandlung subfovealer Neovaskularisationen kommen von Reichel und Mitarbeitern (1999). Die in dieser Studie untersuchten Patienten zeigten in 94% der Fälle einen Rückgang der Exsudation der subretinalen Neovaskularisationen. Eine Visusstabilisierung nach 6 bis 24 Monaten konnte im Rahmen der Studie bei 75% der Untersuchten festgestellt werden. Bei mehr als 50% der Patienten ist eine Wiederholungsbehandlung erforderlich.

Demgegenüber stehen die Risiken der Transpupillaren Thermotherapie: Bei 35% der behandelten Membranen kommt es zu einer weiteren Sehverschlechterung. 20% der Patienten klagen über Schmerzen während und nach der Behandlung. Das Risiko einer Überbehandlung, die mit der Vergrößerung des Zentralskotoms einhergeht beträgt etwa 6%. Durch die Behandlung entstehende Gefäßverschlüsse und Blutungen, die in sehr seltenen Fällen zu einer Erblindung führen wurden bei 2-4% beobachtet. Weitere Erkenntnisse über Langzeitschädigungen liegen bisher nicht vor. Zur Behandlung einer Pigmentepithelabhebung ist diese Verfahren ungeeignet, da die Infrarotstrahlung des Lasers durch die Pigmentepithelabhebung und die darin eingeschlossene Flüssigkeit weitgehend absorbiert wird und so das eigentliche Zielgebiet nicht erreicht, was eine unkontrollierbare Schädigung der Netzhaut und des Pigmentepithels zur Folge hat.

### 3.2.3. Photodynamische Therapie

Die erste dokumentierte Anwendung lichtaktivierbarer Verbindungen auf biologische Systeme wurde im Jahr 1900 von Raab publiziert. Dieser beschrieb die letale Wirkung einer Lichtexposition von in Acridine-Farbstoff inkubierten Pantoffeltierchen.

Von Tappeiner und Jodelbauer entdeckten die Sauerstoffabhängigkeit der o. g. Reaktion und postulierten den Begriff der „photodynamischen Reaktion“. Meyer-Betz demonstrierten 1913 die photosensibilisierenden Eigenschaften von Hämatoporphyrin-Derivaten. Aber erst die Synthese von Hämatoporphyrin-Derivaten durch Dougherty et al. 1950 kann als Beginn der modernen Photodynamischen Therapie bezeichnet werden.

Grundlegend handelt es sich bei der photodynamischen Therapie zwar auch um eine Lasertherapie, dennoch ist dieses Verfahren von der konventionellen Laserkoagulation zu unterscheiden. Einerseits resultiert die konventionelle Lasertherapie in einer durch thermische Effekte entstandenen Verödung aller im Bereich des Zielstrahls gelegenen Gewebe, andererseits ist es bei der photodynamischen Therapie gelungen, die über dem erkrankten Areal gelegenen Strukturen durch den nicht vorhandenen thermischen Effekt zu schonen. Aufgrund dieses selektiven Mechanismus ist dieses Verfahren gerade bei den Patienten prädestiniert, bei denen die zentrale Sehschärfe trotz Vorliegen einer zentralen subretinalen Läsion noch relativ gut ist, (Miller et al , 1999)

Das derzeit für den Bereich der Augenheilkunde einzige klinisch zugelassene verfügbare Benzoporphyrinderivat Verteporfin ist unter dem Handelsnamen Visudyne™ zugelassen.

Die Einzelheiten bei der Behandlung mit der photodynamischen Methode werden in Kapitel 5 beschrieben.

### **3.3. Chirurgische Methoden**

Das funktionelle Resultat laserchirurgischer Methoden zur Behandlung chorioretinaler Neovaskularisationen ist in der Weise limitiert, in der die fovealen Strukturen in die Behandlung einbezogen werden. Hierfür ist insbesondere die Gefahr eines Rezidives und die weitere Ausdehnung der Lasernarben verantwortlich. Mittels eines subretinalen Eingriffs soll erreicht werden, dass der natürliche Verlauf der Erkrankung unterbrochen wird und eine Narbenbildung und damit ein Photorezeptorschaden vermieden wird. Große Fortschritte insbesondere auf dem Gebiet der Entwicklung neuer Instrumente und verbesserter Techniken lassen immer präzisere Eingriffe mit geringeren Komplikationsraten zu. Die derzeit verwendeten unterschiedlichen Methoden sollen im Folgenden dargestellt werden.

#### **3.3.1. Membranextraktion**

Nach einer kompletten Entfernung des Glaskörpers wird eine kleine Retinotomie in unmittelbarer Nähe der chorioretinalen Neovaskularisation durchgeführt. Anschließend erfolgt die Injektion einer kleinen Menge isotonischer Lösung um die Netzhaut langsam von ihrem Untergrund abzuheben. Die subretinalen Läsionen werden vorsichtig gelöst unter Schonung des retinale Pigmentepithels und der Choriokapillaris. Jetzt erfolgt eine vorübergehend Erhöhung des intraokularen Drucks, um die Blutungsgefahr für die nachfolgende Prozedur zu verringern. Mittels einer gebogenen Pinzette wird die Membranstruktur nochmals separiert und anschließend durch die Retinotomie in den Glaskörperraum gebracht und nach Drucksenkung und Sistieren der Blutungen nach außen entfernt. Nach Einbringen einer Gasblase wird ein Verschluss der Retinotomie durch die Lagerung des Patienten mit dem Gesicht nach unten erreicht. Allerdings führt die chirurgische Entfernung der chorioidalen Neovaskularisation meist zu einem lokal begrenzten Verlust des retinalen Pigmentepithels was die eine Sehbesserung verhindert.

Als Ersatz für das verlorene retinale Pigmentepithel wurde nach chirurgischer Entfernung der chorioidalen Neovaskularisationsmembran die Translokation von Irispigmentepithelzellen versucht. Bei diesem Verfahren wurde

zwar nach 6 bis 11 Monaten keine Abstoßungsreaktion festgestellt allerdings ohne einen überzeugenden visuellen Erfolg nachweisen zu können.

Dagegen zeigten sich bei jüngeren Patienten mit einer lokalisierter Erkrankung ( Typ I Membran nach Gass) und gesünderem RPE durch die chirurgische Entfernung der subretinalen Neovaskularisation günstigere Ergebnisse.

### **3.3.2. Makulatranslokation**

Die bis dahin sehr unbefriedigenden therapeutischen Möglichkeiten bei der Behandlung subfovealer chorioidaler Neovaskularisationen führten in den 80er-Jahren des vorigen Jahrhunderts zur Idee der Verlagerung der Makula auf einen nicht erkrankten Untergrund. Die Initiative ging vor allem von zwei Gruppen aus: Lindsay, Finkelstein und D'Anna 1983 sowie Tiedeman et al. 1985. Führend in der Weiterentwicklung dieser Grundlagen durch Tierversuche waren zunächst Machemer und Steinhorst. Diese zeigten damit erstmals ein erfolgversprechendes Konzept, mit dem die Makulatranslokationschirurgie zur klinischen Anwendung geführt werden konnte.

Die von Machemer und Steinhorst initiierte Vorgehensweise bestand aus dem Herbeiführung einer rhegmatogenen Ablatio retinae durch die transsklerale Infusion einer Flüssigkeit in den subretinalen Raum. Es folgte eine Mobilisation der peripheren Netzhaut mittels 360° Retinotomie und die Verlagerung der Makula auf einen intakten Untergrund außerhalb des Erkrankungsareals, wobei die Verlagerungsstrecke entscheidend von der Ausdehnung dieses Areals abhängig ist. Anschließend wurde die Netzhaut mittels einer Silikonöltamponade wieder angelegt.

Andere Chirurgen entwickelten Varianten dieser Methode. Ninomiya et al. führten eine Abhebung der temporalen Netzhaut durch eine superiore oder inferiore Inzision durch. Wie schon vorhergesagt, führten Spät komplikationen, wie z. B. die Entstehung einer proliferativen Vitreoretinopathie dazu, dass sich dieses Verfahren nicht durchsetzte.

Wolf et al (1999); Toth und Machemer (1999) und Eckardt, Eckardt und Conrad (1997, 1999), sowie Aisenbrey, Bartz-Schmidt et al (2002) haben Modifikationen an

der ursprünglichen Technik Machemers vorgenommen. So wurde das transretinale gegenüber dem transskleralen Infundieren von Flüssigkeit zur Netzhautabhebung bevorzugt, die Ausleuchtung des gesamten Operationsgebietes mittels „Weitwinkel-Illumination“ durch eine vierte Sklerotomie oder durch beleuchtete Instrumente während der bimanuellen Translokation der Makula verbessert und schließlich eine bessere Entfaltung der neu positionierten Netzhaut unter Verwendung von Perfluorcarbon erreicht. Ebenfalls hilfreich sind Kontakt- oder Non-Kontakt-Weitwinkelsysteme zur intraokularen Beobachtung der chirurgischen Manipulationen. Mit diesen Maßnahmen konnte die größte Komplikationsgefahr, die Entstehung einer proliferativen Vitreoretinopathie weiter reduziert werden. Ein weiterer Fortschritt wurde durch die Einführung der Muskelchirurgie durch Eckardt, Eckardt und Conrad, die mit Hilfe einer Transposition der aufrechten und schrägen Augenmuskeln die postoperative Zyklotropie verringern konnten erreicht.

Das im Frühstadium der Operationstechnik sehr hohen PVR-Risiko ließ De Juan eine andere Translokationstechnik entwickeln, sie wurde unter dem Namen „limitierte Makulatranslokation“ bekannt. Dabei wurde der temporale Netzhautanteil abgehoben und mit einer limbusparallelen Einfaltung der Sklera und Choroidea eine begrenzte Translokation ohne ausgedehnte periphere Retinotomie erreicht. Die Limitierung des Verfahrens liegt in der nur begrenzt möglichen Einfaltung der Sklera.

Bei der Makulatranslokation handelt es sich um eine komplexe Operationstechnik. Intraoperative Komplikationen beinhalten Blutungen, Netzhautforamina, Netzhautinkarzerationen innerhalb von Sklerotomien, unvollständige Abhebung der Netzhaut, Reste von Perfluorcarbon oder Blut unterhalb der Netzhaut und unerwünschte Netzhautfalten. Weiterhin wurden als Komplikationen postoperative Blutungen, sowie erneute Membranbildung mehrere Monate nach erfolgreicher Chirurgie beobachtet. Im Bereich der vorderen Augenabschnitte sind subepitheliale Trübungen (Haze), Corneaödeme und eine Rubeosis iridis beschrieben worden. Als schwerwiegende Komplikation gilt die Ausbildung einer Ablatio retinae mit einer proliferativen Vitreoretinopathie.

Auch bei der Patientenauswahl sind verschiedene Faktoren zu berücksichtigen.

Das Vorliegen einer chorioretinalen Anastomose sowie erhebliche Synechien zwischen einer subretinalen Fibrose und der neurosensorischen Netzhaut erschweren das komplikationslose intraoperative Abheben der Retina. Eine altersbezogene Makuladegeneration im disziformen Endstadium stellt eine Kontraindikation für eine Makulatranslokation dar, da eine Regeneration der Photorezeptoren nach Verlagerung auf einen narbenfreien Untergrund nicht mehr erwartet werden kann. Hier besteht insbesondere die Gefahr einer Skotomverdoppelung, da der intakte Bereich der Netzhaut durch Verlagerung auf die subretinale Narbe ebenfalls seine Funktion verliert. Dem selben Mechanismus unterliegt die Makulatranslokation bei lange bestehendem zystoidem Makulaödem, daher ist eine ausführliche Anamnese über den Zeitraum der Visusminderung sowie eine Funktionsdiagnostik mittels Mikroperimetrie und Fixationsverhalten empfehlenswert.

## **4. Patienten und Methodik**

Retrospektiv untersucht wurden die Patientendaten von 18 Patienten mit seröser Pigmentepithelabhebung und unterschiedlicher Ausprägung neovaskulärer Membrananteile. Es kamen die beiden im Anschluss beschriebenen Behandlungsverfahren zum Einsatz.

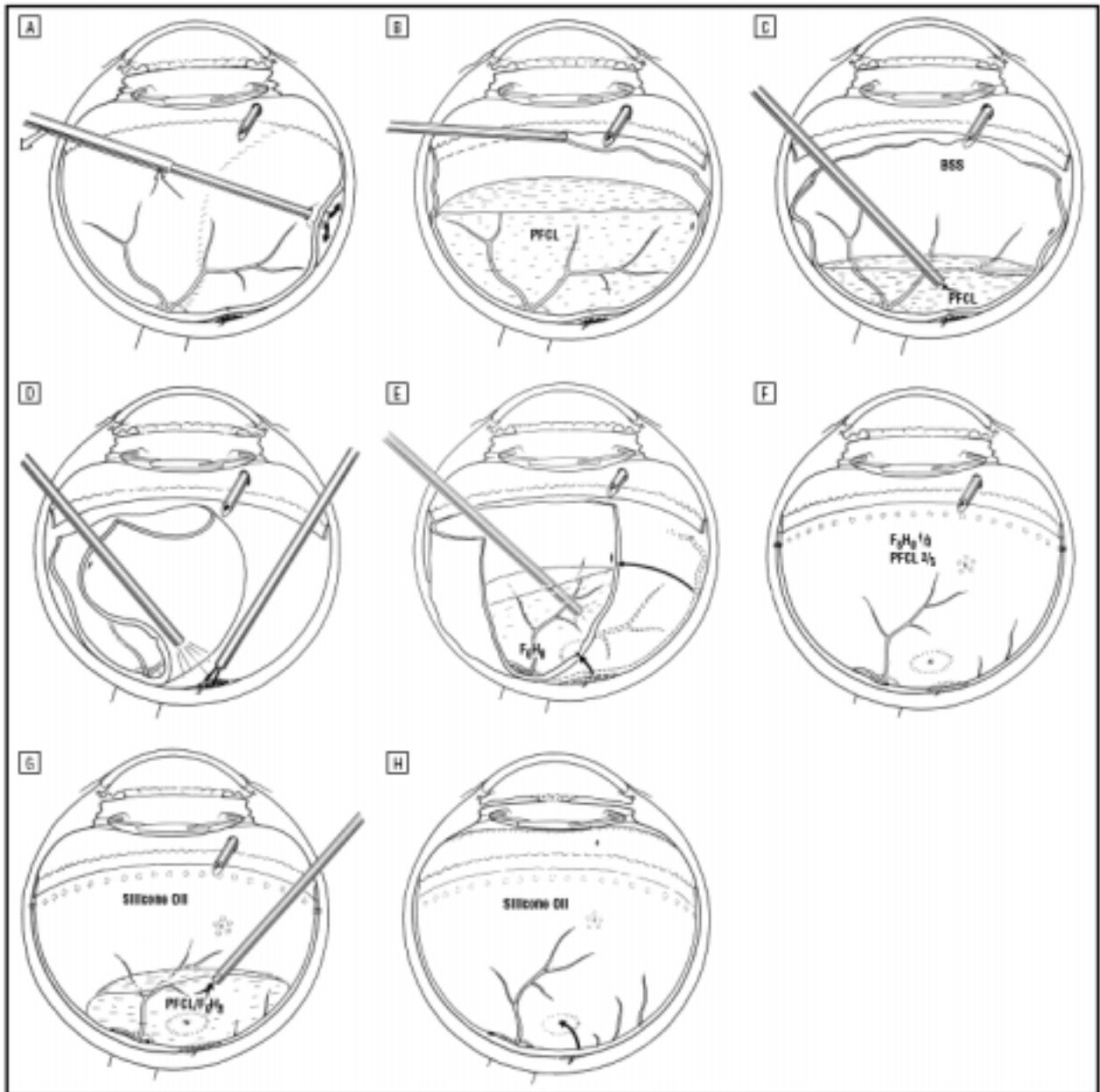
### **4.1. Photodynamische Therapie**

Der Behandlungsablauf bei der photodynamischen Therapie gestaltet sich wie folgt: In einer Glukoselösung wird den Patienten eine Verteporfindosis von  $6\text{mg}/\text{m}^2$  Körperoberfläche verabreicht. Diese Lösung wird über einen Zeitraum von 10 Minuten über einen venösen Zugang infundiert. Nach einer weiteren Wartezeit von 5 Minuten wird das, bereits in der Angiographie festgelegte, zu behandelnde Areal beleuchtet. Dazu wird das zu behandelnde Auge mittels Tropfanästhesie lokal betäubt um im Anschluss ein Kontaktglas aufsetzen zu können. Zur Beleuchtung wird ein Diodenlaser mit einer Wellenlänge von 692 nm verwendet. In einem Bestrahlungszeitraum von 83 Sekunden wird mit einer Beleuchtungsintensität von  $600\text{ mW}/\text{cm}^2$  eine Lichtdosis von  $50\text{ J}/\text{cm}^2$  verabreicht. Die Steuerung erfolgt über den im Lasergerät eingebauten Mikrocontroller automatisch entsprechend den Studienkriterien. Abschließend werden beide Augen mittels einer Lichtschutzbrille vom Umgebungslicht abgeschirmt, so dass eine unerwünschte Aktivierung des Farbstoffes während der Abbauphase durch Fremdlicht, und damit die Provokation von unerwünschten Nebenwirkungen vor allem auch am nicht betroffenen Partnerauge weitgehend vermieden werden soll.

## 4.2. Makulatranslokation

Die chirurgische Technik der Makulatranslokation wird Abb 4.2a dargestellt. In einer Vollnarkose wird zuerst bei den phaken Augen eine Entfernung der Augenlinse durchgeführt sowie in den meisten Fällen eine Hinterkammerlinse implantiert. Mittels einer Pars plana Vitrektomie wurde der Glaskörper auch bis weit an die periphere Netzhaut reichend entfernt. Eine vollständige Abhebung der gesamten Netzhaut vom Pigmentepithel erreichte man durch die Injektion einer isotonen Salzlösung durch eine in der mittleren Peripherie gelegene Retinotomie. Nach Ablösung der Retina wurde Perfluorcarbon in den Glaskörperraum injiziert und eine 360° Retinotomie hinter der Ora serrata durchgeführt. Anschließend wird das Perfluorcarbon entfernt. Die temporale Netzhaut wurde mit einer silikonbeschichteten Nadelspitze nach nasal verlagert und anschließend die Neovaskularisationsmembran von der Bruchschen Membran mit einer Mikropinzette gelöst. Entstehende Blutungen können mittels bipolarer Diathermie koaguliert werden. Eine erneute Stabilisierung der Netzhaut wird mit Semifluorane durchgeführt, so dass die Retina in die gewählte Endposition gedreht werden kann. Die Translokation der Fovea erfolgte in allen untersuchten Fällen nach oben. Nach Erreichen der gewünschten Position wurde die gesamte Netzhaut durch Perfluorcarboninjektion geglättet und die mittlere Peripherie der Netzhaut durch eine Laserretinopexie angeheftet. Die Perfluorcarbon Mischung wird gegen Silikonöl ausgetauscht und die Operation in üblicher Weise beendet.





**Abb 4.2a** Schematische Darstellung der Makulatranslokation:

- A: Phakoemulsifikation, Pars-Plana Vitrektomie, Abhebung der hinteren Glaskörpergrenzmembran, Vervollständigung der Vitrektomie in der Peripherie und Injektion einer isotonischen Salzlösung durch eine kleine Retinotomieöffnung in die untere Peripherie der Netzhaut.
- B: Injektion von Perfluorcarbon, 360° Retinotomie hinter der Ora serrata und Perfluorcarbon Entfernung.
- C: Injektion einer isotonischen Salzlösung und Ablösung der Netzhaut

- D: Extraktion der chorioidalen Neovaskularisationsmembran und Photokoagulation der zuführenden Blutgefäße
  - E: Semifluorane-Injektion und Translokation der Netzhaut in die gewünschte Position (Pfeile) sowie Entfaltung der Netzhaut mittels Perfluorcarbon.
  - F: Periphere Laserretinopexie
  - G: Semifluorane/Perfluorcarbon wird gegen Silikonöl ausgetauscht
  - H: Anlage der Netzhaut mit Silikonöltamponade und verlagertter Makula.
- (Abb. Nach Aisenbrey et al 2002)

## 5. Ergebnisse

### 5.1. Verteilung der Patienten nach Alter und Geschlecht

Von den 18 untersuchten Patienten waren 11 Frauen und 7 Männer. Das Alter der Patienten betrug durchschnittlich  $74,1 \pm 8,3$  Jahre (Spannweite 56-88 Jahre). Es wurden retrospektiv die Daten von 7 Patienten vor und nach Makulatranslokation sowie 11 Patienten vor und nach unterschiedlicher Wiederholungszahl der Photodynamischen Therapie untersucht. (Tabelle 1)

**Tabelle 5.1: Verteilung der Patienten**

	Gesamt	PDT	MT
Alter	$74,1 \pm 8,3$	$72,7 \pm 8,5$	$76 \pm 7,5$
Geschlecht	11W, 7 M	7 W, 4 M	4 W, 3 M

W: weiblich; M: männlich; PDT: Photodynamische Therapie; MT: Makulatranslokation

Die Untersuchung der Patienten erfolgte im regulären Sprechstundenbetrieb der Universitätsaugenkliniken Köln und Tübingen bzw. in der Makulasprechstunde der Universitätsaugenklinik Tübingen.

Eine Klassifikation der chorioidalen Neovaskularisation erfolgte nach den Kriterien der MPS-Gruppe (Macular Photocoagulation Study Group 1991, 1993, 1996)

**Tabelle 5.2: Verlauf**

Beobachtungszeitraum	3-8 Wochen		3 Monate		6 Monate		9 Monate		12 Monate	
	MT	PDT	MT	PDT	MT	PDT	MT	PDT	MT	PDT
<b>Anzahl Patienten</b>	7	11	7	11	7	11	3	8	1	4
<b>Visusverbesserung</b>	1	3		1		1				
<b>Visusstabilisierung</b>	4	5	4	4	4	4	1	1		
<b>Visusverlust 1-3 Zeilen</b>	1	2	3	4	3	5	1	4	1	1
<b>Visusverlust 4-6 Zeilen</b>	1	1		2		1	1	2		3
<b>Visusverlust &gt;6 Zeilen</b>								1		

MT: Makulatranslokation; PDT: Photodynamische Therapie

**Tabelle 5.3: Komplikationen**

Beobachtungszeitraum	3-8 Wochen		3 Monate		6 Monate		9 Monate		12 Monate	
	MT	PDT	MT	PDT	MT	PDT	MT	PDT	MT	PDT
<b>Anzahl Patienten</b>	7	11	7	11	7	11	3	8	1	4
<b>Zystoides Makulaödem</b>	2	1	2	8	1	10				
<b>Blutungen</b>	1	2		4	4	2		1		
<b>Membranrezidiv</b>	1	2	2	9		10	1	8		4
<b>Wiederholungsbehandlung</b>				9		10		8		4

MT: Makulatranslokation; PDT: Photodynamische Therapie

Nach einem Verlauf von 6 Monaten sind liegen die Daten aller behandelten Patienten vor. Es zeigt sich in der mittels Photodynamischer Therapie behandelten Patientengruppe bei einem Patienten eine Visusverbesserung, bei 4 Patienten eine Visusstabilisierung während 5 Patienten einen Visusverlust von 1-3 Zeilen aufwiesen und bei einem Patienten ein Visusverlust von 4-6 Zeilen auftrat.

Die Makulatranslokationsgruppe zeigte bei 4 der behandelten Patienten eine Visusstabilisierung, bei 3 Patienten trat eine Visusverschlechterung von 1-3 Zeilen auf. Im Gegensatz zur PDT Gruppe kam es zu keinem weiteren Visusverlust.

Die Komplikationsrate war bei der PDT Gruppe hinsichtlich Membranrezidivierung und Wiederholungsbehandlung sowie dem Auftreten eines zystoiden Makulaödems sehr hoch, jeweils 10 Patienten zeigten dies Komplikationen. In der Makulatranslokationsgruppe zeigten 4 Patienten eine Blutung, jedoch nur ein Patient ein zystoides Ödem.

## **6. Diskussion**

Der natürliche Verlauf okkulten chorioidaler Neovaskularisationsmembranen mit Pigmentepithelabhebung ist sehr variabel und abhängig vom Stadium und des Vorhandenseins chorioidaler Neovaskularisationen. In der Regel sind Persistenz, Atrophie mit Visusminderung, sowie Umwandlung in eine disziforme Neovaskularisationsnarbe mit entsprechender Sehinderung möglich. Von besonderer Bedeutung ist hierbei auch der Zustand des Partnerauges: Hat sich an diesem Auge bereits eine disziforme Narbe gebildet, ist die Visusprognose für das von der Pigmentepithelabhebung betroffene Auge schlecht.

Insgesamt besteht also der Bedarf einer Methodik zur Erhaltung der Sehschärfe. Die Laserkoagulation scheidet in den meisten Fällen aus, da bei Pigmentepithelabhebungen mit einer hohen Komplikationsrate im Sinne einer Pigmentepithelruptur gerechnet werden muss und bei subfovealer Läsionslage eine drastische Sehinderung resultiert. Auch eine aufwendige, an der Indozyaningrün-Angiographie orientierte Laserkoagulation chorioidaler Neovaskularisationsmembranen mit extrafovealer Lage hat sich nicht bewährt, da hierdurch zwar eine anatomisch flache Pigmentepithelabhebung erzeugt wird, aber eine funktionelle Verbesserung ausbleibt und die Rezidivrate hoch ist. In dieser Arbeit wurden zwei alternative Methoden vorgestellt. Diese sind, wie hier gezeigt wurde, gut durchführbar und können potentiell eine günstigere Prognose zeigen als es der natürliche Verlauf aufweist. Die Photodynamische Therapie kann prinzipbedingt nur

auf Pigmentepithelabhebungen mit subretinalen Neovaskularisationen angewandt werden, da sie auf der temporären Thrombosierung der krankhaften Gefäße beruht. Hierbei reichert sich der Therapie-Farbstoff Verteporfin in den krankhaften Gefäßen an und führt nach Anregung mit rotem Licht durch Bildung von toxischem Sauerstoff zur oben genannten Thrombosierung, wobei Netzhaut und Netzhautgefäße verschont werden. Es lassen sich klassische chorioidale Neovaskularisationsmembranen und okkulte sowie gemischte Formen behandeln. Nach ca. 4-6 Wochen ist die Thrombosierung der krankhaften Gefäße in der Regel aufgehoben, es kommt wieder zur Aktivitätsaufnahme der Gefäße und so zu einer Progression die eine erneute Behandlung erforderlich macht, das bedeutet, die Photodynamische Therapie ist eine Wiederholungsbehandlung.

Die in der Universitätsaugenklinik Tübingen behandelten Patienten mit chorioidaler Neovaskularisationsmembran und Pigmentepithelabhebung wurden innerhalb der Beobachtungszeit ein- bis achtmal behandelt, wobei der Mittelwert in Abhängigkeit von der Ausgangslage bei ca. 3 Behandlungen innerhalb von zwei Jahren liegt. Als mögliche Komplikationen sind Blutungen, Einrisse des Pigmentblattes sowie explosives Wachstum der chorioidalen Neovaskularisationsmembran zu nennen. Eine Pigmentepithelruptur führt aufgrund von Blutungen und bei Beteiligung der Fovea sowie durch eine Photorezeptorschädigung zu einem permanenten und tiefen Visusverlust. In einigen Fällen können jedoch ein Sehschärfenanstieg und geringere Metamorphopsien durch eine Abflachung der Netzhaut nach der Ruptur resultieren.

Im Gegensatz dazu ist die Makulatranslokation keine Wiederholungsbehandlung. Hierbei wird die Netzhaut von der darunterliegenden Pigmentepithelabhebung, unter oder innerhalb der sich auch die chorioidale Neovaskularisationsmembran befindet, getrennt und auf ein intaktes Pigmentareal platziert indem die Netzhaut um eine Achse mit der Papille als Mittelpunkt rotiert wird. Die chorioidale Neovaskularisationsmembran, die sich jetzt unter einem mittelperipheren Netzhautareal befindet kann dann gefahrlos entfernt werden. Die resultierende rotatorische Veränderung wird nach zwei Monaten in der Weise kompensiert, dass die Augenmuskeln in Ihrem Ansatz operativ modifiziert werden, um schließlich eine Bulbusrotation in entgegengesetzter Richtung zur Makulatranslokation zu erreichen und die Zyklodeviation auszugleichen. Eine wiederholte Translokation ist nicht

möglich, das bedeutet, dass entstehende Membranrezidive einer konventionellen Laserkoagulation, einer Photodynamischen Therapie oder konventioneller Membranextraktion unterzogen werden müssen. Als Komplikationen können die folgenden Veränderungen auftreten: Ein Makulaödem durch eine Dekompensation des Pigmentepithels, vitreoproliferative Reaktionen, Rezidive der nach Rotation extrafoveal liegenden Membran und durch unzureichende Rückrotation entstehende Doppelbildwahrnehmung. Die Gefahr einer proliferativen Vitreoretinopathie konnte durch Weiterentwicklung der chirurgischen Technik und die Verkürzung der Operationsdauer erreicht werden. Obwohl bei manchen Patienten keinerlei postoperative Komplikationen auftraten, kam es zu einem Visusverlust. Elektrophysiologische Untersuchungen lassen vermuten, dass hierfür die Schädigung einer bedeutenden Menge des Pigmentepithels zusammen mit der translozierten Netzhaut verantwortlich sein könnte. Verschiedene Autoren berichten von einem Zusammenhang mit der Struktur und der Größe der Membran, dem Zustand des Pigmentepithels, sowie der Adhäsion zwischen Pigmentepithel und Retina.

Eine Indikationsempfehlung für eine Makulatranslokation wurde in der Arbeit von Gelissen und Bartz-Schmidt (2002) gegeben.

Dabei spielen folgende Faktoren im Rahmen der *funktionellen* Ausgangssituation eine wichtige Rolle:

Fixationsverhalten: Dieses sollte zentral und stabil sein, da eine unruhige und exzentrische Fixation auf eine bereits reduzierte Makulafunktion hindeutet.

Dauer der Symptomatik: Eine Behandlung sollte möglichst kurze Zeit nach einer vom Patienten angegebenen Visusminderung stattfinden, spätestens jedoch drei Monate nach einem Verlust der Lesefähigkeit.

Für die *anatomische* Ausgangssituation lauten die Empfehlungen wie im Folgenden beschrieben:

Relative Kontraindikationen sind chorioretinale Anastomosen und subretinale Fibrosen, da hier eine anatomische Verbindung zwischen dem pathologischen Gewebe und der neurosensorischen Netzhaut vorliegen kann und dadurch bei der operativen Ablösung der Netzhaut mit Komplikationen zu rechnen ist.

Eine bereits degenerierte Netzhaut, die sich als disziforme Läsion zeigt, stellt eine absolute Kontraindikation dar. Hier wird durch den operativen Eingriff mit

Verlagerung des bereits geschädigten und nicht mehr regenerierbaren Netzhautanteils eine Verdoppelung des ursprünglichen Skotoms erreicht.

Das Vorliegen eines zystoiden Makulaödems kann auf eine lange bestehende chorioidale Neovaskularisationsmembran hinweisen, in diesen Fällen besteht ebenfalls die Gefahr einer Skotomverdoppelung. Da aber auch eine vollständige Remission verbunden mit einer Funktionsverbesserung möglich ist, sollte eine ausführliche Anamnese über die Dauer der Symptomatik sowie eine umfangreiche Funktionsdiagnostik erfolgen.

Im Ergebnis unterscheiden sich die Makulatranslokation und die Photodynamische Therapie in vielen Aspekten:

A) Visusverlauf postoperativ:

Verglichen mit der Photodynamischen Therapie zeigten die behandelten Patienten mit einer Pigmentepithelabhebung eine Visusstabilisierung auf einem höheren Niveau. Bei der Makulatranslokation kommt es initial zu einer Sehminderung, welche sich jedoch im weiteren Verlauf etwas erholt. Im Gegensatz dazu ist bei der Photodynamischen Therapie ein langsamer und stetiger Visusabfall erst über einen längeren Zeitraum zu beobachten.

Die postoperative initiale Sehschärfenminderung bei der Makulatranslokation lässt sich zur Zeit nicht eindeutig erklären. Möglicherweise spielt hier die veränderte Relation zwischen der Anzahl der Photorezeptoren und der Anzahl der Pigmentepithelzellen eine Rolle, weiterhin ist die Qualität der postoperativen Verbindung zwischen Photorezeptoren und Pigmentepithelzellen bisher noch weitgehend ungeklärt. Dagegen ist die allmähliche Sehminderung bei Photodynamischen Therapie mit großer Wahrscheinlichkeit erklärbar: Die Photodynamischen Therapie beseitigt im Gegensatz zur Makulatranslokation die Neovaskularisation nicht, sondern inaktiviert sie in bestimmten Zeitintervallen. Daher bleibt das Pigmentepithel



weiterhin geschädigt, sodass ein akkumulativer Schaden des Pigmentepithels und damit der Photorezeptoren denkbar erscheint.

#### B) Komplikationsrate:

Die Makulatranslokation weist eine höhere Komplikationsrate hinsichtlich Blutungen im Vergleich zur PDT auf. (Tabelle 5.3)

#### C) Rezidive bzw. Progression:

Bei der Makulatranslokation kam es in den 7 Fällen zu 3 Rezidiven der CNV. Von grossem Vorteil ist die nach einer Makulatranslokation vorliegende extrafoveale Lage, dagegen war eine Progression der choroidalen Neovaskularisation in allen 11 Fällen nach Photodynamischer Therapie zu verzeichnen wobei die Pigmentepithelabhebung den ursprünglichen Umfang nicht mehr erreichte und insgesamt flacher ausgeprägt war.

Die vorliegende Arbeit zeigt die prinzipielle Möglichkeit einer vergleichenden Studie beider Methoden bei Pigmentepithelabhebung auf. Zur Zeit wird in einer solchen Studie versucht eine vergleichende Wertigkeit aus den ersten Ergebnissen abzuleiten.

Aus den bisherigen Beobachtungen ergibt sich jedoch die Notwendigkeit von Messungen weiterer Verlaufsparemeter, welche notwendig sind, um gleiche Voraussetzungen und genauere Verlaufsbeobachtungen zu gewährleisten. Die zentrale Sehschärfe reicht dazu nicht aus, da sehr oft Patienten mit guter zentraler Sehschärfe kein brauchbares Gesichtsfeld mehr haben und die Sehschärfe alleine daher kein Indikator für die erreichbare Lebensqualität ist. Vielmehr muss dazu auch die Lesefähigkeit und die Anpassungsmöglichkeit vergrößernder Sehhilfen hinzugezogen werden. Die optische Kohärenztomographie kann außerdem die Höhe der Pigmentepithelabhebung zu Anfang und im Verlauf quantitativ erfassen, sowie postoperative Makulaödeme ohne invasive Untersuchungsverfahren erfassen. Beispielsweise ermöglicht die Scanning Laser Ophthalmoskopie, Atrophien im Bereich des Netzhaut-Aderhautkomplexes gut darzustellen und außerdem die Xanthophyll-Verteilung der Makula zu erfassen. Weiterhin kann mit dieser Methode das

Fixationsverhalten überprüft werden, mit einer Modifikation ist ferner auch eine Erfassung des Leseverhaltens mit Hilfe eines eingeblendeten Textes möglich.

Somit ergeben sich folgende Untersuchungsparameter für zukünftige Studien, welche mit den derzeitigen Untersuchungsmethoden bereits durchgeführt werden können:

1. Eingangs-Fernvisus, Fernvisus im Verlauf
2. Eingangs-Nahvisus, Nahvisus im Verlauf
3. Initiales zentrales Gesichtsfeld und Fixation und im Verlauf
4. Höhe der initialen Pigmentepithelabhebung und im Verlauf
5. Initiale Foveahöhe und im Verlauf
6. Komplikationen
7. Initiale Aderhaut/Pigmentveränderungen und im Verlauf
8. Initiale strukturelle Veränderungen der Makula und im Verlauf
9. Verlauf am anderen Auge

Nach den jetzigen Beobachtungen dürfte sich aus der Vielfalt dieser Beobachtungen ein klares Bild beider Methoden ergeben das einen differenzierten Vergleich erlaubt.

Unabhängig davon müssen sowohl Ein- als auch Ausschlusskriterien bezüglich des Anfangsvisus klar definiert werden. Nach den vorliegenden ersten Erfahrungen sollten für beide Methoden Patienten mit einem Visus unter 10/125 bzw. deutlich extrafovealer Fixation ausgeschlossen werden, da die weiteren zu erwartenden Sehminderungen kaum noch messbar sind (auch für den Patienten) bzw. eine Erholungsfähigkeit der Netzhautmitte kaum noch möglich ist.

## 7. Zusammenfassung

Im Rahmen der altersbedingten Makuladegeneration stellt die Pigmentepithelabhebung durch ihre vielfältigen Ausprägungen eine Herausforderung für den behandelnden Ophthalmologen dar. Die verschiedenen Formen können unterscheiden sich im Verlauf und der Prognose für die resultierende Sehschärfe. Eine differentialdiagnostische Unterscheidung der verschiedenen Formen ist durch den Einsatz der Fluoreszenzangiographie und der optischen Kohärenztomographie möglich.

Eine Photodynamische Therapie als relativ einfach anzuwendendes lasertherapeutisches Verfahren kann die Sehverschlechterung bedingt durch die neovaskuläre Pigmentepithelabhebung im Rahmen der altersbezogenen Makuladegeneration verringern oder verzögern. Nur in einem geringen Prozentsatz der Patienten kann eine länger anhaltende Visusverbesserung erreicht werden.

Die Makulatranslokation, mit Verlagerung der neurosensorischen Netzhaut auf eine funktionsfähige Unterlage, bietet erstmals eine Perspektive zur Visusverbesserung bzw. Visuserhalt. Pilotstudien zur Makulatranslokation mit unterschiedlichen operativen Techniken berichteten über positive Ergebnisse. Andererseits sind auch Komplikationen nach diesem Verfahren bekannt.

Bei 18 Augen von 18 Patienten wurde der Verlauf nach einer Photodynamischen Therapie oder einer Makulatranslokation beobachtet. Bei der Photodynamischen Therapie kam es in 11 Fällen zu einer Membranrezidivierung während die Patienten, die sich einer Makulatranslokation unterzogen nur in 3 von 7 Fällen ein Rezidiv zeigten.

Bis eine prospektive kontrollierte randomisierte Studie der Makulatranslokation aussagekräftige Daten liefert, sollen die Patienten über die möglichen Risiken und Vorteile ausführlich aufgeklärt werden. Die Behandlung der Pigmentepithelabhebung bei einer neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration mit der Makulatranslokation wird innerhalb einer kontrollierten randomisierten Studie empfohlen, um eine weitere Bewertung dieses Verfahrens zu ermöglichen.

**Tabelle 1**  
**Basisdaten**

Pat. Nr.	Init.	Alter	Geschl.	Beh. Auge	Angiographie-Klassifikation	Therapie	Erkrankung des Partnerauges	Beobachtungszeitraum
1	K. H.	68	M	OD	Vorw. Klassisch	PDT	JK	12 Monate
2	B. H.	76	M	OD	Indifferent	PDT	t-AMD	12 Monate
3	H. V.	75	W	OD	Indifferent	PDT	JK	6 Monate
4	D. A.	72	W	OD	Vorw. Klassisch	PDT	t-AMD	12 Monate
5	F. N.	66	W	OS	Indifferent	PDT	t-AMD	9 Monate
6	H. G.	68	W	OS	Vorw. Klassisch	PDT	t-AMD	6 Monate
7	R. E.	82	W	OD	Vorw. okkult	PDT	JK	12 Monate
8	H. A.	72	W	OS	Indifferent	PDT	Jk	9 Monate
9	R. M.	77	M	OS	Indifferent	PDT	t-AMD	6 Monate
10	R. C.	56	W	OD	Vorw. okkult	PDT	Atrophie	9 Monate
11	G. F.	88	M	OS	indifferent	PDT	t-AMD	9 Monate
12	I. W.	78	M	OD	Vorw. Klassisch	MT	Jk	9 Monate
13	S. R.	86	W	OD	Vorw. Klassisch	MT	Jk	6 Monate
14	A. H.	62	W	OS	klassisch	MT	JK	6 Monate
15	M. H.	78	M	OS	Vorw. Klassisch	MT	Atrophie	6 Monate
16	R. E.	81	W	OS	indifferent	MT	JK	9 Monate
17	S. A.	72	W	OD	indifferent	MT	JK	12 Monate
18	C.J.	75	M	OD	klassisch	MT	Atrophie	6 Monate

## 8. Literaturverzeichnis

1. Aisenbrey S; Lafaut B; Szurman P; Grisanti S; Fricke J; Neugebauer A; Hilgers R-D; Esser P; Walter P; Bartz-Schmidt KU. Makulatranslokation mit 360 Grad Retinotomie zur Behandlung der exsudativen Makuladegeneration. Funktionelle und angiographische Ergebnisse. *Ophthalmologe*. 2002; 99(3): 164-70.
2. Akduman L, Karavellas M, MacDonald C, Olk J, Freeman W. Macular translocation with retinotomy and retinal rotation for exudative age-related macular degeneration. *Retina* 1999;19(5):418-423.
3. Algvere PV, Berglin L, Gouras P, Sheng Y. Transplantation of fetal retinal pigment epithelium in age-related macular degeneration with subfoveal neovascularization. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1994;232:707-716.
4. American Academy of Ophthalmology. Macular translocation. *Ophthalmology* 2000; 107(5): 1015-1018.
5. Berger AS, Kaplan HJ. Clinical experience with the surgical removal of subfoveal neovascular membranes. *Ophthalmology* 1992;99:969-975.
6. Bird AC (1991) Pathogenesis of retinal pigment epithelial detachment in the elderly; the relevance of Bruchs membrane change. *Eye* 5: 1-12
7. Brancato R, Intorini U, Bolognesi G, et al. ICGA-guided laser photocoagulation of occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Retina* 2000:134 –142.
8. Bressler NM, Bressler SB, Fine SL. Age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 1988;32:375-413.
9. Bressler NM, Bressler SB. Clinical characteristics of choroidal neovascular membranes. *Arch Ophthalmol*. 1987;105:209-213.
10. Burns RP (1980) Clinico-morphologic correlations of drusen of Bruch's membrane. *Trans Am Ophthalmol Soc* 68: 206–225.
11. Cantril HL, Ramsay RC, Knoblock WH. Rips in the pigment epithelium. *Arch Ophthalmol* 1983;101:1074 –1079.

12. Casswell AG; Kohen D; Bird AC. Br-J-Ophthalmol. Retinal pigment epithelial detachments in the elderly: classification and outcome. Br J Ophthalmol 1985 Jun; 69(6): 397-403.
13. De Juan E , Loewenstein A, Bressler NM, Alexander J. Translocation of the retina for management of subfoveal choroidal neovascularization II : A preliminary report in humans. Am J Ophthalmol 1998;125(5):635-646.
14. De Juan E, Vander JF. Effective Macular translocation without scleral imbrication. Am J Ophthalmol. 1999;128(3):380-382.
15. Eckardt C, Eckardt U, Conrad HJ. Macular rotation with and without counter-rotation of the globe in patients with age-related macular degeneration. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 1999;237:313-325.
16. Eckardt C. Surgical removal of submacular neovascular membranes. Ophthalmologie 1996;93:688-693.
17. Elman MJ, Fine SL, Murphy RP, Patz A, Auer C. The natural history of serous retinal pigment epithelial detachments in patients with age-related macular degeneration. Ophthalmology 1986;93:224 – 230.
18. Faude F, Wiedemann P, Reichenbach A. A "detachment infusion" for macular translocation surgery. Retina 1999;19(2):173-174.
19. Fricke J, Neugebauer A, Nobis H, Bartz-Schmidt KU, Rüssmann W. Counterrotation of the globe in macular translocation. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 2000;238:664-668.
20. Fujikado T, Ohji M, Hayashi A, Kusaka S, Tano Y. Anatomic and functional recovery of the fovea after foveal translocation surgery without large retinotomy and simultaneous excision of a neovascular membrane. Am J Ophthalmol 1998;126(6):839-842.
21. Fujikado T, Ohji M, Saito Y, Hayashi A, Tano Y. Visual function after foveal translocation with scleral shortening in patients with myopic neovascular maculopathy. Am J Ophthalmol 1998;125(59):647-656.
22. Gass JDM. Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium. Am J Ophthalmol. 1967; 63(3): 573-585.

23. Gelissen F, Bartz-Schmidt KU. Leitthema Makulatranslokation: Visusprognose und Patientenselektion. *Ophthalmologie* 2002;99: 144-149.
24. Green WR, Enger C (1993) Age-related macular degeneration histopathologic studies. *Ophthalmology* 100: 1519–1535.
25. Holz FG, Unnebrink K, Engenhardt-Cabillic R, Bellmann C, Pritsch M, Voelcker HE for the RAD-Study Group. Results of a prospective randomized controlled double-blind multicenter clinical trial on external beam radiation therapy for subfoveal choroidal neovascularization secondary to ARMD (RAD-Study). *Ophthalmology* 1999; 106(12):2239-2247.
26. Imai K, Loewenstein A, de Juan E. Translocation of the retina for management of subfoveal choroidal neovascularization I : Experimental studies in the rabbit eye. *Am J Ophthalmol* 1998;125(5):627-234.
27. Klein R, Klein BEK, Linton KLP. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992;99:933-43.
28. Lambert HM, Capone AJ, Aaberg TM, Strenberg PJ, Mandell BA, Lopez PF. Surgical excision of subfoveal neovascular membranes in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1992;113:257-262.
29. Lappas A, Weinberger AWA, Foerster AMH, Kube Th, Kirchhof B. Iris pigment epithelium translocation in age-related macular degeneration, Graefe's Arch Exp Clin Ophthalmol 2000;238:631-641.
30. Leibowitz H, Krueger DE, Maunder LR (1980) The Framingham eye study monograph; an ophthalmological and acuity in a general population of 2361 adults, 1973±1975. *Surv Ophthalmol [Suppl]* 24: 335±610.
31. Leibowitz H, Krueger DE, Maunder LR, et al. The Framingham Eye Study monograph; an ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration and visual acuity in a general population of 2631 adults, 1973-1975. *Survey of Ophthalmol.* 1984;25(Suppl):335-610.

32. Lewis H, Kaiser P, Lewis S, Estafanous M. Macular translocation for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: A prospective study. *Am J Ophthalmol* 1999;128(2):135-146.
33. Lewis H, Vanderbrug Medendorp S. Tissue plasminogen activator-assisted surgical excision of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1997;104:1847-1851.
34. Lim JI, Aaberg TM, Capone A, Sternberg P. Indocyanine green angiography-guided photocoagulation of choroidal neovascularization associated with retinal pigment epithelial detachment. *Am J Ophthalmol* 1997;123:524 –532.
35. Lindsey P, Finkelstein D, D'Anna S. Experimental retinal relocation. *ARVO abstracts. Invest Ophthalmol Vis Sci* 1983;24(suppl 3):242.
36. Machemer R, Steinhorst UH. Retinal separation, retinotomy, and macular relocation: II. A surgical approach for age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1993;231:635-641.
37. Machemer R. Macular translocation. *Am J Ophthalmol* 1998;125(5):698-700.
38. Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Results of a randomized trial. *Arch Ophthalmol* 1991; 109:1220-1241.
39. Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1993; 111:1200-1209.
40. Macular Photocoagulation Study Group. Persistent and recurrent neovascularization after laser photocoagulation for subfoveal choroidal neovascularization of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1994; 112:489-499.
41. Macular Photocoagulation Study Group. Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration: guidelines for evaluation and treatment in Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol*. 1991;109:242-1257.



42. Macular Photocoagulation Study Group. Visual outcome after laser photocoagulation for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1994;112:480-488.
43. Macular Photocoagulation Study Group. Occult choroidal neovascularization. Influence on visual outcome in patients with age-related macular degeneration. *Arch-Ophthalmol*. 1996 Apr; 114(4): 400-12.
44. Meredith TA, Braley RE, Aaberg TM. Natural history of serous detachments of the retinal pigment epithelium. *Am J Ophthalmol* 1979;88:643–651.
45. Miller JW, Schmidt-Ehrfurt U, Sickenberg M et al (1999) Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration: results of a single treatment in a phase 1 and 2 study. *Arch. Ophthalmol* 117:1161-1173
46. Moorfields Macular Study Group. Retinal pigment epithelial detachments in the elderly: a controlled trial with argon laser photocoagulation. *Br J Ophthalmol* 1982;66:1–16.
47. Nakagawa N, Parel J, Murray TG, Oshima K. Effect of scleral shortening on axial length. *Arch Ophthalmol* 2000;118:965-968.
48. Ninomiya Y, Lewis JM, Hasegawa T, Tanoi Y. Retinotomy and foveal translocation for surgical management of subfoveal choroidal neovascular membranes. *Am J Ophthalmol* 1996;122:613-621.
49. Novartis Ophthalmics. Favorable Visudyne clinical results announced for occult AMD and pathologic myopic patients. Press release. Bulach, Switzerland: Novartis Ophthalmics; February 7, 2001.
50. Oosterhuis JA, Journee de Korver JG, Kakebecke-Kemme HM, Blecker JC (1995) Transpupillary thermotherapy in choroidal melanomas. *Arch Ophthalmol* 113: 315-321
51. Pece A, Introini U, Bottoni F, Brancato R. Acute retinal pigment tear after photodynamic therapy. *Retina* 2001; 21(6): 661-665
52. Pharmacological Therapy for Macular Degeneration Study Group. Interferon alfa 2a is ineffective for patients with choroidal neovascularization secondary

- to age-related macular degeneration: results of a prospective randomized placebo-controlled clinical trial. *Arch Ophthalmol* 1997;115:865-872.
53. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin. Two-year results of 2 randomized clinical trials—TAP Report *Arch Ophthalmol* 2001;119:1329–1345.
54. Poliner LS, Olk RJ, Burgess D, Gordon ME. Natural history of retinal pigment epithelial detachments in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1986;93:543–550.
55. Potter MJ, Chang TS, Lee AS, Rai S. Improvement in macular function after retinal translocation surgery in a patient with age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2000;129(4):547-549.
56. Reichel E, Benocal AM, Ip M et al. (1999) Transpupillary thermotherapy of occult subfoveal choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 106: 1908-1914
57. Scheider A, Gündisch O, Kampik A. Surgical extraction of subfoveal choroidal new vessels and submacular haemorrhage in age-related macular degeneration: results of a prospective study. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999;237:10-15.
58. Seaber JH, Machemer R. Adaption to monocular torsion after macular translocation. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1997;235:76-81.
59. Slakter JS, Yannuzzi LA, Sorenson JA, et al. A pilot study of indocyanine green videoangiography guided laser photocoagulation treatment of occult choroidal neovascularization. *Arch Ophthalmol* 1994;112:465–472.
60. Szurman P, Thumann G, Schraermeyer U, Bartz-Schmidt KU. Modification of retinal adhesion for macular translocation – ultrastructural findings after artificial retinal detachment. *IOVS* 2000;41(4):181.
61. Thomas MA, Dickinson JD, Melberg NS, Ibanez HE, Dhaliwal RS. Visual results after surgical removal of subfoveal choroidal membranes. *Ophthalmology* 1994;101: 1384-1396.

62. Thumann G, Aisenbrey S, Schraermeyer U, Lafaut BA, Esser P, Walter P, Bartz-Schmidt KU. Transplantation of autologous iris pigment epithelium after removal of choroidal neovascular membranes. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1350-1355.
63. Treatment of Age-related Macular Degeneration With Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1329 –1345.
64. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy study group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin. *Arch Ophthalmol* 1999; 117:1329-1345.
65. Wolf S, Lappas A, Weinberger A, Kirchhof B. Macular translocation for surgical management of subfoveal choroidal neovascularizations in patients with AMD: first results. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999;237:51-57.

## **Danksagung**

Herrn Professor Dr. med. K.U. Bartz-Schmidt, ärztlicher Direktor der Abteilung I der Universitäts-Augenklinik Tübingen danke ich für die freundliche und engagierte Betreuung und die umfangreiche Unterstützung bei der Erstellung dieser Dissertation.

Besonderer Dank gilt meinem Arbeitskollegen, Herrn Dr. rer.nat. Werner Inhoffen für die kritische Durchsicht und Begleitung dieser Arbeit, sowie Herrn Dr. med. Faik Gelissen für viele Literaturhinweise sowie Bildmaterial und kritische Korrekturen.

Weiter gilt mein besonderer Dank Frau Rose Schwarz für viele Hilfestellungen und Korrekturen bei der Reinschrift des Textes.

## Lebenslauf

### Persönliche Daten:

Name: Völker  
Vorname: Michael  
Geburtsdatum: 09.12.1963  
Geburtsort: Karlsruhe  
Familienstand: ledig

### Schulbildung:

1970-1974 Grundschule in Bad Herrenalb  
1974-1983 Gymnasium in Neuenbürg

### Hochschulbildung

1983-1985 Studium der Chemie an der TU Karlsruhe  
1985-1993 Studium der Humanmedizin an der Universität Tübingen  
13.05.1993 3. Staatsexamen

### Berufsausbildung

1991 Arbeit als technischer Assistent in der Elektrophysiologie  
der Universitäts-Augenklinik Tübingen  
1993-1996 Arzt im Praktikum in der Universitäts-Augenklinik Tübingen  
1996-2000 Assistenzarzt in der Universitäts-Augenklinik Tübingen  
2000-... Facharzt in der Universitäts-Augenklinik Tübingen