

Diplomarbeit

**Submakuläre Blutungen bei altersbedingter
Makuladegeneration**

eingereicht von

Manuel Großpötzl

Geb.Dat.: 14.04.1990

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitäts-Augenklinik

unter der Anleitung von

Univ. Prof. Dr. Anton Haas

Graz, 04.06.2014

Manuel Großpötzl

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 04.06.2014

Manuel Großpözl

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich all jenen danken, die mir bei der Erstellung dieser Diplomarbeit behilflich waren.

Besonderen Dank möchte ich Herrn Univ. Prof. Dr. Anton Haas für die Themenfindung, seine Zeit und die großartige Hilfe bei der Erstellung dieser Arbeit aussprechen.

Frau Dipl. Ing. Regina Riedl danke ich für ihre Hilfe bei der Auswertung des statistischen Teils der Arbeit.

Ich möchte mich bei meiner Familie, die mir dieses Studium ermöglicht hat und mich immer unterstützt bedanken.

Meiner Freundin Katrin danke ich für ihre Motivation und ihre nützlichen Tipps.

Zusammenfassung

Einleitung: Die altersbedingte Makuladegeneration (AMD) ist in den westlichen Industriestaaten bei Personen über 50 Jahre die häufigste zu Blindheit führende Erkrankung. Die AMD lässt sich in eine trockene und eine feuchte Form unterteilen. Die gefürchtetste Komplikation einer feuchten AMD stellt das Auftreten einer submakuläre Blutung dar. Die drei Behandlungsformen für die AMD sind Laser, PDT und Anti-VEGF Therapie, wobei sich die Anti-VEGF-Therapie mittlerweile als goldener Standard etabliert hat. In dieser Arbeit wurde untersucht, ob es Unterschiede hinsichtlich des Vorkommens von submakulären Blutungen nach einer der zuvor erwähnten Therapieformen gibt. Außerdem wurde untersucht, ob es Unterschiede gemessen am Auftreten submakulärer Blutungen nach Therapie im Vergleich zum Spontanverlauf gibt.

Methoden: In einer retrospektiven Datenauswertung wurden alle Patienten, die in den Jahren 1997-2012 an der Universitäts-Augenklinik LKH Graz mit der Diagnose feuchte AMD vorstellig wurden hinsichtlich eines Auftretens einer submakulären Blutung untersucht. Die Jahre 2001 und 2006 wurden ausgespart, da es sich bei diesen um Übergangsjahre handelt, bei denen jeweils eine neue Therapie eine alte abgelöst hat und daher teilweise Patienten im gleichen Jahr mit zwei unterschiedlichen Therapien behandelt wurden.

Ergebnisse: Insgesamt wurden Daten von 4367 Patienten ausgewertet, von denen 99 eine submakuläre Blutung erlitten. Ein signifikant höheres Vorkommen von submakulären Blutungen (OR 1.959) konnte bei unbehandelten Patienten im Gegensatz zu therapierten Patienten festgestellt werden. Dagegen ließen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den drei in der Studie untersuchten Therapieformen ermitteln.

Konklusion: Das Risiko submakulärer Blutungen nach einer Therapie ist signifikant geringer als ohne Therapie. Allerdings kann die heute in der Routine angewendete Anti-VEGF-Behandlung eine submakuläre Blutung nicht verhindern.

Abstract

Objective: In the western world AMD is the most common blinding disease in older adults (>50). It is divided into a atrophic and exudative form. The most feared complication of the exudative form is submacular hemorrhage. The three possible therapeutic options for AMD are Laser, PDT and Anti-VEGF. The target of this study was to elucidate a potential difference in the occurrence of submacular hemorrhage between the three therapies as well as between treated and untreated cases.

Methods: We reviewed 4367 patients diagnosed with exudative AMD in connection with an appearance of submacular hemorrhage (99 patients) during the years 1997-2012. The years 2001 and 2006 were excluded, because this timeframe represented a transition from one therapy to another. Hence, patients often received combination treatments instead of monotherapy.

Results: There was a significantly higher occurrence of submacular hemorrhage (OR 1.959) in patients without therapy than in medicated patients. There was, however, no significant difference between the three therapeutic options in regard to a submacular hemorrhage.

Conclusion: The risk of submacular hemorrhage after a therapy is significantly lower than in an AMD without treatment. However, a therapy cannot prevent submacular hemorrhage.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract	iv
Abbildungsverzeichnis	vii
Tabellenverzeichnis	viii
1. Einleitung	1
2. Ätiologie	4
2.1. Alter	4
2.2. Umwelteinflüsse	5
2.3. Angiogenese	6
2.3.1. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)	6
2.4. Genetische Faktoren	9
2.4.1. Das Komplementsystem	9
2.4.2. Komplementfaktor H (CFH)	9
2.5. Entzündung	12
3. Entstehung	13
3.1. Das retinale Pigmentepithel	14
3.2. Die Bruch Membran	16
3.3. Drusen	17
4. Verlauf der AMD	20
4.1. Trockene AMD	21
5. Feuchte AMD	23
5.1. Diagnostik:	25
5.1.1. Fluoreszeinangiographie:	26
5.1.2. Optische Kohärenztomographie:	28
5.2. Abhebung des retinalen Pigmentepithels	28
6. Therapie	29
6.1. Prophylaxe	29

6.2. Laserphotokoagulation.....	30
6.3. Photodynamische Therapie (PDT).....	31
6.4. Anti-VEGF Therapie	32
6.5. Behandelbare Läsionen:.....	33
6.6. Chirurgische Intervention.....	35
6.6.1. Makulatranslokation.....	35
7. Submakuläre Blutung.....	36
7.1. Diagnostik.....	37
7.1.1. Fluoreszeinangiographie:	37
7.1.2. Indocyaningrün-Angiographie (ICG):	37
7.1.3. Echographie:.....	37
7.2. Mechanismen der retinalen Schädigung.....	38
7.2.1. Toxischer Effekt.....	38
7.2.2. Hindernis-Effekt	38
7.2.3. Traktionseffekt	38
7.3. Therapie	39
8. Methoden.....	41
8.1. Statistische Methode	42
9. Ergebnisse	43
10. Diskussion	51
Literaturverzeichnis	53

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Submakuläre Blutung [20]	3
Abbildung 2. Wirkung von VEGF [45]	8
Abbildung 3. Darstellung der äußeren Netzhaut.....	13
Abbildung 4. Weiche Drusen [91]	19
Abbildung 5. Geographische Atrophie [96]	22
Abbildung 6. Veränderung der Sehleistung bei	23
Abbildung 7. Feuchte Makuladegeneration [96]	25
Abbildung 8. Fluoreszenzangiographie bei feuchter AMD.....	27

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Angabe der Anzahl der Patienten der drei Gruppen des gesamten Patientenkollektivs und des prozentuellen Anteils der einzelnen Gruppen gemessen am Patientenkollektiv.	43
Tabelle 2. Altersverteilung der Patienten in den einzelnen Gruppen und dem gesamten Patientenkollektiv.	44
Tabelle 3. Anzahl der submakulären Blutung bei therapierten und nicht therapierten Patienten	44
Tabelle 4. Der Anteil an Männern und Frauen mit und ohne einer submakulären Blutung der drei Gruppen und der prozentuelle Anteil an Männern und Frauen gemessen an der jeweiligen Gruppengröße.....	45
Tabelle 5. Die Anzahl der Patienten der jeweiligen Gruppen mit und ohne submakulärer Blutung. Außerdem wird das Vorkommen der aufgetretenen Blutungen prozentuell, sowohl gemessen an der Anzahl der Patienten der jeweiligen Gruppen als auch am gesamten Patientenkollektiv, erfasst.	46
Tabelle 6. Die drei Zeiträume bzw. Gruppen aufgeteilt in unbehandelte und behandelte Patienten hinsichtlich eines Auftretens einer submakulären Blutung.	48
Tabelle 7. Signifikanz und Odds Ratio der drei Therapieformen	50

1. Einleitung

Die altersbedingte Makuladegeneration (AMD) ist in den westlichen Industriestaaten bei Personen über 50 Jahre die häufigste Ursache für Erblindung, wobei die Häufigkeit eines schweren Visusverlustes mit dem Alter zunimmt [1].

Die AMD lässt sich in eine trockene (geographische Atrophie) und eine feuchte Form (choroidale Neovaskularisation) unterteilen. Diese beiden Modifikationen können sowohl einzeln, als auch gepaart auftreten. Die feuchte Form ist für 90% der akuten Visusverluste zuständig, kommt jedoch nur in 20% der Fälle vor [2-4]. Drusen, Protein und fettreiche extrazelluläre Ablagerungen zwischen dem retinalen Pigmentepithel (RPE) und der Bruch Membran und kleinere Atrophieareale des RPE sind Zeichen für eine frühe und mittelschwere AMD [5]. Die geographische Atrophie entsteht durch den Untergang von RPE-Zellen, dem Rückgang von Drusen der Bruch-Membran, einer Atrophie der Choriokapillaris und dem Untergang der sensorischen Netzhaut [6]. Bei der choroidalen Neovaskularisation (CNV) führen eine vermehrte Anzahl an neoplastischen Gefäßen und Ödemen aus der Choroidea zu einer Schädigung der darüberliegenden Strukturen [7].

Die AMD, vor allem die späte neovaskuläre Form war einst eine Erkrankung, bei der keine effektive Therapie bekannt war. Erst Anfang der 1980er fanden Mitarbeiter der Macular Photocoagulation Study heraus, dass sich das Fortschreiten einer Visusverschlechterung bei Patienten mit einer CNV mittels Photokoagulation verhindern ließ [8].

Durch eine Laserbehandlung der CNV unter oder in der Nähe des foveolären Zentrums konnte der Visusverlust eingedämmt werden [9-12]. Jedoch erlitten Patienten nach einer Laserbehandlung häufig bedingt durch einen Untergang von Photorezeptoren und dem retinalen Pigmentepithel im Bereich der Therapie ein Skotom. Außerdem waren die Patienten anfälliger für Rezidive, die mit einer Beeinträchtigung des zentralen Visus einhergingen.

In den späten 1990ern wurde das Augenmerk auf selektivere Therapien der CNV mittels Verteporfin (Photodynamische Therapie) gelegt. Durch diese Therapie konnte das Auftreten von Skotomen nach der Therapie größtenteils verhindert

werden. Der Visus konnte jedoch wie bei der Behandlung mittels Laser nicht verbessert werden [13-15].

Eine neue Ära wurde 2004 mit den Resultaten der Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Inhibition Study in Ocular Neovaskularization eingeleitet. Diese Studie konnte nachweisen, dass sich über VEGF (ein Promotor der Angiogenese) der anatomische und funktionelle Verlauf der AMD günstig beeinflussen ließ [16]. In weiteren Studien konnte ein positiver Effekt durch den Anti-VEGF-Wirkstoff Ranibizumab in Augen mit verschiedenen Ausprägungen der AMD nachgewiesen werden [17;18]. Die Behandlungsform mit Anti- VEGF hält sich bis zum heutigen Tag.

Es ist bekannt, dass durch eine Therapie die Progression einer AMD verlangsamt werden kann und sich der Visus unter Therapie stabilisiert und sich teilweise verbessert. Jedoch ist der Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer submakulären Blutung nach einer zuvor durchgeführten Therapie und ohne erfolgte Therapie nicht bekannt.

In dieser Arbeit wird versucht einen möglichst genauen Überblick über die Erkrankung der altersbedingten Makuladegeneration zu geben. Es wird auf die Ätiologie, Entstehung, Stadien, Therapie und das Auftreten von submakulären Blutungen im Zusammenhang mit der Erkrankung AMD eingegangen.

Die häufigste Ursache für eine subretinale Blutung ist die AMD [19].

Durch diese Studie soll die Frage geklärt werden, ob sich durch die Änderung der Therapien über die Zeit auch das Auftreten von submakulären Blutungen ändert. Des Weiteren wird untersucht, ob es Unterschiede hinsichtlich des Auftretens von submakulären Blutungen nach einer der oben genannten Therapien im Vergleich zum Spontanverlauf gibt.

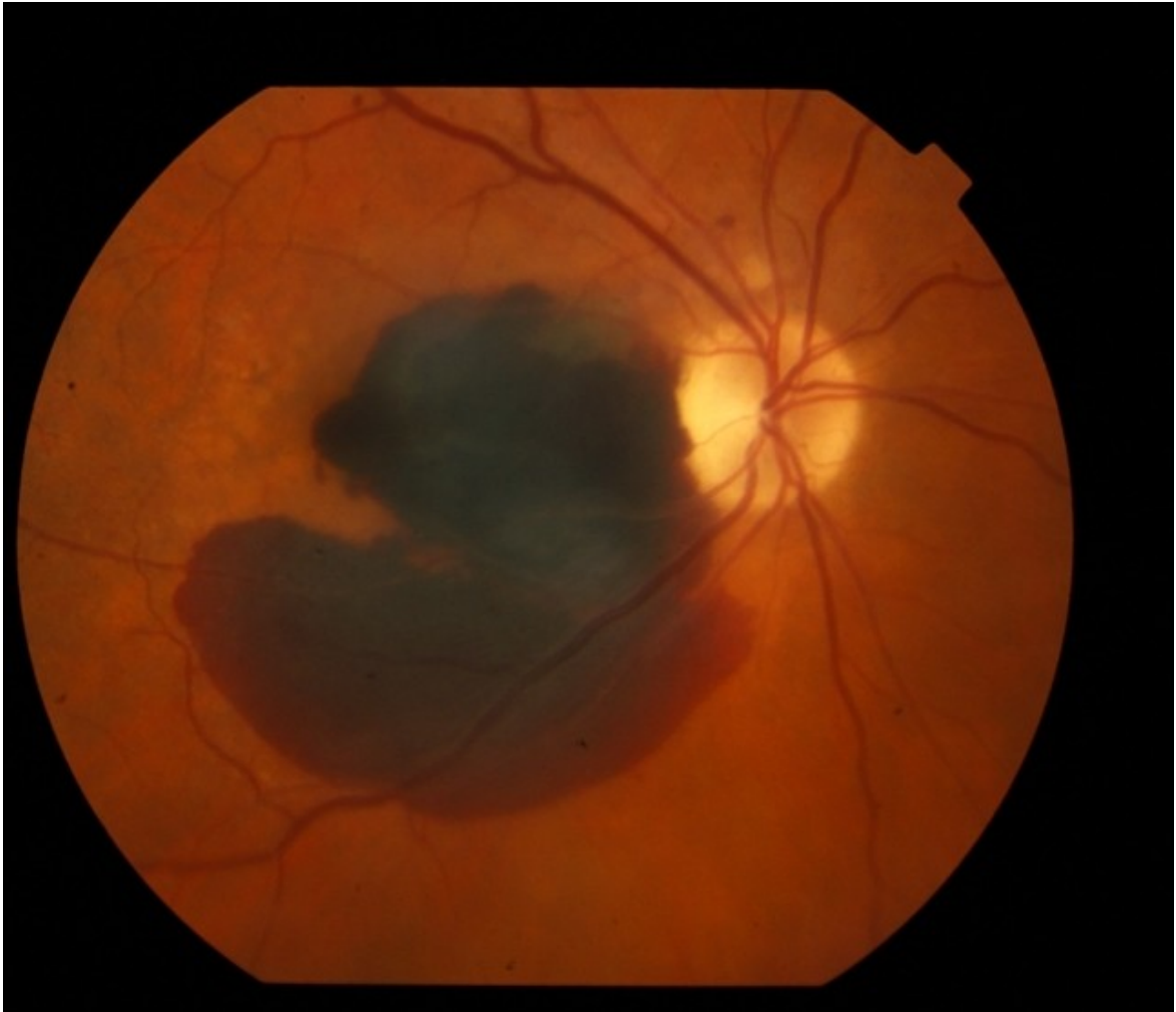


Abbildung 1. Submakuläre Blutung [20]

2. Ätiologie

2.1. Alter

Als Hauptrisikofaktor für die Entstehung einer AMD wird das Alter angegeben. Bedingt durch das steigende Lebensalter und die Anzahl an immer älter werdenden Menschen werden in den nächsten 20 Jahren immer häufiger Menschen an einer AMD erkranken und die Gesamtkosten, die mit Diagnostik und Therapie verbunden sind, werden drastisch steigen [6].

Im Zuge des Alters treten bedingt durch metabolische Aktivität, starke Lichtexposition, mangelnde Sauerstoffversorgung und hohe Konzentrationen an vielfach ungesättigten Fettsäuren Schäden am retinalen Pigmentepithel, der Bruch-Membran und der Choriokapillaris auf. Da es sich bei den geschädigten Zellen um ausdifferenzierte Zellen handelt, können sich diese von dem oxidativen Stress nicht erholen und gehen zugrunde[21].

Die Wahrscheinlichkeit an einer AMD zu erkranken liegt bei einem 60-jährigen Menschen bei 1-3%. Bei einem 70-Jährigen bereits bei 20% und bei einem 80-Jährigen bei 30- 40% [22-25]. Bei den unter 85-Jährigen ließ sich feststellen, dass bereits jeder 2te von einer frühen Form der AMD betroffen ist [25].

Derzeit leiden in Österreich ca. 180.000 Menschen an einer AMD und jedes Jahr erkranken weitere 3000- 4000 Menschen [26].

Es wird angenommen, dass sich die Prävalenz der AMD bis zum Jahr 2020 verdoppeln wird [27].

2.2. Umwelteinflüsse

Den am leichtesten vermeidbaren Risikofaktor für die Entwicklung einer AMD stellt das Rauchen dar.

Die Pooled-Three-Continent-Studie (Ergebnisse der Rotterdam, Blue-Mountains-Eye und der Beaver-Dam-Eye-Studie wurden miteinander verglichen) konnte aufzeigen, dass Rauchen als einziger externer Faktor, der zugelassen wurde mit einer Odds Ratio von 3,11 (bei 95%-Konfidenzintervallen) signifikant für die Entwicklung einer AMD ist. Für die Entwicklung einer choroidalen Neovaskularisation ließ sich bei Rauchern eine Odds Ratio von 4,55 und für die geografische Atrophie eine Odds Ratio von 2,56 errechnen [28].

Das höhere Lebensalter und Rauchen sind jene Risikofaktoren neben den genetischen, die das höchste Risiko für die Entstehung einer AMD bergen. Die Frage, ob eine Korrelation zwischen kardiovaskulären Erkrankungen wie Bluthochdruck und Atherosklerose, oder ein erhöhter Body-Mass-Index konnte noch nicht hinreichend bewiesen werden. Jedoch konnten Untersuchungen zeigen, dass sich Fettsäuren und Cholesterin mit zunehmendem Alter verstärkt in der Bruch-Membran ablagern [29].

Ob eine vermehrte Sonnenexposition einen Risikofaktor bei der Entstehung einer AMD darstellt wird seit langem diskutiert. Die Beaver-Dam-Eye-Studie konnte zeigen, dass sich das Tragen von Sonnenbrillen und/oder Kopfbedeckungen bei Jugendlichen einen protektiven Effekt auf die AMD Entwicklung auswirkt. Eine genaue Risikoabschätzung ist aufgrund der schwierig festzustellenden gesamt Lichtexposition aber schwer zu berechnen [30].

2.3. Angiogenese

Die Angiogenese stellt die Entwicklung neuer Kapillaren aus einem vorbestehenden Blutgefäßnetzwerk dar. Dieser Prozess beinhaltet:

- eine Migration von endothelialen Zellen
- Proliferation
- dem Überleben dieser Zellen
- Gefäßreifung
- Gefäßwandbildung
- Schädigung der vorbestehenden extrazellulären Matrix [31-33].

Eine geregelte Angiogenese trägt zu einem normalen Wachstum, Entwicklung und Wundheilung bei. Jedoch kann Angiogenese auch destruktiv wirken. Nämlich dann, wenn sie die normale anatomische Struktur und Funktion beeinträchtigt oder neue Gefäßbildung zur Tumerversorgung anregt [34;35].

2.3.1. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)

Der Vascular Endothelial growth factor A (VEGFA) ist ein Glykoprotein, der die Gefäßpermeabilität steigert, ein Einsprossen von neovaskulären Gefäßen begünstigt und okuläre Erkrankungen implizieren kann.

VEGF ist ein Glykoprotein, das 4 Hauptformen hat, die durch ihr jeweiliges molekulares Gewicht, den Säuregehalt und ob sie an Heparin gebunden sind unterschieden werden können. Die Isoformen 165 und 121 sind frei diffusionsfähig. Faktor 121 ist sauer und bindet nicht an Heparin. Die beiden größten Isoformen VEGF189 und VEGF 203 sind hoch basisch und binden an Heparin [36].

Alle extrazellulären VEGF Isoformen werden von Plasmin zu VEGF 110 gespalten, das frei diffusionsfähig ist [37;38].

VEGF spielt die Schlüsselrolle in der Angiogenese, da es hoch selektiv für endotheliale Zellen ist. Hypoxie regt die Synthese und die Diffusionsfähigkeiten

von VEGF an, ermöglicht ein schnelles Erreichen des Ziels, eine endotheliale Zellproliferation, das Überleben und die Migration der Zellen [39].

Desweiteren löst VEGF eine vaskuläre Hyperpermeabilität aus, die das endotheliale Zellwachstum anregt. VEGF setzt Urokinasen, „tissue plasminogen activators“ und „metalloproteinase interstitial collagenase“ frei, die die extrazelluläre Matrix schädigen und ein Einwandern von endothelialen Zellen begünstigen [40-43].

Patienten mit einer frühen Form der AMD weisen eine erhöhte Expression von VEGF im RPE auf und der Glaskörper von Patienten mit einer CNV ist durch eine erhöhte Konzentration von VEGF gekennzeichnet [44].

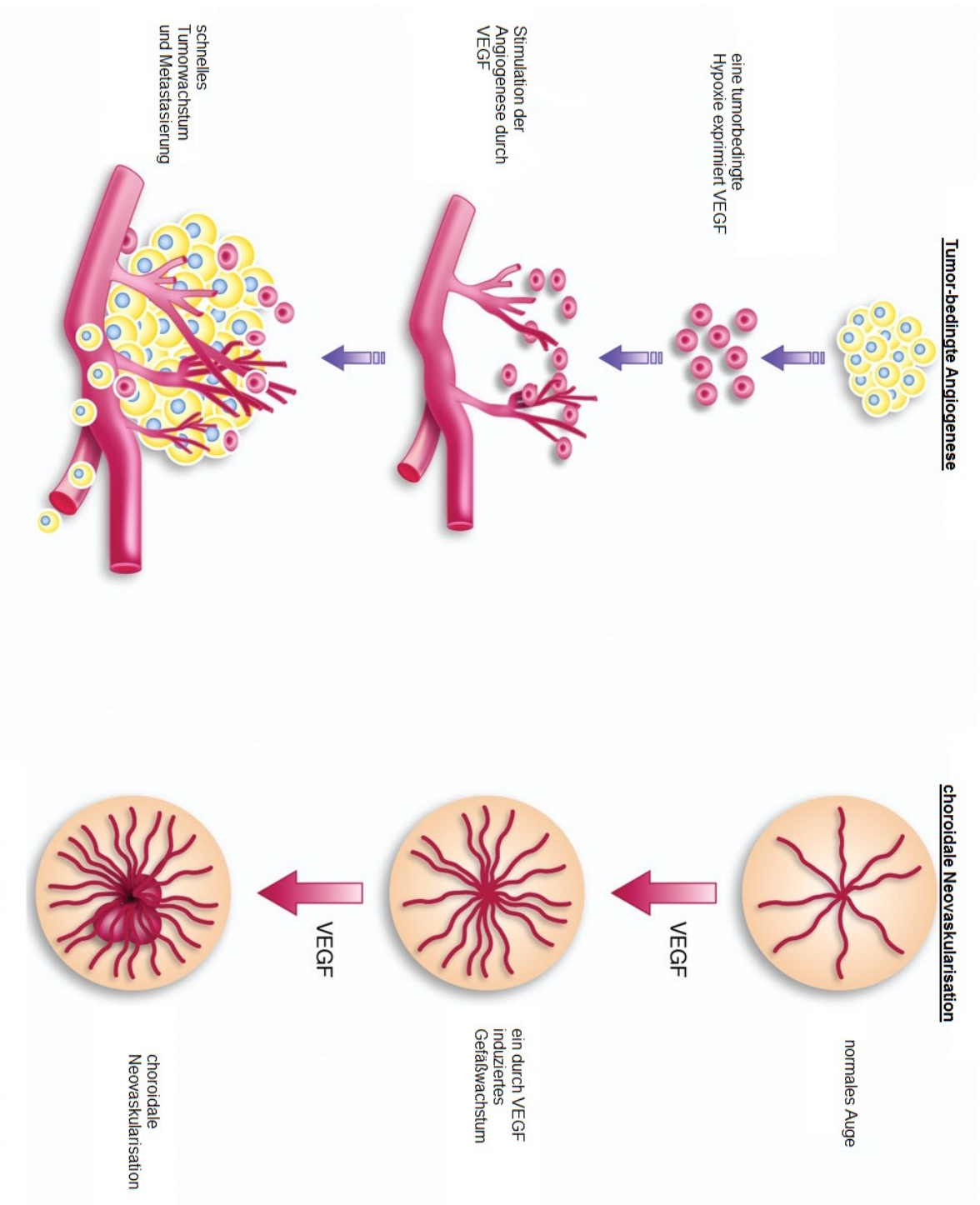


Abbildung 2. Wirkung von VEGF [45]

2.4. Genetische Faktoren

Bei Personen mit einem Verwandten ersten Grades, der an einer späten Form der AMD leidet, ist das Risiko an einer frühen Form der AMD zu erkranken verdoppelt und für eine späte Form der AMD vervierfacht [46].

2.4.1. Das Komplementsystem

Drusen, die als starker Risikofaktor für die Pathogenese einer AMD bekannt sind, bestehen unter anderem aus Resten von Zellen des RPE, aus Zellausläufern dendritischer Zellen, Immunglobulinen, Klasse-II-Antigenen und zahlreichen Komponenten des Komplementsystems [47;48].

Einer der wichtigsten Regulatoren des Komplementsystems, nämlich der sogenannte Komplementfaktor H, kommt als Polymorphismus vor, der ein signifikantes Risikoallel für die AMD darstellt. Des Weiteren konnte ein Zusammenhang zwischen Rauchen und der Faktor-H-Aktivität, die durch das Rauchen gehemmt wird, festgestellt werden.

2.4.2. Komplementfaktor H (CFH)

Mittlerweile konnten 2 Hauptloci gefunden werden, die an der Entstehung der AMD beteiligt sind. Der Erste liegt auf dem langen Arm des Chromosom 1 und der Zweite auf dem langen Arm des Chromosom 15.

Der Bereich auf Chromosom 1q31 wurde als Komplementfaktor-H (CFH)- Gen bestimmt.

Das Komplementfaktor-H-Gen (CFH) stellt ein Regulatorgen des alternativen Komplementsystems dar. Dieser alternative Weg des Abwehrsystems startet bei Komplementfaktor C3 und mündet in der Aktivierung eines lytischen Prozesses, um in den Körper eingedrungene Fremdkörper zu zerstören. Dieser Prozess befindet sich ständig in Aktivierung. Um die Schädigung körpereigener Zellen durch diesen lytischen Komplex zu verhindern muss dieser gehemmt werden. Lagert sich CFH an die Oberfläche körpereigener Zellen an, so kann deren Lyse verhindert werden. Schäden des CFH führen daher zu Schädigungen körpereigener Zellen [49].

Mutationen des Komplementfaktor-H-Gens, die zur Inaktivierung dieses Vorganges beitragen, führen normalerweise zu schwerwiegenden Erkrankungen, wie einem hämolytisch-urämischem Syndrom, das aufgrund des ausgefallenen Faktor-H-Proteins eine ungebremste Aktivierung des alternativen Wegs des Komplementsystems und damit verbunden eine Lyse von Erythrozyten und in weiterer Folge ein Nierenversagen nach sich zieht [50].

Jene Mutation, die einen großen Risikofaktor bei der Entstehung einer AMD darstellt, führt nicht zu einem vollständigem Ausfall des Faktor-H-Proteins, weshalb die dadurch entstandenen Veränderungen nicht sofort zu ernsthaften Schäden führen. Durch die verminderte Aktivität des Faktor-H-Proteins können sich jedoch diese kleinen Schäden im Laufe der Jahre verstärken und die Entstehung einer AMD begünstigen [51].

Bei der bekanntesten Veränderung des CFH kommt es zu einem Wechsel eines neutralen Thyrosins mit einem positiv geladenen Histidin an Aminosäureposition 402 des CFH-Gens [52].

Dieses sogenannte CFH-Risiko-Allel trägt mit 20-50 % am Gesamtrisiko, an einer AMD zu erkranken bei [49].

Des Weiteren konnten im Gen von C3 mit dem Komplementfaktor B und dem Komplementfaktor 2, die auf Chromosom 6p21 liegen weitere Prädispositionsorte nachgewiesen werden [52].

Im Gegensatz zu dieser die AMD verstärkenden Veränderung des CFH-Gens gibt es auch solche, die eine protektive Wirkung aufweisen. Zu diesen zählt die Deletion in einem CFH-verwandten Protein (CFHR1 oder CFHR3), das gehäuft in der gesunden Kontrollpopulation vorkommen. Daraus können Rückschlüsse über Variationen des CFH-Gens getroffen werden, die je nach Aktivierung oder Inhibierung sowohl protektiv als auch negativ wirken können [53].

Im Locus 10q26 konnten die Gene LOC387715 (ARMS2= age-related maculopathy susceptibility 2), das PLEKHA1-Gen (pleckstrin homology domain-containing protein family A member 1) und die Promotorregion von HTRA1 (human high temperature requirement serine protease A1) entdeckt werden, die ein signifikantes Risiko für die Entstehung einer AMD darstellen [54].

ARMS2 und HTRA1 sind 2 eng benachbarte Gene, die ein ähnliches Ausmaß für das entscheidende Risiko dieser Region darstellen. HTRA1 befindet sich in weichen Drusen, ARMS2 wird in der Netzhaut exprimiert und beide tragen in vergleichbarem Ausmaß zur Bildung einer AMD bei [55;56]. Die Serinprotease HTRA1, die in Netzhaut und Pigmentepithel exprimiert wird, wird in Stresssituationen aktiviert und kann während dieser nachgewiesen werden. Dadurch könnten Umbauvorgänge in der Extrazellulärmatrix reguliert werden [54].

Das relative Risiko für heterozygote Träger liegt bei einem 2,1-3,2 und jenes für homozygote Träger bei einem 5,7-10,3 fach Risiko an einer AMD zu erkranken. Sowohl CFH, als auch ARMS2/HTRA1 können beide Formen der AMD (trocken und exsudativ) auslösen, jedoch ist ARMS2/HTRA1 vor allem mit der exsudativen Form assoziiert [56].

Die größte bisher durchgeführte pharmakologische Studie (n=397), die CFH, ARMS2, HTRA1 und die Polymorphismen des VEGF-Gens in Relation zum Therapieerfolg und dem Alter setzte, konnte feststellen, dass sich mit zunehmender Zahl der Risikofaktoren der Therapieerfolg verringerte und das Alter zum Zeitpunkt der einsetzenden Therapie verjüngte. Fälle mit allen 4 möglichen genetischen Dispositionen erlitten im Laufe der Studie einen Visusverlust und waren am Beginn der ersten Ranibizumab-Therapie im Durchschnitt um 10 Jahre jünger (70 statt 80) als Patienten ohne Risikoallel [57].

2.5. Entzündung

Drusen zwischen der Bruch Membran und dem RPE beinhalten bioaktive Fragmente der alternativen Komplementkaskade (C3a und C5a), die eine VEGF Expression auslösen, eine chemotaktische Aktivität induzieren und Entzündungszellen in die Makularegion locken [58;59].

Es wird angenommen, dass Stress oder Schäden im RPE und die anschließende Immunantwort zu einer vermehrten Produktion von Pro-angiogenen Faktoren und damit verbunden zu einer Entstehung einer choroidalen Neovaskularisation beitragen [60].

Untersuchungen der frühen Form der AMD zeigten, dass ein Verlust an Blutgefäßen und eine Reduktion der Permeabilität der choroidalen Kapillaren ein Wachstum von pathologischen Gefäßen, die häufig von einer erhöhten Anzahl an Makrophagen Riesenzellen, sowie die Angiogenese begünstigenden Zellen (Endothelzellen und Perizyten) begleitet werden [61-65].

Diese asymptomatischen vaskulären Veränderungen könnten zu Hypoxie und einer vermehrten Expression angiogenetischer Faktoren in der Choroidea und damit zu pathologischer Gefäßbildung führen [66-68].

Aktivierete Makrophagen sekretieren proteolytische Enzyme (Kollagenasen und Elastasen), die eine verdünnte Bruch Membran beschädigen und dadurch ein Einsprossen von choroidalen Kapillaren begünstigen können [69;70].

Wie in gezüchteten, choroidalen Fibroblasten nachgewiesen werden konnte, produzieren Entzündungszellen Cytokine, wie z.B. Interleukin-1, das die VEGF Expression anregt [71].

Studien haben Makrophagen in kleinen Arealen und Rissen in der Bruch Membran in Augen mit einer CNV gefunden und histopathologische Proben von Läsionen, die über eine submakuläre Operation gewonnen wurden, haben Makrophagen im RPE, dem vaskulären Endothel, Fibrozyten und Photorezeptoren nachgewiesen [72;73].

Solche Funde erhärten den Verdacht, dass die neovaskuläre AMD eine altersbedingte, entzündliche Erkrankung ist [74].

3. Entstehung

Es lassen sich **3 Schichten** bestimmen, die bei der Entwicklung einer AMD eine wichtige Rolle spielen:

- das retinale Pigmentepithel (RPE)
- die Bruch- Membran
- die Choriokapillaris der Aderhaut

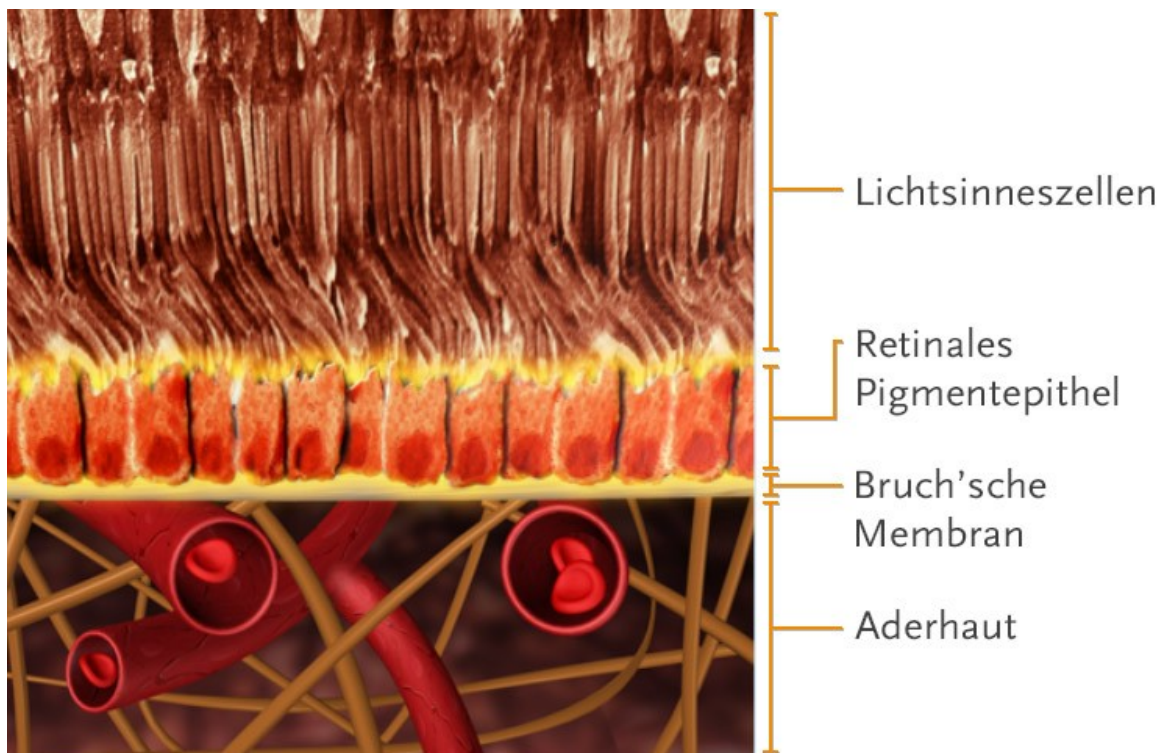


Abbildung 3. Darstellung der äußeren Netzhaut

3.1. Das retinale Pigmentepithel

Das RPE besteht aus einer einlagigen Zellschicht und befindet sich zwischen der Neuroretina und der Choroidea. Es besteht aus ausdifferenzierten Zellen, die während des gesamten Lebens einem hohen oxidativen Stress ausgesetzt sind und daher fortlaufend Schäden hinnehmen müssen, die sich im Laufe des Lebens akkumulieren. Aufgrund ihrer Differenzierung können sich RPE Zellen nicht erneuern.

Zu den Funktionen des RPE gehören:

- Erhaltung der Blut-Retina-Schranke
- Absorption von Licht
- Transport und Speicherung von Nährstoffen
- Retinalzyklus
- Phagozytose und Abbau von Photorezeptoraußensegmenten
- Schutz der äußeren Retina vor oxidativen Schäden
- Schutz von Nerven und Gefäßen durch Sekretion von Wachstumsfaktoren und Zytokinen [6]

Im Bereich der Makula besitzen die Zellen des RPE aufgrund ihres höheren Gehalts an Melanin eine schützende Funktion und weisen eine erhöhte Enzymaktivität auf, da sich in diesem Bereich eine erhöhte Anzahl an Photorezeptoraußensegmenten befindet [76].

Durch die phagozytische Funktion des RPE können die Außensegmente der Photorezeptoren fortwährend erneuert werden. Das RPE bildet eine Schutz- und Austauschschicht zwischen Choriokapillaris und Photorezeptoren. Außerdem ist es für die Aufrechterhaltung der extrazellulären Matrix verantwortlich. Mit zunehmendem Alter sammelt sich Lipofuszin an. Kommt es nun zur Korrelation von hohen Ansammlungen an Lipofuszin und oxidativem Stress, so kann es zu RPE- Schädigungen und Apoptose kommen [6].

Die auffälligste Alterserscheinung betreffend des RPEs stellt die Anhäufung von Lipofuszingranula dar. Lipofuszin entsteht durch unvollständig abgebaute Stoffwechselprodukte in der RPE-Zelle und lagert sich vor allem in der Makula ab. Lipofuszin besteht aus Proteinen und Lipiden, die durch oxidative Vorgänge eine

Veränderung erlebt haben. Bei Personen über 70 Jahren stellt Lipofuszin 20-30% des Gesamtvolumens der RPE-Zellen dar. Werden Bisretinoide, die im Lipofuszin der RPE-Zelle enthalten sind mit kurzwelligem Licht bestrahlt, so reagieren sie mit einer orange-gelben Autofluoreszenz. Zu diesen Bisretinoiden zählt unter anderem N-Retinylyden-N-Retinylethanolamin (A2E), das während dem Sehzyklus entsteht. Neben einer detergenzienartigen Eigenschaft beeinträchtigen Bisretinoide die Wirkung lysosomaler Enzyme in der RPE-Zelle und wirken zudem photooxidativ [77]. Lipofuszin und das darin enthaltene A2E ist an der Entstehung einer Vielzahl von reaktiven Sauerstoffspezies, wie Hyperoxidanion, Singulett-Sauerstoff, Wasserstoffperoxid und Lipidperoxide verantwortlich. Diese Sauerstoffspezies können bei entsprechender Wellenlänge des Lichts aktiviert werden und unter anderem zu lipofuszinabhängiger Lipidperoxidation, Proteinoxidation, Verlust an lysosomaler Stabilität, mitochondrialem DNA-Schaden und Untergang von RPE-Zellen führen. Neben diesen photoreaktiven Eigenschaften, die durch A2E ausgelöst werden, kann sich A2E auch an lysosomalen Membranen anlagern und dadurch den pH-Wert in den Zellen erhöhen und einen hemmenden Effekt auf den katabolen Protein- und Glykosaminoglykan-Stoffwechsel ausüben. Daraus können Fehlregulationen wie eine gestörte Phagozytose, Autophagie und eine retinale Degeneration folgen [6].

Neben der Anhäufung an Lipofuszingranula spielt auch die mitochondriale Veränderung im Laufe des Lebens eine wichtige Rolle in der Entstehung einer AMD. Zu den Aufgaben eines Mitochondriums gehören unter anderem die Erzeugung chemischer Energie, die Ordnung des Zellstoffwechsels und die Regulation des programmierten Zelltods. Da das RPE eine hohe Stoffwechselaktivität und Transportaktivität aufweist, befindet sich hier eine hohe Anzahl an Mitochondrien. Mit zunehmendem Alter nimmt die Anzahl an Mitochondrien ab. Dadurch vermindert sich die Aktivität des Stoffwechsels und der Transportkapazität und die Entstehung einer AMD wird begünstigt [6].

3.2. Die Bruch Membran

Die Bruch Membran trennt das RPE von der darunterliegenden Choroidea und besteht aus 5 Schichten:

1. Basalmembran des retinalen Pigmentepithels
2. Innere Kollagenfaserschicht
3. Schicht aus elastischen Fasern
4. Äußere Kollagenfaserschicht
5. Basalmembran der Choriokapillaris [6]

Die Bruch- Membran dient dem Flüssigkeitsaustausch zwischen dem retinalen Pigmentepithel und der Choriokapillaris. Kommt es nun bedingt durch Lipidablagerungen oder durch die Verringerung von Matrixmetallproteinase, die das Gleichgewicht der extrazellulären Matrix steuern, zu einer Verdickung der Bruch- Membran, wird die Diffusionsfähigkeit zwischen den einzelnen Schichten eingeschränkt [78]. Eine Verdickung und Verstopfung der Bruch-Membran führt über eine verminderte Versorgung der Photorezeptoren und des retinalen Pigmentepithels zu deren Untergang [79].

Außerdem wird die Bruch Membran im Bereich der kollagenen Schicht im Alter bedingt durch Kalzifizierung und Verlust der Elastinschicht und der Ausbildung vernetzter Moleküle, sogenannter advanced glycation end products (AGE) immer brüchiger. Diese AGE führen durch eine starke Förderung von Quervernetzungen zu einer Reduktion der Durchlässigkeit der extrazellulären Matrix. Außerdem vermindern sie die enzymatische Proteolyse der Proteinen und führen zu einem Ungleichgewicht zwischen Synthese und Aufbau der Proteine. Dieses Ungleichgewicht kann zu einer Verdichtung der Bruch Mebran und dadurch bedingt zu einem erschwerten Flüssigkeitsaustausch durch die Bruch Membran führen. [13].

Das Alter spielt ebenfalls eine wichtige Rolle, da sich die Dicke der Bruch-Membran im Alter von 10 bis 90 Jahren verdoppelt [78].

3.3. Drusen

Im Zuge der Diffusionsbarriere durch die Bruch-Membran zwischen dem retinalen Pigmentepithel und der Choroidea entstehen Drusen. Diese entwickeln sich im Laufe des Lebens bei vielen Menschen, jedoch treten sie bei der AMD früher auf, sind häufiger und größer, als bei Personen ohne AMD [80].

Es wird angenommen, dass Drusen zur Aktivierung des Komplementsystems führen. Körpereigene Zellen, wie Zellen des RPE, der Choroidea und der Bruch-Membran müssen sich in Folge der Komplementaktivierung gegen diese wehren. Dies geschieht unter anderem durch die hemmende Wirkung von CFH. Ist nun die Komplementsystem hemmende Wirkung des CFH nicht gegeben, führt dies in weiterer Folge zu AMD-typischen Pathologien, wie atrophischen Veränderungen [81].

Bedingt durch diese Ablagerungen von anormalem Material in der Bruch-Membran nimmt die zentrale Sehschärfe ab. Diese Ablagerungen entsamen dem RPE und akkumulieren zwischen der Basalmembran des RPE und der inneren kollagenen Schicht der Bruch-Membran [82]

In der frühesten Form der Drusen sind diese ophthalmoskopisch als halbdurchsichtige punktförmige Flecken sichtbar. Sobald die darüberliegende RPE dünner wird, imponieren die Drusen als gelblich-weißliche Ablagerungen. Diese können sich zurückbilden und atrophische Läsionen zurücklassen. Klinisch werden Drusen in harte und weiche Formen eingeteilt. Typische Drusen befinden sich im Bereich der zentralen Makula.[83]

Obwohl Drusen mittels Laser Photokoagulation behandelt werden können und nach erfolgter Therapie verschwinden, mindert dieser Schritt nicht das Risiko an einer späten Form der AMD zu erkranken, oder einen Visusverlust zu erleiden [84]. Deshalb ist unklar, ob Drusen zu einer AMD führen, oder nur Symptome einer zugrundeliegenden Pathologie sind [85]. Jedoch wird angenommen, dass der Lipidgehalt der Drusen den weiteren Verlauf bestimmt [6].

Harte Drusen sind stecknadelkopfgroße gelblich-weißliche Alterserscheinungen der Bruch Membran, kleiner als 50 µm und scharf begrenzt. Sind nur wenige vorhanden stellen sie keinen signifikanten Risikofaktor dar. Nimmt die Zahl an

harten Drusen zu, dann steigert sich auch das Risiko an einer AMD zu erkranken. Außerdem stellen sie einen Risikofaktor dar, wenn sie sich zu weichen Drusen entwickeln. Bei der GA stellen sie bei multiplem Auftreten gepaart mit Pigmentveränderungen einen Risikofaktor dar [86].

Weiche Drusen sind extrazelluläre Ablagerungen, die die Versorgung der RPE-Zellen über die Choroidea beeinflussen und sich zwischen der Basalmembran der RPE-Zellen und der inneren kollagenen Schicht der Bruch Membran befinden [87]. Weiche Drusen bestehen aus Lipiden, Proteinen und Komplexen der Komplementkaskade. Im Zuge von Entzündungsvorgängen haben harte Drusen eine Triggerfunktion für die Entstehung weicher Drusen[88]. Weiche Drusen können konfluieren, sich zurückbilden und verkalken. Dabei kann es zu einer Hypopigmentierung in diesem Bereich kommen [86].

Retikuläre Drusen (Pseudodrusen) werden als Kennzeichen einer choroidalen Perfusionsstörung angesehen. Retikuläre Drusen befinden sich zwischen RPE und der Grenze zwischen Innen- und Außensegmenten der Photorezeptoren und bestehen aus granulärem hyperreflexivem Material. Sie kommen mit einer Wahrscheinlichkeit von ca. 60% sowohl bei der trockenen, als auch der exsudativen Form der AMD vor [89].

Drusen können sich mit der Zeit modifizieren:

- harte Drusen können zusammenfließen und in weiche Drusen übergehen
- wenn sich Drusen vergrößern und zusammenfließen können sie zu einer Abhebung des retinalen Pigmentepithels führen
- Drusenanteile können kalzifizieren
- obwohl die Anzahl und die Dichte von Drusen im Normalfall im Alter zunimmt, können sie auch spontan verschwinden [6]

Wenn bei einem Patienten große Drusen (<125 µm) vorliegen, liegt ein 6%iges Risiko vor innerhalb von 5 Jahren eine fortgeschrittene Form der AMD zu entwickeln. Wenn diese Drusen gepaart mit Pigmentepithelveränderungen (Hypo- oder Hyperpigmentierung) auftreten, so verstärkt sich das Risiko auf 12% [90].

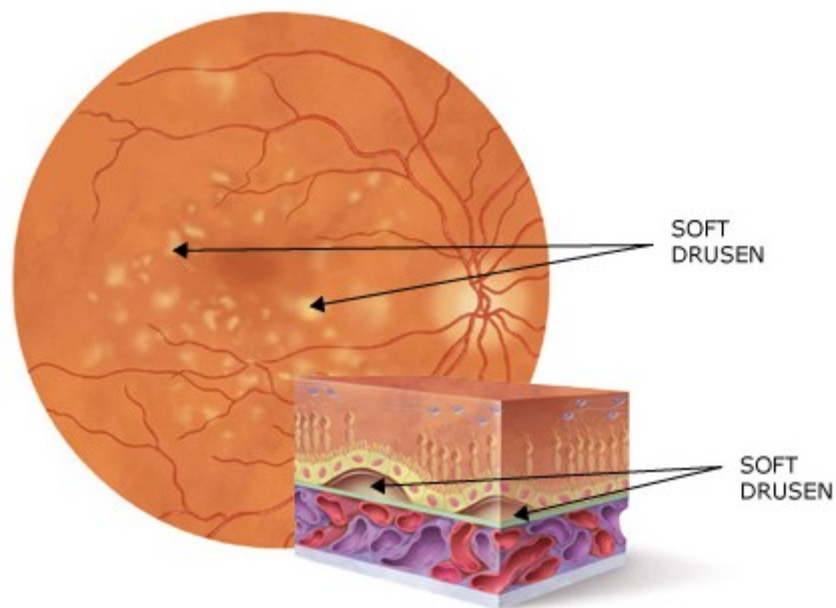


Abbildung 4. Weiche Drusen [91]

Fluoreszenzangiographie:

In der Fluoreszenzangiographie (FA) lassen sich Drusen als hypofluoreszente bzw. hyperfluoreszente Drusen unterscheiden. Diese Unterschiede hinsichtlich der Fluoreszenz lassen sich durch die unterschiedliche Affinität der Drusen zum hydrophilen Fluorezein-Farbstoff erklären. Es wird angenommen, dass hyperfluoreszente Drusen eher zur Bildung einer choroidalen Neovaskularisation und hypofluoreszente Drusen eher zu einer Abhebung des retinalen Pigmentepithels führen [6].

4. Verlauf der AMD

Das Risiko ein Spätstadium der AMD zu entwickeln liegt bei 60-Jährigen bei 0,5-1%, bei 70-Jährigen bei ca. 2%, bei 80-Jährigen bei 5% und bei 85 bis 90-Jährigen bei ungefähr 10-15% [22-25].

In der European Eye Study konnte bei 4753 (2128 Männer und 2625 Frauen) teilnehmenden Personen mit einem Alter von 65 Jahren oder älter festgestellt werden, dass 52,4% dieser Patienten am Fundus entweder pathologische oder auffällige Befunde aufwiesen. 1,2% zeigten eine geographische Atrophie und 2,3% der untersuchten Probanden eine neovaskuläre AMD [92].

Die Retina unterliegt im Laufe des Lebens zahlreichen altersbedingten Veränderungen. Diese Veränderungen werden durch genetische Prädisposition und auf die Retina einwirkende Umwelteinflüsse ausgelöst. Ab dem 50 Lebensjahr erscheint der Fundus deutlich blasser, was auf einen Verlust an Melanosomen und einer Zunahme an Lipofuszingranula zurückzuführen ist. Ab dem 60 Lebensjahr ist ein Verlust des Fundusreflexes, eine erhöhte Sichtbarkeit choroidaler Gefäße, Areale mit Hypo- oder Hyperpigmentation und das Erscheinen von Drusen auffällig. Diese Veränderungen werden gemeinsam als Kennzeichen für eine frühe AMD angesehen [6].

Ein verstärktes Auftreten dieser Veränderungen gepaart mit RPE-Atrophie, großen konfluierenden Drusen, RPE-Ablösung und/oder einer subretinalen Neovaskularisation weist auf ein fortgeschrittenes Stadium einer AMD hin und geht bereits mit einer Sehverschlechterung einher [6].

Die späte AMD lässt sich in eine feuchte und eine trockene Form unterscheiden. Diese beiden Modifikationen können sowohl einzeln, als auch gepaart auftreten. Die feuchte Form ist für 90% der akuten Visusverluste zuständig, kommt jedoch nur in 20% der Fälle vor [2-4].

Während die leichte und die mittelschwere Form der AMD für einen geringen Visusverlust verantwortlich ist, ist die fortgeschrittene AMD die häufigste, zu Blindheit führende Erkrankung in Industriestaaten. Jene pathologischen Ereignisse, die eintreten müssen, um den Fortschritt von einer mittelschweren Form zu einer schweren zu ermöglichen sind noch nicht genau bekannt [93].

4.1. Trockene AMD

Die geographische Atrophie entsteht durch den Untergang von RPE-Zellen, dem Rückgang von Drusen, einer Atrophie der Choriokapillaris und dem Untergang der sensorischen Netzhaut. Ein Zusammenspiel abgelagerter Lipofuszingranula in den RPE-Zellen und Alterungsvorgänge sind für den Untergang verantwortlich. Die Bruch Membran ist von den Schäden nicht betroffen. Für jede retinale Zelle ist am Beginn des Lebens eine optimale Sauerstoff- und Nährstoffversorgung vorgesehen. Durch kleine altersbedingte Veränderungen dieser Versorgung kann sich eine Neovaskularisation oder Degeneration entwickeln [6]. Die Progression der Erkrankung schreitet langsam voran und führt über Monate bis Jahre zu einer stetigen Sehverschlechterung [82]

Obwohl die Progredienz der trockenen Form sehr langsam fortschreitet ist sie bedingt durch die zunehmend älter werdende Bevölkerung und das häufige Vorkommen der Erkrankung (80% der AMD) für ca. 21% aller Blindheitsfälle in Nordamerika zuständig [94].

Durch die GA geht das retinale Pigmentepithel und die angrenzenden Schichten der Choriokapillaris und der Photorezeptoren zugrunde[81]. Eine jährliche Zunahme der atrophischen Areale von durchschnittlich 1,6mm² kann beobachtet werden. Das Areal superior-temporal der Fovea stellt ein Prädilektionsareal dar, wobei die Fovea häufig lange Zeit ausgespart wird [95].

Es gibt noch keine Therapie, um die geographische Atrophie zu behandeln. Die einzige Maßnahme, die getroffen werden kann ist die Verwendung von vergrößernden Sehhilfen [82]

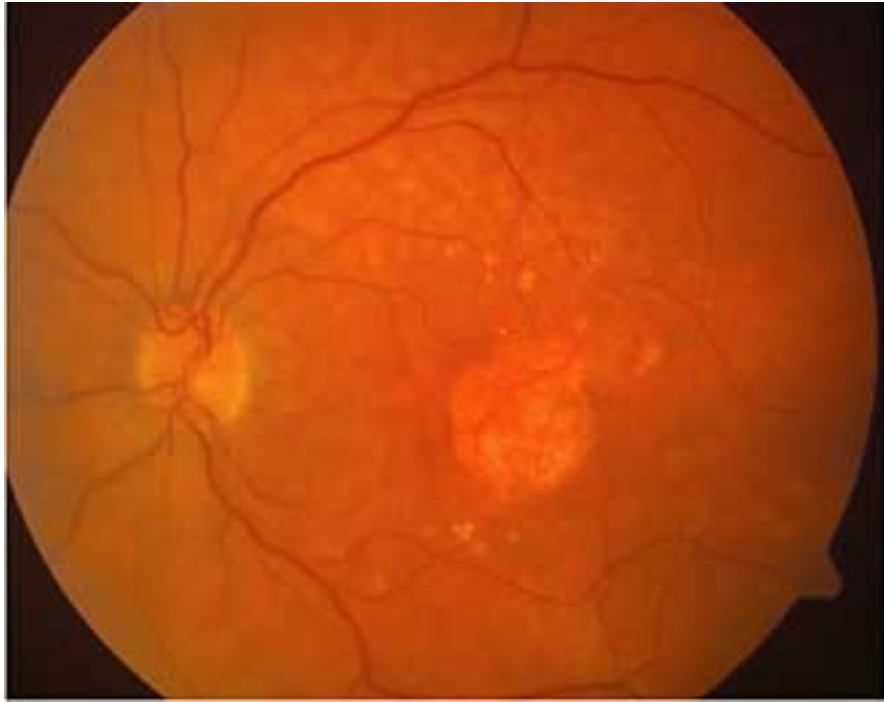


Abbildung 5. Geographische Atrophie [96]

5. Feuchte AMD

Pathologische Veränderungen in der choroidalen Versorgung unter der Makula führen zu einer feuchten altersbedingten Makuladegeneration. Bei der CNV führen eine vermehrte Anzahl an neoplastischen Gefäßen und Ödeme aus der Choroidea zu einer Schädigung der darüberliegenden Strukturen, zu denen die Bruch Membran, das retinale Pigmentepithel und die Photorezetoren zählen. Dies führt zu fokalen retinalen Schäden, Visusminderung, Metamorphosie, positivem Skotom und Verschwommensehen [7;85].



Abbildung 6. Veränderung der Sehleistung bei choroidaler Neovaskularisation [97]

Dieses Wachstum choroidaler Gefäße wird durch angiogene Stimulation innerhalb des Retina-RPE-Choroidea-Komplexes ausgelöst, wobei Hypoxie-induzierbare Gene eine wichtige Rolle spielen. Hier ist vor allem VEGF (vascular endothelial growth factor) anzuführen. Durch vermehrte Expression von VEGF kommt es zu einem Gefäßwachstum [98].

Im Gegensatz zu VEGF, das zu einem Gefäßwachstum führt, gibt es auch noch das sogenannte PEDF (pigment epithel derived factor), das das Gefäßwachstum supprimiert. Ein Ungleichgewicht zwischen VEGF und PEDF führt zu einer verstärkten Angiogenese [82].

Der Durchbruch der neoplastischen Blutgefäße durch die Bruch-Membran lässt sich noch nicht erklären. Kommt es zu einer Beeinträchtigung der Bruch-Membran, so kann eine subpigmentepitheliale und/oder subretinale CNV entstehen [98].

In der Macular Photocoagulation Study (MPS) ließen sich 4 voneinander unabhängige Risikofaktoren für die Entstehung einer choroidalen Neovaskularisation im 2ten Auge identifizieren. Das Vorkommen von 5 oder mehr Drusen war mit einem relativen Risiko von 2,1 der stärkste Prädiktor. Der zweithöchste Risikofaktor war eine fokale RPE Hyperpigmentation mit einem relativen Risiko von 2,0. Darauf folgten vom Risiko ausgehend eine systemische Hypertonie und das Vorkommen von einer oder mehreren großen Drusen

Von 127 Patienten mit einer extrafovealen CNV im ersten Auge entwickelten 26% eine CNV im zu Beginn gesunden anderen Auge nach 5 Jahren [99;100]

Die Entstehung der CNV lässt sich in 3 Stadien unterteilen:

1. Der Beginn ist durch eine Proliferation von Endothelzellen, die zur Netzhaut wandern und dabei die Bruch-Membran durchbrechen gekennzeichnet.
2. Im weiteren Verlauf entsteht die Neovaskularisationsmembran, die durch Leckage und möglichen Blutungen zu klinischen Symptomen führt.
3. Am Schluss kommt es zu einer pathologischen Vermehrung von Bindegewebszellen und zur Bildung einer disciformen Narbe [101].

Die Diagnose der CNV wird funduskopisch anhand von Ödemen, Exsudationen, Blutungen und bindegewebigen Narben gestellt und mit Hilfe der Fluoreszenzangiographie und der optischen Kohärenztomographie (OCT) gesichert [102].



Abbildung 7. Feuchte Makuladegeneration [96]

5.1. Diagnostik:

Die Diagnose einer feuchten AMD sollte durch folgende Untersuchungen abgesichert werden:

- Anamneseerhebung
- Bestimmung der Sehschärfe
- Stereoskopische biomikroskopische Spaltlampenuntersuchung des Fundus
- Fluoreszeinangiographie
- optische Kohärenztomographie [6]

5.1.1. Fluoreszeinangiographie:

Mit der FA lässt sich die präzise Lokalisation einer choroidalen Neovaskularisation im Verhältnis zum Zentrum der fovealen avaskulären Zone genau angeben.

Die chorioidale Neovaskularisation wird angiographisch in 3 Formen unterteilt:

1. klassische CNV
2. minimal klassische CNV
3. okkulte CNV

Bei der **klassischen Form** handelt es sich um eine gut begrenzte Membran, die sich zu Beginn der FA mit dem Farbstoff füllt, bei Erreichung des Maximums der Füllmenge fluoresziert die Membran hell, um den Farbstoff anschließend in den subretinalen Raum und um die CNV abzugeben. Die klassische Form der CNV wird nach ihrem Verhältnis zu Zentrum der fovealen avaskulären Zone in 3 Zonen unterteilt:

1. Extrafoveal: Mindestens 200 µm liegen zwischen dem Zentrum der fovealen, avaskulären Zone und der CNV
2. Juxtafoveal: Die foveale, avaskuläre Zone und die CNV liegen weniger als 200 µm auseinander, berühren sich aber nicht
3. Subfoveal: Das Zentrum der fovealen, avaskulären Zone ist an der CNV beteiligt.

Bei der **minimal klassischen CNV** handelt es sich um eine CNV, bei der weniger als 50% der Läsion klassische Charakteristika aufweisen.

Die **okkulte Form** ist schlecht begrenzt und lässt sich zu Beginn nicht so deutlich darstellen, wie die klassische Form. Die okkulte CNV führt in der Spätphase der FA zu einer diffusen oder multifokalen Leckage [82].

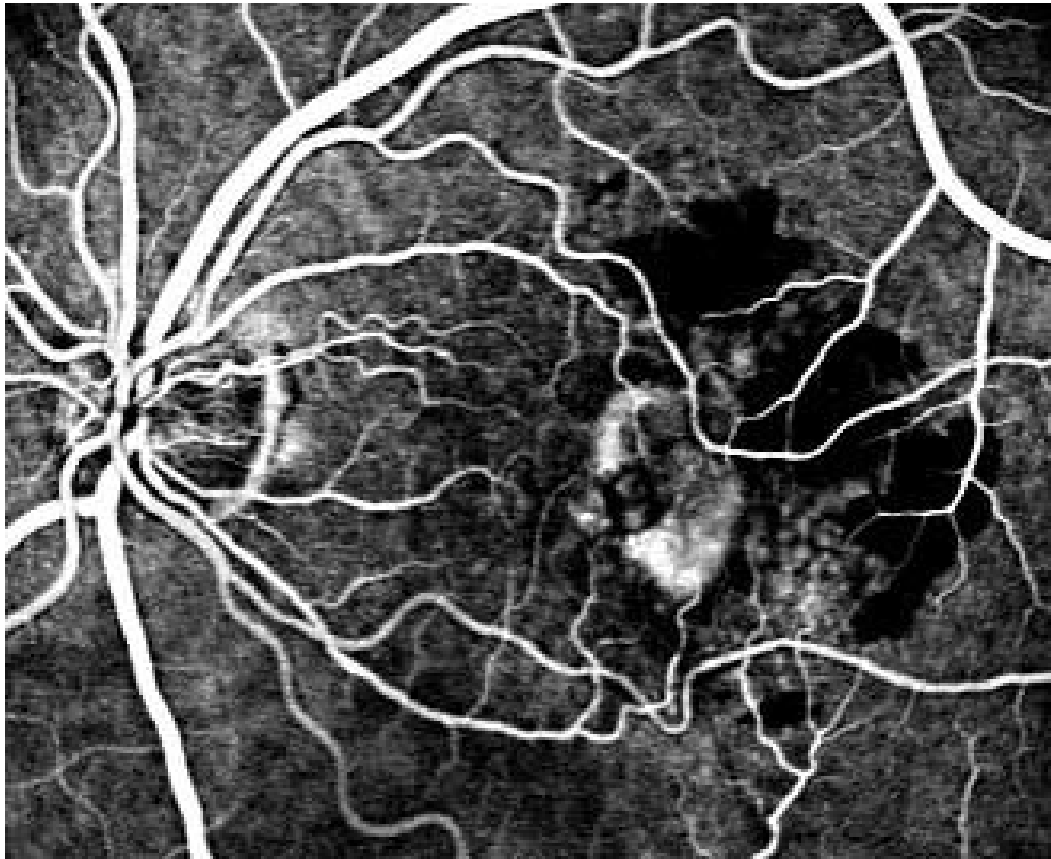


Abbildung 8. Fluoreszenzangiographie bei feuchter AMD

5.1.2. Optische Kohärenztomographie:

Bei der Diagnostik einer choroidalen AMD wird die Durchführung einer OCT am Beginn der Erkrankung und im Verlauf empfohlen. Durch diese Untersuchung können Rückschlüsse gezogen werden hinsichtlich:

- Ausmaß der retinalen Verdickung
- der Lage
- der qualitativen Merkmale der extrazellulären Flüssigkeitsansammlung
- VEGF-induzierte Veränderungen der Retinapermeabilität [6]

5.2. Abhebung des retinalen Pigmentepithels

Von einer Abhebung des retinalen Pigmentepithels spricht man, wenn sich das RPE von der Bruch- Membran ablöst. Dadurch bildet sich ein flüssigkeitsgefüllter Raum unter dem RPE. Dieser Hohlraum tritt bei ca. 10% der Patienten mit einer feuchten AMD auf und wird häufig erst spät entdeckt, da er initial oft mit keiner Visusverschlechterung einhergeht. Ausladende hyperfluoreszierende und hydrophobe weiche Drusen stellen einen Risikofaktor für die Entstehung einer Pigmentepithelabhebung dar. Pathologische Veränderungen, die bei einer Abhebung des retinalen Pigmentepithels entstehen, sind unter anderem das Absterben von retinalem Pigmentepithel und Photorezeptorzellen durch Apoptose mit anschließender Ausbildung eines atrophen Areal und, bedingt durch die häufige Korrelation mit einer choroidalen Neovaskularisation, das Auftreten einer disciformen Narbe [6].

Die Pigmentepithelabhebung kann sich ohne bleibende Veränderungen zurückbilden. Jedoch kann sich nach der Rückbildung in seltenen Fällen eine geographische Atrophie entwickeln. Wenn die Flüssigkeit in den subretinalen Raum vordringt kann sich die Flüssigkeit weiter ausdehnen und daher zu Problemen führen. Des Weiteren kann es zur Ausbildung eines Pigmentepithelrisses kommen, was zu einer plötzlichen Herabsetzung der zentralen Sehschärfe führt [82].

6. Therapie

6.1. Prophylaxe

Durch die AREDS-Untersuchung (Age-related Eye Disease Study) können Rückschlüsse gezogen werden, dass die Verabreichung hoher Dosen von Multivitaminen und Antioxidazien das Fortschreiten einer altersabhängigen Makuladegeneration bei Personen mit Hochrisikomerkmale verlangsamen kann.

Zu diesen Merkmalen zählen:

- ein Visusverlust im anderen Auge bedingt durch eine AMD
- konfluierende weiche Drusen auch ohne Sehverlust

Keinen Erfolg mochten diese Präparate bei einer frühen Form der AMD oder bei Personen ohne AMD erbringen.

Das Risiko der Progression des Visusverlustes bei Patienten mit einer altersbedingten Makuladegeneration ließ sich in 5 Jahren um 25% senken.

Die verabreichten Präparate waren:

- 500 mg Vitamin C
- 400 IU Vitamin E
- 15 mg Betakarotin
- 80 mg Zink als Zinkoxid
- 2 mg Kupfer zur Vermeidung einer Anämie

Viele aufgrund dieser Erkenntnisse entwickelten Wirkstoffe enthalten mittlerweile auch Lutein, das sich, wie in einer zweiten Studie nachgewiesen werden konnte (AREDS 2), positiv auf eine drohende Visusverschlechterung auswirkt.

Jedoch ist zu beachten, dass bei Rauchern ein Präparat ohne Betakarotin gewählt werden sollte, da sich andernfalls das Risiko an einem Lungenkrebs zu erkranken signifikant steigert [6].

6.2. Laserphotokoagulation

Als erste Behandlungsmöglichkeit der Therapie der AMD wurde die thermische Laserphotokoagulation eingesetzt, um die choroidale neovaskuläre Membran zu zerstören und ihre Progression zu stoppen [103].

Mit Hilfe der Laserphotokoagulation soll die neugebildete CNV unter dem Zentrum der Makula zerstört und ein damit ein Weiterwachstum verhindert werden. Durch einen gezielten Temperaturanstieg im Bereich der Makula kann die gewünschte Nekrose erreicht werden.

Jedes Gewebe weist eine andere Absorption der Wellenlänge eines Lasers auf. Deshalb wird in der Makularegion vorwiegend der Argon-Grünlaser eingesetzt, der von den hier vorkommenden Geweben am Besten absorbiert wird. Nach 2 Wochen wird eine Fluoreszein-Angiographie durchgeführt, um die erhoffte Resorption der subretinalen Flüssigkeit zu monitorisieren. Sollte sich die Flüssigkeit noch nicht resorbiert haben, werden die Patienten nach 4 Wochen nocheinmal bestellt, um ein Angiogramm durchzuführen. Zeigt sich nach 4 Wochen noch immer subretinale Flüssigkeit, so muss eine neuerliche Laserphotokoagulation vorgenommen werden [6].

Die Macular Photocoagulation Study (MPS) befasste sich mit dem Effekt der thermischen Laserphotokoagulation bei Patienten mit choroidaler Neovaskularisation, die sich nicht bis zum Zentrum der Fovea ausdehnten. Diese Studie zeigte eine Reduktion des relativen Risikos eines Visusverlustes (6 oder mehr Linien) um das 1.5 fache [103].

Der Einfluss des Benefits einer Laserphotokoagulation hängt unter anderem von der applizierten Punktgröße, der Dauer und Intensität der Bestrahlung ab. Diese Faktoren wirken sich auch auf die mögliche Tiefe und den Durchmesser der möglichen thermischen Koagulation aus. Tiefe und Ausmaß der Gewebszerstörung steigen mit der Punktgröße. Daher sollte eine Laserfleckgröße nicht größer als 200 μm sein. Vor allem klassische, extrafoveale Läsionen profitieren von einer Laserbehandlung, während juxtafoveale und subfoveale Läsionen einen geringeren Benefit nach einer Laserbehandlung aufwiesen. Erstens ist eine Therapie dieser Läsionen von einer hohen Rezidivrate begleitet,

und zweitens induziert man durch Zerstörung von retinalem Gewebe auch ein Skotom [6]. Ein neuerliches Auftreten einer choroidalen Neovaskularisation erfolgte häufig nach einem Jahr am Rand der Koagulationsnarbe [103].

6.3. Photodynamische Therapie (PDT)

Die Photodynamische Therapie mit Verteporfin (Visudyne®) wurde als Alternativbehandlung zu der thermischen Laserphotokoagulation entwickelt. Bei der PDT handelt es sich um eine 2-phasige Therapie. Zuerst wird über einen intravenösen Zugang das photosensitive Verteporfin verabreicht, das vorwiegend von sich teilendem Gewebe (neovaskulärem Gewebe) aufgenommen wird, um im Anschluss daran mit einem Laser aktiviert zu werden, [103].

Durch die Aktivierung des Verteporfins werden freie Radikale freigesetzt, die Endothelzellen beschädigen, welches wiederum die Anlagerung von Blutplättchen und eine Blutgerinnung induziert. Dadurch wird eine Thrombose in den betroffenen Gefäßneubildungen induziert und die Durchblutung in diesen Gefäßen dadurch unterbrochen. Durch fehlende Durchblutung werden diese Gefäße atrophisch und gehen zugrunde. Der Thrombus kann sich jedoch lösen und eine Rezidivblutung induzieren [6].

Die Behandlung von Gebieten mit persistierender oder neuer Leckage erfolgt in 3-Monats-Intervallen, bis die CNV verschlossen ist. Der entscheidende Vorteil gegenüber der Lasertherapie liegt darin, dass die PDT Gewebe einerseits durch die bevorzugte Lokalisation des Verteporfin-Wirkstoffes und andererseits durch die gezielte Laserbehandlung das Zielgewebe selektiver zu schädigen vermag. Außerdem wird nicht jenes hohe Energielevel wie bei der Lasertherapie erreicht, weswegen das Gewebe um die CNV besser geschont werden kann. Mittels PDT konnten im Vergleich zum Laser die besten Ergebnisse bei der Behandlung von subfovealen, vorwiegend klassischen Läsionen erzielt werden [82].

Kontraindikationen bei der Behandlung mit PDT stellen Pigmentepithelabhebungen und Läsionen mit <50% klassischer CNV dar.

Die Verteporfin in Photodynamic Therapy (VIP)- und die Treatment of Age Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Studien, die Patienten mit subfovealer choroidaler Neovaskularisationsmembran einschlossen, konnten

zeigten, dass sich durch eine PDT das Risiko eines Visusverlustes um 50% verringern ließ. Doch ähnlich wie bei der Laserphotokoagulation konnte der Visus nicht verbessert werden [105;106].

6.4. Anti-VEGF Therapie

Die am heute häufigsten eingesetzte und effektivste Therapie der feuchten AMD stellt die Behandlung mittels Anti-VEGF (vascular endothelial growth factor) dar. VEGF ist ein endothelial spezifisches Mitogen, das als Regulator der Angiogenese und der vaskulären Permeabilität fungiert [96]. Zahlreiche Studien konnten nachweisen, dass sich entzündliche Vorgänge und eine hohe Expression von VEGF negativ auf die Entwicklung einer choroidalen Neovaskularisation auswirken [107;108].

Heutzutage werden die VEGF-Inhibitoren Bevacizumab (Avastin®) Ranibizumab (Lucentis®) und Aflibercept (Eylea) eingesetzt, die alle aktiven Formen von VEGF inhibieren [108].

Man geht davon aus, dass die Behandlung mit Anti-VEGF durchschnittlich 15 mal über einen Zeitraum von 2 Jahren erfolgen müsste. Die MARINA- und ANCHOR-Studie für Ranibizumab zeigen, dass sich mit monatlichen Injektionen über einen Zeitraum von 2 Jahren gute Erfolge bzgl. Visusstabilisierung und Visusgewinn erzielen lassen, jedoch nach Absetzen der Therapie mit einem neuerlichen Auftreten einer choroidalen Neovaskularisation zu rechnen ist [109].

Das erste als Anti-VEGF eingesetzte Pharmakon war **Pegaptanib-Natrium (Macugen®)**. Pegaptanib Natrium ist ein Aptamer, der eine hohe Affinität zur Heparin bindenden Domäne der VEGF165 Isoformen (VEGF-A 165,-A189, -A201) besitzt und in 6-wöchigen Intervallen direkt in den Glaskörper eingebracht wird. Die VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (VISION) konnte eine Reduktion des Visusverlustes (15 Buchstaben gemessen am best korrigierten Visus) von 70% auf 55% und eine Reduktion eines schweren Visusverlustes von 22% auf 10% nach Behandlung mit Pegaptanib-Natrium nachweisen [110].

Ranibizumab (Lucentis®) ist ein Antikörperfragment, das an alle VEGF Isoformen bindet. Es wurde 2006 in den USA durch die Food and Drug Administration (FDA) und 2007 in Europa durch die European Medicines Agency

(EMA) zugelassen [6]. Es ist ein chimäres Molekül, das eine nicht bindende menschliche Sequenz und eine hochaffine, aus Mäusen gewonnene Sequenz besitzt, die an alle VEGF-Isoformen bindet. Eine präklinisch durchgeführte Studie zeigte bei Affen, dass ein vollständiger Antikörper nicht alle Schichten der Retina penetriert. Jedoch spätere Studien bewiesen, dass auch vollständige Antikörper wie Bevacizumab alle Schichten der Netzhaut penetriert. [111].

Wie Ranibizumab bindet auch **Bevacizumab (Avastin®)** an alle VEGF Isoformen. Der Unterschied der beiden Pharmaka liegt in der Größe (Bevacizumab ist ein vollständiger monoklonaler Antikörper). Das Medikament wurde von der FDA für die Behandlung metastasierender Colonkarzinome zugelassen und wird als Zytostatikum bei weiteren Malignomen verwendet. Bevacizumab ist billiger als Ranibizumab, jedoch von der FDA für die Therapie der exsudativen AMD nicht zugelassen [112]. Bei den ersten Therapieanwendungen bei AMD wurde Bevacizumab systemisch appliziert. Bei Versuchen mit in-vitro Injektionen zeigte sich, dass auch der Vollantikörper in der Lage ist die Netzhaut zu durchdringen, um die subretinalen Pathologien zu erreichen [6].

Eyelea (Aflibercept®) ist ein rekombinantes Fusionsprotein, das aus extrazellulären Bereichen des VEGF 1 und 2 Rezeptors gepaart mit der Fc-Region des IgG1 besteht. Es bindet an VEGF-A, VEGF-B und dem Plazenta Wachstumsfaktor (PlGF). Reizzustände bei der Behandlung mit Aflibercept treten möglicherweise verringert auf, da Aflibercept nur aus humanen Aminosäuren besteht. Es inhibiert VEGF stärker als die beiden anderen Anti-VEGFs, [113]. Außerdem inhibiert es neben den VEGF-A-Isoformen alle anderen VEGF-Formen (A-D) sowie PlGF. Bedingt durch die stärkere Bindungsfähigkeit von Aflibercept an VEGF erhofft man sich durch das Medikament eine gute Wirkung bei niedriger Dosierung und einer langen Halbwertszeit [6].

6.5. Behandelbare Läsionen:

Die American Academy of Ophthalmology empfiehlt eine Anti-VEGF-Therapie bei subfovealer CNV und eine Lasertherapie bei extrafovealer klassischer Neovaskularisation.

Die Leitlinien Royal College of Ophthalmologists empfiehlt eine fokale Lasertherapie bei extrafovealer CNV oder eine Anti-VEGF-Therapie, wenn davon ausgegangen werden muss, dass das laserbedingte Skotom die Sehfunktion voraussichtlich beeinträchtigen würde.

Bei sub- oder juxtafovealer CNV wird eine Anti-VEGF-Therapie, eine PDT oder eine Kombinationstherapie empfohlen.

Sowohl die klassische Form der feuchten AMD, als auch die minimal klassische und die okkulte Form zeigen ein gutes Ansprechen auf eine Anti-VEGF-Therapie.

Anti-VEGF-Therapie einer aktiven neovaskulären AMD. Wann besteht ein Benefit?

Es ist davon auszugehen, dass Läsionen, die einer aktiven neovaskulären AMD entsprechen, gut auf eine Therapie mit Anti-VEGF ansprechen, während inaktive oder weit fortgeschrittene Formen keinen Benefit davontragen.

Läsionen, die einen Benefit durch eine Anti-VEGF-Therapie aufweisen, haben:

- eine erhöhte Retinadicke durch intraretinale, subretinale oder subpigmentepitheliale Flüssigkeitsansammlung
- eine vorliegende oder wiederauftretende intraretinale oder subretinale Blutung
- eine neue oder persistierende Leckage oder CNV-Vergrößerung in der FA

Das Royal College of Ophthalmologists gibt an, dass bei jeder aktiven subfovealen Neovaskularisation eine Anti-VEGF-Therapie indiziert ist.

Keinen Benefit weisen Läsionen durch eine Anti-VEGF-Therapie auf, wenn:

- ein struktureller fovealer Schaden
- eine fortgeschrittene subretinale Fibrose oder signifikante geographische Atrophie mit Beteiligung des fovealen Zentrums, vor allem bei längerer Persistenz
- Anzeichen einer schweren begleitenden Augenerkrankung wie einer vitrealen oder präretinalen Blutung, die die zentrale Makula verschleiert
- eine lange bestehende Fibrose oder Atrophie im Bereich der Fovea oder eine signifikante chronische disziforme Narbe vorliegt [6].

6.6. Chirurgische Intervention

6.6.1. Makulatranslokation

Bei der Makulatranslokation wird die Makula von dem betroffenen geschädigten RPE-Bereich auf einen gesunden Bereich verlagert. Dazu wird die Netzhaut vom retinalen Pigmentepithel abgehoben, von der Ora serrata getrennt und anschließend durch Drehung um den Sehnervenkopf in die Position der ehemaligen Gefäßstraße verlagert. Die räumliche Ordnung der Retina bleibt durch diesen Eingriff erhalten, wodurch der Patient nach der Operation ein höhenversetztes, gekipptes und verdrehtes Bild der Umwelt wahrnehmen kann [6]. Allerdings hat diese Therapie seit dem Einsatz der Anti-VEGF Therapien nur mehr marginale Bedeutung.

7. Submakuläre Blutung

Die häufigste Ursache für eine submakuläre Blutung ist die feuchte AMD mit 90%, gefolgt von retinal arteriellen Makroaneurysmen und Traumen.

Große submakuläre Blutungen sind stark visusbedrohende Komplikationen dieser Erkrankungen. Das Risiko einen permanenten Visusverlust auf 0,1 oder schlechter zu erleiden liegt bei der feuchten AMD bedingt durch die Neovaskularisationsmembran der CNV, die ein destruktives Potential besitzt und zum blutbedingten Schaden hinzukommt, bei 90% [114].

Die Risikofaktoren, die zur Entwicklung einer submakulären Blutung beitragen sind:

- eine generalisierte Gefäßsklerose bei älteren Patienten
- ein Hypertonus
- eine Antikoagulanzenbehandlung.

Die Prognose der Sehschärfe bei submakulären Blutungen hängt von ihrer Dicke und Ausdehnung ab, [115;116].

Eine subretinale Blutung führt zu einer Abhebung und Schädigung der darüberliegenden neurosensorischen Retina [117;118].

7.1. Diagnostik

Subretinale Blutungen können meist klinisch oder mithilfe der FA, Indocyaningrün-Angiographie und Echographie nachgewiesen werden.

7.1.1. Fluoreszeinangiographie:

Bei der FA verhindert die subretinale Blutung die choroidale Fluoreszenz und zeigt sich dunkel. Wenn eine CNV vorliegt kann in einem frühen Stadium ein Bereich mit einer choroidalen Hyperfluoreszenz auftreten. [119].

7.1.2. Indocyaningrün-Angiographie (ICG):

Mit der Indocyaningrün-Angiographie können CNV Fälle nachgewiesen werden, obwohl sie mit Hilfe der Klinik oder der Fluoreszenzangiographie nicht bestimmt werden können. Zum Beispiel bei Fällen wo die CNV durch das darüberliegende Blut anders nicht sichtbar gemacht werden kann [120].

In der späten Phase der CNV weist ein hyperfluoreszierender Bereich oder eine Plaque ähnliche Fläche auf eine CNV hin [121].

7.1.3. Echographie:

Die Echographie ist besonders bei massiven subretinalen Blutungen hilfreich. Bei einem B-Scan bildet eine geronnene nicht bewegliche subretinale Blutung eine retinale Abhebung mit einer subretinalen moderat reflektiven Masse. [122].

7.2. Mechanismen der retinalen Schädigung

7.2.1. Toxischer Effekt

Der toxische Effekt von subretinalen Blutungen wird vor allem durch Eisen ausgelöst. Eisen, gebunden als Ferritin, wird während der Absorption einer subretinalen Blutung produziert. Erythrozyten werden von Makrophagen, Müller Zellen und Riesenzellen phagozytiert [123-125]. Während dieser Phagozytose werden die Erythrozyten metabolisiert und Hemosiderin zu Ferritin umgebaut. Das dabei freigesetzte Eisen wirkt auf die Kapillaren der Choroidea und die retinale Versorgung toxisch [124;126]. Eisen bewirkt dadurch eine Schädigung der Photorezeptorschicht und des RPE [127].

7.2.2. Hindernis-Effekt

Mitunter die wichtigste Funktion des RPE stellt der Transport von Nährstoffen von den choroidalen Kapillaren zur äußeren Retina und der Transport von Stoffwechselprodukten von der äußeren Retina zu den choroidalen Kapillaren dar [128]. Das dichte Blutgerinnsel behindert diesen Transport. Daher gibt die Dicke der Blutung Auskunft über die Visusprognose [116].

7.2.3. Traktionseffekt

Fibrin wird während einer subretinalen Blutung produziert und ist für einen starken Zug an der Retina während der Auflösung eines Blutgerinnsels zuständig. Im Katzenmodell konnten Toth et al 25 Minuten, nachdem sie Blut in den subretinalen Raum injiziert haben histopathologische Effekte nachweisen. Fibrinstränge hafteten direkt an dem subretinalen Blutgerinnsel und den Photorezeptoraussensegmenten an [129]. Nach einer Stunde wurden jene Photorezeptoraussensegmente der Retina, die an den Fibrinsträngen hafteten, aufgrund der sich zusammenziehenden Fibrinstränge zerissen [129;130]. Am 7 Tag der induzierten subretinalen Blutung konnte eine signifikante Degeneration der inneren und äußeren retinalen Schicht und des RPE nachgewiesen werden.

7.3. Therapie

Bei kleineren Blutungen kann ein guter Erfolg durch Abwarten der Spontanabsorption kombiniert mit einer Anti-VEGF- Behandlung erzielt werden. Selbst bei größeren Blutungen lassen sich mit einer Anti-VEGF-Therapie Erfolge erzielen, aber in vielen Fällen lässt sich eine chirurgische Intervention nicht vermeiden.

Große submakuläre Blutungen stellen eine Hauptquelle für einen schweren Visusverlust bei Patienten mit einer exsudativen AMD dar. Ohne Therapie sind große submakuläre Blutungen schädlich für die Retina und führen zu einer subretinalen Fibrosierung und großflächigen Atrophie.

Folgende chirurgische Intervention können durchgeführt werden:

intravitreale Injektion von rt-PA und Gas mit Lagerung des Patienten

Vitrektomie mit subretinaler r rt-PA - Injektion und Gastamponade

1. Vitrektomie und subretinale Extraktion kleinerer Blutungen über eine paramakuläre Retinotomie
2. Vitrektomie und subretinale Extraktion größerer Blutungen über eine periphere 180°-Retinotomie [6]

Bei Blutungen, die sich nicht spontan zurückbilden, oder mit anti-VEGF behandelt werden können, kann eine Verflüssigung des Blutes und Verdrängung aus der Makula nach unten mit einer intravitrealen Injektion von rt-PA (recombinant tissue plasminogen activator) und anschließender Gasfüllung alleine, oder im Zusammenhang mit einer Vitrektomie durchgeführt werden (siehe Punkte 1 und 2). Bei rt-PA handelt es sich um einen Plasminogenaktivator, der über Plasmin zu einem proteolytischen Abbau von Fibrin führt. Durch diese Behandlungsform wird zwar die submakuläre Blutung verdrängt, jedoch wird die zugrundeliegende Pathologie nicht behandelt. Daher muss nach erfolgter Operation eine Weiterbehandlung mit VEGF-Inhibitoren erfolgen [131]. Studien konnten nachweisen, dass eine Visusverbesserung zwischen 10 und 40% durch die Therapie erreicht werden konnte (der durchschnittliche Endvisus betrug allerdings weniger als 20/400) [132;133].

Bei der Vitrektomie und subretinalen Extraktion der Blutungen über eine paramakuläre Retinotomie wird der subretinale Raum eröffnet und das Blut entfernt. Da bei diesem Verfahren kein Gas eingebracht wird entfällt die Lagerung des Patienten. Am Ende der Operation liegt die Makula wieder auf dem vorbestehenden Pigmentepithel auf.

Bei sehr ausgedehnten Blutungen ist oft nur noch eine Vitrektomie mit einer 180°-Retinotomie sinnvoll. Bedingt durch die 180°-Retinotomie (siehe 4 Punkt) lässt sich der subretinale Raum sehr gut darstellen, sodass Blutungen bis unter die periphere Netzhaut erreicht werden können und diese selbst dann, wenn sie fibrosiert und koaguliert sind, sehr gut entfernt werden können. Da die Netzhaut nach nasal umgeklappt wird ist der Subretinalraum leicht zugänglich. Dadurch kann eine Membranextraktion und eine ausreichende Koagulation zur Vorsorge von Nachblutungen vorgenommen werden [6].

Durch diese Studie soll die Frage geklärt werden, ob sich durch die Änderung der Therapien über die Zeit und die steigende Wirksamkeit der Therapie auch das Auftreten von submakulären Blutungen ändert. Des Weiteren wird untersucht, ob es Unterschiede hinsichtlich des Auftretens von submakulären Blutungen nach einer der oben genannten Therapien im Vergleich zum Spontanverlauf gibt.

8. Methoden

Basierend auf den Kenntnissen der Therapien der AMD der Jahre 1997-2012 an der Abteilung Augenheilkunde und Optometrie am LKH Graz, wird eine retrospektive Studie mit einem 4367 umfassenden Patientenkollektiv dieser Jahre durchgeführt. Bei diesen Personen handelt es sich um Patienten, die an einer exsudativen AMD erkrankt sind. Diese Patienten werden hinsichtlich eines Auftretens einer großen submakulären Blutung untersucht. Diese Blutungen können sowohl im Spontanverlauf, als auch nach einer erfolgten Therapie auftreten. Jene Patienten, bei denen eine große submakuläre Blutung aufgetreten ist, werden in eine von 6 Gruppen zugeteilt. Die Jahre 1997- 2000, 2002- 2005 und 2007-2010 werden jeweils zusammengefasst und hinsichtlich eines Auftretens einer submakulären Blutung ohne vorangegangene Behandlung der feuchten AMD und nach eingeleiteter Therapie der AMD miteinander verglichen. In der Zeit von 1997-2000 wurden die Patienten mittels Laser behandelt. Im Zeitraum von 2002-2005 wurde als Therapie die PDT durchgeführt. Ab 2007 wurden alle erkrankten Patienten mit der Anti-VEGF Therapie behandelt. Diese Behandlung hält sich bis zum heutigen Tage. Die Jahre 2001 und 2006 werden ausgespart, da es sich bei diesen um Übergangsjahre handelt, bei denen jeweils eine neue Therapie eine alte abgelöst hat und daher teilweise Patienten mit im gleichen Jahr mit 2 unterschiedlichen Therapien behandelt wurden.

Wichtigstes Hilfsmittel zur Erstellung dieser Arbeit bildete die elektronische Literaturdatenbank PubMed, die über die Bibliothek der Medizinischen Universität Graz bestens erreichbar war. Der verwendete Suchbegriff lautete „AMD“ im Zusammenhang mit Begriffen der Ätiologie, Pathogenese, Diagnostik und Therapie. Publikationen und Reviews, die diese Schlagwörter beinhielten flossen gemeinsam mit fachspezifischer Literatur in diese Arbeit ein.

Die Daten für die Auswertung des Patientenkollektivs und der durchgeführten Therapien wurden dem EYEMED der Augenheilkunde und Optometrie am LKH Graz entnommen.

8.1. Statistische Methode

Für metrische Daten werden Mittelwert, Standardabweichung, Median, sowie Minimum und Maximum angegeben und für kategorielle Daten absolute und relative Häufigkeiten. Mögliche Unterschiede im Auftreten von submakulären Blutungen hinsichtlich der drei Zeiträume werden mittels χ^2 Test berechnet. Die Signifikanz der Altersentwicklung zwischen der Lasergruppe, der PDT-Gruppe und der Anti-VEGF-Gruppe wird mit dem t-Test für unabhängige Stichproben ermittelt.

Ausgewertete Daten wurden mit dem von der medizinischen Universität Graz zur Verfügung gestellten Statistikprogramm SPSS 20 ausgewertet.

9. Ergebnisse

Insgesamt fanden sich 4367 Patienten mit der Diagnose feuchte AMD. In Tabelle 1 ist die Patientenzahl hinsichtlich der drei Therapieoptionen, sowohl behandelt als auch unbehandelt, aufgeschlüsselt.

	Patientenanzahl	Prozent
Laserguppe	1132	25,9
PDT-Gruppe	1242	28,4
Anti-VEGF-Gruppe	1993	45,7
Gesamt	4367	100,0

Tabelle 1. Angabe der Anzahl der Patienten der drei Gruppen des gesamten Patientenkollektivs und des prozentuellen Anteils der einzelnen Gruppen gemessen am Patientenkollektiv.

Im Zeitraum der Lasertherapie (1997-2000) waren die Patienten bei der Erstvorstellung einer feuchten AMD im Mittelwert 76,3 Jahre alt. Während der Jahre der PDT (2002-2005) waren die Patienten im Mittelwert 77,8 Jahre bei der Erstdiagnose einer feuchten AMD alt und seit der Etablierung der Anti-VEGF-Therapie 2007 und 2012 wurden Patienten im Mittelwert mit 79,7 Jahren vorstellig. Mit dem t-Test für unabhängige Stichproben ließ sich feststellen, dass die Patienten aufsteigend von der Lasertherapie bis zur Anti-VEGF-Therapie mit einem $p < 0.05$ statistisch signifikant älter wurden.

		Patienten anzahl	Mittelwert	Standard- abweichung
Laserguppe	Alter	1132	76.3	8.2
PDT-Gruppe	Alter	1242	77.8	7.6
Anti-VEGF-Gruppe	Alter	1993	79.7	7.5
Gesamt	Alter	4367	78.3	7.9

Tabelle 2. Altersverteilung der Patienten in den einzelnen Gruppen und dem gesamten Patientenkollektiv.

Von den 4367 Patienten mit der Diagnose AMD im Zeitraum von 1997-2012, zu denen sowohl therapierte als auch nicht therapierte Patienten zählen, erlitten 99 (2.3%) eine submakuläre Blutung und 4268 hatten keine submakuläre Blutung.

Von allen 4367 Patienten erhielten 2245 (51.4%) Patienten eine AMD-Therapie. Bei 35 (1.6%) dieser 2245 Patienten trat nach einer Therapie eine submakuläre Blutung auf. Bei 2210 therapierten Patienten kam keine submakuläre Blutung vor.

Im Zeitraum von 1997-2012 erfolgte bei 2122 (48.6%) Patienten keine Behandlung. Bei 64 (3%) dieser 2122 Patienten trat eine submakuläre Blutung auf und bei 2058 kam keine submakuläre Blutung vor.

		Blutung		Gesamt
		ja	nein	
AMD-Therapie	ja	35	2210	2245
	nein	64	2058	2122
Gesamt		99	4268	4367

Tabelle 3. Anzahl der submakulären Blutung bei therapierten und nicht therapierten Patienten

In dieser Studie ließ sich nachweisen, dass Männer ein 1.07 fach höheres Risiko für das Auftreten einer submakulären Blutung im Gegensatz zu Frauen haben. Dies ließ sich im Chi²-Test als statistisch nicht signifikant ermitteln.

Von 99 Patienten mit einer submakulären Blutung sind 33 männlich (33.3%) und 66 weiblich (66.7%). Ohne einer aufgetretenen Blutung sind von 4268 Patienten 1361 männlich (31.9%) und 2907 weiblich (68.1%) (Tab.4).

		Gruppen-Größe	Geschlecht	Anzahl	Prozent
Blutung	Ja	Lasergruppe	männlich	10	35.7%
			weiblich	18	64.3%
		PDT-Gruppe	männlich	10	37.0%
			weiblich	17	63.0%
		Anti-VEGF-Gruppe	männlich	13	29.5%
			weiblich	31	70.5%
	Patienten-kollektiv	männlich	33	33.3%	
		weiblich	66	66.7%	
	Nein	Lasergruppe	männlich	362	32.8%
			weiblich	742	67.2%
		PDT-Gruppe	männlich	393	32.4%
			weiblich	821	67.6%
Anti-VEGF-Gruppe		männlich	606	31.1%	
		weiblich	1344	68.9%	
Patienten-kollektiv		männlich	1361	31.9%	
		weiblich	2907	68.1%	

Tabelle 4. Der Anteil an Männern und Frauen mit und ohne einer submakulären Blutung der drei Gruppen und der prozentuelle Anteil an Männern und Frauen gemessen an der jeweiligen Gruppengröße

Im Ganzen erlitten 28 (2.5%) der 1132 Patienten der Lasergruppe eine submakuläre Blutung, während bei 1104 (97.5%) dieser Gruppe keine Blutung auftrat. Diese 28 Patienten der Lasergruppe mit einer aufgetretenen Blutung stellen einen Anteil von 28.3% an jenen 99 Patienten dar, die eine submakuläre Blutung im Zeitraum von 1997-2012 erlitten haben (Tab.5). Auffallend war, dass nach einer Lasertherapie nur 0,9% der Patienten eine Blutung erlitten (Tab.6).

		Blutung		Gesamt
		Ja	Nein	
Lasergruppe	Patientenanzahl	28	1104	1132
	% Lasergruppe	2.5%	97.5%	100%
	% Patientenkollektiv	28.3%	25.9%	25.9%
PDT-Gruppe	Patientenanzahl	27	1214	1242
	% PDT-Gruppe	2.2%	97.8%	100%
	% Patientenkollektiv	27.3%	28.4%	28.4%
Anti-VEGF-Gruppe	Patientenanzahl	44	1950	1993
	% Anti-VEGF-Gruppe	2,2%	97,8%	45.7%
	% Patientenkollektiv	44.4%	45.7%	45.7%
Patientenkollektiv	Patientenanzahl	99	4268	4367
	% Patientenkollektiv	2.3%	97.7%	100%
	% Patientenkollektiv	100%	100%	100%

Tabelle 5. Die Anzahl der Patienten der jeweiligen Gruppen mit und ohne submakulärer Blutung. Außerdem wird das Vorkommen der aufgetretenen Blutungen prozentuell, sowohl gemessen an der Anzahl der Patienten der jeweiligen Gruppen als auch am gesamten Patientenkollektiv, erfasst.

1242 Patienten wurden im Zeitraum der PDT-Therapie mit der Diagnose feuchte AMD vorstellig. Von diesen 1242 Patienten wurden 526 therapiert und 716 nicht. 11 therapierte und 16 nicht therapierte Patienten erlitten eine submakuläre Blutung (Tab.6).

Von 1486 mit einem Anti-VEGF-Wirkstoff in der Zeit von 1997-2012 behandelten Patienten erlitten 22 (1,5%) eine submakuläre Blutung, während bei 1464 (98,5%) keine submakuläre Blutung auftrat. Jene 22 (1,5%) Patienten, bei denen eine submakuläre Blutung nach einer Anti-VEGF-Therapie auftrat, bilden nur einen Prozentsatz von 22,2% an den bei 99 Patienten (alle Blutungen von 1997-2012) aufgetretenen submakulären Blutungen. Im Gegensatz dazu traten bei 22 (4,3%) von 507 im Zeitraum von 2007-2012 nicht behandelten Patienten eine submakuläre Blutung auf.

			Blutung		Gesamt
			ja	nein	
1997-2000	Laser	Patientenanzahl	2	230	232
		Laser	0.9%	99.1%	100%
		Patientenkollektiv	2.0%	5.4%	5.3%
	kein Laser	Patientenanzahl	26	874	900
		kein Laser	2.9%	97.1%	100%
		Patientenkollektiv	26.3%	20.5%	20.6%
2002-2005	PDT	Patientenanzahl	11	515	526
		PDT	2.1%	97.9%	100%
		Patientenkollektiv	11.1%	12.1%	12%
	keine PDT	Patientenanzahl	16	700	716
		keine PDT	2.2%	97.8%	100%
		Patientenkollektiv	16.2%	16.4%	16.4%
2007-2012	Anti-VEGF	Patientenanzahl	22	1464	1486
		Anti-VEGF	1.5%	98.5%	100%
		Patientenkollektiv	22.2%	34.3%	34%
	keine Anti-VEGF-Therapie	Patientenanzahl	22	485	507
		keine Anti-VEGF-Therapie	4.3%	95.7%	100%
		Patientenkollektiv	22.2%	11.4%	11.6%
1997-2012	Patientenkollektiv	Patientenanzahl	99	4268	4367
		Patientenkollektiv	2.3%	97.7%	100%
		Patientenkollektiv	100.0%	100.0%	100%

Tabelle 6. Die drei Zeiträume bzw. Gruppen aufgeteilt in unbehandelte und behandelte Patienten hinsichtlich eines Auftretens einer submakulären Blutung

Das Chancenverhältnis eine submakuläre Blutung nach einer Anti-VEGF Therapie zu entwickeln ist um 1,7-mal höher als nach einer Laserbehandlung und das Verhältnis eines Auftretens einer submakulären Blutung nach einer PDT ist 2,5 mal so hoch wie nach einer Lasertherapie. Die Odds Ratio von Anti-VEGF mit PDT liegt bei 0,703. Jedoch waren diese Unterschiede statistisch nicht signifikant. (Laser versus PDT $p=0,23$; Laser versus Anti-VEGF $p=0,456$; PDT versus Anti-VEGF ein $p=0,143$)

Im Chi²-Test konnte eine statistisch signifikant niedrigere Anzahl an aufgetretenen submakulären Blutungen nach einer Anti-VEGF-Therapie im Gegensatz zu Blutungen ohne Therapie festgestellt werden. Ein vermindertes Auftreten von submakulären Blutungen nach Lasertherapie und PDT waren im Vergleich zu Blutungen ohne Therapie nicht signifikant. Bei diesem Test liegt der p-Wert beim Vergleich der mit Anti-VEGF behandelten Patienten mit den nicht behandelten Patienten des gleichen Zeitraums im signifikanten Bereich (95% Konfidenzintervall). Im Vergleich der Lasertherapie mit unbehandelten Patienten der Lasergruppe ließ sich ein p-Wert von 0,076 ermitteln und beim Vergleich von Patienten, die mit PDT behandelt wurden mit unbehandelten Patienten ließ sich ein p-Wert von 0,861 ermitteln.

Im Chi²-Test konnte eine signifikant niedrigere Anzahl der aufgetretenen Blutungen nach Therapie (Laser+PDT+Anti-VEGF) im Gegensatz zu Blutungen ohne Therapie festgestellt werden. Bei diesem Test liegt der p-Wert bei 0,001 und somit im signifikanten Bereich. Daraus lässt sich schließen, dass nach einer Therapie signifikant weniger Blutungen entstehen, als ohne vorangegangene Therapie. Nicht therapierte Patienten mit einer feuchten Makuladegeneration haben ein 1,959 höheres Risiko als therapierte Patienten eine submakuläre Blutung zu erleiden.

Im Vergleich zum AMD unbehandelten Kollektiv lässt sich bei der Lasertherapie eine Odds Ratio von 0,3 angeben, bei der PDT eine Odds Ratio von 0,687 und bei Anti-VEGF ein Verhältnis von 0,483.

	Odds Ratio	Signifikanz
Anti-VEGF/Laser	1,7	p=0,456
Anti-VEGF/PDT	0,703	p=0,143
PDT/Laser	2,5	p=0,23
keine Therapie/Therapie	1,959	p=0,001

Tabelle 7. Odds Ratio und Signifikanz der Vergleiche des Auftretens einer subretinalen Blutung zwischen der unterschiedlichen Therapieformen

10. Diskussion

Submakuläre Blutungen stellen eine schwere Komplikation der feuchten AMD dar und gehen mit einer massiven Sehverschlechterung einher [134]. Wir wollten in dieser Studie die Frage klären, ob neuere Therapiemöglichkeiten die Häufigkeit dieser schweren Komplikation beeinflussen. Deshalb verglichen wir Patienten der Laser-, der PDT- und der Anti-VEGF-Ära miteinander. Dabei zeigte sich, dass kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Auftretens von submakulären Blutungen zwischen den Therapieformen vorliegt. Jedoch waren die AMD behandelten Patienten im Gegensatz zu den unbehandelten Patienten statistisch gesehen im Vorteil, da bei den behandelten AMD Patienten signifikant weniger Blutungen auftraten, als bei den unbehandelten Patienten.

Interessant ist auch, dass sich das Alter der Patienten bei der Erstvorstellung mit einer feuchten AMD in den letzten Jahren signifikant nach oben verschoben hat. Diese Werte lassen sich auf die immer älter werdende Gesamtbevölkerung Österreichs zurückführen, da damit auch mehr ältere Personen von über 85 Jahren mit einer AMD noch leben und in die Statistik einfließen. Ob geänderte Ernährungsgewohnheiten eine Rolle spielen ist nicht klar.

Es ist bekannt, dass das Geschlecht bei der Entstehung der altersbedingten Makuladegeneration einen Risikofaktor darstellt. Frauen sind häufiger betroffen als Männer [6]. Dies ließ sich auch in dieser Studie nachweisen. Daraus lässt sich aber nicht schlussfolgern, dass Frauen neben einem erhöhten Risiko an einer feuchten AMD zu erkranken auch ein erhöhtes Risiko haben eine submakuläre Blutung zu entwickeln. Denn Männer haben ein 1,07 faches höheres Risiko eine submakuläre Blutung zu entwickeln wie Frauen. Dies ließ sich als statistisch nicht signifikant ermitteln.

Die Laser behandelten Patienten hatten gegenüber den anderen Therapieformen und den Patienten, bei denen keine Therapie durchgeführt wurde das geringste Risiko eine submakuläre Blutung zu entwickeln. Dieser Unterschied hinsichtlich des Auftretens einer submakulären Blutung war gegenüber den anderen Therapieformen nicht signifikant. Bei der Lasertherapie traten im selben Zeitraum weniger Blutungen auf, als ohne Therapie. Jedoch konnte dies im Chi²-Test nicht als signifikant verifiziert werden. Die geringere Anzahl an submakulären Blutungen

ist auf die destruktive Wirkungsweise der Lasertherapie zurückzuführen, bei der die CNV komplett zerstört wird und dadurch keine Blutung mehr aus den Gefäßen entstehen kann [6]. Man sollte auch beachten, dass die Anzahl der behandelbaren Patienten in der Laser-Ära deutlich geringer als bei den anderen Therapien war.

Im Gegensatz dazu wird bei der PDT mit dem Wirkstoff Verteporfin und einem Laser eine Blutgerinnung in den Gefäßneubildungen induziert, wodurch diese thrombosieren und durch mangelnde Durchblutung atrophisch werden. Jedoch kann sich der Thrombus wieder lösen und zu einer neuerlichen Blutung führen, was eine Wiederholung der Behandlung notwendig macht. Dadurch können submakuläre Blutungen im Behandlungsintervall jederzeit auftreten. Um ausreichend zu wirken muss eine PDT wie die Treatment of Age-related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy-Studie gezeigt bei choroidaler Neovaskularisation 5,5x wiederholt werden. Retrospektive Studien zeigten, dass die durchschnittliche Behandlungszahl im Routinebetrieb aber lediglich bei 2,5-3,5x lag [134].

Bei der Anti-VEGF-Therapie wird ein Wirkstoff appliziert, der VEGF hemmt und die Gefäßpermeabilität erhöht. Jedoch werden die pathologischen Gefäße nicht gänzlich zerstört, sondern bleiben weiter bestehen und können nach einem Abklingen des Wirkstoffs zu einer Rezidivblutung neigen [106;107]. Man geht davon aus, dass die durchschnittliche Behandlung mit Anti-VEGF insgesamt mindestens 15 mal über einen Zeitraum von 2 Jahren erfolgen sollte, um ausreichend zu sein. Jedoch kann es nach Absetzen der Therapie jederzeit zu einem Rezidiv kommen. Daher stellt sich die Frage, ob eine monatliche Therapie gegenüber einer Therapie, die sich an den klinischen Aktivitätszeichen orientiert hinsichtlich des Blutungsrisikos nicht überlegen wäre. In den Studien ANCHOR und MARINA, bei denen jeweils eine monatliche intravitreale Injektion mit Anti-VEGF appliziert wurde, wurden keine submakuläre Blutungen beschrieben [109].

Ein Schwachpunkt der Arbeit ist der retrospektive Charakter der Datenerhebung. Durch Änderung des Zuweisungsverhaltens der niedergelassenen Augenärzte könnten mehr oder weniger Patienten in den unterschiedlichen Zeitperioden an die Univ.-Augenklinik zugewiesen worden sein und damit die Ergebnisse beeinflussen.

Literaturverzeichnis

- [1] Vingerling JR, Klaver CC, Hofman A, et al. Epidemiology of age-related maculopathy. *Epidemiol Rev* 1995;17:347-360.
- [2] Bressler NM, Bressler SB, West SK, et al. The grading and prevalence of macular degeneration in Chesapeake Bay watermen. *Arch Ophthalmol* 1989;107:847-852.
- [3] Klein R, Klein BEK, Linton KLP. Prevalence of age related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992;99:933-943.
- [4] 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. *Surv Ophthalmol* 1980;24:335-610.
- [5] Muller H. Untersuchungen über die Glashäute des Auges, insbesondere die Glaslamelle der Choroidea und ihre senilen Veränderungen. *Graefes Arch Exp Ophthalmol* 1856;2:1-69.
- [6] Holz FG, Pauleikhoff D, Spaide RF, Bird AC. Altersabhängige Makuladegeneration. 3. Auflage: Berlin Heidelberg; 2011.
- [7] Friedman DS, O'Colmain BJ, Munoz B, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004;122:564-572.
- [8] Macular Photocoagulation Study Group. Argon laser photocoagulation for senile macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 1982;100:912-8.
- [9] Macular Photocoagulation Study Group. Krypton laser photocoagulation for neovascular lesions of age-related macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 1990;108:816-24.
- [10] Macular Photocoagulation Study Group. Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Guidelines for evaluation and treatment in the macular photocoagulation study. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1242-57.

- [11] Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. Arch Ophthalmol 1991;109:1220-31.
- [12] Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. Arch Ophthalmol 1991;109:1232-41.
- [13] Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularisation in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials---TAP report. Arch Ophthalmol 1999;117:1329-45.
- [14] Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularisation in age-related macular degeneration: two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularisation---verteporfin in photodynamic therapy report 2. Am J Ophthalmol 2001;131:541-60.
- [15] Blinder KJ, Bradley S, Bressler NM, et al. Effect of lesion size, visual acuity, and lesion composition on visual acuity change with and without verteporfin therapy for choroidal neovascularisation secondary to age-related macular degeneration: TAP and VIP report no. 1 Am J Ophthalmol 2003;131:541-60.
- [16] Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, et al. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 2004;351:2805-16.
- [17] Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 2006;355:1419-31.
- [18] Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 2006;355:1432-44.
- [19] Booth NA, Robbie LA, Cross AM, et al: Lysis of platelet-rich thrombi: The role of PAI-1. Ann N Y Acad Sci 1992;667:70-80.
- [20] <http://imagebank.asrs.org/file/630/subretinal-hemorrhage> (Zugriff am 12.04.2014).

- [21] Sparrow JR, Nakanashi K, Parish CA. The lipofuscin fluophore A2E mediates blue light-induced damage to retinal pigmented epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:1981-1989.
- [22] Bressler NM, Bressler SB, West SK et al. The grading and prevalence of macular degeneration in Chesapeake Bay watermen. *Arch Ophthalmol* 1989;107:847-852.
- [23] Klein R, Klein BEK, Linton KLP. Prevalence of age related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992;99:933-943.
- [24] 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. *Surv Ophthalmol* 1980;24:335-610.
- [25] Vingerling JR, Dielemans I, Hofman A, et al. The prevalence of age-related maculopathy in the Rotterdam Study. *Ophthalmology* 1995;102:205-210.
- [26] http://www.amd-info.at/de/amd-info/pat/amd_1/page.html (fedit 12.04.2014).
- [27] Thylefors B. A global initiative for the elimination of avoidable blindness. *Am J Ophthalmol* 1998;125(1):90-3.
- [28] Smith W, Assink J, Klein R, et al. Risk factors for age-related macular degeneration:pooled findings from three continents. *Ophthalmology* 2001;108:697-704.
- [29] Curcio CA, Millican CL, Bailey T, et al. Accumulation of cholesterol with age in human Bruch's membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:265-274.
- [30] Tomany SC, Cruickshanks KJ, Klein R, et al. Sunlight and the 10-year incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2004;122:750-757.
- [31] Ferrara N, Kerbel RS. Angiogenesis as a therapeutic target. *Nature* 2005;438:967-74.
- [32] Pepper MS. Manipulating angiogenesis. From basic science to the bedside. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:605-19.
- [33] Bernanke DH, Velkey JM. Development of the coronary blood supply: changing concepts and current ideas. *Anat Rec* 2002;269:198-208.

- [34] Nowak JZ. Age-related macular degeneration (AMD):pathogenesis and therapy. *Pharmacol Rep* 2006;58:353-63.
- [35] O'Reilly MS. Antiangiogenesis and vascular endothelial growth factor/vascular endothelial growth factor receptor targeting as part of a combined-modality approach to the treatment of cancer. *Int J Radial Oncol Biol Phys* 2007;69:64-6.
- [36] Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003;9:669-76.
- [37] Kaiser PK. Antivascular endothelial growth factor agents and their development: therapeutic implications in ocular diseases. *Am J Ophthalmol* 2006;142:660-8.
- [38] Keyt BA, Berleau LT, Nguyen HV, et al. The carboxylterminal domain (111-165) of vascular endothelial growth factor is critical for its mitogenic potency. *J Biol Chem* 1996;271:7788-95.
- [39] Ambati J, Ambati BK, Yoo SH, et al. Age-related macular degeneration:etiology, pathogenesis, and therapeutic stragies. *Surv Ophthalmol* 2003;48:257-93.
- [40] Pepper MS, Ferrara N, Orci L, Montesano R. Vascular endothelial growth factor (VEGF) induces plasminogen activator inhibitor-1 in microvascular endothelial cells. *Biochem Biophys Red Commun* 1991;181:902-6.
- [41] Mignatti R, Rifkin DB. Plasminogen activators and matrix metalloproteinases in angiogenesis. *Enzyme Protein* 1996;49:117-37.
- [42] Wang H, Keiser. Vascular endothelial growth factor upregulates the expression of matrix metalloproteinases in vascular smooth muscle cells: role of flt-1. *Circ Res* 1998;83:832-40.
- [43] Pufe T, Harde V, Petersen W, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) induces matrix metalloproteinase expression in immortalized chondrocytes. *J Pathol* 2004;202:367-74.
- [44] Kliffen M, Sharma HS, Mooy CM, et al. Increased expression of angiogenic growth factors in age-related maculopathy. *Br J Ophthalmol* 1997;81:154-62.
- [45] <http://mct.aacrjournals.org/content/11/3/538/F1.expansion.html> (Zugriff am 12.04.2014)

- [46] Klaver CC, Wolfs RC, Assink JJ, et al. Genetic risk of age-related maculopathy. Population-based familial aggregation study. *Arch Ophthalmol* 1998;116:1646-1651.
- [47] Crabb JW, Miyagi M, Gu X, et al. Drusen proteome analysis: an approach to the etiology of age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:14682-14687.
- [48] Mullins RF, Russel SR, Anderson DH, Hageman GS. Drusen associated with aging and age-related macular degeneration contain proteins common to extracellular deposits associated with atherosclerosis, elastosis, amyloidosis, and dense deposit disease. *FASEB J* 2000;14:835-846.
- [49] Scholl HP, Fleckenstein M, Charbel Issa P, et al. An update on the genetics of age-related macular degeneration. *Mol Vis* 2007;13:196-205.
- [50] Zipfel PF, Skerka C, Caprioli J, et al. Complement factor H and hemolytic uremic syndrome. *Int Immunopharmacol* 2001;1:461-468.
- [51] Hageman GS, Anderson DH, Johnson LV, et al. A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:7227-7232.
- [52] Thakkinstian A, Han P, McEvoy M, et al. Systematic review and meta-analysis of the association between complement factor H Y402H polymorphisms and age-related macular degeneration. *Hum Mol Genet* 2006;15:2784-2790.
- [53] Fritsche LG, Lauer N, Hartmann A, et al. An imbalance of human complement regulatory proteins CFHR1, CFHR3 and factor H influences risk for age-related macular degeneration (AMD). *Hum Mol Genet* 2010;19:4694-4704.
- [54] Klein R, Klein BE, Knudtson MD, et al. Fifteen-year cumulative incidence of age-related macular degeneration: the Beaver Eye Study. *Ophthalmology* 2007;114:253-262.
- [55] Fritsche LG, Leonhardt T, Janssen A, et al. Age-related macular degeneration is associated with an unstable ARMS2 (LOC387715) mRNA. *Nat Genet* 2008;40:892-896.

- [56] Rivera A, Fisher SA, Fritsche LG, et al. Hypothetical LOC387715 is a second major susceptibility gene for age-related macular degeneration, contributing independently of complement factor H to disease risk. *Hum Mol Genet* 2005;14:3227-3236.
- [57] Smailhodzic D, Muther P, Chen JC, et al. Cumulative effect of risk alleles in CFH, ARMS2 and VEGFA on the response to ranibizumab treatment in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012;119:2304-2311.
- [58] Nozaki M, Raisler BJ, Sakurai E, et al. Drusen complement components C3a and C5a promote choroidal neovascularization. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:2328-33.
- [59] Kijlstra A, La HE, Hendrikse F. Immunological factors in the pathogenesis and treatment of age-related macular degeneration. *Ocul Immunol Inflamm* 2005;13:3-11.
- [60] Ambati J, Fowler BJ. Mechanisms of age-related macular degeneration. *Neuron* 2012;75:26-39.
- [61] McLeod DS, Lutty GA. High-resolution histologic analysis of the human choroidal vasculature. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:3799-3811.
- [62] Killingsworth MC. Angiogenesis in early choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1995;233:313-323.
- [63] Mullins RF, Johnson MN, Faidley EA, et al. Choriocapillaris vascular dropout related to density of drusen in human eyes with early age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:1606-1612.
- [64] Kornzweig AL. Changes in the choriocapillaris associated with senile macular degeneration. *Ann Ophthalmol* 1997;9:753-762.
- [65] Sarks JP, Sarks SH, Killingsworth MC. Morphology of early choroidal neovascularisation in age-related macular degeneration: correlation with activity. *Eye* 1997;11:515-522.
- [66] Frank RN, Amin RH, Elliott D, et al. Basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor are present in epiretinal and choroidal neovascular membranes. *Am J Ophthalmol* 1996;122:393-403.

- [67] Kvanta A, Algeve PV, Berglin L, et al. Subfoveal fibrovascular membranes in age-related macular degeneration express vascular endothelial growth factor. *Anvest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:1929-1934.
- [68] Lopez PF, Sippy BD, Lambert HM, et al. Transdifferentiated retinal pigment epithelial cells are immunoreactive for vascular endothelial growth factor in surgically excised age-related macular degeneration-related choroidal neovascular membranes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:855-868.
- [69] Werb Z, Gordon S. Secretion of a specific collagenase by stimulated macrophages. *J Exp Med* 1975;142:346-60.
- [70] Unanue ER, Beller DI, Calderon J, et al. Regulation of immunity and inflammation by mediators from makrophages. *Am J Pathol* 1976;85:465-78.
- [71] Kvanta A, Algeve PV, Berglin L, Seregard S. Subfoveal fibrovascular membranes in age-related macular degeneration express vascular endothelial growth factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:1929-34.
- [72] Saxe SJ, Grossniklaus HE, Lopez PF, et al. Ultrastructural features of surgically excised subretinal neovascular membranes in the ocular histoplasmosis syndrome. *Arch Ophthalmol* 1993;111:88-95.
- [73] Grossniklaus HE, Miskala PH, Green WR, et al. Histopathologic and ultrastructural features of surgically excised sucfoveal choroidal neovascular lesions: submacular surgery trials report no. 7. *Arch Ophthalmol* 2005;123:914-21.
- [74] Seddon JM, Gensler G, Milton RC, et al. Association between C-reactive protein and age-related macular degeneration. *JAMA* 2004;291:704-10.
- [75] <http://www.ratgeber-makula.de/rvv/rvv-verstehen/sinnesorgan-auge/> (Zugriff am 12.04.2014).
- [76] Boulton M, Docchio F, Dayhaw-Barker P, et al. Age-related changes in the morphology, absorption and fluorescence of melanosomes ans lipofuscin granules of the retinal pigment epithelium. *Vision Res* 1990;30:1291-1303.
- [77] Zhou J, Kim SR, Westlund BS, et al. Complement activation by bisretinoid constituents of RPE lipofuscin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:1392-1399.
- [78] Spaide RF. Rationale for combination therapies for choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 2006;141:149-156.

- [79] Feeney-Burns L, Ellersieck MR. Age-related changes in the ultrastructure of Bruch's membrane. *Am J Ophthalmol* 1985;100:686-697.
- [80] Schmitz-Valkenber S, Steinberg JS, Fleckenstein M, et al. Combined confocal scanning laser ophthalmoscopy and spectral-domain optical coherence tomography imaging of reticular drusen associated with age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2010;117:1169-1176.
- [81] Hageman GS, Anderson DH, Johnson LV, et al. A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:7227-7232.
- [82] Kanski JJ. *Klinische Ophthalmologie: Lehrbuch und Atlas*. 6., aktualisierte und erw. Aufl. München; Jena: Elsevier Urban & Fischer; 2008.
- [83] Sarks SH, Arnold JJ, Killingsworth MC, Sarks JP. Early drusen formation in the normal and aging eye and their relation to age related maculopathy: a clinicopathological study *Br J Ophthalmol* 1999;83:358-68.
- [84] Parodi MB, Virgili G, Evans JR. Laser treatment of drusen to prevent progression to advanced age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2009.
- [85] Neroev VV, Lysenko VS, Babaeva AM, Tsapenko IV. Assessment of the clinical and functional results of laser coagulation of retinal drusen in the central zone of the eye grounds. *Vestn Oftalmol* 2007;123:23-25.
- [86] Sarks JP, Sarks SH, Killingsworth MC. Evolution of geographic atrophy of the retinal pigment epithelium. *Eye (Lond)* 1994;2(Pt5):552-577.
- [87] Sarks JP, Sarks SH, Killingsworth MC. Evolution of soft drusen in age-related macular degeneration. *Eye (Lond)* 1994;8(Pt):269-283.
- [88] Mullins RF, Russell SR, Anderson DH, et al. Drusen associated with aging and age-related macular degeneration contain proteins common to extracellular deposits associated with atherosclerosis, elastosis, amyloidosis, and dense deposit disease. *FASEB J* 2000;14:835-846.
- [89] Arnold JJ, Sarks SH, Killingsworth MC, et al. Reticular pseudodrusen. A risk factor in age-related maculopathy. *Retina* 1995;15:183-191.

- [90] Curcio CA. Photoreceptor topography in ageing and age-related maculopathy. *Eye (Lond)* 2001;15:376-383.
- [91] http://www.amdalliance.org/information_overview_basic_facts.html (Zugriff am 12.04.2014).
- [92] Augood CA, de Jong PT, Chakravarthy U, et al. Prevalence of age-related maculopathy in older Europeans: the European Eye Study (EU-REYE). *Arch Ophthalmol* 2006;124:529-535.
- [93] Garron LK. The ultrastructure of the retinal pigment epithelium with observations on the choroicapillaris and Bruch's membrane. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1963;61:545-588.
- [94] Mata NL, Vogel R. Pharmacologic treatment of atrophic age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol* 2010;21:190-196.
- [95] Schmitz-Valkenber S, Steinberg JS, Fleckenstein M, et al. Combined confocal scanning laser ophthalmoscopy and spectral-domain optical coherence tomography imaging of reticular drusen associated with age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2010;117:1169-1176.
- [96] http://elearning.studmed.unibe.ch/augenheilkunde/systematik/netzhaut/makula_degeneration.html (Zugriff am 12.04.2014).
- [97] <http://www.augenarztpraxis-findorff.de/unsere-leistungen/frueherkennung-altersbedingte-makuladegeneration-amd.html>
- [98] Spaide RF. Rationale for combination therapies for choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 2006;141:149-156.
- [99] Bressler SB, Maguire MG, Bressler NM, Fine SL. Relationship of drusen and abnormalities of the retinal pigment epithelium to the prognosis of neovascular macular degeneration. The Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol* 1990;108:1442-7.
- [100] Macular Photocoagulation Study Group. Risk factors for choroidal neovascularization in the second eye for patients with juxtafoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1997;115:741-7.

- [101] Krzystolik MG, Afshari MA, Adamis AP, et al. Prevention of experimental choroidal neovascularization with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment. *Arch Ophthalmol* 2002;120:338-346.
- [102] Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, et al. An international classification and grading system for age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group. *Surv Ophthalmol* 1995;39:367-374.
- [103] Macular Photocoagulation Study Group. Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Five-year results from randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1109-14.
- [104] P. K. Kaiser. "Verteporfin PDT for subfoveal occult CNV in AMD: two-year results of a randomized trial," *Current Medical Research and Opinion* 2009 Aug;25(8):1853-60.
- [105] Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization—verteporfin in photodynamic therapy report 2. *Am J Ophthalmol* 2001;131:541-60.
- [106] Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials—Tap Report. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1329-45.
- [107] Anderson DH, Mullins RF, Hageman GS, Johnson LV. A role for local inflammation in the formation of drusen in the aging eye. *Am J Ophthalmol* 2002;134:411-431.
- [108] Frank RN, Amin RH, Elliott D, Puklin JE, Abrams GW. Basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor are present in epiretinal and choroidal neovascular membranes. *Am J Ophthalmol* 1996;122:393-403.
- [109] Korotkin A, Kozak I, Morrison VL, et al. An Emerging Problem: Recurrence of CNV in AMD is Common After Cessation of 24 Month Treatment With Ranibizumab (Lucentis®). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47: ARVO E-Abstract 2961.

- [110] Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham Jr ET, Feinsod M, Guyver DR. VEGF inhibition study in ocular neovascularization clinical trial group. *N Engl J Med* 2004;351(27):2805-16.
- [111] Bressler SB. Introduction: Understanding the Role of Angiogenesis and Antiangiogenic Agents in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2009;116:1-7.
- [112] Berrocal MH, Lewis ML, Flynn HW. Variations in the clinical course of submacular hemorrhage. *Am J Ophthalmol* 1996;122:486-93.
- [113] Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, et al. An international classification and grading system for age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group. *Surv Ophthalmol* 1995;39:367-374.
- [114] S. Bopp. Subretinale Blutungen Spontanverlauf und Stadieneinteilung. *Ophthalmologie* 2012;109:635-643.
- [115] Bennett SR, Clodi CF, Folk JC. Factors prognostic of visual outcome in patients with subretinal hemorrhage involving the fovea. *Am J Ophthalmol* 1990;109:33-37.
- [116] El Baba F, Jarrett WH II, Harbin TS Jr, et al. Massive hemorrhage complicating age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1986;93:1581-1592.
- [117] Bloome MA, Ruiz RS. Massive spontaneous subretinal hemorrhage. *Am J Ophthalmol* 1978;86:630-637.
- [118] Gass JDM. Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium: III. Senile disciform macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1967;63:617-644.
- [119] Hochman MA, Seery CM, Zarbin MA. Pathophysiology and Management of Subretinal Hemorrhage. *Surv Ophthalmol* 1997;42:195-213.
- [120] Destro M, Puliafito CA. Indocyanine green videoangiography of choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 1989;96:846-853.
- [121] Guyer DR, Yannuzzi LA, Slakter JS, et al. Digital indocyanine-green videoangiography of occult choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 1994;101:1727-1737.

- [122] Gass JDM. Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium: V. Disciform macular degeneration secondary to focal choroiditis. *Am J Ophthalmol* 1967;63:661-688.
- [123] Koshibu A. Ultrastructural studies on absorption of an experimentally produces subretinal hemorrhage II. Autolysis of macrophages and disappearance of erythrocytes from the subretinal space at the late stage. *Acta Soc Ophthalmol Jpn* 1978;82:471-479.
- [124] Koshibu A. Ultrastructural studies on absorption of an experimentally produces subretinal hemorrhage III. Absorption of erythrocyte breakdown products and retinal hemosiderosis at the late stage. *Acta Soc Ophthalmol Jpn* 1979;83:386-400.
- [125] Koshibu A, Kaga N, Okhuma H, et al. Ultrastructural studies on absorption of an experimentally produces subretinal hemorrhage. *Folia Soc Ophthalmol* 1978;29:20-27.
- [126] Sanders D, Peyman GA, Fishman G, et al. The toxicity of whole blood and hemoglobin. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1975;197:255-267.
- [127] Johnson MW, Olsen KR, Hernandez E. Tissue plasminogen activator treatment of experimental subretinal hemorrhage. *Retina* 1991;11:250-258.
- [128] Johnson MW, Olsen KR, Hernandez E. Tissue plasminogen activator treatment of experimental subretinal hemorrhage. *Retina* 11:250-258,1991.
- [129] Toth CA, Benner JD, Hjelmeland LM, et al. Fibrin directs early retinal damage after experimental subretinal hemorrhage. *Arch Ophthalmol Vis Sci* 35:907-915,1944.
- [130] Hewitt AT, Adler R. The retinal pigment epithelium and interphotoreceptor matrix: Structure and specialized functions, in Ryan SJ (ed): *Retia*. St Louis, CV Mosby, 1994;pp 58-71.
- [131] Ritzau-Tondrow U, Baraki H, Hoerauf H. Minimal-invasive Therapie submakulärer Blutungen bei exsudativer altersbedingter Makuladegeneration. *Ophthalmologie* 2012;109:670-675.
- [132] Berrocal MH, Lewis ML, Flynn HW. Variations in the clinical course of submacular hemorrhage. *Am J Ophthalmol* 1996;122:486-93.

[133] Borillo JL, Regillo CD. Treatment of subretinal hemorrhage with tissue plasminogen activator. *Curr Opin Ophthalmol* 2001;12:207-11.

[134] Schrader WF, Beisel S, Keilhauer CN. Three Years Results of Photodynamic Therapy in Age Related Macular Degeneration. *Invest. Ophthalmol. Vis Sci* 2006;47:ARVO E-Abstract 351.