

Aus dem Medizinischen Zentrum für Augenheilkunde

Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. W. Sekundo
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg
in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg
GmbH,
Standort Marburg

**Das Vorkommen von non-vaskulärer und vaskulärer
altersabhängiger Makuladegeneration nach unilateraler
rhegmatogener Ablatio retinae**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten
Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Christine Strocka
aus Fritzlar

Marburg, 2009

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität
Marburg am: 29.06.2009

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. med. M. Rothmund
Referent: Prof. Dr. med. C.H. Meyer
Korreferent: PD Dr. med. P. Alter

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis:

1	EINLEITUNG	1
1.2	Pathogenese der Ablatio retinae	6
1.2.1	Inzidenz und Risikofaktoren der Ablatio retinae	7
1.2.2	Formen der Ablatio retinae	7
1.3	Altersabhängige Makuladegeneration	9
1.3.1	Altersabhängige Makulopathie.....	9
1.3.2	Formen der altersabhängigen Makuladegeneration	10
1.3.3	Risikofaktoren	12
2	PATIENTEN UND METHODEN.....	13
2.1	Patienten	13
2.1.1	Einschluss- und Ausschlusskriterien.....	13
2.2	Datenerfassung	14
2.2.1	Medizinstatistische Definitionen.....	15
2.2.2	Codes	16
2.2.3	Visus	18
2.3	Methoden.....	18
2.3.1	Die ophthalmologische Untersuchung	18
2.3.2	Die Untersuchung mittels Fluoreszenzangiographie	19
2.3.3	Die operativen Methoden bei Ablatio retinae	21
3	ERGEBNISSE.....	23
3.1	Geschlechterverteilung	23
3.2	Altersverteilung	23
3.2.1	Alter der Patienten bei Ablatio retinae	23
3.2.2	Alter der Patienten bei der Nachuntersuchung.....	23
3.3	Dauer der Ablatio retinae.....	24
3.4	Zeitraum bis zur Verlaufskontrolle	24

3.5	Fluoreszenzangiographie	25
3.5.1	Ablatio-Auge.....	25
3.5.2	Partnerauge ohne Ablatio retinae	26
3.5.3	Beispiele.....	27
3.6	Vorkommen von altersabhängiger Makuladegeneration	30
3.6.1	Kreuztabelle AMD Ablatio-Auge/AMD Partnerauge	31
3.6.2	Einzelergebnisse.....	32
3.7	Visus	35
3.7.1	Visus präoperativ	35
3.7.2	Visus postoperativ.....	37
3.7.3	Visus Verlaufskontrolle	39
3.7.4	Visusverlauf Ablatio-Auge.....	41
3.7.5	Visusverlauf Partnerauge.....	42
3.7.6	Tests auf Gleichheit der Visus-Werte Ablatio-Auge/Partnerauge:.....	43
4	DISKUSSION	44
5	ZUSAMMENFASSUNG	52
6	ANHANG	57
6.1	Abbildungsverzeichnis	57
6.2	Tabellenverzeichnis	58
6.3	Literaturverzeichnis	58
7	VERZEICHNIS DER AKADEMISCHEN LEHRER	66
8	DANKSAGUNG	67

1 Einleitung

Die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) ist eine degenerative Funktionsstörung des zentralen Teils der Retina, der Makula lutea. [Kliffen et al. 1997]. Im Zentrum der Makula befindet sich die Fovea centralis, der Ort des schärfsten Sehens.

Mit zunehmender Alterung der Bevölkerung in den westlichen Industrienationen, kommt es zwangsläufig auch zu einer Zunahme an altersbedingten degenerativen Erkrankungen. In der Ophthalmologie ist daher heutzutage die AMD die häufigste Ursache für einen irreversiblen Verlust der zentralen Sehschärfe und eine Erblindung im Sinne des Gesetzes bei Menschen älter 65 Jahre [Curcio et al. 1996; Klein et al. 2002; Miller et al. 2003; Ting et al. 2002]. Es handelt sich dabei um eine komplexe, multifaktorielle Erkrankung von zentraler Netzhaut, retinalem Pigmentepithel (RPE), Bruchscher Membran und Choriokapillaris, bei der neben genetischen Faktoren auch exogene Einflüsse eine Rolle spielen. Wenngleich der genaue Pathomechanismus noch unbekannt ist, haben Studien gezeigt, dass dem RPE eine zentrale Rolle zuzuschreiben ist [Bindewald et al. 2004; Boulton 2004; Holz et al. 2005].

Frühe Manifestationen der AMD zeigen sich in Form von extrazellulären Ablagerungen, sogenannten Drusen, zwischen der basalen Membran des RPE und der Bruchschen Membran sowie Veränderungen in der Pigmentierung und Morphologie der RPE-Zellen [Jackson et al. 2002]. Bird et al. definierten 1995 die frühen Anzeichen einer altersabhängigen Makulopathie als Drusen größer 63µm und Veränderungen in der Pigmentierung der retinalen Pigmentepithelzellen bei Personen älter 50 Jahre [Bird et al. 1995]. Die Sehkraft ist zu diesem Zeitpunkt meist nur gering beeinflusst, allerdings haben längerfristige Studien belegt, dass diese Merkmale das Risiko erhöhen, eine neovaskuläre AMD zu entwickeln [Augood et al. 2006; Bressler et al. 1988; Bressler et al. 1990]. Die späten Stadien einer AMD sind gekennzeichnet durch

geographische Atrophie des RPE oder durch choroidale Neovaskularisationen (CNV). Besonders bei letzterer Manifestation, der exsudativen AMD, kommt es zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Sehschärfe aufgrund von mikrovaskulären Proliferationen der Chorioidea durch eine degenerierte Bruchsche Membran in die darüberliegenden Schichten. Dies kann zu subretinalen Flüssigkeitsansammlungen, Makulaödem, Abhebungen des RPE und letztendlich zu einer disziformen Narbe führen [Elsner et al. 2001].

Der Pathomechanismus für die Entwicklung einer exsudativen AMD ist bislang noch nicht bis ins Detail geklärt. Neben dem Alter als gesichertem Risikofaktor scheinen auch pro- und antigefäßstimulierende Faktoren eine wichtige Rolle zu spielen. Hierbei ist vor allem VEGF (vascular endothelial growth factor) zu nennen, ein Protein, das von den meisten Endothelzellen exprimiert werden kann und fördernd auf die Vaskulogenese wirkt [Joussen et al. 2003].

VEGF wird in der Retina insbesondere von den RPE-Zellen sezerniert und zwar an der basalen Membran, die der inneren kollagenen Schicht der Bruchschens Membran angelagert ist. Funktionsstörungen des RPE, die vertikale Ausdehnung der Bruchschens Membran und extrazelluläre Ablagerungen wie z.B. bei der AMD, können so zu einer veränderten Expression von VEGF führen mit der Folge einer CNV [Miller et al. 2003]. Anhand von Mausmodellen konnte jedoch gezeigt werden, dass eine alleinige Überexpression von VEGF nicht ausreicht, um eine CNV hervorzurufen, wenn die Bruchsche Membran noch intakt ist und somit als „Barriere“ für VEGF von der Netzhaut in die Aderhaut agiert [Fauser et al. 2003]. Vielmehr scheinen daher die bereits oben erwähnten pathologischen Veränderungen großen Einfluss auf die Entwicklung einer CNV zu haben.

Die Makulatranslokation mit 360°-Retinotomie hat bezüglich der Behandlung subfovealer CNV neue Möglichkeiten gesetzt.

Erstmals von Machemer und Steinhorst et al. 1993 präsentiert, scheint heutzutage der Nutzen dieser Therapie in der Anwendung bei klassischer CNV und subretinalen Blutungen zu liegen [Alsenbrey et al. 2002; Schmidt et al.

2003]. Durch Rotation der Fovea um die Achse des Sehnervs werden die Photorezeptoren von der Stelle der CNV entfernt und über gesundem RPE wieder angelegt. Die Tatsache, dass in mehreren Verlaufsbeobachtungen gezeigt werden konnte, dass es nicht zu einer Pigmentepitheldegeneration mit CNV an der neuen Lokalisation der Makula kommt, jedoch an der alten Stelle, lässt vermuten, dass nicht die neurosensorische Retina selbst, sondern das darunterliegende Pigmentepithel Auslöser der AMD sein könnte [Kirchhof 2002; Lai et al. 2002].

Auch bei der Ablatio retinae kommen Veränderungen von zentraler Retina, RPE, Bruchscher Membran und Choriokapillaris vor. Durch die Trennung der neurosensorischen Retina vom darunterliegenden RPE kommt es zu einer Reihe an morphologischen Restrukturierungen: Die normalerweise postmitotischen Zellen des RPE beginnen zu proliferieren, sich in ihrer Oberflächenstruktur zu wandeln und zum Teil in Makrophagen-ähnliche Zellen zu differenzieren. Dagegen reagieren die Photorezeptoren der Retina mit Apoptose auf die plötzliche Trennung der beiden Schichten.

Die Makula, Ort der größten metabolischen Leistung der Retina und demzufolge während des Alterns einer erheblichen Ansammlung an subretinalen Ablagerungen unterworfen, könnte daher durch die Ablatio retinae nachhaltig beeinflusst werden mit Auswirkung auf Entstehung und Verlauf einer AMD.

Ziel dieser retrospektiven Studie war deshalb, die Häufigkeit und Form einer AMD nach einseitiger Ablatio retinae einschließlich Makula festzustellen und mit dem nichtbetroffenen Partnerauge zu vergleichen. Ein weiterer Schwerpunkt lag in der Ermittlung von Unterschieden bezüglich non-vaskulärer und vaskulärer Form einer AMD zwischen Ablatio-Auge und nichtoperiertem Auge.

1.1 Aufbau der Retina

Die Netzhaut (Retina) ist ca. 0,1 bis 0,5 mm dick und im histologischen Schnitt gut durch den charakteristischen Schichtenaufbau zu erkennen [Sachsenweger et al. 2003]. Sie wird unterteilt in einen lichtempfindlichen Teil (Pars optica retinae), bestehend aus den ersten neun Schichten und einen lichtunempfindlichen Teil (Pars caeca retinae). Die beiden Teile gehen an der Ora serrata ineinander über.

Bereits in der 3. Embryonalwoche entwickelt sich das retinale Pigmentepithel aus Anteilen des äußeren Augenbechers, einer Ausstülpung des Vorderhirns. [Lang et al. 2004]. Die neurosensorische Schicht differenziert sich kurze Zeit später aus neuroektodermalen Zellen.

Die Netzhaut besteht insgesamt aus 10 Schichten. Im Zentrum befindet sich die Makula. Sie hat einen Durchmesser von ca. 1,5 bis 1,9 mm und besteht nur aus Zapfen, Gliazellen und Ganglienzellen. In ihrer Mitte befindet sich die Stelle des schärfsten Sehens, die Foveola. Dort sind die inneren Netzhautschichten so stark ausgedünnt, dass nur Zapfen zu finden sind. Sie werden einzeln innerviert, was die hohe Auflösung und die gute Sehschärfe erklärt.

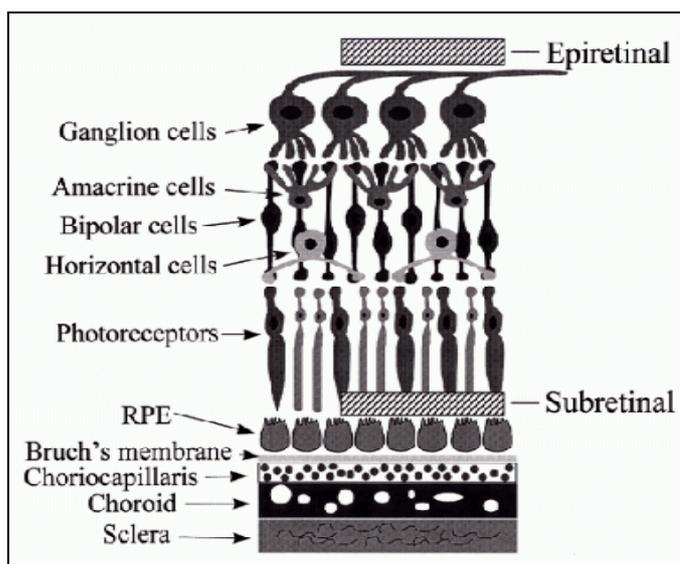


Abbildung 1.1 Aufbau der Netzhaut

Die Gefäßversorgung der Netzhaut erfolgt zum einen durch die A. centralis retinae, einem Ast der A. ophthalmica. Sie versorgt die inneren Schichten (Membrana limitans interna bis innere Körnerschicht). Zum anderen geschieht die Ernährung der äußeren Schichten (äußere plexiforme Schicht bis Pigmentepithel) durch Diffusion, da die äußeren Schichten kapillarfrei sind. Sie erfolgt aus der Choriocapillaris der Aderhaut.

Die Aufgaben des RPE sind vielfältiger Natur: Aufrechterhaltung der Blut-Retina-Schranke, Recycling von Vitamin A, Phagozytose von sich erneuernden Photorezeptor-Außensegmenten, Absorption von Streulicht und Wärmeaustausch mit der Aderhaut.

Das einschichtig kubische Pigmentepithel besitzt an ihrer apikalen Seite mehrfach Einfaltungen, in welche Außensegmente der Photorezeptoren eingebettet sind. So ist eine Verbindung der beiden Schichten gewährleistet.

Die Pigmentepithelzellen sind untereinander durch Zonulae occludentes miteinander verbunden. Sie lassen nur niedermolekulare Substanzen von der Aderhaut in die Netzhaut passieren.

Die Netzhaut verfügt über 2 retinale Rezeptortypen, die Stäbchen und die Zapfen. Zahlenmäßig überwiegen die Stäbchen mit etwa 110 bis 125 Millionen. Sie sind für das Dämmerungs- und Nachtsehen verantwortlich und enthalten das Photopigment Rhodopsin.

Die ca. 6 bis 7 Millionen Zapfen kommen hauptsächlich im Bereich der Makula vor. Sie enthalten drei verschiedene Pigmente, nämlich rotsensitive (570nm), grünsensitive (540nm) und blausensitive (440nm) und sind für das Tageslichtsehen und Farbsehen zuständig. Durch ein Cilium sind die Photorezeptoren mit den Außensegmenten verbunden. Dort befinden sich ca. 1000 Membranscheibchen (Stäbchen) bzw. Membraneinfaltungen (Zapfen), in denen die Moleküle der Sehpigmente eingelagert sind [Eysel 2007]. Anfallende Membranbestandteile werden von den Pigmentepithelzellen phagozytiert und unterliegen somit einer ständigen Erneuerung während des Lebens.

Trifft nun Licht mit einer Wellenlänge von 380 bis 760 nm auf die Netzhaut, so kommt es zur Absorption durch die Photopigmente der Außensegmente. Durch die Umwandlung des Vitamin-A-Aldehyds in die All-trans-Form entsteht ein elektrischer Impuls, der dann als Aktionspotential zu den Bipolarzellen weitergeleitet wird, dem 2. Neuron der Netzhaut. Von dort wird der Reiz zu den Ganglienzellen, den 3. Neuronen fortgeleitet, um schließlich via N. opticus das Auge Richtung Sehrinde zu verlassen.

1.2 Pathogenese der Ablatio retinae

Die neurosensorische Netzhaut und das retinale Pigmentepithel sind nur an der Ora serrata und der Papille fest miteinander verbunden. Ansonsten verschließt sich der Bereich zwischen diesen beiden Schichten lediglich funktionell durch einen permanenten Flüssigkeitsentzug (Pumpmechanismus des RPE), die negativ osmotische Kraft im subretinalen Raum und den relativ höheren osmotischen Druck in der Chorioidea. Zusätzlich sorgen der intraokulare Druck und Zellausstülpungen des RPE um Teile der Stäbchen und Zapfen für einen Zusammenhalt der beiden Schichten [Reim 1989]. Dieses recht lockere Zellgefüge begünstigt daher eine mögliche Trennung der beiden Gewebe [Meyer et al. 2002]. Damit nun eine Netzhautablösung entsteht, muss durch Zug ein Loch in der Netzhaut entstehen und Wasser unter die Netzhaut fließen. Unter Netzhautablösung versteht man die Abhebung der neurosensorischen Netzhaut vom RPE. Dabei unterscheidet man zwischen einer rhegmatogenen, exsudativen, rhegmatogen-traktiven und einer traktiven Ablatio [Ghazi et al. 2002]. Allen gemeinsam ist die subretinale Flüssigkeitsansammlung.

Wenngleich die Ablatio retinae insgesamt ein nicht allzu häufiges Krankheitsbild in der Ophthalmologie ist, so bedeutet die plötzliche Ablösung der Retina oft einen nicht unerheblichen Verlust der Sehschärfe, vor allem, wenn die Makula involviert ist [Cavallerano AA 1992; Liu et al. 2006]. Ohne adäquate Therapie kommt es zur Abhebung der gesamten Neuroretina und Sehverlust des betroffenen Auges.

1.2.1 Inzidenz und Risikofaktoren der Ablatio retinae

Unter den verschiedenen Formen der Netzhautablösung ist die rhegmatogene Form die Häufigste. Die Angaben in der Literatur bezüglich der Inzidenz schwanken zwischen 1:10000 Einwohner pro Jahr [Lang et al. 2004; Sachsenweger et al. 2003], 3:10000 [The Eye Disease Case-Control Study Group 1993], 5,4:10000 [Ivanisevic et al. 2000] und 14:10000 [Algvere et al. 1999]. Der Häufigkeitsgipfel liegt etwa zwischen dem 5. und 7. Lebensjahrzehnt [Lang et al. 2004]. Einer der Hauptrisikofaktoren für eine Ablatio retinae ist eine hohe Myopie. Liegt die Prävalenz der Ablatio bei Normalsichtigen bei 0,06%, so ist sie bei stark Kurzsichtigen mit über -8 dpt bis zu 6% erhöht [Jones et al. 1995]. Weitere Risikofaktoren sind eine hintere inkomplette Glaskörperabhebung, Aphakie und Pseudophakie. Auch systemische Erkrankungen, wie z.B. das Marfan-Syndrom und das Ehlers-Danlos Syndrom oder eine familiäre Disposition zur Netzhautablösung sind in der Literatur beschrieben [Bodanowitz et al. 1997; Friedrich et al. 1983; Go et al. 2005].

1.2.2 Formen der Ablatio retinae

Rhegmatogene Ablatio:

Die rhegmatogene Ablatio retinae setzt einen Riss in der Netzhaut voraus. Zur Ablösung kommt es immer dann, wenn durch den Glaskörper Zugkräfte auf die Retina einwirken, sich der Glaskörper verflüssigt und Glaskörperflüssigkeit unter die Netzhaut in den subretinalen Raum eindringt [Lewis 2003]. Diese Flüssigkeitsakkumulation bewirkt, dass der Zusammenhalt zwischen neurosensorischer Retina und RPE nicht länger gewährleistet ist und es somit zur Abhebung kommt, die sich innerhalb von Stunden auf die gesamte Retina ausdehnen kann.

Exsudative Ablatio retinae:

Die exsudative Form der Netzhautablösung ist gekennzeichnet durch eine Flüssigkeitsansammlung im subretinalen Raum ohne die Anwesenheit eines Risses oder Lochs in der Retina selbst [Ghazi et al. 2002]. Sie kommt durch eine Leckage in den Gefäßen der Aderhaut oder der Netzhaut zustande. Die Ursachen können verschiedenster Ätiologie sein, z.B. inflammatorisch, neoplastisch durch Wachstum eines Tumors unter der neurosensorischen Schicht oder degenerativ. Die Pumpkapazität des Pigmentepithels wird überschritten und es kommt zur serösen Ablösung der Retina.

Traktive Ablatio:

Die traktive Ablatio retinae entsteht durch Zugkräfte sich kontrahierender Netzhaut- und Glaskörpermembranen [Sachsenweger et al. 2003]. Diese Membranen haben sich im Rahmen unterschiedlichster degenerativer Erkrankungen z.B. der diabetischen Retinopathie oder der proliferativen Vitreoretinopathie ausgebildet. Schrumpfen sie oder kontrahieren sich, kommt es zur Ablösung der Retina.

1.3 Altersabhängige Makuladegeneration

Die altersabhängige Makuladegeneration ist eine Erkrankung des menschlichen Auges, die zu einem allmählichen Funktionsverlust der Gewebe der Makula lutea, dem Punkt des schärfsten Sehens, führt. Unter der Gruppe der Makuladegenerationen ist die AMD mit Abstand die häufigste Form.

Studien haben ergeben, dass das Risiko eine AMD zu entwickeln mit zunehmendem Alter rapide ansteigt [Klein et al. (2007) The Beaver Dam Eye Study; Mitchell et al. (2002) The Blue Mountains Eye Study; Miyazaki et al. (2005) The Hisayama Study]. Die Prävalenz der frühen Form einer AMD liegt bei 18% der Menschen im Alter von 65 bis 74 Jahren und bei 30% in der Bevölkerung älter 74 Jahre [Zarbin 2004].

Die AMD wird unterteilt in eine frühe und eine späte Form. Erstere wird in der Literatur auch als altersbedingte Makulopathie bezeichnet [Bird et al. 1995]. Zu der späten Form gehören die geographische Atrophie und die neovaskuläre AMD.

1.3.1 Altersabhängige Makulopathie

Unter dem Begriff altersbedingte Makulopathie, der frühen Form der AMD, werden pathologische Veränderungen der Makula zusammengefasst, die noch nicht zu einem starken Verlust der Sehschärfe führen. Im Einzelnen gehören dazu das Vorhandensein von Drusen $\geq 63\mu\text{m}$ und Hypo- und Hyperpigmentationen des retinalen Pigmentepithels.

Drusen

Drusen sind extrazelluläres Material, das zwischen der basalen Schicht des RPE und der inneren kollagenen Schicht der Bruchschen Membran akkumuliert [Hagemann et al. 1999]. Es handelt sich dabei um Ablagerungen von

Stoffwechselprodukten wie z.B. Lipofuszin, die wahrscheinlich dem RPE entstammen.

Drusen können hart oder weich sein, fokal begrenzt oder konfluierend. Sie werden in der Literatur einstimmig als Risikofaktor für die Entwicklung sowohl einer atrophischen als auch einer neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration beschrieben [Bressler et al. 1995; Gass 1972; Holz. et al. 1994].

Hypo- und Hyperpigmentationen des RPE

Veränderungen des RPE im Sinne von Hypo- und Hyperpigmentationen sind ebenfalls Zeichen einer altersbedingten Makulopathie.

Hypopigmentationen entstehen durch Verlust oder Atrophie des RPE. Sie zeigen sich in der Fluoreszenzangiographie als sogenannte „Fensterdefekte“. Eine weitere Ursache für die Hypopigmentierung des RPE kann ein verminderter Gehalt an Melanin sein.

Hyperpigmentationen entstehen dagegen durch Migration von Zellen des RPE bzw. durch Phagozytose absterbender Pigmentepithelzellen. Weiterhin kann es durch das Auftreten von melaninbeladenen Makrophagen und RPE-Hyperplasien zu Hyperpigmentationen kommen [Augustin 2007].

1.3.2 Formen der altersabhängigen Makuladegeneration

Zur späten altersabhängigen Makulopathie (altersabhängige Makuladegeneration) gehören die atrophische und die exsudative Form.

Atrophische altersabhängige Makuladegeneration

Die atrophische Makuladegeneration, auch trockene oder non-vaskuläre AMD genannt, macht bis zu 90% aller AMD aus. Wie schon bereits oben erwähnt, geht sie aus der Atrophie des RPE und der Bildung von Drusen hervor. Ihr Verlauf ist im Gegensatz zur exsudativen AMD eher langsam progredient. Das Endstadium der trockenen AMD ist die geographische Atrophie. Bei Patienten, die an einer atrophischen AMD leiden, kommt es zu einem langsamen Verlust der Sehschärfe mit relativem Zentralskotom. Ein Übergang in eine exsudative AMD ist jederzeit möglich.

Exsudative altersabhängige Makuladegeneration

Die exsudative (feuchte, nonvaskuläre) AMD ist gekennzeichnet durch einen dramatischen Verlust der zentralen Sehschärfe oft innerhalb nur weniger Tage. Wenngleich nur 10% der Patienten von dieser Form der altersbedingten Makuladegeneration betroffen sind, ist die choroidale Neovaskularisation die Hauptblindungsursache in der Pathogenese der AMD [Fauzer et al. 2003].

Bedingt durch die CNV kann es zu einer Reihe an Folgeschäden kommen. Im Einzelnen sind dies Abhebungen des RPE, Blutungen, Makulaoedem und zuletzt oft die disziforme Atrophie.

Verursacht wird die Pigmentepithelabhebung durch eine Flüssigkeitsansammlung unterhalb der Zellen des RPE. Gelegentlich kann es auch zur Abhebung der neurosensorischen Retina kommen, wenn die äußere Blut-Retina-Schranke zusammenbricht. Der relativ schwach ausgebildete Zusammenhalt zwischen sensorischer Retina und RPE begünstigt zusätzlich eine weitere Ausdehnung der subretinalen Flüssigkeit [Augustin 2007].

Neben dem rapiden Verlust der Sehschärfe, leiden die Patienten an Metamorphopsien sowie Mikro- oder Makropsie. Störungen bezüglich des Kontrast- und Farbsehens können ebenfalls auftreten [Lang et al. 2004].

1.3.3 Risikofaktoren

Der genaue Pathomechanismus der AMD ist derzeit noch unbekannt. Studien konnten jedoch belegen, dass einige Menschen ein erhöhtes Risiko haben eine AMD zu entwickeln. Neben dem Alter als gesichertem Risikofaktor [Jonasson et al. 2005; Klaver et al. 2001] konnte in drei großen populationsbasierten Studien gezeigt werden, dass auch das Geschlecht, der Nikotinabusus, die Irispigmentation, kardiovaskuläre Erkrankungen und Sonnenlichtexposition eine Rolle spielen [Knutson et al. 2006-The Beaver Dam Eye Study; van Leeuwen. et al 2003-The Rotterdam Study; Mitchell et al. 2002- The Blue Mountain Study].

Wenngleich diese Risikofaktoren unterschiedlich in den drei Studien mit dem Vorkommen einer altersbedingten Makuladegeneration korrelierten, so konnte jedoch bei allen gezeigt werden, dass Rauchen das Risiko für jede Form der AMD erhöht. Verglichen mit dem Risiko von Nichtrauchern, war die Wahrscheinlichkeit bei Rauchern um 3,11% erhöht eine altersbedingte Makuladegeneration zu entwickeln [Smith et al. 2001].

Ziel dieser retrospektiven Studie war es, das Risiko einer AMD nach einseitiger Ablatio retinae einschließlich Makula zwischen Ablatio-Auge und nicht betroffenem Partnerauge festzustellen.

Hauptaugenmerk lag dabei auf den Unterschieden bezüglich der Häufigkeit und Form einer AMD sowie den verschiedenen Ausprägungen von non-vaskulärer und vaskulärer AMD.

2 Patienten und Methoden

2.1 Patienten

In dieser retrospektiven Studie wurden 56 Patienten älter 55 Jahre mit unilateraler Ablatio retinae einschließlich Makula zwischen Juli 2004 und Oktober 2005 untersucht. Der Zeitraum zwischen Operation und Nachuntersuchung war bei allen ≥ 3 Jahre. Alle Patienten wurden entweder mittels radiärer/limbusparalleler Plombe oder Cerclage operativ behandelt. Bei jedem Patienten erfolgte eine ophthalmologische Untersuchung einschließlich einer prä- und postoperativen Visusbestimmung. Diese Untersuchungen wurden bei der Nachkontrolle mindestens 3 Jahre postoperativ wiederholt. Zusätzlich wurden bei jedem Patienten Fluoreszenzangiographiebilder beider Augen gemacht und auf Zeichen einer trockenen oder feuchten altersbedingten Makuladegeneration überprüft.

2.1.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Haupteinschlusskriterium war bei allen Patienten eine unilaterale Ablatio retinae einschließlich der Makula. Bei allen musste es postoperativ zu einer vollständigen Wiederanlagerung der Retina gekommen sein. Die Patienten zeigten bis zum Zeitpunkt der Ablatio keine oder minimale Zeichen einer altersbedingten Makuladegeneration mit Hyper- oder Hypopigmentierungen des retinalen Pigmentepithels. In der Nachkontrolle wurden Fluoreszenzangiographiebilder beider Augen erstellt. Zusätzlich erfolgte bei jedem Patienten eine Visusüberprüfung und Funduskopie. Der Verlauf der Krankengeschichte wurde der jeweiligen Patientenakte entnommen.

Patienten, bei denen es weder zu einer Wiederanlagerung der Retina kam noch die Makula betroffen war, wurden von der Studie ausgeschlossen. Ebenfalls

durften sich die Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung nicht bereits einer anderen Behandlung einer trockenen Makuladegeneration unterzogen haben.

2.2 Datenerfassung

Die Daten, die aus Untersuchungen, Akteneinträgen und Fluoreszenzangiographiebildern gewonnen und in verschiedene Codes umgesetzt wurden, enthielten folgende wichtige Informationen:

- Patientenidentifikationsnummer (PID)
- Geschlecht (F/M)
- Alter
- Auge (LA/RA)
- Art der angewendeten Operationstechnik
- Operationsdatum
- Prä-/post-operativer und aktueller Visus
- Vorkommen einer Katarakt
- Fundusuntersuchung mittels Spaltlampenmikroskopie
- Reablatio
- Retinale und makuläre Beurteilung mittels FAG

Die Erstellung und Auswertung der Daten erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS 11.5, unterstützt durch die Statistikfirma „MoReData GmbH“ in Gießen.

2.2.1 Medizinstatistische Definitionen

Test auf Unabhängigkeit

Chi²-Test

In einer vorliegenden Kontingenztafel mit ordinalem oder nominalem Zeilen- und Spaltenmerkmal ist für den Anwender die Frage von Interesse, ob die Ausprägung des einen Merkmals die Ausprägung des anderen Merkmals beeinflusst resp. bestimmt. Bei genügend großer Zellbelegung wird die Hypothese der Unabhängigkeit der beiden Merkmale mit einem Chi²-Test getestet.

Bei größeren Tafeln (Spalten- oder Zeilenanzahl ist größer als 2) und kleinen Zellenbelegungen (der Anteil der Zellen, die eine erwartete Belegung von weniger als fünf haben, ist größer als ein Fünftel der Gesamtzellenanzahl oder eine erwartete Zellenbelegung ist kleiner als eins) sollte der Chi²-Test nicht angewendet werden.

Fishers exakter Test

Bei kleineren Tafeln (2x2), wie in diesem Fall, kann der exakte Wert (Fishers exakter Test) ohne Probleme herangezogen werden, bei größeren Tafeln bietet sich die Berechnung von exakten Tests oder von Monte-Carlo-Simulationen an [SPSS: Exakte Tests 6.1 für Windows, Chicago 1995].

Vorteil bei exakten Tests oder mit Hilfe der Monte-Carlo-Methode ist das komplette Fehlen von Voraussetzungen an die Datensätze wie Größe der Zellenbelegungen usw.

In dieser Arbeit wurden die exakten Tests herangezogen.

Der Kappa-Koeffizient

Der Kappa-Koeffizient ist ein Konkordanzmaß (ein Übereinstimmungsmaß). Es misst den Grad der Übereinstimmung zweier gleich skaliertes Parameter (z.B. Beurteilungen zweier Personen an den gleichen Individuen).

Der Wilcoxon-Signed-Rank-Test

Der Wilcoxon-Signed-Rank-Test prüft bei zwei verbundenen nicht-normalverteilten Parametern, ob die Differenzen signifikant in eine Richtung (positiv/negativ) ausschlagen.

2.2.2 Codes

Die Fluoreszenzangiographie

Mittels der Fluoreszenzangiographie wurden die Patienten auf Zeichen einer trockenen oder feuchten altersbedingten Makuladegeneration untersucht. Die Bilder wurden daher in bestimmte Einzelkriterien unterteilt:

- 0: Keine Veränderung
- 1: Unspezifische retinale Epithelveränderungen
- 2: Drusenmakulopathie
- 3: Pigmentepitheldegeneration
- 4: Chorioidale Neovaskularisation
- 5: Vaskuläre seröse Pigmentepithelabhebung
- 6: Makulaoedem
- 7: Junicus-Kuhnt-Makulopathie

Einteilung der altersbedingten Makuladegeneration

Anhand der Ausprägung der einzelnen Merkmale in der Fluoreszenzangiographie erfolgte eine Unterteilung beider Augen in:

0: keine AMD

1: vaskuläre (exudative) AMD

2: nonvaskuläre (atrophische) AMD

Die Einteilung in vaskuläre oder non-vaskuläre AMD erfolgte nach standardisierten Kriterien.

Im Einzelnen zählt zu der vaskulären (exudativen) Form der AMD **A**: die klassische CNV mit scharf begrenzter hyperfluoreszenter Zone der CNV in der arteriellen (frühen) Phase der Fluoreszenzangiographie und diffuser hyperfluoreszenter Region in der späten Phase. **B**: die okkulte subretinale Gefäßneubildungen mit den charakteristischen hyperfluoreszenten Punkten, sogenannten „pint points“, aber auch diffuser Hyperfluoreszenz mit seröser oder fibrovaskulärer RPE-Abhebung in der Angiographie. **C**: Exsudationen mit intra- und subretinalen Oedemen, seröse retinale Pigmentepithelabhebungen mit Neovaskularisationen, die sich in der Fluoreszenzangiographie als tief hyperfluoreszent gefärbter Hintergrund mit vereinzelt neovaskulären Bündeln darstellen. Außerdem **D**: disziforme Läsionen mit typischen fibrösen Narben (sogenannte Junicus-Kuhnt-Narben).

Zu der nonvaskulären (atrophischen) Form der AMD zählen das Vorkommen von Drusen, die entweder hart (diskret, scharf begrenzt) oder weich (flächig, unscharf begrenzt) sein können und in der Fluoreszenzangiographie als hyper- oder hypofluoreszente Läsion imponieren. Desweiteren Atrophien des RPE, die einerseits flächige (geographische) Defekte und andererseits diffuse (nichtgeographische) Defekte im Pigmentepithel aufweisen. Beide Formen zeigen in der Angiographie eine starke Hyperfluoreszenz und sind in ihrer

Erscheinung sowohl in der Früh- als auch in der Spätphase identisch („Fensterdefekte“).

2.2.3 Visus

Um die Entwicklung des Visus zu beurteilen, wurde zum einen der präoperative Wert, der direkt postoperative Visus und der Visus der Verlaufskontrolle (mindestens 3 Jahre nach Ablatio-Operation [\bar{x} 8,1 Jahre, \pm 3,83 SD]) miteinander verglichen. Die Werte wurden jeweils von beiden Augen erfasst und je nach erreichtem Visus in die einzelnen Gruppen unterteilt:

1: Nulla lux

2: Lichtschein, Handbewegungen, Fingerzeig

3: 1/50 bis 0,1

4: 0,125 bis 0,3

5: 0,4 bis 0,63

6: $> 0,63$

2.3 Methoden

2.3.1 Die ophthalmologische Untersuchung

Bei jedem Patienten wurde zuerst die objektive Brechkraft (Refraktion) bestimmt. Mit Hilfe eines Autorefraktoren wurde dabei ein Punkt auf die Netzhaut des sitzenden Patienten projiziert. Die Schärfe der Abbildung wird vom Refraktometer analysiert und über Korrekturlinsen nachreguliert, sollte sie vom Sollwert abweichen. Dieses Verfahren wird mehrfach wiederholt, so dass schließlich aus den einzelnen Messungen ein Mittelwert berechnet werden kann.

Anschließend wurde jeder Patient an der Spaltlampe untersucht. Der Kopf des sitzenden Patienten wird dabei durch eine Stirn- und Kinnstütze fixiert. Der Untersucher blickt nun durch ein Mikroskop mit 6 bis 40-facher Vergrößerung. Zur Beleuchtung des vorderen Augenabschnitts dient eine Spaltlampe. Diese sendet ein schmales spaltförmiges Lichtbündel aus, das einen optischen Schnitt durch die transparenten Abschnitte des Auges ermöglicht. So können Hornhaut, Bindehaut, Iris, vordere Augenkammer und Linse beurteilt und störende Trübungen der brechenden Medien erkannt werden.

Die Visusbestimmung erfolgte bei allen Patienten zunächst ohne Korrektur. Dabei blieb jeweils ein Auge verdeckt, während dem anderen Auge Optotypen in 5 m Entfernung geboten wurden. War ein Patient nicht mehr in der Lage, die Zahlen aus 5 m Entfernung zu lesen, so wurde ihm eine Sehtafel in 1 m Entfernung vorgehalten. Konnte der Patient auch aus dieser Distanz keine Zahlen erkennen, wurde er gebeten, die Anzahl der Finger aus gleicher Entfernung zu benennen. Schließlich, bei noch geringerem Visus, erfolgte die Überprüfung mittels Handbewegungen oder Lichtschein aus 30 cm Entfernung. Anschließend wurde der Visus mit Korrektur getestet.

2.3.2 Die Untersuchung mittels Fluoreszenzangiographie

Vor der Fluoreszenzangiographie erhielt jeder Patient eine ausführliche Aufklärung über die Untersuchung und die möglichen Risiken. Anschließend wurde schriftlich festgehalten, dass die Patienten der Untersuchung zustimmen. Zur Pupillenerweiterung kamen dann kurz wirkende Parasympatholytika oder Sympathomimetika als Augentropfen zum Einsatz.

Die anschließende Untersuchung erfolgte in sitzender Position vor der Kamera. Um die Haltung während der Aufnahmen möglichst unverändert zu lassen, wurden Stirn und Kinn mittels Stützen fixiert. Nun erfolgte die Einstellung des gewünschten Bildausschnittes, indem die Fokussierbeleuchtung auf die weitgestellte Pupille zentriert wurde. Zur Fixierung der Kamera auf die

darzustellenden Fundusdetails wurde ein Fadenkreuz im Beobachtungsookular scharf eingestellt. Die Feineinstellung erfolgte mit Hilfe eines Fokussierads an der linken Seite der Funduskamera.

Zunächst wurden nun bei allen Patienten Voraufnahmen in rotfreiem Licht gemacht. Danach begann die eigentliche Untersuchung, indem den Patienten über eine im Unterarm liegende Braunüle 5 ml einer 10% Na-Fluoreszein-Lösung injiziert wurde. Mit dem Einstrom von Fluoreszein in die Arteriolen erfolgten die Aufnahmen der einzelnen Phasen. Es wurden Sofortaufnahmen, Aufnahmen nach vollständiger Füllung der Gefäße und nach einer Wartezeit von 3 bis 5 Minuten, sogenannte Spätaufnahmen gemacht.

Funktionsweise der Fluoreszenzangiographie

Die Fluoreszenzangiographie dient der Diagnose von vaskulären Netzhauterkrankungen wie altersbedingte Makuladegeneration, diabetische Retinopathie, Venenverschlüsse etc. Durch Störungen der Blut-Netzhaut-Schranke tritt der Farbstoff Fluorescein aus den Gefäßen aus.

Bei der Untersuchung wird den Patienten 5 ml einer Na-Fluorescein-Lösung in eine Kubitalvene injiziert. Es handelt sich dabei um eine orange-braune kristalline Substanz, die zur Gruppe der Triphenylmethanfarbstoffe zählt. Seine typische Fluoreszenz zeigt es nur dissoziiert in alkalischer Natriumsalzlösung, da die Fluoreszenz vom pH-Wert des Lösungsmittels abhängig ist.

Das Absorptionsspektrum von Fluoreszein liegt zwischen 465 und 490 nm, dem blauen Bereich des sichtbaren Spektrums. Das Fluoreszenzmaximum des Emissionsspektrums liegt zwischen 520 und 530 nm, im grün-gelben Bereich.

Injiziertes Fluoreszein wird zum einen an Plasmaproteine gebunden, zum anderen auf der Erythrozytenoberfläche angelagert. Über die venösen Gefäße erreicht das Fluoreszein Sekunden später zunächst die Gefäße der Aderhaut, dann die der Netzhaut.

Um nun den Farbstoff sichtbar zu machen, benötigt man zwei Filter für die Funduskamera. Zum einen den Erregerfilter, der lediglich blaues Licht einer

starken Blitzlampe zum Auge durchlässt. Das blaue Licht regt an der Netzhaut Fluoreszein an, gelbgrünes Licht zu emittieren. Gleichzeitig wird blaues Licht reflektiert. Zum anderen einen gelben Sperrfilter, der nur das vom Fluoreszein ausgehende gelbgrüne Licht durchlässt und den Blaulichtanteil zurückhält. Auf diese Weise erhält man das Fluoreszenzbild der Netzhaut.

2.3.3 Die operativen Methoden bei Ablatio retinae

Ohne Therapie kommt es bei den meisten umschriebenen Netzhautablösungen über kurz oder lang zu einer kompletten Ablösung der Netzhaut und damit zu einem vollständigen Verlust der Sehkraft.

Kleinere Netzhautlöcher werden in der Regel mittels Laser oder Kryotherapie behandelt. Dabei kommt es zur Wiederanlagerung der Netzhaut um das Loch herum. Dieses bleibt bestehen, jedoch verhindert die Laserung ein Fortschreiten der Ablösung durch Narbenbildung.

Größere Ablösungen kann man einerseits mit einer von außen aufgenähten Silikonplombe, die das Auge an der Stelle des Loches eindellt, behandeln. Bei mehreren Löchern besteht die Möglichkeit die Netzhautlöcher mit einem zirkulär ums Auge gelegten Silikonband (Cerclage) wieder mit dem RPE zu verbinden.

Vorgehen:

Zunächst wird die Bindehaut und die Tenon-Kapsel am Limbus eröffnet. Es folgt die Abtragung von episkleralem Gewebe von der Sklera. Damit der Bulbus unter der Operation gut rotiert werden kann, werden Haltefäden unter mindestens 2 geraden Augenmuskeln durchgeschoben. Anschließend wird zunächst die Sklera auf etwaige Verdünnungen untersucht.

Durch die indirekte Ophthalmoskopie kann nun der Ort der Netzhautablösung unter zu Hilfe nahme eines Skleradellers untersucht werden. Dies dient zur Überprüfung, ob Foramen und Eindellung übereinstimmen. Kommt es zur Anlagerung von Netzhaut und Pigmentepithel, können die Lochränder sofort mit Kryokoagulation behandelt werden. Anschließend wird eine geeignete Plombe ausgewählt in Abhängigkeit von Größe und Lokalisation des Netzhautforamens.

Die Plombe wird durch U-förmig verlaufende Nähte, sogenannte Matratzennähte, fixiert. Nach Überprüfung des Walls in Bezug auf das Foramen, kann die Plombe durch Verknotung der Nähte endgültig befestigt werden.

Alternativ zur Behandlung der Ablatio mittels Plombenoperation bietet sich eine Cerclage an. Sie wird bevorzugt bei multiplen äquatorial gelegenen Foramen verwendet. Das 2 bis 5 mm breite Bändchen wird dabei unter den 4 geraden Augenmuskeln durchgezogen und an seinen Enden vernäht. An jedem Quadranten werden nun kleine Haltenähte aufgenäht, welche die Cerclage verankern.

3 Ergebnisse

3.1 Geschlechterverteilung

Von den insgesamt 56 Patienten sind 37 männlich (66,1%) und 19 weiblich (33,9%).

3.2 Altersverteilung

3.2.1 Alter der Patienten bei Ablatio retinae

Das mittlere Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Ablatio lag bei 62,2 Jahren (Mittelwert; +/- 8,12 SD). Geschlechtsspezifisch betrachtet, liegt der Mittelwert bei den Frauen bei 62,3 Jahren (Mittelwert; +/- 9,39 SD) und bei den Männern bei 62,2 Jahren (Mittelwert; +/- 7,53 SD).

3.2.2 Alter der Patienten bei der Nachuntersuchung

Das mittlere Alter aller Patienten bei der Kontrolluntersuchung lag bei 70,7 Jahren (Mittelwert; +/- 7,13 SD). Betrachtet man das mittlere Alter geschlechtsspezifisch, so kommt man bei den Frauen auf 70,9 Jahre (Mittelwert; +/- 8,04 SD) und bei den Männern auf 70,5 Jahre (Mittelwert; +/- 6,72 SD).

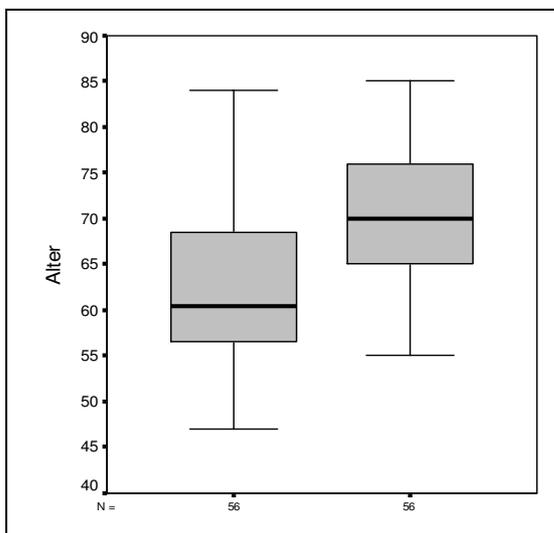


Abbildung 3.1 Altersverteilung bei Ablatio retinae und bei Nachuntersuchung

3.3 Dauer der Ablatio retinae

Der Zeitraum zwischen Beginn der Ablatio retinae und Wiederanheftungsoperation lag im Durchschnitt bei 16,1 Tagen (Mittelwert; +/- 24,97 SD). Die kürzeste Zeit betrug 2 Tage, die längste 120 Tage.

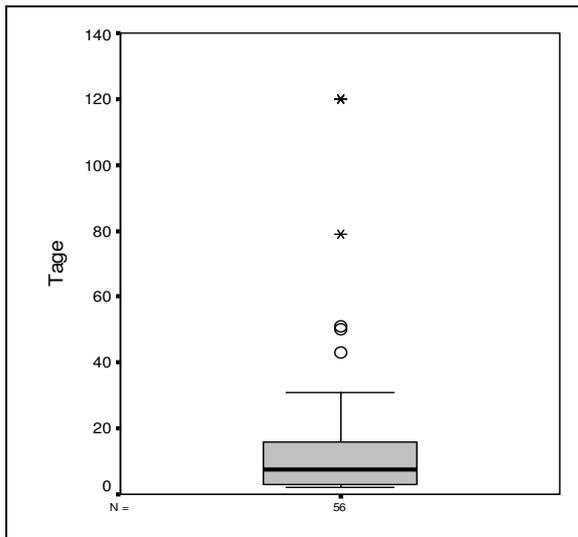


Abbildung 3.2 Dauer der Ablatio retinae bis zur Operation

Die Abbildung 3.2 zeigt die Häufigkeitsverteilung der Anzahl der Tage bis zur Operation. Die Punkte und Sternchen markieren die Ausreißer bzw. Extremwerte, die nicht mehr innerhalb der Begrenzungslinien, zwischen denen 99% aller Werte liegen, sind.

3.4 Zeitraum bis zur Verlaufskontrolle

Der Zeitraum zwischen erfolgter Ablatio-Operation und zuletzt durchgeführter Nachuntersuchung lag im Mittel bei 8,1 Jahren (Mittelwert; +/- 3,83 SD).

3.5 Fluoreszenzangiographie

Die Ergebnisse in der Fluoreszenzangiographie bei der zuletzt durchgeführten Verlaufskontrolle verteilen sich wie folgt:

3.5.1 Ablatio-Auge

Ablatio-Auge	n=56	%
Keine Veränderungen	10	17,86
Unspezifische RPE-Veränderungen	34	60,71
Pigmentepitheldegeneration	1	1,79
Drusenmakulopathie	1	1,79
Chorioidale Neovaskularisation	2	3,57
Makulaodem	6	10,71
Junicus-Kuhnt-Makulopathie	1	1,79
Seröse Pigmentepithelabhebung	1	1,79

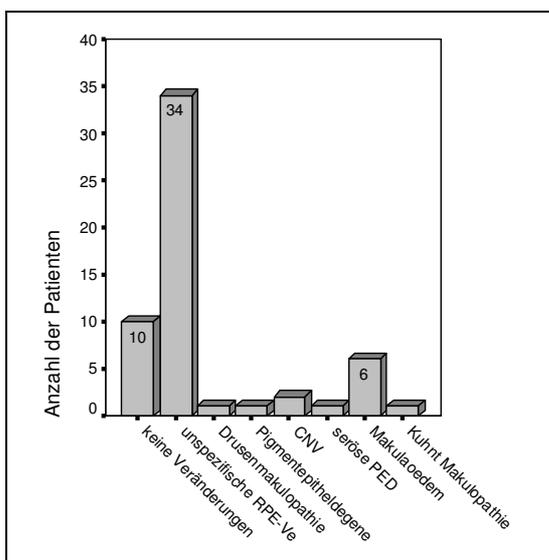


Abbildung 3.3 FAG Ablatio-Auge Verlaufskontrolle

3.5.2 Partnerauge ohne Ablatio retinae

Partnerauge ohne Ablatio	n=56	%
Keine Veränderungen	27	48,21
Unspezifische RPE-Veränderungen	9	16,07
Pigmentepitheldegeneration	0	0
Drusenmakulopathie	14	25
Choroidale Neovaskularisation	3	5,36
Makulaoedem	2	3,57
Junicus-Kuhnt-Makulopathie	1	1,79
Seröse Pigmentepithelabhebung	0	0

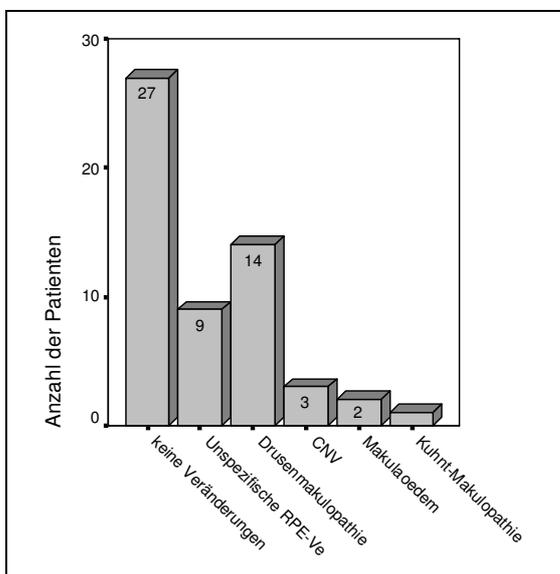


Abbildung 3.4 FAG Partnerauge Verlaufskontrolle

3.5.3 Beispiele

Beispiel 1: Visus Ablatio-Auge (postoperativ > 3 Jahre): 0,1

Visus Partnerauge ohne Ablatio retinae (postoperativ > 3 Jahre): 0,7

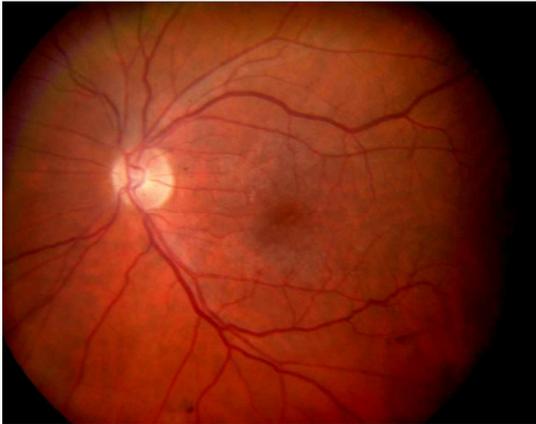


Abbildung 3.5 Fundusfotographie Ablatio retinae-Auge, linkes Auge

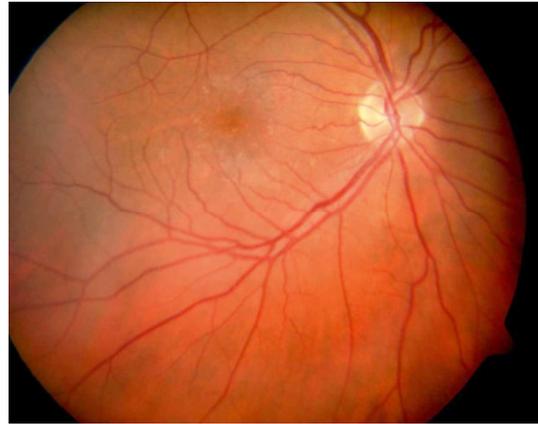


Abbildung 3.6 Fundusfotographie Partnerauge, rechtes Auge

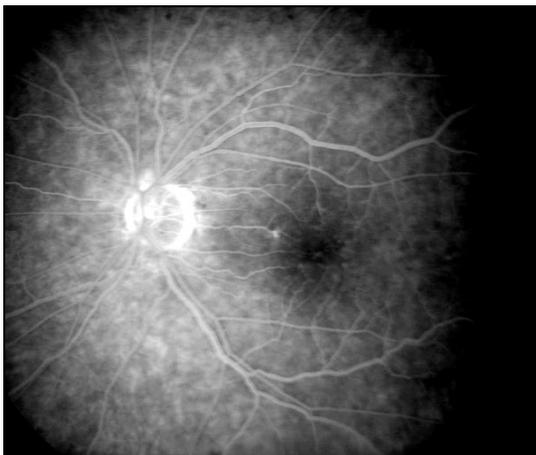


Abbildung 3.7 Fluoreszenzangiographie Ablatio-retinae Auge, linkes Auge

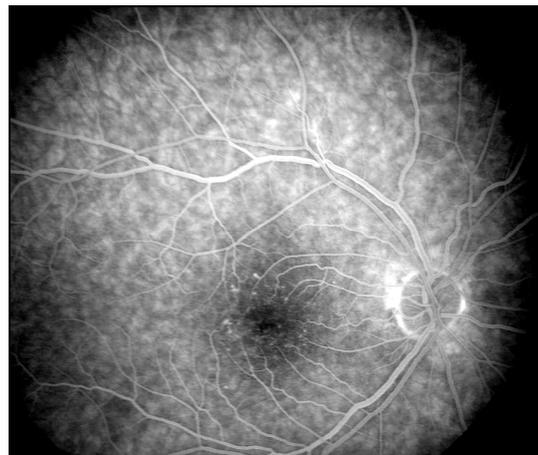


Abbildung 3.8 Fluoreszenzangiographie Partnerauge, rechtes Auge

Die Abbildungen 3.5 bis 3.8. zeigen die Fundusfotographie und Fluoreszenzangiographie eines Patienten mit vorausgegangener Ablatio retinae des linken Auges. Das rechte Auge (Partnerauge) weist deutlich mehr Drusen auf als das linke Auge nach Ablatio retinae, welches vereinzelt Hyperpigmentationen zeigt.

Beispiel 2: Visus Ablatio-Auge (postoperativ > 3 Jahre): 0,063

Visus Partnerauge ohne Ablatio retinae (postoperativ > 3 Jahre): 0,9

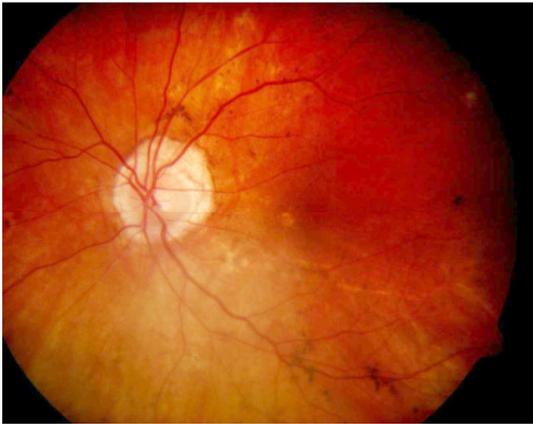


Abbildung 3.9 Fundusfotographie Ablatio-Auge, linkes Auge

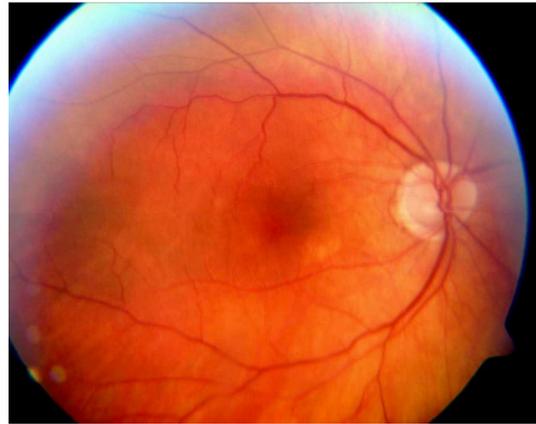


Abbildung 3.10 Fundusfotographie Partnerauge, rechtes Auge

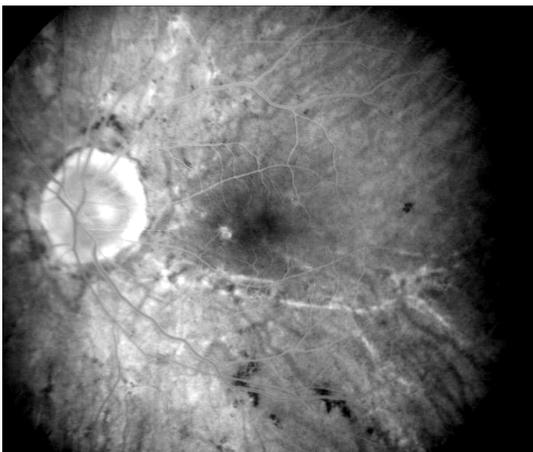


Abbildung 3.11 Fluoreszenzangiographie Ablatio-Auge, linkes Auge

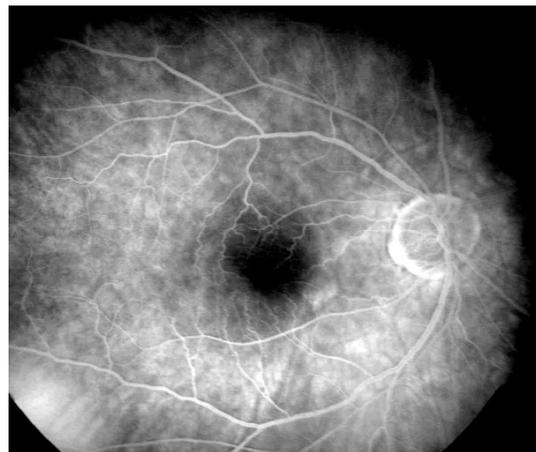


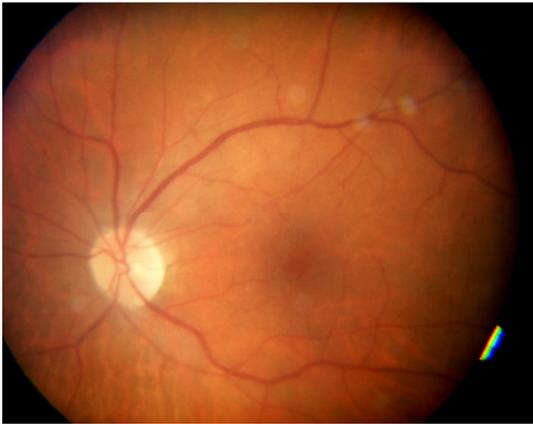
Abbildung 3.12 Fluoreszenzangiographie Partnerauge, rechtes Auge

Die Abbildungen 3.9 bis 3.12 zeigen die Fundusfotographie und Fluoreszenzangiographie eines Patienten mit vorausgegangener Ablatio retinae des linken Auges.

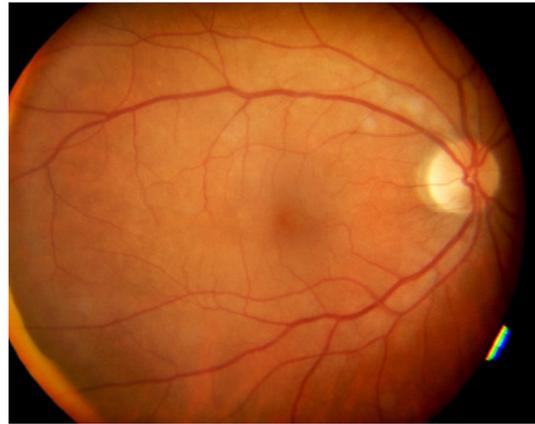
Das linke Auge mit Z.n. Ablatio retinae, weist geringe subretinale Flüssigkeitsansammlungen im Bereich der Makula auf, während das rechte Auge (Partnerauge) nur einige vereinzelte Hypo- und Hyperpigmentierungen erkennen lässt.

Beispiel 3: Visus Ablatio-Auge (postoperativ > 3 Jahre): 0,05

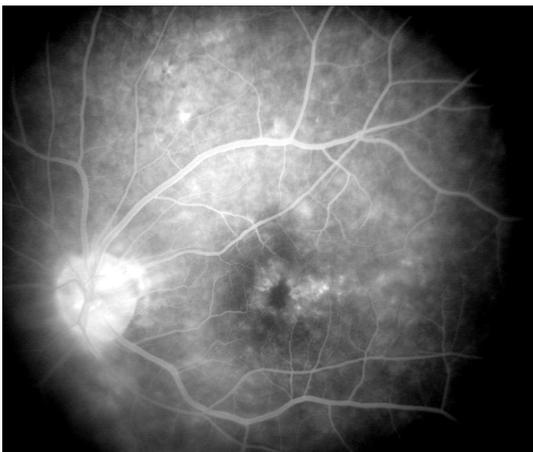
Visus Partnerauge ohne Ablatio retinae (postoperativ > 3 Jahre): 1,0



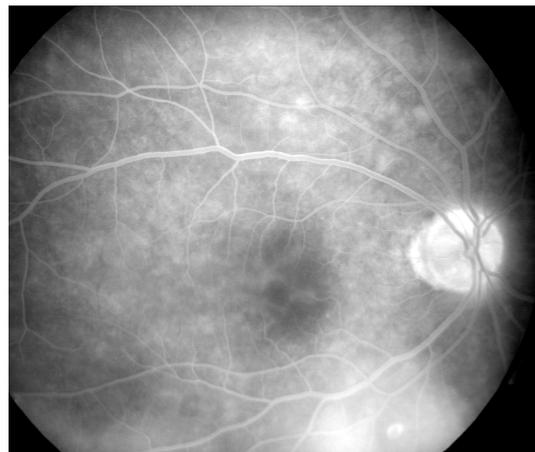
**Abbildung 3.13 Fundusfotographie
Ablatio-Auge, linkes Auge**



**Abbildung 3.14 Fundusfotographie
Partnerauge, rechtes Auge**



**Abbildung 3.15 Fluoreszenzangiographie
Ablatio-Auge, linkes Auge**



**Abbildung 3.16 Fluoreszenzangiographie
Partnerauge, rechtes Auge**

Die Abbildungen 3.13 bis 3.16 zeigen die Fundusfotographie und Fluoreszenzangiographie eines Patienten mit vorausgegangener Ablatio retinae des linken Auges. Man erkennt im Bereich der Makula des linken Auges nach Ablatio retinae ein ringförmiges Oedem mit Hyperfluoreszenz der Makula als typisches Zeichen eines Makulaoedems, während das rechte Auge vereinzelt Drusen aufweist.

3.6 Vorkommen von altersabhängiger Makuladegeneration

Das Vorkommen von trockener und feuchter AMD am Auge nach Ablatio retinae bzw. am Partnerauge ohne Ablatio retinae verteilte sich wie folgt:

Tabelle 3.1 Häufigkeitsverteilung altersabhängige Makuladegeneration

	Ablatio- Auge		Partner- Auge	
	n	%	n	%
Keine Veränderungen	10	17,9	27	48,2
Unspezifische Veränderungen	34	60,7	9	16,1
Keine altersbedingte Makuladegeneration	44	78,6	36	64,3
Drusenmakulopathie	1	1,8	14	25,0
Pigmentepitheldegeneration	1	1,8	0	0
Trockene altersbedingte Makuladegeneration	2	3,6	14	25,0
Choroidale Neovaskularisation	2	3,6	3	5,3
Makulaoedem	6	10,7	2	3,6
Junicus-Kuhnt-Makulopathie	1	1,8	1	1,8
Seröse Pigmentepithelabhebung	1	1,8	0	0
Feuchte altersbedingte Makuladegeneration	10	17,9	6	10,7

3.6.1 Kreuztabelle AMD Ablatio-Auge/AMD Partnerauge

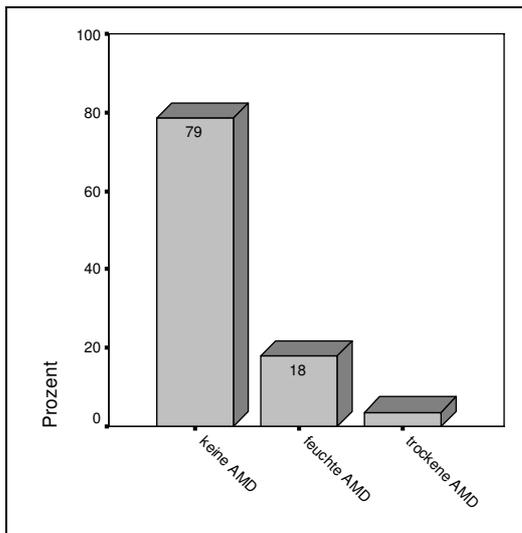
Tabelle 3.2 Kreuztabelle AMD Ablatio-Auge/AMD Partnerauge

Ablatio-Auge	Partnerauge			Gesamt
	Keine AMD	Feuchte AMD	Trockene AMD	
Keine AMD	32 (72,7%)	2 (4,5%)	10 (22,7%)	44 (100,0%)
Feuchte AMD	4 (40,0%)	4 (40,0%)	2 (20,0%)	10 (100,0%)
Trockene AMD	0	0	2 (100,0%)	2 (100,0%)
Gesamt	36 (64,3%)	6 (10,7%)	14 (25,0%)	56 (100,0%)

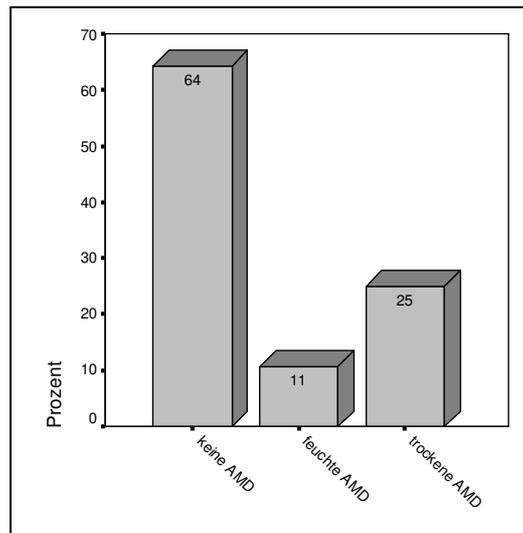
Der p-Wert des „Fisher's exakt test“ ist mit $p=0,003$ hochsignifikant. Es kann daher von einem Zusammenhang der Ablatio retinae und dem unterschiedlichen Vorkommen einer altersbedingten Makuladegeneration bei den Ablatio-Augen und den Partneraugen ohne Ablatio ausgegangen werden. Die beiden Merkmale Ablatio und AMD sind daher signifikant abhängig voneinander.

Das Konkordanzmaß Kappa (Maß der Übereinstimmung) zeigt mit $k=0,311$ allerdings nur eine schwache Übereinstimmung ($p=0,001$).

Zwar kann die Hypothese der Unabhängigkeit der beiden Merkmale signifikant verworfen werden, jedoch ist auch die Übereinstimmung beider Merkmale eher schwach ausgeprägt. Die Ursache hierfür liegt an der hohen Zellenbelegung ($N=10$) in der Zelle Ablatio-Auge: keine AMD und Partnerauge: trockene AMD.



**Abbildung 3.17 AMD Ablatio-Auge
Verlaufskontrolle**



**Abbildung 3.18 AMD Partnerauge
Verlaufskontrolle**

Die beiden obenstehenden Diagramme zeigen die prozentuale Verteilung der AMD in keine, exsudative und atrophische Form am Ablatio-Auge und am Partnerauge.

3.6.2 Einzelergebnisse

Tabelle 3.3 Kreuztabelle keine AMD

Ablatio-Auge	Partnerauge		
	Keine AMD	Feuchte/Trockene AMD	Gesamt
Keine AMD	32 (72,7%)	12 (27,3%)	44 (100,0%)
Feuchte/Trockene AMD	4 (33,3%)	8 (66,7%)	10 (100,0%)
Gesamt	36 (64,3%)	6 (10,7%)	56 (100,0%)

Der p-Wert des „Fisher’s exakt Test“ ist mit $p=0,018$ hochsignifikant. Es kann daher von einem Zusammenhang der Ablatio retinae und dem unterschiedlichen Vorkommen von „keine AMD“ in der Gruppe der Ablatio-Augen und der nicht betroffenen Partneraugen ausgegangen werden. Die Merkmale sind signifikant nicht unabhängig voneinander.

Tabelle 3.4 Kreuztabelle exsudative AMD

Ablatio-Auge	Partnerauge		
	Feuchte AMD	Keine/Trockene AMD	Gesamt
Feuchte AMD	4 (40,0%)	6 (60,0%)	10 (100,0%)
Keine/Trockene AMD	2 (4,3%)	44 (95,7%)	46 (100,0%)
Gesamt	6 (10,7%)	50 (89,3%)	56 (100,0%)

Der p-Wert des „Fisher’s exakt Test“ ist mit $p=0,007$ hochsignifikant. Es kann daher von einem Zusammenhang zwischen der Ablatio und dem unterschiedlichen Vorkommen einer „exsudativen AMD“ in der Gruppe der Ablatio-Augen und der nicht betroffenen Partneraugen ausgegangen werden. Die Merkmale sind signifikant nicht unabhängig voneinander.

Tabelle 3.5 Kreuztabelle atrophische AMD

Ablatio-Auge	Partnerauge		
	Trockene AMD	Keine/Feuchte AMD	Gesamt
Trockene AMD	2 (100,0%)	0 (0,0%)	2 (100,0%)
Keine/Feuchte AMD	12 (22,2%)	42 (77,8%)	54 (100,0%)
Gesamt	14 (25,0%)	42 (75,0%)	56 (100,0%)

Der p-Wert des „Fisher’s exakt Test“ ist mit $p=0,059$ nicht signifikant. Anhand der Daten kann nicht von einem Zusammenhang zwischen Ablatio und dem unterschiedlichen Vorkommen einer atrophischen AMD in der Gruppe der Ablatio-Augen und der nicht betroffenen Partneraugen ausgegangen werden.

3.7 Visus

3.7.1 Visus präoperativ

Ablatio-Auge: n=56

Präoperativ reichte der Visus am Auge bei Ablatio retinae von Handbewegungen bis 0,63. Der Mittelwert lag bei 0,12; SD 0,13. Insgesamt zeigte sich folgende Verteilung:

Visus Ablatio-Auge präoperativ	n=56	%
Nulla lux	0	0
LS, HBW, FZ	20	35,7
1/50 bis 0,1	22	39,3
0,125 bis 0,3	9	16,1
0,4 bis 0,63	5	8,9
> 0,63	0	0

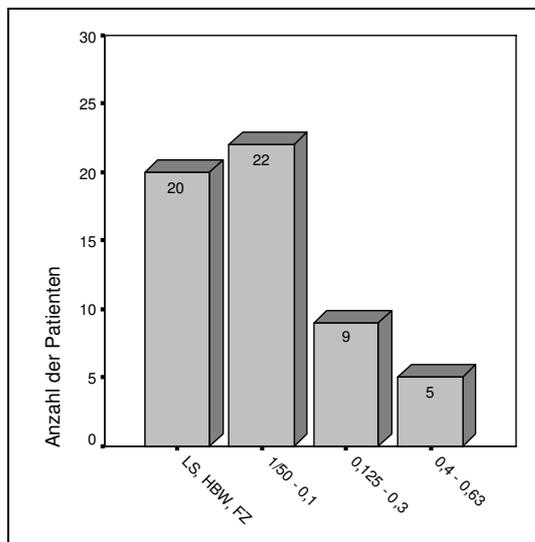


Abbildung 3.19 Visus Ablatio-Auge präoperativ

Partnerauge: n=56

Am Partnerauge reichte der Visus von Handbewegungen bis 1,2. Der Mittelwert lag bei 0,79; SD 0,25. Es zeigte sich folgende Verteilung:

Visus Partnerauge präoperativ	n=56	%
Nulla lux	0	0
LS, HBW, FZ	1	1,8
1/50 bis 0,1	0	0
0,125 bis 0,3	2	3,6
0,4 bis 0,63	13	23,2
> 0,63	40	71,4

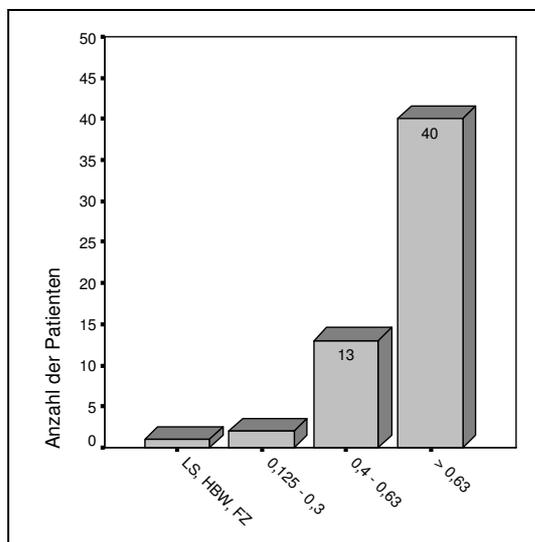


Abbildung 3.20 Visus Partnerauge präoperativ

3.7.2 Visus postoperativ

Ablatio-Auge: n=56

Unmittelbar postoperativ (Einen Tag nach Ablatio retinae Operation und nach Netzhautanlagerung) zeigte sich am operierten Auge ein Visus von Handbewegungen bis 0,9. Der Mittelwert lag bei 0,2; SD 0,18. Es zeigte sich folgende Verteilung:

Visus Ablatio-Auge postoperativ	n=56	%
Nulla lux	0	0
LS, HBW, FZ	5	8,9
1/50 bis 0,1	22	39,3
0,125 bis 0,3	21	37,5
0,4 bis 0,63	7	12,5
> 0,63	1	1,8

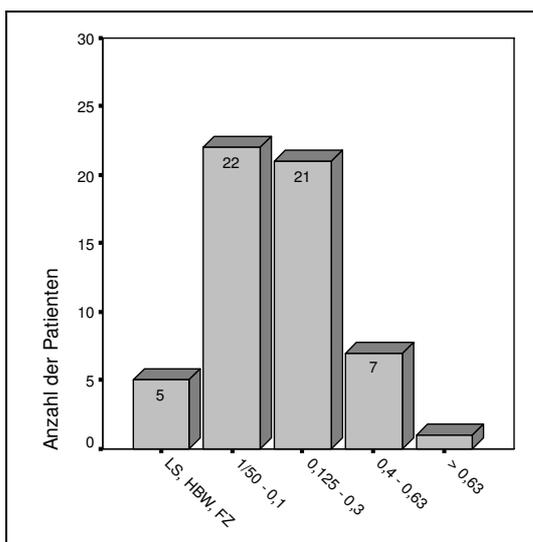


Abbildung 3.21 Visus Ablatio-Auge postoperativ

Partnerauge: n=56

Am Partnerauge reichte der Visus direkt postoperativ von Handbewegungen bis 1,2. Der Mittelwert lag bei 0,78; SD 0,25. Es zeigte sich folgende Verteilung:

Visus Partnerauge postoperativ	n=56	%
Nulla lux	0	0
LS, HBW, FZ	1	1,8
1/50 bis 0,1	0	0
0,125 bis 0,3	1	1,8
0,4 bis 0,63	15	26,8
> 0,63	39	69,6

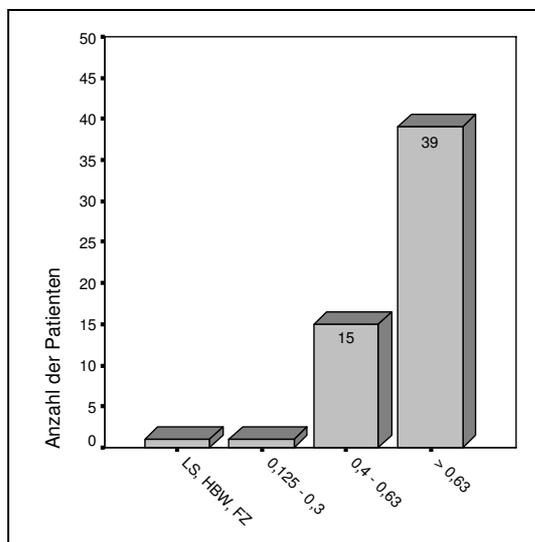


Abbildung 3.22 Visus Partnerauge postoperativ

3.7.3 Visus Verlaufskontrolle

Ablatio-Auge: n=56

In der Verlaufskontrolle mindestens 3 Jahren postoperativ zeigte sich am betroffenen Auge ein Visus von Handbewegungen bis 1,0. Der Mittelwert lag bei 0,4; SD 0,3. Es zeigte sich folgende Verteilung:

Visus Ablatio-Auge Verlaufskontrolle	n=56	%
Nulla lux	0	0
LS, HBW, FZ	6	10,7
1/50 bis 0,1	9	16,1
0,125 bis 0,3	13	23,2
0,4 bis 0,63	16	28,6
> 0,63	12	21,4

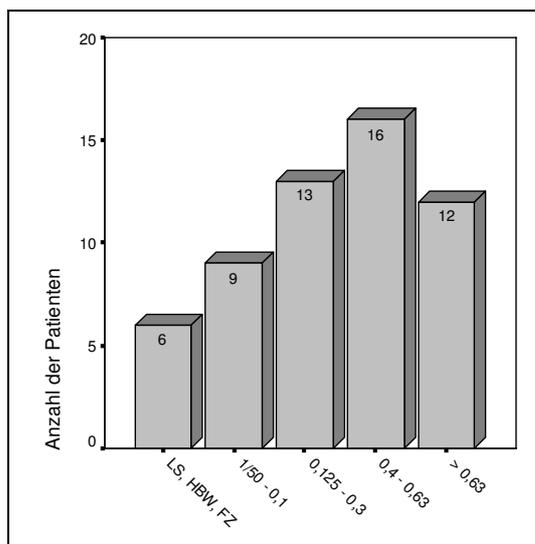


Abbildung 3.23 Visus Ablatio-Auge Verlaufskontrolle

Partnerauge: n=56

Am Partnerauge reichte der Visus in der Verlaufskontrolle von Handbewegungen bis 1,2. Der Mittelwert lag bei 0,69, SD 0,3. Es zeigte sich folgende Verteilung:

Visus Partnerauge Verlaufskontrolle	n=56	%
Nulla lux	0	0
LS, HBW, FZ	1	1,8
1/50 bis 0,1	4	7,1
0,125 bis 0,3	0	0
0,4 bis 0,63	18	32,1
> 0,63	33	58,9

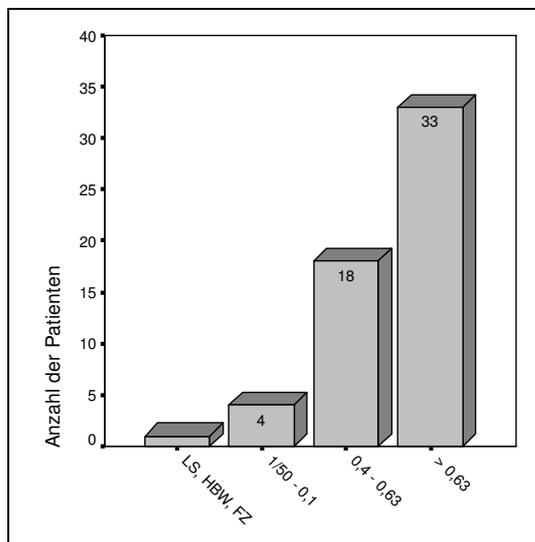


Abbildung 3.24 Visus Partnerauge Verlaufskontrolle

3.7.4 Visusverlauf Ablatio-Auge

Tabelle 3.6 Visusverlauf Ablatio-Auge

Visus	präoperativ n= 56	postoperativ n= 56	Verlaufskontrolle n= 56
Lichtschein Handbewegungen Fingerzählen	20	5	6
1/50 – 0,1	22	22	9
0,125 – 0,3	9	21	13
0,4 – 0,63	5	7	16
> 0,63	0	1	12

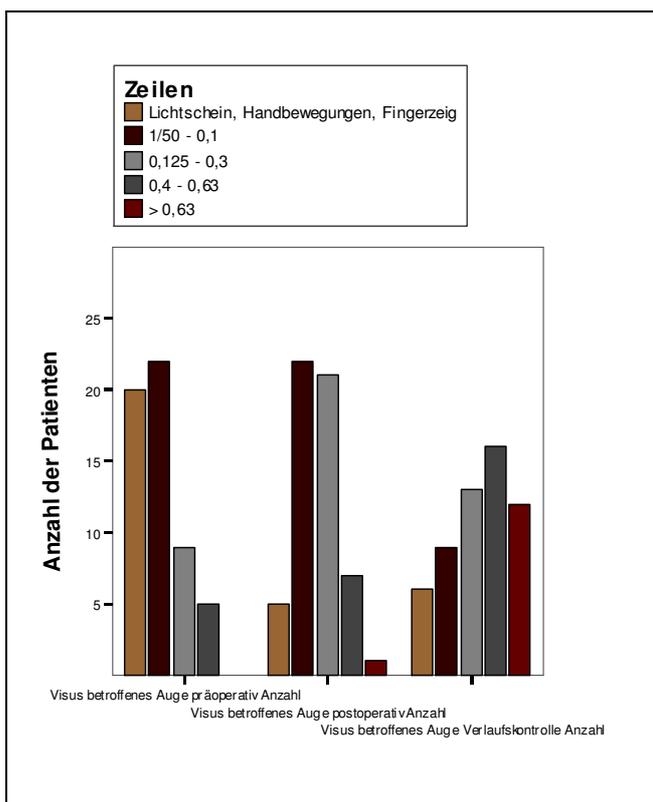


Abbildung 3.25 Visusverlauf Ablatio-Auge

Das Diagramm zeigt die Verteilung des Visus am Ablatio-Auge an den drei Untersuchungszeitpunkten prä- und postoperativ (einen Tag nach Operation) und nach mindestens 3 Jahren.

3.7.5 Visusverlauf Partnerauge

Tabelle 3.7 Visusverlauf Partnerauge

Visus	präoperativ n= 56	postoperativ n= 56	Verlaufskontrolle n= 56
Lichtschein Handbewegungen Fingerzählen	1	1	1
1/50 – 0,1	0	0	4
0,125 – 0,3	2	1	0
0,4 – 0,63	13	15	18
> 0,63	40	39	33

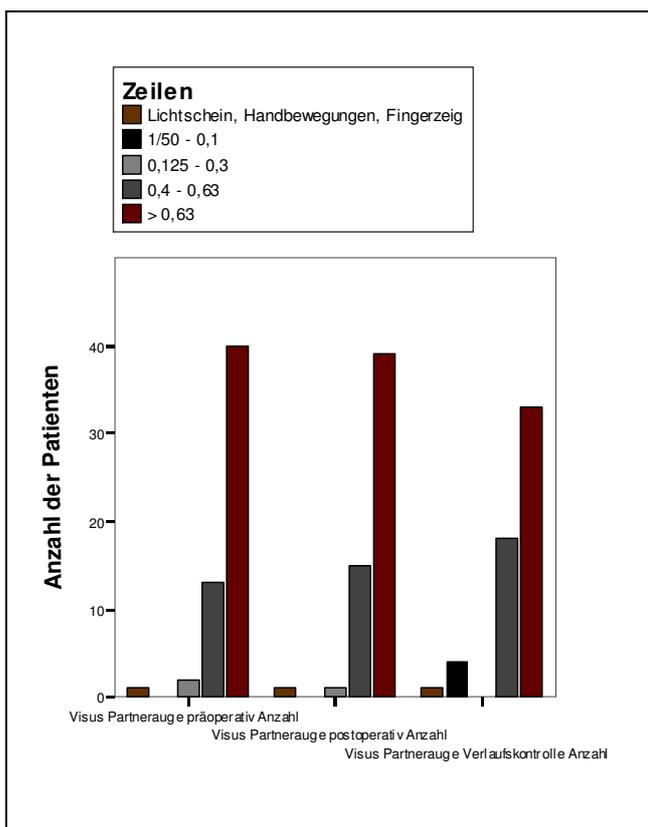


Abbildung 3.26 Visusverlauf Partnerauge

Das Diagramm zeigt den Verlauf des Visus am Partnerauge an den drei Untersuchungszeitpunkten prä- und postoperativ (einen Tag nach Operation) sowie nach mindestens 3 Jahren.

3.7.6 Tests auf Gleichheit der Visus-Werte Ablatio-Auge/Partnerauge:

Tabelle 3.8 Visusverlauf Ablatio-Auge/Partnerauge

	Ablatio-Auge (MW \pm SD, N=56)	Partnerauge (MW \pm SD, N=56)	Differenz (MW \pm SD, N=56)
präoperativ	0,12 \pm 0,13	0,79 \pm 0,25	-0,67 \pm 0,27
postoperativ	0,20 \pm 0,18	0,78 \pm 0,25	-0,58 \pm 0,28
Verlaufskontrolle	0,40 \pm 0,30	0,69 \pm 0,30	-0,30 \pm 0,31

Ein Wilcoxon-Signed-Rank-Test auf Gleichheit der Visuswerte von Ablatio-Auge und nicht betroffenen Partnerauge ergab zu den Zeitpunkten prä- und postoperativ sowie in der Verlaufskontrolle nach mindestens 3 Jahren einen signifikanten p-Wert von 0,0005. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass zu allen drei beobachteten Zeitpunkten der Visus am nicht betroffenen Partnerauge signifikant größer ist als am Ablatio-Auge.

4 Diskussion

In dieser retrospektiven Studie wurden 56 Patienten mit einseitiger Ablatio retinae einschließlich Makula auf das Vorkommen einer altersbedingten Makuladegeneration zwischen Juli 2004 und Oktober 2005 untersucht. Ziel dieser Studie war es herauszufinden, ob es durch die Netzhautablösung zu Unterschieden bezüglich der Häufigkeit und der Form der AMD kommt.

Anhand der Fluoreszenzangiographiebilder wurden die Patienten daher in 3 verschiedene Gruppen eingeteilt mit entweder keinen Veränderungen, atrophischer oder exsudativer altersbedingter Makuladegeneration.

Es zeigte sich dabei, dass an den Augen mit vorausgegangener Ablatio retinae ein erhöhter Anteil an unspezifischen Veränderungen (Hypo-/Hyperpigmentationen) des retinalen Pigmentepithels (60,7%) im Vergleich zum Partnerauge (16,1%) vorkommt. Jedoch war die Anzahl der Augen mit altersbedingter Makuladegeneration bei Ersteren geringer ($n=12$ [21,5%]) als bei Letzteren ($n=20$ [35,7%]). Ein signifikanter Unterschied zeigte sich bezüglich der Form der AMD. Während an den Augen mit Ablatio retinae die exsudative AMD im Vergleich zur atrophischen Form häufiger vorkam (10:2), überwog am nicht betroffenen Auge die trockene AMD im Vergleich zur feuchten Form (14:6). Dies ist umso erstaunlicher, da normalerweise eine bemerkenswerte Symmetrie zwischen beiden Augen herrscht [Barondes et al. 1990].

Bezüglich des Visus unterschieden sich die operierten Augen und die Nichtoperierten zu allen Zeitpunkten (präoperativer, postoperativer und aktueller Wert) signifikant ($p < 0,0005$).

Ursache für den Unterschied zwischen betroffenem Auge und Partnerauge in dieser Studie könnte die Ablatio retinae sein.

Sowohl die altersbedingte Makuladegeneration als auch die Ablatio retinae führen zu Funktionsstörungen der Photorezeptoren, des retinalen Pigmentepithels und der Bruchschens Membran.

Studien haben gezeigt, dass frühe Formen der AMD mit extrazellulären Ablagerungen und Veränderungen des retinalen Pigmentepithels einhergehen

[Age related Eye Disease Study Research Group 2005; Bird 1999; Holz et al. 1994]. Diese Zellen sind primär auch bei der Ablatio retinae betroffen.

Möglicherweise nimmt daher die Netzhautablösung durch Veränderung der retinalen Strukturen Einfluss auf Verlauf und Form der AMD.

Im Laufe des Lebens phagozytieren die retinalen Pigmentepithelzellen eine Vielzahl an Membranscheibchen, die von den Photorezeptoren abgesondert werden [Fauser et al. 2003]. Diese Membranscheibchen sind lipidhaltig und werden im RPE von den Lysosomen abgebaut. Ein Teil davon wird den Photorezeptoren wieder zugeführt, ein anderer Teil gelangt via Bruchsche Membran zur Choriokapillaris und wird damit über das Blut abtransportiert. Bei einer Störung des Transports, kommt es zur Verdickung der Bruchschen Membran [Marmorstein et al. 2002; Rudolf et al. 2004]. Die abgelagerten Lipidpartikel zwischen der basalen Schicht des retinalen Pigmentepithels und der inneren kollagenen Schicht der Bruchschen Membran bilden dann die Grundeinheit für die Drusen. In Bereichen mit verminderter Photorezeptor-Aktivität bzw. Atrophie von Photorezeptoren findet man quantitativ weniger extrazelluläre Ablagerungen. Dies spricht dafür, dass die Photorezeptoren ursprünglich für die Akkumulationen verantwortlich sind.

Da die Makula der Ort mit der höchsten Photorezeptorendichte der Retina ist, finden sich v.a. in diesem Bereich die meisten Drusen.

Histologische Studien haben belegt, dass es in Augen mit Drusen $> 125\mu\text{m}$ zu sichtbaren Photorezeptor-Degenerationen kommt. Dabei kommt es zunächst zum Untergang der Stäbchen bevor anschließend auch die Zapfen atrophieren. [Adler et al. 1999; Green 1999].

Cahill et al. beschreibt des Weiteren in seiner Studie, dass der Degeneration der Photorezeptoren der Untergang des retinalen Pigmentepithels vorausgeht [Cahill et al. 2005].

Dieser Funktionsverlust des RPE scheint allerdings durch genetische oder umweltbedingte Veränderungen der Außenglieder der Photorezeptoren hervorgerufen zu sein, wodurch es wiederum zu einer erschwerten Phagozytose von Zellabfällen von Zapfen und Stäbchen kommt mit

konsekutiver Akkumulation von Lipofuszin und Ablagerungen in die Bruchsche Membran [Curcio et al. 1996].

Die diffusen Ablagerungen und kleinen Drusen sind anfangs oft zunächst nicht sichtbar. Erst im weiteren Verlauf der Erkrankung sind sie zu erkennen, da es zu einer zunehmenden Verdünnung und verminderten Pigmentierung des retinalen Pigmentepithels kommt. [Gass 1972].

Mehrere Studien haben gezeigt, dass Patienten mit großen Drusen und RPE-Hypopigmentierungen ein erhöhtes Risiko haben eine choroidale Neovaskularisation zu entwickeln. [Bressler et al. 1995; Klein et al. 2002; van Leeuwen et al. 2003].

In dieser Studie zeigte sich eine bemerkenswerte Asymmetrie bezüglich der Form der AMD zwischen den Augen mit vorausgegangener Ablatio retinae und den dazugehörigen Partneraugen. Möglicherweise nimmt daher die Netzhautablösung Einfluß auf die Alterungsprozesse der Retina.

Ebenfalls wie bei der altersbedingten Makuladegeneration, kommt es bei der rhegmatogenen Ablatio retinae zu Veränderungen von Photorezeptoren und retinalem Pigmentepithel. Die Netzhautablösung führt zu einer Trennung dieser beiden Zellschichten, wodurch verschiedenste Zellreaktionen hervorgerufen werden. Diese zellulären Mechanismen könnten daher eine Erklärung für die Unterschiede zwischen den Augen sein.

Entscheidend für eine weitestgehend vollständige Restitutio ad integrum nach Ablatio retinae ist eine möglichst schnelle und erfolgreiche Wiederanlagerung der neurosensorischen Retina an das retinale Pigmentepithel. Allerdings kommt es selbst nach unmittelbarer Reposition zu zellulären und molekularen Veränderungen [Guérin et al. 1993; Ivert et al. 2002].

Experimentelle Netzhautablösungen an Katzen [Anderson et al. 1986] und Affen [Guérin et al. 1989] zeigten, dass auch noch Monate nach erfolgreicher Wiederanlagerung der neurosensorischen Retina Unterschiede im Vergleich zu einer nichtabgelösten Retina zu erkennen sind.

Früheste Veränderungen nach einer Ablatio retinae sind an der Verkürzung und Atrophie der Außensegmente der Photorezeptoren, sowohl bei den Stäbchen

als auch bei den Zapfen zu erkennen. Bereits nach circa 7 Tagen ist dieser Prozess so weit fortgeschritten, dass die Außensegmente nicht mehr mittels Lichtmikroskop sichtbar sind [Fisher et al. 2001]. Histopathologische Studien an der Retina von Ratten haben ergeben, dass eine einzelne Pigmentepithelzelle in Kontakt steht mit etwa 250 bis 300 Außensegmenten von Stäbchen. 25% dieser Photorezeptoren sezernieren annähernd 100 Doppelmembranen pro Tag. Somit muss jede retinale Pigmentepithelzelle circa 7500 Membranen pro Tag phagozytieren [Bok 1985].

Die Verkürzung bzw. Atrophie der Außensegmente, wie sie bei der Ablatio retinae stattfindet, könnte daher einen protektiven Effekt bezüglich der Entwicklung einer atrophischen AMD in eine exsudative haben, da somit weniger unphagozytiertes Material entstehen kann.

Eine Trennung der neurosensorischen Retina vom retinalen Pigmentepithel bedeutet zwangsläufig, dass die äußeren Schichten der Retina ischämisch werden, da sie von der Blutzufuhr der Choriokapillaris getrennt sind. Bei längerfristiger Ablatio retinae kommt es daher zur Apoptose der Photorezeptoren. [Linsenmeier et al. 2000]. Dieser Prozess beginnt bereits einen Tag nach der Netzhautablösung mit einem Maximum am dritten Tag, um dann auf ein etwas geringeres kontinuierliches Level abzufallen, solange die Ablatio retinae besteht [Lewis et al. 2003]. Hisatomi et al. zeigten in einer Studie, dass diese apoptotischen Zellen dann ihren ursprünglichen Standort verlassen und in den subretinalen Raum gelangen, wo sie, zusammen mit anderem extrazellulärem Material, von Makrophagen phagozytiert werden. [Hisatomi et al. 2003]. Das retinale Pigmentepithel unterhalb der Makula ist nun nicht länger von unphagozytiertem Material bedeckt und die Aufrechterhaltung der einzelnen Zellschichten ist gewährleistet.

Neben dieser einerseits vermutlich „reinigenden“ Wirkung der Ablatio retinae, kommt es auf der anderen Seite zu Veränderungen des retinalen Pigmentepithels, die möglicherweise sogar fördernden Einfluss auf die

Entwicklung bzw. das Fortschreiten einer altersbedingten Makuladegeneration haben.

In dieser Studie zeigte sich am Auge mit vorausgegangener Ablatio ein erhöhter Anteil in der Gruppe exsudative AMD im Vergleich zum Partnerauge.

Auch nach erfolgreicher chirurgischer Reposition der Retina, kann es dennoch zu zahlreichen zellulären und molekularen Veränderungen kommen (z.B. zystoides Makulaödem, Bildung von epiretinalen Membranen, Oberflächenunregelmäßigkeiten der Retina, Pigmentzellmigration...) [Abouzeid et al. 2006].

Die massive Proliferation des RPE, ausgelöst durch die Ablatio retinae, führt dazu, dass sich die normalerweise homogene Ein-Zellschicht häufig einer vollständigen Umwandlung unterzieht.

Anderson et al. vermuteten, dass die rapide einsetzende Proliferation des RPE Ausdruck der unterbrochenen Verbindung zwischen den Photorezeptoren und der apikalen Seite des Pigmentepithels ist, die normalerweise das RPE in einem mitotisch inaktiven Zustand hält [Anderson et al. 1983].

Einige dieser aktivierten Pigmentepithelzellen scheinen sich demzufolge nach Ablatio retinae von der Bruchschen Membran zu trennen und damit in den subretinalen Raum zu gelangen, wo sie extrazelluläres Material phagozytieren [Anderson et al. 1981]. Ebenfalls ausgelöst durch die Ablatio retinae kommt es zur Einwanderung von Pigmentepithelzellen in den Glaskörperraum [Machemer 1978]. Diese Zellen sind in der Lage epiretinale Membranen an der Innenseite der Retina auszubilden und durch die daraus entstehenden Traktionskräfte die Entstehung von Pigmentepithelabhebungen zu begünstigen. Die Fähigkeit zur Phagozytose auf der einen Seite und die Ausbildung von Traktionskräften auf der anderen, könnte eine Erklärung sein für die Entwicklung von serösen Pigmentepithelabhebungen oder dem Verschwinden von Drusen in Augen mit unilateraler Ablatio retinae.

Die Veränderungen der Retina im Alter bzw. durch die Ablatio retinae führen, wie schon bereits erwähnt, zu abnormen Formveränderungen der einzelnen Schichten. Adler et al. vermuteten, dass die altersbedingte Makuladegeneration

zu einer „Zell-Kontakt-Funktionsstörung“ führt, ausgelöst durch die initiale Beschädigung eines einzelnen Zelltyps [Adler et al. 1999]. Ähnlichen Einflüssen unterliegt die Retina auch bei der Ablatio retinae. Durch die Trennung der neurosensorischen Schicht vom retinalen Pigmentepithel kommt es neben den bereits aufgeführten Umstrukturierungen ebenfalls zu einer veränderten Expression an Adhäsionsmolekülen, wodurch der Kontakt der Zellen bzw. der verschiedenen Zellschichten untereinander, einem erheblichen Wandel unterliegt.

Ausgelöst durch die Netzhautablösung scheinen sich einige Abschnitte des RPE in einen neuen Zellphänotyp zu differenzieren mit folglich veränderter Proteinbiosynthese. Dies führt daher auch zur Modifikation von adhäsionsregulierenden Molekülen vor allem im Bereich der basalen Membran des RPE und Entfernung der Zellen von der Bruchschen Membran [Hiscott et al. 1999].

Pauleikhoff et al. kamen 2000 zu einem ähnlichen Ergebnis. Sie zeigten, dass eine altersabhängige Regression der Adhäsionsmoleküle Laminin, Fibronectin und Kollagen IV stattfindet, wodurch die Entstehung einer „Sollbruchstelle“ zwischen RPE und der inneren kollagenen Schicht der Bruchschen Membran gefördert wird mit der Gefahr einer Pigmentepithelabhebung und der Einsprossung von chorioidalen Gefäßen [Pauleikhoff et al. 2000]. Demzufolge könnte die veränderte Expression adhäsiver Strukturen, hervorgerufen durch einen Wandel der RPE-Zellen nach Ablatio retinae, eine Erklärung für die Entwicklung seröser Pigmentepithelabhebungen oder chorioidaler Neovaskularisationen in Augen mit unilateraler Netzhautablösung sein. Dies würde auch die beobachtete Asymmetrie zwischen den betroffenen Augen und den jeweiligen Partneraugen erklären.

Neben den bereits erwähnten Auswirkungen der Ablatio retinae auf den Zellapparat der Retina, kommt es auch durch die chirurgische Behandlung der Ablösung mittels eindellender Plombenoperation zu Veränderungen, die die Inzidenz bzw. den Verlauf einer altersbedingten Makuladegeneration nachhaltig beeinflussen können.

Zauberman et al. untersuchten die postoperativen morphologischen Veränderungen an 157 Patienten nach einseitiger Ablatio retinae. Sie beobachteten eine Abnahme an degenerativen Vorgängen in der Makula im Vergleich zum Partnerauge und vermuteten die Atrophie des retinalen Pigmentepithels als Ursache für die Diskrepanz zwischen operiertem Auge und Nichtoperiertem [Zauberman et al. 1989].

Das Verschwinden von Drusen wurde auch 2001 von Holz et al. bei einem Patienten mit bilateralen subkonfluenten Drusen beschrieben. Nach Vitrektomie, Photokoagulation und C3F8 Gas-Injektion beobachteten sie 2 Monate später einen auffälligen Rückgang der Drusen. Sie machten unspezifische thermische, mechanische und biochemische Stimuli für diese Abnahme verantwortlich und diskutierten eine Zunahme an phagozytosefähigen RPE-Zellen ausgelöst durch die exogenen Einflüsse [Holz et al. 2001].

Auch eine spontane Regression von Drusen ist in der Literatur beschrieben. In einer Studie von Bressler et al. zeigte sich eine spontane Abnahme an Drusen, RPE-Hyperpigmentationen und AMD-3 (große, konfluierende Drusen mit fokaler Hyperpigmentation des RPE und/oder Atrophie des RPE innerhalb 1500µm von der Fovea) bei 16 (34%) von 47 Patienten, 11 (58%) von 19 Patienten und 17 (28%) von 61 Patienten innerhalb eines Zeitraums von 5 Jahren [Bressler et al. 1995].

Gass beschrieb des Weiteren ein gehäuftes Auftreten von unregelmäßig pigmentierten RPE-Zellen in Arealen mit spontaner Regression von Drusen [Gass 1972]. Der genaue Mechanismus für die Auflösung von Drusen scheint bisher allerdings noch nicht geklärt zu sein.

Auch in dieser Studie zeigte sich am Auge mit Ablatio retinae eine signifikant erhöhte Anzahl an unspezifischen Veränderungen (Hypo- bzw. Hyperpigmentationen) im Vergleich zum Partnerauge, während der Anteil an Drusen geringer ausfiel. Es scheint daher, ähnlich wie bei den bereits weiter oberhalb erwähnten exogenen Stimuli, zu metabolischen und morphologischen Differenzierungen des RPE durch die Ablatio retinae zu kommen, wodurch der Verlauf bzw. die Progression einer altersbedingten Makuladegeneration

beeinflusst wird. Da das RPE auch bei identischen Behandlungsformen unterschiedlich reagieren kann, bleibt zu vermuten, ob die Auswirkungen durch die Ablösung des retinalen Pigmentepithels von der neurosensorischen Retina direkten Einfluss auf Verlauf und Form der AMD haben, oder ob letztendlich die Veränderungen unterschiedlichen RPE-Stadien zuzuschreiben sind.

5 Zusammenfassung

Die altersabhängige Makuladegeneration und die Ablatio retinae beeinflussen beide den Zellapparat von Retina, Bruchscher Membran und Choroidea. Das Ziel dieser vorliegenden Arbeit war daher, den Einfluss einer unilateralen Netzhautablösung einschließlich Makula auf Unterschiede in der Häufigkeit bzw. Form einer altersbedingten Makuladegeneration zwischen Ablatio-Auge und korrespondierendem Partnerauge darzustellen.

Insgesamt wurden in dieser retrospektiven Studie die Daten von 56 Patienten, die alle aufgrund einer unilateralen Ablatio retinae einschließlich Makula an der Universitätsaugenklinik Marburg mittels radiärer/limbusparalleler Plombe oder Cerclage operiert wurden, ausgewertet. Jedes operierte Auge wies nach stattgefundener Operation eine vollständige Wiederanlagerung der Netzhaut auf, jedoch keine Anzeichen einer altersbedingten Makuladegeneration. Zwischen Juli 2004 und Oktober 2005 unterzogen sich diese Patienten einer Nachuntersuchung in der Augenklinik Marburg, wo eine eingehende ophthalmologische Untersuchung inklusive Fluoreszenzangiographie erfolgte. Der Zeitraum zwischen Ablatio-Operation und Verlaufsuntersuchung betrug bei jedem Patienten ≥ 3 Jahre. Kein Patient hatte bis zu diesem Zeitpunkt eine Behandlung einer atrophischen Makuladegeneration durchführen lassen.

Anhand der Fluoreszenzangiographiebilder unterteilten wir die Patienten in drei verschiedene Gruppen bezüglich des Vorkommens einer altersbedingten Makuladegeneration. Die Einteilung erfolgte nach standardisierten Kriterien, so dass anschließend eine Differenzierung in „keine AMD“, „non-vaskuläre AMD“ und „vaskuläre AMD“ vorgenommen werden konnte. Dabei zeigte sich im Kollektiv „Ablatio-Auge“ ein erhöhter Anteil an retinalen Pigmentepithelveränderungen (60,7%) verglichen mit den korrespondierenden Partneraugen (16,1%). Zwölf der operierten 56 Augen (21,4%) wiesen eine altersbedingte Makuladegeneration auf, im Gegensatz zu 20 nichtbehandelten Augen (35,7%). Eine non-vaskuläre AMD konnte bei 2 Ablatio-Augen und 14

Partneraugen beobachtet werden. Hingegen lag der Anteil einer vaskulären AMD bei Ersteren bei 10 gegenüber 6 bei Letzteren.

Auch bezüglich des Visus unterschieden sich die operierten Augen und die Nichtoperierten signifikant. Zu allen drei beobachteten Zeitpunkten (präoperativer, direkt postoperativer und letzter aktueller Wert) war die Sehschärfe in der Gruppe der Partneraugen signifikant größer verglichen mit den behandelten Augen ($p < 0,0005$).

Die in der Literatur beschriebene bilaterale Symmetrie, sowohl für die frühe als auch für die späte AMD, konnte in dieser Studie nicht beobachtet werden.

Offenbar scheint durch die Trennung der neurosensorischen Retina vom retinalen Pigmentepithel eine Veränderung in der Zellstruktur des RPE stattzufinden, die sich nachhaltig auf die Inzidenz und den Verlauf einer altersbedingten Makuladegeneration auswirkt. Die eigentlich ausgereiften Pigmentepithelzellen beginnen zu proliferieren und es findet eine gesteigerte Phagozytose von abgelagertem extrazellulärem Material statt.

Anhand der vorliegenden Ergebnisse scheinen daher einerseits die frühen Anzeichen einer altersbedingten Makulopathie durch die Ablatio retinae zu verschwinden und ein Fortschreiten in eine atrophische AMD verlangsamt zu werden.

Auf der anderen Seite bedeutet dagegen die erhöhte Anzahl an vaskulären altersbedingten Makuladegenerationen in den Augen mit vorausgegangener Netzhautablösung möglicherweise, dass die Ablatio retinae einen zusätzlichen Risikofaktor für die Entwicklung einer exsudativen AMD darstellt. Ein vermehrtes Vorkommen an Makulaoedemen und serösen Pigmentepithelabhebungen in dieser Gruppe könnte Folge einer Veränderung der Adhäsionsmoleküle bzw. der chirurgischen Intervention sein.

Fazit:

Die Ablatio retinae einschließlich der Makula beeinflusst durch ihr Vorkommen den pathogenetischen Verlauf und die Häufigkeit einer altersbedingten

Makuladegeneration durch Veränderungen der Strukturen von Retina, Bruchscher Membran und Choroidea.

The incidence of non-vascular and vascular AMD in patients after unilateral rhegmatogenous retinal detachment.

Age-related macular degeneration and retinal detachment have both an effect on the retinal pigment epithelium (RPE), Bruch's membrane and the choriocapillaris.

The intention of this study has therefore been to demonstrate the importance of unilateral retinal detachment on frequency and form of age-related macular degeneration in the eye after retinal detachment compared to the fellow eye.

This retrospective study analyzed the data of 56 patients after a previous unilateral repair of a rhegmatogenous RD including the macular and a follow-up of >3 years. Each patient was treated by scleral buckling surgery. The retina reattached in all cases and after surgery there were no signs of AMD in any eye.

Between July 2004 and October 2005 the patients took part in a follow-up examination. Biomicroscopy and fluorescein angiography were then performed in each of them.

After the evaluation we noticed that all treated eyes demonstrated greater RPE alterations compared to the fellow eye. At large 12 out of 56 eyes with previous RD (21,4%) developed signs of AMD whereas the fellow eye affected 20 out of 56 (35,7%).

Nonvascular AMD was seen in 2 treated and 14 untreated eyes. Vascular AMD were present in 10 treated, whereas 6 fellow eyes.

Concerning to visual activity there has also been a significant difference between treated eye and the fellow eye. Each point in time (pre-, postoperative and the follow-up examination) visual activity was significantly better in the fellow eye than treated eye ($p < 0,0005$).

Concerning to descriptive literature we could not demonstrate the bilateral symmetry in AMD which is described so often.

Apparently the detachment of retinal pigment epithelium and the neuronal cells of the retina alters the physiology of the RPE. A proliferation and increased

metabolic capability of these cells may withdraw extracellular debris and vanish the clinical signs of early nonvascular AMD.

On the other hand retinal detachment may be a risk factor for vascular AMD as the increased number of vascular AMD in eyes after retinal detachment show. A lack of coherence between adhesion molecules caused by retinal detachment could be a reason.

To sum it all up retinal detachment affects the incidence and form of AMD by changing the structure of the retinal pigment epithelium, Bruch's membrane and the choriocapillaris.

6 Anhang

6.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1 Aufbau der Netzhaut	4
Abbildung 3.1 Altersverteilung bei Ablatio retinae und bei Nachuntersuchung	23
Abbildung 3.2 Dauer der Ablatio retinae bis zur Operation.....	24
Abbildung 3.3 FAG Ablatio-Auge Verlaufskontrolle	25
Abbildung 3.4 FAG Partnerauge Verlaufskontrolle	26
Abbildung 3.5 Fundusfotographie Ablatio retinae-Auge, linkes Auge.....	27
Abbildung 3.6 Fundusfotographie Partnerauge, rechtes Auge	27
Abbildung 3.7 Fluoreszenzangiographie Ablatio-retinae Auge, linkes Auge	27
Abbildung 3.8 Fluoreszenzangiographie Partnerauge, rechtes Auge.....	27
Abbildung 3.9 Fundusfotographie Ablatio-Auge, linkes Auge	28
Abbildung 3.10 Fundusfotographie Partnerauge, rechtes Auge	28
Abbildung 3.11 Fluoreszenzangiographie Ablatio-Auge, linkes Auge	28
Abbildung 3.12 Fluoreszenzangiographie Partnerauge, rechtes Auge.....	28
Abbildung 3.13 Fundusfotographie Ablatio-Auge, linkes Auge	29
Abbildung 3.14 Fundusfotographie Partnerauge, rechtes Auge	29
Abbildung 3.15 Fluoreszenzangiographie Ablatio-Auge, linkes Auge	29
Abbildung 3.16 Fluoreszenzangiographie Partnerauge, rechtes Auge.....	29
Abbildung 3.17 AMD Ablatio-Auge Verlaufskontrolle.....	32
Abbildung 3.18 AMD Partnerauge Verlaufskontrolle.....	32
Abbildung 3.19 Visus Ablatio-Auge präoperativ.....	35
Abbildung 3.20 Visus Partnerauge präoperativ.....	36
Abbildung 3.21 Visus Ablatio-Auge postoperativ	37
Abbildung 3.22 Visus Partnerauge postoperativ	38
Abbildung 3.23 Visus Ablatio-Auge Verlaufskontrolle	39
Abbildung 3.24 Visus Partnerauge Verlaufskontrolle	40
Abbildung 3.25 Visusverlauf Ablatio-Auge	41
Abbildung 3.26 Visusverlauf Partnerauge.....	42

6.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 3.1 Häufigkeitsverteilung altersabhängige Makuladegeneration	30
Tabelle 3.2 Kreuztabelle AMD Ablatio-Auge/AMD Partnerauge.....	31
Tabelle 3.3 Kreuztabelle keine AMD	32
Tabelle 3.4 Kreuztabelle exsudative AMD	33
Tabelle 3.5 Kreuztabelle atrophische AMD.....	34
Tabelle 3.6 Visusverlauf Ablatio-Auge	41
Tabelle 3.7 Visusverlauf Partnerauge	42
Tabelle 3.8 Visusverlauf Ablatio-Auge/Partnerauge	43

6.3 Literaturverzeichnis

1. **Abouzeid H, Wolfensberger TJ** (2006) Macular recovery after retinal detachment. *Acta Ophthalmologica Scandinavica* 84: 597-605.
2. **Adler R, Curcio C, Hicks D et al.** (1999) Cell death in age-related macular degeneration. *Molecular Vision* 5:31.
3. **Age-related Eye Disease Study Research Group** (2005) The Age-related Eye Disease Study Severity Scale For Age-Related Macular Degeneration. *Arch Ophthalmol.* 123: 1484-1498.
4. **Aisenbrey S, Lafaut B, Szurman P et al.** (2002) Makulatranslokation mit 360° Retinotomie zur Behandlung der exsudativen Makuladegeneration. Funktionelle und angiographische Ergebnisse. *Ophthalmologie* 99: 164-170.
5. **Algvere PV, Jahnberg P, Textorius O** (1999) The Swedish Retinal Detachment Register. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 237: 137-144.
6. **Anderson DH, Guérin CJ, Erickson PA et al.** (1986) Morphological recovery in the reattached retina. *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.* 27: 168-183.

7. **Anderson DH, Stern WH, Fisher SK et al.** (1983) Retinal detachment in the cat: The Pigment epithelial photoreceptor interface. *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.* 24: 906-926.
8. **Augood CA, Vingerling JR, de Jong PTVM et al.** (2006) Prevalence of age-related maculopathy in older Europeans. The European Eye Study (EUREYE). *Arch Ophthalmol* 124: 529-535.
9. **Augustin AJ** (2007) *Augenheilkunde*, 3. Auflage, Springer Verlag.
10. **Barondes M, Pauleikhoff D, Chisholm IC et al.** (1990) Bilaterality of drusen. *British Journal of Ophthalmology* 74: 180-182.
11. **Bird AC** (1999) Age-related macular disease: Aetiology and clinical management. *Community Eye Health* 12: 8-9.
12. **Bird AC, Bressler NM, Bressler SB et al.** (1995) An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The international ARM Epidemiological study group. *Survey of Ophthalmology* 39: 367-374.
13. **Bodanowitz S, Hesse L, Pöstgens H, Kroll P** (1997) Netzhautablösung bei Ehlers-Danlos-Syndrom. Behandlung durch Pars-plana Vitrektomie. *Ophthalmologie* 94: 634-637.
14. **Bok D** (1985) Retinal photoreceptor-pigment epithelium interactions. Friedenwald Lecture. *Investigative ophthalmology visual science* 26:1659-1694.
15. **Boulton ME** (2004) Pigmentepitheltransplantation: Grundlagen und Voraussetzungen. *Ophthalmologie* 101: 877-881.
16. **Bressler NM, Bressler SB, Seddon JM et al.** (1988) Drusen characteristics in patients with exsudative versus non-exsudative age-related macular degeneration. *Retina* 8: 109-114.
17. **Bressler NM, Munoz B, Maguire MG et al.** (1995) Five-year incidence and disappearance of drusen and retinal pigment epithelial abnormalities. Waterman study. *Arch Ophtalmol.* 113: 301-308.
18. **Bressler SB, Maguire MG, Bressler NM, Fine SL** (1990) Relationship of drusen and abnormalities of the retinal pigment epithelium to the

- prognosis of neovascular macular degeneration. The Macular Photocoagulation Study Group. Arch Ophthalmol. 108: 1442-1447.
19. **Cahill MT, Rickman CB, Toth CA** (2005) Recurrence of retinal pigment epithelial changes after macular translocation with 360° peripheral retinectomy for geographic atrophy. Arch Ophthalmol. 123: 935-938.
 20. **Cavallerano AA** (1992) Retinal detachment. Optom. Clin. 2: 25-69.
 21. **Curcio CA, Medeiros NE, Millican CL** (1996) Photoreceptor Loss in age-related macular degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci. 37: 1236-1249.
 22. **Elsner H, Barbazetto I, Schmidt-Erfurth U** (2001) Spontanverlauf bei klassischer, subfovealer chorioidaler Neovaskularisation bei AMD. Ophthalmologie 98: 665-670.
 23. **Eysel U** (2007) Signalaufnahme und Verarbeitung in der Netzhaut. Ophthalmologie 104: 79-92.
 24. **Fauser S, Engelmann K, Krohne TU et al.** (2003) Pathogenese der choroidalen Neovaskularisation. Alte Konzepte, neue Fragen. Ophthalmologie 100: 300-305.
 25. **Fisher SK, Stone J, Rex TS et al.** (2001) Experimental retinal detachment: a paradigm for understanding the effects of induced photoreceptor degeneration. Progress in Brain Research 131: 679-698.
 26. **Friedrich D, Teichmann KD** (1983) Familial disposition to oradialysis and retinal detachment in emmetropic subjects. Klin Monatsblatt Augenheilkunde 182: 568-569.
 27. **Gass JDM** (1972) Drusen and disciform macular detachment and degeneration. The American Ophthal. Soc. LXX: 409-436.
 28. **Ghazi NG, Green WR** (2002) Pathology and pathogenesis of retinal detachment. Eye 16: 411-421.
 29. **Go SL, Hoyng CB, Klaver CC** (2005) Genetic risk of rhegmatogenous retinal detachment: a familial aggregation study. Arch Ophthalmol. 123:1237-1241.

30. **Green WR** (1999) Histopathology of age-related macular degeneration. *Molecular Vision* 5: 27-36.
31. **Guérin CJ, Anderson DH, Fariss RN, Fisher SK** (1989) Retinal reattachment of the primate macula. *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.* 30: 1708-1725.
32. **Guérin CJ, Lewis GP, Fisher SK, Anderson DH** (1993) Recovery of photoreceptor outer segment length and analysis of membrane assembly rates in regenerating primate photoreceptor outer segments. *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.* 34: 175-183.
33. **Hageman GS, Mullins RF** (1999) Molecular composition of drusen as related to substructural phenotype. *Molecular Vision* 5: 28.
34. **Hisatomi T, Sakamoto T, Sonoda K et al.** (2003) Clearance of apoptotic photoreceptors. *American Journal of Pathology* 162: 1869-1879.
35. **Hiscott P, Sheridan C, Magee RM, Grierson I** (1999) Matrix and the retinal pigment epithelium in proliferative retinal disease. *Progress in Retinal and Eye Research* 18: 167-190.
36. **Holz FG, Scholl HPN** (2005) Komplementfaktor H und die altersabhängige Makuladegeneration. *Neue Erkenntnisse und Herausforderungen. Ophthalmologie* 102: 1027-1028.
37. **Holz FG, Staudt S** (2001) The disappearance of soft drusen following macular hole surgery. *Retina* 21: 184-186.
38. **Holz FG, Wolfensberger TJ, Piguet B et al.** (1994) Bilateral macular drusen in age-related macular degeneration. Prognosis and risk factors. *Ophthalmology* 101: 1522-1528.
39. **Holz FG, Wolfensberger TJ, Piguet B, Minassian D, Bird AC** (1994) Macular drusen. Changes in the retinal pigment epithelium and angiographic characteristics as prognostic markers. *Ophthalmologie* 91: 735-740.
40. **Ivanisevic M, Bojic L, Eterovic D** (2000) Epidemiological study of nontraumatic phakic rhegmatogenous retinal detachment. *Ophthalmic Research* 32: 237-239.

41. **Ivert L, Kjeldbye H, Gouras P** (2002) Long-term effects of short-term retinal bleb detachments in rabbits. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 240: 232-237.
42. **Jackson GR, Owsley C, Curcio CA** (2002) Photoreceptor degeneration and dysfunction in aging and age-related maculopathy. *Ageing Research Reviews* 1: 381-396.
43. **Jonasson F, Arnarsson A, Peto T et al.** (2005) Five-Year Incidence of age-related maculopathy in the Reykjavik Eye Study. *Ophthalmology* 112: 132-138.
44. **Jones WL, Cavallerano AA, Morgan KM et al.** (1995) Retinal detachment and related peripheral vitreoretinal disease. American Optometric Association, Board of Trustees, April 27, (1.ed.).
45. **Jousseaume AM, Kirchhof B, Gottstein C** (2003) Molekulare Mechanismen der Vaskulogenese und Angiogenese. Möglichkeiten antiangiogener Therapie. *Ophthalmologie* 100: 284-291.
46. **Kirchhof B** (2002) Makulatranslokation. *Ophthalmologie* 99: 143.
47. **Klaver CCW, Assink JJM, van Leeuwen R et al.** (2001) Incidence and progression rates of age-related maculopathy: The Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis. Sci.* 42: 2237-2241.
48. **Klein R, Klein BEK, Knudtson MD et al.** (2007) Fifteen-Year cumulative incidence of age-related macular degeneration. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 114:253-262.
49. **Klein R, Klein BEK, Tomany SC et al.** (2002) Ten-Year incidence and progression of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 109: 1767-1779.
50. **Kliffen M, Van der Schaft TL, Mooy CM, De Jong PTVM** (1997) Morphologic changes in age-related maculopathy. *Microscopy Research and Technique* 36: 106-122.
51. **Knudtson MD, Klein BEK, Klein R** (2006) Age-related eye disease, visual impairment and survival. *Arch Ophthalmol* 124: 243-249.
52. **Köhler W, Schachtel G, Voleske P** (1996) *Biostatistik*, 2. Auflage Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg.

53. **Lai JC, Lapolice DJ, Stinett SS et al.** (2002) Visual outcomes following macular translocation with 360° peripheral retinectomy. *Arch Ophthalmol.* 120: 1317-1324.
54. **Lang GK, Gareis O, Lang GE et al.** (2004) *Augenheilkunde*, 3. Auflage, Georg Thieme Verlag.
55. **Lewis GP, Sethi CS, Linberg KA et al.** (2003) Experimental retinal reattachment. A new perspective. *Molecular neurobiology* 28: 159-175.
56. **Lewis H** (2003) Peripheral retinal degenerations and the risk of retinal detachment. *American Journal of Ophthalmology* 136: 155-160.
57. **Linsenmeier RA, Padnick-Silver L** (2000) Metabolic dependence of photoreceptors on the choroid in the normal and detached retina. *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.* 41: 3117-3123.
58. **Liu F, Meyer CH, Mennel S, Hoerle S, Kroll P** (2006) Visual recovery after scleral buckling surgery in macula-off rhegmatogenous retinal detachment. *Ophthalmologica* 220: 174-180.
59. **Machemer R** (1978) Pathogenesis and classification of massive periretinal proliferation. *British Journal of Ophthalmology* 62: 737-747.
60. **Marmorstein AD, Marmorstein LY, Sakaguchi H, Hollyfield JG** (2002) Spectral profiling of autofluorescence associated with Lipofuscin, Bruch's membrane, and sub-RPE deposits in normal and AMD eyes. *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.* 43: 2435-2441.
61. **Meyer CH, Hotta K, Peterson WM et al.** (2002) Effect of INS37217, a P2Y(2) receptor agonist, on experimental retinal detachment and electroretinogram in adult rabbits, *Invest Ophthalmol Vis. Sci.* 43: 3567-74.
62. **Miller DW, Jousen AM, Holz FG** (2003) Die molekularen Mechanismen der neovaskulären AMD. *Ophthalmologie* 100:92-96.
63. **Mitchell P, Wang JJ, Foran S, Smith W** (2002) Five-Year Incidence of age-related maculopathy lesions. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 109: 1092-1097.
64. **Miyazaki M, Kiyohara Y, Yoshida A et al.** (2005) The 5-Year Incidence and risk factors for age-related maculopathy in a general

- japanese population: The Hisayama Study. Invest Ophthalmol Vis. Sci. 46: 1907-1910.
65. **Pauleikhoff D, Wojteki S, Müller D et al.** (2000) Adhäsionseigenschaften der Basalmembranen der Bruchschichten Membran. Immunhistochemische Untersuchungen der altersabhängigen Veränderungen von Adhäsionsmolekülen und Lipidablagerungen. Ophthalmologie 97: 243-250.
66. **Reim M** (1989) Augenheilkunde, 2. Auflage, Ferdinand Enke Verlag.
67. **Rudolf M, Ivandic B, Winkler J et al.** (2004) Akkumulation von Lipidpartikeln in der Bruch-Membran von LDL-Rezeptor-defizienten Mäusen als Modell für die altersbedingte Makuladegeneration. Ophthalmologie 101: 715-719.
68. **Sachsenweger M, Klaub V, Nasemann J, Ugi I** (2003) Augenheilkunde, 2. Auflage, Georg Thieme Verlag.
69. **Schmidt JC, Rodrigues EB., Meyer CH, Kroll P** (2003) Is Membrane Extraction in Cases of Exsudative Macular Degeneration still up-to-date? A 4-year résumé. Ophthalmologica 217: 401-407.
70. **Smith W, Assink J, Klein R et al.** (2001) Risk factors for age-related macular degeneration. Pooled findings from three continents. Ophthalmology 108: 697-704.
71. **SPSS für Windows Base System User's Guide**, SPSS Inc. Chicago 1993.
72. **The Eye Disease Case-Control Study Group** (1993) Risk factors for idiopathic rhegmatogenous retinal detachment. American Journal of Epidemiology 37: 749-757.
73. **Ting TD, Oh M, Cox TA, Meyer CH, Toth CA** (2002) Decreased visual acuity associated with cystoid macular edema in neovascular age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol 120: 731-737.
74. **van Leeuwen R, Klaver CCW, Vingerling JR et al.** (2003) The risk and natural course of age-related maculopathy. Follow-up at 6 ½ years in the Rotterdam Study. Arch Ophthalmol. 121: 519-526.

75. **Zarbin MA** (2004) Current concepts in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol.* 122: 598-614.
76. **Zauberman H, Admoni MM, Treister G, Neshet R** (1989) Dégénérescence maculaire liée à l'âge après chirurgie du décollement de la rétine, *Journal français d' Ophtalmologie*, 12: 701-707.

7 Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer an der Philipps-Universität Marburg waren die Damen und Herren Dozenten und Professoren:

Adamkiewicz, Arnold, Barth, Basler, Baum, Becker, Beul, Happle, Cetin,
Christiansen, Czubayko, Eilers, Feuser, Gerdes, Geus, Gotzen, Griss, Gudermann,
Hofmann, Jungclas, Kim-Berger, Klenk, Koolman, Krieg, Kroll, Lang, Lill, Mandrek,
Moll, Müller, Mutters, Oertel, Remschmidt, Renz, Schmidt, Schnabel, Seitz, Studer,
Weihe, Werner, Wulf

8 Danksagung

Herrn Professor Dr. med. P. Kroll, dem Direktor des Medizinischen Zentrums für Augenheilkunde der Philipps- Universität Marburg, danke ich für die Einführung in das Fach Augenheilkunde und die freundliche Überlassung des Themas.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. C.H. Meyer für sein großes Engagement bei der Betreuung und Verwirklichung dieser Arbeit.

Herrn PD Dr. med. S. Mennel danke ich für die wertvollen Korrekturen.

Für die konstruktive Beratung und statistische Betreuung danke ich Herrn Jörg Reitze von der Firma MoReDaTa in Giessen.

Den Mitarbeitern der Augenklinik Marburg danke ich für die gute Zusammenarbeit.

An dieser Stelle danke ich auch meiner Familie für ihre Geduld und Unterstützung.