

**UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF**

Augenklinik

Prof. Dr. med. Gisbert Richard

**Die suprachorioidale Medikamentenapplikation als Therapieoption  
bei exsudativen Makulaerkrankungen**

**Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Constanze Augustin  
aus Würzburg

Hamburg 2012

**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 29. Mai 2013**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. med G. Richard**

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. med S. Linke**

**Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in: Prof. Dr. med E. Oetjen**

# Inhaltsverzeichnis

1. Arbeitshypothese und Fragestellung	4
2. Einleitung	5
2.1 <i>Anatomische Grundlagen</i>	6
2.1.1 Der hintere Augenabschnitt	6
2.1.2 Die Makula	8
2.2 <i>Exsudative Makulaerkrankungen</i>	9
2.2.1 Die altersbedingte Makuladegeneration (AMD)	9
2.2.2 Diabetische Retinopathie	14
2.2.3 Zentralvenenverschluss	15
2.3 <i>Der Katheter und sein Einsatzbereich</i>	16
3. Material und Methoden	17
3.1 <i>Materialien</i>	17
3.2 <i>Methoden</i>	18
3.2.1 Vorbereitung der Injektion	18
3.2.2 Operationsvorgang	19
3.3 <i>Patientenauswahl/Gruppeneinteilung</i>	20
3.4 <i>Messmethoden</i>	22
3.4.1 Visusbestimmung nach ETDRS	22
3.4.2 Optische Kohärenztomographie (OCT)	22
3.4.3 Fluoreszeinangiographie der Netzhaut (Natriumfluoreszein)	25
3.4.4 Fluoreszeinangiographie der Netzhaut (Indocyaningrün)	26
3.4.5 Untersuchung des Augenhintergrundes / Ophthalmoskopie	27
3.4.5.1 Direkte Ophthalmoskopie	27
3.4.5.2 Indirekte Ophthalmoskopie	28
3.4.5.3 Kontaktglasuntersuchung an der Spaltlampe	28
3.4.6 Augeninnendruckmessung	28
4. Ergebnisse	29
4.1 <i>AMD-Patienten</i>	29
4.1.1 Visusveränderung	29
4.1.2 Veränderung der Netzhautdicke	31
4.1.4 Katarakt	34
4.2 <i>Patientengruppe mit Diabetischer Retinopathie</i>	35
4.2.1 Entwicklung des Visus	35
4.2.2 Veränderung der Retinadicke	36
4.2.3 Betrachtung des Makulavolumen	37
4.3 <i>Patienten mit Zentralvenenverschluss</i>	38
4.3.1 Entwicklung der Sehschärfe	38
4.3.2 Veränderung der Retinadicke	39
4.3.3 Veränderung des Makulavolumens	40
5. Diskussion	42
6. Zusammenfassung	53
7. Literaturverzeichnis	54
8. Abbildungsverzeichnis	58
9. Danksagung	59
10. Lebenslauf	60
11. Eidesstattliche Versicherung	62

# 1. Arbeitshypothese und Fragestellung

Exsudative Makulaerkrankungen gehören zu den Hauptblindungsursachen in der Bundesrepublik Deutschland.

Derzeit werden Gefäßerkrankungen wie die feuchte altersbedingte Makuladegeneration (AMD), Venenverschlüsse und die diabetische Makulopathie (DMP) im Anfangsstadium mit intravitrealen Medikamenteninjektionen oder Laserbehandlungen therapiert, bei fortgeschrittenen Krankheitsstadien stehen jedoch noch keine adäquaten Therapiealternativen zur Verfügung.

Bei niedrigem Ausgangsvisus, dem Auftreten einer subretinalen Fibrose oder massiver Exsudationen wird deshalb oftmals die Behandlung eingestellt oder gar nicht erst begonnen.

Mit Hilfe dieser Arbeit soll herausgefunden werden, ob eine

Medikamentenapplikation direkt an den Ort des Krankheitsgeschehen, was in diesem Fall dem suprachorioidalen Raum unterhalb des betroffenen Retinaareals entspricht, das Fortschreiten der Krankheit eindämmen oder sogar stoppen kann. Zur Injektion der Medikamente wird ein Mikrokatheter benutzt, der bislang lediglich in der Glaukomtherapie zum Einsatz kam und somit schon zur Behandlung am Auge erprobt ist.

Hierbei sollen außerdem folgende Fragen geklärt werden:

1. Kommt es durch die suprachorioidale Injektion zum Stillstand im Krankheitsverlauf?
2. Wie verändert sich der Visus der Probanden?
3. Kommt es zu einer Rückbildung des Makulaödems und somit der Retinadicke?
4. Welche negativen Aspekte bringt eine suprachorioidale Injektion mit sich?

## 2. Einleitung

Diese Arbeit stellt die Ergebnisse einer Fallserie zur Behandlung von 31 Patienten mit schweren exsudativen Makulaerkrankungen wie altersbedingter Makuladegeneration, diabetischer Retinopathie und Zentralvenenverschluss vor. Die Patienten wurden nach den heutigen Leitlinien therapiert und zeigten bei Anwendung konventioneller Behandlungsmethoden keinen Therapieerfolg oder sogar eine Befundverschlechterung. Da sich bei weit fortgeschrittenen Makulaveränderungen eine weitere Heilbehandlung nach Leitlinien als nicht erfolgversprechend erwies, untersuchte eine Gruppe italienischer Ophthalmologen aus Pisa in Kooperation mit der Augenklinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf den Einsatz eines Mikrokatheters zur Einbringung von Medikamenten in den Suprachoroidalraum und die Wirkung dieses Medikamentendepots auf den Verlauf der exsudativen Makulaveränderungen.

Bei allen Patienten lag ein persistierendes Makulaödem vor, wobei die Probanden mit der diabetischen Makulopathie und den Zentralvenenverschlüssen harte Exsudate und die Studienteilnehmer mit der altersbedingten Makuladegeneration fortgeschrittene chorioidale Neovaskularisationen mit fibrotischen Veränderungen aufwiesen.

Als Suprachoroidalraum bezeichnet man den durch den Operateur geschaffenen Raum zwischen Aderhaut und Lederhaut. Der Gebrauch eines Mikrokatheters zum Medikamententransport in den Suprachoroidalraum zur Behandlung von Makulaerkrankungen wurde erstmals von Olsen et al. im Tierversuch untersucht. Olsen et al. beobachteten, dass diese Applikationsweise den wünschenswerten direkten Kontakt des Medikaments mit der Chorioidea und der Retina möglich machte und es zu einem potentiell ansteigenden Medikamentenspiegel im lokalen Gewebe kam. (Olsen et al., 2006)

In der folgenden retrospektiven Fallstudie wurden 31 Augen von 31 Patienten untersucht, wobei 21 Patienten an einer altersbedingten Makuladegeneration, 6 Patienten an einer diabetischen Retinopathie mit diabetischem Makulaödem und 4 Patienten an einem Zentralvenenverschluss litten. Hierbei wurden die Sicherheit, Durchführbarkeit und Erfolge der suprachoroidalen Mikrokatheterisierung und Medikamenteninjektion beim Menschen überprüft.

## 2.1 Anatomische Grundlagen

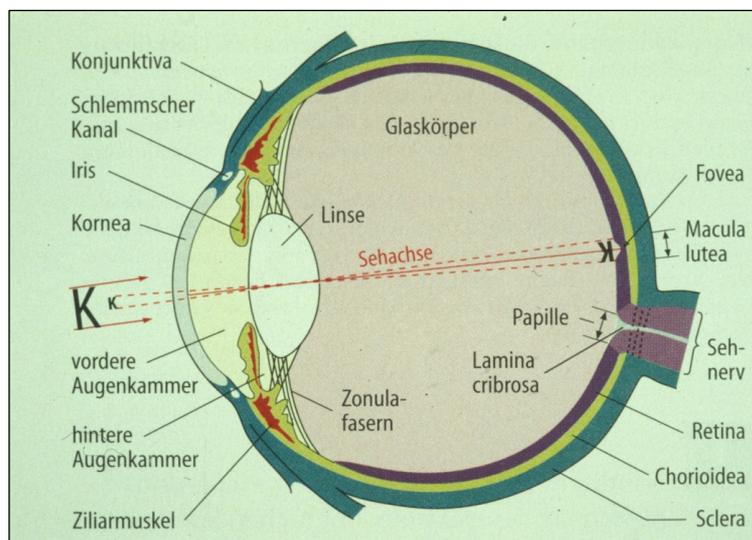


Abb. 1: Das Auge im Querschnitt

Die Abbildung zeigt einen skizzierten Querschnitt durch das menschliche Auge zur Darstellung der anatomischen Begebenheiten. Da sich das Thema dieser Arbeit hauptsächlich mit dem hinteren Augenabschnitt beschäftigt, wird dieser im Folgenden genauer betrachtet.

### 2.1.1 Der hintere Augenabschnitt

Der hintere Augenabschnitt beinhaltet die Retina, die Chorioidea und die Sklera.

Auf der Abbildung ist die menschliche Netzhaut (Retina) dargestellt, so, wie sie im klinischen Alltag vom Untersucher mit Hilfe des Ophthalmoskops betrachtet wird.

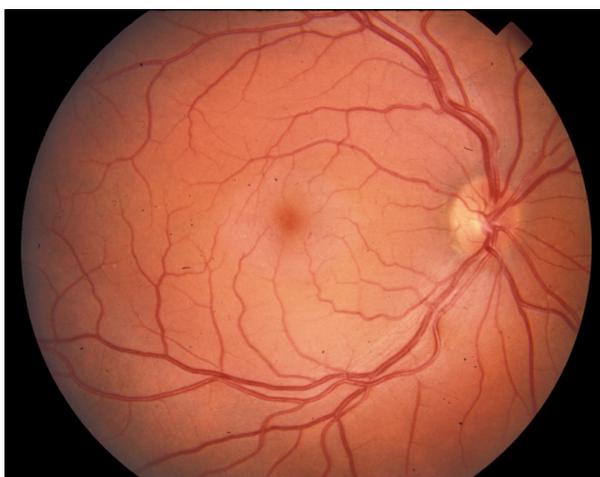


Abb. 2: Gesunder Fundus

Man erkennt den Eintritt des Sehnervs, die Papille, der im Durchschnitt etwa 1,8mm misst und die mit dem N.opticus eintretenden zentralen retinalen Blutgefäße. Im Bereich der sogenannten Macula lutea (=gelber Fleck) befindet sich die Fovea centralis, die Stelle des schärfsten Sehens. Diese liegt etwa 3,5mm von der Papille entfernt. Bei Jugendlichen erkennt man im Bereich der Fovea den Fovealreflex. Dieser entsteht durch eine ringförmige Verdickung um das Netzhautzentrum bedingt durch eine Ansammlung aus der Fovea weggelagerter Ganglienzellen. Im Alter verschwindet dieser Reflex und es bilden sich zuweilen Drusen. Als Drusen bezeichnet man Ablagerungen von pathologischen Abbauprodukten auf der Basalmembran des Pigmentepithels.

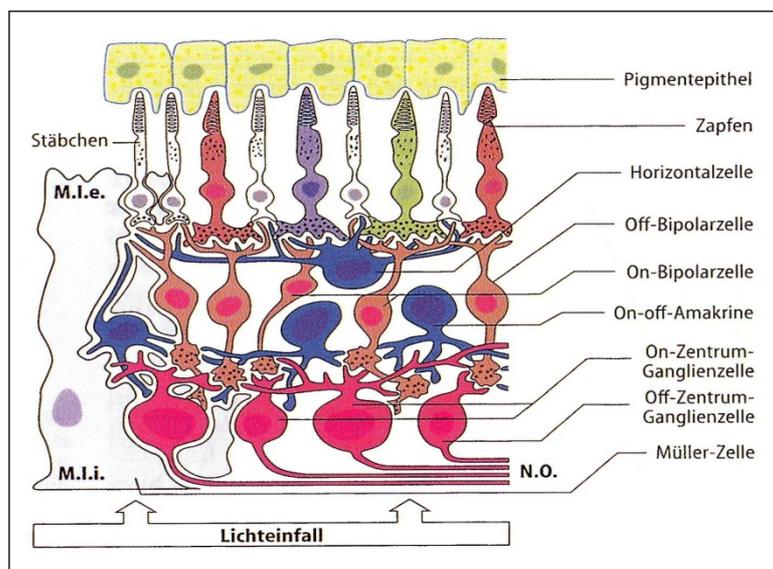


Abb. 3: Schematische Darstellung der Netzhaut

Die Netzhaut besteht aus verschiedenen Schichten, wobei man grob zwischen Lichtsinneszellen und Nervenzellen unterscheidet. Die Lichtsinneszellen liegen auf der dem Licht abgewandten Seite, sodass das Licht erst das komplette Auge und alle anderen Netzhautschichten durchdringen muss, bevor es die Sinneszellen erreicht. Bei den Lichtsinneszellen, auch Fotorezeptoren genannt, unterscheidet man zwischen den für das Farbsehen zuständigen Zapfen und den für das Helldunkel- und Kontrastsehen verantwortlichen Stäbchen. Die Verteilung der Rezeptoren ist ungleich, sodass die Zapfendichte an der Stelle des schärfsten Sehens am größten ist. Da die Zapfen etwas größer sind als die Stäbchen, ist die Stelle des schärfsten Sehens als Grube anatomisch erkennbar und wird auch Fovea (=lat. Grube) centralis genannt. Die Stäbchen haben in der Umgebung der Makula ihre größte Dichte, wobei im Allgemeinen die Stäbchendichte in der Peripherie viel größer ist. An der Austrittsstelle des N. opticus gibt es keine Fotorezeptoren. Von den Fotorezeptoren werden die Informationen auf verschiedene Nervenzellen übertragen. Man unterscheidet grob zwischen Schaltzellen und Nervenzellen. Zu den Schaltzellen gehören die bipolaren Zellen, welche die Fotorezeptoren mit den ableitenden

Nervenzellen verbinden, die Horizontalzellen, welche die Lichtsinneszellen untereinander verschalten und die amakrinen Zellen, welche die Ganglienzellen miteinander verknüpfen. Bei den Nervenzellen unterscheidet man weiter zwischen Ganglienzellen, deren Axone im Sehnerv das Auge Richtung Gehirn verlassen und verschiedene weitere Gliazellen, welche beispielsweise der Glucosebereitstellung der anderen Neurone dienen.

Das retinale Pigmentepithel stellt die äußerste Schicht der Netzhaut dar. Die Zellen sind untereinander mit tight junctions verbunden, sodass zwischen der Netzhaut und der ihr angrenzenden Aderhaut nur ein aktiver Transport stattfinden kann. Das retinale Pigmentepithel stellt somit die äußere Blut-Retina-Schranke dar.

Eine wichtige Aufgabe der Pigmentepithelzellen ist es, die Endstücke der Fotorezeptoraußensegmente zu phagozytieren und innerhalb der Pigmentzelle abzubauen. Im Laufe des Lebens kommt es zur Ansammlung von nicht weiter abbaubaren Endprodukten der Abbauprozesse innerhalb der retinalen Pigmentepithelzellen (Lipofuszin). Des Weiteren sind die Pigmentepithelzellen für die Regeneration des durch Lichtwahrnehmung veränderten Retinal zuständig, sodass es als Bestandteil des Rhodopsin den Fotorezeptoren für den nächsten Sehvorgang wieder zur Verfügung steht.

Der Retina grenzen die Chorioidea (Aderhaut) und die Sklera (Lederhaut) an. Die Chorioidea besteht aus der Bruch-Membran (Lamina elastica), der Choriokapillaris (ein Geflecht aus fenestrierten Kapillaren) und der Lamina vasculosa, die größere Gefäße enthält. Sie ist insbesondere für die Blutversorgung der inneren Netzhautschichten und somit der Fotorezeptoren zuständig. Innerhalb der Netzhaut ist im Bereich der Makula das choriokapilläre Gefäßnetz besonders stark ausgeprägt. Die Sklera umgibt das Auge und stellt hauptsächlich eine Schutzfunktion dar.

Ein für diese Arbeit entscheidender Teil des Auges ist der künstliche geschaffene Raum zwischen Chorioidea und Sklera, der sogenannte Suprachoroidalraum. (Grehn, 2003)

### 2.1.2 Die Makula

Das Zentrum der Netzhaut enthält das gelbliche Pigment Xantophyll und wird deshalb auch Macula lutea (= gelber Fleck) genannt. Bei der Ophthalmoskopie stellt sich die Makula als ovaler Fleck mit einem Durchmesser von etwa 6mm dar und wird durch die temporalen Zentralgefäße eingerahmt. In ihrem Zentrum imponiert die 1,5 mm große Fovea centralis, die Netzhautstelle des schärfsten Sehens. Sie liegt 3,5 mm temporal und etwas kaudal der Papille. Der zentrale Teil der Fovea, der durch die alleinige Anwesenheit von Zapfen charakterisiert ist, wird als Foveola bezeichnet und misst im Durchmesser 0,35 mm. Die Zapfen haben in diesem Bereich ihre höchste Dichte. Speziell in diesem Gebiet sind die Neurone der Retina nicht vertikal hintereinander geschaltet Die Axone der Zapfen verlaufen hier horizontal zu den seitlich verlagerten Bipolarzellen. So können die Lichtreize fast ungehindert auf die Fotorezeptoren fallen und werden nicht unnötig durch zwischengelagerte

Zellen gestreut. Zusätzlich ist jeder foveale Zapfen im Gegensatz zur Peripherie, wo mehrere Fotorezeptoren auf eine Ganglienzelle konvergieren, mit nur einer Bipolarzelle verschaltet, was eine hohe Auflösung in diesem Bereich erzielt. Innerhalb der Fovea, jedoch über die Grenzen der Foveola hinausragend, liegt ein gefäßfreier Bereich (etwa 450-600  $\mu\text{m}$ ). Die nutritive Versorgung erfolgt hier allein durch Diffusion. (Keller, 2008; Lang, 2004)

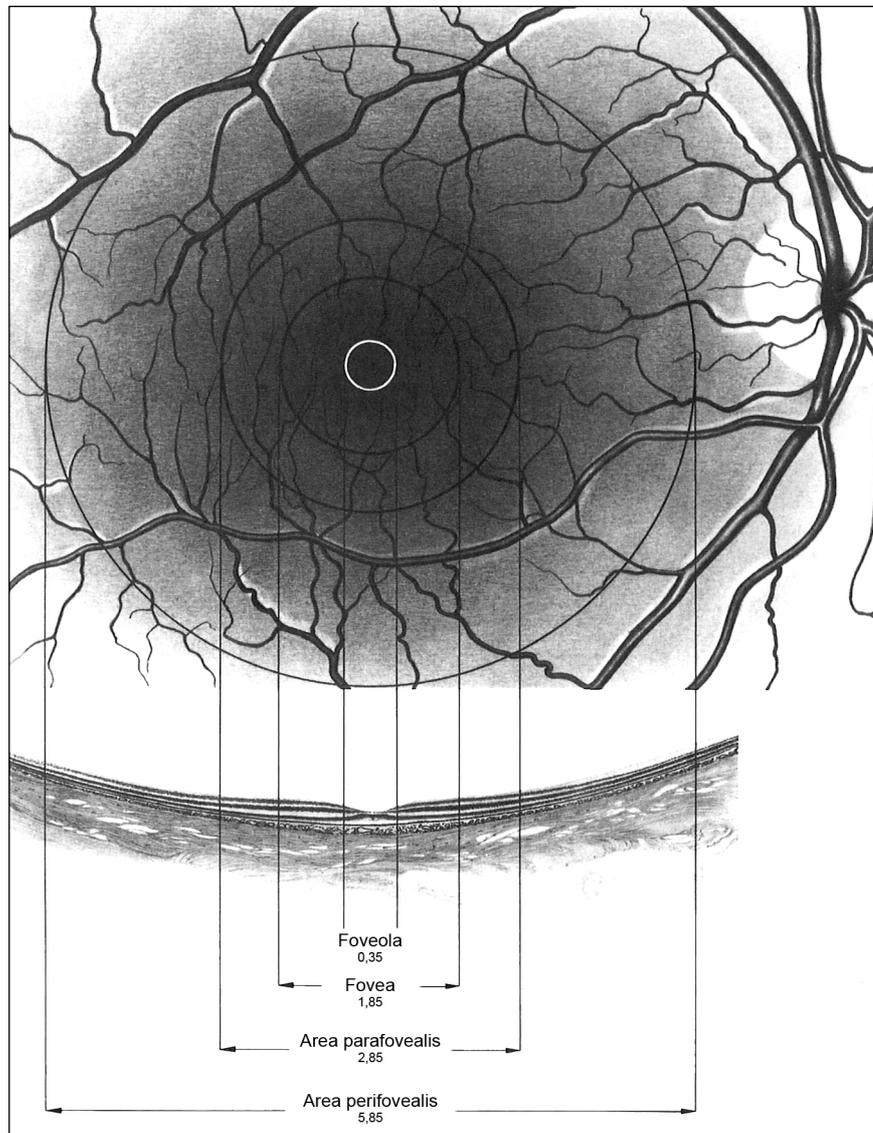


Abb. 4: Einteilung der Makula

## 2.2 Exsudative Makulaerkrankungen

### 2.2.1 Die altersbedingte Makuladegeneration (AMD)

Die altersbedingte Makuladegeneration stellt heute in den Industrienationen die häufigste Ursache für eine Erblindung nach gesetzlicher Definition bei über 65Jährigen Patienten dar. Bei den 45-bis 64Jährigen ist sie nach der Diabetischen Retinopathie bereits die zweithäufigste Erblindungsursache.

Sowohl hereditäre Faktoren als auch Umwelteinflüsse spielen bei der Entstehung der AMD eine Rolle. Als wichtigste Risikofaktoren gelten die chronische Lichtexposition, der Mangel an Antioxidanzien, Nikotinkonsum, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hormone, kardiovaskuläre Vorerkrankungen, fettreiche Ernährung und Übergewicht. Das Alter spielt neueren Studien zufolge eine eher untergeordnete Rolle. Bei der AMD unterscheidet man eine trockene und eine feuchte Form. Die trockene AMD ist die mit Abstand häufigste Form (85-90% aller AMD-Patienten). Sie geht meist mit einer geringeren Visusbeeinträchtigung einher, verläuft langsam und führt selten zur vollständigen Erblindung. Da sich diese Arbeit mit den exsudativen Makulaerkrankungen beschäftigt, wird im weiteren Textverlauf bei Verwendung des Begriffs AMD stets die feuchte Form der AMD gemeint sein.

Die feuchte AMD beginnt meist mit Veränderungen im Netzhautzentrum und ist vermutlich die Folge einer Überlastung des retinalen Pigmentepithels (RPE). Es kommt zunehmend zu einem unvollständigen Abbau phagozytierter Rezeptorenaußenglieder. Lipidresiduen, auch Drusen genannt, lagern sich im retinalen Pigmentepithel ab. Sobald die Stoffwechsellistung der RPE-Zellen zusammenbricht, führt dies zu einer enzymatischen Autolyse und zum Zelluntergang. Da die Sauerstoffrate im Makulabereich am höchsten ist und die intensivste Fototransduktion ebenfalls in diesem Bereich stattfindet, kommt es hier vermehrt zur Anreicherung freier toxischer Radikale und zum Zelluntergang. Beim Untergang von Pigmentepithelzellen können Lücken in der Bruch-Membran entstehen. Eine Abdichtung der Choriokapillaris ist nicht mehr möglich und durch die zusätzliche Stimulierung durch Angiogenesefaktoren wie „vascular endothelial growth factor“ (VEGF) oder „fibroblast growth factor“ (FGF) kommt es zur Gefäßneubildung in die Retina. Die neugebildeten Blutgefäße sind wegen fehlender oder insuffizienter tight junctions undicht, sodass es zu einem Flüssigkeits- bzw. Blutaustritt kommen kann, das sich schließlich innerhalb der Netzhaut ansammelt. Im Endstadium der Erkrankung bildet sich eine weißliche Narbe.

In der Fluoreszeinangiographie unterscheidet man zwischen der okkulten Form der chorioidalen Neovaskularisation (80-90%), bei der die Gefäßneubildungen unterhalb des Pigmentepithels liegen und somit schwerer darstellbar sind und der klassischen Form (5-10%), bei der die Gefäßschlingen durch das Pigmentepithel in den subretinalen Raum wachsen und sich somit eindeutig fluoreszeinangiografisch darstellen lassen. Als Mischtyp beschreibt man einen Läsionstyp mit klassischen und okkulten Anteilen. Beim vorwiegend klassischen Typ beträgt die Fläche des klassischen Anteils in der Fluoreszeinangiographie mehr als 50%, beim minimal klassischen Typ weniger als 50% der gesamten Läsion. Die Progredienz der Erkrankung ist signifikant rascher und massiver bei klassischer CNV und bei Mischtypen. Die okkulte CNV ist oft jahrelang stabil, selten auch mit spontaner Regression.

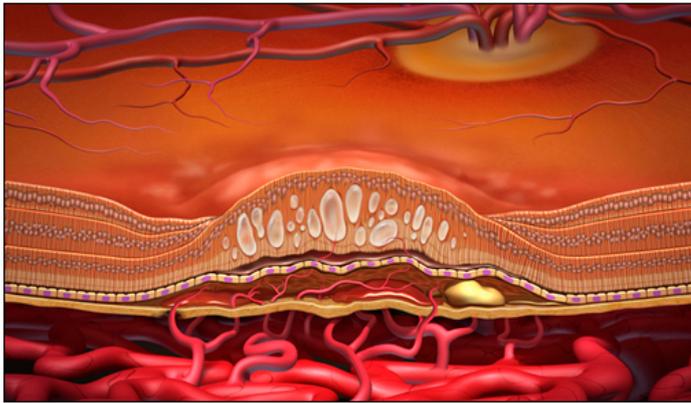


Abb. 5: Fortgeschrittene feuchte AMD mit okkulter Neovaskularisation (einzelne Gefäßsprossungen erkennbar)

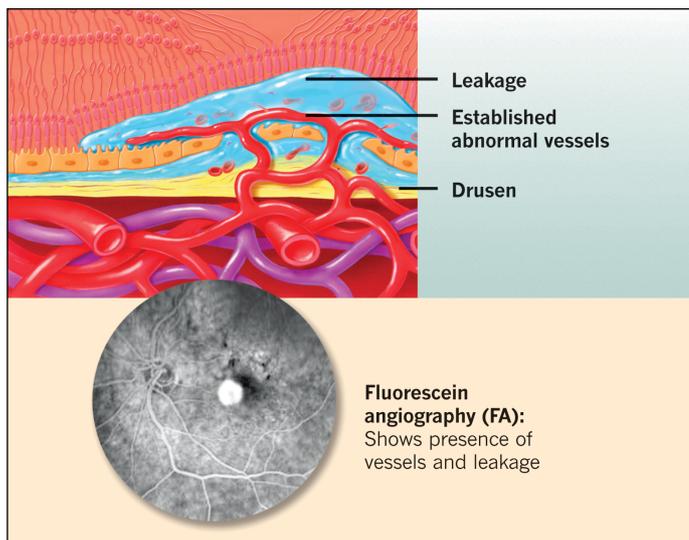


Abb. 6: Klassische Neovaskularisation mit retinaler Pigmentepithelabhebung

Des Weiteren gibt die Angiographie noch Auskunft über die Lage der Läsion. Hier unterscheidet man zwischen extrafoveal (Abstand zur FAZ 200-2500µm), juxtafoveal (Abstand zur FAZ 1-199µm) und subfoveal. Bei Erstvorstellung sind bereits 80% subfoveal, sodass die chorioidalen Neovaskularisationen direkt die foveoläre avaskuläre Zone (FAZ) betreffen.

Die klinische Symptomatik besteht aus einer fortschreitenden Herabsetzung der Sehschärfe, wobei den Patienten das Lesen immer schwerer fällt. Die Erkrankung tritt immer bilateral mit ausgeprägter Asymmetrie auf. Oftmals werden Veränderungen am ersten Auge gar nicht bemerkt und erst bei einer Visusminderung im Partnerauge stellen sich die Patienten beim Augenarzt vor. Als charakteristisches Frühsymptom gilt das Auftreten von Metamorphopsien. Hierunter versteht man die Wahrnehmung von geraden Linien als gebogen oder schlangenförmig, was mit dem unten aufgeführten Amslertest geprüft werden kann.

Der Visusverlust bei der feuchten AMD ist rasch progredient, sodass 70% aller Augen mit subfovealen chorioidalen Neovaskularisationen innerhalb von 2 Jahren bereits einen Visusabfall auf 0,1 oder weniger erleiden. Das Auftreten eines Makulaödems oder einer

zentralen Blutung kann die Sehfähigkeit der Erkrankten auf die grobe Wahrnehmung von Umrissen herabsetzen.

Um einer AMD vorzubeugen wird eine ausgewogene Ernährung mit der reichlichen Aufnahme von Vitaminen, Lutein (Makulapigment), Omega3-ungesättigten Fettsäuren sowie ein adäquater Lichtschutz empfohlen.

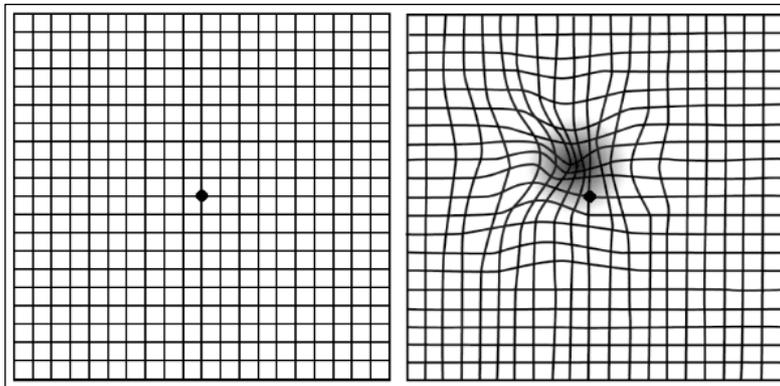


Abb. 7: Amsler-Test

Bei der Therapie der AMD ist eine frühe Diagnostik und eine ausführliche Aufklärung des Patienten über erste Anzeichen einer beginnenden AMD am Partnerauge (Amslertest) entscheidend. Als Standardtherapie werden heute intravitreale Medikamenteninjektionen, die photodynamische Therapie oder die Kombination aus beidem angesehen.

Bei der photodynamischen Therapie kommt es nach der intravenösen Gabe eines primär nicht toxischen Fotosensibilisators (Porphyrin-Farbstoffe wie Verteporfin) zur Anreicherung des Farbstoffes im Gefäßendothel. Eine gezielte Lichtaktivierung mittels Laser induziert lokalisierte photochemische Prozesse im CNV-Netz, Gefäßthrombosen und schließlich eine Verödung der Gefäße. Es zeigen sich komplette PDT-induzierte CNV-Verschlüsse. Aufgrund von Restleckagen ist eine Wiederholung der Behandlung jedoch häufig erforderlich. Bei der klassischen Form der CNV gilt die Wirkung der PDT als gesichert, bei okkulter chorioidaler Neovaskularisation, der wesentlich häufigeren Form, ist sie allerdings fraglich.

Intravitreale Medikamenteninjektionen dienen hauptsächlich der Antiangiogenese. Die neovaskulären Proliferationen auf Choriokapillarebene sollen selektiv durch antiproliferativ wirkende Substanzen zur möglichen Prävention einer CNV-Entstehung oder Inaktivierung bestehender CNV-Komplexe inhibiert werden. VEGF wird von RPE-Zellen sowie retinalen zellulären Anteilen in physiologischer Weise gebildet und kann durch altersabhängige Veränderungen in der Bruch-Membran im RPE stimuliert werden und somit durch Angiogenese und Zunahme der Permeabilität von Blutgefäßen bei Entstehung und Wachstum einer CNV eine entscheidende Rolle spielen. Injiziert werden heutzutage hauptsächlich das humanisierte Antikörperfragment gegen den Wachstumsfaktor VEGF Ranibizumab (Lucentis), dessen „Muttermolekül“ Bevacizumab (Avastin), Pegaptanib (Macugen), ein Oligonukleotid-Aptamer, das wie ein Antikörper spezifisch VEGF-165 bindet,

und seltener die Steroide Triamcinolon oder Dexamethason. Ein weiteres Medikament, das in Deutschland kurz vor der Zulassung steht, ist Aflibercept (VEGF-Trap). Hierbei handelt es sich um ein humanisiertes, lösliches VEGF-Rezeptor-Fusionsprotein, das alle Formen von VEGF-A sowie den verwandten Plazenta-Wachstumsfaktor und VEGF-B bindet. Aflibercept wird eine längere Wirkdauer zugeschrieben, was jedoch nach dessen Zulassung in Vergleichsstudien mit Ranibizumab und Bevacizumab erst überprüft werden muss.

Ranibizumab bindet im Gegensatz zu Pegaptanib an alle Isoformen von VEGF, jedoch ist auch bei diesem Antikörper eine wiederholte intravitreale Injektion alle 4-6 Wochen nötig, da in der Netzhaut durch den natürlichen Abbau eine Inaktivierung stattfindet. Bevacizumab ist eine billige Alternative zum Ranibizumab und wird als vollständiger humanisierter monoklonaler Antikörper schon seit einiger Zeit zur Behandlung des colorektalen Karzioms eingesetzt. Zur Behandlung am Auge ist Bevacizumab in Deutschland im off-label-Gebrauch, zeigt durchweg positive Ergebnisse, wobei auch hier wiederholte Gaben notwendig sind. Steroide, wie Triamcinolon oder Dexamethason, haben als Monotherapie einen beschränkten Effekt auf die CNV-Aktivität. In der Kombinationstherapie zeigen Steroide jedoch einen inhibitorischen Effekt auf die Angiogenese, die fibrotische Aktivität und die Entzündungsreaktion. Außerdem führen sie zu einer Stabilisierung von Endothel und Basalmembran. (Augustin 2007, Grehn 2003)

Intravitreale Injektionen, sowohl als Kombinationstherapie, vor allem aber als Monotherapie mit Ranibizumab oder Bevacizumab, gelten heute als Goldstandard zur Behandlung der feuchten altersbedingten Makuladegeneration. Hierbei ist jedoch noch unklar, wie häufig eine intravitreale Medikamentengabe notwendig ist und, ob es zu einem Stillstand der Erkrankung und nur einem langsameren Fortschreiten kommt. Bei Patienten mit einem Visus unter 0,3 logMar steht der Nutzen einer intravitrealen Injektion oftmals nicht im Verhältnis zum Risiko, wie beispielsweise der Endophthalmitisgefahr, sodass oftmals trotz eines möglichen Behandlungserfolgs von der Medikamentengabe abgesehen wird.

Für dieses Patientenkollektiv wurde die Studie entworfen, mit der sich diese Arbeit beschäftigt.



Abb. 8 (links): AMD mit Drusinosis  
Abb. 9 (rechts): AMD mit subretinaler Blutung

## 2.2.2 Diabetische Retinopathie

Wie bereits erwähnt, stellt die Diabetische Retinopathie beim jüngeren Patientenkollektiv der 20-bis 64-jährigen die häufigste Erblindungsursache da. Es handelt sich hierbei um eine Erkrankung, die durch eine Mikroangiopathie mit erhöhter Permeabilität der Basalmembran vermittelt durch Wachstums- und Proliferationsfaktoren, wie VEGF, hervorgerufen wird. Es resultieren daraus Gefäßwandschäden mit Dilatation (Mikroaneurysmata), Blutaustritte in das Netzhautgewebe und Kapillarverschlüsse. Die Ursache schwerer Visusverluste ist meist die diabetische Makulopathie. 99% aller insulinabhängigen und 60% aller insulinunabhängigen Diabetiker entwickeln nach 20 Jahren eine Retinopathie. Als Risikofaktoren gelten eine schlechte Blutzuckereinstellung (Meßparameter: hoher HbA1c-Wert), Pubertät, Schwangerschaft, Hypertonus und die diabetische Nephropathie mit Proteinurie und Hyperlipidämie.

Man unterscheidet bei der diabetischen Retinopathie zwischen der die Peripherie betreffenden proliferativen oder nicht-proliferativen Form und der diabetischen Makulopathie, an welcher die Studienteilnehmer dieser Arbeit leiden.



Abb. 10 (links): Proliferative diabetische Retinopathie  
Abb. 11 (rechts): Diabetische Makulopathie

Die diabetische Makulopathie (DMP) manifestiert sich als Verdickung der Netzhaut bedingt durch eine ischämische Schwellung oder intraretinale Flüssigkeitsansammlung sowie Lipidexsudate im Bereich der Nervenfaserschicht. Es gibt eine ischämische und eine exsudative Form der DMP, meist handelt es sich jedoch um Mischformen. Charakteristisch für die ischämische Form ist das zystoide Makulaödem. Hierunter versteht man eine Flüssigkeitsansammlung in zystenförmig wirkenden Räumen.

Die exsudative diabetische Makulopathie wird primär mit Hilfe der fokalen Laserkoagulation therapiert. Die Leckagequelle kann nur dann gefahrlos gelasert werden, wenn sie außerhalb der foveolären avaskulären Zone liegt, da sonst ein Zentralskotom entsteht. Vor jeder Laserkoagulation sollte eine fluoreszenzangiographische Darstellung stattfinden, sodass die Laserherde in angiographisch erkennbare Leckageareale gesetzt werden können. Da es sich

bei der zentralen Laserkoagulation um einen netzhautdestruierenden Eingriff handelt, der nicht die Ursache, sondern lediglich die Folge (Leckagenbildung durch Gefäßneovaskularisierung) behandelt, sucht man zunehmend nach Behandlungsalternativen. Ähnlich der AMD-Therapie versucht man mit intravitreal injizierten, antiproliferativ und gefäßabdichtenden wirkenden Substanzen wie Ranibizumab, Bevacizumab oder Pegaptanib ein Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern. Allerdings gibt es auch bei sehr schweren, exsudativen Verlaufsformen der diabetischen Makulopathie oder der weit fortgeschrittenen proliferativen diabetischen Retinopathie keine Therapiemöglichkeit mehr oder eine intravitreale Injektion wird aufgrund der möglichen Risiken bzw. der fehlenden Erfolgsaussichten nicht mehr angestrebt.

### 2.2.3 Zentralvenenverschluss

Bei einem Zentralvenenverschluss handelt es sich um eine durch Obstruktion bedingte Durchblutungsstörung und Blutaufstauung, der meist eine Thrombose als Ursache zugrunde liegt. Aufgrund der weiterhin ungestörten arteriellen Blutzufuhr bei gleichzeitiger venöser Stauung kommt es zu einer Schrankenstörung. Als Folge resultieren intraretinale Blutungen und oftmals ein Makula- und/oder ein Papillenödem. Die Patienten klagen über Verschwommensehen bei teils vorübergehendem, teils andauernden mäßigen bis schweren Visusverlusten bis auf Werte um 0,5 - 0,1. Einige Patienten bemerken den Sehverlust erst bei Erkrankung des zweiten Auges und werden so mit schweren Glaskörperblutungen oder Neovaskularisationsglaukom zum ersten Mal in der Klinik vorstellig.

Man differenziert zwischen einer ischämischen und nicht-ischämischen Form des ZVV, wobei der Visusverlust bei der nicht-ischämischen Form geringer ausfällt und die Visusprognose im Allgemeinen besser ist. Die in dieser Arbeit untersuchten Patienten leiden jedoch alle an der ischämischen Form des Zentralvenenverschlusses. Fluoreszeinangiographisch ist bei einer um mehr als 20 Sekunden verlängerten Füllungszeit diese Form dadurch definiert, dass avaskuläre Zonen mit der Ausdehnung von mindestens 10 Papillenflächen vorliegen müssen. Zusätzlich zeigen sich eine ausgeprägte venöse Dilatation, dichte Hämorrhagien in allen Quadranten sowie oftmals ein zystoides Makulaödem. Im Ischämiebereich kommt es zu einer vermehrten Expression von Wachstumsfaktoren (VEGF), wodurch die Angiogenese und Durchblutung gefördert werden soll, was jedoch zur Entstehung pathologischer Neovaskularisationen beiträgt. Bei der Ophthalmoskopie findet man häufig Cotton-wool-Herde. Nach den heutigen Studien ist die Visusprognose bei der ischämischen Form des ZVV sehr schlecht, sodass nur etwa 10% aller Patienten einen Visus über 0,05 haben.

Das betroffene Patientenkontingent ist zu 90% älter als 50 Jahre und meist kardiovaskulär vorerkrankt. Die wichtigsten Risikofaktoren für einen Zentralvenenverschluss sind der

arterieller Hypertonus (betrifft 2/3 aller Patienten) und Diabetes mellitus. Bei jüngeren Patienten stellen Hyperviskositätssyndrome, wie Polycythämia vera, Dysproteinämien, Waldenström-Makroglobulinämien oder das multiple Myelom, und Störungen in der Gerinnungskaskade, wie z.B. das Faktor- V-Leiden, ein Risiko dar, da diese Patienten im Allgemeinen zu thrombotischen Ereignissen neigen. (Augustin 2007)

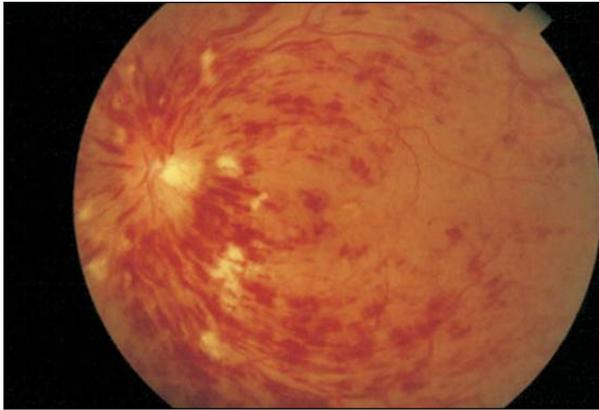


Abb. 12: Zentralvenenverschluss

### 2.3 Der Katheter und sein Einsatzbereich

Der Mikrokatheter, der im Rahmen der Fallstudie zum Einbringen der Medikamente in den suprachoroidalen Raum benötigt wird, stammt von der Firma IScience Interventional (Menlo Park, USA). Primär wurde er für die sogenannte Kanaloplastik, ein Operationsverfahren aus dem Bereich der Glaukomchirurgie, vor etwa 7 Jahren entwickelt. Bei diesem Verfahren handelt es sich um einen mehrteiligen, den Bulbus nicht penetrierenden chirurgischen Eingriff: Der Schlemmsche Kanal wird freigelegt, mit Hilfe des Mikrokatheters und der Injektion eines Viskoelastikums findet eine Dilatation desselbigen statt und durch das Legen einer Naht kommt es zur einer Spannung auf das Trabekelmaschenwerk und dauerhaften Öffnung des Kanals. Somit handelt es sich bei der Kanaloplastik um die einzige Glaukombehandlungsoption, die auf mehrere Problembereiche des Kammerwasserabflusses und der intraokulären Druckerhöhung fokussiert (Pathologie des Trabekelmaschenwerks/ möglicher Kollaps des Schlemm`schen Kanals) und einen physiologischen Abflussvorgang, statt eines chirurgisch neugebildeten Weges herstellt. (Körper, 2010/2011) Mehrere Langzeitstudien (über 36 Monate) beweisen, dass die Kanaloplastik mit Hilfe des Mikrokatheters zu einer dauerhaften intraokulären Druckreduktion und zu einer Minimierung oder zu einem Wegfall der antihypertensiven Medikamenteneinnahme führt. Da es zu keiner Eröffnung des Augeninneren kommt, werden im Vergleich zu anderen Glaukomoperationen weniger postoperative Infektionen beschrieben. (Grieshaber et al. 2010; Lewis et al. 2011)

Nachdem sich der Einsatz des Mikrokatheters als eine äußerst atraumatische Operationstechnik erwies, entwickelte die Firma IScience die Idee, den Katheter für die sogenannte „interventionelle Ophthalmologie“ weiterzuentwickeln und im Rahmen von Studien anzubieten. Für den atraumatischen und sterilen Zugang der hinteren Augenabschnitte wie den subretinalen oder suprachoroidalen Raum wurde der iTrack™ 370P, ein Mikrokatheter mit einem Blinklicht an der Schaftspitze, geschaffen. (IScience Interventional 2012)

Bei allen im Rahmen dieser Doktorarbeit untersuchten Probanden wurden Operationen mit diesem Katheter erfolgreich durchgeführt.

### 3. Material und Methoden

#### 3.1 Materialien

Das Injektat enthielt drei Bestandteile:

Von der Firma Alcon wurde Triesence™ 40mg/ml (Triamcinolonacetonid TA) bezogen, Healon™ 5 Viskoelastikum 23mg/ml wurde von der Fa. Advanced Medical Optics (jetzt Abbot Medical Optics) zur Verfügung gestellt und von der Firma Novartis wurde Avastin™ 25mg/ml (Bevacizumab) gekauft. Allerdings mussten die Medikamente nicht einzeln erworben werden, sondern wurden als HAS (Healon/Avastin/Steroid)-Rezeptur in folgender Zusammensetzung gemischt:

Triesence (TA) - 0,45 cm<sup>3</sup> (450 µl), Avastin - 1,00 cm<sup>3</sup> (1000 µl), Healon 5 - 0,05 cm<sup>3</sup> (50 µl)

Zur Vorbereitung des Injektats wurde folgendes benötigt:

Tab. 1: Zubehör für Injektion

Menge (Stück)	Artikel	Lieferant
2	1 cm <sup>3</sup> Spritze mit Luer-Lock-Spitze	Becton Dickenson
2	Hypodermische Nadel mit 20 Gauge	Becton Dickenson
1	Supor®-Membran-Spritzen-Filter 0,8 µm	Pall
2	Luer-Adapter (Buchse zu Buchse)	Merit Medical
1	22 g x 7,3 cm ( 2 <sup>7/8</sup> ) Emulsionsnadel (Einmalnadel)	Popper & Sons

## 3.2 Methoden

### 3.2.1 Vorbereitung der Injektion

Vor Beginn der suprachoroidalen Injektion wurde das Operationsfeld steril abgedeckt und die Injektion folgendermaßen vorbereitet:

Für die Vorbereitung der Healon-5-Injektion wurde die Patrone in die Healon-Spritze gesteckt und nach innen gedrückt, bis die Nadel das Septum durchstoßen hatte. Der Healon-5-Kolbenstab wurde in den Patronenkolben gedreht. Der Luer-Adapter wurde an der Healon-5-Spritze befestigt. Das Healon 5 wurde injiziert, bis der Luer-Adapter zur Hälfte gefüllt war. Hierbei sollten auch entstandene Luftblasen entfernt werden.

Zur Vorbereitung und Filtrierung des Triamcinolons (TA) befestigte man an einer Spritze mit  $1\text{ cm}^3$  Inhalt eine hypodermische 20 Gauge-Nadel. Danach schüttelte man die TA-Ampulle kräftig, damit sich die Partikel gleichmäßig verteilten. In die Spritze wurden  $0,45\text{ cm}^3$  ( $450\text{ }\mu\text{l}$ ) Triamcinolon aufgezogen, danach wurde die Nadel entfernt und entsorgt. Anschließend wurde der Spritzen-Filter an der Spritze befestigt und der Inhalt so langsam in den Filter injiziert, dass TA-Partikel darin abgeschieden wurden und der Arzneiträger herausgedrückt wurde.

Für die Vorbereitung des Avastins und die Reinigung des Triamcinolons wurde eine weitere hypodermische 20 Gauge-Nadel mit  $1\text{ cm}^3$  Inhalt befestigt. Daraufhin wurden mit der Nadel  $1\text{ cm}^3$  ( $1000\text{ }\mu\text{l}$ ) Avastin aufgezogen, die Nadel entfernt und entsorgt. Man entfernte den Spritzenfilter von der Triamcinolon-Spritze und befestigte ihn an der Avastin-Spritze. Langsam wurden etwa  $0,2\text{ cm}^3$  ( $200\text{ }\mu\text{l}$ ) Avastin durch die bereits im Filter enthaltenen TA-Partikel in den Filter injiziert. Der Kolben durfte hierbei nicht zurückgezogen werden.

Zur Zugabe von Healon 5 wurde erneut die TA-Spritze am Spritzenfilter und der Luer-Adapter an der Healon-5-Spritze befestigt, sodass die beiden Spritzen eine Einheit bildeten.  $0,05\text{ cm}^3$  ( $50\text{ }\mu\text{l}$ ) Healon 5 wurden anschließend durch den Filter in die TA-Spritze injiziert. Danach wurde die Healon-Spritze entfernt und der Luer-Adapter entsorgt.

Zur Zugabe von Avastin wurde ein weiterer Luer-Adapter an der Avastinspritze befestigt, das Avastin wurde dann soweit in den Adapter injiziert, bis dieser etwa zur Hälfte gefüllt war. Die Avastinspritze wurde nun in gleicher Weise, wie vorher die Healon-Spritze, am Filter der TA-Spritze befestigt. Abschließend injizierte man  $0,7\text{ cm}^3$  ( $700\text{ l}$ ) Avastin durch den Filter, um die

TA-Partikel in die TA-Spritze zu spülen. Der Rest des in der Spritze verbliebenen Avastins wurde verworfen.

Zur Mischung der Rezeptur wurde eine Emulsionsnadel an der TA-Spritze befestigt und die Lösung durch die Emulsionsnadel in das Luer-Gewinde am anderen Ende injiziert, bis dieses zur Hälfte gefüllt war. Danach wurde die leere Avastinspritze mit dem anderen Ende der Emulsionsnadel verbunden und durch Ziehen und Drücken der Kolben beider Spritzen wurde der Inhalt gemischt. Dieser Vorgang wurde ungefähr 40 Mal wiederholt. Zum Schluss wurde die Mischung in eine Spritze gedrückt und diese am Mikrokatheter (iTRACK™ 370 P, iScience Interventional Corporation) befestigt. Als der Mikrokatheter sich an der gewünschten Stelle befand, konnte die HAS-Mischung injiziert werden.

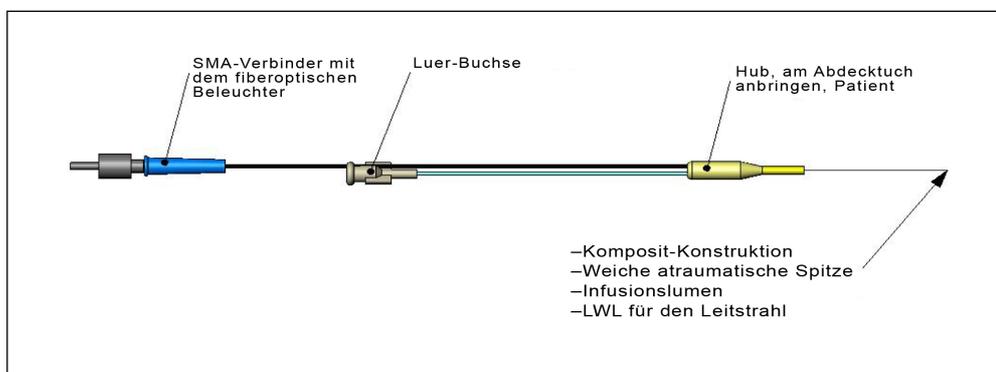


Abb. 13: Schematische Darstellung des Mikrokatheters

### 3.2.2 Operationsvorgang

Die Operation selbst dauerte in der Regel nur wenige Minuten und fand unter Lokalanästhesie mit zusätzlich leichter Sedierung im Operationssaal statt. Nachdem die Wirkung der Sedierung eingetreten war, wurde eine retrobulbäre Injektion von Lokalanästhetikum vorgenommen.

Anschließend wurde auf Höhe der pars plana, einem Augenabschnitt, der sich zwischen dem äußeren Retinarand und der pars plicata des Corpus ciliare befindet, ein kleiner Schnitt von etwa 2-3mm gemacht. In einigen Fällen wurde eine geringe Menge Visokoelastikum in den Spalt injiziert oder der Schnitt etwas vergrößert, um dem Chirurgen den Weg des Mikrokatheters Richtung Suprachoroidalraum sichtbar zu machen. Durch diese Öffnung führte man den Mikrokatheter ein und schob ihn unter mikroskopischer Kontrolle (Blinklicht an der Spitze des Katheters) in den Suprachoroidalraum bis zur Makula vor.

Die Blinklichtfunktion des Katheters ermöglichte die Überprüfung der korrekten Lage. Daraufhin wurde die Mischung aus Healon, Avastin und Triamcinolon injiziert und der Mikrokatheter wieder vorsichtig zurückgezogen und entfernt. Abschließend wurden die Schnittschnellen in Sklera und Konjunktiva mit Nähten verschlossen. Bei diesem

Operationsvorgang fand keine Penetration des Glaskörpers, weder während des chirurgischen Eingriffs noch durch die Sklerotomie, statt. Im Anschluss an die Operation erhielt der Patient für eine Woche eine topische Therapie mit einem Aminoglykosid.

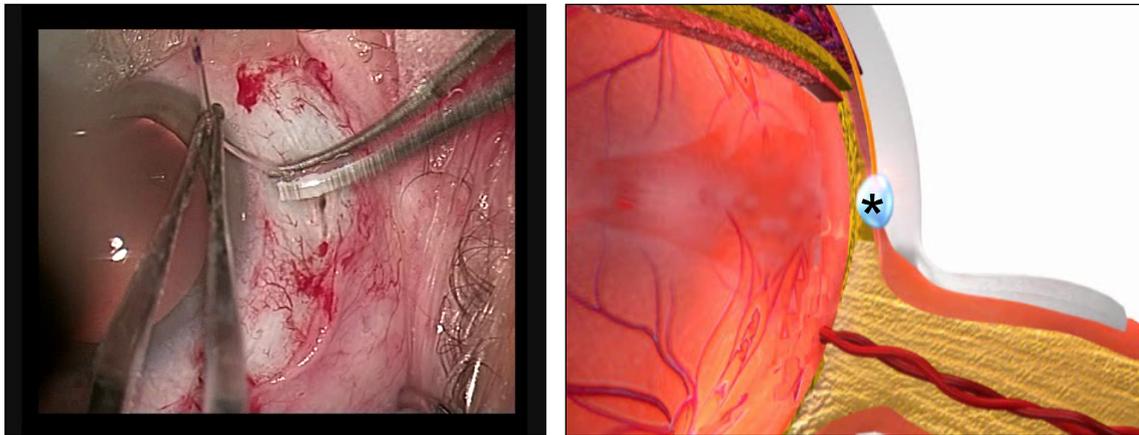


Abb. 14 (links): Einführen des Mikrokatheters auf Höhe der Pars plana  
Abb. 15 (rechts): Injektion in den Suprachoroidalraum (\*)

### 3.3 Patientenauswahl/Gruppeneinteilung

Alle Patienten wurden über die off-label Benutzung des Katheters, dessen unbekanntes Potential, okuläre oder systemische Nebenwirkungen hervorzurufen und den Mangel an randomisierten klinischen Studien, die die Effektivität dieser Behandlung beweisen, informiert.

Die Patienten wurden in drei Gruppen unterteilt: Solche, die an einer altersbedingte Makuladegeneration (AMD) litten und solche, die an einer diabetischen Makulopathie mit Makulaödem (DMP) und solche, die an einem Zentralvenenverschluss (ZVV) erkrankt waren. Als Einschlusskriterien galten, dass die Augen nicht mit den konventionellen Behandlungsmethoden, wie Laserkoagulation, photodynamischer Therapie oder intravitrealen Injektionen mit Pegaptanib, Bevacizumab oder Ranibizumab therapiert werden konnte oder eine mindestens dreimalige Behandlung mit den oben genannten Methoden bereits fehlgeschlagen war. Der Visus am Studienaugh sollte zwischen 20/40 und 20/400 Snellen (0,3 - 1,3 logMAR) liegen und die CNV / die diabetisch bedingten Makulaveränderung / die harten Exsudate sollten sich unterhalb des geometrischen Zentrums der fovealen avaskulären Zone erstrecken (bei zwei Patienten mit deutlicher dramatischer Sehschärfereduktion befand sich die CNV nicht direkt subfoveal, dafür lag jedoch ein erhebliches Makulaödem vor).

Ausgeschlossen wurden Patienten, deren CNV durch andere okuläre Erkrankungen als AMD, DMP oder ZVV erklärt werden konnten, wie zum Beispiel degenerative Myopie oder presumed ocular histoplasmosis syndrome (POHS). Ebenfalls nicht an der Studie teilnehmen konnten Patienten, deren koexistierende Augenerkrankungen einen ungünstigen Einfluss auf

die Einschätzung des postoperativen Visus hatten. Probanden, bei denen vor Vollendung der 6-monatigen Nachbeobachtungsperiode eine Katarakt- und/oder refraktive Operation geplant war, wurden ebenso ausgeschlossen. Dasselbe galt für Patienten, bei denen die fotografische und angiographische Darstellung der CNV Schwierigkeiten bereitete aufgrund beispielsweise einer Iodallergie oder Problemen beim Legen eines venösen Zuganges. Das Auge sollte einen Monat vor Beginn der Studie nicht mehr behandelt worden sein und es durfte keine abnorme Augeninnendruckerhöhung als Reaktion auf die systemische, intraokuläre, lokale oder periokuläre Gabe von Steroiden bekannt gewesen sein. Des Weiteren durfte keine allergische Reaktion auf Bestandteile des Injektats bestehen und der Patient sollte sich in gesundheitlich einwandfreiem Zustand befinden.

Die Gruppe der Patienten mit altersbedingter Makuladegeneration setzte sich folgendermaßen zusammen:

- 21 Patienten: 12 Frauen, 9 Männer
- Alter der Patienten: 60 - 85 Jahre / Durchschnittliches Alter: 75,4 Jahre
- Angiographische Klassifikation: 14× okkulte, 3× minimal klassische, 4× klassische CNV
- Ort der Gefäßneubildung: 19× subfoveal, 1× parapapillär, 1× extrafoveal
- Behandlung vor der suprachoroidalen Injektion mit: Bevacizumab, Ranibizumab, Macugen, Triamcinolon, Dexamethason, PDT (Durchschnittliche Anzahl der Injektionen: 3,06)

Die Zusammensetzung der Studiengruppe der Patienten mit diabetischer Retinopathie sah folgendermaßen aus:

- 6 Patienten: 3 Männer, 3 Frauen
- 3 rechte Augen, 3 linke Augen
- Alter der Patienten: 63 - 82 Jahre / Durchschnittliches Alter: 71,6 Jahre
- Behandlung vor der suprachoroidalen Injektion:
  - 4× Bevacizumab + Laser, 1× Bevacizumab + Laser + Triamcinolon
  - 1× Laser + Triamcinolon

Die kleinste Studienprobandengruppe mit Zentralvenenverschluss bestand aus:

- 4 Patienten: 3 Männer, 1 Frau
- 3 rechte Augen, 1 linkes Auge
- Alter der Patienten: 58 - 81 Jahre / Durchschnittliches Alter: 64,5 Jahre
- Behandlung vor der suprachoroidalen Injektion: 3× Avastin, 1× Avastin + Laser

### 3.4 Messmethoden

Präoperativ, nach 1, 3 und 6 Monaten wurde mit Hilfe des Early treatment Diabetic Retinopathy study (ETDRS)-Tests die Sehschärfe geprüft. Bei jeder Kontrolle wurden mittels optischer Kohärenztomographie die zentrale Retinadicke und das Makulavolumen bestimmt. Zusätzlich wurden eine Angiographie durchgeführt, der Augenhintergrund untersucht, der Augeninnendruck gemessen und ein Fundusfoto angefertigt.

#### 3.4.1 Visusbestimmung nach ETDRS

Die Bestimmung der Sehschärfe wurde bei jedem Patienten für die Nähe und für die Ferne vorgenommen, wobei für den Fernvisus standardisiert in einem Abstand von etwa 5m die ETDRS-Lesetafeln verwendet werden sollten. Diese Tafeln eignen sich ganz besonders für niedrige Visuswerte, was auch bei Patienten mit Makulaerkrankungen eine reproduzierbare Bestimmung der Sehschärfe erlaubt. Werden hierbei die größtmöglichen Optotypen in der dargebotenen Entfernung aufgrund mangelnden Visus nicht erkannt, kommt eine Sehzeichentafel verminderter Distanz, meist in einer Entfernung von 1 m, zum Einsatz. Ist auch hier keine Visusbestimmung möglich, erfolgt die Prüfung des Vermögens von Fingerzählen, Handbewegungen und Lichtscheinwahrnehmung.

#### 3.4.2 Optische Kohärenztomographie (OCT)

Die OCT ermöglicht die In-vivo-Darstellung verschiedener anatomischer Strukturen des Auges bis zu einer Auflösung von  $< 10 \mu\text{m}$  longitudinal und  $< 20 \mu\text{m}$  transversal.

Bei der Messung wird das zu untersuchende Objekt automatisch mit einem infraroten Laserstrahl (mit einer Kohärenzlänge von 830 nm) gescannt. Der reflektierte Strahl wird in seiner Intensität bestimmt. Die zeitliche Verzögerung erlaubt eine Aussage über die Entfernung des gescannten Objektes.

Die OCT-Untersuchung der Makula und der Papille hat sich in den letzten Jahren als Ergänzung zur Angiographie (Makula) und in der Glaukomdiagnostik (Papille) durchgesetzt.

##### OCT-Makula

Das OCT der Makula gilt heute als Standarduntersuchung bei zahlreichen Erkrankungen wie z. B. Makulaforamen oder epiretinalen Gliosen. Als Erweiterung zur Angiographie ermöglicht das OCT Volumenmessungen (Quantifizierung eines Makulaödems). Mittels neuer hochauflösender OCTs lassen sich einzelne Netzhautschichten differenzieren (In-vivo-Histologie)

## Korrelation zwischen OCT und Histologie:

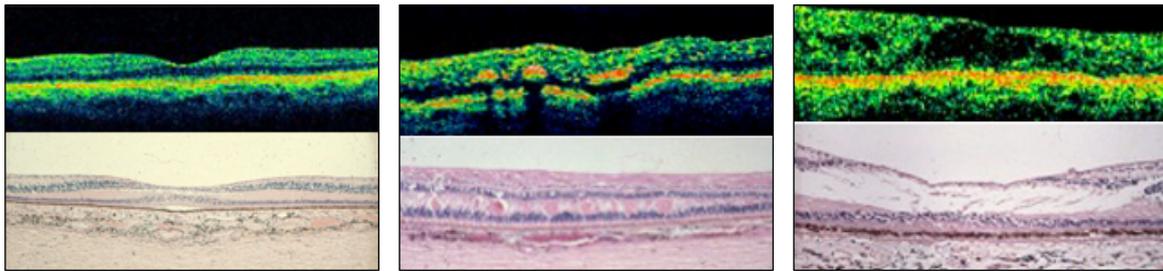


Abb. 16 (links): Normale Architektur

Abb. 17 (Mitte): Exsudate

Abb. 18 (rechts): Zysten mit Makulaödem

## Auswertung:

Die OCT-Untersuchung der Makula ergibt zweidimensionale Darstellungen der Netzhaut. Die Intensität des zurückgestrahlten Lichtes wird entweder farbkodiert (rot = stark, blau = schwach) oder in unterschiedlichen Graustufen (hell = stark, dunkel = schwach) dargestellt. Orte der starken Reflexion sind Nervenfasern, Gefäße, das Pigmentepithel und epiretinale Gliosen. Die neurosensorische Netzhaut und die Aderhaut haben in der Regel einen mittleren Reflexionsgrad. Ausnahme ist ein Pigmentepitheldefekt, der der darunter liegenden Aderhaut eine erhöhte Intensität verleiht. Der Glaskörper besitzt einen niedrigen Reflexionsgrad. Das OCT ermöglicht bei starker Kontrasterhöhung die Darstellung von relevanten Glaskörperstrukturen, wie z. B. eine vitreoretinale Traktion und die Glaskörpergrenzmembran. Mit Hilfe von Computerrekonstruktionen lassen sich dreidimensionale Darstellungen von Strukturen erstellen. Das Volumen des Makulaödems kann genau bestimmt und mit vorhergehenden Untersuchungen verglichen werden. Durch die höhere Auflösung der neueren Generation von OCT lassen sich auch dreidimensionale Darstellungen bestimmter Netzhautschichten berechnen. Das Ausmaß einer Pigmentepithelelevation oder der Verlust von Nervenfasern kann bildlich dargestellt und über Dickenmessungen oder direkte Volumenbestimmungen quantifiziert werden. Als Standard hat sich die Darstellung der zentralen Netzhautdicke als „map“ durchgesetzt. Bei dieser wird die Makula als farbige runde Fläche abgebildet.

Die normale „map“ der Netzhaut hat eine blaue Farbe mit einem grünen oder gelblichen Ring zentral für den fovealen Wall. Wenn die Netzhaut zentral verdickt ist, zeigt sich die „map“ gelb bis rot (bei stark erhöhten Werten sogar weiß). Neben der farbkodierten Darstellung werden auch Mittelwerte für bestimmte Regionen der Makula (zentral, nasal, temporal, oben und unten) in Microns (=  $\mu\text{m}$ ) errechnet und in der Regel neben oder in Kombination mit der „map“ auf dem OCT-Ausdruck aufgelistet. Eine Netzhautdicke von mehr als 180  $\mu\text{m}$  gilt als pathologisch.

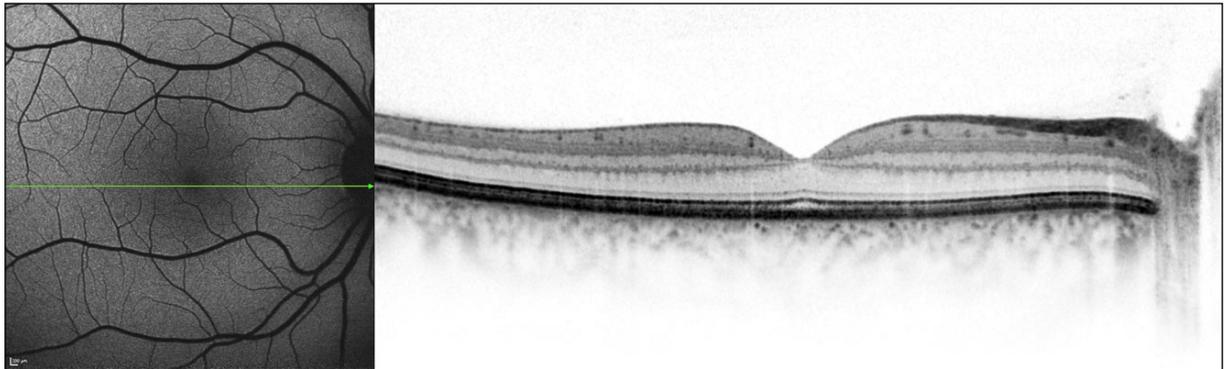


Abb. 19: OCT-Makula - Normalbefund

Ein normales zentrales OCT zeigt die typische Einsenkung der Fovea mit Fehlen der inneren NH-Schichten. Die Fotorezeptorschicht ist im Foveabereich dicker und wird in der Peripherie dünner; die inneren NH-Schichten werden zunächst dicker dann wieder dünner. Die Nervenfaserschicht zeigt eine deutliche Dickenzunahme zur Papille hin.

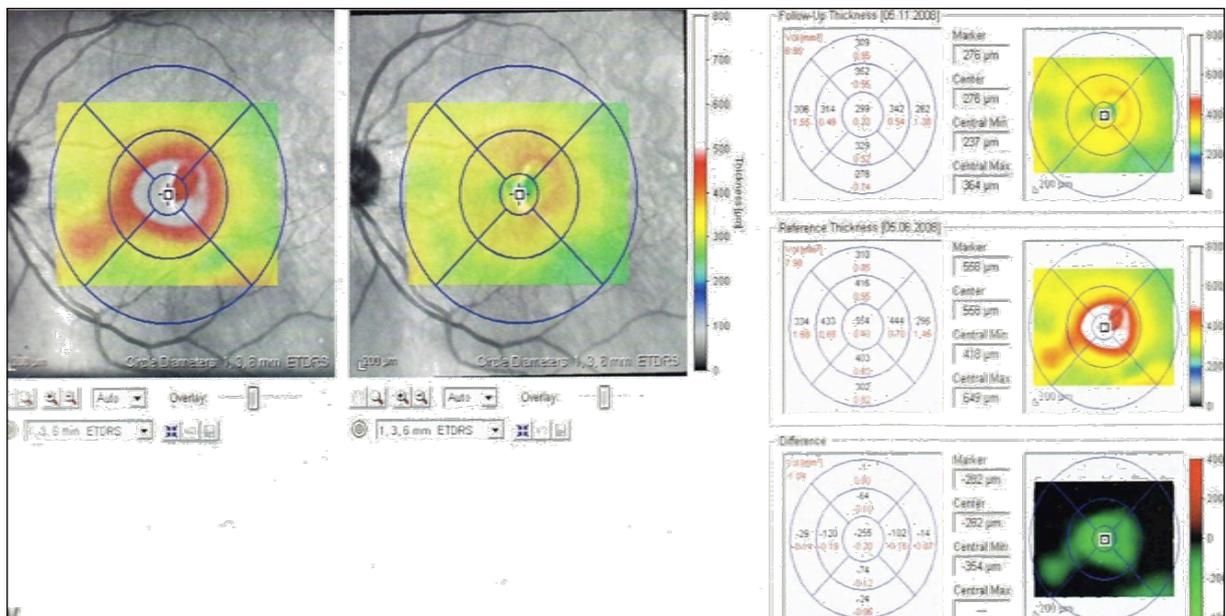


Abb. 20: Volumenscan zur Bestimmung der Netzhautdicke

Eine Dickenänderung der gesamten Netzhaut bzw. einzelner Schichten lässt sich quantifizieren. Volumenscans erlauben eine schnelle orientierende Analyse vitrealer und retinaler Veränderungen in räumlichem Bezug. Für die Verlaufskontrolle ist eine exakte Messung an derselben Stelle wünschenswert. Dies wird mit unterschiedlichen Eye-Tracking-Systemen sichergestellt.

Die OCT bei AMD: Die OCT dient auch der Verlaufsbeurteilung der behandelten und unbehandelten exsudativen AMD. Hierbei wird vor allem die Aktivität einer Läsion bzw. des entstandenen Netzhautödems begutachtet. Mit einem hochauflösenden OCT können zusätzlich prognostische Faktoren für den Therapieverlauf elaboriert werden. So ist

beispielsweise mittlerweile bekannt, dass Patienten mit vitreoretinalen Traktionen, eine Veränderung, die mit der OCT hervorragend dargestellt werden kann, sehr schlecht auf Anti-VEGF Medikamente ansprechen. Allerdings sollte nicht die Morphologie, sondern die Funktion behandelt werden.

Die OCT bei der diabetischen Retinopathie und dem Zentralvenenverschluss: Ein häufiges Problem bei der diabetischen Retinopathie und dem Zentralvenenverschluss ist das diffuse oder zystoide Makulaödem. Die OCT erlaubt es, die Makuladicke besser zu quantifizieren und im Verlauf zu beobachten. Zusätzlich lassen sich intraretinale Zysten und subretinale Flüssigkeit nicht-invasiv darstellen. Ebenso können auch hier vitreoretinale Traktionen identifiziert und einer spezifischen Behandlung zugeführt werden.

Die OCT kann ein beginnendes Makulaödem vor klinisch sichtbaren Veränderungen erfassen.

### 3.4.3 Fluoreszeinangiographie der Netzhaut (Natriumfluoreszein)

Mit Hilfe einer speziellen Funduskamera werden der Zeitlauf des Einstroms und die Verteilung des Farbstoffes in die Netzhaut und Aderhaut dargestellt und dokumentiert.

Die Fluoreszeinangiographie gilt bis heute als der Goldstandard bildgebender Verfahren bei der Diagnostik der meisten Netzhaut- und Aderhauterkrankungen.

Für eine fluoreszenzangiographische Untersuchung werden ca. 500 mg

Natriumfluoreszein (10%ige Lösung in 5 ml oder 5%ige Lösung in 10 ml) intravenös injiziert.

Einfallendes blaues Anregungslicht (Exzitationsfilter: 490 nm) hebt die Elektronen des Moleküls Natriumfluoreszein auf ein höheres Energieniveau. Beim Rückfall der Elektronen auf das normale Energieniveau kommt es zur Emission von grünem Licht (530 nm). Ein gelbgrüner Sperrfilter verhindert die Aufnahme des reflektierten blauen Lichts. Das Bild wird zunächst entweder auf Film (schwarz-weiß) dargestellt oder digital dokumentiert.

Natriumfluoreszein hat ein relativ niedriges Molekulargewicht. Das Molekül diffundiert frei durch die Bruch-Membran und die Poren der Choriokapillaris. Physiologische Diffusionsbarrieren sind die größeren Chorioidalgefäße, die Netzhautgefäße (innere Blut-Retina-Schranke) und das retinale Pigmentepithel (äußere Blut-Retina-Schranke).

Als Folge der Injektion kann es zu lokaler Irritation (bei Extravasation des Farbstoffes), Übelkeit, Erbrechen, Synkopen, Asthmaanfälle (selten) kommen. Auch anaphylaktischer Schock (sehr selten) mit Todesfolge (extrem selten) sind beschrieben. Im Angiographieraum sollte sich daher immer eine Notfallausrüstung befinden.

Phasen der Fluoreszeinangiographie: Da die Fluoreszeinangiographie ein dynamisches Verfahren ist, wird der zeitliche Verlauf der Angiographie dokumentiert und in fünf Phasen unterteilt. Sie beginnt etwa 12–25 s (Arm-Retina-Zeit) nach Beginn der Injektion.

Die fünf Phasen der Fluoreszeinangiographie:

1. Präarterielle Phase (Aderhautfüllung): Die Füllung der Aderhaut tritt etwa eine Sekunde vor der Füllung der retinalen Gefäße auf. Sie kann als homogene Hintergrundfluoreszenz in Abhängigkeit vom Pigmentierungsgrad des Fundus beobachtet werden.
2. Arterielle Phase: Sie beginnt kurz nach der Füllung der Choriokapillaris und endet mit der vollständigen Füllung der Arterien.
3. Arteriovenöse Phase: Sie ist durch eine komplette Füllung der Arteriolen und Kapillaren gekennzeichnet und endet mit dem Beginn einer laminären Füllung der Venen.
4. Venöse Phase: Sie endet mit der vollständigen Füllung der Venen und kann in eine frühe (Arteriolen und Venolen mit Fluoreszenz gleicher Intensität) und eine späte venöse Phase (deutlich geringere Fluoreszenz der Arteriolen) unterteilt werden.
5. Spätphase (Rezirkulationsphase): Aufgrund der retinalen Passage (Filtration) des Farbstoffes erfolgt ein ausgeprägter Rückgang der Fluoreszenz in der Netzhaut von Gesunden.

Hypofluoreszenz: Eine Hypofluoreszenz kann entweder durch Blockade der regulären Fluoreszenz oder durch Füllungsdefekte im Sinne einer Minderperfusion verursacht werden.

Hyperfluoreszenz: Eine Hyperfluoreszenz kann in Form verstärkter Hintergrundfluoreszenz durch einen Defekt des retinalen Pigmentepithels zustande kommen. Dieser Transmissionsdefekt (Fensterdefekt) entsteht durch eine fokale RPE-Atrophie oder das Fehlen des RPE mit resultierender Freilegung der chorioidalen Fluoreszenz. Er ist durch eine frühe Hyperfluoreszenz charakterisiert, die an Intensität zunimmt und dann ohne Änderung der Größe oder Form schwächer wird. Ferner kann eine Hyperfluoreszenz durch den Austritt von Fluoreszein aus chorioidalen Gefäßen durch Defekte der äußeren Blut-Retina-Schranke entstehen. Defekte der Netzhautgefäße oder abnorme Gefäße (wie z. B. Proliferationen) können zu einer Fluoreszeinleckage führen. Auch die Färbung der Gewebe (Staining) als das Ergebnis einer anhaltenden Farbstoffretention (z. B. bei Drusen, Narbenbildung) kann in der Spätphase des Angiogramms gesehen werden.

#### 3.4.4 Fluoreszeinangiographie der Netzhaut (Indocyaningrün)

Die Indocyaningrünangiographie bietet gegenüber der Natriumfluoreszeinangiographie den Vorteil der besseren Darstellbarkeit chorioidaler Gefäße, einer geringeren Blockade der Fluoreszenz durch das retinale Pigmentepithel und einer hohen Affinität zu den Chorioidalgefäßen. Indikationen sind deshalb auch von der Aderhaut ausgehende Erkrankungen, wie z. B. chorioidale Neovaskularisation (CNV) bei altersbedingter Makuladegeneration oder primär chorioidale Erkrankungen (z. B. Aderhautdurchblutungsstörungen). Es werden 25–50 mg Indocyaningrün, gelöst in 2–4 ml Aqua ad

injectable, relativ schnell injiziert. Anschließend erfolgt eine Nachinjektion von 5 ml physiologischer Kochsalzlösung. Damit wird eine möglichst scharfe Farbstofffront in der Frühphase erreicht. Die Fluoreszenz von Indocyaningrün (ICG) entspricht etwa 4 % der von Natriumfluoreszein, so dass sehr sensitive Aufnahmesysteme erforderlich sind. ICG ist ein wasserlöslicher Tricarbocyanin-Farbstoff. 98 % des intravenös verabreichten ICG werden an Plasmatoproteinen gebunden. Es wird nicht metabolisiert, sondern ausschließlich via Leber und Gallengewebe ausgeschieden. Es gilt als relativ sicher und nebenwirkungsarm (die Todesrate infolge der Anwendung des ICG liegt bei 1 : 3.333.333 gegenüber 1 : 222.000 für die Fluoreszenzangiographie). Die häufigsten Nebenwirkungen sind Übelkeit (2,9 %), Erbrechen, „Flush“, Jucken, Exanthem, Dyspnoe und Synkopen (0,2 %). Mittels einer speziellen Funduskamera werden der Zeitlauf des Einstroms und die Verteilung des Farbstoffes in die Netzhaut und Aderhaut dargestellt und dokumentiert. (Augustin, 2007)



Abb. 21 (links): Angiographischer Normalbefund  
 Abb. 22 (Mitte): Angiographie einer altersbedingten Makuladegeneration  
 Abb. 23 (rechts): Angiographie einer diabetischen Makulopathie

### 3.4.5 Untersuchung des Augenhintergrundes / Ophthalmoskopie

Unter Ophthalmoskopie versteht man die direkte oder indirekte Betrachtung des Augenhintergrundes. Die Pupillen des Patienten werden durch ein topisch appliziertes Sympathomimetikum weitgestellt. Der Arzt lässt in die geweiteten Pupillen mit Hilfe eines Augenspiegels (Ophthalmoskop) Licht fallen und kann so direkt oder mit Hilfe einer vergrößerten Linse den Augenhintergrund untersuchen.

#### 3.4.5.1 Direkte Ophthalmoskopie

Bei der direkten Ophthalmoskopie wird der Augenspiegel bis auf wenige Zentimeter an das zu untersuchende Auge herangeführt. Das Bild erscheint aufrecht und vergrößert, in der Regel 16-fach, sodass besonders detailgenaue Befunde (z.B. ein Makulaödem) gut beurteilt werden können. Es können jedoch nur kleine Fundusausschnitte betrachtet werden.

#### 3.4.5.2 Indirekte Ophthalmoskopie

Im Gegensatz zur direkten wird bei der indirekten Ophthalmoskopie zwischen Ophthalmoskop und zu untersuchendem Auge eine Sammellinse geschaltet. Diese Sammellinse fungiert als Lupe. Entsprechend der hier verwendeten Dioptrienzahl der Lupe wird trotz gleicher Pupillenweite ein auf dem Kopf stehendes, seitenverkehrtes Bild in nur 2-6facher Vergrößerung gesehen.

#### 3.4.5.3 Kontaktglasuntersuchung an der Spaltlampe

Mit Hilfe der Spaltlampe ist durch die biokuläre Betrachtung eine stereoskopische Untersuchung der Netzhaut möglich. Die Kontaktglasuntersuchung kombiniert die Vorteile der direkten und indirekten Ophthalmoskopie. Direkt auf das Patientenauge wird eine Lupe, meist ein Drei-Spiegel-Kontaktglas nach Goldmann, aufgesetzt, durch welche der Arzt die Retina mit Hilfe der Spaltlampe betrachtet. Diese Lupe kombiniert ein stark vergrößertes Bild bei gleichzeitiger Einsicht in verschiedene Bereiche der Netzhaut. Eine gesunde Netzhaut ist weitestgehend gleichmäßig rot und transparent, die unter ihr liegenden Aderhautgefäße normalerweise nur wenig sichtbar. Die Papille, Makula und die retinalen Gefäße sind bei der funduskopischen Untersuchung hingegen gut sichtbar.

#### 3.4.6 Augeninnendruckmessung

Das Applanationstonometer nach Goldmann gilt heute als Standard. Allerdings beeinflusst die Hornhautdicke das Messergebnis und sollte daher immer bestimmt werden. Messung: Das Goldmann-Applanationstonometer ist an der Spaltlampe montiert. Die Halterung kann je nach Hersteller variieren. Die Vorderfläche des Tonometerköpfchens hat einen standardisierten Durchmesser von 3,06 mm. Vor der Messung werden den Patienten fluoreszierende und betäubende Augentropfen verabreicht. Anschließend wird unter blauem Licht das Tonometerköpfchen der Hornhaut angenähert, bis zur Berührung der Oberflächen. Wegen des speziellen Schliffs im Messkopf sind zwei gelbe Halbkreise durch die Spaltlampe sichtbar. Ist der ausgeübte Druck ausreichend, um die gesamte Fläche des Messkopfes auf der Hornhaut abzuflachen, berühren sich die beiden Innenränder der Halbkreise. Die Druckregulierung erfolgt über ein Rädchen an der Tonometerhalterung. Nimmt man eine durchschnittliche Hornhautdicke und ein normales Maß an Tränenflüssigkeit an, lassen sich bei der oben beschriebenen runden Fläche (mit dem Durchmesser von 3,06 mm) die Adhäsionskraft der Tränenflüssigkeit und die notwendige Kraft zur Hornhautverformung gegeneinander subtrahieren und der gemessene Druck kann dem intraokularen Druck gleichgesetzt werden. Auswertung: Die Hornhautdicke beeinflusst die Messung. In der Literatur finden sich verschiedene Berechnungsmöglichkeiten für den Korrekturfaktor. Die am häufigsten angewandte ist die Formel nach Orssengo-Pey.

## 4. Ergebnisse

Der Mikrokatheter konnte bei allen 31 Patienten erfolgreich, das heißt, ohne in das Augeninnere einzudringen und die Gefahr einer Endophthalmitis zu erzeugen, in den suprachoroidalen Raum aller Augen eingeführt werden. Sowohl intraoperativ, als auch postoperativ gab es keinerlei schwerwiegende Komplikationen. Es wurden weder supra- noch chorioidale Blutungen oder Schäden an der Netzhaut beobachtet, die mit dem Eingriff oder einer postoperativen Untersuchung und den bildgebenden Verfahren in Verbindung stehen. Kein Patient benötigte während der Beobachtungsdauer weitere Eingriffe. Während der suprachoroidalen Injektion wurde durch das Operationsmikroskop eine geringe Anhebung der Retina im Bereich der Applikationsstelle sichtbar, die sich jedoch innerhalb der ersten postoperativen Woche vollständig zurückbildete.

Nachfolgend werden zunächst die Ergebnisse der Untersuchungen in der Gruppe der Patienten mit altersbedingter Makuladegeneration, anschließend die der Patienten mit diabetischer Retinopathie und abschließend der Erfolg bei den Patienten mit Zentralvenenverschlüssen dargestellt. Da es sich hierbei um eine Machbarkeitsstudie ohne Vergleichsgruppe handelt, wurden keine Berechnungen der statistischen Aussagekraft durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studie werden zur Planung einer größeren Vergleichsstudie mit signifikanter statistischer Aussagekraft herangezogen. Die Fähigkeit zur Wirkstoffverabreichung in den suprachoroidalen Raum und die Auswirkungen auf die Sehschärfe, Makuladicke und den Augeninnendruck werden mittels deskriptiver Statistik berichtet.

### 4.1 AMD-Patienten

20 Patienten erhielten vor der suprachoroidalen Injektion Bevacizumab und/oder Ranibizumab, zusätzlich wurden 7 Mal Pegaptanib verabreicht und 4 Mal eine photodynamische Therapie durchgeführt. Bei 6 Studienteilnehmern erhielt die Medikamentenkombination ein Steroid (Triamcinolon oder Dexamethason). Lediglich ein Kranker erhielt ausschließlich eine photodynamische Therapie.

#### 4.1.1 Visusveränderung

Bei jedem der 21 Studienteilnehmer wurde zu Beginn und bei jeder postoperativen Folgeuntersuchung der bestkorrigierte Visus bestimmt. Zu Beginn zeigten die Patienten einen Visus zwischen 0,5 und 1,42 logMar, der Mittelwert lag bei 0,98 logMar. Einschlägige Visusveränderungen um  $\geq 0,2$  logMar werden im folgenden Abschnitt genauer betrachtet, die

durchschnittliche Sehkraft aller Probanden zeigt die anschließende Abbildung. Fünf der 21 (23,8%) Probanden präsentierten nach einem Monat eine Visusverbesserung  $\geq 0,2$  logMar, nach 6 Monaten waren es 7 (33,3%). Bei einem untersuchten Auge (5,6%) verschlechterte sich die Sehkraft nach einem Monat um  $\geq 0,2$  logMar, kehrte aber nach 6 Monaten wieder zum Ausgangslevel zurück (Baseline: 0,7 logMar, M1: 1,3 logMar, M3: 1,0 logMar, M6: 0,7 logMar). Ein weiterer Patient wies in den ersten beiden Untersuchungen nach ein und drei Monaten keinerlei Visusveränderung im Vergleich zur Ausgangslage auf. Nach sechs Monaten allerdings verschlechterte sich seine Sehkraft von 0,5 auf 1,5 logMar. Es bleibt zu erklären, ob die suprachoroidale Injektion einen schnelleren Visusverlust verhindert hat, eine weitere Injektion erfolgversprechend wäre oder Injektion und Sehverlust in keinerlei Zusammenhang stehen.

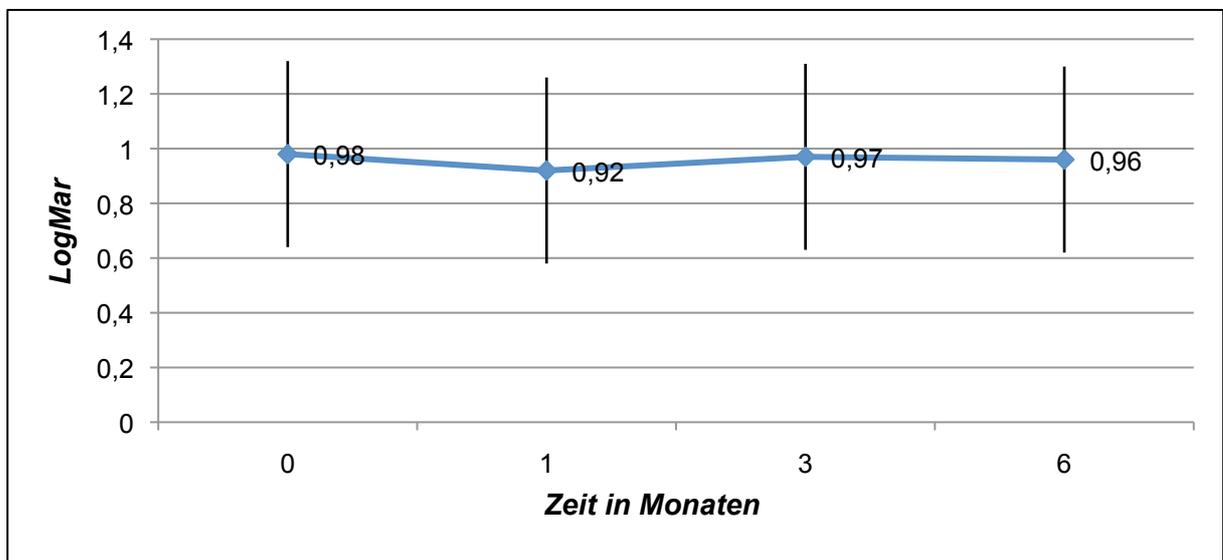


Abb. 24: Veränderung der Sehkraft (AMD)

Da nur wenige AMD-Patienten signifikant bezüglich einer Visusverbesserung auf die chorioidale Injektion angesprochen haben, zeigen die folgenden zwei Abbildungen getrennt voneinander die Responder und Non-Responder.

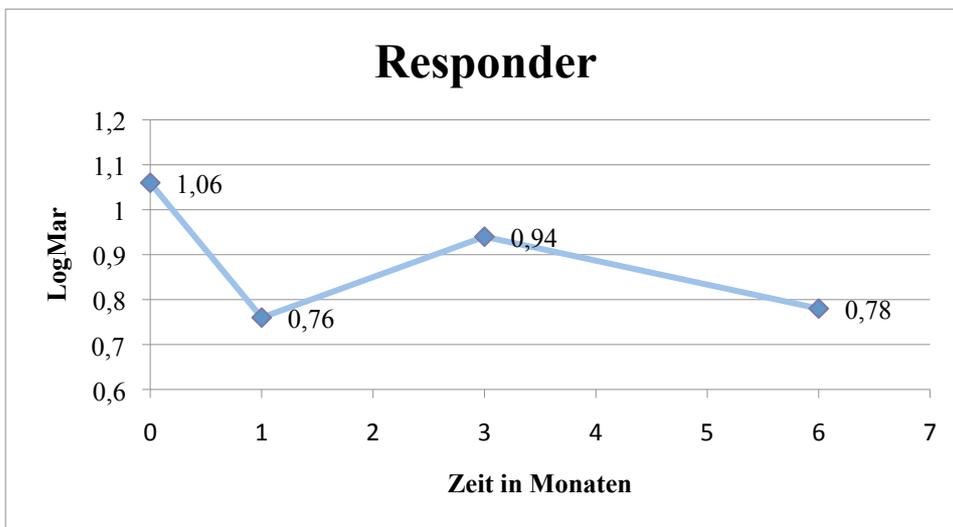


Abb. 25: Responder (5 AMD-Patienten)

Als Responder wurden diejenigen Probanden bezeichnet, die bereits nach einem Monat und auch noch nach 6 Monaten eine Visusverbesserung von  $\geq 0,2$  logMar zeigten.

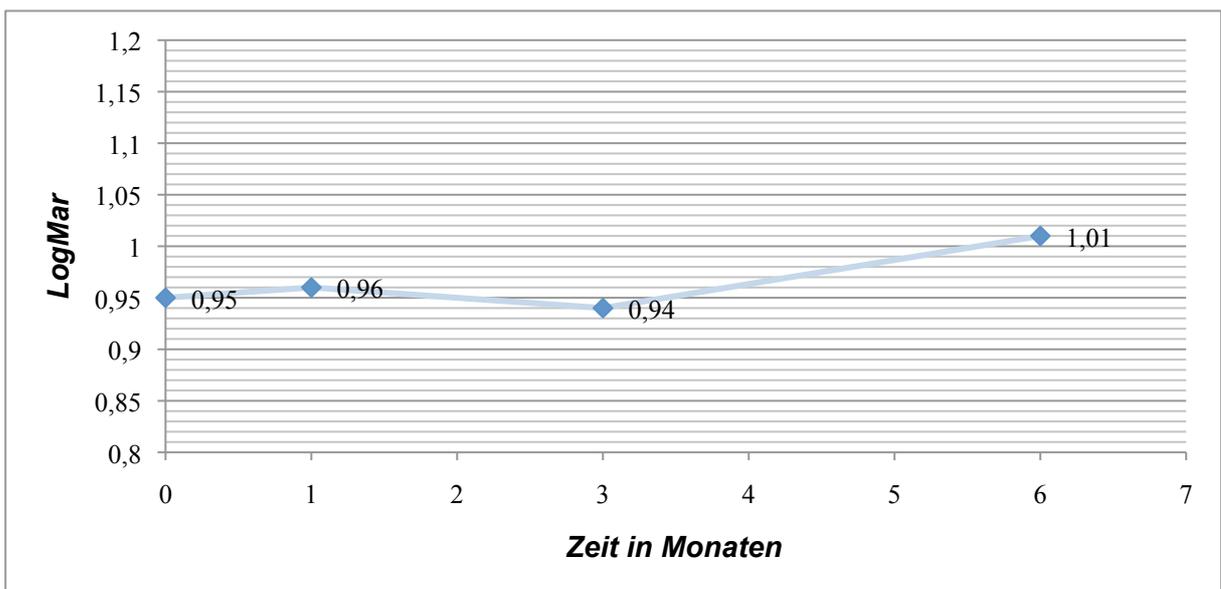


Abb. 26: Non-Responder (16 AMD-Patienten)

In die Gruppe der Non-Respondern wurden alle Studienteilnehmer eingeteilt, deren Visus sich im Laufe der Untersuchungen um weniger als 0,2 logMar verbesserte, unverändert blieb oder sich verschlechterte.

#### 4.1.2 Veränderung der Netzhautdicke

Als nächstes wird die Veränderung der zentralen Retinadicke im Laufe des halben Jahres dargestellt. Die Retinadicke wurde mit Hilfe der OCT zu vier Zeitpunkten, vor der Injektion, nach 1., 3. und 6. Monaten gemessen.

Die folgende Abbildung zeigt die durchschnittliche Retinadicke mit Standardabweichung zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt:

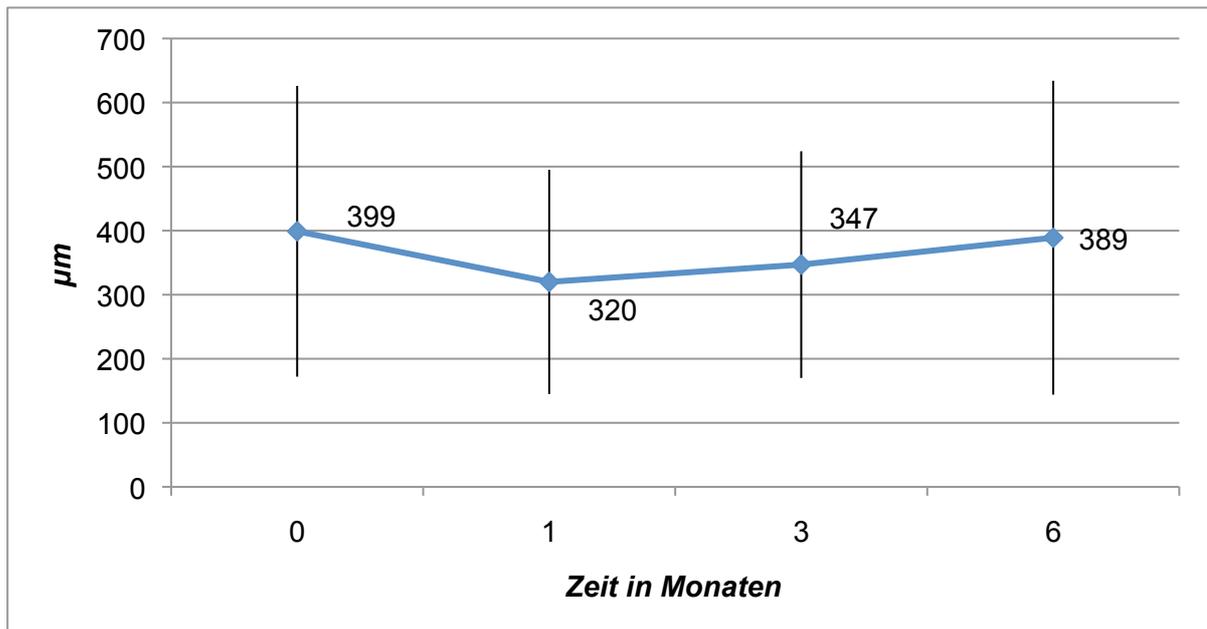


Abb. 27: Veränderung der zentralen Retinadicke (AMD)

Insgesamt zeigte sich im Anschluss an die Medikamenteninjektion eine initiale Abnahme der Netzhautdicke bei der ersten Untersuchung nach einem Monat. Die Dicke nahm bis zum Zeitpunkt von drei Monaten nur leicht zu, dann jedoch stärker um sich nach sechs Monaten dem Ausgangswert zu nähern.

Elf der 21 (52%) Untersuchten demonstrierten eine Abnahme der Retinadicke um mindestens 10% einen Monat postoperativ. Im Vergleich zum Ausgangswert wiesen nach 3 Monaten 10 und nach 6 Monaten noch 8 Probanden eine Verminderung der Retinadicke auf. Ein Proband (5%) zeigte nach einem Monat zunächst eine leichte Abnahme der Netzhautdicke, bei der Untersuchung im 6. Monat postoperativ wies er jedoch eine massive Dickenzunahme um 170% auf (Baseline: 186 µm, M1: 160 µm, M3: 160 µm, M6: 503 µm). Ein weiterer Studienteilnehmer präsentierte eine kontinuierliche Dickenzunahme um letzten Endes 85% und vier andere Patienten wiesen leichte Zunahmen auf.

Die nächste Abbildung zeigte die Responder und Non-Responder in der Eigenschaft der Abnahme der Retinadicke postoperativ.

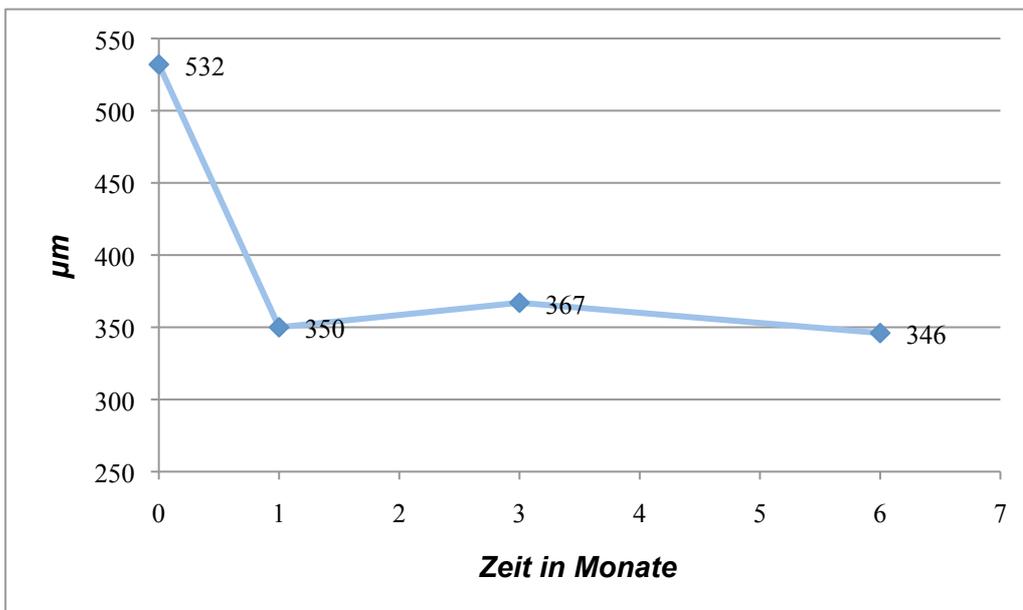


Abb. 28: Responder bzgl. Retinadicke (8 AMD-Patienten)

Die Gruppe der Responder beinhaltet diejenigen Patienten, die zu Beginn und auch noch nach sechs Monaten im OCT eine Verminderung der Retinadicke um mindestens 10% verzeichnen konnten.

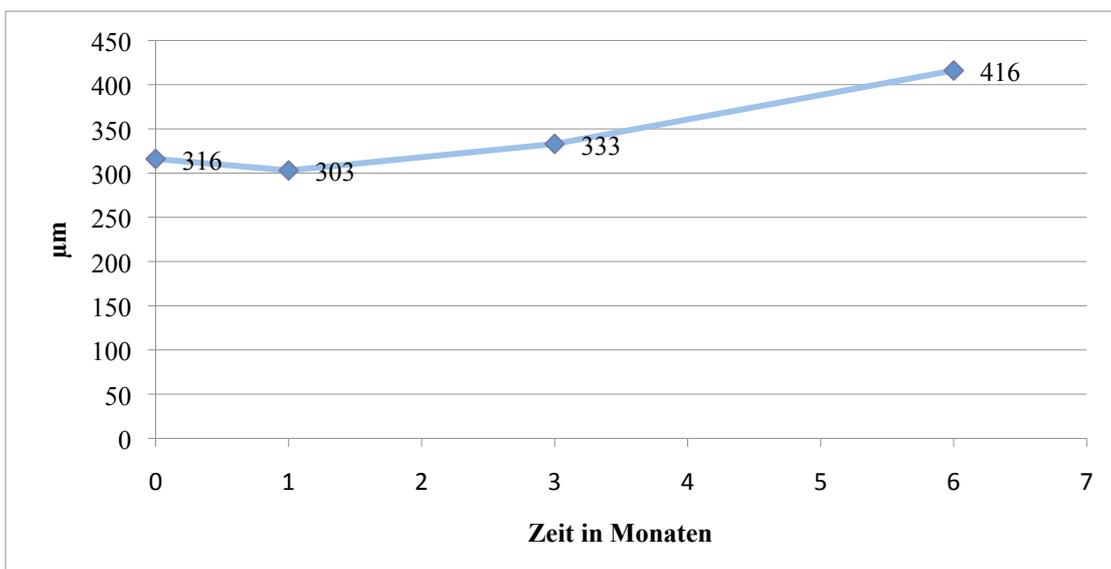


Abb. 29: Non-Responder bzgl. Retinadicke (13 AMD-Patienten)

In die Gruppe der Non-Responder wurden all diejenigen Studienteilnehmer zusammengefasst, die lediglich zu Beginn (nach einem Monat) oder eine geringfügige ( $\leq 10\%$ ) Abnahme, keine Abnahme oder eine Zunahme der Retinadicke präsentierten.

#### 4.1.3 Intraokulärer Druck

Auch der Augeninnendruck wurde bei jeder Kontrolluntersuchung gemessen. Als normal wurde ein Druck zwischen 12 und 21 mmHg angesehen. Lediglich eines der 21 Studienaugen (5%) wies beim 3. Monatsbesuch eine intraokuläre Druckerhöhung über 21 mmHg auf. Mit entsprechender topischer Glaukomtherapie normalisierte sich der Druck bis zur Kontrolluntersuchung nach sechs Monaten. Das folgende Diagramm zeigte die durchschnittlichen Druckwerte der 21 Probanden:

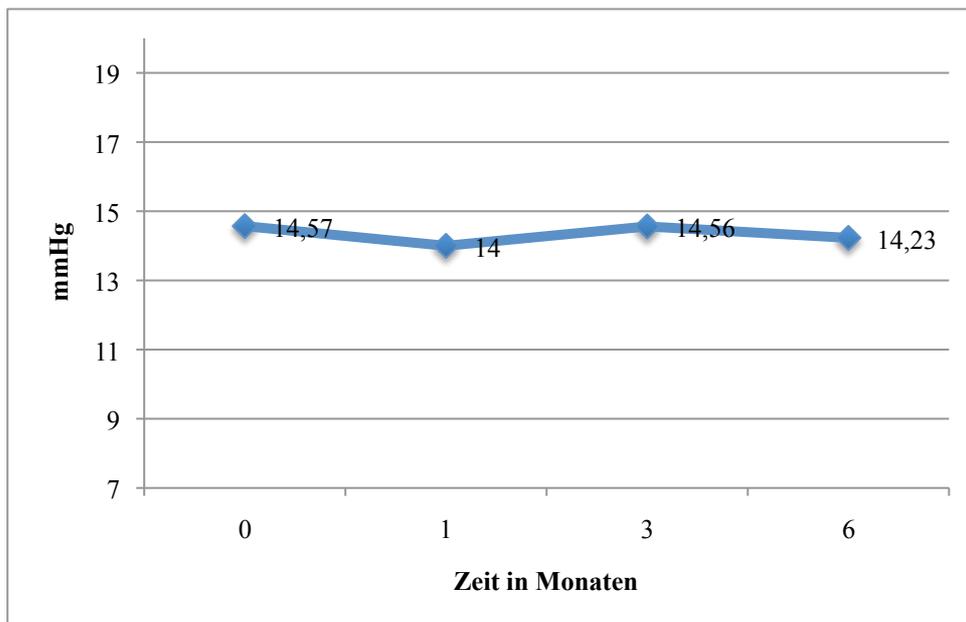


Abb. 30: Intraokulärer Druck; kein Effekt der Therapie auf Augeninnendruck (AMD)

#### 4.1.4 Katarakt

Zwei der 21 Augen waren bereits vor der suprachoroidalen Injektion pseudophak. 15 Patienten wiesen sowohl zu Beginn als auch zum Ende der Studie keinerlei Zeichen einer Katarakt auf. Bei zwei Probanden veränderte sich im Laufe der Studie ihr Kataraktgrad nicht. Ein Auge hat eine Zunahme der Katarakt von Grad 1 zu Grad 2 zum Zeitpunkt von einem Monat, ein weiteres Auge zeigte nach 3 Monaten statt des vorherigen Grad 2 schließlich Kataraktgrad 3. Insgesamt lässt sich aber erkennen, dass die suprachoroidale Injektion kaum bis keine Auswirkung auf die Ausbildung des grauen Staes hatte. Der folgende Graph zeigt die durchschnittliche Zunahme des Kataraktgrades:

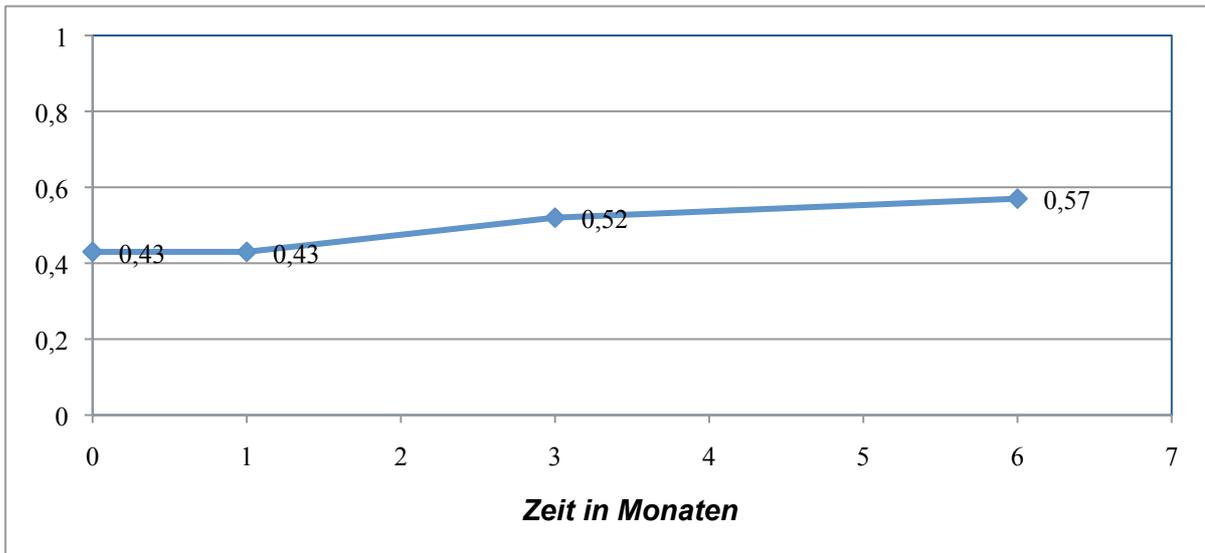


Abb. 31: Veränderung des Kataraktgrades (AMD)

## 4.2 Patientengruppe mit Diabetischer Retinopathie

Vor der suprachorioidalen Injektion wurden von den sechs Diabetikern vier Patienten mit Bevacizumab und Laser, einer mit Bevacizumab, Laser und Triamcinolon und einer mit Laser und Triamcinolon behandelt.

### 4.2.1 Entwicklung des Visus

Bei der kleinen Gruppe der Diabetespatienten wurde der Visus lediglich zu Beginn der Studie, das heißt vor der suprachorioidalen Injektion, und sechs Monate nach der Operation bestimmt. Hierbei blieb trotz schlechter Prognose der Visus bei fünf Patienten stabil oder verbesserte sich geringfügig ( $< 0.2 \log\text{Mar}$ ). Ein Patient zeigte eine Visusverbesserung von  $0,2 \log\text{Mar}$ .

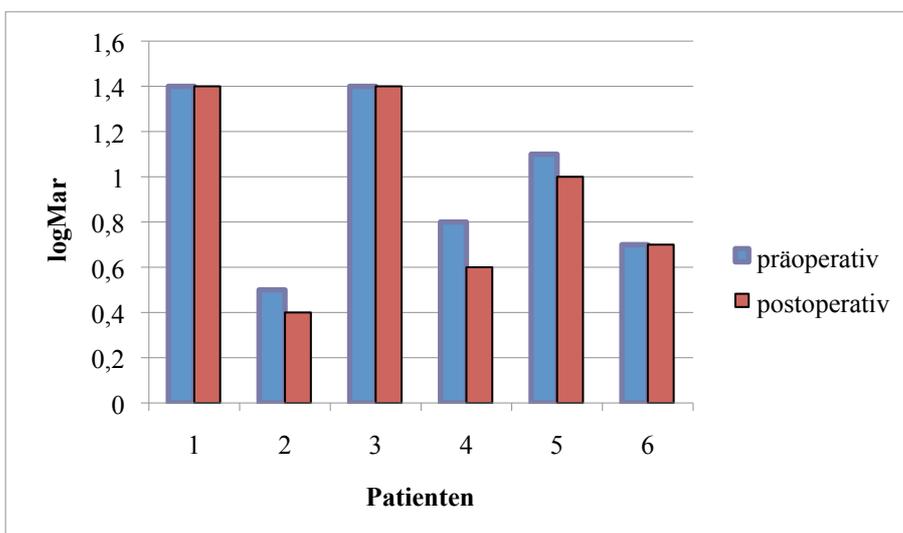


Abb. 32: Veränderung der Sehkraft der einzelnen Diabetes-Patienten

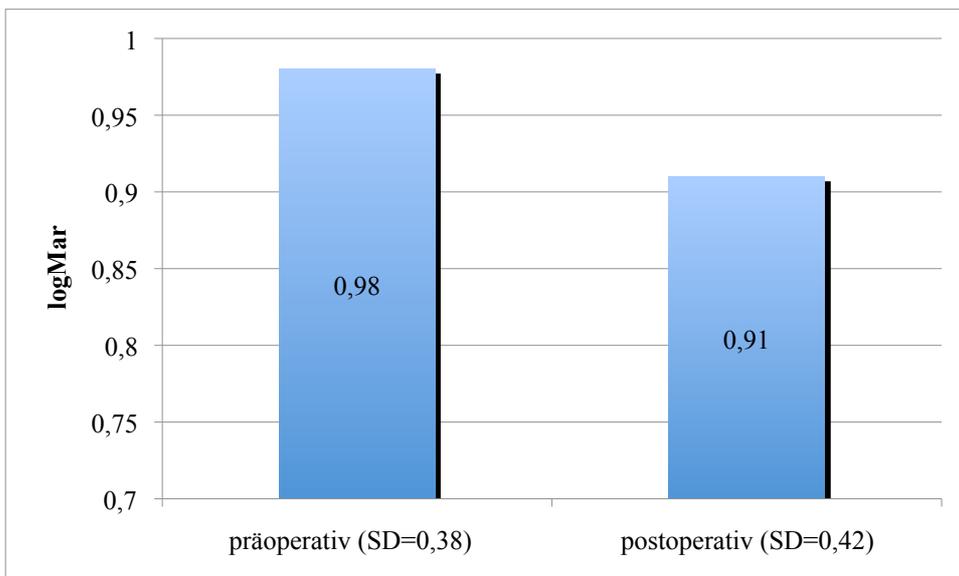


Abb. 33: Durchschnittliche Visusveränderung der Diabetiker

#### 4.2.2 Veränderung der Retinadicke

Die zentrale Retinadicke nahm bei allen sechs Studienteilnehmern postoperativ ab. Bei fünf Probanden betrug die Annahme mehr als 10%, wobei zwei Patienten sogar eine Veränderung über 50% des Ausgangswertes zeigten.

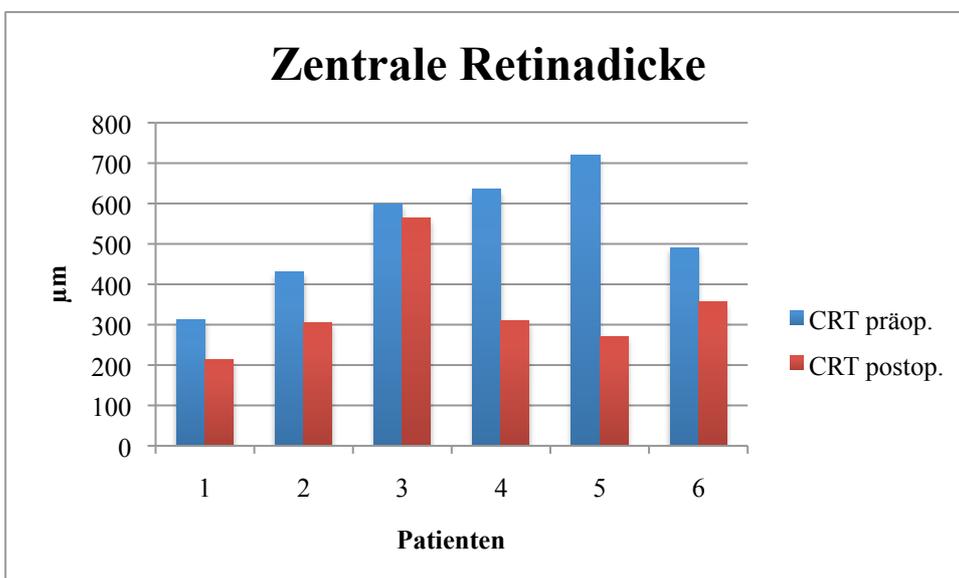


Abb. 34: Zentrale Retinadicke der einzelnen Diabetespatienten prä- und postoperativ

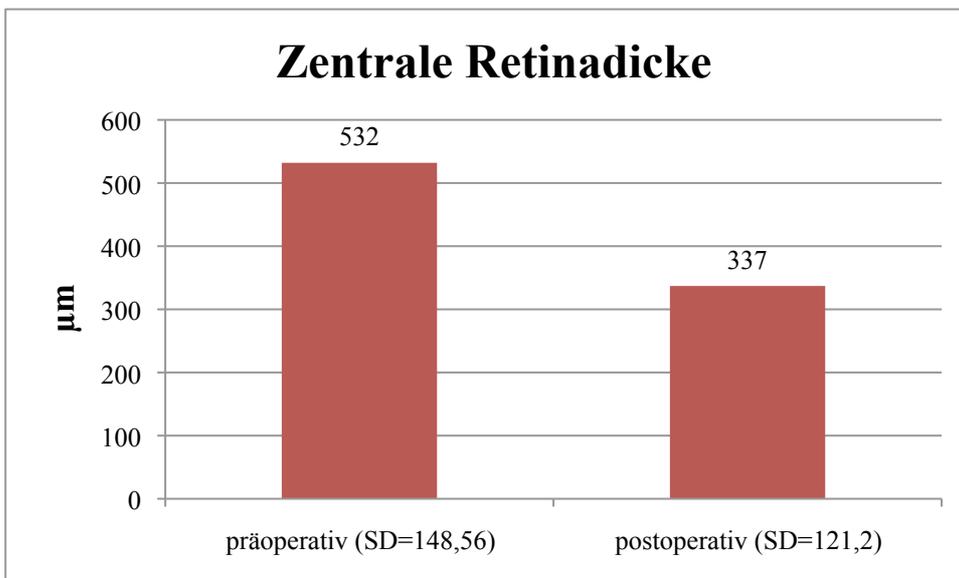


Abb. 35: Durchschnittliche Veränderung der zentralen Retinadicke bei Diabetikern

#### 4.2.3 Betrachtung des Makulavolumen

Auch das Makulavolumen nahm ebenso wie die zentrale Retinadicke bei allen Diabetespatienten post injectionem ab. Bei fünf der sechs Studienteilnehmer zeigte sich eine Abnahme von mehr als 10%.

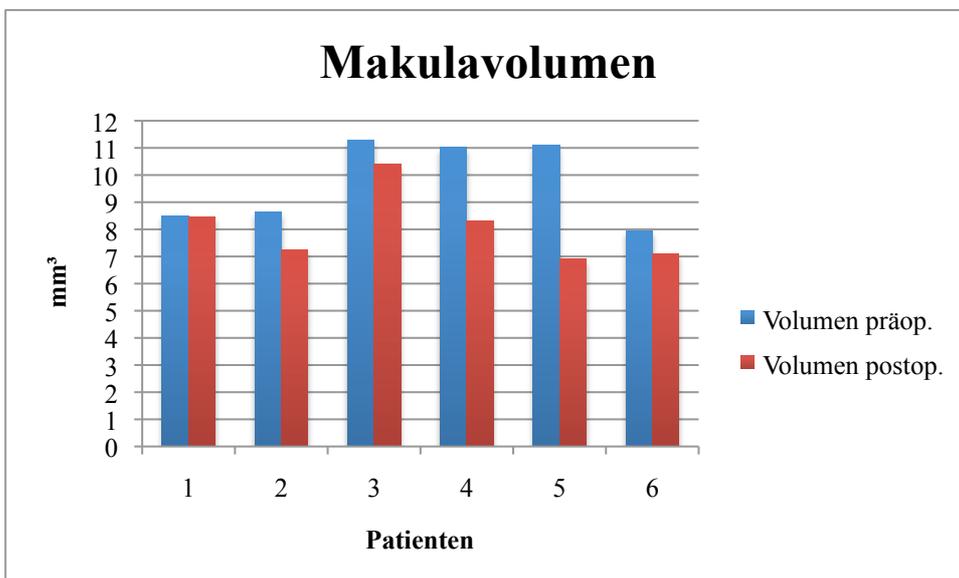


Abb. 36: Entwicklung des Makulavolumens der einzelnen Diabetiker

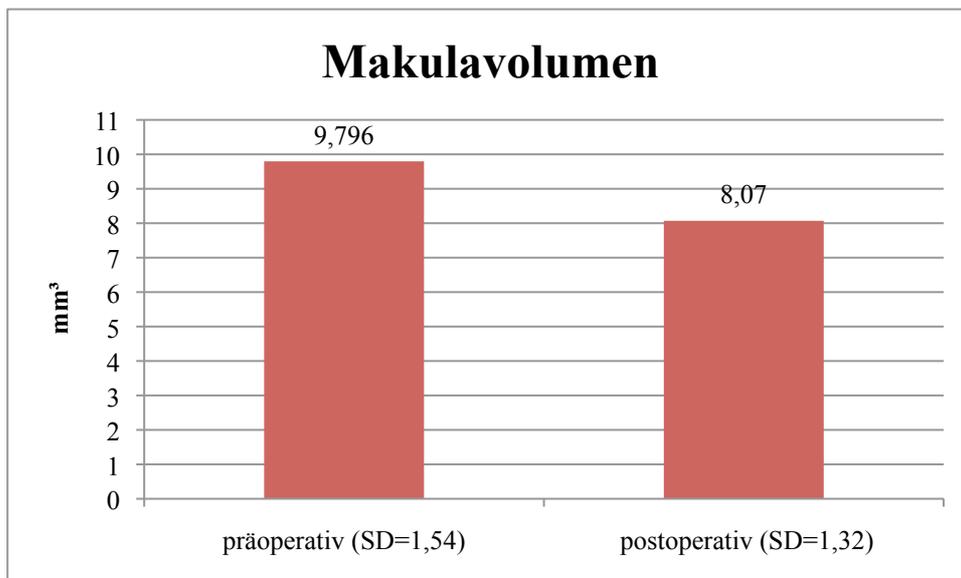


Abb. 37: Durchschnittliche Abnahme des Makulavolumens bei Diabetikern

### 4.3 Patienten mit Zentralvenenverschluss

Die kleinste Probandengruppe der vier Patienten mit Zentralvenenverschluss vor folgendermaßen vortherafiert: Drei Patienten hatten lediglich Bevacizumab und ein Studienteilnehmer hatte Bevacizumab und eine Laserbehandlung erhalten.

#### 4.3.1 Entwicklung der Sehschärfe

Auch bei den Patienten mit Zentralvenenverschluss wurde der Visus lediglich zu Beginn der Studie, das heißt vor der suprachorioidalen Injektion, und sechs Monate nach der Operation bestimmt. Eine immense Sehkraftverbesserung von jeweils 1,4 auf 0,7 logMar und von 1,4 auf 0,4logMar boten zwei Studienteilnehmer. Der Visus eines Patienten blieb stabil und einer der vier Probanden erlitt nach sechs Monaten einen Visusverlust (von 0,3 auf 0,5 logMar).

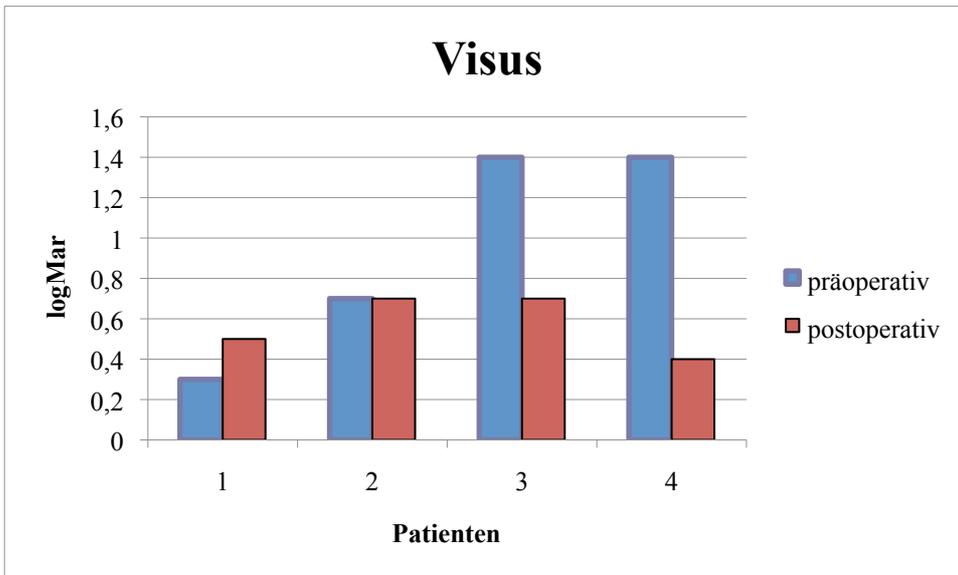


Abb. 38: Veränderung der Sehkraft der einzelnen Patienten mit Zentralvenenverschluss

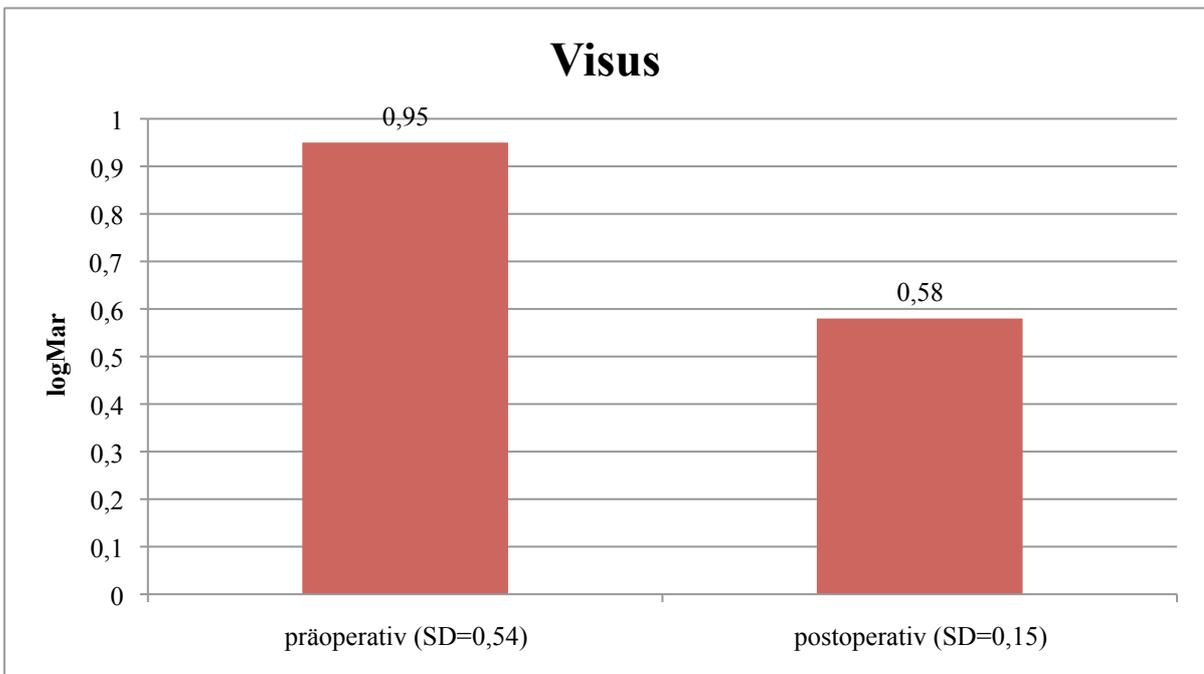


Abb. 39: Durchschnittliche Visusveränderung bei Zentralvenenverschluss

#### 4.3.2 Veränderung der Retinadicke

Die zentrale Retinadicke nahm auch bei allen vier Studienteilnehmern mit Zentralvenenverschluss postoperativ ab. Bei allen vier Probanden betrug die Abnahme mehr als 10%, wobei zwei Patienten eine drastische Reduktion der Retinadicke von 647  $\mu\text{m}$  auf 209  $\mu\text{m}$  und von 1297  $\mu\text{m}$  auf 243  $\mu\text{m}$  präsentierten.

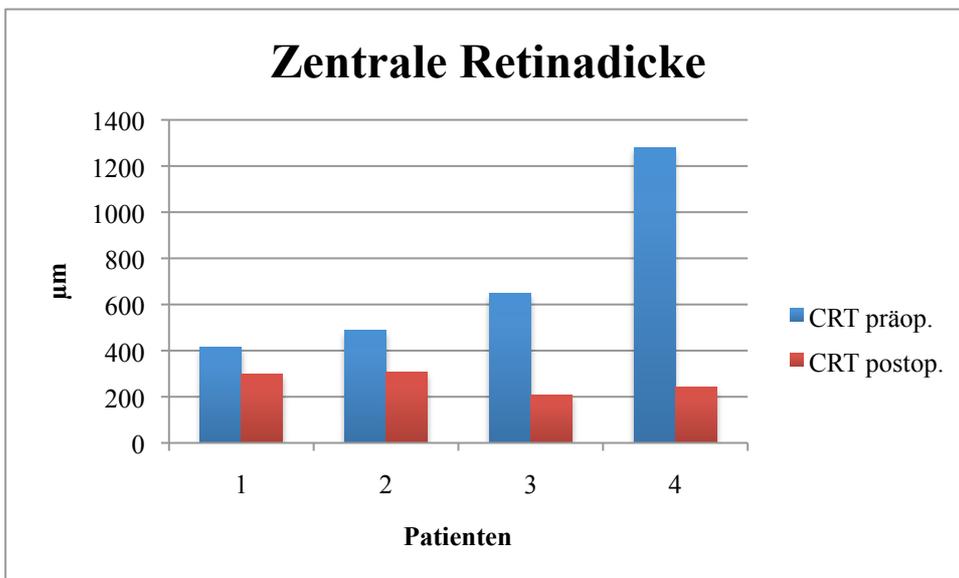


Abb. 40: Zentrale Retinadicke der Patienten mit Zentralvenenverschluss prä- und postoperativ

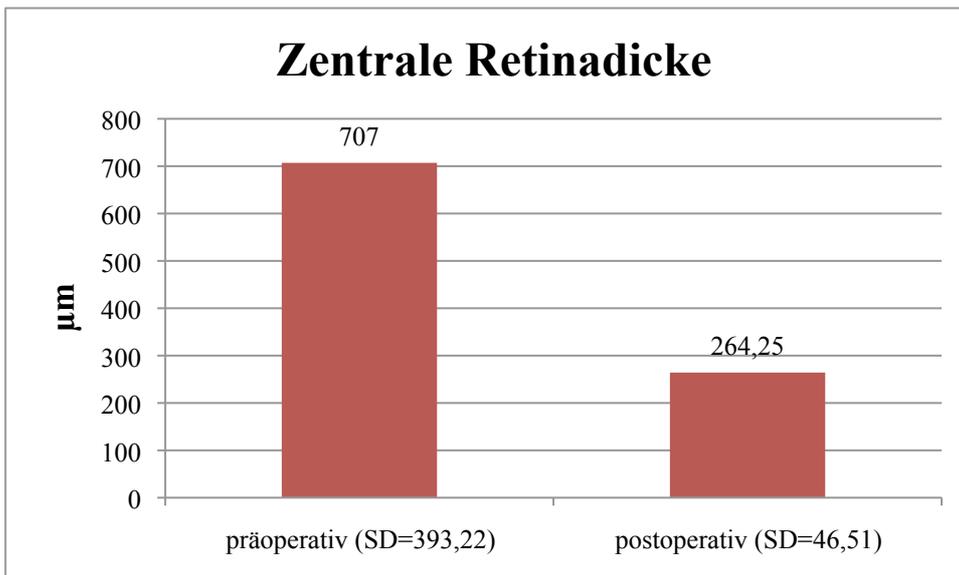


Abb. 41: Durchschnittliche Veränderung der zentralen Retinadicke bei Patienten mit ZV

#### 4.3.3 Veränderung des Makulavolumens

Das Makulavolumen reduzierte sich wie die zentrale Retinadicke postoperativ bei allen Patienten mit Zentralvenenverschluss. Bei drei der vier Studienteilnehmer zeigte sich eine Abnahme von mehr als 10%.

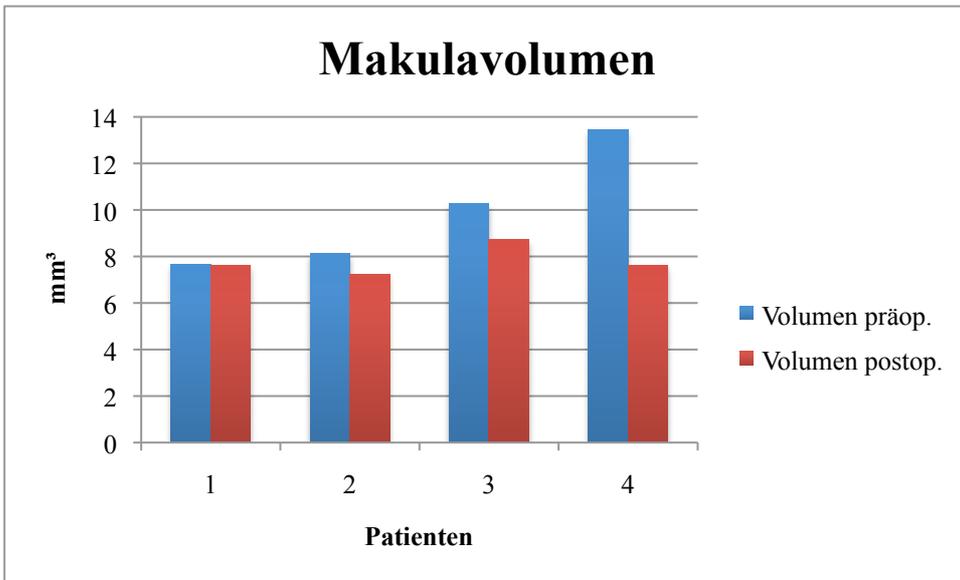


Abb. 42: Entwicklung des Makulavolumens der einzelnen Probanden mit ZVV

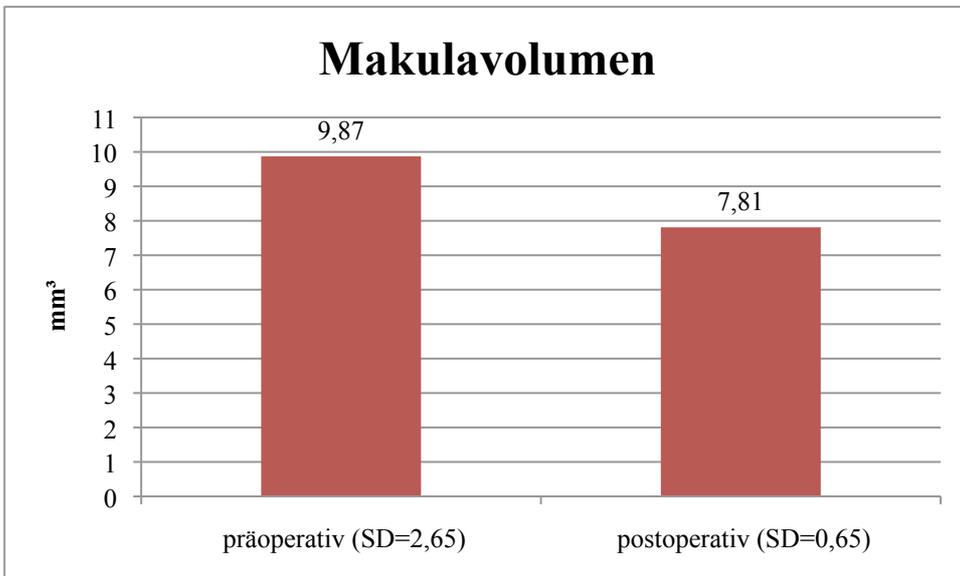


Abb. 43: Durchschnittliche Abnahme des Makulavolumens der Patienten mit ZVV

## 5. Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Sicherheit und die Durchführbarkeit der zielgenauen Einbringung eines Medikamenteninjektats in den suprachoroidalen Raum mit Hilfe eines Mikrokatheters im Rahmen einer kleinen Patientenstudie zu erforschen. Primär ging es nicht darum, eine immense Befundverbesserung oder Krankheitslinderung bei der Probandengruppe zu erzielen, sondern die Funktionalität des Katheters bei der Verhinderung des Fortschreitens der exsudativen Makulopathien zu überprüfen. Der Mikrokatheter, der im Rahmen dieser Studie verwendet wurde, kommt bereits in der Glaukomchirurgie bei der Eröffnung und Erweiterung des Schlemm'schen Kanals mit Hilfe einer Hyaluronsäureapplikation erfolgreich am Menschen zum Einsatz. (Lewis RA et al., 2007/2009/2011) Die gezielte Medikamentenapplikation in den suprachoroidalen Spalt wurde im Rahmen verschiedenartiger Studien an Tier und Mensch getestet. Olsen et al. beschrieben am Tiermodell den Suprachoroidalraum bereits als relativ großen Spalt, der bei sorgsamem chirurgischen Vorgehen auf sichere Art und Weise wiederholt katheterisiert und zur Medikamenteneinbringung genutzt werden kann. Beim Suprachoroidalspalt handelt es sich nicht um einen physiologisch existenten, sondern einen künstlich geschaffenen Raum zwischen Aderhaut und Lederhaut. Olsens Studiengruppe führte bei 94 Schweinen eine Katheterisierung und eine Medikamenteninjektion am hinteren Augenpol durch und evaluierte bereits die pharmakokinetischen Effekte am Tiermodell. Es zeigte sich eine enorm hohe Medikamentenkonzentration und eine verlängerte Verweildauer in der Chorioidea, wobei systemisch nur ein sehr niedriger Medikamentenlevel nachgewiesen werden konnte. In der Chorioidea maß man im Vergleich zur Retina signifikant höhere Arzneimittelwerte (Faktor 10). Es gab keine das Augenlicht bedrohende Ereignisse, die mit der Medikation oder der Applikationsweise in Zusammenhang standen. (Olsen TW et al., 2006)

Da das Medikament direkt am hinteren Augenpol appliziert wird, reduziert man das Risiko von Verletzungen am vorderen Augenpol immens. Ein weiterer Vorteil ist das minimal-invasive, den Glaskörper umgehende chirurgische Verfahren in Kombination mit der verlängerten Medikamentenverweildauer im Gewebe. Zusätzlich ist die Wahrscheinlichkeit der Entstehung eines Glaukoms oder einer Katarakt wesentlich geringer als bei intravitrealen Injektionen, da nicht ins Augeninnere eingedrungen wird. So gesehen ist der Suprachoroidalspalt das ideale Medikamentenreservoir, um ungünstige Nebenwirkungen am vorderen Augenabschnitt zu vermeiden. Außerdem zeigten sich an für Standardtherapien unempfindlichen Augen positive Behandlungserfolge, wobei sich die Medikamentenwirkungsdauer durch die Reservoirfunktion des Suprachoroidalspalt bei der altersbedingten Makuladegeneration auf etwa 3-6 Monate und bei exsudativen Makulaerkrankungen mit Makulödem wie bei der Diabetischen Makulopathie oder dem Zentralvenenverschluss möglicherweise auf eine noch längere Zeitspanne verlängerte. Eine

Studie von Tetz et al. demonstrierte anschaulich, dass Patienten, die nicht auf Standardtherapien ansprachen, nach dem Einsatz des Mikrokatheters über einen Zeitraum von 6 Monaten einen stabilen Visus aufwiesen. (Tetz, M. et al., 2012)

Dieser Aspekt sollte noch in weiteren klinischen Studien mit einer größeren Anzahl an Probanden und einer nach Standardtherapie behandelten Vergleichsgruppe über einen längeren Zeitraum genauer untersucht werden, um die geeignete Patientenauswahl für die Medikamentenapplikation mittels Mikrokatheter besser treffen zu können. Des Weiteren sollte der Einsatz von Medikamenten im Suprachoroidalraum, die aufgrund ihrer pharmakokinetischen Effekte nicht intravitreal eingesetzt werden können, diskutiert werden.

Die im Laufe dieser Arbeit erzielten Behandlungsergebnisse waren zum größten Teil positiv und vielversprechend. Da es sich bei der Arbeit um eine kleine nicht-vergleichende Fallserie von Patienten mit unterschiedlichen exsudativen Makulaerkrankungen handelt, ist eine statistische Auswertung der Daten nicht sinnvoll. Deshalb werden in den folgenden Abschnitten die Ergebnisse krankheitsbezogen detailliert diskutiert.

Bei der Diabetischen Makulopathie handelt es sich um eine schwere exsudative Makulaerkrankung, bei der bis heute viele Behandlungsansätze scheiterten. Man vermutet, dass es durch die chronische Hyperglykämie in den Zellen zur vermehrten Glykolyse und Akkumulation von Stoffwechselprodukten, unter anderem auch Sauerstoffradikalen, kommt. Diese Abbauprodukte lagern sich in die Zellen ein und führen zu einem osmotischen Gradienten. Dieser bewirkt ein vermehrtes Einströmen von Wasser in die Zelle und ein Zerstören des Zellgleichgewicht, der Zellhomöostase. Des Weiteren kommt es durch die Ablagerung von Lipiden, Proteinen und anderen Stoffwechselprodukten, sogenannten harten Exsudaten, zu entzündlichen Reaktionen mit vermehrter Zellapoptose und zum Aufbrechen intrazellulärer Zellverbindungen. Die Zerstörung der Zonulae occludentes und die dadurch bedingte erhöhte Gefäßpermeabilität gelten als Hauptursachen für die Entstehung des Diabetischen Makulaödems und die Zerstörung der retinalen Fotorezeptoren. Vor allem in der peripheren Netzhaut wird unter ischämischen Bedingungen zusätzlich der Wachstumsfaktor VEGF freigesetzt, der Gefäßneubildungen bewirkt und zur erhöhten Gefäßpermeabilität beiträgt. Insgesamt kommt es zu einer Funktionsstörung der inneren Blut-Retina-Schranke und zum Untergang der Kapillararchitektur der Netzhaut. Als Folgen resultieren daraus eine Gefäßleckage, ein Netzhautödem, ein gestörter Abtransport und somit die Akkumulation von Stoffwechselprodukten und die Proliferation neuer leckagenreicher Gefäße. Viele Behandlungsansätze zeigten bis heute keine herausragenden Erfolge. So versuchten bei der Diabetischen Makulopathie Takagi et al. nach einer pars plana Vitrektomie eine Retinotomie durchzuführen und nach Spülung des subretinalen Raumes („retinal washout“) die harten Exsudate operativ zu entfernen. Das hierbei

entstandene Netzhautforamen wurde mit Laserkoagulation verschlossen. Kurzfristig zeigten sich Visussteigerungen, langfristig jedoch konnte nach einer Studie von Takaya et al. keine signifikante Sehschärfenverbesserung oder Visusstabilisierung verzeichnet werden. Die Ursache dafür liegt wohl darin, dass sich die Exsudate in den inneren Netzhautschichten ablagern und durch eine Spülung nicht alle Exsudate herausgelöst werden können. In weiteren Studien, zum Beispiel bei Dehghan et al., wurde der Therapieerfolg einer pars plana Vitrektomie in Kombination mit einem ILM (internal limiting membran) – Peeling untersucht. Beim ILM-Peeling wird eine auf der Netzhaut liegende Membran, die häufig zur tangentialen retinalen Traktion und somit zur Entstehung eines Makulaödems beiträgt, entfernt. Gleichzeitig werden bei diesen Eingriff Überreste des Glaskörpers beseitigt, die zu einer vitreoretinalen Traktion führen können. Alle Studien belegen, dass es durch das membrane peeling zu einer Abnahme der Retinadicke kommt. Jedoch korreliert diese Reduktion nicht immer mit einer Visusverbesserung. Die Auswirkungen des ILM auf ein Diabetisches Makulaödem sind noch nicht eindeutig geklärt. So gibt es laut Dehghan et al. unterschiedliche Untersucher, die bei der pars plana Vitrektomie mit oder ohne ILM-Peeling die gleichen Behandlungserfolge erzielten und solche, die mit ILM-Peeling deutliche Visussteigerungen zu verzeichnen hatten. Zusammenfassend gibt Dehghan in seiner Studie an, dass über einen Beobachtungszeitraum von 6 Monaten eine PPV mit ILM-Peeling keine signifikante Befundverbesserung hervorbringt.

Nachdem die oben beschriebenen Therapieversuche mangels signifikanten Erfolgs keine befriedigenden Behandlungsoptionen darstellten, geht die Therapie der diabetischen Makulopathie heute in zwei unterschiedliche Richtungen. Einerseits behandelt man Diabetiker mittels Laserkoagulation, andererseits durch intravitreale Injektion. Bei der Lasertherapie muss man zwischen der Diabetischen Retinopathie und der Diabetischen Makulopathie differenzieren. Leckagenreiche Gefäße sollen per Lasereinsatz abgedichtet und verschlossen werden, sodass es nicht zu einem Anschwellen der Netzhaut und weiteren Neovaskularisationen kommen kann. Das Problem der Laserbehandlung liegt darin, dass die Retina und vor allem die Fotorezeptoren an der durch den Laser bearbeiteten Stelle irreversibel zerstört werden. Der Einsatz eines Lasers ist aufgrund einer Skotombildung im Makula- und Foveabereich gar nicht und in der Peripherie auch nur eingeschränkt möglich. Dies bedeutet, dass bei der Diabetischen Makulopathie und insbesondere beim Diabetischen Makulaödem eine Standardtherapie mit Hilfe des Lasereinsatzes nicht in Frage kommt. Es handelt sich hierbei um eine schwere Netzhauterkrankung, da die Patienten durch den zentralen Sehverlust sehr stark eingeschränkt sind. Eine seit einigen Jahren erprobte Behandlungsstrategie ist das Einbringen von anti-tzündlichen und antiproliferativen Medikamenten in den Intravitrealraum. Hierbei stellte sich zum ersten Mal nach den oben genannten erfolglosen oder nur kurzzeitig erfolgversprechenden Therapieversuchen ein Stopp in der Krankheitsprogression ein. Schon früher erkannte man, dass eine topische oder

orale Therapie mit Glukokortikoiden bedingt durch deren antientzündliche Komponente einen positiven Einfluss auf den Visus schwer erkrankten Diabetiker hatte. Da eine Glukokortikoidtherapie in den oben genannten Darreichungsformen jedoch zu schweren Blutzuckerentgleisungen führt und damit schwere Nebenwirkungen an den anderen vom Diabetes mellitus betroffenen Organsystemen hervorruft, stellt sie keine Therapieoption dar. Die intravitreale Injektion diente hier als eine hervorragende Ausweichmöglichkeit. Als Standardmedikation kommen als antiinflammatorisches Medikament momentan meist Dexamethason und als antiproliferatives Komponente Ranibizumab oder im off-label-Gebrauch Bevacizumab zum Einsatz. Der Therapieerfolg, der bei Patienten mit einer schweren Diabetischen Makulopathie, in einer Abnahme des Diabetischen Makulaödem und einer damit eventuell leicht verbesserten Sehschärfe liegt, ist stark von der Compliance abhängig. So muss in regelmäßigen Abständen, mindestens alle 3 Monate, eine optische Kohärenztomographie oder eine angiographische Untersuchung der Retina durchgeführt werden, um die Entwicklung eines Makulaödems oder frischer Gefäßneubildungen sofort zu entdecken und dem entgegen wirken zu können. Der große Nachteil intravitrealer Injektionen liegt darin, dass sie nur eine kurze Halbwertszeit von einigen Wochen haben. Zusätzlich müssen die Medikamente vom Glaskörper aus einen weiten Weg bis zum Ort des Krankheitsgeschehen, den äußeren Retinaschichten, zurücklegen, sodass sicherlich der größte Teil der medikamentenspezifischen Wirkung bereits „auf dem Weg“ verloren geht. Außerdem stellen die intravitrealen Injektionen für viele Patienten ein pekuniären Problem dar, da eine Injektion aufgrund eines zur Zeit noch bestehenden Marktmonopols etwa 3000€ kostet und die Krankenkasse nur eine begrenzte Anzahl an intravitrealen Applikationen übernimmt. Des weiteren ist heute noch nicht klar, ob der Krankheitsprogress überhaupt durch eine intravitreale antiinflammatorische und antiproliferative Behandlung zu stoppen ist und die diabetische Makulopathie zum Stillstand kommt oder ob eine dauerhafte Therapie notwendig ist. Im klinischen Alltag werden patientenbezogen je nach Therapieansprechens durchschnittlich drei bis sechs intravitreale Injektionen durchgeführt. Oftmals zeigen die Patienten mit schweren diabetischer Makulopathie kurzfristig einen Behandlungserfolg, der aber bei längerfristiger Beobachtung nicht bestätigt werden kann. Bei mangelhaften Ansprechens auf die injizierte Medikation in einem Zeitraum von etwa drei bis sechs Monaten rät man den Patienten aufgrund des Nebenwirkungsspektrums sowohl medikamentös als auch operativ bedingt von einer erneuten Injektion ab.

Zu diesem Zeitpunkt oder vielleicht sogar anstelle der intravitrealen Injektionen könnte der in dieser Arbeit untersuchte suprachoroidale Katheter zum Einsatz kommen. Des Weiteren gibt es ein Patientenkollektiv, das an einem Diabetischen Makulaödem leidet und trotz eines fehlenden ungünstigen anatomischen Korrelats beispielsweise in Form von harten Exsudaten nicht auf eine konventionelle Therapie in Form von intravitrealen Injektionen

anspricht. Auch bei dieser Patientengruppe könnte der Einsatz des suprachorioidalen Katheters erfolgversprechend sein.

Unsere hier untersuchte kleine Patientengruppe von 6 Probanden mit schwerer diabetischer Makulopathie wies subfoveal harte Exsudate auf zeigte auf intravitreale Injektionen keinerlei Krankheitsverbesserung. Bereits im ersten Monat nach der suprachorioidalen Injektion mit Bevacizumab (VEGF-Antagonist) und Triamcinolon konnte in der optischen Kohärenztomographie eine Verminderung und teilweise sogar ein Verschwinden der harten Exsudate und des damit einhergehenden Makulaödems festgestellt werden. Nach Auflösung der Exsudate beobachtete man innerhalb von ein bis zwei Monaten post injectionem eine funktionelle Verbesserung in Form einer Steigerung der Sehkraft. Man spekuliert, dass die Effektivität der Medikamenteneinbringung mittels Mikrokatheter daraus resultiert, dass der antiinflammatorische und der antiproliferative Wirkstoff direkt am Zielort, der Chorioidea, eingebracht wird. Im untersuchten Zeitraum von sechs Monaten stabilisierte sich der Visus und sowohl die Retinadicke als auch das Makulavolumens nahm bei allen sechs Patienten ab. Die Abnahme des Makulavolumens, welche sich per OCT-Untersuchung quantifizieren lässt, zeigt gleichzeitig den Rückgang des Diabetischen Makulaödems an.

Ein Rückgang des Makulaödem konnte nach der suprachorioidalen Medikamentenapplikation ebenso bei den vier Patienten festgestellt werden, deren Makulaödem aus einem Zentralvenenverschluss herrührte und das bislang auf keine andere Therapie angesprochen hatte. Bei der Behandlung des Zentralvenenverschlusses scheiterten ebenso wie bei der Therapie der Diabetischen Makulopathie viele Behandlungsansätze.

Da es sich meist um kardiovaskulär vorbelastete Patienten handelt, ist eine kausale Therapie mit beispielsweise der singulären Blutdruckeinstellung in den seltensten Fällen möglich. Frühere Studien der Central Vein Occlusion Study Group haben gezeigt, dass ein ausgeprägter Visusverlust den Hauptrisikofaktor für die Entstehung eines Irisneovaskularisationsglaukom nach ZVV darstellt. Bei einem Ausgangsvisus kleiner 0,1 fand bei 80% der Patienten keine spätere funktionelle Erholung statt. (CVOS-Group 1997)

So war das Ziel aller im folgenden Abschnitt erläuterten Therapieversuche eine Visusverbesserung zu erreichen: Da zum Zeitpunkt des Zentralvenenverschlusses schon eine Thrombose bestand, versuchte man per Antikoagulation ein Wachstum des bestehenden Thrombus und damit eine Verschlechterung des vorhandenen Verschlusses zu verhindern. Jedoch zeigten zahlreiche Studien, dass der interventionelle Einsatz von Heparin, Cumarinen oder Acetylsalicylsäure keine bahnbrechenden Erfolge bei der Behandlung eines ZVV liefert. Beim Gebrauch einer gerinnungshemmenden Medikation konnten zwar in allen Studien geringfügige Visusverbesserungen bemerkt werden, jedoch sollten aufgrund der niedrigen Evidenz die möglicherweise durch die Therapie verursachten

hämorrhagischen Komplikationen nicht außer Acht gelassen werden, sodass eine Antikoagulationstherapie beim ZVV als nicht empfehlenswert oder nachteilig angesehen wird. (Ingerslev, 1999)

Auch die Therapie mit der GRID-Laserkoagulation erwies sich als nicht erfolgversprechend. Bei dieser Technik werden schwach sichtbare Laserherde über eine Dauer von 0,1 - 0,2 Sekunden in die blutungsfreien Areale des vom Verschluss betroffenen Makulabereichs gesetzt. Der Abstand zur Foveamitte sollte hierbei mindestens 500-700µm betragen. In einer Studie von Gutmann und Zegarra aus dem Jahr 1984 brachte die gitterförmige Laserkoagulation bei der Behandlung des Makulaödems beim ZVV in einzelnen ausgewählten Einzelfällen zunächst positive Ergebnisse, welche jedoch bei einer größeren Fallzahl in der Central Vein Occlusion Study Group nicht bestätigt werden konnten. Eine zentrale Laserkoagulation bei persistierendem Makulaödem führte zwar zu einer Abnahme des angiographisch sichtbare Gefäßleck und einer „Austrocknung“ der Makula, bracht aber nicht die erwünschte Visusverbesserung mit sich. (CVOS-Group, 1995) So wird eine Laserkoagulation nach ZVV heute nur noch beim Vorhandensein von Irisneovaskularisationen empfohlen.

In neueren Studien versuchte man mit dem Gedanken, eine dauerhafte Verbindung zwischen Chorioidea und Retina zu schaffen und dadurch eine verbesserte retinale Perfusion zu erzeugen laserinduziert eine chorioretinale Anastomose herzustellen. Hierbei ging es vor allem darum einen künstlichen Blutabfluss zu schaffen und somit den weiteren Blutrückstau ins venöse System und die Entstehung weiterer ischämischer Areale zu verhindern. In einer neueren prospektiven, randomisierten Studie von McAllister et al. mit nicht-ischämischen ZVV wurden 58 Patienten eine chorioretinale Anastomose angelegt und 55 Patienten konventionell therapiert. Nach 18 Monaten erreichten die Patienten mit der chorioretinalen Anastomose im Vergleich zur Kontrollgruppe eine Visusverbesserung um 11,7 Buchstaben. (McAllister et al., 2010)

Da die im Rahmen dieser Arbeit untersuchte Probandengruppe jedoch an ischämischen Zentralvenenverschlüsse leidet und es hierzu noch keine einschlägigen Studien gibt, stellte die chorioretinale Anastomose ebenfalls keine Therapieoption dar. Außerdem konnte sich die Technik der laserinduzierten chorioretinalen Anastomose trotz der teilweise positiven Studienergebnisse vor allem wegen der hohen Komplikationsrate, wie Glaskörperblutungen, chorioidale Neovaskularisationen, Rubeosis iridis oder Neovaskularisationsglaukom nicht durchsetzen. (Bavbek et al., 2005; Browing, Rotberg, 1996)

Zu den chirurgischen Therapieverfahren bei Zentralvenenverschlüssen mit chronisch persistierendem Makulödem gehört die Vitrektomie mit oder ohne Membrana-limitans-interna (ILM)-Delamination, die Optikoneurotomie und die retinale endovasale Lyse.

DeCross et al. zeigten beispielsweise in einer kleinen Studie, dass sich nach Vitrektomie mit ILM-Peeling die anatomischen Verhältnisse, in Form von einer Reduktion der Retinadicke,

veränderten, eine Verbesserung der Sehschärfe jedoch nicht bemerkt werden konnte. (Decross et al., 2009)

In weiteren Studien konnte ebenfalls eine Retinadickenreduktion registriert werden, wobei zusätzlich teils signifikante, teils minimale, nicht signifikante Visusverbesserungen hinzukamen. Man kann wohl sagen, dass eine Vitrektomie mit ILM-Peeling zu einem Rückgang eines chronisch persistierenden Makulödems führt, dies jedoch nicht immer mit einer Visusverbesserung einhergeht. Die Studien belegen, dass eine Erholung der Sehschärfe bei frühzeitiger Vitrektomie wahrscheinlicher ist. (Park et al., 2010; Raszewska-Steglinska et al., 2009; Tachi et al., 1999)

Bei der radiären Optikoneurotomie (RON) handelt es sich noch um ein experimentelles Verfahren, da bislang keine Daten aus größeren prospektiven randomisierten Studien existieren. Bei diesem Verfahren geht man von einem Verschluss der Vene auf Höhe der Lamina cibrosa der Papille aus. Nach der Vitrektomie wird mit einer Lanze auf der nasalen Seite radiär in die Papille eingestochen. Hierbei sollten die bindegewebige Lamina cibrosa der Papille und Anteile der Augapfelhülle eröffnet werden, um mehr Platz für die vermutlich im Sehnervenkopf eingeeengten Gefäße zu schaffen und die Durchblutung zu verbessern. Die größten Patientenstudien publizierte der Erstbeschreiber Opremcak selbst. In seiner retrospektiven Pilotstudie behandelte Opremcak elf Patienten mit Zentralvenenverschluss mit der radiären Optikoneurotomie, wobei die präoperative Sehschärfe der Probanden zwischen 0,05 und fehlender Lichtscheinwahrnehmung lag. Das Verschlussalter betrug im Mittel etwa vier Monate. Zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung, im Durchschnitt nach neun Monaten, verbesserte sich die Sehschärfe bei acht Patienten um mehr als zwei Zeilen. Ein Patient zeigte keinerlei Visusveränderung und zwei Probanden verschlechterten sich postoperativ um mehr als zwei Zeilen. Einen direkten Zusammenhang zwischen Erkrankungsdauer und postoperativer Visusveränderung konnte man nicht beobachten. (Opremcak et al., 2001)

Bei der Erstbeschreibung wird von keinerlei operativen Komplikationen berichtet. In weiteren Studien jedoch beschreibt Opremcak selbst eine erhöhte Inzidenz von intraokulären Druckerhöhungen und Endophthalmitiden nach Optikoneurotomie. (Opremcak et al., 2006) Des Weiteren berichteten mehrere Autoren über weitere operative Komplikationen und vor allem eine hohe Rate postoperativer Gesichtsfelddefekte. (Feltgen et al., 2005)

Arevalo schreibt aus seiner Studie schlussfolgernd, dass das chirurgische im Vergleich zum nicht chirurgischen Vorgehen keinen positiven Beitrag zum Krankheitsverlauf nach ZVV leistet. (Arevalo et al., 2008)

Das letzte beim ischämischen ZVV erprobte chirurgische Verfahren ist die retinale endovasale Lysetherapie (REL). Bei der REL wird mit Hilfe einer Glaskanüle eine möglichst gestaute retinale Vene punktiert und ein Fibrinolytikum injiziert. Hierbei handelt es sich um den rekombinanten Gewebe-Plasminogen-Aktivator (rtPA), der mit dem im Körper natürlich vorkommenden Plasminogen-Aktivator identisch ist. Die Studienergebnisse des

Erstbeschreibers zeigten positive Ergebnisse in Form von Sehkraftsteigerungen und wenigen Komplikationen (Weiss, 1998; Weiss,Bynoe, 2001), was jedoch von anderen Studiengruppen nicht nachvollzogen werden konnte. So berichten Feltgen et al. über eine prospektive Fallserie mit 13 an einem ischämischen ZVV erkrankten Patienten, bei der nach retinaler endovasaler Fibrinolyse an 13 Augen 22 zusätzliche Operationen aufgrund von Komplikationen wie Neovaskularisationsglaukom, Phthisis bulbi oder Kataraktentwicklung notwendig waren. Eine wesentliche Visusveränderung konnten in dieser Patientengruppe ebenfalls nicht festgestellt werden. (Feltgen et al., 2007)

Da die chirurgischen Verfahren in den letzten Jahren immer mehr an Bedeutung verloren haben, rückt die medikamentöse Therapie vor allem bei der Behandlung des Makulaödems bei ischämischem ZVV mehr in den Vordergrund. Eine Thrombusauflösung und somit eine ursächliche Therapie des ZVV im Sinne einer Beseitigung des Abflusshindernisses ist durch eine medikamentöse Therapie nicht möglich. Das primäre Ziel des Medikamenteneinsatzes besteht hingegen darin, das inflammatorisch durch eine Störung der Blut-Retina-Schranke entstandene visusvermindernde Makulaödem zu reduzieren oder ganz zu beseitigen. Die intravitreale Applikation eines Dexamethason- Implantats (Ozurdex®) ist hierbei die einzige Arzneimitteltherapie, die in Deutschland zur Behandlung des Makulaödems nach retinalem Venenverschluss zugelassen ist. Nach der Injektion des Implantats in den Glaskörper wird das Dexamethason langsam freigesetzt (slow release application). In der großen Geneva-Ozurdex-Studie mit 1267 eingeschlossenen Studienteilnehmern wurde die Wirksamkeit des Dexamethasons bei Zentralvenenverschlüssen im Rahmen einer prospektiven, doppelblinden Parallelgruppenstudie überprüft, wobei den Patienten randomisiert entweder Ozurdex® oder ein Placebo injiziert wurde. 85% der Probanden zeigten innerhalb der sechsmonatigen Studiendauer eine Visusverbesserung oder zumindest keine Verschlechterung sowie einen deutlichen Rückgang des Makulaödems. Die Anzahl schwerwiegender Nebenwirkungen, wie beispielsweise eine immense Erhöhung des Intraokularsdrucks oder die Entwicklung einer Katarakt, waren in der Ozurdex® - und in der Placebo-Gruppe ähnlich. (Haller et al., 2010)

Als weitere medikamentöse Therapieoption stehen die VEGF-Inhibitoren Pegaptanib, Ranibizumab und Bevacizumab heute im off-label-Gebrauch zur Verfügung. Zur Therapie mit Bevacizumab liegen die meisten publizierten Daten vor. Die Injektion des humanisierten monoklonalen Antikörpers führte meist innerhalb eines Monats zu einem starken Rückgang des Makulaödems und einen hiermit verbundenen raschen Visusanstieg. Es waren jedoch wie bei der Therapie der altersbedingten Makuladegeneration häufige Reinjektionen im Verlauf nötig, wobei noch unklar ist, wie oft und in welchen Abständen diese erfolgen müssen. Zur Erlangung einer Visusstabilität wird in verschiedenen Studien von zwei bis neun, im Durchschnitt von etwa fünf Injektionen jährlich gesprochen. (Jaisle et al. 2006; Schaal et al., 2007; Stahl et al., 2007; Kriechbaum et al., 2008; Gregori et al., 2008)

Eine kleine Fallserie von Matsumoto et al. zeigte, dass sich auch bei schnellem Ansprechen nach vier bis zwölf Wochen ein Rezidiv des Makulaödems entwickeln kann. Es ist nicht geklärt, ob auch zahlreiche Injektionswiederholungen diesen Reboundeffekt jemals verhindern können. (Matsumoto et al., 2007)

Abschließend kann man sagen, dass die Therapie des ischämischen Zentralvenenverschlusses sich heutzutage auf die medikamentöse Behandlung mit dem Ziel der Reduktion des Makulödems beschränkt. Hierbei stellt die intravitreale Injektion des Glukokorikoid Dexamethason die Leitlinientherapie dar, wobei den Patienten häufig zusätzlich ein VEGF-Hemmer, meist Bevacizumab, intravitreal verabreicht wird. Die Probleme dieses Behandlungsansatzes sind neben mangelnden Ansprechens die Unklarheit darüber, wie oft und in welchen Abständen die Medikamente verabreicht werden sollen. Hier knüpft die in dieser Arbeit untersuchte Patientenserie an. Ebenso, wie die Probanden mit Diabetischer Makulopathie oder altersbedingter Makuladegeneration wurde den vier Patienten mit dem ischämischen Zentralvenenverschluss eine Kombination aus einem Glukokortikoid und einem VEGF-Hemmer suprachoroidal mit dem Mikrokatheter verabreicht. Wie bereits oben erwähnt, konnten bei allen Studienteilnehmern nach einem Monat und noch nach sechs Monaten eine deutliche Reduktion des Makulaödems festgestellt werden. Dies konnte auch durch Abnahme der Retinadicke und des Makulavolumens im OCT belegt werden. Eine erneute suprachoroidale Injektion war im Vergleich zur intravitrealen Applikationsweise nicht nötig. Dies stellte sowohl für den Patienten als auch für den Arzt einen Behandlungsvorteil da. Dem Patienten blieben weitere chirurgische Eingriffe sowie Krankenhausbesuche erspart und für den Arzt senkte sich das Risiko vom Komplikationsentwicklungen, welche sich bei häufigen chirurgischen Eingriffen selbstverständlich maximieren. Unter Komplikationen verstand man hauptsächlich intraokuläre Druckerhöhungen, Infektionen und Blutungen. Da es sich nur um eine Fallserie von vier Patienten handelte, wurde eine statistische Auswertung nicht angestrebt. Trotzdem wurde deutlich, dass die beiden Probanden mit den stärksten Visusverbesserungen post injectionem auch eine drastische Reduktion der Retinadicke aufwiesen. Hieraus könnte man schlussfolgern, dass eine Reduktion der Retinadicke und eine gleichzeitige Verbesserung des Visus bei abnehmendem Makulaödem eine Reduktion der Ischämiezone bedeutet. Somit ständen der Ischämiegrad und die Retinadickenentwicklung beim ZVV in direktem Zusammenhang miteinander. In größer angelegten randomisierten Vergleichstudien über eine längere Zeitspanne sollte dieser Zusammenhang genauer untersucht werden.

Das positive Verhältnis zwischen einer Visusstabilisierung und einer Abnahme der Retinadicke konnte bei der Probandengruppe mit altersbedingter Makuladegeneration im Vergleich zur Patientengruppe mit Diabetischer Makulopathie und den ischämischen Zentralvenenverschlüssen nicht gezeigt werden. Bei der Diabetesgruppe stabilisierte sich bei

allen Patienten der Visus und die Retinadicke reduzierte sich verglichen mit dem Ausgangswert bei allen Probanden. Bei den Patienten mit altersbedingter Makuladegeneration, für welche anfangs die Studie konzipiert wurde und für die man sich einen großen Therapieerfolg durch den Einsatz des suprachoroidalen Katheters erhofft hatte, stellte sich kein eindeutiges Verhältnis zwischen Visusverbesserung/Visusstabilisierung und Reduktion der Retinadicke dar. So nahm zwar die Retinadicke bei der 21 Patienten starken Studiengruppe durchschnittlich zunächst ab, näherte sich jedoch nach sechs Monaten bereits wieder dem Ausgangswert. Auch die Sehkraft unterlag anfangs einigen Schwankungen, sowohl in Form einiger Visussteigerungen als auch Visusminderungen, kehrte jedoch nach sechs Monaten im Durchschnitt zurück zum Ursprungswert. Dies bedeutet jetzt dennoch nicht, dass eine suprachoroidale Medikamentenapplikation bei Patienten mit altersbedingter Makuladegeneration nicht sinnvoll wäre. Die Ursache für das unterschiedliche Verhältnis zwischen Visusveränderungen und Retinadickenabnahme bei altersbedingter Makuladegeneration, Diabetischer Makulopathie und Zentralvenenverschluss liegt im differierenden Pathomechanismus der drei Krankheitsbilder. Sorgen bei der Diabetischen Makulopathie und dem Zentralvenenverschluss hauptsächlich Abfall – und Ablagerungsprodukte in Form von harten Exsudaten für entzündliche Reaktionen und die Bildung eines Makulaödems, kommt es bei der altersbedingten Makuladegeneration im Makulabereich zur Stimulierung von Angiogenesefaktoren und zur Einsprossung von Gefäßen. Ein Makulödem ist bei der AMD nicht immer vorhanden und wenn dann durch die Pigmentepithelabhebung bei chorioidalen Neovaskularisationen bedingt. Somit muss der antiproliferativen Komponente der suprachoroidale injizierten Medikation im Makulabereich bei der AMD eine größere Bedeutung beigemessen werden als bei der DMP oder dem ZVV. Bei lang bestehender feuchter Makuladegeneration entwickelt sich ein irreversibler Sehverlust in Form einer Makulanarbe. Auch in diesem Stadium kann noch ein Makulaödem bestehen. Trotzdem ist es logisch, dass eine Abnahme des Makulaödems bei bestehender Narbe keine Visusverbesserung hervorbringen kann. Deshalb sollte auch bei der AMD mit Hilfe des Mikrokatheters frühzeitig suprachoroidal antiproliferativ und antientzündlich therapiert werden. Wie sich in der Studie gezeigt hat, kann nicht die Abnahme der Retinadicke als Verlaufsparemeter zu Rate gezogen werden. Da bei der AMD vor allem die Entwicklung bzw. die Abnahme der chorioidalen Neovaskularisationen krankheitsentscheidend sind, sollte diese am Besten mit Hilfe der Fluoreszeinangiographie verfolgt werden.

Zusammenfassend belegen die Ergebnisse der in dieser Arbeit untersuchten Studie, dass die suprachoroidale Applikation von Bevacizumab und Triamcinolon im submakulären Bereich sowohl zur Reabsorption massiv ausgeprägter harter Exsudate als auch zur Reduktion der Makuladicke, des Makulavolumens und des Makulaödems bei retinalen

Vaskulopathien, wie der Diabetischen Makulopathie oder dem Zentralvenenverschluss, führt. Die Nutzung des Suprachoroidalspaltes als Medikamentenreservoir mag eine nützliche Option darstellen, um einen direkten Kontakt zwischen Medikament und Chorioidea herzustellen und möglicherweise dauerhaft höhere Wirkstoffspiegel im Bereich der Aderhaut zu erreichen. Ob es tatsächlich zu einem Stillstand in der Krankheitsprogression kommt, kann durch die Studie abschließend nicht geklärt werden. Innerhalb der sechsmonatigen Studiendauer konnte jedoch bei keinem Probanden eine deutliche Verschlechterung des Krankheitsbildes registriert werden.

Für die altersbedingte Makuladegeneration bleibt zu sagen, dass der Einsatz des Mikrokatheters in dieser Studie keine Verbesserung des Krankheitsbildes bringen konnte. Es sollte allerdings nicht außer Acht gelassen werden, dass die Patienten ebenso wenig neue chorioidale Neovaskularisationen oder andere Komplikationen entwickelten, sodass die Krankheit innerhalb der sechsmonatigen Beobachtungsphase nicht weiter fortschritt. Da die 21 Patienten bereits an einer weit fortgeschrittenen altersbedingten Makuladegeneration erkrankt waren, kann man auch dies als Gewinn und positive Entwicklung ansehen.

So bleibt es zu hoffen, dass in Zukunft der komplikationsarme Einsatz des Mikrokatheters zur suprachoroidalen Applikation von Medikamenten vielen Patienten mit schweren exsudativen Makulopathien zumindest zu einem Stillstand im Krankheitsverlauf und zur Erhaltung des Restvisus verhilft.

## 6. Zusammenfassung

Thema der vorgelegten Arbeit war die Untersuchung der suprachoroidalen Medikamentenapplikation mit Hilfe eines Mikrokatheters bei Patienten mit schweren exsudativen Makulaerkrankungen. Im Rahmen einer Machbarkeitsstudie wurden 31 Patienten ausgewählt, wobei 21 an einer altersbedingten Makuladegeneration mit chorioidalen Neovaskularisationen und Makulaödem, sechs an Diabetischer Retinopathie mit diabetischem Makulaödem und vier an einem Zentralvenenverschluss ebenfalls mit Makulaödem erkrankt waren. Die Krankheitsverläufe aller Probanden waren sehr schwer, sodass die konventionelle leitlinientreue Therapie keine Erfolge zeigte.

Im Zuge einer kleinen Operation injizierte man den Patienten mit Hilfe eines Mikrokatheters in den Suprachoroidalraum unterhalb der Makula ein Medikamentendepot bestehend aus einem VEGF-Hemmer und einem Glukokortikoid und beobachtete sie über einen Zeitraum von 6 Monaten. Bei den AMD-Patienten führte man nach einem, drei und sechs Monaten, bei den Patienten mit Diabetischer Makulopathie und Zentralvenenverschluss nach einem und nach sechs Monaten eine postoperative Kontrolle mit Visuskontrolle, Fundusuntersuchung, optischer Kohärenztomographie, Angiographie und Augendruckmessung durch. Hierbei legte man besonderen Wert auf Schwankungen der Sehschärfe sowie Veränderung der Retinadicke und des Makulavolumens.

Bei den Patienten mit altersbedingter Makuladegeneration zeigte sich durch den Einsatz des suprachoroidalen Katheters keine wesentliche Verbesserung des Krankheitsbildes. Es konnte jedoch in der sechsmonatigen Beobachtungsphase ebenso wenig ein Fortschreiten der Krankheit, im Sinne von Bildung neuer chorioidaler Neovaskularisationen, größerer Visusverluste oder anderer Komplikationen, festgestellt werden, was bei Schwereausmaß der Krankheitsbildung als Gewinn angesehen werden kann. Die Patienten mit diabetischer Retinopathie und Zentralvenenverschluss konnten im Studienverlauf einen deutlichen Rückgang des Makulaödems, eine teils drastische Reduktion der Retinadicke und zeitweise sogar leichte Visussteigerungen verzeichnen. Der Katheter stellte sich zur Penetration des Suprachoroidalraums und Medikamentenapplikation als sichere Option dar. Komplikation, wie größere Blutungen, Infektionen, Augeninnendrucksteigerungen, Kataraktbildung, wurden bei der Benutzung des Mikrokatheters nicht registriert.

Die suprachoroidale Medikamentenapplikation scheint bei exsudativen Makulaerkrankungen, vor allem bei der Diabetischen Retinopathie und den Zentralvenenverschluss, mit schweren Verläufen wahrscheinlich durch den direkten Medikamentenkontakt mit der Chorioidea und die Depotwirkung im Suprachoroidalraum eine mögliche Alternative zur Therapie oder zumindest Krankheitsstabilisierung darstellen. In folgenden größer angelegten Studien soll genauer evaluiert werden, welchem Patientengut der Kathetereinsatz den größten Nutzen bringt.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Arevalo JF, Garcia RA, Wu L, Rodriguez FJ, Dalma-Weiszhausz J, Quiroz-Mercado H, Morales-Canton V, Roca JA, Berrocal MH, Graue-Wiechers F, Robledo V (2008) Radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion: results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). *Retina*. 2008 Oct; 28(8):1044-52.
2. Augustin AJ (2007) *Augenheilkunde*, 3. Auflage, Springer Verlag, Berlin Heidelberg, Kapitel 13, S. 340-355, S. 370-371.
3. Augustin AJ (2007) Grundzüge der Angiographie In: *Augenheilkunde*. AJ Augustin (Hrsg), 3. Auflage, Springer Verlag, Berlin Heidelberg.
4. Augustin AJ (2011) Measure Techniques in Ophthalmology. In: *Handbook of Medical Technology*. Kramme, Hoffmann, Pozos (Hrsg.), Springer Verlag, Heidelberg New York. S.2-7; 23-25
5. Bavbek T, Yenice O, Toygar O (2005) Problems with attempted chorioretinal venous anastomosis by laser for nonischemic CRVO and BRVO. *Ophthalmologica*. 2005 Sep-Oct; 219(5):267-71.
6. Browning DJ, Rotberg MH (1996) Vitreous Hemorrhage complicating laser-induced chorioretinal anastomosis for central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 1996 Oct;122(4):588-9.
7. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, Ciulla T, Boyer D, Holz FG, Tolentino M, Gupta A, Duarte L, Madreperla S, Gonder J, Kapik B, Billman K, Kane FE; FAME Study Group (2011) Long-term benefit of sustained-delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011 Apr;118(4): 626-635.e2.
8. Codenotti M, Maestranzi G, Prati M, Iuliano L (2010) Global perspectives: Treatment of Hard Macular Exudates in Diabetic Retinopathy. *Retina today* February 2010, S.39-40.
9. CVOS-Group (1995) Evaluation of grid pattern photocoagulation for macular edema in central vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group M report. *Ophthalmology*. 1996 Mar;103(3):352, discussion 353-4.
10. CVOS-Group (1997/1998) Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group. *Arch Ophthalmol* 1997 Oct;115(10):1275], *Arch Ophthalmol*. 1998 Feb;116(2):260-1.
11. DeCroos FC, Shuler RK Jr, Stinnett S, Fekrat S (2009), Pars plana vitrectomy, internal limiting membrane peeling, and panretinal endophotocoagulation for macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2009 Apr;147(4):627-633.
12. Dehghan M-H, MD; Salehipour M, Naghib J, Babaeian M, Karimi S; Yaseri M(2010) Pars plana Vitrectomy with internal limiting membrane peeling for refractory diffuse macula edema. 163. *Journal of ophthalmic and vision research* 2010; Vol. 5, No. 3: S. 162-167
13. Feltgen N, Herrmann J, Hansen L (2005) Gesichtsfelddefekt nach radiärer Optikoneurotomie. *Ophthalmologie* 102: 802-804

14. Feltgen N, Junker B, Agostini H, Hansen LL (2007) Retinal endovascular lysis in ischemic central retinal vein occlusion: one-year results of a pilot study. *Ophthalmology* 2007 Apr; 114(4):716-23
15. Gregori NZ, Gaitan J, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Feuer W, Flynn HW Jr, Berrocal AM, Al-Attar L, Dubovy S, Smiddy WE, Schwartz SG, Lee WH, Murray TG (2008) Long-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin) for the management of central retinal vein occlusion. *Retina* 2008 Oct; 28(9):1325-37.
16. Grehn (2003) *Augenheilkunde*, 28. Auflage, Springer Verlag, Berlin Heidelberg, Kapitel 13, S. 269-273
17. Grieshaber MC, Pienaar A, Olivier J, Stegmann R (2010) Canaloplasty for primary open-angle glaucoma: long-term outcome. *British Journal of Ophthalmology* 2010 Nov; 94(11):1478-82.
18. Gutman FA, Zegarra H (1984) Macular edema secondary to occlusion of the retinal veins. *Surv Ophthalmol.* 1984 May; 28 Suppl:462-70.
19. Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, Loewenstein A, Yoon YH, Jacques ML, Jiao J, Li XY, Whitcup SM; OZURDEX GENEVA Study Group (2010) Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2010 Jun; 117(6):1134-1146.
20. Ingerslev J (1999) Thrombophilia: a feature of importance in retinal vein thrombosis? *Acta Ophthalmol Scand.* 1999 Dec; 77(6):619-21.
21. IScience Interventional, *Interventional Ophthalmology* (online im Internet) URL: <http://bit.ly/N1cyl> (Stand: 12.01.2012, 20.23Uhr)
22. Jaissle GB, Ziemssen F, Petermeier K, Szurman P, Ladewig M, Gelissen F, Völker M, Holz FG, Bartz-Schmidt KU (2006) Bevacizumab zur Therapie des Makulaödems nach Zentralvenenverschluss. *Ophthalmologe.* 2006 Jun; 103(6):471-5.
23. Kellner U (2008) *Physiologie und Pathophysiologie der Retina und des Glaskörpers*, 1. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York S. 9-18
24. Klein R, Klein BE, Moss SE, Meuer SM (2008) The epidemiology of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2000; 98: 133-143.
25. Körber, N (2010) Kanaloplastik. Ein neuer Weg der Glaukomchirurgie? *Ophthalmologe*, Dezember 2010, Volume 107, Number 12, 1169-1175
26. Körber, N (2011), Kanaloplastik auf dem Vormarsch! 360°-Viskodilatation und Spannaht halten den IOD nachweislich niedrig. *Der Augenspiegel* 09/2011
27. Kriechbaum K, Michels S, Prager F, Georgopoulos M, Funk M, Geitzenauer W, Schmidt-Erfurth U (2008) Intravitreal Avastin for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: a prospective study. *Br J Ophthalmol.* 2008 Apr; 92(4):518-22.
28. Lang, GK (2004) *Netzhaut (Retina)* In: Lang GK (Hrsg) *Augenheilkunde*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York S 321-392.

29. Lewis RA, von Wolff K, Tetz M, Koerber N, Kearney J, Shingleton BJ, Samuelson TW (2007) Canaloplasty: circumferential viscodilation and tensioning of Schlemm canal using a flexible microcatheter for the treatment of open-angle glaucoma in adults: interim clinical study analysis, *J Cataract Refract Surg*, 2007;33(7):1217–26.
30. Lewis RA, von Wolff K, Tetz M, Kearney J, Shingleton BJ, Samuelson TW (2009), Canaloplasty: circumferential viscodilation and tensioning of Schlemm canal using a flexible microcatheter for the treatment of open-angle glaucoma in adults: two-year interim clinical study results, *J Cataract Refract Surg*, 2009;35(5):814–24.
31. Lewis RA, von Wolff K, Tetz M, Koerber N, Kearney JR, Shingleton BJ, Samuelson TW (2011) Canaloplasty: Three-year results of circumferential viscodilation and tensioning of Schlemm canal using a microcatheter to treat open-angle glaucoma. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2011 Apr;37(4):682-90.
32. Matsumoto Y, Freund KB, Peiretti E, Cooney MJ, Ferrara DC, Yannuzzi LA (2007) Rebound macular edema following bevacizumab (Avastin) therapy for retinal venous occlusive disease. *Retina*. 2007 Apr-May; 27(4):426-31.
33. McAllister IL, Gillies ME, Smithies LA, Rohtchina E, Harper CA, Daniell MD, Constable IJ, Mitchell P (2010) The Central Retinal Vein Bypass Study: a trial of laser-induced chorioretinal venous anastomosis for central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2010 May; 117(5):954-65.
34. Naito T, Matsushita S, Sato H (2008) Results of submacular surgery to remove diabetic submacular hard exudates. *J Med Invest*, 2008; 55(3–4):211–15.
35. Olsen TW, Feng X, Wabner K, Csaky K, Pambuccian S, Cameron JD (2006) Cannulation of the suprachoroidal space: a novel drug delivery methodology to the posterior segment, *Am J Ophthalmol*, 2006;142(5):777–87.
36. Olsen TW, Feng X, Wabner K, Csaky K, Pambuccian S, Cameron JD (2011), Pharmacokinetics of pars plana intravitreal injections versus microcannula suprachoroidal injections of bevacizumab in a porcine model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Jul 1;52(7):4749-56.
37. Opremcak EM, Bruce RA, Lomeo MD, Ridenour CD, Letson AD, Rehmar AJ (2001) Radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion: a retrospective pilot study of 11 consecutive cases. *Retina*. 2001;21(5):408-15.
38. Opremcak EM, Rehmar AJ, Ridenour CD, Kurz DE, Borkowski LM (2006) Radial optic neurotomy with adjunctive intraocular triamcinolone for central retinal vein occlusion: 63 consecutive cases. *Retina*. 2006 Mar;26(3):306-13.
39. Park DH, Kim IT (2010) Long-term effects of vitrectomy and internal limiting membrane peeling for macular edema secondary to central retinal vein occlusion and hemiretinal vein occlusion. *Retina*. 2010 Jan;30(1):117-24.
40. Priglinger, Siegfried, Kreutzer, Thomas C (2006) Therapiestrategien bei diabetischer Retinopathie, *Pharmazeutische Zeitung*, Ausgabe 28/2006

41. Raszewska-Steglinska M, Gozdek P, Cisiecki S, Michalewska Z, Michalewski J, Nawrocki J (2009) Pars plana vitrectomy with ILM peeling for macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol.* 2009 Nov-Dec;19(6):1055-62.
42. Sakuraba T, Suzuki Y, Mizutani H, Nakazawa M (2000) Visual improvement after removal of submacular exudates inpatients with diabetic maculopathy, *Ophthalmic Surg Lasers*, 2000 Jul-Aug;31(4):287-91.
43. Schaal KB, Höh AE, Scheuerle A, Schütt F, Dithmar S (2007) Bevacizumab zur Therapie des Makulaödems nach Zentralvenenverschluss. *Ophthalmologe.* 2007 Apr;104(4):285-9.
44. Stahl A, Agostini H, Hansen LL, Feltgen N (2007) Bevacizumab in retinal vein occlusion- results of a prospective case series. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2007 Oct;245(10):1429-36.
45. Tachi N, Hashimoto Y, Ogino N (1999) Vitrectomy for macular edema combined with retinal vein occlusion. *Doc Ophthalmol.* 1999; 97(3-4):465-9.
46. Takagi H, Otani A, Kiryu J, Ogura Y (1999) New surgical approach for removing massive foveal hard exudates in diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 1999 Feb;106(2): 249-56; discussion 256-7.
47. Takaya K, Suzuki Y, Mizutani H, Sakuraba, Nakazawa, M (2004) Long-Term Results of Vitrectomy for Removal of Submacular Hard Exudates in Patients With Diabetic Maculopathy. *Retina.* February 2004,24 (1): 23-29.
48. Tetz M, Rizzo S, Augustin AJ (2012) Safety of submacular suprachoroidal drug administration via microcatheter: Retrospective analysis of European treatment results, *Ophthalmologica* 2012; 227:183-189.
49. Weiss JN (1998) Treatment of central retinal vein occlusion by injection of tissue plasminogen activator into a retinal vein. *Am J Ophthalmol.* 1998 Jul;126(1):142-4.
50. Weiss JN, Bynoe LA (2001) Injection of tissue plasminogen activator into a branch retinal vein in eyes with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology.* 2001 Dec;108(12):2249-57.
51. Yang CM (2000) Surgical treatment for severe diabetic macular edema with massive hard exudates. *Retina*, 2000; 20(2):121-5.

## 8. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Das Auge im Querschnitt	6
Abb. 2: Gesunder Fundus	6
Abb. 3: Schematische Darstellung der Netzhaut	7
Abb. 4: Einteilung der Makula	9
Abb. 5: Fortgeschrittene feuchte AMD mit okkulter Neovaskularisation	11
Abb. 6: Klassische Neovaskularisation mit retinaler Pigmentepithelabhebung	11
Abb. 7: Amsler-Test	12
Abb. 8 (links): AMD mit Drusinosis	13
Abb. 9 (rechts): AMD mit subretinaler Blutung	13
Abb. 10 (links): Proliferative diabetische Retinopathie	14
Abb. 11 (rechts): Diabetische Makulopathie	14
Abb. 12: Zentralvenenverschluss	16
Abb. 13: Schematische Darstellung des Mikrokatheters	19
Abb. 14 (links): Einführen des Mikrokatheters auf Höhe der Pars plana	20
Abb. 15 (rechts): Injektion in den Suprachoroidalraum (*)	20
Abb. 16 (links): Normale Architektur	23
Abb. 17 (Mitte): Exsudate	23
Abb. 18 (rechts): Zysten mit Makulaödem	23
Abb. 19: OCT-Makula - Normalbefund	24
Abb. 20: Volumenscan zur Bestimmung der Netzhautdicke	24
Abb. 21 (links): Angiographischer Normalbefund	27
Abb. 22 (Mitte): Angiographie einer altersbedingten Makuladegeneration	27
Abb. 23 (rechts): Angiographie einer diabetischen Makulopathie	27
Abb. 24: Veränderung der Sehkraft (AMD)	30
Abb. 25: Responder (5 AMD-Patienten)	31
Abb. 26: Non-Responder (16 AMD-Patienten)	31
Abb. 27: Veränderung der zentralen Retinadicke (AMD)	32
Abb. 28: Responder bzgl. Retinadicke (8 AMD-Patienten)	33
Abb. 29: Non-Responder bzgl. Retinadicke (13 AMD-Patienten)	33
Abb. 30: Intraokulärer Druck; kein Effekt der Therapie auf Augeninnendruck (AMD)	34
Abb. 31: Veränderung des Kataraktgrades (AMD)	35
Abb. 32: Veränderung der Sehkraft der einzelnen Diabetes-Patienten	35
Abb. 33: Durchschnittliche Visusveränderung der Diabetiker	36
Abb. 34: Zentrale Retinadicke der einzelnen Diabetespatienten prä- und postoperativ	36
Abb. 35: Durchschnittliche Veränderung der zentralen Retinadicke bei Diabetikern	37
Abb. 36: Entwicklung des Makulavolumens der einzelnen Diabetiker	37
Abb. 37: Durchschnittliche Abnahme des Makulavolumens bei Diabetikern	38
Abb. 38: Veränderung der Sehkraft der einzelnen Patienten mit Zentralvenenverschluss	39
Abb. 39: Durchschnittliche Visusveränderung bei Zentralvenenverschluss	39
Abb. 40: Zentrale Retinadicke der Patienten mit Zentralvenenverschluss prä- und postoperativ	40
Abb. 41: Durchschnittliche Veränderung der zentralen Retinadicke bei Patienten mit ZVV	40
Abb. 42: Entwicklung des Makulavolumens der einzelnen Probanden mit ZVV	41
Abb. 43: Durchschnittliche Abnahme des Makulavolumens der Patienten mit ZVV	41

Freundlicherweise zur Verfügung gestellt wurden:

Abb. 1, 3 und 4 von Prof. Albert J. Augustin, Städtisches Klinikum Karlsruhe

Abb. 2, 5, 6, 7, 8, 11, 14, 15, 19, 20, 21, 23 von Prof. Stanislao Rizzo, Universitätsklinikum Pisa

Abb. 10, 12, 22 von Dr. Volker Knospe, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Abb. 16, 17, 18 von Prof. Rosario Brencato, Universitätsklinikum Mailand

## 9. Danksagung

Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Gisbert Richard, danke ich für die umfassende und hervorragende Betreuung und die Möglichkeit innerhalb seiner Abteilung diese Arbeit anfertigen zu dürfen. Er stand für alle Fragen, besonders für solche, die bei der Verwendung neuer Methoden entstehen, jeder Zeit zur Verfügung.

Bei Herrn Prof. Dr. med. Stanislao Rizzo von der Universitätsklinik Pisa möchte ich mich dafür bedanken, dass er es mir ermöglichte, die Operationen vor Ort begleiten zu können. Er stand mir ebenfalls immer für wissenschaftliche und klinische Fragen und bei der Aufarbeitung der Daten zur Verfügung.

Dank gilt auch Herrn Dr. med. Volker Knospe, Facharzt in der Universitätsaugenklinik Hamburg, der mir vor allem während der schriftlichen Ausarbeitung und Auswertung der Ergebnisse mit Rat und Tat zur Seite stand.

Ein herzliches Dankeschön geht an Michael Duschner, der mir mit seinen ausgezeichneten Computerkenntnissen am Telefon und persönlich jeder Zeit zur Verfügung stand. Er hat mir maßgeblich geholfen, die Arbeit in eine optisch ansprechende Form zu bringen.

Meinen Eltern danke ich, dass sie mir das Medizinstudium ermöglicht haben und dass sie mich immer wieder angespornt haben.

Ein großes Dankeschön geht an meinen Vater, der mir die Funktionsweise des suprachoroidalen Katheters erläuterte und sonst für alle Fragen, nicht nur ophthalmologischer Art, immer erreichbar war.

Bei meinem Bruder Victor und bei meinem Freund Johannes möchte ich mich für die stetigen ermunternden und aufheiterten Worte und die vielen Telefonate bedanken, die mich vor allem in den schwierigen Phasen dazu bewegten, die Arbeit zügig fertig zustellen.

## 10. Lebenslauf

### Persönliche Angaben

---

Name	Constanze Maria-Anna Augustin
Geburtsdatum	27. November 1986
Nationalität	deutsch
Familienstand	ledig, keine Kinder

### Ausbildung

---

#### Studium:

November 2012	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
08/2011 - 06/2012	Praktisches Jahr : 1. Tertial: Innere Medizin am Bundeswehrkrankenhaus Hamburg Schwerpunkte: Kardiologie, Pulmologie, Tropenmedizin  2. Tertial: Augenheilkunde (Wahlfach) am Universitätsklinikum Hamburg – Eppendorf  3. Tertial: Chirurgie am Klinikum Nordfriesland Husum Schwerpunkte: Viszeralchirurgie mit bariatrischer Chirurgie, Unfallchirurgie, Gefäßchirurgie
10/2008-07/2011	Medizinstudium an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg (Klinischer Abschnitt)
August 2008	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
10/2006-09/2008	Medizinstudium am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (Vorklinischer Abschnitt)
10/2005-07/2006	European Business College München Tourismus und Eventmanagement

#### Schulbildung:

2001-06/2005	Bismarck-Gymnasium Karlsruhe Abitur
1998-2001	Theresianum Mainz
1997-1998	Egbert-Gymnasium Münsterschwarzach
1993-1997	Matthias-Claudius Grundschule Bonn

## **Berufliche Tätigkeiten**

---

09/2010	Famulatur in der Allgemeinarztpraxis Duschner, Waidhaus
03/2010	Famulatur in der Augenklinik des Universitätsklinikums Hamburg – Eppendorf
08/2009-09/2009	Famulatur in der Inneren Medizin des Komfo Anoyke Hospital Kumasi, Ghana
03/2009-04/2009	Famulatur in der Urologie des Städtischen Klinikums Karlsruhe
07/2006-10/2006	Pflegepraktikum am Klinikum Karlsbad-Langensteinbach
07/2005-09/2005 & 07/2007-08/2007	Sekretärinnenvertretung im Privatsekretariat der Augenklinik des Städtischen Klinikums Karlsruhe

## **Sprachen**

---

Englisch	verhandlungssicher
Spanisch, Französisch, Italienisch	Grundkenntnisse

## **Freizeit**

---

Volleyball, Standard – und lateinamerikanische Tänze, wandern, Hunde, Sprachen lernen, Oper/Theater, Kunst, lesen, reisen, fremde Kulturen kennenlernen

## **11. Eidesstattliche Versicherung**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: .....