

Aus der Klinik für Augenheilkunde

(Prof. Dr. med. H. Hoerauf)

der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Die OCT-gestützte Analyse des vitreoretinalen Interfaces
zur Evaluierung neuer prädiktiver Faktoren für eine erfolg-
reiche enzymatische Vitreolyse im Rahmen der intravitrea-
len Ocriplasmin-Therapie**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät der

Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Pia Selly Elisabeth Krug

aus

Kassel

Göttingen 2019

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. HK. Kroemer

Betreuungsausschuss

Betreuer: Prof. Dr. med. T. Bertelmann

Ko- Betreuer: Prof. Dr. med. R. Rödel

Prüfungskommission

Referent/in: Prof. Dr. med. T. Bertelmann

Ko-Referent/in: Prof. Dr. med. R. Rödel

Drittreferent/in: Prof. Dr. mult. T. Meyer

Datum der mündlichen Prüfung: 07.11.2019

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel " Die OCT-gestützte Analyse des vitreoretinalen Interfaces zur Evaluierung neuer prädiktiver Faktoren für eine erfolgreiche enzymatische Vitreolyse im Rahmen der intravitrealen Ocriplasmin-Therapie" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den

.....

(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis:

Abbildungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis.....	IV
Abkürzungsverzeichnis.....	V
1. Einleitung	1
1.1 Vitreomakuläres Traktionssyndrom	1
1.2 Plasmin	5
1.3 Ocriplasmin.....	7
1.4 Optimierung der Indikation durch korrekte Selektion	10
1.5 Ziel der Studie.....	12
1.6 Formulierung von Zielen und Fragestellungen.....	12
2. Material und Methoden	13
2.1 Studientyp und Studiendesigns	13
2.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien	15
2.3 Material	18
2.4 Methoden.....	19
2.4.1 2D-Betrachtung	19
2.4.2 3D-Berechnung und Vektorberechnung	22
3. Ergebnisse	30
3.1 Ergebnisse der 2D-Fläche:	30
3.2 Vergleich 2D- und 3D-Modell	35
3.3 Ergebnisse der Vektorberechnung	42
4. Diskussion	50
4.1 Erkenntnisse aus der Literatur	50
4.1.1 Stand der Kenntnisse.....	50
4.1.2 Prädiktive Faktoren	55
4.2 Diskussion der Ergebnisse der 2D-Fläche	59
4.3 Diskussion des Vergleichs zwischen Stern- und RasterScan.....	61
4.4 Diskussion des Vergleichs zwischen 2D- und 3D-Fläche	62
4.5 Diskussion der Ergebnisse der Vektorberechnung.....	64
4.6 Limitation der Studie	66
4.7 Beantwortung der genannten Ziele und Fragestellungen	68

5. Schlussfolgerung	68
6. Zusammenfassung	71
7. Literaturverzeichnis	73

Abbildungsverzeichnis:

Abbildung 1.1: OCT-Bilder der Stadien des vitreomakulären Traktionssyndrom.....	3
Abbildung 1.2: Plasminogenkaskade.....	6
Abbildung 2.1: OCT-Scan mit Beschreibung der Schichten des Auges.....	14
Abbildung 2.2: Raster- und Sternscan im Vergleich	17
Abbildung 2.3: Darstellung der Berechnung der 2D-Fläche mit Hilfe des Heidelberg Eye Explorer.....	20
Abbildung 2.4: Exportierte jpg-Datei zur Berechnung der 3D-Fläche.....	23
Abbildung 2.5: GIMP-Bearbeitungsprogramm mit einem OCT-Scan	24
Abbildung 2.6: Darstellung der markierten Punkte im Programm GIMP.....	24
Abbildung 2.7: Darstellung der eingezeichneten Punkte in einer gif-Datei.....	25
Abbildung 2.8: Darstellung der Punkte A, B, C und D der Anheftungsstelle.....	26
Abbildung 2.9: Flächendarstellung von zwei Berechnungen im Vergleich.....	27
Abbildung 2.10: Vermessung der Fläche mit Programm Image J.....	27
Abbildung 3.1: Koordinatensystem mit Vergleich von Acircle und Aradial.....	31
Abbildung 3.2: Vergleich zweier verwendeter OCT-Scans.....	32
Abbildung 3.3: Vergleich von Raster- und Sternscan.....	35
Abbildung 3.4: Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation von 2D- Fläche, 3D-Fläche und Kreis untereinander.....	37
Abbildung 3.5: annähernde Normalverteilung der Variablen: 2D-Fläche.....	38
Abbildung 3.6: ROC-Kurven der einzelnen Methoden und des Modells.....	41
Abbildung 3.7: Deskriptive Statistik: Abbildung einer Normalverteilung beispielhaft für den Vektor 2000 μm	45
Abbildung 3.8: Logistische Regressionskurve zur Beurteilung des Therapieerfolgs..	48
Abbildung 3.9: ROC-Kurve mit Spezifität und Sensitivität des Vektormodells.....	49

Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.1: Beispielhafte Darstellung einer Exceltabelle für die 6 Schnitte eines Patienten mit Vektor $-2000\mu\text{m}$	26
Tabelle 2.2: Beispiel für die 6 Vektoren eines Patienten.....	28
Tabelle 3.1: Univariate Regressionsanalyse für das 2D-Modell.....	34
Tabelle 3.2: Deskriptive Statistik für das 3D-Modell.....	36
Tabelle 3.3: Korrelation der Flächen 2D, 3D und Kreis untereinander.....	36
Tabelle 3.4: Unterteilung der deskriptiven Statistik nach dem Therapieerfolg.....	38
Tabelle 3.5: p-Werte der einzelnen Modelle mittels t-Test-Verfahren.....	39
Tabelle 3.6: Konkordanz in der Vorhersage der Therapieerfolge je nach Modell....	40
Tabelle 3.7: AUC und Konfidenzintervalle der verschiedenen Flächenmaße.....	41
Tabelle 3.8: Differenz in der AUC im Vergleich der verschiedenen Modelle.....	42
Tabelle 3.9: Deskriptive Statistik der Vektorberechnung.....	44
Tabelle 3.10: p-Werte der verschiedenen Vektoren.....	46
Tabelle 3.11: p-Werte der multivariaten Analyse mit ermittelten Faktoren.....	47
Tabelle 3.12: Spezifität, Sensitivität und Erfolgswahrscheinlichkeit für die einzelnen Patienten.....	49

Abkürzungsverzeichnis

AMD	altersbedingte Makuladegeneration
FTMH	<i>full thickness macular hole</i> (durchgreifendes Makulaforamen)
LMH	<i>lamellar macular hole</i> (Makulaschichtforamen)
MIVI	<i>microplasmin for intravitreal injection</i>
OCT	optische Kohärenztomografie
ppV	Pars-plana-Vitrektomie
PVD	<i>posterior vitreous detachment</i> (hintere Glaskörperabhebung)
SD-OCT	<i>spectral domain OCT</i>
VMA	vitreomakuläre Adhäsion
VMT	vitreomakuläre Traktion
VMTS	vitreomakuläres Traktionssyndrom

1. Einleitung

1.1 Vitreomakuläres Traktionssyndrom

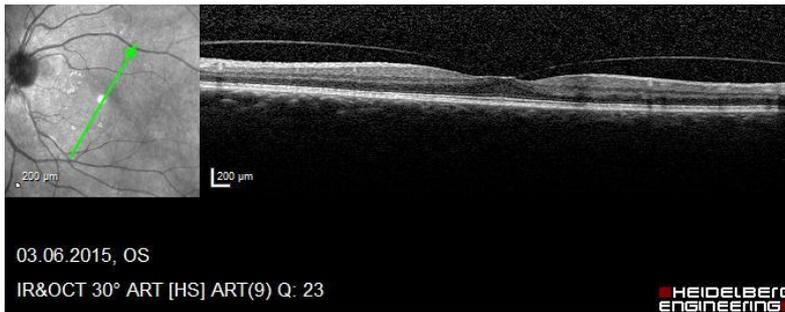
Der Glaskörper des Auges, auch Corpus vitreum genannt, ist eine gallertige Masse, die die Hinterkammer des Auges ausfüllt. Seine Zusammensetzung besteht aus 98% Wasseranteil und 2% Kollagenfasern und Hyaluronsäure. Die vorrangige Aufgabe des Glaskörpers besteht in der Aufrechterhaltung der runden Form des Auges. Zudem ist seine Transparenz die unabdingbare Voraussetzung dafür, dass das Licht die Fotorezeptoren erreichen kann (*Gumpert 2017*). Glaskörper und Retina des Auges sind physiologisch miteinander über Kollagenfasern und Proteoglykane wie Laminin und Fibronectin verbunden (*Goff und Bishop 2008*).

Im Alterungsprozess finden zwei Prozesse im Auge statt: Der gelartige Glaskörper beginnt sich zu verflüssigen, und die Verbindung zur Netzhaut wird langsam gelöst (*Foos und Wheeler 1982; Sebag 1991*). 20% des Glaskörpers sind bereits ab einem Alter von vier Jahren verflüssigt. Mit einem Alter von 90 Jahren ist der Glaskörper zu über 50% verflüssigt (*Sebag 1987; Willekens et al. 2017*). Reicht die Verbindung zwischen den beiden Schichten nicht mehr aus, hebt sich der Glaskörper von der Retina ab (*Foos und Wheeler 1982; Sebag 1991*). Erste Anzeichen dieses Prozesses treten meist ab einem Alter von 40 Jahren auf (*Sebag 1987*). Wenn die Prozesse der Glaskörperverschmelzung und Lösung der Verankerungsfibrillen gleichzeitig ablaufen, kommt es zu einer physiologischen hinteren Glaskörperabhebung (*Uchino et al. 2001*). Es kann allerdings auch eine unvollständige Ablösung der hinteren Glaskörpermembran eintreten. Dies zeigt sich vor allem am Ort der stärksten Verbindung, der Makula. Es entwickeln sich anterioposteriore Zugkräfte, die auf die Netzhaut einwirken und die PVD (hintere Glaskörperabhebung) induzieren (*Gass 1997*). In diesem ersten Stadium, das sich „Vitreomakuläre Adhäsion“ (VMA) nennt, treten noch keine strukturellen Veränderungen der Retina und Beschwerden des Patienten auf. Durch das Fortbestehen des Zuges entstehen strukturelle Modifikationen wie Netzhautverdickung,

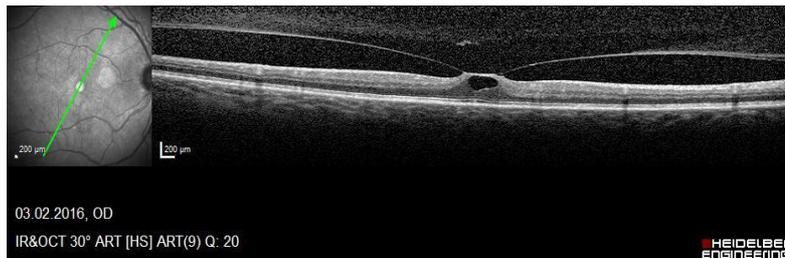
epiretinale Gliose und Makulaödeme (*Gass 1997*). Da hier auch erste Symptome auftreten, nennt sich dieses Stadium „Vitreomakuläres Traktionssyndrom“ (VMTS) (*Maier et al. 2013*). Durch die fortschreitende Glaskörperverflüssigung nimmt der anterioposteriore Zug in diesem zweiten Stadium mit der Zeit zu (*Koizumi et al. 2008*). Das Auftreten von Pseudozysten führt zu einer stärkeren Beeinträchtigung des Sehens mit Visusverlust und Metamorphopsien (*Duker et al. 2013*).

Als drittes Stadium wird die Entstehung eines Makulalochs bezeichnet. Hier unterscheidet man in der Literatur zwischen LMH (Makulaschichtforamen) und FTMH (durchgreifendes Makulaloch) (*Duker et al. 2013; Stalmans et al. 2013*). Ein LMH befindet sich normalerweise zwischen der äußeren plexiformen Schicht und der äußeren Körnerschicht der Retina. Ein FTMH dagegen betrifft alle Retinaschichten bis zum Pigmentepithel und kann auch unabhängig von einer vitreomakularen Adhäsion vorkommen (*Duker et al. 2013; Stalmans et al. 2013*).

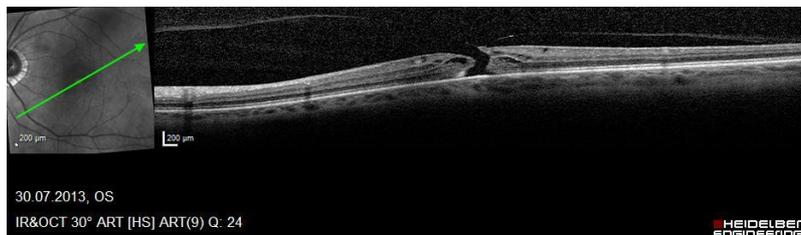
Resultat dieses Prozesses sind Visusverminderung und Metamorphopsien. Letztendlich kann daraus eine zentrale Blindheit entstehen (*Hikichi et al. 1995*).



Stadium 1: breite isolierte vitreomakuläre Adhäsion



Stadium 2: fokale, isolierte VMT mit strukturellen Veränderungen an Retina und Makula



Stadium 3: FTMH mit retinalen Zysten

Abb. 1.1: OCT-Bilder der Stadien des vitreomakulären Traktionssyndroms.

Weitere retinale Erkrankungen, die mit einer VMT assoziiert werden, sind epiretinale Gliose, VMT bei starker Myopie, traktionsbedingtes Makulaödem bei Diabetes mellitus, andere Gefäßerkrankungen der Retina oder inflammatorische Prozesse (*DOG 2013*). Das weibliche Geschlecht ist ein weiterer Risikofaktor (*Chatziralli et al. 2016*).

Um ein VMTS zu therapieren gibt es vier Möglichkeiten: „watchful waiting“, Vitrektomie, Gas und Ocriplasmin. Unter „Watchful waiting“ versteht man eine regelmäßige Kontrolle der Netzhaut mittels OCT durch den Arzt ohne weitere Therapie (*Bakri et al. 2016*). Die Literatur dazu gibt an, dass sich bei nur 11% der VMT-Patienten eine spontane hintere Glaskörperablösung entwickelt (*Hikichi et al. 1993*). Außerdem kann das Abwarten zu einer fortschreitenden Verschlechterung mit irreversiblen Schäden führen (*Johnson 2010*).

Eine weitere Option ist die Pars plana Vitrektomie (ppV). Hier wird während einer Operation der Glaskörper teilweise oder gänzlich entfernt. Zuerst legt der Operateur durch kleine Schnitte in der Pars plana drei Zugänge am Auge. Durch sie werden eine Lichtquelle, ein Vitrektom und eine Infusionskanüle ins Auge eingeführt. Die Infusionskanüle hält den Augeninnendruck aufrecht. Teile des Glaskörpers können nun entfernt werden, während gleichzeitig etwas Flüssigkeit ins Auge gegeben wird, um einen Kollaps des Augapfels zu verhindern. Die Schnittstellen müssen bei der Methode des 23G-ppV nicht genäht werden, da der Durchmesser der Instrumente unter 0,6mm liegt. Der Patient verbleibt ggf. für einige Tage stationär (*Priglinger 2017*).

Wie bei jeder anderen OP bestehen auch Risiken. Möglich sind Netzhautrisse oder Kataraktinduktion bei phaken Patienten. Deshalb wird diese Therapie heutzutage vor allem bei sehr starker Visusreduktion, bei durchgreifenden Makulalöchern oder bei Nichtansprechen auf eine Ocriplasmin-Therapie (Siehe Kapitel 1.3) angewendet (*Maier et al. 2016*). Eine Operation muss dabei immer mit subjektiven Kriterien abgeglichen werden. Wichtig sind Alter und Vorerkrankungen des Patienten, Sehschärfe des zweiten Auges, Metamorphosen beim binokularen Sehen und natürlich das subjektive Empfinden von Alltagseinschränkungen (*DOG. 2013*).

Statt der Vitrektomie kann als alternativer Ansatz eine einmalige Injektion von 0.3 ml 100% Perfluoropropane (C(3)F(8)) oder Schwefelhexafluorid (SF6) in den Glaskörper erfolgen. Durch eine mechanische Kraftwirkung des Gases kommt es zu einer Lösung der VMT (*Rodrigues et al. 2013*).

Diese Arbeit beschäftigt sich näher mit der Ocriplasmin-Therapie, der vierten Möglichkeit einer Therapie des VMTS. Zunächst werde ich mich in den nächsten beiden Abschnitten damit auseinandersetzen, wie dieses Medikament aufgebaut und wie seine pharmakologische Wirkung ist.

1.2 Plasmin

Schon vor etwa 120 Jahren wurde entdeckt, dass bestimmte Proteine im Körper einmal gebildete Blutgerinnsel wieder auflösen können. Der Organismus ist auf dieses System angewiesen. Ohne die Möglichkeit einer Fibrinolyse würden Drüsengänge verstopfen, Spermien könnten sich nicht durch den Zervikalschleim fortbewegen, Menstruationsblut würde den Ausfluss behindern, seröse Häute würden verkleben und Reparaturvorgänge nach einer Entzündung könnten nicht optimal ablaufen, da Gewebszellen das zuerst gebildete Granulationsgewebe nicht durchdringen könnten (was wiederum eine überschießende Narbenbildung zur Folge hätte) (*Jürgens 1959*). Bakterien, wie Staphylokokken, besitzen die Staphylokinase, um sich im menschlichen Körper ausbreiten zu können (*Bokarewa et al. 2006*). Essenziell ist im Körper eine Balance zwischen Gerinnung und Fibrinolyse. Eine überschießende Fibrinolyse kann ebenfalls schwerwiegende Folgen haben, wie schwere Blutungsneigungen oder Abszessbildungen (*Jürgens 1959*).

Das zentrale Enzym der Fibrinolyse in unserem Körper ist Plasmin. Es ist eine Endopeptidase und gehört der Gruppe der Serin-Proteasen an. Es besitzt die Aminosäure Serin in seinem aktiven Zentrum (*DocCheck Medical Services 2017b*). Hier werden die enzymatischen Reaktionen katalysiert. Da es eine Endopeptidase ist, spaltet es Peptide vom Inneren der Peptidkette aus. So entstehen Peptidfragmente (*DocCheck Medical Services 2018*). Im Blut befindet sich die Vorstufe Plasminogen, die wohl zum größten Teil von der Leber produziert wird und durch verschiedene Faktoren aktiviert werden kann. Dazu gehören tPA (*tissue plasminogen activator*), Urokinase, Streptokinase, Faktor XIa und Faktor XIIa. Ihre Aufgabe besteht darin, Blutgerinnsel (Thromben) wieder aufzulösen, indem sie Fibrin spalten. Dabei entstehen die sogenannten D-Dimere des Fibrins, die sich im Blut nachweisen lassen. Gehemmt wird Plasmin wiederum durch Alpha-2-Antiplasmin (*DocCheck Medical Services 2017b*).

In Abbildung 1.2 ist die Plasminkaskade dargestellt. Aus Plasminogen entsteht mittels Aktivatoren Plasmin, welches Fibrin in seine Spaltprodukte zerlegt.

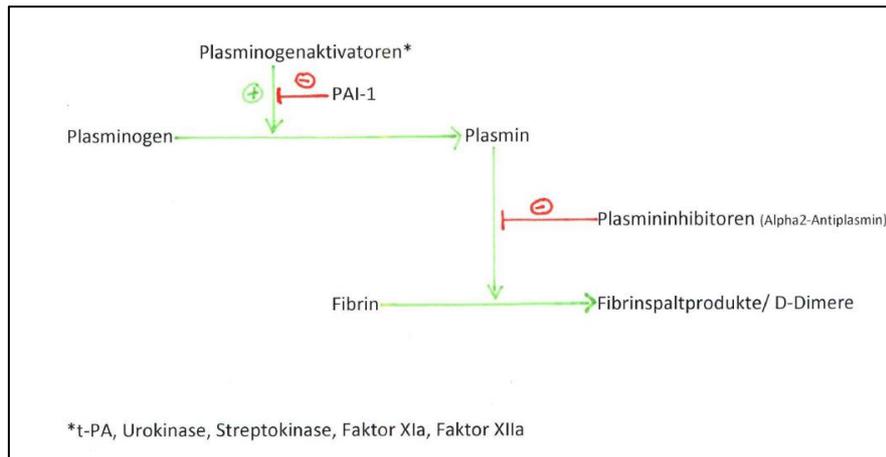


Abbildung 1.2: Plasminogenkaskade, modifiziert nach (Pape et al. 2014)

Im Auge findet sich ebenfalls Plasmin. Die physiologische Konzentration bei jungen Menschen liegt bei ca. 1nM. Im Alter steigt sie auf etwa 4nM an. Auch Plasminogeninhibitoren sind vorhanden (Vaughan-Thomas et al. 2000). Bei manchen Erkrankungen, z. B. der diabetischen Retinopathie, steigen Plasminogen- und Plasminogeninhibitorkonzentration stark an. Dabei nehmen die Inhibitoren dreimal so stark zu wie Plasmin (Gao et al. 2008).

In den 1990er Jahren wurde Plasmin erstmals mittels einer tierexperimentellen Studie als wirkungsvolles Präparat für die Therapie der vitreomakulären Traktion (VMT) nachgewiesen. (Siehe dazu 1.3). Die sogenannten MIVI-Studien (*Microplasmin for Intravitreal Injection*) beschäftigten sich in den folgenden Jahren mit dem rekombinat hergestellten humanen Microplasmin (DOG 2013). Zuerst wurde die Sicherheit der intravitrealen Injektion in einer Phase-2-Studie mit unterschiedlichsten Dosierungen vor einer Vitrektomie untersucht. Es erfolgte eine Injektion von 75, 125 und 175 µg in aufsteigender Dosierung (Stalmans et al. 2010). Dann verglich man Microplasmin mit einem Placebo-Präparat. Dabei war nach 90 Tagen ein deutlicher Therapieerfolg der enzymatischen Vitreolyse mit 125 µg im Vergleich zum Placebo und den anderen Dosierungen erkennbar (Stalmans et al. 2010). Bei fünf von 14 Patienten mit einem Makulaforamen (Siehe 1.3) konnte dieses vollständig geschlossen werden. Nach Durchlauf der Phase-3-Studie mit einer Publikation von Stalmans et al. 2012 wurde das Medikament im Jahre 2013 zugelassen (DOG 2013).

1.3 Ocriplasmin

Ocriplasmin (Präparat: Jetrea®, ThromboGenics, Leuven, Belgien) ist ein Arzneimittel aus der Augenheilkunde, das zur Therapie der intravitrealen Traktion verwendet wird. Es ist eine verkürzte Version des Enzyms Plasmin. Die Herstellung erfolgt mit der methylotrophen Hefe *Pichia pastoris* (Nagai et al. 2003).

Methylotrophe Bakterien können organische Substrate ohne Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung als Energie- und Kohlenstoffquelle nutzen (Sauermost et al. 1999). *Pichia pastoris* dient der Genexpression zur Proteinherstellung (Cregg et al. 1993).

Die Wirkweise von Ocriplasmin ist eine Proteolyse von Proteinen des Glaskörpers und der vitreoretinalen Grenzschicht. Dem Enzym werden zwei Fähigkeiten zugeschrieben: vitreoretinale Ablösung und Glaskörperverflüssigung (Syed und Dhillon 2013). Es ergibt sich eine weitere Therapiemöglichkeit, neben der früher als Standard angesehenen chirurgischen Vitreolyse (DOG 2013). Hauptsächlich wirkt sich Ocriplasmin auf Fibrinogen aus, gefolgt von Fibronectin, Gelatine, Kollagen Typ IV und Laminin (CHMP 2013). Abgebaut wird Ocriplasmin von denselben Enzymen wie Plasmin, wobei nur bei alpha2-Antiplasmin eine vollständige Wirkung nachgewiesen wurde (de Smet et al. 2012).

Die klinische Verwendung von Ocriplasmin basiert auf zwei klinischen MIVI-TRUST-Studien (TG-MV-006 [NCT00781859] und TG-MV-007 [NCT00798317]) (Stalmans et al. 2012). In diesen Studien wurde der Erfolg der einmaligen Ocriplasmin-Gabe nach 28 Tagen mit einer Placebo-Gruppe verglichen. Insgesamt wurden 652 Augen untersucht. Bei 26,5% der Patienten mit Ocriplasmin-Injektion war eine vollständige Lösung der vitreomakulären Adhäsion ersichtlich, während diese bei der Placebo-Einnahme nur in 10,1% der Fälle beobachtet werden konnte (Stalmans et al. 2012). Auch das Schließen von Makulalöchern mit Hilfe von Ocriplasmin wurde hier untersucht. Bei 40,6% der Patienten, die Ocriplasmin erhielten, konnte das gelingen. In der Kontrollgruppe lag der Prozentsatz bei 10,6% (Stalmans et al. 2012).

In den USA wurde das Medikament im Oktober 2012 durch die Food and Drug Administration zugelassen, in Europa im März 2013 von der European Medicines Agency (EMA) (*Stalmans et al. 2012*).

Eine reguläre Therapiedosis besteht aus 0,125 mg. Geliefert wird das Präparat Jetrea® als 0,2 ml Lösung mit 0,5 mg Ocriplasmin. Dieses wird mit 0,2 ml 9%iger Kochsalzlösung verdünnt, um dann 0,1 ml des Gemisches zu injizieren. Dringend erforderlich ist es, das Medikament bis zur Injektion im Gefrierfach bei -20°C aufzubewahren. Die finale Zubereitung des Medikaments darf erst kurz vor Injektion erfolgen. Die Richtlinien der Ocriplasmin-Therapie haben der Berufsverband der Augenärzte Deutschlands (BVA), die Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) und die Retinologische Gesellschaft (RG) festgelegt (*DOG 2013*).

Um eine solche Therapie zu rechtfertigen sind verschiedene Untersuchungen zwingend notwendig: Abklärung der subjektiven Beschwerden, Bestimmung des bestkorrigierten Visus in beiden Augen, Vorderaugenabschnittsuntersuchung und Funduskontrolle in Mydriasis, Amsler-Test (Gittertest) und ein SD-OCT-Scan (*DOG 2013*).

Falls beide Augen betroffen sind, muss ein 28-tägiger Abstand zwischen der Injektion des einen und der des anderen Auges eingehalten werden. Außerdem sollte keine zweite Injektion in eines der beiden Augen erfolgen, da Nebenwirkungen wie etwa die Linsenluxation vor allem abhängig von der Stärke der Dosis auftreten können (*DOG 2013*).

Die Kontrolle der Therapie sollte einmal 2- 5 Tage nach Injektion und nochmals nach 4- 6 Wochen erfolgen. Dabei ist darauf zu achten, dass auch der vordere Augenabschnitt überprüft wird (*DOG 2013*).

Sharma et al. hat untersucht, wann sich ein Therapieerfolg nach Injektion am sinnvollsten untersuchen lässt. 90% der Patienten hatten eine Lösung der VMT innerhalb von 28 Tagen. Es gibt aber auch Fälle, in denen die Traktion schon früher oder erst Monate später gelöst wurde (*Sharma et al. 2015*).

Nebenwirkungen der Therapie treten vor allem in der ersten Woche nach der Injektion auf. Am häufigsten sind Glaskörpertrübungen (*mouches volantes* = fliegende Mücken), Photopsie, Verschlechterung der Sehschärfe, Veränderungen in der ellipsoiden Zone der Fotorezeptoren, Entwicklung von subretinalen Flüssigkeitsansammlungen, Vergrößerung von Makulalöchern sowie Veränderungen am vorderen Augenabschnitt und im ERG (Elektroretinogramm) (Warrow *et al.* 2015). Gleichwohl ließen Veränderungen der ellipsoiden Zone keinen Zusammenhang zu Visusveränderungen herstellen. Trotzdem ist ein gutes Monitoring in der Therapie mit Ocriplasmin von vorrangiger Bedeutung (Warrow *et al.* 2015).

In der Metaanalyse von Chatziralli *et al.* traten bei 17,5% der Patienten in der ersten Woche insbesondere Glaskörpertrübungen, Photopsie und eine Sehschärfeverschlechterung auf. Meistens verschwanden diese Symptome nach etwa einem Monat wieder. Bei 8,5% der Patienten kam es nach der Injektion zu Augenschmerzen und zu einem Hyposphagma (Unterblutung der Bindehaut des Auges). In 3,5% entwickelte sich eine Katarakt oder ein Augeninnendruckanstieg (Chatziralli *et al.* 2016). Die Nebenwirkungen waren aber Großteils nur lokaler und nicht systemischer Natur. Lediglich bei 3% traten systemische Veränderungen auf: Nausea, Bronchitis und Kopfschmerzen (Chatziralli *et al.* 2016). Ursache für die unerwünschten Nebenwirkungen ist, dass das Ocriplasmin nicht nur Laminin und Fibronectin angreift, sondern auch viele weitere Proteine im Auge. Da es ein Molekulargewicht von 27 kDa besitzt, ist es zudem in der Lage, in alle Schichten der Retina einzudringen (Thanos *et al.* 2014). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Injektion von Ocriplasmin insgesamt gut toleriert wird. Nebenwirkungen sind meist mild und von kurzer Dauer (Chatziralli *et al.* 2016). Der Grund für das Auftreten der meisten Symptome in der ersten Woche liegt in der Pharmakokinetik von Ocriplasmin. Nach einer Woche ist die Hauptkonzentration von Ocriplasmin schon abgebaut (de Smet *et al.* 2012).

Bereits ab dem Injektionszeitpunkt beginnt die Autolyse von Ocriplasmin. Sie läuft umso schneller ab, je weniger Substrat vorhanden ist (de Smet *et al.* 2012). In der Studie von de Smet *et al.* aus dem Jahre 2012 wurde der Abbau von

Ocriplasmin genauer untersucht. Dieser Prozess kann am besten als Kinetik zweiter Ordnung beschrieben werden. Das heißt, der Abbau ist abhängig von der Konzentration noch vorhandenen Ocriplasmins und geht umso schneller, je mehr des Medikaments vorhanden ist. Außerdem bleibt es umso länger aktiv, umso besser es in die Umgebung diffundieren kann. Deshalb sollte es immer an eine Stelle im Glaskörper gespritzt werden – dort, wo der Glaskörper schon stärker verflüssigt ist und möglichst in die Nähe der VMT. Die biologische Aktivität von Ocriplasmin hält im Mittel etwa 16- 42 Tage an (*de Smet et al. 2012*).

Untersucht wurde die Inaktivierung von Ocriplasmin in einer Studie, in der nach bestimmten Zeitpunkten die Konzentration im Glaskörper gemessen wurde. Es wurden sechs Gruppen gebildet, die jeweils zu unterschiedlichen Zeitpunkten eine Glaskörper-Probenentnahme erhielten: in den ersten 30 Minuten, nach 30-60 Minuten, 2- 4 Stunden, 24 Stunden, sieben Tagen. Die sechste Gruppe bekam keine Ocriplasmin-Injektion. Injiziert wurde die empfohlene Dosis von 125- μg . Nach sieben Tagen ließ sich die Konzentration an Ocriplasmin mit der Kontrollgruppe vergleichen. Die Inaktivierung von Ocriplasmin erfolgte sehr schnell mit $925 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$. In 2- 4 Stunden war die Konzentration schon auf weniger als 25% des Ausgangswerts gesunken (*Stalmans und Girach 2013*). Die Frage, wie genau es inaktiviert wird, ist jedoch noch nicht abschließend geklärt. Alpha2-Antiplasmin gilt als direkter Inhibitor von Ocriplasmin, jedoch ist seine Konzentration im Auge recht gering und scheint nur 4% des Enzyms abzubauen (*de Smet et al. 2012*). Bestimmte Erkrankungen wie die diabetische Retinopathie weisen höhere Raten an Alpha-2-Antiplasmin im Auge auf und können somit zu einem schnelleren Abbau des Enzyms führen (*Ulrich et al. 2008*). Der Rest der Inaktivierung von Ocriplasmin wird nach dem Stand der heutigen Forschung einer Autolyse zugeschrieben (*de Smet et al. 2012*).

1.4 Optimierung der Indikation durch korrekte Selektion

Vergangene Studien haben gezeigt, dass das Ansprechen auf eine Therapie mit Ocriplasmin unterschiedlich ausgeprägt ist. In der Metaanalyse von Chatziralli et

al. wurde deutlich, dass das Therapieansprechen auf Ocriplasmin je nach Studie von 10 bis 71% variiert (*Chatziralli et al. 2016*).

Eine vor kurzem veröffentlichte Studie von Bertelmann et al. aus dem Jahr 2017 hat sich mit den morphologischen Kriterien zur Indikationsstellung von vitreoretinalen Erkrankungen beschäftigt. Hier wurde überprüft, wie genau Ärzte, die sich mit der Ocriplasmintherapie beschäftigen, anhand von OCT-Bildern vorher-sagen können, ob eine solche Therapie erfolgversprechend ist. Dazu wurden 14 Bewerter, die schon einige Vorerfahrungen bezüglich vitreomakulärer Traktion und OCT-Analyse mitbringen mussten, ausgewählt. Sie sollten 136 Patientenaugen-OCTs vor der Ocriplasmin-Injektion betrachten. Zu den einzelnen Scans erhielten sie Informationen über den jeweiligen Patienten wie Alter, Linsenstatus und Geschlecht. Der Erfolg der Therapie wurde nicht bekannt gegeben. Ihre Aufgabe war es nun zu entscheiden, ob sie persönlich eine Ocriplasmin-Therapie durchführen würden und wie hoch sie die Erfolgswahrscheinlichkeit einschätzten. Dazu gab es Fragebögen, zusätzlich sollten Begründungen für die getroffenen Entscheidungen angegeben werden. Das Resultat ergab, dass die Schätzungen und der Therapieerfolg sehr stark voneinander abwichen. Die Beurteilenden konnten den Therapieerfolg nicht gut vorhersagen und variierten außerdem stark untereinander in ihren Einschätzungen. Im Mittel entschieden sich die Bewerter in 53,2% der Bilder für eine Therapie, während die Meinungen von 22,4- 69,1% variierten. Grundsätzlich fehlt es also an genaueren Kenntnissen, um die Strukturen des OCT besser zu beurteilen und an guten Kriterien, um einen Erfolg besser vorhersagen zu können. Es wurde darauf hingewiesen, dass Ärzte im Hinblick auf OCT-Scans besser geschult werden müssen. Die Konsequenz daraus, dass die Meinungen der Ärzte bezüglich der Therapie stark voneinander abweichen, ist es weitere Kriterien zu suchen, die den Therapieanspruch besser vorhersagen (*Bertelmann et al. 2017*).

In vorangegangenen Studien wurden einige Faktoren herausgearbeitet, die als vorteilhaft für eine erfolgversprechende Ocriplasmin-Therapie gelten. Zu diesen prädiktiven Faktoren zählen Patienten unter 65 Jahre, weibliches Geschlecht, Durchmesser der VMA <1500 µm, phake Patienten, keine epiretinale Membran

sowie Makulalöcher $<250\ \mu\text{m}$ (Haller et al. 2015). Als wichtigster Faktor wurde in der Metaanalyse von Chatziralli et al der Durchmesser der VMT bestimmt: unter $<1500\ \mu\text{m}$ war der Therapieanspruch im Mittel 7,85x besser als bei $>1500\ \mu\text{m}$ (Chatziralli et al. 2016). Ein weiterer prädiktiver Faktor ist der Winkel zwischen der hinteren Glaskörpermembran und der inneren Grenzmembran 500 μm entfernt von der Fovea (Paul et al. 2016).

1.5 Ziel der Studie

In dieser Arbeit geht es darum, wie man die Ocriplasmin-Therapie effizienter gestalten kann. Es sollen zusätzliche Kriterien herausgearbeitet werden, die eine erfolgsversprechende enzymatische Vitreolyse ermöglichen können, um die Patientenselektion zu optimieren. Patienten müssen genauer ausgewählt werden, um unnötige Eingriffe mit geringen Erfolgswahrscheinlichkeiten zu vermeiden und die Therapie besser auf den individuellen Voraussetzungen abstimmen zu können. Betrachtet und ausgewertet wurde die gesamte Anheftungsfläche der vitreomakulären Adhäsion, die bisher in keiner mir bekannten vorherigen Studie genauer untersucht wurde. Zurzeit dient der horizontale Durchmesser als valides Mittel, um den Erfolg voraussagen zu können. Dies setzt jedoch voraus, dass die Fläche am ehesten einem Kreis gleicht. Falls die Fläche nicht annähernd kreisförmig ist, müsste das valide Kriterium des Durchmessers nochmals überprüft werden. Ebenso ist die Frage, ob eine 3D-Betrachtung der VMT sinnvoll sein kann. Im nachfolgenden Kapitel wird die Herangehensweise an diese Fragestellungen näher beleuchtet.

1.6 Formulierung von Zielen und Fragestellungen

Als kleiner Leitfaden werden die wichtigsten Fragestellungen, mit denen ich mich in dieser Arbeit näher auseinandergesetzt habe, kurz erläutert.

Die erste Thematik beschäftigt sich mit der 2D-Betrachtung: Ist eine zweidimensionale Darstellung der vitreomakulären Traktionsfläche möglicherweise ein besserer prädiktiver Faktor, als die alleinige Durchmesserbestimmung dieser? Und

ist die Fläche nahezu als kreisförmig zu betrachten oder nimmt sie andere Formen an?

Ebenfalls dazu gehört der Vergleich zwischen einem Rasterscan und einem Sternscan im OCT: Welcher dieser beiden Scans kann die Fläche bei einer VMT genauer widerspiegeln?

Als nächstes wird es um die 3D-Berechnung gehen: Muss man sich die Traktionsfläche eher als eine Art dreidimensionales Modell vorstellen, die in ihrem Ergebnis eine Unterscheidung im Therapieerfolg bezüglich des 2D-Modells verursacht?

Im letzten Abschnitt der Auswertung erfolgt eine Vektorberechnung, die Zugkraft und -richtung der Traktion darstellen soll. Kann die Vektorberechnung einen weiteren prädiktiven Faktor auf das Ansprechen einer Ocriplasmin-Therapie darstellen?

Diese Fragen werden im Kapitel 4.8 nochmals aufgegriffen und beantwortet.

2. Material und Methoden

2.1 Studientyp und Studiendesigns

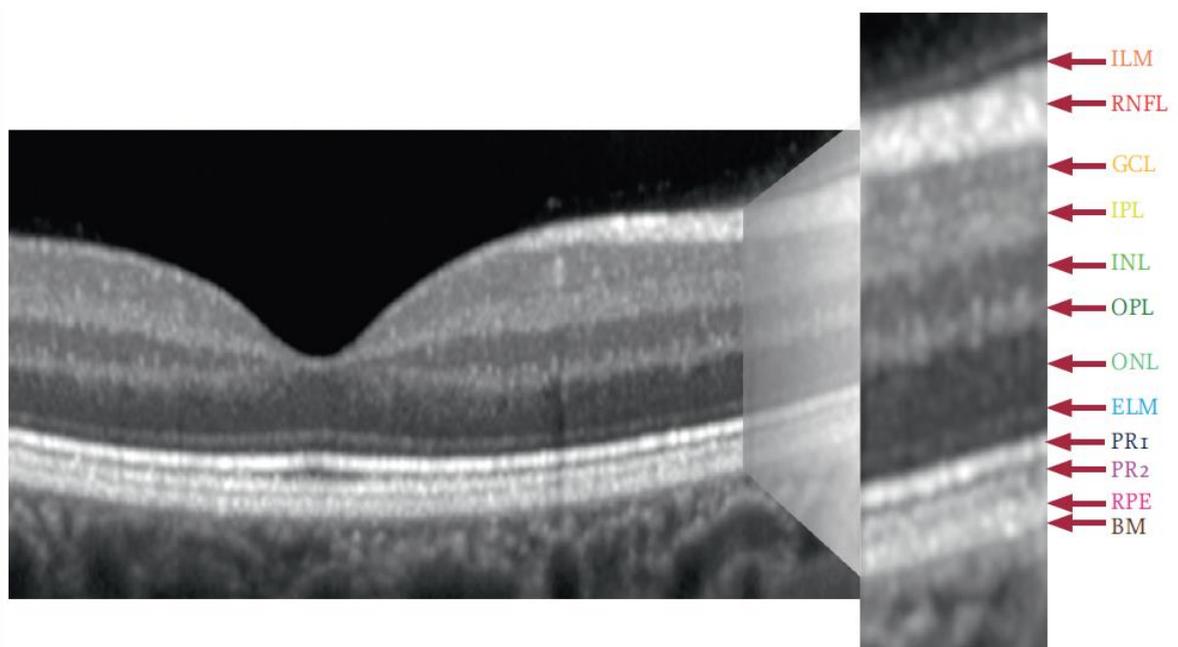
Aus den vorhergehenden Studien zum Thema der enzymatischen Vitreolyse beim vitreomakulären Traktionssyndrom zeigten sich sehr starke Abweichungen in Bezug auf den Erfolg der Injektion von Ocriplasmin (*Stalmans et al. 2012; Haller et al. 2015; Maier et al. 2015; Chatziralli et al. 2016*). Es besteht noch einiger Forschungsbedarf, um die Patientenselektion zu optimieren. Das Ziel der vorliegenden Studie ist es, unter Verwendung von OCT-Scans das vitreoretinale Interface genauer zu analysieren, um weitere prädiktive Faktoren für eine erfolgreiche Vitreolyse evaluieren zu können.

Es gibt verschiedene Arten von OCT-Scans. Das ältere Verfahren ist das *Time-domain-OCT*, während heutzutage vor allem das *Spectral-domain-OCT* (SD-OCT) angewandt wird. Ein OCT enthält zwei Arme. Der eine ist der Referenzarm, der andere sendet Licht in die Probe aus, das dann wieder reflektiert wird. Referenzlicht und Probenlicht interferieren, wodurch ein Tiefenprofil erzeugt

werden kann. Beim *Time-domain-OCT* wird das Licht beider Arme zeitlich miteinander korreliert. Im *Spectral-Domain-OCT* wird der Referenzarm etwas länger oder kürzer als der Probenarm eingestellt. Die Signale werden spektral ausgewertet, indem bei jeder Wellenlänge die Überlagerung beider Lichtsignale gemessen wird. In mehreren Studien wurde die Überlegenheit von SD-OCT-Scans gezeigt, insbesondere wenn es um strukturelle Auswertungen von OCTs geht (Tinne 2012).

In dieser Arbeit wurde ebenfalls nur mit Daten von SD-OCT-Scans gearbeitet.

Das Bild 2.1 zeigt einen solchen Scan und die zurzeit neuste Nomenklatur in Bezug auf die Schichten im Auge.



Zuordnung der im OCT sichtbaren Linien zu den Strukturen der Netzhaut

■ Intern limitierende Membran (ILM)	■ Äußere Körnerschicht (ONL)
■ Retinale Nervenfaserschicht (RNFL)	■ Extern limitierende Membran (ELM)
■ Ganglienzellschicht (GCL)	■ Photorezeptoren 1 (PR1)
■ Innere plexiforme Schicht (IPL)	■ Photorezeptoren 2 (PR2)
■ Innere Körnerschicht (INL)	■ Retinales Pigmentepithel (RPE)
■ Äußere plexiforme Schicht (OPL)	■ Bruch-Membran (BM)

Abbildung 2.1: OCT-Scan mit Beschreibung der Schichten des Auges. (mit freundlicher Genehmigung der Heidelberg Engineering GmbH)

Zur Untersuchung prädiktiver Faktoren wurde eine retrospektive, multizentrische Kohorten-Studie durchgeführt. Dazu wurden Daten aus 14 großen Kliniken

aus den Zeitraum Juni 2013 bis September 2016 gesammelt und nachträglich beurteilt. Die Daten umfassten OCT-Scans von Patienten mit einer vitreomakulären Traktion vor und nach Injektion von Ocriplasmin (*Paul et al. 2016*).

Beteiligt an der Datengewinnung für diese Studie waren Kliniken aus Berlin, Bonn, Feldkirch, München, Marburg und Göttingen. Alle OCT-Scans wurden bei dilatierten Augen vorgenommen und durch zwei unabhängige Prüfer evaluiert.

Die Daten wurden anonym weitergereicht, indem sie in sogenannte e2e-files transferiert und in eine numerische Reihenfolge gebracht wurden. Für die Auswertung wichtige Zusatzinformationen wie Alter, Geschlecht und Linsenstatus wurden jedoch zur Verfügung gestellt. Ein Ethikantrag an der Georg-August-Universität wurde gestellt und genehmigt: Die Studie folgt den Deklarationen von Helsinki 1975 (*Bertelmann et al. 2017*).

2.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen in diese Studie wurden grundsätzlich Patienten ≥ 18 Jahre, bei denen ein vitreomakuläres Traktionssyndrom (VMT) diagnostiziert und als Therapiemaßnahme eine intravitreale Ocriplasmin-Injektion (Präparat: Jetrea®) gewählt wurde. Zur Diagnose einer symptomatischen VMT gehören eine Sehverschlechterung mit einer sichtbaren Anheftung von Retina und Glaskörper und zusätzlichen strukturellen Veränderungen des fovealen Bereichs (*Paul et al. 2018*). Die Patienten mussten mittels eines Spectralis-OCT (Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Germany) untersucht werden, um die Daten zu vereinheitlichen. Benötigt wurde jeweils ein OCT zwei Tage vor der Ocriplasmin-Injektion, das durch zwei unabhängige Untersucher die Diagnose eines VMT bestätigte. Dies war nötig, damit spontane Lösungen der Adhäsion ausgeschlossen werden konnten. Ein weiteres OCT nach 28 ± 5 Tagen nach Injektion musste vorliegen, um den Therapieerfolg beurteilen zu können. Ein Erfolg wurde dann verzeichnet, wenn sich die Glaskörpergrenzmembran vollständig von der Retina gelöst hatte. Die Scans wurden immer bei dilatierten Augen durchgeführt. Aufgrund des retroprospektiven Designs gab es keine einheitlichen Kriterien für

alle Kliniken in Bezug auf den Ablauf der Injektion (*Paul et al. 2016*). Alle Daten, die gesammelt wurden, mussten außerdem kontrolliert werden, um nur die Patienten einzuschließen, die auch einen Sternscan aufwiesen.

Es gibt zwei Arten, ein OCT anzufertigen. Die eine Möglichkeit ist der Raster-scan, bei dem das Auge in einem Raster von oben nach unten abgescannt wird. Die Bilder sind hier als waagerechte Schichten des Auges anzusehen. Es werden meist 19 Scans von einem Auge gemacht (Siehe Abb. 2.2). Die andere Möglichkeit ist, die Bilder wie in einem Stern anzuordnen. Hier werden immer bestimmte Winkel aus dem Auge mittels Laser abgetastet, sodass letztlich ein Stern entsteht.

Begonnen wird bei 0° und dann im Uhrzeigersinn abgetastet. (Minimum sechs Schnitte, 20° Breite, Zentrum auf Fovea).

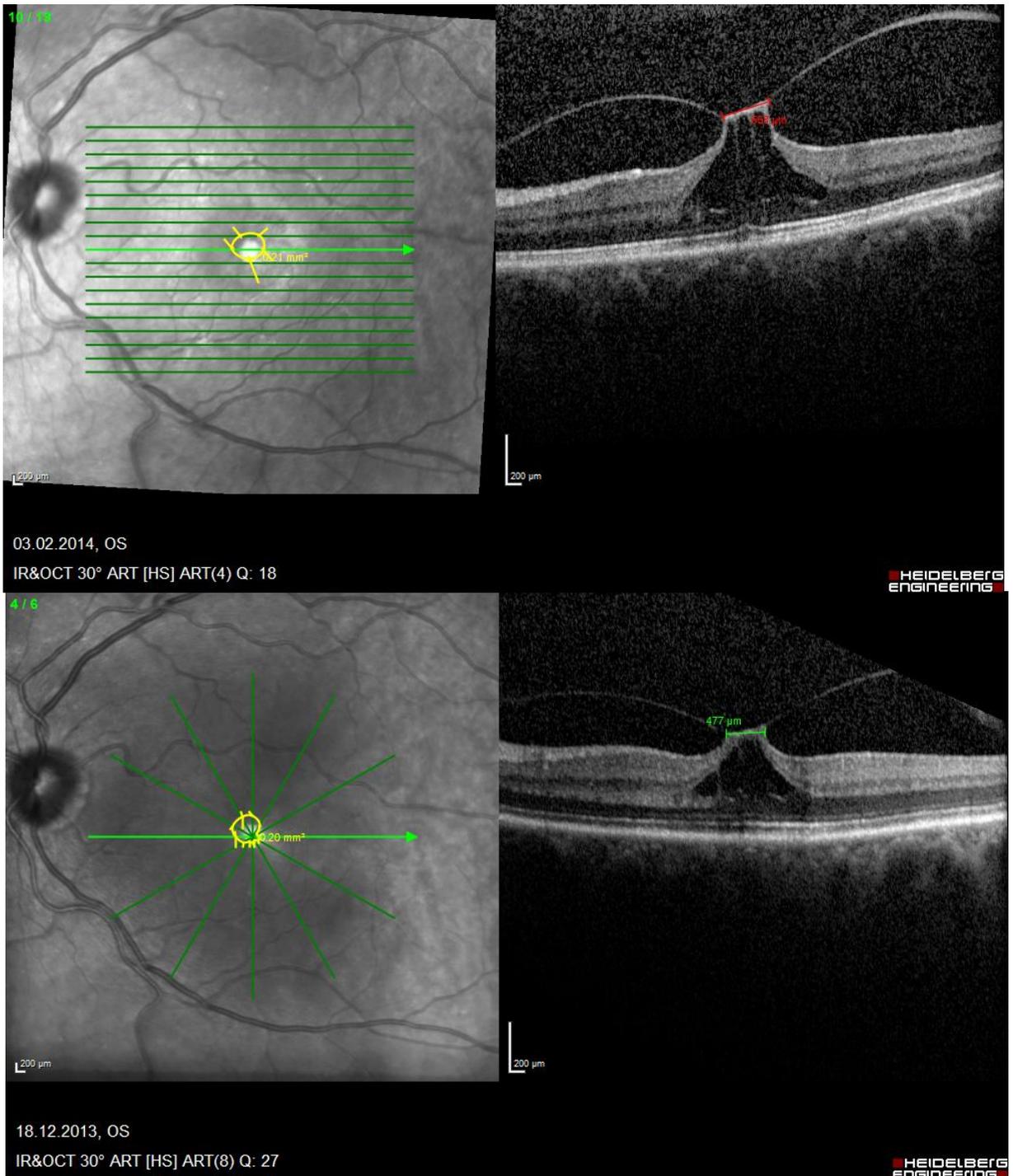


Abbildung 2.2: Raster- und Sternscan im Vergleich: Darstellung eines Rasterscans (oben) und eines Sternscans (unten) mit dem Programm Heidelberg Eye Explorer

Unsere Auswertung haben wir mit jeweils sechs Schnitten durchgeführt, und zwar in den Winkeln 0, 30, 60, 90, 120 und 150°. Überzählige Schnitte wurden zur Vereinheitlichung der Daten nicht berücksichtigt.

Zu den Ausschlusskriterien gehörte das Fehlen eines Sternscans oder eine unzureichende Anzahl an Scans pro Auge (<6). Der Sternscan wurde präferiert, da dieser die Fläche meist genauer abbilden kann. Manche Anheftungsstellen des VMT sind so klein, dass gerade einmal ein Scan des Rasters diese erfasst. Damit lässt sich eine Fläche nur sehr ungenau berechnen. Beim Sternscan helfen die verschiedenen Winkel, um exakter messen zu können (*Codenotti et al. 2014*). Um diese Überlegung zu überprüfen und zu validieren, entschieden wir neben den Sternscans zusätzlich die Raster der gleichen Patienten auszuwerten, sofern diese vorhanden waren. Kriterium erster Wahl war jedoch immer das Vorhandensein eines Sternscans. Ein fehlender Raster scan war demnach kein Ausschlusskriterium.

Ein weiteres Ausschlusskriterium war die Diagnose einer VMT im Zusammenhang mit einer FTMH oder anderen vitreoretinalen Veränderungen (wie epiretinale Membranen oder diabetisch bedingte Makulaödeme) (*Paul et al. 2018*).

2.3 Material

Grundsätzlich handelt es sich bei dieser Arbeit um eine retrospektive Datenauswertung. Es fand kein direkter Kontakt mit den betroffenen Patienten statt. Das mir zur Verfügung gestellte Material bestand aus den sogenannten e2e-files, die die OCT-Scans der eingeschlossenen Patienten enthalten. Mit dem Programm Spectralis der Firma Heidelberg Engineering konnten die Scans betrachtet und einzeln untersucht werden. Die Software wurde mir zu Forschungszwecken freundlicherweise von der Firma Heidelberg Engineering auf einem Dongle zur Verfügung gestellt. Untersucht wurden für die Berechnung der 2D-Fläche insgesamt 64 Patienten. Für den zweiten Teil, der 3D-Fläche, mussten zusätzlich 25 Patientenaugen bearbeitet werden, da einige Daten für diese Berechnungen nicht verwendbar waren und sonst ein zu kleiner Datensatz vorgelegen hätte. Von den

25 Patienten konnten wiederum nur 14 verwendet werden. Der Grund, warum hier so viele Patienten rausfielen, wird in den Ergebnissen beschrieben.

Neben der Spectralis-Software gab es weitere Programme, die bei dieser Arbeit eingesetzt wurden. Hierzu zählen GIMP (GNU Image Manipulation Program, GIMP Version 2.8, <http://www.gimp.org>), ImageJ (ImageJ Version 1.49; <http://imagej.nih.gov/ij/>) und Microsoft Excel (Microsoft Excel 2016 für Windows 10). Weitere Informationen über die einzelnen Patienten in Bezug auf Alter, Linsenstatus und Vorerkrankungen wurden in einer separaten Excel-Tabelle bereitgestellt.

2.4 Methoden

2.4.1 2D-Betrachtung

Diese Untersuchung beschäftigt sich mit dem Vergleich der Größe der Anheftungsflächen einer VMT und dem entsprechenden Therapieerfolg (*Paul et al. 2018*). Im ersten Schritt dieser retrospektiven Auswertung ging es um die Berechnung der Anheftungsfläche der VMT mit den OCT-Scans im Heidelberg-Eye-Explorer. Diesen Prozess soll Abb. 2.3 veranschaulichen. Die Abbildung zeigt einen Sternscan.



Abbildung 2.3: Darstellung der Berechnung der 2D-Fläche mit Hilfe des Heidelberg Eye Explorer: links ist die berechnete Fläche dargestellt, rechts ein Schnitt bei 90°.

Der rechte, größere Bildausschnitt zeigt den inneren Aufbau des Auges, wie er bei einem OCT erzeugt wird. Links daneben sieht man den Aufbau des Sternscans. Dieser dient zur Orientierung, an welcher Stelle im Auge man sich gerade befindet. Dieses Beispiel zeigt gerade die 90°-Position. Um die Fläche berechnen zu können, musste sie per Hand markiert werden. Dazu wurden die Anheftungspunkte rechts und links mit einem Pfeil auf dem Sternscan gekennzeichnet. Die grüne senkrechte Linie im OCT-Scan diente als Orientierungspunkt. Sie wurde auf die jeweiligen Endpunkte gesetzt und erschien dann ebenfalls im linken Bild als Markierung. Dieser Punkt musste mit den beigefügten Tools von Spectralis gekennzeichnet werden. Dasselbe Verfahren wurde auf der anderen Seite angewendet. So verfuhr man mit allen sechs Schnitten nacheinander. Letztlich erhielt man zwölf Punkte, die als Pfeile markiert im Bild links oben dargestellt sind. In der Software gibt es ein Verbindungstool, mit dem diese Punkte kombiniert werden konnten. Die Fläche wurde von der Software berechnet. Zusätzlich wurde dann auf einem der Scans, genau bei 90°, einmal der Durchmesser gemessen.

Dazu gibt es ebenfalls ein Tool im Spectralis. Es wurde pro Patient nur ein Schnitt für den Durchmesser verwendet, da dies der Standard in der Klinik ist, und als Kriterium für den Therapieerfolg verwendet wird. Teilweise kam es vor, dass es bei 90° keine Anheftungsfläche gab, da die Fläche sich nicht direkt in der Mitte des Scans befand. Somit musste dann auf andere Winkel ausgewichen werden.

In dieser Arbeit geht es darum diesen Vergleich zwischen der Fläche und dem einzelnen Durchmesser herzustellen und zu bewerten. Dazu wurde der horizontale Durchmesser für eine Kreisberechnung (A_{circle}) verwendet, da untersucht werden sollte, inwieweit die wahre Anheftungsform der Form eines Kreises entspricht. Und somit zu überprüfen, ob der Durchmesser als valides Mittel zur Vorhersage des Therapieerfolgs Verwendung finden kann.

$$A_{circle} = \left(\frac{\text{horizontalVMTdiameter}}{2} \right)^2 \times \pi \quad (\text{Paul et al. 2018})$$

Unsere berechnete Fläche aus den zwölf Punkten wurde als A_{radial} bezeichnet. Es ergaben sich für jeden der 64 Patienten zwei Werte, die in einer Excel-Tabelle zusammengefasst wurden (Paul et al. 2018). Danach mussten einige Werte ausgeschlossen werden. Bei 27 Patienten waren die Scans sehr schlecht und somit die Berechnung zu ungenau, oder die Patienten hatten zusätzlich ein Makulaforamen, dass jedoch als Ausschlusskriterium gilt. Letztendlich blieben von 37 Patienten Ergebnisse übrig, die für die statistischen Berechnungen genutzt werden konnten.

Der Datenerhebung folgte dann die statistische Auswertung. Diese wurde mit dem Programm "Statistical Analysis System" (SAS, Version 9.2; SAS Institute, Cary, USA) durchgeführt. Mittels univariater Regressionsanalyse sollten die schon beschriebenen prädiktiven Faktoren (Alter, Geschlecht, Linsenstatus, horizontaler VMT-Durchmesser) mit den berechneten Flächen A_{radial} und A_{circle} verglichen werden. Die Odds Ratios wurden mit dem Konfidenzintervall von 95% dargestellt (Paul et al. 2018).

Der sogenannte Chi²-Test wurde angewendet. Er bezeichnet in der Statistik eine Gruppe von Hypothesentests (Reed et al. 2003). Wir verwenden ihn als Maß für

die Korrelation zum Therapieerfolg. Der p-Wert gibt die Wahrscheinlichkeit an, dass die Testgröße, bei Gültigkeit der Nullhypothese, mindestens den in der Stichprobe berechneten Wert annimmt, also die Irrtumswahrscheinlichkeit, mit der man gerade noch die Nullhypothese widerlegen kann (*DocCheck Medical Services 2017a*).

2.4.2 3D-Berechnung und Vektorberechnung

Der zweite Teil der Doktorarbeit besteht aus einem Pilotprojekt. Im Heidelberg Eye Explorer gibt es zwar eine 3D-Auswertung der OCT-Scans, diese ist jedoch zu ungenau für unsere Berechnungen. Deshalb mussten die einzelnen Schritte per Hand mit unterschiedlichen Programmen vorgenommen werden. Das Ziel dabei bestand darin, eine dreidimensionale Vorstellung der Anheftungsfläche der VMT zu entwickeln. Bei der 2D-Betrachtung geht man von einer geraden Fläche ohne Wölbungen aus, die im Grunde nur eine Vereinfachung der wirklichen Strukturen darstellt. Die Frage ist nun, ob man sich diese Fläche eher zylinderförmig vorstellen sollte. Schon bei der ersten Auswertung fiel auf, dass die Zugrichtung meist nicht direkt senkrecht nach vorne beschreibbar ist. Teilweise scheint sie eher schräg zu verlaufen. Mit der Erstellung eines dreidimensionalen Vektors wollten wir diese Hypothese genauer untersuchen. Als Ziel sollte ebenfalls ein Vergleich zu den jeweiligen Therapieerfolgen angestellt werden. Falls der Vektor nicht senkrecht steht, könnte die Kraft, die auf die Retina wirkt, auch in verschiedene Richtungen abweichen und ganz andere Zugwirkungen entfalten. Diese könnte möglicherweise unterschiedlich gute Prognosen für die Ocriplasma-Therapie zur Folge haben.

Der erste Schritt zur Erstellung dieser 3D-Fläche war eine Konvertierung der e2e-files des OCT-Scans in .jpg-Dateien. Dazu wurde die Spectralis-Export-Software genutzt. Bei jedem Patienten wurden jeweils sechs Bilddateien in den einzelnen Winkeln des Sternscans, also 0, 30, 60, 90, 120 und 150°, erstellt. Zu berücksichtigen war hier, dass das richtige Format für die Bilder verwendet

wurde. Spectralis nutzt automatisch ein anderes Format als das, was für diese Berechnung nötig ist. Grundkriterium ist, dass 200 μm horizontal und vertikal genau gleich lang sind. Normalerweise bietet Spectralis aber für beide unterschiedliche Größen an: horizontal werden 200 μm im Maßstab kleiner betrachtet als vertikal. Das galt es beim Export der Daten zu verändern. Zur Kontrolle, ob die Formatierung gelungen ist, kann man in jedem Bild links unten die Skalierung betrachten (Siehe Abb. 2.4).

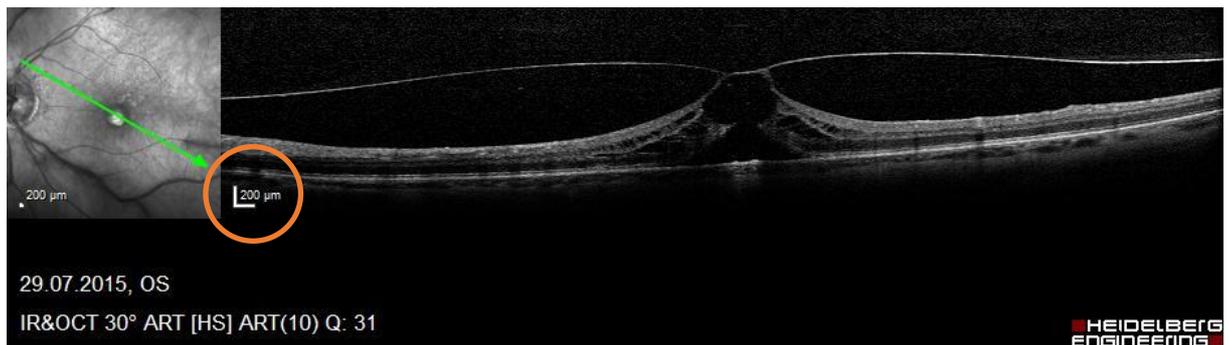


Abbildung 2.4: Exportierte jpg-Datei zur Berechnung der 3D-Fläche: der orangefarbene Kreis zeigt die Skalierung an.

Als nächstes wurde jede einzelne Bilddatei in ein vorgegebenes GIMP-Dokument (GNU Image Manipulation Program, GIMP Version 2.8, <http://www.gimp.org>) eingefügt. Damit lassen sich verschiedene Ebenen erstellen, auf denen Markierungen vorgenommen werden können und die einzeln oder auch übereinandergelegt betrachtet werden können. Eine Ebene dieser Datei enthält ein vorgegebenes Raster, das über die 2. Ebene, das beigegefügte Bild, gelegt wird. Dieses Raster besitzt zu beiden Seiten definierte Abstände von 200, 500, 750, 1000 und 2000 μm . Das Raster wurde bereits bei einem vorherigen Projekt verwendet, bei dem der Winkel der VMT mit dem Therapieansprechen in Beziehung gesetzt wurde (Paul et al. 2016).

Das Bild kann dadurch in definierten Abständen vermessen werden. Der Mittelpunkt des Rasters wurde so gewählt, dass die Fovea genau in der Mitte in zwei gleich große Teile geteilt wurde. Die Baseline des Rasters wurde an die Unterseite des retinalen Pigmentepithels angelegt. Da das Pigmentepithel aber physiologisch gesehen keine vollständig gerade Fläche ist, befand sich nur die Mitte des Rasters genau an der Unterseite. An anderen Stellen konnte es sich über oder

unterhalb der Baseline befinden. Mit Hilfe dieses Rasters konnten die für die Berechnung relevanten Punkte markiert werden. Die Punkte wurden in einer 3. Ebene von GIMP festgehalten (Siehe Bild 2.5). Wenn Bild und Raster (die ersten zwei Ebenen) ausgeblendet werden, lassen sich nur noch die Punkte auf dem Hintergrund von kleinen Quadraten à 1mm x 1mm darstellen (Abb. 2.6).

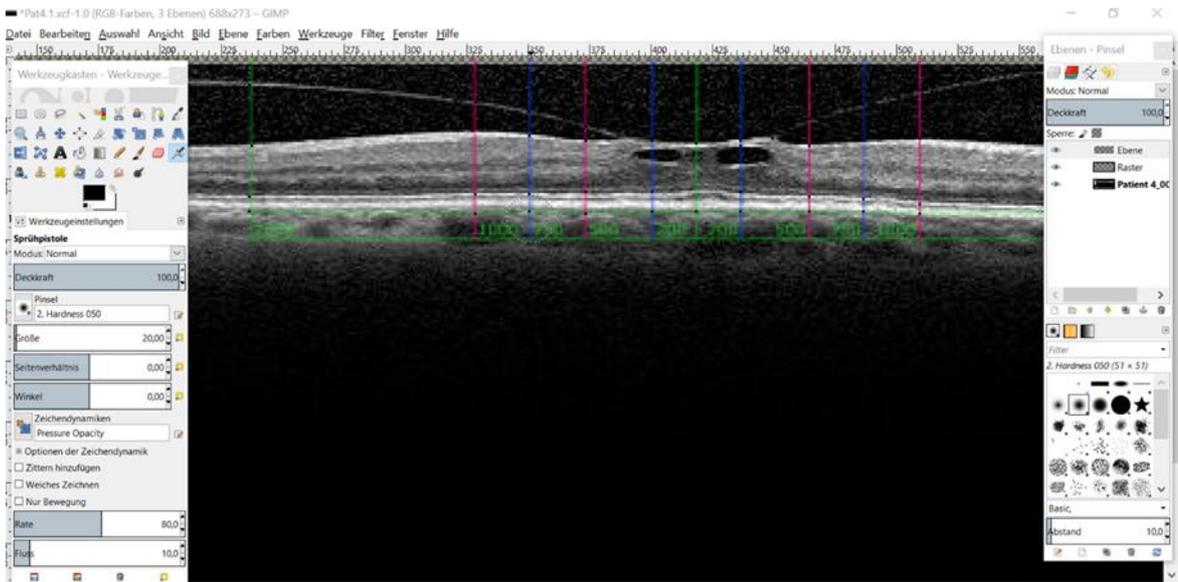


Abbildung 2.5: GIMP-Bearbeitungsprogramm mit einem OCT-Scan, worüber ein Raster gelegt wurde, das den Abstand zur Fovea centralis anzeigt (200, 500, 750, 1000, 2000 μm)

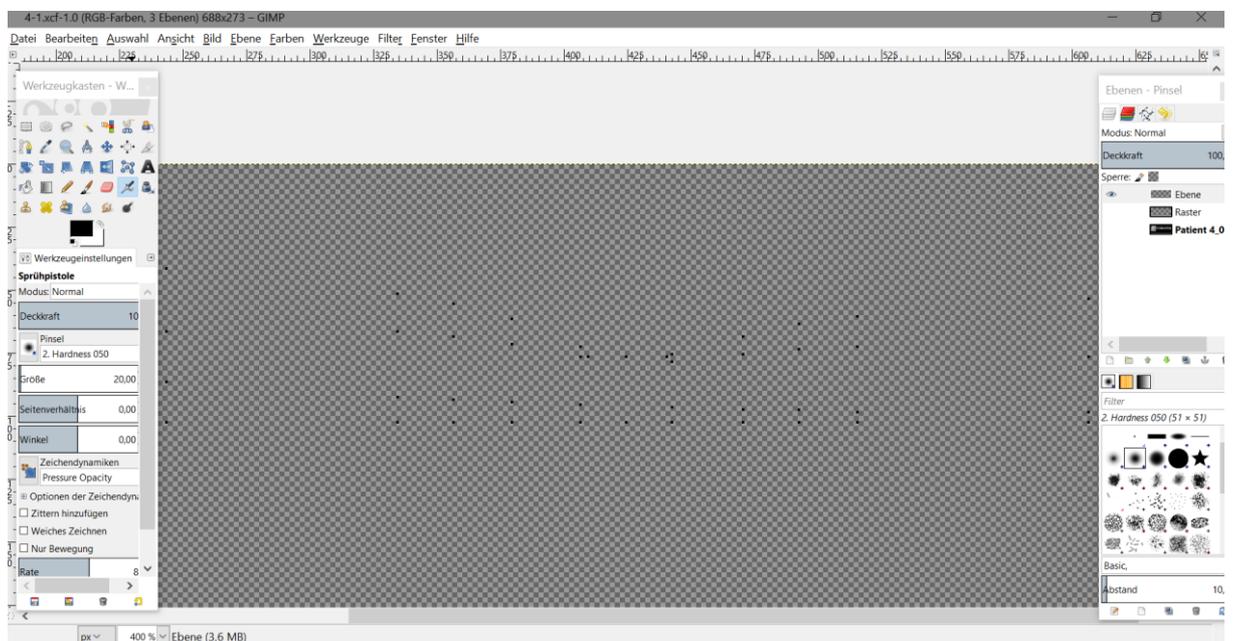


Abbildung 2.6: Darstellung der markierten Punkte im Programm GIMP, während die anderen Ebenen ausgeblendet wurden

In den definierten Abständen wurden auf beiden Seiten immer hintere Glaskörpergrenzmembran, Beginn der Retina, Beginn des Pigmentepithels und Basis

ingezeichnet. Ergänzend mussten noch Mitte und Seiten der Anheftungsstelle definiert werden. Man erhält pro Bild 44 Punkte.

Nun wurden alle Ebenen außer Ebene drei ausgeblendet und anschließend in einer gif-Datei zusammengefasst. Vorher musste unbedingt kontrolliert werden, ob auch alle Punkte erfasst sind. Die Erstellung der gif-Datei funktioniert mit dem GIMP-Konverter. Man erkennt auf ihr zusammengefasst die einzelnen markierten Punkte (Abb. 2.7).

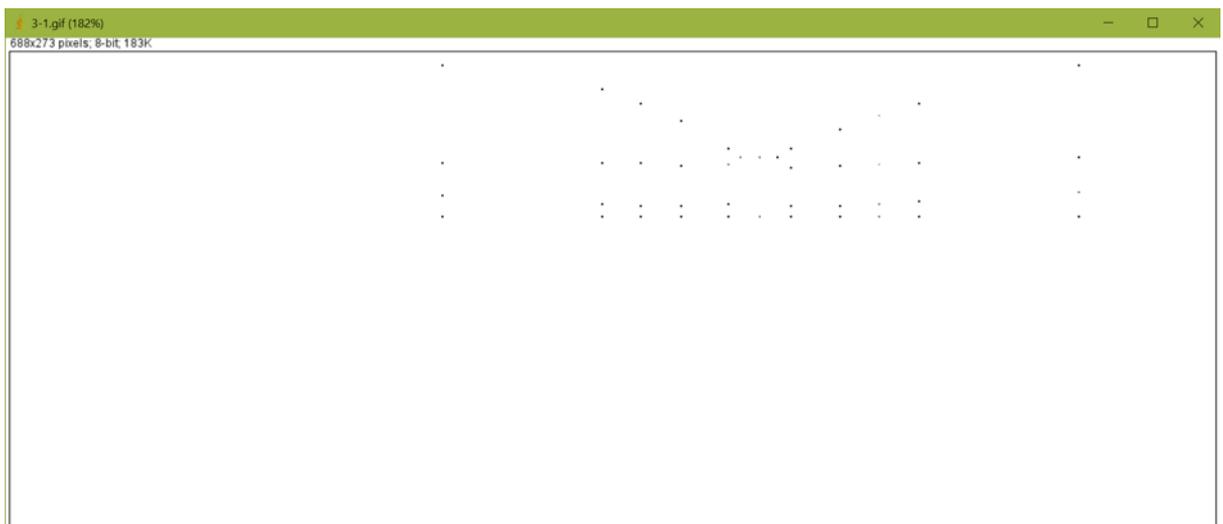


Abbildung 2.7: Darstellung der eingezeichneten Punkte in einer gif-Datei

Mit einem weiteren Programm namens ImageJ (ImageJ Version 1.49; <http://imagej.nih.gov/ij/>) konnten aus diesen Punkten Koordinaten erstellt werden. Die gif-Datei wird in ImageJ kopiert, und mit einem Koordinatentool können daraus automatisch die Punkte im Raum definiert werden. Man erhält eine Liste mit den x- und y-Koordinaten, die als txt-Datei zusammengefasst ist. Hier lässt sich abermals überprüfen, ob man die richtige Anzahl an Punkten gesetzt hat, da die Koordinatenbestimmung sonst fehlerhaft ist. Mit Hilfe von Copy und Paste wurden diese Koordinaten in eine vorgefertigte Tabelle von Microsoft Excel (Microsoft Excel 2016 für Windows 10) eingefügt. Neben der Tabelle wurden die Koordinaten gleich in einem Diagramm dargestellt. Nun mussten vier Punkte per Hand genauer definiert werden. Punkt A als Basis, Punkt B als Mittelpunkt der Anheftungsstelle, Punkt C und D als die Seiten der Anheftungsstelle

rechts und links (Abb. 2.8). Diese wurden in eine dafür vorgesehene Tabelle des Excel-Dokuments eingegeben.

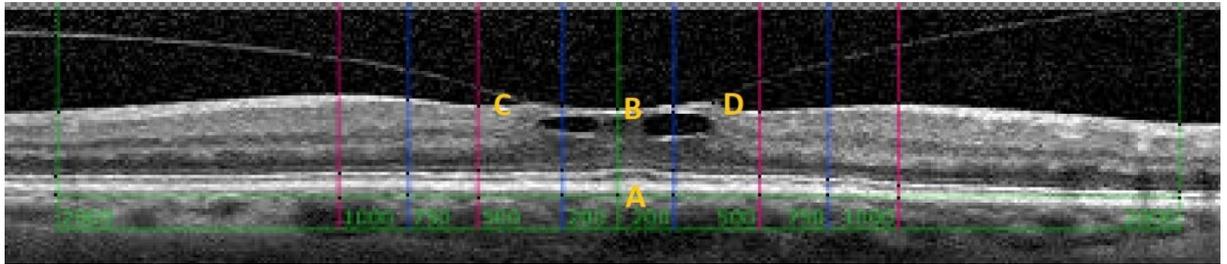


Abbildung 2.8: Darstellung der Punkte A, B, C und D der Anheftungsstelle. Diese wurden per Hand in Excel eingetragen.

Dazu wurde mit der Maus einer dieser Punkte im Koordinatensystem markiert. Dann mussten alle Koordinaten noch sortiert werden, und man erhielt eine Spalte mit vereinheitlichten Messpunkten und Winkeln zu den zugehörigen definierten Abständen des Rasters (200, 500, 750, 1000 und 2000 μm) für jeweils ein Bild. Diese Daten wurden in eine Exceltabelle eingefügt, die jeweils für einen Patienten erstellt wurde. Alle Koordinaten der sechs verschiedenen Schnitte konnten so untereinander gereiht dargestellt werden (Tabelle 2.1).

Tabelle 2.1: Beispielhafte Darstellung einer Exceltabelle für die 6 Schnitte eines Patienten mit dem Vektor $-2000 \mu\text{m}$ und den berechneten Flächen

Manuelle Daten		-2000										
Schnitt	Achse	VMT-manuell	VMT-Diameter	CRT	Basis		RPE		ILM		GK	
					x	y	x	y	x	y	x	y
1	0		649,093214	308	-2002	0	-2002	66	-1991	297	-2002	572
2	30	65,753	693	330	-2002	11	-1991	176	-1991	418	-2002	671
3	60	56,38	594,407268	308	-1991	0	-1991	143	-1991	385	-1991	803
4	90	62,337	638	286	-1991	11	-1991	77	-1991	319	-1991	737
5	120	57,286	693,087296	352	-1991	0	-1991	88	-1991	319	-1991	638
6	150	58,503	594,407268	341	-1991	0	-1991	55	-1991	297	-1991	726

Daraufhin folgte eine vektorielle Auswertung der Daten. Anzumerken ist hier aber, dass nicht von jedem Patienten sechs Schnitte verwendet werden konnten, da sich nicht auf allen Schnitten die Anheftung des Glaskörpers an die Retina erkennen ließ – je nachdem wo die VMT genau lokalisiert ist. Manchmal konnten nur zwei oder drei Schnitte genutzt werden. In der weiteren Auswertung mussten

diese Patienten aus der Wertung genommen werden, da sich keine sinnhafte Fläche bestimmen ließ (Abb. 2.9).

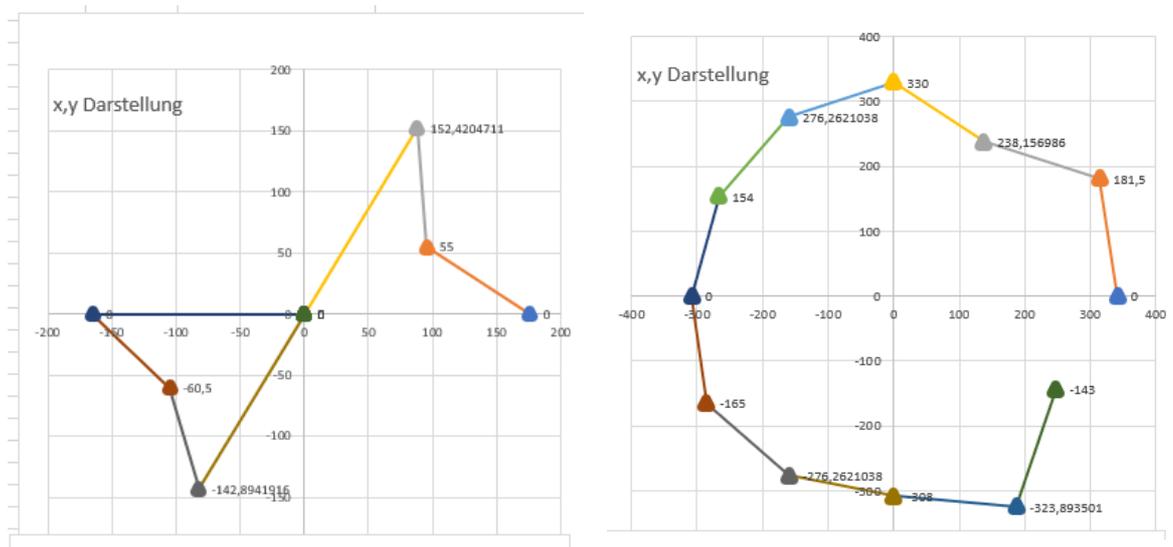


Abbildung 2.9: Flächendarstellung von zwei Berechnungen im Vergleich: links ist eine berechnete Fläche dargestellt, in der nur 3 Schnitte verwendet werden konnten. Diese Fläche wurde mittels Excel aus den angegebenen Daten ermittelt und ist unbrauchbar. Rechts dargestellt ist eine gut verwendbare Fläche, wo alle 6 Schnitte verwertet werden konnten.

Zusätzlich wurde dann mit dem Programm Image J in jedem Schnitt noch einmal die genaue Länge der Anheftungsfläche bestimmt. Dazu wurde mit dem Tool „Segmented Line“ die Anheftungsfläche nachgezeichnet (Abbildung 2.10).



Abbildung 2.10: Vermessung der Fläche mit dem Programm Image J

Mit der ersten Auswertung wurde bewusst, dass weitere Daten benötigt wurden, um eine statistische Aussage treffen zu können, da zu viele Scans aus dem Schema für die Messung herausfielen und die Stichprobe zu klein gewesen wäre.

Verwendet wurden dann 28 Patientenaugen aus großen Kliniken in Berlin, Feldkirch, Bonn, Marburg und München.

Mit den vollständigen Auswertungen wurde zunächst eine deskriptive Statistik erstellt. Mittels t-Test wurde die prognostische Güte der Vorhersage eines Therapieerfolges anhand der gegebenen Werte überprüft. Im Anschluss wurden die Modelle Kreis, 2D- und 3D-Fläche miteinander verglichen. Dazu wurde die Sensitivität (richtig positive Vorhersage einer Therapieerfolges) und die Spezifität (richtig negative Vorhersage einer Therapiemisserfolges) der Prognose bestimmt und in einer ROC-Kurve grafisch gegenübergestellt. Die Fläche unter der Kurve (AUC) kann als alternatives Maß der prognostischen Güte aufgefasst werden. Eine AUC von 0,5 gilt dabei als Maß einer rein zufälligen Prognose.

Ferner wurde ein logistisches Regressionsmodell mit allen drei Flächenmaßen als erklärende Variablen des Therapieerfolges an die Daten angepasst und einem Vergleich der 2D- und 3D-Flächen zur Kreisfläche gezogen

Zusätzlich zur Berechnung der 3D-Fläche wurden aus den gleichen gesammelten Daten Vektoren erstellt. Diese stellen die Zugrichtung der Traktionsfläche dar. Mittels Excel konnten diese berechnet werden. Danach wurden sie in eine einheitliche Tabelle eingetragen. Es wurden insgesamt sechs Vektoren pro Patient erstellt: ebenfalls nach den definierten Rasterabständen (2000, 1000, 750, 500 und 200 μm) und ein zusätzlicher Vektor namens „Grenze“ (Tabelle 2.2). „Grenze“ ist ein Vektor zur Grenze der Traktionsfläche. Mit diesen Daten wurde ebenfalls eine Statistik erstellt.

Tabelle 2.2: Beispiel für die 6 Vektoren eines Patienten (Grenze, 2000, 1000, 750, 500 und 200 μm) mit der zugehörigen Länge, die die Zugrichtung der Traktionsfläche darstellen

3D Vektoren:	x	y	z	Länge
Grenze	33	22	1243	1243,632582
2000	0	11	2431	2431,024887
1000	11	11	2035	2035,059459
750	0	0	1826	1826
500	11	11	1584	1584,076387
200	0	0	1243	1243

Zuerst wurden die Vektorlängen sortiert und eine deskriptive Statistik erstellt. Nachdem die Daten auf normalverteilt untersucht wurden, konnte der t-Test durchgeführt werden: ein univariater Test zur Prüfung von Unterschieden der Therapiegruppen hinsichtlich der Vektorlängen. Die Nullhypothese H_0 wurde so ausgelegt, dass der Erwartungswert der Grundgesamtheit mit Therapieerfolg dem ohne Therapieerfolg entspricht. Das heißt, es gibt keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Diese 2-seitige Hypothese galt es zu widerlegen – mittels H_1 , dem unterschiedlichen Erwartungswert der Vektorlängen in den beiden Gruppen. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 5\%$ festgelegt. Unterschiedliche Varianzen in den beiden Gruppen wurden modelliert (Test nach Satterthwaite).

Wegen des Problems des multiplen Testens musste unser p-Wert in dieser Auswertung korrigiert werden. Denn je mehr statistische Tests durchgeführt werden, desto wahrscheinlicher wird ein falsch signifikantes Ergebnis. Das Bonferroni-Verfahren löst dieses Problem. Dazu muss das Signifikanzniveau korrigiert werden: $\frac{5\%}{\text{Anzahl der Tests}}$. In diesem Fall wurden sechs verschiedene Vektoren untersucht: $p = \frac{5}{6} = 0,008$.

Als nächstes wurde eine logistische Regression an die Daten angepasst. Mit dieser multivariaten Methode sollte der Frage nachgegangen werden, ob alle Vektoren zusammen einen solchen Erklärungswert hinsichtlich des Therapieerfolges haben. Dazu wurden die einzelnen Vektoren mit einem Regressionskoeffizienten multipliziert, der den Einfluss dieser Variablen angibt.

Mittels dieser logistischen Regression wurde eine Kurvenfunktion gesucht, die die Daten relativ gut widerspiegelt. Hier handelt es sich um eine binäre Verteilung, da es nur zwei Möglichkeiten gibt: Therapieerfolg ja oder nein. Daraus entsteht eine s-förmige Kurve. Anhand dieser Werte wird die Eintrittswahrscheinlichkeit von y vorausgesagt. Ein y -Wert von eins bedeutet, dass das Eintreten des Therapieerfolges sehr wahrscheinlich ist, während ein Wert von null das Eintreten sehr unwahrscheinlich macht (Siehe Abb. 3.8).

Um klinisch Anwendung zu finden müssen Sensitivität und Spezifität einer Methode untersucht werden. Je höher die Spezifität, desto niedriger die Sensitivität und umgekehrt. Das veranschaulicht man mittels ROC-Kurve. Spezifität bedeutet in diesem Fall, dass man alle Patienten erkennt, die mit einer Ocriplasmin-Therapie nicht behandelt werden können. Sensitivität bedeutet, dass man alle Patienten erkennt, bei denen eine Ocriplasmin-Therapie erfolgversprechend ist. Anhand der ROC-Kurve kann man beide Werte vergleichen. Ein optimaler Test läge vor, wenn sich ein Punkt in der linken oberen Ecke befände: 100% Spezifität und Sensitivität. Die angegebenen Punkte spiegeln unsere Messwerte wider (Siehe Abb. 3.9). Die Gerade bedeutet eine Entscheidung auf reiner Zufallsbasis. Die Messwerte sollten so weit wie möglich von dieser Geraden entfernt sein (*Statistik 2018*).

3. Ergebnisse

Aus den gesammelten Daten wurde nun mit Hilfe eines Statistikers die Auswertung erstellt.

3.1 Ergebnisse der 2D-Fläche:

Die Grundlage dieser Untersuchung bildete die Bestimmung der Anheftungsfläche beim vitreomakulären Traktionssyndrom als Analyse von prädiktiven Faktoren bei der Ocriplasmin-Therapie. Die schon in vorherigen Studien als prädiktiv erarbeiteten Faktoren wurden in die Auswertung mit einbezogen. Dazu gehören Geschlecht, Alter, Linsenstatus und horizontaler Durchmesser der Anheftung.

In dieser Analyse wurden 37 Patienten-Augen untersucht. Davon waren 25 weiblich (67,6%) und zwölf männlich (32,4%). Das mittlere Alter betrug 72,8 ($\pm 8,2$) Jahre (\pm Standardabweichung). 23 Augen (62,2%) waren phak und 14 pseudophak (37,8%). Der horizontale Durchmesser betrug 339,9 (± 228) μm (Variationsbreite: 44 – 991 μm). Eine intravitreale Ocriplasmininjektion wurde an 29 Augen (82,9%) durchgeführt, während davon acht Fälle erfolgreich waren und

bei 21 Fällen (72,4%) keine vollständige Lösung der VMT sichtbar war. (Paul et al. 2018)

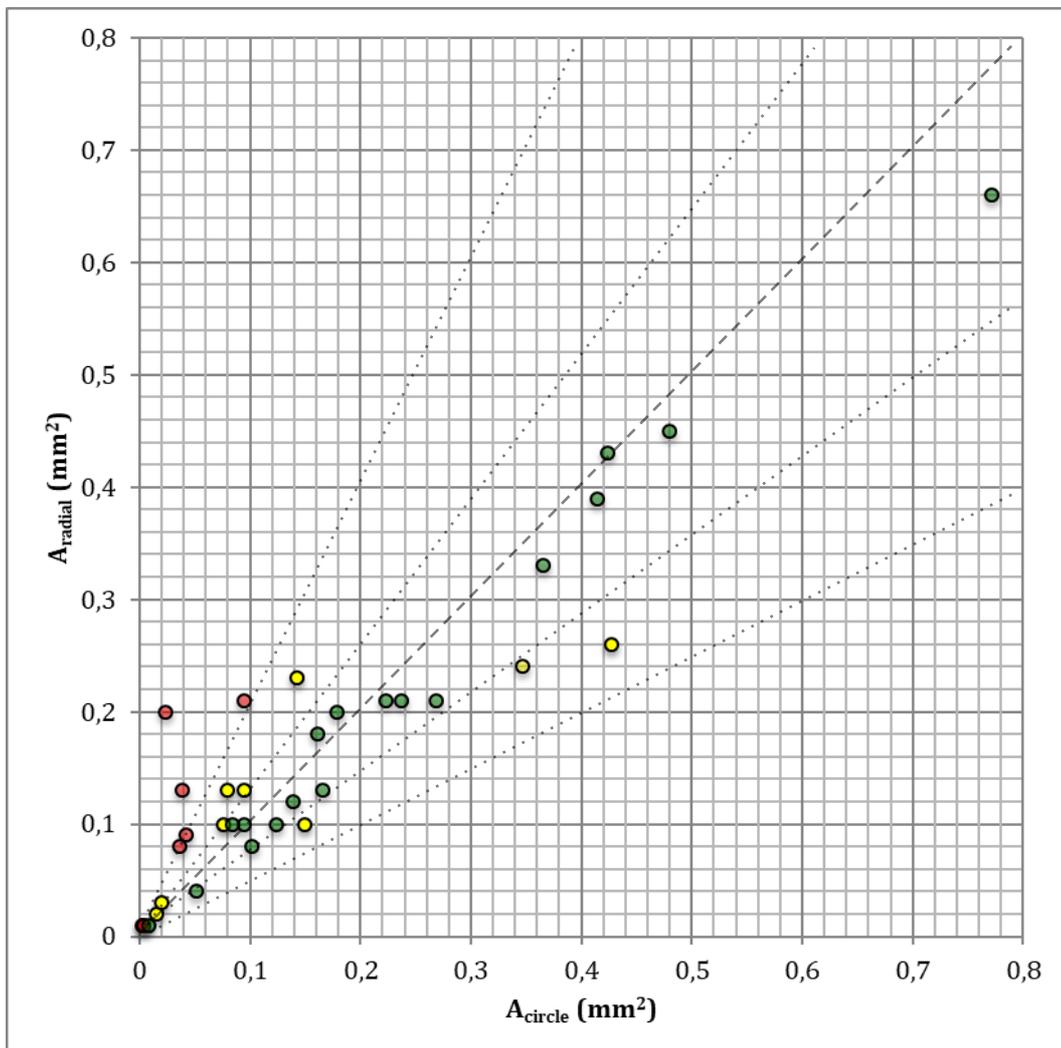


Abbildung 3.1: Koordinatensystem mit Darstellung von A_{radial} und A_{circle} im Vergleich. Jeder Punkt markiert A_{radial} (x-Achse) und A_{circle} (y-Achse) eines einzelnen Patienten. Die Farben geben die Differenz zwischen den beiden Flächen an: $\Delta A = |A_{circle} - A_{radial}|$. Ein grüner Punkt beschreibt ein ΔA von weniger als 30%. Der gelbe Punkt gibt eine Differenz zwischen 30% zu 100% an. Der rote beschreibt Abweichungen über 100%. 100% "red". Die Linien geben die Grenzen des ΔA von 0%, 30% und 100% an. (Paul et al. 2018; mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature)

Die mittlere Berechnung der Fläche insgesamt betrug für A_{circle} $0,167 (\pm 0.172)$ mm^2 und für A_{radial} $0.164 (\pm 0.142)$ mm^2 . Der Pearson's-Korrelations-Koeffizient wurde berechnet und zeigte eine hohe Korrelation von 0.9464 an. Die gemittelte Fläche von A_{circle} und A_{radial} weist also keine signifikanten Unterschiede auf ($P = 0.9285$). Die individuelle Differenz beider Werte ($\Delta A = |A_{circle} - A_{radial}|$) betrug dagegen $0.042 (\pm 0.044)$ mm^2 und somit 73.0%

($\pm 135.8\%$) im Vergleich mit der vermessenen Traktionsfläche ($\left| \frac{\Delta A}{A_{circle}} \right|$). Bei 17 (46,0%) Patienten konnte eine Differenz von mehr als 30% festgestellt werden. 8 Patienten (22,0%) wiesen eine Differenz von 100% auf. Diese Abweichungen werden in Abb. 3.1 grafisch dargestellt. Die grün markierten Punkte bedeuten eine Abweichung der zwei Flächen von weniger als 30%, die gelben eine Abweichung von 30-100% und die roten von über 100% (Abb. 3.1).

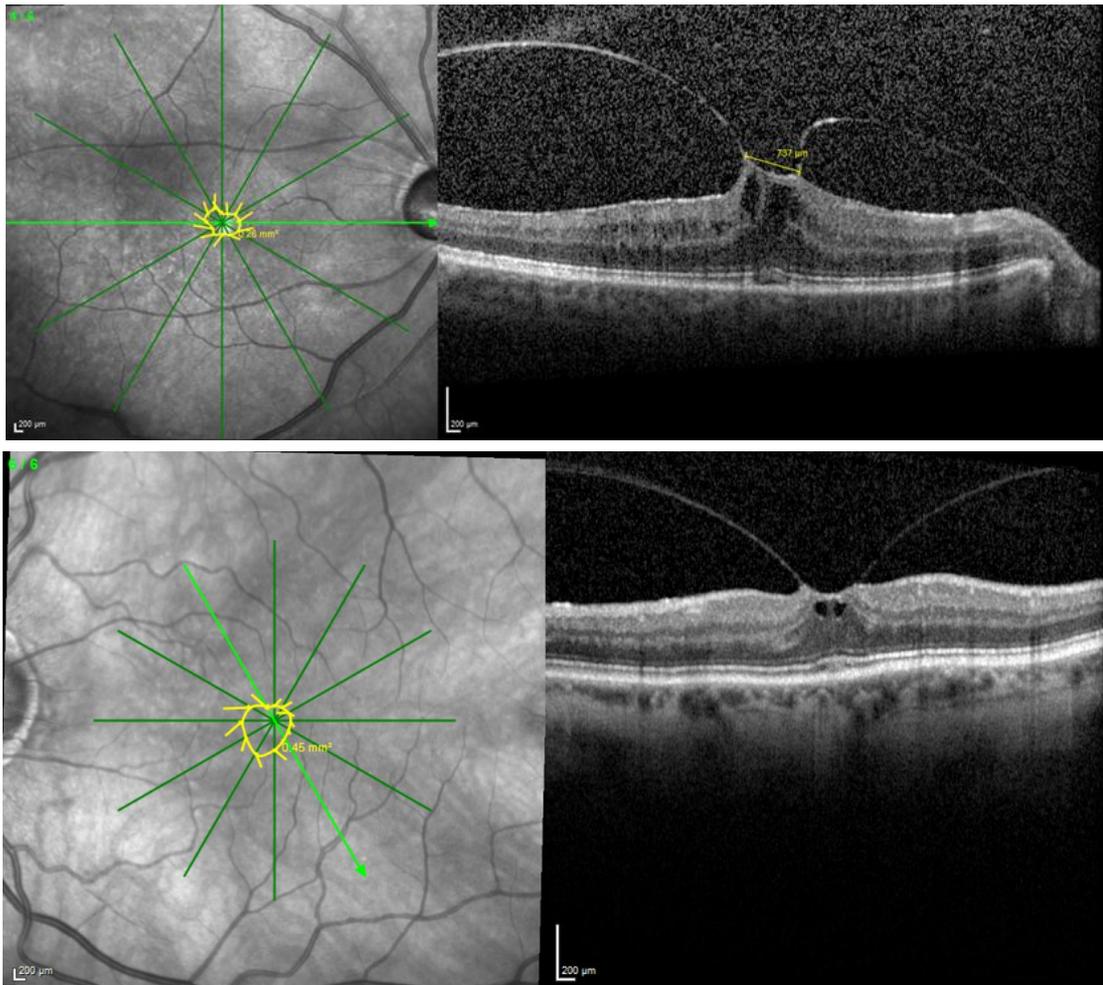


Abbildung 3.2: Vergleich zweier verwendeter OCT-Scans: das obere Bild zeigt eine eher ellipsenförmige Anheftungsfläche, während das untere eine nahezu kreisförmige Fläche aufweist. Aradial des oberen Bildes beträgt $0,26 \text{ mm}^2$ und Acircle $0,427 \text{ mm}^2$. Die Differenz der beiden liegt bei 64,2%. Aradial des unteren Bildes beträgt $0,45 \text{ mm}^2$ und Acircle $0,48 \text{ mm}^2$. Die Differenz beträgt hier 6,7%.

Abb. 3.2 soll die unterschiedlichen Ergebnisse mittels OCT verdeutlichen. Das obere Bild zeigt eine eher ellipsenförmige Anheftungsfläche, während das untere als tendenziell kreisförmig zu betrachten ist. Die Differenz zum Kreismodell beträgt beim oberen Bild 64,2% und beim unteren 6,7%.

Bei den 29 Patienten mit Ocriplasmin-Therapie wurde eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt, um A_{circle} und A_{radial} mit den anderen prädiktiven Faktoren wie VMT-Durchmesser, Alter, Geschlecht und Linsenstatus und dem Therapieerfolg zu vergleichen. In dieser Studie konnte nur das Alter als signifikanter prädiktiver Faktor dargestellt werden. Jüngere Patienten hatten einen deutlich höheren Therapieerfolg ($p = 0,0141$). Bei dem VMT-Durchmesser und A_{circle} sowie A_{radial} konnte jedoch kein signifikanter Wert erreicht werden. Lediglich eine etwas stärkerer Korrelation von A_{radial} ($\text{Chi}^2: 3.4448, P = 0.0635$) konnte im Vergleich mit A_{circle} ($\text{Chi}^2: 3.1991; P = 0.0737$) und VMT- Durchmesser ($\text{Chi}^2: 3.1487; P = 0.0760$) festgestellt werden (Tab. 3.3) (Paul et al. 2018).

Es wurde mit einem alpha-Fehler von 5% gerechnet. Um ein signifikantes Ergebnis zu bekommen, müsste der p-Wert unter 0,05 liegen, was bei unseren Ergebnissen (A_{circle} mit $p=0,0737$ und A_{radial} mit $p=0,0760$) jedoch nicht der Fall ist. Dennoch liegt der p-Wert für A_{circle} etwas näher an 0,05 und zeigt somit eine stärkere Korrelation.

In wie weit dieses Ergebnis jedoch zufällig zustande kam oder der Wahrheit entspricht, lässt sich damit nicht erklären.

Tabelle 3.1: Univariate Regressionsanalyse für das 2D-Modell: mit Mittelwert und Standardabweichung für die linearen Parameter Alter, horizontaler VMT-Durchmesser, A_{radial} und A_{circle} und mit Prozentangaben oder Ziffern für die binären Parameter Geschlecht, Linsenstatus und ERM-Formation. Dazu wurden jeweils Therapieerfolg oder -misserfolg dargestellt. Zusätzlich wurde ein Odds-Verhältnis (OR) mit 95% Konfidenzintervall (KI) pro 1 Einheitsdifferenz für kontinuierliche Parameter oder das Vorhandensein gegenüber der Abwesenheit des dargestellten Fundes für binäre Parameter und der p-Wert (P) für Unterschiede in den Quoten der VMT-Auflösung gebildet. Die Bereiche werden in $0,01\text{mm}^2$ angezeigt (Paul et al. 2018).

	VMT- Ablösung	VMT-Persistenz	OR (95% KI)	P =
Alter, Jahre	64.9 (± 8.9)	76.1 (± 5.5)	0.753 (0.600 – 0.0944)	0.0141
Geschlecht, männlich	1 (12.5%)	9 (42.9%)	0.190 (0.020 - 1.837)	0.1516
Linsenstatus, phak	7 (87.5%)	9 (42.9%)	9.333 (0.968 - 90.028)	0.0534
Horizontaler VMT-Durchmesser, μm	299.3 (± 158.8)	474.3 (± 254.4)	0.996 (0.992 - 1.000)	0.0760
A_{circle}, 0.01 mm^2	8.76 (± 7.93)	23.43 (± 19.74)	0.926 (0.851 – 1.007)	0.0737
A_{radial}, 0.01 mm^2	8.50 (± 6.78)	21.14 (± 16.51)	0.903 (0.810 - 1.006)	0.0635

Ein weiteres Ziel unserer Arbeit war es, Stern- und Rasterscan zu vergleichen. Von den 67 Patienten fanden sich 17 mit einem Raster- und Sternscan zusammen. Unter diesen 17 Vergleichswerten zeigte sich ein Mittelwert der Abweichungen des Rastermodells vom Sternmodell von 69% mit einer Standardabweichung von 111%. Diese Werte machen deutlich, dass ein Vergleich dieser Modelle kaum möglich ist, da die Abweichungen sehr groß sind. Das Bestimmtheitsmaß R^2 liegt bei 0,3447. Also können 37% der einen Variablen durch die andere erklärt werden. Je näher das Bestimmtheitsmaß bei eins liegt, desto besser die Korrelation. 0,3447 zeigt nur einen geringgradigen linearen Zusammenhang der beiden Modelle an (Abb. 3.3).

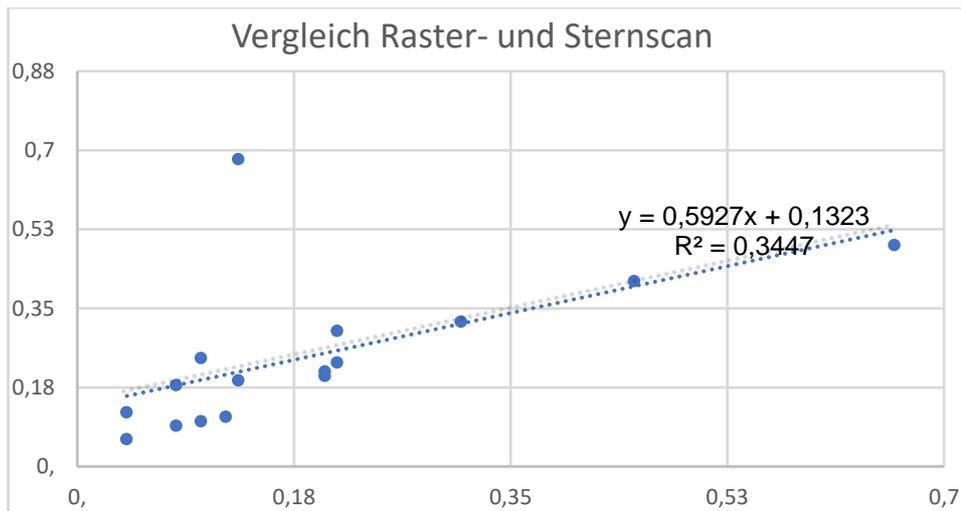


Abbildung 3.3: Vergleich der zwei Modelle Raster- und Sternscan: x-Achse Sternscan, y-Achse Raster-Scan. Hier ist die lineare Korrelation der beiden Modelle mit dem zugehörigen Regressionskoeffizienten ($R = 0,3447$) dargestellt. Die Gerade beschreibt eine Konstruktion aus den einzelnen Werten, um den linearen Zusammenhang darzustellen.

3.2 Vergleich 2D- und 3D-Modell

In einem nächsten Schritt dieser Arbeit wurde die prognostische Güte von der 2D- mit der 3D-Flächen-Berechnung sowie der 2D-Kreisflächenberechnung verglichen. Auf die Mess-/Berechnungsmethode der 3D-Fläche wurde in Kapitel zwei bereits eingegangen. Der Vergleich basierte auf Werten von 28 Patienten.

Im Mittel waren die 2D-Fläche $0,195 \mu\text{m}$ groß, die 3D-Fläche ($0,188 \mu\text{m}$) und die Kreise ($0,176 \mu\text{m}$) nur geringfügig kleiner (Tabelle 3.2). Auch die Variabilität zwischen den Flächen, bemessen an der Standardabweichung, unterschied sich kaum. Die deutliche Gleichartigkeit der drei Berechnungen wird ebenso durch die hohe paarweise Korrelation ($r > 0,8$) verdeutlicht. Der Kreis weist gegenüber den beiden andern Flächen die geringste Korrelation auf (siehe Tabelle 3.3 und Abb. 3.4).

Tabelle 3.2: Deskriptive Statistik für das 3D-Modell. Darstellung von Mittelwert, Standardabweichung, Summe, Minimum und Maximum der drei verschiedenen Flächen im Vergleich, angegeben in μm . Die Mittelwerte unterscheiden sich nur sehr geringfügig: 2D-Fläche mit $195 \mu\text{m}$, 3D-Fläche mit $0,188 \mu\text{m}$ und Kreis mit $0,176 \mu\text{m}$.

Deskriptive Statistik						
Variable	N	Mittelwert	Std.abw	Summe	Minimum	Maximum
2D-Fläche	28	0.19536	0.14582	5.47000	0.02000	0.66000
3D-Fläche	28	0.18833	0.13719	5.27310	0.01000	0.64000
Kreis	28	0.17568	0.12571	4.91902	0.01000	0.52000

Tabelle 3.3: Korrelation der Flächen 2D, 3D und Kreis untereinander (Korrelationskoeffizient r nach Pearson; p -Werte eines Tests auf $H_0: r=0$). 1 bedeutet 100% Korrelation und 0 keine Korrelation. Insgesamt korrelieren alle Flächen recht gut miteinander, da $r > 0,8$.

	2D-Fläche	3D-Fläche	Kreis
2D-Fläche	1,00000	0,93526 <.0001	0,87582 <.0001
3D-Fläche	0,93526 <.0001	1,00000	0,91383 <.0001
Kreis	0,87582 <.0001	0,91383 <.0001	1,00000

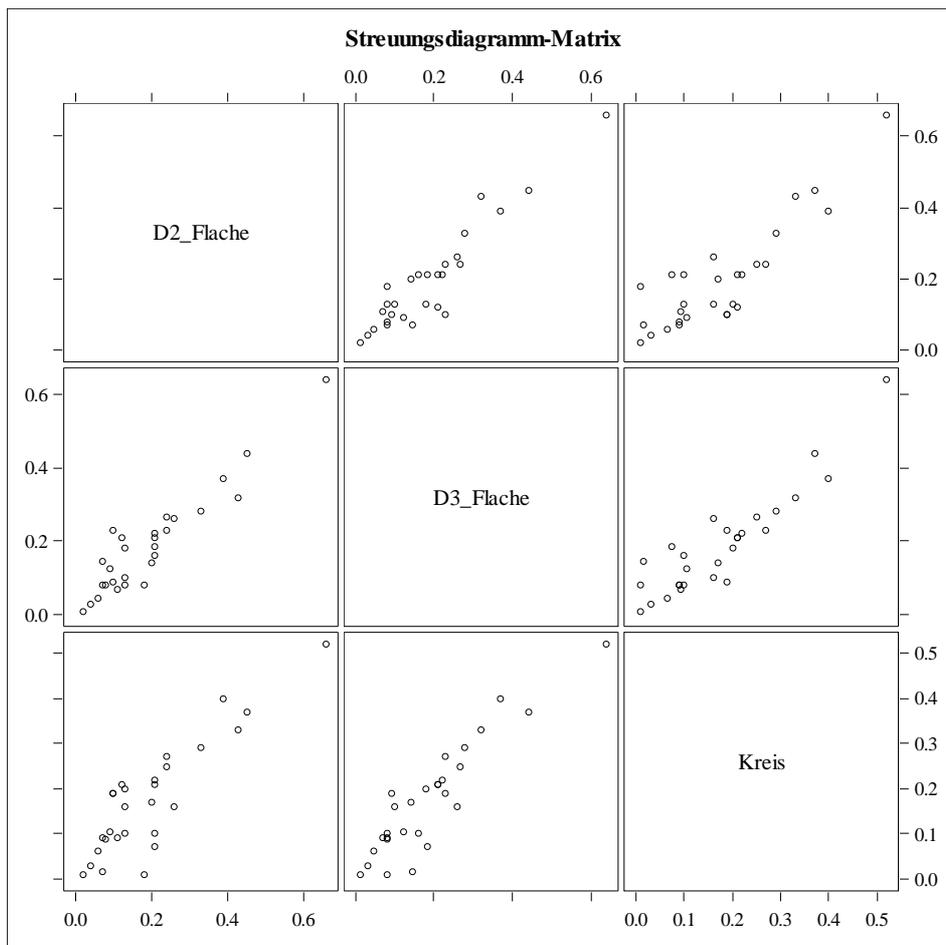


Abbildung 3.4: Streuungsdiagramm zur Darstellung der Korrelation von 2D-Fläche, 3D-Fläche und Kreis untereinander. Es lässt sich erkennen, dass die Punkte recht gut drei Geraden widerspiegeln können: die lineare Korrelation ist demnach hoch.

Bevor die prognostische Güte der Flächenmaße hinsichtlich eines Therapieerfolges beurteilt wurde, wurde die Frage untersucht, ob sich die einzelnen Flächen zwischen Patienten mit und ohne Therapieerfolge unterscheiden lassen. Die mittleren 2D-, 3D- und Kreisflächen geordnet nach Therapieerfolg und –misserfolg sind in Tabelle 3.4 beschrieben. Auch diese Tabelle stellt nochmals die gute Näherung der 3 Vergleichsmodelle dar.

Im nächsten Schritt ging es um die Frage, ob die Daten normalverteilt sind, um einen t-Test durchführen zu können. Dies erwies sich bei allen drei Variablen als realisierbar. Ein Beispiel ist in Abb. 3.5 dargestellt. Abb. 3.5 veranschaulicht exemplarisch, dass unter Therapieerfolg 2D-Flächen wesentlich kleiner sind und weniger streuen als unter Therapiemisserfolg.

Tabelle 3.4: Unterteilung der deskriptiven Statistik nach dem Therapieerfolg: Mittelwert, Standardabweichung, 95%-Konfidenzintervall für alle drei Modelle. Mittelwert und Standardabweichung der Modelle korrelieren auch hier gut miteinander. Mit Therapieerfolg ist die Streuung bei den Modellen jeweils geringer, als ohne Erfolg.

Modell	Therapieerfolg	N	Mittelwert	Std-Abweichung	untere Grenze 95%-KI	obere Grenze 95%-KI
2D-Fläche	ja	8	0,08	0,04	0,04	0,11
	nein	20	0.24	0.15	0.17	0.31
3D-Fläche	ja	8	0.09	0.06	0.04	0.14
	nein	20	0.23	0.14	0.16	0.29
Kreis	ja	8	0.08	0.07	0.03	0.14
	nein	20	0.21	0.13	0.15	0.27

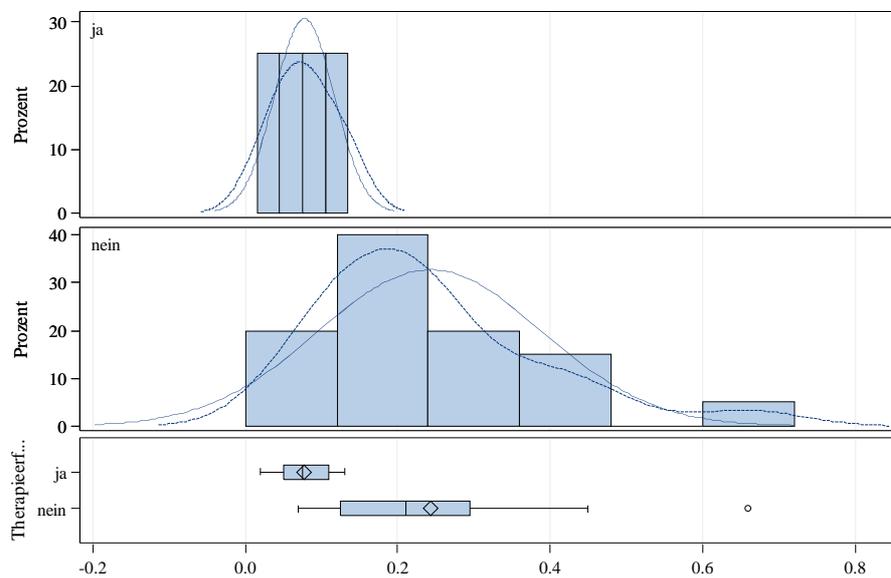


Abb. 3.5: Annähernde Normalverteilung der Variablen: 2D-Fläche. Die Balken geben die ermittelten Werte an. Die Kurve zeigt eine auf die Ergebnisse projizierte Glockenkurve, die annähernd die Ergebnisse widerspiegeln kann. Die obere Kurve beschreibt die Ergebnisse mit Therapieerfolg, die untere ohne Erfolg. Mit Erfolg können die Ergebnisse deutlich besser als normalverteilt betrachtet werden. Die Streuung ist geringer. Dieser Schritt ist nötig, um die weiteren Tests durchführen zu können.

Mittels t-Test lässt sich bei allen drei Messmethoden ein Unterschied in den erwarteten Flächen nachweisen (t-Test mit Varianzinhomogenität nach Satterthwaite, Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$) (Tabelle 3.5).

Tabelle 3.5: p-Werte der einzelnen Modelle mittels t-Test-Verfahren. Da $p < 0,05$ lässt sich vom Therapieerfolg relativ genau auf die Fläche schließen. Es liegt also ein Unterschied der Flächengröße in Bezug auf den Erfolg vor.

Modell	p-Wert (Satterthwaite)
2D-Fläche	0,0001
3D-Fläche	0,0011
Kreis	0,0022

Als nächstes wurde die prognostische Güte zur Vorhersage eines Therapieerfolges untersucht. Dies entspricht einer Umkehrung des t-Test-Verfahrens, da nun von der Fläche auf den Therapieerfolg geschlossen werden soll.

Dazu wurde jeweils die Wahrscheinlichkeit einer richtigen Vorhersage ermittelt (Tabelle 3.6). Zu diesem Zweck wurde die Konkordanz der Vorhersage als Maß der prognostischen Güte bestimmt. Dabei wurden aus der Stichprobe wiederholt Zufallspaare an Beobachtungen ausgewählt und miteinander bezüglich Fläche und Therapieerfolg verglichen.

Aus den 29 Patienten können insgesamt 160 Paare gebildet werden. Die Wahrscheinlichkeit einer richtigen Vorhersage (die Ordnung von Flächen und Therapieerfolg einer Paarung stimmen überein) liegt bei 91,6%, während diese beim 3D-Modell 84,4% und beim Kreis 82,5% beträgt. Das bestätigt auch die Beobachtung der ersten statistischen Auswertung (Flächenberechnung und Therapieerfolg), bei der die 2D-Fläche zwischen Therapieerfolg und -misserfolg am signifikantesten unterscheiden konnte. Die 3D-Berechnung scheint eine etwas geringere prognostische Güte als die 2D-Fläche zu haben.

Tabelle 3.6: Konkordanz in der Vorhersage der Therapieerfolge je nach Modell. Das Modell 2D-Fläche hat mit 91,6% die höchste Sicherheitswahrscheinlichkeit einer richtigen Vorhersage. Das heißt, mit 91,6% kann man aufgrund der vorgegebenen Fläche richtig auf den Therapieerfolg schließen.

Methode	Wahrscheinlichkeit der richtigen Vorhersage
2D-Fläche	0,916
3D-Fläche	0,844
Kreis	0,825

Aus obiger Betrachtung lässt sich jedoch nicht auf eine tatsächliche, wissenschaftlich belegte, bessere prognostische Güte bei der 2D-Fläche schließen. Dieses Ergebnis kann auch zufälliger Natur sein.

Deswegen war es in einem nächsten Schritt nötig die Modelle miteinander zu vergleichen. Dazu wurden die Sensitivität und die Spezifität der Prognose bestimmt und in einer ROC-Kurve grafisch gegenübergestellt (Siehe Abb. 3.6).

Ferner wurde ein logistisches Regressionsmodell mit allen drei Flächenmaßen als erklärende Variablen des Therapieerfolges an die Daten angepasst und einem Vergleich der 2D- und 3D-Flächen zur Kreisfläche gezogen.

Tabelle 3.7 enthält die geschätzten AUC – wobei „Modell“ bedeutet, dass alle drei Flächenmaße zur Prognose herangezogen wurden. Die 95%-Konfidenzintervalle, die mit 95%iger Wahrscheinlichkeit die jeweils wahre AUC beinhalten, der 3D-Flächen erstreckt sich von 70-99% und überlappt sich somit mit dem Bereich der 2D-Flächen (80%-100%, vergleichbar mit „Modell“). Zum Vergleich die AUC der Kreisfläche liegt bei 83% (95%- Konfidenzintervall: 66%-99%) (Tabelle 3.7). Jedoch kann aus den vorliegenden Daten weder für „Modell“ noch

für die 2D- bzw. 3D-Fläche auf eine signifikant höhere prognostische Güte gegenüber der Kreisfläche geschlossen werden (Alle p-Werte der Modelle im Vergleich sind $>0,05$) (Tabelle 3.8).

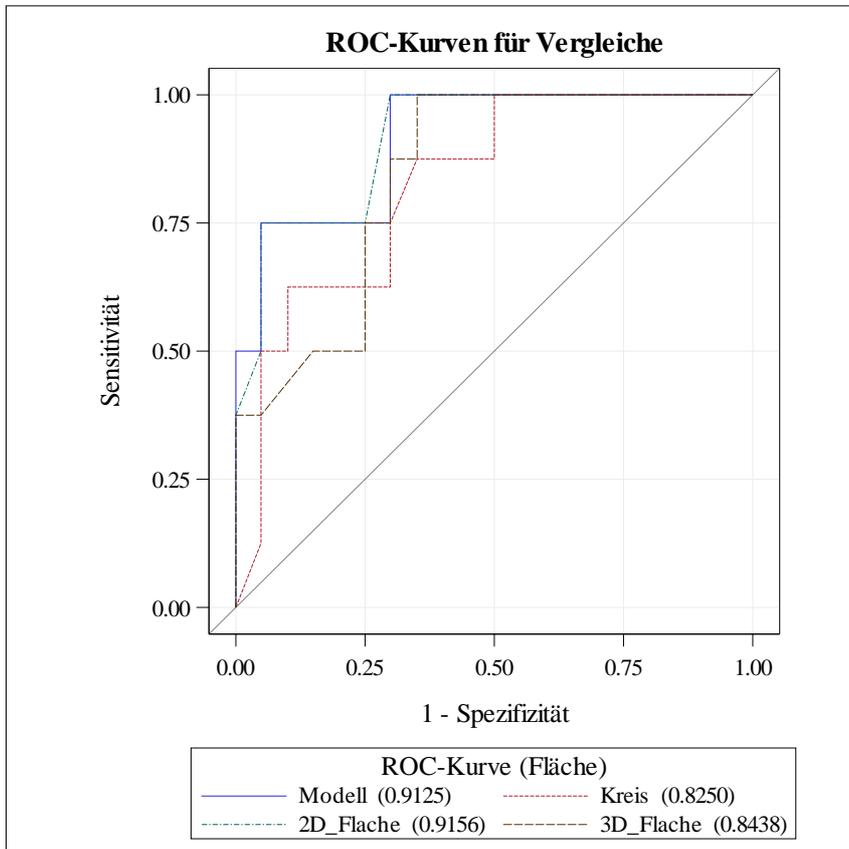


Abb. 3.6: ROC-Kurven der einzelnen Methoden und des Modells als Zusammenfassung aller Methoden. Grafisch dargestellt sind hier 1-Spezifität (x-Achse) und Sensitivität (y-Achse) der einzelnen Modelle. Eine ideale Kurve würde durch den Punkt (0/1) gehen. Sie hätte somit 100% Sensitivität und Spezifität. Dies ist aber eine Idealvorstellung, die nicht erreicht werden kann. Die Fläche spiegelt die prognostische Güte wieder. Modell und 2D-Fläche besitzen die beste prognostische Güte.

Tabelle 3.7: AUC und 95%-Konfidenzintervalle der verschiedenen Flächenmaße. „Modell“ bedeutet, dass alle drei Flächen zusammengefasst wurden. Je näher die AUC bei eins desto höher die prognostische Güte des Modells (desto besser die Vorhersage eines Therapieerfolgs). Die 2D-Fläche hat die höchste AUC mit 0,9156. Die Konfidenzintervalle geben den Bereich an in dem das wahre Ergebnis (dies ist eine Stichprobe) mit 95%iger Wahrscheinlichkeit liegen wird.

	AUC	Standardfehler	95% Wald Konfidenzgrenzen	
Modell	0,9125	0,0573	0,8001	1,0000
Kreis	0,8250	0,0834	0,6615	0,9885
2D-Fläche	0,9156	0,0542	0,8093	1,0000
3D-Fläche	0,8438	0,0751	0,6965	0,9910

Tabelle 3.8: Differenz in der AUC im Vergleich der verschiedenen Modelle. Sichtbar wird hier, dass alle p-Werte $> 0,05$ sind und somit keine höhere Güte eines Modells gegenüber dem anderen ermittelt werden konnte.

ROC-Kontrastschätzung und Testergebnisse nach Zeile						
Kontrast	Schätzwert	Standardfehler	95% Wald Konfidenzgrenzen		Chi-Quadrat	p-Wert
Modell - Kreis	0,0875	0,0662	-0,0422	0,2172	1,7484	0,1861
2D-Fläche - Kreis	0,0906	0,0681	-0,0428	0,2241	1,7720	0,1831
3D-Fläche - Kreis	0,0188	0,0611	-0,1010	0,1385	0,0943	0,7588

Aufgrund dieses Ergebnisses lässt sich sagen, dass hiermit nicht wissenschaftlich belegbar ist, ob eines der Flächenmaße besser zur Prognose des Therapieerfolges geeignet ist als ein anderes. Es darf vermutet werden, dass die prognostische Güte des 2D-Flächenmaßes am höchsten ist, da sie unserer Stichprobe die größte Erfolgswahrscheinlichkeit aufwies. Mit 91,6% konnte der Therapieerfolg richtig vorhergesagt werden, während das im 3D-Modell nur bei 84,4% der Fall war und beim Kreis-Modell bei 82,5%. Jedoch wurde das nicht signifikant nachgewiesen, da der p-Wert $> 0,05$ betrug. Um zu klären ob das Ergebnis zufällig entstanden ist oder doch die Wahrheit abbilden kann, wäre eine größere Stichprobe nötig.

3.3 Ergebnisse der Vektorberechnung

In einem letzten Schritt dieser Arbeit wurde sich mit der Vektorbestimmung beschäftigt. Die Aufgabe bestand darin, Vektoren zu konstruieren, die die Zugkraft und -richtung der auf die Retina wirkenden Kraft angeben. Dazu wurde das Raster als Vorlage verwendet und jeweils die Vektoren zu den definierten Abständen von 2000 μm , 1000 μm , 750 μm , 500 μm und 200 μm bestimmt. Außerdem wurde ein Vektor „Grenze“ definiert. Das ist der Summenvektor, der nach anterior bis an die Traktion reicht. Die Vektoren bestehen aus den Koordinaten x/y/z.

Da x- und y-Koordinate in den Messreihen jeweils fast identisch waren, wurde die Vektorlänge zur Erstellung einer Statistik verwendet. Sie beschreibt dieselbe Information wie die einzelnen Vektoren. Insgesamt konnten die Augen von 28 Patienten ausgewertet werden.

Zuerst wurden Mittelwert, Standardabweichung und 95%-Konfidenzintervalle der einzelnen Vektorlängen in den definierten Abständen berechnet und jeweils der Therapieerfolg (ja/nein) einzeln betrachtet (Tabelle 3.9). Dabei fiel auf, dass der Mittelwert der Patienten mit Therapieerfolg bei allen Vektorlängen kleiner war als bei denen ohne Therapieerfolg. Als Beispiel betrug der Mittelwert des Vektors 2000 in der Gruppe mit Erfolg 2657,51 μm und ohne Erfolg 2723,61 μm . Das bedeutet, dass Patienten mit Therapieerfolg im Mittel gesehen kleinere Vektorlängen besaßen. Je größer die Entfernung zum Traktionszentrum, desto größer war auch die Vektorlänge. Die Standardabweichung, das Maß der Streuung, war bei den Patienten ohne Therapieerfolg größer als bei denen mit Erfolg, der Standardfehler dagegen kleiner. Der Grund dafür ist die ungleiche Verteilung der Patienten in die beiden Gruppen. Insgesamt hatten wir acht Patienten mit Therapieerfolg und 20 ohne.

Tabelle 3.9: Deskriptive Statistik der Vektorberechnung: Mittelwert, Standardabweichung, 95%-Konfidenzintervall für die einzelnen Vektoren aufgeteilt nach dem Therapieerfolg

Variable	Therapieerfolg	N	Mittelwert	Std-Abweichung	95%-Konfidenzgrenze (unten)	95%-Konfidenzgrenze (oben)
Grenze	ja	8	1332.44	255.49	1118.84	1546.03
	nein	20	1643.25	431.93	1441.10	1845.40
x1000	ja	8	2162.44	212.50	1984.78	2340.09
	nein	20	2316.62	332.23	2161.14	2472.11
x200	ja	8	1516.63	227.60	1326.34	1706.91
	nein	20	1657.72	420.94	1460.72	1854.72
x2000	ja	8	2657.51	345.48	2368.68	2946.34
	nein	20	2723.61	392.63	2539.85	2907.37
x500	ja	7	1901.49	228.40	1690.26	2112.72
	nein	20	2062.99	532.96	1813.56	2312.42
x750	ja	7	2046.38	136.33	1920.29	2172.46
	nein	20	2287.78	533.51	2038.09	2537.47

Vor der Beurteilung der prognostischen Güte der einzelnen Vektoren hinsichtlich eines Therapieerfolges wurde die Frage untersucht, ob sich die einzelnen Vektoren zwischen Patienten mit und ohne Therapieerfolg unterscheiden lassen. Dies sollte mit einem t-Test geprüft werden. Die Verteilungsform der Vektoren wurde als nächstes auf normalverteilt untersucht, da diese eine Voraussetzung des t-Tests ist.

Die Ergebnisse zeigten, dass die Werte in etwa einer Glockenkurve entsprechen. In Abb. 3.7 ist als Beispiel der Vektor bei 2000 μm angegeben. Auch bei allen weiteren Vektoren ließ sich das bestätigen.

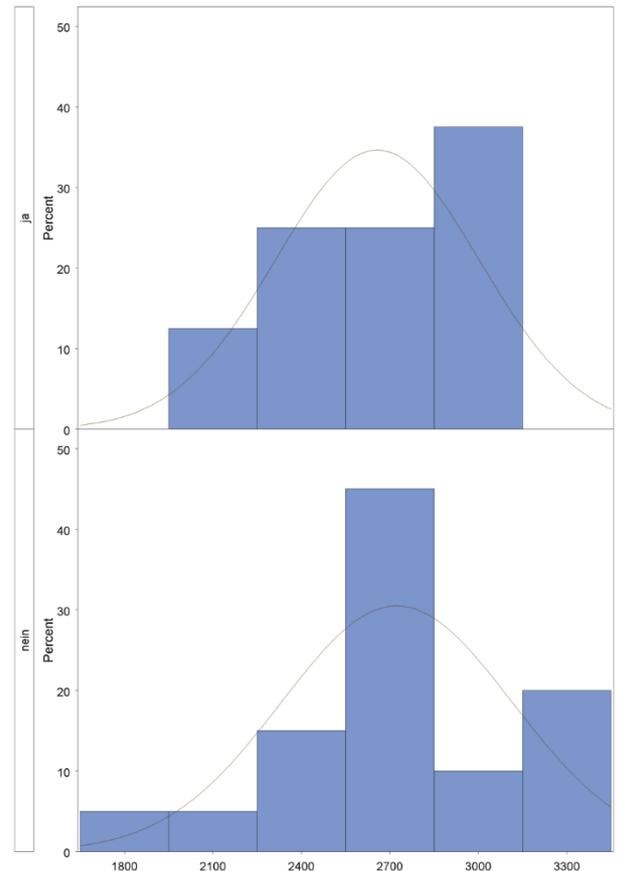


Abb. 3.7: Deskriptive Statistik: Abbildung einer Normalverteilung; beispielhaft für den Vektor 2000 μm (die x-Achse beschreibt die Vektorlängen, die y-Achse gibt den prozentualen Anteil dieser an allen Messwerten des Vektors 2000 zusammengefasst an)

Im t-Test-Verfahren wurde untersucht ob ein Vektor, anhand seiner Längenmaße, einen Unterschied der Therapiegruppen (Therapieerfolg ja/nein) beschreiben kann. Der p-Wert, das Signifikanzniveau, wurde auf $p < 5\%$ gelegt. In Tabelle 3.10 sind für die Vektoren die jeweils ermittelten p-Werte aufgeführt. Für keinen der Vektoren konnte ein signifikanter Gruppenunterschied beobachtet werden. Lediglich für den Vektor „Grenze“ konnte ein signifikanter Gruppenunterschied beobachtet werden: der p-Wert betrug hier 0.028 (Tabelle 3.10).

Tabelle 3.10: p-Werte der verschiedenen Vektoren, ermittelt mit dem t-Test-Verfahren

Vektor	p-Wert
x2000	0,6668
x1000	0,1598
x750	0,0755
x500	0,2835
x200	0,2662
xGrenze	0,0283

Die Signifikanz des Vektors „Grenze“ musste mit dem Bonferroni-Verfahren weiter überprüft werden. Da insgesamt sechs Tests durchgeführt wurden musste unser p-Wert durch sechs geteilt werden: $p = \frac{5}{6} = 0,008$. Da der p-Wert der Grenze mit 0,0283 jedoch höher liegt, kann auch diese Nullhypothese nicht verworfen werden.

In einem nächsten Schritt wurde eine logistische Regression durchgeführt, indem alle Vektoren zusammengenommen wurden. Der p-Wert lag hier bei $p = 0,0357$ (Tabelle 3.11). Das Bonferroni-Verfahren muss hier nicht angewendet werden, da nur ein Test durchgeführt wurde. Somit haben alle Vektoren zusammengenommen eine statistische Signifikanz (p-Wert < 0,05). Die Konkordanz betrug 90% und besagt, wie gut man anhand der einzelnen Patientenwerte erkennen kann, ob ein Therapieerfolg vorliegt. Bei einer solch kleinen Stichprobe ist dieser Wert jedoch oft fehlerhaft.

Daraus ergibt sich die Frage, ob einzelne Vektoren im Modell nicht berücksichtigt werden müssen. Durch schrittweises Eliminieren des Vektors mit dem jeweils geringsten Beitrag zur prognostischen Güte reduzierte sich das Prognosemodell auf die Vektoren „Grenze“ und 200. Dieses Modell zeigt mit $p = 0,0015$ immer noch eine signifikante prognostische Güte (Tabelle 3.11).

Tabelle 3.11: p-Werte der multivariaten Analyse mit ermittelten Faktoren

Test	p-Wert	Parameter	Faktor
Likelihood Ratio für alle Vektoren zusammen	0.0357	Intercept	1.1397
Likelihood Ratio für Vektor 200 + Grenze	0,0015	x200	0.01340
		Grenze	-0.01580

Stellt man einen Term auf, der die Wahrscheinlichkeit eines Erfolgs bewerten kann, lautet dieser: $X\beta = 1,1397 + 0,013 \times \text{Vektor}200 + -0,015 \times \text{Grenze}$ (Abb. 3.11). Anhand der Werte lässt sich erkennen, dass ein großer Vektor 200 die Wahrscheinlichkeit des Erfolges erhöht, umgekehrt aber eine kleine Grenze, da das Vorzeichen des Terms negativ ist.

Mittels dieser logistischen Regression wurde eine Kurvenfunktion gesucht, die die Daten relativ gut widerspiegelt. Anhand dieser s-förmigen Kurve wird die Eintrittswahrscheinlichkeit von y vorausgesagt. Ein y -Wert von eins bedeutet, dass das Eintreten des Therapieerfolgs sehr wahrscheinlich ist, während ein Wert von null das Eintreten sehr unwahrscheinlich macht. Der Regressionskoeffizient $X\beta$ aus der aufgestellten Formel bewirkt bei einem positiven Wert, dass der y -Wert näher an eins liegt, während ein negativer Wert zu einem y nahe null führt. Bei einem $X\beta > 0$ hat man somit eher Therapieerfolg als bei einem $X\beta < 0$. (*Schwarz und Bruderer Enzler 2018*) Unsere Ergebnisse zeigen (Abb. 3.8), dass sich auch unter den Patienten mit Therapieerfolg einige $X\beta < 0$ befinden. Insgesamt 23 von 28 Patienten hatten ein negatives $X\beta$. Vier der 23 Patienten hatten trotz negativem $X\beta$ einen Therapieerfolg. Alle Patienten mit positivem $X\beta$ hatten auch einen Therapieerfolg (insgesamt vier Patienten).

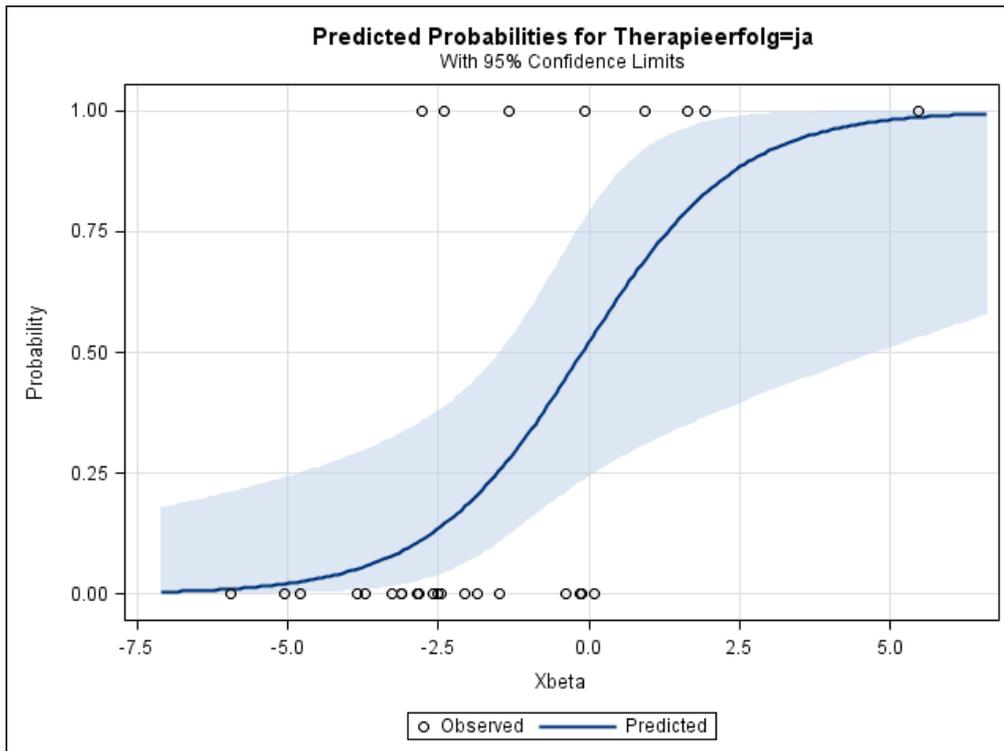


Abb. 3.8: Logistische Regressionskurve zur Beurteilung des Therapieerfolgs. Die Punkte geben die einzelnen Patienten an und zeigen auch den Erfolg der Therapie ($y=0$ bedeutet kein Erfolg, $y=1$ bedeutet Erfolg)

Mit der erstellten ROC-Kurve (Abb 3.9) wurden Spezifität und Sensitivität dieser Methode untersucht. Unsere Messwerte liegen alle über der Geraden in der Kurve. Das bedeutet, dass sie besser sind als eine zufällige Entscheidung. Die AUC (*area under the curve*) beträgt 0,8625. 0,5 wäre eine AUC auf reiner Zufallsbasis.

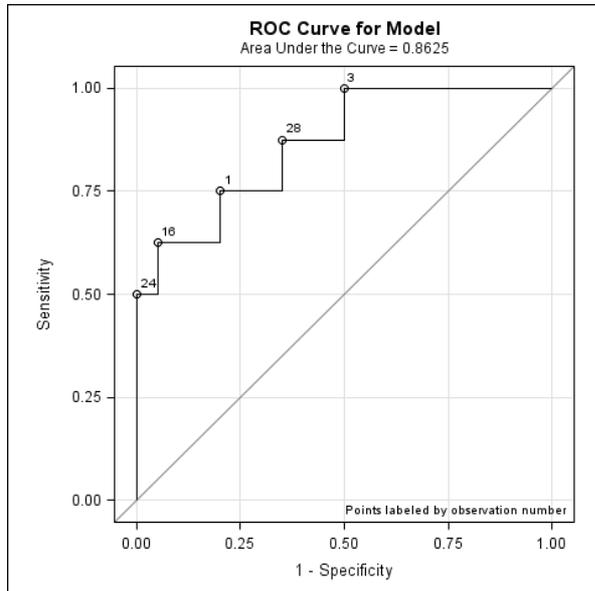


Abb. 3.9 ROC-Kurve mit Spezifität und Sensitivität des Vektormodells. Je weiter die Messpunkte von der Geraden entfernt sind, desto wahrscheinlicher sind sie nicht zufälliger Natur. Das Optimum wäre eine AUC von eins. Hier wird eine AUC von 0,8625 erreicht.

Tabelle 3.12: Spezifität, Sensitivität und Erfolgswahrscheinlichkeit für die einzelnen Patienten

Patient	Xbeta	Erfolgswahrscheinlichkeit	Spezifität	Sensitivität
1	-5.95359	0.00259	1.00	0.125
2	-5.05307	0.00635	1.00	0.250
3	-4.79426	0.00821	1.00	0.375
4	-3.86078	0.02062	1.00	0.500
5	-3.72351	0.02358	0.95	0.500
6	-3.28044	0.03625	0.95	0.625
7	-3.12561	0.04206	0.90	0.625
8	-3.12227	0.04220	0.85	0.625
9	-2.84673	0.05485	0.80	0.625
10	-2.81608	0.05646	0.80	0.750
11	-2.78481	0.05815	0.75	0.750
12	-2.60205	0.06901	0.70	0.750
13	-2.50034	0.07583	0.65	0.750
14	-2.45452	0.07911	0.65	0.875
15	-2.40066	0.08312	0.60	0.875
16	-2.06748	0.11230	0.55	0.875
17	-1.84988	0.13589	0.50	0.875
18	-1.49798	0.18273	0.50	1.000
19	-1.34065	0.20740	0.45	1.000
20	-0.37393	0.40759	0.40	1.000
21	-0.16020	0.46004	0.35	1.000
22	-0.11601	0.47103	0.30	1.000
23	-0.07702	0.48076	0.25	1.000
24	0.09188	0.52295	0.20	1.000
25	0.92459	0.71598	0.15	1.000
26	1.62401	0.83535	0.10	1.000
27	1.91892	0.87202	0.05	1.000
28	5.45365	0.99574	0.00	1.000
29	.	.	0.00	1.000

In Tabelle 3.12 wurde für alle untersuchten Patienten die zugehörige Spezifität und Sensitivität zusammengefasst. Mit Hilfe des Xbeta-Wertes eines Patienten lässt sich in etwa die Erfolgswahrscheinlichkeit bestimmen. In der Tabelle sind zu unseren errechneten Werten die jeweiligen Wahrscheinlichkeiten (Pred) angegeben, damit die Ocriplasmintherapie erfolgreich verläuft.

4. Diskussion

4.1 Erkenntnisse aus der Literatur

4.1.1 Stand der Kenntnisse

Eine Ocriplasmin-Injektion – als Therapie des vitreomakulären Traktionssyndroms – ist eine von vier Optionen, diese Erkrankung zu behandeln. Eine Therapieindikation besteht nach Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands aus dem Jahr 2013 nur dann, wenn ein OCT vorliegt, das ein vitreoretinales Traktionssyndrom mit strukturellen Veränderungen bestätigt und zusätzlich Symptome der Erkrankung auftreten (*DOG 2013*).

In einer vorhergehenden Studie aus dem Jahr 1995 von Hikitchi et al. wurde gezeigt, dass eine reine Beobachtung der Symptome und Beschwerden bei zwei Drittel der Patienten zu einer Sehverschlechterung von mindestens zwei Snellen-Einheiten führte, während die vollständige Ablösung nur bei 11% der Untersuchten auftrat (*Hikichi et al. 1995*). Hier weichen die Studien relativ weit voneinander ab. Es gibt auch Ergebnisse bei denen eine spontane Lösung in 32% der Fälle vorlag (*Jackson et al. 2016*).

Die zweite Alternative ist die operative Entfernung des Glaskörpers. Hier ergab eine Metaanalyse, dass sich bei nur einem Drittel der Patienten die Sehschärfe um zwei Snellen-Einheiten verbesserte. Bei etwa 4,6% der operierten Augen kam es zu einer Netzhautablösung, bei 63% der phaken Linsen zu einer Kataraktentwicklung (*Jackson et al. 2016*).

Bevor eine Therapie mit dem Medikament Ocriplasmin getestet wurde, wurden eine Reihe weiterer Substanzen bezüglich dieser Erkrankung auf eine erfolgreiche Wirkung geprüft. Dazu gehören Chondroitinase, Dispase und Hyaluronidase. Alle mussten aber wegen unzureichender Wirkweise oder starker Nebenwirkungen einer Einführung als Medikament verweigert werden (*Gandorfer 2011*). Man erhoffte sich von einer medikamentösen Therapie früher in das Fortschreiten der Erkrankung einzugreifen, da eine Vitrektomie erst bei ausgeprägter Symptomatik durchgeführt wird (*DOG 2013*).

Das Medikament Ocriplasmin wurde nach zwei sechsmonatigen multizentrischen, randomisierten, doppelmaskierten, placebokontrollierten Studien im Jahr 2013 zugelassen. Für diese MIVI-III Studien wurden 652 Patienten behandelt, von denen 464 Ocriplasmin und 188 ein Placebo injiziert bekamen (*Stalmans et al. 2012*). Sie sind auch bekannt unter dem Namen TG-MV-006 und TG-MV-007. Durchgeführt wurden sie in den Jahren 2008 und 2009. Eine komplette hintere Glaskörperabhebung (PVD) wurde bei 26,5% der Patienten mit Ocriplasmin vs 10,1% mit Placebo erreicht ($p < 0,001$). 68,4% der Patienten mit Ocriplasmin und 53,3% derer mit Placebo klagten nach der Injektion über Nebenwirkungen ($p < 0,001$). Ernste Komplikationen traten in beiden Gruppen gleich häufig auf (*Stalmans et al. 2012*). Untersucht wurde auch der Einfluss des Geschlechts auf den Therapieerfolg. Bei den Männern der Ocriplasmin-Gruppe kam es in 18,7% zur kompletten Vitreolyse, bei den Frauen dagegen in 30,3%. Auffällig ist, dass Frauen ein solches Krankheitsbild deutlich öfter entwickeln als Männer. Auch zeigte sich, dass weniger Patienten aus der Ocriplasmin-Gruppe nachträglich einer Vitrektomie unterzogen werden mussten, als die in der Placebo-Gruppe: 17,7% gegenüber 26,6%. Die Sehschärfe verbesserte sich vor allem bei Patienten, die mit einem schlechteren Visus in die Studie einstiegen. Betrug der bestkorrigierte Visus mehr als 20/50 im Snellen-Index, dann stieg die Sehschärfe bei 25,1% der Patienten an, die mit Ocriplasmin therapiert wurden. In der Placebo-Gruppe lag der Wert bei 11,4%. War der Visus jedoch schlechter als 20/50,

dann ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen verzeichnen. Ebenso gab es keine signifikanten Unterschiede, wenn beide Gruppen insgesamt verglichen wurden (*Stalmans et al. 2012*).

Es wurde untersucht, in wie weit sich die visuelle Lebensqualität der Patienten veränderte (*Stalmans et al. 2012*). Hierzu wurde der National Eye Institute Visual Function Questionnaire 25 (VFQ-25) verwendet. Dieser Test stammt aus den USA und enthält 25 Fragen. Er wurde validiert und erfüllt die wichtigen Kriterien von Objektivität und Reliabilität (*Mangione et al. 2001*). Als Resultat zeigte sich eine Verbesserung des Scores von im Mittel 6,1 Punkten in der Ocriplasmin-Gruppe im Vergleich zu 2,1 Punkten in der Placebo-Gruppe ($p= 0,006$). Ebenfalls untersucht wurden die Nebenwirkungen, die in beiden Gruppen meist sehr milde verliefen. Die häufigste Nebenwirkung waren die Mouches volantes (Glaskörperflocken): 16,8% in der Ocriplasmin-Gruppe versus 7,5% in der Placebo-Gruppe. Ernste Komplikationen traten in der Ocriplasmin-Gruppe bei 7,7% auf und in der Placebo-Gruppe bei 10,7%. Zu diesen Komplikationen zählten Netzhautrisse, Netzhautablösung, Makulalöcher und ein reduzierter Visus. Eine Kataraktentwicklung durch Ocriplasmin konnte nicht nachgewiesen werden. Letztendlich zeigen diese zwei Studien, dass Ocriplasmin eine signifikante Wirkung in der Therapie des Vitreomakulären Traktionssyndrom aufweist. Daraufhin wurde das Medikament zugelassen (*Stalmans et al. 2012*).

Ein wichtiger Kritikpunkt der MIVI-III-Studie ist, dass spontane Auflösungen der VMT nicht berücksichtigt wurden (*DOG 2013*). Außerdem wurde das Placebo als Volumenmittel ins Auge injiziert und kann allein dadurch Interaktionen verursacht haben, die für uns nicht ersichtlich sind (*Geck et al. 2013*).

In der darauffolgenden Oasis-Studie von Dugel et al. sollte der Volumeneffekt des Placebos durch eine Scheininjektion vermieden werden. Außerdem wurde ein höher auflösendes OCT-Gerät verwendet: SD-OCT anstatt *Time-Domain-OCT*. Über 24 Monate wurde eine Phase-3b-Studie mit 220 Teilnehmern durchgeführt. Es wurden Patienten gesucht, die keine epiretinale Membran hatten und ein Makulaloch $\leq 400 \mu\text{m}$ aufwiesen. Die Auswertung wurde erweitert, indem

Kontrast- und Farbttests ebenfalls untersucht wurden. Diese sollten mögliche Nebenwirkungen genauer definieren. Eine Gruppe von 62 Patienten erhielt außerdem ein ERG und eine andere Gruppe von 27 Patienten eine Mikroperimetrie. Die Aufteilung der Gruppen erfolgte zufällig in einem Verhältnis von 2:1. Als Ergebnis ergab sich ein signifikanter Unterschied im Therapieerfolg nach 28 Tagen zwischen der Ocriplasmin-Therapie mit 41,7% und der Schein-Injektion mit 6,2%. Zusätzlich wurde nach 24 Monaten die Veränderung des Visus untersucht. In der Ocriplasmin-Gruppe ließ sich eine Verbesserung um mindestens 2 Linien bei 50,5% und in der Schein-Gruppe bei 39,1% feststellen ($p = 0,114$). Untersucht wurde außerdem, wie viele Patienten nachträglich einer Vitrektomie unterzogen werden mussten. Im Vergleich waren es 33% in der Ocriplasmin- versus 43% in der Schein-Gruppe. Diese 10% Differenz können somit der Medikamentenwirkung zugerechnet werden ($p = 0,08$). Visusverbesserungen durch die Vitrektomie erreichten 70% der Ocriplasmin- und 78,1% der Schein-Gruppe (*Dugel et al. 2016*).

Der Vergleich von Nebenwirkungen zwischen Ocriplasmin- und Schein-Injektion kam zu unterschiedlichen Ergebnissen. Die Hauptnebenwirkungen waren, wie auch schon in anderen Studien (*Maier et al. 2015, Stalmans et al. 2013, Warrow et al. 2015*) beschrieben, Glaskörperfloater und Photopsie. Hinzu kam als neuer Faktor ein abnormaler Farbsehtest. In der Ocriplasmin-Gruppe verzeichnete man bei 51,4% der Patienten Nebenwirkungen, in der Schein-Gruppe jedoch nur bei 17,6% ($p = 0,003$). Ernste bleibende Komplikationen, wie Augennendruckanstieg oder Kataraktentwicklung, waren zusammengenommen in beiden Gruppen gleich häufig (18,5% in der Ocriplasmin-Gruppe versus 18,9% in der Placebo-Gruppe). In der Schein-Gruppe entwickelten die Patienten dagegen häufiger Netzhautrisse und Veränderungen der Fotorezeptoren. Dies war meist auf eine nachfolgende Vitrektomie zurückzuführen. Als Resultat aus dieser Studie ließen sich viele Fakten der MIVI-Trust-Studie bestätigen, und der Therapieerfolg war klarer erkennbar, da das Placebo keine Volumeneffekte entwickeln konnte (*Dugel et al. 2016*).

Im Jahr 2013 wurde von Maier et al. eine Studie mit 23 Patienten veröffentlicht. Die Ausschlusskriterien wurden hier anders definiert als in den MIVI-Studien, die zur Zulassung von Ocriplasmin geführt hatten. Es wurden nur vitreomakuläre Traktionen eingeschlossen, die eine fokale VMT $\leq 1500 \mu\text{m}$ besaßen sowie keine Begleiterkrankungen oder Makulaforamen $\leq 400 \mu\text{m}$ und keine epiretinalen Membranen (ERM) aufwiesen. Es mussten Symptome wie Visusminderung oder Metamorphosen vorliegen. Als Resultat löste sich die VMT mit Ocriplasmin in 15 von 21 Augen. Das entspricht einer Erfolgsquote von 71%. Unter den Patienten befanden sich 17 Frauen und vier Männer, die im Mittel 72 Jahre alt waren. Die Visusverbesserung blieb jedoch in den meisten Fällen in den ersten vier Monaten nach Injektion aus, obwohl die Netzhautdicke signifikant abnahm und die VMT komplett gelöst wurde (*Maier et al. 2015*). Ursache dafür könnten retinale Veränderungen und eine fortdauernde subretinale Flüssigkeit sein, was bisher jedoch nicht abschließend geklärt werden konnte (*Freund et al. 2013; Kim 2014*). In der Literatur wird darauf hingewiesen, dass Ocriplasmin teilweise auch andere Strukturen im Auge angreifen kann, die ebenfalls Laminin und Fibronectin enthalten. Dazu zählen Interphotorezeptorenmatrix, Bruch-Membran und ELM (*external limiting membran*) (*Freund et al. 2013; Kim 2014*).

Anzumerken ist zudem, dass eine erfolglose Ocriplasmin-Therapie bisher zu keinen Komplikationen bei einer nachfolgenden Vitrektomie geführt hat. In den bisher durchgeführten Studien wurden Patienten, bei denen die Ocriplasmin-Injektion nicht zu einer vollständigen Ablösung geführt hatte, immer einer Vitrektomie unterzogen. Sie erhielten durch die Teilnahme an den Studien also keine Nachteile in ihrer Therapie (*DOG 2013*).

In der Studie von Schumann et al. aus dem Jahre 2017 beschäftigte man sich mit der Frage, ob eine vorangehende Ocriplasmin-Therapie den Patienten Nachteile bei einer folgenden Vitrektomie bereitet. Alle Patienten hatten ein Makulaforamen und wurden in zwei Gruppen randomisiert. Die eine Gruppe erhielt vor der Vitrektomie eine Ocriplasmin-Injektion, die andere dagegen keine. Es zeigte sich kein Nachteil durch die Ocriplasmin-Therapie, allerdings kam es auch zu keiner Visusverbesserung (*Schumann et al. 2017*).

Unschwer ist zu erkennen, dass die Studien in ihren Resultaten einer erfolgsversprechenden Ocriplasmintherapie von 26,5-71% sehr stark variieren. Die bisher erfassten Indikationen reichen nicht aus, um eine gute Prognose des Therapieerfolgs voraussagen zu können. Außerdem ist eine medikamentöse Injektion immer mit gewissen Risiken verbunden und nie vollständig nebenwirkungsarm. Alle drei Therapiemöglichkeiten haben ihre Vor- und Nachteile. Eine Injektion in den Glaskörper bedeutet auch immer ein gewisses Risiko, wie Entzündungen, Infektionen, Blutungen und intraokulärer Druckanstieg (*Australian Prescriber 2016*). Es ist von entscheidender Bedeutung, dass man die für den einzelnen Patienten beste Therapie wählt.

In einzelnen Studien konnte ebenfalls beobachtet werden, dass eine kürzere Periode im Stadium des VMT und eine weniger stark verdickte Makula eine Verschlechterung des Visus verhindern kann. Eine schnelle Therapieeinleitung kann also helfen, dass bleibende Schäden ausbleiben (*Theodossiadis et al. 2014*). Deshalb ist es nötig, weitere reliable und objektive Kriterien zu finden, wann bestimmte Therapieoptionen angewendet werden sollten, um die Erfolgswahrscheinlichkeiten einer solchen Therapie zu erhöhen und die Belastung des Patienten zu minimieren. Patienten mit guter Prognose sollten in jedem Fall die Möglichkeit einer solchen Therapie erhalten, während Patienten mit einer schlechten Prognose anders therapiert werden sollten. Im Verlauf wurde sich zuerst mit den bekannten prädiktiven Faktoren der Therapie auseinandergesetzt, um nachfolgend die in dieser Studie untersuchten Faktoren näher zu diskutieren.

4.1.2 Prädiktive Faktoren

Stalmans et al. haben im Jahr 2012 eine Phase 3- klinische Studie zu Ocriplasmin durchgeführt, um die Wirksamkeit des Medikaments zu prüfen. Diese wurde in 4.1 erörtert (*Stalmans et al. 2012*). In nachfolgenden Studien wurden Faktoren gesucht, die als vorteilhaft gelten, um eine optimale Vitreolyse zu ermöglichen. Herausgearbeitet wurde, dass vor allem das Alter einen wichtigen Einfluss auf den Therapieerfolg hat. Patienten unter 65 Jahre weisen einen deutlich höheren

Therapieerfolg auf als ältere Menschen (*Theodossiadis et al. 2014*). In der veröffentlichten Publikation von Jackson et al. wurden zwei größere klinische Studien zur Ocriplasmin-Therapie zusammengefasst und genauer untersucht (TG-MV-006, NCT00781859 und TG-MV-007, NCT00798317). Patienten mit Ocriplasmin-Injektion wurden mit solchen verglichen, die eine Placebo-Injektion erhalten hatten. Im Vergleich der Altersgruppen kam es bei Patienten < 65 Jahre in 47,5% zur vollständigen Vitreolyse, im Gegensatz zu 23,3% der älteren Patienten. Auch in der Placebo-Gruppe ließ sich ein Unterschied in den Altersgruppen zeigen: 23,3% der <65-Jährigen zeigten eine vollständige Vitreolyse versus 6,2% der >65-Jährigen. Eine Erklärung dafür ist noch nicht wirklich gefunden. Theoretisch würde man von einem umgekehrten Phänomen ausgehen, da der Glaskörper sich im Alter weiter verflüssigt und eine Anheftung leichter zu lösen wäre (*Jackson et al. 2016*). Zudem steigt bekanntlich der Anteil von Plasmin im Glaskörper mit dem Alter an, was eine Ablösung theoretisch begünstigen würde (*Vaughan-Thomas et al. 2000*). Es scheinen also weitere Faktoren eine Rolle zu spielen, die bisher aber noch nicht erforscht sind.

Weitere prädiktive Faktoren, die in dieser Arbeit genauer untersucht wurden, waren weibliches Geschlecht, phaker Linsenstatus, Nichtvorhandensein einer epiretinalen Membran (ERM), eine vitreomakuläre Traktion mit einem Durchmesser unter 1500 µm und einem Makulaforamen unter 250 µm. Der Grund für ein besseres Therapieansprechen bei einem geringeren Anheftungsdurchmesser lässt sich durch die Wirkweise von Ocriplasmin erklären (*Jackson et al. 2016*). Das Medikament bewirkt eine Vitreolyse durch seine enzymatische Wirkung und kann somit vitreomakuläre Traktion lösen (*de Smet et al. 2009*). Jedoch kann es nicht dieselben Kräfte erzeugen wie eine chirurgische Intervention. Je stärker die Anheftung, desto schwerer wird es, diese durch proteolytischen Abbau vollständig aufzulösen (*Jackson et al. 2016*). Der Grund dafür, dass eine ERM die Prognose einer spontanen Lösung der Traktion erschwert, liegt darin begründet, dass diese die Adhäsion verstärkt (*Theodossiadis et al. 2014*). Es konnte auch gezeigt werden, dass neu gebildete ERM häufiger Fibronectin aufweisen als ältere und somit besser behandelbar sind (*Hiscott et al. 1985*).

Warum dagegen phake Patienten bessere Anspruchsdaten aufweisen, ist nicht abschließend zu klären (*Jackson et al. 2016*). Grundsätzlich würde man hier ebenfalls von einem umgekehrten Ereignis ausgehen, da bei einer Katarakt-OP die Verbindungen zwischen Glaskörper und Retina geschwächt werden und eine hintere Glaskörperabhebung gefördert wird (*Coppé und Lapucci 2008*). Möglicherweise gibt es aber einen weiteren Einflussfaktor, der Ocriplasmin in seiner Wirkung stört und durch eine Katarakt-OP indiziert wird (*Jackson et al. 2016*).

Ocriplasmin spielt nicht nur in der Behandlung des vitreomakulären Traktions-syndroms eine wichtige Rolle, sondern ebenfalls bei den sogenannten FTMH (*full-thickness macular hole*) mit VMT. Es ließ sich deutlich zeigen, dass Patienten mit FTMH deutlich häufiger einen nicht-operativen Verschluss nach 28 Tagen oder auch nach sechs Monaten zeigten, wenn sie mit Ocriplasmin behandelt wurden, als wenn sie das Placebo verabreicht bekamen. 28 Tage nach der Ocriplasmin-Injektion wiesen 40,6% der Patienten einen vollständigen Verschluss des Makulaforamens auf, im Vergleich zu 10,6% derer mit Placeboinjektion (*Jackson et al. 2016*). Bei eingeschränkter Betrachtung von Foramen mit < 250 µm Durchmesser betrug die vollständige Verschlussrate sogar 58%. Ein möglichst kleines Foramen kann also als prädiktiver Faktor für eine erfolgreiche Therapie angesehen werden (*Stalmans et al. 2012; DOG 2013*).

Auch das Auftreten eines Makulalochs bei einem VMTS scheint prädiktiv für eine erfolgreiche enzymatische Therapie zu sein. Warrow et al. beschreiben einen etwas höheren Therapieerfolg bei Patienten mit einem Makulaforamen: 20% vs 15% ohne Foramen (*Warrow et al. 2015*).

In einer 2016 verfassten Studie von Paul et al. wurde ein weiterer prädiktiver Faktor ermittelt. Es handelt es sich um den Winkel zwischen innerer Grenzmembran der Retina und hinterer Glaskörpermembran. Hier wurde mit dem Raster gearbeitet, das auch für die vorliegende Studie verwendet wurde. Die Winkel wurden in bestimmten Abständen gemessen: 2000, 1000, 750, 500 und 200 µm. Bestimmt wurden alpha- und beta-Winkel sowohl nasal als auch temporal. Der Winkel β ging vom Zentrum der Fovea auf Basis des Pigmentepithels (Punkt B)

aus, der Winkel alpha dagegen von der jeweiligen Seite (nasal/temporal) der Anheftungsstelle der inneren Grenzmembran (Punkt A). Herausgefunden wurde, dass die Winkel “ $\beta_{\text{nasal 500 } \mu\text{m}}$ ” und “ $\beta_{\text{temporal 500 } \mu\text{m}}$ ”, die beide 500 μm entfernt von der Fovea centralis gemessen wurden, Einfluss auf den Therapieerfolg hatten. Andere Winkel erbrachten keine statistisch signifikanten Unterschiede im Therapieerfolg. Eine mögliche Erklärung dazu war, dass Punkt B genauer definiert werden konnte, als Punkt A. Eine Winkelvergrößerung um 1° verbesserte die Prognose für eine erfolgreiche Therapie um 1,135 ($\beta_{\text{nasal 500 } \mu\text{m}}$) und 1,099 ($\beta_{\text{temporal 500 } \mu\text{m}}$). Ein größerer Winkel bedeutet, dass der Zug, der auf die Retina ausgeübt wird, eher senkrecht nach vorne verläuft (*Paul et al. 2016*).

In einer anderen Studie von Theodossiadis et al. wurde nur der nasale Winkel als signifikant eingestuft. Es wurden 46 Patienten in ihrem Verlauf der Erkrankung beobachtet und nach Faktoren für spontane Ablösung gesucht. Zwölf der 46 Patienten entwickelten eine spontane Lösung. Der Winkel der Anheftung zwischen Glaskörper und Retina wird im Übergang vom Stadium des VMA zur VMT größer. Es konnte gezeigt werden, dass eine spontane Ablösung im VMT-Stadium zu einer Verbesserung der Sehschärfe führt, jedoch nicht so stark, dass die Ausgangslage, wie im VMA-Stadium vorhanden, erreicht werden konnte. Eine eher V-förmige Traktion mit einem großen Winkel führt viel häufiger zur spontanen hinteren Glaskörperabhebung, da die Anheftungsfläche in diesem Fall geringer ist und der Zug eher senkrecht nach vorne gerichtet ist. Im Gegensatz dazu steht der breite Anheftungstyp mit größerem Durchmesser und kleinerem Winkel, der seltener zu spontaner Lösung führt (*Theodossiadis et al. 2014*).

Der neue prädiktive Faktor des Winkels muss aber noch an einer größeren Zahl von Augen validiert werden. Um als zusätzlicher prädiktiver Faktor zählen zu können, ist es außerdem wichtig, dass er nicht mit einem bereits vorhandenen Faktor korreliert. Bisher ergab sich kein Zusammenhang zwischen dem Durchmesser der Traktion und dem Winkel (*Paul et al. 2016*).

Untersucht wurden vermehrt auch Komorbiditäten und deren Einfluss auf eine erfolgreiche Therapie. Es ergibt sich ein Zusammenhang zwischen der altersbedingten Makuladegeneration (AMD, hier vor allem der feuchten AMD) und der VMA. Die Prävalenz einer VMA in solchen Augen wird um den Faktor 2,15 höher geschätzt als in Kontrollaugen. Auch Patienten mit Astvenenthrombose und diabetischen Augenerkrankungen wurden näher untersucht, obwohl diese Erkrankungen in den meisten Studien als Ausschlusskriterien galten. Es konnte gezeigt werden, dass diese Komorbiditäten die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Vitreolyse verringern (*Jackson et al. 2013*).

Trotz dieser Erkenntnisse schwanken die Erfolgsraten der Ocriplasmin-Therapie in neueren Studien weiterhin stark (*Jackson et al. 2016*).

Im folgenden Abschnitt wurde sich genauer mit der Fläche der vitreomakulären Traktion beschäftigt.

4.2 Diskussion der Ergebnisse der 2D-Fläche

Laut Literatur lässt sich eine vitreomakuläre Traktion über den Durchmesser der Anheftungsfläche, sichtbar im OCT, in zwei Unterklassen unterteilen. Bei einer Anheftung $\leq 1500 \mu\text{m}$ spricht man von einer fokalen VMT, eine Anheftung von mehr als $1500 \mu\text{m}$ wird als breite VMT bezeichnet (*Duker et al. 2013*). Es finden sich in der Literatur drei verschiedene Ansätze, um die Traktionsfläche zu beurteilen. Es gibt die dichotome Einteilung in fokal und breit (*Duker et al. 2013*), andere Studien nutzen den genauen horizontalen Durchmesser (*Chatziralli et al. 2016*). Eine weitere Studie stützte sich auf eine Flächenberechnung, indem sie von einer elliptischen Form ausging und zwei orthogonale VMT-Durchmesser verwendete (*Codenotti et al. 2014*). In allen Studien zeigte sich, dass eine kleinere Anheftungsfläche zu einem besseren Therapieerfolg führte (*Theodossiadis et al. 2014; Chatziralli et al. 2016*).

In dieser Arbeit wurde eine andere Methode der Beurteilung entwickelt. Mit ihr wird versucht, die anatomische Fläche möglichst genau wiederzugeben, ohne eine bestimmte Form der Anheftungsfläche, etwa einen Kreis oder eine Ellipse,

vorzugeben (*Paul et al. 2018*). Dabei sind wir von einer kreisförmigen Anheftungsfläche ausgegangen, die durch histopathologische Befunde und dreidimensionale Rekonstruktionen erhoben wurde (*Aaker et al. 2011; Saxena et al. 2014*). Unsere Fragestellung war, ob es nicht sinnvoller ist, in der klinischen Untersuchung ein etwas zeitaufwendigeres radiäres OCT zu erstellen, wenn die Fläche doch nicht kreisförmig ist. Der Zusammenhang zwischen unserer 2D-Flächenberechnung und der Kreisberechnung soll dargestellt werden. Als Ergebnis erhielten wir, dass 54% (20 Patienten) eine Abweichung von weniger als 30% hatten, während 46% (17 Patienten) eine klinisch relevante Abweichung aufzeigten. Acht der 17 Patienten hatten eine Abweichung von mehr als 100%. Mit Hilfe einer logistischen Regression beurteilten wir die durchgeführten Messungen funktionell. Dazu wurden der horizontale VMT-Durchmesser, hier verwendet als kreisförmige Fläche A_{circle} , und unsere Flächenberechnung A_{radial} miteinander verglichen. Das nötige Signifikanzniveau konnte jedoch nicht erreicht werden, was wahrscheinlich an der geringen Patientenanzahl von 29 liegt. Trotzdem zeigte sich, dass die Erfolgsrate bei A_{radial} etwas höher lag als bei A_{circle} . Das werten wir als Hinweis darauf, dass es nötig ist, in der Diagnostik stärker auf die anatomischen Strukturen zu achten, um den Therapieerfolg von Ocriplasmin durch eine bessere Patientenselektion zu optimieren (*Paul et al. 2018*).

Ebenfalls untersucht wurden die in der Literatur schon erarbeiteten prädiktiven Faktoren wie Alter, Linsenstatus und Geschlecht. Eine signifikante Korrelation zum Therapieerfolg konnte jedoch nur beim Faktor Alter gefunden werden. Bei Linsenstatus und Geschlecht fand sich kein signifikanter Nachweis, was ebenfalls der limitierten Anzahl an untersuchten Augen zuzuordnen ist (*Paul et al. 2018*). Die Odds Ratios ähneln vorangegangenen Studien, in denen weibliche und phake Patienten die besten Prognosen erhielten (*Chatziralli et al. 2016*).

Auch wenn das Signifikanzniveau nicht erreicht werden konnte, ergab sich jedoch, dass die untersuchten Patienten keine kreisförmige Anheftungsfläche aufwiesen. Das bedeutet, dass der VMT-Durchmesser oft eine sehr ungenaue Bewertung der Anheftungsfläche darstellt. Es ist sehr fragwürdig, ob der Therapie-

erfolg weiterhin anhand des Durchmessers bewertet werden sollte. Die etwas aufwendigere Berechnung der 2D-Fläche scheint dagegen eine bessere Prognose zu ermöglichen (*Paul et al. 2018*).

Inwieweit das ein definitives oder ein zufälliges Ergebnis ist, lässt sich mit der durchgeführten Arbeit nicht validieren. Um die Grundgesamtheit besser abbilden zu können, müsste eine größere Stichprobe mit über 100 Patienten durchgeführt werden.

4.3 Diskussion des Vergleichs zwischen Stern- und Rasterscan

Ein weiterer Teil dieser Arbeit war der Vergleich von Raster- und Sternscan (Siehe 3.1). Schon in der Phase der Flächenberechnung zeigte sich, dass der Rasterscan viel zu ungenau war, um eine genaue Aussage über die Fläche machen zu können. Grund hierfür ist, dass die einzelnen Rasterlinien viel zu weit voneinander entfernt liegen. Man konnte große Bereiche zwischen den Linien nicht abdecken, und so wurden imaginäre Linien zwischen den einzelnen Punkten stark verfälscht. Eine VMT beispielsweise konnte so klein sein, dass sie nur auf einer Rasterlinie abgebildet wurde. Daraus ließ sich keine verwendbare Fläche berechnen. Bei dem Sternscan werden durch die einzelnen Winkel größere Bereiche um die Fovea herum abgedeckt. Es ließen sich mehr Eckpunkte der Traktion verzeichnen. Am besten ließ sich die Fläche hier berechnen, wenn der Mittelpunkt der VMT genau im Mittelpunkt des Sterns lag. So hatte man auch bei sehr kleinen Flächen eine Vielzahl verwendbarer Punkte. Der Rasterscan fiel also bei unserer weiteren Auswertung heraus. Hiermit lässt sich für die Klinik ableiten, dass es in Bezug auf die Betrachtung des vitreomakulären Traktionssyndroms deutlich günstiger ist, den Sternscan zu verwenden.

Dies lässt sich in anderen Studien ebenfalls bestätigen. In einer Studie vom Jahre 2014 wurde ein Sternscan mit sechs Scans mit einem Rasterscan mit 25 Scans verglichen. Es ergab sich, dass beide Scans sub- und intaretinale Flüssigkeit gut erkennen konnten. Neovaskuläre AMD wurde etwas besser mit dem Rasterscan

erkannt, während frühe Makulaforamen häufiger mit dem Sternscan erkannt wurden (*Hsu et al. 2014*).

Vor allem Ausdehnungen in vertikale Richtung können mit einem Sternscan besser erkannt werden, als mit einem Rasterscan (*Major et al. 2014*).

4.4 Diskussion des Vergleichs zwischen 2D- und 3D-Fläche

Im ersten Schritt der Arbeit wurde ermittelt, dass die 2D-Fläche möglicherweise eine genauere Darstellung der Anheftungsstelle ergibt als der als Goldstandard verwendete Durchmesser mit zugrunde liegender Kreisberechnung. Danach ging es um den Vergleich mit einem neu entwickelten 3D-Modell. Die Fragestellung war, ob sich die Anheftungsebene eher als eine Art Kegel beschreiben lässt, und ob die Ausdehnung nach anterior eine wichtige Rolle spielt. Die Ergebnisse der Arbeit zeigen, dass die Flächenberechnungen der zwei Modelle im Mittel nicht stark voneinander abweichen. Der Pearson'sche Korrelationskoeffizient betrug 93,4%. Der Kreis hatte eine etwas geringere Korrelation von 87,5% zur 2D-Fläche. Teilweise fanden sich jedoch Ausreißer im Vergleich 2D zu 3D um bis zu 150%. Das könnte bedeuten, dass die anatomische Fläche nicht unbedingt einen Kreis widerspiegeln muss. Sobald die Flächen von der eines Kreises zu stark abweicht, ist die reine Bestimmung des Durchmessers zur Therapieentscheidung zu ungenau.

Um zu beantworten, warum sich diese Ergebnisse ergeben haben, muss die Methodik näher betrachtet werden. Während der Vermessungen stieß das 3D-Modell immer wieder an seine Grenzen. Insgesamt müssen immer 44 Punkte definiert werden. Man muss die genaue Anheftungsfläche gut erkennen können, ebenso den Glaskörper und das Pigmentepithel. Die Qualität der Bilder war in den meisten Fällen nicht ausreichend, und die VMT konnte oft nicht bis ganz an die ILM (innere Grenzmembran) verfolgt werden. Es mussten imaginäre Schnittpunkte festgelegt werden, die bei zwei unterschiedlichen Messungen (2D und 3D) zu größeren Abweichungen führten. Die These, die sich daraus ergibt: Eine

gute 3D-Flächenvermessung ist nur möglich, wenn die Schnittpunkte gut definiert werden können – und das auch bei wiederholten Messungen. In Zukunft sollten OCT-Geräte die Punkte selber finden, was die Messung präzisieren könnte.

Von den Daten für die 2D-Messung mussten außerdem einige für die 3D-Messung verworfen werden. Das Problem war, dass insgesamt immer 6 Achsen eines Sternscans betrachtet wurden. Falls auf einer Achse keine VMT dargestellt war, der Mittelpunkt des OCT also nicht im Traktionszentrum gewählt wurde, ergaben sich dort Nullwerte, und die 3D-Messung war nicht möglich. Deshalb mussten hier noch weitere Daten gesammelt werden, um eine aussagekräftigere Statistik erstellen zu können.

In der statistischen Auswertung hatte sich darüber hinaus die Tendenz ergeben, dass eine 2D-Messung den Therapieerfolg möglicherweise besser vorhersagen kann. Bei der 2D-Fläche ergab sich eine Wahrscheinlichkeit der richtigen Vorhersage von 91,6% ($p = 0,0001$), während diese bei der 3D-Fläche nur bei 84,4% ($p = 0,0011$) lag. Im anschließenden Test (ROC-Kontrastschätzung) konnte jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Modellen entdeckt werden, da der p -Wert $> 0,05$ betrug. Das Ergebnis kann auch zufällig entstanden sein. In Bezug auf unsere Fragestellung bedeutet das keine Verbesserung des 3D-Modells im Vergleich zum 2D-Modell. Möglicherweise ist es sogar eine Verschlechterung, was aber mit der durchgeführten Arbeit nicht wissenschaftlich belegbar ist.

Der Arbeitsaufwand für die 3D-Flächenberechnung lässt sich nicht in Relation setzen zu einer einfachen Durchmesser-Bestimmung oder zu einer 2D-Berechnung. In der Klinik wäre so etwas nicht umsetzbar. Vor allem auch deshalb, da die 3D-Berechnung häufig keine brauchbaren Ergebnisse liefert und somit bei vielen Patienten nicht anwendbar wäre. Damit fällt sie als valides Mittel zur Vorhersage eines Therapieerfolges raus. Insgesamt kann daraus geschlossen werden, dass die VMT eher als eine 2D-Fläche vermessen werden sollte, obwohl sie anatomisch eine 3D-Struktur darstellt.

4.5 Diskussion der Ergebnisse der Vektorberechnung

Der letzte Teil dieser Doktorarbeit bezog sich auf die Bestimmung von Vektoren und deren Verhältnis zu Therapieerfolg. Verwendet wurden die Daten, die auch im 3D-Modell betrachtet wurden. Pro Patient wurden jeweils sechs Vektorlängen betrachtet: 2000, 1000, 750, 500, 200 μm und Grenze. Es zeigte sich, dass kein Vektor für sich alleine ein signifikantes Ergebnis liefern konnte. Die Variable „Grenze“, die einen Summenvektor der Koordinaten darstellt, ergab die besten Ergebnisse. Wegen des Problems des multiplen Testens musste diese Variable auch verworfen werden. Zusammengefasst ergab sich jedoch eine Signifikanz: Das beste Modell stellte hier „Grenze“ + Vektor 200 dar. Alle anderen Vektoren konnten unberücksichtigt bleiben. Mittels Modells „Grenze“ + Vektor 200 ist statistisch gesehen eine Unterscheidung zwischen den Patienten mit Therapieerfolg und denen ohne möglich: der p-Wert liegt unter 5% ($p = 0,0015$). Der zugehörige ermittelte Term $-1,1397 + 0,013 \times \text{Vektor}200 + -0,015 \times \text{Grenze}$ – bestätigte, dass ein möglichst großer Vektor 200 mit einem möglichst kleinen Vektor Grenze zusammen die beste Wahrscheinlichkeit für einen Therapieerfolg bietet.

In der Literatur wurde bislang davon ausgegangen, dass ein starker Zug nach vorne eine Therapie mit Ocriplasmin besser ansprechen lässt. Je senkrechter die Kraft ausgeübt wird, desto stärker sei der Zug auf die Retina und desto leichter ließe sich diese Traktion lösen (*Theodossiadis et al. 2014*). Diese Aussage passt zu unserem Ergebnis, dass ein großer Vektor 200 zu einer höheren Wahrscheinlichkeit einen Therapieerfolg bringt. Nun stellt sich jedoch die Frage, wie man eine möglichst kleine „Grenze“ verstehen soll. Da die Grenze als Summenvektor beschrieben wurde, der nach anterior bis zur Traktion reicht, korreliert sie offensichtlich stark mit der Fläche der Traktion. Somit erscheint es logisch, dass eine kleinere Fläche ebenfalls zu einem Therapieerfolg beiträgt. Dies deckt sich wiederum mit den Ergebnissen der Literatur und bestärkt diese ebenfalls (*Theodossiadis et al. 2014; Chatziralli et al. 2016*). Ob dieser Ansatz nun ein weiterer wichtiger prädiktiver Faktor in der Klinik sein kann, muss in Bezug dazu gesetzt werden, ob er mit einem anderen Faktor korreliert. Da der Winkel und die Fläche schon als wichtige prädiktive Faktoren ermittelt werden konnten (*Theodossiadis*

et al. 2014; Paul et al. 2016), scheint dieses Ergebnis eine Bestätigung beider Faktoren widerzuspiegeln. Denn je höher die Wahrscheinlichkeit in unserem Modell, desto stärker die Kraft (längerer Vektor) und desto kleiner die Traktionsfläche (kleine „Grenze“).

Die Berechnung der Vektoren erwies sich als sehr aufwendiges Verfahren. Unsere Stichprobe bestand aus 28 Patienten, wobei acht davon einen Therapieerfolg hatten und 20 nicht. In den Ergebnissen wurden die jeweilige Sensitivität und Spezifität einer richtigen Therapievorhersage anhand der Vektorlängen beschrieben. In der Klinik müsste entschieden werden, wo der Schwerpunkt liegen soll. Bei einem Xbeta von 5,4 ist die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Therapie 99%. Jedoch liegt hier die Spezifität bei null. Das bedeutet, dass alle behandelten Patienten mit sehr großer Wahrscheinlichkeit einen Therapieerfolg erlangen, allerdings auch viele Patienten ausgeschlossen werden, bei denen sich ebenfalls ein Erfolg einstellen könnte. Die Grenze zur Therapieentscheidung ist hier zu hoch. Man muss die Sensitivität etwas herabsenken, um eine höhere Spezifität zu erlangen. Die Frage ist dabei, wie tief man die Sensitivität zu Gunsten der Spezifität vermindern kann. Jedoch ist diese statistische Auswertung zu klein, um eine klinisch relevante Aussage machen zu können. Man müsste eine größere Studie durchführen und die Werte genauer untersuchen. Dazu wären mindestens 100 Patienten nötig, und die Anzahl von Therapieerfolg zu keinem Erfolg sollte in etwa gleich groß sein. Hier wurde mit einem Anteil von 20 Patienten ohne Erfolg gegenüber einem Anteil von acht Patienten mit Erfolg gerechnet. 71,4% der Patienten hatten keine erfolgreiche Therapie gegenüber 28,6%. Eine solche Differenz kann das Ergebnis ebenfalls verfälschen.

Ich würde das Ergebnis der Vektorberechnung eher als ein Epiphänomen der Fläche und des Winkels einordnen. Beide Größen spielen in die Berechnung der Vektoren mit ein. Ein Vektor besteht aus den Komponenten Länge, Richtung und Orientierung im Raum. Damit wird eine wirkende Kraft beschrieben, die von einem gewissen Punkt ausgeht und in eine bestimmte Richtung zieht (*Franzki*

2012). In der Kraft und Richtung steckt ein Winkel. In den vorhergehenden Arbeiten, die sich mit den Winkeln beschäftigen, wurde auch immer die Kraft erwähnt (*Theodossiadis et al. 2014; Paul et al. 2016*). Denn je größer der Winkel, desto stärker der Zug nach anterior zum Glaskörper. Der Punkt, von dem der Vektor ausgeht beschreibt einen Teil der Fläche. Da hier mit dem Vektor „Grenze“ gearbeitet wurde, der stark mit Fläche korreliert, steckt auch die Fläche in unserer Beschreibung. Dieses Modell setzt sich aus den schon bekannten prädiktiven Faktoren zusammen und kann somit nicht als eigener Faktor bewertet werden.

Insgesamt lässt sich bei der Arbeit mit den Vektoren sagen, dass diese deutlich zu aufwendig ist, um in der Klinik Anwendung zu finden. Dazu sollte der Winkel – als einfachere Messmethode – betrachtet werden. Ebenso stellt die 3D-Fläche keine klinische Relevanz für eine Vorhersage des Therapieerfolges dar. Die Vektoren x und y fielen aus unserer Betrachtung heraus, da fast alle dieser Koordinaten identisch waren. Die Vektorlänge entsprach somit fast nur der z-Komponente, also dem Zug nach anterior. Diese kann mit Fläche und Winkel recht gut beschrieben werden. Die Untersuchung hat ergeben, dass die Fläche als annähernd kegelförmig beschrieben werden kann, jedoch ergeben sich daraus keine zusätzlichen prädiktiven Faktoren für die Patientenselektion in der Ocriplasmin-Therapie.

4.6 Limitation der Studie

Diese Studie wurde als Pilotstudie mit einer kleinen Zahl von Patientenaugen durchgeführt. Insgesamt wurden 37 Augen für die 2D-Berechnung und 28 Augen für die 3D-Fläche plus Vektorberechnung untersucht. Auch das retrospektive Design führt zu einer Limitierung der Aussagekraft und der statistischen Auswertungsmöglichkeit. Im Vergleich zu anderen Studien wurden relativ kleine, fokale vitreomakuläre Traktionen untersucht (Mittelwert: 339.9 (± 228) μm . Andere Studien wiesen Mittelwerte von 323 μm (*Steel et al. 2016*), 571 μm (*Warrow et al. 2015*) oder 604 μm (*Paul et al. 2016*) auf. Breitere oder auch multifokale

VMTs bleiben in dieser Untersuchung unberücksichtigt. Für die Ocriplasmin-Therapie spielt eine breite VMT allerdings eine eher untergeordnete Rolle, da grundsätzlich VMTs unter 1500 µm behandelt werden (*DOG 2013*).

Die Studie von de Smet et al. im Jahre 2012 zeigt, dass die Lokalisation der Injektion Auswirkungen auf den Therapiererfolg haben kann. Untersucht wurde hier die Pharmakokinetik von Ocriplasmin im Auge. Als Resultat ergab sich, dass Ocriplasmin möglichst weit nach hinten in den Glaskörper injiziert werden sollte, wo die Glaskörperverflüssigung schon stattgefunden hat, um seine Aktivität zu verlängern. Je näher es an die vitreomakuläre Traktion gespritzt wird, desto stärker kann es eine Wirkung entfalten. Bei einer tiefen Injektion darf aber nicht außer Acht gelassen werden, dass sich möglicherweise Nebenwirkungen, wie Photopsie, Chromatopsie, ERG-Veränderungen, Visusverlust, verstärken und verlängern. Die Wirkungsdauer kann davon abhängig sein, wie hoch die Konzentration an Serinprotease- Inhibitoren im Auge ist (*de Smet et al. 2012*). In dieser retrospektiven Studie gab es keine Vereinheitlichung von Injektionsart und -ort. Es ist nicht bekannt, wie die jeweiligen Kliniken diesen Eingriff vorgenommen haben und wo genau das Medikament injiziert wurde. Das kann ebenfalls Auswirkungen auf die Analyse der Daten gehabt haben, die aber nicht nachvollziehbar sind und in der Beurteilung berücksichtigt werden müssen.

Meiner Meinung nach ist es wichtig, der Frage vom Verhältnis zwischen Anheftungsfläche und Therapieerfolg weiter nachzugehen, da sich hieraus Schlüsse für den Behandlungserfolg mit Ocriplasmin ziehen lassen. Es ist von großer wissenschaftlicher Bedeutung, solche Berechnungen an einem größeren Patientenkollektiv vorzunehmen und idealerweise eine klinische Studie in Auftrag zu geben. Das könnte die Limitationen unserer Studie aufheben und einen genaueren Einblick in diese Problematik geben.

4.7 Beantwortung der genannten Ziele und Fragestellungen

Die Fragestellung, ob eine konstruierte 2D-Fläche eine genauere Aussage über den Therapieerfolg aufzeigen kann, als die reine Bestimmung des Durchmessers ließ sich in dieser Arbeit statistisch nicht signifikant nachweisen. In einzelnen OCTs fiel auf, dass man sich die Traktionsfläche jedoch nicht unbedingt als kreisförmig vorstellen, sondern diese auch ellipsenförmig aussehen kann. Die Stichprobe war insgesamt zu klein um eine statistische Signifikanz zu erzielen.

Im Vergleich von Raster- und Sternscan ließ sich klar bestimmen, dass für die Berechnung der VMT ein Sternscan deutlich genauere Werte liefert.

Das 3D-Modell erwies sich in der praktischen Anwendung als sehr aufwendig und konnte bei einigen Patienten nicht angewendet werden. In der Auswertung konnte auch hier keine statistische Signifikanz erreicht werden. Insgesamt zeigte sich im Vergleich der Modelle eine Tendenz dazu, dass das 2D-Modell die Fläche genauer darstellt.

In der Vektorberechnung ging es um die Frage, ob dieser als weiterer prädiktiver Faktor für das Therapieansprechen genutzt werden kann. Es ergab sich eine statistische Signifikanz für das Modell aus dem Vektor 200 μm und dem Summenvektor „Grenze“. Es zeigte sich jedoch, dass dieses Modell keinen eigenständigen neuen Faktor darstellt, sondern einem Epiphänomen aus den prädiktiven Faktoren Winkel und Fläche entspricht.

5. Schlussfolgerung

Das Ziel dieser Arbeit war es, weitere prädiktive Faktoren der Ocriplasmin-Therapie zu untersuchen. Anhand der Berechnung der 2D-Fläche und der 3D-Fläche konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass die 3D-Berechnung mit der beschriebenen Vermessungsmethode keinen Vorteil in der Patientenselektion hervorbringt, da sie bei vielen Patienten nicht anwendbar war. Eine Möglichkeit die Berechnung der 3D-Fläche effizienter zu gestalten wäre eine Automatisierung

mittels OCT-Geräts. Anatomisch stellt die vitreomakuläre Traktion eine 3D-Fläche dar. Mit unseren jetzigen Methoden sollte sie aber als 2D-Fläche bemessen werden. Die Frage, ob die Fläche annähernd anhand des Durchmessers beschrieben werden kann lässt sich mit dieser Arbeit nicht hinreichend belegen. Jedoch zeigt sich eine Tendenz dazu, dass der Durchmesser als bisher valides Kriterium nicht die Fläche widerspiegeln kann. Somit wird in der Klinik das Ergebnis stark vereinfacht. Dies kann eine Ursache dafür sein, dass die Ocriplasmin-Therapie immer noch sehr unterschiedliche Erfolgsraten aufweist. Es könnte sich als nützlich erweisen die zweidimensionale Fläche in der Klinik zu berechnen, um damit die Patientenselektion effektiver zu gestalten. Die OCT-Geräte müssten mit einer Software ausgestattet werden, die eine Flächenberechnung eigenständig durchführt.

In den Prozess einer optimalen Patientenselektion mit optimalen Therapieresultaten spielen weitere Faktoren, wie die Beschaffenheit des Glaskörpers, eine wichtige Rolle. Je flüssiger der Glaskörper ist, desto schneller erfolgt die Diffusion – was ebenfalls das unterschiedlich gute Therapieansprechen auf Ocriplasmin erklären kann (*Willekens et al. 2017*).

Auch der Ort der Injektion des Medikaments in den Glaskörper sollte mehr Berücksichtigung finden. Dazu wären internationale einheitliche Kriterien für die Injektion nötig, die es bisher noch nicht gibt. Es zeigte sich in einer Studie deutlich, dass eine gezielte Injektion zu signifikant besserem und schnellerem Therapieerfolg führte. Hier wurden zwei Gruppen verglichen. Die eine Gruppe erhielt eine Injektion, wie sie in der Gebrauchsbeschreibung des Medikaments Jetrea® verzeichnet ist (*Mastropasqua et al. 2016*). Die Nadel wurde 3,5- 4 mm hinter den Limbus mit Richtung zur Glaskörpermitte unter Aussparung des zentralen Medians eingeführt und das Medikament in die Mitte des Glaskörpers gespritzt (*CHMP 2013*). Die zweite Gruppe erhielt eine Injektion unter Verwendung eines chirurgischen Mikroskops, wobei darauf geachtet wurde, dass die Injektion nicht weniger als 3 mm von der Netzhautebene entfernt erfolgte (*Mastropasqua et al. 2016*). Dies berücksichtigend könnten die Ergebnisse unserer Studie natürlich verfälscht sein, da sie nicht vereinheitlicht wurden.

Es ist entscheidend, dass Patienten mit einer guten Prognose für eine enzymatische Vitreolyse eine solche Therapie auch erhalten. Im Vergleich zu einer Vitrektomie ist ein solcher Eingriff weniger traumatisch, und die Nebenwirkungen sind schwächer und meist von kurzer Dauer. Der besondere Vorteil von Ocriplasmin liegt darin, dass eine solche Therapie früher begonnen werden kann als eine operative Behandlung. So lässt sich möglicherweise eine fortschreitende Visusverminderung, die häufig bei der Therapie-Option des *watchful waitings* auftritt, viel früher verhindern (Haller et al. 2015).

Darüber hinaus hat die Auswertung der Literatur ergeben, dass eine VMT zu einem schnelleren Fortschreiten einer diabetischen Retinopathie und altersabhängigen Makulaveränderungen führen kann. Eine schnellere Behandlung könnte dies möglicherweise verhindern (de Smet et al. 2012). In der Literatur ist jedoch bekannt, dass Ocriplasmin bei Pathologien der Makula meist keine Wirkung entfaltet. Hier ist eine genaue Patientenselektion nötig (Manousaridis et al. 2017).

Um die Ergebnisse dieser Arbeit zu untermauern und die hier definierten Faktoren zu validieren, sollte als nächster Schritt eine größere prospektive Datenerhebung von mehr Patientenaugen erfolgen. Am wichtigsten erscheint mir dabei der Einsatz der 2D-Flächenberechnung. Die Vektorberechnung lässt sich als Begleiterscheinung anderer valider Prognoseparameter bewerten. Die 2D-Flächenberechnung dagegen ist ein neuer wichtiger Ansatz.

Die beschriebenen Ansätze verdeutlichen die Komplexität dieses Themas. Es gibt mehrere Herangehensweisen für die richtige Therapie, und es ist nicht einfach, die Therapie zu optimieren und ihren Erfolg vorherzusagen. Umso wichtiger ist es daher, alle Ansätze zusammenzubringen und sie international zu vereinheitlichen, um allen Menschen die gleichen und die besten Heilungschancen zu bieten.

6. Zusammenfassung

Die Verwendung von Ocriplasmin in der Therapie des vitreomakulären Traktionssyndroms als eine von vier Optionen hat in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen. Eine VMT entsteht im Alterungsprozess, falls Glaskörperverflüssigung und Lösung der Verankerungsfibrillen nicht gleichmäßig genug ablaufen (*Uchino et al. 2001*). Daraus resultieren anterioposteriore Zugkräfte, vor allem im Bereich der Makula, die im Verlauf zu strukturellen Modifikationen und einer Beeinträchtigung des Sehens führen (*Gass 1997*). Die Therapieoptionen beinhalten *watchful waiting*, operative Vitrektomie, Gasinjektion oder Gabe von Ocriplasmin (*Bakri et al. 2016*). Alle Optionen bergen Chancen und Risiken. Ocriplasmin bietet ein früheres Eingreifen in den Erkrankungsprozess. Es ist eine verkürzte Version des Enzyms Plasmin (*Nagai et al. 2003*) und wird unter dem Präparatnamen Jetrea® geführt (*CHMP 2013*). Ocriplasmin bewirkt eine Proteolyse von Proteinen der vitreoretinalen Grenzschicht und eine Glaskörperverflüssigung (*Syed und Dhillon 2013*). Basierend auf zwei klinischen MIVI-Trust-Studien wurde das Medikament 2013 zugelassen (*Stalmans et al. 2012*). Das Ziel der vorliegenden Studie war es, weitere prädiktive Faktoren für eine verbesserte Patientenselektion zu ermitteln, um die Therapie effizienter zu gestalten, da das Therapieansprechen in einzelnen Studien stark variiert (*Chatziralli et al. 2016*). Zu den bereits bekannten prädiktiven Faktoren zählen Alter unter 65 Jahre, weibliches Geschlecht, Durchmesser der VMA $<1500\ \mu\text{m}$, phake Patienten, keine epiretinale Membran, Makulalöcher $<250\ \mu\text{m}$ sowie der Winkel zwischen der hinteren Glaskörpermembran und der inneren Grenzmembran (*Haller et al. 2015; Paul et al. 2016*). Das Design entspricht einer retrospektiven, multizentrischen Kohorten-Studie, in die Daten aus 14 großen Kliniken aus dem Zeitraum Juni 2013 bis September 2016 eingingen (*Paul et al. 2016*). Einschlusskriterien waren Alter > 18 Jahre, Diagnose eines VMTS, Therapie mittels Ocriplasmin, Vorliegen eines Spectralis OCT-Sternscans 2 Tage vor und 28 ± 5 Tagen nach Injektion. Ausschlusskriterien waren das Vorhandensein weiterer vitreomakulärer Veränderungen (*Paul et al. 2018*).

In der ersten Auswertung wurde mit dem Programm Heidelberg Eye Explorer eine 2D-Fläche der Traktion erstellt und einer Kreisberechnung anhand des horizontalen Durchmessers gegenübergestellt. Ebenfalls erfolgte ein Vergleich von Raster- und Sternscan in Bezug zur VMT. Im zweiten Teil wurde eine 3D-Fläche der Traktion erstellt und diese mit dem 2D-Modell anhand einer logistischen Regression verglichen. Zusätzlich wurden Vektoren entwickelt, die die Zugrichtung der Traktionsfläche darstellen. Alle Modelle wurden unter Bezug zum Therapieerfolg statistisch ausgewertet.

Als Ergebnis dieser Studie beim Vergleich des 2D-Modells mit einem einfachen Kreis konnte keine statistisch signifikante Verbesserung hinsichtlich der Vorhersage eines Therapieerfolges erreicht werden. Jedoch ließ sich eine stärkere Korrelation des 2D-Modells zum Therapieerfolg erkennen. Bei der Untersuchung der schon ermittelten prädiktiven Faktoren konnte hier nur das Alter bestätigt werden. Der Sternscan erwies sich für die Beurteilung der VMT als genauer und wurde präferiert (*Paul et al. 2018*). Das 3D-Modell schnitt im Vergleich mit den beiden anderen Modellen in dieser Arbeit schlechter ab und konnte an vielen Patientenaugen keine Anwendung finden. Bei keinem der Modelle ergab sich eine statistische Signifikanz, jedoch zeigte sich eine Tendenz dazu, dass das 2D-Modell die Vorhersage besser darstellen kann. In der Vektorberechnung konnte ein Modell aus dem Vektor 200 μm und dem Summenvektor „Grenze“ als signifikant für den Therapieerfolg eingestuft werden. Bei näherer Betrachtung ergab sich, dass dieses Modell ein Epiphänomen aus den prädiktiven Faktoren Winkel und Fläche darstellt. Es kann nicht als eigenständiger Faktor gewertet werden.

Limitiert ist diese Studie vor allem durch die kleine Zahl an Patientenaugen (37 für die 2D-Fläche und 28 für die 3D-Fläche plus Vektor) und ihr retrospektives Design. Um die untersuchten Faktoren auf ihre statistische Signifikanz zu prüfen, wäre eine größere prospektive Studie nötig. Außerdem könnte eine Software für OCT-Geräte, die automatisch eine Flächenberechnung vornimmt, die Flächenberechnungen deutlich präzisieren.

7. Literaturverzeichnis

- Aaker GD, Gracia L, Myung JS, Borcharding V, Banfelder JR, D'Amico DJ, Kiss S (2011): Three-dimensional reconstruction and analysis of vitreomacular traction: Quantification of cyst volume and vitreoretinal interface area. *Arch Ophthalmol* 129, 805–820
- Australian Prescriber (2016): Ocriplasmin for vitreomacular traction. *Aust Prescr* 39, 224–225, NPS MedicineWise-Webseite, Zugriff am 23.05.2017, o.Verf.
- Bakri SJ, Capone A, Ciulla T, Emerson GG, Goldman DR, Halperin L, Huang SS, Kaiser P, Loewenstein A, Maloney M et al. (2016): Vitreomacular traction syndrome. American Society of Retina Specialists, URL: <https://www.asrs.org/patients/retinal-diseases/12/vitreomacular-traction-syndrome>, Zugriff am 31.08.2018
- Bokarewa MI, Jin T, Tarkowski A (2006): Staphylococcus aureus: Staphylokinase. *Int J Biochem Cell Biol* 38, 504–509
- Chatziralli I, Theodossiadis G, Xanthopoulou P, Miligkos M, Sivaprasad S, Theodossiadis P (2016): Ocriplasmin use for vitreomacular traction and macular hole: A meta-analysis and comprehensive review on predictive factors for vitreous release and potential complications. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 254, 1247–1256
- Codenotti M, Iuliano L, Fogliato G, Querques G, Bandello F (2014): A novel spectral-domain optical coherence tomography model to estimate changes in vitreomacular traction syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 252, 1729–1735
- Committee for Medicinal Products for Human Use (2013): JETREA-INN-Ocriplasmin Assessment report. European medicines agency, URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002381/WC500142228.pdf, Zugriff am 08.07.2017, London
- Coppé AM, Lapucci G (2008): Posterior vitreous detachment and retinal detachment following cataract extraction. *Curr Opin Ophthalmol* 19, 239–242
- Cregg JM, Vedvick TS, Raschke WC (1993): Recent advances in the expression of foreign genes in *Pichia pastoris*. *Biotechnology (NY)* 11, 905–910
- de Smet MD, Valmaggia C, Zarranz-Ventura J, Willekens B (2009): Microplasmin: ex vivo characterization of its activity in porcine vitreous. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 50, 814–819
- de Smet MD, Jonckx B, Vanhove M, van Calster J, Stalmans P, Stassen JM (2012): Pharmacokinetics of ocriplasmin in vitreous. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53, 8208–8213

- DocCheck Medical Services: Endopeptidase. URL: <http://flexikon.doccheck.com/de/Endopeptidase>, Zugriff am 31.08.2018
- DocCheck Medical Services: P-Wert. URL: <http://flexikon.doccheck.com/de/P-Wert>, Zugriff am 06.07.2017a
- DocCheck Medical Services: Plasmin. URL: <http://flexikon.doccheck.com/de/Plasmin>, Zugriff am 10.05.2017b
- DOG (2013): Aktuelle Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands zur therapeutischen intravitrealen Anwendung von Ocriplasmin (JETREA®) in der Augenheilkunde. URL: https://www.dog.org/wp-content/uploads/2013/03/Stellungnahme_Ocriplasmin..pdf, Zugriff am 10.05 2017
- Dugel PU, Tolentino M, Feiner L, Kozma P, Leroy A (2016): Results of the 2-year Ocriplasmin for treatment for symptomatic vitreomacular adhesion including macular hole (OASIS) randomized trial. *Ophthalmology* 123, 2232–2247
- Duker JS, Kaiser PK, Binder S, de Smet MD, Gaudric A, Reichel E, Sadda SR, Sebag J, Spaide RF, Stalmans P (2013): The international vitreomacular traction study group classification of vitreomacular adhesion, traction, and macular hole. *Ophthalmology* 120, 2611–2619
- Foos RY, Wheeler NC (1982): Vitreoretinal juncture: synchysis senilis and posterior vitreous detachment. *Ophthalmology* 89, 1502–12
- Franzki C (2012): Definitionen von Vektoren. Mathematik-Wissen.de, URL: http://www.mathematik-wissen.de/definition_von_vektoren.htm; Zugriff am 23.09.2018
- Freund KB, Shah SA, Shah VP (2013): Correlation of transient vision loss with outer retinal disruption following intravitreal ocriplasmin. *Eye* 27, 773–774
- Gandorfer A (2011): Pharmakologische Vitreolyse. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 228, 201–207
- Gao B-B, Chen X, Timothy N, Aiello LP, Feener EP (2008): Characterization of the vitreous proteome in diabetes without diabetic retinopathy and diabetes with proliferative diabetic retinopathy. *J Proteome Res* 7, 2516–2525
- Gass JDM: Stereoscopic atlas of macular diseases: diagnosis and treatment. (Band 2) 4. Auflage; Mosby, St. Louis 1997, 903-973
- Geck U, Pustolla N, Baraki H, Atili A, Feltgen N, Hoerauf H (2013): Posterior vitreous detachment following intravitreal drug injection. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 251, 1691–1695

- Goff MML, Bishop PN (2008): Adult vitreous structure and postnatal changes. *Eye* 22, 1214–1222
- Gumpert N: Glaskörper. Dr. Gumpert.de URL: <https://www.dr-gumpert.de/html/glaskoerper.html>, Zugriff am 16.05.2017, o.J.
- Haller JA, Stalmans P, Benz MS, Gandorfer A, Pakola SJ, Girach A, Kampik A, Jaffe GJ, Toth CA, MIVI-TRUST Study Group (2015): Efficacy of intravitreal ocriplasmin for treatment of vitreomacular adhesion: subgroup analyses from two randomized trials. *Ophthalmology* 122, 117–122
- Hikichi T, Akiba J, Trempe CL (1993): Effect of the vitreous on the prognosis of full-thickness idiopathic macular hole. *Am J Ophthalmol* 116, 273–278
- Hikichi T, Yoshida A, Trempe CL (1995): Course of vitreomacular traction syndrome. *Am J Ophthalmol* 119, 55–61
- Hiscott PS, Grierson I, McLeod D (1985): Natural history of fibrocellular epiretinal membranes: a quantitative, autoradiographic, and immunohistochemical study. *Br J Ophthalmol* 69, 810–823
- Hsu J, Rayess N, Rahimy E (2014): Comparison of radial versus raster spectral-domain optical coherence tomography scan patterns at detecting macular pathology. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 55, 269–269
- Jackson TL, Nicod E, Angelis A, Grimaccia F, Prevost AT, Simpson ARH, Kanavos P (2013): Vitreous attachment in age-related macular degeneration, diabetic macular edema, and retinal vein occlusion: a systematic review and metaanalysis. *Retina* 33, 1099–1108
- Jackson TL, Regillo CD, Girach A, Dugel PU, MIVI-TRUST Study Group (2016): Baseline predictors of vitreomacular adhesion/traction resolution following an intravitreal injection of Ocriplasmin. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 47, 716–723
- Johnson MW (2010): Posterior vitreous detachment: evolution and complications of its early stages. *Am J Ophthalmol* 149, 371–382.e1
- Jürgens J (1959): Die klinische Bedeutung fibrinolytischer Vorgänge. *Dtsch med Wochenschr* 84, 2285–2289
- Kim JE (2014): Safety and complications of Ocriplasmin: Ocriplasmin, Ocriplasmin; Oh, how safe art thou? *JAMA Ophthalmol* 132, 379–380
- Koizumi H, Spaide RF, Fisher YL, Freund KB, Klanchnik JM Jr, Yannuzzi LA (2008): Three-dimensional evaluation of vitreomacular traction and epiretinal membrane using spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 145, 509–517

- Maier M, Feucht N, Burzer S, Lohmann CP (2013): Vitreomakuläres Traktionssyndrom (VMTS). *Klin Monatsbl Augenheilkd* 230, 920–928
- Maier M, Abraham S, Frank C, Feucht N, Lohmann C (2015): Ocriplasmin zur Behandlung der symptomatischen vitreomakulären Traktion mit und ohne Makulaforamen. *Ophthalmologe* 112, 990–994
- Maier M, Abraham S, Frank C, Lohmann C, Feucht N (2016): Therapie der vitreomakulären Traktion mit und ohne Makulaforamen. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 233, 622–630
- Major JC, Wykoff CC, Mariani AF, Chen E, Croft DE, Brown DM (2014): Comparison of spectral-domain and time-domain optical coherence tomography in the detection of neovascular age-related macular degeneration activity. *Retina* 34, 48–54
- Mangione CM, Lee PP, Gutierrez PR, Spritzer K, Berry S, Hays RD, National Eye Institute Visual Function Questionnaire Field Test Investigators (2001): Development of the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. *Arch Ophthalmol* 119, 1050–1058
- Manousaridis K, Peter-Reichert S, Mennel S (2017): Ocriplasmin treatment for vitreomacular traction in real life: can the indication spectrum be expanded? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 255, 1907–1916
- Mastropasqua R, Di Antonio L, Ciciarelli V, Aharrh-Gnama A, Rispoli M, Carpineto P (2016): Comparison of guided and unguided Ocriplasmin injection for the treatment of vitreomacular traction: A preliminary study. *J Ophthalmol* 2016, 2016: 6521304
- Nagai N, Demarsin E, Van Hoef B, Wouters S, Cingolani D, Laroche Y, Collen D (2003): Recombinant human microplasmin: production and potential therapeutic properties. *J Thromb Haemost* 1, 307–313
- Pape HC, Kurtz A, Silbernagl S, Klinke R: *Physiologie*. 7. Auflage; Thieme, Stuttgart 2014
- Paul C, Heun C, Müller HH, Fauser S, Kaymak H, Kazerounian S, Sekundo W, Mennel S, Meyer CH, Schmitz-Valckenberg S, et al. (2016): Impact of vitreoretinal interface architecture on successful vitreomacular traction resolution in eyes scheduled for intravitreal ocriplasmin therapy. *Retina* 37, 1252–1260
- Paul C, Krug P, Müller HH, Wachtlin J, Mennel S, Müller S, Schmitz-Valckenberg S, Bertelmann T, Schumann RG (2018): Comparison of the horizontal diameter to a modeled area of traction in eyes with vitreomacular traction: is the diameter close enough to the truth? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 256, 1817–1822

- Priglinger SG: Vitrektomie. Operation-Auge.de, Deutscher Verlag für Gesundheitsinformationen GmbH, URL: <http://www.operation-auge.de/operation/glaskoerper-und-netzhautchirurgie/vitrektomie/>, Zugriff am 11.05.2017, Heidelberg
- Reed JF, Salen P, Bagher P (2003): Methodological and statistical techniques: what do residents really need to know about statistics? *J Med Syst* 27, 233–8
- Rodrigues IA, Stangos AN, McHugh DA, Jackson TL (2013): Intravitreal injection of expansile perfluoropropane (c(3)f(8)) for the treatment of vitreomacular traction. *Am J Ophthalmol* 155, 270–276.e2
- Sauermost R, Freudig D, Bonk M, Sendtko A, Genaust H, Gack C (Hrsg.) (1999): Methyl-otrophe Bakterien. Spektrum Akademischer Verlag: Lexikon der Biologie, Heidelberg, URL: <http://www.spektrum.de/lexikon/biologie/methylotrophe-bakterien/42688>, Zugriff am 10.05.2017
- Saxena S, Manisha, Meyer CH, Akduman L (2014): Three-dimensional spectral domain optical coherence tomography in vitreomacular traction. *BMJ Case Rep* 2014
- Schwarz J, Bruderer Enzler H (Hrsg.) (2018): Logistische Regressionsanalyse. Methodenberatung Universität Zürich, URL: https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse_spss/zusammenhaenge/lreg.html#34, Zugriff am 24.04.2018
- Sebag J. (1987): Age-related changes in human vitreous structure. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 225, 89–93
- Sebag J. (1991): Age-related differences in the human vitreoretinal interface. *Arch Ophthalmol* 109, 966–97
- Stalmans P, Girach A (2013): Vitreous levels of active ocriplasmin following intravitreal injection: results of an ascending exposure trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 54, 6620–6627
- Stalmans P, Delaey C, de Smet MD, van Dijkman E, Pakola S (2010): Intravitreal injection of microplasmin for treatment of vitreomacular adhesion: results of a prospective, randomized, sham-controlled phase II trial (the MIVI-IIT trial). *Retina* 30, 1122–1127
- Stalmans P, Benz MS, Gandorfer A, Kampik A, Girach A, Pakola S, Haller JA, MIVI-TRUST Study Group (2012): Enzymatic vitreolysis with Ocriplasmin for vitreomacular traction and macular holes. *N Engl J Med* 367, 606–615
- Stalmans P, Duker JS, Kaiser PK, Heier JS, Dugel PU, Gandorfer A, Sebag J, Haller JA (2013): Oct-based interpretation of the vitreomacular interface and indications for pharmacologic vitreolysis. *Retina* 33, 2003–2011

- Statistik Nachhilfe Mentorium GmbH (Hrsg.) (2018): ROC-Kurve. URL: <https://www.statistik-nachhilfe.de/ratgeber/statistik/deskriptive-statistik/visualisierung-von-daten/roc-kurve>, Zugriff am 24.04.2018, o. Verf.
- Steel DHW, Parkes C, Papastavrou VT, Avery PJ, El-Ghrably IA, Habib MS, Sandinha MT, Smith J, Stannard KP, Vaideanu-Collins D, Hillier RJ (2016): Predicting macular hole closure with ocriplasmin based on spectral domain optical coherence tomography. *Eye* 30, 740–745
- Syed YY, Dhillon S (2013): Ocriplasmin: a review of its use in patients with symptomatic vitreomacular adhesion. *Drugs* 73, 1617–1625
- Thanos A, Hernandez-Siman J, Marra KV, Arroyo JG (2014): Reversible vision loss and outer retinal abnormalities after intravitreal ocriplasmin injection. *Retin Cases Brief Rep* 8, 330–332
- Theodossiadis GP, Grigoropoulos VG, Theodoropoulou S, Datsaris I, Theodossiadis PG (2014): Spontaneous resolution of vitreomacular traction demonstrated by spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 157, 842–851.e1
- Tinne N (2012): Messprinzip der optischen Kohärenztomographie. Laser Zentrum Hannover e.V. URL: <https://www.biophotonics.uni-hannover.de/498.html>, Zugriff am 22.05.2017
- Uchino E, Uemura A, Ohba N (2001): Initial stages of posterior vitreous detachment in healthy eyes of older persons evaluated by optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 119, 1475–1479
- Ulrich JN, Spannagl M, Kampik A, Gandorfer A (2008): Components of the fibrinolytic system in the vitreous body in patients with vitreoretinal disorders. *Clin Experiment Ophthalmol* 36, 431–436
- Vaughan-Thomas A, Gilbert SJ, Duance VC (2000): Elevated levels of proteolytic enzymes in the aging human vitreous. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41, 3299–3304
- Warrow DJ, Lai MM, Patel A, Raevis J, Berinstein DM (2015): Treatment outcomes and spectral-domain optical coherence tomography findings of eyes with symptomatic vitreomacular adhesion treated with intravitreal ocriplasmin. *Am J Ophthalmol* 159, 20–30.e1
- Willekens K, Reyns G, Diricx M, Vanhove M, Noppen B, Coudyzer W, Ni Y, Feyen JHM, Stalmans P (2017): Intravitreally injected fluid dispersion: Importance of injection technique. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 58, 1434–1441

Danksagung

Ich möchte mich zuallererst herzlich bei meinem Betreuer Prof. Dr. med. T. Bertelmann (Universitätsmedizin Göttingen der Georg-August-Universität) bedanken, der mir überhaupt erst die Möglichkeit gegeben hat diese Arbeit zu verfassen und mir im Verlauf stets zur Seite stand: ob bei organisatorischen Aufgaben, spezifischen Auswertungen oder dem Korrekturlesen war auf Sie immer Verlass.

Die Idee des Themas stammt von Prof. Dr. med. T. Bertelmann und Dr. med. Christoph Paul (UKGM Gießen/Marburg). Beide halfen mir dabei mich mit den verschiedenen Programmen zurechtzufinden, um die Auswertung erstellen zu können. Sobald ich einmal nicht weiterkam haben sie sich sehr darum bemüht die Arbeit voranzubringen und immer einen neuen Weg gefunden. Auch waren sie immer sofort für Fragen erreichbar.

Dr. med. Christoph Paul hat ebenfalls an der Statistik dieser Arbeit mitgewirkt und ein Paper zu einem Teilthema veröffentlicht. Ich bedanke mich ganz herzlich bei ihm für diese tolle und vielseitige Zusammenarbeit.

Ebenfalls möchte ich mich bei Mag. Albert Rosenberger bedanken, der für meine statistischen Fragestellungen immer ein offenes Ohr hatte und mir tatkräftig zur Seite stand.

Ein großer Dank geht ebenfalls an Prof. Dr. med. H. Hoerauf (Direktor der Klinik für Augenheilkunde an der Universitätsmedizin Göttingen), der sich stets sehr um Kontakt mit seinen Doktoranten/-innen bemühte und freundlicherweise meine Arbeit korrektur gelesen hat.

Außerdem bedanke ich mich herzlichst bei Andreas Leicht, der mir mit seinen redaktionellen Fähigkeiten einige wertvolle Tipps für die Formulierung und Schreibweise der Dissertation geben konnte.

Und auch an Dr. J. Rabenau, die mich ebenfalls bei der Anfertigung der Dissertation unterstützte.

Ohne all diese Menschen wäre diese Arbeit niemals entstanden. Vielen Dank.