

Aus der Klinik für Augenheilkunde  
(Prof. Dr. med. H. Hoerauf)  
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Beurteilung des Kontrastsehens von  
Patienten mit idiopathischem  
Makulaforamen bzw. vitreomakulärer  
Traktion sechs Monate nach Injektion  
von Ocriplasmin**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizinischen Fakultät der  
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

**Nikolas Benedikt Simeon Schrader**

aus

Freiburg im Breisgau

Göttingen 2020

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

### **Betreuungsausschuss**

Betreuer/in: Prof. Dr. med. N. Feltgen

Ko-Betreuer/in: Prof. Dr. med. R. Laskawi

### **Prüfungskommission**

Referent/in: Prof. Dr. med. N. Feltgen

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

Drittreferent/in: Prof. Dr. Thomas Meyer

Datum der mündlichen Prüfung: 12.11.2020

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel „Beurteilung des Kontrastsehens von Patienten mit idiopathischem Makulaforamen bzw. vitreomakulärer Traktion sechs Monate nach Injektion von Ocriplasmin“ eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Würzburg, den 10.05.2020

.....

(Unterschrift)

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>III</b>
<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>IV</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>V</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1 Anatomie und (Patho-)Physiologie des Glaskörpers.....	2
1.1.1 Embryologie.....	2
1.1.2 Anatomie .....	2
1.1.3 Glaskörperfunktionen .....	3
1.1.4 Physiologische Alterungsprozesse des Glaskörpers .....	4
1.2 Krankhafte Veränderungen im vitreoretinalen Interface.....	5
1.2.1 Vitreomakuläre Adhäsion (VMA) .....	5
1.2.2 Vitreomakuläre Traktion (VMT) .....	6
1.2.3 Epiretinale Membranen (ERM) .....	8
1.2.4 Makulaforamen.....	9
1.3 Therapieoptionen .....	12
1.3.1 Watchful Waiting .....	12
1.3.2 Operative Intervention.....	13
1.3.3 Pneumatische Vitreolyse .....	13
1.3.4 Medikamentöse Intervention .....	14
<b>2 Studiendesign und Methoden .....</b>	<b>16</b>
2.1 Studienziel .....	16
2.2 Patientenkollektiv .....	16
2.3 Untersuchungen .....	17
2.4 Testverfahren.....	18
2.4.1 Bailey-Lovie-Chart .....	18
2.4.2 Freiburg-Visual-Acuity & Contrast-Test (FrACT) .....	19
2.5 Datenverarbeitung .....	21
2.6 Statistische Ausarbeitung.....	22
<b>3 Ergebnisse .....</b>	<b>23</b>
3.1 Patientenkollektiv.....	23
3.2 Diagnosen und Lyse .....	23
3.3 Ergebnisse Studienauge.....	29
3.3.1 Visus.....	29
3.3.2 Kontrast.....	31
3.3.3 Augeninnendruck .....	33
3.3.4 Ophthalmologische Untersuchung .....	34
3.4 Ergebnisse Partnerauge.....	38

---

3.4.1	Visus.....	39
3.4.2	Kontrast.....	40
3.4.3	Augeninnendruck.....	43
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>44</b>
4.1	Vergleichbarkeit mit anderen Studien.....	45
4.2	Sehschärfe (BCVA).....	45
4.3	Bailey-Lovie-Chart.....	46
4.4	Freiburg-Visual-Acuity & Contrast-Chart.....	49
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>51</b>
<b>6</b>	<b>Appendix.....</b>	<b>53</b>
6.1	Rohdaten Studienauge.....	53
6.2	Rohdaten Partnerauge.....	56
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>59</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Physiologische foveale Senke im OCT.....	3
Abbildung 2: Vitreomakuläre Traktion (VMT) mit Pfeilen an der Adhäsionsstelle im OCT.....	6
Abbildung 3: Epiretinale Membranen, Multicolor Aufnahmetechnik, Spektrales OCT, Firma Heidelberg Ing. Heidelberg, Deutschland .....	8
Abbildung 4: Full-Thickness-Macular-Hole mit (A, vgl. Pfeil) und ohne (B) VMT im OCT .....	9
Abbildung 5: Lamelläres Makulaforamen (Makulaschichtforamen) .....	11
Abbildung 6: Intravitreale Injektion von Ocriplasmin.....	14
Abbildung 7: Untersuchungszeitpunkte im Studienverlauf.....	17
Abbildung 8: Durchgeführte Untersuchungen.....	18
Abbildung 9: Vereinfachte, schematische Darstellung der Bailey-Lovie-Chart mit 100- (a) und 10-prozentigem (b) Kontrast, sowie exemplarische Auswertung des Kontrastsehens (LCS).....	19
Abbildung 10: Beispielhafte Darstellung der bildschirmbasierten Kontrastsehensuntersuchung im Freiburger-Visual-Acuity & Contrast-Test (FrACT) mittels Landoltring.....	20
Abbildung 11: Vereinfachte, schematische Darstellung des $\log CS_{\text{Weber}}$ .....	21
Abbildung 12: Verteilung persistierender vs. gelöster Adhäsionen zu den Untersuchungszeitpunkten (V1 bis V5).....	27
Abbildung 13: Verteilung der OCT-morphologischen Diagnosen zu den Untersuchungszeitpunkten V1 bis V5 .....	28
Abbildung 14: Visus ( $\log MAR$ ) im Studienverlauf .....	29
Abbildung 15: Kontrastwerte im FrACT ( $\log CS_{\text{Weber}}$ ) zu den Visiten V1, V2 und V3.....	33
Abbildung 16: Kontrastwerte des Partnerauges im FrACT ( $\log CS_{\text{Weber}}$ ) zu den Visiten V1, V2 und V5.....	42

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Umrechnung Kontrastwerte (Bach 2016).....	21
Tabelle 2: Demographie.....	23
Tabelle 3: Visite 1.....	24
Tabelle 4: Visite 2.....	24
Tabelle 5: Visite 3.....	25
Tabelle 6: Visite 4.....	26
Tabelle 7: Visite 5.....	26
Tabelle 8: Visus [logMAR].....	30
Tabelle 9: Visus [Anzahl korrekter Buchstaben].....	30
Tabelle 10: Kontrast [LCS-Stufe].....	31
Tabelle 11: Kontrast [logCS <sub>Weber</sub> ].....	32
Tabelle 12: Augeninnendruck [mmHg].....	34
Tabelle 13: Ophthalmologische Beurteilung der Makula.....	37
Tabelle 14: Visus [logMAR].....	39
Tabelle 15: Visus [Anzahl korrekter Buchstaben].....	39
Tabelle 16: Kontrast [LCS-Stufe].....	40
Tabelle 17: Partnerauge Kontrast [LCS-Stufe].....	41
Tabelle 18: Partnerauge Kontrast [logCS <sub>Weber</sub> ].....	41
Tabelle 19: Partnerauge Augeninnendruck [mmHg].....	43
Tabelle 20: Delta-LCS.....	48
Tabelle A1: BCVA – korrekte Buchstabenanzahl (Studienauge).....	60
Tabelle A2: Bailey-Lovie-Chart – Buchstabenanzahl nach Kontrast (Studienauge).....	61
Tabelle A3: Bailey-Lovie-Chart – Low-Contrast-Sensitivity-Stufen (Studienauge).....	62
Tabelle A4: Freiburg-Visual-Acuity & Contrast-Test (Studienauge).....	62
Tabelle A5: BCVA – korrekte Buchstabenanzahl (Partnerauge).....	63
Tabelle A6: Bailey-Lovie-Chart – Buchstabenanzahl nach Kontrast (Partnerauge).....	64
Tabelle A7: Bailey-Lovie-Chart – Low-Contrast-Sensitivity-Stufen (Partnerauge).....	65
Tabelle A8: Freiburg-Visual-Acuity & Contrast-Test (Partnerauge).....	65

## Abkürzungsverzeichnis

BCVA	Sehschärfe mit bestmöglicher Korrektur, <i>best corrected visual acuity</i>
ERM	Epiretinale Membran
FTMH	Durchgreifendes Makulaforamen, <i>full-thickness macular hole</i>
ILM	Innere Grenzmembran, <i>membrana limitans interna</i>
LCS	Niedrige Kontrastempfindlichkeit, <i>low contrast sensitivity</i>
MH	Makulaforamen, <i>macular hole</i>
ppV	Pars-plana-Vitrektomie
pVD	Hinteren Glaskörperabhebung, <i>posterior vitreous detachment</i>
RPE	Retinales Pigmentepithel
V1	Untersuchungszeitpunkt 1 (vor Injektion)
V2	Untersuchungszeitpunkt 2 (nach einer Woche)
V3	Untersuchungszeitpunkt 3 (nach einem Monat)
V4	Untersuchungszeitpunkt 4 (nach drei Monaten)
V5	Untersuchungszeitpunkt 5 (nach sechs Monaten)
VMA	Vitreomakuläre Adhäsion
VMT	Vitreomakuläre Traktion

## 1 Einleitung

Die Routineuntersuchungen des visuellen Systems beinhalten die Bestimmung der Sehschärfe (Visus), mit oder ohne Korrektur, sowie z. B. die Untersuchung des Gesichtsfeldes (Perimetrie). Das Kontrastsehen hingegen wird nur sehr selten routinemäßig bestimmt.

Dabei ist das Kontrastsehen für Patienten ein im Alltag entscheidender Faktor und gilt insbesondere im Straßenverkehr als deutlich prädiktiverer Parameter zur Risikostratifizierung von Verkehrsunfällen, als die Sehschärfe (Levy et al. 1995, Owsley et al. 2001). Eine Veränderung des Kontrastsehens sollte daher möglichst frühzeitig mit einem passenden Funktionstest erhoben werden, bzw. als Nebenwirkung eines therapeutischen Eingriffs vermieden werden. Es gibt diverse bekannte Krankheitsbilder, die mit einem eingeschränkten Kontrastsehen einhergehen. Grundsätzlich werden hierbei krankhafte Veränderungen des optischen Apparats, z. B. die Kernkatarakt, von Erkrankungen der Netzhaut, des Sehnerven, der Sehbahn und der Sehzentren (Bach et al. 2008) z. B. im Rahmen einer diabetischen Retinopathie unterschieden.

Die Vermutung liegt daher nahe, dass auch die Erkrankungen der vitreoretinalen Grenzfläche wie die vitreomakuläre Traktion und das Makulaforamen bzw. deren Therapie mit einer möglichen Auswirkung auf das Kontrastsehen einhergehen könnten. Seit 2013 ist eine medikamentöse Therapie von Grenzflächenerkrankungen zwischen Netzhaut und Glaskörper mittels Ocriplasmin in Europa zugelassen (EPAR 2017). Die Wirksamkeit im Alltag wurde seither in unterschiedlichen klinischen Studien untersucht. Ocriplasmin ist ein Enzym, das die vitreoretinale Grenzfläche andaut und den Glaskörper von der Netzhaut löst. Eine signifikante Verbesserung der Sehschärfe konnte bereits in zahlreichen Studien unter der Therapie mittels Ocriplasmin beobachtet werden. Das Kontrastsehen hingegen wurde bislang nur für eine sehr kleine Gruppe von Patienten als passagere Reduktion des Kontrastsehens zwischen siebtem Tag und sechstem Monat beschrieben (Birch et al. 2018). Es wurde jedoch noch nicht gezielt untersucht, inwiefern sich das Kontrastsehen von Patienten nach Injektion von Ocriplasmin zur pharmakologischen Lyse vitreomakulärer Adhäsionen verändert.

Ziel dieser Arbeit ist es eine mögliche Veränderung des Kontrastsehens im Rahmen der medikamentösen Therapie zu untersuchen. Um das pathophysiologische Verständnis und die Bewertung des Studienergebnisses zu verbessern, wird in den ersten Kapiteln zunächst die Anatomie und Pathophysiologie (vgl. Kapitel 1.1.), Pathologien (vgl. Kapitel 1.2.) und alternative Therapieoptionen (vgl. Kapitel 1.3.) beschrieben.

## 1.1 Anatomie und (Patho-)Physiologie des Glaskörpers

Der Glaskörper stellt mit 70-80 % des humanen Augapfelvolumens die größte Struktur in seinem Inneren dar und nimmt im adulten Auge ein Volumen von ca. 4 ml bei einem Durchmesser von 16 mm ein. Nach anterior liegt der Glaskörper der Linse bzw. dem Ziliarkörper und nach posterio-lateral der Netzhaut an. Er gliedert sich in ein weitgehend azelluläres Stroma und einen zellreichen Kortex. Die Entwicklung wird in primären, sekundären und tertiären (adulten) Glaskörper unterteilt (Spitzer und Januschowski 2015, Sebag 1987).

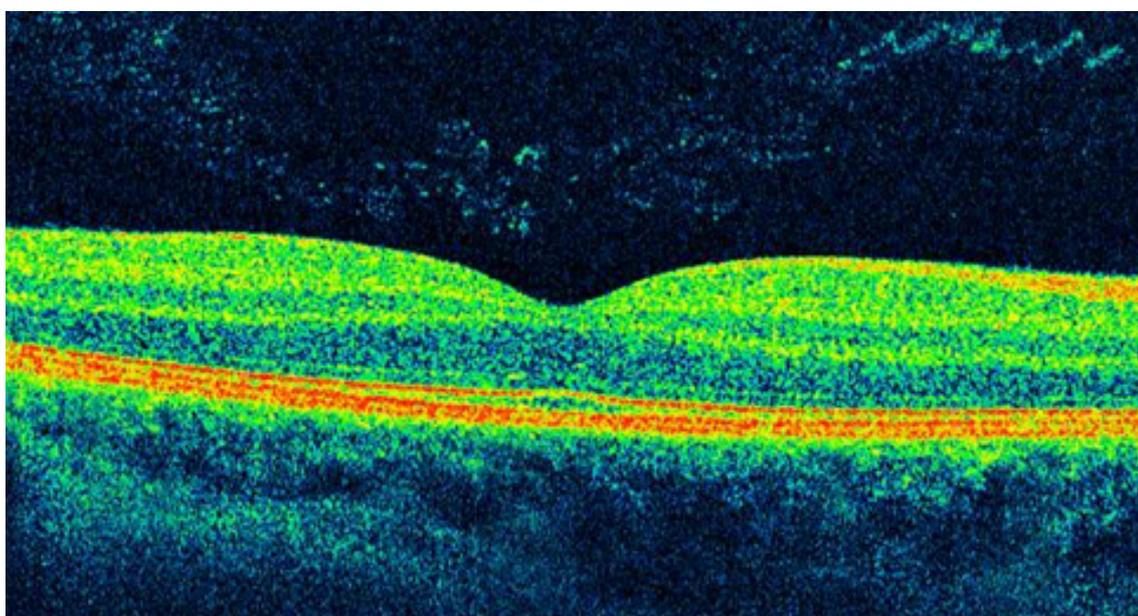
### 1.1.1 Embryologie

Der primäre Glaskörper besteht, neben extrazellulärer Matrix, vorwiegend aus einem Gefäßnetz der A. hyaloidea (Ast der A. centralis retinae), das nach anterior mit der Tunica vasculosa lentis anastomosiert und dient der Linsenversorgung im ersten Embryonalmonat (Spitzer und Januschowski 2015). Dieses Gefäßgeflecht bildet sich im weiteren Verlauf wieder zurück und die Glaskörpermatrix wird durch ein Geflecht aus Kollagen ersetzt (Spitzer und Januschowski 2015). Residuen dieser Umstrukturierung wie der Mittendorf-Fleck, Bergmeister-Papille und Cloquet-Kanal können teilweise noch im adulten Auge festgestellt werden, sind aber häufig nicht visusrelevant (Spitzer und Januschowski 2015). Krankhafte Veränderungen wie z. B. die ROP (retinopathy of prematurity) oder FEVR (familiäre exsudative Vitreoretinopathie) geben Anlass zur Vermutung, dass eine physiologische Entwicklung der retinalen Gefäße unabdingbar für den Progress des flüssigen Glaskörpers zu seiner gelförmigen Gestalt notwendig ist (Spitzer und Januschowski 2015).

### 1.1.2 Anatomie

Der adulte Glaskörper besitzt eine geelastische Struktur aus 98 % Wasser und 2 % Makromolekülen, die ein dreidimensionales Gerüst aus Hyaluronsäuremolekülen und kollagenen Fasern (Typ II) bilden (Sebag 1987). Je nach Lokalisation im Glaskörper liegt die Hyaluronsäuredichte zwischen 65 und 400  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (Spitzer und Januschowski 2015). Das Glykosaminoglykan zeichnet sich durch seinen langkettigen, unverzweigten Aufbau aus D-Glucuronsäure- und N-Acetyl-Glucosaminmolekülen aus und besitzt eine starke Wasserbindungsfähigkeit. Die Hyaluronsäure im adulten Auge befindet sich in einem stetigen Gleichgewicht zwischen Neusynthese, deren Lokalisation im Ziliarkörperbereich oder den Hyalozyten des Glaskörperkortex noch nicht abschließend geklärt werden konnte, und Abbau mittels Diffusion in den vorderen Augenabschnitt und anschließenden Austritts durch die Vorderkammer (Spitzer und Januschowski 2015). Auch die Dichte der kollagenen Fibrillen mit ca. 300  $\mu\text{g}/\text{ml}$  variiert je nach Lokalisation und nimmt im Bereich der Glaskörperbasis, an welcher der Glaskörper besonders fest mit der Netzhaut verbunden ist, die höchste bzw. im Glaskörperkortex die zweithöchste Konzentration an (Spitzer und Januschowski 2015). Die Kollagenfibrillen haben überwiegend einen anterioposterioren

Verlauf durch das Glaskörperzentrum, weisen je nach Lokalisation allerdings unterschiedliche Verteilungsmuster auf (Steel und Lotery 2013). So stehen die Fibrillen im Bereich der Glaskörperbasis senkrecht auf der Netzhautoberfläche, während sie im hinteren Glaskörperkortex nahezu parallel zur Oberfläche verlaufen (Spitzer und Januschowski 2015). Die Grenzfläche zur Netzhaut (*vitreoretinal Interface*, kurz: VRI) zwischen Glaskörperkortex und ILM ist durch Kollagen Typ I, IV, Laminin, Fibronectin und Proteoglykane miteinander verbunden (Sebag 2008). Im Bereich der Glaskörperbasis, des Sehnervenkopfs, der Fovea und großer retinaler Gefäße sind die Verbindungen durch nahezu senkrechten Ansatz in der ILM und durch die hohe Anzahl an Kollagenfibrillen besonders stark ausgeprägt, während sie im hinteren Pol durch feinere Fasern und eher parallelen Verlauf weniger stark sind (Duker et al. 2013).



**Abbildung 1: Physiologische foveale Senke im OCT** [Mit freundlicher Genehmigung, Eigentum der Universitätsaugenklinik Göttingen]

Zusätzlich besteht der Glaskörper aus einer Vielzahl anderer Strukturmoleküle, deren Funktionen überwiegend als Stabilisatoren des Grundgerüsts beschrieben werden: Kollagen Typ V, IX, XI, Chondroitin- und Heparansulfat, Fibrillin, Opticin, VIT-1 sowie eine im Vergleich zum Serum erhöhte Konzentration an Ascorbinsäure (Spitzer und Januschowski 2015). Eine mögliche Funktion der Ascorbinsäure als Stabilisator bzw. als Syntheseparameter des Kollagengerüsts wird diskutiert (Spitzer und Januschowski 2015).

### 1.1.3 Glaskörperfunktionen

Zu den Funktionen des Glaskörpers gehören die streuungsfreie Lichtleitung, eine Diffusionsbarriere zwischen Retina und Augenvorderabschnitt, Widerstand gegen Druck- und Traktionskräfte durch die geelastische Struktur und Ableitung über Verbindungen an die Netzhaut, sowie als metabolischer und antioxidativer Puffer (Spitzer und Januschowski 2015). Insbesondere der verhältnismäßig hohe Gehalt an Ascorbinsäure wird als

Puffermechanismus für reaktive Sauerstoffradikale zwischen der Netzhaut und sensibleren Strukturen der Linse bzw. des *trabecular meshwork* beschrieben (Holekamp 2010, Spitzer und Januschowski 2015). Da bei der Entfernung des Glaskörpers im Rahmen einer Vitrektomie kein gravierender Stabilisationsverlust beobachtet werden konnte, musste eine zuvor beschriebene Funktion als „shape [und] volume“ gewährleistendes Element des Augapfels relativiert werden (Holekamp 2010). Allerdings kann ein anliegender Glaskörper eine Netzhautablösung in ihrer Ausdehnung begrenzen (Spitzer und Januschowski 2015).

#### 1.1.4 Physiologische Alterungsprozesse des Glaskörpers

Ab dem Kindesalter können Veränderungen in der Glaskörperarchitektur nachgewiesen werden, die im mittleren bzw. höheren Lebensalter klinisch relevant zu einer hinteren Glaskörperabhebung (posterior vitreous detachment, kurz: PVD) führen können (Johnson 2010). Eine hintere Glaskörperabhebung kann als physiologischer Alterungsprozess betrachtet werden. Im Alter von 30-39 Jahren kann eine partielle PVD an 50 % der Augen beobachtet werden (Steel und Lotery 2013). 50 % der über 70-jährigen (Steel und Lotery 2013) bzw. 60-70 % der über 80-jährigen (Spitzer und Januschowski 2015) weisen eine vollständige PVD auf. Im Zusammenhang mit höherer Myopie, nach Linsenoperation und für postmenopausale Frauen wurde ein höheres Risiko beschrieben (Spitzer und Januschowski 2015). Das gängigste pathophysiologische Modell basiert auf einer Wechselwirkung zweier Mechanismen: Synchisis und Syneresis.

Synchisis entspricht einer progredienten Verflüssigung (Liquefaktion) der geelastischen Glaskörperstruktur. Eine verminderte Interaktion von Kollagenfibrillen und Hyaluronsäure durch Konformationsänderungen stellt einen möglichen Auslöser dar (Spitzer und Januschowski 2015). Im Rahmen des Marfan-Syndroms wurde z. B. ein Funktionsausfall von Fibrillin mit u. A. verstärkter Glaskörperverflüssigung beschrieben, sodass auch hier ein möglicher Mechanismus des Liquefaktionsprozess liegen könnte (Spitzer und Januschowski 2015). Die veränderte Glaskörpermatrix selbst könnte über eine Reduktion der eigenen physiologischen Funktion z. B. durch ein vermehrtes Auftreten von Radikalen ebenfalls eine gewisse Rolle in der Entstehung bzw. in der Verstärkung dieser Prozesse spielen (Sebag 2008).

Als Syneresis wird die Aggregation von Kollagenfibrillen bezeichnet. Als Auslöser einer verstärkten Autoaggregation kollagener Fibrillen werden eine reduzierte Funktion von Strukturproteinen wie z. B. Opticin oder VIT-1, sowie eine vermehrte Radikalbildung diskutiert, ist jedoch nicht abschließend geklärt (Spitzer und Januschowski 2015).

In der Kombination beider Prozesse entstehen prämakulär und in der zentralen Glaskörperhöhle flüssige Areale ohne Kollagenfibrillen (Lakunen) und Bereiche mit erhöhter Kollagendichte (Steel und Lotery 2013). Durch zunehmende Glaskörperverflüssigung, Flüssigkeitsaustritte v. a. präpapillär und prämakulär durch Defekte im Glaskörperkortex mit gleichzeitiger Abnahme des Glaskörpervolumens, verlagert sich dieser aufgrund der

stärkeren vitreoretinalen Adhäsionen im Bereich der Glaskörperbasis nach anterior und hebt sich zunehmend von der Netzhaut ab (Steel und Lotery 2013). Für die Kortexabhebung von der ILM ist eine Schwächung der vitreoretinalen Adhäsion zwingend erforderlich. Physiologisch sind die Verbindungen zur Netzhaut im posterioren Bereich schwächer ausgeprägt, sodass typischerweise die Abhebung perifoveal um die Makula beginnt (Duker et al. 2013). Physikalisch wird dieser Prozess möglicherweise durch trägheitsbedingte Kräfte bei schnellen Augenbewegungen (Sakkaden) bzw. durch weiteren Flüssigkeitsaustritt aus dem Glaskörper beschleunigt (Spitzer und Januschowski 2015). Diese sakkadenbedingten mechanischen Kräfte konnten von Bonfiglio et al. im experimentellen Modell nachgewiesen werden (Bonfiglio et al. 2015).

In der Regel verläuft die hintere Glaskörperabhebung asymptomatisch über einen Zeitraum von Monaten bis Jahren. Löst sich die vitreopapilläre Adhäsion vollständig kann dies jedoch häufig akut mit Symptomen einhergehen und das Auftreten eines Weiss Rings beobachtet werden (Duker et al. 2013). Mögliche Symptome stellen Blitze (Traktion an peripherer Netzhaut), Floater oder Schwebeteilchen (Mouches Volantes) z. B. durch Blut, Glaskörperkollagen oder gliales Gewebe dar (Steel und Lotery 2013).

## **1.2 Krankhafte Veränderungen im vitreoretinalen Interface**

Je nachdem an welcher Lokalisation sich im Verlauf der physiologischen PVD flüssige Areale bilden bzw. vitreoretinale Verbindungen bestehen bleiben, können unterschiedliche Erkrankungen resultieren (Holekamp 2010). Im Folgenden werden die Entitäten Vitreomakuläre Adhäsion (VMA), Vitreomakuläre Traktion (VMT), Epiretinale Membranen (ERM), sowie Makulaforamen (MH) kurz dargestellt.

Zur Diagnostik und Klassifikation der verschiedenen pathologischen Entitäten eignet sich die von Duker et al. 2013 beschriebene OCT-anatomische Differenzierung, da eine Klassifikation mit Berücksichtigung von Symptomen stets subjektiv und interindividuell unterschiedlich sein bzw. auch durch andere Krankheitsbilder mit beeinflusst werden kann (Duker et al. 2013).

### **1.2.1 Vitreomakuläre Adhäsion (VMA)**

In der OCT-Bildgebung zeigt sich die vitreomakuläre Adhäsion (VMA) als persistierende Verbindung des Glaskörperkortex mit der Retina in einem Radius von 3 mm um die Fovea bei gleichzeitiger perifovealer Abhebung über das retinale Niveau (Duker et al. 2013). Per definitionem hat dies weder morphologische Auswirkungen auf die Netzhaut, noch führt es zu visuellen Beeinträchtigungen (Stalmans et al. 2013). Eine partielle VMA ist aufgrund des zugrundeliegenden Pathomechanismus obligatorischer Bestandteil jeder hinteren Glaskörperabhebung und kann sich im Rahmen einer voranschreitenden PVD auch spontan lösen (Duker et al. 2013). Ohne Symptome ist daher zunächst abwartendes Beobachten (z.

B. mit Amsler-Gitter-Eigentestung der Patienten) und keine Intervention indiziert (Stalmans et al. 2013).

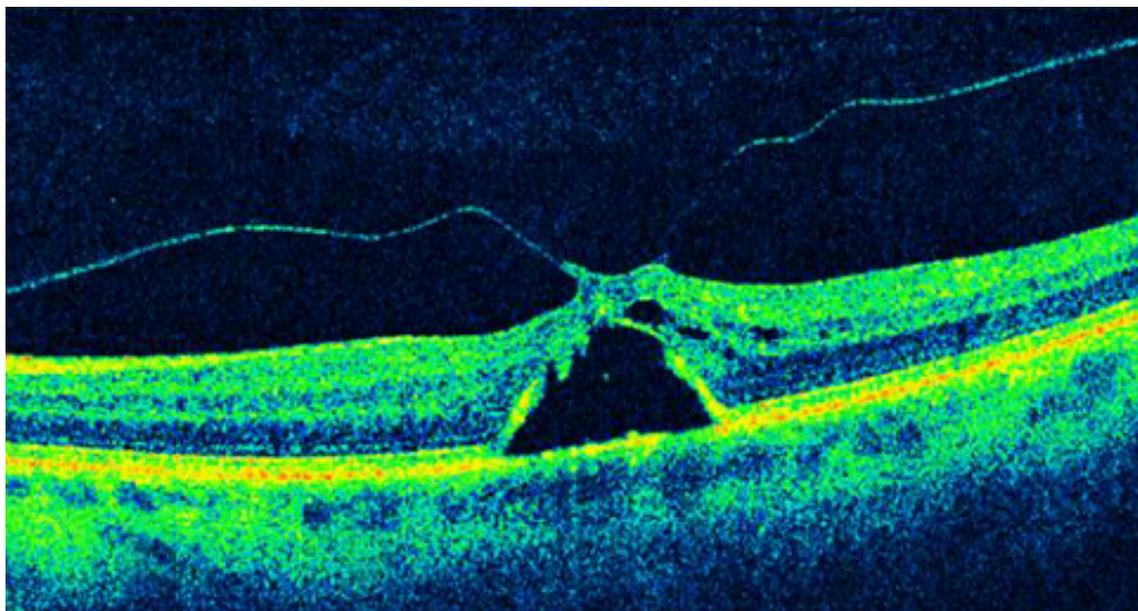
Rein morphologisch lassen sich anhand des Adhäsionsdurchmessers zwei Größen differenzieren, allerdings mit fraglicher prognostischer Relevanz (Duker et al. 2013): *focal*  $\leq 1500 \mu\text{m}$  oder *broad*  $> 1500 \mu\text{m}$ .

Die Abmessung erfolgt in nahezu parallel zum retinalen Pigmentepithel verlaufenden Bereichen und sollte kleine Ablösungen von  $< 1 \text{ mm}$  in der *broad*-Klassifikation vernachlässigen (Duker et al. 2013). Diese Einteilung findet sich auch für die VMT und geht hier mit klinischen Konsequenzen einher (vgl. Kapitel 1.2.2.).

In der Literatur wurden Assoziationen zu anderen Krankheitsbildern wie der altersbedingten Makuladegeneration (AMD), retinalem Venenverschluss oder diabetischem Makulaödem (DME) beschrieben (Duker et al. 2013). Die genauen Wechselwirkungen wurden jedoch noch nicht endgültig geklärt (Steel und Lotery 2013). Je nachdem, ob die VMA ohne oder mit einer begleitenden krankhaften Veränderung vorliegt, sollte zwischen *isolated* bzw. *concurrent* unterschieden werden (Duker et al. 2013).

Abhängig davon, ob sich die Adhäsion spontan löst oder sich pathologische Traktionskräfte zwischen Glaskörper und Netzhaut entwickeln, kann sich das klinische Bild einer vitreomakulären Traktion entwickeln.

### 1.2.2 Vitreomakuläre Traktion (VMT)



**Abbildung 2: Vitreomakuläre Traktion (VMT) mit Pfeilen an der Adhäsionsstelle im OCT** [Mit freundlicher Genehmigung, Eigentum der Universitätsaugenklinik Göttingen]

Im Rahmen der physiologischen Alterungsprozesse des Glaskörpers (vgl. Kapitel 1.1.4. Physiologische Alterungsprozesse des Glaskörpers) verliert der Glaskörper an Volumen und verlagert sich stetig nach anterior. Lösen sich die Verbindungen zwischen Glaskörperkortex

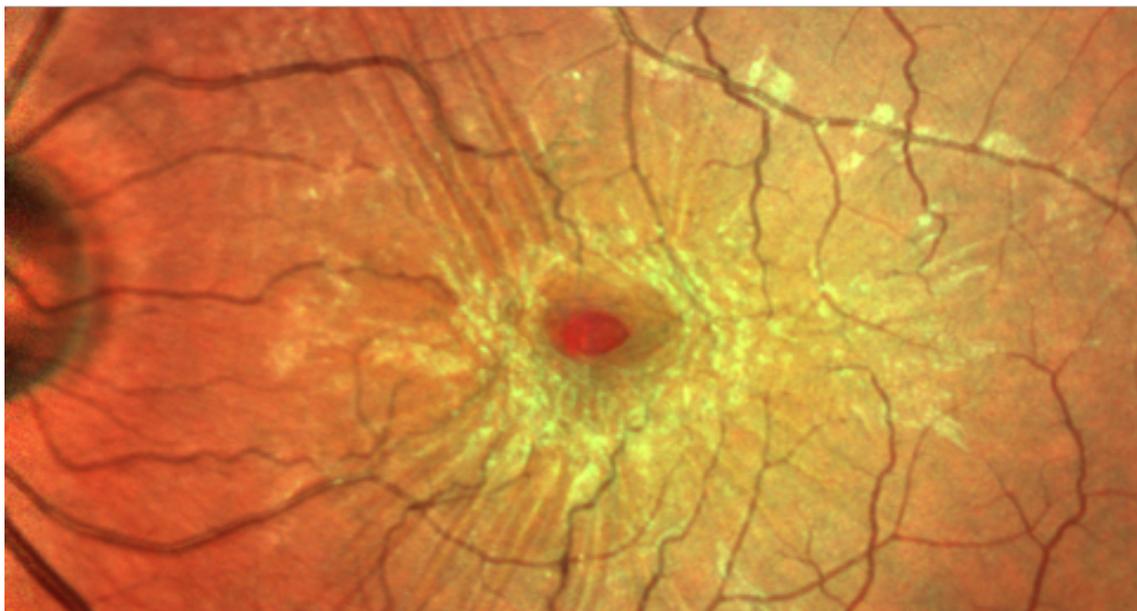
---

und ILM nicht spontan (vgl. PVD) oder werden iatrogen z. B. mittels operativer oder medikamentöser Intervention gelöst, kann sich die Adhäsion zu einer aktiven Traktion im vitreoretinalen Interface ausweiten. Je schmaler die verbliebene Adhäsion ist, desto größere Traktionskräfte wirken punktuell an der vitreoretinalen Schnittstelle (Steel und Lotery 2013). Insbesondere bei Sakkaden erreichen die traktiven Kräfte ihr Maximum und können zu morphologischen Veränderungen in der retinalen Anatomie führen (Steel und Lotery 2013). Diese können sich in Form einer deformierten Foveakontur, intraretinalen (Pseudo-)Zysten, Abhebungen vom retinalen Pigmentepithel oder einer Kombination dieser Prozesse manifestieren (Duker et al. 2013). In der Regel gehen solche Veränderungen klinisch mit Symptomen einer reduzierten Sehfähigkeit, verzerrter bzw. verschwommener Sicht oder Metamorphopsie einher (Stalmans et al. 2013).

Die Diagnose einer vitreomakulären Traktion (VMT) kann OCT-morphologisch gestellt werden. Dazu fordert Duker et al. 2013 den Nachweis einer perifovealen Glaskörperabhebung, eine persistierende Adhäsion in einem Radius von 3 mm um die Fovea, Assoziation der verbliebenen Anheftung mit Konturveränderungen der Netzhautoberfläche im Bereich der Fovea, intraretinalen Strukturveränderungen, Abhebung der Fovea von dem retinalen Pigmentepithel (RPE) oder einer Kombination dieser Veränderungen (jedoch ohne vollständige Unterbrechung aller Netzhautschichten) (Duker et al. 2013).

Je nach Adhäsionsbreite werden auch zwei Gruppen der VMT differenziert: Fokale Adhäsionen ( $\leq 1500 \mu\text{m}$ ) neigen aufgrund der kleineren physikalischen Angriffsfläche eher zu fovealen Netzhautdeformationen, „elevat[e]d [...] foveal floor“ (Duker et al. 2013) oder zur Bildung von Pseudozysten bzw. einer Kombination, während Adhäsionen  $> 1500 \mu\text{m}$  (*broad*) meist eher zu einer generalisierten Makulaverdickung, „vascular leakage on fluorescein angiography“ (Duker et al. 2013), makulärer Schisis bzw. zystischem Makulaödem führen (Duker et al. 2013).

### 1.2.3 Epiretinale Membranen (ERM)



**Abbildung 3: Epiretinale Membranen, Multicolor Aufnahmetechnik, Spektrales OCT, Firma Heidelberg Ing. Heidelberg, Deutschland** [Mit freundlicher Genehmigung, Eigentum der Universitätsaugenklinik Göttingen]

Eine häufig pathologische Begleiterscheinung der VMT bzw. einer hinteren Glaskörperabhebung im Allgemeinen (Kampik 2012) stellen sogenannte epiretinale Membranen (ERM) dar (Steel und Lotery 2013). Dabei handelt es sich um fibrozelluläre Proliferationen auf der Netzhautoberfläche (Kampik 2012), die aufgrund von begleitenden Augenerkrankungen, operativen Eingriffen auch unabhängig vom Status der PVD bzw. adhäsionsunabhängig auftreten können (Stalmans et al. 2013). Als möglicher Ausgangspunkt zellulärer Proliferationen wurden z. B. Hyalozyten oder fibröses Gewebe beschrieben, die z. B. im Rahmen einer Vitreoschisis (Spaltbildung des Glaskörperkortex), nach Verschluss eines Makulaforamens oder im chronischen Verlauf einer VMT auf der Netzhaut zurückbleiben (Stalmans et al. 2013). Je nach histologischem Aufbau der Membranen werden nach Steel und Lotery 2013 zwei ERM-Typen differenziert, die sich auch hinsichtlich ihres pathologischen Potentials unterscheiden:

Typ II bzw. *simple* besteht aus einem Monolayer von Gliazellen der direkt auf der ILM der Retina liegt und Kollagen Typ IV produziert (Steel und Lotery 2013). Im Rahmen dieses Typus kann eine Faltenbildung der Netzhautoberfläche (Macular Pucker), nicht aber der inneren Netzhautschichten, auftreten (Steel und Lotery 2013).

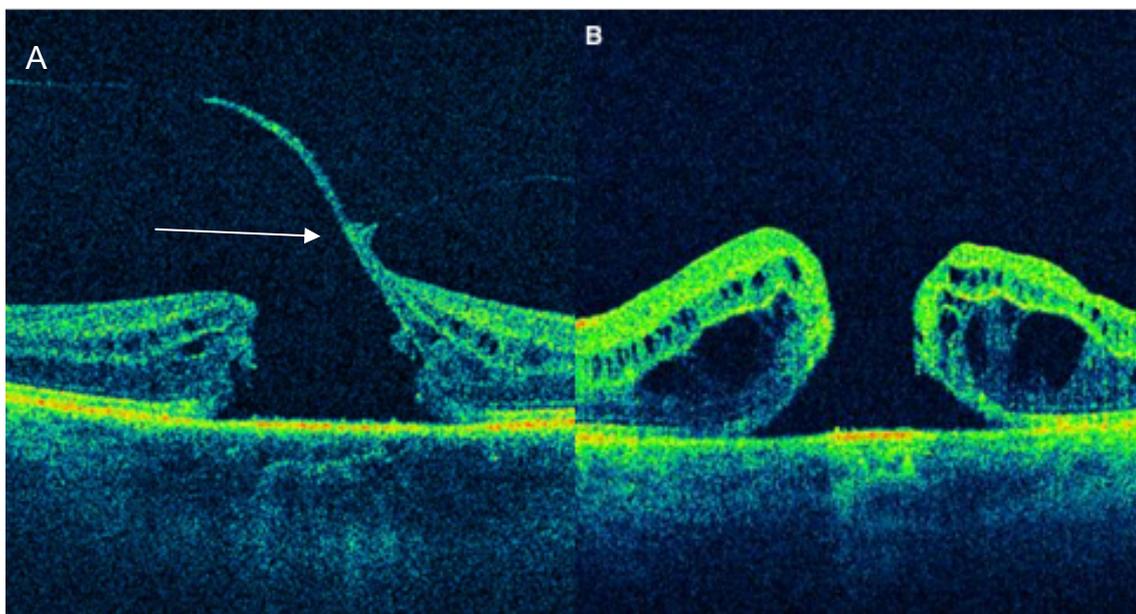
Typ I ist komplexer aufgebaut und besteht aus Gliazellen, Astrozyten, Fibrozyten, Myofibroblasten, Makrophagen und zum Teil auch aus retinalem Pigmentepithel. Dieser Typ entsteht meistens, separiert von der ILM, auf einer Schicht kollagener Fasern (Typ II), die im Rahmen einer Spaltbildung des Glaskörperkortex zurückbleibt (Steel und Lotery 2013) und vermutlich gebundene Wachstumsfaktoren wie z. B. Laminin oder Fibronectin (Kampik

2012) enthält. Sowohl durch die Zellproliferation als auch aufgrund der Myofibroblastenkontraktion entstehen tangentielle Kräfte die zu „retinal puckering, thickening, folding, detachment [und] vascular distortion“ führen können (Steel und Lotery 2013). Klinisch können sich diese Veränderungen in einer Visusreduktion, Metamorphopsie oder/und einer Verstärkung von Symptomen im Rahmen der vitreomakulären Adhäsionen manifestieren (Steel und Lotery 2013).

#### 1.2.4 Makulaforamen

Von Gass wurde die Einteilung der verschiedenen Foraminaentitäten nach klinischen Kriterien gemäß ihrer Entwicklungsstufe in „Gass stages“ von 0 bis 4 vorgenommen, die z. B. durch persistierende Adhäsion des Glaskörpers mit resultierenden Traktionskräften an der Netzhaut entstehen (Steel und Lotery 2013). Die Einteilung nach Gass erfolgte mit Hilfe von Lupensystemen, mit denen die Glaskörperadhärenz abgeschätzt wurde. Die resultierende Einteilung war ziemlich genau, der OCT-Technologie jedoch unterlegen. Deshalb wurde die Gass-Klassifikation verlassen und stattdessen anhand OCT-morphologischer Kriterien zwischen *Full-Thickness-Macular-Hole* (FTMH), *Lamellar Macular-Hole* (LMH), *Macular Pseudo-Hole* und *Foveal Micro-Hole* differenziert (Duker et al. 2013).

##### 1.2.4.1 Durchgreifendes Makulaforamen (*Full-Thickness-Macular-Hole*/ FTMH)



**Abbildung 4: Full-Thickness-Macular-Hole mit (A, vgl. Pfeil) und ohne (B) VMT im OCT** [Mit freundlicher Genehmigung, Eigentum der Universitätsaugenklinik Göttingen]

Verschiedene Mechanismen mit Traktionskräften im vitreoretinalen Interface sind ätiologisch für die Entstehung vom FTMH relevant: z. B. progrediente VMT, fovealzystische Netzhautveränderungen oder „breakdown and elevation of central photoreceptors“ (Duker et al. 2013). Die Morphologie im OCT-Bild entspricht dabei charakteristischerweise einer „Sanduhrformation“, die sich als Unterbrechung aller retinalen

Schichten ab der inneren Grenzsicht (ILM) bis zum retinalen Pigmentepithel darstellt (Duker et al. 2013). Typisch für *full-thickness* Makulaforamina ist auch eine runde, im Vergleich zu angrenzenden Netzhautstrukturen häufig dickere und z.T. leicht von der RPE-Schicht abgehobene Randbildung, die zusätzlich mit Pseudozysten besetzt sein kann (Duker et al. 2013). Zusätzlich kann eine persistierende Glaskörperadhäsion mit vitreomakulärer Traktion am Foramenrand bei ca. 55 % aller Patienten mit einem idiopathischen Makulaforamen beobachtet werden (Steel und Lotery 2013). Oberhalb des Netzhautforamens kann sich im OCT-Bild teilweise ein „Gewebsausriss“ aus glialen, hyperplastischen Müllerzellen und in ca. 65 % auch Bestandteilen der äußeren Netzhautschichten (z. B. Zapfenzellen) zeigen (Steel und Lotery 2013). Dieses Phänomen wird als Operculum bezeichnet (Steel und Lotery 2013).

Je nach Größe der Foramina werden anhand von OCT-Aufnahmen kleine, mittlere und große Netzhautlöcher unterschieden und weisen Unterschiede hinsichtlich ihrer Therapie und Prognose auf (Duker et al. 2013). Insgesamt wurden von der American Academy of Ophthalmology spontane Verschlussraten von 3 % bis 11 % eines FTMH beschrieben (Flaxel et al. 2020). Der Durchmesser entspricht stets der engsten Stelle eines Foramens und wird möglichst parallel zum retinalen Pigmentepithel (RPE) gemessen (Duker et al. 2013).

Kleine Netzhautforamina ( $< 250 \mu\text{m} = \textit{small}$ ) zeichnen sich durch eine geringe spontane, hohe operative (Vitrektomie) und die höchste pharmakologische Verschlussrate (im Vergleich zu den größeren Foramina) aus (Duker et al. 2013). Allerdings kann bei abwartendem Verhalten und ausbleibendem spontanen Verschluss eine randbetonte gliale Zellproliferation zur Kontraktion und dadurch zur Vergrößerung eines kleinen Foramens beitragen (Duker et al. 2013).

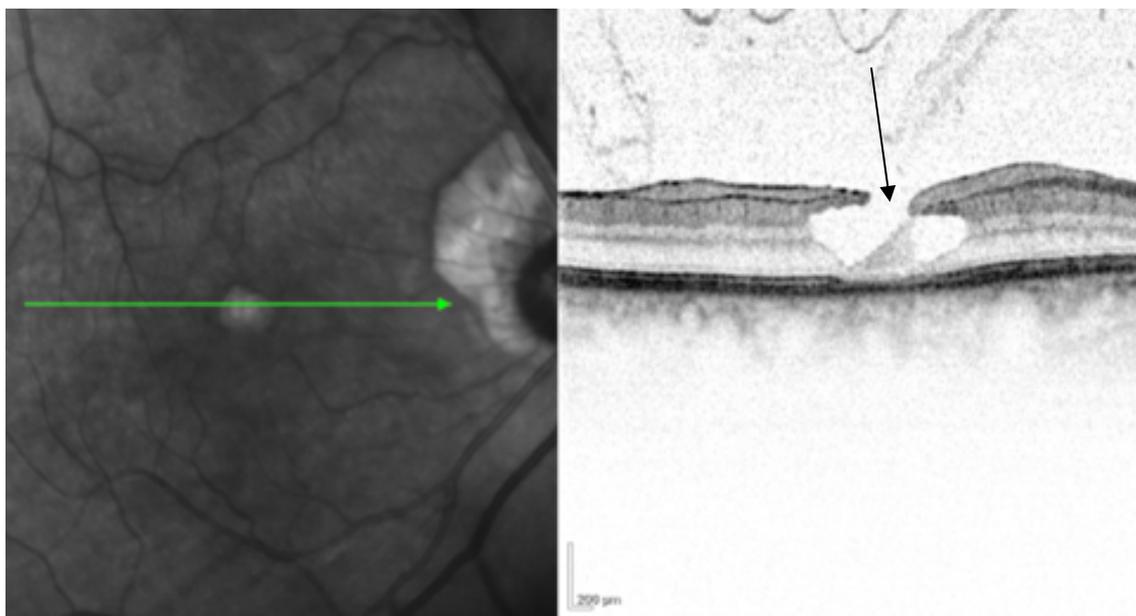
Foramina mittlerer Größe ( $250\text{-}400 \mu\text{m} = \textit{medium}$ ) haben eine sehr hohe postoperative Verschlussrate sofern alle hyaloidalen Residuen mit bzw. ohne ILM-Peeling beseitigt werden (Duker et al. 2013). Auch eine pharmakologische Therapie kann erwogen werden, weist jedoch niedrigere Verschlussraten als bei kleinen Netzhautlöchern auf (Duker et al. 2013).

Durchmesser von  $> 400 \mu\text{m} (\textit{large})$  können bei etwa 50 % aller FTMH zum Zeitpunkt der Diagnose gemessen werden (Duker et al. 2013). Sie weisen nach Vitrektomie und ILM-Peeling Raten von 90-95 % und ohne ILM-Peeling von etwa 75 % auf (Duker et al. 2013). Wenige pharmakologische Therapieversuche zeigten keine anatomische Verbesserung und sind daher ab einer Größe von über  $400 \mu\text{m}$  nicht mehr indiziert (Duker et al. 2013).

Die Differenzierung von primären und sekundären Makulaforamina erfolgt je nach Ätiologie (Duker et al. 2013): Tritt ein Makulaforamen durch anteriorposteriore bzw. dynamische vitreomakuläre Traktionskräfte auf, so handelt es sich um ein primäres oder idiopathisches Makulaforamen. Hierbei entsteht zunächst ein intrafovealer Spalt, der sich zu einer Pseudozyste ausweiten und sich anschließend auf alle Netzhautschichten ausbreiten kann.

Makulaforamina, die ohne prä- bzw. koexistente VMT entstehen, werden als „sekundäre“ bezeichnet. Mögliche auslösende Ereignisse stellen z. B. stumpfe Gewalt-Traumata, Blitze, hochgradige Myopie, makuläre Schisis, feuchte Makuladegeneration, Mikroaneurysmen oder operative Traumata dar.

#### 1.2.4.2 Lamelläres Makulaforamen (Makulaschichtforamen)



**Abbildung 5: Lamelläres Makulaforamen (Makulaschichtforamen)** [Mit freundlicher Genehmigung, Eigentum der Universitätsaugenklinik Göttingen]

Im Gegensatz zu FTMH weisen lamelläre Makulaforamina zwar einen partiellen fovealen Defekt auf, der allerdings nicht mit Veränderungen in der Photorezeptorenschicht einhergeht (Stalmans et al. 2013). So ist die Sehschärfe meistens auch gut. Die Abgrenzung zu FTMH erfolgt am besten nach Duker et al. 2013 anhand von anatomischen Kriterien im OCT-Bild: Neben einer unphysiologischen Foveakontur, gilt ein Defekt der Fovea, der nicht notwendigerweise mit einem Substanzdefekt einhergehen muss, sowie intraretinale Spaltbildung (Schisis), „typically between outer plexiform and outer nuclear layers“ (Duker et al. 2013), als charakteristisches Merkmal (Duker et al. 2013).

Im Langzeitverlauf von 8,3 Jahren blieben ca. 2/3 der lamellären Makulaformaina ohne Intervention stabil, gingen jedoch z.T. mit Visusverschlechterungen im zeitlichen Verlauf einher (Purtskhvanidze et al. 2018).

#### 1.2.4.3 Makula-Pseudoforamen (*Macular Pseudohole*)

Makuläre Pseudoforamina (*Macular Pseudohole*) erscheinen in der Funduskopie wie kleine bzw. mittlere FTMH mit einem Durchmesser von meist 200 bis 400  $\mu\text{m}$  (Duker et al. 2013). In der OCT-Bildgebung ist eine begleitende ERM nachweisbar, die mit einer Visuseinschränkung einhergehen kann (Steel und Lotery 2013). Im Vergleich zum

physiologischen Normalzustand stellt sich die Fovea zentral unauffällig bzw. lediglich leicht verdünnt dar, während die Ränder verdickt sind und steiler ansteigen (Steel und Lotery 2013). Ein retinaler Gewebedefekt ist nicht vorhanden (Duker et al. 2013).

#### 1.2.4.4 Mikroforamen der Fovea (*Foveal Microhole*)

*Foveal Microholes* können davon sehr gut abgegrenzt werden. Hierbei handelt es sich um solitäre Defekte der äußeren Netzhautschichten mit einem Durchmesser von 50-100  $\mu\text{m}$ , während die inneren Schichten intakt sind (Steel und Lotery 2013). Dieses Schädigungsmuster kann v. a. nach traumatischen Ereignissen (z. B. stumpfes Trauma, Phototoxizität z. B. durch Laserpointer oder auch spontane Lösung einer VMT bzw. eines idiopathischen Makulaforamens) beobachtet werden (Steel und Lotery 2013). Sie sind nicht progredient, weisen meist einen guten Visus auf, können aber mit einem Zentralskotom einhergehen (Steel und Lotery 2013).

### 1.3 Therapieoptionen

Zur Therapie der unterschiedlichen vitreomakulären Veränderungen wurden in den vergangenen Jahren verschiedene Ansätze beschrieben, die ein Spektrum von Beobachtung ohne Intervention bis hin zur operativen Entfernung des Glaskörpers (Vitrektomie) mit Entfernung der Membrana limitans interna (ILM-Peeling) darstellen. Alle Optionen weisen Vor- und Nachteile auf. Zur individuellen Therapieentscheidung ist neben der zugrundeliegenden Diagnosestellung stets die Symptomatik bzw. die persönlichen (Alltags-) Einschränkungen zu berücksichtigen. Generell ist gemäß der Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, Retinologischen Gesellschaft und des Bundesverbandes der Augenärzte Deutschlands von 2013 eine Therapieindikation nur bei VMT und morphologischen Netzhautveränderungen im SD-OCT mit symptomatischem Korrelat gegeben (Bartz-Schmidt et al. 2013). Dies bedeutet, dass eine Behandlung in der Regel nur bei gestörtem binokularem Seheindruck empfohlen wird.

Das folgende Kapitel vermittelt einen knappen Überblick über die verschiedenen therapeutischen Optionen, auf eine detaillierte Beschreibung der spezifischen Techniken wird verzichtet.

#### 1.3.1 Watchful Waiting

Da sich eine Adhäsion im physiologischen Prozess der hinteren Glaskörperabhebung (PVD) selbstständig lösen kann, ist insbesondere bei asymptomatischer VMA bzw. VMT keine invasive Intervention notwendig (Jackson et al. 2013a). Diese Befunde sollten zunächst beobachtet werden, eine Selbstkontrolle kann mit dem Amsler-Gitter-Test erfolgen (Stalmans et al. 2013). Der Verlauf ist allerdings sehr variabel und lässt sich nur schwer vorhersagen (Dimopoulos et al. 2015). Zusätzliche epiretinale Membranen, eine Adhäsionsbreite von über 1500  $\mu\text{m}$  und höheres Alter wurden als allgemein ungünstige

prognostische Kriterien beschrieben (Dimopoulos et al. 2015). Ohne Behandlung besteht neben einer Spontanheilung auch ein Progressionsrisiko, weshalb der Befund engmaschiger beobachtet werden muss.

### 1.3.2 Operative Intervention

Standardtherapie der VMT stellt die heute seit über 30 Jahren etablierte pars-plana-Vitrektomie (ppV) dar, deren Grundlagen bereits 1971 von Machemer et al. 1971 erstmalig beschrieben wurden. Sie besteht in der Separation von Glaskörper und Netzhaut mit anschließender Entfernung des Glaskörpers. Im Laufe der Jahre hat sich die spezifische Technik gewandelt und ist durch die Entwicklung von immer kleineren Zugangswegen (23-27 Gauge Trokare) und nahtlose, konjunktivale Techniken atraumatischer geworden (Steel und Lotery 2013). Die Therapie von Makulaforamina mittels ppV wurde 1991 von Kelly und Wendel beschrieben (Kelly und Wendel 1991). Je nach Befund konnten bessere Ergebnisse durch ERM-Entfernung, ILM-Peeling, den Einsatz von Farbstoffen zum Anfärben der Grenzflächen (z. B. Indocyanin-Grün (ICG), Trypan Blau oder Brilliant Blau G) oder anschließenden Flüssigkeits-Gas- bzw. Flüssigkeits-Silikonöl-Austausch erzielt werden (Steel und Lotery 2013). Weiterhin wird das zugrundeliegende Verfahren stets durch neue Techniken wie z.B. der *inverted internal limiting membrane flap technique* (Michalewska et al. 2014) ergänzt.

Klinisch relevante vitreomakuläre Traktionen profitieren durch eine Vitrektomie hinsichtlich des postoperativen Sehvermögens und der Reduktion optischer Verzerrungen (Jackson et al. 2013a). Allerdings ist diese Therapieform nicht nebenwirkungsfrei, so sind intraoperative petechiale Blutungen, *intraoperative retinal tears* (1,6 %) und postoperative Netzhautablösungen (4,6 %) beschrieben worden (Jackson et al. 2013a). Zudem entwickeln 69 % der Patienten mit phaker Linse innerhalb von zwei Jahren nach der ppV eine Katarakt (Jackson et al. 2013b).

### 1.3.3 Pneumatische Vitreolyse

Als alternative, weniger invasive Technik als die ppV ist die Injektion einer Gasblase zur mechanischen Therapie von VMT oder kleinen Makulaforamina (Stadium 2) bereits 1995 beschrieben worden (Chan et al. 1995). Je nach Studie wurde für kleine Studienpopulationen eine variable Erfolgsrate von 40 % nach einem Monat (Rodrigues et al. 2013) bis hin zu 95 % nach spezieller Kopfpositionierung für 3-5 Tage (Mori et al. 2007) beschrieben. Zuletzt erreichte Chan et al. 2017 durch pneumatische Vitreolyse eine Erfolgsrate von 86 % (Chan et al. 2017). Unterschiedliche Resultate konnten auch beobachtet werden, je nachdem ob C3F8 oder SF6 zur Gasinstillation verwendet wurde. Die Gasinjektion birgt das Risiko der Progression, zudem wurden vermehrt Netzhautablösungen beobachtet (Chan et al. 2017). Insgesamt handelt es sich bei der pneumatischen Vitreolyse um eine sehr leicht zugängliche

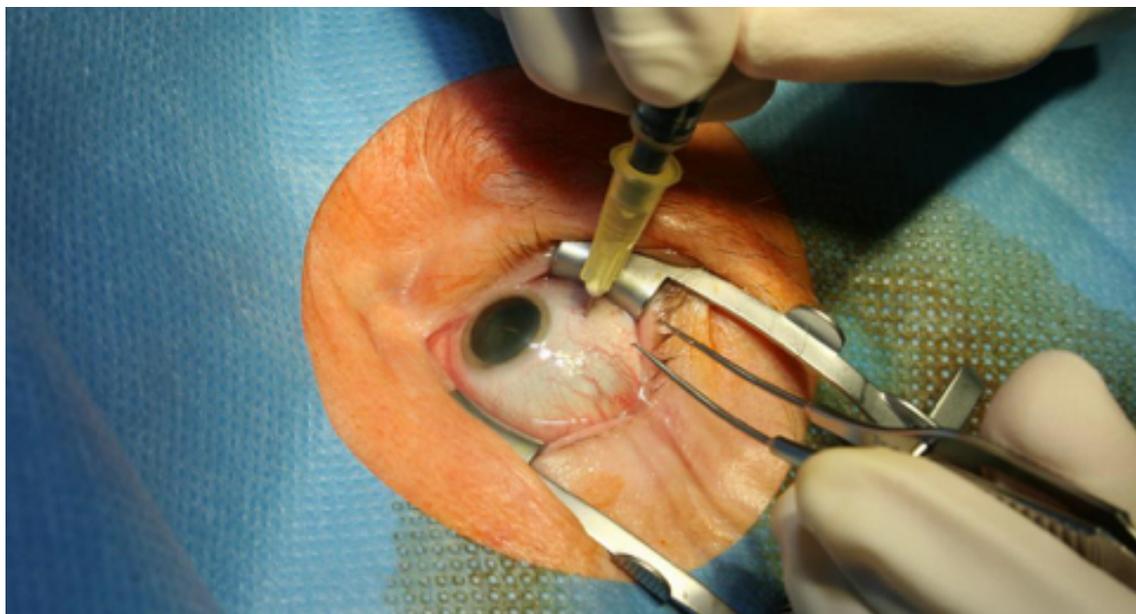
und kostengünstige Alternativtherapie (Jackson et al. 2013a), die in Deutschland aber selten angewendet wird.

#### 1.3.4 Medikamentöse Intervention

Eine Reihe von enzymatischen und nicht-enzymatischen pharmakologischen Ansätzen wurde für die Induktionstherapie einer hinteren Glaskörperabhebung beschrieben (Schneider und Johnson 2011, Stalmans et al. 2012). Diese wirken v. a. proteolytisch im Grenzbereich auf die Verbindungsbestandteile zwischen Glaskörper und ILM wie z. B. Laminin oder Fibronektin (Song und Smiddy 2014).

Seit 2013 ist Ocriplasmin für die medikamentöse Therapie der vitreomakulären Traktion bzw. zur Behandlung von Makulaforamina  $\leq 400 \mu\text{m}$  von der European Medicines Agency zugelassen (EPAR 2016). Die pharmakologische Intervention bei Makulaforamina ist jedoch ausschließlich bei Patienten mit gleichzeitig bestehender vitreoretinaler Traktion sinnvoll und wird nur bis zu einer Größe von  $\leq 250 \mu\text{m}$  empfohlen (Bartz-Schmidt et al. 2013).

Es handelt sich um eine rekombinant hergestellte Protease auf der Basis des humanen Plasmins, die hydrolytisch auf Kollagen, Laminin und Fibronektin im vitreoretinalen Grenzbereich und auf den Glaskörper wirkt (Kuppermann 2012, Stalmans et al. 2012). 0,125 mg Ocriplasmin wird gemäß der Fachinformation in verdünnter Form einmalig in das betroffene Auge injiziert (EPAR 2016).



**Abbildung 6: Intravitreale Injektion von Ocriplasmin** [Mit freundlicher Genehmigung, Eigentum der Universitätsaugenklinik Göttingen]

Die Injektion selbst erfolgt unter sterilen Bedingungen innerhalb eines sterilen Eingriffsraums (ausgiebige Desinfektion, 5 % Braunovidon-Jod-Spülung der Bindehaut und steriles Abdecken). Der Augeninnendruck wird zunächst palpatorisch kontrolliert und bei

Bedarf eine Vorderkammerpunktion mittels 30-Gauge-Kanüle durchgeführt. Abschließend wird das Auge mittels Posiformin-Augensalbe ohne Verband versorgt.

Eine Wiederholung am selben Auge bzw. eine Injektion innerhalb von sieben Tagen am Partnerauge sollte nicht durchgeführt werden (EPAR 2016). Das Medikament bedarf einer sorgfältigen, ununterbrochenen Kühlung bei  $-20^{\circ}\text{C}$ , bei der Verdünnung mit Kochsalzlösung darf es nicht geschüttelt werden (Bartz-Schmidt et al. 2013). Es handelt sich um eine kostenintensive Therapie (bisher ca. 3000 Euro). In einer placebokontrollierten Phase III Studie konnten Erfolgsraten von 26,5 % für die Lyse der VMA bzw. eine Verschlussrate von Makulaforamina von 40,6 % beobachtet werden (Stalmans et al. 2012). Durch strengere Selektion von Patienten konnten in weiteren Studien Lyse-Raten von 46 % (Paul et al. 2017) erreicht werden. Als Selektionsmarker hierfür wurden bereits ein Alter von  $< 65$  Jahre, phaker Linsenstatus, ein Adhäsionswinkel („the bigger the better“ (Paul et al. 2017)) zwischen ILM und hinterem Glaskörperkortex  $500\ \mu\text{m}$  von der Fovea, einer Adhäsionsbreite unter  $1500\ \mu\text{m}$  bzw. besser unter  $400\ \mu\text{m}$ , weibliches Geschlecht und fehlende epiretinale Membranen beschrieben (Paul et al. 2017, Feng et al. 2018).

Grundsätzlich besteht bei der Therapie mit Ocriplasmin das Risiko einer ausbleibenden Wirkung mit konsekutiver Progression der Erkrankung. Spezifische Nebenwirkungen der Ocriplasmininjektion wurden bei 68,4 % (Stalmans et al. 2012) der Patienten beobachtet und umfassen das (vorübergehende) Auftreten von Schwebeteilchen (Mouches volantes), Blitzen (Photopsie), verschwommener Sicht bzw. Schlierensehen (Floaters), gelbliches Sehen (Chromatopsie) oder passagerer Visusminderung (Jackson et al. 2013a, Neffendorf et al. 2017). Zum Teil sind diese Nebenwirkungen allein auf die Ablösung des Glaskörperkortex von der Netzhaut zurückzuführen (Neffendorf et al. 2017). Die vorübergehende Visusminderung wird dabei durch eine im OCT nachweisbare subretinale Flüssigkeitsansammlung erklärt (Bartz-Schmidt et al. 2013). Eine weitere Erklärung für eine Visusreduktion könnten subretinale Ablagerungen von Photorezeptoren darstellen (Chow et al. 2018).

Aufgrund der beschriebenen proteolytischen Aktivität sowohl im Glaskörper als auch an Proteinbestandteilen im vitreoretinalen Grenzbereich und nachgewiesene, strukturelle Veränderungen im subretinalen Raum, ist aber auch eine Veränderung der Retinaarchitektur mit resultierender Veränderung des Kontrastsehens denkbar. Eine gezielte Untersuchung möglicher Auswirkungen der pharmakologischen Therapie auf das Kontrastsehen von Patienten nach Injektion von Ocriplasmin ist jedoch nach unserem Erkenntnisstand bislang noch nicht erfolgt.

## 2 Studiendesign und Methoden

Unser Studiendesign erfolgte unter Berücksichtigung der Grundsätze der Deklaration von Helsinki (Deklaration des Weltärztebundes von Helsinki 2013) und wurde im Voraus vom lokalen Ethikkomitee der Georg-August-Universität in Göttingen genehmigt (Antragsnummer 22/7/14).

### 2.1 Studienziel

Das primäre Studienziel bestand darin, das Kontrastsehen bis sechs Monate nach der intravitrealen Injektion von Ocriplasmin im Rahmen der Therapie einer vitreomakulären Traktion oder eines Makulaforamens zu untersuchen. Als Nullhypothese wurde formuliert, dass die Behandlung mit Ocriplasmin zu einer Verschlechterung des Kontrastsehens führt. Der Studienansatz ist explorativ, da bislang verfügbare Daten zu dieser Fragestellung fehlen. Als Veränderung wurde in der Bailey-Lovie-Chart das neue Auftreten eines LCS-Wertes von  $\geq 3$ , das per definitionem einem reduzierten Kontrastsehen entspricht, definiert (Schaufler 2010). Schwankungen der *Low Contrast Sensitivity* (LCS) im Bereich von Zahlenwerten bis  $\leq 2$  entsprechen dem physiologischen Bereich und wurden nicht als Veränderung gewertet (Schaufler 2010). In der Kontrastuntersuchung mittels Freiburg-Visual-Acuity & Contrast-Test wurde die Veränderung des konkreten Kontrastwerts in Relation zur Baseline untersucht.

Sekundäre Studienziele bestanden in der Beobachtung von Veränderungen der Sehschärfe (BCVA), morphologischen Veränderungen der Glaskörpergrenze und Netzhaut, Zeitpunkt der hinteren Glaskörperabhebung bis sechs Monate nach Injektion von Ocriplasmin.

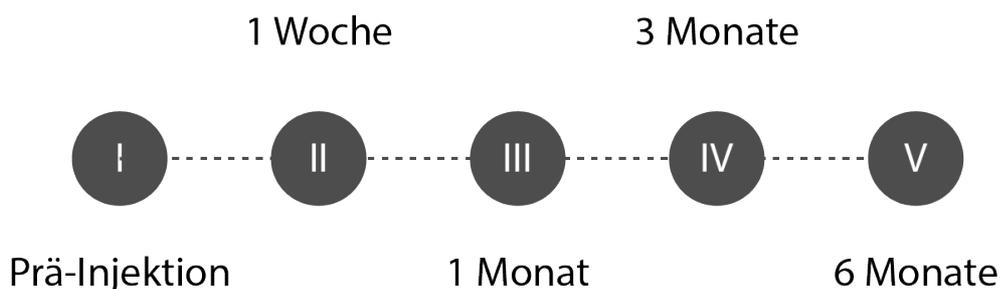
### 2.2 Patientenkollektiv

Eine Gruppengröße von  $n = 20$  ist in der Ophthalmologie üblich zur primären Untersuchung einer Nullhypothese und wurde auch für diese Arbeit angenommen. Das Patientenkollektiv umfasste 20 konsekutive Patienten der Universitätsaugenklinik Göttingen mit symptomatischer vitreomakulärer Traktion oder einem Makulaforamen bis zu einer Größe von  $400 \mu\text{m}$ , bei denen gemäß den Kriterien der Zulassungsstudie eine therapeutische Injektion von Ocriplasmin indiziert war. Die Injektion erfolgte nach den in Kapitel 1.3.4. beschriebenen Grundsätzen unter besonderer Berücksichtigung der Kühlkette, Sterilität und perioperativer Beobachtung. Eingeschlossen wurden alle Patienten im Alter von über 18 Jahren, die nach Aufklärung und Studium der Patienteninformation ihr schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme gaben.

Als Ausschlusskriterien galten eine fehlende schriftliche Einwilligung bzw. Einwilligungsfähigkeit, sowie (gemäß der Zulassungsstudie) bekannte Augenerkrankungen wie retinaler Gefäßverschluss, fortgeschrittenes Glaukom, exsudative altersabhängige

Makuladegeneration oder Uveitis posterior. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Patienten mit Erkrankungen, die auch nach Lösen der vitreomakulären Traktion, nur prognostisch eine fragliche Sehverbesserung zeigen würden (z. B. Narben) oder mit bekannten Augenerkrankungen, die mit einer Verschlechterung des Kontrastsehens einhergehen (z. B. Linsentrübung). Patienten, die im Verlauf der Studie am beobachteten Auge erneut operiert werden mussten, wurden ab dem Zeitpunkt der OP aus der weiteren Analyse ausgeschlossen.

### 2.3 Untersuchungen

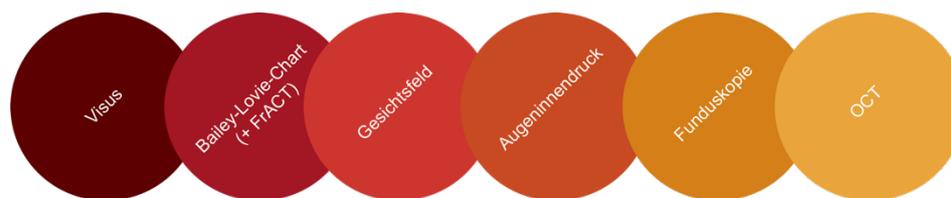


**Abbildung 7: Untersuchungszeitpunkte im Studienverlauf**

In der klinischen Routine sind nach Ocriplasmin-Injektion Kontrolluntersuchungen nach einer (V2) und nach vier Wochen (V3) vorgesehen. Im Rahmen der Studie wurden zur nachverfolgenden zeitlichen Beurteilung zwei weitere Termine nach drei (V4) und nach sechs Monaten (V5) ergänzt.

Neben den etablierten Routineuntersuchungen im Rahmen einer Ocriplasmin-Therapie umfasste die Studie so nur weitere nicht-invasive Zusatzuntersuchungen, aber keine invasiven Maßnahmen.

An jedem Untersuchungstag wurde zunächst die bestmöglich-korrigierte Sehschärfe mittels ETDRS-Tafeln und im Anschluss, zur Beurteilung der primären Fragestellung, das Kontrastsehen mittels Bailey-Lovie-Chart ermittelt (vgl. Kapitel 2.4.1.). Im Verlauf der Studie wurde zusätzlich ein bildschirmbasierter Kontrastsehtest (FrACT) eingesetzt, um konkrete Kontrastwerte zu messen (vgl. Kapitel 2.4.2.). Die Untersuchung mittels FrACT erfolgte zu den Visiten eins (V1), zwei (V2) und fünf (V5) und wurde pro Auge und Untersuchung stets zweimalig im Schema „Rechts-Links-Links-Rechts“ durchgeführt. Die statistische Auswertung erfolgte anhand des Mittelwertes beider Einzelmessungen.



**Abbildung 8: Durchgeführte Untersuchungen**

Die weiteren ophthalmologischen Routineuntersuchungen umfassten noch Netzhautinnenschichtaufnahmen mittels SD-OCT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany), Netzhautfotos (Fundusfoto, Multicolor und Autofluoreszenz), ophthalmologische Untersuchung des vorderen und hinteren Augenabschnitts, sowie eine Augeninnendruckmessung mittels Applanations-Tonometer nach Goldmann. Darüber hinaus wurde an jedem Termin eine Perimetrie (M2X) durchgeführt. Während der augenärztlichen Untersuchung erfolgt zudem bei jeder Visite eine Beurteilung der Lider, der Binde- und Lederhaut, der Hornhaut, der Vorderkammer, der Iris und Pupille, des Linsenstatus, der Glaskörpertrübung, des Sehnerven, der Makula, der Netzhautgefäße und der Peripherie.

Alle erwähnten Untersuchungen wurden an beiden Augen durchgeführt. Lediglich am zweiten Untersuchungstermin (eine Woche nach der Ocriplasmineingabe) wurde auf die Gesichtsfeldmessung und die ophthalmologische Untersuchung des Partnerauges verzichtet.

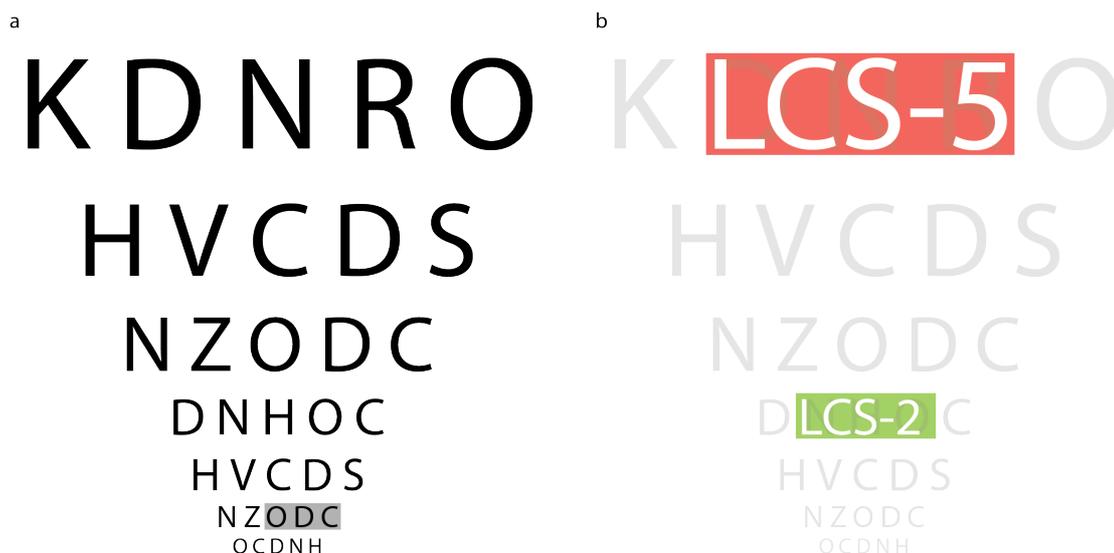
An personenbezogenen Daten wurde zudem das Geschlecht und Alter der Studienteilnehmer zum Zeitpunkt der ersten Visite (V1), unmittelbar vor der Injektion, erfasst.

## 2.4 Testverfahren

Die Untersuchung des Kontrastsehens wurde mit zwei Testverfahren durchgeführt: Bailey-Lovie-Chart und Freiburg-Visual-Acuity & Contrast-Test [FrACT]. Da sie in der klinischen Routine eher selten verwendet werden, werden sie im Folgenden kurz beschrieben.

### 2.4.1 Bailey-Lovie-Chart

Die Bailey-Lovie-Chart besteht aus zwei Testtafeln mit Optotypen unterschiedlichen Kontrasts, von der eine einen 100-prozentigen und die andere einen 10-prozentigen Kontrast zur Darstellung der Buchstaben verwendet (vgl. Abbildung 9).

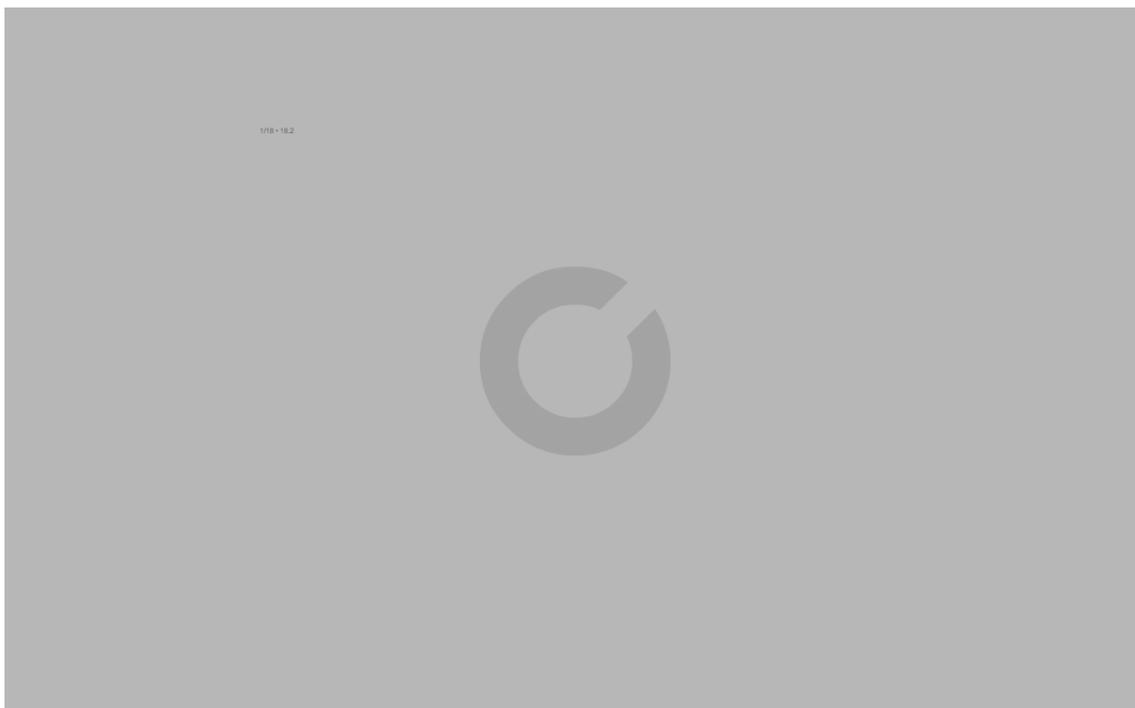


**Abbildung 9: Vereinfachte, schematische Darstellung der Bailey-Lovie-Chart mit 100- (a) und 10-prozentigem (b) Kontrast, sowie exemplarische Auswertung des Kontrastsehens (LCS)** Eine Reihe wird als korrekt gewertet, wenn mind. 3 Zeichen richtig erkannt werden (grau). Physiologisch kann bei niedrigem Kontrast ein Unterschied bis zu einer LCS-Stufe von 2 auftreten (grün), größere Unterschiede entsprechen einem reduzierten, ab 5 (rot) einem pathologischem Kontrastsehen.

Vergleichbar mit den Early-Treatment-Diabetic-Retinopathy-Score (ETDRS)-Tafeln zur Visusprüfung werden beide Augen einzeln und bestmöglich korrigiert geprüft. Der Prüfling muss die einzelnen Buchstaben, in der Zeile mit den größten Optotypen beginnend, nacheinander vorlesen. In der Auswertung wird eine Reihe dann als korrekt gewertet, wenn der Patient noch mindestens drei Zeichen in einer Reihe richtig erkennt. Für die Visus- und Kontraststufenmessung ist hier jeweils die kleinste noch richtig gewertete Reihe bei hohem und niedrigem Kontrast relevant. Zur Beurteilung des Kontrastsehens wird die Kontraststufe (LCS) ermittelt, die sich aus der Differenz von kleinster noch gelesener Reihe bei 100- bzw. 10-prozentigem Kontrast ergibt, und nimmt ganzzahlige Werte an. Physiologischerweise können LCS-Werte von 0 bis zwei auftreten. Per definitionem handelt es sich ab einem Unterschied von drei oder mehr Stufen um ein reduziertes, ab einer Stufe von fünf um ein pathologisch eingeschränktes, Kontrastsehen (Schaufler 2010).

#### 2.4.2 Freiburg-Visual-Acuity & Contrast-Test (FrACT)

Im Verlauf der Studie wurde als zweiter Kontrastsehenstest der Freiburg-Visual-Acuity & Contrast-Test (FrACT) etabliert. Hierbei handelt es sich um einen computerbasierten Kontrastsehenstest, der auf einem grauen Hintergrund Landoltringe in variabler Position mit unterschiedlich hohem Kontrast anzeigt.



**Abbildung 10: Beispielhafte Darstellung der bildschirmbasierten Kontrastsehensuntersuchung im Freiburger-Visual-Acuity & Contrast-Test (FrACT) mittels Landoltring** [Mit freundlicher Genehmigung M. Bach, Screenshot des Freiburg Vision Test („FrACT“) im laufenden Test-Prozess]

Die Untersuchung erfolgt im Beisein eines Testbeobachters, der mittels Tastatur die Öffnungsrichtung der Landoltringe in den Computer eingibt. Im Anschluss errechnet das Computerprogramm den erreichten Kontrastwert und gibt diesen als Weber-Kontrast ( $\log CS_{\text{Weber}}$ ) aus. Eine Umrechnung der Kontrastwerte von Weber-Kontrast zu  $\log CS_{\text{Weber}}$  kann mittels folgender Formeln vorgenommen werden:

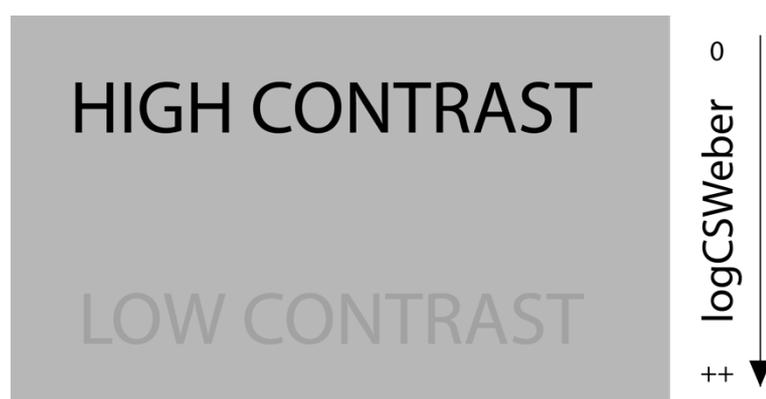
$$\text{Contrast}_{\text{Weber}} = 100\% * \frac{L_{\text{max}} - L_{\text{min}}}{L_{\text{max}}}$$

$$\log CS_{\text{Weber}} = \log_{10} \frac{1}{\text{Contrast}_{\text{Weber}}}$$

Nachfolgende Tabelle stellt die Verteilung unterschiedlicher Kontrastwerte in Abhängigkeit der jeweiligen Kontrastdefinitionen dar (Bach 2016). Als einfaches Verständnis der abstrakten Zahlenwerte handelt es sich entsprechend bei einem  $\log CS_{\text{Weber}}$  von 3,00 um einen kleinen Kontrastunterschied zwischen Testzeichen und Umgebung, während ein kleinerer  $\log CS_{\text{Weber}}$ -Wert, bzw. einem Wert der gegen 0 geht, einem großen Kontrastunterschied entspricht (vgl. Abbildung 11).

**Tabelle 1: Umrechnung Kontrastwerte (Bach 2016)**

Luminance examples (constant surround)						
LuminanceTarget	LumanceSurround	ContrastMichelson	ContrastWeber	logCS <sub>Weber</sub>	ContrastRatio	CAulhorn
99,9 cd/m <sup>2</sup>	100 cd/m <sup>2</sup>	0,050 %	0,1 %	3,00	1,001	
99,01 cd/m <sup>2</sup>	100 cd/m <sup>2</sup>	0,50 %	1,0 %	2,00	1,010	
97,56 cd/m <sup>2</sup>	100 cd/m <sup>2</sup>	1,235 %	2,4 %	1,61	1,025	
95,24 cd/m <sup>2</sup>	100 cd/m <sup>2</sup>	2,44 %	4,8 %	1,32	1,05	
87,72 cd/m <sup>2</sup>	100 cd/m <sup>2</sup>	6,54 %	12,3 %	0,91	1,14	1 : 1,14
80 cd/m <sup>2</sup>	100 cd/m <sup>2</sup>	11,1 %	20,0 %	0,70	1,25	1 : 1,25
68,03 cd/m <sup>2</sup>	100 cd/m <sup>2</sup>	19,0 %	32,0 %	0,50	1,47	1 : 1,47
59,88 cd/m <sup>2</sup>	100 cd/m <sup>2</sup>	25,1 %	40,1 %	0,40	1,67	1 : 1,67
50 cd/m <sup>2</sup>	100 cd/m <sup>2</sup>	33,3 %	50,0 %	0,30	2,0	1 : 2,0
37,04 cd/m <sup>2</sup>	100 cd/m <sup>2</sup>	45,9 %	63,0 %	0,20	2,7	1 : 2,7
20 cd/m <sup>2</sup>	100 cd/m <sup>2</sup>	66,7 %	80,0 %	0,10	5,0	1 : 5,0
4,35 cd/m <sup>2</sup>	100 cd/m <sup>2</sup>	91,7 %	95,7 %	0,02	23	1 : 23
1 cd/m <sup>2</sup>	100 cd/m <sup>2</sup>	98,0 %	99,0 %	0,004	100	
0,1 cd/m <sup>2</sup>	100 cd/m <sup>2</sup>	99,8 %	99,9 %	0,0004	1000	

**Abbildung 11: Vereinfachte, schematische Darstellung des logCS<sub>Weber</sub>**

## 2.5 Datenverarbeitung

Alle Quelldaten wurden im Verlauf der Studie zunächst zentral gesammelt und als Kopie in einem verschlossenen Raum aufbewahrt. Die anschließende Auswertung erfolgte unter Achtung der gesetzlichen Bestimmungen in pseudoanonymisierter Form. Nachdem die

---

Studie beendet wurde, wurden alle Daten und Case Report Forms (CRF) zunächst im Studienzimmer und anschließend im Archiv der Universitätsmedizin Göttingen aufbewahrt. Alle personenbezogenen Daten werden für zehn Jahre aufgehoben und gemäß der gesetzlichen Bestimmungen vernichtet.

## **2.6 Statistische Ausarbeitung**

Die statistische Planung und Auswertung der Studie erfolgte mit Unterstützung von Herrn Sebastian Pfeiffer vom Institut für medizinische Statistik der Universitätsmedizin Göttingen. Zur statistischen Verarbeitung der Rohdaten wurde das Programm Statistica Version 13.1 verwendet. Kardinalskalierte Werte (logMAR, absolute Buchstabenanzahl, logCS<sub>Weber</sub>, IOP) wurden grundlegend durch Ermittlung des statistischen Mittelwerts, Standardabweichung, Minimum und Maximum beschrieben. Lediglich für die ordinalskalierten LCS-Stufen wurde nur die absolute Häufigkeit der einzelnen Stufen, sowie der Median erhoben. Die Interpretation der LCS-Werte erfolgte anschließend zunächst rein deskriptiv. Für die Beschreibung der Veränderung wurde anschließend der Mittelwert der einzelnen Delta ermittelt, wodurch die Werte auf eine Tendenz hin untersucht werden konnten. Für nicht-normalverteilte Werte erfolgte die Signifikanzanalyse der Studiendaten mit dem nicht-parametrischen Wilcoxon-Test für gepaarte Werte. Auf eine Analyse mittels t-Tests wurde verzichtet, da die meisten Werte im Rahmen des geringen Studenumfangs als nicht-normalverteilt angenommen wurden. Das Signifikanzniveau wurde für alle Tests auf  $p \leq 0,05$  festgelegt.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Patientenkollektiv

20 Patienten, die sich mit der Diagnose einer VMT oder einem idiopathischen Makulaforamen bis zu einem maximalen Durchmesser von 400  $\mu\text{m}$  in der Augenklinik der Georg-August-Universität zu Göttingen vorstellten und für eine Routine-Lyse-Therapie mittels Ocriplasmin in Frage kamen, wurden nach ausführlicher Aufklärung für die klinische Kontrastsehens-Studie für die Studie rekrutiert. Im Schnitt vergingen ab dem Zeitpunkt der Indikationsstellung bis zur therapeutischen Medikamenteninjektion 32 Tage. Das Kollektiv setzte sich aus 16 weiblichen und vier männlichen Teilnehmern zusammen. Bei elf Studienpatienten bestand eine VMT, bei neun ein Makulaforamen, 17 Patienten waren im gesamten Studienverlauf phak und drei pseudophak. Der mittlere Altersdurchschnitt aller eingeschlossenen 20 Patienten zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung (V1), unmittelbar vor der Medikamenteninjektion, lag bei 69,5 Jahren (6,4 SD / min. 57,8 / max. 83,3 Jahre).

**Tabelle 2: Demographie**

<b>Demographie</b>	<b>(n = 20)</b>
<b>Geschlecht [n (%)]</b>	
Weiblich	16 (80 %)
Männlich	4 (20 %)
<b>Alter [in Jahren / zu V1]</b>	
Mittelwert (SD)	69,5 (6,4)
Median	68,5
Minimum / Maximum	57,8/ 83,3

Im Vergleich zur Einschlussdiagnose (V0) konnte bei einer Patientin (n = 1) zum Zeitpunkt der ersten Visite (V1) eine selbstständige Lyse der vitreoretinalen Adhäsion (VMT) beobachtet werden, sodass keine Therapie mit Ocriplasmin durchgeführt wurde und diese Patientin von der weiteren Auswertung ausgeschlossen wurde. Deshalb umfasst das behandelte Studienkollektiv 19 Patienten.

### 3.2 Diagnosen und Lyse

Die diagnostische Beurteilung der pathologischen Veränderungen im OCT erfolgte in vier Kategorien: vitreomakuläre Adhäsion (VMA), persistierende vitreomakuläre Traktion (VMT), durchgreifendes Makulaforamen (FTMH) oder „weitgehend physiologische foveale Anatomie“ (im Anschluss als Physiologische Anatomie abgekürzt). Da ein Makulaforamen

auch ohne aktive Adhäsion bzw. Traktion vorliegen kann, wurde zusätzlich für jeden Untersuchungstermin das Vorliegen einer vitreofovealen Adhäsion/Traktion bestimmt (nachfolgend als Ablösung bezeichnet).

Unmittelbar vor der pharmakologischen Intervention wiesen neun der eingeschlossenen 19 Studienpatienten (nV1 = 19) eine vitreomakuläre Traktion (VMT) und zehn ein idiopathisches Makulaforamen auf. Im Vergleich zur Einschlussdiagnose (V0) hatte sich zu V1 bei einem Teilnehmer die Diagnose von einer VMT hin zu einem FTMH und bei einem weiteren von einem FTMH hin zu einer reinen VMT verändert. Insgesamt erhielten 19 Patienten (nV1 = 19) im Rahmen dieser Studie eine intravitreale Ocriplasmininjektion als pharmakologische Therapie der zugrundeliegenden Adhäsionen.

**Tabelle 3: Visite 1**

<b>Visite 1</b>	<b>(n = 19)</b>
<b>Diagnose [n]</b>	
<b>VMT</b>	<b>9</b>
<b>IMH</b>	<b>10</b>
<b>---</b>	<b>---</b>
<b>* Spontane Ablösung</b>	<b>* 1</b>

Den zweiten Untersuchungstermin, eine Woche nach der Medikamenteninjektion, konnte eine Patientin aufgrund einer akuten Erkrankung nicht wahrnehmen, weshalb sich die Anzahl der gültigen Studienteilnehmer zur zweiten Visite (V2) auf 18 (nV2 = 18) Individuen reduziert.

OCT-morphologisch wiesen nach einer Woche (V<sub>2</sub>) sieben Studienpatienten eine vitreomakuläre Traktion, fünf ein idiopathisches Makulaforamen und sechs Studienteilnehmer bereits eine physiologische foveale Konfiguration im OCT auf. Bei neun Patienten konnte im OCT eine Abhebung des Glaskörpers von der Netzhaut bzw. Ablösung der Adhäsion beobachtet werden (50 %). Die Ablösung betraf fünf Patienten mit vorbeschriebenem Makulaforamen bzw. vier mit VMT zu V1.

**Tabelle 4: Visite 2**

<b>Visite 2</b>	<b>(n = 18)</b>
<b>Diagnose [n]</b>	
<b>VMT</b>	<b>7</b>
<b>IMH</b>	<b>5</b>
<b>Physiologische Anatomie</b>	<b>6</b>

Die dritte Visite (V3), einen Monat nach der Ocriplasmin-Therapie, wurde von allen 19 regulär eingeschlossenen Patienten vollständig wahrgenommen ( $n_{V3} = 19$ ). Im OCT-Bild zeigte sich zu V3 im Vergleich zu V2 nur bei zwei Patienten eine Veränderung der Diagnose: sechs Patienten zeigten eine VMT, sechs ein FTMH und sieben eine physiologisch konfigurierte Anatomie der Fovea im OCT. So löste sich bei einem Patienten mit vorbeschriebenem Makulaforamen die Traktion, während bei einem anderen Patienten die OCT-Morphologie nach zwischenzeitlicher Wertung als VMT wieder dem Bild eines Makulaforamens entsprach. Bei einem Patienten mit FTMH konnte eine Ablösung der fovealen Traktion festgestellt werden, ohne dass sich die Diagnose veränderte. Insgesamt wiesen somit zu V3 zehn Studienteilnehmer eine gelöste vitreofoveale Traktion auf (53 %).

Da keine Besserung der zugrundeliegenden Veränderung festgestellt werden konnte, wurden nach der dritten Visite (V3) zwei Patienten mit FTMH und zwei Patienten mit VMT operativ versorgt. Diese Teilnehmer wurden aus der weiteren Analyse ausgeschlossen, weshalb sich die Anzahl der aktiven Studienpatienten auf 15 Teilnehmer reduzierte.

**Tabelle 5: Visite 3**

<b>Visite 3</b>	<b>(n = 18)</b>
<b>Diagnose [n]</b>	
<b>VMT</b>	<b>6</b>
<b>IMH</b>	<b>6</b>
<b>Physiologische Anatomie</b>	<b>7</b>

Nach drei Monaten (V4) wurde die vierte Visite mit einem Datensatz von 15 gültigen Teilnehmern ( $n_{V4} = 15$ ) durchgeführt. Bei zwei Studienpatienten konnte im OCT-Bild weiterhin eine VMT, bei drei ein FTMH, bei einem Patienten eine vitreomakuläre Adhäsion und bei neun Patienten eine physiologische foveale Anatomie nachgewiesen werden. Elf Studienteilnehmer wiesen nach dem Intervall zwischen V3 und V4 keine persistierende Adhäsion im OCT-Bild auf. Die Ablösung trat bei zwei Patienten neu auf und betraf einen Patienten mit einem FTMH und einen mit VMT zur Einschlussdiagnose (V1) (10,5 % der eingeschlossenen Patienten).

Zwei weitere Patienten, einer mit Makulaforamen und ein weiterer mit vitreomakulärer Traktion, mussten nach dem vierten Untersuchungstermin operativ behandelt werden, wodurch sich die Anzahl auf 13 Studienteilnehmer zu V5 reduzierte.

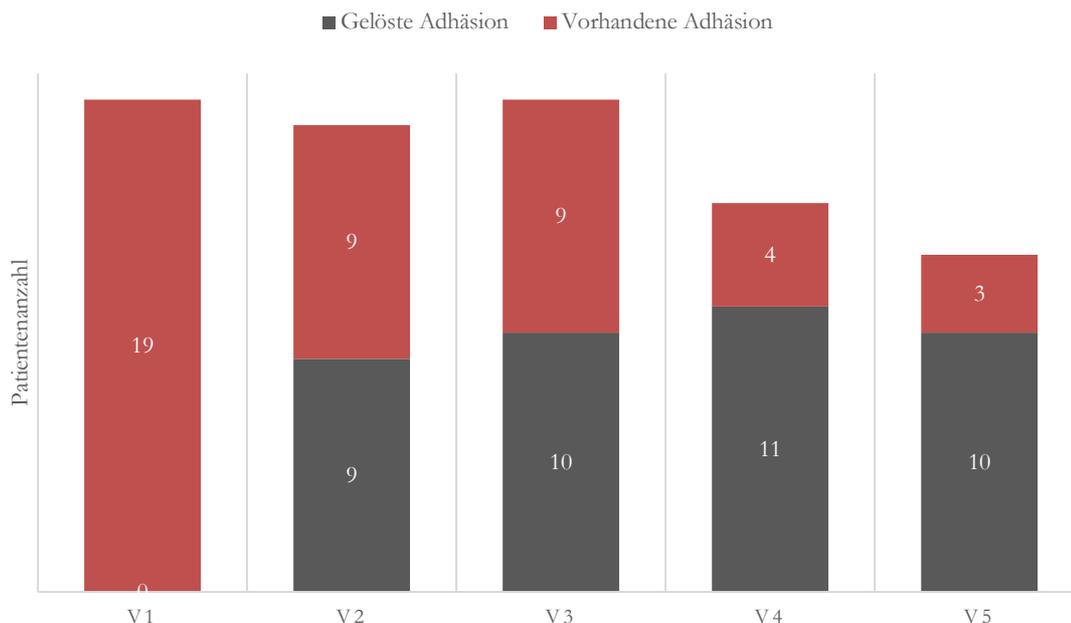
Tabelle 6: Visite 4

<b>Visite 4</b>	<b>(n = 15)</b>
<b>Diagnose [n]</b>	
<b>VMA</b>	<b>1</b>
<b>VMT</b>	<b>2</b>
<b>IMH</b>	<b>3</b>
<b>Physiologische Anatomie</b>	<b>9</b>

Die abschließende Untersuchung (V5), sechs Monate nach der pharmakologischen Intervention, konnte noch bei 13 Studienpatienten (nV5 = 13) durchgeführt werden. OCT-morphologisch zeigte sich eine Verteilung auf zwei persistierende VMT, zwei bestehende Makulaforamina und neun Patienten mit weitgehend physiologischer fovealer Anatomie ohne Traktion. Insgesamt zeigten noch drei Patienten eine persistierende Adhäsion des Glaskörpers an der Netzhaut, während dies bei zehn Patienten nicht mehr nachgewiesen werden konnte (52,6 % der initial beobachteten Patienten). Eine der gelösten Traktionen trat neu bei einem Patienten mit der Einschlussdiagnose (V1) einer VMT zwischen V4 und V5 auf.

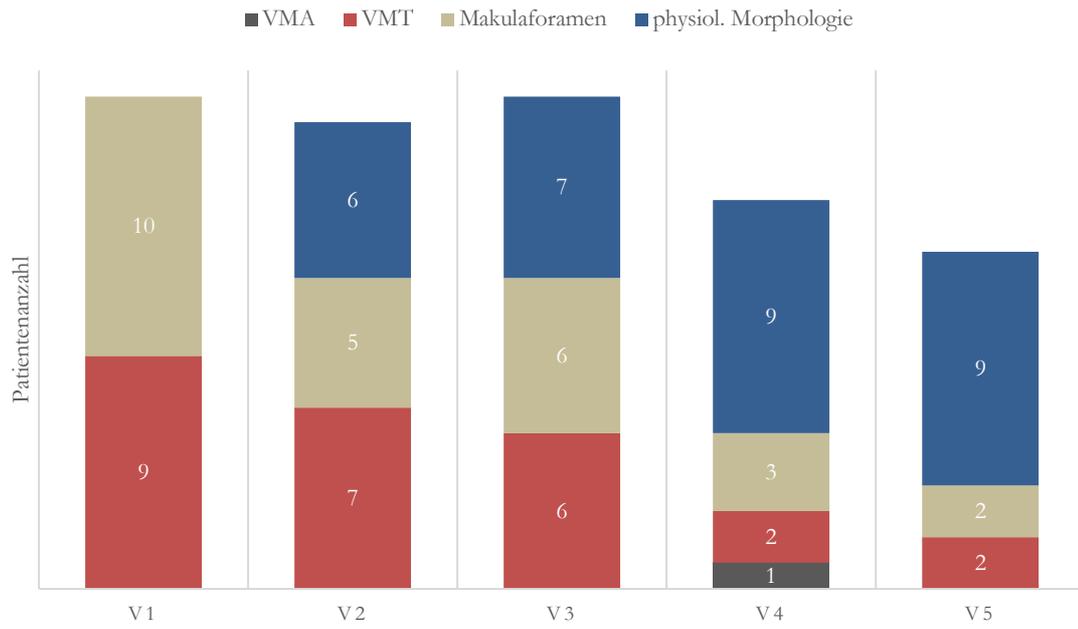
Tabelle 7: Visite 5

<b>Visite 5</b>	<b>(n = 13)</b>
<b>Diagnose [n]</b>	
<b>VMT</b>	<b>2</b>
<b>IMH</b>	<b>2</b>
<b>Physiologische Anatomie</b>	<b>9</b>



**Abbildung 12: Verteilung persistierender vs. gelöster Adhäsionen zu den Untersuchungszeitpunkten (V1 bis V5)**

Im gesamten Studienverlauf von sechs Monaten nach der initialen invasiven Medikamenteneingabe konnte bei 13 der eingeschlossenen 19 Patienten (68,4 %) eine Ablösung der traktiven Verbindungen in der OCT-Morphologie beobachtet werden. Bei drei Patienten wurde auch in der letzten Untersuchung eine noch persistierende Adhäsion zwischen Glaskörper und Netzhaut nachgewiesen. Zehn Patienten (52,6 % aller eingeschlossenen 19 Patienten) zeigten in ihrer jeweils letzten Untersuchung (neun Studienpatienten zu V5 und ein Teilnehmer zu V4) wieder eine weitgehend physiologische foveale Anatomie. Sechs Teilnehmer (31,6 %) mit bestehender Adhäsion mussten im Verlauf der Studie operativ versorgt werden. Die Operation erfolgte bei vier Studienpatienten nach einem Monat (V3) und bei zwei Teilnehmern nach drei Monaten (V4). Sie verteilten sich auf vier Makulaforamina und zwei vitreomakuläre Traktionen.



**Abbildung 13: Verteilung der OCT-morphologischen Diagnosen zu den Untersuchungszeitpunkten V1 bis V5**

### 3.3 Ergebnisse Studienauge

#### 3.3.1 Visus

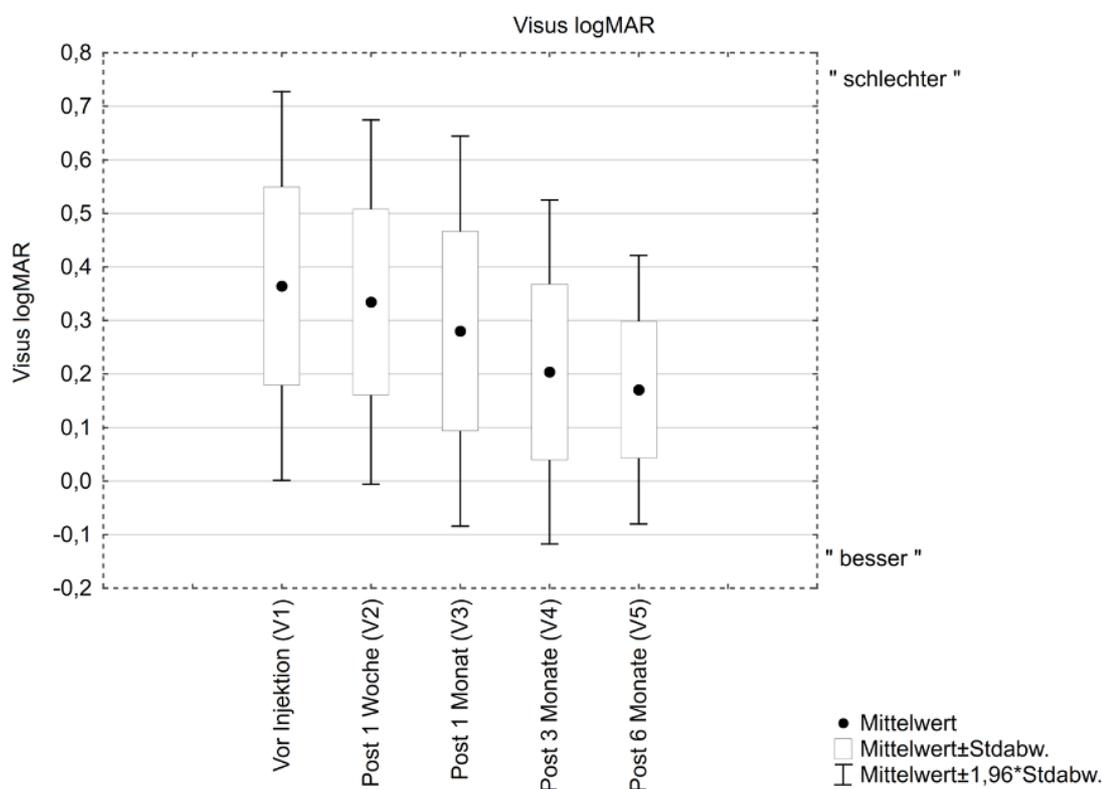


Abbildung 14: Visus (logMAR) im Studienverlauf

Die Beobachtung der bestmöglich korrigierten Sehschärfe (BCVA) erfolgte anhand der absolut erreichten Buchstabenanzahl in der ETDRS-Tafel und des entsprechenden logMAR-Wertes.

Zum Zeitpunkt V1, der Untersuchung unmittelbar vor der Medikamenteneingabe, wurde ein mittlerer logMAR-Wert ( $nV1\text{-logMAR} = 18$ ) von 0,36 (min. 0,08 / max. 0,72) bzw. ein Zahlenwert richtig gelesener Buchstaben ( $nV1\text{-Buchstaben} = 18$ ) von 65,72 (min. 49 / max. 81) erhoben.

Im Gegensatz dazu entsprach der BCVA zu V5 einem mittleren logMAR von 0,17 (min. -0,06 / max. 0,42) bzw. 76,46 (min. 64 / max. 88) korrekt erkannter Buchstaben in der ETDRS-Tafel.

Tabelle 8 bzw. Tabelle 9 beschreiben die Verteilung der Visusprüfungen im Verlauf der Studie.

Tabelle 8: Visus [logMAR]

	Gültige [n]	Mittelwert [logMAR]	Standard- abweichung [logMAR]	Median [logMAR]	Minimum [logMAR]	Maximum [logMAR]
<b>V1</b>	18	0,36	0,19	0,39	0,08	0,72
<b>V2</b>	18	0,33	0,17	0,29	0,04	0,68
<b>V3</b>	19	0,28	0,19	0,26	0,00	0,78
<b>V4</b>	15	0,20	0,16	0,20	-0,10	0,58
<b>V5</b>	13	0,17	0,13	0,18	-0,06	0,42

Tabelle 9: Visus [Anzahl korrekter Buchstaben]

	Gültige [n]	Mittelwert [Buchstaben]	Standard- abweichung [Buchstaben]	Median [Buchstaben]	Minimum [Buchstaben]	Maximum [Buchstaben]
<b>V1</b>	18	65,72	9,11	63,00	49,00	81,00
<b>V2</b>	18	68,28	8,68	70,50	51,00	83,00
<b>V3</b>	19	71,00	9,29	72,00	46,00	85,00
<b>V4</b>	13	74,80	8,20	75,00	56,00	90,00
<b>V5</b>	8	76,46	6,40	76,00	64,00	88,00

Sowohl in der logMAR-Auswertung, als auch in der absoluten Anzahl korrekt gelesener Buchstaben konnte im Studienverlauf eine signifikante Visusverbesserung beobachtet werden (vgl. Tabelle 8). So lag der Visus in logMAR zu V1 mit 18 gültigen Werten [ $n_{V1} = 18$ ] bei 0,36 (0,19 SD), zu V2 [ $n_{V2} = 18$ ] bei 0,33 (0,17 SD), zu V3 [ $n_{V3} = 19$ ] bei 0,28 (0,19 SD), zu V4 [ $n_{V4} = 15$ ] 0,2 (0,16 SD) bei und zu V5 [ $n_{V5} = 13$ ] bei einem mittleren Visus-Wert von 0,17 (0,13 SD).

Im Vergleich zur Baseline (V1) konnte ein signifikanter Unterschied bereits ab dem dritten Untersuchungstermin (V3) mit  $p = 0,026$  [mit  $n_{V1/V3} = 16$  gültigen Stichprobenpaaren] bzw. V4  $p = 0,041$  [ $n_{V1/V4} = 14$ ] oder V5  $p = 0,011$  [ $n_{V1/V5} = 12$ ] beobachtet werden. Die Visus-Differenz zwischen Baseline (V1) und dem zweiten Untersuchungstermin (V2) fällt im Wilcoxon-Test jedoch nicht signifikant aus ( $p = 0,332$  [ $n_{V1/V2} = 17$ ]).

Ebenso wie in der logMAR-Auswertung des Visus, ist eine Steigerung der korrekt benannten Buchstaben in der ETDRS-Chart ersichtlich (vgl. Tabelle 9). So verbessern sich die Baselinewerte von 65,72 Buchstaben (9,11 SD) zu V1 [ $n_{V1} = 18$ ] zu durchschnittlich 76,46 Buchstaben (6,40 SD) zu V5 [ $n_{V5} = 8$ ].

Hier zeigte auch die Untersuchung mittels Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben einen signifikanten Unterschied zur Baseline (V1) ab der dritten Untersuchung (V3):  $n_{V1/V3} =$

16 bei einem p-Wert von 0,003,  $n_{V1/V4} = 14$  und p-Wert von 0,009,  $n_{V1/V5} = 11$  mit einem p-Wert von 0,003. Der Unterschied der absolut erreichten Optotypenanzahl zwischen V1 und V2 fällt in der Analyse im Wilcoxon-Test nicht signifikant aus ( $p = 0,102$  [ $n_{V1/V2} = 17$ ]).

### 3.3.2 Kontrast

Das Kontrastsehen wurde mittels zweier Testverfahren untersucht: Alle Patienten wurden mit der Bailey-Lovie-Chart (vgl. Kapitel 2.4.1.) und ein Teil der Patienten zusätzlich mit dem bildschirmbasierten Freiburg-Visual-Acuity & Contrast-Test (vgl. Kapitel 2.4.2.) untersucht.

Tabelle 10: Kontrast [LCS-Stufe] stellt die Verteilung der Probanden in die jeweiligen LCS-Kategorien im Studienverlauf von V1 bis V5 dar.

**Tabelle 10: Kontrast [LCS-Stufe]**

LCS-Stufe	V1 [n]	V2 [n]	V3 [n]	V4 [n]	V5 [n]
-1	0	1	0	0	0
0	3	3	3	1	1
1	9	10	8	5	6
2	3	3	4	5	5
3	4	1	4	4	1

Ein Patientenwert in der zweiten Visite (V2) ist besonders auffällig, da dieser bei niedrigem Kontrast mehr Optotypen richtig benannte als bei hohem Kontrast und damit einen LCS-Wert von -1 aufwies. Dies könnte beispielsweise durch korrektes Raten bei niedrigem Kontrast oder unkonzentrierte Angaben bei hohem Kontrast zustande kommen.

Gemäß der Test-Definition wiesen in der ersten Untersuchung unmittelbar vor der Ocriplasmin-Injektion (V1, Baseline) vier von 19 eingeschlossenen Patienten (21,1 %) ein reduziertes Kontrastsehen mit einem LCS-Wert von 3 auf. In den Folgeuntersuchungen fielen nach einer Woche (V2) ein von 18 (5,6 %), nach einem Monat (V3) vier von 19 (21,1 %), nach drei Monaten (V4) vier von 15 (26,7 %) und in der Abschlussuntersuchung nach sechs Monaten ein von 13 (7,7 %) Patienten in diese Kategorie. Allerdings wird die Verteilung der relativen Häufigkeit im Studienverlauf durch einen „Verdünnungseffekt“ beeinflusst und ist zurückhaltend zu interpretieren.

Der mediane *Low-Contrast-Sensitivity*-Wert zu den Einzeluntersuchungen bewegte sich stets im physiologischen Bereich und betrug Werte von: 1 zu V1 [ $n_{V1} = 19$ ], 1 zu V2 [ $n_{V1} = 18$ ], 1 zu V3 [ $n_{V1} = 19$ ], 2 zu V4 [ $n_{V1} = 15$ ] und 1 zu V5 [ $n_{V1} = 13$ ].

Insgesamt fielen im Verlauf der Studienuntersuchungen acht Individuen zu mindestens einem postoperativen Untersuchungszeitpunkt in die Kategorie eines kriteriengemäß

eingeschränkten Kontrastsehens mit einem LCS-Wert von 3. Allerdings zeigten bereits vier der acht auffälligen Patienten in der Baselineuntersuchung vor der Injektion (V1) ein eingeschränktes Kontrastsehen. Bei den anderen vier Studienteilnehmern trat das veränderte Kontrastsehen erstmalig im Verlauf der Studie (ein Teilnehmer zu V3 und Drei zu V4) in diesem Test auf (vgl. Tabelle A3). In der Folgeuntersuchung (zu V4 bzw. V5) konnte jedoch bei jedem der vier Personen ein physiologischer LCS-Wert gemessen werden (vgl. Tabelle A3).

Im Gegensatz zur Bailey-Lovie-Chart verändert der bildschirmbasierte FrACT nicht die Optotypengröße bei einer Kontraststufe, sondern zeigt bei jeweils gleicher Testzeichengröße und gleichem Hintergrund einen einzelnen Landoltring mit variierendem Kontrast bis zur nächsten Patienteneingabe an. Somit kann von dem Computerprogramm ein Wert für den durch den Patienten erkannten Kontrast als  $\log CS_{\text{Weber}}$  ausgegeben werden. Die Untersuchung am Bildschirm erfolgte zu den Untersuchungsterminen V1, V2 und V5 mit einer Subgruppe des Studienkollektivs von acht Patienten. Die Subgruppeneinteilung wurde nur nach der zusätzlichen Einführung dieses Testverfahrens (zeitlichen Kriterien) und ohne Berücksichtigung anderer Charakteristika (wie z. B. Pathologie, Visus oder Compliance) vorgenommen.

**Tabelle 11: Kontrast [ $\log CS_{\text{Weber}}$ ]**

	Gültige [n]	Mittelwert [ $\log CS_{\text{Weber}}$ ]	Standard- abweichung [ $\log CS_{\text{Weber}}$ ]	Median [ $\log CS_{\text{Weber}}$ ]	Minimum [ $\log CS_{\text{Weber}}$ ]	Maximum [ $\log CS_{\text{Weber}}$ ]
<b>V1</b>	8	1,10	0,40	1,23	0,47	1,64
<b>V2</b>	8	1,40	0,26	1,48	0,92	1,73
<b>V5</b>	7	1,51	0,17	1,42	1,33	1,79

Tabelle 11 stellt die Verteilung der Kontrastwerte im Freiburg-Visual-Acuity & Contrast-Test (FrACT) als  $\log CS_{\text{Weber}}$  im Studienverlauf dar. Der Unterschied zwischen den Einzeluntersuchungen wurde im Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben nicht normalverteilter Werte auf Signifikanz untersucht.

Der Baseline-Kontrastwert [ $n_{V1} = 8$ ] wurde in der ersten Visite (V1), unmittelbar vor der Injektion, mit einem Durchschnittswert von 1,10  $\log CS_{\text{Weber}}$  (0,40 SD) ermittelt. Zur zweiten Untersuchung (V2) wurde demgegenüber ein mittlerer Kontrastwert von 1,40  $\log CS_{\text{Weber}}$  (0,26 SD) erhoben [ $n_{V2} = 8$ ]. Die Analyse mittels Wilcoxon-Test ergab einen signifikanten Unterschied von V2 in Relation zur Baseline-Untersuchung (V1) mit einem p-Wert von 0,017.

In der letzten Untersuchung nach sechs Monaten (V5) konnten noch sieben der Studienteilnehmer mittels FrACT auf einen Kontrastwert hin untersucht werden [ $n_{V5} = 7$ ]. Der ermittelte Mittelwert beträgt 1,51  $\log CS_{\text{Weber}}$  (0,17 SD) und weist in der Signifikanzanalyse im Wilcoxon-Test im Vergleich zu V1 mit einem p-Wert von 0,028

ebenfalls einen signifikanten Unterschied bzw. eine signifikante Verbesserung des Kontrastsehens in Relation zur Eingangsuntersuchung auf.

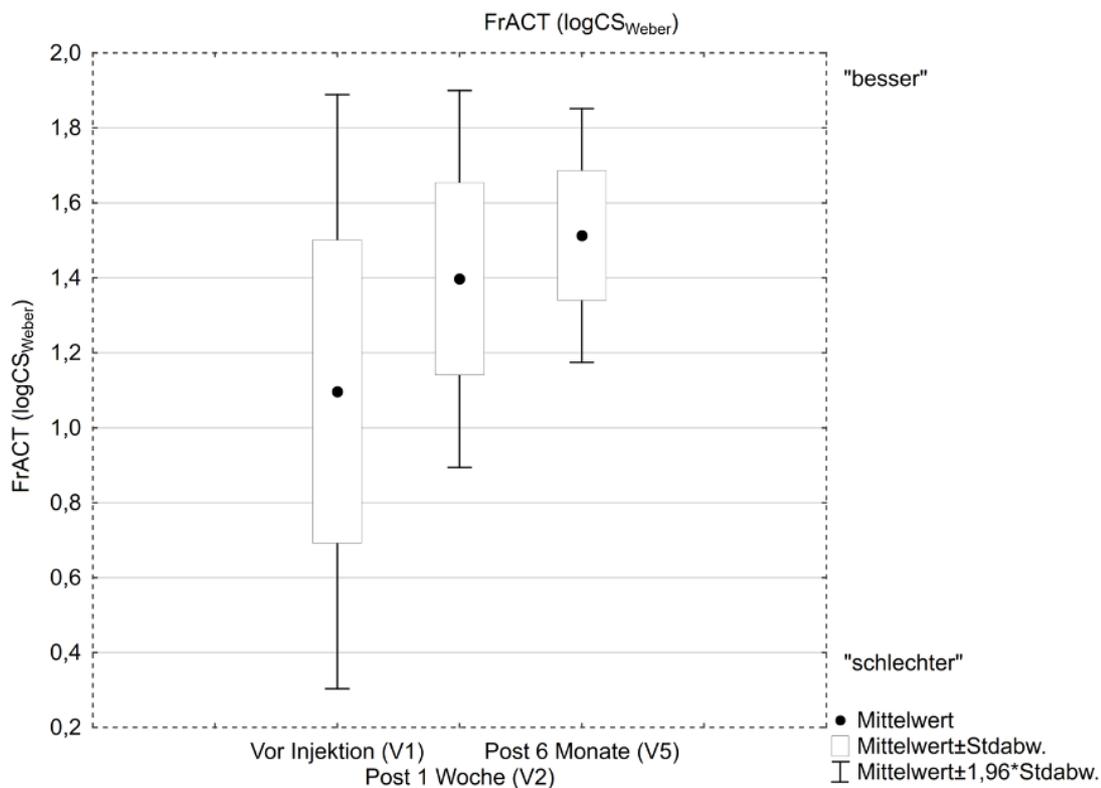


Abbildung 15: Kontrastwerte im FrACT ( $\log CS_{\text{Weber}}$ ) zu den Visiten V1, V2 und V3

### 3.3.3 Augeninnendruck

Die routinemäßig durchgeführten allgemeinen ophthalmologischen Untersuchungen umfassten zusätzlich an jedem Untersuchungstermin eine Messung des Augeninnendrucks mittels Applanationstonometrie.

Tabelle 12: Augeninnendruck [mmHg]

	Gültige [n]	Mittelwert [mmHg]	Standard- abweichung [mmhg]	Median [mmhg]	Minimum [mmhg]	Maximum [mmhg]
V1	18	16,78	3,60	16	12	24
V2	18	16,06	3,80	15	11	23
V3	19	17,79	5,45	16	10	31
V4	13	17,00	4,64	15	11	26
V5	13	17,54	5,99	16	10	34

Tabelle 12 stellt die statistische Verteilung des gemessenen Augeninnendrucks im Verlauf der sechs Studienmonate dar.

Die mittleren Werte liegen in einem Bereich zwischen minimal 16,06 mmHg (3,80 SD) und maximal 17,79 mmHg (5,45 SD). Mittels Wilcoxon-Test wurde auch gepaarte Werte des Augeninnendrucks auf einen signifikanten Unterschied untersucht. Im Vergleich zur Baseline (V1) konnte jedoch zu keinem Untersuchungszeitpunkt ein signifikanter Unterschied beobachtet werden. So fiel die Untersuchung zu V1:V2 [n = 15] nicht signifikant mit  $p = 0,410$ , zu V1:V3 [n = 17] nicht signifikant mit  $p = 0,368$ , zu V1:V4 [n = 11] nicht signifikant mit  $p = 0,929$  und zu V1:V5 [n = 12] nicht signifikant bei  $p = 0,610$  aus.

### 3.3.4 Ophthalmologische Untersuchung

Für die Bearbeitung der sekundären Studienziele erfolgte an jedem Untersuchungszeitpunkt eine ophthalmologische Untersuchung durch einen erfahrenen Ophthalmologen mit Evaluation der Lider, der Binde- und Lederhaut, der Hornhaut, der Vorderkammer, der Iris, der Pupille, des Linsenstatus, der Glaskörpertrübung, des Sehnerven, der Makula, der Netzhautgefäße sowie der Netzhautperipherie.

Zur Beurteilung des Linsenstatus erfolgte die Kategorisierung der Linse in phak und pseudophak. 17 Patienten wiesen zum Injektionszeitpunkt am Studienaughorn einen phaken Linsenstatus, drei eine Pseudophakie auf. Im Verlauf der Studie kam es im Beobachtungszeitraum am Studienaughorn bei keinem Patienten zu einer Veränderung dieses Status.

Bei phaken Patienten wurde die Trübung des Kerns, der hinteren Schale sowie der Rinde mittels ordinalskaliertes Zahlenwerte von 0 bis 4 kategorisiert. Die Einteilung der Patienten

in die entsprechenden Kategorien ist aber untersucherabhängig, auch etablierte Methoden sind umstritten (LOCS III Schema) (Chylack et al. 1993).

Bei drei Patienten, die phak und evaluiert wurden, entsprach unmittelbar vor der Injektion (V1) die Kerntrübung einem Grad 0, neun einem Grad 1 und drei fielen in die Kategorie von 2. Insgesamt erfolgte die Evaluation der Kerntrübung bei 15 der eingeschlossenen Patienten zur Präinjektionsuntersuchung (V1). Zwölf dieser 15 untersuchten Patienten wurden im Studienverlauf konstant der gleichen Kategorie zugeordnet, bei einem Patienten erfolgte zu einem einzelnen Zeitpunkt (V4) eine abweichende Kategorisierung von „1“ auf „0“. Lediglich bei zwei Patienten erfolgte an mindestens einem späteren Untersuchungszeitpunkt eine Zuordnung in einen besseren Schweregrad (von 2 auf 1 bzw. 1 auf 0) zum Zeitpunkt V3. Bei einem Patienten lag im zeitlichen Verlauf nur eine einzige Evaluation der Kerntrübung zu V5 vor, eine Beurteilung ist somit nicht möglich.

In der Evaluation der hinteren Schale entsprachen zum Untersuchungszeitpunkt (V1) neun von elf klassifizierten Patienten einem Grad von 0, einer einem Grad 1 und ein Patient einem Grad 2. Während acht Patienten im Studienzeitraum weiterhin der gleichen Kategorie zugeordnet wurden, wies ein Patient im zeitlichen Verlauf eine „Verbesserung“ von „2“ auf „0“, einer von „1“ auf „0“ und zwei Patienten an mindestens einem Untersuchungszeitpunkt einer höheren Trübungskategorie von +1 auf.

Die Rindentrübung wurde in der ophthalmologischen Untersuchung unmittelbar vor der Injektion bei zwei Patienten mit dem Schweregrad von 0, bei zehn Patienten mit Grad 1 und zwei Studienteilnehmern mit einem Grad von 2 bewertet. Insgesamt erfolgte somit eine Evaluation der Trübung bei 14 Studienpatienten. Zehn Individuen wurden im zeitlichen Verlauf der gleichen Kategorie zugeteilt, ein Patient wies lediglich zum Zeitpunkt V4 einen abweichenden Status von „1“ statt „2“ auf und ein anderer wurde abweichend zu V2 und V5 dem Schweregrad von „0“ statt „1“ zugeordnet. Eine Studienteilnehmerin wurde zu V2 von der Studie ausgeschlossen und bei einem weiteren wurde lediglich zu V5 die Kategorie der Rindentrübung erhoben, eine Aussage zum Verlauf ist somit nicht möglich.

Die routinemäßige Bewertung der Glaskörpertrübung erfolgte bei 18 Studienteilnehmern an mindestens zwei Untersuchungsterminen, 15 wurden zu V1 evaluiert: zehn Individuen fielen in die Kategorie „0“, eine Studienteilnehmerin wurde nach V1 ausgeschlossen, bei fünf wurde in den vorliegenden Folgeuntersuchungen stets die gleiche Kategorisierung vorgenommen. Vier Studienteilnehmer wurden nach initialer Bewertung in mindestens einer Folgeuntersuchung mit einer höheren Kategorie von „1“ bewertet (1 x V2, 1 x V3, 1 x V4, 1 x V2 + V3 + V4). Fünf weitere Patienten wurden zu V1 einem Grad von „1“ zugeordnet, drei dieser Patienten blieben im gesamten Studienverlauf konstant. Zwei wurden zwischenzeitlich einer niedrigeren Klasse von 0 zugeteilt (1 x V2 + V3, 1 x V3 + V4). Bei vier Patienten, die im Verlauf noch mindestens ein weiteres Mal evaluiert wurden, wurde der Glaskörperstatus zu V1 nicht klassifiziert, drei wurden in der jeweils ersten Untersuchung (V2) einem Grad 0 und ein Studienteilnehmer einem Grad 2. Auch diese Patienten wiesen

Schwankungen in der Bewertung auf: zwei der initial mit Grad 0 eingeschätzten Trübungen wurden zu einem späteren Zeitpunkt einem Grad 1 zugeordnet (1 x V4, 1 x V5). Der mit Grad 2 bewertete Studienteilnehmer verbesserte sich zu einem einzelnen Zeitpunkt (V4) auf einen Schweregrad von 1.

Neben der Klassifizierung von Kern-, hinterer Schalen- und Rindentrübung umfasste die ophthalmologische Untersuchung auch die Evaluation von Lidern, Binde- und Lederhaut, Hornhaut, Vorderkammer, Iris, Pupille, Sehnerv, Makula, Netzhautgefäßen und der Peripherie.

Bei acht der untersuchten 20 Studienteilnehmer diagnostizierte der untersuchende Ophthalmologe zu mindestens einem Untersuchungszeitpunkt eine Dermato(blepharo)chhalasis, ein Weiterer wies zu einem einzigen Untersuchungstermin (V1) eine leichte Blepharitis auf. Darüber hinaus gab es keine Auffälligkeiten in der Untersuchung der Lider.

Die Untersuchung von Binde- und Lederhaut war bis auf einen einzigen Studienteilnehmer, der zu V4 eine leichte konjunktivale Injektion und leichten Bindehautstauungsfalten aufwies, stets unauffällig.

Die Hornhaut wurde bei einem Patienten lediglich zu V1 als Cornea guttata und bei einem anderen Studienteilnehmer zu V5 als gestippt beurteilt, alle übrigen Untersuchungen der Hornhaut waren im gesamten Studienverlauf unauffällig.

Auch in der Beurteilung von Vorderkammer, Iris und Pupille gab es im gesamten Studienverlauf bei keinem Teilnehmer einen Hinweis auf eine pathologische Veränderung, allerdings erfolgte die Beurteilung von Iris und Pupille meistens in Mydriasis.

Die Einschätzung des Sehnerven war bei 15 über den Verlauf der Studie eingeschlossenen Patienten unauffällig. Ein Patient hatte eine Drusenpapille, ein weiterer Studienteilnehmer zeigte in der Eingangsuntersuchung (V1) eine temporale Papillenblässe, ein anderer im gesamten Studienverlauf einen schrägen Sehnerveneintritt und temporalen Konus.

In der ophthalmologischen Untersuchung der Makula wurden die meisten Auffälligkeiten beschrieben, die sich entsprechend der individuellen Diagnosen auf die VMT bzw. Makulaforamen zurückführen lassen. Eine detaillierte schriftliche Aufarbeitung ist für das Verständnis nicht zielführend, es wird daher auf nachfolgende Tabelle verwiesen.

Tabelle 13: Ophthalmologische Beurteilung der Makula

	V1	V2	V3	V4	V5
<b>Patient<sub>1</sub></b>	PV	Aufhellung	VMT	VMT	VMT
<b>Patient<sub>2</sub></b>	Path. Reflexe o/u der Makula	u	u	u	
<b>Patient<sub>3</sub></b>	u	MH	MH	MH	u
<b>Patient<sub>4</sub></b>	Pseudo-MH	PV	PV	PV	Unregelmäßige Reflexe
<b>Patient<sub>5</sub></b>	u	u	Ehemaliges Foramen leicht sichtbar	Noch leichtes restliches Foramen sichtbar, subret. Spalt	noch angedeutete Ringstruktur sichtbar, kein durchgreifendes Foramen
<b>Patient<sub>6</sub></b>	zarte foveale Aufhellung, Drusen, kleine Blutung unterhalb d. Fovea	zarte foveale Aufhellung, Drusen, keine Blutung mehr	Drusen im papillomakulären Bündel	Drusen im papillomakulären Bündel	Drusen nasal der Fovea
<b>Patient<sub>7</sub></b>	kleines MH	kleines MH	PV, V. a. pseudo- MH		
<b>Patient<sub>8</sub></b>	leichte GFV, VMT	leichte GFV	leichte GFV, leichte RPE- Aufhellungen	leichte GFV, leichte RPE- Aufhellungen	leichte GFV, leichte RPE- Aufhellungen
<b>Patient<sub>9</sub></b>	Dezente PV	Dezente PV	PV	PV, harte Drusen	Dezente PV
<b>Patient<sub>10</sub></b>	PV, RPE- Veränderung, kleines Ödem, patholog. Reflexe		PV, aufgelockert		
<b>Patient<sub>11</sub></b>	path. Reflexe	PV	PV		
<b>Patient<sub>12</sub></b>	u				
<b>Patient<sub>13</sub></b>	PV, VMT	PV	u	intraret. Zysten	intraret. Zysten
<b>Patient<sub>14</sub></b>	MH	MH	MH, roter Fleck		
<b>Patient<sub>15</sub></b>	MH	vertrichene foveale Grube, VMA	VMA, Aufhellung, angedeutetes Foramen	PV, kleine neurosens. Abhebung	PV, kleine neurosens. Abhebung

<b>Patient<sub>16</sub></b>	MF + VMT	Path. Reflexe	leichte path. Reflexe	u	u
<b>Patient<sub>17</sub></b>	Makulazyste + VMT	Makulazyste ohne VMT	Makulazyste	zentral kl. Narbe RPE	PV
<b>Patient<sub>18</sub></b>	path. Reflexe, MH	path. Reflexe	PV, VMT	PV	PV
<b>Patient<sub>19</sub></b>	MH	MHn	Verstrichenes pseudo-MH	pseudo-MH	u
<b>Patient<sub>20</sub></b>	PV	u	u	u	u

Legende: PV = Pigmentverschiebung, VMA = Vitreomakuläre Adhäsion, VMT = Vitreomakuläre Traktion, MH = Makulaforamen, pseudo-MH = Pseudofoamen, GFV = Grenzflächenveränderung, u = unauffällig

Die Bewertung der Netzhautgefäße blieb, bis auf einen einzelnen Studienteilnehmer, der nur in der Abschlussuntersuchung (V5) eine periphere Pigmentverschiebung aufwies, im gesamten Studienverlauf ohne Auffälligkeiten.

Ein Patient zeigte als Befund in der Untersuchung der Peripherie im gesamten Studienverlauf gleichbleibende Argon-Laserkoagulationsnarben, ein zweiter Patient nasale Drusenbeete zu V1, V2 und V5, ein dritter Patient punktförmige Blutungen am oberen Gefäßbogen ab der zweiten Visite (V2) und ein vierter Studienteilnehmer eine Pigmentverschiebung und Pigmentepithelhyperplasie in der Abschlussuntersuchung (V5). Sämtliche weiteren Studienteilnehmer (15) zeigten zu keinem Untersuchungszeitpunkt einen auffälligen Untersuchungsbefund der Peripherie.

### 3.4 Ergebnisse Partnerauge

Mit Ausnahme des zweiten Untersuchungstermins (V2), eine Woche nach der intravitrealen Medikamenteneingabe, wurden im Studienverlauf alle funktionellen Untersuchungen stets an beiden Augen durchgeführt. Zur Entlastung der Patienten wurde zum Teil auf die wiederholte funduskopische Untersuchung des Partnerauges verzichtet.

Im Gegensatz zu den Studienaugen mit pathologischen Veränderungen der vitreoretinalen Grenzfläche, handelt es sich bei den Partneraugen um eine sehr inkohärente Gruppe mit variabler und unbekannter Vorgeschichte. Die daraus resultierenden individuellen und interindividuell-unterschiedlichen Effekte, die ebenfalls Parameter wie die Sehschärfe oder das Kontrastsehen beeinflussen können, lassen in der Analyse der Partneraugen als Vergleichsgruppe zu den Studienaugen nur zurückhaltende Rückschlüsse zu.

### 3.4.1 Visus

Tabelle 14: Visus [logMAR]

	Gültige [n]	Mittelwert [logMAR]	Standardabweichung [logMAR]	Median [logMAR]	Minimum [logMAR]	Maximum [logMAR]
<b>V1</b>	19	0,21	0,36	0,11	-0,04	1,48
<b>V2</b>	11	0,17	0,13	0,16	0,02	0,46
<b>V3</b>	19	0,19	0,34	0,10	-0,16	1,48
<b>V4</b>	15	0,14	0,16	0,12	-0,06	0,42
<b>V5</b>	14	0,13	0,13	0,15	-0,08	0,34

Tabelle 15: Visus [Anzahl korrekter Buchstaben]

	Gültige [n]	Mittelwert [Buchstaben]	Standardabweichung [Buchstaben]	Median [Buchstaben]	Minimum [Buchstaben]	Maximum [Buchstaben]
<b>V1</b>	18	74,72	17,77	79,50	11,00	87,00
<b>V2</b>	11	76,73	6,40	77,00	62,00	84,00
<b>V3</b>	19	75,47	17,22	80,00	11,00	93,00
<b>V4</b>	15	78,13	7,99	79,00	64,00	88,00
<b>V5</b>	14	78,50	6,45	77,50	68,00	89,00

Tabelle 14 und Tabelle 15 stellen die Visusverteilung bei den einzelnen Untersuchungstermine in logMAR und die absolute Anzahl korrekt wiedergegebener Buchstaben in der ETDRS-Tafel dar. Zur Signifikanzanalyse wurde der Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben durchgeführt. Zu keinem Untersuchungszeitpunkt konnte jedoch ein signifikanter Unterschied der logMAR-Werte zur Baseline erhoben werden: So fiel die Untersuchung V1:V2 [n = 8] nicht signifikant bei  $p = 0,441$ , V1:V3 [n = 16] nicht signifikant bei  $p = 0,278$ , V1:V4 [n = 14] nicht signifikant bei  $p = 0,315$  und V1:V5 [n = 12] nicht signifikant bei  $p = 0,556$  aus.

Auch in der Analyse der Absolutzahlenwerte mittels Wilcoxon-Test konnte keine Signifikanz festgestellt werden: V1:V2 [n = 8] nicht signifikant bei  $p = 0,484$ , V1:V3 [n = 16] nicht signifikant bei  $p = 0,313$ , V1:V4 [n = 14] nicht signifikant bei  $p = 0,300$ , V1:V5 [n = 12] nicht signifikant bei  $p = 0,610$ .

### 3.4.2 Kontrast

Tabelle 16: Kontrast [LCS-Stufe]

LCS-Stufe	V1 [n]	V2 [n]	V3 [n]	V4 [n]	V5 [n]
0	1	3	2	1	2
1	6	3	6	4	5
2	9	1	5	5	3
3	2	4	5	4	2
4	1	0	0	1	2

Tabelle 16 stellt die Verteilung der ermittelten *Low-Contrast-Sensitivity*-Werte zu den einzelnen Untersuchungsterminen dar. Im Gegensatz zum Studienauge konnten hier Zahlenwerte von 0 bis 4 beobachtet werden. 3 entspricht einem reduzierten Kontrastsehen, während ein LCS-Zahlenwert von 4 per definitionem zwischen „reduziertem“ und „eingeschränktem“ Kontrastsehen liegt (Schaufler 2010).

Drei von 19 Patienten (15,8 %) wiesen bereits zur Eingangsuntersuchung (V1) ein mindestens reduziertes Kontrastsehen auf. Zu der Untersuchung V2 fielen vier von elf (36,4 %), zu V3 fünf von 18 (27,8 %), zu V4 fünf von 15 (33,3 %) und zu V5 vier von 14 (28,6 %) Patienten in diese Kategorie.

Insgesamt konnte bei acht Studienteilnehmern an mindestens einem Untersuchungszeitpunkt ein mindestens reduziertes Kontrastsehen ( $LCS \geq 3$ ) des Partnerauges mittels Bailey-Lovie-Chart erhoben werden. Drei der acht Patienten fielen bereits zur Baseline-Untersuchung (V1) mit einem LCS-Wert von  $\geq 3$  auf. Tabelle 17 stellt die individuellen LCS-Werte der einzelnen Untersuchungstermine (V1-V5) dar und weist im Verlauf auch individuelle Schwankungen dieser Werte auf.

Tabelle 17: Partnerauge Kontrast [LCS-Stufe]

	V1 [LCS]	V2 [LCS]	V3 [LCS]	V4 [LCS]	V5 [LCS]
<b>Patient<sub>1</sub></b>	1	1	3	1	1
<b>Patient<sub>2</sub></b>	2	3	3	4	
<b>Patient<sub>3</sub></b>	3	3	2	3	3
<b>Patient<sub>4</sub></b>	0		1	0	1
<b>Patient<sub>5</sub></b>	2	0	0	1	1
<b>Patient<sub>6</sub></b>	2		2	2	4
<b>Patient<sub>7</sub></b>	2		2		
<b>Patient<sub>8</sub></b>	1		1	2	1
<b>Patient<sub>9</sub></b>	2	3	3	2	2
<b>Patient<sub>10</sub></b>	2		1		
<b>Patient<sub>11</sub></b>	1				
<b>Patient<sub>13</sub></b>	1		0	1	0
<b>Patient<sub>14</sub></b>	1		2		
<b>Patient<sub>15</sub></b>	2	0	1	2	1
<b>Patient<sub>16</sub></b>	2	0	1	1	0
<b>Patient<sub>17</sub></b>	3	1	2	3	3
<b>Patient<sub>18</sub></b>	2	2	3	3	4
<b>Patient<sub>19</sub></b>	4	3	3	3	2
<b>Patient<sub>20</sub></b>	1	1	1	2	2

Tabelle 18: Partnerauge Kontrast [ $\log CS_{\text{Weber}}$ ]

	Gültige [n]	Mittelwert [ $\log CS_{\text{Weber}}$ ]	Standard- abweichung [ $\log CS_{\text{Weber}}$ ]	Median [ $\log CS_{\text{Weber}}$ ]	Minimum [ $\log CS_{\text{Weber}}$ ]	Maximum [ $\log CS_{\text{Weber}}$ ]
<b>V1</b>	8	1,49	0,28	1,53	1,00	1,87
<b>V2</b>	8	1,58	0,26	1,70	1,06	1,79
<b>V5</b>	7	1,49	0,22	1,50	1,11	1,82

Tabelle 18 stellt die Verteilung der ermittelten  $\log CS_{\text{Weber}}$ -Kontrastwerte im FrACT der Partneraugen im gesamten Untersuchungszeitraum (V1, V2 und V5).

Der mittlere Baselinewert über alle Partneraugen [ $n_{V1} = 8$ ] betrug im FrACT  $1,49 \log CS_{\text{Weber}}$  ( $0,28 \text{ SD}$ ). Nach einer Woche (V2) konnte ein höherer Mittelwert von  $1,58 \log CS_{\text{Weber}}$  ( $0,26 \text{ SD}$ ) erhoben werden. Im gepaarten Wilcoxon-Test [ $n = 8$ ] stellt sich diese Veränderung im Vergleich zur Baseline (V1) jedoch nicht signifikant dar ( $p = 0,069$ ).

Die Abschlussuntersuchung (V5) mittels bildschirmbasierten Kontrastsehenstest konnte bei sieben Studienpatienten durchgeführt werden und erreichte einen mittleren  $\log CS_{\text{Weber}}$  von  $1,49$  ( $0,22 \text{ SD}$ ). In der Analyse mittels Wilcoxon-Test fällt auch diese Veränderung in Relation zur Baseline (V1) mit einem p-Wert von  $0,176$  nicht signifikant erhöht aus.

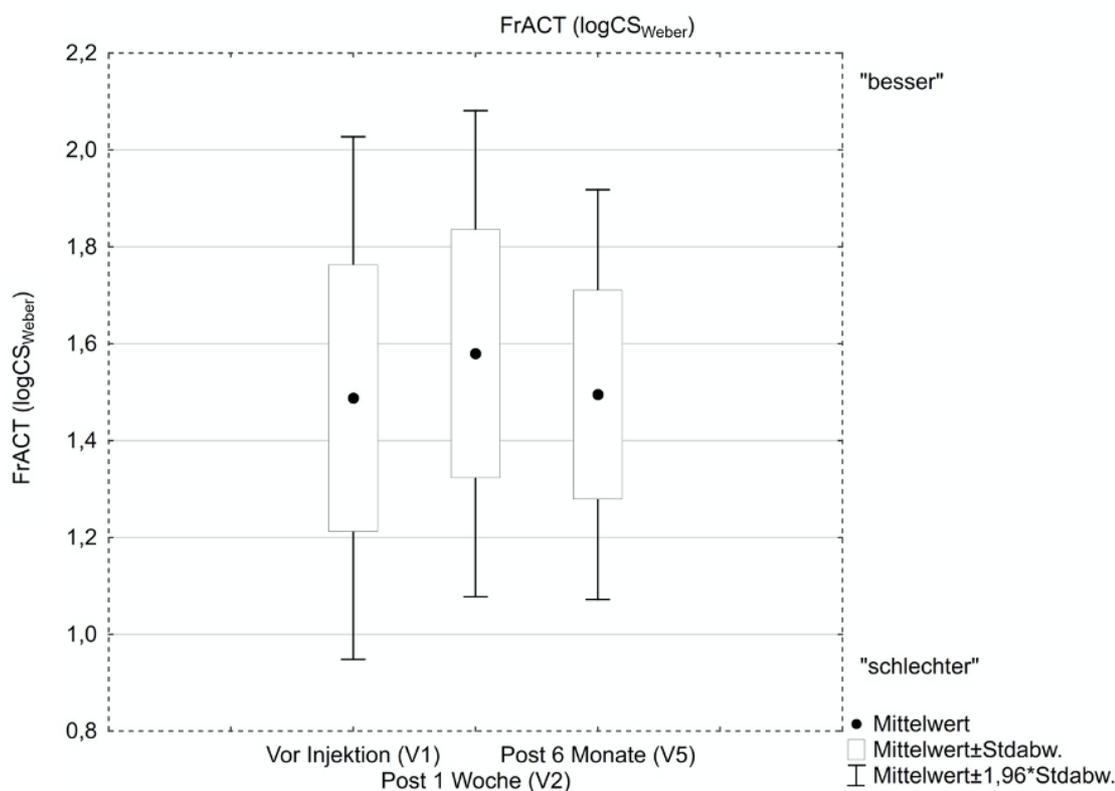


Abbildung 16: Kontrastwerte des Partnerauges im FrACT ( $\log CS_{\text{Weber}}$ ) zu den Visiten V1, V2 und V5

### 3.4.3 Augeninnendruck

Tabelle 19: Partnerauge Augeninnendruck [mmHg]

	Gültige [n]	Mittelwert [mmHg]	Standard-abweichung [mmhg]	Median [mmhg]	Minimum [mmhg]	Maximum [mmhg]
<b>V1</b>	19	17,16	3,78	17	11	24
<b>V2</b>	14	16,00	2,60	15,5	12	22
<b>V3</b>	19	16,63	3,40	17	10	23
<b>V4</b>	13	17,08	3,99	15	11	25
<b>V5</b>	14	17,14	4,22	16,5	12	27

Die Verteilung des mittleren Augeninnendrucks (IOP) am Partnerauge in mmHg ist in der Tabelle 19: Partnerauge Augeninnendruck [mmHg] dargestellt. Die mittleren Werte schwanken hierbei bei den Visiten zwischen minimal 16,00 (2,60 SD) mmHg und maximal 17,16 (3,78), ergaben im Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben allerdings keinen signifikanten Unterschied: V1:V2 [n = 10] nicht signifikant bei  $p = 0,878$ , V1:V3 [n = 19] nicht signifikant bei  $p = 0,387$ , V1:V4 [n = 10] nicht signifikant bei  $p = 0,959$ , V1:V5 [n = 12] nicht signifikant bei  $p = 0,433$ .

## 4 Diskussion

Obwohl es sich bei der Injektion von Ocriplasmin zur Therapie von Pathologien im vitreoretinalen Interface (VMT/VMH) um ein insgesamt wenig invasives, komplikationsarmes Verfahren mit guten Resultaten bei entsprechender Präselektion handelt (vgl. Kapitel 4.4., Stalmans et al. 2012, Paul et al. 2017), hat der weltweite Einsatz von Ocriplasmin zur medikamentösen Therapie der beschriebenen Erkrankungen abgenommen. Dies lässt sich anhand der Gesamtverkaufszahlen deutlich belegen, die sich seit der Zulassung 2013 bis 2017 auf weniger als 1/5 des Absatzes reduziert haben (Armstrong 2017). Andererseits wird in einer Kosten-Effizienz-Analyse von operativer und medikamentöser Therapie bei VMA bzw. Makulaforamina in den USA aus dem Jahr 2018 eine Überlegenheit der Ocriplasmin-Therapie unter kritischer Indikationsstellung beschrieben (Waseem et al. 2018).

Eine strenge Indikationsstellung sowie eine detaillierte Untersuchung möglicher spezifischer Nebenwirkungen der Injektionstherapie ist darausfolgend notwendig.

Das primäre Ziel dieser klinischen Studie war es zu untersuchen, inwieweit sich nach intravitrealer Injektion von Ocriplasmin zur Therapie vitreomakulärer Traktionen bzw. idiopathischer Makulaforamina das Kontrastsehen verändert.

Die einzige vergleichbare Bearbeitung dieser Fragestellung ist in der Fachliteratur lediglich als Randaspekt in der OASIS Trial ERG Substudy zu finden (Birch et al. 2018). So konnte für eine geringe Fallzahl im Intervall von sieben Tagen bis sechs Monaten nach der Injektion eine Verschlechterung des Kontrast-Sensitivitäts-Scores von  $\geq 1,5$  auf  $< 1,5$  mittels Pelli-Robson-Tafeln mit und ohne eine einhergehende Reduktion im Elektroretinogramm (ERG) beobachtet werden (Birch et al. 2018). Eine explizite Darstellung des Kontrastsehens bzw. die Untersuchung des Kontrastsehens mittels Bailey-Lovie-Chart und Freiburg-Visual-Acuity & Contrast-Chart ist bislang nicht erfolgt.

Zur Beantwortung der primären Fragestellung dienten daher im Rahmen dieser Studie zwei unterschiedlichen Testverfahren: Zum Einen der Bailey-Lovie-Chart, die als Surrogat-Test mittels zweier Visustafeln unterschiedlichen Kontrasts auf eine (pathologisch) veränderte Kontrastempfindlichkeit in der klinischen Routine hinweisen kann, und zum Anderen dem FrACT, der einen konkreten, vom Patienten erkannten, minimalen Kontrastwert mittels bildschirm-dargebotenen Optotypen unterschiedlichen Kontrasts errechnen kann. Aufgrund der unterschiedlichen Testfunktionalität muss die Fragestellung für beide Tests differenziert betrachtet werden. Insgesamt betrachtet lässt sich mit unserer Studie jedoch keine Verschlechterung des Kontrastsehens nach Ocriplasmininjektion nachweisen.

## 4.1 Vergleichbarkeit mit anderen Studien

Aufgrund des zugrundeliegenden Studiendesigns und der Kollektivgröße von nur 20 Patienten, die über einen Zeitraum von sechs Monaten nach Medikamenteninjektion beobachtet wurden, besteht das Risiko einer zu kleinen Stichprobe. Es können nur sehr ausgeprägte Ergebnisse als signifikant gewertet werden. Zudem ergibt sich ein deutlich größerer statistischer Effekt eines einzelnen Patienten. Außerdem besteht durch die kleine Gruppengröße, und das stetige Ausscheiden von Patienten aufgrund von operativen Eingriffen am Studienauge, das Problem eines Verdünnungseffekts (*drop out*) im Verlauf.

Die Funktionstests wurden, sofern möglich, stets an beiden Augen durchgeführt. Eine valide statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse des Partnerauges ist jedoch nicht sinnvoll, da es sich bei den Befunden der Partneraugen um eine stark heterogene Gruppe verschiedenster Erkrankungen unklarer Genese handelt. Lediglich zur Klärung der Frage, ob bei einem Testverfahren ein Lerneffekt einen Einfluss ausübt, kann der Vergleich mit den statistischen Werten der Partneraugen sinnvoll sein.

20 Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 69,52 Jahren (6,41 SD, min. 57,84, max. 83,31 Jahre) und einem Geschlechterverhältnis von 16 weiblichen und vier männlichen Teilnehmern wurden in die Studie eingeschlossen. Sie umfasst damit ein vergleichbares Patientenkollektiv wie die Studie von Maier et al. mit 17 weiblichen und vier männlichen Teilnehmern, allerdings bei einem mittleren Alter von 72 Jahren (Maier et al. 2015). Beide Studien weisen damit einen deutlich höheren Anteil an weiblichen Studienteilnehmerinnen auf, als die Zulassungsstudie mit einem Frauenanteil von 67,7 % in der Ocriplasmin-Gruppe (Stalmans et al. 2012) bzw. in der OASIS-Studie von 70,3 % weiblichen Probanden und einem durchschnittlichen Alter von 69,4 (10,02 SD) Jahren in der Ocriplasmin-Gruppe auf (Dugel et al. 2016).

Eine gelungene pharmakologische Ablösung der Adhäsionen an der vitreoretinalen Grenzfläche konnte mittels OCT-Untersuchung bis zur Abschlussuntersuchung (V5) nach sechs Monaten bei insgesamt 13/19 eingeschlossenen Kollektivpatienten (68,4 %) verifiziert werden. Dieser Anteil ist deutlich höher als in der Zulassungsstudie beschrieben (Stalmans et al. 2012) bzw. in der OASIS-Studie mit 41,7 % (Dugel et al. 2016). Möglicherweise ist dies auf eine bessere Selektion der therapierten Patienten zurückzuführen. Die Ablösung wurde allerdings auch im Gegensatz zu unserer Studie bereits am Tag 28 und nicht erst nach sechs Monaten bestimmt. Sechs Studienteilnehmer (31,6 %) mussten bei bestehender VMT (2) bzw. Makulaforamen (4) operativ versorgt werden.

## 4.2 Sehschärfe (BCVA)

Für die Analyse der Sehschärfe wurde die, in seitengetrenter Prüfung und bestmöglicher Korrektur erreichte, absolute Anzahl korrekt erkannter Buchstaben in der ETDRS-Tafel in

den entsprechenden logMAR-Wert umgerechnet. Unmittelbar vor der Injektion ( $n_{V1-\log\text{MAR}} = 18$ ) entsprach der mittlere logMAR-Wert 0,36 (min. 0,08 / max. 0,72) und liegt damit sowohl niedriger als in einer Studie zu den ersten klinischen Erfahrungen von Maier et al. mit einem Visus von 0,38 ( $\pm 0,23$ ) LogMAR (Maier et al. 2015), als auch im Vergleich zur OASIS-2-Jahres-Studie mit einem logMAR-Durchschnitt von 0,43 (min. 0,16 / max. 1) (Dugel et al. 2016). Dies entspricht einer etwas besseren Sehschärfe.

In der Abschlussuntersuchung ( $n_{V5-\log\text{MAR}} = 13$ ) nach sechs Monaten am Ende unserer Studie zeigte sich eine deutliche Verbesserung des mittleren BCVA bei einem logMAR-Wert von 0,17 (min. -0,06 / max. 0,42). Dies deckt sich mit den beschriebenen Erfahrungen einer Visusverbesserung in vergleichbaren Studien. So lag der Abschlussvisus nach vier Monaten bei Maier et al. bei einem logMAR-Wert von 0,36 ( $\pm 0,24$ ) (Maier et al. 2015) bzw. gelang der Nachweis einer „ $\geq 2$ -line improvement in BCVA“ (Dugel et al. 2016) bei 50,5 % der Ocriplasmin-Gruppen-Angehörigen nach 24 Monaten in der OASIS-Studie (Dugel et al. 2016).

In unserer Studie konnte ein signifikanter Unterschied erst ab dem dritten Untersuchungstermin ( $n_{V1/V3} = 16$  gültige Stichprobenpaare mit  $p = 0,026$ ) im Vergleich zur Baseline festgestellt werden. Im weiteren Verlauf blieb die signifikante Visusverbesserung im Vergleich zur Baseline bestehen, allerdings schwankten die p-Werte zu V4 [ $n_{V1/V4} = 14$ ]  $p = 0,041$  und V5 [ $n_{V1/V5} = 12$ ]  $p = 0,011$ . Bei der Untersuchung eine Woche nach der Injektion (V2) konnte jedoch keine signifikante Verbesserung zur Eingangsuntersuchung (V1) beobachtet werden ( $p = 0,331$  [ $n_{V1/V2} = 17$ ]).

### 4.3 Bailey-Lovie-Chart

Der physiologische Unterschied zwischen hohem und niedrigem Kontrast beträgt zwei Logarithmusstufen bzw. einem LCS-Zahlenwert von 2. Gemäß der Definition des *Low-Contrast-Sensitivity-Scores* (LCS-Wert) der Bailey-Lovie-Chart liegt demnach ein „reduziertes Kontrastsehen“ ab einem Wert von LCS = 3 bzw. ein „eingeschränktes Kontrastsehen“ bei einem Zahlenwert von 5 vor (Schaufler 2010).

Der maximal erreichte LCS-Wert in der Untersuchung der Studienaugen mittels Bailey-Lovie-Chart im Rahmen der fünf Untersuchungstermine betrug 3 und entspricht daher einem „reduzierten Kontrastsehen“ (Schaufler 2010). Bei sieben aller 19 eingeschlossenen Patienten wurde zu mindestens einem Untersuchungstermin eine LCS-Stufe von 3 erhoben. Allerdings bestand bei vier der sieben Studienteilnehmer mit einem reduzierten Kontrastsehen der LCS-Zahlenwert von 3 bereits bei der Eingangsuntersuchung (V1) unmittelbar vor der Injektion. Eine erneute Messung der *Low-Contrast-Sensitivity* mit einem Wert von 3 zu einem späteren Untersuchungstermin stellt für diese Patienten somit keine „Verschlechterung“ bzw. Reduktion des Kontrastsehens im Vergleich zur Baseline dar.

Im Gegensatz dazu wiesen drei Studienteilnehmer erstmalig im Verlauf (einer zu V3, zwei zu V4) ein „reduziertes Kontrastsehen“ auf. Für diese drei Patienten muss demnach das Messergebnis definitionsgemäß als eine Reduktion des Kontrastsehens in Relation zu V1 betrachtet werden. Jedoch konnte bei diesen drei Patienten in der jeweilig nächsten Untersuchung wieder ein physiologischer Wert (zwei mit einem LCS-Wert von 2 und einer mit einem Zahlenwert von 1) erhoben werden (vgl. Tabelle 10). Somit sind auffälligen Messwerte als eine passagere, reversible Reduktion des Kontrastsehens anzusehen.

Zur Beurteilung des (Kontrast-)Sehens mittels Bailey-Lovie-Chart müssen gewisse Charakteristika, die die Aussagefähigkeit dieses Testverfahrens beeinflussen können, berücksichtigt werden. Grundsätzlich handelt es sich in der Bailey-Lovie-Chart nicht um einen expliziten Kontrastsehtest, sondern um einen Visustest, der auf zwei Optotypentafeln mit logarithmisch abnehmender Testzeichengröße und unterschiedlichen Kontraststärken (100 % und 10 %) beruht (Schaufler 2010).

Statistisch konnte bei der gesamten Studiengruppe nach der intravitrealen Ocriplasmin-Injektion mit der Bailey-Lovie-Chart keine Kontrastsehensverschlechterung beobachtet werden, da sich der Medianwert der *Low-Contrast-Sensitivity* an jedem Untersuchungstermin im physiologischen Bereich befand: mediane LCS-Stufe zu V1 = 1, V2 = 1, V3 = 1, V4 = 2 und V5 = 1,5.

Da die direkte statistische Auswertung der LCS-Stufen durch die hohe physiologische Breite beeinflusst wird, wurde zur Untersuchung einer möglichen Veränderung des Kontrastsehens die Differenz aus den jeweiligen LCS-Werten gebildet:

$$\Delta_{LCS} = LCS_{V(x-1)} - LCS_{Vx}$$

Demnach entspricht ein positiver  $\Delta$ -LCS-Wert näherungsweise einer „Verbesserung“ und ein negatives Ergebnis eher einer „Verschlechterung“ der Kontrastsehensstufe.

Tabelle 20: Delta-LCS

	$\Delta$ -LCS [V1-V2]	$\Delta$ -LCS [V2-V3]	$\Delta$ -LCS [V3-V4]	$\Delta$ -LCS [V4-V5]
<b>Patient<sub>1</sub></b>	0	-1	0	-1
<b>Patient<sub>2</sub></b>	-1	-1	0	
<b>Patient<sub>3</sub></b>	2	-2	1	
<b>Patient<sub>4</sub></b>	1	0	-2	1
<b>Patient<sub>5</sub></b>	0	1	-1	0
<b>Patient<sub>6</sub></b>	2	-2	1	0
<b>Patient<sub>7</sub></b>	1	-3		
<b>Patient<sub>8</sub></b>	0	-1	1	0
<b>Patient<sub>9</sub></b>	0	-1	1	0
<b>Patient<sub>10</sub></b>				
<b>Patient<sub>11</sub></b>	0	0		
<b>Patient<sub>13</sub></b>	0	0	0	0
<b>Patient<sub>14</sub></b>	1	0		
<b>Patient<sub>15</sub></b>	1	1	-3	2
<b>Patient<sub>16</sub></b>	1	1	0	0
<b>Patient<sub>17</sub></b>	1	-1	1	-1
<b>Patient<sub>18</sub></b>	0	0	0	0
<b>Patient<sub>19</sub></b>	0	0	-2	3
<b>Patient<sub>20</sub></b>	-1	0	0	0

Anhand des errechneten Mittelwerts aller Differenzen ( $\Delta \text{LCS}_{V1-V2} = 0,44 [0,86 \text{ SD}]$ ,  $\Delta \text{LCS}_{V2-V3} = -0,50 [1,10 \text{ SD}]$ ,  $\Delta \text{LCS}_{V3-V4} = -0,20 [1,26 \text{ SD}]$  und  $\Delta \text{LCS}_{V4-V5} = 0,31 [1,11 \text{ SD}]$ ) lässt sich eine vage Änderungsrichtung beschreiben. So „verbessert“ sich im Mittel die LCS-Stufe von V1 zu V2 zu niedrigeren LCS-Stufen und nimmt von V2 zu V3 bzw. V3 zu V4 wieder höhere LCS-Werte an. Allerdings lässt sowohl die Testdefinition mit großer physiologischer Breite, als auch der hohe Streubereich (SD) um den errechneten Mittelwert keine statistisch relevante bzw. signifikante Bewertung dieses Ergebnisses zu. Betrachtet man hingegen den Median der Delta, um die Ausreißer zu minimieren, so ergibt sich der mediane Wert von 0 zwischen jedem Untersuchungstermin. Dies entspricht keiner messbaren Veränderung des gemessenen Kontrastwerts.

#### 4.4 Freiburg-Visual-Acuity & Contrast-Chart

Die bildschirmbasierte Untersuchung mittels FrACT erfolgte zu den Untersuchungszeitpunkten V1, V2 und V5 jeweils an beiden Patientenaugen. Allerdings wurde dieser Test erst im Verlauf der Studie eingeführt und somit nur in einer Subgruppe des Studienkollektiv von acht Patienten, bzw. am letzten Untersuchungstermin nur noch mit sieben Teilnehmern durchgeführt. Im Gegensatz zur Bailey-Lovie-Chart handelt es sich beim FrACT um einen Test der einen konkreten, durch den Patienten noch erkannten Kontrastwert benennt (vgl. Kapitel 2.4.2.).

In der Literatur wird der physiologische Kontrast im FrACT mit Werten von „1,82 (Mittelwert)  $\pm$  0,11 (sd) logCS [mit einem ...] 95 %-Konfidenzintervall der Normalwerte [...] von 1,65 bis 2,0 logCS“ (Höllerhage 2011) bzw. mit „1,51  $\pm$  0,10 (sd) logCS“ (Schneider 2005) angegeben.

Demgegenüber wiesen die Patienten in unserer Studie bereits zur Eingangsuntersuchung (V1) mit einem Mittelwert von 1,10 logCS<sub>Weber</sub> (0,40 SD) am Studienauge ein reduziertes Kontrastsehen auf. Eine mögliche Ursache der niedrigeren Kontrastwerte könnte neben Messfehlern bzw. individuellen Schwierigkeiten im Umgang mit dem bildschirmbasierten Test auch in der zugrundeliegenden Pathologie und damit einhergehenden Veränderungen des Glaskörpers und der Netzhautarchitektur liegen.

Auch eine Woche nach der Ocriplasmininjektion liegt der ermittelte Kontrastwert mit 1,40 logCS<sub>Weber</sub> (0,26 SD) unter dem physiologischen Mittel. Er fällt im Wilcoxon-Test mit acht gültigen Werten allerdings in Relation zur Baseline (V1) und einem p-Wert von 0,017 signifikant höher aus.

In der Analyse des Intervalls V1-V2 fällt auch am Partnerauge eine Verbesserung des Kontrastsehens im Freiburg-Visual-Acuity & Contrast-Test von 1,49 logCS<sub>Weber</sub> (0,28 SD) auf 1,58 logCS<sub>Weber</sub> (0,26 SD) auf, die im Wilcoxon-Test jedoch nicht signifikant ( $p = 0,069$ ) ausfällt.

Bei der Untersuchung nach sechs Monaten (V5) wurde der mittlere Kontrastwert mit 1,51 logCS<sub>Weber</sub> (0,17 SD) bestimmt und entspricht damit, je nach Referenzbereich, wieder einem physiologischen Mittel (vgl. Schneider 2005). Auch diese Veränderung von V1 zu V5 ist mit einem p-Wert von 0,028 deutlich signifikant im Wilcoxon-Test.

Im Gegensatz dazu stellte sich der mittlere logCS<sub>Weber</sub>-Kontrast am Partnerauge im Vergleich zu V2 wieder leicht verschlechtert mit einem Wert von 1,49 (0,22 SD) dar, entsprechend konnte auch keine signifikante Verbesserung in Relation zur Baseline beobachtet werden ( $p = 0,176$  im Wilcoxon-Test).

Insgesamt konnten wir somit eine deutliche Verbesserung des Kontrastsehens am Studienauge zwischen V1 und V5 beobachten. Dass dieser Effekt zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung V2 allerdings auch am Partnerauge zu registrieren war, könnte durch einen

möglichen Lerneffekt im Umgang mit dem Testverfahren am Bildschirm zur zweiten Untersuchung erklärt werden. Ebenso ist eine individuelle Unsicherheit und Angst der Patienten vor dem invasiven Eingriff mit daraus resultierenden, testmindernden Ergebnissen in der ersten Untersuchung (V1) möglich.

In Zusammenschau aller Befunde und Testergebnisse sollte das Ergebnis am Studienauge aufgrund messbarer Steigerung der Kontrastempfindlichkeit beider Augen sowie fehlendem Effekt bei der Untersuchung mittels Bailey-Lovie-Chart, weniger als signifikante Verbesserung des Kontrastsehens nach der intravitrealen Ocriplasmininjektion, sondern vielmehr als ausbleibende Verschlechterung des Kontrastsehens wie sie von Birch et al. für eine kleine Gruppe beschrieben wurde (Birch et al. 2018) gewertet werden. Dies bedeutet, dass mit den hier getesteten Verfahren eine medikamentöse Verschlechterung des Kontrastsehens nicht nachgewiesen werden kann. Dieses Ergebnis deckt sich auch mit visuellen Resultaten der mikroperimetrischen Untersuchungen von Cacciamani et al. 2017, die zwar keine signifikante Verbesserung des BCVA beobachten konnten, aber eine foveale Sensitivitätssteigerung nach Ocriplasmintherapie nachweisen konnte (Cacciamani et al. 2017).

## 5 Zusammenfassung

Im Mittelpunkt der vorgelegten Arbeit steht die Wirkung des Enzyms Mikroplasmin (Ocriplasmin), mit dessen Hilfe eine pathologische Traktion der hinteren Glaskörpergrenzfläche auf die Netzhaut gelöst werden kann. Auch wenn der weltweite Einsatz von Ocriplasmin gemessen am Absatz in den letzten Jahren abgenommen hat (Armstrong 2017), konnten doch in zahlreichen Studien bei besserer Selektion und individueller, strenger Indikationsstellung höhere Erfolgsraten als in der Zulassungsstudie beobachtet werden (Maier et al. 2015, Dugel et al. 2016, Paul et al. 2018). Eine Studie aus dem Jahr 2018 beschreibt zudem die wirtschaftliche Überlegenheit einer Medikamenteninjektion gegenüber einer operativen Therapie in den USA (Waseem et al. 2018). Weitere Studien zur gezielteren individuellen Indikationsstellung und mögliche Ausschlusskriterien sind daher fraglos notwendig.

Primäres Ziel dieser Studie zur „Beurteilung des Kontrastsehens von Patienten mit idiopathischem Makulaforamen bzw. vitreomakulärer Traktion sechs Monate nach Injektion von Ocriplasmin“ war die Klärung der Frage, ob eine intravitreale Medikamenteninjektion von Ocriplasmin zu einer Veränderung des Kontrastsehens führen könnte.

Zur Klärung dieser Fragestellung wurden 20 Patienten, die sich mit einem durchgreifenden Makulaforamen oder einer vitreomakulären Traktion zur therapeutischen Mikroplasmininjektion in der Augenklinik der Georg-August-Universität Göttingen vorstellten, für die Studie rekrutiert. Das Patientenkollektiv bestand aus 16 weiblichen und vier männlichen Teilnehmern. Das mittlere Alter lag bei 69,5 Jahren (6,4 SD), der jüngste eingeschlossene Patient war 57,8, der älteste 83,3 Jahre alt. 17 der eingeschlossenen Patienten waren im gesamten Studienverlauf konstant phak, drei pseudophak. Als Einschlussdiagnose hatten elf Patienten eine vitreomakuläre Traktion, bei neun Patienten bestand ein Makulaforamen. Eine Studienpatientin konnte unmittelbar vor der Medikamenteninjektion nach spontaner Ablösung der vitreomakulären Traktion ohne therapeutische Intervention aus der Studie entlassen werden, so dass sich das Gesamtkollektiv auf 19 Patienten reduzierte.

Im gesamten Studienverlauf von sechs Monaten konnte OCT-morphologisch eine Ablösung der traktiven Verbindungen zwischen Retina und Glaskörper bei 13 der eingeschlossenen 19 Patienten (68,4 %) beobachtet werden. Damit liegt das Ergebnis der hinteren Glaskörperabhebung deutlich über den Ergebnissen der Zulassungsstudien (26,5 % in der VMT- bzw. 40,6 % in der Makulaforamen-Gruppe) (Stalmans et al. 2012). Drei Patienten wiesen in der Abschlussuntersuchung eine persistente Adhäsion auf. Sechs Studienpatienten (31,6 %) mussten bei bestehender Adhäsion (4x Makulaforamen, 2x vitreomakuläre Traktion) im Studienverlauf operativ versorgt werden. Bei drei Patienten erfolgte dies nach einem Monat (V3), bei zwei weiteren Patienten nach drei Monaten (V4).

In der Eingangsuntersuchung unmittelbar vor der Medikamenteneingabe wurde der mittlere BCVA mit logMAR-Wert 0,36 (min. 0,08 / max. 0,72 /  $n_{V1-\log MAR} = 18$ ), sowie bei 4/19 ein

„eingeschränktes Kontrastsehen“ ( $LCS \geq 3$  gemäß der Definition (Schaufler 2010)) bzw. im FrACT ein mittlerer  $\log CS_{\text{Weber}}$  von 1,10 (0,40 SD) erhoben.

Im Verlauf der Studie beobachteten wir eine signifikante Visusverbesserung und ein verbessertes Kontrastsehens im FrACT. Der mittlere BCVA lag bereits einen Monat nach Therapie mit einem mittleren Wert von 0,28 (0,19 SD /  $n_{V3} = 19$ ) signifikant ( $p = 0,026$ ) höher als in der Eingangsuntersuchung. In der Abschlussuntersuchung wurde er mit  $\log MAR$ -Wert = 0,17 (min. -0,06 / max. 0,42) bestimmt und war damit ebenfalls signifikant höher als zum Zeitpunkt von V1 ( $p = 0,011$ ). Ein signifikanter Unterschied des ermittelten Kontrastsehens im FrACT konnte bereits nach einer Woche post Injectionem erhoben werden: so lag der mittlere  $\log CS_{\text{Weber}}$  bei 1,40 (0,26 SD /  $n_{V2} = 8$ ) und ist damit signifikant höher als zu V1 ( $p = 0,017$ ). Auch in der Abschlussuntersuchung (V5) konnte eine signifikante Verbesserung mit einem Kontrastwert von 1,51  $\log CS_{\text{Weber}}$  (0,17 SD) verzeichnet werden ( $p = 0,028$ ).

In der Kontrastsehenuntersuchung mittels Bailey-Lovie-Chart wurde im Studienverlauf bei drei der eingeschlossenen 19 Studienpatienten erstmalig im Verlauf ein Wert von  $LCS = 3$  und damit per Definitionem ein in Relation zur Eingangsuntersuchung „reduziertes Kontrastsehen“ festgestellt (1 x V3, 2 x V4). Allerdings zeigte sich bei jedem dieser drei Patienten in der jeweils nächsten Untersuchung wieder ein physiologischer  $LCS$ -Wert, sodass der Befund höchstens als passagere, reversible Kontrastsehensminderung zu werten ist.

Das Studienergebnis ist zurückhaltend zu interpretieren. Es konnte zwar eine signifikante Verbesserung des Kontrastsehens am Studienaughorn im FrACT beobachtet werden, allerdings wurde diese Untersuchung nur mit einer Subgruppe von insgesamt acht Studienpatienten durchgeführt. Des Weiteren stellte sich die Bearbeitung der Fragestellung mittels Bailey-Lovie-Chart im Studienverlauf als nicht ideal und aufgrund der großen physiologischen Breite ( $LCS$  von 0 bis 2) statistisch nur deskriptiv auswertbar dar. Da im Verlauf der Studie jedoch keine signifikante Verschlechterung des Kontrastsehens nachgewiesen werden konnte, ist das Ergebnis aufgrund der Einschränkungen dieser Studie vielmehr als ausbleibende Verschlechterung des Kontrastsehens nach intravitrealer Ocriplasmininjektion zu werten. Um die Aussagekraft zu erhöhen, müsste eine Folgestudie mit einem größeren Studienkollektiv und der Anwendung anderer Kontrastsehenstests durchgeführt werden. Bei bekannter passagerer Visusminderung innerhalb der ersten Woche nach Medikamenteneingabe wäre ebenfalls die Untersuchung einer möglichen Kontrastsehensveränderung in diesem Zeitraum als Folgestudie sinnvoll.

## 6 Appendix

### 6.1 Rohdaten Studienauge

Tabelle A1: BCVA – korrekte Buchstabenanzahl (Studienauge)

	V1	V2	V3	V4	V5
Patient <sub>1</sub>		73	72	78	72
Patient <sub>2</sub>	68	75	75	78	
Patient <sub>3</sub>	61	53	56	56	
Patient <sub>4</sub>	63	74	77	90	77
Patient <sub>5</sub>	58	62	71	70	73
Patient <sub>6</sub>	81	73	85	84	88
Patient <sub>7</sub>	61	64	61		
Patient <sub>8</sub>	63	67	72	73	76
Patient <sub>9</sub>	74	75	77	75	74
Patient <sub>10</sub>	70		76		
Patient <sub>11</sub>	77	68	77		
Patient <sub>13</sub>	80	83	82	83	87
Patient <sub>14</sub>	49	51	46		
Patient <sub>15</sub>	58	62	63	66	64
Patient <sub>16</sub>	74	78	77	77	79
Patient <sub>17</sub>	71	74	75	67	75
Patient <sub>18</sub>	63	74	69	78	78
Patient <sub>19</sub>	55	59	67	74	71
Patient <sub>20</sub>	57	64	71	73	80

Tabelle A2: Bailey-Lovie-Chart – Buchstabenanzahl nach Kontrast (Studienauge)

	V1		V2		V3		V4		V5	
	HC	LC								
<b>Patient<sub>1</sub></b>	39	36	40	37	41	31	37	34	45	34
<b>Patient<sub>2</sub></b>	34	32	40	34	38	30	40	32		
<b>Patient<sub>3</sub></b>	29	21	20	15	27	16	26	18		
<b>Patient<sub>4</sub></b>	34	26	45	39	46	38	54	42	48	39
<b>Patient<sub>5</sub></b>	35	28	31	25	38	37	45	39	43	40
<b>Patient<sub>6</sub></b>	54	40	40	32	53	40	54	42	55	44
<b>Patient<sub>7</sub></b>	26	24	25	25	30	25				
<b>Patient<sub>8</sub></b>	35	30	35	30	45	33	43	36	45	39
<b>Patient<sub>9</sub></b>	45	37	43	33	50	34	45	33	44	35
<b>Patient<sub>10</sub></b>	38	35			39	35				
<b>Patient<sub>11</sub></b>	43	36	30	24	35	29				
<b>Patient<sub>13</sub></b>	44	41	55	47	50	43	49	46	52	49
<b>Patient<sub>14</sub></b>	16	15	13	15	16	16				
<b>Patient<sub>15</sub></b>	27	22	32	29	29	28	38	26	36	28
<b>Patient<sub>16</sub></b>	41	27	47	39	49	43	48	44	49	43
<b>Patient<sub>17</sub></b>	36	35	33	34	39	37	38	38	45	40
<b>Patient<sub>18</sub></b>	34	18	44	27	38	22	48	31	47	29
<b>Patient<sub>19</sub></b>	25	17	30	22	37	30	42	28	36	32
<b>Patient<sub>20</sub></b>	23	18	33	21	41	31	44	37	50	39

Legende: HC = high contrast, LC = low contrast

Tabelle A3: Bailey-Lovie-Chart – Low-Contrast-Sensitivity-Stufen (Studienauge)

	V1 [LCS]	V2 [LCS]	V3 [LCS]	V4 [LCS]	V5 [LCS]
Patient <sub>1</sub>	0	0	1	1	2
Patient <sub>2</sub>	0	1	2	2	
Patient <sub>3</sub>	3	1	3	2	
Patient <sub>4</sub>	2	1	1	3	2
Patient <sub>5</sub>	1	1	0	1	1
Patient <sub>6</sub>	3	1	3	2	2
Patient <sub>7</sub>	0	-1	2		
Patient <sub>8</sub>	1	1	2	1	1
Patient <sub>9</sub>	2	2	3	2	2
Patient <sub>10</sub>	1		1		
Patient <sub>11</sub>	1	1	1		
Patient <sub>13</sub>	1	1	1	1	1
Patient <sub>14</sub>	1	0	0		
Patient <sub>15</sub>	2	1	0	3	1
Patient <sub>16</sub>	3	2	1	1	1
Patient <sub>17</sub>	1	0	1	0	1
Patient <sub>18</sub>	3	3	3	3	3
Patient <sub>19</sub>	1	1	1	3	0
Patient <sub>20</sub>	1	2	2	2	2

Tabelle A4: Freiburg-Visual-Acuity &amp; Contrast-Test (Studienauge)

	V1 [ $\log CS_{\text{Weber}}$ ]	V2 [ $\log CS_{\text{Weber}}$ ]	V5 [ $\log CS_{\text{Weber}}$ ]
Patient <sub>13</sub>	1,63638802010786	1,73282827159699	1,61888491929015
Patient <sub>14</sub>	0,470954829234231	0,917753345256331	
Patient <sub>15</sub>	0,761452112318672	1,20690839982342	1,33488826292495
Patient <sub>16</sub>	1,19212686799667	1,50933934664386	1,39308147405171
Patient <sub>17</sub>	1,46597389394386	1,52071268352383	1,6458915608526
Patient <sub>18</sub>	1,2720522904552	1,26121944151563	1,41566877563247
Patient <sub>19</sub>	1,25884840114821	1,44916039493421	1,38880793913157
Patient <sub>20</sub>	0,712982498677898	1,57921938045143	1,79452496325911

## 6.2 Rohdaten Partnerauge

Tabelle A5: BCVA – korrekte Buchstabenanzahl (Partnerauge)

	V1	V2	V3	V4	V5
<b>Patient<sub>1</sub></b>		81	74	80	79
<b>Patient<sub>2</sub></b>	74	75	71	65	
<b>Patient<sub>3</sub></b>	79	82	82	85	73
<b>Patient<sub>4</sub></b>	87		93	88	89
<b>Patient<sub>5</sub></b>	62	71	67	68	68
<b>Patient<sub>6</sub></b>	84		80	79	81
<b>Patient<sub>7</sub></b>	83		82		
<b>Patient<sub>8</sub></b>	87		88	88	87
<b>Patient<sub>9</sub></b>	80	77	78	75	78
<b>Patient<sub>10</sub></b>	87		87		
<b>Patient<sub>11</sub></b>	11		11		
<b>Patient<sub>13</sub></b>	70		75	72	77
<b>Patient<sub>14</sub></b>	83		82		
<b>Patient<sub>15</sub></b>	77	79	82	84	74
<b>Patient<sub>16</sub></b>	85	83	82	86	88
<b>Patient<sub>17</sub></b>	73	73	72	76	77
<b>Patient<sub>18</sub></b>	61	62	64	64	74
<b>Patient<sub>19</sub></b>	78	77	79	79	71
<b>Patient<sub>20</sub></b>	84	84	85	83	83

Tabelle A6: Bailey-Lovie-Chart – Buchstabenanzahl nach Kontrast (Partnerauge)

	V1		V2		V3		V4		V5	
	HC	LC								
<b>Patient<sub>1</sub></b>	41	36	46	38	48	34	44	37	46	40
<b>Patient<sub>2</sub></b>	38	27	39	25	38	25	41	19		
<b>Patient<sub>3</sub></b>	52	39	49	36	54	42	53	39	43	28
<b>Patient<sub>4</sub></b>	55	54			55	52	55	52	54	49
<b>Patient<sub>5</sub></b>	38	32	42	37	33	34	35	27	38	34
<b>Patient<sub>6</sub></b>	54	44			52	43	46	36	51	37
<b>Patient<sub>7</sub></b>	48	38			49	39				
<b>Patient<sub>8</sub></b>	54	49			55	48	55	46	55	48
<b>Patient<sub>9</sub></b>	46	36	50	36	44	30	45	34	48	39
<b>Patient<sub>10</sub></b>	50	40			52	48				
<b>Patient<sub>11</sub></b>	0	0			0	0				
<b>Patient<sub>13</sub></b>	41	35			41	39	43	39	41	38
<b>Patient<sub>14</sub></b>	53	48			52	45				
<b>Patient<sub>15</sub></b>	46	37	49	48	49	43	49	41	45	39
<b>Patient<sub>16</sub></b>	55	46	54	52	54	49	54	50	55	53
<b>Patient<sub>17</sub></b>	44	32	40	32	43	32	47	31	47	36
<b>Patient<sub>18</sub></b>	31	22	31	23	34	18	34	19	45	26
<b>Patient<sub>19</sub></b>	45	27	44	28	49	33	48	34	42	27
<b>Patient<sub>20</sub></b>	53	47	55	49	55	50	54	44	53	43

Tabelle A7: Bailey-Lovie-Chart – Low-Contrast-Sensitivity-Stufen (Partnerauge)

	V1 [LCS]	V2 [LCS]	V3 [LCS]	V4 [LCS]	V5 [LCS]
Patient <sub>1</sub>	1	1	3	1	1
Patient <sub>2</sub>	2	3	3	4	
Patient <sub>3</sub>	3	3	2	3	3
Patient <sub>4</sub>	0		1	0	1
Patient <sub>5</sub>	2	0	0	1	1
Patient <sub>6</sub>	2		2	2	4
Patient <sub>7</sub>	2		2		
Patient <sub>8</sub>	1		1	2	1
Patient <sub>9</sub>	2	3	3	2	2
Patient <sub>10</sub>	2		1		
Patient <sub>11</sub>	1				
Patient <sub>13</sub>	1		0	1	0
Patient <sub>14</sub>	1		2		
Patient <sub>15</sub>	2	0	1	2	1
Patient <sub>16</sub>	2	0	1	1	0
Patient <sub>17</sub>	3	1	2	3	3
Patient <sub>18</sub>	2	2	3	3	4
Patient <sub>19</sub>	4	3	3	3	2
Patient <sub>20</sub>	1	1	1	2	2

Tabelle A8: Freiburg-Visual-Acuity &amp; Contrast-Test (Partnerauge)

	V1 [ $\log CS_{\text{Weber}}$ ]	V2 [ $\log CS_{\text{Weber}}$ ]	V5 [ $\log CS_{\text{Weber}}$ ]
Patient <sub>13</sub>	1,54363396687096	1,78781239559604	1,55052160081264
Patient <sub>14</sub>	1,75448733218585	1,77728352885242	
Patient <sub>15</sub>	1,51356952114557	1,75202673363819	1,50100063641985
Patient <sub>16</sub>	1,59176003468815	1,66054855869356	1,60642479673041
Patient <sub>17</sub>	1,36501919994877	1,38352448611143	1,4834646261042
Patient <sub>18</sub>	1,00195873563657	1,06499684854635	1,10846254232744
Patient <sub>19</sub>	1,26400211590821	1,47108329972235	1,39577394691553
Patient <sub>20</sub>	1,86646109162978	1,73873713120751	1,81815641205523

## 7 Literaturverzeichnis

- Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, Fawzi A, Lim JI, Vemulakonda GA, Ying G (2020): Idiopathic Macular Hole Preferred Practice Pattern®. *Ophthalmology* 127, P184–P222
- Armstrong M (2017) Snippet roundup: Teva and Thrombogenics get some short-term relief, Evaluate, <https://www.evaluate.com/vantage/articles/news/snippet-roundup-teva-and-thrombogenics-get-some-short-term-relief>, Zugriff am 28.01.2019
- Bach M (2007) The Freiburg Visual Acuity Test – Variability unchanged by post-hoc re-analysis. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 245, 965-971
- Bach M, Wesemann W, Kolling G, Bühren J, Krastel H, Schiefer U (2008): Photopisches Kontrastsehen: Örtliche Kontrastempfindlichkeit. *Der Ophthalmologe* 105, 46-59
- Bach, M (2016): Manual of the Freiburg Vision Test 'FrACT', [http://michaelbach.de/fract/media/FrACT3\\_Manual.pdf](http://michaelbach.de/fract/media/FrACT3_Manual.pdf), Zugriff am 28.01.2019
- Bartz-Schmidt K-U, Bertram B, Bornfeld N, Bresgen M, Eter N, Feltgen N, Friedrichs W, Heimann H, Helbig H, Hoerauf H, et al. (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 (Stand Mai 2013), *Klin Monbl Augenheilkd* 230, 629-634
- Birch DG, Benz MS, Miller DM, Antoszyk AN, Markoff J, Kozma P, Meunier E, Sergott RC, OASIS Study Team (2018): Evaluation of full-field electroretinogram reductions after Ocriplasmin treatment: Results of the OASIS Trial ERG Substudy. *Retina* 38, 364-378
- Bonfiglio A, Lagazzo A, Repetto R, Stocchino A (2015): An experimental model of vitreous motion induced by eye rotations. *Eye Vis (Lond)* 2, 10
- Cacciamani A, Gelso A, Simonett JM, Ripandelli G, Pileri M, Stirpe M, Scarinci F (2017): Longitudinal microperimetry evaluation after intravitreal ocriplasmin injection for vitreomacular traction. *Retina* 37, 1832-1838
- Chan CK, Crosson JN, Mein CE, Daher N (2017): Pneumatic vitreolysis for relief of vitreomacular traction. *Retina* 37, 1820-1831
- Chan CK, Wessels IF, Friedrichsen EJ (1995): Treatment of idiopathic macular holes by induced posterior vitreous detachment. *Ophthalmology* 102, 757-767
- Chow N, Hong T, Chang A (2018): Multimodal imaging of macular subretinal deposits following intravitreal ocriplasmin injection. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2, 80-84
- Chylack LTJ, Wolfe JK, Singer DM, Leske MC, Bullimore MA, Bailey IL, Friend J, McCarthy D, Wu SY (1993): The Lens Opacities Classification System III. The Longitudinal Study of Cataract Study Group. *Arch Ophthalmol* 111, 831-836
- Deklaration des Weltärztebundes von Helsinki - Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen. 2013  
[http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/downloads/pdf-Ordner/International/Deklaration-von-Helsinki\\_2013\\_DE.pdf](http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/International/Deklaration-von-Helsinki_2013_DE.pdf) Zugriff am 28.01.2019

- Dimopoulos S, Bartz-Schmidt KU, Gelisken F, Januschowski K, Ziemssen F (2015): Rate and timing of spontaneous resolution in a vitreomacular traction group: should the role of watchful waiting be re-evaluated as an alternative to ocriplasmin therapy? *Br J Ophthalmol* 99, 350-353
- 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
- EPAR summary Jetrea / Ocriplasmin (2017), European Medicines Agency, [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002381/WC500142159.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002381/WC500142159.pdf) Zugriff am 28.01.2019
- Feng HL, Roth DB, Hasan A, Fine HF, Wheatley HM, Prenner JL, Shah SP, Modi KK, Feuer WJ (2018): Intravitreal Ocriplasmin in clinical practice: Predictors of Success, Visual Outcomes, and Complications. *Retina* 38, 128-136
- Holekamp NM (2010): The vitreous gel: more than meets the eye. *Am J Ophthalmol* 149, 32-36
- Höllerhage K: Das menschliche Kontrastsehen - Vergleich zweier Testverfahren. Med. Diss. Freiburg 2011
- Jackson TL, Donachie PHJ, Sparrow JM, Johnston RL (2013b): United Kingdom National Ophthalmology Database Study of Vitreoretinal Surgery: report 1; case mix, complications, and cataract. *Eye* 27, 644-651
- Jackson TL, Nicod E, Simpson A, Angelis A, Grimaccia F, Kanavos P (2013a): Symptomatic vitreomacular adhesion. *Retina* 33, 1503-1511
- Jackson TL, Steel DH (2017): It's a gas! Pneumatic release of VMT. *Eye* 31, 347-348
- Johnson MW (2010): Posterior Vitreous Detachment: Evolution and Complications of Its Early Stages. *American Journal of Ophthalmology* 149, 371-382
- Kampik A (2012): Pathology of epiretinal membrane, idiopathic macular hole, and vitreomacular traction syndrome. *Retina* 32, 194-198
- Kelly NE, Wendel RT (1991): Vitreous surgery for idiopathic macular holes. Results of a pilot study. *Arch Ophthalmol* 109, 654-659
- Kuppermann BD (2012): Ocriplasmin for pharmacologic vitreolysis. *Retina* 32, 225-231
- Levy DT, Vernick JS, Howard KA (1995): Relationship Between Driver's License Renewal Policies and Fatal Crashes Involving Drivers 70 Years or Older. *JAMA* 274, 1026-1030
- Machemer R, Buettner H, Norton EW, Parel JM (1971): Vitrectomy: a pars plana approach. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 75, 813-820
- Maier M, Abraham S, Frank C, Feucht N, Lohmann CP (2015): Ocriplasmin zur Behandlung der symptomatischen vitreomakulären Traktion mit und ohne Makulaforamen. *Der Ophthalmologe* 112, 990-994

- Michalewska Z, Michalewski J, Dulczewska-Cichecka K, Nawrocki J (2014): Inverted internal limiting membrane flap technique for surgical repair of myopic macular holes. *Retina* 34, 664-669
- Mori K, Saito S, Gehlbach PL, Yoneya S (2007): Treatment of stage 2 macular hole by intravitreal injection of expansile gas and induction of posterior vitreous detachment. *Ophthalmology* 114, 127-133
- Neffendorf JE, Kirthi V, Pringle E, Jackson TL (2017): Ocriplasmin for symptomatic vitreomacular adhesion. *Cochrane Database Syst Rev* 10, Art. No.: CD01118
- Owsley C, Stalvey BT, Wells J, Sloane ME, McGwin G Jr (2001): Visual Risk Factors for Crash Involvement in Older Drivers With Cataract. *Archives of Ophthalmology* 119, 881-887
- Paul C, Heun C, Muller HH, Fauser S, Kaymak H, Kazerounian S, Sekundo W, Mennel S, Meyer CH, Schmitz-Valckenberg S, et al. (2017): 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, Muller HH, Wachtlin J, Mennel S, Muller 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
- Purtskhvanidze K, Balken L, Hamann T, Woster L, von der Burchard C, Roider J, Treumer F (2018): Long-term follow-up of lamellar macular holes and pseudoholes over at least 5 years. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 256, 1067-1078
- 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
- Schaufler A (2010): Voraussetzungen einer erfolgreichen Low Vision Anpassung. *DOZ* 12, 60-63
- Schneider D: Ein neuer Kontrastsehtest (FrACT). Optimierung, Normwerterhebung und Untersuchungen zum Kontrastsehen bei Niedrigvisusbedingungen. *Med. Diss. Freiburg* 2005
- Schneider EW, Johnson MW (2011): Emerging nonsurgical methods for the treatment of vitreomacular adhesion: a review. *Clin Ophthalmol* 5, 1151-1165
- Sebag J (1987): Ageing of the vitreous. *Eye* 1, 254-262
- Sebag J (2008): Vitreoschisis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 246, 329-332
- Song SJ, Smiddy WE (2014): Ocriplasmin for symptomatic vitreomacular adhesion: an evidence-based review of its potential. *Core Evid* 2, 51-59
- Spitzer MS, Januschowski K (2015): Gesunder Glaskörper und seine Alterung. *Ophthalmologie* 112, 552-558
- Stalmans P, Benz MS, Gandorfer A, Kampik A, Girach A, Pakola S, Haller JA (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

Steel DHW, Lotery AJ (2013): Idiopathic vitreomacular traction and macular hole: a comprehensive review of pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eye* 27, S1-21

Waseem T, Reinhart C, Wagner AL, Kapoor KG (2018): Updated Cost-Effectiveness of Intravitreal Ocriplasmin for Vitreomacular Adhesion and Macular Hole. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 49, e240-e248

Wesemann W (2002): Sehschärfebestimmung mit Freiburger Visustest, Bailey-Lovie-Tafel und Landoltring-Tafel. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 219, 660-667

## Danksagung

Ich danke meinem Betreuer, Herrn Prof. Dr. Nicolas Feltgen, für seine engagierte persönliche Unterstützung während des gesamten Studienzeitraums, sowie bei der Erstellung der vorliegenden Arbeit. Seiner Anregung und Motivierung ist es zu verdanken, daß diese Arbeit auf dem Kongress der Retinologischen Gesellschaft 2019 in Ludwigshafen vorgestellt werden konnte.

Ebenso gilt mein Dank Herrn Prof. Dr med. Rainer Laskawi für alle wohlwollende Unterstützung dieser Arbeit in seiner Funktion als Kobetreuer.

Ohne den außerordentlichen Einsatz von Frau Marion Pieper als Study Nurse der Augenklinik der Universität Göttingen hinsichtlich Organisation und Betreuung der Studie wäre ein reibungsloser Verlauf nicht möglich gewesen. Ihr gilt mein herzlicher Dank. Ebenso möchte ich Herrn Sebastian Pfeiffer vom Institut für medizinische Statistik der Universität Göttingen für die statistische Aufarbeitung der Studie und für seine Gesprächsbereitschaft zur Klärung statistischer Fragen danken.

---

## Lebenslauf

Am 13. Dezember 1992 wurde ich, Nikolas Benedikt Simeon Schrader, als Sohn des Augenarztes Prof. Dr. med. Wolfgang Schrader und der Ärztin Dr. med. Betina Gruner-Schrader, geb. Gruner, als Dritter von vier Geschwistern in Freiburg im Breisgau geboren.

Von 1999 bis 2003 besuchte ich die Grundschule Dürrbachgrund, anschließend das Wirsberg-Gymnasium in Würzburg bis zum Abitur am 01. Juli 2011. Danach trat ich ein freiwilliges Soziales Jahr in der Missionsärztlichen Klinik Würzburg an und hatte im April 2012 die Möglichkeit einer Hospitation im Centre Ophthalmologique Claire-Vision (Kamerun).

Zum Sommersemester 2012 nahm ich das Studium der Humanmedizin an der Georg-August-Universität in Göttingen auf. Am 26. und 27. November 2018 legte ich den dritten Teil der ärztlichen Prüfung ab und erhielt am 13. Dezember 2018 die Approbation als Arzt.

Den Studienverlauf dieser medizinischen Dissertation begleitete ich ab August 2015 und betreute zusammen mit Frau Marion Pieper als Study Nurse die Patienten im Rahmen der Untersuchungen in der Augenklinik der Universitätsmedizin Göttingen. In enger Kooperation mit Herrn Prof. Dr. Nicolas Feltgen untersuchte ich ab 2018 die klinischen Hintergründe und bewertete mit Herrn Sebastian Pfeiffer vom Institut für medizinische Statistik die Rohdaten dieser Erhebung. Das Ergebnis dieser Arbeit konnte vorab auf dem Kongress der Retinologischen Gesellschaft 2019 in Ludwigshafen präsentiert werden.

Seit dem 1. März 2019 arbeite ich als Assistenzarzt an dem Universitätsklinikum Würzburg in der Klinik und Poliklinik für Anästhesie (Klinikdirektor und Ordinarius: Univ.-Prof. Dr. med. Patrick Meybohm, MHBA).