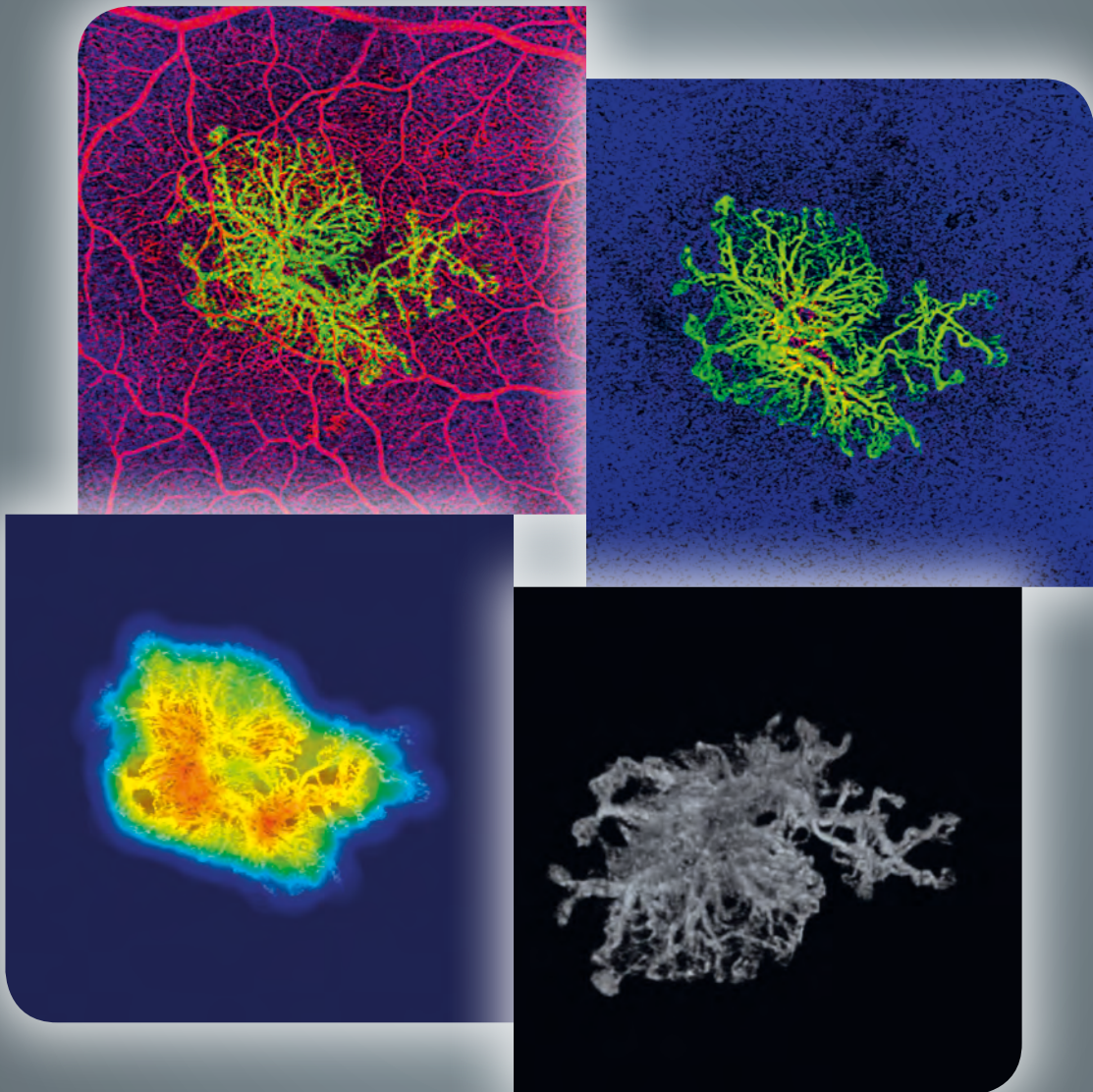


AMD

EINE ÜBERSICHT DER KLINISCHEN FORMEN



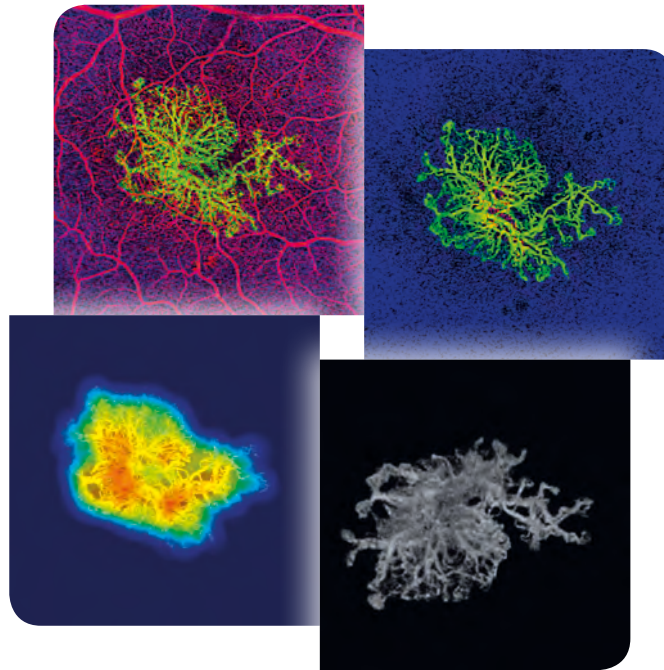
Oudy Semoun

Alexandra Miere

Mayer Srour

Eric Souied

und das Ophthalmology Créteil Team



Liebe Leserin, lieber Leser!

Dieses Buch legt die Ansichten der Autorinnen und Autoren dar und gibt nicht notwendigerweise die Meinungen von Laboratoires Théa wieder.

Jede Form der Reproduktion der Seiten dieses Buches, im Ganzen oder auch auszugsweise, ohne vorherige schriftliche Genehmigung des Herausgebers, ist untersagt, illegal und begründet eine Rechtsverletzung. Die Reproduktion ist nur dort erlaubt, wo das kopierte Material ausschließlich zum privaten Gebrauch des Kopierenden und nicht zur kollektiven Nutzung dient, und im Falle einer kurzen Analyse und Zitierung, deren Verwendung durch den wissenschaftlichen oder schulischen Charakter der Arbeit, in der sie verwendet werden, gerechtfertigt ist. (Französisches Gesetz vom 11. März 1957, Art. 40 und 41, und Französisches Strafgesetzbuch, Art. 425).



Vorwort

Dieses Buch wurde vom Team der Ophthalmologischen Abteilung des Créteil Intercommunal Hospital geschrieben. Ziel ist es, das gesamte Spektrum klinischen Wissens über altersbedingte Makuladegeneration zu präsentieren.

In den letzten Jahren ist unser Verständnis der Bedeutung des genetischen Ursprungs von AMD, zusammen mit dem Einfluss von Umwelt- und Ernährungsfaktoren, gewachsen. Die Makula-Bildgebung wurde multimodal: mit Farb- und Multicolor® Fotografien, Autofluoreszenz- und Infrarotfotografien, Fluoreszein-Angiografie, Indocyaningrün-Angiografie, OCTA, Spectral-Domain-OCT, EDI-OCT sowie Weitfeld- und Ultraweitfeld-Bildgebung.

Die Informationen, die durch diese neuen Bildgebungsverfahren gewonnen werden, haben es erforderlich gemacht, die Gruppe der Erkrankungen, die als „altersbedingte Makuladegeneration“ kategorisiert sind, erneut zu überdenken. Dies führte zu einer noch stärkeren Verfeinerung der assoziierten klinischen Beschreibung und zu Veränderungen im AMD-Klassifikationssystem. Pigmentepithelabhebung (PED) deckt ein Spektrum an Erscheinungsformen mit unterschiedlicher Semiologie und Prognose ab, wie zum Beispiel seröse PED, fibrovaskuläre PED, faltige PED und fibröse PED. Fibrose und Atrophie, die der Neovaskularisation zugrunde liegen, sind nicht länger undurchsichtig, sondern besser **beschrieben** und besser zu **erkennen**. Letztlich macht es EDI-OCT möglich, zwischen verschiedenen pachychoroidalen Erkrankungen, wie retinaler Pigmentepitheliopathie, zentraler seröser Chorioretinopathie, polypoidaler Vaskulopathie und im Erwachsenenalter beginnender foveomakulärer vitelliformer Dystrophie, zu unterscheiden. Atrophische AMD beginnt in die therapeutischen Überlegungen der Erkrankung einzufließen, und die klinischen Formen der verschiedenen Erscheinungsbilder, die unter diesem Begriff zusammengefasst sind, werden schrittweise beschrieben.

Das letzte Puzzlestück ist die longitudinale Patientenbeobachtung – prospektiv und retrospektiv. Die Technik des Eye Trackings wurde für die Optimierung der Patientenbeobachtung immens wichtig, sowohl was den natürlichen Verlauf der Erkrankung betrifft als auch nach der Behandlung, vorwiegend mittels OCT.

Prof. Eric Souied

Leiter der Ophthalmologischen Abteilung,
Créteil Intercommunal Hospital Centre

Vorwort

Koordiniert von



Oudy Semoun



Alexandra Miere



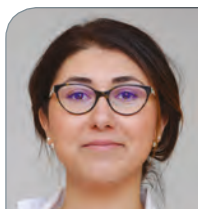
Mayer Srour



Eric Souied

Danksagung

Ophthalmologische Abteilung, Créteil Intercommunal Hospital Centre



Manar Addou



Francesca Amoroso



Polina Astroz



Jean-Louis Bacquet



Roxane Bunod



Vittorio Capuano



Ala El Ameen



Agnès Glacet



Gérard Mimoun



Alexandra Mouallem



Hassiba Oubraham



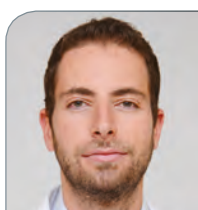
Sergio Piscitello



Giuseppe Querques



David Sayag



Daniel Seknazi



Pierre Sustronck



Julien Tilleul



Joel Uzzan



Setha Vo-kim



Olivia Zambrowski

Inhalt

1	Altersbedingte Makuladegeneration: Epidemiologie, Umwelt- und genetische Risikofaktoren	13
	Alexandra Mouallem-Bézière, Jean-Louis Bacquet	
2	Multimodale Bildgebung für altersbedingte Makuladegeneration	21
	Teil 1: Nicht-invasive Bildgebung	22
	Setha Vo Kim, Francesca Amoroso	
	Teil 2: Optische Kohärenztomografie-Angiografie (OCTA)	34
	Alexandra Miere, Roxane Bunod, Eric Souied	
	Teil 3: Invasive Bildgebung	40
	Setha Vo Kim, Francesca Amoroso	
3	Frühe und intermediäre AMD	47
	Mayer Srour	
4	Typ 1 Neovaskularisation	61
	4.1 Typ 1 - Jean-Louis Bacquet, Alexandra Mouallem-Bézière	62
	4.2 Ruhend - Vittorio Capuano	70
	4.3 Risse im retinalen Pigmentepithel - Alexandra Mouallem-Bézière	78
	4.4 Faltige Pigmentepithelabhebung - Gérard Mimoun	82
	4.5 Besonderer Heilungsmodus der prä-epithelialen Typ2-Neovaskularisation nach anti-VEGF-Behandlung: „Iglus“ - Gérard Mimoun	90
	4.6 Polypoidale choroidale Vaskulopathie (aneurismatische Typ 1 choroidale Neovaskularisation) - Mayer Srour, David Sayag	96
	4.7 Fibröse choroidale Neovaskularisation	104
	Alexandra Miere, Manar Addou-Regnard, Eric Souied	

5	Typ 2 Neovaskularisation	111
	Al'a El Ameen	
6	Typ 3 Neovaskularisation	119
	Alexandra Miere, Giuseppe Querques, Roxane Bunod, Eric Souied	
7	Im Erwachsenenalter beginnende foveomakuläre vitelliforme Dystrophie (AFVD)	129
	Jean-Louis Bacquet, Agnès Glacet-Bernard	
8	Geografische Atrophie: eine neue Klassifizierung	141
	Vittorio Capuano, Joel Uzzan	
9	Differenzialdiagnosen von AMD	151
	Polina Astroz, Olivia Zambrowski	
10	Mikroernährung und altersbedingte Makuladegeneration	169
	Sergio Piscello, Pierre Sustronck	
11	Behandlungsprotokolle für exsudative AMD	179
	Hassiba Oubraham	
12	Künstliche Intelligenz und AMD	189
	Daniel Seknazi, Oudy Semoun	



Altersbedingte Makuladegeneration: Epidemiologie, Umwelt- und genetische Risikofaktoren

Alexandra Mouallem-Bézière, Jean-Louis Bacquet

Altersbedingte Makuladegeneration (AMD) ist eine häufige Augenerkrankungen bei älteren Menschen, die eine schwere Beeinträchtigung des Sehvermögens verursacht. Die Pathophysiologie der AMD ist weitgehend unbekannt: Sie ist eine komplexe, multifaktorielle Erkrankung, welche die Alterung der Retina und eine Kombination aus Umwelt- und genetischen Risikofaktoren umfasst.

1. Epidemiologie

Die meisten der großen epidemiologischen Studien zur altersbedingten Makuladegeneration (AMD) wurden in den Vereinigten Staaten durchgeführt¹⁻³. Die Beaver Dam Eye Study³ schätzt die Prävalenz von fortgeschrittenen Formen der Erkrankung auf 1,6% der Gesamtbevölkerung und auf 7,1% bei Personen über 75 Jahren. In Europa sind die Daten der EUREYE Studie⁴ konsistent mit den amerikanischen Daten und deuten auf eine Prävalenz von 1,2% für geografische Atrophie und 2,3% für exsudative Formen hin. In Frankreich betrifft die Erkrankung schätzungsweise 1,5 Millionen Menschen⁴. Es wurde geschätzt, dass im Jahr 2020 weltweit etwa 196 Millionen Menschen an einer Form der AMD leiden⁵.

2. Konstitutionelle und umweltbezogene Risikofaktoren

1) Konstitutionelle Faktoren

Mehrere konstitutionelle Faktoren wurden untersucht, um ihre Rolle bei der Entstehung der Erkrankung zu identifizieren. Alter ist offensichtlich ein Faktor, wobei mit dem Alter die Prävalenz steigt. Zusätzlich variiert die Prävalenz je nach ethnischer Herkunft der untersuchten Populationen⁶. Fortgeschrittene Formen der AMD sind in kaukasischen Populationen weiter verbreitet als in Populationen mit dunkler Haut⁷. Was das Geschlecht betrifft haben einige Meta-Analysen für die Erkrankungsprävalenz keine Unterschiede zwischen Männern und Frauen gefunden⁷. Dennoch fand die Beaver Dam Study³ eine höhere Inzidenz von altersbedingter Makuladegeneration bei Frauen über 75 Jahren im Vergleich zu Männern desselben Alters.

Zahlreiche Studien haben Korrelationen zwischen bestimmten kardiovaskulären Risikofaktoren und AMD festgestellt. Klein *et al.*⁸ fanden eine Korrelation zwischen Patienten mit neovaskulärer AMD und dem Bestehen einer kardiovaskulären Erkrankung. Daten der AREDS Studie zeigen eine höhere kardiovaskuläre Mortalität bei Patienten mit AMD⁹. Andere Studien, wie z.B. der AREDS Report No.19, haben jedoch keinen Zusammenhang zwischen AMD und Angina pectoris gefunden¹⁰. Hoher Blutdruck wurde unabhängig davon untersucht. Die Ergebnisse sind ähnlich divergent, mit einigen Studien, die Zusammenhänge fanden¹¹, und anderen, die keine fanden¹².

Der Blutlipidspiegel wurde ebenfalls in mehreren Studien unabhängig betrachtet. Es wurde gezeigt, dass der Lipidmetabolismus an der Pathophysiologie der AMD beteiligt ist, insbesondere via Lipoprotein E, das als Faktor für genetische Anfälligkeit für AMD vorgeschlagen wurde^{13,14}. Auch hier sind die Ergebnisse widersprüchlich, was eine Korrelation zwischen Blutlipiden und Krankheitssuszeptibilität betrifft.

2) Umweltfaktoren

a) Rauchen, Alkohol, Body Mass Index (BMI)

Rauchen wurde als Hauptrisikofaktor identifiziert¹⁵. Alkoholkonsum wurde ebenfalls als ein wichtiger Risikofaktor für altersbedingte Makuladegeneration (AMD) aufgezeigt¹⁶. Eine jüngere Studie fand eine erhöhte Inzidenz von atrophischer AMD nach 15 Jahren exzessiven Alkoholkonsums¹⁷. Der BMI ist ebenfalls ein erwiesener Risikofaktor für AMD¹⁸.

b) Omega-3 und Vitamine

Omega-3 spielen eine physiologische Rolle in den Fotorezeptor-Außensegmenten. Langkettige, mehrfach ungesättigte Fettsäuren (DHA: Docosahexaensäure und EPA: Eicosapentaensäure) werden aus Linolensäure in der Nahrung synthetisiert. Eine Meta-Analyse von Omega-3 Konsum fand heraus, dass dieser mit einem reduzierten Risiko, eine AMD zu entwickeln, assoziiert war¹⁹.

Lutein und Zeaxanthin sind die zwei Beta-Carotine, die in der Retina zu finden sind, mit der höchsten Konzentration in der Makula. Diese Pigmente absorbieren zumindest 40% des blauen Lichts. Mehrere Studien fanden heraus, dass die Aufnahme von Lutein und Zeaxanthin vorteilhaft zur Abwendung der Erkrankung ist²⁰, aber diesen Ergebnissen wird durch andere Studien widersprochen^{3,21}.

Auch Antioxidantien wurden untersucht. Der AREDS Report No. 8²² stellte einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Einnahme von Antioxidantien (Vitamine C und E und Beta-Carotin) und Zink und einem reduzierten Risiko für exsudative AMD im Vergleich zu Placebo fest.

Die NAT2 Studie zielte darauf ab, die Wirksamkeit von DHA- und EPA-Supplementation hinsichtlich der Prävention von choroidaler Neovaskularisation nach 3 Jahren bei Patienten mit altersbedingter Makuladegeneration (AMD) zu evaluieren²³. Diese Studie fand bei den Patienten mit dem höchsten DHA- und EPA-Spiegel eine signifikante Reduktion (68%) des Risikos für die Entwicklung einer exsudativen Form der Erkrankung. Die genetische Analyse dieser Kohorte zeigte auch, dass der protektive Effekt der Supplementation bei jenen Patienten am höchsten war, die das C-Allel des CFH Y402H Polymorphismus nicht aufwiesen²⁴.

3. Genetische Risikofaktoren für AMD- Suszeptibilität und genetische Faktoren, die das Ansprechen auf Behandlung beeinflussen

Unser Verständnis der genetischen Faktoren hinter der AMD entwickelte sich zusammen mit den Fortschritten der genetischen Analysemethoden, die von familienbasierter Analyse bis hin zu Assoziationsstudien großer Populationen mit AMD im Vergleich zu Kontrollpopulationen reichen.

1) Familienbasierte Genetik

Die Hypothese zur genetischen Suszeptibilität für frühe, intermediäre und fortgeschrittene AMD wurde erstmals von Gass im Jahr 1973 aufgestellt²⁵. Gass hatte mehrere Familien mit Fällen von AMD beobachtet und die Hypothese aufgestellt, dass die Erkrankung eine autosomal dominante Störung ist. Andere Studien zur Häufung in Familien fanden eine höhere Häufigkeit der Erkrankung bei Verwandten von bestehenden Patienten²⁶⁻²⁸.

Die Existenz einer genetischen Komponente wurde auch im Lichte der hoch phänotypischen Konkordanz zwischen monozygoten Zwillingen nahegelegt²⁹⁻³¹. Monozygote Zwillingsstudien können auch genutzt werden, um die „Vererbbarkeit“ einer Krankheit zu beurteilen, z.B. den Anteil an einem Phänotyp, der dem Genotyp zugerechnet werden kann. Die Vererbbarkeit von AMD wird basierend auf den durchgeführten Studien auf 45% bis 70% geschätzt^{32,33}.

Studien zum genetischen Zusammenhang, die in Familien durchgeführt wurden, in denen Personen an der Erkrankung leiden, haben verschiedene chromosomale Loci für Suszeptibilität identifiziert. Im Jahr 1998 publizierten Klein *et al.*³⁴ die erste Assoziationsstudie, die einen Locus für Suszeptibilität zu 1q zuordnete. Einige Jahre später fand man heraus, dass dieser Locus eines der wichtigsten Gene für Suszeptibilität enthält: *CFH*³⁵.

All diese familienbasierten Studien haben klare Limitationen aufgrund bestimmter Charakteristika der AMD. Das fortgeschrittene Alter der Patienten erschwert es, Familien für die Analyse zu finden, und nicht-Mendelsche Vererbung macht es schwer, die Erkrankung mit einer limitierten Zahl von Patienten zu analysieren. Forscherinnen und Forscher haben die Vorgehensweise daher geändert und damit begonnen, Populationen mit AMD gegen Kontrollpopulationen zu vergleichen, um die Verteilung der genetischen Suszeptibilitätsmarker zu untersuchen.

2) Populationsgenetik bei AMD

a) Kandidatengen-Ansatz

Bestimmte Gene, die „Kandidatengene“ genannt werden, können ausgewählt werden, um ihre Beteiligung an der Physiologie einer Erkrankung zu analysieren. Zum Beispiel hat die Lipidkomposition von weichen Drusen die Forscherinnen und Forscher dazu geführt, die Gene zu untersuchen, die am Lipidmetabolismus beteiligt sind. Dies hat einen Zusammenhang mit den 4 Allelen des *Apolipoprotein E* Gens gezeigt, dem eine protektive Rolle zukommt³⁶.

Kandidatengene können auch Gene sein, die bereits bekannt dafür sind, an anderen Formen von retinaler Dystrophie oder Makuladegeneration mit Mendelscher Vererbung beteiligt zu sein, wie zum Beispiel das *ABCA4* Gen, das am Morbus Stargardt beteiligt ist³⁷, die *VDM2/BEST1* Gene, die am Morbus Best beteiligt sind³⁸ und das *RDS* Gen, das bei zahlreichen hereditären Formen der retinalen Dystrophie eine Rolle spielt³⁹.

Diese Gene können auch durch Sequenzierung von Kandidatenregionen identifiziert werden, die in Segregationsstudien oder mittels positionellen Klonens hervorgehoben werden. Die *HTRA1/ARMS2* Region wurde durch diesen Zugang identifiziert.

b) Genomweite Assoziationsstudien

In jüngerer Zeit haben es genomweite Assoziationsstudien (GWAS) und Studien zu Kandidatenregionen Forscherinnen und Forschern ermöglicht, zahlreiche weitere prädisponierende oder schützende Varianten, die an der Krankheitssuszeptibilität beteiligt sind, zu identifizieren. Dieser Zugang bestätigte die Ergebnisse in der Literatur und identifizierte neue Signalwege, die möglicherweise an der Pathophysiologie der AMD beteiligt sind. Die neueste GWAS⁴⁰, die 2015 publiziert wurde, fasst das volle Ausmaß unseres Verständnisses auf diesem Gebiet zusammen und identifiziert 52 Varianten, die mit einer gesteigerten Suszeptibilität für die Erkrankung an 34 Loci assoziiert sind.

c) Andere Varianten als Ursachen für AMD-Disposition

Verbesserungen in der Sequenzierungstechnik haben es Forscherinnen und Forschern ermöglicht, andere genetische Variationen als die Einzelnukleotid-Polymorphismen zu studieren⁴¹. Zum Beispiel können chromosomale Neuordnung, alternatives Splicing von bestimmten Isoformen, Copy Number Variation (CNV), Mikro-Ribonukleinsäure (miRNA) und andere nicht-codierende RNAs sowie Epigenetik als potenzielle Faktoren an der AMD- Suszeptibilität und der Pathophysiologie beteiligt sein. Insertionen und Deletionen im *CFH* Locus⁴²⁻⁴⁴ wurden in mehreren Studien identifiziert, zusammen mit CNVs in derselben Region^{45,46}. Nicht-codierende microRNAs waren an der Pathophysiologie der exsudativen AMD beteiligt, aufgrund ihrer vermuteten Rolle bei der Regulierung von Angiogenese und Inflammation⁴⁷. Epigenetik scheint ebenfalls eine Rolle zu spielen, mit DNA Methylierung, die an der Entstehung der Krankheit beteiligt ist⁴⁸.

3) Einfluss der Genetik auf den Behandlungserfolg

Hinsichtlich des Schweregrades der Erkrankung fanden Genotyp-Phänotyp-Korrelationsstudien einen Zusammenhang mit dem Einzelnukleotid-Polymorphismus rs10490924 bei *ARMS2/HTRA1* bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen bilateralen Formen der AMD⁴⁹ sowie schweren und frühen Formen⁵⁰. Rs1061170 bei *CFH*⁵¹ ist ein weiterer Polymorphismus, der mit bilateralen Formen assoziiert ist. Außerdem entdeckte eine rezente Studie eine Korrelation zwischen einem Polymorphismus bei C3 und großen vaskularisierten Pigmentepithelabhebungen⁵².

Was das Ansprechen auf anti-VEGF-Behandlung betrifft, fand man heraus, dass einige Einzelnukleotid-Polymorphismen in *VEGF A* Gen mit einem besseren Ansprechen auf die Behandlung korrelieren⁵³⁻⁵⁶, so wie es bestimmte Polymorphismen in den Genen, die für den *VEGF-R2*-Rezeptor codieren, tun⁵⁷. Man fand auch heraus, dass Einzelnukleotid-Polymorphismen in den *CFH*, *ARMS2* und *HTRA1* Genen, die bei AMD alle eine Rolle spielen, mit einem besseren Ansprechen auf die anti-VEGF-Behandlung korrelieren⁵⁸⁻⁶¹. Für jede dieser Varianten fanden manche der publizierten Studien keinerlei Zusammenhang mit dem Ansprechen auf die Behandlung⁶².

Diese genetischen Daten können kombiniert werden, um Krankheitsvorhersage-Scores zu berechnen, die das Ziel haben, die vielfältigen Einflussfaktoren auf die Krankheit zu berücksichtigen. Zum Beispiel kombiniert der Score, der von Seddon *et al.*⁶³ entwickelt wurde, 10 Einzelnukleotid-Polymorphismen an verschiedenen Loci (*ARMS2/HTRA1*, *CFB*, *C3*, *C2*, *COL8A1*, *RAD51B*, *C3*) mit Alter, Geschlecht, Ausbildungsniveau, BMI, Rauchergeschichte und Daten der klinischen Untersuchung (Drusen, kontralaterale Beteiligung), um das Risiko für AMD in 10 Jahren zu beurteilen. Der Score kann hier berechnet werden: <https://www.seddonamdriskscore.org/>. Die Beiträge von genetischen und Umweltfaktoren wurden unabhängig beurteilt, und die Autorinnen und Autoren schlussfolgern, dass eine Kombination von beiden eine bessere Vorhersage ermöglicht.

Zusammenfassung

Die Pathophysiologie der AMD bleibt weitgehend unbekannt und es wird vermutet, dass die Genetik zu ca. 70% verantwortlich ist.

Der laufende Fortschritt in unserem Verständnis der Faktoren für Suszeptibilität und der Faktoren, die das Ansprechen auf bestimmte Behandlungen beeinflussen, bietet Hoffnung, dass es uns in der nahen Zukunft möglich sein wird, personalisierte Medizin für unsere Patientinnen und Patienten sowie neue Behandlungsansätze zu entwickeln.

Literatur

1. Leibowitz HM, Krueger DE, Maunder LR, *et al.* The Framingham Eye Study monograph: An ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration, and visual acuity in a general population of 2631 adults, 1973-1975. *Surv Ophthalmol.* 1980;24 (Suppl): 335-610.
2. Bressler NM, Bressler SB, West SK, *et al.* The grading and prevalence of macular degeneration in Chesapeake Bay watermen. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 1989;107(6):847-852.
3. Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology.* 1992;99 (6): 933-943.
4. Augood CA, Vingerling JR, de Jong PTVM, *et al.* Prevalence of age-related maculopathy in older Europeans: the European Eye Study (EUREYE). *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 2006; 124(4):529-535.
5. Wong WL, Su X, Li X, *et al.* Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health.* 2014;2 (2):e106-116. doi:10.1016/S2214-109X(13)70145-1.
6. Klein R, Peto T, Bird A, Vannewkirk MR. The epidemiology of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2004;137(3):486-495.
7. Klein R, Klein BE, Jensen SC, *et al.* Age-related maculopathy in a multiracial United States population: the National Health and Nutrition Examination Survey III. *Ophthalmology.* 1999; 106(6):1056-1065.
8. Klein R, Klein BEK, Tomany SC, Cruickshanks KJ. The association of cardiovascular disease with the long-term incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology.* 2003;110(6):1273-1280.
9. Clemons TE, Kurinij N, Sperduto RD, AREDS Research Group. Associations of mortality with ocular disorders and an intervention of high-dose antioxidants and zinc in the Age-Related Eye Disease Study: AREDS Report No. 13. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 2004;122(5):716-726.
10. Clemons TE, Milton RC, Klein R, *et al.* Age-Related Eye Disease Study Research Group. Risk factors for the incidence of Advanced Age-Related Macular Degeneration in the Age-Related Eye Disease Study. AREDS report no. 19. *Ophthalmology.* 2005;112(4):533-539.
11. Hogg RE, Woodside JV, Gilchrist SECM, *et al.* Cardiovascular disease and hypertension are strong risk factors for choroidal neovascularization. *Ophthalmology.* 2008;115(6):1046-1052.e2.
12. Tan JSL, Mitchell P, Smith W, Wang JJ. Cardiovascular risk factors and the long-term incidence of age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology.* 2007;114(6):1143-1150.
13. Souied EH, Benlian P, Amouyel P, *et al.* The epsilon4 allele of the apolipoprotein E gene as a potential protective factor for exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 1998;125(3):353-359.
14. Klaver CC, Kliffen M, van Duijn CM, *et al.* Genetic association of apolipoprotein E with age-related macular degeneration. *Am J Hum Genet.* 1998;63(1):200-206.
15. Thornton J, Edwards R, Mitchell P, *et al.* Smoking and age-related macular degeneration: a review of association. *Eye Lond Engl.* 2005;19(9):935-944.
16. Chong EW-T, Kreis AJ, Wong TY, *et al.* Alcohol Consumption and the Risk of Age-Related Macular Degeneration: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Ophthalmol.* 2008; 145(4):707-715.e2.
17. Knudtson MD, Klein R, Klein BEK. Alcohol consumption and the 15-year cumulative incidence of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2007;143(6):1026-1029.
18. Peeters A, Magliano DJ, Stevens J, *et al.* Changes in abdominal obesity and age-related macular degeneration: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 2008;126(11):1554-1560.
19. Chong EW-T, Kreis AJ, Wong TY, *et al.* Dietary omega-3 fatty acid and fish intake in the primary prevention of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 2008;126(6):826-833.

20. Seddon JM, Ajani UA, Sperduto RD, *et al*. Dietary carotenoids, vitamins A, C, and E, and advanced age-related macular degeneration. Eye Disease Case-Control Study Group. JAMA. 1994;272(18):1413-1420.
21. Mares-Perlman JA, Brady WE, Klein R, *et al*. Dietary fat and age-related maculopathy. Arch Ophthalmol Chic Ill 1960. 1995;113(6):743-748.
22. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. Arch Ophthalmol Chic Ill 1960. 2001;119(10):1417-1436.
23. Souied EH, Delcourt C, Querques G, *et al*. Oral docosahexaenoic acid in the prevention of exudative age-related macular degeneration: the Nutritional AMD Treatment 2 study. Ophthalmology. 2013;120(8):1619-1631.
24. Merle BMJ, Richard F, Benlian P, *et al*. CFH Y402H and ARMS2 A69S Polymorphisms and Oral Supplementation with Docosahexaenoic Acid in Neovascular Age-Related Macular Degeneration Patients: The NAT2 Study. PloS One. 2015;10(7): e0130816.
25. Gass JD. Drusen and disciform macular detachment and degeneration. Arch Ophthalmol Chic Ill 1960. 1973;90(3):206-217.
26. Seddon JM, Ajani UA, Mitchell BD. Familial aggregation of age-related maculopathy. Am J Ophthalmol. 1997;123(2):199-206.
27. Klaver CC, Wolfs RC, Assink JJ, *et al*. Genetic risk of age-related maculopathy. Population-based familial aggregation study. Arch Ophthalmol Chic Ill 1960. 1998;116(12):1646-1651.
28. Klein BE, Klein R, Lee KE, *et al*. Risk of incident age-related eye diseases in people with an affected sibling : The Beaver Dam Eye Study. Am J Epidemiol. 2001;154(3):207-211.
29. Klein ML, Mauldin WM, Stoumbos VD. Heredity and Age-Related Macular Degeneration. Observations in Monozygotic Twins. Arch Ophthalmol Chic Ill 1960. 1994;112(7):932-937.
30. Meyers SM. A twin study on age-related macular degeneration. Trans Am Ophthalmol Soc. 1994;92:775-843.
31. Grizzard SW, Arnett D, Haag SL. Twin study of age-related macular degeneration. Ophthalmic Epidemiol. 2003;10(5):315-322.
32. Fritsche LG, Chen W, Schu M, *et al*. Seven new loci associated with age-related macular degeneration. Nat Genet. 2013;45(4):433-439, 439-2.
33. Seddon JM, Cote J, Page WF, *et al*. The US twin study of age-related macular degeneration: relative roles of genetic and environmental influences. Arch Ophthalmol Chic Ill 1960. 2005;123(3):321-327.
34. Klein ML, Schultz DW, Edwards A, *et al*. Age-related macular degeneration. Clinical features in a large family and linkage to chromosome 1q. Arch Ophthalmol Chic Ill 1960. 1998;116(8):1082-1088.
35. Maller J, George S, Purcell S, *et al*. Common variation in three genes, including a noncoding variant in CFH, strongly influences risk of age-related macular degeneration. Nat Genet. 2006;38(9): 1055-1059.
36. Souied EH, Benlian P, Amouyel P, *et al*. The epsilon4 allele of the apolipoprotein E gene as a potential protective factor for exudative age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol. 1998;125(3): 353-359.
37. Souied EH, Ducroq D, Rozet JM, *et al*. ABCR gene analysis in familial exudative age-related macular degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2000;41(1): 244-247.
38. Allikmets R, Seddon JM, Bernstein PS, *et al*. Evaluation of the Best disease gene in patients with age-related macular degeneration and other maculopathies. Hum Genet. 1999;104(6):449-453.
39. Baird PN, Richardson A, Islam A, *et al*. Analysis of the RDS/peripherin gene in age-related macular degeneration. Clin Experiment Ophthalmol. 2007;35(2): 194-195.
40. Fritsche LG, Igl W, Bailey JNC, *et al*. A large genome-wide association study of age-related macular degeneration highlights contributions of rare and common variants. Nat Genet. 2016;48(2):134-143.
41. Gorin MB. Genetic insights into age-related macular degeneration: controversies addressing risk, causality, and therapeutics. Mol Aspects Med. 2012;33(4): 467-486.
42. Hughes AE, Orr N, Esfandiary H, Diaz-Torres M, *et al*. A common CFH haplotype, with deletion of CFHR1 and CFHR3, is associated with lower risk of age-related macular degeneration. Nat Genet. 2006;38(10):1173-1177.
43. Raychaudhuri S, Ripke S, Li M, *et al*. Associations of CFHR1-CFHR3 deletion and a CFH SNP to age-related macular degeneration are not independent. Nat Genet. 2010;42(7):553-555-556.
44. Spencer KL, Hauser MA, Olson LM, *et al*. Deletion of CFHR3 and CFHR1 genes in age-related macular degeneration. Hum Mol Genet. 2008;17(7): 971-977.
45. Kubista KE, Tosakulwong N, Wu Y, *et al*. Copy number variation in the complement factor H-related genes and age-related macular degeneration. Mol Vis. 2011;17:2080-2092.
46. Schmid-Kubista KE, Tosakulwong N, Wu Y, *et al*. Contribution of copy number variation in the regulation of complement activation locus to development of age-related macular degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009;50(11): 5070-5079.
47. Kutty RK, Nagineni CN, Samuel W, *et al*. Differential regulation of microRNA-146a and microRNA-146b-5p in human retinal pigment epithelial cells by interleukin-1 β , tumor necrosis factor- α , and interferon- γ . Mol Vis. 2013;19:737-750.
48. Suuronen T, Nuutinen T, Ryhänen T, *et al*. Epigenetic regulation of clusterin/apolipoprotein J expression in retinal pigment epithelial cells. Biochem Biophys Res Commun. 2007;357(2):397-401.
49. Seddon JM, Francis PJ, George S, *et al*. Association of CFH Y402H and LOC387715 A69S with progression of age-related macular degeneration. JAMA. 2007;297(16):1793-1800.
50. Leveziel N, Puche N, Richard F, *et al*. Genotypic influences on severity of exudative age-related macular degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010;51(5):2620-2625.
51. Schick T, Altay L, Viehweger E, *et al*. Genetics of Unilateral and Bilateral Age-Related Macular Degeneration Severity Stages. PloS One. 2016;11(6):e0156778.doi:10.1371/journal.pone.0156778.
52. Moullem-Bézière A, Blanco Garavito R, Richard F *et al*. Genetics of Genetics of large pigment epithelial detachments in neovascular age related macular degeneration. Retina 2019
53. Lazzeri S, Figus M, Orlandi P, *et al*. VEGF-A polymorphisms predict short-term functional response to intravitreal ranibizumab in exudative age-related macular degeneration. Pharmacogenomics. 2013;14(6):623-630.
54. McKibbin M, Ali M, Bansal S, *et al*. CFH, VEGF and HTRA1 promoter genotype may influence the response to intravitreal ranibizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration. Br J Ophthalmol. 2012;9(2):208-212.
55. Abedi F, Wickremasinghe S, Richardson AJ, *et al*. Variants in the VEGFA gene and treatment outcome after anti-VEGF treatment for neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology. 2013;120(1):115-121.
56. Nakata I, Yamashiro K, Nakanishi H, *et al*. VEGF gene polymorphism and response to intravitreal bevacizumab and triple therapy in age-related macular degeneration. Jpn J Ophthalmol. 2011;55(5):435-443.
57. Chang W, Noh DH, Sagong M, Kim IT. Pharmacogenetic association with early response to intravitreal ranibizumab for age-related macular degeneration in a Korean population. Mol Vis. 2013;19:702-709.
58. Menghini M, Kloeckener-Gruissem B, Fleischhauer J, *et al*. Impact of loading phase, initial response and CFH genotype on the long-term outcome of treatment for neovascular age-related macular degeneration. PloS One. 2012;7(7):e42014.
59. Francis PJ. The influence of genetics on response to treatment with ranibizumab (Lucentis) for age-related macular degeneration: the Lucentis Genotype Study (an American Ophthalmological Society thesis). Trans Am Ophthalmol Soc. 2011;109:115-156.
60. Park UC, Shin JY, Kim SJ, *et al*. Genetic factors associated with response to intravitreal ranibizumab in Korean patients with neovascular age-related macular degeneration. Retina Phila Pa. 2014;34(2):288-297.
61. Hagstrom SA, Ying G, Maguire MG, *et al*. VEGFR2 Gene Polymorphisms and Response to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in Age-Related Macular Degeneration. Ophthalmology. 2015;122(8):1563-1568.
62. Hagstrom SA, Ying G-S, Pauer GJT, *et al*. Pharmacogenetics for genes associated with age-related macular degeneration in the Comparison of AMD Treatments Trials (CATT). Ophthalmology. 2013;120(3):593-599.
63. Seddon JM, Silver RE, Kwong M, Rosner B. Risk Prediction for Progression of Macular Degeneration 10 Common and Rare Genetic Variants, Demographic, Environmental, and Macular Covariates. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015;56(4):2192-2202.

Multimodale Bildgebung für altersbedingte Makuladegeneration

Multimodale Bildgebung für AMD

TEIL 1: Nicht-invasive Bildgebung

Setha Vo Kim, Francesca Amoroso

1. Fundusfotografie

1) Konventionelle Funduskameras

a) Farbfotografien des Fundus

Konventionelle Funduskameras erzielen sofortige, hochauflösende Aufnahmen des Fundus. Sie decken einen 45-Grad-Bereich ab, und manche haben eine eingebaute Digitalzoom-Option, die es erlaubt, eine 30 Grad Fundusfotografie der Makula oder des Sehnervenkopfs zu erstellen. Für die neuesten Geräte ist es nicht mehr notwendig, vor der Durchführung die Pupille zu erweitern.

Farbfotografien des Fundus werden mittels Weißlicht-Funduskamera erstellt. Verschiedene monochrome Filter können verwendet werden, um besondere Strukturen im Fundus hervorzuheben und sie dadurch besser beurteilen zu können.

Diese Vorgehensweise ergänzt die Fundusuntersuchung unter Dilatation (Abbildung 1) und ist ein sehr effektives Werkzeug für Screening und zur Diagnostik, vor allem wenn sie mit der Remote-Übertragung von digitalisierten Daten kombiniert wird. Sie kann auch angewendet werden, um Retinaerkrankungen objektiv über die Zeit zu beobachten. Ihre Effektivität hinsichtlich Screening und Monitoring bei AMD wurde in der Literatur gezeigt^{1,2} (Abbildungen 2, 3 und 4).



Abbildung 1: 45-Grad Farbfotografie des Fundus, zentriert auf den hinteren Augenpol bei einer gesunden Person.



Abbildung 2: Weiche Drusen am hinteren Augenpol.



Abbildung 3: Im Erwachsenenalter beginnende foveomakuläre vitelliforme Dystrophie: Subfoveale Materialablagerung, die mit feinen Drusen assoziiert ist.

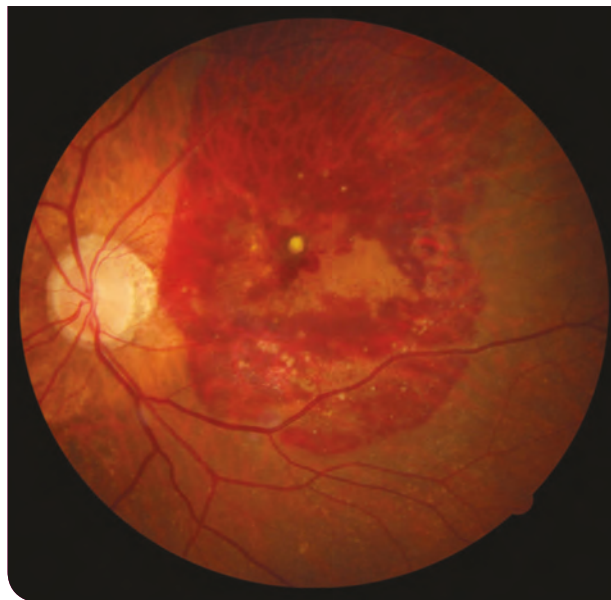


Abbildung 4: Subretinale Hämorrhagie bei AMD, verkompliziert durch Neovaskularisation begleitet von Drusen.

b) Infrarot-Fundusfotografien

Diese Fotografien nutzen eine Infrarot-LED und heben retinale Falten, die die epiretinalen Membranen unterlagern (Abbildung 5), sowie die Präsenz von subretinaler Flüssigkeit, die als dunklerer Bereich dargestellt wird (Abbildung 6), hervor. Die unterschiedlichen Phänotypen, die bei AMD beobachtet wurden, wurden in der Literatur beschrieben³.

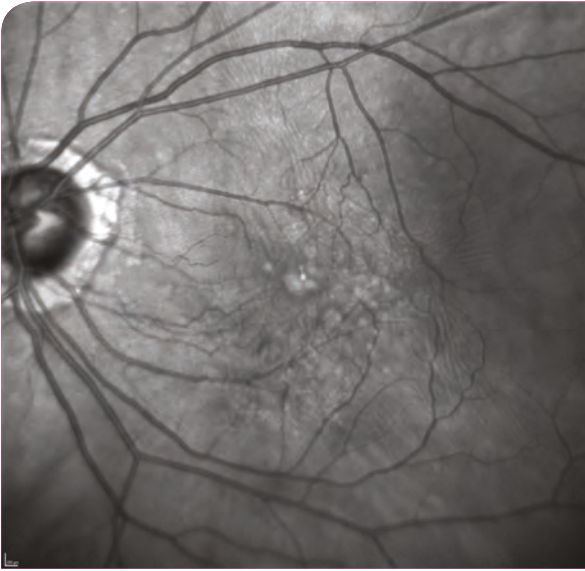


Abbildung 5: Infrarotfotografie, die epiretinale Membranfalten zeigt.

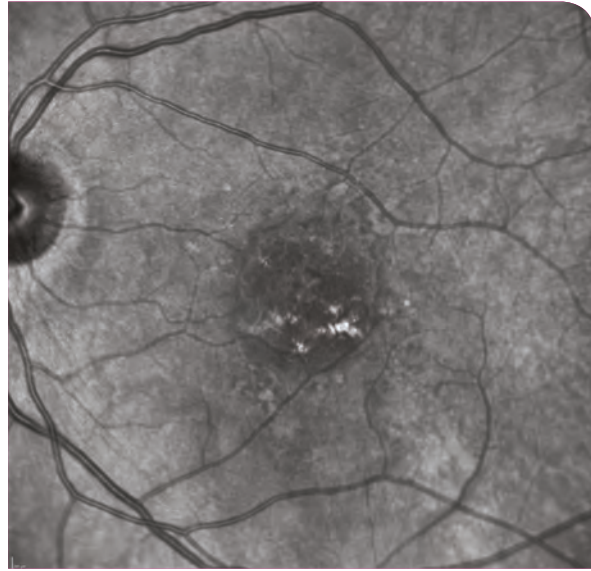


Abbildung 6: Infrarotfotografie, die eine Pigmentepithelabhebung zeigt.

c) Grün- oder rotfreie Fundusfotografien

Ein 570 nm Grünfilter hebt rote Strukturen, wie vaskuläre Strukturen oder Hämorrhagien, hervor (Abbildung 7) und ist daher ideal, um vaskuläre Strukturen im Fundus zu beurteilen.

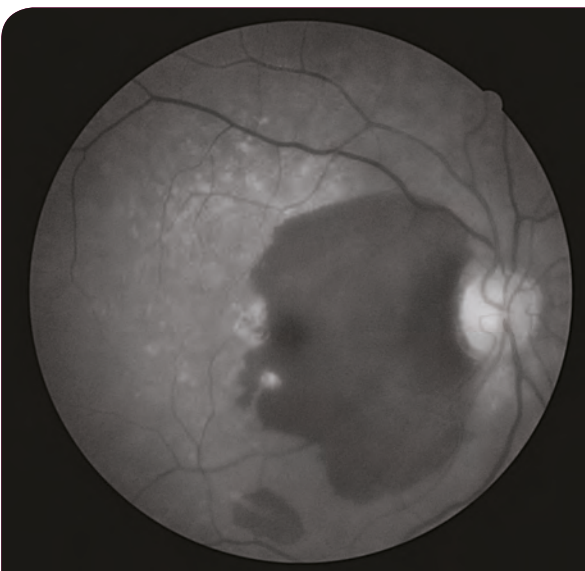


Abbildung 7(A): Rotfreie Fotografie, die eine subretinale Hämorrhagie zeigt, welche eine Typ 2 choroidale Neovaskularisation unterlagert.

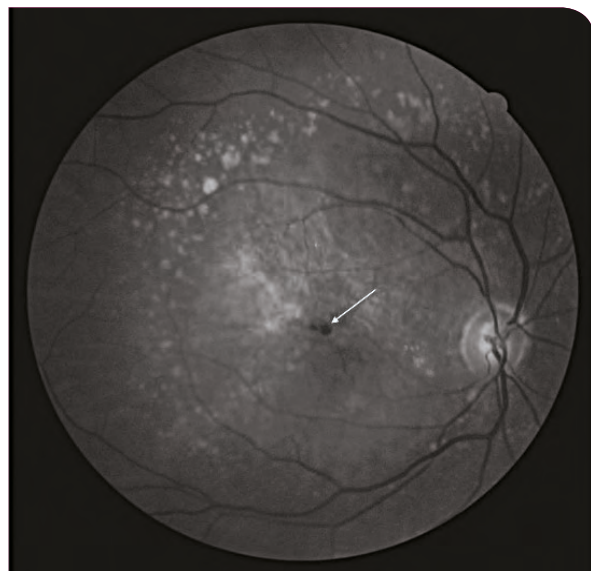


Abbildung 7(B): Rotfreie Fotografie einer diskreten intraretinalen Hämorrhagie, die eine Typ3 Neovaskularisation nahelegt, in Verbindung mit Drusen.

d) Fundusfotografien mit Blaulicht

Ein 500 nm Blaufilter hebt gelbe Strukturen, wie zum Beispiel das Xanthophyll-Pigment in der Makula, und refraktive Strukturen, wie die optischen Fasern oder eine epiretinale Membran, hervor. Diese Fotografien können bestimmte Arten von Drusen zum Vorschein bringen („blaue“ Drusen, auch als retikuläre Pseudodrusen oder subretinale drusenartige Ablagerungen bekannt, erstmals durch das Créteil-Team beschrieben⁴ und mit einem Risiko für fortgeschrittene AMD assoziiert⁵). Sie können auch verwendet werden, um vitelliforme Ablagerungen (Abbildungen 8) festzustellen. Bei signifikanter Linsentrübung können sie nicht angewendet werden.



Abbildung 8(A): Fundusfotografie einer im Erwachsenenalter beginnenden foveomakulären vitelliformen Dystrophie, die mit retikulären Pseudodrusen assoziiert ist. Die retikulären Pseudodrusen sind in der Blaulicht-Fotografie sichtbar.

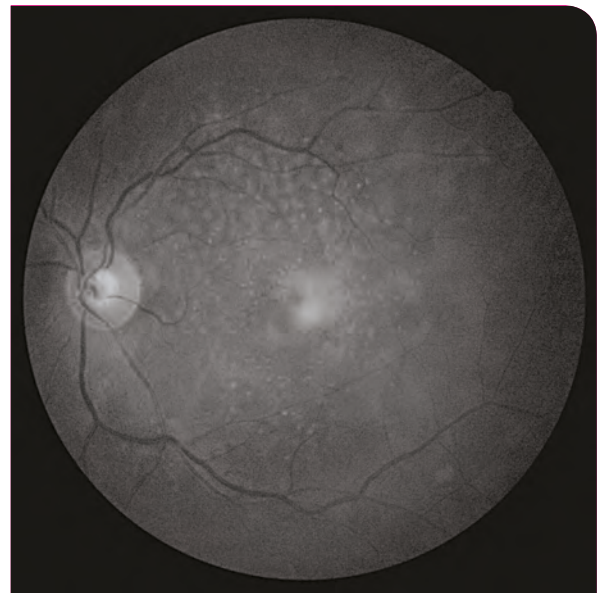


Abbildung 8(B): Das vitelliforme Material verschwindet unter blauem Licht.

e) Fundusfotografien mit Rotlicht

Ein 645 nm Rotfilter hebt Pigmentveränderungen hervor, die als dunklere Areale im Bild aufscheinen (Abbildungen 9), und kann verwendet werden, um Läsionen zu beurteilen, die unterhalb des Pigmentepithels in der Choroidea liegen.



Abbildung 9(A): Fundusfotografie, die Veränderungen des retinalen Pigmentepithels zeigt.

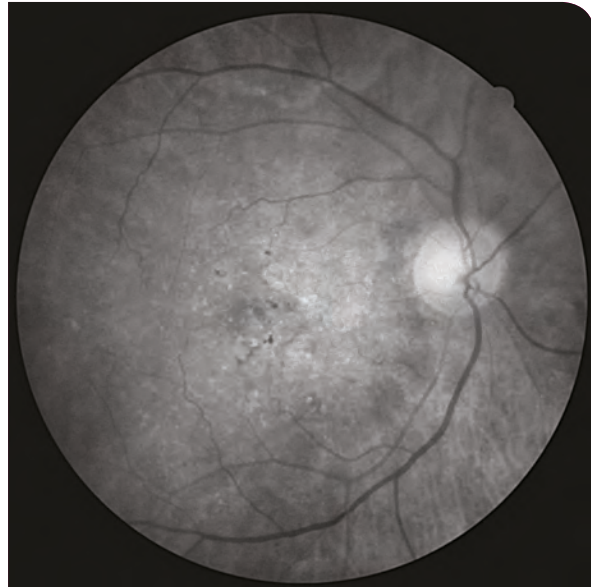


Abbildung 9(B): Die Pigmentveränderungen werden im Rotfilterbild hervorgehoben.

2) Konfokale Laser-Scan-Ophthalmoskopie (cLSO)

Anders als bei herkömmlichen Funduskameras verhindert die zusätzliche Verwendung eines konfokalen Filters, dass Strahlen die von Strukturen in anderen Sektionen des Auges, als jenen des hinteren Augenpols, reflektiert werden, den Sensor erreichen. Das führt zu einem klaren, zuverlässigen Bild sogar im Falle von Trübungen des Mediums. Die Bilder können erzeugt werden, indem man monochrome Laserquellen (rote, grüne und blaue Laser) zusammenfügt, wie bei „pseudofärbigen“ MultiColor Imaging Spectralis® Bildern (Heidelberg, Deutschland) (Abbildungen 10 und 11), oder indem man weißes Licht verwendet, wie beim Eidon® System (Centrevue SpA, Padua, Italien).

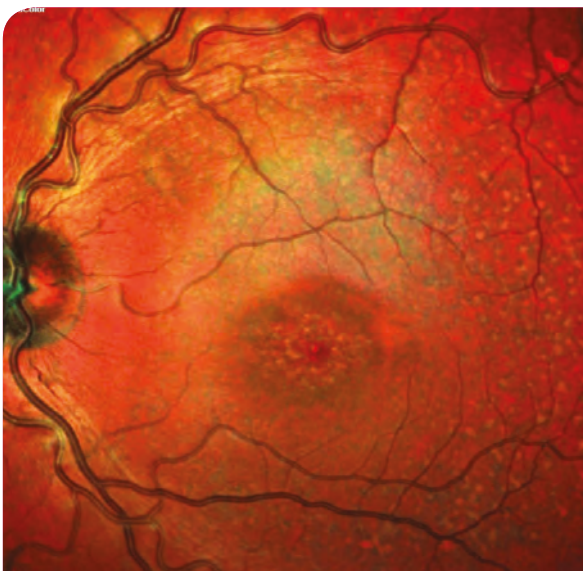


Abbildung 10: Drusen am hinteren Augenpol, Multicolor® Modus.

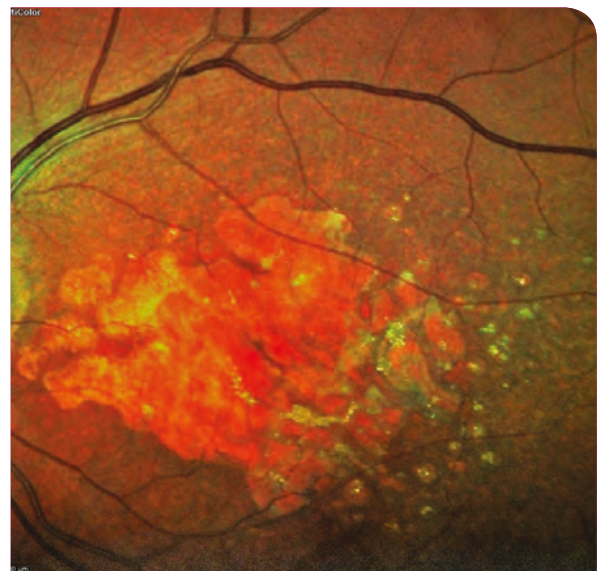


Abbildung 11: Geografische Atrophie des hinteren Augenpols, Multicolor® Modus: Die choroidalen Gefäße sind sichtbar.

2. Fundusautofluoreszenz-Bildgebung

Fundusautofluoreszenz-Bildgebung basiert auf dem Kontrast, der entsteht, wenn man eine bestimmte Wellenlänge nutzt, um ein in der Retina natürlich vorhandenes Fluorophor anzuregen, die Verbindung A2-E von Lipofuszin, die durch den Abbau der Fotorezeptor-Außensegmente entsteht. Die Fotografien können genutzt werden, um die Pigmentverteilung zu studieren, die Informationen über die Funktionsfähigkeit des retinalen Pigmentepithels bietet.

Die Akkumulation von Lipofuszin und A2-E, die bei AMD beobachtet wird⁶, verursacht Pigmentepitheldysfunktion⁷. Bilder erhält man mittels einer konventionellen Funduskamera oder eines Laser-Scan-Ophthalmoskops (SLO)⁸.

Bei Gesunden ist eine homogene Färbung zu beobachten, die eine homogene Verteilung von Lipofuszin anzeigt, mit einem dunkleren Bereich in der Fovea, die durch Xanthophyll-Pigment entsteht (Abbildung 12).

Bei Vorhandensein von retinaler Atrophie resultiert das Verschwinden des retinalen Pigmentepithels in einem dunklen, hypoautofluoreszenten Bereich. Bei fortschreitender Erkrankung kann man eine hyperautofluoreszente Umrandung sehen, welche die Ansammlung von A2-E dort reflektiert, wo das Pigmentepithel geschädigt wird (Abbildung 13). Dies zeigt an, dass die Atrophie künftig wahrscheinlich fortschreiten wird⁹.

Eine Akkumulation von Lipofuszin wird bei im Erwachsenenalter beginnender foveomakulärer vitelliformer Dystrophie und bei Musterdystrophie (Abbildung 14) beobachtet, die beide durch die Materialansammlung am hinteren Augenpol charakterisiert sind.

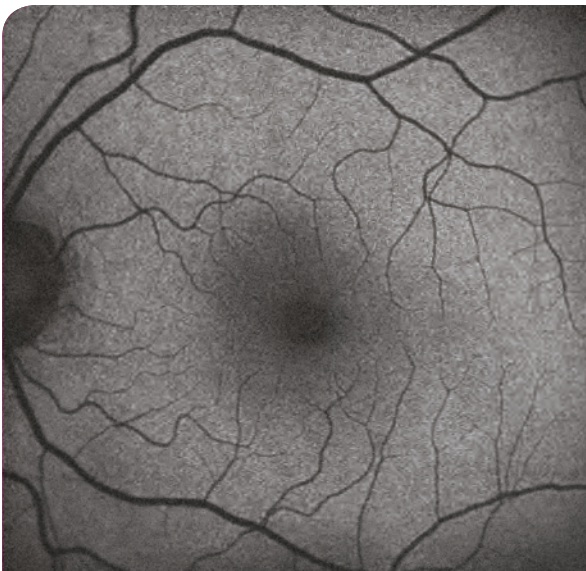


Abbildung 12: Fundusautofluoreszenz-Bildgebung des hinteren Augenpols bei einer gesunden Person.



Abbildung 13: Fundusautofluoreszenz-Bildgebung einer progressiven geografischen Atrophie (trockene AMD): die hyperautofluoreszente Grenze rund um die Atrophie zeigt einen Ring von Pigmentepithelveränderungen, welche die Atrophie umgeben.

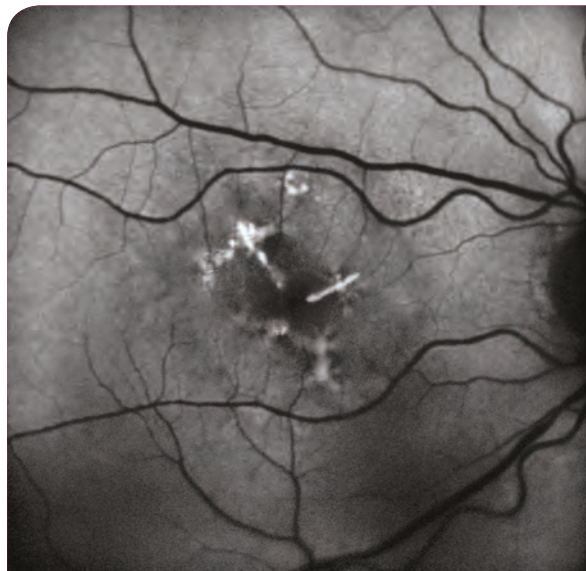


Abbildung 14: Fundusautofluoreszenz-Bildgebung einer Musterdystrophie.

3. Optische Kohärenztomographie (OCT)

Dieses Verfahren wurde erstmals Ende der 1990er Jahre bei Retinauntersuchungen angewendet¹⁰⁻¹² und war bald weit verbreitet. Dabei wird ein Strahl eines Nahinfrarotlichts (840 nm) auf einen semi-reflektierenden Spiegel abgegeben, der auf 45° ausgerichtet ist und den Lichtstrahl in zwei Teile spaltet: Einer wird auf eine Referenzoberfläche projiziert und der andere wird auf die zu untersuchende Struktur gelenkt. Die beiden reflektierten Strahlen werden dann wiederum in den Spalt des Spektrometers zurückgelenkt, wo sie analysiert werden.

1)) Time-Domain OCT (TD-OCT)¹³

Ende der 1990er Jahre basierten die ersten Geräte darauf, die Zeit zwischen den abgegebenen und reflektierten Strahlen mittels mobilen Referenzspiegels zu messen. Die Akquisitionsgeschwindigkeit war 400 A-Scan pro Sekunde, mit einer Auflösung von 10-15 µm.

2) Spectral-Domain OCT (SD-OCT)

Seit 2007 basiert die OCT-Technologie auf der Frequenz der mittels Fouriertransformation abgelenkten Strahlen. Dies erhöht die Aufnahmegeschwindigkeit (bis zu 80.000 A-Scan pro Sekunde) und die Bildschärfe. Die axiale Auflösung der SD-OCT beträgt ca. 3-5 µm und die longitudinale Auflösung 15–20 µm. Das ermöglicht eine quasi-histologische Auflösung der retinalen Schichten (Abbildung 15). AMD kann durch eine oder mehrere retinale Pigmentepithel (RPE)-abhebungen charakterisiert sein (Abbildung 16), das Auftreten von intraretinalen oder subretinalen exsudativen Zeichen¹⁴ (Abbildung 17) und/oder Bereichen retinaler Atrophie¹⁵ (Abbildung 18). Aus qualitativer Sicht können behandelte pathologische Bereiche analysiert und über die Zeit präzise verglichen werden, indem man ein Eye Tracking System nutzt. Makuläre Veränderungen können quantitativ gemessen werden: Das Volumen oder das Oberflächenareal der Drusen¹⁶ und neovaskulären Membranen können geschätzt werden, was ein präziseres Monitoring ermöglicht.

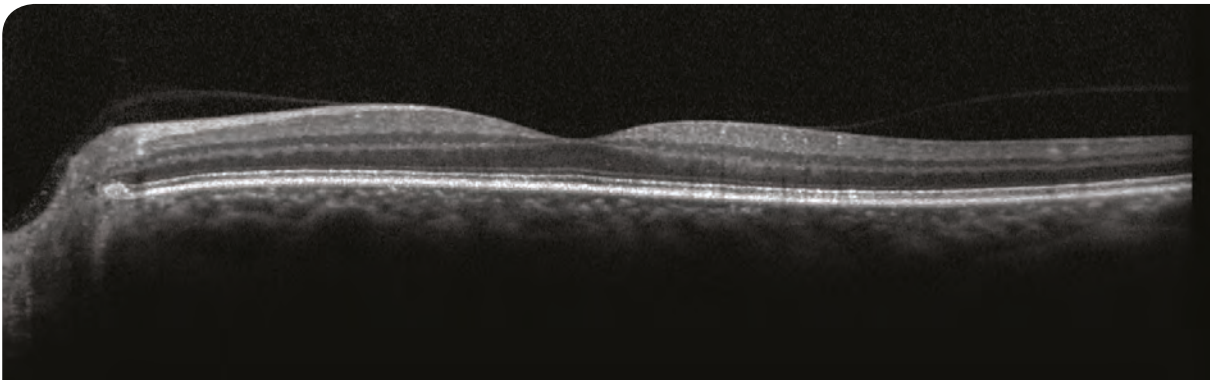


Abbildung 15: SD-OCT-Scan bei einer gesunden Person.

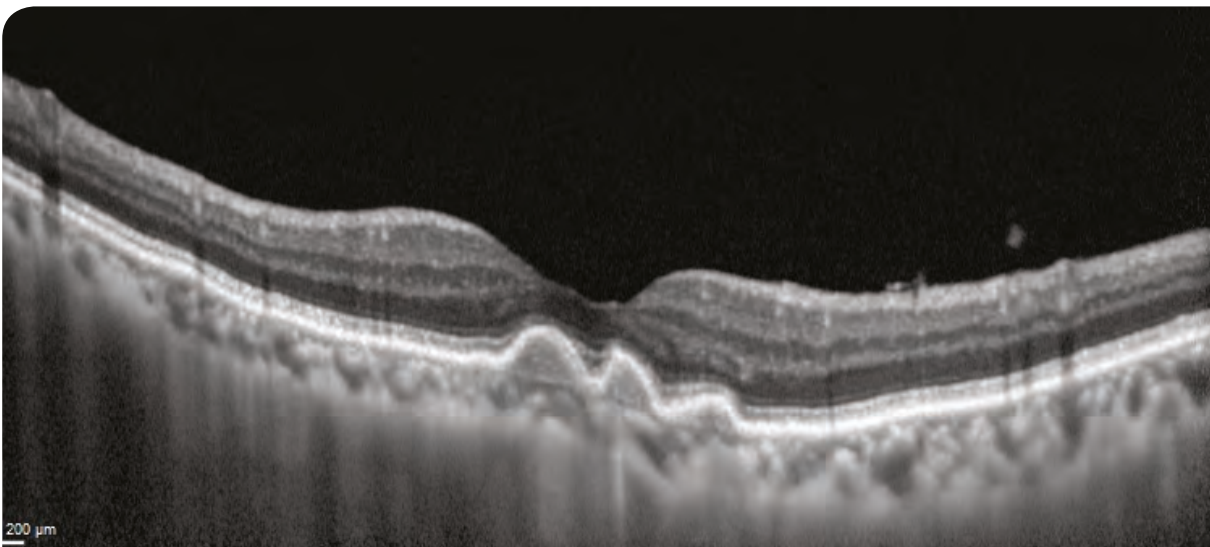


Abbildung 16: Unkomplizierte drusenartige Pigmentepithelabhebung bei früher AMD.

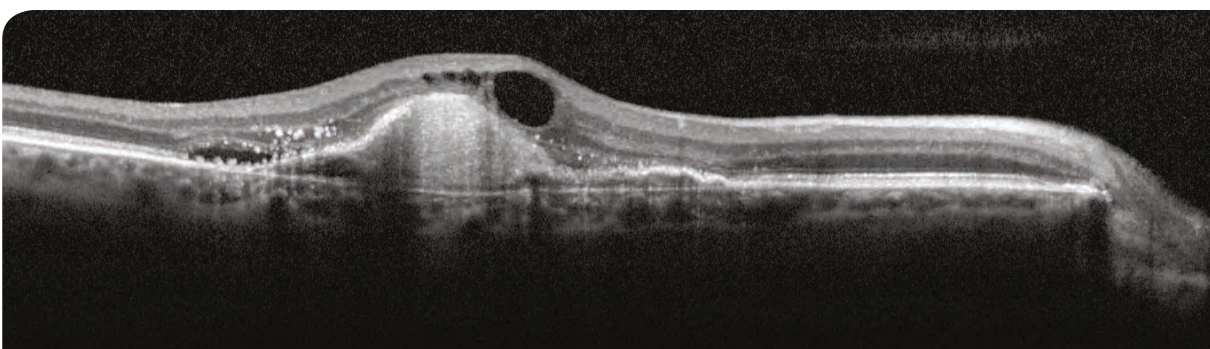


Abbildung 17: Exsudative AMD mit Typ 1 Neovaskularisation.

3) Enhanced Depth Imaging (EDI)-OCT

EDI-OCT wird zur präziseren Beurteilung der Choroidea eingesetzt¹⁷.

Die Choroidea wird mit dem Alter aber auch bei hoher Myopie und bei AMD dünner. Umgekehrt ist eine dicke Choroidea bei jungen Menschen, emmetropen Augen sowie Erkrankungen aus dem pachychoroidalen Spektrum zu finden, wie z.B. bei polypoidaler choroidaler Vaskulopathie (Abbildungen 18 und 19).

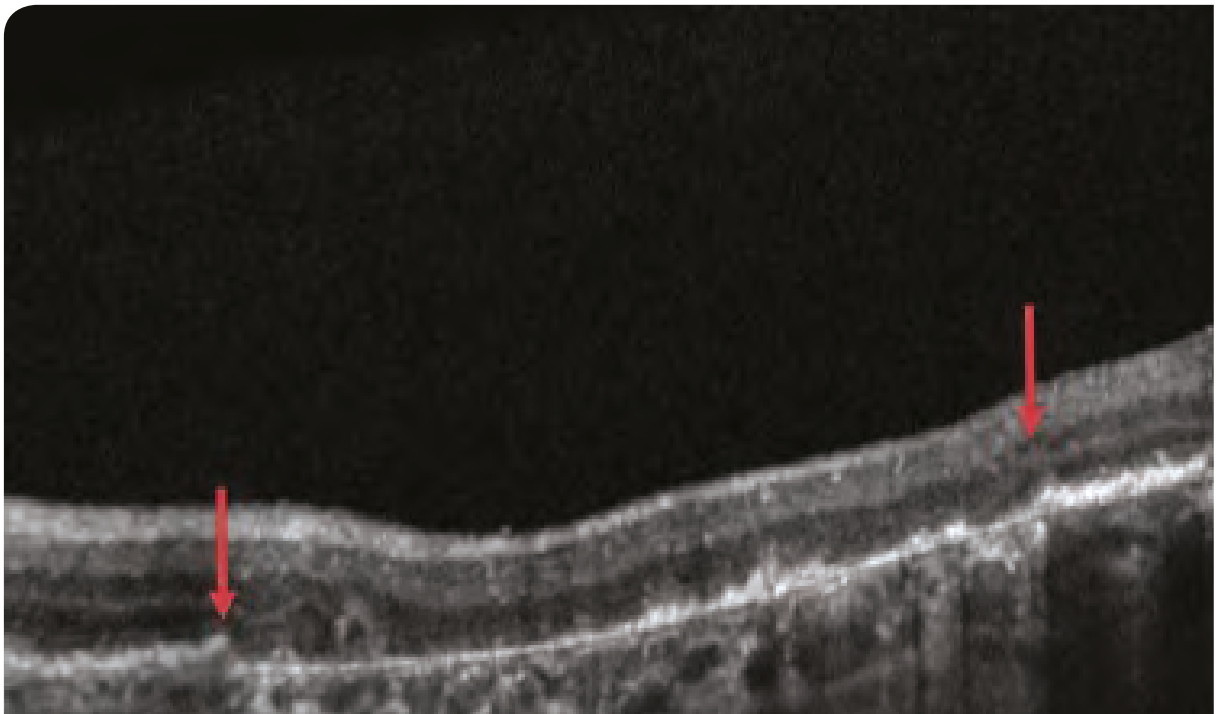


Abbildung 18: Trockene AMD. Atrophie des RPE und der äußeren Schicht (Bereich zwischen den Pfeilen), mit choroidaler Hyperreflektivität aufgrund des Fenstereffekts.

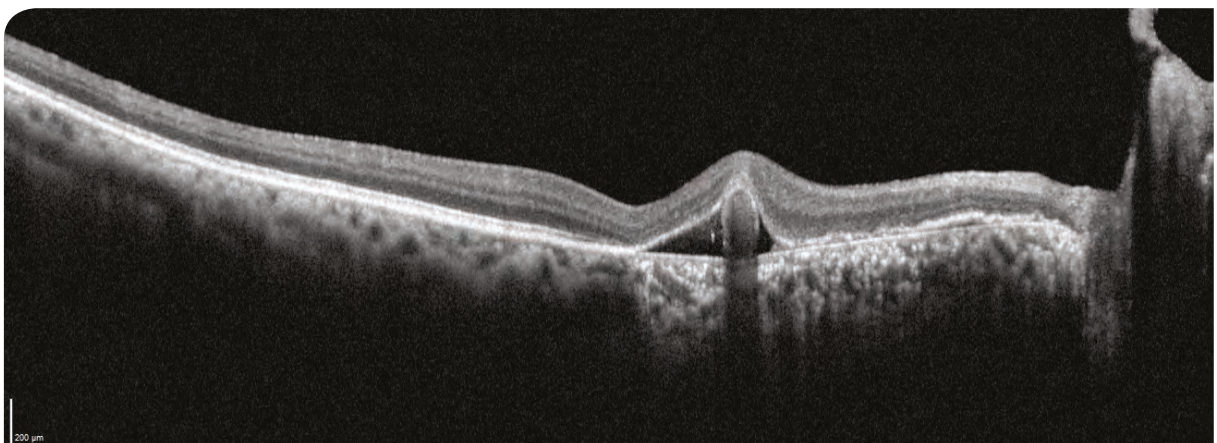


Abbildung 19: Polyp, zwischen dem Sehnervenkopf und der Makula gelegen, assoziiert mit Pachychoroidea.

Literatur

1. Age-Related Eye Disease Study Research Group. The Age-Related Eye Disease Study System for Classifying Age-Related Macular Degeneration from Stereoscopic Color Fundus Photographs: The Age-Related Eye Disease Study Report Number 6. *American Journal of Ophthalmology*.2001;132(5):668-81.
2. A Pirbhai, T Sheidow, et P Hooper. Prospective Evaluation of Digital Non-Stereo Color Fundus Photography as a Screening Tool in Age-Related Macular Degeneration. *American Journal of Ophthalmology*.2005.139(3):455-61.
3. A Ly, L Nivison-Smith, N Assaad, et M Kalloniatis. Infrared reflectance imaging in age-related macular degeneration. *Ophthalmic & Physiological Optics*. 2016;36(3):303-16.
4. Mimoun, G., G. Soubrane, et G. Coscas. [Macular drusen]. *Journal Francais D'ophthalmologie*. 1990;13(10):511-30.
5. NM Pumariega, R. T Smith, MA Sohrab, et al. A PROSPECTIVE STUDY OF RETICULAR MACULAR DISEASE. *Ophthalmology*.2011(8):1619–1625.
6. RF Spaide. Fundus Autofluorescence and Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2003;110(2):392-99.
7. F Schütt, S Davies, J Kopitz, et al. Photodamage to Human RPE Cells by A2-E, a Retinoid Component of Lipofuscin. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*.2000;41(8):2303-8.
8. S Schmitz-Valckenberg, M Fleckenstein, AP Göbel, et al. Evaluation of Autofluorescence Imaging with the Scanning Laser Ophthalmoscope and the Fundus Camera in Age-Related Geographic Atrophy. *American Journal of Ophthalmology*.2008;146(2):183-92.
9. FG Holz, A Bindewald-Wittich, M Fleckenstein, et al. et FAM-Study Group. Progression of Geographic Atrophy and Impact of Fundus Autofluorescence Patterns in Age-Related Macular Degeneration. *American Journal of Ophthalmology* 2007;143(3):463-72.
10. MR Hee, JA Izatt, EA Swanson, et al. Optical Coherence Tomography of the Human Retina. *Archives of Ophthalmology*.1995;113(3):325-32
11. CA Puliafito, MR Hee, CP Lin, et al. Imaging of Macular Diseases with Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology*.1995;102(2):217-29.
12. Hee, M. R., C. R. Baumal, C. A. Puliafito, J. S. Duker, E. Reichel, J. R. Wilkins, J. G. Coker, J. S. Schuman, E. A. Swanson, et J. G. Fujimoto. Optical Coherence Tomography of Age-Related Macular Degeneration and Choroidal Neovascularization. *Ophthalmology*. 1996;103(8): 1260-70.
13. D Huang, EA Swanson, CP Lin, J., et al. Optical Coherence Tomography. *Science*.1991;254(5035): 1178-81.
14. MM Castillo, G. Mowatt, N. Lois, et al. Optical Coherence Tomography for the Diagnosis of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Systematic Review. *Eye*.2014;28(12):1399-1406.
15. K Sleiman, M Veerappan, KP. Winter, et al. Age-Related Eye Disease Study 2 Ancillary Spectral Domain Optical Coherence Tomography Study Group. Optical Coherence Tomography Predictors of Risk for Progression to Non-Neovascular Atrophic Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2017;124(12): 1764-77.
16. G Gregori, F Wang, PJ Rosenfeld, Z Yehoshua, et al. Spectral Domain Optical Coherence Tomography Imaging of Drusen in Non-Exudative Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*.2011; 118(7): 1373-79.
17. RF Spaide, H Koizumi, MC Pozzoni. Enhanced Depth Imaging Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *American Journal of Ophthalmology*. 2008 146(4): 496-500.

Multimodale Bildgebung für AMD

TEIL 2: Optische Kohärenztomografie- Angiografie (OCTA)

Alexandra Miere, Roxane Bunod, Eric Souied

1. Prinzip

OCTA ist eine neue retinale Bildgebungstechnik, die Bilder der retinalen und choroidalen Mikrovaskulatur generiert. Dazu nutzt sie sequenzielle B-Scans desselben retinalen Scans, um Bewegungskontrast festzustellen¹. Anders als bewegliche Objekte verändern sich stationäre Objekte nicht von einem Bild zum nächsten und werden daher so interpretiert, dass sie keinen Fluss haben. Blut, das in der retinalen Mikrovaskulatur zirkuliert erzeugt jedoch von einem Bild zum nächsten Fluktuationen in der Reflektivität, was als Fluss interpretiert wird. Der spezifische Bereich der Retina kann beurteilt werden, indem die Analyse auf mehreren zusammenhängenden Schnittbildern wiederholt wird. Ein „Split-Spektrum-Amplitudendekorrelationsangiografie“ (SSADA)-Algorithmus wird genutzt, um die Differenz in der Reflektivität zwischen verschiedenen sequenziellen Aufnahmen desselben Retinabereichs zu berechnen².

2. OCTA Bilder

OCTA Daten werden sichtbar gemacht, indem segmentierte B-Scan-Scans von verschiedenen Retinaschichten erzeugt werden. Die Retinaschichten zwischen zwei Segmentierungslinien werden dann für die en-face Visualisierung projiziert¹. Die meisten der derzeit erhältlichen OCTA Geräte bieten mehrere automatische Segmentierungsoptionen (Abbildungen 1 und 2):

- Oberflächlicher Kapillarplexus
- Intermediärer Kapillarplexus
- Tiefer Kapillarplexus
- Äußere Retina
- Choriokapillaris
- Benutzerdefinierte Segmentierung

Ein struktureller B-Scan wird zeitgleich erzeugt und bietet eine Echtzeit-Verifizierung der exakten Lokalisation und Tiefe der verschiedenen Strukturen. Abbildung 3 zeigt das Multimodalbild eines Falles von im Erwachsenenalter beginnender foveomakulärer vitelliformer Dystrophie, mit Komplikationen in Form von choroidaler Neovaskularisation, dargestellt mit OCTA.

Zusätzlich zu einer qualitativen Analyse basierend auf dem strukturellen B-Scan und den en-face Projektionen wurden quantitative Marker für die (neo)vaskuläre Erkrankung entwickelt. Dazu zählen Gefäßdichte, Bereich der fovealen avaskulären Zone, nicht-durchbluteter Bereich und neovaskulärer Bereich.

Derzeit sind mehrere OCTA Geräte, die verschiedene Algorithmen und Wellenlängen verwenden, erhältlich. Swept-Source OCTA Geräte haben eine Wellenlänge von 1050 nm, welche höher ist als jene von Spectral-Domain Geräten (840 nm). Geräte, die Swept-Source-Technologie nutzen, bieten daher eine bessere Penetration durch die Choroidea als Spectral-Domain Geräte³.

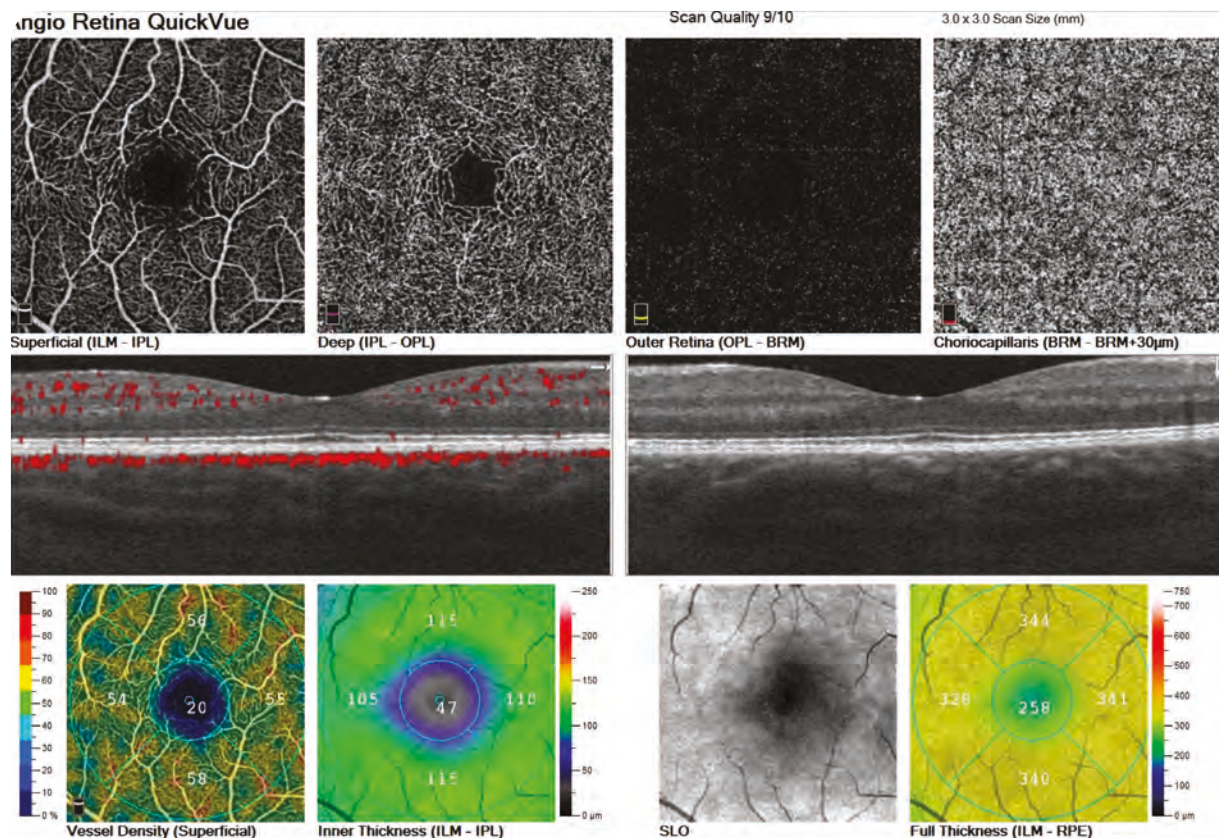


Abbildung 1: Automatische Segmentierung mittels AngioVue (Optovue).

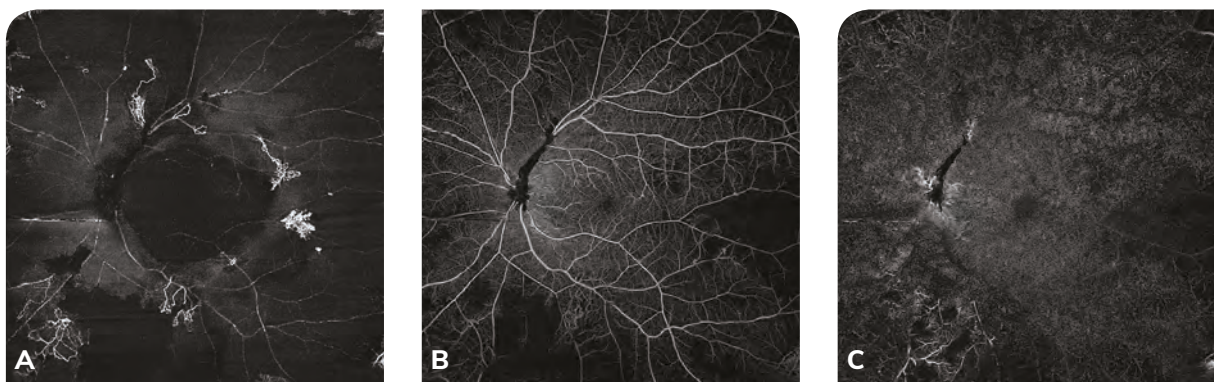


Abbildung 2: OCTA Weitfeldmontage (PlexElite, Zeiss) bei einem männlichen Patienten mit proliferativer diabetischer Retinopathie.
 (A): Aufnahme der vitreoretinalen Grenzfläche. Verschiedene Bereiche mit prä-retinaler Neovaskularisation sind zu sehen.
 (B): Aufnahme des oberflächlichen Kapillarplexus. Bereiche mit Ischämie sind zu sehen.
 (C): Aufnahme des tiefen Kapillarplexus.

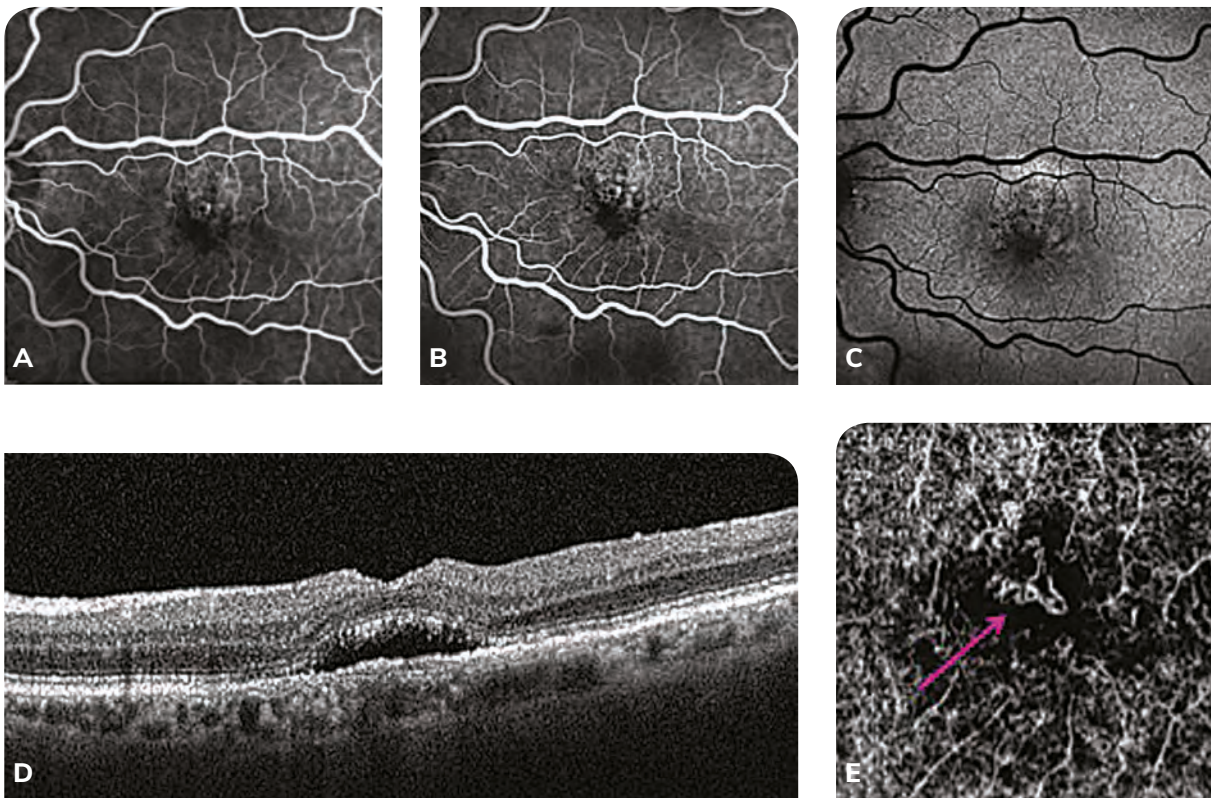


Abbildung 3: Im Erwachsenenalter beginnende foveomakuläre vitelliforme Dystrophie, erschwert durch choroidale Neovaskularisation. Fluoreszein-Angiografie in den frühen (A) und späten (B) Aufnahmen zeigt eine typische Form der Verfärbung des vitelliformen Materials mit leichter Diffusion. Es gibt kein klar identifizierbares neovaskuläres Netzwerk. In der Fundus-Autofluoreszenz (C) erscheint das Material hyperautofluoreszent. Der OCT-B-Scan zeigt seröse Netzhautabhebung (D), die mit fragmentiertem vitelliformem Material einhergehen kann. Eine Neovaskularisation kann daher nicht mit Bestimmtheit diagnostiziert werden. In der OCTA ist die Neovaskularisation innerhalb der Choriokapillaris-Segmentierung klar identifizierbar (Pfeil) (E).

3. Artefakte

Es gibt verschiedene Arten von Artefakten, die das OCTA-Signal beeinflussen können, unabhängig davon, welches Gerät verwendet wird. Der häufigste Typ von Artefakten sind Projektionsartefakte. Diese haben ihren Ursprung im hyperreflektiven RPE; Variationen des vom RPE reflektierten Lichts interpretiert das OCTA-Gerät als Bewegung, wodurch das Projektionsartefakt erzeugt wird⁴. Projektionsartefakte wurden als chorioretinale Atrophie, Drusen und drusenartige Pigmentepithelabhebung beschrieben.

Auch andere OCTA-Artefakte wurden beschrieben: Artefakte, die mit der Bildgewinnung, den intrinsischen Eigenschaften des Auges und der Augenerkrankung (Trübheit des Mediums, vitreale Hämorrhagie), Augenbewegung sowie Bildverarbeitungs- und Darstellungsstrategien zusammenhängen. Die letzte Kategorie beinhaltet Fehler beim automatischen Segmentieren, Schwellenwert- und Sättigungsartefakte.⁴

4. In der Praxis

Bei der Verwendung der OCTA ist es daher wichtig,

- **sorgfältig jegliche falsch positiven und falsch negativen Ergebnisse zu identifizieren, die durch Artefakte hervorgerufen wurden.**
- **Bilder mit guter Qualität zu erzeugen (> 5/10).**
- **En-face Flussbilder mit dem korrespondierenden B-Scan zu analysieren.**

Literatur

1. Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK, et al. Optical coherence tomography angiography. *Prog Retin Eye Res.* 2018;64:1-55.
2. Huang D, Jia Y, Gao SS, Lumbroso B, Rispoli M. Optical coherence tomography angiography using the Optovue device. *Dev Ophthalmol.* 2016;56:6-12.
3. Novais EA, Adhi M, Moulton EM, Louzada RN, Cole ED, Husvagt L, Lee B, Dang S, Regatieri CV, Witkin AJ, Bauman CR, et al. Choroidal Neovascularization Analyzed on Ultrahigh-Speed Swept-Source Optical Coherence Tomography Angiography Compared to Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Angiography. *Am J Ophthalmol.* 2016;164:80-8.
4. Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK. Image artifacts in optical coherence tomography angiography. *Retina* 2015; 35: 2163-2180.

Multimodale Bildgebung für AMD

TEIL 3: Invasive Bildgebung

Setha Vo Kim, Francesca Amoroso

1. Fluoreszein-Angiografie

Obwohl zwei Studenten der University of Indiana, Novotny und Alvis, im Jahr 1961 erstmals die Technik der Fluoreszein-Angiografie (FA) beschrieben hatten¹, war es Donald Gass im Jahr 1967, der sie tatsächlich als eine Schlüsseltechnik der retinalen Bildgebung einführte². Mit der Weiterentwicklung der Technologie wurde der Nutzen des Verfahrens bestätigt. Fluoreszein-Angiografie benötigt eine Funduskamera, die mit Exzitations- und Sperrfiltern ausgerüstet ist.

Fluoreszein wird intravenös injiziert, im Allgemeinen in die Ellenbeuge. Ein blauer Exzitationsfilter erlaubt es weißem Licht durchzudringen; das ungebundene Fluoreszeinmolekül absorbiert dann das blaue Licht (465-490 nm) und emittiert Licht mit einer längeren Wellenlänge in das gelb-grüne Spektrum (520-530 nm). Ein Sperrfilter blockiert jegliche andere reflektierte Wellenlänge, um zu gewährleisten, dass die Bilder nur das Licht einfangen, das vom Fluoreszein abgestrahlt wird.

Die Bilder werden sofort nach der Injektion und über einen Gesamtzeitraum von 6 bis 15 Minuten erstellt, je nach Erkrankung. Sie werden digital oder auf 35 mm Film aufgenommen. Als Komplikationen nach der Injektion wurden vorübergehende Übelkeit (3 bis 15% der Patienten), Erbrechen (7%)³ und Juckreiz beschrieben. Ausgeprägtere Reaktionen sind selten und umfassen Nesselausschlag, Fieber, Thrombophlebitis und Synkopen. Lokale Gewebsnekrosen können im Falle von Extravasation des Farbstoffs auftreten, aber leichter Schmerz und Rötung sind häufiger. Anaphylaxie, Herzstillstand und Bronchospasmen können auftreten, sind aber extrem selten.

a) Normale Fluoreszein-Angiografie

Nach der Farbstoffinjektion in die Ellenbogenvene passiert das Fluoreszein die kurzen hinteren Ziliararterien und erscheint innerhalb der nächsten 8 bis 12 Sekunden im Sehnerv und der Choroidea. Die retinale Zirkulation erscheint 1 bis 3 Sekunden später (11 bis 18 Sekunden nach der Injektion), während sich die Choroidea füllt. Die frühe arteriovenöse Phase (Füllung der retinalen Arterien, Arteriolen und Kapillaren) wird gefolgt von der späten arteriovenösen Phase oder laminarvenösen Phase, während der Farbstoff die Venen in einem laminaren Muster füllt.

In einer gesunden Makula erscheint die foveale avaskuläre Zone (FAZ) dunkel, da die choroidale Fluoreszenz von Xanthophyll-Pigment und RPE Zellen blockiert wird. Nach 10 Minuten ist das Fluoreszein nicht mehr in den retinalen Gefäßen vorhanden, dafür sind jedoch Sehnervenkopf, Bruch'sche Membran und Sklera mit Fluoreszein gefärbt⁴.

b) Anormale Fluoreszein-Angiografie

Hypofluoreszenz ist eine Reduktion der normalen Fluoreszenz und *Hyperfluoreszenz* bezieht sich auf eine erhöhte oder anormale Fluoreszenz⁵.

Hypofluoreszenz kann sekundär zu einem Blockadeeffekt oder einem Defekt der Gefäßfüllung auftreten. Eine Trübung, die vor der Fluoreszenz gelagert ist (korneale Narbe, Katarakt, vitreale Hämorrhagie oder Nervenfasernhämorrhagie) kann die normale Fluoreszenz ebenso blockieren wie retinale Hämorrhagie, subretinales Material oder eine abnorme Akkumulation von Lipofuszin (wie bei Morbus Best, im Erwachsenenalter beginnender foveomakulärer vitelliformer Dystrophie und drusenartiger Pigmentepithelabhebung (PED) zu beobachten ist) (Abbildung 1).



Abbildung 1: Beispiel einer Hypofluoreszenz in einer Fluoreszein-Angiografie: drusenartige PED.

In der frühen Aufnahme mehrere Bereiche mit Hyperfluoreszenz rund um die Makula (A), ansteigend während der Untersuchung (B), ohne späte Leckage (C). Die zentrale Hypofluoreszenz beruht auf einem Blockadeeffekt, der durch die darüberliegende drusenartige PED verursacht wird. Die fokale inferonasale Hyperfluoreszenz steht in Zusammenhang mit einem Fenestereffekt, der durch die retinale Pigmentepithelatrophie hervorgerufen wird.

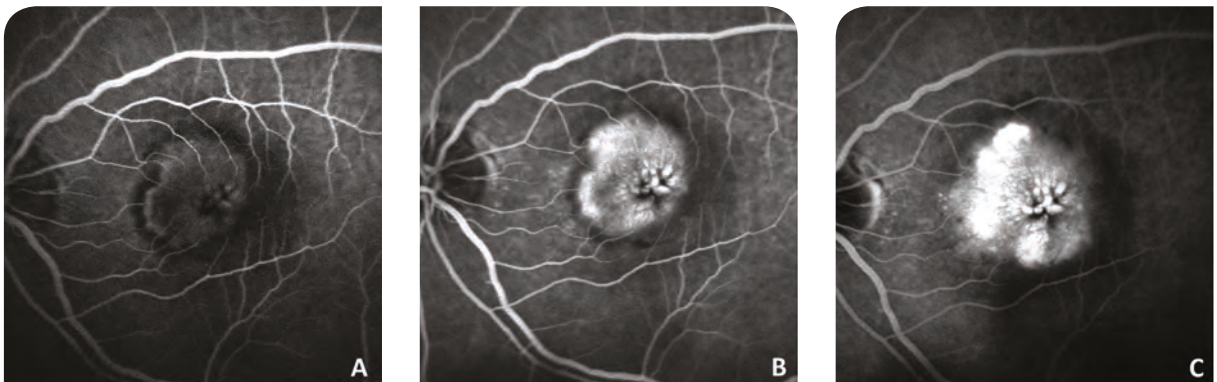


Abbildung 2: Beispiel einer Leckage oder Diffusion: Typ 2 choroidale Neovaskularisation sekundär zu exsudativer AMD.

Die Fluoreszein-Angiografie zeigt typischerweise die neovaskuläre Membran sehr deutlich von der frühen Aufnahme an. Hier wird sie von zystoiden Räumen begleitet. Beachten Sie den Kontrast, in dem die hyperfluoreszente neovaskuläre Membran zum umgebenden hypofluoreszenten Ring steht (A). Die Fluoreszenz nimmt im Verlauf des Angiogramms zu (B), und in der späten Aufnahme kann starke Leckage beobachtet werden, während das Kontrastmittel in den subretinalen Raum übertritt (C).

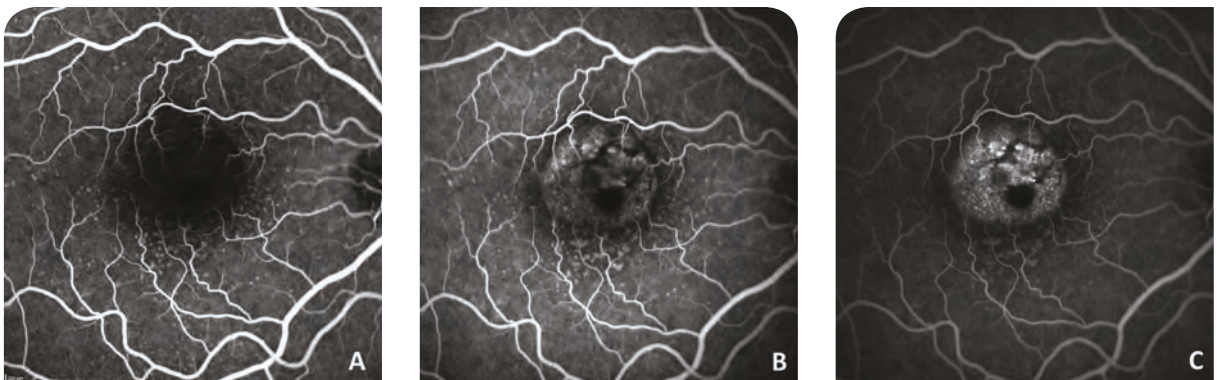


Abbildung 3: Beispiel für Pooling: seröse PED.

Während der frühen Phase erscheint die PED hypofluoreszent (A). Im Verlauf des Angiogramms nimmt die Fluoreszenz allmählich zu (B), bis zur Hyperfluoreszenz in der späten Phase. Dies geschieht aufgrund des Poolings der PED. Beachten Sie, dass die Ränder der PED gut ausgeprägt sind und die Anfärbung unregelmäßig ist. Dies erfolgt aufgrund einer Blockade, die durch die Präsenz der Muster-Disposition von vitelliformem Material (C) verursacht wird.

Hyperfluoreszenz tritt als Resultat von **Leckage**, Imprägnierung (oder **Anfärbung**), Akkumulation (oder **Pooling**) oder erhöhter Fluoreszein-Transmission (**Fenstereffekt**) auf.

Das Phänomen der Fluoreszein-**Leckage** wird üblicherweise von unreifen Blutgefäßen (Typ 2 choroidale Neovaskularisation sekundär zu AMD, prä-retinale Neovaskularisation im Zusammenhang mit proliferativer diabetischer Retinopathie) oder durch einen Pigmentepithelriss verursacht. Die Bereiche der Leckage sind durch Fluoreszenz charakterisiert, die im Verlauf der Untersuchung an Intensität und Größe zunimmt und verschwommene Ränder aufweist (Abbildung 2).

Anfärbung ist eine Zunahme von Fluoreszenz im Verlauf des Angiogramms, wobei die Ränder scharf bleiben. Normale Strukturen wie der Sehnervenkopf und die Sklera zeigen physiologische Fluoreszein-Anfärbung.

Pooling tritt auf, wenn das Fluoreszein allmählich einen mit Flüssigkeit gefüllten Raum füllt (regenschirmförmig, Leckagepunkt in zentraler seröser Chorioretinopathie, seröse PED) (Abbildung 3).

Transmission oder **Fenstereffekt** tritt auf, wenn das RPE geschädigt ist und choroidale Fluoreszenz während der frühen Aufnahmen der Untersuchung beobachtet wird. Die Intensität der Fluoreszenz verändert sich im Verlauf des Angiogramms nicht und die Ränder bleiben scharf (Abbildung 4).

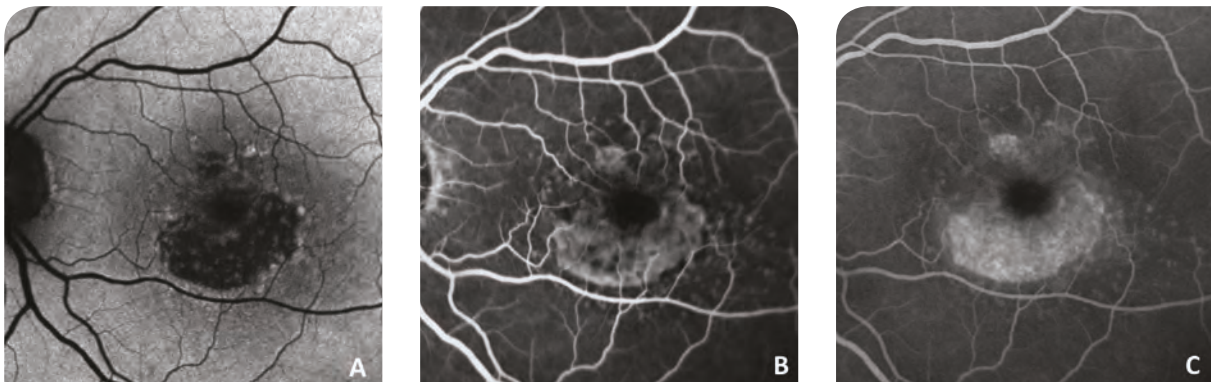


Abbildung 4: Fenstereffekt: atrophische AMD (Geografische Atrophie).

(A): Fundus-Autofluoreszenz, die eine inferomakuläre, mit dem atrophischen Bereich korrespondierende Hypoautofluoreszenz zeigt.

(B): Die Fluoreszein-Angiografie zeigt frühe Hyperfluoreszenz.

(C): Die Hyperfluoreszenz nimmt in der späten Aufnahme leicht zu, ohne Diffusion des Kontrastmittels: das Ergebnis eines Fenstereffekts, der mit dem Fehlen des RPE/Choriokapillaris-Komplexes verbunden ist (choroidale Fluoreszenz ist deutlich zu sehen).

2. Indocyaningrün-Angiografie

Indocyaningrün (ICG) ist ein wasserlöslicher Farbstoff mit einem Molekulargewicht von 775 Dalton und einer Nahinfrarot-Fluoreszenz (790-805 nm). Nach der intravenösen Injektion wird das ICG fast vollständig proteingebunden (98%), mit einer limitierten Diffusion durch die kleinen Fenestrations der Choriokapillaris. Diese Eigenschaft macht die ICG-Angiografie zum idealen Werkzeug, um die choroidale Blutzirkulation abzubilden⁶. Ihre Fluoreszenz kann nur mit Infrarotvideo-Angiografie festgestellt werden, die eine modifizierte Funduskamera, ein digitales Bildgebungssystem oder ein Laser-Scan-Ophthalmoskop (SLO) erfordert.

ICG-Angiografie verwendet ein Diodenlaser-Illuminationssystem (805 nm) und Sperrfilter bei 500 nm und 810 nm. Moderne Geräte ermöglichen eine Hochgeschwindigkeits-ICG-Angiografie. Diese kann bis zu 30 Bilder pro Sekunde generieren und das Angiogramm fortlaufend aufzeichnen. Dieses System ist sehr nützlich, um Strukturen sichtbar zu machen, die nur kurzzeitig erscheinen, wie zum Beispiel Versorgungsgefäße der choroidalen Neovaskularisation (Abbildung 5).

Wegen ihrer längeren Wellenlänge kann ICG-Angiografie im Vergleich zur Fluoreszein-Angiografie manchmal eine bessere Darstellung der choroidalen Neovaskularisation im Zusammenhang mit Hämorrhagie oder Hyperplasie des RPE bieten. Sie ist auch bei Pigmentepithelabhebungen und okkulten choroidaler Neovaskularisation nützlich (Abbildung 6).

In der Differenzialdiagnose der neovaskulären AMD deutet eine frühe ICGA Hyperfluoreszenz mit einem „Hot Spot“ in den späten Aufnahmen des Angiogramms stark auf eine chorioretinale Anastomose hin (Typ 3 Neovaskularisation) (Abbildung 7)⁹. Im Gegensatz dazu deutet eine frühe Hyperfluoreszenz mit einem späten „Wash-out“ der neovaskulären Läsion auf die Präsenz von polypoidaler choroidaler Vaskulopathie hin. (Abbildung 8)⁹.

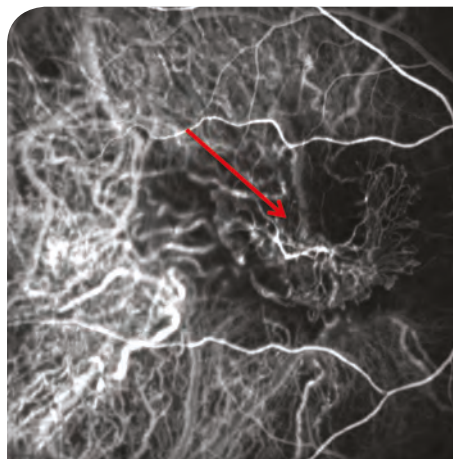


Abbildung 5: Indocyaningrün-Angiografie bei einer Patientin mit exsudativer AMD. Die frühe Aufnahme der ICGA zeigt die Präsenz eines Versorgungsgefäßes der neovaskulären Membran (roter Pfeil).

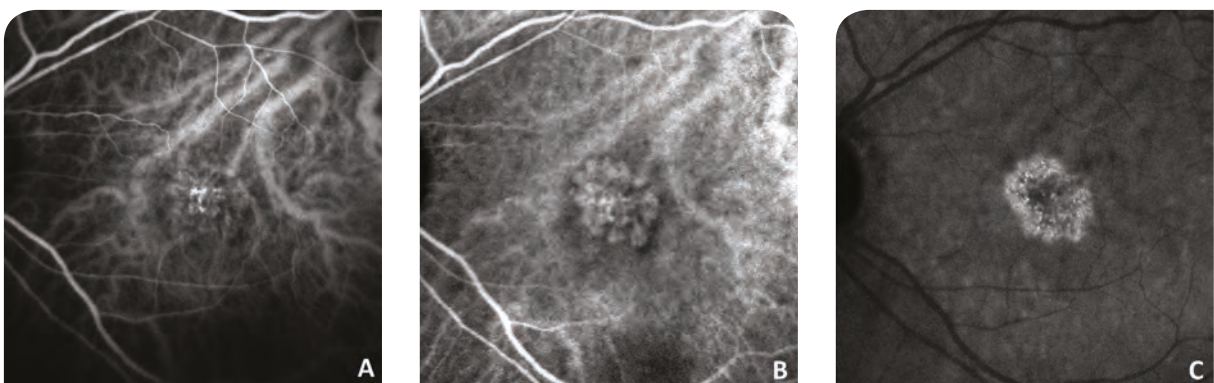


Abbildung 6: Indocyaningrün-Angiografie bei einem männlichen Patienten mit Typ 1 choroidaler Neovaskularisation sekundär zu exsudativer AMD.

In der frühen Aufnahme zeigt die ICGA eine hyperfluoreszente neovaskuläre Membran (A), die bis in die mittlere Aufnahme bestehen bleibt (B) und in der späten Aufnahme an Fluoreszenz zunimmt, was ein typisches „Late Plaque“-Erscheinungsbild hervorruft (C).

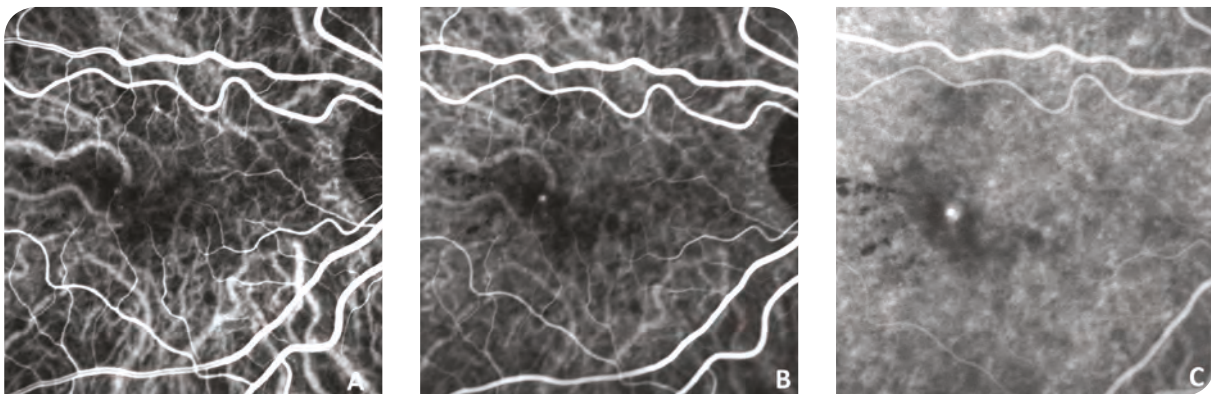


Abbildung 7: Indocyaningrün-Angiografie bei einer Patientin mit Typ 3 Neovaskularisation (retinale angiomatöse Proliferation, chorioretinale Anastomose). Die frühe ICGA zeigt eine fokale Hyperfluoreszenz (A), deren Fluoreszenz in der mittleren Aufnahme zunimmt (B) und einen sichtbaren „Hot Spot“ in der späten Aufnahme (C).

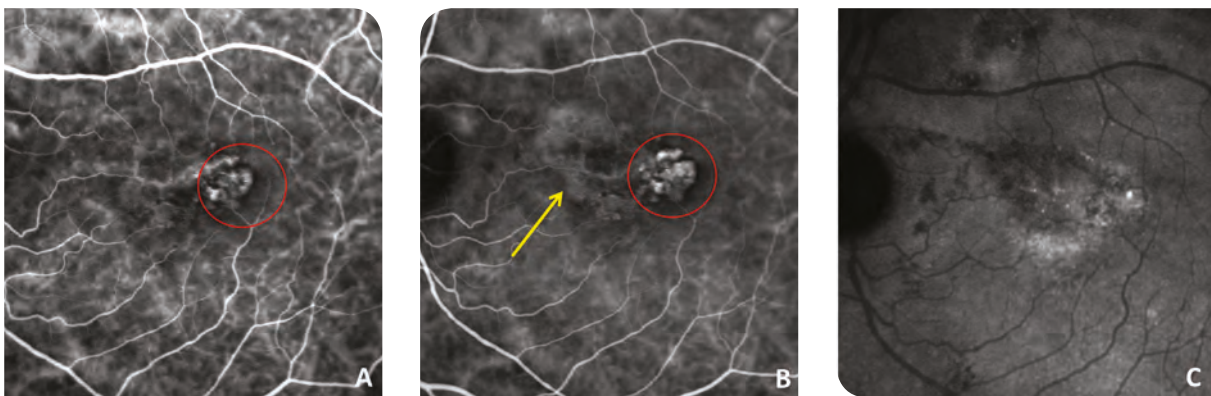


Abbildung 8: Indocyaningrün-Angiografie bei einem männlichen Patienten mit polypoidaler choroidaler Vaskulopathie. Die ICGA zeigt frühes Pooling der polypoidalen Läsionen (roter Kreis) und des abnorm verzweigten vaskulären Netzwerks (gelber Pfeil) (A), welches bis in die mittlere Aufnahme bestehen bleibt (B), mit einem Wash-out in den späten Aufnahmen (C).

Literatur

1. Novotny HR, Alvis DL. A method of photographing fluorescence in circulating blood in the human retina. *Circulation*. 1961;24:82-86.
2. Gass JDM, Sever, RJ, Sparks D, Goren J. A combined technique of fluorescein funduscopy and angiography of the eye. *Arch Ophthalmol*. 1967;78:455-461.
3. Yannuzzi LA, Rohrer, MA, Tindel LJ, et al. Fluorescein angiography complication survey. *Ophthalmology*. 1986;93:611-7.
4. Schatz H, Burton TC, Yannuzzi LA, Rabb MF. Interpretation of fundus fluorescein angiography. St. Louis: Mosby-Year Book; 1978.
5. Gass JDM. Stereoscopic atlas of macular diseases: diagnosis and treatment, 4th edition. St. Louis: Mosby-Yearbook; 1997.
6. Gelissen F, Inhoffen W, Schneider U, et al. Indocyanine green angiography in classic choroidal neovascularization. *Jpn J Ophthalmol* 1998. 42:300-303.
7. Grossniklaus HE, Gass JD. Clinicopathologic correlations of surgically excised type 1 and type 2 submacular choroidal neovascular membranes. *Am J Ophthalmol* 1998. 126:59-69.
8. Kuhn D, Meunier I, Soubrane G, Coscas G. Imaging of chorioretinal anastomoses in vascularized retinal pigment epithelium detachments. *Arch Ophthalmol*. 1995. 113:1392-1398.
9. Spaide RF, Yannuzzi LA, Slakter JS, et al. Indocyanine green videoangiography of idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. 1995. *Retina* 15:100-10.



Frühe und intermediäre AMD

Mayer Srouf

1. Definition

„Frühe oder intermediäre altersbedingte Makuladegeneration“ (AMD), deckt alle altersbedingten Veränderungen des Fundus ab, die neovaskulärer oder atrophischer AMD (d.h. später AMD) vorausgehen. Diese Veränderungen treten üblicherweise ab dem 50. Lebensjahr auf.

AMD manifestiert sich als Veränderung des retinalen Pigmentepithels (RPE): RPE-Depigmentierung oder -Hyperpigmentierung (Pigmentklumpen oder -migration). Drusen, inklusive harter Drusen, isolierter oder konfluenter weicher Drusen, retikulärer Pseudodrusen, kutikulärer Drusen, refraktiler Drusen und Geisterdrusen sind Kennzeichen von AMD. Das Vorhandensein dieser Läsionen in der Allgemeinbevölkerung variiert erheblich mit dem Alter¹ (25% nach 52 Lebensjahren bis 87% nach 80 Lebensjahren).

Auch wenn diese Läsionen nicht immer zu später AMD fortschreiten ist ihre Präsenz ein Risikofaktor, der sorgfältige Analyse und präzises Monitoring erfordert. Es wurde ein Score entwickelt, um exsudative AMD auf Basis einer Fundusanalyse vorherzusagen. Jedes Auge erhält einen Wert zwischen 0 und 2, basierend auf der Präsenz oder Abwesenheit von Drusen, die größer als 125 µm sind, oder RPE-Veränderungen. Dies ergibt für die Patientin/den Patienten einen Score zwischen 0 und 4. Das Fünfjahresrisiko und Zehnjahresrisiko für Neovaskularisation wurde auf diesem Weg in der AREDS Studie beurteilt² (Tabellen 1 und 2).

Heutzutage unterscheidet man die frühe AMD von der intermediären AMD. Frühe AMD ist durch das Vorhandensein zahlreicher kleiner Drusen (< 63 µm, auch „harte“ Drusen genannt) oder intermediärer Drusen (≥ 63 µm aber < 125 µm, auch „weiche“ Drusen genannt) charakterisiert. Intermediäre AMD ist durch die Präsenz von ausgedehnten kleinen oder mittelgroßen Drusen, oder durch große Drusen (≥ 125 µm) definiert. Kleine Drusen sind für gewöhnlich bei Personen im Alter von 50 Jahren und darüber zu sehen und können ein Epiphänomen des Alterns sein. Intermediäre Drusen sind daher spezifischer und eher ein Kennzeichen der altersbedingten Makuladegeneration als des normalen Alterungsprozesses.

RECHTES AUGE	Drusen > 125 µm	Nein = 0	Ja = 1
	Pigmentmigration	Nein = 0	Ja = 1
LINKES AUGE	Drusen > 125 µm	Nein = 0	Ja = 1
	Pigmentmigration	Nein = 0	Ja = 1

Tabelle 1: Bewertungssystem, das im AREDS Report No. 18 beschrieben wird. Basierend auf der Präsenz oder Abwesenheit von Pigmentmigration und Drusen mit mehr als 125 µm Durchmesser wird jedem Auge ein Wert zugewiesen. Wenn ein Auge stärker betroffen ist, beträgt sein Wert automatisch 2 Punkte und das andere wird anhand der oben beschriebenen Skala beurteilt. Für intermediäre Drusen (63 µm bis 125 µm) beträgt der Score 0,5, was einen Wert von 1 ergibt, wenn beide Augen betroffen sind.

STADIUM	Fünfjahresrisiko für Neovaskularisation	Zehnjahresrisiko für Neovaskularisation
0	0%	0,5%
1	3%	8%
2	12%	22%
3	25%	49%
4	50%	66%

Tabelle 2: Fünf- und Zehnjahresrisiko für AMD basierend auf dem AREDS-Score. Skala, um das Risiko der Progression zu später AMD (neovaskuläre oder atrophische AMD in einem oder beiden Augen) bei Patientinnen und Patienten der AREDS zu beurteilen.

2. AMD Klassifizierung

1) Veränderungen des retinalen Pigmentepithels

RPE-Veränderungen werden als charakteristisch für frühe AMD erachtet und sind als Hyperpigmentierung und/oder Hypopigmentierung im Bereich der Makula, zwei Sehnervenkopfdurchmesser von der Fovea, mit oder ohne Drusen und ohne Vorliegen einer anderen retinalen Erkrankung definiert. Zahlreiche Studien^{7,8} zeigen, dass ein hohes Risiko besteht, dass diese RPE-Veränderungen zu später AMD fortschreiten. Daher benötigen diese RPE-Veränderungen eine präzise, regelmäßige Kontrolle, um Komplikationen so früh wie möglich zu identifizieren (Abbildung 1).

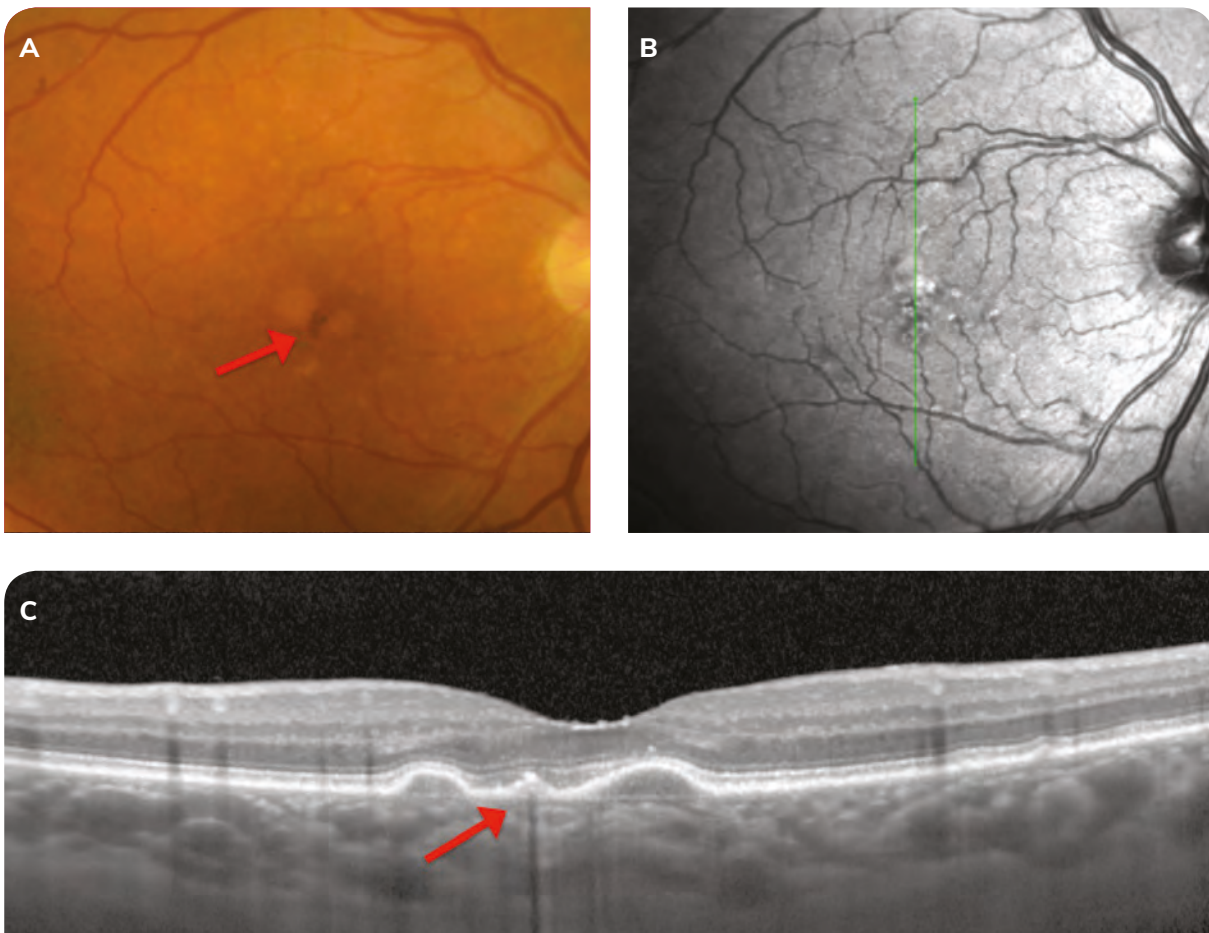


Abbildung 1: Veränderungen des retinalen Pigmentepithels.

Farbfotografie (A): Pigmentmigration in Form einer Pigmentläsion (RPE-Klumpen) ist im zentralen Bereich sichtbar, zusammen mit weichen Drusen. Die SD-OCT mit korrespondierendem Infrarotbild und der vertikale B-Scan (B, C) zeigen eine fokale hyperreflektive Sichtbarkeit des RPE, zusammen mit einem posterioren Schatten, der mit dem hyperpigmentierten Bereich korrespondiert (roter Pfeil). Der B-Scan bringt außerdem kuppelförmige Erhebungen des RPE zum Vorschein, die mit weichen Drusen korrespondieren.

2) Harte Drusen

Harte Drusen sind bei 25 bis 50% der Personen über 50 Jahren zu finden. Bei der Fundusuntersuchung sind diese harten Drusen rund, klein (Durchmesser $< 60 \mu\text{m}$) und gelblich, mit deutlichen Rändern. Sie sind oftmals zahlreich und üblicherweise im temporalen fovealen Bereich zu finden.

In der Fluoreszein-Angiografie erscheinen sie aufgrund eines Fenstereffekts von den frühen Aufnahmen an hyperfluoreszent. In der SD-OCT erzeugen sie sehr kleine Anhebungen im RPE (Abbildung 2). Sie können miteinander verschmelzen und sich zu größeren Drusen entwickeln, und können mit weichen Drusen oder retikulären Pseudodrusen assoziiert sein. Komplikationen im Lauf der Zeit sind relativ selten und treten in einem späten Stadium auf⁹, wenn die harten Drusen isoliert sind. Sie sind im Allgemeinen stabil.

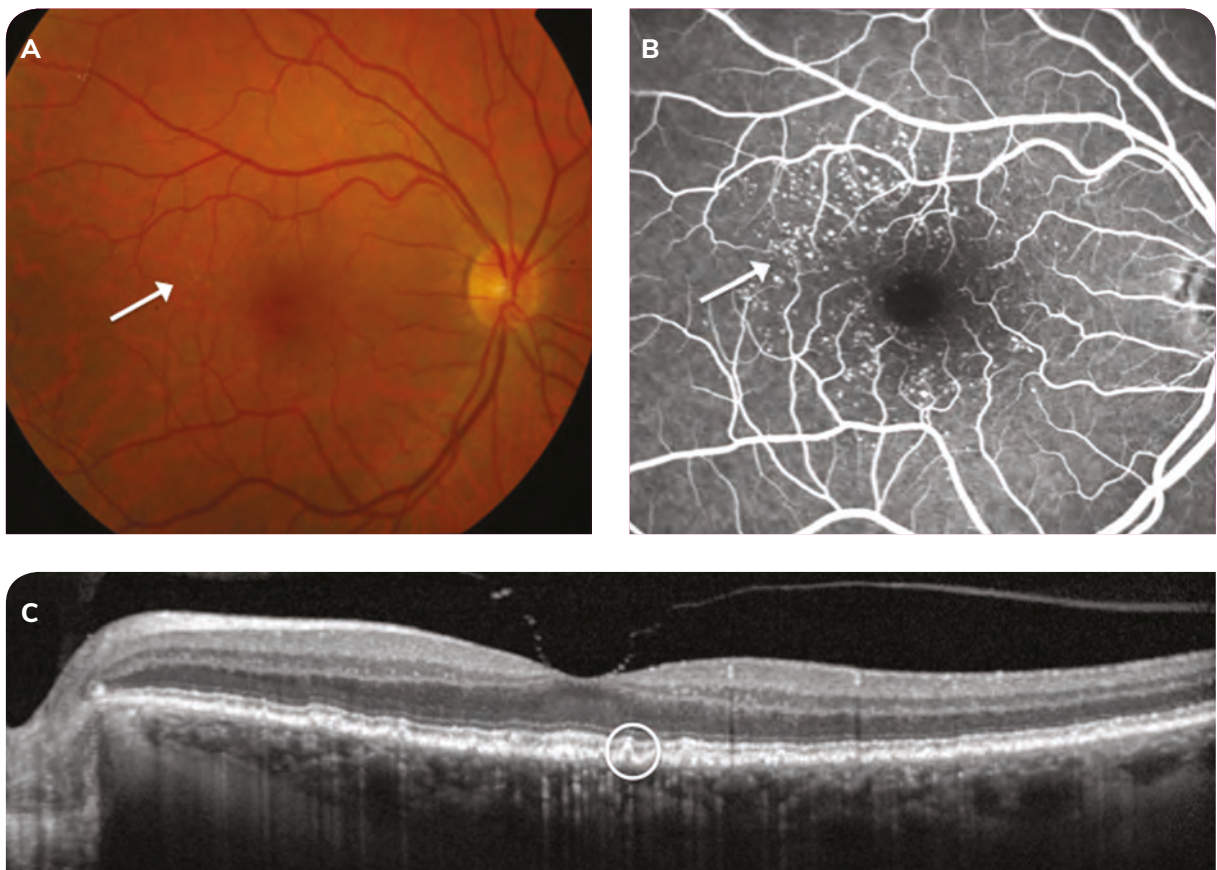


Abbildung 2: Harte Drusen.

Die Farbfotografie (A) zeigt runde, regelmäßige, kleine ($< 60 \mu\text{m}$) gelbliche, harte Drusen (weißer Pfeil). Fluoreszein-Angiografie (B): Die harten Drusen erscheinen ab dem Beginn der Sequenz hyperfluoreszent und sind leichter zu sehen als auf der Farbfotografie (weißer Pfeil). SD-OCT (C): leichte RPE-Anhebungen deuten auf harte Drusen hin (weißer Kreis).

3) Weiche Drusen

Weiche Drusen sind größer (Durchmesser > 63 µm), mit verschwommenen Rändern und unregelmäßiger Form, und sie sind blasser als harte Drusen. Sie gehen oft mit Pigmentmigration einher.

In der Fluoreszein-Angiografie sind sie während der frühen Phase hypofluoreszent, füllen sich im Lauf der Untersuchung und werden in den späten Aufnahmen hyperfluoreszent. Sie bleiben in allen Phasen der ICG-Angiografie hypofluoreszent. Die OCT zeigt mehrere kuppelförmige Abhebungen im RPE. Weiche Drusen sind moderat reflektiv und haben ein unebenes Erscheinungsbild. Die äußere begrenzende Membran und die ellipsoide Linie bleiben oft sichtbar (Abbildung 3A).

Konfluente weiche Drusen führen zu drusenartiger Pigmentepithelabhebung (PED) mit hyperreflektivem Inhalt. Über mehrere Jahre hinweg können sich drusenartige PEDs zu ausgeprägten Bereichen von Atrophie entwickeln, während die PED allmählich nachlässt (Abbildung 3B).

Weiche Drusen schreiten in etwa 30% der Fälle letztlich zu später AMD fort⁹. In seltenen Fällen können sich weiche Drusen zurückbilden oder sogar verkalken, was zu Geisterdrusen führt, die mit darunterliegender Atrophie assoziiert sind.

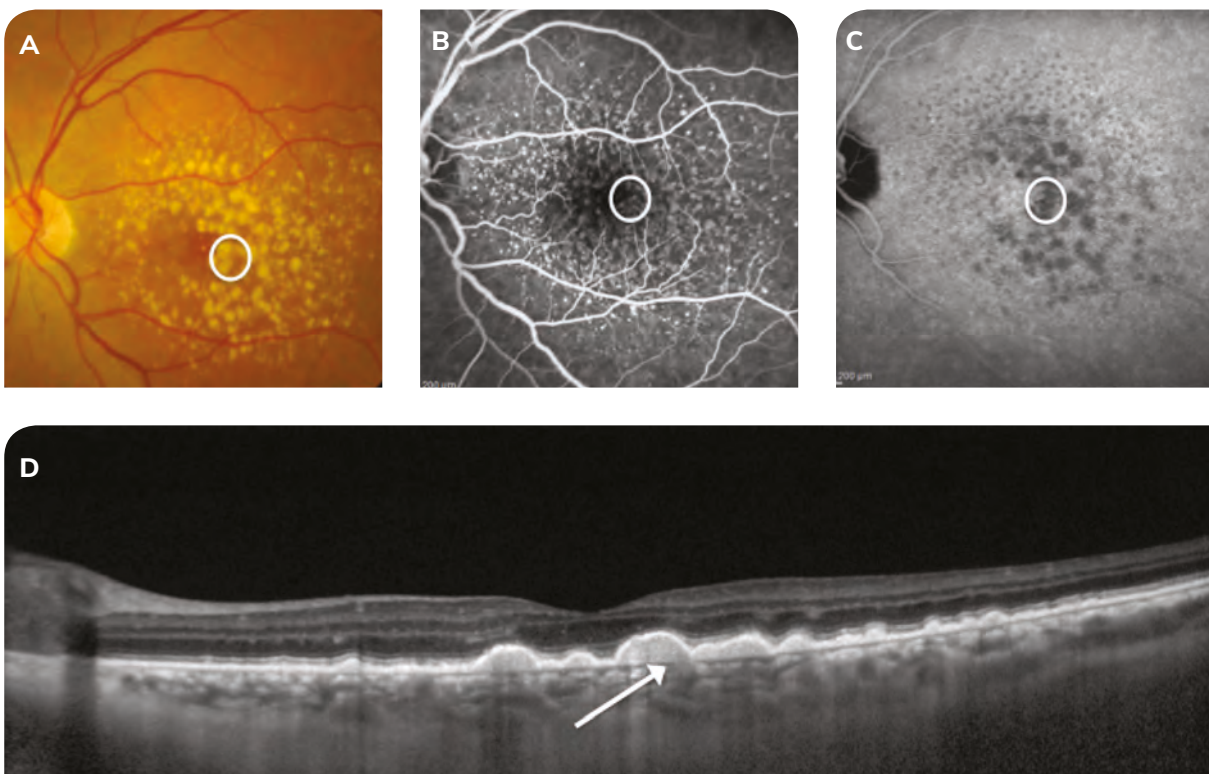


Abbildung 3: Weiche Drusen.

Die Farbfotografie (A) zeigt zahlreiche Läsionen mit unscharfen Rändern, blasser als harte Drusen, größer als 125 µm und im Makulabereich angesiedelt, mit weichen Drusen korrespondierend (weißer Kreis). Die mittlere Aufnahme der Fluoreszein-Angiografie (B) zeigt progressive und verspätete Anfärbung der weichen Drusen (weißer Kreis), ohne Leakage. Späte Aufnahme der ICGA (C): die weichen Drusen bleiben hypofluoreszent (weißer Kreis). SD-OCT-Scan durch die weichen Drusen (D): mehrere kuppelförmige RPE-Erhebungen (weißer Pfeil) mit homogenem hyperreflektivem Inhalt. Die äußere begrenzende Membran und ellipsoide Linie bleiben in diesem Fall sichtbar ohne zugehörige Exsudation.

4) Retikuläre Pseudodrusen

Retikuläre Pseudodrusen, oder blaue Drusen, wurden erstmals durch das Ophthalmology Créteil Team beschrieben¹⁰. Diese Drusen sind von gelblicher Farbe und generell in den superioren temporalen Arkaden zu finden. Sie können jedoch auch in der Makula und der retinalen Peripherie erscheinen und eine „cerebroide“ Erscheinungsform haben (Abbildung 4).

Sie werden „blaue“ Drusen genannt, weil sie auf Fundusfotografien mit Blaulicht leicht zu sehen sind. In der SD-OCT sind sie hyperreflektiv. Sie können die ellipsoide Zone betreffen und sind mit einer Ausdünnung der Choroidea in der EDI-OCT assoziiert.

Diese Ablagerungen sind über dem RPE zu finden, im Gegensatz zu weichen Drusen, die sich unterhalb des RPEs befinden. In der Fluoreszein-Angiografie sind sie entweder nur schwach zu sehen oder hypofluoreszent. In der späten Phase der ICG-Angiografie erscheinen sie als hypofluoreszentes Netzwerk.

Es wurden vier verschiedene Stadien in der SD-OCT beschrieben¹¹. Während der frühen Stadien (Stadium 1 und 2) verdickt sich das hyperreflektive Material, das oberhalb des RPE liegt, mit der Zeit. Während der fortgeschrittenen Stadien (Stadium 3 und 4) bricht das Material auf, was zu einer Unterbrechung oder dem völligen Fehlen der ellipsoiden Linie führt.

Mehrere Studien fanden heraus, dass retikuläre Pseudodrusen mit einem hohen Progressionsrisiko zu atrophischer oder exsudativer AMD verbunden sind^{12,13}, und im Besonderen zu Typ 3 Neovaskularisation.

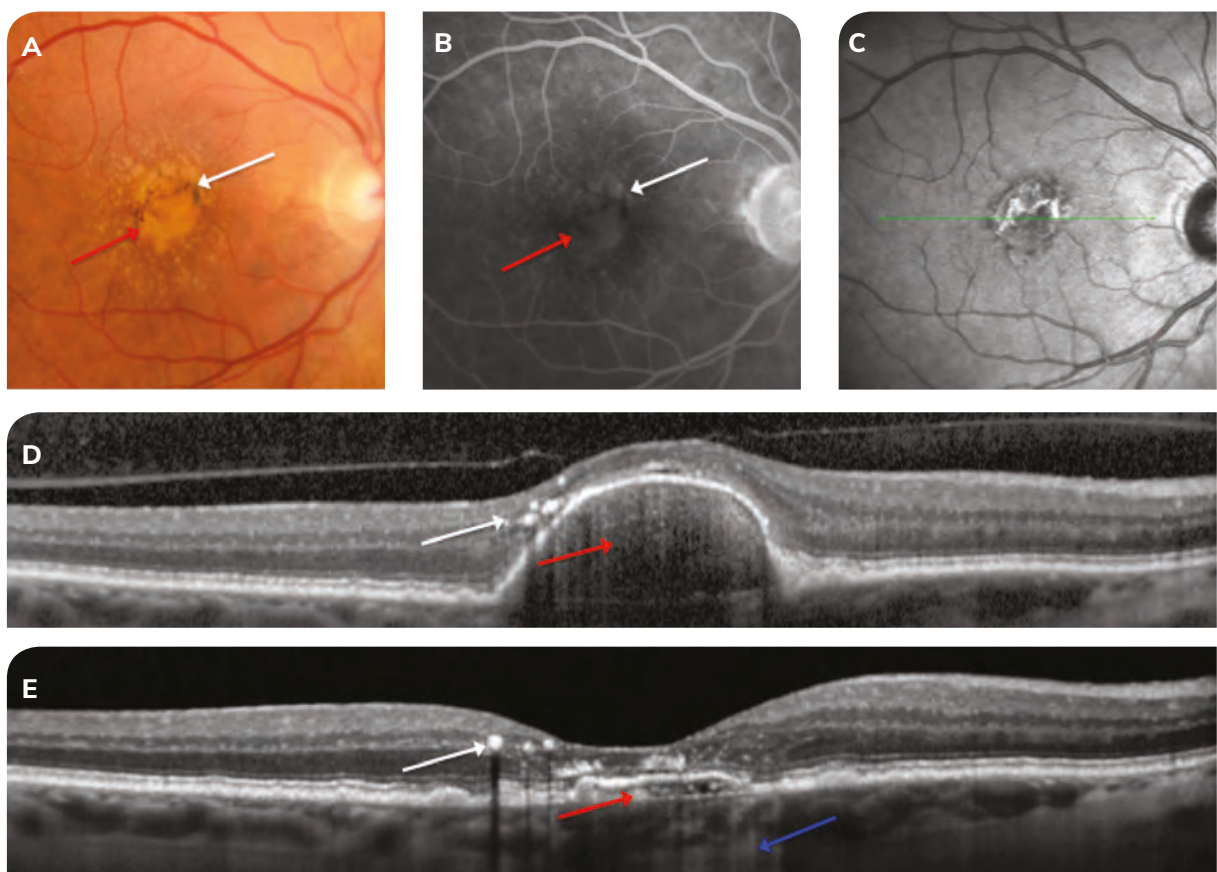


Abbildung 4: Drusenartige Pigmentepithelabhebung und Progression.

Farbfotografie (A): Läsion mit einer Größe von ca. 1 Sehnervkopfdurchmesser, die aufgrund von konfluenten Drusen eine drusenartige PED verursacht (roter Pfeil), mit Pigmentmigration (weißer Pfeil). Die intermediäre Aufnahme der Fluoreszein-Angiografie (B) zeigt einen Blockadeeffekt, der durch die Pigmentmigration verursacht wird (weißer Pfeil) und zur progressiven Hyperfluoreszenz der drusenartigen PED (roter Pfeil) in Kontrast steht. Das Infrarotbild und der korrespondierende SD-OCT-Scan (C, D) zeigen eine beträchtliche RPE-Erhebung, die in einer drusenartigen PED (roter Pfeil) mit Pigmentmigration (weißer Pfeil) resultiert. Zwei Jahre später (E) ist die drusenartige PED abgeklungen und es beginnt sich eine Atrophie zu entwickeln (blauer Pfeil), die durch posteriore Hyperreflektivität gekennzeichnet ist.

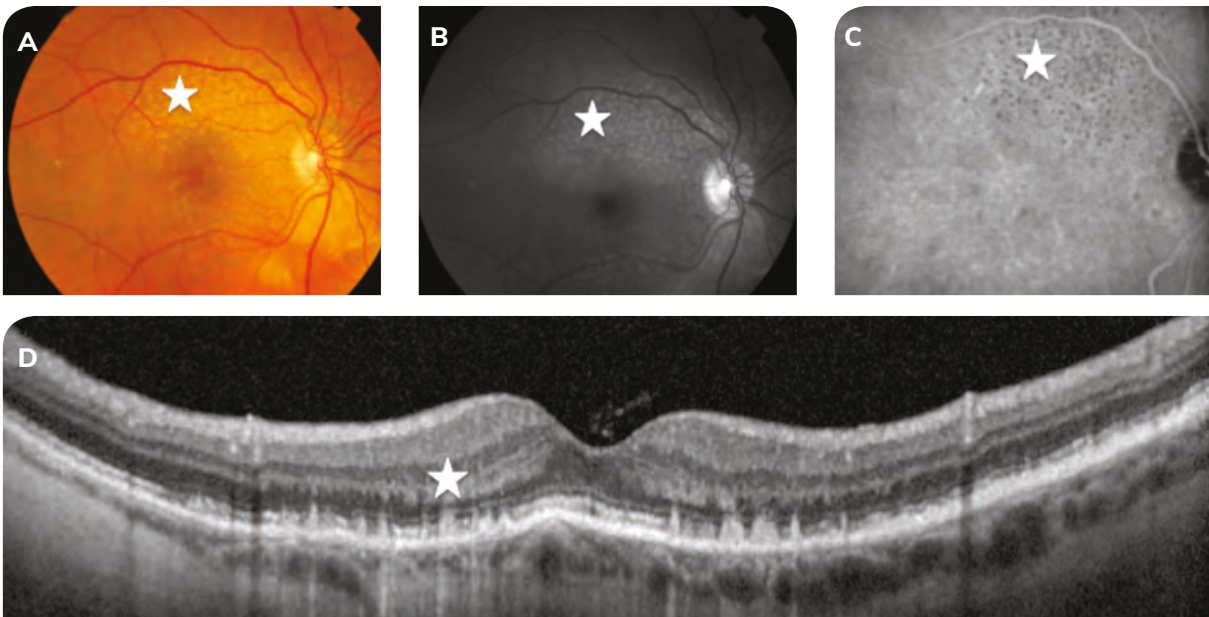


Abbildung 5A: Retikuläre Pseudodrusen.

Die Farbfotografie (A) zeigt gelbliche cerebroide Pseudodrusen, die in den superioren temporalen Arkaden liegen (weißer Stern). Die Pseudodrusen sind in der Blaulicht-Fotografie (B) leichter zu sehen (weißer Stern). In der ICGA (C) erscheinen die retikulären Pseudodrusen in der späten Aufnahme hypofluoreszent (weißer Stern). SD-OCT (D): Die Pseudodrusen sind hyperreflektiv (weißer Stern), dicht, unregelmäßig, spindelförmig in ihrer Erscheinung und liegen oberhalb des RPE. Das bedeutet, dass sie Auswirkungen auf die ellipsoide Zone und die Fotorezeptoren haben können. Blaue Drusen sind mit einer Ausdünnung der Choroidea in der EDI-OCT assoziiert.

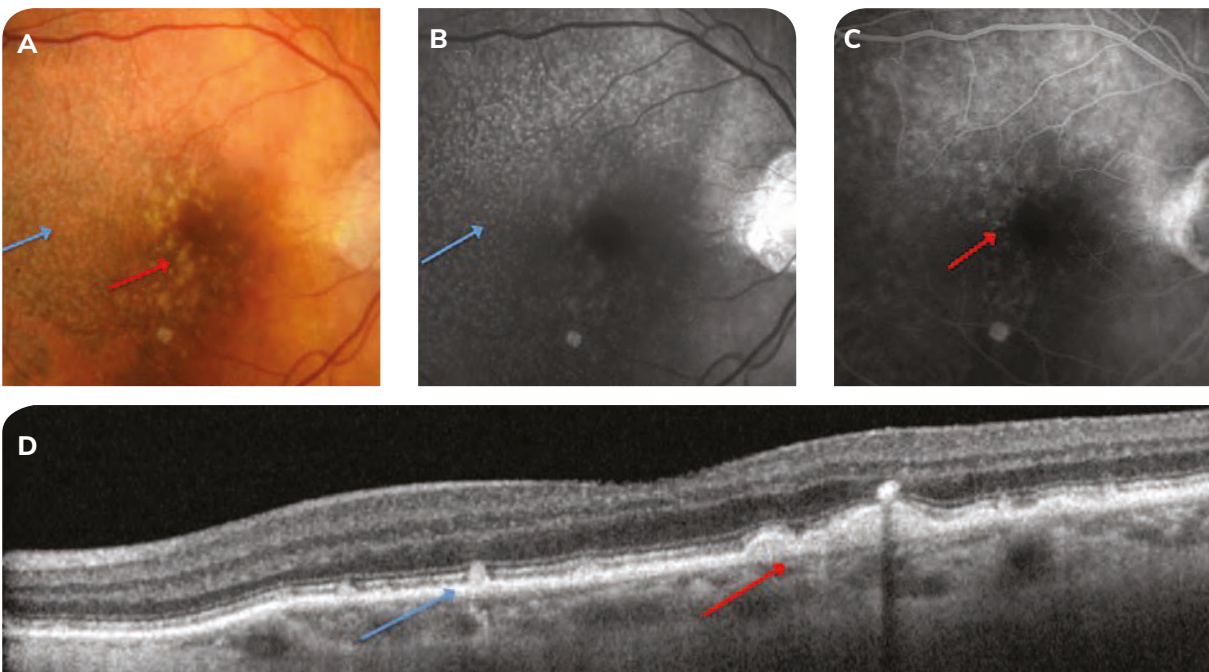


Abbildung 5B: Weiche Drusen und retikuläre Pseudodrusen.

Die Farbfotografie (A) zeigt gelbliche cerebroide Pseudodrusen, vorwiegend in der temporalen Region (blauer Pfeil) der Makula, zusammen mit größeren, runden, gelblichen Ablagerungen, die mit weichen Drusen korrespondieren (roter Pfeil). Die Pseudodrusen sind in der Blaulicht-Fotografie (B) leichter zu sehen (blauer Pfeil). In der intermediären Aufnahme der Fluoreszein-Angiografie (C) sind die weichen Drusen hyperfluoreszent während die retikulären Pseudodrusen hypofluoreszent erscheinen (roter Pfeil). In der SD-OCT (D) sind die Pseudodrusen dicht, hyperreflektiv, von unregelmäßiger und spindelförmiger Erscheinung und oberhalb des RPE gelegen (blauer Pfeil). Im Gegensatz dazu erscheinen die weichen Drusen als domförmige RPE-Erhebungen mit homogenem, hyperreflektivem Inhalt unterhalb des RPE (roter Pfeil).

5) Kutikuläre Drusen

Kutikuläre Drusen wurden erstmals im Jahr 1977 von D. Gass beschrieben (Abbildung 6). Diese Drusen sind runde, zahlreiche, kleine (25-75 µm) Ablagerungen, die vorwiegend am hinteren Augenpol konzentriert sind und gelegentlich in der retinalen Peripherie auftreten. Sie treten eher bei jüngeren Patienten mit einem Durchschnittsalter von 57 Jahren als jenen mit AMD auf. Sie bergen das Risiko, sich nach dem Alter von 70 Jahren zu später AMD zu entwickeln.

In Angiografie-Bildern haben sie eine charakteristische „Sternenhimmel“-Erscheinungsform. Kutikuläre Drusen befinden sich zwischen dem RPE und der Bruch'schen Membran. In OCT-Bildern haben sie eine sehr typische Sägezahn-Erscheinungsform, mit einer leichten oder hügelartigen Erhebung. Die Choroidea zeigt eine typische „Barcode“-Reflektivität¹⁴, mit abwechselnden Bereichen von Hyper- und Hyporeflektivität, die mit den Drusen korrespondieren.

Sie können mit vitelliformem Material, Ablagerungen oder choroidaler Neovaskularisation (für gewöhnlich Typ 1) und Atrophie assoziiert sein.

Während ihre ultrastrukturellen Charakteristika denen harter Drusen ähneln, sind sie hinsichtlich ihres Lebenszyklus und den makulären Komplikationen näher an weichen Drusen.

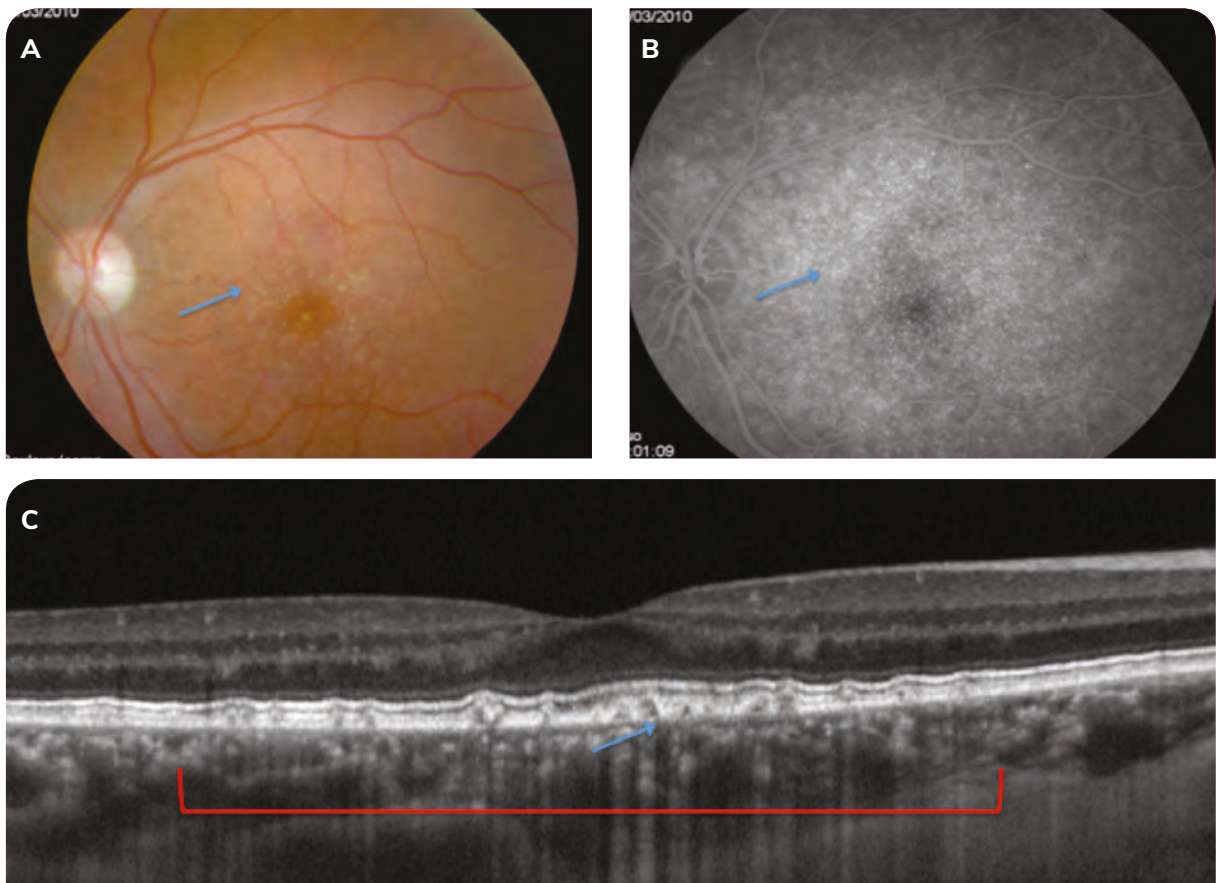


Abbildung 6: Kutikuläre Drusen.

Farbfotografie (A): Zahlreiche runde, gelbliche Ablagerungen (25-75 µm), die in der Makula konzentriert sind und mit kutikulären Drusen korrespondieren (blauer Pfeil). Die Fluoreszein-Angiografie (B) zeigt die charakteristische „Sternenhimmel“-Erscheinungsform mit einer größeren Zahl an Läsionen als in der Farbfotografie (blauer Pfeil). SD-OCT (C): Sägezahn-Muster mit leichter oder hügelartiger Erhebung (blauer Pfeil), das zu einer „Barcode“-Erscheinung (rote Klammer) führt, mit alternierenden Bereichen von Hyper- und Hyporeflektivität, die mit den Drusen korrespondieren.

6) „Kalzifizierte“, „regressive“ oder „refraktil“ Drusen

Kalzifizierte Drusen wurden erstmals von Gass im Jahr 1973 beschrieben und aufgrund ihrer Erscheinung im Fundus zunächst als „refraktil“ bezeichnet. In letzter Zeit wurde der Begriff „kalzifizierte Drusen“ durch die Bezeichnung „regressive Drusen“ ersetzt¹⁵.

Drusen sind Ablagerungen von extrazellulärem Material, das reich an Lipiden (Cholesterin) ist und zwischen der Basalmembran des RPE und der inneren Schicht der Bruch'schen Membran zu finden ist. Es wurden verschiedene phagozytotische Prozesse beobachtet, die in einer Regression der Drusen hinsichtlich ihrer Größe resultieren. Regressionsdrusen sind Ablagerungen von kalzifiziertem Lipidmaterial (Cholesterin), das nicht durch die Makrophagen aufgenommen wurde. In SD-OCT-Bildern sind sie durch einen intensiv hyperreflektiven Bereich in der Choroidea charakterisiert (Abbildung 7).



Abbildung 7: Regressive kalzifizierte Drusen.

Die Multicolor® Fotografie zeigt kalzifizierte Drusen (weißer Pfeil) mit einer lichtbrechenden Erscheinung, der OCT-B-Scan erfolgte durch die Läsion. Die SD-OCT zeigt einen intensiv hyperreflektiven Bereich, der mit dem Lipidmaterial (Cholesterin) korrespondiert, das keine Phagozytose durchlaufen hat (weißer Pfeil).

7) Geisterdrusen

Geisterdrusen¹⁶ wurden erstmals durch das Ophthalmology Créteil Team beschrieben und erscheinen in OCT-Bildern als dichte, hyperreflektive pyramidenartige Strukturen, die über dem RPE liegen. Sie sind mit atrophischer AMD assoziiert (geografische Atrophie). In der Fluoreszein-Angiografie sind sie schwer zu erkennen und erscheinen als isofluoreszierend oder hyperfluoreszierend auf einem atrophischen Hintergrund (Abbildung 8). In einer rezenten Studie¹⁷, die die Entstehung der Geisterdrusen analysiert, fanden die Autorinnen und Autoren heraus, dass bei einer kleinen Fallzahl ursprünglich weiche Drusen vorhanden waren.

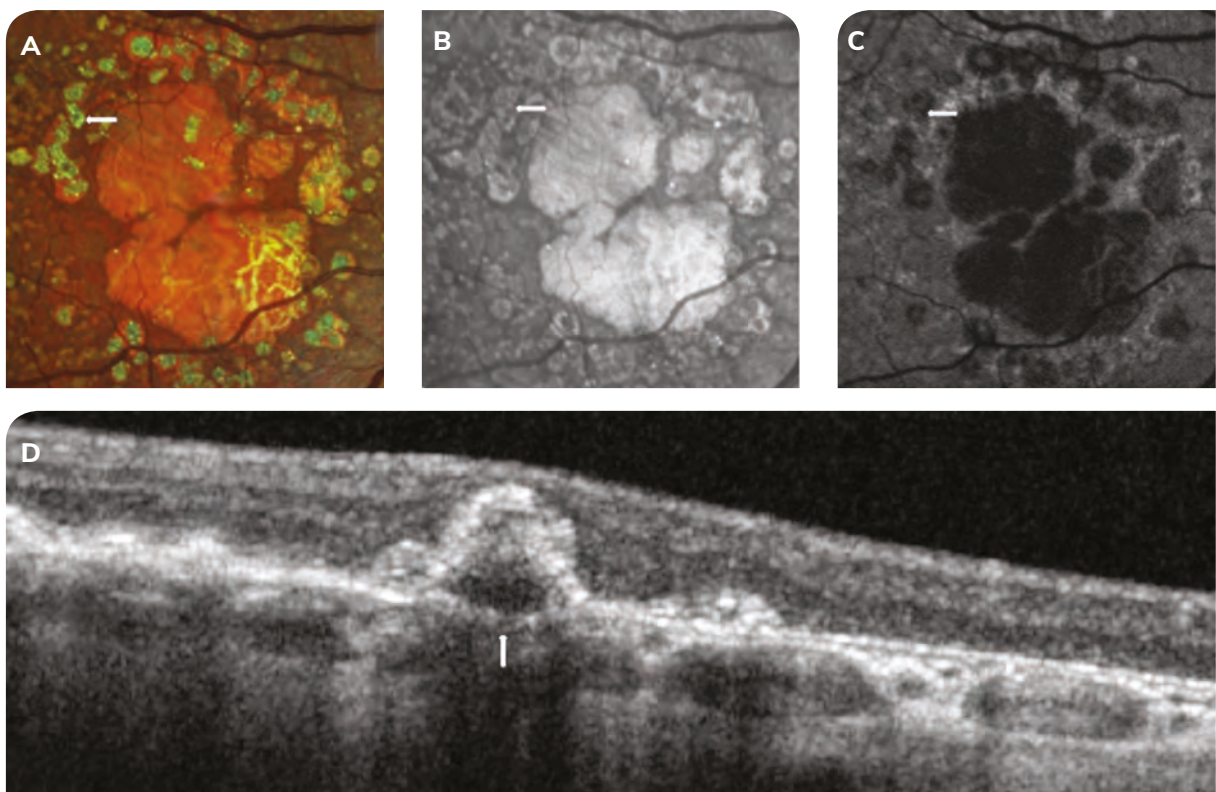


Abbildung 8: Geisterdrusen.

Multicolor® Fotografie (A): Geisterdrusen, die vorwiegend rund um den Bereich der Atrophie gelagert sind (weißer Pfeil). Infrarotfotografie (B): hyporeflektive Läsion, die von einem hyperreflektiven Bereich mit mehreren kleinen hyperreflektiven Punkten umgeben ist. Diese zeigen die Lokalisation der Geisterdrusen (weißer Pfeil). Fundus Autofluoreszenz-Bild (C): Die Geisterdrusen (weißer Pfeil) erscheinen relativ hyperautofluoreszent im Vergleich zur superior anschließenden Atrophie. SD-OCT (D): hyperreflektive pyramidenartige Struktur, die durch ein hyporeflektives Zentrum charakterisiert ist (weißer Pfeil).

3. Frühe und intermediäre AMD und OCT-Angiografie

OCT-Angiografie (OCTA) ist eine nicht-invasive Bildgebungstechnik, die eine selektive Darstellung des retinalen und choroidalen Blutflusses ermöglicht. In den meisten Fällen verursachen weiche Drusen eine Abschwächung des Signals in der Choriokapillaris und Segmentierungsfehler können abhängig von der Morphologie der Drusen auftreten¹⁸ (Abbildung 9). Bezüglich retikulärer Pseudodrusen beschrieben Alten *et al.*¹⁹ kürzlich eine signifikante Reduktion der vaskulären Dichte und des Dekorrelationsindex in der Choriokapillaris, was auf ein funktionales Ungleichgewicht der Choriokapillaris hinweist, mit statistisch signifikant größeren Bereichen von Nicht-Durchblutung als bei Nichtvorhandensein von Pseudodrusen²⁰.

OCTA bietet eine neue Möglichkeit, die Zeichen und Symptome von AMD zu beurteilen, was manchmal ein früheres Erkennen von Patientinnen und Patienten ermöglicht, die ein Risiko für die Entwicklung einer Spätform der Erkrankung tragen. „Vaskularisierte“ Drusen werden von Querques *et al.*²¹ beschrieben. Sie vermuteten, dass sie eine Form von Typ 1 Neovaskularisation sind, die weiche Drusen nachahmen (Abbildung 9). Eine rezente Studie des Tufts Team fand diesen Drusentyp in 9,4% der Augen mit intermediärer AMD²², was Fragen zur Häufigkeit des Monitorings dieser Patientinnen und Patienten und ihrer Behandlung aufwirft. Obwohl Drusen und Artefakte einen Blockadeeffekt/eine Signalabschwächung an der Choriokapillaris verursachen können, kann die OCTA hilfreiche Informationen zur Nicht-Durchblutung der Choriokapillaris und zu möglichen Neovaskularisationen dieser Läsionen liefern.

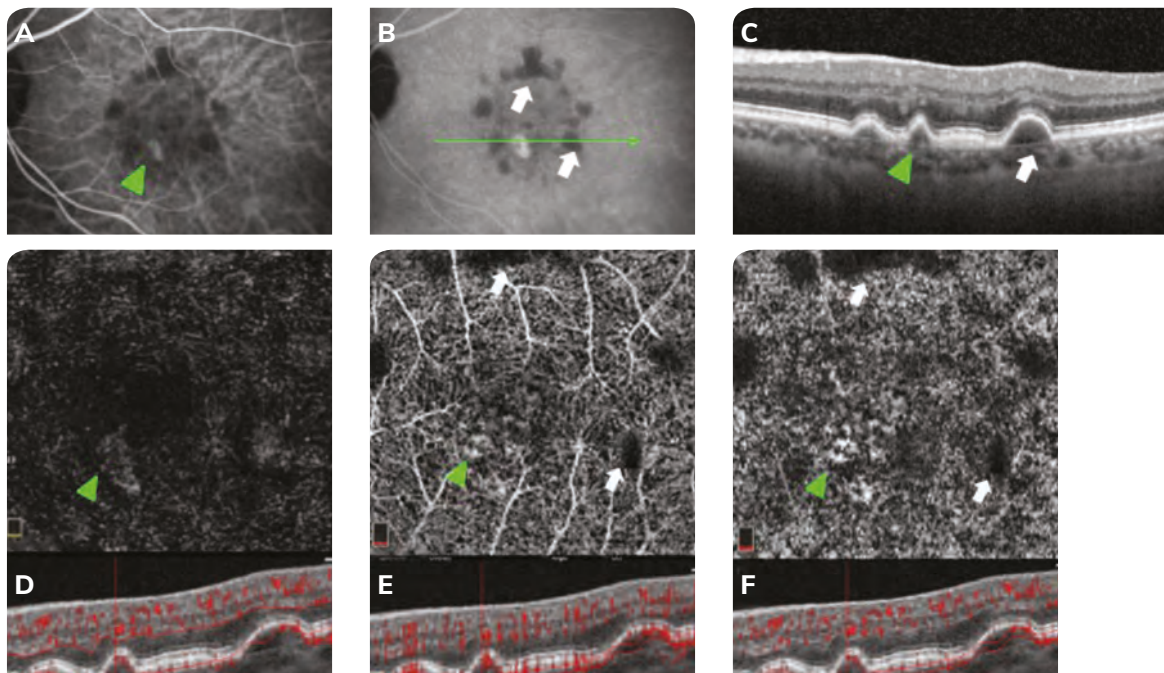


Abbildung 9: Multimodale Bildgebung bei einem männlichen Patienten mit weichen Drusen und einer vaskularisierten Druse. ICG-Angiografie, frühe Aufnahme (A) und späte Aufnahme (B). Eine hyperfluoreszente Läsion ist in der frühen Aufnahme ersichtlich (grüne Pfeilspitze), was mit einer Plaque in der späten Aufnahme der Untersuchung korrespondiert. Mehrere weiche Drusen sind in Form einer frühen und späten Hypofluoreszenz zu sehen (weißer Pfeil). Die SD-OCT (C) zeigt drusenartige RPE-Abhebungen, die den zwei beobachteten Läsionen entsprechen. Die OCTA (D) zeigt eine diskrete High-Flow-Läsion in der äußeren Retina (grüne Pfeilspitze). Im Bild der Choriokapillaris mit Projektionsartefakten (E) und ohne Projektionsartefakte (F) ist die High-Flow-Läsion zu sehen, und sie korrespondiert mit einer vaskularisierten Druse. Indessen wird das Signal der Choriokapillaris durch die Präsenz weicher Drusen abgeschwächt (weißer Pfeil).

Zusammenfassung

AMD-Screening ist ein essenzieller Bestandteil jeder Augenuntersuchung bei Patientinnen und Patienten ab 55 Jahren. Es basiert auf einer Fundusuntersuchung unter Dilatation oder einer Fundusfarbfotografie.

Es gibt verschiedene Arten von Drusen, die ein Risiko für die Progression zu später AMD bergen. Das Risiko für neovaskuläre Komplikationen ist bei harten Drusen sehr niedrig. Weiche Drusen entwickeln sich jedoch eher zu choroidaler Neovaskularisation.

OCT ist eine essenzielle Untersuchung, um die AMD-Diagnose zu bestätigen und neovaskuläre Aktivität auszuschließen. Wenn der Verdacht einer Progression zu exsudativer AMD besteht, ist eine Angiografie weniger nützlich; eine OCTA hingegen kann wertvolle Informationen liefern, ob eine Neovaskularisation vorliegt.

Literatur

1. Klein R, Klein BEK, Linton KLP (1992). Prevalence of Age-related Maculopathy-The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 99(6): 933-943.
2. Ferris FL, Davis MD, Clemons TE, et al. A simplified severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 18. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 2005;123(11):1570-4.
3. Li C-M, Clark ME, Chimento MF, Curcio CA. Apolipoprotein localization in isolated drusen and retinal apolipoprotein gene expression. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(7):3119-3128.
4. Haimovici R, Gantz DL, Rumelt S, et al. The lipid composition of drusen, Bruch's membrane, and sclera by hot stage polarizing light microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42(7):1592-1599.
5. Dentichev T, Milam AH, Lee VM-Y, et al. Amyloid-beta is found in drusen from some age-related macular degeneration retinas, but not in drusen from normal retinas. *Mol Vis*. 2003;9:184-190.
6. Curcio CA, Messinger JD, Sloan KR, et al. Subretinal Drusenoid Deposits In Non-Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Morphology, Prevalence, Topography, And Biogenesis Model. *Retina*. 2013;33(2) : 265-76.
7. Klein R, Klein BEK, Linton KLP. Prevalence of Age-related Maculopathy-The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 1992 ;99(6): 933-943.
8. A Randomized, Placebo-Controlled, Clinical Trial of High-Dose Supplementation With Vitamins C and E, Beta Carotene, and Zinc for Age-Related Macular Degeneration and Vision Loss. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(10):1417-1436.
9. Klein R, Klein BEK, Knudtson MD, et al. Fifteen-year cumulative incidence of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 2007;114(2):253-262.
10. Mimoun G, Soubrane G, Coscas G. Macular drusen. *J Fr Ophtalmol*. 1990;13(10):511-30.
11. Querques G, Canoui-Poitrine F, Coscas F, et al. Analysis of progression of reticular pseudo-drusen by spectral domain-optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(3):1264-1270.
12. Zweifel SA, Imamura Y, Spaide TC, et al. Prevalence and significance of subretinal drusenoid deposits (reticular pseudo-drusen) in age-related macular degeneration. *Ophthalmol*. 2010;117(9):1775-1781.
13. Klein R, Meuer SM, Knudtson MD, et al. The epidemiology of retinal reticular drusen. *Am J Ophthalmol*. 2008;145(2):317-326.
14. Balaratnasingam C, Cherepanoff S, Dolz-Marco R, et al. Cuticular Drusen: Clinical Phenotypes and Natural History Defined Using Multimodal Imaging. *Ophthalmology*. 2018;125(1):100-118.
15. Querques G, Georges A, Ben Moussa N, et al. Appearance of regressing drusen on optical coherence tomography in age-related macular degeneration. *Ophthalmol*. 2014;121(1):173-179.
16. Bonnet C, Querques G, Zerbib J, et al. Hyperreflective pyramidal structures on optical coherence tomography in geographic atrophy areas. *Retina*. 2014;34(8):1524-30.
17. Bottin C., Zambrowski O., Querques G, et al. Origins of Ghost Drusen: A follow-up Analysis. *Ophthalmology @ Point of Care*.
18. Alten F, Lauermaun JL, Clemens CR, et al. Signal reduction in choriocapillaris and segmentation errors in spectral domain OCT angiography caused by soft drusen. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017;255(12):2347-2355.
19. Alten F, Heiduschka P, Clemens CR, Eter N. Exploring choriocapillaris under reticular pseudo-drusen using OCT-Angiography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016;254(11):2165-2173.
20. Nesper PL, Soetikno BT, Fawzi AA. Choriocapillaris Nonperfusion is Associated With Poor Visual Acuity in Eyes With Reticular Pseudo-drusen. *Am J Ophthalmol*. 2017;174:42-55.
21. Querques G, Souied EH. Vascularized Drusen: Slowly Progressive Type 1 Neovascularization Mimicking Drusenoid Retinal Pigment Epithelium Elevation. *Retina*. 2015;35(12):2433-9.
22. Chris Or, Jeffrey Heier, Namrata Saroj, A. Yasin Alibhai, Nadia Waheed. Incidence of Vascularized Drusen in Non-Exudative Age-related Macular Degeneration using Spectral Domain Optical Coherence Tomography (OCT) Angiography. Poster B0328 ARVO 2018.



Typ 1 Neovaskularisation

Typ 1 Neovaskularisation

TEIL 1: Typ 1 choroidale Neovaskularisation

Jean-Louis Bacquet, Alexandra Mouallem-Bézière

1. Definition

Typ 1 oder sub-RPE-Neovaskularisation ist bei weitem der häufigsten Subtyp der exsudativen AMD. Die Prävalenz bei Diagnose beträgt 60% bis 85%, je nach Datenreihe. Sie ist als neovaskuläres Wachstum unter dem retinalen Pigmentepithel (RPE) definiert. Erstmals beschrieben im Jahr 1987 und im Jahr 1994 von Gass klassifiziert, unterscheidet sie sich von der Typ 2 Neovaskularisation, die über dem RPE auftritt („sichtbare“ Neovaskularisation) und von der Typ 3 Neovaskularisation, die in der Retina (aus dem tiefen retinalen Kapillarplexus) selbst entsteht. Das heißt, dass bezüglich Verlauf und Ursprung von Typ 3 Neovaskularisation stark darüber debattiert wird, ob sie aufgrund von chorioretinaler Anastomose, retinochoroidaler Anastomose und intraretinaler Proliferation auftritt.

Manche Autorinnen und Autoren zählen die polypoidale choroidale Vaskulopathie (PCV), unter dem Terminus „aneurismatische Typ 1 CNV“ (Freund *et al.*) zur Typ 1 Neovaskularisation. Da Typ 1 Neovaskularisation erstmals anhand ihrer Erscheinung in Angiografie-Bildern definiert wurde, wird manchmal der Begriff „okkulte Neovaskularisation“ verwendet, im Gegensatz zu „sichtbarer“ oder „klassischer“ Neovaskularisation, die über dem RPE liegt (Typ 2).

Typ 1 Neovaskularisation wird wegen ihrer Ansicht in der Fluoreszein-Angiografie in der Literatur häufig auch als „schlecht definiert“ bezeichnet.

2. Epidemiologie

Gemäß einer Studie, die von Jung *et al.* an einer US-Population durchgeführt wurde und die 374 Patientinnen und Patienten einschloss (2/3 weiblich, 95% Kaukasier), ist Typ 1 Neovaskularisation für 50% aller klinischen Formen der exsudativen AMD verantwortlich. Im Vergleich dazu machen Typ 2 (sichtbare Neovaskularisation) 12% und Typ 3 intraretinale Neovaskularisation 28% aus. Die verbleibenden 10% sind Mischformen, die verschiedene Subtypen vereinen. Dies was das erste Mal, dass eine epidemiologische Studie eine so niedrige Häufigkeit von Typ 1 CNV und einen so hohen Anteil an Typ 3 fand.

3. Klinisches Bild

Typ 1 Neovaskularisation sollte die erste Diagnose sein, an die man denkt, wenn eine ältere Patientin/ ein älterer Patient mit akutem oder subakutem makulärem Symptom vorstellig wird. Die Zeichen und Symptome können beinhalten:

- Reduzierte Sehschärfe, vor allem in Bezug auf Nahsicht
- Metamorphopsie
- Skotom/Mikroskotom
- Mikropsie
- Dyschromatopsie
- Reduzierte Kontrastsensitivität.

Diese Zeichen können in unterschiedlichen Schweregraden vorhanden sein und manche können fehlen. Der Patient kann sehr wenige Symptome haben oder asymptomatisch sein. Im Vergleich zur Typ 2 (sichtbaren) Neovaskularisation ist die funktionale Auswirkung schleichender und entwickelt sich allmählich, und die Patientin/der Patient ist möglicherweise nicht in der Lage genau anzugeben, wann sie begonnen hat.

Es ist möglich, Zeichen der Neovaskularisation im Fundus zu beobachten. Dazu zählen retinales Ödem, seröse retinale Abhebung, makuläre Hämorrhagie und Exsudate. Diese sind häufiger als bei Typ 2 (sichtbarer) Neovaskularisation. Diese Zeichen sind jedoch oft unauffällig und unspezifisch. Ein zystoides Makulaödem oder ein weißes retinales Ödem ist in frühen Stadien ungewöhnlich, kann aber zu finden sein, wenn die Diagnose in einem späteren Stadium gestellt wird.

Es muss natürlich auf Vorboten aller Formen von AMD, wie Drusen und/oder retikuläre Pseudodrusen hin untersucht werden, zusammen mit retinalen Pigmentepitheldefekten (Migration oder Veränderung).

4. Symptomatologie: verschiedene Typ 1 CNV Phänotypen

Mit hochauflösenden Diagnoseinstrumenten, die uns zur Verfügung stehen, können wir basierend auf der Bildgebung verschiedene Phänotypen von sub-RPE choroidaler Neovaskularisation charakterisieren.

Man sollte festhalten, dass man in Frankreich dazu tendiert, „vaskularisierte Pigmentepithelabhebung“ (v-PED) von anderen Formen der Neovaskularisation zu unterscheiden. Das ist in englischsprachigen Publikationen normalerweise nicht der Fall, da sich „vaskularisierte PED“ einfach auf eine vaskularisierte Erhebung des RPE bezieht. Vaskularisierte PED und Typ 1 CNV können jedoch eine unterschiedliche Prognose und therapeutische Antwort aufweisen: v-PED reagiert einigermaßen unvorhersehbar auf anti-VEGF-Behandlung, vor allem in Bezug auf das Risiko eines RPE-Risses.

Unter dem Biomikroskop erscheint vaskularisierte PED im Relief als gelb-orange Läsion. Diese Läsion ist in der Fluoreszein-Angiografie typischerweise hyperfluoreszent, während die OCT eine heterogene Reflektivität unter dem RPE zeigt, was mit hyporeflektiver subretinaler Flüssigkeit assoziiert sein kann.

Diese Bilder ermöglichen es uns, verschiedene Subtypen der Typ 1 CNV zu identifizieren, die in den nächsten Kapiteln beschrieben werden (Abbildung 1).

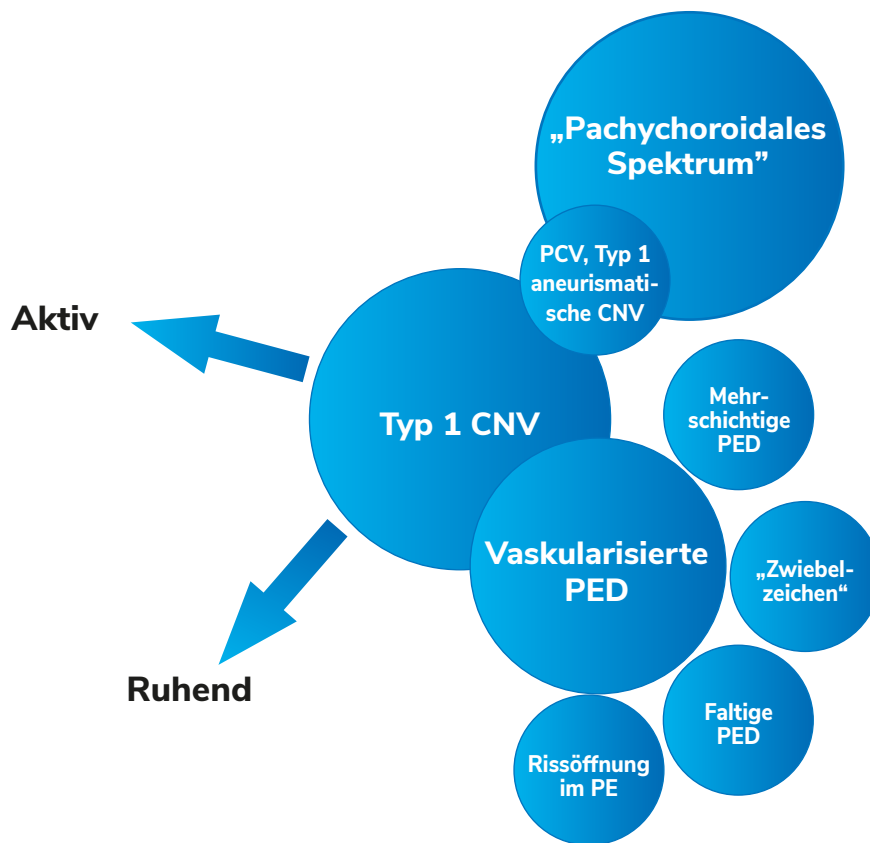


Abbildung 1: Präsentation und Subtypen der Typ 1 choroidalen Neovaskularisation.

5. Pathophysiologie

Diese Form der Neovaskularisation ist **choroidalen** Ursprungs. Die gegenwärtig akzeptierte Theorie besagt, dass vaskuläre Proliferation (Angiogenese) bei Patientinnen und Patienten mit Drusen und genetischer Prädisposition dazu führt, dass die Bruch'sche Membran bricht.

Die Rolle der intraretinalen Inflammation (in Bildern potenziell als hyperreflektive Punkte sichtbar) und Makrophagen wird zunehmend nachgewiesen, vor allem durch Sennlaub *et al.* Die starke genetische Assoziation mit Mutationen in bestimmten Komplementfaktoren bestärkt diese Hypothese.

6. Bildgebung

Die verschiedenen klinischen Formen und Typen der Neovaskularisation, die zunächst mittels Angiografie und Histologie, später durch OCT-B-Scans und zuletzt mittels OCTA beschrieben wurden bzw. werden, spielen jetzt eine essenzielle Rolle bei der Charakterisierung der Patientinnen und Patienten, die an exsudativer AMD („neovaskulärer Phänotyp“) leiden.

Die wichtigsten Bildcharakteristika der Typ 1 choroidalen Neovaskularisation sind unten zusammengefasst. Es ist wichtig ist zu wissen, wo die CNV lokalisiert ist, um die Untersuchungsergebnisse zu interpretieren. Daher gilt es zu beachten, dass das biologische Substrat in den Bildern die Lage der Neovaskularisation wiedergibt: Die neuen Gefäße **entwachsen aus der Choroidea und erstrecken sich unter dem RPE**, wobei sie das RPE und die darüberliegende neurosensorische Retina abheben (PED, SRD) (Abbildung 2).

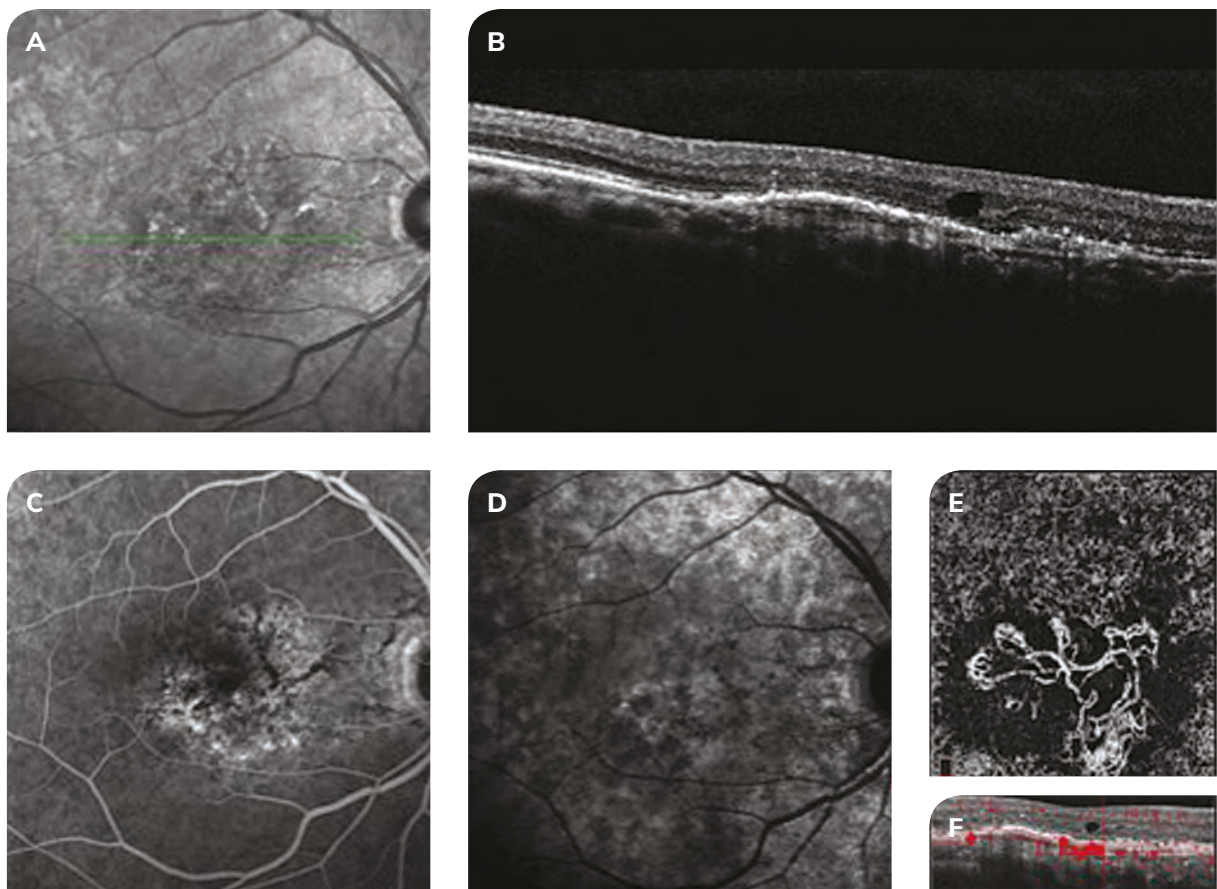


Abbildung 2: Multimodale Bildgebung der Typ 1 choroidalen Neovaskularisation.

A: Heterogene granuläre Hyper- und Hyporeflektivitäten in einer Infrarotfotografie.

B: OCT-SD, die subretinale und intraretinale Flüssigkeit zusammen mit einer doppelbeuligen PED und intraretinalen hyperreflektiven Punkten zeigt. In der äußeren begrenzenden Membran ist ein Bereich mit Absenkung zu sehen, was auf eine fokale Atrophie der Fotorezeptoren hinweist.

C: Fluoreszein-Angiografie in der intermediären Phase: Heterogene perifoveale Hyperfluoreszenz („Stecknadelköpfe“), die mit einer linearen Hypofluoreszenz assoziiert ist. Letztere wird durch Pigmentmigration und einem daraus folgenden Blockadeeffekt verursacht.

D: Indocyaningrün-Angiografie in der späten Phase: Diskrete Hyperfluoreszenz in der makulären Zone (Plaque).

E: OCT-Angiografie, die ein vaskuläres Netzwerk und seine Verästelung zeigt.

F: Vaskulärer Fluss innerhalb der PED neben dem intraretinalen Raum.

1) Fluoreszein- und Indocyaningrün-Angiografie

In der **Fluoreszein-Angiografie** (FA) ist die Typ 1 Neovaskularisation schlecht zu erkennen, inhomogen mit einer frühen Anfärbung der Läsion, was zu hyperfluoreszenten „Stecknadelköpfen“ führt. In den späten Aufnahmen der FA nimmt die Läsion an Größe und Fluoreszenz zu, wobei die Ränder aufgrund der Leckage des Kontrastmittels unscharf sind. Dies wird als angiografische Leckage in der späten Aufnahme bezeichnet.

Diese klinische Form erscheint üblicherweise als hyperfluoreszente späte Plaque in der späten Aufnahme der **ICG-Angiografie**.

2) SD-OCT

Abhängig davon, in welchem Stadium der Neovaskularisation sich die Patientin/der Patient befindet, zeigt die SD-OCT in 98% der Fälle eine RPE-Erhebung oder -Abhebung. Diese Erhebung ist anfangs moderat und von der Bruch'schen Membran durch einen hyporeflektiven Bereich getrennt.

Die PED kann jedoch sehr erheblich werden. Okkulte Neovaskularisationen sollten vermutet werden, wenn das RPE unregelmäßig, rundgezackt, fragmentiert oder verdickt erscheint.

Dieser Typ der Neovaskularisation ist häufig mit Zeichen exsudativer Aktivität assoziiert. Dazu zählen:

- Subretinale Flüssigkeit (oder seröse retinale Abhebung, SRD)
- Hyperreflektive intraretinale Punkte (gemäß einigen Autorinnen und Autoren)
- Prä-epitheliale Hyperreflektivität
- Zystoide Räume in der neurosensorischen Retina
- Diffuse oder lokale Zunahme der retinalen Dicke.

3) OCT-Angiografie

OCTA spielt heute eine große Rolle bei der Charakterisierung der Typ 1 CNV. Zahlreiche Studien bescheinigen ihr Sensitivität und hinterfragen die bisherige Vorrangstellung der systematischen Angiografie. Die COFT-1 Studie fand ein Sensitivitätslevel von 85,7% für OCTA in Kombination mit struktureller B-Modus OCT im Vergleich zum Goldstandard (Angiografie). OCTA allein war nicht ausreichend sensitiv (66,7%). Der Hauptgrund für falsch-negative Ergebnisse ist, dass das neovaskuläre Signal durch eine PED blockiert wird, was die automatische Segmentierung unterbrechen kann (Abbildung 3). OCTA hat daher einen Platz in der multimodalen Bildgebung, ist aber allein unzureichend, um eine zuverlässige Diagnose zu stellen.

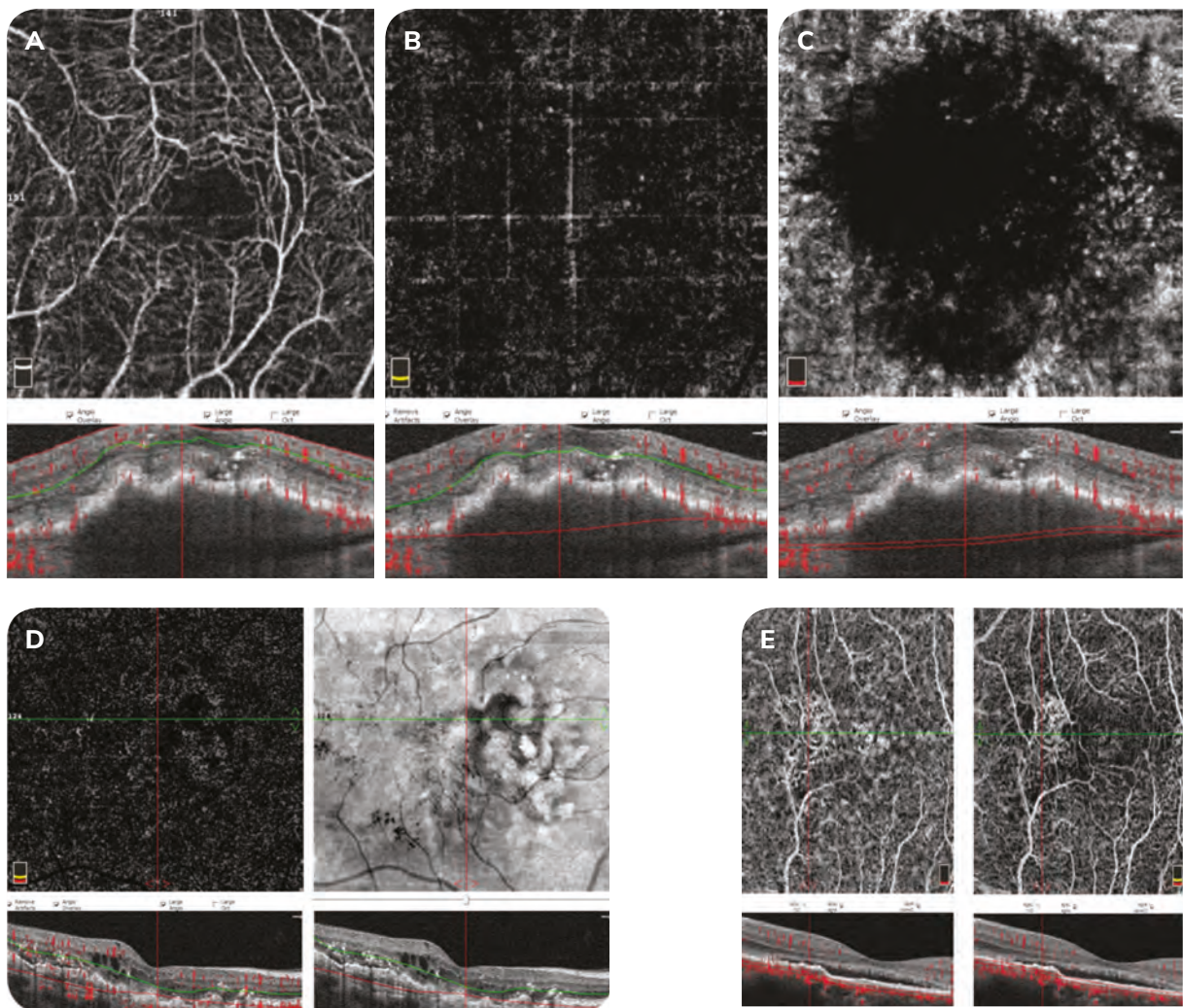


Abbildung 3: A, B, C: Versuch, ein neovaskuläres Netzwerk innerhalb einer sehr hohen v-PED mittels manueller Segmentierung zu visualisieren. Die Neovaskularisation bleibt unsichtbar.

D: Zeichen der exsudativen Aktivität (intraretinale Räume, Exsudate, retinale Verdickung) sind in der strukturellen OCT evident; es ist keine Neovaskularisation in der OCTA sichtbar.

E: Ein Teil des neovaskulären Netzwerks ist entblockt und das Bild wird im Zuge der manuellen Korrektur der Segmentierung klarer (links: automatisch, rechts: manuell).

7. Behandlung

Patientinnen und Patienten mit neovaskulärer AMD und Typ 1 Neovaskularisation werden heutzutage mit intravitrealen Injektionen von Angiogenese-Inhibitoren behandelt, bevorzugt mittels der Strategie „Initiierung – Beobachtung – Individualisierung“, die in den Guidelines der Fédération France Macula empfohlen wird.

Vergleichende Studien mit verschiedenen Behandlungsprotokollen („pro re nata“ oder „PRN“, „treat and extend“, „observe and plan“) und Arzneimitteln (anti-VEGF-Therapie) werden weiterhin durchgeführt. Es gibt Konsens rund um die Gabe von drei anti-VEGF-Injektionen in Ein-Monats-Intervallen, um die Behandlung der Typ 1 CNV zu initiieren, wie in den Guidelines der Französischen Ophthalmologischen Gesellschaft angeführt.

Die Prognose der Typ 1 Neovaskularisation scheint gut zu sein, mit einem positiven Ansprechen auf anti-VEGF-Therapie im Allgemeinen und weniger Atrophie im Follow-Up als bei Typ 3 Neovaskularisation. Nur eine Minderheit der Patientinnen und Patienten (rund 5%) benötigen sehr wenige intravitreale operative Medikamentenapplikationen (IVOMs), um eine „trockene“ Retina zu erhalten (keine exsudativen Rezidive). Ein größerer Teil, mit schwereren Formen, benötigt monatliche Injektionen, manchmal über mehrere Jahre (rund 10%). Zwischen diesen zwei Extremen benötigt die Mehrheit der Patientinnen und Patienten mit Typ 1 Neovaskularisation durchschnittlich zwischen sechs und acht IVOMs, die anhand eines individualisierten Zeitplans verabreicht werden.

Nahrungsergänzungsmittel, die reich an Antioxidantien, Lutein, Zeaxanthin und Omega-3 sind, haben sich zur Prävention als effektiv erwiesen (siehe eigenes Kapitel), besonders im Hinblick auf das zweite Auge.

8. Zukünftige Entwicklungen

Die Behandlung der Typ 1 Neovaskularisation wird sich in Zukunft sicherlich weiterentwickeln:

- Immer präzisere Charakterisierung des neovaskulären Phänotyps der einzelnen Patientinnen und Patienten
- Quantitative Bildgebungsanalyse (besonders des isolierten neovaskulären Netzwerks), um das therapeutische Ansprechen anatomisch innerhalb der Neogefäße und nicht nur auf Basis der Retina festzustellen
- Die Ermittlung von Phänotyp/Genotyp-Korrelationen
- Therapien, die auf das genetische Profil und den vaskulären Phänotyp jeder Patientin/jedes Patienten abgestimmt sind.

Literatur

Dansingani KK, Gal-Or O, Sadda SR, *et al.* Understanding aneurysmal Type 1 neovascularization (polypoidal choroidal vasculopathy): a lesson in the taxonomy of 'expanded spectra' - a review. *Clin Exp Ophthalmol.* 2017;46(2):189-200.

Jung J., Chen C., Mrejen S., *et al.* The Incidence of Neovascular Subtypes in Newly Diagnosed Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *American Journal of Ophthalmology*, 2014, Pages 769-779.e2

Coscas G, De Benedetto U, Coscas F, *et al.* (2013) Hyperreflective dots: a new spectral-domain optical coherence tomography entity for follow-up and prognosis in exudative age-related macular degeneration. *Int J Ophthalmol* 229:32–7.

Ores R, Puche N, Querques G, *et al.* (2014) Gray hyper-reflective subretinal exudative lesions in exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 158:354–61.

Kuehlewein L, Bansal M, Lenis LT, *et al.* (2015) Optical Coherence Tomography Angiography of Type 1 Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration *Am J Ophthalmol* 160: 739–748.

Mrejen S, Sarraf D, Mukkamala SK, Freund KB (2013). Multimodal imaging of pigment epithelial detachment: a guide to evaluation. *Retina* 33:1735–1762.

Pang CE, Messinger JD, Zanzottera EC *et al.* (2015). The Onion Sign in Neovascular Age-Related Macular Degeneration Represents Cholesterol Crystals. *Ophthalmology* 122:2316-26.

Querques G, Capuano V, Costanzo E, *et al.* 2016. Retinal pigment epithelium aperture : A Previously Unreported Finding in the Evolution of Avascular Pigment Epithelium Detachment. *Retina* 36 Suppl 1:S65-S72.

Lam D, Semoun O, Blanco-Garavito R, *et al.* 2017, Wrinkled vascularized retinal pigment epithelium detachment prognosis after intravitreal anti-VEGF therapy. [Epub ahead of print]

Querques G, Srour M, Massmaba N, *et al.* 2013, Functional characterization and multimodal imaging of treatment-naïve quiescent choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 21:54:6886-92.

Semoun O, Cohen SY, Srour M, *et al.* Comité scientifique de la Fédération France Macula. Individualized management of patients with exudative AMD, IOI protocol: Injection-observational-individualization. *J Fr Ophtalmol.* 2017;40(3):169-176.

Inoue M, Jung JJ, Balaratnasingam C, *et al.* COFT-1 Study Group, 2016. A comparison between optical coherence tomography angiography and fluorescein angiography for the imaging of Type 1 neovascularization. *Investig. Ophthalmology Vis. Sci.* 2016 ;57,314-323.

Typ 1 Neovaskularisation

TEIL 2: *Ruhende* Typ 1 choroidale Neovaskularisation

Vittorio Capuano

1. Diagnose

Im Jahr 2013 beschrieben Giuseppe Querques und das Ophthalmology Créteil Team¹ die funktionellen und Bildgebungscharakteristika und die natürliche Progression der *ruhenden* Typ 1 choroidalen Neovaskularisation (CNV) im Kontext der intermediären altersbedingten Makuladegeneration (AMD) (Abbildung 1).

Die Bildgebungscharakteristika sind:

1. In der **Fluoreszein-Angiografie** (FA) erscheint die *ruhende* CNV als hyperfluoreszente Läsionen mit klaren Rändern und ohne Leckage in der Spätphase.
2. In der **Indocyaningrün-Angiografie** (ICG) ist die *ruhende* CNV durch ein hyperfluoreszentes Netzwerk in den frühen und intermediären Phasen gekennzeichnet, und in den späten Phasen durch eine hypercyanesente Plaque (wie die von D. Gass beschriebene Typ 1 CNV)².
3. In der **optischen Kohärenztomografie** (OCT) erscheint die *ruhende* CNV als leichte Pigmentepithelabhebung (PED) mit einer horizontalen Hauptachse, ohne Zeichen von subretinaler oder intraretinaler Exsudation. Diese PED zeigt moderate Reflektivität, wodurch die Bruch'sche Membran zu sehen ist.

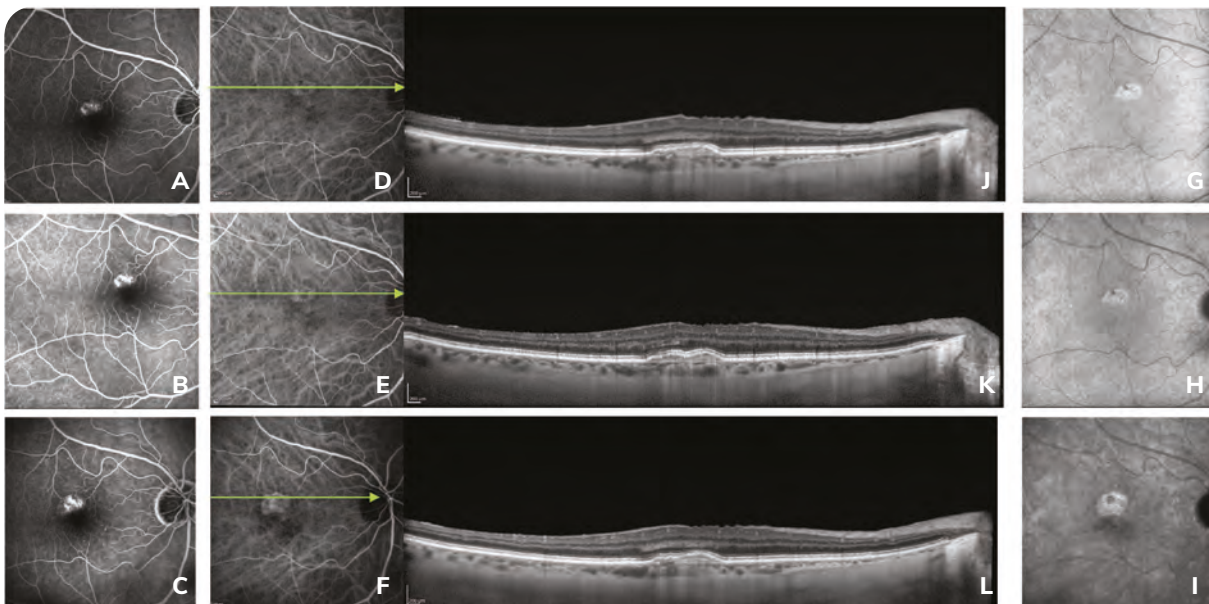


Abbildung 1: Multimodale Bildgebung einer ruhenden Typ 1 choroidalen Neovaskularisation und Progression über die Zeit.

In der Fluoreszein-Angiografie (FA) erscheint die ruhende CNV als hyperfluoreszente Läsionen mit klaren Rändern und ohne Leckage in der Spätphase (A, B, C). In der Indocyaningrün-Angiografie (ICG), ist die ruhende CNV durch ein hyperfluoreszentes Netzwerk in den frühen und intermediären Phasen charakterisiert (D, E, F), und durch eine hyperfluoreszente Plaque in den Spätphasen (G, H, I). In der optischen Kohärenztomografie (OCT) erscheint die ruhende CNV als leichte Pigmentepithelabhebung (PED) mit einer horizontalen Hauptachse, ohne Zeichen von subretinaler oder intraretinaler Exsudation. Diese PED zeigt moderate Reflektivität, wodurch die Bruch'sche Membran zu sehen ist (J, K, L) (HRA, Heidelberg Engineering).

Die *ruhende* Neovaskularisation hat daher folgende funktionellen Hauptcharakteristika:

1. Keine Patientensymptomatologie
2. In der Mikroperimetrie sind keine Veränderungen sichtbar.

Sie hat folgende Sekundärcharakteristika:

1. Keine exsudativen Zeichen für mindestens sechs Monate. Manche Autorinnen und Autoren³ verweisen allerdings von der ersten Beobachtung an auf eine *ruhende* CNV, ohne abzuwarten, dass diese Zeitspanne vergeht
2. Keine Augenbehandlungen in der Anamnese (intravitreale anti-VEGF-Injektionen, PDT, Argon-Laser).

Drei Jahre später publizierten Palejwala *et al.*⁴ das erste OCTA-Bild einer *ruhenden* CNV. Diese nicht-invasive Untersuchung wurde schnell zum *Goldstandard* für die Diagnose und das Monitoring der *ruhenden* CNV. Im Jahr 2016 berechnete Carnevali⁵ die Sensitivität und Spezifität der OCTA (*nicht-invasive* Untersuchung) versus Standard-Bildgebungstechniken (FA, ICG, OCT) (*invasive* Untersuchung), die zur initialen Diagnose verwendet wurden. Er fand eine Detektionsrate von 81,8% bzw. 100%. *Ruhende* CNV erscheint in der **OCTA** typischerweise als reguläre Läsion mit gut definierten Rändern und ohne periphere Arkaden. Häufig ist ein Versorgungsgefäß zu finden (Abbildung 2).

Die *ruhende* CNV ist nicht ausschließlich bei „intermediärer“ AMD vorhanden, sie wurde auch bei der späten atrophischen Form⁶ (Abbildungen 3 und 4) bei pachychoroidalen Erkrankungen⁷ beschrieben. Kürzlich wurde von einem Fall mit Angioid Streaks (angioiden Streifen) berichtet⁸. In diesen Fällen sind die Haupt- und Sekundärcharakteristika ähnlich jenen, die für AMD definiert sind, aber mit bestimmten Besonderheiten. Insbesondere für atrophische AMD ist OCTA weniger sensitiv als für intermediäre AMD (68% versus 81%), aber sie hat dieselbe Spezifität (100%).

In der einzigen longitudinalen Studie⁶, die an Patientinnen und Patienten mit *ruhender* CNV und atrophischer AMD durchgeführt wurde, blieb die Sehschärfe der Patientinnen und Patienten länger erhalten als bei jenen mit fovealer Beteiligung. Die Hypothese hierzu ist, dass die *ruhende* CNV ein Schutzfaktor gegen die atrophische Progression sein könnte, da der Blutfluss die Choriokapillaris und die Fotorezeptoren versorgt.

Bei Patientinnen und Patienten mit einer pachychoroidalen und *ruhenden* CNV ist das häufigste Charakteristikum in der OCTA ein Hypersignal mit klaren Rändern und einer etwas unregelmäßigen Form innerhalb einer PED: in der Spätphase der ICG-Angiografie wurde auch Hypofluoreszenz aufgrund des Wash-out der Läsion beschrieben⁷.

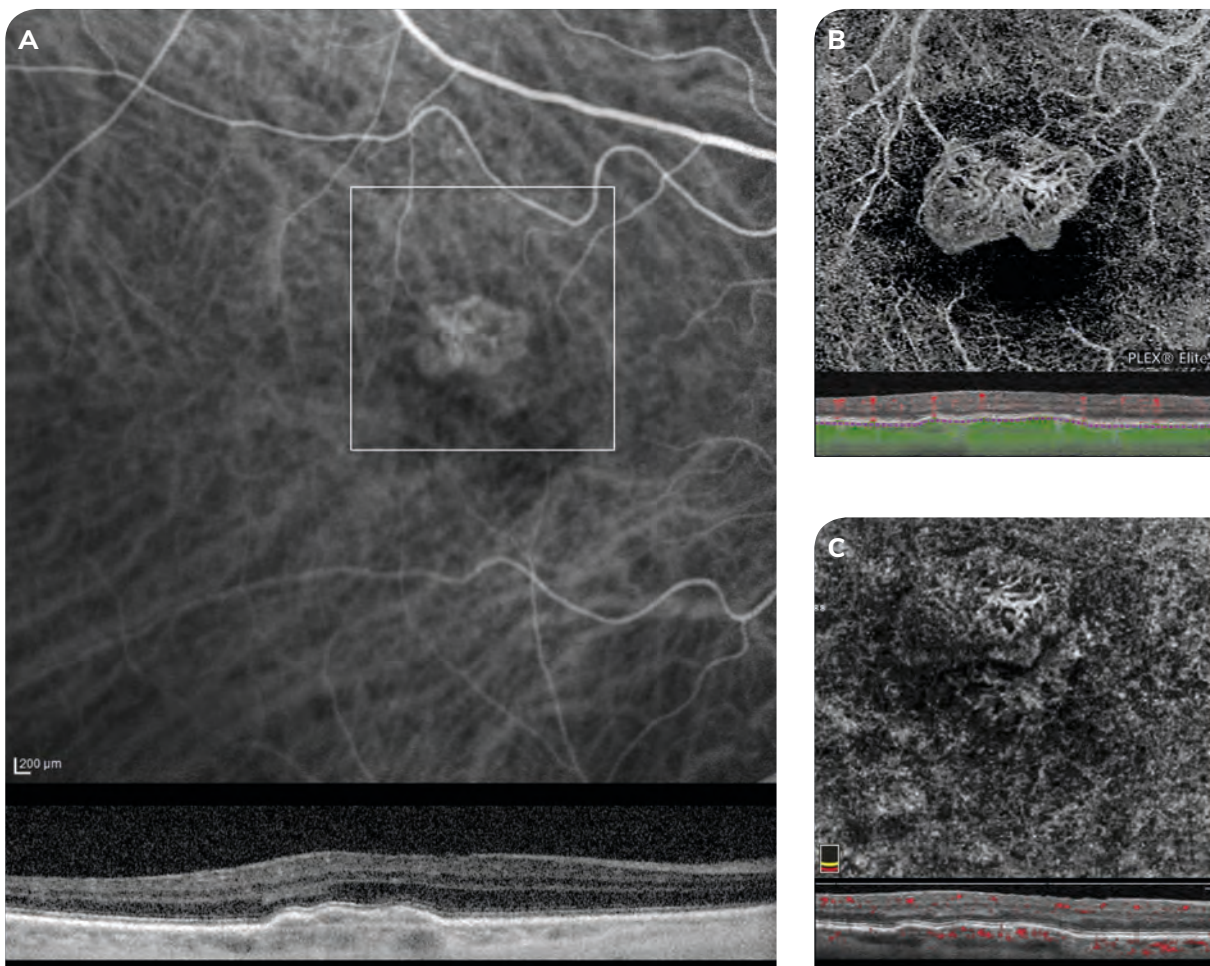


Abbildung 2: Indocyaningrün-Angiografie (ICG) (Intermediäre Phase) und optische Kohärenztomografie-Angiografie (OCTA) einer *ruhenden* Typ 1 choroidalen Neovaskularisation (CNV) (multimodale Bildgebung des Patienten aus Abbildung 1).

In der ICG-Angiografie ist die *ruhende* Typ 1 CNV durch ein hyperfluoreszentes Netzwerk in der frühen und intermediären Phase charakterisiert (A: HRA, Heidelberg Engineering). In der OCTA ist dieselbe Läsion durch eine regelmäßige Form mit gut definierten Rändern und einem Versorgungsgefäß ohne periphere Arkaden gekennzeichnet. (B: PLEXelite, Carl Zeiss) (C: rtvue, Optovue).

2. Monitoring

Zwei-monatliche Beobachtung beginnend mit dem ersten Besuch und mindestens über sechs Monate wird nachdrücklich empfohlen. Wenn während dieses Monitoring-Zeitraums exsudative Zeichen auftreten, lautet die bevorzugte Fachbezeichnung „früher Nachweis einer CNV“. Nach dem 6-Monatszeitraum sind die diagnostischen Kriterien für eine *ruhende* CNV erfüllt. *Ruhende* CNV bleibt typischerweise stabil (mit einem langen Zeitraum ohne Exsudation) während die Größe der neovaskulären Membran zunimmt. Dennoch ist eine vierteljährliche Kontrolle angezeigt. Die Komplikationsrate variiert von 6,6% für Exsudation in Zusammenhang mit intermediärer AMD bis 26% mit atrophischer AMD. Wenn Exsudation nach dem sechsten Monat auftritt, lautet die bevorzugte Bezeichnung „Umwandlung einer *ruhenden* CNV zu aktiver (oder exsudativer)“.

Diese Nomenklatur wird jedoch von bestimmten Autorinnen und Autoren nicht anerkannt³.

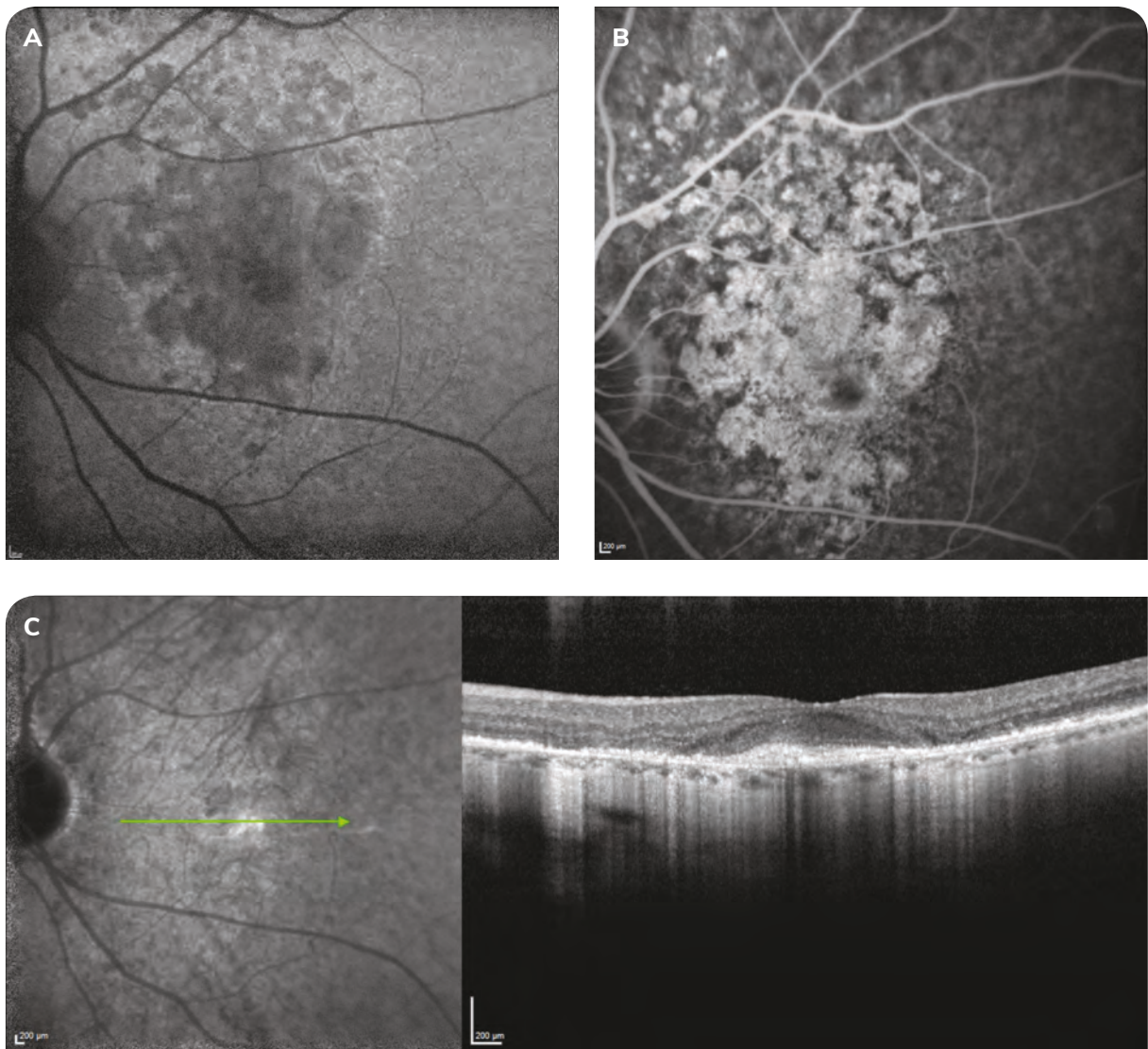


Abbildung 3: Multimodale Bildgebung einer *ruhenden* Typ 1 choroidalen Neovaskularisation (CNV), assoziiert mit atrophischer altersbedingter Makuladegeneration.

In der Autofluoreszenz ist die *ruhende* Typ 1 CNV nicht sichtbar (A). In der Fluoreszein-Angiografie (FA) erscheint die *ruhende* CNV als hyperfluoreszente Läsion mit klaren Rändern und ohne Spätphasen-Leckage. Es kann auch eine Hyperfluoreszenz sichtbar sein, die von der Atrophie des retinalen Pigmentepithels verursacht wird (B). In der Indocyaningrün-Angiografie (ICG) ist die *ruhende* CNV durch eine hypercyaneszente Plaques in den späten Phasen charakterisiert (C). In der optischen Kohärenztomografie (OCT) erscheint die *ruhende* CNV als leichte Pigmentepithelabhebung (PED) mit einer horizontalen Hauptachse und ohne Zeichen von subretinaler oder intraretinaler Exsudation. Diese PED zeigt moderate Reflektivität, wodurch man die Bruch'sche Membran sehen kann. Rund um die Membran hat sich die Retina verdünnt und die Lichtdurchlässigkeit hat aufgrund der Atrophie des retinalen Pigmentepithels zugenommen (HRA, Heidelberg Engineering).

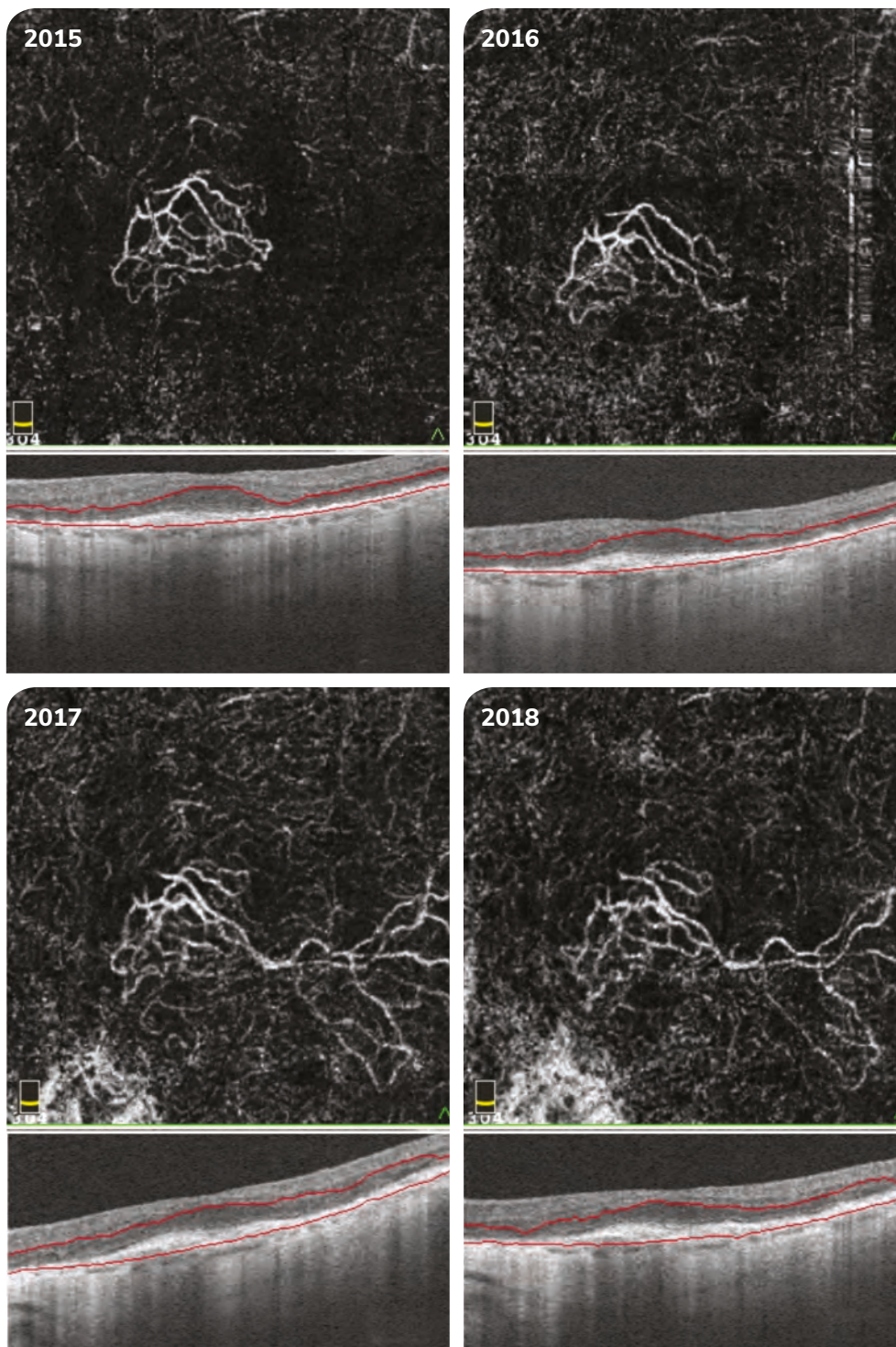


Abbildung 4: Optische Kohärenztomografie-Angiografie (OCTA) einer *ruhenden* Typ 1 choroidalen Neovaskularisation (CNV) assoziiert mit atrophischer altersbedingter Makuladegeneration (AMD) (multimodale Bildgebung des Patienten von Abbildung 3). In der OCTA ist die *ruhende* Typ 1 CNV in Zusammenhang mit AMD durch eine leicht unregelmäßige Form mit gut definierten Rändern, ohne Versorgungsgefäß oder periphere Arkaden definiert. Ihr Fluss erscheint „fadenförmig“. Die Läsion wird mit der Zeit wachsen, ohne ihr Erscheinungsbild zu verändern (C: Rtvue, Optovue).

3. Behandlung

Die Goldstandard-Behandlung für eine „aktivierte“ *ruhende* CNV ist eine Serie von intravitrealen anti-VEGF-Injektionen. Es wurde gezeigt, dass dieses Vorgehen wirksam zur Reduktion intraretinaler und subretinaler Zeichen von Exsudation ist^{1,6,7}.

Zusammenfassung

Ruhende CNV ist eine neue Begrifflichkeit, die in Zusammenhang mit intermediärer und später AMD beschrieben wird, aber auch mit pachychoroidalen Erkrankungen und Angioidstreifen. Sie bezieht sich auf eine behandlungsnaive CNV (sichtbar in ICG-Angiografie und OCTA), die keine Zeichen von Exsudation in der OCT oder Leckage in der FA zeigt.

Regelmäßige Kontrolle wird empfohlen.

Eine Umwandlung zu Exsudation ist ungewöhnlich, aber möglich. In diesen Fällen ist eine Serie von anti-VEGF-Injektionen angezeigt^{1,8}.

Literatur

1. Querques G *et al.* Functional characterization and multimodal imaging of treatment-naïve «quiescent» choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54(10):6886-6892.
2. Gass JDM. *Stereoscopic Atlas of Macular Diseases. Diagnosis and Treatment.* Mosby, St Louis; 1997.
3. de Oliveira Dias JR. *et al.* Natural History of Subclinical Neovascularization in Nonexudative Age-Related Macular Degeneration Using Swept-Source OCT Angiography. *Ophthalmology*. 2018 Feb;125(2):255-266.
4. Palejwala NW *et al.* Detection of non exudative choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2015;35(11):2204-11.
5. Carnevali A *et al.* Optical Coherence Tomography Angiography: A Useful Tool for Diagnosis of Treatment-Naïve Quiescent Choroidal Neovascularization. *Am J Ophthalmol*. 2016;169:189-198.
6. Capuano V. *et al.* Treatment-Naïve Quiescent Choroidal Neovascularization in Geographic Atrophy Secondary to Nonexudative Age-Related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2017;182:45-55.
7. Carnevali, A. *et al.* OCT Angiography of Treatment-Naïve Quiescent Choroidal Neovascularization in Pachychoroid Neovascularopathy. *Ophthalmology Retina*, 1(4), 328–332.
8. Menten J. *et al.* Multimodal imaging characteristics of quiescent Type 1 neovascularization in an eye with angioid streaks. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2018 24;10:132-136.

Typ 1 Neovaskularisation

TEIL 3: Risse im retinalen Pigmentepithel

Alexandra Mouallem-Bézière

1. Klinische Beschreibung und Pathophysiologie

Im Jahr 1981 waren Hoskin *et al.*¹ die ersten, die Risse im retinalen Pigmentepithel (RPE) beschrieben, welche durch eine irreguläre Separation des RPE von seiner Basalmembran verursacht wurden. Drei Jahre später nutzte Gass² die Fluoreszein-Angiografie, um eine Reihe von pathophysiologischen Stadien vorzuschlagen, um zu erklären, warum bei AMD Risse im RPE auftreten – beginnend mit einer vaskularisierten retinalen Pigmentepithelabhebung (PED), die von Zeichen einer Exsudation begleitet wurde (Stadium 1). Diese seröse Abhebung ist normalerweise etwas weiter und stärker erhoben als der Bereich der PED (Stadium 2). Wenn der Druck der austretenden serösen Flüssigkeit das RPE von der anderen Seite anhebt, ist ein Punkt erreicht, an dem die Pigmentepithelzellen diesem Druck nicht mehr standhalten können, und es entsteht ein Riss an der Verbindung der Bruch'schen Membran und dem verbundenen und abgehobenen RPE (Stadium 3). Während sich der freie Rand des Risses wie ein Akkordeon zusammenzieht und sich das RPE in einer organisierten Erhebung zusammenrollt, bewegt sich die seröse Flüssigkeit unter dem RPE in den subretinalen Raum (Stadium 4) (Abbildung 1).

Gass beschreibt auch die typischen Ergebnisse der Ophthalmoskopie, in welcher sich der RPE-Riss als einzelner, klar definierter Bereich von fehlendem RPE zusammen mit einer pigmentierten Erhebung zeigt, der mit dem zusammengezogenen RPE korrespondiert. Der Riss kann fortschreiten und größer werden, was mit einem signifikanten Sehverlust einhergeht.

Im Jahr 1990 identifizierten Coscas *et al.*³ die klinischen Charakteristika, die dem Auftreten eines Risses vorangehen. Sie fanden heraus, dass das RPE an Größe zunimmt und seine Form verändert, bevor ein Riss erscheint. Die Autorinnen und Autoren beschrieben auch die angiografischen Veränderungen: In der frühen Phase erscheint ein hyperfluoreszenter Bereich an den Rändern der PED, der sich mit der Zeit allmählich ausdehnt (Abbildung 1). Sie schlussfolgerten, dass Lasertherapie bei Präsenz dieser Charakteristika sorgfältig abgewogen werden sollte, da ein hohes Risiko eines Risses als Resultat der thermalen Kontraktion der Läsion besteht. Zusätzlich zur Laser-Fotokoagulation wurden mehrere Behandlungsmethoden als mögliche Ursachen für RPE-Risse sekundär zu AMD berichtet. Dazu zählen fotodynamische Therapie^{4,5} und die Injektion verschiedener anti-VEGF-Substanzen^{6,7}. Anti-VEGF-Injektionen können Kontraktion und Fibrose der neovaskulären Läsion assoziiert mit fibrovaskulärer PED auslösen, was direkt mit den Brüchen im RPE korreliert⁸.

Kürzlich nutzten Nagiel *et al.*⁹ Spectral-Domain optische Kohärenztomografie (SD-OCT), um kontraktiles neovaskuläres Gewebe auf der Unterseite der PED als kausalen Mechanismus des RPE-Risses im Anschluss an anti-VEGF-Injektionen bei AMD zu identifizieren.

Im Jahr 2016 beschrieben Mouallem *et al.*¹⁰ eine Fallserie mit doppelten Rissen des RPE. Diese Doppelrisse auf jeder Seite der neovaskularisierten PED können zeitgleich oder zeitlich versetzt auftreten. Die fortgeschrittene Pathophysiologie ist die Entwicklung einer choroidalen Neovaskularisation im Zentrum der PED, die tangentialen Druck auf beide Seiten ausübt, was zum Riss führt^{10,14}.

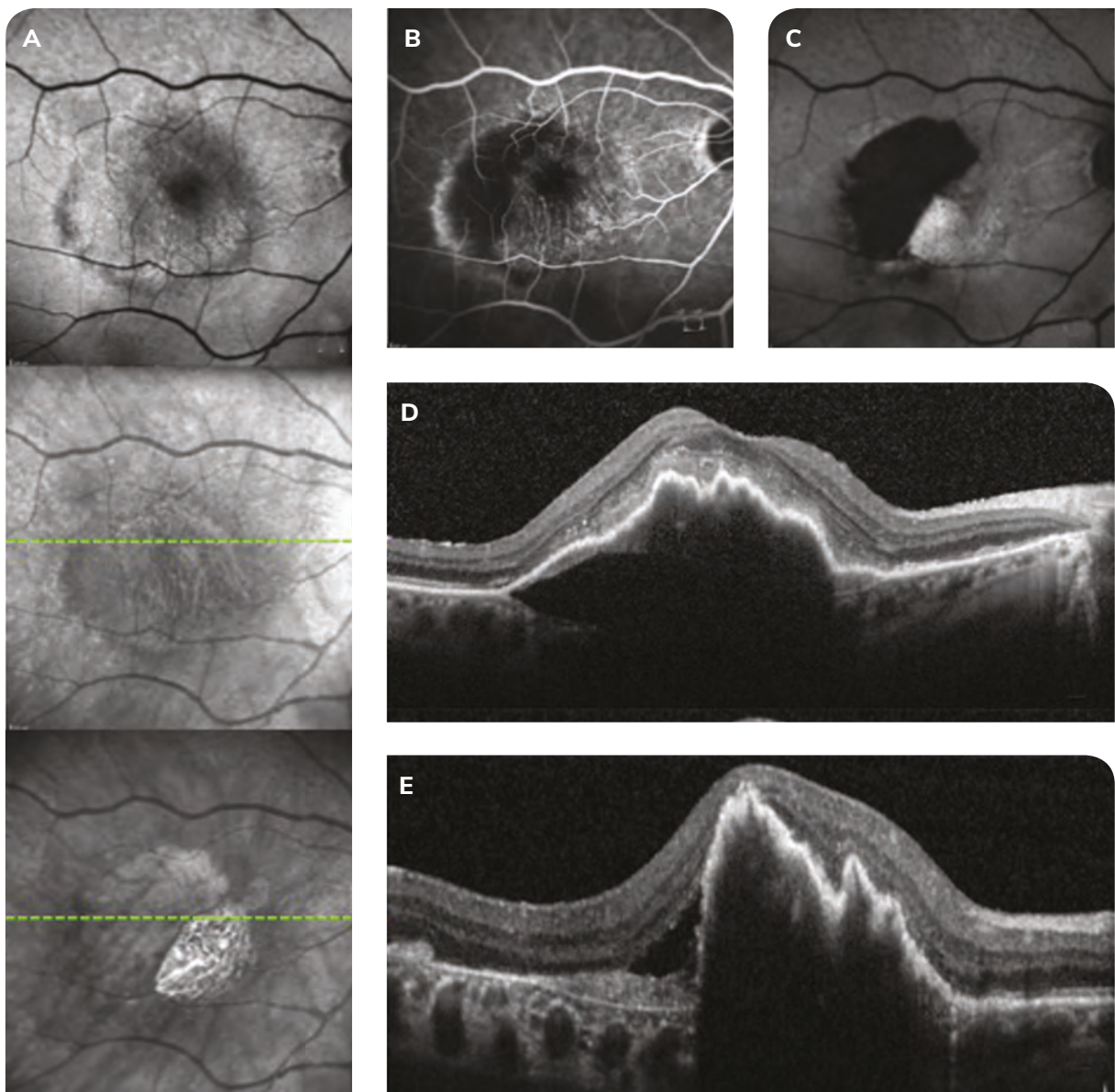


Abbildung 1: Multimodale Bildgebung (Autofluoreszenz-Fotografie, Fluoreszein-Angiografie und SD-OCT) bei einer 83-jährigen behandlungsnaiven Patientin, die mit einem RPE-Riss in ihrem rechten Auge bei der Initiierung einer anti-VEGF-Behandlung gegen exsudative AMD vorstellig wurde.

(A): Autofluoreszenz-Fotografie des hinteren Augenpols vor dem Auftreten des RPE-Risses.

(B): Fluoreszein-Angiografie-Bild (intermediäre Phase, 3 Minuten), das eine Hyperfluoreszenz entlang des Randes der PED zeigt, was mit einem fragilen Bereich des RPE korrespondiert.

(C): Die Autofluoreszenz-Fotografie des hinteren Augenpols zeigt einen großen, hyperautofluoreszenten, Grad-4-Riss am geografischen Rand des RPE. Das RPE erscheint dort, wo es sich am Rand des Risses aufgerollt hat, hyperautofluoreszent.

(D): SD-OCT-Bild vor dem Riss, das eine brückenförmige choroidale Neovaskularisation unter dem gesamten RPE zeigt. Das RPE wirkt aufgrund des horizontalen Drucks, der durch die Neovaskularisation ausgeübt wird, faltig.

(E): SD-OCT nach dem Riss, das einen Größenzuwachs der PED zeigt, mit akkordeonartiger Retraktion des RPE am Rand der Abhebung.

2. Klassifizierung von RPE-Rissen

Im Jahr 2010 schlugen David Sarraf *et al.*¹¹ ein neues vier-gradiges Klassifizierungssystem für RPE-Risse vor:

- Grad 1: RPE-Riss mit einer Größe von weniger als 200 µm
- Grad 2: Riss mit einer Größe zwischen 200 µm und 1 Sehnervenkopfdurchmesser
- Grad 3: Riss mit einer Größe von mehr als 1 Sehnervenkopfdurchmesser
- Grad 4: Wie Grad 3 mit Beteiligung der Fovea.

3. Behandlung und Visusprognose

Gutfleisch *et al.*¹² untersuchten eine Serie von 37 einzelnen RPE-Rissen und fanden heraus, dass sich die Sehschärfe nach dem Riss sowie während des Follow-up Zeitraums erheblich verschlechterte, wobei 53,2% der Augen nach 12 Monaten als rechtlich blind klassifiziert wurden. Erst kürzlich untersuchten Durkin *et al.*¹³ 14 einzelne Risse und fanden einen signifikanten Verlust von einer oder mehr Zeilen des Sehvermögens im Vergleich zum Ausgangswert, unabhängig von der Größe des Risses. Man sollte beachten, dass nach dem Auftreten des Risses bei 5 Patienten (35,7%), die eine anti-VEGF-Behandlung erhalten hatten, eine Verbesserung der Sehschärfe festgestellt wurde, und dass alle Patienten ihre bestkorrigierte Sehschärfe nach dem Riss dank anti-VEGF-Therapie erhalten konnten. Gemäß dem Klassifizierungssystem von Sarraf *et al.*¹¹ ist die Prognose für RPE-Risse mit dem größten linearen Durchmesser des Risses und mit der Präsenz oder Absenz einer fovealen Beteiligung verknüpft.

Zusammenfassung

Risse des retinalen Pigmentepithels sind Komplikationen der neovaskularisierten PED. Die Prognose für diese Risse ist direkt mit ihrem Schweregrad verknüpft und ihr Auftreten hat keinen Einfluss auf die üblichen Wiederbehandlungskriterien für exsudative AMD.

Literatur

1. Hoskin A, Bird AC, Sehmi K. Tears of detached retinal pigment epithelium. *Br J Ophthalmol* 1981;65:417–422.
2. Gass JD. Pathogenesis of tears of the retinal pigment epithelium. *Br J Ophthalmol* 1984;68:513–519
3. G. Coscas, F. Koenig, G. Soubrane. The pretear characteristics of pigment epithelial detachments. A study of 40 eyes. *Arch Ophthalmol* 1990;108:1687–1693
4. Gelissen F, Indhofen W, Partsch M, *et al.* Retinal pigment epithelial tear after photodynamic therapy for choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 2001;131:518–520.
5. Pece A, Introini U, Bottoni F, *et al.* Acute retinal pigment epithelial tear after photodynamic therapy. *Retina* 2001;21:661–665.
6. Dhalla MD, Blinder KJ, Tewari A, *et al.* Retinal epithelial pigment tear following intravitreal pegaptanib sodium. *Am J Ophthalmol* 2006;141:751–753.
7. Bakri SJ, Kitzmann AS. Retinal pigment epithelial tear after intravitreal ranibizumab. *Am J Ophthalmol* 2007;143:505–507.
8. Spaide RF. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of retinal pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2009;147:644–652.
9. Nagiel A, Freund KB, Spaide RF *et al.* Mechanism of retinal pigment epithelium tear formation following intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy revealed by spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2013;156:981–988.
10. Mouallem A, Sarraf D, Chen X *et al.* Double retinal pigment epithelium tears in neo vascular age related macular degeneration. *Retina* 2016;36(11):2197–2204
11. Sarraf D, Reddy S, Chiang A *et al.* A new grading system for retinal pigment epithelial tears. *Retina* 2010;30:1039–45.
12. Gutfleisch M, Heimes B, Schumacher M *et al.* Long-term visual outcome of pigment epithelial tears in association with anti-VEGF therapy of pigment epithelial detachment in AMD. *Eye (Lond)*. 2011;25:1181–6.
13. Durkin SR, Farmer LD, Kulasekara S, Gilhotra J. Change in vision after retinal pigment epithelium tear following the use of anti-VEGF therapy for age-related macular degeneration Graefes *Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015 Mar 8.
14. Mukai R, Sato T, Kishi S. Repair mechanism of retinal pigment epithelial tears in age-related macular degeneration. *Retina*. 2015;35:473–80.

Typ 1 Neovaskularisation

TEIL 4: Faltige Pigment- epithelabhebung

Gérard Mimoun

Vaskularisierte Pigmentepithelabhebung (PED) in Zusammenhang mit AMD wird noch immer als ein Faktor für eine schlechte Prognose für das Sehvermögen erachtet, mit allmählicher oder manchmal auch plötzlicher Reduktion der Sehschärfe. Diese steht in Verbindung mit makulärer Hämorrhagie oder einem Riss des retinalen Pigmentepithels.

Wir konnten jedoch auch eine einzigartige Form der vaskularisierten PED beobachten, die in der Spectral-Domain OCT durch kleine gezackte Falten des retinalen Pigmentepithels (RPE) charakterisiert ist, die wir als „faltige PED“ bezeichnen. Diese Form könnte charakteristisch für eine gute Prognose für das Sehvermögen sein, mit weniger intravitrealen anti-VEGF-Injektionen und einer langen Rezidiv-freien Zeit.

1. Definition

Faltige Pigmentepithelabhebung ist definiert als neovaskularisierte Pigmentepithelabhebung (nPED) mit einer Höhe von über 200 µm in der SD-OCT und im Allgemeinen weniger als 500 µm, mit mindestens vier kleinen, gezackten Falten des retinalen Pigmentepithels (Abbildung 1).

Ihr Erscheinungsbild unterscheidet sich von der nicht-faltigen neovaskularisierten Pigmentepithelabhebung, bei der das RPE erhoben oder gewölbt aber gestreckt und ebenmäßig ist.

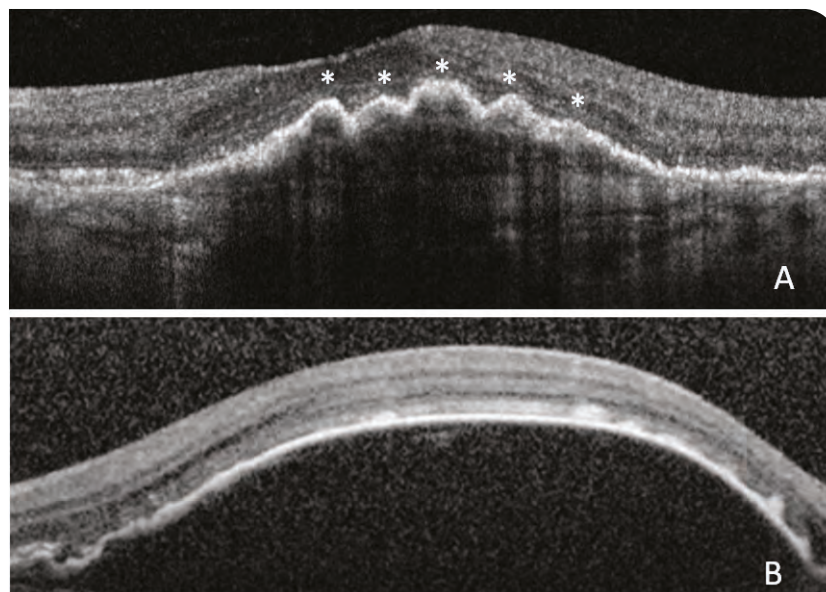


Abbildung 1: Faltige und nicht-faltige Pigmentepithelabhebung in der OCT.

A: Faltige neovaskularisierte PED ist definiert als PED mit einer Höhe von über 200 µm in der SD-OCT und mindestens vier kleinen, gezackten Falten des retinalen Pigmentepithels.

B: Dies steht im Gegensatz zur nicht-faltigen PED, bei welcher sich das RPE wölbt, aber ebenmäßig bleibt.

2. Beschreibung

1) Fundusuntersuchung

Die Makula erscheint erhoben und leicht unscharf, manchmal mit einigen sichtbaren Falten, was ihr eine rundgezackte Erscheinung verleiht. Dies ist in der en-face OCT-Bildgebung wesentlich besser zu sehen.

2) Rote Monochromfotografie

Das retinale Pigmentepithel erscheint erhoben und ist oft inhomogen.

3) Fluoreszein-Angiografie

Faltige Pigmentepithelabhebung kann in der Anfangsphase vor der Behandlung beobachtet werden (Abbildung 2).

- In der frühen Phase der Fluoreszein-Angiografie ist eine progressive, inhomogene Anfärbung zu sehen, in diesem besonderen Fall (Abbildung 2) mit einer hyperfluoreszenten Läsion, die nasal zur Makula liegt, und Stecknadelköpfen in der temporalen Sektion der Makula.
- In der späten Phase der Fluoreszein-Angiografie kann Leckage aus der Läsion in der nasalen Sektion der Makula und eine Zunahme der Stecknadelköpfe temporal zur Makula gesehen werden.

4) Indocyaningrün-Angiografie (ICG)

In der frühen Phase ist eine runde, leicht extensive, hypercyanesente Läsion zu sehen, und es sind bereits kleine Falten sichtbar. Diese hypercyanesenten Falten wachsen mit der Zeit und sind in der späten Phase sogar noch besser zu sehen – zusammen mit einer Plaque im Zentrum der Pigmentepithelabhebung.

Der Patient in Abbildung 3 hat eine PED, die durch choroidale Neovaskularisation im Kontext einer exsudativen altersbedingten Makuladegeneration verkompliziert wird. Es ist jedoch eine OCT notwendig, um sie zu charakterisieren.

5) Optische Kohärenztomografie (OCT)

Man kann eine leicht gewölbte, heterogene Anhebung des retinalen Pigmentepithels sehen. Im fokussierten Ausschnitt der Sektion nasal zur Läsion, die in der FA hyperfluoreszent war, ist eine irreguläre, hyperreflektive Struktur auf der Unterseite des RPE zu sehen. Über dem RPE ist der subretinale Bereich grau und hyperreflektiv und hat unscharfe Ränder (graue seröse retinale Abhebung [SRD]), was eine exsudative choroidale Neovaskularisation vermuten lässt (Abbildung 4).

Die OCTA zeigt ein Hypersignal eines neovaskulären Flusses innerhalb der Pigmentepithelabhebung. Es ist eine moderate Verzweigung vorhanden, gewöhnlich ohne angrenzende Arkaden.

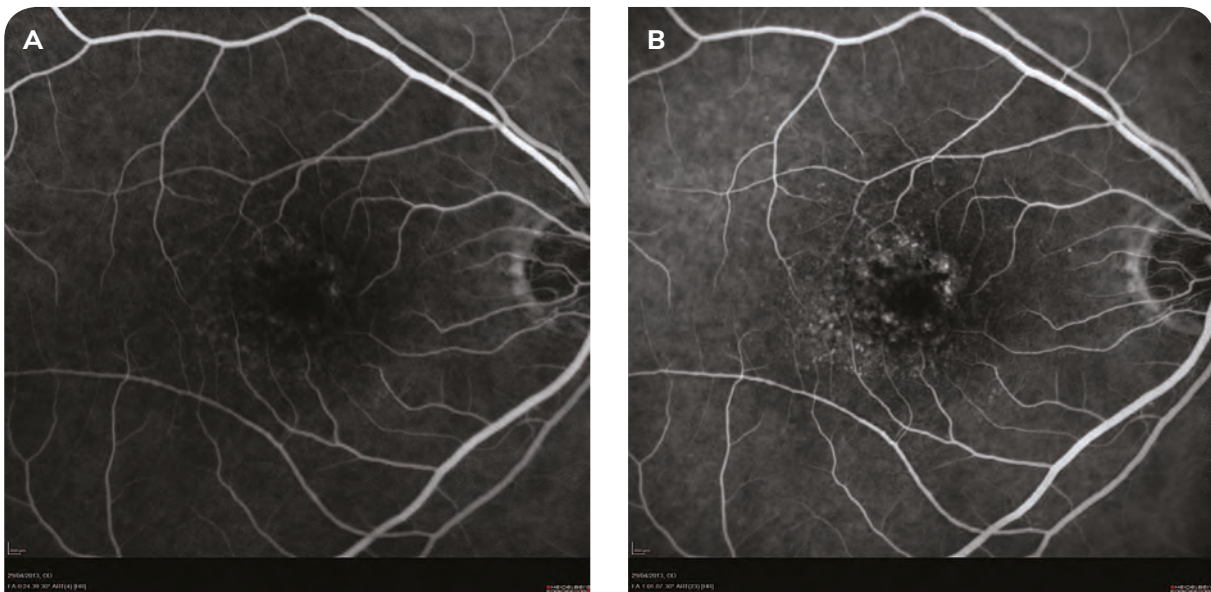


Abbildung 2: Fluoreszein-Angiografie.

Frühe Phase A: progressive, inhomogene Anfärbung mit einer hyperfluoreszenten Läsion, die nasal zur Makula liegt und Stecknadelköpfen im temporalen Bereich.
Späte Phase B: Leckage aus der Läsion, die nasal zur Makula liegt, und zunehmende Stecknadelköpfe im temporalen Bereich.

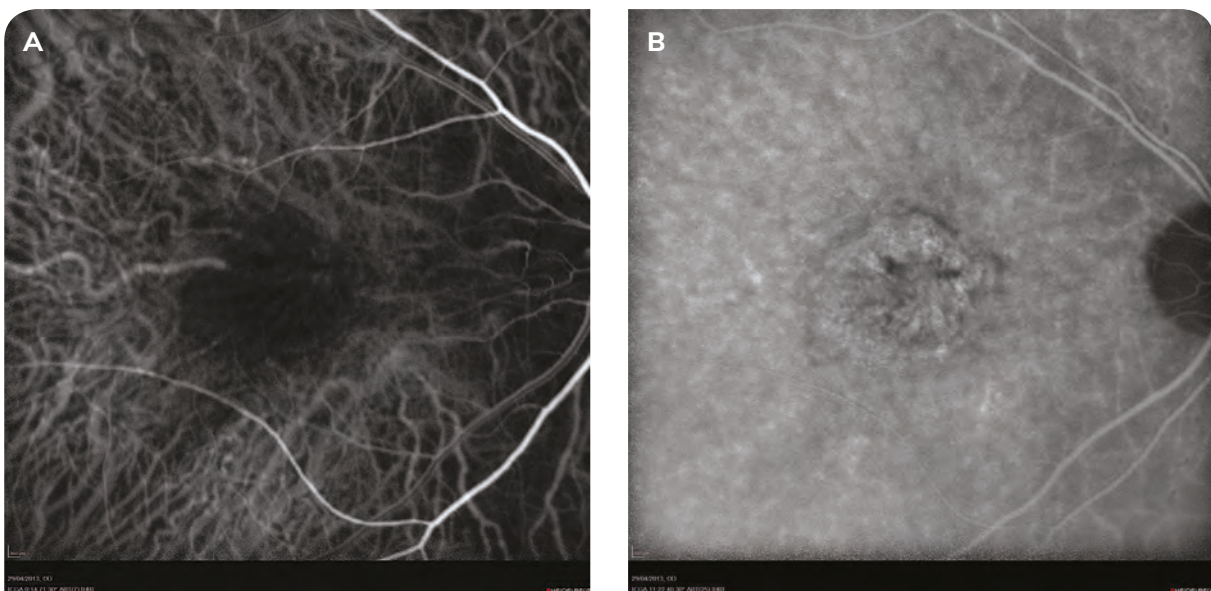


Abbildung 3: Indocyaningrün-Angiografie.

Frühe Phase A: runde, hypercyanesente Läsion und bereits sichtbare kleine Falten.
Späte Phase B: hypercyanesente Plaque innerhalb der PED; die hypercyaneszenten Falten werden immer besser sichtbar.

3. Morphologische Veränderungen und Auftreten gezackter Falten im RPE nach Behandlung mit intravitrealen Injektionen (IVOMs)

Faltige Pigmentepithelabhebung ist eine Progression der neovaskularisierten PED, die auftritt, wenn sie mit einer intravitrealen anti-VEGF-Injektion behandelt wurde (Abbildungen 5 und 6).

Folgendes wird nach intravitrealen Injektionen bei neovaskularisierter PED beobachtet:

- In der **Fluoreszein**-Angiografie (Abbildung 6): die lokale Hyperfluoreszenz nasal zur Makula und die Stecknadelköpfe im temporalen Bereich werden kleiner
- In der **Indocyaningrün**-Angiografie (ICG): Die späte Hypercyaneszenz der runden zentralen Läsion wird stärker und die Falten werden dicker und besser sichtbar
- In der **optischen Kohärenztomografie** (OCT): sehr früh nach der ersten Behandlung der neovaskularisierten PED (ab dem ersten Monat nach der ersten anti-VEGF-IVOM), erscheinen kleine gezackte Falten in der temporalen Sektion der Läsion, die im Zentrum der Wölbung liegt, welche durch das angehobene retinale Pigmentepithel geformt wird. Die Dicke der zentralen Retina nimmt ab, die graue SRD beginnt zu verschwinden und die Zeichen der Exsudation und intraretinalen oder subretinalen Flüssigkeit verschwinden (Abbildungen 5, 6 und 7).

4. Progression der faltigen PED und Prognose

In einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie, die an 52 Augen mit einem Nachbeobachtungszeitraum von 3 Jahren durchgeführt wurde und zwei Gruppen verglich (eine mit faltiger PED und eine mit nicht-faltiger PED), fanden wir in der Gruppe mit faltiger PED in Folge der IVOM-Behandlung eine signifikant bessere bestkorrigierte Sehschärfe. Die Sehschärfe blieb in der faltigen Gruppe während der gesamten Nachbeobachtungszeit von 3 Jahren stabil bei rund 20/40. In der nicht-faltigen Gruppe hingegen fiel die durchschnittliche Sehschärfe nach 1 Jahr und 2 Jahren auf 20/63 und nach 3 Jahren auf 20/80 ($p = 0,002$).

Die Zahl der anti-VEGF-IVOMs war in der Gruppe mit faltiger PED in einem statistisch signifikanten Ausmaß viel niedriger, bei 2,93 im ersten Jahr, 1,93 im zweiten Jahr und 1,88 im dritten Jahr. In der Gruppe mit nicht-faltiger PED war die Anzahl der IVOMs wesentlich höher, bei 5,87, 4,44 bzw. 6,21.

Die durchschnittliche maximale Zeit ohne Rezidiv war bei der faltigen PED signifikant länger, bei 7,87 Monaten nach 1 Jahr, 13,5 Monaten nach 2 Jahren und 14,8 Monaten nach 3 Jahren. Die Zeiten für die Gruppe mit nicht-faltiger PED waren kürzer: 4,59, 7,83 bzw. 8,57 Monate.

Faltige PED ist mit einer statistisch signifikant besseren Visusprognose nach 3 Jahren, einer niedrigeren Anzahl an IVOMs und einer langfristigen Reduktion der Rezidiv-Häufigkeit assoziiert.

Die Präsenz kleiner, gezackter Falten im RPE während der Behandlung könnte daher ein phänotypisches Charakteristikum und ein wertvoller Prognosefaktor sein. Das macht ihre Identifikation bei der Behandlung von Patienten mit vaskularisierter PED in Zusammenhang mit AMD wichtig.

Die Pathophysiologie der faltigen PED bleibt unbekannt. Wir wissen jedoch, dass sich, während die neovaskularisierte PED unter den Effekten der subretinalen Pigmentepithelexsudation in Verbindung mit okkulter choroidaler Neovaskularisation entsteht und an Größe zunimmt, das RPE selbst ausdehnt und an Länge zunimmt.

Es gibt mehrere mögliche Erklärungen: unter der Wirkung der IVOMs nimmt der hydrostatische Druck innerhalb der PED ab, was die PED schwächt, und das nun gedehnte und verlängerte RPE ist gezwungen, sich aufzurollen, da es für die Oberfläche, die es bedeckt, zu lang geworden ist. Das würde die Falten im RPE und seine faltige Erscheinung erklären. Alternativ dazu könnte es ein spezifisches Charakteristikum für weniger aktive oder weniger exsudative Neovaskularisation sein, oder in Verbindung damit stehen, dass das Pigmentepithel bei bestimmten Patientinnen und Patienten weniger gut in der Lage ist, sich zusammenzuziehen.

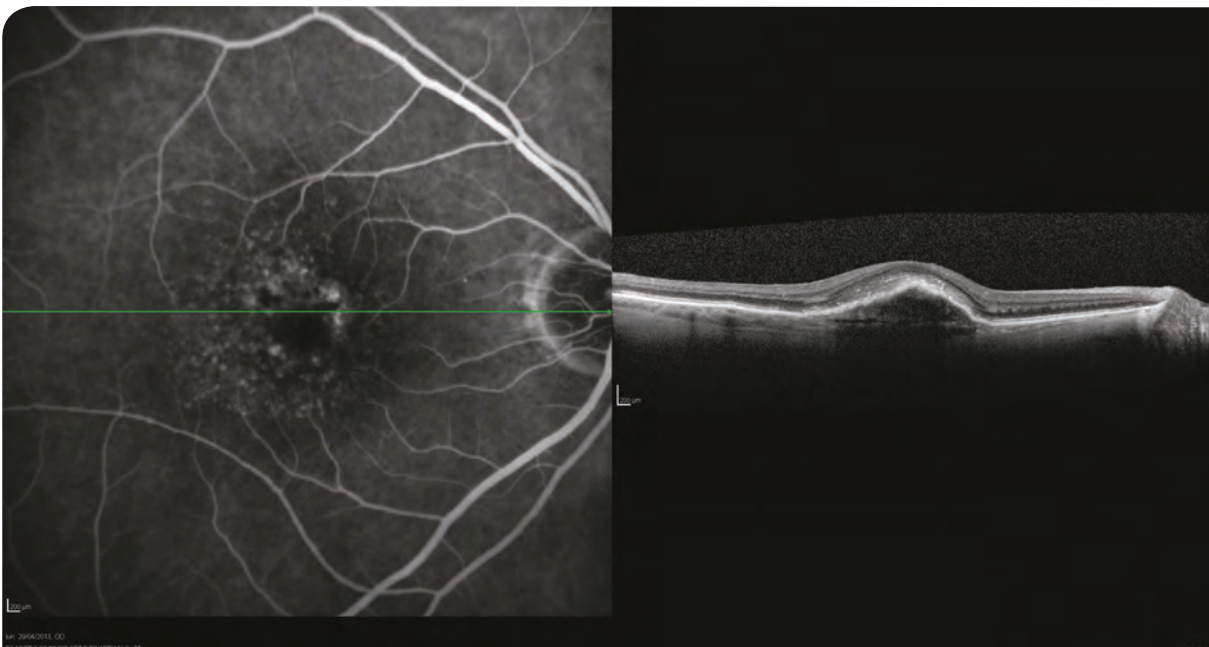


Abbildung 4: Initiale OCT vor der Behandlung: leicht gewölbte, heterogene Abhebung des retinalen Pigmentepithels mit grauer SRD über dem RPE.

Typ 1 Neovaskularisation

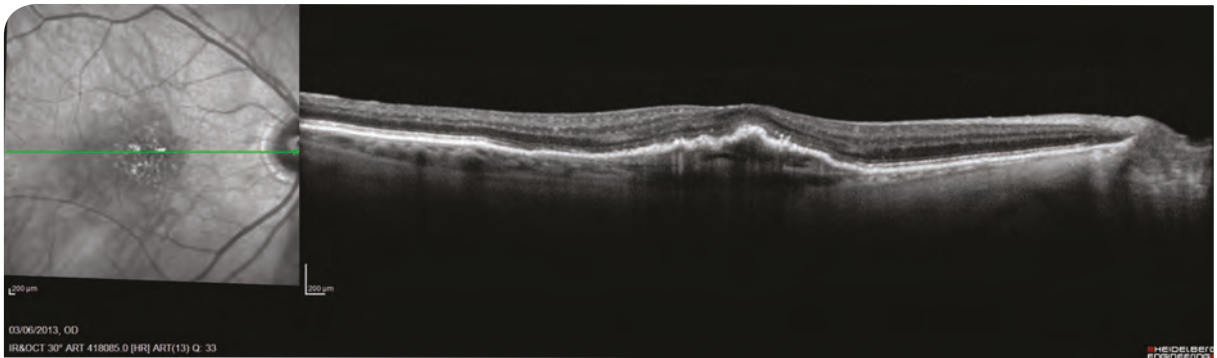


Abbildung 5: OCT ein Monat nach IVOM: kleine, gezackte Falten erscheinen im RPE und die PED glättet sich. Die graue SRD hat begonnen zu verschwinden, ebenso wie die Zeichen der Exsudation.

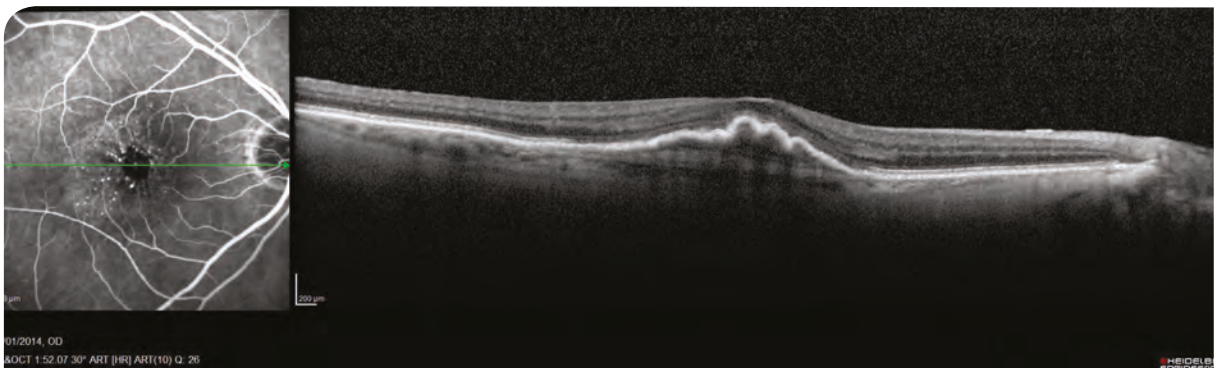


Abbildung 6: OCT ein Monat nach sechs IVOMs: kleine, gezackte Falten im RPE, die PED ist abgeflacht, keine graue SRD oder Zeichen von Exsudation.

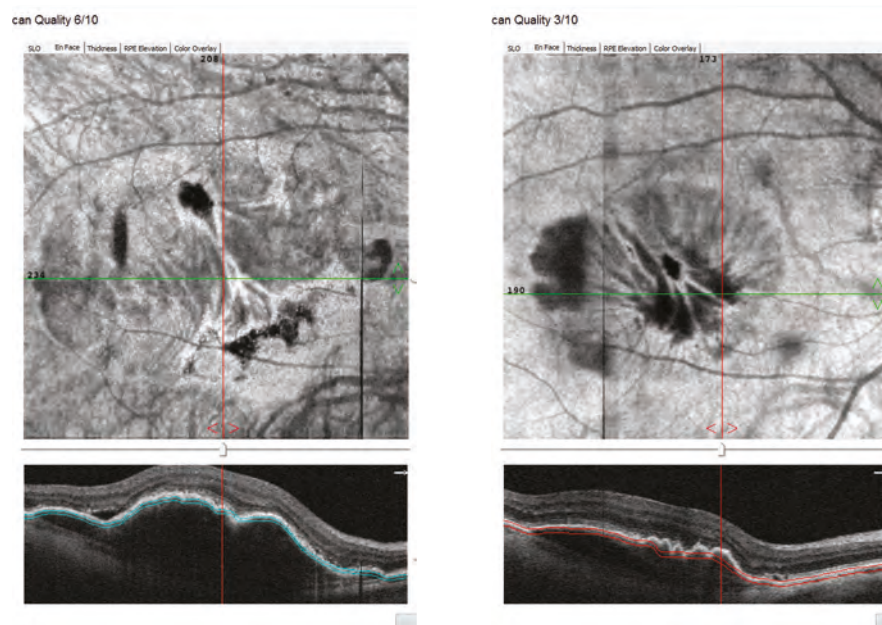


Abbildung 7: En-face OCT vor und nach der Behandlung. En-face OCT bietet ein klareres Bild der RPE-Falten.

Zusammenfassung

Faltige PED ist eine progressive Form der neovaskularisierten PED, die während der Behandlung von AMD auftritt. Sie ist durch kleine, gezackte Falten im RPE charakterisiert und statistisch signifikant mit einer besseren Visusprognose, weniger IVOMs und einer langfristigen Reduktion der Rezidiv-Häufigkeit assoziiert.

Die Präsenz kleiner Falten im RPE könnte daher ein wertvoller Prognosefaktor sein, und ihre Identifikation in der klinischen Praxis könnte wichtig für Behandlung der Patientinnen und Patienten sein.

Literatur

1. Mrejen S, Sarraf D, Mukkamala SK, Freund KB. Multimodal imaging of pigment epithelial detachment: a guide to evaluation. *Retina Phila Pa.* 2013;33(9):1735-1762. doi:10.1097/IAE.0b013e3182993f66.
2. Hoerster R, Muether PS, Sitnilska V, et al. Fibrovascular pigment epithelial detachment is a risk factor for long-term visual decay in neovascular age-related macular degeneration. *Retina Phila Pa.* 2014;34(9):1767-1773.
3. Poliner LS, Olk RJ, Burgess D, Gordon ME. Natural history of retinal pigment epithelial detachments in age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 1986;93(5):543-551.
4. Rofagha S, Bhisitkul RB, Boyer DS, et al. SEVEN-UP Study Group. Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: a multicenter cohort study (SEVEN-UP). *Ophthalmology.* 2013;120(11):2292-2299.
5. Solomon SD, Lindsley K, Vedula SS, et al. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(8):CD005139.
6. Chan CK, Abraham P, Meyer CH, et al. Optical coherence tomography-measured pigment epithelial detachment height as a predictor for retinal pigment epithelial tears associated with intravitreal bevacizumab injections. *Retina Phila Pa.* 2010; 30(2):203-211. doi:10.1097/IAE.0b013e3181babda5.
7. Lam D, Semoun O, Blanco-Garavito R, et al. WRINKLED VASCULARIZED RETINAL PIGMENT EPITHELIUM DETACHMENT PROGNOSIS AFTER INTRAVITREAL ANTI-VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR THERAPY. *Retina.* 2018. Jun;38(6):1100-1109.

Typ 1 Neovaskularisation

TEIL 5:

Besonderer Heilungsmodus
der prä-epithelialen Typ2-
Neovaskularisation nach anti-
VEGF-Behandlung: „Iglus“

Gérard Mimoun

Choroidale Neovaskularisation (CNV) ist sehr oft verantwortlich für eine starke Reduktion der Sehschärfe, verursacht durch Blutung, Exsudation oder fibröse Vernarbung. CNV wurde unter Anwendung der Fluoreszein-Angiografie ursprünglich als klassische Neovaskularisation (gut definiert) und okkulte Neovaskularisation (schlecht definiert) kategorisiert. Mit der Einführung der Spectral-Domain OCT (SD-OCT) wurde damit begonnen, sie in prä-epitheliale Typ 2 Neovaskularisation, die über dem RPE liegt, und „okkulte“ Typ 1 Neovaskularisation, die unterhalb des RPE liegt, zu kategorisieren.

Bei hoher Myopie und Angioidstreifen ist prä-epitheliale Typ 2 CNV die häufigste Form der CNV, aber bei AMD ist sie selten und tritt nur in 9 bis 17% der Fälle auf. Bei AMD ist die sub-epitheliale Typ 1 oder okkulte CNV am häufigsten zu finden.

Dank der anti-VEGF-Therapie, vor allem wenn sie in frühen Stadien der Erkrankung verabreicht wird, ist nach der IVOM die Sehschärfe bei hoher Myopie, Angioidstreifen und bestimmten Fällen von AMD aktuell gut unter Kontrolle zu halten und bleibt akzeptabel.

Wir haben jedoch ein spezifisches progressives Zeichen für eine Heilung beobachtet, das auftritt, nachdem prä-epitheliale Typ 2 CNV mit anti-VEGF-IVOM behandelt wurde: eine dichte, relativ homogene, lokalisierte subretinale Erhebung mit einem charakteristischen hyperreflektiven Domförmigen Erscheinungsbild in der SD-OCT, die wir als „Iglu“ bezeichnen (Abbildung 1).

Wenn eine prä-epitheliale Typ 2 CNV auf diese Weise heilt, ist die Prognose im Allgemeinen positiv, mit verhältnismäßig guter Sehschärfe, weniger intravitrealen Injektionen und einer langen Rezidivfreien Zeit.

1. Beschreibung

Das Iglu ist eine Heilungsmöglichkeit einer prä-epithelialen Typ 2 CNV nach einer IVOM-Behandlung. Im anfänglichen Vor-Behandlungsstadium sind die Zeichen daher dieselben wie bei der sichtbaren Typ 2 CNV.

1) Fundusuntersuchung

Die Makula ist angehoben und retinale Hämorrhagie kann zu sehen sein. Die CNV selbst kann manchmal erkennbar sein.

2) Fluoreszein-Angiografie

In der frühen Phase der Fluoreszein-Angiografie ist ein vaskuläres Netzwerk mit einem fedrigen Erscheinungsbild klar zu sehen. Es zeigt sich eine frühe Hyperfluoreszenz mit einem stark hyperfluoreszenten Kranz und einem etwas dunkleren Zentrum. In der späten Phase gibt es eine beträchtliche Leckage aus der Läsion: die Hyperfluoreszenz nimmt an Intensität und Größe zu und ihre Ränder werden verschwommen (Abbildung 2).

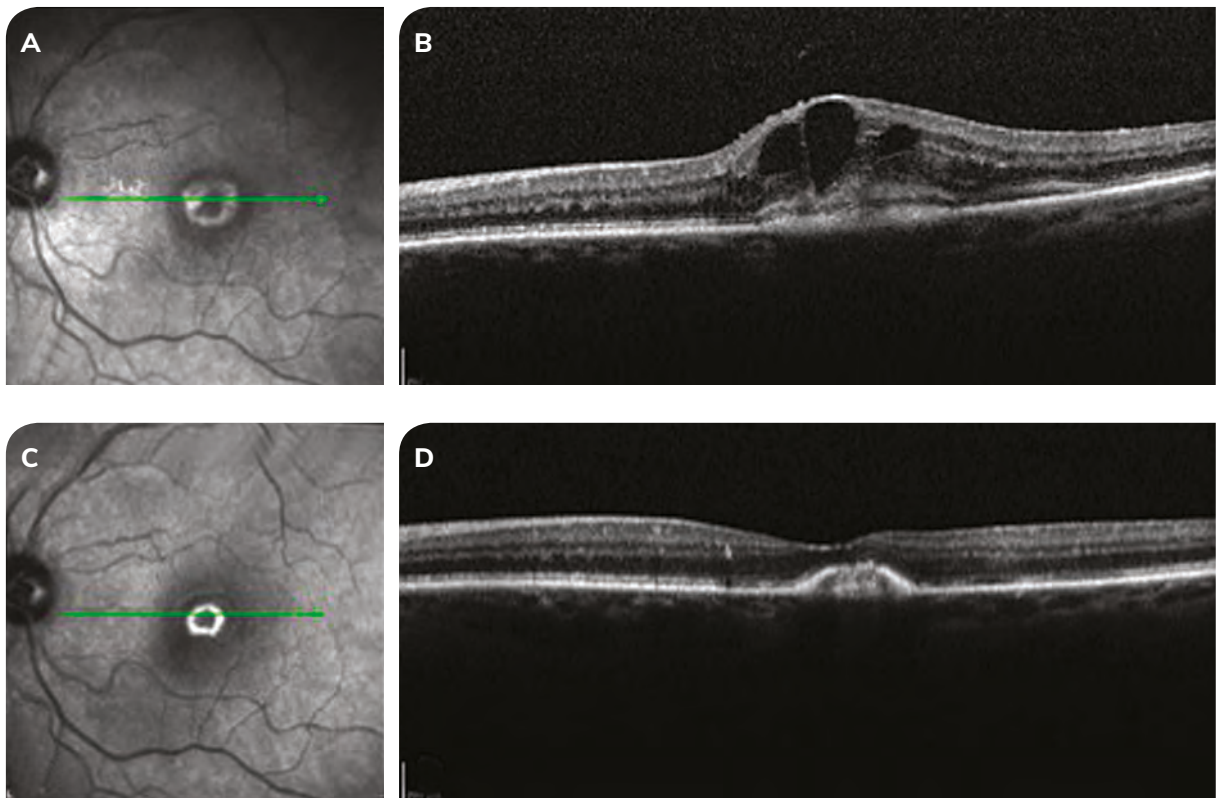


Abbildung 1: SD-OCT bei einer 79 Jahre alten Frau mit exsudativer AMD, vor der Behandlung und drei Monate nach der IVOM.

A: Die Infrarotfotografie zeigt einen hyperreflektiven, perifovealen Ring im Vorfeld der Behandlung.

B: Die SD-OCT vor der Behandlung zeigt eine prä-epitheliale (Typ 2) CNV mit grauer SRD und intraretinalen Räumen.

C: Infrarotfoto drei Monate nach der Behandlung. Der Ring ist nun sehr hyperreflektiv, dicht und gut definiert.

D: Die SD-OCT nach der Behandlung zeigt eine hyperreflektive subretinale Läsion mit dem charakteristischen Iglu-Erscheinungsbild und eine hyperreflektive PED.

3) Indocyaningrün-Angiografie (ICG)

In der frühen Phase gibt es eine ausgeprägte Hypercyaneszenz, die manchmal bis in die späte Phase bestehen bleibt, aber oft aufgrund eines Wash-outs abnimmt. Die Neogefäße verblassen im Grau des Fundus (Abbildung 2).

4) Optische Kohärenztomografie (OCT)

Die OCT bestätigt die retinale Abhebung: Die Fovea erscheint nicht länger trichterförmig und die Makula wölbt sich nach außen. Dies wird von einer serösen Netzhautabhebung (SRD) und, in seltenen Fällen, von intraretinalen Räumen begleitet. Graue SRD ist oft präsent, mit einer ziemlich dichten, hyperreflektiven subretinalen Struktur mit verschwommenen Rändern über dem RPE, die für Typ 2 CNV spezifisch ist (Abbildung 3).

Die OCT-Angiografie zeigt ein pathologisches Hypersignal eines neovaskulären Flusses, oftmals mit einem charakteristischen Bild von durchbluteter CNV mit einer klar sichtbaren umgebenden Arkade, einer dunklen Halo durch vaskulären Steal und extensive Verästelung mit zahlreichen feinen verbundenen Netzwerken.

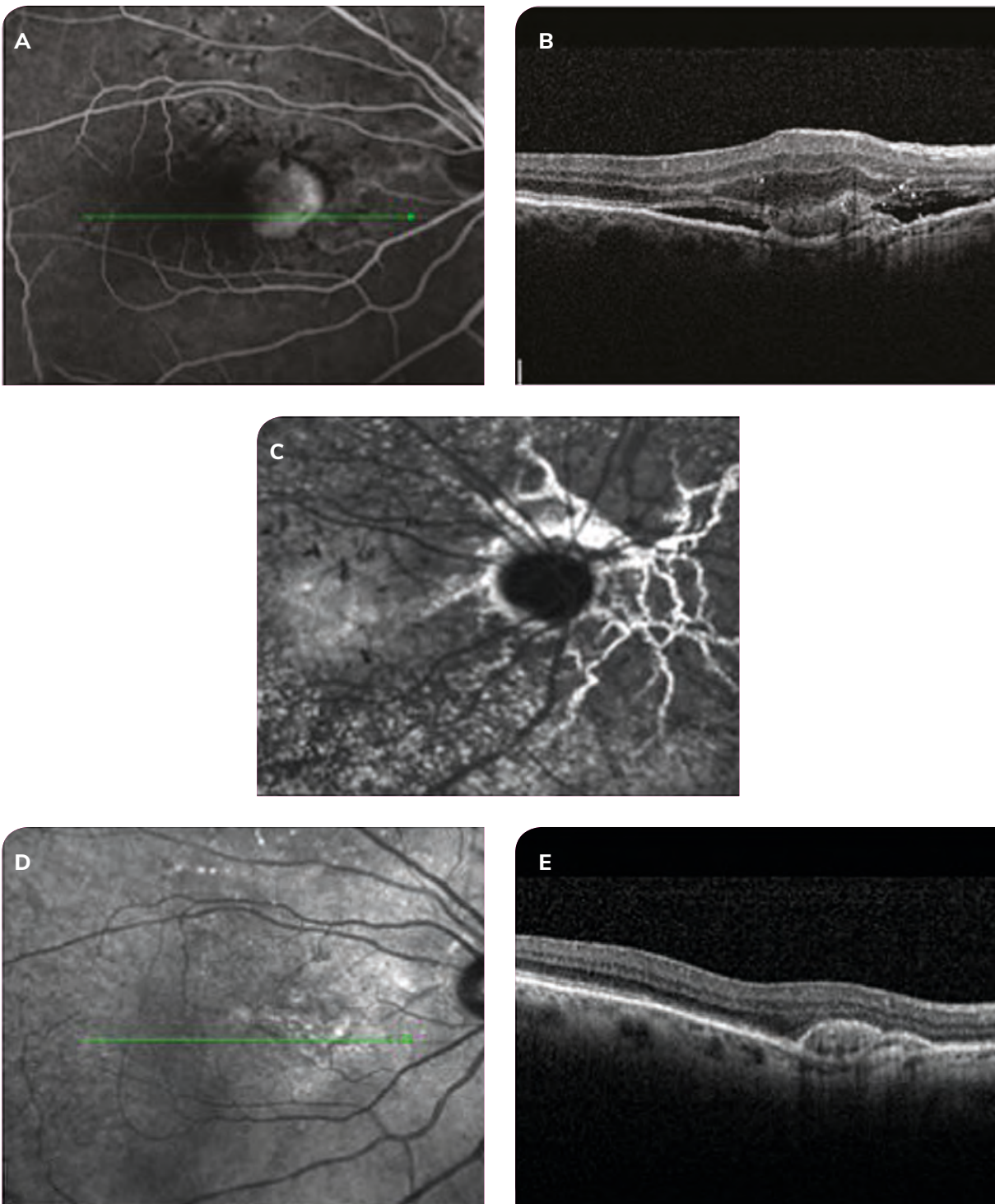


Abbildung 2: Angioidstreifen, die durch eine CNV verkompliziert werden, vor und vier Monate nach der IVOM.

• Vor der Behandlung:

A: Die Fluoreszein-Angiografie (FA) zeigt eine sichtbare CNV mit Leckage.

B: OCT: Prä-epitheliale (Typ 2) CNV mit grauer SRD und SRD.

C: Das ICG-Bild zeigt Streaks, die in der späten Phase angefärbt werden, und eine subfoveale CNV.

• Vier Monate nach der Behandlung:

D: IR: Die Läsion ist kaum zu sehen.

E: OCT: Hyperreflektives subretinales Iglu, das auf dem RPE zu liegen scheint.

2. Morphologische Veränderungen und Auftreten von Iglus im RPE nach einer Behandlung mit intravitrealen Injektionen (IVOMs)

Iglus sind ein Stadium der Progression von Typ 2 CNV, das auftritt, wenn sie mit anti-VEGF IVOMs behandelt wird.

Folgendes wird nach einer Behandlung einer Typ 2 CNV beobachtet:

- In der **Fluoreszein-Angiografie**: Die hyperfluoreszente Struktur der CNV nimmt an Größe und Intensität ab, beinahe ohne Leckage, obwohl sie angefärbt bleiben kann.
- In der **ICG-Angiografie**: Die späte Hypercyaneszenz verschwindet vollständig oder fast vollständig.
- In der **optischen Kohärenztomografie (OCT)** (Abbildung 3): Das Iglu kann ab dem ersten Monat gesehen werden (d.h. sehr bald nach der ersten anti-VEGF-IVOM). Es erscheint genau dort, wo die CNV war, eine dichte, hyperreflektive, subretinale Läsion mit klaren Rändern, die eine lokalisierte, Domförmige Erhebung mit einem posterioren Schatten formt. Die Läsion beinhaltet einen hyperreflektiven Streifen mit einem Farbton, der dem des RPE sehr ähnlich ist, obwohl ihr Inhalt etwas weniger hyperreflektiv ist.

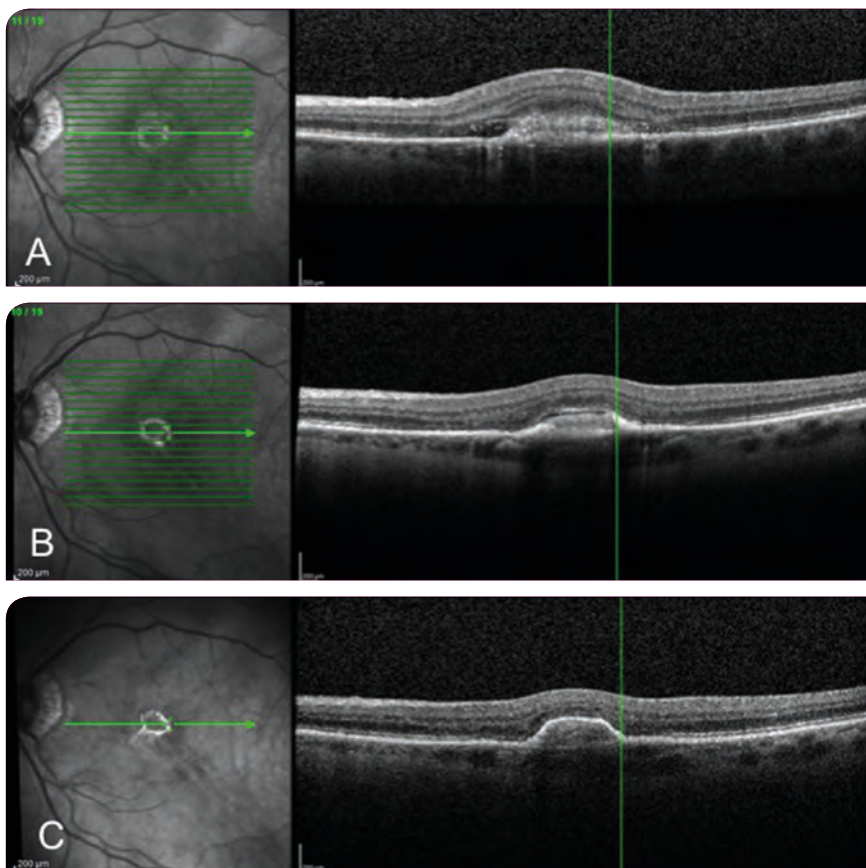


Abbildung 3: Die OCT zeigt die Progression einer Typ 2 choroidalen Neovaskularisation zu einem Iglu.

A: Vor der Behandlung. Eine spindelförmige Hyperreflektivität ist über dem RPE zu sehen, was mit der Neovaskularisation korrespondiert, zusammen mit einer SRD.

B: Nach der Behandlung mit drei anti-VEGF-IVOMs. Die Zeichen der Exsudation nehmen ab und die neovaskuläre Läsion wird dicht und reflektiver.

C: Nach sechs Monaten ist die Läsion dicht und frei von Exsudaten.

Es ist nicht einfach, das Iglu vor dem Umriss des RPE zu lokalisieren, da der OCT-Farbton entlang der Ränder des Iglus derselbe ist, wie der des RPE. Das macht es schwierig, der Linie des RPE genau zu folgen. Das Iglu tritt oft als ebene, hyperreflektive, subretinale Erhebung über dem RPE auf, die mit der CNV-Vernarbung über dem RPE zu korrespondieren scheint. Seltener sieht das Iglu aus wie eine PED und ist daher unterhalb des RPEs angesiedelt: Das weist auf eine CNV-Vernarbung unterhalb des RPE hin, die nur dadurch erklärt werden kann, dass sich das RPE über die CNV ausdehnt und sie bedeckt.

3. Iglu Progression und Prognose

Iglus erscheinen sehr bald nach der Behandlung und sind bei 100% der Fälle von Typ 2 CNV ein Monat nach der IVOM-Therapie zu finden. Anfangs kann das Iglu heterogen erscheinen, aber mit der Zeit wird es mehr und mehr hyperreflektiv. Ein Rezidiv ist möglich, und wird durch das Wiederauftreten von grauer SRD oder Zeichen von Exsudation nachgewiesen.

In einer retrospektiven Studie, die an 29 Augen mit Typ 2 CNV (AMD: 14, Myopie: 10, Angioidstreifen: 5) in einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 3,6 Jahren die post-IVOM-Progression beurteilte, fanden wir eine signifikante Verbesserung der Sehschärfe nach der ersten IVOM: 20/80 mit $p < 0,001$, bestätigt nach 1 Jahr mit 20/40 mit einem signifikanten p von 0,004. Die durchschnittliche Anzahl der IVOMs im ersten Jahr lag bei 4,3 Injektionen.

Zusammenfassung

Das Iglu ist ein spezifisches Progressionszeichen für die Heilung in Folge der anti-VEGF-Behandlung einer prä-epithelialen Typ 2 CNV. Es scheint in der OCT als dichte, weitgehend homogene, hyperreflektive, Dom-förmige, lokalisierte, subretinale Erhebung. Es ist vor allem in Fällen von hoher Myopie und Angioidstreifen zu finden, tritt selten bei AMD auf und ist mit einer guten Prognose assoziiert.

Literatur

Dolz-Marco R, Phasukkijwatana N, Sarraf D et al. Regression of Type 2 Neovascularization into a Type 1 Pattern after Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Retina* 2016.

Hoang Mai Le, Gérard Mimoun, Salomon Y. Cohen et al. Regression of Type 2 neovascularization in Age-related Macular Degeneration, Myopia and Angioid Streaks: the "Iglu" pattern. (in press).

Typ 1 Neovaskularisation

TEIL 6: Polypoidale choroidale Vaskulopathie (aneurismatische Typ 1 choroidale Neovaskularisation)

Mayer Srour, David Sayag

Polypoidale choroidale Vaskulopathie (PCV) wurde erstmals von Yannuzzi im Jahr 1982 beschrieben¹. Die Erkrankung umfasst eine sich abnormal verzweigende Vaskularisation in der Choroidea, die mit aneurismatischen vaskulären Erweiterungen assoziiert ist. Diese können zu einer serösen Abhebung des retinalen Pigmentepithels (RPE) und in manchen Fällen zu ausgeprägter Hämorrhagie führen. PCV tritt in asiatischen Populationen häufiger auf als in kaukasischen. Das Alter bei Diagnose ist niedriger als bei AMD.

PCV ist üblicherweise idiopathisch, kann aber auch sekundär zu exsudativer AMD, myopem Staphylom, CSCR/DRPE (zentrale seröse Chorioretinopathie/diffuse retinale Pigmentepitheliopathie) oder einem Nävus auftreten². In jüngerer Zeit ordnete Freund die PCV im pachychoroidalen Spektrum ein (Abbildung 1) und benannte sie neu als „aneurismatische Typ 1 Neovaskularisation“³.

	NICHT-NEOVASKULÄR PACHYCHOROIDAL			NEOVASKULÄR PACHYCHOROIDAL	
	Pachychoroidale Pigmentepitheliopathie (PPE)	Peripapilläre Pachychoroidale SD (PPS)	Akute/K CSCR	Pachychoroidale Neovaskulopathie	Polypoidale choroidale Vaskulopathie (PCV)
Klinisch	Lokalisierte RPEC	Inter-PM RPEC + IR Räume +/- SRD	Seröse PED/ SRD Blase	Typ 1 CNV	Polypen
Fluo A	Nicht-spezifisch	Nicht-spezifisch	Seröse PED/Leckagepunkt	V-PED	Polypen
AutoFluo	Lokalisierte RPEC	Lokalisierte RPEC	+/- Gravitations-spuren	Nicht-spezifisch	Nicht-spezifisch
ICG	Hyperpermeabilität			CNV Plaque	Polypen
EDI-OCT	Pachychoidea mit Pachygefäßen				
OCTA	Kein Fluss			Typ 1 CNV	BVN +/- Polypen

Abbildung 1: Pachychoroidales klinisches Spektrum.

K: chronisch. RPEC: retinale Pigmentepithelveränderungen. PM: papillomakulär. SRD: seröse Pigmentepithelabhebung. CNV: choroidale Neovaskularisation. A: Angio. PED: Pigmentepithelabhebung. V: vaskularisiert. ICG: Indocyaningrün-Angiografie. BVN: verzweigendes vaskuläres Netzwerk.

1. Diagnose

1) Fundus

Im Fundus kann eine PCV durch das Vorhandensein von PED mit flüssigen Exsudaten vermutet werden, oft in Zusammenhang mit subretinaler Hämorrhagie. Eine oder mehrere runde, rot-orange Läsionen können ebenfalls unter dem RPE beobachtet werden. Diese variieren in Größe und Prominenz (Abbildung 2).

Drusen, RPE-Veränderungen und Bereiche mit geografischer Atrophie sind nicht oder selten vorhanden. Die Lokalisierung der PCV kann subfoveal, juxtafoveal, extrafoveal, peripapillär oder sogar peripher sein und variiert von Population zu Population. Bei Kaukasiern sind die Läsionen oft extrafoveal, mit

hohem Grad an peripapillärer Beteiligung (23 bis 68%). In asiatischen Populationen ist die Lokalisierung des Polypen variabel, wobei der zentrale subfoveale Bereich in beinahe 30% bestimmter chinesischer Populationen betroffen ist. In seltenen Fällen können polypoidale Erweiterungen in der retinalen Peripherie gefunden und als exsudative hämorrhagische Chorioretinopathie klassifiziert werden. Die Patientinnen und Patienten sind oft asymptomatisch und Läsionen können zufällig entdeckt werden. Die Erkrankung bessert sich oft spontan. Wenn eine ausgeprägte Hämorrhagie vorliegt kann eine Differenzialdiagnose notwendig sein, um einen Tumor auszuschließen.

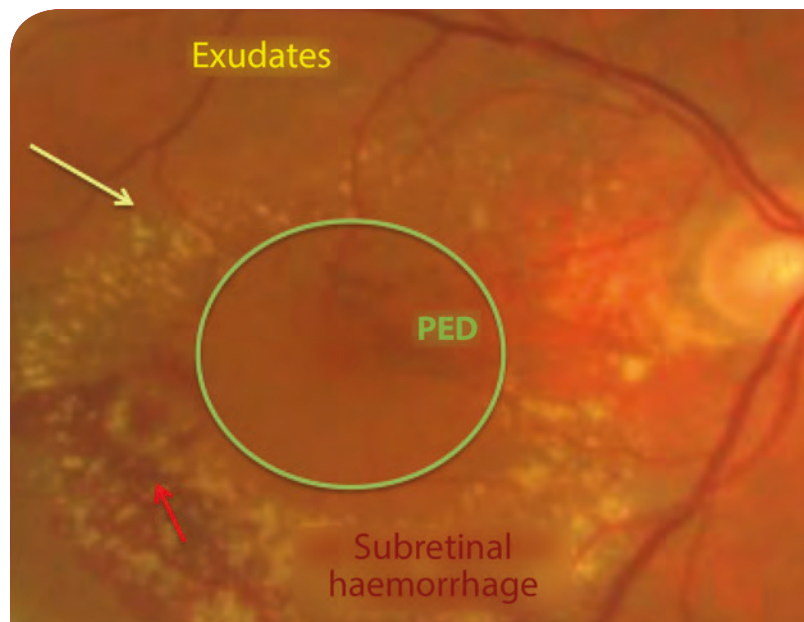


Abbildung 2: Polypoidale Vaskulopathie im Fundus.

Es liegt eine Pigmentepithelabhebung vor (grüner Kreis), oft in Zusammenhang mit Exsudaten (gelber Pfeil) und subretinaler Hämorrhagie (roter Pfeil).

2) Fluoreszein-Angiografie (FA) und Indocyaningrün-Angiografie (ICG)

Die Fluoreszein-Angiografie hat eine geringe Spezifität für PCV. Sie zeigt eine progressive Anfärbung aneurismatischer Erweiterungen mit wenig Diffusion während der späten Phase und ist sehr oft mit einer Hyperfluoreszenz des sich verzweigenden vaskulären Netzwerks (BVN) assoziiert, was schwer von Polypen zu unterscheiden ist (Abbildung 3). Polypoide Läsionen werden oft durch Blutungen maskiert und verschmelzen mit der PED Hyperfluoreszenz.

Die ICG ist die wichtigste Untersuchung, um PCV zu diagnostizieren. Polypen werden in der frühen Phase als runde, hyperfluoreszente Läsionen dargestellt und können bis in die späte Phase bestehen bleiben oder ein Wash-Out durchlaufen (Abbildung 4). Das BVN ist in den frühen Phasen sichtbar, mit Polypen, die innerhalb des Netzwerks oder an seinem Rand liegen und in einer späten „hyperfluoreszenten Läsion“ resultieren. Auch eine choroidale Hyperpermeabilität ist erkennbar, wenn man ICG anwendet. ICG ist essenziell, um die PCV zu kontrollieren, da sie zeigen kann, ob die Hyperfluoreszenz eines Polypen nach der Behandlung abgenommen hat oder verschwunden ist. Manchmal ist eine pulsierende Füllung der Polypen zu sehen, was als Risikofaktor für Ruptur und Hämorrhagie gilt.

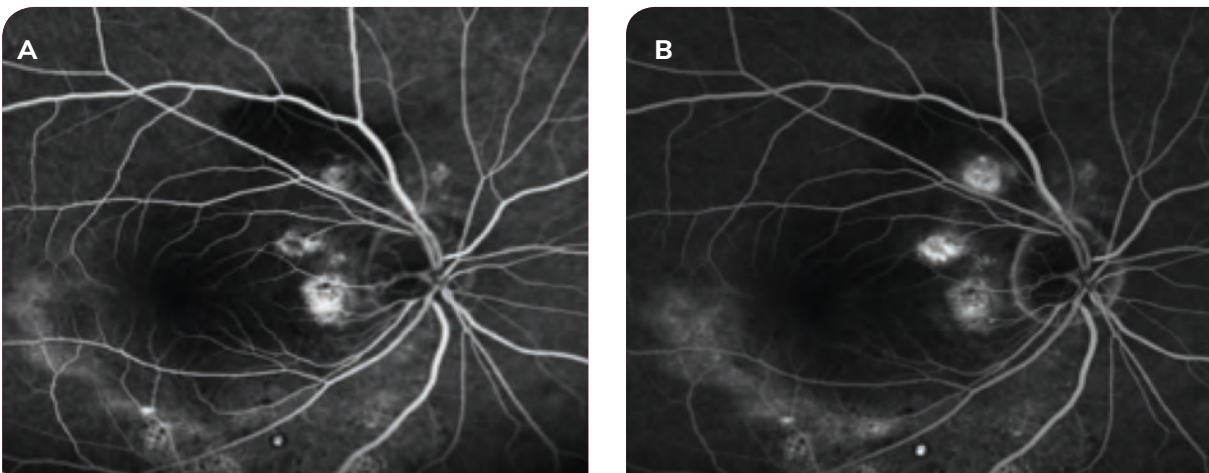


Abbildung 3: Frühe Phase (A) und späte Phase (B) einer Fluoreszein-Angiografie.

Progressive Hyperfluoreszenz der aneurismatischen Erweiterungen, mit geringer Diffusion während der späten Phase und einem hyperfluoreszenten, sich verzweigenden vaskulären Netzwerk, das schwer von den Polypen zu unterscheiden ist.

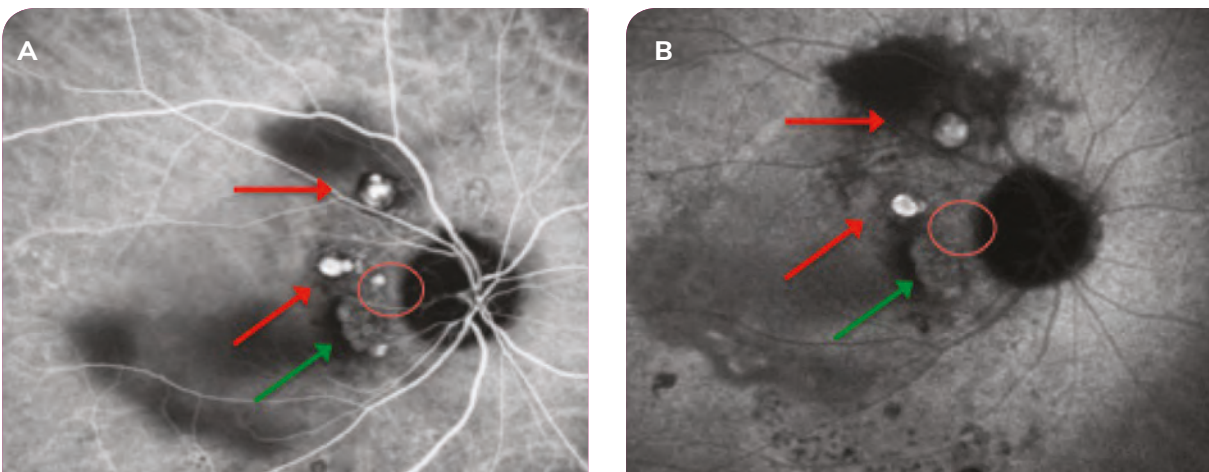


Abbildung 4: Frühe Phase (A) und späte Phase (B) einer ICG-Angiografie.

Die Polypen erscheinen in der frühen Phase als hyperfluoreszente Läsionen (rote Pfeile) und können bis in die späte Phase bestehen bleiben oder ein Wash-Out durchlaufen (roter Kreis). Die Polypen werden vom BVN begleitet (grüner Pfeil), welches in den frühen Phasen sichtbar ist. Im BVN oder an seinem Rand sind Polypen gelagert, die in einer hyperfluoreszenten Läsion resultieren.

3) SD-OCT

Basierend auf den Erkenntnissen aus der OCT kann ein starker Verdacht auf eine PCV-Diagnose vorliegen. Polypen erscheinen als Dom-förmige Erhebungen im RPE, die einen oder mehrere hyperreflektive Ringe zusammen mit einem hyporeflektiven Zentrum enthalten. Das BVN verursacht flache, irreguläre Abhebungen des RPE („Doppelschicht-Zeichen“), sichtbar als zwei hoch reflektive Schichten (das RPE und eine Schicht unter dem RPE). Wenn eine Exsudation vorhanden ist können seröse retinale Abhebung, intraretinale zystoide Räume oder eine retinale Verdickung zu sehen sein. Swept-source Bildgebung oder EDI zeigt üblicherweise eine Pachychoiridea ($> 300 \mu\text{m}$) zusammen mit „Pachygefäßen“² (Abbildung 5).

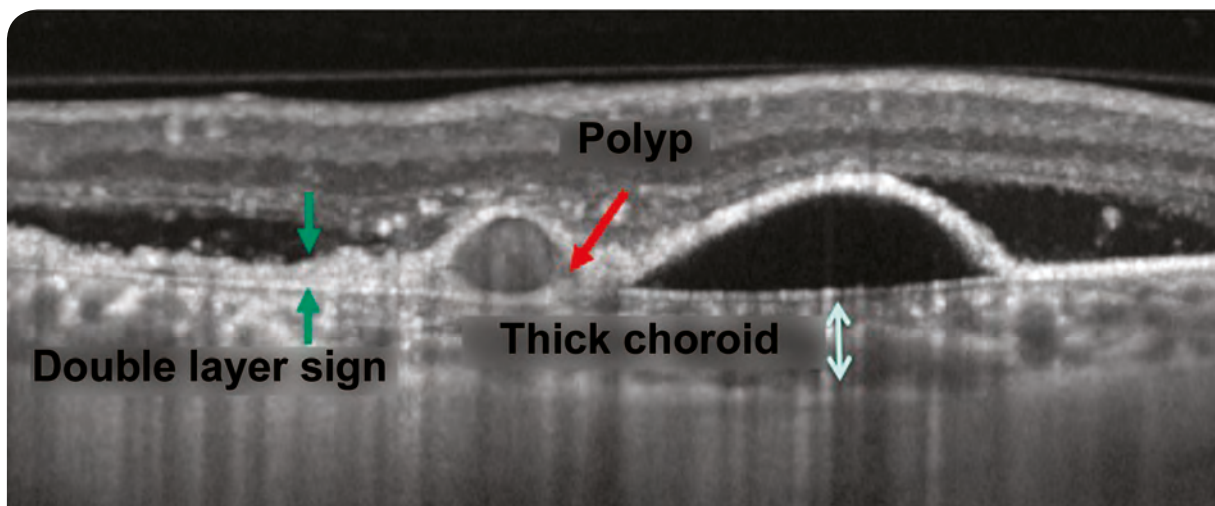


Abbildung 5: Polypoidale choroidale Vaskulopathie, wie sie in der SD-OCT erscheint.

Die Polypen erscheinen wie eine spitzovale oder eine „Steilhang“-förmige PED, manchmal angrenzend an eine seröse PED. Das Doppelschicht-Zeichen ist auch zu finden, ebenso wie die dicke Chorioidea.

4) OCTA

OCTA ist derzeit von geringem Nutzen, wenn es um die Darstellung von Polypen geht. Das BVN jedoch, das durch einen linearen Blutfluss gekennzeichnet ist, kann mittels OCTA einfach festgestellt werden. Polypoidale Läsionen erscheinen in den meisten Fällen als hypodense, runde Strukturen ohne Fluss oder als hyperdense, runde Strukturen mit Fluss (zwischen 17 und 45% der Fälle, abhängig von der Serie⁴), gelegentlich umgeben von einer hypodensen Halo. Das Fehlen eines Signals im Polypen bedeutet nicht, dass dort kein Blut fließt, sondern, dass die Charakteristika des Blutflusses nicht den OCTA-Detektionskriterien entsprechen (Abbildungen 6 und 7). Dieses Unvermögen, den Blutfluss zu erkennen, kann durch eine Signalabschwächung in Verbindung mit dem RPE verursacht werden, oder dadurch, dass die Flusscharakteristika nicht detektierbar sind: Der Fluss kann zu schwach sein oder nur am Rand des Polypen zirkulieren, oder es könnte eine Hyalinisierung des Polypen vorliegen, die das Licht blockiert. Beim derzeitigen Stand der Technologie kann daher die OCTA nicht statt der ICG angewendet werden, um PCV zu erkennen und zu beurteilen⁴.

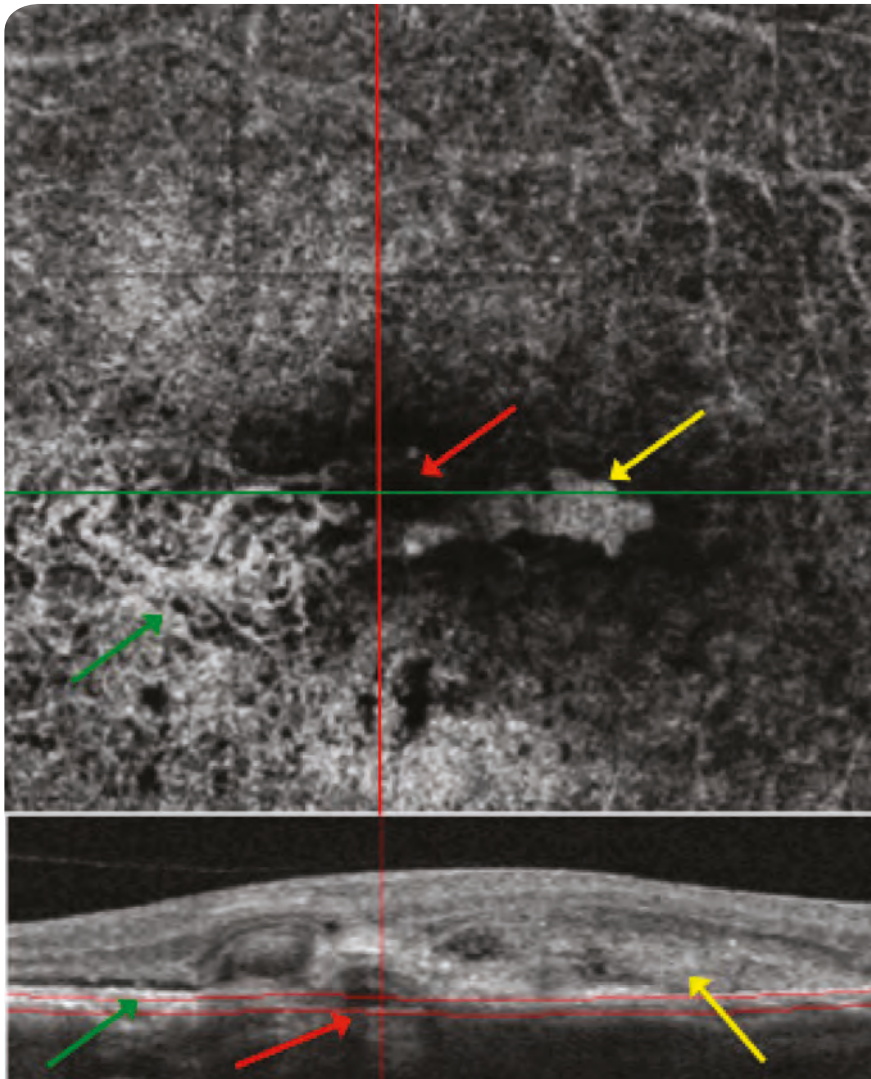


Abbildung 6: PCV in Zusammenhang mit Typ 2 choroidaler Neovaskularisation bei einem behandlungsnaiven männlichen Patienten.

Die OCTA der Choriokapillaris zeigt das anomale choroidale Netzwerk in Form einer hyperdichten Läsion mit Fluss (grüner Pfeil). Die polypoide Läsion erscheint als hypodichte, runde Struktur ohne Fluss (roter Pfeil) und die Neovaskularisation als hyperdichte Struktur mit Fluss (gelber Pfeil).

2. PCV Klassifizierung

Bestimmte Autorinnen und Autoren haben empfohlen, die PCV in verschiedene Subtypen zu klassifizieren⁵⁻⁶, die auf ihrem Erscheinungsbild in der ICG und der OCT basieren. Typ 1 PCV, oder „polypoidale Neovaskularisation“, ist erkennbar an ihrem Drainage-Netzwerk (dem BVN) und dem Versorgungsgefäß, einer dünneren Choroidea mit großen Läsionen und einem positiven Ansprechen auf anti-VEGF (Abbildung 7). Typ 2 PCV, oder „idiopathische PCV“, weist kein BVN auf, oder nur ein sehr schwaches, hat eine kleine Läsion und eine verdickte Choroidea (Abbildung 8). Kürzlich hat ein amerikanisches Team eine neue Bezeichnung für PCV vorgeschlagen: „aneurismatische Typ 1 choroidale Neovaskularisation“⁵. Es gibt jedoch keinen Konsens über diese Subkategorien und Bezeichnungen.

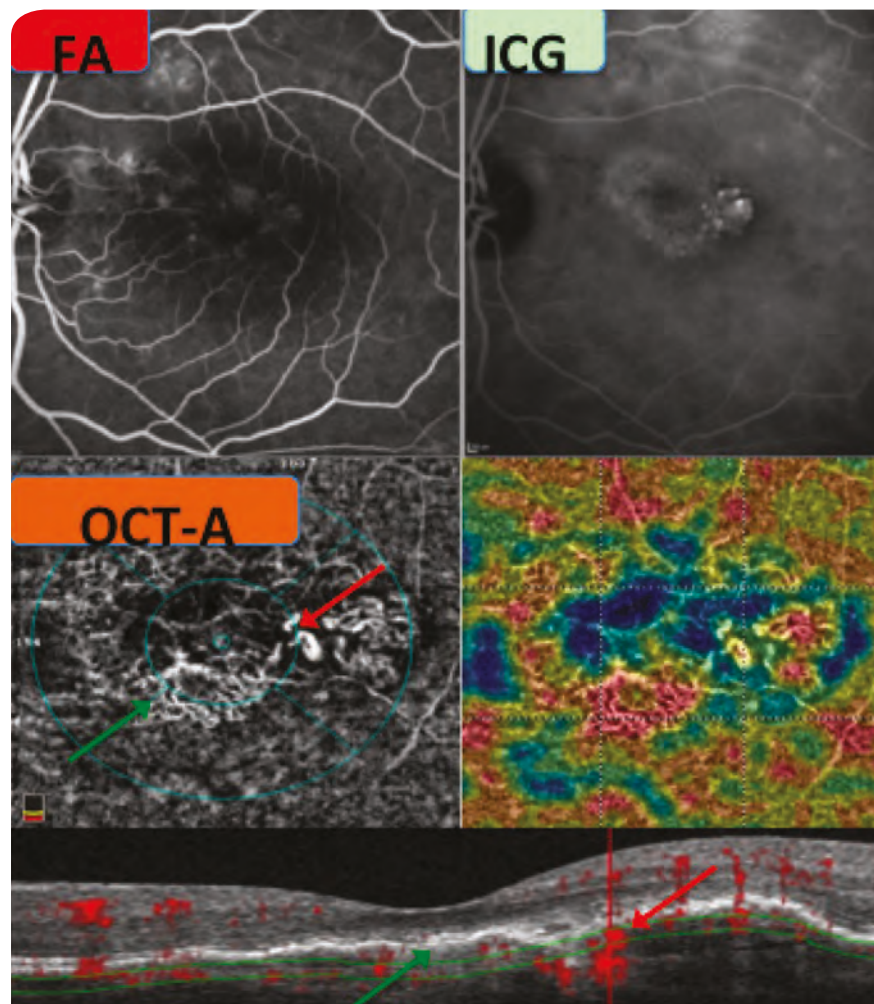


Abbildung 7: PCV bei einem männlichen Patienten in Behandlung.

Oben links und oben rechts: Fluoreszein-Angiografie und ICG-Bilder.

Mitte links, Mitte rechts und unten: OCTA mit einer Flusskarte (Segmentierung durch die Polypen und das BVN). Die polypoide Läsion erscheint als hyperdichte, runde Struktur mit Fluss (roter Pfeil) und das BVN als hyperdichte Läsion mit Fluss (grüner Pfeil).

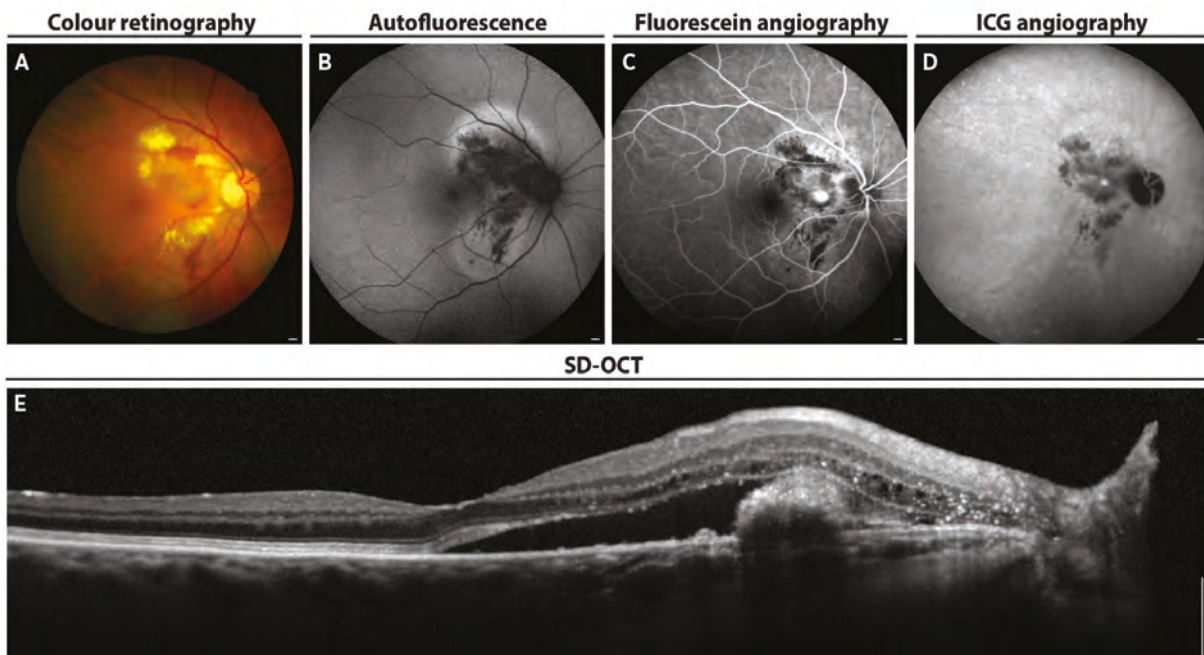


Abbildung 8: Multimodale Bildgebung einer Typ 2 hämorrhagischen, polypoidalen choroidalen Vaskulopathie. Das Farbfoto des Fundus (A) zeigt eine hämorrhagische seröse Abhebung zwischen dem Sehnervenkopf und der Makula. Die Autofluoreszenz-Fotografie (B) zeigt hypoautofluoreszente Bereiche einer serösen retinalen Abhebung (SRD). Die Fluorescein-Angiografie (C) zeigt eine Spätphasen-Leckage aus der polypoidalen Abhebung. Die ICG-Angiografie (D) zeigt eine späte Hypercyanescenz des Polypen. Die SD-OCT (E) zeigt eine hyperreflektive polypoidale Erhebung, hyperreflektive weiße Punkte und eine SRD der Makula.

Zusammenfassung

Die ICG bleibt der Goldstandard zur Diagnose einer PCV und kann hilfreich für das Monitoring sein. Die OCT kann sehr charakteristische Bilder der PCV zur Verfügung stellen, während die aktuelle Auflösung der OCTA nicht ausreicht, um die ICG bei PCV zu ersetzen. Und letztlich muss eine AMD-Diagnose mit einer ICG überprüft werden, wenn das therapeutische Ansprechen unzureichend ist, da eine PCV vorliegen kann. Angiografie für PCV kann auch einen OCT-B-Scan, en-face OCT und OCTA einschließen, da sie zwischen dem BVN und polypoiden Läsionen unterscheiden und die neovaskuläre Aktivität anzeigen können, was das Ausmaß der intraretinalen und subretinalen Exsudation zeigt.

Literatur

1. Yannuzzi LA. Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. Macula Society Meeting 1982; Miami, Florida, USA.
2. Gallego-Pinazo R, Dolz-Marco R, Gómez-Ulla F *et al.* Pachychoroid Diseases of the Macula. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol.* 2014;3(4):111-5.
3. Dansingani KK, Gal-Or O, Sadda SR *et al.* Understanding aneurysmal Type 1 neovascularization (polypoidal choroidal vasculopathy): a lesson in the taxonomy of 'expanded spectra' - a review. *Clin Exp Ophthalmol.* 2018;46(2):189-200.
4. Srour M, Querques G, Semoun O, *et al.* Optical coherence tomography angiography characteristics of polypoidal choroidal vasculopathy. *Br J Ophthalmol.* 2016 ;100(11):1489-1493
5. Kawamura A, Yuzawa M, Mori R *et al.* Indocyanine green angiographic and optical coherence tomographic findings support classification of polypoidal choroidal vasculopathy into two types. *Acta Ophthalmol.* 2013;91:e474-e481.
6. Tanaka K, Nakayama T, Mori R *et al.* Associations of complement factor H (CFH) and age-related maculopathy susceptibility 2 (ARMS2) genotypes with subtypes of polypoidal choroidal vasculopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:7441-7444.

Typ 1 Neovaskularisation

TEIL 7: Fibröse choroidale Neovaskularisation

Alexandra Miere, Manar Addou-Regnard, Eric Souied

1. Definition

Subretinale Fibrose ist das Ergebnis eines komplexen Gewebereparaturmechanismus, sekundär entweder zum natürlichen Heilungsprozess¹ oder der Behandlung mit Inhibitoren des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (anti-VEGF-Therapie)². Rezente Studien an Tiermodellen³⁻⁶ fanden heraus, dass die Schlüsselfaktoren für die Entwicklung einer Fibrose der Bindegewebswachstumsfaktor („connective tissue growth factor“, CTGF), der Plättchen-aktivierende Faktor (PAF), der Rezeptor des Plättchen-aktivierenden Faktors (PAF-R) und Makrophagen-reiche Peritoneal-Exsudat-Zellen (PEC) sind. Zusätzlich fand man heraus, dass die extensive Anwendung der anti-VEGF-Therapie zur Behandlung der exsudativen altersbedingten Makuladegeneration (AMD) ein Risiko beinhaltet, dass sich die behandelte choroidale Neovaskularisation zu einer makulären Atrophie und/oder einer subretinalen Fibrose entwickelt, die beide mit einem schlechten Ergebnis hinsichtlich des Sehvermögens assoziiert sind^{7,8}.

2. Diagnose

Während einer Fundusuntersuchung unter Dilatation kann die subretinale Fibrose als klar definierte Akkumulation von erhabenem, gelblichem Gewebe identifiziert werden, oftmals mit konkaven Rändern (Abbildung 1). In der Fluoreszein-Angiografie (FA) ist die Fibrose durch eine Imprägnierung der Läsion in den späten Phasen charakterisiert, ohne Leckage des Kontrastmittels^{7,8} (Abbildung 2). In der SD-OCT erscheint die Fibrose als kompakte, hyperreflektive subretinale Läsion, möglicherweise begleitet durch den Verlust oder die Fragmentierung des angrenzenden retinalen Pigmentepithels (RPE) und der ellipsoiden Zone (Abbildung 1).

OCTA-Angiografie (OCTA) ist eine Bildgebungstechnik, die hervorragende Auflösung bei definierten Tiefen bietet^{9,10}. Das ermöglicht eine detaillierte Analyse der fibrotischen Narbe. OCTA-Bilder von subretinaler Fibrose zeigen beinahe immer ein durchblutetes vaskuläres Netzwerk, zusammen mit kollateralen architektonischen Veränderungen in der äußeren Retina und der Choriokapillaris (Abbildungen 2 und 3). In manchen Fällen kann die Interpretation dieser Untersuchung jedoch aufgrund von sehr schlechter Sehschärfe oder dem Unvermögen, den Blick zu halten, und der Notwendigkeit einer hohen Patientenkooperation unmöglich sein.

Das vaskuläre Netzwerk innerhalb der fibrotischen Narbe kann verschiedene Muster zeigen, wobei das häufigste der „beschnittene Baum“ oder „tote Baum“ ist (Abbildungen 2 und 3), der durch das Nichtvorhandensein von sichtbaren feinen Kapillaren in der Aufnahme definiert ist, was mit der Fibrose korrespondiert (äußere Retina und/oder Choriokapillaris). Die Akkumulation von fibrösem Gewebe kann einen Blockadeffekt verursachen, was in einer Fluss-/Signal-Lücke resultieren kann (Abbildung 3). In der OCTA kann subretinale Fibrose in Zusammenhang mit neovaskulärer AMD als deutliches abnormes vaskuläres Netzwerk innerhalb der fibrotischen Narbe identifiziert werden, das zuvor durch FA oder SD-OCT allein nicht entdeckt werden konnte¹¹.

Die Entwicklung einer qualitativen Klassifizierung dieser Netzwerke würde sich aus einer klinischen und pathophysiologischen Perspektive als besonders wertvoll erweisen.

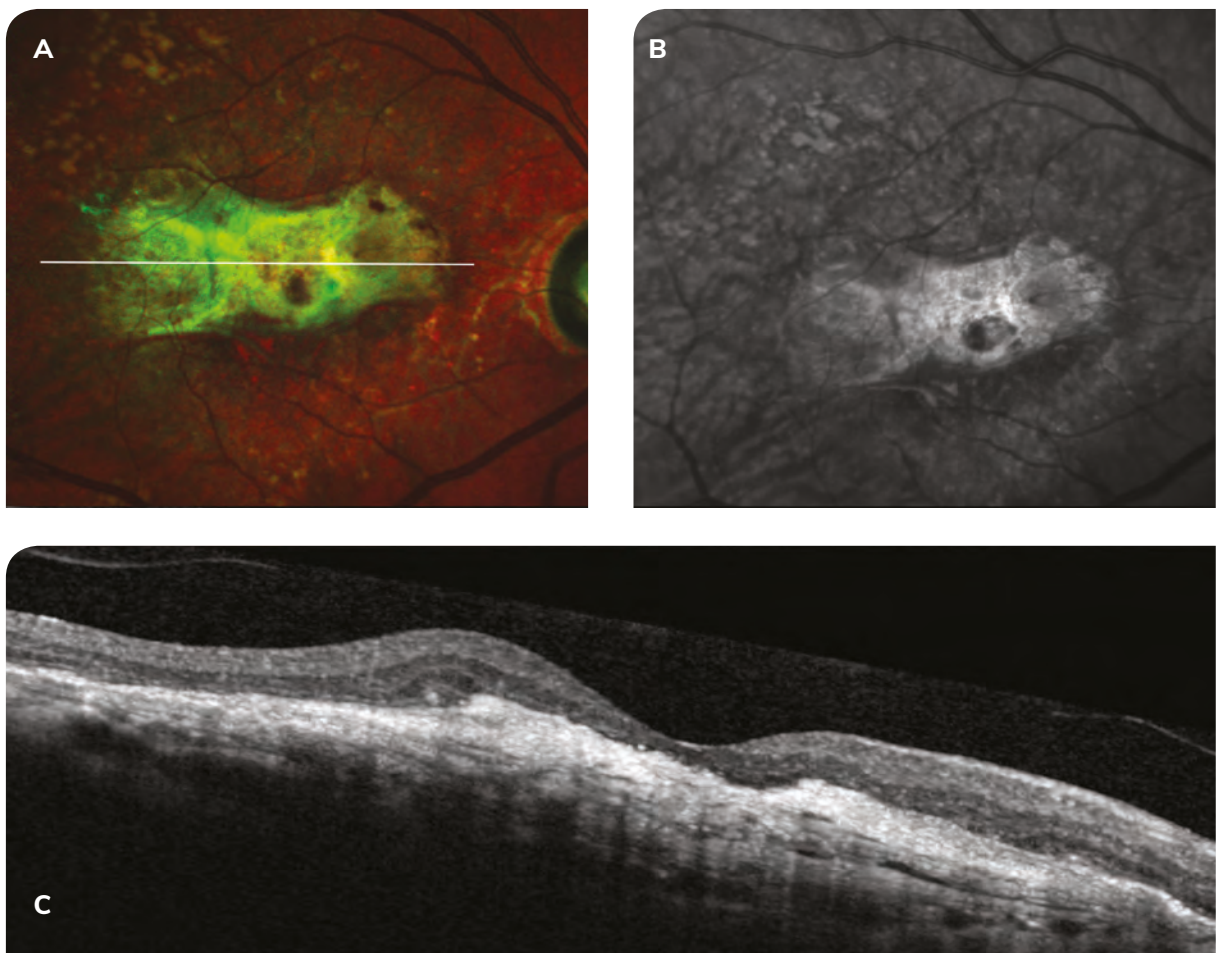


Abbildung 1: Nicht-invasive multimodale Bildgebung des rechten Auges eines männlichen Patienten mit einer anamnestischen exsudativen AMD.

A: Das MultiColor®-Bild zeigt eine klar definierte, gelbliche Läsion mit konkaven Rändern.

B: Im Infrarotbild ist die Läsion gut definiert und hyperreflektiv.

C: Der SD-OCT-Schnitt durch das Zentrum der Läsion zeigt eine kompakte, einheitlich hyperreflektive Läsion. Das retinale Pigmentepithel ist kaum sichtbar.

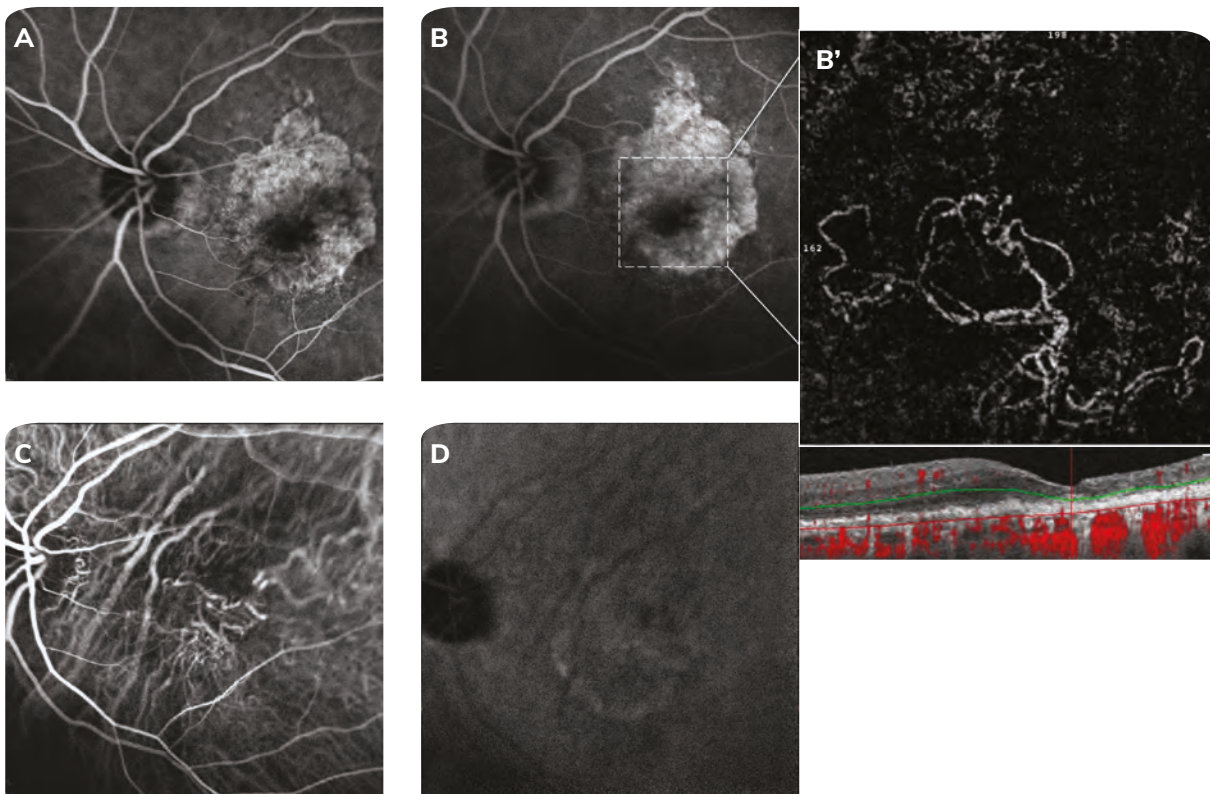


Abbildung 2: Invasive und nicht-invasive multimodale Bildgebung des linken Auges einer weiblichen Patientin mit einer anamnestischen exsudativen AMD.

A und B: Die Fluoreszein-Angiografie in der frühen (A) und späten (B) Phase zeigt eine hyperfluoreszente subfoveale Läsion, ohne Leckage des Kontrastmittels in den späten Phasen.

B': Das OCTA-Flussbild und der korrespondierende B-Scan zeigen in den zentralen 10° (3 x 3 mm Aufnahme Fenster) die Präsenz eines vaskulären Hochflussnetzwerks in der Aufnahme der äußeren Retina. Beachten Sie, dass es keine feinen Kapillaren gibt, was auf ein „beschnittener Baum“- oder „toter Baum“-Muster hindeutet.

C und D: Die Indocyanin-Angiografie zeigt die okkulte Komponente der fibrotischen neovaskulären Membran.

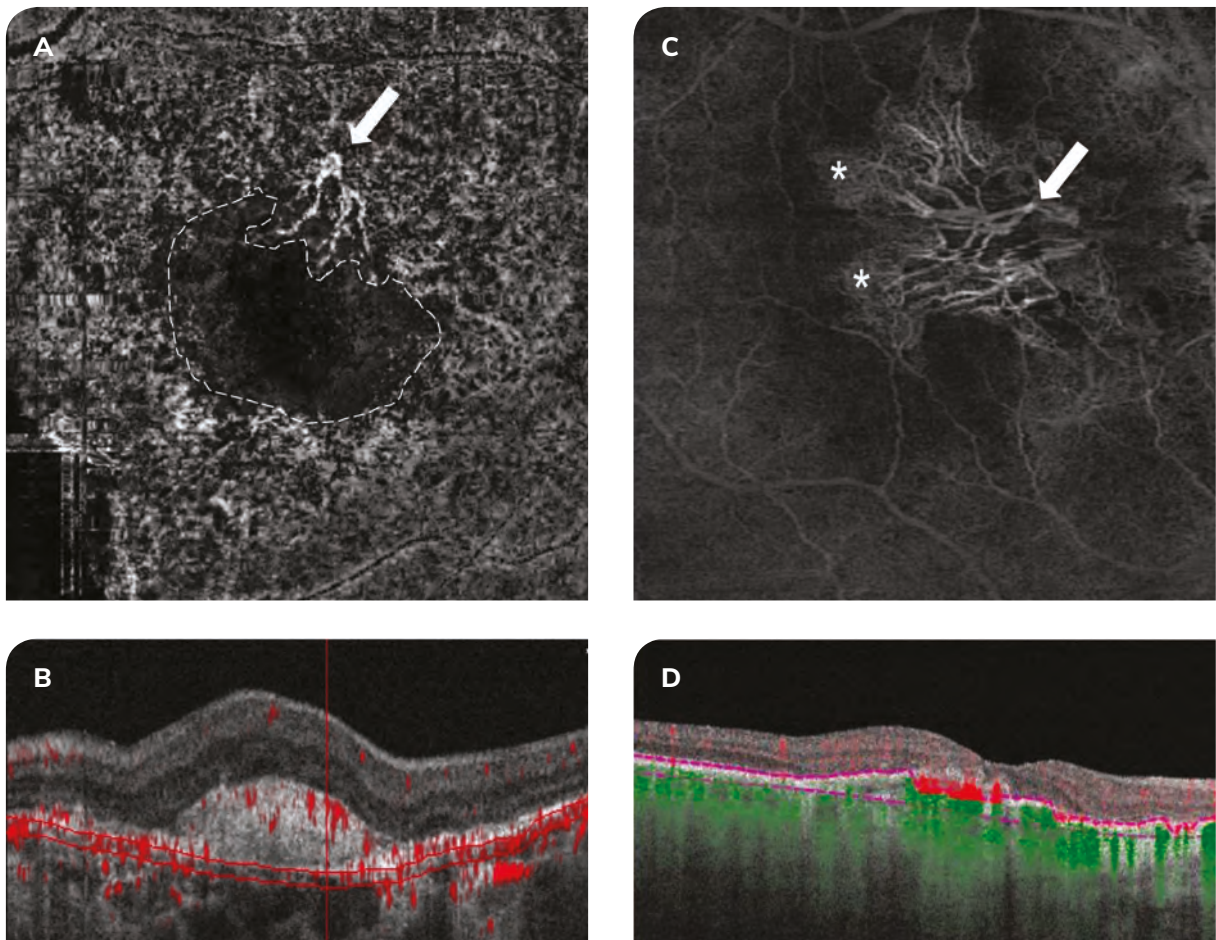


Abbildung 3: Verschiedene OCTA-Bilder (6 x 6 mm) von Hochflussnetzwerken innerhalb der fibrotischen Läsion.

A und B: Flussbild (A) und korrespondierender B-Scan (B) bei einem männlichen Patienten mit subretinaler Fibrose sekundär zu AMD. Im Flussbild (A) ist ein Hochflussnetzwerk in der Aufnahme der Choriokapillaris zu sehen (weißer Pfeil), zusammen mit einer Fluss-/Signal-Lücke, die durch das fibröse Gewebe verursacht wird (gepunktete Linie).

C und D: Flussbild (C) und korrespondierender B-Scan (D) bei einem anderen männlichen Patienten mit subretinaler Fibrose sekundär zu AMD. Im Flussbild (C) ist ein Hochfluss-„beschnittener Baum“-Netzwerk in der Aufnahme, die die fibrotische Läsion umfasst, zu sehen, bei dem die Hauptgefäße noch sichtbar sind (weißer Pfeil). Beachten Sie, dass an jedem Ende der Läsion trotzdem ein paar sprießende Kapillaren zu sehen sind (Sternchen).

Literatur

1. Kumar V, Abbas K, Nelson F. Robbins and Cotran pathologic basis of disease. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014.
2. Hwang JC, Del Priore LV, Freund KB *et al.* Development of subretinal fibrosis after anti-VEGF treatment in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2011;42:6-11.
3. Moussad EE, Brigstock DR. Connective tissue growth factor. What's in a name? *Mol. Genet. Metab.* 2000; 71, 276–292.
4. Zhang H, Yang Y, Takeda A *et al.* A Novel Platelet-Activating Factor Receptor Antagonist Inhibits Choroidal Neovascularization and Subretinal Fibrosis. *PLoS One.* 2013 27;8(6):e68173.
5. Jo YJ, Sonoda KH, Oshima Y *et al.* Establishment of a new animal model of focal subretinal fibrosis that resembles disciform lesion in advanced age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:6089-6095.
6. Cui W, Zhang H, Liu ZL. Interleukin-6 receptor blockade suppresses subretinal fibrosis in a mouse model. *Int J Ophthalmol* 2014;7:194-197.
7. Bloch SB, Lund-Andersen H, Sander B, Larsen M. Subfoveal fibrosis in eyes with neovascular age-related macular degeneration treated with intravitreal ranibizumab. *Am J Ophthalmol* 2013;156:116-124.
8. Channa R, Sophie R, Bagheri S *et al.* Regression of choroidal neovascularization results in macular atrophy in anti-vascular endothelial growth factor-treated eyes. *Am J Ophthalmol* 2015;159:9-19.
9. Jia Y1, Tan O, Tokayer J *et al.* Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography. *Opt Express* 2012; 20: 4710-4725.
10. Jia Y1, Bailey ST, Wilson DJ *et al.* Quantitative optical coherence tomography angiography of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2014;121:1435-1444.
11. Miere A, Semoun O, Cohen SY *et al.* Optical coherence tomography angiography features of subretinal fibrosis in age-related macular degeneration. *Retina.* 2015; 35(11): 2275-84.

Typ 2 Neovaskularisation sekundär zu AMD

Al'a El Ameen

„Prä-epitheliale“ oder „sichtbare“ Typ 2 choroidale Neovaskularisation (CNV) ist die am wenigsten häufige Form von Neovaskularisation bei exsudativer altersbedingter Makuladegeneration (AMD) (17,6% der Fälle)¹. Dennoch waren die sichtbaren Charakteristika dieser Form die ersten, die in der Literatur beschrieben wurden, da sie in der Fluoreszein-Angiografie (FA) direkt sichtbar sind. Wie die Typ 1 CNV liegt ihr Ursprung in der Choroidea, aber sie erstreckt sich unterhalb der Retina, nachdem sie durch die Bruch'sche Membran und das retinale Pigmentepithel (RPE) durchgebrochen ist.

Während der **Fundusuntersuchung** erscheint sie als leicht erhobene gelbliche Makulaläsion, manchmal begleitet von Blutungen rund um die Ränder (Abbildung 1).

Studien von **Infrarotfotografien** (820 nm) von Typ 2 CNV haben die Präsenz eines weißlichen Rings gezeigt, der einen dunklen zentralen Kern umgibt². Die Ränder dieses Rings korrespondieren mit der Leckagezone in Spät-Phasen-FA und mit der schwarzen Halo, die die neovaskuläre Membran in der frühen Phase umgibt (Abbildungen 2 und 4).

Fluoreszein-Angiografie war lange Zeit Goldstandard in der Bildgebung, um Typ 2 CNV zu diagnostizieren. Sie erscheint als ein gut definierter hyperfluoreszenter Bereich (korrespondierend mit der neovaskulären Membran in den frühen Phasen), der von einem hypofluoreszenten Bereich umgeben ist. Die späten Phasen sind von einer allmählichen Leckage des Kontrastmittels aus dieser Läsion gekennzeichnet (Abbildungen 2, 3, 4 und 5).

In der **Indocyaningrün-Angiografie** ist die Typ 2 CNV oft in den frühen Phasen als hypercyaneszendes neovaskuläres Netzwerk sichtbar, das in den späten Phasen allgemein dazu neigt zu verschwinden (Wash-out) (Abbildung 2, 3 und 4). Gelegentlich bleibt jedoch ein Bereich mit Hypercyaneszenz zurück.

Die **OCT** zeigt sowohl die Neovaskularisation als auch ihre exsudative Aktivität. In der SD-OCT (Spectral-Domain-OCT) ist die Typ 2 Neovaskularisation durch eine prä-epitheliale, hyperreflektive, spindelförmige Läsion charakterisiert, die von einer darunterliegenden Hyporeflektivität begleitet wird (aufgrund eines Schatteneffekts). Innerhalb dieser inhomogenen Hyperreflektivität gibt es eine Anomalie im Erscheinungsbild des RPE, die in der Größe variieren kann. Wenn die Neovaskularisation rezent ist, ist die Hyperreflektivität nicht sehr dicht oder homogen, während ältere fibrovaskuläre Läsionen zu markanterer Hyperreflektivität führen. Während die Neovaskularisation fortschreitet, erscheint allmählich eine leicht hyperreflektive „graue“ Exsudation³. Diese führt an den Rändern oder über der Neovaskularisation zu einer Akkumulation von hyporeflektiver subretinaler Flüssigkeit (seröse retinale Abhebung [SRD]), die von intraretinalen Räumen begleitet wird (Abbildungen 1 und 3).

Die **OCT-Angiografie** (OCTA) erzeugt direkte Bilder des neovaskulären Netzwerks. Die verschiedenen Typen von Neovaskularisation, die sekundär zu AMD auftreten, werden auf Basis der Aufnahme klassifiziert, auf dem die Neogefäße zu sehen sind, und aufgrund der Präsenz oder Absenz von Fluss im korrespondierenden B-Scan. Typ 2 Neovaskularisation ist primär in der Aufnahme der äußeren Retina sichtbar, welche normalerweise avaskulär ist⁴ (Abbildungen 2, 3 und 5). In bestimmten Fällen kann ein Versorgungsgefäß identifiziert werden. Zahlreiche Studien haben versucht, die Sensitivität der OCTA beim Erkennen von Neovaskularisation zu messen; die Resultate bewegen sich zwischen 85 und 100%⁵⁻⁷.

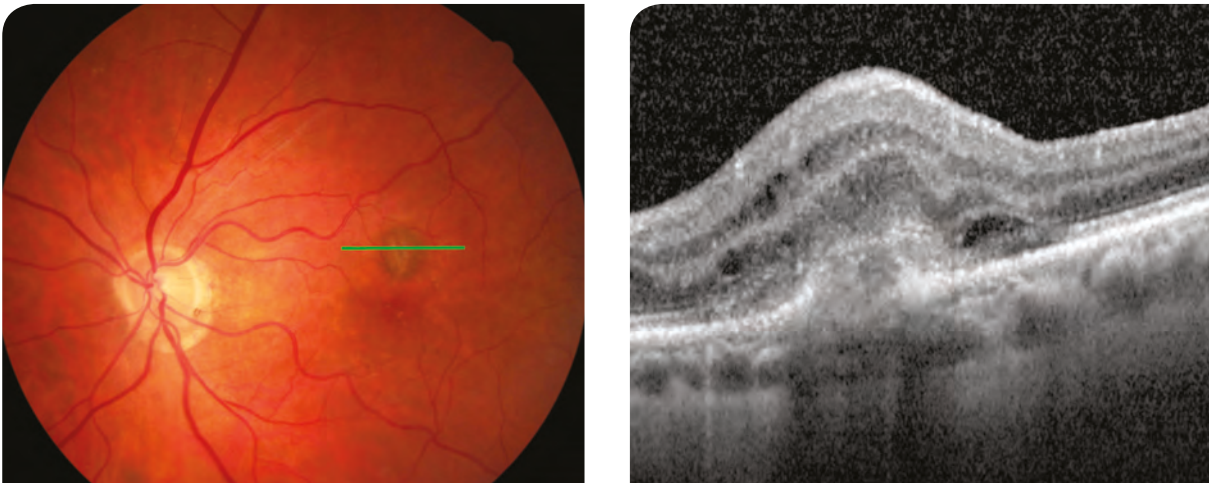


Abbildung 1: Fundusfotografie, die eine ovale, gräuliche, superiore Makulaläsion sekundär zu Typ 2 Neovaskularisation zeigt. Der SD-OCT-Schnitt durch diese Läsion (grüne Linie) zeigt, dass sie hyperreflektiv und prä-epithelial ist und von SRD sowie exsudativen intraretinalen Räumen begleitet wird.

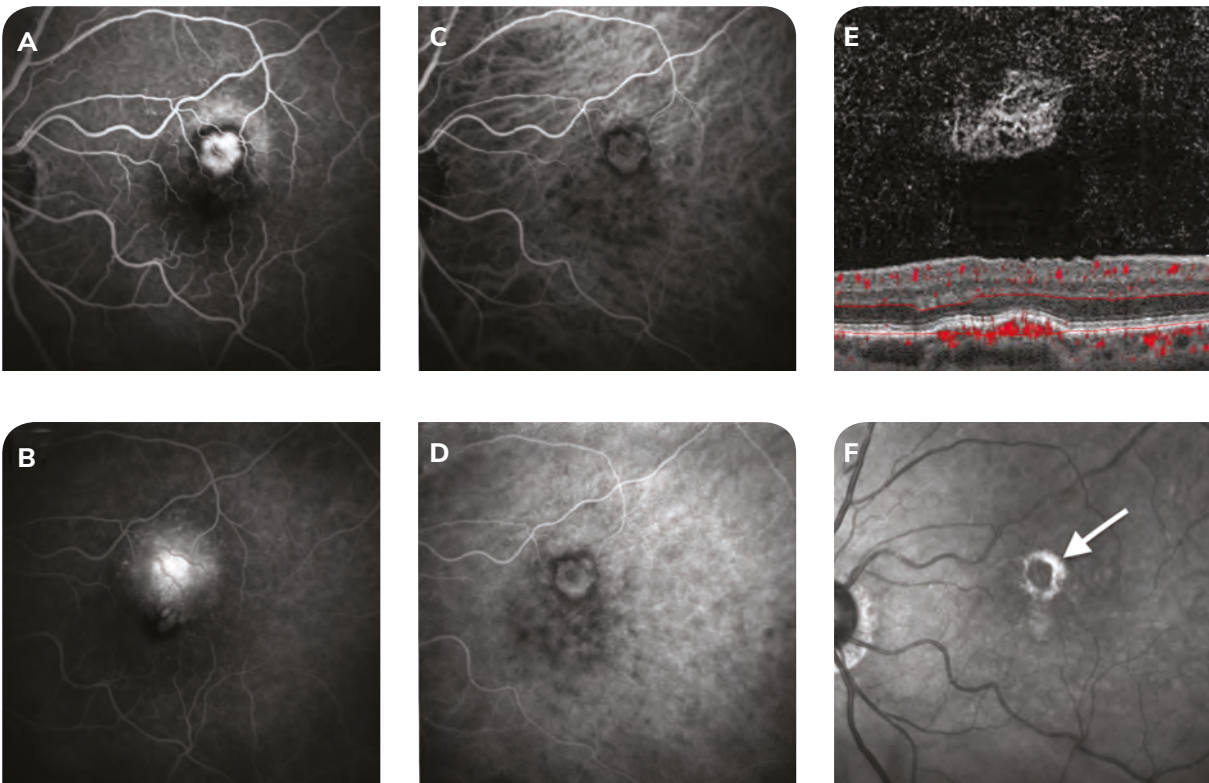


Abbildung 2: Typ 2 CNV in der Fluoreszein-Angiografie und ICG-Angiografie.

A: Die Läsion aus Abbildung 1 ist in der frühen Phase der Fluoreszein-Angiografie hyperfluoreszent und von einem hypofluoreszenten Ring umgeben.

B: Die Hyperfluoreszenz nimmt in den späten Phasen der FA an Intensität zu, mit einer leichten Diffusion.

C: Die frühe Phase der ICG zeigt ein hypercyanesentes neovaskuläres Netzwerk.

D: Die Cyaneszenz nimmt in den späten Phasen leicht zu, ohne markante Diffusion.

E: Die OCTA (Optovue®) zeigt die Typ 2 CNV in der äußeren Retina deutlich.

F: in der Infrarot-Bildgebung erscheint die Neovaskularisation als weißlicher, hyperreflektiver Ring (weißer Pfeil), der einen dunklen zentralen Kern umgibt.

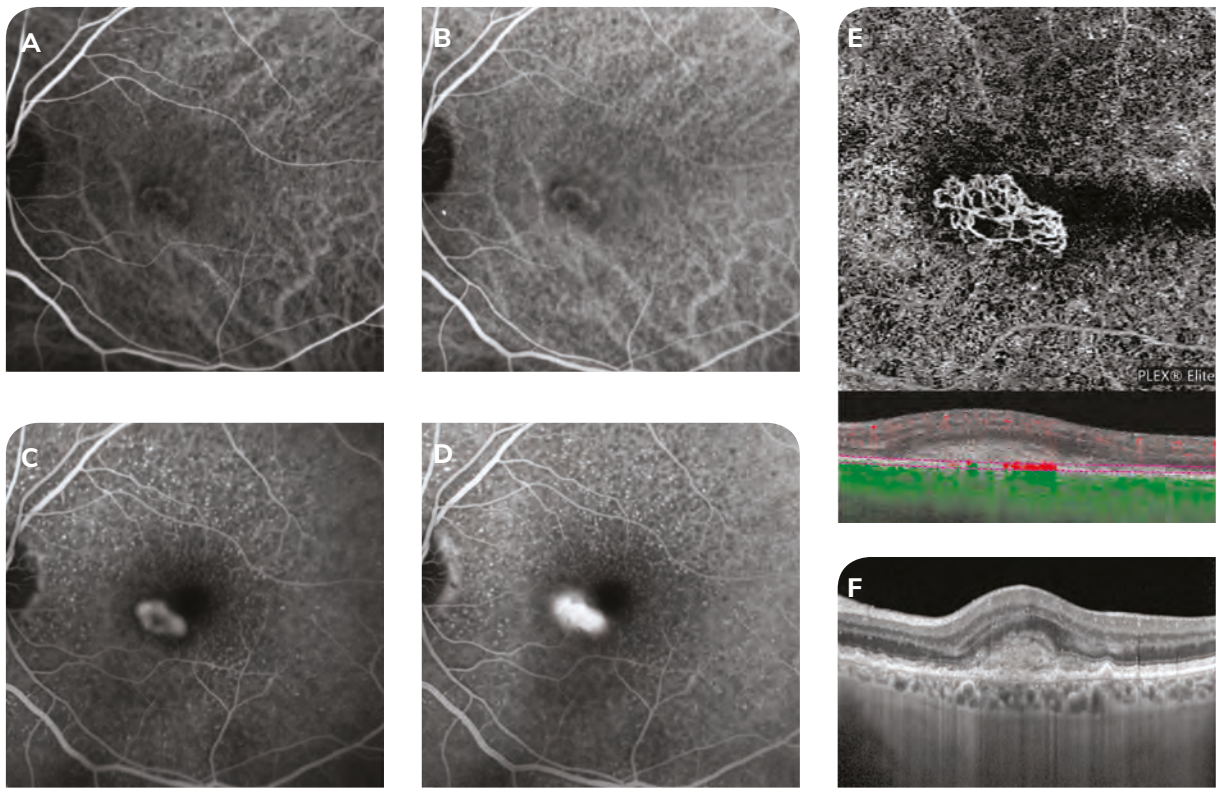


Abbildung 3: Multimodale Bildgebung einer Typ 2 CNV.

A: ICGA, frühe Phase: ein klar definierter Bereich mit Hypercyaneszenz korrespondierend zur Neovaskularisation.

B: ICGA, späte Phase: Die Cyaneszenz nimmt mit der Zeit leicht zu.

C: Fluoreszein-Angiografie, frühe Phase: frühes hyperfluoreszentes Bild.

D: Fluoreszein-Angiografie, späte Phase: allmähliche Leckage des Kontrastmittels.

E: Ein hyperintenses neovaskuläres Netzwerk ist in der OCTA (Zeiss® Plex Elite) in der äußeren Retina deutlich sichtbar.

F: Der SD-OCT-Schnitt zeigt eine prä-epitheliale hyperreflektive Läsion, die eine Zunahme der Retinadicke verursacht.

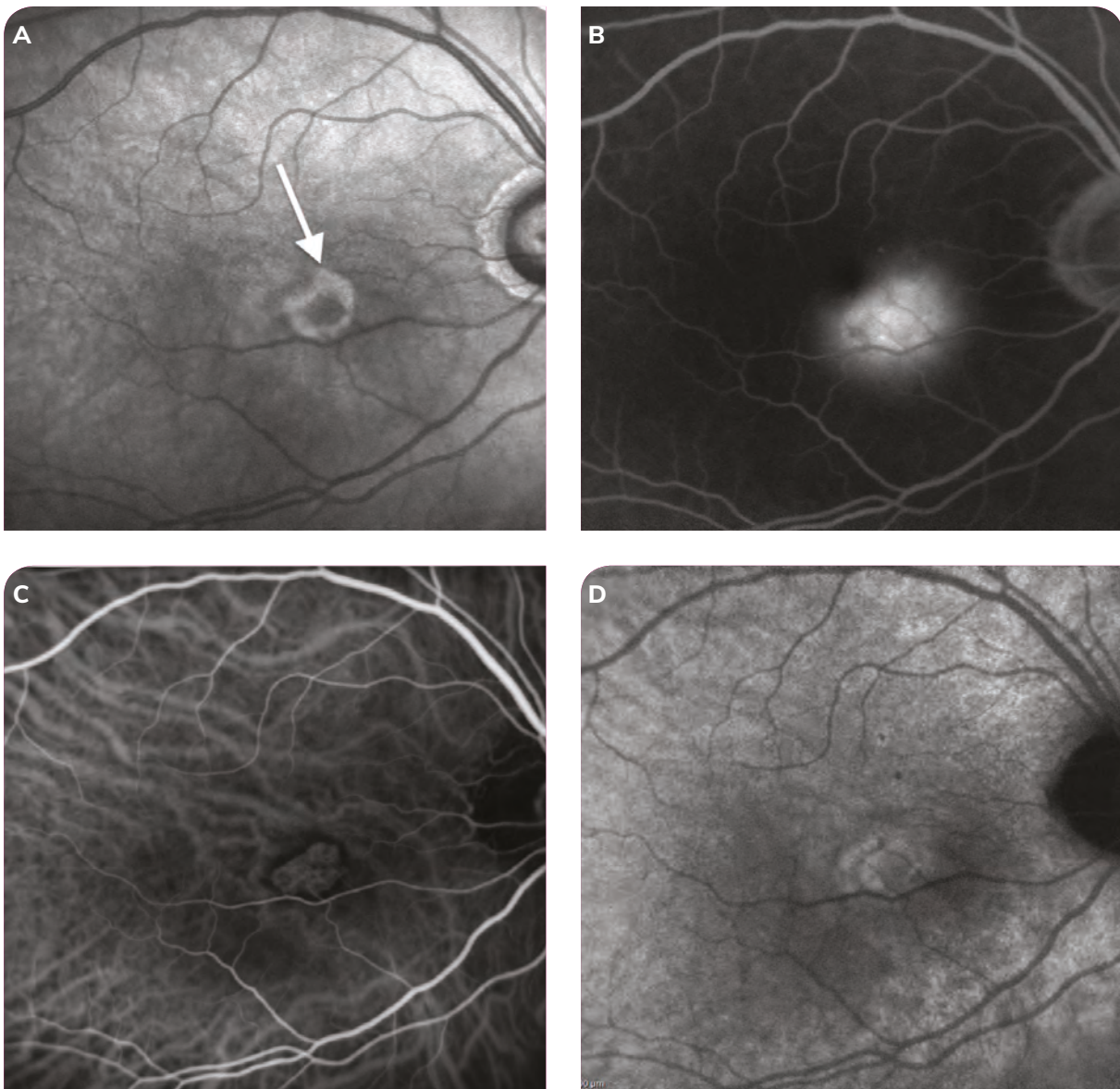


Abbildung 4: Multimodale Bildgebung einer Typ 2 CNV.

A: Infrarotfotografie: Die Neovaskularisation erscheint als weißlicher, hyperreflektiver Ring (weißer Pfeil) mit einem dunklen zentralen Kern.

B: Fluoreszein-Angiografie, späte Phase: allmähliche Leckage des Kontrastmittels.

C: ICGA, frühe Phase: gut definierter hypercyaneszenter Bereich, der mit der Neovaskularisation korrespondiert.

D: ICGA, späte Phase: Die Cyaneszenz neigt dazu, aufgrund eines Wash-outs mit der Zeit abzunehmen.

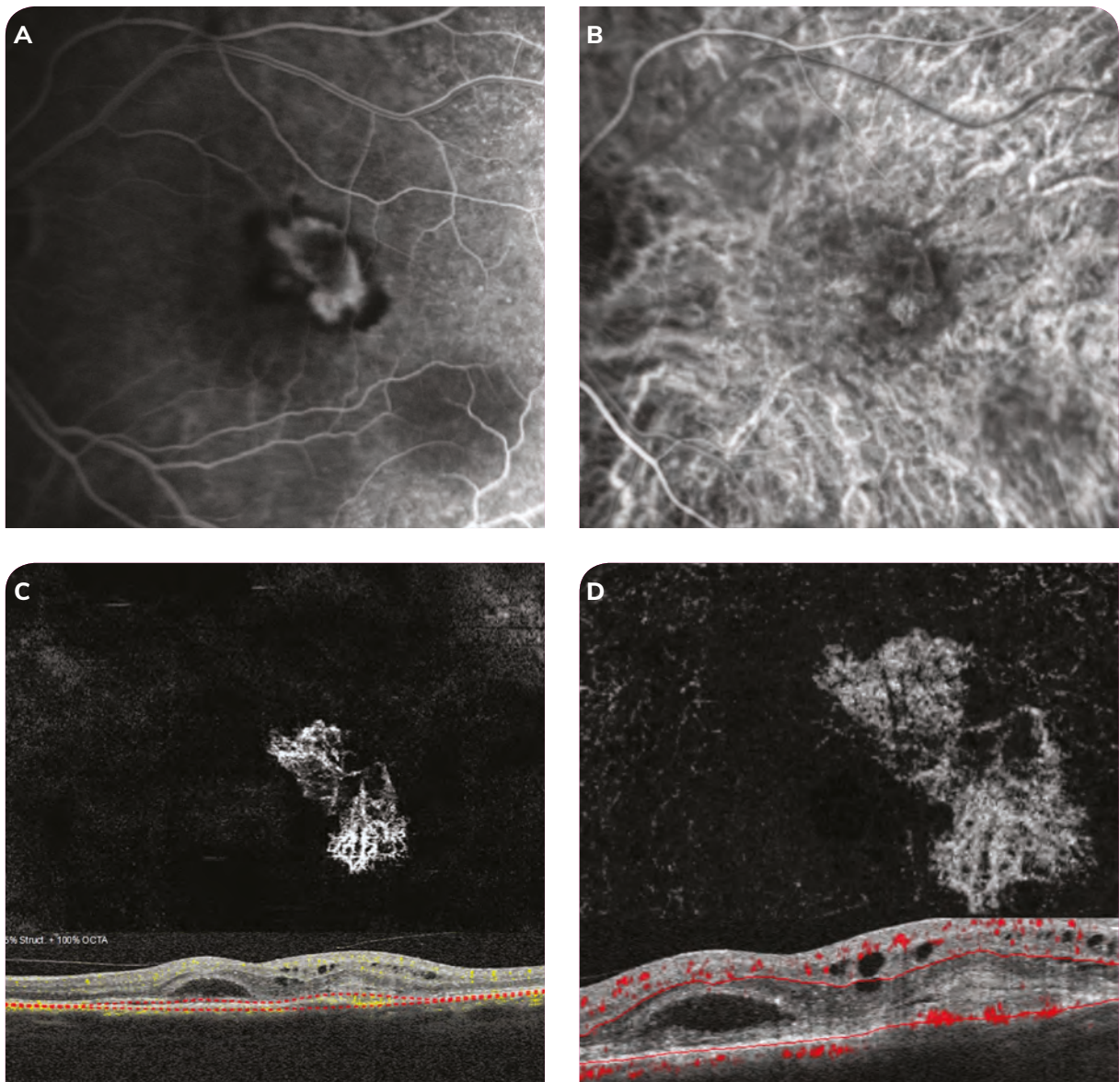


Abbildung 5: Multimodale Bildgebung einer Typ 2 CNV.

A: Hyperfluoreszente foveale Läsion, die in der frühen Phase der Fluoreszein-Angiografie sichtbar ist.

B: Neovaskuläres Netzwerk, das in der frühen Phase der ICGA sichtbar ist.

C: OCTA (Spectralis-HRA®) und D: OCTA (Optovue®), beide zeigen eine hyperintense Neovaskularisation in der äußeren Retinaschicht.

Literatur

1. Cohen SY, Creuzot-Garcher C, Darmon J, *et al.* Types of choroidal neovascularisation in newly diagnosed exudative age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol.* sept 2007;91(9):1173-6.
2. Semoun O, Guigui B, Tick S *et al.* Infrared features of classic choroidal neovascularisation in exudative age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol.* févr 2009;93(2):182-5.
3. Ores R, Puche N, Querques G *et al.* Gray hyper-reflective subretinal exudative lesions in exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* août 2014;158(2):354-61.
4. El Ameen A, Cohen SY, Semoun O *et al.* Type 2 neovascularization secondary to age-related macular degeneration imaged by optical coherence tomography angiography: retina. 2015;35(11):2212-8.
5. Inoue M, Jung JJ, Balaratnasingam C *et al.* A Comparison Between Optical Coherence Tomography Angiography and Fluorescein Angiography for the Imaging of Type 1 Neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*2016;57(9):314-323.
6. Faridi A, Jia Y, Gao SS *et al.* Sensitivity and Specificity of OCT Angiography to Detect Choroidal Neovascularization. *Ophthalmol Retina.* 2017;1(4):294-303.
7. Souedan V, Souied EH, Caillaux V *et al.* Sensitivity and specificity of optical coherence tomography angiography (OCT-A) for detection of choroidal neovascularization in real-life practice and varying retinal expertise level. *Int Ophthalmol.* 2018;38(3):1051-60.

Typ 3 Neovaskularisation

Alexandra Miere, Giuseppe Querques, Roxane Bunod, Eric H. Souied

Typ 3 Neovaskularisation ist eine klinische Form der neovaskulären AMD, die bevorzugt die neurosensorische Retina betrifft und eine kompensatorische teleangiektatische neovaskuläre Reaktion hervorruft, welche mit intraretinaler Proliferation assoziiert ist¹.

1. Geschichte

1992 beschrieb Hartnett eine angiomatöse retinale Läsion in Verbindung mit Drusen, die eine Pigmentepithelabhebung verursachte². Die Ursprünge dieser Form von neovaskulärer AMD waren über die Jahre heftig umstritten. Mehrere verschiedene Bezeichnungen wurden verwendet, um diese Art von Läsion zu beschreiben, unter anderem „chorioretinale Anastomose“ (CRA) und „retinale angiomatöse Proliferation“ (RAP).

2001 beschrieb Yannuzzi RAP als angiomatöse Proliferation retinalen Ursprungs, die sich in den subretinalen Raum ausdehnt. Verschiedene Hypothesen wurden aufgestellt, um die Bildung dieser Läsionen zu erklären, die im tiefen Kapillargeflecht entstehen, einschließlich der Verbindung mit (bereits zuvor) bestehender choroidaler Neovaskularisation^{3,4}.

Zwei Jahre später beschrieb Gass die CRA als eine intraretinale Ausdehnung der Typ 1 Neovaskularisation⁵. Es war Freund, der letztlich den Begriff „Typ 3 Neovaskularisation“ als logische Erweiterung der Kategorisierung von Gass⁵ einführte, um die verschiedenen möglichen Ursprünge dieses vaskulären Komplexes zusammenzuführen. Gemäß Freund kann die Typ 3 Neovaskularisation alle folgenden Erscheinungen umfassen⁶:

- Fokale neovaskuläre Proliferation, die im tiefen Kapillargeflecht entsteht (im Wesentlichen RAP)^{1,6,7}
- Intraretinale neovaskuläre Ausdehnung einer Typ 1 choroidalen neovaskulären Membran (okkulte choroidale Neovaskularisation) (im Wesentlichen CRA)^{1,5-7}
- De novo Rupturen der Bruch'schen Membran, mit neovaskulärer Infiltration der Retina^{1,6,7}.

2. Diagnose

In der **Fundusuntersuchung** ist die Typ 3 Neovaskularisation oft durch geringgradige Hämorrhagie in der Nähe eines Gefäßes charakterisiert, häufig nahe der Fovea.

Die Diagnose der Typ 3 Läsion und ihr Ansprechen auf Behandlung werden durch verschiedene Bildgebungstechniken bestimmt: Fluoreszein-Angiografie (FA), Indocyaningrün-Angiografie (ICGA) und Spectral-Domain optische Kohärenztomografie (SD-OCT)³.

In der **FA** erscheint die Typ 3 Neovaskularisation als hyperfluoreszenter intraretinaler vaskulärer Komplex, der typischerweise am Rand der avaskulären fovealen Zone angesiedelt ist, was zu einer Leckage in der späten Phase führt.

In der **ICGA** sind Typ 3 Läsionen in den frühen Phasen sichtbar, und zwar in Form einer hyperfluoreszenten Läsion, die in einem „Hot Spot“ in den späten Phasen resultieren^{3,8,9} (Abbildungen 1 und 2).

Die **SD-OCT** spielt bei der Typ 3 Neovaskularisation eine Schlüsselrolle. Typischerweise schließt Typ 3 Neovaskularisation ein Ausdünnen der Choroidea ein. Die verschiedenen Stadien ihrer Entwicklung wurden kürzlich von Su *et al.*¹⁰ wie folgt charakterisiert:

- Stadium 1: Intraretinale hyperreflektive Foci (HRF) in Assoziation mit zystoidem Makulaödem, aber ohne Störung der äußeren Retina
- Stadium 2: Progression in Richtung Störung der äußeren Retina, mit oder ohne Störung des retinalen Pigmentepithels
- Stadium 3: Posteriore Progression der Typ 3 Läsion, was in der Proliferation durch das retinale Pigmentepithel und seröser Pigmentepithelabhebung resultiert (Abbildung 2).

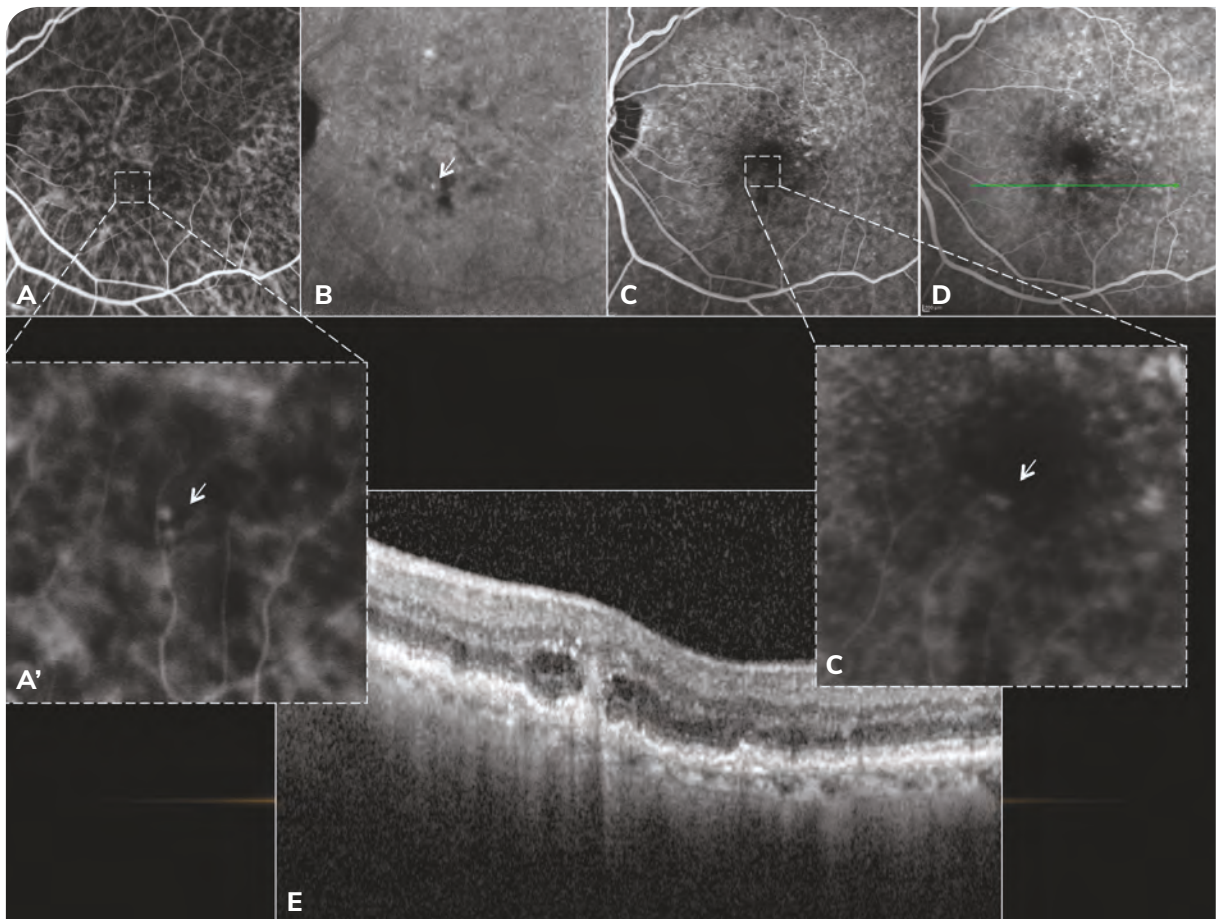


Abbildung 1: Multimodale Bildgebung des linken Auges einer 83-jährigen Frau mit Typ 3 Neovaskularisation.

A und B: Die Indocyaningrün-Angiografie zeigt eine hypercyanesente Läsion in den frühen Phasen (A, weißer Pfeil auf dem vergrößerten Bild A') und in den späten Phasen („Hot Spot“) (B, weißer Pfeil).

C und D: Die frühe Phase (C, weißer Pfeil auf dem vergrößerten Bild C') und die späte Phase (D) der Fluoreszein-Angiografie zeigen eine hyperfluoreszente Läsion unter der avaskulären fovealen Zone, die signifikante Leckage verursacht.

E: Die optische Kohärenztomografie zeigt eine trichterförmige, hyperreflektive intraretinale Läsion, die von zystoiden Räumen begleitet wird.

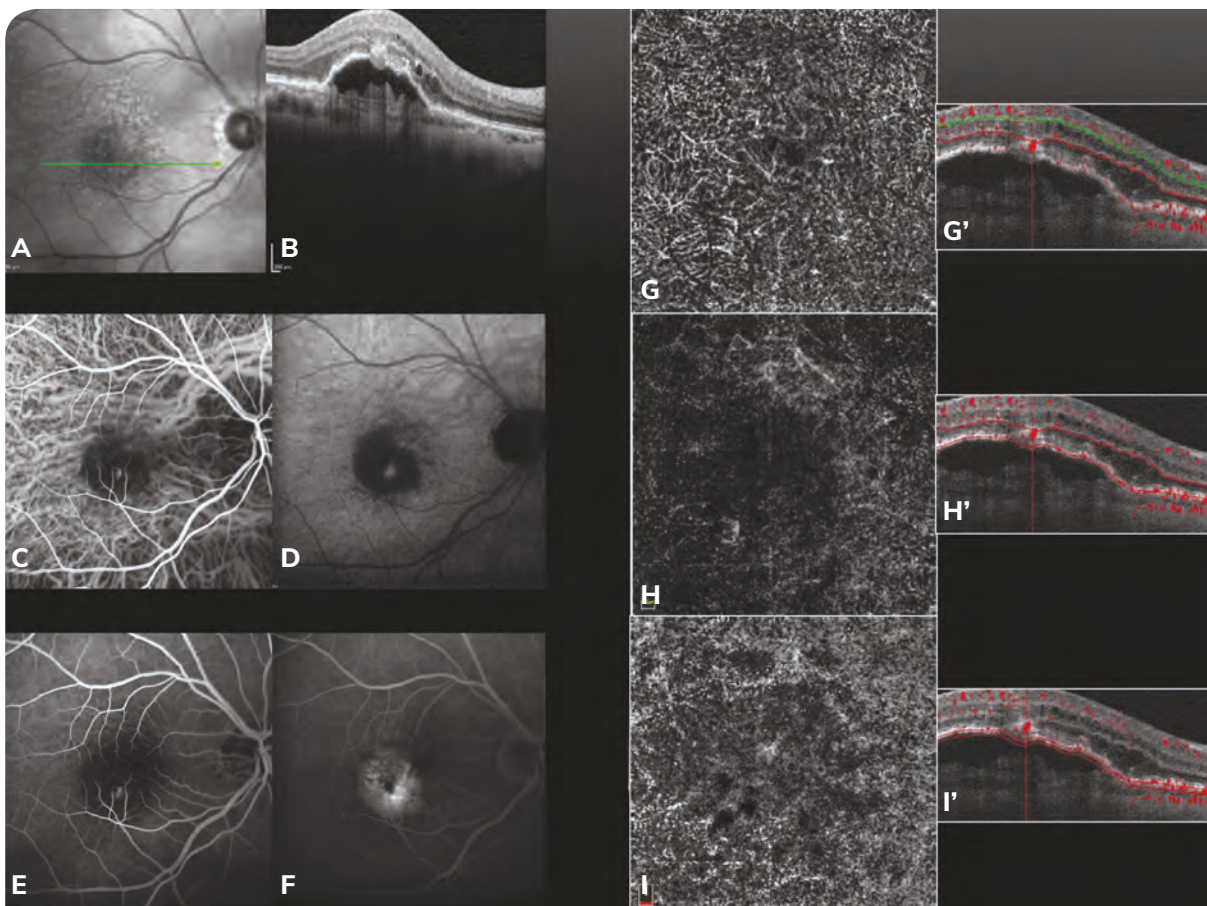


Abbildung 2: Multimodale Bildgebung des rechten Auges einer 78-jährigen Frau mit Typ 3 Neovaskularisation.

A und B: Der B-Scan (B), vorgegeben durch die Infrarotfotografie (A), durch die Läsion unterhalb der avaskulären fovealen Zone zeigt eine hyporeflektive Pigmentepithelabhebung, über der ein hyperreflektiver intraretinaler vaskulärer Komplex besteht.

C und D: Indocyaningrün-Angiografie (C: frühe Phase, D: späte Phase).

E und F: Die Fluoreszein-Angiografie (E: frühe Phase, F: späte Phase) zeigt eine hyperfluoreszente Läsion am Rand der avaskulären fovealen Zone, die einen typischen „Hot Spot“ (D) in den Bildern der späten ICGA-Phase verursacht.

G und G': OCTA-Bilder: Der B-Scan mit darüber gelegtem Fluss (G') und das en-face Bild des tiefen Kapillargeflechts (G) in 3 x 3 mm zeigen einen Fluss im hyperreflektiven Komplex.

H und H': Der B-Scan mit darüber gelegtem Fluss (H') und das en-face Bild der äußeren Retina (H) in 3 x 3 mm zeigen eine büschelförmige Läsion.

I und I': Der B-Scan mit darüber gelegtem Fluss (I') und das en-face-Bild der Choriokapillaris (I) in 3 x 3 mm zeigen keine neovaskulären Läsionen in diesem Bereich.

3. Vorteile der OCT-Angiografie

OCT-Angiografie (OCTA) wurde viele Jahre lang zur präzisen Analyse der retinalen und choroidalen Mikrozirkulation genutzt.

Aufnahmefenster von 3 x 3 mm und die korrekte Segmentierung des tiefen Kapillargeflechts, der äußeren retinalen Schichten (äußere Retina) und der Choriokapillaris liefern wertvolle Informationen über die Pathophysiologie und Progression von Typ 3 Läsionen.

In der OCTA ist Typ 3 Neovaskularisation durch retino-retinale Anastomose definiert (Abbildung 3). Aus dem tiefen Kapillarplexus (Ursprung) erstrecken sich Hochfluss-Gefäße in die äußere Retina und bilden eine büschelförmige Hochfluss-Läsion (schraffiert) (Abbildungen 2 und 3). Diese Läsionen können sich allmählich weiter ausdehnen, bis in den Bereich unter dem retinalen Pigmentepithel und/oder die Choriokapillaris: eine kleine glomeruläre Läsion („knäuelartige“ Läsion) kann im OCTA-Bild gesehen werden¹¹.

Die OCTA liefert zusätzliche Evidenz zur Bestätigung, dass – in der Mehrzahl der Fälle – die Typ 3 Neovaskularisation durch einen intraretinalen vaskulären Komplex charakterisiert ist, der im tiefen Kapillarplexus entsteht (Abbildungen 2 und 3)^{11,12}.

4. Progression

Zwei verschiedene Läsionsprogressionsprofile wurden im Monitoring von Patientinnen und Patienten beobachtet, die sich einer anti-VEGF-Therapie unterzogen: Entweder Progression zu Atrophie (charakterisiert durch das Verschwinden der Läsion aus den Aufnahmen der äußeren Retina) oder Progression in den Raum unterhalb des retinalen Pigmentepithels (charakterisiert durch die Persistenz oder das de novo Auftreten der kleinen glomerulären Läsion in der Choriokapillaris-Schicht)¹³.

Es ist daher essenziell, bei der Erstuntersuchung und während der Nachbeobachtung Bilder von guter Qualität aufzunehmen, um die Progressionsprofile festzulegen.

5. Beginnende Typ 3 Neovaskularisation

Eines der frühen Zeichen der Typ 3 Neovaskularisation, das kürzlich von Sacconi *et al.*¹² beschrieben wurde, sind hyperreflektive intraretinale Foci, die über einer drusenartigen PED gelagert sind, was leicht mit Pigmentmigration verwechselt werden kann. Die OCTA bestätigt frühen Fluss in diese Foci, bevor die exsudative Typ 3 neovaskuläre Läsion auftritt. Ein neuer Begriff, „beginnende Typ 3 Neovaskularisation“, wurde daher geschaffen, um diese Progression von einem präklinischen Stadium (hyperreflektiver Focus und keine Exsudation) zu einem klinischen Stadium (Progression der Läsion vom tiefen Kapillargeflecht in das retinale Pigmentepithel und den Raum darunter, begleitet von Exsudation) zu beschreiben¹² (Abbildung 4).

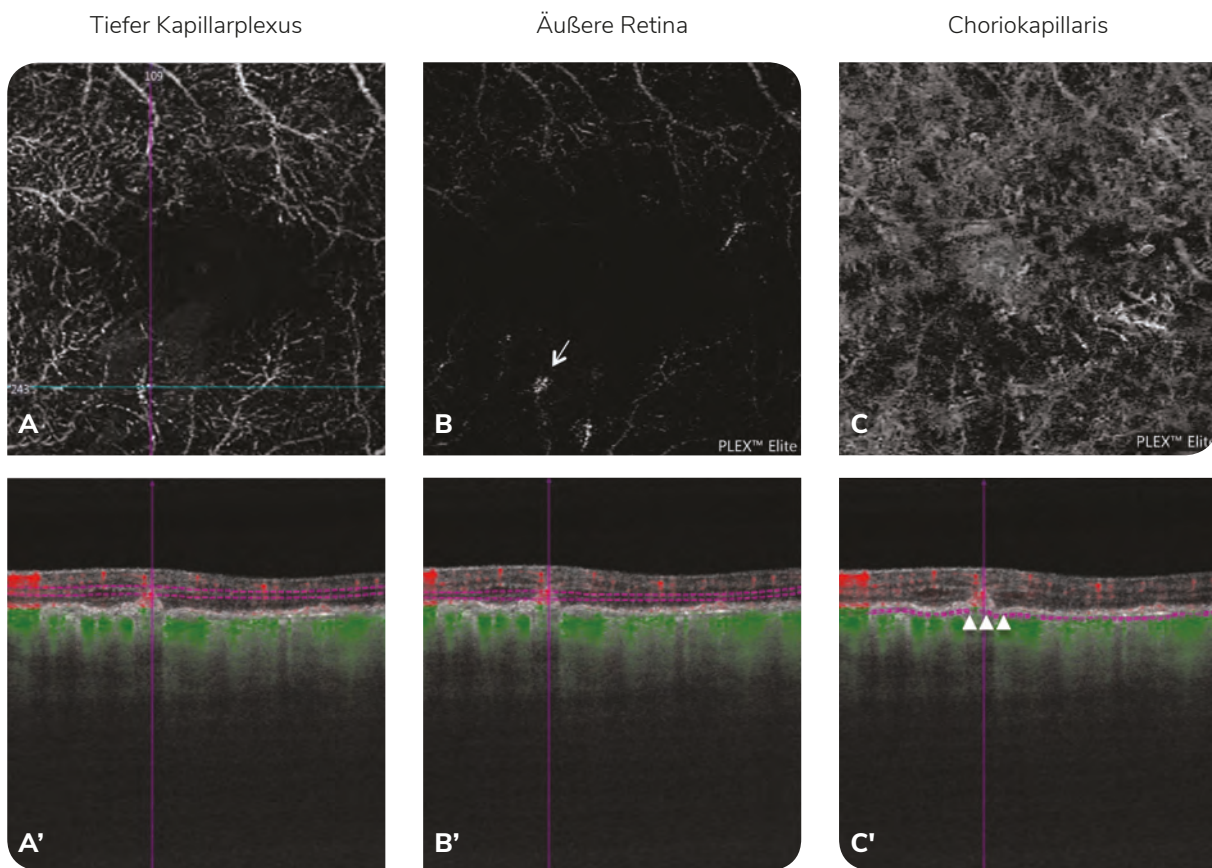


Abbildung 3: OCTA des linken Auges der Patientin aus Abbildung 1.

A: Das en-face Bild der Aufnahme des tiefen Kapillarplexus zeigt ein Hochfluss-Gefäß und eine Läsion an der Kreuzung der zwei Navigationslinien.

B: Die Aufnahme der äußeren Retina zeigt eine büschelförmige Hochfluss-Läsion (weißer Pfeil).

C: Beachten Sie, dass im en-face Bild der Aufnahme der Choriokapillaris die Läsion nicht zu sehen ist.

A', B' und C': Der B-Scan mit darüber gelegtem Fluss für jede automatisch segmentierte Aufnahme zeigt den Fluss in diesem kleinen, hyperreflektiven intraretinalen Komplex. Der Fluss beschränkt sich auf die intraretinale Zone (C', weiße Pfeilspitzen).

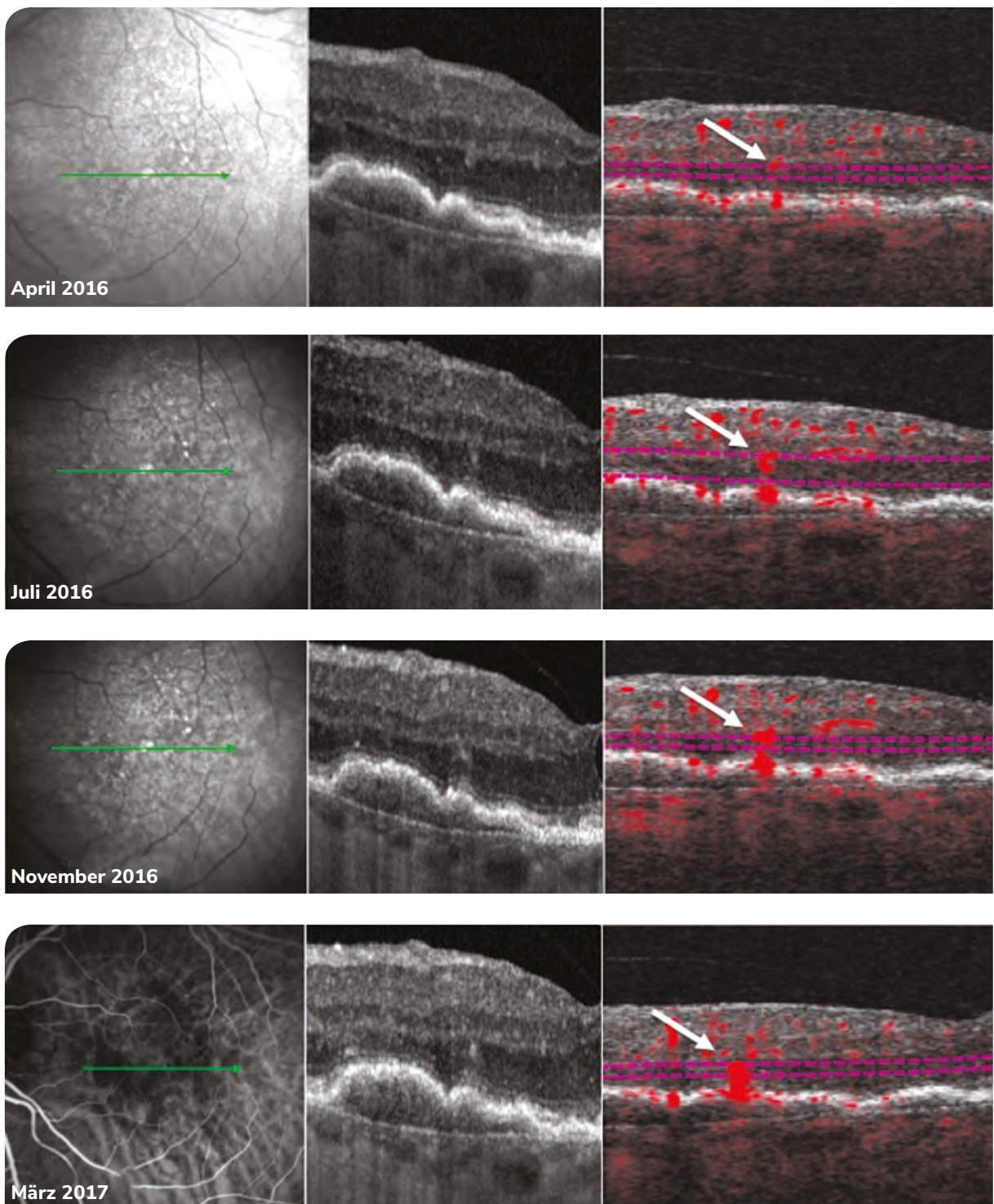


Abbildung 4: Beginnende Typ 3 Neovaskularisation.

Beachten Sie die hyperreflektive intraretinale Läsion in der Aufnahmen von April 2016, die über einer drusenartigen PED liegt, was leicht mit Pigmentmigration verwechselt werden kann. Der OCTA-B-Scan zeigt, dass es darin Fluss gibt (Pfeil). Mit der Zeit nähert sich die Läsion der PED, und nimmt schließlich die typische Form der Typ 3 Neovaskularisation an. Dies ist daher ein Fall von beginnender Typ 3 Neovaskularisation (Bilder von Prof. Giuseppe Querques).

Zusammenfassung

Sowohl invasive (FA, ICGA) als auch nicht-invasive (SD-OCT, OCTA) multimodale Bildgebungstechniken werden angewendet, um Patientinnen und Patienten mit Typ 3 Neovaskularisation zu diagnostizieren und zu beobachten. Die OCTA hat den intraretinalen Ursprung dieser neovaskulären Läsion bestätigt, die sich von Typ 1 und Typ 2 Neovaskularisation darin unterscheidet, dass sie im tiefen Kapillarplexus entsteht.

Literatur

1. Freund KB, Ho IV, Barbazetto IA, *et al.* Type 3 neovascularization: the expanded spectrum of retinal angiomatous proliferation. *Retina* 2008;28:201–211.
2. Hartnett ME, Weiter JJ, Garsd A, Jalkh AE. Classification of retinal pigment epithelial detachments associated with drusen. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1992;230:11e19.
3. Querques G, Souied EH, Freund KB. How has high-resolution multimodal imaging refined our understanding of the vasogenic process in Type 3 neovascularization? *Retina* 2015;35:603-13.
4. Yannuzzi LA, Negrao S, Iida T, *et al.* Retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration. *Retina* 2001;21:416–434.
5. Gass JD. Biomicroscopic and histopathologic considerations regarding the feasibility of surgical excision of subfoveal neovascular membranes. *Am J Ophthalmol* 1994;118:258–298.
6. Freund KB, Ho IV, Barbazetto IA, *et al.* Type 3 neovascularization: the expanded spectrum of retinal angiomatous proliferation. *Retina.* 2008;28:201–211.
7. Yannuzzi LA, Freund KB, Takahashi BS. Review of retinal angiomatous proliferation or Type 3 neovascularization. *Retina* 2008;28:375–384.
8. Kuhn D, Meunier I, Soubrane G, Coscas G. Imaging of chorioretinal anastomoses in vascularized retinal pigment epithelium detachments. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1392–1398.
9. Jackson TL, Danis RP, Goldbaum M, *et al.* Retinal vascular abnormalities in neo-vascular age-related macular degeneration. *Retina* 2014;34:568–575.
10. Su D, Lin S, Phasukkijwatana N, *et al.* An updated staging system of type 3 neovascularization using spectral domain optical coherence tomography. *Retina.* 2016; 36 suppl 1: s40-s49.
11. Miere A, Querques G, Semoun O, *et al.* Optical coherence tomography angiography in early type 3 neovascularization. *Retina.* 2015 nov; 35(11): 2236-41.
12. Sacconi R, Sarraf D, Garrity S, *et al.* Nascent Type 3 Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology Retina.* (2018). 10.1016/j.oret. 2018.04.016.13. Miere A, Querques G, Semoun O, *et al.* Optical coherence tomography angiography changes in early type 3 neovascularization after anti-vascular endothelial growth factor treatment. *Retina.* 2017;37(10):1873-1879.



Im Erwachsenenalter beginnende foveomakuläre vitelliforme Dystrophie (AFVD)

Jean-Louis Bacquet, Agnès Glacet-Bernard

1. Einleitung

Die im Erwachsenenalter beginnende foveomakuläre vitelliforme Dystrophie (AFVD) ist eine Erkrankung, die bei Patientinnen und Patienten mittleren bis höheren Alters zu finden ist. Sie ist relativ häufig und es gibt keine Übereinkunft über den besten Weg der Diagnose und des Managements dieser Erkrankung (zusätzliche Untersuchungen, Komplikationsrisiken, Behandlung).

Sie wird häufig mit anderen Erkrankungen verwechselt, und bestimmte Aspekte ihrer Diagnose und Behandlung sind dieselben wie für altersbedingte Makuladegeneration. Ihr Verlauf, ihre klinischen und paraklinischen Zeichen und in manchen Fällen auch ihr genetischer Ursprung unterscheiden sie jedoch von der AMD.

1) Definition: Klassifikation der Erkrankung

AFVD ist durch eine Ablagerung von vitelliformem Material („Aussehen wie ein Eidotter“) in der Makula von Patientinnen und Patienten über 50 Jahren definiert.

a) Historische Definition

Die erste Beschreibung von AFVD erfolgte 1974 in einer Arbeit von Donald Gass, in welcher er eine klinisch-pathologische Beschreibung einer „eigenartigen“ Makuladystrophie bei neun Patientinnen und Patienten liefert. Er verbindet diese klinischen Beobachtungen mit dem angiografischen Verhalten der Läsion und schließt, dass die Makuladystrophie vermutlich genetischen Ursprungs und autosomal dominant ist.

b) Gegenwärtige Definition

Die präzise, derzeit gültige Definition von AFVD wird von Chowers *et al.* zusammengefasst:

- Sie ist eine klinisch und genetisch heterogene Erkrankung.
- Der Begriff „Dystrophie“ ist üblicherweise monogenetischen Erkrankungen vorbehalten und sollte daher nur auf genetische Fälle von AFVD angewendet werden, die ziemlich selten sind.
- Die Verbindung zu AMD und Musterdystrophie ist nicht klar.
- Eine ähnlich aussehende submakuläre Ablagerung von fovealem Material kann in anderen pathologischen Situationen beobachtet werden (Toxizität, Immunerkrankung, Infektionserkrankung, Verletzung, etc.).

Heutzutage wird die AFVD eher als Spektrum denn als spezifische retinale Erkrankung betrachtet.

Die Bandbreite verschiedener Bezeichnungen, die in Bezug auf AFVD genutzt werden, trägt zur Verwirrung bei:

- Vitelliforme Makuladegeneration des Erwachsenen (gemäß Glacet-Bernard *et al.*, Epstein *et al.* and Greaves *et al.*)
- Pseudovitelliforme Makuladegeneration (gemäß Sabates *et al.*)
- Im Erwachsenenalter beginnende foveomakuläre vitelliforme Pigmentepitheldystrophie (gemäß Vine *et al.*)
- Pseudovitelliforme Dystrophie des Erwachsenen (gemäß Burgess *et al.*)
- Vitelliforme Makuladystrophie des Erwachsenen (gemäß Bird *et al.*)

Im Jahr 1997 schlugen Marmor *et al.* vor, dass die AFVD in die Gruppe der **Musterdystrophie** fällt, und so scheint sie in einigen Referenzwerken auf (z.B. Retinal-Atlas, Yanuzzi *et al.*) (Abbildung 1).

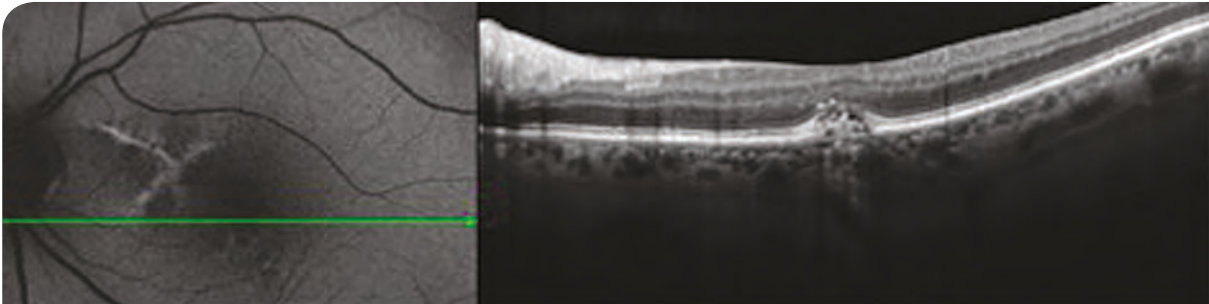


Abbildung 1: Blaulicht-Autofluoreszenz-Fotografie und OCT-Schnitt.

AFVD im vitelliruptiven Stadium, assoziiert mit linearen retinalen Pigmentepithelveränderungen, die eine Musterdystrophie hervorrufen (Deutman's schmetterlingsförmige Musterdystrophie).

2) Pathophysiologie und Genetik

Es gibt keine überzeugende definitive physiopathologische Theorie, die diese Akkumulation von subfovealem Material erklären kann. Die Natur des Materials wurde durch biochemische und histologische *post-mortem* Untersuchung bestimmt. Es besteht vorwiegend aus Abfallmaterial aus der Phagozytose der Fotorezeptor-Außensegmente (die reich an Opsinen und Vitamin A-Derivaten sind) sowie aus Pigment des RPE, Lipofuszin, Makrophagen und Pigmentepithelzellen.

Zahlreiche Autorinnen und Autoren haben sich auf die genetische AFVD konzentriert, was Informationen über den Mechanismus gebracht hat, mit dem das Material auf molekularer Ebene akkumuliert. Wie bei der AMD hat uns die genetische Forschung eine klarere Vorstellung der zellulären und molekularen Abläufe bei AFVD vermittelt.

- AFVD in Verbindung mit der monoallelischen *BEST1*-Mutation scheint aufgrund von beeinträchtigter **Phagozytose** der Fotorezeptor-Außensegmente aufzutreten.
- AFVD in Verbindung mit der monoallelischen *PRPH2*-Mutation scheint durch **strukturellen Abrieb der Fotorezeptor-Außensegmente** verursacht zu werden, wodurch sie schwieriger und langsamer internalisiert und zerlegt werden.
- Seltener verursacht ein anderes Gen, IMPG – beschrieben von Isabelle Meunier, Christian Hamel *et al.* – eine Störung der **Interfotorezeptor-Matrix** (IPM). Das stört den Zyklus von Internalisierung/Erneuerung durch das RPE.

Bei „nicht-genetischer“ AFVD ist der wahrscheinlichste kausale Mechanismus eine **lokale Dysfunktion des RPE**. Der Verlauf von AFVD ist wahrscheinlich **weniger schwer und langsamer** als jener der AMD.

2. Klinisches Bild

AFVD wird als typischerweise bilateral beschrieben, ist aber in der Praxis oft asymmetrisch. Die funktionalen Zeichen, die von Patientinnen und Patienten mit AFVD genannt werden, sind jene, die auch bei AMD zu finden sind (obwohl nicht immer alle vorliegen). AFVD wird jedoch häufig unerwartet während einer ophthalmologischen Routineuntersuchung nach dem 40. Lebensjahr entdeckt. Eine Diagnose kann vermutet werden, wenn eine gelbliche Ablagerung von subretinalem Material vorhanden ist, ohne dass die Patientin/der Patient über irgendwelche Beschwerden berichtet, und die Sehschärfe bleibt häufig erhalten (Abbildung 2).

1) Verlauf und Komplikationen

Die Erkrankung beginnt mit einer Ablagerung von subretinalem Material in der makulären Zone. Die Hauptklärung für diese Lokalisation ist ein erhöhter retinoider Metabolismus in der makulären Zone, kombiniert mit geringerer Resorptionskapazität, die gewöhnlich auch in der Physiopathogenese des Makulaödems gefunden wird (mikrogliales und lymphatisches System, Zapfen prädominant, System nur mit Müller-Zellen verbunden). Eine andere interessante Hypothese ist ein ausgeprägter visueller Zyklus – auf molekularer Ebene – zwischen Zapfen und Stäbchen.

Dieses Material wird dann bisher nicht bekannten Faktoren unterworfen und wird letztlich zerlegt und resorbiert, manchmal ohne Einfluss auf die Fotorezeptoren oder die Sehschärfe, manchmal mit Einfluss auf die Retinafunktion (Atrophie). Neovaskularisation kann in jedem Stadium der Erkrankung auftreten.

2) Materialakkumulation/Resorptionssequenz

Die Akkumulation von anfänglich homogenem subretinalem Material nimmt ein „geschichtetes“ Aussehen an: Oft sind mehrere verschiedene Schichten übereinandergestapelt wie Kuppeln. Der obere Teil des Materials wird dann resorbiert, was durch zwei häufige OCT Zeichen angezeigt wird:

- Ein hyporeflektives Wachstum unter den Fotorezeptoren, mit einer verlängerten Erscheinungsform (Abbildung 3)
- Hyperreflektive intraretinale Punkte, in der Biomikroskopie nicht immer von Pigment begleitet (Abbildung 4).

3) Makulaatrophie

Eine der schwersten Komplikation ist die Makulaatrophie, die die Resorption des Materials verkompliziert: Die Sehschärfe ist oft auf 20/400 oder weniger eingeschränkt (Abbildung 5).

Wenn sie das einzige beobachtete Zeichen ist, macht diese Atrophie eine **retrospektive Diagnose** schwer, wenn nicht sogar unmöglich. Die periatrophische Retina kann frei von jeder Art Läsion sein, die mit Musterdystrophie assoziiert ist. Eine Diagnose muss daher auf demselben Weg erstellt werden wie jene für andere bilaterale Makulaatrophie: AMD, spät einsetzenden Morbus Stargardt, zentrale areolare choroidale Dystrophie, Zapfendystrophie, etc.

Dieses Ergebnis bleibt unseres Wissens nach selten, aber in der Literatur wird geografische Atrophie als Folge einer AFVD normalerweise nicht von anderen Diagnosen gesondert untersucht.

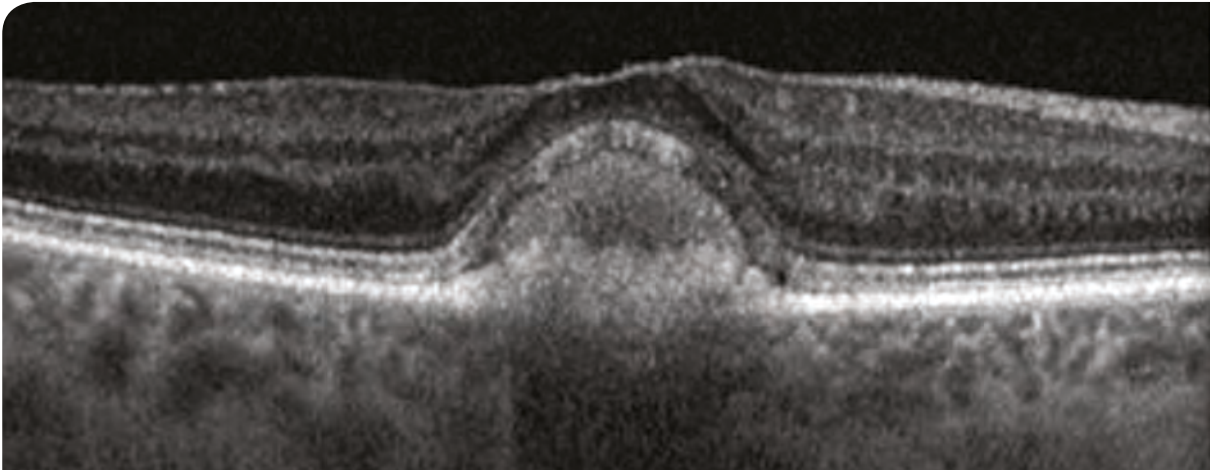


Abbildung 2: Akkumulation von subfovealem, subretinalem Material in Schichten mit intakter retinaler Laminierung und ohne sichtbare Atrophie. AFVD im vitelliformen Stadium.

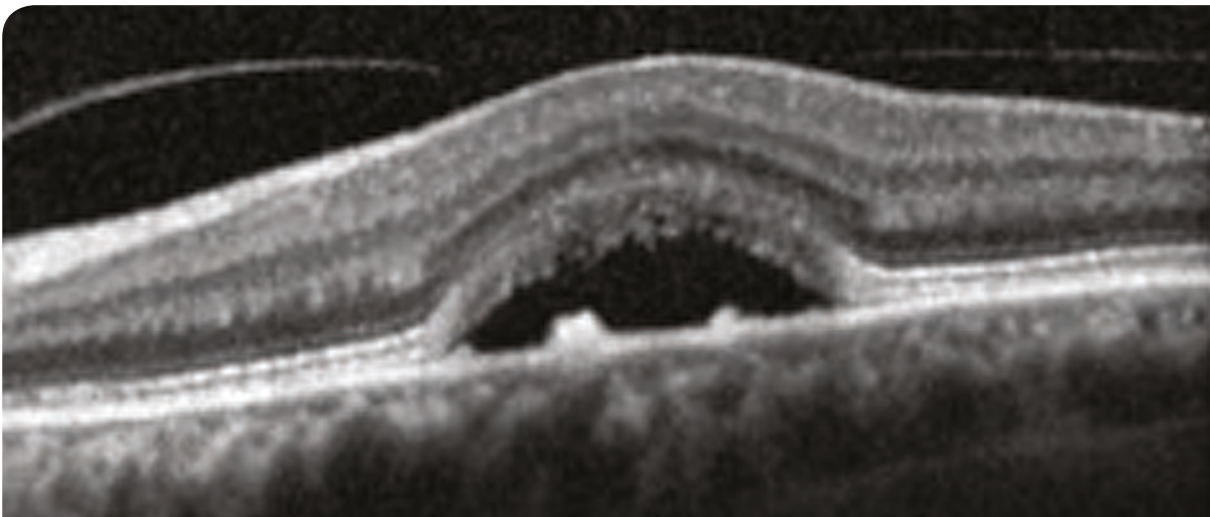


Abbildung 3: AFVD im Resorptionsstadium.

Die Fotorezeptoren sind mechanisch gestreckt, und haben ihre physiologische Verzahnung mit dem retinalen Pigmentepithel verloren.

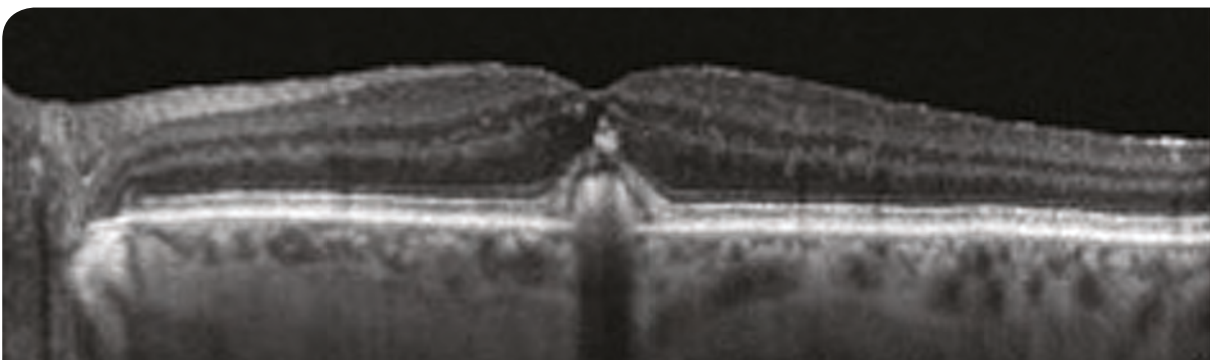


Abbildung 4: Hyperreflektive Punkte über dem subretinalen Material bei einem 56-jährigen männlichen Patienten. Sehschärfe 20/20, keine Pigmentmigration zu beobachten.

4) Neovaskuläre Komplikationen

Wie bei atrophischer Progression ist die Häufigkeit der choroidalen Neovaskularisation (CNV) schwer zu quantifizieren. Das liegt nicht nur an der Schwierigkeit, AFVD als klinische Entität zu definieren, sondern auch daran, dass die Literatur oft nicht zwischen Neovaskularisation und Makuladystrophie unterscheidet, wenn sie die Komplikationen von AFVD diskutiert. Darüber hinaus kann das Ergebnis der Bildgebung irreführend sein, wenn eine exsudative Läsion vorhanden ist, da sie fälschlicherweise für eine Neovaskularisation gehalten werden kann. Gemäß der Literatur kann eine CNV die AFVD in jedem Erkrankungsstadium verkomplizieren. Ihre Prävalenz liegt bei 10%.

3. Bildgebung

1) Multimodale Bildgebung (Abbildungen 6, 7 und 8)

AFVD wird wie folgt mittels multimodaler Bildgebung diagnostiziert:

- Fundusfarbfotografie: Sie zeigt monofokale oder multifokale Materialablagerungen und jede Art von Makulahämorrhagie oder Angioidstreifen.
- Infrarot-Bildgebung, die aus zumindest zwei Gründen hilfreich sein kann: Sie kann sehr klare Bilder der Musterdystrophie und des Vorhandenseins von retikulären Pseudodrusen mit ihrer charakteristischen nabelartig eingedellten Erscheinungsform zeigen.
- Blaulicht-Autofluoreszenz-Bildgebung der zentralen 15 Grad: Sie kann genutzt werden, um den Grad der Autofluoreszenz des subretinalen Materials zu messen und kann dabei helfen, Differenzialdiagnosen und assoziierte Läsionen auszuschließen.
- Spectral-Domain OCT: dichte Schnitte der Makula und ein horizontaler und vertikaler Schnitt. Das ist wichtig, weil das Material während der Resorption Steilhang-artig geformt ist. Die Natur jeglicher assoziierter Drusen kann bei Anwendung dieser Makulaschnitte besser festgestellt werden als bei der Fundusuntersuchung.
- Enhanced Depth Imaging durch die Fovea, um die **choroidale Dicke** zu messen, die typischerweise zunimmt.

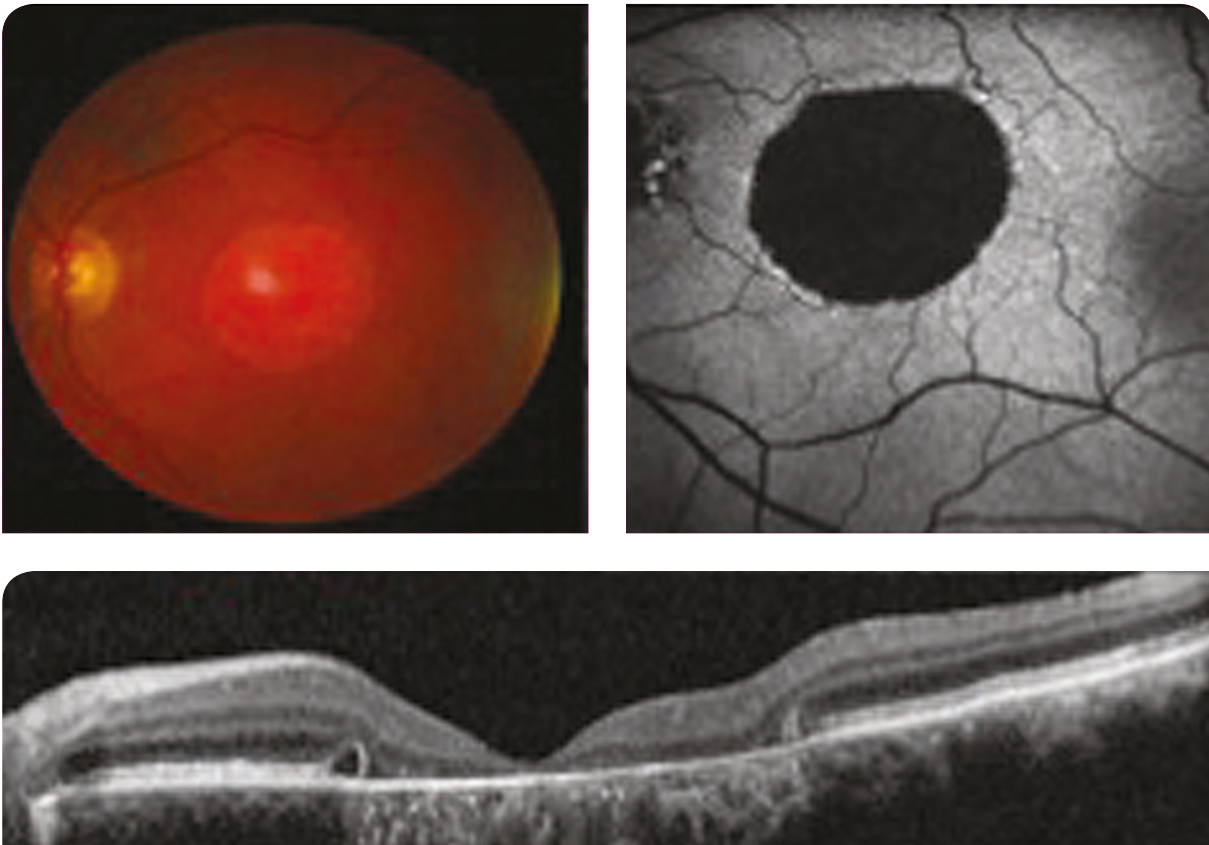


Abbildung 5: Umfangreiche molekulare Atrophie mit klaren Rändern verkompliziert die AFVD bei einer 82-jährigen Patientin. Sehschärfe 20/250, Parinaud Skala < P14. Peri-atrophische, hyperautofluoreszente Grenze; hyperautofluoreszente peripapilläre Pigmentepithelveränderungen in Zusammenhang mit der assoziierten Musterdystrophie. Beachten Sie das Verschwinden des subretinalen Materials im OCT-Bild.

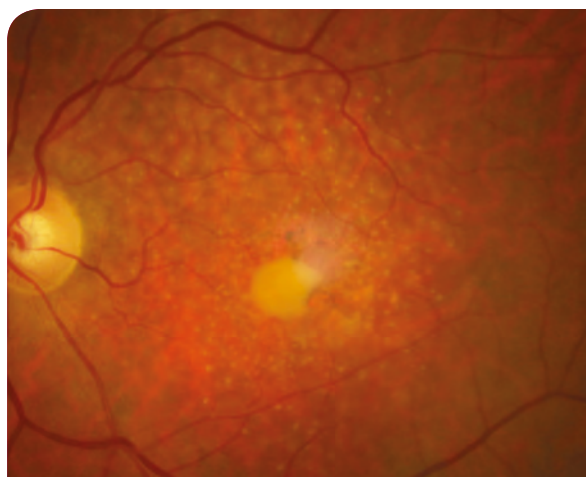


Abbildung 6: Die Fundusfarbfotografie einer AFVD zeigt die Akkumulation von gelblichem Material.

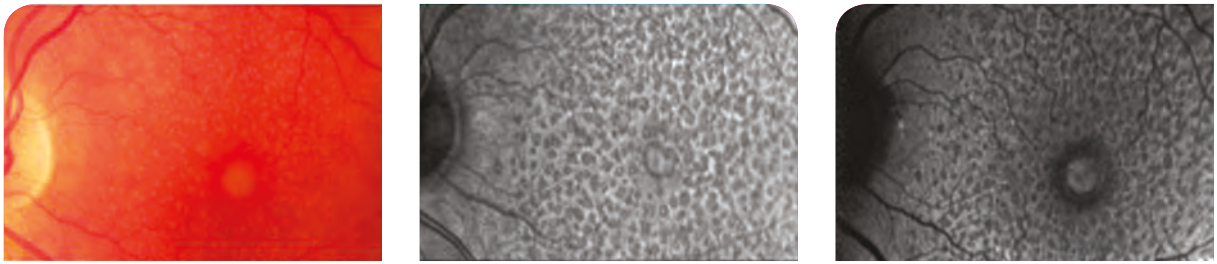


Abbildung 7: Multimodale Bildgebung bei einer 67-jährigen Patientin mit sowohl AFVD als auch retikulären Pseudodrusen. Links: Die Fundusfarbfotografie zeigt die Akkumulation von gelblichem Material. Mitte: Infrarot (IR)-Bild. Rechts: Blaulicht-Autofluoreszenz-Fotografie.

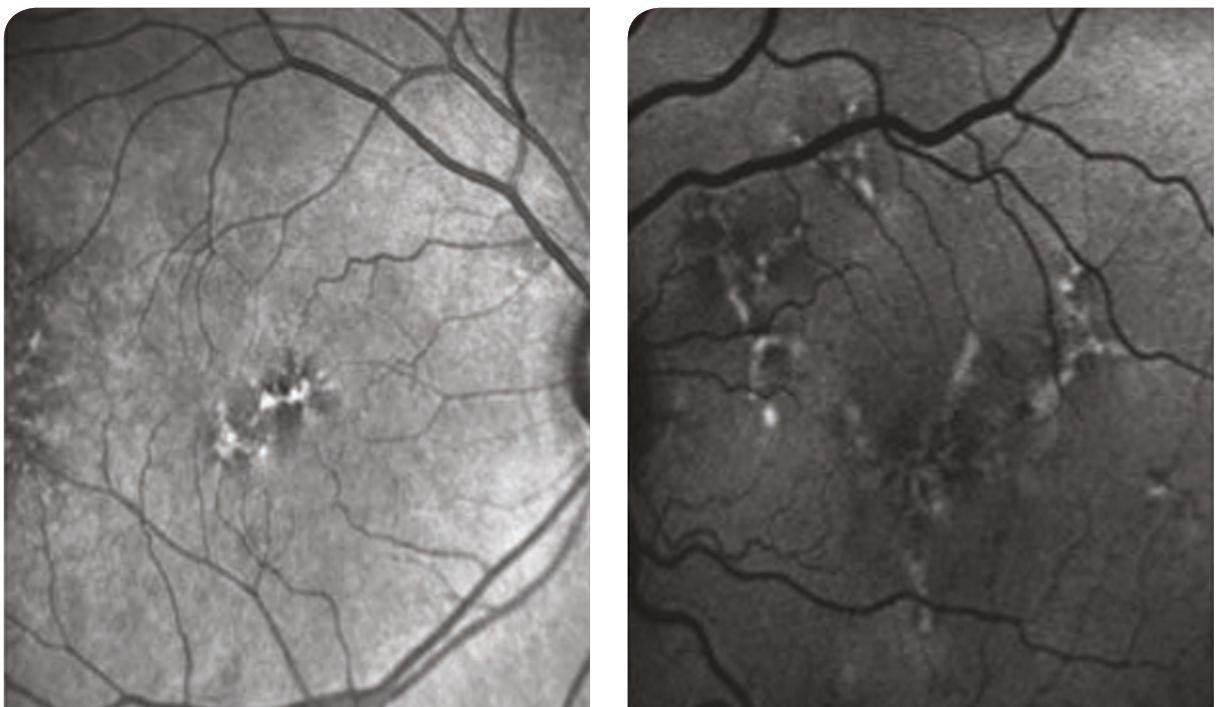
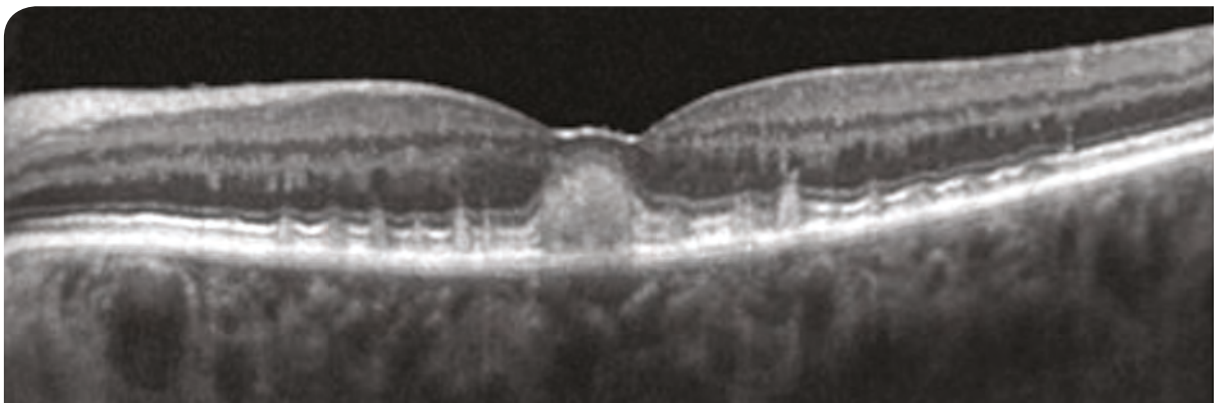


Abbildung 8: Multimodale Bildgebung bei einem 56-jährigen männlichen Patienten mit AFVD und bilateral assoziierter Musterdystrophie.

Oben: Die SD-OCT zeigt die Akkumulation von Material in Form einer regulären, homogenen, hyperreflektiven Läsion über dem retinalen Pigmentepithel. Unten links: Infrarot (IR)-Fotografie. Unten rechts: Die Autofluoreszenz-Fotografie zeigt die Akkumulation von Material und retikuläre Läsionen.

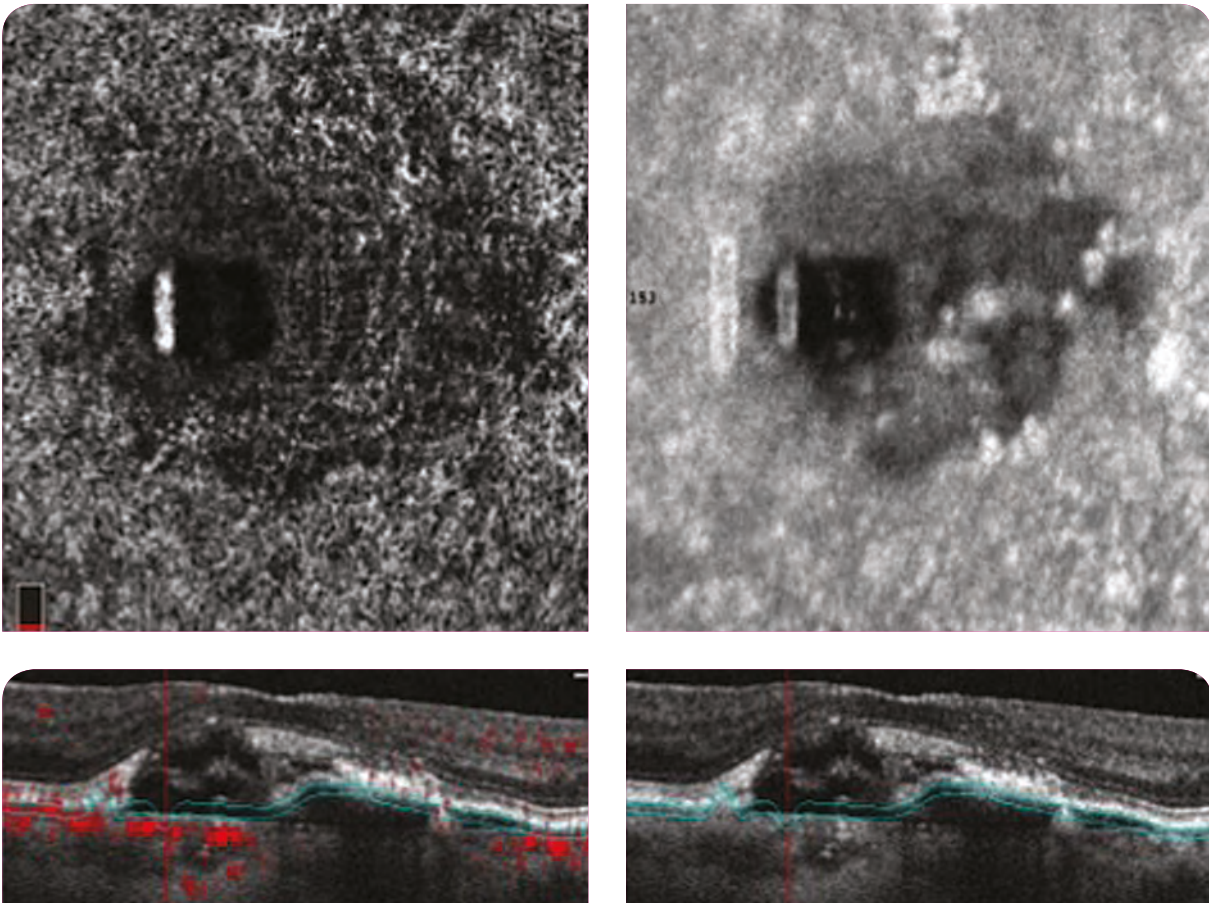


Abbildung 9: AFVD in der OCTA und en-face OCT.

Oben links: En-face OCTA-Schnitt: Die hyperreflektive vertikale Linie nasal zur Fovea wird durch ein Artefakt verursacht. Der korrespondierende OCT-B-Scan (unten links) findet hier keinerlei Fluss. Es handelt sich um das Resultat einer unkorrekten Segmentierung und es gibt keine neovaskuläre Komplikation. Rechts: Strukturelles en-face OCT.

2) AFVD und OCT-Angiografie

Grundsätzlich gibt es mehrere Arten von Artefakten, die die Qualität der Bilder beeinflussen können. Klinische Erfahrung und eine Literaturanalyse zeigen, dass folgende Artefakte die häufigsten bei AFVD sind:

- Projektion des oberflächlichen Kapillarplexus
- Segmentierungsfehler, die mit der Materialablagerung verknüpft sind, welche die automatische Erkennung der Anatomie der normalen Retinaschichten stört
- Bewegungsartefakte: Manche Patientinnen und Patienten mit schweren Formen der Erkrankung (besonders jene mit Neovaskularisation und Atrophie) können Schwierigkeiten haben, ihren Blick zu halten, und die Bildgewinnung kann daher schwierig sein.

Wenn choroidale Neovaskularisation mit Hilfe von OCTA diagnostiziert wird, ist es wichtig, alle falsch Positiven und falsch Negativen in Verbindung mit Artefakten zu identifizieren. Zum Beispiel verursachen Projektionsartefakte – die durch ein hyperreflektives retinales Pigmentepithel herbeigeführt werden – Variationen im reflektierten Licht, die dann vom OCTA-Gerät als Bewegung interpretiert werden, was zu zahlreichen falsch Positiven wie bei drusenartiger PED führt. Wir haben diese Art von Artefakten auch innerhalb des subretinalen Materials beobachtet, was mit Artefakten in Verbindung mit unkorrekter automatischer Segmentierung zusammenhängt (Abbildung 9).

Die wissenschaftliche Literatur zur Bildgebung der CNV in Zusammenhang mit AFVD kann wie folgt zusammengefasst werden:

- Die CNV kann qualitativ beurteilt werden: Sie ist in der OCTA klar sichtbar, mit guter Sensitivität und Spezifität.
- Die Sensitivität der OCTA ist bei der Diagnose von CNV besser als oder gleich wie die der Angiografie.
- Qualitative Veränderungen in der retinalen Durchblutung können für alle untersuchten vaskulären Geflechte sichtbar gemacht werden.

4. Behandlung

Es gibt derzeit keine spezifische Behandlung, die die Progression von AFVD beeinflusst. Anders als für AMD hat keine Studie eine therapeutische Wirksamkeit von Nahrungsergänzungsmitteln, die reich an Antioxidantien, Omega-3, Lutein oder Zeaxanthin sind, für diese Indikation gefunden.

Die Wirksamkeit von anti-VEGF-Substanzen ist jedoch zur Behandlung von neovaskulären Komplikationen gut gezeigt: Im Jahr 2013 publizierten Mimoun *et al.* eine Fallserie von 24 Patientinnen und Patienten mit AFVD, die mit anti-VEGF-Therapie (Behandlungsprotokoll ähnlich jenem bei AMD; drei initiale anti-VEGF-Injektionen bei naiven Patienten) behandelt wurden, mit anatomischem und funktionalem Erfolg. Unseres Wissens nach gibt es keine therapeutischen Studien, die die verschiedenen anti-VEGF-Substanzen in dieser Indikation untersucht haben. Für dynamische Fototherapie und Laserbehandlung wurde bei AFVD ein Risiko für iatrogene Atrophie gefunden, und sie wurden deshalb zugunsten von anti-VEGF-Arzneimitteln fallen gelassen.

AFVD kann durch sorgfältige Untersuchung der komplementären Bilder von CNV-induzierter seröser retinaler Abhebung unterschieden werden: Zahlreiche Patientinnen und Patienten mit AFVD werden unsachgemäß mit anti-VEGF Substanzen behandelt, ohne klaren Effekt auf das subretinale Material.

In diesem Zusammenhang ist es wichtig, auf fehlende Daten hinsichtlich folgender Punkte hinzuweisen:

- Unterschiede im Ansprechen auf Behandlung im Vergleich zu AMD
- Anteil der Patientinnen und Patienten, die gut ansprechen (die glücklichen wenigen) vs. jene mit einer Standard-Reaktion vs. jene, die nicht auf die anti-VEGF-Behandlung ansprechen
- Einfluss dieser Behandlung auf die Akkumulation und Resorption des Materials, auf die retinale Atrophie, die diese Resorption begleiten kann, und auf die unbekanntenen iatrogenen Effekte.

In Zukunft können Genfunktionswiederherstellungsprotokolle für AFVD mit begründeten genetischen Ursachen entwickelt werden, insbesondere durch virale Vektor-medierte Gentherapie.

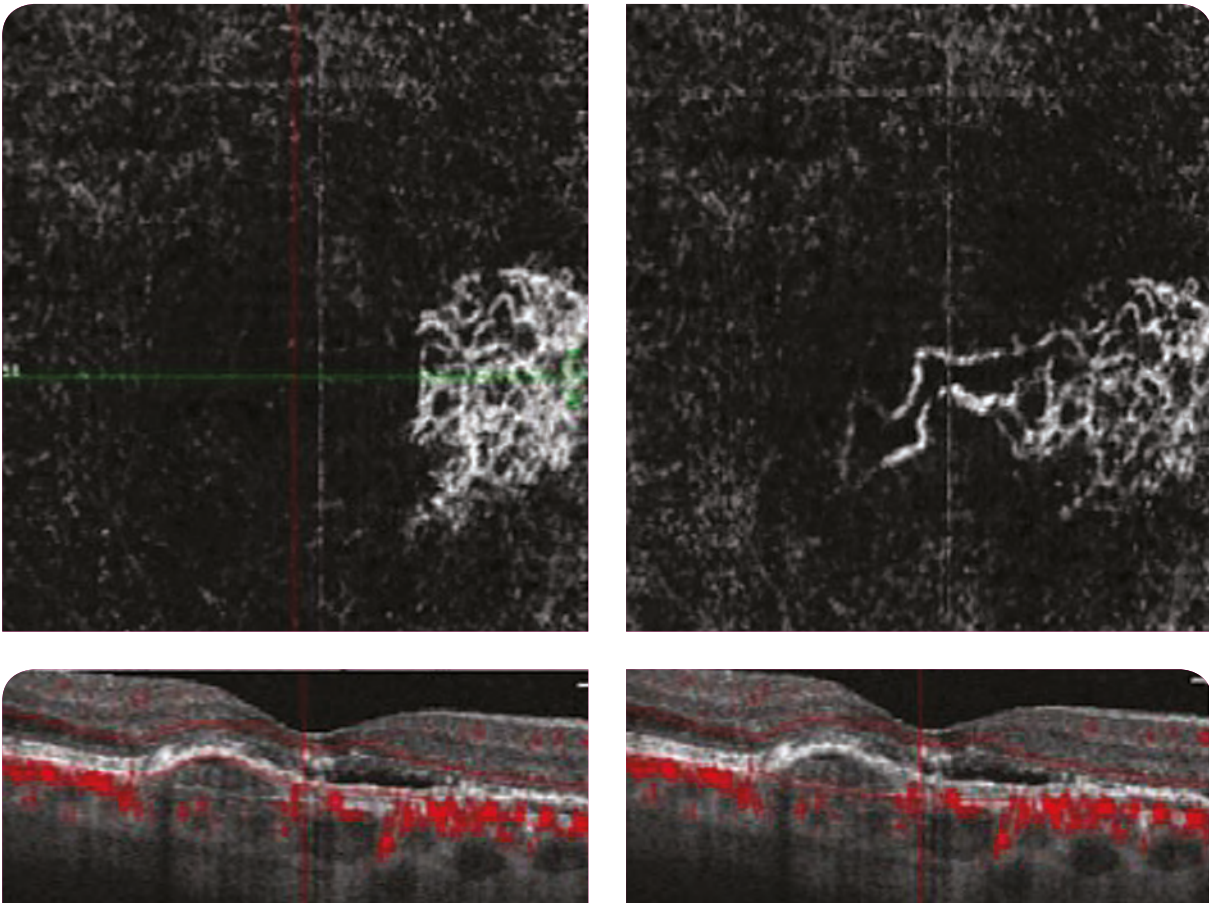


Abbildung 10: Bild eines neovaskulären Netzwerks mit automatischer Segmentierung (links) und nach manueller Re-Segmentierung (rechts). Beachten Sie das klarere Erscheinungsbild der gesamten neovaskulären Membran.

Literatur

- Chowers I., Tiosano L., Audo I. *et al.* Adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy A fresh perspective. *Progress in Retinal and Eye Research*; 2015;47:64-85.
- Gass J.D., A clinicopathologic study of a peculiar foveomacular dystrophy. *Transactions of the American Ophthalmological Society*, 1974 ;72 :139-56
- Renner AB, Tillack H, Kraus H, *et al.* Morphology and functional characteristics in adult vitelliform macular dystrophy. *Retina Phila Pa.* 2004;24(6):929-939.
- Meunier I, Sénéchal A, Dhaenens C-M, *et al.* Systematic Screening of BEST1 and PRPH2 in Juvenile and Adult Vitelliform Macular Dystrophies: A Rationale for Molecular Analysis. *Ophthalmology*. 2011;118(6):1130-1136
- Meunier I, Manes G, Bocquet B, *et al.* Frequency and Clinical Pattern of Vitelliform Macular Dystrophy Caused by Mutations of Interphotoreceptor Matrix IMPG1 and IMPG2 Genes. *Ophthalmology*. 2014;121(12):2406-2414. doi:10.1016/j.ophtha.2014.06.028
- Lupidi M, Coscas G, Cagini C, Coscas F. Optical Coherence Tomography Angiography of a Choroidal Neovascularization in Adult Onset Foveomacular Vitelliform Dystrophy: Pearls and Pitfalls. *Investig Ophthalmology Vis Sci.* 2015;56(13):7638
- Mimoun G, Caillaux V, Querques G, Rothschild P-R, Puche N, Souied EH. Ranibizumab for choroidal neovascularization associated with adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy: one-year results. *Retina Phila Pa.* 2013;33(3):513-521
- Battaglia Parodi M, Rabiolo A, Cicinelli MV, Iacono P, Romano F, Bandello F. Quantitative analysis of Optical Coherence Tomography Angiography in Adult-Onset Foveomacular Vitelliform Dystrophy. *Retina*. January 2017:1.



Geografische Atrophie: eine neue Klassifizierung

Vittorio Capuano, Joel Uzzan

1. Definition

Geografische Atrophie (GA) ist die atrophische oder „trockene“ Form der altersbedingten Makuladegeneration (AMD). Sie ist charakterisiert durch Atrophie der äußeren Retinaschichten (retinales Pigmentepithel und Fotorezeptoren), was zu mehr oder weniger totalem Verlust der retinalen Sensitivität führt (Skotom)¹.

GA tritt in der späten Phase der trockenen AMD auf, welche durch das Vorhandensein von Drusen und/oder Pseudodrusen in Verbindung mit Pigmentepithelveränderungen (Hypopigmentierung oder Hyperpigmentierung) charakterisiert ist.

2. Risikofaktoren

Nach unserem aktuellen Wissen scheint GA eine multifaktorielle Erkrankung zu sein.

Mehrere Studien haben eine Reihe von Risikofaktoren für die Entwicklung und Progression der atrophischen AMD (neben dem Alter) hervorgehoben, zu denen bestimmte Ernährungsformen und Rauchen zählen.

Was die Genetik betrifft, so wurden zwei Loci bei 1q32 und 10q26 in Zusammenhang mit der Erkrankung identifiziert². Der erste ist ein Locus, der auch die Gencodierung für den Komplementfaktor H (*CFH*) umfasst, der am alternativen Komplementsignalweg beteiligt ist (ein Inflammationsfaktor). Der zweite Locus beinhaltet die „Suszeptibilität für altersbedingte Makuladegeneration 2“ (*ARMS2*)³. Genetische Beratung ist jedoch nur in Ausnahmefällen gefordert.

3. Diagnose

Die Diagnose erfolgt klinisch und paraklinisch: Ein Test der Sehschärfe, Patienteninterview und multimodale Bildgebung sind die drei wichtigsten Schritte. Die Anwendung des ETDRS Scores für die Sehschärfe wird ausdrücklich empfohlen, da er bei geringem Sehvermögen besser geeignet ist. Familienanamnese und Krankengeschichte sind sehr wichtig beim Erstellen einer Diagnose – besonders das Alter der Patientin/des Patienten und das Alter, in dem erste Symptome auftraten (möglicherweise in Form von Nachtblindheit). Hinsichtlich multimodaler Bildgebung werden wir die drei wichtigsten Untersuchungen zur Diagnose der GA besprechen.

1) Fundusfotografie (traditionelle Klassifizierung)

Die traditionelle Klassifizierung von GA basiert auf der Fundusfotografie.

Die atrophischen Bereiche erscheinen als runde oder mehrfach gelappte **weiße Läsionen**, oft multifokal, innerhalb derer die großen choroidalen Gefäße sichtbarer als üblich sind (Abbildung 1). Die Ränder sind klar und manchmal durch leichte Hyperpigmentierung gekennzeichnet. Diese atrophischen Läsionen variieren stark in Position, Anzahl und Größe. Eine Größe von 0,05 mm² wurde von einem Team von Forscherinnen und Forschern im Jahr 1995 als Untergrenze für die Diagnose AMD definiert⁴.

Unlängst änderte die AREDS Studie von 2013 diese Grenze: Die atrophische Läsion muss mindestens 0,145 mm² groß sein (d.h. 1/4 eines Sehnervenkopfdurchmessers)⁵.

Derzeit sind mehrere „Weitfeld“ und „Ultra-Weitfeld“ Kameras auf dem Markt erhältlich. Der Wert dieser Art von Bildgebung liegt in ihrer Fähigkeit, Läsionen darzustellen, die außerhalb der Arkaden und eher in der Peripherie liegen. Während atrophische AMD immer die mittlere Peripherie ausspart und sich selten über die Arkaden hinaus ausdehnt, bedeutet die Qualität der Weitfeld-Bilder, dass sie normalerweise genutzt werden können, um Makulaläsionen festzustellen (Abbildung 2).

Trotzdem reicht die Fundusfotografie allein nicht aus, besonders wenn die Ränder der GA nicht leicht sichtbar sind. Pseudodrusen sind oft schwer zu sehen oder überhaupt unsichtbar. Außerdem kann die Qualität der Fundusfotografien durch Trübung der Umgebung oder mittelmäßige Dilatation beeinflusst werden, und sie bleibt stark abhängig vom Durchführenden.

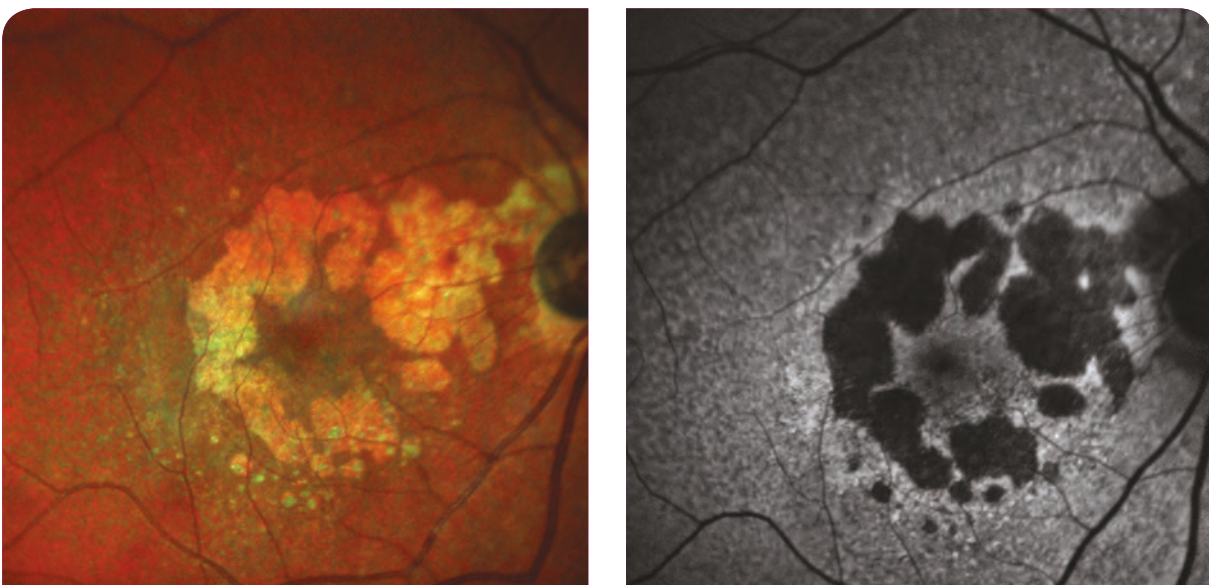


Abbildung 1: Multicolor® und Autofluoreszenz-Fotografien einer geografischen Atrophie.



Abbildung 2: Weitfeld-Bild einer geografischen Atrophie.

2) Optische Kohärenztomografie (neue Klassifizierung)

Im Jahr 2017 schlug eine Gruppe von internationalen Retina-Bildgebungsexperten eine neue, OCT-basierte Klassifizierung für retinale Atrophie vor^{6,7}.

Gemäß den Autorinnen und Autoren ist OCT das beste Werkzeug für diese Klassifizierung, die für diese Art der Bildgebung spezifische Charakteristika einsetzt:

- Die OCT zeigt jede Schicht der Retina.
- En-face Rekonstruktion kann den Zellverlust in jeder Schicht hervorheben.
- Die OCT kann atrophische Bereiche in einem früheren Stadium entdecken.
- Der „Eyetracker“-Modus ermöglicht, einen bestimmten Bereich der Retina automatisch über die Zeit zu beobachten.
- OCT ist der Goldstandard für die Diagnose und das Monitoring von exsudativer AMD und ein weithin genutztes Werkzeug.
- OCT-Bilder sind histologischen Schnittbildern sehr ähnlich.
- OCT gibt Informationen darüber, ob die Fovea von der Erkrankung betroffen ist.

Die Autorinnen und Autoren stützen ihre neue Terminologie auf die Grundlage des Vorhandenseins von vollständiger oder nicht-vollständiger Atrophie in zwei Strukturen, die im OCT sichtbar sind: der äußeren Retina und dem retinalen Pigmentepithel (RPE). Die Kombinationen bilden daher vier Phänotypen:

- cRORA (vollständige Atrophie des RPE und der äußeren Retina)
- iRORA (unvollständige Atrophie des RPE und der äußeren Retina)
- cORA (vollständige Atrophie der äußeren Retina)
- iORA (unvollständige Atrophie der äußeren Retina).

Diese Klassifizierung basiert auf der Tatsache, dass Atrophie der äußeren Retina (vor allem der Fotorezeptoren) nicht unbedingt mit RPE-Atrophie assoziiert ist. Das ist der Fall bei Atrophie aufgrund von Pseudodrusen, bei der eine Atrophie der Fotorezeptoren ohne Atrophie des darunterliegenden RPE beobachtet wird. RPE Atrophie ist jedoch immer mit Atrophie der darüberliegenden Fotorezeptoren assoziiert. Das Konzept von „vollständiger“ und „unvollständiger“ Atrophie wird ebenfalls in dieser Klassifizierung eingeführt, und zwar aufgrund der langsamen Progression der retinalen und RPE-Zellzerstörung. Zu guter Letzt wird eine „Hypertransmission“ des OCT-Signals in die Choroidea berücksichtigt und – wenn vorhanden – entweder als „homogen“ oder als „inhomogen“ beschrieben (was hier als Synonym für „vollständig“ und „unvollständig“ verwendet wird).

Diese OCT-basierte Klassifizierung wurde mittels histologischer Untersuchung von Spender-Proben in einer vergleichenden *post-mortem* Studie von OCT und Histologie überprüft. Man fand heraus, dass die OCT-Daten und die histologischen Daten exakt übereinstimmten.

„**cRORA**“ ist durch das Vorhandensein folgender drei Charakteristika definiert (Abbildung 3):

- a) Ein homogener Bereich von Hypertransmission, der mindestens 250 µm misst
- b) Ein fehlender Abschnitt in der RPE-Linie, der mindestens 250 µm misst
- c) Ein fehlender Abschnitt in der darüber liegenden Linie der Fotorezeptoren.

Bei „**iRORA**“ tritt keine dieser drei „cRORA“-Charakteristika auf, stattdessen zeigt sich eine inhomogene Hypertransmission und ein unregelmäßiger Bruch im RPE und den Fotorezeptor-Linien (Abbildung 4).

„**cORA**“ ist durch das komplette Fehlen der Fotorezeptor-Linie und das Vorhandensein einer intakten RPE-Linie definiert.

„**iORA**“ ist durch einen Bruch in der Fotorezeptor-Schicht definiert, zusammen mit einer intakten RPE-Linie und ohne Hypertransmission (Abbildung 5).

Andere charakteristische Zeichen für GA sind in der OCT sichtbar, fließen aber in diese Klassifizierung nicht ein. Zu den bekanntesten zählen Geisterdrusen⁸, äußere retinale Korrugation⁹, keilförmige subretinale Hyporeflektivität¹⁰ und ruhende Neovaskularisation¹¹.

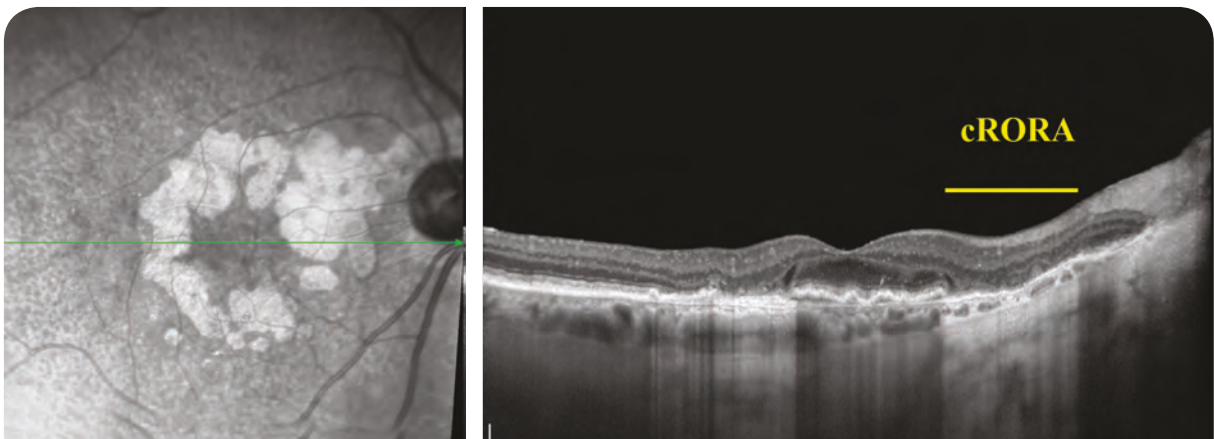


Abbildung 3: SD-OCT einer cRORA geografischen Atrophie.

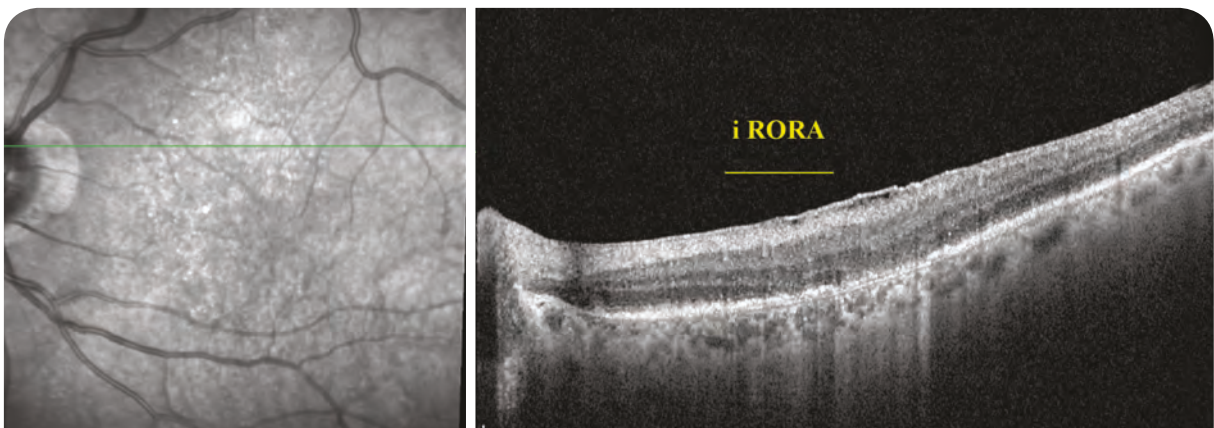


Abbildung 4: SD-OCT einer iRORA geografischen Atrophie.

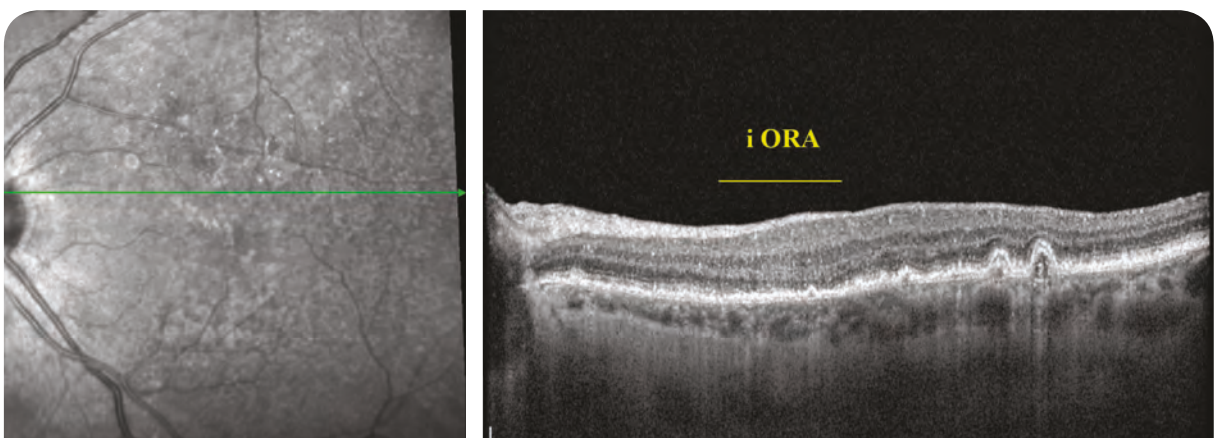


Abbildung 5: SD-OCT einer iORA geografischen Atrophie.

3) Weitere ergänzende Untersuchungen

a) Autofluoreszenz

Autofluoreszenz-Bildgebung des Fundus ist der Goldstandard zur Messung der GA-**Progression** in Multi-Center-Studien, wobei die halb-automatische Oberflächen-Quantifizierungssoftware „Region Finder“ genutzt wird, die von Frank Holtz entwickelt wurde. Sie ist auch eine sehr sinnvolle Untersuchung in der täglichen Praxis, um die Diagnose GA zu bestätigen oder zu quantifizieren.

Zwei Arten von Autofluoreszenz-Geräten sind derzeit auf dem Markt erhältlich: Blaulicht und Grünlicht. Beide arbeiten auf ähnliche Weise.

Wenn das RPE von Licht angeregt wird, reagiert es indem es seine eigene physiologische Fluoreszenz freisetzt. Ist das RPE geschädigt, wird normalerweise eine erhöhte Fluoreszenz rund um die Ränder der Atrophie (Hyperautofluoreszenz) beobachtet. Im Falle schwerer Schädigung gibt es keine Fluoreszenz (Hypoautofluoreszenz) (Abbildung 1).

Die durchschnittliche Geschwindigkeit einer atrophischen Progression wurde von Shmitz-Valckenberg¹² mit 1,85 mm²/Jahr gemessen (die Geschwindigkeit der zentrifugalen Progression ist größer als die der zentripetalen Progression) (Abbildung 6).

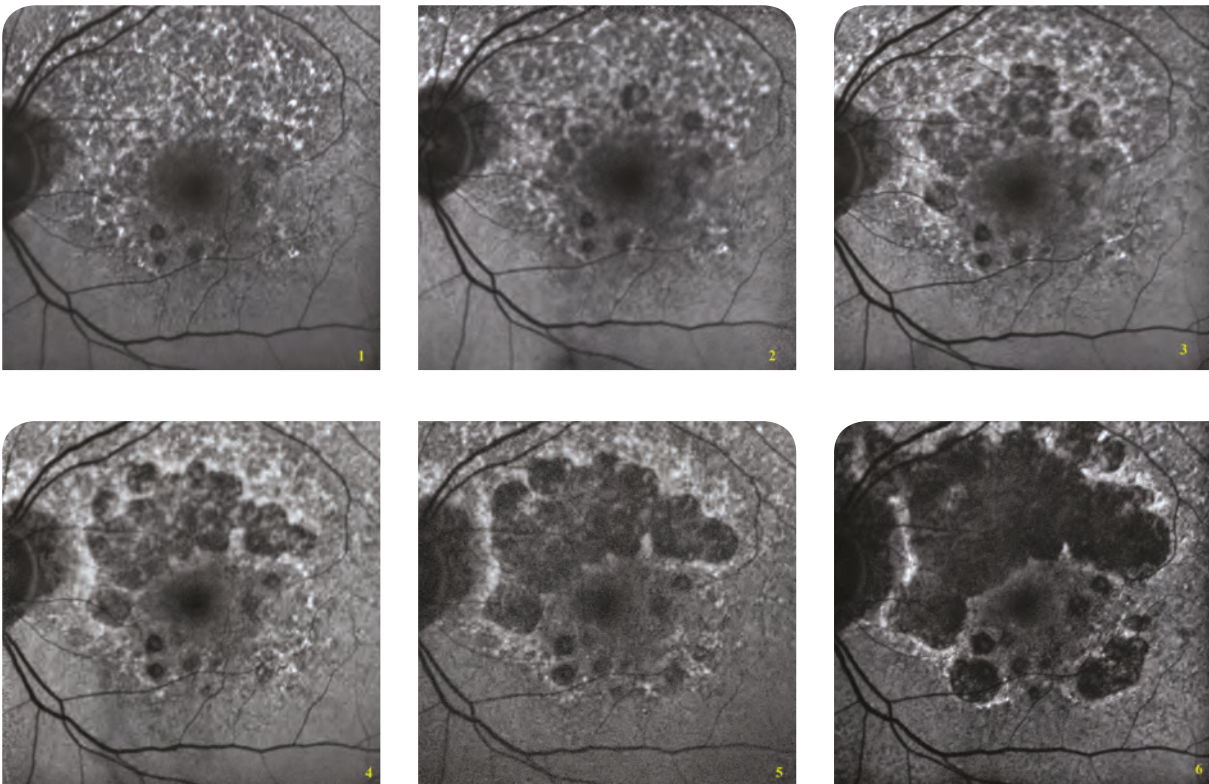


Abbildung 6: Konfluente Progression von GA in Autofluoreszenz-Bildern über 6 Jahre: die zentrifugale Progression ist schneller als die zentripetale.

Die Hauptnachteile der Autofluoreszenz sind eine signifikante Blendung der Patientin/des Patienten und ein Fehlen von Information über den Zustand der anderen Retinaschichten. Außerdem ist blaue Autofluoreszenz rund um den fovealen Bereich aufgrund einer Blockade durch das Xanthophyll-Pigment nicht effektiv; stattdessen muss Nahinfrarot-Autofluoreszenz angewendet werden.

b) Fluoreszein- und Indocyaningrün-Angiografie

Obwohl sie recht präzise Bilder der Zeichen für GA bieten, sind invasive Untersuchungen wie Fluoreszein-Angiografie und Indocyaningrün-Angiografie derzeit nicht zur Diagnose von GA indiziert, wenn nicht der Verdacht auf eine Atrophie sekundär zu exsudativer AMD oder zu Läsionen mit hohem Exsudationsrisiko, wie ruhender Neovaskularisation, vorliegt.

c) Optische Kohärenztomografie-Angiografie (OCT-Angiografie, OCTA)

OCTA ist vor allem deshalb wertvoll, weil sie Neovaskularisation feststellen kann (aktive, inaktive und ruhende) ohne ein Kontrastmittel injizieren zu müssen.

Reduzierte vaskuläre Dichte wurde an den Rändern der Atrophie beobachtet¹³. Messungen des Ausmaßes der Atrophie sind mit OCTA reproduzierbar¹⁴, aber diese Methode wurde (noch) nicht für randomisierte Multi-Center-Studien validiert.

d) Elektrophysiologie

Elektrophysiologie ist keine komplementäre Routineuntersuchung zur Diagnose von GA, aber sie ist essenziell zur Unterscheidung zwischen GA und Zapfendystrophie oder Zapfen-Stäbchen-Dystrophie, bei der vorwiegend die Zapfen betroffen sind. Sie ist überwiegend in jenen Fällen von Nutzen, in denen die Atrophie nicht mit hyperautofluoreszenten Ablagerungen assoziiert ist.

Zusammenfassung

GA wird basierend auf einer sorgfältigen Beurteilung mehrerer verschiedener Bildgebungsergebnisse und Informationen, die bei der Patientin/beim Patienten erhoben wurden, diagnostiziert. Eine neue, OCT-basierte Klassifizierung, die erstmals histologische Erkenntnisse umfasst, wurde kürzlich vorgeschlagen. Ohne derzeit verfügbare Behandlung bleiben eine bessere Beschreibung und Klassifizierung dieser Form der AMD schwierig, aber notwendigerweise multimodal.

Literatur

1. Freund KB, Sarraf D, Mieler W, *et al.* The Retinal Atlas. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier; 2017.
2. Hageman GS, *et al.* A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102:7227–7232.
3. Rivera A, *et al.* Hypothetical LOC387715 is a second major susceptibility gene for age-related macular degeneration, contributing independently of complement factor H to disease risk. *Hum Mol Genet.* 2005;14:3227–3236.
4. Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, *et al.* An International classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiology Study Group. *Surv Ophthalmol* 1995;39:367–374.
5. Danis RP, Domalpally A, Chew EY, *et al.* Methods and reproducibility of grading optimized digital color fundus photographs in the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2 Report Number 2). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(7):4548–4554.
6. Sadda SR, Guymen R, Holz FG *et al.* Consensus Definition for Atrophy Associated with Age-Related Macular Degeneration on OCT: Classification of Atrophy Report 3. *Ophthalmology* 2018.
7. Garrity ST, Sarraf D, Freund KB *et al.* Multimodal imaging of nonneovascular age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018; 59:AMD48–AMD64.
8. Bonnet C, Querques G, Zerbib J. *et al.* Hyperreflective pyramidal structures on optical coherence tomography in geographic atrophy areas. *Retina.* 2014.
9. Ooto S, Vongkulakriti S, Sato T. *et al.* Outer retinal corrugations in age-related macular degeneration. *JAMA Ophthalmol.* 2014;132:806–813.
10. Querques G, Capuano V, Bandello F. *et al.* WEDGE-SHAPED SUBRETINAL HYPOREFLECTIVITY IN GEOGRAPHIC ATROPHY. *Retina,* 2015.
11. Capuano V, Miere A, Querques L, *et al.* Treatment-Naïve Quiescent Choroidal Neovascularization in Geographic Atrophy Secondary to Nonexudative Age-Related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2017 Oct;182:45-55.
12. Schmitz-Valckenberg S, Sahle JA, Danis R. *et al.* Natural history of geographic atrophy progression secondary to age-related macular degeneration (geographic atrophy progression study). *Ophthalmology* 2016.
13. Sacconi R, Corbelli E, Carnevali A. *et al.* OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY IN GEOGRAPHIC ATROPHY. *Retina.* 2017.
14. Corbelli E, Sacconi R, Rabiolo A. *et al.* Optical Coherence Tomography Angiography in the Evaluation of Geographic Atrophy Area Extension. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017.

Differenzialdiagnosen von AMD

Polina Astroz, Olivia Zambrowski

AMD ist die häufigste Ursache für Sehbeeinträchtigung in der westlichen Welt. Es ist jedoch wichtig, sich einiger anderer seltenerer Diagnosen bewusst zu sein, die ihre eigenen spezifischen Charakteristika haben, aber Komplikationen durch Atrophie oder makuläre Neovaskularisation erfahren können. Es gibt viele Ursachen für Makulaatrophie. Manche dieser Erkrankungen können auch durch Neovaskularisation verkompliziert werden. Diese sind oft bei jüngeren Patientinnen und Patienten als bei jenen, die von AMD betroffen sind, zu finden. Spät auftretende Formen sind aber auch nicht ungewöhnlich und Patientinnen und Patienten können sich bei einer Konsultation im vernarbenden Stadium befinden.

Patientengespräche, Familienanamnese, klinische Untersuchung und konventionelle multimodale Bildgebung (MMI) kombiniert mit OCTA sind sowohl für die Diagnose als auch die Behandlung essenziell.

1. Pachychoroidea

Dieser neue Fachbegriff wurde im Jahr 2013 vorgeschlagen und deckt ein breites Spektrum von klinischen Bildern mit gemeinsamen Charakteristika ab: verminderte Sichtbarkeit der choroidalen Gefäße im Fundus, fokale oder diffuse Verdickung der Choroidea, Erweiterung der Pachygefäße in der Haller'schen Schicht mit einer Verdünnung der Sattler'schen Schicht und der Choriokapillaris und eine choroidale Hyperpermeabilität, die in der späten Phase der Indocyaningrün (ICG)-Angiografie sichtbar ist.

1) Zentrale seröse Chorioretinopathie (CSCR)

Diese betrifft vorwiegend junge Männer (72-88% der Fälle). Mehrere Risikofaktoren wurden beschrieben, wie unter anderem endogene oder exogene Kortikosteroid-Therapie und eine Typ A-Persönlichkeit.

Multimodale Bildgebung (MMI) ist essenziell für die Diagnose und das Monitoring. In der Autofluoreszenz-Bildgebung sind typischerweise RPE-Defekte sichtbar, zusammen mit Gravitationsspuren. Die SD-OCT zeigt eine SRD, kleine PEDs, die mit Leckagepunkten korrespondieren, eine Ausdehnung der Fotorezeptor-Außensegmente und – bei chronischen Formen – eine flache, unregelmäßige PED, Fibrin, ein degeneratives Makula-Ödem und Röhrenbildung in der äußeren Retina. Flache, unregelmäßige Pigmentepithelabhebung (FIPED) bei chronischer CSCR ist in 19-29% der Fälle in der konventionellen MMI mit Typ 1 CNV assoziiert. Aufgrund der RPE-Veränderungen, die bei chronischen Formen auftreten, ist es jedoch oft schwierig, diese Typ 1 CNV zu identifizieren. Die OCT-Angiografie (OCTA) ist bei CSCR extrem hilfreich. In der Literatur entdeckt die OCTA eine Typ 1 CNV in 35-95% der Fälle versus 19-29% entdeckter Fälle bei konventioneller multimodaler Bildgebung (Abbildung 1). CSCR mit oder ohne Neovaskularisation kann mit exsudativer AMD verwechselt werden.

2) Pachychoroidale Neovaskulopathie

Typ 1 CNV in Verbindung mit Pachychoroidea und ohne andere Ursache für die CNV (AMD, Myopie, entzündliche Erkrankungen etc.) wird „pachychoroidale Neovaskulopathie“ genannt.

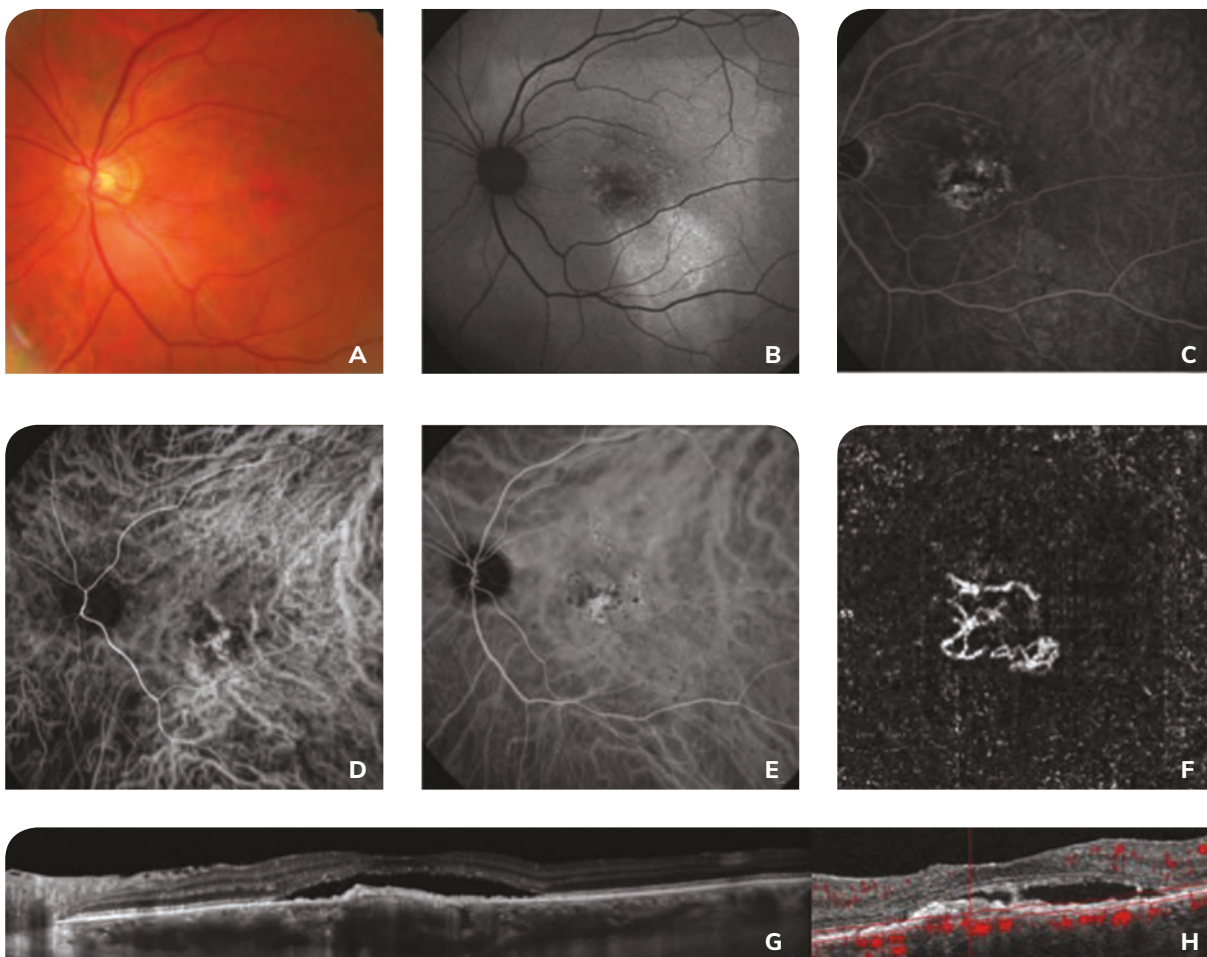


Abbildung 1: Multimodale Bildgebung und OCTA des linken Auges eines männlichen Patienten mit zentraler seröser Chorioretinopathie, die durch Typ 1 choroidale Neovaskularisation kompliziert wird.

Farbfotografie des Fundus (A). Das Autofluoreszenzbild zeigt retinale Pigmentepithelveränderungen und Gravitationsmarken (B). Die Spätphase der Fluoreszein-Angiografie zeigt makuläre Stecknadelköpfe (C). Pachygefäße sind in der Frühphase der ICG-Angiografie sichtbar (D), zusammen mit einer späten Hyperpermeabilität (E). Die OCTA mit manueller Segmentierung zeigt zwischen dem retinalen Pigmentepithel (RPE) und einem 30 µm darunter liegenden Bereich neovaskulären Fluss (F). Der Flow ist auch im korrespondierenden B-Scan zu sehen (H). Die EDI-OCT zeigt eine FIPED in Assoziation mit einer SRD und einer dicken Choroidea, die 460 µm misst (G).

3) Polypoidale choroidale Vaskulopathie (PCV)

Pachychoroidale Neovaskulopathie und CSCR mit Typ 1 CNV können in 36% der Fälle Komplikationen durch Polypen erfahren. Typ 1 CNV ist das Äquivalent des sich verzweigenden vaskulären Netzwerks. Kürzlich wurde ein neuer Begriff für die PCV vorgebracht: „Aneurismatische Typ 1 CNV“, der jedoch kontroversiell bleibt.

2. EMAP (extensive Makulaatrophie mit Pseudodrusen-artiger Erscheinung)

EMAP wurde im Jahr 2009 von Prof. Hamels Team in Montpellier beschrieben und ist durch eine atrophische Makulaläsion zusammen mit retikulären Pseudodrusen gekennzeichnet. Sie betrifft generell jüngere Patientinnen und Patienten als atrophische AMD (rund um das 50. Lebensjahr). Sie schreitet schneller voran und die Symptome sind ein zentrales Skotom verbunden mit Nachtblindheit, die im Rahmen des Patientengesprächs festzustellen ist.

Die Makulaläsionen sind bilateral und symmetrisch mit einer vertikalen Hauptachse. Diffuse squamöse Läsionen sind in der peripheren Achse zu erkennen. Die Läsionen können durch makuläre Neovaskularisation verkompliziert werden, die recht gut auf intravitreale anti-VEGF-Injektionen anspricht.

Ein Vollfeld-Elektroretinogramm (ERG) kann eine Veränderung in der Reaktion des Stäbchen-Systems bestätigen, was mit der Nachtblindheit in Einklang steht, aber ein normales ERG schließt die Diagnose nicht aus.

Es wurden keine prädisponierenden genetischen Faktoren identifiziert, aber in einer umfangreichen französischen Kohorte schienen die Patienten eher weiblich zu sein, ohne besondere Anamnese und im menopausalen Alter (Abbildung 2).

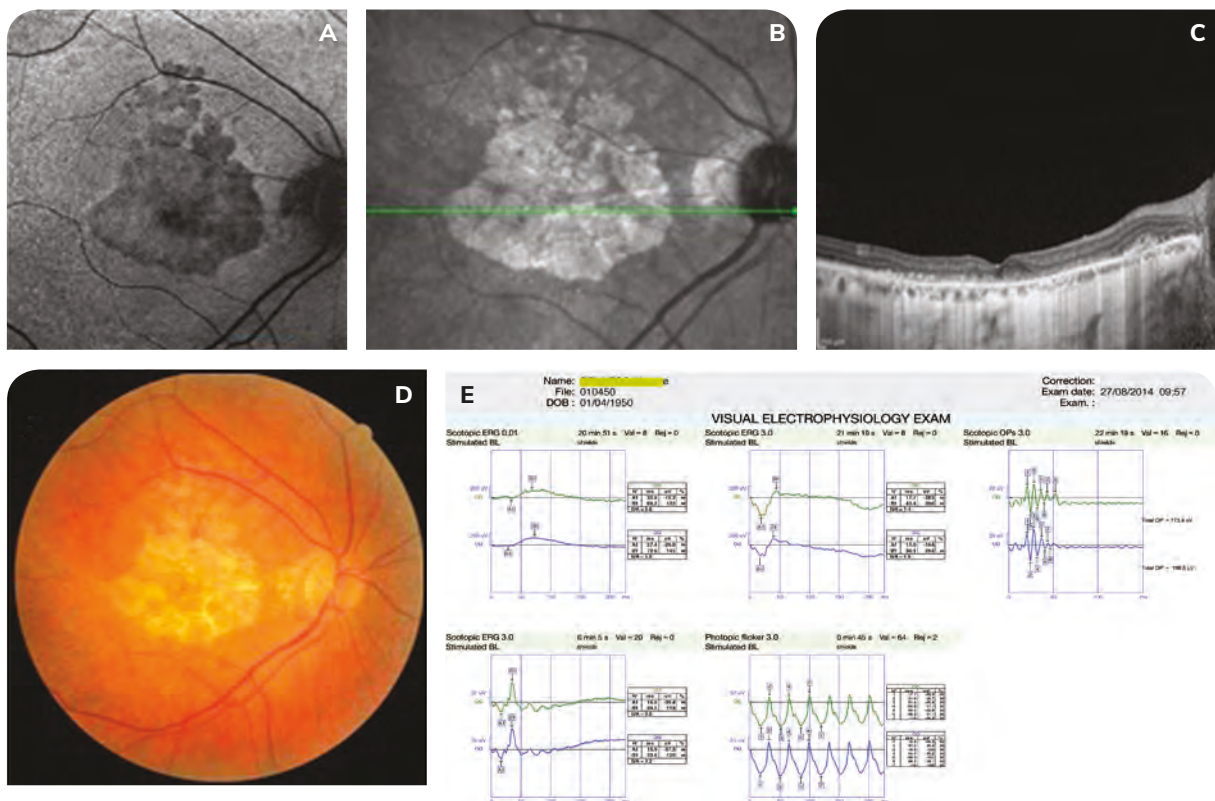


Abbildung 2: Multimodale Bildgebung bei einer 65-jährigen Patientin mit fortschreitendem Verlust der Sehschärfe und einem zentralen Skotom, das mit einer behindernden Störung der Nachtsicht assoziiert ist.

(A) Im Autofluoreszenz-Foto ist der Bereich der Atrophie in diesem Stadium nicht besonders dicht und steht im Gegensatz zum Ausmaß der Störung. Das vertikale Erscheinungsbild der Läsion legt außerdem eine mögliche Diagnose von EMAP nahe. (B) In der Infrarotfotografie und der SD-OCT (C) unterstützen die retikulären Pseudodrusen und die Makulaatrophie mit einer kompletten Umstrukturierung der ellipsoiden Zone diese Diagnose ebenfalls. (D) Die Atrophie im Fundus hat keine spezifische Erscheinungsform, aber die peripheren Bereiche sollten auf squamöse Läsionen überprüft werden. (E) Zuletzt zeigt das Vollfeld-Elektroretinogramm stark veränderte Reaktionen mit einer signifikanten Dysfunktion sowohl des Stäbchen- als auch des Zapfensystems. Die Diagnose von EMAP ist bestätigt.

3. Idiopathische makuläre Teleangiektasie

Makuläre Teleangiektasie ist eine morphologische Anomalie der Makulakapillaren. Sie wurde erstmals von Gass im Jahr 1968 in der juxtafovealen Zone beschrieben, aber die derzeit verwendete Klassifizierung ist etwas rezenter.

Die Klassifizierung lautet wie folgt:

Typ 1: Männer über 55 Jahren, unilaterale Läsion, manchmal in Verbindung mit peripheren vaskulären Anomalien. Zystoides Makulaödem (CMO) und Exsudate sind häufig.

Typ 2: Männer oder Frauen unter 60 Jahren, leichte bilaterale juxtafoveale Dilatation der Kapillaren, im Allgemeinen im temporalen Bereich innerhalb der medianen Raphe. Risiko für Neovaskularisation.

Typ 3: Männer im Alter von 50 Jahren, bilaterale okklusive vaskuläre Kapillarläsion ohne periphere vaskuläre Anomalien.

Typ 2 oder „Mac Tel“ Läsionen können relativ leicht mit neovaskulärer AMD verwechselt werden. Diese Läsionen sind charakterisiert durch eine akute bilaterale Makulaerkrankung, die in der SD-OCT als intraretinale Räume (ohne systematische Verdickung der Makula) in der juxtafovealen Zone sichtbar ist, zusammen mit einer Fluoreszein-Angiografie mit moderater Leckage in der späten Phase. Diese kavitationsartigen Räume erscheinen zuerst in den inneren Schichten der Retina, und schreiten dann zu den äußeren Schichten fort, wobei sie eine sekundäre Atrophie oder, in seltenen Fällen, subretinale Neovaskularisation entwickeln. Die OCTA ist ein neues Werkzeug, das zur Diagnose dieser Erkrankung genutzt werden kann, indem sie die vaskulären Anomalien in mehreren verschiedenen retinalen Schichten anzeigt. In frühen Stadien ist eine Verdünnung der tiefen und oberflächlichen Kapillarnetze mit fokalen Kapillardilatationen zusammen mit einer rechtwinkligen Drainage-Vene zu beobachten. Danach sind als Resultat der Veränderungen in den oberflächlichen und tiefen Kapillargeflechten die retinalen Kapillaren in der äußeren Retina betroffen. Wenn eine subretinale Neovaskularisation aufgetreten ist, kann die OCTA genutzt werden, um die Neovaskularisation zu diagnostizieren, ohne Behinderung durch Fluoreszein-Diffusion (Abbildung 3).

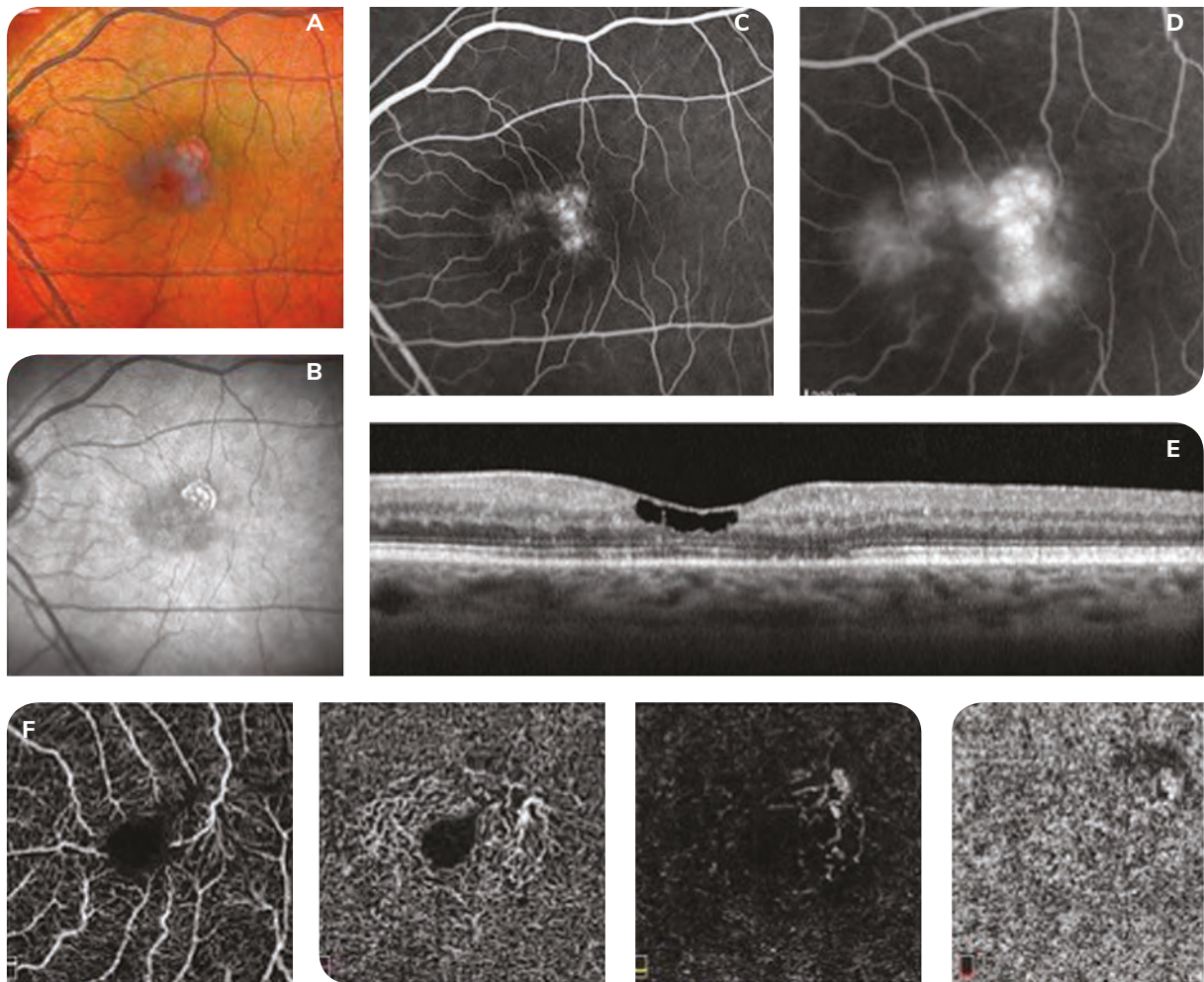


Abbildung 3: Ein 55-jähriger männlicher Patient mit abnehmender Sehschärfe und jüngst aufgetretener Metamorphopsie im linken Auge.

(A) Die Multicolor®-Fotografie enthüllt eine nicht-hämorrhagische superiore parafoveale Läsion, (B) die auch auf dem Infrarotbild zu sehen ist.

(C) und (D) In der Fluoreszein-Angiografie ist eine Leckage rund um die Läsion sichtbar, die im Verlauf der Sequenz zunimmt, aber das SD-OCT-Bild (E) zeigt Kavitation in den inneren Schichten der Makula, ohne Gesamtzunahme der Makuladicke, verbunden mit Veränderungen der ellipsoiden Linie, was nicht typisch für exsudative AMD ist. (F) Das OCTA-Bild bestätigt die Diagnose von Typ 2 makulärer Teleangiectasie („Mac Tel“). Die Läsion ist in allen Retinaschnitten vorhanden, mit einer Verdünnung der umgebenden Kapillaren und, wesentlich, einer rechtwinkligen Drainage-Vene.

4. Vererbte Retinadegeneration

1) Makuladystrophie

a) Musterdystrophie

Musterdystrophie (oder retikuläre, schmetterlingsförmige oder Deutman's Dystrophie) umfasst heterogene bilaterale autosomal-dominante Dystrophien, die durch gelbliche Makula-Ablagerungen und Pigmentmigration gekennzeichnet sind. Im Allgemeinen ist die Visusprognose gut, mit einer leichten Abnahme des zentralen Sehvermögens bei älteren Personen.

b) Mütterlicherseits vererbter Diabetes und Taubheit (MIDD) und MELAS

MIDD (Maternally Inherited Diabetes and Deafness – Mütterlicherseits Vererbter Diabetes und Taubheit) vereint Diabetes, sensorineuralen Hörverlust und Musterdystrophie. Sie ist mit der A3243G mitochondrialen DNA-Mutation verknüpft. Ihre Auswirkung auf das Auge manifestiert sich in Veränderungen des retinalen Pigmentepithels zusammen mit Bereichen von Makulaatrophie und typischer Musterdystrophie in der Autofluoreszenz-Bildgebung.

Das MELAS Syndrom (Mitochondrial Encephalopathy with Lactic Acidosis and Stroke-like episodes – mitochondriale Enzephalopathie mit Milchsäureose und schlaganfallartigen Episoden) vereint mitochondriale Myopathie, Milchsäureose, Enzephalopathie und akute schlaganfallartige neurologische Symptome. Es wird durch mitochondriale DNA-Mutationen verursacht. Seine Auswirkung auf das Auge manifestiert sich in Ablagerungen am hinteren Augenpol und in der peripapillären Zone, Musterdystrophie und Bereichen von perifovealer Atrophie.

c) Zentrale areoläre choroidale Dystrophie (CACD)

CACD ist eine seltene hereditäre bilaterale Dystrophie, die durch Veränderungen des retinalen Pigmentepithels gefolgt von Atrophie des RPE und der Choriokapillaris gekennzeichnet ist. Vollfeld-ERG und EOG sind normal, während das multifokale ERG, Muster-ERG und das Farbsehen verändert sein können. Mutationen in den Peripherin/RDS-Genen sind sehr häufig mit dieser Erkrankung assoziiert.

d) Morbus Stargardt

Diese Erkrankung ist genetisch und phänotypisch heterogen. Sie betrifft insbesondere junge Menschen, kann aber manchmal später entdeckt werden, was eine Differenzialdiagnose hinsichtlich AMD schwieriger macht. Das am häufigsten mutierte Gen ist ABCA4 und die Übertragung erfolgt autosomal rezessiv. Sie ist charakterisiert durch Flecken im hinteren Augenpol ohne peripapilläre Beteiligung und eine dunkle Choroidea in der Fluoreszenz-Angiografie, was zu kompletter Makulaatrophie fortschreitet (Abbildung 4). Fundus flavimaculatus ist gekennzeichnet durch ein späteres Auftreten und eine langsamere Progression. Seltene Fälle von Neovaskularisation wurden in der Literatur beschrieben.

e) Morbus Best

Morbus Best ist autosomal dominant und von variabler Penetranz. Die Erkrankung ist charakterisiert durch das Auftreten vitelliformer Makulaablagerungen bei jungen Erwachsenen oder Kindern und eine Progression in fünf Stadien: prävitelliform, vitelliform, Pseudohypopyon, vitelliruptiv und Atrophie (Abbildung 5). Seltene Fälle von Neovaskularisation wurden beschrieben. Eine Differenzialdiagnose hinsichtlich AMD wird im atrophischen Stadium schwierig. Die Diagnose kann durch die Familienanamnese der Patientin/des Patienten und die Identifikation jeglicher Veränderungen in der EOG-Antwort oder vitelliformen Materials im kontralateralen Auge bestätigt werden.

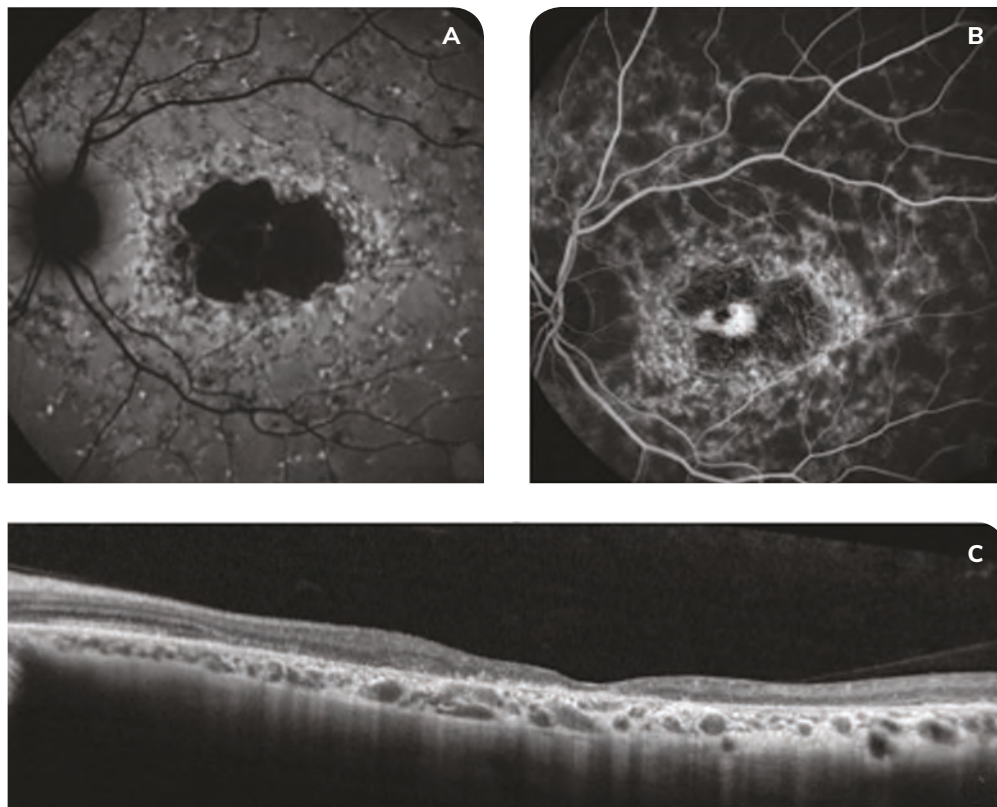


Abbildung 4: Multimodale Bildgebung eines Morbus Stargardt bei einer 55-jährigen Patientin.

Das Autofluoreszenz-Bild des linken Auges zeigt eine Makulaatrophie assoziiert mit fischförmigen hyperautofluoreszenten Sprenkeln, plus einige hypoautofluoreszente Sprenkel (A). Die Fluoreszein-Angiografie zeigt eine dunkle Choroidea (B). Beachten Sie, dass die peripapilläre Zone nicht betroffen ist. Die SD-OCT zeigt eine Atrophie der äußeren Retina sowie eine Atrophie des fovealen und perifovealen retinalen Pigmentepithels.

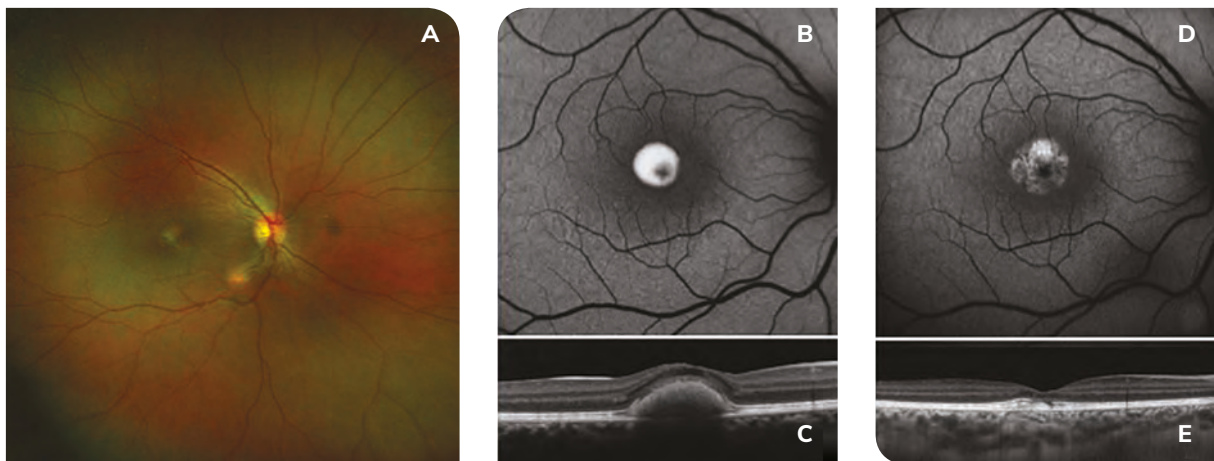


Abbildung 5: Multimodale Bildgebung eines Morbus Best bei einer 34-jährigen Patientin.

Das Ultra-Weitfeld-Farbfoto des Fundus (Optos®) des rechten Auges zeigt eine einzelne Ablagerung von vitelliformem Material (A). Das initiale Autofluoreszenz-Foto zeigt, dass das Material rund und hyperautofluoreszent ist (B). In der SD-OCT ist es im subretinalen Raum lokalisiert (C). Zehn Jahre später ist das Material im Autofluoreszenz-Bild fragmentiert (D), mit einer Regression des Materials in der SD-OCT (E), was den Beginn der fovealen Atrophie auslöst.

2) Retinale Dystrophie über die Makula hinaus: Zapfen- und Zapfen-Stäbchen-Dystrophie

Genetische Fälle von retinaler Dystrophie können spät entdeckt werden. Wenn eine Patientin oder ein Patient mit einer atrophischen oder exsudativen Makulaläsion vorstellig wird, kann diese leicht mit AMD verwechselt werden, besonders bei Vorhandensein eines Makulaödems oder, in selteneren Fällen, neovaskulärer Komplikationen.

Wenn die retinale Bildgebung (OCT, Autofluoreszenz) oder die Patientenanamnese atypisch sind ist es wichtig, nach Photophobie, Nachtblindheit oder einer Retinaerkrankung in der Familienanamnese sowie nach assoziierten Zeichen im Fundus zu suchen, insbesondere in der retinalen Peripherie (z.B. Osteoblasten oder weiße Punkte). Eine elektrophysiologische Untersuchung sollte ebenfalls in Betracht gezogen werden (Vollfeld-ERG, Elektro-Okulogramm, multifokales ERG). Wenn es irgendwelche funktionellen Anomalien im Zapfen- und/oder Stäbchen-System insgesamt gibt, kann es kein einfacher Fall von AMD sein, da die funktionelle Störung in dem Fall weit über die Grenzen des hinteren Augenpols hinaus reicht.

Um zwischen Makuladystrophie, Zapfen-Dystrophie und Zapfen-Stäbchen-(oder Stäbchen-Zapfen)-Dystrophie zu unterscheiden ist es hilfreich, die anfänglichen Symptome (Nachtblindheit oder Photophobie), die Familienanamnese, assoziierte Zeichen im Fundus und die Prozentzahl der Reduktion der Reaktionsbandbreite im Zapfen- und Stäbchen-System im Vollfeld-ERG zu untersuchen (Abbildung 6).

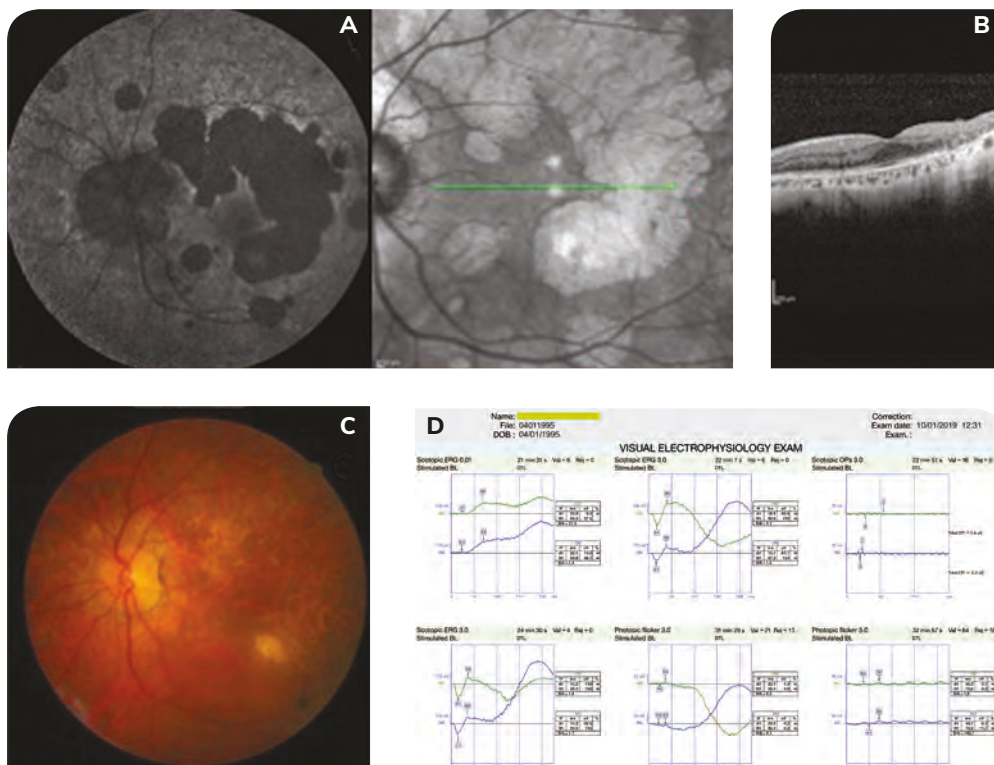


Abbildung 6: 82-jährige Frau, die seit mehreren Jahren aufgrund einer atrophischen AMD beobachtet wird.

Die atrophischen Läsionen im Fundus (C) sind ausgedehnt und die Patientin berichtet über einen beachtlichen Verlust der Unabhängigkeit, obwohl die Fovea unbeteiligt bleibt (A und B). Weiterführende Gespräche mit der Patientin enthüllen Blutsverwandtschaft, eine mehrere Jahre zurückliegende Photophobie und, jüngst, Nachtblindheit: Daher wird ein Vollfeld-ERG durchgeführt. (D) Die Reaktionen im ERG bestätigen eine Zapfen-Stäbchen-Dysfunktion, die kompatibel mit einer Diagnose von Zapfen-Stäbchen-Dystrophie ist, wahrscheinlich genetischen Ursprungs und autosomal rezessiv.

5. Medikamententoxizität

1) Synthetische anti-Malariamedikamente

Synthetische anti-Malariamedikamente (SAMs) sind weitverbreitet zur Behandlung chronischer inflammatorischer Erkrankungen.

Ihre toxischen Effekte auf die Retina sind seit langem bekannt, aber über den Mechanismus, der dies verursacht, weiß man nach wie vor wenig. Die Prävalenz variiert je nach Dosis und Behandlungsdauer: Der Hauptrisikofaktor ist die tägliche Dosis, die mit dem jeweiligen Gewicht korreliert.

In frühen Stadien können die Effekte der SAM-Toxizität nicht mit AMD verwechselt werden: Sie sind charakterisiert durch eine Verdünnung der ellipsoiden Zone und der äußeren Kernschicht, die die Erscheinungsform einer „fliegenden Untertasse“ hat. In den späten Stadien beginnt die RPE-Atrophie, wie ein Bullauge auszu-sehen, kann sich aber manchmal über einen großen Bereich des hinteren Augenpols ausdehnen. In diesen späten Formen kann eine Differenzialdiagnose schwierig werden, besonders wenn die Behandlung vor langer Zeit beendet wurde, wenn sich die Erkrankung langsam entwickelt hat und wenn die Patientin/der Patient mit einem Alter von rund 60 Jahren vorstellig wird und über eine ungeklärte reduzierte Sehschärfe mit signifikanter Makulaatrophie klagt.

Die Diagnose kann durch gezielte Befragung der Patientin/des Patienten bestätigt werden, und wenn keine oder nur teilweise Beteiligung der Fovea, keine Neovaskularisation, eine stark symmetrische Atrophie und im Allgemeinen Veränderungen in den Reaktionen des Zapfen-Stäbchen-Systems im Vollfeld-ERG vorliegen (Abbildung 7).

2) Tamoxifen

Tamoxifen ist ein Östrogenblocker, der primär als adjuvante Therapie bei hormonabhängigem Brustkrebs eingesetzt wird. Makulopathie wurde erstmals 1978 als Nebenwirkung festgestellt und ist durch gelbliche perifoveale Ablagerungen zusammen mit Pigmentmigration und angiografischer Leckage charakterisiert.

Makulopathie ist auch bei niedrigeren Dosierungen von Tamoxifen zu finden, und umfasst Makulaverdünnung, Kavitationen, die atrophisch erscheinen, und, in manchen Fällen, Pseudolöcher. Manche Patientinnen und Patienten können Veränderungen in der ellipsoiden Zone und den fovealen Fotorezeptoren aufweisen. In diesen Fällen sollte die Patientin/der Patient gefragt werden, ob sie diesen Wirkstoff angewendet haben – vor allem über längere Zeit – bevor die Diagnose atrophische AMD oder makuläre Teleangiektasie gestellt wird. Atrophische Läsionen, Pigmentmigration und pseudozystische Kavitationen scheinen nach Beendigung der Behandlung nicht reversibel zu sein, im Gegensatz zu anderen Zeichen, wie kornealen Ablagerungen und Makulaödem (Abbildung 8).

3) Deferoxamin

Deferoxamin ist ein Eisen- und Aluminium-Chelatbildner, der zur Behandlung von Hämochromatose und bei Patientinnen und Patienten, die mehrfach Bluttransfusionen erhalten, eingesetzt wird. Makulopathie ist nur eine der vielen Nebenwirkungen, und wurde erstmals in den 1980er Jahren als solche identifiziert. Sie betrifft vorwiegend das retinale Pigmentepithel und hat einen direkten toxischen Effekt auf die Zellen des RPE und/oder der Bruch'schen Membran mit Veränderungen des Pigmentepithels im Fundus, die in Autofluoreszenz-Bildern klarer zu sehen sind. In der fovealen Zone zeigt die SD-OCT eine Verdünnung des RPE mit Ablagerungen, Unregelmäßigkeiten oder Atrophie, Brüche in der ellipsoiden Linie, Schwächung der Fotorezeptoren und, in manchen Fällen, Röhrenbildung rund um die Bereiche der Atrophie. In frühen Stadien der Intoxikation kann die OCT eine seröse Pigmentepithelabhebung zeigen, die sich in die Außensegmente ausdehnt und sich mit der Beendigung der Behandlung rückbildet.

4) Ritonavir

Makulaatrophie sekundär zu einer Behandlung mit Ritonavir, einem HIV Protease-Inhibitor, wurde nie in klinischen Studien beschrieben, aber bei zahlreichen Patientinnen und Patienten nach vielen Jahren Behandlung gefunden (die Patientinnen und Patienten können älter als 55 Jahre sein, bevor die Läsionen entdeckt werden). Bereiche mit Atrophie des retinalen Pigmentepithels und der Fotorezeptoren sind umgeben von Bereichen mit Unregelmäßigkeiten in den Außensegmenten, den verzahnten Bereichen und der ellipsoiden Zone, zusammen mit Akkumulation von Pigment auf der retinalen Seite des RPE. Kristalline Ablagerungen sind aufgrund ihrer geringen Größe in der OCT weniger häufig zu sehen. Es ist wichtig, den verschreibenden Arzt/die verschreibende Ärztin zu kontaktieren, wenn diese Nebenwirkung beobachtet wird, da sie oft unbemerkt bleibt.

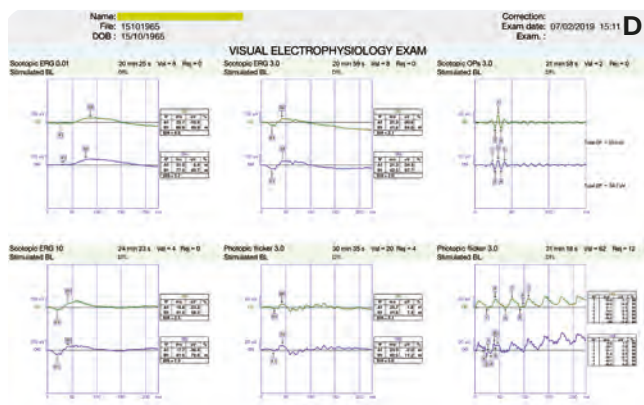


Abbildung 7: Eine 57-jährige Patientin mit progressivem, bilateralem Verlust der Sehschärfe.

Der Fundus (A) ist blass, aber die Atrophie ist sehr klar, obwohl sie die Fovea nicht direkt betrifft. Das Autofluoreszenz-Foto (B) zeigt eine subfoveale Atrophie, die sich in die Arkaden ausdehnt, mit Bereichen von heterogener Hypoautofluoreszenz und Hyperautofluoreszenz. In der SD-OCT (C) zeigt die unbeteiligte Fovea vermutlich, weshalb sich die Patientin ihre Unabhängigkeit erhalten hat; Sie war seit 15 Jahren nicht beim Arzt, obwohl sie synthetische anti-Malariamedikamente erhalten hat. Letztlich sind die Vollfeld-ERG-Reaktionen (D) von normaler Morphologie, aber die Amplituden sind niedriger, was eine Störung von sowohl Zapfen- als auch Stäbchen-System bestätigt.

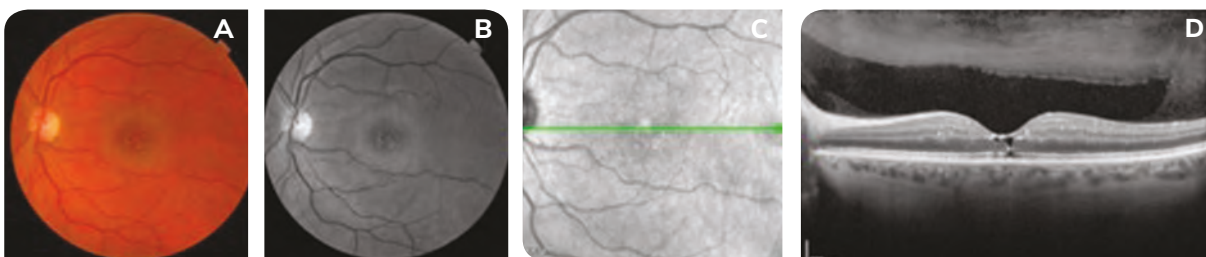


Abbildung 8: Eine weibliche Patientin mit verminderter Sehschärfe während einer selektiven Östrogenrezeptor-Modulator-Therapie gegen Brustkrebs.

Die Präsenz einer kristallinen Ablagerung im Fundus (A) in diesem Kontext legt nahe, dass dies die wahrscheinlichste Diagnose ist. Die Kristalle sind im Infrarotbild (C) und im Autofluoreszenz-Bild (B) leicht zu sehen. In der SD-OCT (D) bestätigt die Pseudo-Teleangiektasie mit intraretinalen Kavitationen und Veränderungen der ellipsoiden Linie ebenfalls die Diagnose.

6. CAR Syndrom (Krebs-assoziierte Retinopathie)

Wenn eine atypische atrophische Läsion entdeckt wird, sollte ein paraneoplastisches Syndrom in Betracht gezogen werden. Dies gilt zum Beispiel, wenn sich die Läsion und der Verlust der Sehschärfe zu schnell entwickeln, wenn die geringe Größe der Läsionen inkonsistent mit der Präsenz von schwerwiegenden Funktionsstörungen ist oder wenn Nachtblindheit und/oder Photophobie im Patientengespräch beschrieben werden. In diesen Fällen sollten Bilder mit weiterem Feld aufgenommen werden (55° und mehr) und eine Angiografie und ein Vollfeld-ERG (und/oder EOG) sollten durchgeführt werden. Wenn eine Atypie bestätigt wird, sollte eine komplette Untersuchung vorgenommen werden, um jegliche krebsartigen Läsionen zu identifizieren – diese Untersuchung umfasst Bluttests, PET-Scan und Mammografie – außer die Patientin/der Patient weiß bereits, dass sie/er einen Tumor hat.

Wenn Zweifel an der Ursache der Läsion bestehen bleiben, können Tests durchgeführt werden, um nach Serum-Antikörpern zu suchen, die spezifisch für paraneoplastische Syndrome sind.

Die Behandlung ist selbstverständlich eine Krebstherapie, aber die Prognose für die Sehfunktion bleibt oft trotzdem schlecht (Abbildung 9).

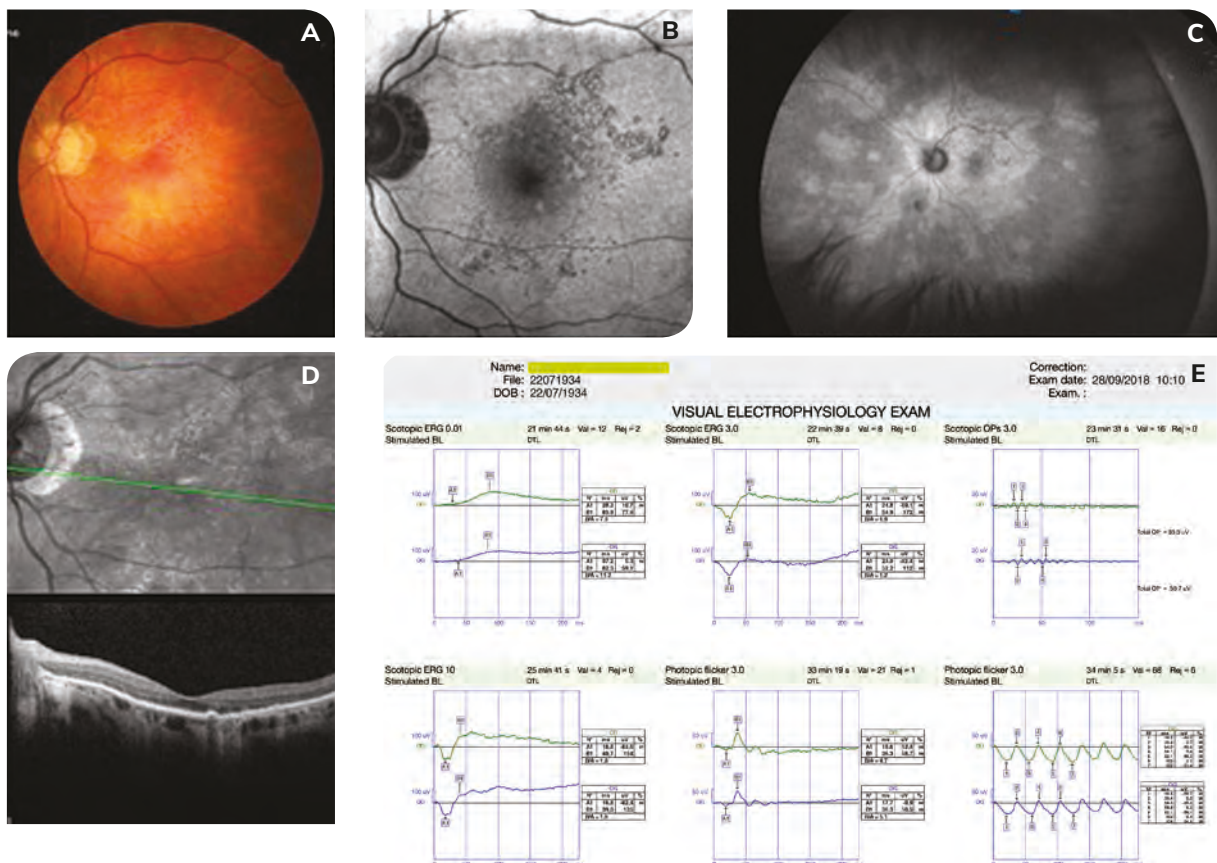


Abbildung 9: Eine 85-jährige Patientin sucht eine Zweitmeinung für atrophische AMD, da sie in den letzten Monaten einen signifikanten Verlust ihrer Selbstständigkeit erlebte.

Im Fundus (A) ist die atrophische Läsion unspezifisch, mit mehreren kleinen pigmentierten Punkten oberhalb der Fovea. Der atrophische Bereich rund um die Fovea hat eine traubenartige Erscheinungsform, was die Diagnose in Zweifel zieht (B). In den Ultra-Weitfeld-Fotos (C) gibt es sehr heterogene Bereiche von Hypoautofluoreszenz und Hyperautofluoreszenz, ohne offensichtliches Distributionsmuster. Fluoreszein- und Indocyaningrün-Angiografie schließen eine inflammatorische Erkrankung (White-Dot-Syndrom) aus. Die SD-OCT (D) bietet keinerlei weitere Information über den Ursprung dieser Läsion. Das Vollfeld-ERG (E) bestätigt eine moderate generelle retinale Dysfunktion, die – bei dieser Patientin mit kurzlichem, rapidem Verlust der Sehschärfe – den Verdacht auf ein paraneoplastisches Syndrom nahelegt. Eine weitere ätiologische Untersuchung bestätigte die Diagnose Darmkrebs, der zweifelsohne das paraneoplastische Syndrom verursacht hat.

7. Chorioretinale inflammatorische Erkrankungen

Chorioretinale inflammatorische Erkrankungen betreffen insbesondere junge, aktive Menschen. Sie können Makulaatrophie verursachen und werden, in seltenen Fällen, durch choroidale Neovaskularisation (CNV) verkompliziert, was es schwierig machen kann, die Erkrankung bei älteren Patientinnen und Patienten oder jenen im Vernarbungsstadium von AMD zu unterscheiden.

1) Multifokale Choroiditis (MFC) und punktförmige innere Choroidopathie

Derzeit sind einige Autorinnen und Autoren der Ansicht, dass sich diese beiden klinischen Bilder unterscheiden, während andere glauben, dass sie auf einem Kontinuum derselben Erkrankung liegen. Die Visus-Prognose für diese Patientinnen und Patienten hängt vom Stadium der makulären Komplikationen ab: aktive und/oder atrophische inflammatorische Makulaläsionen; CNV (6,7-76,9%), üblicherweise Typ 2; Makulaödem (0-37,5%); und epiretinale Membran (0-11%). Die Fundusuntersuchung zeigt weiße bis gelbliche makuläre und/oder periphere Flecken, die zur Atrophie fortschreiten und potenziell durch CNV verkompliziert werden. Es kann schwierig sein, die aktiven Flecken von CNV zu unterscheiden, wenn man konventionelle MMI anwendet. Nur 66,7% der CNV zeigen in der SD-OCT exsudative Zeichen. Die OCTA hat sich als sehr hilfreich bei der Diagnose dieser Erkrankung erwiesen, da sie CNV in einem frühen Stadium diagnostizieren kann (Abbildung 10). In der Literatur fand man für 6-14% der Läsionen, die man in der konventionellen MMI für aktive inflammatorische Flecken hielt, in der OCTA einen neovaskulären Fluss.

2) Multiple-Evanescent-White-Dot-Syndrom (MEWDS)

Das MEWDS ist eine akute, unilaterale Erkrankung, die durch multiple weiße bis gelbliche retinale Punkte charakterisiert ist. Es betrifft insbesondere junge, kurzsichtige Frauen. Seltene bilaterale Fälle wurden beschrieben. Bei der klinischen Untersuchung sind diese Punkte mit fovealer Granularität assoziiert. In der Indocyaningrün-Angiografie sind sie zahlreicher und in der späten Phase hypofluoreszent. In der SD-OCT können ein Bruch in der ellipsoiden Linie und Verzahnungen in der Nähe der Punkte sichtbar sein, mit einer fovealen subretinalen Hyperreflektivität in bestimmten Fällen. In der OCTA gibt es keine Anomalien der Choriokapillaris in Verbindung mit den Punkten. Das bestätigt, dass die Punkte in der äußeren Retina liegen. In den meisten Fällen heilen die Läsionen spontan innerhalb von vier bis acht Wochen ab. In seltenen Fällen können Komplikationen in Form von CNV, üblicherweise Typ 2, auftreten.

3) Akute posteriore multifokale plakoide Pigmentepitheliopathie (APMPPE)

APMPPE wurde als Erkrankung des retinalen Pigmentepithels beschrieben. Sie ist durch das Auftreten von weißlichen polyzyklischen Plaques am hinteren Augenpol gekennzeichnet, die in der Mehrzahl der Fälle spontan abheilen. Ein Rezidiv ist jedoch möglich, manchmal mit atrophischen makulären Komplikationen oder, seltener, CNV. Die beobachteten Anomalien können durch Ischämie der Choriokapillaris verursacht werden.

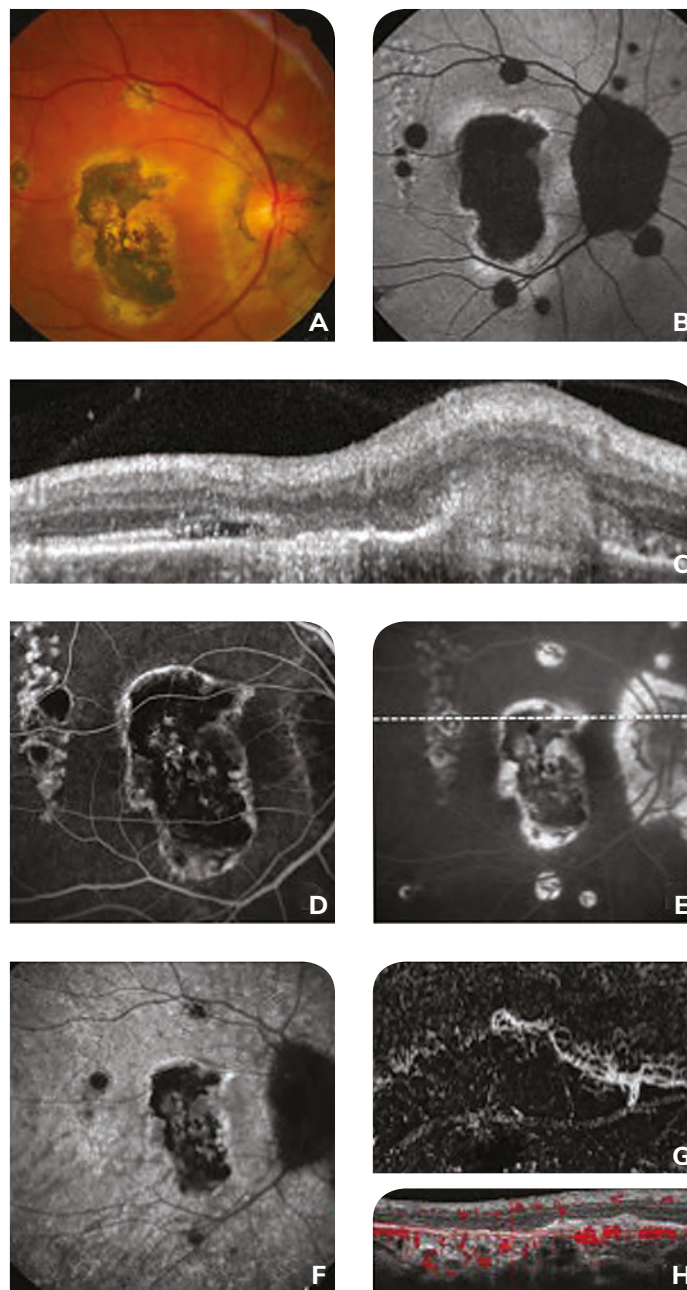


Abbildung 10: Multimodale Bildgebung bei einer 57-jährigen Patientin mit multifokaler Choroiditis, die durch Typ 2 choroidale Neovaskularisation entlang der Ränder eines Bereichs mit Makulaatrophie im rechten Auge verkompliziert wird.

Das Fundusfarbfoto (A) zeigt mehrere atrophische Flecken, die hypoautofluoreszent sind (B). Der SD-OCT Schnitt (C) durch den superiores Abschnitt der Makulaatrophie (gepunktete Linie in Bild E) zeigt eine subretinale Hyperreflektivität in Zusammenhang mit einer SRD, die kompatibel mit Typ 2 CNV ist. Die Fluoreszein-Angiografie zeigt eine frühe Hyperfluoreszenz (D) mit einer späten Leakage aus der Läsion (E) und eine Spät-Phasen Plaque in der ICG (F). Zuletzt zeigt die OCTA in der manuell segmentierten Aufnahme den neovaskulären Fluss zwischen dem retinalen Pigmentepithel und dem Bereich 20 µm darunter (G), mit Fluss im korrespondierenden B-Scan-Schnitt (H), was die neovaskuläre Komplikation bestätigt.

4) Serpiginöse Choroiditis

Serpiginöse Choroiditis ist eine chronische, wiederkehrende, oft bilaterale Erkrankung mit – typischerweise – fingerartigen peripapillären Läsionen und zentrifugaler Progression. Sie ist eine Erkrankung der Choriokapillaris. Patientinnen und Patienten mit dieser Erkrankung sollten auf eine TB-Infektion untersucht werden. Die ICG-Angiografie zeigt hypoautofluoreszente Läsionen, die mit einer Ischämie der Choriokapillaris korrespondieren. In der OCTA kann daher eine Hypoperfusion der Choriokapillaris gefunden werden, unabhängig vom Krankheitsstadium. Die Erkrankung weist in 35% der Fälle neovaskuläre Komplikationen auf.

5) Persistierende plakoide Makulopathie (PPM)

Diese Erkrankung wurde erstmals von Golchet *et al.* im Jahr 2005 als ähnlich der serpiginösen Choroiditis beschrieben, mit chronischen Makulaläsionen, die die papilläre Zone aussparen, aber mit normaler oder subnormaler Sehschärfe. In der OCTA wurde eine Hypoperfusion der Choriokapillaris rund um die Läsionen gefunden, was nahelegt, dass die Erkrankung sekundär zu dieser Hypoperfusion auftritt. Eine CNV entwickelt sich in 92% der Fälle.

6) Birdshot- (Schrotschuss-) Chorioretinopathie

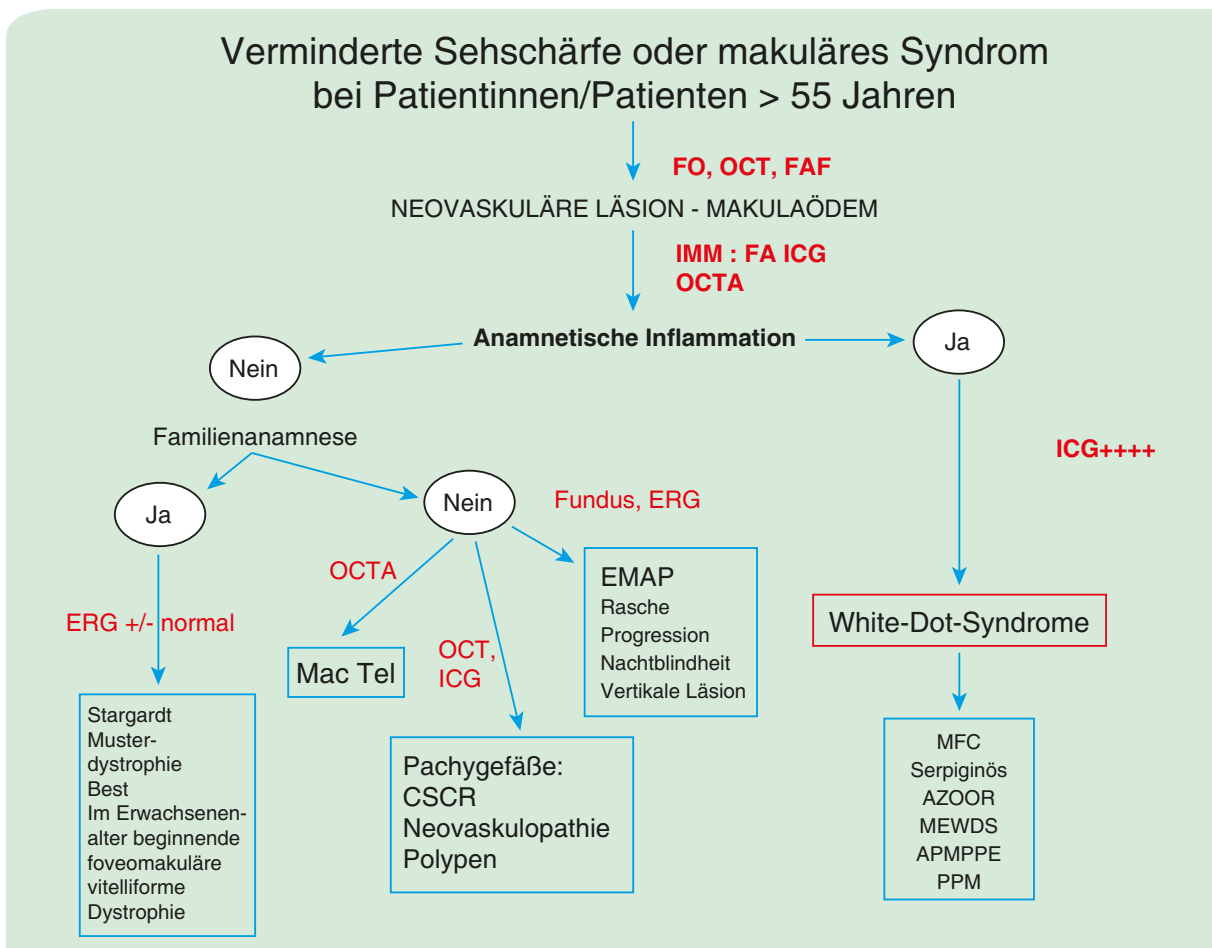
Dies ist eine seltene bilaterale Chorioretinopathie mit einer abgeschwächten inflammatorischen Reaktion in der Vorderkammer, Vitritis, Vaskulitis und weißlichen Punkten. Sie ist stark assoziiert mit HLA-A29. Ihre Komplikationen sind Makulaödem (100%), epiretinale Membran, CNV (11%), Atrophie und Vaskulitis.

7) Akute zonale okkulte äußere Retinopathie (AZOOR)

Diese seltene Retinopathie ist charakterisiert durch eine Abgrenzungslinie, die den Rand des Bereichs der Erkrankungsprogression markiert; ein „trizonales“ Muster, das durch eine normale Autofluoreszenz außerhalb der Abgrenzungslinie (Zone 1), eine heterogene granuläre Hyperfluoreszenz der AZOOR-Läsion (Zone 2) und eine Hypoautofluoreszenz, die mit der choroidalen Atrophie korrespondiert (Zone 3), entsteht; und multizonale progressive Anomalien. Die Läsionen sind typischerweise peripapillär mit zentrifugaler Progression, aber es wurden Fälle von zentripetaler Progression beschrieben.

Zusammenfassung

Die häufigste Ursache von Atrophie und Neovaskularisation bei Patientinnen und Patienten über 55 Jahren ist AMD. Es müssen jedoch verschiedene Differenzialdiagnosen berücksichtigt werden, vor allem bei Abwesenheit von Drusen. Ein sorgfältig geführtes Patientengespräch (Erkrankungsanamnese, Familienanamnese, Medikation), klinische Untersuchung mit MMI plus OCTA und, in manchen Fällen, zusätzliche Untersuchungen (ERG, EOG) sind essenziell, um die richtige Diagnose zu stellen und die Behandlung und Beobachtung entsprechend zu adaptieren.



DVA: Reduzierte Sehschärfe; F: Fundus; FAF: Fundus-Autofluoreszenz; MMI: Multimodale Bildgebung; FA: Fluoreszein-Angiografie; ICG: Indocyaningrün-Angiografie.

Die wichtigsten Differenzialdiagnosen von AMD

- Pachychoiridea (zentrale seröse Chorioretinopathie, pachychoiridale Neovaskulopathie, polypoidale chorioidale Vaskulopathie)
- EMAP
- Idiopathische makuläre Teleangiektasie
- Vererbte Retinadegeneration: Musterdystrophie, MIDD und MELAS, zentrale areoläre chorioidale Dystrophie, Morbus Stargardt, Morbus Best, Zapfen- oder Zapfen-Stäbchen-Dystrophie
- Medikamententoxizität
- CAR-Syndrom
- Chorioretinale inflammatorische Erkrankungen (MFC, MEWDS, APMPE, PPM, Birdshot (Schrotschuss), serpiginöse Choroiditis, AZOOR)

Literatur

- Pachychoiridae:

Warrow DJ, Hoang QV, Freund KB. Pachychoroid pigment epitheliopathy. *Retina* 2013;33:1659-72.
Pang CE, Freund KB. Pachychoroid neovascularopathy. *Retina* 2015;35:1-9.
Astroz P, Balaratnasingam C, Yannuzzi LA. Cystoid Macular Edema and Cystoid Macular Degeneration as a Result of Multiple Pathogenic Factors in the Setting of Central Serous Chorioretinopathy. *Retin Cases Brief Rep* 2017;11 Suppl 1:S197-S201.
Dansingani KK, Balaratnasingam C, Klufas MA, et al. Optical Coherence Tomography Angiography of Shallow Irregular Pigment Epithelial Detachments In Pachychoroid Spectrum Disease. *Am J Ophthalmol* 2015;160:1243-54 e2.
Costanzo E, Cohen SY, Miere A, et al. Optical Coherence Tomography Angiography in Central Serous Chorioretinopathy. *J Ophthalmol* 2015;2015:134783.
Bousquet E, Bonnin S, Mrejen S, et al. Optical Coherence Tomography Angiography of Flat Irregular Pigment Epithelium Detachment in Chronic Central Serous Chorioretinopathy. *Retina* 2018;38:629-38.
Dansingani KK, Gal-Or O, Sadda SR, et al. Understanding aneurysmal Type 1 neovascularization (polypoidal choroidal vasculopathy): a lesson in the taxonomy of 'expanded spectra' - a review. *Clin Exp Ophthalmol* 2018;46:189-200.

- EMAP:

Hamel, CP, Meunier I, Arndt I, et al. Extensive Macular Atrophy with Pseudo-drusen-like Appearance: A New Clinical Entity. *American Journal of Ophthalmology* ; 2009: 609 20.
Douillard A Picot MC, Delcourt C, et al. Dietary, Environmental, and Genetic Risk Factors of Extensive Macular Atrophy with Pseudo-drusen, a Severe Bilateral Macular Atrophy of Middle-Aged Patients. *Scientific Reports* ; 2018: 6840

- Makuläre Teleangiectasie:

Gass JD, Blodi BA. Idiopathic juxtafoveal retinal telangiectasis. Update of classification and follow up study. *Ophthalmology* ; 1993 :1536-1546
Yannuzzi LA., Bardal AM, Freund KB et al. Idiopathic Macular Telangiectasia. *Retina* 2006 450 60.
Toto, L, Di Antonio L, Mastropasqua R, et al. Multimodal Imaging of Macular Telangiectasia Type 2: Focus on Vascular Changes Using Optical Coherence Tomography Angiography. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* ; 2016 : 268-276.
Capuano, V, Miere A, Amoroso F, et al. Uncommon retinal vascular diseases. 2016 ; 453-73.
Spaide RF, Yannuzzi LA, Maloca PM. Retinal-choroidal anastomosis in macular telangiectasia Type 2 . *Retina* ; 2018 : 1920 29.

- Vererbte Retinadegeneration:

Van den Ouweland JM, Lemkes HH, Ruitenbeek W, et al. Mutation in mitochondrial tRNA(Leu)(UUR) gene in a large pedigree with maternally transmitted type II diabetes mellitus and deafness. *Nat Genet* 1992;1:368-71.
Massin P, Guillausseau PJ, Viallettes B, et al. Macular pattern dystrophy associated with a mutation of mitochondrial DNA. *Am J Ophthalmol* 1995;120:247-8.
Gerber S, Rozet JM, van de Pol TJ, et al. Complete exon-intron structure of the retina-specific ATP binding transporter gene (ABCR) allows the identification of novel mutations underlying Stargardt disease. *Genomics* 1998;48:139-42.
Querques G, Bocco MC, Soubbrane G, Souied EH. Intravitreal ranibizumab for choroidal neovascularization associated with Stargardt's disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246:319-21.
Hamel C, et al. Retinitis Pigmentosa, Orphanet J Rare Dis, 2006, :40
Berger W et al : The molecular basis of human retinal and vitreoretinal diseases ; *Prog Retin Eye Res*, 2010, 29 :335-375.
Lima et al, Structural assesment of hyperautofluorescent ring in patients with retinitis pigmentosa, *Retina*, 2009, 1025-1031.
Hajali et al. The prevalence of cystoids macular oedema in retinitis pigmentosa patients determined by OCT, *Br J Ophthalmol*, 2008, 92, 1065-1068.
Sayadi J, Miere A, Souied EH, et al. Type 3 Neovascularization Associated with Retinitis Pigmentosa. *Case Reports in Ophthalmology* ; 2017: 245 49.

- Medikamententoxizität:

Marmor MF, Kellner U, Lai TYY, et al. American Academy of Ophthalmology. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy (2016 Revision). *Ophthalmology* 2016:1386-94.
Nair AA, Marmor MF. ERG and other discriminators between advanced hydroxychloroquine retinopathy and retinitis pigmentosa. *Documenta Ophthalmologica*. 2017: 175-183
Koinzer S, Klettner A, Treumer F, et al. Correlation of fundus autofluorescence, spectral-domain optical coherence tomography, and microperimetry in late deferoxamine maculopathy. *Retinal Cases Brief Report* 2012:50-5.
Kaiser-Kupfer MI, Lippman ME. Tamoxifen retinopathy. *Cancer Treat Rep* 1978:315-20.
Kaiser-Kupfer MI, Kupfer C, Rodrigues MM. Tamoxifen Retinopathy: A Clinicopathologic Report. *Ophthalmology* 1981:89-93.
Faure C, Paques M, Audo I. Electrophysiological features and multimodal imaging in ritonavir-related maculopathy. *Documenta Ophthalmologica*. 2017:241-8.

- CAR-Syndrom:

Sadowski, B., Kriegbaum C, Apfelstedt-Sylla E. Tamoxifen Side Effects, Age-Related Macular Degeneration (AMD) or Cancer Associated Retinopathy (CAR)? *European Journal of Ophthalmology*. 2001: 309 12.

- Chorioretinale inflammatorische Erkrankungen:

Spaide RF, Goldberg N, Freund KB. Redefining multifocal choroiditis and panuveitis and punctate inner choroidopathy through multimodal imaging. *Retina* 2013;33:1315-24.
Astroz P, Miere A, Mrejen S, et al. Optical Coherence Tomography Angiography to Distinguish Choroidal Neovascularization from Macular Inflammatory Lesions in Multifocal Choroiditis. *Retina* 2017.
Jampol LM, Sieving PA, Pugh D, et al. Multiple evanescent white dot syndrome. I. Clinical findings. *Arch Ophthalmol* 1984;102:671-4.
Yannuzzi NA, Swaminathan SS, Zheng F, et al. Swept-Source OCT Angiography Shows Sparing of the Choriocapillaris in Multiple Evanescent White Dot Syndrome. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2017;48:69-74.
Gass JD. Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy. *Arch Ophthalmol* 1968;80:177-85.
Bowie EM, Sletten KR, Kayser DL, Folk JC. Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy and choroidal neovascularization. *Retina* 2005;25:362-4.
Golchet PR, Jampol LM, Wilson D, et al. Persistent placoid maculopathy: a new clinical entity. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2006;104:108-20.
Puche N, Hera R, Terrada C, Souied EH. Persistent Placoid Maculopathy Imaged by Optical Coherence Tomography Angiography. *Retin Cases Brief Rep* 2016;10:297-301.
Mrejen S, Khan S, Gallego-Pinazo R, et al. Acute zonal occult outer retinopathy: a classification based on multimodal imaging. *JAMA Ophthalmol* 2014;132:1089-98.

Mikroernährung und altersbedingte Makuladegeneration

Sergio Piscitello, Pierre Sustronck

AMD ist eine komplexe, multifaktorielle Erkrankung. Es wurde gezeigt, dass die Genetik eine wichtige Rolle bei der Prädisposition für AMD spielt, aber Umweltfaktoren – sowohl protektiv als auch verstärkend – sind ebenfalls wesentlich. Mehrere genetische Polymorphismen wurden bis heute identifiziert, vor allem Gene, die am Komplementsystem (CFH, C3, C2, CFI, CFB), dem Cholesterinmetabolismus (CETP, LIPC, ABCA1, APOE), der Re-Modellierung der extrazellulären Matrix (TIMP3 und COL8A1) und am oxidativen Stress (ARMS2) beteiligt sind. Während die Genetik, die Präsenz dieser Polymorphismen und das Patientenalter nicht modifizierbare Risikofaktoren sind, gibt es andere, modifizierbare Faktoren. Die wichtigsten sind Rauchen, Übergewicht und eine Ernährungsweise, bei der bestimmte Mikronährstoffe fehlen. Es gibt drei Haupttypen von Mikronährstoffen, die eine protektive Rolle bei AMD zu spielen scheinen: anti-oxidative Vitamine und Mineralstoffe, Makulapigmente und mehrfach ungesättigte Omega-3-Fettsäuren.

1. Vitamine und Mineralstoffe

Der AREDS Report No. 8¹, publiziert im Jahr 2001, bot die erstmalige Evidenz für die protektive Rolle von Vitaminen und Mineralstoffen bei AMD. AREDS war eine randomisierte, doppelblinde Multi-Center-Studie an 3.640 Patientinnen und Patienten, die für einen durchschnittlichen Zeitraum von 6,3 Jahren beobachtet wurden. Die Patientinnen und Patienten wurden in vier Kategorien geteilt, basierend auf dem Schweregrad ihrer AMD (Tabelle 1). Die Patientinnen und Patienten erhielten eine der folgenden vier Behandlungen: Placebo (933 Personen), Zink (945 Personen), Antioxidantien (904 Personen) und Zink + Antioxidantien (833 Personen). Die verabreichten Dosen von Vitamin E, Vitamin C und Zink waren deutlich über den empfohlenen Tagesdosen (Tabelle 2). Nach 5 Jahren lag die Wahrscheinlichkeit für Progression zu schwerer AMD bei den Patientinnen und Patienten der Kategorien 3 und 4 in der Placebo-Gruppe bei 28%. Das Risiko war – statistisch signifikant – niedriger in den Gruppen, die mit Zink (21%) und Zink + Antioxidantien (20%) supplementiert wurden (Abbildung 1). Dies war die erste prospektive, randomisierte Interventionsstudie, die zeigte, dass eine Supplementation mit Zink + Antioxidantien zu einer 25-prozentigen Risikoreduktion für Progression zu schweren Formen von AMD bei Patientinnen und Patienten der Kategorien 3 und 4 führt.

Hinsichtlich der Sehschärfe nach 5 Jahren, lag die Wahrscheinlichkeit für einen Sehverlust von mindestens 15 Buchstaben bei Kategorie 3 und 4 Patientinnen und Patienten der Placebogruppe bei 29% und für jene, die mit Zink + Antioxidantien behandelt wurden, bei 23%. Eine der Limitationen der Studie war, dass sie nicht dazu konzipiert war, zu identifizieren, ob diätetische Supplemente die Krankheitsprogression bei Patientinnen und Patienten, die bereits schwere AMD in beiden Augen haben, reduziert.

Kategorie 1	Mehrere kleine Drusen (< 63 µm Durchmesser) oder keine Drusen
Kategorie 2	Zahlreiche kleine Drusen, Pigment-Anomalien oder zumindest eine intermediäre Druse (> 63 µm Durchmesser)
Kategorie 3	Zahlreiche intermediäre Drusen oder geografische Atrophie, die die zentrale Makula nicht betrifft, oder zumindest eine große Druse (> 125 µm Durchmesser)
Kategorie 4	Schwere AMD in einem Auge oder Sehschärfe geringer als 20/32 in einem Auge aufgrund von nicht-schwerer AMD

Tabelle 1

Antioxidantien	<ul style="list-style-type: none"> • Vitamin C 500 mg/Tag • Vitamin E 400 IU/Tag • Beta-Carotin 15 mg/Tag (nur wenn der Patient/die Patientin Nichtraucher/in ist)
Zink und Kupfer	<ul style="list-style-type: none"> • Zinkoxid 80 mg/Tag • Kupferoxid 2 mg/Tag (um Anämie vorzubeugen)

Tabelle 2

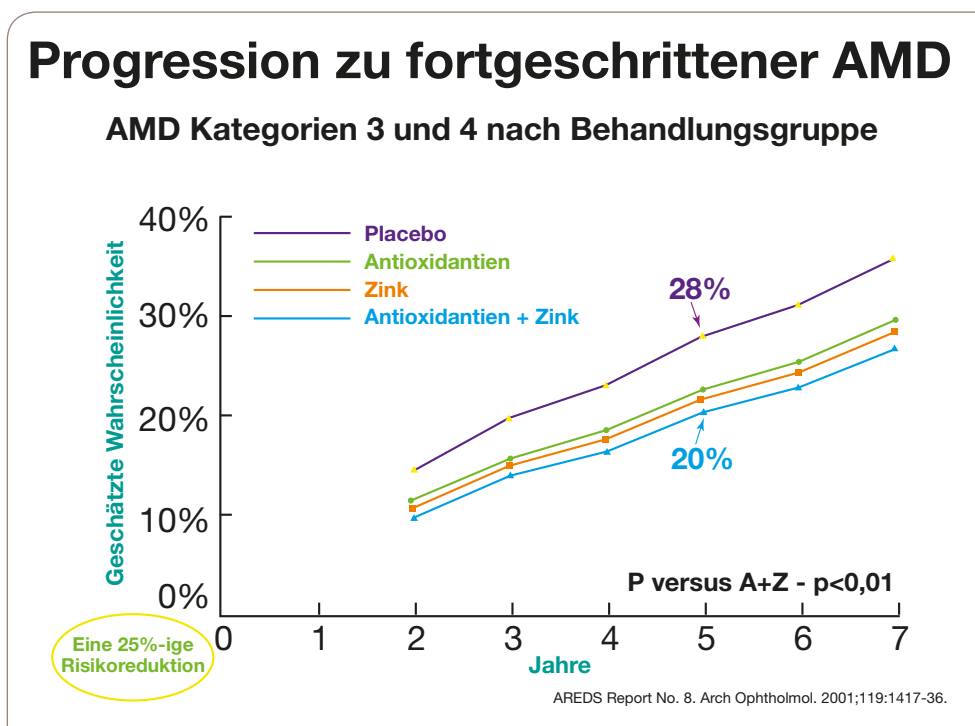


Abbildung 1: Wahrscheinlichkeit, mit der Zeit eine fortgeschrittene AMD zu entwickeln (AREDS).

2. Makulapigment

1) Definition

In der Natur kommen über 600 Carotinoide vor, von denen 140 verzehrbar sind. Drei davon sind die Hauptkomponenten des gelben Makulapigments. Diese drei Isomere im Makulapigment sind Lutein (strukturell verwandt mit Alpha-Carotin), Zeaxanthin (verwandt mit Beta-Carotin) und, in geringerem Ausmaß, Meso-Zeaxanthin (ein Isomer von Zeaxanthin). Sie gehören zu einer Subgruppe der Carotinoide, die als Xanthophyll-Pigment bekannt sind. Etwa 20 Carotinoide sind im menschlichen Serum zu finden, die fünf wichtigsten sind Lycopin, Alpha-Carotin, Beta-Carotin, Lutein und Zeaxanthin. Nur Lutein, Zeaxanthin und Meso-Zeaxanthin finden sich in der Makula, in rund 10.000-fachen Konzentrationen, als sie im Serum zu finden sind.

Die höchsten Konzentrationen finden sich im Zentrum der Fovea, wo Zeaxanthin überwiegt. Lutein ist jedoch im peripheren Bereich in höheren Konzentrationen als Zeaxanthin zu finden. Alle drei sind vorwiegend in der Henle-Faserschicht konzentriert (Zeaxanthin vorwiegend in den Zapfen und Lutein in den Stäbchen), aber sie sind auch im retinalen Pigmentepithel und in den Fotorezeptor-Außensegmenten zu finden.

2) Protektive Rolle der Supplementierung

Makulapigment verbessert die visuelle Leistung der Makula indem es die chromatische Aberration und Blendung reduziert. Es hat auch anti-oxidative Eigenschaften, sowohl direkt (als anti-oxidative Substanz) und indirekt (indem es kurze Wellenlängen herausfiltert, was einen photochemischen Schutz via Lipofuszin bietet), sowie anti-inflammatorische Eigenschaften. Zeaxanthin und Lutein werden nicht vom Körper synthetisiert und müssen gänzlich durch die Nahrung zugeführt werden. Zahlreiche Studien haben die protektiven Eigenschaften einer Carotinoid-reichen Ernährung gegenüber dem AMD-Risiko hervorgehoben.

In den 1990er Jahren waren Seddon *et al.* die ersten, die zeigten, dass eine Erhöhung des Konsums von Nahrungsmitteln, die reich an bestimmten Carotinoiden sind – insbesondere bestimmtes dunkelgrünes Blattgemüse – das Risiko, eine fortgeschrittene oder exsudative AMD zu entwickeln, senken kann³. Die prospektive POLA-Studie² mit 2.584 Patientinnen und Patienten, bewies, dass das AMD-Risiko (frühe oder schwere AMD) bei Personen mit hohen Zeaxanthin- und Lutein-Plasmakonzentrationen um 79% geringer ist. In der Eye Disease Case Control Study Group⁵ hatten Personen mit höheren Carotinoid-Serumkonzentrationen ein deutlich geringeres Risiko für neovaskuläre AMD. Im Jahr 2003 fand eine Studie von Gale *et al.*⁴ heraus, dass dieses Risiko bei Personen mit niedrigeren Zeaxanthin-Plasmakonzentrationen signifikant höher war. Im Jahr 2006 zeigte die CAREDS Studie⁶, dass Ernährungsweisen, die reich an Zeaxanthin und Lutein sind, gesunde Frauen unter 75 Jahren davor schützen können, eine intermediäre AMD zu entwickeln. Andere epidemiologische Studien kamen zu ähnlichen Ergebnissen²². Die AREDS2 Studie betrachtete auch die Omega-3-Supplementierung, und verglich dies mit der Supplementierung, die in der ersten AREDS Studie²³ geprüft wurde.

3) Einfluss auf die Lebensqualität

Die randomisierte, doppelblinde, prospektive Interventionsstudie LAST⁷, mit solider Methodik, untersuchte 90 Patientinnen und Patienten mit atrophischer AMD 12 Monate lang.

Die Autorinnen und Autoren evaluierten den Effekt einer Supplementation mit Lutein allein oder in Kombination mit anderen Carotinoiden und Antioxidantien auf die optische Dichte des Makulapigments (MPOD). Die Messung erfolgte mit heterochromatischer Flicker Photometrie (MacularMetrics® Gerät) und mit objektiven Sehtests. Die MPOD stieg in der Lutein-Gruppe (L) um 36% und in der Lutein + Antioxidantien-Gruppe (L/A) um 43% (Abbildung 2). Außerdem erhöhte sich die Sehschärfe in der L-Gruppe um 5,4 Buchstaben und in der L/A-Gruppe um 3,5 Buchstaben. Die Kontrastsensitivität verbesserte sich in beiden Gruppen und die Lebensqualität (gemessen mit einem VF-14 Fragebogen, der sich auf die subjektive Erholung nach Blendung bezieht) verbesserte sich in der L/A-Gruppe.

Diese Ergebnisse legen nahe, dass Xanthophyll-Pigmente eine protektive Rolle in der Prävention von AMD spielen.

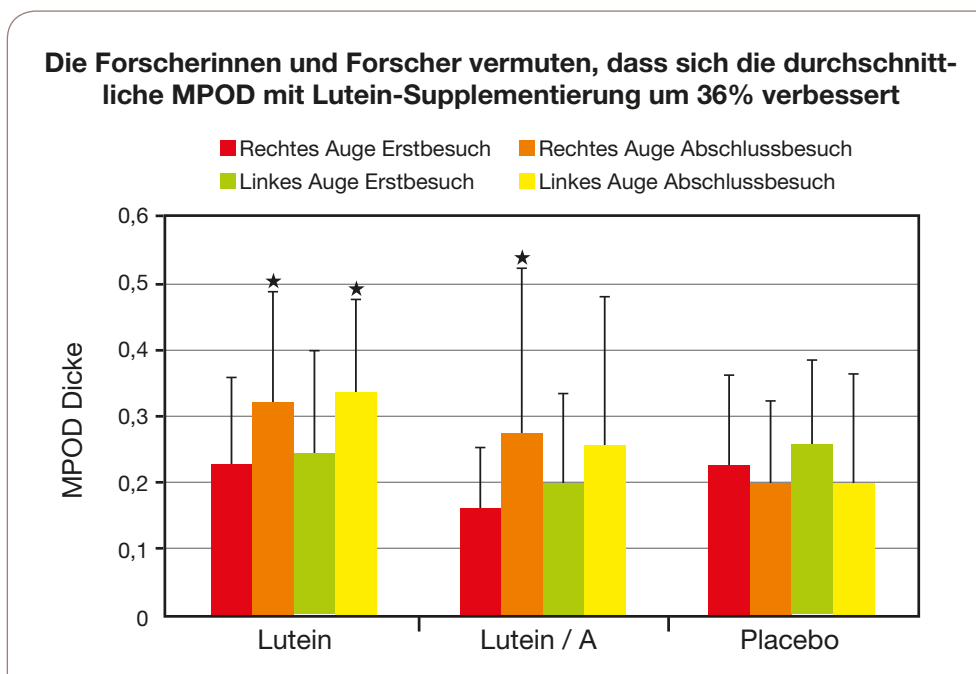


Abbildung 2: Entwicklung der MPOD mit verschiedenen Supplementationen (LAST).

3. Mehrfach ungesättigte Omega-3 Fettsäuren (Vitamin F)

1) Definition

Fettsäuren werden als "ungesättigt" bezeichnet, wenn sie zumindest eine kovalente Doppelbindung zwischen den Kohlenstoffatomen (C=C) aufweisen. Manche dieser Fettsäuren (wie Omega-3 und Omega-6) können nicht vom Körper synthetisiert werden und müssen über die Nahrung zugeführt werden.

2) DHA

Eicosapentaensäure (EPA) wird teilweise in Docosahexaensäure (DHA) und Omega-3 umgewandelt, nachdem sie über den Darm aufgenommen wurde. Omega-3 hat zahlreiche biologische Effekte auf die Blutgefäße und das Gewebe. Es wirkt über Signaltransduktion, Regulierung der Gen-Expression und Remodellierung der Zellmembranen. DHA ist eine wichtige Lipidkomponente der Fotorezeptormembranen, wo sie eine essenzielle Rolle beim Erhalt ihrer strukturellen und funktionellen Integrität spielt. In der Retina erhöht DHA die Mitochondrien-Aktivität und hat anti-oxidative, anti-inflammatorische, anti-apoptotische und anti-angiogenetische Effekte. Die kontinuierliche Erneuerung der retinalen Membranen erfordert eine konstante Omega-3 Quelle. Daher können Ernährungsweisen, die reich an DHA und EPA sind, die retinale Funktion verbessern und die Entwicklung einer AMD verzögern.

3) Vermutete Schutzfunktion

In den 2000er Jahren haben zahlreiche wissenschaftliche Studien einen Zusammenhang zwischen Ernährungsweisen, die reich an DHA und arm an gesättigten Fettsäuren sind, und einer Risikoreduktion für neovaskuläre AMD festgestellt.

Seddon *et al.* zeigten, dass eine erhöhte Omega-3 Einnahme bei Personen mit einer Linolensäure-armen (Linolensäure ist eine Omega-6 Fettsäure) Ernährung mit einem niedrigeren AMD-Risiko verbunden ist⁸. Studien von Smith W⁹, Augwood¹⁰ und Merle¹¹, die US-Twin-Study¹² und die POLANUT¹³ Studie fanden heraus, dass ein häufigerer Konsum von Omega-3-reichem Fisch mit einem reduzierten Risiko für neovaskuläre AMD verbunden ist. Diese Studienergebnisse zeigen, dass die Rolle verschiedener Arten von diätetischen Lipiden komplex ist, vor allem die Beziehung zwischen gesättigten Fetten, Omega-3, Omega-6 und Cholesterin.

In der Blue Mountains Eye Study wurde ein eindeutiger Zusammenhang zwischen häufigerem Fischkonsum und einem reduzierten Risiko für schwere AMD beobachtet¹⁴. Eine andere Studie, die von Augwood *et al.* durchgeführt wurde, untersuchte spezifisch den protektiven Effekt von EPA und DHA bei älteren Personen und fand heraus, dass der zumindest 1 Mal wöchentliche Konsum von Fischöl genauso vor neovaskulärer AMD schützte, wie eine hohe diätetische Einnahme von DHA und EPA¹⁵. Im Jahr 2009 fand man in der Pilot-Studie NAT1 heraus, dass eine Omega-3 Supplementierung (DHA 480 mg/Tag; EPA 720 mg/Tag) gut verträglich war und die Omega-3 Konzentrationen im Serum und den Membranen der roten Blutkörperchen deutlich anstiegen¹⁶.

Basierend auf all diesen Studien wurde lange Zeit angenommen, dass Nahrungsergänzungsmittel, die reich an Omega-3 sind, die Inzidenz und Progression von AMD reduzieren würden. Im Jahr 2013 stellten die AREDS2^{17,23} und die NAT2¹⁸ Studien die präventiven Effekte einer Omega-3 Supplementierung jedoch in Frage.

NAT2 war eine randomisierte, doppelblinde prospektive Vergleichsstudie, die an Patientinnen und Patienten mit unilateraler neovaskulärer AMD (CNV) durchgeführt wurde. Sie erhielten DHA (840 mg/Tag) und EPA (270 mg/Tag) oder Placebo oral für einen Zeitraum von drei Jahren. Der Zeitraum bis zur bilateralen Beteiligung war zwischen der behandelten Gruppe (19,5 ±10,9 Monate) und der Placebo-Gruppe (18,7 ±10,6 Monate) nicht signifikant unterschiedlich. Ähnlich dazu gab es auch bei der Inzidenz von CNV keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen (28,4% vs. 25,6%). Eine Analyse der Fettsäurespiegel in den Membranen der roten Blutkörperchen identifizierte jedoch eine Subgruppe (das obere Terzil) von supplementierten Patientinnen und Patienten, die regelmäßig hohe Spiegel von DHA+EPA in diesen Membranen aufwiesen. Diese Subgruppe hatte ein beinahe 70% geringeres Risiko, eine CNV im zweiten Auge zu entwickeln, als jene im unteren Terzil (p=0,047).

Die Ergebnisse der AREDS2 Studie (Multi-Center, randomisiert, doppelblind über 5 Jahre) waren unerwartet. In dieser Studie entwickelten 507 Patientinnen und Patienten, die mit EPA+DHA (650 mg/Tag + 350 mg/Tag) supplementiert wurden schwere AMD, im Vergleich zu 493 in der Kontrollgruppe, die mit der AREDS-Formulierung supplementiert wurden (HR 0,97; 95% CI 0,82-1,16, p=0,7), was nahelegt, dass Omega-3 keinen signifikanten zusätzlichen Schutz bietet. Es kann jedoch sein, dass das Studiendesign es unmöglich machte, irgendeinen prophylaktischen Effekt von Omega-3 zu zeigen, wenn man die niedrige DHA-Einnahme während der Studie bedenkt sowie die Anwendung von DHA-Ethylester und das Versäumnis, die tatsächliche Einnahme der Kapseln mittels Messung der Membran-Fettsäuren zu überprüfen.

Man sollte beachten, dass es mehrere Faktoren gibt, die die Zuverlässigkeit dieser Studien beeinflussen könnten. Dazu zählen der Patientenkonsum von relevanter funktioneller Nahrung, nicht bekannt gegebene zusätzliche Selbst-Supplementierung in der Kontrollgruppe und Non-Compliance in der behandelten Gruppe. Der einzige Weg, die Vorteile von Omega-3 auf eine langsam fortschreitende Erkrankung wie AMD zu ermitteln, ist, die Membran-Fettsäuren zu messen.

4) Interaktionen mit dem Genotyp

Komplexe Interaktionen zwischen Genotyp und Ernährung sollten nicht unterschätzt werden. Eine Studie von Reynolds *et al.*¹⁹ fand heraus, dass Personen, die homozygot für den Genotyp ARMS2/HTRA1 sind, welcher ein hohes Risiko für AMD birgt, durch eine erhöhte DHA-Einnahme vor geografischer Atrophie geschützt werden können. Jene, die den Genotyp für dieses Risiko nicht haben, werden nicht geschützt. Merle BM *et al.* kommen zu dem Schluss, dass eine genetische Prädisposition für AMD, die aus der CFH Y402H Variante stammt, die Vorteile einer DHA-Supplementierung limitiert²⁰. Unabhängig davon scheint es, dass Personen mit einer genetischen Prädisposition für AMD potenziell von der Einnahme von Omega-3 Supplementen profitieren können. Pragmatisch gesprochen: Da das Risiko einer Omega-3 Einnahme gering ist¹⁶, können die potenziellen Vorteile als höher als die Risiken eingeschätzt werden, und die Einnahme von Omega-3 Supplementen kann daher empfohlen werden.

4. Ernährungsberatung

Eine gesunde, abwechslungsreiche und in den Nährstoffen ausgewogene Ernährung kann medizinische Standardbehandlungen ergänzen. Patientinnen und Patienten kann geraten werden, eine Diät zu verfolgen, die reich an bestimmten Vitaminen, Mineralstoffen und Omega-3 ist.

Lutein und Zeaxanthin sind in Kohl, Brokkoli, Spinat, Rüben, Salat, Erbsen, Zuckermais, grünen Bohnen, Karotten und Sellerie zu finden. Diese Gemüsesorten können für einen 4x-wöchentlichen Verzehr empfohlen werden.

Vitamin E kann in Pflanzenölen, Nüssen und Samen (Walnüssen, Haselnüssen, Mandeln, Pekannüssen, Pinienkernen und Sonnenblumensamen) sowie in frischem Obst und Gemüse (Fenchel, Erbsen, Schwarzwurzel, Avocado, Spinat, Petersilie, Kohl, Kiwi, Heidelbeeren, Mango und Kastanien) gefunden werden. Zwei Löffel einer Auswahl von Pflanzenölen sollten täglich konsumiert werden, gemeinsam mit einer reichlichen Menge des zuvor genannten Obstes und Gemüses.

Zu den Nahrungsmitteln, die reich an Vitamin C sind, zählen frisches Gemüse wie Paprika, Brokkoli, Karfiol, Kohl, Fenchel und Spinat, besonders wenn sie roh gegessen werden, und Obst wie Kiwi, Zitrusfrüchte, Johannisbeeren, Erdbeeren, Mango, Brombeeren, Ribisel, Passionsfrucht, Himbeeren und Melone. Eine Portion rohes Gemüse und Obst wird zu jeder Mahlzeit empfohlen. Hohe Konzentrationen von Omega-3 sind in fettem Fisch (Lachs, Hering, Forelle, Makrele, Sardine und Tunfisch), Nüssen, Rapssamen, Walnüssen und Sojaöl zu finden. Fetter Fisch sollte mindestens zweimal pro Woche konsumiert werden. Die wichtigsten Zink-haltigen Nahrungsmittel sind Fleisch, Gemüse, Eier, Vollkorn-Cerealien, Fisch und dunkle Schokolade.

Nachdem Ernährung und Lebensstil mit der Patientin/dem Patienten mit fortgeschrittener, unilateraler AMD besprochen wurden, kann man ihr/ihm Vitaminsupplemente anbieten, da diese einen protektiven Effekt zu haben scheinen und laut AREDS Studie^{1,21} das Risiko einer bilateralen Beteiligung nach fünf Jahren um 25% senken.

Literatur

1. Age-Related Eye Disease Study Research Group: A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no.8. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1417–1436.
2. Delcourt C, Carrière C, Delage M *et al.* Plasma Lutein and Zeaxanthin and other carotenoids as modifiable risk factors for age-related maculopathy and cataract: the POLA study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006;47(6):2329-35.
3. Seddon JM, Ajani UA, Sperduto RD, *et al.* for the Eye Disease Case-Control Study Group. Dietary carotenoids, Vitamins A, C and E, and advanced age-related macular degeneration. *JAMA*, 1994;272:1413-21.
4. Gale CR, Hall NF, Phillips DI *et al.* Lutein and Zeaxanthin status and risk of AMD. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003;44: 2461-5.
5. Eye disease case-control study group. Antioxydant status and neovascular AMD. *Arch Ophthalmol*, 1993;111:104-9.
6. Moeller SM, Parekh N, Tinker L *et al.* Associations between intermediate age-related macular degeneration and Lutein and Zeaxanthin in the Carotenoids in age-related eye disease study (CAREDS). *Arch Ophthalmol*, 2006;124:1151-62.
7. S Richer, W Stiles, L Statkute *et al.* Double-masked, placebo-controlled, randomized trial of lutein and antioxidant supplementation in the intervention of atrophic age-related macular degeneration: the Veterans LAST study (Lutein Antioxidant Supplementation Trial). *Optometry*. 2004;75(4):216-30.
8. Seddon JM, Rosner B, Sperduto R *et al.* Dietary fat and risk for advanced AMD. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1191–9.
9. Smith W, Mitchell P, Leeder SR. *et al.* Dietary fat and fish intake and age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 2000;118: 401– 4.
10. Augood C, Chakravarthy U, Young I, *et al.* Oily fish consumption, dietary docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid intakes and associations with neovascular age-related macular degeneration. *Am J Clin Nutr* 2008;88:398–406.
11. Merle B, Delyfer MN, Korobelnik JF, *et al.* Dietary omega-3 fatty acids and the risk for age-related maculopathy: the Alienor Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52:6004–11.
12. Seddon JM, George S, Rosner B. *et al.* Cigarette smoking, fish consumption, omega-3 fatty acid intake, and associations with AMD: the US Twin Study of AMD. *Arch Ophthalmol* 2006;124: 995–1001.
13. Delcourt C, Carrière I, Cristol JP, *et al.* Dietary fat and the risk of age-related maculopathy: the POLANUT study. *Eur J Clin Nutr* 2007;61:1341–4.
14. Tan JS, Wang JJ, Flood V *et al.* Dietary fatty acids and the 10-year incidence of age- related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2009;127:656–665.
15. Augood C, Chakravarthy U, Young I *et al.* Oily fish consumption, dietary DHA and EPA intakes, and associations with neovascular AMD. *Am J Clin Nutr* 2008;88:398– 406.
16. Querques G, Benlian P, Chanu B *et al.* Nutritional AMD treatment phase I (NAT-1): feasibility of oral DHA supplementation in age-related macular degeneration. *Eur J Ophthalmol* 2009;19:100–106.
17. AREDS2 Research Group. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for AMD: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309:2005–2015.
18. Souied EH, Delcourt C, Querques G *et al.* Oral DHA in the prevention of exudative AMD: the Nutritional AMD Treatment 2 study (NAT2). *Ophthalmology* 2013;120:1619–1631.
19. Reynolds R, Rosner B, and Seddon M. Dietary omega-3 fatty acids, other fat intake, genetic susceptibility and progression to geographic atrophy. *Ophthalmology*. 2013; 120(5): 1020–1028.
20. Merle BM, Richard, Benlian *et al.* CFH Y402H and ARMS2 A69S Polymorphisms and Oral Supplementation with Docosahexaenoic Acid in Neovascular AMD Patients: The NAT2 Study. *PLoS One*. 2015 1;10(7):e0130816.
21. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201212/reco2clics_degenerescence_maculaire_liee_a_lage_prise_en_charge_diagnostique_et_therapeutique_2012-12-10_15-25-41_878.pdf
22. Age-Related Eye Disease Study Research Group, SanGiovanni JP, Chew EY, Clemons TE, *et al.* The relationship of dietary carotenoid and vitamin A, E, and C intake with age-related macular degeneration in a case-control study: AREDS Report No. 22. *Arch Ophthalmol*. 2007;125(9):1225-32.
23. AREDS2 Research Group, Chew EY, Clemons T, SanGiovanni JP, *et al.* The Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2): study design and baseline characteristics (AREDS2 report number 1). *Ophthalmology*. 2012;119(11):2282-9.

Behandlungsprotokolle für exsudative AMD

Hassiba Oubraham

Intravitreale anti-VEGF-Injektionen sind die First-Line Behandlung für exsudative AMD, die das Sehvermögen bedroht. Drei anti-VEGF-Substanzen haben sich als wirksam in dieser Indikation erwiesen: **Ranibizumab, Aflibercept, und Bevacizumab**. Die ersten beiden haben eine Marktzulassung in Österreich, während das dritte als Off-Label Anwendung in Krankenhäusern genutzt wird.

Die Behandlungsschemata können in zwei grobe Kategorien eingeteilt werden: ein „reaktives“ Behandlungsschema, bei welchem die Behandlung nach einem Rezidiv stattfindet, und ein „proaktives“ Behandlungsschema, welches die Erkrankung „a priori“ behandelt, bevor ein Rezidiv auftritt.

1. Reaktive Behandlungsschemata

1) Einfaches PRN („pro re nata“ oder „nach Bedarf“)

Nach einer Initiierungsphase von drei Injektionen, die jeweils mit einem Monat Abstand verabreicht werden, wird die Patientin/der Patient auf streng monatlicher Basis beobachtet. Eine oder mehrere weitere anti-VEGF-Injektionen werden verabreicht, wenn die Erkrankung wieder aktiv wird oder wenn es immer noch Zeichen von Krankheitsaktivität gibt (Abbildung 1). Die Standard-Aktivitätskriterien für neovaskuläre AMD sind:

- Eine Reduktion der Sehschärfe von mehr als fünf Buchstaben (auf der ETDRS Skala) im Vergleich zur vorherigen Untersuchung, die der choroidalen Neovaskularisation zugeschrieben werden kann
- Ein kürzliches Auftreten von subretinaler Hämorrhagie
- Das Vorhandensein einer serösen makulären Netzhautablösung
- Das Vorhandensein von intraretinalen Ödem-Räumen
- Signifikante Ausdehnung von vaskularisierter Pigmentepithelabhebung oder Zeichen von Krankheitsaktivität, die durch Fluoreszein-Angiografie¹ oder Indocyaningrün-Angiografie festgestellt werden
- Hyperreflektive subretinale Läsionen in der OCT², die ebenfalls als Zeichen von neovaskulärer Aktivität erachtet werden.

Ärztinnen und Ärzte müssen sich dieser Zeichen bewusst sein, und sie berücksichtigen, wenn sie ihre Behandlungsentscheidungen treffen^{1,2}.

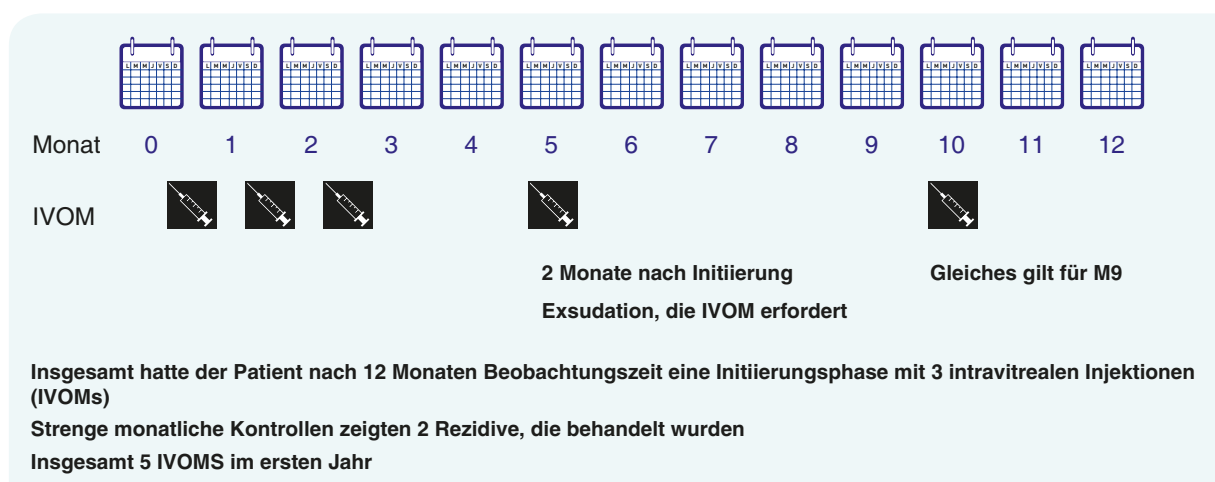


Abbildung 1: Diagramm eines PRN-Protokolls.

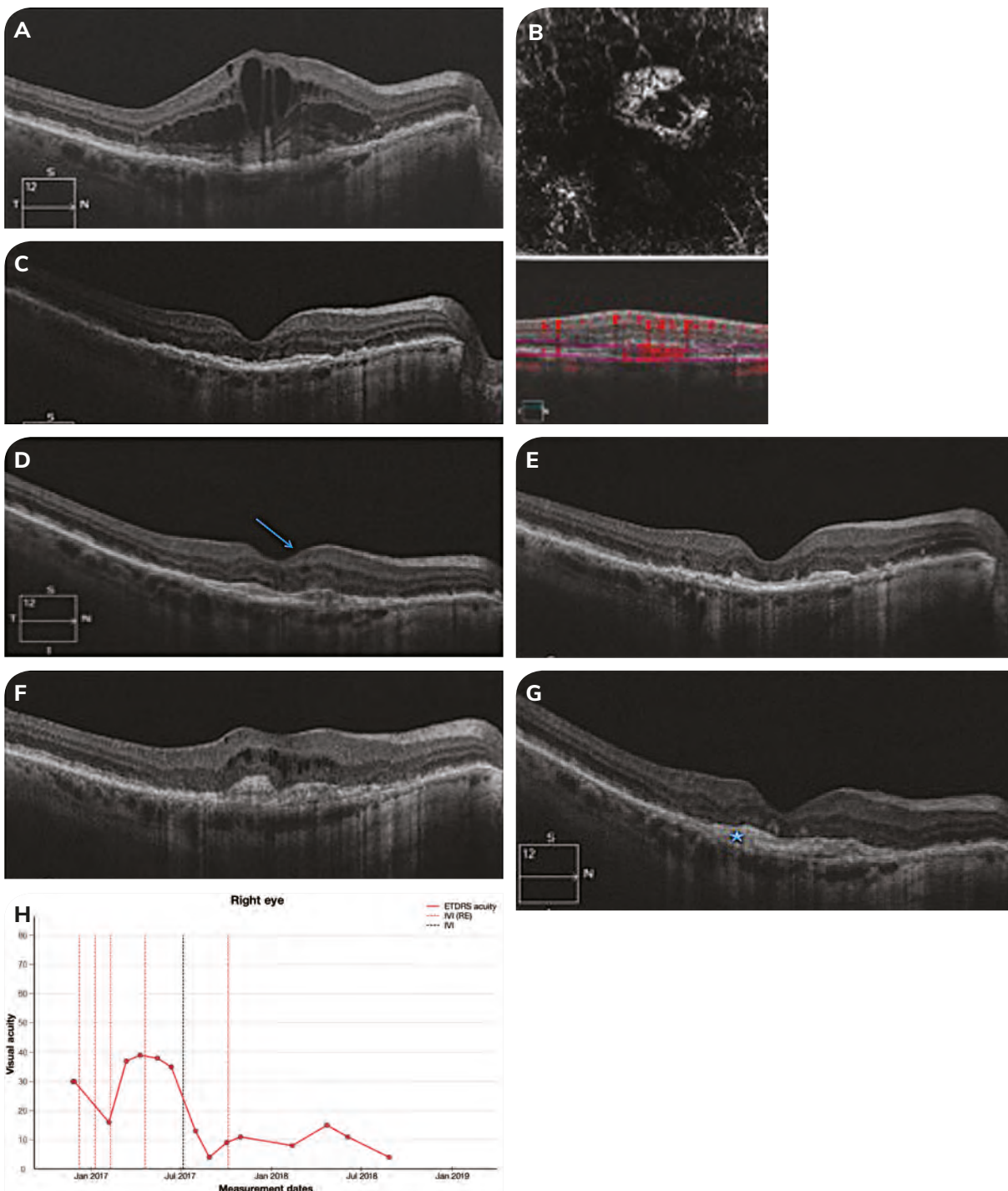


Abbildung 2: Beispiel einer Typ 2 Neovaskularisation, die mit anti-VEGF behandelt und entsprechend dem PRN-Behandlungsschema überwacht wird, mit 2 Rezidiven und einem Verlust an Sehvermögen aufgrund von subretinaler fibröser Vernarbung.

A: Anfängliche Präsentation: exsudative Läsion in der zentralen Makula, mit prä-epithelalem, hyperreflektivem Material, intraretinaler Flüssigkeit und intraretinalen Zysten in der zentralen Fovea. B: Die en-face OCTA zeigt die Präsenz von Fluss, mit der charakteristischen „Quallen“-Erscheinungsform. Ein Monat nach der Initiierungsphase mit drei intravitrealen anti-VEGF-Injektionen (IVOMs): Die intraretinale und subretinale Flüssigkeit ist verschwunden, ebenso die intraretinalen Zysten. Das anatomische Ansprechen ist gut. D: Das erste Rezidiv zwei Monate nach der letzten IVOM: Wiederauftreten von intraretinaler Flüssigkeit mit einer Verdickung der prä-epithelialen hyperreflektiven Struktur (CNV) und diffuser, sehr milder retinaler Verdickung (Pfeil). Eine Injektion wird verabreicht. E: Anatomische Verbesserung nach der vierten IVOM. F, G: Erhebliches Rezidiv trotz regelmäßiger monatlicher Kontrolle, das einen erheblichen, irreversiblen Verlust an Sehschärfe aufgrund fibröser Vernarbung der zentralen Fovea (Stern) verursacht. H: Sehschärfe-Kurve (basierend auf dem ETDRS Buchstaben Score) während der Beobachtungszeit. Der irreversible Abfall der Sehschärfe nach dem zweiten erheblichen Rezidiv, der durch subretinale fibröse Vernarbung verursacht wurde, ist zu sehen (die vertikalen gepunkteten Linien repräsentieren die anti-VEGF IVOMs).

Das PRN-Regime wurde in der unkontrollierten Pilotstudie PrOnto¹ als höchst effektiv befunden, was die Verbesserung und den Erhalt der Sehschärfe über 24 Monate betrifft. Randomisierte, kontrollierte Studien haben eine Non-Inferiorität im Vergleich zu einer strikt monatlichen Behandlung (die Behandlungsmethode, die in den Zulassungsstudien MARINA³ und ANCHOR⁴ angewendet wurden) bewiesen: Für Ranibizumab siehe die HARBOR⁵ Studie und die CATT⁶ Studie.

Die Übertragung in die klinische Praxis (Real-Life Studien) war jedoch ein überwältigender Fehlschlag, sowohl in Frankreich⁷⁻¹⁰ als auch weltweit^{11,12}. Es gibt viele Gründe für diesen Misserfolg, aber die beiden wichtigsten sind das Unvermögen der Ärztinnen und Ärzte, eine strikt monatliche Beobachtung durchzusetzen, und der Mangel an Patient compliance in Bezug auf dieses Schema aufgrund von Komorbiditäten und Transportproblemen¹³.

Nicht in der Lage zu sein, die Patientinnen und Patienten zeitnah zu behandeln und das Warten auf ein Rezidiv kann in fibrotischen Läsionen und irreversiblen Verlust an Sehschärfe resultieren¹⁴ (Abbildung 2).

2) „Verstärkte“ und „gedeckelte“ PRN

Im Jahr 2009 stellten Lala *et al.*¹⁵ das Konzept einer „Rezidiv-Behandlung“ vor, das drei Injektionen in 1-Monats-Intervallen umfasst (anstelle der einzelnen Injektion, die in der PrOnto Studie empfohlen wird). Ihre retrospektive Single-Center-Studie mit 316 Patientinnen und Patienten wandte ein Behandlungsprotokoll an, das aus einer Initiierungsphase mit 3 Injektionen gefolgt von monatlichen Nachsorgeuntersuchungen mit Behandlungswiederholung nach Bedarf bestand. Rezidive wurden mit drei Injektionen im Monatsabstand behandelt, während stabile Patientinnen und Patienten standardmäßig alle drei Monate behandelt wurden. Die durchschnittliche visuelle Verbesserung nach 3 Jahren Nachbeobachtung betrug 8 Buchstaben bei durchschnittlich 17 Injektionen in einem 3-Jahres-Zeitraum.

Dieses „verstärkte“ Protokoll wurde auch in der IVAN¹⁶ Studie (einer prospektiven, randomisierten Multi-Center-Studie mit 610 Patientinnen und Patienten) angewendet, die ergab, dass „verstärkte“ PRN genauso effektiv wie monatliche Behandlung war, aber mit durchschnittlich 7 Injektionen pro Jahr (versus 12 für das monatliche Protokoll).

2. Proaktive Behandlungsschemata (vor einem Rezidiv)

1) „Treat and extend“ oder „inject and extend“

Dieses Behandlungsschema umfasst die Verabreichung der Therapie in variablen Intervallen, je nachdem ob die Retina während des Kontrollbesuchs trocken erscheint oder nicht. Bei jedem Kontrollbesuch wird die Patientin/der Patient automatisch mit einer anti-VEGF-Injektion behandelt, und der „trocken“ oder „nicht trocken“ Status der Retina legt nicht fest, ob eine erneute Behandlung notwendig ist, sondern nach welchem Zeitraum der nächste Kontrollbesuch erfolgen wird. Daher der Name „treat and extend“ („behandeln und ausdehnen“).

Wie sieht das in der Praxis aus? (Abbildungen 3 und 4)

Patientinnen und Patienten werden während der Initiierungsphase monatlich behandelt, bis die Exsudation in der OCT komplett verschwindet. Wenn keine Exsudation mehr besteht, wird das Intervall bis zur nächsten Behandlung um 2 Wochen verlängert (Kontrollbesuch und Behandlung nach sechs Wochen). Wenn die Ophthalmologin oder der Ophthalmologe nach sechs Wochen keine Zeichen eines Rezidivs erkennt, wird der Patientin/dem Patienten eine Injektion verabreicht („treat“) und der Zeitraum bis zum nächsten Besuch und zur nächsten Behandlung wird um zwei Wochen ausgedehnt („extend“) (Kontrollbesuch nach acht Wochen). Wenn nach acht Wochen immer noch keine Zeichen eines Rezidivs zu sehen sind, wird der Patientin/dem Patienten eine Injektion verabreicht und der Zeitraum bis zum nächsten Besuch und zur nächsten Behandlung um weitere zwei Wochen ausgedehnt (Kontrollbesuch nach 10 Wochen). Dieses „treat and extend“ Intervall für gleichzeitige Kontrolle und Behandlung kann auf bis zu 12 Wochen¹⁷ oder sogar 16 Wochen ausgedehnt werden. Wenn jedoch während eines Besuchs die Untersuchung eine Krankheitsaktivität zeigt, wird die Patientin/der Patient wiederbehandelt, und der Zeitraum bis zum nächsten Kontrollbesuch wird um zwei Wochen verkürzt¹⁸⁻²⁰.

So lange die Retina feucht bleibt, werden die Kontrollbesuchsintervalle jedes Mal um zwei Wochen verkürzt, bis zu einem Minimum von vier Wochen zwischen zwei Injektionen (basierend auf den Empfehlungen für die Anwendung von anti-VEGF-Substanzen).

Die „treat and extend“ Strategie entspricht daher den Bedürfnissen nach personalisierter Behandlung insofern, als dass sie versucht, für jede Patientin und jeden Patienten die längste Zeitspanne festzulegen, in der die Behandlung wirksam ist, bevor ein Rezidiv auftritt.

Ist dieses Intervall festgelegt, erfordert die Strategie eine Re-Injektion gerade rechtzeitig bevor ein Rezidiv auftritt, um die Retina verlässlich trocken zu erhalten (anders als die PRN Strategie, die wiederinjiziert, nachdem das Rezidiv aufgetreten ist).

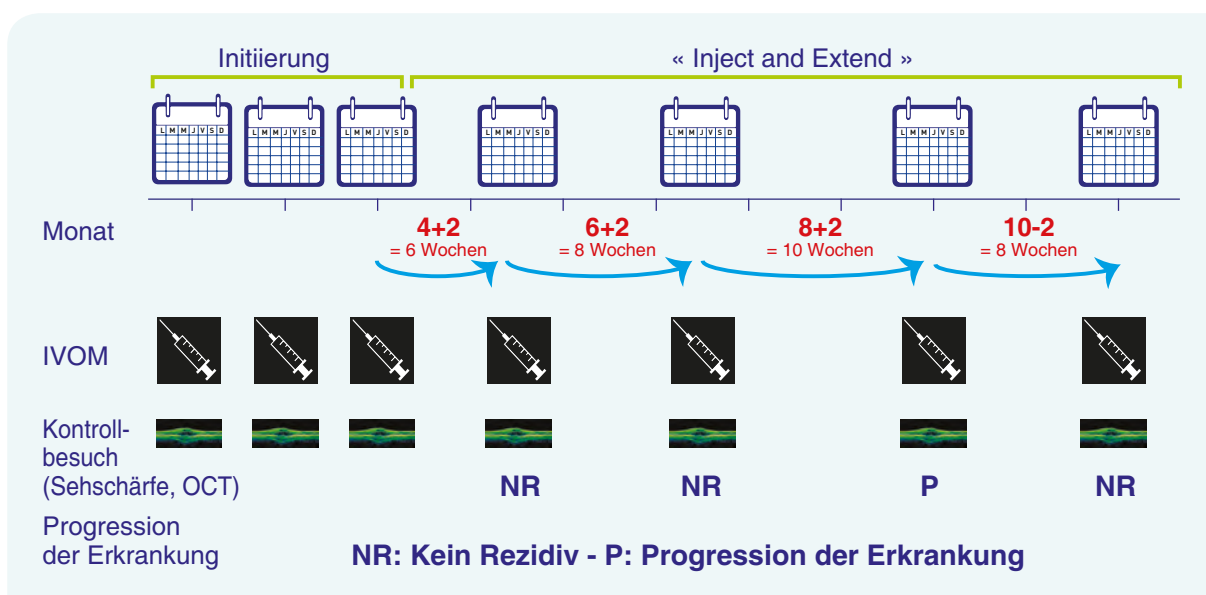


Abbildung 3: Diagramm des „treat and extend“ (oder „inject and extend“) Protokolls.

Der erste Kontrollbesuch nach den drei IVOMs der Initiierungsphase findet nach sechs Wochen statt (er könnte auch nach vier Wochen stattfinden). Wenn die Retina der Patientin/des Patient trocken ist, wird eine weitere IVOM verabreicht und die Zeit bis zum nächsten Kontrollbesuch + IVOM wird um zwei Wochen ausgedehnt, d.h. auf acht Wochen. Wenn die Läsion jedoch aktiv ist, wird die IVOM verabreicht und die Zeit bis zum nächsten Kontrollbesuch wird auf vier Wochen verkürzt (oder auf vier Wochen belassen) und wird solange bei dieser Zeitspanne belassen, bis die Retina trocken ist.

2) Behandlung in fixen Zwei-Monats-Intervallen

Dies ist das Behandlungsschema, das die Marktzulassung von Aflibercept aus dem Jahr 2014 erfordert, welche auf den Ergebnissen der VIEW²¹ Studie basiert. Diese Studie verglich Aflibercept 2mg, das nach einer Initiierungsphase mit drei monatlichen Injektionen alle zwei Monate verabreicht wurde, mit Ranibizumab 0,5mg/0,05ml, das jedes Monat verabreicht wurde. Sie zeigte die Non-Inferiorität von Aflibercept. Die Verabreichungsrichtlinien für Aflibercept 40mg/ml wurden im Jahr 2018 angepasst und die Behandlung in fixen Zwei-Monats-Intervallen kann nun durch ein „treat and extend“ Behandlungsschema nach der Initiierungsphase von drei monatlichen Injektionen ersetzt werden.

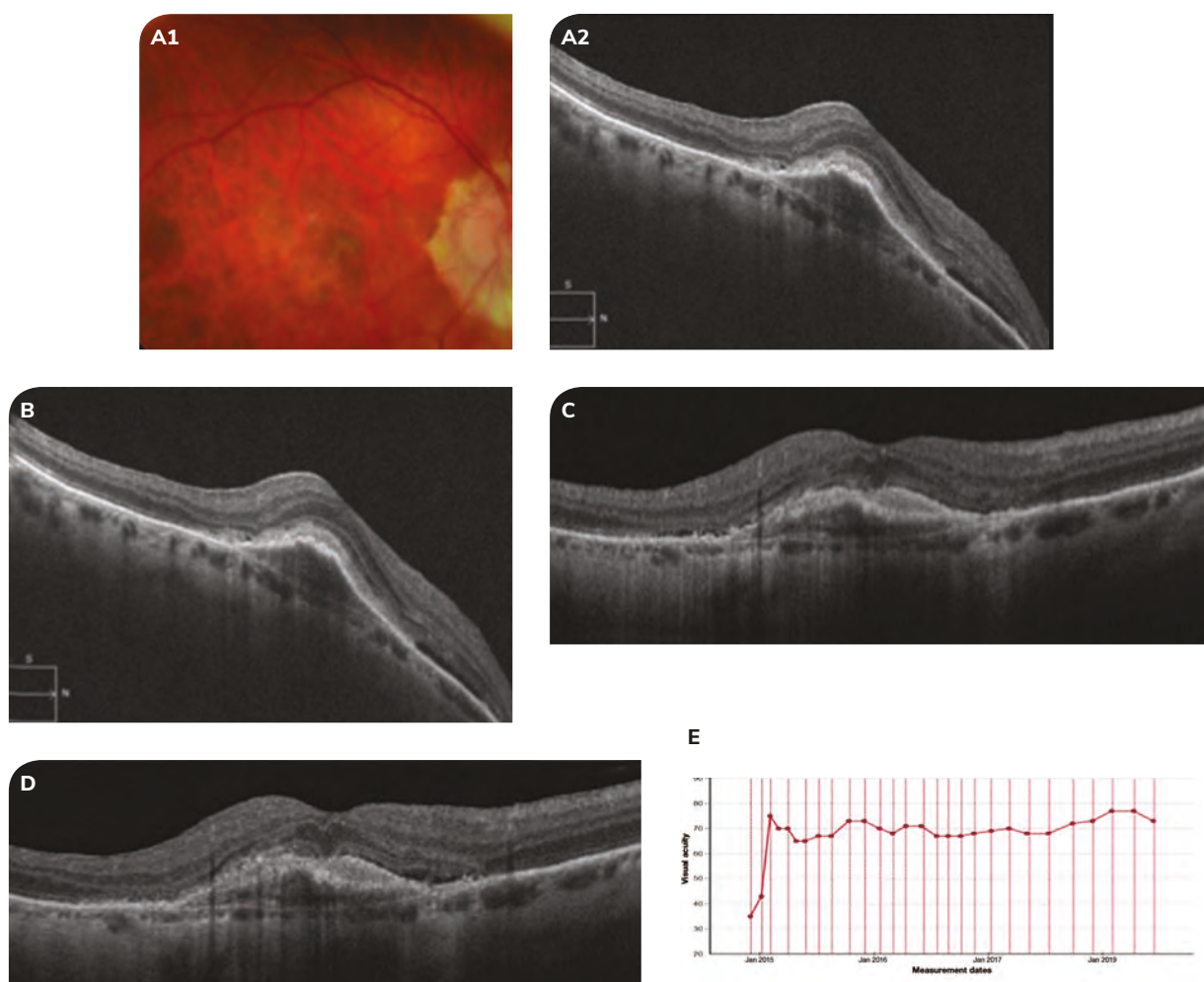


Abbildung 4: Beispiel eines „treat and extend“ Protokolls.

A1: Fundusfotografie: Initiale Präsentation einer Typ 1 Neovaskularisation.

A2: HD-OCT: Eine vaskularisierte Pigmentepithelabhebung, eine erhebliche seröse retinale Abhebung und eine prä-epitheliale hyperreflektive Struktur (grau). Die Behandlung beginnt mit einer Initiierungsphase von drei anti-VEGF-IVOMs.

B: OCT sechs Wochen nach der Initiierungsphase: Die PED hat an Höhe abgenommen und die SRD und der prä-epitheliale graue Bereich sind verschwunden. Eine Injektion wird verabreicht und die Patientin/der Patient wird für sechs Wochen später zu einem Kontrollbesuch und einer weiteren IVOM wiederbestellt.

C: Keine Zeichen eines Rezidivs. Das Intervall zwischen den Behandlungen wird auf acht Wochen ausgedehnt.

D: Nach acht Wochen gibt es Zeichen eines neovaskulären Rezidivs: retinale Verdickung, eine SRD und hyperreflektive intraretinale Punkte. Die IVOM wird verabreicht und die Zeit bis zur nächsten Kontrolle + IVOM wird auf sechs Wochen verkürzt.

E: VA Progressionskurve (basierend auf dem ETDRS Score) während des „treat and extend“ Zeitraums für diese Patientin/diesen Patienten. Sie/er wurde für insgesamt 40 Monate beobachtet, mit einer Zunahme der Sehschärfe von 37 Buchstaben (9 im ersten Jahr, 8 im zweiten und 6 im dritten).

3. Progressive Behandlungsschemata

Die Französische Makula Föderation entwickelte ein progressives Behandlungsschema namens IOI (Induction, Observation, Individualisation – Initiierung, Beobachtung, Individualisierung), welches – nach einer Initiierungsphase von drei Injektionen im Monatsabstand – die monatliche Kontrolle der Progression für rund sechs Monate und eine reaktive Behandlung (Beobachtung) umfasst. Ein Rezidiv-Muster für das behandelte Auge wird erstellt und die Erhaltungsbehandlung wird auf Basis diese Musters verabreicht (Individualisierung)²² (Abbildung 5).

Ein Beispiel: Eine Patientin/ein Patient wird mit drei initialen Injektionen behandelt und ist dann monatlich wiederbestellt. Das erste Rezidiv wird zwischen vier und acht Wochen nach der dritten Injektion wahrgenommen. Die Patientin/der Patient wird behandelt und die nächsten Injektionen werden für sechs Wochen später angesetzt. Behandlungen mit zwei oder drei Injektionen – durchführt mit oder manchmal auch ohne vorherige OCT-Untersuchung – sind daher möglich. Somit wird die Behandlung zu einer geringeren Belastung sowohl für Patientinnen und Patienten als auch für die medizinischen Teams und hat weniger Einfluss auf die Lebensqualität. Dieses Konzept eines relativ fixen Rezidiv-Musters, das für jede Patientin und jeden Patienten individuell ist, wird in Mantel *et al.*²³ gezeigt.

Nach jeder Behandlungsrunde (zwei oder drei Injektionen), die auf dem Rezidiv-Muster basiert, muss eine vollständige funktionelle und anatomische Untersuchung durchgeführt werden, um zu kontrollieren, ob sich das Rezidiv-Muster verändert hat. Wenn die Retina trocken ist, kann der Zeitraum zwischen den Behandlungen um zwei Wochen ausgedehnt werden. Umgekehrt muss das Intervall bis zur neuerlichen Injektion um zwei Wochen verkürzt werden, wenn Flüssigkeit gefunden wird. Es ist wichtig, den Zustand des kontralateralen Auges zumindest alle vier bis sechs Monate zu überprüfen, und dringend erforderlich, wenn die Patientin/der Patient über Probleme berichtet.

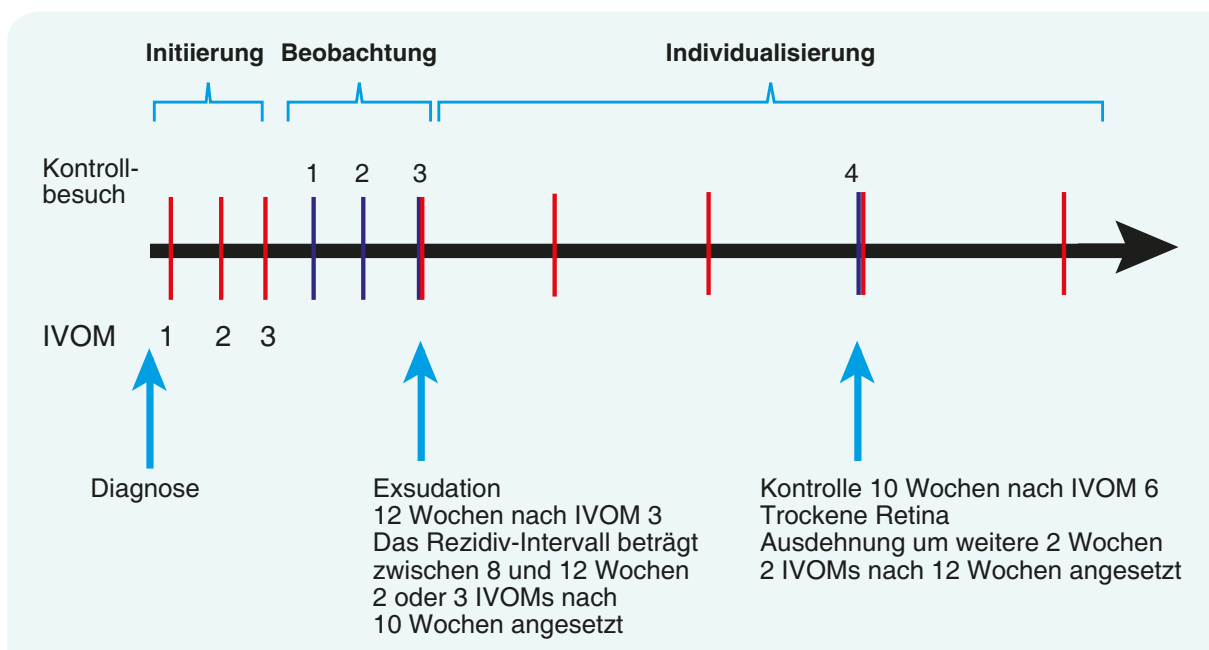


Abbildung 5: Diagramm des IOI Protokolls (Injektion, Beobachtung, Individualisierung).

Nach den ersten drei initialen IVOMs beginnt eine Beobachtungsphase, in der die Patientin/der Patient monatlich kontrolliert wird, mit Behandlung nach Bedarf, wenn ein Rezidiv auftritt (PRN). Diese Phase dauert sechs bis neun Monate, während denen das Rezidiv-Profil der Patientin/des Patienten erstellt wird. Am Ende dieser Beobachtungszeit wird die Behandlung basierend auf dem Rezidiv-Profil der Patientin/des Patienten individualisiert, unter Antizipation weiterer Rezidive.

4. Kombination von anti-VEGF und fotodynamischer Therapie

Eine kombinierte anti-VEGF (Ranibizumab) und fotodynamische Therapie mit Verteporfin (vPDT) hat sich als effektiv bei der Verbesserung der Sehschärfe und Reduktion der Größe polypoidaler Läsionen erwiesen²⁴. Die EVEREST Studie – eine randomisierte Studie mit 61 Patientinnen und Patienten, die Ranibizumab-Monotherapie mit kombinierter Ranibizumab-vPDT-Therapie verglich – konnte jedoch die Überlegenheit der Kombinationstherapie hinsichtlich Verbesserung der Sehschärfe über sechs Monate hinaus nicht zeigen²⁵.

Die EVEREST-II Studie, eine große, randomisierte, kontrollierte Multi-Center-Studie, die an 322 asiatischen Patientinnen und Patienten durchgeführt wurde und 24 Monate dauerte – verglich die Langzeit-Effekte der kombinierten Therapie mit Ranibizumab-Monotherapie bei polypoidaler choroidaler Vaskulopathie²⁶.

Alle Patientinnen und Patienten erhielten drei initiale monatliche Ranibizumab-Injektionen und wurden dann wie bei einem PRN-Behandlungsschema beobachtet. Die Patientinnen und Patienten wurden randomisiert, um zusätzlich entweder vPDT oder keine vPDT (vorgetäuschte-PDT-Gruppe) zu erhalten. Nach 12 Monaten hatte die Kombinationstherapie-Gruppe eine Verbesserung der Sehschärfe von 8,3 Buchstaben versus 5,1 Buchstaben in der Monotherapie-Gruppe ($p=0,01$), mit 4 IVOMs versus 7 in der Monotherapie-Gruppe. Es scheint daher so zu sein, dass bei polypoidaler Vaskulopathie, die nach der Initiierungsphase mit drei anti-VEGF-IVOMs aktiv bleibt, eine kombinierte Therapie der Monotherapie überlegen ist²⁶.

Literatur

1. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, et al. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PRONTO Study. *Am J Ophthalmol* 2009;148:43-58.
2. Ores R, Puche N, Querques G, et al. Gray hyper-reflective subretinal exudative lesions in exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2014;158 (2):354-61.
3. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS et al. MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006 5;355(14):1419-31.
4. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, et al. ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology*. 2009;116(1):57-65.
5. Busbee BG, Ho AC, Brown DM, et al. HARBOR STUDY GROUP; Twelve-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2013;120(5):1046-56.
6. Martin DF, Maguire MG, Fine SL, et al. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology* 2012;119(7):1388-98.
7. Cohen SY, Dubois L, Tadayoni R, et al. Results of one-year's treatment with ranibizumab for exudative age-related macular in a clinical setting. *Am J Ophthalmol* 2009;148(3): 409-13.
8. Cohen SY, Dubois L, Ayrault S, et al. Ranibizumab for exudative AMD in a clinical setting: differences between 2007 and 2010. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251(11):2499-503.
9. Cohen SY, Mimoun G, Oubraham H, et al. LUMIERE Study Group. Changes in visual acuity in patients with wet age-related macular degeneration treated with intravitreal ranibizumab in daily clinical practice: the LUMIERE study. *Retina* 2013;33(3):474-81.
10. Souied EH, Oubraham H, Mimoun G, et al. TWIN Study Group. Changes in visual acuity in patients with age-related macular degeneration treated with intravitreal ranibizumab in daily clinical practice: The TWIN Study. *Retina* 2015;35(9):1743-9.
11. Holz FG, Amoaku W, Donate J, et al. SUSTAIN Study Group Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the SUSTAIN study. *OPHTHALMOL*. 2011;118(4):663-71.
12. Holz FG, Tadayoni R, Beatty S, et al. Determinants of visual acuity outcomes in eyes with neovascular AMD treated with anti VEGF agents: an instrumental variable analysis of the AURA study : *Eye*. 2016 Aug ; 30(8):1063-71.
13. Boulanger-Scemama E, Querques G, About F, et al. Ranibizumab for exudative age-related macular degeneration: A five year study of adherence to follow-up in a real-life setting. *J Fr Ophtalmol*. 2015;38(7):620-7.
14. Rosenfeld PJ, Shapiro H, Tuomi L, et al. MARINA and ANCHOR Study Groups. Characteristics of patients losing vision after 2 years of monthly dosing in the phase III ranibizumab clinical trials. *Ophthalmology*. 2011;118(3):523-30.
15. Lala C, Framme C, Wolf-Schnurrbusch UE, Wolf S. Three-year results of visual outcome with disease activity-guided ranibizumab algorithm for the treatment of exudative age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol* 2013;91(6):526-30.
16. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers et al. IVAN Study Investigators; Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology* 2012 ; 119(7):1399-411.
17. Wykoff CC, Croft DE, Brown DM, Wang R, Payne JF, Clark L, et al. Prospective trial of treat-and-extend versus monthly dosing for neovascular age-related macular degeneration: TREX-AMD 1-Year Results. *Ophthalmology* 2015; 122 : 2514-22.
18. Barthelmes D, Nguyen V, Daien V, et al. Fight Retinal Blindness Study Group. Two years outcomes of « Treat and Extend » intravitreal therapy using aflibercept preferentially for neovascular age-related macular. *Retina*. 2018;38(1):20-28.
19. Oubraham H, Cohen SY, Samimi S, et al. Inject and extend dosing versus dosing as needed: a comparative retrospective study of ranibizumab in exudative age-related macular degeneration. *Retina* 2011;31:26-30.
20. Freund KB, Korobelnik JF, Devenyi R, et al. Treat-and-extend regimens with anti-VEGF agents in retinal diseases: a literature review and consensus recommendations. *Retina* 2015;35:1489-506.
21. Heier JS, Brown DM, Chong V, et al. VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012 ; 119(12) : 2537-48.
22. Semoun O, Cohen SY, Srouf M, Creuzot-Garchet C, Oubraham H, Kodjikian L, et al. Comité scientifique de la Fédération France Macula. Individualized management of patients with exudative AMD, IOI Protocol: Injection-observational-individualization. *J Fr Ophtalmol* 2017;40:169-76.
23. Mantel I, Deli A, Iglesias K, Ambrezin A. Prospective study evaluating the predictability of need for retreatment with intravitreal ranibizumab for age-related macular. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013;251:697-704.
24. Koh AH, Chen LJ, Chen SJ, et al. Expert PCV Panel. Polypoidal choroidal vasculopathy: evidence-based guidelines for clinical diagnosis and treatment. *Retina*. 2013;33(4):686-716.
25. Koh A, Lee WK, Chen LJ, et al. EVEREST study: efficacy and safety of verteporfin photodynamic therapy in combination with ranibizumab or alone versus ranibizumab monotherapy in patients with symptomatic macular polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina*. 2012;32(8):1453-1464.
26. Koh A, Lai TYY, et al. for the EVEREST II study group. Efficacy and Safety of Ranibizumab With or Without Verteporfin Photodynamic Therapy for Polypoidal Choroidal Vasculopathy. A Randomized Clinical Trial. *JAMA OPHTHALMOL*. 2017;135(11):1206-1213.

Künstliche Intelligenz und AMD

Daniel Seknazi, Oudy Semoun

1. Definition

Künstliche Intelligenz (artificial intelligence – AI) ist derzeit eines der vielversprechendsten und dynamischsten Forschungsgebiete in der medizinischen Welt. Es ist ein neuer Bereich der Medizin und es ist wichtig, das neue Vokabular und die neuen Konzepte zu verstehen, die damit einhergehen.

1) Künstliche Intelligenz (AI)

AI bezieht sich auf all die Theorien und Techniken, die dazu genutzt werden, Programme zu entwickeln, die imstande sind, bestimmte Aspekte der menschlichen Intelligenz zu simulieren.

2) Künstliche neuronale Netzwerke

Ein künstliches neuronales Netzwerk (Abbildung 1) ist ein Informationssystem, das auf einem Netzwerk von Einheiten basiert, die als künstliche Neuronen bezeichnet werden, und die in Schichten organisiert sind. Jedes Neuron erhält Information durch seine Dendriten und aktiviert oder blockiert dann über sein Axon eines der Neuronen in der nächsten Schicht. So wird die Botschaft von der ersten bis zur letzten Neuronenschicht weitergeleitet.

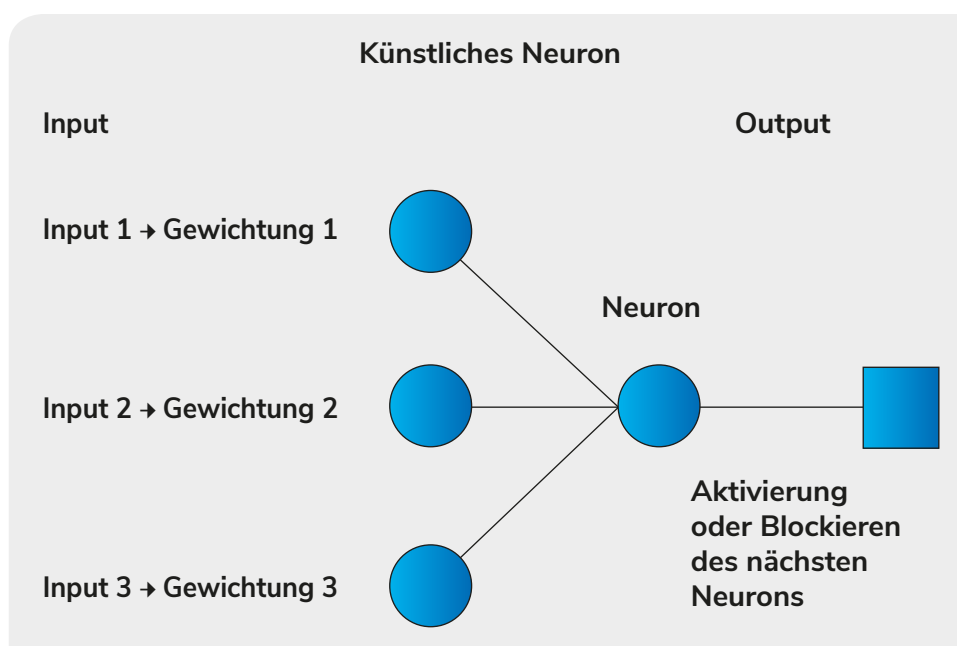


Abbildung 1: Darstellung eines künstlichen Neurons.

3) Maschinelles Lernen

Maschinelles Lernen (ML) ist eine der Techniken, die in der AI angewendet werden. Es beinhaltet die Analyse eines Sets von Markern oder von Charakteristika mit Hilfe von Daten (zum Beispiel die Retinadicke in einem OCT-Bild oder die Anzahl von Hämorrhagien). Anhand eines Beispielsatzes, das ihm vorab zur Verfügung gestellt wird, lernt der AI-Algorithmus, diese Charakteristika zu identifizieren und zu kategorisieren. Die Effizienz dieses traditionellen Modells des automatisierten Lernens hängt primär davon ab, wie leicht zwischen den ausgewählten Charakteristika unterschieden werden kann. Im traditionellen maschinellen Lernen ist die Aufgabe der Ingenieurin/des Ingenieurs (oder Ärztin/Arztes) daher, manuell die Charakteristika zu definieren, die für den fraglichen Bereich spezifisch sind.

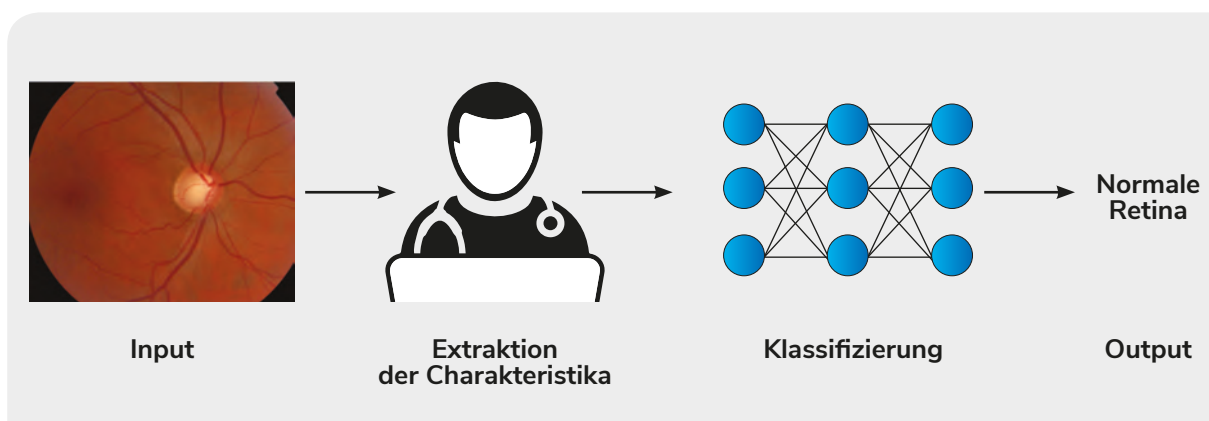


Abbildung 2: Prinzip des maschinellen Lernens.

4) Deep learning

Deep Learning (DL) ist eine Art von maschinellem Lernen. DL umfasst eine Reihe verschiedener neuronaler Schichten. Jede neuronale Schicht bricht das Input-Signal auf zunehmend abstrakte Daten herunter und übermittelt die Information über seine Synapse auf die nächste neuronale Schicht. Die Information durchdringt auf diesem Weg die Schichten bis sie die finale neuronale Schicht erreicht. Das Netzwerk kann nicht nur wie angewiesen Daten finden und klassifizieren: es kann auch selbst entscheiden, wonach es sucht und wie es die Daten klassifizieren möchte.

Der Wert des DL liegt in seiner Feedback-Kapazität, die es ihm ermöglicht, aus seinen Fehlern zu lernen und die Sensitivität und Spezifität einer Diagnose zu verbessern. Dieser Feedback-Mechanismus ist als „Backpropagation“ bekannt. Der Hauptvorteil von DL ist daher, dass sich seine Leistung kontinuierlich verbessert (Abbildung 3).

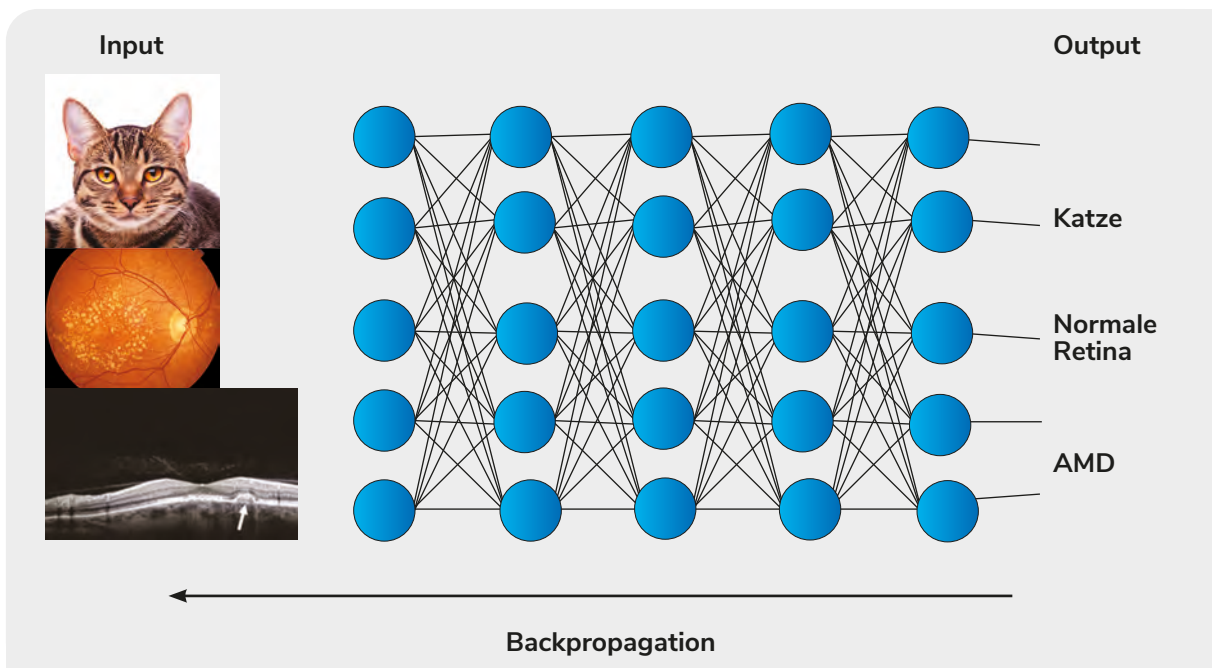


Abbildung 3: Prinzip des Deep Learnings.

2. Anwendung auf AMD

1) Diagnose

- Screening

Eine der wichtigsten Anwendung für AI bei Erkrankungen wie AMD ist das Screening für Risikofaktoren und betroffene Patientinnen und Patienten.

Burlina *et al.*¹ verglichen Deep Learning mit „vom Menschen erstellter“ Diagnose mittels Fundusfotografien, um das Vorliegen von AMD festzustellen. Sie erzielten eine Sensitivität von 88%, eine Spezifität von 93% und eine Präzision von 90% (bei AI bezieht sich der Begriff „Präzision“ auf die Prozentzahl korrekt kategorisierter Bilder). Diese Ergebnisse in der DL-Gruppe waren jenen ähnlich, die in der menschlichen Gruppe erzielt wurden. Fundusfotografie ist jedoch natürlich nicht die ideale Untersuchungsmethode, um AMD zu diagnostizieren.

- Drusen

Eine der ersten Studien, die AI bei AMD nutzten, wurde von Van Grinsven *et al.*^{2,3} durchgeführt. Die Autorinnen und Autoren nutzten ML Fähigkeiten, um Drusen und retikuläre Pseudodrusen zu identifizieren. In ihrer Studie war die Leistung des ML vergleichbar mit jener von Menschen in der Entdeckung von Drusen. Die „Area under the ROC Curve“ war 0,95 für Drusen und 0,94 für Pseudodrusen.

- AMD-Diagnostik

Mehrere Arbeiten betrachten die ML-Performance bei der Diagnose von AMD. Eine der ersten publizierten Arbeiten stammt von Srinivasan *et al.*⁴, die eine Sensitivität von 100% für AMD und diabetisches Ödem bei 45 Patientinnen und Patienten erzielten (15 mit AMD, 15 mit diabetischem Makulaödem und 15 Gesunde).

Treder *et al.*⁵ verwendeten DL-Software (TensorFlow™, Google Inc., Mountain View, CA, USA), um exsudative AMD anhand eines OCT-Schnittbildes zu diagnostizieren. Nach einer Trainingsphase erzielten sie eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 92% (Präzision 96%) über 100 Patientinnen und Patienten (50 gesund, 50 erkrankt).

Dasselbe Team⁶ untersuchte DL auch bei der Diagnose von geografischer Atrophie (GA) anhand von Autofluoreszenz-Bildgebung. Die Autorinnen und Autoren verglichen Bilder von Patientinnen und Patienten mit GA mit Bildern von gesunden Patientinnen und Patienten sowie Patientinnen und Patienten mit anderen Retinaerkrankungen. Sie erzielten eine Sensitivität und Spezifität von 100%.

Zusätzlich zur AMD-Diagnose kann AI eingesetzt werden, um Patientinnen und Patienten mit AMD zu kategorisieren. Venhuizen *et al.*⁷ nutzten ML, um Patientinnen und Patienten in fünf Schweregrad-Gruppen zu unterteilen (keine AMD, frühe AMD, intermediäre AMD, fortgeschrittene AMD und GA). Sie erreichten eine Sensitivität von 98% und eine Spezifität von 91%.

Wenn eine AMD-Diagnose gestellt wurde, kann DL genutzt werden, um eine Behandlung auszuwählen. Prahs *et al.*⁸ versuchten, den Bedarf von anti-VEGF bei Patientinnen und Patienten mit exsudativer AMD zu identifizieren. Sie erreichten eine Präzision von 94,5% (Sensitivität von 90,1% und Spezifität von 96,2%).

2) Prognose

- Vorhersage der Sehschärfe

Schmidt-Erfurth *et al.*⁹ versuchten ein Modell zu finden, um die Sehschärfe nach einem Jahr bei Patientinnen und Patienten mit exsudativer AMD vorherzusagen.

- Vorhersage des Bedarfs an IVOMs

Bogunovic *et al.*¹⁰ sagten den Bedarf an IVOMs für Patientinnen und Patienten über einen Behandlungszeitraum von zwei Jahren vorher. Die Autorinnen und Autoren nutzten die Kohorte der HARBOR Studie, um herauszufinden, ob es möglich ist, festzustellen, ob eine Patientin oder ein Patient nach der Initiierungsphase eine große Anzahl an IVOMs (>16 Injektionen in 21 Monaten) oder eine geringe Anzahl (<5 Injektionen in 21 Monaten) benötigen wird. Das Vorhersagemodell identifizierte Patientinnen und Patienten mit „geringem IVOM-Bedarf“ mit einer Spezifität von 71% und einer Sensitivität von 58%, und Patientinnen und Patienten mit „hohem IVOM-Bedarf“ mit einer Spezifität von 71% und einer Sensitivität von 70%. Die „menschliche“ Vorhersage erreichte lediglich Sensitivitäten von 41% und 37% und Spezifitäten von 84% und 84%.

- Risiko der Umwandlung zu später AMD

Schmidt-Erfurth *et al.*¹¹ untersuchten das Risiko von Patientinnen und Patienten mit früher AMD, nach zwei Jahren eine atrophische oder exsudative AMD zu entwickeln. Sie nutzten sowohl morphologische als auch demografische und genetische Charakteristika, um das Risiko festzustellen. In ihrem Modell lag die „Area under the ROC Curve“ für Umwandlung zu exsudativer AMD bei 0,68 (Sensitivität von 0,80, die Spezifität betrug nur 0,46). Für die Umwandlung zu atrophischer AMD lag die „Area under the Curve“ bei 0,80 (Sensitivität von 0,80 und Spezifität von 0,69).

3. Zukunftsaussichten

AI ist ein mächtiges Instrument, das unendliche Möglichkeiten bietet. Die Rolle der Ärztinnen und Ärzte wird ernsthaft in Frage gestellt.

Speziell im Hinblick auf AMD wird der potenzielle Nutzen von Patienten-Selbstmonitoring bereits erwogen. Es existieren bereits Geräte, die es erlauben, zu Hause OCT-Bilder aufzunehmen¹².

Eine Funduskamera-Software für Smartphones ist ebenfalls verfügbar^{13,14}.

Zusammen mit Intelligenz, die imstande ist, Diagnosen zu stellen und Therapien vorzuschlagen, wird dieser rezente Prozess zweifellos die Patientenversorgung verbessern und zu einer neuen Rolle von Gesundheitsdienstleisterinnen und -dienstleistern führen – einer Rolle, die erst noch definiert werden muss.

Literatur

1. Burlina PM, Joshi N, Pekala M, *et al.* Automated Grading of Age-Related Macular Degeneration From Color Fundus Images Using Deep Convolutional Neural Networks. *JAMA Ophthalmol.* 1 nov 2017;135(11):1170.
2. Grinsven MJJP van, Lechanteur YTE, Ven JPH van de, *et al.* Automatic Drusen Quantification and Risk Assessment of Age-Related Macular Degeneration on Color Fundus Images. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(4):3019-27.
3. Van Grinsven MJJP, Buitendijk GHS, Brussee C, *et al.* Automatic Identification of Reticular Pseudo-drusen Using Multimodal Retinal Image Analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(1):633-9.
4. Srinivasan PP, Kim LA, Mettu PS, *et al.* Fully automated detection of diabetic macular edema and dry age-related macular degeneration from optical coherence tomography images. *Biomed Opt Express.* 2014;5(10):3568.
5. Treder M, Lauermann JL, Eter N. Automated detection of exudative age-related macular degeneration in spectral domain optical coherence tomography using deep learning. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2018;256(2):259-65.
6. Treder M, Lauermann JL, Eter N. Deep learning-based detection and classification of geographic atrophy using a deep convolutional neural network classifier. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2018;256(11):2053-60.
7. Venhuizen FG, van Ginneken B, van Asten F, *et al.* Automated Staging of Age-Related Macular Degeneration Using Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58(4):2318-28.
8. Prahs P, Radeck V, Mayer C, *et al.* OCT-based deep learning algorithm for the evaluation of treatment indication with anti-vascular endothelial growth factor medications. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2018;256(1):91-8.
9. Schmidt-Erfurth U, Bogunovic H, Sadeghipour A, *et al.* Machine Learning to Analyze the Prognostic Value of Current Imaging Biomarkers in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmol Retina.* 2018;2(1):24-30.
10. Bogunovic H, Waldstein SM, Schlegl T, *et al.* Prediction of Anti-VEGF Treatment Requirements in Neovascular AMD Using a Machine Learning Approach. *Investig Ophthalmology Vis Sci.* 2017;58(7):3240.
11. Schmidt-Erfurth U, Waldstein SM, Klimescha S, *et al.* Prediction of Individual Disease Conversion in Early AMD Using Artificial Intelligence. *Investig Ophthalmology Vis Sci.* 2018;59(8):3199.
12. Chew EY, Clemons TE, Bressler SB, *et al.* Randomized Trial of a Home Monitoring System for Early Detection of Choroidal Neovascularization Home Monitoring of the Eye (HOME) Study. *Ophthalmology.* 2014;121(2):535-44.
13. Nazari Khanamiri H, Nakatsuka A, El-Annan J. Smartphone Fundus Photography. *J Vis Exp JoVE.* 2017;(125).
14. Sharma A, Subramaniam SD, Ramachandran KI. Smartphone-based fundus camera device (MII Ret Cam) and technique with ability to image peripheral retina. *Eur J Ophthalmol.* 2016;26(2):142-4.



Laboratoires Théa
12 Rue Louis Blériot - ZI du Brézet
63017 Clermont-Ferrand cedex 2 - France
Tél. +33 (0)4 73 98 14 36 - Fax +33 (0)4 73 98 14 38
www.laboratoires-thea.com



Collection Librairie Médicale Théa

Théa in Deutschland:

Théa Pharma GmbH
Schillerstraße 3
10625 Berlin

www.theapharma.de