

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR GENETISCHE EPIDEMIOLOGIE
PROF. DR. IRIS HEID

DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Häufigkeiten und Risikofaktoren für Erkrankungen der vitreomakulären Grenzfläche im Alter
–
eine populationsbasierte Evaluation
mittels Spektral Domänen-Optischer Kohärenz Tomographie im Rahmen der AugUR Studie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Felicitas Borgmann

2021

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR GENETISCHE EPIDEMIOLOGIE
PROF. DR. IRIS HEID

DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Häufigkeiten und Risikofaktoren für Erkrankungen der vitreomakulären Grenzfläche im Alter
—
eine populationsbasierte Evaluation
mittels Spektral Domänen-Optischer Kohärenz Tomographie im Rahmen der AugUR Studie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Felicitas Borgmann

2021

Dekan: Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Iris Heid

2. Berichterstatter: PD Dr. med. habil. Caroline Brandl

Tag der mündlichen Prüfung: 03. Dezember 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
1 Einleitung.....	7
1.1 Physiologie der vitreomakulären Grenzfläche.....	8
1.2 Optische Kohärenz Tomographie (OCT) zur Visualisierung der vitreomakulären Grenzfläche sowie zur Diagnostik ihrer Pathologien	10
1.2.1 Einblicke in das Funktionsprinzip der OCT	11
1.2.2 Bedeutung der OCT für die Ophthalmologie.....	12
1.3 Erkrankungen der vitreomakulären Grenzfläche.....	15
1.3.1 Hintere Glaskörperabhebung	15
1.3.2 Vitreomakuläre Adhäsion und Traktion	16
1.3.3 Makulaforamen	18
1.3.4 Epiretinale Gliose.....	22
1.3.4.1 Formen und Risikofaktoren	22
1.3.4.2 Epidemiologische Maßzahlen anhand internationaler Studien.....	23
1.3.4.3 Pathophysiologie.....	24
1.3.4.4 Klinik und Diagnostik.....	25
1.3.4.5 Therapeutische Optionen und Prävention	27
2 Fragestellung	29
3 Material und Methoden.....	30
3.1 Die AugUR Studie.....	30
3.1.1 Studienpopulation, Rekrutierung und Untersuchungsverfahren.....	30
3.1.2 Generierung der OCT-Aufnahmen	32
3.2 Eigene Analysen und Methodik.....	33
3.2.1 Auswertung der SD-OCT-Aufnahmen nach Pathologien an der vitreomakulären Grenzfläche	34
3.2.2 Auswertung des Probandenfragebogens nach Augenoperationen und -krankheiten	43
3.3 Statistische Auswertungen	45

4 Ergebnisse	46
4.1 Deskription der analysierten Studienteilnehmenden	46
4.2 Vergleich der AugUR1 Baseline-Studie mit der OCT-Substudie	48
4.3 Deskription der Veränderungen an der vitreomakulären Grenzfläche sowie Beurteilung des Glaskörpers und der ISe-Band-Integrität	49
4.4 Deskription der epiretinalen Gliose im inneren und äußeren Ring	51
4.5 Deskription der Augenparameter, Augenoperationen und -erkrankungen	53
4.6 Deskription der retinalen Funktion (Amsler Test und Visus)	55
4.7 Testen auf Assoziationen	56
4.7.1 Epiretinale Gliose mit Alter, Geschlecht, metabolischen und kardiovaskulären Parametern sowie VMG- und retinalen Veränderungen, Augenoperationen und -erkrankungen.....	56
4.7.2 Retinale Funktion (Amsler Test und Visus) mit epiretinale Gliose	61
5 Diskussion	63
5.1 Zusammenfassung und Interpretation der wichtigsten Ergebnisse	63
5.2 Beurteilung der angewandten Klassifikationsschemata	65
5.3 Vergleich mit anderen Studien	67
5.4 Limitationen und Stärken	72
5.4.1 Limitationen der Studie und der Analysen	72
5.4.2 Stärken der Studie und der Analysen.....	73
5.5 Ausblick	74
6 Zusammenfassung	76
Literaturverzeichnis	78
Abbildungsverzeichnis	89
Tabellenverzeichnis	90
Danksagung	91

Abkürzungsverzeichnis

95 % KI	95 % Konfidenzintervall
AMD	altersbedingte Makuladegeneration
ART	<i>Automatic-Real-Time</i>
AugUR Studie	<i>Augenstudie der Universität Regensburg (Age-related diseases: understanding genetic and non-genetic influences – a study at the University of Regensburg)</i>
BDES	<i>Beaver Dam Eye Study</i>
BMI	Body-Maß-Index
CMR	zellophaner Makulareflex (<i>Cellophane macular reflex</i>)
CRCS	Choreoretinitis centralis serosa
cSLO	konfokale Scanning Laser Ophthalmoskopie
DMF	durchgreifendes Makulaforamen
EG	epiretinale Gliose
ETDRS	<i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i>
EZM	extrazelluläre Matrix
FA	Fluoreszinangiographie
FDI	<i>full depth imaging</i>
GCL	Ganglienzellschicht (<i>ganglial cell layer</i>)
HGA	hintere Glaskörperabhebung
ILM	intern limitierende Membran
INL	innere Körnerschicht (<i>inner nuclear layer</i>)
IPL	innere plexiforme Schicht (<i>inner plexiform layer</i>)
ISe-Band	<i>inner segment ellipsoid band</i>
LMSF	lamellär makuläres Schichtforamen
m	männliches Geschlecht
MF	Makulaforamen
MPF	makuläres Pseudoforamen
n	Probandenkollektiv

NFL	Nervenfaserschicht (<i>nerve fiber layer</i>)
OCT	optische Kohärenz Tomographie
OD	rechtes Auge (<i>oculus dexter</i>)
ONL	äußere Körnerschicht (<i>outer nuclear layer</i>)
OPL	äußere plexiforme Schicht (<i>outer plexiform layer</i>)
OR	<i>Odds Ratio</i>
OS	linkes Auge (<i>oculus sinister</i>)
PMF	prämakuläre Fibrose (<i>premacular fibrosis</i>)
PPV	Pars-plana Vitrektomie
PR OS/IS	inneres und äußeres Segment der Photorezeptoren (<i>outer and inner segment of photo receptors</i>)
SD	Standardabweichung (<i>standard deviation</i>)
SD-OCT	Spektral-Domänen Optische Kohärenz Tomographie
TD-OCT	Zeit (<i>time</i>)-Domänen Optische Kohärenz Tomographie
VMA	vitreomakuläre Adhäsion
VMG	vitreomakuläre Grenzfläche
VMT	vitreomakuläre Traktion
VMTS	vitreomakuläres Traktionssyndrom
w	weibliches Geschlecht

1 Einleitung

Das Sehen, als einer unserer fünf Sinne, zählt zu den essentiellen Vermögen, die uns Menschen in jeder Lebenssekunde zur Seite stehen sollten. Auch wenn wir zwei Augen zum Sehen besitzen, gilt es dieses sensible Organ stets zu schützen. Nicht umsonst existiert das alte biblische Sprichwort etwas „wie seinen Augapfel“ behüten (5. Mose 32,10). Doch auch bei größter Achtsamkeit die Augen nicht zu schädigen, erleben wir Menschen oftmals, dass vor allem im Alter die Sehstärke (lat. visus) nachlässt und wir optische Hilfsmittel benötigen, um die Sehqualität wiederherzustellen. Auch operative Eingriffe sind häufig indiziert, nicht nur um den Visus zu verbessern, sondern auch um degenerative Schädigungen vor allem der Netzhaut (lat. retina) oder des Sehnervs (lat. nervus opticus) wenn möglich aufzuhalten. Denn vieles, was in unseren Augen einmal geschädigt ist, kann aufgrund seiner Beschaffenheit aus neuronalen Zellen nicht repariert werden.

Umso wichtiger ist es deshalb, die Ursachen und Risikofaktoren verschiedener degenerativer Augenerkrankungen im Alter zu erfassen. Hiermit beschäftigt sich beispielsweise auch die erste Augenstudie der Universität Regensburg (AugUR1 Studie), deren Baseline-Daten dieser Dissertation zugrunde liegen. Der Fokus dieser Arbeit liegt insbesondere auf Erkrankungen der vitreomakulären Grenzfläche (VMG). Bei der VMG handelt es sich um den Bereich zwischen dem Glaskörper, der das Auge zwischen Augenlinse und Bulbushinterwand füllt, und der Netzhaut, der innersten Schicht der Bulbuswand und zuständig für die visuelle Wahrnehmung. Schon ab der 5. Lebensdekade geschieht hier die physiologische Ablösung von hinterer Glaskörpermembran, die den Glaskörper ummantelt, und Retina. [1] Diese Ablösung kann auch unvollständig verlaufen, was bedeutet, dass die Glaskörpermembran teilweise noch an der Netzhaut anhaftend ist und dadurch zu einem Zug an der Netzhaut führt. Dieser Zug resultiert wiederum oftmals in Visusveränderungen und/oder verzerrtem Sehen. Damit assoziiert ist auch eine Erkrankung des Alters, die sich epiretinale Gliose bzw. epiretinale Membran nennt und die aufgrund ihrer störenden Symptome und anspruchsvollen Therapie in dieser Dissertation genauer beleuchtet wird.

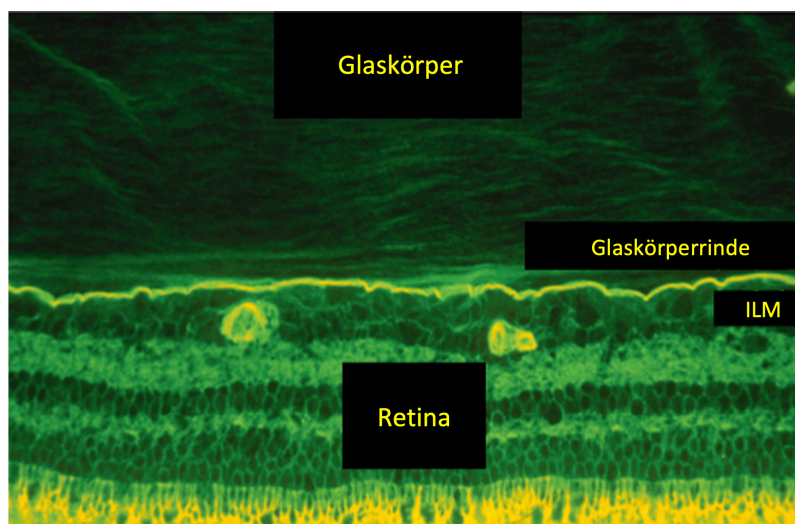
Im Folgenden wird der physiologische Aufbau der VMG erklärt, bevor dann in die Pathologien der VMG übergegangen wird.

1.1 Physiologie der vitreomakulären Grenzfläche

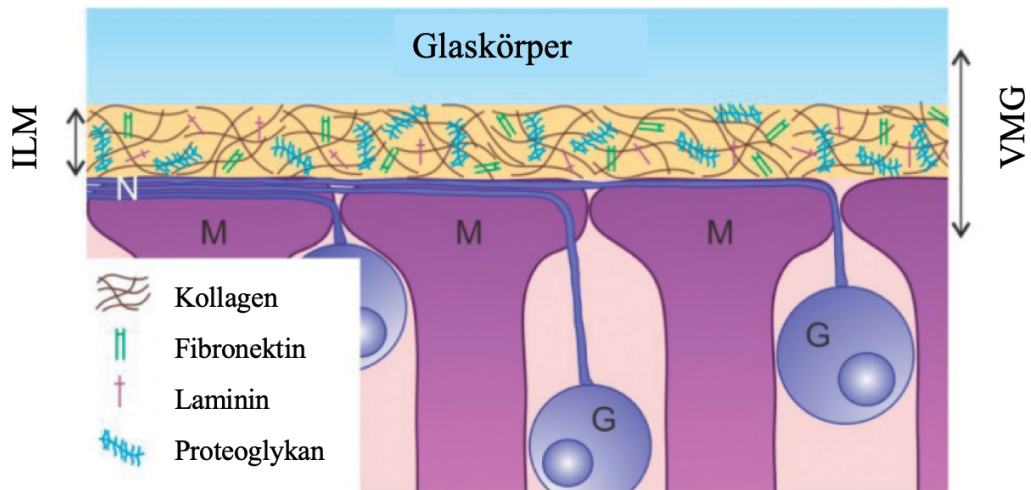
Die VMG (**Abbildung 1**) beschreibt den Übergang von Glaskörper zur Retina und beinhaltet als wichtigste Struktur die innere limitierende Membran (ILM), bestehend aus extrazellulären Matrix (EZM)-Proteinen wie unter anderem Kollagen Typ IV, Laminin, Proteoglykanen und Fibronectin (**Abbildung 2**). Diese Membran ist weniger als 100 nm dick und wird durch die Müllerzellen der Retina sowie durch die Glaskörperrinde – bestehend aus dicht angeordneten vorwiegend Typ II Kollagenfibrillen – gestützt. Am dicksten ist die ILM in der Makularegion. [2–5]

Der gelbe Fleck, sogenannte Makula (lat. macula lutea), mit der in seinem Zentrum lokalisierten Grube (lat. fovea centralis) befindet sich lateral der Sehnervpapille (lat. papilla nervi optici) und ist der Bereich des schärfsten Sehens bei Säugetieren. An dieser Stelle der Retina befinden sich weder Retinalgefäße noch Stäbchen, sondern ausschließlich eng angeordnete Zapfen in höchster Dichte als Photorezeptoren für das Taglicht- und Farbsehen. Die Fovea centralis hat einen Durchmesser von ca. 1,5 mm. [3,6,7]

Der Glaskörper besteht vorwiegend aus Wasser und Hyaluronsäure und ist in der Jugend eine klare und feste Gelmasse. Im Alter heben seine Kollagenfasern degenerativ ihre Anordnung auf, verklumpen und der Glaskörper verflüssigt sich (Synchysis). Dadurch kollabiert (Syneresis) und verliert dieser seine Anheftung zur Retina. Das Resultat ist eine hintere Glaskörperabhebung (HGA), die im höheren Alter physiologisch ist. [3]



(**Abbildung 1: Die vitreomakuläre Grenzfläche des Menschen** in Immunhistochemie der ILM (gelbe, wellenförmige Linie) mit der darunter liegenden Retina, dargestellt mit ihren Schichten und dem darüber liegenden Glaskörper mit lamellären Fibrillen und der Glaskörperrinde (hier unmittelbar über der ILM als dichtere Struktur im Vergleich zum restlichen Glaskörper zu sehen). Quelle (bearbeitet): Vitreous Anatomy, Aging, and Anomalous Posterior Vitreous Detachment 2010 [8])

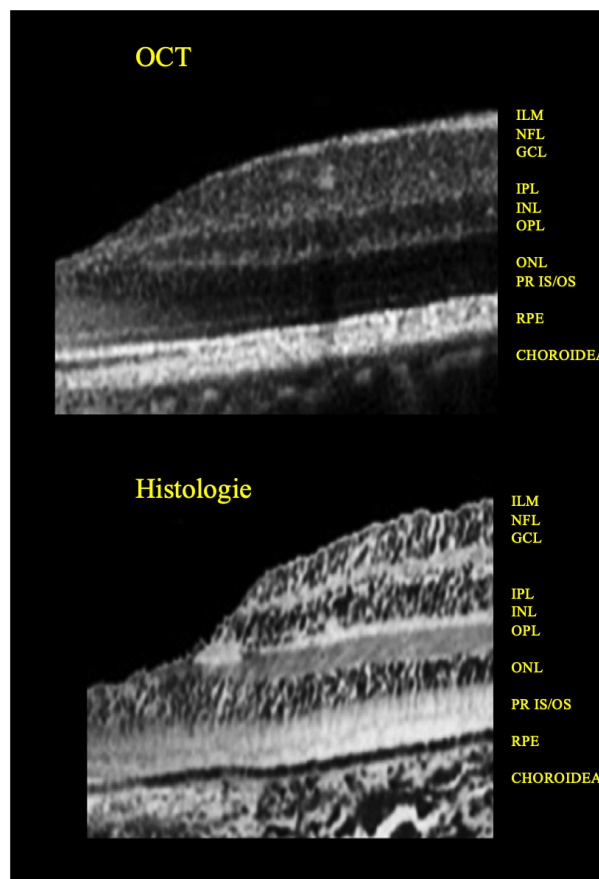


(Abbildung 2: Schematische Darstellung der VMG. (N: Nervenfasern, M: Müllerzellen, G: Gliazellen). Quelle (bearbeitet): Toward smart design of retinal drug carriers: a novel bovine retinal explant model to study the barrier role of the vitreoretinal interface. Drug delivery. 2017 [9])

1.2 Optische Kohärenz Tomographie (OCT) zur Visualisierung der vitreomakulären Grenzfläche sowie zur Diagnostik ihrer Pathologien

Die 1991 erstmals präsentierte Methode der optischen Kohärenz Tomographie (OCT) ist eine „nichtinvasive hochauflösende In-vivo-Bildgebung“ [6] mit Querschnittbildern biologischen Gewebes und der Goldstandard für die Beurteilung des hinteren Augenabschnitts wie der Retina, Aderhaut (lat. tela choroidea), Papille und auch der vitreomakulären Grenzfläche. Im Gegensatz zur Funduskopie bzw. Farbfundusaufnahme müssen für eine OCT-Aufnahme die Pupillen nicht weitgestellt (mydriatisiert) werden. [6,10]

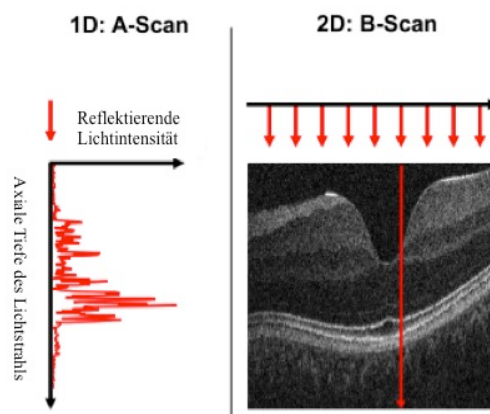
Das OCT-Schnittbild eines biologischen Gewebes kann analog zu seinem histologischen Schnitt betrachtet werden (**Abbildung 3**). [10]



(**Abbildung 3: OCT-Bild und histologischer Schnitt der Retinaschichten.** Das obere Bild zeigt eine OCT-Aufnahme mit analog dazu histologischem Schnitt der Retinaschichten (unteres Bild): Membrana limitans interna (ILM), Nervenfaserschicht (NFL), Ganglienzellschicht (GCL), innere plexiforme Schicht (IPL), innere Körnerschicht (INL), äußere plexiforme Schicht (OPL), äußere Körnerschicht (ONL), inneres und äußeres Segment der Photorezeptoren (PR IS/OS), retinales Pigmentepithel (RPE), Choroidea. Quelle (bearbeitet): Clinical applications of spectral domain optical coherence tomography in retinal diseases. Biomed J. 2016. [11])

1.2.1 Einblicke in das Funktionsprinzip der OCT

Zur Generierung der OCT-Aufnahmen wird – im Prinzip ähnlich der Ultraschalltechnik nur mit Licht – ein Infrarot-Laser verwendet, der sich in einen Mess- und einen Referenzstrahl aufspaltet. Vom Messstrahl erhält man ein reflektiertes Gewebesignal von den Schichten des untersuchten Augengewebes. Der Referenzstrahl wird hingegen von einem Spiegel reflektiert und ergibt dadurch das Referenzsignal. Die Überlagerung (Interferenz) beider Signale wird in einem Interferometer gemessen: Die Strahlen treffen genau zusammen und interferieren, wenn die Laufzeitunterschiede beider Strahlen geringer als die Kohärenzlänge sind. Die Kohärenzlänge ist der maximale Laufzeitunterschied, den zwei Lichtstrahlen aus einer Quelle kommend haben dürfen, damit bei Zusammenfassung dieser noch ein stabiles Interferenzmuster entsteht. [12–14] Der Detektor der OCT erzeugt somit aus dem Verhältnis der zeitlichen Verzögerung des Lichtechos und der Intensität des reflektierten Lichtstrahls des Gewebes ein Bild (axialer (A)-Scan). Es ist mit dem A-Scan des Ultraschalls vergleichbar und stellt das axial reflektierende Tiefenprofil eines Punktes im Gewebe dar. Viele parallel verlaufende A-Scans, die insgesamt in transversale Richtung zum untersuchten Gewebe verlaufen, ergeben ein zweidimensionales Bild und damit den B-Scan. Somit erschließt sich ein Querschnittbild des Gewebes, das in einem bestimmten Interferenzmuster mit Graustufen wiedergegeben wird. Je heller das Gewebe auf dem Graubild erscheint, desto höher ist seine Reflexion. Dunkelgraue bzw. schwarze Anteile im Querschnittbild bedeuten geringe Reflexion. [15,16] (**Abbildung 4**)



(**Abbildung 4: Prinzip des OCT-Scans.** Die schematische Darstellung des Prinzips des OCT-Scans zeigt links den eindimensionalen A-Scan (roter Pfeil), der aus dem Verhältnis der reflektierenden Lichtintensität und axialen Tiefe des Lichtstrahls ermittelt wird und rechts den zweidimensionalen B-Scan aus aneinandergereihten, transversal zur Retina verlaufenden A-Scans in Graustufendarstellung (rote Pfeile). Ausschnitt aus Quelle (bearbeitet): Motion correction in optical coherence tomography volumes on a per A-scan basis using orthogonal scan patterns. Biomed Opt Express. 2012 [17])

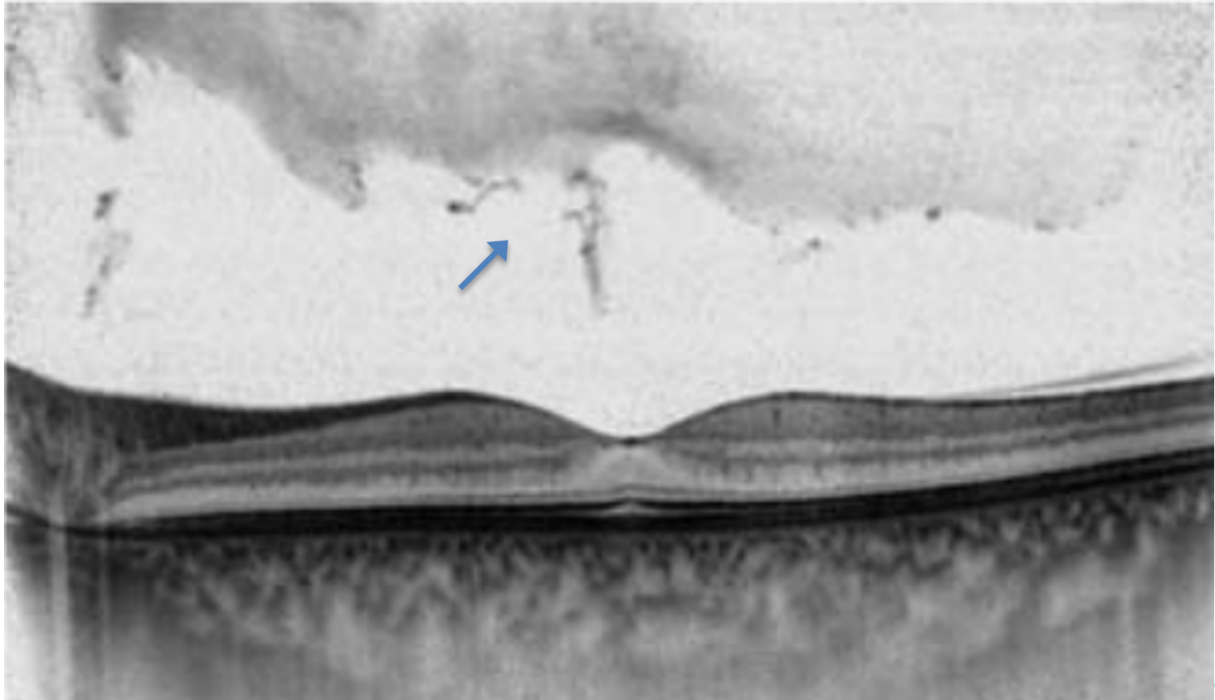
Bei der OCT werden hauptsächlich zwei Modalitäten in der Ophthalmologie angewandt: die 1991 eingeführte konventionelle Zeit-Domänen (TD)- und die 2002 etablierte Spektral-Domänen (SD)-OCT. [10,18]

Bei der SD-OCT werden die Lichtechos im Unterschied zum TD-OCT nicht sequentiell mit einem Spiegel vor dem Referenzstrahl, sondern simultan mit einem stationären Referenzstrahl und einem Hochgeschwindigkeitsspektrometer sowie einer Kamera erfasst. Die axiale Bildauflösung (siehe auch **Abbildung 4**) kann damit von 3 – 7 μm bei der TD-OCT auf 10 – 15 μm bei der SD-OCT erhöht und dadurch die einzelnen Retinaschichten und Läsionen in diesen sogar dreidimensional visualisiert werden. Auch die Untersuchungszeit kann mit 25.000 – 52.000 A-Scans pro Sekunde bzw. mit einer 60 Mal höheren Geschwindigkeit reduziert und somit Artefakte durch Augenbewegungen oder mangelnde Fixation des Untersuchenden minimiert werden. [16,19,20]

1.2.2 Bedeutung der OCT für die Ophthalmologie

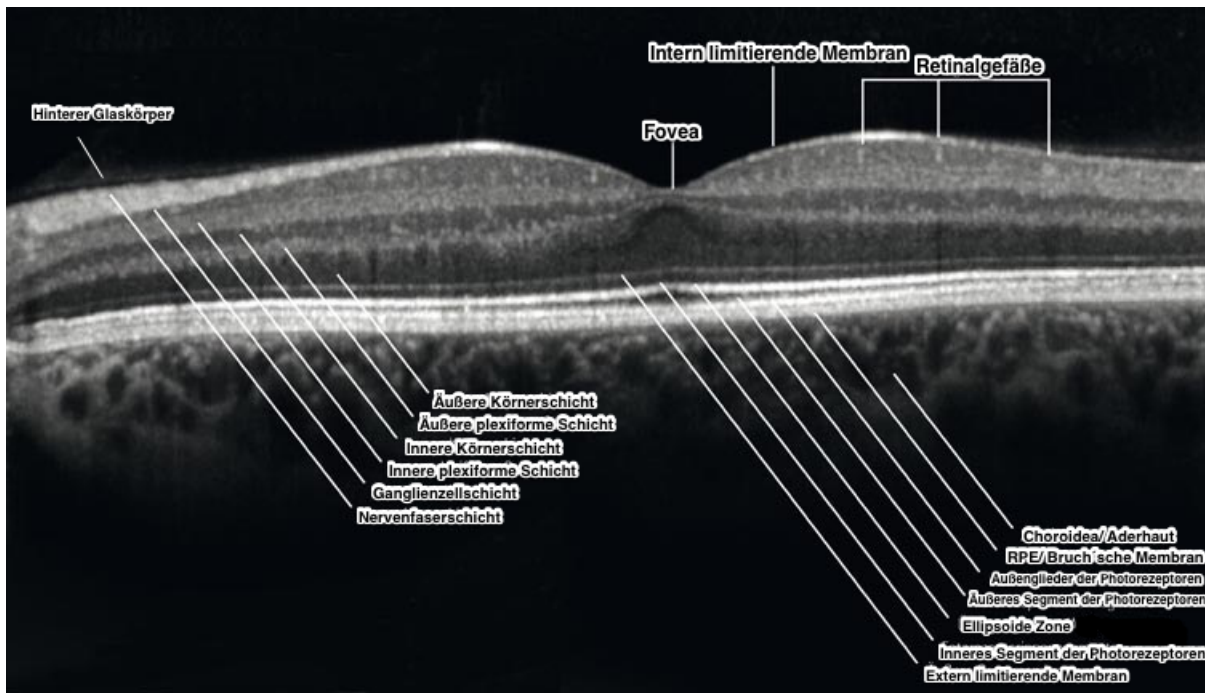
„Die OCT hat ihren wesentlichen Stellenwert besonders in der Verbesserung des pathogenetischen Verständnisses und in der Diagnosestellung sowie Therapieentscheidung“ [6]. Morphologische Netzhautveränderungen wie die Netzhautablösung (lat. ablatio), Löcher (lat. foramina) der Makula, Netzhautödeme und -zysten, epiretinale Gliosen aber auch kleinste pathologische Veränderungen der Retina können mit der heutzutage angewandten SD-OCT detektiert werden. Für letztere kann mit Hilfe der adaptive optics Technik die Retina auf Zellniveau (Zapfen, Nervenfasern- und Kapillarenquerschnitte) beurteilt werden, indem die Bewegungsartefakte reduziert und die laterale Auflösung erhöht wird. Zudem werden weniger reflektierte Areale besser dargestellt. [16,21,22]

Des Weiteren dient die SD-OCT vor allem auch der Visualisierung des Glaskörpers: Hierbei wird eine physiologische retinale Anheftung von einer vollständigen retinalen Abhebung oder pathologisch unvollständigen Abhebung mit teilweise noch Anheftung des Glaskörpers an der Makula und gegebenenfalls Zug an dieser unterschieden. Besonders durch die Erweiterung der SD-OCT-Scan Modalität, des sogenannten Full Depth Imaging (FDI) (**Abbildung 5**), lässt sich der Glaskörper im abgehobenen oder noch anheftenden Zustand zeigen. Hier werden mehrere SD-OCT-Aufnahmen gemittelt, bis unter anderem der gesamte Glaskörper scharf zu sehen ist. [23]



(Abbildung 5: SD-OCT im FDI-Modus. Die SD-OCT-Aufnahme im FDI-Modus des linken Auges (Schwarz-auf-weiß-Kontrast) verdeutlicht den posterioren Glaskörper (blauer Pfeil) über der Retina. Es zeigt sich eine Glaskörpertrübung und vollständige Abhebung der Glaskörpergrenzmembran. Quelle (bearbeitet): Full Depth Imaging: neue Aufnahmetechnik mittels optischer Kohärenztomografie (OCT). Klin Monbl Augenheilkd. 2014 [23])

Bei modernen OCT-Geräten, die einen Eyetracker besitzen, besteht außerdem die Möglichkeit, die Aufnahmen eines bestimmten Areals im zeitlichen Verlauf erneut darzustellen und somit zu vergleichen. Eine einheitliche Nomenklatur der einzelnen – in der OCT darstellbaren – Netzhautschichten erleichtert die Beurteilung und Beschreibung möglicher Pathologien (**Abbildung 6**). Dabei ist die extern limitierende Membran (ELM) die Grenze zwischen den äußeren und inneren (neurosensorischen) Netzhautschichten. [24,25]



(Abbildung 6: SD-OCT der Retina. Die SD-OCT-Aufnahme des linken Auges stellt die Retinaschichten, VMG sowie den noch anliegenden Glaskörper dar. Quelle (bearbeitet): https://auge-online.de/user/pages/06.diagnostik/12.spezialdiagnostik/oct/Netzhautschichten_im_OCT.jpg. Accessed 30.06.2021)

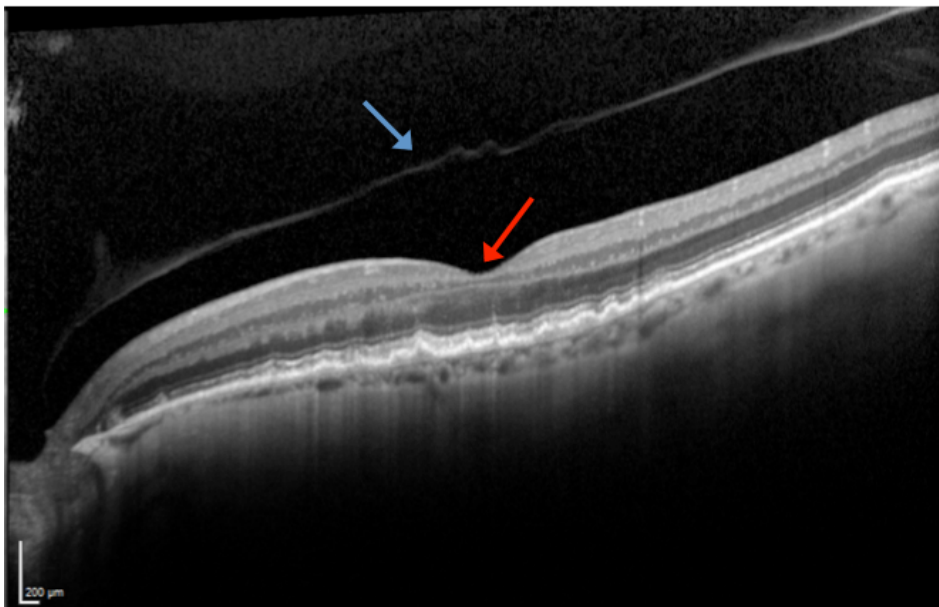
1.3 Erkrankungen der vitreomakulären Grenzfläche

Zur Entstehung einer Pathologie an der vitreomakulären Grenzfläche sind der Glaskörper, die ILM und die Retina mit den jeweiligen Zellbestandteilen involviert. Zu den häufigsten pathologischen Veränderungen der vitreomakulären Grenzfläche gehören die epiretinale Gliose, die vitreomakuläre Anheftung (lat. adhaesio), der vitreomakuläre Zug (lat. tractio) und das Makulaforamen, welche die Lebensqualität der Betroffenen durch Minderung der zentralen Sehschärfe sowie störendes verzerrtes Sehen beeinträchtigen können.

Im Folgenden werden diese wesentlichen Pathologien näher definiert und die Epidemiologie (Prävalenz und soweit bekannte Risikofaktoren), ihre Pathophysiologie, Klinik, Diagnostik und Therapieoptionen genauer beleuchtet.

1.3.1 Hintere Glaskörperabhebung

Die hintere Glaskörperabhebung (HGA) (**Abbildung 7**) ist eine bei zwei Dritteln der älteren Bevölkerung vorkommende, physiologische Alterserscheinung, bei der sich die Glaskörper- rinde von der ILM der Retina fokal, partiell oder total am hinteren Augenpol abhebt. [3,8]



(**Abbildung 7: Hintere Glaskörperabhebung.** Die SD-OCT-Aufnahme des linken Auges zeigt eine hintere Glaskörperabhebung (HGA): Die Fovea stellt sich als Grube (roter Pfeil) in der Retina dar. Darüber ist der bereits abgehobene Glaskörper (blauer Pfeil) zu sehen. Quelle (bearbeitet): AugUR1 Baseline-Studie: SD-OCT Heidelberg Engineering befundet durch Felicitas Borgmann)

1.3.2 Vitreomakuläre Adhäsion und Traktion

In der OCT kann neben der physiologischen Glaskörperabhebung auch eine abnormale Separation beobachtet werden: Bei der sogenannten vitreomakulären Adhäsion (VMA) (**Abbildung 8a**) ist der Glaskörper noch stellenweise mit der Netzhaut und zusätzlich an der Makula verbunden. Es wird zwischen einer fokal ($\leq 1500 \mu\text{m}$) und einer breitbasig ($> 1500 \mu\text{m}$) messenden Anheftung an der Fovea unterschieden. Die Länge der Anheftung von $1500 \mu\text{m}$ geht aus der Tatsache hervor, dass der Glaskörper im Bereich der Fovea eine stärkere Adhäsion zur Retina besitzt. [6,26] Eine VMA kann zudem auch mit einer Vitreoschisis, einer Aufspaltung innerhalb der Glaskörperrinde, assoziiert sein. Außerdem ist eine pathologische HGA für die Entstehung des Makulaforamens und der epiretinalen Membran von wesentlicher Bedeutung [6,27], siehe unten Kapitel 1.3.3 und 1.3.4.

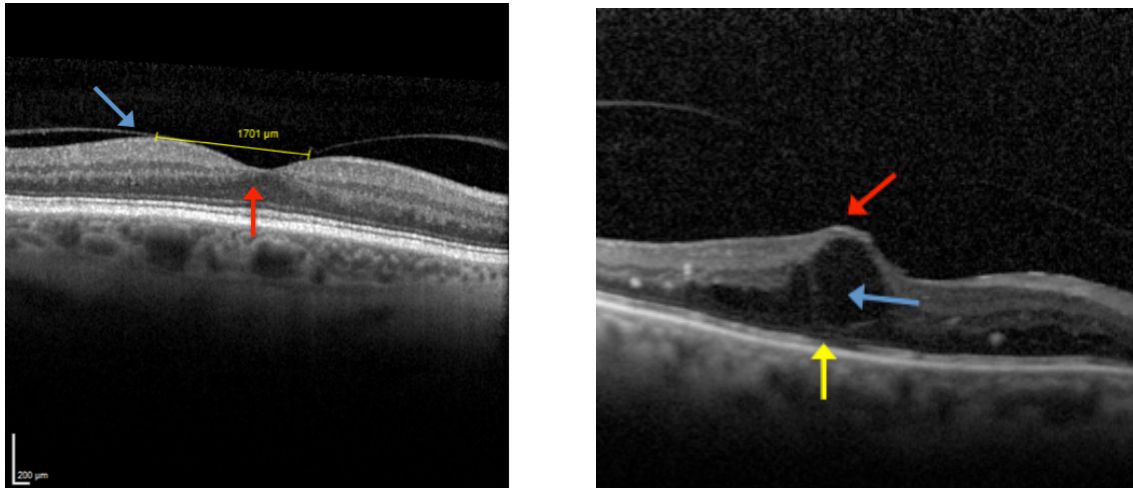
Kennzeichnend für die vitreomakuläre Traktion (VMT) (**Abbildung 8b**) ist eine pathologische partielle hintere Glaskörperabhebung mit persistierender VMA in einem etwa 3 mm Radius um die Makula. [26] Diese VMA bewirkt, dass der Glaskörper mit anterioposterioren und tangentialen Kräften Zug auf die foveale und parafoveale Retina ausübt. [6,28] Es resultieren intraretinale Strukturveränderungen wie beispielsweise eine transversale Aufspaltung der Retinaschichten in der Makularegion (Makuloschisis), Bildung von Pseudozysten bzw. zystoiden Makulaödemen sowie Ansammlungen subretinaler Flüssigkeit. [6]

Des Weiteren kann es zu einer vom retinalen Pigmentepithel (RPE) nach innen reichenden Foveaanhebung (lat. *elevatio*) kommen. Dabei werden jedoch nicht alle Retinaschichten aufgespalten bzw. unterbrochen. [3,4,26] Zu erwähnen ist auch, dass es durch anhaltende Zugkräfte an der Fovea zur „Dedifferenzierung, Migration und Proliferation von extraretinalen und retinalen Zellen“ [29,30] – vor allem Myofibroblasten – kommen kann. Diese bilden an den Traktionsstellen fest haftende Membranen und führen so zum sogenannten vitreomakulären Traktionssyndrom (VMTS). [24,31]

Aus einer amerikanischen Studie geht eine Prävalenz von 26 % für die VMA und 1,6 % für die VMT bei Probanden/innen zwischen 63 und 102 Jahren hervor. [32]

Die VMA ist überwiegend asymptomatisch und benötigt keine Therapie. Bei einer akuten HGA können jedoch visuelle Erscheinungen wie lokalisierte Verdichtungen und Verflüssigungen des Glaskörpers, die Schatten auf die Netzhaut werfen, sogenannte Floater oder fliegende Mücken (franz. *mouches volantes*), wahrgenommen werden. Auch Lichtblitze, sogenannte Photopsien, bei Augenbewegung durch Zug des Glaskörpers an noch fixierten Stellen an der Netzhaut können Symptome sein. [6,33]

Patienten/innen mit einer VMT bemerken meist einen verminderten Visus mit oftmals auch verzerrtem Sehen. [32] Die Therapie der VMT orientiert sich hauptsächlich an der Größe der Anheftung: Bei einer fokalen Anheftung sowie bei subretinalen Flüssigkeitsansammlungen und intraretinalen Zysten kann die – heute eher verlassene – pharmakologische Lösung des Glaskörpers (Vitrealolyse) mit Ocriplasmin versucht werden, wohingegen bei breitbasiger und symptomatischer Anheftung die chirurgische Entfernung des Glaskörpers (Vitrektomie, entsprechend der Therapie der epiretinalen Gliose, siehe unten Kapitel 1.3.4.5) bevorzugt wird. [6]



(Abbildung 8: Vitreomakuläre Adhäsion und Traktion. Die linke SD-OCT-Aufnahme des rechten Auges zeigt eine vitreomakuläre Adhäsion (VMA) (Abbildung 8a): Die Fovea stellt sich als Grube (roter Pfeil) in der Retina dar; hier ist der Glaskörper noch anheftend. Außerhalb der Fovea ist der sich abhebende Glaskörper (blauer Pfeil) als zarte, weiße Struktur sichtbar. Die Anheftungsmaße beträgt 1701 µm (breitbasig). Im Vergleich dazu ist in der rechten SD-OCT-Aufnahme des rechten Auges (Abbildung 8b) die vitreomakuläre Traktion (VMT) zu sehen. Die Fovea ist über das Niveau der Retina durch den Zug des Glaskörpers angehoben (roter Pfeil). Die darunterliegende Retina ist teilweise transversal gespalten und eine intraretinale Zyste (blauer Pfeil) ist zu sehen. Das RPE (gelber Pfeil) ist nicht unterbrochen. Quelle (bearbeitet): AugUR1 Baseline-Studie: SD-OCT Heidelberg Engineering befundet durch Felicitas Borgmann)

1.3.3 Makulaforamen

Ein Makulaforamen (MF) ist meist idiopathisch, kann selten aber auch durch ein Trauma oder starke Kurzsichtigkeit (Myopie) bedingt sein. [6] Primär entwickelt sich ein MF durch eine anormale HGA mit Traktion des Glaskörpers an der Netzhaut. [28,34,35] Die vorderen Zugkräfte des Glaskörpers verursachen in der Fovea zunächst einen Spalt. Dieser vergrößert sich dort und bildet eine Pseudozyste, welche die Aufspaltung der äußeren von den inneren, neurosensorischen Retinaschichten begünstigt. [6,28] Durch subretinale Flüssigkeit werden die Ränder des MF verstärkt eleviert, die neurosensorische Netzhaut verdickt und das RPE atrophiert (**Abbildung 9**). [6]

Sekundär kann sich ein MF nach einer intraokulären Operation (Vitrektomie) oder aus einem Makulaödem entwickeln. Makulaödeme sind dabei Folge eines Gefäßverschlusses, Entzündung der Augenhaut (Uveitis) oder exsudativer altersbedingter Makuladegeneration. [6]

Folgende Ausprägungen eines Makulaforamens werden unterschieden: Ein durchgreifendes Makulaforamen (DMF) (**Abbildung 9**) ist definiert als eine Läsion der Fovea, die alle Retinaschichten – von der ILM bis zum RPE – unterbricht. Beim lamellären Makulaschichtforamen (LMSF) (**Abbildung 10**) ist die Photorezeptorenschicht noch intakt und im OCT ist lediglich eine Läsion in der inneren Netzhautschicht ohne erhöhte foveale Netzhautdicke zu erkennen. Zusätzlich können sich hier die Netzhautschichten schisisartig – meist zwischen der äußeren plexiformen und äußeren Körnerschicht spalten (**Abbildung 10**). [6]

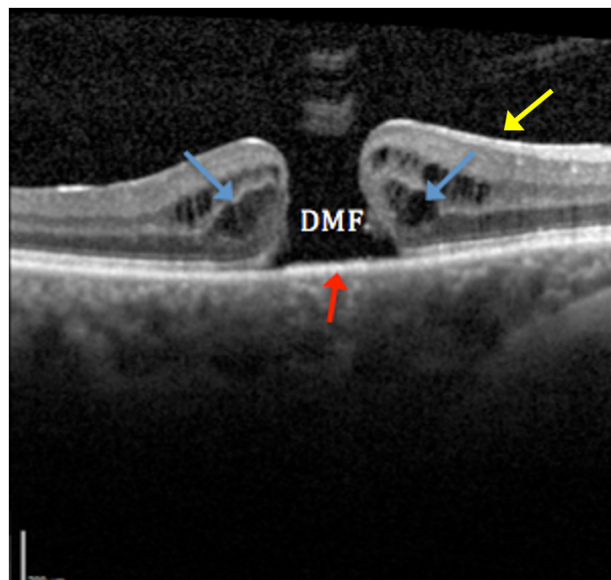
Die Prävalenz für ein DMF beträgt 0,4 % und für ein LMSF 3,6 % im Alter zwischen 63 und 102 Jahren, entsprechend einer amerikanischen Studie. [32]

Die Diagnostik des MF erfolgt in der klinischen Routine standardmäßig mittels OCT: Hierbei kann der Durchmesser des Foramens an der kleinsten Apertur gemessen werden (klein $\leq 250 \mu\text{m}$, mittelgroß $250 - 400 \mu\text{m}$, groß $\geq 400 \mu\text{m}$). Diese Unterteilung ist abhängig von der Wahrscheinlichkeit der spontanen und postoperativen Schließung eines DMF – je kleiner das Foramen, desto höher die Wahrscheinlichkeit eines Wiederverschlusses mit konsekutiver Visusbeserung. [26]

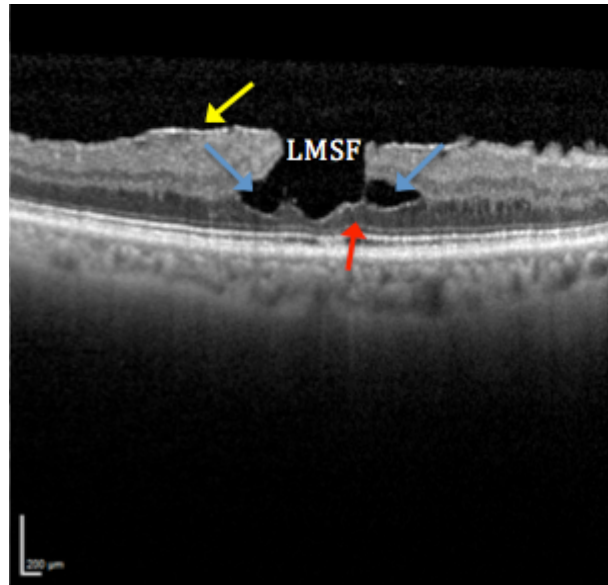
Im Rahmen der Diagnostik des MF mittels OCT wird außerdem der Glaskörperstatus gegebenenfalls mit VMT und andere Begleitumstände beurteilt. [3,26] Insbesondere ist auf das in der OCT sichtbare zweite der vier hyperreflektiven äußeren Retinabänder zu achten: Dieses wird als Ellipsoid Zone bzw. Inner Segment Ellipsoid Band (ISE-Band) (**Abbildung 11**) bezeichnet; es steht in einiger Literatur auch für die Integrität der Photorezeptorschicht (im inneren und äußeren Segment (IS/OS)), die als 1. Neuron der Sehbahn für den klinischen Verlauf und die

Visusqualität, vor allem nach operativer Therapie bei VMG-Pathologien, entscheidend ist. Demnach ist die ISe-Band-Integrität auch für die Therapie mittels chirurgischer Vitrektomie inklusive Membran Peeling bei einem MF, insbesondere DMF, relevant. [6,35–41] Bei einem LMSF, das sich innerhalb von 1,5 Jahren nur gering verändert, ist eine Vitrektomie ausschließlich bei Verringerung der fovealen Netzhautdicke und/oder verminderter Sehkraft empfohlen. [42]

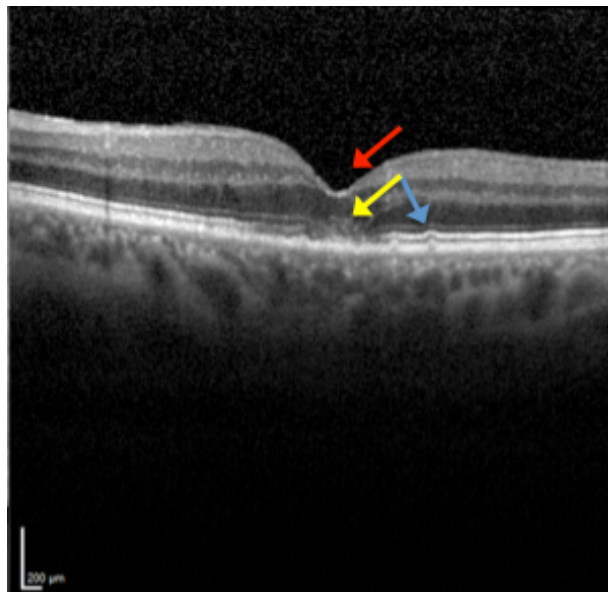
Zuletzt sei noch das makuläre Pseudofoamen (MPF) (**Abbildung 12**) zu erwähnen: Es ist gekennzeichnet durch angehobene oder eingestülpte foveale Ecken, eine begleitende epiretinale Gliose (siehe unten Kapitel 1.3.4) mit zentraler Öffnung, eine steile makuläre Kontur zur zentralen Fovea hin sowie durch eine nahezu normale foveale Dicke ohne neurosensorische Defekte der Retina. Hier ist die Therapie in der Regel konservativ, solange keine Visusbeeinträchtigungen bestehen. [26]



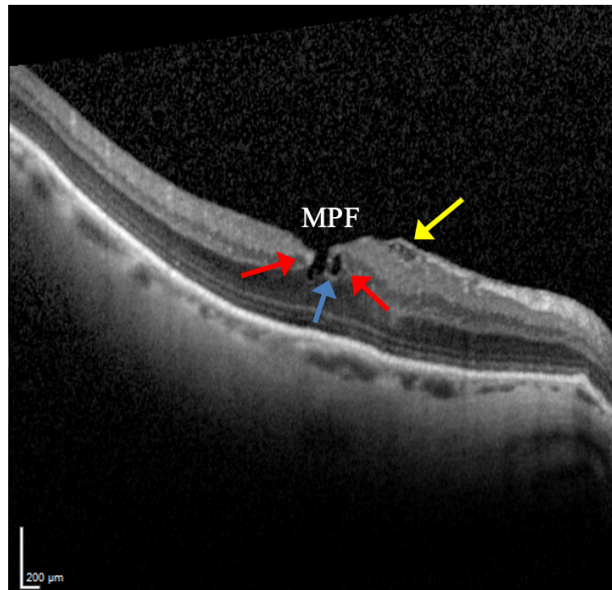
(Abbildung 9: Durchgreifendes Makulaforamen. Die SD-OCT-Aufnahme des rechten Auges zeigt ein durchgreifendes Makulaforamen (DMF): Anstatt der Fovea erscheint nun ein bis auf das RPE (roter Pfeil) reichendes DMF. Die Retina um dieses Makulaloch ist zystisch/ödematös (blaue Pfeile) innerhalb ihrer Schichten verdickt. Außerdem ist eine hell kontrastiertere Membran (epiretinale Gliose) auf der VMG (gelber Pfeil) zu sehen. Quelle (bearbeitet): AugUR1 Baseline-Studie: SD-OCT Heidelberg Engineering befundet durch Felicitas Borgmann)



(Abbildung 10: Lamellär makuläres Schichtforamen. Die SD-OCT-Aufnahme des rechten Auges zeigt ein lamellär makuläres Schichtforamen (LMSF): Anstatt der Fovea ist hier ein LMSF mit noch intakten äußeren Retinaschichten (roter Pfeil) zu sehen. Die Retina um das LMSF ist schisisartig gespalten (blaue Pfeile). Auch hier ist eine hell kontrastierte Membran (epiretinale Gliose) auf der VMG (gelber Pfeil) zu sehen. Quelle (bearbeitet): AugUR1 Baseline-Studie: SD-OCT Heidelberg Engineering befundet durch Felicitas Borgmann)



(Abbildung 11: Zerrissenes ISe-Band. Die SD-OCT-Aufnahme des linken Auges zeigt ein zerrissenes ISe-Band: Die Kontinuität des ISe-Bands (blauer Pfeil) ist unterhalb der Fovea (roter Pfeil) unterbrochen (gelber Pfeil). Quelle (bearbeitet): AugUR1 Baseline-Studie: SD-OCT Heidelberg Engineering befundet durch Felicitas Borgmann)



(Abbildung 12: Makuläres Pseudoforamen. Die SD-OCT-Aufnahme des rechten Auges zeigt ein makuläres Pseudoforamen (MPF): Die Ecken der Fovea sind angehoben, sichtbar ist eine hellkontrastierte Membran (epiretinale Gliose) (gelber Pfeil) mit fovealer Aussparung, steile makuläre Kontur zur zentralen Fovea hin (rote Pfeile) sowie nahezu normale foveale Dicke ohne neurosensorische Defekte der Retina. Angedeutet ist in diesem SD-OCT-Schnitt zudem eine retinale Zyste (blauer Pfeil). Quelle (bearbeitet): AugUR1 Baseline-Studie: SD-OCT Heidelberg Engineering befundet durch Felicitas Borgmann)

1.3.4 Epiretinale Gliose

Aufgrund des deutlich häufigeren Auftretens in der älteren Bevölkerung und der möglicherweise ausgeprägteren Klinik – im Vergleich zu den oben erwähnten Pathologien der VMG – wird die epiretinale Gliose in dieser Dissertation im besonderen Detail erläutert.

1.3.4.1 Formen und Risikofaktoren

Die epiretinale Gliose (EG), die sich als Membran „avaskulärer Zellverbände“ [24] auf der VMG meist im zentralen Retina- und Makulabereich beschreiben lässt, tritt in zwei Formen auf: Die idiopathische (primäre) Gliose ist eine Membran proliferierter glialer Zellen der Retina, die wahrscheinlich nach einer HGA durch Poren oder kleine Läsionen der ILM migrieren. [6,34,35,43–46]

Sekundäre Gliosen entwickeln sich als eine Art überschießende Narbenreaktion aufgrund durchgreifender Defekte der Netzhaut, verursacht durch Laser- oder Kryokoagulation an der Retina sowie nach Plombenoperationen bei retinaler Ablösung, Kataraktoperationen oder entzündlichen Prozessen wie der Uveitis posterior. Auch vaskulären Erkrankungen wie der diabetischen Retinopathie oder venösen Verschlüssen ist ein erhöhtes Risiko, eine epiretinale Membran zu entwickeln, zuzuschreiben. Außerdem können Läsionen des Bulbus durch stumpfes oder penetrierendes Trauma ein Grund für eine sekundäre EG sein. Betroffen sind hierbei meistens junge Männer, bei denen die epiretinalen Membranen schneller wachsen und dadurch eine Visusminderung bemerkt wird. [6,24,28,47,48]

Verschiedene Risikofaktoren wurden untersucht: Evident ist zunächst, dass erhöhtes Alter in fast allen bisher durchgeführten Studien mit einer EG assoziiert ist. [24,29,32,47,49–58]

Auch weibliches Geschlecht, südeuropäische und chinesische Herkunft sowie höhere Bildung waren bei einigen Studien signifikant mit EG assoziiert. [49,51,53,58–60]

Dies gilt auch für Lebensstilfaktoren wie Rauchen und metabolische Parameter wie Hyperlipidämie bzw. -cholesterinämie, erhöhter Nüchternblutzucker und Body-Mass-Index. [51,53,59,61]

Ebenso haben Diabetes-Patienten/innen gegebenenfalls mit noch zusätzlich proliferativer diabetischer Retinopathie signifikant vermehrt eine EG. [32,52,53,56,57,59–61] Weitere Komorbiditäten wie arterielle Hypertonie und Schlaganfall zeigen eine Assoziation mit EG. [59]

Bezüglich der Augenerkrankungen und -operationen kann ein Zustand nach Kataraktoperation mit einem erhöhten Risiko verbunden sein, eine EG zu entwickeln. [32,56,57,61]

Darüber hinaus zählen auch ein verminderter Retinalarteriendurchmesser, retinale Läsionen (LMF, makuläre und paravaskuläre Zysten), eine VMT, refraktive Fehlsichtigkeiten (Myopie und Weitsichtigkeit (Hyperopie)) sowie ein bestehender Gesichtsfeldverlust und eine Sehbehinderung zu Risikofaktoren für eine EG. [32,49–51,53,54,57,58,61] Eine Studie von Kozak et al. zeigte ebenfalls, dass eine Retinitis durch das Cytomegalie Virus einen Risikofaktor für eine EG darstellt. [62]

1.3.4.2 Epidemiologische Maßzahlen anhand internationaler Studien

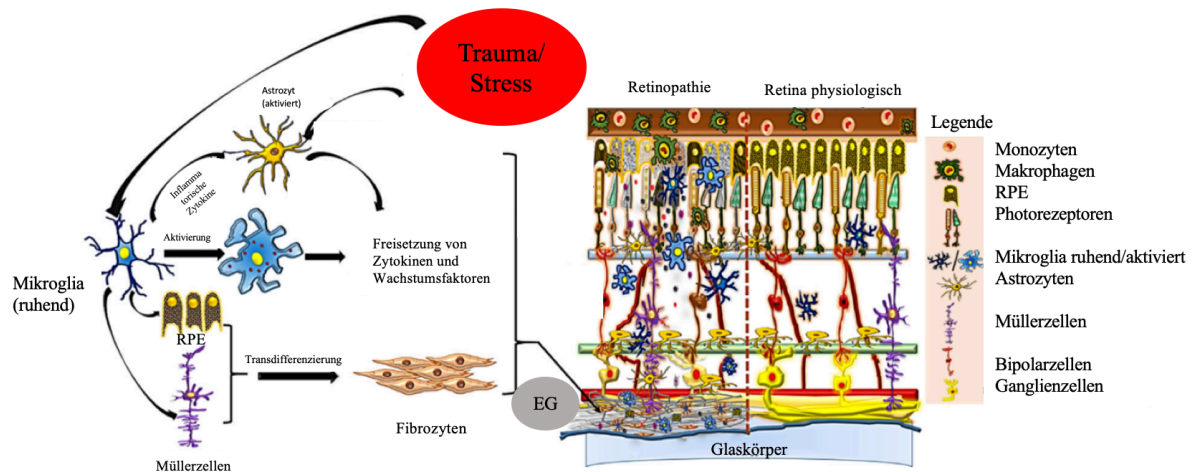
Für die idiopathische epiretinale Membran ergeben sich verschiedene Prävalenzen, abhängig von der Altersspanne sowie der Herkunft der eingeschlossenen Probanden/innen in den jeweiligen Studien. In den meisten Studien wurden zur Diagnose epiretinaler Membranen Farbfundus- und nur selten OCT-Aufnahmen verwendet. Es zeigen sich insgesamt Prävalenzen zwischen 1,02 % und 34,1 % für die EG. So liegt in Asien (bei Chinesen, Indern und Malaien) eine Prävalenz von 1,02 – 11,8 % bei Probanden/innen \geq 30 Jahren, in den USA (bei Lateinamerikanern) von 18,5 – 28,9 %, in den Niederlanden von 6,1 % und in Australien von 7,0 – 8,9 % bei Probanden/innen \geq 40 Jahren vor. [32,49–54,56–61,63]

1.3.4.3 Pathophysiologie

Epiretinale Membranen bestehen neben Gliazellen (Astrozyten, Müllerzellen und Mikroglia) auch aus extraglijalen Zellen wie Fibrozyten, Hyalozyten (mononukleäre Phagozyten und Teil der Glaskörperrinde), retinalen Pigmentepithelzellen, Makrophagen und Myofibroblasten. [64–66] Auch die EZM-Komponenten aus Kollagen Typ I–IV, VI sowie Laminin und Fibronectin scheinen in die Pathophysiologie der EG involviert zu sein. [35,67–69]

Neben der Theorie, dass mikrogliale Zellen nach einer physiologischen HGA durch Poren der ILM migrieren und sich in fibrogliale Zellen differenzieren [35,45,46], kann die idiopathische EG auch aus einer anormalen (inkompletten) HGA resultieren [28,35]: Zunächst entwickelt sich eine Vitreoschisis, durch die meist multifokal Reste von Glaskörperkollagenfasern zurückbleiben. [34,35,70] Vermutlich wird hierbei die Zytokinproduktion wie beispielsweise von Fibroblast- und Nervenwachstumsfaktoren induziert, welche dann die Proliferation von residualen Glaskörperzellen anregen und somit die Basis für die Entstehung einer idiopathischen EG darstellen. [35,71] Ein weiterer Reiz zur Zytokinproduktion und Wachstumsfaktorenfreisetzung geht auch von den Astrozyten und Mikroglia Zellen aus (**Abbildung 13**). Letztere befinden sich innerhalb innerer und äußerer plexiformer Schicht der Retina und sind für die retinale Homöostase und Immunantwort verantwortlich. [64,72,73] Bei Verletzung oder ischämischem Stress werden Mikroglia aktiv, proliferieren und migrieren zum Ort der Verletzung, wo sie dann proinflammatorische Zytokine freisetzen. [64,74,75] Auch die Müllerzellen und das RPE transdifferenzieren sich in Fibrozyten bzw. Myofibroblasten mit kontraktilen Funktionen. [35,64,76] Epiretinale Membran-Zellen können sich nicht nur auf der ILM der VMG bilden, sondern sich auch zwischen ILM und Nervenfaserschicht ausbreiten. Zudem können sie sich als einschichtige oder mehrschichtige Zellverbände unmittelbar auf der ILM oder schon bestehender Kollagenschicht ansiedeln. [16,24]

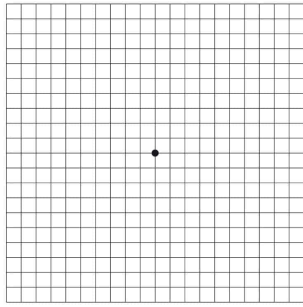
Bei der Pathogenese der epiretinalen Membran ist ebenfalls davon auszugehen, dass durch die verursachten tangentialen Zugkräfte der EG die Foveakontur durch Faltenbildung und Netzhautödeme aufgehoben und die Bildung von makulären Zysten, lamellären Schicht- und durchgreifenden Makulaforamina begünstigt wird. Auch auf die retinalen Gefäße wirken die Zugkräfte der EG und führen zu einer Verziehung (lat. Tortuositas vasorum). [24]



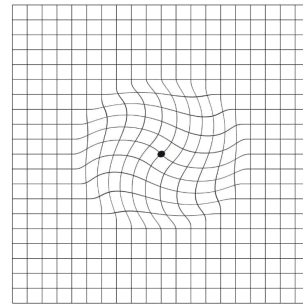
(Abbildung 13: Pathophysiologie der EG. Schematische Darstellung der möglichen Pathophysiologie der EG: Durch Trauma/Stress werden die retinalen Mikroglia aktiviert und setzen mit anderen glialen Zellen (hier Astrozyten) Zytokine und Wachstumsfaktoren frei. Auch RPE und Müllerzellen werden aktiviert und sorgen für eine Transdifferenzierung in Fibrozyten bzw. Myofibroblasten. Quelle (bearbeitet): Molecular Assessment of Epiretinal Membrane: Activated Microglia, Oxidative Stress and Inflammation. Antioxidants. 2020 [64])

1.3.4.4 Klinik und Diagnostik

Die Symptome der Patienten/innen mit einer EG reichen von keiner bis zu einer langsam progredierenden Visusverschlechterung trotz bestkorrigierter Sehschärfe. Bemerkenswert ist auch ein verzerrtes Sehen (Metamorphopsie) mit gegebenenfalls Mikro- und Makropsien, sodass Gegenstände kleiner bzw. größer als in Wirklichkeit erscheinen. Metamorphopsien lassen sich mithilfe des Amsler Tests (Abbildung 14 und 15) überprüfen. [24,33,77] Bei diesem Test handelt es sich um Tafeln mit einem meist schwarzen Gitter (10 cm x 10 cm) auf weißem Untergrund. Der/die Patient/in muss aus 30 cm Entfernung mit bestkorrigiertem Fernvisus unter kontinuierlicher Fixation eines zentral gelegenen Punktes das Gitter auf Vollständigkeit und Gleichmäßigkeit der Linien beurteilen. Wellig oder verzerrte Linien sprechen unter anderem für das Vorliegen einer EG. [78]

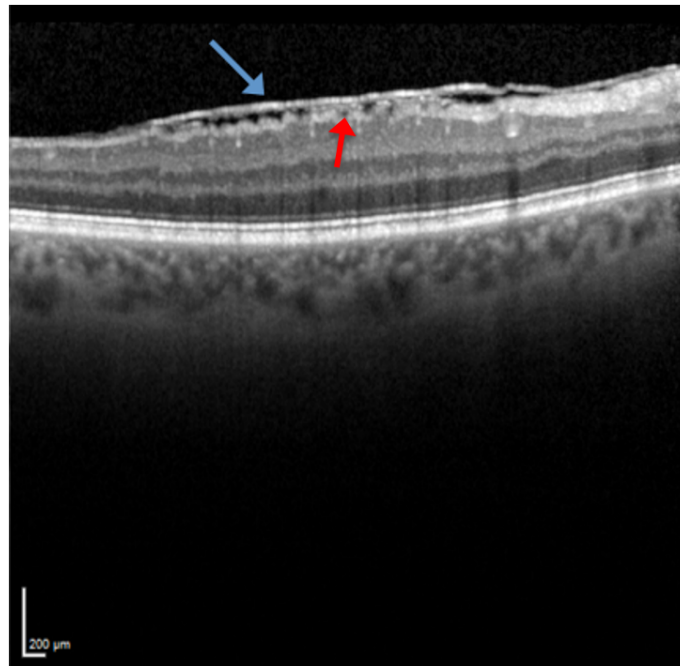


(Abbildung 14: Amsler Tafel, normal.
Quelle: https://www.lindscharren.de/wp-content/uploads/2019/04/01_Amsler-Test_-Gesundes-Auge_Altersbedingte-Makuladegeneration.jpg.
Accessed 30.06.2021)



(Abbildung 15: Amsler Tafel, pathologisch bei Metamorphopsien.
Quelle: https://www.lindscharren.de/wp-content/uploads/2019/04/02_Amsler-Test_-Metamorphopsie-bei-beginnender-neovaskularer-AMD_Altersbedingte-Makuladegeneration.jpg.
Accessed 30.06.2021)

Die OCT ist zur Diagnostik der EG mit 90 % Sensitivität das Mittel der Wahl: Epiretinale Membranen erscheinen auch schon in milder Ausprägung in der OCT aufgrund des Kollagengehalts als reflektierende bzw. hell kontrastierte Schicht auf der ILM, entweder direkt auf dieser aufliegend oder brückenartig mit oder ohne Faltenbildung der darunter liegenden Retina (**Abbildung 16**). Zu unterscheiden ist die EG von der posterioren Glaskörperwand, die im Vergleich zur EG weniger reflektierend, dicht und starr ist und somit als feine, teils wellige Linie auftritt. Es zeigen sich meistens neben der EG auch Verdickungen der Retina, zystoide Räume zwischen Membran und Retina und eine Aufhebung der fovealen Grube. [16,79–81]



(Abbildung 16: Epiretinale Gliose. Die SD-OCT-Aufnahme des rechten Auges zeigt eine epiretinale Gliose (EG) als hell kontrastierte Membran (blauer Pfeil) über der verdickten Retina, die darunter liegend in Falten geworfen und verdickt ist. Zudem bilden sich diskrete zystoide Räume (roter Pfeil). Quelle (bearbeitet): AugUR1 Baseline-Studie: SD-OCT Heidelberg Engineering befundet durch Felicitas Borgmann)

Ebenso ist es möglich – neben der OCT – auch mit der Spaltlampenmikroskopie (Funduskopie) das Auge, das vorher mydriatisiert wurde, auf eine EG zu untersuchen. Mit einer 78- oder 90-dpt Lupe kann diese stadienweise nach Gass (1995) diagnostiziert werden [24,82]: Das Stadium 0 wird als Zellophanmakulopathie bezeichnet, die aus einer milden, noch nicht sichtbaren Netzhautfältelung bzw. Verziehung im Foveabereich besteht. Erst im Stadium 1 ist diese Zellophanmakulopathie mit unregelmäßigen oberflächlichen Falten assoziiert und lässt sich als leichter Glitzerreflex auf der Netzhaut in der Makularegion darstellen. Die EG ist im Stadium 2 mit weißlichen Strukturen zu erkennen und durch durchgreifende Netzhautfalten aller retinaler Schichten gekennzeichnet. Im Gegensatz zur OCT kann mit der Funduskopie die Retina nur zweidimensional und nicht schichtweise axial begutachtet werden. Frühe Formen der Gliose wie die Zellophanmakulopathie sind transparent oder nur diskret als Glitzerreflex sichtbar. [24] Die Fluoreszenz-Angiographie (FA) kann ebenfalls als diagnostisches Mittel zu Rate gezogen werden. Insbesondere Pathologien wie Venenastverschlüsse, diabetische Retinopathien, Neovaskularisationen und entzündliche Prozesse, die möglicherweise mit einer EG assoziiert sind, können so diagnostiziert werden. Während die FA bei einer milden bzw. frühen EG unauffällig ist, können sich bei fortgeschrittenen Verläufen die makulären Blutgefäße im Zentrum der Traktion gewunden darstellen und zudem lecken. [33]

1.3.4.5 Therapeutische Optionen und Prävention

Die Therapie der Wahl ist ein elektiver, chirurgischer Eingriff, der als sogenannte Pars-plana Vitrektomie (PPV) mit Membran-Peeling durchgeführt wird: Hierbei soll neben dem Glaskörper mit eventueller fovealer Traktion auch die epiretinale Membran mit ILM vollständig entfernt werden. [24,83]

Dabei sind die Symptome und die damit entstandenen Beschwerden ausschlaggebend für die Operationsindikation. Der/die Patient/in sollte ophthalmologisch hinsichtlich der bestkorrigierten Nah- und Fernsehschärfe sowie des Vorliegens von Metamorphopsien mit gegebenenfalls Mikro- und Makropsie untersucht werden. Ab einem bestkorrigierten Fernvisus von $\leq 0,5$ oder reduzierter bzw. nicht mehr vorhandener Lesefähigkeit sowie subjektiv beeinträchtigendem Verzerrt-Sehen kann die Operationsindikation in enger Absprache mit dem/der Patienten/in gestellt werden. [24]

Auch wenn der Eingriff elektiv ist, sollte die Operation nicht zu lange hinausgezögert werden, da durch die Traktion der epiretinalen Membran sekundär retinale Schäden im inneren und

äußeren Segment der Photorezeptoren entstehen können und dies in der Regel mit einer schlechteren Prognose für den Visus assoziiert ist. Bei der sekundären EG, die beispielsweise traumatisch bedingt ist und wesentlich schneller zu einer Visusverschlechterung führt, ist ein operativer Eingriff früher und dringender indiziert. Ebenso ist der Linsenstatus zu überprüfen, da kombiniert zu der PPV auch eine Kataraktoperation mit der Implantation einer Hinterkammerlinse durchgeführt werden kann. [24]

Operationsrisiken bestehen während des Eingriffs darin, Traumata durch Manipulationen an der retinalen Oberfläche und Nervenfaserschicht zu verursachen. Dadurch kann es zu Netzhautlöchern und -blutungen kommen. Ebenso ist eine Netzhautablösung möglich. Nach dem Eingriff kann es zu einem zystischen Makulaödem, einer Entzündung des Auginnenen (Endophthalmitis), retinalen Minderdurchblutung (Ischämie) und zur Bildung von erneut fibrotischem Gewebe kommen. Zudem ist das Risiko einer Kataraktbildung erhöht. [84]

Subjektiv bemerkt der/die Patient/in nach der PPV zunächst eine Verbesserung der Metamorphopsien. Allerdings kann eine Visuserhöhung der bestkorrigierten Sehschärfe erst nach Wochen bis Monaten, manchmal auch nach einem Jahr, festgestellt werden. Präoperativ korreliert der reduzierte Visus mit der Dicke der Makula, postoperativ jedoch nicht mehr. Ein Grund dafür ist möglicherweise, dass sich postoperativ zwar der Visus verbessert, allerdings die Verdickung der Makula durch die EG erhalten bleibt oder sogar zunimmt. [16,81]

Innerhalb eines Jahres können sich außerdem die retinale Sensitivität und Lesefähigkeit verbessern. [24,85,86] Diese funktionale Verbesserung könnte mit der Regeneration schon präoperativ existierender Defekte der äußeren Netzhautschichten zusammenhängen. [24,87–89]

Zur Prävention einer EG können die Patienten/innen selbst Amsler Tests durchführen, um Metamorphopsien bzw. deren Progress zu beurteilen. Solange keine Visuseinschränkungen oder Metamorphopsien bemerkt werden, gilt zunächst ein abwartendes Verhalten, bevor eine operative Therapie (PPV) mit langer Rehabilitationszeit gewählt wird. [90]

2 Fragestellung

Epiretinale Gliose, vitreomakuläre Adhäsion und Traktion sowie Makulaforamen sind häufige Veränderungen bzw. Erkrankungen der vitreomakulären Grenzfläche, welche die Lebensqualität der Betroffenen durch Visuseinschränkungen sowie störende Metamorphopsien beeinträchtigen können. Die Prävalenz dieser Erkrankungen nimmt mit steigendem Alter zu, wobei die epidemiologische Datenlage in Europa als eher spärlich zu betrachten ist. Ursachen dieser Veränderungen sind zum Teil unklar. Als Therapiemöglichkeiten stehen oft ausschließlich aufwändige, anspruchsvolle chirurgische Eingriffe mit langer Rehabilitationsphase zur Verfügung. Im Rahmen des Baseline Surveys der ersten AugUR Studie (AugUR1 Baseline) wurden bei 510 Studienteilnehmenden im Alter ab 70 Jahren als Querschnittuntersuchung Aufnahmen der Makula mittels SD-OCT angefertigt. Diese eignen sich optimal, um das Vorhandensein und die Ausdehnung der oben aufgelisteten Pathologien zu erfassen. Außerdem stehen im Rahmen der AugUR1 Studie Daten zu Lebensstil, metabolischen und kardiovaskulären Parametern, Komorbiditäten inklusive Augenerkrankungen oder Augenoperationen uvm. zur Verfügung.

Im Rahmen dieser Promotion wurde(n)...

- i. anhand der SD-OCT-Aufnahmen die EG, VMA, VMT und MF phänotypisiert und klassifiziert und die Häufigkeiten dieser Veränderungen/Erkrankungen beschrieben.
- ii. anhand der Daten ein Zusammenhang von Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht, metabolische und kardiovaskuläre Parameter (Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie und -triglyzerinämie, arterielle Hypertonie), Augenoperationen (Katarakt), Augenerkrankungen (ernste intraokuläre Entzündungen und Verletzungen, diabetische Retinopathie) und VMG-/retinale Veränderungen (Glaskörperstatus und ISe-Band-Integrität) mit der EG sowie die EG als Risikofaktor für die retinale Funktion (Visus, Amsler Test) statistisch überprüft.

3 Material und Methoden

Im Rahmen dieser Dissertation wurden Daten aus AugUR1 Baseline im Sinne einer Querschnittstudie analysiert. Das Studiendesign wird im Folgenden näher erklärt.

3.1 Die AugUR Studie

Die Augenstudie der Universität Regensburg (AugUR Studie) ist eine populationsbasierte, prospektive Kohortenstudie, die mit den Lehrstühlen für Genetische Epidemiologie sowie Epidemiologie und Präventivmedizin, den Abteilungen für Augenheilkunde, Innere Medizin II und Nephrologie, dem Zentrum für Klinische Studien sowie dem Institut für Humangenetik der Universität Regensburg kooperiert. Die Projektinitiatoren waren dabei der Lehrstuhl für Genetische Epidemiologie sowie die Abteilung für Augenheilkunde und Humangenetik. Gefördert wurde diese Studie durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung.

Ziel der Studie ist es, die genetischen und umweltbezogenen Einflüsse sowie Biomarker für chronische, spät beginnende (late-onset) Erkrankungen des Alters zu untersuchen. Dazu gehören ophthalmologische Pathologien, Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems, der Nieren sowie Tumorerkrankungen. [91]

3.1.1 Studienpopulation, Rekrutierung und Untersuchungsverfahren

Im Rahmen der AugUR Studie wurden randomisiert Personen ab dem 70. Lebensjahr im Raum Regensburg Stadt und umliegenden Gemeinden postalisch eingeladen. Diese stammen aus einer ca. 330.000 Einwohner großen Population, größtenteils kaukasischer Ethnizität. Da sich die eingeladenen Probanden/innen selbstständig und persönlich im Studienzentrum vorstellen mussten, wurde somit die mobile ältere Bevölkerung mit noch entsprechend guten kognitiven und physischen Fähigkeiten rekrutiert. Primäre Ausschlusskriterien gab es nicht, nur musste eine Einverständniserklärung der Probanden/innen abgegeben werden. Die Teilnahme an der Studie war freiwillig. [91]

Von 2013 – 2015 wurden 1133 Probanden/innen als Baseline Survey für AugUR1 im Studienzentrum untersucht. Die Aufnahme und Untersuchung eines/einer Probanden/in dauerte ca. 3

Stunden und wurde von geschulten medizinischen Fachangestellten nach standardisierten Arbeitsanweisungen durchgeführt. [91]

Ophthalmologisch fanden – neben der Generierung von OCT-Aufnahmen bei 510 der 1133 Studienteilnehmenden (siehe unten Kapitel 3.1.2) – folgende Untersuchungen statt: Mögliches verzerrtes Sehen wurde für jedes Auge separat mit Hilfe des Amsler Tests erfasst. Ein schwarz auf weißes Amsler Gitter (10 x 10 cm mit einem 0,5-cm Gitter) wurde aus 30 cm Entfernung mit – wenn vorhandener – Lesebrille in seinem zentralen Punkt fixiert und von dem/der Probanden/in auf Lücken oder Wellen der parallel zueinanderstehenden Gitterlinien beurteilt. [91]

Als weitere ophthalmologische Untersuchung wurde ein Visustest durchgeführt: Hier wurde eine standardisierte sogenannte Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)-Tafel aus 4 m Entfernung mit gegebenenfalls Brille für die Ferne verwendet. Diese beinhaltet Buchstabenzeilen mit einem 20/25 und 20/20 Snellen Äquivalent. Der Bruch stellt im Zähler die Entfernung dar, aus der der/die Untersuchte den Buchstaben erkennt. Der Nenner steht für die Normentfernung, aus der ein Mensch mit einer Sehschärfe von 1,0 denselben Buchstaben erkennen kann. Bei Snellen wird die Entfernung in Fuß angegeben. [92] Konnten $\geq 60\%$ der Buchstaben richtig gelesen werden, erhöhte sich der Visusscore um + 1 bei 20/25 oder um + 2 bei 20/20, bei jedem Auge einzeln gemessen. Bei $< 60\%$ der Buchstaben, die bei einem Äquivalenzwert von 20/25 richtig erkannt wurden, wurde der Visus pro Auge mit - 2 bewertet. [91] Außerdem fanden Foto Stresstests statt, bei denen die Zeit der vollen Fokussierung und Lesefähigkeit des Auges nach Dunkelheit- oder sehr hellem Lichtreiz gemessen wurde. [91,93–95] Zuletzt sei noch die Aufnahme von Netzhautfundusbildern zu erwähnen, wobei diese in Mydriasis von zentralen und zentral/nasalen Netzhautabschnitten innerhalb einer 45° Ansicht mit einer automatisierten Funduskamera erstellt wurden. [91,96]

Weitere Untersuchungen hinsichtlich kardiologischer und diabetischer Erkrankungen wurden durchgeführt, Körpermaße und Fitness erfasst sowie Laborproben von Blut, Serum und Urin entnommen. [91] Außerdem wurden durch Fragebögen Aspekte über den sozialen Status, Ausbildung, Beruf sowie weitere Parameter wie Lebensstil, Lebensqualität und aktuelle Diagnosen zu allgemeinen Erkrankungen aufgenommen. [91]

Die hier generierten Querschnittsdaten bilden die Grundlage der vorliegenden Arbeit. Ein Follow-up nach drei Jahren lief bis Ende 2018. [91]

3.1.2 Generierung der OCT-Aufnahmen

Von der Retina mit Fokus auf die Makularegion beider Augen wurden verschiedene Aufnahmen mit unterschiedlichen Einstellungen der OCT der Heidelberg Eye Explorer-Software (Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Deutschland) angefertigt:

- i. Fundusaufnahmen mittels hochauflösender konfokaler Scanning Laser Ophthalmoskopie (cSLO): Hierbei wurde ein Laserstrahl auf die Retina gerichtet und von zwei pulsierenden Spiegeln zyklisch abgelenkt, um einen zweidimensionalen Bereich der Retina sequentiell abzubilden. Die Intensität des reflektierten Lichts wurde für jeden Punkt mit einem lichtempfindlichen Detektor erfasst. Licht von außerhalb wurde unterdrückt. Dies garantierte Bilder mit einem hohen Kontrast und Auflösung. Die cSLO wurde mit 1. Infrarot, 2. blauer Reflektion (Hervorhebung der epiretinalen Gliose, Nervenfaserschicht und makulären Pigments), 3. Multifarbmodus und 4. BluePeak Autofluorescence aufgenommen. Letztere erfasste die Integrität von RPE und Photorezeptorzellen durch Darstellung des Lipofusins im RPE als Stoffwechselindikator. Beim Multifarbmodus handelte es sich um drei gleichzeitig durchgeführte Farblaseraufnahmen von bestimmten Wellenlängen mit Blau-, Grün- und Infrarot-Reflexion.

In AugUR1 wurden die cSLO-Aufnahmen mit diesen vier Komponenten in 30° (8,7 mm) zentral um die Fovea herum mit 30 Mittelungen durch Automatic Real Time (ART) generiert. Durch ART Mean wurden gemittelte Bilder von exakt derselben Lokalisation mit Rauschunterdrückung für eine bessere Bildqualität erzeugt, indem es das Bildrauschen von echten Gewebesignalen trennte und dadurch die Beurteilung auch tiefer liegender Gewebestrukturen ermöglichte. [91,97,98]

- ii. SD-OCT mit foveal zentrierten Aufnahmen, alle mit TruTrack active eye tracking Modus und höchst möglichem Qualitätsindex: Beim TruTrack active eye tracking Modus konnten mehrere Bilder punktgenau korrelierend zwischen SD-OCT und cSLO-Bildern aufgenommen, mittels ART Mean überlagert und somit Artefakte durch Augenbewegungen reduziert sowie konsekutiv die Nachbearbeitung der Daten vermieden werden. Die Bildqualität war abhängig von der Bildausrichtung, die das Gerät bei der cSLO-Aufnahme des Untersuchers bewertete. [91,97]

Folgende SD-OCT-Scanaufnahmen wurden bei den Studienteilnehmenden der AugUR1 Studie angefertigt und lagen zum Zeitpunkt dieser Arbeit für weitere Auswertungen vor: [91]

- a. horizontaler Einzelscan in 30° (8,7 mm) mit 100 Mittelungen durch ART

- b. horizontaler Rasterscan in 20° x 20° (5,8 mm x 5,8 mm), bestehend aus 49 Einzelaufnahmen, jeweils mit 30 Mittelungen durch ART
- c. horizontaler und vertikaler Scan jeweils mit 100 Mittelungen durch ART im Enhanced Depth Imaging Modus zur Darstellung tiefer liegender Gewebestrukturen
- d. zirkulärer Scan um den Sehnerv herum mit 100 Mittelungen durch ART zur Erfassung der retinalen Nervenfaserschicht

3.2 Eigene Analysen und Methodik

Die Verwendung der OCT zur Phänotypisierung der Pathologien an der VMG ist klinischer Goldstandard, wurde aber bisher kaum in Epistudien eingesetzt.

In der AugUR1 Studie erhielten 510 der 1133 Studienteilnehmenden ab 2014 SD-OCT-Aufnahmen der zentralen Netzhaut (OCT-Substudie).

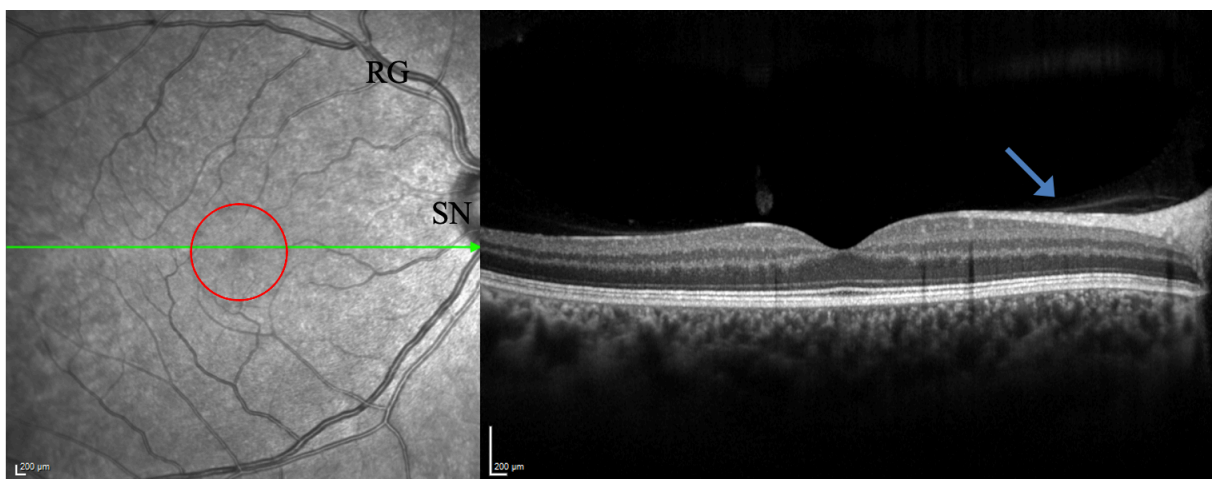
Um beurteilen zu können, welche Pathologien an der VMG vorliegen und um die Assoziationen mit Alter, Geschlecht, metabolischen und kardiovaskulären Parametern, Augenerkrankungen und -operationen, VMG- und retinalen Veränderungen sowie retinale Funktion mit VMG-Pathologien zu schätzen, waren folgende Schritte notwendig:

- i. Auswertung und Phänotypisierung der SD-OCT-Aufnahmen der zentralen Retina hinsichtlich Vorliegens und Ausprägung der VMG-Veränderungen bzw. Pathologien (VMA, VMT, MF und EG) mittels der speziell dafür vorhandenen Heidelberg Eye Explorer-Software (Version 1.9.10.0) mit Export der Daten in die Askimed Datenbank (Askimed; <https://www.askimed.com>. Accessed 30.06.2021)
- ii. Validierung und Häufigkeitsdarstellung der einzelnen relevanten Variablen
- iii. statistische Tests mit SPSS, u.a. logistische Regression zur Assoziationsüberprüfung von Ausprägungen der EG mit Kovariablen wie Alter, Geschlecht, metabolische und kardiovaskuläre Parameter (Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie und -triglyzerinämie, arterielle Hypertonie), Augenoperationen (Katarakt), Augenerkrankungen (ernste intraokuläre Entzündungen und Verletzungen, diabetische Retinopathie) und VMG-/retinale Veränderungen (Glaskörperstatus und ISe-Band-Integrität) sowie Amsler Test und Visus mit unterschiedlichen Ausprägungen der EG als Kovariable.

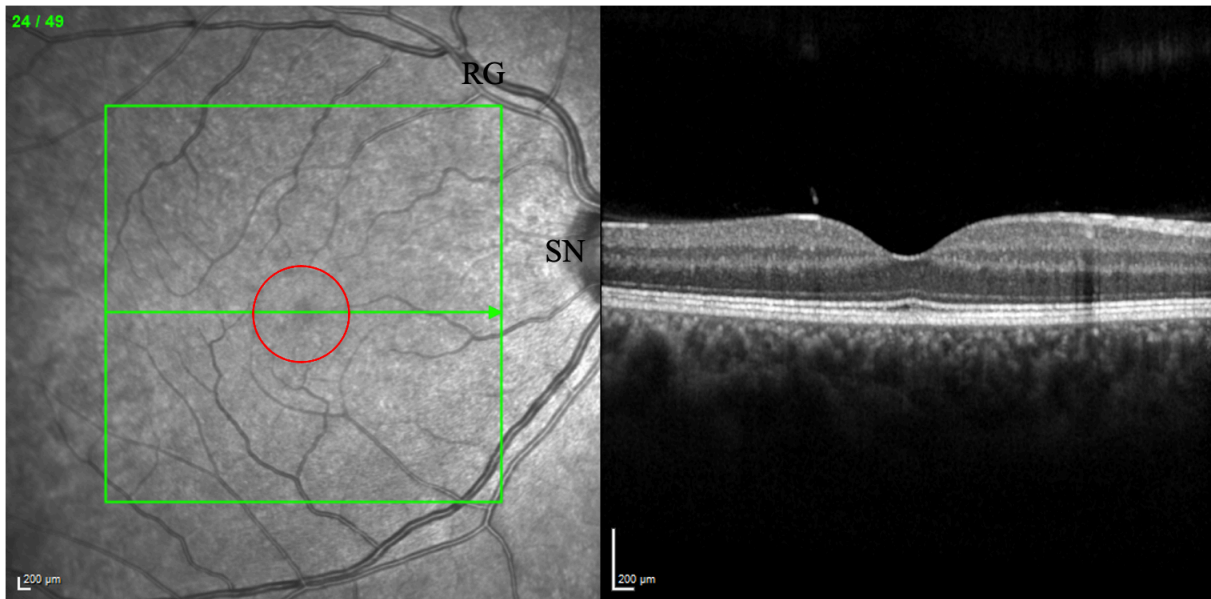
Diese Schritte werden im Folgenden detailliert beschrieben.

3.2.1 Auswertung der SD-OCT-Aufnahmen nach Pathologien an der vitreomakulären Grenzfläche

Hauptbestandteil der Datenerhebung war die Beurteilung der VMG, die detaillierte Phänotypisierung und morphologische Einteilung der VMG und EG anhand der in dieser Studie erstellten SD-OCT-Aufnahmen sowie Generierung entsprechender Variablen. In der Heidelberg Eye Explorer-Software konnten die OCT-Aufnahmen der Probanden/innen anhand ihrer Identifikationsnummer bzw. mithilfe eines probandenbezogenen, eingescannten Barcodes geöffnet werden. Unter den in Kapitel 3.1.2 erwähnten Scanmodalitäten wurde in dieser Dissertation das 49-Schichten-Raster und der lange Schnitt verwendet. Der lange Schnitt (**Abbildung 17**) war dabei eine Querschnittaufnahme, die durch das Zentrum der Fovea verlief und einen guten Überblick über die Morphologie der Fovea, Teile des Sehnervs und vor allem den Glaskörperstatus gab. Wenn der Glaskörper nicht mehr mit Retina und Sehnerv im langen Schnitt verbunden erschien, konnte der Glaskörper als abgehoben gewertet werden. Ob der Glaskörper nun vollkommen anliegend oder schon über den dargestellten SD-OCT-Scanausschnitt abgehoben war, konnte nicht sicher gesagt werden. Das 49-Schichten-Raster (**Abbildung 18**) hingegen stellte 49 Querschnittaufnahmen $20^\circ \times 20^\circ$, zentriert um die Fovea, dar. Hier ließ sich die VMG auf das Vorliegen von Pathologien genauer untersuchen.



(**Abbildung 17: cSLO-Aufnahme im langen Schnitt.** Bild links: Die cSLO-Aufnahme des rechten Auges mit Infrarot des Netzhautfundus zeigt den grünen Pfeil zur Markierung der Schnittlage (langer Schnitt), die analog zur Schnittebene auf dem rechten Bild durch die Fovea verläuft. Außerdem sind zu sehen: Makularegion (roter Kreis), Sehnerv (SN) und Retinalgefäße (RG). Das rechte Bild ist eine SD-OCT-Aufnahme mit Darstellung der Retina und beginnender HGA (blauer Pfeil). Quelle: Eigene SD-OCT Heidelberg Engineering Aufnahme.)



(Abbildung 18: cSLO-Aufnahme im 49-Schichten-Raster. Bild links: Die cSLO-Aufnahme des rechten Auges mit Infrarot des Netzhautfundus zeigt den grünen Pfeil zur Markierung der Schnittlage (49-Schichten-Raster), die analog zur Schnittebene auf dem rechten Bild durch die Fovea verläuft. Außerdem sind zu sehen: Makularegion (roter Kreis), Sehnerv (SN) und Retinalgefäße (RG). Quelle (bearbeitet): Eigene SD-OCT Heidelberg Engineering Aufnahme)

Die OCT-Aufnahmen von 510 Studienteilnehmenden der AugUR1 Baseline-Substudie (OCT-Substudie) wurden wie folgt an beiden Augen analysiert: Die Schritte sind in **Abbildung 19** sowie **21** und **24** zusammengefasst, wobei sich die Arbeitsabläufe in zwei Teile gliederten, welche nacheinander durchgeführt wurden.

Erster Teil der OCT-Befundung (**Abbildung 19**):

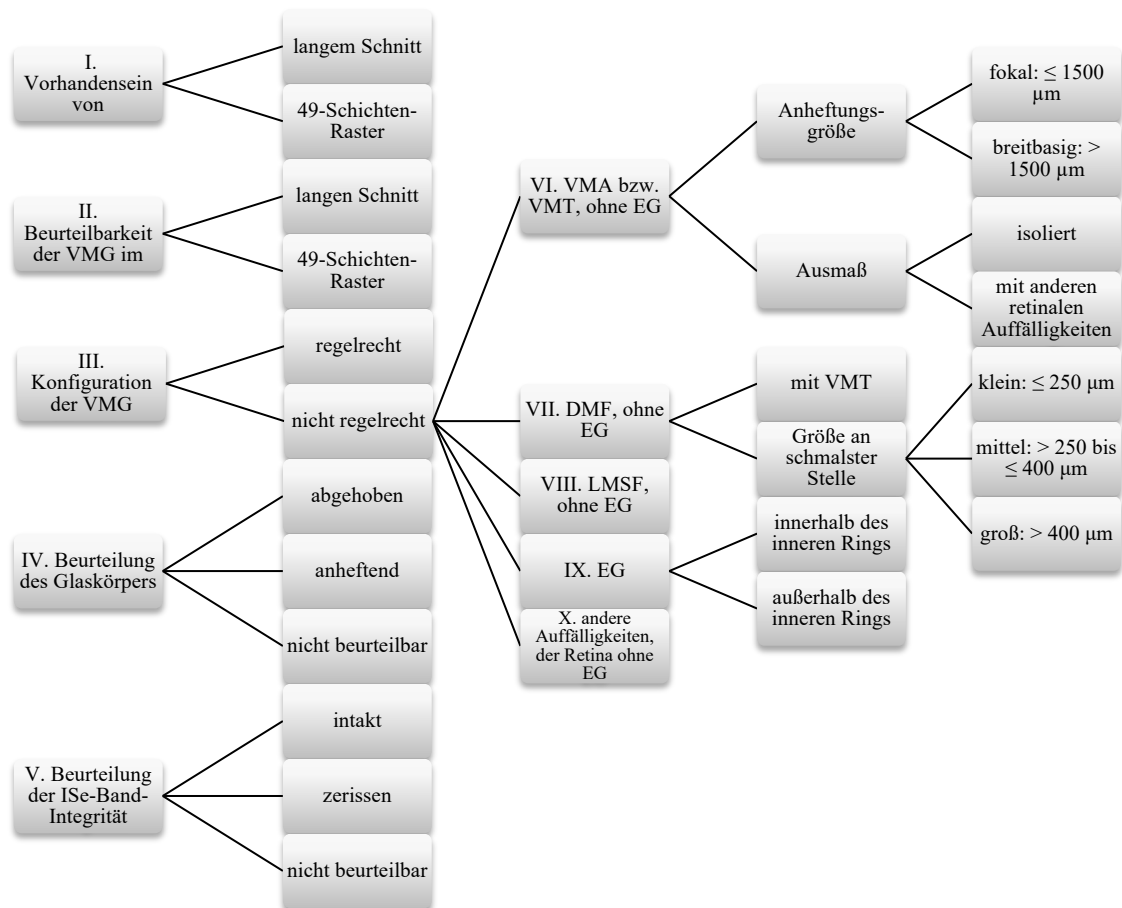
Die Teile der ersten Analyse unter I. – IV. wurden gemeinsam mit PD Dr. med. habil. Caroline Brandl, der Fachärztin für Augenheilkunde der AugUR Studie, festgelegt.

Die Beurteilung der ISe-Band Integrität (V.) wurde – aufgrund seiner in vielen Studien erwähnten Wichtigkeit für den Visus prä- sowie postoperativ nach einer PPV bei EG – in die Analyse aufgenommen [35,36,39,87–89,99–109].

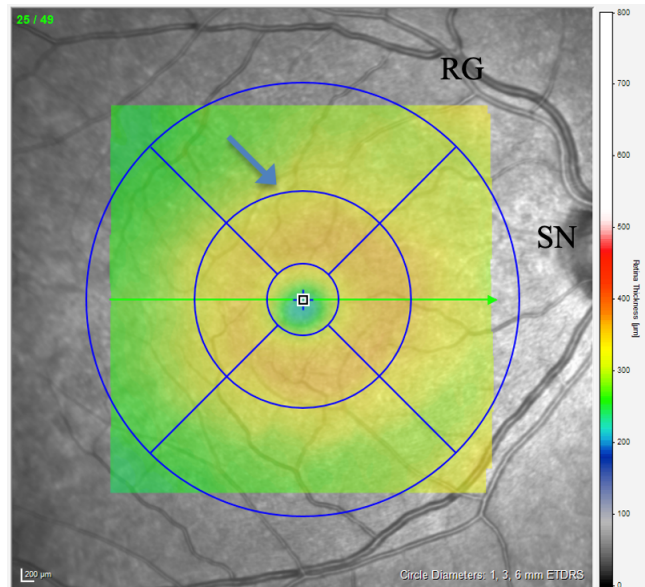
VI. – VIII. orientierten sich an der Klassifikation nach Duker et al.. [26] Das Vorliegen auf eine EG (IX.) wurde in diesem ersten Teil der Befundung miterfasst, um eine Vorsortierung auf eine EG im inneren Ring und außerhalb des inneren Rings zu generieren. Die Festlegung des inneren Rings war der morphologische Durchmesser der Fovea von 1,5 mm. [7] Hierfür diente die Thickness Map mit einem ETDRS-Gitter, das einen 1,5 mm Durchmesser parafoveal, um das Zentrum der Fovea, abbildete (**Abbildung 20**).

Zuletzt blieb mit X. die Möglichkeit andere Auffälligkeiten der Netzhaut festzuhalten.

Wichtig bei der Einteilung der VMG-Veränderungen war, dass eine EG die oberste Priorität unter diesen fünf untereinanderstehenden Punkten (VI. – X.) hatte. Waren bei einem/r Probanden/in neben einer EG weitere VMG-Veränderungen zu sehen, wurden diese im zweiten Teil der OCT-Befundung registriert.



(Abbildung 19: Erster Teil der Auswertung der OCT-Aufnahmen. Schematische Darstellung der Arbeitsschritte)



(Abbildung 20: Thickness Map mit Markierung des inneren Rings. Die cSLO-Aufnahme des rechten Auges mit Infrarot des Netzhautfundus und Darstellung der Thickness Map zeigt einen grünen Pfeil zur Markierung der Schnittlage. Das blaue ETDRS-Gitter dient der Markierung des inneren Rings (blauer Pfeil) mit einem Radius von 1,5 mm um die Fovea (blaues Kreuz). Die Farbung gibt die Retinadicke in μm an. Diese ist um die Fovea herum am höchsten und nimmt peripher ab. Außerdem sind zu sehen: Sehnerv (SN) und Retinalgefäße (RG). Quelle (bearbeitet): Eigene SD-OCT Heidelberg Engineering Aufnahme)

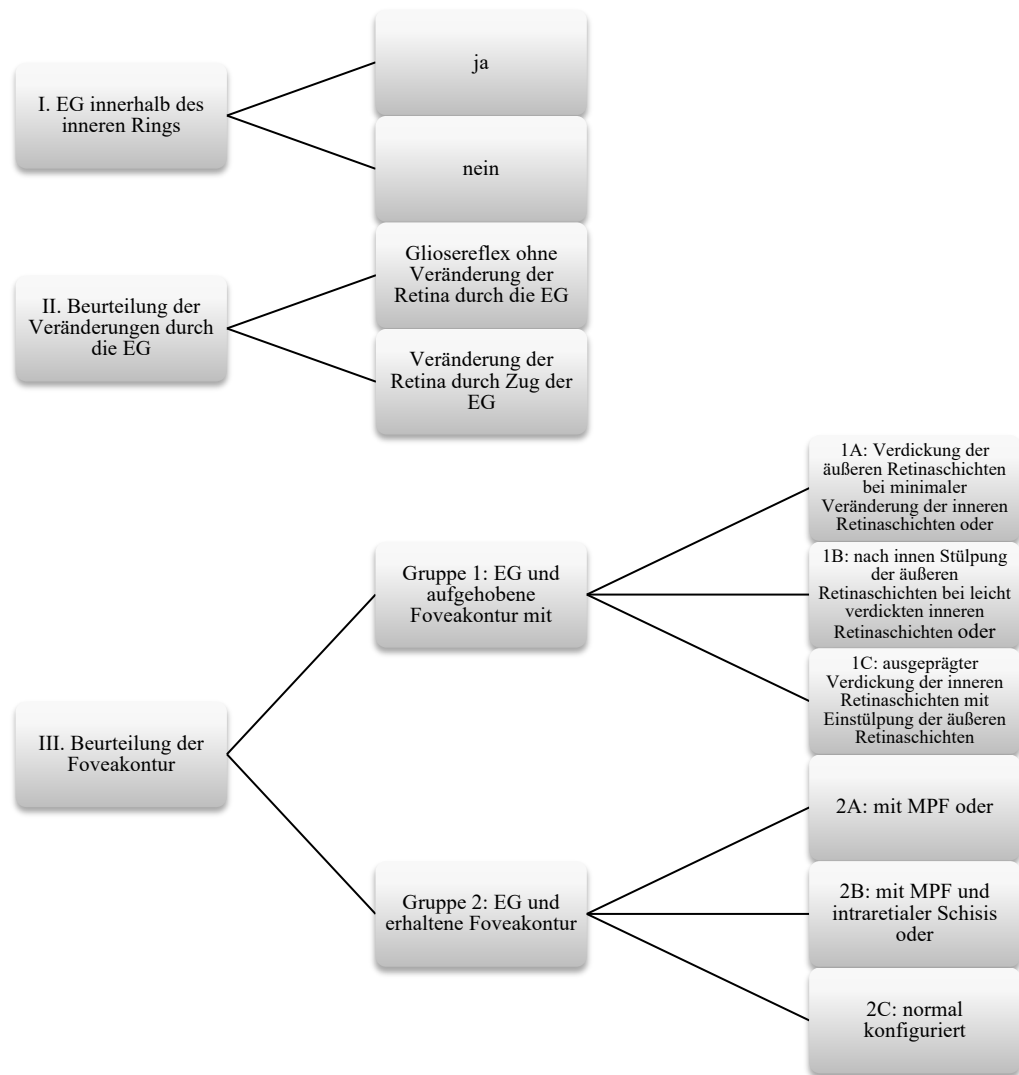
Zweiter Teil der OCT-Befundung (Abbildung 21 und 24):

Hierbei wurden ausschließlich alle im ersten Teil der Analyse herausgefilterten OCT-Aufnahmen beurteilt, die eine EG innerhalb des inneren Rings aufwiesen.

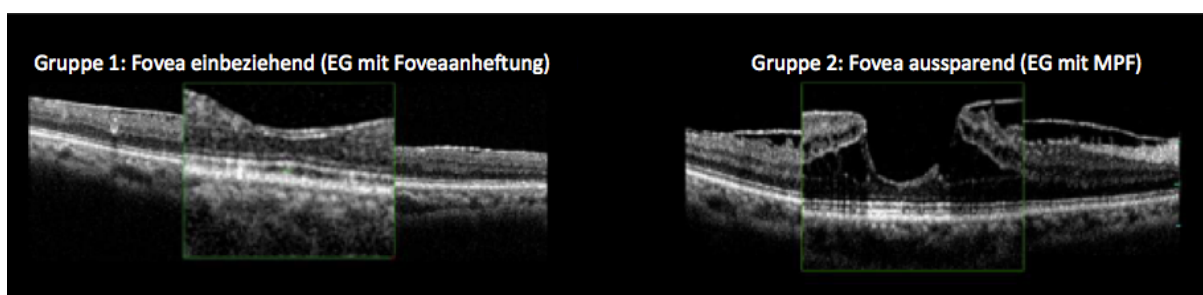
I. (EG innerhalb des inneren Rings) wurde bei diesem Teil der Befundung nochmals abgefragt, II. teilte die EG im inneren Ring in entweder keine Veränderung der Retina (nur mit einem Geliosereflex (Abbildung 26)) oder vorhandene Veränderung der Retina durch Zug der EG und damit Abhebung der Retina (Abbildung 27).

III. konzentrierte sich auf die Foveakontur und folgte der Einteilung nach Hwang et al. (Abbildung 22 und 23). [7] Dieses Klassifikationsmodell wurde aufgrund des überwiegenden Auftretens unauffälliger Foveakonturen in den OCT-Aufnahmen durch die Gruppe 2C (normal konfiguriert) ergänzt (Abbildung 21).

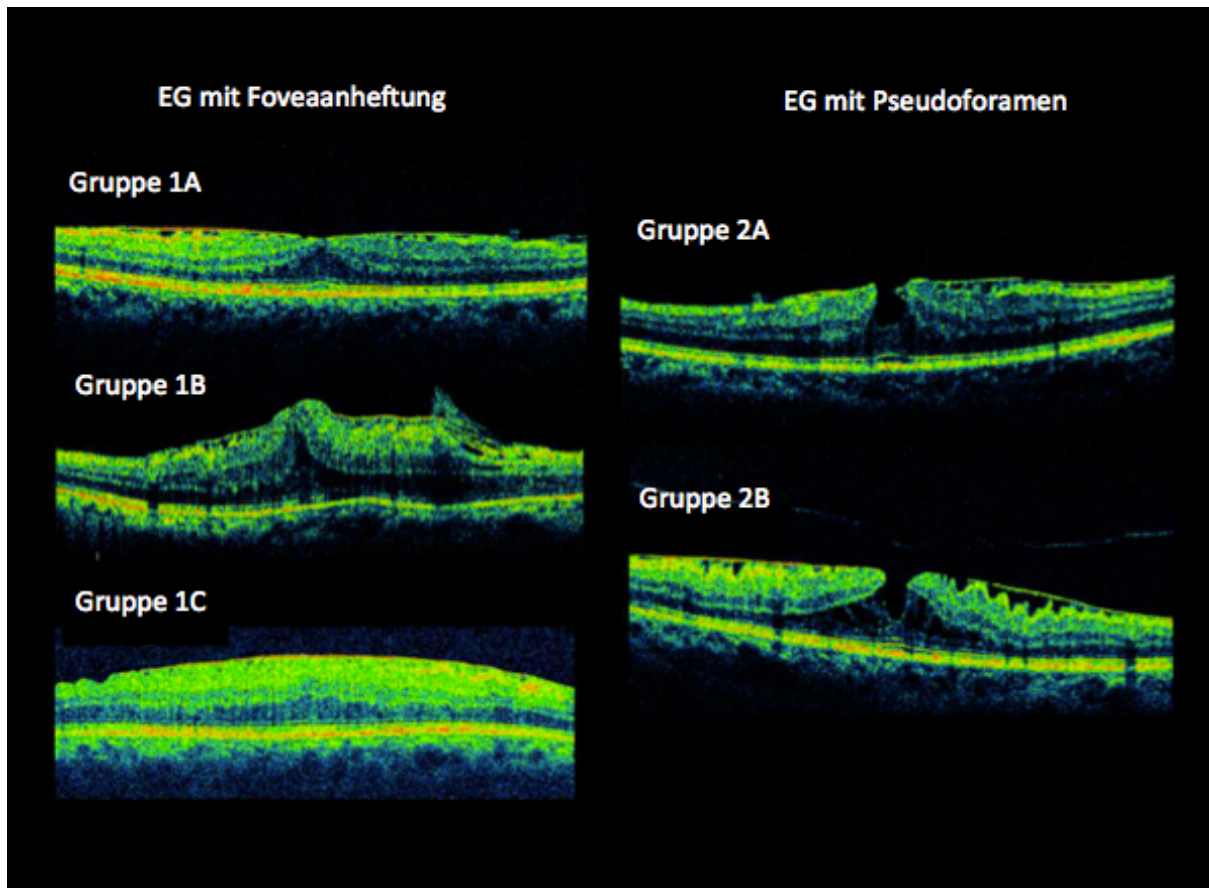
IV. (Abbildung 24) beurteilt den Glaskörper im Bereich des inneren Rings nach Konidaris et al. (Abbildung 25). [110]



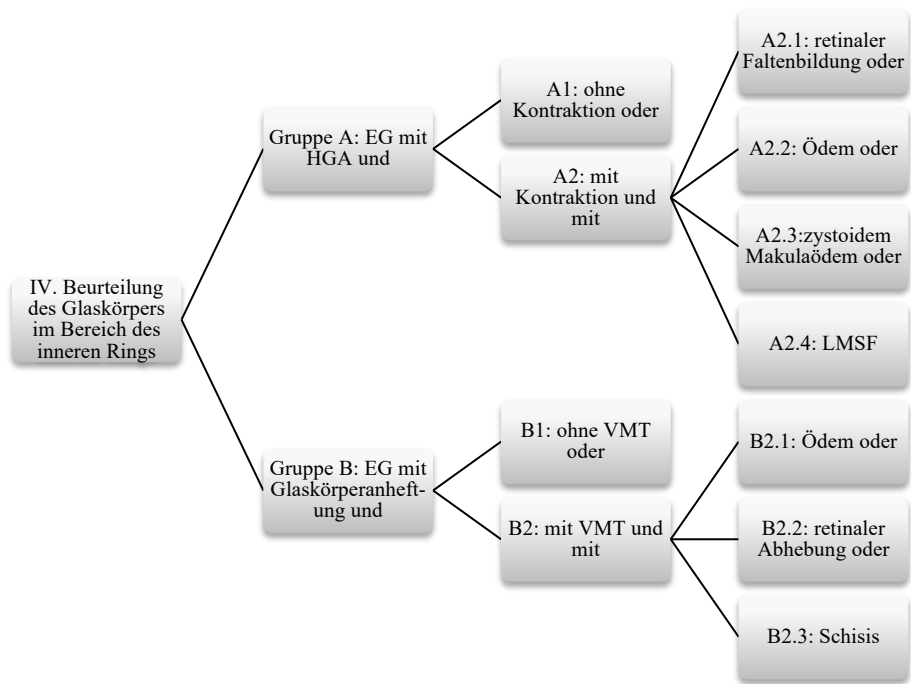
(Abbildung 21: Zweiter Teil der Auswertung der OCT-Aufnahmen, I. – III.. Schematische Darstellung der Arbeitsschritte)



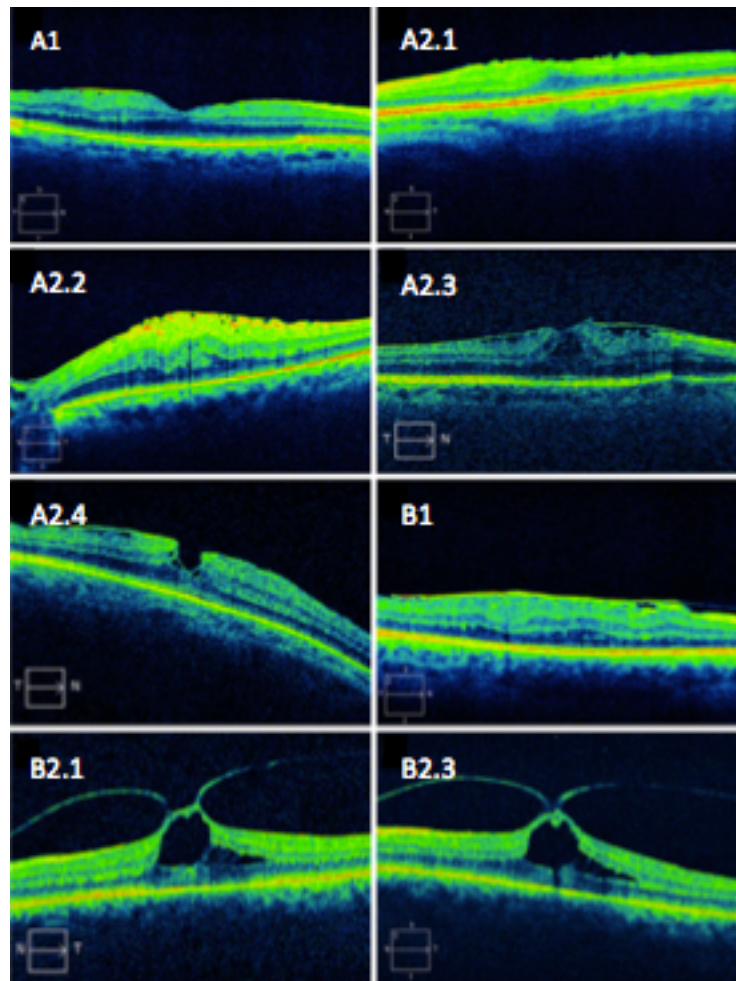
(Abbildung 22: Klassifikation der EG mit Beurteilung der Foveakontur. Die SD-OCT-Bildbeispiele dienen der Klassifikation der EG mit Beurteilung der Foveakontur und Einteilung in die Gruppen 1 und 2. Das linke Bild zeigt Gruppe 1: Hier bezieht die EG die Fovea mit ein, indem sie an dieser anheftet und durch retinale Veränderungen die Foveakontur aufhebt (vergrößerter Ausschnitt). Das rechte Bild zeigt Gruppe 2: Hier befindet sich die EG außerhalb der Fovea, die Foveakontur ist nicht aufgehoben, allerdings entsteht aufgrund des Zuges der EG ein MPF (vergrößerter Ausschnitt). Quelle (bearbeitet): Assessment of macular function for idiopathic epiretinal membranes classified by spectral-domain optical coherence tomography. Investig Ophthalmol Vis Sci. 2012 [7])



(Abbildung 23: Klassifikation der EG in ihre Untergruppen der Gruppen 1 und 2. Die SD-OCT-Bildbeispiele zeigen die Klassifikation der EG in ihre Untergruppen der Gruppen 1 (EG mit Foveaanheftung) und 2 (EG mit MPF): Gruppe 1A: EG mit Verdickung der äußeren Retinaschichten bei minimaler Veränderung der inneren Retinaschichten. Gruppe 1B: Die äußeren Retinaschichten stülpen sich zeltartig im Bereich der Fovea nach innen. Die inneren Retinaschichten zeigen sich leicht verdickt. Durch die zentripetalen und anteroposterioren Zugkräfte der EG wird dieser zeltartige Effekt verstärkt. Gruppe 1C: EG mit ausgeprägter Verdickung der inneren Retinaschichten. Im Bereich der Fovea ist zudem eine leichte zeltartige Einstülpung der äußeren Retinaschichten zu sehen. Gruppe 2A: EG mit MPF. Gruppe 2B: EG mit einem MPF und intraretinaler Schisis. Quelle (bearbeitet): Assessment of macular function for idiopathic epiretinal membranes classified by spectral-domain optical coherence tomography. Investig Ophthalmol Vis Sci. 2012 [7])



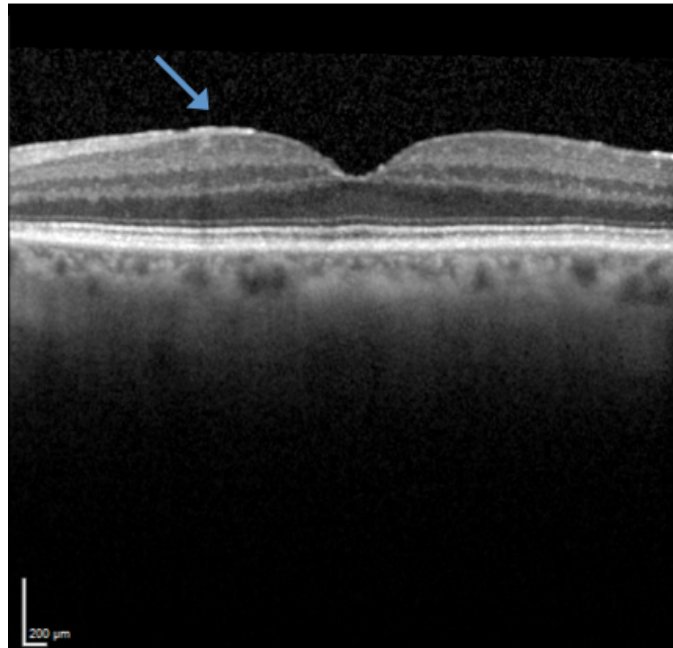
(Abbildung 24: Zweiter Teil der Auswertung der OCT-Aufnahmen, IV.. Schematische Darstellung der Arbeitsschritte)



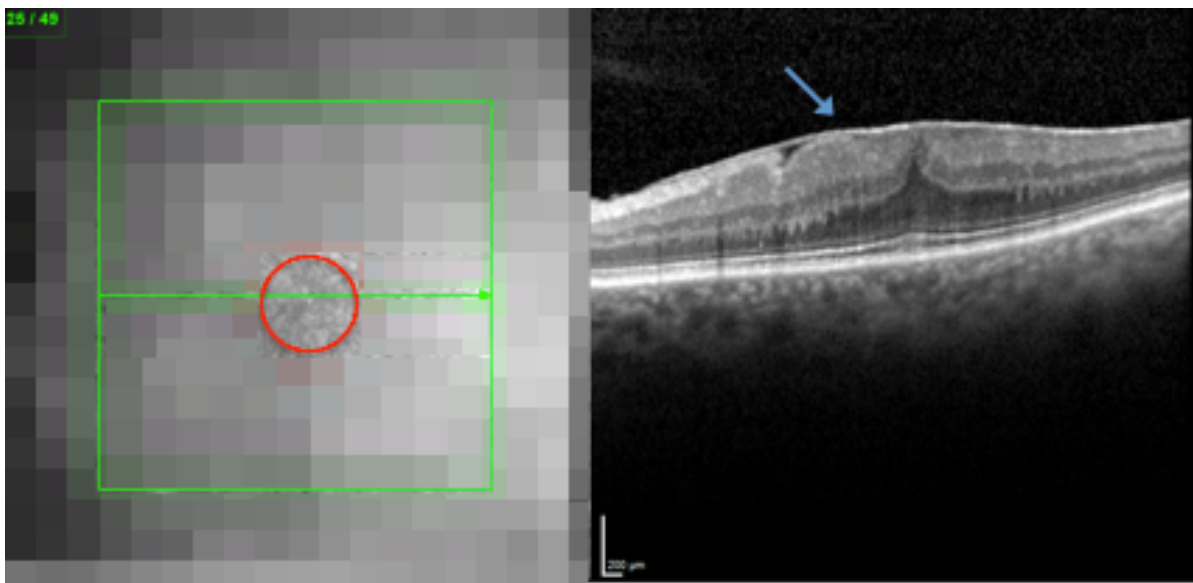
(Abbildung 25: Beurteilung des Glaskörpers im Bereich des inneren Rings. Die SD-OCT-Bildbeispiele dienen zur Beurteilung des Glaskörpers im Bereich des inneren Rings: EG mit HGA und A1 ohne Kontraktion, A2.1 mit Kontraktion und Faltenbildung der inneren Retinaschichten, A2.2 mit Ödembildung, A2.3 mit zystoidem Makulaödem, A2.4 mit LMSF. EG mit VMA und B1 ohne Traktion, B2.1 mit VMT und Ödembildung, B2.3 mit VMT und Schisis. Quelle (bearbeitet): Optical coherence tomography-guided classification of epiretinal membranes. Int Ophthalmol. 2015 [110])

Dritter Teil war eine Ergänzung der OCT-Befundung:

Die EG im inneren Ring wurde zuletzt noch auf das Vorhandensein entweder eines Glitzerreflexes – sichtbar als dünne, hellkontrastierte Auflagerung auf der Retina – (Abbildung 26) oder Zuges der EG an der Fovea (Abbildung 27) untersucht.



(Abbildung 26: **Gliosereflex im inneren Ring.** Die OCT Aufnahme des linken Auges zeigt einen Gliosereflex im inneren Ring durch eine hell kontrastierte Membran (blauer Pfeil) auf der Retina, ohne Veränderungen dieser durch die EG. Quelle (bearbeitet): AugUR1 Baseline-Studie: SD-OCT Heidelberg Engineering befundet durch Felicitas Borgmann)



(Abbildung 27: **Epiretinale Gliose und Zug im inneren Ring bzw. an der Fovea.** Bild links: Die cSLO-Aufnahme des linken Auges mit Infrarot des Netzhautfundus zeigt den grünen Pfeil zur Markierung der Schnittlage (49-Schichten-Raster), die analog zur Schnittebene auf dem rechten Bild durch die Fovea verläuft. Außerdem sind zu sehen: Makularegion (roter Kreis). Das rechte Bild zeigt eine SD-OCT-Aufnahme mit epiretinale Gliose und Zug im inneren Ring bzw. an der Fovea (hell kontrastierte Membran (blauer Pfeil) über der Retina mit nach innen gerichtetem Zug der darunter liegenden Retina mit Fovea). Die Netzhautschichten sind verdickt und die Foveakontur ist aufgehoben. Quelle (bearbeitet; aus datenschutzrechtlichen Gründen wurde im linken Bild (cSLO-Aufnahme) der Netzhautfundus mit seinem identifizierbaren Retinalgefäßmuster unkenntlich dargestellt): AugUR1 Baseline-Studie: SD-OCT Heidelberg Engineering befundet durch Felicitas Borgmann)

3.2.2 Auswertung des Probandenfragebogens nach Augenoperationen und -krankheiten

Vor der Beurteilung der OCT-Aufnahmen zur Erfassung der Veränderungen an der VMG wurden zunächst Fragebögen der Probanden/innen der AugUR1 Studie ausgewertet und in eine Excel Tabelle einheitlich eingetragen. Die Probanden/innen gaben bei ihrer Befragung zum einen standardisierte Informationen, zum anderen aber auch – mithilfe der medizinischen Fachangestellten – Freitextangaben zu bestimmten Augenerkrankungen und -operationen an. Bei Augenoperationen wurde die Art (**Tabelle 1**) und Augenseite (links, rechts, beidseits oder unbekannt) sowie das Operationsdatum mit Augenseite in den Datensatz aufgenommen. Teilweise waren die anamnestischen Angaben zu den Augenoperationen wie beispielsweise „Loch in Pupille“ oder „Muttermal auf Linse“ offensichtlich nicht sinnvoll und mussten dementsprechend korrekt angepasst werden.

Des Weiteren gab es andere Augenerkrankungen, die ebenfalls mit ihrer Augenseite aus einem Freitext einheitlich in einer Excel Tabelle zusammengefasst wurden (**Tabelle 2**). Hier wurden Katarakt, Myopie, Brillenträger, Bindehautentzündungen, Fremdkörperentfernungen, Altersweitsichtigkeit (Presbyopie), Schneeblindheit und Schussverletzungen ausgeschlossen.

Tabelle 1: Augenoperationsarten aus dem Freitext der Studienteilnehmenden der AugUR1 Studie

Augenoperationen (Abkürzung)	Was darunter zusammengefasst wird
CAT	Cataract-OP, Katarakt-OP, Star-OP, Cat-Op, Linsen- Op
OTHER	Trauma (Verätzung, Fremdkörper (Splitterabschabung, Hornhautriss), Schlingen-OP, Blutschwamm, Melanom-OP, Augenlid-OP (Talgdrüsen-OP), Tränenkanal-OP, eingewachsene Hornhaut, Doppelbilder, Glasauge, unklar
PPV	Augenblutung, Netzhaut-OP (Netzhautflickung, Netzhautloch)
SCHIEL	Schiel-OP
HHTX	Hornhauttransplantation
CHALAZEX	Gerstenkorn (Chalazion)
GLAUKOM	Glaukom-OP (Drainage zum Abfluss von Kammerwasser)
BUCKLE	Cerclage, Plombe
YAGKT	Laser Nachstar, Laser Linse
YAGIE	Laser Iridotomie
LKPEXIE	Laser bei Netzhautforamen, Laser bei Netzhautablösung
PLK	Laser bei Diabetes
ANYLASER	Laser bei Fehlsichtigkeit, Laser nicht näher bezeichnet
IVIAMD	Spritzen bei altersbedingter Makuladegeneration (AMD) (Lucentis®, Eylea®)
IVIOOTHER	Spritzen bei Sonstigem, Spritzengrund unklar
PTERY	Flügelfell (Pterygium) (Häutchen über Pupille)
LID	Lid-OP (Straffung)

Tabelle 2: Augenerkrankungsarten aus dem Freitext der Studienteilnehmenden der AugUR1 Studie

Augenerkrankungen (Abkürzung)	Was darunter zusammengefasst wird
DRY	trockene Augen (dry eyes), tränende Augen, feuchte Augen, verklebtes Auge, Sekret in den Augen
HORD	Gerstenkorn
DOPPEL	Doppelbilder (Tumor), Schielen
GEFÄß	Gefäßverschluss, Venenthrombose, anteriore ischämische Optikusneuropathie, Augeninfarkt, Augenblutung, Einblutung, Sehnervinfarkt
GLAUKOM	Augendruck, Gesichtsfeldeinschränkung
GLIOSE	Häutchen, Gliose
UVEITIS	Iritis, Glaskörperentzündung, Augenentzündung, Iridozyklitis, Lederhautentzündung
PTERY	Pterygium
HORNHAUT	Hornhautinfektion, Herpesinfektion, Keratokonus, Hornhautverletzung (-riss), Hornhautablösung
TRAUMA	Glasauge, Glassplitterverletzung und nur noch 20 % Sehkraft
AMBLYOPIE	Schwachsichtigkeit (Amblyopie), Augenfehler, Erblindung seit Säuglingsalter
MOUCHES	fliegende Mücken, Glaskörpertrübung, hintere Glaskörperabhebung, Glaskörperrisse, Blitze
REFRAKTIV	Myopie, Hyperopie, Hornhautverkrümmung (Astigmatismus)
AURA	Augenmigräne, Aura
TUMOR	Tumor nach Bestrahlung
LID	Basaliom Augenlid (unten), Schlupflider, Entropium, Spasmus
NETZHAUT	Ablatio, Choreoretinitis centralis serosa (CRCS), Riss, Loch (auch nach Infektion), Nachtblindheit, Leberfleck, Makulaödem, Netzhaut-einbuchtung
OTHER	Opticusatrophie, Sehnervdefekt, abgestorbener Sehnerv, Gürtelrose mit Sehnervverletzung, Erblindung nach Entzündung, okuläre Myasthenie, Infektion unter Linse, Trachom, verstopfter Tränenkanal, Tränenkanalverletzung, Rot-Grün Schwäche, Farbenfehlsichtigkeit

3.3 Statistische Auswertungen

Mittels des Statistikprogramms International Business Machines Corporation (IBM) SPSS Statistics Version 25 wurden aus dem Datensatz zunächst explorative Datenanalysen zur Beschreibung von Häufigkeiten von Studienteilnehmenden mit OCT-Aufnahmen von mindestens einem langen Schnitt von mindestens einem Auge mit Kovariablen (**Tabelle 3 und 8**) – aufgeteilt nach Geschlecht – erstellt. Außerdem erfolgten Deskriptionen getrennt für linkes und rechtes Auge (**Tabelle 5 – 7, 9 – 11**), hier ebenfalls von Studienteilnehmenden mit OCT-Aufnahmen von mindestens einem langen Schnitt von mindestens einem Auge bzw. von einem 49-Schichten-Raster mit einer beurteilbaren VMG. Bei quantitativen (metrischen) Messgrößen wurde der Mittelwert sowie die Standardabweichung (\pm SD) und bei qualitativen (nominalen) Messgrößen absolute (n) sowie relative Häufigkeiten (gültige %, in Abhängigkeit vorhandener Daten) angegeben.

In **Tabelle 4** wurde die AugUR1 Baseline-Studie mit der OCT-Substudie hinsichtlich des Alters und Geschlechts verglichen. Beim Alter kam der t-Test für Mittelwertgleichheit und beim Geschlecht der Chi Quadrat-Test zum Einsatz.

Die Daten wurden mittels logistischer Regression ausgewertet. Als Schätzer wurden Odds Ratio (OR) und ein 95 % Konfidenzintervall (KI) ermittelt und die entsprechenden Kovariablen getestet. Geprüft wurden Assoziationen von Variablen EG ja/nein, EG im inneren Ring ja/nein, EG mit Zug an der Retina/EG-Reflex/nein mit jeweils den Kovariablen Alter, Geschlecht, metabolischen und kardiovaskulären Parametern (LDL, HDL, Cholesterin, Triglyzeride, \geq arterielle Hypertonie Grad I), Augenoperationen (Katarakt), Augenerkrankungen (ernste intraokuläre Entzündungen oder Verletzungen, diabetische Retinopathie) sowie VMG- und retinale Veränderungen (Glaskörper abgehoben, VMA und Ise-Band intakt) (**Tabelle 12 – 14**). **Tabellen 15 – 16** zeigen die Assoziationsprüfung von den Variablen Amsler Test positiv/negativ sowie Visus $< 0,8/\geq 0,8$ mit jeweils den Kovariablen EG, EG im inneren Ring, EG mit Zug im inneren Ring und EG mit Zug an der Fovea.

Die p-Werte wurden zudem adjustiert für Alter und Geschlecht angegeben. Als signifikant galt ein p-Wert $< 0,05$. Weiterhin wurden Kreuztabellen zur Deskription der zu testenden Kovariablen erstellt.

Die Ergebnisse werden im folgenden Kapitel dargestellt.

4 Ergebnisse

4.1 Deskription der analysierten Studienteilnehmenden

Bei der analysierten Studienkohorte wurden alle Studienprobanden/innen aus der AugUR1 Baseline mit mindestens einem angefertigten langen Schnitt für mindestens ein Auge (n = 510) eingeschlossen. Die Häufigkeiten für die Kovariablen insgesamt und geschlechtsbezogen sind in **Tabelle 3** dargestellt: Der Anteil von 261 weiblichen Probanden war mit 51,2 % im Vergleich zu den männlichen Probanden etwas höher. Bezüglich der Lebensstilfaktoren der Studienteilnehmenden war ersichtlich, dass der Anteil der aktuellen bzw. ehemaligen Raucher (21 (8,4 %) bzw. 136 (54,6 %)), Diabetiker (62 (24,9 %)) sowie Sonnenexponierten (54 (21,7 %)) bei Männern höher als bei Frauen war.

Tabelle 3: Deskription der analysierten Studienteilnehmenden aufgeteilt nach Geschlecht. Alle Probanden/innen aus AugUR1 Baseline mit mindestens einem angefertigten langen Schnitt für mindestens ein Auge wurden ausgewertet (n = 510). Gezeigt werden absolute (n) und relative Häufigkeiten (in %) sowie Mittelwerte und Standardabweichung (\pm SD).

	gesamt	männlich	weiblich	Daten vorhanden (gesamt) n
Geschlecht n (%)	510 (100,0)	249 (48,8)	261 (51,2)	510
Alter in Jahren bei Untersuchung Mittelwert (\pm SD)	77,7 (\pm 5,3)	77,6 (\pm 5,2)	77,8 (\pm 5,3)	510
Lebensstilfaktoren				
Rauchen				
Nie-Raucher n (%)	280 (54,9)	92 (36,9)	188 (72,0)	510
aktuelle Raucher ¹ n (%)	37 (7,3)	21 (8,4)	16 (6,1)	510
ehemalige Raucher ¹ n (%)	193 (37,8)	136 (54,6)	57 (21,8)	510
rauchfreie Jahre Mittelwert (\pm SD)	31,1 (\pm 15,0)	34,2 (\pm 14,4)	23,8 (\pm 14,2)	193
Pack years ² Mittelwert (\pm SD)	30,1 (\pm 32,6)	32,8 (\pm 34,6)	24,2 (\pm 27,0)	229
gesunde Ernährung Median von 15 als Richtwert aus KORA-Studie n (%)	333 (65,3)	138 (55,4)	195 (74,7)	510
Sonnenlicht Exposition n (%)	69 (13,5)	54 (21,7)	15 (5,7)	510
Metabolische und kardiovaskuläre Parameter				
BMI ³ Mittelwert (\pm SD)	28,1 (\pm 4,6)	28,3 (\pm 4,0)	28,0 (\pm 5,2)	510
Diabetes n (%)	116 (22,7)	62 (24,9)	54 (20,7)	510
HbA1c Mittelwert (\pm SD)	5,8 (\pm 0,7)	5,8 (\pm 0,7)	5,8 (\pm 0,7)	510
\geq Hypertonie Grad I ⁴ n (%)	378 (74,6)	182 (73,4)	196 (75,7)	507
LDL-Cholesterin (mg/dl) Mittelwert (\pm SD)	147,6 (\pm 34,3)	142,2 (\pm 33,3)	152,7 (\pm 34,5)	510

HDL-Cholesterin (mg/dl) Mittelwert (\pm SD)	60,8 (\pm 15,3)	55,4 (\pm 14,7)	65,9 (\pm 14,0)	510
Cholesterin ⁵ (mg/dl) Mittelwert (\pm SD)	221,9 (\pm 44,9)	211,2 (\pm 43,2)	232,0 (\pm 44,3)	510
Triglyzeride (mg/dl) Mittelwert (\pm SD)	164,8 (\pm 90,4)	170,9 (\pm 105,5)	159,0 (\pm 73,0)	510
Einnahme von Medikamenten ⁶ n (%)	497 (97,8)	238 (96,0)	259 (99,6)	508

¹ aktuelle Raucher: rauchen \geq 1 Zigarette im Monat; ehemalige Raucher: rauchen seit \geq 1 Monat nicht mehr

² Pack years: Anzahl der Packungen (20 Zigaretten pro Packung), die pro Tag geraucht werden, multipliziert mit der Anzahl der Jahre des Rauchens, mit der Annahme, dass der Proband mit 18 Jahren das Rauchen begonnen hat; nur für ehemalige und aktuelle Raucher berechnet (für Nie-Raucher werden 0 pack years angenommen)

³ BMI = Body-Mass-Index: Gewicht in kg/Größe in m²

⁴ Hypertonie: systolischer Blutdruck \geq 140 mmHg; diastolischer Blutdruck \geq 90 mmHg (\geq Hypertonie Grad I) oder mit korrelierender Medikation, mit der Annahme, die Probanden/innen kennen ihre Diagnose von Hypertonie: Hypertonie nach KORA aus Selbstangabe, Medikation und Blutdruckmessung [111]

⁵ nicht nüchtern

⁶ Einnahme von Medikamenten allgemein

4.2 Vergleich der AugUR1 Baseline-Studie mit der OCT-Substudie

In **Tabelle 4** ist zu sehen, dass es keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,58$) im Alter zwischen der AugUR1 Baseline-Studie ($n = 1133$) und der OCT-Substudie ($n = 510$), wohl aber in der Geschlechterverteilung gab: Hier lag der p-Wert deutlich unter $0,05$ ($p = 0,0002$).

Tabelle 4: Vergleich AugUR1 Baseline-Studie mit OCT-Substudie. Die Studienteilnehmenden von AugUR1 Baseline ($n = 1133$) und der OCT-Substudie ($n = 510$) wurden hinsichtlich des Alters und Geschlechts verglichen. Durch den t-Test für Mittelwertgleichheit bei Alter bzw. Chi Quadrat-Test bei Geschlecht wurde dies geschätzt und entsprechende p-Werte wurden ermittelt. Zudem werden Mittelwerte und Standardabweichung (\pm SD) sowie absolute (n) und relative Häufigkeiten (in %) gezeigt.

	alle Studienteilnehmende (n = 1133)	OCT beurteilbar ⁷ (n = 510)	OCT nicht beurteilbar (n = 623)	p-Wert
Alter in Jahren bei Untersuchung Mittelwert (\pm SD)	77,63 (\pm 5,0)	77,72 (\pm 5,3)	77,56 (\pm 4,9)	0,58 ⁸
Geschlecht (m) n (%)	622 (54,9)	249 (48,8)	373 (59,9)	0,0002

⁷ mindestens ein langer Schnitt für mindestens ein Auge beurteilbar

⁸ Zur Sensitivitätsanalyse wurde zusätzlich der Mann-Whitney-U-Test angewandt, der mit einem p-Wert von $0,95$ ebenfalls nicht signifikant war.

4.3 Deskription der Veränderungen an der vitreomakulären Grenzfläche sowie Beurteilung des Glaskörpers und der ISe-Band-Integrität

Die SD-OCT-Aufnahmen im 49-Schichten-Raster sowie langen Schnitt waren mit 501 (98,2 %) und 509 (99,8 %) der rechten sowie 498 (97,6 %) und 502 (98,4 %) der linken Augen vorhanden und beurteilbar (**Tabelle 5**). Die VMG selbst war im 49-Schichten-Raster bei 500 (99,8 %) rechten und 498 (100,0 %) linken Augen und im langen Schnitt bei 505 (99,2 %) rechten und 500 (99,6 %) linken Augen auswertbar (**Tabelle 5**).

In **Tabelle 6** wurden die Häufigkeiten der einzelnen VMG-Veränderungen mit ihren Ausprägungen, der Glaskörperstatus und die ISe-Band-Integrität pro Auge – anhand der 49-Schichten-Raster-Aufnahmen mit beurteilbarer VMG – erfasst. Zu sehen ist, dass bei 279 (55,7 %) der rechten und 267 (53,6 %) der linken Augen eine Unregelmäßigkeit an der VMG zu verzeichnen war: Dabei trat die EG im rechten (n = 253 (90,7 %)) etwas häufiger als im linken (n = 229 (85,8 %)) Auge auf.

Der Glaskörper konnte in über der Hälfte der SD-OCT-Aufnahmen 332 (66,3 %) der rechten und 319 (64,1 %) der linken Augen nicht beurteilt werden (**Tabelle 6**).

Dafür war die ISe-Band-Integrität zu fast 100 % beurteilbar (bei 2 (0,4 %) Augen rechts und 1 (0,2 %) Auge links nicht beurteilbar) sowie intakt (bei 375 (74,9 %) rechten und 363 (72,9 %) linken Augen) (**Tabelle 6**).

Tabelle 5: Beschreibung des Vorhandenseins bzw. der Beurteilbarkeit der OCT pro Auge. Alle Probanden/innen aus AugUR1 Baseline mit mindestens einem angefertigten langen Schnitt für mindestens ein Auge wurden ausgewertet (n = 510). Gezeigt werden absolute (n) und relative Häufigkeiten (in %).

Vorhandensein und Beurteilbarkeit der OCT-Aufnahmen n (%)	OD ⁹	OS ¹⁰
im 49-Schichten-Raster-OCT	501 (98,2)	498 (97,6)
im langen Schnitt-OCT	509 (99,8)	502 (98,4)
Beurteilbarkeit der VMG		
im 49-Schichten-Raster-OCT	500 (99,8)	498 (100,0)
im langen Schnitt-OCT	505 (99,2)	500 (99,6)

⁹ rechtes Auge

¹⁰ linkes Auge

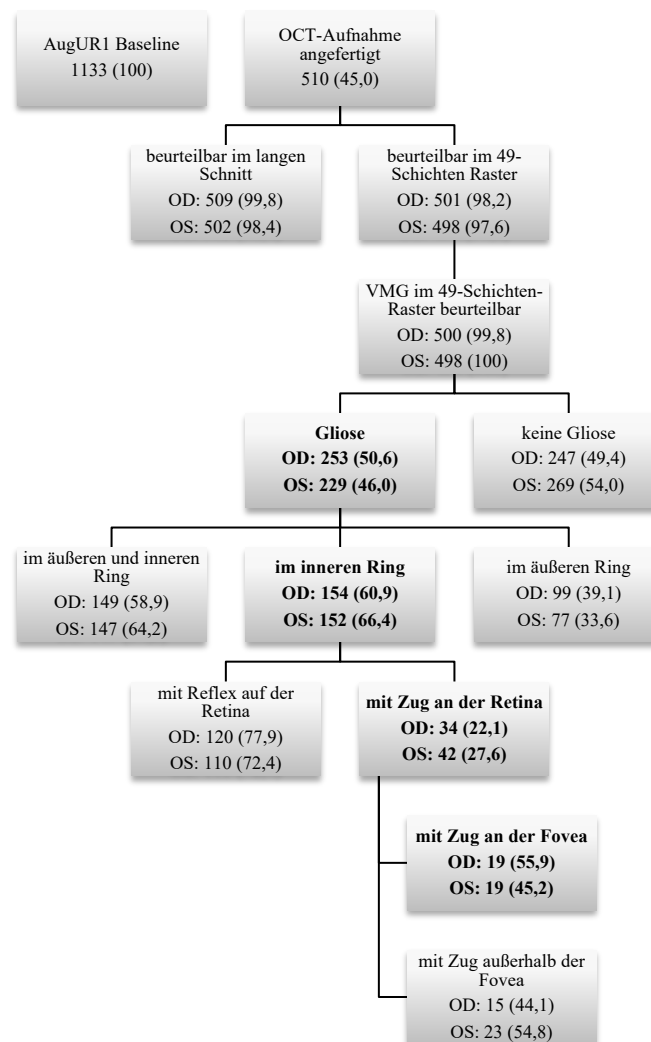
Tabelle 6: Häufigkeiten der VMG-Veränderungen, Glaskörperstatus und ISe-Band-Integrität pro Auge. Alle Probanden/innen aus AugUR1 Baseline mit einer im 49-Schichten-Raster beurteilbaren VMG wurden ausgewertet (OD: n = 501; OS: n = 498). Gezeigt werden absolute (n) und relative Häufigkeiten (in %).

VMG n (%)		OD	OS		
regelrechte Konfiguration der VMG		222 (44,3)	231 (46,4)		
Unregelmäßigkeiten der VMG	gesamt	279 (55,7)	267 (53,6)		
	VMA (ohne EG)	25 (9,0)	32 (12,0)		
	VMT (ohne EG)	1 (0,4)	0		
	DMF (ohne EG)	0	1 (0,4)		
		ohne VMT	0	1 (100,0)	
		Durchmesser des MF an der schmalsten Stelle	Groß (> 400 µm)	0	1 (100,0)
		LMSF (ohne EG)	0	1 (0,4)	
		EG	253 (90,7)	229 (85,8)	
	andere Auffälligkeiten (ohne EG)	0	4 (1,5)		
Anheftungsgröße bei VMA bzw. VMT	fokal: ≤ 1500 µm	15 (57,7)	13 (40,6)		
	breitbasig: > 1500 µm	11 (42,3)	19 (59,4)		
Beurteilung des Glaskörpers und der ISe-Band-Integrität					
Glaskörper abgehoben	ja	42 (8,4)	33 (6,6)		
	nein	127 (25,3)	146 (29,3)		
	nicht beurteilbar	332 (66,3)	319 (64,1)		
ISe-Band-Integrität	intakt	375 (74,9)	363 (72,9)		
	zerrissen	124 (24,8)	134 (26,9)		
	nicht beurteilbar	2 (0,4)	1 (0,2)		

4.4 Deskription der epiretinalen Gliose im inneren und äußeren Ring

Bei 154 (60,9 %) rechten und 152 (66,4 %) linken Augen zeigte sich die EG im inneren Ring. Unter diesen wiesen 34 (22,1 %) rechte und 42 (27,6 %) linke Augen einen Zug an der Retina und davon jeweils 19 rechte (55,9 %) und linke (45,2 %) Augen zusätzlich ein Zug im Foveabereich auf (**Abbildung 28**).

Zur genaueren Beurteilung der EG im inneren und äußeren Ring dient **Tabelle 7**: Die Foveakontur war bei 132 (26,3 %) der rechten und 134 (26,9 %) der linken Augen erhalten und meist unauffällig, entsprechend der Gruppe 2c (124 (93,9 %) rechts, 122 (91,0 %) links). Nur ein geringer Anteil der EG zeigte eine aufgehobene Foveakontur (Gruppe 1) (22 (4,4 %) rechts, 16 (3,2 %) links).



(**Abbildung 28: Häufigkeiten bei der Einteilung der EG in ihre Subgruppen pro Auge.** Alle Probanden/innen aus AugUR1 Baseline mit einer im 49-Schichten-Raster beurteilbaren VMG wurden ausgewertet (n = 510). Gezeigt werden absolute und relative Häufigkeiten, als n (%).

Tabelle 7: Häufigkeiten der EG im inneren und äußeren Ring pro Auge. Alle Probanden/innen aus AugUR1 Baseline mit einer im 49-Schichten-Raster beurteilbaren VMG wurden ausgewertet (OD: n = 501; OS: n = 498). Gezeigt werden absolute (n) und relative Häufigkeiten (in %).

EG n (%)		OD	OS
Beurteilung der Foveakontur	Gruppe 1: Foveakontur aufgehoben	22 (4,4)	16 (3,2)
	1a: minimale innere retinale Veränderung	13 (59,1)	9 (56,3)
	1b: Wölbung nach innen	2 (9,1)	1 (6,3)
	1c: Verdickung der inneren Retinaschichten	7 (31,8)	6 (37,5)
Beurteilung des Glaskörpers im Bereich des inneren Rings	Gruppe 2: Foveakontur erhalten	132 (26,3)	134 (26,9)
	2a: MPF	4 (3,0)	4 (3,0)
	2b: MPF und Schisis	4 (3,0)	8 (6,0)
	2c: normal konfiguriert	124 (93,9)	122 (91,0)
	nicht beurteilbar	0	2 (0,4)
Beurteilung des Glaskörpers im Bereich des inneren Rings	Gruppe A: HGA	25 (5,0)	24 (4,8)
	A1: ohne Kontraktion	25 (100)	24 (100)
	Gruppe B: VMA	25 (5,0)	15 (3,0)
	B1: ohne Traktion	23 (92,0)	15 (100)
	B2: mit Traktion	2 (8,0)	0
	B2.1: mit Ödem	1 (50,0)	0
	B2.3: mit Schisis	1 (50,0)	0
nicht beurteilbar	104 (20,8)	113 (22,7)	

4.5 Deskription der Augenparameter, Augenoperationen und -erkrankungen

Des Weiteren werden in **Tabelle 8** Augenparameter – aufgeteilt nach Geschlecht – gezeigt: Auffällig war, dass 266 von 510 Probanden/innen (52,2 %) einen Katarakt angaben.

Auch in **Tabelle 9** spiegelt sich die Häufigkeit der Katarakterkrankungen wider: Bei 162 (31,8 %) rechten und 157 (30,8 %) linken Augen fanden Augenoperationen – laut der Selbstangabe – aufgrund eines Katarakts statt. In Kapitel 4.7 wird daher Katarakt in die Assoziationsprüfung mit EG eingeschlossen.

Insgesamt ergaben sich aus den Fragebögen der 510 Probanden/innen wenig Augenerkrankungen. Nur ein/e Proband/in (0,2 %) gab eine Gliose an (**Tabelle 10**).

Tabelle 8: Häufigkeiten der Augenparameter aufgeteilt nach Geschlecht. Alle Probanden/innen aus AugUR1 Baseline mit mindestens einem angefertigten langen Schnitt für mindestens ein Auge wurden ausgewertet (n = 510). Gezeigt werden absolute (n) und relative Häufigkeiten (in %).

Augenparameter	gesamt	männlich	weiblich	Daten vorhanden (gesamt) n
helle Augenfarbe ¹¹ (grün, blau, grau) n (%)	353 (69,4)	185 (74,6)	168 (64,4)	509
Katarakt ¹¹ n (%)	266 (52,2)	104 (41,8)	162 (62,1)	510
Glaukom ¹¹ n (%)	41 (8,0)	23 (9,2)	18 (6,9)	510
diabetische Retinopathie ¹¹ n (%)	9 (1,8)	6 (2,4)	3 (1,1)	510
Ferris Score schlechteres Auge n (%)	99 (20,7)	53 (22,7)	46 (18,7)	479
	0 (keine AMD ¹² , keine offensichtlichen Altersanzeichen)			
	1 (keine AMD, normale Altersanzeichen)	114 (23,8)	62 (26,6)	52 (21,1)
	2 (frühe AMD)	132 (27,6)	49 (21,0)	83 (33,7)
	3 (mittlere AMD)	91 (19,0)	45 (19,3)	46 (18,7)
	4 (späte AMD)	43 (9,0)	24 (10,3)	19 (7,7)
Three Continent Score schlechteres Auge n (%)	346 (72,2)	164 (70,4)	182 (74,0)	479
	0 (keine AMD)			
	1 (milde frühe AMD)	40 (8,4)	22 (9,4)	18 (7,3)
	2 (moderate frühe AMD)	24 (5,0)	9 (3,9)	15 (6,1)
	3 (schwere frühe AMD)	26 (5,4)	14 (6,0)	12 (4,9)
	4 (späte AMD)	43 (9,0)	24 (10,3)	19 (7,7)

¹¹ aus Selbstangabe

¹² Altersbedingte Makuladegeneration

Tabelle 9: Häufigkeiten der Augenoperationen aus Selbstangabe pro Auge. Alle Probanden/innen aus AugUR1 Baseline mit mindestens einem angefertigten langen Schnitt für mindestens ein Auge wurden ausgewertet (n = 510). Gezeigt werden absolute (n) und relative Häufigkeiten (in %).

	OD	OS	beliebiges Auge
keine Operation n (%)			285 (55,9)
Kataraktoperation n (%)	162 (31,8)	157 (30,8)	11 (2,2)
Glaukomoperation n (%)	0	0	2 (0,4)
Netzhauteingriffe			
PPV n (%)	4 (0,8)	3 (0,6)	1 (0,2)
Plombe n (%)	0	1 (0,2)	0
Laser (Netzhaut)¹³ n (%)	4 (0,8)	4 (0,8)	6 (1,2)
panretinaler Laser¹⁴ n (%)	0	0	0

¹³ bei Netzhautforamen oder -ablösung

¹⁴ bei Diabetes

Tabelle 10: Häufigkeiten der Augenerkrankungen aus Selbstangabe pro Auge. Alle Probanden/innen aus AugUR1 Baseline mit mindestens einem angefertigten langen Schnitt für mindestens ein Auge wurden ausgewertet (n = 510). Gezeigt werden absolute (n) und relative Häufigkeiten (in %).

	OD	OS	beliebiges Auge
keine Erkrankung n (%)			327 (64,1)
fehlende Angabe n (%)			1(0,2)
vaskulär¹⁵ n (%)	5 (1,0)	5 (1,0)	8 (1,6)
Glaukom¹⁶ n (%)	0	0	2 (0,4)
Gliose n (%)	1 (0,2)	0	1 (0,2)
Uveitis¹⁷ n (%)	0	0	4 (0,8)
Trauma¹⁸ n (%)	0	1 (0,2)	0
Netzhaut¹⁹ n (%)	5 (1,0)	2 (0,4)	15 (2,9)
ernste Augenerkrankungen²⁰ n (%)			57 (11,2)

¹⁵ Gefäßverschluss, Venenthrombose, anteriore ischämische Optikusneuropathie, Augenfarkt, Augenblutung, Einblutung, Sehnervinfarkt

¹⁶ Augendruck, Gesichtsfeldeinschränkung

¹⁷ Augentzündung, Iritis, Iridozyklitis, Glaskörperentzündung, Lederhautentzündung

¹⁸ Glasauge, Glassplitterverletzung und nur noch 20 % Sehkraft

¹⁹ Ablatio, Riss, Loch (auch nach Infektion), Nachtblindheit, Leberfleck, CRCS, Makulaödem, Netzhaut einbuchtung

²⁰ intraokuläre Entzündungen und Verletzungen

4.6 Deskription der retinalen Funktion (Amsler Test und Visus)

Die durchgeführten Amsler Tests zeigten sich in **Tabelle 11** meist negativ (410 (80,4 %) rechts und 404 (79,2 %) links), jedoch betrug der überprüfte Visus bei 212 (41,6 %) der rechten und 198 (38,8 %) der linken Augen $< 0,8$ (**Tabelle 11**).

Tabelle 11: Deskription der retinalen Funktion (Amsler Test und Visus) pro Auge. Alle Probanden/innen aus AugUR1 Baseline mit mindestens einem angefertigten langen Schnitt für mindestens ein Auge wurden ausgewertet (n = 510). Gezeigt werden absolute (n) und relative Häufigkeiten (in %).

	OD	OS
Amsler Test		
positiv n (%)	88 (17,3)	94 (18,4)
negativ n (%)	410 (80,4)	404 (79,2)
nicht möglich n (%)	12 (2,4)	12 (2,4)
Visus		
$< 0,8$ n (%)	212 (41,6)	198 (38,8)
0,8 n (%)	122 (23,9)	124 (24,3)
$> 0,8$ n (%)	159 (31,2)	172 (33,7)
nicht möglich n (%)	17 (3,3)	16 (3,1)

4.7 Testen auf Assoziationen

4.7.1 Epiretinale Gliose mit Alter, Geschlecht, metabolischen und kardiovaskulären Parametern sowie VMG- und retinalen Veränderungen, Augenoperationen und -erkrankungen

Signifikant mit EG (**Tabelle 12**) assoziiert waren das Alter bei Untersuchung (adjustiert für Geschlecht: $p = < 0,05$ mit OR von 1,157 [95 % KI 1,109 – 1,207]) sowie eine Kataraktoperation (adjustiert für Alter und Geschlecht: $p = 0,029$ mit OR von 1,864 [95 % KI 1,067 – 3,256]). In **Tabelle 13** ist eine signifikante Assoziation mit EG im inneren Ring und Geschlecht zu sehen (adjustiert für Alter: $p = 0,002$ mit OR von 2,210 [95 % KI 1,338 – 3,649]). Ebenfalls mit EG im inneren Ring signifikant assoziiert war \geq Hypertonie Grad I (adjustiert für Alter und Geschlecht: $p = 0,034$ mit OR 0,523 [95 % KI 0,287 – 0,953]).

Bei EG mit Zug an der Retina (**Tabelle 15**) zeigte sich mit diabetischer Retinopathie eine Assoziation (adjustiert für Alter und Geschlecht: $p = 0,006$ mit OR 6,591 [95 % KI 1,701 – 25,545]).

Tabelle 12: Assoziationen von EG mit Kovariablen. Alle Probanden/innen aus AugUR1 Baseline mit mindestens einem angefertigten langen Schnitt für mindestens ein Auge wurden ausgewertet ($n = 510$). Zunächst werden Mittelwerte und Standardabweichung (\pm SD) sowie absolute (n) und relative Häufigkeiten (in % von abhängiger Variable) gezeigt. Der Zusammenhang von Kovariablen mit EG wurde durch logistische Regression geschätzt und entsprechende p -Werte (ohne und mit Adjustierung für Alter und Geschlecht), OR und KI wurden ermittelt.

	EG Ja ²¹ n = 309 (60,6 %)	EG Nein ²¹ n = 201 (39,4 %)	p-Wert (unadjustiert)	OR [95 % KI]	p-Wert adjustiert für Alter und Geschlecht	OR adjustiert für Alter und Geschlecht [95 % KI]
Alter in Jahren bei Untersuchung Mittelwert (\pm SD)	79,1 (\pm 5,4)	75,7 (\pm 4,2)	1,3883E-11	1,157 [1,109 – 1,207]	1,3972E-11	1,157 [1,109 – 1,207]
Geschlecht (m) n (%)	m: 150 (48,5)	m: 99 (49,3)	0,875	0,972 [0,681 – 1,387]	0,952	0,989 [0,679 – 1,438]
	w: 159 (51,5)	w: 102 (50,7)				
Metabolische und kardiovaskuläre Parameter						
Diabetes n (%)	66 (21,4)	50 (24,9)	0,355	0,820 [0,539 – 1,248]	0,308	0,793 [0,508 – 1,238]
LDL-Cholesterin (mg/dl) Mittelwert (\pm SD)	147,7 (\pm 35,2)	147,4 (\pm 33,0)	0,933	1,0 [0,995 – 1,005]	0,754	1,001 [0,995 – 1,006]

HDL-Cholesterin (mg/dl) Mittelwert (± SD)	61,1 (± 14,9)	60,4 (± 15,9)	0,586	1,003 [0,992 – 1,015]	0,713	1,002 [0,989 – 1,016]
Cholesterin (mg/dl) nicht nüchtern Mittelwert (± SD)	221,7 (± 45,3)	222,1 (± 44,4)	0,932	1,0 [0,996 – 1,004]	0,881	1,0 [0,996 – 1,005]
Triglyzeride (mg/dl) Mittelwert (± SD)	160,9 (± 87,4)	170,9 (± 94,9)	0,226	0,999 [0,997 – 1,001]	0,623	0,999 [0,997 – 1,002]
≥ Hypertonie Grad I n (%)	224 (73,0)	154 (77,0)	0,308	0,806 [0,533 – 1,220]	0,240	0,770 [0,499 – 1,190]
Augenoperationen						
Katarakt n (%)	83 (41,7)	27 (19,1)	0,000018	3,021 [1,823 – 5,008]	0,029	1,864 [1,067 – 3,256]
Augenerkrankungen						
ernste Augenerkrankungen n (%)	39 (12,7)	18 (9,0)	0,193	1,479 [0,821 – 2,667]	0,088	1,716 [0,924 – 3,190]
diabetische Retinopathie	6 (1,9)	3 (1,5)	0,707	1,307 [0,323 – 5,286]	0,548	1,555 [0,369 – 6,559]
VMG- und retinale Veränderungen						
Glaskörper abgehoben n (%)	18 (21,4)	24 (26,1)	0,470	0,773 [0,384 – 1,554]	0,436	0,736 [0,341 – 1,591]
VMA n (%)	0	27 (13,5)	0,998	3,4657E-10	0,998	4,7449E-10
ISe-Band-Integrität (zerrissen) n (%)	95 (30,9)	38 (19,0)	0,003	1,910 [1,245 – 2,931]	0,110	1,450 [0,919 – 2,286]

²¹ Bestimmung der abhängigen Variable (hier: EG ja/nein): Zeigte ein Proband eine EG in beiden Augen mit gleicher Ausprägung, wurde ein randomisiertes Auge in die Variable eingeschlossen. War die EG in einem Auge stärker als im anderen oder nur in einem Auge vorhanden, wurde stets das (stärker) betroffene Auge in die Variable eingeschlossen.

Tabelle 13: Assoziationen von EG im inneren Ring mit Kovariablen. Alle Probanden/innen aus AugUR1 Baseline mit mindestens einem angefertigten langen Schnitt für mindestens ein Auge wurden ausgewertet (n = 510). Zunächst werden Mittelwerte und Standardabweichung (\pm SD) sowie absolute (n) und relative Häufigkeiten (in % von abhängiger Variable) gezeigt. Der Zusammenhang von Kovariablen mit EG im inneren Ring wurde durch logistische Regression geschätzt und entsprechende p-Werte (ohne und mit Adjustierung für Alter und Geschlecht), OR und KI wurden ermittelt.

	EG (im inneren Ring) Ja n = 215 (69,6 %) ²²	EG (im inneren Ring) Nein n = 94 (30,4 %)	p-Wert (unadjustiert)	OR [95 % KI]	p-Wert adjustiert für Alter und Geschlecht	OR adjustiert für Alter und Geschlecht [95 % KI]
Alter in Jahren bei Untersuchung Mittelwert (\pm SD)	79,1 (\pm 5,2)	78,9 (\pm 5,9)	0,727	1,008 [0,964 – 1,054]	0,699	1,009 [0,964 – 1,056]
Geschlecht (m) n (%) w: 98 (45,6)	m: 117 (54,4)	m: 33 (35,1) w: 61 (64,9)	0,002	2,207 [1,337 – 3,644]	0,002	2,210 [1,338 – 3,649]
Metabolische und kardiovaskuläre Parameter						
Diabetes n (%)	45 (20,9)	21 (22,3)	0,781	0,920 [0,512 – 1,654]	0,691	0,886 [0,488 – 1,609]
LDL-Cholesterin (mg/dl) Mittelwert (\pm SD)	148,7 (\pm 36,1)	145,5 (\pm 33,3)	0,463	1,003 [0,996 – 1,010]	0,167	1,005 [0,998 – 1,013]
HDL-Cholesterin (mg/dl) Mittelwert (\pm SD)	60,7 (\pm 15,5)	62,1 (\pm 13,2)	0,458	0,994 [0,978 – 1,010]	0,614	1,005 [0,987 – 1,023]
Cholesterin (mg/dl) nicht nüchtern Mittelwert (\pm SD)	222,1 (\pm 46,9)	220,8 (\pm 41,5)	0,810	1,001 [0,995 – 1,006]	0,250	1,003 [0,998 – 1,009]
Triglyzeride (mg/dl) Mittelwert (\pm SD)	165,8 (\pm 96,7)	149,7 (\pm 59,8)	0,138	1,003 [0,999 – 1,006]	0,151	1,003 [0,999 – 1,006]
\geq Hypertonie Grad I n (%)	148 (69,5)	76 (80,9)	0,040	0,539 [0,299 – 0,974]	0,034	0,523 [0,287 – 0,953]
Augenoperationen						
Katarakt n (%)	47 (38,5)	36 (46,8)	0,252	0,714 [0,401 – 1,271]	0,495	0,803 [0,428 – 1,508]
Augenerkrankungen						
ernste Augenerkrankungen n (%)	28 (13,1)	11 (11,7)	0,726	1,142 [0,543 – 2,403]	0,877	1,062 [0,495 – 2,280]
diabetische Retinopathie	5 (2,3)	1 (1,1)	0,471	2,214 [0,255 – 19,217]	0,546	1,960 [0,221 – 17,428]

VMG- und retinale Veränderungen

Glaskörper abgehoben n (%)	11 (18,0)	7 (30,4)	0,222	0,503 [0,167 – 1,514]	0,328	0,569 [0,184 – 1,759]
ISe-Band-Integrität (zer-rissen) n (%)	73 (34,3)	22 (23,4)	0,059	1,706 [0,980 – 2,973]	0,084	1,657 [0,935 – 2,937]

²² Bestimmung der abhängigen Variable (hier: EG im inneren Ring ja/nein) an randomisiertem/stärker betroffenem Auge.

Tabelle 14: Assoziationen von EG mit Zug oder nur bzw. kein Reflex auf der Retina mit Kovariablen. Alle Probanden/innen aus AugUR1 Baseline mit mindestens einem angefertigten langen Schnitt für mindestens ein Auge wurden ausgewertet (n = 510). Zunächst werden Mittelwerte und Standardabweichung (SD) sowie absolute (n) und relative Häufigkeiten (in % von abhängiger Variable) gezeigt. Der Zusammenhang von Kovariablen mit EG mit Zug oder nur bzw. kein Reflex auf der Retina wurde durch logistische Regression geschätzt und entsprechende p-Werte (ohne und mit Adjustierung für Alter und Geschlecht), OR und KI wurden ermittelt.

	EG mit Zug an Retina Ja n = 61 (12,0 %) ²³	Nur EG- Reflex oder Nein n = 447 (88,0 %)	p-Wert (unadjustiert)	OR [95 % KI]	p-Wert adjustiert für Alter und Geschlecht	OR adjustiert für Alter und Geschlecht [95 % KI]
Alter in Jahren bei Untersuchung Mittelwert (± SD)	78,8 (± 5,0)	77,6 (± 5,3)	0,094	1,042 [0,993 – 1,094]	0,091	1,043 [0,993 – 1,094]
Geschlecht (m) n (%)	m: 32 (52,5) w: 29 (47,5)	m: 216 (48,3) w: 231 (51,7)	0,545	1,180 [0,691 – 2,016]	0,526	1,190 [0,695 – 2,036]
Metabolische und kardiovaskuläre Parameter						
Diabetes n (%)	16 (26,2)	100 (22,4)	0,501	1,234 [0,669 – 2,276]	0,516	1,226 [0,663 – 2,267]
LDL-Cholesterin (mg/dl) Mittelwert (± SD)	147,7 (± 32,8)	147,5 (± 34,6)	0,959	1,0 [0,992 – 1,008]	0,818	1,001 [0,993 – 1,009]
HDL-Cholesterin (mg/dl) Mittelwert (± SD)	62,4 (± 15,8)	60,5 (± 15,1)	0,371	1,008 [0,991 – 1,025]	0,247	1,011 [0,993 – 1,029]
Cholesterin (mg/dl) nicht nüchtern Mittelwert (± SD)	221,3 (± 43,2)	221,7 (± 45,1)	0,945	1,0 [0,994 – 1,006]	0,870	1,001 [0,994 – 1,007]
Triglyzeride (mg/dl) Mittelwert (± SD)	159,3 (± 72,1)	165,5 (± 92,9)	0,616	0,999 [0,996 – 1,002]	0,704	0,999 [0,996 – 1,003]

≥ Hypertonie Grad I n (%)	44 (74,6)	332 (74,4)	0,982	1,007 [0,540 – 1,879]	0,995	0,998 [0,534 – 1,866]
Augenoperationen						
Katarakt n (%)	12 (42,9)	98 (31,4)	0,218	1,638 [0,746 – 3,593]	0,312	1,571 [0,655 – 3,770]
Augenerkrankungen						
ernste Au- generkran- kungen n (%)	7 (11,7)	49 (11,0)	0,875	1,070 [0,461 – 2,484]	0,860	1,080 [0,460 – 2,535]
diabetische Retinopathie	4 (6,6)	5 (1,1)	0,008	6,204 [1,619 – 23,772]	0,006	6,591 [1,701 – 25,545]
VMG- und retinale Veränderungen						
Glaskörper abgehoben n (%)	2 (18,2)	40 (24,4)	0,642	0,689 [0,143 – 3,321]	0,532	0,593 [0,115 – 3,057]
ISe-Band-In- tegrität (zer- rissen) n (%)	18 (30,0)	115 (25,8)	0,487	1,234 [0,683 – 2,229]	0,786	1,088 [0,591 – 2,005]

²³ Bestimmung der abhängigen Variable (hier: EG mit Zug oder nur bzw. kein Reflex auf der Retina) an randomisiertem/stärker betroffenem Auge.

4.7.2 Retinale Funktion (Amsler Test und Visus) mit epiretinaler Gliose

Des Weiteren wurden die Auswirkungen der EG (im inneren Ring, Zug im inneren Ring und Zug an Fovea) auf den Amsler Test in **Tabelle 15** untersucht. Hierbei zeigten sich keine Assoziationen.

Tabelle 15: Assoziationen von Amsler Test mit EG. Alle Probanden/innen aus AugUR1 Baseline mit mindestens einem angefertigten langen Schnitt für mindestens ein Auge wurden ausgewertet (n = 510). Zunächst werden absolute (n) und relative Häufigkeiten (in % von abhängiger Variable) gezeigt. Der Zusammenhang von Kovariablen mit positivem Amsler Test wurde durch logistische Regression geschätzt und entsprechende p-Werte (ohne und mit Adjustierung für Alter und Geschlecht), OR und KI wurden ermittelt.

	Amsler Test positiv n = 97 (19,4 %)	Amsler Test negativ n = 402 (80,6 %)	p-Wert (unadjus- tiert)	OR [95 % KI]	p-Wert adjus- tiert für Alter und Ge- schlecht	OR adjustiert für Alter und Ge- schlecht [95 % KI]
EG n (%)	67 (69,1)	234 (58,2)	0,051	1,603 [0,998 – 2,576]	0,359	1,265 [0,766 – 2,090]
EG im in- neren Ring n (%)	49 (73,1)	159 (67,9)	0,419	1,284 [0,701 – 2,354]	0,454	1,269 [0,681 – 2,366]
EG mit Zug im in- neren Ring n (%)	16 (16,7)	41 (10,2)	0,077	1,761 [0,941 – 3,295]	0,113	1,674 [0,886 – 3,164]
EG mit Zug an Fovea n (%)	19 (19,8)	48 (11,9)	0,045	1,820 [1,013 – 3,269]	0,078	1,711 [0,941 – 3,110]

Bei weiterem Testen von Auswirkungen der EG in seinen unterschiedlichen Ausprägungen (EG, EG im inneren Ring, EG mit Zug im inneren Ring sowie EG mit Zug an Fovea) sowie Einfluss der ISe-Band-Integrität auf einen reduzierten Visus ($< 0,8$) war dieser mit einem zerrissenen ISe-Band signifikant assoziiert (adjustiert für Alter und Geschlecht: $p = 0,019$ mit OR 1,660 [95 % KI 1,087 – 2,534]) (Tabelle 16).

Tabelle 16: Assoziationen von Visus reduziert ($< 0,8$)/gut ($\geq 0,8$) mit EG und ISe-Band-Integrität. Alle Probanden/innen aus AugUR1 Baseline mit mindestens einem angefertigten langen Schnitt für mindestens ein Auge wurden ausgewertet ($n = 510$). Zunächst werden absolute (n) und relative Häufigkeiten (in % von abhängiger Variable) gezeigt. Der Zusammenhang von Kovariablen mit einem Visus $< 0,8$ wurde durch logistische Regression geschätzt und entsprechende p-Werte (ohne und mit Adjustierung für Alter und Geschlecht), OR und KI ermittelt.

	Visus $< 0,8$ n = 212 (42,9 %)	Visus $\geq 0,8$ n = 282 (57,1 %)	p-Wert (unadjustiert)	OR [95 % KI]	p-Wert adjustiert für Alter und Geschlecht	OR adjustiert für Alter und Geschlecht [95 % KI]
EG n (%)	136 (64,2)	160 (56,7)	0,096	1,364 [0,946 – 1,968]	0,397	1,182 [0,803 – 1,739]
EG im inneren Ring n (%)	92 (67,6)	112 (70,0)	0,663	0,896 [0,547 – 1,468]	0,718	0,911 [0,549 – 1,512]
EG mit Zug im inneren Ring n (%)	24 (11,4)	32 (11,3)	0,993	1,003 [0,572 – 1,759]	0,868	0,953 [0,540 – 1,682]
EG mit Zug an Fovea n (%)	31 (14,7)	35 (12,4)	0,462	1,215 [0,722 – 2,045]	0,566	1,166 [0,689 – 1,974]
ISe-Band-Integrität (zerrissen) n (%)	65 (31,1)	57 (20,2)	0,006	1,782 [1,179 – 2,692]	0,019	1,660 [1,087 – 2,534]

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung und Interpretation der wichtigsten Ergebnisse

VMG-Erkrankungen, insbesondere die EG, sind bei Patienten mit steigendem Alter häufig und bei ausgeprägtem Auftreten visusrelevant. Daher bedarf es meist einer aufwändigen chirurgischen Therapie mit anschließend langer Rehabilitationsdauer.

Bislang war die epidemiologische Datenlage zu Häufigkeiten von VMG-Veränderungen und ihrer Risikofaktoren, speziell in Europa, limitiert. Darüber hinaus beruhte die diagnostische Erhebung dieser Veränderungen im Rahmen epidemiologischer Studien bislang größtenteils auf Farbfundusbildern und nicht – klinischem Goldstandard gemäß – auf OCT-Aufnahmen.

Das Ziel dieser vorliegenden Arbeit war es, die Datenlage zu Häufigkeiten sowie Risikofaktoren von Erkrankungen der VMG, insbesondere der EG, zu verbessern. Im Rahmen des Baseline Surveys der AugUR1 Studie, die epidemiologische Daten zu chronischen Erkrankungen im Alter erfasst, wurden SD-OCT-Aufnahmen der Makula ab 2014 von insgesamt 510 Studienteilnehmenden der oberpfälzischen Bevölkerung ab 70 Jahren angefertigt und als Querschnittuntersuchung analysiert. Die unterschiedlichen Veränderungen der VMG (VMA, VMT, MF und EG) in dieser älteren Bevölkerung wurden phänotypisiert, klassifiziert und ihre Häufigkeiten ermittelt.

Kovariablen wie Alter, Geschlecht, metabolische und kardiovaskuläre Parameter (Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie und -triglyzerinämie, arterielle Hypertonie), Augenoperationen (Katarakt), Augenerkrankungen (ernste intraokuläre Entzündungen und Verletzungen, diabetische Retinopathie) und VMG-/retinale Veränderungen (Glaskörperstatus und ISe-Band-Integrität) wurden auf mögliche Assoziationen mit der EG getestet. Auch eine Assoziation der EG als Kovariable mit retinaler Funktion (Visus, Amsler Test) wurde überprüft.

In der AugUR1 Baseline-Substudie lag das Alter bei Untersuchung bei 77,7 (\pm 5,3) Jahren mit einem Anteil von 48,8 % männlichen Studienteilnehmern.

Für die EG ergab sich eine Häufigkeit von 50,6 % (253) bei rechten und 46,0 % (229) bei linken Augen ab dem 70. Lebensjahr.

Hohes Alter (79,06 Jahre (\pm 5,4 Jahre)) geht mit einem 1,2-fach erhöhten Risiko einher, eine EG zu entwickeln.

Ein 1,9-fach erhöhtes Risiko für eine EG besteht nach einer Kataraktoperation.

Männer haben ein doppelt so hohes Risiko eine EG im inneren Ring zu erleiden.

Es zeigte sich ein um 48 % vermindertes Risiko einer EG im inneren Ring, wenn mindestens eine Hypertonie Grad I (systolischer Blutdruck ≥ 140 mmHg; diastolischer Blutdruck ≥ 90 mmHg) besteht.

Bei Probanden/innen mit einer proliferativen diabetischen Retinopathie ist das Risiko, eine EG mit Zug an der Retina zu entwickeln, um das 6,6-fache erhöht.

Ist das ISe-Band zerrissen, besteht ein 1,6-fach erhöhtes Risiko eines reduzierten Visus ($< 0,8$).

Die Daten zeigen, dass die EG ab 70 Jahren in der oberpfälzischen Bevölkerung häufig ist und welche Risikofaktoren relevant sind. Zukünftig sollten also auf Grundlage dieser Querschnittanalysen longitudinale Daten zum besseren Verständnis der Veränderungen der VMG und zur Evaluation von Risikofaktoren sowie zur Diagnostik, Therapie und Prävention erhoben werden.

5.2 Beurteilung der angewandten Klassifikationsschemata

Die internationale Vitreomacular Traction Study Group von Duker et al. [26] befasste sich mit Klassifikationen und Definitionen zu Erkrankungen der VMG basierend auf OCT-Aufnahmen wie folgt: Beurteilung ob, mit welcher Flächengröße und in welchem Ausmaß eine VMA oder VMT vorlag; Analyse auf das Vorliegen eines DMF, mit oder ohne VMT und mit seiner Größe an der schmalsten Stelle; Analyse auf Vorliegen eines LMSF.

Die Einteilung der Probanden/innen mit einer VMA, VMT bzw. MF (DMF und LMSF) konnte durch dieses Klassifikationsmodell gut angewandt werden. Insbesondere das Vermessen der Anheftungsgröße bei VMA bzw. VMT sowie des Durchmessers des MF konnte mithilfe des Vermessungsinstruments der Heidelberg Eye Explorer-Software problemlos vorgenommen werden.

Auch wenn Duker in seinem Klassifikationsmodell zwar eine Assoziation von einer anormalen HGA mit der Entstehung einer EG erwähnte, wurden dennoch keine Klassifikationssysteme über die EG erstellt.

Zur Klassifizierung der EG – basierend auf der fovealen Morphologie – kamen bei der Analyse folgende zwei Systeme zum Einsatz:

Erstens das Klassifikationssystem nach Hwang et al. [7], welches die Fovea bei bestehender EG in zwei Gruppen einteilte: Gruppe 1 mit Dickenzunahme der inneren und äußeren Retinaschichten oder Gruppe 2 mit einem MPF ohne und mit intraretinaler Schisis.

Hwangs Klassifikationsmodell war insofern gut anwendbar, dass die Foveakontur beurteilt und in die Gruppe 1 (Foveakontur aufgehoben, bzw. EG an Fovea) und Gruppe 2 (Foveakontur erhalten, bzw. EG im Bereich der Fovea aussparend und MPF bildend) unterteilt werden konnte. Allerdings zeigten sich bei den meisten Augen mit einer EG der Gruppe 2 angehörend weder ein MPF (Gruppe 2a) noch ein MPF mit Schisis (Gruppe 2b), sondern war normal konfiguriert. Daher war das Einfügen einer Gruppe 2c notwendig, die die physiologische Kontur der Fovea bei bestehender EG abbildete.

Außerdem wurde in der Originalpublikation zur Validierung dieses Klassifikationsmodells zusätzlich eine multifokale Elektroretinographie eingesetzt: Diese ist eine nicht invasive, objektive Methode, regional funktionelle Veränderungen der zentralen Retina zu erkennen, indem es die elektrophysiologischen Antworten misst und somit die Funktion der Makula beurteilt. [7,35,112] Derartige Daten lagen in der AugUR1 Studie nicht vor.

Zweitens das Klassifikationssystem nach Konidaris et al. [110], welches sich erweitert auf die Klassifikation und Subklassifikation der fovealen Morphologie mit Kontraktion und Falten-, Ödem-, Foramen- oder Schisisbildung durch eine HGA (Gruppe A) oder VMA bzw. VMT (Gruppe B) bei bestehender EG bezog.

Die Gruppen A (EG mit HGA) und B (EG mit VMA) zeigten sich in den OCT-Aufnahmen der AugUR1 Baseline-Studienteilnehmenden auf beiden Augen jeweils zu einem geringen Anteil. Meistens war der Glaskörper im Bereich des inneren Rings nicht beurteilbar.

Auch wenn dieses Klassifikationssystem eine gute Übersicht darstellte, ist es bisher noch nicht validiert worden. Seine klinische Relevanz ist daher und aufgrund der schlechten Beurteilbarkeit des Glaskörpers unklar. [35]

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Klassifikationssysteme nach Duker et al., Hwang et al. sowie Konidaris et al. [7,26,35,110], die in dieser Dissertation zum Einsatz kamen, auf ihre diagnostische Relevanz zum Großteil validiert werden konnten. Es ist jedoch zu beachten, dass oftmals nicht alle Attribute der VMG-Veränderungen so gut bewertet werden konnten und deswegen Modifikationen der einzelnen Klassifikationsmodelle, die auch schon in dieser Analyse eingesetzt wurden, angestrebt werden sollten.

5.3 Vergleich mit anderen Studien

Die AugUR1 Studie ist bislang die einzige deutsche Studie, die konkrete Daten zu den Häufigkeiten und Risikofaktoren der EG erfasst. Das Studiendesign und die Ergebnisse dieser Arbeit können mit größtenteils populationsbasierten Querschnittstudien anderer Länder bzw. Kontinente verglichen werden. Für den Vergleich wurden 7 asiatische Studien, 3 US-amerikanische, 2 australische und 2 europäische Studien im Zeitraum von 1988 – 2013 mit einer Stichprobengröße von 1540 – 21241 Probanden/innen ab > 30 Jahren ausgewählt. Diese Studienteilnehmenden erhielten mindestens eine ophthalmologische Untersuchung in Form einer Farbfundusaufnahme. In 5 dieser Vergleichsstudien wurde zusätzlich eine (SD-)OCT-Aufnahme angefertigt (**Tabelle 17**).

Trotz der im Vergleich zu anderen Studien geringeren Anzahl an beurteilbaren Probanden/innen (n = 510) war dennoch – nach Auswertung von ausschließlich OCT-Aufnahmen – die Häufigkeit für eine EG mit 60,6 % am höchsten. Da diese Diagnostik als Goldstandard etabliert ist, wurde bei dieser Querschnittuntersuchung auf die zusätzliche Auswertung von Farbfundusbildern verzichtet. [6]

Des Weiteren wurde in 10 von 14 der Studien, die mit AugUR1 verglichenen wurden, die EG in Untergruppen eingeteilt und davon ebenfalls die Prävalenz ermittelt: Die dezente Form der EG beschreibt der CMR (engl. cellophane macular reflex), also Gliosereflex ohne Veränderung der darunter liegenden Retina. Die PMF (engl. premacular fibrosis) ist hingegen die ausgeprägte Form der EG mit zusätzlichen Veränderungen der darunter liegenden Retina in Form von Falten und Zug an dieser. Bei all diesen 10 Studien ging klar hervor, dass der Gliosereflex mit einer Prävalenz von 0,63 – 25,1 % häufiger zu verzeichnen war als der Zug bzw. die Traktion der EG an der Retina (Prävalenz von 0,39 – 3,9 %). Auch in der AugUR1 Baseline-Substudie war die Häufigkeit des CMR mit 30,1 % größer als die PMF mit 12,0 %. Diese Untergruppen der EG wurden ebenfalls ausschließlich anhand der angefertigten OCT-Aufnahmen untersucht: insbesondere der CMR als sehr diskrete Form der EG war gut in der OCT zu sehen und im Vergleich zu anderen Studien am häufigsten in AugUR1 zu verzeichnen (**Tabelle 17**). Dies erklärt sich auch durch das bei AugUR1 hoch angesetzte Alter mit ≥ 70 Jahren, wohingegen andere Studien die Altersbereiche von 30 – 49 Jahren untersuchten (**Tabelle 17**).

Auffällig ist auch, dass in 13 von 14 Studien Farbfundusaufnahmen, jedoch nur in 5 von 14 Studien OCT-Aufnahmen angefertigt wurden (Handan Eye Study, Beaver Dam Eye Study (BDES), Beixinjing Block Study, Maastricht Study und Jiangning Eye Study) (**Tabelle 17**).

Bezüglich der Risikofaktoren ergaben sich bei den verglichenen Studien folgende:

- i. Alter (in 11 von 14 Studien)
- ii. erhöhter Nüchternblutzucker, Diabetes mellitus bzw. diabetische Retinopathie (zusammen in 7 von 14 Studien)
- iii. refraktive Fehlsichtigkeiten (in 6 von 14 Studien)
- iv. vaskuläre Veränderungen (retinale Venenokklusion, verengter Retinalarterioldurchmesser) (in 4 von 14 Studien)
- v. Kataraktoperationen (in 3 von 14 Studien)
- vi. reduzierter Visus (mit Sehbehinderung) (zusammen in 3 von 14 Studien)
- vii. Hyperlipidämie (mit Hypercholesterinämie) (in 3 von 14 Studien)
- viii. weibliches Geschlecht (in 2 von 14 Studien)
- ix. retinale Veränderungen (Zysten und MF) (in 2 von 14 Studien)

Mit der AugUR1 Studie kann nun am ehesten die BDES (Follow-up) verglichen werden, da sie nur zwei Jahre älter (Jahr der Veröffentlichung: 2015) ist, die zweithöchste Prävalenz der EG besitzt (34,1 %) und eine ähnliche Altersspanne der Studienteilnehmenden (63 – 102 Jahre) untersuchte. Alter, Kataraktoperation und diabetische Retinopathie waren bei beiden Studien (AugUR1 Baseline-Substudie und BDES) mit einer EG assoziiert. Die BDES legte ebenso Daten über die Prävalenz von VMT (1,6 %), LMSF (3,6 %) und DMF (0,4 %) dar. [32] Diese VMG Pathologien zeigten sich in der AugUR1 Baseline-Substudie für VMT, LMSF und DMF nur zu jeweils 0,4 % unter den VMG-Unregelmäßigkeiten pro Auge. Auch wenn die Farbfundusaufnahmen nicht mehr im Follow-Up nach 20 Jahren angefertigt wurden, bestehen hier dennoch OCT-Aufnahmen.

Am wenigsten mit der AugUR1 Studie vergleichbar ist die GHS Studie Mainz, da hier ausschließlich Farbfundusaufnahmen bei Studienteilnehmenden zwischen 35 und 74 Jahren angefertigt wurden und die Häufigkeit der EG nur zusammen mit anderen Augenerkrankungen wie der Uveitis und Morbus Coats erfasst wurde. Außerdem wurden keine Risikofaktoren speziell für die EG erhoben.

Tabelle 17: Vergleich verschiedener epidemiologischer Studien bezüglich der EG

Studie ²⁴	Studiensign	Zeit(raum) der Datenerhebung	Anzahl der beurteilbaren Studienteilnehmenden (n)	Alterspanne der Studienteilnehmenden in Jahren (Mittelwert \pm SD)	Prävalenz/Häufigkeit der EG, % (beliebiges Auge)		Untersuchungstechnik		Risikofaktoren der EG (mit CMR und PMF) ²⁵
					EG	Zug an Retina (PMF) (CMR)	Farbfundusaufnahme	OCT-Aufnahme	
The Beaver Dam Eye Study (Baseline), Wisconsin, USA [56]	populationsbasierte Querschnittstudie	1988 – 1990	4802	43 – 84	11,8	–	x	–	Alter, Kataraktoperationen, proliferative diabetische Retinopathie
The Blue Mountains Eye Study, Sydney, Australien [61]	populationsbasierte Querschnittstudie	1992 – 1993	3654	≥ 49	7,0	4,8	2,2	x	Kataraktoperation, Hyperopie, retinale Venenokklusion, erhöhter Nüchternblutzucker, Diabetes
The Funagata Study, Japan [52]	populationsbasierte Querschnittstudie	2000 – 2002	1723	≥ 35	5,44 (OD)	3,95	1,49	x	Alter, Diabetes
The Los Angeles Latino Eye Study, Kalifornien, USA [57]	populationsbasierte Querschnittstudie	2000 – 2003	5982	≥ 40 (54,7 \pm 10,7)	18,5	16,3	2,2	x	Alter, Kataraktoperationen, proliferative diabetische Retinopathie, retinale Läsionen, Makulaforamen, Visus
The Beijing Eye Study, Peking, China [49]	populationsbasierte Querschnittstudie	2001	4378	40 – 101 (56,20 \pm 10,59)	2,2 \pm 0,2	1,11 \pm 0,1	1,06 \pm 0,1	x	Alter, höhere Bildung, Hyperopie, Gesichtsfeldverlust
The Multiethnic Study of Atherosclerosis, USA [53]	populationsbasierte Querschnittstudie	2002 – 2004	5960	45 – 84 (63,2)	28,9	25,1	3,8	x	Alter, Ethnizität (chinesisch), Diabetes, Hypercholesterinämie, verengter Retinalarterioldurchmesser

The Multiethnic Study of Atherosclerosis, USA [53]	populationsbasierte Querschnittstudie	2002 – 2004	5960	45 – 84 (63,2)	28,9	25,1	3,8	x	–	Alter, Ethnizität (chinesisch), Diabetes, Hypercholesterinämie, verengter Retinalarterioldurchmesser
The Melbourne Collaborative Cohort Study (Follow-up), Australien [59]	populationsbasierte Querschnittstudie	2003 – 2007	21241	48 – 86 (65,2 ± 8,6)	8,9	4,9	3,9	x	–	Alter, Ethnizität (südeuropäisch), Bildungsniveau, Hypertonie, Schlaganfall, Rauchen, Hypercholesterinämie, Diabetes, BMI, Hüftumfang, Taillen-Hüft-Verhältnis
The Singapore Malay Eye Study, Singapur [58]	populationsbasierte Querschnittstudie	2004 – 2006	3265	40 – 79 (58 ± 11)	11,8	–	–	x	–	Alter, weibliches Geschlecht, Hyperopie
The Handan Eye Study, China [50]	populationsbasierte Randomisierungsstudie	2006 – 2007	6565	≥ 30 (51,7 ± 11,6)	3,4	2,2	0,7	x	x	Alter, Myopie
The Singapore Indian Eye Study [54]	populationsbasierte Querschnittstudie	2007 – 2009	3328	40 – 80 (57,8 ± 10,1)	10,2	5,4	4,8	x	–	Alter, Myopie, verengter Retinalarterioldurchmesser
GHS Studie Mainz, Deutschland [113]	populationsbasierte Querschnittstudie	2007 – 2012	14687	35 – 74 (55,0 ± 11,1)	1,8 (zusammen mit Uveitis und M. Coats)	–	–	x	–	Nicht erfasst
The Beaver Dam Eye Study (Follow-up), Wisconsin, USA [32]	populationsbasierte Querschnittstudie	2008 – 2010	1540	63 – 102 (74,1 ± 7,1)	34,1	–	–	x	x	Alter, Kataraktoperation, proliferative diabetische Retinopathie, retinale Venenokklusion, Makulazysten, paravaskuläre Zysten, LMSF, Ablatio, Sehbehinderung

The Beixinjing Block Study, Shanghai [60]	Fall-Kontroll-Studie	2010 – 2011	3326	60 – 98 (71,08 ± 7,36)	1,02	0,63	0,39	x	x	Höhere Bildung, Diabetes, Visus
The Maastricht Study, Niederlande [63]	populationsbasierte Querschnittstudie	2010 – 2013	2660	40 – 75 (59,7 ± 8,2)	6,1			x		Alter
The Jiangning Eye Study, Shanghai, China [51]	populationsbasierte Querschnittstudie	2012 – 2013	2005	≥ 50	8,4	5,0	3,4	x	x	Alter, weibliches Geschlecht, Myopie, Hyperlipidämie
AugUR1 Studie, Regensburg, Deutschland	populationsbasierte Querschnittstudie	2013 – 2018	510	≥ 70 (77,7 ± 5,3)	60,6	30,1	12,0	x	x	Alter, männliches Geschlecht, Kataraktoperation, diabetische Retinopathie

²⁴ Auswahl der Studien teilweise angelehnt an Bu et al. [55] und Xiao et al. [114]

²⁵ p-Werte adjustiert für Alter und Geschlecht

5.4 Limitationen und Stärken

5.4.1 Limitationen der Studie und der Analysen

Bei den zur Verfügung stehenden beurteilbaren SD-OCT-Aufnahmen konnten keine Vergleiche von verschiedenen Untersuchern zu den VMG-Veränderungen und insbesondere der EG gemacht werden, da es nur einen Untersucher gab. Dennoch wurde durch Frau PD Dr. med. habil. Caroline Brandl das Erkennen einer VMG-Veränderung und speziell einer EG systematisch erarbeitet und zum Teil kontrolliert. Die SD-OCT-Aufnahmen, die eine EG im inneren Ring aufwiesen, wurden in einer zweiten Analyse nochmals auf die Lage der EG im 1,5 mm Durchmesser parafoveal mittels der Thickness Map und dem eingezeichneten ETDRS-Gitter beurteilt und korrigiert. Somit ist insgesamt von verlässlich erhobenen Daten auszugehen.

Auch wenn die meisten OCT-Aufnahmen sowohl im langen Schnitt als auch im 49-Schichten-Raster befundbar waren, gab es dennoch einige Aufnahmen von schlechter, unscharfer Qualität (bei 16 rechten und 15 linken Augen), die trotzdem bewertet werden konnten und somit nicht ausgeschlossen werden mussten. Außerdem waren OCT-Aufnahmen von Probanden/innen mit hoher Myopie schwer zu beurteilen, da wegen des verlängerten Bulbus die Schichtaufnahme der Netzhaut nicht vollständig im eingestellten Aufnahmescan abgebildet werden konnte.

Aufgrund des Querschnitts der Gefäße durch die einzelnen Netzhautschichten sahen das ISe-Band und die EG artefakt in ihrer Integrität unterbrochen aus.

Festzustellen ist auch, dass zu einigen Variablen wie Augenoperationen (PPV, Plombe und Laser) und Augenerkrankungen (vaskulär, Glaukom, Trauma, Netzhaut) keine Assoziationsdarstellung mit EG sowie EG im inneren Ring und mit Zug an der Retina möglich war. In verglichenen Studien zeigten sich in 4 von 14 Studien entweder retinale Venenokklusionen oder verengte Retinalarterioldurchmesser. [32,53,54,61] Dies mag daran liegen, dass die Angaben zu Augenoperationen und -erkrankungen durch Selbstangaben im Fragebogen erfasst wurden und diese Informationen bei ihrer Auswertung oft unklar und unvollständig waren.

Für VMA, VMT, DMF und LMSF konnte keine Schätzung durchgeführt werden, da es keine Fälle gab. In der BDES dagegen konnten signifikante Assoziationen von makulären und para-vaskulären Zysten, VMT sowie LMSF mit EG festgestellt werden. [32]

Ebenso waren keine weiteren Assoziationen mit EG im inneren Ring sowie Zug an der Retina zu verzeichnen. Ursächlich könnte hier geringe Power der abhängigen Variable EG im inneren Ring bzw. Zug an der Retina sein.

5.4.2 Stärken der Studie und der Analysen

Das Alter von ≥ 70 Jahren der 510 Studienteilnehmenden mit beurteilbarer SD-OCT war ideal, um die EG, die vor allem im Alter vermehrt auftritt, zu untersuchen. Somit ergab sich in der AugUR1 Baseline-Substudie eine Häufigkeit von 60,6 % für die EG an randomisiertem/stärker betroffenem Auge. Neben dem hoch angesetzten Mindestalter war die Erfassung von Geschlecht, Lebensstil, metabolischen und kardiovaskulären Faktoren, Augenoperationen und -erkrankungen, Amsler Test und Visus sehr sinnvoll und bot für das Testen auf Assoziationen mit der EG in unterschiedlichen Ausprägungen eine gute Auswahl.

Zur Erfassung der VMG wurde – gemäß dem klinischen Goldstandard – die OCT verwendet. So ließ sich nahezu jedes Auge auf eine EG hin gut beurteilen. Nicht nur das Vorliegen einer epiretinalen Membran, sondern auch deren Lokalisation (innerer und äußerer Ring) sowie deren Ausprägung (Reflex und Zug an der Retina bzw. Fovea) konnten dadurch gut erkannt werden. Zudem wurden Farbfundusaufnahmen erstellt.

Die – im Vergleich zur AugUR1 Baseline-Studie – geringere Anzahl der männlichen Probanden in der Substudie mit beurteilbarer OCT ist dadurch zu begründen, dass während der Studie und vor der OCT-Messung mehr Frauen rekrutiert und eingeladen wurden. Somit wurde die bayrische Bevölkerung, die auch einen höheren weiblichen Anteil aufweist, möglichst genau abgebildet. [115]

Diese Arbeit stellt mit den AugUR1 Baseline-Daten die Grundlage für die Phänotypisierung, Klassifikation und Häufigkeitsdarstellung der unterschiedlichen Veränderungen der VMG (VMA, VMG, MF und EG) dar und dient bei einem Follow-up der Beurteilung einer möglichen Progression dieser Veränderungen. Zudem können die assoziierenden Faktoren der EG aus dieser Studie auch in longitudinalen Daten zu VMG-Veränderungen berücksichtigt und ergänzt werden.

5.5 Ausblick

Die SD-OCT ist der klinische Goldstandard, um die Erkrankungen der VMG, insbesondere die EG, zu identifizieren. [6] Es lässt sich dadurch bei einem Zufallsbefund einer beginnenden EG ohne Angabe klinischer Symptome durch den Patienten mithilfe des Eyetrackers, beispielsweise der Heidelberg Eye Explorer-Software, der Verlauf an genau einer bestimmten Lokalisation überprüfen und somit eine mögliche Progression beurteilen.

Durch das Follow-up nach 3 Jahren werden für die AugUR1 Studie longitudinale Daten zu VMG-Veränderungen generiert. Mit dem Verstehen von Zusammenhängen mit insbesondere modifizierbaren Risikofaktoren wie Lebensstil und Vorerkrankungen, kann die Entwicklung sowie Progression von Veränderungen der VMG besser abgeschätzt werden. Hierbei kann eine Aussage darüber gemacht werden, welche Risikofaktoren bei Patienten/innen mit zuvor dezenten epiretinalen Glioseformen im Zusammenhang mit – im Follow-up-OCT – ausgeprägten Befunden stehen. Aus den in dieser Arbeit ermittelten Risikofaktoren der EG ergeben sich daher potentielle Handlungsempfehlungen für die klinische Praxis: Es sollte also auch auf den Linsenstatus geachtet werden, um einen Katarakt (bzw. einen Zustand nach einer Kataraktoperation) und ein dadurch erhöhtes Risiko, eine EG zu entwickeln, nicht zu übersehen. Nicht nur in der AugUR1 Studie, sondern unter anderem auch in der BDES konnte ein präseniler Katarakt bzw. ein Zustand nach Kataraktoperation als Risikofaktor für eine EG identifiziert werden. [32] Daher wird empfohlen bei progredienter Linsentrübung eine Linsenextraktion mit Implantierung einer Hinterkammerlinse zusammen mit der PPV durchzuführen. [24]

Zusätzlich sollten auch noch neu aufgetretene oder progrediente Symptome in Form von Metamorphopsien und Visusverschlechterungen berücksichtigt werden. Besonders die ausgeprägte Form der EG mit Zug an der Retina im Makulabereich sollte frühzeitig erkannt werden, da sich aus Klinik und Diagnostik die therapeutischen Konsequenzen – wie die PPV – ergeben. Da es bisher im europäischen Raum noch kaum Daten über die Häufigkeiten und Risikofaktoren von Erkrankungen an der VMG (VMA, VMT, MF und EG) gibt, füllt die AugUR1 Studie genau diese Lücke und bildet durch diese Querschnittuntersuchung die Grundlage für aufbauende Analysen zum besseren Verständnis der Veränderungen der VMG sowie zur Diagnostik, Therapie und Prävention.

Für zukünftige Analysen ist es allerdings wichtig, die Stichprobengröße für eine größere Power zu erhöhen. Dies kann durch das Zusammenfassen mehrerer Studien in Form von Metaanalysen wie beispielsweise bei dem European Eye Epidemiology E3 Konsortium gelingen. [116] Allerdings wäre bei einer größeren Stichprobe eine sehr langwierige Analyse von 49-Schichten-

OCT-Aufnahmen notwendig. In dieser Arbeit wurden bereits knapp 49.000 OCT-Schnitte beurteilt. Daher könnte darauf trainierte künstliche Intelligenz mittels neuronaler Netze als OCT-Befundungsinstrument zukünftig eingesetzt werden.

6 Zusammenfassung

Erkrankungen an der vitreomakulären Grenzfläche (VMG), insbesondere die epiretinale Gliose (EG), sind bei Patienten mit steigendem Alter häufig und bei ausgeprägtem Auftreten visusrelevant. Daher bedarf es meist einer aufwändigen chirurgischen Therapie mit anschließend langer Rehabilitationsdauer. [24]

Bislang war die epidemiologische Datenlage zu Häufigkeiten von vitreomakulären Veränderungen und ihrer Risikofaktoren, speziell in Europa, limitiert. Darüber hinaus beruhte die diagnostische Erhebung dieser Veränderungen im Rahmen epidemiologischer Studien bislang größtenteils auf Farbfundusbildern und nicht – klinischem Goldstandard gemäß – auf Optische Kohärenz Tomographie (OCT)-Aufnahmen. [6,32,49–51,53,54,56–61,113]

Das Ziel dieser vorliegenden Arbeit war es, die Datenlage zu Häufigkeiten sowie Risikofaktoren von Erkrankungen an der VMG, insbesondere der EG, zu verbessern.

Im Rahmen des Baseline Surveys der ersten Augenstudie der Universität Regensburg (AugUR1 Studie), die epidemiologische Daten zu chronischen Erkrankungen im Alter ermittelt, wurden Spektral Domänen (SD)-OCT-Aufnahmen der Makula ab 2014 von insgesamt 510 Studienteilnehmenden der oberpfälzischen Bevölkerung ab 70 Jahren angefertigt und als Querschnittuntersuchung analysiert.

Etablierte standardisierte Klassifikationssysteme nach Duker et al., Hwang et al. sowie Konidaris et al. [7,26,35,110] kamen für die Phänotypisierung und Beschreibung der Häufigkeiten unterschiedlicher Veränderungen der VMG (vitreomakuläre Adhäsion (VMA), vitreomakuläre Traktion (VMT), Makulaforamen (MF) und EG) in dieser älteren Bevölkerung zum Einsatz.

Kovariablen wie Alter, Geschlecht, metabolische und kardiovaskuläre Parameter (Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie und -triglyzerinämie, arterielle Hypertonie), Augenoperationen (Katarakt), Augenerkrankungen (ernste intraokuläre Entzündungen und Verletzungen, diabetische Retinopathie) und VMG-/retinale Veränderungen (Glaskörperstatus und ISe-Band-Integrität) wurden auf mögliche Assoziationen mit der EG getestet. Auch eine Assoziation der EG als Kovariable mit retinaler Funktion (Visus, Amsler Test) wurde überprüft.

In der AugUR1 Baseline-Substudie lag das Alter bei Untersuchung bei 77,7 (\pm 5,3) Jahren mit einem Anteil von 48,8 % männlichen Studienteilnehmern.

Für die EG ergab sich eine Häufigkeit von 50,6 % (253) bei rechten und 46,0 % (229) bei linken Augen ab dem 70. Lebensjahr.

Dabei war die EG bei 60,9 % (154) der rechten und 66,4 % (152) der linken Augen im inneren Ring, also im Bereich der Stelle des schärfsten Sehens (Fovea), zu finden. Unter diesen wiesen

22,1 % (34) der rechten und 27,6 % (42) der linken Augen einen Zug an der Netzhaut sowie 55,9 % (19) der rechten und 45,2 % (19) der linken Augen davon zusätzlich einen Zug an der Fovea und somit eine Schädigung der retinalen Strukturen auf.

Hohes Alter (79,06 Jahre (\pm 5,4 Jahre)) geht mit einem 1,2-fach erhöhten Risiko einher, eine EG zu entwickeln (adjustiert für Geschlecht: $p = < 0,05$, OR von 1,157 [95 % KI 1,109 – 1,207]).

Ein 1,9-fach erhöhtes Risiko für eine EG besteht nach einer Kataraktoperation (adjustiert für Alter und Geschlecht: $p = 0,029$, OR von 1,864 [95 % KI 1,067 – 3,256]).

Männer zeigen ein doppelt so hohes Risiko, eine EG im inneren Ring zu erleiden (adjustiert für Alter: $p = 0,002$, OR von 2,210 [95 % KI 1,338 – 3,649]). Es zeigte sich ein um 48 % reduziertes Risiko einer EG im inneren Ring, wenn mindestens eine Hypertonie Grad I (systolischer Blutdruck ≥ 140 mmHg; diastolischer Blutdruck ≥ 90 mmHg) besteht (adjustiert für Alter und Geschlecht: $p = 0,034$, OR 0,523 [95 % KI 0,287 – 0,953]).

Bei Probanden/innen mit einer proliferativen diabetischen Retinopathie ist das Risiko, eine EG mit Zug an der Retina zu entwickeln, um das 6,6-fache erhöht (adjustiert für Alter und Geschlecht: $p = 0,006$, OR von 6,591 [95 % KI 1,701 – 25,545]).

Die Daten zeigen, dass die EG ab 70 Jahren in der oberpfälzischen Bevölkerung häufig ist und welche Risikofaktoren relevant sind. Zukünftig sollten also auf Grundlage dieser Querschnittsanalysen longitudinale Daten zum besseren Verständnis der Veränderungen der VMG und zur Evaluation von Risikofaktoren sowie zur Diagnostik, Therapie und Prävention erhoben werden.

Literaturverzeichnis

1. Yonemoto J, Noda Y, Masuhara N, Ohno S (1996): Age of onset of posterior vitreous detachment. *Curr Opin Ophthalmol*, 7(3):73–6. DOI: 10.1097/00055735-199606000-00012
2. Hogan M, Alvarado J, Wedel J: Histology of the human eye: an atlas and textbook. In: *Histology of the human eye: an atlas and textbook*. Philadelphia: WB Saunders, 1971, p. 488.
3. Sebag J (2015): Die vitreoretinale Grenzfläche und ihre Rolle in der Pathogenese vitreomakulärer Erkrankungen. *Ophthalmologe*, 112(1):10–9. DOI: 10.1007/s00347-014-3048-6
4. Stalmans P, Duker JS, Kaiser PK, Heier JS, Dugel PU, Gandorfer A, et al. (2013): OCT-based interpretation of the vitreomacular interface and indications for pharmacologic vitreolysis. *Retina*, 33(10):2003–11. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3182993ef8
5. Heegaard S (1997): Morphology of the vitreoretinal border region. *Acta Ophthalmol Scand*, 222:1–31.
6. Mayer WJ, Schumann RG, Kampik A, Haritoglou C (2015): Stellenwert morphologischer und funktioneller Diagnostik an der vitreoretinalen Grenzfläche. *Der Ophthalmol*, 112(1):29–34. DOI: 10.1007/s00347-014-3050-z
7. Hwang JU, Sohn J, Moon BG, Joe SG, Lee JY, Kim JG, et al. (2012): Assessment of macular function for idiopathic epiretinal membranes classified by spectral-domain optical coherence tomography. *Investig Ophthalmol Vis Sci*, 53(7):3562–9. DOI: 10.1167/iovs.12-9762
8. Sebag J: Vitreous Anatomy, Aging, and Anomalous Posterior Vitreous Detachment. In: *Encyclopedia of the Eye*. Dartt DA. Oxford: Academic Press, 2010, p. 307–15.
9. Peynshaert K, Devoldere J, Forster V, Picaud S, Vanhove C, De Smedt SC, et al. (2017): Toward smart design of retinal drug carriers: a novel bovine retinal explant model to study the barrier role of the vitreoretinal interface. *Drug Deliv*, 24(1):1384–94. DOI: 10.1080/10717544.2017.1375578
10. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. (1991): Optical Coherence Tomography. *Science*, 254(5035):1178–81.
11. Murthy RK, Haji S, Sambhav K, Grover S, Chalam KV (2016): Clinical applications of spectral domain optical coherence tomography in retinal diseases. *Biomed J*, 39:107–

20. DOI: 10.1016/J.BJ.2016.04.003
12. Dietze H.: Optische Kohärenztomographie (OCT). In: Die optometrische Untersuchung. Stuttgart: Thieme, 2015, p. 364–5.
 13. Hitzenberger CK, Baumgartner A, Drexler W, Fercher AF (1994): Interferometric measurement of corneal thickness with micrometer precision. *Am J Ophthalmol*, 118(4):468–76. DOI: 10.1016/S0002-9394(14)75798-8
 14. Hoerauf H, Wirbelauer C, Scholz C, Engelhardt R, Koch P, Laqua H, et al. (2000): Slit-lamp-adapted optical coherence tomography of the anterior segment. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*, 238(1):8–18. DOI: 10.1007/s004170050002
 15. Fujimoto JG, Pitris C, Boppart SA, Brezinski ME (2000): Optical coherence tomography: An emerging technology for biomedical imaging and optical biopsy. *Neoplasia*, 2(1–2):9–25. DOI: 10.1038/sj.neo.7900071
 16. Țălu S-D (2013): Optical Coherence Tomography in the Diagnosis and Monitoring of Retinal Diseases. *ISRN Biomed Imaging*, 2013:1–13. DOI: 10.1155/2013/910641
 17. Kraus MF, Potsaid B, Mayer MA, Bock R, Baumann B, Liu JJ, et al. (2012): Motion correction in optical coherence tomography volumes on a per A-scan basis using orthogonal scan patterns. *Biomed Opt Express*, 3(6):1184. DOI: 10.1364/boe.3.001182
 18. Schuman JS (2008): Spectral domain optical coherence tomography for glaucoma (an AOS thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc*, 106:426–58. DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-101858>
 19. Barak Y, Ihnen MA, Schaal S (2012): Spectral domain optical coherence tomography in the diagnosis and management of Vitreoretinal Interface pathologies. *J Ophthalmol*, 2012:1–7. DOI: 10.1155/2012/876472
 20. Kiernan DF, Mieler WF, Hariprasad SM (2010): Spectral-Domain Optical Coherence Tomography: A Comparison of Modern High-Resolution Retinal Imaging Systems. *Am J Ophthalmol*, 149(1):18-31.e2. DOI: 10.1016/j.ajo.2009.08.037
 21. Miller DT, Kocaoglu OP, Wang Q, Lee S (2011): Adaptive optics and the eye (super resolution OCT). *Eye*, 25:321–30. DOI: 10.1038/eye.2011.1
 22. Kocaoglu OP, Lee S, Jonnal RS, Wang Q, Herde AE, Derby JC, et al. (2011): Imaging cone photoreceptors in three dimensions and in time using ultrahigh resolution optical coherence tomography with adaptive optics. *Biomed Opt Express*, 2(4):748. DOI: 10.1364/boe.2.000748
 23. Celik N, Pollithy S, Dithmar S (2014): Full Depth Imaging: neue Aufnahmetechnik mittels optischer Kohärenztomografie (OCT). *Klin Monbl Augenheilkd*, 231:540–2.

DOI: 10.1055/s-0033-1360356

24. Haritoglou C, Schumann RG, Wolf A (2014): Epiretinale Gliose. *Ophthalmologe*, 111(5):485–97. DOI: 10.1007/s00347-014-3040-1
25. Mayer WJ, Haritoglou C (2016): Netzhaut-OCT : vitreoretinale Grenzfläche. *Klin Monbl Augenheilkd*, 233:1149–55.
26. Duker JS, Kaiser PK, Binder S, De Smet MD, Gaudric A, Reichel E, et al. (2013): The international vitreomacular traction study group classification of vitreomacular adhesion, traction, and macular hole. *Ophthalmology*, 120(12):2611–9. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.07.042
27. Gupta P, Yee KMP, Garcia P, Rosen RB, Parikh J, Hageman GS, et al. (2011): Vitreoschisis in macular diseases. *Br J Ophthalmol*, 95(3):376–81. DOI: 10.1136/bjo.2009.175109
28. Kampik A (2012): Pathology of epiretinal membrane, idiopathic macular hole, and vitreomacular traction syndrome. *Retina*, 32(Suppl.2):194–9. DOI: 10.1097/IAE.0b013e31825bc20a
29. Schumann RG, Gandorfer A, Kampik A, Haritoglou C (2015): Klinisch-pathologische Korrelationen an der vitreoretinalen Grenzfläche. *Ophthalmologe*, 112(1):20–8. DOI: 10.1007/s00347-014-3049-5
30. Schumann RG, Gandorfer A: Pathophysiology of vitreomacular interface. In: *Diseases of the vitreomacular interface Essentials in Ophthalmology*. Girach A, de Smet M. Heidelberg: Springer, 2014, p. 43–5.
31. Gandorfer A, Rohleder M, Kampik A (2002): Epiretinal pathology of vitreomacular traction syndrome. *Br J Ophthalmol*, 86:902–9. DOI: 10.1136/bjo.86.8.902
32. Meuer SM, Myers CE, Klein BEK, Swift MK, Huang Y, Gangaputra S, et al. (2015): The epidemiology of vitreoretinal interface abnormalities as detected by spectral-domain optical coherence tomography: The Beaver Dam Eye study. *Ophthalmology*, 122(4):787–95. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.10.014
33. Folk JC, Adelman RA, Flaxel CJ, Hyman L, Pulido JS, Olsen TW (2016): Idiopathic Epiretinal Membrane and Vitreomacular Traction. *Am Acad Ophthalmol*, 2016:P152–81. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.10.048
34. Sebag J (2004): Anomalous posterior vitreous detachment: A unifying concept in vitreo-retinal disease. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*, 242:690–8. DOI: 10.1007/s00417-004-0980-1
35. Stevenson W, Prospero Ponce CM, Agarwal DR, Gelman R, Christoforidis JB (2016):

- Epiretinal membrane: Optical coherence tomography-based diagnosis and classification. *Clin Ophthalmol*, 10:527–34. DOI: 10.2147/OPHTH.S97722
36. Schumann RG, Compera D, Schaumberger MM, Wolf A, Fazekas C, Mayer WJ, et al. (2015): Epiretinal membrane characteristics correlate with photoreceptor layer defects in lamellar macular holes and macular pseudoholes. *Retina*, 35(4):727–35. DOI: 10.1097/IAE.0000000000000375
 37. Spaide RF, Curcio CA (2011): Anatomical Correlates To the Bands Seen in the Outer Retina By Optical Coherence Tomography. *Retina*, 31(8):1609–19.
 38. Keane PA, Patel PJ, Liakopoulos S, Heussen FM, Sadda SR, Tufail A (2012): Evaluation of Age-related Macular Degeneration With Optical Coherence Tomography. *Surv Ophthalmol*, 57(5):389–414. DOI: 10.1016/j.survophthal.2012.01.006
 39. Oster SF, Mojana F, Brar M, Yuson RMS, Cheng L, Freeman WR (2010): Disruption of the photoreceptor inner segment/outer segment layer on spectral domain-optical coherence tomography is a predictor of poor visual acuity in patients with epiretinal membranes. *Retina*, 30(5):713–8. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3181c596e3
 40. Maier MM, Rass S, Mueller C, Feucht N, Lohmann CP (2013): Transkonjunktivale nahtlose Pars-plana-Vitrektomie und Brilliant-Blau-G-assistiertes ILM-Peeling bei Patienten mit Makulaforamen. *Klin Monbl Augenheilkd*, 230(7):701–6. DOI: 10.1055/s-0032-1328510
 41. La Cour M, Friis J (2002): Macular holes: classification, epidemiology, natural history, and treatment. *Acta Ophthalmol Scand*, 80:579–587.
 42. Bottoni F, Deiro AP, Giani A, Orini C, Cigada M, Staurenghi G (2013): The natural history of lamellar macular holes: a spectral domain optical coherence tomography study. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*, 251:467–75. DOI: 10.1007/s00417-012-2044-2
 43. Gandorfer A, Schumann R, Scheler R, Haritoglou C, Kampik A (2011): Pores of the inner limiting membrane in flat-mounted surgical specimens. *Retina*, 31(5):977–81. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3181f44282
 44. Wiznia RA (1986): Posterior vitreous detachment and idiopathic preretinal macular gliosis. *Am J Ophthalmol*, 102(2):196–8. DOI: 10.1016/0002-9394(86)90144-3
 45. Foos RY (1977): Vitreoretinal juncture; epiretinal membranes and vitreous. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 16(5):416–22.
 46. Foos RY (1974): Vitreoretinal juncture - Simple epiretinal membranes. *Albr von*

- Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 189(4):231–50. DOI: 10.1007/BF02384852
47. Wise G (1975): Clinical features of idiopathic preretinal macular fibrosis. Schoenberg Lecture. Am J Ophthalmol, 79(3):349–7. DOI: 10.1016/0002-9394(75)90605-4
 48. Asato R, Yoshida S, Ogura A, Nakama T, Ishikawa K, Nakao S, et al. (2013): Comparison of Gene Expression Profile of Epiretinal Membranes Obtained from Eyes with Proliferative Vitreoretinopathy to That of Secondary Epiretinal Membranes. PLoS One, 8(1). DOI: 10.1371/journal.pone.0054191
 49. You Q, Xu L, Jonas JB (2008): Prevalence and associations of epiretinal membranes in adult Chinese: The Beijing eye study. Eye, 22:874–9. DOI: 10.1038/sj.eye.6702786
 50. Duan XR, Liang YB, Friedman DS, Sun LP, Wei W Bin, Wang JJ, et al. (2009): Prevalence and Associations of Epiretinal Membranes in a Rural Chinese Adult Population : The Handan Eye Study. Invest Ophthalmol Vis Sci, 50(5):2018–23. DOI: 10.1167/iovs.08-2624
 51. Ye H, Zhang Q, Liu X, Cai X, Yu W, Yu S, et al. (2015): Prevalence and associations of epiretinal membrane in an elderly Urban Chinese population in China: The Jiangning Eye Study. Br J Ophthalmol, 0:1–4. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2015-307050
 52. Kawasaki R, Wang JJ, Sato H, Mitchell P, Kato T, Kawata S, et al. (2009): Prevalence and associations of epiretinal membranes in an adult Japanese population: The Funagata study. Eye, 23:1045–51. DOI: 10.1038/eye.2008.238
 53. Klein R, Ng CH, Cheung N, Islam AFM, Cotch MF, Wong TY, et al. (2011): Prevalence and Risk Factors for Epiretinal Membranes in a Multi-Ethnic United States Population. Ophthalmology, 118(4):694–9. DOI: 10.1016/j.optha.2010.08.009
 54. Koh V, Cheung CY, Wong WL, Cheung CM, Wang JJ, Mitchell P, et al. (2012): Prevalence and risk factors of epiretinal membrane in Asian Indians. Invest Ophthalmol Vis Sci, 53(2):1018–22. DOI: 10.1167/iovs.11-8557
 55. Bu SC, Kuijper R, Li XR, Hooymans JMM, Los LI (2014): Idiopathic Epiretinal Membrane. Retina, 34(12):2317–35. DOI: 10.1097/IAE.0000000000000349
 56. Klein R, Klein BE, Wang Q, Moss SE (1994): The epidemiology of epiretinal membranes. Trans Am Ophthalmol Soc, 92:403–30. DOI: 10.4317/jced.51337
 57. Fraser-Bell S, Ying-Lai M, Klein R, Varma R (2004): Prevalence and associations of epiretinal membranes in Latinos: The Los Angeles Latino Eye Study. Invest Ophthalmol Vis Sci, 45(6):1732–6. DOI: 10.1167/iovs.03-1295
 58. Rosman M, Zheng Y, Lamoureux E, Saw S, Aung T, Tay WT, et al. (2012): Review of

- key findings from the Singapore Malay eye study (SiMES-1). *Singapore Med J*, 53(2):82–7.
59. Aung KZ, Makeyeva G, Adams MK, Chong EW-T, Busija L, Giles GG, et al. (2013): The prevalence and risk factors of epiretinal membranes: The Melbourne collaborative cohort study. *Retina*, 33(5):1026–34. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/IAE.0b013e3182733f25>
 60. Zhu XF, Peng JJ, Zou HD, Fu J, Wang WW, Xu X, et al. (2012): Prevalence and Risk Factors of Idiopathic Epiretinal Membranes in Beixinjing Blocks, Shanghai, China. *PLoS One*, 7(12). DOI: 10.1371/journal.pone.0051445
 61. Mitchell P, Smith W, Chey T, Wang JJ, Chang A (1997): Prevalence and Associations of Epiretinal Membranes: The Blue Mountains Eye Study, Australia. *Ophthalmology*, 104(6):1033–40. DOI: 10.1016/S0161-6420(97)30190-0
 62. Kozak I, Vaidya V, Van Natta ML, Pak JW, Patrick May K, Thorne JE (2014): The prevalence and incidence of epiretinal membranes in eyes with inactive extramacular CMV retinitis. *Investig Ophthalmol Vis Sci*, 55(7):4304–12. DOI: 10.1167/iovs.14-14479
 63. Liesenborghs I, De Clerck EEB, Berendschot TTJM, Goezinne F, Schram MT, Henry RMA, et al. (2018): Prevalence of optical coherence tomography detected vitreomacular interface disorders: The Maastricht Study. *Acta Ophthalmol*, 96:729–36. DOI: 10.1111/aos.13671
 64. Vishwakarma S, Gupta RK, Jakati S, Tyagi M, Pappuru RR, Reddig K, et al. (2020): Molecular assessment of epiretinal membrane: Activated microglia, oxidative stress and inflammation. *Antioxidants*, 9(654):1–15. DOI: 10.3390/antiox9080654
 65. Morino I, Hiscott P, McKechnie N, Grierson I (1990): Variation in epiretinal membrane components with clinical duration of the proliferative tissue. *Br J Ophthalmol*, 74:393–9. DOI: 10.1136/bjo.74.7.393
 66. Bellhorn MB, Friedman AH, Wise GN, Henkind P (1975): Ultrastructure and clinicopathologic correlation of idiopathic preretinal macular fibrosis. *Am J Ophthalmol*, 79(3):366–73. DOI: 10.1016/0002-9394(75)90608-X
 67. George B, Chen S, Chaudhary V, Gonder J, Chakrabarti S (2009): Extracellular matrix proteins in epiretinal membranes and in diabetic retinopathy. *Curr Eye Res*, 34(2):134–44. DOI: 10.1080/02713680802585946
 68. Kritzenberger M, Junglas B, Framme C, Helbig H, Gabel VP, Fuchshofer R, et al. (2011): Different collagen types define two types of idiopathic epiretinal membranes.

- Histopathology, 58(6):953–65. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2011.03820.x
69. Okada M, Ogino N, Matsumura M, Honda Y, Nagai Y (1995): Histological and immunohistochemical study of idiopathic epiretinal membrane. *Ophthalmic Res*, 27(2):118–28. DOI: 10.1159/000267612
 70. Hikichi T, Takahashi M, Trempe CL, Schepens CL (1995): Relationship between premacular cortical vitreous defects and idiopathic premacular fibrosis. *Retina*, 15(5):413–6.
 71. Joshi M, Agrawal S, Christoforidis JB (2013): Inflammatory mechanisms of idiopathic epiretinal membrane formation. *Mediators Inflamm*, 2013:1–6. DOI: 10.1155/2013/192582
 72. Akhtar-Schäfer I, Wang L, Krohne TU, Xu H, Langmann T (2018): Modulation of three key innate immune pathways for the most common retinal degenerative diseases. *EMBO Mol Med*, 2018:1–27. DOI: 10.15252/emmm.201708259
 73. Wang Y, Ulland TK, Ulrich JD, Song W, Tzaferis JA, Hole JT, et al. (2016): TREM2-mediated early microglial response limits diffusion and toxicity of amyloid plaques. *J Exp Med*, 213(5):667–75. DOI: 10.1084/jem.20151948
 74. Karlstetter M, Scholz R, Rutar M, Wong WT, Provis JM, Langmann T (2014): Retinal microglia: Just bystander or target for therapy? *Prog Retin Eye Res*, 2014:1–28. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2014.11.004
 75. Ferrer-Martín RM, Martín-Oliva D, Sierra-Martín A, Carrasco MC, Martín-Estebané M, Calvente R, et al. (2015): Microglial activation promotes cell survival in organotypic cultures of postnatal mouse retinal explants. *PLoS One*, 2015:1–20. DOI: 10.1371/journal.pone.0135238
 76. Tsotridou E, Loukovitis E, Zapsalis K, Pentara I, Asteriadis S, Tranos P, et al. (2020): A review of last decade developments on epiretinal membrane pathogenesis. *Med Hypothesis, Discov Innov Ophthalmol*, 9(2):91–110.
 77. Watanabe A, Arimoto S, Nishi O (2009): Correlation between Metamorphopsia and Epiretinal Membrane Optical Coherence Tomography Findings. *Ophthalmology*, 116(9):1788–93. DOI: 10.1016/j.ophtha.2009.04.046
 78. Dietze H: Amsler-Tafeln. In: *Die optometrische Untersuchung*. Stuttgart: Thieme, 2015, p. 66.
 79. Hassenstein A, Scholz F, Richard G (2005): OCT bei epiretinaler Gliose. *Ophthalmologie*, 102(2):127–32. DOI: 10.1007/s00347-004-1055-8
 80. Wilkins JR, Puliafito CA, Hee MR, Duker JS, Reichel E, Coker JG, et al. (1996):

- Characterization of epiretinal membranes using optical coherence tomography. *Ophthalmology*, 103(12):2142–51. DOI: 10.1016/S0161-6420(96)30377-1
81. Holz FG, Spaide RF: *Essentials in Ophthalmology: Medical Retina*. Berlin: Springer-Verlag, 2005
 82. Gass J: Macular dysfunction caused by vitreous and vitreoretinal interface abnormalities. Macular dysfunction caused by epiretinal membrane contraction. In: *Stereoscopic Atlas of Macular Diseases: Diagnosis and Treatment Vol 2*, 4th ed. St. Louis, Mo, USA: Mosby, 1997, p. 938–951.
 83. Park DW, Dugel PU, Garda J, Sipperley JO, Thach A, Sneed SR, et al. (2003): Macular pucker removal with and without internal limiting membrane peeling: Pilot study. *Ophthalmology*, 110(1):62–4. DOI: 10.1016/S0161-6420(02)01440-9
 84. Miltiadis K. T, Chrysanthi T, George K, Athanassios G (2016): Surgical management of epiretinal membranes. *Trans Ophthalmol Soc U K*, (7):115–37. DOI: 10.5772/60513
 85. Dal Vecchio M, Lavia C, Nassisi M, Grignolo FM, Fea AM (2016): Microperimetric assessment after epiretinal membrane surgery: 4-year follow-up. *J Ophthalmol*, 2016:1–5. DOI: 10.1155/2016/7030791
 86. Cappello E, Virgili G, Tollot L, Borrello M Del, Menchini U, Zemella M (2009): Reading ability and retinal sensitivity after surgery for macular hole and macular pucker. *Retina*, 29(8):1111–8. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3181a3b832
 87. Mayer WJ, Vogel M, Neubauer A, Kernt M, Kampik A, Wolf A, et al. (2013): Pars plana vitrectomy and internal limiting membrane peeling in epimacular membranes: Correlation of function and morphology across the macula. *Ophthalmologica*, 230:9–17. DOI: 10.1159/000350233
 88. Wakabayashi T, Fujiwara M, Sakaguchi H, Kusaka S, Oshima Y (2010): Foveal microstructure and visual acuity in surgically closed macular holes: Spectral-domain optical coherence tomographic analysis. *Ophthalmology*, 117(9):1815–24. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.01.017
 89. Itoh Y, Inoue M, Rii T, Hirota K, Hirakata A (2013): Correlation between foveal cone outer segment tips line and visual recovery after epiretinal membrane surgery. *Investig Ophthalmol Vis Sci*, 54(12):7302–8. DOI: 10.1167/iovs.13-12702
 90. Kanukollu V, Agarwal P (2020): Epiretinal Membrane. *StatPearls*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32809538/>. Accessed 24 Sept 2020
 91. Stark K, Olden M, Brandl C, Dietl A, Zimmermann ME, Schelker SC, et al. (2015): The German AugUR study: study protocol of a prospective study to investigate chronic

- diseases in the elderly. *BMC Geriatr*, 15(1):130. DOI: 10.1186/s12877-015-0122-0
92. Howett GL: Size of Letters Required for Visibility as a Function of Viewing Distance and Observer Visual Acuity. In: US DEPARTMENT OF COMMERCE/National Bureau of Standards. Ambler E. Washington, DC: U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE/National Bureau of Standards, 1983, p. 10–6.
 93. Severin S, Tour R, Kershaw R (1967): Macular Function and the Photostress Test 1. *Arch Ophthalmol*, 77(1):2–7. DOI: 10.1001/archopht.1967.00980020004002
 94. Severin S, Tour R, Kershaw R (1967): Macular Function and the Photostress Test 2. *Arch Ophthalmol*, 77(2):163–7. DOI: 10.1001/archopht.1967.00980020165004
 95. Dimitrov P, Robman L, Varsamidis M, Aung K, Makeyeva G, Guymer R, et al. (2011): Visual function tests as potential biomarkers in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 52(13):9457–69. DOI: 10.1167/iovs.10-7043
 96. Leitritz M, Hense H, Schiefer U, Nagel M, Greiser H, Linseisen J, et al. (2013): Development and first results of fast and cost-effective examination methods for an ophthalmological screening within the National Cohort. *Klin Monbl Augenheilkd*, 230(12):1238–46. DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1350685>
 97. SPECTRALIS Produktplattform Gebrauchsanweisung Softwareversion 6.10. (2019) Heidelberg Engineering GmbH. 230153-003 INT.DE19
 98. Liakopoulos S, Schmitz-Valckenberg S, Kelly MP, McBain V, Lois N (2009): Blue Laser Autofluorescence.
 99. Cobos E, Arias L, Ruiz-Moreno JM, Rubio MJ, Garcia-Bru P, Caminal JM, et al. (2013): Preoperative study of the inner segment/outer segment junction of photoreceptors by spectral-domain optical coherence tomography as a prognostic factor in patients with epiretinal membranes. *Clin Ophthalmol*, 7:1467–70. DOI: 10.2147/OPTH.S44837
 100. Falkner-Radler CI, Glittenberg C, Hagen S, Benesch T, Binder S (2010): Spectral-Domain Optical Coherence Tomography for Monitoring Epiretinal Membrane Surgery. *Ophthalmology*, 117:798–805. DOI: 10.1016/j.ophtha.2009.08.034
 101. Kim JH, Kim YM, Chung EJ, Lee SY, Koh HJ (2012): Structural and functional predictors of visual outcome of epiretinal membrane surgery. *Am J Ophthalmol*, 153(1):103–10. DOI: 10.1016/j.ajo.2011.06.021
 102. Shimozono M, Oishi A, Hata M, Matsuki T, Ito S, Ishida K, et al. (2012): The significance of cone outer segment tips as a prognostic factor in epiretinal membrane surgery. *Am J Ophthalmol*, 153(4):698–704. DOI: 10.1016/j.ajo.2011.09.011

103. Kang HM, Koh HJ, Lee SC (2014): Visual outcome and prognostic factors after surgery for a secondary epiretinal membrane associated with branch retinal vein occlusion. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2014:543–50. DOI: 10.1007/s00417-014-2731-2
104. Hirota K, Itoh Y, Rii T, Inoue M, Hirakata A (2015): Correlation Between Foveal Interdigitation Zone Band Defect and Visual Acuity After Surgery. *Retina*, 35(5):908–14.
105. Inoue M, Morita S, Watanabe Y, Kaneko T, Yamane S, Kobayashi S, et al. (2011): Preoperative inner segment/outer segment junction in spectral-domain optical coherence tomography as a prognostic factor in epiretinal membrane surgery. *Retina*, 31(7):1366–72. DOI: 10.1097/IAE.0b013e318203c156
106. Kim HJ, Kang JW, Chung H, Kim HC (2014): Correlation of foveal photoreceptor integrity with visual outcome in idiopathic epiretinal membrane. *Curr Eye Res*, 39(6):626–33. DOI: 10.3109/02713683.2013.860990
107. Mitamura Y, Hirano K, Baba T, Yamamoto S (2009): Correlation of visual recovery with presence of photoreceptor inner/outer segment junction in optical coherence images after epiretinal membrane surgery. *Br J Ophthalmol*, 93:171–5. DOI: 10.1136/bjo.2008.146381
108. Iannetti L, Tortorella P, D'Ambrosio E, Spina R, Zito R, Gharbiya M (2013): Epiretinal membranes in patients with uveitis: Morphological and functional analysis with spectral domain optical coherence tomography. *Biomed Res Int*, 2013:1–7. DOI: 10.1155/2013/284821
109. Scheerlinck LME, Van Der Valk R, Van Leeuwen R (2014): Predictive factors for postoperative visual acuity in idiopathic epiretinal membrane: A systematic review. *Acta Ophthalmol*, :1–10. DOI: 10.1111/aos.12537
110. Konidaris V, Androudi S, Alexandridis A, Dastiridou A, Brazitikos P (2015): Optical coherence tomography-guided classification of epiretinal membranes. *Int Ophthalmol*, 35:495–501. DOI: 10.1007/s10792-014-9975-z
111. Meisinger C, Heier M, Völzke H (2006): Regional disparities of hypertension prevalence and management within Germany. *J Hypertens*, 24(2):293–9. DOI: 10.1097/01.hjh.0000200508.10324.8e
112. Sutter EE, Tran D (1992): The field topography of ERG components in man-I. The photopic luminance response. *Vision Res*, 32(3):433–46. DOI: 10.1016/0042-6989(92)90235-B

113. Wolfram C, Schuster AK, Elflein HM, Nickels S, Schulz A, Wild PS, et al. (2019): Prävalenz von Sehbehinderung in der erwachsenen Bevölkerung. *Dtsch Arztebl Int*, 116(17):289–95. DOI: 10.3238/arztebl.2019.0289
114. Xiao W, Chen X, Yan W, Zhu Z, He M (2017): Prevalence and risk factors of epiretinal membranes: A systematic review and meta-analysis of population-based studies. *BMJ Open*, 7(9):1–10. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-014644
115. Bayerisches Landesamt für Statistik und Datenverarbeitung (2015): Bevölkerung in den Gemeinden Bayerns nach Altersgruppen und Geschlecht. Bayer Landesamt für Stat. 2015:5–166.
116. Delcourt C, Korobelnik JF, Buitendijk GHS, Foster PJ, Hammond CJ, Piermarocchi S, et al. (2016): Ophthalmic epidemiology in Europe: the “European Eye Epidemiology” (E3) consortium. *Eur J Epidemiol*, 31(2):197–210. DOI: 10.1007/s10654-015-0098-2

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die vitreomakuläre Grenzfläche des Menschen	8
Abbildung 2: Schematische Darstellung der VMG	9
Abbildung 3: OCT-Bild und histologischer Schnitt der Retinaschichten	10
Abbildung 4: Prinzip des OCT-Scans	11
Abbildung 5: SD-OCT im FDI-Modus	13
Abbildung 6: SD-OCT der Retina.....	14
Abbildung 7: Hintere Glaskörperabhebung	15
Abbildung 8: Vitreomakuläre Adhäsion und Traktion	17
Abbildung 9: Durchgreifendes Makulaforamen.....	19
Abbildung 10: Lamellär makuläres Schichtforamen	20
Abbildung 11: Zerrissenes ISe-Band	20
Abbildung 12: Makuläres Pseudoforamen	21
Abbildung 13: Pathophysiologie der EG	25
Abbildung 14: Amsler Tafel, normal	26
Abbildung 15: Amsler Tafel, pathologisch	26
Abbildung 16: Epiretinale Gliose	26
Abbildung 17: cSLO-Aufnahme im langen Schnitt.....	34
Abbildung 18: cSLO-Aufnahme im 49-Schichten-Raster.....	35
Abbildung 19: Erster Teil der Auswertung der OCT-Aufnahmen.....	36
Abbildung 20: Thickness Map mit Markierung des inneren Rings.....	37
Abbildung 21: Zweiter Teil der Auswertung der OCT-Aufnahmen, I. – III.	38
Abbildung 22: Klassifikation der EG mit Beurteilung der Foveakontur.....	38
Abbildung 23: Klassifikation der EG in ihre Untergruppen der Gruppen 1 und 2	39
Abbildung 24: Zweiter Teil der Auswertung der OCT-Aufnahmen, IV.....	40
Abbildung 25: Beurteilung des Glaskörpers im Bereich des inneren Rings	41
Abbildung 26: Gliosereflex im inneren Ring.....	42
Abbildung 27: Epiretinale Gliose und Zug im inneren Ring bzw. an der Fovea.....	42
Abbildung 28: Häufigkeiten bei der Einteilung der EG in ihre Subgruppen pro Auge .	51

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Augenoperationsarten aus dem Freitext der Studienteilnehmenden der AugUR1 Studie.....	43
Tabelle 2: Augenerkrankungsarten aus dem Freitext der Studienteilnehmenden der AugUR1 Studie.....	44
Tabelle 3: Deskription der analysierten Studienteilnehmenden aufgeteilt nach Geschlecht	46
Tabelle 4: Vergleich AugUR1 Baseline-Studie mit OCT-Substudie	48
Tabelle 5: Beschreibung des Vorhandenseins bzw. der Beurteilbarkeit der OCT pro Auge.....	49
Tabelle 6: Häufigkeiten der VMG-Veränderungen, Glaskörperstatus und ISe-Band-Integrität pro Auge.	50
Tabelle 7: Häufigkeiten der EG im inneren und äußeren Ring pro Auge	52
Tabelle 8: Häufigkeiten der Augenparameter aufgeteilt nach Geschlecht.....	53
Tabelle 9: Häufigkeiten der Augenoperationen aus Selbstangabe pro Auge.....	54
Tabelle 10: Häufigkeiten der Augenerkrankungen aus Selbstangabe pro Auge.....	54
Tabelle 11: Deskription der retinalen Funktion (Amsler Test und Visus) pro Auge	55
Tabelle 12: Assoziationen von EG mit Kovariablen	56
Tabelle 13: Assoziationen von EG im inneren Ring mit Kovariablen	58
Tabelle 14: Assoziationen von EG mit Zug oder nur bzw. kein Reflex auf der Retina mit Kovariablen	59
Tabelle 15: Assoziationen von Amsler Test mit EG	61
Tabelle 16: Assoziationen von Visus reduziert (< 0,8)/gut (≥ 0,8) mit EG und ISe-Band-Integrität	62
Tabelle 17: Vergleich verschiedener epidemiologischer Studien bezüglich der EG.....	69

Danksagung

Ich bin sehr dankbar meine Dissertation an diesem Lehrstuhl und mit dem lieben und sympathischen Team, welches hinter der AugUR Studie steckt, gemacht haben zu dürfen. Alle Beteiligten konnten mir die einzelnen Arbeitsschritte für diese Doktorarbeit immer verständlich erklären. Ich bin über die Unterstützung des ganzen Teams sehr verbunden, insbesondere danke ich Frau PD Dr. med. habil. Caroline Brandl, die sowohl im ophthalmologischen als auch im statistischen Bereich mit PD Dr. Klaus Stark und Dr. Martina Zimmermann immer ein offenes Ohr hatte und helfen konnte. Meiner Doktormutter Frau Prof. Iris Heid danke ich ebenfalls für die strategischen Ratschläge. Die Arbeitsatmosphäre war zu jeder Zeit entspannt und ich habe mich sehr wohl als Teil der Arbeitsgruppe gefühlt.

An einer SD-OCT Untersuchung meiner Augen konnte ich selbst sehen, wie viel Zeit und Mühe der Mitarbeiterinnen dahintersteckt und wie viel Compliance die Probanden/innen bei teilweise stolzem Alter aufbringen müssen, diese Aufnahmen anzufertigen.

Außerdem gilt besonders der Dank meinen Eltern, die mich bisher mein ganzes Leben lang in jeder Hinsicht unterstützt haben. Ohne sie hätte ich meinen Traum vom Medizinstudium nicht verwirklichen und diese Dissertation schreiben können.