

Aus der Augenklinik und Poliklinik
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Siegfried Priglinger

Die pharmakologische Vitreolyse mittels Ocriplasmin beim
vitreomakulären Traktionssyndrom: SD-OCT-morphologische
Veränderungen und klinischer Verlauf

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Kathrin Kässmann
aus Salzburg
2019

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Wolfgang J. Mayer

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Carl-Ludwig Schönfeld
Prof. Dr. Antje Grosche

Mitbetreuung durch die
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. univ. Peter Laubichler
Dr. med. Christian Wertheimer

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 14.02.2019

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	5
1.1	Die Makula	6
1.1.1	Anatomie und Funktion der Makula	6
1.2	Der Glaskörper (Corpus vitreum).....	7
1.2.1	Anatomie und Funktion des Glaskörpers	7
1.3	Das Vitreomakuläre Interface	7
1.3.1	Die hintere Glaskörperabhebung	8
1.3.2	Veränderungen am vitreomakulären Interface	9
1.3.2.1	Das vitreomakuläre Traktionssyndrom (VMTS)	10
1.3.2.2	Epiretinale Membranen (ERM)	11
1.3.2.3	Das durchgreifende Makulaforamen	12
1.4	Diagnostik	13
1.4.1	Klinische Untersuchung	13
1.4.2	Apparative Diagnostik mittels OCT in der Diagnostik von Makulopathien und dessen Funktionsprinzip.....	13
1.5	Therapie	14
1.5.1	Pars-plana-Vitrektomie.....	14
1.5.2	Neues Behandlungskonzept mit Ocriplasmin	15
2	Zielsetzung.....	17
3	Patienten und Methoden	18
3.1	Patientenkollektiv	18
3.2	Klinische Untersuchung	19
3.3	Untersuchung der Netzhaut mittels SD-OCT	20
3.4	Intravitreale Injektion von Ocriplasmin	21
3.5	Statistische Methoden	22
4	Ergebnisse.....	23

4.1	Ausgangsdaten.....	23
4.2	Darstellung des Therapieerfolgs	24
4.3	Statistische Korrelation von Ausgangsdaten und Therapieerfolg	26
4.4	Entwicklung der bestkorrigierten Sehschärfe nach der Injektion von Ocriplasmin.....	30
4.5	Entwicklung der bestkorrigierten Sehschärfe im Hinblick auf morphologische Unterschiede	31
5	Diskussion	33
5.1	Diskussion des Therapieerfolges	33
5.2	Vergleich der Ausgangsdaten hinsichtlich des Ergebnisses	36
5.3	Funktionelles Ergebnis gemessen an der bestkorrigierten Sehschärfe.....	38
5.4	Morphologie und funktionelles Ergebnis	39
5.5	Stärken und Limitierungen der Studie	40
5.6	Schlussfolgerung und Ausblick.....	41
6	Zusammenfassung.....	42
7	Literaturverzeichnis	43
8	Publikation.....	54
9	Danksagung	55
10	Eidesstattliche Versicherung	56

Abkürzungsverzeichnis

α	Signifikanzniveau
μg	Mikrogramm
μm	Mikrometer
AMD	Altersabhängige Makuladegeneration
BCVA	Best corrected visual acuity (deutsch bestkorrigierte Sehschärfe)
BRVO	Branch Retinal Vein Occlusion
bzw.	Beziehungsweise
C_2F_6	Hexafluorethan
ca.	Circa
Da	Dalton
DMÖ	Diabetisches Makulaödem
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DONFL	Dissoziierte optische Nervenzellschicht
dpt.	Dioptrien
durchschnittl.	Durchschnittlich
ELM	Membrana limitans externa
ERM	Epiretinale Membranen
et al.	Et altera
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
ILM	Internal limiting membrane
IOD	Intraokularer Druck
mg	Milligramm
MIVI-TRUST	Microplasmin for Intravitreal Injection-Traction Release without Surgical Treatment
ml	Milliliter
mm	Millimeter
NPDR	Nichtproliferative diabetische Retinopathie
OCT	Optische Kohärenztomographie
PFCL	Perfluorcarbon Liquid

Ph. Eur.	Europäische Pharmakopöe
RPE	Retinales Pigmentepithel
SD	Standardabweichung
SD-OCT	Spektral-Domain optische Kohärenztomographie
u.a.	und andere
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VMT	Vitreomakuläre Traktion
VMTS	Vitreomakuläres Traktionssyndrom
vs.	Versus
z.B.	Zum Beispiel
%	Prozent

1 Einleitung

Für den Menschen ist ein gutes Sehvermögen von großer Bedeutung, denn eine drastische Sehverschlechterung führt zu einschneidenden Veränderungen.

Die Strukturen des Auges sind im Laufe des Lebens einem physiologischen Alterungsprozess unterworfen, der mit verschiedenen Erkrankungen einhergehen kann. Unter anderen tritt das vitreomakuläre Traktionssyndrom (VMTS) mit oder ohne Makulaforamen auf.

Die Prävalenz des VMTS beträgt ca. 22,5 pro 100 000, während das Makulaforamen eine Prävalenz von 149 pro 100 000 aufweist [1]. Die Betroffenen klagen über eine mitunter drastische Reduktion des Sehvermögens sowie Metamorphopsien (Verzerrtsehen), die zu Einschränkungen im täglichen Leben und damit zu einer Verminderung der Lebensqualität führen können [2, 3]. Die Erkrankung tritt meist im höheren Lebensalter, etwa im siebten Lebensjahrzehnt, auf, wobei Frauen etwas häufiger als Männer betroffen sind [4, 5]. Ursache ist eine nicht vollständige Abhebung der hinteren Glaskörpergrenzmembran von der Netzhaut.

Der bisherige Goldstandard zur Therapie des symptomatischen VMTS bzw. des Makulaforamens ist eine Operation. [2]. Um den Betroffenen die Risiken und Nebenwirkungen einer Pars-plana-Vitrektomie zu ersparen, wurden neue Behandlungskonzepte gesucht, um diese vitreomakulären Traktionen zu lösen und dadurch das Sehvermögen zu verbessern [2].

Auf Basis der Microplasmin for Intravitreal Injection-Traction Release without Surgical Treatment (MIVI-TRUST-Studien) [2] ist das Medikament Ocriplasmin zur intravitrealen Behandlung des symptomatischen vitreomakulären Traktionssyndroms auch in Verbindung mit einem Makulaforamen mit einem Durchmesser kleiner als 400 µm seit März 2013 in der Europäischen Union zugelassen [6].

Diese Arbeit geht auf die Wirksamkeit von Ocriplasmin bei der Anwendung im klinischen Alltag, anhand funktioneller und OCT-morphologischer Parameter, ein.

1.1 Die Makula

1.1.1 Anatomie und Funktion der Makula

Die Makula wird aufgrund ihrer gelben Farbpigmente als Makula lutea (gelber Fleck) bezeichnet und liegt in der optischen Achse des menschlichen Auges [7]. Im Zentrum der Makula befindet sich die Fovea centralis. Sie ist eine trichterförmige Einsenkung in der retinalen Oberfläche. Hier sind die inneren Netzhautschichten auf die Seite verlagert, um ein ungehindertes Auftreffen von Licht auf die Photorezeptoren zu ermöglichen [8].

Im Bereich der Makula ist die menschliche Netzhaut wie in Abbildung 1 dargestellt, aufgebaut:

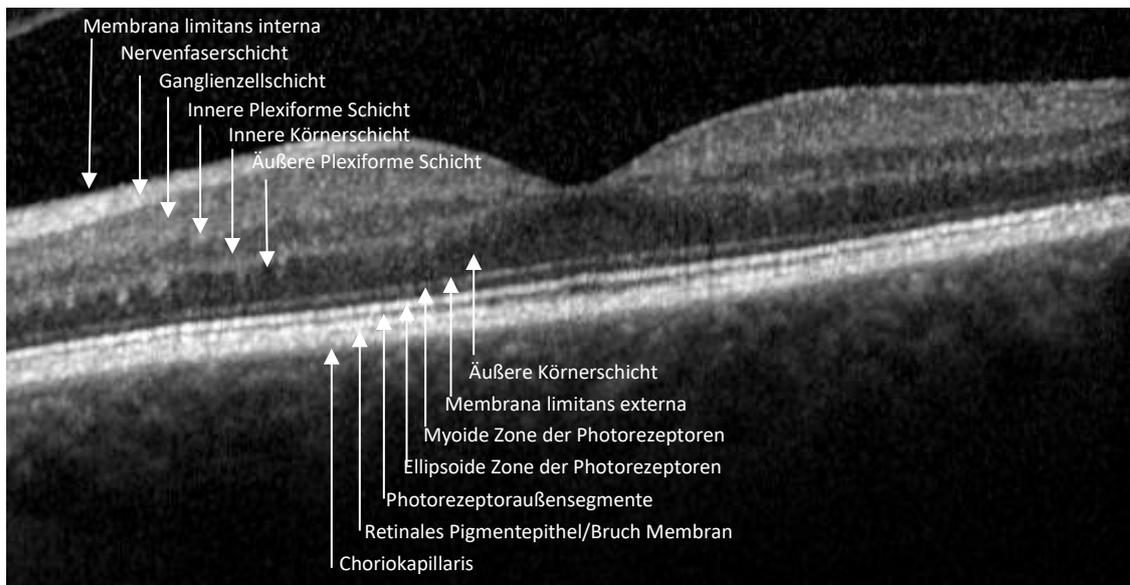


Abbildung 1: Darstellung eines Querschnittes durch eine gesunde Netzhaut im Bereich der Makula auf einem SD-OCT Bild. Deutlich sichtbar ist die foveale Einsenkung in der Mitte. Die Bezeichnung der 11 Netzhautschichten und der Choriokapillaris folgt der Nomenklatur des IN*OCT Panels [9] (Augenlinik der LMU München).

Die Makula ist der Ort des schärfsten Sehens. Trifft ein Lichtreiz auf die Netzhaut, wird dieser kontinuierliche Reiz von den Photorezeptoren in einzelne Signale umgewandelt [10]. Diese Signale werden über retinale Interneurone zu den retinalen Ganglienzellen weitergeleitet. Von dort erfolgt schließlich die Weiterleitung der Information über den Sehnerv zum Gehirn [11].

1.2 Der Glaskörper (Corpus vitreum)

1.2.1 Anatomie und Funktion des Glaskörpers

Der gelartige Glaskörper nimmt mit einem Volumen von 4,0 ml ca. 2/3 des Gesamtvolumens des Auges ein [12]. Er besteht zu 98% aus Wasser [13]. Den Restanteil nehmen Kollagenfibrillen, Hyaluronsäure, Proteoglykane und lösliche Proteine ein [14]. Hyaluronsäure, ein Glycosaminoglycan aus der Gruppe der Polysaccharide, stabilisiert durch sein hohes negatives elektrostatisches Potenzial das Kollagengerüst des Glaskörpers [4]. Die Kollagenfibrillen mit einem Durchmesser von 10 bis 25 nm [4] bestehen überwiegend aus Kollagen Typ II, IX, V/XI, wobei der größte Teil mit ca. 75% von Kollagen Typ II eingenommen wird [15, 16].

Im Glaskörper selbst sind nur wenige Zellen, überwiegend Hyalozyten, die hauptsächlich in der Glaskörperrinde vorkommen [14]. Die Glaskörperrinde umgibt den Glaskörper und liegt der ILM auf. Ihre Dicke beträgt ca. 100 µm, wobei sie im Bereich der Makula dünner ist und an der Papille ganz fehlt [4].

Der Glaskörper hat eine bulbusstabilisierende Funktion, er schützt das Auge vor Verletzungen und vermindert die Diffusion von Sauerstoff aus der Netzhaut in den vorderen Augenabschnitt [17]. Dadurch nimmt er eine protektive Wirkung bei der Kataraktentstehung ein [18]. Er bildet eine Barriere zur Verhinderung der Angiogenese und dient als Transportweg für Linsenabbauprodukte [15]. Nach einer chirurgischen Entfernung des Glaskörpers entstehen für das Auge in der Regel keine Funktionseinschränkungen [15].

1.3 Das Vitreomakuläre Interface

Das vitreomakuläre Interface setzt sich aus der Glaskörperrinde und der ILM der Netzhaut zusammen. Zwischen der Glaskörperrinde und der ILM liegt ein „molekularer Klebstoff“ aus Opticin, Heparansulfat, Chondroitinsulfat und anderen Bestandteilen der Extrazellulärmatrix [19]. Hier finden sich auch Wachstumsfaktoren wie Laminin und Fibronectin, die zu fibrozellulären Proliferationen führen können [20].

Zum Zeitpunkt der Geburt besteht bei den meisten Menschen eine Adhäsion zwischen dem Glaskörper und der ILM [12]. Diese Adhäsion ist eher locker, lediglich an der Papille, an der Glaskörperbasis und an den großen Gefäßen ist sie ein wenig fester [21].

1.3.1 Die hintere Glaskörperabhebung

Im Laufe des physiologischen Alterungsprozesses des Auges kommt es zu einer hinteren Glaskörperabhebung [22]. Unter einer hinteren Glaskörperabhebung versteht man eine vollständige oder partielle Abhebung der posterioren Glaskörperrinde von der ILM der Netzhaut [22].

Bei jedem zweiten über 90-jährigen ist der Glaskörper vollständig abgelöst [23]. Frauen sind häufiger betroffen als Männer. Mit sinkendem Östrogenspiegel während der Menopause nimmt die Hyaluronsäuresynthese ab, wodurch auch die Stabilität des Glaskörpers abnimmt [4, 5]. Auch eine Myopie, retinale Gefäßerkrankungen und Traumata beschleunigen die hintere Glaskörperabhebung [5, 24].

Grund für die Abhebung des Glaskörpers ist einerseits eine schwächer werdende Adhäsion zwischen Glaskörper und ILM, andererseits eine Verflüssigung des Glaskörpergels (Syneresis) [13].

Die Abhebung des Glaskörpers beginnt meist perifoveal und setzt sich an der Fovea fort. Nach Abhebung der papillären Adhäsion besteht eine vollständige hintere Glaskörperabhebung (Abbildung 2). Als dessen Ergebnis kann biomikroskopisch ein Weiss-Ring sichtbar sein [12, 25].

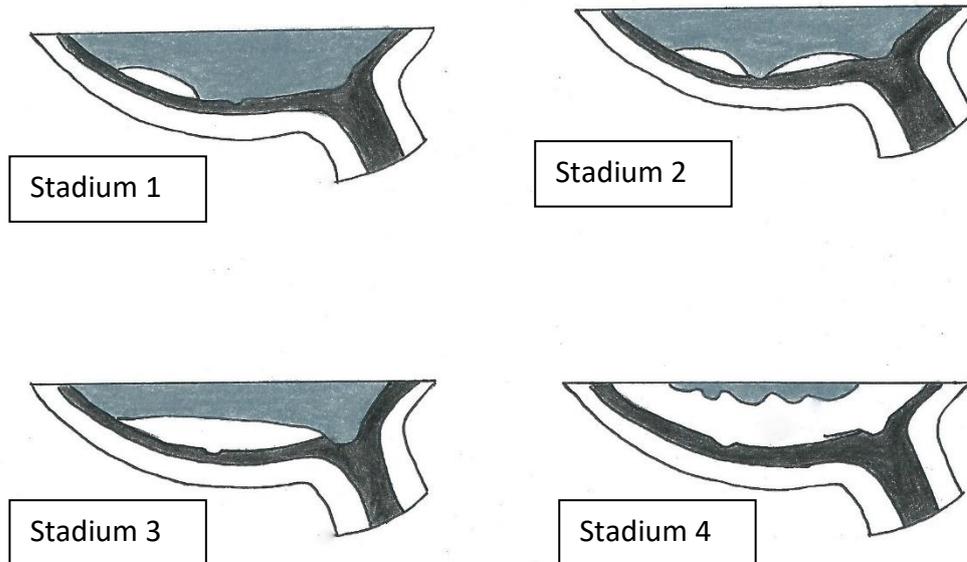


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Stadieneinteilung der hinteren Glaskörperabhebung. Stadium 1: Fokale perifoveale Abhebung. Stadium 2: Perifoveale Abhebung mit Adhäsion an der Fovea und der Papille. Stadium 3: Perifoveale und foveale Abhebung mit Adhäsion an der Papille. Stadium 4: Vollständige hintere Glaskörperabhebung. Modifiziert nach Uchino et al. [25].

Die hintere Glaskörperabhebung erfolgt meist symptomlos. Manchmal treten passagere Symptome, wie Photopsien oder Floater beim Kollaps des Glaskörpers auf [26]. Nach der kompletten Abhebung verschwinden diese in der Regel wieder von selbst.

1.3.2 Veränderungen am vitreomakulären Interface

Schreitet die Verflüssigung des Glaskörpers schneller fort, als die Auflösung der vitreomakulären Adhäsion, spricht man von einer atypischen hinteren Glaskörperabhebung [13]. Dabei treten Traktionen auf, die Zug auf die Makula ausüben. Diese vitreomakulären Traktionen tragen maßgeblich zur Entstehung traktiver Makulopathien wie dem vitreomakulären Traktionssyndrom, epiretinaler Membranen und dem durchgreifenden Makulaforamen bei [22].

1.3.2.1 Das vitreomakuläre Traktionssyndrom (VMTS)

Das vitreomakuläre Traktionssyndrom (VMTS) ist definiert durch eine nicht vollständige hintere Glaskörperabhebung. Die Abhebung des Glaskörpers von der Netzhaut erfolgt ohne Aufspaltung der Glaskörperrinde, jedoch inkomplett mit persistierender vitreomakulärer Adhäsion [27]. Dabei wirken statische und dynamische anteroposteriore Traktionskräfte auf die neurosensorische Netzhaut [27, 28]. Je kleiner die Adhäsion ist, desto stärker ist die Kraft, die dabei auf die Makula einwirkt [29].

Im OCT zeigen sich retinale Strukturveränderungen, die aber noch keine komplette Dehiszenz der Retina verursachen [12] (Abbildung 3). Es kann zu einem Verlust der fovealen Einsenkung, zur Verdickung der Netzhaut und im Verlauf zur Entstehung von retinalen Pseudozysten kommen [12]. Auch eine Abhebung der Fovea über dem RPE ist möglich [12]. Die vitreomakuläre Traktion stellt einen Risikofaktor für das Auftreten einer AMD, einer diabetischen Retinopathie oder eines Makulaödems dar [30-32].

Während des natürlichen Krankheitsverlaufs zeigen sich spontane Lösungsraten zwischen 11% und 47% [33-37]. Kommt es zu keiner Spontanlösung, führt dies tendenziell zu einer weiteren Krankheitsprogression mit progredienter Sehverschlechterung und Verstärkung der Metamorphopsien [37].

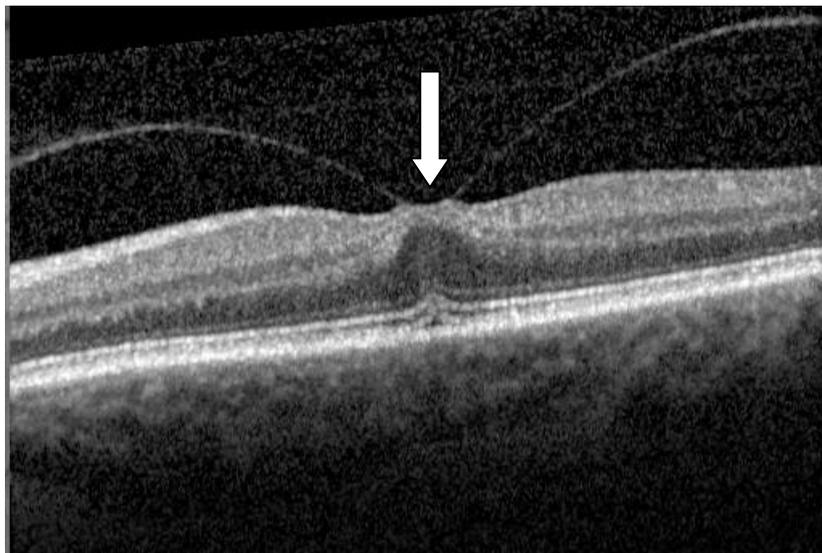


Abbildung 3: SD-OCT eines linken Auges einer 62-jährigen Frau mit VMTS. Deutlich sichtbar ist die Anheftung des Glaskörpers im Bereich der Makula mit Verdickung der Fovea (Pfeil) (Augenklinik der LMU München).

1.3.2.2 Epiretinale Membranen (ERM)

ERM sind fibrozelluläre Proliferationen, die sich auf der vitrealen Seite der ILM bilden [38] (Abbildung 4). Sie entstehen meist idiopathisch, können aber auch sekundär nach intraokularen Interventionen, Entzündungen oder Traumata entstehen. Ihre Prävalenz beträgt etwa 30% [39]. Die Pathogenese epiretinaler Membranen ist noch nicht abschließend geklärt. Durch die atypische hintere Glaskörperabhebung wirken vitreomakuläre Traktionen auf die Netzhaut. Dadurch entsteht ein Spalt innerhalb der ILM mit konsekutiver Zellproliferation [20, 28] oder es kommt zu einer Vitreoschisis (Aufspaltung der Glaskörperrinde). Bei der Vitreoschisis ist die Verbindung zwischen der ILM und der Glaskörperrinde so fest, dass sie sich nicht löst. Stattdessen kommt es zur Aufspaltung der Glaskörperrinde, wobei eine Schicht der Glaskörperrinde auf der ILM verbleibt [27, 38]. Diese Schicht stellt den Ausgangspunkt für fibrozelluläre Proliferationen, wie z.B. durch Myofibroblasten, dar [40], die durch Kontraktionen tangentielle Traktionen auf die Netzhaut ausüben [27].

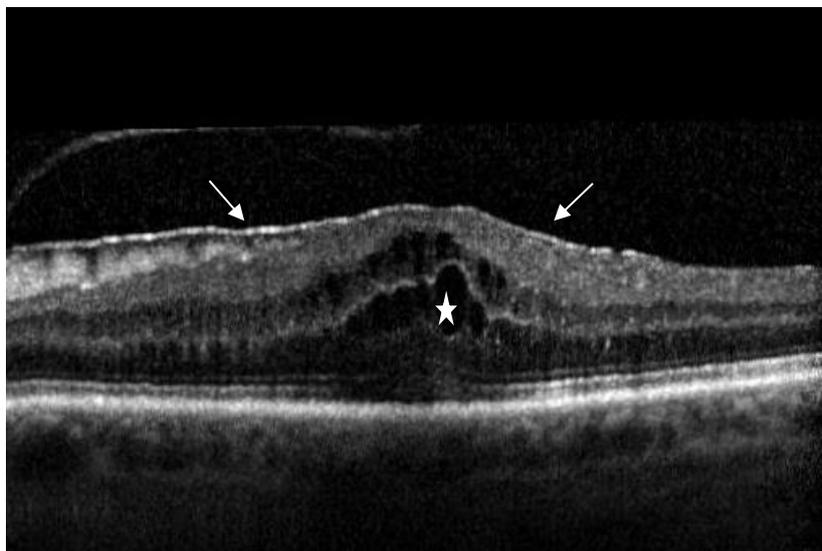


Abbildung 4: SD-OCT eines linken Auges mit ERM. Diese stellen sich als kontinuierliche hyperreflektive Linie auf der vitrealen Seite der ILM dar (Pfeile). Zusätzlich zeigt sich ein zystoides Makulaödem mit Verdickung der Fovea (Stern) (Augenklinik der LMU München).

1.3.2.3 Das durchgreifende Makulaforamen

Das durchgreifende Makulaforamen ist definiert durch einen anatomischen Defekt im Bereich der Fovea, der durchgängig in allen Schichten der neurosensorischen Netzhaut von der ILM bis zum RPE auftritt [12] (Abbildung 5). Durch anteroposteriore und/oder tangentielle vitreomakuläre Traktionen kommt es zu einem intraretinalen Spalt im Bereich der Foveola [27, 41]. Daraus entwickelt sich eine zystische Formation, die bei zunehmender Vergrößerung zu einer kompletten Dehiszenz der Netzhaut im Bereich der Makula führt [41]. Diese Makulaforamina neigen tendenziell zu einer weiteren Größenprogression als zu einem spontanen Verschluss [42].

Verschiedene andere Erkrankungen wie zum Beispiel eine hohe Myopie [43, 44] oder Traumata [45, 46] können zu einer sekundären Bildung eines Makulaforamens führen. Nach einer SD-OCT-basierten Klassifikation erfolgt die Einteilung in kleine (Durchmesser $\leq 250 \mu\text{m}$), mittelgroße (Durchmesser $>250 \mu\text{m}$ bis $\leq 400 \mu\text{m}$) und große (Durchmesser $>400 \mu\text{m}$) Makulaforamina. Dabei kann zusätzlich eine VMT vorhanden sein, muss aber nicht [12].

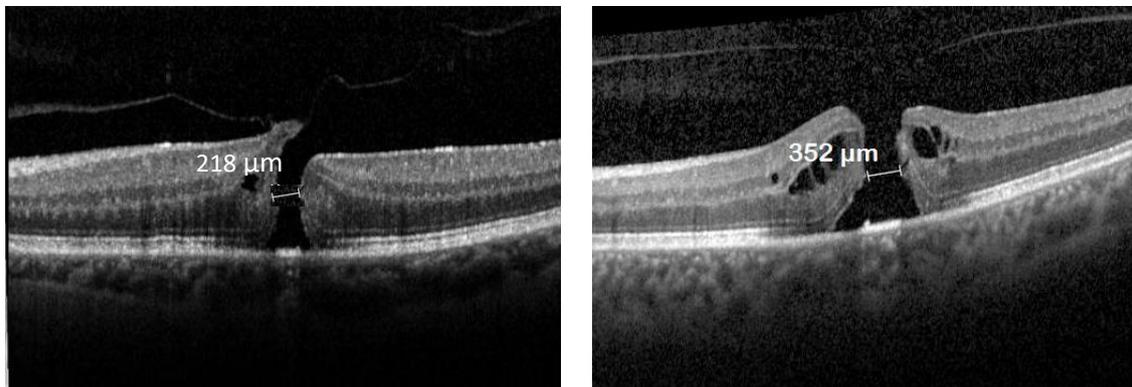


Abbildung 5: Das linke SD-OCT zeigt ein durchgreifendes Makulaforamen mit einem Durchmesser $\leq 250 \mu\text{m}$ mit zusätzlicher VMT. Das rechte SD-OCT stellt ein durchgreifendes Makulaforamen mit einem Durchmesser $>250 \mu\text{m}$ dar (Augenklinik der LMU München).

1.4 Diagnostik

1.4.1 Klinische Untersuchung

Bei der Diagnostik traktiver Makulopathien steht neben der Anamnese die klinische Untersuchung und die Überprüfung des bestmöglich korrigierten Fernvisus im Vordergrund. Die qualitative Testung auf Metamorphopsien und Skotome erfolgt mit Hilfe des Amsler-Gitters [47]. Das Amsler-Gitter ist ein Quadrat mit schwarzen Gitterlinien auf weißem Hintergrund und zentralem Fixationspunkt. Fixiert der Patient mit einem Auge den Fixationspunkt, erscheinen die Linien bei Auftreten von Metamorphopsien verkrümmt (Abbildung 6). Die Untersuchung des Augenhintergrundes erfolgt mittels indirekter Ophthalmoskopie in Mydriasis mit einer 78D-Lupe.

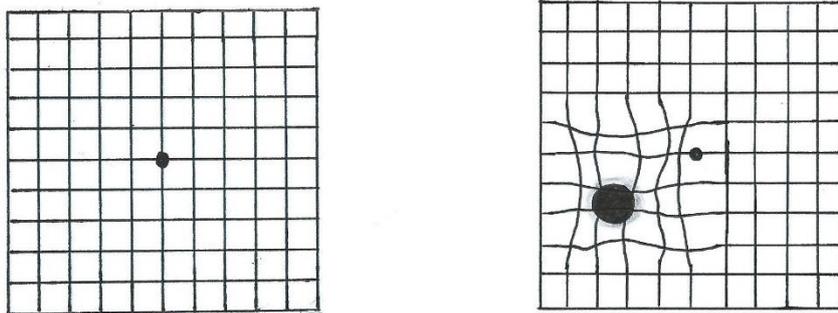


Abbildung 6: Amsler-Gitter. Bei einem gesunden Auge sind die Linien gerade und vollständig vorhanden (linkes Bild). Sind die Linien verzerrt und zeigt sich ein Skotom, ist dies ein Hinweis auf eine Makulopathie (rechtes Bild).

1.4.2 Apparative Diagnostik mittels OCT in der Diagnostik von Makulopathien und dessen Funktionsprinzip

Die optische Kohärenztomographie (OCT) ist eine Untersuchungstechnik, die durch Auswertung der Lichtstreuung hochauflösende Schnittbilder der menschlichen Netzhaut in vivo erzeugt [48]. Diese Untersuchungsmethode ist berührungslos und nicht invasiv. Durch die Verwendung von Lichtwellen wird eine sehr hohe räumliche Auflösung

erreicht [49]. Da sowohl die Eindringtiefe als auch die Auflösung von der Wellenlänge des verwendeten Lichts abhängig sind, ist es notwendig zur Erzeugung von Netzhautbildern mit ausreichend hoher Auflösung, einen Kompromiss zwischen Wellenlänge und Auflösung zu finden. Je geringer die Wellenlänge, desto höher ist die Auflösung. Kurzwelliges Licht wird im Gewebe jedoch deutlich stärker gebrochen, sodass die Eindringtiefe dieses Lichts gering ist [49].

Das Grundprinzip der OCT basiert auf der Interferometrie. Dieses besteht darin, dass das von einer Lichtquelle emittierte Laserlicht mit einem reflektierten Laserlicht bekannter optischer Weglänge interferiert, nachdem es vom Gewebe zurückgeworfen worden ist [50-53]. Die unterschiedliche Gewebezusammensetzung führt zu einem charakteristischen Profil aus Brechungsindexzahlen, das detektiert und ausgewertet werden kann [48].

Im Jahr 1988 gelang Fercher et al. erstmals die Messung der axialen Augenlänge in vivo mit optischem Licht [54]. Bereits drei Jahre später erfolgte durch Huang et al. die erste Darstellung der Netzhaut und der Koronararterien in vitro mittels OCT [55]. Mittlerweile hat die OCT in der Ophthalmologie einen wichtigen Stellenwert in der Diagnostik und Therapiekontrolle verschiedenster retinaler Erkrankungen erlangt [12, 53, 56]. Durch die hohe räumliche Auflösung eignet sie sich hervorragend zur Darstellung optischer Strukturen, vor allem der Netzhaut und des vitreomakulären Interface sowie der Hornhaut [57]. Sie ist der Goldstandard in der Diagnostik des VMTS. Klinische Anwendung findet heute vor allem die hochauflösende Spektral-Domain OCT (SD-OCT) [9, 52].

1.5 Therapie

1.5.1 Pars-plana-Vitrektomie

Als Pars-plana-Vitrektomie wird die chirurgische Entfernung des Glaskörpers bezeichnet [58]. Sie ist bisher die Standardmethode zur Therapie von Erkrankungen am vitreomakulären Interface [22]. Das Einbringen der Instrumente erfolgt im Bereich der Pars Plana, 3,5-4,0 mm hinter dem Limbus. Durch das Abtragen des Glaskörpers mittels eines Saug-Schneidegeräts werden vitreomakuläre Traktionen gelöst. Ebenso können

epiretinale Membranen entfernt und Makulaforamina verschlossen werden [22]. Durch Anfärben mit einem Farbstoff wird die ILM sichtbar und kann ebenso abpräpariert werden [59]. Nach der Entfernung des Glaskörpers kann die Eingabe von Luft oder Gas erfolgen [41].

1.5.2 Neues Behandlungskonzept mit Ocriplasmin

Die pharmakologische Vitreolyse mittels Ocriplasmin erlaubt es, eine nichtchirurgische hintere Glaskörperabhebung zu induzieren. Sie ist ein neues Behandlungskonzept zur herkömmlichen Pars-plana-Vitrektomie [60]. Durch seine proteolytische Aktivität gegen Komponenten des vitreomakulären Interface eignet sich Ocriplasmin zur Therapie des VMTS mit oder ohne assoziiertem Makulaforamen [2]. Die Applikation von Ocriplasmin erfolgt durch eine einmalige Injektion von Ocriplasmin in den Glaskörper. Mit dieser Maßnahme lassen sich die Risiken und Komplikationen einer operativen Pars-plana-Vitrektomie vermeiden, wenngleich auch die Anwendung von Ocriplasmin Risiken und Nebenwirkungen birgt.

Pharmakologische Grundlagen von Ocriplasmin:

Ocriplasmin (Microplasmin), mit einem Molekulargewicht von 27,2 Da, ist ein verkürztes, rekombinant hergestelltes Protein mit der katalytischen Domäne des humanen Plasmins [61]. Die Herstellung erfolgt mit Hilfe der methylotrophen Hefe *Pichia Pastoris* mittels rekombinanter DNA-Expressionstechnik als Microplasminogen. Microplasminogen ist das inaktive Zymogen von Ocriplasmin [62, 63].

Ocriplasmin ist eine Serinprotease durch deren proteolytische Aktivität u.a. Laminin, Fibronectin und Kollagen gespalten werden. Durch die Spaltung der Komponenten des vitreomakulären Interface trennt Ocriplasmin die hintere Glaskörperinnenseite von der ILM und induziert eine hintere Glaskörperabhebung [64]. Nach dem Lösen der Adhäsionen besteht eine glatte retinale Oberfläche [65].

Entwicklung von Ocriplasmin:

Bevor die Wirksamkeit von Ocriplasmin zur Glaskörperverflüssigung und Induktion einer hinteren Glaskörperabhebung nachgewiesen wurde, wurde neben der Entwicklung von Ocriplasmin auch mit anderen biochemischen Komponenten des vitreomakulären Interface experimentiert. Diese wurden aber aufgrund von mangelnder Wirkung bzw. aufgrund von Nebenwirkungen wieder verlassen. So induzieren Hyaluronidase, Chondroitinidase und Kollagenase keine hintere Glaskörperabhebung [66-69]. Dispase erfüllt diese Funktion, kommt aber wegen gravierender Nebenwirkungen, vor allem aufgrund von retinaler Toxizität, nicht zum Einsatz [70].

In präklinischen Studien an Schweineaugen, Katzenaugen, Hasenaugen, Rattenaugen und an postmortalen Menschaugen wurde gezeigt, dass die intravitreale Injektion von Ocriplasmin eine hintere Glaskörperabhebung induziert [65, 71-75]. Auch frühe klinische Studien bestätigten diese Ergebnisse [76, 77].

Stalmans et al. zeigten in den MIVI-TRUST-Studien eine Lösung der vitreomakulären Traktion bei 26,5% nach einer einmaligen intravitrealen Injektion von 125 µg Ocriplasmin im Vergleich zum Placebo mit 10,1% bei Patienten mit VMTS [2]. Nebenwirkungen traten in der Ocriplasmin Gruppe häufiger auf als in der Placebo Gruppe (68,4% vs. 53,5%). Nebenwirkungen waren: Floater, Photopsie, Bindehautblutung, verschwommenes Sehen, Sehbeeinträchtigung, Erhöhung des intraokularen Drucks, Netzhaut einriss/Ablösung sowie Kataraktbildung [2].

Auf Basis dieser Ergebnisse der MIVI-TRUST-Studien erfolgte die Zulassung zur klinischen Anwendung. Ocriplasmin wurde im März 2013 von der European Medical Agency zur pharmakologischen Vitreolyse bei VMTS mit oder ohne assoziiertem Makulaforamen kleiner oder gleich 400 µm zugelassen [6].

2 Zielsetzung

Der bisherige Goldstandard in der Therapie des VMTS und des Makulaforamens ist die chirurgische Pars-Plana-Vitrektomie mit Peeling der ILM und, wenn vorhanden, Peeling der ERM [22]. Um die Risiken und Nebenwirkungen eines solchen Eingriffs zu vermeiden, wurde als neues Behandlungskonzept Ocriplasmin zur pharmakologischen Vitreolyse entwickelt [60]. Auch Ocriplasmin birgt Risiken und Nebenwirkungen, weswegen die Anwendung einer sorgfältigen Nutzen-Risiko Analyse bedarf. Daher soll nun der Zusammenhang zwischen der intravitrealen Injektion von Ocriplasmin und der Ablösung der vitreomakulären Traktion im klinischen Alltag untersucht werden. Diese Studie wurde durchgeführt, um weitere Informationen über die Wirksamkeit zu erhalten. Sie soll einen Beitrag zur zukünftigen Indikationsstellung bei der klinischen Anwendung von Ocriplasmin leisten.

Ziel dieser Arbeit war die Beantwortung folgender Fragestellungen:

- der Anteil der Patienten, der von der pharmakologischen Vitreolyse mittels intravitrealer Injektion von Ocriplasmin bei der Anwendung im klinischen Alltag profitiert.
- der Zusammenhang zwischen SD-OCT-morphologischen Faktoren und der Ablösung der vitreomakulären Traktion.
- die Ermittlung der Veränderungen in der intraretinalen Morphologie, die eine Rolle im funktionellen Ergebnis, gemessen an der Entwicklung der bestkorrigierten Sehschärfe, spielen.

3 Patienten und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

In diese retrospektive Studie wurden 40 Patienten mit der Diagnose VMTS, mit einer fokalen vitreomakulären Anheftung von unter 1500 µm Durchmesser, mit oder ohne assoziiertem Makulaforamen mit einem Durchmesser kleiner oder gleich 400 µm, eingeschlossen. Die Diagnosestellung erfolgte mittels Anamnese, klinischer Untersuchung inklusive Ophthalmoskopie und SD-OCT der Makula.

Eingeschlossen wurden Patienten mit einem Mindestalter von 18 Jahren und einer bestkorrigierten Sehschärfe von 50 ETDRS-Buchstaben oder weniger im Studienauge. Keine Ausschlusskriterien waren das Vorhandensein von ERM, einer proliferativen diabetischen Retinopathie, einer nicht-exsudativen oder exsudativen AMD, eines zentralen Venenverschlusses und einer Foveoschisis. Ausschlusskriterien waren ein Makulaforamen mit einem Durchmesser von mehr als 400 µm, Aphakie, unkontrolliertes Glaukom, Zustand nach Netzhautablösung in einem der beiden Augen, lenticuläre oder zonuläre Instabilität, Glaskörpertrübung sowie starke Myopie mit mehr als -8 dpt. Zusätzliche Ausschlusskriterien waren ein Zustand nach Vitrektomie, Laserphotokoagulation der Makula, chirurgische Eingriffe an den Augen, intravitreale Injektionen und Laserphotokoagulation der Netzhaut in den vorhergehenden drei Monaten in Analogie zu den MIVI-TRUST Studien [2]. Alle Patienten erhielten eine einmalige intravitreale Injektion von 125 µg Ocriplasmin an der Augenklinik der LMU.

Als primärer Endpunkt wurde der Anteil der Augen mit einer nichtchirurgischen, morphologisch vollständigen Lösung der vitreomakulären Traktion nach 24 Wochen im SD-OCT festgelegt. Die sekundären Endpunkte waren bei einem nichtchirurgischen, vollständigen Verschluss eines Makulaforamens im SD-OCT, der Notwendigkeit einer Vitrektomie, der Veränderung der bestkorrigierten Sehschärfe eine Woche, vier Wochen, 12 Wochen und 24 Wochen nach der Ocriplasmin-Injektion, bei einem Unterschied in der zentralen fovealen Dicke, der Integrität der ELM, der myoiden und der ellipsoiden Zone erreicht.

Patienten, bei denen eine Pars-plana-Vitrektomie durchgeführt wurde, wurden ab dem Zeitpunkt der Pars-plana-Vitrektomie aus dem Follow-up ausgeschlossen.

3.2 Klinische Untersuchung

Bestkorrigierte Sehschärfe:

Die Bestimmung der bestkorrigierten Sehschärfe erfolgte in EDTRS-Buchstaben, gemäß der Early Treatment Diabetic Retinopathy Study. Die Überprüfung erfolgte mit einer hintergrundbeleuchteten Buchstabentafel, die genau 4 Meter entfernt vom Patienten platziert wurde. Jeder richtig vorgelesene Buchstabe wurde gewertet, falsch vorgelesene Buchstaben wurden vom Endergebnis abgezogen. Die bestkorrigierte Sehschärfe wurde für jedes Auge getrennt erhoben. Die Erhebung erfolgte mit bestmöglicher Korrektur des individuellen Refraktionsfehlers jedes Patienten [78].

Klinische Ausgangsdaten:

Dokumentiert wurden das Geschlecht und das Alter des Patienten, die Seite des erkrankten Auges sowie die Dauer der Symptome in Monaten. Ebenfalls dokumentiert wurde das Ergebnis der Messung des intraokularen Drucks (IOD). Diese Messung erfolgte mittels Applanationstonometrie nach Goldmann. Es folgte eine Spaltlampenuntersuchung des vorderen Augenabschnittes mit Dokumentation des Linsenstatus (phak/pseudophak) und eine Untersuchung des Fundus in Mydriasis mit einer 78D-Lupe nach Eintropfen von Tropicamid und Phenylephrin. Die Bildgebung der Makula erfolgte mittels der auf 4-7 µm hochauflösenden SD-OCT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Deutschland). Zusätzlich wurde das Vorhandensein retinaler Pathologien, wie (z.B. zentraler Venenverschluss, exsudativer und nicht-exsudativer altersbedingter Makuladegeneration, diabetisches Makulaödem und Foveoschisis) dokumentiert.

Unter Einbeziehung der subjektiven Beschwerden, der klinischen Untersuchung und des SD-OCT Befundes wurde die Indikation zur Ocriplasmin-Injektion gestellt.

Eine Woche, vier Wochen, 12 Wochen und 24 Wochen nach der Injektion wurde erneut eine komplette klinische Untersuchung sowie eine Bildgebung mittels SD-OCT der Makula durchgeführt: Es erfolgten wiederum die Bestimmung der bestkorrigierten Sehschärfe in ETDRS-Buchstaben, eine Spaltlampenuntersuchung des vorderen Augenabschnittes mit Dokumentation des Linsenstatus (phak/pseudophak), eine Ophthalmoskopie in Mydriasis mit einer 78D-Lupe, eine Messung des intraokularen Drucks (IOD), sowie eine SD-OCT Untersuchung der Makula.

3.3 Untersuchung der Netzhaut mittels SD-OCT

Die Untersuchung der Netzhaut mittels makulärer SD-OCT wurde in Mydriasis nach den Standardeinstellungen des Geräteherstellers durchgeführt. Die Messung der folgenden Parameter erfolgte manuell mit der Software des Heidelberg Explorers.

- Die Dicke der Netzhaut in μm im Bereich der Makula - gemessen von der ILM bis zum retinalen Pigmentepithel (RPE). Bei einem durchgreifenden Makulaforamen erfolgte keine Messung.
- Der Adhäsionsdurchmesser der VMT bzw. der Durchmesser des Makulaforamens in μm . Der Durchmesser des Foramens wurde gemäß der International Vitreomacular Traction Study Group (IVTS) [12] an der Apertur, der engsten Stelle des Foramens, gemessen
- Subretinale Flüssigkeit, sowie deren Länge und Breite in μm

Unter Verwendung der Nomenklatur des IN*OCT Panels [9] wurde die Integrität folgender Netzhautaußenschichten bestimmt. Als Defekt wurde eine Unterbrechung an mindestens einer Stelle in der jeweiligen Zone gewertet:

- Der äußeren Grenzmembran (ELM)
- Der myoiden Zone der Photorezeptoren
- Der ellipsoiden Zone der Photorezeptoren
- Der Photorezeptoraußensegmente

Des Weiteren wurden die SD-OCT-Bilder jeweils vor der Ocriplasmin-Injektion und beim letzten Follow-up nach 24 Wochen ausgewertet, und zwar in Bezug auf das Vorhandensein eines/von:

- Diffusen Makulaödems
- Zystoiden Makulaödems
- Epiretinalen Membranen (ERM) - als ERM wurde eine kontinuierliche hyperreflektive Linie oberhalb der ILM gewertet
- Retinalen Pseudozysten
- dissoziierten optischen Nervenzellschicht (DONFL)

3.4 Intravitreale Injektion von Ocriplasmin

Alle Patienten wurden über den Ablauf der intravitrealen Injektion, sowie über andere Behandlungskonzepte, Nebenwirkungen und Komplikationen aufgeklärt. Danach erfolgte die schriftliche Einverständniserklärung durch den Patienten.

Vorbereitung der Injektionsspritze:

Die Vorbereitung der Injektionsspritze erfolgte unter sterilen Bedingungen: Eine Durchstechflasche enthielt 0,5 mg Ocriplasmin (Jetrea; ThromboGenics, Leuven, Belgien), sowie Mannitol (Ph.Eur.), Zitronensäure, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke. Nach dem Auftauen der Durchstechflasche wurden 0,2 ml einer 0,9%-igen Kochsalzlösung für Injektionszwecke in diese Durchstechflasche injiziert. Durch vorsichtiges Schwenken wurde der Inhalt der Durchstechflasche mit der Kochsalzlösung vermischt. Anschließend wurde der gesamte Inhalt der verdünnten Lösung mit einer Spritze aufgezogen. Diese Spritze wurde auf 0,1 ml eingestellt und sofort verwendet [79].

Intravitreale Injektion von Ocriplasmin:

Die Injektion von Ocriplasmin erfolgte unter sterilen Bedingungen im Operationssaal. Nach nochmaliger Kontrolle der richtigen Operationsseite (rechtes/linkes Auge) und

chirurgischer Händedesinfektion erfolgte die sorgfältige Desinfektion der Bindehaut, des Augenlids und des periokularen Bereichs mit Povidon-Jod. Nach dem Anziehen steriler Handschuhe und dem sterilen Abdecken wurde der Lidsperrer in das zu injizierende Auge eingesetzt. Unter Tropfanästhesie erfolgte die Injektion von 0,1 ml Injektionslösung mit 125 µg Ocriplasmin im Abstand von 3,5-4,0 mm limbusparallel zur Glaskörpermitte hin, unter Aussparung des horizontalen Meridians. Das Medikament sollte möglichst tief in den Glaskörper eingespritzt werden. Nach der Injektion erfolgten die Okulopression an der Einstichstelle sowie die Applikation einer Augensalbe, die Dexamethason und Gentamycin enthielt, auf die Bindehaut. Abschließend wurde das Auge mit einem Monoculus abgedeckt.

Traten nach der Ocriplasmin-Injektion Komplikationen auf oder zeigte sich kein Therapieerfolg durch Ocriplasmin wurde eine 23-gauge-transkonjunktivale Pars-plana-Vitrektomie mit Peeling der ILM und der ERM, wenn nötig mit Anfärben mit Brilliant Blau, durchgeführt.

3.5 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS Version 22.0 für Microsoft Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Die Grafiken mit Angabe der Standardabweichung wurden mit EXCEL 2011 erstellt. Die Darstellung der deskriptiven Daten erfolgte mittels absoluter und relativer Häufigkeit sowie Mittelwert und Standardabweichung. Der Vergleich zwischen den verschiedenen Diagnosegruppen wurde mit ANOVA mit einem Bonferroni Post Hoc Test durchgeführt. Der statistische Vergleich zwischen zwei Gruppen erfolgte mit Hilfe des Mann-Whitney-U Tests. Die Quantifizierung des Zusammenhangs zwischen zwei rational skalierten Faktoren erfolgte durch die Berechnung des Korrelationskoeffizienten (Produkt-Moment Korrelation) nach Pearson. Der Vergleich von zwei nominal skalierten Variablen wurde mittels Chi-Quadrat Test nach Pearson durchgeführt. P-Werte <0,05 innerhalb eines 95%-igen Konfidenzintervalls wurden als statistisch signifikant gewertet.

4 Ergebnisse

4.1 Ausgangsdaten

Insgesamt erhielten 40 Patienten eine einmalige intravitreale Injektion von 125 µg Ocriplasmin. Die vor der Injektion dokumentierten klinischen Ausgangsdaten sowie die korrespondierenden morphologischen SD-OCT Daten sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Das Durchschnittsalter der Patienten zum Zeitpunkt der intravitrealen Injektion lag bei $73 \pm 9,5$ Jahren. Das Alter des jüngsten Patienten betrug 52 Jahre, während der älteste Patient 90 Jahre alt war. Als zusätzliche retinale Pathologien waren acht nicht exsudative AMD sowie eine exsudative AMD, zwei diabetische Makulaödeme, ein zentraler Venenverschluss und eine Foveoschisis vorhanden.

Faktor	Wert
Weibliche Patienten (Anteil)	26 (65%)
Rechte Augen (Anteil)	12 (30%)
Durchschnittsalter in Jahren \pm SD	$73 \pm 9,5$
Dauer der Symptome in Monaten \pm SD	$5,6 \pm 6,9$
Pseudophakie (Anteil)	13 (33%)
Durchschnittliche bestkorrigierte Sehschärfe in ETDRS-Buchstaben \pm SD	25 ± 10
Durchschnittliche foveale Dicke in $\mu\text{m} \pm$ SD	428 ± 183
ERM (Anteil)	10 (25%)
Andere retinale Pathologien (Anteil)	12 (30%)
Makulaforamen insgesamt (Anteil)	12 (30%)
Makulaforamen $\leq 250 \mu\text{m}$ (Anteil)	8 (20%)
Makulaforamen $250\text{-}400 \mu\text{m}$ (Anteil)	4 (10%)
Durchschnittl. Adhäsionsdurchmesser der VMT in $\mu\text{m} \pm$ SD	533 ± 850
Durchschnittl. Durchmesser des Makulaformens in $\mu\text{m} \pm$ SD	221 ± 90
Defekt der ELM (Anteil)	25 (63%)
Defekt der myoiden Zone (Anteil)	26 (65%)

Defekt der ellipsoiden Zone (Anteil)	28 (70%)
Defekt der Photorezeptoraußensegmente (Anteil)	29 (73%)
Subretinale Flüssigkeit (Anteil)	4 (10%)
Diffuses Makulaödem (Anteil)	3 (8%)
Zystoides Makulaödem (Anteil)	24 (60%)
Retinale Pseudozysten (Anteil)	9 (23%)
Dissoziierte optische Nervenzellschicht (Anteil)	0 (0%)

Tabelle 1: Darstellung der Ausgangsdaten aller 40 Patienten.

4.2 Darstellung des Therapieerfolgs

Der Therapieerfolg wurde, wie unter 3.1 beschrieben, definiert. Von insgesamt 40 Patienten profitierten 13 (32%) von der intravitrealen Ocriplasmin-Injektion. Davon wiesen 8 (30%) von 28 Patienten ein VMTS, 4 (50%) von 8 Patienten ein Makulaforamen unter 250 µm und 1 (25%) von 4 Patienten ein Makulaforamen zwischen 250 und 400 µm auf (Abbildung 7). In Abbildung 8, Abbildung 9 und Abbildung 10 ist jeweils beispielhaft ein SD-OCT, vor und nach der erfolgreichen Lösung der vitreomakulären Traktion mit und ohne assoziiertem Makulaforamen, dargestellt.

Die intravitreale Injektion von Ocriplasmin selbst verlief bei allen Patienten komplikationslos. In einem Fall trat 5 Tage nach der Injektion von Ocriplasmin als Komplikation eine Ablatio retinae auf. Diese wurde chirurgisch durch eine 23-gauge-Pars-plana-Vitrektomie mit Eingabe von PFCL, Endolaserkoagulation der Netzhaut und abschließender Injektion von 15%-igen C₂F₆ Luft-Gasgemisch in den Glaskörperaum, erfolgreich behandelt.

Eine 23-gauge-Pars-Plana-Vitrektomie mit Peeling der ILM und ERM durch Anfärben mit Brilliant Blau wenn nötig, wurde mangels erfolgreicher Therapie mit Ocriplasmin bei 13 (33%) Patienten im Mittel nach einem Zeitraum von 72,5 ± 36 Tagen durchgeführt.

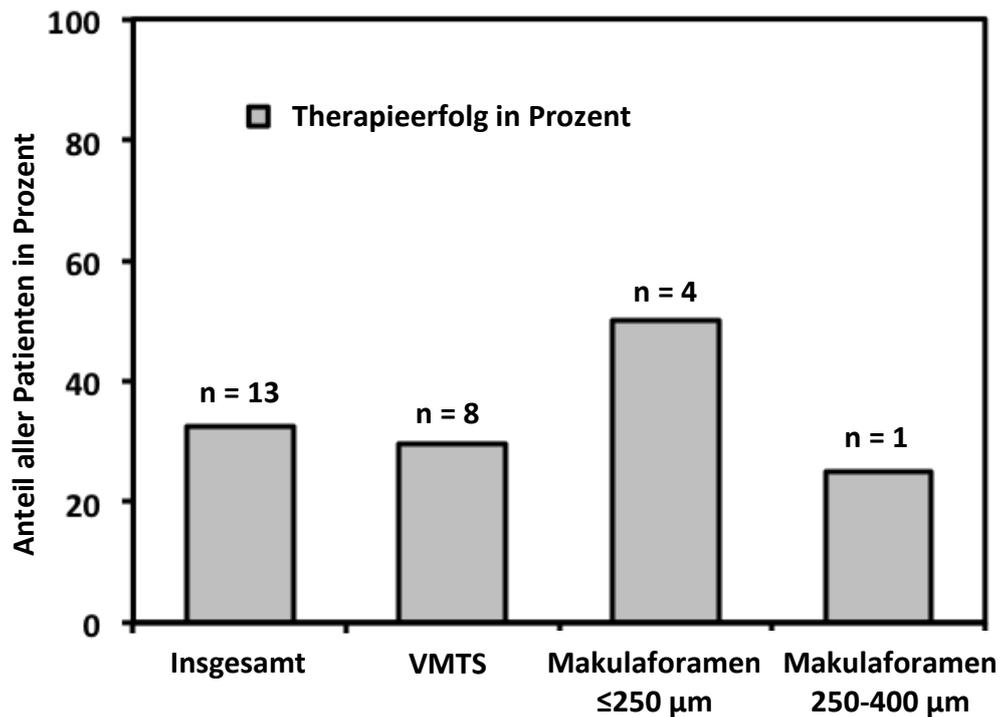


Abbildung 7: Grafische Darstellung des Therapieerfolges von Ocriplasmin bei allen Patienten insgesamt und in den einzelnen Diagnosegruppen VMTS, Makulaforamen $\leq 250 \mu\text{m}$ und Makulaforamen 250-400 μm (n = Anzahl der Patienten).

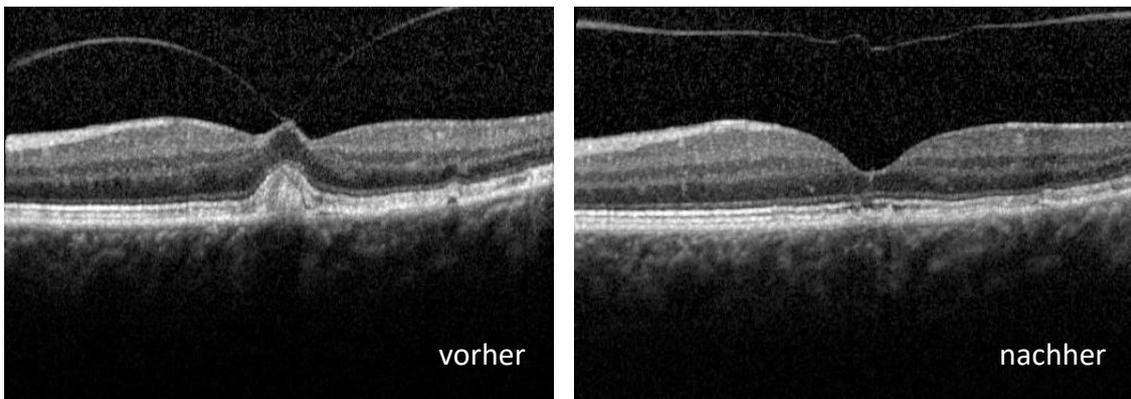


Abbildung 8: Die SD-OCT Bilder zeigen ein linkes Auge einer phaken, 56-jährige Frau. Vor der Ocriplasmin-Injektion ist die vitreomakuläre Traktion deutlich sichtbar (linkes Bild). 24 Wochen nach der Ocriplasmin-Injektion zeigt sich eine vollständige Lösung der Traktion mit Wiederherstellung der natürlichen fovealen Kontur (rechtes Bild) (Augenklinik der LMU München).

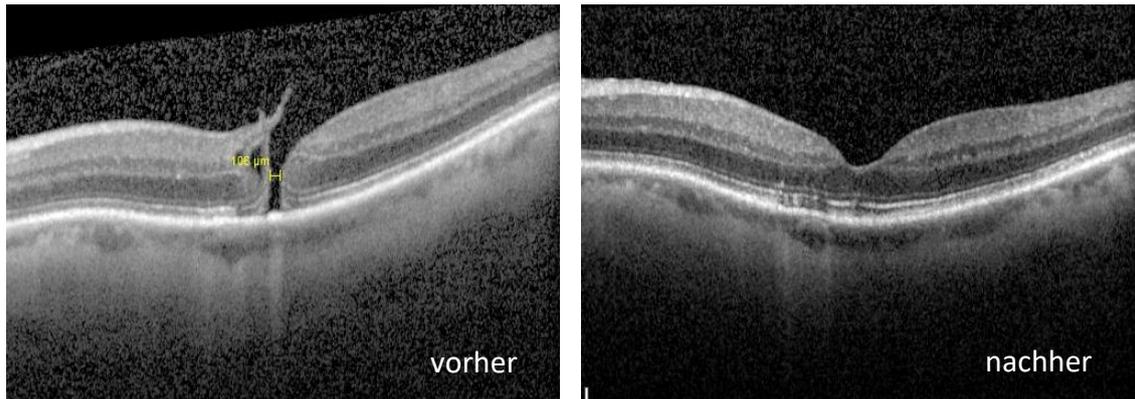


Abbildung 9: Die SD-OCT Bilder zeigen jeweils das linke Auge eines 71-jährigen phaken Mannes. Vor der Ocriplasmin-Injektion sind das Makulaforamen und die Anheftung des Glaskörpers an der Netzhaut deutlich zu sehen (linkes Bild). 36 Wochen nach der Ocriplasmin-Injektion zeigt sich die erfolgreiche Lösung der vitreomakulären Traktion und der Verschluss des Makulaforamens (rechtes Bild) (Augenklinik der LMU München).

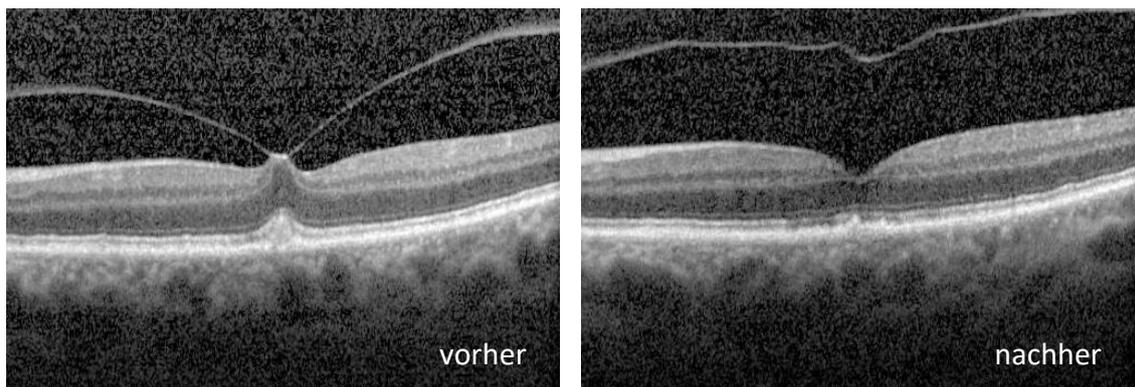


Abbildung 10: SD-OCT eines linken Auges eines 83-jährigen pseudophaken Patienten mit VMTS vor der Therapie mit Ocriplasmin (linkes Bild). 12 Wochen nach der Ocriplasmin-Injektion ist die vitreomakuläre Traktion gelöst (rechtes Bild) (Augenklinik der LMU München).

4.3 Statistische Korrelation von Ausgangsdaten und Therapieerfolg

Um zu untersuchen, welche präoperativen Messgrößen mit einem Therapieerfolg einhergehen, wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt. Die eine Gruppe beinhaltete Patienten mit Therapieerfolg durch Ocriplasmin, während die andere Gruppe aus Patienten, bei denen kein Therapieerfolg zu verzeichnen war, bestand. Dabei zeigte sich, dass anatomische Faktoren wie eine geringe foveale Dicke ($p = 0,018$)

(Abbildung 13) sowie die Abwesenheit von ERM ($p = 0,05$) signifikant mit einem Therapieerfolg korrelierten. Abbildung 11 zeigt eine SD-OCT Aufnahme vor und nach erfolgreicher Lösung der vitreomakulären Traktion durch Ocriplasmin bei einem Auge mit VMTS und geringfügig verdickter Netzhaut im Bereich der Fovea vor der Ocriplasmin-Injektion. Abbildung 12 hingegen zeigt eine massive Verdickung der Fovea mit Destruktion der Makula und persistierender Traktion nach der Ocriplasmin-Injektion.

Ein Trend, aber kein statistisch signifikanter Zusammenhang bezüglich des Therapieerfolgs zeigte sich hinsichtlich des Durchmessers des Makulaforamens ($p = 0,14$), der Abwesenheit eines zystoiden Makulaödems ($p = 0,2$) und eines kleineren Adhäsionsdurchmessers bei einem VMTS ($p = 0,6$) (Tabelle 2).

Ausgangsdaten	Erfolg (13 Patienten)	Kein Erfolg (27 Patienten)	Statistische Signifikanz
Rechte Augen (Anteil)	5 (42%)	7 (26%)	$p = 0.4$ (Phi = 0.13)
Weibliche Patienten (Anteil)	9 (69%)	17 (62%)	$p = 0.7$ (Phi = -0,06)
Durchschnittsalter in Jahren	75 ± 10	$73 \pm 9,5$	$p = 0.6$
Symptombdauer in Monaten \pm SD	$3,9 \pm 3,8$	$6,9 \pm 8,6$	$p = 0.5$
Pseudophakie (Anteil)	5 (38%)	9 (30%)	$p = 0.8$ (Phi = -0,05)
Durchschnittliche bestkorrigierte Sehschärfe in ETDRS-Buchstaben \pm SD	25 ± 5	24 ± 11	$p = 0.3$
Durchschnittliche foveale Dicke in $\mu\text{m} \pm$ SD	339 ± 30	467 ± 207	$p = 0.018$
Defekt der ELM (Anteil)	7 (54%)	17 (67%)	$p = 0.6$ (Phi = 0.09)
Defekt der myoiden Zone (Anteil)	8 (70%)	17 (63%)	$p = 0.9$ (Phi = 0.14)
Defekt der ellipsoiden Zone (Anteil)	10 (77%)	17 (67%)	$p = 0.4$ (Phi = -0.14)
Defekt der Photorezeptoraußen-segmente (Anteil)	9 (69%)	19 (70%)	$p = 0.9$ (Phi = 0.012)
Subretinale Flüssigkeit (Anteil)	1 (8%)	3 (11%)	$p = 0.7$ (Phi = 0.05)

Diffuses Makulaödem (Anteil)	1 (8%)	2 (7%)	p = 1.0 (Phi = -0.01)
Zystoides Makulaödem (Anteil)	6 (46%)	18 (67%)	p = 0.2 (Phi = 0.2)
ERM (Anteil)	1 (7%)	9 (33%)	p = 0.05 (Phi = 0.3)
Retinale Pseudozysten (Anteil)	3 (23%)	6 (22%)	p = 1.0 (Phi = -0.1)
Dissoziierte optische Nervenzellschicht (Anteil)	0 (0%)	0 (0%)	p = 1.0
Andere retinale Pathologien (Anteil)	4 (31%)	9 (30%)	p = 0.9 (Phi = 0.02)
Durchschnittlicher Adhäsionsdurchmesser der VMT in $\mu\text{m} \pm \text{SD}$	382 \pm 161	595 \pm 592	p = 0.6
Makulaforamen (Anteil)	5 (38%)	7 (26%)	p = 0.4 (Phi = -0.12)
Durchschnittlicher Durchmesser des Makulaforamens in $\mu\text{m} \pm \text{SD}$	176 \pm 71	257 \pm 99	p = 0.14

Tabelle 2: Statistische Korrelation und Vergleich der präoperativen Messgrößen bei Patienten mit und ohne Therapieerfolg durch Ocriplasmin. Statistisch signifikante Werte sind hellgrau unterlegt.

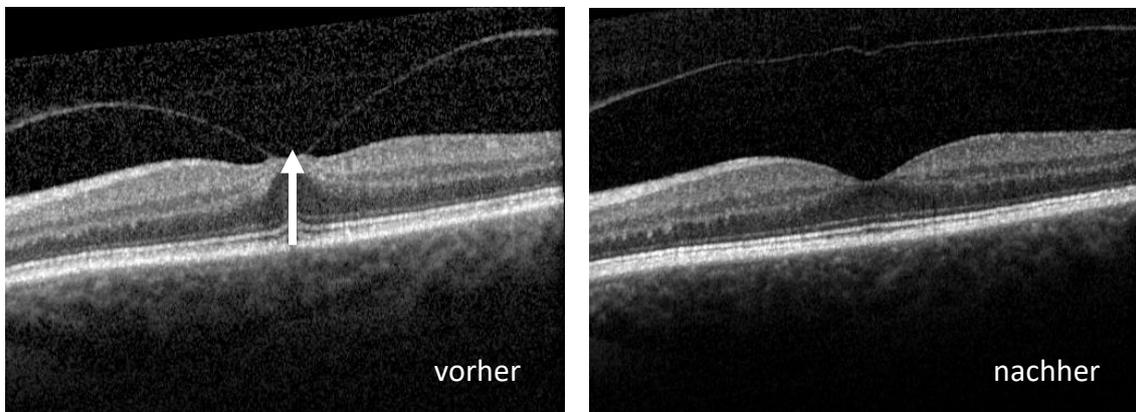


Abbildung 11: SD-OCT Aufnahme eines linken Auges einer 62-jährigen phaken Frau vor der Ocriplasmin-Injektion mit VMTS und geringfügiger Verdickung der Fovea (Pfeil) (linkes Bild). Das rechte Bild zeigt eine SD-OCT Aufnahme der gleichen Patientin 12 Wochen nach der Injektion. Deutlich sichtbar ist die Wiederherstellung der natürlichen fovealen Kontur nach der Lösung der vitreomakulären Traktion (Augenklinik der LMU München).

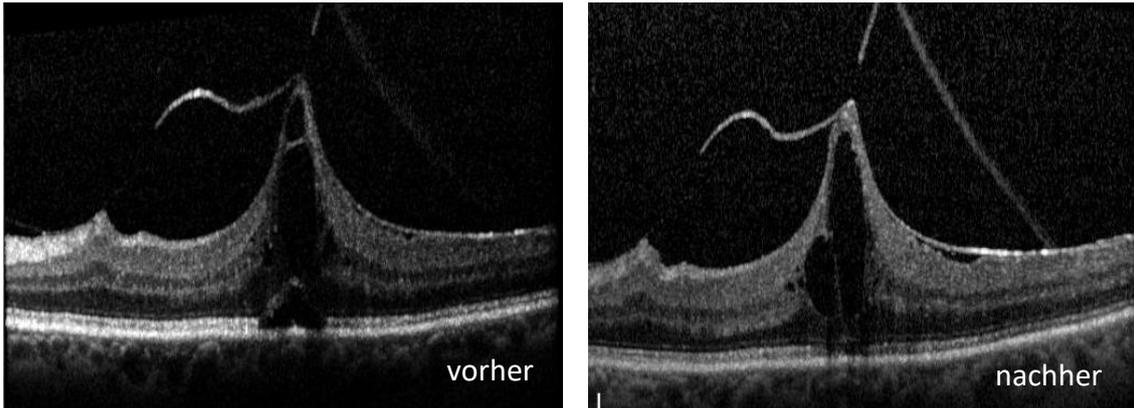


Abbildung 12: SD-OCT eines linken Auges eines 76-jährigen phaken Patienten. Das linke Bild zeigt die Netzhaut vor der Ocriplasmin-Injektion mit einer massiven Verdickung der Fovea und einer Abhebung des RPE über der Fovea. Auf dem rechten Bild ist die Netzhaut des gleichen Patienten 12 Wochen nach der Ocriplasmin-Injektion dargestellt. Es zeigt sich eine persistierende vitreomakläre Traktion mit Verdickung der Fovea. Bei diesem Patienten wurde anschließend eine Pars-plana-Vitrektomie durchgeführt (Augenklinik der LMU München).

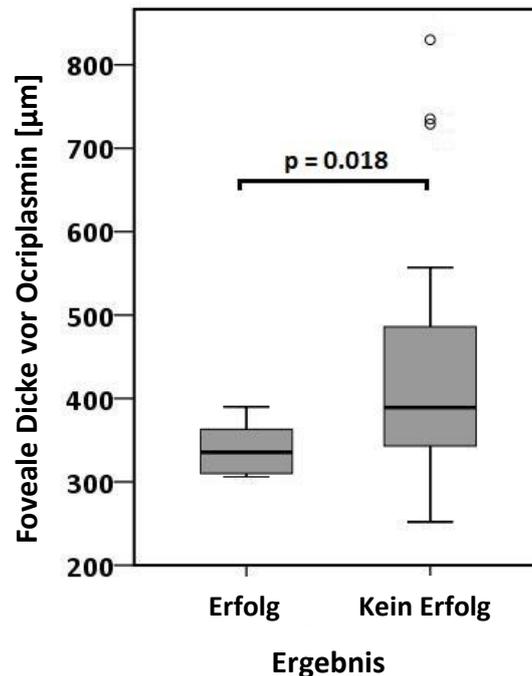


Abbildung 13: Box-Plot mit Darstellung des Unterschieds in der fovealen Dicke vor der Ocriplasmin-Injektion bei Patienten mit Therapieerfolg und ohne Therapieerfolg. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist statistisch signifikant ($p = 0,018$).

4.4 Entwicklung der bestkorrigierten Sehschärfe nach der Injektion von Ocriplasmin

Insgesamt erreichten die 40 Patienten eine durchschnittliche Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe von 5 ± 11 ETDRS-Buchstaben nach der intravitrealen Injektion von Ocriplasmin. Betrachtet man die beiden Gruppen bestehend aus der Gruppe mit Therapieerfolg sowie der Gruppe ohne Therapieerfolg hingegen getrennt, so erreichte die Gruppe mit Therapieerfolg im Mittel einen Zugewinn von 9 ± 12 ETDRS-Buchstaben, während es in der Gruppe ohne Therapieerfolg durchschnittlich nur 1 ± 9 ETDRS-Buchstaben waren. Der Unterschied in den beiden Gruppen Therapieerfolg vs. kein Therapieerfolg bezüglich der Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe war statistisch signifikant ($p = 0,009$) (Abbildung 14). Patienten, bei denen eine Pars-plana-Vitrektomie durchgeführt wurde, wurden ab dem Zeitpunkt der Pars-plana-Vitrektomie aus dem Follow-up ausgeschlossen.

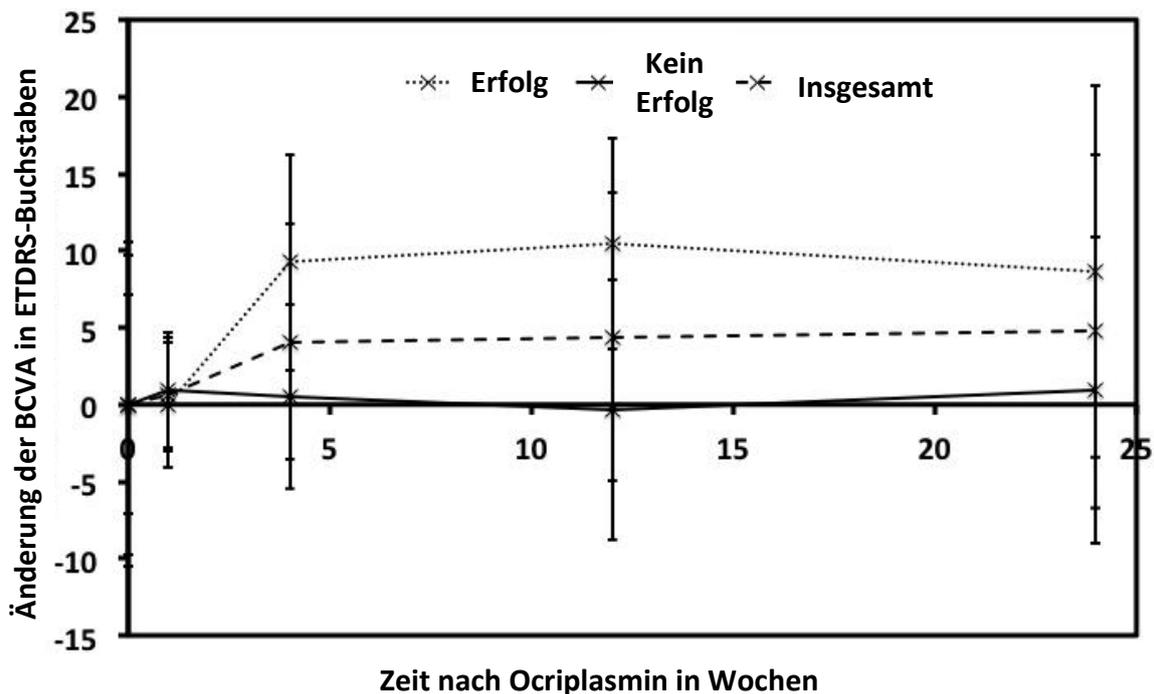


Abbildung 14: Darstellung der Veränderung der bestkorrigierten Sehschärfe bei Therapieerfolg, ohne Therapieerfolg sowie als Mittelwert aller Patienten in Wochen.

4.5 Entwicklung der bestkorrigierten Sehschärfe im Hinblick auf morphologische Unterschiede

Es wurde überprüft, inwieweit eine Korrelation zwischen den vor der Ocriplasmin-Injektion, sowohl klinisch als auch SD-OCT morphologisch, erhobenen Ausgangsdaten und der 24 Wochen nach der Injektion erhobenen bestkorrigierten Sehschärfe bestand. Dafür erfolgte abermals eine Einteilung der Patienten in die beiden Gruppen Therapieerfolg vs. kein Therapieerfolg. Es konnte kein Faktor identifiziert werden, der signifikant mit einem Anstieg der bestkorrigierten Sehschärfe korrelierte. Es zeigte sich lediglich der Trend, dass präinterventionell bestehende Defekte der ELM, der myoiden Zone sowie der ellipsoiden Zone, auch bei Therapieerfolg, mit einem geringeren Zugewinn an ETDRS-Buchstaben nach der Ocriplasmin-Injektion einhergingen, als präinterventionell SD-OCT morphologisch intakte äußere Netzhautschichten (Tabelle 3). In Abbildung 15 ist jeweils ein SD-OCT mit intakten und defekten äußeren Netzhautschichten vor der Ocriplasmin-Injektion dargestellt.

Ausgangsdaten	Erfolg: Zugewinn an ETDRS-Buchstaben ± SD		α	Kein Erfolg: Zugewinn an ETDRS-Buchstaben ± SD		α
	Vorhanden	Nicht vorhanden		Vorhanden	Nicht vorhanden	
Defekt der ELM	4 ± 9	13 ± 12	p = 0.2	-1 ± 7	3 ± 7	p = 0.2
Defekt der myoiden Zone	2 ± 8	13 ± 11	p = 0.1	3 ± 8	0 ± 7	p = 0.2
Defekt der ellipsoiden Zone	3 ± 3	11 ± 12	p = 0.2	3 ± 8	0 ± 7	p = 0.2
Defekt der Photorezeptor- außensegmente	5 ± 4	11 ± 13	p = 0.4	-1 ± 7	4 ± 8	p = 0.2
Zystoides Makulödem	10 ± 11	5 ± 10	p = 0.2	-1 ± 5	1 ± 8	p = 0.5

ERM	15 ± 0	8 ± 11	p = 0.5	-2 ± 7	2 ± 7	p = 0.3
Retinale Pseudozysten	7 ± 8	10 ± 12	p = 0.7	4 ± 10	0 ± 6	p = 0.4
Andere retinale Pathologien	7 ± 13	9 ± 11	p = 1.0	1 ± 9	1 ± 7	p = 0.6
Makulaforamen	14 ± 13	6 ± 10	p = 0.3	3 ± 8	0 ± 7	p = 0.5
Pseudophakie	12 ± 11	3 ± 5	p = 0.2	2 ± 7	-2 ± 8	p = 0.3

Tabelle 3: Darstellung der SD-OCT morphologischen und klinischen Ausgangsdaten in Bezug auf die Entwicklung der bestkorrigierten Sehschärfe beim letzten Follow-up bei den 13 Patienten mit Therapieerfolg und bei den 27 Patienten ohne Therapieerfolg. Es zeigte sich die Tendenz, dass präinterventionell intakte Netzhautaußenschichten einen positiven Einfluss die spätere bestkorrigierte Sehschärfe haben (hellgrau unterlegt).

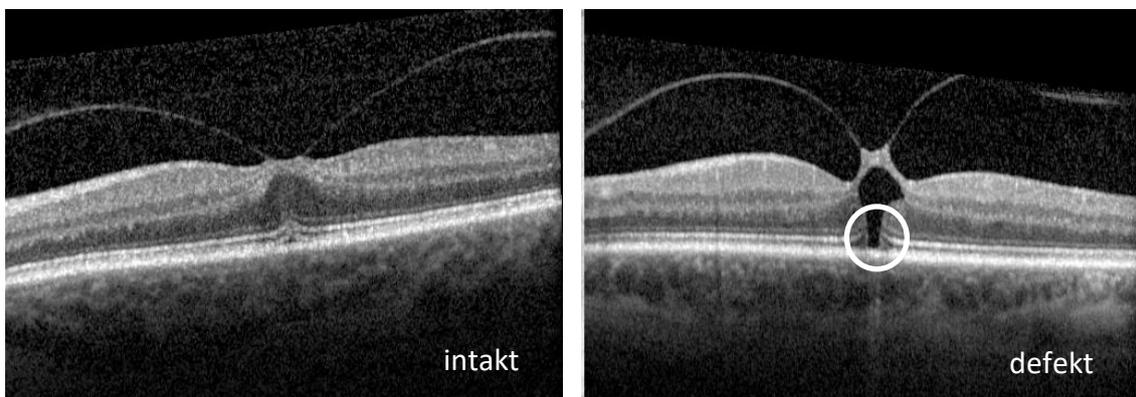


Abbildung 15: Links ist ein SD-OCT eines linken Auges einer 63-jährigen phaken Frau mit intakten äußeren Netzhautschichten vor der Ocriplasmin-Injektion abgebildet. Rechts ist ein SD-OCT eines linken Auges einer 65-jährigen phaken Frau dargestellt. Hier zeigt sich im SD-OCT eine Unterbrechung der äußeren Netzhautschichten im Bereich der Fovea vor der Ocriplasmin-Injektion (weißer Kreis) (Augenklinik der LMU München).

5 Diskussion

Zusammenfassung der Hauptergebnisse:

Nach der Neuzulassung des Medikaments Ocriplasmin zur pharmakologischen Vitreolyse wurde die vorliegende Studie durchgeführt, um dessen Wirkung bei der Anwendung im klinischen Alltag zu beurteilen. In diese Studie wurden 40 Patienten mit einem VMTS mit oder ohne zusätzliches Makulaforamen mit einem Durchmesser unter 400 µm eingeschlossen. Alle Patienten erhielten zwischen Juni 2013 und Mai 2014 eine einmalige intravitreale Injektion von 125 µg Ocriplasmin an der Augenklinik der LMU. Insgesamt war die Behandlung mit Ocriplasmin morphologisch bei 13 (32%) Augen erfolgreich, bei 27 Augen zeigte sich kein Therapieerfolg. Von diesen 27 Augen wurde bei 13 (33%) Augen eine nachfolgende Pars-plana-Vitrektomie durchgeführt. Morphologisch signifikant bessere Ergebnisse zeigten sich bei geringerer fovealer Dicke sowie bei Abwesenheit von ERM. Auch erreichten Patienten mit Therapieerfolg signifikant bessere Werte beim Zugewinn an Sehschärfe als Patienten ohne Therapieerfolg. Es konnte kein Parameter identifiziert werden der zeigte, dass Patienten ohne präinterventionell bestehenden Defekten in den äußeren Netzhautschichten einen größeren Zugewinn an Sehschärfe erreichten.

5.1 Diskussion des Therapieerfolges

In unserer Studie induzierte die intravitreale Injektion von Ocriplasmin zu 30% eine Lösung der vitreomakulären Traktion. Zu 50% kam es zu einem Verschluss eines Makulaforamens mit einem Durchmesser unter 250 µm sowie in 25% der Fälle zu einem Verschluss eines Makulaforamens mit einem Durchmesser zwischen 250 µm und 400 µm. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit jenen der MIVI-TRUST-Studien. Dort zeigte sich zu 26,5% eine Lösung der vitreomakulären Traktion, zu 58,3% ein Verschluss eines Makulaforamens mit einem Durchmesser unter 250 µm und zu 36,8% ein Verschluss eines Makulaforamens mit einem Durchmesser zwischen 250 µm und 400 µm [80]. Seit der Markteinführung von Ocriplasmin im März 2013 wurden die Ergebnisse weiterer Studien zur pharmakologischen Vitreolyse publiziert. Diese Studien zeigten sehr

unterschiedliche Erfolgsraten, von Ablösungsergebnissen zwischen 24,3% und 71% beim VMTS und Verschlussraten von Makulaforamina zwischen 16,7% und 80% [81-86]. Die Erfolgsraten waren stark abhängig vom Studiendesign. So berichten Novack et al. in einer Phase-II-Studie bei Patienten mit VMTS und zusätzlicher AMD von einer Lösung der vitreomakulären Traktion zu 24,3%. Dabei zeigte sich ein positiver Einfluss auf den Krankheitsverlauf der AMD, da weniger anti-VEGF Injektionen nötig waren, allerdings war dies ohne Signifikanz [86]. Warrow et al. berichten in einer retrospektiven Studie mit 35 Patienten über eine Lösung der vitreomakulären Traktion in 43% der Fälle und dem Verschluss von Makulaforamina zu 16,7% unter Einschluss von Patienten mit zusätzlichen retinalen Pathologien, wie AMD, NPDR, DMÖ, BRVO und vitelliformer makulärer Dystrophie [81]. Singh et al. hingegen zeigten eine Induktion der hinteren Glaskörperabhebung durch Ocriplasmin zu 47,1%. Die Makulaforamina verschlossen sich sogar zu 80%. Patienten mit zusätzlichen retinalen Pathologien wurden im Gegensatz zur Studie von Warrow et al. ausgeschlossen [82]. Sharma et al. schlossen 58 Augen in ihre Studie ein, von denen sich in 50% der Fälle die vitreomakuläre Traktion löste. Der Verschluss eines Makulaforamens gelang zu 27%. Auch hier wurden Patienten mit zusätzlichen retinalen Pathologien bei einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 8,7 Monaten eingeschlossen [83]. Bei Maier et al. zeigte sich die Lösung der VMT bei 71% der Augen (15 von 21 Augen) und der Verschluss von 40% der Makulaforamina (2 von 5 Augen). In dieser Studie wurden allerdings Patienten mit ERM und zusätzlichen okularen Begleiterkrankungen ausgeschlossen [85].

Es ist sinnvoll, strenge Indikationsstellungen festzulegen, da bei strenger Indikationsstellung unter Ausschluss von okularen Begleiterkrankungen und der Abwesenheit von ERM bessere Ergebnisse erzielt wurden [85].

Insgesamt zeigte sich sowohl in unserer Studie als auch in anderen bisher durchgeführten Studien [2, 81-83, 86], dass die pharmakologische Vitreolyse mittels Ocriplasmin eine geeignete Therapieoption ist, die jedoch nicht an die hohen Verschlussraten der etablierten Pars-Plana-Vitrektomie herankommt. Die Pars-Plana-Vitrektomie ist ein invasives Verfahren, bei der sich in über 95% der Fälle ein erfolgreicher anatomischer Verschluss eines Makulaforamens zeigte [87, 88]. Somit zeigten auch die Ergebnisse unserer Studie, dass die Pars-Plana-Vitrektomie auch

weiterhin der pharmakologischen Vitreolyse mittels Ocriplasmin hinsichtlich des klinischen Endpunktes dem Foramenverschluss überlegen ist.

Während des natürlichen Krankheitsverlaufs zeigten sich spontane Lösungsraten zwischen 11% und 47% [33-37]. Kam es zu keiner Spontanlösung, führte dies tendenziell zu einer weiteren Krankheitsprogression mit progredienter Sehverschlechterung und Verstärkung der Metamorphopsien [37]. Stalmans et al. zeigten in den MIVI-TRUST-Studien eine Lösung der vitreomakulären Traktion zu 26,5% nach einer einmaligen intravitrealen Injektion von 125 µg Ocriplasmin im Vergleich zum Placebo mit 10,1% bei Patienten mit VMTS [2]. In unserer Studie konnte keine Aussage hinsichtlich spontaner Ablösungsraten, unabhängig von der Wirkung von Ocriplasmin getroffen werden, da das Studienkollektiv keine Kontrollgruppe, die kein Ocriplasmin erhalten hatte, enthielt.

Sowohl in den MIVI-TRUST-Studien als auch in anderen bisher publizierten Studien erfolgte eine Auswertung hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils von Ocriplasmin [2, 81, 82]. Dabei waren die meisten Nebenwirkungen für die Patienten subjektiv zwar störend, aber passager und nicht bedrohlich. So traten in den MIVI-TRUST-Studien leichte Nebenwirkungen in insgesamt 68,4% der Fälle auf. Am häufigsten waren Floater, Photopsien sowie Einblutungen in die Bindehaut zu verzeichnen [2].

Komplikationen traten zu 7,7% auf, wobei die Bildung eines durchgreifenden Makulaforamens und eine Netzhautablösung am häufigsten beschrieben wurden [2]. In unserer Studie trat bei einem von 40 Augen als Komplikation eine Netzhautablösung auf. Das entspricht einem Anteil von 2,5%, und ist damit deutlich häufiger als von den MIVI-TRUST-Studien angegeben wurde (0,4%) [2]. Das Auftreten einer Netzhautablösung war nicht nur in unserer Studie sehr hoch, sondern konnte auch beim Vergleich mit anderen Studien bestätigt werden. So berichten Haynes et al. von den Ergebnissen einer Umfrage unter britischen vitreoretinalen Chirurgen über deren Erfahrung mit Ocriplasmin. Insgesamt wurden in die Auswertung dieser Studie 241 Augen miteinbezogen. Hier kam es sogar in 3,3% der Fälle zu einer Netzhautablösung [89]. Chatziralli et al. berichten in einer Metaanalyse von einer Netzhautablösung mit einem Anteil von 1,8% unter Berücksichtigung der Ergebnisse von insgesamt 874 Augen [90]. Die Netzhautablösung ist eine ernstzunehmende Komplikation, deren Auftreten dennoch in den MIVI-TRUST-

Studien möglicherweise unterschätzt wurde. Gerade deswegen ist es von Bedeutung, dass Patienten, die für die Behandlung mit Ocriplasmin in Frage kommen, suffizient über mögliche Nebenwirkungen aufgeklärt werden.

5.2 Vergleich der Ausgangsdaten hinsichtlich des Ergebnisses

Mit einem durchschnittlichen Alter von 73 Jahren war unser Patientenkollektiv in etwa gleich alt wie in bisher publizierten Studien [2, 81, 82]. Es ist bereits bekannt, dass Frauen häufiger von der Erkrankung betroffen sind [4]. So waren zwei Drittel unseres Patientenkollektivs weiblich. Aufgrund des sinkenden Östrogenspiegels während der Menopause nimmt die Hyaluronsäuresynthese ab, wodurch auch die Stabilität des Glaskörpers abnimmt und die Verflüssigung schneller voranschreitet [4, 5].

Obwohl sich bei unserem kleinen Patientenkollektiv in der Symptombdauer zwischen einem Therapieerfolg und keinem Therapieerfolg kein wesentlicher Unterschied zeigte, ist aus Studien bei Makulaforamenchirurgie bekannt, dass eine längere präoperative Symptombdauer das postoperative Ergebnis negativ beeinflusst [91, 92], da ein positiver Zusammenhang zwischen längerer Symptombdauer und der Destruktion der Makula besteht.

Subgruppen-Analysen der MIVI-TRUST Phase-III-Studien zeigten, dass folgende Kriterien eher zu einer Lösung der vitreomakulären Traktion führten: Alter unter 65 Jahre, phake Augen, durchgreifende Makulaforamina, Adhäsionsdurchmesser der VMT unter 1500 μm sowie die Abwesenheit von ERM [80]. Auch in anderen vorhergehenden Studien zeigten sich diesbezüglich ähnliche Ergebnisse [81-83, 93]. In unserer Studie hingegen stellte sich dieses Ergebnis nicht so deutlich dar. Bei der Korrelation der Ausgangsdaten mit den Ablösungsergebnissen zeigten sich lediglich geringe Unterschiede hinsichtlich des Alters, des Linsenstatus und eines durchgreifenden Makulaforamens. Da ohnehin nur Patienten mit einem Adhäsionsdurchmesser unter 1500 μm in die Studie eingeschlossen wurden, konnte bezüglich dieses Kriteriums keine Aussage getroffen werden. Einzig die Abwesenheit von ERM zeigte auch in unserer Studie signifikant bessere Ergebnisse (Tabelle 2).

Noch ist unklar, warum Ocriplasmin bei Vorhandensein einer ERM signifikant schlechtere Ergebnisse erzielt. Möglicherweise bilden ERM auf der ILM eine Barriere gegen die enzymatische Aktivität von Ocriplasmin [94].

Elektronenmikroskopische Aufnahmen zeigten, dass ERM sich in ihrer strukturellen Zusammensetzung unterscheiden. ERM vom Typ I enthalten Kollagen, ERM vom Typ II hingegen nicht [38, 95]. Kollagen ist ein Zielprotein der Protease Ocriplasmin, wodurch wahrscheinlich nur ERM vom Typ I für eine erfolgreiche pharmakologische Vitreolyse in Frage kommen [20]. Klinisch ist das aber von untergeordneter Relevanz, da präoperativ nicht feststellbar ist, um welche Art von ERM es sich handelt. In der vorliegenden Studie löste sich nur bei einem Patienten mit ERM die Traktion. Möglicherweise handelte es sich bei dieser ERM um eine ERM vom Typ I. Somit könnte es sich bei den neun Patienten mit ERM, bei denen die Behandlung mit Ocriplasmin nicht erfolgreich war, um ERM vom Typ II handeln.

War die Verdickung der Fovea vor der Ocriplasmin-Injektion nicht so stark ausgeprägt, zeigten sich signifikant bessere Ablösungsergebnisse. Haftet der Glaskörper noch fest an seiner Unterlage an, übt die Traktionskraft einen Zug auf die Netzhaut aus. Dadurch kommt es zu einer stärkeren Verdickung der Netzhaut. Durch die feste Adhäsion des Glaskörpers an die ILM könnte die enzymatische Aktivität von Ocriplasmin zu schwach sein, um eine vollständige Lösung des hinteren Glaskörpers zu induzieren. Die durchschnittliche foveale Dicke vor der Injektion von Ocriplasmin betrug bei Maier et al. 355 μm (Lösungsrate 71%) [85]. Singh et al. berichten von einer mittleren zentralen Netzhautdicke von 371 μm (Lösungsrate 47,1%) [82]. In unserer Studie betrug sie hingegen im Mittel 428 μm (Lösungsrate 32%). Anzumerken ist aber, dass in beiden Studien Patienten mit zusätzlichen retinalen Pathologien ausgeschlossen wurden. In unserer Studie könnten auch diese retinalen Begleiterkrankungen zu einer durchschnittlich stärkeren Verdickung der Fovea beigetragen haben.

Kleinere durchgreifende Makulaforamina in Verbindung mit einem VMTS zeigten in unserer Studie eher die Tendenz, sich nach der Ocriplasmin-Injektion zu verschließen (176 \pm 71 μm vs. 257 \pm 99 μm Durchmesser, $p = 0,14$). In weiteren Subgruppenanalysen der MIVI-TRUST-Studien ergab sich ein mittlerer Durchmesser von 282,7 μm bei

durchgreifenden Makulaforamina in der Ocriplasmin-Gruppe. Auch hier zeigten kleine durchgreifende Makulaforamina mit einem Durchmesser unter 250 µm höhere Verschlussraten als mittlere durchgreifende Makulaforamina mit einem Durchmesser zwischen 250 µm und 400 µm (58,3% vs. 36,8%). Bei großen durchgreifenden Makulaforamina mit einem Durchmesser über 400 µm zeigte die pharmakologische Vitreolyse keine Wirkung [96]. Während des natürlichen Verlaufs dieser Erkrankung neigen durchgreifende Makulaforamina tendenziell zu einer zunehmenden Größenprogression als zu einer Verminderung des Durchmessers oder zu einem anatomischen Verschluss des Foramens [42]. Auch in einer Studie aus der Makulaforamenchirurgie mittels Pars-plana-Vitrektomie und Peeling zeigte sich, dass der präoperative Durchmesser des Makulaforamens entscheidend für den postoperativen Verschluss ist. So sprachen Makulaforamina mit einem präoperativen Durchmesser von unter 400 µm besser auf eine chirurgische Behandlung an, als solche mit einem präoperativen Durchmesser von mehr als 400 µm [97].

Noch ist nicht bekannt, ob und inwieweit die Lösung der vitreomakulären Traktion den Verschluss eines Makulaforamens beeinflusst, da der Verschluss eines Makulaforamens nicht unbedingt mit einer Lösung der Traktion einhergeht [96].

5.3 Funktionelles Ergebnis gemessen an der bestkorrigierten Sehschärfe

In unserer Studie korrelierte die Lösung der vitreomakulären Traktion oder der Verschluss eines durchgreifenden Makulaforamens mit einer Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe von durchschnittlich zwei Zeilen. Persistierte die Traktion hingegen, wurde kein Zugewinn an bestkorrigierter Sehschärfe erreicht.

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch in den MIVI-TRUST-Studien und bei Sharma et al. [2, 83]. In beiden Studien zeigte sich eine signifikante Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe um zwei oder mehr Zeilen bei Patienten, bei denen die pharmakologische Vitreolyse zu einer Induktion einer hinteren Glaskörperabhebung führte.

Ähnlich wie hier berichten auch Studien nach operativer Vitrektomie bei symptomatischem VMTS oder bei durchgreifendem Makulaforamen über eine signifikante Verbesserung der postoperativen bestkorrigierten Sehschärfe [98, 99].

Dies steht im Gegensatz zur Studie von Singh et al., dort zeichnete sich bezüglich der Entwicklung der bestkorrigierten Sehschärfe nur ein Trend in Richtung einer Verbesserung ab. Andere Studien wiederum sahen nur eine verzögerte oder überhaupt keine Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe [85]. Auch von einem transienten, komplett reversiblen Sehverlust von zwei Zeilen wurde berichtet [100]. Dies steht möglicherweise in Zusammenhang mit einer Ansammlung von subretinaler Flüssigkeit durch eine transiente RPE-Dysfunktion nach Lösung der Traktion oder dem Verschluss eines durchgreifenden Makulaforamens. Auch eine kurzzeitige Zunahme der Traktionskräfte in Verbindung mit einem passageren Verlust der Integrität der Photorezeptoren wäre denkbar [101]. So zeigten Studien aus der Makulaforamenchirurgie, dass die Besserung der bestkorrigierten Sehschärfe bis zu fünf Jahre dauern kann [102, 103].

In der Literatur wurde die Lösung der vitreomakulären Traktion bei den meisten Patienten im Schnitt nach einer Woche angegeben [81, 82]. In unserer Studie zeigte sich nach ca. einer Woche ein deutlicher Anstieg der bestkorrigierten Sehschärfe (Abbildung 14). So steht die Lösung der vitreomakulären Traktion in Zusammenhang mit einer Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe.

Aufgrund der hohen autoproteolytischen Aktivität von Ocriplasmin, aber auch durch die rasche Inaktivierung durch endogene Serinproteasen, beschränkt sich die enzymatische Aktivität auf wenige Tage [104]. So waren die Enzymlevels von Ocriplasmin eine Woche nach der Applikation in den Glaskörper vergleichbar mit jenen einer Kontrollgruppe, die ein Placebo erhielten [105].

5.4 Morphologie und funktionelles Ergebnis

Insbesondere bei chirurgischer Intervention durch Peeling zur Entfernung von ERM zeigten sich, bedingt durch ein mechanisches Trauma während der Operation, temporäre Defekte im Bereich der Photorezeptorschichten. Diese Defekte sind meist komplett reversibel [106, 107]. Auch bei der pharmakologischen Vitreolyse mittels Ocriplasmin wurde von einem transienten Verlust der ellipsoiden Zone berichtet [81-83, 108-110]. Die Ursache dafür ist nicht bekannt. Einerseits wäre ebenfalls eine

mechanische Ursache durch eine Verstärkung der Traktionskraft vor der Lösung der vitreomakulären Traktion vorstellbar [111]. Andererseits wäre auch eine unspezifische Toxizität durch Ocriplasmin im Bereich der Netzhaut möglich [111]. Denkbar ist auch, dass die enzymatische Wirkung von Ocriplasmin nicht nur auf das vitreomakuläre Interface beschränkt ist, sondern auch die verschiedenen Schichten der Netzhaut miteinbezieht. Dies ist bedingt durch den Aufbau der Netzhaut. Fibronectin und Laminin, die Zielproteine von Ocriplasmin, sind nicht nur Bestandteile des vitreomakulären Interface, sondern vor allem Laminin ist auch am Aufbau mehrerer Netzhautschichten beteiligt [112].

5.5 Stärken und Limitierungen der Studie

Nach bestem Kenntnis der Literatur handelt es sich bei dieser Studie um eine der größten Nachbeobachtungsstudien mit sehr vielen Patienten bei einer seltenen Erkrankung wie dem vitreomakulären Traktionssyndrom auch in Verbindung mit einem Makulaforamen. Durch die große Anzahl an Patienten, aber vor allem auch aufgrund der Vielzahl an erhobenen klinischen und OCT-morphologischen Parametern, insbesondere unter Einbeziehung von myoider, ellipsoider Zone und den Photorezeptoraußensegmenten, konnte ein guter Stichprobenumfang erzielt werden, sodass sich eine umfangreiche Aussage im Hinblick auf eine zukünftige klinische Anwendung von Ocriplasmin treffen lässt.

Wie jede Studie beinhaltet auch diese Limitierungen. Insgesamt war der Beobachtungszeitraum mit nur 24 Wochen sehr kurz. In Analogie zu vorangegangenen Studien konnte dadurch keine Aussage zu Langzeitergebnissen und erst später auftretenden Langzeitnebenwirkungen bzw. Komplikationen getroffen werden.

Letztendlich handelt es sich bei der Auswertung der SD-OCT-Bilder immer um eine subjektive Bewertung, die abhängig vom Untersucher ist. Die Aufnahmetechnik des OCT beruht auf dem Verfahren der Interferometrie, bei dem durch die Überlagerung von Lichtwellen, Bilder entstehen. Daher kann es durch Auftreten von Artefakten und Abbildungsfehlern zu Fehlern bei der Interpretation der Bilder kommen.

5.6 Schlussfolgerung und Ausblick

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass die pharmakologische Vitreolyse mittels intravitrealer Injektion von Ocriplasmin bei symptomatischem VMTS auch mit assoziiertem Makulaforamen kleiner als 400 μm eine geeignete Therapieoption ist. Allerdings sollte die Indikation zur pharmakologischen Vitreolyse sorgfältig gestellt werden.

Größere morphologische und funktionelle Erfolgsaussichten haben Patienten bei Abwesenheit von ERM, bei geringer fovealer Dicke ohne Destruktion der Makula sowie bei einem kleinen Makulaforamen mit einem Durchmesser unter 250 μm .

Ausblickend sollten zukünftig weitere Studien mit längeren Beobachtungszeiträumen durchgeführt werden, um eine toxische Wirkung von Ocriplasmin im Langzeitverlauf auszuschließen. Schlussendlich sollten prospektive, randomisierte Studien mit einem direkten Vergleich von Vitrektomie und Vitreolyse durchgeführt werden, damit genaue Indikationskriterien gestellt werden können, um zukünftig die Behandlung mit Ocriplasmin so effektiv wie möglich zu gestalten.

6 Zusammenfassung

Das Medikament Ocriplasmin wurde im März 2013 zur intravitrealen Behandlung eines vitreomakulären Traktionssyndroms (VMTS) mit oder ohne Makulaforamen unter 400 µm Durchmesser in der europäischen Union zugelassen.

Ziel der durchgeführten Untersuchung war daher, die Wirksamkeit von Ocriplasmin bei der Anwendung im klinischen Alltag, anhand OCT-morphologischer und funktioneller Parameter, zu evaluieren.

Hierfür wurden Patienten mit der Diagnose VMTS, mit einer Anheftung von ≤ 1500 µm Durchmesser, auch in Zusammenhang mit einem Makulaforamen mit einem Durchmesser ≤ 400 µm, untersucht. Alle Patienten erhielten zwischen Juni 2013 und Mai 2014 eine einmalige intravitreale Injektion von 125 µg Ocriplasmin an der Augenklinik der LMU. Primärer Endpunkt war die nichtchirurgische, morphologisch vollständige Lösung der vitreomakulären Traktion im SD-OCT. Sekundäre Endpunkte waren der nichtchirurgische Verschluss eines Makulaforamens, die bestkorrigierte Sehschärfe und die Integrität der ELM, der myoiden und der ellipsoiden Zone.

Von insgesamt 40 Patienten waren 65% weiblich, der Altersdurchschnitt lag bei 73 Jahren. Es profitierten insgesamt 13 (32%) Patienten von der Injektion von Ocriplasmin, davon 8 (30%) von 28 Patienten mit VMTS, 4 (50%) von 8 Patienten mit einem Makulaforamen unter 250 µm und 1 (25%) von 4 Patienten mit einem Makulaforamen zwischen 250 und 400 µm. Eine Vitrektomie wurde bei 13 (33%) Patienten nach im Mittel 72,5 Tagen durchgeführt. Ein statistisch signifikanter ($p < 0,05$) Therapieerfolg wurde bei geringerer fovealer Dicke und bei Abwesenheit von ERM gesehen. Bei Patienten mit Therapieerfolg war die bestkorrigierte Sehschärfe nach der Behandlung signifikant besser als bei der Gruppe ohne Therapieerfolg.

Die pharmakologische Vitreolyse eignet sich als alternatives Behandlungskonzept zur herkömmlichen Vitrektomie im klinischen Alltag. Da aber nicht alle Patienten gleichermaßen von der Behandlung profitieren, sollten daher in zukünftigen Studien genaue Indikationskriterien identifiziert werden, um die Therapie mit Ocriplasmin so effektiv wie möglich gestalten zu können.

7 Literaturverzeichnis

1. Schumann, R.G., et al., *Pathophysiology of Vitreo-Macular Interface*, in *Diseases of the Vitreo-Macular Interface*, A. Girach and M.D. de Smet, Editors. 2014, Springer-Verlag: Berlin Heidelberg. p. 43-53.
2. Stalmans, P., et al., *Enzymatic vitreolysis with ocriplasmin for vitreomacular traction and macular holes*. N Engl J Med, 2012. 367(7): p. 606-615.
3. Stalmans, P., et al., *OCT-based interpretation of the vitreomacular interface and indications for pharmacologic vitreolysis*. Retina, 2013. 33(10): p. 2003-2011.
4. Johnson, M.W., *Perifoveal vitreous detachment and its macular complications*. Trans Am Ophthalmol Soc, 2005. 103: p. 537-567.
5. Chuo, J.Y., et al., *Risk factors for posterior vitreous detachment: a case-control study*. Am J Ophthalmol, 2006. 142(6): p. 931-937.
6. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002381/human_med_001629.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. [zitiert 2017, 29.04.2017].
7. Provis, J.M., et al., *Adaptation of the central retina for high acuity vision: cones, the fovea and the avascular zone*. Prog Retin Eye Res, 2013. 35: p. 63-81.
8. Hendrickson, A.E., *Primate foveal development: a microcosm of current questions in neurobiology*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1994. 35(8): p. 3129-3133.
9. Staurenghi, G., et al., *Proposed Lexicon for Anatomic Landmarks in Normal Posterior Segment Spectral-Domain Optical Coherence Tomography: The IN*OCT Consensus*. Ophthalmology, 2014. 121(8): p. 1572-1578.
10. Curcio, C.A., et al., *Human photoreceptor topography*. J Comp Neurol, 1990. 292(4): p. 497-523.
11. Watson, A.B., *A formula for human retinal ganglion cell receptive field density as a function of visual field location*. J Vis, 2014. 14(7): p. 15.

12. Duker, J.S., et al., *The International Vitreomacular Traction Study Group classification of vitreomacular adhesion, traction, and macular hole*. *Ophthalmology*, 2013. 120(12): p. 2611-2619.
13. Sebag, J., *Anomalous posterior vitreous detachment: a unifying concept in vitreo-retinal disease*. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2004. 242(8): p. 690-698.
14. Bishop, P., *The biochemical structure of mammalian vitreous*. *Eye (Lond)*, 1996. 10 (Pt 6): p. 664-670.
15. Bishop, P.N., *Structural macromolecules and supramolecular organisation of the vitreous gel*. *Prog Retin Eye Res*, 2000. 19(3): p. 323-344.
16. Bishop, P.N., *Vitreous as a substrate for vitreolysis*. *Dev Ophthalmol*, 2009. 44: p. 7-19.
17. Gekeler, K., et al., *The role of the vitreous body in diseases of neighboring structures*. *Der Ophthalmologe*, 2015. 112(7): p. 564-571.
18. Holekamp, N.M., et al., *Vitreotomy surgery increases oxygen exposure to the lens: a possible mechanism for nuclear cataract formation*. *Am J Ophthalmol*, 2005. 139(2): p. 302-310.
19. Hindson, V.J., et al., *Opticin binds to heparan and chondroitin sulfate proteoglycans*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005. 46(12): p. 4417-4423.
20. Kampik, A., *Pathology of epiretinal membrane, idiopathic macular hole, and vitreomacular traction syndrome*. *Retina*, 2012. 32 Suppl 2: p. S194-198; discussion S198-199.
21. Kishi, S., et al., *Vitreous cortex remnants at the fovea after spontaneous vitreous detachment*. *Int Ophthalmol*, 1986. 9(4): p. 253-260.
22. Haritoglou, C., et al., *[Pharmacological vitreolysis]*. *Ophthalmologe*, 2013. 110(10): p. 935-940.
23. Weber-Krause, B., et al., *[Incidence of posterior vitreous detachment in the elderly]*. *Ophthalmologe*, 1997. 94(9): p. 619-623.

24. Hikichi, T., et al., *Ocular conditions associated with posterior vitreous detachment in young patients*. *Ophthalmic Surg Lasers*, 1996. 27(9): p. 782-786.
25. Uchino, E., et al., *Initial stages of posterior vitreous detachment in healthy eyes of older persons evaluated by optical coherence tomography*. *Arch Ophthalmol*, 2001. 119(10): p. 1475-1479.
26. Jaffe, N.S., *Complications of acute posterior vitreous detachment*. *Arch Ophthalmol*, 1968. 79(5): p. 568-571.
27. Sebag, J., *Vitreoschisis*. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2008. 246(3): p. 329-332.
28. Johnson, M.W., *Posterior vitreous detachment: evolution and complications of its early stages*. *Am J Ophthalmol*, 2010. 149(3): p. 371-382 e371.
29. Johnson, M.W., *Posterior vitreous detachment: evolution and role in macular disease*. *Retina*, 2012. 32 Suppl 2: p. S174-178.
30. Krebs, I., et al., *Posterior vitreomacular adhesion: a potential risk factor for exudative age-related macular degeneration?* *Am J Ophthalmol*, 2007. 144(5): p. 741-746.
31. Gandorfer, A., *Diffuse diabetic macular edema: pathology and implications for surgery*. *Dev Ophthalmol*, 2007. 39: p. 88-95.
32. Schepens, C.L., et al., *Role of the vitreous in cystoid macular edema*. *Surv Ophthalmol*, 1984. 28 Suppl: p. 499-504.
33. John, V.J., et al., *Clinical course of vitreomacular adhesion managed by initial observation*. *Retina*, 2014. 34(3): p. 442-446.
34. Odrobina, D., et al., *Long-term evaluation of vitreomacular traction disorder in spectral-domain optical coherence tomography*. *Retina*, 2011. 31(2): p. 324-331.
35. Dimopoulos, S., et al., *Rate and timing of spontaneous resolution in a vitreomacular traction group: should the role of watchful waiting be re-evaluated*

- as an alternative to ocriplasmin therapy?* Br J Ophthalmol, 2015. 99(3): p. 350-353.
36. Stalmans, P., *A retrospective cohort study in patients with tractional diseases of the vitreomacular interface (ReCoVit)*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2016. 254(4): p. 617-628.
 37. Hikichi, T., et al., *Course of vitreomacular traction syndrome*. Am J Ophthalmol, 1995. 119(1): p. 55-61.
 38. Gandorfer, A., et al., *Residual cellular proliferation on the internal limiting membrane in macular pucker surgery*. Retina, 2012. 32(3): p. 477-485.
 39. Ng, C.H., et al., *Prevalence and risk factors for epiretinal membranes in a multi-ethnic United States population*. Ophthalmology, 2011. 118(4): p. 694-699.
 40. Zhao, F., et al., *Epiretinal cell proliferation in macular pucker and vitreomacular traction syndrome: analysis of flat-mounted internal limiting membrane specimens*. Retina, 2013. 33(1): p. 77-88.
 41. Gaudric, A., et al., *Macular hole formation: new data provided by optical coherence tomography*. Arch Ophthalmol, 1999. 117(6): p. 744-751.
 42. Kim, J.W., et al., *Prospective randomized trial of vitrectomy or observation for stage 2 macular holes. Vitrectomy for Macular Hole Study Group*. Am J Ophthalmol, 1996. 121(6): p. 605-614.
 43. Singh, A.J., et al., *Is axial length a risk factor for idiopathic macular hole formation?* Int Ophthalmol, 2012. 32(4): p. 393-396.
 44. Kobayashi, H., et al., *Macular hole and myopic refraction*. Br J Ophthalmol, 2002. 86(11): p. 1269-1273.
 45. Johnson, R.N., et al., *Traumatic macular hole: observations, pathogenesis, and results of vitrectomy surgery*. Ophthalmology, 2001. 108(5): p. 853-857.
 46. Yu, W., et al., *Spectral-domain optical coherence tomography characteristics of macular contusion trauma*. Ophthalmic Res, 2012. 47(4): p. 220-224.

47. Amsler, M., *L'Examen qualitatif de la fonction maculaire*. Ophthalmologica, 1947. 114(4-5): p. 248-261.
48. Drexler, W., *Methodological advancements*. Der Ophthalmologe, 2004. 101(8): p. 804-812.
49. Fujimoto, J.G., et al., *Optical biopsy and imaging using optical coherence tomography*. Nat Med, 1995. 1(9): p. 970-972.
50. Gabriele, M.L., et al., *Three dimensional optical coherence tomography imaging: advantages and advances*. Prog Retin Eye Res, 2010. 29(6): p. 556-579.
51. Gabriele, M.L., et al., *Optical coherence tomography: history, current status, and laboratory work*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011. 52(5): p. 2425-2436.
52. Huttmann, G., et al., *[Optical coherence tomography: from retina imaging to intraoperative use - a review]*. Klin Monbl Augenheilkd, 2009. 226(12): p. 958-964.
53. Drexler, W., et al., *Optical coherence tomography today: speed, contrast, and multimodality*. J Biomed Opt, 2014. 19(7): p. 071412.
54. Fercher, A.F., et al., *Eye-length measurement by interferometry with partially coherent light*. Opt Lett, 1988. 13(3): p. 186-188.
55. Huang, D., et al., *Optical coherence tomography*. Science, 1991. 254(5035): p. 1178-1181.
56. Drexler, W., et al., *Ultrahigh-resolution ophthalmic optical coherence tomography*. Nat Med, 2001. 7(4): p. 502-507.
57. Hee, M.R., et al., *Optical coherence tomography of macular holes*. Ophthalmology, 1995. 102(5): p. 748-756.
58. Machemer, R., et al., *Vitrectomy: a pars plana approach*. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol, 1971. 75(4): p. 813-820.

59. Schumann, R.G., et al., *Sequential epiretinal membrane removal with internal limiting membrane peeling in brilliant blue G-assisted macular surgery*. Br J Ophthalmol, 2010. 94(10): p. 1369-1372.
60. Sebag, J., *Pharmacologic vitreolysis*. Retina, 1998. 18(1): p. 1-3.
61. [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR -
Public assessment report/human/002381/WC500142228.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002381/WC500142228.pdf). [zitiert 2014, 06.11.2014].
62. Aerts, F., et al., *Mechanism of inactivation of ocriplasmin in porcine vitreous*. Biophysical Chemistry, 2012. 165–166(0): p. 30-38.
63. Noppen, B., et al., *Autolytic degradation of ocriplasmin: a complex mechanism unraveled by mutational analysis*. Protein Eng Des Sel, 2014. 27(7): p. 215-223.
64. de Smet, M.D., et al., *Microplasmin: ex vivo characterization of its activity in porcine vitreous*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2009. 50(2): p. 814-819.
65. Gandorfer, A., et al., *Vitreoretinal morphology of plasmin-treated human eyes*. Am J Ophthalmol, 2002. 133(1): p. 156-159.
66. Wang, Z.L., et al., *PVD following plasmin but not hyaluronidase: implications for combination pharmacologic vitreolysis therapy*. Retina, 2005. 25(1): p. 38-43.
67. Hikichi, T., et al., *Intravitreal injection of hyaluronidase cannot induce posterior vitreous detachment in the rabbit*. Retina, 2000. 20(2): p. 195-198.
68. Sebag, J., *Molecular biology of pharmacologic vitreolysis*. Trans Am Ophthalmol Soc, 2005. 103: p. 473-494.
69. Bishop, P.N., et al., *Effects of hyaluronan lyase, hyaluronidase, and chondroitin ABC lyase on mammalian vitreous gel*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1999. 40(10): p. 2173-2178.
70. Wang, F., et al., *Safety and efficacy of dispase and plasmin in pharmacologic vitreolysis*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2004. 45(9): p. 3286-3290.

71. Gandorfer, A., et al., *Ultrastructure of the vitreoretinal interface following plasmin assisted vitrectomy*. Br J Ophthalmol, 2001. 85(1): p. 6-10.
72. Gandorfer, A., et al., *Plasmin-assisted vitrectomy eliminates cortical vitreous remnants*. Eye (Lond), 2002. 16(1): p. 95-97.
73. Gandorfer, A., et al., *Posterior vitreous detachment induced by microplasmin*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2004. 45(2): p. 641-647.
74. Chen, W., et al., *Enzymatic vitreolysis with recombinant microplasminogen and tissue plasminogen activator*. Eye (Lond), 2008. 22(2): p. 300-307.
75. Chen, W., et al., *Microplasmin degrades fibronectin and laminin at vitreoretinal interface and outer retina during enzymatic vitrectomy*. Curr Eye Res, 2009. 34(12): p. 1057-1064.
76. de Smet, M.D., et al., *Microplasmin intravitreal administration in patients with vitreomacular traction scheduled for vitrectomy: the MIVI I trial*. Ophthalmology, 2009. 116(7): p. 1349-1355, 1355 e1341-1342.
77. Stalmans, P., et al., *Intravitreal injection of microplasmin for treatment of vitreomacular adhesion: results of a prospective, randomized, sham-controlled phase II trial (the MIVI-IIT trial)*. Retina, 2010. 30(7): p. 1122-1127.
78. Told, R., et al., *[Early treatment diabetic retinopathy study (ETDRS) visual acuity]*. Ophthalmologie, 2013. 110(10): p. 960-965.
79. [http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR -
_Product_Information/human/002381/WC500142158.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002381/WC500142158.pdf). [zitiert 2016,
18.08.2016].
80. Haller, J.A., et al., *Efficacy of Intravitreal Ocriplasmin for Treatment of Vitreomacular Adhesion: Subgroup Analyses from Two Randomized Trials*. Ophthalmology, 2014. 122(1): p. 117-122.

81. Warrow, D.J., et al., *Treatment outcomes and spectral-domain optical coherence tomography findings of eyes with symptomatic vitreomacular adhesion treated with intravitreal ocriplasmin*. Am J Ophthalmol, 2015. 159(1): p. 20-30.e21.
82. Singh, R.P., et al., *Anatomical and visual outcomes following ocriplasmin treatment for symptomatic vitreomacular traction syndrome*. Br J Ophthalmol, 2014. 98(3): p. 356-360.
83. Sharma, P., et al., *Efficacy of intravitreal ocriplasmin on vitreomacular traction and full-thickness macular holes*. Am J Ophthalmol, 2015. 159(5): p. 861-867.e862.
84. Lommatzsch, A.P., et al., *[Initial Clinical Experience in the Treatment of Vitreomacular Traction and Macular Holes with Ocriplasmin.]*. Klin Monbl Augenheilkd, 2014. 231(9): p. 909-914.
85. Maier, M., et al., *[Pharmacological vitreolysis with ocriplasmin as a treatment option for symptomatic focal vitreomacular traction with or without macular holes ($\leq 400 \mu\text{m}$) compared to tranconjunctival vitrectomy]*. Ophthalmologe, 2016. 114(2): p. 148-154.
86. Novack, R.L., et al., *Safety of intravitreal ocriplasmin for focal vitreomacular adhesion in patients with exudative age-related macular degeneration*. Ophthalmology, 2015. 122(4): p. 796-802.
87. Schumann, R.G., et al., *Vitrectomy for persistent macular holes following ocriplasmin injection: A Comparative Multicenter Study*. Retina, 2017. 37(12): p. 2295-2303.
88. Greven, M.A., et al., *Vitrectomy After ocriplasmin for Vitreomacular adhesion Or Macular hole (VAVOOM) study*. Br J Ophthalmol, 2016. 100(9): p. 1211-1215.
89. Haynes, R.J., et al., *Real world outcomes of ocriplasmin use by members of the British and Eire Association of Vitreoretinal Surgeons*. Eye (Lond), 2016. 31(1): p. 107-112.

90. Chatziralli, I., et al., *Ocriplasmin use for vitreomacular traction and macular hole: A meta-analysis and comprehensive review on predictive factors for vitreous release and potential complications*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2016. 254(7): p. 1247-1256.
91. Rice, T.A., et al., *Prognostic factors in vitrectomy for epiretinal membranes of the macula*. Ophthalmology, 1986. 93(5): p. 602-610.
92. Thompson, J.T., et al., *The results of vitreous surgery for chronic macular holes*. Retina, 1997. 17(6): p. 493-501.
93. Kim, B.T., et al., *Initial outcomes following intravitreal ocriplasmin for treatment of symptomatic vitreomacular adhesion*. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina, 2013. 44(4): p. 334-343.
94. Schumann, R.G., et al., *Pathology of Internal Limiting Membrane Specimens Following Intravitreal Injection of Ocriplasmin*. Am J Ophthalmol, 2015. 160(4): p. 767-778.
95. Gandorfer, A., et al., *Epiretinal pathology of vitreomacular traction syndrome*. Br J Ophthalmol, 2002. 86(8): p. 902-909.
96. Dugel, P.U., et al., *Characterization of Anatomic and Visual Function Outcomes in Patients With Full-Thickness Macular Hole in Ocriplasmin Phase 3 Trials*. Am J Ophthalmol, 2015. 160(1): p. 94-99.e91.
97. Ip, M.S., et al., *Anatomical outcomes of surgery for idiopathic macular hole as determined by optical coherence tomography*. Arch Ophthalmol, 2002. 120(1): p. 29-35.
98. Witkin, A.J., et al., *Anatomic and visual outcomes of vitrectomy for vitreomacular traction syndrome*. Ophthalmic Surg Lasers Imaging, 2010. 41(4): p. 425-431.
99. Mester, V., et al., *Internal limiting membrane removal in the management of full-thickness macular holes*. Am J Ophthalmol, 2000. 129(6): p. 769-777.

100. Quezada-Ruiz, C., et al., *Outer retina reflectivity changes on sd-oct after intravitreal ocriplasmin for vitreomacular traction and macular hole*. *Retina*, 2015. 35(6): p. 1144-1150.
101. Itoh, Y., et al., *Assessment of retinal alterations after intravitreal ocriplasmin with spectral-domain optical coherence tomography*. *Ophthalmology*, 2014. 121(12): p. 2506-2507.e2502.
102. Scott, I.U., et al., *Long-term anatomic and visual acuity outcomes after initial anatomic success with macular hole surgery*. *Am J Ophthalmol*, 2003. 135(5): p. 633-640.
103. Leonard, R.E., 2nd, et al., *Long-term visual outcomes in patients with successful macular hole surgery*. *Ophthalmology*, 1997. 104(10): p. 1648-1652.
104. de Smet, M.D., et al., *Pharmacokinetics of ocriplasmin in vitreous*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012. 53(13): p. 8208-8213.
105. Stalmans, P., et al., *Vitreous levels of active ocriplasmin following intravitreal injection: results of an ascending exposure trial*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013. 54(10): p. 6620-6627.
106. Ahn, S.J., et al., *Photoreceptor change and visual outcome after idiopathic epiretinal membrane removal with or without additional internal limiting membrane peeling*. *Retina*, 2014. 34(1): p. 172-181.
107. Inoue, M., et al., *Inner segment/outer segment junction assessed by spectral-domain optical coherence tomography in patients with idiopathic epiretinal membrane*. *Am J Ophthalmol*, 2010. 150(6): p. 834-839.
108. Freund, K.B., et al., *Correlation of transient vision loss with outer retinal disruption following intravitreal ocriplasmin*. *Eye (Lond)*, 2013. 27(6): p. 773-774.
109. Reiss, B., et al., *Transient vision loss after ocriplasmin injection*. *Retina*, 2015. 35(6): p. 1107-1110.

110. Chatziralli, I., et al., *Real-life experience after intravitreal ocriplasmin for vitreomacular traction and macular hole: a spectral-domain optical coherence tomography prospective study*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2016. 254(2): p. 223-233.
111. Fahim, A.T., et al., *Acute panretinal structural and functional abnormalities after intravitreal ocriplasmin injection*. JAMA Ophthalmol, 2014. 132(4): p. 484-486.
112. Libby, R.T., et al., *Laminin expression in adult and developing retinae: evidence of two novel CNS laminins*. J Neurosci, 2000. 20(17): p. 6517-6528.

8 Publikation

Aus Teilen dieser Arbeit entstand folgende Publikation:

Wertheimer C., Haritoglou C., Laubichler P., Wolf A., **Kaessmann K.**, Schumann R.G., Priglinger S., Mayer W.J., *Impact of preoperative SD-OCT findings in the use of intravitreal Ocriplasmin in a clinical setting.* Ophthalmologica - The European Retina Journal

9 Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bei Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Wolfgang Mayer für die Überlassung des Themas bedanken.

Herrn Dr. med. univ. Peter Laubichler danke ich für die ausgezeichnete Unterstützung bei der Zusammentragung der Daten, sowie Herrn Dr. med. Christian Wertheimer für die großartige Unterstützung bei der Auswertung der statistischen Daten und die Betreuung dieser Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt auch allen Mitarbeitern der Augenklinik der LMU München, die mir mit Rat und Tat zur Seite standen, sowie den Patienten, die durch ihre Teilnahme diese Studie erst ermöglicht haben.

Auch gilt mein Dank meiner Familie, für die Unterstützung während des Studiums.

10 Eidesstattliche Versicherung

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Kathrin Kässmann, erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Die pharmakologische Vitreolyse mittels Ocriplasmin beim vitreomakulären
Traktionssyndrom: SD-OCT-morphologische Veränderungen und klinischer Verlauf

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient
und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind,
als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle
einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in
ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung des akademischen Grades
eingereicht wurde.

Salzburg, den 15.01.2018

Kathrin Kässmann