

Aus dem Zentrum für Augenheilkunde der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Allgemeine Augenheilkunde
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. C. Cursiefen

Lokale Komplementaktivierung bei der altersabhängigen Makuladegeneration

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Marlin Steinhauer
aus Iserlohn

promoviert am 27. September 2022

Dekanin/Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G.R. Fink

1. Gutachterin oder Gutachter: Privatdozentin Dr. med. T. Schick
2. Gutachterin oder Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. O. Utermöhlen

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Prof. Dr.med. Sascha Fauser

PD Dr. med. Tina Schick

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten wurden im Zentrum für Augenheilkunde der Uniklinik Köln ermittelt.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Messergebnisse wurden ohne meine Mitarbeit im Labor am Institut für Immunologie der Universitätsklinik Heidelberg, Arbeitsgruppe Immunchemie (Leitung: Prof. Dr. M. Kirschfink) ermittelt.

Die Aufbereitung, Vorbereitung und Aufbewahrung der Proben wurde nach entsprechender Anleitung durch Herrn Prof. Dr. S. Fauser von mir ausgeführt.

Die Krankengeschichten wurden von mir selbst ausgewertet. Die Vorauswahl der Patienten erfolgte durch mich. Den Studieneinschluss und die Auswertung der Patientendaten und der retinalen Bildgebung führte ich unter Supervision von Herrn Prof. Dr. S. Fauser und Frau PD Dr. med. T. Schick durch. Die Operationen (Kataraktoperation, Intravitreale Medikamenteneingabe) und die Materialgewinnung erfolgte durch Oberärzte/Oberärztinnen des Zentrums für Augenheilkunde der Uniklinik Köln.

Ergebnisse der Studie wurden im Januar 2017 im peer-reviewed Journal „Eye – The Scientific Journal of the Royal Collage of Ophthalmologists“ publiziert.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized, cursive 'U' followed by a long, sweeping horizontal stroke that extends to the right.

Köln, den 24.05.2022

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen danken, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Ich bedanke mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. S. Fauser für die Bereitstellung des interessanten Themas. Herrn Prof. Dr. med. Fauser danke ich für die freundliche Betreuung und die stetige wissenschaftliche und methodische Unterstützung bei der Umsetzung der Arbeit.

Besonders danken möchte ich PD. Dr. med. T. Schick für die geduldige Betreuung und für die ausgezeichnete Unterstützung bei der Durchführung und Umsetzung der gesamten Arbeit. Sie hat mich stets mit motivierenden Worten und produktiven Gesprächen auf meinem Weg begleitet. Auch für die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens möchte ich mich herzlich bedanken.

Zudem danke ich allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Augenklinik der Universität zu Köln für die umfassende Unterstützung und das außerordentlich freundliche Arbeitsklima bei der Durchführung meiner Doktorarbeit. Diese Zeit in der Klinik hat mich sowohl auf meinem akademischen Weg als auch persönlich sehr bereichert.

Meiner Familie und meinem Freund danke ich für ihre uneingeschränkte Unterstützung, Geduld, und unzähligen Ermutigungen und Zusprüche während der Arbeit an dieser Dissertation.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	8
1 ZUSAMMENFASSUNG	10
2 EINLEITUNG	12
2.1 Anatomie und Physiologie	12
2.2 Pathophysiologie: Veränderungen im Alter	13
2.3 AMD.....	14
2.3.1 Therapie der AMD	16
2.3.2 Pathogenese	17
2.4 Komplementsystem	18
2.5 Kontrolle und Regulation des Komplementsystems	23
2.6 Fragestellung	26
3 METHODIK	27
3.1 Patientenrekrutierung	27
3.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien	27
3.3 Klinische Methodik.....	28
3.4 Probenbeschaffung und Probenbearbeitung	29
3.5 Biochemische Analyse	29
3.6 Auswertung und Statistik	30
4 ERGEBNISSE:	31
4.1 Übersicht der epidemiologischen Daten.....	31
4.2 Probenanzahl	33
4.3 Korrelation von der Anzahl an intravitrealen Injektionen mit der Komplementkonzentration	34

4.4 Vergleich der Komplementkonzentrationen bei NVAMD und Kontrollen.....	38
5 DISKUSSION	45
5.1 C3a und Ba.....	46
5.2 CFH und CFI.....	46
5.3 Folgen einer Überaktivierung des Komplementsystems	48
5.4 Systemische und lokale Komplementaktivierung bei der AMD	49
5.5 Diskussion der Methoden.....	50
5.6 Komplementsystem-modulierende Therapie – ein Ausblick.....	51
5.6.1 C3-Hemmer.....	52
5.6.2 Faktor D-Hemmer.....	52
5.6.3 Properdin	52
5.6.4 C5-vermittelte Therapeutika	53
5.6.5 CD59-vermittelte Therapeutika.....	53
5.7 Schwierigkeiten in der Therapie mit Komplementsystem-modulierenden Medikamenten ...	59
6 LITERATURVERZEICHNIS	60
7 ANHANG.....	65
7.1 Abbildungsverzeichnis	65
7.2 Tabellenverzeichnis	66
8 VORABVERÖFFENTLICHUNGEN.....	67

Abkürzungsverzeichnis

Ag	Antigen
AK	Antikörper
AMD	Altersabhängige Makuladegeneration
APC	Alternativer Weg des Komplementsystems
APL 2	Pegcetacoplan
AREDS	Age-related Eye Disease Study
ARMS2	Age-related maculopathy susceptibility 2
Bzw.	beziehungsweise
BM	Bruch-Membran
C1-INH	C1 Inhibitor
C3	Komplementfaktor 3
C4	Komplementfaktor 4
C5	Komplementfaktor5
C4BP	C4-bindendes Protein
Ca ²⁺	Calciumionen
CFB	Komplementfaktor B
CFD	Komplementfaktor D
CFH	Komplementfaktor H
CFI	Komplementfaktor I
CNV	Choroidale Neovaskularisationen
CR1	Komplementrezeptor 1
DAF	Decay-accelerating Factor
DNA	Desoxyribonukleinsäure
Et al.	et alii / und andere
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
FAG	Fluoreszenzangiographie
FHL1	Faktor H-ähnliches (Factor-H like) Protein 1
FHR-4	Faktor H-verwandtes (Factor-H related) Protein 4
GA	Geographische Atrophie
H ₂ O	Wasser
HTRA 1	High-temperature requirement protein A1
IQA	Interquartilsabstand
IVOM	Intravitreale operative Medikamenteneingabe
MAC	Membranangriffskomplex

MBL	Mannose-bindendes Lektin
MCP	Membran-Cofaktor-Protein
Na ⁺	Natriumionen
NVAMD	Neovaskuläre altersbedingte Makuladegeneration
o.g.	Oben genannt
OCT	Optische Kohärenztomographie
SD	Standardabweichung
SDOCT	Spectral Domain Optische Kohärenztomographie
SNP	Single nucleotide polymorphism
RPE	Retinales Pigmentepithel
Rpm	Rounds per minute/ Umdrehungen pro Minute
VEGF	Vascular endothelial growth factor

1 Zusammenfassung

Die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) ist eine degenerative Erkrankung der Makula lutea, einem Bereich der zentralen Retina. Sie ist in den westlichen Industrieländern die häufigste Erblindungsursache im Rentenalter. ²

Bei der „feuchten“ Spätform (neovaskuläre AMD) kommt es durch Flüssigkeitsexsudationen in und unter die Netzhaut zu einer raschen und progredienten Sehverschlechterung.

Die AMD ist eine komplexe Erkrankung bei der multiple Faktoren eine Rolle spielen. Die Pathogenese ist noch nicht vollständig verstanden. In den letzten Jahren konnte allerdings nachgewiesen werden, dass eine Reihe inflammatorischer Prozesse und eine erhöhte Komplementaktivierung eine wesentliche Rolle bei der Entstehung der AMD spielt.

Obwohl die Erkrankung auf eine klinische Manifestation am Auge beschränkt ist, wurde in Studien eine systemische Erhöhung der Komplementlevel für Faktor B, Faktor D, C3a, C5a, C3d und Ba gefunden.

Ziel dieser Arbeit ist der Vergleich der lokalen Komplementaktivierung im Kammerwasser und der systemischen Komplementaktivierung im Plasma bei Patienten mit neovaskulärer AMD (NVAMD) und bei gesunden Kontrollpersonen.

Es wurden die Blutproben und Kammerwasserproben von 61 Patienten (31 NVAMD, 30 Kontrollen) im Zentrum für Augenheilkunde der Uniklinik Köln gesammelt. Die Proben wurden auf die bekannten, mit der AMD assoziierten Komplementproteine untersucht. Dabei wurden die Konzentrationen von Komplementfaktor 3 (C3), den Regulatorproteinen Komplementfaktor H und Komplementfaktor I (CFH, CFI) und von den Aktivierungsprodukten Ba, C3a und C5b-C9 (Membranangriffskomplex) quantifiziert.

Im Rahmen dieser Arbeit konnte erstmals gezeigt werden, dass Marker des Komplementsystems bei der NVAMD lokal im Kammerwasser höher sind als bei gesunden Kontrollpatienten. Wir konnten eine signifikante Erhöhung der Aktivierungsprodukte Ba und C3a im Kammerwasser nachweisen (C3a $p=0,002$ und Ba $p=0,002$). Zusätzlich fiel bei den Patienten mit neovaskulärer AMD ein Trend für eine Hochregulation der Inhibitorproteine (CFH und CFI) auf.

Obwohl die systemische Komplementaktivierung im Plasma bei AMD-Patienten im Vergleich zu Kontrollen ebenfalls leicht erhöht war, war der Unterschied statistisch nicht signifikant.

Der Nachweis der Erhöhung der Faktoren C3a und Ba im Kammerwasser spricht somit für eine lokale inflammatorische Reaktion am Auge und für eine Überaktivierung des alternativen Weges des Komplementsystems bei der neovaskulären AMD.

Die Erkenntnisse dieser Arbeit stützen die Hypothese, dass nicht eine systemische, sondern vielmehr eine modifizierte Komplementaktivierung lokal im Auge mit der NVAMD assoziiert ist.

Eine Überaktivierung könnte zu einer chronischen lokalen Entzündungsreaktion sowie einer progredienten Degeneration der Netzhautmitte beitragen. Diese Erkenntnisse können für zukünftige Therapiekonzepte hilfreich sein.

2 Einleitung

2.1 Anatomie und Physiologie

Die dieser Arbeit zugrundeliegende Erkrankung altersabhängige Makuladegeneration (AMD) betrifft vorwiegend die Makula. Die durchschnittlich 4 mm große Makula lutea liegt als querovaler Bereich temporal von der Sehnervpapille in der Mitte der Retina. In ihrem Zentrum befindet sich die gefäßlose Fovea centralis retinae. Die Makula weist die höchste Dichte an Photorezeptoren auf und ermöglicht die größte räumlich differenzierte Wahrnehmung und die größte zentrale Sehschärfe, die z. B. beim Lesen benötigt wird.

Die Retina weist eine Dicke von 100 bis 500 µm (durchschnittlich rund 200 µm) auf und besteht aus einem komplexen vielschichtigen neuronalen Zellnetzwerk.³

Im Folgenden schließen sich von innen nach außen die Photorezeptorschicht, die Bruch'sche Membran (BM) und die Choroidea an.

Die Photorezeptoren werden den sekundären Sinneszellen zugerechnet, da sie durch Phototransduktion Lichtreize in elektrische Signale umwandeln. Sie lassen sich morphologisch und funktionell in ein Innen- und ein Außensegment differenzieren. Das Innensegment besteht aus dem Zellkörper und dem Axon und beinhaltet die Zellorganellen. Es ist mit dem Außensegment über ein Zilium verbunden. Das Außensegment besteht aus etwa 1000 flachen Membransäckchen, sogenannten Disks, in dessen Lipiddoppelschicht das Sehpigment Rhodopsin eingelagert ist.⁴

Das retinale Pigmentepithel (RPE) ist eine einfache Schicht aus hexagonalen Zellen, die zwischen den Photorezeptoren und der Bruch'schen Membran liegt. Die Außensegmente der Photorezeptoren sind in Einfältelungen der Zellmembran des Retinalen Pigmentepithels eingebettet, sodass sie eine funktionelle Einheit mit ihm bilden. Die vielfältigen Aufgaben der Pigmentepithelzellen sind essenziell für die Funktion der Photorezeptoren.⁵

Die RPE-Zellen phagozytieren jeden Tag ca. 10 % des Außensegments der Photorezeptoren und geben es in Richtung Choroidea ab, sodass das Außensegment der Photorezeptoren in ca. 10 Tagen komplett erneuert wird. Nachdem die phagozytierten Disks lysosomal abgebaut wurden, werden sie entweder in Richtung Choriokapillaris abtransportiert oder in den Außensegmenten der Photorezeptoren recycelt.⁶

Die Bruch'sche Membran ist eine pentalaminäre Schicht aus interstitiellem Bindegewebe, die das RPE von der Choriokapillaris trennt.^{6,7}

Zwischen der Bruch'schen Membran und der Sklera liegt die Aderhaut. Sie ist eine pigmentierte, vaskularisierte Schicht, die die Photorezeptoren und das RPE mit Sauerstoff versorgt.⁷

Zusammen werden das RPE, die Bruch'sche Membran und die Choroidea als Ruyscher Komplex bezeichnet.

2.2 Pathophysiologie: Veränderungen im Alter

Altersabhängige Veränderungen der Retina treten klinisch schon ab dem 50.-60. Lebensjahr auf. Viele dieser Veränderungen gelten als Folgen des physiologischen Alterungsprozesses. Die European Eye Study führte an etwa 5000 Europäern Untersuchungen hinsichtlich der Prävalenz der AMD durch. Es zeigte sich, dass über 50 % aller über 65-Jährigen im Fundus pathologische oder AMD verdächtige Befunde aufwiesen.⁸ Altersbedingte Veränderungen in der RPE-BM-Choriokapillaris-Struktur bilden primär die Grundlage für die Entstehung der AMD.

Mit zunehmendem Alter kommt es aufgrund von Lipideinlagerungen zu einer Dickenzunahme der Bruch'schen Membran, woraus ein Elastizitätsverlust resultiert.⁹

Die Bruch'sche Membran wird zur Diffusionsbarriere mit eingeschränkter Permeabilität, was zu einer Hypoxie des RPE führt. Dieses exprimiert vermehrt den Wachstumsfaktor „Vascular endothelial growth factor“ (VEGF). VEGF ist einer der wichtigsten Wachstumsfaktoren bei der Entstehung einer choroidalen Neovaskularisation (CNV). Aufgrund der verminderten Elastizität sind Risse in der Bruch'schen Membran möglich. Diese Prozesse können ebenfalls zu der Entstehung einer CNV beitragen.¹⁰ Mit zunehmendem Alter akkumulieren in der Bruch'schen Membran Risikomoleküle für den Zellerungsprozess, sogenannte „advanced-glycation-endproducts“. Sie können chronisch inflammatorisch wirken.

Das RPE ist aufgrund seiner hohen Stoffwechselaktivität besonders anfällig für Alterungsprozesse, weil die Mehrheit seiner Zellen teilungsunfähig ist.

Im Laufe des Lebens akkumulieren Ablagerungen im Zytoplasma des RPE. Diese bestehen zum Großteil aus Lipofuszin, einem nicht abbaubaren Bestandteil aus dem Außensegment der Photorezeptoren. Bei einem 80-Jährigen Menschen besteht das Zytoplasmavolumen zu 20% aus Lipofuszin.¹¹⁻¹³ Ursächlich ist eine Abnahme der Funktion der lysosomalen Enzyme, die Lipofuszin abbauen. Lipofuszin besteht hauptsächlich aus Fluorophor A2E, einem Vitamin-A-Derivat.

Suter et al. konnten zeigen, dass A2E im RPE zu einer Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies führen kann, die DNA zerstören können.¹⁴

Durch den Anstieg von oxidativen Proteinen und DNA-Schädigungen kann es zu Zellstörungen und einem beschleunigten Alterungsprozess kommen.

2.3 AMD

Laut der AMD Alliance International sind ca. 4,5 Millionen Deutsche von der AMD betroffen.⁶ Die Prävalenz in der kaukasischen Bevölkerung für die frühe Form der AMD wird mit 1-3% bei 60-Jährigen und mit 30-40% bei 80-Jährigen betitelt.^{15,16}

Die späte Form hingegen weist eine niedrigere Prävalenz auf (0,5-1% bei 60-Jährigen und 5% bei 80-Jährigen). Anhand verschiedener Studien wurde nachgewiesen, dass nach dem 50. Lebensjahr die Prävalenz der AMD exponentiell wächst.¹⁷

Die demographische Entwicklung führt laut einer Studie von Schrader et al. dazu, dass wir 2020 (im Vergleich zu 2001) eine Zunahme um 32% bei den Fällen einer fortgeschrittenen AMD bei den über 60-Jährigen erwarten können.¹⁵

Die AMD ist eine Erkrankung, die durch eine chronische und progressive Degeneration von Photorezeptoren, des RPE und der Bruch'schen Membran charakterisiert ist. Die Destruktion der zentralen Region der Retina (Makula) verursacht einen zentralen Visusverlust.

Die AMD kann in der frühen Form asymptomatisch sein und erst mit einer Progression der Erkrankung zu dem charakteristischen zentralen Visusverlust führen. Die späten Formen der AMD können zu einem massiven Visusverlust führen, der die Betroffenen stark in ihrem Alltag einschränkt. Oft auftretende Symptome sind Metamorphopsien, Mikropsien oder Makropsien. Diese Phänomene werden durch das Zusammendrücken oder Auseinanderziehen von Zapfen aufgrund von pathologischen Flüssigkeitsansammlungen bedingt.

Ein charakteristisches Symptom ist das Zentralskotom, das besonders beim Lesen oder Erkennen von Gesichtern einschränkt.

Weitere Symptome können Farbwahrnehmungsstörungen, eine Abnahme der Tiefenwahrnehmung und eine Abschwächung des Kontrastsehens sein.

Die AMD wird in die frühen Formen (frühe und intermediäre AMD) sowie die Spätformen differenziert. Die frühen Formen sind ophthalmoskopisch gekennzeichnet durch Hypo- beziehungsweise (bzw.) Hyperpigmentierungen und durch fokale gelblich-weiße Ablagerungen im Bereich der Makula. Diese extrazellulären Ablagerungen, sogenannte Drusen, bestehen hauptsächlich aus Zelldebris, Glykolipiden, Proteinen und inflammatorischem Material. Alterationen von RPE und Drusen gelten als die aussagekräftigsten Fundusveränderungen, die ein Risiko für die AMD anzeigen.⁶ Sie treten im Rahmen des Alterungsprozesses oft bereits ab dem 50 Lebensjahr auf. Die Einteilung in eine frühe und eine intermediäre AMD erfolgt hauptsächlich anhand der Drusengröße.^{16,18,19}

Es gibt verschiedene Arten von Drusen, die mit einem unterschiedlich hohen Risikoprofil für die Entwicklung einer AMD verantwortlich gemacht werden.

Sie kommen in unterschiedlicher Größe vor und werden in kleine (<63µm), mittlere (63-124µm) und große Drusen (>124µm) eingeteilt.^{10,17,18} Mit zunehmender Drusengröße steigt das Risiko für die Entwicklung einer AMD.^{18,20}

Es wird weiterhin unterschieden zwischen harten, weichen, retikulären und kutikulären Drusen und Pachydrusen. Harte Drusen sind definiert als kleine, runde, scharf begrenzte Strukturen. Weiche Drusen sind größer, weisen eine irreguläre unscharf begrenzte Form auf und sind mit einem höheren AMD-Risiko verbunden. Ein Patient mit weichen Drusen hat ein Risiko von 2,7-39,3% eine späte Form der AMD in den nächsten 15 Jahren zu entwickeln.²¹

Retikuläre Pseudodrusen (subretinale drusenoide Deposits) sind zwischen Retina und RPE lokalisiert und weisen eine hohe Prävalenz bei AMD Spätformen auf.⁶

Kutikuläre Drusen sind kleine noduläre harte Drusen, die insbesondere in der Fluoreszenzangiographie (FAG) detektiert werden können.

Sogenannte Pachydrusen sind eine relativ neue Entität. Sie sind definiert als isoliert oder verstreut auftretende gelblich-weiße Ablagerungen mit genau definiertem Rand und können einen Durchmesser von mehr als 125µm aufweisen.²² Sie sind mit einer verdickten Choroidea assoziiert und werden dem Spektrum der pachychoroidalen Erkrankungen zugewiesen. Dazu gehören auch die zentral seröse Chorioretinopathie oder die polypoidale choroidale Vaskulopathie.²²

Die frühen Formen der AMD verlaufen oft asymptomatisch oder mit geringer Symptomatik wie zum Beispiel einem reduziertem Kontrastsehen oder leichten Metamorphopsien.

Die späte Form der AMD kann sich entweder in einer geographischen Atrophie (GA) oder in einer exsudativen Form (NVAMD = neovaskuläre AMD) manifestieren. Beide Formen können zu einem signifikanten Visusverlust führen.

Die geographische Atrophie ist mit über 80% der Fälle die häufigere Form. Sie bezeichnet eine Atrophie des RPE und den darüber liegenden Photorezeptoren. Fundoskopisch fallen scharf demaskierte depigmentierte Areale mit sichtbarer RPE-Atrophie auf. Die Größe des Atrophieareals korreliert nicht direkt mit der Stärke des Visusverlusts. Bei Aussparung der Fovea centralis ist ein gut erhaltener Visus möglich. In ca. 5-10% der Fälle resultiert aus ihr eine Erblindung im Sinne der Gesetzgebung.²³

Mit nur 10-15 % der Gesamtfälle ist die feuchte Form seltener, weist aber eine schnellere Progredienz auf. Die NVAMD ist für 90% der schwerwiegenden Sehverluste/Erblindungen bei der AMD verantwortlich.²⁴

Die exsudative Form ist durch Blutungen, subretinale und intraretinale Flüssigkeit, Pigmentepithelabhebungen und Neovaskularisationen gekennzeichnet. Pathologische Gefäße sprossen aus der Choriokapillaris durch Risse in der Bruch'schen Membran in das RPE ein. Dieser Prozess wird als choroidale Neovaskularisation bezeichnet. Mitverursacht wird die Angiogenese durch den Botenstoff VEGF.

Die neu gebildeten Gefäße sind porös, es zur Exsudation von Blut, Flüssigkeit und fibrotischem Material nach subretinal und intraretinal kommt. Es kann ein intraretinales Ödem, eine sub- oder intraretinale Blutung oder eine Pigmentepithelabhebung resultieren. Daraus kann sich eine fibrotische Narbe entwickeln.

2.3.1 Therapie der AMD

Die Behandlung der NVAMD beschränkt sich hauptsächlich auf die intravitreale Gabe von VEGF-Hemmern. Sie blockieren den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) im Auge und sollen zu einer Rückbildung des Ödems und der Neovaskularisationen führen.

Mittel der Wahl sind die seit mehreren Jahren für die AMD offiziell zugelassenen Medikamente Ranibizumab (Lucentis®) und Aflibercept (Eylea®). Off-Label wird Bevacizumab (Avastin®) eingesetzt. Brolucizumab (Beovu®) wurde Ende 2019 in den USA und im Februar 2020 in der Europäischen Union für die Behandlung der feuchten AMD zugelassen. Genau wie die anderen Biologika wird es in den Glaskörper des Auges injiziert. Aus dem Blutkreislauf wird es schnell entfernt.^{25,26}

Initial erfolgen 3 intravitreale Injektionen in 4-wöchigem Abstand. Der weitere Bedarf an intravitrealen operativen Medikamentengaben (IVOM) ist individuell. Auf Grund des natürlichen Abbaus sind in einem Großteil der Fälle wiederholte Injektionen ca. alle 4-8 Wochen notwendig.

Die Therapie ist insgesamt durch regelmäßige Injektionen und oftmals rezidivierende Verläufe gekennzeichnet. Es gibt derzeit noch keine Marker, die eine Vorhersage über die Gesamtdauer der Therapie oder das zu erwartende funktionelle oder morphologische Outcome geben können.

Heilbar ist eine NVAMD durch die Therapie nicht. Ziel der Therapie ist eine Visusverbesserung und eine Verzögerung der Progression der Krankheit. Bisher kann mit den Injektionen nur ein Teilaspekt der feuchten Makuladegeneration therapiert werden. Eine Degeneration der Sehzellen schreitet meistens trotz regelmäßiger Behandlung weiter voran.

Für die trockene AMD existiert bislang keine Therapie. Es gibt lediglich die Möglichkeit der prophylaktischen Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln. In der Age-related Eye Disease Study (AREDS) konnte für die tägliche Einnahme von hochdosierten Antioxidantien eine Risikoreduktion von 25% für eine Progression der AMD in eine Spätform nachgewiesen werden. Nur wenn eine intermediäre Form oder wenn in einem Auge ein Spätstadium der AMD vorliegt, kann dieser protektive Effekt beobachtet werden.^{27,28}

2.3.2 Pathogenese

Die Pathogenese ist noch nicht komplett verstanden, da der AMD ein komplexes multifaktorielles Geschehen zugrunde liegt. Neben dem Lebensalter gelten genetische Faktoren und Umweltfaktoren wie beispielsweise das Rauchen als Risikofaktoren für die Entstehung einer AMD.^{19,29} Verschiedene Studien vermuten ein Zusammenspiel von Genetik, äußeren Faktoren, chronischer Aktivierung des Komplementsystems und einen chronischen Entzündungsreiz als Schlüsselkomponenten in der Pathogenese der AMD. Die Genetik spielt eine große Rolle und umfasst 70% des Gesamtrisikos für die Entwicklung der Erkrankung. Insgesamt wurden in der bisher größten genomweiten Assoziationsstudie 52 Genloci mit signifikantem Einfluss auf die AMD gefunden.^{30,31} Nach Schätzungen können 2 Genloci für über 50% der AMD-Fälle verantwortlich gemacht werden: Komplementfaktor H (CFH) auf Chromosom 1q32 und Age-Maculopathy Susceptibility 2 (ARMS 2) / high-temperature requirement protein A1 (HTRA1) auf Chromosom 10q26.^{30,31} Einer Fehlregulation im alternativen Weg der Komplementkaskade (APC) wurde ebenfalls eine Schlüsselrolle in der Pathogenese der AMD postuliert.³²⁻³⁵

2.4 Komplementsystem

Das Komplementsystem ist eine entscheidende Komponente des angeborenen Immunsystems. Es besteht aus einer komplexen enzymgetriggerten Kaskade von mehr als 40 Vorstufenenzymogenen, ihren Aktivatoren und Regulatoren. Sie sind im Blutplasma gelöst oder liegen membrangebunden vor.

Hauptbildungsort für die gelösten Proteine ist die Leber, die die inaktiven Vorstufen ins Plasma sezerniert. Diese Vorstufen werden bei Bedarf durch proteolytische Spaltung aktiviert, sodass ein kleines und ein großes Fragment als Spaltprodukte entstehen. Das größere Fragment wird mit dem Buchstaben „b“ gekennzeichnet und ist meist eine Serinprotease. Anaphylatoxine entstehen als löslicher Mediator und als das kleinere Fragment (gekennzeichnet mit „a“). Die nativen Komponenten sind durchnummeriert in der Reihenfolge ihrer Entdeckung. (Komplementfaktor 1 = C1, Komplementfaktor 2 = C2 etc.).

Das Komplementsystem fungiert als schnelle unspezifische Immunantwort in der Frühphase einer Infektion und hält ein Mediatorsystem für eine akute und chronische Entzündungsreaktion bereit. Die Anaphylatoxine bewirken bei Makrophagen die Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen.

Das Komplementsystem erkennt körperfremde Zellen und sorgt für eine Opsonierung und Lyse von Mikroorganismen, die Rekrutierung und Aktivierung von Entzündungszellen, die Regulation der Antikörper-Produktion und die Elimination von Immunkomplexen.

Der Vorgang der Opsonierung erleichtert die Phagozytose von Fremdstoffen, indem fremde Zellen mit Proteinen der Komplementkaskade beladen werden und Granulozyten, Makrophagen und dendritische Zellen diese mit ihren Rezeptoren erkennen.

Die kleineren Spaltprodukte (C3a, C4a, C5a) der Kaskade initiieren eine lokale Entzündungsreaktion. Im Rahmen des Entzündungsprozesses wird das aktive Protein C5a freigesetzt, welches bei Rezeptorbindung an Mastzellen zu einer Histaminausschüttung führt. Dies erhöht die Permeabilität der Gefäße. Die chemotaktische Wirkung von C3a, C4a und C5a sorgt für eine Migration der Leukozyten zum Ort der Infektion.

Schematischer Überblick über die Komplementkaskade

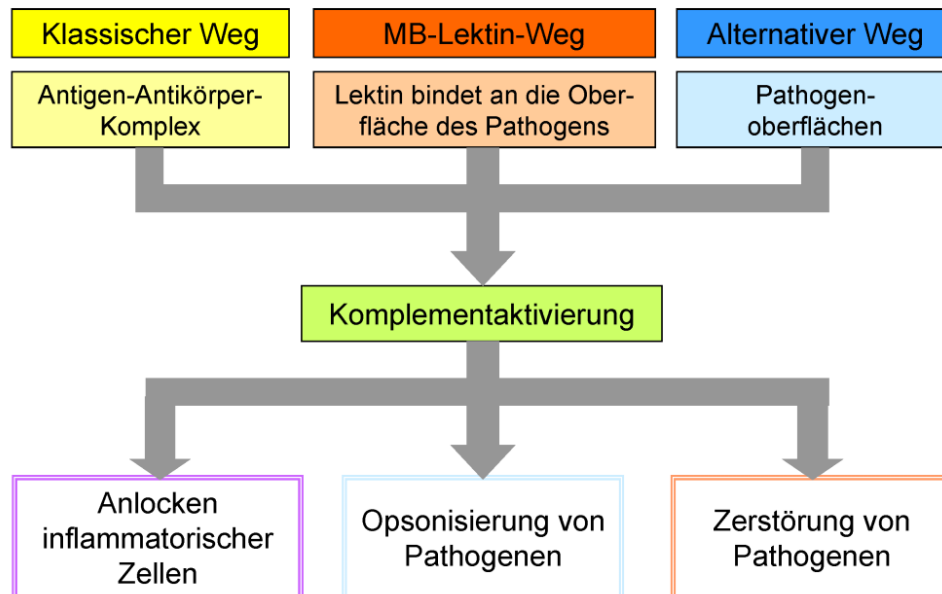


Abbildung 1: Aktivierung des Komplementsystems und seine Aufgaben, modifiziert von Janeway et. al.¹ Es gibt drei Wege der Komplementaktivierung. Der klassische Weg wird durch Antikörper oder durch direkte Bindung der Komplementkomponente C1q an die Pathogenoberfläche ausgelöst. Bei dem Mannan-bindenden-Lektin-Weg bindet Mannan-bindendes Lektin an die Oberfläche des Pathogens. Der alternative Weg der Komplementkaskade wird direkt auf der Pathogenoberflächen initiiert. Ziel der Komplementaktivierung ist die Opsonierung und Zerstörung von Pathogenen und die Rekrutierung von Entzündungszellen.³⁶

Das Komplementsystem kann durch 3 verschiedene Wege aktiviert werden. Sie unterscheiden sich in ihren Aktivatorproteinen.

1. Klassische Komplementaktivierung
2. Lektin-Weg
3. Alternative Komplementaktivierung.

Abbildungen 1 und 2 zeigen einen schematischen Überblick über die Komplementkaskade. Alle 3 Wege kumulieren in der Formierung einer C3 Konvertase (C4b2a oder C3bBb) und eines Membranangriffskomplexes (MAC). Die C3 Konvertase spaltet Faktor C3 in C3b und C3a. Die Aktivierung dieses zentralen Moleküls ist entscheidend, um eine effiziente Beladung der Zielzellen oder eines Krankheitserregers mit C3b zu gewährleisten. In allen drei Wegen kommt es deshalb zur Amplifikation dieses zentralen Schrittes. An der Bildung des MAC sind die Faktoren C5b und C6, C7, C8 und C9 beteiligt.

Wesentliche Komponenten und Effektorwirkungen des Komplementsystems

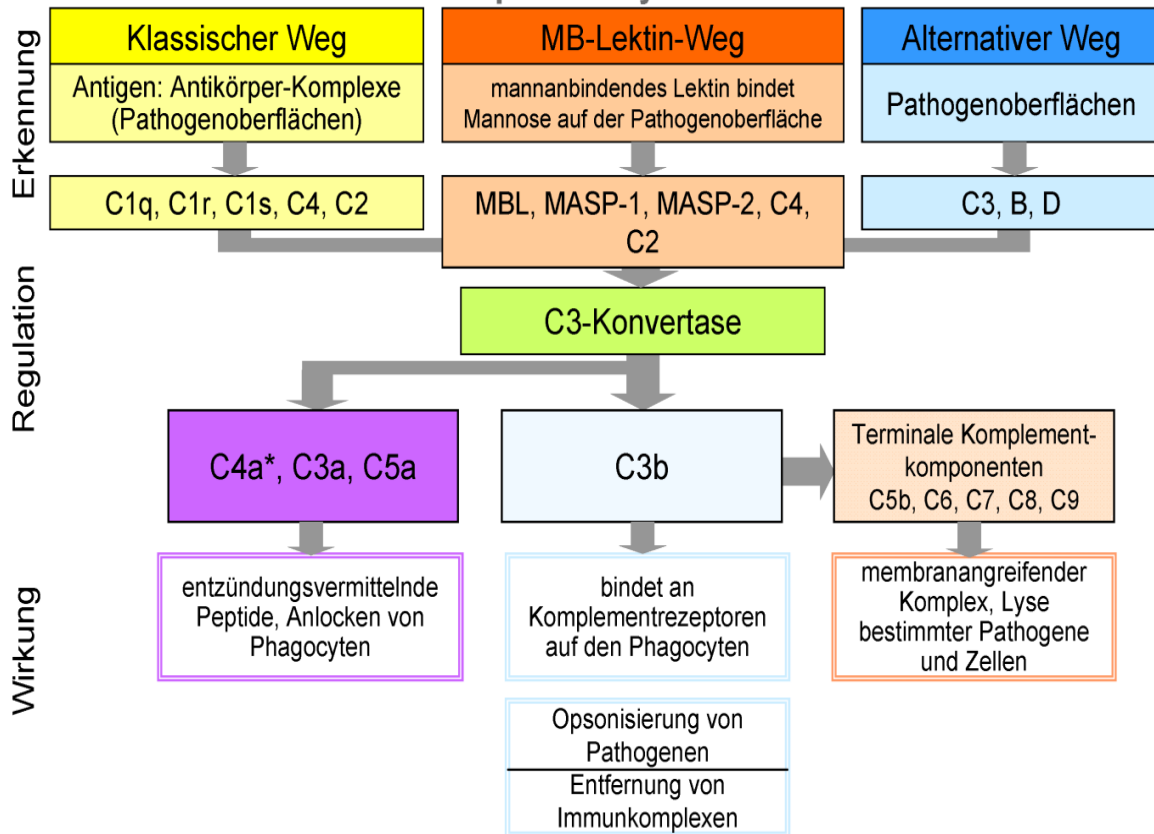


Abbildung 2: Übersicht über die Komplementkaskade, modifiziert von Janeway et. al.¹

Die drei Wege der Komplementaktivierung umfassen jeweils eine Kaskade von Spaltungsreaktionen und konvergieren in der Produktion der C3 Konvertase. Endpunkt aller drei Wege ist die Bildung des Membranangriffskomplexes (MAC). Der MAC bewirkt eine Lyse der pathogenen Zielzelle. Es entstehen Faktoren, die weitere Immunzellen anlocken (C3b) und Anaphylatoxine, durch die Leukozyten chemotaktisch angelockt werden und eine lokale inflammatorische Reaktion ausgelöst wird (C3a, C4a, C5).

Durch Bindung von IgM- oder IgG-Antikörpern (AK) an Antigene (Ag), wird der klassische Weg des Komplementsystems initiiert. Es entsteht eine Ag-AK Bindung, die die Bindungsstelle für den Faktor C1 freilegt. C1 ist das erste Protein des klassischen Weges. Er ist ein Komplex aus mehreren Untereinheiten: C1q, r2, s2. C1q besteht aus 6 Untereinheiten mit globulären Köpfen und kollagenähnlichen Schwänzen.

Mit den Köpfen bindet er an die AK oder an eine Pathogenoberfläche. Für die Aktivierung müssen mindestens 2 Köpfe durch mindestens ein IgM-AK oder 2 IgG-AK gebunden sein. Es folgt eine Aktivierung der Serinprotease C1r, die C1s aktiviert. C1s spaltet C4 in die Faktoren C4b und C4a. Besonders ist, dass hier das größere Fragment mit einem kleinen „a“ gekennzeichnet wird.

Die Spaltprodukte weisen unterschiedliche Funktionen auf. C4b ist ein Opsonin und C4a ein Anaphylatoxin. An das C4b lagert sich C2, welches ebenfalls durch C1s gespalten wurde. Der Komplex aus C4b2a bildet die C3-Konvertase. Abbildung 3 zeigt eine graphische Darstellung der Entstehung der C3-Konvertase. Sie spaltet C3, welches sich zum Teil an die C3-Konvertase anlagert. C3b ist ein gemeinsamer Faktor des klassischen und des alternativen Wegs, weshalb beide Systeme nicht als isoliert zu betrachten sind. Beide Wege laufen nebeneinander ab und können sich gegenseitig verstärken. C3b kann sich an Zielzellen anlagern und als Opsonin fungieren.

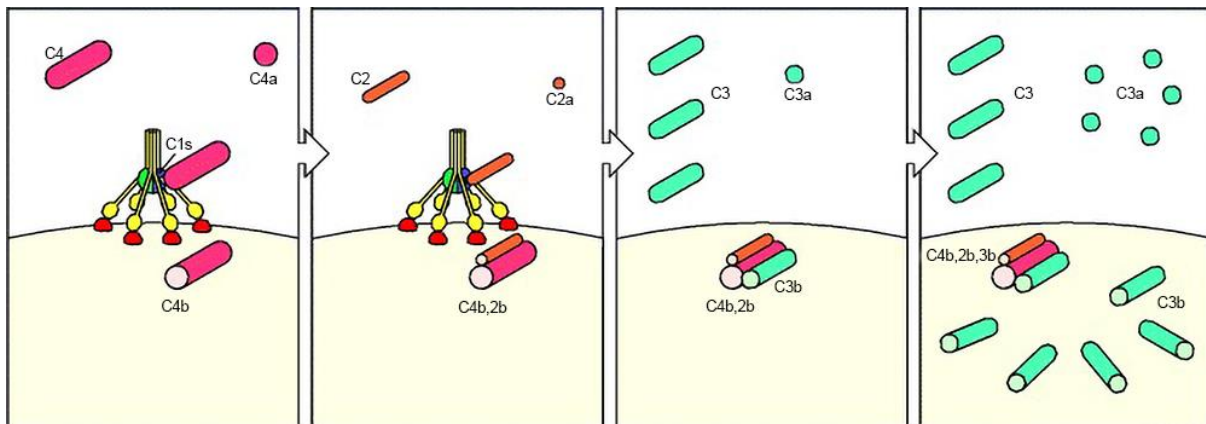


Abbildung 3: Graphische Darstellung der Entstehung der C3-Konvertase im klassischen Weg der Komplementaktivierung, modifiziert von Janeway et. al.¹

Das aktivierte C1s spaltet C4 in C4a und C4b. C4b bindet an C2, welches durch C1s gespalten wird. Es entsteht die C3-Konvertase (Komplex C4b2a). Eine C3-Konvertase kann bis zu 1000 C3 zu C3b spalten. Viele der C3b Moleküle binden an die mikrobielle Oberfläche.

Wenn sich C3b an die C3-Konvertase (C4b2a3b) anlagert, kommt es zur Bildung der C5-Konvertase, die C5 spaltet. C5b lagert sich an die Zellmembran der Zielzelle und bildet den Ausgangspunkt für die Bildung des Membranangriffskomplexes. Die Entstehung des MAC erfolgt in mehreren Phasen.

Es lagern sich die Faktoren C6 und C7 an das C5b an. Der entstandene Komplex reagiert anschließend mit C8. C8 besteht aus zwei Untereinheiten, wobei eine von Ihnen hydrophob ist und die Doppelschicht der Zellmembran der Zielzelle durchdringen kann. Der C5b678 Komplex führt zu einer Polymerisation von C9. Der entstehende C5b678poly9-Komplex ist amphiphil. Er besitzt eine hydrophobe Außenfläche und einen hydrophilen Innenteil.

Der Komplex hat die Form eines röhrenförmigen Hohlzylinders und bildet eine transmembranäre Pore durch die Zellmembran der Zielzelle. Der Durchmesser der Pore beträgt ungefähr 10nm.

Der Kanal stört die selektive Permeabilität der Zellmembran und stört den Protonengradient über die Membran. Es wird ein ungehinderter Wasser- und Elektrolytaustausch zwischen dem Zellinnerem und der Zellumgebung ermöglicht. Durch den Influx von Natriumionen (Na^+) Calciumionen (Ca^{2+}) und Wasser (H_2O) in die Zelle wird ihre Integrität zerstört und die Zelllyse induziert.¹

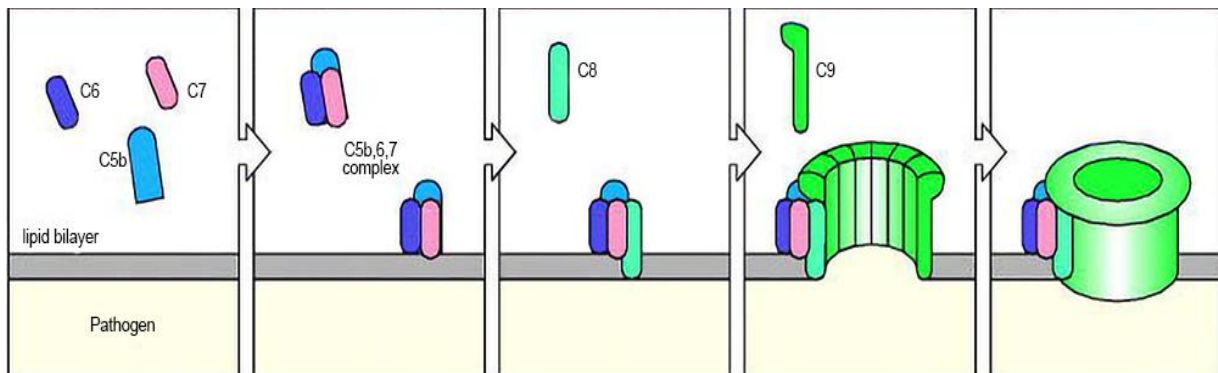


Abbildung 4: Graphische Darstellung der Entstehung des MAC, modifiziert von Janeway et al.¹

C5 bindet an C6 und C7 und bildet den C5b,6,7-Komplex der mittels C7 an die Zellmembran des Pathogen bindet. C8 bindet an den Komplex. Die Bindung von C9 führt zu einer Polymerisation. Es entsteht eine transmembranäre Pore.

Voraussetzung für den Lektin-Weg ist eine Bindung von Mannose-bindendes Lektin (MBL) an Mannosereste von mikrobiellen Polysacchariden. Die MBL-assoziierten Serinproteasen werden aktiviert. Sie verhalten sich C1r- und C1s-homolog und spalten C4 und C2. Es entsteht die klassische C3-Konvertase aus C4bC2a. Die Kaskade läuft entsprechend des klassischen Weges ab. MBL ist normalerweise in geringer Konzentration im Blut vorhanden. Während der akute-Phase-Reaktion wird es vermehrt in der Leber gebildet. Antikörper sind für eine Aktivierung nicht erforderlich.

Der alternative Aktivierungsweg der Komplementkaskade beginnt mit der Spaltung von Faktor C3. Der alternative Weg kann an den Oberflächen zahlreicher Mikroorganismen stattfinden, weil keine spezifischen Antikörper vorhanden sein müssen. Auslöser für die Kaskade ist das Binden an eine Pathogenoberfläche. Den größten Anteil an den Faktoren macht der Faktor C3 aus. Er wird kontinuierlich auf einem niedrigen Level aktiviert. Ursächlich ist eine spontane Hydrolyse von C3. Dabei wird im C3-Molekül eine Thioesterbindung angegriffen, was zu einer Konformationsänderung und damit zur Bildung von $\text{C3}(\text{H}_2\text{O})$ führt³⁷. Das $\text{C3}(\text{H}_2\text{O})$ wird von Komplementfaktor B (CFB) gebunden. Sobald CFB an das gebundene C3 angelagert wurde, kann Komplementfaktor D (CFD) den CFB in Ba und Bb spalten. Der bei der Spaltung entstandene Faktor Ba ist ein Nebenprodukt, dessen Funktion noch nicht bekannt ist.^{38,39} Der Komplex aus C3b und Bb bildet die C3-Konvertase. Sie bildet weiter C3 um mehr C3b und C3a zu generieren und eine weitere Amplifikation der Kaskade zu fördern.

Ein Teil der entstehenden C3b Moleküle lagert sich an benachbarten Zelloberflächen ab und dient als Opsonin.

Der restliche Teil der C3b Moleküle lagert sich an die C3-Konvertase an und bildet die C5-Konvertase (C3bBbC3b). Sie leitet die Endstrecke des alternativen Weges ein, indem sie den MAC induziert. ^{36,40}

Das kleinere Fragment C3a dissoziiert von dem Komplex. Es ist ein Anaphylatoxin und initiiert eine lokale inflammatorische Antwort. Diese beinhaltet eine Degranulation von Mastzellen, eine Freisetzung inflammatorischer Moleküle, eine Erhöhung der Gefäßpermeabilität und somit den Austritt von Flüssigkeiten, Immunglobulinen und Komplementfaktoren ins Gewebe.

^{38,41}

2.5 Kontrolle und Regulation des Komplementsystems

Eine Kontrolle des Komplementsystems ist enorm wichtig, weil insbesondere über den alternativen Weg das Komplementsystem kontinuierlich aktiviert werden kann. Es muss eine Balance zwischen Abwehr und Zerstörung von pathologischen Zellen und dem Schutz des körpereigenen Gewebes bestehen. Eine mangelhafte Komplementregulation kann zu einer Akkumulation von Zelldebris und zu Zellschäden führen. Entscheidend ist hier insbesondere eine dysfunktionale Regulation in der Initiierungsphase. ³⁸

Der Reglementierung der C3 Konvertase kommt dabei die entscheidende Rolle zu. Die Thioestergruppe des C3b-Moleküls kann nicht zwischen den Oberflächen von körpereigenen und pathologischen Zellen differenzieren. Sie ist extrem reaktiv und kann mit allen Zelloberflächen reagieren. ³⁷

CFH und CFI sind sogenannte Negativ-Regulatoren, die eine übermäßige Komplementaktivierung und den Angriff auf körpereigene, nicht pathogene Zellen verhindern können. Diese Oberflächen-spezifische Schutzfunktion ist von größter Wichtigkeit. CFH fungiert als Co-Faktor für die von der Serinprotease CFI vermittelte Inaktivierung von C3b. ^{1,42}

CFI katalysiert die proteolytische Inaktivierung von C3b sowie C4b zu iC3b und iC4b. Für diesen Ablauf sind Kofaktoren wie Komplementrezeptor 1 (CR1), Membran-Cofaktor Protein (MCP), CFH, Faktor-H-ähnliches Protein 1 (FHL-1) und C4-bindendes Protein (C4BP) essentiell.

Hat sich bereits eine C3-Konvertase gebildet, beschleunigen CFI und die Regulatoren Decay-accelerating Factor (DAF), CR1, CFH, FHL-1 sowie C4BP deren Zerfall. ⁴¹ Tabelle 1 zeigt einen Überblick der Kofaktoren und Regulatorproteine des Komplementsystems.

CFH ist der Hauptinhibitor, der vor allem bei dem alternativen Aktivierungsweg eine überschießende Immunreaktion unterbindet und auf mehreren Ebenen in die

Komplementaktivierung eingreift.^{43,44} CFH wird in der Leber und dem RPE gebildet. Er bindet an die Zielzellen und verhindert eine Komplementaktivierung, indem er mit der C3-Konvertase interferiert.

Neben CFH kann auch CFB an C3b binden, sodass es zu einer Konkurrenz an der Bindungsstelle kommen kann.¹

CFH kann unterscheiden, ob das C3b an eine körpereigene oder eine körperfremde pathogene Oberfläche gebunden ist. Körpereigene Zellen besitzen auf ihrer Oberfläche terminale Sialinsäuren. CFH besitzt bei Vorhandensein dieser Sialinsäuren eine höhere Affinität für die C3b-Bindungsstelle im Vergleich zu CFB.⁴²

CFH sorgt für eine erschwerte Bildung und einen beschleunigten Zerfall der Konvertase. In der Abwesenheit von CFH und bei körperfremden Pathogenen bindet CFB an C3b.⁴¹

Dies erlaubt CFB die Spaltung von CFB in Bb und Ba und somit auch die Bildung der C5-Konvertase und des MAC.¹

CFH sorgt für eine erschwerte Bildung der C3 Konvertase und beschleunigt deren Zerfall.

Es resultiert eine Limitierung der Amplifikationsphase der alternativen Komplementkaskade und eine Hemmung der Sekretion von proinflammatorischen Zytokinen.

Ein Fehlen oder ein Funktionsverlust von CFH kann aufgrund der kontinuierlichen unkontrollierten Komplementaktivierung systemische Erkrankungen begünstigen.^{45,46}

Tabelle 1: Übersicht der Regulatorproteine des Komplementsystems in Anlehnung an Janeway et al.¹

Name des Regulatorproteins	Aufgaben und Funktionen
C1 Inhibitor (C1-INH)	<ul style="list-style-type: none"> • bindet an C1r und C1s, entfernt es von C1q • C1q bleibt gebunden an das Pathogen • verkürzt die Zeit, in der C1s C4 und C2 spalten kann • limitiert die spontane Aktivierung von C1 im Plasma
C4-bindendes Protein (C4BP)	<ul style="list-style-type: none"> • bindet an C4b und ersetzt C2b • Co-Faktor für C4b Spaltung durch Faktor I
Komplementrezeptor 1 (CR1)	<ul style="list-style-type: none"> • bindet an C4b und ersetzt dabei C2b • bindet an C3b und ersetzt Bb • Co-Faktor für I
Komplementfaktor H (CFH)	<ul style="list-style-type: none"> • bindet an C3b und ersetzt Bb • Co-Faktor für I
Komplementfaktor I (CFI)	<ul style="list-style-type: none"> • Serinprotease, die C3b und C4b spaltet • unterstützt von CFH, MCP, C4BP oder CR1
Decay-accelerating Factor (DAF)	<ul style="list-style-type: none"> • Membranprotein, das Bb von C3b und C2b und C3b verdrängt
Membran-Cofaktor Protein (MCP)	<ul style="list-style-type: none"> • Membranprotein, das die Inaktivierung von C3b und C4b durch Faktor I stimuliert
CD59 (Protektin)	<ul style="list-style-type: none"> • verhindert Bildung des MAC auf autologen oder allopathogenen Zellen
Properdin	<ul style="list-style-type: none"> • Stabilisator des alternativen Weges der Komplementaktivierung • stabilisiert die C3/C5-Konvertase (mit C3b, Bb) auf der Oberfläche von Bakterien

2.6 Fragestellung

Basierend auf der Hypothese, dass eine chronische Überaktivierung und Fehlregulation des Komplementsystems eine entscheidende Rolle in der Pathogenese der AMD spielen, wurden im Rahmen unserer Studie die Komplementkonzentrationen im Plasma und im Kammerwasser analysiert. Ziel unserer Studie ist der Vergleich der Komplementaktivierung bei Patienten mit exsudativer altersabhängiger Makuladegeneration (NVAMD) und gesunden Kontrollpersonen. Dabei soll untersucht werden, ob eine systemische Komplementaktivierung bei der NVAMD vorliegt, oder ob es sich um einen lokalen Prozess am Auge handelt.

3 Methodik

3.1 Patientenrekrutierung

In die prospektive Studie wurden 61 Patienten (31 NVAMD und 30 alterskorrelierte Kontrollen) aus dem Zentrum für Augenheilkunde der Uniklinik Köln eingeschlossen. Sie wurden in dem Zeitraum von April 2014 bis März 2015 rekrutiert. Die Kontaktaufnahme erfolgte auf den Bettenstationen, im medizinischen Versorgungszentrum der Uniklinik Köln und in der IVOM-Sprechstunde des Zentrums für Augenheilkunde der Uniklinik Köln. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universitätsklinik Köln genehmigt und folgt der Deklaration von Helsinki und dem „Medical Research Involving Human Subjects Act“ (WMO). Alle teilnehmenden Patienten wurden aufgeklärt und ihr schriftliches Einverständnis eingeholt.

Alle Patienten wurden wegen ihrer Augenerkrankung (Kontrollen: Katarakt-Operation, NVAMD-Patienten: intravitreale operative Medikamenteneingabe (IVOM)) operiert.

Die relevanten Patienten wurden anhand der Patientenakte und der Krankenhaussoftware und Datenbank ORBIS überprüft, ob sie die Einschlusskriterien erfüllen.

3.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Die Patienten mussten folgende Kriterien erfüllen, um in die Studie eingeschlossen zu werden:

- Alter über 65 Jahre
- Klare optische Medien für die Spectral-Domain Optische Kohärenztomographie (SDOCT) und Fundusfotographie
- Diagnostizierte NVAMD, die mit IVOM am Zentrum für Augenheilkunde der Uniklinik Köln behandelt wird (NVAMD-Gruppe)
- Stationäre oder ambulante Kataraktoperation im Zentrum für Augenheilkunde der Uniklinik Köln
- Ausschluss einer AMD bei den Kontrollpatienten

Ausschlusskriterien waren:

- Voroperationen in den letzten 6 Monaten (Ausnahme: IVOM vor >4 Wochen in der NVAMD-Gruppe)
- Intraokulare Malignome, Entzündungen oder Blutungen außerhalb der NVAMD im Studienauge
- Erkrankungen, die mit einer erhöhten Entzündungsbereitschaft und Komplementaktivierung einhergehen z. B. Autoimmunerkrankungen, maligne Erkrankungen und Infektionen

Nach Studieneinschluss wurden folgende Daten aus Patientenakten und der Orbis-Datenbank gesammelt:

- Alter, Geschlecht
- Vorerkrankungen
- Augenvorerkrankungen, Vor-Operationen am Studienauge, Anzahl von IVOMs
- Medikamentenanamnese
- Netzhautbefund, Untersuchungsdaten, Eingriffsdaten, Untersucher, Operateure, Anmerkungen des Untersuchers/Operateurs

3.3 Klinische Methodik

Bei Aufnahme in die Studie wurden folgende Untersuchungen durchgeführt:

- SDOCT
- Venöse Punktion und Blutabnahme
- Vorderkammerpunktion

Die Patienten in der Kontrollgruppe erhielten im Rahmen der präoperativen Vorbereitung eine Untersuchung mit der Spaltlampe, bei der der vordere und hintere Augenabschnitt biomikroskopisch untersucht wurde. Funduskopisch und mittels SDOCT wurde die Retina beurteilt und AMD-typische Veränderungen der Retina ausgeschlossen.

Bei den Patienten der NVAMD-Gruppe lagen bereits SDOCT-Aufnahmen vor, die bei den vorangegangenen Untersuchungen während der Therapiezeit mit IVOMs an der Uniklinik Köln durchgeführt wurden. Die letzten Aufnahmen durften nicht älter als 3 Monate sein.

Bei Einschluss erfolgte somit der Ausschluss von Makulaveränderungen in der Kontrollgruppe und der Nachweis der aktiven Erkrankung in der NVAMD-Gruppe.

Es erfolgte ein Ausschluss von weiteren Analysen bei:

- unklaren Fundusveränderungen, die nicht eindeutig einer NVAMD zugeordnet werden konnten
- Frühen und trockenen Formen einer AMD im Studienauge
- Anderweitigen pathologischen Veränderungen der Makula, wie z. B. Gefäßverschlüsse oder diabetische Veränderungen

3.4 Probenbeschaffung und Probenbearbeitung

Zur Bestimmung der systemischen Proteinkonzentrationen der Patienten wurden 9 ml EDTA-Blut mittels einer venösen Punktion abgenommen.

Nach der Blutentnahme wurden die Röhrchen direkt bei 4 °C gekühlt und mindestens 30 min zur Senkung der festen Bestandteile in den Kühlschrank gestellt.

Die Proben wurden danach bei 4°C und 2500rpm 10 Minuten lang zentrifugiert. Danach wurde das Plasma abpipettiert und in 1 ml Behälter umgefüllt. Bis zur Analyse wurden diese bei -80°C gelagert.

Zur Bestimmung der intraokularen Proteinkonzentration war die Entnahme einer Kammerwasserprobe erforderlich. Diese erfolgte bei den Studienpatienten während ihrer geplanten Operation.

Die Operationen waren eine Kataraktoperation (Phakoemulsifikation und Implantation einer Hinterkammerlinse) in der Kontrollgruppe oder eine intravitreale Injektion mit Anti-VEGF-Medikamenten wie Bevacizumab oder Ranibizumab bei der NVAMD. Die Indikationsstellung und die Operation erfolgten unabhängig von der Studie.

Das Kammerwasser wurde jeweils vor der operativen Manipulation am Auge gewonnen. Mittels einer 30-Gauge-Nadel wurde durch eine Parazentese am Limbus ca. 0,1 ml Kammerwasser entnommen. Es wurde besonders darauf geachtet, dass die Proben nicht mit Blut kontaminiert wurden.

Sofort nach der Entnahme wurden die Proben in sterile Polypropylene Behälter umgefüllt, pseudonymisiert und bis zur Analyse bei -80 ° C gelagert.

3.5 Biochemische Analyse

Die biochemische Analyse der Proben erfolgte am Institut für Immunologie der Universitätsklinik Heidelberg, Arbeitsgruppe Immunchemie (Leitung: Prof. Dr. M. Kirschfink).

Für die folgenden Faktoren wurden die Konzentrationen im Plasma und im Kammerwasser bestimmt:

- C3: Substrat des Komplementsystems
- C3a: Marker für eine akute Komplementaktivierung
- Ba und C5b-9: Proteine, die für eine chronische Komplementaktivierung stehen
- CFH, CFI: Regulatoren des Komplementsystems

Die Konzentrationen von C3, CFH, CFI und C5b-9 wurden mittels Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) bestimmt.

Die Messungen von C3a (Proben Heidelberg, Germany) und Ba (Quidel, USA) wurden mittels ELISA anhand der Herstellerangaben durchgeführt. Alle Essays waren auf die Bestimmung im Kammerwasser abgestimmt. Die Proben von NVAMD-Patienten und Kontrollen wurden identisch behandelt und gleichzeitig und verblindet analysiert.

3.6 Auswertung und Statistik

Die statistischen Analysen erfolgten mit dem Statistikprogramm SPSS Version 23.0 für Microsoft Windows (IBM Software and Systems, Armonk, NY, USA).

Der Mann-Whitney-U-Test wurde angewandt, um die Alters- und die Komplementkonzentrationen in Kontrollpatienten und NVAMD-Patienten zu vergleichen. Der Mann-Whitney-U-Test ist ein statistischer, nichtparametrischer Rangtest. Er entspricht dem T-Test auf der Ordinalskala. Die Geschlechterverteilung wurde mittels des Chi-Quadrat-Tests verglichen.

Die Korrelation zwischen der Anzahl von IVOMs in der Gruppe der NVAMD und den gemessenen Komplementlevels und die Korrelation zwischen den lokalen und systemischen Komplementkonzentrationen wurden mittels der Spearman-Korrelation getestet.

Ein P-Wert $<0,05$ galt als statistisch signifikant. Bei mehrfachen oder multiplen Tests wurde die Bonferroni-Korrektur angewandt. P-Werte unter 0,0045 wurden hier als statistisch signifikant bewertet.

Die graphischen Darstellungen wurden mit SPSS oder Excel Microsoft Office Standard 2016 erstellt. In den Boxplots finden sich komprimiert Angaben einer Vielzahl von Verteilungsparametern. Neben den Lagemaßen wie Median und Quartilswerte und Streuungsmaße wie Spannweite und Interquartilsabstand, kann auch eine Aussage über die Form der Verteilung abgelesen werden.

4 Ergebnisse:

4.1 Übersicht der epidemiologischen Daten

Insgesamt wurden 61 Patienten (31 NVAMD und 30 Kontrollen) in die Studie eingeschlossen. Das Durchschnittsalter im Gesamtkollektiv der Studie betrug $74,34 \pm 5,5$ Jahre. In der Kontrollgruppe lag das durchschnittliche Alter bei $73,2 \pm 5,9$ Jahren und in der NVAMD-Gruppe bei $75,5 \pm 4,8$ Jahren. Das Alter der Studienteilnehmer lag zwischen 62 und 86 Jahren.

In der Gruppe der NVAMD zeigt sich ein Trend zu einem höheren Alter im Vergleich zur Kontrollgruppe, wobei der Altersunterschied zwischen den zwei Studiengruppen mit $p=0,05$ knapp nicht signifikant ist.

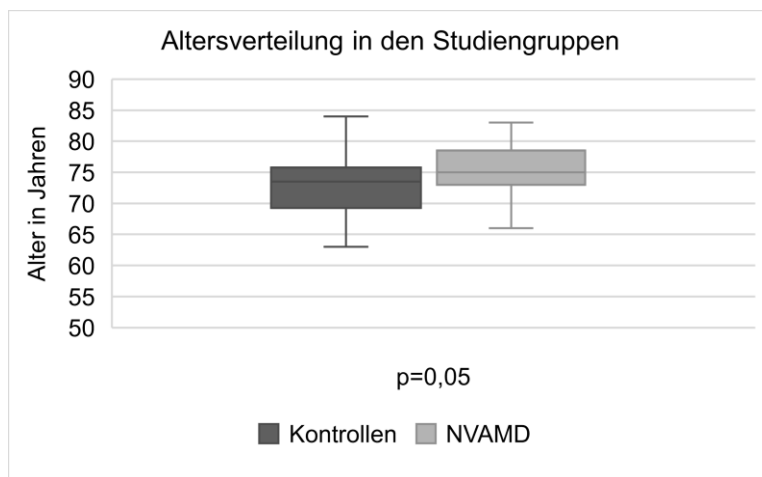


Abbildung 5: Graphische Darstellung der Altersverteilung mittels Boxplot.

Es zeigt sich kein signifikanter Altersunterschied zwischen den beiden Gruppen.

Insgesamt nahmen 32 Männer und 29 Frauen an der Studie teil. In der Gesamtpopulation ist die Geschlechterverteilung ausgeglichen. In der Kontrollgruppe waren 21 Männer und in der NVAMD-Gruppe 11 Männer (Tabelle 2). In der Kontrollgruppe überwiegt der Anteil an Männern und in der NVAMD-Gruppe überwiegt der Frauenanteil. Die Geschlechterverteilung unterschied sich zwischen den Gruppen signifikant ($p=0,007$).

Tabelle 2: Geschlechterverteilung im Gesamtkollektiv, in der Kontrollgruppe und in der Gruppe mit NVAMD

Geschlecht	Kontrolle n (%)	NVAMD n (%)	Gesamt n (%)
Männlich	21 (70%)	11 (35,5%)	32 (52,5%)
Weiblich	9 (30%)	20 (64,5%)	29 (47,5%)
Gesamt	30	31	61

Aufgrund der strengen Einschlusskriterien und der kleinen Studienpopulation konnte im Gesamtkollektiv ein ausgeglichenes Geschlechtsverhältnis erzielt werden, innerhalb der Gruppen kam es zu signifikanten Unterschieden.

Wissenschaftliche Daten deuten darauf hin, dass es einen Unterschied in der Immunantwort zwischen Mann und Frau gibt. ^{47,48}

In den Tabellen 3 und 4 sind die medianen Komplementkonzentrationen im Plasma und im Kammerwasser geschlechtsspezifisch aufgelistet: Es konnte kein signifikanter Unterschied in Bezug auf das Geschlecht zwischen den Komplementkonzentrationen nachgewiesen werden.

Tabelle 3: Übersicht über die medianen Komplementkonzentrationen im Plasma bei Männern und Frauen

Parameter	Männlich	Weiblich	P-Wert
SC5b-9 (ng/ml)	130,0	174,5	0,11
Ba (ng/ml)	766,0	682,0	0,54
CFH (µg/ml)	312,0	293,5	0,90
CFI (µg/ml)	26,5	27	0,99
C3 (µg/ml)	988,0	878,5	0,51
C3a (ng/ml)	301,5	247,0	0,12

Tabelle 4: Übersicht über die medianen Komplementkonzentrationen im Kammerwasser bei Männern und Frauen

Parameter	Männlich	Weiblich	P-Wert
Ba (ng/ml)	18,0	18,0	0,89
CFH (µg/ml)	0,18	0,14	0,16
CFI (µg/ml)	0,19	0,13	0,26
C3 (µg/ml)	0,92	0,59	0,36
C3a (ng/ml)	23,0	26,0	0,89

4.2 Probenanzahl

Wir konnten insgesamt 58 Blutproben in unserem Studienkollektiv zur Auswertung nutzen, davon gehörten 30 zur NVAMD-Gruppe und 28 zur Kontrollgruppe. Bei all diesen Proben war eine Bestimmung aller gewünschten Komplementkonzentrationen im Plasma möglich. Bei drei Blutproben konnten nach Lagerung und Transport keine valide Messung durchgeführt werden.

Eine Übersicht über die vorhandene Probenanzahl für die Bestimmung der Komplementkonzentrationen im Kammerwasser zeigt Tabelle 5. Aufgrund der limitierten und sehr geringen Probenmenge von ca. 0,1 ml Kammerwasser konnten nicht bei allen Studienteilnehmern alle Komplementkonzentrationen im Kammerwasser gemessen werden.

Tabelle 5: Anzahl an Kammerwasserproben

Parameter	Kontrolle	NVAMD	Gesamt
Ba (ng/ml)	30	29	59
CFH (µg/ml)	17	27	54
CFI (µg/ml)	16	26	52
C3 (µg/ml)	25	26	51
C3a (ng/ml)	22	28	50

4.3 Korrelation von der Anzahl an intravitrealen Injektionen mit der Komplementkonzentration

Von den 31 Patienten mit NVAMD konnten bei 25 Patienten die Anzahl der IVOM vor Studieneinschluss ermittelt werden. Vierundzwanzig Patienten mit NVAMD hatten vor der Probenentnahme von Kammerwasser bereits mehrere IVOM zur Behandlung der NVAMD erhalten.

Die Durchschnittsanzahl an IVOM in der NVAMD Gruppe lag bei 5,4 (Spannweite 0-14, Standardabweichung 3,136). Abbildung 6 zeigt eine graphische Darstellung der Häufigkeitsverteilung von IVOM vor Studienbeginn.

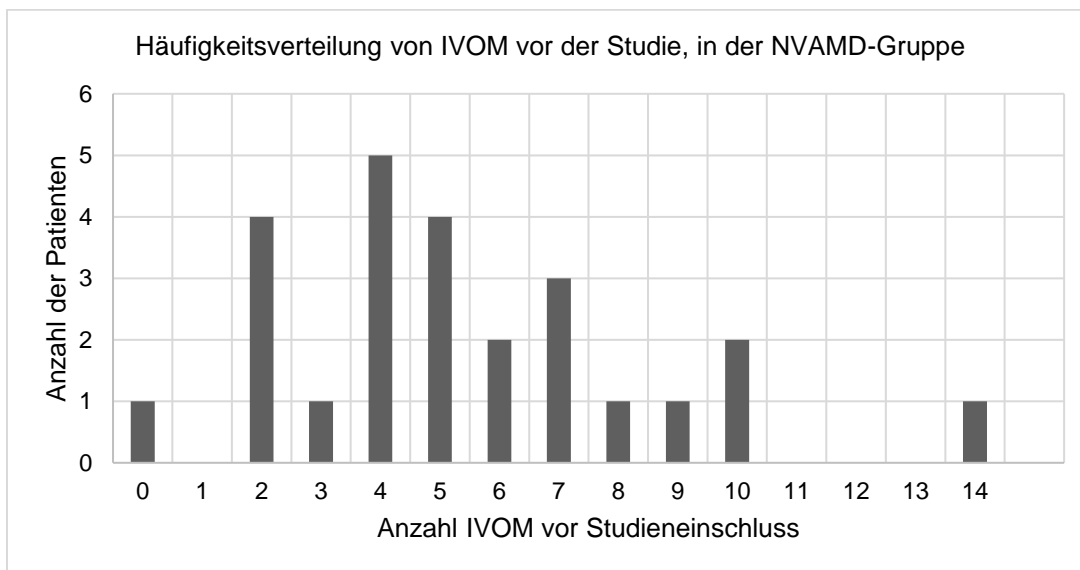


Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung von IVOM vor Studieneinschluss, in der Gruppe der NVAMD.

Vierundzwanzig Patienten hatten vor Studieneinschluss bereits IVOM erhalten. Lediglich ein Patient mit NVMD war therapienaiv. Bei 6 Patienten war beispielsweise wegen externer Vorbehandlungen nicht zu eruieren, wie viele IVOM bereits vor Studienbeginn erfolgt waren.

Wir untersuchten, ob die Anzahl der IVOM einen Einfluss auf die Höhe der Komplementlevel im Plasma und im Kammerwasser haben könnte. Wie Tabelle 6 dargestellt, zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen der Anzahl der IVOM und den gemessenen Komplementkonzentrationen im Plasma sowie im Kammerwasser. Abbildungen 7-10 zeigen beispielhaft für die Komplementfaktoren Ba und CFI die Korrelationen zwischen der Anzahl der IVOM und der Komplementkonzentrationen im Plasma und im Kammerwasser als Streudiagramm.

Tabelle 6: Einfluss der Anzahl an intravitrealen Injektionen auf die Komplementkonzentration in der Gruppe von Patienten mit NVAMD mittels Spearman-Korrelation

Parameter		Anzahl intravitrealer Injektionen	
		Korrelationskoeffizient R	p-Wert
Plasma	SC5b-9 [ng/ml]	0,05	0,83
	Ba[ng/ml]	0,09	0,69
	CFH [μ g/ml]	-0,24	0,27
	CFI [μ g/ml]	-0,38	0,08
	C3 [μ g/ml]	-0,26	0,22
	C3a [ng/ml]	0,22	0,33
Kammerwasser	Ba [ng/ml]	-0,08	0,72
	CFH [μ g/ml]	-0,09	0,71
	CFI [μ g/ml]	-0,31	0,17
	C3 [μ g/ml]	-0,37	0,11
	C3a [ng/ml]	-0,09	0,68

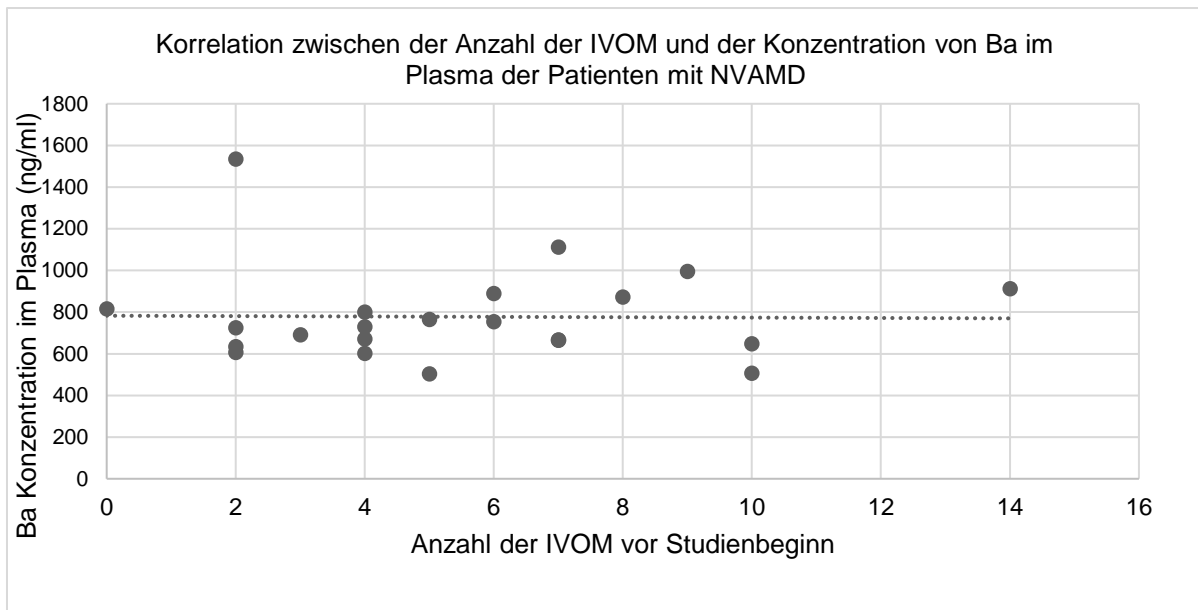


Abbildung 7: Korrelation zwischen der Anzahl an IVOM vor Studienbeginn und der Ba-Konzentration im Plasma, in der Gruppe der NVAMD, graphisch dargestellt mittels Streudiagramm (Punktwolke). Es zeigte sich keine Korrelation zwischen der Anzahl der IVOM und den gemessenen Komplementkonzentrationen von Ba im Plasma.

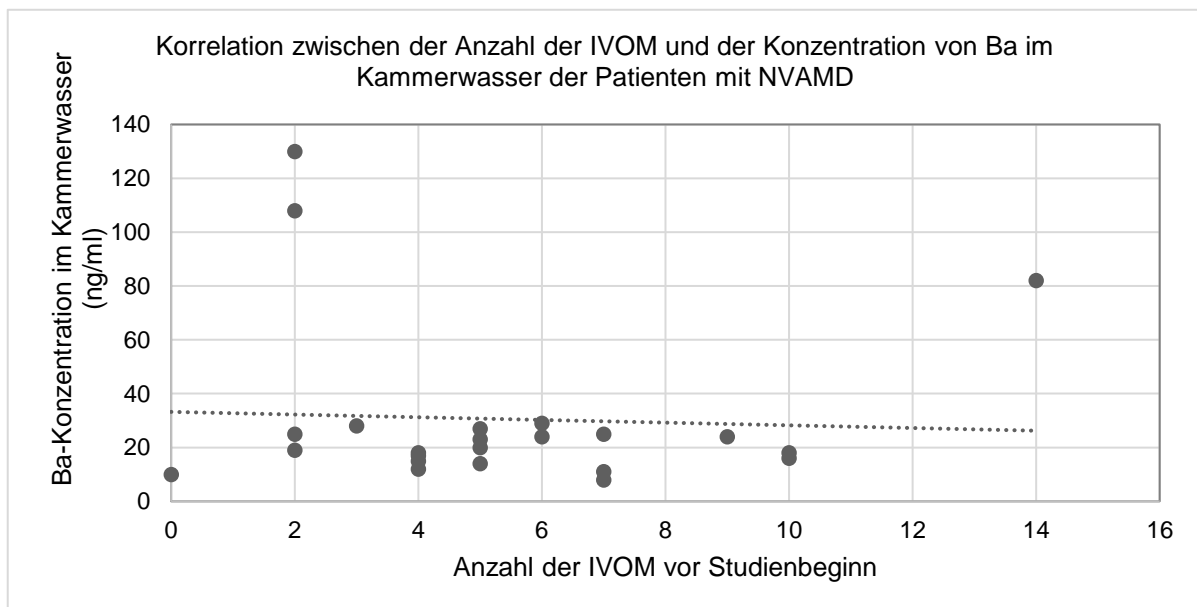


Abbildung 8: Korrelation zwischen der Anzahl an IVOM vor Studienbeginn und der Ba- Konzentration im Kammerwasser, in der Gruppe der NVAMD, graphisch dargestellt mittels Streudiagramm (Punktwolke).

Es zeigte sich keine Korrelation zwischen der Anzahl der IVOM und den gemessenen Komplementkonzentrationen von Ba im Kammerwasser.

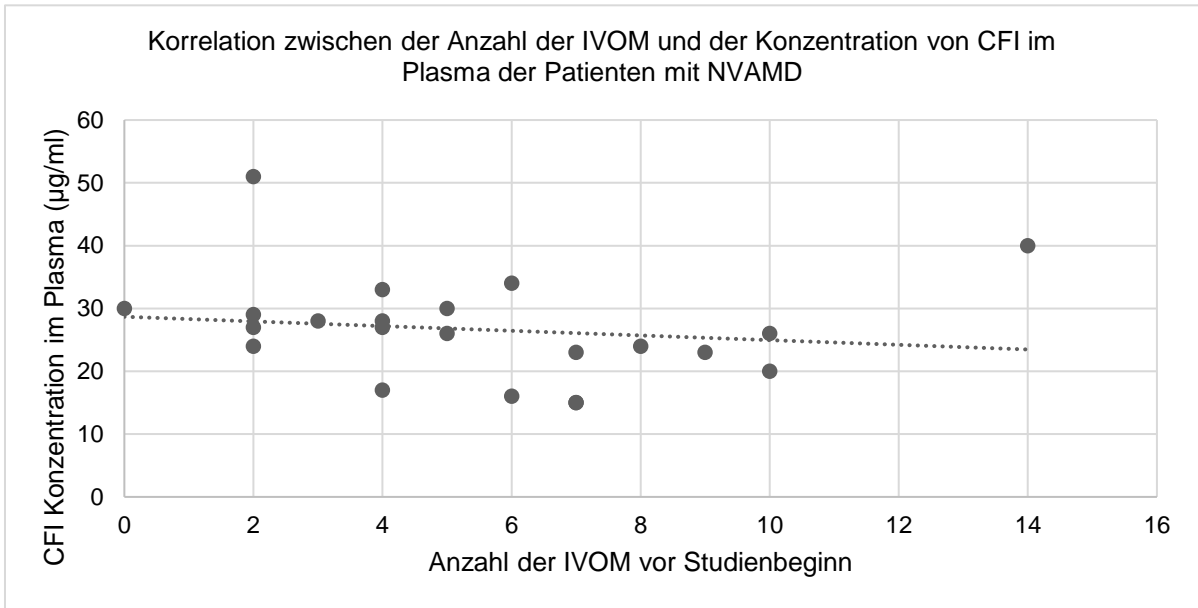


Abbildung 9: Korrelation zwischen der Anzahl an IVOM vor Studienbeginn und der CFI- Konzentration im Plasma, in der Gruppe der NVAMD, graphisch dargestellt mittels Streudiagramm (Punktwolke). Es zeigte sich keine Korrelation zwischen der Anzahl der IVOM und den gemessenen Komplementkonzentrationen von CFI im Plasma.

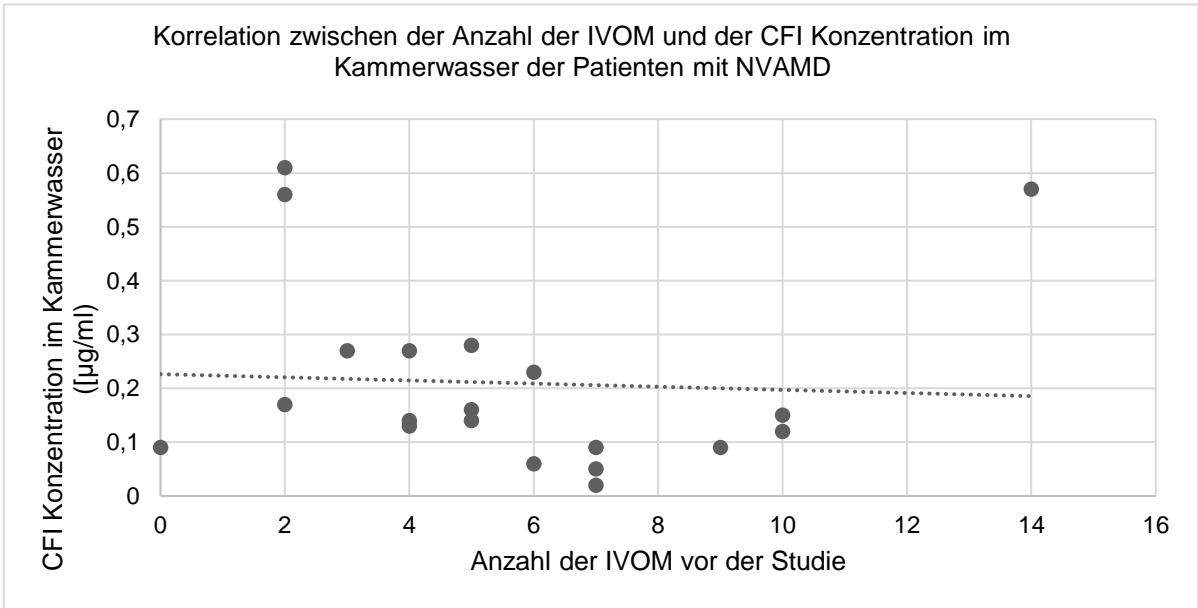


Abbildung 10: Korrelation zwischen der Anzahl an IVOM vor Studienbeginn und der CFI- Konzentration im Kammerwasser, in der Gruppe der NVAMD, graphisch dargestellt mittels Streudiagramm (Punktwolke).

Es zeigte sich keine Korrelation zwischen der Anzahl der IVOM und den gemessenen Komplementkonzentrationen von CFI im Kammerwasser.

4.4 Vergleich der Komplementkonzentrationen bei NVAMD und Kontrollen

Tabelle 7 und 8 geben eine Übersicht über die gemessenen Komplementkonzentrationen im Gesamtkollektiv der Studie.

Tabelle 7: Übersicht über die Komplementkonzentrationen im Plasma im gesamten Studienkollektiv

Parameter	Median	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
SC5b-9 (ng/ml)	153	178,36	94,99	58	591
Ba (ng/ml)	727,5	770,07	261,91	447	1696
CFH ($\mu\text{g/ml}$)	296,5	327,88	128,69	113	856
CFI ($\mu\text{g/ml}$)	27	28,97	10,43	15	64
C3 ($\mu\text{g/ml}$)	933,5	925,45	369,68	265	2374
C3a (ng/ml)	291,5	313,52	121,96	83	610

Tabelle 8: Übersicht über die Komplementkonzentrationen im Kammerwasser im gesamten Studienkollektiv

Parameter	Median	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
Ba (ng/ml)	18	23,23	23,07	1,10	130
CFH ($\mu\text{g/ml}$)	0,15	0,24	0,23	0,02	1,13
CFI ($\mu\text{g/ml}$)	0,14	0,19	0,14	0,02	0,61
C3 ($\mu\text{g/ml}$)	0,74	1,19	1,21	0,04	5,41
C3a (ng/ml)	25,5	26,9	11,76	3	57

Den Vergleich zwischen den Plasmakonzentrationen in den zwei Studiengruppen zeigt Tabelle 9. Im Plasma zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Komplementkonzentrationen zwischen den Kontrollen und der Gruppe mit NVAMD. Abbildung 11a-f zeigt eine graphische Darstellung der Daten mittels Boxplot.

Tabelle 9: Übersicht über die medianen Komplementkonzentrationen und des Interquartilsabstands (IQA) im Plasma in der Kontrollgruppe und der NVAMD-Gruppe. Signifikanzlevel bei $p < 0,0045$ nach Bonferroni-Korrektur

Parameter	Median (1.-3-Quartil)		P-Wert
	Kontrollen	NVAMD	
SC5b-9 (ng/ml)	151 (113-199)	175 (121-224)	0,17
Ba (ng/ml)	710 (535-851)	738 (645-906)	0,20
CFH ($\mu\text{g/ml}$)	289 (252-368)	298 (270-367)	0,58
CFI ($\mu\text{g/ml}$)	27,5 (23-35)	26,5 (23-31)	0,42
C3 ($\mu\text{g/ml}$)	985 (720-1170)	895 (655-1027)	0,11
C3a (ng/ml)	292 (239-410)	298 (218-422)	0,89

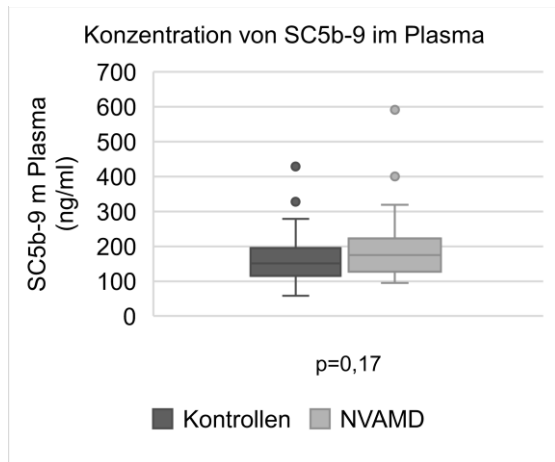
Ein Vergleich der Kammerwasserkonzentrationen ist in Tabelle 10 dargestellt. Im Kammerwasser der NVAMD-Patienten konnten wir signifikant höhere Konzentrationen von Ba ($p=0,002$) und C3a ($p=0,002$) nachweisen. Alle Komplementkonzentrationen waren in der Gruppe der NVAMD höher als in der Kontrollgruppe. Es lässt sich ein Trend für erhöhte Regulatorproteine wie FH und FI in der NVAMD-Gruppe beobachten. Abbildung 12a-e zeigt eine graphische Darstellung der Daten mittels Boxplot.

Tabelle 10: Mediane Komplementkonzentrationen und Interquartilsabstand (IQA) im Kammerwasser in der Kontrollgruppe und der Gruppe der NVAMD-Patienten, Signifikanzlevel bei $p < 0,0045$ nach Bonferroni-Korrektur

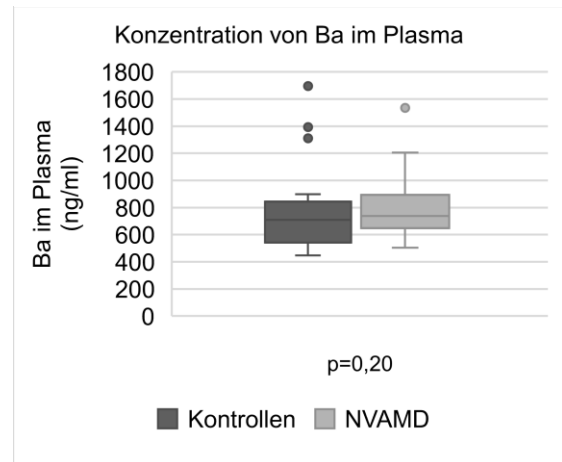
Parameter	Median (1.-3-Quartil)		P-Wert
	Kontrollen	NVAMD	
Ba (ng/ml)	11,5 (7,0-21,5)	22,8 (16,2-28,5)	0,002
CFH ($\mu\text{g/ml}$)	0,13 (0,09-0,21)	0,16 (0,13-0,37)	0,02
CFI ($\mu\text{g/ml}$)	0,11 (0,08-0,20)	0,17 (0,11-0,28)	0,04
C3 ($\mu\text{g/ml}$)	0,72 (0,29-1,33)	0,78 (0,47-2,22)	0,25
C3a (ng/ml)	21,0 (13,8-26,0)	33,0 (24,3-37,5)	0,002

Abbildung 11a-f :Vergleichende graphische Darstellungen (Boxplots) der Komplementkonzentrationen im Plasma

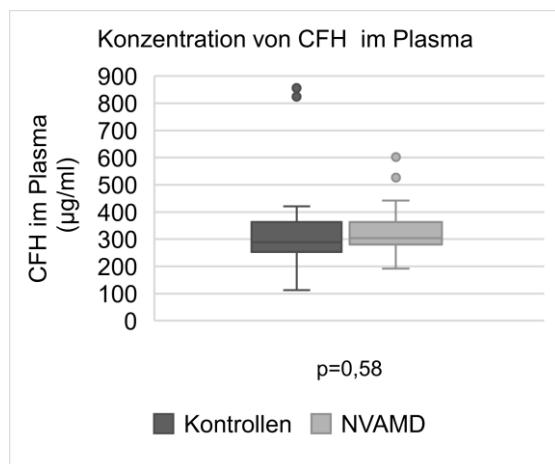
a)



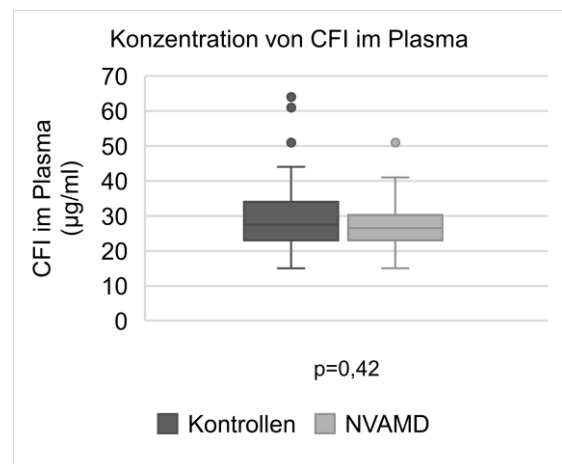
b)



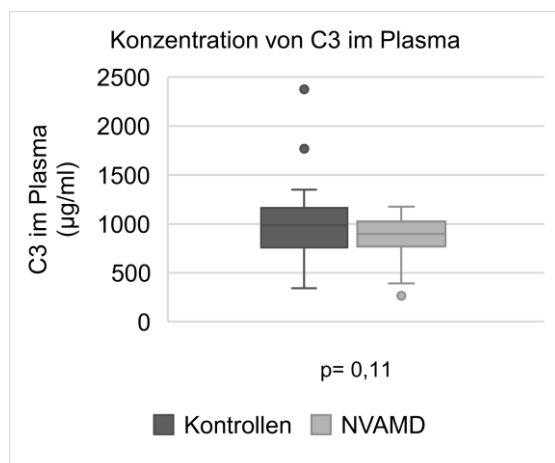
c)



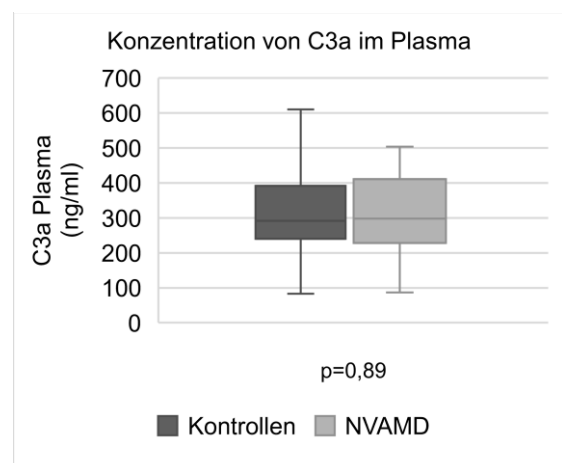
d)



e)



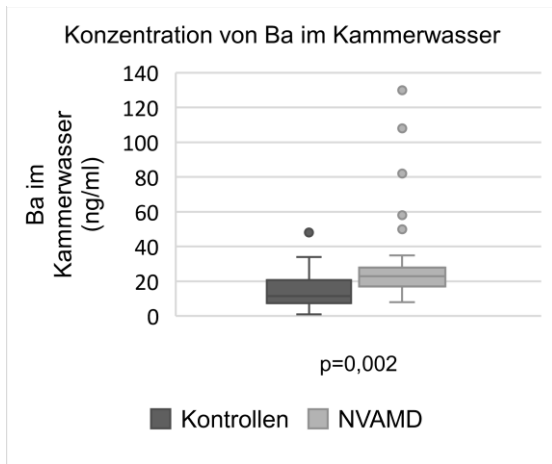
f)



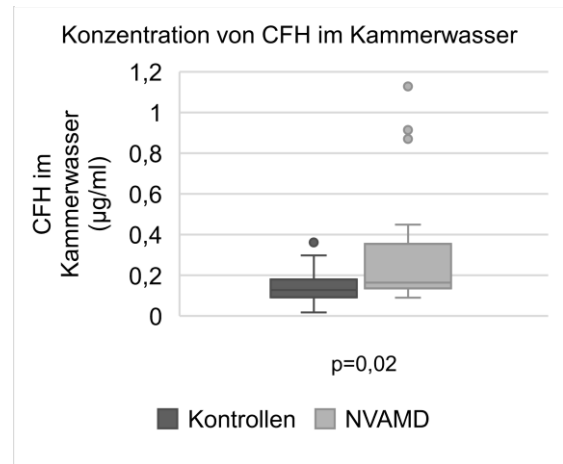
Bei den Komplementkonzentrationen im Plasma konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Studiengruppen festgestellt werden. Alle Datenpunkte die außerhalb des Whiskers liegen wurden als Ausreißer (Punkt) gekennzeichnet. Als Ausreißer galten Werte, die mehr als den 1,5-fachen IQA vom dritten bzw. ersten Quartil entfernt sind.

Abbildung 12a-e: Vergleichende graphische Darstellungen (Boxplots) der Komplementkonzentrationen im Kammerwasser

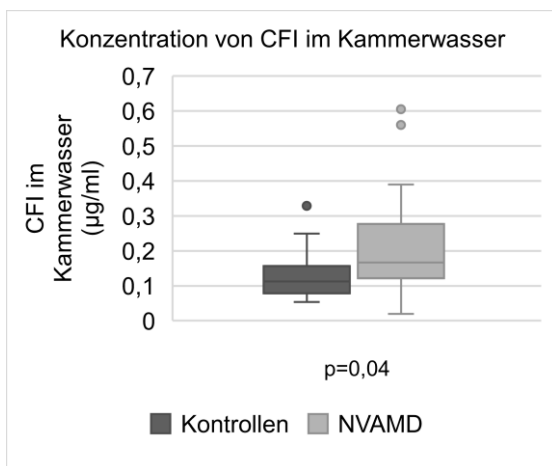
a)



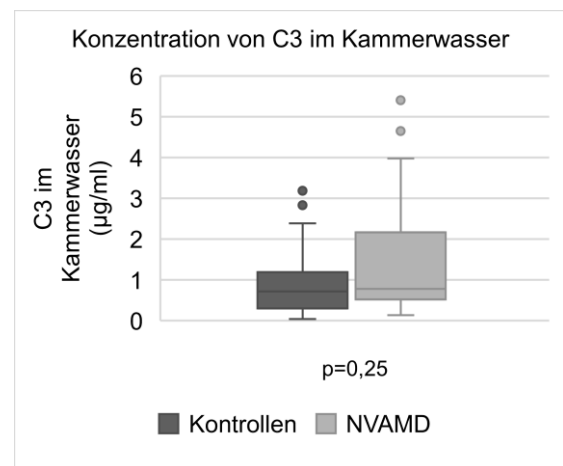
b)



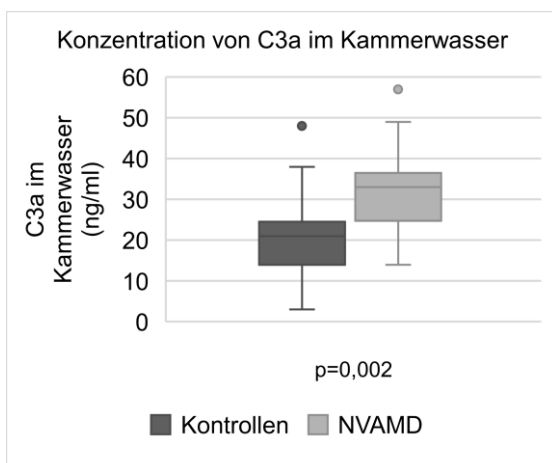
c)



d)



e)



Für die Faktoren Ba und C3a konnten wir signifikant höhere Komplementkonzentrationen im Kammerwasser der NVAMD-Patienten nachweisen. Auch im Kammerwasser gab es bei den Messwerten Ausreißer. Sie werden mit einem Kreis dargestellt.

Es erfolgte die Berechnung einer möglichen Korrelation zwischen den Komplementkonzentrationen im Plasma und im Kammerwasser. Tabelle 11 zeigt eine Übersicht über die berechneten Korrelationskoeffizienten. Für alle Parameter konnte eine positive Korrelation zwischen den Werten nachgewiesen werden. Signifikant war die positive Korrelation lediglich bei Faktor Ba und C3. In Abbildung 13 und 14 ist die Korrelation beispielhaft für die Faktoren Ba und C3 graphisch mittels Streudiagramm dargestellt.

Tabelle 11: Spearman-Korrelation zwischen den Komplementkonzentrationen im Plasma und im Kammerwasser, Signifikanzniveau $p < 0,0045$ nach Bonferroni-Korrektur

Parameter	Korrelationskoeffizient R	p-Wert
Ba	0,53	0,00003
CFH	0,34	0,03
CFI	0,43	0,006
C3	0,44	0,001
C3a	0,25	0,10

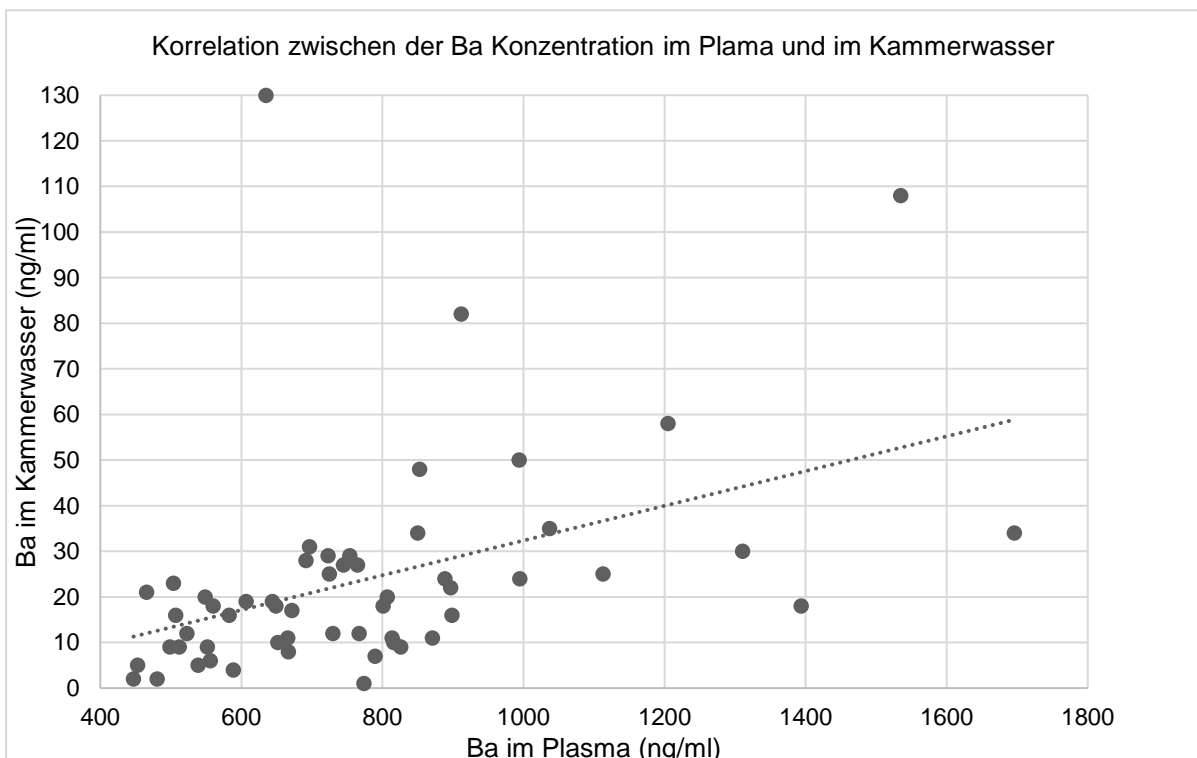


Abbildung 13: Graphische Darstellung der Korrelation zwischen der Komplementkonzentration im Plasma und im Kammerwasser, Streudiagramm beispielhaft für den Faktor Ba.

Es zeigt sich eine signifikante positive Korrelation zwischen der Konzentration im Plasma und im Kammerwasser.

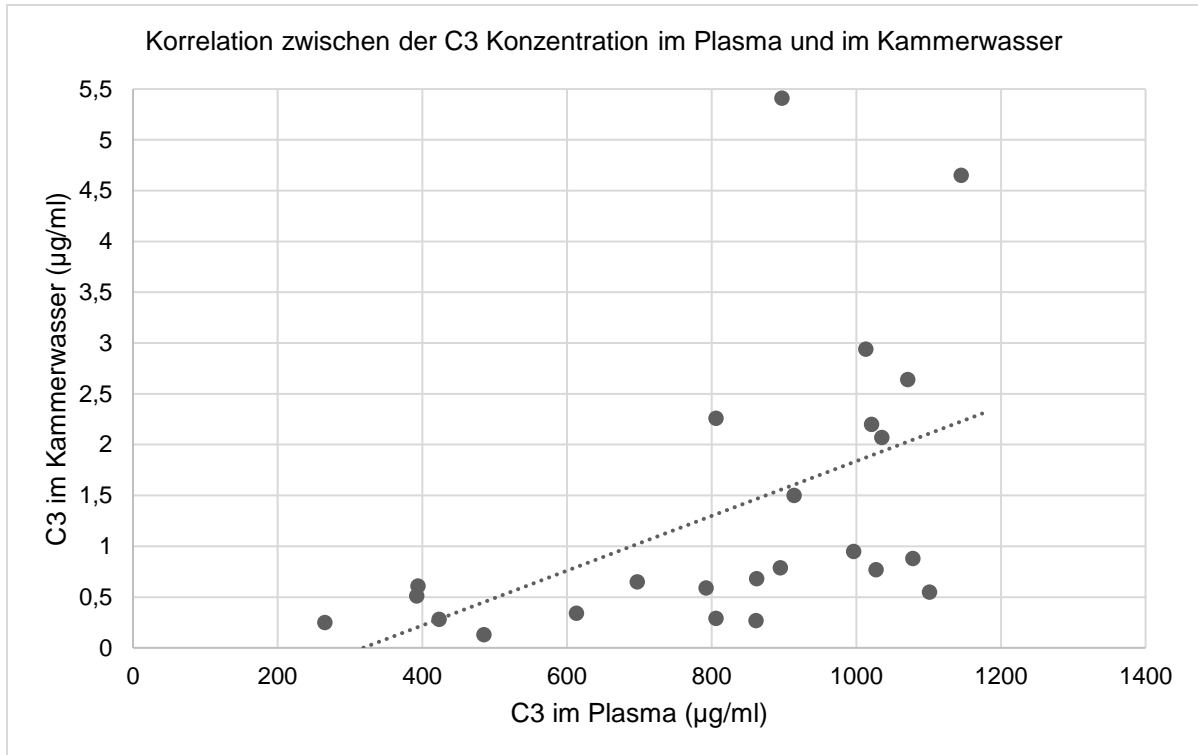


Abbildung 14: Graphische Darstellung der Korrelation zwischen der Komplementkonzentration im Plasma und im Kammerwasser, Streudiagramm beispielhaft für den Faktor C3.

Es zeigt sich eine signifikante positive Korrelation zwischen der Konzentration im Plasma und im Kammerwasser.

5 Diskussion

Bei der AMD wird eine erhöhte Komplementaktivierung als einer der Hauptpathomechanismen angenommen. Diese Hypothese wird durch umfangreiche genetische Assoziationsstudien gestützt.^{30,31,42} Alle relevanten Gene, die mit der Aktivierung und Regulation der Komplementaktivierungswege assoziiert sind, werden lokal im menschlichen RPE-Choroid-Komplex exprimiert.³⁹

Um die Hypothese zu untermauern wurden die Aktivierungsmarker und Regulatorproteine der Komplementaktivierung im Blutplasma und Kammerwasser quantifiziert und analysiert. Wir verglichen die Konzentrationen von gesunden Patienten mit denen von Patienten mit NVAMD. Im Rahmen dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass Marker des Komplementsystems lokal im Kammerwasser bei NVAMD-Patienten höher lagen als bei gesunden Kontrollen. Diese Unterschiede waren für die Faktoren C3a und Ba signifikant. Zusätzlich zeigte sich in der NVAMD-Gruppe ein Trend für höhere Level der Inhibitorproteine CFH und CFI im Kammerwasser.

Obwohl sich für die systemischen Komplementlevel im Plasma bei NVAMD-Patienten im Vergleich zu Kontrollen ebenfalls leicht höhere Werte zeigten, war der Unterschied statistisch nicht signifikant.

5.1 C3a und Ba

Faktor C3 ist das Schlüsselprotein der Komplementkaskade. Alle 3 Wege der Komplementkaskade haben die Aktivierung des Komplementfaktors C3 und die Bildung einer C3-Konvertase (C3bBb) zum Ziel.

Die Aktivierung des zentralen Faktor C3 ist entscheidend, um eine effiziente Beladung der Zielzellen oder eines Krankheitserregers mit C3b zu gewährleisten. Auch hier entstehen bei der Aktivierung zwei Spaltprodukte: C3a und C3b.

In der Gruppe der AMD konnten wir höhere Konzentrationen der Ba und C3a im Kammerwasser nachweisen.

Zwischen lokalen und systemischen Komplementniveaus konnten wir bei der NVAMD leichte Korrelationen für Ba und C3 finden: Die Komplementaktivierung war bei der NVAMD im Plasma leicht erhöht. Die Differenz zur gesunden Kontrollgruppe war jedoch nicht signifikant. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass es bei einigen Komponenten aufgrund der lokalen Komplementaktivierung bei AMD-Patienten zu einem geringen Einfluss auf die systemischen Komplementspiegel kommt.

Andere Studien fanden auch höhere Plasma-Komplementwerte bei Patienten mit AMD. ^{42,49}

Die Unterschiede waren statistisch signifikant bei einer großen Anzahl von Proben mit einer großen Überlappung im Wertebereich. Dies ist auf individueller Ebene nicht relevant, da es große Unterschiede bei den systemischen Komplementlevel gibt. Darüber hinaus haben verschiedene Faktoren und häufige Erkrankungen wie Diabetes mellitus Einfluss auf die systemische Komplementaktivierung und erschweren die Interpretation. ⁴⁹

Der Nachweis von höheren Konzentrationen der Faktoren C3a und Ba im Kammerwasser spricht somit für eine lokale inflammatorische Reaktion am Auge und für eine Überaktivierung des alternativen Weges des Komplementsystems bei der NVAMD.

5.2 CFH und CFI

Eine strikte Regulation der Komplementkaskade ist essentiell, da eine unkontrollierte und ungerichtete Aktivierung zu inflammatorischen Prozessen beitragen kann.

Zelluläre membranverankerte Rezeptoren und lösliche Faktoren gewährleisten diese Reglementierung. CFH und CFI gehören zu diesen Regulatoren.

In unserer Studie fiel in der Gruppe der NVAMD-Patienten ein Trend für eine Hochregulation der Inhibitorproteine (CFH und CFI) auf.

Es ist seit vielen Jahren bekannt, dass inflammatorische Prozesse bei der Entwicklung der AMD eine zentrale Rolle spielen. Die Erkenntnis, dass genetische Defekte der Protein-H-Familie ein Risikofaktor für die AMD sind, führte zu einem gesteigerten wissenschaftlichen Interesse am Komplementsystem und seinen zahlreichen Regulationsmechanismen.

Bereits 2005 erschienen erste Berichte über eine Assoziation genetischer Varianten des Komplementsystems mit der Entstehung der AMD. CFH war das erste Risikogen, für das eine Assoziation mit der AMD festgestellt wurde.⁵⁰⁻⁵² Hier konnte ein Polymorphismus (Y204H-Allel) identifiziert werden, der bei der Entstehung der AMD eine große Rolle spielt. In Gegenwart der Risikovariante konnte eine um 25% reduzierte Komplementregulation festgestellt werden.⁴⁶

Das Vorhandensein des Polymorphismus CFH-Y402H reduziert die regulatorische Funktion von CFH und erhöht somit das Risiko, an einer AMD zu erkranken.^{12,34,50,52}

Seitdem wurde dieses Ergebnis in zahlreichen Studien an unterschiedlichen Populationen bestätigt und die Wichtigkeit des CFH im Rahmen der Immunregulation des Auges untermauert.^{50,52,53}

Eine Studie von Smailhodzic et al., konnte einen Zusammenhang zwischen einer systemischen Komplementaktivität und dem CFH-Y402H-Polymorphismus finden.⁵⁴ Dieser konnte aber in anderen weiteren Studien nicht reproduziert werden.^{49,55,56}

Ein Fehlen oder ein Funktionsverlust von CFH und CFI kann aufgrund der kontinuierlichen unkontrollierten Komplementaktivierung systemische Erkrankungen begünstigen.

Nach den oben genannten (o.g.) Studien hätte man bei der NVAMD eine Erniedrigung der Faktoren H und I erwarten können. Eine erhöhte Konzentration, wie wir sie gemessen haben, sollte vor einer Überaktivierung des Komplementsystems schützen. Wir konnten aber höhere lokale Komplementlevel im Kammerwasser trotz höherer Inhibitorproteine nachweisen. Unklar ist die Funktionalität und Qualität dieser gemessenen Inhibitorproteine. Denkbar ist ein reaktiver Anstieg als Antwort auf das überaktivierte Komplementsystem. Eine Komplementaktivierung durch einen noch nicht identifizierten Stimulus scheint aber nicht durch einen Anstieg der Inhibitoren kompensiert zu werden.

Frühere Studien haben systemische CFH-Spiegel bei AMD gemessen und inkonsistente Ergebnisse geliefert.⁴² Ebenso wie wir konnte eine aktuelle Studie von Cipriani et al. keinen signifikanten Unterschied zwischen Kontrollpatienten und Patienten mit AMD nachweisen.⁵⁷

Wissenschaftler aus Tübingen, Manchester, Cardiff, London und Nijmegen untersuchten in der Studie, ob weitere Regulatorproteine eine entscheidende Rolle in der Dysfunktion des Komplementsystems spielen.

Die Bedeutung der Faktor-H-Familie und ihre assoziierten Gene (CFHR1-5) wurden auf eine Prädisposition für eine AMD untersucht.

Im Blut von AMD-Patienten konnten signifikant höhere Werte des Faktor H-verwandten Proteins 4 (FHR-4) nachgewiesen werden. Untersuchungen von Spenderaugen zeigten zudem das Vorhandensein von FHR-4 in der Makula bei der AMD.

FHR-4 ist ein Regulator des Komplementsystems. Die Studie untermauert die Annahme, dass das FHR4-Protein zu einem dysregulierten Komplementsystem bei der AMD beiträgt.

Zusammengenommen deuten die Studienergebnisse darauf hin, dass vererbte genetische Veränderungen an Genen, die für die Produktion von Proteinen der sogenannten Faktor-H-Familie zuständig sind, zu einem erhöhten FHR-4-Spiegel im Blut und im Auge führen.⁵⁷

Diese rufen eine unkontrollierte Aktivierung des Komplementsystems hervor.

Ein neuer Therapieansatz könnte somit in der Reduktion der FHR-4 Mengen im Blut liegen.⁵⁷

5.3 Folgen einer Überaktivierung des Komplementsystems

Veränderungen in der RPE-Bruchmembran-Choriokapillaris-Struktur bilden primär die Grundlage für die Entstehung der AMD.

Der altersbedingte, ineffiziente Transport von Nährstoffen und Abbauprodukten über den RPE-Choroid-Komplex führt zu einer Akkumulation von Lipidaggregaten und Zelldebris. Um eine Ansammlung auf der Basalmembran zu verhüten, muss der Zelldebris möglichst schnell aus dem retinalen Bereich abtransportiert werden.⁵⁸ Dieser Zellabfall bietet eine Oberfläche für eine Komplementaktivierung und Generierung der Entzündungsmarker C3a und C5a.

Ein strikt reguliertes Komplementsystem ist zwingend notwendig für den Erhalt eines retinalen Gleichgewichts.

Eine Störung des Komplementsystems z. B. durch die kontinuierliche Initiierung des alternativen Weges des Komplementsystems führt durch o. g. Faktoren zu einer chronischen progredienten Degeneration des RPE und einer lokalen Entzündungsreaktion.

Durch die Zellschäden des RPE kommt es zu einer Akkumulation von Zelldebris und der Bildung von Drusen.^{33,35} Diese Veränderungen sind phänotypische Merkmale, die ein Risiko für die altersabhängige Makuladegeneration anzeigen.⁶ Sie bilden wiederum die Grundlage und die Oberfläche für eine erneute Komplementaktivierung.⁵⁹

Eine Überaktivierung des Komplementsystems führt somit nicht nur zu einer Potenzierung eines bereits vorhandenen Schadens, sondern könnte auch primär eine Zellschädigung begünstigen, was ausschlaggebend für die Initiierung der AMD sein könnte.

5.4 Systemische und lokale Komplementaktivierung bei der AMD

Die Ergebnisse aus drei verschiedenen Forschungsbereichen (immunhistologische und proteomische Studien an Spenderaugen, genetische Assoziationsstudien und Untersuchungen der Konzentration von Komplementproteinen im peripheren Blut) sprechen für eine Beteiligung des Komplementsystems bei der AMD-Pathogenese.

Bei der AMD konnten höhere Konzentrationen an Komplementfaktoren festgestellt werden. Diese waren charakteristischerweise in Drusen lokalisiert.^{4,5,7-9}

Eine Analyse an Augen von Verstorbenen konnte bei AMD-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen höhere Spiegel an Komplementfaktoren in der RPE-Bruchmembran-Choriokapillaris-Struktur aufzeigen.⁶⁰ Einige Faktoren konnten darüber hinaus in chirurgisch entfernten choroidalen Neovaskularisationen nachgewiesen werden.⁶¹

Anderson et al. zeigten, dass in der Retina hauptsächlich Komplementkomponenten und Regulatoren des klassischen und des alternativen Weges exprimiert werden.³⁹

Der Hauptteil des Komplements wird in der Leber gebildet. Ein kleiner Teil der Komplementfaktoren wird lokal im Auge durch Zellen des RPE selbst produziert. Diese lokale RPE-zellabhängige Quelle der Komplementfaktoren scheint unabhängig von dem aus der Leber stammenden Komplement zu sein.^{62,63}

Weitere Studien sind erforderlich, um die Rolle des zellassozierten, lokal produziertem Komplements im Gegensatz zum Komplement im Plasma bei der AMD zu unterscheiden.

Im Rahmen einer zukünftigen Studie könnte mit markiertem Komplementprotein, das systemisch abgegeben wird, die Ablagerung im Auge quantifiziert werden.

Es wurde vermutet, dass die lokale Komplementsynthese initial von Vorteil sein kann, weil durch die Komplementfaktoren eine Opsonierung von Ablagerungen und Mikroorganismen sichergestellt werden kann. Auf Dauer kann es aber zu einer chronischen unterschwelligeren Überaktivität des Komplementsystems führen. Diese kann die Anfälligkeit für chronische Zellschäden erhöhen.³⁹

In den letzten Jahren wurde bei der AMD vorwiegend eine erhöhte systemische Aktivität des alternativen Weges nachgewiesen.

Viele Studien haben höhere Komplementfaktoren bei der AMD nachgewiesen. Dabei kam es aber nicht selten zu konträren Ergebnissen. Der Fokus lag lange Zeit auf dem Nachweis einer systemischen Komponente, sodass Plasmakonzentrationen bestimmt wurden. In den letzten Jahren wurde zunehmend versucht zwischen einer systemischen und einer lokalen Dysregulation am Auge zu differenzieren.

Sivaprasad et. al haben im Plasma eine Erhöhung des Anaphylatoxins C3a bei Patienten mit AMD im Vergleich zu gesunden Kontrollen nachgewiesen.⁵⁵ In unserer Studie konnten wir diese signifikante Erhöhung im Plasma nicht bestätigen. Im Kammerwasser hingegen war die C3a Konzentration bei Patienten mit AMD höher als bei Kontrollpatienten.

Bei Scholl et al. waren die Konzentrationen aller Komplementaktivierungsprodukte bei der AMD im Plasma signifikant höher als bei der Kontrollgruppe. Dies galt insbesondere für die Faktoren Ba und C3d, die beide als Marker für eine chronische Komplementaktivierung gelten.

42

Eine Veränderung in der Konzentration von Faktoren der chronischen Komplementaktivierung wurde ebenfalls durch Ristau et. al. beschrieben. Sie wiesen ein signifikant höheres Plasma-C3d / C3-Verhältnis bei AMD-Patienten nach. ⁴⁹ Weitere Studien kamen zu ähnlichen Ergebnissen. ^{56,64}

Für Bb und C5a konnte eine Assoziation zwischen ihren Plasmaspiegeln und einer fortgeschrittenen AMD gezeigt werden. ⁵⁶

Die Studien zeigten aber nicht nur, dass das Komplementsystem eine entscheidende Rolle in der Pathogenese der AMD spielt, sondern versuchten sich auch an einer Risikostratifizierung. Eine Änderung bzw. Erhöhung der Plasmaspiegel der Komplementfaktoren Ba, C3d, CFB, CFD ist laut Hecker et al. mit einem fast fünffach erhöhten AMD-Risiko verbunden. ⁶⁴

Zusammenfassend konnten wir in unserer Studie keine signifikante systemische Komplementaktivierung bei Patienten mit NVAMD finden. Die Erkenntnisse dieser Promotionsarbeit stützen die Hypothese, dass eine modifizierte Komplementaktivierung lokal im Auge wichtig für die Entstehung der NVAMD sein könnte.

5.5 Diskussion der Methoden

In dieser Studie konnten aufgrund strenger Ausschlusskriterien eine relativ kleine Anzahl an Proben ausgewertet werden. Referenzwerte für die gemessenen intraokulären Komplementkonzentrationen existieren noch nicht, weil es nur einen limitierten Zugang zu Kammerwasserproben gibt. In den Messwerten der Komplementkonzentrationen im Plasma und im Kammerwasser gab es einige Ausreißer. Die initial erhobene Erkrankungs- und Medikamentenanamnese zeigte jedoch keine Hinweise für systemische Veränderungen, die die stark erhöhten Werte erklären könnten. Wir haben uns bei der Vorauswahl der Patienten auf die Angaben der Patienten verlassen. Es ist möglich, dass bei den betroffenen Patienten weitere unbekannte Faktoren vorlagen, die eine Komplementerhöhung bedingt haben. Zu diesen Faktoren zählen beispielsweise Entzündungen, Infekte, Medikamente oder bisher unbekannte Vorerkrankungen. Wir konnten nicht für alle Patienten alle Komplementkonzentrationen im Plasma und im Kammerwasser berechnen. Ein Grund hierfür war insbesondere bei den Kammerwasserproben eine nicht ausreichende Probenmenge.

Größere Kohortenstudien mit einem größeren Patientenkollektiv und dementsprechend umfangreichem Probenumfang sollten in zukünftigen Studien analysiert werden.

Wir konnten in unserer Studie keine Korrelation zwischen der Anzahl an IVOM und der Höhe der Komplementlevels feststellen. Ein Einfluss durch eine Vortherapie mit IVOM kann aber

nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Idealerweise sollten in das Patientenkollektiv mit NVAMD nur Patienten eingeschlossen werden, die noch nicht mit Anti-VEGF-Medikamenten behandelt wurden.

Die Altersverteilung in unserer Studie zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Studiengruppen. Die Geschlechterverteilung unterschied sich in den Studiengruppen signifikant. Einige Studien konnten geschlechtsspezifische Unterschiede in der Immunantwort nachweisen.^{47,48} In unserer Studie konnten wir keinen signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschied bei den Komplementkonzentrationen im Plasma und im Kammerwasser nachweisen.

Wir haben unsere Studie auf eine gesunde Kontrollgruppe ohne Makulopathie und Patienten mit NVAMD beschränkt. Basierend auf Messungen von Plasmaproben mit kleinen Unterschieden in der Komplementaktivierung zwischen feuchter und trockener AMD und Kontrollen ist es möglich, dass auch bei trockener AMD eine Komplementaktivierung stattfindet.⁴² Eine Studie von Altay et al. konnte bereits in allen Stadien der AMD (früh, intermediär und neovaskulär) höhere Konzentrationen von C3a im Kammerwasser im Vergleich zur Kontrollgruppe nachweisen.⁶⁵

Weiterführende Studien könnten die Fragestellung beinhalten, ob es quantitative und qualitative Unterschiede der Komplementlevel zwischen NVAMD und trockener AMD gibt und ob die Höhe der Komplementlevel mit der Krankheitsaktivität/Progression korreliert.

5.6 Komplementsystem-modulierende Therapie – ein Ausblick

Eine wichtige Frage in der Entwicklung neuer Therapeutika gegen die AMD ist, ob und inwiefern die Modulation der Komplementkaskade einen Therapieansatz sowohl bei der feuchten als auch der trockenen Form darstellen kann.

Die Entdeckung des Komplementsystems als ein Schlüsselpunkt in der Pathogenese der AMD macht es zu einem potentiellen, therapeutischen Angriffspunkt. Bisher existieren keine Komplementsystem-beeinflussenden Präparate, die für die Behandlung der AMD zugelassen sind.

Es wurden besonders in den letzten Jahren Studien mit verschiedenen Komplementsystem-modulierenden Therapeutika durchgeführt. Zahlreiche Präparate befinden sich in präklinischen und klinischen Phasen. Eine Übersicht der verschiedenen Präparate und Studien sind in Tabelle 12 und 13 dargestellt. Ein Großteil der klinischen Studien wurde allerdings bereits vorzeitig z. B. aufgrund enttäuschender Zwischenergebnisse abgebrochen.

5.6.1 C3-Hemmer

Als vielversprechender therapeutischer Angriffspunkt gilt das Protein C3.

Einer der sogenannten C3-Hemmer ist POT-4, ein Compstatin-Derivat. Es hemmt die Komplementaktivierung, indem es direkt an C3 bindet und seine Wirkung verringert. Die Hemmung des C3-Proteins und der C3-Konvertase führt zu einer Reduktion der Bildung von Anaphylatoxinen und der Reduktion der Bildung des MAC.^{66,67}

In einer Phase-II-Studie konnte zunächst eine Verringerung der zentralen Netzhautdicke festgestellt werden. Im Vergleich zu Ranibizumab zeigte POT-4 aber keinen signifikanten Nutzen zur Reduktion der Flüssigkeit bei NVAMD.⁶⁸

Ein weiterer C3-Hemmer ist Pegcetacoplan (APL-2). Es werden klinische Studien für Patienten mit GA und NVAMD durchgeführt⁶⁹⁻⁷¹.

In einer Phase-II Studie wurde die Wirksamkeit von APL-2 bei GA in drei Gruppen getestet. Die Gruppe mit monatlicher intravitrealer APL-2-Injektion zeigte eine signifikante Reduktion des GA-Wachstums im Vergleich zur Kontrollgruppe. Bei einer Injektion jeden zweiten Monat zeigte sich keine signifikante Verringerung der Atrophieprogression.⁷⁰ Es zeigte sich bei beiden Gruppen keine Visusverbesserung im Vergleich zur Kontrollgruppe.⁷⁰ Aktuell ist noch eine Studie für Patienten mit GA aktiv.⁷² Eine Studie für Patienten mit NVAMD wurde 2020 vorzeitig vom Sponsor beendet.⁶⁹

5.6.2 Faktor D-Hemmer

Hoffnungsträger in der Therapie der GA war lange Lampalizumab, ein Blocker des Komplement-Faktor-D. Faktor D ist das geschwindigkeitsbestimmende Enzym bei der Erzeugung der C3-Konvertase und ein entscheidender Aktivator in der Kaskade des alternativen Komplementsystems. Lampalizumab konnte in den ersten Studienphasen vielversprechende Zwischenergebnisse aufweisen.⁷³

Die Ergebnisse der Phase II zeigten einen Trend zu einer Verringerung der GA-Progression. Der Unterschied war aber nicht signifikant.⁷⁴

In den Phase III Studien Chroma und Spectri, den bisher umfangreichsten Studien bei der trockenen späten AMD, konnte Ende 2017 keine Reduktion des Wachstums der Atrophieareale nachgewiesen werden, sodass das Medikament nicht zur Zulassung kam.⁷⁵

5.6.3 Properdin

Die Universitätskliniken Regensburg und Bern erforschen aktuell in ihrem Verbundprojekt „Function and Modulation of the Complement Regulator Properdin at the Retinal Pigment Epithelium“ ebenfalls den Einfluss des Immunsystems auf Schädigungen der menschlichen Netzhaut. Sie gehen auch von einem grundlegenden, komplementvermittelnden

Regulationsmechanismus lokal am Auge aus. Im Fokus stehen Properdin und die Zellen des RPE. RPE-Zellen sind in der Lage Komplementkomponenten zu produzieren. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) innerhalb des Komplementsystems führen zu einer RPE-zellabhängigen lokalen Komplementproduktion. Diese Komplementaktivierung konnte durch Properdin reguliert und moduliert werden.⁷⁶ In der Studie von Schäfer et al. wurde gezeigt, dass oxidativer Stress die Expression des Komplementregulators Properdin in RPE-Zellen erhöht.⁷⁶

Properdin ist ein Stabilisator des alternativen Wegs des Komplementsystems. Er bindet an und stabilisiert die C3-Konvertase, und verlängert ihre Halbwertszeit.⁷⁷

Klinische Studien untersuchen den Einfluss eines properdinmodulierenden Antikörpers. Der Anti-Properdin-Antikörper CLG561 führt zu einer Destabilisierung der C3 Konvertase.

Eine klinische Phase-II-Studie zur Wirksamkeit bei einer GA wurde abgeschlossen.⁷⁸ Es wurde die Wirksamkeit von intravitrealen Injektionen von CLG561 als Monotherapie und als Kombinationstherapie mit LFG316 im Vergleich zum Placebo untersucht. Die intravitreale Injektion von CLG561 und die Kombinationstherapie mit LFG316 konnte die Läsionsgröße bei GA-Patienten nicht reduzieren.^{76,78}

5.6.4 C5-vermittelte Therapeutika

Der Komplementfaktor 5 spielt bei der Bildung des MAC-Komplexes und im Rahmen von inflammatorischen Prozessen eine entscheidende Rolle. Forscher erhofften sich, dass durch die Hemmung von C5-vermittelten Entzündungs- und MAC-Aktivitäten ein therapeutischer Nutzen bei der AMD erzielt werden kann.

Eculizumab ist ein monoklonaler Antikörper, der spezifisch das terminale Komplementprotein C5 bindet und eine MAC-Bildung verhindert. In Studien konnte eine gute Verträglichkeit nachgewiesen werden. Weder die Wachstumsrate der GA, noch das Drusenvolumen haben sich jedoch signifikant verringert.⁷⁹ Weitere C5-vermittelte Therapeutika (LFG316, ARC1905) wurden in Studien getestet (siehe Tabelle 12).

5.6.5 CD59-vermittelte Therapeutika

CD59 hat eine protektive Funktion auf gesundes körpereigenes Gewebe und verhindert eine Aktivierung einer Komplementantwort.⁷⁷

AAVCAGsCD59 ist ein lösliches rekombinantes CD59-Protein und ein gentherapeutisches Produkt, das entwickelt wurde, um Netzhautzellen durch Hemmung der MAC-Bildung zu schützen. Für zwei separate Phase I Studien wurden jeweils Patienten mit GA und NVAMD rekrutiert. Bisher sind für beide noch keine Ergebnisse veröffentlicht worden.

Es konnte bis jetzt weder in der trockenen noch in der feuchten Form ein Durchbruch in der Therapie mit Komplementsystemmodulatoren erzielt werden. Die große Anzahl an Studien zeigt aber, dass der therapeutischen Modulation des Komplementsystems eine entscheidende Bedeutung zugeschrieben wird.

Es ist unwahrscheinlich, dass in naher Zukunft ein Medikament zur Heilung für die verschiedenen AMD-Phänotypen gefunden wird. Die Ergebnisse der Studien, in denen häufig nur eine Untergruppe positiv reagierte, zeigten, dass momentan eine gründliche Selektion der Patienten in die entsprechenden Subtypen für einen Therapieerfolg notwendig ist. Vorstellbar wäre eine personalisierte Therapie, die auf den einzelnen Patienten zugeschnitten wird.

Tabelle 12: Übersicht über die Komplementsystem-modulierenden Therapeutika für die AMD, klinische Studien, überarbeitet, zusammengefügt und ergänzt ^{2,68} (Stand 01.03.2022)

Name des Präparats	Form	Wirkung	Phase der Studie	AMD	Studiennr. (NCT)	Stand
Tandospirone/ AL-8309B	Serotonin-1A- Rezeptor-Agonist	Reduktion Komplementablagerung	III	GA	00890097	2012: beendet, keine Angabe von Gründen
POT-4/AL- 78898A7/ Compstatin	Derivat Compstatin	C3 Blockade	I/II	NVAMD	00473928	2010: beendet. Keine Sicherheitsbedenken. Keine Verbesserung der Sehschärfe, 2012: beendet, keine Gründe 2013: keine Reduktion der zentralen Netzhautdicke im Vergleich zu Ranibizumab
Eculizumab	Monoklonaler Antikörper	C5- Blockade	II	GA NVAMD	01603043 01157065	2013: beendet, keine Verbesserung der mittleren Sehschärfe, keine Reduktion der Drusen
ARC1905	Anti-C5-Aptamer	C5-Blockade	I	NVAMD	00709527	2011: beendet ohne Angabe von Gründen
			I	GA	00950638	2012: beendet, keine Dosis- abhängige Toxizität, Sehschärfeverbesserung, Reduktion der zentralen Makuladicke.
			II/III	GA	02686658	Rekrutierung beendet; signifikante Verringerung der GA. Wachstumsrate
			Ila	NVAMD	03362190	2018: Gute Verträglichkeit

Name des Präparats	Form	Wirkung	Phase der Studie	AMD	Studiennr. (NCT)	Stand
LFG316	Antikörperfragment	C5-Blockade	II	NVAMD	01535950	2013: beendet, keine Angabe von Gründen
			I/II	GA	01527500	2018: Keine Reduktion der GA-Areale oder Verbesserung der Sehschärfe
				NVAMD	01624636	Beendet, keine Veröffentlichung
Lampalizumab	Antikörperfragment	Faktor-D Blockade	I	GA	01602120	Keine Sicherheitsbedenken
			I	GA	00973011	Beendet 2017: Phase II Endpunkte nicht erreicht
			II/III	GA	02247479/ 02247531	2017: Keine Reduktion des Wachstums der Atrophieareale
CLG561	Monoklonaler Antikörper	Properdin	II	GA	02515942	Beendet, keine Veröffentlichung
APL-2	Synthetisches Peptid	C3-Blockade	I	NVAMD	02461771	2016: Beendet, keine Veröffentlichung
			II	GA	02503332	2020: Progressionsreduktion

Name des Präparats	Form	Wirkung	Phase der Studie	AMD	Studiennr. (NCT)	Stand
APL-2	Synthetisches Peptid	C3-Blockade	III	GA	03525613	Noch aktiv; derzeit keine Rekrutierung
			I/II	NVAMD	03465709	2020: Studie vorzeitig vom Sponsor beendet
AAVCAGsC	Virus	CD59	I	GA	03144999	Rekrutierung abgeschlossen, noch keine Veröffentlichung
				NVAMD	03585556	Noch aktiv, derzeit keine Rekrutierung

Tabelle 13: Komplementsystem-modulierende Therapie, Präklinische Studien, übernommen von Weber²

	Form	Wirkung
C1-INH	Protease-Inhibitor	Inhibition C1q, C1r, C1s
TT30/CR2-fH	Fusionsprotein aus CFH und CR2	C3-Blockade
TA106	Antikörperfragment	Faktor-B-Blockade
rCFH	CFH aus humanem Plasma oder rekombinantes CFH	CFH-Suppl. Blockade C3-Konvertase
AdCAGCD46	Gentherapie mit humanem CD46	C4b- und C3b-Blockade
sCR1/CDX-1135/TP10	CR1	C4b- und C3b-Blockade
JPE-1375/JSM-7717	Peptid als C5aR Antagonist	C5a-Bindung
PMX53	Peptid als C5aRezeptor-Antagonist	C5a-Bindung
aDCAGsCD59	Gentherapie mit humanem CD59	Blockade terminaler Membrankomplex
670 nm Lichttherapie	physikalisch	Anti-inflammatorisch

5.7 Schwierigkeiten in der Therapie mit Komplementsystem-modulierenden Medikamenten

Obwohl die Beteiligung des Komplementsystems bei der AMD fest etabliert ist, scheint der begrenzte Erfolg dieser klinischen Studien darauf hinzudeuten, dass die derzeit getesteten Medikamente nicht vollständig wirksam sind.⁸⁰

Teilweise lässt sich dies damit erklären, dass auch andere biologische Stoffwechselwege und Signalwege bei der Entstehung der AMD zu berücksichtigen sind. Oxidativer Stress, der Lipidstoffwechsel und die extrazelluläre Matrix können wesentlich zur AMD-Pathogenese beitragen.³⁰ Es ist bis jetzt noch nicht ausreichend verstanden, wie und inwiefern alle diese Wege und Faktoren in der Pathogenese der AMD miteinander agieren.

Unklar ist ebenso, ob die therapeutische Wirksamkeit zukünftiger Komplementsystem-Modulatoren vom Krankheitsstadium abhängig ist und welche Rolle die Komplementsystemaktivierung bei Spätformen der AMD spielt.

Weitere Studien sind notwendig, um zu untersuchen, ob die Progression von frühen zu späten Erkrankungsstadien gleichermaßen durch das Komplementsystem und die genannten Signalwege beeinflusst wird.²

Das Komplementsystem ist eine komplexe, enzymgetriggerte Kaskade und ein wesentlicher Bestandteil der angeborenen Immunabwehr. Bei der Entwicklung neuer Medikamente sollte sich der pharmakologische Effekt auf die dysregulierten Faktoren lokal am Auge begrenzen. Das Gleichgewicht zwischen vorteilhafter Wirkung im Sinne einer Komplementsysteminhibition und dem Erhalt der physiologischen Immunantwort gilt es zu erhalten.

Die Erkenntnisse dieser Arbeit demonstrieren, dass eine Modifikation des Komplementsystems eine entscheidende Rolle in der Pathogenese der AMD spielen könnte. Durch den demografischen Wandel kommt es in den kommenden Jahren zu einer Zunahme der Neuerkrankungen. Der Bedarf an Therapien, die möglicherweise eine Komplementsystem-Modulation nutzen könnten, wird somit weiter steigen.

6 Literaturverzeichnis

1. Janeway CA Jr TP, Walport M, et al. . The Immune System in Health and Disease. . 2001; 5th edition.
2. Weber BH, Charbel Issa P, Pauly D, Herrmann P, Grassmann F, Holz FG. The role of the complement system in age-related macular degeneration. *Deutsches Arzteblatt international* 2014; 111(8): 133-8.
3. Sachsenweger M. *Duale Reihe Augenheilkunde*. Stuttgart ; New York : Thieme 2003; 2., vollst. überarb. und erw. Aufl. : 443.
4. Behrends J, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S. *Duale Reihe Physiologie*: Georg Thieme Verlag KG; 2010.
5. Kauppinen A, Paterno JJ, Blasiak J, Salminen A, Kaarniranta K. Inflammation and its role in age-related macular degeneration. *Cellular and molecular life sciences : CMLS* 2016.
6. Holz FG, Pauleikhoff D, Spaide RF, Bird AC. *Altersabhängige Makuladegeneration*: Springer Berlin Heidelberg; 2011.
7. Bowling B. *Kanskis Klinische Ophthalmologie : Ein systematischer Ansatz / Brad Bowling München : Elsevier im Urban & Fischer Verlag 2019; 8. Auflage: 886.*
8. Augood CA, Vingerling JR, de Jong PT, et al. Prevalence of age-related maculopathy in older Europeans: the European Eye Study (EUREYE). *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)* 2006; 124(4): 529-35.
9. Hussain AA, Starita C, Hodgetts A, Marshall J. Macromolecular diffusion characteristics of ageing human Bruch's membrane: implications for age-related macular degeneration (AMD). *Experimental eye research* 2010; 90(6): 703-10.
10. Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, et al. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group. *Survey of ophthalmology* 1995; 39(5): 367-74.
11. Feeney-Burns L, Hilderbrand ES, Eldridge S. Aging human RPE: morphometric analysis of macular, equatorial, and peripheral cells. *Investigative ophthalmology & visual science* 1984; 25(2): 195-200.
12. Edwards AO, Ritter R, 3rd, Abel KJ, Manning A, Panhuysen C, Farrer LA. Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. *Science (New York, NY)* 2005; 308(5720): 421-4.
13. Boulton M, Rozanowska M, Rozanowski B, Wess T. The photoreactivity of ocular lipofuscin. *Photochemical & photobiological sciences : Official journal of the European Photochemistry Association and the European Society for Photobiology* 2004; 3(8): 759-64.
14. Suter M, Reme C, Grimm C, et al. Age-related macular degeneration. The lipofusion component N-retinyl-N-retinylidene ethanolamine detaches proapoptotic proteins from mitochondria and induces apoptosis in mammalian retinal pigment epithelial cells. *The Journal of biological chemistry* 2000; 275(50): 39625-30.
15. Schrader WF. [Age-related macular degeneration: a socioeconomic time bomb in our aging society]. *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft* 2006; 103(9): 742-8.
16. Vingerling JR, Dielemans I, Hofman A, et al. The prevalence of age-related maculopathy in the Rotterdam Study. *Ophthalmology* 1995; 102(2): 205-10.
17. Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992; 99(6): 933-43.
18. Ferris FL, 3rd, Wilkinson CP, Bird A, et al. Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2013; 120(4): 844-51.
19. Mitchell P, Smith W, Attebo K, Wang JJ. Prevalence of age-related maculopathy in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1995; 102(10): 1450-60.
20. Klein R, Myers CE, Lee KE, et al. Small Drusen and Age-Related Macular Degeneration: The Beaver Dam Eye Study. *Journal of clinical medicine* 2015; 4(3): 424-40.

21. Klein R, Klein BE, Knudtson MD, Meuer SM, Swift M, Gangnon RE. Fifteen-year cumulative incidence of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 2007; 114(2): 253-62.
22. Fukuda Y, Sakurada Y, Yoneyama S, et al. Clinical and genetic characteristics of pachydrusen in patients with exudative age-related macular degeneration. *Sci Rep* 2019; 9(1): 11906.
23. Jager RD, Mieler WF, Miller JW. Age-related macular degeneration. *The New England journal of medicine* 2008; 358(24): 2606-17.
24. Ferris FL, 3rd, Fine SL, Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)* 1984; 102(11): 1640-2.
25. Dugel PU, Jaffe GJ, Sallstig P, et al. Brolucizumab Versus Aflibercept in Participants with Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Trial. *Ophthalmology* 2017; 124(9): 1296-304.
26. Dugel PU, Koh A, Ogura Y, et al. HAWK and HARRIER: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2020; 127(1): 72-84.
27. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)* 2001; 119(10): 1417-36.
28. The Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) Research Group. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *Jama* 2013; 309(19): 2005-15.
29. Kawasaki R, Wang JJ, Aung T, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in a Malay population: the Singapore Malay Eye Study. *Ophthalmology* 2008; 115(10): 1735-41.
30. Fritsche LG, Chen W, Schu M, et al. Seven new loci associated with age-related macular degeneration. *Nature genetics* 2013; 45(4): 433-9, 9e1-2.
31. Fritsche LG, Igl W, Bailey JN, et al. A large genome-wide association study of age-related macular degeneration highlights contributions of rare and common variants. *Nature genetics* 2016; 48(2): 134-43.
32. Gold B, Merriam JE, Zernant J, et al. Variation in factor B (BF) and complement component 2 (C2) genes is associated with age-related macular degeneration. *Nature genetics* 2006; 38(4): 458-62.
33. Hageman GS, Luthert PJ, Victor Chong NH, Johnson LV, Anderson DH, Mullins RF. An integrated hypothesis that considers drusen as biomarkers of immune-mediated processes at the RPE-Bruch's membrane interface in aging and age-related macular degeneration. *Progress in retinal and eye research* 2001; 20(6): 705-32.
34. Johnson PT, Betts KE, Radeke MJ, Hageman GS, Anderson DH, Johnson LV. Individuals homozygous for the age-related macular degeneration risk-conferring variant of complement factor H have elevated levels of CRP in the choroid. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2006; 103(46): 17456-61.
35. Nozaki M, Raisler BJ, Sakurai E, et al. Drusen complement components C3a and C5a promote choroidal neovascularization. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2006; 103(7): 2328-33.
36. Raulf-Heimsoth M. Das Komplementsystem. 2009. <http://expneu.softimpulse.de/lehre/biochemie/vorlesungen/immun/ss2009-06-komplementsystem.pdf> (zuletzt abgerufen 25.10. 2016).
37. Pangburn MK, Muller-Eberhard HJ. Initiation of the alternative complement pathway due to spontaneous hydrolysis of the thioester of C3. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1983; 421: 291-8.
38. Sarma JV, Ward PA. The complement system. *Cell Tissue Res* 2011; 343(1): 227-35.
39. Anderson DH, Radeke MJ, Gallo NB, et al. The pivotal role of the complement system in aging and age-related macular degeneration: hypothesis re-visited. *Progress in retinal and eye research* 2010; 29(2): 95-112.

40. Horn F. *Biochemie des Menschen*. Thieme 2020; 8., überarbeitete und erweiterte Auflage: 792.
41. Merle NS, Church SE, Fremeaux-Bacchi V, Roumenina LT. Complement System Part I - Molecular Mechanisms of Activation and Regulation. *Front Immunol* 2015; 6: 262.
42. Scholl HP, Charbel Issa P, Walier M, et al. Systemic complement activation in age-related macular degeneration. *PloS one* 2008; 3(7): e2593.
43. Khandhadia S, Cipriani V, Yates JR, Lotery AJ. Age-related macular degeneration and the complement system. *Immunobiology* 2012; 217(2): 127-46.
44. Pangburn MK. Host recognition and target differentiation by factor H, a regulator of the alternative pathway of complement. *Immunopharmacology* 2000; 49(1-2): 149-57.
45. Zipfel PF, Heinen S, Jozsi M, Skerka C. Complement and diseases: defective alternative pathway control results in kidney and eye diseases. *Molecular immunology* 2006; 43(1-2): 97-106.
46. Zipfel PF, Lauer N, Skerka C. The Role of Complement in AMD. In: Lambris DJ, Adamis PA, eds. *Inflammation and Retinal Disease: Complement Biology and Pathology*. New York, NY: Springer New York; 2010: 9-24.
47. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol* 2016; 16(10): 626-38.
48. Pennell LM, Galligan CL, Fish EN. Sex affects immunity. *J Autoimmun* 2012; 38(2-3): J282-91.
49. Ristau T, Paun C, Ersoy L, et al. Impact of the common genetic associations of age-related macular degeneration upon systemic complement component C3d levels. *PloS one* 2014; 9(3): e93459.
50. Hageman GS, Anderson DH, Johnson LV, et al. A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2005; 102(20): 7227-32.
51. Haines JL, Hauser MA, Schmidt S, et al. Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. *Science (New York, NY)* 2005; 308(5720): 419-21.
52. Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science (New York, NY)* 2005; 308(5720): 385-9.
53. Raychaudhuri S, Iartchouk O, Chin K, et al. A rare penetrant mutation in CFH confers high risk of age-related macular degeneration. *Nature genetics* 2011; 43(12): 1232-6.
54. Smailhodzic D, Klaver CC, Klevering BJ, et al. Risk alleles in CFH and ARMS2 are independently associated with systemic complement activation in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012; 119(2): 339-46.
55. Sivaprasad S, Adewoyin T, Bailey TA, et al. Estimation of systemic complement C3 activity in age-related macular degeneration. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)* 2007; 125(4): 515-9.
56. Reynolds R, Hartnett ME, Atkinson JP, Giclas PC, Rosner B, Seddon JM. Plasma complement components and activation fragments: associations with age-related macular degeneration genotypes and phenotypes. *Investigative ophthalmology & visual science* 2009; 50(12): 5818-27.
57. Cipriani V, Lores-Motta L, He F, et al. Increased circulating levels of Factor H-Related Protein 4 are strongly associated with age-related macular degeneration. *Nat Commun* 2020; 11(1): 778.
58. Micklisch S, Lin Y, Jacob S, et al. Age-related macular degeneration associated polymorphism rs10490924 in ARMS2 results in deficiency of a complement activator. *J Neuroinflammation* 2017; 14(1): 4.
59. Zhou J, Jang YP, Kim SR, Sparrow JR. Complement activation by photooxidation products of A2E, a lipofuscin constituent of the retinal pigment epithelium. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2006; 103(44): 16182-7.
60. Yuan X, Gu X, Crabb JS, et al. Quantitative proteomics: comparison of the macular Bruch membrane/choroid complex from age-related macular degeneration and normal eyes. *Molecular & cellular proteomics : MCP* 2010; 9(6): 1031-46.

61. Baudouin C, Peyman GA, Fredj-Reygrobellet D, et al. Immunohistological study of subretinal membranes in age-related macular degeneration. *Japanese journal of ophthalmology* 1992; 36(4): 443-51.
62. Trakkides TO, Schäfer N, Reichenthaler M, et al. Oxidative Stress Increases Endogenous Complement-Dependent Inflammatory and Angiogenic Responses in Retinal Pigment Epithelial Cells Independently of Exogenous Complement Sources. *Antioxidants (Basel)* 2019; 8(11).
63. Pauly D, Agarwal D, Dana N, et al. Cell-Type-Specific Complement Expression in the Healthy and Diseased Retina. *Cell Rep* 2019; 29(9): 2835-48.e4.
64. Hecker LA, Edwards AO, Ryu E, et al. Genetic control of the alternative pathway of complement in humans and age-related macular degeneration. *Human molecular genetics* 2010; 19(1): 209-15.
65. Altay L, Sitniska V, Schick T, et al. Early local activation of complement in aqueous humour of patients with age-related macular degeneration. *Eye (Lond)* 2019; 33(12): 1859-64.
66. Ricklin D, Lambris JD. Compstatin: a complement inhibitor on its way to clinical application. *Adv Exp Med Biol* 2008; 632: 273-92.
67. Mastellos DC, Yancopoulos D, Kokkinos P, et al. Compstatin: a C3-targeted complement inhibitor reaching its prime for bedside intervention. *Eur J Clin Invest* 2015; 45(4): 423-40.
68. Park DH, Connor KM, Lambris JD. The Challenges and Promise of Complement Therapeutics for Ocular Diseases. *Front Immunol* 2019; 10: 1007.
69. Apellis Pharmaceuticals Inc. APL-2 in Neovascular AMD. 2018. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03465709> (zuletzt abgerufen 01.03. 2022).
70. Apellis Pharmaceuticals Inc. Study of APL-2 Therapy in Patients Geographic Atrophy. 2017. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02503332> (zuletzt abgerufen 01.03. 2022).
71. Apellis Pharmaceuticals Inc. Pegcetacoplan (APL-2) in Neovascular AMD. 2018. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03465709> (zuletzt abgerufen 01.04 2022).
72. Apellis Pharmaceuticals Inc. Study to Compare the Efficacy and Safety of Intravitreal APL-2 Therapy With Sham Injections in Patients With Geographic Atrophy (GA) Secondary to Age-Related Macular Degeneration (AMD). 2018. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03525613> (zuletzt abgerufen 01.03. 2022).
73. Do DV, Pieramici DJ, van Lookeren Campagne M, et al. A phase ia dose-escalation study of the anti-factor D monoclonal antibody fragment FCFD4514S in patients with geographic atrophy. *Retina* 2014; 34(2): 313-20.
74. Yaspan BL, Williams DF, Holz FG, et al. Targeting factor D of the alternative complement pathway reduces geographic atrophy progression secondary to age-related macular degeneration. *Sci Transl Med* 2017; 9(395).
75. Holz FG, Sadda SR, Busbee B, et al. Efficacy and Safety of Lampalizumab for Geographic Atrophy Due to Age-Related Macular Degeneration: Chroma and Spectri Phase 3 Randomized Clinical Trials. *JAMA ophthalmology* 2018; 136(6): 666-77.
76. Schäfer N, Wolf HN, Enzbrenner A, et al. Properdin Modulates Complement Component Production in Stressed Human Primary Retinal Pigment Epithelium Cells. *Antioxidants (Basel)* 2020; 9(9).
77. Ricklin D, Hajishengallis G, Yang K, Lambris JD. Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis. *Nat Immunol* 2010; 11(9): 785-97.
78. Alcon. N. Proof-of-Concept Study as a Monotherapy and in Combination With LFG316 in Subjects With Geographic Atrophy (GA). 2018. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02515942> (zuletzt abgerufen 01.03. 2022).
79. Garcia Filho CA, Yehoshua Z, Gregori G, et al. Change in drusen volume as a novel clinical trial endpoint for the study of complement inhibition in age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2014; 45(1): 18-31.
80. Volz C, Pauly D. Antibody therapies and their challenges in the treatment of age-related macular degeneration. *European journal of pharmaceuticals and biopharmaceuticals : official journal of Arbeitsgemeinschaft fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik eV* 2015; 95(Pt B): 158-72.

81. Schick T, Steinhauer M, Aslanidis A, et al. Local complement activation in aqueous humor in patients with age-related macular degeneration. *Eye (Lond)* 2017; 31(5): 810-3.

7 Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Aktivierung des Komplementsystems und seine Aufgaben

Abbildung 2: Übersicht über die Komplementkaskade

Abbildung 3: Graphische Darstellung der Entstehung der C3-Konvertase im klassischen Weg der Komplementaktivierung

Abbildung 4: Graphische Darstellung der Entstehung des MAC im klassischen Weg der Komplementaktivierung

Abbildung 5: Graphische Darstellung der Altersverteilung mittels Boxplot

Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung von IVOM vor Studieneinschluss, in der Gruppe der NVAMD.

Abbildung 7: Korrelation zwischen der Anzahl an IVOM vor Studienbeginn und der Ba-Konzentration im Plasma, in der Gruppe der NVAMD., graphisch dargestellt mittels Streudiagramm (Punktwolke).

Abbildung 8: Korrelation zwischen der Anzahl an IVOM vor Studienbeginn und der Ba-Konzentration im Kammerwasser, in der Gruppe der NVAMD., graphisch dargestellt mittels Streudiagramm (Punktwolke).

Abbildung 9: Korrelation zwischen der Anzahl an IVOM vor Studienbeginn und der CFI-Konzentration im Plasma, in der Gruppe der NVAMD., graphisch dargestellt mittels Streudiagramm (Punktwolke).

Abbildung 10: Korrelation zwischen der Anzahl an IVOM vor Studienbeginn und der CFI-Konzentration im Kammerwasser, in der Gruppe der NVAMD., graphisch dargestellt mittels Streudiagramm (Punktwolke).

Abbildung 11a-f: Vergleichende graphische Darstellung (Boxplots) der Komplementkonzentrationen im Plasma

Abbildung 12a-e: Vergleichende graphische Darstellung (Boxplots) der Komplementkonzentrationen im Kammerwasser

Abbildung 13: Graphische Darstellung der Korrelation zwischen der Komplementkonzentration im Plasma und im Kammerwasser, Streudiagramm beispielhaft für den Faktor Ba

Abbildung 14: Graphische Darstellung der Korrelation zwischen der Komplementkonzentration im Plasma und im Kammerwasser, Streudiagramm beispielhaft für den Faktor C3

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der Regulatorproteine

Tabelle 2: Geschlechterverteilung im Gesamtkollektiv, in der Kontrollgruppe und in der Gruppe mit NVAMD

Tabelle 3: Übersicht über die medianen Komplementkonzentrationen im Plasma bei Männern und Frauen

Tabelle 4: Übersicht über die medianen Komplementkonzentrationen im Kammerwasser bei Männern und Frauen

Tabelle 5: Anzahl an Kammerwasserproben

Tabelle 6: Einfluss der Anzahl an intravitrealen Injektionen auf die Komplementkonzentration in der Gruppe von Patienten mit NVAMD mittels Spearman-Korrelation

Tabelle 7: Übersicht über die Komplementkonzentrationen im Plasma im gesamten Studienkollektiv

Tabelle 8: Übersicht über die Komplementkonzentrationen im Kammerwasser im gesamten Studienkollektiv

Tabelle 9: Übersicht über die medianen Komplementkonzentrationen und der Interquartilsabstands (IQA) im Plasma in der Kontrollgruppe und der NVAMD-Gruppe

Tabelle 10: Mediane Komplementkonzentrationen und Interquartilsabstand (IQA) im Kammerwasser in der Kontrollgruppe und der NVAMD-Gruppe

Tabelle 11: Spearman-Korrelation zwischen den Komplementkonzentrationen im Plasma und im Kammerwasser

Tabelle 12: Übersicht über die Komplementsystem-modulierenden Therapeutika für die AMD, klinische Studien

Tabelle 13: Komplementsystem-modulierende Therapie, Präklinische Studien

8 Vorabveröffentlichungen

Ergebnisse der Studie wurden im Januar 2017 im peer-reviewed Journal „Eye – The Scientific Journal of the Royal Collage of Ophthalmologists“ publiziert. ⁸¹