

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

Rhegmatogene Amotio - Auswertung bundesweiter Pre-Screeningfälle der PRIVENT- Studie

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

vorgelegt von
Saskia Herrmann
aus Troisdorf

promoviert am 22. April 2025

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

1. Gutachterin: Professorin Dr. med. F. Schaub

2. Gutachterin: Privatdozentin Dr. med. T. Schick

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. Friederike Schaub und Frau Dr. Petra Schiller.

Weitere Personen waren an der Erstellung 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 Datensätze wurden ohne meine Mitarbeit in den 13 Studienzentren der PRIVENT-Studie erhoben. Die erhobenen Daten wurden an mich übermittelt zur Aufarbeitung des Datensatzes für die vorliegende Analyse. Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit der Unterstützung von Frau Dr. Petra Schiller mit der Software SPSS (Version 26 und höher; IBM Corp, Armonk, NY).

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.

Köln, den 22.04.2025

Saskia Herrmann

Danksagung

Bedanken möchte ich mich bei meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. med. Friederike Schaub, die mich während des gesamten Prozesses der Dissertation immer sehr zuverlässig und engagiert betreut hat. Danke für die kontinuierliche Betreuung, den regelmäßigen Austausch und den herzlich kollegialen Umgang.

Meiner Familie danke ich, dass sie mich während des gesamten Studiums und auch darüber hinaus immer wieder motiviert hat diese Arbeit fertigzustellen.

Diese Arbeit ist meinen Eltern und Großeltern gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
1. ZUSAMMENFASSUNG	9
2. EINLEITUNG	10
2.1 Das Auge	10
2.1.1 Äußere Augenhaut	11
2.1.2 Mittlere Augenhaut	12
2.1.3 Die Linse	12
2.2 Die Netzhaut	13
2.2.1 Schichten und Zellen der Netzhaut	14
2.3 Erkrankungen der Netzhaut	16
2.3.1 Netzhautablösung	16
2.3.2 Symptome der Ablatio retinae	17
2.3.3 Diagnostik der Ablatio retinae	18
2.3.4 Rhegmatogene Ablatio retinae	19
2.3.5 Exsudative Ablatio retinae	20
2.3.6 Traktive Ablatio retinae	21
2.3.7 Schrankenstörung bei Ablatio retinae	22
2.3.8 Proliferative Vitreoretinopathie (PVR)	23
2.3.9 Risikofaktoren für eine Ablatio retinae	26
2.3.10 Risikofaktoren für eine PVR	26
2.4 Behandlung der Netzhautablösung	27
2.4.1 Laserretinopexie	28
2.4.2 Kryoretinopexie	28
2.4.3 Pneumatische Retinopexie	28
2.4.4 Skleraeindellende Verfahren (Buckelchirurgie)	29
2.4.5 Pars Plana Vitrektomie	30
2.4.6 Re-Ablatio retinae	31
2.4.7 Pharmakotherapie bei Ablatio retinae zur Prävention der PVR	32
2.5 Fragestellung und Ziel der Arbeit	33
2.5.1 Die PRIVENT-Studie	33
2.5.2 Auswertung der Pre-Screening Daten der PRIVENT Studie	34

3.	MATERIAL UND METHODEN	35
3.1	Laser-Flare-Photometrie oder objektive Tyndallometrie	35
3.2	Ein- und Ausschlusskriterien der PRIVENT Studie	39
3.3	Statistik	41
4.	ERGEBNISSE	42
4.1	Epidemiologische Daten	43
4.2	Charakteristiken der Netzhautablösung	45
4.3	Laser-Flare-Wert	45
4.4	Unabhängige Einflussfaktoren des Laser-Flare-Werts	47
4.5	Zusammenfassung der Ergebnisse	49
5.	DISKUSSION	50
5.1	Epidemiologische und anatomische Merkmale bei rhegmatogener Netzhautablösung unabhängig vom Laser-Flare-Wert	50
5.2	Zusammenhänge zwischen dem Flare-Wert und anatomischen sowie epidemiologischen Merkmalen bei rhegmatogener Netzhautablösung	52
5.3	Bisher unbekannte unabhängige Einflussfaktoren auf den Laser-Flare-Wert	54
5.4	Zusammenfassung und Schlussfolgerung	57
6.	LITERATURVERZEICHNIS	58
7.	ANHANG	66
7.1	Abbildungsverzeichnis	66
7.2	Tabellenverzeichnis	66
8.	VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN	67

Abkürzungsverzeichnis

ACAID	Anterior chamber associated immune deviation
AMD	Altersbedingte Makuladegeneration
ANOVA	Analysis of Variance
AV	Arithmetic average; Mittelwert
BCVA	Best corrected visual acuity
bFGF	Basic fibroblast growth factor
BRB	Blood-Retina-Barrier
BSS	Balanced Salt Solution
oBRB	Outer Blood-Retina-Barrier
iBRB	Inner Blood-Retina-Barrier
dpt	Dioptrie
EGF	Epidermal growth factor
FC-2000	Laser-Flare-Cell Meter 2000
FM-500	Laser-Flare-Meter 500
FDA	Food and Drug administration; US-Arzneimittelbehörde
HGF	Hepatocyte growth factor
IOD	Intraokulärer Druck
IQR	Interquartilsabstand
LFP	Laser-Flare-Photometrie
LMWH	Low molecular weight heparin
logMAR	Logarithm of the Minimum Angle of Resolution
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunde
MTX	Methotrexat
Nd:YAG	Neodym-dotierter Yttrium-Aluminium-Granat-Laser
nm	Nanometer
NO	Stickstoffmonoxid
OCT	Optische Kohärenztomographie
OCTA	Optische Kohärenztomographie Angiographie
pc	Photoncounts
PDGF	Platelet-Derived Growth Factors

PPV	Pars-Plana-Vitrektomie
PRIVENT	Prophylactic Intravitreal 5-Fluorouracil + Heparin to Prevent PVR in High-risk Patients with Retinal Detachment
PVD	Posterior Vitreous Detachment
PVR	Proliferative Vitreoretinopathie
RRD	Rhegmatogenous retinal detachment
SD	Standardabweichung
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
µg	Mikrogramm
µm	Mikrometer
µW	Mikrowatt
5-FU	5-Fluorouracil

1. Zusammenfassung

Fragestellung: Diese Arbeit ist eine explorative Analyse der Daten von Patienten mit rhegmatogener Netzhautablösung (Ablatio retinae), die im Rahmen der prospektiven, multizentrischen, randomisierten PRIVENT-Studie erhoben wurden. Das Ziel dieser Analyse ist die Charakterisierung des Zusammenhangs zwischen der objektiven Tyndallometrie (Laser-Flare-Photometrie) und anatomischen sowie epidemiologischen Merkmalen bei rhegmatogener Netzhautablösung sowie die Evaluation des möglicherweise prädiktiven Werts der Laser-Flare-Photometrie in Bezug auf die postoperative Entwicklung einer proliferativen Vitreoretinopathie (PVR).

Methoden: Zwischen Oktober 2016 und März 2020 wurden bei insgesamt 3048 Patienten mit einseitiger primär rhegmatogener Netzhautablösung an 13 deutschen Studienzentren mittels Laser-Flare-Photometrie die Flare-Werte (objektive Tyndallometrie zur Quantifizierung einer Störung der Blut-Retina-Schranke) beider Augen gemessen. Patienten mit Komorbiditäten wie vorbestehenden entzündlichen Augenerkrankungen, proliferativer Retinopathie, anamnestisch stattgehabten intraokularen Operationen mit Ausnahme der Kataraktoperation, Hornhauterkrankungen und okularen Traumata wurden dabei ausgeschlossen. Ebenso wurden Patienten mit Flare-Werten des Studienauges < 15 photoncounts/ms (pc/ms) oder Messfehlern ausgeschlossen. Zusätzlich wurden das Alter, Geschlecht, Ausmaß der rhegmatogenen Netzhautablösung (Makulastatus [on / off], Anzahl der betroffenen Netzhautquadranten) und der Linsenstatus (phak / pseudophak) dokumentiert. Mittels gemischter Regressionsanalyse wurde die Stärke der Einflussfaktoren bewertet.

Ergebnisse: Es konnten 2487 Fälle eingeschlossen werden. Häufiger waren Männer (65,8 %) als Frauen (34,2 %, $p < 0,001$) und häufiger das rechte Auge (52 %) als das linke Auge (48 %, $p = 0,045$) betroffen. Rhegmatogene Netzhautablösungen in phaken Augen betrafen weniger Quadranten und waren seltener mit einem Makula-off-Status assoziiert als in pseudophaken Augen (48,4 % vs. 58,0 % Makula-off, 23 % vs. 31 % ≥ 3 Quadranten, $p < 0,001$). Der Laser-Flare-Wert der betroffenen Augen war signifikant höher im Vergleich zu den Partneraugen ($12,6 \pm 15,2$ vs. $8,3 \pm 7,4$ pc/ms, $p < 0,001$). Die Faktoren Alter, Geschlecht, Linsenstatus, Vorhandensein einer primär rhegmatogenen Netzhautablösung und die Anzahl der betroffenen Quadranten zeigten sich als unabhängige Einflussfaktoren auf den Laser-Flare-Wert. Der Bestimmungskoeffizient R^2 betrug 0,145 für phake und 0,094 für pseudophake Augen.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass es neben den bekannten Einflussfaktoren möglicherweise noch weitere Faktoren gibt, die den Laser-Flare-Wert beeinflussen. Dies könnte die prädiktive Bedeutung des Laser-Flare-Werts für die PVR und die rhegmatogene Netzhautablösung in Frage stellen.

2. Einleitung

2.1. Das Auge

Das Auge besteht aus dem Augapfel (Bulbus oculi) und verschiedenen Hilfsorganen, wie dem Augenlid, der Bindehaut (Konjunktiva) und dem Tränenapparat ¹. Die Wand des Augapfels kann in drei Schichten unterteilt werden. Die äußere Augenhaut (Tunica fibrosa bulbi) besteht aus der Lederhaut (Sklera) und der Hornhaut (Kornea), welche den Augapfel einfassen und ihm Formstabilität verleihen. Die Sklera umfasst das Auge auf der dorsalen Seite und geht am Limbus corneae über in die Hornhaut, welche den ventralen Teil des Augapfels bedeckt. Die mittlere Augenhaut (Tunica vasculosa bulbi) ist die Uvea. Sie setzt sich zusammen aus der Gefäßschicht (Choroidea), dem Ziliarkörper und dem Irisstroma. Die innere Augenhaut (Tunica interna bulbi) wird von der Netzhaut (Retina) gebildet ¹. Alle drei Schichten zeigen einen unterschiedlichen Aufbau, eine unterschiedliche Funktion und auch in ihrer embryonalen Herkunft unterscheiden sie sich ². Es gibt zwei Kammern des Auges. Die vordere Augenkammer wird ventral begrenzt durch die Kornea und dorsal durch die Vorderseite der Iris und der Linse. Sie kommuniziert über die Pupille mit der kleineren hinteren Augenkammer. Hier bilden die Rückseite der Iris und der Linse, der Ziliarkörper sowie der Glaskörper die Begrenzung. Der Glaskörper (Corpus vitreum) hat einen mittleren Durchmesser von 24 mm und wird hauptsächlich von einer gallertartigen Masse aus Wasser (98 %) und Hyaluronsäure (2 %) ³ sowie Hyalozyten und einzelnen Makrophagen gebildet. Durch Kollagenfasern ist er an der hinteren Linsenkapsel (Wieger-Band) und der Retina befestigt. Besonders fest ist die Verbindung an der Ora serrata (Salzmann-Glaskörperbasis) und der Papilla nervi optici (Martegiani-Ring). Diese starken Adhärenzen bilden Prädilektionsstellen für Netzhautablösungen im Rahmen einer Glaskörperabhebung und die dadurch entstehenden Zugkräfte ³. Der Glaskörper enthält keine eigenen Blutgefäße oder Nerven. In der Hinterkammer des Auges produziert das Ziliarepithel Kammerwasser, welches über die Pupille in die Vorderkammer gelangt und dort die Ernährung der Linse und der Kornea sicherstellt. Über den Schlemmkanal im Kammerwinkel fließt das Wasser in den intraskleralen Venenplexus ab ⁴. Die Produktion und der Abfluss des Kammerwassers sind verantwortlich für den Augeninnendruck, welcher physiologischerweise bei etwa 15 mmHg liegt ³. In der Vorderkammer, dem subretinalen Raum und im Glaskörper besteht eine Immuntoleranz (ACAID, anterior chamber associated immune deviation) ⁵, die Entzündungsreaktionen verhindern soll, um Umbauprozesse im Rahmen von Infektionen zu vermeiden und das Sehvermögen zu erhalten ⁴. Für die anatomische Darstellung des Auges siehe Abbildung 1.

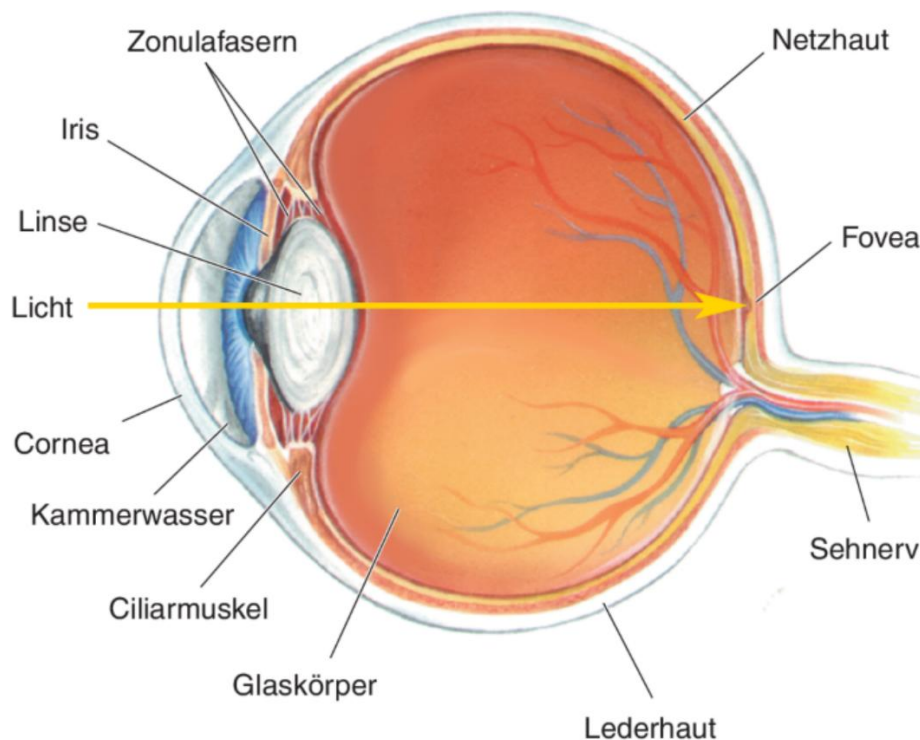


Abbildung 1: Das Auge ⁶. Verwendung mit Genehmigung von Springer Nature BV, Neurowissenschaften Ein grundlegendes Lehrbuch für Biologie, Medizin und Psychologie, Bear, Mark F., Connors, Barry W., Paradiso, Michael A., 4. Auflage, 2018; die Genehmigung wurde durch Copyright Clearance Center, Inc. erteilt.

2.1.1. Äußere Augenhaut

Die Kornea ist der vorderste Teil des Auges und besteht aus Korneaepithel, Stroma und Korneaendothel. Sie ist transparent, etwa 0,5-0,7 mm dick und hat eine konstante Brechkraft von 43 dpt, womit sie den größten Anteil an der Gesamtbrechkraft des Auges hat. Sie ist frei von Gefäßen ¹. Ihr liegt ein Tränenfilm auf, der sie befeuchtet, kleinere Unebenheiten ausgleicht und zusätzlich auch eine Abwehrfunktion besitzt ³. Die Kornea geht am sogenannten Limbus in die Sklera über. Die Sklera wird von einer dichten Schicht aus Kollagenfaserbündeln gebildet und enthält im Gegensatz zur Kornea sehr viele Blutgefäße. Sie ist mit 0,8-1 mm etwas dicker als die Kornea und misst im Bereich des Sehnervs sogar bis zu 1,5 mm. Sie ist für den Formerhalt des Bulbus verantwortlich und dient den Augenmuskeln als Ansatzpunkt ². Das Epithel der Bindehaut (Konjunktiva) ist die Fortsetzung des Korneaepithels und schlägt in der Lidfalte auf die Innenseite der Lider um. Sie dient somit als Verschiebeschicht. Ihre Becherzellen und akzessorischen Tränendrüsen beteiligen sich an der Bildung des Tränenfilms ^{2,4}.

2.1.2. Mittlere Augenhaut

Die mittlere Augenhaut wird auch Tunica vasculosa bulbi oder Uvea genannt. Sie besteht aus drei Anteilen, der Choroidea, dem Ziliarkörper und der Iris ¹. Die gefäßreiche Aderhaut (Choroidea) ist wiederum in drei Schichten unterteilt. Die äußere Suprachoroidea ist bindegewebsreich und enthält Nerven und Blutgefäße, im mittleren Stratum vasculare liegen zahlreiche Arteriolen. Die innengelegene Choriokapillaris enthält weitlumige Kapillaren mit fenestriertem Endothel, die in melanozytenreiches Bindegewebe eingebettet sind und durch die Bruch-Membran von dem darunterliegenden retinalen Pigmentepithel getrennt werden. Die Bruch-Membran wird gebildet aus einem Netz aus elastischen Fasern sowie den Basallaminae der choroidalen Kapillaren und des retinalen Pigmentepithels. Die gefäßreiche Aderhaut ist für die Versorgung des Pigmentepithels und der retinalen Sinneszellen zuständig ^{1,2}. Der Ziliarkörper (Corpus ciliare) gliedert sich in zwei Abschnitte, die glatte Pars plana und die unebene Pars plicata. Der Ziliarkörper hat zwei Aufgaben. Sein Epithel sezerniert zum einen das Kammerwasser (Pars plicata) und seine glatten Muskelzellen bilden den Musculus ciliaris (Pars plana), welcher durch den Parasympathikus innerviert wird und für die Akkommodation zuständig ist. Die Zonulafasern der Linse sind fest mit dem Ziliarkörper verankert. Bei einem in die Ferne blickenden Auge stehen diese Fasern unter Spannung, bei Nahakkommodation entspannen sie durch die Kontraktion des Ziliarmuskels und die Linse krümmt sich. Die Regenbogenhaut (Iris) ist der vorderste Teil der mittleren Augenhaut und liegt ringförmig vor der Linse, wo sie die Pupille bildet. Sie besitzt eine innere und eine äußere Epithelschicht, von denen beide pigmentiert sind und somit die Augenfarbe bestimmen. Diese beiden Zellschichten werden auch als Neuroepithel bezeichnet, da sie den periphersten Anteil der Retina repräsentieren (Pars iridica retinae) ². Hier befinden sich jedoch keine Lichtsinneszellen. Das Stroma der Iris bildet den vegetativ innervierten Musculus dilatator pupillae, sowie den ringförmigen Musculus sphincter pupillae, der in unmittelbarer Nähe der Pupille lokalisiert ist. Damit dient die Iris als Blendenapparat, indem sie die Weite der Pupille reguliert ¹.

2.1.3. Die Linse

Die Linse (Lens cristallina) liegt in der hinteren Augenkammer und bildet einen Teil des dioptrischen Apparates des Auges. Sie ist bikonvex und ist auf der dorsalen Seite mit einem Radius von 6 mm stärker gekrümmt als auf der ventralen Seite (10 mm Radius) ³. Durch die Zonulafasern ist die Linse fest mit dem Ziliarkörper verankert ¹. Beim Blick in die Ferne sind die Zonulafasern gespannt. Bei der Nahakkommodation kontrahiert der Ziliarmuskel, wodurch sich die Zonulafasern entspannen und die Linse eine stärkere Krümmung annimmt. Dadurch erhöht sich die Brechkraft der Linse, was die Fokussierung auf nahe Objekte ermöglicht. Im flachen Zustand hat die Linse eine minimale Brechkraft von 10 dpt, während sie bei maximaler

Nahakkommodation bis zu 20 dpt erreichen kann ⁷. Sie macht den variablen Anteil der Gesamtbrechkraft des Auges aus, während die Hornhaut eine stete Brechkraft von etwa 43 dpt besitzt ³. Die gefäßfreie Linse wird durch Diffusion des Kammerwassers über gap junctions und Aquaporine versorgt. Mit zunehmendem Alter verringert sich die Elastizität der Linse, sodass in der Folge eine Alterssichtigkeit (Presbyopie) entsteht, welche sich durch eine verringerte Akkommodationsbreite auszeichnet ¹. Zudem kann es im Alter zu einer Trübung der Linse mit Visusminderung kommen (Cataracta senilis), dies ist mit 90 % die häufigste Form einer Katarakt. Neben der altersbedingten Katarakt gibt es auch die kongenitalen Katarakte, die Kontusionskatarakte und die Katarakte vom Complicata-Typ, diese machen zusammen weniger als 10 % aus ⁸. Bei relevanter Symptomatik kann eine Kataraktoperation mit Einsatz einer Kunstlinse (Pseudophakie) erfolgen.

2.2. Die Netzhaut

Die Netzhaut (Retina), auch Tunica interna bulbi, ist 0,1 - 0,5 mm dick ⁷ und liegt dem Augapfel von innen an. Sie besteht aus einer Pars caeca auf der Rückseite der Iris und geht an der Ora serrata in die Pars optica über ⁹. Die Pars caeca ist der lichtunempfindliche Teil der Retina und wird von zwei pigmentierten Epithelschichten gebildet, die weder Photorezeptoren noch Neurone enthalten. Sie schmiegt sich der Hinterwand von Iris (Pars iridica retinae) und Ziliarkörper (Pars ciliaris retinae) an ^{2,3}. Die wesentlich dickere Pars optica stellt den lichtempfindlichen und somit funktionellen Teil der Netzhaut dar, sie ermöglicht das Sehen. In der Embryonalzeit entwickelt sich die Retina aus einer Ausstülpung des Prosenzephalons, welches später den Augenbecher formt ³. Das äußere Neuroektoderm des Augenbechers differenziert sich zum einschichtigen retinalen Pigmentepithel (Stratum pigmentosum), welches der Bruch-Membran aufliegt. Das innere Neuroektoderm wird zur neurosensorischen Netzhaut (Stratum nervosum) mit Rezeptorzellen, Interneuronen und Ganglienzellen. Hierbei entsteht ein kapillärer Spalt (Sehventrikel) zwischen beiden Blättern, der zeitlebens erhalten bleibt und für eine Ablösung der Retina prädisponiert. Einzig an der Ora serrata und der Papilla nervi optici sind beide Blätter fest miteinander verbunden. Durch diese getrennte Entwicklung der beiden Blätter ergibt sich auch der inverse Aufbau der Retina, bei der das Licht zuerst alle innen gelegenen Schichten der Netzhaut durchdringen muss, bevor es auf die photosensiblen Rezeptorzellen trifft ^{1,2}. Der Prozess der Vaskularisation der Netzhaut ist zum Ende der Schwangerschaft abgeschlossen. Die Blutversorgung wird zum einen von Ästen der Arteria centralis retinae gesichert (innere zwei Drittel), zum anderen aus der Choriokapillaris (Pigmentepithel und Photorezeptorzellen). Die Zentralarterie entspringt der Arteria ophthalmica und gelangt zusammen mit dem Nervus opticus über die Papilla nervi optici ins Auge. Dort verzweigt sie sich in ihre Endäste, welche radiär auf die Makula zulaufen, aber die Fovea centralis aussparen ^{3,7}. Die Choriokapillaris versorgt die äußerste Schicht der Netzhaut

mit ihrem fenestrierten Endothel, welches durch die Bruch-Membran vom Pigmentepithel getrennt ist. Das Pigmentepithel bildet mit seinen tight junctions die Blut-Retina-Schranke und ist verantwortlich für die Blutversorgung der Rezeptorzellen. Auch die Versorgung der gefäßfreien Fovea centralis wird durch die Choriokapillaris gesichert. Das Endothel der Zentralarterie besitzt ebenfalls Zonulae occludentes und bildet damit die innere Blut-Retina-Schranke ^{1,7}.

Besonders wichtig für die visuelle Wahrnehmung ist der Ort des schärfsten Sehens, die Fovea centralis. Sie liegt mittig in der 1,5 mm breiten Makula lutea (gelber Fleck) in der Mitte des Augenhintergrundes und 5 mm lateral der Papilla nervi optici. Die gelbe Farbe der Makula stammt aus dem enthaltenen Lutein, welches die Rezeptorzellen vor oxidativem Stress schützt. Durch die Fovea centralis verläuft die optische Achse, hier befindet sich ausschließlich eine Art von Sinneszellen, die Zapfen. Stäbchen sind hier nicht zu finden. Mit einer Anzahl von ca. 110.000 Zapfenzellen ist die Dichte hier am höchsten. Zudem wird jede Zapfenzelle 1:1 umgeschaltet auf eine Bipolarzelle, diese wird wiederum 1:1 umgeschaltet auf eine Ganglienzelle. In den restlichen Abschnitten der Retina findet eine solche 1:1 Umschaltung nicht statt. Das Zentrum der Fovea ist die Foveola. Die hier befindlichen Rezeptorzellen werden ausschließlich von den Ausläufern der Müller-Zellen bedeckt, während die Perikaryen der zweiten und dritten Neurone zur Seite verschoben sind. Das Licht trifft ohne Streuung direkt auf die Zapfenzellen. Diese Eigenschaften machen die Fovea zum Ort mit der höchsten Auflösung und somit des schärfsten Sehens. In der parafovealen Retina beträgt das Verhältnis von Zapfen zu Stäbchen 1:1, bis sich die Dichte der Zapfen dann stark verringert und die Stäbchenzellen deutlich überwiegen ¹⁻³.

2.2.1. Schichten und Zellen der Netzhaut

Die Netzhaut kann in 10 Schichten unterteilt werden (Abbildung 2). Von außen nach innen wird die 1. Schicht vom äußeren Blatt, dem einschichtig kubischen Pigmentepithel (Stratum pigmentosum) gebildet. Seine Aufgabe liegt darin die Abbauprodukte der Stäbchen und Zapfen zu phagozytieren und das verbrauchte Rhodopsin zu regenerieren. Die weiteren 9 Schichten werden vom inneren Blatt der Retina gebildet (Stratum nervosum) ^{2,3}. Die 2. Schicht ist die der Außen- und Innensegmente der Stäbchen und Zapfen. Die 3. Schicht ist die äußere Grenzschicht (Stratum limitans externum). Sie entsteht durch Gliazellfortsätze und wird siebartig von den Zapfen und Stäbchen durchbrochen. Es schließt sich die 4. Schicht mit den Perikaryen des 1. Neurons an, die äußere Körnerschicht (Stratum nucleare externum). Die äußere plexiforme Schicht (Stratum plexiforme externum) ist die 5. Schicht und wird von den Synapsen der 1. und 2. Neurone gebildet sowie den Dendriten der Bipolarzellen und den Horizontalzellen. Die Perikaryen der bipolaren Zellen (2. Neuron) liegen in der 6. Schicht, der inneren Körnerschicht (Stratum nucleare internum). Hier liegen außerdem die Perikaryen der

Horizontal- und Müller-Zellen und der amakrinen Zellen. Die Synapsen des 2. und 3. Neurons sowie der amakrinen Zellen befinden sich in der inneren plexiformen Schicht (Stratum plexiforme internum). Die 8. Schicht ist die Ganglienzellschicht (Stratum ganglionicum), in welcher die Perikaryen dieser zu finden sind. Die Ganglienzellen stellen das 3. Neuron dar. In der 9. Schicht, der Nervenfaserschicht, vereinigen sich die Axone der Ganglienzellen in der Papilla nervi optici zum Nervus opticus und verlassen die Orbita über die Lamina cribrosa. Die 10. Schicht wird durch die innere Grenzmembran gebildet (Stratum limitans internum). Gleich nach dem Austritt aus der Augenhöhle wird der Nervus opticus von der Sklera umhüllt, welche in die Dura mater übergeht, und durch Oligodendrozyten myelinisiert ^{1,3}.

Das menschliche Auge weist etwa 6 Millionen Zapfen, 110 Millionen Stäbchen und 1 Millionen Ganglienzellen auf ¹⁰. Die in der Retina vorkommenden Müller-Zellen gehören zur Astroglia und füllen die Lücken zwischen den einzelnen Neuronen. Sie helfen das Licht auf direktem Wege und ohne Streuung zu den Photorezeptorzellen zu leiten ¹. Amakrine Zellen und Horizontalzellen gehören zum lateralen Interneuronensystem. Sie dienen der Hemmung bzw. Rückkopplung in der Kaskade der Signaltransduktion ¹⁰. Der Aufbau von Stäbchen und Zapfen ähnelt sich. Sie haben jeweils ein lichtempfindliches Außen- und ein metabolisch aktives Innensegment, welches durch ein Zilium miteinander verbunden ist. Auf Höhe der Zonula adhaerens geht das Innensegment über in das Perikaryon und das Axon schließt sich an ¹. Ihre dem Licht abgewandten Fortsätze unterscheiden sich allerdings. Stäbchen haben schlanke Fortsätze und sind hauptsächlich für das mesopische und skotopische Sehen verantwortlich. Sie sind 500-mal lichtempfindlicher als Zapfen. Ihre räumliche Auflösung ist hingegen deutlich geringer. Damit liegt ihre Aufgabe im Dämmerungssehen. Zapfen haben etwas breitere Fortsätze und eine geringere Lichtempfindlichkeit. Sie dienen dem photopischen Sehen bei Tageslicht. Sie ermöglichen es Farben zu unterscheiden und scharf zu sehen. Aufgrund ihrer engen Verschaltung sorgen sie für eine hohe räumliche Auflösung. Das Außensegment beider Sinneszellen enthält das Sehpigment Rhodopsin. Rhodopsin setzt sich zusammen aus 11-cis-Retinal, einem Aldehyd des Vitamin A, und dem Glykoprotein Opsin. Das Opsin der Zapfen unterscheidet sich von dem der Stäbchen. Hier gibt es drei verschiedene Zapfenopsine, die jeweils von anderen Aminosäuresequenzen gebildet werden. Die Sensitivität der Opsine für Wellenlängen von 565 nm (rotes Licht), von 535 nm (grünes Licht) und von 420 nm (blaues Licht) variiert. Dementsprechend werden auch Zapfen in drei verschiedene Typen unterteilt ¹⁻³.

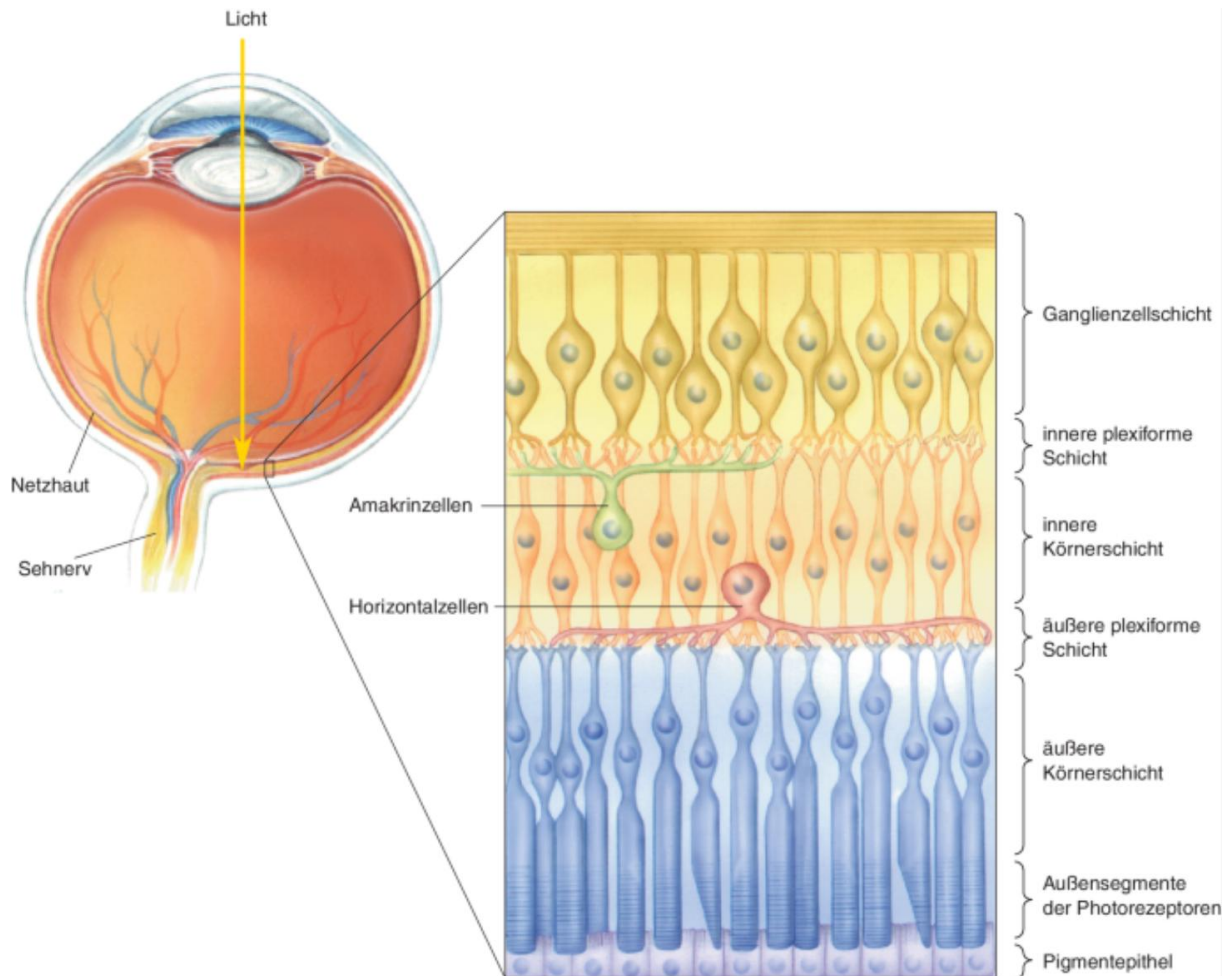


Abbildung 2: Schichten der Netzhaut ohne Darstellung der inneren und äußeren Grenzmembran und der Nervenfaserschicht ⁶. Verwendung mit Genehmigung von Springer Nature BV, Neurowissenschaften Ein grundlegendes Lehrbuch für Biologie, Medizin und Psychologie, Bear, Mark F., Connors, Barry W., Paradiso, Michael A., 4. Auflage, 2018; die Genehmigung wurde durch Copyright Clearance Center, Inc. erteilt.

2.3. Erkrankungen der Netzhaut

2.3.1. Netzhautablösung

Die Netzhautablösung wird als Ablatio retinae oder synonym als Amotio retinae bezeichnet. Das retinale Pigmentepithel und die neurosensorische Netzhaut sind anatomisch nicht miteinander verbunden. Auf der apikalen Oberfläche des Pigmentepithels befinden sich jedoch neuronale Adhäsionsmoleküle, die die Verbindung der beiden Schichten erleichtern. Dadurch sind sie aber auch besonders gefährdet sich durch externe Einflüsse voneinander abzulösen ¹¹. Bei der Ablatio retinae löst sich die neurosensorische Netzhaut von dem darunterliegenden Pigmentepithel. Infolgedessen gelangt Flüssigkeit in den subretinalen Raum und die Photorezeptoren verlieren den Kontakt zur versorgenden Choriokapillaris ⁴. Es kann daraufhin zu einer retinalen Ischämie mit Minderversorgung der Photorezeptorzellen und anschließender Apoptose kommen ¹²⁻¹⁵. Dies stellt zumeist einen ophthalmologischen Notfall

dar. Erfolgt nicht möglichst zeitnah eine Wiederanlage der Netzhaut, können irreversible Schäden der Sinneszellen eintreten. Dies kann zu einer Visusminderung bis hin zur vollständigen Erblindung führen. Es lassen sich verschiedene Arten der Ablatio retinae unterscheiden ^{4,7}.

2.3.2. Symptome der Ablatio retinae

Die Netzhautablösung ist schmerzlos und kann initial asymptomatisch sein. Je nach Lokalisation der Ablösung können sich die Symptome über Stunden oder Monate entwickeln. Bei einer inferioren Netzhautablösung eines jungen Patienten mit noch anliegendem festen Glaskörper, die die Fovea centralis (Ort des schärfsten Sehens) nicht betrifft, können in seltenen Fällen sogar Jahre bis zum Auftreten erster Symptome vergehen. Bei älteren Patienten mit verflüssigtem Glaskörper und superiorer Ablösung der Netzhaut sowie großen Hufeisenforamina, welche die Fovea centralis betreffen, können hingegen sehr schnell typische Symptome einer Netzhautablösung auftreten ¹⁶.

Zu den häufigsten Symptomen bei der Ablatio zählen Lichtblitze (Photopsien), die durch Zug an der Netzhaut ausgelöst werden. Bei einer akuten hinteren Glaskörperabhebung (PVD – englisch: posterior vitreous detachment) bemerkt der Patient aufgrund des Zugs diese Photopsien zumeist in der Peripherie des Gesichtsfeldes, häufig zusammen mit Mouches volantes (flottierende Glaskörpertrübungen). Dies ist besonders bei rhegmatogener Ablatio typisch. Bei einer traktiven Ablatio entstehen sogenannte Photopsien ebenfalls durch Zug auf die Netzhaut, allerdings wird der Zug hier durch epiretinale Membranen ausgelöst. Durch diese Zugkräfte können in der Folge ebenfalls Risse in der Netzhaut entstehen. Photopsien treten aber auch bei inkompletten Glaskörperabhebungen auf, die nicht mit einer Ablatio einhergehen müssen ^{4,7}. Wird bei diesem Vorgang ein Gefäß verletzt und blutet in den Glaskörper ein, erscheint im Gesichtsfeld des Patienten ein sogenannter Rußregen ³. Dieser entsteht durch den auf die Netzhaut fallenden Schatten der flottierenden Eintrübungen des Glaskörpers ¹⁷. Löst sich die Netzhaut schlussendlich ab und betrifft auch die Makula, nimmt der Visus drastisch ab und es können zusätzliche Metamorphopsien (Verzerrtsehen) auftreten ³. Ist auch die Fovea centralis als Ort des schärfsten Sehens betroffen, treten Schatten im Gesichtsfeld auf, die sich bis hin zu einem absoluten Skotom entwickeln können ^{16,18}. Die Schatten (Gesichtsfeldaussfälle) geben einen Hinweis darauf, wo die Ablatio lokalisiert ist. Das betroffene Netzhautareal korrespondiert also in der Regel mit einem bestimmten Gesichtsfeldausfall, welcher sich spiegelbildlich (seitenverkehrt) und vertikal invertiert (auf dem Kopf) präsentiert ¹⁹.

2.3.3. Diagnostik der Ablatio retinae

Die Diagnose einer Netzhautablösung erfolgt durch mehrere Untersuchungen. In der Anamnese berichtet der Patient von den typischen Symptomen einer Ablatio (Photopsien, Gesichtsfeldausfälle, verringerte Sehschärfe). Daraufhin werden apparative Untersuchungen notwendig. Mit dem Snellen-Sehtest lässt sich zuallererst die Sehschärfe bestimmen²⁰. In der Perimetrie können durch Lichtreize Gesichtsfeldausfälle detektiert werden¹⁹. Mit dem Amsler-Gitter können neben Gesichtsfeldausfällen auch Metamorphopsien beurteilt werden¹².

Um den Augenhintergrund zu beurteilen ist eine Funduskopie in Mydriasis notwendig. Hierzu kann ein direktes oder ein indirektes Ophthalmoskop verwendet werden. Bei der direkten Ophthalmoskopie wird ein Augenspiegel benutzt, der den Augenhintergrund um das 16-fache vergrößert. Dies ist hilfreich, um auch kleine Veränderungen der Netzhaut zu beurteilen. Gleichzeitig können auch Erhabenheiten (z.B. bei Stauungspapille oder Tumor) betrachtet werden. Durch den Einsatz von verschiedenen Linsen können Refraktionsfehler des Untersuchers und des Patienten ausgeglichen werden. Die Untersuchung mit dem elektrischen Augenspiegel ist in der Handhabung leichter als die indirekte Ophthalmoskopie. Nachteilig ist jedoch, dass nicht der gesamte Augenhintergrund eingestellt werden kann und nur ein zweidimensionales Bild erzeugt wird. Bei der indirekten Ophthalmoskopie hingegen kann nahezu der gesamte Augenhintergrund abgebildet werden. Allerdings erreicht diese Methode nur eine Vergrößerung um das 2-6-fache. Das Bild erscheint in der Untersuchung seitenverkehrt und vertikal invertiert. Die Kontaktglasuntersuchung an der Spaltlampe entspricht dem Goldstandard bei der Diagnostik der Netzhautablösung, da sie die Eigenschaften der direkten und der indirekten Ophthalmoskopie vereint und ein dreidimensionales Bild erzeugt. Zusätzlich können auch schwer zugängliche Abschnitte wie sehr periphere Netzhautabschnitte vor der Ora serrata oder der Kammerwinkel dargestellt werden²¹. Je nach Art der Ablatio variiert das klinische Bild in der Funduskopie.

Aufgrund von Trübungen der Linse oder des Glaskörpers (durch Katarakt, Glaskörpereinblutungen, intraokulare Entzündung) kann die direkte Sicht auf den Augenhintergrund eingeschränkt sein. Dann kann die Ultraschalluntersuchung (Echographie) zur Beurteilung der Netzhaut herangezogen werden. Sie dient dazu retinale Veränderungen von Veränderungen des Glaskörpers zu unterscheiden. Dies gelingt, da der Glaskörper die Ultraschallwellen kaum reflektiert, die Netzhaut hingegen umso stärker. Zusätzlich können mit der Echographie auch Tumoren der Ader- und der Netzhaut diagnostiziert werden^{21,22}.

Die optische Kohärenztomographie (OCT) ist eine nicht-invasive Untersuchungsmethode, die mithilfe von Infrarotlicht die einzelnen Schichten der Netzhaut in einem dreidimensionalen Querschnittsbild darstellt. Neben den Schichten der Netzhaut können u.a. auch Abhebungen des retinalen Pigmentepithels, intraretinale Ödeme, vitreoretinale Traktionsmembranen, subretinale Veränderungen und Netzhautforamina dargestellt werden. Die Untersuchung setzt

klare optische Medien und eine Mydriasis voraus. Neben der Makula kann auch der Sehnervenkopf (Papille) oder der vordere Augenabschnitt (Hornhaut, Iris, Linse, Kammerwinkel) in der OCT beurteilt werden. Die OCT-Angiographie ermöglicht zudem die Beurteilung der retinalen Blutgefäße sowie der Gefäße im Bereich der Papille und der Aderhaut. Die OCT-Angiographie verwendet man zur Darstellung von Flüssigkeitsansammlungen oder Leckagen aus Blutgefäßen ²³.

Die Magnetresonanztomographie (MRT) stellt keine regelhafte Methode zur Diagnostik der Ablatio dar. Sie wird nur eingesetzt, wenn es Anzeichen für Begleiterkrankungen (craniale Tumore und Entzündungen) oder Komplikationen gibt und zur Diagnostik von Differentialdiagnosen. Auch in der MRT-Untersuchung können subretinale Flüssigkeit und Abhebungen der Netzhaut dargestellt werden. Zur Untersuchung des vorderen Augenabschnitts wird die Spaltlampenuntersuchung herangezogen. Durch ein binokulares Mikroskop und ein spaltförmiges Lichtbündel können Kornea, Vorderkammer, Iris, Linse und der Glaskörper beurteilt werden ²⁴.

2.3.4. Rhegmatogene Ablatio retinae

Die häufigste und prognostisch günstigste Form der Ablatio retinae ist die primäre rhegmatogene Ablatio ⁴. Rhegmatogen bedeutet, dass durch einen Riss oder ein Loch in der Netzhaut verflüssigter Glaskörper in den subretinalen Raum gelangt ¹⁶. Im Alter steigt die Inzidenz und erreicht ihren Altersgipfel zwischen dem 55. und 70. Lebensjahr ^{3,25}. Männer sind signifikant häufiger betroffen als Frauen ²⁶⁻²⁹. Die Inzidenz beträgt in der europäischen Allgemeinbevölkerung circa 1/10000, was in Deutschland jährlich etwa 8.000 Fällen entspricht ³⁰. Die rhegmatogene Ablatio ist in den meisten Fällen durch eine altersbedingte Destruktion des Glaskörpers bedingt. Aufgrund degenerativer Verflüssigung und Umstrukturierung kommt es zur Glaskörperabhebung. Der Glaskörper sinkt nach unten ab und übt Zugkräfte auf die noch vorhandenen Verbindungen zur Retina aus. Es entsteht ein Riss, oft in Form eines Hufeisens oder ein Loch, durch das die Flüssigkeit in den subretinalen Spaltraum gelangt. Die obere Netzhauthälfte ist dabei die häufigste Lokalisation der rhegmatogenen Ablatio ³¹. In mehr als 50 % der Fälle ist der obere temporale Quadrant betroffen und in 25 % der Fälle der nasale obere Quadrant ³². Eine komplette Glaskörperabhebung ist demnach weniger risikoreich als eine partielle hintere Glaskörperabhebung, da weniger Zugkräfte auf die innerste Netzhautschicht ausgeübt werden. Dies gilt ebenso für Risse und Löcher. Rundlöcher sind vollständig vom Pigmentepithel abgehoben und können keinen Zug mehr auf die umgebenden Netzhautareale ausüben. Daher sind Rundforamina nur für 10 % der rhegmatogenen Netzhautablösungen ursächlich. Deutlich häufiger sind hingegen Hufeisenforamina mit 85 % der Fälle. Selten sind

Oradialysen oder Riesenrisse (1 %) ursächlich ³³. In mehr als der Hälfte der Fälle finden sich mehrere Foramina gleichzeitig ³².

Einen weiteren Risikofaktor stellt eine hohe Myopie dar. Bei myopen Augen sind die mechanischen Zugkräfte des Glaskörpers aufgrund des längeren Auges vergleichsweise hoch. Zusätzlich treten hier häufiger Degenerationen der Netzhaut auf, sodass Netzhautrisse leichter entstehen können ^{7,34}. Weitere wichtige prädisponierenden Faktoren sind äquatoriale Degenerationen, stumpfe und spitze Traumata sowie die Aphakie und Pseudophakie ⁷. Dabei kommt es neben den intraoperativen Komplikationen (hintere Kapselruptur, Glaskörperverlust) zusätzlich durch die Veränderung an der Linsenkapsel zu vermehrten Glaskörperbewegungen und zusätzlichen traktiven Kräften auf die Netzhaut ³².

In der Funduskopie sieht der Untersucher häufig blasenartige Abhebungen der Netzhaut, oft in Kombination mit rot leuchtenden Foramina. Die abgelösten Netzhautanteile stellen sich weiß, ödematös und transparenzgemindert dar ³¹. Im vorderen Glaskörper können in der Spaltlampenuntersuchung Pigmente des abgelösten Pigmentepithels (Tabakstauberscheinung) oder Glaskörperblutungen zu erkennen sein ^{16,17}.

2.3.5. Exsudative Ablatio retinae

Die exsudative Ablatio stellt die seltenste Form der Netzhautablösung dar ³². Bei der exsudativen Ablatio sammelt sich Flüssigkeit im Spaltraum zwischen neurosensorischer Retina und dem retinalen Pigmentepithel. Der Grund hierfür ist jedoch kein Defekt der Netzhaut in Form eines Risses oder Loches ³⁵, sondern ein Ungleichgewicht zwischen Sekretion und Resorption subretinaler Flüssigkeit. Physiologischerweise resorbiert das Pigmentepithel subretinale Flüssigkeit, dies geschieht über mehrere Mechanismen. Die Aderhaut weist im Vergleich zum Glaskörper eine höhere Osmolarität auf, sodass die Resorption in Richtung der Choriokapillaris verläuft. Zudem besitzt das retinale Pigmentepithel ein aktives Transportsystem, um Ionen und Wasser vom Glaskörper in die Aderhaut zu transportieren ^{12,36,37}. Kommt es allerdings zu einer exzessiven Flüssigkeitsproduktion oder zu einer Verletzung des Pigmentepithels, wird dieses Gleichgewicht gestört, wodurch eine übermäßige Flüssigkeitsansammlung im subretinalen Raum resultiert ³⁸.

Ursächlich hierfür können primäre und sekundäre Tumoren der Aderhaut sein (Aderhautmelanom, Hämangiom, Metastasen), vaskuläre Erkrankungen (Morbus Coats, ischämischer Zentralvenenverschluss, Aderhautischämie) und systemische Erkrankungen (Lymphome, Niereninsuffizienz, arterielle Hypertonie). Zusätzlich können entzündliche Erkrankungen (Skleritis, Morbus Harada, orbitaler Echinococcus) eine Schrankenstörung verursachen und somit ebenfalls zur Flüssigkeitsansammlung führen ^{18,32}. Die Chorioretinopathia centralis serosa ist eine idiopathische zentrale exsudative Netzhautablösung ⁷.

Liegt eine exsudative Ablatio vor sieht man in der Funduskopie typischerweise seröse Netzhautabhebungen mit zusätzlich möglichen Lipidablagerungen und retinalen Einblutungen³¹. Die Netzhautoberfläche ist dabei zumeist glatt und weist weder Netzhautfalten noch -wülste auf. Die subretinale Flüssigkeit bewegt sich bei Umlagerung des Patienten und folgt der Schwerkraft an den tiefsten Punkt. Diese Eigenschaft galt lange als das charakteristische Merkmal der exsudativen Ablatio. Heute weiß man jedoch, dass auch bei aphaken Augen oder lange bestehender rhegmatogener Ablatio eine Flüssigkeitsverschiebung auftreten kann^{12,39}.

In der Spaltlampenuntersuchung des vorderen Augenabschnitts detektiert man üblicherweise vermehrte Partikel und Zellen (Serumproteine, Blutkörperchen) im Kammerwasser. Zur Quantifizierung des Ausmaßes der Schrankenstörung anhand der Serumproteine und der Zellzahl kann die Laser-Flare-Photometrie herangezogen werden. Zur weiteren Erläuterung und Bedeutung dieser Untersuchung siehe Kapitel 3.1.. Darüber hinaus kann sich in chronischen, nicht abheilenden Fällen der exsudativen Netzhautablösung eine choroidale Neovaskularisation entwickeln¹².

Die Behandlung der exsudativen Netzhautablösung erfolgt meist durch medikamentöse Therapie der zugrundeliegenden Erkrankung oder durch eine Lasertherapie. Chirurgische Methoden werden nur dann in Betracht gezogen, wenn die vorherigen Maßnahmen erfolglos bleiben¹². Die visuelle Prognose hängt von der zugrunde liegenden Erkrankung ab¹⁶.

2.3.6. Traktive Ablatio retinae

Bei der traktionsbedingten Netzhautablösung entstehen durch sub- oder epiretinale proliferative Membranen Zugkräfte auf die Netzhaut¹⁶. Dabei löst sich die sensorische Netzhaut vom darunterliegenden Pigmentepithel. Dies geschieht oft infolge ischämischer oder hypoxischer Reize¹⁶. Für die Form der traktiven Ablatio kommen mehrere Erkrankungen als Ursache in Betracht. Sie tritt zum Beispiel sehr häufig im Rahmen einer diabetischen Retinopathie auf. Aber auch eine Frühgeborenen-Retinopathie und proliferative Retinopathien aufgrund von Netzhautischämien im Allgemeinen können ursächlich sein^{4,7}. Die häufigste Ursache ist die proliferative Vitreoretinopathie (PVR) nach rhegmatogener Ablatio oder nach einem Trauma³².

Der Pathomechanismus für die Entstehung von traktiven Membranen ist bei den meisten ischämisch bedingten Formen der Ablatio ähnlich. Die Ischämie der Netzhaut bedingt die Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO), Chemokinen und vaskulären Wachstumsfaktoren (insbesondere VEGF – vascular endothelial growth factor), welche dazu führen, dass neue retinale Blutgefäße gebildet werden. Diese wachsen dann durch die innere Grenzmembran der Netzhaut bis in den Glaskörper. Um die neuen Blutgefäße herum entstehen Gliazellen, welche letztendlich proliferative retinale Membranen bilden⁴⁰.

Zur Diagnostik der traktiven Ablatio wird eine Spaltlampenuntersuchung und eine Funduskopie durchgeführt. In der Funduskopie sieht man neben den Netzhautabhebungen häufig auch präretinale graue Stränge und Sternfalten ¹⁸. Die optische Kohärenztomographie (OCT) stellt die typischen proliferativen Membranen im Glaskörper oder epiretinal als hyperreflektive Strukturen dar und dokumentiert den Makulastatus. Subretinale Flüssigkeit stellt sich als hyporeflektiver Bereich dar. Die OCT dient ergänzend zur Funduskopie der Diagnostik und der Bestimmung des Ausmaßes der Ablatio und ist besonders in der Operationsvorbereitung von Bedeutung ⁴⁰.

Die Therapie der traktiven Ablatio besteht darin die Membranen zu lösen und den Zug auf die Netzhaut zu unterbinden. Dies geschieht in der Regel mit einer Pars-Plana-Vitrektomie (PPV), die mit einem Sklerabuckel kombiniert werden kann. Die visuelle Prognose hängt auch hier von der zugrunde liegenden Erkrankung ab ¹⁶. Selbstverständlich muss auch die Grunderkrankung (Diabetes mellitus, Arterielle Hypertonie, Nephropathien, Hämoglobinopathien etc.) immer mitbehandelt werden, um einen größtmöglichen Therapieerfolg zu erreichen.

2.3.7. Schrankenstörung bei Ablatio retinae

Das Barriersystem des Auges wird durch die Blut-Kammerwasser-Schranke und die Blut-Retina-Schranke (Blood-Retina-Barrier, BRB) gebildet. Die BRB ist sehr dicht und reguliert den Fluss von Ionen, Proteinen und Wasser in die Netzhaut hinein und aus ihr heraus ⁴¹. Sie besteht aus einer äußeren (oBRB) und einer inneren Schicht (iBRB). Die äußere BRB wird durch tight junctions zwischen den Zellen des retinalen Pigmentepithels gebildet. Das Pigmentepithel besteht aus einer einzelnen polarisierten Zellschicht und dient dazu den Transport von gelösten Stoffen und Nährstoffen von der Aderhaut in den subretinalen Raum aktiv zu regulieren ^{42,43}. Die innere BRB wird durch tight junctions zwischen den Endothelzellen der Netzhautkapillaren gebildet, sie vermitteln die spezifische Durchlässigkeit von Molekülen aus dem Blut in die Netzhaut ⁴⁴.

Aufgrund von Infektionen, Entzündungen und dadurch erhöhten Konzentrationen an Wachstumsfaktoren und Zytokinen verändern sich die Permeabilitätseigenschaften der retinalen Endothelzellen. Auch Operationen, Neoplasien, vaskuläre Erkrankungen oder Medikamentennebenwirkungen können ischämisch-hypoxische Reize auslösen, die die Integrität der Blut-Retina-Schranke beeinträchtigen ¹². Der Verlust der Polarität des retinalen Pigmentepithels führt zu einer Umkehr des aktiven Transports und damit zur Flüssigkeitsansammlung im subretinalen Raum ⁴⁵. In der Folge nimmt der parazelluläre und transzelluläre Transport über das Netzhautendothel zu ⁴⁶. Der Verlust der inneren BRB steht im Zusammenhang mit unterschiedlichen Erkrankungen, am häufigsten ist dabei die diabetische Retinopathie ^{47,48}. Auch die hypertensive Retinopathie, Netzhautvenen- oder

Arterienverschlüsse, Traumata oder Operationen des Auges, das Retinoblastom oder Hämangioblastom und retinale Neovaskularisationen sind mit einem Zusammenbruch der inneren BRB assoziiert. Die altersbedingte Makuladegeneration (AMD) steht im Zusammenhang mit einer Veränderung der äußeren BRB, ebenso wie choroidale Ischämien und Neovaskularisationen und die zentrale seröse Chorioretinopathie ³⁶. Auch bei Netzhautablösungen kommt es zu einer Flüssigkeitsansammlung zwischen retinalem Pigmentepithel und sensorischer Netzhaut. Bei rhegmatogener und traktiver Ablatio geschieht dies aufgrund eines Netzhautforamens. Bei der exsudativen Ablatio hingegen liegt die Ursache unmittelbar in einer Schrankenstörung der BRB ¹². Die BRB ist entscheidend für die Aufrechterhaltung des Auges als immunprivilegierter Bereich und die damit einhergehende Sehfunktion ⁴¹.

Die Beurteilung der Blut-Retina-Schranke und eines möglichen Netzhautödems kann mittels einer nicht-invasiven, auf OCT basierenden Methode namens OCT-Leakage sowie mithilfe der Fluoreszenzangiographie erfolgen ^{36,49}. Auch die Laser-Flare-Photometrie (LFP) dient als indirekter Nachweis einer Schrankenstörung. Sie misst bei entzündlichen Geschehen und einer erhöhten Durchlässigkeit der Blut-Retina-Schranke eine erhöhte Serumproteinkonzentration im Kammerwasser ⁵⁰. Mithilfe der Laser-Flare-Photometrie lässt sich das Ausmaß der Blut-Retina-Schrankenstörung quantifizieren. Hierzu bestimmt man den Flare-Wert in der Vorderkammer des Auges (Tyndall-Effekt). Bei einer Schrankenstörung kommt es zu einer erhöhten Serumproteinkonzentration (Flare) und einer erhöhten Zellzahl in der Vorderkammer, dies nennt sich Tyndall-Effekt. Dieser Tyndall-Effekt ist auch in der Spaltlampenuntersuchung sichtbar, jedoch erst ab sehr hohen Proteinkonzentrationen (Flare-Wert > 30 pc/ms). Die LFP ist in der Lage die Schrankenstörung schon bei deutlich geringeren Proteinkonzentrationen zu diagnostizieren und zusätzlich auch zu quantifizieren ⁵¹. Sie ist somit ein gutes Instrument zur Detektion und Verlaufskontrolle bei Schrankenstörungen, aber auch in der Diagnostik von (postoperativen) Entzündungsreaktionen des Auges (z.B. Uveitis, PVR) ⁵². Zur weiteren Erläuterung und Bedeutung der Laser-Flare-Photometrie siehe Kapitel 3.1. Material und Methoden.

2.3.8. Proliferative Vitreoretinopathie (PVR)

Die proliferative Vitreoretinopathie ist eine exzessive vitreoretinale Wundheilungsreaktion ⁵³ des Auges auf jegliche vitreoretinale Traumata, wie perforierende Verletzungen, Netzhautablösungen (insbesondere rhegmatogene Ablationen) und postoperative Verletzungen. Sie tritt auch im Rahmen vaskulärer Netzhauterkrankungen wie der diabetischen Retinopathie auf ⁵⁴. Die PVR gliedert sich in drei verschiedene Phasen: Inflammation, Proliferation und struktureller Umbau der Netzhaut. Für die Entstehung einer PVR ist ein Netzhautloch ein obligates Kriterium ⁵³. Durch neu entstehende epi- und

subretinale Membranstrukturen kommt es in der Folge zur (erneuten) traktiven Netzhautablösung ¹⁸. Bei der rhegmatogenen Ablatio hat die PVR eine Inzidenz von 5-10 % und verursacht in 75 % der Fälle eine Re-Ablatio nach Operation ⁵⁵. Tritt eine PVR postoperativ auf, geschieht dies meist 4-8 Wochen nach der Operation ⁵⁶. Nach einem okularen Trauma entwickelt sich die PVR zu 10-45 %, mit besonderer Häufung nach penetrierenden oder perforierenden Verletzungen ⁵³. Nach chirurgischer Versorgung von Riesenrissen, Tumorsektionen sowie subretinaler Chirurgie tritt sie ebenfalls besonders gehäuft auf ⁵³. Durch die oben genannten Ursachen kommt es zu einem Zusammenbrechen der Blut-Retina-Schranke ⁵⁵. Im Rahmen dessen findet eine Entzündungsreaktion mit Zellmigration und massiver Proliferation von Pigmentepithelzellen statt, die schlussendlich traktive Membranen zwischen Glaskörper und Retina ausbilden ^{55,57}. Hieran sind verschiedenste Zellen, Zytokine, Wachstumsfaktoren und Matrixproteine beteiligt. Dazu zählen vor allem Pigmentepithelzellen, aber auch Astrozyten, Fibroblasten, Myofibroblasten und Makrophagen ⁵⁸. Durch Chemotaxis gelangen auch Entzündungszellen wie Lymphozyten, Makrophagen und polymorphnucleäre Zellen in den Glaskörper und den subretinalen Raum. Zytokine und Wachstumsfaktoren stimulieren die Einwanderung aus dem Blut ^{53,59}. Es zeigte sich, dass Makrophagen in posttraumatisch verletzten Augen die Wachstumsfaktoren PDGF (platelet-derived growth factor, deutsch: Thrombozyten-abgeleiteter Wachstumsfaktor), HGF (hepatocyte growth factor, deutsch: Hepatozyten-Wachstumsfaktor), bFGF (basic fibroblast growth factor, deutsch: basischer Fibroblasten-Wachstumsfaktor) und EGF (epidermal growth factor, deutsch: epidermaler Wachstumsfaktor) ausschütten und so die Einwanderung und Proliferation von Pigmentepithelzellen weiter stimulieren. Zudem stoßen sie die Differenzierung zu fibroblast-like-cells an ^{60,61}. Diese Zellen sekretieren Kollagen und Fibronectin und tragen damit zur Ausbildung der kontraktiven Traktionsmembranen beidseits der Netzhaut bei ⁶¹. Durch ihr Kontrahieren kommt es zu (erneuten) Netzhautablösungen oder zum Misserfolg der retinalen Wiederanlage ^{53,60}. Die hierbei entstehenden Traktionsmembranen lassen sich ophthalmoskopisch häufig als sogenannte Sternfalten darstellen ⁵³. Um einen Hinweis auf das Ausmaß und den Verlauf der PVR zu erlangen, zeigte sich die Quantifizierung von Wachstumsfaktoren, Zyto- und Chemokinen in mehreren Untersuchungen als wegweisend ^{13,62,63}.

Die Retina Society unterteilte die PVR im Jahr 1983 zunächst in vier Grade, überarbeitete diese Klassifikation jedoch 1991 und erstellte die bis heute gültige Einteilung in drei Grade: A, B und C. Die überarbeitete PVR-Klassifikation bietet eine Übersicht über die klinisch funduskopischen Befunde und erlaubt die Einstufung der PVR in verschiedene Schweregrade (Grad A-C, siehe Tabelle 1) ⁶⁴. Bei Grad A ist eine Glaskörpertrübung mit Pigmentzellen im Glaskörper zu beobachten. Bei Grad B kommt es zusätzlich zu Netzhautfalten, Gefäßverziehungen und einer eingeschränkten Glaskörpermobilität. Die Grad C PVR wird

unterteilt in CA und CP und beschreibt die Bildung retinaler Stränge anterior (Grad CA) und posterior des Äquators (Grad CP) ⁶⁵. Der Übergang von der zentralen in die periphere Netzhaut wird Äquator genannt.

Tabelle 1: Einteilung der PVR nach der Retina Society ⁶⁵.

Aktuelle Klassifikation der „Retina Society“	
Grad und Typ	Klinische Zeichen
A	Glaskörpertrübung, Pigmentklumpen und Pigmentcluster auf der inferioren Netzhaut
B	Faltenbildung der inneren Netzhautoberfläche, Netzhautsteifigkeit, Gefäßschlängelungen, eingerollter und unregelmäßiger Rand des Netzhautbruchs und verminderte Beweglichkeit des Glaskörpers
CP (posterior)	Alle Netzhautschichten umfassende Netzhautfalten oder subretinale Stränge hinter dem Äquator (1-12 Stunden Beteiligung)
(i) Typ:	(i) Sternfalten hinter der Glaskörperbasis
(a) fokal	(ii) Konfluierende Sternfalten hinter der Glaskörperbasis; Sehnervenkopf, der möglicherweise nicht sichtbar ist
(b) diffus	(iii) Proliferation unter der Netzhaut; ringförmiger Strang in der Nähe des Sehnervenkopfes; lineare Stränge; mottenzerfressen aussehende Blätter
(c) subretinal	
CA (anterior)	Alle Netzhautschichten umfassende Netzhautfalten oder subretinale Stränge vor dem Äquator (1-12 Uhr Stunden Beteiligung), anteriore Verschiebung und verdichtete Glaskörperstränge
(i) Typ:	(i) Netzhautkontraktion nach innen am hinteren Rand der Glaskörperbasis; mit zentraler Verlagerung der Netzhaut; periphere Netzhaut gedehnt; hintere Netzhaut in radialen Falten
(a) zirkumferentiell	(ii) Anteriore Kontraktion der Netzhaut an der Glaskörperbasis; Ablösung des Ziliarkörpers und der Epiziliarmembran; Retraktion der Iris
(b) anterior	

2.3.9. Risikofaktoren für eine Ablatio retinae

Neben den oben aufgeführten Ursachen für eine Ablatio retinae gibt es auch verschiedene Risikofaktoren, die das Auftreten einer rhegmatogenen Ablatio erhöhen können. Zu den wichtigsten Risikofaktoren zählen eine bereits stattgehabte Ablatio des Partnerauges ²⁵, eine positive Familienanamnese, hohe Myopie, ein okuläres Trauma und intraokulare Voroperationen ³⁰. Seltener können eine Retinoschisis oder eine Frühgeborenenretinopathie das Auftreten einer Ablatio verursachen. Auch Syndromerkrankungen erhöhen das Risiko, vor allem wenn sie die Kollagensynthese betreffen. Hierzu zählen das Stickler-Syndrom (autosomal-dominant vererbte Arthroophthalmopathie durch Defekte der Kollagensynthese) und das Marfan-Syndrom (autosomal-dominant vererbte Bindegewebsschwäche durch Defekte der Fibrillin-1-Synthese) ³³.

Ablationes in Folge eines okulären Traumas sind zwar möglich, stellen jedoch nur einen geringen Anteil an der Gesamtzahl aller Netzhautablösungen dar. Die Inzidenz für Netzhautablösungen nach okulärem Trauma ist in der Gruppe junger Männer am höchsten ²⁵. Bei der Myopie als Risikofaktor korreliert das Ausmaß der Kurzsichtigkeit mit der Höhe des Risikos für eine Ablatio. Eine Myopie bis -3 Dioptrien vervierfacht das Risiko, eine Myopie größer als -3 Dioptrien verzehnfacht das Risiko einer Ablatio sogar ³⁰. Da die Myopie auch zu einer frühzeitigen Degeneration des Glaskörpers führt, erkranken Patienten mit Kurzsichtigkeit in einem jüngeren Alter als Patienten ohne Refraktionsfehler ⁶⁶.

Die Kataraktoperation stellt einen weiteren Risikofaktor für eine Ablatio dar. Infolge der Operation kann es im Rahmen von Komplikationen zu einer hinteren Kapselruptur oder einem Glaskörperverlust kommen. Durch das Entfernen der Linse und die Manipulation an der Linsenkapsel erhöht sich die Glaskörperbeweglichkeit und der Zug auf die Retina steigt. In den ersten 6 Monaten postoperativ ist das Risiko für eine Ablatio am höchsten und nimmt dann stetig ab. Insgesamt zeigt sich aber für die Dauer von 10 Jahren nach Operation eine Risikoerhöhung ³².

2.3.10. Risikofaktoren für eine PVR

Es werden mehrere Risikofaktoren für die proliferative Vitreoretinopathie beschrieben. In der Regel geht die PVR mit einer gestörten Blut-Retina-Schranke und einer daraus resultierenden Einwanderung von retinalen Pigmentepithelzellen in den Glaskörper einher ^{61,67}. Eine PVR kann primär, nach einem Trauma mit Einbezug des hinteren Augenabschnitts oder auch postoperativ auftreten. Die rhegmatogene Ablatio als eigenständige Erkrankung stellt eines der Risiken für die Entwicklung einer PVR dar. Nagasaki et al. fanden heraus, dass große Netzhautrisse, eine lange Dauer der Netzhautablösung und Glaskörpereinblutungen prädisponierende Faktoren für die Entwicklung der PVR sind ^{61,68}. Ebenso sind die Anzahl und die Lage der Netzhautrisse sowie eine vorherige Laserkoagulation oder Kryotherapie ein

Risikofaktor ¹⁸. Sie beobachteten auch, dass die Aphakie einen eigenen Risikofaktor darstellt und mit einer Inzidenz der PVR von 13,7 % deutlich höher ist als in phaken Augen (2,5 %) ⁶¹. Zu den Faktoren, die Patienten mit Aphakie für die Entwicklung einer PVR prädisponieren, zählen ebenfalls große Netzhautrisse, eine lange Dauer der Netzhautablösung, choroidale Ablösungen, ein kurzer Zeitraum (innerhalb eines Jahres) zwischen der Kataraktoperation und dem Auftreten der Netzhautablösung sowie der Verlust von Glaskörperanteilen während der Kataraktoperation ⁶¹. Andere Studien identifizierten als postoperative Risikofaktoren ebenfalls das Vorhandensein einer Uveitis bei präoperativer Erstuntersuchung, eine präoperative PVR der Grade A und B, präoperative choroidale Ablösungen, kleinere intra- oder postoperative Blutungen und das Ausmaß der Kryopexie bei Ablatio ⁶⁹⁻⁷¹. Operative Verfahren mit Verwendung von Luft oder Schwefelhexafluorid, Kryotherapie, Diathermie oder Photokoagulation und Vitrektomie sind besonders risikoreich ⁶⁷. Die Messung der Schrankenstörung z.B. mittels Laser-Flare-Photometrie wurde zeitweise im Zusammenhang mit der präoperativen Diagnostik der PVR diskutiert. Der Laser-Flare-Wert wurde als möglicher prädiktiver Faktor für die Entwicklung der PVR betrachtet und in mehreren Studien bereits untersucht. Die Methode der Laser-Flare-Photometrie wird im Kapitel Material und Methoden 3.1. behandelt.

2.4. Behandlung der Netzhautablösung

Die Hauptbehandlungsverfahren für rhegmatogene und traktive Netzhautablösungen stellen derzeit chirurgische Verfahren dar. Diese umfassen die Kryo- und Laserretinopexie, die pneumatische Retinopexie, die Buckelchirurgie und die Pars-Plana-Vitrektomie sowie Kombinationseingriffe. Die anatomischen Erfolgsraten dieser Verfahren werden auf 80 % bis 96 % nach der ersten Operation geschätzt ⁷². Die Operationen haben drei Ziele gemeinsam: die Verringerung der Zugkräfte auf die Netzhaut, den Verschluss des Netzhautdefekts und die Erzeugung einer künstlichen Narbe zur Stabilisierung ⁴.

Allerdings korreliert eine erfolgreiche anatomische Wiederanlage der Netzhaut nicht immer mit einer visuellen Verbesserung, insbesondere wenn die Makula betroffen ist ⁷². Epiretinale Membranen, persistierende subretinale Flüssigkeit, die Dicke der äußeren Körnerschicht und die Störung der Verbindung zwischen innerem und äußerem Segment der Photorezeptoren können für die anhaltende Visusminderung verantwortlich sein.

Um auch diese Komplikationen besser in den Griff zu bekommen, wurden bereits viele Ansätze im Rahmen präklinischer und klinischer Studien mit Pharmakotherapie als ergänzender Behandlungsmethode untersucht. Es wäre wünschenswert, spezifische Therapieansätze zu entwickeln, die eine verbesserte Netzhautwiederanlage, die Senkung der Re-Ablationsrate sowie die Prophylaxe der PVR-Reaktion unterstützen, um die Prognose der Ablatio zu verbessern ⁷². Bislang hat sich jedoch kein pharmakologischer Ansatz etabliert.

2.4.1. Laserretinopexie

Die Laserretinopexie sowie die Kryoretinopexie sind Verfahren, die bei noch anliegender Netzhaut zum Einsatz kommen. Sie werden angewandt bei symptomatischen Netzhautforamina, traumatischen Netzhautrissen und Oradialysen mit noch anliegender Netzhaut⁷³. Hierbei wird mit einem Argon- oder Diodenlaser (meistens frequenzverdoppelte, grüne Nd:YAG-Laser (Neodym-dotierter Yttrium-Aluminium-Granat-Laser)) eine Narbenreaktion am Rand des Netzhautlochs induziert, um das retinale Pigmentepithel dauerhaft mit der darunterliegenden sensorischen Netzhaut zu verbinden⁷³. Das Netzhautloch selbst bleibt bei dieser Versorgung bestehen³¹. Die Laserretinopexie ist die häufigste und bevorzugt eingesetzte Methode, da sie besonders präzise Ergebnisse liefert. Voraussetzung sind jedoch klare brechende Medien (Linse, Glaskörper). Das Verfahren kann ambulant erfolgen und wird zumeist am sitzenden Patienten mithilfe der Spaltlampe durchgeführt. Zur okulären Lokalanästhesie werden Augentropfen verwendet⁷³.

2.4.2. Kryoretinopexie

Die Kryoretinopexie wird zumeist im Liegen unter indirekter Ophthalmoskopie und mit Indentation durch die Kryopexiesonde durchgeführt, was den Vorteil hat, dass im Gegensatz zur Funduskopie mit der Spaltlampe auch peripherer gelegene Foramina dargestellt und behandelt werden können. Die Kryoretinopexie kann zudem auch bei nicht ganz klaren Medien durchgeführt werden (z.B. leichte Glaskörperblutung). Sie ist jedoch etwas schmerzhafter als die Laserretinopexie und findet daher unter subkonjunktivaler oder parabolbärer Anästhesie statt⁷³. Die Kryosonde wird von außen im Bereich der Netzhautläsion platziert und auf -70 bis -80 Grad Celsius abgekühlt. Das Prinzip ähnelt dem der Laserretinopexie, es wird eine Narbenbildung induziert, die das retinale Pigmentepithel fest mit der sensorischen Netzhaut verbindet.

2.4.3. Pneumatische Retinopexie

Die pneumatische Retinopexie gehört zu den chirurgischen Behandlungsmethoden einer Netzhautablösung. Sie ist schon seit langer Zeit bekannt und wird in der Literatur erstmals 1938 von Rosengren beschrieben⁷⁴. Über eine intravitreale Injektion von Luft oder Gas (meistens Schwefelhexafluorid oder Perfluorpropan) soll die Netzhaut zurück an ihre ursprüngliche Position gebracht und dort fixiert werden. Durch die chorioretinale Adhäsion und die intravitreale Gaseingabe soll der Netzhautriss tamponiert und die subretinale Flüssigkeit resorbiert werden¹⁶. Um die Gasblase im Glaskörper platzieren zu können und den intraokularen Druck nicht zu erhöhen, muss zuvor eine Parazentese der vorderen Augenkammer durchgeführt und Kammerwasser abgelassen werden. Zur Analgesie wird eine

Tropfanästhesie angewendet. Anschließend muss der Patient eine bestimmte Kopfhaltung einnehmen, damit die Gasblase an der richtigen Stelle der Netzhaut Druck ausüben kann und den Riss tamponiert. Flugreisen sollten für die Dauer der Gastamponade vermieden werden, da je nach verwendetem Gas die Gefahr des Anstiegs des intraokularen Drucks in hoher Höhe besteht. Dies setzt eine gute Aufklärung durch den Chirurgen und die Compliance des Patienten voraus. Im Verlauf resorbiert sich die Gasblase in Abhängigkeit der Halbwertszeit des verwendeten Gases. Je nach Lokalisation und Ausmaß der Ablatio wird das Verfahren um eine transkonjunktivale Laser- oder Kryoretinopexie ergänzt zur Induktion einer Narbenbildung im Bereich des Netzhautforamens ^{16,73}.

2.4.4. Skleraeindellende Verfahren (Buckelchirurgie)

Die sogenannte Buckelchirurgie ist ein eindellendes operatives Verfahren bei rhegmatogener Ablatio, bei dem eine Plombe (Buckel) aus Silikon von außen auf Höhe des verursachenden Foramens auf die Sklera genäht wird. Sie kann entweder radiär oder limbusparallel angebracht werden ³. Durch die Eindellung des Augapfels wird die Glaskörpertraktion im Augeninneren minimiert, das Pigmentepithel an die neurosensorische Netzhaut gedrückt und dadurch wieder in Kontakt gebracht. Um diesen Kontakt zu stabilisieren arbeitet man zusätzlich mit einer Kryosonde, die durch Kälte eine Vernarbung am Rand des Netzhautforamens bewirkt ⁷³. Alternativ kann auch postoperativ die wiederangelegte Netzhaut im Bereich des verursachenden Netzhautforamens gelasert werden. Gleichzeitig drückt der Glaskörper von innen gegen die Netzhaut und verschließt den Defekt. Liegen mehrere Netzhautlöcher vor, kann es notwendig sein den gesamten Augapfel mit einer Cerclage (Silikonband) zu umspannen. Gegebenenfalls kann auch subretinale Flüssigkeit drainiert werden ⁷³. Sowohl die Plombe als auch die Cerclage verbleiben am Auge, da die Eindellung auch den Zug des Glaskörpers auf die Netzhaut vermindert. Dieses Verfahren wird primär bei unkomplizierten rhegmatogenen Netzhautablösungen mit eindeutiger Lochsituation angewendet und in der Regel bei phaken Augen ^{3,4}. Hier wird sie bevorzugt eingesetzt, da sie zu besseren funktionellen Ergebnissen führt als die primäre Vitrektomie ⁷⁵. Ein erhöhtes Risiko für eine Kataraktentwicklung besteht bei diesem Verfahren nicht. Bei abzusehendem Misserfolg der Buckelchirurgie kann intraoperativ auf eine Vitrektomie umgestiegen werden ⁷³. Ein Nachteil der Buckelchirurgie im Vergleich zur Vitrektomie ist die spätere Netzhautwiederanlage, da zumeist keine Drainage der subretinalen Flüssigkeit erfolgt. Der Heilungsprozess kann länger dauern aufgrund des größeren Traumas. Des Weiteren kommt es zu Refraktionsänderungen, über welche die Patienten präoperativ aufgeklärt werden sollten (Myopisierung durch Cerclage) ⁷⁶.

2.4.5. Pars Plana Vitrektomie

Komplizierte Netzhautablösungen oder pseudophake Augen (Vorhandensein einer Kunstlinse) werden in der Regel mit einer Vitrektomie behandelt ^{75,77}, ebenso Augen mit etablierter proliferativer Vitreoretinopathie ⁷³. Komplizierte Netzhautablösungen zeichnen sich durch multiple Foramina, Riesenrisse, Löcher am hinteren Augenpol und der Papille sowie Glaskörpereinblutungen aus ⁷. Die Vitrektomie erfolgt über die Pars plana (Pars-plana-Vitrektomie, PPV), da das Risiko einer Verletzung der Netzhaut hier am geringsten ist. Es werden immer mindestens drei Instrumente benötigt. Ein Vitrektom, mit dem der Operateur gleichzeitig schneiden und saugen kann, eine Lichtquelle (Fiberoptik) und eine intraokulare Infusion, über die der intraokulare Druck aufrechterhalten wird. Da der Glaskörper mit der Netzhaut verbunden ist, muss die Entfernung schrittweise erfolgen. Um ein Kollabieren des Auges zu verhindern, muss das Volumen mit Hilfe der Infusion ersetzt werden ³. Sobald der Glaskörper entfernt ist, können im Falle einer PVR auch die epiretinalen Membranen entfernt werden. Die Netzhaut wird durch eine innere Tamponade wieder angelegt. Intraoperativ kann Perfluorcarbon verwendet werden, welches ein höheres spezifisches Gewicht als Wasser hat und die Netzhaut besonders effektiv an ihre Unterlage drückt, indem die subretinale Flüssigkeit verdrängt wird. Dann wird eine Laser- oder Kryoretinopexie angeschlossen. Am Ende der Operation muss die eingebrachte Flüssigkeit ersetzt werden. Dazu eignen sich Luft, Gasgemische aus Luft und Schwefelhexafluorid, Hexafluorethan oder Octafluorpropan sowie Silikonöl ^{4,73}. Das Gasgemisch resorbiert sich von selbst, das Silikonöl sollte nach etwa 3-6 Monaten entfernt werden ⁷⁸. Jede Vitrektomie bei phakem Auge hat eine kataraktogene Wirkung ^{73,79}. Bei Verwendung von Silikonöl kommen zusätzlich das Silikonglaukom ⁸⁰ und selten eine Silikonölretinopathie als mögliche Komplikationen hinzu ^{4,81}. Auch eine Kombination aus Buckelchirurgie und Vitrektomie bei einfachen rhegmatogenen Ablationes ist möglich. In der VIPER-Studie (Vitrectomy with and without encircling band for the treatment of pseudophakic retinal detachment; deutsch: Vitrektomie mit und ohne Cerclage zur Behandlung der pseudophaken Netzhautablösung) zeigte sich jedoch kein verbessertes Endergebnis für pseudophake Augen beim Vergleich der primären Vitrektomie für rhegmatogene Ablatio mit oder ohne zusätzliche Cerclage ⁸². Im klinischen Alltag hat die Pars-Plana-Vitrektomie in den letzten Jahren deutlich an Bedeutung gewonnen und wird auch bei einfacher rhegmatogener Ablatio häufig als Standardtherapie eingesetzt. Dies liegt vor allem an standardisierten Operationsverfahren und einem größeren Erfahrungsschatz ^{73,76}.

2.4.6. Re-Ablatio retinae

Die Rate der Re-Ablationes ist von mehreren Faktoren abhängig, sie variiert in Studien zwischen 5-15 % ⁸³⁻⁸⁵ und unterscheidet sich je nach operativer Methode. Nach Pars-Plana-Vitrektomie ist sie geringer (53,4 %) als nach alleiniger Buckelchirurgie (72 %) ^{79,86}. Auch andere Faktoren, wie die Entwicklung einer proliferativen Vitreoretinopathie (häufigste Ursache für Re-Ablatio ⁸⁷), das Ausmaß der Netzhautablösung und die Anzahl an Foramina beeinflussen das Risiko für die Entstehung einer Re-Ablatio. Weitere Risikofaktoren sind postoperativ aufgetretene Löcher, der unvollständige intraoperative Verschluss eines Lochs, übersehene Löcher, verbliebene subretinale Flüssigkeit und traktive Membranen ^{85,87}. Typischerweise treten Re-Ablationes früh in den ersten Wochen bis Monaten nach der operativen Versorgung auf ^{83,87,88}. Dies liegt zumeist an einer bereits zuvor bestehenden oder sich postoperativ entwickelnden PVR, an unzureichend behandelten Netzhautlöchern oder neuen Netzhautlöchern. Spätere erneute Ablösungen sind eher auf neue Foramina oder Narbenreaktionen zurückzuführen. Die Therapie einer Re-Ablatio liegt in einer erneuten operativen Versorgung (PPV und/oder Buckelchirurgie). Je mehr Revisionsoperationen durchgeführt werden, desto schlechter ist jedoch zumeist das visuelle Ergebnis ⁸⁹. Um eine Wiederablösung der Netzhaut zu verhindern, ist es besonders wichtig Risikofaktoren frühzeitig zu identifizieren und wenn möglich zu behandeln.

In mehreren Studien zeigte sich eine erhöhte Re-Ablationsrate (Huang et al. 18,5 %) nach Silikonölenentfernung bei PPV ^{84,90}. Der Grund dafür könnten initial verbliebene oder sich nach Austausch des Glaskörpers neu gebildete traktive Membranen sein ⁸⁷. Es zeigte sich außerdem, dass das Auftreten einer Re-Ablatio bei längerem Verbleib der Silikonamponade (12 Monate) geringer war als bei einem Austausch nach 3 Monaten. Gleichzeitig beobachtete man aber bessere visuelle Ergebnisse nach einem Austausch nach 3 Monaten ⁸⁴. Auch Gisquet et al. beschreiben eine Re-Ablationsrate von 14,9 % nach Silikonölenentfernung und bestätigten gleichzeitig, dass Augen mit einer Silikonamponade, die länger als 3 Monate verbleibt, zu höheren Re-Ablationsraten neigen ^{85,87}. In der Studie von Bartz-Schmidt et al. zeigte sich, dass die PVR als häufigste Ursache einer Re-Ablatio besonders in pseudophaken Augen nach Buckelchirurgie auftritt ⁷⁷. Dies lag zumeist daran, dass aufgrund der eingeschränkten Sichtbedingungen sowohl prä- als auch intraoperativ manche Foramina nicht detektiert und somit nicht behandelt werden konnten. Möglicherweise beeinflusst zusätzlich auch der verstärkte Einsatz der Kryoapplikation bei erfolgloser Lokalisation der Foramen die Resorption subretinaler Flüssigkeit. Durch den vermehrten Einsatz kann es zu Funktionsstörungen der Aderhaut und der Blut-Augen-Schranke kommen ⁷⁷.

2.4.7. Pharmakotherapie bei Ablatio retinae zur Prävention der PVR

Um eine proliferative Vitreoretinopathie nach Ablatio retinae zu verhindern oder zu behandeln hat man über die letzten Jahrzehnte zahlreiche experimentelle und randomisierte kontrollierte Studien zur Pharmakotherapie durchgeführt. Diese Studien untersuchten die Applikation von unterschiedlichen Medikamenten in Bezug auf das Auftreten einer PVR ^{72,91}.

Steroide waren die ersten Medikamente, die zur Prävention der PVR untersucht wurden. Bei experimentellen Studien an Tieren zeigte sich die intravitreale Gabe von Triamcinolonacetonid und die Anwendung von topischen sowie systemischen Kortikosteroiden als wirksam ^{13,91,92}. In klinischen Studien konnte sich jedoch keine signifikante Reduktion der PVR nachweisen lassen ^{91,93-95}. Eine durchgeführte klinische Studie zur Prävention von PVR mit einem Dexamethason-Implantat (Ozurdex®) zeigte ebenfalls keinen signifikanten präventiven Effekt ^{91,96}.

Mehrere Studien untersuchten die intravitreale Applikation von Methotrexat (MTX) in unterschiedlichen Dosierungen von 100-400 µg. Diese Studien sind jedoch durch kleine Populationen, nicht randomisierte Interventionen, retrospektive Studiendesigns, einen Mangel an Kontrollen und Selektionsbias in ihrer Aussagekraft limitiert. Dennoch zeigen sie, dass die intravitreale MTX Injektion möglicherweise wirksam bei der Prävention einer PVR und damit verbundenen rezidivierenden Ablationes sein kann ⁹⁷. Es zeigte sich aber gleichzeitig, dass hohe Dosen von MTX 400µg/0,1 ml eine Toxizität auf die Hornhaut ausübten ⁹⁸. Bei Patienten mit primärer PVR untersuchten Wiedeman et al. 1998 in einer multizentrischen, prospektiven, randomisierten kontrollierten klinischen Studie die adjunktive Therapie mit Daunorubicin (Zytostatikum) während der Vitrektomie. Sie stellten fest, dass Patienten der Daunorubicin-Gruppe aufgrund einer verbesserten Wiederanlage der Netzhaut signifikant seltener eine Re-Operation innerhalb des ersten postoperativen Jahres benötigten. Daraus schlossen sie, dass die PVR für eine pharmakotherapeutische Therapie mit Daunorubicin empfänglich ist ⁹⁹. Ähnliches fanden auch Kumar et al. heraus ¹⁰⁰. Eine verbesserte Sehschärfe nach einem Jahr konnte jedoch in keinem Fall erreicht werden ⁹⁹.

Der Antimetabolit 5-Fluoruracil (5-FU) hemmt die Synthese und Proliferation von Fibroblasten und wurde in Bezug auf die Prävention der PVR besonders häufig untersucht ⁵⁵. Weitere anti-proliferative und anti-neoplastische Wirkstoffe, die untersucht wurden, sind: Taxol, Colchicin, Retinsäure, Ribozyme, Vincristin, Cisplatin, Adriamycin, Mitomycin und Dactinomycin ¹³.

Bei Untersuchungen mit 5-FU zeigten zwei klinische Studien keinen signifikanten therapeutischen Effekt auf die PVR-Bildung (Asaria et al. 1999 und Charteris et al. 2004). Eine Studie (Wickham et al., 2007) konnte einen Effekt für Hochrisikoaugen zeigen, jedoch unter der Gefahr einer möglichen Visusminderung ^{91,101-103}. Da die Datenlage zur Prophylaxe der PVR mittels 5-FU und Heparin nicht eindeutig ist, beschäftigte sich auch die im Folgenden beschriebene PRIVENT-Studie mit der prophylaktischen intravitrealen Therapie mit 5-FU und

niedermolekularem Heparin (Engl. »low molecular weight heparin« – LMWH) bei Hochrisikopatienten. LMWH bindet Fibronectin sowie Wachstumsfaktoren und reduziert postoperatives Fibrin ¹⁰⁴. 5-FU hingegen inhibiert die Fibroblastenproliferation. Somit soll sowohl die frühe als auch die späte Phase der überschießenden Wundheilungsreaktion unterbunden werden. Die randomisierte und placebokontrollierte PRIVENT-Studie konnte jedoch ebenfalls keinen Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen ermitteln ¹⁰⁵. Weitere Informationen zu der PRIVENT-Studie siehe im nächsten Kapitel 2.5.1..

Obwohl prä-klinische Studien für mehrere dieser Medikamente positive Effekte zeigen konnten, hat sich bis heute keine der untersuchten Therapien auch in großen prospektiven klinischen Studien als wirksam erwiesen oder gar in der klinischen Praxis etabliert. Das liegt wahrscheinlich daran, dass die Pathophysiologie der PVR immer noch nicht vollständig verstanden ist und möglicherweise durch individuelle Faktoren beeinflusst wird ¹³. Derzeit gibt es keine von der US-Arzneimittelbehörde FDA oder in Europa durch die EMA zugelassene Standard-Pharmakotherapie für die proliferative Vitreoretinopathie ^{72,91}, und auch in Deutschland existiert keine konsenterte Empfehlung ¹⁰⁶. Die Hauptbehandlung für die PVR bleibt aktuell die chirurgische Entfernung der traktiven Membranen ⁹⁷.

2.5. Fragestellung und Ziel der Arbeit

2.5.1. Die PRIVENT-Studie

Die PRIVENT-Studie (Prophylactic Intravitreal 5-Fluorouracil + Heparin to Prevent PVR in High-risk Patients with Retinal Detachment, Akronym: PRIVENT; EudraCT Nr.: 2015-00473112; Clinical Trials.gov NCT 02834559) ist eine multizentrische, randomisierte, doppelt verblindete, interventionelle Studie, die den Einsatz einer intraoperativen adjuvanten Pharmakotherapie zur Prophylaxe von PVR in Hochrisikoaugen mit primär rhegmatogener Netzhautablösung placebokontrolliert untersucht hat. Das primäre Ziel war die Reduktion der Inzidenz von PVR, das sekundäre Ziel war es zu untersuchen, ob diese Therapie die postoperativen Ergebnisparameter und den postoperativen Verlauf beeinflussen kann ¹⁰⁷.

Die intravitreale Behandlung während der primären Vitrektomie erfolgte mit 5-Fluorouracil (5-FU) und niedermolekularem Heparin (Engl. low molecular weight heparin – LMWH) in der Verumgruppe. Um die PVR-Risikogruppe zu identifizieren, wurde eine mögliche Schrankenstörung mittels Laser-Flare-Photometrie quantifiziert. Von Oktober 2016 bis März 2020 wurde in 13 teilnehmenden Studienzentren bei 3048 Patienten mit primär rhegmatogener Netzhautablösung die Laser-Flare-Photometrie durchgeführt (Pre-Screening). Davon konnten 325 Risikopatienten in die PRIVENT-Studie eingeschlossen werden. Als Risikopatienten galten solche Patienten, die in der präoperativen Laser-Flare-Messung einen Flare-Wert von ≥ 15 Photonenzahl pro Millisekunde (pc/ms) erreichten. Ein Flare-Wert von ≥ 15 pc/ms war

das Haupteinschlusskriterium für die PRIVENT-Studie ⁵¹. Dieser Cut-off-Wert beruhte auf vorherigen Studien, die zeigten, dass ein Wert ≥ 15 pc/ms das Risiko der PVR-Bildung in Augen mit primär rhegmatogener Netzhautablösung signifikant (16-fach) zu erhöhen scheint ^{108,109}. Laut Hoerster et al. beträgt bei einem Cut-off-Wert von 15 pc/ms die Sensitivität und Spezifität zur Vorhersage des individuellen PVR-Risikos mittels Laser-Flare-Photometrie 80 % bzw. 76 % ¹¹⁰.

Wichtige Ausschlusskriterien der PRIVENT-Studie waren anamnestische okuläre Traumata, Riesenrisse der Netzhaut, eine vorbestehende PVR Grad C und chronische Entzündungen am Studienauge.

Von den 325 eingeschlossenen Augen erhielten 163 Augen das Verum (200 mg/ml 5-FU und 5 IU/ml Dalteparin) und 162 Augen ein Placebo mit Balanced Salt Solution (BSS) in die intravitreale Infusion.

Die Hypothese der Reduktion der PVR-Rate in Hochrisikoaugen durch die intravitreale adjuvante Pharmakotherapie konnte schlussendlich nicht bestätigt werden. Beim primären Endpunkt Grad CP1 oder höher (C: alle Netzhautschichten umfassende Netzhautfalten oder subretinale Stränge in Uhrzeiten; P: hinter dem Äquator gelegen; Klassifikation der PVR der Retina Society 1991) konnte 12 Wochen nach operativer Intervention in der Verumgruppe kein Vorteil gezeigt werden. Und auch die sekundären Endpunkte wie der bestkorrigierte Visus und die Re-Ablationsrate zeigten keinen signifikanten Unterschied in den beiden Gruppen. Auffällig in der Auswertung der Daten war jedoch, dass die PVR- und die Reinterventionsrate im Gesamten eher niedrig war. Sie deckte sich mit Daten anderer Studien, in denen Patienten ohne erhöhtes Risiko für PVR beobachtet wurden. Daher muss davon ausgegangen werden, dass in der PRIVENT Studie möglicherweise keine oder nicht nur Hochrisikopatienten eingeschlossen wurden und ein Laser-Flare-Wert ≥ 15 pc/ms kein alleiniger prädiktiver Faktor für eine PVR ist ⁵⁰.

2.5.2. Auswertung der Pre-Screening Daten der PRIVENT Studie

In dieser Arbeit werden die Pre-Screening Daten von den 3048 Patienten mit rhegmatogener Ablatio, welche für die PRIVENT Studie pre-gescreent wurden ausgewertet. Diese Daten wurden im Zeitraum von Oktober 2016 bis März 2020 in 13 deutschen Studienzentren ermittelt ¹⁰⁵. Anhand der Daten soll eine explorative Analyse demographischer und anatomischer Daten der betroffenen Patienten erfolgen und Aussagen zu Zusammenhängen zwischen Laser-Flare-Photometrie und anatomischen sowie epidemiologischen Merkmalen der rhegmatogenen Netzhautablösung getroffen werden. Das Ziel der Arbeit ist zunächst die Beschreibung des großen Kollektivs, sowie die mögliche Detektion weiterer Risikofaktoren der PVR und Einflussfaktoren auf die Schranken-Störung messbar mittels Laser-Flare-Photometrie bei Augen mit rhegmatogener Netzhautablösung.

3. Material und Methoden

Zwischen Oktober 2016 und März 2020 wurden 3048 Patienten mit primär rhegmatogener Netzhautablösung an 13 deutschen Studienzentren im Rahmen der PRIVENT-Studie mittels Laser-Flare-Photometrie untersucht (Pre-Screening). Dabei wurden die Laser-Flare-Werte beider Augen erfasst. Dies geschah um Hochrisikopatienten mit einem Laser-Flare-Wert ≥ 15 pc/ms zu selektieren und in die PRIVENT-Studie einzuschließen. Zusätzlich wurde bei allen Pre-Screening Patienten das Alter, das Geschlecht, das Ausmaß der rhegmatogenen Netzhautablösung (Makulastatus und Anzahl der betroffenen Netzhautquadranten) und der Linsenstatus (phak / pseudophak) dokumentiert. Die Hauptausschlusskriterien waren vorbestehende entzündliche Erkrankungen, proliferative Retinopathien, anamnestische intraokulare Operationen mit Ausnahme der Kataraktoperation, Hornhauterkrankungen und okulare Traumata. Ebenfalls zum Ausschluss führten vermutete Messfehler und Flare-Werte des Studienauges < 15 pc/ms. Die Analyse umfasste schlussendlich 2487 Fälle und bewertete die Stärke der Einflussfaktoren wie Alter, Geschlecht, Linsenstatus sowie das Vorhandensein und das Ausmaß der rhegmatogenen Ablatio auf den Laser-Flare-Wert ²⁸.

Die Studie wurde in Übereinstimmung mit der International Conference on Harmonization for Good Clinical Practice durchgeführt und entsprach zu jedem Zeitpunkt der Deklaration von Helsinki (2000). Es lagen befürwortende Stellungnahmen aller örtlichen Ethikkommissionen (Institutional Review Boards, IRB Nr. 16-192) der teilnehmenden Studienzentren vor. Die Genehmigung der zuständigen obersten Bundesbehörde lag vor und die Studie wurde registriert (EudraCT Nr.: 2015-004731-12; Clinical Trials.gov Identifier: NCT02834559) ²⁸.

3.1. Laser-Flare-Photometrie oder objektive Tyndallometrie

Die Methode der Laser-Flare-Photometrie (LFP) (auch objektive Tyndallometrie genannt) wurde 1987 von Sawa et al. in Japan entwickelt und 1988 als Laser-Flare-Cell-Photometer von der japanischen Firma Kowa erstmalig auf den Markt eingeführt ^{50,52}. Die Methode dient der Objektivierung und Quantifizierung von Zellen und Serumproteinen im Kammerwasser (Flare-Wert), welche bei gestörter Blut-Retina-Schranke und Entzündungen des vorderen Augenabschnitts typischerweise vermehrt auftreten. Die Bestimmung der Zellzahl und des Flare-Werts gibt Hinweise auf das Ausmaß der entzündlichen Aktivität und der Schrankenstörung. Auch die Spaltlampenuntersuchung ermöglicht es Proteine und Zellen im vorderen Augenabschnitt zu erkennen, die Bestimmung ist jedoch nicht quantifizierbar und aufgrund der Subjektivität des Untersuchers schwer zu vergleichen. Daher wurde zur quantitativen Messung des Flare-Werts und der Zellen die Laser-Flare-Photometrie entwickelt, sie beruht auf dem gleichen Prinzip wie die Spaltlampenuntersuchung ¹¹¹. Sie erfolgt objektiv,

kontaktfrei und nicht invasiv. Hierbei wird sich das Lichtstreuungsphänomen, welches durch die Zellen und Proteine im Kammerwasser verursacht wird, zunutze gemacht ^{50,52}. Das Laser-Flare-Photometer besteht aus einem optischen System, das einen Halbleiterlaser (Helium-Neon-Laserstrahl) mit einer Wellenlänge von 650 bis 635 nm und einer Photodetektoreinheit umfasst, die in einem Winkel von 90° zueinander angeordnet sind. Der Laserstrahl, der von einer Kondensorlinse emittiert wird, wird auf die Vorderkammer fokussiert. Die Leistung des Lasers liegt bei 35 µW (±15 µW), während der Durchmesser des Laserstrahls maximal 20 µm beträgt. Das gestreute Licht in der Vorderkammer wird durch die Objektivlinse gesammelt, vom Photomultiplikator verstärkt und dann in ein elektrisches Signal umgewandelt. Eine schematische Darstellung dessen zeigt Abbildung 3. Die Daten werden anschließend von der Analyse- und Kontrolleinheit verarbeitet. Eine einzelne Messung dauert 0,5 Sekunden. Der Laserstrahl hat einen Scanbereich von 0,6 mm. Da das Messfenster nur 0,3 mm lang ist, wird jeweils der Bereich von 0,15 mm oberhalb (BG1) und unterhalb (BG2) genutzt, um das Rauschen der intraokularen Umgebung zu bestimmen. Das Signal (SIG), das entsteht, ist demnach eine Kombination aus dem gestreuten Licht der Proteine und dem Rauschen der intraokularen Umgebung. Daher wird der Flare-Wert als das Signal minus dem Mittelwert der Rauschwerte BG1 und BG2 berechnet: $(\text{SIG} - (\text{BG1} + \text{BG2}) / 2)$ ⁵¹

Die Flare-Messungen werden angegeben als Photonenzahl pro Millisekunde (pc/ms) in einem Messbereich von 1 bis > 500 pc/ms ⁵⁰. Werte zwischen 1 und 9 pc/ms gelten als normal, Flare-Werte von 10 bis 500 pc/ms deuten auf ein entzündliches Geschehen des Auges hin. Je ausgeprägter die Entzündung und die Schrankenstörung sind, desto höher ist der Flare-Wert (Tyndall-Effekt) ¹¹². Der Tyndall-Effekt beschreibt die Lichtstreuung, die auftritt, wenn Licht durch kolloidale Lösungen hindurchtritt. Die Intensität des gestreuten Lichts ist proportional zur Proteinkonzentration. Da die Proteinpartikel im Nanometerbereich liegen folgt die Streuung dem Rayleigh-Gesetz ⁵¹.

Das überwiegend vorkommende Protein im Kammerwasser eines gesunden Auges ist das Präalbumin. Sobald die Proteinkonzentration im Kammerwasser jedoch einen Wert von 700 mg/100 ml überschreitet diffundieren auch vermehrt Plasmaalbumine und Globuline ¹¹³. Diese feinen Unterschiede in der Verteilung der Proteine lassen sich mit der Spaltlampenuntersuchung nicht differenzieren, dies gelingt nur mit der Laser-Flare-Photometrie. Zudem ist der Tyndall-Effekt erst bei Werten von mehr als 30 pc/ms in der Spaltlampenuntersuchung gut zu erkennen ⁵¹. Das bedeutet, dass die LFP im Vergleich zur Spaltlampenuntersuchung eine Schrankenstörung auch dann diagnostizieren kann, wenn in der Vorderkammer kein Tyndall-Effekt mehr zu sehen ist ⁵².

Ein Vorteil der Spaltlampenuntersuchung ist, dass mit dieser Methode die Zusammensetzung der Anteile (rote und weiße Blutkörperchen, Lymphozyten, Irispigmente) im Kammerwasser zu erkennen ist, was mit der LFP im Vergleich nicht sicher möglich ist ⁵⁰. Das Laser-Flare-

Photometer stellt damit ein ergänzendes diagnostisches Mittel zur Spaltlampenuntersuchung bei der Detektion von Schrankenstörungen dar ⁵².

Um die Laser-Flare-Wert Messung durchzuführen, wird zuerst mithilfe von z.B. 0,5 % Tropicamid oder 5 % Phenylephrinhydrochlorid eine medikamentöse Mydriasis erzeugt. Dabei ist es wichtig zu erwähnen, dass eine medikamentös induzierte Mydriasis den Flare-Wert senkt ¹¹⁴, aber gleichzeitig die Zellzahl erhöht. Dies ist am ehesten auf die Zunahme des Kammerwasservolumens und die Verteilung von Iriszellen zurückzuführen ^{115,116}. Die Untersuchung sollte in einem dunklen Raum stattfinden, um eine artefaktfreie Messung des Laserstrahls zu ermöglichen. Untersuchungen, die mit einer Berührung der Hornhaut einhergehen (z.B. Kontaktglasuntersuchung), sollten im Vorfeld vermieden werden, um falsch hohe Flare-Werte aufgrund eines Epithel- oder Stromaödems zu verhindern.

Es werden in der Regel mindestens sieben Messungen an jedem Auge durchgeführt, aus denen dann ein Mittelwert (AV) und die Standardabweichung (SD) bestimmt wird. Die jeweils höchsten und niedrigsten Werte werden nicht in die Rechnung miteinbezogen. Variieren die einzelnen Messungen in ihrem Ergebnis stark, sollten die Einstellungen des Geräts überprüft und die Messungen wiederholt werden ⁵¹. In der PRIVENT-Studie wurden das Kowa FC-2000, FM-500 oder FM-600 Laser-Flare-Photometer (Kowa Company Ltd, Tokio, Japan - Vertriebspartner: Kowa Optimed Deutschland GmbH, Düsseldorf) verwendet ^{28,50}. Ältere Modelle waren zusätzlich in der Lage, die Zellzahl zu bestimmen, da sich die Messungen jedoch als ungenau herausstellten, verzichtete man bei den neuen Geräten auf diese Funktion ⁵¹.

Studien zeigen, dass die Flare- und Zellmessungen bei kaukasischen Personen unabhängig von der Irisfarbe oder der Funduspigmentierung anwendbar sind ¹¹⁷. Die Flare-Werte zeigen in gesunden Augen in der Regel keinen Unterschied zwischen dem rechten und linken Auge, erhöhen sich jedoch im Alter ^{114,116}. Die Zellzahl im Kammerwasser erhöht sich ab dem achten Lebensjahrzehnt, was mit einer verringerten Funktion der Blut-Retina-Schranke zu erklären ist ¹¹⁸. Die Flare-Werte zeigen außerdem tageszeitliche Schwankungen. Diese Schwankungen sind auf die variierende Produktion von Kammerwasser im Verlauf des Tages zurückzuführen, während das Volumen in der Vorderkammer konstant bleibt ¹¹⁹.

Die Laser-Flare-Photometrie gehört zu den standardmäßig eingesetzten Untersuchungsmethoden in der Augenheilkunde und wird bei entzündlichen Augenerkrankungen, bei Erkrankungen des Glaskörpers und der Aderhaut regelmäßig angewandt.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Laser-Flare-Photometrie neben der Spaltlampenuntersuchung als zusätzliches diagnostisches Mittel zur Quantifizierung des Tyndall-Effekts dient. Zusätzlich kann sie zur Detektion und Quantifizierung eines postoperativen Entzündungsgrades, zur klinischen Verlaufskontrolle entzündlicher

Augenerkrankungen (v.a. Uveitis) und zur Überwachung des Therapieerfolgs bei solchen eingesetzt werden ^{50,52}.

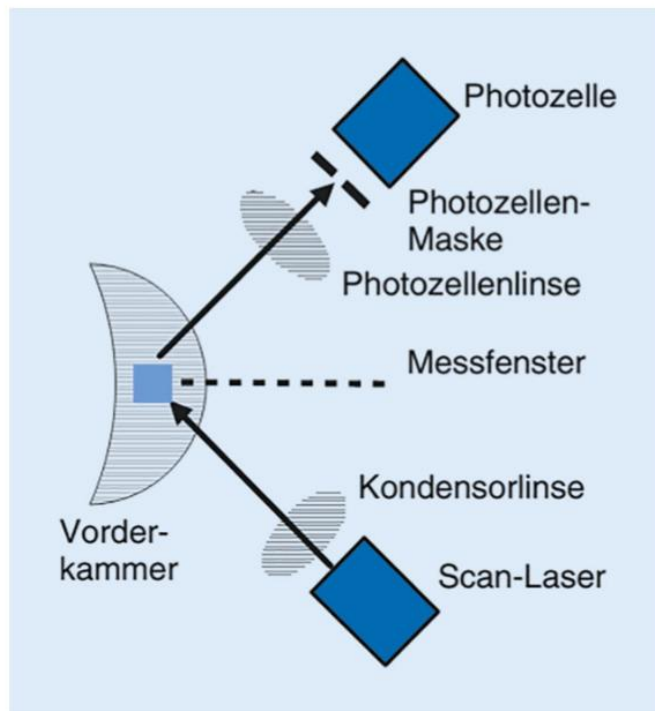


Abbildung 3: Schematische Darstellung des Messprinzips der Laser-Flare-Photometrie ⁵¹. Verwendung mit Genehmigung von Springer Nature BV, Laser flare photometry for identification of high-risk patients for proliferative vitreoretinopathy in OPTHALMOLOGE, Fauser, S.; Hörster, R.; Kirchhof, B.; Schaub, F.; Witte, A., 115 ed., 2018; die Genehmigung wurde durch Copyright Clearance Center, Inc. erteilt.

3.2. Ein- und Ausschlusskriterien der PRIVENT Studie

Die folgenden Ein- und Ausschlusskriterien beziehen sich auf das Studienprotokoll der PRIVENT Studie ¹⁰⁷. In diese Arbeit und die dazugehörige Analyse wurden jedoch alle Patienten eingeschlossen, die initial für die PRIVENT Studie pre-gescreent und mittels Laser-Flare-Photometrie untersucht wurden (siehe Rekrutierung der Patienten in Abbildung 4). Dazu gehören nicht nur die betroffenen Augen mit primär rhegmatogener Netzhautablösung, sondern auch die gesunden Partneraugen und die Augen, die aufgrund der Kriterien nicht in die PRIVENT Studie eingeschlossen wurden.

Einschlusskriterien

1. Primäre rhegmatogene Netzhautablösung (< 4 Wochen) im Studienauge.
2. Geplant für PPV zur Reparatur einer Netzhautablösung ohne kombinierte Kataraktoperation am Studienauge.
3. Erhöhte Proteinwerte in der Vorderkammerflüssigkeit (Laser-Flare-Wert von mindestens 15,0 pc/ms) im Studienauge.
4. Weiblicher oder männlicher Patient im Alter von mindestens 18 Jahren.
5. Schriftliche Einwilligung nach Aufklärung.

Ausschlusskriterien

Jeder der folgenden Punkte führt zum Ausschluss eines Patienten von der Studie:

1. Netzhautablösung im Studienauge, die länger als 4 Wochen anhält.
2. Traumatische Netzhautablösung im Studienauge.
3. Riesige Netzhautrisse im Studienauge (Größe von mehr als 3 Uhrstunden).
4. Visuell vorbestehende PVR Grad C am Studienauge.
5. Netzhautdystrophien im Studienauge.
6. Geplant für eine kombinierte PPV- und Kataraktoperation zur Behandlung einer Netzhautablösung im Studienauge.
7. Chronisch entzündliche Erkrankungen im Studienauge.
8. Aktive Gefäßerkrankung der Netzhaut im Studienauge.
9. Proliferative diabetische Retinopathie im Studienauge.
10. Manifeste Uveitis im Studienauge.
11. Endophthalmitis im Studienauge.
12. Perforierende und nicht-perforierende Traumata im Studienauge.
13. Bösartiger intraokularer Tumor im Studienauge.

14. Aphakie im Studienauge.
15. Unkontrolliertes Glaukom oder okuläre Hypertension am Studienauge (Augeninnendruck (IOD) von mindestens 30 mmHg trotz IOD-senkender Therapie).
16. Frühere intraokulare Operationen, außer unkomplizierten Kataraktoperationen mit Implantation einer Hinterkammerlinse am Studienauge.
17. Kataraktoperation am Studienauge vor weniger als 3 Monaten.
18. Frühere Eingriffe an der Netzhaut - Laserpexie, Kryopexie, intravitreale Gasinjektion, Anti-VEGF oder Kortikosteroidinjektion - am Studienauge vor nicht mehr als 6 Monaten.
19. Andere unkontrollierte ophthalmologische Erkrankungen.
20. Einäugige Patienten (BCVA des anderen Auges von mehr als 1,0 logMAR (Logarithm of the Minimum Angle of Resolution), weniger als 0,1, weniger als 1/10 oder weniger als 6/60 Snellen-Stufen [m]).
21. Anzeichen oder Vorgeschichte von Alkohol-, Medikamenten- oder Drogenabhängigkeit innerhalb der letzten 12 Monate.
22. Anzeichen oder Vorgeschichte (innerhalb der letzten 12 Monate) einer neurotischen Persönlichkeit, einer behandlungsbedürftigen oder -pflichtigen psychiatrischen Erkrankung, Epilepsie oder Selbstmordgefahr.
23. Systemische Erkrankungen, die mit der adjuvanten Anwendung von 5-FU und LMWH über eine intraokulare Infusion nicht vereinbar sind oder sich nicht mit der lokalen oder allgemeinen Anästhesie vertragen.
24. Jegliche Therapie mit einem Immunsuppressivum oder einer Chemotherapie vor nicht mehr als 3 Monaten und während des Studienzeitraums.
25. Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen Studie mit Prüfpräparaten oder -geräten oder weniger als 3 Monate vor dem Screening oder vorherige Teilnahme an dieser Prüfung.
26. Wenn Hinweise vorliegen, dass Patienten nicht in der Lage sind das Protokoll einzuhalten.
27. Unfähigkeit, die Gründe für diese Studie oder das Studienziel zu verstehen.
28. Jegliche Abhängigkeit des Patienten vom Prüfer oder der Prüfstelle (z. B. Mitarbeiter, die direkt an der vorgeschlagenen Prüfung oder an anderen Prüfungen unter der Leitung dieses Prüfers oder der Prüfstelle beteiligt sind, sowie Familienangehörige der Mitarbeiter oder des Prüfers).
29. Positiver Urin-Schwangerschaftstest, Schwangerschaft oder stillende Mutter.
30. Frauen im gebärfähigen Alter ohne ausreichende Empfängnisverhütung (d. h. hormonelle Verhütungsmittel für mindestens 14 Tage vor Beginn der Studie oder Intrauterinpessar; Frauen im gebärfähigen Alter müssen über die Verwendung einer angemessenen Empfängnisverhütung aufgeklärt werden.

3.3. Statistik

Für die deskriptive Statistik der PRIVENT-Studie wurden kategoriale Variablen anhand ihrer absoluten und relativen Häufigkeiten dargestellt. Kontinuierliche Variablen wurden mit Mittelwert und Standardabweichung oder alternativ mit dem 95 % Konfidenzintervall sowie Median und erstem und drittem Quartil zusammengefasst. Die Boxplots in der Abbildung 6 illustrieren das erste und dritte Quartil (untere und obere Begrenzung der Box) sowie den Median (zentrale Linie). Whisker repräsentieren die minimalen und maximalen Werte, wobei Ausreißer (Kreise, Abstand: 1,5-facher Interquartilsabstand (IQR)) und extreme Werte (Sterne, Abstand: 3-facher IQR) gesondert gekennzeichnet sind.

Zur Untersuchung der Stärke und Richtung des Zusammenhangs zwischen Alter und Flare-Wert wurde der Spearman-Rangkorrelationskoeffizient verwendet. Die Effektgrößen verschiedener Einflussfaktoren wurden durch multiple Regressionsanalysen ermittelt. Um die Genauigkeit der Modelle darzustellen, wurden Bestimmtheitsmaße berichtet. Standardisierte Koeffizienten dienten als allgemeine Maßzahlen für die Effektgröße, um unterschiedliche Einflussfaktoren vergleichbar zu machen. Für die Schätzung der marginalen Mittelwerte des Flare-Werts bei gesunden Partneraugen und bei betroffenen Augen in verschiedenen Altersgruppen wurde eine univariante ANOVA (analysis of variance, deutsch: Varianzanalyse) durchgeführt. Hierbei wurden das Geschlecht und die Anzahl betroffener Quadranten als Kovariablen berücksichtigt. Aufgrund der bekannten und in dieser Arbeit bestätigten Interaktion zwischen Alter und Linsenstatus wurden die Analysen getrennt für phake und pseudophake Augen durchgeführt.

Die statistischen Analysen erfolgten mit der Software SPSS (Version 26 und höher; IBM Corp, Armonk, NY). Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt.

4. Ergebnisse

Von den 3048 für die PRIVENT-Studie voruntersuchten Patienten konnten 2487 Patienten in die vorliegende Arbeit eingeschlossen werden. Das Flussdiagramm in Abbildung 4 zeigt die Ermittlung der eingeschlossenen Patienten.

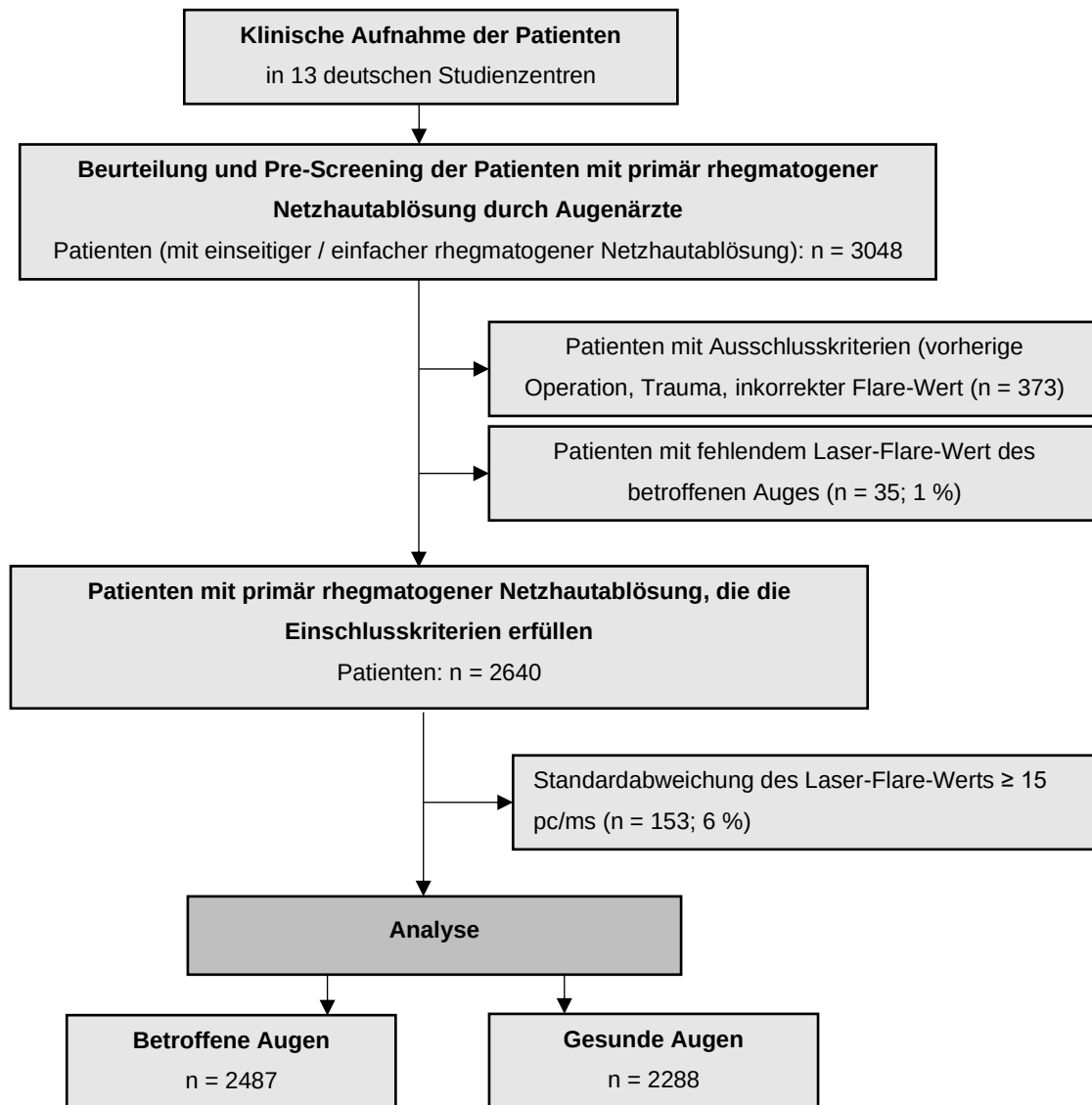


Abbildung 4: Rekrutierung der Patienten ²⁸

4.1. Epidemiologische Daten

Das Durchschnittsalter der in diese Analyse eingeschlossenen Patienten betrug $62,2 \pm 11,5$ Jahre. Der Altersgipfel lag sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen in der Altersgruppe von 60 bis 69 Jahren. Insgesamt waren 4,7 % der Patienten jünger als 45 Jahre, 54,0 % der Patienten waren zwischen 45 und 64 Jahre alt, 39,2 % der Patienten waren zwischen 65 und 84 Jahre alt, und 2,1 % der Patienten waren 85 Jahre und älter. Männer waren mit 65,8 % deutlich häufiger an einer primär rhegmatogenen Netzhautablösung erkrankt als Frauen mit 34,2 % ($p < 0,001$). Es zeigte sich eine nicht signifikante Häufung der primären rhegmatogenen Netzhautablösung in rechten Augen mit 52,0 %, wohingegen linke Augen in 48,0 % der Fälle betroffen waren ($p = 0,045$). Die epidemiologischen Daten sind in Tabelle 2 aufgeführt. Die Alters- und Geschlechterverteilung ist in Abbildung 5 zu sehen ²⁸.

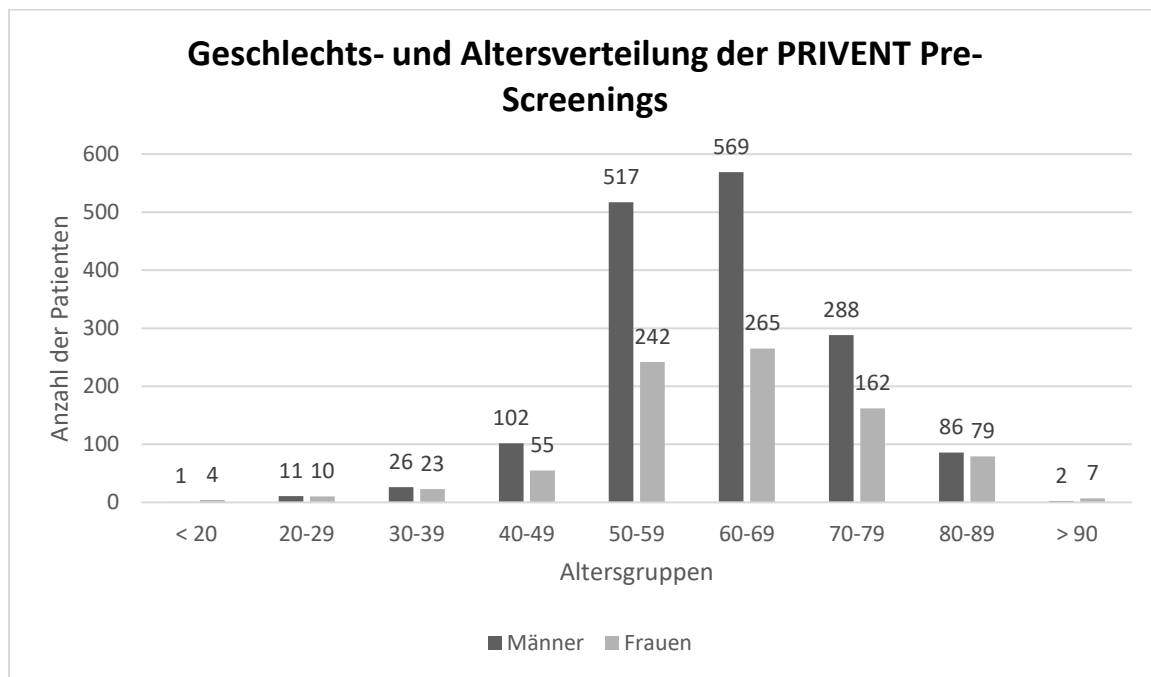


Abbildung 5: Geschlechts- und Altersverteilung der Pre-Screenings ²⁸

Tabelle 2: Epidemiologische Daten ²⁸

	Gesamt (n)	Betroffenes Auge (n)	Gesundes Auge (n)
Geschlecht (n)			
Männer	3165 (66,3 %)	1637 (65,8 %)	1528 (66,8 %)
Frauen	1610 (33,7 %)	850 (34,2 %)	760 (33,2 %)
	p < 0,001		
Alter (Jahre)			
Mittelwert ± SD	62,1 ± 11,5		
Median	62		
Alterspanne	18-95		
< 20 Jahre (n)	10 (0,2 %)		
20 – 44 Jahre (n)	220 (4,6 %)		
45 – 64 Jahre (n)	2577 (54,2 %)		
65 – 84 Jahre (n)	1848 (38,9 %)		
≥ 85 Jahre (n)	99 (2,1 %)		
Auge (n)			
rechts		1294 (52,0 %)	
links		1193 (48,0 %)	
		p = 0,045	
Anzahl der betroffenen Quadranten (n)			
1		456 (21,1 %)	
2		1134 (52,4 %)	
3		436 (20,1 %)	
4		140 (6,5 %)	
Makulastatus (n)			
on		1208 (53,2 %)	
off		1063 (46,8 %)	
		p = 0,003	
Linsenstatus (n)			
Phak		1195 (51,6 %)	1190 (57,5 %)
Pseudophak		1123 (48,4 %)	878 (42,5 %)
		p = 0,140	
Flare			
Mittelwert ± SD		12,6 ± 15,2	8,1 ± 6,9
Median		8,8	6,4
Messspanne		0,1 – 297,4	0,1 – 147,3
Flare SD			
Mittelwert ± SD		2,6 ± 2,3	2,3 ± 2,1
Median		1,9	1,7
Messspanne		0,1 – 14,7	0,1 – 14,6

Phak: natürliche Linse vorhanden; Pseudophak: Vorhandensein einer Kunstlinse; SD: Standardabweichung; n: Anzahl

4.2. Charakteristiken der Netzhautablösung

Bei 21,1 % der betroffenen Augen war die primäre rhegmatogene Netzhautablösung auf einen Quadranten beschränkt, bei 52,4 % erstreckte sie sich über zwei Quadranten und bei 20,1 % waren drei Quadranten betroffen. Seltener waren alle vier Quadranten abgelöst, dies war nur bei 6,5 % der Patienten der Fall. Die Makula war bei 46,8 % der Augen abgelöst. Insgesamt waren 51,6 % der untersuchten Augen phak, während 48,4 % der untersuchten Augen pseudophak waren. Phake Augen mit rhegmatogener Netzhautablösung wiesen signifikant seltener einen Makula-off-Status auf (48,4 %) als pseudophake Augen (58,0 % Makula-off-Status) ($p < 0,001$). Zudem war die Anzahl der betroffenen Quadranten bei phaken Augen geringer als bei pseudophaken Augen (23 % vs. 31 % mit drei oder vier betroffenen Quadranten, $p < 0,001$). Einzelheiten sind Tabelle 3 zu entnehmen ²⁸.

Tabelle 3: Vergleich des Linsenstatus und des Ausmaßes der primär rhegmatogenen Netzhautablösung ²⁸

	Phake Augen (n = 1195), %	Pseudophake Augen (n = 1123), %
Makula-off Status	48,4	58,0
1 betroffener Quadrant	25,3	16,7
2 betroffene Quadranten	52,0	52,5
3 betroffene Quadranten	17,7	22,6
4 betroffene Quadranten	4,9	8,1

4.3. Laser-Flare-Wert

In der Subanalyse zeigten die Laser-Flare-Werte der gesunden und der betroffenen Augen einen signifikanten Unterschied. Der mittlere Laser-Flare-Wert der gesunden Augen betrug $8,3 \pm 7,4$ pc/ms, während er bei den betroffenen Augen bei $12,6 \pm 15,2$ pc/ms lag ($p < 0,001$). Die Standardabweichung der Laser-Flare-Werte in Bezug auf den gemessenen Mittelwert betrug für die gesunden Augen $2,3 \pm 2,1$ pc/ms, für die betroffenen Augen lag er bei $2,6 \pm 2,3$ pc/ms. Phake Augen mit rhegmatogener Netzhautablösung hatten einen signifikant niedrigeren Flare-Wert ($11,6 \pm 17,1$ pc/ms) als pseudophake Augen mit primär rhegmatogener Netzhautablösung ($13,6 \pm 11,8$ pc/ms; $p = 0,001$). Männliche Patienten wiesen einen signifikant höheren mittleren Flare-Wert auf ($13,2 \pm 15,3$ pc/ms) im Vergleich zu weiblichen Patienten ($11,5 \pm 14,9$ pc/ms; $p < 0,006$).

Es zeigte sich eine signifikante Zunahme des Laser-Flare-Werts mit der Anzahl der betroffenen Quadranten: von $8,9 \pm 6,6$ pc/ms bei einem Quadranten bis zu $25,5 \pm 34,4$ pc/ms bei vier Quadranten ($p < 0,006$; siehe Abbildung 6). Ebenso war der Makulastatus relevant: Augen mit Makula-off-Status hatten höhere Flare-Werte ($14,2 \pm 17,1$ pc/ms) als solche mit Makula-on-Status ($10,7 \pm 11,3$ pc/ms, $p < 0,001$).

Zusätzlich korrelierte der Flare-Wert signifikant mit dem Alter, wobei diese Korrelation bei phaken Augen deutlicher war (Spearman-Korrelationskoeffizient = 0,188, $p < 0,001$) als bei pseudophaken Augen, die nur eine schwache Korrelation zeigten (Korrelationskoeffizient = 0,074, $p = 0,001$).

Zwischen den 13 Studienzentren gab es statistisch signifikante Unterschiede im mittleren Flare-Wert ($p < 0,001$). Die mittleren Werte der gesunden Augen lagen dabei zwischen 7,0 und 9,2 pc/ms (Median zwischen 5,7 und 8 pc/ms). Trotz der statistischen Signifikanz dieser Unterschiede sind diese klinisch eher nicht relevant. Die Abweichungen könnten auf Unterschiede bei der Patientenauswahl, den Zeitpunkt der Messung und die leicht abweichenden Messbedingungen zurückzuführen sein ²⁸.

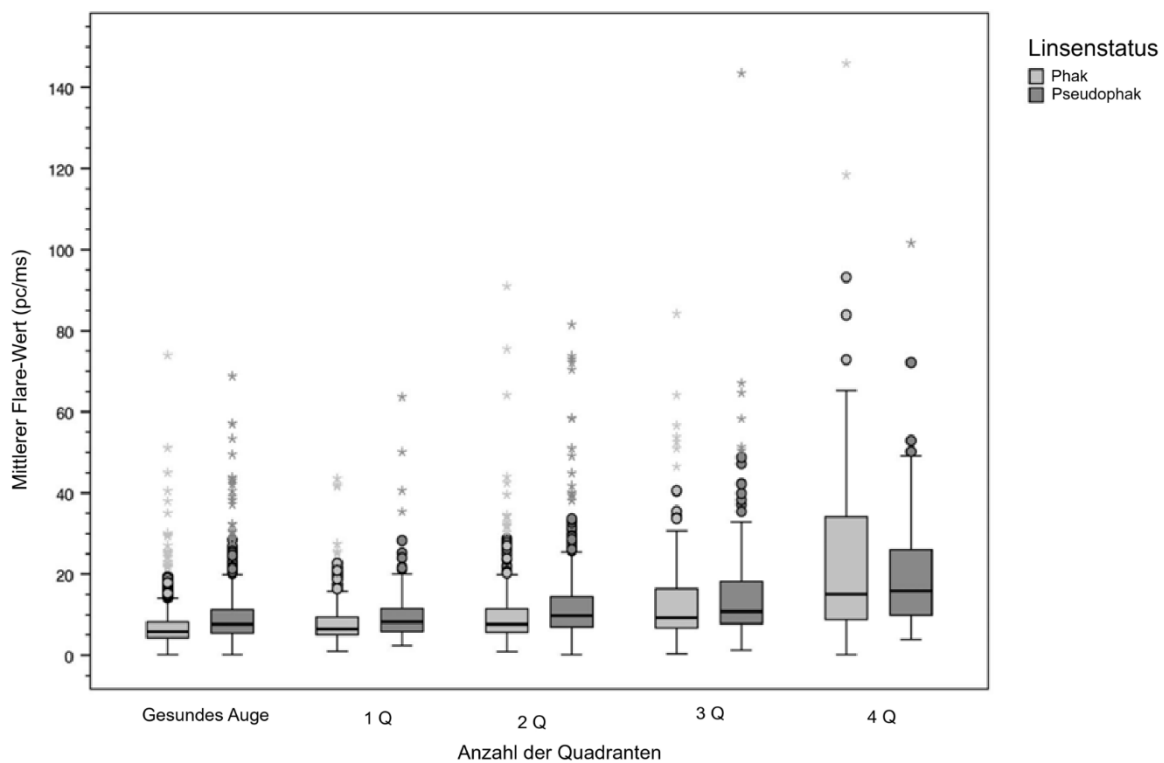


Abbildung 6: Zusammenhang zwischen Anzahl der betroffenen Quadranten und Laser-Flare-Wert. Legende: Boxplots zeigen erstes und drittes Quartil (untere und obere Linie der Box), Median (mittlere Linie), Whisker zeigen Maximal- und Minimalwerte mit Ausnahme von Ausreißern (Kreise, Abstand mehr als das 1,5-fache des IQR) und Extremen (Sternchen, Abstand mehr als das 3-fache des IQR); drei Einzelwerte über 100 pc/ms sind nicht dargestellt (phak, 2Q [250] und 4Q [175; 297]). Q, Quadranten; IQR, Interquartilsabstand. Modifiziert nach ²⁸

4.4. Unabhängige Einflussfaktoren des Laser-Flare-Werts

In dieser Studie wurde der Einfluss von fünf Faktoren auf den Laser-Flare-Wert analysiert: Geschlecht, Alter, Linsenstatus, das Vorhandensein einer rhegmatogenen Netzhautablösung und das Ausmaß der Netzhautablösung (Anzahl der betroffenen Quadranten). Da das Alter bei phaken Augen einen signifikanten Einfluss auf den Laser-Flare-Wert hatte, während es bei pseudophaken Augen nur einen schwachen Einfluss zeigte, wurden die Ergebnisse getrennt für phake und pseudophake Augen ausgewertet (siehe Tabelle 4).

Bei phaken Augen hatten Alter (standardisierter Koeffizient = 0,167) und Geschlecht (standardisierter Koeffizient = 0,075) zwar einen geringen, aber signifikanten Einfluss auf den Flare-Wert ($p < 0,001$). Bei pseudophaken Augen war der Einfluss des Alters geringer (standardisierter Koeffizient = 0,057), der Einfluss des Geschlechts hingegen vergleichbar (standardisierter Koeffizient = 0,082). Das Vorhandensein einer primär rhegmatogenen Netzhautablösung zeigte den stärksten signifikanten Einfluss auf den Laser-Flare-Wert bei sowohl phaken als auch pseudophaken Augen (standardisierter Koeffizient = 0,273 bzw. 0,228). Ersetzt man den binären Faktor „Vorhandensein einer primär rhegmatogenen Netzhautablösung“ durch die Anzahl der betroffenen Quadranten, zeigt sich ein zunehmender Effekt mit wachsender Anzahl betroffener Quadranten.

Unter Berücksichtigung der Faktoren Alter, Geschlecht und Anzahl der Quadranten ergab sich ein Bestimmungskoeffizient von $R^2 = 0,145$ für phake und 0,094 für pseudophake Augen. Abbildung 7 zeigt die geschätzten marginalen Mittelwerte des Streulichtwerts in Abhängigkeit vom Alter und Linsenstatus, wobei die Werte um Geschlecht und Anzahl der Quadranten korrigiert wurden. Die Abbildung verdeutlicht, dass der Laser-Flare-Wert mit dem Alter zunimmt. Diese Alterskorrelation war bei phaken Augen am stärksten (Spearman-Korrelationskoeffizient = 0,188, $p < 0,001$), während bei pseudophaken Augen nur eine schwache Korrelation bestand (Korrelationskoeffizient = 0,074, $p = 0,001$)²⁸.

Tabelle 4: Multiple Regressionsanalyse für die Laser-Flare-Werte der gesunden und betroffenen Augen, bereinigt um die potenziellen Einflussfaktoren Alter, Geschlecht, Vorhandensein einer primär rhegmatogenen Netzhautablösung und Anzahl der Quadranten ²⁸.

Multiple Regression	Bestimmtheitsmaß R ²	p	Standardisierter Koeffizient	p*
Phake Augen				
Model 1	0,033	< 0,001		
Alter (pro Jahr)			0,167	< 0,001
Geschlecht			0,069	0,001
Model 2	0,108	< 0,001		
Alter (pro Jahr)			0,167	< 0,001
Geschlecht			0,075	< 0,001
Auge			0,273	< 0,001
betroffen vs. gesund				
Model 3	0,145	< 0,001		
Alter (pro Jahr)			0,157	< 0,001
Geschlecht			0,074	< 0,001
Anzahl der Quadranten				
1 vs. 0			0,087	< 0,001
2 vs. 0			0,209	< 0,001
3 vs. 0			0,228	< 0,001
4 vs. 0			0,229	< 0,001
Pseudophake Augen				
Model 1	0,008	< 0,001		
Alter (pro Jahr)			0,057	0,011
Geschlecht			0,079	< 0,001
Model 2	0,060	< 0,001		
Alter (pro Jahr)			0,065	0,003
Geschlecht			0,082	< 0,001
Auge			0,228	< 0,001
Betroffen vs. gesund				
Model 3	0,094	< 0,001		
Alter (pro Jahr)			0,051	0,023
Geschlecht			0,082	< 0,001
Anzahl der Quadranten				
1 vs. 0			0,035	0,124
2 vs. 0			0,182	< 0,001
3 vs. 0			0,205	< 0,001
4 vs.0			0,223	< 0,001

Standardisierte Koeffizienten werden als allgemeines Maß der Effektgröße ohne Einheiten für den Vergleich der Einflussvariablen angegeben; n, Anzahl; R², standardisierter Koeffizient der multiplen Regression.

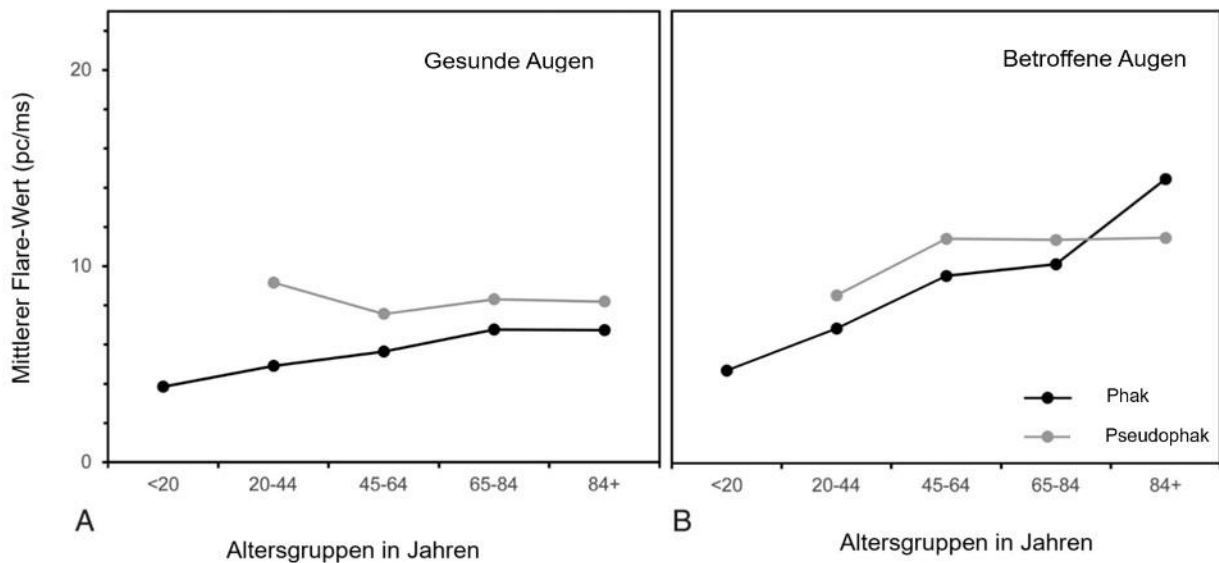


Abbildung 7: Geschätzte marginale Mittelwerte für den Flare-Wert bei gesunden und betroffenen Augen in verschiedenen Altersgruppen. Legende: Varianzanalyse, bereinigt für Geschlecht und Anzahl der Quadranten (getrennt für phake und pseudophake Augen). Modifiziert nach ²⁸

4.5. Zusammenfassung der Ergebnisse

Eine rhegmatogene Netzhautablösung trat häufiger bei Männern (65,8 %) als bei Frauen (34,2 %, $p < 0,001$), sowie häufiger in rechten (52 %) als in linken Augen (48 %, $p = 0,045$) auf. In phaken Augen betraf die primär rhegmatogene Netzhautablösung in der Regel weniger Quadranten und war seltener mit einem Makula-off-Status assoziiert als in pseudophaken Augen (48,4 % vs. 58,0 % Makula-off-Status 23 % vs. 31 % mit ≥ 3 betroffenen Quadranten, $p < 0,001$). Der Laser-Flare-Wert in betroffenen Augen war signifikant höher als in gesunden Augen ($12,6 \pm 15,2$ vs. $8,3 \pm 7,4$ pc/ms, $p < 0,001$).

Die Faktoren Alter, Geschlecht, Linsenstatus, das Vorhandensein einer primär rhegmatogenen Netzhautablösung sowie die Anzahl der betroffenen Quadranten wurden als unabhängige Einflussfaktoren für die Laser-Flare-Werte identifiziert. Der Bestimmungskoeffizient R^2 betrug 0,145 für phake und 0,094 für pseudophake Augen.

5. Diskussion

Im Rahmen der explorativen Analyse der PRIVENT-Studie wurde die bisher größte Kohorte von 2487 Augen mit rhegmatogener Netzhautablösung und einer vorliegenden standardisierten Laser-Flare-Photometrie untersucht. Ziel dieser Studie war es Erkenntnisse über die Zusammenhänge epidemiologischer und anatomischer Merkmale und dem Laser-Flare-Wert zu erlangen. Die Studie konnte bereits bekannte Erkenntnisse insbesondere zur Epidemiologie und demographischen Verteilung bestätigen, aber auch neue Zusammenhänge in Bezug auf die Schrankenstörung bei Ablatio retinae feststellen.

5.1. Epidemiologische und anatomische Merkmale bei rhegmatogener Netzhautablösung unabhängig vom Laser-Flare-Wert

Unsere Studie bestätigt ein erhöhtes Risiko für Männer an einer primär rhegmatogenen Netzhautablösung zu erkranken. In der Studie waren Männer mit einem Anteil von 66 % der Gesamtkohorte häufiger betroffen als Frauen (34 %). Dies entspricht in ähnlicher Weise den erhobenen Daten von Hajari et al. (Männer 60 %, Frauen 40 %) ²⁷ und van de Put et al. (Männer 56,7 %, Frauen 43,3 %) ¹²⁰.

Frühere Autoren vermuteten, dass traumatische Netzhautablösungen ein Grund für die erhöhte Ablatorate bei Männern sein könnten ¹²¹. Dies ließ sich jedoch nicht bestätigen, vor allem weil traumatische Netzhautablösungen im Allgemeinen eher selten vorkommen und okulare Traumata nur in einer geringen Anzahl der Fälle eine Ablatio verursachen ¹²⁰. Auch unsere Studie zeigt, dass die erhöhte Inzidenz bei Männern nicht (nur) mit traumatischen Ereignissen zusammenhängen kann, da Patienten mit einer traumatischen Ablatio aus der PRIVENT-Studie ausgeschlossen wurden.

Eine wahrscheinlichere Ursache für die höhere Inzidenz bei Männern ist die Tendenz zu einer hohen Myopie mit einer größeren Achsenlänge ¹²² des Auges und der Verschiebung des hinteren Randes der Glaskörperbasis ^{29,123} im Vergleich zu Frauen. Die symptomatische hintere Glaskörperabhebung tritt zwar häufiger bei Frauen auf ^{120,124,125}, geht bei Männern dafür aber häufiger mit einem Netzhautriss einher ¹²⁶. Dies könnte demnach eine der Ursachen sein, weshalb Männer häufiger betroffen sind als Frauen.

Auch Ferrara et al. beschäftigten sich mit dem Einfluss des Geschlechts auf das Auftreten der primär rhegmatogenen Netzhautablösung. Die Annahme, dass Männer häufiger betroffen sind, weil sie später als Frauen ärztliche Hilfe aufsuchen, konnte in einer großen Studie ¹²⁷ widerlegt werden. In dieser Studie ist auch zu sehen, dass das Ausmaß der Ablatio bei Männern häufig umfangreicher ist als bei Frauen. Man sah beispielsweise, dass die rhegmatogene Ablatio bei Männern eher mit einer fovealen Beteiligung sowie Dialysen und

Riesenrissen einhergeht. Auch die Anzahl und die Größe der Netzhautrisse überwog bei Männern. Diese Erkenntnisse lassen neben der höheren Neigung zur Myopie auf weitere anatomische und möglicherweise auch genetische Unterschiede schließen, wie etwa eine geringere Netzhautadhäsion an das retinale Pigmentepithel bei Männern ¹²⁷.

Das vermehrte Auftreten einer rhegmatogenen Netzhautablösung im rechten Auge konnte durch unsere Studie ebenfalls bestätigt werden. In 52 % der Fälle war das rechte Auge betroffen und in 48 % das linke Auge ²⁸. Vorherige Studien von Hajari et al. zeigten passend dazu eine Verteilung von 53 % auf das rechte und 47 % auf das linke Auge ²⁷. Die Ursachen sind nicht abschließend untersucht und es lassen sich nur Vermutungen anstellen. Eine Studie von Cheng et al. ¹²⁸ zeigte, dass möglicherweise die Dominanz eines Auges Einfluss auf das Auftreten einer Netzhautablösung haben könnte. Das rechte Auge war mit 63,6 % häufiger dominant als das linke Auge (36,4 %). In der Studie sah man, dass dominante Augen von Patienten mit ausgeprägter Anisometropie eine höhere Myopie und eine größere axiale Länge aufwiesen als nicht-dominante Augen. Die Achsenlänge und die Anatomie des hinteren Randes der Glaskörperbasis scheinen sich jedoch bei rechten und linken Augen ohne (ausgeprägte) Anisometropie nicht zu unterscheiden ^{122,123,128}. Das könnte darauf hindeuten, dass es Unterschiede in der vitreoretinalen Adhäsion gibt, die entweder genetisch bedingt sind oder auf funktionelle Faktoren, wie sakkadische Blickbewegungen des dominanten Auges mit vitreoretinaler Traktion zurückzuführen sind ¹²⁷.

Auch die in unserer Studie festgestellte Altersverteilung entspricht den vorhandenen Daten von Hajari et al. ²⁷. Sowohl Männer als auch Frauen erkrankten meist zwischen dem 60. und 69. Lebensjahr an einer primär rhegmatogenen Netzhautablösung ²⁸. In unserer Kohorte scheint zwar auf Grund der Einschlusskriterien der PRIVENT-Studie die Gruppe der 70- bis 79-jährigen Patienten unterrepräsentiert gewesen zu sein, dennoch deckt sich die Altersverteilung mit den Daten aus der vorhandenen Literatur. Dieser Selektionsbias ergibt sich wahrscheinlich daraus, dass in der PRIVENT-Studie Patienten ausgeschlossen wurden, die eine gleichzeitige Vitrektomie und Kataraktoperation erhalten sollten.

Eine Erklärung für den Altersgipfel von 60 – 69 Jahren in dieser und anderen Studien könnte die gleichzeitig erhöhte Inzidenz einer hinteren Glaskörperabhebung innerhalb dieser Altersspanne sein. Die ausgeprägte Korrelation zwischen einer hinteren Glaskörperabhebung und primär rhegmatogener Netzhautablösung wurde in der Literatur bereits beschrieben und ist bei phaken Augen besonders stark ausgeprägt ^{120,129-131}. Pathophysiologisch erklärt sich dieser Zusammenhang durch das gehäufte Vorhandensein von hufeisenförmigen Rissen am zentralen Rand der Glaskörperbasis ^{126,132}. Da die hintere Glaskörperabhebung bei Personen

unter 50 Jahren seltener auftritt, erklärt dies im Umkehrschluss auch, wieso jüngere Patienten weniger häufig an einer rhegmatogenen Netzhautablösung leiden ¹²⁰.

Ein zweiter Altersgipfel wird bei 80–89-Jährigen beobachtet und kann auf eine höhere Inzidenz von Kataraktoperationen in diesem Alter zurückgeführt werden ¹³³. In unserer Analyse war diese Altersgruppe allerdings ebenfalls nur in geringer Anzahl vertreten.

Die Inzidenz der primär rhegmatogenen Netzhautablösung liegt zwischen 6,3 und 17,9 Fälle pro 100.000 Einwohner ²⁵. Aktuelle systematische Übersichtsarbeiten beobachteten jedoch eine steigende Inzidenz der rhegmatogenen Netzhautablösung, sowohl in Europa als auch weltweit ¹³⁴, was u.a. auf die immer häufiger durchgeführte Kataraktchirurgie zurückgeführt wird ¹³⁵. Nielsen et al. beobachteten, dass die Inzidenz in Europa sowohl bei Männern als auch bei Frauen, sowie in den Altersgruppen über und unter 50 Jahren zunahm. Am stärksten nahm sie allerdings in der Gruppe der Männer > 50 Jahre zu ¹³⁵.

Im Allgemeinen gibt es aber nur wenige groß angelegte Untersuchungen zur Inzidenz rhegmatogener Netzhautablösungen. In Schweden und Dänemark werden klinische Register geführt, in denen alle Patienten mit rhegmatogener Netzhautablösung dokumentiert sind. Andere europäische Länder führen solche Register nicht und daher können epidemiologische Daten nur aus den vorhandenen Studien gewonnen werden. Groß angelegte europäische Register könnten die Inzidenz und Prävalenz und in der Folge möglicherweise auch die Ursachen der rhegmatogenen Netzhautablösung besser verständlich machen ¹³³.

5.2. Zusammenhänge zwischen dem Flare-Wert und anatomischen sowie epidemiologischen Merkmalen bei rhegmatogener Netzhautablösung

In unserer Studie fanden wir fünf unabhängige Einflussfaktoren auf den Laser-Flare-Wert. Diese sind das Alter, das Geschlecht, der Linsenstatus, das Vorhandensein einer primär rhegmatogenen Netzhautablösung und die Anzahl der betroffenen Quadranten. Damit bestätigten wir einige in der Literatur bereits beschriebene Einflussfaktoren, konnten aber auch neue Faktoren identifizieren.

Wir fanden heraus, dass der Laser-Flare-Wert in Augen mit primär rhegmatogener Netzhautablösung mit zunehmendem Alter signifikant ansteigt, diese Korrelation war bei phaken Augen deutlicher als bei pseudophaken Augen ²⁸.

Auch Schröder et al. ¹⁰⁸ konnten einen Anstieg des Flare-Wertes in gesunden Augen mit steigendem Alter feststellen. Bei Augen mit rhegmatogener Netzhautablösung zeigte sich in ihrer Studie jedoch kein signifikanter Anstieg. Schöneberger et al. ¹³⁶ beobachteten in ihrer Studie keinen signifikanten Einfluss von Alter oder Geschlecht auf den Flare-Wert. Allerdings

konnten sie, genauso wie Schröder et al.¹⁰⁸, Menghesha et al.¹³⁷ und wie in der vorliegenden Studie zeigen, dass der Laser-Flare-Wert mit der Anzahl der betroffenen Quadranten signifikant ansteigt.

Da es mit steigendem Alter häufig zu einer Trübung der natürlichen Linse kommt, erscheint dies als plausible Ursache für die altersbedingte Zunahme des Flare-Werts in phaken Augen. Gleichzeitig erklärt es den geringeren Anstieg des Flare-Werts in pseudophaken Augen mit künstlicher Intraokularlinse, welche mit der Zeit nicht eintrübt. Diesen Anstieg des Flare-Werts mit zunehmendem Alter in phaken Augen beobachteten auch Schöneberger et al.¹³⁸.

Außerdem wissen wir, dass die Barriere-Funktion der Blut-Retina-Schranke im Laufe der Zeit abnimmt, sodass vermehrt Zellen und Proteine in die Vorderkammer des Auges gelangen können. Dies erklärt warum wir auch einen leichten Anstieg des Flare-Werts in pseudophaken Augen mit zunehmendem Alter sehen können¹³⁹.

Da der Laser-Flare-Wert bei Ablatio mit der Anzahl der betroffenen Quadranten signifikant ansteigt, bestätigt dies erneut, dass eine primär rhegmatogene Netzhautablösung zu einer Störung der Blut-Retina-Schranke führt und das Ausmaß der Schrankenstörung mit dem Ausmaß der Netzhautablösung korreliert. Die Blut-Retina-Schranke verliert dabei ihre Integrität, sodass es zur Diffusion von Flüssigkeit und Proteinen in die vordere Augenkammer kommt. Man vermutet außerdem, dass eine Netzhautablösung den Kammerwasserabfluss und somit auch den Abfluss von Proteinen reduziert. Beides führt in der Folge zu einem erhöhten Laser-Flare-Wert¹³⁶.

Genauso wie Menghesha et al.¹³⁷ und Schöneberger et al.¹³⁸ beobachteten auch wir, dass der Laser-Flare-Wert in pseudophaken Augen mit rhegmatogener Netzhautablösung signifikant höher ist als in phaken Augen mit rhegmatogener Netzhautablösung. Im Gegensatz dazu berichteten Schröder et al.¹⁰⁸, dass der Laser-Flare-Wert bei phaken Augen höher ist als bei pseudophaken Augen mit und ohne primär rhegmatogene Netzhautablösung. Diese Unstimmigkeiten deuten darauf hin, dass die Pathogenese und die Ursachen noch nicht vollständig bekannt und untersucht sind.

Eine mögliche Ursache für die erhöhten Flare-Werte bei Pseudophakie könnte die vorherige Kataraktoperation sein, auch wenn eine solche Kataraktoperation vor weniger als 3 Monaten ein Ausschlusskriterium für die PRIVENT-Studie darstellte. Studien von Miyake et al. beschrieben eine deutlich längere Dauer der Barriere-Störung der Blut-Retina-Schranke nach Kataraktoperation als die ursprünglich angenommenen 3 Monate. Zudem beobachteten sie einen vermehrten Fluss von Proteinen vom Glaskörperraum in die Vorderkammer des Auges bei Pseudophakie. Mittels Glaskörper-Fluorophotometrie zeigten sie, dass die Störung der Blut-Retina-Schranke auch von der Operationsmethode (intrakapsuläre und extrakapsuläre Kataraktextraktion) und dem Alter abhängt^{137,140,141}. Die Pseudophakie scheint also eine

vermehrte Durchlässigkeit des Linsen-Iris-Diaphragmas zu verursachen und beeinträchtigt die Blut-Kammerwasser-Schranke ¹⁴².

Auch andere operative Eingriffe, wie Hornhauttransplantationen und die refraktive Hornhautchirurgie können den Laser-Flare-Wert beeinflussen. Postoperativ erhöht sich der Flare-Wert nach solchen Eingriffen und man nimmt an, dass er nach etwa 3 Monaten wieder auf das Ausgangsniveau absinkt ^{50,143,144}.

Besonders im Rahmen der proliferativen Vitreoretinopathie hatte man lange die Annahme, dass die Messung des Laser-Flare-Werts ein geeignetes Mittel sei, um das Risiko einer PVR nach operativer Netzhautchirurgie vorherzusagen. In der Literatur findet man hierzu jedoch widersprüchliche Aussagen. Schröder et al. und Hoerster et al. konnten einen Laser-Flare-Wert von > 15 pc/ms als prädiktiven Faktor für die Entstehung einer PVR in Augen mit rhegmatogener Netzhautablösung ausmachen. Das PVR-Risiko zeigte sich bei diesen Werten als 16-fach erhöht. Die Odds Ratio für die Entwicklung der PVR lag bei 30,7 ($p = 0,0001$) mit einer Sensitivität von 80 % und einer Spezifität von 79 % ¹¹⁰. Conart et al. bestätigten diese Ergebnisse. In der Studie von Mulder et al. und in der PRIVENT Studie ließen sich diese Erkenntnisse jedoch nicht reproduzieren, sodass weitere Studien zu diesem Thema notwendig erscheinen ^{50,105,108-110,145}, um prognostische Aussagen zur PVR treffen zu können ^{50,52}.

5.3. Bisher unbekannte unabhängige Einflussfaktoren auf den Laser-Flare-Wert

Eine neue Erkenntnis, die in der Literatur bisher nicht beschrieben wurde und die wir in unserer 2487 Patienten umfassenden Kohorte gewinnen konnten, betrifft phake Augen. In unserer Studie waren 52 % der Augen mit primär rhegmatogener Netzhautablösung phak, während 48 % pseudophak waren. Die rhegmatogene Netzhautablösung in phaken Augen war signifikant seltener mit einem Makula-off-Status assoziiert und auch die Anzahl der abgelösten Quadranten war geringer als bei pseudophaken Augen ($p < 0,001$) ²⁸.

Die Ursachen dafür, dass pseudophake Augen eher mit einem Makula-off-Status oder mehreren betroffenen Quadranten assoziiert sind, könnten iatrogene Folgen der Kataraktoperation sein. Nach dem Einsetzen einer Kunstlinse kommt es gehäuft zu einer hinteren Glaskörperabhebung ¹⁴⁶ sowie zu Glaskörperveränderungen mit vermehrter anteriorer Beweglichkeit ^{147,148}. Durch diesen vermehrten Zug auf die Netzhaut kommt es eher zu Netzhautablösungen mit Beteiligung mehrerer Quadranten und der Makula.

Zudem fanden wir in unserer Studie erstmals heraus, dass das Geschlecht einen Einfluss auf den Laser-Flare-Wert zu haben scheint. Wir sahen, dass die Männer in unserer Kohorte mit rhegmatogener Netzhautablösung höhere Laser-Flare-Werte aufwiesen als die Frauen mit rhegmatogener Netzhautablösung. Die einzige Ausnahme zeigte sich in der Untergruppe der

Netzhautablösungen mit vier betroffenen Quadranten, dort war der Laser-Flare-Wert bei Frauen höher als bei Männern ²⁸. Die Ursache hierfür ist nicht bekannt. Grabner et al. konnten 1978 keinen Unterschied für die Durchlässigkeit von verschiedenen Proteinen in der Blut-Retina-Schranke von Männern und Frauen feststellen ¹³⁹. Eine mögliche Ursache für erhöhte Flare-Werte bei Männern könnte man darin vermuten, dass das Ausmaß der Netzhautablösung bei Männern tendenziell umfangreicher ist als bei Frauen ¹²⁷. Diese Hypothese erklärt jedoch nicht, wieso die Männer in unserer Kohorte in fast allen Untergruppen (1-3 betroffene Quadranten) höhere Flare-Werte aufwiesen als die Frauen, die das gleiche Ausmaß der Netzhautablösung zeigten.

Aus der Erkenntnis, dass Männer im Durchschnitt höhere Flare-Werte aufweisen als Frauen, lässt sich auch die Frage ableiten, ob Männer möglicherweise ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer PVR haben. In der PRIVENT-Studie war die Häufigkeit von PVR bei Männern (12 %) und Frauen (11 %) zwar fast gleich verteilt ¹⁰⁵, es wäre aber interessant herauszufinden, ob sich dies auch in noch größeren Kohorten bestätigt. Sollte sich zeigen, dass Männer häufiger an PVR erkranken als Frauen, müssten mögliche Ursachen dafür untersucht werden.

Diese neue Erkenntnis über den Einfluss des männlichen Geschlechts auf den Laser-Flare-Wert könnte auch im Zusammenhang mit der Häufung von rhegmatogenen Netzhautablösungen bei Männern stehen. Hierzu lassen sich bisher in der Literatur keine eindeutigen Beobachtungen finden. Es sollten also weitere Studien durchgeführt werden, um die Reproduzierbarkeit unserer Ergebnisse zu überprüfen.

Da unsere Kohorte mit 2487 Patienten deutlich größer war als vorherige Studienpopulationen war es uns möglich neue, bisher unbekannte Einflussfaktoren auf den Flare-Wert zu identifizieren. Nichtsdestotrotz scheint es noch weitere Einflussfaktoren auf den Laser-Flare-Wert zu geben, die wir bisher nicht identifizieren konnten. Die analysierten Modelle lieferten nur ein geringes Bestimmtheitsmaß mit einem R^2 -Wert von 0,145 für phake und 0,094 für pseudophake Augen. Aufgrund des niedrigen R^2 -Werts ($< 0,2$) ist die Aussagekraft über die Abhängigkeit der Zielvariable (Flare-Wert) der Modelle in beiden Fällen recht begrenzt. Das bedeutet, dass der Laser-Flare-Wert vermutlich zusätzlich durch andere Einflussfaktoren bestimmt wird, welche in diesen Modellen nicht abgebildet sind. Hierin könnte auch begründet liegen, wieso sich der Laser-Flare-Wert in Studien wie der PRIVENT-Studie nicht als verlässlicher Vorhersagewert für die Entwicklung einer PVR erwiesen hat ^{105,145}.

Als weitere Einflussfaktoren, neben okulären Entzündungen und der Dauer der bestehenden primären rhegmatogenen Netzhautablösung ¹³⁷, kommen auch folgende Faktoren in Betracht: Refraktionsfehler, die Lage der Ablatio (inferior oder superior), Nikotinabusus, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, das Pseudoexfoliationssyndrom (systemische Erkrankung mit

Ablagerung von Proteinen im vorderen Augenabschnitt), die ethnische Herkunft oder andere lokale und systemische Grunderkrankungen ²⁸.

Bisher gibt es nur wenige Studien, die die Laser-Flare-Photometrie in Augen mit rhegmatogener Netzhautablösung untersucht haben ^{105,108,110,145,149,150}. Zukünftige Studien sollten darauf abzielen, weitere bislang unbekannte Einflussfaktoren zu identifizieren, um die prädiktive Bedeutung des Laser-Flare-Werts besser einordnen zu können. Dies könnte Aufschluss darüber geben, ob ein erhöhter präoperativer Laser-Flare-Wert (und ein gewisser Cut-off-Wert) wirklich ein erhöhtes Risiko darstellt an einer PVR zu erkranken. Und ob Einflussfaktoren auf den Flare-Wert gleichzeitig auch Risikofaktoren für eine PVR darstellen. Sollten die Einflussfaktoren vollständig verstanden sein und sich die Hypothese eines erhöhten PVR-Risikos bestätigen, könnten daraus gezielte Behandlungsmethoden abgeleitet werden. Zudem könnten Hochrisiko-Patienten bereits präoperativ identifiziert und präventiv behandelt werden. Um diese Pathomechanismen im Allgemeinen besser zu verstehen, wäre auch der postoperative Verlauf der Laser-Flare-Werte in Zusammenhang mit anatomischen Merkmalen und der Entstehung einer PVR ein interessantes Forschungsgebiet.

Die Chirurgie stellt bislang die primäre Behandlungsmethode dar, könnte jedoch durch eine gezielte Pharmakotherapie ergänzt werden, die direkt auf die identifizierten Einflussfaktoren abzielt. Hierzu müssen Medikamente untersucht werden, die Wachstumsfaktoren beeinflussen und Entzündungen sowie Proliferationen eindämmen. Ein medikamentöser Ansatz dafür ist die Therapie der Blut-Retina-Schrankenstörung und der damit einhergehenden Folgen (PVR, Neovaskularisation). Eine aktuelle Übersichtsarbeit von Fu et al. ¹⁵¹ beschäftigte sich mit dem Pathomechanismus der Blut-Retina-Schrankenstörung und der Rolle der Mikroglia. Mikroglia dienen als Makrophagen der Retina. Bei retinalen Erkrankungen wie z.B. der rhegmatogenen Netzhautablösung oder der PVR setzen sie Entzündungsfaktoren und Chemokine frei. Damit stoßen sie die Neovaskularisation und die Einwanderung von Entzündungszellen und Pigmentepithelzellen in den Glaskörper an. Dies kann zu irreversiblen Schäden der Schrankenfunktion und zum Untergang von retinalen Neuronen führen. Zhou et al. ¹⁵² zeigten, dass eine Umwandlung von proinflammatorischen Mikroglia zu antiinflammatorischen Mikroglia möglich ist und Neovaskularisationen dadurch reduziert werden können. Wenn dadurch auch die Ausschüttung von Chemokinen und Entzündungsfaktoren, und somit die Entstehung von traktiven retinalen Membranen reduziert oder verhindert werden kann, könnte dies auch einen Therapieansatz für die PVR darstellen. Hierzu wären weitere zielgerichtete experimentelle und randomisiert kontrollierte Studien mit großen Kohorten nötig.

5.4. Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass wir in unserer Studie fünf unabhängige Einflussfaktoren auf die Laser-Flare-Photometrie herausstellen konnten. Diese Faktoren sind das Alter, das Geschlecht, der Linsenstatus, das Vorhandensein einer primär rhegmatogenen Netzhautablösung und die Anzahl der betroffenen Quadranten.

Darüber hinaus konnten wir bereits veröffentlichte epidemiologische und anatomische Daten über die Verteilung der rhegmatogenen Netzhautablösung bestätigen. Rhegmatogene Netzhautablösungen traten häufiger bei Männern als bei Frauen und öfter im rechten als im linken Auge auf. Phake Ablationen waren signifikant seltener mit einem Makula-off-Status assoziiert, und die Anzahl der abgelösten Quadranten war in phaken Augen geringer als in pseudophaken Augen. Es scheinen darüber hinaus aber noch weitere Einflussfaktoren zu existieren, die bislang noch nicht beschrieben wurden.

Um die Bedeutung des Laser-Flare-Werts im Rahmen der primär rhegmatogenen Netzhautablösung besser zu verstehen und daraus therapeutische Konsequenzen für die Behandlung der proliferativen Vitreoretinopathie ziehen zu können, sind weitere experimentelle und klinische Studien erforderlich.

6. Literaturverzeichnis

1. Lüllmann-Rauch R, Paulsen F. Auge. In: Taschenlehrbuch Histologie. 4. Auflage ed. Stuttgart: Thieme; 2012; S. 601-628.
2. Welsch U, Kummer W, Deller T. Das Auge. In: Lehrbuch Histologie. 4. Auflage ed. München: Elsevier; 2014.
3. Lang GK, Esser J, Gareis O, Lang GE, Recker D, Spraul CW, Wagner P. Augenheilkunde. 4. Auflage ed. Stuttgart: Thieme; 2014.
4. Grehn F. Augenheilkunde. 31. überarbeitete Auflage ed. Heidelberg: Springer 2008.
5. Streilein JW. Anterior chamber associated immune deviation: the privilege of immunity in the eye. *Survey of ophthalmology* 1990; **35**(1): 67-73.
6. Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. Das Auge. In: Bear MF, Connors BW, Paradiso MA, Engel AK, eds. Neurowissenschaften: Ein grundlegendes Lehrbuch für Biologie, Medizin und Psychologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018: 309-47.
7. Sachsenweger M, Klauß V, Nasemann J, Ugi I. Duale Reihe Augenheilkunde. 3. Auflage ed. Stuttgart: Thieme; 2003.
8. Schlote T, Grüb M, Mielke J, Rohrbach JM, Gelissen F, Holland D, Schneider U, Walter H-S, Weckerle P. Linse. In: Schlote T, Grüb M, Mielke J, Rohrbach JM, eds. Taschenatlas Augenheilkunde. 1. Auflage ed: Georg Thieme Verlag KG; 2004.
9. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker KH. 5.14 Netzhaut (Retina). In: Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker KH, eds. Prometheus LernAtlas - Kopf, Hals und Neuroanatomie. 6. Auflage ed: Georg Thieme Verlag KG; 2022.
10. Klinke R, Pape HC, Silbernagel S. Physiologie. 5. Auflage ed. Stuttgart: Thieme; 2005.
11. Gundersen D, Powell SK, Rodriguez-Boulan E. Apical polarization of N-CAM in retinal pigment epithelium is dependent on contact with the neural retina. *J Cell Biol* 1993; **121**(2): 335-43.
12. Shukla UV, Gupta A, Tripathy K. Exudative Retinal Detachment. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.
13. Idrees S, Sridhar J, Kuriyan AE. Proliferative Vitreoretinopathy: A Review. *Int Ophthalmol Clin* 2019; **59**(1): 221-40.
14. Chang CJ, Lai WW, Edward DP, Tso MO. Apoptotic photoreceptor cell death after traumatic retinal detachment in humans. *Arch Ophthalmol* 1995; **113**(7): 880-6.
15. Cook B, Lewis GP, Fisher SK, Adler R. Apoptotic photoreceptor degeneration in experimental retinal detachment. *Investigative ophthalmology & visual science* 1995; **36**(6): 990-6.
16. Blair K, Czyz CN. Retinal Detachment. StatPearls. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Craig Czyz declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.
17. Kang HK, Luff AJ. Management of retinal detachment: a guide for non-ophthalmologists. *Bmj* 2008; **336**(7655): 1235-40.
18. Schlote T, Grüb M, Mielke J, Rohrbach JM, Gelissen F, Holland D, Schneider U, Walter H-S, Weckerle P. Netzhautablösung. In: Schlote T, Grüb M, Mielke J, Rohrbach JM, eds. Taschenatlas Augenheilkunde. 1. Auflage ed: Georg Thieme Verlag KG; 2004.
19. Schiefer U, Pätzold J, Dannheim F. Konventionelle Perimetrie: Teil I: Einführung — Grundbegriffe. *Der Ophthalmologe* 2005; **102**(6): 627-46.
20. Snellen H. PWvdW. Probebuchstaben zur Bestimmung der Sehschärfe. Utrecht; 1862.
21. Lang GE, Lang GK. Untersuchung mit dem Augenspiegel (Ophthalmoskopie/Funduskopie). In: Lang GK, Lang SJ, eds. Augenheilkunde. 7., überarbeitete Auflage ed: Georg Thieme Verlag KG; 2024.
22. Lang GE, Lang GK. Netzhaut (Retina). In: Lang GK, Lang SJ, eds. Augenheilkunde. 7., überarbeitete Auflage ed: Georg Thieme Verlag KG; 2024.

23. Burk A, Burk R. Optische Kohärenztomografie (Optical Coherence Tomography, OCT). In: Burk A, Burk R, eds. Checkliste Augenheilkunde. 7., vollständig überarbeitete Auflage ed: Georg Thieme Verlag KG; 2023.
 24. Burk A, Burk R. Prinzip der Spaltlampen-(SPL-)Untersuchung. In: Burk A, Burk R, eds. Checkliste Augenheilkunde. 7., vollständig überarbeitete Auflage ed: Georg Thieme Verlag KG; 2023.
 25. Mitry D, Charteris DG, Fleck BW, Campbell H, Singh J. The epidemiology of rhegmatogenous retinal detachment: geographical variation and clinical associations. *The British journal of ophthalmology* 2010; **94**(6): 678-84.
 26. Radeck V, Helbig H, Maerker D, Gamulescu MA, Prahs P, Barth T. Rhegmatogenous retinal detachment repair-does age, sex, and lens status make a difference? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2022; **260**(10): 3197-204.
 27. Hajari JN, Bjerrum SS, Christensen U, Kiilgaard JF, Bek T, la Cour M. A nationwide study on the incidence of rhegmatogenous retinal detachment in Denmark, with emphasis on the risk of the fellow eye. *Retina (Philadelphia, Pa)* 2014; **34**(8): 1658-65.
 28. Gietzelt C, Hoerster R, Schiller P, Hermann S, Kraus D, Holz FG, Guthoff R, Agostini H, Spitzer MS, Wiedemann P, Lommatzsch A, Boden KT, Bartz-Schmidt U, Bemme S, Tamm S, Maier M, Roider J, Kirchhof B, Fauser S, Schaub F. LASER FLARE PHOTOMETRY IN PRIMARY RHEGMATOGENOUS RETINAL DETACHMENT: An Evaluation of 2,487 Cases. *Retina (Philadelphia, Pa)* 2024; **44**(5): 764-73.
 29. Mitry D, Tuft S, McLeod D, Charteris DG. Laterality and gender imbalances in retinal detachment. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011; **249**(7): 1109-10.
 30. Feltgen N, Walter P. Rissbedingte Netzhautablösung – ein ophthalmologischer Notfall. *Dtsch Arztebl International* 2014; **111**(1-2): 12-22.
 31. Lang GE, Lang GK. Netzhautablösung (Amotio retinae, Ablatio retinae). In: Lang GK, Lang SJ, eds. Augenheilkunde. 7., überarbeitete Auflage ed: Georg Thieme Verlag KG; 2024.
 32. Schick T, Heimann H, Schaub F. Netzhautablösung – Teil 1. *Augen-u2d* 2020; **10**(04): 339-51.
 33. Heimann H, Jandek C, Lommatzsch AP. Netzhautablösung. In: Kellner U, Heimann H, Wachtlin J, Lommatzsch AP, eds. Atlas des Augenhintergrundes. 2., vollständig überarbeitete Auflage ed: Georg Thieme Verlag KG; 2020.
 34. Ziemssen F, Lagreze W, Voykov B. [Secondary diseases in high myopia]. *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft* 2017; **114**(1): 30-43.
 35. Amer R, Nalci H, Yalçındağ N. Exudative retinal detachment. *Survey of ophthalmology* 2017; **62**(6): 723-69.
 36. Cunha-Vaz JG. The blood-retinal barriers. *Doc Ophthalmol* 1976; **41**(2): 287-327.
 37. Anderson JM, Van Itallie CM. Tight junctions and the molecular basis for regulation of paracellular permeability. *Am J Physiol* 1995; **269**(4 Pt 1): G467-75.
 38. Kirchhof B, Oh KT, Hartnett EM, Landers III MB. Pathogenetic mechanisms of retinal detachment. *Retina (Philadelphia, Pa)*; **3**: 1617-21.
 39. Kirkby GR, Chignell AH. Shifting subretinal fluid in rhegmatogenous retinal detachment. *The British journal of ophthalmology* 1985; **69**(9): 654-5.
 40. Mishra C, Tripathy K. Retinal Traction Detachment. StatPearls. [Updated 2023 Aug 25]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. : StatPearls Publishing
- Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.
41. Cunha-Vaz J, Bernardes R, Lobo C. Blood-retinal barrier. *Eur J Ophthalmol* 2011; **21 Suppl 6**: S3-9.
 42. Aijaz S, Balda MS, Matter K. Tight junctions: molecular architecture and function. *Int Rev Cytol* 2006; **248**: 261-98.
 43. Marmor MF. Control of subretinal fluid: experimental and clinical studies. *Eye (London, England)* 1990; **4 (Pt 2)**: 340-4.
 44. Campbell M, Humphries P. The blood-retina barrier: tight junctions and barrier modulation. *Adv Exp Med Biol* 2012; **763**: 70-84.

45. Gupta A, Tripathy K. Central Serous Chorioretinopathy. StatPearls. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Koushik Tripathy declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.
46. Klaassen I, Van Noorden CJ, Schlingemann RO. Molecular basis of the inner blood-retinal barrier and its breakdown in diabetic macular edema and other pathological conditions. *Prog Retin Eye Res* 2013; **34**: 19-48.
47. Díaz-Coránguez M, Ramos C, Antonetti DA. The inner blood-retinal barrier: Cellular basis and development. *Vision Res* 2017; **139**: 123-37.
48. Frey T, Antonetti DA. Alterations to the blood-retinal barrier in diabetes: cytokines and reactive oxygen species. *Antioxid Redox Signal* 2011; **15**(5): 1271-84.
49. Cunha-Vaz J. Mechanisms of Retinal Fluid Accumulation and Blood-Retinal Barrier Breakdown. *Dev Ophthalmol* 2017; **58**: 11-20.
50. Schöneberger V, Menghesha L, Feltgen N, Fuchsluger TA, Cursiefen C, Schaub F. Relevanz der Laser-Flare-Photometrie bei retinalen Pathologien. *KliMo* 2023; **240**(05): 669-76.
51. Schaub F, Fauser S, Kirchhof B, Witte A, Horster R. [Laser flare photometry for identification of high-risk patients for proliferative vitreoretinopathy]. *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft* 2018; **115**(12): 1079-83.
52. Sawa M. Laser flare-cell photometer: principle and significance in clinical and basic ophthalmology. *Jpn J Ophthalmol* 2017; **61**(1): 21-42.
53. Wiedemann P, Bringmann A. [Proliferative Vitreoretinopathy]. *Klin Monbl Augenheilkd* 2016; **233**(9): 1012-5.
54. Lang GE. Proliferative Vitreoretinopathie (PVR). In: Lang GK, Lang GE, eds. *Augenheilkunde essentials*. 1. Auflage ed: Georg Thieme Verlag KG; 2015.
55. Sadaka A, Giuliari GP. Proliferative vitreoretinopathy: current and emerging treatments. *Clinical ophthalmology (Auckland, NZ)* 2012; **6**: 1325-33.
56. Mietz H, Heimann K. Onset and recurrence of proliferative vitreoretinopathy in various vitreoretinal disease. *The British journal of ophthalmology* 1995; **79**(10): 874-7.
57. Weller M, Wiedemann P, Heimann K. Proliferative vitreoretinopathy--is it anything more than wound healing at the wrong place? *International ophthalmology* 1990; **14**(2): 105-17.
58. Vinros SA, Campochiaro PA, Conway BP. Ultrastructural and electron-immunocytochemical characterization of cells in epiretinal membranes. *Investigative ophthalmology & visual science* 1990; **31**(1): 14-28.
59. Wiedemann P. Growth factors in retinal diseases: proliferative vitreoretinopathy, proliferative diabetic retinopathy, and retinal degeneration. *Survey of ophthalmology* 1992; **36**(5): 373-84.
60. Moysidis SN, Thanos A, Vavvas DG. Mechanisms of Inflammation in Proliferative Vitreoretinopathy: From Bench to Bedside. 2012; **2012**: 1-11.
61. Nagasaki H, Shinagawa K, Mochizuki M. Risk factors for proliferative vitreoretinopathy. *Prog Retin Eye Res* 1998; **17**(1): 77-98.
62. Ricker LJ, Kessels AG, de Jager W, Hendrikse F, Kijlstra A, la Heij EC. Prediction of proliferative vitreoretinopathy after retinal detachment surgery: potential of biomarker profiling. *American journal of ophthalmology* 2012; **154**(2): 347-54.e2.
63. Kon CH, Asaria RH, Ocleston NL, Khaw PT, Aylward GW. Risk factors for proliferative vitreoretinopathy after primary vitrectomy: a prospective study. *The British journal of ophthalmology* 2000; **84**(5): 506-11.
64. The classification of retinal detachment with proliferative vitreoretinopathy. *Ophthalmology* 1983; **90**(2): 121-5.
65. Di Lauro S, Kadhim MR, Charteris DG, Pastor JC. Classifications for Proliferative Vitreoretinopathy (PVR): An Analysis of Their Use in Publications over the Last 15 Years. *Journal of Ophthalmology* 2016; **2016**: 1-6.
66. Mitry D, Singh J, Yorston D, Siddiqui MA, Wright A, Fleck BW, Campbell H, Charteris DG. The predisposing pathology and clinical characteristics in the Scottish retinal detachment study. *Ophthalmology* 2011; **118**(7): 1429-34.

67. Pastor JC, de la Rua ER, Martin F. Proliferative vitreoretinopathy: risk factors and pathobiology. *Prog Retin Eye Res* 2002; **21**(1): 127-44.
68. Yoshino Y, Ideta H, Nagasaki H, Uemura A. Comparative study of clinical factors predisposing patients to proliferative vitreoretinopathy. *Retina (Philadelphia, Pa)* 1989; **9**(2): 97-100.
69. Cowley M, Conway BP, Campochiaro PA, Kaiser D, Gaskin H. Clinical risk factors for proliferative vitreoretinopathy. *Arch Ophthalmol* 1989; **107**(8): 1147-51.
70. Girard P, Mimoun G, Karpouzas I, Montefiore G. Clinical risk factors for proliferative vitreoretinopathy after retinal detachment surgery. *Retina (Philadelphia, Pa)* 1994; **14**(5): 417-24.
71. Tanaka F, Emi K, Danjo S. [Choroidal detachment associated with rhegmatogenous retinal detachment and aqueous flare]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1991; **95**(11): 1129-34.
72. Wubben TJ, Besirli CG, Zacks DN. Pharmacotherapies for Retinal Detachment. *Ophthalmology* 2016; **123**(7): 1553-62.
73. Schaub F, Schick T. Netzhautablösung – Teil 2. *KliMo* 2021; **238**(01): 97-111.
74. Rosengren B. ÜBER DIE BEHANDLUNG DER NETZHAUTABLÖSUNG MITTELST DIATHERMIE UND LUFTINJEKTION IN DEN GLASKÖRPER. *Acta Ophthalmologica (1755375X)* 1938; **16**(1): 3-42.
75. Heimann H, Bartz-Schmidt KU, Bornfeld N, Weiss C, Hilgers RD, Foerster MH. Scleral buckling versus primary vitrectomy in rhegmatogenous retinal detachment: a prospective randomized multicenter clinical study. *Ophthalmology* 2007; **114**(12): 2142-54.
76. Fischer CV, Kulanga M, Hoerauf H. [Trends in retinal detachment surgery : What has changed compared to 2001?]. *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft* 2018; **115**(8): 663-8.
77. Bartz-Schmidt KU, Kirchhof B, Heimann K. Risiko-Faktoren der Reablatio retinae durch proliferative Vitreoretinopathie nach episkleraler Chirurgie wegen Pseudophakie-Ablatio. *KliMo* 1996; **208**(02): 82-6.
78. Jiang Y, Li X. [The best timing of silicone oil removal]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 1997; **33**(1): 39-41.
79. Schmidt I, Plange N, Rößler G, Schellhase H, Koutsonas A, Walter P, Mazinani B. Long-term Clinical Results of Vitrectomy and Scleral Buckling in Treatment of Rhegmatogenous Retinal Detachment. *The Scientific World Journal* 2019; **2019**: 1-7.
80. Ichhpujani P, Jindal A, Jay Katz L. Silicone oil induced glaucoma: a review. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009; **247**(12): 1585-93.
81. Stang MM, Bartz-Schmidt KU. Häufigkeit der Revisionsoperationen aufgrund einer (Re-)Ablatio retinae nach operativer Entfernung der Silikonölandotamponade: Untersuchung des zeitlichen Verlaufes. *KliMo* 2020; **237**(01): 71-8.
82. Walter P, Hellmich M, Baumgarten S, Schiller P, Limburg E, Agostini H, Pielen A, Helbig H, Lommatzsch A, Rössler G, Mazinani B. Vitrectomy with and without encircling band for pseudophakic retinal detachment: VIPER Study Report No 2-main results. *The British journal of ophthalmology* 2017; **101**(6): 712-8.
83. Zilis JD, McCuen BW, 2nd, de Juan E, Jr., Stefansson E, Machemer R. Results of silicone oil removal in advanced proliferative vitreoretinopathy. *American journal of ophthalmology* 1989; **108**(1): 15-21.
84. Huang D, Starr MR, Patel LG, Ammar MJ, Kaiser RS, Mehta S, Park CH, Khan MA, Gupta OP, Kuriyan AE, Yonekawa Y, Ho AC, Garg SJ, Cohen MN, Hsu J. FACTORS AFFECTING RETINAL REDETACHMENT AFTER SILICONE OIL REMOVAL FOR RHEGMATOGENOUS RETINAL DETACHMENTS. *Retina (Philadelphia, Pa)* 2022; **42**(7): 1248-53.
85. Gisquet C, Ndiaye NC, Dubroux C, Angioi-Duprez K, Berrod JP, Conart JB. Retinal redetachment after silicone oil removal: a risk factor analysis. *BMC Ophthalmol* 2024; **24**(1): 346.
86. Heimann H, Hellmich M, Bornfeld N, Bartz-Schmidt KU, Hilgers RD, Foerster MH. Scleral buckling versus primary vitrectomy in rhegmatogenous retinal detachment (SPR Study): design issues and implications. SPR Study report no. 1. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001; **239**(8): 567-74.

87. Scholda C, Egger S, Lakits A, Walch K, von Eckardstein E, Biowski R. Retinal detachment after silicone oil removal. *Acta Ophthalmol Scand* 2000; **78**(2): 182-6.
88. Casswell AG, Gregor ZJ. Silicone oil removal. II. Operative and postoperative complications. *The British journal of ophthalmology* 1987; **71**(12): 898-902.
89. Framme C, Roider J, Hoerauf H, Laqua H. [Complications after external retinal surgery in pseudophakic retinal detachment--are scleral buckling operations still current?]. *Klin Monbl Augenheilkd* 2000; **216**(1): 25-32.
90. Flaxel CJ, Mitchell SM, Aylward GW. Visual outcome after silicone oil removal and recurrent retinal detachment repair. *Eye (London, England)* 2000; **14**(Pt 6): 834-8.
91. Xiao Y, Choi KS, Warther D, Huffman K, Landeros S, Freeman WR, Sailor MJ, Cheng L. A sustained dual drug delivery system for proliferative vitreoretinopathy. *Drug Deliv* 2020; **27**(1): 1461-73.
92. Pastor JC, Rodríguez E, Marcos MA, Lopez MI. Combined pharmacologic therapy in a rabbit model of proliferative vitreoretinopathy (PVR). *Ophthalmic Res* 2000; **32**(1): 25-9.
93. Ahmadi H, Feghhi M, Tabatabaei H, Shoeibi N, Ramezani A, Mohebbi MR. Triamcinolone acetate in silicone-filled eyes as adjunctive treatment for proliferative vitreoretinopathy: a randomized clinical trial. *Ophthalmology* 2008; **115**(11): 1938-43.
94. Yamakiri K, Sakamoto T, Noda Y, Nakahara M, Ogino N, Kubota T, Yokoyama M, Furukawa M, Ishibashi T. One-year results of a multicenter controlled clinical trial of triamcinolone in pars plana vitrectomy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008; **246**(7): 959-66.
95. Dehghan MH, Ahmadi H, Soheilian M, Azarmina M, Moradian S, Ramezani AR, Tavallal A, Naghibozakerin J. Effect of oral prednisolone on visual outcomes and complications after scleral buckling. *Eur J Ophthalmol* 2010; **20**(2): 419-23.
96. Banerjee PJ, Quartilho A, Bunce C, Xing W, Zvobgo TM, Harris N, Charteris DG. Slow-Release Dexamethasone in Proliferative Vitreoretinopathy: A Prospective, Randomized Controlled Clinical Trial. *Ophthalmology* 2017; **124**(6): 757-67.
97. McAllister MA, Moore SM, Bullock B, Christoforidis JB. Intraocular Methotrexate for the Treatment and Prevention of Proliferative Vitreoretinopathy: A Review. *J Vitreoretin Dis* 2023; **7**(2): 144-53.
98. Ullah A, Toth CA, Burnett HW, Butler JW, Levy JH, Benner JD. Low-Dose Intravitreal Methotrexate for Proliferative Vitreoretinopathy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2023; **54**(3): 139-46.
99. Wiedemann P, Hilgers RD, Bauer P, Heimann K. Adjunctive daunorubicin in the treatment of proliferative vitreoretinopathy: results of a multicenter clinical trial. Daunomycin Study Group. *American journal of ophthalmology* 1998; **126**(4): 550-9.
100. Kumar A, Nainiwal S, Choudhary I, Tewari HK, Verma LK. Role of daunorubicin in inhibiting proliferative vitreoretinopathy after retinal detachment surgery. *Clin Exp Ophthalmol* 2002; **30**(5): 348-51.
101. Charteris DG, Aylward GW, Wong D, Groenewald C, Asaria RH, Bunce C. A randomized controlled trial of combined 5-fluorouracil and low-molecular-weight heparin in management of established proliferative vitreoretinopathy. *Ophthalmology* 2004; **111**(12): 2240-5.
102. Wickham L, Bunce C, Wong D, McGurn D, Charteris DG. Randomized controlled trial of combined 5-Fluorouracil and low-molecular-weight heparin in the management of unselected rhegmatogenous retinal detachments undergoing primary vitrectomy. *Ophthalmology* 2007; **114**(4): 698-704.
103. Asaria RH, Kon CH, Bunce C, Charteris DG, Wong D, Khaw PT, Aylward GW. Adjuvant 5-fluorouracil and heparin prevents proliferative vitreoretinopathy : Results from a randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Ophthalmology* 2001; **108**(7): 1179-83.
104. Blumenkranz MS, Hartzler MK, Iverson D. An overview of potential applications of heparin in vitreoretinal surgery. *Retina (Philadelphia, Pa)* 1992; **12**(3 Suppl): S71-4.
105. Schaub F, Schiller P, Hoerster R, Kraus D, Holz FG, Guthoff R, Agostini H, Spitzer MS, Wiedemann P, Lommatzsch A, Boden KT, Dimopoulos S, Bemme S, Tamm S, Maier M, Roider J, Enders P, Altay L, Fauser S, Kirchhof B. Intravitreal 5-Fluorouracil and Heparin to Prevent Proliferative Vitreoretinopathy: Results from a Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology* 2022; **129**(10): 1129-41.

106. Feltgen N, Agostini H, Lommatzsch A, Schaub F, Hoerauf H. Peri-/Postoperative antientzündliche Therapie im Rahmen von vitreoretinalen Eingriffen. *KliMo* 2019/01/01/2019; Germany: GEORG THIEME VERLAG. p. 662-6.
107. Schaub F, Hoerster R, Schiller P, Felsch M, Kraus D, Zarrouk M, Kirchhof B, Fauser S. Prophylactic intravitreal 5-fluorouracil and heparin to prevent proliferative vitreoretinopathy in high-risk patients with retinal detachment: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2018; **19**(1): 384.
108. Schroder S, Muether PS, Caramoy A, Hahn M, Abdel-Salam M, Diestelhorst M, Kirchhof B, Fauser S. Anterior chamber aqueous flare is a strong predictor for proliferative vitreoretinopathy in patients with rhegmatogenous retinal detachment. *Retina (Philadelphia, Pa)* 2012; **32**(1): 38-42.
109. Conart JB, Kurun S, Ameloot F, Trechot F, Leroy B, Berrod JP. Validity of aqueous flare measurement in predicting proliferative vitreoretinopathy in patients with rhegmatogenous retinal detachment. *Acta ophthalmologica* 2017; **95**(4): e278-e83.
110. Hoerster R, Hermann MM, Rosentreter A, Muether PS, Kirchhof B, Fauser S. Profibrotic cytokines in aqueous humour correlate with aqueous flare in patients with rhegmatogenous retinal detachment. *The British journal of ophthalmology* 2013; **97**(4): 450-3.
111. Sawa M, Tsurimaki Y, Tsuru T, Shimizu H. New quantitative method to determine protein concentration and cell number in aqueous in vivo. *Jpn J Ophthalmol* 1988; **32**(2): 132-42.
112. Zirm M. Proteins in aqueous humor. *Adv Ophthalmol* 1980; **40**: 100-72.
113. Dernouchamps JP. The proteins of the aqueous humour. *Doc Ophthalmol* 1982; **53**(3): 193-248.
114. Oshika T, Kato S. Changes in aqueous flare and cells after mydriasis. *Jpn J Ophthalmol* 1989; **33**(3): 271-8.
115. Shah SM, Spalton DJ, Smith SE. Measurement of aqueous cells and flare in normal eyes. *The British journal of ophthalmology* 1991; **75**(6): 348-52.
116. El-Harazi SM, Ruiz RS, Feldman RM, Chuang AZ, Villanueva G. Quantitative assessment of aqueous flare: the effect of age and pupillary dilation. *Ophthalmic Surg Lasers* 2002; **33**(5): 379-82.
117. Onodera T, Gimbel HV, DeBroff BM. Aqueous flare and cell number in healthy eyes of Caucasians. *Jpn J Ophthalmol* 1993; **37**(4): 445-51.
118. Krause U, Raunio V. Proteins of the normal human aqueous humour. *Ophthalmologica* 1969; **159**(1): 178-85.
119. Oshika T, Araie M, Masuda K. Diurnal variation of aqueous flare in normal human eyes measured with laser flare-cell meter. *Jpn J Ophthalmol* 1988; **32**(2): 143-50.
120. Van de Put MAJ, Hooymans JMM, Los LI. The incidence of rhegmatogenous retinal detachment in The Netherlands. *Ophthalmology* 2013; **120**(3): 616-22.
121. Wong TY, Tielsch JM, Schein OD. Racial difference in the incidence of retinal detachment in Singapore. *Arch Ophthalmol* 1999; **117**(3): 379-83.
122. Lee KE, Klein BE, Klein R, Quandt Z, Wong TY. Association of age, stature, and education with ocular dimensions in an older white population. *Arch Ophthalmol* 2009; **127**(1): 88-93.
123. Wang J, McLeod D, Henson DB, Bishop PN. Age-dependent changes in the basal retinovitreal adhesion. *Investigative ophthalmology & visual science* 2003; **44**(5): 1793-800.
124. Foos RY, Wheeler NC. Vitreoretinal juncture. Synchysis senilis and posterior vitreous detachment. *Ophthalmology* 1982; **89**(12): 1502-12.
125. Hayreh SS, Jonas JB. Posterior vitreous detachment: clinical correlations. *Ophthalmologica* 2004; **218**(5): 333-43.
126. Novak MA, Welch RB. Complications of acute symptomatic posterior vitreous detachment. *American journal of ophthalmology* 1984; **97**(3): 308-14.
127. Ferrara M, Song A, Al-Zubaidy M, Avery P, Laidlaw DA, Williamson TH, Yorston D, Steel DHW. The effect of sex and laterality on the phenotype of primary rhegmatogenous retinal detachment. *Eye (London, England)* 2023; **37**(14): 2926-33.
128. Cheng CY, Yen MY, Lin HY, Hsia WW, Hsu WM. Association of ocular dominance and anisometropic myopia. *Investigative ophthalmology & visual science* 2004; **45**(8): 2856-60.

129. Polkinghorne PJ, Craig JP. Northern New Zealand Rhegmatogenous Retinal Detachment Study: epidemiology and risk factors. *Clin Exp Ophthalmol* 2004; **32**(2): 159-63.
130. Algvere PV, Jahnberg P, Textorius O. The Swedish Retinal Detachment Register. I. A database for epidemiological and clinical studies. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999; **237**(2): 137-44.
131. Wilkes SR, Beard CM, Kurland LT, Robertson DM, O'Fallon WM. The incidence of retinal detachment in Rochester, Minnesota, 1970-1978. *American journal of ophthalmology* 1982; **94**(5): 670-3.
132. Mahroo OA, Dybowski R, Wong R, Williamson TH. Characteristics of rhegmatogenous retinal detachment in pseudophakic and phakic eyes. *Eye (London, England)* 2012; **26**(8): 1114-21.
133. Li JQ, Welchowski T, Schmid M, Holz FG, Finger RP. Incidence of Rhegmatogenous Retinal Detachment in Europe - A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ophthalmologica* 2019; **242**(2): 81-6.
134. Ge JY, Teo ZL, Chee ML, Tham YC, Rim TH, Cheng CY, Wong TY, Wong EYM, Lee SY, Cheung N. International incidence and temporal trends for rhegmatogenous retinal detachment: A systematic review and meta-analysis. *Survey of ophthalmology* 2024; **69**(3): 330-6.
135. Nielsen BR, Alberti M, Bjerrum SS, la Cour M. The incidence of rhegmatogenous retinal detachment is increasing. *Acta ophthalmologica* 2020; **98**(6): 603-6.
136. Schoeneberger V, Eberhardt S, Menghesha L, Enders P, Cursiefen C, Schaub F. Association between blood-aqueous barrier disruption and extent of retinal detachment. *Eur J Ophthalmol* 2023; **33**(1): 421-7.
137. Menghesha L, Schoeneberger V, Gerlach S, Lemke J, Krohne TU, Feltgen N, Schaub F. Association between laser flare photometry and symptom duration in primary rhegmatogenous retinal detachment. *International ophthalmology* 2023; **43**(4): 1345-51.
138. Schoeneberger V, Menghesha L, Gerlach S, Gietzelt C, Eberhardt S, Cursiefen C, Schaub F. Lens status and degree of lens opacity influence laser flare photometry (objective tyndallometry). *Eur J Ophthalmol* 2022; 11206721221137169.
139. Grabner G, Zehetbauer G, Bettelheim H, Hönigsmann C, Dorda W. The blood-aqueous barrier and its permeability for proteins of different molecular weight. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 1978; **207**(2): 137-48.
140. Miyake K. Blood-retinal barrier in eyes with long-standing aphakia with apparently normal fundi. *Arch Ophthalmol* 1982; **100**(9): 1437-9.
141. Miyake K, Miyake T, Miyake C, Asakura M, Maekubo K. Outward transport of fluorescein from the vitreous in aphakic eyes. *The British journal of ophthalmology* 1985; **69**(6): 428-32.
142. Schalnus RW, Ohrloff C, Magone T. [The aqueous humor-vitreous body barrier and the blood-aqueous humor barrier after YAG laser capsulotomy in capsular sac vs ciliary sulcus fixation of the intraocular lens]. *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft* 1995; **92**(3): 289-92.
143. Shah SM, Spalton DJ. Changes in anterior chamber flare and cells following cataract surgery. *The British journal of ophthalmology* 1994; **78**(2): 91-4.
144. Liu Y, Luo L, He M, Liu X. Disorders of the blood-aqueous barrier after phacoemulsification in diabetic patients. *Eye (London, England)* 2004; **18**(9): 900-4.
145. Mulder VC, Tode J, van Dijk EH, Purtskhvanidze K, Roeder J, van Meurs JC, Treumer F. Preoperative aqueous humour flare values do not predict proliferative vitreoretinopathy in patients with rhegmatogenous retinal detachment. *The British journal of ophthalmology* 2017; **101**(9): 1285-9.
146. Hilford D, Hilford M, Mathew A, Polkinghorne PJ. Posterior vitreous detachment following cataract surgery. *Eye (London, England)* 2009; **23**(6): 1388-92.
147. Seider MI, Conell C, Melles RB. Complications of Acute Posterior Vitreous Detachment. *Ophthalmology* 2022; **129**(1): 67-72.
148. Lois N, Wong D. Pseudophakic retinal detachment. *Survey of ophthalmology* 2003; **48**(5): 467-87.

149. Hoshi S, Okamoto F, Hasegawa Y, Sugiura Y, Okamoto Y, Hiraoka T, Oshika T. Time course of changes in aqueous flare intensity after vitrectomy for rhegmatogenous retinal detachment. *Retina (Philadelphia, Pa)* 2012; **32**(9): 1862-7.
150. Mulder VC, van Dijk EHC, van Meurs IA, La Heij EC, van Meurs JC. Postoperative aqueous humour flare as a surrogate marker for proliferative vitreoretinopathy development. *Acta ophthalmologica* 2018; **96**(2): 192-6.
151. Fu X, Feng S, Qin H, Yan L, Zheng C, Yao K. Microglia: The breakthrough to treat neovascularization and repair blood-retinal barrier in retinopathy. *Front Mol Neurosci* 2023; **16**: 1100254.
152. Zhou L, Xu Z, Oh Y, Gamuyao R, Lee G, Xie Y, Cho H, Lee S, Duh EJ. Myeloid cell modulation by a GLP-1 receptor agonist regulates retinal angiogenesis in ischemic retinopathy. *JCI Insight* 2021; **6**(23).

7. Anhang

7.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Das Auge. Verwendung mit Genehmigung von Springer Nature BV, Neurowissenschaften Ein grundlegendes Lehrbuch für Biologie, Medizin und Psychologie, Bear, Mark F., Connors, Barry W., Paradiso, Michael A., 4. Auflage, 2018; die Genehmigung wurde durch Copyright Clearance Center, Inc. erteilt.....	11
Abbildung 2: Schichten der Netzhaut. Verwendung mit Genehmigung von Springer Nature BV, Neurowissenschaften Ein grundlegendes Lehrbuch für Biologie, Medizin und Psychologie, Bear, Mark F., Connors, Barry W., Paradiso, Michael A., 4. Auflage, 2018; die Genehmigung wurde durch Copyright Clearance Center, Inc. erteilt.....	16
Abbildung 3: Schematische Darstellung des Messprinzips der Laser-Flare-Photometrie. Verwendung mit Genehmigung von Springer Nature BV, Laser flare photometry for identification of high-risk patients for proliferative vitreoretinopathy in OPHTHALMOLOGE, Fauser, S.; Hörster, R.; Kirchhof, B.; Schaub, F.; Witte, A., 115 ed., 2018; die Genehmigung wurde durch Copyright Clearance Center, Inc. erteilt.....	38
Abbildung 4: Rekrutierung der Patienten	42
Abbildung 5: Geschlechts- und Altersverteilung der Pre-Screenings	43
Abbildung 6: Zusammenhang zwischen Anzahl der betroffenen Quadranten und Laser-Flare-Wert. Legende: Boxplots zeigen erstes und drittes Quartil (untere und obere Linie der Box), Median (mittlere Linie), Whisker zeigen Maximal- und Minimalwerte mit Ausnahme von Ausreißern (Kreise, Abstand mehr als das 1,5-fache des IQR) und Extremen (Sternchen, Abstand mehr als das 3-fache des IQR); drei Einzelwerte über 100 pc/ms sind nicht dargestellt (phakisch, 2Q [250] und 4Q [175; 297]). Q, Quadranten; IQR, Interquartilsabstand.	46
Abbildung 7: Geschätzte marginale Mittelwerte für den Flare-Wert bei gesunden und betroffenen Augen in verschiedenen Altersgruppen. Legende: Varianzanalyse, bereinigt für Geschlecht und Anzahl der Quadranten (getrennt für phake und pseudophake Augen).....	49

7.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:Einteilung der PVR nach der Retina Society.	25
Tabelle 2: Epidemiologische Daten	44
Tabelle 3: Vergleich des Linsenstatus und des Ausmaßes der primär rhegmatogenen Netzhautablösung	45
Tabelle 4: Multiple Regressionsanalyse für die Laser-Flare-Werte der gesunden und betroffenen Augen, bereinigt um die potenziellen Einflussfaktoren Alter, Geschlecht, Vorhandensein einer primär rhegmatogenen Netzhautablösung und Anzahl der Quadranten.	48

8. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

Teile dieser Dissertation basieren auf folgender vorab veröffentlichter Publikation:

"Gietzelt C, Hoerster R, Schiller P, Hermann S, Kraus D, Holz FG, Guthoff R, Agostini H, Spitzer MS, Wiedemann P, Lommatzsch A, Boden KT, Bartz-Schmidt U, Bemme S, Tamm S, Maier M, Roider J, Kirchhof B, Fauser S, Schaub F; PRIVENT Study Group. LASER FLARE PHOTOMETRY IN PRIMARY RHEGMATOGENOUS RETINAL DETACHMENT: An Evaluation of 2,487 Gases. Retina. 2024 May 1;44(5):764-773."

Die Bescheinigung über das Einverständnis liegt vor.