

Ophthalmologie 2023 · 120:992–998
<https://doi.org/10.1007/s00347-023-01934-1>
Angenommen: 6. September 2023
Online publiziert: 6. Oktober 2023
© The Author(s), under exclusive licence to
Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
Springer Nature 2023



Die Rolle des Glaskörpers in der Pathogenese der exsudativen altersabhängigen Makuladegeneration

Stefaniya Boneva¹ · Christos Haritoglou² · Maximilian Schultheiss^{2,3} · Susanne Binder⁴ · J. Sebag^{5,6,7}

¹Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg, Deutschland; ²Augenklinik Herzog Carl Theodor, München, Deutschland; ³Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland; ⁴Lehrstuhl für Ophthalmologie, Sigmund Freud Universität, Wien, Österreich; ⁵VMR Institute for Vitreous Macula Retina, Huntington Beach, USA; ⁶Doheny Eye Institute, Pasadena, USA; ⁷Department of Ophthalmology, Geffen School of Medicine, UCLA, Los Angeles, USA

In diesem Beitrag

- **Glaskörperstruktur und -alterung**
Molekulare Morphologie und Verflüssigung
- **(Anomale) hintere Glaskörperabhebung (HGA)**
- **Die Rolle der anomalen HGA bei der Progression der nADM**
- **Pathophysiologie**
Traktion • Sauerstoff und Hypoxie, stimulierende Zytokine • Entzündungszellen
- **Induktion von HGA zur Prävention/Behandlung von nADM**

Zusammenfassung

Altersbedingte Veränderungen der molekularen und anatomischen Morphologie des Glaskörpers beginnen schon früh im Leben und umfassen 2 Hauptprozesse: die Glaskörperverschmelzung und die Schwächung der vitreoretinalen Adhäsion. Ein Ungleichgewicht zwischen diesen beiden Prozessen führt zu einer anomalen hinteren Glaskörperabhebung (HGA), die unter anderem die vitreomakuläre Adhäsion (VMA) und Traktion (VMT) umfasst. VMA tritt bei Patienten mit neovaskulärer altersabhängiger Makuladegeneration (nAMD) häufiger auf als bei altersgleichen Kontrollpatienten, wobei die Stelle, an der der hintere Glaskörper an der inneren Netzhaut haftet, mit der Lage des neovaskulären Komplexes korreliert. Die schädlichen Auswirkungen eines anhaftenden hinteren Glaskörpers auf die Progression der altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) umfassen mechanische Kräfte, einen verstärkten Flüssigkeitseinstrom und Inflammation in und zwischen den Netzhautschichten, Hypoxie, die zu einer Akkumulation von „vascular endothelial growth factor“ (VEGF) und anderen stimulierenden Zytokinen führt, und wahrscheinlich auch eine Infiltration von Hyalozyten. Es hat sich gezeigt, dass eine Vitrektomie nicht nur das Fortschreiten der AMD im Endstadium aufhält, sondern auch dass sich bestehende chorioidale Neovaskularisationen nach der Operation zurückbilden. Daher kann eine chirurgische HGA-Induktion im Rahmen der Vitrektomie oder durch pharmakologische Vitreolyse bei Nichtansprechen auf die Anti-VEGF-Behandlung und gleichzeitig vorliegender VMA in Betracht gezogen werden.

Schlüsselwörter

Chorioidale Neovaskularisation (CNV) · Vitreoretinales Interface (VRI) · Hintere Glaskörperabhebung (HGA) · Vitreomakuläre Adhäsion (VMA) · „Vascular endothelial growth factor“ (VEGF)



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Die zunehmende sozioökonomische Bedeutung der altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) hat zu einer umfassenden wissenschaftlichen Erforschung derer Pathophysiologie geführt. Da es sich bei der AMD um eine Störung des retinalen Pigmentepithel(RPE)-Choriokapillaris-Komplexes handelt, lag der

Schwerpunkt der meisten bisherigen Untersuchungen auf biochemischen Prozessen im hinteren Teil der Netzhaut und der Aderhaut. Erst in jüngerer Zeit haben Wissenschaftler die Rolle des Glaskörpers und der vitreoretinalen Grenzfläche in der Pathophysiologie der AMD erforscht, nachdem Prof. Susanne

Binder bahnbrechende Arbeiten über die Anhaftung des hinteren Glaskörpers im Bereich der Makula bei Patienten mit neovaskulärer AMD (nAMD) veröffentlicht hat [1, 9]. Dies hat nicht nur unser Wissen über die Pathogenese der Erkrankung vertieft, sondern auch neue therapeutische Möglichkeiten eröffnet.

Glaskörperstruktur und -alterung

Molekulare Morphologie und Verflüssigung

Um den Prozess der Alterung des Glaskörpers zu verstehen, muss man seine molekularen Bestandteile und deren Wechselwirkungen kennen, die letztlich zu makroskopischen Veränderungen führen. Während Hyaluronan alleine für Viskoelastizität sorgt, entsteht die gelartige Struktur des menschlichen Glaskörpers durch Interaktion(en) zwischen verschiedenen Kollagenarten und raumfüllenden („aufbläsenden“) hydratisierten Hyaluronanmolekülen [4]. Diese Organisation führt zu op-

tischer Klarheit, da hierdurch die Lichtstreuung innerhalb des Glaskörpers minimiert wird. Altersbedingte Veränderungen beginnen bereits in den ersten Lebensjahren und umfassen das Fortschreiten von 2 Hauptprozessen: Glaskörperverflüssigung und Schwächung des vitreoretinalen Interface (VRI) [27]. Das VRI besteht aus der hinteren Glaskörperinnenschicht (hauptsächlich Typ-II-Kollagen), der Membrana limitans interna (ILM = Basalmembran der Müller-Zellen, die hauptsächlich aus Typ-IV-Kollagen besteht) und dazwischenliegender extrazellulärer Matrix, die die beiden Strukturen miteinander „verklebt“.

» Zu den altersbedingten Veränderungen des Glaskörpers gehören Verflüssigung und Schwächung des VRI

Eine fortschreitende Glaskörperverflüssigung, die zur Bildung von Lakunen innerhalb des Glaskörpers führt [27], ist in der Regel mit zunehmendem Alter assoziiert, tritt aber bei kurzsichtigen Augen

auch schon früher auf. In Studien [18] wurde beobachtet, dass die Glaskörperverflüssigung mit einer Dissoziation von Hyaluronan und Kollagen und einer damit vergesellschafteten Vernetzung, Aggregation und Verdickung von Kollagenfasern zu Bündeln einhergeht (▣ **Abb. 1**). Die gleichzeitige Schwächung des VRI führt zu einem Übertritt von flüssigem Glaskörper in den retrokortikalen Raum und schließlich zu einem Kollaps des Glaskörpers, der sich klinisch als hintere Glaskörperabhebung (HGA) manifestiert [22].

(Anomale) hintere Glaskörperabhebung (HGA)

Trotz fortschreitender Glaskörperverflüssigung im Laufe des Lebens tritt eine HGA im Allgemeinen nicht vor dem 60. Lebensjahr auf, außer in kurzsichtigen Augen. Eine saubere Dehiszenz des hinteren Glaskörpers von der Netzhaut ist die Voraussetzung für eine HGA ohne unerwünschte Folgeerscheinungen. Die Hydrodissektion durch flüssigen Glaskörper in einer retro-

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

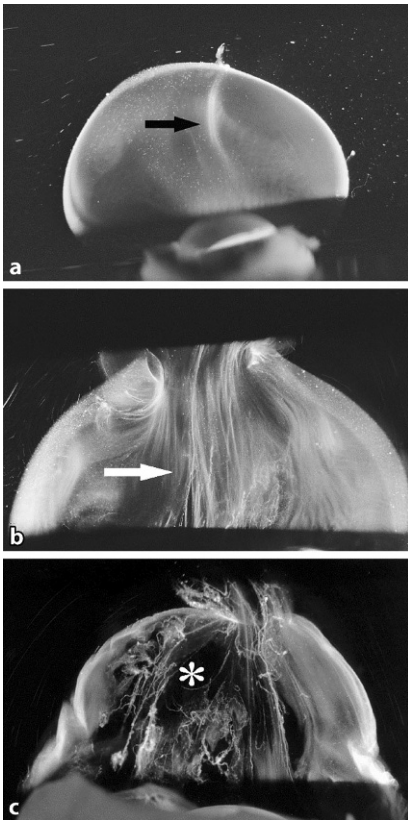


Abb. 1 ▲ Dunkelfeldmikroskopie des humanen Glaskörpers. **a** zeigt die homogene gelartige Struktur des menschlichen Glaskörpers in der 33. Schwangerschaftswoche. Lichtstreuung entsteht einzig durch den Rest der A. hyaloidea (*schwarzer Pfeil*); **b** demonstriert die Ausbildung von zentralen Fasern (*weißer Pfeil*) im Glaskörper eines 59-jährigen Individuums; **c** zeigt eine umfangreiche Degradation der gelartigen Strukturen im Glaskörper eines 88-jährigen mit dichter fibröser Aggregation und benachbarter Verflüssigung, die häufig zur Lakenbildung führt (*Sternchen*). (Abbildung modifiziert aus [27])

kortikalen Ebene kann begrenzt oder ausgedehnt sein, was zu verschiedenen Stadien der HGA führt. Stadium 1 beinhaltet dabei die Ablösung des perifovealen Glaskörpers, während die vitreofoveale Adhäsion bis Stadium 2 bestehen bleibt, aufgrund einer starken vitreoretinalen Adhäsion innerhalb eines Durchmessers von 500 µm um die Foveola [7]. Diese frühen Stadien der HGA können durch optische Kohärenztomographie (OCT) zuverlässig erkannt werden, was dazu geführt hat, dass eine frühe HGA bei über 62% asymptomatischer Individuen über 30 Jahren erkannt wurde [28]. Obwohl bei den meisten Patienten mit früher HGA keine Sym-

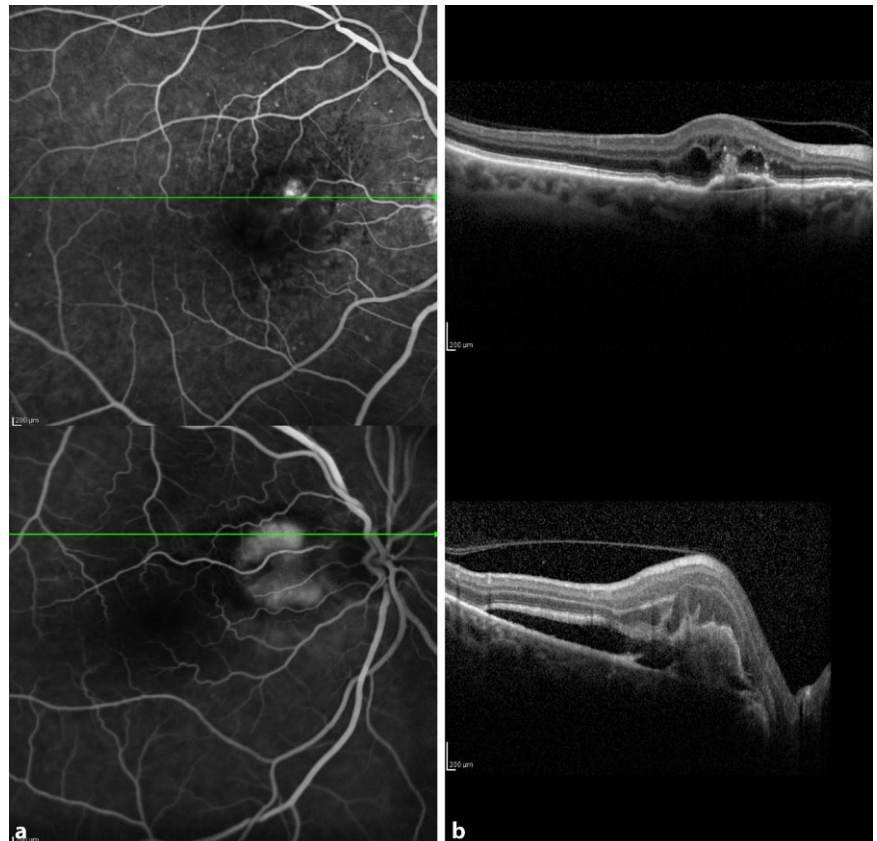


Abb. 2 ▲ Vitreomakuläre Adhäsion (VMA) bei Patienten mit altersabhängiger Makuladegeneration. Es sind Kombinationen aus fluoreszenzangiographischen (**a**) und kohärenztomographischen (**b**) Aufnahmen dargestellt. Die *obere Reihe* zeigt VMA über einer retinalen angiomatösen Proliferation. In der *unteren Aufnahme* ist eine juxtapapilläre chorioidale Neovaskularisation mit korrespondierender VMA zu erkennen. (Abbildung adaptiert aus [10])

ptome auftreten, kommt es gelegentlich zu verschiedenen klinischen Folgeerscheinungen, die von Prof. Sebag unter dem Begriff „anomale“ HGA zusammengefasst wurden [19].

Eine anomale HGA ist das Ergebnis eines pathologischen Ungleichgewichts zwischen Glaskörperverflüssigung und vitreoretinaler Dehiszenz, wobei Ersteres überwiegt. Persistierende Adhäsionen des hinteren Glaskörpers im Makulabereich können zu verschiedenen Vitreomakulopathien führen, wobei die Folgen von der Größe der Anhaftung abhängen [7]. Johnson postulierte, dass kleine Adhäsionen (< 500 µm) zu sehr lokalisierten, stark belasteten Traktionspunkten führen, die ein durchgreifendes Makulaforamen, ein lamelläres Makulaforamen und ein vitreofoveales Traktionssyndrom verursachen. Größere Adhäsionszonen (> 1500 µm) führen zu einer geringeren Belastung der Netzhaut und werden mit dem vitreomakulären Trak-

tionssyndrom (VMT) in Verbindung gebracht, können aber auch die neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration (nAMD) exazerbieren [9].

Die Rolle der anomalen HGA bei der Progression der nADM

In den 1990er-Jahren wurde der Glaskörper als möglicher Faktor in der Pathogenese der nAMD vorgeschlagen. Mittels B-Scan-Ultraschall brachten Weber-Krause und Eckardt die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) erstmals mit dem VRI in Verbindung, indem sie zeigten, dass bei Augen mit AMD die Prävalenz der unvollständigen HGA signifikant höher war als bei altersgleichen Kontrollaugen [29]. Anschließend untersuchte Prof. Binder das VRI im Rahmen der Durchführung von submakulärer Chirurgie an 53 Augen mit nAMD [1]. Sie berichtete über eine sehr starke vitreomakuläre Adhärenz mit ei-

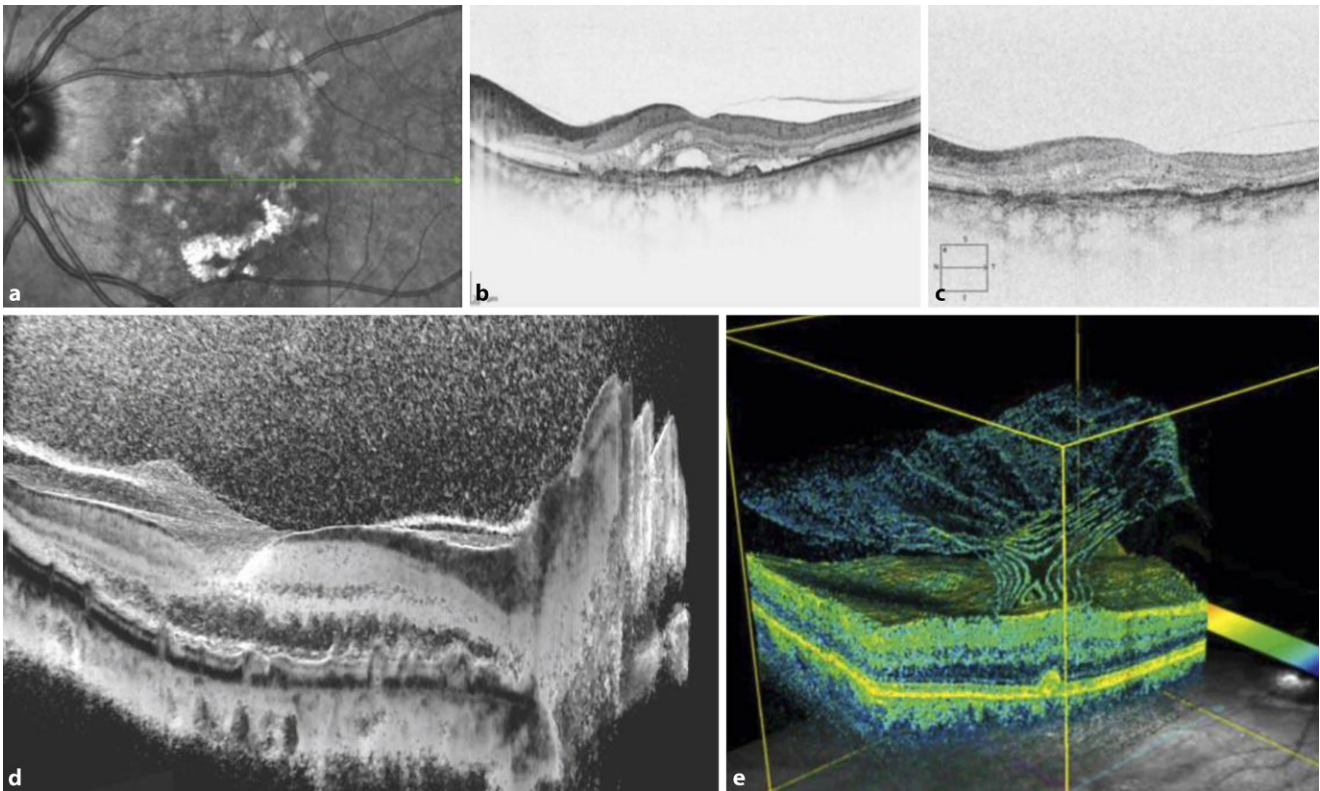


Abb. 3 ▲ Korrelation zwischen vitreomakulärer Adhäsion und neovaskulären Läsionen. **a–c** Anhaftung der hinteren Glaskörperrinde an der Fovea, umgeben vom abgelösten Glaskörper; **d, e** 3D-Aufnahmen, die vitreomakuläre und vitreopapilläre Adhäsion (**d**) und die Korrelation zwischen Traktion und chorioidaler Neovaskularisation (**e**) veranschaulichen. (Abbildung modifiziert aus [11]. Mit freundl. Genehmigung von BMJ)

ner Prävalenz von anhaftendem Glaskörper in 83% der Augen mit nAMD, trotz eines Durchschnittsalters von 77,8 Jahren [10]. Eine nachfolgende Beobachtungsstudie analysierte die Häufigkeit von vollständiger und unvollständiger HGA in 50 Augen mit nAMD, 57 Augen mit trockener AMD und 56 altersgleichen Kontrollen und stellte fest, dass eine unvollständige HGA in Augen mit nAMD signifikant häufiger war als in den beiden anderen Gruppen [9]. Mittels OCT diagnostizierte fokale Adhäsionen wurden bei Patienten mit nAMD öfter beobachtet als bei trockener AMD und Kontrollen (■ Abb. 2). Über die signifikante Rolle einer hinteren Glaskörperanhaftung bei der Umwandlung von trockener AMD in nAMD wurde ebenfalls berichtet [9]. Ein wichtiger Punkt, der kritisch bedacht werden muss, ist der multifaktorielle Charakter der AMD-Pathogenese, was bedeutet, dass oben genannte Ergebnisse in hohem Maße von genetischen und umweltbedingten Faktoren beeinflusst worden sein könnten.

Eine multizentrische Studie, die sich mit dem Problem dieser Störfaktoren befas-

te, indem sie nur Patienten mit einseitiger nAMD einschloss, bestätigte weitgehend die bereits veröffentlichten Ergebnisse für Patienten mit aktiver nAMD, in diesem Fall sowohl durch Ultraschall als auch durch OCT [13]. Bei Patienten mit nAMD im Endstadium (disziforme Narbe) erreichten die Ergebnisse jedoch trotz eines positiven Trends keine Signifikanz. Als Erklärung führten die Autoren die nachteiligen Auswirkungen einer Makulanarbe auf alle Zellen in der zentralen Netzhaut einschließlich der Müller-Zellen, die eine vitreoretinale Dehiszenz begünstigen könnten, an, berücksichtigten aber auch den geringen Stichprobenumfang. Eine weitere retrospektive Studie, die ebenfalls nur Patienten mit unilateraler nAMD einschloss [8], fand heraus, dass eine vitreomakuläre Adhäsion (VMA) signifikant häufiger (fast ausschließlich) in Augen mit nAMD auftrat. In dieser Arbeit wurde kein Zusammenhang zwischen der Stelle der VMA und der Lokalisation der chorioidalen Neovaskularisation (CNV) im Time-Domain-OCT festgestellt. In einer aktuelleren Studie [11]

wurde jedoch eine 100%ige Korrelation zwischen der Lokalisation der VMA und dem neovaskulären Komplex mittels Spectral-Domain (SD)-OCT und 3D-Rekonstruktion gefunden, selbst in Fällen mit juxta- oder extrafovealer CNV (■ Abb. 3). Die SD-OCT differenzierte weiter zwischen Adhäsion und Traktion, indem sie eine scharfe Angulation des hinteren Glaskörperkortex am Ort der Adhäsion oder eine fokale Deformation der Netzhautoberfläche erkennen ließ. Eine auf die CNV gerichtete Traktion wurde in 73,3% der Augen mit nAMD festgestellt [11].

» VMA tritt in Augen mit nAMD häufiger auf

Eine weitere Studie, in der die Progression der AMD mit einer Nachbeobachtungszeit von 5,5 Jahren in Augen, die vitrektomiert wurden, und unbehandelten Partneraugen verglichen wurde, unterstützte die Hypothese einer günstigen Auswirkung der fehlenden VMA auf den Verlauf der AMD [14]. Was die Effekte einer Vitrektomie auf

eine existierende nAMD betrifft, berichteten Sakamoto et al. über eine 74%ige Rückbildung der aktiven CNV nach einer Vitrektomie in 54 Augen mit Glaskörperblutung und nAMD [15]. Die Auswirkungen einer kompletten HGA auf den Krankheitsverlauf scheinen dabei nicht nur auf die strukturelle Beseitigung von VMA und VMT zurückzuführen zu sein, sondern auch auf eine bessere Sauerstoffversorgung der Makularegion nach Entfernung der Glaskörperanhaftung. Erklärungen für die nachteiligen Auswirkungen von VMA auf die nAMD finden sich in mehreren Studien.

Pathophysiologie

Die Pathogenese der beobachteten Veränderungen scheint mechanische Traktion, Sauerstoffmetabolismus, Entzündungszellen und entzündliche Zytokine einzuschließen.

Traktion

VMA und VMT führen zur Bildung von makulären Zysten. Stefánsson [25] wies darauf hin, dass zusätzlich zu den Traktionskräften die Verringerung des interstitiellen Gewebedrucks, die mit Zug an der Netzhaut einhergeht, gemäß dem Starling-Gesetz des hydrostatischen Drucks zum Einstromen und zur Ansammlung von Flüssigkeit und Blutzellen in und zwischen den Netzhautschichten führt. Was die Auswirkungen auf die Krankheitsaktivität betrifft, so aggravieren eine verstärkte Sekretion entzündlicher Zytokine durch gestresste Müller-Zellen und vaskuläre Veränderungen schließlich die bestehende Exsudation [23].

Sauerstoff und Hypoxie, stimulierende Zytokine

Hypoxie als primärer Anreger der Angiogenese spielt eine zentrale Rolle in der Pathogenese der nAMD. Da die äußeren zwei Drittel der Netzhaut durch die Choriokapillaris mit Nährstoffen und Sauerstoff versorgt werden, vergrößern Störungen der normalen Anatomie einschließlich Abhebung des retinalen Pigmentepithels (RPE), Verdickung der Bruch-Membran sowie VMT den Abstand zwischen Photorezeptoren und Choriokapillaris und können

eine lokale Ischämie verursachen, die zu einem Anstieg des „vascular endothelial growth factor“ (VEGF)-Spiegels führt. Darüber hinaus kann das Vorhandensein des anhaftenden Glaskörpers über der Makula die Sauerstoffdiffusion vom Ziliarkörper zu den inneren Netzhautschichten aufgrund der viskösen Natur des Glaskörpers beeinträchtigen. Zudem wurde vermutet, dass VMA die anteriore Clearance von VEGF und anderen Zytokinen aus der Makula verhindern kann [24]. Die Produktion von VEGF wird durch Hypoxie angetrieben und verursacht eine Gefäßneubildung, die das Makulaödem fördert. Das Makulaödem selbst, das durch die VMT (s. oben) noch exazerbiert wird, vergrößert den Abstand zwischen der Choriokapillaris und den hochgradig stoffwechselaktiven Netzhautzellen und führt so zu Hypoxie, was schließlich in einem Teufelskreis endet. Die Größe des VEGF-Moleküls verlangsamt seine Diffusion, die bereits durch VMA behindert wird, noch weiter. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass nach Vitrektomie oder HGA der Transport aller Moleküle (einschließlich Sauerstoff und VEGF) in und aus der Netzhaut erhöht ist.

Entzündungszellen

RNA-Sequenzierung und *in-silico*-Analysen von CNV-Gewebe, das vor der Einführung der Anti-VEGF-Therapie chirurgisch extrahiert wurde, haben eine Plethora an pathophysiologischen Geschehen beteiligter infiltrierender Immunzellen ergeben [16, 26]. Entzündungszellen wie Mikroglia und aus dem Blut stammende Makrophagen wurden als Mitspieler bei der Pathogenese der CNV bei AMD vorgeschlagen [30], wobei der naheliegendste Wirkmechanismus die Migration zur CNV nach dem Erkennen von Warnsignalen ist. Bislang wurden Hyalozyten, die ortständigen Makrophagen des Glaskörpers, bei AMD jedoch noch nicht eingehend untersucht. Angesichts der räumlichen Nähe der Hyalozyten im hinteren Glaskörper zum Ort der Gefäßneubildung ist es verlockend, darüber zu spekulieren, ob Hyalozyten die AMD modulieren könnten, indem sie Zytokine ausschütten, die in die äußere Netzhaut diffundieren, oder indem sie in die äußere Netzhaut einwandern,

wie es für retinale Mikroglia berichtet wurde [3].

» VMT verstärkt die Hypoxie und führt folglich zur Erhöhung der VEGF-Konzentration

Je nach Stadium des Krankheitsverlaufs können Mikroglia und Hyalozyten sowohl eine nützliche als auch eine schädliche Rolle im Krankheitsgeschehen spielen. So sind myeloide Zellen beispielsweise an Gewebeschäden beteiligt, die durch die Rekrutierung von Immunzellen und die daraus resultierende Narbenbildung bei früher AMD entstehen. Sie können jedoch auch entzündungshemmend wirken, indem sie die Wundheilung fördern. Unterstützt wird diese Theorie durch Untersuchungen an CNV bei Mensch und Maus, bei denen festgestellt wurde, dass sie das matrizelluläre Protein Osteopontin exprimieren und somit eine gliotische Membran bilden können [17]. Obwohl die genauen Mechanismen, durch die ein anhaftender Glaskörper das Fortschreiten der nAMD beeinflusst, noch nicht im Detail geklärt sind, könnte eine Rolle von Hyalozyten, die einen Entzündungsreiz aufrechterhalten, um die Entwicklung und Persistenz von CNV in nAMD-Augen zu fördern, ein ergiebiger Weg für zukünftige Untersuchungen sein [2].

Induktion von HGA zur Prävention/Behandlung von nAMD

Die beschriebenen Beobachtungen zu den Auswirkungen eines anhaftenden Glaskörpers auf die Pathogenese und Entwicklung der nAMD werfen die Frage nach Behandlungsmöglichkeiten auf, die den Glaskörper mit einbeziehen, wie Vitrektomie oder pharmakologische Vitreolyse. Trotz der günstigen Auswirkungen einer Vitrektomie auf den Krankheitsverlauf [15], ist diese Behandlungsoption angesichts des Erfolgs der Anti-VEGF-Therapie und mittlerweile der kombinierten Anti-VEGF- und Anti-Angiopoietin-2-Therapie kaum zu rechtfertigen, außer vielleicht aus wirtschaftlichen Erwägungen, die eine Vitrektomie oder eine einmalige Injektion zur pharmakologischen Vitreolyse begünstigen würden [20, 21]. Darüber

hinaus sollten mögliche Komplikationen der Operation berücksichtigt werden, einschließlich der Beeinträchtigung der zukünftigen Anti-VEGF-Behandlung aufgrund der verkürzten Halbwertszeit von intravitrealen Anti-VEGF-Medikamente [5]. Andererseits erhöht eine Vitrektomie den pO_2 -Wert des Glaskörpers, wodurch die Hypoxie der Makula gemildert wird [25]. Die HGA wurde auch mit erhöhtem Glaskörper- pO_2 in Verbindung gebracht [6]. Eine HGA kann durch eine Vitrektomie oder nichtchirurgisch durch eine pharmakologische Vitreolyse induziert werden. Dieser Ansatz wurde für die Behandlung von Patienten mit nAMD und gleichzeitig vorliegender VMA in einer randomisierten Studie untersucht. Dabei wurde festgestellt, dass die intravitreale Injektion von Ocriplasmin im Vergleich zu einer Scheininjektion eine HGA herbeiführt und mit weniger häufigen Anti-VEGF-Behandlungen einhergeht [12]. Folglich sollte diese Behandlungsoption bei Non-Respondern mit einem noch anhaftenden hinteren Glaskörperkortex in Betracht gezogen werden.

Fazit für die Praxis

- Eine vitreomakuläre Adhäsion tritt häufiger bei Patienten mit neovaskulärer altersabhängiger Makuladegeneration auf und der Ort der Anhaftung korreliert zu einem hohen Grad mit der Lokalisation des neovaskulären Komplexes.
- Studiendaten aus den letzten Jahren legen nahe, dass eine Vitrektomie die Entwicklung einer neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration verhindern kann, während sich aktive chorioidale Neovaskularisationen in frisch vitrektomierten Augen tendenziell zurückbilden.
- Zu den schädlichen Auswirkungen der Glaskörperanhaftung auf die altersabhängige Makuladegeneration gehören mechanische Kräfte, die den Flüssigkeitseinstrom und Entzündungsreaktionen verstärken, Hypoxie, die zu einem Anstieg der Konzentration von „vascular endothelial growth factor“ und anderer stimulierender Zytokine führt, sowie wahrscheinlich eine Infiltration von Hyalocyten im Bereich der neovaskulären Läsionen.
- Die Induktion einer hinteren Glaskörperabhebung durch Vitrektomie oder pharmakologische Vitreolyse wurde als Behandlungsoption bei Non-Respondern mit vitreomakulärer Adhäsion oder als Präventionsmöglichkeit in Hochrisiko-

Role of vitreous in the pathogenesis of neovascular age-related macular degeneration

Age-related changes in vitreous molecular and anatomic morphology begin early in life and involve two major processes: vitreous liquefaction and weakening of vitreoretinal adhesion. An imbalance in these two processes results in anomalous posterior vitreous detachment (PVD), which comprises, among other conditions, vitreo-macular adhesion (VMA) and traction (VMT). VMA is more common in patients with neovascular age-related macular degeneration (nAMD) than age-matched control patients, with the site of posterior vitreous adherence to the inner retina correlating with location of neovascular complexes. The pernicious effects of an attached posterior vitreous on age-related macular degeneration (AMD) progression involve mechanical forces, enhanced fluid influx and inflammation in and between the retinal layers, hypoxia leading to an accumulation of vascular endothelial growth factor (VEGF) and other stimulatory cytokines, and probably an infiltration of hyalocytes. It has been shown that vitrectomy not only mitigates progression to end-stage AMD, but existing choroidal neovascularization regresses after surgery. Thus, surgical PVD induction during vitrectomy or by pharmacologic vitreolysis may be considered in non-responders to anti-VEGF treatment with concomitant VMA.

Keywords

Choroidal neovascularization (CNV) · Vitreoretinal interface (VRI) · Posterior vitreous detachment (PVD) · Vitreomacular adhesion (VMA) · Vascular endothelial growth factor (VEGF)

fällen vorgeschlagen. Dies müsste erst umfänglich in randomisierten, prospektiven, kontrollierten Studien untersucht werden.

Korrespondenzadresse

Dr. Stefaniya Boneva

Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg
Freiburg, Deutschland
Stefaniya.Boneva@uniklinik-freiburg.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S. Boneva, C. Haritoglou, M. Schultheiss, S. Binder und J. Sebag geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

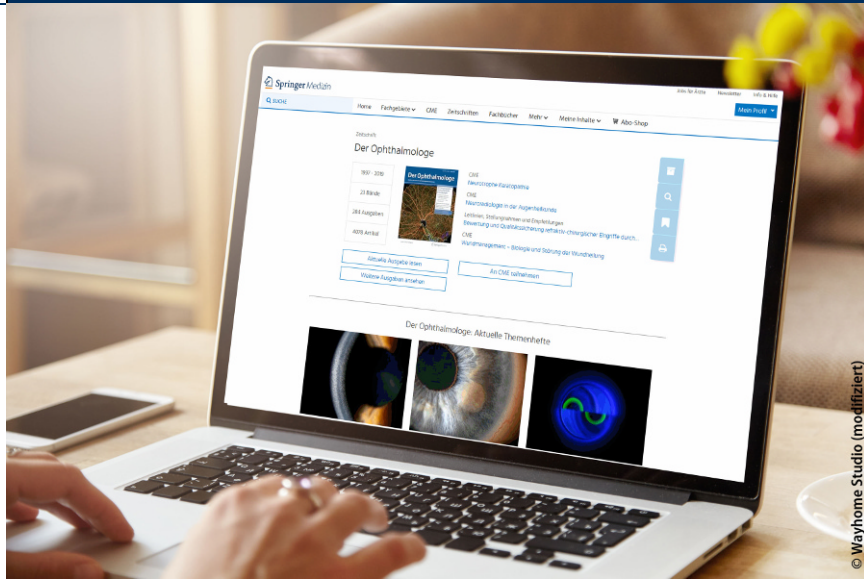
Literatur

1. Binder S, Krebs I, Hilgers R-D et al (2004) Outcome of transplantation of autologous retinal pigment epithelium in age-related acular degeneration: a prospective trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 45:4151
2. Boneva SK, Wolf J, Wieghofer P et al (2022) Hyalocyte functions and immunology. *Expert Rev Ophthalmol* 17:249–262
3. Combadère C, Feumi C, Raoul W et al (2007) CX3CR1-dependent subretinal microglia cell

accumulation is associated with cardinal features of age-related macular degeneration. *J Clin Invest* 117:2920–2928

4. Crafoord S, Ghosh F, Sebag J (2014) Vitreous biochemistry and artificial vitreous. In: *Vitreous: in health & disease*. Springer, New York, S 81–94
5. Freeman WR, Falkenstein I (2006) Avastin and new treatments for AMD: where are we? *Retina* 26:853–858
6. Holekamp NM (2010) The vitreous gel: more than meets the eye. *Am J Ophthalmol* 149:32–36.e1
7. Johnson MW (2010) Posterior vitreous detachment: evolution and complications of its early stages. *Am J Ophthalmol* 149:371–382.e1
8. Lee JS, Lee CS, Koh JH (2009) Posterior vitreomacular adhesion and risk of exudative age-related macular degeneration: paired eye study. *Am J Ophthalmol* 147:621–626.e1
9. Krebs I, Brannath W, Glittenberg C et al (2007) Posterior vitreomacular adhesion: a potential risk factor for exudative age-related macular degeneration? *Am J Ophthalmol* 144:741–746.e1
10. Krebs I, Glittenberg C, Binder S (2014) Vitreous in age-related macular degeneration. In: Sebag J (Hrsg) *Vitreous—in health & disease*. Springer, New York, S 329–346
11. Krebs I, Glittenberg C, Zeiler F, Binder S (2011) Spectral domain optical coherence tomography for higher precision in the evaluation of vitreoretinal adhesions in exudative age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 95:1415–1418
12. Novack RL, Staurengi G, Girach A et al (2015) Safety of intravitreal ocriplasmin for focal vitreomacular adhesion in patients with exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 122:796–802
13. Robison CD, Krebs I, Binder S et al (2009) Vitreomacular adhesion in active and end-stage age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 148:79–82.e2

14. Roller AB, Mahajan VB, Boldt HC et al (2010) Effects of vitrectomy on age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 117:1381–1386
15. Sakamoto T, Sheu S-J, Arimura N et al (2010) Vitrectomy for exudative age-related macular degeneration with vitreous hemorrhage. *Retina* 30:856–864
16. Schlecht A, Boneva S, Gruber M et al (2020) Transcriptomic characterization of human choroidal neovascular membranes identifies calprotectin as a novel biomarker for patients with age-related macular degeneration. *Am J Pathol* 190:1632–1642
17. Schlecht A, Zhang P, Wolf J et al (2021) Secreted phosphoprotein 1 expression in retinal mononuclear phagocytes links murine to human choroidal neovascularization. *Front Cell Dev Biol* 8:618598
18. Sebag J (1987) Age-related changes in human vitreous structure. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 225:89–93
19. Sebag J (2004) Anomalous posterior vitreous detachment: a unifying concept in vitreo-retinal disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 242:690–698
20. Sebag J (2009) Pharmacologic vitreolysis—premise and promise of the first decade. *Retina* 29:871–874
21. Sebag J (2014) Pharmacologic vitreolysis. In: Sebag J (Hrsg) *Vitreous—in health & disease*. Springer, New York, S 799–816
22. Sebag J (2022) Vitreous & vitreo-retinal interface. In: Sadda SR (Hrsg) *Ryan's retina*, 7. Aufl. Elsevier, S 534–571
23. Simpson ARH, Petrarca R, Jackson TL (2012) Vitreomacular adhesion and neovascular age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 57:498–509
24. Stefánsson E (2009) Physiology of vitreous surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 247:147–163
25. Stefánsson E (2014) Vitreous physiology. In: Sebag J (Hrsg) *Vitreous—in health & disease*. Springer, New York, S 437–457
26. Tenbrock L, Wolf J, Boneva S et al (2022) Subretinal fibrosis in neovascular age-related macular degeneration: current concepts, therapeutic avenues, and future perspectives. *Cell Tissue Res* 387:361–375
27. Tozer K, Johnson M, Sebag J (2014) Vitreous aging and posterior vitreous detachment. In: *Vitreous—in health & disease*. Springer, New York, S 131–150
28. Uchino E (2001) Initial stages of posterior vitreous detachment in healthy eyes of older persons evaluated by optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 119:1475
29. Weber-Krause B, Eckardt U (1996) Häufigkeit einer hinteren Glaskörperabhebung bei Augen mit und ohne altersabhängiger Makuladegeneration Eine echographische Studie * (Incidence of posterior vitreous detachment in eyes with and without age-related macular degeneration: an ultrasound study). *Ophthalmologie* 93:660–665
30. Wieghofer P, Hagemeyer N, Sankowski R et al (2021) Mapping the origin and fate of myeloid cells in distinct compartments of the eye by single-cell profiling. *EMBO J* 40:e105123



© Wayhome Studio (modifiziert)

Auch online Zugang zu allen Beiträgen von *Die Ophthalmologie*

Wussten Sie, dass Sie mit einem Abonnement dieser Zeitschrift automatisch online auf das gesamte Beitragsarchiv zugreifen können?

Mit einem Abonnement von *Die Ophthalmologie* oder als Mitglied der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG) erhalten Sie zwölf mal im Jahr Ihre Ausgabe nach Hause geliefert. Damit nicht genug: Im Abonnement ist außerdem der Zugriff auf das gesamte Online-Archiv Ihrer Zeitschrift inbegriffen.

Und so einfach geht es:

Registrieren Sie sich einmal über www.springermedizin.de/register:



Über diesen QR-Code schnell und einfach registrieren

Bei der Registrierung geben Sie einfach Ihren **Vor- und Nachname** und **Lieferadresse** wie beim Abonnement der Zeitschrift (siehe Adressaufkleber auf Ihrem Heft) an. So kann im System die Zugehörigkeit zu Ihrer Zeitschrift sichergestellt werden.

Aufgrund des Heilmittelwerbegesetzes dürfen die Inhalte der Website nur medizinischen Fachkreisen zur Verfügung gestellt werden. Bei der Anmeldung bitten wir Sie deshalb einen **Berufsnachweis** vorzulegen. Bei Medizinern mit Mitgliedschaft in der deutschen Ärztekammer reicht die **einheitliche Fortbildungsnummer** (EFN). Alternativ schicken Sie eine Bestätigung des Arbeitgebers, Studiennachweis oder andere Zeugnisse ganz unkompliziert an kundenservice@springermedizin.de.

Mit Benutzername und Passwort haben Sie **außerdem Zugang** zu den freien Inhalten auf den Seiten von: <https://www.springermedizin.de/> <https://www.aerztezeitung.de/>

Sollten Fragen oder Probleme auftauchen, wenden Sie sich einfach an Ihren Kundenservice: kundenservice@springermedizin.de