

Aus der Augenklinik und Poliklinik
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Kumulative 5-Jahres-Inzidenz und Progression der myopen Makulopathie in Deutschland:
Ergebnisse der bevölkerungsbasierten Gutenberg-Gesundheitsstudie

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Franziska Christine Heidt
aus Karlsruhe

Mainz, 2024

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. rer. physiol. Hansjörg Schild

1. Gutachter:

2. Gutachter:

3. Gutachter:

Tag der Promotion: 20.06.2025

Meinen Großeltern

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	III
Abbildungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	VI
1. Einleitung	1
2. Literaturdiskussion	3
2.1 Retina	3
2.1.1 Aufbau des Auges und der Retina	3
2.1.2 Embryologie der Retina	4
2.1.3 Darstellungs- und Untersuchungsmethoden der Retina	5
2.2 Myopie	6
2.2.1 Definition	6
2.2.2 Epidemiologie der Myopie	10
2.2.3 Risiken der hohen Myopie	17
2.3 Myope Makulopathie	19
2.3.1 Definition	19
2.3.2 Epidemiologie	21
2.3.3 Auswirkungen auf die Sehfunktion	24
2.4 Mosaikartiger Fundus	25
2.4.1 Beschreibung und Histologie	25
2.4.2 Epidemiologie	26
2.5 Diffuse chorioretinale Atrophie	27
2.5.1 Beschreibung und Histologie	27
2.5.2 Epidemiologie	28
2.6 Myope Dehnungsherde	29
2.6.1 Beschreibung und Histologie	29
2.6.2 Epidemiologie	31
2.7 Makulaatrophie	32
2.7.1 Beschreibung und Histologie	32
2.7.2 Epidemiologie	33
2.8 Plus-Läsionen	34
2.8.1 Lacksprünge	35
2.8.2 Choroidale Neovaskularisation (CNV)	36
2.8.3 Fuchs-Fleck	41

2.8.4	Epidemiologie	42
3.	Material und Methoden	45
3.1	Die Gutenberg-Gesundheitsstudie	45
3.2	Augenuntersuchung	48
3.3	Prinzip der Fundusfotografie	49
3.4	Ein- und Ausschlusskriterien	49
3.5	Grading-Protokoll	50
3.6	Vorgehen bei der Auswertung	52
3.7	Anthropometrische und systemische Parameter	53
3.8	Statistisches Modell und Statistik	54
4.	Ergebnisse	55
4.1	Beschreibung der Studienpopulation	55
4.1.1	Systemische und anthropometrische Parameter	55
4.1.2	Ophthalmologische Parameter	56
4.2	Inzidenzdaten	59
4.3	Progressionsdaten	59
4.4	Assoziationsanalyse	62
4.4.1	Progression der myopen Makulopathie	62
5.	Diskussion	63
5.1	Allgemein	63
5.2	Inzidenzdaten	64
5.3	Progressionsdaten	65
5.4	Schwächen und Stärken der Studie	69
5.5	Schlussfolgerung	70
6.	Zusammenfassung	73
7.	Literaturverzeichnis	VI
	Anmerkung	XIII
	Danksagung	XIV
	Tabellarischer Lebenslauf	XVI

Abkürzungsverzeichnis

AMD	Altersabhängige Makuladegeneration
BCVA	best corrected visual acuity
BMI	Body-Mass-Index
CA	chorioretinal atrophy
CNV	Choroidale Neovaskularisation
D	Dioptrien
FFA	Fundus-Fluoreszin Angiografie
Fu	Fuchs-Fleck
GBD	Global Burden of Disease Study
GCP	Good Clinical Practice
GEP	Good Epidemiological Practice
GHS	Gutenberg Health Study
ICGA	Indocyanin-Grün-Angiografie
IMBEI	Institut Für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik
IQR	interquartile range
IVOM	intravitreal operative medication administration
KI	Konfidenzintervall
KiGGS	Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland
LA	linkes Auge
LC	lacquer cracks
logMAR	Logarithm of the Minimum Angle of Resolution
MMP	Myope Makulopathie
MORE	Mainz Ophthalmologic Reading Center
MRT	Magnet-Resonanz-Tomografie
NA	not applicable
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
OCT	Optical coherence tomography
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man
OR	Odds Ratio
P	Signifikanzwert, Irrtumswahrscheinlichkeit
PA	patchy atrophy
RA	rechtes Auge
SD	Standardabweichung
SE	sphärisches Äquivalent
SOP	Standard Operating Procedures

VEGF	vascular endothelial growth factor
WHO	World Health Organization
z. B.	zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung der Verhältnisse bei Myopie.	7
Abbildung 2: Darstellung des Myopen und Hyperopen Defokus als Stimulus für weiteres Bulbuswachstum bei der Zunahme der Myopie.	10
Abbildung 3: Prävalenz der myopen Makulopathie in Relation zum Sphärischen Äquivalent. Daten der GHS.	22
Abbildung 4: Fundusfotografien eines mosaikartigen Fundus.	26
Abbildung 5: Fundusfotografien einer chorioretinalen Atrophie.	28
Abbildung 6: Fundusfotografien eines / mehrerer myoper Dehnungsherde.	31
Abbildung 7: Fundusfotografien einer Makulaatrophie.	33
Abbildung 8: Fundusfotografien eines Lacksprungs.	36
Abbildung 9: Fundusfotografie einer CNV.	37
Abbildung 10: Skizze zur Veranschaulichung der Zusammenhänge zwischen Plus-Läsionen und der Entstehung der Atrophien der Makula im Rahmen der myopen Makulopathie.	40
Abbildung 11: Fundusfotografien eines Fuchs-Spot.	42
Abbildung 12: Skizze zur Veranschaulichung des Einzugsgebietes der Gutenberg-Gesundheitsstudie.	46
Abbildung 13: Histogramm der Häufigkeiten der myopen Brechungsfehler ($\leq -6D$) in der Gruppe der Personen mit MMP bei Erstuntersuchung.	57
Abbildung 14: Histogramme der Häufigkeiten der myopen Brechungsfehler ($\leq -6D$) in Augen ohne MMP bei Erstuntersuchung.	58
Abbildung 15: Progression der Myopen Makulopathie über einen 5-Jahres-Zeitraum.	61

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Übersicht der verwendeten Messinstrumente.	49
Tabelle 2:	Studienmerkmale der ausgeschlossenen vs. eingeschlossenen Studienteilnehmer für Inzidenz und Progression der myopen Makulopathie der Gutenberg-Gesundheitsstudie.	50
Tabelle 3:	Studienmerkmale der Gruppe hochmyoper Augen in der deutschen Gutenberg-Gesundheitsstudie.	59
Tabelle 4:	Progression von Baseline zu 5-Jahres-Follow-up nach Anzahl der Augen und Art der Läsion.	62
Tabelle 5:	Assoziationsanalyse der Progression der myopen Makulopathie bei hochmyopen Studienteilnehmern.	62

1. Einleitung

Die myope Makulopathie präsentiert ein Erkrankungsbild, das als Folge von starker Kurzsichtigkeit (Myopie) entstehen kann und - vor allem im asiatischen Raum - eine der häufigsten zur Blindheit führenden Ursachen darstellt (1,2). Global gesehen nimmt die Prävalenz der Myopie immer weiter zu (3), sodass die pathologischen Veränderungen der myopen Makulopathie auch für die westliche Hemisphäre in Zukunft stets an Bedeutung gewinnen werden. Durch exzessives Längenwachstum des Bulbus kommt es zu Deformationen sowie häufig zur Entstehung eines Staphyloms am hinteren Pol des Augapfels, wobei diverse Umbauprozesse ausgelöst und verstärkt werden (4,5). Bei diesen handelt es sich um morphologische Veränderungen der Netzhaut (Retina) und Aderhaut (Choroidea), die aufgrund der hohen Myopie entstehen und als Läsionen der myopen Makulopathie zusammengefasst werden.

Die weltweite Prävalenz der myopen Makulopathie in der Bevölkerung mittleren bis höheren Alters liegt zwischen 0,9 % und 3,1 % (6,7). Eine systematische Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2020 errechnete Werte zwischen 0,2 % und 10,7 %, mit einer gepoolten Prävalenz von 2,1 % (8). Eine Studie aus China berichtete hingegen eine altersangepasste Prävalenz von 5,8 % (9). Für Europa konnte eine Prävalenz von 0,5 % in der Gesamtbevölkerung detektiert werden, wobei unter den Personen mit hoher Myopie (≤ 6 Dioptrien) etwa jeder Zehnte von einer myopen Makulopathie betroffen war (10).

Die Datenlage zur Inzidenz sowie zur Progression der charakteristischen morphologischen Veränderungen der myopen Makulopathie ist bislang begrenzt. Bisherige Studien zu diesen beiden epidemiologischen Kenngrößen stammen hauptsächlich aus dem südostasiatischen Raum. Somit können deren Erkenntnisse nicht für den Rest der weltweiten Bevölkerung angenommen werden, da sich je nach Region unterschiedliche Zahlen für die Prävalenz der Erkrankung zeigten. Im Folgenden wird wiedergegeben, welche Erkenntnisse zur Inzidenz und Progression der myopen Makulopathie in der wissenschaftlichen Literatur bekannt sind.

Die „Handan Eye Study“ berichtet für die dort ländlich lebende chinesische Bevölkerung ($n = 10.000$ Erwachsene über 30 Jahre alt) eine kumulative 5-Jahres-Inzidenz von 0,05 %. Bei 18 von 51 Personen (35 %) mit myoper Makulopathie zu Beginn der Studie wurde eine Progression festgestellt (11). Eine andere Studie kam zu einer gleich hohen Progressionsrate (39 von 110 Augen, 35 %), allerdings wurden die Daten der Studie über einen doppelt so langen Zeitraum (zehn Jahre) erhoben (12). In einer jüngeren Studienpopulation (medianes Alter zu Beginn von 21,6 Jahren) zeigte sich über einen kürzeren Beobachtungszeitraum von zwei Jahren eine Progressionsrate von 15 % (13).

Neben diesen großen Populationsstudien aus dem asiatischen Raum gibt es nach aktuellem Stand keine bevölkerungsbasierte Studie für eine europäische, respektive kaukasische Bevölkerungsgruppe. Die Inzidenz und Progression der myopen Makulopathie sowie möglicherweise damit assoziierte Faktoren sind für diese Ethnie bis dato nicht bekannt. Mittels dieser Dissertation soll auf Basis der Datenerhebung der Gutenberg-Gesundheitsstudie (GHS, aus dem englischen 'Gutenberg Health Study') diese Forschungslücke geschlossen werden. Die Gutenberg-Gesundheitsstudie wird seit 2007 an der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt und gilt deutschlandweit als eine der größten zusammenhängenden Datensammlungen zu ophthalmologischen Pathologien. Im Rahmen dieser bevölkerungsbasierten, monozentrischen Beobachtungsstudie wurden 15.010 Probanden im Alter von 35 bis 74 Jahren aus der Stadt Mainz und der Region Mainz-Bingen interdisziplinär untersucht und befragt. Im Bereich der Augenheilkunde wurden neben weiteren Untersuchungen auch Fotografien des Augenhintergrundes (Fundusfotografien) angefertigt, die für diese Doktorarbeit von besonderer Relevanz sind und entsprechend ausgewertet wurden. Anhand dieser Fundusfotografien und mittels der zusätzlich im Studienverlauf der GHS erhobenen Parameter sollen diverse Fragestellungen erörtert werden:

In den folgenden Kapiteln dieser Arbeit soll untersucht werden, wie sich die Inzidenz und Progression der myopen Makulopathie bei stark kurzsichtigen Personen über einen Beobachtungszeitraum von fünf Jahren entwickeln. Ein Vergleich mit bereits bestehenden Daten aus dem asiatischen Raum wird vorgenommen und eine mögliche Assoziation zwischen erhobenen ophthalmologischen sowie systemischen Parametern und der Progression der myopen Makulopathie untersucht.

Durch diese Dissertation sollen die oben genannten Aspekte näher beleuchtet werden, um nach aktuellem Stand erstmals Daten und Erkenntnisse für den deutschen Raum zu berichten.

2. Literaturdiskussion

2.1 Retina

2.1.1 Aufbau des Auges und der Retina

Der menschliche Augapfel (Bulbus oculi) kann morphologisch in einen vorderen und einen hinteren Augenabschnitt unterteilt werden. Zum vorderen Augenabschnitt werden Hornhaut (Kornea), Lederhaut (Sklera), Bindehaut (Konjunktiva), Iris, Ziliarkörper, Linse, sowie die Vorderkammer mit Kammerwasser gezählt. Der hintere Augenabschnitt umfasst Glaskörperraum, Aderhaut (Choroidea), sowie Netzhaut (Retina) mit Austritt des Sehnervs an der Papille (14).

Die Retina, deren Funktion in der visuellen Wahrnehmung besteht, stellt die innerste Schicht der Augenhaut als Teil des hinteren Abschnittes des Augapfels dar (14). Unterteilt werden kann die Retina in eine lichtempfindliche „Pars optica“, sowie eine lichtunempfindliche „Pars caeca“. Die Pars caeca präsentiert den vorderen Teil der Retina, besteht ausschließlich aus Pigmentepithel und ist daher nicht fähig, Lichtreize aufzunehmen oder zu verarbeiten und kann somit keine Sehinformation an das Gehirn weiterleiten.

Dem gegenüber steht die den hinteren Teil der Retina darstellende Pars optica. Sie besteht aus Pigmentepithel, Photorezeptoren, Bipolarzellen und Ganglienzellen - den ersten drei Neuronen der Sehbahn - was sie zur Lichtempfindlichkeit befähigt (14).

Histologisch wird diese für unser Sehen so bedeutsame Pars optica in mehrere Schichten eingeteilt, die von außen nach innen folgendermaßen benannt werden:

Der Aderhaut anliegend findet sich das einschichtige Pigmentepithel (Stratum pigmentosum), welches abgestoßene Scheibchen der Photorezeptoren aufnehmen und erneuern kann.

Nach innen anschließend folgen die ersten drei Neurone der Sehbahn: An das die Außen- und Innensegmente der Photorezeptoren (Stäbchen und Zapfen) enthaltende Stratum neuroepitheliale folgt, getrennt durch die äußere Gliagrenzmembran, die äußere Körnerschicht (Stratum granulosum externum) (14,16). Diese enthält die Perikarya der 120 Millionen Stäbchen und sieben Millionen Zapfen, welche das erste Neuron der Sehbahn verkörpern. Die synaptische Verschaltung zwischen erstem und zweitem Neuron geschieht in der nun innen anliegenden äußeren plexiformen Schicht (Stratum plexiforme externum). Es folgt die innere Körnerschicht (Stratum granulosum internum), die mit den Bipolarzellen das zweite Neuron

der Sehbahn präsentiert. Zudem enthält diese Schicht der Signalmodifikation dienende amakrine Zellen, Müller-Zellen und Horizontalzellen (14,16).

Die von den Bipolarzellen aufgenommenen Signale der Photorezeptoren werden in der nächsten, sogenannten inneren plexiformen Schicht (Stratum plexiforme internum) an die Ganglienzellen weitergegeben. Diese liegen in der Ganglienzellschicht (Stratum ganglionare) und ihre Perikarya entsprechen dem dritten Neuron der Sehbahn. In der folgenden Nervenfaserschicht (Stratum neurofibrosum) vereinigen sich die Fasern der Ganglienzellschicht und werden schließlich als Nervus opticus (Sehnerv) bezeichnet (16).

So gelangt die einfallende Lichtinformation nach ihrem Durchtritt durch alle Schichten bis zu den Photorezeptoren und wird anschließend über die verschiedenen Stationen letzten Endes mithilfe des Sehnervs zum Gehirn geleitet.

Dieser grundlegende Aufbau der Retina ist allerdings nicht durchgehend vorzufinden. So gibt es einige besondere Bereiche, in denen dieser Aufbau von der Regel abweicht.

Zum einen ist hier die Papilla nervi optici (dt. Sehnervenpapille /-kopf), zu nennen. An der ungefähr 1,6 mm Durchmesser messenden Papille vereinigen sich die Axone der Ganglienzellen (drittes Neuron) und verlassen als myelinisierter Nervus opticus (Sehnerv, zweiter Hirnnerv) den Augapfel. Dies ist der Grund, weswegen sich diesseits keine Photorezeptoren befinden, wodurch keine Lichtreize wahrgenommen werden können. Hierdurch entsteht der sogenannte „blinde Fleck“: Ein beidseitiger physiologischer Gesichtsfeldausfall, jeweils ungefähr 15° temporal gelegen, der durch das binokuläre Sehen allerdings kompensiert werden kann (16).

An dieser Stelle ist die - für diese Arbeit von zentraler Bedeutung - Macula lutea („gelber Fleck“), zu nennen, welche im Zentrum der Netzhaut, lateral der Bulbusachse zu finden ist. Dieses kleine ovale Feld besitzt im Zentrum eine grubenförmige Einkerbung, die Fovea centralis. Sie ist frei von Gefäßen, alle regulären Retinaschichten sind, mit Ausnahme der Photorezeptoren (hier nur Zapfen) nach lateral verdrängt. Aufgrund dieser Tatsache trifft an dieser Stelle das einfallende Licht direkt auf die Zapfen, weswegen die Fovea centralis den Ort des schärfsten Sehens präsentiert.

2.1.2 Embryologie der Retina

Embryonalgeschichtlich entwickelt sich die Retina aus der ektodermalen Vorderhirnplatte, in welcher sich zwei flache Sehgruben ausbilden, aus denen sich die Sehfurchen und nach Verschluss des Medullarrohrs die Augenbläschen entwickeln (14). Diese wandern

anschließend nach lateral und lagern sich dem darüber gelegenen Oberflächenektoderm an. Bedingt durch das starke Wachstum des dem Oberflächenektoderm anliegenden Teil des Augenbläschens wird dieses zum doppelwandigen Augenbecher eingestülpt. Aus dem äußeren Blatt des Augenbechers entsteht bereits in der dritten Schwangerschaftswoche das Pigmentepithel, während sich aus dem inneren Blatt die Retina entwickelt (14).

Die nun folgende Differenzierung der Retina in ihre verschiedenen Schichten erfolgt zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Zunächst entsteht die innere Körnerschicht mit den Ganglienzellen, Müllerzellen und amakrinen Zellen, die plexiforme Schicht mit deren Fortsätzen, sowie die äußere Körnerschicht mitsamt den sich im Anschluss entwickelnden Photozeptoren (16). Deren Reifung setzt allerdings erst später ein: So bilden sich die Außensegmente im sechsten Schwangerschaftsmonat, während die Ausreifung der Makula erst sechs Monate postnatal gänzlich erfolgt ist (14,16).

2.1.3 Darstellungs- und Untersuchungsmethoden der Retina

Zur Untersuchung der Retina, als tief gelegene Struktur innerhalb des Augapfels, bedarf es verschiedener Hilfsinstrumente.

Eine gängige Methode zur Darstellung der Retina ermöglicht die Ophthalmoskopie. Hierbei unterscheidet man zwischen der direkten und indirekten Untersuchung mithilfe des entsprechenden Instrumentes, dem Ophthalmoskop. Bei der direkten Form wird mittels einer Lichtquelle Licht in das Auge des Patienten gespiegelt, wodurch der Untersuchende den beleuchteten Fundus durch die Pupille des Patienten betrachten kann. Das entstehende Bild ist hierbei aufrecht, seitengleich und ungefähr 16-fach vergrößert, wodurch auch kleine Details der Netzhaut entdeckt werden können (14,17). Als Nachteil kann genannt werden, dass das Gerät wegen eben dieser enormen Vergrößerung stets geschwenkt werden muss, wodurch eine adäquate Untersuchung der Netzhautperipherie nur eingeschränkt möglich ist.

Mithilfe der indirekten Ophthalmoskopie kann das Problem des schlechten Überblicks umgangen werden. Durch den Einsatz einer Sammellinse von +12 bis +30 Dioptrien, mittels derer der Untersuchende nun den beleuchteten Fundus betrachtet, entsteht ein virtuelles, auf dem Kopf stehendes, seitenverkehrtes Bild (14,17). Bei dieser Methode wird eine deutlich geringere Vergrößerung (vier- bis sechsfach) mit folglich besserem Überblick erreicht, weswegen hier auch peripher gelegene Netzhautveränderungen detektiert werden können (17).

Eine weitere Methode zur Untersuchung der Netzhaut wird durch Verwendung der Spaltlampe und einem Kontaktglas ermöglicht. Dabei wird nach durchgeführter Tropfanästhesie das

Dreispiegelglas nach Goldmann auf die Hornhaut aufgesetzt. Aufgrund seiner speziellen Form dient dieses Glas der Aufhebung der Hornhautkrümmung, sodass der Augenhintergrund zentral sichtbar wird. Vorteil dieser Methode ist, dass mittels der am Rande des Kontaktglases angebrachten Spiegel der Fundus bis in die Peripherie untersucht werden kann. Somit vereint diese Methode eine hohe Vergrößerung mit Blick bis in die peripheren Bereiche, sodass man auf diese Weise beispielsweise kleinere Netzhautdefekte bereits präoperativ detektieren kann (14).

Die im Folgenden vorgestellte Fundus-Fotografie wurde auch zur Datenerhebung dieser Arbeit verwendet. Die Apparatur beinhaltet eine Blitzlampe, welche durch ein ausgeprägtes Linsensystem den Augenhintergrund beleuchtet. Das erzeugte Bild wird mithilfe einer Kamera festgehalten. Durch die Verwendung rotfreien Lichtes können feine Einzelheiten der retinalen Gefäße, sowie Veränderungen der Netzhautschichten dargestellt werden. Vorteil dieser Methode ist, dass die aufgenommenen Fotos der Dokumentation und Verlaufskontrolle dienen und kleinere Unterschiede im zeitlichen Verlauf detektiert werden können.

2.2 Myopie

2.2.1 Definition

Von Myopie, auch Kurzsichtigkeit genannt, spricht man, sobald unter Aufhebung der Akkommodation eine Unverhältnismäßigkeit zwischen der Länge des Augapfels und der Brechkraft des Auges vorliegt. Infolge dieses Missverhältnisses liegt der Brennpunkt der einfallenden Strahlen vor der Retina. Die Konsequenz ist ein scharfes Bild von nahegelegenen Gegenständen, während Gegenstände in der Ferne unscharf erscheinen. Zur Veranschaulichung siehe Abbildung 1 (1,14,18).

Nach den beiden bestimmenden Faktoren Achsenlänge und Brechkraft des Bulbus (Hornhautbrechkraft, Linsenbrechkraft), werden die Ursachen der Kurzsichtigkeit unterschieden. So ist bei der Achsenmyopie die Brechkraft des Auges normal, während der Augapfel zu lang ist. Dem gegenüber steht die, deutlich seltener vorkommende, Brechkraftmyopie: Hier ist die Länge des Bulbus normwertig, allerdings ist die Brechkraft des Auges zu stark (14,18,19).

Die Achsenmyopie, welche insbesondere bei ehemals Frühgeborenen deutlich vermehrt vorzufinden ist (20), wird nochmals in zwei Formen unterteilt: Bei der „Myopia simplex“ (Schulmyopie) beginnt die Kurzsichtigkeit im Alter von ungefähr zehn Jahren und ist - nach aktuellstem Wissensstand - noch bis etwa Ende des Studiums progredient (21). Es scheint so,

als ob die Myopia simplex ab einem Alter von ungefähr 35 Jahren keine weitere Progredienz von relevantem Maße zeigt.

Dem gegenüber steht die „Myopia maligna“ (exzessive / maligne Myopie) als zweite Form der Achsenlängenmyopie. Sie schreitet mit zunehmendem Lebensalter immer weiter fort, häufig wird diese Form rezessiv vererbt. Diese Form der Kurzsichtigkeit ist es auch, die oftmals mit – in dieser Dissertation von relevanter Bedeutung – hoher Myopie vergesellschaftet ist (1,14,18).

Die Brechungsmyopie kann sich aufgrund einer Trübung des Linsenkerns (Kernkatarakt), vermehrter Krümmung der Hornhaut, wie beispielsweise beim Keratokonus, oder zu stark gekrümmter Linse (z. B. beim Sphärokonus) entwickeln (1).

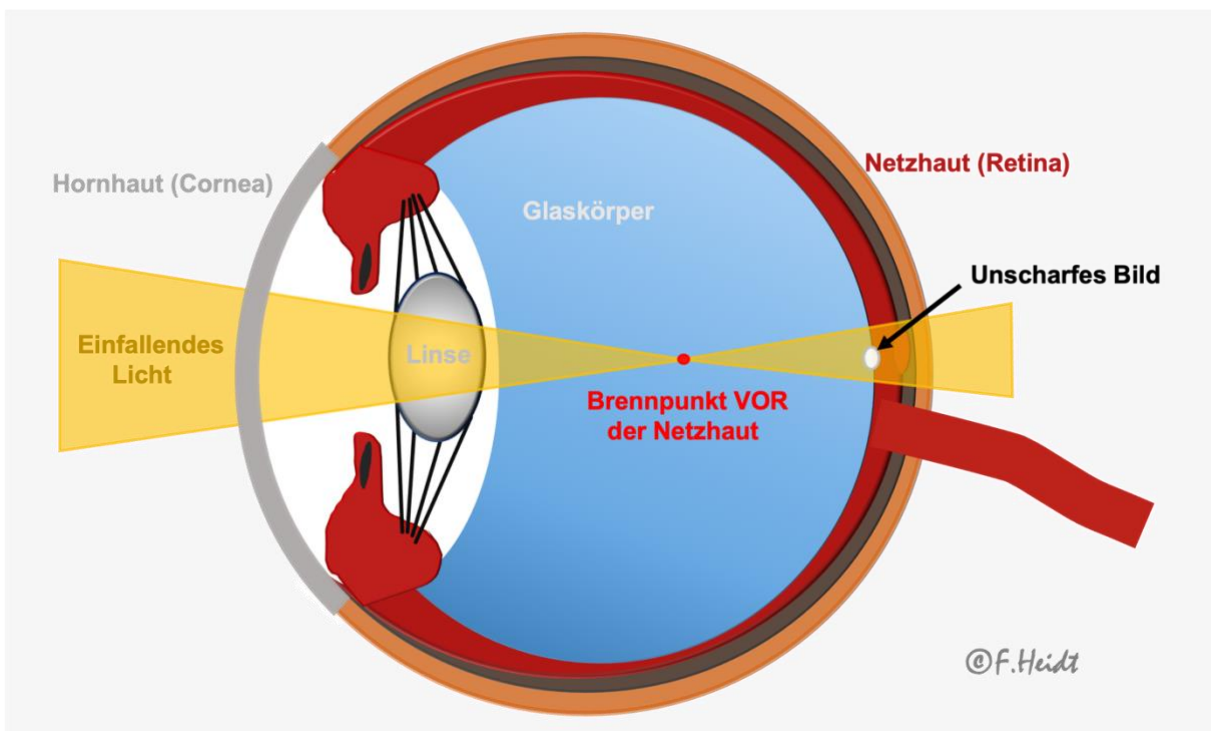


Abbildung 1: Darstellung der Verhältnisse bei Myopie. Quelle: eigene Darstellung in Anlehnung an (Grehn, Augenheilkunde, 2019, S. 474).

Bei der Frage nach der Ätiologie der Myopie trifft man häufig auf verschiedene Theorien. Während vor mehreren Jahrzehnten hauptsächlich genetische Komponenten als Ursache für Kurzsichtigkeit betrachtet wurden, hat sich diese allgemeine Annahme im Laufe der Jahre durch verschiedene Forschungsergebnisse gewandelt, die auch Umweltfaktoren berücksichtigen.

Die Datengrundlage der 'Online Mendelian Inheritance in Man' (OMIM) Datenbank listete im Jahre 2011 eine Anzahl von 261 genetischen Störungen auf, die allesamt die Myopie als eines

ihrer Symptome präsentierten. Bei einigen dieser Varianten war die hohe Myopie allerdings mit anderen, die Krankheit definierenden Symptomen, wie exzessiven Bindegewebsstörungen (z. B. beim Marfan-Syndrom) assoziiert (1).

Ebenfalls als Ursache vermutete weitere exogene Faktoren, wie sie beispielsweise bei bestimmten Berufsgruppen mit extremer Naharbeit (Uhrmachermypopie) auftreten, sind umstritten und nicht allgemeingültig (22).

So könnte man aufgrund der hohen Prävalenz der Myopie im asiatischen Raum auf eine Korrelation zwischen intensiver Naharbeit in der Schule und der Kurzsichtigkeit schließen. Dieser Zusammenhang wurde lange Zeit dadurch gestützt, dass vor allem in urbanen Gebieten in Ostasien, in denen generell ein hoher Bildungsgrad vorhanden ist, eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten der Kurzsichtigkeit festgestellt werden konnte. Somit wurde der exogene Faktor bzw. Umweltfaktor der hohen schulischen Ausbildung mit der Myopie assoziiert (1,18). Aufgrund der hohen schulischen Performance in diversen asiatischen Ländern in Kombination mit der hohen Myopie-Prävalenz wurde diese alleinige Assoziation für lange Zeit vermutet (23).

Verschiedene Studien, sowohl aus dem asiatischen als auch australischen Raum zeigten zusätzlich, dass Kinder, welche deutlich häufiger Bücher lasen, tatsächlich eher kurzsichtig waren (10–12). Somit konnte mittels verschiedener Studien ein Zusammenhang zwischen der als „Naharbeit“ zu verstehenden Lesehäufigkeit und der Wahrscheinlichkeit zur Entstehung der Myopie festgestellt werden.

Allerdings soll nicht die durch technische Entwicklung stark zugenommene Naharbeit per se die alleinige Ursache der Myopie darstellen. Ein entscheidender Faktor der Naharbeit am Computer als auch bei der in geschlossenen Räumen stattfindenden Schulbildung ist die Lichtumgebung. Verschiedene Studien konnten zeigen, dass die niedrigen Lichtintensitäten, wie sie in Innenräumen zu finden sind, mit der Entwicklung der Myopie assoziiert sind (26). Damit einhergehend spielt auch die Zeit, die im Freien und damit im Tageslicht bei höheren Lichtintensitäten verbracht wird, eine entscheidende Rolle bei der Entstehung von Kurzsichtigkeit (26–29). So konnte in einer Gruppe australischer Kinder, die etwa dreimal so viel Zeit pro Woche im Freien verbrachten, eine geringe Prävalenz der Myopie (3,3 %) als bei einer Kohorte aus Singapur (29,1 %) beobachtet werden (30,31). Insofern besteht zwischen dem Risikofaktor Naharbeit und fehlendem Tageslicht aufgrund der in geschlossenen Räumen erfolgenden Naharbeit ein Zusammenhang, allerdings scheint insbesondere das fehlende Tageslicht und vor allem die Kombination beider Faktoren einen entscheidenden Faktor bei der Entwicklung der Myopie darzustellen.

Zusätzlich kommt es bei Naharbeit zu einem eintretenden Effekt: Bei dem zur Naharbeit eingenommenen Abstand zwischen dem fokussierenden Objekt und dem Auge kommt es stets mit etwas Verzögerung zur Akkommodation und der Augapfel befindet sich während der Aktivität gewissermaßen in suboptimaler Akkommodationsstellung (1,32).

Erklärung hierfür können die anatomischen Grundlagen bei kurzsichtigen Personen liefern. Im Allgemeinen wird bei der Achsenmyopie von einer zu langen Achse des Augapfels gesprochen. Hier wird häufig die Verformung der peripheren Bereiche vernachlässigt. Dieser Sachverhalt führt allerdings konsequenterweise dazu, dass das myope Auge nicht perfekt rundlich gestaltet ist (1). Dies wiederum hat zur Folge, dass einfallendes Licht in den peripheren Bereichen der Retina seinen Brennpunkt gar hinter der Netzhaut besitzt. Dieser Umstand wird auch als periphere hyperope Defokussierung ('peripheral hyperopic defocus') bezeichnet und beschreibt die durch die Akkommodationsverzögerung auftretende foveale hyperopische Unschärfe (1). Das stellt den Trigger für das weitere Wachsen der Achsenlänge dar, um das Ungleichgewicht ausgleichen zu können. Hier tritt dann der Effekt der sogenannten myopen peripheren Defokussierung ('peripheral myopic defocus') ein, wobei das Auge versucht, das peripher einfallende Licht im besten Fall an der Stelle vor der Retina zu fokussieren, wo es bei Emmetropie (Normalsichtigkeit) seinen Brennpunkt besitzen würde (1).

Diese beiden Mechanismen tragen beide als Auslöser zu einem stets fortschreitenden Wachstum des Augapfels bei, wodurch eine konstante Feedbackschleife eintritt und das Auge folglich immer stärker kurzsichtig wird. Zusätzlich konnte durch diverse Studien an Tieren beobachtet werden, dass – induziert durch die myope Defokussierung – bereits nach kurzer Zeit eine deutliche Ausdünnung der Choroidea vonstattengeht (33). Auffallend war hierbei die Tatsache, dass die Aderhaut unabhängig der Stärke der hyperopen Defokussierung dünner wurde. Es genügte im Tierversuch bereits das Tragen einer Zerstreuungslinse, wodurch der Brennpunkt im peripheren Bereich hinter der Retina lag und somit das Bulbuswachstum und damit einhergehend das Ausdünnen der Choroidea induziert wurde. Die Wissenschaftler konnten im Rahmen ihrer Studie im Endergebnis in puncto Achsenverlängerung keinen Unterschied zwischen dem Tragen einer Linse mit -5,00 oder -15,00 Dioptrien feststellen (33). Diese Beobachtungen konnten letztlich Aufschluss darüber geben, welchen Einfluss für die Entstehung der Myopie das nahe Arbeiten nun tatsächlich darstellt. So kann davon ausgegangen werden, dass die beim nahen Arbeiten auftretende verzögerte Akkommodation und dadurch ausgelösten, einander bedingenden Mechanismen zur Myopie führen können (1,32,33).

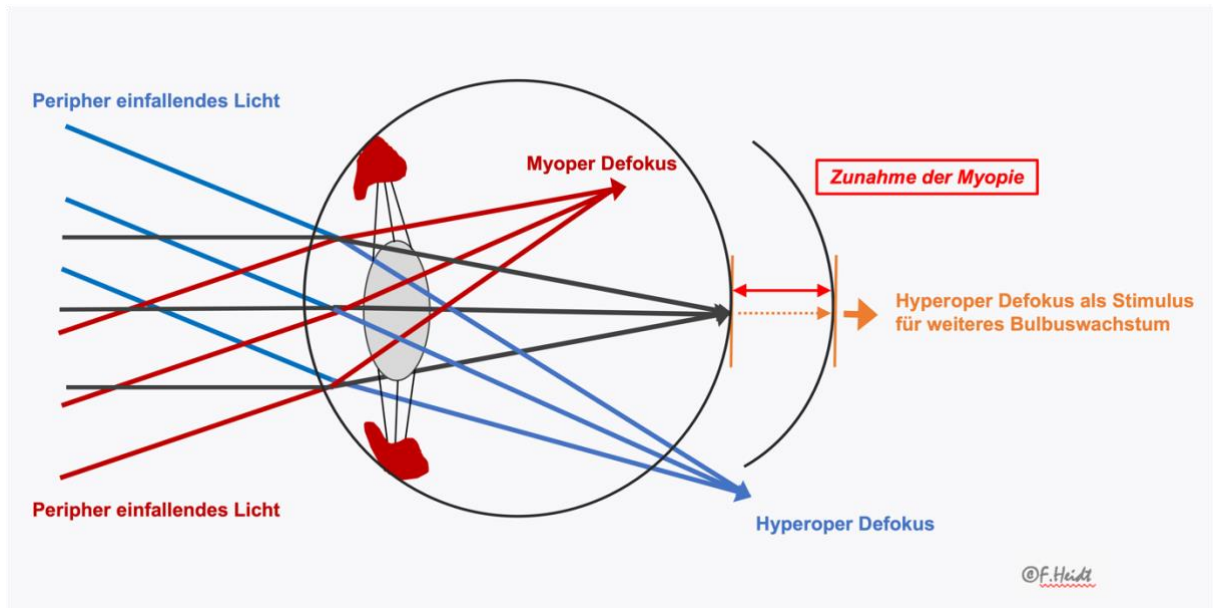


Abbildung 2: Darstellung des Myopen und Hyperopen Defokus als Stimulus für weiteres Bulbuswachstum bei der Zunahme der Myopie. Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an (Hayashi, et al., 2010).

2.2.2 Epidemiologie der Myopie

Die Myopie gilt als eine der weltweit häufigsten Sehstörungen, für die sich eine zunehmende Prävalenz in allen Altersgruppen zeigt. Zunehmende Prävalenzen zeigen sich insbesondere auf dem asiatischen Kontinent. Es gibt zahlreiche bevölkerungsbasierte Studien aus Asien, Amerika, sowie dem europäischen Raum, die sich mit epidemiologischen Zahlen, Risikofaktoren, Auswirkungen, sowie dynamischen Veränderungen bezüglich der Prävalenz und des Ausmaßes der Myopie beschäftigen. Im Zuge dieser Arbeit sollen einige dieser Studien aufgeführt, genauer beleuchtet und miteinander verglichen werden.

Holden et al. (2016) untersuchten in ihrem systematischen Übersichtsartikel ‚Global Prevalence of Myopia and High Myopia and Temporal Trends from 2000 through 2050‘ die Prävalenz von Myopie und hoher Myopie weltweit und prognostizierten deren Entwicklung bis 2050. Die Autoren analysierten 145 Primärstudien, die nach Altersgruppen, Regionen und Definitionen standardisiert wurden (3).

Im Jahr 2000 waren weltweit 22,9 % der Bevölkerung myop, was 1,406 Milliarden Menschen entsprach. Diese Zahl stieg in den folgenden zehn Jahren auf 28,3 % (1,95 Milliarden) an und soll bis 2020 auf 34 % (2,62 Milliarden) anwachsen (3). Für 2050 erwarten die Autoren eine Prävalenz von 48,9 % (4,76 Milliarden) Myopen (3).

Bei hoher Myopie stieg die Prävalenz von 2,7 % (163 Millionen) im Jahr 2000 auf 5,2 % (399 Millionen) im Jahr 2020 und soll bis 2050 auf 9,8 % (nahezu eine Milliarde) ansteigen (3). Es zeigt sich insgesamt ein stärkerer Anstieg der hochmyopen im Vergleich zu den myopen

Personen (2,7 % zu 9,8 % bei den Hochmyopen versus 22,9 % zu 48,9 % bei den Myopen) (3).

Die Studie zeigt auch, dass die Prävalenz der Myopie insbesondere bei 20- bis 64-Jährigen zunimmt, während ältere Altersgruppen weniger betroffen sind. Ab 2050 wird eine nahezu gleichmäßige Verteilung der Myopie über alle Altersgruppen erwartet. Die Zunahme von Komorbiditäten wie Glaukom und Makulopathie wird ebenfalls prognostiziert (3).

Die Studie zeigte regionale und ethnische Unterschiede in der Prävalenz von Myopie. Die Analyse, die 21 Regionen gemäß der ‚Global Burden of Disease‘ (GBD) umfasste, offenbarte signifikante Unterschiede. In asiatisch-pazifischen Ländern mit hohem Einkommen (z. B. Australien, Indien, Indonesien) war die Prävalenz 2000 bei 46,1 % und wird bis 2050 auf etwa 66,4 % steigen (3). Auch in Ost- und Südostasien sowie Nordamerika sind die Zahlen hoch, wenn auch geringer als im asiatisch-pazifischen Bereich und werden in den kommenden Jahren weiter steigen (3).

Die Autoren führen diese Beobachtungen auf demografische Alterung und diverse Umweltfaktoren zurück. Insbesondere intensive Schulausbildung, zunehmende Bildschirmnutzung und weniger Zeit im Freien in Verbindung mit geringerer Lichtintensität werden als wesentliche Faktoren für die steigende Myopie-Prävalenz angesehen (3,34).

Ausgehend von diesen epidemiologischen Daten stellt sich die Frage, wie häufig die Myopie in Deutschland vertreten ist und wie diese Zahlen sich im Verlauf der Zeit verändern.

Bezüglich der Prävalenz von Kurzsichtigkeit bei Kindern und Jugendlichen und deren zeitlicher Veränderung wurden kürzlich Daten der „Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland“ (KiGGS-Studie) publiziert. Dabei handelt es sich um eine vom Robert-Koch-Institut durchgeführte bevölkerungsrepräsentative Studie, die zu zwei verschiedenen Zeitpunkten jeweils eine etwa 15.000 Kinder umfassende Stichprobe aus der Bevölkerung analysierte. Eine Basiserhebung erfolgte in den Jahren 2003 bis 2006 und circa ein Jahrzehnt später, in den Jahren 2014 bis 2017, erfolgte eine zweite Welle der Datenerhebung, wofür eine neue Stichprobe aus der Bevölkerung gezogen wurde (35).

Für die Analysen verwendeten die Autoren Informationen aus den von den Eltern ausgefüllten Fragebögen. Um die Kinder als kurzsichtig zu definieren, musste zum einen bei der Frage des Vorliegens einer Kurzsichtigkeit mit „Ja“ geantwortet, sowie die Frage bezüglich einer Sehhilfe positiv beantwortet werden (35).

Im Rahmen der ersten Datenerhebung in den Jahren 2003 bis 2006 betrug die Prävalenz der Myopie in Deutschland bei Kindern im Alter von 0 bis 17 Jahren 11,6 %. Hinsichtlich eines

geschlechtlichen Unterschiedes ergab sich bei Mädchen eine Prävalenz von 13,7 %, bei Jungen hingegen eine Häufigkeit von 9,6 % (35).

In den darauffolgenden Jahren veränderten sich die Schätzer der Prävalenz nicht wesentlich: Bei der zweiten Welle der KiGGS-Studie in den Jahren 2014 bis 2017 betrug die Myopieprävalenz der Kinder im Alter von 0 bis 17 Jahren 11,4 %. Auch in dieser Untersuchung zeigte die weibliche Gruppe mit 13,5 % eine höhere Prävalenz als bei Jungen (9,6 %) (35)03.07.2025 10:50:00. Insgesamt konnte also keine signifikante Veränderung der Myopieprävalenz zwischen den beiden Zeiträumen der Datenerhebung festgestellt werden. Ebenfalls konstant blieb die etwa vier Prozentpunkte betragende Differenz in der Häufigkeit zwischen den beiden Geschlechtern.

Innerhalb der Daten zeigte sich eindrücklich mit dem Alter der Probanden eine deutliche Zunahme der Prävalenz. So waren postnatal im ersten Lebensjahr nahezu keine Kinder myop, in den folgenden sieben Lebensjahren lag die Prävalenz bei beiden Geschlechtern und zu beiden Untersuchungszeitpunkten stets unter 5 % (35). Ab einem Alter von zehn Jahren nimmt die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Myopie dann deutlich zu, sodass die Häufigkeit der Myopie bei Mädchen im Alter von 12 bis 13 Jahren dann schon etwa ein Fünftel beträgt, bei Jungen circa 15 %. Diese Zunahme der Prävalenz in Zusammenhang mit höherem Alter steigt weiter an, sodass ungefähr 35 % der weiblichen Jugendlichen im Alter von 16 bis 17 Jahren myop sind (35).

Die Frage, inwieweit sozioökonomischer Status, Migrationshintergrund oder auch das Mediennutzungsverhalten eine Rolle für die Myopie-Prävalenz spielen, führte in der vorliegenden Studie zu unerwarteten Ergebnissen. Während lange Zeit eine Assoziation zwischen der verstärkten Nutzung elektronischer Geräte und der Häufigkeit der Myopie angenommen wurde, konnte die Studie diesen Zusammenhang nicht bestätigen. Im Rahmen der KiGGS-Studie wurde mittels eines Fragebogens das Nutzungsverhalten von Medien wie Spielkonsolen, Fernsehen, Internet und Smartphones sowie das Leseverhalten untersucht. Interessanterweise zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen häufigem Bücherlesen und einer erhöhten Myopie-Prävalenz, während sich für die Nutzung elektronischer Medien keine derartigen Korrelationen feststellen ließen (35).

Eine weitere Arbeit, die sich mit den epidemiologischen Zahlen zur Myopie in Deutschland beschäftigt, stammt aus dem Jahre 2014 und bezieht ihre Daten aus der Gutenberg-Gesundheitsstudie (GHS). Dies ist eine in Mainz angesiedelte, bevölkerungsrepräsentative, monozentrische Beobachtungsstudie, die im dritten Kapitel dieser Arbeit noch genauer beschrieben werden soll. Hierbei wurden 15.010 Personen im Alter zwischen 35 und 74 Jahren ophthalmologisch untersucht (36).

Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass 26,2 % der untersuchten Personen myop waren. Darunter wiesen 11,8 % eine moderate bis hohe Myopie mit einem Brechkraftfehler von mehr als -3 Dioptrien auf. Bei 3,5 % der Probanden wurde eine hohe Myopie mit einem Brechkraftfehler von mindestens -6 Dioptrien diagnostiziert und 1 % der Teilnehmenden hatte eine sehr hohe Myopie mit einem Brechkraftfehler von -9 Dioptrien oder mehr (negativer) (36). Personen mit Verletzungen und Eingriffen an der Hornhaut, Katarakt-Operation oder refraktiv-chirurgischem Eingriff wurden von dieser Auswertung ausgeschlossen.

Die Ergebnisse der Gutenberg-Gesundheitsstudie offenbaren zudem geschlechtsspezifische Unterschiede in der Myopie-Prävalenz: 36 % der männlichen Teilnehmer waren kurzsichtig, verglichen mit 34 % der weiblichen Probanden. Ein weiteres bedeutendes Ergebnis der Studie zeigte sich in altersabhängigen Unterschieden bezüglich der Häufigkeit von Myopie (36). In der Altersgruppe der 35- bis 50-Jährigen war nahezu die Hälfte der Probanden kurzsichtig. Mit zunehmendem Alter nahm die Prävalenz jedoch deutlich ab: So lag die Wahrscheinlichkeit, kurzsichtig zu sein bei den 55- bis 59-Jährigen bei etwa 30 %, während in der Gruppe der über 65-Jährigen nur noch etwa ein Viertel betroffen war. Zusätzlich konnte ein Stagnieren der zuvor deutlich sinkenden Prävalenz um das Alter von 70 Jahren beobachtet werden (36). Im Vergleich zu anderen großen, bevölkerungsbasierten Studien aus verschiedenen Weltregionen wies die Gutenberg-Gesundheitsstudie eine der höchsten Myopie-Prävalenzen im Alter von 35 bis 50 Jahren auf (36–39).

Die hohe Myopie-Prävalenz in Deutschland und Europa kann teilweise auf die Bildungsoffensive der 1960er Jahre zurückgeführt werden. Infolge dieser Entwicklungen erlangten zunehmend mehr Menschen höhere Bildungsabschlüsse und verbrachten längere Zeit in schulischen und weiterbildenden Institutionen. Dies führte zu einer verstärkten Exposition gegenüber Naharbeit, wie Lesen, Schreiben und Arbeiten am Computer, die als wesentliche Risikofaktoren für die Entwicklung von Myopie gelten. Die Generationen, die in dieser Zeit und danach geboren wurden, stellen heute die Probanden in bevölkerungsbasierten Studien wie der Gutenberg-Gesundheitsstudie dar und befinden sich, abhängig vom Zeitpunkt der Datenerhebung, im Altersbereich von 35 bis 50 Jahren. Im Gegensatz dazu sind die niedrigeren Myopie-Prävalenzen in diesen Altersgruppen im ostasiatischen Raum darauf zurückzuführen, dass die dortige Bildungsoffensive erst in den 1990er und 2000er Jahren stattfand. In den entsprechenden Studien aus dieser Region repräsentieren die 35- bis 50-Jährigen daher eine Kohorte, die noch nicht von den bildungsbedingten Veränderungen beeinflusst wurde.

Der Einflussfaktor der schulischen und beruflichen Ausbildung hinsichtlich des Auftretens einer Myopie wird in wissenschaftlichen Arbeiten immer wieder untersucht. Den möglichen

Zusammenhang zwischen den Jahren, die in der Schule verbracht wurden und der Prävalenz sowie dem Ausmaß der Myopie wurde anhand der durch die GHS erhobenen Daten ebenfalls untersucht (21). Im Rahmen dieser erhobenen Daten, mitsamt Befragungen zur schulischen Laufbahn sowie zum darauffolgenden beruflichen Werdegang, konnte dieser Sachverhalt analysiert werden.

Hierbei präsentierte sich ein eindrückliches Bild, welches aufzeigt, dass eine längere Schulausbildung mit einer höheren Prävalenz und einem größeren Ausmaß der Myopie assoziiert ist. So waren diejenigen Personen, die 13 Jahre lang die Schule besuchten, mit im Mittel $-0,5$ Dioptrien häufiger myop als diejenigen, deren Schulabschluss nach neun ($+0,3$ Dioptrien) oder zehn Jahren ($-0,2$ Dioptrien) erfolgte. Auch Studienteilnehmer, die angegeben hatten, die weiterführende Schule nie beendet zu haben, waren mit im Mittel $+0,2$ Dioptrien weniger häufiger myop (1,21). Dieser Zusammenhang zeigte sich zudem unabhängig von der Genetik.

Das gleiche Bild ergab sich bezüglich der beruflichen Ausbildung. Probanden der Studie, die eine universitäre Ausbildung genossen, entwickelten mit einem Median von $-0,6$ Dioptrien wesentlich häufiger eine Myopie als Studienteilnehmer mit einer berufsorientierten Ausbildung (1,21). So waren Personen, welche die primäre oder sekundäre Berufsschule besucht hatten, im Mittel mit null Dioptrien emmetrop, während diejenigen ohne berufliche Weiterbildung einen Median von $+0,6$ Dioptrien aufzeigten.

Zu den Prävalenzzahlen der Myopie zeichnete sich ein eindeutiges Bild ab. So war etwas mehr als die Hälfte aller Probanden, die nach 13 Jahren die Schule abgeschlossen hatten, myop. Dem gegenüber präsentierten sich mit jedem, nicht die Schule besuchten Jahr geringere Prävalenzen. So waren etwa 41,6 % derjenigen, die angaben, nach zehn Jahren die Schule beendet zu haben, kurzsichtig, bei einem weiteren Jahr weniger, das zur Schule gegangen wurde, war bereits nur noch ein Viertel der Personen myop (21).

Eine äquivalente Verteilung ergab sich auch für die berufliche Ausbildung. Hier errechneten die Autoren mit 53 % eine hohe Anzahl myoper Personen unter denjenigen, die eine universitäre Ausbildung abgeschlossen hatten. Die Prävalenz der Myopie sank mit der Abnahme der beruflichen Ausbildungsdauer deutlich, sodass unter den Probanden, die die Berufsschule besucht hatten in etwa jeder Dritte kurzsichtig war; ohne jeglichen Besuch einer berufsausbildenden Einrichtung war nicht einmal jeder Vierte kurzsichtig (21).

Aufgrund dieser Ergebnisse der Gutenberg-Gesundheitsstudie lässt sich veranschaulichen, dass eine klare Korrelation zwischen höherer schulischer, beziehungsweise beruflicher Ausbildung und dem Auftreten einer Myopie besteht.

Die Gutenberg-Gesundheitsstudie hat darüber hinaus Daten zu den 5-Jahres-Veränderungen des Refraktionsfehlers in phaken Augen sowie die damit verbundenen Risikofaktoren in der Allgemeinbevölkerung liefern können (40). Während bei jüngeren Erwachsenen (35 bis 44 Jahre) eine myope Verschiebung von -0,12 Dioptrien beobachtet wurde, trat bei älteren Erwachsenen (45 bis 64 Jahre) eine hyperope Verschiebung von +0,25 Dioptrien auf, die im höheren Alter (65 bis 74 Jahre) wieder auf +0,12 Dioptrien abnahm (40). Zudem wurde festgestellt, dass Rauchen mit einer hyperopen Verschiebung assoziiert war, während das weibliche Geschlecht und eine myope Ausgangsrefraktion mit einer myopen Verschiebung in Zusammenhang standen (40). Bildungsniveau und Beruf zeigten hingegen keinen signifikanten Einfluss auf die Veränderung des Refraktionsfehlers (40).

Der Zusammenhang zwischen der steigenden Myopie-Prävalenz und den durch die Bildungsoffensive bedingten gesellschaftlichen Veränderungen wurde auch in einer großen Metaanalyse der ‚European Eye Epidemiology (E(3)) Consortium‘ Studie von Katie Williams und Kollegen untersucht. Hierbei wurden Daten von circa 60.000 Teilnehmern aus 15 bevölkerungsbasierten Studien untersucht, die zwischen 1990 und 2013 durchgeführt wurden. Die Ergebnisse zeigten eine Zunahme der Myopieprävalenz in Europa, insbesondere bei jüngeren Generationen (41). Die Kohorte der zwischen 1940 und 1979 Geborenen wies im Vergleich zu den zwischen 1910 und 1939 Geborenen eine höhere altersstandardisierte Prävalenz der Myopie auf (23,5 % zu 17,8 %) (41). Es konnte ein deutlicher Anstieg der Prävalenz in Abhängigkeit vom Bildungsniveau festgestellt werden. Personen mit höherer Bildung waren häufiger kurzsichtig als diejenigen, die ihre Ausbildung frühzeitig beendet hatten (19,41).

Insgesamt konnte gezeigt werden, dass in den jüngeren Altersgruppen über alle Bildungslevel hinweg eine Zunahme der Myopie-Prävalenz stattfand (41). Dieser Anstieg war besonders in der Kohorte mit dem geringsten Bildungsstand auffällig. Hier konnte zwischen der Gruppe der 1920 bis 1929 Geborenen und der Gruppe der 1960 bis 1969 Geborenen eine Zunahme der Myopie-Prävalenz von 10,7 % zu 28,1 % beobachtet werden (41). Der entsprechende Anstieg der Myopie-Prävalenz unter den Personen mit höherer Bildung war ebenfalls bedeutend, wobei die Prävalenz von 26,0 % auf 40,2 % anstieg (41).

Das Risiko für Myopie verdoppelte sich bei Studienteilnehmern mit höherer Bildung oder jüngeren Geburtsjahrgängen im Vergleich zu Teilnehmern mit Primärbildung, die in den 1920er Jahren geboren wurden. Auffällig war, dass Personen, die in den 1960er Jahren geboren wurden und eine höhere Bildung abgeschlossen hatten, ein etwa viermal so hohes Risiko für Myopie im Vergleich zur Referenzgruppe der 1920-er Jahrgänge aufwiesen (41). Somit ist anzunehmen, dass Bildung und die durch Bildungsoffensive veränderten gesellschaftlichen Gegebenheiten einen Beitrag zur Zunahme der Myopie-Prävalenz leisten. Dennoch ist Bildung eher als additiver und nicht als erklärender Faktor für die Zunahme der

Myopie-Prävalenz zu sehen. Es sind eher die durch zunehmende Bildung veränderten Lebensweisen – mehr Zeit in Innenräumen bei Naharbeit und geringer Lichtintensität, weniger Zeit im Freien – als Veränderungen im Bildungsniveau alleinig, die die Ergebnisse erklären können. Diese Faktoren wirken zusammen und beeinflussen die Entwicklung von Myopie in komplexer Weise, sodass Bildung isoliert nicht als alleiniger Auslöser für die beobachteten Trends gesehen werden kann.

Im Vergleich zu den sonst niedrigen Prävalenzzahlen aus dem ostasiatischen Raum kam eine Studie aus Japan (38) zu einer höheren Prävalenz der Myopie. Stellt man die Prävalenzzahlen der asiatischen denen der kaukasischen Bevölkerung gegenüber, so zeigte sich bislang häufig eine deutlich höhere Prävalenz der Myopie bei Personen aus dem asiatischen Raum. In den bisherigen Studien konnte diese Tendenz zwischen den Regionen nicht nur im Kindesalter, sondern auch in der erwachsenen Bevölkerung demonstriert werden (36,38,39).

Beim Versuch, diese Beobachtung zu belegen, führten die Autoren die Erkenntnis hauptsächlich auf das Alter der in die Studie aufgenommenen Personen zurück. Die Altersgrenze der GHS war deutlich niedriger als in den meisten anderen Studien. Dies könnte, in Kombination mit den altersbedingten Veränderungen des Myopie-Auftretens, die höheren Prävalenzwerte erklären (36). Die Suche nach vergleichbaren Studien erwies sich jedoch als äußerst schwierig. So wurde festgestellt, dass in Arbeiten aus dem asiatischen Raum, die Daten aus dem chinesischen oder indischen Raum erhoben, das untere Alterslimit noch niedriger lag als bei der GHS (37,39,42,43). Auch Studien zur myopen Makulopathie aus Bangladesch und eine große bevölkerungsbasierte Studie aus Barbados ermöglichten keinen adäquaten Vergleich der Arbeiten untereinander (42,43).

Ein häufiger Grund hierfür ist, dass nicht nur die untere Altersgrenze, sondern auch die Altersstruktur der in die Studie eingeschlossenen Probanden von entscheidender Bedeutung ist. Da diese Struktur allerdings von Studie zu Studie unterschiedlich ist, liefert ein direkter Vergleich der Arbeiten untereinander meist keine verwertbaren Ergebnisse.

Trotz dieser Indifferenzen, beziehungsweise unter Berücksichtigung dieses Umstandes, fielen bei der Analyse anderer Arbeiten einige Punkte auf. So kamen diese Veröffentlichungen, trotz des jüngeren Alters der eingeschlossenen Probanden, nicht wie erwartet zu Ergebnissen ähnlich denen der GHS, sondern verzeichneten sogar niedrigere Myopie-Prävalenzen (37,39,42,43). Diese geringere Prävalenz könnte darauf zurückzuführen sein, dass die Studien in ländlichen Gebieten durchgeführt wurden, was sie von der Gutenberg-Gesundheitsstudie und anderen Untersuchungen aus verschiedenen Regionen unterscheidet.

In Anbetracht dieser Analyse und der Tatsache, dass die GHS-Daten aus der eher städtischen

Main-Rhein-Region stammen, vermuten die Autoren, ähnlich wie in einer chinesischen Studie, dass möglicherweise eine Korrelation zwischen städtischer Bevölkerung und dem Auftreten von Myopie besteht (36,39).

Ein weiterer Erklärungsansatz der Autoren basiert auf den GHS-Daten zur niedrigen, aber nicht weiter sinkenden Prävalenz in der Altersgruppe von 65 bis 74 Jahren. Während die Myopie-Häufigkeit bei den 50-jährigen Probanden noch fast die Hälfte der Personen betraf, sank sie ab einem Alter von 65 Jahren deutlich auf unter 30 % bei der 10 Jahre älteren Altersgruppe ab und blieb ab diesem Alter in den folgenden Gruppen konstant niedrig (36). Diesen Sachverhalt interpretierten die Wissenschaftler als Folge der mit zunehmendem Alter einhergehenden abnehmenden Transparenz der Linse, bis hin zur Katarakt. Eine ähnliche Verschiebung der Myopie-Prävalenz in den ältesten Altersgruppen wurde auch in Studien aus dem japanischen und australischen Raum beobachtet (36,38,44).

Wie bei allen bevölkerungsbasierten Kohortenstudien ist es auch bei der GHS nur begrenzt möglich, die gesamte Allgemeinbevölkerung repräsentativ abzubilden. Die Autoren vermuten, dass aufgrund der zeitintensiven, mehrere Stunden dauernden Untersuchungen im Rahmen der GHS die jüngere, berufstätige Bevölkerung möglicherweise unterrepräsentiert ist. Aufgrund dieser Tatsache gehen sie von einer leicht höheren Prävalenz der Myopie in der Gesamtbevölkerung aus (36).

2.2.3 Risiken der hohen Myopie

Wie bereits in Kapitel 2.2.1 beschrieben wurde, nimmt die Prävalenz der Myopie sowohl in Deutschland als auch europaweit und global gesehen stark zu. Dasselbe gilt auch für die, mit einem Brechkraftfehler größer oder gleich -6 Dioptrien definierten, hohen Myopie. Obgleich die absoluten Zahlen der Personen mit hoher Myopie bei weitem nicht die der Myopie-Prävalenz (Myopie ab -0,5 Dioptrien bis -6 Dioptrien) erreichen, so zeigt sich hier, wie im Abschnitt zuvor detailliert beschrieben, relativ gesehen ein ähnliches Bild (3).

Wenngleich die Myopie zunächst für die meisten Betroffenen keine Gefahr darstellt, kann man den Refraktionsfehler doch unkompliziert mit einer Brille korrigieren, so zeigt sich bei hoher Myopie doch ein erhebliches Risiko für Folgeschäden. Gesichert ist, dass ab einem gewissen Grad der Achsenmyopie, also einem deutlichen zu langem Augapfel und damit einer hohen Myopie diese auch pathologische Veränderungen mit sich bringt (45). Auch die WHO erkannte aufgrund der steigenden Prävalenzzahlen, dass bei nicht korrigiertem, oder fehlkorrigiertem Refraktionsfehler die Myopie ein Risiko für eine Sehbeeinträchtigung darstellen kann (1,2). Somit liegt bei hochmyopen Personen eine erhebliche Gefährdung für potenziell bis zur

Blindheit führende Myopie-bedingte pathologische Prozesse, die durch keinerlei Optik korrigiert werden können, vor (1).

Die sogenannte „pathologische Myopie“ beschreibt ursprünglich das Auftreten einer hohen Myopie in Verbindung mit charakteristischen degenerativen Veränderungen im retinalen Pigmentepithel, der Sklera, sowie Choroidea in Kombination mit verringertem Sehvermögen (5). Hervorzuheben ist, dass nicht alle hochmyopen Personen automatisch pathologische Veränderungen entwickeln müssen, sodass Klassifikationen entwickelt wurden, um dies genau zu definieren.

Professor Ian Morgan, Professorin Kyoko Ohno-Matsui und Professor Seang-Mei Saw erklärten in einer Arbeit diejenigen hochmyopen Augen als besonders gefährdet, deren Achsenlänge um mehr als drei Standardabweichungen vom Mittelwert der emmetropen Augen abweicht (1). Diese Beobachtung stellten auch diverse andere Studien an, die allesamt darüber einstimmen, dass je stärker der Brechkraftfehler, desto höher das Risiko pathologischer Veränderungen (39,46,47). So zeigen Augen mit mildem bis moderatem Refraktionsfehler nur geringe pathologische Veränderungen, während sich dies ab einer Myopie von -5 Dioptrien als erheblich ansteigend präsentiert. Das Auftreten dieser anormalen Anzeichen sowie deren Schwere gestalten sich mit höherem Alter stärker pathologisch, klinisch relevante Veränderungen zeigen sich aber vorzugsweise bei Personen mittleren oder jüngeren Alters (39,46–48).

Die Autoren der verschiedenen Arbeiten prüften im Anschluss unter Verwendung verschiedener moderner Bildgebungstechniken, wie der optischen Kohärenz-Tomografie (OCT) oder der Magnet-Resonanz-Tomografie (MRT), inwiefern pathologische Veränderungen auftreten. Im Rahmen dieser Untersuchungen zeigte sich, dass bei pathologisch hoher Myopie nicht nur die Elongation des Bulbus, sondern vor allem dessen Verformung von entscheidender Bedeutung sei (49). Schließlich stellte sich eine deutlich abzeichnende Korrelation zwischen stark deformierten Augäpfeln und der Schwere der pathologischen Veränderungen dar. So kommt es bei starken Verformungen häufiger zu relevanten krankhaften Umwandlungen der Retina, Choroidea, Sklera sowie zu Skotomen im Gesichtsfeld, deren Progression für die starke Sehbeeinträchtigung bis hin zur Blindheit bei hochmyopen Personen verantwortlich gemacht wird (49,50).

2.3 Myope Makulopathie

2.3.1 Definition

Durch Myopie bedingte sekundäre ophthalmologische Erkrankungen sind für das Sehvermögen von entscheidender Bedeutung (51–53). Eine besondere Rolle spielt hierbei die myope Makulopathie, eine schwerwiegende Komplikation der hohen Myopie. Dieses Erkrankungsbild, das sich in verschiedenen Ausprägungen manifestieren kann und in den folgenden Abschnitten detailliert beschrieben wird, kann erhebliche Sehbeeinträchtigungen zur Folge haben (1,10,54). Global gesehen stellt die myope Makulopathie in ihrer gesamten Komplexität die ophthalmologischen Einrichtungen vor Schwierigkeiten. In den asiatischen Ländern China, Taiwan und Japan stellt die myope Makulopathie die mit am häufigsten zur Blindheit führende Ursache dar. In Taiwan ist sie bei über 65-Jährigen die zweithäufigste Ursache für Sehbehinderung (55), während sie in Japan die führende Ursache präsentiert, die zur Erblindung eines Auges bei Personen über 40 Jahren führt (56). In China führt die myope Makulopathie in der Altersgruppe der 40- bis 49-Jährigen am häufigsten zur Erblindung (57), während in westeuropäischen Ländern wie Dänemark dieses Erkrankungsbild als dritthäufigster Grund der Erblindung angesehen wird (58). Bereits im Kapitel 2.2.2 konnte aufgezeigt werden, dass in den vergangenen Jahren, aktuell und prognostisch gesehen, im Laufe der nächsten Jahre sowohl die Prävalenz der Myopie als auch die Anzahl an hochmyopen Personen stets zunimmt (3,59,60). Dies untermauert die Aktualität der myopen Makulopathie.

Über viele Jahre hinweg mangelte es an einer einheitlichen Definition der myopen Makulopathie, mitsamt deren jeweiligen Kategorien und ihren morphologisch in Erscheinung tretenden Charakteristiken. Dies führte zu einer Reihe an verschiedenen, von unterschiedlichen Autoren deklarierten Einteilungen der Erkrankung. Ein Vergleich von Ergebnissen gestaltete sich als schwierig und erlaubte keinen adäquaten Vergleich der aus verschiedenen Arbeiten erhobenen Datensätzen bezüglich epidemiologischer Erkenntnisse wie Prävalenz oder Inzidenz (4,54).

An dieser Stelle soll lediglich kurz auf die verschiedenen, ehemals erhobenen Klassifikationssysteme und Definitionen der myopen Makulopathie eingegangen werden. In einer der ersten Beschreibungen der Erkrankung beschrieben Curtin und Karlin im Jahre 1970 mehrere Bedingungen, die erfüllt sein mussten, um von einer myopen Makulopathie sprechen zu können. So galt erst die Konstellation aus chorioretinaler Atrophie, zentralen Pigmentflecken, Lacksprüngen, posterior gelegenen Staphylom und degenerativen Veränderungen des Sehnervs als Erkrankungsbild (5). Andere Wissenschaftler wiederum

unterteilten die Erkrankung in vier Kategorien und im Laufe der Zeit wurden mehrere Vorschläge für neue Klassifikationssysteme vorgestellt (46,61).

Für diese Dissertation wurde das im Jahre 2015 entwickelte und seitdem eine gewisse Einheit schaffende Klassifikationssystem der myopen Makulopathie nach Ohno-Matsui zu Rate gezogen. Deren Einteilung basiert auf der Expertise verschiedener Wissenschaftler und Ärzte, deren Spezialgebiet im klinischen Alltag die hohe Myopie darstellt (4,62).

Als hochmyop gelten dabei diejenigen Personen, deren Brechungsfehler ≤ -6 Dioptrien beträgt. Meist ist deren Augapfel in seiner Achsenlänge deutlich verlängert und deformiert, wodurch Umbauprozesse in Netz- und Aderhaut ausgelöst werden (4,9). Dabei konnten die morphologischen Veränderungen vor allem am posterioren Pol des Bulbus beobachtet werden und betreffen häufig die Region der Makula, wodurch die Gruppe an dort auftretenden Läsionen als myope Makulopathie zusammengefasst werden. In der Einteilung nach Ohno-Matsui et al. werden fünf verschiedene Kategorien der Makulopathie und drei weitere „Plus-Läsionen“ beschrieben (4). Diese werden in den folgenden Kapiteln jeweils detailliert beleuchtet und werden hier nur kurz aufgeführt: Ausgehend von Kategorie 0, bei welcher keine retinale Läsion zu sehen ist, gefolgt vom mosaikartigen Fundus (Kategorie 1), der chorioretinalen Atrophie (Kategorie 2), gefolgt von myopen Dehnungsherden (Kategorie 3) bis hin zur Makulaatrophie als Kategorie 4 (4,63). Die Plus-Läsionen tragen ihren Namen aufgrund der Tatsache, dass sie bei jeder der fünf genannten Kategorien in Erscheinung treten können. Namentlich handelt es sich dabei um den Lacksprung, die choroidale Neovaskularisation (CNV) und den Fuchs-Fleck (4).

Auf der Suche nach mit den Zeichen der myopen Makulopathie assoziierten Risikofaktoren beobachteten die Wissenschaftler einige Zusammenhänge. So bestand eine positive Korrelation zwischen starker Kurzsichtigkeit sowie höherem Alter mit der Wahrscheinlichkeit auf Vorliegen sämtlicher Erscheinungsbilder der myopen Makulopathie (9,64).

Zusätzlich wurden die Probanden der Studie noch bezüglich ihres sozialen Status, ihrer schulischen sowie beruflichen Ausbildung und etwaiger Vorerkrankungen oder beispielsweise der Einnahme von Genussmitteln befragt. Hierbei konnte zwischen den Faktoren „geringer Schulabschluss“, „Diabetes“ und „Trinkverhalten“ kein statistischer Zusammenhang festgestellt werden (9,64). Darüber hinaus konnte kein Zusammenhang zwischen dem Rauchen oder dem Geschlecht und pathologischen Mechanismen erkannt werden (9). Ebenfalls konnten die Autoren keine Assoziation zwischen der Ethnie und einem häufigeren Vorliegen der Makulopathie erkennen. Letztendlich wurden als Risikofaktoren für die myope Makulopathie das höhere Alter, als auch der stärker ausgeprägte Brechungsfehler identifiziert (9,62,64).

2.3.2 Epidemiologie

Die wissenschaftliche Arbeit von Hopf et al. aus dem Jahr 2020 (10) betrachtet die Prävalenz der myopen Makulopathie, die im Rahmen der Gutenberg-Gesundheitsstudie (GHS) für die Region Rhein-Main erhoben wurde. In der Arbeit wurden erstmals die bevölkerungsbasierten Prävalenzdaten aus dem europäischen Raum berichtet (10). Es wurden 801 Augen von 519 Probanden, deren Brechungsfehler bei ≤ -6 Dioptrien lag, nach dem Klassifikationssystem von Ohno-Matsui analysiert. Personen mit nicht auswertbaren Fundusfotos sowie Personen mit pseudo- beziehungsweise aphakem Linsenstatus innerhalb dieser Kohorte wurden aus dieser Analyse ausgeschlossen (10). Zusätzlich zur ophthalmologischen Untersuchung, welche unter anderem die Messung der Sehschärfe in der Ferne, die des Brechungsfehlers oder des Augeninnendruckes sowie eine Spaltlampenuntersuchung beinhaltete, wurden weitere systemische Parameter erhoben. Hierzu zählten beispielsweise das Messen des Körpergewichts und der Körpergröße, die Messung des Blutdrucks und die Dokumentation einiger Blutwerte, wie auch die Erhebung des sozioökonomischen Status (10).

Im Rahmen ihrer Studie kamen die Autoren zu einer Prävalenz der myopen Makulopathie von 10,3 %, dieser Wert bezieht sich dabei lediglich auf die hochmyopen Personen (4,5 % der gesamten Kohorte), deren Brechungsfehler von ≤ -6 Dioptrien als Voraussetzung zum Einschluss in die Studie vorgegeben war. Bezieht man die Anzahl an Personen mit myoper Makulopathie auf die gesamte Studiengröße der GHS, so liegt die Prävalenz bei etwa 0,5 % (10). Das Ergebnis kann entsprechend dem Studiendesign der Gutenberg-Gesundheitsstudie als repräsentativ für die Bevölkerung Deutschlands im Alter von 35 bis 74 Jahren angesehen werden (10,65). Bezüglich der einzelnen Kategorien der myopen Makulopathie nahm die Prävalenz mit steigender Schwere der Erkrankung ab. So zeigte innerhalb der Gruppe an hochmyopen Personen, die an myoper Makulopathie litten, nahezu die Hälfte der Personen (49,7 %) einen mosaikartigen Fundus, fast jeder Zehnte (8 %) die Charakteristiken der Kategorie 2, ungefähr einer von hundert die der Kategorie 3 und 0,4 % zeigten morphologische Veränderungen der Kategorie 4 (10). Ein deutlicher Zusammenhang präsentierte sich zwischen sphärischem Äquivalent und den Prävalenzschätzern. Lag die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten der myopen Makulopathie bei einem Brechungsfehler im Bereich von -6 bis ≥ -8 Dioptrien bei circa 5 %, so betrug diese bei einem sphärischen Äquivalent von -12 bis ≥ -14 Dioptrien in etwa 35 % und ab einem Brechungsfehler ≤ -14 Dioptrien waren zwei Drittel der Personen vom Krankheitsbild betroffen (10).

Dieser Sachverhalt untermauert somit erneut den Zusammenhang zwischen hohem Brechungsfehler und der Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer myopen Makulopathie. Des Weiteren wurde eine mögliche Korrelation zwischen Alter der Probanden und dem Vorliegen der Erkrankung untersucht. Dabei zeigte sich ein ähnlicher Zusammenhang: Bei

einer in der Studie ermittelten Gesamtprävalenz von 10,3 % verteilte sich diese in den verschiedenen Altersgruppen unterschiedlich. So kommt es mit höherem Alter zu einem Anstieg der Prävalenz von der Gruppe der 35- bis 44-jährigen Personen, innerhalb derer nicht jeder Zehnte betroffen war, auf knapp über ein Fünftel innerhalb der Altersgruppe der 65–74 Jahre alten Probanden (10). Auffallend in der Studie war, dass die morphologischen Veränderungen der Kategorien 3 und 4 der myopen Makulopathie bei einem Probandenalter von unter 45 Jahren nicht zu sehen waren. Dies ist insofern von Bedeutung, als sich genau in diesen beiden Kategorien die deutlichste Abnahme der Sehschärfe zeigte (10). Auf der Suche nach möglichen Zusammenhängen zwischen kardiovaskulären Risikofaktoren oder systemischen Komorbiditäten und der myopen Makulopathie ergab sich kein Zusammenhang (10).

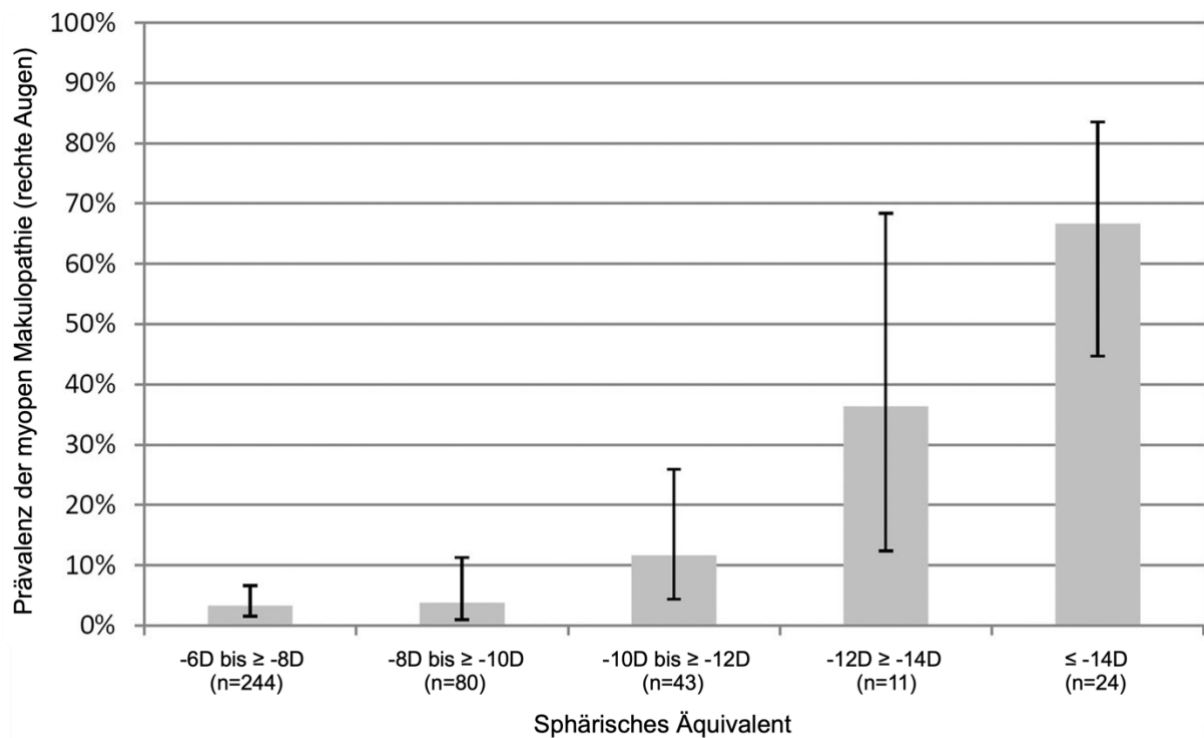


Abbildung 3: Prävalenz der myopen Makulopathie in Relation zum Sphärischen Äquivalent. Daten der GHS. n = 519 hochmyope rechte Augen. Quelle: Grafik modifiziert aus dem Englischen nach (Hopf, et al., 2020).

In den folgenden Kapiteln soll jeweils genauer auf die epidemiologischen Zahlen der einzelnen Läsionen eingegangen werden, daher soll an dieser Stelle deren Verteilung lediglich erwähnt werden. In ihrer Studie beobachteten die Autoren am häufigsten die diffuse chorioretinale Atrophie, gefolgt von Lacksprüngen und myopen Dehnungsherden. Seltener konnten die Plus-Läsionen, wie der Fuchs-Fleck und die choroidale Neovaskularisation und noch seltener eine Makulaatrophie festgestellt werden (10).

Insgesamt decken sich die Ergebnisse dieser Arbeit mit den Studien aus dem amerikanischen oder asiatischen Raum. So zeigte sich in einer Studie aus den USA (NHANES) eine Prävalenz der myopen Makulopathie von 0,33 % (66). Im Vergleich zu der anhand der Daten der GHS für die deutsche Bevölkerung erhobenen Prävalenz von 0,5 %, lag bei der Studie aus Amerika das untere Alterslimit mit 18 Jahren niedriger als bei der GHS (10,66).

Eine weitere Studie, die sich mit Prävalenzschätzern beschäftigt, stammt aus dem chinesischen Raum und untersuchte im Rahmen ihrer Arbeit die morphologischen Veränderungen in knapp 600 hochmyopen Augen von ausschließlich männlichen Personen (67). Hierbei lag das mittlere Alter bei 21 Jahren und es zeigte sich für die myope Makulopathie eine Prävalenz von 8,3 %, was den Ergebnissen der Arbeit von Hopf und Kollegen, mit einer Prävalenz von 10,3 % innerhalb der Kohorte hochmyoper Personen ähnlich ist (10,67).

Im Kontrast zu dieser Beobachtung steht eine weitere aus China stammende Studie, die sich der Häufigkeit der myopen Makulopathie bei stark kurzsichtigen Personen befasst. Im Rahmen ihrer Analysen kamen die Wissenschaftler dabei auf einen mehr als doppelt so hohen Prävalenzwert von 23 % (68). Dies ist insofern bemerkenswert, als das mittlere Alter der Probanden mit 19 Jahren deutlich unter dem der Studienteilnehmer anderer Studien lag (10,67,68). Zu beachten gilt bei diesem hohen Prävalenzwert stets die Tatsache, dass es sich dabei nicht um eine bevölkerungsbasierte Studie handelt, sondern die Daten aus einer Kohorte lediglich hochmyoper Personen stammen. So lag der mediane Refraktionsfehler der Probanden dieser Studie bei -8,88 Dioptrien, wohingegen die Arbeit aus dem deutschen Raum um Hopf und Kollegen ein Kollektiv mit medianem Refraktionsfehler von -7,32 Dioptrien untersucht hatte (10,68).

Abschließend soll eine weitere Arbeit aus der Region China und die dabei gewonnen Erkenntnisse beleuchtet werden. Die Datengewinnung der wissenschaftlichen Arbeit von Chen et al. aus dem Jahr 2020 erfolgte durch ein mehrstufiges, geschichtetes Stichprobeverfahren im Rahmen einer Querschnittsstudie in der Stadt Xinjiang (9). Das mittlere Alter der Studienteilnehmer lag bei 52,2 Jahren. Die Autoren kamen zu einer altersadjustierten Prävalenz der myopen Makulopathie von 5,8 %. Wie auch bei der Gutenberg-Gesundheitsstudie präsentierte die diffuse chorioretinale Atrophie mit 4,8 % die häufigste am posterioren Pol auftretende Läsion. Auch die weiteren morphologisch sichtbaren pathologischen Veränderungen nach dem Klassifikationssystem von Ohno-Matsui zeigten eine ähnliche Verteilung wie es in der Arbeit nach Hopf et al. aufgezeigt werden konnte (9,10). So zeigten sich in der chinesischen Querschnittsstudie in absteigender Reihenfolge die myopen Dehnungsherde (0,7 % nach Chen et al. zu 1,3 % nach Hopf et al.) und die

Makulaatrophie (0,2 % nach Chen et al. und 0,5 % nach Hopf et al.) (9,10). Außerdem konnte diese Arbeit ebenfalls einen Zusammenhang zwischen zunehmendem Alter der Probanden, sowie stärker negativem sphärischen Äquivalent und der Prävalenz der myopen Makulopathie feststellen. Gleich der Daten aus der Gutenberg-Gesundheitsstudie konnte auch hier kein Zusammenhang zwischen sozioökonomischen Faktoren und der Wahrscheinlichkeit für das Erkrankungsbild der myopen Makulopathie festgestellt werden (9,10).

2.3.3 Auswirkungen auf die Sehfunktion

Die myope Makulopathie stellt, wie bereits im vorherigen Abschnitt geschildert, ein stets an Bedeutung gewinnendes Erkrankungsbild dar, das weltweit zunehmende Auswirkungen auf die Sehfunktion hat, die bis hin zur Blindheit führen können (1,10,51,53,54).

Inwiefern die Sehkraft durch die entsprechenden Läsionen und Veränderungen am hinteren Pol des Augapfels beeinflusst werden, hängt mit der jeweils vorliegenden Kategorie der myopen Makulopathie zusammen. So untersuchten Hayashi und Kollegen im Jahre 2010 mittels einer retrospektiven Beobachtungsstudie über rund 12 Jahre hinweg die Langzeitfolgen der Erkrankung. Hierbei wurde ein besonderes Augenmerk darauf gelegt, entsprechend die Sehkraft betreffende prognostische Vorhersagen treffen zu können (69). Im Rahmen ihrer Analysen beobachteten die Autoren bei mehr als einem Drittel der Probanden eine Progression der myopen Makulopathie, wobei häufig eine Entwicklung vom mosaikartigen Fundus hin zur diffusen chorioretinalen Atrophie und der Entstehung von Lacksprüngen festgestellt werden konnte. Darüber hinaus zeigten sich bei Personen mit bereits zu Beginn der Studie bestehender chorioretinaler Atrophie oder myopen Dehnungsherden stetige Ausbreitungen dieser Läsionen. Zudem konnte häufig eine Fusion von verschiedenen myopen Dehnungsherden hin zur Makulaatrophie erkannt werden (69). Hierbei beeinflussten die in der Studie beobachteten Progressionsmuster die Sehschärfe der Probanden. Die Wissenschaftler untersuchten im Rahmen ihrer Arbeit den bestkorrigierten Visus ('best-corrected visual acuity', BCVA) jeweils initial und nach entsprechender Progression und Auftreten einer neuen Läsion erneut (69). Dabei zeigte sich bei der Entstehung einer choroidalen Neovaskularisation als Progression auf dem Boden zuvor beobachteter Lacksprünge oder einer diffusen chorioretinalen Atrophie eine Verschlechterung des Visus. In diesen Fällen sank der BCVA – als Logarithmus des minimalen Auflösungs winkels (logMAR) ausgedrückt – von $0,12 \pm 0,18$ auf $0,70 \pm 0,24$ ($P = 0,002$) für die Entstehung der CNV nach Lacksprüngen, sowie von $0,22 \pm 0,30$ auf $0,74 \pm 0,32$ ($P = <0,0001$) für eine CNV auf dem Boden einer diffusen Atrophie.

Ein ähnlicher Zusammenhang konnte auch für die Entwicklung einer Makulaatrophie nach vorherigen myopen Dehnungsherden und deren Fusion, sowie bei einer CNV-assoziierten

Makulaatrophie festgestellt werden (69). Hierbei zeigte sich eine Abnahme des BCVA (logMAR) von initial $0,30 \pm 0,18$ auf $0,62 \pm 0,35$ ($P = 0,046$) für die Fusion mehrerer Dehnungsherde, sowie eine Abnahme des BCVA bei CNV-assoziiertes Makulaatrophie von $0,71 \pm 0,45$ auf $1,07 \pm 0,41$ ($P = <0,0001$) (69). Auf diese Ergebnisse berufen sich auch Ohno-Matsui und deren Kollegen in ihrer im Jahre 2019 erschienenen Arbeit ‚Diagnosis and Treatment of Myopic Maculopathy‘, die sich mit der Frage nach Folgen und deren möglicher Behandlung im Rahmen der myopen Makulopathie beschäftigt (54).

2.4 Mosaikartiger Fundus

2.4.1 Beschreibung und Histologie

Das ophthalmologische Erkrankungsbild des mosaikartigen Fundus, im Englischen als ‚tessellated fundus‘ bezeichnet, ist ein gängiges Charakteristikum myoper Augen und kann als klinisch wichtiger Marker der Progression von Veränderungen der Retina sowie der Choroidea dienen (50,70,71). Histologisch gesehen entsteht der mosaikartige Fundus aufgrund der durch das starke Bulbuswachstum ausgelösten Verformung des Augapfels und deren sekundärer Veränderungen. Bei der Aufnahme des Augenhintergrundes ist dann im Bereich der Fovea centralis, als auch in Umgebung des retinalen Gefäßbogens ein Durchscheinen der Gefäße der Choroidea zu sehen. Die Myopie-bedingende längere Achse des Augapfels führt zu einer Hypoplasie des Pigmentepithels der Retina, wodurch die darunter gelegenen Gefäße der Choroidea sichtbar werden (50,70,71).

Es konnte beobachtet werden, dass diese pathologische Veränderung des Fundus zuerst im Bereich zwischen Sehnerv und zentraler Fovea auftritt und sich von dort weiter ausbreitet (54). Verglichen mit den Augen hochmyoper Personen, die (im Folgenden aufgeführte) höher kategorisierte pathologische Veränderungen aufweisen, zeigten diese andere ophthalmologische Veränderungen. So sind die Augen mit mosaikartigem Fundus deutlich jünger, weniger stark kurzsichtig mit entsprechend geringerer Bulbuslänge und zeigen zusätzlich weniger häufig ein Staphylom (54).

Im Anschluss daran wurde untersucht, inwieweit die ophthalmologischen Parameter bei vorliegendem mosaikartigem Fundus, als möglicherweise erstes klinisches Anzeichen der pathologischen hohen Myopie geltend, sich von denen bei anderen pathologischen Veränderungen zeigenden Parametern unterscheiden. Verschiedene Studien aus dem asiatischen Bereich beschäftigten sich mit den jeweiligen bei hoher Myopie auftretenden Pathologien und versuchten Zusammenhänge mit Achsenlänge, Visus und histologischen Details herauszufinden.

Studien, die die Sehschärfe abhängig von den vorliegenden Pathologien bei myoper Makulopathie untersuchten, kamen zu einem einheitlichen Ergebnis (64,70,72,73). So kann bei Vorliegen eines mosaikartigen Fundus von einer erheblich besseren Sehschärfe als bei den anderen (in den nächsten Abschnitten genauer ausgeführten) Pathologien der myopen Makulopathie ausgegangen werden. Die Sehschärfe unterscheidet sich nicht wesentlich von gesunden Augen ohne mosaikartigen Fundus (64).

Außerdem untersuchten die Wissenschaftler, inwiefern die Aderhaut eine andere Dicke aufweist, wenn Zeichen der myopen Makulopathie vorliegen. Gegenüber Personen mit unauffälligem Fundus zeigten diejenigen mit mosaikartigem Fundus eine etwa 30 % dünnere Aderhautdicke. Hierbei wurde zwischen subfoveal, sowie in anderen Bereichen der Makula gelegenen Veränderungen der Choroidea differenziert (70). Bei weiteren, myope Makulopathie bedingten Veränderungen, wie beispielsweise der chorioretinalen Atrophie, zeigte sich, dass die Dicke der Aderhaut noch deutlich geringer ist (70,72,73). Jedoch zeigte sich nur ein geringer Zusammenhang zwischen dem Ausprägungsgrad des mosaikartigen Fundus und der Schichtdicke der Choroidea (73). Demgegenüber beobachtete man im umgekehrten Verhältnis einen sich deutlicher präsentierenden Zusammenhang: Eine dünnere subfoveal gelegene Aderhaut kann mit einem höheren Ausmaß der Mosaikierung des Fundus assoziiert werden (72). Insbesondere die inferiore, temporale Region gestaltete sich als die häufigste Verortung des mosaikartigen Fundus (74).



Abbildung 4: Fundusfotografien eines mosaikartigen Fundus. Quelle: Abbildung aus (Ohno-Matsui et al., 2015).

2.4.2 Epidemiologie

Zwei Kohorten unterschiedlichen Alters hochmyoper Personen wurden in der Literatur bezüglich der am Fundus auftretenden Veränderungen untersucht. In den beiden Gruppen

zeigte sich bei fast drei Viertel der hochmyopen Probanden ein mosaikartiger Fundus (64,72,73,75).

Wie schon im Kapitel 2.3.2 zur Epidemiologie der myopen Makulopathie sollen auch hier die Ergebnisse der Gutenberg-Gesundheitsstudie für die deutsche Bevölkerung betrachtet werden. Im Rahmen dieser Arbeit zeigte sich eine Prävalenz für den mosaikartigen Fundus von 51,1 % in rechten, sowie 59,4 % in linken Augen (10).

Dabei muss beachtet werden, dass sowohl die vorherigen beschriebenen Studien als auch die Arbeit von Hopf und Autoren jeweils lediglich hochmyope Probanden (≤ -6 Dioptrien) in ihrer Kohorte umfasst. Obgleich der mosaikartige Fundus unter den stark kurzsichtigen Personen, die am häufigsten vorkommende Veränderung darstellt, gilt sie allein noch nicht als ausreichend für eine myope Makulopathie (4).

Eine weitere Arbeit aus dem Jahre 2019 von Jagadeesh et al. befasste sich im Rahmen einer Übersichtsarbeit mit der Thematik des mosaikartigen Fundus und vergleicht Daten aus verschiedenen Studien. Sie hatte zum Ziel, dieses Charakteristikum der myopen Makulopathie in ihren Einzelheiten besser zu verstehen (70). Im Rahmen einer Krankenhaus-basierten Querschnittsstudie wurden zwei unterschiedliche Altersgruppen, welche beide hochmyope Personen umfassten, bezüglich des Vorliegens von Charakteristiken der myopen Makulopathie untersucht. Dabei zeigte sich in der Kohorte mit einem mittleren Alter von 34,3 Jahren eine Prävalenz für den mosaikartigen Fundus von 67 %, während in der im Median fast zehn Jahre älteren Studiengruppe sich eine Prävalenz von 9,3 % ergab (70,75).

2.5 Diffuse chorioretinale Atrophie

2.5.1 Beschreibung und Histologie

Eine weitere, für die hohe Myopie typische pathologische Veränderung stellt die diffuse Atrophie der chorioretinalen Schicht des Augapfels dar. Diese stellt sich im funduskopischen Bild als am hinteren Pol gelegene, gelblich-weiße und unscharf begrenzte Atrophie des Gewebes dar (63,71,75). Häufig konnte eine beginnende Atrophie, ähnlich der Lokalisation des mosaikartigen Fundus, im Bereich des Sehnervs festgestellt werden. Das Ausmaß der sich ausbreitenden Atrophie variierte von einem begrenzten Bereich um den Sehnerv, über die Ausbreitung in Bereiche der Makula, bis hin zur Atrophie des gesamten hinteren Pols (63,75). Oftmals bestand eine hohe Korrelation zwischen dem Alter der untersuchten Personen und der zunehmenden Ausbreitung des atrophischen Bereichs. Wichtig zu erwähnen ist hierbei die Bedeutung des höheren Alters sowie des Ausmaßes der Atrophie als Risikofaktor

für das Erreichen höherer Kategorien der myopen Makulopathie, wie beispielsweise myope Dehnungsherde, oder die Makulaatrophie (63,76).

Wissenschaftlern aus dem asiatischen Bereich gelang es, den Einfluss des Alters der Probanden, sowie deren Achsenlänge des Bulbus auf die Zunahme der chorioretinalen Atrophie zu bestimmen. Mittels einer von ihnen definierten Gleichung fanden sie heraus, dass bei myopen Personen mit Bulbuslängen zwischen 27 und 33 mm jede weitere Zunahme der Achsenlänge um einen Millimeter eine 13,3 % höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer chorioretinalen Atrophie darstellt (54).

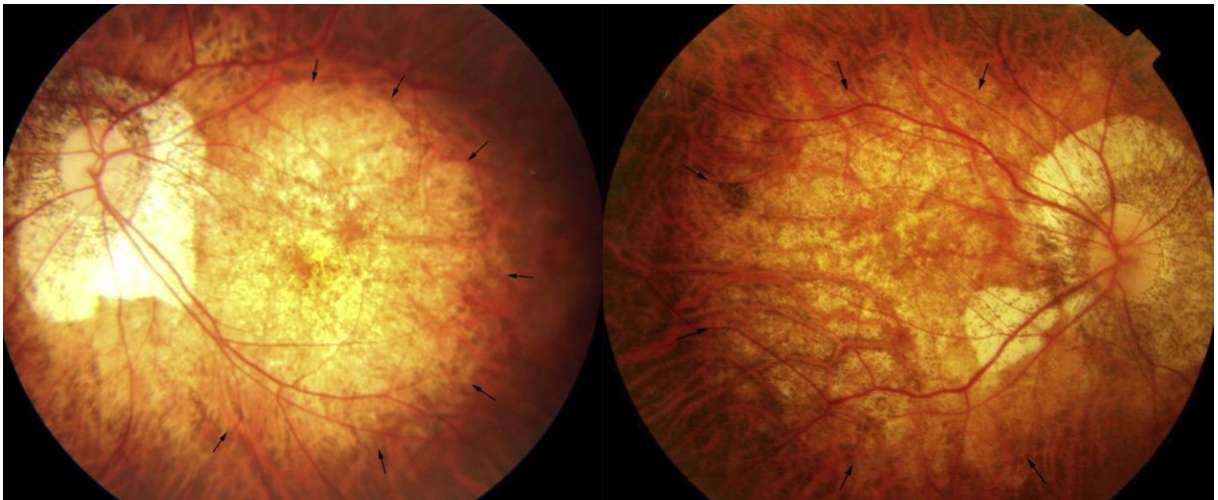


Abbildung 5: Fundusfotografien einer chorioretinalen Atrophie. Quelle: Abbildung aus (Ohno-Matsui et al., 2015).

2.5.2 Epidemiologie

In verschiedenen Studien konnten weitere Erkenntnisse bezüglich der Prävalenz und deren Progression gewonnen werden. Die bevölkerungsbasierte, seit 1998 in Hisayama, einer im japanischen Raum gelegenen Stadt, fortlaufend durchgeführte Studie beschäftigt sich mit kardiovaskulären Erkrankungen und deren Risiken. Im Rahmen dieser Studie wurden auch ophthalmologische Untersuchungen an Personen, die 40 Jahre oder älter waren, vorgenommen (62). Um eine Aussage bezüglich der Entwicklung der myopen Makulopathie treffen zu können, zogen die Autoren für ihre im Juli 2019 veröffentlichte Studie Fundusfotografien aus den Querschnitterhebungen der Jahre 2005, 2012 und 2017 heran. Dabei zeigte sich im Jahr 2005 eine Prävalenz der diffusen chorioretinalen Atrophie von 1,1 %. Diese Zahl stieg in den darauffolgenden Jahren stets an, sodass im Jahr 2012 eine Prävalenz von 1,5 % festgestellt werden konnte und 2017 etwa jeder Fünfzigste (1,9 %) funduskopisch dieses pathologische Bild zeigte (62). Dahingegen zeigen andere Läsionen, wie die Makulaatrophie oder die Plus-Läsionen keine entsprechende Zunahme der Prävalenzzahlen über diese Jahre. Allerdings müssen die Daten stets in Relation zur Entwicklung der Myopie,

respektive der hohen Myopie gesehen werden. Da auch diese Zahlen über den in der Studie beobachteten Zeitraum eine Zunahme aufweisen, kann man schlussfolgern, dass der Anteil hochmyoper Personen mit der Läsion diffuser chorioretinaler Atrophie sich gemäß deren Anstieg entwickelt und somit der Anteil konstant blieb (62).

Weitere Studien stammen aus China. Die bevölkerungsbasierte Studie „The Beijing Eye Study“ zeigte bei einem mittleren Alter der Probanden von 56 Jahren eine Prävalenz der diffusen chorioretinalen Atrophie von 3,1 % (77).

Die Autoren um Chen und Wen veröffentlichten im Jahre 2011 eine retrospektive Studie und schlossen in diese 424 hochmyope Personen (Breckkraft $\leq -6,0$ Dioptrien) ein, die sich einem ophthalmologischen Zentrum im Zeitraum zwischen 2002 und 2010 vorgestellt hatten (64). Im Vergleich zur vorher beschriebenen Arbeit wurde hier keine Altersgrenze gezogen, sondern Personen im Alter von acht bis 88 Jahren betrachtet, wobei das mittlere Alter bei 40,6 Jahren lag. Unter den untersuchten Augen konnte eine Prävalenz der diffusen chorioretinalen Atrophie von 4,6 % beobachtet werden. Zusätzlich betrachteten die Wissenschaftler hiermit assoziierte Faktoren (64). Hierbei zeigte sich eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen der diffusen chorioretinalen Atrophie bei höherem Alter und stärkerer Kurzsichtigkeit (64).

Im Gegensatz zu einer bevölkerungsbasierten Studie wurden bei der Studie Chen et al. bereits nur hochmyope Personen in die Datenerhebung und -auswertung eingeschlossen. Somit liegt im Rahmen solch einer klinischen Stichprobe eine andere Grundgesamtheit vor, sodass ein direkter Vergleich nicht möglich ist.

2.6 Myope Dehnungsherde

2.6.1 Beschreibung und Histologie

Im Gegensatz zu den in den beiden vorangegangenen Abschnitten beschriebenen atrophischen Veränderungen der Schichten des Augapfels, präsentieren sich die myopen Dehnungsherde different. Verglichen mit der diffusen chorioretinalen Atrophie, handelt es sich bei den Dehnungsherden - im Englischen als 'patchy atrophy' bezeichnet - um eine gut eingrenzbare, eher gräulich-weiß erscheinende Atrophie. Diese Läsion gestaltet sich als ein oder mehrere Lappchen umfassendes Gebiet, das in der Umgebung der Makula oder im Bereich des Sehnervs in Erscheinung tritt (4,5,54,62). Kennzeichnend für die myopen Dehnungsherde ist ein kompletter Verlust der Choriokapillaris, der bis hin zu einem Verlust von retinalen Schichten führen kann. Beispielsweise kann aufgrund des Dehnungsherdes die äußere Retina oder das retinale Pigmentepithel zugrunde gehen (4). Die Gesamtheit der fleckförmigen atrophischen Dehnungsherde kann nochmals in drei verschiedene Typen unterteilt werden. Einerseits kann

die morphologische Pathologie auf dem Boden eines Lacksprungs oder bedingt durch eine progrediente diffuse chorioretinale Atrophie entstehen. Andererseits kann auch das posteriore Staphylom zu einer Entwicklung eines Dehnungsherdes am Rande dessen Kante führen (4,39). Diese drei unterschiedlichen Erscheinungsbilder sind im funduskopischen Bild anhand ihrer voneinander abweichenden Gestalt erkennbar. So präsentiert sich der durch Lacksprünge entstandene Dehnungsherd als schmal und elliptisch, während der auf dem Boden einer progredienten chorioretinalen Atrophie entstehende Herd eher rundlich oder oval erscheint. Die sich anlässlich eines posterioren Staphyloms entwickelnden Dehnungsherde breiten sich im Verlauf immer weiter in Richtung der makulären Region aus, wohingegen die beiden anderen Subtypen bereits zu Beginn an der Makula auftreten und sich mit der Zeit in verschiedene Richtungen ausdehnen (54).

Obgleich die genauen Einzelheiten des zugrunde liegenden Pathomechanismus, der zu diesen atrophischen Veränderungen führt, noch nicht gänzlich verstanden sind, wird vermutet, dass Löcher in der Bruch-Membran und deren Ausdehnung mit einer zunehmenden Atrophie korrelieren (54,64,78). Als ein beschleunigender Faktor des Atrophieprozesses gelten hierbei die der Plus-Läsionen zugehörigen Lacksprünge. Durch eine zunehmende Ausdünnung der Aderhaut sowie des Netzhautgewebes entstehen Risse in der Lamina basalis der Choroidea, eine dem retinalen Pigmentepithel der Retina direkt anliegende Schicht. Diese Risse wiederum können nun zu den pathologischen Veränderungen, über die chorioretinale Atrophie zu myopen Dehnungsherden großflächiger werdend, bis hin zur Makulaatrophie führen (78). Bezüglich der klinischen Symptomatik kommt es bei dieser Pathologie äußerst selten zu erheblichen zentralen Sehbeeinträchtigungen, da die Makula nicht großflächig und zudem meist ohne Einschluss der Fovea betroffen ist (54,69). Gleichwohl kann aufgrund des Verlustes an Photorezeptoren allerdings im Bereich der atrophischen Areale ein absolutes parazentrales Skotom entstehen und zu einer deutlichen Sehbeeinträchtigung führen (54).

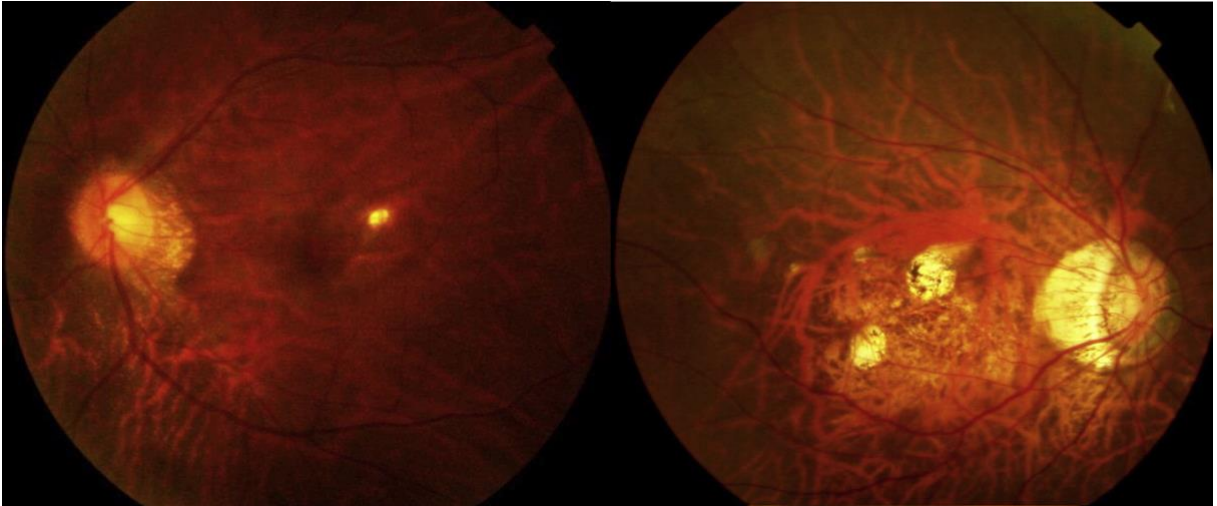


Abbildung 6: Fundusfotografien eines / mehrerer myoper Dehnungsherde. Quelle: Abbildung aus (Ohno-Matsui et al., 2015).

2.6.2 Epidemiologie

Innerhalb dieses Abschnittes sollen die epidemiologischen Daten der myopen Dehnungsherde, die eine häufige Folge bereits bestehender Läsionen sind, beschrieben und mögliche Zusammenhänge besprochen werden. In der die deutsche Bevölkerung repräsentierenden Arbeit von den Autoren um Hopf ergab sich eine Prävalenz von 1,3 % innerhalb der Kohorte an hochmyopen Personen (10). Bereits in vorherigen Abschnitten beschriebene Studien aus dem asiatischen Raum kommen hierbei zu ähnlichen Ergebnissen. Die Autoren um Chen beschreiben in ihrer Arbeit aus dem Jahr 2012 eine Prävalenz der myopen Dehnungsherde von 5,8 %. Zusätzlich stellten sie einen Zusammenhang zwischen männlichem Geschlecht sowie einem höheren Grad der Kurzsichtigkeit und dem Vorliegen von Dehnungsherden fest (64).

Xiao et al. beschreiben eine Prävalenz der myopen Dehnungsherde von 2,6 % in China (68). Sie untersuchten dabei hochmyope Personen im Alter von 7 bis 70 Jahren, wobei das mittlere Alter bei 19 Jahren lag. Es zeigte sich insgesamt und im Einklang mit vorherig durchgeführten Studien ein Zusammenhang zwischen höherem Alter sowie stärker negativem sphärischen Äquivalent und der Prävalenz von myopen Dehnungsherden (68). Bei einem Vergleich der Prävalenzschätzer muss die jeweilige Art der Datenerhebung berücksichtigt werden. Bei beiden Studien aus China stammen die Prävalenzzahlen aus einer Kohorte von hochmyopen Personen, die aus einer auf Refraktion spezialisierten Klinik rekrutiert wurden. Insofern liegt hier keine bevölkerungsbasierte Gruppe an Probanden vor, sodass dies die trotz jüngeren medianen Alters etwas höheren Prävalenzwerte erklären kann (10,64,68).

2.7 Makulaatrophie

2.7.1 Beschreibung und Histologie

Im Gegensatz zu den in den beiden vorangegangenen Abschnitten beschriebenen atrophischen Veränderungen der Schichten des Augapfels, ist der pathologische Vorgang der Makulaatrophie ein deutlich fortgeschrittener Befund. Dieser ist definiert durch die Position, an der die Morphologie beobachtet wird. Gegenüber der myopen Dehnungsherde erscheint die Makulaatrophie großflächig im Bereich des gelben Fleckes und betrifft auch die zentrale Fovea. Es handelt sich bei dieser, nach Ohno-Matsui die höchste Kategorie in der Klassifikation der myopen Makulopathie darstellend, um eine gräulich-weißlich oder komplett weiß erscheinende, weitläufige Atrophie (4,5). Meist sind zur Entstehung dieses Bildes mehrere myope Dehnungsherde konfluiert. Die Läsion gestaltet sich dabei häufig als runder Bezirk und ist oftmals in der Nähe eines Fuchs-Fleckes zu finden. Sie kann auf dem Boden einer choroidalen Neovaskularisation entstehen (4,5,54,62). Tritt sie auf dem Boden einer choroidalen Neovaskularisation, die häufig foveal oder parafoveal zu finden ist, auf, kommt es zu einer sich konzentrisch um den fovealen Bereich ausbreitenden Atrophie (54). Entsteht die Makulaatrophie hingegen als Folge der vorherigen atrophischen Veränderungen mit Fusion der myopen Dehnungsherde, so kommt es hierbei selten, oder erst im Endstadium zu einer Ausbreitung bis in das Zentrum der Fovea hinein (54).

Als weiterer bis hin zur Makulaatrophie beeinflussender Faktor, wird das posteriore Staphylom vermutet. Dieses Erkrankungsbild ist definiert als eine Ausstülpung der Augenhaut, wobei der ausgestülperte Teil im Bereich des hinteren Augapfels zu finden ist und einen Wölbungsradius geringer dem des Bulbusradius aufweist (79). Bei diesem, ebenfalls durch Myopie hervorgerufenen pathologischen Bild wird ein Zusammenhang mit Veränderungen in der Aderhaut als auch der Netzhaut angenommen. Demnach wird vermutet, dass diese Ausstülpung des Augapfels die umliegenden Schichten ebenfalls beschädigt, was zusammen mit einer exzessiven Achsenverlängerung des Bulbus zur immer weiter voranschreitenden Ausdünnung der chorioretinalen Schicht führt (79–82).

In der Klassifikation der myopen Makulopathie nach Ohno-Matsui et al. wird der Makulaatrophie die höchste Kategorie dieses Erkrankungsbildes zugeschrieben. Demzufolge führt diese morphologische Veränderung auch zu entsprechenden Sehbeeinträchtigungen mit klinischer Symptomatik (4). So beobachten Hayashi und Kollegen in ihrer Langzeit-Beobachtungsstudie eine deutliche Verschlechterung des Visus bei der Fusion von myopen Dehnungsherden, dem Auftreten einer CNV sowie bei einer Makulaatrophie (69). Die bestkorrigierte Sehschärfe (BCVA, logMAR) sank innerhalb des Beobachtungszeitraumes bei

Fusions-assoziiertes Makulaatrophie von 0.30 ± 0.18 bei Erstvorstellung auf 0.62 ± 0.35 ($P = 0.46$) (69).



Abbildung 7: Fundusfotografien einer Makulaatrophie. Quelle: Abbildung aus (Ohno-Matsui, et al., 2015).

2.7.2 Epidemiologie

Die entsprechenden Arbeiten zur myopen Makulopathie liefern auch Informationen zur Prävalenz der Makulaatrophie.

Die zuvor beschriebene Studie um Chen und Kollegen unter hochmyopen Personen (Alter acht bis 88 Jahre) berichtet, dass das Bild der Makulaatrophie im Vergleich zu den häufig im Verlauf früher auftretenden weiteren pathologischen Veränderungen (siehe Abschnitte 2.4.2, 2.5.2 und 2.6.2) am seltensten auftrat (64). Sie beschreiben in ihrer Arbeit eine Häufigkeit von 3,8 % in dieser Studienpopulation, die sich damit im Vergleich zu den Plus-Läsionen (insgesamt 49,8 % bei Lacksprüngen und CNV) deutlich geringer präsentierte (64). Zusätzlich wurden in der Studie Faktoren benannt, die möglicherweise mit der Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer Makulaatrophie assoziiert waren. Ein positiver Zusammenhang bestand hierbei sowohl zwischen höherem Alter als auch stärker negativem Brechungsfehler und einer Makulaatrophie. Die Sehschärfe bei Personen mit Makulaatrophie war deutlich geringer (64).

Etwas hiervon abweichende Ergebnisse lieferte eine weitere Arbeit aus China. Die Studie ist als Teil einer großen bevölkerungsbasierten Untersuchung, der „China National Health Survey“ angesiedelt und bezieht Daten aus mehreren Regionen im Nordwesten Chinas mit ein (9,83). Eine Besonderheit dieser Studie ist der Einschluss mehrerer Ethnien, sodass untersucht werden konnte, inwieweit sich ethnische Differenzen in der Verteilung der myopen Makulopathie widerspiegeln.

Eingeschlossen wurden Personen über dem 40. Lebensjahr und deren jeweils der gleichen Ethnie zugehörige Eltern, (9) letztlich konnten 3044 Probanden berücksichtigt werden. Frauen waren etwas häufiger in der Studie vertreten (58,7 % zu 41,3 %), wie auch die Ethnie der Han. Das mittlere Alter der Studienteilnehmer lag bei 52,2 Jahren.

Die Prävalenz der Makulaatrophie betrug in der untersuchten Region insgesamt 0,2 %. Innerhalb der Ethnie der Han zeigten 0,3 % eine Makulaatrophie, während der Anteil innerhalb der Ethnie der Uygur lediglich 0,1 % betrug (9). Für diesen Sachverhalt können die unterschiedlichen Refraktionen in den beiden Ethnien als Erklärung angenommen werden. Während das sphärische Äquivalent innerhalb der Ethnie Han bei $-0,46 \pm 2,56$ Dioptrien lag, zeigte sich bei der Gruppe der Uygur eines von $0,20 \pm 1,88$ Dioptrien (9).

2.8 Plus-Läsionen

Die in den oberen Abschnitten beschriebenen pathologischen Veränderungen stellen nach Ohno-Matsui et al. die Unterkategorien zur Klassifikation der myopen Makulopathie dar (4,71). Je nach Ausmaß dieser morphologisch sichtbaren Prozesse an der Retina und Choroidea sollte mit dieser Arbeit eine international gültige Klassifikation und damit ein auch in anderen Forschungsarbeiten verwendbares und somit zum Vergleich geeignetes Bewertungssystem geschaffen werden. Die Autoren formulierten anhand systematischer Literaturrecherche und nach Sichtung und Bewertung vieler Fundusfotografien die Definitionen der jeweiligen Kategorie der myopen Makulopathie. Sie legten hierbei vier – in den vorangegangenen Abschnitten ausführlich beschriebene – Kategorien fest, die die jeweiligen morphologischen Veränderungen an der Makula genauer beschreiben (4,63).

Im Rahmen ihrer Untersuchungen und Analysen erachteten die Autoren es als sinnvoll, zusätzlich zu den vier deklarierten Kategorien der myopen Makulopathie noch drei weitere, häufig auftretende und morphologisch ebenfalls sichtbare Pathologien hinzuzufügen (4,50). Sie bezeichneten diese, in den folgenden Abschnitten noch detailliert aufgeführten Veränderungen der Makula als „Plus-Läsionen“. Dies hat den Hintergrund, dass die drei Veränderungen – namentlich der „Lacksprung“, die „choroidale Neovaskularisation“ (CNV) und der „Fuchs-Fleck“ – bei jeder der vier Kategorien in der Klassifikation der myopen Makulopathie zusätzlich auftreten können (4).

Neben dem Vorliegen einer dieser Veränderungen in Verbindung mit denen der Hauptkategorien, gibt es auch klinische Fälle, bei denen morphologisch lediglich eine der Plus-Läsionen zu beobachten ist (4). So gelang den Autoren, mittels der Bezeichnung als Plus-Läsion, die Beschreibung des alleinigen Auftretens einer dieser Pathologien. Dies ist insofern von besonderer Relevanz, als dass der Lacksprung, die CNV, sowie der Fuchs-Fleck auch zu einem frühen Zeitpunkt der Erkrankung in Erscheinung treten können. Zusätzlich gelten alle drei Plus-Läsionen als potenzielle Ursache für eine Beeinträchtigung der zentralen Sehschärfe (4,50,76).

Bevor die einzelnen Plus-Läsionen nun genauer beleuchtet werden, ist anzuführen, dass das posteriore Staphylom in dieser Dissertation nicht, wie in anderen Einteilungen teilweise gehandhabt, zu den Plus-Läsionen gerechnet wird. Grund hierfür ist die Orientierung an dem soeben erklärten Klassifikationssystem nach Ohno-Matsui et al., welches das Staphylom aufgrund dessen Ausbreitung über den makulären Bereich hinaus nicht zu den morphologischen Veränderungen an der Makula und somit nicht zur myopen Makulopathie zählt (4,63).

2.8.1 Lacksprünge

Zu den Plus-Läsionen zählen die in internationalen Arbeiten als „lacquer cracks“ bezeichneten Lacksprünge. Diese entstehen aufgrund mechanischer Läsionen der Bruch-Membran und präsentieren sich im funduskopischen Bild als gelbliche, dicke lineare Läsionen im Bereich der Makula (13, 33, 36, 50–52). Manchmal ist auch eine weitläufige Ausbreitung der Lacksprünge zu beobachten, wobei dann die Läsionen kreuz und quer über den hinteren Pol des Augapfels verteilt sind und über die choroidalen Gefäßen verlaufen (36, 53). Häufig kann man auch rechtwinklig zu den großen Aderhautgefäßen gelegene Lacksprünge beobachten, die sich dann gut von der Struktur der Choroidea abgrenzen lassen. Ebenfalls kann es bei der Entwicklung neuer Lacksprünge vorübergehend zu einer kleinen subretinalen Blutung an entsprechender Stelle kommen, wobei hierbei keine Neovaskularisation (CNV) zu beobachten ist (61,88–90). Die meisten Patienten, bei denen solch eine kleine Blutung auftritt, zeigen auch im Verlauf keine deutliche Beeinträchtigung des Sehvermögens. Eine deutliche Seheinschränkung kann entstehen, wenn die Blutung sich bis in die innere Retina ausbreitet und über die äußere Grenzmembran tritt. Dann bleibt der im OCT sichtbare ellipsoide Defekt auch nach Absorption bestehen und kann zu einer permanenten Sehbeeinträchtigung führen (90).

Nach dem ersten Auftreten eines Lacksprungs kommt es im Verlauf häufig zu einer Zunahme in der Anzahl und der Größe dieser morphologischen Veränderung (54).

Ausgehend von einem Lacksprung kann eine choroidale Neovaskularisation (CNV) entstehen. So löst der Lacksprung eine Reaktion im Gewebe aus, deren Ziel die Wundheilung durch den Einbau von Bindegewebe darstellt. Es wird vermutet, dass bei weiterer Ausbreitung des Bindegewebes, in Kombination mit der Einsprossung neuer Gefäße, die Entstehung der myopen CNV begünstigt werden kann (54,91).

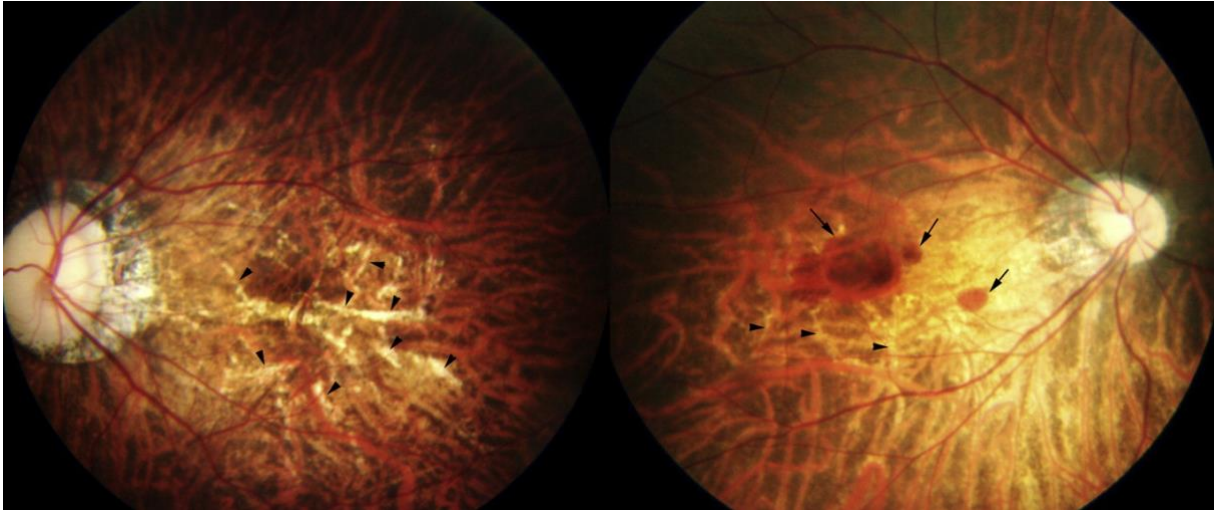


Abbildung 8: Fundusfotografien eines Lacksprungs. Im rechten Bild verweisen lediglich die dicken Pfeile auf Lacksprünge, die dünnen Pfeile zeigen Blutungen. Quelle: Abbildung aus (Ohno-Matsui, et al., 2015).

2.8.2 Choroidale Neovaskularisation (CNV)

Die im vorangegangenen Abschnitt bereits erwähnte Choroidale Neovaskularisation (CNV) ist ein weiteres morphologisch sichtbares, pathologisches Korrelat der myopen Makulopathie. Die CNV zählt zur Gruppe der chorioretinalen Erkrankungen, wobei die weiteren, nicht die myope Makulopathie betreffenden Erkrankungen im Rahmen dieser Arbeit nicht von Bedeutung sein sollen (92).

Wie der Name des Erkrankungsbildes bereits ausdrückt, kommt es bei der CNV zu einem Wachstum neuer Blutgefäße, wobei das Wachstum sich als von der Aderhaut ausgehend gestaltet. Dieses Aussprossen der Gefäße kann bis in die Netzhaut reichen, wobei sich die neu bildenden Gefäße entweder bis in das subretinale Pigmentepithel, den unter der Retina gelegenen Raum, oder in beide Teile hinein ausbilden (4,92,93).

Mehrere Studien konnten aufzeigen, dass das pathologische Bild der choroidalen Neovaskularisation in seiner Entstehung in den meisten Fällen einem gewissen Mechanismus folgt. So zeigt sich in den von CNV betroffenen Augen, dass die Neubildung von Gefäßen stets als eine stereotypische Reaktion mit dem Ziel einer Wundheilung vonstättengeht (94,95). Diese Annahme konnten verschiedene Wissenschaftler bereits in den frühen 1990er Jahren bestätigen, indem sie chirurgisch, sowie postmortem zur Verfügung gestellte Augen untersuchten. Sie beobachteten diese Art der Gefäßneubildung als Reaktion auf einen immer gleichen Stimulus hin, wobei genau dieser Stimulus als die zugrunde liegende Krankheit vermutet wurde (96,97).



Abbildung 9: Fundusfotografie einer CNV. Quelle: Abbildung aus (Ohno-Matsui, et al., 2015).

Bei der Entstehung und auch Progression der choroidalen Neovaskularisation gibt es verschiedene sich präsentierende Verläufe. Trotz individuellem Auftreten kann eine gewisse Einteilung vorgenommen werden (92). So entwickelten die Autoren um Grossniklaus und Green bereits im Jahre 2004 eine Unterteilung des Wachstumsschemas in drei verschiedene Muster. Beim Typ 1 der CNV kommt es zu einer Gefäßneubildung mit Lage zwischen der zur Aderhaut zählenden, sowie die Grenze zur Netzhaut darstellenden Bruchmembran und dem retinalen Pigmentepithel (92).

Bei dieser Form der CNV sprossen die zunächst entstehenden kapillarähnlichen, sich später in arteriell und venös differenzierenden Blutgefäße, an mehreren Stellen ein (97). Nach deren Perforation durch die Bruchmembran hindurch kommt es zu einer horizontalen Expansion in den Zwischenraum von retinalem Pigmentepithel und Bruchmembran. Diese Ausbreitung wird durch die physiologisch vorhandene Lipidschicht, zwischen der Basallamina des retinalen Pigmentepithels und der Bruchmembran gelegen, zusätzlich unterstützt (98–102). Das sich hier präsentierende Wachstumsverhalten der Gefäße entspricht deren Herkunft und damit dem der Choriokapillaris. Diese, auch als Lamina choroidocapillaris bezeichnete Gefäßschicht ist eine, nur durch die Bruchmembran von der Netzhaut separierte, dünne Haut, deren eigentliche Aufgabe die Versorgung der Retina mit Nährstoffen ist. Problem an der nun stattfindenden Gefäßeinsprossung in die retinalen Schichten ist, dass theoretisch hierdurch Nährstoffe und Sauerstoff zu einer ischämischen Netzhaut bzw. einem ischämischen retinalen Pigmentepithel gelangen können, das bereits spezifische, die Gefäßbildung anregende Wachstumsfaktoren (VEGF und weitere Zytokine) exprimiert (103,104). Diese Form der choroidalen Neovaskularisation kann somit die Schichten der Retina unterstützen, wodurch der Patient unter Umständen lediglich leichte Symptome feststellt. Zusätzlich ist bei dieser Art des Umbauprozesses eine Diagnosestellung selbst mittels Angiografie nur schwer möglich,

sodass diese, nicht fulminant ablaufende, CNV bei okkulten Neovaskularisationen auftreten kann (105).

Dem gegenüber steht das Entstehungsmuster der choroidalen Neovaskularisation nach dem subretinalen Typ, welcher auch als CNV Typ 2 bekannt ist. Hierbei zeigt sich lediglich eine, respektive einige wenige Einsprossungsstellen an fokalen Defekten der Bruchmembran (92,96). Zu beobachten ist diese Form der choroidalen Neovaskularisation bei Erkrankungen, bei denen durch Ablagerung von Antigenen im Bereich der Bruchmembran eine Immunantwort mitsamt Proliferation sowie Durchbruch der Membran ausgelöst wird. Durch diesen Prozess wiederum entstehen unterhalb des retinalen Pigmentepithels sogenannte Gefäßleckagen, welche bereits früh im Verlauf der Erkrankung eine Sehminderung bei den betroffenen Personen auslösen kann. Zusätzlich ist diese Art der Neovaskularisation im Vergleich zum Typ 1 durch gängige angiografische Untersuchungen gut zu detektieren (92,106).

Beim letzten, des von den Autoren beschriebenen und bereits erwähnten Typ der pathologischen CNV handelt es sich um eine Mischform der beiden zuvor erläuterten Wachstumsmuster. Diese Art des Pathomechanismus beginnt meist mit einer choroidalen Neovaskularisation nach Typ 1, welche sich mit der Zeit als immer weiter ausbreitend gestaltet und die Gefäße bis in den subretinalen Raum einsprossen (107,108).

Es wird angenommen, dass bei der Entwicklung der CNV von Typ 1 zu Typ 2 bis hin zu einem gemischten Typ, die Sehschärfe des Auges deutlich abnimmt, da die Retina nun ernährungsphysiologisch nicht mehr versorgt ist. Die fortschreitende choroidale Neovaskularisation bis in den subretinalen Bereich hinein erzeugt eine Atrophie der Photorezeptoren (92).

Dieser Prozess kann nicht streng nach diesen beiden Mustern eingeteilt werden, sondern es besteht vielmehr ein fließender Übergang. Diese Variation kann mittels unterschiedlicher Komposition und Diversität im anatomischen Aufbau der Bruchmembran erklärt werden. Hinzukommt eine grundlegend von Person zu Person abweichende Verteilung von angiogenetischen Stoffen, Wachstumsfaktoren oder Mediatoren im Bereich der Aderhaut (92). Trotz zahlreicher, im Entstehungsprozess variierender, die CNV bedingender Faktoren, erscheint eine Einteilung in die drei verschiedenen Formen durchaus zweckmäßig. Folgerichtig besteht eine Korrelation zwischen der jeweils vorliegenden Form und deren klinischer Symptomatik, als auch der Möglichkeit einer chirurgischen Sanierung (99,100).

Die choroidale Neovaskularisation stellt eine schwerwiegende Komplikation der myopen Makulopathie dar. So ist dieses Erkrankungsbild aus den oben genannten Gründen einerseits nicht immer leicht zu entdecken, andererseits gestaltet sich der Verlauf der CNV oft als

fulminant (92,109). Dies liegt daran, dass die CNV bei den meisten Personen sehr plötzlich auftritt, wobei die, vornehmlich bei Typ 2, sowie dem gemischten Typ der CNV auftretende Sehbeeinträchtigung sich als rasch progredient gestaltet. Analog zu dieser Annahme beobachteten Yoshida und Ohno-Matsui im Jahre 2003 einen Abfall des Visus nach fünf, beziehungsweise nach zehn Jahren nach Auftreten einer myopen CNV auf bestenfalls 20/200 bei den meisten Personen (89 % bzw. 96 %) (54,86,109). Ein wichtiger Therapieansatz in der Behandlung der myopen CNV ist die intravitreale operative Medikamentenapplikation (IVOM, englisch: intravitreal operative medication administration). Hierbei werden Stoffe in den Glaskörper (intravitreal) appliziert, die den Botenstoff VEGF (engl. 'vascular endothelial growth factor', deutsch: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor) blockieren, sodass VEGF nicht mehr an VEGF-Rezeptoren binden kann, wodurch die intrazelluläre Signalkaskade ausbleibt und eine Hemmung der Angiogenese erzielt wird. Dieses Verfahren kann das rasche Fortschreiten der Sehbeeinträchtigung hin zum Visusverlust stabilisieren und ist daher insbesondere für die Lebensqualität der betroffenen Personen immens wichtig.

Bei mehr als einem Drittel der beobachteten Probanden, die diese Gefäßneubildungen in einem Auge aufwiesen, konnte in den Folgejahren innerhalb eines Zeitraums von maximal acht Jahren ein sich bilateral präsentierendes Krankheitsbild beobachtet werden (109).

Den Zusammenhang zwischen den verschiedenen Kategorien und Plus-Läsionen der myopen Makulopathie mitsamt deren einander bedingenden morphologischen Veränderungen soll die Abbildung 10, modifiziert nach Hayashi et al. 2010 darstellen (69). Von besonderer Bedeutung und daher in diesem Abschnitt aufgeführt, ist die choroidale Neovaskularisation, weshalb genauer auf die Beziehungen zu den anderen Veränderungen eingegangen werden soll. Wie der schematischen Abbildung zu entnehmen ist, präsentiert sich die CNV als zentrale, durch die diversen anderen pathologischen Umgestaltungen hervorgerufene Veränderung (69). Die Arbeit von Hayashi und Kollegen untersuchte in ihrer retrospektiven Beobachtungsstudie aus dem Jahre 2010 die Langzeitveränderungen der myopen Makulopathie und versuchte die Zusammenhänge zwischen den einzelnen Veränderungen herauszuarbeiten.

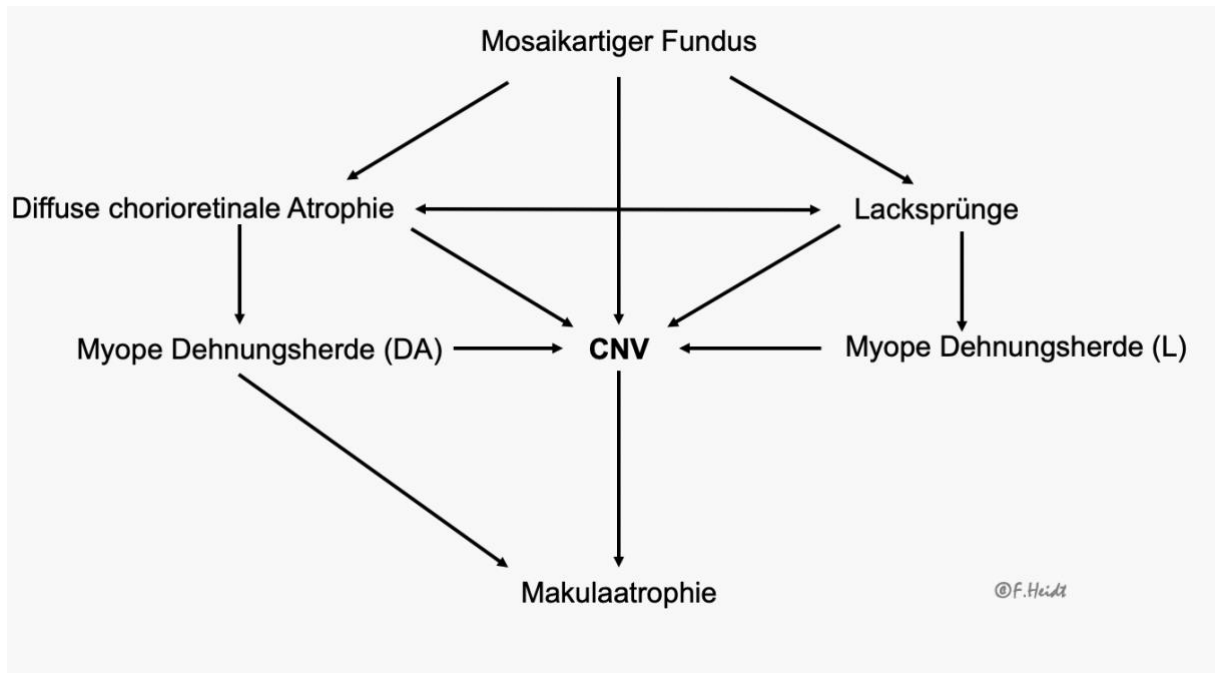


Abbildung 10: Skizze zur Veranschaulichung der Zusammenhänge zwischen Plus-Läsionen und der Entstehung der Atrophien der Makula im Rahmen der myopen Makulopathie. Myope Dehnungsherde entstehen entweder auf dem Boden eines Lacksprungs (L) oder begleitet von einer diffusen chorioretinalen Atrophie (DA). Quelle: Abbildung in Anlehnung an (Hayashi, Ohno-Matsui, & Muka Moriyama MD, Ariko Kojima MD, Wakako Haya, 2010).

Wie bereits in Abschnitt 2.4 beschrieben, stellt der mosaikartige Fundus in hochmyopen Augen häufig das erste morphologisch sichtbare Korrelat und damit den Beginn der myopen Makulopathie dar (69). Wie aus dem Diagramm zu entnehmen ist, entsteht auf dem Boden des mosaikartigen Fundus im weiteren Verlauf häufig das Bild der diffusen chorioretinalen Atrophie, das gleichzeitig mit dem mosaikartigen Fundus auch Lacksprünge hervorrufen kann. Die beiden strukturellen Veränderungen im Bereich der Retina und Choroidea wiederum führen jeweils zu myopen Dehnungsherden (engl. 'patchy atrophy', in der Abbildung als Myope Dehnungsherde bezeichnet). All diese Veränderungen – sowohl die ungleichmäßigen Atrophien, aber auch die diffuse Atrophie, Lacksprünge oder in seltenen Fällen auch direkt der mosaikartige Fundus – können zur choroidalen Neovaskularisation führen (69). Bei einer weiteren Progression der myopen Makulopathie kann die Makulaatrophie auftreten. Sie präsentiert sich nun als globale morphologische Veränderung, die den gesamten makulären Bereich betrifft. Entstehen kann diese Atrophie zum einen als Folge der myopen Dehnungsherde, zum anderen kann sie sich bedingt durch eine möglicherweise schon bestehende CNV entwickeln (69). Dieses grobe Schema, das die sich gegenseitig bedingenden Erkrankungsbilder illustrieren soll, dient lediglich als vereinfachtes Schema. So gibt es die unterschiedlichsten Variationen bezüglich der Reihenfolge des Auftretens einzelner pathologischer Veränderungen, als auch in deren Progression. Dennoch konnten auch verschiedene andere Arbeiten, wie beispielsweise die Studie von Ruiz-Medrano et al. aus dem Jahre 2019 einige Sachverhalte bestätigen (69,78). Die beiden Arbeiten bezeichnen beide den

mosaikartigen Fundus als erste manifeste, morphologisch und damit ophthalmologisch sichtbare Erscheinung der myopen Makulopathie. Dieser Status, bei dem die klinische Symptomatik häufig noch nahezu ausbleibt, bleibt über eine – relativ gesehen – längere Zeit stabil. Dem gegenüber werden, sofern diese auftreten, die auch im Schema präsentierten „Stadien“, wie die Lacksprünge oder die diffuse chorioretinale Atrophie, deutlich schneller manifest und gestalten sich als schneller progredient (69,78).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass in beiden Arbeiten unabhängig voneinander ersichtlich wird, welchen zentralen Stellenwert die choroidale Neovaskularisation im Rahmen der myopen Makulopathie einnimmt. So führen die beiden als Vorstufen zu bezeichnenden Atrophiestufen sowie die degenerativen Veränderungen im Bereich der Bruch-Membran zur myopen CNV. Gleichzeitig kann auf dem Fuße des dann vorhandenen Bildes der Gefäßneubildung die Entstehung einer Makulaatrophie begünstigt werden (69,78).

Die frühzeitige Erkennung und Therapie der CNV stellt sich somit als wichtig dar, wobei dies nicht Gegenstand dieser Arbeit sein soll.

2.8.3 Fuchs-Fleck

Im Folgenden soll nun die letzte, zu den Plus-Läsionen zählende morphologische Veränderung mit pathologischem Charakter beschrieben werden. Der Fuchs-Fleck (englisch: Fuchs spot) ist eng mit der im Abschnitt zuvor behandelten choroidalen Neovaskularisation verbunden, da seine Entstehung häufig von deren Vorliegen abhängt. Der nach dem 1930 verstorbenen Augenarzt Ernst Fuchs benannte Fleck stellt nämlich die sich in der Vernarbung befindliche CNV dar (4). So gestaltet sich die entsprechende Stelle an der Makula als pigmentierte, grau-weißliche Narbe, die jedoch nicht mit einer Absonderung von Sekret assoziiert ist (4,110). Demzufolge handelt es sich also um eine sogenannte trockene Läsion, bei der zunächst die fibrovaskuläre Membran in ihrer Größe, als auch Dicke schrumpft und sich dann eine grau-weiße narbige Stelle bildet. Es bleibt zu erwähnen, dass morphologisch zusätzlich eine Pigmentierung vorliegen kann, jedoch nicht auftreten muss (4).

Die Pigmentierung des Fuchs-Flecks kann aufgrund zweier verschiedener Gründe entstehen: Einerseits können die durch die einsprossenden Gefäße im Rahmen der CNV in den submakulären Bereich gelangten Abbauprodukte des Hämoglobins die Veränderung bedingen, andererseits kann der Pigmentierung eine zusätzliche oder alleinig auftretende Hyperplasie des retinalen Pigmentepithels zugrunde liegen (101,111). Möglicherweise tritt im Verlauf ein den Fuchs-Fleck umgebendes atrophes Areal auf, das sich weiter ausbreitet und schließlich den gesamten posterioren Pol ausfüllen kann (109,110).

Der Frage nach den Risikofaktoren, sowie epidemiologischen Daten für das Auftreten eines Fuchs-Fleckes widmeten sich verschiedene wissenschaftliche Arbeiten. So zeigte sich bei einem unilateralen (nur an einem Auge) auftretenden Fuchs-Fleck eine auf diesem Auge stärkere Kurzsichtigkeit. Gleichwohl bedeutet die myopische Anisometropie – das Vorhandensein unterschiedlicher Brechungsfehler in den beiden Augen – für das entsprechend weniger stark myope Auge keinen Schutz vor pathologischer Veränderung (5,112). Generell konnten die Autoren eine gewisse Korrelation zwischen Personen mit einem höheren Grad der Myopie und der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Fuchs-Fleckes zeigen. Hierbei traten vor allem bei jungen, myopen Personen mit einem hohen Anteil kurzsichtiger Familienmitglieder die morphologischen Bilder eines Fuchs-Fleckes in Erscheinung (112).

Im Rahmen ihrer Studie fand eine fünf Jahre später erfolgende Follow-Up-Untersuchung statt. Hier konnte festgestellt werden, dass bei Vorliegen eines Fuchs-Fleckes trotzdem von einer eher günstigen Sehschärfe für die folgenden Jahre ausgegangen werden kann (112). Die Autoren beschreiben das pathologische Bild des Fuchs-Fleckes bei zwei Dritteln der Patienten als ein Geschehen, das sich weitestgehend nicht progredient präsentiert. Sie kamen in ihrer Arbeit aus dem Jahre 1980 zu dem Schluss, dass die den Fuchs-Fleck bedingende choroidale Neovaskularisation bei hochmyopen Personen gar weniger aktiv ist als es bei emmetropen Personen der Fall sei. Sie begründen dies damit, dass die aufgrund der CNV beginnende Vernarbung einen prognostisch günstigen Faktor darstellt, indem die frühzeitig einsetzenden atrophischen Veränderungen eine weitere Progredienz der Erkrankung verhindern (112).



Abbildung 11: Fundusfotografien eines Fuchs-Spot. Quelle: Abbildung aus (Ohno-Matsui, et al., 2015).

2.8.4 Epidemiologie

Analog zu den in vorherigen Abschnitten beschriebenen Läsionen, gibt es auch für die Plus-Läsionen epidemiologische Daten. Im Rahmen der deutschen Studie nach Hopf et al. zeigten sich bei 3 % (rechtes Auge (RA)), respektive 4,5 % (linkes Auge (LA)) der Probanden eine der Plus-Läsionen, wie choroidale Neovaskularisation, Fuchs-Fleck, oder Lacksprünge (10). Unter den Läsionen konnte bei den Analysen am häufigsten der Lacksprung (2,5 % im rechten Auge,

bzw. 3,7 % im linken Auge) beobachtet werden. Dem folgten, mit jeweils niedrigeren Prävalenzwerten die choroidale Neovaskularisation bei 0,3 % (RA), beziehungsweise 0,5 % (LA) und der Fuchs-Fleck, den im rechten Auge ebenfalls 0,3 % und im linken Auge 0,2 % der Probanden präsentierten (10).

Ähnliche Ergebnisse konnten auch in anderen Studien beobachtet werden. Xiao und Kollegen untersuchten in ihrer Arbeit aus dem Jahr 2018 hochmyope Personen im Alter von sieben bis 70 Jahren nach möglichen Veränderungen der Retina im Rahmen einer myopen Makulopathie. Unter den 884 in die Studie eingeschlossenen Personen zeigten 2,4 % der Probanden eine der Plus-Läsionen (68). In der detaillierten Betrachtung konnte eine Distribution der Plus-Läsionen gleich derer der Arbeit aus dem deutschen Raum beobachtet werden. Auch hier stellten die Wissenschaftler am häufigsten die Diagnose Lacksprung (1,9 %). Weniger häufig wurde in jeweils zwei Augen eine CNV oder ein Fuchsfleck festgestellt (0,23 %) (68).

Eine ebenfalls im chinesischen Raum erhobene Studie kam in ihrer Arbeit zu Erkenntnissen, die von den bisherigen abweichen. In der von Chen und Kollegen durchgeführten Analyse von 604 Augen einer hochmyopen Kohorte von Probanden, deren mittleres Alter bei 40,6 Jahren lag, zeigte sich für das Vorliegen von Plus-Läsionen eine Prävalenz von 49,8 % (64). Dabei konnte unter allen Erscheinungsbildern der myopen Makulopathie der Lacksprung mit 29,1 % am häufigsten beobachtet werden. Bei etwa jedem Fünften (20,7 %) der untersuchten Probanden wurde eine choroidale Neovaskularisation diagnostiziert (64). Der Fuchs-Fleck wurde in dieser Studie und damit abweichend der Klassifikation der myopen Makulopathie nach Ohno-Matsui nicht berücksichtigt. Nach den beiden bisher beschriebenen Arbeiten, die die Epidemiologie der Plus-Läsionen untersuchten, gestaltet sich das Ergebnis in der Studie nach Chen et al. als deutlich hiervon abweichend (64). Den Grund für diese hohen Prävalenzwerte vermuten die Autoren in ihrer verwendeten Diagnostik. So kamen bei den ophthalmologischen Untersuchungen sowohl die Fundus-Fluoreszein-Angiografie (FFA) als auch die Indocyanin-Grün-Angiografie (ICGA) zum Einsatz (64). Beide Methoden sollen eine bessere Abgrenzung von Lacksprüngen ermöglichen, vor allem bei denjenigen Personen, bei denen eine Makulablutung vorliegt (64). Darüber hinaus benannten die Autoren mit den Plus-Läsionen assoziierte Faktoren. Es zeigte sich ein Zusammenhang zwischen einem höheren Alter mit einer bereits bekannten Läsion und einer choroidalen Neovaskularisation (64). Im Kontrast dazu konnte für das Auftreten von Lacksprüngen ein Zusammenhang mit jüngerem Alter und einer anderen morphologischen Veränderung festgestellt werden (64,69). Zusätzlich zeigte sich ein Zusammenhang zwischen negativem Brechungsfehler und dem Vorliegen eines Lacksprung, während für die choroidale Neovaskularisation ein weniger myoper Brechungsfehler als Risikofaktor für deren Auftreten gefunden wurde (64,69). Für beide Plus-

Läsionen gilt, dass sich bei deren Erscheinung im Verlauf eine entsprechende Verschlechterung der Sehschärfe entwickelt (64,87).

3. Material und Methoden

3.1 Die Gutenberg-Gesundheitsstudie

Die Gutenberg-Gesundheitsstudie (GHS) ist ein im Frühjahr 2007 ins Leben gerufenes Projekt der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, das mit rund 15.000 Studienteilnehmern zu einer der größten regionalen Gesundheitsstudien weltweit gezählt werden kann (113). Die groß angelegte, prospektive, bevölkerungsbasierte Beobachtungsstudie hat zum Ziel, den Gesundheitszustand und den Verlauf von Erkrankungen der Bewohner aus der Rhein-Main-Region zu untersuchen. Ein wissenschaftlicher Schwerpunkt der Studie liegt in Herz-Kreislauf-Erkrankungen, sowie deren Risikofaktoren, Ursachen und Häufigkeiten. Generell werden im Rahmen der Studie im – universitätsmedizinisch charakteristischen – interdisziplinären Ansatz verschiedene andere Fachbereiche miteinbezogen. So beschäftigt sich die GHS mit ophthalmologischen, psychischen, metabolischen, immunologischen und onkologischen Erkrankungen. Neben den der Universitätsmedizin Mainz zugehörigen Kliniken der Kardiologie I, der Psychosomatischen Medizin, der Klinischen Chemie und Labormedizin sowie dem Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI), stellt die Augen- und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz eine der teilnehmenden Kliniken dar (113).

Bei den 15.010 in die Studie aufgenommenen Teilnehmern, handelt es sich um in der Stadt Mainz beziehungsweise im Landkreis Mainz-Bingen, was zur Rhein-Main-Region im Bundesland Rheinland-Pfalz im westlichen Mitteldeutschland gehört, wohnhafte Personen. Innerhalb dieser Region, mit einer zu Beginn der Studie im Jahr 2007 etwa 400.000 Menschen umfassenden Population, definierte man eine Zielgruppe von ungefähr 210.000 Individuen im Alter von 35 bis 74 Jahren. Aus dieser Gruppe wiederum wurde nach dem Zufallsprinzip und unter Zuhilfenahme der Daten des Einwohnermeldeamtes eine 35.000 Probanden umfassende Studienkohorte herausgezogen. Diese Gruppe stratifizierte man dann nach Geschlecht (männlich, weiblich), Wohnort (ländlich, städtisch) und unterteilte die Gruppe in vier Altersdekaden (35–44 Lebensjahre, 45–54 Lebensjahre, 55–64 Lebensjahre, sowie 65–74 Lebensjahre). Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der GHS waren neben unzureichenden Kenntnissen der deutschen Sprache auch das psychische oder physische Unvermögen zur Mitarbeit im Studienzentrum (65,113).

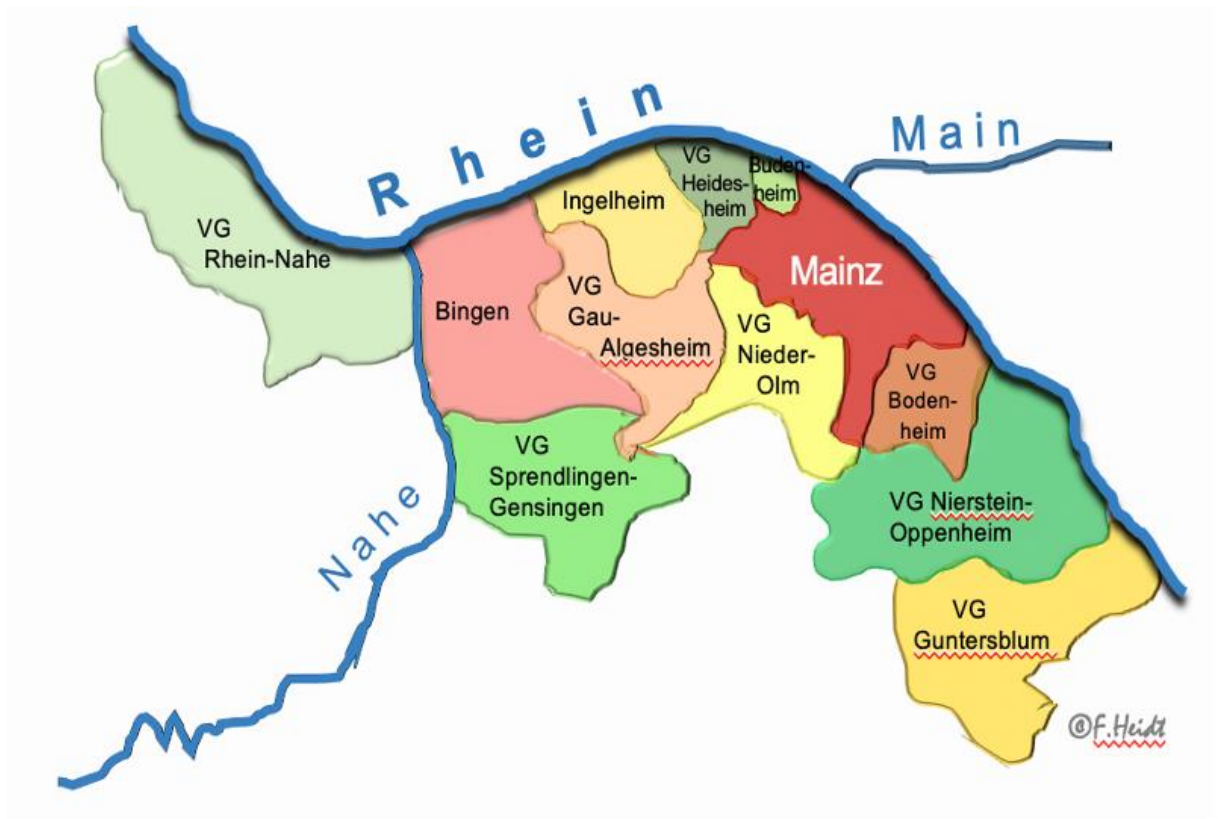


Abbildung 12: Skizze zur Veranschaulichung des Einzugsgebietes der Gutenberg-Gesundheitsstudie. Quelle: Abbildung in Anlehnung an (Wild, et al., 2012).

Letztendlich wurden aus dieser bevölkerungsrepräsentativen Stichprobe 15.010 Probanden im Rahmen der Studie untersucht. Die Erstuntersuchung in den verschiedenen medizinischen Bereichen fand in den Jahren 2007 bis 2012 im Studienzentrum statt, die 5-Jahre-Folgeuntersuchung der Probanden erfolgte dann in der Zeit zwischen 2012 und 2017. Die Studienteilnehmer wurden in ihrer jeweiligen fünf Jahre dauernden ersten Phase der GHS zweimal ausführlich im Studienzentrum untersucht und nach zweieinhalb Jahren per Telefon bezüglich ihres Gesundheitszustandes befragt.

Mittels dieser kontinuierlichen Beobachtung erhoffte man sich, differenzierte und klinisch wertvolle Erkenntnisse zu den oben genannten Erkrankungen und deren demografischen, psychosozialen, als auch durch Umwelt und Lebensweise bedingten, gesundheitsrelevanten Einflussfaktoren zu gewinnen. Angesichts der zunehmenden Lebenserwartung unserer Bevölkerung in Deutschland beschäftigt sich die GHS auch mit der gesellschaftlich und wissenschaftlich relevanten Frage „Was hält uns gesund?“. Damit versucht die Studie maßgeblich der Verbesserung individueller Risikovorhersage sowie der Früherkennung und Prävention von Erkrankungen zuträglich zu sein. Auf diese Weise versucht, die in die GHS involvierte, ophthalmologische Abteilung, Daten zur Prävalenz und Inzidenz von Krankheiten in der Augenheilkunde zu generieren und Informationen zu deren Risikofaktoren oder möglicher Assoziation in Bezug auf systemische Erkrankungen gewinnen zu können. Dies soll

nicht nur verbesserte Vorhersagen zu personenbezogenen Erkrankungen treffen, sondern auch neue Ansätze für Diagnostik und Prävention schaffen (35,36,65,113).

Bei der Implementierung der einzelnen Phasen der Studie und ihren Befragungen wird stets den Vorgaben der ‚Good Clinical Practice‘ (GCP), der ‚Good Epidemiological Practice‘ (GEP) sowie den ethischen Prinzipien der Deklaration von Helsinki folgend agiert. Außerdem wurde den vom Bundesdatenschutzgesetz vorgegebenen Verpflichtungen entsprechend nachgegangen. Eine weitere Überprüfung der ethischen Prinzipien erfolgte durch die unabhängige Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz, wie auch durch die Datenschutzbeauftragte der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz. So wurden das Studienprotokoll sowie sämtliche studienrelevanten Dokumente vor Beginn der Studie kontrolliert und erhielten eine positive Rückmeldung. Bezüglich des Umgangs mit personenbezogenen Informationen, Studiendaten, Biomaterialien und Studienergebnissen richtet sich die GHS nach den durch das Landesdatenschutzgesetz vorgegebenen Regularien. Zur Absicherung dieser Grundlage wurde sich von den Studienteilnehmern eine unterrichtete, schriftlich verfasste Einwilligungserklärung eingeholt (65,113).

Im Rahmen der GHS wird stets versucht, mittels standardisierter Datenerhebungen und Tests Untersuchungsbedingungen zu schaffen, die die Möglichkeit zu vergleichbaren Ergebnissen darstellen sollen. So wurden die Probanden nicht nur um Einhaltung einer genau definierten Vorbereitung auf den Untersuchungstag gebeten, sondern auch die einzelnen Analysen im Studienzentrum in der immer gleichen Reihenfolge durchlaufen. Diese Chronologie der Untersuchungen wird mithilfe von genauen Arbeitsanweisungen geregelt, während deren eigentliches Durchführen durch entsprechende ‚Standard Operating Procedures‘ / SOPs standardisiert wurde. Diese Standardvorgehensweise ermöglichte eine eigene Prüfung während der Pilotphase, als auch zwischen der ersten Welle und der 5-Jahres-Folgeuntersuchung. So konnte das einheitliche Vorgehen stets kontrolliert und überarbeitet werden (36,65,113).

Die im Rahmen dieser Doktorarbeit verwerteten, bereits unter 2.1.3 beschriebenen Fundusfotografien wurden im Rahmen der Erstvorstellung, beginnend im Frühjahr 2007, sowie der 5-Jahres-Folgeuntersuchung, welche erstmals im Frühjahr des Jahres 2012 begann, angefertigt. Bei beiden Terminen erfolgte jeweils eine etwa fünfstündige standardisierte Untersuchung der Studienkohorte. Die Untersuchung im Studienzentrum setzte sich aus einem computerassistierten persönlichen Interview, einer medizinisch interdisziplinären Untersuchung sowie einer unter zu Hilfenahme von Fragebögen durchgeführten Befragung und einem Biobanking zusammen. Die medizinische Datenerhebung bestand aus diversen

kardiovaskulären, anthropometrischen, psychologischen, als auch ophthalmologischen Analysen (36,65,113).

3.2 Augenuntersuchung

Im Rahmen des Besuches am entsprechenden Untersuchungstag im Studienzentrum der Gutenberg-Gesundheitsstudie in Mainz durchlief jeder Studienteilnehmer eine 25-minütige ophthalmologische Untersuchung. Um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse gewährleisten zu können, fand diese jeweils zwischen elf Uhr morgens und 20 Uhr abends statt, wobei die genaue Uhrzeit im besten Fall derjenigen der Erstuntersuchung entsprechen sollte. In diesem Part der zu durchlaufenden Stationen am Untersuchungstag wurden verschiedene messbare Augenparameter erhoben (113).

Hierunter zählen die Messung der Brechkraft, der Hornhautdicke und des Augeninnendrucks sowie die Bestimmung der Sehschärfe, als auch des Gesichtsfeldes. Diese Messungen wurden allesamt von entsprechend geschulten medizinischen Fachangestellten vollzogen. Bei der Erstuntersuchung wurde eine Untersuchung mittels der Spaltlampe durchgeführt, um den Status der Linse des jeweiligen Probanden beurteilen zu können. Unter Berücksichtigung der standardisierten Durchführung wurden die jeweiligen Analysen stets zunächst am rechten Auge und im Anschluss daran am linken Auge getätigt.

In der jeweils fünf Jahre nach der Erstuntersuchung erfolgenden Follow-up Untersuchung wurden die entsprechenden Untersuchungen durch zwei weitere Messungen erweitert. So wurde der Vorderabschnitt des Auges mittels der Scheimpflug Kamera (Pentacam®, Oculus, Wetzlar, Germany) dokumentiert.

Ein weiterer Teil der ophthalmologischen Untersuchung und Kernpunkt der für diese Dissertation verwendeten Daten ist die Fotografie des Augenhintergrundes, die sogenannte Fundusfotografie. Eine ausführliche Beschreibung dieses Verfahrens findet sich im folgenden Abschnitt 3.3 „Prinzip der Fundus-Fotografie“. Für die Bestimmung der einzelnen, bereits oben genannten ophthalmologischen Daten wurden verschiedene Messinstrumente eingesetzt, die inklusive ihrer Herstellerangaben nochmals tabellarisch aufgeführt sind (Tabelle 1).

Als Teil der augenheilkundlichen Untersuchung erfolgte zusätzlich eine spezifisch die Augen betreffende Anamnese. Hierbei wurde das Tragen einer Brille oder von Kontaktlinsen sowie die Verwendung einer Sonnenbrille erfragt. Zusätzlich sollten die Probanden Antwort auf die Frage nach verschiedenen Augenerkrankungen geben. Abgefragt wurden die Krankheitsbilder des Glaukoms, der altersabhängigen Makuladegeneration (AMD), einer stattgehabten Hornhauterkrankung oder einer bestehenden Katarakt (65,113).

Tabelle 1: Übersicht der verwendeten Messinstrumente.

<i>Zu bestimmende Parameter</i>	<i>Messinstrument</i>
Sphärisches Äquivalent / SEQ [dpt]	Humphrey® Automated Refractor / Keratometer (HARK) 599™ (Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Deutschland)
Sehschärfe (Visus) (fernkorrigiert)	Humphrey® Automated Refractor / Keratometer (HARK) 599™ (Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Deutschland)
Intraokularer Druck (IOD) [mmHg]	Non-Kontakt-Tonometer (NT-2000™, Nidek Ca., Japan)
Zentrale Hornhautdicke [µm]	Pachycam™ (Oculus, Wetzlar, Deutschland)
Biometrie (Follow-up)	Lenstar LS900™ (Haag-Streit, Koeniz, Schweiz)
Fundusfotografie	Visucam PRO NM, Carl Zeiss Meditec, Jena, Deutschland)
Linsenstatus (bei Follow-up)	Scheimpflugkamera Pentacam® HR

3.3 Prinzip der Fundusfotografie

Die für diese Arbeit von zentraler Bedeutung verwendeten Fundus-Fotografien wurden mittels einer kombinierten Fundus- und Vorderabschnittskamera (Visucam Pro NM, Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Deutschland) angefertigt. Die Aufnahmen erfolgen hierbei in einem abgedunkelten Raum und die Probanden wurden entsprechend angeleitet, um die Aufnahme verwertbarer Bilder gewährleisten zu können. Hierfür sollten die Studienteilnehmer sich auf einen Stuhl vor der Kamera setzen und ihr Kinn in die dafür vorgesehene Kinnstütze legen. Eine vorherige medikamentöse Weitstellung der Pupillen blieb hierbei aus. Für die Bewertung des makulären Bereichs wurden für diese Dissertation diejenigen Bilder ausgesucht, die im Winkel von 30° auf die Makula zentriert waren. Bei schlechter Bildqualität wurden auch Fundusfotografien, die den Sehnervenkopf im 45° Winkel zentrierten, verwendet.

3.4 Ein- und Ausschlusskriterien

Die in dieser Doktorarbeit analysierte Studienpopulation, welche die Einschlusskriterien für die hohe Myopie mit einem sphärischen Äquivalent ≤ -6 Dioptrien bei Erstuntersuchung erfüllen musste, bestand initial aus 972 Augen von 621 Probanden der ursprünglich 15.010 Personen im Alter von 35 und 74 Jahre umfassenden Kohorte der Gutenberg-Gesundheitsstudie. Innerhalb dieser Kohorte hatten 801 Augen von 519 Probanden einen – wie bereits beschrieben – qualitativ bewertbaren Augenhintergrund bei der Baseline Untersuchung.

Unter diesen befanden sich 494 Augen von 323 Probanden ohne myope Makulopathie bei Erstuntersuchung und 34 Augen von 27 Probanden mit myoper Makulopathie bei Erstuntersuchung, die zur Beurteilung von Inzidenz und Progression geeignet waren. Sie alle waren hochmyop und hatten zu beiden Untersuchungszeitpunkten, Baseline sowie 5-Jahres-

Follow-up eine beurteilbare Fundusfotografie. Tabelle 2 zeigt die Charakteristiken der eingeschlossenen Studienteilnehmer sowie derer, die aufgrund mangelnder Fundusfotografien in der 5-Jahres-Folgeuntersuchung keine verwertbaren Aufnahmen hatten und daher in unserer Untersuchung nicht eingeschlossen wurden.

Tabelle 2: Studienmerkmale der ausgeschlossenen vs. eingeschlossenen Studienteilnehmer für Inzidenz und Progression der myopen Makulopathie der Gutenberg-Gesundheitsstudie. (Baseline 2007–2012 und 5-Jahres-Follow-up 2012–2017).

Parameter	Studienteilnehmer ohne MMP bei Erstuntersuchung (Datenbasis für die Inzidenz)		
	Ausgeschlossen	Eingeschlossen	p-Wert
n	140	323	
Alter, Mittelwert [Jahre]	50.8 (SD 10.1)	50.2 (SD 9.2)	0.57
Geschlecht, n (%) [weiblich]	76 (54.3%)	164 (50.8%)	0.55
Arterielle Hypertonie, n (%)	57 (40.7%)	125 (38.7%)	0.76
Diabetes mellitus, n (%)	8 (5.7%)	25 (7.7%)	0.56
Body mass index, Mittelwert	26.2 (SD 5.2)	26.9 (SD 5.0)	0.21
Sphärisches Äquivalent R [D]	-7.38 [-8.91; -6.50]	-7.19 [-8.62, -6.25]	0.20
Sphärisches Äquivalent L [D]	-7.38 [-8.94; -6.41]	-7.25 [-8.75, -6.50]	0.77
	Studienteilnehmer mit MMP bei Erstuntersuchung (Datenbasis für die Progression)		
	Ausgeschlossen	Eingeschlossen	p-Wert
n	29	27	
Alter, Mittelwert [Jahre]	55.0 (SD 11.4)	56.7 (SD 9.1)	0.54
Geschlecht, n (%) [weiblich]	15 (51.7%)	12 (44.4%)	0.78
Arterielle Hypertonie, n (%)	16 (55.2%)	13 (48.1%)	0.80
Diabetes mellitus, n (%)	4 (13.8%)	2 (7.4%)	0.73
Body mass index, Mittelwert	26.28 (SD 4.23)	27.43 (SD 4.39)	0.33
Sphärisches Äquivalent R [D]	-14.00 [-16.00, -10.25]	-9.81 [-11.47, -7.47]	0.05
Sphärisches Äquivalent L [D]	-11.44 [-12.88, -9.75]	-8.75 [-11.25, -7.25]	0.10

3.5 Grading-Protokoll

Die Grundlage für das Auswerten der Fundusfotografien stellte ein in Microsoft Excel generiertes und standardisiertes Grading-Protokoll dar. Mithilfe dieses tabellarischen Systems konnte eine vergleichende Beurteilung der zu Beginn der Gutenberg-Gesundheitsstudie erhobenen Baseline Fundusfotografien mit denen im Rahmen der 5-Jahres-Folgeuntersuchungen der GHS aufgenommenen Fotografien erfolgen. Die Beurteilung aller Bilder erfolgte im ‚Mainz Ophthalmologic Reading Center‘ (MORE), dessen Räumlichkeiten gewisse Vorgaben (bspw. die adäquate Abdunkelung des Raumes) erfüllen, um eine standardisierte Auswertung zu ermöglichen. Für die Bewertung wurden vorab sämtliche zu den beiden unterschiedlichen Zeitpunkten erhobenen Fotografien den jeweiligen Probanden zugeordnet. Hierbei wurden nur diejenigen Probanden ausgewählt, bei denen eine hohe Myopie (Sphärisches Äquivalent ≤ -6 Dioptrien in dem eingeschlossenen Auge) bekannt war.

Dabei wurde darauf geachtet, dass lediglich die Fundusfotografien ausgewählt wurden, bei denen die gesamte Makula und der Austritt des Sehnervs mitsamt der Papille adäquat zu sehen und dadurch beurteilbar waren. Die Auswertung der Bilder erfolgte hierbei zeitlich und zu allen anderen Parametern unabhängig. Auf den Fundusfotografien wurden mittels einer Bearbeitung in PowerPoint die Angaben zur Patienten-ID, sowie zum jeweiligen Aufnahmedatum geschwärzt und die zu den beiden Zeitpunkten aufgenommenen Bilder dann zum direkten Vergleich in einer PNG-Datei nebeneinandergelegt.

Zusätzlich erfolgte eine randomisierte Zuteilung darüber, ob das initial im Zeitraum von 2007 bis 2012 aufgenommene „Baseline-Foto“, oder aber das in den Jahren 2012 bis 2017 erzeugte „Follow-up-Foto“ als erstes, also links in der PNG-Datei zu sehen ist. Dies dient der unabhängigen Einschätzung des ‚Graders‘ bezüglich der morphologischen Veränderungen der Makula, frei des Wissens, welche Fundus-Fotografie zuerst aufgenommen wurde. Bei der vergleichenden Auswertung der Fotografien erfolgte zunächst die Eingabe der jeweiligen Identifikationsnummer des Probanden und die Angabe, ob es sich um ein rechtes (RA / lat. OD) oder linkes Auge (LA / lat. OS) handelte, sowie die Identifikation des Graders. Daran anschließend wurde zuerst allgemein die Bildqualität auf einer Skala von eins bis vier bewertet, wobei auf verschiedene für die Bewertung bedeutsame Parameter geachtet wurde. Dabei sollte der jeweilig aufgenommene Bildausschnitt sowie die Qualität der Fotografie bewertet werden. Fundusfotografien mit einer Bildqualität geringer der Zahl drei bewertet, wurden von der Auswertung ausgeschlossen.

Bei der eigentlichen Beurteilung der Fundusfotografien wurden innerhalb des Excel-Dokumentes für jedes den Auswahlkriterien entsprechende Auge verschiedene Abschnitte ausgefüllt. Begonnen wurde dabei mit dem Protokollabschnitt „Differenz“, wobei beurteilt werden sollte, ob zwischen den beiden Fundusfotografien morphologisch eine Veränderung festgestellt werden kann (Auswahlmöglichkeiten: „J“, „N“, „NA“ für „Ja“, „Nein“ und „nicht zutreffend“ ('not applicable')). „NA“ wurde ausgewählt, wenn nicht zu beiden Zeitpunkten Fundusfotografien vorlagen. Sofern eine Veränderung aufgefallen ist, wurde im folgenden Abschnitt des Grading-Protokolls unter „Bildseite worst“ angegeben, auf welcher der beiden nebeneinander gelegten Fotografien die Abweichung wahrgenommen wurde. Da den Bildern jegliches Erkennungsmerkmal bezüglich der Aufnahmedaten entzogen wurde, wurde nachträglich geprüft, ob es sich bei der angegebenen Veränderung um das Follow-up-Foto handelte und damit eine progrediente, respektive neue Entwicklung darstellte.

Diese Fragestellung sollte in den folgenden beiden Protokollabschnitten „Inzidenz“ und „Progression“ beantwortet werden. Dabei konnte in beiden Fällen mit „Ja“ oder „Nein“ geantwortet werden. Für den Fall einer Progression, also sofern beide Fotografien

morphologische Veränderungen der myopen Makulopathie aufwiesen, wurde diese genauer differenziert.

Bei dieser detaillierten Betrachtung wurde zunächst angegeben, welche Pathologie bereits bei initialer Baseline-Fotografie vorgelegen hat. Die Angabe der jeweiligen Pathologie / Kategorie der myopen Makulopathie erfolgte dabei der ausführlich beschriebenen internationalen Klassifikation nach Ohno-Matsui (META-PM) entsprechend (4).

Eine Inzidenz wurde hierbei definiert als fehlendes Zeichen der myopen Makulopathie bei der Baseline-Fotografie (nach Ohno-Matsui et al. namentlich eine Makulaatrophie, ein myoper Dehnungsherd, eine diffuse chorioretinale Atrophie oder ein mosaikartiger Fundus mit Plus-Läsion) und bei Follow-up mit sichtbarer entsprechender Charakteristik. Eine Progression wurde definiert als Wachstum einer bereits bestehenden Läsion, einer Zunahme in der Klassifikation der myopen Makulopathie oder als das Auftreten einer neuen Läsion an einer anderen Stelle des posterioren Pols.

Dafür wurde im entsprechenden Protokollabschnitt mittels englischer Abkürzungen zwischen chorioretinaler Atrophie „CA“, myopen Dehnungsherden „PA“, Lacksprüngen „LC“, Fuchsflecken „Fu“, sowie einer chorioidalen Neovaskularisation „CNV“ unterschieden. Sofern diese sich lediglich in ihrer Größe verändert haben, wurde dies im Abschnitt „Art und Größe der Progression“ eingetragen, indem auch hier die passenden Abkürzungen verwendet wurden. Für den Fall, dass eine neue, morphologische Veränderung beobachtet werden konnte, wurde dies unter dem Punkt „Neue Läsion“ ebenfalls mit passender Abkürzung vermerkt.

Eine Beantwortung der Fragen mit „Ja“ setzte eine Sicherheit von 90 % voraus. Hinzukommend gab es noch die beiden Möglichkeiten, die Fragen mit „nicht auswertbar“ (,not to grade‘) oder „nicht zutreffend“ (,not applicable‘) zu beantworten. „Nicht auswertbar“ war dann zu wählen, wenn beispielweise aufgrund schlechter Bildqualität keine sichere Beurteilung erfolgen konnte. Diese Fundusfotos wurden nicht in die Analyse mit einbezogen. „Nicht zutreffend“ sollte gewählt werden, wenn nicht zu beiden Zeitpunkten Fundusfotos vorlagen oder beispielsweise aufgrund des falschen Bildausschnittes keine gesicherte Aussage zur Fragestellung getroffen werden konnte.

3.6 Vorgehen bei der Auswertung

Die Beurteilung aller Bilder erfolgte im ‚Mainz Ophthalmologic Reading Center‘ (MORE), dessen Räumlichkeiten gewisse Vorgaben (bspw. die adäquate Abdunkelung des Raumes) erfüllen, um eine standardisierte Auswertung zu ermöglichen. Die Fundusfotos wurden jeweils zu verschiedenen Zeitpunkten und unabhängig von zwei geschulten Gradern (Fachärztin für Augenheilkunde Dr. med. Susanne Hopf und Univ.-Prof. Dr. Alexander

Schuster) ausgewertet. Zuvor fand eine intensive Anlernphase statt, in derer die entsprechenden Parameter zur Bewertung der Bildqualität als auch die zu erkennenden Details der einzelnen Pathologien besprochen wurden. Dieses Wissen wurde bereits in anderen Veröffentlichungen zur Thematik der myopen Makulopathie trainiert. Im Falle einer Abweichung der beiden Grader untereinander, entschied in einem gemeinsamen Meeting die Meinung einer Spezialistin für die Thematik Retina, PD Dr. med. Christina Korb.

3.7 Anthropometrische und systemische Parameter

Im Rahmen der Gutenberg-Gesundheitsstudie wurden von allen Probanden verschiedene anthropometrische und systemische Parameter erhoben. So wurden für diese Dissertation mehrere solcher Daten analysiert, um mögliche Zusammenhänge zwischen den Parametern und den durch hohe Myopie bedingten Veränderungen feststellen zu können.

Hierzu zählten das Geschlecht (Selbstangabe: weiblich / männlich) und das jeweilige Alter der Probanden (Information aus den Daten des Einwohnermeldeamtes). Die entsprechend dem Studiendesign der GHS 35 bis 74 Jahre alten Probanden wurden daran anschließend in Altersgruppen unterteilt. Die Einteilung erfolgte dabei in vier Gruppen, wobei jede dieser Gruppen jeweils zehn Lebensjahre miteinschloss. So gibt es die Altersgruppe der 35 bis 44-Jährigen, die der 45 bis 54, 55 bis 64 und die der 65 bis 75 Jahre alten Probanden.

Zusätzlich wurden die anthropometrischen Daten der Körpergröße in Zentimeter, gemessen mittels eines Messstabs (Seca 220, Seca, Hamburg, Deutschland), sowie die des Körpergewichts in Kilogramm, erfasst mittels einer geeichten Digitalwaage (Seca 862, Seca, Hamburg, Deutschland), erhoben. Anhand dieser Werte konnte der Body-Mass-Index (BMI) berechnet werden, wobei Adipositas hierbei als ein Body-Mass-Index (BMI) von $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ definiert war (114). Im Rahmen der GHS wurde auch der arterielle Blutdruck (in mmHg) mit Hilfe des Oberarm-Blutdruckmessgerätes Omron HEM 705-CP II (OMRON, Mannheim, Deutschland) bestimmt. Anhand dieser Daten und eines Computer-assistierte persönlichen Interviews konnte festgestellt werden, ob eine arterielle Hypertonie vorlag. Um von einem Bluthochdruck sprechen zu können, sollte mindestens eines der folgenden Kriterien auf den jeweiligen Probanden zutreffen: (i) ein erneuter durchschnittlicher systolischer Blutdruck $\geq 140 \text{ mmHg}$ in der zweiten und dritten standardisierten Vergleichsmessung nach acht und elf Minuten Ruhepause, (ii) ein durchschnittlicher diastolischer Blutdruck $\geq 90 \text{ mmHg}$ in der zweiten dritten standardisierten Vergleichsmessung nach acht und elf Minuten Ruhepause, oder (iii) die Einnahme von antihypertensiven Medikamenten. Ein weiterer, auch in dieser Arbeit begutachteter systemischer Parameter ist die Stoffwechselstörung Diabetes mellitus. Diese Diagnose galt als gesichert, wenn (i) ein Arzt / eine Ärztin die Erkrankung bereits

diagnostiziert hatte und diese dem Patienten bekannt war, wenn (ii) der Nüchternblutzucker bei ≥ 126 mg/dl lag, wenn (iii) der Blutzuckerwert, nachdem der Proband mindestens acht Stunden Karenz eingehalten hatte, ≥ 200 mg/dl betrug, oder wenn (iv) der HbA1c-Wert (eine am c-Ende des roten Blutfarbstoffes mit Glukose glykierte Form des Hämoglobin A als Langzeitparameter des Blutzuckerwertes) bei mindestens 6,5 % lag.

3.8 Statistisches Modell und Statistik

Vor Durchführung der Statistik wurde den Standards der Gutenberg-Gesundheitsstudie entsprechend ein Analyseplan erstellt, welcher in deren Leistungsausschuss zirkulierte. Danach erfolgte im Meeting „Analyse und Publikation“ der GHS eine konsensuelle Beratung mit Statistikern aus dem Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) sowie Vertretern der Abteilung Datenmanagement und Statistik.

Für kontinuierliche Variablen erfolgte eine Berechnung des Medians, des Interquartil-Bereichs und der jeweiligen Minima und Maxima. Unter normalverteilten Variablen wurden zudem der arithmetische Mittelwert und die Standardabweichung berechnet. Für kategorielle Variablen wurden absolute und relative Häufigkeiten berechnet. Die Schätzungen der kumulativen 5-Jahres-Inzidenz und Progression der myopen Makulopathie wurden inklusive des 95 %-Konfidenz-Intervalls berechnet.

Mithilfe multivariabler logistischer Regression wurden Zusammenhänge zwischen den potenziellen Risikofaktoren und der Progression der myopen Makulopathie analysiert. Hierzu zählten die unabhängigen Variablen des Geschlechts und Alters der Probanden, wie auch die ophthalmologischen Parameter des Intraokulardrucks und des sphärischen Äquivalents. Um den Einschluss beider Augen eines Probanden zu adjustieren, wurden hierfür generalisierte Schätzgleichungen (GEE) angewandt.

Die statistische Analyse wurde mittels R Version 4.0.0 durchgeführt.

4. Ergebnisse

4.1 Beschreibung der Studienpopulation

4.1.1 Systemische und anthropometrische Parameter

Insgesamt wurden 494 Augen von 323 Probanden ohne myope Makulopathie (MMP) bei Erstuntersuchung und 34 Augen von 27 Probanden mit myoper Makulopathie bei Erstuntersuchung, die zur Beurteilung von Inzidenz und Progression geeignet waren, untersucht. Sie alle waren hochmyop und hatten zu beiden Untersuchungszeitpunkten, Baseline sowie 5-Jahres-Follow-up, eine beurteilbare Fundusfotografie.

Die beiden Kohorten zeigten hinsichtlich der erhobenen anthropometrischen und systemischen Parameter vergleichbare Ergebnisse.

Das mittlere Alter der Gruppe ohne MMP zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung lag bei $50,2 \pm 9,2$ Jahren, während das der 27 Personen umfassenden Gruppe mit MMP bei der Erstuntersuchung bei $56,7 \pm 9,1$ Jahren lag. Die Geschlechterverteilung war in beiden Gruppen nahezu homogen: So lag in der Gruppe ohne MMP bei der Erstuntersuchung mit einem Anteil von 50,8 % weiblicher Personen eine nahezu identische Geschlechterverteilung vor. In der Gruppe der Personen mit MMP zur Erstuntersuchung waren 44,4 % weiblich.

Der durchschnittliche Body-Mass-Index (BMI) betrug in der Gruppe ohne MMP bei der Erstuntersuchung $26,88 \pm 5,0$ kg/m² und war damit etwas geringer als der BMI der Kohorte mit MMP bei der Erstuntersuchung, innerhalb derer er bei $27,4 \pm 4,4$ kg/m² lag.¹

Ebenfalls untersucht wurde das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie und die Frage nach der Stoffwechselstörung Diabetes. Bezüglich des Hypertonus ergab sich zwischen den beiden Gruppen ein deutliches Bild. Unter den Probanden, die bei Erstuntersuchung keine myope Makulopathie aufwiesen, wiesen 125 Personen, entsprechend 38,7 %, eine arterielle Hypertonie auf. Innerhalb der Gruppe mit MMP bei der Erstuntersuchung lag dieser Wert mit 48,1 % (13 Personen) Personen fast zehn Prozentpunkte über dem der anderen Kohorte.

Hingegen eine nahezu gleiche Verteilung ergab sich für die Stoffwechselstörung Diabetes mellitus. In beiden Gruppen hatten weniger als ein Zehntel der Probanden einen gesicherten Diabetes mellitus. Dabei betrug die Prävalenz der Stoffwechselstörung in der Gruppe ohne

¹ Den Regeln der Statistik folgend wird bei Kohortengrößen ab 100 Probanden auf zwei Nachkommastellen gerundet, sodass bei der Gruppe mit MMP zu Untersuchungsbeginn (27 Personen) stets nur eine Nachkommastelle angegeben wird.

myope Makulopathie bei Erstuntersuchung 7,7 % und in der Gruppe mit MMP bei Erstuntersuchung 7,4 %.

4.1.2 Ophthalmologische Parameter

Da im folgenden Abschnitt zwei Begrifflichkeiten der Statistik häufiger Erwähnung finden, sollen diese hier der Verständlichkeit halber kurz eingeführt werden. Das der induktiven Statistik zuzuordnende „95 %-Konfidenzintervall“ (95 %-KI) dient als Intervall, welches die Lage eines wahren Parameters (bspw. eines Mittelwertes) mit einer gewissen, zuvor vorgegebenen Wahrscheinlichkeit enthält. Der Interquartilabstand (IQA oder IQR nach der englischen Bezeichnung ‚interquartile range‘) ist ein Streuungsmaß und wird zur deskriptiven Statistik gezählt. Er gibt an, in welchem Bereich 50 % derjenigen Werte liegen, die sich jeweils zu gleichen Teilen um das Zentrum der Verteilung, den Median, anordnen. Somit kann der IQR als Abstand zwischen oberem / 3. Quartil (75 %) und unterem / 1. Quartil (25 %) errechnet werden.

Die in diesem Abschnitt beschriebenen Parameter Refraktion, Visus und Augeninnendruck werden jeweils für das rechte und linke Auge getrennt beschrieben. Das sphärische Äquivalent betrug in der Gruppe ohne MMP bei der Erstuntersuchung für das rechte Auge -7,19 Dioptrien (IQR: -8,62 bis -6,25 Dioptrien) und zeigte im Seitenvergleich wenig Unterschiede. So betrug es für das linke Auge -7,25 Dioptrien (IQR: -8,75 bis -6,50 Dioptrien).

Als deutlich davon abweichend gestaltete sich das sphärische Äquivalent innerhalb der Personengruppe mit MMP bei der Erstuntersuchung. Hier betrug dieses für das rechte Auge -9,8 Dioptrien (IQR: -11,5 bis -7,5 Dioptrien) und für das linke Auge -8,8 Dioptrien (IQR: -11,3 bis -7,3 Dioptrien). Bei der 5-Jahres-Folgeuntersuchung wurde die Achsenlänge des Bulbus für beide Gruppen und jeweils rechtes und linkes Auge erhoben. Diese zeigte innerhalb der jeweiligen Gruppen keine große Divergenz und errechnete sich bei den Probanden ohne MMP bei der Erstuntersuchung zu $26,42 \pm 1,24$ mm am rechten und $26,52 \pm 1,27$ mm am linken Auge. Wesentlich längere Achsen wurden in der 5-Jahres-Folgeuntersuchung bei den Personen mit bei Erstuntersuchung festgestellter MMP gemessen. Sie betragen hier $28,4 \pm 1,9$ mm am rechten und $28,4 \pm 1,5$ mm am linken Auge.

Der bestkorrigierte Visus (BCVA aus dem englischen ‚best corrected visual acuity‘ – als Logarithmus des minimalen Auflösungswinkels (logMAR) ausgedrückt – war in beiden Gruppen zu beiden Untersuchungszeitpunkten im Mittel konstant und zeigte zwischen rechtem und linkem Auge nur wenig Unterschied. In der Gruppe ohne MMP betrug der BCVA bei Erstuntersuchung in beiden Augen 0,00 logMAR (IQR: 0,00 logMAR - 0,10 logMAR) und sank innerhalb der fünf Jahre bis zur Folgeuntersuchung auf 0,10 logMAR im rechten Auge (IQR: 0,00 logMAR - 0,20 logMAR) und auf 0,10 logMAR (IQR: 0,00 logMAR - 0,10 logMAR) im

linken Auge. Die Gruppe mit MMP bei der Erstuntersuchung zeigte einen medianen logMAR BCVA von 0,15 im rechten Auge (IQR: 0,08 logMAR - 0,92 logMAR) im rechten und 0,20 (IQR: 0,10 logMAR - 0,30 logMAR) im linken Auge. Fünf Jahre später betrug der mediane logMAR BCVA in beiden Augen 0,20 (IQR des rechten Auges: 0,10 logMAR - 0,88 logMAR; IQR des linken Auges 0,10 logMAR - 0,30 logMAR). Als wenig different sowohl unter den beiden Gruppen als auch zwischen rechtem und linkem Auge präsentierte sich der gemessene intraokulare Druck. Dieser betrug innerhalb der Gruppe der Probanden ohne MMP bei Erstuntersuchung $14,88 \pm 3,42$ mmHg im rechten und $15,0 \pm 3,38$ mmHg im linken Auge. In der Gruppe mit beobachteter Charakteristik der MMP bei der Erstuntersuchung lag der intraokulare Druck bei $14,3 \pm 1,5$ mmHg im rechten und $15,1 \pm 2,9$ mmHg im linken Auge.

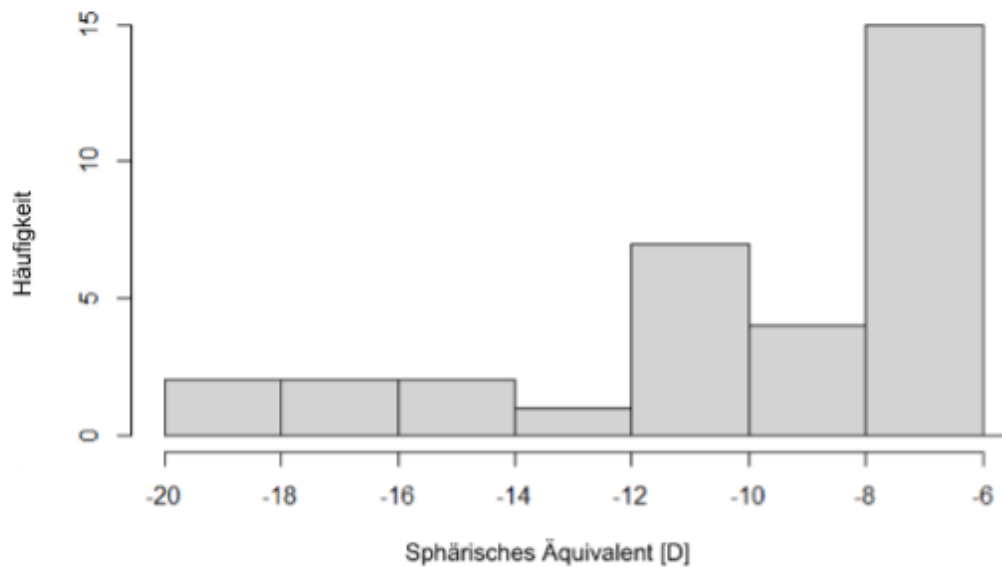


Abbildung 13: Histogramm der Häufigkeiten der myopen Brechungsfehler ($\leq -6D$) in der Gruppe der Personen mit MMP bei Erstuntersuchung. $n = 34$ Augen (beide Augenseiten inkludiert).

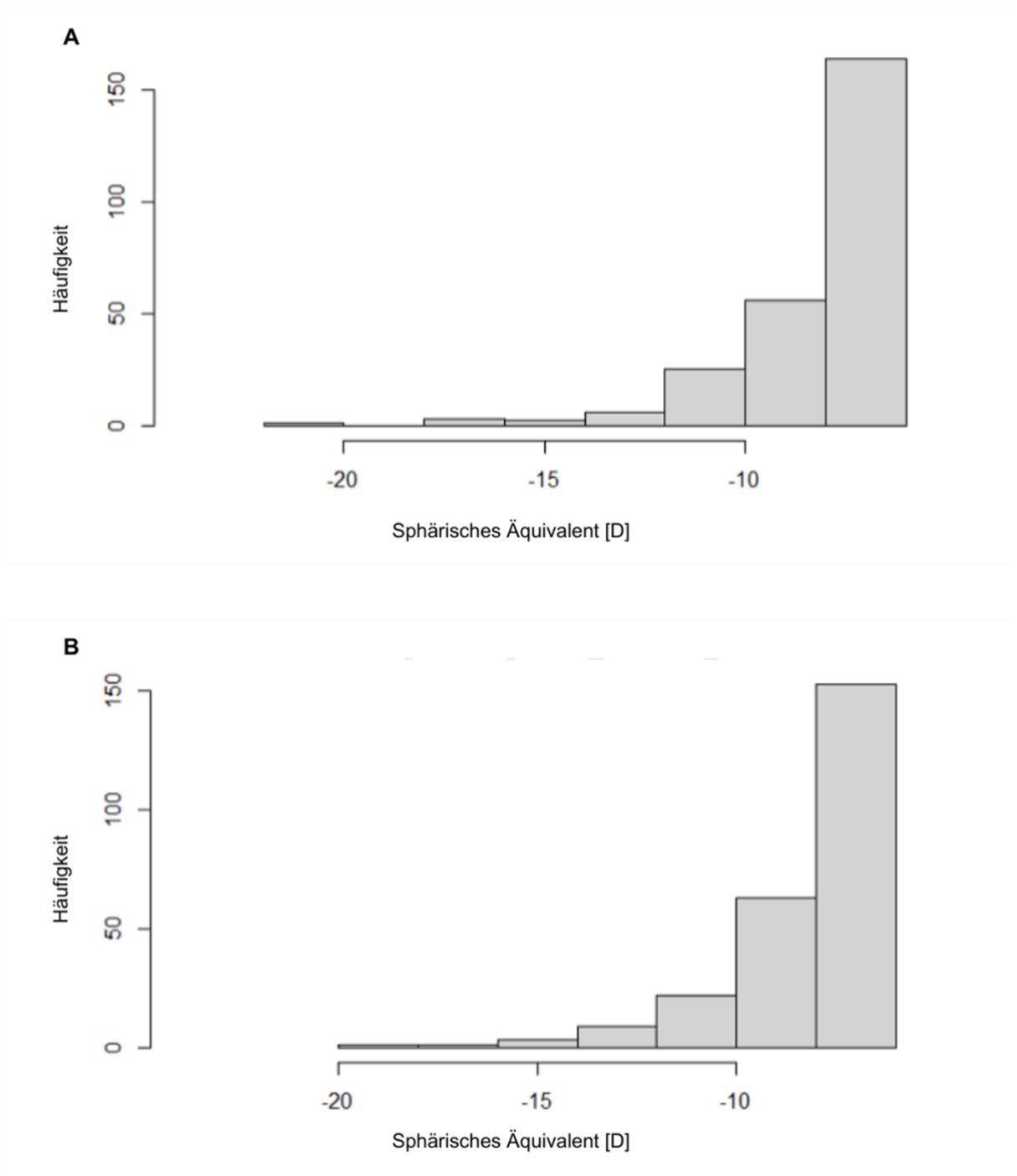


Abbildung 14: Histogramme der Häufigkeiten der myopen Brechungsfehler ($\leq -6D$) in Augen ohne MMP bei Erstuntersuchung. Dabei zeigt (A) die Brechungsfehler in rechten und (B) in linken Augen. $n = 509$ Augen (A: 257 rechte Augen, B: 252 linke Augen).

Tabelle 3: Studienmerkmale der Gruppe hochmyoper Augen in der deutschen Gutenberg-Gesundheitsstudie. Hochmyop bedeutete hierbei ein sphärisches Äquivalent ≤ -6 Dioptrien. Die Personen wurden dabei unterteilt in je eine Kohorte ohne und mit MMP bei Baseline (Baseline 2007–2012 und 5-Jahres-Follow-up 2012–2017).

Parameter	Studienteilnehmer ohne MMP bei Baseline (Datenbasis für die Inzidenz)	
	Baseline	5-Jahres-Follow-up
n	323	323
Alter, Mittelwert [Jahre]	50.23 (SD 9.17)	55.26 (SD 9.17)
Geschlecht, n (%) [weiblich]	164 (50.8%)	164 (50.8%)
Arterielle Hypertonie, n (%)	125 (38.7%)	149 (46.1%)
Diabetes mellitus, n (%)	25 (7.7%)	32 (9.9%)
Body mass index, Mittelwert	26.88 (SD 5.00)	27.37 (SD 5.29)
logMAR visual acuity R, Median [IQR]	0.00 [0.00, 0.10]	0.10 [0.00, 0.20]
logMAR visual acuity L, Median [IQR]	0.00 [0.00, 0.10]	0.10 [0.00, 0.10]
Intraokularer Druck R [mmHg]	14.88 (SD 3.42)	15.57 (SD 3.45)
Intraokularer Druck L [mmHg]	15.00 (SD 3.38)	15.37 (SD 3.46)
Sphärisches Äquivalent R [D]	-7.19 [-8.62, -6.25]	-6.75 [-8.25; -5.88]
Sphärisches Äquivalent L [D]	-7.25 [-8.75, -6.50]	-7.00 [-8.44; -6.25]
Bulbusachsenlänge R [mm]	NA	26.42 (SD 1.24)
Bulbusachsenlänge L [mm]	NA	26.52 (SD 1.27)
Parameter	Studienteilnehmer mit MMP bei Baseline (Datenbasis für Progression)	
	Baseline	5-Jahres-Follow-up
n	27	27
Alter, Mittelwert [Jahre]	56.7 (SD 9.08)	61.81 (SD 8.95)
Geschlecht, n (%) [weiblich]	12 (44.4%)	12 (44.4%)
Arterielle Hypertonie, n (%)	13 (48.1%)	15 (55.6%)
Diabetes mellitus, n (%)	2 (7.4%)	2 (7.4%)
Body mass index, Mittelwert	27.43 (SD 4.39)	27.64 (SD 5.00)
logMAR visual acuity R, Median [IQR]	0.15 [0.08, 0.92]	0.20 [0.10, 0.88]
logMAR visual acuity L, Median [IQR]	0.20 [0.10, 0.30]	0.20 [0.10, 0.30]
Intraokularer Druck R [mmHg]	14.26 (SD 1.47)	16.06 (SD 3.53)
Intraokularer Druck L [mmHg]	15.09 (SD 2.89)	16.42 (SD 4.51)
Sphärisches Äquivalent R [D]	-9.81 [-11.47, -7.47]	-6.56 [-9.34, -2.66]
Sphärisches Äquivalent L [D]	-8.75 [-11.25, -7.25]	-7.31 [-10.94, -2.97]
Bulbusachsenlänge R [mm]	NA	28.44 (SD 1.91)
Bulbusachsenlänge L [mm]	NA	28.40 (SD 1.54)

4.2 Inzidenzdaten

Die kumulative 5-Jahres-Inzidenz für die myope Makulopathie betrug innerhalb der im Rahmen dieser Arbeit untersuchten hochmyopen Studienkohorte 0,3 % (95 %-KI: 0,02 %-1,92 %, n=1). So zeigte sich lediglich bei einem der 323 Probanden unter all denjenigen, die bei der Erstuntersuchung keinerlei Charakteristik der myope Makulopathie aufwiesen, ein Neuauftreten der MMP. In diesem Fall präsentierte sich die myope Makulopathie bei der 5-Jahres-Folgeuntersuchung in beiden Augen und stellte sich im Bild als diffuse chorioretinale Atrophie dar.

4.3 Progressionsdaten

Innerhalb der betrachteten Studienpopulation zeigten bei der Erstuntersuchung bereits 34 Augen von 27 Probanden eine myope Makulopathie. In dieser Gruppe konnte nach fünf Jahren in 17 der 34 Augen (50 %) eine Progression der myopen Makulopathie festgestellt werden. Dabei zeigten 56 % der Probanden (95 %-KI: 36 % - 74 %; n = 15 von 27 Personen) eine

Progredienz der Erkrankung in mindestens einem der beiden Augen. Dabei trat die Progression der Erkrankung in 54 % der Fälle im rechten Auge (95 %-KI: 26-80) und in 43 % (95 %-KI: 24 %-65 %) der Fälle im linken Auge auf. Eine Progression in Form einer Änderung der Kategorie der myopen Makulopathie fand sich in vier Augen (12 %).

Die häufigste Form der Progression stellte die Größenzunahme einer bereits bestehenden Läsion ohne Zuordnung zu einer neuen Kategorie dar. Hierbei handelte es sich in elf Fällen (32 %) um eine Ausbreitung der diffusen chorioretinalen Atrophie und in vier Fällen (12 %) um die Zunahme der Größe eines myopen Dehnungsherd (siehe Abbildung 15 A). Diese beiden morphologischen Veränderungen waren auch die beiden, die sich im Rahmen einer Progression als neu entwickelte Läsion präsentierten. In insgesamt acht Augen (24 %) zeigte sich eine neue Läsion. In jeweils drei Fällen konnte die diffuse chorioretinale Atrophie oder ein myoper Dehnungsherd als neue Läsion beobachtet werden. In einem Auge konnte das Bild der Makulaatrophie (siehe Abbildung 15 C) als neue Läsion beobachtet werden. Zusätzlich zeigte sich in einem Fall eine neue Veränderung am posterioren Pol, die den Plus-Läsionen zuzuordnen war, namentlich handelte es sich hierbei um einen Lacksprung. In Tabelle 4 sind sowohl die progredienten als auch die stabilen Läsionen nach Anzahl der Augen und Art der Pathologie aufgeführt.

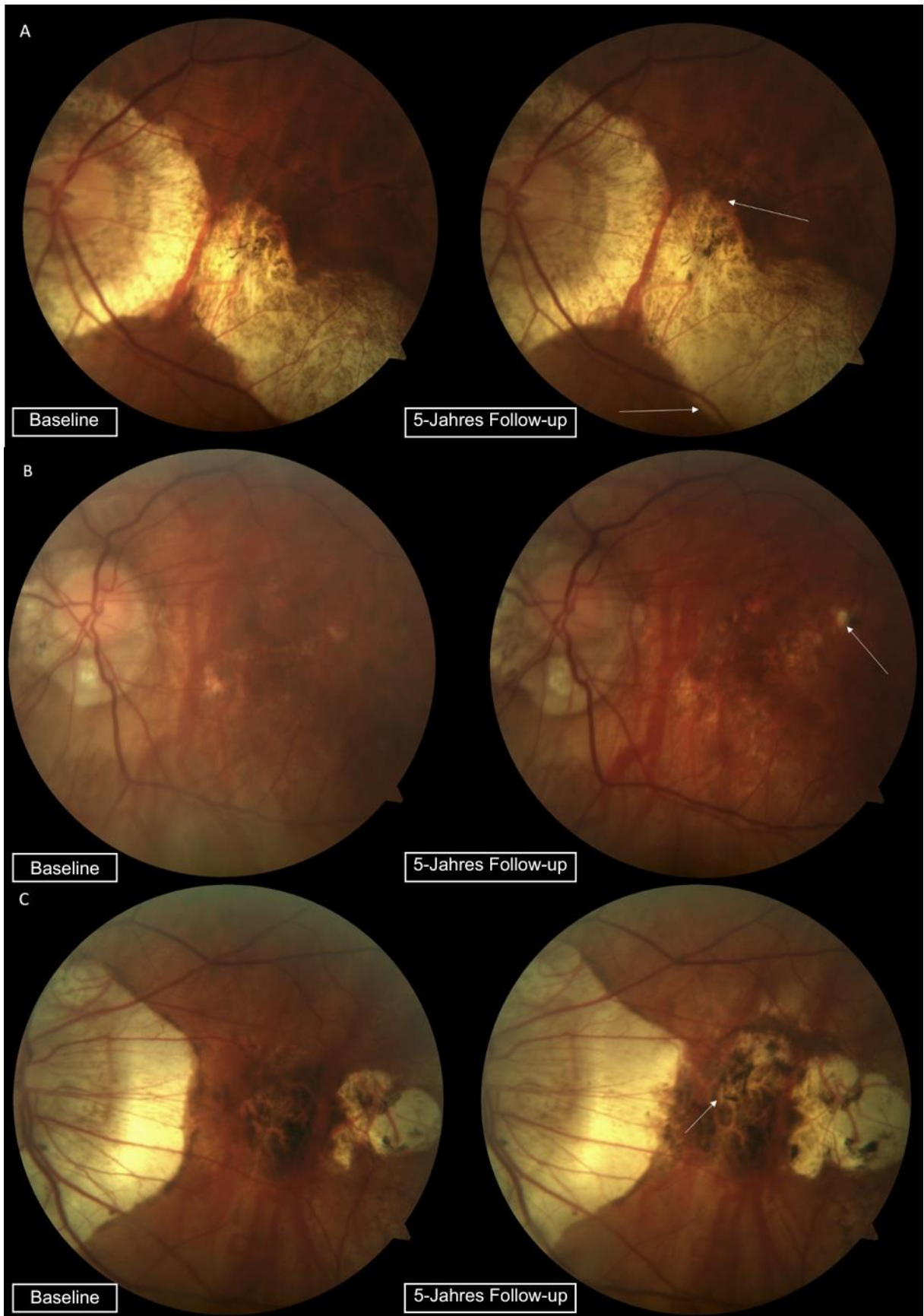


Abbildung 15: Progression der Myopen Makulopathie über einen 5-Jahres-Zeitraum. (weiße Pfeile zeigen auf die Größenzunahme der Läsion oder die neue Läsion) in der Form von (A) Größenzunahme eines myopen Dehnungsherdes; (B) Neuauftreten eines kleinen myopen Dehnungsherdes; (C) Neuauftreten einer Makulaatrophie, hervorgehend aus myopen Dehnungsherden.

Tabelle 4: Progression von Baseline zu 5-Jahres-Follow-up nach Anzahl der Augen und Art der Läsion.

Läsionen der myopen Makulopathie (alle Augen, n = 34)	n	Diffuse chorioretinale Atrophie	Myoper Dehnungsherd	Makula-atrophie	Plus-Läsion	Änderung der Kategorie
Keine Änderung	17					30 (nein)
Progression	17					4 (ja)
Größenzunahme	14	11	4	1	1	-
Neue Läsion	8	3	3	0	0	4

4.4 Assoziationsanalyse

4.4.1 Progression der myopen Makulopathie

In der multivariablen Assoziationsanalyse wurden Zusammenhänge zwischen kontinuierlichen systemischen Parametern und der Progression der myopen Makulopathie untersucht. Dabei zeigte sich, dass eine Korrelation zwischen erhöhtem Intraokularer Druck und der Progression einer bereits bestehenden myopen Makulopathie besteht. Ein Anstieg des Intraokularer Druckes um 1 mmHg war mit einer 62 % höheren Wahrscheinlichkeit (OR 1,62) für das Auftreten einer myopen Makulopathie verbunden. Das weibliche Geschlecht sowie ein negatives sphärisches Äquivalent zeigten eine Tendenz, das Progressionsrisiko der myopen Makulopathie zu erhöhen. So betrug das Odds Ratio für die Progression bei weiblichem Geschlecht 5,54 (95 %-KI: 0,93 - 32,92) und pro Dioptrie negativerer Brechkraft 1,21 (95 %-KI: 0,99 - 1,49).

Tabelle 5: Assoziationsanalyse der Progression der myopen Makulopathie bei hochmyopen Studienteilnehmern. Sphärisches Äquivalent $\leq -6D$ in der Gutenberg-Gesundheitsstudie (Baselinevariablen von 2007–2012).

	Odds Ratio	95 % KI	p-Wert
Geschlecht [weiblich]	5.54	0.93 to 32.92	0.060
Alter [Jahre]	0.94	0.88 to 1.02	0.134
Intraokularer Druck [mmHg]	1.62	1.51 to 1.59	0.035
Sphärisches Äquivalent [Dioptrien]	1.21	0.99 to 1.49	0.063

5. Diskussion

5.1 Allgemein

Anhand der in dieser Dissertation erhobenen Daten ist es gelungen, erstmalig für den europäischen Raum Aussagen bezüglich der Inzidenz und Progression der myopen Makulopathie zu treffen.

Die Gutenberg-Gesundheitsstudie ist eine prospektive und interdisziplinär gestaltete Beobachtungsstudie mit einer Studienkohorte von etwas über 15.000 Probanden. Aufgrund des Rekrutierungsschemas ist sie als bevölkerungsbezogen anzusehen. Dennoch bleibt anzumerken, dass sich diese regional begrenzte Studie auf das Rhein-Main-Gebiet konzentriert. Es wurde keine deutschlandweit repräsentative Studienpopulation untersucht. Die mittels der GHS erhobenen Daten im kardiovaskulären, allgemeinmedizinischen, ophthalmologischen sowie psychosozialen Bereich lassen sich folglich nicht uneingeschränkt auf die gesamte deutsche Bevölkerung übertragen. Dennoch können die Erkenntnisse der einzelnen und im Speziellen der augenheilkundlichen Untersuchungen als richtungsweisend für die deutsche Bevölkerung angenommen werden.

Die Daten der Fundusfotografien, die im Rahmen dieser Dissertation analysiert wurden, entstammen sowohl der Erstuntersuchung als auch der 5-Jahres-Folgeuntersuchung. Innerhalb der Jahre 2007 bis 2012 wurden 15.010 Probanden in die Gutenberg-Gesundheitsstudie einbezogen, was 55,5 % der ursprünglich rekrutierten Population entspricht. Die Teilnahmequote an der 5-Jahres-Folgeuntersuchung lag, abgesehen von Todesfällen, bei über 90 %. Es kann angenommen werden, dass die Entscheidung zur Teilnahme nicht mit den diagnostizierten ophthalmologischen Befunden zusammenhängt, sodass keine Verzerrung zu erwarten ist.

Die Beurteilung der Fundusfotografien war eine Zweifachauswertung. Sie wurde von zwei geschulten Personen durchgeführt, die jeweils unabhängig voneinander unter standardisierten Bedingungen die Fundusfotografien auswerteten. Die beiden Grader durchliefen vorab eine intensive Anlernphase und festigten ihr Wissen vorab bereits in anderen Veröffentlichungen zur Thematik der myopen Makulopathie. Fragliche Ergebnisse wurden mit einer dritten Person zusammen besprochen. Die Grader waren sich untereinander überwiegend einig.

Nicht alle im Rahmen der GHS angefertigten Fundusfotografien flossen in die Auswertung dieser Doktorarbeit mit ein. Fundusfotografien, die aufgrund zu schlechter Bildqualität nicht sicher beurteilt werden konnten, wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Ebenfalls wurden Aufnahmen von Probanden ausgeschlossen, bei denen nur zu einem Untersuchungszeitpunkt

eine Fundusfotografie vorlag. Eine Verschiebung der Ergebnisse hin zu weniger inzidenten oder progredienten Fällen konnten wir im Rahmen einer Non-Responder-Analyse nicht bestätigen.

Anhand der in dieser Dissertation erhobenen Daten ist es gelungen, erstmalig für den europäischen Raum Aussagen bezüglich der Inzidenz und Progression der myopen Makulopathie zu treffen.

5.2 Inzidenzdaten

Die im Rahmen dieser Doktorarbeit durchgeführte Analyse aus Daten der Gutenberg-Gesundheitsstudie ergaben eine kumulative 5-Jahres-Inzidenz der myopen Makulopathie von 0,3 %. In der Kohorte von 323 hochmyopen Personen, die bei der Erstuntersuchung keine Anzeichen der myopen Makulopathie zeigten, entwickelte lediglich ein Studienteilnehmer diese Erkrankung. Bei diesem Probanden manifestierte sich die myope Makulopathie in Form einer diffusen chorioretinalen Atrophie in beiden Augen.

Im Gegensatz zu der in unserer Analyse detektierten niedrigen Inzidenz berichtete die bevölkerungsbasierte Hisayama-Studie aus Japan von einer deutlich höheren Inzidenz von 1,1 % (115). Dem gegenüber weisen zwei Studien aus dem chinesischen Raum, die ebenfalls eine 5-Jahres-Inzidenz untersuchten, ähnliche Inzidenzraten wie in dieser Arbeit auf. Sowohl die Handan Eye Study (22) als auch die Beijing Eye Study (46) berichteten Inzidenzen von jeweils 0,05 % pro Auge. Es ist gut dokumentiert, dass hohe Myopie im asiatischen Raum und insbesondere in Japan gehäuft vorkommt (38,116).

Die Unterschiede zwischen den asiatischen Studien lassen sich vermutlich auf die Verteilung der myopen und hochmyopen Personen in den jeweiligen Studienkohorten zurückführen. In der japanischen Studie war eine deutliche Verschiebung hin zu hochmyopen Personen zu erkennen, mit einer Prävalenz für hohe Myopie von 9,5 % (dort definiert als Myopie von -5 Dioptrien oder mehr negativen Dioptrien) (115). In der Handan Eye Study betrug die Prävalenz für hohe Myopie hingegen 1,4 % und in der Beijing Eye Study 3,3 % (22,46). In allen drei Studien aus dem asiatischen Raum war das Neuauftreten der myopen Makulopathie signifikant mit dem axialen Längenwachstum des Bulbus und dem Anstieg des sphärischen Äquivalents in Richtung eines negativeren sphärischen Äquivalents korreliert. So lag das sphärische Äquivalent der Probanden der Handan Eye Study, die eine myope Makulopathie entwickelten, im Mittel bei -9,3 Dioptrien bei der Erstuntersuchung (117). Die höhere Inzidenzrate der Hisayama-Studie im Vergleich zu den beiden chinesischen Studien und der Gutenberg-Gesundheitsstudie ist vor allem auf den höheren Anteil hochmyoper Personen in der japanischen Studie zurückzuführen.

Weitere Studien deuten darauf hin, dass auch das Alter der Studienteilnehmer und die Altersstruktur der Kohorten wesentliche Einflussfaktoren sind. Eine 10-Jahres-Folgeuntersuchung einer Kohorte hochmyoper chinesischer Jugendlicher konnte beispielsweise eine Progression der myopen Makulopathie in Form von einer Zunahme des mosaikartigen Fundus nachweisen, jedoch kein Neuauftreten der Erkrankung (118). Im Gegensatz dazu zeigt die Studie aus Japan, dass die Prävalenz der myopen Makulopathie in älteren Kohorten bedeutend ansteigt. Über einen Zeitraum von 12 Jahren stieg in der Studienpopulation über 40 Jahren die Prävalenz der myopen Makulopathie von 1,6 % auf 3,6 % an, wobei insbesondere die diffuse chorioretinale Atrophie (Kategorie 2) und die myopen Dehnungsherde (Kategorie 3) an Häufigkeit zunahm (62). In einer Studie aus Singapur hingegen wurde bei chinesischen Jugendlichen vor allem eine Zunahme des mosaikartigen Fundus (Kategorie 1) beobachtet (118). Eine bevölkerungsbasierte Studie aus Singapur schloss in ihrer Analyse eine Altersgruppe von 40 bis 80 Jahren ein. Sie beobachteten in einem Zeitraum von sechs Jahren eine augenspezifische Inzidenz von 1,2 % (95 %-KI: 0,9 % - 1,6 %) (119). Dieser Prozentsatz entspricht einem neuen Fall der myopen Makulopathie in 80 Augen und ist damit deutlich höher als in unserer Analyse, wobei hier nur Personen ab einem Brechkraftfehler ≤ -6 Dioptrien eingeschlossen wurden.

Diese Studien verdeutlichen, dass sowohl das Alter als auch das Ausmaß der Myopie, gemessen am sphärischen Äquivalent, entscheidende Faktoren für die Entwicklung der myopen Makulopathie sind (115). In unserer Studie lag das durchschnittliche Alter der Personen ohne myope Makulopathie bei der Erstuntersuchung bei etwa 50 Jahren, was etwa fünf Jahre unter dem Durchschnittsalter der Personen der Studie aus Singapur und mehr als 10 Jahre unter dem Durchschnittsalter der Teilnehmer der Hisayama-Studie liegt (115,119). Diese Unterschiede in der Altersstruktur und der Verschiebung in Richtung hochmyoper Personen können die Diskrepanz in den Inzidenzraten zwischen unserer Studie und der Hisayama-Studie erklären.

5.3 Progressionsdaten

Nach fünf Jahren wurde in unserer Studie bei 17 von 34 untersuchten Augen eine Progression der myopen Makulopathie dokumentiert. Insgesamt zeigten 55,6 % (95 %-KI: 36 % - 74 %; n = 15 von 27 Personen) der Teilnehmer eine Verschlechterung der Erkrankung in mindestens einem Auge. Beschränkt man die Definition der Progression auf den Anstieg in der Kategorie der myopen Makulopathie, ergibt sich in unserer Studie eine Progressionsrate von 12 %.

Im Vergleich dazu berichtet eine Studie aus Singapur eine deutlich geringere Progressionsrate von 17 % (95 %-KI, 12,6 % - 21,4 %) über einen Zeitraum von sechs Jahren (119). Die Studie

untersuchte 288 Augen, eine deutlich höhere Anzahl an bei Erstuntersuchung bereits erkrankten Augen im Vergleich zu unserer Arbeit. Die Diskrepanz in den Progressionsraten zwischen den beiden Studien lässt sich weitgehend durch die uneinheitliche Definition der Progression der myopen Makulopathie erklären. In unserer Arbeit wurde jede sichtbare Größenzunahme einer Läsion als Progression gewertet, während die Studie aus Singapur eine restriktivere Definition verwendete, die eine mindestens 50 %ige Größenzunahme erforderte. Hierbei wurde auch lediglich die Größenzunahme um 50 % einer chorioretinalen Atrophie oder einer Plus-Läsion als Progression definiert, nicht aber die Größenzunahme anderer Läsionen. Ein Wechsel in der Kategorie haben wir prinzipiell als Progression gewertet.

Weitere bevölkerungsbasierte Studien aus dem asiatischen Raum bieten ergänzende Vergleichsdaten. So berichtet die Beijing Eye Study von einer Progressionsrate von 15,1 % über einen Zeitraum von vier Jahren, respektive einer Progressionsrate von 35,5 % über einen Zeitraum von zehn Jahren (46,120). Die Handan Eye Study berichtete von einer Progressionsrate von 35,3 % über einen Zeitraum von fünf Jahren (117). Auch diese drei Studien verwendeten im Vergleich zu unserer Arbeit eine restriktivere Definition der Progression.

Eine höhere Progressionsrate konnte von Coco-Martin et al. berichtet werden. Bei 69,1 % der hochmyopen Personen konnte im Zeitraum von 12 Jahren eine Progression mit Zunahme der Kategorie der myopen Makulopathie beobachtet werden, was einer Rate von 32 pro 1.000 Augen pro Jahr entspricht (121). Über einen Zeitraum von 18 Jahren konnten Fang et al. eine Progressionsrate von 47 pro 1.000 Augenjahren detektieren (122).

Im Rahmen unserer Studie wurde am häufigsten eine Größenzunahme der diffusen chorioretinalen Atrophie (Kategorie 2) beobachtet, die in elf Fällen (32 %) auftrat. Das zweithäufigste Progressionsmuster war die Ausdehnung eines myopen Dehnungsherd (Kategorie 3), die in 12 % der Fälle verzeichnet wurde. Diese Ergebnisse stimmen mit den Befunden der Beijing Eye Study überein, in der nach fünf Jahren am häufigsten eine Größenzunahme einer bei Erstuntersuchung vorhandenen diffusen chorioretinalen Atrophie beobachtet wurde (in 17 Augen, 9 %). Das zweithäufigste Progressionsmuster in unserer Studie war das Auftreten neuer Lacksprünge (2 %, n = 4 Augen).

Im Verlauf eines längeren, zehnjährigen Beobachtungszeitraumes der Beijing Eye Study zeigte sich bei 17 der 24 Augen mit chorioretinaler Atrophie eine Progression. Diese äußerte sich entweder in einer Größenzunahme (46 %, n = 11 Augen) oder in einem Fortschreiten hin zur Kategorie der myopen Dehnungsherde (13 %, n = 3 Augen), zur Makulaatrophie (8 %, n = 2 Augen) oder zur Entwicklung einer Plus-Läsion, hier in Form einer choroidalen Neovaskularisation (4 %, n = 1 Auge) (120). Ein bei der Erstuntersuchung bestehender

myoper Dehnungsherd sowie eine detektierte Makulaatrophie waren in allen Fällen (100 %) progredient (120). Myope Dehnungsherde zeigten entweder eine Größenzunahme oder eine Fusion der Herde, während die Makulaatrophie ebenfalls an Größe zunahm. In fünf Augen konnte als neue Läsion ein Lacksprung beobachtet werden. Auch in unserer Studie wurde in einem Auge ein Lacksprung als einzige neuauftretene Plus-Läsion festgestellt.

Diese Ergebnisse stimmen mit denen einer bevölkerungsbasierten Studie aus Singapur überein, die die Progression der myopen Makulopathie über sechs Jahre hinweg untersuchte. Es zeigte sich, dass das Risiko einer Progression mit der Schwere der myopen Makulopathie bei Erstuntersuchung anstieg. Im Rahmen der Studie waren 71,4 % der Augen, die bei der Erstuntersuchung in Kategorie 3 oder 4 eingestuft wurden, progredient, während bei Vorliegen der Kategorie 2 nur 14,2 % der Augen eine Progression zeigten (119). Begrenzte man die Definition einer Progression hier auf die Veränderung der Kategorie der myopen Makulopathie, so wurde am häufigsten eine Progression von chorioretinaler Atrophie (Kategorie 2) zu myopen Dehnungsherden (Kategorie 3) beobachtet. Ein Wechsel zur Kategorie der Makulaatrophie wurde nicht dokumentiert.

Auch die bevölkerungsbasierte Hayashi-Studie aus Japan zeigt ähnliche Progressionsmuster. Am häufigsten konnte hier eine Progression von einem mosaikartigen Fundus zur diffusen chorioretinalen Atrophie sowie eine Größenzunahme einer bereits bestehenden chorioretinalen Atrophie beobachtet werden (76). Diese Untersuchung fand in einer hospitalisierten Kohorte hochmyoper Personen mit einem mittleren sphärischen Äquivalent von -13,4 Dioptrien bei der Erstuntersuchung über einen Zeitraum von 12 Jahren statt (76).

Es bleibt abzuwarten, wie sich die Daten zur Progression der myopen Makulopathie im Rahmen der Gutenberg-Gesundheitsstudie über einen längeren Zeitraum entwickeln werden. Beachtet man die Progressionsmuster der über 18 Jahre hinweg untersuchten Kohorte von Fang et al., so scheint vor allem die Progression bestehender myoper Dehnungsherde aufgrund möglicher Therapien wichtig zu sein. In diesem langen Beobachtungszeitraum konnte bei 95 % (n = 60 Augen) der Augen mit vorbestehenden myopen Dehnungsherden eine Progression beobachtet werden. Neben der Ausdehnung oder Entstehung neuer myoper Dehnungsherde kam es in 22 % der Fälle zu einer CNV-assoziierten Makulaatrophie (122). Da die Abnahme des BCVA signifikant mit der Entstehung einer CNV oder einer CNV-assoziierten Makulaatrophie assoziiert war, kommt der Therapie der CNV mittels IVOM eine bedeutende Rolle in der Verzögerung der Sehbeeinträchtigung und der damit einhergehenden Alltagseinschränkungen zu.

Im Rahmen unserer Datenanalyse zeigte sich eine Tendenz, dass das weibliche Geschlecht ein Risikofaktor für die Progression der myopen Makulopathie sein könnte. Diese Beobachtung

deckt sich mit der Literatur, die ebenfalls darauf hinweist, dass das weibliche Geschlecht sowohl unter stark kurzsichtigen weißen Populationen als auch unter ostasiatischen Bevölkerungskohorten häufiger von einer Progression betroffen ist. In Übereinstimmung mit vielen weiteren Publikationen war auch in unserer Studie eine Assoziation zwischen höherem myopen Refraktionsfehler und der Progression der myopen Makulopathie sichtbar.

Im Gegensatz zu den meisten Studien, die einen Zusammenhang zwischen höherem Alter und der Progression der myopen Makulopathie aufzeigen, konnten wir in unserer Analyse keine signifikante Assoziation zwischen dem Alter und der Progression der myopen Makulopathie feststellen. Dieser Unterschied lässt sich teilweise durch die relativ kleine Stichprobengröße der Teilnehmer mit myoper Makulopathie in unserer Studie erklären.

Eine weitere wichtige Studie, die Zhongshan Ophthalmic Centre-Brian Holden Vision Institute Guangzhou High Myopia Cohort Study (13,123), konnte herausfinden, dass Teilnehmer, die innerhalb von zwei Jahren eine Progression der diffusen chorioretinalen Atrophie zeigten, häufiger in den Altersgruppen zwischen 40 und 70 Jahren (38 %) und 7 bis 11 Jahren (19 %) zu finden waren als in den Altersgruppen dazwischen. (Dies wurde in einer Kohorte hochmyoper Chinesen beobachtet.)

Die Rolle des intraokularen Drucks (IOD) in Bezug auf die myope Makulopathie und deren Progression bleibt unklar. Im Gegensatz zu unserer aktuellen Studie wurde in der Beijing Eye Study keine statistische Assoziation zwischen IOD und myoper Makulopathie gefunden (46,120). Es ist jedoch bekannt, dass Myopie ein Risikofaktor für ein Offenwinkelglaukom darstellt, obwohl der ursächliche Zusammenhang noch weiter erforscht werden muss. Unsere Studie bezieht sich ausschließlich auf stark kurzsichtige Augen mit normalen intraokularen Druckniveaus. In einer Studie der Tokyo High Myopia Clinic wurde eine glaukomatöse Optikusneuropathie nur mit einem höheren Intraokulardruck in Augen mit einer axialen Länge von bis zu 27,4 mm in Verbindung gebracht (124). In Augen mit einem längeren Bulbus wurden hingegen andere Faktoren wie höheres Alter, größere Bulbuslänge, kürzerer vertikaler Durchmesser der temporalen arteriellen Arkade und längerer minimaler Papillendurchmesser, jedoch nicht der IOD, mit der Entwicklung einer glaukomatösen Optikusneuropathie assoziiert (124).

In hochmyopen Augen könnte die verringerte Steifigkeit der Sklera zu einer Unterschätzung des IOD führen, was theoretisch auch auf unsere Stichprobe zutreffen könnte.

In Anbetracht dieser verschiedenen Befunde zeigt unsere Studie, dass die Faktoren, die die Progression der myopen Makulopathie beeinflussen, komplex und multifaktoriell sind. In verschiedenen Populationen und bei unterschiedlichen Untersuchungsmethoden variiert das Fortschreiten der myopen Makulopathie, sodass weitere Forschung notwendig sein wird, um

die zugrundeliegenden Mechanismen besser zu verstehen. Unsere Ergebnisse tragen zur Diskussion bei, indem sie die Erkenntnisse früherer Studien ergänzen und unterstreichen, dass insbesondere das weibliche Geschlecht und der Grad der Myopie wesentliche Faktoren für die Progression der myopen Makulopathie darstellen könnten.

5.4 Schwächen und Stärken der Studie

Diese Studie weist eine Reihe von Einschränkungen auf, die bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden müssen. Erstens betrug die Teilnahmequote bei der Ausgangsuntersuchung lediglich 55,5 %, was potenziell zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen könnte, da möglicherweise bestimmte Bevölkerungsgruppen unterrepräsentiert sind. Im Gegensatz dazu nahmen, abgesehen von Todesfällen, über 90 % der ursprünglichen Teilnehmer an der 5-Jahres-Folgeuntersuchung teil, was die Aussagekraft der Langzeitdaten stärkt.

Ein weiteres methodisches Problem stellt die Durchführung der Fundusfotografie im Rahmen der ophthalmologischen Untersuchung dar. Insbesondere bei stark myopen Probanden mit natürlicher Pupillengröße ist die Aufnahme von qualitativ hochwertigen Fundusfotografien eine erhebliche Herausforderung, sodass nicht bei allen Studienteilnehmern verwertbare Bilddaten vorlagen. Dies könnte die Aussagekraft der Untersuchungsergebnisse in Bezug auf die Ergebnisse der Inzidenz und Progression der myopen Makulopathie einschränken.

Zusätzlich wurden im Rahmen der ophthalmologischen Untersuchung bei Erstvorstellung im Studienzentrum keine Messungen der axialen Länge des Auges vorgenommen. Dies ist eine Einschränkung, da der Zusammenhang zwischen axialer Länge und dem Fortschreiten der myopen Makulopathie in der wissenschaftlichen Literatur immer wieder diskutiert wird. Ohne diese Daten können keine belastbaren Aussagen über mögliche Korrelationen zwischen axialer Länge und der Progression der Erkrankung getroffen werden.

Die in unserer Arbeit ermittelte Assoziation zwischen intraokularem Druck (IOD) und dem Fortschreiten der myopen Makulopathie sollte mit Vorsicht interpretiert werden. In der univariaten Analyse zeigte sich zwar eine Tendenz, dass ein erhöhter IOD mit einem Fortschreiten der Erkrankung assoziiert sein könnte, jedoch sind weitere Studien notwendig, um diesen Zusammenhang genauer zu untersuchen. Ebenso wurde in dieser Arbeit keine Klassifikation myoper Veränderungen an der Papille durchgeführt, wie sie in anderen Studien beschrieben wurde (118). Eine solche Klassifikation könnte wertvolle zusätzliche Informationen über die strukturellen Veränderungen bei myoper Makulopathie liefern. Auch eine Beurteilung eines Staphyloms, das möglicherweise mit der myopen Makulopathie assoziiert sein könnte, wurde nicht vorgenommen (117,125).

Ein weiterer bedeutender Aspekt ist das Fehlen von Optischer Kohärenztomografie-Bildgebung (OCT) bei der Ausgangsuntersuchung. Ohne diese Bildgebungsdaten war es uns nicht möglich, zwischen verschiedenen Formen der Makulopathie, wie der atrophischen, traktionalen oder neovaskulären Makulopathie, zu unterscheiden oder deren Progression zu analysieren (126). Insbesondere die Ausdünnung der Choroidea, die in der aktuellen Forschung als ein möglicher Risikofaktor für das Fortschreiten der myopen Makulopathie diskutiert wird, konnte aufgrund fehlender Daten nicht beurteilt werden. Li et al. (123) und Chen et al. (126) fanden in ihren Studien Hinweise darauf, dass eine dünnere Aderhaut eine Rolle beim Voranschreiten der myopen Makulopathie spielen könnte (123,126). Diesen potenziell wichtigen Aspekt konnten wir aufgrund der fehlenden initialen OCT-Daten jedoch nicht weiterverfolgen.

Unsere Studie liefert wertvolle, bevölkerungsbasierte 5-Jahres-Follow-up-Daten zur Inzidenz und Progression der myopen Makulopathie in Europa. Diese Ergebnisse tragen zum Verständnis der Krankheitsdynamik bei und unterstreichen die Notwendigkeit weiterer Forschung, insbesondere in Bezug auf die Identifikation von Risikofaktoren und die Entwicklung präventiver Maßnahmen zur Verhinderung des Fortschreitens der myopen Makulopathie.

5.5 Schlussfolgerung

Anhand der in dieser Arbeit ausgewerteten Daten der Gutenberg-Gesundheitsstudie konnte die kumulative 5-Jahres-Inzidenz und Progression der myopen Makulopathie in einer deutschen, bevölkerungsbasierten Kohorte detailliert beschrieben werden. Die hier erhobenen Daten zur Inzidenz stellen eine wichtige Ergänzung zur internationalen Literatur dar, da sie auf einer europäischen Bevölkerung basiert und damit eine Vergleichsperspektive zu den vorwiegend asiatischen Studien bietet.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Inzidenz der myopen Makulopathie in stark myopen Augen innerhalb der allgemeinen Bevölkerung Deutschlands im Alter von 35 bis 74 Jahren vergleichsweise niedrig ist. Über einen Zeitraum von fünf Jahren entwickelte nur 1 von 334 stark myopen Teilnehmern eine myope Makulopathie. Bei bereits erkrankten Augen zeigte sich in 50 % (n = 17 von 34 Augen) der Fälle eine Progression der Erkrankung. Dabei zeigten 56 % der Probanden (95 %-KI: 36 % - 74 %; n = 15 von 27 Personen) in mindestens einem Auge eine Progredienz der Erkrankung. Diese Progression war tendenziell mit einem höheren intraokulären Druck sowie mit dem weiblichen Geschlecht und einem höheren myopen Refraktionsfehler assoziiert.

Die in dieser Arbeit erhobenen Inzidenzdaten stehen weitgehend im Einklang mit den Ergebnissen großer, bevölkerungsbasierter Studien aus dem asiatischen Raum, wie etwa der Handan Eye Study und der Beijing Eye Study. Während die Prävalenz und Inzidenz starker Myopie im asiatischen Raum höher sind, zeigen die Daten aus der Gutenberg-Gesundheitsstudie, dass auch in der deutschen Bevölkerung ähnliche Muster hinsichtlich der Entwicklung und Progression der myopen Makulopathie zu beobachten sind. Insbesondere die Progressionsmuster zeigen Analogien zu den großen internationalen Arbeiten. Die Erkenntnis, dass die diffuse chorioretinale Atrophie und die myopen Dehnungsherde studienübergreifend die häufigsten Formen der Progression darstellen, deutet darauf hin, dass diese Muster unabhängig von der untersuchten Population häufiger zu einer Verschlechterung neigen.

Unsere Studie liefert wertvolle, bevölkerungsbasierte 5-Jahres-Daten zur Inzidenz und Progression der myopen Makulopathie in Europa. Diese Ergebnisse tragen zum Verständnis der Krankheitsdynamik bei und unterstreichen die Notwendigkeit weiterer Forschung, vornehmlich in Bezug auf die Identifikation von Risikofaktoren und die Entwicklung präventiver Maßnahmen zur Verhinderung des Fortschreitens der myopen Makulopathie.

6. Zusammenfassung

Ziel dieser Dissertation war es, die Inzidenz und Progression der myopen Makulopathie in der deutschen Bevölkerung über einen Zeitraum von fünf Jahren erstmalig zu untersuchen. Zudem sollten mögliche Zusammenhänge zwischen den Daten zur Inzidenz beziehungsweise Progression und anthropometrischen, systemischen und ophthalmologischen Parametern analysiert und erforscht werden.

Die Gutenberg-Gesundheitsstudie (GHS) ist eine bevölkerungsbasierte, interdisziplinäre, prospektive, monozentrische Beobachtungsstudie aus der Stadt Mainz und dem Landkreis Mainz-Bingen, die bei der Erstuntersuchung in den Jahren 2007 bis 2012 eine Gruppe von 15.010 Probanden im Alter von 35 bis 74 Jahren einschloss. Die in dieser Dissertation analysierte Studienpopulation bestand aus 350 Probanden, die an der 5-Jahres-Folgeuntersuchung teilnahmen, die das Kriterium der hohen Myopie erfüllten (≤ -6 Dioptrien) und für die auswertbare Fundusfotografien vorlagen, sowohl bei der Erstuntersuchung als auch in der von 2012 bis 2017 erfolgten 5-Jahres-Folgeuntersuchung. Die Aufnahmen des Augenhintergrundes wurden im Rahmen der 25-minütigen ophthalmologischen Untersuchung mithilfe einer Vorderabschnittskamera (Visucam Pro NM, Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Deutschland) durchgeführt. Mittels eines standardisierten Grading-Protokolls wurden die Fundusfotografien von zwei unabhängigen Gradern ausgewertet. Mithilfe multivariabler logistischer Regression wurden Zusammenhänge zwischen den potenziellen Risikofaktoren und der Progression der myopen Makulopathie ermittelt.

Die kumulative Inzidenz der myopen Makulopathie betrug über den erhobenen 5-Jahres-Zeitraum 0,3 %. Das Erkrankungsbild trat bei nur einem Probanden in Form einer diffusen chorioretinalen Atrophie in beiden Augen auf. Die Inzidenz in der deutschen Bevölkerung zwischen 35 und 74 Jahren ist folglich gering, deckt sich allerdings mit Inzidenzraten von Studien aus dem chinesischen Raum. Eine höhere Inzidenz findet sich in Studien, bei denen eine Verschiebung der Kohorte in Richtung hochmyoper Personen vorliegt. Aufgrund der geringen Inzidenzrate wurde keine Assoziationsanalyse durchgeführt.

Innerhalb der betrachteten Kohorte zeigten 56 % (95 %-KI: 36 % - 74 %; n = 15 von 27 Personen) der Probanden mit myoper Makulopathie bei Erstuntersuchung eine Progression in mindestens einem Auge. Am häufigsten konnte eine Progression als Größenzunahme einer diffusen chorioretinalen Atrophie oder eines myopen Dehnungsherdes beobachtet werden. Beschränkt man die Definition der Progression auf eine Änderung der Kategorie der myopen Makulopathie, betrug die Rate 12 %. Die Progression der myopen Makulopathie war in unserer Arbeit mit dem weiblichen Geschlecht (OR = 5,54; 95 %-KI: 0,93 - 32,92), höherem Alter (OR

= 0,94; 95 %-KI: 0,88 - 1,02), einem erhöhten intraokularen Druck (OR = 1,62 pro mmHg; 95 %-KI: 1,51 - 1,59) und einem negativeren sphärischen Äquivalent (1,21 pro Dioptrie; 95 %-KI: 0,99 - 1,49) assoziiert.

Zusammenfassend berichten wir erstmalig die kumulative 5-Jahres-Inzidenz der myopen Makulopathie bei hochmyopen Personen auf Bevölkerungsebene und bestimmen die Progression dieser Veränderungen über fünf Jahre. Es zeigt sich, dass die Inzidenz sehr niedrig ist, wohingegen bei über der Hälfte der Personen mit myoper Makulopathie eine Progression über fünf Jahre sichtbar war. Daher sollten zur Erkennung einer myopen Makulopathie augenärztliche Kontrollintervalle nicht zu eng gewählt werden, wohingegen bei Vorliegen einer Pathologie regelmäßige Kontrollintervalle zur Detektion weiterer Progression und zur Verhinderung von Visusminderung angezeigt sein könnten. Dies ist in weiteren klinischen Studien näher zu betrachten.

7. Literaturverzeichnis

1. Morgan IG, Ohno-Matsui K, Saw SM. Myopia. *The Lancet*. 2012 Mai;379(9827):1739–48.
2. Resnikoff S, Pascolini D, Mariotti SP, Pokharel GP. Global magnitude of visual impairment caused by uncorrected refractive errors in 2004. *Bull World Health Organ*. 2008 Jan;86(1):63–70.
3. Holden BA, Fricke TR, Wilson DA, Jong M, Naidoo KS, Sankaridurg P, et al. Global Prevalence of Myopia and High Myopia and Temporal Trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology*. 2016 May;123(5):1036–42.
4. Ohno-Matsui K, Kawasaki R, Jonas JB, Cheung CMG, Verhoeven VJM, Klaver CCW, et al. International Photographic Classification and Grading System for Myopic Maculopathy. *American Journal of Ophthalmology*. 2015 May;159(5):877–883.e7.
5. Curtin BJ, Karlin DB. Axial length measurements and fundus changes of the myopic eye. I. The posterior fundus. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1970;68:312–34.
6. Wong YL, Saw SM. Epidemiology of Pathologic Myopia in Asia and Worldwide. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2016 Dec;5(6):394–402.
7. Verkicharla PK, Ohno-Matsui K, Saw SM. Current and predicted demographics of high myopia and an update of its associated pathological changes. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2015 Sep;35(5):465–75.
8. Zou M, Wang S, Chen A, Liu Z, Young CA, Zhang Y, et al. Prevalence of myopic macular degeneration worldwide: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Ophthalmology*. 2020 Dec 1;104(12):1748–54.
9. Chen T, Ma J, Shan GL, Pa L, Ding L, Pan L, et al. Prevalence and risk factors of myopic maculopathy: a cross-sectional study in Han and Uygur adults in Xinjiang, China. *BMJ Open*. 2020 Nov;10(11):e034775.
10. Hopf S, Korb C, Nickels S, Schulz A, Münzel T, Wild PS, et al. Prevalence of myopic maculopathy in the German population: results from the Gutenberg health study. *Br J Ophthalmol*. 2019 Dec 16;bjophthalmol-2019-315255.
11. Lin C, Li SM, Ohno-Matsui K, Wang BS, Fang YX, Cao K, et al. Five-year incidence and progression of myopic maculopathy in a rural Chinese adult population: the Handan Eye Study. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2018 May;38(3):337–45.
12. Yan YN, Wang YX, Yang Y, Xu L, Xu J, Wang Q, et al. Ten-Year Progression of Myopic Maculopathy: The Beijing Eye Study 2001-2011. *Ophthalmology*. 2018 Aug;125(8):1253–63.
13. Li Z, Liu R, Xiao O, Guo X, Wang D, Zhang J, et al. Progression of Myopic Maculopathy in Highly Myopic Chinese Eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019 Mar 22;60(4):1096.
14. Grehn F. *Augenheilkunde*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2019.
15. Grehn F. *Augenheilkunde* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2019 [cited 2020 Sep 2]. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-662-59154-3>
16. Grossniklaus HE, Geisert EE, Nickerson JM. Introduction to the Retina. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2015;134:383–96.
17. Mackay DD, Garza PS. Ocular Fundus Photography as an Educational Tool. *Semin Neurol*. 2015 Oct;35(5):496–505.
18. Wu PC, Huang HM, Yu HJ, Fang PC, Chen CT. Epidemiology of Myopia: Asia-Pacific. *Journal of Ophthalmology*. 2016;5(6):386–93.
19. Williams KM, Bertelsen G, Cumberland P, Wolfram C, Verhoeven VJM, Anastasopoulos E, et al. Increasing Prevalence of Myopia in Europe and the Impact of Education. *Ophthalmology*. 2015 Jul;122(7):1489–97.
20. Fieß A, Schuster AKG, Nickels S, Elflein HM, Schulz A, Beutel ME, et al. Association of low birth weight with myopic refractive error and lower visual acuity in adulthood: results from the population-based Gutenberg Health Study (GHS). *Br J Ophthalmol*. 2019 Jan;103(1):99–105.

21. Mirshahi A, Ponto KA, Hoehn R, Zwiener I, Zeller T, Lackner K, et al. Myopia and Level of Education: Results from the Gutenberg Health Study. *Ophthalmology*. 2014 Oct 1;121(10):2047–52.
22. Lin C, Li SM, Ohno-Matsui K, Wang BS, Fang YX, Cao K, et al. Five-year incidence and progression of myopic maculopathy in a rural Chinese adult population: the Handan Eye Study. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2018;38(3):337–45.
23. Mutti DO, Zadnik K. Has near work's star fallen? *Optom Vis Sci*. 2009 Feb;86(2):76–8.
24. Saw SM, Chua WH, Hong CY, Wu HM, Chan WY, Chia KS, et al. Nearwork in early-onset myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002 Feb;43(2):332–9.
25. Ip JM, Saw SM, Rose KA, Morgan IG, Kifley A, Wang JJ, et al. Role of near work in myopia: findings in a sample of Australian school children. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008 Jul;49(7):2903–10.
26. Biswas S, El Kareh A, Qureshi M, Lee DMX, Sun CH, Lam JSH, et al. The influence of the environment and lifestyle on myopia. *J Physiol Anthropol*. 2024 Jan 31;43(1):7.
27. Rose KA, Morgan IG, Ip J, Kifley A, Huynh S, Smith W, et al. Outdoor activity reduces the prevalence of myopia in children. *Ophthalmology*. 2008 Aug;115(8):1279–85.
28. Dirani M, Tong L, Gazzard G, Zhang X, Chia A, Young TL, et al. Outdoor activity and myopia in Singapore teenage children. *Br J Ophthalmol*. 2009 Aug;93(8):997–1000.
29. Lin Z, Vasudevan B, Jhanji V, Mao GY, Gao TY, Wang FH, et al. Near work, outdoor activity, and their association with refractive error. *Optom Vis Sci*. 2014 Apr;91(4):376–82.
30. Read SA, Vincent SJ, Tan CS, Ngo C, Collins MJ, Saw SM. Patterns of Daily Outdoor Light Exposure in Australian and Singaporean Children. *Transl Vis Sci Technol*. 2018 May;7(3):8.
31. Rose KA, Morgan IG, Smith W, Burlutsky G, Mitchell P, Saw SM. Myopia, lifestyle, and schooling in students of Chinese ethnicity in Singapore and Sydney. *Arch Ophthalmol*. 2008 Apr;126(4):527–30.
32. McBrien NA, Moghaddam HO, Reeder AP. Atropine reduces experimental myopia and eye enlargement via a nonaccommodative mechanism. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1993 Jan;34(1):205–15.
33. Hammond DS, Wallman J, Wildsoet CF. Dynamics of active emmetropisation in young chicks--influence of sign and magnitude of imposed defocus. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2013 May;33(3):215–26.
34. Smith EL 3rd, Hung LF, Arumugam B. Visual regulation of refractive development: insights from animal studies. *Eye (Lond)*. 2014 Feb;28(2):180–8.
35. Schuster AK, Krause L, Kuchenbäcker C, Prütz F, Elflein HM, Pfeiffer N, et al. Prävalenz von Kurzsichtigkeit und deren Veränderung bei Kindern und Jugendlichen. :9.
36. Wolfram C, Höhn R, Kottler U, Wild P, Blettner M, Bühren J, et al. Prevalence of refractive errors in the European adult population: the Gutenberg Health Study (GHS). *Br J Ophthalmol*. 2014 Jul 1;98(7):857.
37. Nangia V, Jonas JB, Sinha A, Matin A, Kulkarni M. Refractive Error in Central India: The Central India Eye and Medical Study. *Ophthalmology*. 2010 Apr 1;117(4):693–9.
38. Sawada A, Tomidokoro A, Araie M, Iwase A, Yamamoto T. Refractive Errors in an Elderly Japanese Population. *Ophthalmology*. 2008 Feb;115(2):363-370.e3.
39. Liang YB, Wong TY, Sun LP, Tao QS, Wang JJ, Yang XH, et al. Refractive Errors in a Rural Chinese Adult PopulationThe Handan Eye Study. *Ophthalmology*. 2009 Nov;116(11):2119–27.
40. Stingl JV, Ban SA, Nagler M, Schmidtman I, Wild PS, Lackner KJ, et al. Five-year change in refractive error and its risk factors: results from the Gutenberg Health Study. *Br J Ophthalmol*. 2023 Jan;107(1):140–6.
41. Williams KM, Verhoeven VJM, Cumberland P, Bertelsen G, Wolfram C, Buitendijk GHS, et al. Prevalence of refractive error in Europe: the European Eye Epidemiology (E3) Consortium. *Eur J Epidemiol*. 2015 Apr;30(4):305–15.

42. Bourne R. Prevalence of refractive error in Bangladeshi adults*1Results of the National Blindness and Low Vision Survey of Bangladesh. *Ophthalmology*. 2004 Jun;111(6):1150–60.
43. Wu Y, Nemesure B, Leske MC. Refractive Errors in a Black Adult Population: The Barbados Eye Study. 1999;40(10):6.
44. Attebo K, Ivers RQ, Mitchell P. Refractive errors in an older population: The blue mountains eye study1. *Ophthalmology*. 1999 Jun 1;106(6):1066–72.
45. Fieß A, Nickels S, Schulz A, Münzel T, Wild PS, Beutel ME, et al. The relationship of ocular geometry with refractive error in normal and low birth weight adults. *J Optom*. 2020 Sep 23;
46. Liu HH, Xu L, Wang YX, Wang S, You QS, Jonas JB. Prevalence and Progression of Myopic Retinopathy in Chinese Adults: The Beijing Eye Study. *Ophthalmology*. 2010 Sep;117(9):1763–8.
47. Vongphanit J, Mitchell P, Wang JJ. Prevalence and progression of myopic retinopathy in an older population. *Ophthalmology*. 2002 Apr;109(4):704–11.
48. Cohen SY, Laroche A, Leguen Y, Soubrane G, Coscas GJ. Etiology of Choroidal Neovascularization in Young Patients. *Ophthalmology*. 1996 Aug;103(8):1241–4.
49. Moriyama M, Ohno-Matsui K, Hayashi K, Shimada N, Yoshida T, Tokoro T, et al. Topographic Analyses of Shape of Eyes with Pathologic Myopia by High-Resolution Three-Dimensional Magnetic Resonance Imaging. 2011;118(8):12.
50. Ohno-Matsui K, Shimada N, Yasuzumi K, Hayashi K, Yoshida T, Kojima A, et al. Long-term Development of Significant Visual Field Defects in Highly Myopic Eyes. *American Journal of Ophthalmology*. 2011 Aug;152(2):256-265.e1.
51. Hopf S, Pfeiffer N. Epidemiologie der Myopie. *Der Ophthalmologe*. 2017 Jan 1;114(1):20–3.
52. Warner N. Update on myopia. *Curr Opin Ophthalmol*. 2016 Sep;27(5):402–6.
53. Foster PJ, Jiang Y. Epidemiology of myopia. *Eye (Lond)*. 2014 Feb;28(2):202–8.
54. Diagnosis and Treatment of Myopic Maculopathy. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* [Internet]. 2019 [cited 2020 Nov 11]; Available from: https://journals.lww.com/apjoo/Fulltext/2018/11000/Diagnosis_and_Treatment_of_Myopic_Maculopathy.7.aspx
55. Hsu WM, Cheng CY, Liu JH, Tsai SY, Chou P. Prevalence and causes of visual impairment in an elderly Chinese population in Taiwan: the Shihpai Eye Study. *Ophthalmology*. 2004 Jan;111(1):62–9.
56. Iwase A, Araie M, Tomidokoro A, Yamamoto T, Shimizu H, Kitazawa Y. Prevalence and causes of low vision and blindness in a Japanese adult population: the Tajimi Study. *Ophthalmology*. 2006 Aug;113(8):1354–62.
57. Xu L, Wang Y, Li Y, Wang Y, Cui T, Li J, et al. Causes of blindness and visual impairment in urban and rural areas in Beijing: the Beijing Eye Study. *Ophthalmology*. 2006 Jul;113(7):1134.e1-11.
58. Buch H, Vinding T, La Cour M, Appleyard M, Jensen GB, Nielsen NV. Prevalence and causes of visual impairment and blindness among 9980 Scandinavian adults: the Copenhagen City Eye Study. *Ophthalmology*. 2004 Jan;111(1):53–61.
59. Shih YF, Chiang TH, Hsiao CK, Chen CJ, Hung PT, Lin LLK. Comparing myopic progression of urban and rural Taiwanese schoolchildren. *Jpn J Ophthalmol*. 2010 Sep;54(5):446–51.
60. Rudnicka AR, Kapetanakis VV, Wathern AK, Logan NS, Gilmartin B, Whincup PH, et al. Global variations and time trends in the prevalence of childhood myopia, a systematic review and quantitative meta-analysis: implications for aetiology and early prevention. *Br J Ophthalmol*. 2016 Jul;100(7):882–90.
61. Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, Chisholm IH, Coscas G, Davis MD, et al. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group. *Surv Ophthalmol*. 1995 Apr;39(5):367–74.

62. Ueda E, Yasuda M, Fujiwara K, Hashimoto S, Ohno-Matsui K, Hata J, et al. Trends in the Prevalence of Myopia and Myopic Maculopathy in a Japanese Population: The Hisayama Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019 Jul 1;60(8):2781–6.
63. Ohno-Matsui K, Lai TYY, Lai CC, Cheung CMG. Updates of pathologic myopia. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2016 May;52:156–87.
64. Chen H, Wen F, Li H, Zuo C, Zhang X, Huang S, et al. The types and severity of high myopic maculopathy in Chinese patients: Types and severity of high myopic maculopathy. *Ophthalmic and Physiological Optics*. 2012 Jan;32(1):60–7.
65. Wild PS, Zeller T, Beutel M, Blettner M, Dugi KA, Lackner KJ, et al. Die Gutenberg Gesundheitsstudie. *Bundesgesundheitsbl*. 2012 Jun;55(6–7):824–30.
66. Willis JR, Vitale S, Morse L, Parke DW 2nd, Rich WL, Lum F, et al. The Prevalence of Myopic Choroidal Neovascularization in the United States: Analysis of the IRIS(®) Data Registry and NHANES. *Ophthalmology*. 2016 Aug;123(8):1771–82.
67. Koh V, Tan C, Tan PT, Tan M, Balla V, Nah G, et al. Myopic Maculopathy and Optic Disc Changes in Highly Myopic Young Asian Eyes and Impact on Visual Acuity. *Am J Ophthalmol*. 2016 Apr;164:69–79.
68. Xiao O, Guo X, Wang D, Jong M, Lee PY, Chen L, et al. Distribution and Severity of Myopic Maculopathy Among Highly Myopic Eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018 Oct 10;59(12):4880.
69. Hayashi K, Ohno-Matsui K, Shimada N, Moriyama M, Kojima A, Hayashi W, et al. Long-term Pattern of Progression of Myopic Maculopathy. 2010;117(8):21.
70. Jagadeesh D, Philip K, Naduvilath TJ, Fedtke C, Jong M, Zou H, et al. Tessellated fundus appearance and its association with myopic refractive error. *Clinical and Experimental Optometry*. 2019;102(4):378–84.
71. Flitcroft DI, He M, Jonas JB, Jong M, Naidoo K, Ohno-Matsui K, et al. IMI – Defining and Classifying Myopia: A Proposed Set of Standards for Clinical and Epidemiologic Studies. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019 Feb;60(3):M20–30.
72. Yan YN, Wang YX, Xu L, Xu J, Wei WB, Jonas JB. Fundus Tessellation: Prevalence and Associated Factors. *Ophthalmology*. 2015 Sep;122(9):1873–80.
73. Yoshihara N, Yamashita T, Ohno-Matsui K, Sakamoto T. Objective Analyses of Tessellated Fundi and Significant Correlation between Degree of Tessellation and Choroidal Thickness in Healthy Eyes. Vavvas D, editor. *PLoS ONE*. 2014 Jul 28;9(7):e103586.
74. Terasaki H, Yamashita T, Yoshihara N, Kii Y, Tanaka M, Nakao K, et al. Location of Tessellations in Ocular Fundus and Their Associations with Optic Disc Tilt, Optic Disc Area, and Axial Length in Young Healthy Eyes. Vavvas DG, editor. *PLoS ONE*. 2016 Jun 8;11(6):e0156842.
75. Zhou Y, Song M, Zhou M, Liu Y, Wang F, Sun X. Choroidal and Retinal Thickness of Highly Myopic Eyes with Early Stage of Myopic Chorioretinopathy: Tessellation. *Journal of Ophthalmology*. 2018;2018:1–9.
76. Hayashi K, Ohno-Matsui K, Noriaki Shimada, Moriyama M, Kojima A, Hayashi W, et al. Long-term Pattern of Progression of Myopic Maculopathy. *Ophthalmology*. 2010 Aug;117(8):1595-1611.e4.
77. Zhou JQ, Wang YX, Xu L, Zhao L, Wang S, Xu J, et al. POSTERIOR FUNDUS HEMORRHAGES: Frequency and Associated Factors: The Beijing Eye Study. *Retina*. 2019 Jun;39(6):1206–15.
78. Ruiz-Medrano J, Montero JA, Flores-Moreno I, Arias L, García-Layana A, Ruiz-Moreno JM. Myopic maculopathy: Current status and proposal for a new classification and grading system (ATN). *Progress in Retinal and Eye Research*. 2019 Mar;69:80–115.
79. Jonas JB, Ohno-Matsui K, Holbach L, Panda-Jonas S. Histology of myopic posterior scleral staphylomas. *Acta Ophthalmol*. 2020 Nov;98(7):e856–63.
80. Raizada K, Sahu J. Myopic Foveoschisis. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.

81. Frisina R, Gius I, Palmieri M, Finzi A, Tozzi L, Parolini B. Myopic Traction Maculopathy: Diagnostic and Management Strategies. *Clin Ophthalmol*. 2020;14:3699–708.
82. Karlin DB, Curtin BJ. Peripheral chorioretinal lesions and axial length of the myopic eye. *Am J Ophthalmol*. 1976 May;81(5):625–35.
83. He H, Pan L, Pa L, Cui Z, Ren X, Wang D, et al. Data Resource Profile: The China National Health Survey (CNHS). *International Journal of Epidemiology*. 2018 Dezember;47(6):1734–1735f.
84. Zheng Y, Lavanya R, Wu R, Wong WL, Wang JJ, Mitchell P, et al. Prevalence and causes of visual impairment and blindness in an urban Indian population: the Singapore Indian Eye Study. *Ophthalmology*. 2011 Sep;118(9):1798–804.
85. Hayashi K, Shimada N, Moriyama M, Hayashi W, Tokoro T, Ohno-Matsui K. Two-year outcomes of intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization in Japanese patients with pathologic myopia. *Retina*. 2012 Apr;32(4):687–95.
86. Yoshida T, Ohno-Matsui K, Yasuzumi K, Kojima A, Shimada N, Futagami S, et al. Myopic choroidal neovascularization: a 10-year follow-up. *Ophthalmology*. 2003 Jul;110(7):1297–305.
87. Wong YL, Zhu X, Tham YC, Yam JCS, Zhang K, Sabanayagam C, et al. Prevalence and predictors of myopic macular degeneration among Asian adults: pooled analysis from the Asian Eye Epidemiology Consortium. *Br J Ophthalmol*. 2020 Sep 2;bjophthalmol-2020-316648.
88. Avila MP, Weiter JJ, Jalkh AE, Trempe CL, Pruett RC, Schepens CL. Natural history of choroidal neovascularization in degenerative myopia. *Ophthalmology*. 1984 Dec;91(12):1573–81.
89. Ohno-Matsui K, Yoshida T, Futagami S, Yasuzumi K, Shimada N, Kojima A, et al. Patchy atrophy and lacquer cracks predispose to the development of choroidal neovascularisation in pathological myopia. *Br J Ophthalmol*. 2003 May;87(5):570–3.
90. Moriyama M, Ohno-Matsui K, Shimada N, Hayashi K, Kojima A, Yoshida T, et al. Correlation between visual prognosis and fundus autofluorescence and optical coherence tomographic findings in highly myopic eyes with submacular hemorrhage and without choroidal neovascularization. *Retina*. 2011 Jan;31(1):74–80.
91. Grossniklaus HE, Green WR. Pathologic findings in pathologic myopia. *Retina*. 1992;12(2):127–33.
92. Grossniklaus HE, Green WR. Choroidal neovascularization. *American Journal of Ophthalmology*. 2004 Mar;137(3):496–503.
93. Grossniklaus HE, Miskala PH, Green WR, Bressler SB, Hawkins BS, Toth C, et al. Histopathologic and ultrastructural features of surgically excised subfoveal choroidal neovascular lesions: submacular surgery trials report no. 7. *Arch Ophthalmol*. 2005 Jul;123(7):914–21.
94. Grossniklaus HE, Martinez JA, Brown VB, Lambert HM, Sternberg PJ, Capone AJ, et al. Immunohistochemical and histochemical properties of surgically excised subretinal neovascular membranes in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 1992 Oct 15;114(4):464–72.
95. Grossniklaus HE, Hutchinson AK, Capone AJ, Woolfson J, Lambert HM. Clinicopathologic features of surgically excised choroidal neovascular membranes. *Ophthalmology*. 1994 Jun;101(6):1099–111.
96. Green WR, McDonnell PJ, Yeo JH. Pathologic features of senile macular degeneration. 1985. *Retina*. 2005 Aug;25(5 Suppl):615–27.
97. Green WR. Clinicopathologic studies of treated choroidal neovascular membranes. A review and report of two cases. *Retina*. 1991;11(3):328–56.
98. Green WR, Enger C. Age-related macular degeneration histopathologic studies: the 1992 Lorenz E. Zimmerman Lecture. 1992. *Retina*. 2005 Aug;25(5 Suppl):1519–35.
99. Gass JD. Biomicroscopic and histopathologic considerations regarding the feasibility of surgical excision of subfoveal neovascular membranes. *Am J Ophthalmol*. 1994 Sep 15;118(3):285–98.

100. Grossniklaus HE, Gass JD. Clinicopathologic correlations of surgically excised type 1 and type 2 submacular choroidal neovascular membranes. *Am J Ophthalmol.* 1998 Jul;126(1):59–69.
101. Gass JD. Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium. *Am J Ophthalmol.* 1967 Mar;63(3):Suppl:1-139.
102. Sarks SH. New vessel formation beneath the retinal pigment epithelium in senile eyes. *Br J Ophthalmol.* 1973 Dec;57(12):951–65.
103. Lopez PF, Sippy BD, Lambert HM, Thach AB, Hinton DR. Transdifferentiated retinal pigment epithelial cells are immunoreactive for vascular endothelial growth factor in surgically excised age-related macular degeneration-related choroidal neovascular membranes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1996 Apr;37(5):855–68.
104. Kvanta A, Algere PV, Berglin L, Seregard S. Subfoveal fibrovascular membranes in age-related macular degeneration express vascular endothelial growth factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1996 Aug;37(9):1929–34.
105. Bressler SB, Silva JC, Bressler NM, Alexander J, Green WR. Clinicopathologic correlation of occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. 1992. *Retina.* 2005 Aug;25(5 Suppl):827–32.
106. Lafaut BA, Bartz-Schmidt KU, Vanden Broecke C, Aisenbrey S, De Laey JJ, Heimann K. Clinicopathological correlation in exudative age related macular degeneration: histological differentiation between classic and occult choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol.* 2000 Mar;84(3):239–43.
107. Green WR, Key SN 3rd. Senile macular degeneration: a histopathologic study. 1977. *Retina.* 2005 Aug;25(5 Suppl):180–250; discussion 250-254.
108. Green WR, Gass JDM. Senile disciform degeneration of the macula: retinal arterialization of the fibrous plaque demonstrated clinically and histopathologically. 1971. *Retina.* 2005 Aug;25(5 Suppl):487–94.
109. Cheung CMG, Arnold JJ, Holz FG, Park KH, Lai TYY, Larsen M, et al. Myopic Choroidal Neovascularization: Review, Guidance, and Consensus Statement on Management. *Ophthalmology.* 2017 Nov;124(11):1690–711.
110. Neelam K, Cheung CMG, Ohno-Matsui K, Lai TYY, Wong TY. Choroidal neovascularization in pathological myopia. *Progress in Retinal and Eye Research.* 2012 Sep;31(5):495–525.
111. Levy JH, Pollock HM, Curtin BJ. The Fuchs' spot: an ophthalmoscopic and fluorescein angiographic study. *Ann Ophthalmol.* 1977 Nov;9(11):1433–43.
112. Fried M, Siebert A, Meyer-Schwickerath G, Wessing A. Natural History of Fuchs' Spot: A Long-Term Follow-Up Study. In: Fledelius HC, Alsbirk PH, Goldschmidt E, editors. Third International Conference on Myopia Copenhagen, August 24–27, 1980 [Internet]. Dordrecht: Springer Netherlands; 1981. p. 215–21. Available from: https://doi.org/10.1007/978-94-009-8662-6_31
113. Gutenberg-Gesundheitsstudie | ghs » Willkommen [Internet]. [cited 2020 Sep 21]. Available from: <http://www.gutenberg-gesundheitsstudie.de/ghs/willkommen.html>
114. Höhn R, Kottler U, Peto T, Blettner M, Münzel T, Blankenberg S, et al. The ophthalmic branch of the Gutenberg Health Study: study design, cohort profile and self-reported diseases. *PLoS One.* 2015;10(3):e0120476.
115. Ueda E, Yasuda M, Fujiwara K, Hashimoto S, Ohno-Matsui K, Hata J, et al. Five-Year Incidence of Myopic Maculopathy in a General Japanese Population: The Hisayama Study. *JAMA Ophthalmol.* 2020 Aug 1;138(8):887–93.
116. Xu L, Li Y, Wang S, Wang Y, Wang Y, Jonas JB. Characteristics of highly myopic eyes: the Beijing Eye Study. *Ophthalmology.* 2007 Jan;114(1):121–6.
117. Lin C, Li SM, Ohno-Matsui K, Wang BS, Fang YX, Cao K, et al. Five-year incidence and progression of myopic maculopathy in a rural Chinese adult population: the Handan Eye Study. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2018;38(3):337–45.

118. Wong YL, Ding Y, Sabanayagam C, Wong CW, Verkicharla P, Ohno-Matsui K, et al. Longitudinal Changes in Disc and Retinal Lesions Among Highly Myopic Adolescents in Singapore Over a 10-Year Period. *Eye Contact Lens*. 2018 Sep;44(5):286–91.
119. Wong YL, Sabanayagam C, Wong CW, Cheung YB, Man REK, Yeo ACH, et al. Six-Year Changes in Myopic Macular Degeneration in Adults of the Singapore Epidemiology of Eye Diseases Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2020 Apr 9;61(4):14.
120. Yan YN, Wang YX, Yang Y, Xu L, Xu J, Wang Q, et al. Ten-Year Progression of Myopic Maculopathy: The Beijing Eye Study 2001-2011. *Ophthalmology*. 2018 Aug;125(8):1253–63.
121. Coco-Martin RM, Belani-Raju M, de la Fuente-Gomez D, Sanabria MR, Fernández I. Progression of myopic maculopathy in a Caucasian cohort of highly myopic patients with long follow-up: a multistate analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2021 Jan;259(1):81–92.
122. Fang Y, Yokoi T, Nagaoka N, Shinohara K, Onishi Y, Ishida T, et al. Progression of Myopic Maculopathy during 18-Year Follow-up. *Ophthalmology*. 2018 Jun;125(6):863–77.
123. Li Z, Wang W, Liu R, Wang D, Zhang J, Xiao O, et al. Choroidal thickness predicts progression of myopic maculopathy in high myopes: a 2-year longitudinal study. *Br J Ophthalmol*. 2021 Dec;105(12):1744–50.
124. Jonas JB, Nagaoka N, Fang YX, Weber P, Ohno-Matsui K. Intraocular Pressure and Glaucomatous Optic Neuropathy in High Myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017 Nov 1;58(13):5897–906.
125. Zheng F, Wong CW, Sabanayagam C, Cheung YB, Matsumura S, Chua J, et al. Prevalence, risk factors and impact of posterior staphyloma diagnosed from wide-field optical coherence tomography in Singapore adults with high myopia. *Acta Ophthalmol*. 2021 Mar;99(2):e144–53.
126. Chen Q, He J, Hu G, Xu X, Lv H, Yin Y, et al. Morphological Characteristics and Risk Factors of Myopic Maculopathy in an Older High Myopia Population-Based on the New Classification System (ATN). *Am J Ophthalmol*. 2019 Dec;208:356–66.

Anmerkung

Ergebnisse dieser Dissertationsschrift wurden bereits im Journal ‚Ophthalmology‘ (Impact Factor 12,079 bzw. Habilitationswert A) veröffentlicht unter:

Hopf S, Heidt F, Korb CA, Schulz A, Münzel T, Wild PS, Beutel M, Schmidtman I, Lackner KJ, Pfeiffer N, Schuster AK. Five-year cumulative incidence and progression of myopic maculopathy in a German population. *Ophthalmology*. 2022 May;129(5):562-570.

Darüber wurde dem wissenschaftlichen Vorstand entsprechend Anzeige zur Veröffentlichung erstattet und auch im entsprechenden Paper darauf hingewiesen.

Danksagung

Tabellarischer Lebenslauf