

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde am Klinikum rechts der Isar

Beurteilung und Überwachung der Sehleistung von Patienten mit feuchter AMD unter Ranibizumab-Therapie mit dem Macular Mapping Test

Christian Klaus Horst Enders

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München
zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin (Dr. med.)

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. Dr. (Lond.) C.- P. Lohmann
2. Priv.-Doz. Dr. M. M. Maier

Die Dissertation wurde am 04.12.2012 bei der Technischen Universität München eingereicht und
durch die Fakultät für Medizin am 10.04.2013 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
Abkürzungsverzeichnis	3
1 Einleitung	4
2 Grundlagen	5
2.1 Anatomie des Auges	5
2.2 Die altersabhängige Makuladegeneration (AMD)	9
2.3 Diagnostik der AMD	11
2.4 Therapie der AMD	13
3 Fragestellung	16
4 Material und Methoden	17
4.1 Patienten	17
4.2 Messverfahren	18
4.3 Datenerhebung	24
4.4 Statistische Auswertung	25
5 Ergebnisse	26
5.1 Ausgangswerte	27
5.2 Veränderungen in der Gesamtgruppe	27
5.3 Vergleich der Ergebnisse der vorbehandelten Subgruppe und der nicht- vorbehandelten Subgruppe	39
5.4 Korrelationen	45
5.5 Probandenfehler und Nutzerfehler	48
6 Diskussion	52
7. Zusammenfassung	60
Literaturverzeichnis	61
Abbildungsverzeichnis	68

Abkürzungsverzeichnis

AMD – Altersabhängige Makuladegeneration

ARM – age-related maculopathy

CNV – Choroidale Neovaskularisationen

FLA – Fluoreszenzangiographie

MMT – Macular Mapping Test

MMTest – Macular Mapping Test

MW – Mittelwert

OCT – Optische Kohärenztomografie

PDT – Photodynamische Therapie

RPE – Retinales Pigmentepithel

SD – Standardabweichung

SD-OCT – Spektral-Domain-OCT

TD-OCT – Time-Domain-OCT

VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor

1 Einleitung

Die altersbedingte Makuladegeneration (AMD) ist in der westlichen Welt durch die gute medizinische Versorgung und das konsekutive Älterwerden der Bevölkerung der häufigste Grund für Erblindung im hohen Alter geworden. Von gesunden 70-jährigen werden ca. 20% in den folgenden fünf Jahren eine frühe Form der Makuladegeneration entwickeln [60, 62]. Leider steht keine kurative Therapie zu Verfügung; im Fall der exsudativen AMD kann aber ein Fortschreiten der Erkrankung mittels intravitrealen Injektionen mit Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)-Inhibitoren verhindert werden und in nahezu 30% der Fälle kann die Sehschärfe über 2 Jahre sogar verbessert werden [75]. Die Diagnostik der AMD stützt sich klassischerweise zunächst auf die Beobachtung der Sehkraft und regelmäßige funduskopische Kontrollen im höheren Alter, wobei aber die OCT zunehmend an Bedeutung gewinnt. Treten funduskopisch Veränderungen auf oder muss eine Anti-VEGF-Therapie initiiert werden, kann eine weitere Abklärung mit bildgebenden Verfahren erfolgen, wie mit der optischen Kohärenztomografie (OCT) oder der Fluoreszenz-Angiographie (FLA). Die Diagnostik durch einen funktionellen Test zu ergänzen hat sich jedoch nicht etabliert. Visus und Bildgebung korrelieren nicht immer in ihrer Schwere miteinander, funktionelle Tests könnten hier aber weitere diagnostische Abklärungsmöglichkeiten bieten [53] und geben die Beeinträchtigung des Patienten wieder. Die folgende Arbeit wird sich mit der Verwendung des Macular Mapping Tests (MMTest) in der Diagnostik der altersabhängigen Makuladegeneration befassen, einem funktionellen, subjektiven Test für die Funktion der Fovea und der parafovealen Bereiche der Retina [24].

2 Grundlagen

2.1 Anatomie des Auges

Um sich in ihrer Umwelt zu recht zu finden und um mit anderen Individuen Kontakt aufzunehmen, ist der Sehsinn für die meisten Menschen das wertvollste Instrument. Mit rund 80 % aller Sinneseindrücke ist das Auge somit das bedeutendste Sinnesorgan des Menschen. Um die entsprechende Leistung erbringen zu können, braucht dieses Sinnesorgan einen ganz besonderen Aufbau.

Der Augapfel wird von einem festen Bindegewebe, der Sklera umgeben. Darunter liegt die Choroidea, welche von der Choriokapillaris durchzogen wird. Die wichtigsten Bestandteile des optischen Apparates umfassen neben der Kornea, durch die das Licht in das Auge eintritt, die ringförmige Iris und die Linse. Die Iris dient als Blende zur Regulierung der einfallenden Lichtmenge; die Linse dient zur Fokussierung des Lichtes. Sie ist durch Akkomodation in der Lage, ihre Brechkraft zu verändern und somit die Bilder unterschiedlich weit entfernter Gegenstände scharf auf die Retina zu projizieren[37, 76]. Abbildung 1 zeigt schematisch die Anatomie des menschlichen Auges.

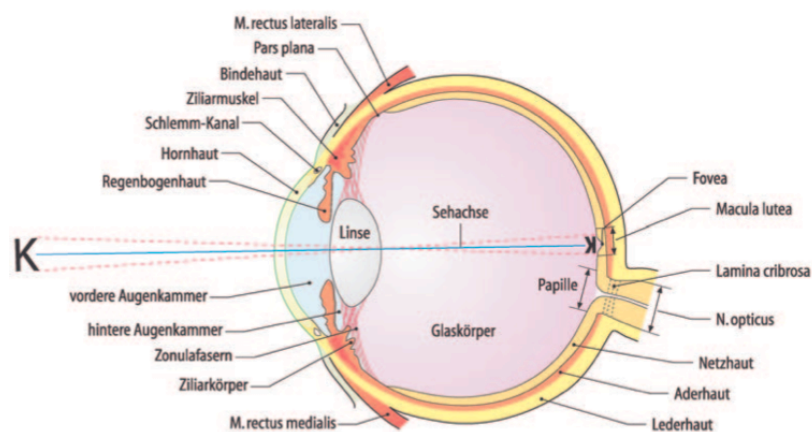


Abbildung 1 Anatomie des Auges [33]

Die Retina ist eine 0,1-0,5 mm dicke, transparente Struktur aus hochspezialisiertem Gewebe, das Lichtenergie absorbiert, in elektrische Signale umwandelt und über den Nervus Opticus zum Gehirn weiterleitet [76]. Dort werden die ankommenden Signale verarbeitet. Die Retina lässt sich im lichtmikroskopischen Präparat von innen nach außen in verschiedene Schichten unterteilen. Dabei muss das Licht zunächst die einzelnen Schichten der Retina durchdringen, bevor es auf die Photorezeptoren trifft. Und zwar in dieser Reihenfolge: Glaskörper – Nervenfaserschicht-Ganglienzellschicht-Innere plexiforme Schicht-innere Körnerschicht-äußere plexiforme Schicht-äußere Körnerschicht-Photorezeptorschicht-RPE-Choroidea-Sklera [10].

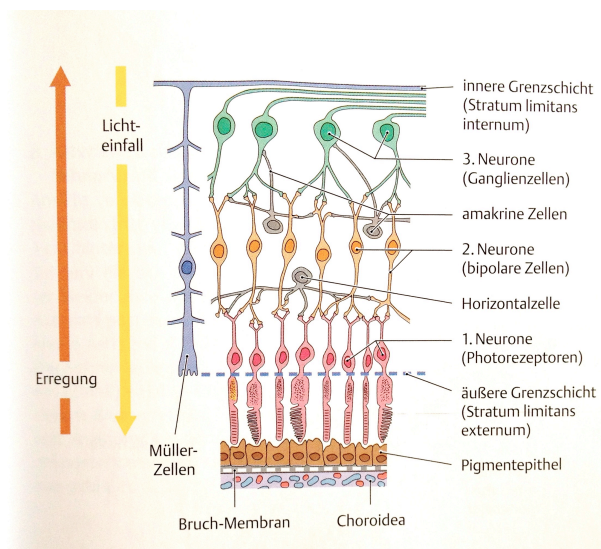


Abbildung 2 Aufbau der Retina [79]

Die Axone der Ganglienzellen in der Nervenfaserschicht bilden den Nervus Opticus (Sehnerv). An dessen Austrittspunkt aus dem Augapfel gibt es keine Photorezeptoren. Daraus resultiert an dieser Stelle ein blinder Fleck im Gesichtsfeld [33], der durch das jeweils andere Auge ausgeglichen wird. Die Zellkörper der Ganglienzellen befinden sich in der darunter liegenden Ganglienzellschicht: sie bilden das dritte Neuron der Sehbahn. Die Ganglienzellen erhalten ihre Informationen durch die Weiterleitung der elektrischen Signale über Synapsen in der inneren plexiformen Schicht.

In der inneren Körnerschicht finden sich vier verschiedene Zelltypen. Während die Bipolarzellen als zweites Neuron die Informationen auf die Ganglienzellen

weiterleiten, sorgen die Horizontal- und Amakrinzellen für die Querverbindungen zwischen den Neuronen [10].

Eine Art Grundgerüst der neuronalen Retina bilden die sogenannten Müller-Zellen. Diese Gliazellen durchziehen den gesamten neuronalen Bereich, deren Ausläufer die gesamte Netzhaut „stützen“ [76]. Sie versorgen außerdem die inneren Segmente der Photorezeptoren und spielen eine Rolle bei der Ausbildung synaptischer Verbindungen [74]. Die Zellen der inneren Körnerschicht erhalten ihre Informationen aus den Synapsen in der äußeren plexiformen Schicht.

Die äußere Körnerschicht enthält die Zellkörper der Photorezeptoren. Die vorwiegend in der Peripherie liegenden ca. 125 Millionen Stäbchen vermitteln das Dämmerungs- und Bewegungssehen, die etwa 6 Millionen Zapfen, die vorwiegend in der zentralen Retina vorliegen, sind auf das Hell- und Farbsehen spezialisiert [33].

Die Photorezeptorschicht selbst lässt sich in ein Innen- und Außensegment unterteilen. Das Innensegment ist das stoffwechselreiche Kompartiment der Photorezeptoren. Es enthält Mitochondrien und endoplasmatisches Retikulum. Hier erfolgen unter anderem die Proteinbiosynthese und weitere Stoffwechselaktivitäten. Getrennt werden die inneren von den äußeren Segmenten durch ein schmales Verbindungscilium, durch welches alle Stoffe für das Außensegment aktiv transportiert werden müssen [10]. Die äußeren Segmente der Photorezeptoren bilden das erste Neuron der Sehbahn. Sie sind aus gestapelten Membranscheibchen aufgebaut. In diesen Membranstrukturen sind die Photopigmente eingebettet, welche aus dem lichtabsorbierenden Pigmentmolekül Retinal und dem assoziierten Membranprotein Opsin bestehen. Das auf die Netzhaut fallende Licht löst in den Photorezeptoren chemische Reaktionen aus, wobei die Umwandlung des 11-cis-Isomers des Retinals in die all-trans-Form zu einem elektrischen Impuls führt, der vom Axon der Photorezeptorzelle weitergeleitet wird. Bereits in der Netzhaut beginnt eine Vorverarbeitung der Impulse durch Amakrine, Bipolar- und Horizontalzellen, bevor die Ganglienzellen die Impulse an das Gehirn weitergeben. Die hierbei anfallenden Membranscheibchen besitzen nur eine begrenzte Lebensdauer, werden kontinuierlich erneuert und vom retinalen Pigmentepithel (RPE)

phagozytiert. So wird das äußere Segment eines Stäbchens innerhalb von ca. 8-14 Tagen, das eines Zapfens innerhalb eines Jahres vollständig ersetzt [76].

Das RPE erfüllt neben der Phagozytose der sich erneuernden Photorezeptor-Außensegmente eine Reihe von Funktionen, von denen die wichtigsten das Recycling von Vitamin A, die Aufrechterhaltung der äußeren Blut-Retina-Schranke für den Nährstofftransport in die äußeren Retinaschichten, die Absorption von Streulicht und der Wärmeaustausch mit der Aderhaut sind [6]. Abbildung 3 zeigt den Aufbau des RPE.

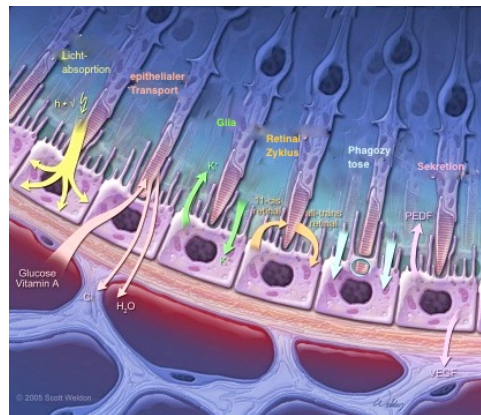


Abbildung 3 Aufbau des retinalen Pigmentepithels [5]

Die apikale Zellmembran der Pigmentepithelzellen besitzt zahlreiche Einfaltungen, in die die Außensegmente der Photorezeptoren eingebettet sind.

Dadurch wird sowohl die oben beschriebene funktionelle Koppelung zwischen Pigmentepithelzellen und Photorezeptoren, als auch eine mechanische Verbindung dieser nicht miteinander verwachsenen Schichten erreicht. Benachbarte Pigmentepithelzellen werden durch Zonulae occludentes miteinander verbunden. Diese sind das morphologische Korrelat der äußeren Blut-Hirn-Schranke, die nur niedermolekulare Substanzen – wie Nährstoffe – von der Aderhaut in die Netzhaut passieren lässt [76].

Den optischen Mittelpunkt der Netzhaut bildet die flachovale, ca. 2,5 mm breite Makula lutea. Ihre gelbe Farbe erhält die Makula durch das Karotinoid Xantophyll. In ihrem Zentrum liegt die 1,5 mm große, Fovea centralis. Die Fovea centralis ist frei von Stäbchen. Sie hat jedoch eine sehr hohe Zapfendichte von 150.000 pro mm² und eine Eins-zu-Eins-Verschaltung zwischen Zapfen und nachfolgenden Neuronen [12].

Die Foveola ist eine zentrale Einsenkung der Fovea centralis mit einem Durchmesser von ca. 0,35 mm. Sie unterscheidet sich durch besondere Eigenschaften von der übrigen Retina. Die inneren Netzhautschichten sind hier so stark ausgedünnt, dass die Zapfen quasi direkt unter der Netzhautoberfläche liegen [76] und deshalb das Licht direkt ohne dazwischen liegende Schichten empfangen können [10]. Darüber hinaus finden sich hier fast nur Gliazellen und Ganglienzellen. Die äußere plexiforme Schicht besitzt an dieser Stelle einen schrägen, von der Foveamitte nach außen weisenden Verlauf. Eine Nervenfaserschicht zeigt sich histologisch erst außerhalb der Fovea [76]. Dazu kommt, dass die Zapfen der Fovea centralis schlanker geformt sind, als an den anderen Stellen der Netzhaut [10]. Durch diese Besonderheiten besitzt die Foveola das größte Auflösungsvermögen der gesamten Netzhaut. Diese wird beispielsweise beim Lesen, Erkennen von Gesichtern oder zum Autofahren benötigt. Der umliegende, wesentlich größere Teil der Netzhaut dient vor allem der Erkennung von Bewegungen und der Umfelderkennung.

2.2 Die altersabhängige Makuladegeneration (AMD)

Die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) ist eine degenerative Krankheit der zentralen Netzhaut, welche vor allem zu einem zentralen Visusverlust führt. Auch wenn der Visusverlust in fortgeschrittenen Stadien der AMD durch den Untergang von Photorezeptoren hervorgerufen wird, liegt die primäre Ursache in einer Störung des retinalen Pigmentepithels (RPE) und der Bruch-Membran. Wie oben beschrieben besitzt das RPE eine Reihe von Funktionen, die für eine normale Funktion der Photorezeptoren von essentieller Bedeutung sind. Kann das RPE diese nicht mehr vollständig wahrnehmen, kommt es zu sekundären Prozessen, wie choroidalen Neovaskularisationen (CNV), Abhebung des RPE oder geographischer Atrophie, die für die starke Sehinderung verantwortlich sind [38]. Dieser Vorgang wird in Abbildung 4 skizziert.

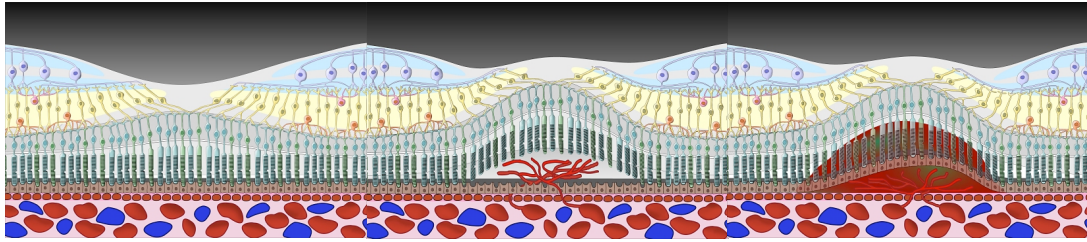


Abbildung 4 normale Netzhaut - Neovaskularisation bei feuchter AMD - okkulte Blutung [45]

Das RPE besteht aus einer einlagigen Zellschicht streng polarisierter hexagonaler postmitotischer Zellen, die nach innen der Bruch-Membran anliegen und nach außen mit ihren Mikrovilli mit den Photorezeptoraußensegmenten in Verbindung stehen. Sie stellen im Körper einzigartige professionelle Phagozyten dar, die in ihren Lysosomen mehrere tausend verbrauchter Membranscheibchen abbauen, die von den Photorezeptoren kontinuierlich abgeschieden werden [38]. Am Abbau in den Lysosomen sind ca. 40 Enzyme beteiligt. Es bleiben jedoch auch Reste zurück, die nicht mehr abgebaut werden. Im Laufe des Lebens sammelt sich immer mehr Lipofuszin in den Zellen an; im Alter von 40 Jahren sind ca. 8% und im Alter von 80 Jahren bis zu 19% des zytoplasmatischen Raumes mit diesen Granula ausgefüllt [29]. Es gibt mehrere Faktoren, die eine Beteiligung des Lipofuszins an der Pathogenese der AMD wahrscheinlich machen. Hier sei lediglich angemerkt, dass bei Augen mit früher AMD beobachtet wurde, dass im Bereich erhöhter Lipofuszinansammlungen im Verlauf eine Atrophie des RPE auftreten kann [39]. Aufgrund der hohen Stoffwechsellleistung und der hohen Exposition durch Licht werden auch oxidative Pathomechanismen für die Entstehung der AMD mit verantwortlich gemacht. RPE-Zellen sind postmitotische Zellen und können sich nicht mehr teilen, bei Zelluntergang übernehmen die benachbarten Zellen die Versorgung der Photorezeptoren. Dies hat zur Folge, dass im Alter immer weniger Zellen die metabolische Belastung übernehmen müssen, was Störungen bei der Bewältigung der normalen Aufgaben begünstigen könnte [38]. Über die Jahre verdickt auch die Bruch-Membran zunehmend. Dies geschieht durch Einlagerung von Lipiden, Glykoproteinen und Proteinen, was zu einer erschwerten Diffusion führt und somit die Entstehung von Drusen begünstigt [67]. Es kann zudem ein verringerter retinaler Blutfluss nachgewiesen werden. Es konnten auch genetische Polymorphismen identifiziert werden, welche für mehr als die Hälfte

der Fälle von AMD verantwortlich gemacht werden könnten, zum Beispiel das CFH-Gen. [49]

Die Prävalenz der AMD steigt mit dem Alter stark an. So liegt die Prävalenz in der Gruppe der 55- bis 64-jährigen bei 0,2%, bei den 65- bis 74-jährigen bei 0,9%, bei den 75- bis 84-jährigen aber bei 4,6% und bei den >84-jährigen bei 13,1%[82]. Als Folge der AMD treten neben den Sehbeschwerden auch weitere Krankheitsbilder auf. Ivers et al. zeigten ein erhöhtes Sturzrisiko für AMD-Patienten, Pauleikhoff und Augustin konnten zeigen, dass Depressionen bei AMD-Patienten ebenfalls häufiger auftreten. [6, 40, 68]

2.3 Diagnostik der AMD

Die frühe Form der AMD zeigt oft keine Symptome. Patienten mit trockener AMD können den allmählichen Visusverlust auf einem oder beiden Augen beklagen. Dies wird erstmals oft durch Schwierigkeiten beim Lesen, Skotome oder das angewiesen sein auf helleres Licht oder Vergrößerungshilfen bemerkt [71]. Die feuchte AMD kann sich durch akut auftretendes Verzerrtsehen oder durch zentralen Visusverlust als Folge einer subretinalen Einblutung oder Flüssigkeitsansammlung darstellen. Die Symptome einer feuchten AMD erscheinen gewöhnlich in einem Auge, die Krankheit ist jedoch häufig in beiden Augen vorhanden. Sobald ein Auge eine AMD entwickelt hat, liegt das Risiko, innerhalb der nächsten 5 Jahre auch im anderen Auge eine AMD zu entwickeln bei 40% [48]. Die Verzerrung gerader Linien ist eines der frühestens Anzeichen der feuchten AMD. Die Patienten können Ecken (beispielsweise von Türen oder Fenstern) als rund oder verzerrt wahrnehmen. Die Verzerrung von geraden Linien kann durch den Amsler-Test erfasst werden (siehe Teil Material und Methoden). Die meisten Patienten mit fortgeschrittener AMD werden zwar nicht vollkommen blind, jedoch führt der signifikante Visus-Verlust bei über einem Drittel der Patienten zu Behinderung und Depression [41].

Die Diagnose der AMD ist eine klinische Diagnose, welche auf den charakteristischen Befunden bei der Spaltlampenuntersuchung bei erweitertem

Auge basiert. Bei der trockenen AMD sind Drusen erkennbar. Runde oder ovale Stellen mit geografischer Atrophie der Retina können durch fehlende Pigmentation erkennbar sein. Eine vermehrte Pigmentation kann bei „RPE pigmentary mottling“ erkennbar sein. Bei feuchter AMD können sich subretinale Flüssigkeit oder Einblutungen zeigen. Eine Neovaskularisation stellt sich als grau-gelbe Farbveränderung der Makula dar. Subretinale Einblutungen oder eine graue subretinale Membran sind ein starker Hinweis auf eine subretinale, choroidale Membran. Diese Patienten benötigen ein Fluoreszenz-Angiogramm (FLA) um die neovaskuläre Membran zu charakterisieren und eine optische Kohärenz-Tomografie (OCT) um das Auftreten eines retinalen Ödems oder subretinaler Flüssigkeit zu erkennen. Die FLA dient der Diagnostik bei Gefäßerkrankungen des Auges. Nach intravenöser Bolus-Injektion eines fluoreszierenden Farbstoffes strömt dieser in die Gefäße des Auges ein, in die Choroideagefäße früher als in die Retinagefäße, da die Choroidea stärker durchblutet ist. Der Zeitablauf des Einstroms und die Verteilung des Farbstoffes in den Retina- und Choroideagefäßen lässt sich mittels einer Funduskamera mit speziellen Farbfiltern darstellen und dokumentieren. Als Farbstoff wird Fluoreszein in 10% Lösung genutzt. Bei Defekten des Pigmentepithels oder einer CNV tritt das Fluoreszein aus den Gefäßen ins Gewebe [33]. Abbildung 5 zeigt das Ergebnis einer FLA-Untersuchung bei einem Patienten mit feuchter AMD mit Drusen.

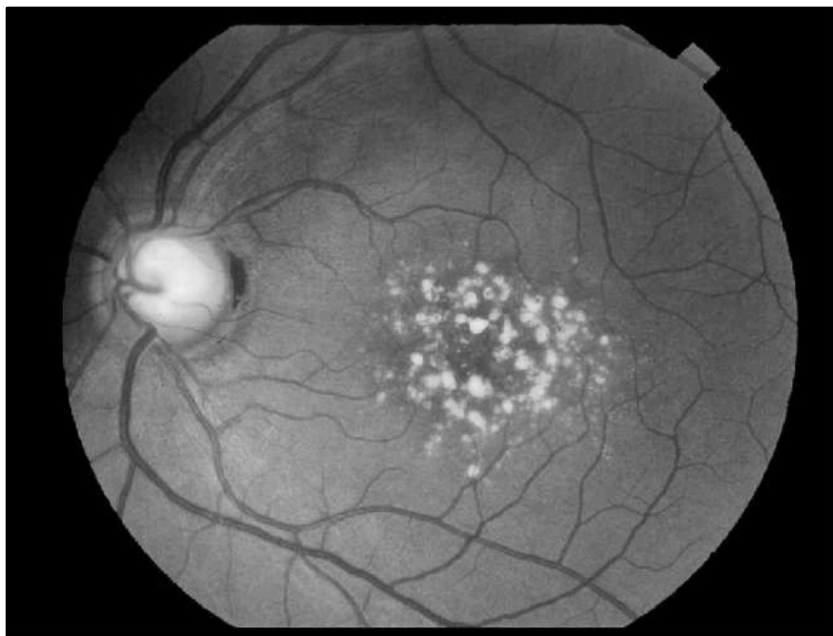


Abbildung 5 Ergebnis einer FLA-Untersuchung - mit Drusen [Augenklinik rechts der Isar]

Mithilfe der optischen Kohärenztomographie (OCT) kann ein optischer Schnitt durch die Netzhaut gelegt werden. Damit können nicht-invasiv mikroskopische Strukturen beurteilt werden [33]. (Weitere Erläuterungen zur OCT unter Abschnitt 3.2.2)

2.4 Therapie der AMD

Die trockene Form der AMD schreitet typischerweise langsam über Jahre fort und ist weniger bedrohlich für die Sehfähigkeit als die feuchte AMD. Zigarettenrauchen kann das Risiko des Fortschreitens der AMD erhöhen. Deshalb sollten AMD-Patienten dazu angehalten werden, das Rauchen aufzugeben. Es gibt derzeit keine effektive Behandlung für die trockene AMD [3]. Jedoch kann die Gabe von Antioxidantien und Zink in einem Teil der Fälle das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamen [1]. Die Wirkung von Lutein, Zeaxanthin und Omega-3-ungesättigten Fettsäuren wird derzeit noch untersucht [17]. Einige Studien haben die Wirksamkeit der Laser-Therapie als Vorsorge gegen das Fortschreiten der Erkrankung bei Patienten mit Hoch-Risiko-Drusen untersucht. Ein systematisches Review von neun randomisierten Studien hat jedoch ergeben, dass die Laser-Photokoagulation der Drusen das Risiko einer choroidalen Revaskularisation, geografischen Atrophie oder des Verlusts des Scharfsehens nicht mindert [66]. Potentielle neue Behandlungsmöglichkeiten sind topische antioxidative Augentropfen, die Implantation eingekapselter humaner CNTF-Zellen und Fetal-Zell-Transplantation [72, 80, 83].

Die Methode der ersten Wahl zur Behandlung der feuchten AMD ist die intravitreale Gabe von Vascular Endothelial Growth Factor-(VEGF)Inhibitoren [58]. VEGF spielt eine zentrale Rolle in der Entstehung von Neovaskularisation. Mehrere Anti-VEGF-Moleküle wurden entwickelt. Der Wirkstoff Ranibizumab (Lucentis®) ist ein rekombinanter, humanisierter, monoklonaler Antikörper spezifisch für VEGF [86]. Die MARINA-Studie ergab, dass mit Ranibizumab behandelte Patienten weniger Visus verloren bzw. mehr gewannen.[75] Auch

über 2 Jahre konnte der Benefit erhalten werden. Dies wurde durch verringerte Fibrose im OCT und verringerte Leakage in der FLA bestätigt [43]. Auch die ANCHOR-Studie zeigte die positiven Wirkungen von VEGF-Inhibitoren. Sie verglich Ranibizumab mit der photodynamischen Therapie (PDT) mit Verteporfin [14]. Als Einschlusskriterien für eine Anti-VEGF-Therapie eignen sich alle Formen einer feuchten AMD, sofern sie einen Ausgangsvisus von mehr als 0,05 besitzen. In der Regel werden heute zunächst 3 konsekutive Spritzen in einem Abstand von je 4 Wochen (Up-Loading-Phase) gegeben, danach folgen weitere Injektionen bei erneutem Visusabfall um eine Zeile oder bei Anzeichen einer Progression der Erkrankung [58]. Für die sachgerechte Nachbeobachtung nach intravitrealer Gabe von VEGF-Hemmern werden häufige und langfristige Kontrollen empfohlen. Bei subjektiv bemerkter Änderung des Sehvermögens soll eine sofortige Kontrolle erfolgen [22]. Weitere VEGF-Hemmer sind Bevacizumab (Avastin®) , Pegaptanib (Macugen®) und Aflibercept(Trap-Eye®). Dabei wird Bevacizumab nur im Off-label-use bei der AMD angewandt. Die Ergebnisse der Vergleichs-Studie CATT von Ranibizumab und Bevacizumab zeigten keinen Unterschied bezüglich der Wirksamkeit der beiden Wirkstoffe [28]. Abbildung 6 zeigt die intravitreale Injektion von Lucentis® in den Glaskörper.



Abbildung 6 Applikation eine VEGF-Hemmers [65]

Die photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin kann das Fortschreiten der feuchten AMD ebenfalls ein wenig vermindern [11, 63, 89]. Sie war lange das einzig zugelassene Behandlungsverfahren für die feuchte AMD. Bei der PDT wird dem Patienten ein Photosensibilisator (bei der AMD: Verteporfin) verabreicht, der sich selektiv im neovaskulären Gewebe anreichert. Daraufhin wird durch die

Pupille hindurch mit Licht geeigneter Wellenlänge der erkrankte Bereich und der umgebende gesunde Bereich bestrahlt. Dadurch werden Substanzen erzeugt, die für die neovaskulären Strukturen toxisch sind und diese verschließen. Auch Kombinationstherapien von PDT mit VEGF-Hemmer werden erprobt [18, 44, 52]. Bei der feuchten AMD wird auch die Einnahme von Antioxidativa und Zink empfohlen. Außerdem zeigte die Behandlung mit dem Glucocorticoid Triamcinolon mindestens kurzzeitige Verbesserungen [42]. Weitere mögliche Therapieformen, die aber ihre Wirksamkeit bisher nicht unter Beweis stellen konnten oder mit zu hohen Nebenwirkungen behaftet sind, sind die thermale Laser-Photokoagulation, chirurgische Intervention und die Strahlentherapie.

Potentielle neue Behandlungsmöglichkeiten sind das topisch als Augentropfen angewendete Pazopanib, subkonjunktivale Injektion eines antiproliferativen Polyamin-Analogons sowie verschiedene Kombinationen von PDT und anti-VEGF-Therapie [4, 16, 20, 84].

3 Fragestellung

Bei der Diagnostik der AMD wird bislang das Hauptaugenmerk auf den Bereich der Fovea gelegt. Visus-Messungen und Pelli-Robson-Tafel beispielsweise lassen dabei den parafovealen Bereich außer Acht. Der Macular Mapping Test dagegen kann sowohl den fovealen als auch den parafovealen Bereich der Retina untersuchen.

Ziel dieser Arbeit ist, die Frage zu klären, ob der MMTTest geeignet ist, Veränderungen der Sehleistung nach Ranibizumab-Therapie zu entdecken. Ebenso soll diese Methode mit den gebräuchlichen Tests wie Visus-Bestimmung, Pelli-Robson-Tafel und OCT verglichen werden. Konkret sollen hierfür die folgenden Fragen beantwortet werden:

- Verändert sich der parafoveale Bereich der Retina unter Anti-VEGF-Therapie?
- Liefert der MMTTest Informationen, welche zusätzlich für die Beurteilung des Therapieerfolgs herangezogen werden können?
- Kann der MMTTest die Veränderungen durch Anti-VEGF-Therapie besser und früher feststellen als herkömmliche Tests?
- Liefert der MMTTest Informationen, welche für die Vorhersage des Therapieerfolgs herangezogen werden können?

4 Material und Methoden

4.1 Patienten

Alle Patienten erhielten standardisierte intravitreale Injektionen mit Ranibizumab (Lucentis®; Novartis, Basel, Schweiz) zu Behandlungsbeginn und regelmäßig nach einem Monat und nach dem zweiten Monat. Unter sterilen Bedingungen wurden 0,05 ml (entsprechend 0,5 mg,) Ranibizumab intravitreal injiziert. Die Injektion erfolgte unter Oberflächenanästhesie durch 2% Oxybuprocain und Desinfektion durch 5% Povidon-Iod. Postoperativ verabreichten sich die Patienten für 1 Woche Gentamicin-Tropfen.

Es wurden insgesamt 43 Patienten in die Studie eingeschlossen. Dabei wurde von jedem Patienten nur ein Auge einbezogen. Die Einschlusskriterien waren eine angiografisch nachgewiesene okkulte oder klassische CNV bei exsudativer AMD und ein Ausgangsvisus $\geq 0,05$ (dezimal).

Das mittlere Alter betrug 77,8 Jahre mit einer Standardabweichung von 7,97 Jahren. Alle Patienten wurden von einem Augenarzt untersucht. Kein Patient zeigte Anzeichen für Veränderungen in der Sehbahn. 23 der 43 Patienten hatten schon eine Katarakt-OP mit Implantation einer Intraocular-Linse in dem untersuchten Auge hinter sich; dies entspricht 53% . 18 der 43 Patienten hatten schon zu einem früheren Zeitpunkt mindestens eine anti-VEGF-Injektion mit Ranibizumab (Lucentis®) oder Bevacizumab (Avastin®) erhalten; dies entspricht 42%. 28 Patienten (65%) waren Frauen und 15 Patienten (35%) waren Männer.

Neben der Gesamtgruppe wurden auch die Subgruppen "vorbehandelte Patienten" (n=18) und "native Patienten" (n=25) gebildet, je nachdem ob sie zu einem früheren Zeitpunkt bereits eine anti-VEGF-Behandlung erhalten hatten oder nicht.

Die Patienten wurden je viermal mit dem MMTTest getestet. Einmal mit 100% Kontrast und 10% Kontrast direkt vor der ersten Injektion. 4 Wochen nach der

dritten Injektion wurde jeder Patient noch einmal mit 100% Kontrast und 10% Kontrast getestet.

Die statische foveale Kontrastsensitivität wurde zu den gleichen Zeitpunkten mit Hilfe einer Pelli-Robson-Tafel gemessen. Der Nahvisus wurde ebenfalls zu den gleichen Zeitpunkten anhand von Leseproben gemessen. Die Daten des Fernvisus als bestkorrigierte Sehschärfe auf 5m und die OCT-Daten wurden ebenfalls zeitnah präoperativ und ca. 1 Monat nach der dritten Injektion ermittelt.

4.2 Messverfahren

4.2.1 Pelli-Robson-Tafel

Die Pelli-Robson-Tafel, erstmals beschrieben von Pelli et al. [69] ist eine große Wandtafel von 59 cm Breite und 84 cm Höhe. Die Tafel steht in einem Meter Entfernung zum Patienten. Sie zeigt 16 Triplets an Buchstaben in 8 Reihen zu je zwei Triplets. Die drei Buchstaben innerhalb eines Triplets haben den gleichen Kontrast. Von Triplet zu Triplet nimmt der Kontrast um den Faktor $1/\sqrt{2}$ ab. Der Patient beginnt links oben monokulär zu lesen und liest wie gewöhnlich von links nach rechts, von oben nach unten. Das letzte Triplet, von welchem mindestens zwei der drei Buchstaben gelesen werden konnten, wird genutzt um es in einen Score umzuwandeln. Dabei ist jedem Triplet mit unterschiedlichem Kontrast eine logarithmische Zahl zugeordnet. Mit dem von Pelli und Robson ermittelten Schlüssel ist eine einfache Bestimmung der Kontrastsensitivität möglich [69]. Abbildung 7 zeigt das Beispiel einer Pelli-Robson-Tafel.



Abbildung 7 Pelli-Robson Tafel [85]

4.2.2 Optische Kohärenztomografie

Die optische Kohärenztomographie (OCT) ist ein Untersuchungsverfahren, bei welchem Licht geringer Kohärenzlänge (830nm) mit Hilfe eines Interferometers zur Entfernungsmessung reflektierender Materialien eingesetzt wird. Dabei hat es eine relativ hohe Eindringtiefe (1-3mm) bei gleichzeitig hoher axialer Auflösung (0,5-15 μm). Die etwas ältere Technologie ist die Time-Domain-OCT (TD-OCT), welche einen beweglichen Referenzarm benötigt und deshalb nicht so hohe Auflösungen ermöglicht wie die neuere SD-OCT. Die Spektral-OCT (SD-OCT)-Technik ermöglicht die Aufnahme von 25.000–100.000 A-Scans/s. Die axiale Auflösung der A-Scans eines OCT ist von der Bandbreite der »Low-coherence«-Lichtquelle abhängig. Die meisten kommerziellen OCT-Systeme verwenden eine superlumineszente Diode mit einer Bandbreite von etwa 20 nm. Dieses ergibt eine axiale Auflösung von 5–10 μm . Die transversale Auflösung eines OCT Bildes ist durch die Optik des Auges, die niedrige numerische Apertur des Beleuchtungsstrahls und die Zahl der A-Scans, die zur Rekonstruktion eines B-Scans verwendet werden, begrenzt. Die Penetration des Laserlichts durch das retinale Gewebe limitiert die Bildtiefe. Kommerzielle OCT-Systeme verwenden Lichtquellen mit einer Wellenlänge zwischen 800–900 nm, was eine gute Darstellung der Retina, aber begrenzte Abbildung der Chorioidea erlaubt. Zur besseren Darstellung der Chorioidea können Wellenlängen über 1000 nm verwendet werden [88].

Der große Vorteil der OCT ist die Möglichkeit der Darstellung mikroskopischer Bilder in vivo, da sich mit diesem nicht-invasiven Verfahren oberflächliche Membranen und ihre Verbindungen zum Glaskörper, intraretinale Veränderungen (Zysten, Ödeme), sowie Abhebung der sensorischen Netzhaut oder des Pigmentepithels bis hin zu subretinalen Neovaskularisationen der Aderhaut präzise darstellen lassen [33]. Für diese Studie wurden horizontal-lineare SD-OCT-Bilder angefertigt mit einem hoch auflösendem HRA II Spectralis OCT (Heidelberg Engineering, Software Version 1.6.2.0). Messungen der zentralen Netzhaut-Dicke zwischen innerer Grenzmembran und Bruchmembran wurden an je 3 Punkten vorgenommen: foveal, 0,5mm und 1,5 mm parafoveal.

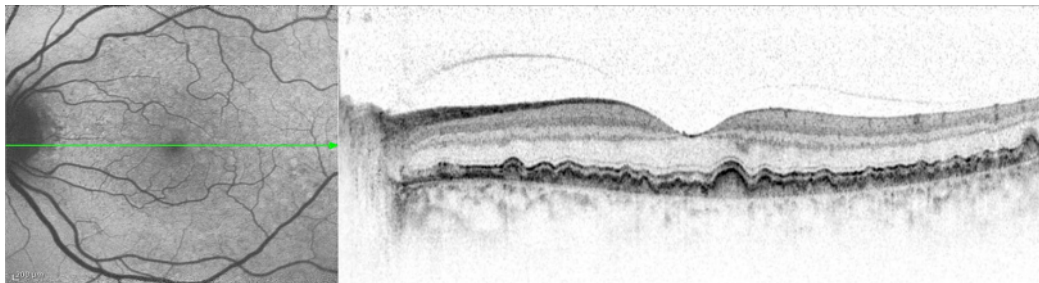


Abbildung 8 Darstellung der Retina im OCT - mit Drusen [27]

4.2.3 Prüfung der Sehschärfe

Die Prüfung der Sehschärfe für den Fernvisus in 5 m Entfernung erfolgte durch ärztliche Mitarbeiter des Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde am Klinikum rechts der Isar und wurde als bestkorrigierter Dezimalvisus angegeben.

Die Prüfung der Sehschärfe für den Nahvisus erfolgte analog dem Fernvisus durch eine OCULUS Test-Tafel bei 40 cm Abstand (Landolt Ringe, Nr. 47170).

4.2.4 Amsler-Test

Bei einem Teil der Patienten wurde der Amsler-Test durchgeführt. Dieser auch vom Patienten selbst durchführbare Test dient der Erkennung einer AMD. Der Patient sieht dabei mit einem Auge auf ein Gitter in 40 cm Entfernung, welches in der Mitte einen schwarzen Punkt hat. Der Test ist positiv, wenn sich die Linien

dem Patienten wellenartig oder verzerrt darstellen oder sich Skotome darstellen [15].

Die Abbildung 9 zeigt den Amsler-Tests, wie ihn ein gesunder Patient wahrnimmt.

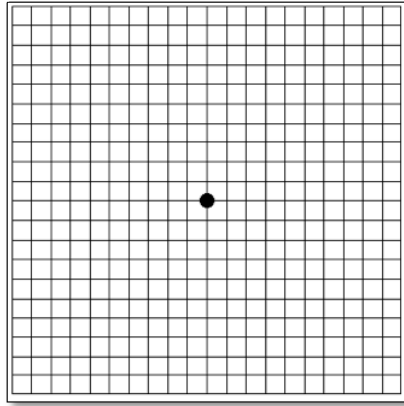


Abbildung 9 Amsler-Test normal [19]

Abbildung 10 zeigt den Amsler-Test, wie ihn ein Patient mit Makuladegeneration typischerweise wahrnimmt.

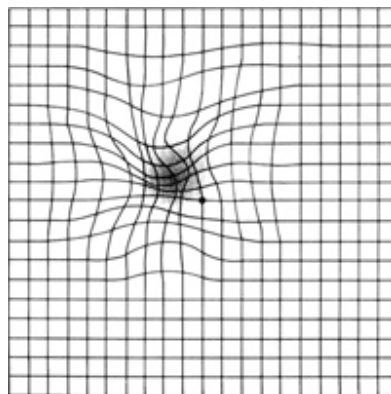


Abbildung 10 Amsler-Test pathologisch [64]

4.2.5 AMD-Diagnostik mit dem Macular Mapping Test

Der Macular Mapping Test (MMTest) wurde am Smith-Kettlewell Eye Research Institute in San Francisco von Dr. rer. nat. Manfred MacKeben und Dr. med August Colenbrander entwickelt. Der MMTest kombiniert die Prüfung des Visus, des Kontrastsehens und des Gesichtsfelds und misst so das verbleibende

Sehvermögen bei Patienten mit Schädigungen des makulären Sehens, auch mit dem Ziel, intakte Stellen der Netzhaut zu finden, die zum exzentrischen Fixieren geeignet sind. Darüber hinaus kann er auch zur Früherkennung von ersten Krankheitsanzeichen dienen, die dem Patienten nicht bewusst sind, da die Fovea nicht betroffen ist.

Der Test wird von einem Programm gesteuert, das auf jedem Computer unter Microsoft Windows installiert werden kann. Während des Tests sitzt der Patient entspannt vor einem Monitor, während der Kopf auf einer Kinnstütze ruht. Der Abstand der Augen zum Bildschirm beträgt 63 cm. 33 Orte im Gesichtsfeld werden nacheinander durch kurzes Erscheinen von Reizen, in diesem Fall Buchstaben, getestet. Abgesehen vom Zentrum, der Fovea, liegen jeweils 8 Testorte auf vier konzentrischen Ringen bei 2, 4, 6 und 8 Grad Exzentrizität. Die Reizgrößen nehmen mit wachsender Exzentrizität linear zu.

Der Patient lenkt den Blick auf den wahrgenommenen Mittelpunkt des speziellen Hintergrundmusters, welches wie ein Wagenrad mit 8 Speichen aussieht. Dies hilft der Stabilisierung der Fixation, die bei Patienten mit fovealem Sehverlust oft unruhig ist. Liegt ein absolutes Zentralskotom vor, dann wird der Patient dazu angeregt den Blick so zu richten, dass das Skotom das Zentrum der Abbildungsfläche bedeckt. Die Speichen des Wagenrades bieten dem Patienten trotz des Zentralskotoms periphere Reize an, die darauf aufmerksam machen, wenn sich das Auge bewegt hat und der Blick nicht mehr zentriert ist. Wenn der Untersucher eine Taste drückt, erscheint für 250ms ein Reiz in Form eines Optotyps an einer vom Patienten nicht vorherzusehenden Stelle. Dieser Vorgang wird in Abbildung 11 dargestellt.

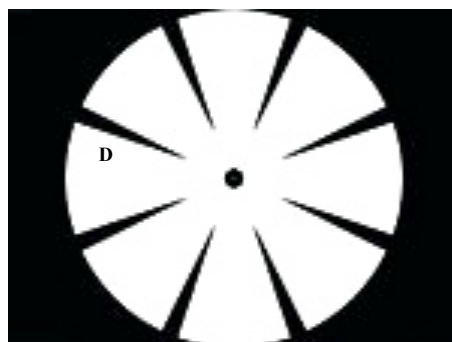


Abbildung 11 Testfeld des MMTests [26]

Der Patient ist aufgefordert zu sagen, welcher Reiz (also z.B. der Buchstabe "D") gesehen wurde. Als Optotypen können neben Buchstaben auch das Landolt C und das Snellen E benutzt werden. Der Untersucher gibt die Antwort auf der Tastatur ein und der Computer bewertet und speichert die Ergebnisse. Ist die Antwort korrekt, dann wird ein ganzes Punkt angerechnet und im Ergebnis-Screen ein weißes Rechteck angezeigt. Ist die Antwort nicht richtig, erhält der Patient für diesen Reizort nur einen halben Punkt bzw. ein schwarz-weißes Rechteck im Ergebnis-Screen und wenn der Reiz gar nicht gesehen wurde, gar keinen Punkt bzw. ein schwarzes Quadrat. Die Gesamtzahl der erworbenen Punkte wird am Ende als „field score“ automatisch angezeigt, wie in Abbildung 12 dargestellt. Ein Testlauf dauert etwas über drei Minuten [54].

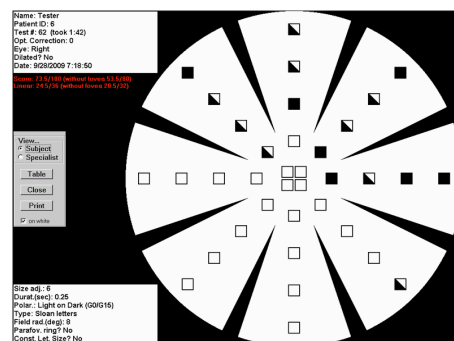


Abbildung 12 Ergebnis-Screen des MMTests (Beispiel) [55]

Der Testaufbau in diesem Fall stellte sich wie folgt dar: ein PC Monitor stand in 63 cm Abstand zu einer höhenverstellbaren Kinnstütze, welche am Rand des Tisches befestigt war. Der Patient legte nun seinen Kopf auf die Kinnstütze, so dass die Sehachse durch die Mitte des Bildschirms verlief. Der Testaufbau befand sich in einem kleinen, ruhigen Raum. Lichtquellen konnten sämtlich ausgeschaltet werden, jedoch wurde immer eine Hintergrundbeleuchtung belassen. Abbildung 13 zeigt eine Skizze des Versuchsaufbaus.



Abbildung 13 Versuchsaufbau für den MMTTest [25]

Um mögliche Veränderungen des fovealen und parafovealen Sehens schon früher festzustellen, kann der Kontrast verändert werden. Es ist bekannt, dass frühe Veränderungen der Retina vom Patienten oftmals nicht bemerkt werden und durch die Visus-Testung ebenfalls nicht erfasst werden. Bei niedrigerem Kontrast kann auch die Kontrast-Sensitivität gemessen werden, welche schon früher Hinweise auf die drohende Erkrankung liefert [69]. Deshalb wurde der MMTTest nicht nur bei 100% Kontrast durchgeführt, sondern auch bei 10% Kontrast.

4.3 Datenerhebung

Die Datenerhebung der MMTTest-Scores erfolgte mit dem MMTTest selbst. Die Werte von Fernvisus und Amsler-Test wurden aus den Patienten-Akten übernommen. Die OCT-Daten wurden aus dem Heidelberg-Spectralis-System entnommen. Die Werte für Nahvisus und Pelli-Robson wurden jeweils direkt vor der Erhebung des MMTTest-Scores erhoben.

Die Datenbearbeitung erfolgte mit Microsoft Excel 2007®.

4.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS[®] (Version 19 für Mac). Als Signifikanzniveau für alle statistischen Tests wurde, wie generell üblich, $\alpha=0,05$ festgesetzt. Für eine signifikante Veränderung ist also eine Irrtumswahrscheinlichkeit gleich oder kleiner 0,05 (entspricht 5%) zu erreichen. Das Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie am Klinikum Rechts der Isar in München stand dieser Arbeit beratend zur Seite.

5 Ergebnisse

Um die Darstellung der Ergebnisse zu vereinfachen, folgen kurze Erläuterungen zu den Darstellungen.

Einheiten: die Ergebnisse von Fernvisus und Nahvisus werden in der Dezimal-Schreibweise angegeben. Die Daten der OCT werden in μm (Mikrometer) angegeben. Für den MMTest werden die linearen Score-Werte angegeben. Für den Pelli-Robson-Test wird der Dezimal-Wert angegeben.

Extremwerte: Ausreißer werden im Boxplot dargestellt als Kreise, versehen mit der ID des Patienten. Hohe Ausreißer werden im Boxplot dargestellt als Sternchen, versehen mit der ID des Patienten.

Signifikanz: signifikante Werte wurden in den Tabellen mit einem Sternchen versehen.

5.1 Ausgangswerte

Zunächst soll dargestellt werden, mit welchen Messwerten die Patienten in die Studie starteten. Tabelle 1 zeigt dafür die präoperativen Mittelwerte der verschiedenen Testmethoden.

	präoperative Werte
Fernvisus [dezimal]	0,38
Nahvisus [dezimal]	0,21
OCT foveal [μm]	364
OCT 0,5 mm parafoveal	399
OCT 1,5 mm parafoveal [μm]	368
MMT 100% Kontrast [Score]	20,8
MMT 10% Kontrast [Score]	6,9
Pelli-Robson-Test [log]	1,08

Tabelle 1 präoperative Werte der Testmethoden

Der Test mit dem Amsler-Gitter wurde bei 24 Patienten durchgeführt. Wie in Tabelle 2 zu sehen, ist er bei 2 Dritteln der Patienten positiv ausgefallen.

	Patienten (n=24)
Amsler-Test positiv	16
Amsler-Test negativ	8

Tabelle 2 Ergebnisse Amsler-Gitter

5.2 Veränderungen in der Gesamtgruppe

Untersucht wurden die Unterschiede zwischen präoperativen und postoperativen Ergebnissen aller Testmethoden.

Bevor auf die einzelnen Testmethoden eingegangen wird, wurde untersucht, bei welchen Testmethoden ein signifikanter Unterschied zwischen präoperativen

und postoperativen Ergebnissen besteht. Hierzu wurde der T-Test für verbundene Stichproben angewandt. Das Resultat ist in Tabelle 3 dargestellt.

Lediglich die Veränderungen in der OCT waren statistisch signifikant.

	MWDiff	95%- Konfidenzintervall untere Grenze	95%- Konfidenzintervall obere Grenze	Irrtumswahrscheinlichkeit
Fernvisus	0,00	-0,04	0,04	0,828
Nahvisus	-0,01	-0,04	0,03	0,707
OCT foveal	-67,50	-92,63	-42,37	*0,000
OCT 0,5 mm parafoveal	-52,30	-75,30	-29,30	*0,000
OCT 1,5 mm parafoveal	-31,54	-54,45	-8,64	*0,008
MMT 100% Kontrast	0,99	-0,81	2,79	0,274
MMT 10 % Kontrast	0,67	-0,89	2,24	0,390
Pelli-Robson- Tafel	-0,02	-0,08	0,05	0,554

Tabelle 3 T-Test für verbundene Stichproben - postoperative Veränderungen in der Gesamtgruppe

Im Folgenden werden die Messwerte der einzelnen Testmethoden detaillierter betrachtet.

5.2.1 Veränderungen des Visus

Tabelle 4 zeigt, wie sich der Visus in der Gesamtgruppe entwickelt hat. Eine Verbesserung entspricht einem erhöhten Wert, eine Verschlechterung entspricht einem verringerten Wert.

Der Fernvisus verbesserte sich postoperativ bei 15 Patienten, blieb gleich bei 11 Patienten und verschlechterte sich bei 10 Patienten. Beim Nahvisus hingegen verbesserten sich die Werte postoperativ bei 12 Personen, bei 19 Patienten veränderten sie sich nicht und bei 12 verschlechterten sie sich. Aufgrund fehlender Daten konnte der Fernvisus nur bei 36 der 43 Patienten verglichen werden.

	Fernvisus (n=36)	Nahvisus (n=43)
besser	15	12
gleich	11	19
schlechter	10	12

Tabelle 4 postoperative Veränderungen von Fernvisus und Nahvisus

Tabelle 5 zeigt die präoperativen und postoperativen Mittelwerte und Mediane von Nahvisus und Fernvisus. Außerdem werden die Differenzen (postoperativer Wert minus präoperativer Wert) eben dieser Werte dargestellt. Für den Fernvisus ergab sich ein Zugewinn im Median um 0,05, der Mittelwert ist gleich geblieben. Für den Nahvisus ergibt sich im Mittelwert ein Verlust von 0,01 und im Median ein Zugewinn um 0,06.

Die Veränderungen der Visen waren nicht statistisch signifikant (siehe Tabelle 3).

[dezimal]	Fernvisus (n=36)	Nahvisus (n=43)
MW präoperativ	0,39	0,21
MW postoperativ	0,39	0,21
MWDiff	0,00	-0,01
Median präoperativ	0,31	0,10
Median postoperativ	0,35	0,16
MedianDiff	0,04	0,06

Tabelle 5 postoperative Veränderungen von Fernvisus und Nahvisus - Mittelwert und Median

Die Abbildungen 14 und 15 stellen die präoperativen und postoperativen Messwerte von Fernvisus und Nahvisus anhand von Boxplots dar.

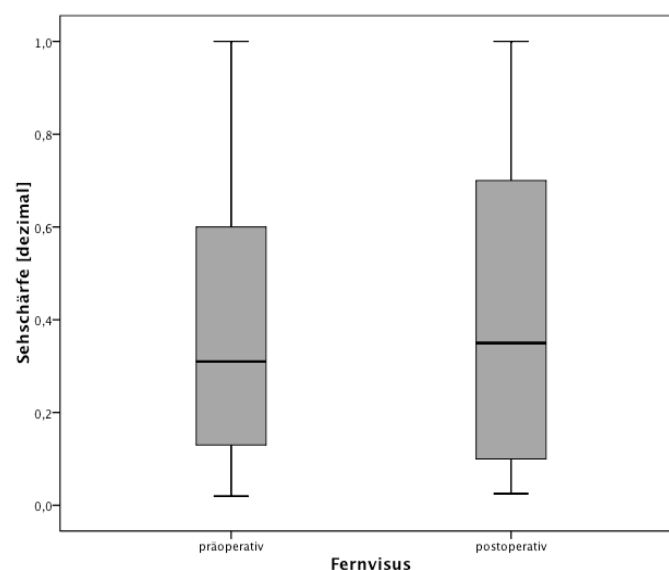


Abbildung 14 Boxplot Fernvisus präoperativ und postoperativ

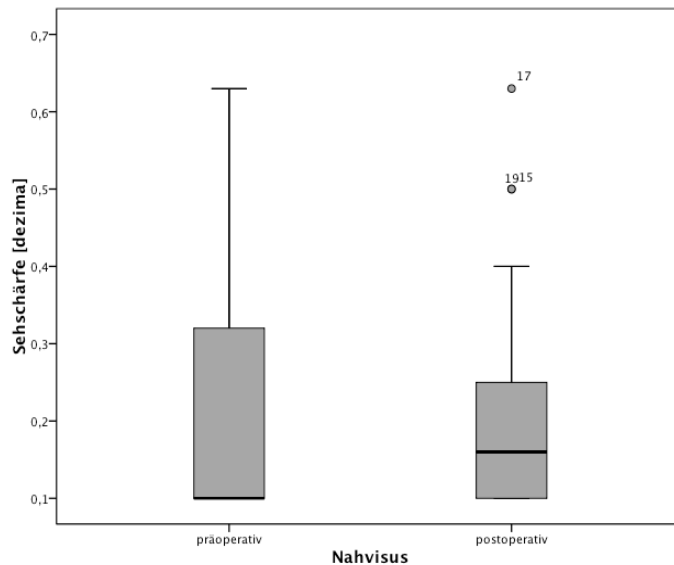


Abbildung 15 Boxplot Nahvisus präoperativ und postoperativ

5.2.2 Veränderungen der OCT

Tabelle 6 zeigt, wie sich die Werte der OCT in der Gesamtgruppe entwickelt haben. Eine Verbesserung entspricht einer niedrigeren retinalen Schichtdicke postoperativ, eine Verschlechterung entspricht einer vergrößerten retinalen Schichtdicke postoperativ.

Die OCT am fovealen Messpunkt verbesserte sich postoperativ bei 32 Patienten, blieb gleich bei 1 Patienten und verschlechterte sich bei 7 Patienten. Die OCT am 0,5 mm extrafovealen Messpunkt hingegen verbesserte sich postoperativ bei 30 Personen, bei 1 Patienten veränderte sie sich nicht und bei 9 verschlechterte sie sich. Die OCT am 1,5 mm extrafovealen Messpunkt verbesserte sich postoperativ bei 21 Personen, bei 4 Patienten veränderte sie sich nicht und bei 9 verschlechterte sie sich. Aufgrund fehlender Daten konnten die OCT-Daten nur bei 40 bzw. 34 der 43 Patienten verglichen werden.

	OCT foveal (n=40)	OCT 0,5mm parafoveal (n=40)	OCT 1,5 mm parafoveal (n=34)
besser	32	30	21
gleich	1	1	4
schlechter	7	9	9

Tabelle 6 postoperative Veränderungen der OCT

Tabelle 7 zeigt die präoperativen und postoperativen Mittelwerte und Mediane der OCT-Daten. Außerdem werden die Differenzen (postoperativer Wert minus präoperativer Wert) eben dieser Werte dargestellt. Für die OCT im fovealen Messpunkt ergab sich eine Verringerung der Dicke im Mittelwert um 67,5µm und um 48 µm im Median. Für die OCT im 0,5 mm parafovealen Messpunkt ergab sich eine Verringerung der Dicke im Mittelwert 52,3 µm und im Median um 63,5 µm. Für die OCT im 1,5 mm parafovealen Messpunkt ergab sich eine Verringerung der Dicke im Mittelwert 31,5 µm und im Median um 23,0 µm.

Die Veränderungen in der OCT waren statistisch signifikant (siehe Tabelle 3).

[µm]	OCT foveal (n=40)	OCT 0,5mm parafoveal (n=40)	OCT 1,5 mm parafoveal (n=34)
MW präoperativ	364,2	399,45	368,1
MW postoperativ	296,7	347,15	336,6
MWDiff	-67,5	-52,3	-31,5
Median präoperativ	303	372	340,5
Median postoperativ	255	308,5	317,5
MedianDiff	-48	-63,5	-23

Tabelle 7 postoperative Veränderungen der OCT- Mittelwert und Median

Die Abbildungen 16, 17 und 18 stellen die präoperativen und postoperativen Messwerte der OCT-Messungen anhand von Boxplots dar.

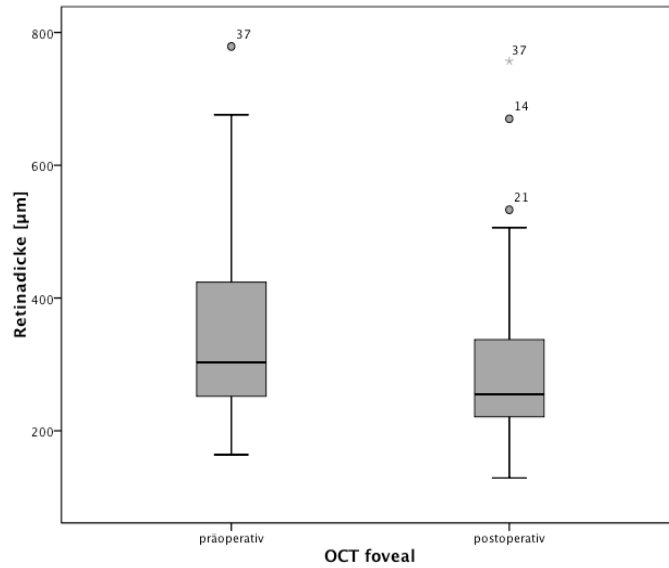


Abbildung 16 Boxplot OCT foveal präoperativ und postoperativ

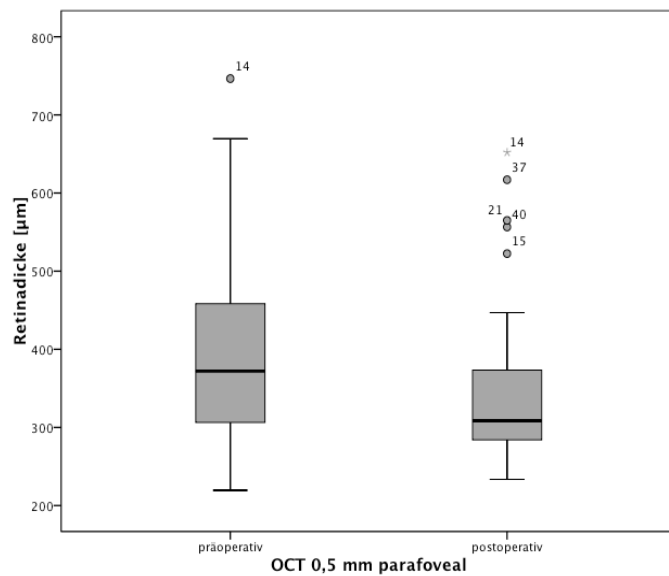


Abbildung 17 Boxplot OCT 0,5 mm parafoveal präoperativ und postoperativ

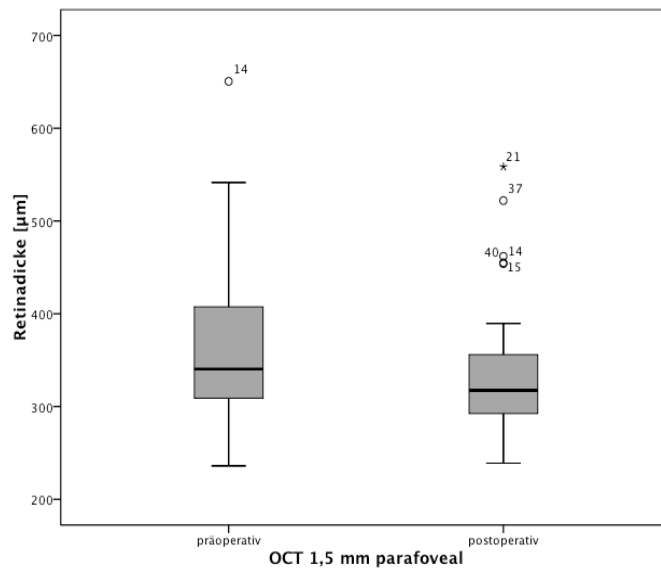


Abbildung 18 Boxplot OCT 1,5 mm parafoveal präoperativ und postoperativ

5.2.3 Veränderungen des Pelli-Robson-Tests

Tabelle 8 zeigt, wie sich der Pelli-Robson-Test in der Gesamtgruppe entwickelt hat. Eine Verbesserung entspricht einem erhöhten Wert, eine Verschlechterung entspricht einem verringerten Wert.

Der Pelli-Robson-Test verbesserte sich postoperativ bei 11 Patienten, blieb gleich bei 17 Patienten und verschlechterte sich bei 11 Patienten. Aufgrund fehlender Daten konnte der Pelli-Robson-Test nur bei 39 der 43 Patienten verglichen werden.

[log]	Pelli-Robson (n=39)
besser	11
gleich	17
schlechter	11

Tabelle 8 postoperative Veränderungen des Pelli-Robson-Tests

Tabelle 9 zeigt die präoperativen und postoperativen Mittelwerte und Mediane des Pelli-Robson-Tests. Außerdem werden die Differenzen (postoperativer Wert minus präoperativer Wert) eben dieser Werte dargestellt. Für den Pelli-Robson-Test ergab sich im Mittelwert ein Verlust von 0,02 Punkten und im Median ein Verlust von 0,15 Punkten.

Die Veränderungen des Pelli-Robson-Tests waren nicht statistisch signifikant (siehe Tabelle 3).

[log]	Pelli-Robson (n=39)
MW Prä	1,08
MW Post	1,06
MWDiff	-0,02
Median Prä	1,35
Median Post	1,2
MedianDiff	-0,15

Tabelle 9 postoperative Veränderungen des Pelli-Robson-Tests - Mittelwert und Median

Abbildung 19 stellt die präoperativen und postoperativen Messwerte des Pelli-Robson-Tests anhand von Boxplots dar.

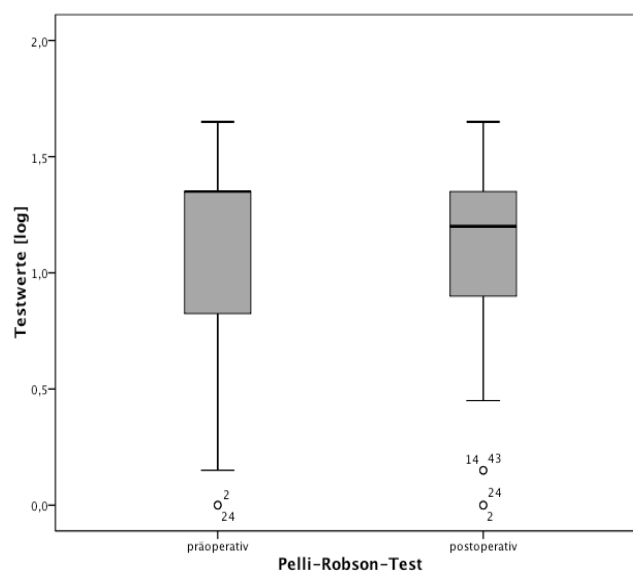


Abbildung 19 Boxplot Pelli-Robson-Test präoperativ und postoperativ

5.2.4 Veränderungen des MMTests

Tabelle 10 zeigt, wie sich die Scores des MMTests in der Gesamtgruppe entwickelt haben. Eine Verbesserung entspricht einem erhöhten Wert, eine Verschlechterung entspricht einem verringerten Wert.

Der Score des MMTests bei 100% Kontrast verbesserte sich postoperativ bei 25 Patienten, blieb gleich bei 3 Patienten und verschlechterte sich bei 15 Patienten. Der Score des MMTests bei 10% Kontrast verbesserte sich postoperativ bei 21 Patienten, bei 5 Patienten veränderte er sich nicht und bei 17 verschlechterte er sich.

[Score]	MMT 100 % (n=43)	MMT 10 % (N=43)
besser	25	21
gleich	3	5
schlechter	15	17

Tabelle 10 postoperative Veränderungen des MMTests bei 100% Kontrast und bei 10% Kontrast

Tabelle 11 zeigt die präoperativen und postoperativen Mittelwerte und Mediane der Scores des MMTests bei 100 % und bei 10% Kontrast. Außerdem werden die Differenzen (postoperativer Wert minus präoperativer Wert) eben dieser Werte dargestellt. Für den Score des MMTests bei 100% Kontrast ergab sich ein Zugewinn im Mittelwert um 0,99 Punkte, im Median um 1 Punkt. Für den Score des MMTests bei 10% Kontrast ergibt sich im Mittelwert ein Zugewinn von 0,67 Punkten und im Median ein Zugewinn um 0,5 Punkte. Die Veränderungen der Scores des MMTests sind statistisch nicht signifikant (siehe Tabelle 3).

[Score]	MMT 100 % (n=43)	MMT 10 % (N=43)
MW Prä	20,79	6,9
MW Post	21,78	7,57
MWDiff	0,99	0,67
Median Prä	21	3,5
Median Post	22	4
MedianDiff	1	0,5

Tabelle 11 postoperative Veränderungen des MMTests bei 100% Kontrast und bei 10% Kontrast - Mittelwert und Median

Die Abbildungen 20 und 21 stellen die präoperativen und postoperativen Messwerte des MMTests anhand von Boxplots dar.

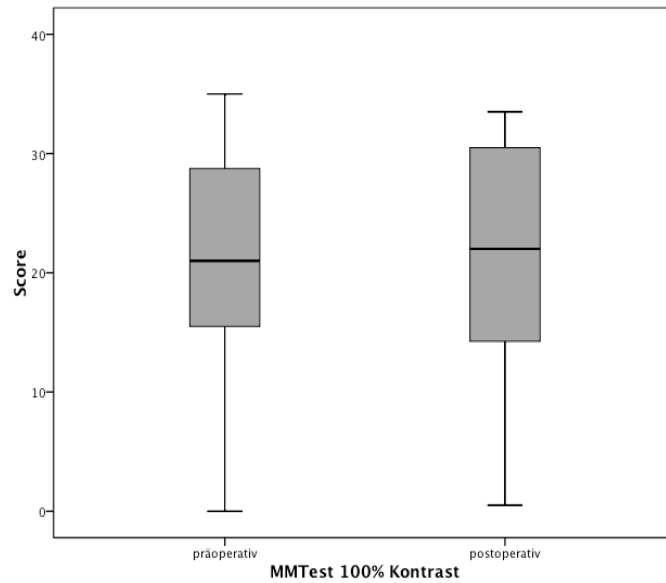


Abbildung 20 Boxplot MMTest 100% Kontrast präoperativ und postoperativ

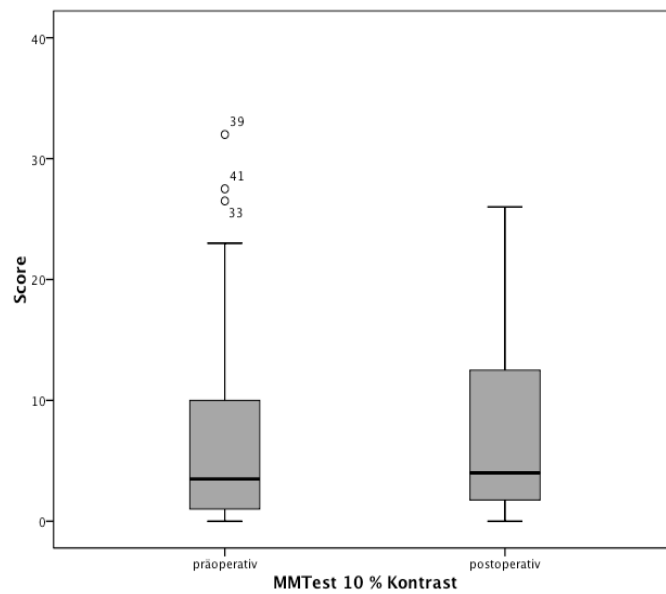


Abbildung 21 Boxplot MMtest 10% Kontrast präoperativ und postoperativ

5.2.5 Vergleich der funktionellen Testmethoden

Die Veränderungen bei den funktionellen Testmethoden waren nicht signifikant. Sie werden hier noch einmal miteinander verglichen.

Tabelle 12 zeigt die medianen postoperativen Veränderungen der funktionellen Testmethoden in Prozent der präoperativen Ausgangswerte. Lediglich der MMTest zeigte Veränderungen. Der MMtest bei 100% Kontrast ergab eine mediane Steigerung um 6% und im MMtest bei 10% um 1%.

	Fernvisus	Nahvisus	MMT 100% Kontrast	MMT 10% Kontrast	Pelli-Robson-Test
%DiffMedian	0	0	6	1	0

Tabelle 12 mediane postoperative Veränderungen der funktionellen Testmethoden in % des Ausgangswertes

Tabelle 13 und die zugehörige Abbildung 22 zeigen die mittleren postoperativen Veränderungen der funktionellen Testmethoden in Prozent der präoperativen Ausgangswerte.

Die deutlichste prozentuale Veränderungen zeigt der MMTest bei 10% Kontrast. Er erhöhte sich im Mittel um 56% des Ausgangswertes. Der MMtest bei 100% Kontrast verbesserte sich im Mittel um 8%. Der Fernvisus verbesserte sich im Mittel um 6%, der Navisus um 13%. Der Pelli-Robson verbesserte sich im Mittel um 3%.

	Fernvisus	Nahvisus	MMT 100% Kontrast	MMT 10% Kontrast	Pelli-Robson
%DiffMW	6	13	8	56	3

Tabelle 13 mittlere postoperative Veränderungen der funktionellen Testmethoden in % des Ausgangswerte

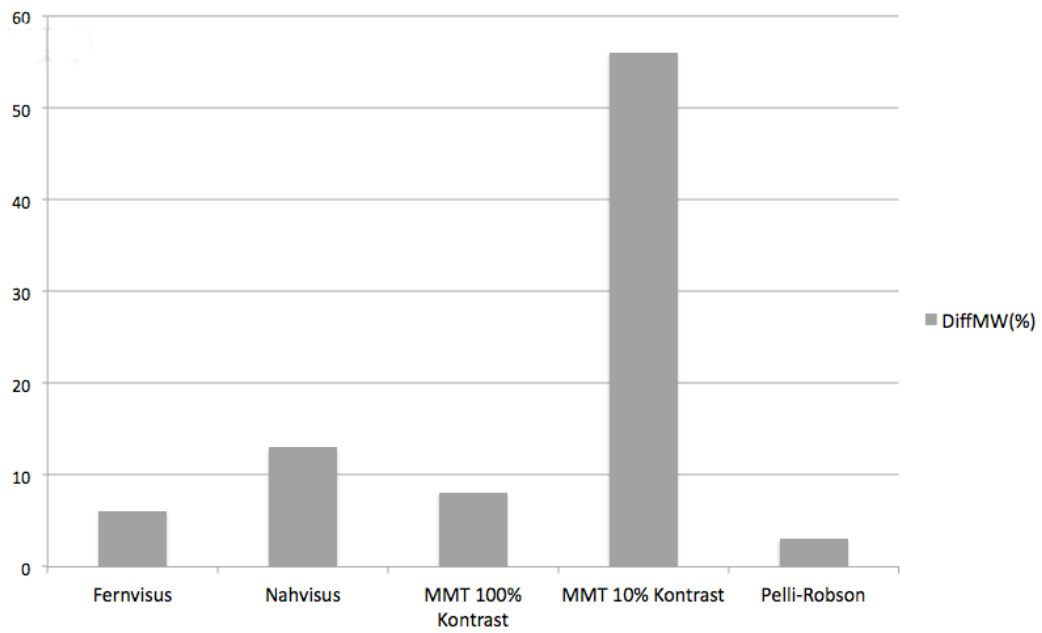


Abbildung 22 prozentuale Veränderung des Mittelwertes der funktionellen Tests

5.3 Vergleich der Ergebnisse der vorbehandelten Subgruppe und der nicht-vorbehandelten Subgruppe

5.3.1 Fern-& Nahvisus und Pelli-Robson-Test präoperativ

Tabelle 14 und die zugehörige Abbildung 23 stellen die Mittelwerte der präoperativen Testergebnisse von Fernvisus, Nahvisus und Pelli-Robson-Test dar. Der Fernvisus war in der nicht-vorbehandelten Gruppe präoperativ besser als in der vorbehandelten Gruppe. Der Nahvisus dagegen war minimal besser in der vorbehandelten Gruppe. Der Pelli-Robson-Test war in beiden Gruppen gleich.

	vorbehandelt	nicht-vorbehandelt
Fernvisus	0,32	0,42
Nahvisus	0,22	0,21
Pelli-Robson-Test	1,1	1,1

Tabelle 14 präoperative Mittelwerte der Subgruppen - Fernvisus, Nahvisus und P-R-Test

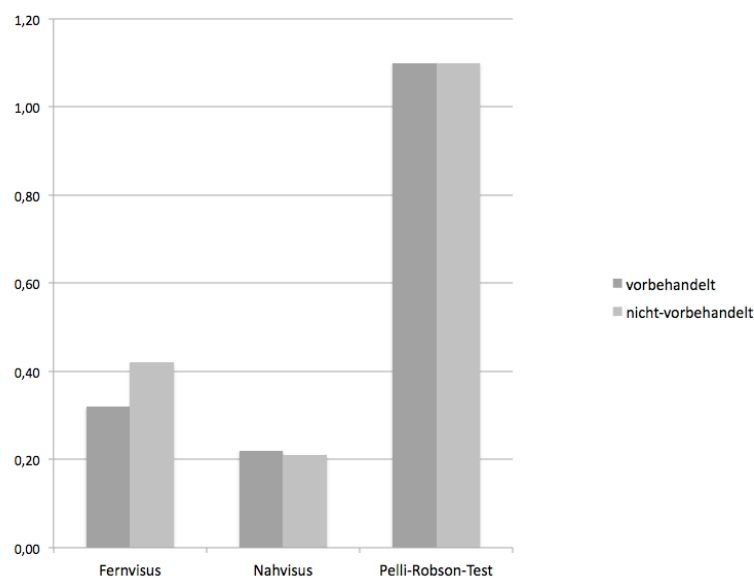


Abbildung 23 präoperative Mittelwerte der Subgruppen - Fernvisus, Nahvisus und Pelli-Robson-Test

5.3.2 OCT präoperativ

Tabelle 15 und die zugehörige Abbildung 24 stellen die Mittelwerte der präoperativen Testergebnisse der OCT-Messungen dar. In allen 3 Messpunkten war die mittlere Schichtdicke in der nicht-vorbehandelten Gruppe präoperativ höher als in der vorbehandelten Gruppe.

	vorbehandelt	nicht-vorbehandelt
OCT foveal	365	393
OCT 0,5 mm parafoveal	391	432
OCT 1,5 mm parafoveal	343	388

Tabelle 15 präoperative Mittelwerte der Subgruppen - OCT

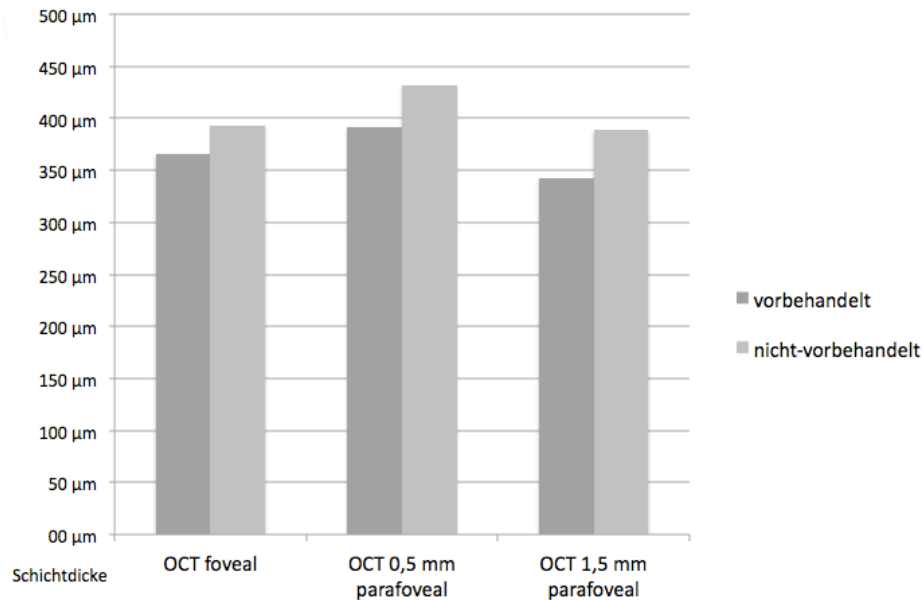


Abbildung 24 präoperative Mittelwerte der Subgruppen - OCT

5.3.3 MMTTest präoperativ

Tabelle 16 und die zugehörige Abbildung 25 stellen die Mittelwerte der präoperativen Testergebnisse des MMTests dar. Beim MMTTest 100 war der präoperative Score bei der nicht-vorbehandelten Gruppe höher, beim MMTTest 10 war der präoperative score der vorbehandelten Gruppe höher

	vorbehandelt	nicht-vorbehandelt
MMT100	20,5	21,0
MMT10	8,9	5,5

Tabelle 16 präoperative Mittelwerte der Subgruppen - MMTTest

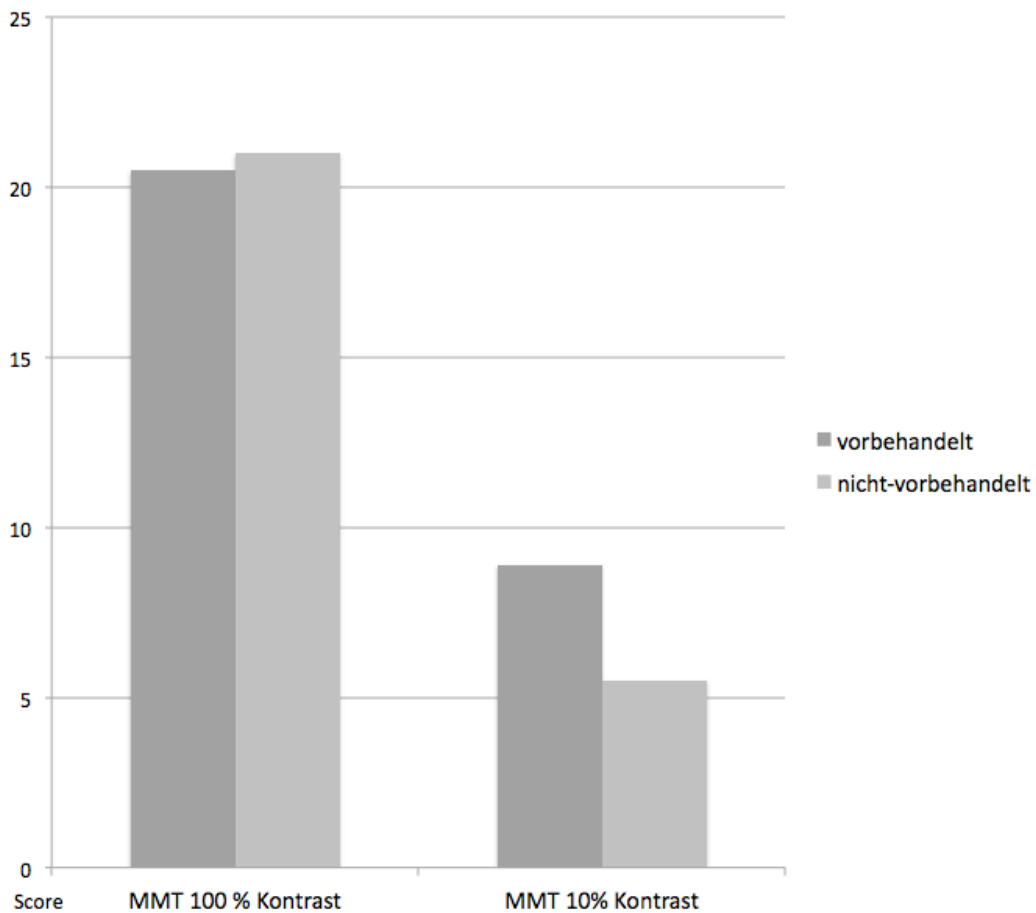


Abbildung 25 präoperative Mittelwerte der Subgruppen - MMTTest100 und MMTTest10

5.3.4 Unterschiede zwischen den Subgruppen präoperativ

Ob ein signifikanter Unterschied zwischen den präoperativen Messwerten der Subgruppen bestand, wurde mit Hilfe eines T-Tests für unabhängige Stichproben ungleicher Varianz überprüft. Die Ergebnisse sind in Tabelle 17 dargestellt.

Die präoperativen Ergebnisse in den Subgruppen unterscheiden sich nicht signifikant von einander.

	mittlere Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz - untere Grenze	95% Konfidenzintervall der Differenz - obere Grenze	Irrtumswahrscheinlichkeit
Fernvisus	0,10	-0,07	0,26	0,248
Nahvisus	-0,01	-0,10	0,08	0,867
OCT foveal	28	-87	143	0,628
OCT 0,5 mm parafoveal	40	-54	135	0,393
OCT 1,5 mm parafoveal	46	-16	108	0,141
MMT 100% Kontrast	0,5	-5,1	6,1	0,857
MMT 10% Kontrast	-3,4	-9,2	2,3	0,230
Pelli-Robson-Test	-0,06	-0,31	0,19	0,639

Tabelle 17 T-Test für unabhängige Stichproben - präoperative Werte der Subgruppen

5.3.5 Unterschiede zwischen den Subgruppen postoperativ

Tabelle 18 stellt dar, wie sich die Messwerte in den beiden Gruppen postoperativ im Mittel verändert haben (postoperativer Wert minus präoperativer Wert).

Fernvisus, Nahvisus und Pelli-Robson-Test blieben in beiden Gruppen unverändert. Das OCT verbesserte sich in allen Messpunkten deutlicher in der nicht-vorbehandelten Gruppe. Ebenso verbesserte sich der MMT bei 10% Kontrast in der nicht-vorbehandelten Gruppe deutlicher. Der MMT bei 100% verbesserte sich in der nicht-vorbehandelten Gruppe, wohingegen er sich in der vorbehandelten Gruppe verschlechterte.

DiffMW	vorbehandelt (n=18)	nicht- vorbehandelt (n=25)
Fernvisus [dez]	0,0	0,0
Nahvisus [dez]	0,0	0,0
OCTfoveal [μm]	-59,8	-73,2
OCT 0,5 mm parafoveal [μm]	-33,5	-66,2
OCT 1,5 mm parafoveal [μm]	-7,5	-50,5
MMT 100 % Kontrast [Score]	-1,0	2,4
MMT 10 % Kontrast [Score]	0,5	0,8
Pelli-Robson-Tafel [log]	-0,1	0,0

Tabelle 18 Vergleich der postoperativen Veränderungen zwischen vorbehandelten und nativen Patienten

Die Tabellen 19 und 29 zeigen die Ergebnisse des T-Tests für verbundene Stichproben für die beiden Subgruppen.

Statistisch signifikante Veränderungen zeigten in der nicht-vorbehandelten Gruppe die Daten der OCT sowie des MMTests bei 100% Kontrast.

	DiffMW	95%- Konfidenzintervall untere Grenze	95%- Konfidenzintervall obere Grenze	Irrtums- wahrscheinlichkeit
Fernvisus [dez]	-0,02	-0,09	0,05	0,628
Nahvisus [dez]	0,02	-0,01	0,06	0,236
OCTfoveal [μm]	-73,17	-109,41	-36,94	*0,000
OCT 0,5 mm parafoveal [μm]	-66,22	-99,94	-32,50	*0,001
OCT 1,5 mm parafoveal [μm]	-50,53	-85,88	-15,17	*0,008
MMT 100 % Kontrast [Score]	2,44	0,01	4,87	*0,049
MMT 10 % Kontrast [Score]	0,59	-1,80	2,99	0,604
Pelli-Robson-Tafel [log]	0,03	-0,06	0,11	0,528

Tabelle 19 T-Test für unabhängige Stichproben - native Patienten

Statistisch signifikante Veränderungen zeigten in der vorbehandelten Gruppe die Daten der OCT foveal und 0,5 mm parafoveal.

	DiffMW	95%- Konfidenzintervall untere Grenze	95%- Konfidenzintervall obere Grenze	Irrtums- wahrscheinlichkeit
Fernvisus [dez]	0,03	-0,01	0,07	0,177
Nahvisus [dez]	-0,04	-0,10	0,01	0,109
OCTfoveal [μm]	-59,82	-97,19	-22,46	*0,004
OCT 0,5 mm parafoveal [μm]	-33,47	-64,30	-2,65	*0,035
OCT 1,5 mm parafoveal [μm]	-7,50	-33,06	18,06	0,539
MMT 100 % Kontrast [Score]	-1,03	-3,67	1,61	0,422
MMT 10 % Kontrast [Score]	0,33	-3,36	4,03	0,846
Pelli-Robson-Tafel [log]	-0,08	-0,19	0,02	0,108

Tabelle 20 T-Test für unabhängige Stichproben - vorbehandelte Patienten

5.4 Korrelationen

Für die Berechnung der Korrelationen wurde der Spearman's Rho-Test gewählt. Dieser ist ein Zusammenhangsmaß für metrisch skalierte Merkmale, mit dem sich der monotone Zusammenhang zwischen zwei Variablen bestimmen lässt. Im Gegensatz zu anderen Tests wird er zudem weniger stark von Ausreißern beeinflusst.

5.4.1 Korrelation der Messwerte des MMTests mit den Messwerten der anderen Testmethoden

5.4.1.1 Spearman's Rho-Test für präoperative Werte

Tabelle 21 zeigt die Ergebnisse des Spearman's Rho-Tests für die Korrelation der präoperativen Testergebnisse des MMTests mit den präoperativen Testergebnissen der anderen Testmethoden.

Korrelationen mit einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ bestehen für folgende Testmethoden mit dem MMTTest bei 100% Kontrast: Fernvisus, Nahvisus, foveales OCT invers, OCT 0,5mm parafoveal invers und Pelli-Robson-Test. Korrelationen mit einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ bestehen für folgende Testmethoden mit dem MMTTest bei 10% Kontrast: foveales OCT invers, OCT 0,5 mm parafoveal invers, OCT 1,5 mm parafoveal invers und Pelli-Robson-Test.

präoperativ	Fernvisus	Nahvisus	OCT foveal	OCT 0,5 mm parafoveal	OCT 1,5 mm parafoveal	Pelli-Robson-Test
MMT 100% Kontrast Korrelationskoeffizient	0,741	0,766	-0,394	-0,378	-0,321	0,796
MMT 100% Kontrast Irrtumswahrscheinlichkeit	*0,000	*0,000	*0,011	*0,015	0,064	*0,000
MMT 10% Kontrast Korrelationskoeffizient	0,153	0,282	-0,336	-0,395	-0,346	0,327
MMT 10% Kontrast Irrtumswahrscheinlichkeit	0,334	0,066	*0,032	*0,011	*0,045	*0,042

Tabelle 21 Spearman's Rho-Test: Korrelation der präoperativen Messwerte

5.4.1.2 Spearman's Rho-Test für postoperative Werte

Tabelle 22 zeigt die Ergebnisse des Spearman's Rho-Tests für die Korrelation der postoperativen Testergebnisse des MMTests mit den postoperativen Testergebnissen der anderen Testmethoden.

Signifikante Korrelationen mit dem MMTTest bei 100% Kontrast bestehen für folgende Testmethoden: Fernvisus, Nahvisus und Pelli-Robson-Test. Signifikante Korrelationen mit dem MMTTest bei 10% bestehen nicht.

postoperativ	Fernvisus	Nahvisus	OCT foveal	OCT 0,5 mm parafoveal	OCT 1,5 mm parafoveal	Pelli-Robson-Test
MMT 100% Kontrast Korrelationskoeffizient	0,576	0,645	-0,245	-0,221	-0,211	0,778
MMT 100% Kontrast Irrtumswahrscheinlichkeit	*0,000	*0,000	0,123	0,164	0,230	*0,000
MMT 10% Kontrast Korrelationskoeffizient	0,187	0,233	-0,184	-0,026	-0,247	0,179
MMT 10% Kontrast Irrtumswahrscheinlichkeit	0,274	0,133	0,250	0,871	0,160	0,250

Tabelle 22 Spearman's Rho-Test: Korrelation der postoperativen Messwerte

5.4.2 Korrelation der präoperativen Messwerte des MMTests mit den postoperativen Veränderungen der Werte aller Testmethoden

Tabelle 23 zeigt die Ergebnisse des Spearman Rho-Tests für die Korrelation der präoperativen Messwerte des MMTests mit den postoperativen Veränderungen der Werte aller Testmethoden.

Die präoperativen Werte des MMTests korrelieren nicht signifikant mit den postoperativen Veränderungen der anderen Testmethoden. Lediglich der MMT bei 100% Kontrast zeigt eine signifikante, inverse Korrelation mit der postoperativen Veränderung des MMT bei 100% Kontrast.

	Diff Fern visus	Diff Nah visus	Diff OCT foveal	Diff OCT 0,5 mm para foveal	Diff OCT 1,5 mm parafoveal	Diff Pelli-Robson-Test	Diff MMT 100	Diff MMT 10
MMT 100% Kontrast Korrelationskoeffizient	0,217	-0,255	0,058	0,087	-0,152	0,041	-0,336	-0,030
MMT 100% Kontrast Irrtumswahrscheinlichkeit	0,205	0,099	0,710	0,579	0,330	0,804	*0,028	0,851
MMT 10% Kontrast Korrelationskoeffizient	-0,670	-0,099	0,176	0,267	0,029	-0,048	-0,271	-0,187
MMT 10% Kontrast Irrtumswahrscheinlichkeit	0,699	0,528	0,258	0,084	0,854	0,774	0,078	0,230

Tabelle 23 Spearman's Rho-Test: Korrelation der Ausgangswerte mit den postoperativen Veränderungen

5.5 Probandenfehler und Nutzerfehler

Tabelle 24 zeigt die mittlere und mediane Dauer der durchgeführten MMTest-Durchläufe:

MMT-Dauer	MW [mm:ss]	Median [mm:ss]	Standardabweichung [mm:ss]
MMT 100% Kontrast präoperativ	03:57	03:54	01:12
MMT 10% Kontrast präoperativ	02:59	02:44	01:09
MMT 100% Kontrast postoperativ	03:37	03:27	01:13
MMT 10% Kontrast postoperativ	02:50	02:37	00:50

Tabelle 24 Testdauer des MMTests - Mittelwert, Median und Standardabweichung

Tabelle 25 zeigt die Veränderungen zwischen den Test-Durchläufen an. Dabei wurden zum einen die beiden Durchläufe der gleichen Kontraststufe bei den präoperativen und postoperativen Tests verglichen. Zum anderen wurden die beiden direkt aufeinanderfolgenden Durchläufe auf verschiedenen Kontraststufen am selben Tag, also präoperativ oder postoperativ, verglichen.

Es zeigt sich, dass sich die Messdauer von der präoperativen zur postoperativen Messung verringerte. Außerdem verringerte sich auch die Messdauer vom ersten Durchlauf mit 100% Kontrast zum zweiten Durchlauf mit 10% Kontrast sowohl präoperativ, als auch postoperativ.

	MW [mm:ss]	Median [mm:ss]
post-OP 100% - präOP 100%	-00:19	-00:27
post-OP 10% - präOP 10%	-00:09	-00:07
prä-OP 10% - prä-OP 100%	-00:57	-01:10
post-OP 10% - post-OP 100%	-00:47	-00:50

Tabelle 25 Veränderung der Testdauer des MMTests zwischen verschiedenen Durchläufen

Außerdem wurde untersucht, ob sich die durchschnittlichen Testzeiten der zuerst getesteten Hälfte der Patienten, (id 1-20, präoperativ n=20 für beide MMT, postoperativ n=19 für MMT 100% bzw. 20 für MMT 10%) von den durchschnittlichen Testzeiten der zuletzt getesteten Hälfte der Patienten (id 21-43, präoperativ n=23 für beide MMT, postoperativ n= 22 für MMT 100% bzw. 20

für MMT 10%) unterscheiden. Dies wurde je für die präoperativen und postoperativen Werte überprüft. Siehe Tabelle 26. Es zeigte sich, dass sich die Mittelwerte beider Kontraststufen bei der zweiten Hälfte der Patienten verringert haben.

	1. Hälfte	2. Hälfte	Differenz [mm:ss]
MMT 100% MW präoperativ [mm:ss]	04:13	03:41	-00:32
MMT 10% MW präoperativ [mm:ss]	03:24	02:35	-00:49
MMT 100% MW postoperativ [mm:ss]	03:43	03:34	-00:09
MMT 10% MW postoperativ [mm:ss]	03:10	02:32	-00:38

Tabelle 26 Veränderung der Testdauer des MMTests im Lauf der Studie

Um zu überprüfen, ob diese Veränderungen signifikant waren, wurde der T-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 27 und 28 dargestellt.

Es zeigt sich, dass die Veränderungen der Test-Zeiten beim präoperativen MMTest bei 10% Kontrast signifikant waren. Die Patientengruppe, die im Lauf der Studie später getestet wurde, war im Mittel also schneller mit dem Test fertig, als die zuerst getestete Patientengruppe.

	T-Wert	Freiheitsgrade	Irrtumswahrscheinlichkeit
MMT 100% Kontrast	1,45	36,84	0,155
MMT 10% Kontrast	2,42	38,83	*0,020

Tabelle 27 T-Test für unabhängige Stichproben - präoperative Testdauer des MMTests

Es zeigt sich, dass die Veränderungen der Test-Zeiten beim postoperativen MMTest bei 10% Kontrast signifikant (Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner $\alpha=0,05$) waren. Die Patientengruppe, die im Lauf der Studie später getestet wurde, war im Mittel also schneller mit dem Test fertig, als die zuerst getestete Patientengruppe.

	T-Wert	Freiheitsgrade	Irrtumswahrscheinlichkeit
MMT 100% Kontrast	0,40	36,53	0,694
MMT 10% Kontrast	2,50	32,57	*0,017

Tabelle 28 T-Test für unabhängige Stichproben - postoperative Testdauer des MMTests

Außerdem wurde getestet, ob zwischen den beiden Gruppen ein Unterschied im MMTest-Score besteht. Tabelle 29 zeigt die MMTest-Werte in Abhängigkeit der beiden Gruppen.

Es zeigt sich, dass die 2.Hälfte der Patienten beim MMTest bei 100% Kontrast jeweils leicht niedrigere Werte erzielte. Beim MMtest bei 10% jedoch bessere.

	1. Hälfte	2. Hälfte	Differenz
MMT 100% MW präoperativ [Score]	21,7	20,0	-1,7
MMT 10% MW präoperativ [Score]	5,3	8,3	3,0
MMT 100 % MW postoperativ [Score]	22,9	20,8	-2,1
MMT 10% MW posteoperativ [Score]	7,3	7,8	0,5

Tabelle 29 Veränderung der MMTest-Scores im Laufe der Studie

Um zu überprüfen, ob diese Veränderungen signifikant waren, wurde der T-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 30 und 31 dargestellt. Die Unterschiede waren nicht statistisch signifikant.

		T-Wert	Freiheitsgrade	Irrtumswahrscheinlichkeit
MMT 100% Kontrast präoperativ		0,70	40,57	0,488
MMT 10% Kontrast präoperativ		1,40	38,83	0,169

Tabelle 30 T-Test für unabhängige Stichproben- präoperative MMTest-Werte

		T-Wert	Freiheitsgrade	Irrtumswahrscheinlichkeit
MMT 100% Kontrast postoperativ		1,48	41,00	0,148
MMT 10% Kontrast postoperativ		-0,19	40,97	0,847

Tabelle 31 T-Test für unabhängige Stichproben - postoperative MMTest-Werte

6 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden die Behandlungsergebnisse intravitrealer Therapie mit Ranibizumab bei feuchter AMD im klinischen Alltag der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde am Klinikum Rechts der Isar in München direkt vor Beginn und einen Monat nach Beendigung der upload-Phase untersucht. Dabei wurden unsere Ergebnisse anderen vergleichbaren Studien gegenübergestellt und insbesondere überprüft, ob mit dem MMTest weiterführende und relevante Informationen dazu gewonnen werden konnten.

Ausgangspunkt

Das Patientenkollektiv in unserer Studie hatte ein mittleres Alter von 77,8 Jahren. Bressler [13], Klein [47] und Vingerling [87] sowie die Zulassungsstudien MARINA[75] und ANCHOR [14] zeigten, dass dies einen repräsentativen Querschnitt des Patientengutes darstellt. Die Verteilung der Geschlechter (Frauen 65% vs. Männer 35%) stimmt mit den Zulassungsstudien MARINA[75] und ANCHOR [14] ebenfalls überein. Dies passt auch zu Untersuchungen von Klein [46], welche zeigten, dass Frauen über 75 Jahren ein zweifach erhöhtes Risiko haben, an der AMD zu erkranken. Es könnten aber auch, wie von Schäfer beschrieben [77], eine erhöhte Compliance und die generell höhere Lebenserwartung von Frauen dazu beigetragen haben, dass die Zahl der Frauen überwiegt.

Alle Patienten, die zu Beginn ihrer Ranibizumab-Therapie in die Studie aufgenommen wurden, waren auch am Endpunkt der Studie noch in Therapie. Dies ist ungewöhnlich und könnte ein Indiz für eine gute Patientenversorgung der Klinik sein, aber auch auf die Teilnahme an der Studie selbst zurückzuführen sein, welche möglicherweise das Gefühl einer noch engeren Betreuung vermittelt haben könnte. Pushpoth zeigte bei einer Studie mit 1017 Patienten, die unter Anti-VEGF Behandlung standen, dass nach 12 Monaten nur noch 87% der Patienten am follow-up teilnahmen [70].

Die Ausgangswerte unserer Patienten können nur zum Teil mit anderen Studien verglichen werden. Denn vergleichbare Studien von Ranibizumab-Injektionen mit MMT-Test und Pelli-Robson-Test sind nicht bekannt. Der Amsler-Test zeigte laut Aktenlage nur bei 66% der getesteten Patienten Metamorphopsien an. Auch laut Do [21] hat der Amsler-Test nur eine Sensitivität von 0,5.

Der mittlere Ausgangsvisus von 0,38 in unserer Studie ist etwas höher, als er in den Zulassungsstudien [14, 75] war. Weitere Studien von Maier [56] und Malgorzata [57] wurden ebenfalls an Patienten mit niedrigerem Ausgangsvisus (0,28 (dezimal) bzw. 0,73(logMAR)) durchgeführt.

Der mittlere OCT-Ausgangswert von 364 μm (foveal) ist ähnlich wie in anderen Studien. So beschrieb auch Golbaz [32] einen Ausgangswert von 379 μm . Maier [56] jedoch beschrieb einen Ausgangswert von 280 μm vor Therapiebeginn. Parafoveale OCT-Daten wurden in der Regel bei anderen Autoren nicht erhoben.

Vergleicht man die beiden von uns gebildeten Subgruppen, fällt auf, dass die native Gruppe vor den Injektionen einen besseren Fernvisus als die vorbehandelte Gruppe aufweist (0,42 vs. 0,32). Dagegen ist die mittlere Netzhautdicke der nativen Gruppe größer (393 μm vs. 365 μm). In der Studie von Maier [56] war es genau andersherum. Möglicherweise ist die geringere Netzhautdicke der vorbehandelten Gruppe auf frühere Anti-VEGF-Injektionen zurückzuführen. Der schlechtere Visus der vorbehandelten Gruppe könnte durch ein schon längeres Bestehen der AMD bei diesen Patienten erklärbar sein.

Veränderungen Gesamtgruppe

Die Zulassungsstudien MARINA [75] und ANCHOR [14] zeigten einen Visusanstieg, welcher auch nach 24 Monaten noch stabil war. Visusveränderungen während und nach der upload-Phase zeigten in späteren Studien jedoch typischerweise einen anderen Verlauf. Klinische Erhebungen, wie die von Hjelmqvist [35] zeigen, dass nach der ersten Injektion der Visus ansteigt, danach jedoch wieder abfällt, bis er nach schließlich 12 Monaten beinahe wieder das Ausgangsniveau erreicht hat. Ebenso zeigte Maier [56], dass im Gegensatz zu den Phase-III-Studien eine Verbesserung des Visus nicht erzielt werden konnte, jedoch blieb der Visus stabil. In unserer Studie blieben Fernvisus und Nahvisus ebenfalls stabil mit einer leicht positiven Tendenz, da die Zahl der Patienten, bei welchen sich der Visus verbesserte, größer war, als die Zahl der Patienten, bei welchen sich der Visus verschlechterte.

Die zentrale Netzhautdicke spielt in der Therapie mit Ranibizumab eine große Rolle. Es wurde im Rahmen der PrONTO-Studie [51] auch untersucht, ob ein von OCT-Ergebnissen abhängiges Therapie-Regime Vorteile bei der Behandlung bringt. Dieser Vorteil besteht in vergleichbaren Visus-Ergebnissen bei verringerter Injektions-Rate. Meist wird die zentrale Netzhautdicke im OCT aber genutzt, um den Therapieerfolg messen. Golbaz [32] zeigte, dass sich unter Anti-VEGF-Therapie die zentrale Netzhautdicke von 379 μm auf 263 (nach 4 Monaten) μm verringerte. Auch bei Maier verringerte sich die zentrale Netzhautdicke von 280 μm auf 247 μm (nach 6 Monaten). Das ist auch mit unseren Werten vergleichbar. Die initiale zentrale Netzhautdicke in unserer Studie betrug 364 μm und verringerte sich nach 4 Monaten signifikant auf 297 μm . Auch die parafoveale Netzhautdicke verringerte sich signifikant.

Das Kontrast-Sehvermögen ist als weitere Modalität des Sehens ebenfalls von der AMD betroffen. Bellmann [9] und Sjöstrand [81] fanden heraus, dass das Kontrastsehvermögen schon früh Defizite bei der AMD aufzeigen kann und geeignet ist, eine weitere Progression darzustellen. In der SKI-Studie [78] wurde beschrieben, dass Tests des fovealen Kontrastsehvermögens gut für die Vorhersage eines folgenden Visus-Verlusts geeignet sind. Hahn [34] beschrieb,

dass der MMTTest funktionelle Defekte bei feuchter AMD auch parafoveal schon früh aufdecken kann. Kumar [50] konnte zeigen, dass eine Verbesserung des Kontrast-Sehvermögens durch Ranibizumab erreicht werden kann. Wie schon der Visus blieb auch das mit dem Pelli-Robson-Test gemessene Kontrastsehvermögen stabil. Auch bei Feigl [30] zeigten zwei von drei Patienten eine Stabilisierung beim Pelli-Robson-Test, einer eine Verbesserung.

Vergleichbare Studien von Anti-VEGF-Therapie und MMTTest sind nicht vorhanden. Unsere Studie zeigte postoperativ eine leichte Verbesserung des durchschnittlichen Scores, sowohl für MMT 100% als auch für MMT 10%. Auch die Zahl der Patienten mit einem verbesserten Score war höher als die Zahl der Patienten mit einem verschlechterten Score. Die Verbesserungen waren nicht signifikant, zeigten aber ein klinisches Ansprechen auf die VEGF-Blockade.

Von den funktionellen Tests zeigten bei uns alle eine Stabilisierung; eine signifikante Verbesserung konnte nicht erreicht werden. Aufgrund der signifikanten morphologischen Verbesserung im OCT könnte man davon ausgehen, dass auch funktionell eine Verbesserung eintreten sollte. Davon ausgehend wäre der MMTTest der sensitivste Test, da er im Vergleich mit den anderen funktionellen Testmethoden die höchste prozentuale Veränderung erreichte. Ein weiterer Grund für die geringe funktionelle Verbesserung könnte die zeitliche Latenz zwischen strukturellem Ansprechen und funktioneller Verbesserung sein

Ein schlechteres Ergebnis der funktionellen Tests als bei den Zulassungsstudien [14, 75] wird nicht nur in unserer Studie, sondern auch von anderen Autoren beschrieben. Die PIER-Studie [73], wie auch Maier [56], konnten mit ihren Patientenkollektiven die Ergebnisse von MARINA [75] und ANCHOR [14] ebenfalls nicht erreichen. Andere Autoren, wie Kumar [50], konnten die Ergebnisse von MARINA [75] und ANCHOR [14] aber bestätigen. In unserer Studie könnte es verschiedene Gründe für die schlechteren Ergebnisse geben. Zum einen waren in unserer Patientengruppe auch vorbehandelte Patienten (42%). Wie unten beschrieben zeigt aber auch die Auswertung nur der nativen Patienten keine Visusverbesserung. Dies kann allerdings auch an der geringen

Zahl von Patienten liegen. Auch wurden unsere Daten im klinischen Alltag gesammelt und nicht im Rahmen einer Studie. Auch der im Vergleich hohe Ausgangsvisus unserer Patienten könnte dazu beigetragen haben.

Wie oben beschrieben, waren in der Gesamtgruppe 42% unserer Patienten vorbehandelt. Entgegen der früheren Annahme, dass vorbehandelte Patienten schlechter auf eine weitere Anti-VEGF-Therapie ansprechen, stellte Maier [56] dar, dass dies nicht der Fall ist. Beim Vergleich der beiden Subgruppen zeigte sich, dass die Werte von Visus, OCT und MMT10% ähnlich waren bzw. sich in die gleiche Richtung veränderten.

Einen Unterschied gab es aber beim Pelli-Robson-Test. Während der Wert in der nativen Gruppe stabil blieb, verschlechterte er sich in der vorbehandelten Gruppe (nicht signifikant). Einen weiteren Unterschied gab es beim MMT 100%. Dieser verbesserte sich in der nativen Gruppe signifikant, verschlechterte sich aber in der vorbehandelten Gruppe (nicht signifikant).

Signifikant waren die Veränderungen in der vorbehandelten Gruppe bei OCT foveal und OCT 0,5mm parafoveal, in der nativen Gruppe bei OCT foveal, OCT 0,5mm parafoveal, OCT 1,5mm parafoveal und MMT100%.

In der nativen Gruppe waren also die morphologischen Veränderungen stärker ausgeprägt und zusätzlich der MMT100%-Score signifikant verbessert. Man könnte daher annehmen, dass in der nativen Gruppe das Ansprechen auf die Therapie besser war, als in der vorbehandelten Gruppe; dies jedoch mit einer Visus-Bestimmung allein nicht feststellbar gewesen wäre. Frühe funktionelle Verbesserungen der Retina könnten in dem Fall durch den MMTtest besser erkannt werden als durch die anderen funktionellen Tests. Dies konnte durchaus erwartet werden, da der MMTtest als multimodaler Test zu sehen ist, welcher gleichzeitig Gesichtsfeld, Visus, Kontrastsehvermögen und Lesefähigkeit überprüft.

Korrelationen und Vorhersage

Als relativ neuer Test stellte sich die Frage, wie der MMT-Test sich im Verhältnis zu den anderen, etablierteren Testmethoden verhält. Da der MMT-Test nicht alleine die makuläre Funktion in Form der zentralen Sehschärfe misst, sondern mehrere Modalitäten des Sehens überprüft, erwarteten wir eine klare Korrelation mit den Ergebnissen sowohl der funktionellen als auch der morphologischen Tests.

Der präoperative MMT100%-Score zeigte eine Korrelation zu Ausgangswerten von Visus, Pelli-Robson-Test und zu den beiden zentraleren OCT-Werten. Der präoperative MMT10%-Score zeigte eine Korrelation zu den Ausgangswerten von OCT und Pelli-Robson-Test, nicht aber zum Visus. Die postoperativen Werte des MMT100% korrelieren nur mit dem Visus und dem Pelli-Robson-Test. Die postoperativen Werte des MMT10% korrelieren mit keinem anderen postoperativen Wert. Auch die postoperative Veränderung der Netzhautdicke und des Visus zeigten keine Abhängigkeit vom präoperativen Score des MMT-Tests. Die etwas unter Erwartung liegende Korrelation des MMT-Tests mit anderen Tests könnte an der geringen Patientenzahl liegen.

Bisher wurde von Ahlers [2] ein direkter Zusammenhang des Visus mit dem Volumen subretinaler Flüssigkeit in der initialen Phase einer antiangiogenen Therapie mit Ranibizumab gezeigt. Dabei korreliert das Volumen signifikant mit den Visusveränderungen nach 4 Wochen [23]. Die prognostische Relevanz des Ausgangsvisus wurde ebenfalls von Einwallner [23] gezeigt. Bei uns korreliert der MMT100% nur mit den eigenen postoperativen Veränderungen, nicht aber mit denen der anderen Tests. Ein direkter kausaler Zusammenhang zwischen Netzhautdicke und Visusprognose ist bisher nicht belegt [23] und konnte von uns auch für den MMT-Test nicht dargestellt werden.

Dass die antiangiogenetische Therapie mit Ranibizumab wirksam ist, haben die Zulassungsstudien gezeigt [75] [14]. Dass die Versorgung der Patienten mit feuchter AMD mit den Ranibizumab-Injektionen nicht optimal ist, hat die WAVE-Studie [31] gezeigt. Muether zeigte aber, dass pünktliche Weiterführung großen Einfluss auf die Wirksamkeit der Therapie hat [61]. Für eine wirksame Therapie ist also von großer Bedeutung, dass die Patienten ihre Injektionen zeitnah

bekommen und nach der upload-Phase Verschlechterungen der retinalen Leistungsfähigkeit funktionell oder morphologisch möglichst früh festgestellt werden. Hoerster [36] untersuchte 40 Augen mit feuchter AMD auf das Wiederauftreten morphologischer Veränderungen in der OCT nach der upload-Phase mit Lucentis und zog einen Vergleich mit funktionellen Tests. Er zeigte, dass Visus, Radner-Test, subjektive Wahrnehmung, Amsler-Test und Fundusbild zusammen nur 67,5% der von der OCT festgestellten Veränderungen ebenfalls anzeigten. Der MMTes könnte die Sensitivität der funktionellen Tests wie oben beschrieben möglicherweise erhöhen [34]. Dazu müsste er im häuslichen Bereich und ohne Hilfspersonal einsatzbereit sein. So könnten Patienten, welche selbst die Verschlechterung nicht bemerken, aber auch keine OCT-Kontrolle machen können, trotzdem zügig wieder einer Therapie zugeführt werden. Vorbild könnte hier die Umsetzung des Freiburg Visual Acuity Test [7] sein, welcher online verfügbar und intuitiv zu bedienen ist. Um weniger Voreinstellungen vornehmen zu müssen, könnte ein „AMD-Modus“, der mit einem Klick eingestellt werden kann, implementiert werden. Die Nutzung des MMTes auf Smartphones könnte in der Zukunft angedacht werden, da hier großes Potential gesehen wird, Tests für Patienten schnell, günstig und überall zur Verfügung zu stellen [59].

MMTest

Der Einsatz des MMTests gestaltete sich in der Klinik unkompliziert. Nach der Installation des Programms auf einem PC wurde nur noch eine Kinnstütze benötigt, sowie ein Maßband, um den Abstand von den Augen zum Bildschirm festzulegen. Das Programm konnte ohne Probleme gestartet werden und nach Eingabe des Patientennamens und Auswahl der Kontraststufe konnten wir beginnen. Während der Vor-Tests fiel bereits auf, dass der Testende möglicherweise Einfluss nehmen kann auf das Ergebnis. Je nachdem, ob der Getestete verbal auf den gleich erscheinenden Buchstaben aufmerksam gemacht wurde oder nicht, und wie schnell die Buchstaben nacheinander gezeigt wurden, schien uns die Ergebnisse zu verändern. Dies erschien aber manchmal notwendig, da die Konzentrationsfähigkeit und die Fähigkeit unserer Patienten, ruhig zu sitzen, beachtet werden musste. Unsere mittleren Testzeiten entsprechen dabei denen aus früheren Studien [34] [54]. Die zweite Patientengruppe zeigte signifikant kürzere Testzeiten als die erste Patientengruppe. Dies könnte auf einen Lerneffekt des Testenden zurückzuführen sein und muss nicht unbedingt Einfluss auf die Ergebnisse des Tests haben. Die Scores der Gruppen unterscheiden sich jedenfalls nicht signifikant voneinander. Allerdings kann ein solcher Lerneffekt des Testenden immer Einfluss auf die Objektivität des Tests haben.

Auch ein Lerneffekt der Patienten könnte eingetreten sein. So waren die Testzeiten bei den präoperativen Tests signifikant länger, als bei den postoperativen Tests. Dieser Lerneffekt muss nicht unbedingt Einfluss auf die Ergebnisse des Tests haben, kann aber die Reliabilität einschränken. Bartlett's Untersuchung zur Reliabilität des MMTests [8] zeigte, dass beim Einsatz des MMTests im Modus MMT100%(nicht-linear, max. 100 Punkte) eine Veränderung des Scores um mindestens 14 Punkte erfolgen muss, um eine Veränderung anzuzeigen. Da wir nur lineare Scores untersuchten ist hier ein Vergleich leider nicht möglich.

7. Zusammenfassung

Eine Sehbehinderung hat erhebliche Auswirkungen auf die Eigenständigkeit und Lebensqualität eines jeden Individuums. Die AMD ist eine degenerative Erkrankung des zentralen Teils der Netzhaut und führt in erster Linie zum Verlust des zentralen Sehens. Eine Therapie steht nur für die feuchte Form der AMD in Form des VEGF-Inhibitors Ranibizumab (Lucentis®) zur Verfügung. Der frühzeitige Beginn der Therapie ist von großer Bedeutung für die Wirksamkeit derselben und auch nach der upload-Phase ist ein Monitoring zur Erkennung einer wiedereinsetzenden Verschlechterung notwendig. Da bisherige funktionelle Tests, wie die Visuserhebung, keine ausreichende Sensitivität zeigen, ist die OCT hierfür das Verfahren der Wahl. Da der Einsatz der OCT aufwändig ist und nicht überall durchführbar ist, wäre es wünschenswert, die OCT durch einen einfachen funktionellen Test mit guter Aussagekraft, zu ergänzen. Aus diesem Grund stellten wir die Ergebnisse des MMTests denen von Visus, Pelli-Robson-Tafel und OCT bei Therapie mit Ranibizumab (Lucentis®) gegenüber. Für einen guten Score im MMTTest benötigt der Patient Sehschärfe, Kontrastsehen und ein Mindestmaß an Gesichtsfeld, da der MMTTest nicht nur foveale sondern auch parafoveale Bereiche der Netzhaut prüft. Alle Tests wurden an 43 Augen (43 Patienten) direkt vor und einen Monat nach der upload-Phase mit Ranibizumab durchgeführt. Es zeigte sich eine signifikante Abnahme der Netzhautdicke in der OCT. Visus, Pelli-Robson-Test und MMTTest zeigten eine Stabilisierung. In der Subgruppe der nativen Patienten war ebenfalls die Netzhautdicke signifikant verringert und zusätzlich der MMTTest auf der Kontraststufe von 100% signifikant verbessert. Eine Korrelation des MMTests mit den anderen Tests besteht zum Teil. Da der MMTTest eine leichte Überlegenheit gegenüber den anderen funktionellen Tests zeigte, könnte er in Zukunft, bei verbesserter Handhabbarkeit, flächendeckend eingesetzt werden. Einen Ersatz der OCT sollte er aber nicht darstellen, da hierfür Objektivität, Reliabilität und Validität noch nicht ausreichend sichergestellt sind. Um eine ausreichend hohe Sensitivität sicherzustellen, wären weitere Studien notwendig. Zusätzlich bestätigte sich in unserer Studie, dass die intravitreale Behandlung mit Ranibizumab einen Visus-stabilisierenden und in einigen Fällen Visus-verbessernden Effekt erzielt.

Literaturverzeichnis

1. Age-Related Eye Disease Study Research G (2001) A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol* 119:1417-1436
2. Ahlers C, Golbaz I, Stock G, Fous A, Kolar S, Prunte C, Schmidt-Erfurth U (2008) Time course of morphologic effects on different retinal compartments after ranibizumab therapy in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 115:e39-46
3. Arroyo JG (2006) A 76-year-old man with macular degeneration. *JAMA* 295:2394-2406
4. Arroyo JG (2007) Towards a rational approach to combination therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 91:130-131
5. AssociationOfMedicalIllustrators (2012) Retinales Pigment Epithel. [cited 01.11.2012] Available from http://www.uniklinikum-regensburg.de/imperia/md/images/kliniken-institute/augenheilkunde/exp_ophtalmologie/rpe.jpg.
6. Augustin A, Sahel JA, Bandello F, Dardennes R, Maurel F, Negrini C, Hieke K, Berdeaux G (2007) Anxiety and depression prevalence rates in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 48:1498-1503
7. Bach M (1996) The Freiburg Visual Acuity test--automatic measurement of visual acuity. *Optom Vis Sci* 73:49-53
8. Bartlett H, Davies LN, Eperjesi F (2005) The macular mapping test: a reliability study. *BMC Ophthalmol* 5:18
9. Bellmann C, Unnebrink K, Rubin GS, Miller D, Holz FG (2003) Visual acuity and contrast sensitivity in patients with neovascular age-related macular degeneration. Results from the Radiation Therapy for Age-Related Macular Degeneration (RAD-) Study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 241:968-974
10. Benninghoff A; Makroskopische Anatomie, Embryologie und Histologie des Menschen. Urban und Schwarzenberg, München; 1993, 15. Auflage;
11. Blumenkranz MS, Bressler NM, Bressler SB, Donati G, Fish GE, Haynes LA, Lewis H, Miller JW, Mones JM, Potter MJ, Pournaras C, Reaves A, Rosenfeld PJ, Schachat AP, Schmidt-Erfurth U, Sickenburg M, Singerman

- LJ, Slakter JS, Strong A, Vannier S, Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy Study G (2002) Verteporfin therapy for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: three-year results of an open-label extension of 2 randomized clinical trials--TAP Report no. 5. Arch Ophthalmol 120:1307-1314
12. Bommas-Ebert U; Kurzlehrbuch Anatomie und Embryologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart; 2006, 2. Auflage;
 13. Bressler NM, Bressler SB, West SK, Fine SL, Taylor HR (1989) The grading and prevalence of macular degeneration in Chesapeake Bay watermen. Arch Ophthalmol 107:847-852
 14. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, Sy JP, Schneider S, Group AS (2006) Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 355:1432-1444
 15. Burk A; Augenheilkunde. Georg Thieme Verlag, Stuttgart; 1999, 2. Auflage;
 16. Campchiaro P (2007) Safety Study of 16.5mg (3.3%) CGC-11047 Injected Once Every 2 Weeks vs. Once Every 4 Weeks in Patients With CNV Due to Age Related Macular Degeneration. ClinicalTrials.gov
 17. Coleman H, Chew E (2007) Nutritional supplementation in age-related macular degeneration. Curr Opin Ophthalmol 18:220-223
 18. Costa RA, Jorge R, Calucci D, Melo LA, Jr., Cardillo JA, Scott IU (2007) Intravitreal bevacizumab (Avastin) in combination with verteporfin photodynamic therapy for choroidal neovascularization associated with age-related macular degeneration (IBeVe Study). Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 245:1273-1280
 19. DBSV (2012) Amslergitter. [cited 01.11.2012] Available from <http://www.dbsv.org/fileadmin/bilder/amsler-gitter.png>.
 20. Do DV (2009) Antiangiogenic approaches to age-related macular degeneration in the future. Ophthalmology 116:S24-26
 21. Do DV, Gower EW, Cassard SD, Boyer D, Bressler NM, Bressler SB, Heier JS, Jefferys JL, Singerman LJ, Solomon SD (2012) Detection of new-onset choroidal neovascularization using optical coherence tomography: the AMD DOC Study. Ophthalmology 119:771-778
 22. DOG (2010) Neue Aspekte in der Therapie der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration. [cited 01.11.2012] Available from http://cms.augeninfo.de/fileadmin/stellungnahmen/AMD_Ergaenzung_010411.pdf

23. Einwallner E, Ahlers C, Golbaz I, Schutze C, Dunavolgyi R, Stock G, Schmidt-Erfurth UM (2010) [Neovascular age-related macular degeneration under anti-angiogenic therapy : Subretinal fluid is a relevant prognostic parameter]. *Ophthalmologie* 107:158-164
24. Eisenbarth W (2008) *Macular Mapping Test Einleitung*, München.
25. Eisenbarth W (2012) MMT Testsystem. [cited 01.11.2012] Available from <http://www.sehsystem.de/macular-mapping-test/das-testsystem/der-messvorgang/>
26. Eisenbarth W (2012) MMT im Einsatz. [cited 01.11.2012] Available from <http://www.sehsystem.de/macular-mapping-test/das-testsystem/der-messvorgang/>
27. Engineering, Heidelberg (2012) *Retina im OCT*. Available from <http://www.heidelbergengineering.com/germany/produkte/spectralis/bildergalerie/>
28. Epstein P (2007) Trials that matter: two faces of progress in the treatment of age-related macular degeneration. *Ann Intern Med* 146:532-534
29. Feeney-Burns L, Berman ER, Rothman H (1980) Lipofuscin of human retinal pigment epithelium. *Am J Ophthalmol* 90:783-791
30. Feigl B, Greaves A, Brown B (2007) Functional outcomes after multiple treatments with ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration beyond visual acuity. *Clin Ophthalmol* 1:167-175
31. Finger RP, Holz FG (2012) [Access to healthcare services for elderly patients with neovascular age-related macular degeneration]. *Ophthalmologie* 109:474-478
32. Golbaz I, Ahlers C, Schutze C, Stock G, Mylonas G, Prunte C, Schmidt-Erfurth U (2009) [Influence of antiangiogenetic therapy on retinal thickness values in age-related macular degeneration]. *Ophthalmologie* 106:1103-1110
33. Grehn F; *Augenheilkunde*. Springer Verlag, Berlin; 2006, 29. Auflage;
34. Hahn GA, Messias A, Mackeben M, Dietz K, Horwath K, Hyvarinen L, Leinonen M, Trauzettel-Klosinski S (2009) Parafoveal letter recognition at reduced contrast in normal aging and in patients with risk factors for AMD. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 247:43-51
35. Hjelmqvist L, Lindberg C, Kanulf P, Dahlgren H, Johansson I, Siewert A (2011) One-year outcomes using ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: results of a prospective and retrospective observational multicentre study. *J Ophthalmol* 2011:405724
36. Hoerster R, Muether PS, Hermann MM, Koch K, Kirchhof B, Fauser S (2011) Subjective and functional deterioration in recurrences of

- neovascular AMD are often preceded by morphologic changes in optic coherence tomography. *Br J Ophthalmol* 95:1424-1426
37. Hollwich F; *Augenheilkunde*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart; 1988, 11. Auflage;
 38. Holz FG; *Pathophysiologie*. Springer, München; 2003, 2. Auflage;
 39. Hopkins J (1996) Fundus autofluorescence in age-related macular disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*:114-119
 40. Ivers RQ, Norton R, Cumming RG, Butler M, Campbell AJ (2000) Visual impairment and risk of hip fracture. *Am J Epidemiol* 152:633-639
 41. Jager RD, Mieler WF, Miller JW (2008) Age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 358:2606-2617
 42. Jonas JB, Kreissig I, Hugger P, Sauder G, Panda-Jonas S, Degenring R (2003) Intravitreal triamcinolone acetate for exudative age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 87:462-468
 43. Kaiser PK, Blodi BA, Shapiro H, Acharya NR, Group MS (2007) Angiographic and optical coherence tomographic results of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 114:1868-1875
 44. Kaiser PK, Registry of Visudyne AMDTWC, Boyer DS, Garcia R, Hao Y, Hughes MS, Jabbour NM, Mieler W, Slakter JS, Samuel M, Tolentino MJ, Roth D, Sheidow T, Strong HA (2009) Verteporfin photodynamic therapy combined with intravitreal bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 116:747-755, 755 e741
 45. OcuNet GmbH & Co KG (2012) Neovaskularisation. [cited 01.11.2012] Available from <http://www.ocunet.de/patienten/amd.html>
 46. Klein BE, Klein R, Jensen SC, Ritter LL (1994) Are sex hormones associated with age-related maculopathy in women? The Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc* 92:289-295; discussion 295-287
 47. Klein R, Klein BE, Linton KL (1992) Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 99:933-943
 48. Klein R, Klein BE, Knudtson MD, Meuer SM, Swift M, Gangnon RE (2007) Fifteen-year cumulative incidence of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 114:253-262
 49. Kondo N, Bessho H, Honda S, Negi A (2011) Complement factor H Y402H variant and risk of age-related macular degeneration in Asians: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 118:339-344
 50. Kumar A, Sahni JN, Stangos AN, Campa C, Harding SP (2011) Effectiveness of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration using clinician-determined retreatment strategy. *Br J Ophthalmol* 95:530-533

51. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, Dubovy SR, Michels S, Feuer W, Davis JL, Flynn HW, Jr., Esquiabro M (2009) A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO Study. *Am J Ophthalmol* 148:43-58 e41
52. Lazic R, Gabric N (2007) Verteporfin therapy and intravitreal bevacizumab combined and alone in choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 114:1179-1185
53. Lovie-Kitchin J, Feigl B (2005) Assessment of age-related maculopathy using subjective vision tests. *Clin Exp Optom* 88:292-303
54. MacKeben M (1998) Use your PC to quickly map remaining vision after foveal vision loss. *Perimetry Update*:307-316
55. MacKeben M (2012) MMT Ergebnis. [cited 01.11.2012] Available from <http://macularmapping.com/wp-content/gallery/mmtest/tester-patient-view.gif>
56. Maier MM, Feucht N, Fegert C, Fiore B, Winkler von Mohrenfels C, Lohmann C (2011) [Intravitreal Ranibizumab Injection for the Treatment of Occult and Classic CNV in Exsudative AMD]. *Klin Monbl Augenheilkd* 228:161-167
57. Malgorzata F, Stankiewicz A (2011) Effectiveness of ranibizumab intravitreal injections for exudative age-related macular degeneration treatment: 12-month outcomes. *Med Sci Monit* 17:CR485-490
58. Meyer CH (2008) Anti-VEGF-Therapie bei der Behandlung der AMD. *Der Ophthalmologe* 105:123-124
59. Meyer CH, Stanzel BV, Moqaddem S, Brohlburg D (2012) [Healthcare "Apps" for Smartphones : Relief or toy for patients and the visual impaired?]. *Ophthalmologe* 109:21-29
60. Mitchell P, Wang JJ, Foran S, Smith W (2002) Five-year incidence of age-related maculopathy lesions: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 109:1092-1097
61. Muether PS, Hoerster R, Hermann MM, Kirchhof B, Fauser S (2012) Long-term effects of ranibizumab treatment delay in neovascular age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*
62. Mukesh BN, Dimitrov PN, Leikin S, Wang JJ, Mitchell P, McCarty CA, Taylor HR (2004) Five-year incidence of age-related maculopathy: the Visual Impairment Project. *Ophthalmology* 111:1176-1182
63. NM B (1999) Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials--TAP report. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group. *Arch Ophthalmol* 117:1329-1345

64. Augenzentrum Oder-Spree (2012) Amslertest pathologisch. [cited 01.11.2012] Available from http://www.az-oder-spree.de/uploads/pics/leistungen_allg_ahk_amsler_pathologisch.jpg
65. Institut del Oeils (2012) Lucentis-Injektion. [cited 01.11.2012] Available from <http://www.institutdeloeil.com/documents/images/traitement-oeil/>
66. Parodi MB, Virgili G, Evans JR (2009) Laser treatment of drusen to prevent progression to advanced age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*:CD006537
67. Pauleikhoff D, Holz FG (1996) [Age-related macular degeneration. 1. Epidemiology, pathogenesis and differential diagnosis]. *Ophthalmologie* 93:299-315
68. Pauleikhoff D, Scheider A, Wiedmann P, Gelissen F, Scholl HP, Roeder I, Mohr A, Zlateva G, Xu X (2009) [Neovascular age-related macular degeneration in Germany. Encroachment on the quality of life and the financial implications]. *Ophthalmologie* 106:242-251
69. Pelli DG (1988) The design of a new letter chart for measuring contrast sensitivity. *Clinical Vision Sciences*
70. Pushpoth S, Sykakis E, Merchant K, Gupta R, Browning A, Talks SJ (2012) Four years of intravitreal Ranibizumab (Lucentis) for Wet Macular Degeneration in clinical practice. *Royal College of Ophthalmologists, Liverpool*
71. Quillen DA (1999) Common causes of vision loss in elderly patients. *Am Fam Physician* 60:99-108
72. Radtke ND, Aramant RB, Seiler MJ, Petry HM, Pidwell D (2004) Vision change after sheet transplant of fetal retina with retinal pigment epithelium to a patient with retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 122:1159-1165
73. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, Yue H, Ianchulev T, Schneider S, Shams N (2008) Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol* 145:239-248
74. Reichenbach A (1995) The involvement of Müller cells in the outer retina. *Chapman & Hall, London*
75. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, Kim RY, Group MS (2006) Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 355:1419-1431
76. Sachsenweger M (2003) *Duale Reihe - Augenheilkunde*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart

77. Schäfer C; Patientencompliance - Messung, Typologie, Erfolgsfaktoren. Gabler Verlag, Wiesbaden; 2011, 1. Auflage;
78. Schneck ME, Haegerstrom-Portnoy G, Lott LA, Brabyn JA, Gildengorin G (2004) Low contrast vision function predicts subsequent acuity loss in an aged population: the SKI study. *Vision Res* 44:2317-2325
79. Schünke M; Prometheus - Kopf und Neuroanatomie. Georg Thieme, Stuttgart; 2006, 1. Auflage;
80. Sieving PA, Caruso RC, Tao W, Coleman HR, Thompson DJ, Fullmer KR, Bush RA (2006) Ciliary neurotrophic factor (CNTF) for human retinal degeneration: phase I trial of CNTF delivered by encapsulated cell intraocular implants. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:3896-3901
81. Sjostrand J (1979) Contrast sensitivity in macular disease using a small-field and a large-field TV-system. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 57:832-846
82. Smith W, Assink J, Klein R, Mitchell P, Klaver CC, Klein BE, Hofman A, Jensen S, Wang JJ, de Jong PT (2001) Risk factors for age-related macular degeneration: Pooled findings from three continents. *Ophthalmology* 108:697-704
83. Tanito M, Li F, Elliott MH, Dittmar M, Anderson RE (2007) Protective effect of TEMPOL derivatives against light-induced retinal damage in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 48:1900-1905
84. Trials GC (2009) A Study to Evaluate the Pharmacodynamics, Safety, and Pharmacokinetics of Pazopanib Drops in Adult Subjects With Neovascular AMD. *ClinicalTrials.gov*
85. New York University (2012) Pelli-Robson chart. [cited 01.11.2012] Available from <http://psych.nyu.edu/pelli/pellirobson/>
86. van Wijngaarden P, Coster DJ, Williams KA (2005) Inhibitors of ocular neovascularization: promises and potential problems. *JAMA* 293:1509-1513
87. Vingerling JR, Dielemans I, Hofman A, Grobbee DE, Hijmering M, Kramer CF, de Jong PT (1995) The prevalence of age-related maculopathy in the Rotterdam Study. *Ophthalmology* 102:205-210
88. Wolf S (2011) Optische Kohärenztomographie. Alterabhängige Makuladegeneration. Springer, Berlin Heidelberg, pp 167-175
89. Wormald R, Evans J, Smeeth L, Henshaw K (2007) Photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*:CD002030

Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1: Anatomie des Auges
- Abb. 2: Aufbau der Retina
- Abb. 3: Aufbau des RPE
- Abb. 4: AMD – Neovaskularisation – okkulte Blutung
- Abb. 5: FLA-Untersuchung Augenhintergrund
- Abb. 6: Applikation VEGF-Hemmer
- Abb. 7: Pelli-Robson Tafel
- Abb. 8: optische Kohärenztomografie
- Abb. 9: Amsler Test (normal)
- Abb. 10: Amsler-Test (pathologisch)
- Abb. 11: Testfeld des MMTests
- Abb. 12: Ergebnis-Screen des MMTests
- Abb. 13: Veruschaufbau für den MMTest
- Abb. 14-25: Darstellung der Ergebnisse