

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Fakultät für Medizin

Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde am Klinikum rechts der Isar

Prognostische Faktoren für den Therapieerfolg bei anti-VEGF- Behandlung der exsudativen Makuladegeneration mit Ranibizumab

Evelyn Reuss

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.) Chr.-P. Lohmann
2. Priv.-Doz. Dr. M. M. Maier

Die Dissertation wurde am 14.04.2014 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 22.10.2014 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	3
1.1	Definition Altersbedingte Makuladegeneration	3
1.2	Ätiologie und Risikofaktoren	4
1.3	Symptomatik	6
1.4	Diagnostik	6
1.5	Pathogenese	8
1.6	Therapie	12
2.	Zielsetzung.....	15
3.	Material und Methoden.....	16
3.1	Fundusautofluoreszenz	16
3.2	Muster	22
3.2	Optische Kohärenztomographie	25
3.2	Durchführung der Therapie und Follow up	26
3.3	Statistik	29
4.	Ergebnisse.....	32
4.1	Deskriptive Statistik	32
4.2	Induktive Statistik	47
4.3	Intra- und interindividueller Vergleich	65
5.	Diskussion.....	66
6.	Zusammenfassung.....	75
7.	Literaturverzeichnis.....	76
8.	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	82
9.	Abkürzungsverzeichnis.....	83
10.	Anhang.....	85
11.	Danksagung.....	86

1. Einleitung

Definition Altersbedingte Makuladegeneration

Die altersabhängige Makulopathie wird durch eine Beschleunigung des physiologischen Altersprozesses ausgelöst und tritt durch Drusen auf der Netzhaut und Veränderungen des retinalen Pigmentepithels (RPE) in Erscheinung. Die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) ist ein fortgeschrittenes Stadium der Makulopathie und durch das Vorhandensein von verschiedenen Komplikationen gekennzeichnet, welche die Sehkraft beeinträchtigen [47].

In den westlichen Nationen ist bei Personen über 50 Jahren die AMD die häufigste Ursache für Erblindung [47]. In Deutschland sind derzeit über vier Millionen Menschen von dieser Krankheit betroffen und jedes Jahr gibt es rund 40.000 Neuerkrankungen [36, 30]. Der Sehverlust betrifft vor allem den zentralen Anteil des Gesichtsfeldes; Patienten sind in Alltagstätigkeiten wie Lesen oder Autofahren dadurch stark eingeschränkt. Auch das Sturzrisiko erhöht sich. Folgen sind erhöhte Morbidität sowie Einschränkung der Mobilität und Kognition. Die Sehschärfe stellt zudem einen der wichtigsten Faktoren für die Lebensqualität dar. Angesichts der demographischen Entwicklung in Deutschland stellt die AMD ein zunehmendes Problem dar. Ältere Patienten, die ansonsten keine körperlichen und geistigen Erkrankungen aufweisen, sind aufgrund der Einschränkungen beim Sehen auf Hilfe angewiesen.

Die derzeit effektivste Therapie ist eine Behandlung mit anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). Klinische Studien wie MARINA (Minimally Classic/Occult trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular AMD) und ANCHOR (Anti-VEGF-Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularisation in AMD) zeigten eine Verbesserung des Visus. In der MARINA Studie fand sich ein durchschnittlicher Visusgewinn von 7,2 ETDRS-Buchstaben (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) [66], in der ANCHOR Studie sogar um 11,3 ETDRS-Buchstaben [11]. In fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung ist häufig eine Stabilisierung der Sehschärfe das vorrangige Ziel. Umso wichtiger ist eine rechtzeitige Diagnose der Erkrankung, da man davon ausgeht, dass bei früh einsetzender Behandlung ein besserer Ausgangsvisus erhalten werden kann. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich daher mit prognostischen Faktoren, die eine bessere Aussage über die individuelle Schwere des Verlaufs der AMD zulassen.

Ätiologie und Risikofaktoren

Alter

Die Inzidenz der AMD steigt mit dem Alter beträchtlich. In Großbritannien tritt sie bei 4,8 % der Bevölkerung in der Altersgruppe über 65 Jahren auf, in der Gruppe über 80 Jahren sogar bei 12,2 % [60]. Aufgrund der fortschreitenden Überalterung der Gesellschaft werden die absoluten Zahlen der Erkrankten ansteigen [28, 17]. Das Alter stellt somit den Hauptrisikofaktor dar.

Genetik

Weiterhin wird eine genetische Disposition als ursächlich angesehen. Dass eine positive Familienanamnese das Risiko erhöht, an AMD zu erkranken, ist längst bekannt [20, 48]. Kürzlich wurden jedoch genetische Polymorphismen identifiziert, die eine veränderte Immunregulation sowie Entzündungsantworten verursachen. Als eine der wichtigsten Veränderungen gilt die Ausbildung von Polymorphismen im Komplementfaktor H (CFH)-Gen auf Chromosom 1 (1q31) [42]. Diese prädisponieren für vermehrte Ablagerungen an der Bruchmembran, sogenannte Drusen, welche vor allem für die trockene Form der AMD verantwortlich sind [26]. Daneben wurden auch Polymorphismen in den Genen für Komplementfaktor B und C2 gefunden. Die Veränderung in diesen drei Genen steht im Verdacht für insgesamt 75 % der AMD-Erkrankungen verantwortlich zu sein [42]. Weiterhin tragen Veränderungen im ARMS2-Gen (age-related maculopathy susceptibility 2) auf Chromosom 10 zur AMD-Entstehung bei [42]. Sie hängen vor allem mit der Progression zur exsudativen AMD zusammen [26, 73]. Personen, die homozygot für Veränderungen in den Genen ARMS2 und CFH sind, haben einer Untersuchung zufolge ein 57,6-fach erhöhtes Erkrankungsrisiko gegenüber Personen ohne Polymorphismen in diesen Genen [42].

Rasse und Geschlecht

Darüber hinaus ist bekannt, dass Rasse und Geschlecht eine Rolle spielen. AMD wurde häufiger bei Kaukasiern als bei Menschen afroamerikanischer Herkunft beobachtet. Die Daten legen die Vermutung nahe, dass dunkelhäutige Menschen einen Schutzmechanismus gegen Fundusveränderungen aufweisen könnten [9]. Diskutiert wird, ob ein höherer Gehalt an Melanin protektiv gegen AMD wirkt. Bekannt ist auch, dass bei Asiaten andere

Polymorphismen im CFH-Gen zu einer Risikoerhöhung beitragen als bei Kaukasiern [42]. Frauen haben ein höheres Risiko, an AMD zu erkranken. Laut epidemiologischen Studien sind die Patientenzahlen um 20 – 60 % höher [69, 60].

Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Auch systemische Erkrankungen spielen eine Rolle. Kardiovaskuläre Vorbelastung durch Schlaganfälle oder koronare Herzkrankheit stellen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer AMD dar [78, 14, 73], genauso wie das Vorhandensein kardiovaskulärer Risikofaktoren wie Hypertonie, Fettleibigkeit oder Rauchen. Letzteres ist ein Hauptrisikofaktor. In der Muenster Aging and Retina Study (MARS) zeigte sich, dass Raucher gegenüber Nichtrauchern ein 3,25-fach erhöhtes Risiko haben, an AMD zu erkranken [58]. Der Verzicht auf das Rauchen verringert das Risiko, an einer AMD zu erkranken selbst in höherem Alter [58, 14, 75].

Lichtexposition

Man geht davon aus, dass Lichtexposition die Retina schädigen kann. Je kürzer die Wellenlänge ist und je höher die Intensität, desto größer sind die Schädigungen. Pathophysiologisch bilden sich durch Lichtexposition freie Radikale, die wiederum die Entstehung von toxischen Lipiden und Proteinen induzieren. Neben der Retina ist das RPE wesentlich betroffen [43]. Die Höhe der Lichtexposition, gemessen an der Zahl der schweren Sonnenbrände in der Jugend, korreliert positiv mit der 10-Jahres-Inzidenz von AMD [79].

Cataract

Es gibt Hinweise, dass eine Trübung der Linse das Erkrankungsrisiko erhöht [47]. Nicht eindeutig nachgewiesen wurde, ob Cataract-Operationen mit erhöhter Inzidenz von AMD zusammenhängen. In der Beaver Dam und Blue Mountain Studie wurden Anzeichen für einen Zusammenhang gefunden [84], der aber auch dadurch entstehen könnte, dass die operierten Patienten schon zuvor Risikomerkmale aufwiesen. In einer nachfolgenden Studie konnte der Zusammenhang nicht nachgewiesen werden [15].

Symptomatik

In frühen Stadien werden von Patienten oft keine Veränderungen bemerkt, da die Sehschärfe zu diesem Zeitpunkt noch gut ist. Bald treten zumeist Probleme beim Lesen kleiner oder sich bewegender Schrift sowie Probleme bei der Orientierung und beim Einkaufen [50] auf. In fortgeschrittenen Stadien fallen über Monate bis Jahre eine verzögerte Dunkeladaptation, Metamorphopsien und Verschwommensehen im zentralen Anteil des Gesichtsfeldes auf. Daneben werden Gesichtsfeldausfälle beschrieben. Diese stellen sich entweder als großer schwarzer Fleck (positives Skotom) oder als Stelle des Nichtsehens (negatives Skotom) neben dem Fixationspunkt [41] dar. Ein rascher Visusverlust innerhalb von Tagen bis Wochen beruht hingegen meist auf einer eintretenden Komplikation wie subretinale Einblutungen oder Flüssigkeitsansammlungen [42].

Typischerweise ist die Erstmanifestation einseitig. Die Wahrscheinlichkeit, in den nächsten fünf Jahren eine AMD am anderen Auge zu entwickeln, liegt jedoch bei über 40 % [42].

Der Visusverlust ist progredient, dennoch tritt in der Regel kein vollständiger Sehverlust ein, da die Ränder des Gesichtsfeldes weniger betroffen sind.

Diagnostik

Ophthalmologische Untersuchung

Es erfolgt eine ophthalmologische Untersuchung mithilfe der Spaltlampe. Die Sehschärfe und der intraokulare Druck werden bestimmt. Außerdem wird ein modifiziertes Amsler Gitter angewandt. Dabei betrachtet der Patient ein etwa 40x40 cm (Zentimeter) großes Rastergitter, das aus schwarzen Linien auf weißem Grund besteht und in der Mitte einen Punkt aufweist. Sieht der Patient die Linien verzerrt, kann eine Metamorphopsie festgestellt werden. Dieses diagnostische Mittel ist jedoch nur bei etwa 30 – 50 % der Patienten mit feuchter AMD positiv [52]. Es wird vermutet, dass die Ursache der schlechten Sensitivität in der Verschiebung des Fixationspunktes auf der Netzhaut liegt [31].

Apparative Untersuchungen

Als nicht invasive Untersuchung wird die Funduskopie durchgeführt, wodurch sich bereits in frühen Stadien Drusen feststellen lassen. Diese gelb-weißlichen Ablagerungen finden sich zwischen dem RPE und der Bruchmembran.

Fundusautofluoreszenz (FAF)

Der Augenhintergrund weist eine Autofluoreszenz auf, die ohne Zugabe eines Farbstoffes in Erscheinung tritt. Verantwortlich dafür sind Fluorophore, die im Laufe des Lebens in der Retina akkumulieren. Es tragen mindestens 10 verschiedene Fluorophore zur FAF bei, wobei Delori nachweisen konnte, dass Lipofuszin hierbei die größte Rolle spielt [38, 21, 22]. Durch spezielle Aufnahme mit einer Funduskamera oder einem Scanning-Laser-Ophthalmoskop kann anhand der FAF eine Aussage über den Zustand des RPE getroffen werden [41]. Auch das Auftreten von Muster bei der Intensitätsverteilung der FAF kann klassifiziert werden.

Fluoreszenzangiographie (FLA)

Andere nicht invasive Untersuchungen wie die Fluoreszenzangiographie beziehungsweise die Indozyaningrünangiographie zeigen in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung ebenfalls pathologische Ergebnisse. Sie detektieren neu gebildete Gefäße, sogenannte choroidale Neovaskularisationen (CNV), sowie Leckagen in der Blut-Retina-Schranke durch Austritt des Farbstoffs. Der peripher intravenös applizierte Farbstoff wird in den okulären Arterien nachgewiesen. Zuerst füllt sich die Choroidea, nach etwa einer Sekunde die retinalen Arterien. Zur Auswahl stehen mehrere Farbstoffe. Zum einen das orangefarbene Fluorescein-Natrium, das bei 490 nm (Nanometer) maximal absorbiert oder Fluorescein alleine, das sein Maximum bei 520 nm hat. Es ist besonders dafür geeignet, die retinalen Gefäße darzustellen. Für Anastomosen zwischen der Retina und der Choroidea dagegen empfiehlt sich Indocyaningrün. Es hat ein Exzitationsmaximum bei etwa 780 – 790 nm und der Emissionspeak liegt bei 810 nm. Diese Wellenlängen können das Melanin des RPE und die Choroidea besser durchdringen, sodass es bei Prozessen unterhalb des RPE wertvoll ist. Darüber hinaus wird es durch Proteinbindung in den Gefäßen zurückgehalten und weniger von Hämoglobin absorbiert [41].

Optische Kohärenztomographie (OCT)

Bei der OCT wird Licht mit geringer Kohärenz angewandt, um Reflexionen an den Grenzflächen verschiedener Schichten zu messen und so Querschnittsbilder, ähnlich dem Ultraschall, zu erstellen [46]. Eine Auflösung wird bis zu 5 – 7 μm (Mikrometer) erreicht [41]. So kann das Gewebe der Retina bis zum RPE untersucht werden. Die Retinadicke gibt Aufschluss über Einlagerungen wie beispielsweise retinale Ödeme.

Pathogenese

Nach heutigem Erkenntnisstand findet die multifaktorielle Pathogenese der AMD vor allem in der äußeren Retina statt, die die Photorezeptorzellen, das RPE und die Bruchmembran umfasst. Das RPE, welches für die Funktion der Photorezeptorzellen und damit für die Sehfunktion essentiell ist, spielt dabei eine Hauptrolle.

Retinales Pigmentepithel und Bruchmembran

Das hexagonale, einschichtige RPE liegt mit seiner Basallamina der Bruchmembran auf. Auf der zum Glaskörper gewandten Seite umfassen Villi (schlanke Ausläufer) die äußeren Anteile der Photorezeptoren. Das RPE versorgt einerseits die Photorezeptoren mit Nährstoffen, andererseits ist es für den Abbau der distalen, aus zahlreichen aufgereihten Scheibchen bestehenden Außensegmente der Photorezeptoren verantwortlich. In diesen Scheibchen wird Licht in leitungsfähiges elektrisches Potenzial umgewandelt. Die äußeren Segmente werden vom RPE phagozytiert. Nach Zersetzung in kleinste Bestandteile durch zahlreiche Lysosome, welche die höchste Aktivität in der Makularegion aufweisen, werden sie über die basale Seite durch Exozytose ausgeschleust und über die Choroidea entsorgt [38].

Durch inkompletten Abbau häufen sich mit steigendem Lebensalter Ablagerungen im RPE an. Sie bestehen hauptsächlich aus Lipofuszin, einem gelblichen Pigment, das sich aus durch freie Radikale geschädigtem Fett und Protein [57] zusammensetzt und in den lysosomalen Kompartimenten lokalisiert ist [38]. Die im Laufe des Lebens abgelagerten Lipofuszin-Granula in den Zellen des RPE können beispielsweise bei 80-jährigen Menschen bis zu 19 % des Zytoplasmavolumens einnehmen [41]. Sie führen, abhängig von der Wellenlänge des Lichts, vor allem bei blauem Licht (390 – 550 nm), zur Bildung von freien

Sauerstoffradikalen. Diese schädigen die Zelle, unter anderem indem sie die mitochondriale DNA (mDNA = mitochondriale deoxyribonucleic acid) zerstören [5, 41]. Da die RPE-Zellen eine hohe Stoffwechselaktivität aufweisen, besitzen sie besonders viele Mitochondrien, die für die Energieproduktion verantwortlich sind. Durch Schäden an der mDNA, können die Mitochondrien die Energieversorgung der Zelle nicht mehr in vollem Ausmaß garantieren. Daraus resultiert eine Dysfunktion des RPE, welche zur Entwicklung einer AMD beiträgt. Da sich die Zellen des RPE in einem postmitotischen Stadium befinden und daher nicht erneuert werden können, steigert sich die Akkumulation von Ablagerungen im Laufe eines Lebens physiologischerweise. Durch bestimmte Krankheiten wie beispielsweise AMD verstärkt sich dieser Vorgang. Durch die Verminderung des zur Verfügung stehenden Zellvolumens [88] und die toxischen Eigenschaften des Lipofusins [68] kommt es zu Schädigungen, welche die Funktion des RPE und somit der Photorezeptorzellen beeinträchtigen. Daher nimmt man an, dass das RPE eine zentrale Rolle bei der Entstehung der AMD spielt [38].

Im Bereich der Makula weist das RPE eine höhere Dichte und Stoffwechselrate auf [41] und passt sich so an die erhöhten metabolischen Anforderungen an. Es wurde zusätzlich nachgewiesen, dass die Dichte der Photorezeptorzellen mit der Lipofusinsmenge der entsprechenden RPE-Zelle korreliert [38, 85]. Die Zelldichte des RPE nimmt insgesamt pro Jahr durchschnittlich um 0,3 % ab, die Dichte in der Fovea hingegen bleibt konstant. Daraus kann geschlossen werden, dass RPE-Zellen des Zentrums resistenter gegenüber schädlichen Einflüssen sind als Zellen der Peripherie [41, 61, 29]. Allerdings gibt es auch Studien, die apoptotische Zellen in der Makularegion feststellen. Somit sind die Ergebnisse widersprüchlich [23] und die Rolle der Zelldichte des RPE nicht eindeutig mit der altersabhängigen Makuladegeneration verknüpft [62, 41, 47].

Einteilung in trockene und feuchte Form

Klinisch wird die AMD in die trockene und die feuchte Form eingeteilt. Die trockene Form betrifft 80 % aller Patienten und geht einer möglichen Progression in die feuchte Form voraus.

Dabei können als Befunde in der Funduskopie bereits früh Hypo- und Hyperpigmentierungen oder langsam fortschreitende Atrophien des RPE mit Drusen erhoben werden [47]. Drusen finden sich selten vor dem 45. Lebensjahr, aber bei Patienten, die älter als 60 Jahre sind, fast immer [47]. Sie sind individuell unterschiedlich ausgeprägt, aber bei beiden Augen eines

Patienten häufig symmetrisch ausgebildet und werden mit steigendem Alter größer und häufiger [41]. Man unterscheidet harte und weiche Drusen. Harte Drusen sind kleiner als der halbe Venendurchmesser [47] und stellen sich als scharf begrenzte, gelbliche, homogene Ablagerungen dar. Laut Bird sind sie eine „normale Alterserscheinung“ [8]. Eine größere Anzahl (mehr als 8) über einen Beobachtungszeitraum von 10 Jahren geht jedoch laut der Beaver-Dam-Studie mit einem erhöhten Risiko für weiche Drusen und AMD-Spätmanifestationen einher [49]. Durch das sogenannte „drusen softening“ können harte in weiche Drusen übergehen. Diese sind größer als harte Drusen, unscharf begrenzt und nicht homogen. Bei ihrem Auftreten besteht ein hohes Risiko für eine CNV, vor allem bei großen, weichen, konfluierenden Drusen. Außerdem können sie, wenn sie konfluieren, das RPE abheben (drusenoides Abhebung des RPE) oder zu geographischer Atrophie werden [47].

Bei der trockenen Form der AMD tritt eine Sehverschlechterung über Monate und Jahre ein. Derzeit ist keine Therapie möglich, lediglich vergrößernde Sehhilfen stellen eine Erleichterung dar [47]. Viele Patienten bleiben bis an ihr Lebensende in der trockenen Form der Erkrankung.

Die feuchte Form der AMD wird durch das Vorhandensein einer CNV charakterisiert [47]. Ausschlaggebend für das pathologische Gefäßwachstum ist in erster Linie ein Ungleichgewicht zwischen hemmenden und stimulierenden Faktoren zugunsten letzterer [47]. Hemmend wirken PEDF (Pigment Epithelial Derived Factor), deren Konzentration im Alter abnimmt, als stimulierende Faktoren sind VEGF und Angiopoietin 2 bekannt. VEGF ist entscheidend für das Gefäßwachstum, Ang 2 verstärkt diesen Prozess in Anwesenheit von VEGF [40]. Alle Faktoren werden abhängig voneinander vom RPE sezerniert. Durch Hypoxie infolge einer im Alter dünneren Choriokapillaris werden vermehrt VEGF ausgeschüttet. Auch Fehlfunktionen von Makrophagen mit Anhäufung von Komplementfaktoren könnten die Ausschüttung von VEGF induzieren [2]. Die dadurch begünstigten Gefäßproliferationen, die CNV, werden von Fibroblasten begleitet und können, durch einen Defekt in der Bruchmembran, von der Choriokapillaris ausgehend weiter Richtung Retina vordringen. Man unterscheidet zwei Typen von CNV. Bei AMD finden sich meist Typ-1-CNV. Dabei liegt das Gefäß zwischen Bruchmembran und RPE. Bei Typ-2-CNV liegt das Gefäß direkt unter der Retina. Auch eine Mischung aus beiden Typen ist möglich.

Komplikationen

Durch das destruierende Wachstum sowie die erhöhte Gefäßpermeabilität der Neovaskularisationen entstehen Komplikationen. Durch Flüssigkeitsansammlung kann sich ein Makulaödem ausbilden. Die Flüssigkeit befindet sich anfangs in der Retina zwischen der äußeren plexiformen und der inneren Körnerschicht, später breitet sie sich diffus aus [47]. Die aus den CNV ausgetretene Flüssigkeit kann sich jedoch nicht nur in der Retina, sondern auch im sub-RPE-Raum sammeln und dort eine Pigmentepithelabhebung (PED) verursachen. Diese seröse PED, bei der die Abhebung durch Blut und Serum aus den Gefäßen zustande kommt, ist bei AMD häufig. Sie kann in der Ophthalmoskopie diagnostiziert und in der OCT durch Messung der Retinadicke des Zentrums quantifiziert werden. Durch die Vorwölbung werden Punkte nicht mehr scharf auf der Makula abgebildet, es resultiert eine Metamorphopsie. Die Flüssigkeit sollte über die Bruchmembran in die darunter liegende Choriokapillaris abgepumpt werden, was bei einer pathologisch verdickten Bruchmembran nicht mehr möglich ist [47]. Durch eine Schädigung der Blut-Retina-Schranke bei einer PED kann sich die sub-RPE lokalisierte Flüssigkeit über das RPE in den subretinalen Raum ausbreiten und so zu einer Abhebung der Retina führen; da diese dann nur locker auf dem RPE aufliegt, breitet sich die Flüssigkeit weit aus [47]. Seltener findet sich eine fibrovaskuläre PED, bei der die Abhebung von neuen Gefäßen zwischen RPE und Bruchmembran selbst verursacht wird [41]. Derartige Schädigungen können sich spontan ohne Residuen zurückbilden oder eine geographische Atrophie hinterlassen [47].

Sind die Belastungen durch die Flüssigkeit für das abgehobene RPE zu hoch, kann sich an der Verbindungsstelle zwischen noch anhaftendem und abgehobenem RPE ein Pigmentepithelriss bilden [47]. Im Bereich der Fovea führt dies zu einer rapiden Sehverschlechterung; in der OCT-Untersuchung ist dann der Querschnitt von Retina, RPE und Bruchmembran verdickt, die Einlagerung von Flüssigkeit und die dadurch bedingte Trennung von RPE und Bruchmembran ist sichtbar [41, 47]. Diese Veränderungen sind potenziell reversibel. Durch Persistenz der Flüssigkeit und Zerstörung des RPE und der Photorezeptoren entsteht jedoch eine disziforme Narbe [47] und es kommt zum endgültigen Sehverlust. Auch Blutungen können auftreten; sie sind präretinal oder subretinal lokalisiert. Retinale Blutansammlungen führen zu Unebenheiten und dadurch zu Verzerrtsehen. Das Blut kann in der Autofluoreszenz-Aufnahme gut diagnostiziert werden, da es eine starke Autofluoreszenz

aufweist [32]. Selbst Blutansammlungen unterhalb der Choroidea sind bei starker Blutung möglich. Sie treten meist bei CNV zusammen mit antikoagulativer Therapie auf.

Prophylaxe

Viele Risikofaktoren der AMD wie Alter, Genetik, Geschlecht und Rasse sind nicht prophylaktisch zu verändern, daher ist es umso wichtiger, die beeinflussbaren Faktoren zu optimieren. Unbedingt sollte ein Nikotinverzicht erfolgen, da Rauchen zu den Hauptrisikofaktoren der Entwicklung einer AMD zählt. Dadurch kann nach einiger Zeit das Erkrankungsrisiko vermindert werden [77]. Auch eine Einstellung der anderen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Gewicht und Blutdruck ist unverzichtbar. Da lichtinduzierte Schäden mit der Inzidenz von AMD korrelieren, wird ein Sonnenschutz durch Brillen und Hüte empfohlen [79].

AMD ist durch eine gesunde und ausgewogene Ernährung beeinflussbar. Diese sollte grünes Gemüse, Obst, Fisch und Nüsse enthalten [30]. Bei Patienten, die bereits Risikofaktoren wie Sehverlust an einem Auge durch AMD und konfluierende, weiche Drusen aufweisen, zeigte die ARED Studie (Age-related Eye Disease Study) aus den 90er Jahren, dass das Risiko für eine Progression der Erkrankung durch Supplementation von Vitamin C und E, Betacarotin und Zink minimiert werden kann [16]. Raucher sollten auf diese Prophylaxe verzichten, da ein erhöhtes Risiko von Lungenkarzinomen nach Einnahme von β -Karinoten ermittelt wurde [1]. Weiterhin wurde kritisiert, dass derart hohe Vitamindosen selbst durch gezielte Ernährung nicht erreichbar sind [71].

Therapie

VEGF-Hemmer

In der Literatur werden verschiedene Therapieverfahren beschrieben, den erfolgversprechendsten Ansatz stellt derzeit die antiangiogene, intravitreale Behandlung mit VEGF-Hemmern dar. Sie unterdrücken die pathologische Angiogenese und spielen somit eine wichtige Rolle bei CNV. Sie wirken über eine kompetitive Hemmung als Rezeptorantagonisten. Durch die intravitreale Injektion können systemische Wirkungen verhindert werden. Derzeit werden vier Substanzen klinisch angewendet:

- Pegaptanib (Macugen® = Handelsname) war das erste Medikament, das in der EU im Januar 2006 für die intravitreale Behandlung bei AMD zugelassen wurde. Es handelt sich um einen m-RNA-Aptamer, der aktives VEGF 165 abfängt, bevor es wirken kann [44]. Aufgrund der Verfügbarkeit effektiverer Medikamente ist es mittlerweile nur noch selten im Einsatz [42, 63].
- Bevacizumab (Avastin®) ist ein humaner, rekombinanter Vollantikörper (Molekulargewicht 149 kD = Kilodalton), der VEGF-A bindet. Es ist unter anderem zur Therapie bei Darm-, Lungen-, Brust- und Nierenzellkarzinomen sowie beim Glioblastom zugelassen und stellt bei der Therapie von AMD einen off-label-use dar [63].
- Ranibizumab (Lucentis®) ist ein rekombinantes, humanisiertes, monoklonales Antikörperfragment (Molekulargewicht 48 kD), das alle VEGF-A-Isoformen binden kann. Es wird in Escherichia-coli-Kulturen hergestellt, ist für die Therapie der AMD seit Januar 2007 zugelassen und führt nachgewiesen zu einer Visusverbesserung. Empfohlen wird eine Aufsättigungstherapie mit drei intravitrealen Injektionen in jeweils monatlichen Abständen und eine individuelle, weiterführende Therapie abhängig von der Aktivität der CNV [63]. Laut einer amerikanischen Studie sind die Medikamente Bevacizumab und Ranibizumab in ihren Ergebnissen der klinischen Visusverbesserung vergleichbar [56].
- Aflibercept (Eylea®) ist ein Fusionsprotein, das Teile des VEGF-Rezeptors enthält. Es bindet alle VEGF-A-Isoformen und den PLGF (placental growth factor = plazentarer Wachstumsfaktor) und ist in den USA bereits seit November 2011 für die Behandlung von feuchter AMD zugelassen [64]. In den Studien VIEW-1 und VIEW-2 (VEGF-Trap Eye: Investigation of Efficacy and Safety in wet AMD) wurde eine Behandlung mit Aflibercept und Ranibizumab verglichen. Dabei war das Visusergebnis bei Aflibercept bei geringerer Behandlungsfrequenz genauso gut wie bei monatlicher Behandlung mit Ranibizumab [59, 33, 27].

Andere Verfahren

Bei der photodynamischen Therapie (PDT) wird ein Photosensibilisator intravenös appliziert. Dieser lagert sich bevorzugt im Gewebe der CNV ab und wird mittels eines Diodenlasers in ein aktives, lokal toxisches Stadium überführt [47]. Sie kann ebenfalls in Kombination mit VEGF-Hemmern angewendet werden [54].

Bei außerhalb der Makula gelegenen CNV kann eine thermische Koagulation mittels eines Laser durchgeführt werden. Infolge der Narbenbildung der Netzhaut resultiert die Therapie in einem Gesichtsfeldausfall für den Patienten. Deshalb und aufgrund der hohen Rezidivquote von 40 % spielt dieses Verfahren genauso wie Pegaptanib und die PDT nur noch in seltenen Fällen eine Rolle [44, 12, 11, 63].

Aus embryonalen Stammzellen konnte James Thomson 1998 erstmals RPE differenzieren. Durch die Transplantation von RPE-Zellen erhofft man sich, diese bei degenerativen Erkrankungen des RPE einsetzen zu können und die Funktionsfähigkeit des RPE zu verbessern. Derzeit läuft eine Studie in Marlborough/Massachusetts mit Patienten mit trockener AMD und Morbus Stargardt [72].

Prognose

Schwere Sehschädigungen entstehen bei früher AMD durch das Auftreten von Komplikationen wie CNV, Pigmentepithelabhebung und geographische Atrophie. Ziel ist es, die Erkrankung vor diesen Schädigungen zu behandeln und so in einem frühen Stadium eine möglichst hohe Sehkraft zu erhalten. Leider gibt es bisher für die frühe AMD weder eine geeignete Therapieoption, noch steht ein diagnostisches Mittel zur Verfügung, mit dem sich früh schwere Verläufe vorhersagen lassen. Die Auswertung prognostischer Faktoren ist daher wesentlich [5].

2. Zielsetzung

Wir führten unsere retrospektive Kohortenstudien an der Klinik für Augenheilkunde am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München durch. Ziel dieser Arbeit war es, prognostische Faktoren für den Therapieerfolg der anti-VEGF-Behandlung mit Ranibizumab bei Patienten mit neovaskulärer AMD zu untersuchen. Besonderer Schwerpunkt gilt der Frage, ob sich in der FAF prognostische Hinweise für die Ergebnisse nach AMD-Therapie ergeben.

Ein-/Ausschlusskriterien

Es wurden Patienten ausgewählt, die eine choroidale Neovaskularisation aufwiesen und bei denen im Zeitraum von 20.12.2006 bis 06.03.2008 erstmals die Indikation zur Behandlung mit Ranibizumab gestellt wurde. Bei Patienten, die beidseitig erkrankt waren, wurde ein Auge zufällig ausgewählt und nur dieses in die Studie mit einbezogen. Ausschlusskriterien der ausgewählten Patienten waren Blutungen, die großflächig die Fovea überdeckten und eine Auswertung der Autofluoreszenz unmöglich machten.

3. Material und Methoden

Vorbereitung

Zunächst wurden Patienten identifiziert, bei denen erstmals eine feuchte AMD diagnostiziert wurde. Diese wurden bei Erstvorstellung ophthalmoskopisch untersucht und es Daten wie Alter, Geschlecht und Linsenstatus erhoben. Wir bestimmten den Visus unter bestmöglicher Korrektur mittels numerischer Optotypen aus fünf Meter Entfernung. Die Beleuchtungsbedingungen waren dabei nach DIN (Deutsches Institut für Normierung) 58220 standardisiert und das nicht zu untersuchende Auge wurde mit einem Okkluder abgedeckt. Der Visus wurde vor und nach Therapie als Dezimalziffer ermittelt und mittels einer Umrechnungstabelle (siehe Anhang) in logMAR-Werte (Logarithmus für Minimum Angle of Resolution) konvertiert. Bei einer Verschlechterung oder Verbesserung des Visus nach Therapie von $\leq 0,1$ gingen wir von einer Stabilisierung des Visus aus.

An apparativen Untersuchungen wurde nach Erzeugung einer medikamentösen Mydriasis mittels eines Tropfens Tropicamid (Mydriatikum-Stulln®) und Phenylephrin (Neosynephrin-POS® 5 %) eine Fundusfotographie, eine Autofluoreszenz, eine FLA und ein OCT durchgeführt.

Nach Vorliegen aller Ergebnisse wurde die Indikation zur Behandlung mit Ranibizumab (Lucentis®) durch einen Facharzt der Augenheilkunde gestellt.

Fundusautofluoreszenz (FAF)

Die FAF wurde 1995 von Rückmann und Mitarbeitern eingeführt [83] und in unserer Studie mit dem Heidelberger-Retina-Angiograph (HRA) durchgeführt. Die FAF beruht vor allem auf Fluorophoren in Lipofuszingranula der RPE-Zellen. Licht einer bestimmten Wellenlänge wird von diesen Fluorophoren anders als das Licht einer anderen Wellenlänge reflektiert. Bei der Durchführung der Untersuchung wurde der Patient nach Fokussierung der Netzhaut gebeten, einen vorgegebenen Punkt zu fixieren und keine Augenbewegungen durchzuführen. Dann wird Licht der Wellenlänge 465-490 nm durch einen Erregungsfilter auf den Augenhintergrund projiziert [24]. Da diese Wellenlänge der des Lipofuszins entspricht, kann das Licht am Fundus ungestört erkannt werden. Andere autofluoreszente Stoffe werden dadurch weitgehend ausgeschlossen und im wesentlichen nur die Autofluoreszenz einer

Wellenlänge, z. B. (zum Beispiel) der von Lipofuszin, dargestellt [38]. Das reflektierte Licht der Wellenlänge 520-530 nm wird mittels eines Detektors durch einen Sperrfilter erfasst und aufgezeichnet [24]. In einer Serie wurden mehrere Einzelbilder des gleichen Ausschnitts aufgenommen. Da die Intensität der Autofluoreszenz durch Lipofuszin viel niedriger ist als zum Beispiel die Fluoreszenz durch Angiographiefarbstoffe, wurde aus den Einzelbildern ein Mittelbild berechnet, das eine für diagnostische Zwecke geeignete Fluoreszenz aufweist [6]. Die Fotos wurden mit einer Auflösung von 256 x 256 oder 512 x 512 Pixel abgespeichert. Eine Auswertung erfolgte mit der Heidelberger Eye Explorer Software (Version 1.5.12.0). Die FAF wurde in die möglichen Ergebnisse normale, vermehrte oder verminderte FAF eingeteilt und getrennt für die Durchmesser von 500 µm, 1000 µm und 2000 µm beurteilt.

Normale FAF des Augenhintergrunds

Als physiologisch gilt eine fehlende Intensität der FAF im Bereich der Papille aufgrund von mangelndem Lipofuszin und im Bereich der Netzhautgefäße durch Blockade des Signals, da sich die Gefäße anterior zur RPE-Schicht befinden [6, 24]. Auch die Makula stellt sich durch die Lichtabsorption des makularen Pigments (MP) dunkel dar [6, 24]. In der parafovealen Region zeigt sich die stärkste FAF, zur Peripherie hin nimmt sie ab [38]. Dieses Bild wurde in unserer Studie als normale Autofluoreszenz klassifiziert.

Veränderte FAF des Augenhintergrunds

Aktive degenerative Prozesse sind an einer verstärkten FAF aufgrund der vermehrten Lipofuszin-Ansammlung erkennbar, sie wurden als vermehrte FAF eingestuft; weit fortgeschrittene degenerative Prozesse führen zu einem Untergang des RPE. Sie stellen sich bei der FAF aufgrund des Fehlens von Lipofuszin dunkel dar und klassifizieren verminderte FAF [62].

Bei der Beurteilung der Autofluoreszenz wurde als erstes die Mitte der Foveola auf der Aufnahme festgelegt. Dabei orientierten wir uns am Austrittspunkt des Sehnervs von dem aus sich die Makula physiologisch temporal und ca. (circa) 15 Grad abgesenkt befindet. Außerdem ist das gesuchte Zentrum normalerweise in der Autofluoreszenz dadurch erkennbar, dass es sich durch die Lichtabsorption des makulären Pigments dunkler als die Umgebung abbildet. Um den so ermittelten Mittelpunkt der Makula zogen wir Kreise mit Durchmessern von 500 µm, 1000 µm und 2000 µm. Nun betrachteten wir den Helligkeitsgrad

in den festgelegten Arealen. Da eine objektive Messung der FAF nicht möglich ist, erfolgt die Beurteilung innerhalb eines Bildes als relative Intensität. Wir teilten die Bilder nach der überwiegenden Färbung im betreffenden Areal den drei Gruppen normale, vermehrte oder verminderte FAF zu. Das Ergebnis normale FAF wurde nur gewählt, wenn im betreffenden Durchmesser eine homogene FAF erkennbar war und keinerlei veränderte Bezirke sichtbar waren. Sobald sich ein Bereich mit veränderter FAF zeigte, waren nur noch die Ergebnisse vermehrte oder verminderte FAF möglich. Waren im ausgewählten Durchmesser gleichzeitig Bereiche, die sowohl als vermehrte sowie als verminderte FAF interpretiert werden konnten, so wurde die Größe der jeweiligen Bereiche abgeschätzt und das Patientenauge nur in diejenige Gruppe eingeteilt, die den flächenmäßig größeren Anteil aufwies. Die Summe der in allen drei Gruppen eingeteilten Augen entspricht also der Gesamtanzahl der untersuchten Augen. Bei der Klassifizierung wurde der Grad der FAF in den peripheren Bereichen als Orientierung herangezogen. Diese ist meist unverändert und zeigt sich homogen. Sie kann daher als für den individuellen Patienten normale FAF betrachtet werden. Außerdem wurde davon ausgegangen, dass die FAF im Bereich der Foveola physiologisch erniedrigt ist. Aufgrund dieser Überlegungen konnte die erwartete mit der tatsächlichen Autofluoreszenz verglichen werden. Danach wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen den verschiedenen Ausprägungen der FAF und der Prognose der Erkrankung erkennbar ist.

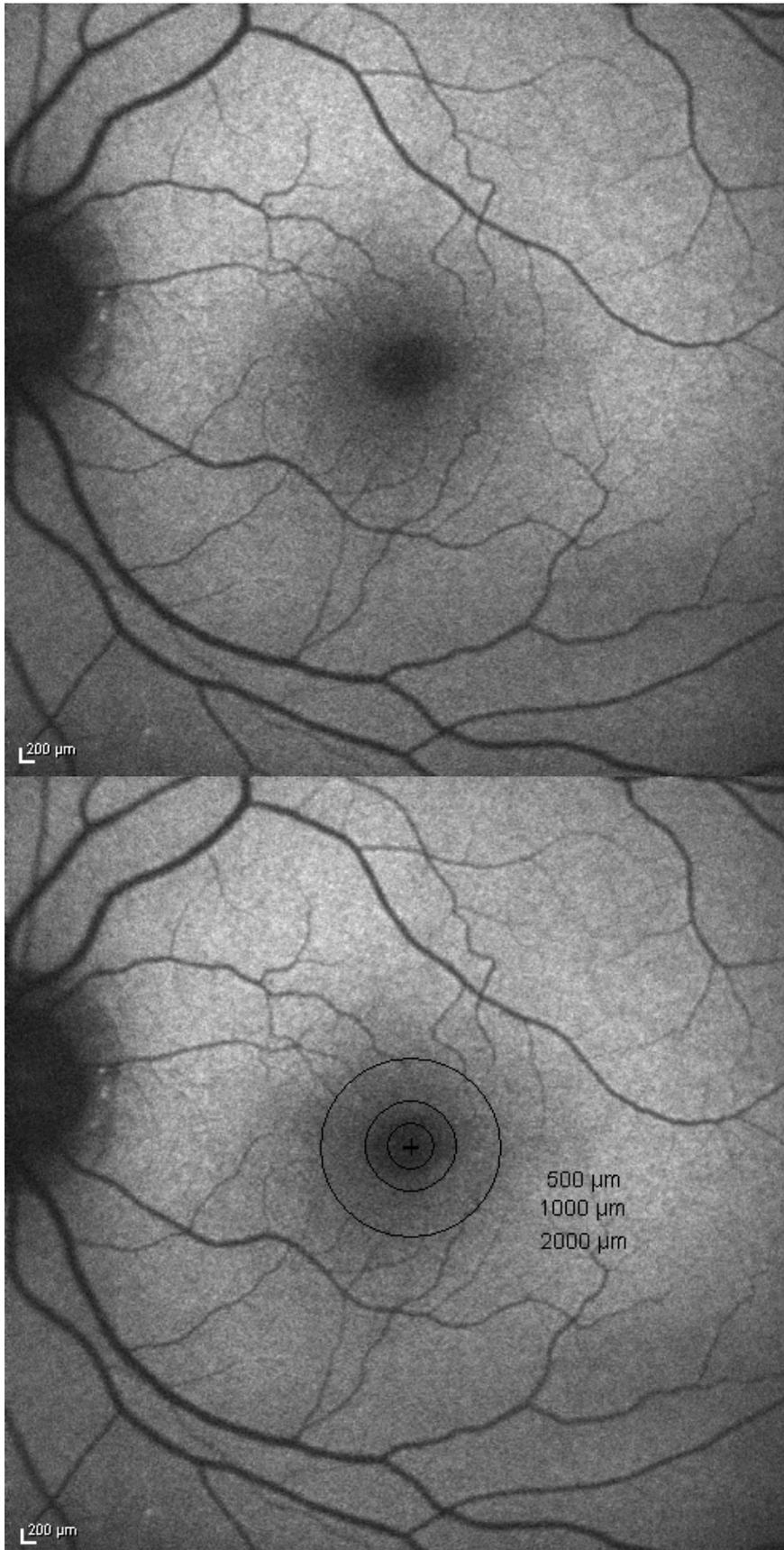


Abbildung 1: normale FAF im Durchmesser bis 2000 µm: erkennbar ist die fehlende Autofluoreszenz im Bereich der Netzhautgefäße und der Papille. Im Bereich der Makula zeigt sich eine physiologisch reduzierte Autofluoreszenz. Im unteren Bereich Darstellung der Durchmesser von 500 µm, 1000 µm und 2000 µm.

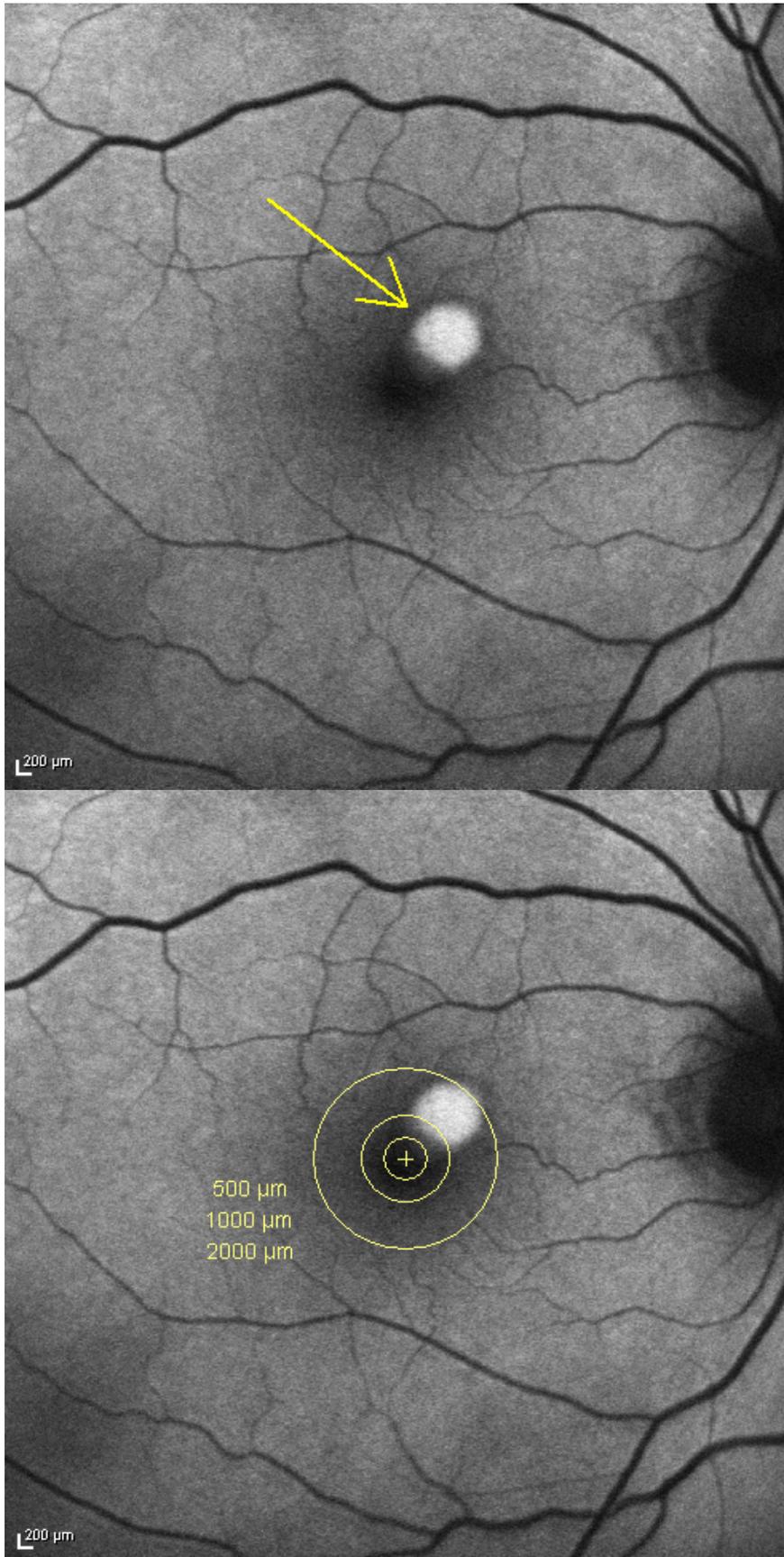


Abbildung 2: vermehrte FAF (Pfeil) im Durchmesser bis 2000 μm ; im unteren Bereich Darstellung der Durchmesser von 500 μm , 1000 μm und 2000 μm .

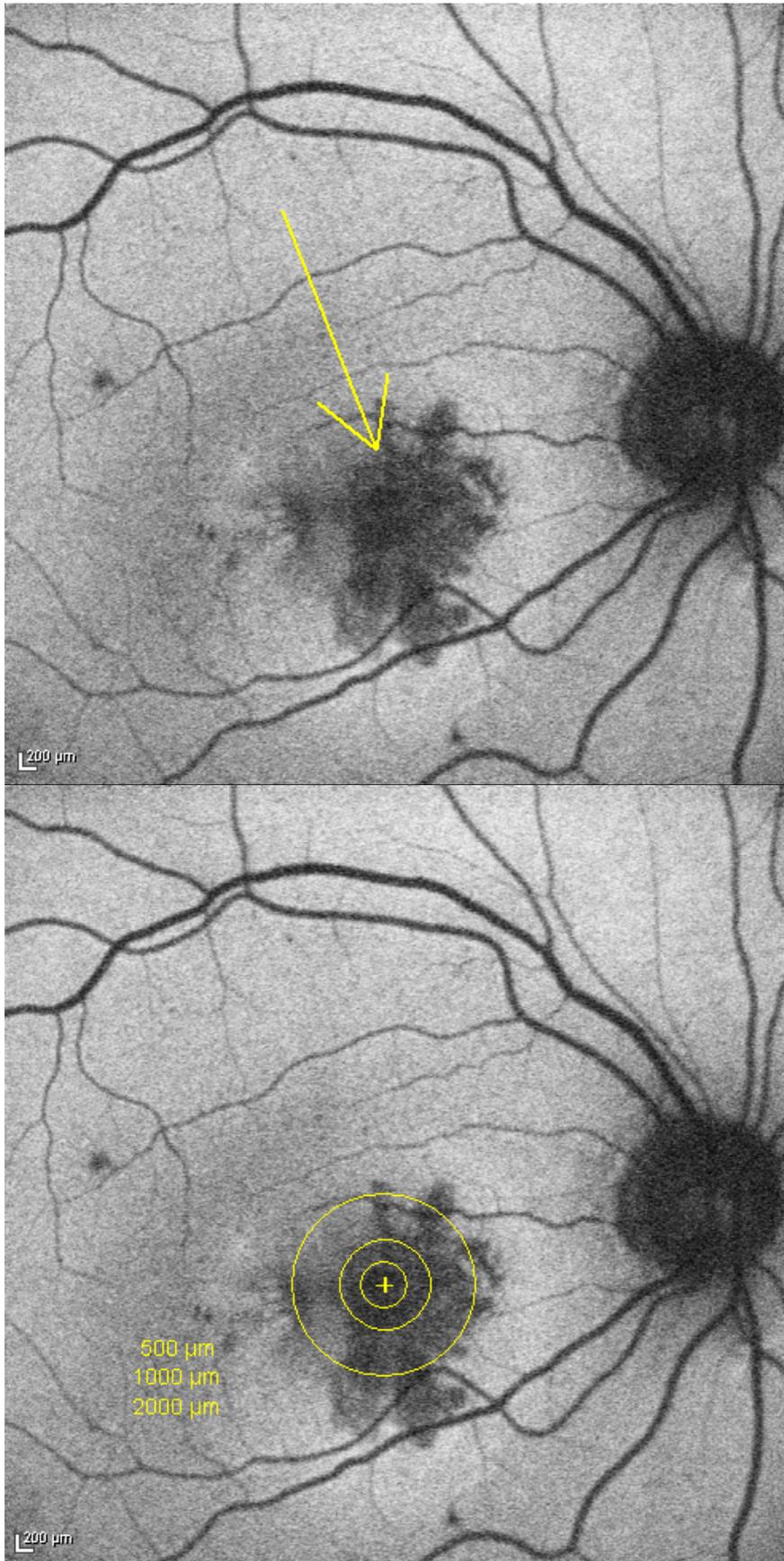


Abbildung 3: verminderte FAF (Pfeil) im Durchmesser bis 2000 μm ; im unteren Bereich Darstellung der Durchmesser von 500 μm , 1000 μm und 2000 μm .

Muster

Bei an AMD erkrankten Patienten zeigen die Aufnahmen der FAF verschiedene phänotypische Verteilungsmuster von erhöhter oder verminderter FAF, die sich im Patientengut regelmäßig wiederfinden. Bestimmte Merkmale wurden identifiziert und zur Beschreibung der Auffälligkeiten genutzt. Dadurch konnte ein System zur Klassifizierung von Verteilungsmustern der FAF bei trockener AMD entwickelt werden. Damit lassen sich aufgrund der spezifischen individuellen Verteilung der FAF nach den Vorgaben von Bindewald und Mitarbeitern die Bilder in acht verschiedene Gruppen einteilen [5].

War ein Muster in der FAF periläsional erkennbar, wurde es in die möglichen Ausprägungen eingeteilt: speckled, reticular, patchy, minimal change, linear, lacelike, focal-increased [5]. War kein Muster erkennbar, wurde das Ergebnis "kein Muster" gewählt. In unserer Studie wurden folgende Muster gefunden: lacelike, reticular, patchy, speckled (siehe Abbildung 4-7).

In einem zweiten Schritt wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein verschiedener Muster und der Prognose der Erkrankung zu finden ist.

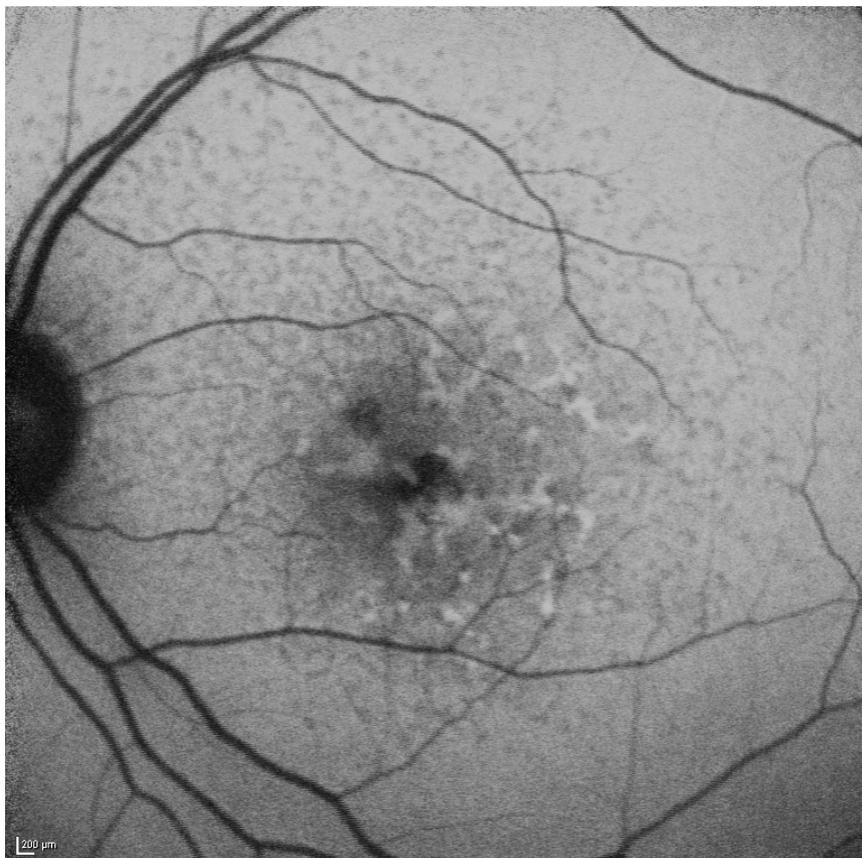


Abbildung 4: Muster lacelike = Spitzenmuster, multiple lineare Verzweigungen vermehrter FAF [5]

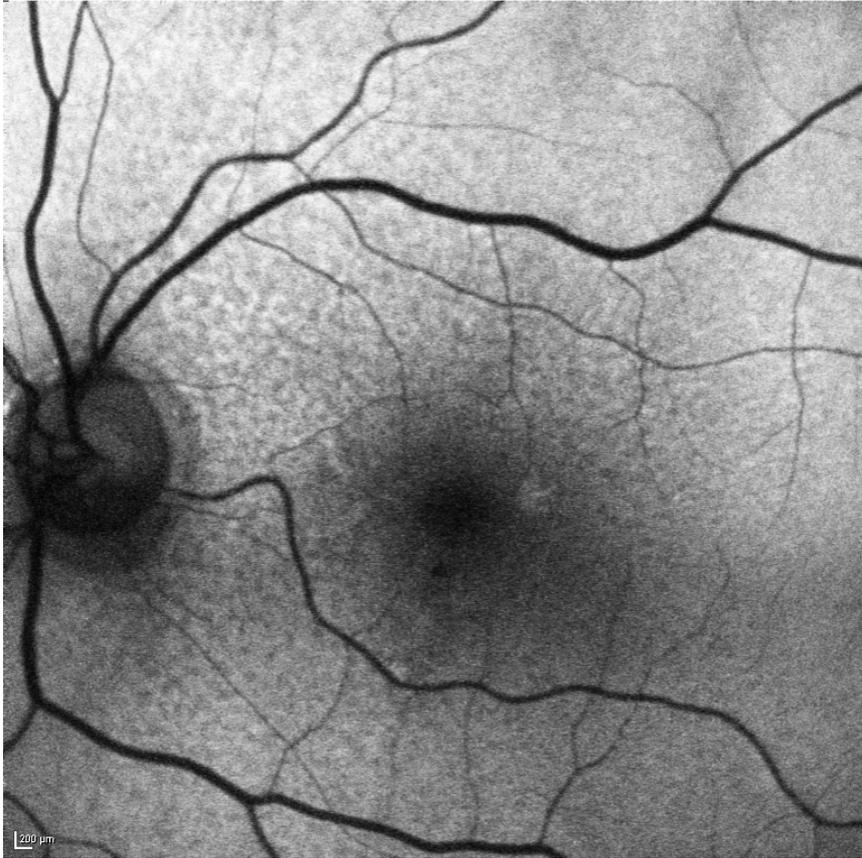


Abbildung 5: Muster reticular = netzartig, kleine Bereiche verminderter FAF inmitten von Linien vermehrter FAF, besonders ausgebildet im superior-temporal [5]

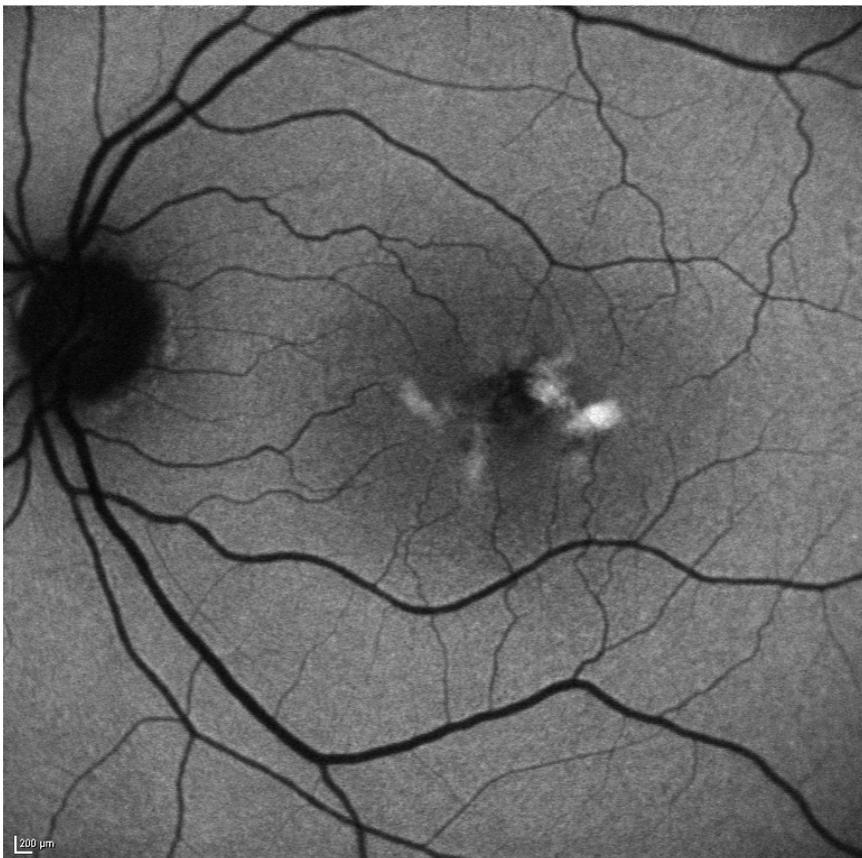


Abbildung 6: Muster patchy = lückenhaft, große Bereiche vermehrter FAF [5]

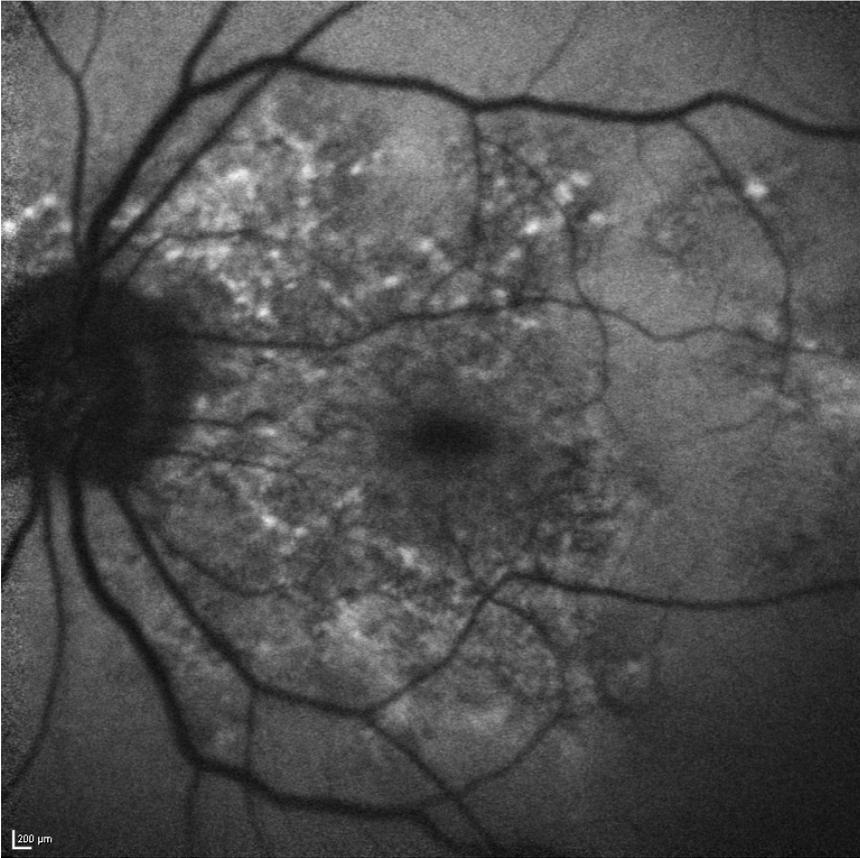


Abbildung 7: Muster speckled = fleckig, viele FAF Abnormalitäten in großen Bereichen der Netzhaut [5]

Optische Kohärenztomographie (OCT)

Die OCT ist ein Verfahren, dessen Funktionsprinzip der Sonographie ähnelt, das aber anstatt Schallwellen einen niedrig-kohärenten Infrarotstrahl einsetzt. Das Licht wird in einen Probenstrahl und in einen Referenzstrahl aufgeteilt. Das Licht im Probenstrahl wird größtenteils gestreut, aber auch durch die verschiedenen Grenzflächen der Retina und des RPE in unterschiedlicher Art reflektiert. Das Licht im Referenzstrahl hingegen wird von einem Spiegel reflektiert. Anschließend werden die beiden reflektierten Strahlen in einem Interferometer in Interferenz gebracht. Dadurch ist es möglich, Schnittbilder der Retina mit hoher Auflösung darzustellen und so Strukturen voneinander abzugrenzen [41]. Besonders gut geeignet ist es für Pathologien wie Makulalöcher oder PED [3]. Unsere Fragestellung zielte darauf ab, mit diesem Gerät die zentrale Dicke der Retina vor und nach Therapie zu messen (in μm).

Die OCT-Bilder wurde aufgrund eines Geräteausstausches mit verschiedenen Geräten aufgenommen. Bei frühen Aufnahmen wurde ein Stratus-OCT (Carl Zeiss Meditec ®) verwendet, später dann ein hochauflösendes Spectral-Domain-OCT (SD-OCT) (Heidelberg Engineering ®). Es gab Patienten, bei denen die Untersuchungen vor und nach Therapie mit dem ursprünglichen Gerät durchgeführt wurde, sowie Patienten, die komplett mit dem neuen Gerät untersucht wurden. Schließlich gab es auch Patienten, deren Augen vor der Therapie mit dem Stratus-OCT, nach der Therapie mit dem SD-OCT untersucht wurden. Bei der Untersuchung mit dem Stratus-OCT wird die Dicke der Netzhaut von der inneren Nervenfaserschicht bis zur junktionalen Schicht der Photorezeptorinnen- und Außensegmente gemessen, beim SD-OCT jedoch bis zum RPE [13]. Im Stratus-OCT wird demnach die Schicht der äußeren Photorezeptorsegmente und des RPE nicht miterfasst [13].

Um die Daten vergleichen zu können, brachten wir bei allen Messungen der zentralen Retinadicke mit dem SD-OCT $60 \mu\text{m}$ in Abzug.

Eine Verschlechterung oder Verbesserung der zentralen Retinadicke nach Therapie von $\leq 25 \mu\text{m}$ definierten wir als Stabilisierung.

Durchführung der Therapie und Follow up

Wartezeit bis zur Therapie

Der Therapiebeginn wurde definiert als der Zeitpunkt, an dem die erste intravitreale Injektion mit Ranibizumab vorgenommen wurde. Vor Therapiebeginn musste die Kostenübernahme der Krankenkasse oder privaten Krankenversicherung eingeholt werden. Aufgrund der variablen Bearbeitungszeit von Erstattungsanfragen und Terminfindung für die geplante Behandlung mit Ranibizumab ergaben sich unterschiedlich lange Wartezeiten bis zum Therapiebeginn. Die Zeit ab der Indikationsstellung bis zur ersten Injektion wurde in Tagen erfasst. Die Patienten wurden zur besseren Vergleichbarkeit in vier Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe war definiert durch eine Wartezeit von unter 14 Tagen, die zweite Gruppe von 14 bis 27 Tagen, die dritte Gruppe von 28 bis 41 Tagen und die vierte Gruppe von mindestens 42 Tagen.

Die Behandlung wurde im Rahmen einer Aufsättigungstherapie durchgeführt. Diese umfasst drei intravitreale Injektionen von jeweils 0,5 mg (Milligramm) Ranibizumab in einem Abstand von vier Wochen.

Intravitrale Injektion von Ranibizumab [25]

Die intravitreale Injektion führten wir bei unserem Patientenkollektiv nach den Empfehlungen der deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG), der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes für Augenärzte (BVA) in Deutschland aus dem Jahr 2007 durch.

Obwohl sich für intravitreale Eingriffe schwerwiegende Komplikationen ergeben können, hat sich diese Art der Injektion für die Applikation von Ranibizumab etabliert. Wir klärten die Patienten über den ambulant durchführbaren Eingriff mithilfe standardisierter Bögen auf. Auf die Komplikationen wurde eingegangen, die Patienten erhielten detaillierte Informationen über das mögliche Auftreten von Endophthalmitis, intraokularen Entzündungen, Augeninnendruckanstieg, rhegmatogener Netzhautablösung, einem Einriss der Retina oder iatrogener traumatischer Cataract [67].

Für die intravitreale Therapie wurden erfahrene Ärzte, die über Kenntniss der Indikationsstellung, Injektionstechnik und des Komplikationsmanagement verfügen, herangezogen. Die Therapie wurde in Operationssälen vorgenommen, die den Anforderungen

nach Abschnitt C § 6.4 und 5 der Vereinbarung von Qualitätssicherungsmaßnahmen bei ambulanten Operationen entsprechen.

Mittels eines Tropfens Tropicamid (Mydriaticum-Stulln®) wurde eine medikamentöse Mydriasis herbeigeführt und anschließend das Auge mit 1 – 2 Tropfen Proparacain anästhesiert. Die sterilen Injektionsbedingungen wurden durch OP-Haube, Mundschutz, korrekte Händedesinfektion, sterile Handschuhe, sterile Abdeckung durch ein Lochtuch sowie Verwendung von Medikamenten und Medizinprodukten in single-dose-Abpackungen eingehalten. Zur Desinfektion des Operationsgebietes wurden 10 ml (Milliliter) einer verdünnten 5 %igen Povidon-Jod-Lösung (Braunol® Lösung 5 %) auf die bulbäre Bindehaut, die Fornices und Karunkel aufgetragen. Im Anschluss wurden die Wimpern, Lider und periorbitale Haut mindestens zweimal mit Wattetupfern abgestrichen, die mit 10 %iger Povidon-Jod-Lösung (Braunol® Lösung 10 %) getränkt waren.

Zur Fixierung der Lider wird ein steriles Lidspekulum eingesetzt, dann erfolgt erneut eine Spülung mit 5 %iger Povidon-Jod-Lösung (Braunol® Lösung 5 %). Nach Blickwendung nach medial oben wurde temporal unten in 3,5 mm (Millimeter) Limbusabstand eine sterile Nadel (12 mm, 30 Gauge) ca. 6 mm tief in den Glaskörper eingestochen. Die Applikation von Ranibizumab (0,5 mg in 0,05 ml NaCl = Natrium-Chorid) wurde langsam durchgeführt und beim Herausziehen der Nadel ein möglicher Medikamentenausstritt durch Druck auf den Bulbus verhindert.

Sofortige Komplikationen wie eine Perfusionsstörung der Retina durch erhöhten intraokularen Druck wurden durch eine Lichtscheinwahrnehmungsprüfung ausgeschlossen oder durch eine sofortige Applikation drucksenkender Medikamente therapiert. Eine applanatorische Tensio-Messung wurde vorsorglich angeschlossen und gegebenenfalls eine antiglaukomatöse Therapie durchgeführt.

Die Patienten wurden unterrichtet, bei Symptomen einer Endophthalmitis wie Rötung, Schmerz und Sehverschlechterung sowie Blendempfindlichkeit einen Arzt aufzusuchen.

Kontrolluntersuchung

Die Patienten wurden gebeten ca. 30 Tage nach der letzten intravitrealen Injektion einen Kontrolltermin zu vereinbaren. Zu diesem Zeitpunkt wurde der postoperative bestkorrigierte Visus bestimmt und es wurden erneut alle apparativen Untersuchungen wie Fundusfotographie, Autofluoreszenz, FLA und OCT durchgeführt. Aufgrund großer zeitlicher Variabilitäten der Kontrolluntersuchung wurde eine Einteilung in Gruppen vorgenommen. In der ersten Gruppe befinden sich Patienten, die eine Kontrolle nach 1 – 4 Wochen wahrnahmen, in der zweiten Gruppe betrug der Zeitraum bis zur Kontrolle 4 – 6 Wochen, in Gruppe drei 6 – 8 Wochen und in der letzten Gruppe über 8 Wochen.

Statistik

Die statistische Auswertung wurde in Zusammenarbeit mit dem Institut für Biometrie der Technischen Universität München erstellt. Die Auswertung und die Erstellung der zugehörigen Grafiken erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS der Version 17.

An statistischen Methoden wurden die Berechnung des arithmetischen Mittels, des Medians, der Standardabweichung, des Maximums und des Minimums angewandt.

Desweiteren erfolgte eine statistische Auswertung im Rahmen eines allgemeinen linearen, univariaten Regressionsmodells (ALM). In unserer Studie wollten wir die Veränderung des Visus und der zentralen Retinadicke vor und nach Behandlung mit Ranibizumab messen. Diese stellen die abhängigen, zu erklärenden Variablen dar. Daneben wurde der Einfluss mehrerer unabhängiger, erklärender Variablen zur gleichen Zeit auf die Veränderung des Visus und der zentralen Retinadicke untersucht. Die unabhängigen Variablen legten wir fest: Zeitdauer bis zur ersten Kontrolle, Wartezeit bis zur Behandlung, Höhe des präoperativen Visus und Autofluoreszenz. Diese werden weiter in feste Variablen und Kovariaten unterteilt. Als feste Variable wurden die Ergebnisse der Autofluoreszenz bestimmt, da alle möglichen Ergebnisse normale, vermehrte und verminderte FAF in der Studie zugelassen sind und auch faktisch vertreten sind. Kovariaten stellen intervallskalierte unabhängige Variablen dar und sind demnach Visus vor Beginn der Behandlung, die Zeitdauer von der Indikationsstellung bis Therapiebeginn und die Zeitdauer bis zur ersten Kontrolle.

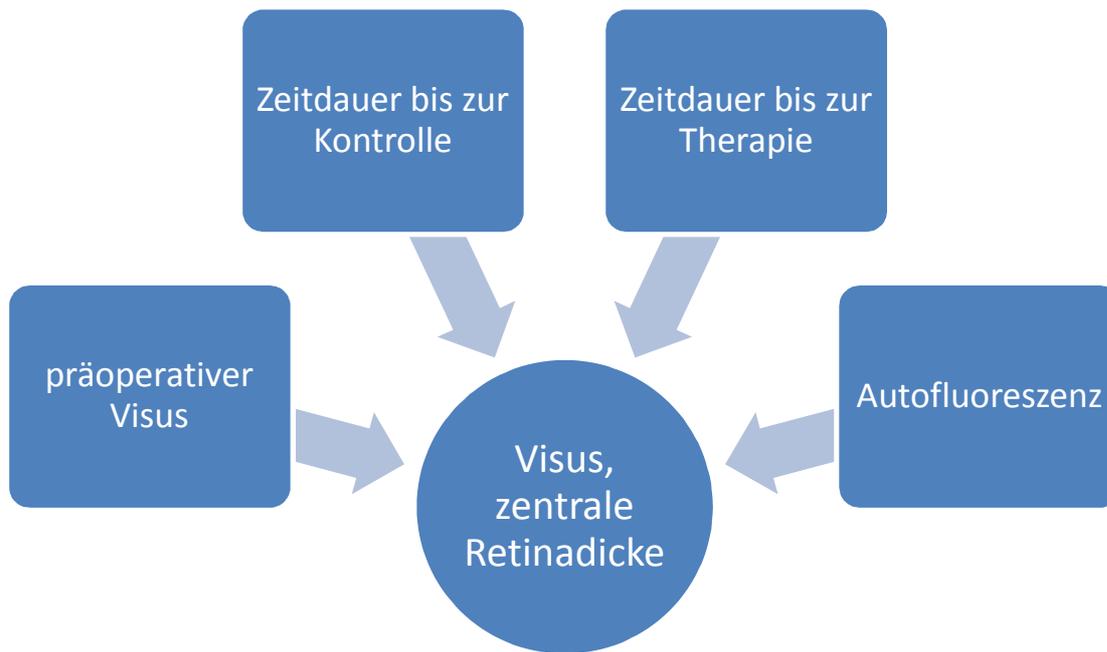


Abbildung 8: Einfluss verschiedener Faktoren auf Visus und zentrale Retinadicke

Signifikanz des gesamten ALMs:

Zuerst wurde ermittelt, ob das Modell in sich signifikant ist. Diese Untersuchung bezieht sich auf den getesteten Zusammenhang zwischen allen erklärenden Variablen auf der einen Seite und der zu erklärenden Variablen auf der anderen Seite. Bei ausreichender Signifikanz kann die Nullhypothese, dass die Veränderung des Visus oder der zentralen Retinadicke von allen anderen Variablen unabhängig ist, zurückgewiesen werden. Dadurch ist jedoch noch keine Aussage über die Stärke des Zusammenhangs möglich. Auch wie hoch der Beitrag einzelner Variablen zu diesem Zusammenhang ist, kann dadurch nicht festgestellt werden.

Stärke des Zusammenhangs

Eine Aussage darüber, welchen Anteil die erklärenden Variablen an der tatsächlichen Veränderung von Visus oder zentraler Retinadicke haben, ist mit dem Bestimmtheitsmaß R^2 möglich. Ist der Wert R^2 gleich 1, so ist die Veränderung des Visus oder der zentralen

Retinadicke in vollem Umfang durch die erklärenden Variablen zustande gekommen, wohingegen beim Wert 0 kein linearer Zusammenhang besteht.

Signifikanz der einzelnen erklärenden Variablen

Im nächsten Schritt wurde ausgewertet, inwieweit jede einzelne Variable zur Veränderung von Visus oder zentraler Retinadicke beiträgt. Ergeben sich hier signifikante Werte für einzelne Variablen, kann die Nullhypothese, dass diese Variable keinen Einfluss auf das Ergebnis hat, zurückgewiesen werden.

Wir definierten eine Wahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ als signifikantes und eine Wahrscheinlichkeit von $p < 0,01$ als hoch signifikantes Ergebnis.

4. Ergebnisse

Deskriptive Statistik

Geschlecht

Im Kollektiv befinden sich 87 (66,4 %) Frauen und 44 (33,6 %) Männer.

	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit
weiblich	87	66,4 %
männlich	44	33,6 %

Tabelle 1: Geschlechterverteilung

Alter

Im Mittel waren die Patienten zum Zeitpunkt der Indikationsstellung zur Therapie 75,17 Jahre alt. Der Median beträgt 75,89 und die Standardabweichung (SD) 8,36 Jahre. Die Patienten waren mindestens 50,78 und höchstens 89,92 Jahre alt.

Mittelwert	Median	SD	Minimum	Maximum
75,17	75,89	8,36	50,78	89,92

Tabelle 2: Alter bei Indikationsstellung

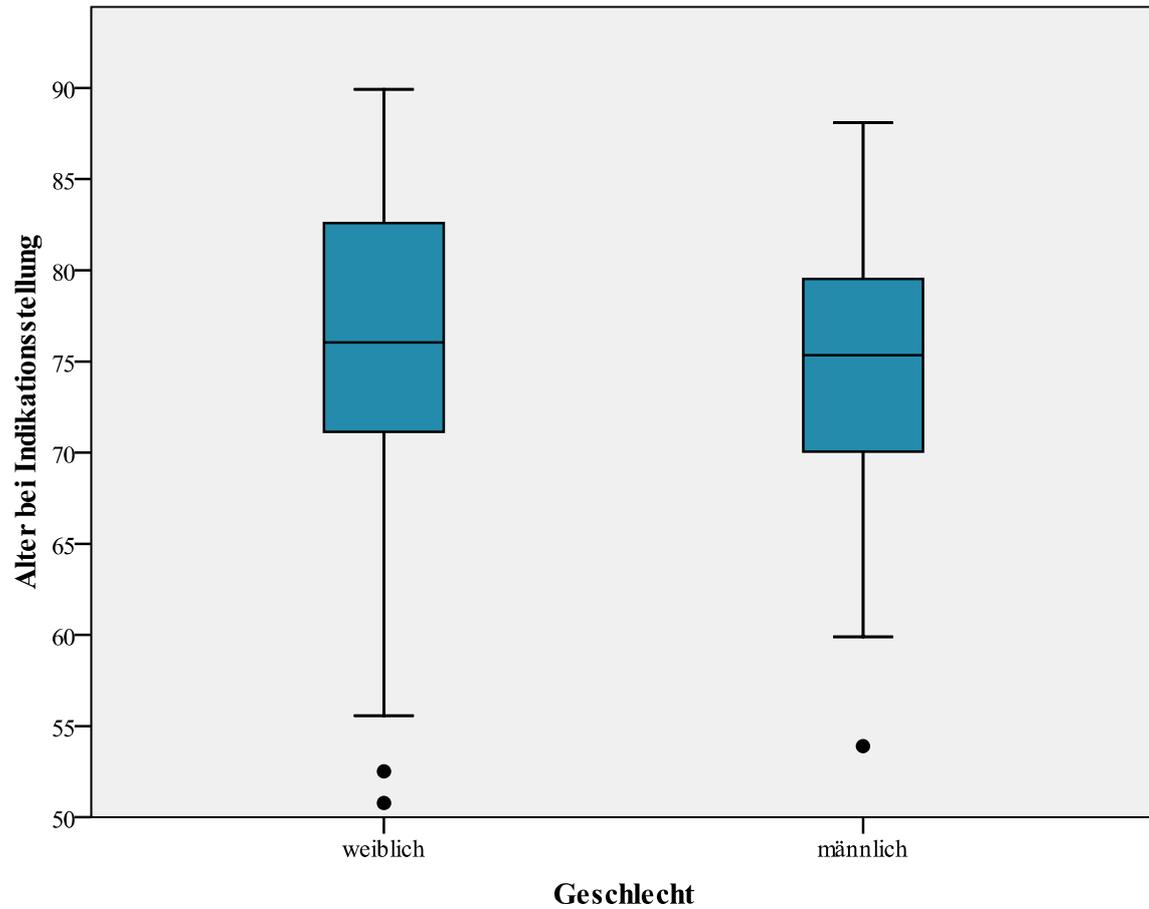


Abbildung 9: Geschlechter- und Altersverteilung

Augen

Insgesamt wurden 61 (46,6 %) linke und 70 (53,4 %) rechte Augen betrachtet.

Phakie

Zum Zeitpunkt der Indikationsstellung besaßen 84 (64,1 %) Patienten ihre eigene Linse, 47 (35,9 %) Patienten wiesen eine künstliche Linse auf.

Dauer von der Indikationsstellung bis zum Behandlungsbeginn

Der Zeitraum von der Indikationsstellung bis zum Behandlungsbeginn - definiert durch die erstmalige Injektion von Ranibizumab - umfasste im Mittel 36,92 Tage. Der Median betrug 35 und die Standardabweichung 24,59 Tage. Die kürzeste Wartezeit dauerte einen Tag, die längste 136 Tage.

Mittelwert	Median	SD	Minimum	Maximum
36,92	35	24,59	1	136

Tabelle 3: Dauer von der Indikationsstellung bis zum Behandlungsbeginn in Tagen

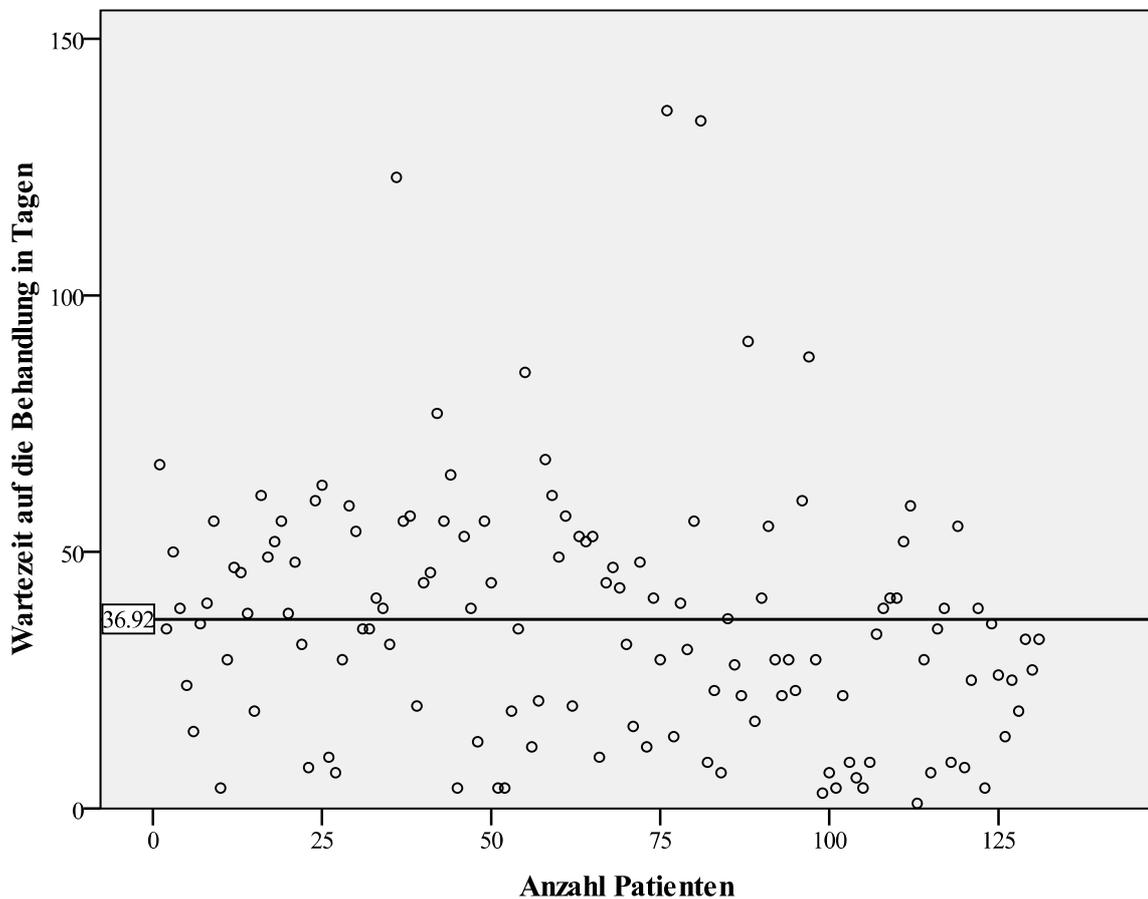


Abbildung 10: Wartezeit bis zur Behandlung in Tagen

Bei der Zusammenfassung in Gruppen befanden sich in der Gruppe der kurzen Wartezeit (unter 2 Wochen) 25 (19,1 %) Patienten, in der Gruppe mit einer Wartezeit von 14 – 27

Tagen 21 (16,0 %) Patienten, bei einer Wartezeit von 28 – 41 Tagen 38 (29,0 %) Patienten und bei der längsten Wartezeit von mindestens 42 Tagen 47 (35,9 %) Patienten.

	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit
< 2 Wochen	25	19,1 %
2 – 4 Wochen	21	16,0 %
4 – 6 Wochen	38	29,0 %
> 6 Wochen	47	35,9 %

Tabelle 4: Wartezeit nach Gruppen

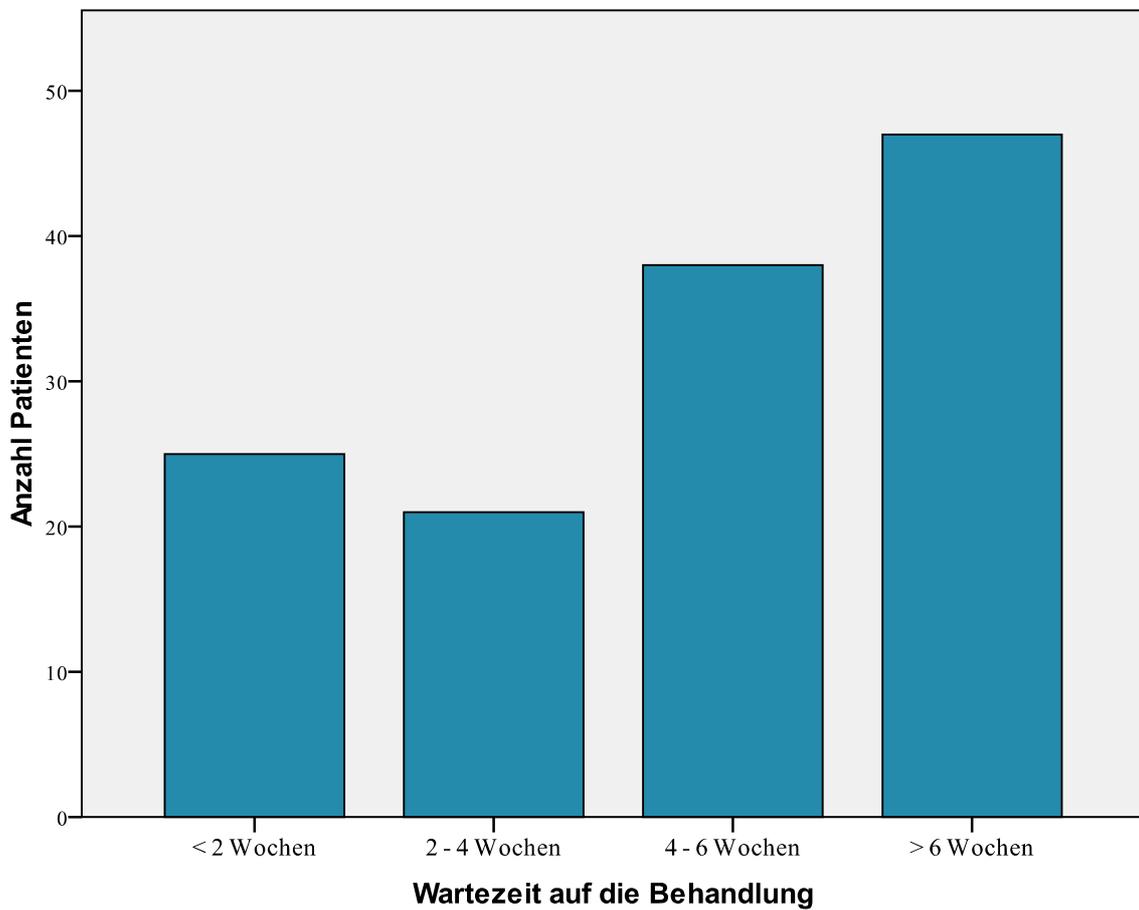


Abbildung 11: Wartezeit nach Gruppen

Nachfolgende Behandlung mit Ranibizumab

73 (55,7 %) Patienten erhielten nach der beobachteten Aufsättigungstherapie eine weitere Behandlung mit Ranibizumab, 58 (44,3 %) Patienten wurden danach an der Klinik für Augenheilkunde am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München bis zum Abschluss der Datenerfassung nicht weiter behandelt.

	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit
Folgebehandlung	58	44,3 %
keine Folgebehandlung	73	55,7 %

Tabelle 5: Folgebehandlung

FAF 500 μm

Bei der Auswertung der Autofluoreszenz fanden sich in einem Durchmesser von 500 μm 61 (46,6 %) Patienten mit einer normalen Autofluoreszenz, 55 (42,0 %) Patienten wiesen eine vermehrte FAF auf und 15 (11,5 %) Patienten eine verminderte FAF.

	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit
erhöhte FAF	55	42,0 %
verminderte FAF	15	11,5 %
normale FAF	61	46,6 %

Tabelle 6: FAF 500 μm

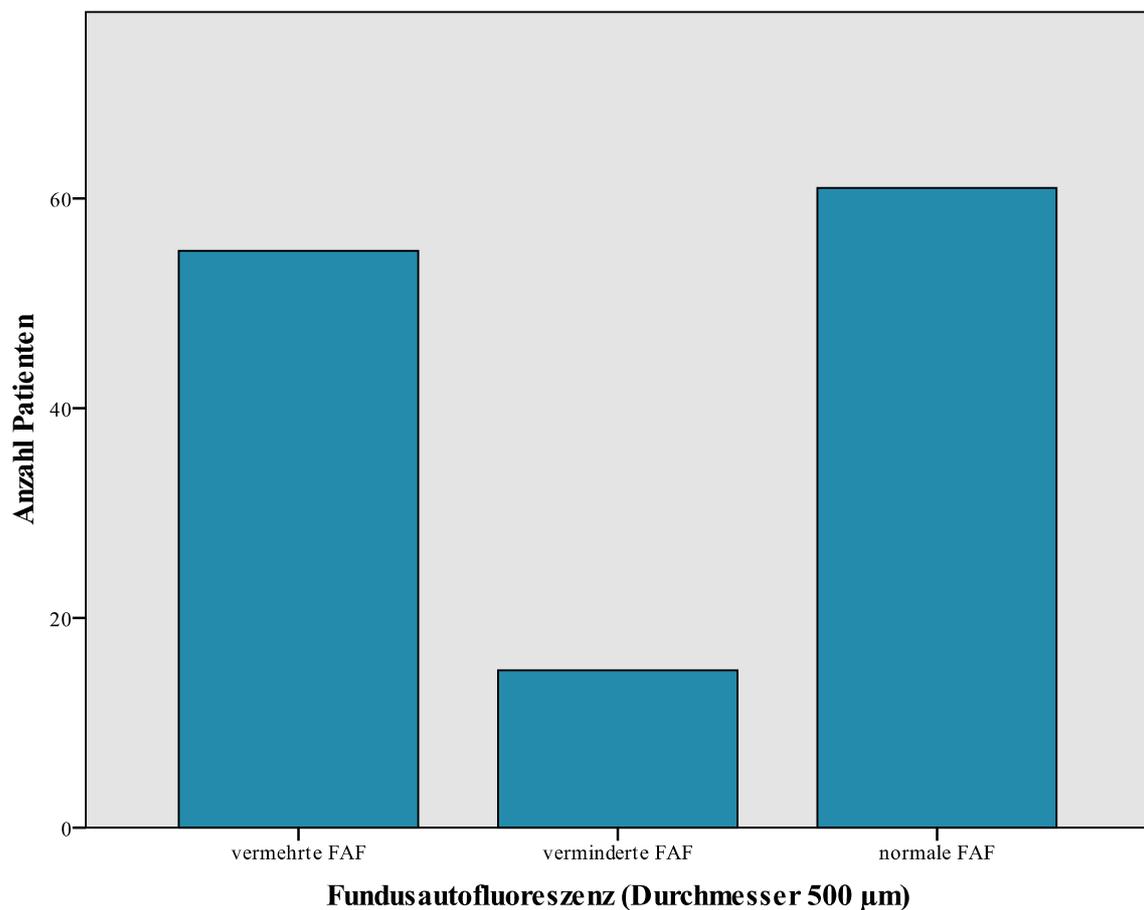


Abbildung 12: FAF im Durchmesser 500 μm

FAF 1000 μm

Bei der Auswertung im Durchmesser von 1000 μm fanden sich noch 22 (16,8 %) Patienten mit einer normalen Autofluoreszenz, 92 (70,2 %) Patienten wiesen nun eine vermehrte FAF auf und 17 (13,0 %) Patienten eine verminderte FAF.

	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit
erhöhte FAF	92	70,2 %
verminderte FAF	17	13,0 %
normale FAF	22	16,8 %

Tabelle 7: FAF 1000 μm

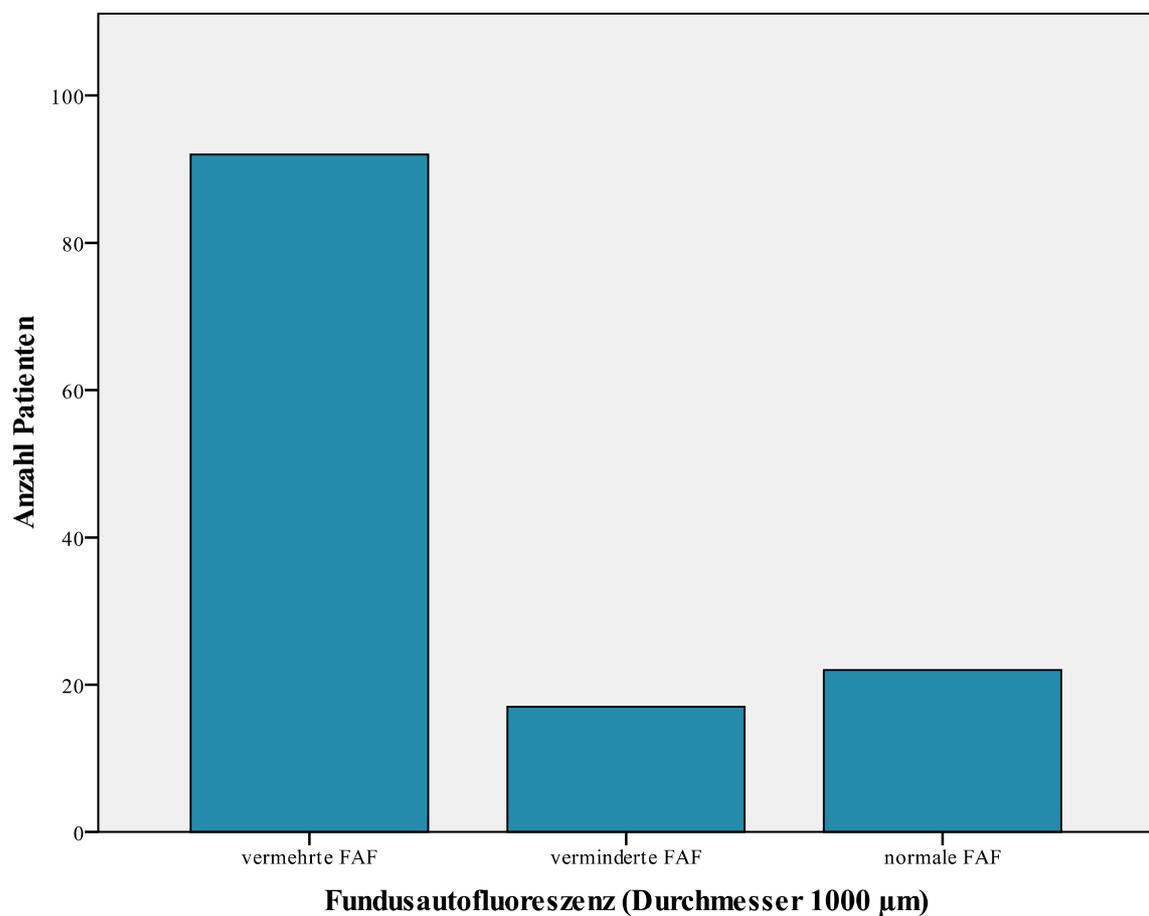


Abbildung 13: FAF im Durchmesser 1000 μm

FAF 2000 μm

Im größten Durchmesser von 2000 μm fanden sich nur noch 4 (3,1 %) Patienten mit einer normalen FAF, 104 (79,4 %) Patienten wiesen nun eine vermehrte FAF auf und 23 (17,6 %) Patienten eine verminderte FAF.

	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit
erhöhte FAF	104	79,4 %
verminderte FAF	23	17,6 %
normale FAF	4	3,1 %

Tabelle 8: FAF 2000 μm

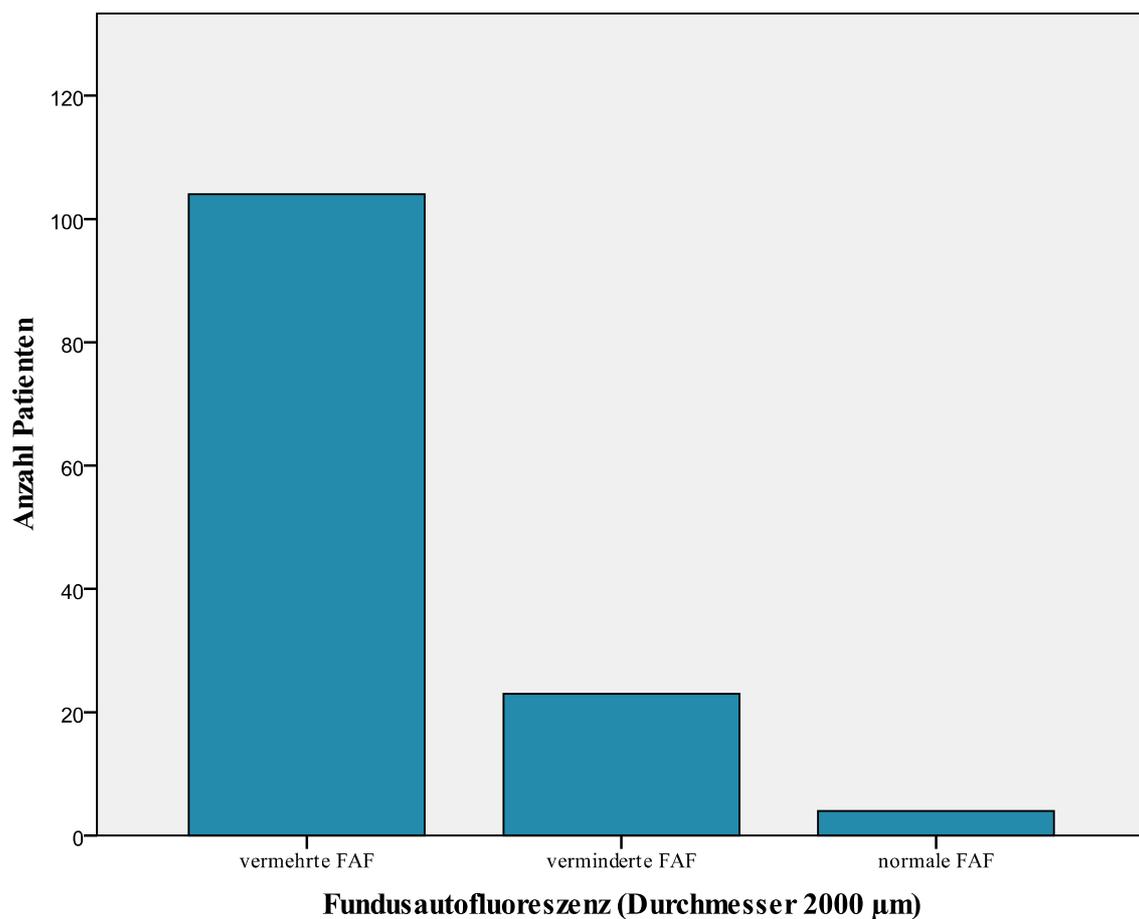


Abbildung 14: FAF im Durchmesser 2000 μm

Muster

Bei der Auswertung wurden verschiedene Muster nach Bindewald und Mitarbeitern des Augenhintergrunds klassifiziert. Bei insgesamt 29 Patienten waren Muster erkennbar, bei den übrigen 102 Patienten konnte kein FAF-Muster festgestellt werden.

Am häufigsten wurde das Muster lacelike pattern (12 Augen, 9,2 %) gefunden, gefolgt von reticular pattern (9 Augen, 6,9 %), patchy pattern (5 Augen, 3,8 %) und speckled pattern (3 Augen, 2,3 %). Die Muster minimal change, linear und focal-increased wurden nicht gefunden.

	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit
kein Muster	102	77,9 %
patchy pattern	5	3,8 %
lancelike pattern	12	9,2 %
reticular pattern	9	6,9 %
speckled pattern	3	2,3 %

Tabelle 9: Muster

Gerätetyp

Bei 97 Patienten wurden beide OCT-Aufnahmen mit dem bisherigen Stratus-OCT aufgezeichnet, bei 8 Patienten mit dem hochauflösenden SD-OCT. Bei 26 Patienten fand der Geräteaustausch während der Behandlung statt, sodass die Aufnahme vor Behandlung mit dem Stratus-OCT erfolgte, das Bild nach Therapie mit dem neuen SD-OCT.

	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit
Stratus-OCT	97	74,0 %
Wechsel von Stratus- auf SD-OCT	26	19,8 %
SD OCT	8	6,1 %

Tabelle 10: OCT-Gerät

Visus vor Beginn der Behandlung

Bei Indikationsstellung lag der durchschnittliche Visus bei 0,34 (logMAR: 0,59). Der Median lag beim Wert 0,30 (logMAR: 0,5) bei einer Standardabweichung von 0,21 (logMAR: 0,37). Der schlechteste Visus betrug 0,02 (logMAR: 1,7) und der beste Visus 1,0 (logMAR: 0,0).

Mittelwert	Median	SD	Minimum	Maximum
0,33581	0,300	0,213784	0,020	1,000

Tabelle 11: Visus vor Beginn der Behandlung (dezimal)

Mittelwert	Median	SD	Minimum	Maximum
0,593	0,500	0,3697	0,0	1,7

Tabelle 12: Visus vor Beginn der Behandlung (logMAR)

Zentrale Retinadicke vor Beginn der Behandlung

Die zentrale Retinadicke betrug vor Behandlung im Mittel 270,82 μm bei einem Median von 247 μm und einer Standardabweichung von 90,2 μm . Die Retina war mindestens 115 μm dick und im Maximum 709 μm .

Mittelwert	Median	SD	Minimum	Maximum
270,82	247	90,196	115	709

Tabelle 13: Zentrale Retinadicke vor Beginn der Behandlung (in μm)

Zeitpunkt des ersten Kontrolltermins

Der Kontrolltermin nach der Aufsättigungstherapie fand im Mittel 47,74 Tage nach der dritten Injektion von Ranibizumab statt. Der Median lag bei 41 Tagen und die Standardabweichung bei 29,31 Tagen. Der kürzeste Zeitraum bis zur Kontrolle betrug 15 Tage, der längste 209 Tage.

Mittelwert	Median	SD	Minimum	Maximum
47,74	41	29,306	15	209

Tabelle 14: Zeitpunkt des ersten Kontrolltermins in Tagen

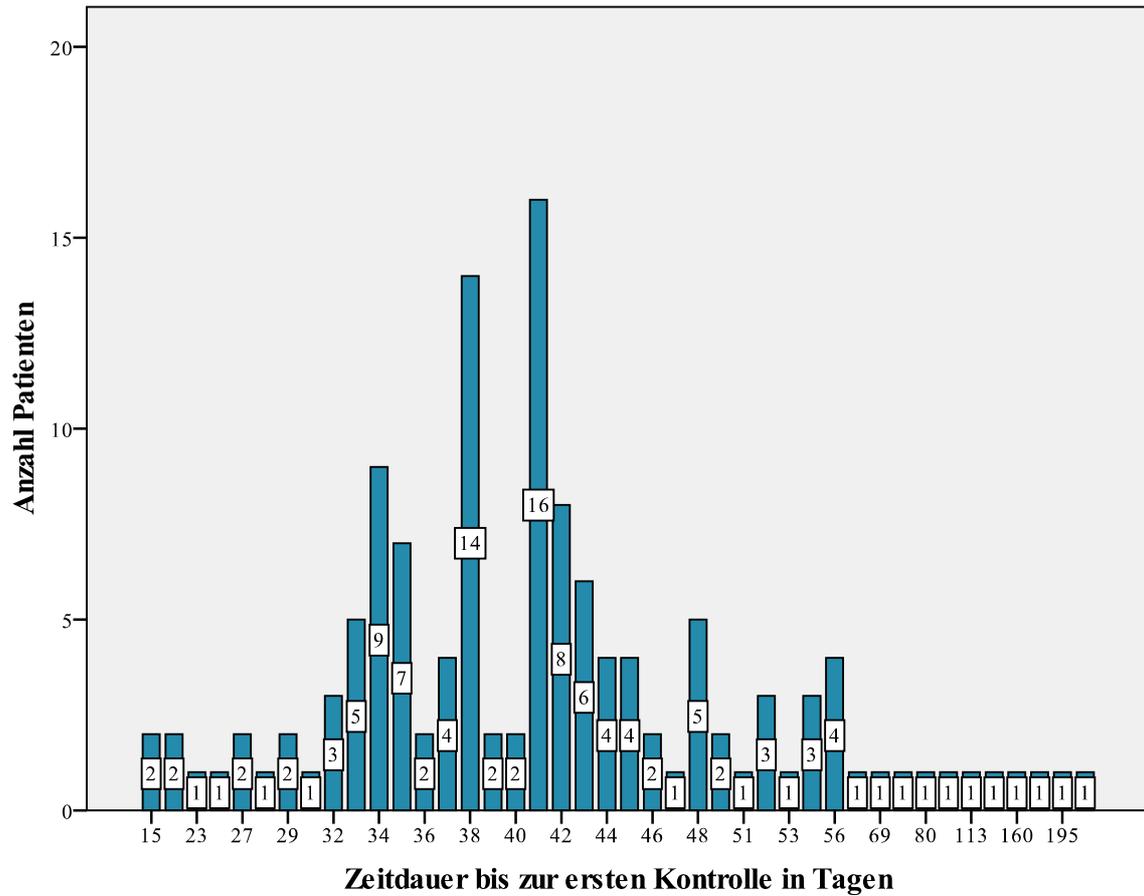


Abbildung 15: Zeitdauer bis zum ersten Kontrolltermin in Tagen

In der Gruppe mit der kürzesten Zeitpanne unter vier Wochen befanden sich 8 (6,1 %) Patienten, 68 (51,9 %) Patienten erschienen 4-6 Wochen nach der letzten Injektion zur Kontrolle, 40 (30,5 %) kamen 6-8 Wochen nach Behandlung und 15 (11,5 %) kamen 8 Wochen danach oder später.

	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit
< 4 Wochen	8	6,1 %
4 – 6 Wochen	68	51,9 %
6 – 8 Wochen	40	30,5 %
> 8 Wochen	15	11,5 %

Tabelle 15: Zeitpunkt des ersten Kontrolltermins in Gruppen

Visus und Visusänderung beim ersten Kontrolltermin nach Aufsättigungstherapie

Nach erfolgter dritter Injektion von Ranibizumab lag der Visus im Mittel bei 0,33 (logMAR: 0,60). Der Median betrug 0,3 (logMAR: 0,5) bei einer Standardabweichung von 0,21 (logMAR: 0,37). Der Patient mit dem schlechtesten Visus wies den Wert 0,02 auf (logMAR: 1,7), der beste Visus lag bei 1,0 (logMAR: 0,0).

Mittelwert	Median	SD	Minimum	Maximum
0,32848	0,300	0,214346	0,02	1,000

Tabelle 16: Visus beim ersten Kontrolltermin (dezimal)

Mittelwert	Median	SD	Minimum	Maximum
0,60458	0,500	0,374754	0,000	1,700

Tabelle 17: Visus beim ersten Kontrolltermin (logMAR)

Die Veränderung des Visus nach der Aufsättigungstherapie lag im Mittel bei 0,01 (logMAR: 0,01). Der Median betrug 0,0 (logMAR: 0,0), die Standardabweichung bei 0,14 (logMAR: 0,23). Die größte Verbesserung des Visus lag bei 0,3 (logMAR -0,6), während das schlechteste Ergebnis eine Visusminderung von 0,4 (logMAR: 0,9) zur Folge hatte.

Mittelwert	Median	SD	Minimum	Maximum
-0,00733	0,000	0,135433	-0,400	0,300

Tabelle 18: Visusänderung beim ersten Kontrolltermin (dezimal)

Mittelwert	Median	SD	Minimum	Maximum
0,0115	0,000	0,23489	-0,60	0,90

Tabelle 19: Visusänderung beim ersten Kontrolltermin (logMAR)

Bei einer Einteilung der Visusänderung in verschiedene Gruppen fällt auf, dass die meisten Patienten (94; 71,8 %) eine Stabilisierung des Visus erfahren haben. Dies definierten wir bei einer Verschlechterung oder Verbesserung des Visus nach Therapie von $\leq 0,1$. Eine

Verschlechterung um mehr als 0,1 haben 20 (15,3 %) Patienten festgestellt, während 17 (13,0 %) Patienten ihren Visus um mehr als 0,1 verbesserten.

	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit
Verschlechterung > 0,1	20	15,3 %
Veränderung zwischen -0,1 und 0,1	94	71,8 %
Verbesserung > 0,1	17	13,0 %

Tabelle 20: Einteilung der Visusänderung (dezimal) in Gruppen

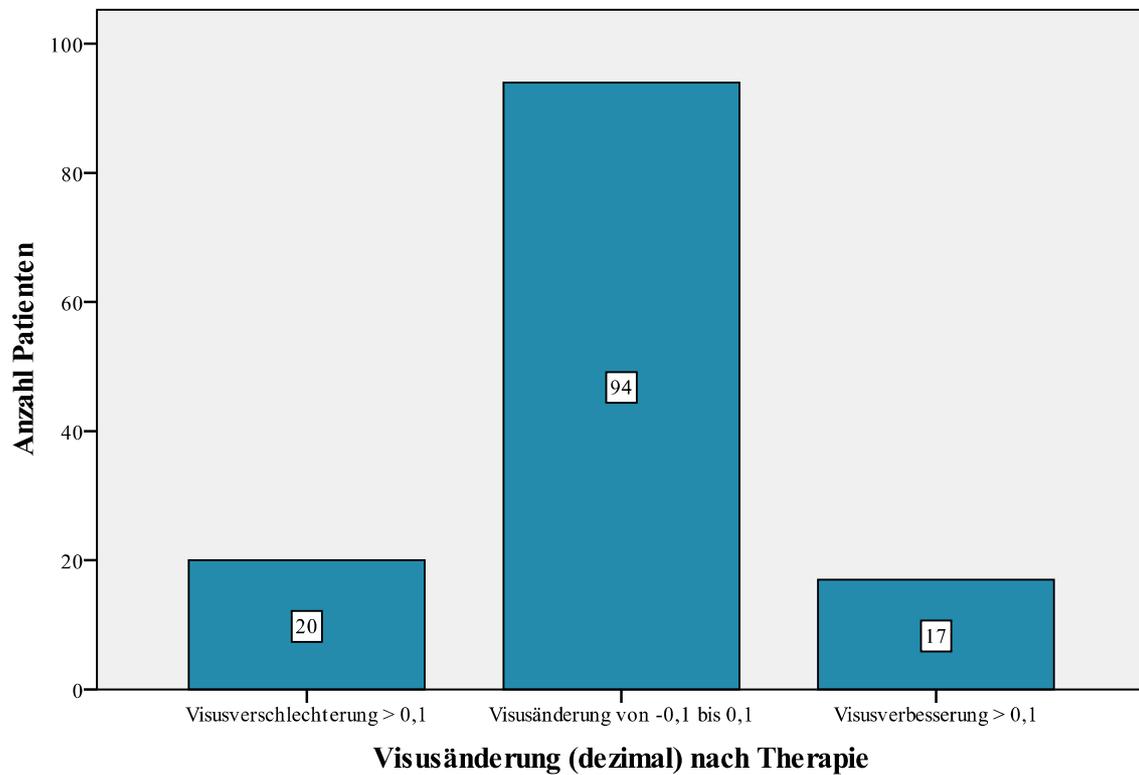


Abbildung 16: Visusänderung (dezimal) nach Therapie

Zentrale Retinadicke und Veränderung der zentralen Retinadicke beim ersten Kontrolltermin nach Aufsättigungstherapie

Nach der Therapie betrug die zentrale Retinadicke durchschnittlich 232,91 μm . Der Median betrug 223 μm und die Standardabweichung 65,70 μm . Der Durchmesser der zentralen Retinadicke war mindestens 105 μm groß und maximal 522 μm .

Mittelwert	Median	SD	Minimum	Maximum
232,91	223	65,697	105	522

Tabelle 21: Zentrale Retinadicke beim ersten Kontrolltermin in μm

Im Durchschnitt hat die zentrale Retinadicke nach Therapie um 37 μm abgenommen. Der Median zeigt eine Abnahme um 19 μm , die Standardabweichung beträgt 89,79. Die größte Abnahme beträgt 452 μm , das schlechteste Ergebnis stellt eine Zunahme um 210 μm dar.

Mittelwert	Median	SD	Minimum	Maximum
37	19	89,791	-210	452

Tabelle 22: Zentrale Retinadickenänderung beim ersten Kontrolltermin in μm

Bei der Zusammenfassung der Veränderung der zentralen Retinadicke in Gruppen, zeigen 53 (40,5 %) Patienten eine Stabilisierung, die wir als Veränderung von bis zu 25 μm interpretierten. 31 (23,7 %) Patienten zeigen eine milde Abnahme der zentralen Retinadicke und 29 (22,1 %) verbessern sich um mehr als 75 μm . Eine Verschlechterung erfahren insgesamt 18 (13,7 %) der Patienten, von denen 11 (8,4 %) eine mäßige Zunahme des Ödems um 26 bis 75 μm erfahren und 7 (5,3 %) um mehr als 75 μm .

	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit
Verschlechterung um mehr als 75 μm	7	5,3 %
Verschlechterung zwischen 75 und 26 μm	11	8,4 %
Stabilisierung zwischen -25 und 25 μm	53	40,5 %
Verbesserung zwischen 26 und 75 μm	31	23,7 %
Verbesserung um mehr als 75 μm	29	22,1 %

Tabelle 23: Einteilung der Retinadickenänderung in Gruppen

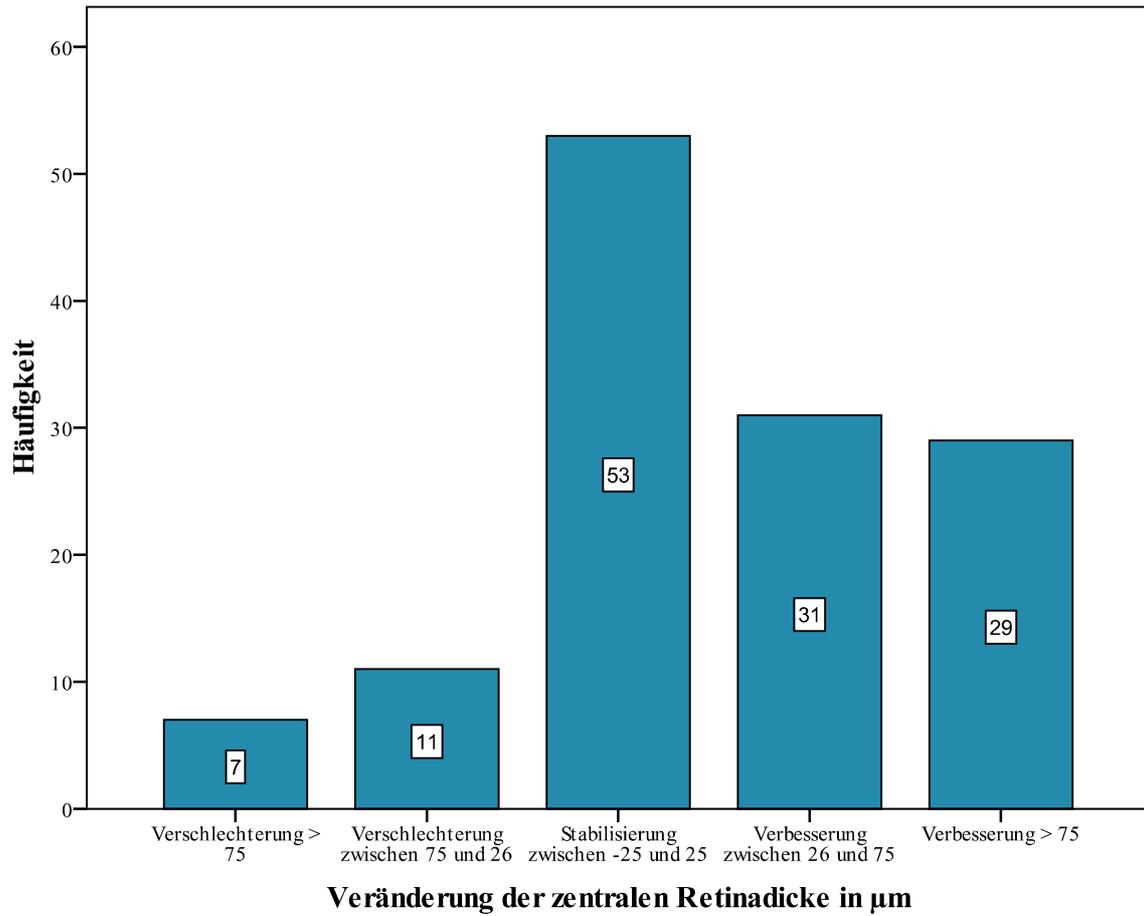


Abbildung 17: Veränderung der zentralen Retinadicke in μm

Induktive Statistik

Korrelation Visus/zentrale Retinadicke mit verschiedenen Faktoren

Unter der Therapie mit Ranibizumab ergeben sich Veränderungen des Visus und der zentralen Retinadicke. Um nachzuweisen, dass die anti-VEGF-Therapie dafür allein ausschlaggebend ist, muss man ausschließen, dass Veränderungen aufgrund von anderen Faktoren erfolgen. Daher wurde untersucht, ob die Veränderungen des Visus und der zentralen Retinadicke von anderen Faktoren beeinflusst werden. Folgende Faktoren wurden dabei betrachtet:

- Wartezeit bis zur Behandlung
- Höhe des präoperativen Visus
- Zeitdauer bis zur ersten Kontrolle
- Autofluoreszenz

Abhängigkeit von der Wartezeit bis zur Behandlung

Die Wartezeit bis zur Behandlung nach Indikationsstellung kann einen Einfluss auf die Visusveränderung haben.

Betrachtet man den Mittelwert der Visusveränderung bei der ersten Kontrolle aufgesplittet für Gruppen mit verschieden langer Wartezeit, zeigt sich, dass die Gruppe mit der kürzesten Wartezeit eine marginale Visusverbesserung von 0,006 erfährt, die Gruppe mit einer Wartezeit von 2 – 4 Wochen keine Veränderung, die Gruppe mit einer Wartezeit von 4 – 6 Wochen eine Verbesserung von 0,017 und die Gruppe mit der längsten Wartezeit von über 6 Wochen eine Verschlechterung von 0,037.

	Visusänderung	absolute Häufigkeit
< 2 Wochen	0,006	25
2 – 4 Wochen	0,000	21
4 – 6 Wochen	0,017	38
> 6 Wochen	-0,037	47

Tabelle 24: mittlere Visusänderung (dezimal) in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des ersten Kontrolltermins in Gruppen

Bei einem Behandlungsbeginn innerhalb der ersten sechs Wochen ergibt sich eine sehr geringe Verbesserung des Visus. Bei einer Therapie, die später erfolgt, findet im Mittel eine Visusverschlechterung statt. Dennoch ist anhand der Anpassungslinie ersichtlich, dass es im Bereich der ersten sieben Wochen in etwa gleich viele positive wie negative Visusveränderungen gibt, die im Mittel kaum vom Nullpunkt abweichen.

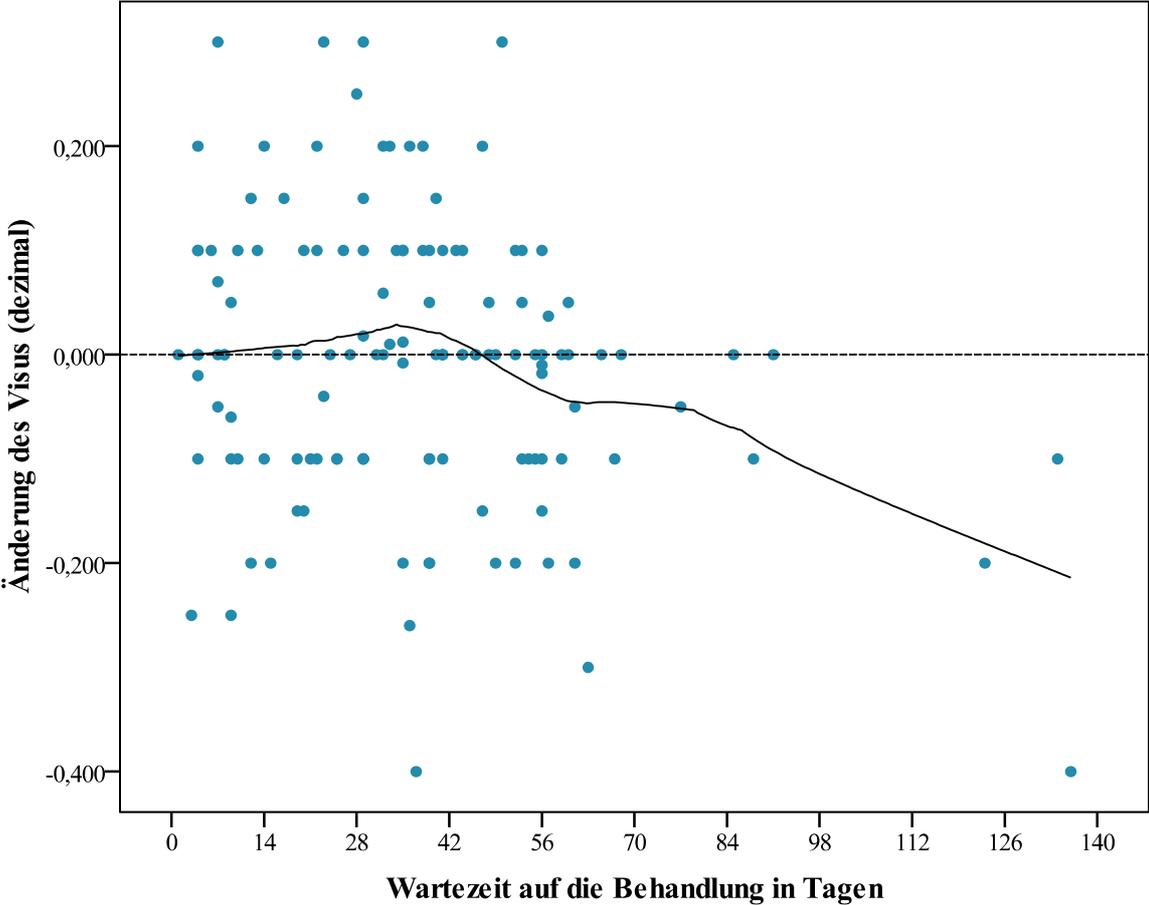


Abbildung 18: Visusänderung (dezimal) in Abhängigkeit von der Wartezeit bis zur Behandlung

Abhängigkeit vom präoperativen Visus

Es stellte sich heraus, dass in der Studie viele Patienten erfasst wurden, die einen sehr schlechten Ausgangsvisus ($54/131 \leq 0,2$) aufweisen.

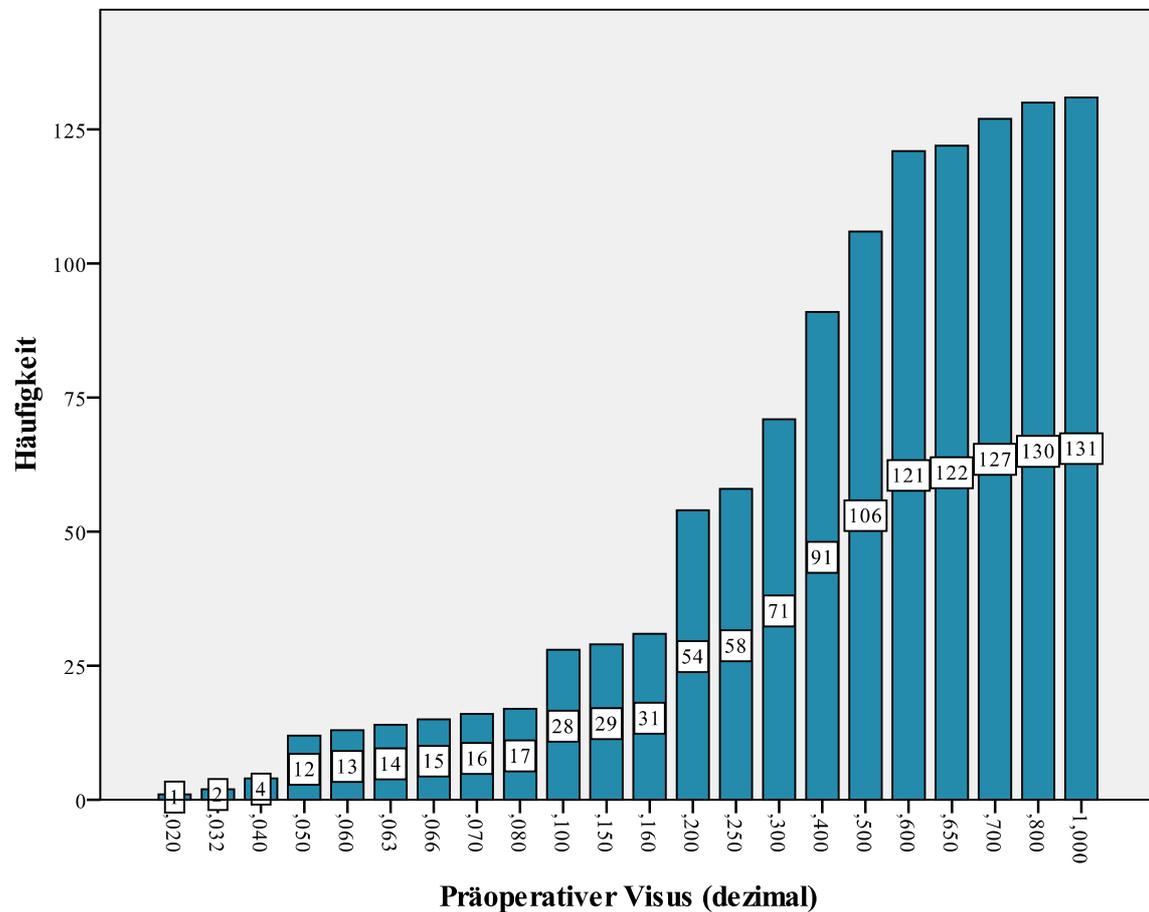


Abbildung 19: Präoperativer Visus (dezimal)

Außerdem fällt auf, dass diese Patienten nur eine geringe Veränderung des Visus erfahren, die im Mittel aber eine Visusverbesserung darstellt. Dagegen haben Patienten mit besserem Ausgangsvisus eine größere Visusveränderung erfahren, die eher eine Verschlechterung darstellt.

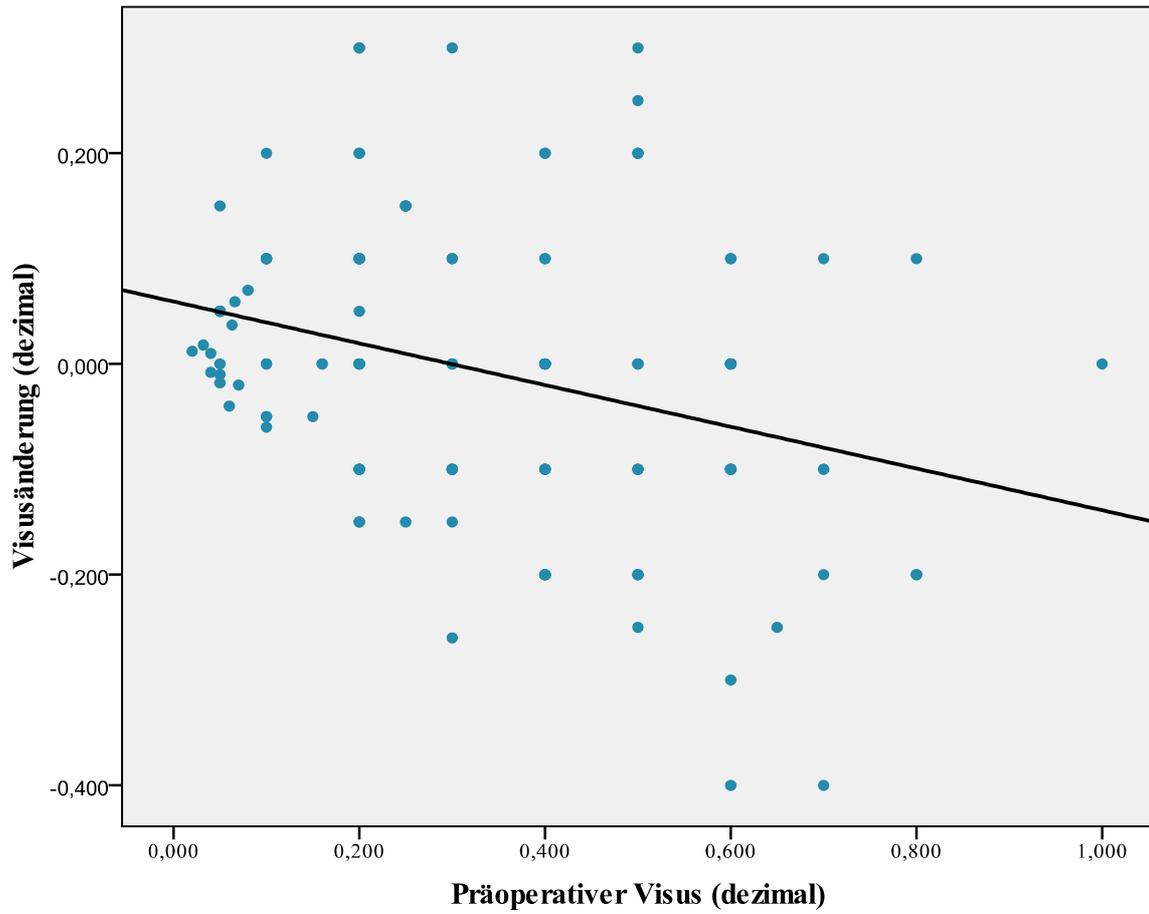


Abbildung 20: Visusänderung (dezimal) in Abhängigkeit vom präoperativen Visus (dezimal)

Abhängigkeit von der Zeitdauer bis zur ersten Kontrolle

Es wurde überprüft, ob die Zeitdauer bis zur ersten Kontrolle nach erfolgter Aufsättigungstherapie Auswirkungen auf die Veränderung des Visus hat. Dabei zeigt sich, dass Patienten, die einen frühen Kontrolltermin innerhalb der ersten vier Wochen wahrgenommen haben, im Mittel eine Visusverbesserung um 0,025 erfahren haben. Auch Patienten, die erst nach acht Wochen zur Kontrolle erschienen, verbesserten sich durchschnittlich um 0,031. Patienten, die innerhalb von vier bis sechs Wochen erschienen, verschlechterten sich um 0,013, Patienten, die nach sechs bis acht Wochen erschienen, um 0,019.

	Visusänderung	absolute Häufigkeit
< 4 Wochen	0,02500	8
4 – 6 Wochen	-0,01293	68
6 – 8 Wochen	-0,01875	40
> 8 Wochen	0,03127	15

Tabelle 25: mittlere Visusänderung (dezimal) in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des ersten Kontrolltermins in Gruppen

Insgesamt lässt sich in einem Punktdiagramm ablesen, dass es marginale Verbesserungen und Verschlechterungen gibt. Sowohl bei frühen, als auch bei späten Kontrollen ergeben sich Visusveränderung in beide Richtungen. Anhand der Anpassungslinie zeigt sich, dass bei sehr frühen und sehr späten Kontrollen eine positive Visusveränderung im Mittel erreicht wurde.

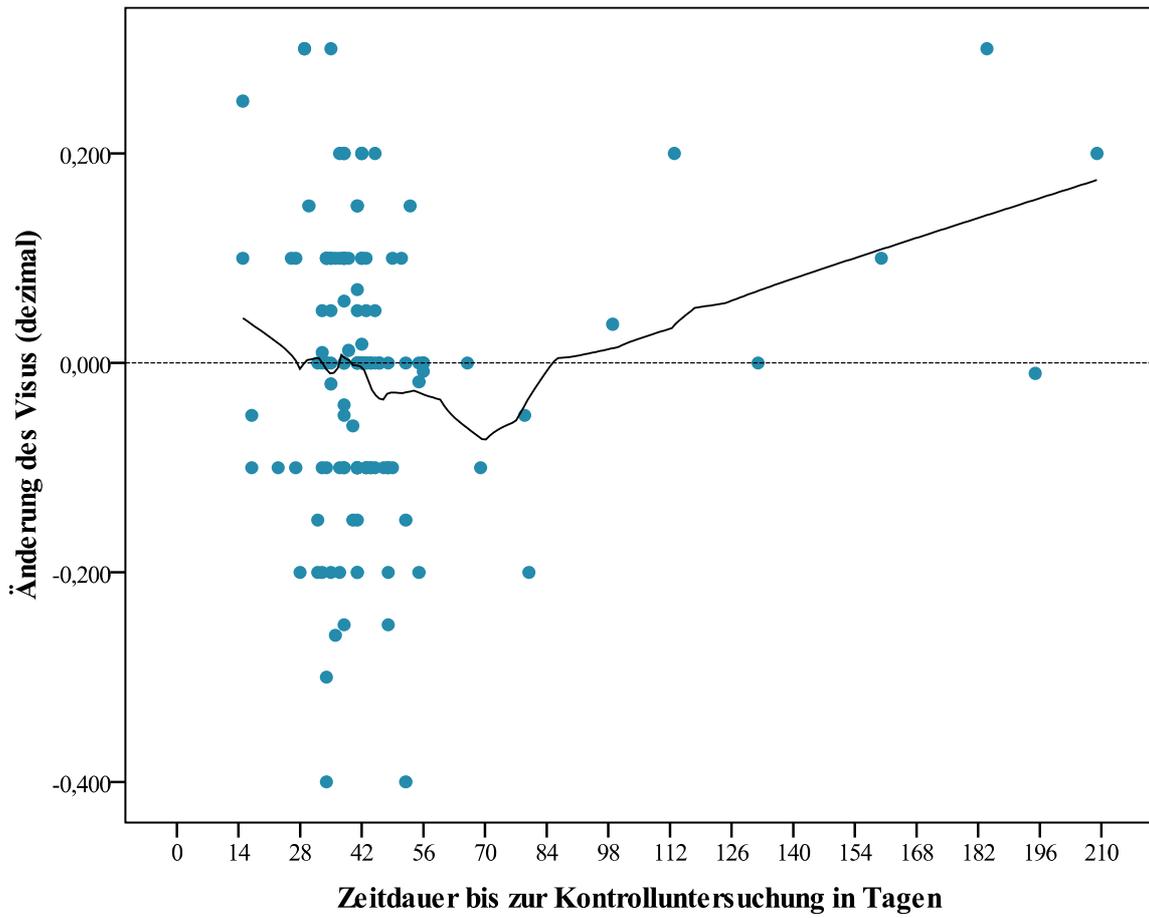


Abbildung 21: Änderung des Visus (dezimal) in Abhängigkeit von Zeitdauer bis zur Kontrolluntersuchung

Abhängigkeit von der Autofluoreszenz

Kombiniert man die betrachtete Autofluoreszenz mit den Veränderungen des Visus, lassen sich bei jeder Gruppe Patienten finden, die eine Visusverbesserung oder -verschlechterung erfahren haben. Der Mittelwert liegt nahezu bei Null – was einen konstanten Visus bedeutet – sodass sich keine allgemeine Tendenz ableiten lässt. Die Gruppen erhöhter, verminderter und normaler Autofluoreszenz zeigen bei dieser Betrachtung in den Durchmessern 500 μm , 1000 μm und 2000 μm ein ähnliches Therapieergebnis.

	Visusänderung	absolute Häufigkeit
erhöhte FAF	-0,03	55
verminderte FAF	-0,04	15
normale FAF	0,02	61

Tabelle 26: mittlere Visusänderung (dezimal) in Abhängigkeit von der FAF 500 μm

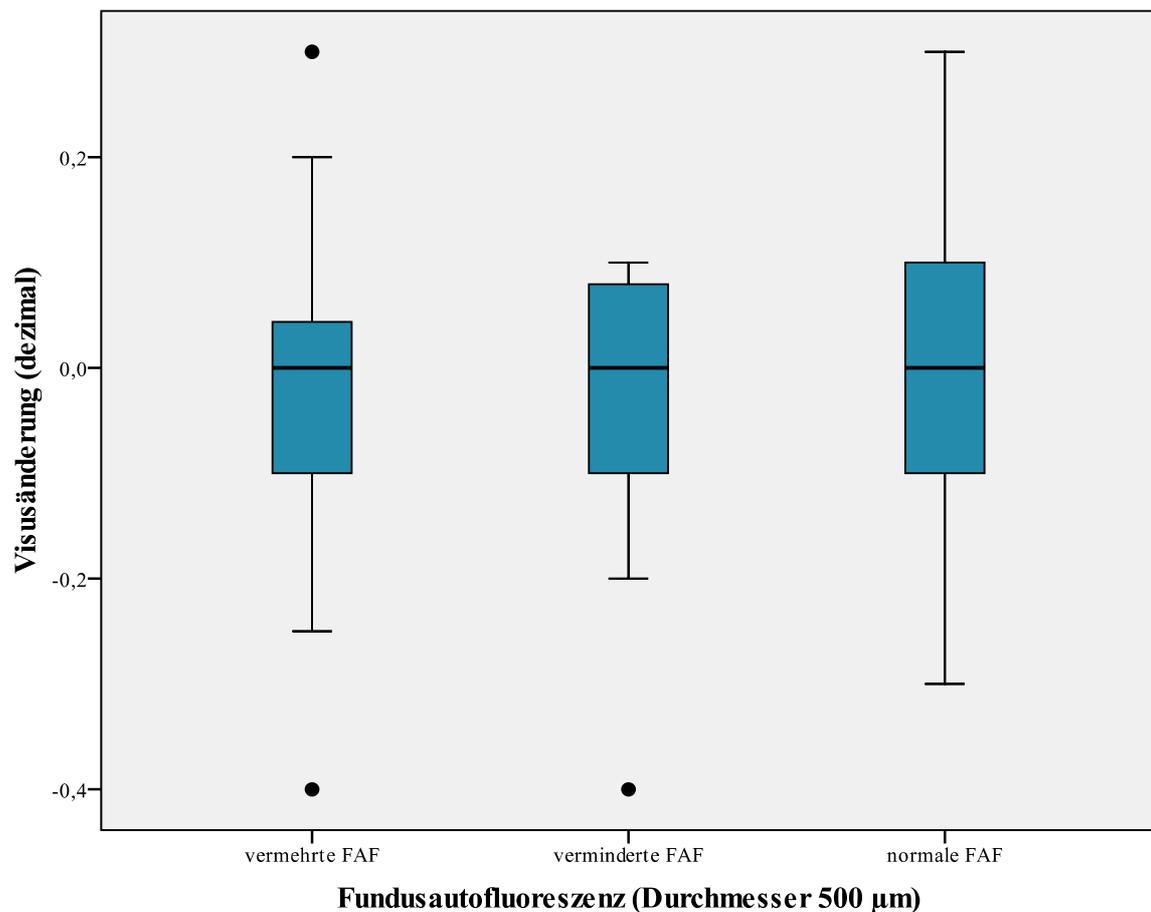


Abbildung 22: Änderung des Visus (dezimal) in Abhängigkeit von der FAF im Durchmesser 500 μm

	Visusänderung	absolute Häufigkeit
erhöhte FAF	-0,01	92
verminderte FAF	-0,03	17
normale FAF	0,02	22

Tabelle 27: mittlere Visusänderung (dezimal) in Abhängigkeit von der FAF 1000 μm

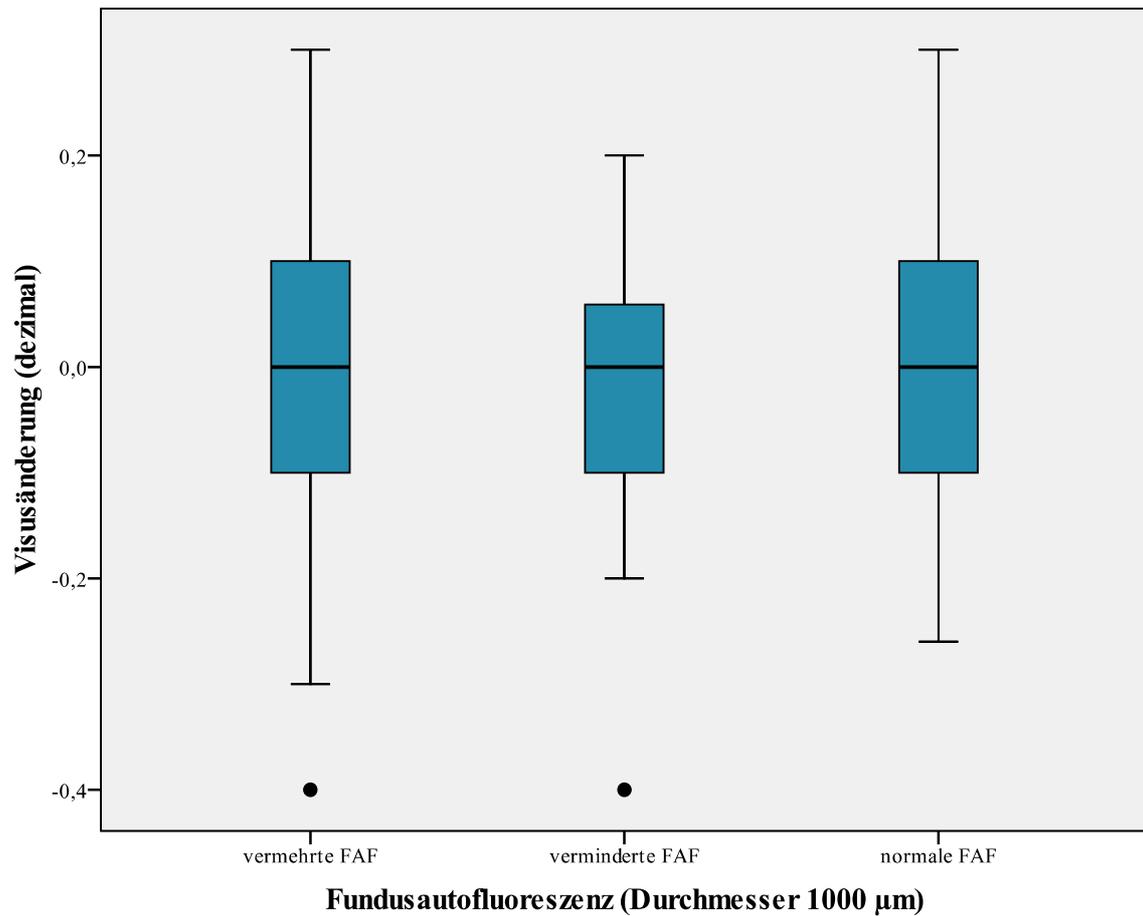


Abbildung 23: Änderung des Visus (dezimal) in Abhängigkeit von der FAF im Durchmesser 1000 μm

	Visusänderung	absolute Häufigkeit
erhöhte FAF	0	104
verminderte FAF	-0,02	23
normale FAF	-0,07	4

Tabelle 28: mittlere Visusänderung (dezimal) in Abhängigkeit von der FAF 2000 μm

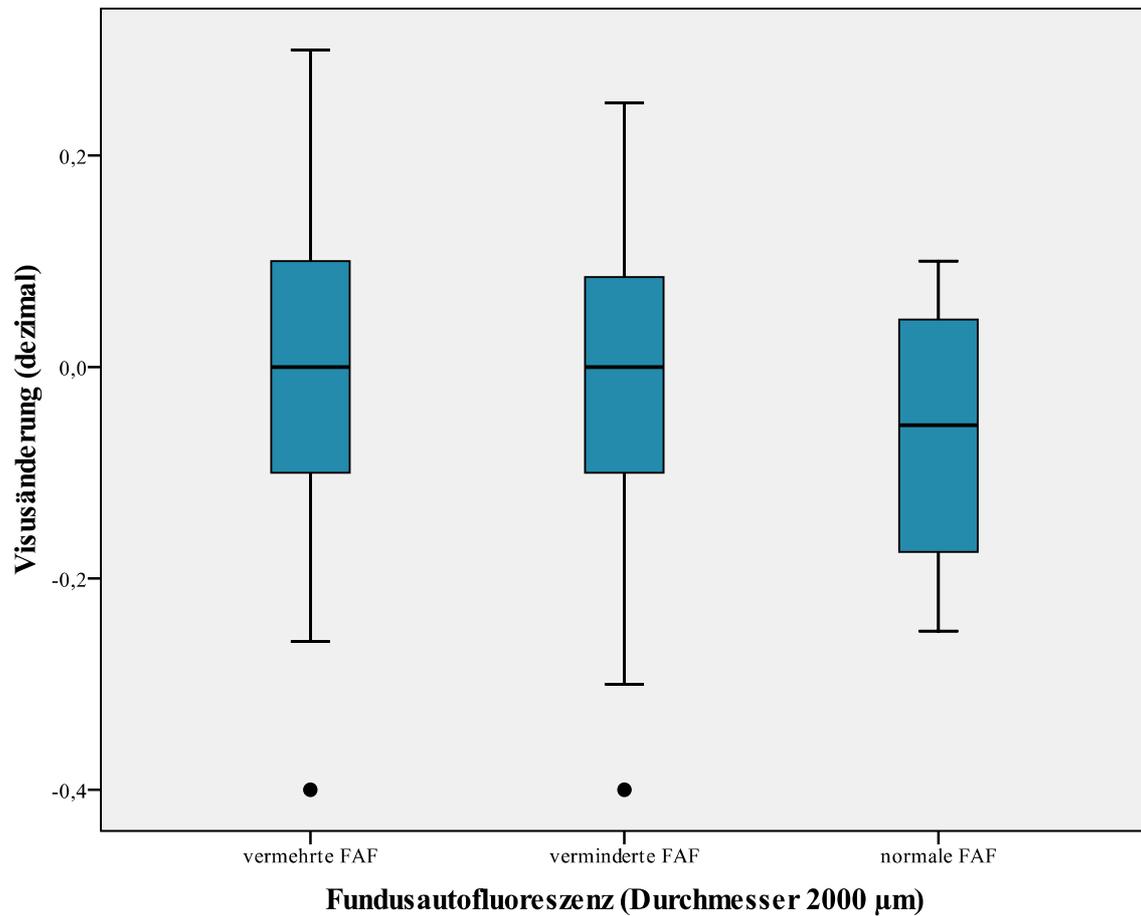


Abbildung 24: Änderung des Visus in Abhängigkeit von der FAF im Durchmesser 2000 μm

Abhängigkeit von der Phakie

Vergleicht man die Gruppe der Patienten mit einer künstlichen Linse mit der Gruppe, die keine Cataract-Operation durchgemacht hat, so zeigt sich, dass die Visusveränderung der Gruppe mit Kunstlinse mehr als doppelt so gut ausfällt.

	Visusverbesserung	absolute Häufigkeit
Phakie	0,00537	84
Pseudophakie	0,01083	47
alle	0,00733	131

Tabelle 29: Visusänderung in Abhängigkeit von der Phakie

Abhängigkeit vom Muster

Beim Vergleich der Muster der Autofluoreszenz mit dem Visus stellt sich heraus, dass Patienten ohne Muster keine erhebliche Änderung des Visus erfuhren (-0,008). Patienten mit dem Muster patchy pattern (0,010), lacelike pattern (0,022) und speckled pattern (0,083) verbesserten sich im Durchschnitt, während sich Patienten mit dem Muster reticular pattern (-0,079) verschlechterten. Insgesamt sind die Fallzahlen der gefundenen Muster jedoch zu gering, so dass sie nicht statistisch aussagekräftig sind.

	Visusänderung	absolute Häufigkeit
kein Muster	-0,008	102
patchy pattern	0,010	5
lacelike pattern	0,022	12
reticular pattern	-0,079	9
speckled pattern	0,083	3

Tabelle 30: mittlere Visusänderung in Abhängigkeit vom Muster

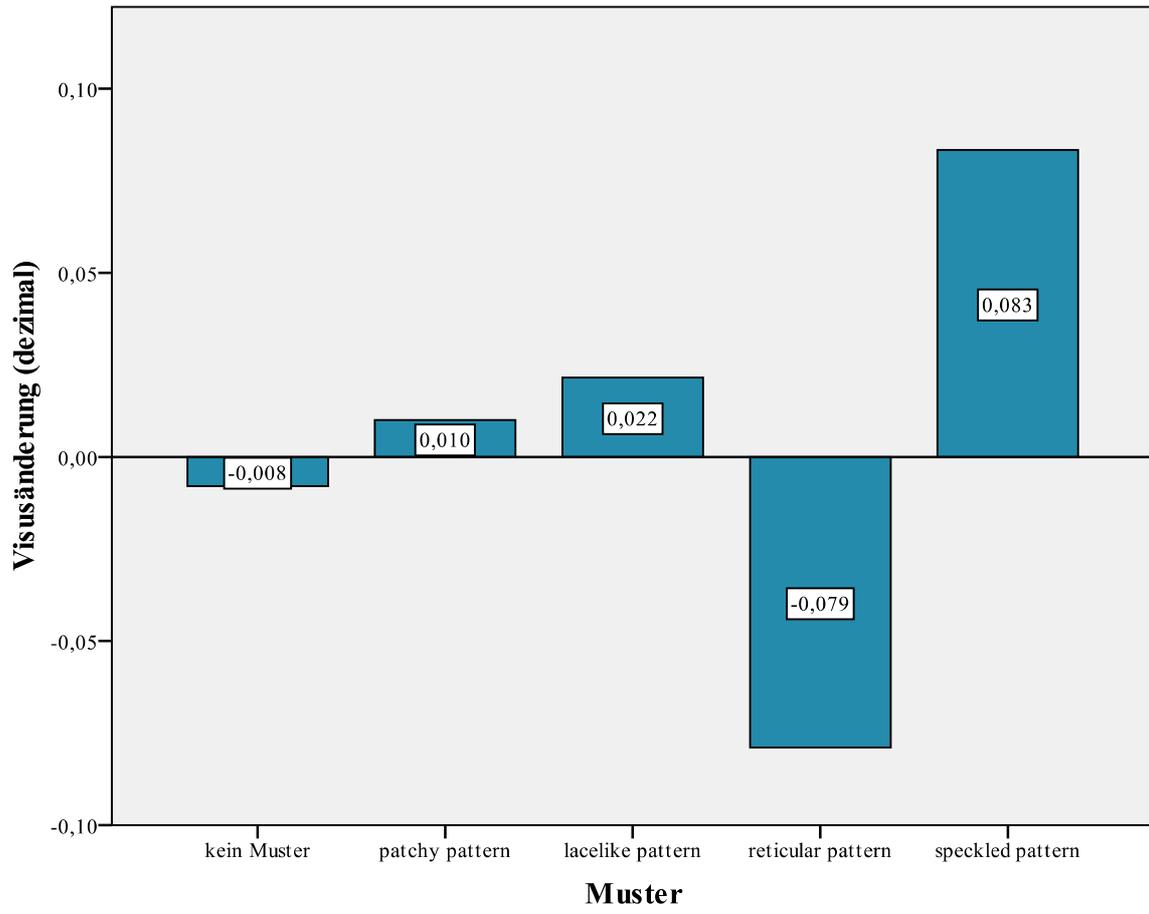


Abbildung 25: Änderung des Visus in Abhängigkeit vom Muster

Allgemeines lineares univariates Regressionsmodell (ALM)

Mit den bisherigen Betrachtungen lässt sich nicht eindeutig festlegen, welche Faktoren einen Einfluss auf den Therapieerfolg von Ranibizumab – gemessen mit den Veränderungen des Visus und der zentralen Retinadicke – haben.

Daher erfolgt die weitere Auswertung anhand eines Modells, in das verschiedene Variablen aufgenommen werden können und deren Effekt auf die Ergebnisse Veränderung des Visus und zentrale Retinadicke (zu erklärende Variablen) abgeschätzt werden kann. Hierfür wurde das allgemeine lineare univariate Regressionsmodell ausgewählt. Folgende Faktoren werden als erklärende Variablen mit einbezogen:

- Zeitdauer bis zur ersten Kontrolle
- Wartezeit bis zur Behandlung
- Höhe des präoperativen Visus
- Autofluoreszenz

Durch das ALM können zum einen Rückschlüsse gezogen werden, ob das Modell an sich geeignet ist, die Veränderungen des Visus und der zentralen Retinadicke zu erklären. Hierfür wird als Nullhypothese festgelegt, dass die Veränderung des Visus von allen anderen Variablen unabhängig ist.

Außerdem wird eine Aussage über die Erklärungsgüte des Zusammenhangs zwischen allen untersuchten Variablen und dem Therapieerfolg getroffen. Das Bestimmtheitsmaß R^2 kann alle Werte zwischen 0 und 1 annehmen, wobei 1 einen perfekten linearen Zusammenhang zwischen den Variablen und der Änderung des Visus bedeutet und 0 keinen linearen Zusammenhang.

Zuletzt kann für jede untersuchte Variable einzeln beurteilt werden, mit welcher Irrtumswahrscheinlichkeit ein Zusammenhang zum Therapieerfolg besteht. Hier gilt die Nullhypothese, dass es keinen Zusammenhang zwischen dem Therapieerfolg und den prognostischen Faktoren gibt.

ALM: Visus 500 μ m

Das Modell stellt sich bei dem Durchmesser von 500 μ m als hochsignifikant ($p = 0,00$) dar. Damit kann die Nullhypothese zurückgewiesen werden, dass die Veränderung des Visus von allen anderen Variablen unabhängig ist. Somit ist die Veränderung des Visus von den ausgewerteten Faktoren abhängig [10].

Bestimmtheitsmaß R^2 : der hier errechnete Wert von 0,228 gibt an, dass die Variablen durchaus geeignet sind, einen Teil der Visusveränderungen vorherzusagen, ein erheblicher Anteil der beobachteten Veränderungen aber durch das vorliegende Modell ungeklärt bleibt [10].

Signifikanz der erklärenden Variablen: Die Auswertung des Tests zeigt, dass die Nullhypothese, es bestehe kein Zusammenhang zwischen der Visusveränderung und den Ergebnissen der FAF im 500 μ m Durchmesser, zurückgewiesen werden kann ($p = 0,034$). Dieser Wert befindet sich unter dem Signifikanzniveau von 5 %, die Beurteilung der Autofluoreszenz hat also einen signifikanten Einfluss auf die Veränderung des Visus. Desweiteren ergeben sich hochsignifikante Werte für den Einfluss des Visus vor Beginn der Behandlung ($p = 0,000$) sowie für die Wartezeit von der Indikationsstellung bis Therapiebeginn ($p = 0,004$). Diese Variablen haben demnach einen hochsignifikanten Einfluss auf die Veränderung des Visus. Für die Zeitdauer bis zur ersten Kontrolle zeigt sich, dass nur mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 8,6 % ein Einfluss besteht. Dieser Zusammenhang ist also nicht signifikant ($p = 0,086$) [10].

Region: 500 μ m

Prognostische Faktoren	Signifikanz
Modell	0,000
Autofluoreszenz 500 μ m	0,034
Höhe des präoperativen Visus	0,000
Wartezeit bis zur Behandlung	0,004
Zeitdauer bis zur ersten Kontrolle	0,086
R^2	0,228

Tabelle 31: ALM (abhängige Variable: Visusveränderung, feste Faktoren: FAF 500 μ m), fett gedruckt = signifikant

Um die Höhe des Einflusses der FAF einzuschätzen, wurden die Gruppen unterschiedlicher FAF einander gegenübergestellt. Dabei zeigt sich, dass Patienten mit vermehrter FAF gegenüber normaler FAF einen um 0,048 schlechteren postoperativen Visus aufweisen. Vergleicht man die Gruppe der Patienten mit verminderter FAF mit der mit normaler FAF, schneiden diese Patienten sogar um 0,081 schlechter beim Visus ab.

	Differenz	Signifikanz
normale FAF – vermehrte FAF	0,048	0,023
normale FAF – verminderte FAF	0,081	0,037

Tabelle 32: paarweise Vergleiche im ALM für FAF 500 μm , fett gedruckt = signifikant

ALM: Visus 1000 μm und 2000 μm

Berechnet man das allgemeine lineare univariate Regressionsmodell mit den Werten aus der Autofluoreszenz von 1000 μm und 2000 μm , stellt sich heraus, dass das Modell an sich wie bei der Autofluoreszenz von 500 μm hochsignifikant ist. Damit kann die Nullhypothese zurückgewiesen werden, dass die Veränderung des Visus von allen anderen Variablen unabhängig ist. Somit ist die Veränderung des Visus von den ausgewerteten Faktoren abhängig [10].

Bestimmtheitsmaß R^2 : die Werte von 0,196 (1000 μm) und 0,203 (2000 μm) sind in etwa vergleichbar mit dem Modell in der Region von 500 μm . Daher sind auch in den Regionen 1000 und 2000 μm die Variablen durchaus geeignet, einen Teil der Visusveränderungen vorherzusagen, ein erheblicher Anteil der beobachteten Veränderungen bleibt allerdings durch das Modell ungeklärt [10].

Signifikanz der erklärenden Variablen: Ein Zusammenhang zwischen der Veränderung des Visus und den Ergebnissen der Autofluoreszenz kann in der Region von 1000 und 2000 μm nur mit einer hohen Irrtumswahrscheinlichkeit hergestellt werden (1000 μm : $p = 0,283$; 2000 μm : $p = 0,164$). Hochsignifikante Werte ergeben sich jedoch in beiden Regionen für die Einflüsse des Visus vor Beginn der Behandlung (1000 μm und 2000 μm : $p = 0,000$) sowie für die Wartezeit von der Indikationsstellung bis zum Therapiebeginn (1000 μm : $p = 0,003$; 2000 μm : $p = 0,001$).

Für den Einfluss der Zeitdauer bis zur ersten Kontrolle zeigt sich nur im Bereich von 2000 μm ein signifikanter Einfluss ($p = 0,021$). Im Durchmesser von 1000 μm ist dieser Einfluss nicht signifikant ($p = 0,093$).

Region: 1000 μm

Prognostische Faktoren	Signifikanz
Modell	0,000
Autofluoreszenz 1000 μm	0,283
Höhe des präoperativen Visus	0,000
Wartezeit bis zur Behandlung	0,003
Zeitdauer bis zur ersten Kontrolle	0,093
R^2	0,196

Tabelle 33: ALM (abhängige Variable: Visusveränderung, feste Faktoren: FAF 1000 μm), fett gedruckt = signifikant

Region: 2000 μm

Prognostische Faktoren	Signifikanz
Modell	0,000
Autofluoreszenz 2000 μm	0,164
Höhe des präoperativen Visus	0,000
Wartezeit bis zur Behandlung	0,001
Zeitdauer bis zur ersten Kontrolle	0,021
R^2	0,203

Tabelle 34: ALM (abhängige Variable: Visusveränderung, feste Faktoren: FAF 2000 μm), fett gedruckt = signifikant

ALM: Zentrale Retinadicke

Bei der Anwendung des ALM auf die zentrale Retinadicke als zu erklärende Variable zeigte sich dieses Modell in allen Durchmessern signifikant, zum Teil hochsignifikant. Es resultierte eine Irrtumswahrscheinlichkeit des gesamten Modells von $p = 0,009$ (500 μm), $p = 0,019$ (1000 μm) und $p = 0,007$ (2000 μm). Damit kann die Nullhypothese, dass die Veränderung der zentralen Retinadicke von allen anderen Variablen unabhängig ist, zurückgewiesen werden.

Bestimmtheitsmaß R^2 : diese Variable ist in allen getesteten Bereichen niedriger als bei der Auswertung der Visusveränderung. Das bedeutet, dass die untersuchten Faktoren mit den Veränderungen des Visus stärker in Zusammenhang stehen als mit den Veränderungen der zentralen Retinadicke.

Signifikanz der erklärenden Variablen: Die Auswertung des Tests zeigt, dass die Nullhypothese, es bestehe kein Zusammenhang zwischen der Veränderung der zentralen Retinadicke und den Ergebnissen der Autofluoreszenz, nicht signifikant zurückgewiesen werden kann. Die FAF ist bei $p = 0,253$ (500 μm), $p = 0,683$ (1000 μm) und $p = 0,204$ (2000 μm) nicht zur Erklärung der Veränderungen geeignet. Signifikante Werte ergeben sich für den Einfluss der Wartezeit von der Indikationsstellung bis Therapiebeginn in allen Durchmessern bei $p = 0,005$ (500 μm), $p = 0,004$ (1000 μm) und $p = 0,002$ (2000 μm). Ebenfalls niedrige Irrtumswahrscheinlichkeiten zeigen sich für den Einfluss der Zeit bis zur ersten Kontrolluntersuchung ($p = 0,077$ bei 500 μm ; $p = 0,078$ bei 1000 μm und $p = 0,024$ bei 2000 μm), wobei der Einfluss nur bei 2000 μm signifikant ist. Die präoperative Retinadicke hat nur mit einer hohen Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 0,704$ (500 μm), $p = 0,745$ (1000 μm) und $p = 0,624$ (2000 μm) einen Einfluss auf die Veränderung der zentralen Retinadicke.

Region: 500 µm

Prognostische Faktoren	Signifikanz
Modell	0,009
Autofluoreszenz 500 µm	0,253
Höhe der präoperativen Retinadicke	0,704
Wartezeit bis zur Behandlung	0,005
Zeitdauer bis zur ersten Kontrolle	0,077
R ²	0,115

Tabelle 35: ALM (abhängige Variable: zentrale Retinadicke, feste Faktoren: FAF 500 µm), fett gedruckt = signifikant

Region: 1000 µm

Prognostische Faktoren	Signifikanz
Modell	0,019
Autofluoreszenz 1000 µm	0,683
Höhe der präoperativen Retinadicke	0,745
Wartezeit bis zur Behandlung	0,004
Zeitdauer bis zur ersten Kontrolle	0,078
R ²	0,101

Tabelle 36: ALM (abhängige Variable: zentrale Retinadicke, feste Faktoren: FAF 1000 µm), fett gedruckt = signifikant

Region: 2000 µm

Prognostische Faktoren	Signifikanz
Modell	0,007
Autofluoreszenz 2000 µm	0,204
Höhe der präoperativen Retinadicke	0,624
Wartezeit bis zur Behandlung	0,002
Zeitdauer bis zur ersten Kontrolle	0,024
R ²	0,118

Tabelle 37: ALM (abhängige Variable: zentrale Retinadicke, feste Faktoren: FAF 2000 µm), fett gedruckt = signifikant

Insgesamt sind die Ergebnisse der ALM bei der Beurteilung hinsichtlich der Veränderung der zentralen Retinadicke in den unterschiedlichen Regionen 500 μm , 1000 μm und 2000 μm miteinander vergleichbar. Für die FAF und die Höhe der präoperativen Retinadicke als erklärende Variable ergeben sich überall hohe Irrtumswahrscheinlichkeiten. Für die prognostischen Faktoren Wartezeit bis zur Behandlung und Zeitdauer bis zur ersten Kontrolle ergeben sich bessere Ergebnisse in allen Durchmessern. Hier zeigen sich in allen Regionen niedrige Irrtumswahrscheinlichkeiten, teilweise sogar signifikante Zusammenhänge.

Intra- und interindividueller Vergleich

Bei der Auswertung der FAF durch einen Betrachter wurde ein intraindividueller Vergleich erstellt. Dabei wurden die Bilder im Bereich von 500 μm bei einer erneuten Betrachtung zu 97,06 % identisch beurteilt. Im Durchmesser von 1000 μm erfolgte zu 94,12 % eine gleiche Beurteilung und bei 2000 μm zu 100 %. Der Kappa-Koeffizient liegt zwischen 0,878 und 1, was nach Cyr und Mitarbeitern als beinahe perfekt anzusehen ist [18].

Region	relative Übereinstimmung	Kappa-Koeffizient
500 μm	97,06 %	0,948
1000 μm	94,12 %	0,878
2000 μm	100 %	1,000

Tabelle 38: Intraindividueller Vergleich

Beim Vergleich der Aufnahmen durch einen zweiten Betrachter ergab sich eine identische Beurteilung in den Durchmessern von 500 μm und 1000 μm zu 84,38 %, bei 2000 μm zu 87,5 %. Der Kappa-Koeffizient liegt zwischen 0,704 und 0,749, was als beachtlich einzustufen ist [18].

Region	relative Übereinstimmung	Kappa-Koeffizient
500 μm	84,38 %	0,749
1000 μm	84,38 %	0,704
2000 μm	87,5 %	0,714

Tabelle 39: Interindividueller Vergleich

5. Diskussion

Therapieerfolg der anti-VEGF Behandlung und Vergleich mit anderen Studien

Der Therapieerfolg nach intravitrealer Behandlung mit Ranibizumab wurde in unserer Studie anhand der Veränderung des Visus und der zentralen Retinadicke gemessen.

Bei der Untersuchung des Visus fand sich nach Aufsättigungstherapie ein durchschnittlicher Visusgewinn von 0,01 (dezimal). Veränderungen, die kleiner als 0,1 sind, interpretierten wir als Stabilisierung des Visus. In unserer Studie betraf dies nach erfolgter Aufsättigungstherapie 71,8 % der Patienten. Ein Visusanstieg war demnach für den größten Teil der Patienten nicht zu verzeichnen. Es gab zwei etwa gleich große Gruppen, die entweder eine Visusverbesserung (13,0 %) oder -verschlechterung (15,3 %) von mehr als 0,1 (dezimal) erfahren haben.

Die zentrale Retinadicke hat sich durchschnittlich um 37 μm verringert, was auf ein Ansprechen auf die Therapie mit Ranibizumab hindeutet. Ranibizumab beeinflusst die zentrale Retinadicke aufgrund seiner antiangiogenetischen Eigenschaften und der Einschränkung der Permeabilität [4]. Insgesamt ist jedoch ein durchschnittlicher Rückgang um 37 μm sehr wenig. 45,8 % aller Patienten zeigen eine Reduzierung der Retinadicke um mehr als 25 μm . Daneben verändern 40,5 % der Patienten ihre zentrale Retinadicke um nicht mehr als 25 μm , was lediglich für eine Stabilisierung des Ödems spricht (siehe dazu Abbildung 17, Seite 46).

Im Vergleich mit Studien wie MARINA, ANCHOR oder den Ergebnissen der CATT (Comparison of AMD Treatments Trials) research group zeigen unsere Ergebnisse sowohl bei der Veränderung des Visus als auch der zentralen Retinadicke ein schlechteres Ergebnis. Bei MARINA konnte nach Behandlung mit Ranibizumab ein mittlerer Visusgewinn von 7,2 Buchstaben, bei ANCHOR sogar ein Gewinn von 11,3 Buchstaben nachgewiesen werden [66, 11]. Die CATT research group erreichte einen Visusanstieg zwischen 6,7 und 8,8 Buchstaben in den verschiedenen Subgruppen [55]. Bei uns war im Mittel kein Visusgewinn zu verzeichnen, der Visus konnte lediglich konstant gehalten werden. Auch beim Vergleich der Verringerung der zentralen Retinadicke mit anderen Studien ergibt sich für unsere Untersuchungen mit durchschnittlich 37 μm ein schlechteres Ergebnis. Bei der Studie der

CATT research group konnte die zentrale Retinadicke in den Subgruppen um 153 µm bis 190 µm verringert werden [55]. Auch bei der MARINA Studie konnte die zentrale Retinadicke in der Gruppe der mit Ranibizumab behandelten Personen im Vergleich zur Placebogruppe deutlich gesenkt werden [45].

Die schlechteren Ergebnisse unserer Studie könnten sich zum einem in dem niedrigen durchschnittlichen Ausgangsvisus unserer Patienten begründen. Wir gehen davon aus, dass sich viele unsere Patienten bereits in einem fortgeschrittenem Stadium der Erkrankung befanden und eine irreversible Schädigung des RPE vorlag [35].

Zum anderen lag bei unseren Untersuchungen lediglich eine retrospektive Betrachtung der Ergebnisse vor, was der Grund für die heterogene Datenlage ist. Es gab kein vorgeschriebenes Studiensetting, was zu einer schlechteren Vergleichbarkeit der Ergebnisse führt. Untersuchungen beispielsweise fanden nicht zu festgelegten Kontrollzeitpunkten statt, sondern differierten zeitlich stark.

Außerdem wurde in unserer Untersuchung der Erfolg einer Aufsättigungstherapie mit drei Gaben von Ranibizumab gemessen. In der MARINA und der ANCHOR Studie wurde Ranibizumab über einen Zeitraum von einem Jahr monatlich appliziert. Untersuchungen der CATT research group ergaben, dass eine monatliche Applikation einen höheren Visusgewinn erreicht als eine bedarfsorientierte Injektion [55]. Die Therapie mit Ranibizumab sollte daher nach der Aufsättigungstherapie weitergeführt werden [53].

Unsere Untersuchung sind am ehesten mit den Ergebnissen der PIER Studie (Phase IIIb, multicenter, randomized, double-masked, sham injection-controlled study of the efficacy and safety of ranibizumab in subjects with subfoveal CNV with or without classic CNV secondary to AMD) zu vergleichen. Dabei erhielten eine Subgruppe für drei Monate monatlich und danach im Abstand von drei Monaten jeweils 0,5 mg Ranibizumab. Nach einem Jahr zeigte sich ein Visusverlust von 0,2 Buchstaben [65].

Eine Stabilisierung des Visus und ein geringer Rückgang der zentralen Retinadicke in unserer Studie ist aufgrund der schlechten Prognose der Erkrankung dennoch als positiv zu werten. Ohne Therapie ist mit einer raschen Verschlechterung zu rechnen, wie die Placebo-Injektionen der Kontrollgruppen in der MARINA und PIER Studie zeigen. Hier erfolgte bei MARINA ein Visusverlust von 10,4 Buchstaben [11], bei PIER von 16,3 Buchstaben [65].

Daher ist es wichtig, prognostische Faktoren hinsichtlich der initialen Schäden des RPE zu ermitteln, die zum einen vorhersagen, welche Patienten vermutlich auf die Therapie ansprechen, indem sie klären wie die Prognose hinsichtlich des Visusgewinns für den einzelnen Patienten ausfallen kann. Andererseits sollen Faktoren ermittelt werden, die sich positiv auf den Therapieerfolg auswirken. Dadurch kann die Behandlung von an AMD erkrankten Patienten optimiert werden.

Prognostische Faktoren für den Therapieerfolg der anti-VEGF Behandlung

Paulleikhoff und Mitarbeiter beschreiben, dass das Auftreten normaler FAF vor Therapiebeginn mit einem besseren Ergebnis hinsichtlich des Visus korreliert als bei veränderter FAF [34, 35]. In unserer ersten Auswertung nach arithmetischem Mittelwert konnte dieses Ergebnis nicht nachgewiesen werden. Die Ergebnisse in den Gruppen normaler FAF und veränderter FAF, die sich in unserer Beobachtung in vermehrte und verminderte FAF aufgliedert, unterscheiden sich minimal, sodass nicht von einem signifikantem Einfluss gesprochen werden kann. Ein Wilcoxon-Mann-Whitney-Test, wie ihn Paulleikhoff und Mitarbeiter angewandt haben, erscheint aufgrund der Heterogenität der Follow-Up-Daten nicht sinnvoll. Die Heterogenität kam aufgrund der unterschiedlichen Wartezeiten auf die Therapie sowie unterschiedlicher Zeitpunkte der Nachkontrollen zustande. Diese Bedingungen stellen sich in einer auf homogene Umstände ausgelegten Auswertung als Störfaktoren dar. Daher haben wir in Zusammenarbeit mit dem Institut für Statistik der Technischen Universität München eine Auswertung nach dem allgemeinen linearen univariaten Regressionsmodell für die Faktoren Autofluoreszenz, Wartezeit bis zur Therapie, Zeit bis zur ersten Kontrolle und präoperative/r Visus/Retinadicke vorgenommen. Der Vorteil besteht darin, dass in diesem Modell Einflüsse mehrerer Faktoren gleichzeitig untersucht werden können. Für eine heterogene Gruppe wie die hier betrachtete können Schlussfolgerungen gezogen werden, da die unterschiedlichen Bedingungen nicht als Störfaktoren wirken, sondern gleichzeitig in die Analyse mit einbezogen werden. Dadurch kann abgeschätzt werden, ob diese Faktoren den Therapieerfolg beeinflussen.

Das allgemeinen linearen univariaten Regressionsmodell an sich stellte sich in allen untersuchten Konstellationen als signifikant dar, in fünf von sechs untersuchten Konstellationen sogar als hochsignifikant. Damit wurde nachgewiesen, dass der Therapieerfolg, gemessen anhand der Veränderung des Visus und der zentralen Retinadicke,

von den ausgewerteten Faktoren abhängig ist. Das Modell ist somit ein geeignetes statistisches Instrument, um die Veränderungen zu untersuchen [10].

Visus: 500 µm	0,000	zentrale Retinadicke: 500 µm	0,009
Visus: 1000 µm	0,000	zentrale Retinadicke: 1000 µm	0,019
Visus: 2000 µm	0,000	zentrale Retinadicke: 2000 µm	0,007

Tabelle 40: errechnetes Signifikanzniveau (p) des Modells, fett gedruckt = signifikant

Bei der Auswertung der einzelnen Faktoren im Modell zeigt sich, dass sie zum Teil einen signifikanten Einfluss auf den Therapieerfolg haben.

Prognostische Faktoren	Visus			zentrale Retinadicke		
	500 µm	1000 µm	2000 µm	500 µm	1000 µm	2000 µm
Autofluoreszenz	0,034	0,283	0,164	0,253	0,683	0,204
Wartezeit bis zur Therapie	0,004	0,003	0,001	0,005	0,004	0,002
Zeit bis zur ersten Kontrolle	0,086	0,093	0,021	0,077	0,078	0,024
Präoperativer Visus	0,000	0,000	0,000			
Präoperative zentrale Retinadicke				0,704	0,745	0,624

Tabelle 41: Errechnetes Signifikanzniveau (p) der einzelnen Faktoren, fett gedruckt = signifikant

Insgesamt zeichnet sich ab, dass die Autofluoreszenz hier wie in früheren Studien von Pauleikhoff als prognostischer Faktor herangezogen werden kann [34, 35]. Wir konnten nachweisen, dass die Veränderung der FAF im Durchmesser von 500 µm einen signifikanten Einfluss ($p = 0,034$) auf die Veränderung des Visus hat. Wie im paarweisen Vergleich des Regressionsmodells signifikant gezeigt werden konnte, erfahren Patienten mit unveränderter FAF den höchsten Visusgewinn. Vergleicht man ihren Visus nach Therapie mit dem von Patienten mit vermehrter FAF, so stellt man fest, dass dieser durchschnittlich um 0,048 schlechter ist ($p = 0,04$). Beim Vergleich mit Patienten mit verminderter FAF haben diese sogar einen um 0,081 schlechteren Visus ($p = 0,029$).

Die FAF beruht auf dem Lipofuszin-Gehalt des RPE. Eine Veränderung des Lipofuszin-Gehalts und damit der FAF findet sich bei metabolischen Veränderungen der Zellen des RPE, die eine Funktionsstörung der darüber liegenden Photorezeptorschicht nach sich zieht [34, 70, 76]. Durch die Ablagerung von Lipofuszin im Frühstadium der Erkrankung wird eine vermehrte FAF ausgelöst. Dies hat den höchsten prognostischen Wert [34], da es ein Anzeichen für künftigen Zelltod ist, vor allem in Bereichen geographischer Atrophie. Untersuchungen zeigten, dass neue Atrophien mit assoziiertem Zelltod des RPE ausschließlich dort auftraten, wo in der Untersuchung zuvor eine vermehrte FAF festgestellt wurde [38, 39]. In diesem Krankheitsstadium ist die Funktion der Photorezeptorzellen bereits reduziert [34], was zu unseren Untersuchungsergebnissen des paarweisen Visusvergleichs passt. Längerer Krankheitsverlauf und zunehmende Schädigung des RPE führten zu dessen Untergang, was einen verminderten Lipofuszin-Gehalt und daher verminderte FAF in diesem Bereich nach sich zieht [34]. Zusätzlich kann in einem fortgeschrittenem Stadium der AMD die FAF durch CNV blockiert und dadurch reduziert sein. Daher schneiden die Patienten mit verminderter FAF in unserer Untersuchung am schlechtesten ab. Demnach kann man bei einer normalen FAF von einem frühen Krankheitsstadium ausgehen, hier können die besten Therapieergebnisse erzielt werden [19]. Vermehrte FAF zeigt bereits metabolische Veränderung im RPE an und verminderte FAF ein Krankheitsstadium mit Zelluntergang im RPE. Unseren Untersuchungen zufolge sollte die Autofluoreszenz als prognostischer Faktor in einem Durchmesser von 500 μm betrachtet werden, da mit Ausweitung des Durchmesser die Prognose ungenauer wird. Das stützt die von Pauleikhoff und Mitarbeitern aufgestellte These der Wichtigkeit des fovealen RPE für eine Änderung des Visus nach anti-VEGF-Therapie [34]. Da eine objektive Messung der FAF nicht möglich ist, erfolgt die Beurteilung innerhalb eines Bildes als relative Intensität. Für die Veränderung der zentralen Retinadicke konnten keine signifikanten Zusammenhänge mit der FAF gefunden werden.

FAF-Aufnahmen erlauben die Unterscheidung von verschiedenen Mustern der individuell ausgeprägten FAF. Bestimmte Muster können mit Krankheiten oder Stadien einzelner Krankheiten assoziiert werden. Beispielsweise zeigen sich bei der Frühform der AMD Muster, die von Bindewald und Mitarbeitern klassifiziert wurden [6]. Eine Analyse der - aufgrund ausreichender Anzahl - aussagefähigen Subgruppen ergab unterschiedliche Werte für die Visusveränderung. Es konnte eine Gruppe gefunden werden, die erheblich schlechter abschnitt als andere. Die Gruppe mit dem Muster „reticular pattern“ zeigte insgesamt die größte Visusverschlechterung, wobei die Gruppe mit dem Muster „lacelike pattern“

durchschnittlich ihren Visus verbesserte. Der Unterschied in der Visusänderung der beiden Gruppen betrug 0,101 (Visus dezimal) (siehe dazu Abbildung 25, Seite 57). Das „lacelike pattern“ ist durch multiple Verzweigungen erhöhter FAF charakterisiert, während das „reticular pattern“ durch die Anwesenheit von multiplen kleinen Arealen verminderter FAF definiert ist [7]. Das stützt unsere Aussage, dass es sich bei verminderter FAF bereits um weit fortgeschrittene Schädigungen des RPE handelt, die mit einer schlechten Prognose für die Veränderung des Visus einhergehen. Bei der Auswertung unser FAF-Bilder nach Mustern fällt außerdem auf, dass bei einem großen Anteil der Patienten (77,9 %) kein Muster erkennbar ist. Diese große Anzahl könnte dadurch zustande kommen, dass die Muster nach Bindewald und Mitarbeitern für die trockene Form der AMD klassifiziert wurden, die Patienten der Studie jedoch ausschließlich die feuchte Form aufweisen. Bei vielen Patienten ist das RPE so geschädigt, dass ein Muster nach den vorgegebenen Kriterien nicht erkennbar ist. Die Beurteilung der Retina nach Mustern hat sich in unserer Studie auch bei der feuchten Form der AMD als prognostisch wertvoll erwiesen, vor allem bei Auftreten des Musters „reticular pattern“. Die Einteilung in das Muster „reticular pattern“ kann routinemäßig bei der Beurteilung der FAF erfolgen, da dieses Muster durch die optische Auffälligkeit besonders einfach zu diagnostizieren ist.

Die Wartezeit bis zur Therapie hat in allen Modellkonstellationen durchweg hochsignifikanten Einfluss auf den Therapieerfolg. Eine schnelle Zuführung zur Behandlung mit Ranibizumab beeinflusst also die Ergebnisse von Visus und zentraler Retinadicke. Als Ranibizumab im Januar 2007 zugelassen wurde, gab es keine Möglichkeit der Abrechnung der Therapie mit den Krankenkassen, da eine Leistungsposition im Einheitlichen Bewertungsmaßstab fehlte. Daher musste in jedem Einzelfall die Genehmigung der Therapie bei der Krankenkasse beantragt und genehmigt werden [51]. Daraus ergaben sich unterschiedliche und teilweise lange Verzögerungen für Patienten. Initiale Schädigungen des RPE müssen jedoch durch eine schnelle Therapie möglichst gering gehalten werden, da nach Schädigung oftmals keine Verbesserung des Visus mehr erzielt werden kann [35]. So erklärt sich, trotz nur geringer Unterschiede in der absoluten Visusänderung, die Tendenz, dass eine frühe Behandlung zu einem besseren Ergebnis führt als eine späte (siehe dazu Anpassungslinie in Abbildung 18, Seite 48).

Bei der Auswertung der Wartezeit bis zur erste Kontrolle zeigt sich in einer der untersuchten Konstellation des Modells ein signifikantes Ergebnis. Damit wird nachgewiesen, dass

grundsätzlich ein Zusammenhang zwischen Nachsorge und Therapieergebnis besteht. Beim Vergleich des Zeitpunkts des Kontrolltermins und der Veränderung des Visus zeigte sich, dass Patienten mit einem frühen (2 – 4 Wochen) oder einem sehr späten Termin (über 8 Wochen) durchschnittlich einen besseren Visus nach Therapie erreichten, als Patienten, die innerhalb von 4 – 8 Wochen zur Kontrolle kamen. Die Unterschiede in den Gruppen sind jedoch marginal, sodass die Aussagekraft der gemessenen Werte gering ist. Dennoch könnte man die unterschiedlichen Ergebnisse darauf zurückführen, dass einerseits Patienten früh einen Kontrolltermin vereinbarten und aufgrund ihrer guten Compliance auch insgesamt gute Ergebnisse zeigten. Andererseits könnte es Patienten gegeben haben, die eine Visusverbesserung erfahren haben und daher erst eine späte Kontrolle für nötig erachtet haben. Eine gute Compliance der Patienten ist ausschlaggebend für den Therapieerfolg, da die AMD eine chronische, fortschreitende Erkrankung darstellt, die kontinuierlich überwacht werden muss. In unserem Patientenkollektiv (CNV, erstmalige Indikation zur Behandlung mit Ranibizumab im Zeitraum von 20.12.2006 bis 06.03.2008) mussten alleine bis zum Abschluss der Datenerfassung (09/2009) 44,3 % der Patienten erneut mittels intravitrealer Injektion von Ranibizumab bei uns nachbehandelt werden. Das zeigt, dass eine gute Anbindung der Patienten enorm wichtig für die Behandlung der Erkrankung ist. Eine regelmäßige Behandlung ist entscheidend für den Therapieerfolg. Untersuchungen der CATT research group ergaben sogar, dass eine monatliche Applikation einen höheren Visusgewinn erreicht als eine bedarfsorientierte Injektion [55].

Im Modell zeigt sich, dass der präoperative Visus eine hochsignifikante Rolle bei der Veränderung des Visus nach Therapie spielt ($p < 0,01$). Dieses Ergebnis ist gemäß dem Untergrenzeneffekt zu erwarten, da naturgemäß Patienten mit einem schlechten Visus eine hohe Verbesserungsmöglichkeit haben, sich aber nur noch geringfügig verschlechtern können [35]. Die präoperative zentrale Retinadicke hat jedoch einen weniger nachweisbaren Effekt auf die zentrale Retinadicke nach Therapie; die Ergebnisse sprechen zwar für einen Einfluss, sind aber nicht signifikant. In der Studie der CATT research group wurde die zentrale Retinadicke vor Therapie als prognostischer Faktor für einen Visusgewinn nach Therapie gewertet, eine größere zentrale Retinadicke war dabei mit einem schlechteren Visus nach Therapie assoziiert [87].

Bei der Auswertung des Linsenstatus fällt auf, dass die Veränderung des Visus in der Gruppe mit Kunstlinse mehr als doppelt so gut ausfällt als in der Gruppe mit eigener Linse. Es muss

berücksichtigt werden, dass in unsere Studie nur Patienten aufgenommen wurden, bei denen erstmals eine AMD diagnostiziert wurde. Um auszuschließen, dass das bessere Ergebnis der Patienten mit künstlicher Linse darauf beruht, dass durch eine regelmäßige augenärztliche Kontrolle schneller eine AMD diagnostiziert und therapiert wurde, verglichen wir die Wartezeit bis Therapiebeginn beider Gruppen miteinander. Dabei stellte sich heraus, dass sich die Wartezeit beider Gruppen nur um etwa zwei Tage unterscheidet und alle Patienten unabhängig vom Linsenstatus gleich schnell einer Therapie zugeführt wurden. Unterschiedliche Wartezeiten bei Diagnosestellung im ambulanten Bereich können mit unserer Studie dagegen nicht ausgeschlossen werden.

Kritikpunkte der Untersuchung

In unserer Studie wurden Daten von Patienten, bei denen erstmals eine AMD diagnostiziert wurde, vor und nach der ersten Behandlung mit Ranibizumab untersucht. Es liegen keine Daten vor, wie lange vor der Untersuchung an unserem Haus bereits Symptome bestanden. Da alle Faktoren auf eine günstigere Prognose bei frühem Behandlungsbeginn hindeuten, wäre es von Nutzen, die Dauer der Symptome mit der beobachteten FAF und den schließlich erzielten Behandlungsergebnissen zu vergleichen.

Zusätzlich fand die Nachuntersuchung zu unterschiedlichen Zeitpunkten statt, sodass sich hier keine homogene Datenlage ergab. Die statistischen Ergebnisse konnten daher sinnvollerweise nur unter Beachtung dieses Störfaktors errechnet werden.

Vorausgegangene Studien wie MARINA und ANCHOR zeigen, dass, um eine langfristige Stabilisierung des Visus zu erreichen, eine regelmäßige Behandlung mit Ranibizumab notwendig ist [86, 74]. Eine Nachbeobachtung hinsichtlich weiterer intravitrealer Behandlungen und dadurch erreichter Ergebnisse könnte daher zusätzliche Hinweise für die Wichtigkeit initial erhobener prognostischer Faktoren geben.

Unsere Studie klassifiziert die FAF als aussagekräftigsten prognostischen Faktor. Veränderungen in der FAF sehen wir als Folge von Vorgängen im RPE an. Daneben können verschiedene andere Gründe zu einer veränderten FAF führen und damit zu Fehlerquellen bei unserer Auswertung der FAF. Tatsächlich absorbieren die Zellen des RPE blaues Licht und emittieren daraufhin grünes Licht, was die lokale Fluoreszenz auf den Bildern bewirkt. Bei dem Ergebnis der normalen FAF gehen wir davon aus, dass die Intensität der FAF

proportional zu der Menge des vorhandenen Lipofuszin in den RPE-Zellen ist. Lipofuszin ist die wichtigste autofluoreszente Substanz der Retina, jedoch nicht die einzige. Auch das makuläre Pigment (MP) spielt eine Rolle [80]. Das MP erreicht die höchste Konzentration im Zentrum der Fovea, daher wird hier blaues Licht bereits im MP der Photorezeptoren absorbiert und kann nicht vom RPE absorbiert und als grünes Licht emittiert werden. Eine veränderte FAF ist also nicht unbedingt mit Veränderungen des RPE gleichzusetzen. Lokal verminderte FAF kann entweder die Folge von dezimiertem Lipofuszin und RPE sein oder mit einer hohen Konzentration von Blaulicht absorbierendem MP einhergehen. Da wir in unserer Studie nur lokal vermehrte oder verminderte FAF betrachteten, die sich deutlich von der Umgebung abgrenzte und MP homogen verteilt ist, ist es unwahrscheinlich, dass es die Auswertung stört [34].

Durch das destruierende Wachstum sowie die erhöhte Gefäßpermeabilität der Neovaskularisationen ergeben sich Veränderungen in der FAF [19, 6, 38]. Es kann sowohl eine verminderte als auch eine vermehrte FAF entstehen. Man nimmt an, dass sich in der vorhandenen extrazellulären Flüssigkeit andere Fluorophore, z. B. Retinoide befinden, die für den Effekt verantwortlich sind [38] und die Auswertung der FAF verfälschen können. Blutungen sowie die CNV Gefäße selbst zeigen eine Blockade der FAF [38, 76]. Dies ist für den von uns betrachteten Ausschnitt der Fovea besonders relevant, da sich CNV besonders häufig zentral befinden. Auch bei Vorliegen eines Makulaforamen fehlt die das RPE normalerweise bedeckende Schicht der Retina und das MP absorbiert kein Licht. Daher trifft mehr Licht auf das freigelegte RPE, was zu einer vermehrten FAF führt, die ähnlich der bei der Fluoreszenz-Angiographie ist [82].

Schließlich behindern verschiedene Gegebenheiten am Patientenaugen die Auswertbarkeit der FAF. Medientrübungen - vor allem Linsentrübungen [5] - stellen hier das größte Problem dar. Sie verringern die Lichtdurchlässigkeit [5] und bei gelblicher Verfärbung erfolgt eine Absorption im relevanten Bereich der Wellenlänge [38, 6]. Dadurch ist die FAF verändert, was einen Vergleich erschwert. Auch die Pupillenweite [38] oder hohe Astigmatismen [6] können zu einer verminderten Auswertbarkeit führen. Darüber hinaus ist eine gute Mitarbeit des Patienten beim Fixieren notwendig. Bei günstigen Ausgangsbedingungen und Erfahrung bei der Aufnahmetechnik können gute aussagekräftige Bilder erreicht werden.

6. Zusammenfassung

Die feuchte AMD ist in unserer Gesellschaft aufgrund zunehmender Überalterung ein immer häufiger auftretendes Erkrankungsbild, durch das Menschen ihre Selbständigkeit aufgeben und vermehrt Hilfen in Anspruch nehmen müssen. Die derzeit effektivste Therapie stellt eine Behandlung mit VEGF-Hemmern dar. Patienten sprechen allerdings sehr unterschiedlich darauf an. Ziel unserer Untersuchung war es daher, prognostische Faktoren zu ermitteln, die bereits initial Hinweise auf das mögliche Therapieergebnis geben.

In unserer retrospektiven Kohortenstudien an der Klinik für Augenheilkunde am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München führten wir bei 131 Augen eine intravitreale Therapie mit Ranibizumab durch. Der Therapieerfolg wurde anhand der Veränderung des Visus und der zentralen Retinadicke gemessen. Besonderes Augenmerk galt der präoperativen Fundusautofluoreszenz. Diese wurde in Durchmessern von 500, 1000 und 2000 μm um die Makula als normal, vermehrt oder vermindert eingestuft und die FAF außerdem nach möglichen Mustern nach Bindewald und Mitarbeitern [5] abgesucht. Daneben wurden noch weitere Faktoren wie Wartezeit bis zur Therapie, Zeitpunkt bis zur ersten Kontrolle und präoperativer Visus sowie präoperative zentrale Retinadicke erfasst. Mithilfe des allgemeinen linearen univariaten Regressionsmodells berechneten wir mögliche prognostische Faktoren für den Therapieerfolg.

Aufgrund signifikanter Ergebnisse identifizierten wir die Wartezeit bis zur Therapie und die Autofluoreszenz im Durchmesser von 500 μm um die Makula als wichtige prognostische Faktoren. Da die FAF mit dem Schädigungsgrad des RPE und daher mit dem Krankheitsstadium korreliert, zeigte sich, dass eine frühzeitige Diagnose und Behandlung essentiell für das Fortschreiten der Erkrankung ist. Auch die Klassifizierung nach Mustern ergab, dass die Prognose günstig für dasjenige Muster ist, welches eine geringe Schädigung des RPE und damit ein frühes Krankheitsstadium anzeigt.

Klinisch relevant ist vor allem die FAF im Durchmesser von 500 μm um die Makula. Die Untersuchung ist einfach und nicht invasiv anzuwenden, ähnlich wie die Fundusphotographie. Obwohl die Beurteilung der FAF bei AMD oft schwierig ist, gewinnt man zusätzliche Erkenntnisse hinsichtlich des Grades der Zerstörung des RPE [5, 81]. Sie sollte daher genutzt werden, um Patienten, bei denen eine Verbesserung des Visus möglich ist, von denjenigen zu unterscheiden, bei denen die Zerstörung des RPE bereits weit fortgeschritten ist [34, 6].

7. Literaturverzeichnis

- 1 *Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group*. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 309: 2005–2015
- 2 *Ambati J, Anand A, Fernandez S, Sakurai E, Lynn B, Kuziel W, Rollins B, Ambati B*. An animal model of age-related macular degeneration in senescent Ccl-2- or Ccr-2-deficient mice. *Nat Med* 2003; 9: 1390–1397
- 3 *Barnes E, Spalton DJ*. Atlas der klinischen Ophthalmologie. München [u.a.]: Elsevier, Urban & Fischer; 2006
- 4 *Bartz-Schmidt U., Bertram B., Birngruber R., Bornfeld N., Gabel V. P., Holz F., Lemmen K., Pauleikhoff D., Roeder J., Walter P*. Stellungnahme zu aktuellen therapeutischen Möglichkeiten bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2006; 223: 271–278
- 5 *Bindewald A, Bird A, Dandekar S, Dolar-Szczasny J, Dreyhaupt J, Fitzke F, Einbock W, Holz F, Jorzik J, Keilhauer C, Lois N, Mlynski J, Pauleikhoff D, Staurenghi G, Wolf S*. Classification of fundus autofluorescence patterns in early age-related macular disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46: 3309–3314
- 6 *Bindewald A, Jorzik JJ, Roth F, Holz FG*. cSLO-Fundusautofluoreszenz-Imaging Methodische Weiterentwicklungen der konfokalen Scanning-Laser-Ophthalmoskopie. *Ophthalmologie* 2005; 102: 259–264
- 7 *Bindewald A, Schmitz-Valckenberg S, Jorzik JJ, Dolar-Szczasny J, Sieber H, Keilhauer C, Weinberger AW, Dithmar S, Pauleikhoff D, Mansmann U, Wolf S, Holz FG*. Classification of abnormal fundus autofluorescence patterns in the junctional zone of geographic atrophy in patients with age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2005; 89: 874–878
- 8 *Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, Chisholm IH, Coscas G, Davis MD, de J, Klaver CC, Klein BE, Klein R*. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group. *Surv Ophthalmol* 1995; 39: 367–374
- 9 *Bressler S, Munoz B, Solomon S, West S*. Racial differences in the prevalence of age-related macular degeneration: the Salisbury Eye Evaluation (SEE) Project. *Arch Ophthalmol* 2008; 126: 241–245
- 10 *Brosius F*. SPSS 19. 1. Aufl. Heidelberg, München, Landsberg, Frechen, Hamburg: mitp; 2011
- 11 *Brown D, Kaiser P, Michels M, Soubrane G, Heier J, Kim R, Sy J, Schneider S*. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355: 1432–1444
- 12 *Brown D, Michels M, Kaiser P, Heier J, Sy J, Ianchulev T*. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology* 2009; 116: 57-65.e5
- 13 *Chaber S, Helbig H, Gamulescu M*. Time domain OCT versus frequency domain OCT: measuring differences of macular thickness in healthy subjects. *Ophthalmologie* 2010; 107: 36–40
- 14 *Chakravarthy U, Wong T, Fletcher A, Piau E, Evans C, Zlateva G, Buggage R, Pleil A, Mitchell P*. Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol* 2010; 10: 31

- 15 *Chew E, Sperduto R, Milton R, Clemons T, Gensler G, Bressler S, Klein R, Klein B, Ferris F.* Risk of advanced age-related macular degeneration after cataract surgery in the Age-Related Eye Disease Study: AREDS report 25. *Ophthalmology* 2009; 116: 297–303
- 16 *Chew EY, Clemons TE, Agron E, Sperduto RD, Sangiovanni JP, Kurinij N, Davis MD.* Long-term effects of vitamins C and E, beta-carotene, and zinc on age-related macular degeneration: AREDS report no. 35. *Ophthalmology* 2013; 120: 1604-11.e4
- 17 *Congdon N, O'Colmain B, Klaver C, Klein R, Munoz B, Friedman D, Kempen J, Taylor H, Mitchell P.* Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 477–485
- 18 *Cyr L, Francis K.* Measures of clinical agreement for nominal and categorical data: the kappa coefficient. *Comput Biol Med* 1992; 22: 239–246
- 19 *Dandekar S, Jenkins S, Peto T, Scholl H, Sehmi K, Fitzke F, Bird A, Webster A.* Autofluorescence imaging of choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2005; 123: 1507–1513
- 20 *de Jong PT.* Risk profiles for ageing macular disease. *Ophthalmologica* 2004; 218 Suppl 1: 5-16; discussion 39-41
- 21 *Delori FC, Dorey CK, Staurenghi G, Arend O, Goger DG, Weiter JJ.* In vivo fluorescence of the ocular fundus exhibits retinal pigment epithelium lipofuscin characteristics. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36: 718–729
- 22 *Delori FC, Staurenghi G, Arend O, Dorey CK, Goger DG, Weiter JJ.* In vivo measurement of lipofuscin in Stargardt's disease--Fundus flavimaculatus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36: 2327–2331
- 23 *Del P, Kuo Y, Tezel T.* Age-related changes in human RPE cell density and apoptosis proportion in situ. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43: 3312–3318
- 24 *Dithmar Stefan HFG.* Fluoreszenzangiographie in der Augenheilkunde. 2008. Aufl.: Springer
- 25 *DOG, Retinologischen Gesellschaft, BVA.* Durchführung von intravitrealen Injektionen (IVI) (Juli 2007). Im Internet: http://www.dog.org/wp-content/uploads/2009/09/DOG_Empfehlung_Intravitreale_Injektionen.pdf; Juli 2007
- 26 *Farwick A, Wellmann J, Stoll M, Pauleikhoff D, Hense H.* Susceptibility genes and progression in age-related maculopathy: a study of single eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51: 731–736
- 27 *Frampton JE.* Aflibercept for intravitreal injection: in neovascular age-related macular degeneration. *Drugs Aging* 2012; 29: 839–846
- 28 *Friedman D, O'Colmain B, Munoz B, Tomany S, McCarty C, de J, Nemesure B, Mitchell P, Kempen J.* Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 564–572
- 29 *Gao H, Hollyfield JG.* Aging of the human retina. Differential loss of neurons and retinal pigment epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33: 1–17
- 30 *Gehrig C. PU.* Pro Retina Deutschland. Im Internet: <http://www.pro-retina.de>; Stand: 25.11.2012
- 31 *Goldstein M, Loewenstein A, Barak A, Pollack A, Bukelman A, Katz H, Springer A, Schachat A, Bressler N, Bressler S, Cooney M, Alster Y, Rafaeli O, Malach R.* Results of a multicenter clinical trial to evaluate the preferential hyperacuity perimeter for detection of age-related macular degeneration. *Retina* 2005; 25: 296–303
- 32 *Grossniklaus HE, Gass JD.* Clinicopathologic correlations of surgically excised type 1 and type 2 submacular choroidal neovascular membranes. *Am J Ophthalmol* 1998; 126: 59–69
- 33 *Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik J, Kaiser PK, Nguyen QD, Kirchhof B, Ho A, Ogura Y, Yancopoulos GD, Stahl N, Vittori R, Berliner AJ, Soo Y, Anderesi M, Groetzbach*

- G, Sommerauer B, Sandbrink R, Simader C, Schmidt-Erfurth U.* Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012; 119: 2537–2548
- 34 *Heimes B, Lommatzsch A, Zeimer M, Gutfleisch M, Spital G, Bird A, Pauleikhoff D.* Foveal RPE autofluorescence as a prognostic factor for anti-VEGF therapy in exudative AMD. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008; 246: 1229–1234
- 35 *Heimes B, Lommatzsch A, Zeimer M, Gutfleisch M, Spital G, Pauleikhoff D.* Anti-VEGF-Therapie der exsudativen AMD: Prognostische Faktoren für den Therapieerfolg. *Ophthalmologie* 2011; 108: 124–131
- 36 *Helbig H.* Altersabhängige Makuladegeneration - eine Herausforderung. Im Internet: http://aad-kongress.de/presse/vollseite.php?presse_id=114; Stand: 14.03.2012
- 37 *Hoerauf H., Feltgen N., Bartz-Schmidt K. U., Bertram B., Bornfeld N., Hattenbach L.-O., Heimann H., Helbig H., Kampik A., Kirchhof B., Lemmen K. D., Pauleikhoff D., Roeder J.* Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands zur Therapie des Makulaödems beim retinalen Venenverschluss: Therapeutische Strategien. *Ophthalmologie* 2012: 1–14
- 38 *Holz FG.* Autofluoreszenz-Imaging der Makula. *Ophthalmologie* 2001; 98: 10–18
- 39 *Holz FG, Bellman C, Staudt S, Schutt F, Volcker HE.* Fundus autofluorescence and development of geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42: 1051–1056
- 40 *Holz FG, Miller D.* Pharmakologische Therapie der altersabhängigen Makuladegeneration. *Der Ophthalmologe* 2003; 100: 97–103
- 41 *Holz F, Pauleikhoff D, Spaide R, Bird A.* Altersabhängige Makuladegeneration: Springer Verlag; 2011
- 42 *Jager R, Mieler W, Miller J.* Age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2008; 358: 2606–2617
- 43 *Jong PT de.* Age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355: 1474–1485
- 44 *Joussen A, Bornfeld N.* Therapie der feuchten altersbedingten Makuladegeneration. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106: 312–317
- 45 *Kaiser PK, Blodi BA, Shapiro H, Acharya NR.* Angiographic and optical coherence tomographic results of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2007; 114: 1868–1875
- 46 *Kampik A, Grehn F.* Augenärztliche Diagnostik. Stuttgart: Thieme; 2003
- 47 *Kanski JJ.* Klinische Ophthalmologie. Lehrbuch und Atlas. 6. Aufl. München ; Jena: Elsevier, Urban & Fischer; 2008
- 48 *Klaver CC, Wolfs RC, Assink JJ, van D, Hofman A, de J.* Genetic risk of age-related maculopathy. Population-based familial aggregation study. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 1646–1651
- 49 *Klein R, Klein B, Tomany S, Meuer S, Huang G.* Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy: The Beaver Dam eye study. *Ophthalmology* 2002; 109: 1767–1779
- 50 *Lamoureux E, Hassell J, Keeffe J.* The determinants of participation in activities of daily living in people with impaired vision. *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 265–270
- 51 *Laschet Helmut, Dr. Staack Florian.* Ärztezeitung. Im Internet: <http://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/augenkrankheiten/article/500211/aok-beseitigt-huerden-zugang-lucentis.html>; Stand: 14.03.2012
- 52 *Loewenstein A, Malach R, Goldstein M, Leibovitch I, Barak A, Baruch E, Alster Y, Rafaeli O, Avni I, Yassur Y.* Replacing the Amsler grid: a new method for monitoring patients with age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2003; 110: 966–970

- 53 *Maier MM, Feucht N, Fegert C, Fiore B, Winkler von Mohrenfels C, Lohmann C.* Intravitreal Ranibizumab Injection for the Treatment of Occult and Classic CNV in Exsudative AMD. *Klin Monbl Augenheilkd* 2011; 228: 161–167
- 54 *Maier MM, Feucht N, Fiore B, Winkler von Mohrenfels C, Kook P, Fegert C, Lohmann C.* Photodynamic therapy with verteporfin combined with intravitreal injection of ranibizumab for occult and classic CNV in AMD. *Klin Monbl Augenheilkd* 2009; 226: 496–502
- 55 *Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying G, Jaffe GJ, Grunwald JE, Toth C, Redford M, Ferris FL3.* Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology* 2012; 119: 1388–1398
- 56 *Martin D, Maguire M, Ying G, Grunwald J, Fine S, Jaffe G.* Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011; 364: 1897–1908
- 57 *Mazzitello KI, Arizmendi CM, Family F, Grossniklaus HE.* Formation and growth of lipofuscin in the retinal pigment epithelium cells. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys* 2009; 80: 51908
- 58 *Neuner B, Komm A, Wellmann J, Dietzel M, Pauleikhoff D, Walter J, Busch M, Hense H.* Smoking history and the incidence of age-related macular degeneration--results from the Muenster Aging and Retina Study (MARS) cohort and systematic review and meta-analysis of observational longitudinal studies. *Addict Behav* 2009; 34: 938–947
- 59 *Ohr M, Kaiser PK.* Aflibercept in wet age-related macular degeneration: a perspective review. *Ther Adv Chronic Dis* 2012; 3: 153–161
- 60 *Owen CG, Jarrar Z, Wormald R, Cook DG, Fletcher AE, Rudnicka AR.* The estimated prevalence and incidence of late stage age related macular degeneration in the UK. *Br J Ophthalmol* 2012
- 61 *Panda-Jonas S, Jonas JB, Jakobczyk-Zmija M.* Retinal pigment epithelial cell count, distribution, and correlations in normal human eyes. *Am J Ophthalmol* 1996; 121: 181–189
- 62 *Pauleikhoff D MH.* Medizinische Informationen. Im Internet: <http://www.amd-netz.de/>; Stand: Stand 25.11.2012
- 63 *Pauleikhoff, Bertram, Holz, Kirchhof, Bartz-Schmidt, Bornfeld, Bresgen, Friedrichs, Heimann, Helbig, Hörauf, Kampik, Lemmen, Roeder.* Die Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: Therapeutische Strategien. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2006: 271–278
- 64 *Raafay S, Akhtar A, Sepah YJ, Ibrahim M, Bittencourt M, Do DV, Nguyen QD.* Aflibercept: a Potent Vascular Endothelial Growth Factor Antagonist for Neovascular Age-Related Macular Degeneration and Other Retinal Vascular Diseases. *Biol Ther* 2012; 2: 3
- 65 *Regillo CD, Brown DM, Abraham P, Yue H, Ianchulev T, Schneider S, Shams N.* Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol* 2008; 145: 239–248
- 66 *Rosenfeld P, Brown D, Heier J, Boyer D, Kaiser P, Chung C, Kim R.* Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355: 1419–1431
- 67 *Rote Liste Service GmbH.* Rote Liste 2011. Arzneimittelverzeichnis für Deutschland (einschliesslich EU-Zulassungen und bestimmter Medizinprodukte). Frankfurt/Main: Rote Liste Service; 2011
- 68 *Roth F, Bindewald A, Holz F.* Keypathophysiologic pathways in age-related macular disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004; 242: 710–716

- 69 *Rudnicka AR, Jarrar Z, Wormald R, Cook DG, Fletcher A, Owen CG.* Age and Gender Variations in Age-related Macular Degeneration Prevalence in Populations of European Ancestry: A Meta-analysis. *Ophthalmology* 2011
- 70 *Scholl H, Bellmann C, Dandekar S, Bird A, Fitzke F.* Photopic and scotopic fine matrix mapping of retinal areas of increased fundus autofluorescence in patients with age-related maculopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: 574–583
- 71 *Schütt F, Pauleikhoff D, Holz FG.* Vitamine und Spurenelemente bei altersabhängiger Makuladegeneration. Aktuelle Empfehlungen, basierend auf den Resultaten der AREDS-Studie. *Ophthalmologe* 2002; 99: 301–303
- 72 *Schwartz H, Heilwell, Franco-Cardenas, Pan Rosaleen, Ostrick, Mickunas, Gay, Klimanskaya, Lanza.* Embryonic stem cell trials for macular degeneration: a preliminary report. *The Lancet* 23.01.2012; 2012
- 73 *Seddon J, Reynolds R, Yu Y, Daly M, Rosner B.* Risk models for progression to advanced age-related macular degeneration using demographic, environmental, genetic, and ocular factors. *Ophthalmology* 2011; 118: 2203–2211
- 74 *Singh RP, Kaiser PK.* Role of ranibizumab in management of macular degeneration. *Indian J Ophthalmol* 2007; 55: 421–425
- 75 *Sin HP, Liu DT, Lam DS.* Lifestyle modification, nutritional and vitamins supplements for age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol* 2012
- 76 *Spital G, Radermacher M, Muller C, Brumm G, Lommatzsch A, Pauleikhoff D.* Autofluoreszenz-Charakteristika von Lipofuszinbestandteilen bei unterschiedlichen Formen der späten altersabhängigen Makuladegeneration. *Klin Monbl Augenheilkd* 1998; 213: 23–31
- 77 *Tan J, Mitchell P, Kifley A, Flood V, Smith W, Wang J.* Smoking and the long-term incidence of age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2007; 125: 1089–1095
- 78 *Tan J, Mitchell P, Smith W, Wang J.* Cardiovascular risk factors and the long-term incidence of age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 2007; 114: 1143–1150
- 79 *Tomany S, Cruickshanks K, Klein R, Klein B, Knudtson M.* Sunlight and the 10-year incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 750–757
- 80 *Trieschmann M, Beatty S, Nolan J, Hense H, Heimes B, Austermann U, Fobker M, Pauleikhoff D.* Changes in macular pigment optical density and serum concentrations of its constituent carotenoids following supplemental lutein and zeaxanthin: the LUNA study. *Exp Eye Res* 2007; 84: 718–728
- 81 *von Ruckmann A, Fitzke FW, Bird AC.* Fundus autofluorescence in age-related macular disease imaged with a laser scanning ophthalmoscope. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38: 478–486
- 82 *von Ruckmann A, Fitzke FW, Gregor ZJ.* Fundus autofluorescence in patients with macular holes imaged with a laser scanning ophthalmoscope. *Br J Ophthalmol* 1998; 82: 346–351
- 83 *von RA, Fitzke FW, Bird AC.* Distribution of fundus autofluorescence with a scanning laser ophthalmoscope. *Br J Ophthalmol* 1995; 79: 407–412
- 84 *Wang J, Klein R, Smith W, Klein B, Tomany S, Mitchell P.* Cataract surgery and the 5-year incidence of late-stage age-related maculopathy: pooled findings from the Beaver Dam and Blue Mountains eye studies. *Ophthalmology* 2003; 110: 1960–1967
- 85 *Wing GL, Blanchard GC, Weiter JJ.* The topography and age relationship of lipofuscin concentration in the retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1978; 17: 601–607

- 86 *Wolf S, Holz FG, Korobelnik J, Lanzetta P, Mitchell P, Prunte C, Schmidt-Erfurth U, Weichselberger A, Hashad Y.* Outcomes following three-line vision loss during treatment of neovascular age-related macular degeneration: subgroup analyses from MARINA and ANCHOR. *Br J Ophthalmol* 2011; 95: 1713–1718
- 87 *Ying G, Huang J, Maguire MG, Jaffe GJ, Grunwald JE, Toth C, Daniel E, Klein M, Pieramici D, Wells J, Martin DF.* Baseline predictors for one-year visual outcomes with ranibizumab or bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2013; 120: 122–129
- 88 *Zarbin M.* Current concepts in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 598–614

8. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1 – 7: Patientenaufnahmen (FAF) der Klinik für Augenheilkunde am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München

Abbildung 8: Evelyn Busl, mit Microsoft Excel 2007

Abbildung 9 – 25: Evelyn Busl, mit SPSS Version 17

Tabellen 1 – 41: Evelyn Busl, mit Microsoft Word 2007

9. Abkürzungsverzeichnis

AMD	altersabhängige Makuladegeneration
ANCHOR	Anti-VEGF-Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularisation in AMD
AREDS	age-related Eye Disease Study
ARMS2-Gen	age-related maculopathy susceptibility 2-Gen
ca.	circa
CATT research group	Comparison of AMD Treatments Trials research group
CFH	Komplementfaktor H
cm	Zentimeter
CNV	choroidale Neovaskularisation
DIN	Deutsches Institut für Normierung
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
FAF	Fundusautofluoreszenz
FLA	Fluoreszenzangiographie
kD	Kilodalton
logMAR	Logarithmus für Minimum Angle of Resolution
MARINA	Minimally Classic/Occult trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular AMD
MARS	Muenster Aging und Retina Study
mDNA	mitochondriale deoxyribonucleic acid
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MP	makulares Pigment
NaCl	Natrium-Chlorid
nm	Nanometer
OCT	Optische Kohärenztomographie
PDT	Photodynamische Therapie
PED	pigment epithel detachment = Pigmentepithelabhebung
PEDF	Pigment Epithelial Derived Factor

PIER	Phase IIIb, multicenter, randomized, double-masked, sham injection–controlled study of the efficacy and safety of ranibizumab in subjects with subfoveal CNV with or without classic CNV secondary to AMD
PLGF	PLGF (placental growth factor = plazentarer Wachstumsfaktor)
RPE	Retinales Pigmentepithel
SD	Standardabweichung
SD-OCT	Spectral Domain Optische Kohärenztomographie
VIEW	VEGF-Trap Eye: Investigation of Efficacy and Safety in wet AMD
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
z. B.	zum Beispiel
µm	Mikrometer
®	Handelsname

10. Anhang

Visus-Umrechnungstabelle [37]

Visus dezimal	Visus logMAR	Metervisus	ETDRS-Buchstaben
1,0	0,0		90
0,8	0,1		80
0,63	0,2		75
0,5	0,3		70
0,4	0,4		65
0,32	0,5		60
0,25	0,6		55
0,20	0,7		50
0,16	0,8		45
0,125	0,9		40
0,1	1,0		35
0,08	1,1		30
0,063	1,2		25
0,05	1,3	= 1/20	20
0,04	1,4	= 1/25	15
0,032	1,5	= 1/35	10
0,025	1,6	= 1/35	5
0,020	1,7	= 1/50	

11. Danksagung

Ich danke Prof. Dr. med. Dr. (Lond.) Chris P. Lohmann, der mir die Möglichkeit gab, diese Arbeit durchzuführen und erfolgreich abzuschließen.

Bei meinem Betreuer PD Dr. med. Mathias Maier bedanke ich mich für seine engagierte und kompetente Unterstützung bei der Ausarbeitung des Themas. Weiterhin gilt mein Dank Dr. med. Nikolaus Feucht, Dr. med. Elke Holz, Dr. med. Bianca Fiore sowie dem gesamten Team der Klinik für Augenheilkunde am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München.

Meiner Familie möchte ich für die bedingungslose und stets motivierende Unterstützung beim Medizinstudium sowie der Doktorarbeit danken.