

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. N. Eter-

**„Evaluation intravitrealer Injektionen bei Patienten
mit exsudativer Makulopathie und einem Visus $\leq 0,05$ “**

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae dentium

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Gebauer, Sabine Marlies Ilse

aus Krefeld

2011

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-
Universität Münster

Dekan:

Univ.-Prof. Dr. W. Schmitz

1. Berichterstatter:

Priv.-Doz. Dr. med. C. Uhlig

2. Berichterstatter:

Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. S. Thanos

Tag der mündlichen Prüfung:

29.07.2011

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. N. Eter-
Referent: Priv.-Doz. Dr. med. C. Uhlig
Koreferent: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. S. Thanos

ZUSAMMENFASSUNG

„Evaluation intravitrealer Injektionen bei Patienten mit exsudativer Makulopathie und einem Visus $\leq 0,05$ “

Gebauer, Sabine Marlies Ilse

Ziel war die Darstellung der Therapieverläufe bei intravitrealer Injektion von Patienten mit exsudativer Makulopathie und einem Visus $\leq 0,05$ (Schwerpunkt Visus $< 0,05$). Es handelt sich um eine retrospektive Erhebung, bei der die Parameter Alter, ophthalmologische Diagnose, Fernvisus (Snellen-Optotypen) prä- und postoperativ, Anzahl der Injektionen, gewähltes Therapeutikum (Bevacizumab/Ranibizumab/Triamcinolon), Optische Kohärenztomographie (OCT) und subjektive Befindlichkeit nach Therapie von 171 Patienten erhoben wurden.

Entsprechend der Erkrankungsformen wurden fünf Patientengruppen gebildet. Patienten mit einem Visus $< 0,05$ und altersabhängiger Makuladegeneration (AMD) zeigten in 27% einen Visusanstieg $\geq 0,05$. Mit Diabetischer Retinopathie erzielten 33%, mit Zentralvenen- und Venenastverschluss (ZVV/VAV) 22% bzw. 14% einen Visusgewinn $\geq 0,05$. Die Uveitis-Gruppe zeigte eine zu niedrige Fallzahl für eine schlussfolgernde Aussage. Der Beobachtungszeitraum betrug drei Monate nach Injektion. Im OCT zeigten Patienten mit retinalen Venenverschlüssen am häufigsten eine Abnahme der Retinadicke. Die ZVV-Gruppe gab die höchste subjektive Verbesserung der Sehschärfe an (63%). Durch die intravitreale Injektion können Patienten mit exsudativer Makulopathie und einem Visus $< 0,05$ eine Visusverbesserung erreichen. Der Therapieverlauf ist offensichtlich abhängig von der zugrundeliegenden Erkrankung und zeigte in dieser Erhebung auch eine tendenzielle Abhängigkeit von der präoperativen Sehschärfe.

Tag der mündlichen Prüfung: 29.07.2011

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	8
1.1 Das menschliche Auge.....	8
1.2 Anatomie der Makula	13
1.3 Diagnostik.....	14
1.3.1 Ophthalmoskopie/Funduskopie.....	14
1.3.2 Subjektive Funktionsprüfungen und ihre psychosoziale Bedeutung.....	16
1.3.3 Optische Kohärenztomographie (OCT)	18
1.3.4 Retinale Angiographie.....	19
1.4 Exsudative Makulopathie.....	20
1.4.1 Retinaler Venenverschluss	21
1.4.2 Diabetische Makulopathie	23
1.4.3 Uveitische Makulopathie.....	26
1.4.4 Altersabhängige Makuladegeneration	28
1.4.5 Choroidale Neovaskularisation	31
1.5 Pharmakotherapie durch intravitreale Injektion.....	35
1.5.1 VEGF-Inhibitoren.....	35
1.5.2 Kortisonpräparate	37
1.5.3 Darreichungsform.....	38
1.6 Zielsetzung.....	40
2. Material und Methodik	41
2.1 Patientenselektion	41
2.2 Datenerhebung	41
2.2.1 Parameter der Datenerhebung	42
2.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	43
2.3 Datenanalyse	44
2.3.1 Einteilung der Studienpopulation	44
2.3.2 Auswertung und Darstellung der Visusveränderungen	45
2.4 OCT - Auswertung.....	46

3. Ergebnisse	49
3.1 Alters- und Geschlechtsverteilung	49
3.2 Verteilung der Erkrankungsbilder.....	52
3.3 Therapieverläufe bei AMD	53
3.3.1 Klassifikation der Studienpopulation mit AMD.....	53
3.3.2 AMD mit CNV	54
3.3.2.1 klassische CNV	56
3.3.2.2 okkulte CNV	59
3.3.3 AMD mit Makulaödem	61
3.3.4 AMD mit PE-Abhebung.....	62
3.4 Therapieverläufe bei Diabetischer Retinopathie.....	64
3.5 Therapieverläufe bei Zentralvenenverschluss	67
3.6 Therapieverläufe bei Venenastverschluss.....	70
3.7 Zusammenhang zwischen Visusanstieg und prä-operativer Sehschärfe	73
3.8 Retinadicke im OCT	74
3.9 Subjektive Verbesserung nach intravitrealer Injektion.....	76
4. Diskussion	78
4.1 Die Intravitreale Injektion im Low-Vision-Bereich	78
4.1.1 Altersabhängige Makuladegeneration (AMD)	79
4.1.2 Retinale Venenverschlüsse (VAV/ZVV)	80
4.1.3 Diabetische Retinopathie	82
4.1.4 Sehschärfeproofung im Low-Vision-Bereich.....	83
4.1.5 Subjektive Verbesserung	84
4.2 Gesundheitsökonomische Aspekte	86
4.3 Zusammenfassung	87
5. Abkürzungsverzeichnis	88
6. Abbildungsverzeichnis.....	89
7. Literaturverzeichnis	93

8. Danksagung	103
9. Lebenslauf.....	104
10. Anhang	I

1. Einleitung

1.1 Das menschliche Auge

Der etwa 24 mm lange, nahezu kugelförmige Bulbus oculi (Augapfel) wird im Wesentlichen von dem Sehnerven, von vier geraden und zwei schrägen Augenmuskeln sowie der Bindehaut in der Orbita (knöchernen Augenhöhle) gehalten. Die Wand des Bulbus oculi kann in drei Schichten unterteilt werden:

Die derbe, bindegewebige **Lederhaut** (Sklera), die mit der durchsichtigen Hornhaut (Kornea) die äußere Begrenzung des Augapfels bildet. Im anterioren Bereich wird die Kornea wie ein Uhrglas von der Sklera eingeklemt und geht am Limbus corneae in diese über [41].

Nach innen schließt sich die **Aderhaut** (Choroidea) an, welche eine zentrale Rolle in der Blutversorgung des Auges spielt. Man fasst sie auch gemeinsam mit der Regenbogenhaut und dem Ziliarkörper unter dem Begriff Gefäßhaut (Uvea) zusammen [41].

Die innerste Schicht bildet die **Netzhaut** (Retina). Bestehend aus einem sensorischen Anteil und dem retinalen Pigmentepithel ist sie vor allem für die Weiterleitung der visuellen Reize durch Umwandlung in elektrische Signale zuständig [41]. Sie erstreckt sich von der Papille bis hin zur Ora serrata, wo sie in die Pars plana des Ziliarkörpers übergeht [18].

Morphologisch kann man den Augapfel in einen vorderen und einen hinteren Augenabschnitt gliedern:

Der vordere Bulbus wird nach außen durch die Bindehaut (Conjunctiva bulbi) bedeckt, welche im Bereich der Umschlagsfalte auf die Innenseite der Augenlider übergeht und diese dort ebenfalls bedeckt (Conjunctiva tarsi). Ihre zahlreichen Drüsen (Becherzellen und akzessorische Tränendrüsen) sezernieren wichtige Benetzungsmittel, die ein reibungsfreies Gleiten des Bulbus in der Orbita ermöglichen [41].

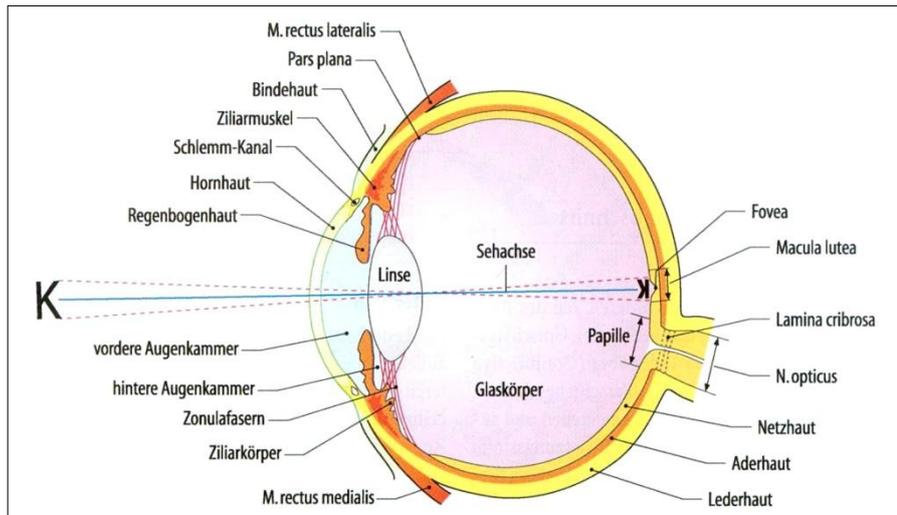


Abb. 1-1 Querschnitt durch ein menschliches Auge

Die durchsichtige Hornhaut trägt mit einer Brechkraft von 43 Dioptrien wesentlichen Anteil am optischen System des Auges. Die Menge des Lichteinfalls wird von der Iris durch deren zentrale Öffnung, die Pupille, gesteuert. Je nach Einstrahlung verengt sich die Pupille durch Kontraktion des *M. sphinkter pupillae* und weitet sich bei Kontraktion des *M. dilatator pupillae* [41].

Der *Corpus ciliare* beginnt am lateralen Irisrand und wird in eine vordere *Pars plicata* und eine hintere *Pars plana* eingeteilt. Der hintere Anteil reicht bis zur *Ora serrata* und geht dort in die Aderhaut über. In der Pharmakotherapie hat die *Pars plana* eine wesentliche Bedeutung, da hier ein risikoarmer mikrochirurgischer Zutritt ins Augeninnere möglich ist. Die *Pars plicata* des Ziliarkörpers enthält den *M. ciliare*, dessen Aufgabe darin besteht, über die *Fibrae zonulares* die Akkomodation der Linse zu steuern. Diese liegt hinter der Pupille und besteht aus einem kristallklaren Körper, der über die *Fibrae zonulares* aufgehängt ist. Durch den *M. ciliare* wird die Brechkraft der Linse beeinflusst. Eine weitere wichtige Funktion des Ziliarkörpers besteht in der Produktion des Kammerwassers [41].

Der Bereich des vorderen Augenabschnittes wird weiterhin in eine Vorder- und eine Hinterkammer eingeteilt. Die Vorderkammer wird begrenzt durch die Hornhaut, die Linse und die Iris. Die Hinterkammer wird gebildet durch den Glaskörper, die Linse, die Irishinterseite und den *Sulcus ciliaris*. Dort wird eine wasserähnliche Flüssigkeit vom Ziliarepithel produziert (Kammerwasser). Es fließen etwa 2 µl Kammerwasser pro

Minute zwischen Linse und Iris in die Vorderkammer und ernähren so die Linse und die Hornhaut. Anschließend fließt das Kammerwasser im Kammerwinkel ab [41].

Der **hintere Augenabschnitt** umfasst den Glaskörper, die Choroidea und die Retina [41].

Der Glaskörper befindet sich hinter der Linse und füllt 2/3 des Raumes des Bulbus oculi [89]. Er besteht aus einem Gerüst kollagener Fasern mit darin eingebettetem Hydrogel und besitzt eine enge anatomische Beziehung zur Netzhaut und deren Gefäßen [41]. Diese räumliche Nähe bietet eine Leitstruktur für das Einwachsen von Gefäßproliferationen bei vaskulären Retinopathien [66].

Die Choroidea besteht aus der Bruch-Membran, der Choriokapillaris (Geflecht fenestrierter Kapillaren) und der Lamina vasculosa, die größere Gefäße enthält [41].

Da die Netzhaut einen sehr hohen Sauerstoffbedarf aufweist, ist ihre Blutversorgung von zwei Seiten gesichert:

Wesentlich für die Ernährung der äußeren Netzhaut ist die Choroidea. Die fenestrierten Gefäße der Choriokapillaris erlauben eine Diffusion kleinerer Moleküle in Richtung Bruch-Membran und der darüberliegenden basalen Netzhautareale, sodass das RPE und die Photorezeptoren mitversorgt werden. Dabei wird auf Höhe der RPE-Zellen die **äußere Blut-Retina-Schranke** gebildet. Verschlüsse choroidaler Gefäße sind aufgrund der zahlreichen Verbindungen untereinander selten, können aber dennoch im Rahmen entzündlicher Veränderungen (Uveitis) oder Thromben auftreten [66].

Viele Pathologien, mit denen sich diese Arbeit beschäftigt, beruhen auf einer überschießenden Gefäßneubildung, der choroidalen Neovaskularisation. Diese Gefäßneubildungen entstehen im Rahmen einer Fehlregulation von Wachstumsfaktoren aus der Choriokapillaris [66].

Die inneren Bereiche der Netzhaut werden von einem zweiten Gefäßsystem versorgt: Von der A. centralis retinae (Zentralarterie) und von der V. centralis retinae (Zentralvene). Die Endothelzellen dieser Gefäße bilden die sogenannte **innere Blut-Retina-Schranke**. Nach Austritt der Zentralarterie aus der Papille verzweigt sich diese meist in vier Hauptäste, welche in der Peripherie als Arteriolen und Kapillaren enden. Da es sich hierbei um terminale Gefäße handelt, resultiert der Verschluss eines

ebensolchen Gefäßes in einer Minderdurchblutung des jeweils betroffenen Netzhautgebietes [66].

Das retinale Pigmentepithel (RPE) liegt der zur Choroidea gehörenden Bruchmembran auf. Zusammen mit den sich anschließenden inneren Schichten, die unter dem Begriff „neurosensorische Netzhaut“ zusammengefasst werden, hat die Retina eine Dicke von 0,1-0,5 mm [66, 90].

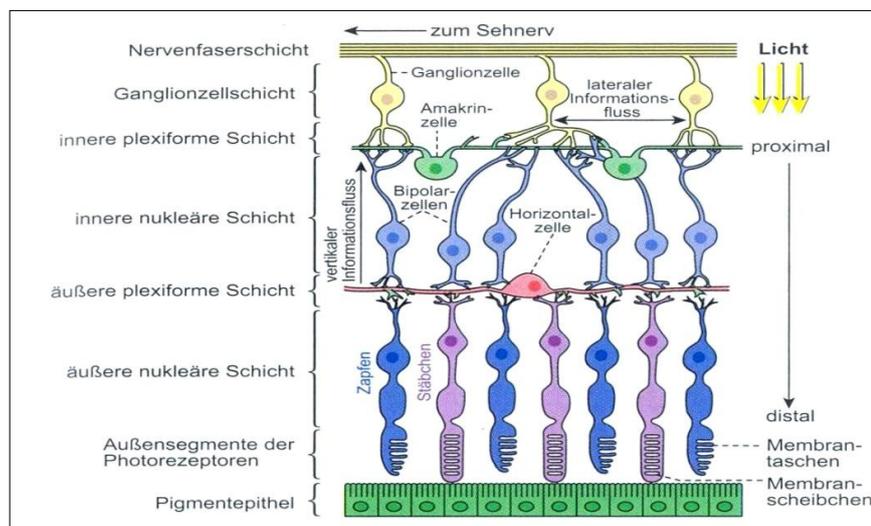


Abb. 1-2 Aufbau/Schichten der Retina

Das RPE stellt sich als einschichtige Zelllage dar und hat einen hohen Anteil an Melaningranula im Zytoplasma, wodurch ein großer Teil des einfallenden Lichts absorbiert wird [39, 66]. Die Zellen des RPE stehen sowohl in einem engen Kontakt zu den Außensegmenten der Fotorezeptoren, als auch zur Bruchmembran. Eine ihrer Hauptfunktionen ist die Bildung der äußeren Blut-Retina-Schranke. Die Zellen sind durch Zonulae occludentes miteinander verbunden, sodass an den Kontaktstellen Kanäle entstehen, worüber die Diffusion von Nährstoffen und Sauerstoff zwischen dem RPE und der Fotorezeptorschicht abläuft. Weitere Aufgaben sind das Recycling von Vitamin A und die Phagocytose der sich erneuernden Fotorezeptor-Außensegmente [66, 90].

Die äußere neurosensorische Netzhaut grenzt an das RPE und besteht im Wesentlichen aus drei von außen nach innen hintereinander geschalteten Neuronen: den Fotorezeptoren, den Bipolarzellen und den Ganglienzellen. Für die horizontale

Informationsverarbeitung sind zusätzliche Interneurone eingeschaltet: die Horizontalzellen und die Amakrinzellen [39]. Die Müllerzellen durchziehen mit ihren Ausläufern fast die ganze Retina und bilden mit ihren Enden jeweils die Membrana limitans externa und interna. Sie liegen den neuronalen Zellen eng an und ihre Hauptaufgaben sind die Minimierung des Interzellularraumes und die Isolation der neuronalen Elemente außerhalb des Synapsenbereiches [66].

Dem RPE liegt die Photorezeptorschicht, bestehend aus den Innen- und Außensegmenten der Stäbchen und Zapfen, auf. Die Außen- und Innensegmente werden durch die **Membrana limitans externa**, eine siebartige Platte aus Gliafortsätzen, von den Zellkernen der Photorezeptoren getrennt, die die **äußere Körnerschicht** bilden. Glaskörperwärts schließt sich die **äußere plexiforme Schicht** an, in der sich die Synapsen zwischen den Axonen der Fotorezeptoren und den Dendriten der Bipolar- und Horizontalzellen befinden. Die Zellkerne der Bipolarzellen, der Horizontalzellen, der Amakrin- und Müllerzellen bilden die sich anschließende **innere Körnerschicht**. Die Bipolarzellen geben empfangene Signale über Synapsen in der **inneren plexiformen Schicht** an die Bipolarzellen weiter, die die **Ganglienzellschicht** bilden. Die aus den Ganglienzellen entspringenden nicht-myelinisierten Axone bilden die **Nervenfaserschicht**. Die **Membrana limitans interna** bildet die Abgrenzung zwischen Retina und Glaskörper [66, 71, 90].

Wenn Licht auf die Netzhaut trifft, muss es zunächst durch alle Netzhautschichten gelangen, bis es an die lichtempfindlichen Außensegmente der Stäbchen und Zapfen gelangt. Dort wird der Lichtstrahl durch eine komplexe photochemische Reaktionskette in elektrische Signale umgewandelt und anschließend in Form von Aktionspotentialen auf das 2. und 3. Neuron weitergeleitet, deren Axone den N. opticus bilden. Von dort gelangt das Signal über das 4. Neuron zur Sehrinde [71].

1.2 Anatomie der Makula

Der zentrale Teil der Netzhaut wird Makula genannt. Diese stellt sich klinisch als ovaler Fleck mit einem Durchmesser von etwa 5 mm dar und wird durch die temporalen Zentralgefäße eingerahmt. Aufgrund der Anwesenheit des Makulapigmentes Xanthophyll weist dieser Bereich eine gelbliche Farbe auf, woher auch der Name „gelber Fleck“ (= Macula lutea) rührt. In seinem Zentrum imponiert die 1,5 mm große *Fovea centralis*, die Netzhautstelle des schärfsten Sehens. Sie liegt 3-4 mm temporal und etwas kaudal der Papille [2].

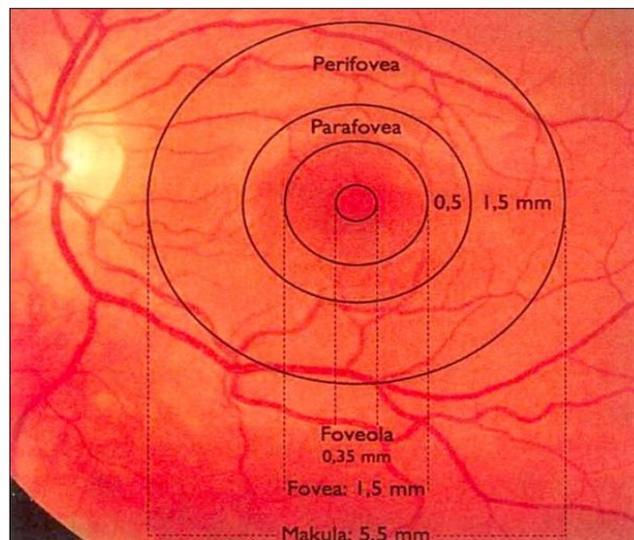


Abb. 1-3 Makula lutea eines rechten Augenhintergrundes

Der zentrale Teil der Fovea, der durch die alleinige Anwesenheit von Zapfen charakterisiert ist, wird als *Foveola* bezeichnet und misst im Durchmesser 0,35 mm [18].

Die Zapfen haben in diesem Bereich mit 175.000/mm² ihre höchste Dichte [19]. Speziell in diesem Gebiet sind die Neurone der Retina nicht vertikal hintereinander geschaltet (s. 1.1). Die Axone der Zapfen verlaufen hier horizontal zu den seitlich verlagerten Bipolarzellen. So können die Lichtreize fast ungehindert auf die Fotorezeptoren (1.Neuron) fallen und werden nicht unnötig durch zwischengelagerte Zellen gestreut. Hinzu kommt, dass in der Peripherie mehrere Photorezeptoren auf eine

Ganglienzelle konvergieren, hingegen ist jeder foveale Zapfen mit nur einer Bipolarzelle verschaltet, was die hohe Auflösung in diesem Bereich erzielt. Innerhalb der Fovea, jedoch über die Grenzen der Foveola hinausragend, liegt ein im Durchmesser variabler, gefäßfreier Bereich (450-600 μm). Die nutritive Versorgung erfolgt hier allein durch Diffusion [39, 66, 71].

1.3 Diagnostik

Bei der Basisuntersuchung retinaler Erkrankungen spielt die Funduskopie, eine Methode zur Beurteilung des Augenhintergrundes, eine zentrale Rolle [23]. Zu den wesentlichen Methoden bildgebender Diagnostik gehören das bereits in den 70er Jahren durch Achim Wessing etablierte Verfahren der retinalen Angiographie sowie zuletzt auch die Optische Kohärenztomographie (OCT), die Mitte der 90er Jahre zunächst im Tierversuch entwickelt wurde und zunehmend einen festen Platz in der Routinediagnostik makulärer Erkrankungen einnimmt [20, 23, 111].

1.3.1 Ophthalmoskopie/Funduskopie

Das Prinzip der Ophthalmoskopie, das durch die Entwicklung des Augenspiegels (Ophthalmoskop) durch Helmholtz schon um 1851 eingeführt wurde, beruht generell auf einer direkten oder indirekten Betrachtung des Augenhintergrundes. Mit Hilfe eines Ophthalmoskops lässt der Betrachter Licht in die geweitete Pupille fallen und kann so entweder direkt oder mithilfe einer Linse indirekt auf den Augenhintergrund schauen [30].

Direkte Ophthalmoskopie

Bei der sogenannten direkten Ophthalmoskopie wird der Augenspiegel bis auf wenige Zentimeter an das zu untersuchende Auge herangeführt. Das Bild erscheint aufrecht und vergrößert, in der Regel 16-fach, sodass besonders detailgenaue Befunde (z.B. ein

Makulaödem) gut beurteilt werden können, jedoch nur kleine Fundusabschnitte sichtbar werden [71].

Indirekte Ophthalmoskopie

Im Gegensatz zur direkten Methode erhält man bei der indirekten Ophthalmoskopie eine weitreichendere Übersicht über die Netzhautareale. Zwischen Ophthalmoskop und Auge wird eine Sammellinse, die als Lupe fungiert, zwischengeschaltet. Entsprechend der hier verwendeten Dioptrienzahl der Lupe wird trotz gleicher Pupillenweite ein auf dem Kopf stehendes, seitenverkehrtes Bild in nur 2-6facher Vergrößerung gesehen [71].

Biomikroskopische Untersuchung mit Kontaktglas

Ähnliche Eindrücke bzw. Diagnosemöglichkeiten bietet, unter gleichzeitiger Verwendung unterschiedlicher Lupen, die Spaltlampenuntersuchung, wobei hier ein stereoskopischer Eindruck entsteht. Die Kontaktglasuntersuchung, bei der dem Patientenauge eine Lupe (üblicherweise Drei-Spiegel-Kontaktglas nach Goldmann) aufgelegt wird, kombiniert ein unter Umständen stark vergrößertes Bild bei gleichzeitiger Einsicht in verschiedene Bereiche der Netzhaut. Somit werden die Vorteile von direkter und indirekter Ophthalmoskopie kombiniert [30, 71].

Im klinischen Sprachgebrauch lässt sich der *Fundus oculi* (Augenhintergrund) in einen hinteren Pol und eine mittlere und äußere Netzhautperipherie gliedern. Die Fovea centralis befindet sich im Zentrum des hinteren Pols, der durch die Papille und die temporalen Gefäßbögen begrenzt wird. Die Fovea centralis imponiert im jugendlichen Alter als hell leuchtender Lichtreflex. Die Ausdehnung der Makula beläuft sich auf einen etwa papillengroßen Bereich um die Fovea. Dieser ist insbesondere im jugendlichen Alter durch einen Wallreflex gekennzeichnet, der durch Reflexe an der äußeren Begrenzung der Fovea entsteht. Der Bereich außerhalb der Gefäßbögen bis zum Äquator (Bereich des größten Umfangs) stellt die mittlere, der vom Äquator bis zur Ora serrata reichende Teil die äußere Netzhautperipherie dar [90].

Die Netzhaut ist weitestgehend gleichmäßig rot und transparent, die unter ihr liegenden Aderhautgefäße normalerweise nur wenig sichtbar. Die Papille und die retinalen Gefäße sind bei der funduskopischen Untersuchung hingegen gut sichtbar [39, 71].

Mithilfe der Fundusfotographie kann die Netzhautsituation dauerhaft bildlich dokumentiert werden und ist damit wesentlich bei der Verlaufskontrolle, z.B. im Verlauf einer Therapie [23].

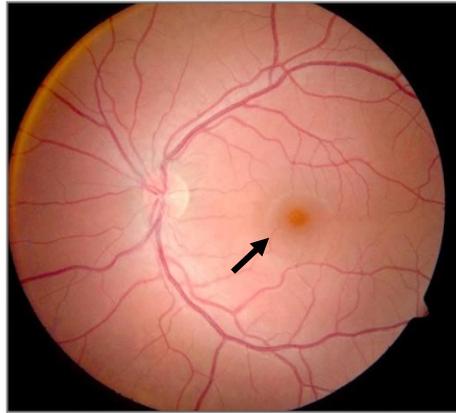


Abb. 1-4 Humane Netzhautmitte eines linken Auges; Darstellung der Macula lutea (→)

1.3.2 Subjektive Funktionsprüfungen und ihre psychosoziale Bedeutung

Da die Makula als Stelle des schärfsten Sehens an der Sehleistung wesentlich beteiligt ist, stellt der Visus einen relevanten Funktionstest in der Makuladiagnostik dar. Ziel der Visusbestimmung ist es, das Auflösungsvermögen des visuellen Systems zu prüfen.

Der Visus wird in aller Regel für die Nähe und die Ferne geprüft, letzteres üblicherweise in 6- oder 5-m-Abstand mit Reihenoptotypen, meistens nach Snellen. Werden hierbei die größtmöglichen Optotypen in der dargebotenen Entfernung aufgrund mangelnden Visus nicht erkannt, kommt eine Sehzeichentafel verminderter Distanz, z.B. in einer Entfernung von 1 m zum Einsatz. Desweiteren erfolgt eine Visusprüfung in der Skalierung Fingerzählen, Handbewegung und Lichtscheinwahrnehmung.

Die durch Makulaödeme bedingten Verluste der zentralen Sehschärfe führen bei den Betroffenen meist zu einer grundlegenden Änderung der sozialen und psychosozialen Situation, einhergehend mit einer extrem eingeschränkten Lebensqualität [12]. Ein entscheidendes Kriterium hierfür ist auch das subjektive Empfinden des Patienten,

welches nicht zwangsläufig mit dem gemessenen Visus korreliert [2]. Oftmals spiegelt sich der Visusverlust in verschiedenen Aspekten wieder, die für den einen Patienten wichtiger sein können als für den anderen. Während der eine Patient z.B. das reduzierte Lesevermögen als sehr einschränkend empfindet, kann sich der andere durch die Fahruntüchtigkeit in seiner Lebensqualität stark beeinträchtigt fühlen [29].

Durch den Verlust der Zapfen im Netzhautzentrum kann es bei krankhaften Prozessen neben dem Visusverlust auch zu weiteren Funktionseinschränkungen kommen. Zur Erklärung: Für das Lesen ist ein minimales Gesichtsfeld von je 2° horizontal sowie je 1° vertikal nötig. Fixiert der Patient jedoch nur einen Optotypen und erkennt diesen, kann er trotz starker konzentrischer Gesichtsfeldeinengung eine normale Optotypensehschärfe aufweisen, durch seine reduzierte Lesefähigkeit jedoch in seiner Lebensqualität sehr eingeschränkt sein [115].

Ausgehend von dem Verlust der Zapfen im Netzhautzentrum können neben der reduzierten Sehschärfe und Lesefähigkeit weitere Funktionseinschränkungen auftreten [29]:

- Gesichtsfeldausfälle wegen lokaler Ausfälle kleinerer Zapfenpopulationen
- Licht- und Farbunterschiedsempfindlichkeit
- Probleme beim Kontrastsehen wegen veränderter rezeptiver Felder.

Eine alleinige Visusbestimmung kann also zu Ungenauigkeiten in der Diagnostik der Makulafunktion führen, da diese nicht zwangsläufig eine korrekte Aussage über das veränderte Sehvermögen des Erkrankten im Alltag macht.

1.3.3 Optische Kohärenztomographie (OCT)

Die optische Kohärenztomographie ist nicht nur bei der primären bildgebenden Diagnostik von großer Bedeutung, sondern dient auch der Verlaufskontrolle [23].

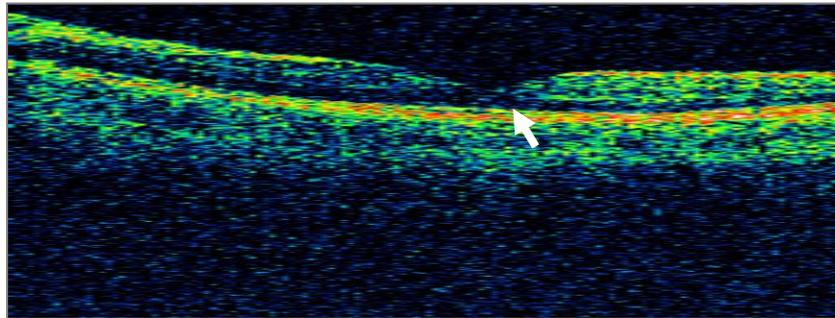


Abb. 1-5 Optische Kohärenztomographie des linken Auges mit Abbildung einer physiologischen Netzhaut und (Pfeil) zentraler Macula lutea (Scan Length: 6 mm, Scan Type: Fast macular thickness, Stratus OCT)

Bei der optischen Kohärenztomographie wird ein spaltförmiger Lichtstrahl einer definierten Wellenlänge (800-1.400 nm) durch die brechenden Medien des Auges (Hornhaut, Vorderkammer, Linse, Glaskörper) auf die Retina projiziert. Das Licht wird reflektiert und von einem Scanning-Lasersystem analysiert. Da die einzelnen Grenzflächen der Retina verschiedene Reflexionsmuster zeigen, entsteht eine zwei- oder dreidimensionale Abbildung der Netzhaut, meistens im Querschnitt [67]. Intraretinale Veränderungen (Zysten, Makulaödeme), Abhebungen der neurosensorischen Netzhaut oder des RPE sowie sub- oder intraretinale narbige oder narbenähnliche Veränderungen werden dargestellt [40]. Zudem ist eine Ausmessung der Netzhautdicke möglich [92].

Zwar macht die Dicke der Netzhaut eine Aussage über Ausmaß, Form und Stadium der pathologischen Veränderungen, jedoch kann die Visusminderung nicht in direkten Zusammenhang mit dieser gestellt werden. Weitere Faktoren wie die Dauer des Makulaödems, die Perfusion der Kapillaren sowie der Zustand von RPE und Fotorezeptoren sind in funktioneller Hinsicht ebenso relevant [15].

1.3.4 Retinale Angiographie

Für die Diagnosestellung von vaskulären Makulopathien ist die Angiographie ein wichtiges bildgebendes Verfahren. Nach intravenöser Injektion eines Farbstoffs (Fluoreszeinnatrium oder Indocyaningrün) strömt dieser nach kurzer Zeit in die Augengefäße. Aufgrund des Strömungskreislaufs werden zunächst die Gefäße der Choroidea erreicht, anschließend die der Netzhaut. Die Verteilung des Farbstoffs wird nun im Zeitablauf mit speziellen Farbfiltern digital fotodokumentiert.

Die Angiographie stellt also Defekte dar, die eine Störung der Blut-Retina-Schranke betreffen, und zwar je nach Angiographie-Verfahren mehrheitlich der Choroidea oder der Retina. Bei Austritt des Farbstoffs aus den retinalen Gefäßen können unter anderem Mikroaneurysmen bei der diabetischen Makulopathie sowie choroidale Neovaskularisationen mit Leckagen abgegrenzt werden. Aber auch Ischämiegebiete bei Gefäßverschlüssen werden sichtbar [40].

1.4 Exsudative Makulopathie

Allen exsudativen Makulopathien ist eine Ödembildung im Bereich der Makula lutea gemein. Man spricht hierbei von einem Makulaödem. Grundsätzlich handelt es sich um eine Dickenzunahme der neurosensorischen Retina, und zwar bedingt durch die pathologische Exsudation von Blut oder flüssigen Blutbestandteilen in das dortige extrazelluläre Gewebe. Unter zystoidförmigen Makulaödemem versteht man eine Flüssigkeitsansammlung in zystenförmig wirkenden Räumen. Im Gegensatz dazu stehen diffuse Makulaödeme, bei denen die gesamte Makularegion aufgelockert und verdickt ist [106]. Beiden Formen ist eine Visusminderung, unter Umständen bis zur Erblindung, gemein.

Die Makula scheint ein Prädispositionsort für exsudative Netzhautveränderungen zu sein. Von Bedeutung könnte hierbei zum einen der Quotient Photorezeptor/RPE-Zelle sein, der in diesem Bereich höher ist. Die sich daraus ergebende höhere phagozytäre Leistung der RPE-Zellen führt im Alter zu entsprechend vermehrten Ablagerungen [52]. Desweiteren bietet die Makula durch ihre geteilte Blutversorgung eine größere Angriffsfläche für hypoxische und oxidative Schäden, was sekundär zu Gefäßneubildungen mit exsudativen Komponenten führt. So ist es nicht weiter überraschend, dass sich viele Retinopathien im Bereich der Makula manifestieren [49].

Makulaödeme können eine Reaktion auf verschiedene pathologische Prozesse im Rahmen unterschiedlicher Krankheitsbilder sein [59], z.B. dem retinalen Venenverschluss, der diabetischen Makulopathie, der uveitischen Makulopathie, der altersabhängigen Makuladegeneration oder der choroidalen Neovaskularisation. Die genannten Erkrankungen werden im Folgenden ausführlicher dargestellt.

1.4.1 Retinaler Venenverschluss

Eine häufige Ursache für exsudative Makulopathien stellen retinale Venenverschlüsse dar. Obwohl das Risiko eines Venenverschlusses mit zunehmendem Alter steigt und am häufigsten zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr diagnostiziert wird, kann er letztendlich in jeder Altersklasse auftreten [27].

Es handelt sich dabei um eine durch Obstruktion bedingte Blutstauung einer Zentralvene (Zentralvenenverschluss) oder eines Venenastes (Venenastverschluss). Der Patient klagt typischerweise über „Schleier vor dem Auge“ mit mäßigen bis schweren Visusminderungen, meist zwischen 0,1-0,5 statt einem regulär üblichen Visus von 1,0 [39].

Im Verlauf der Verschlussbildung entsteht ein Thrombus, der schließlich durch die Verengung des Gefäßlumens zu einem venösen Blutstau mit erhöhtem Venendruck führt [37]. Diese Thromben können auch durch sklerotisch veränderte, benachbarte Arterien hervorgerufen werden [93].

Man kann bezüglich der Ausbildung drei Verschluss-Formen unterscheiden: den kompletten Zentralvenenverschluss (ZVV), den Hemizentralvenenverschluss (Hemi-ZVV) und den Venenastverschluss (VAV). Während der Thrombus bei den Zentralvenenverschlüssen meist im Bereich der Lamina cribrosa der Sehnervpapille liegt, befindet er sich bei Venenastverschlüssen häufig an Kreuzungsstellen zwischen Arterien und Venen. Bei allen Formen kommt es durch die weiterhin ungehinderte arterielle Blutzufuhr mit gleichzeitiger venöser Stauung zu einer Schrankenstörung. Als Folge entstehen intraretinale Blutungen. Bei zentralem Befall treten häufig Makulaödeme auf. Dabei spielt besonders die lokal ausgebildete Ischämie im Bereich des Verschlusses eine Rolle. Diese bewirkt eine erhöhte Expression von Wachstumsfaktoren, den **Vascular Endothelial Growth Factors** (VEGF), die die Angiogenese und somit die Durchblutung fördern sollen, was zur Bildung pathologischer Neovaskularisationen beiträgt [27, 39].

Neben der Einteilung nach der Lokalisation lassen sich retinale Venenverschlüsse auch anhand des Schweregrades differenzieren: ischämisch und nicht ischämisch. Der einzige sichere Nachweis eines ischämischen Verschlusses sind neovaskuläre Veränderungen.

Die alleinige Ophthalmoskopie reicht für die Diagnose des Verschlusstyps meist nicht aus. Zusätzlich kann mithilfe der Fluoreszenzangiographie über die Bestimmung der venösen Füllungszeit der Grad der Ischämie bestimmt werden. Ist diese um mehr als 20 Sekunden verlängert, kann man von einem ischämischen Verschluss ausgehen [27].

Risikofaktoren für retinale Venenverschlüsse stellen insbesondere kardiovaskuläre Erkrankungen (Hypertonie, Diabetes mellitus, koronare Herzerkrankung) und Blutgerinnungsstörungen dar. Auch rheologische Faktoren wie erhöhte Blutviskosität oder erhöhter Hämatokrit spielen eine Rolle. Zusätzlich können lokale Risikofaktoren wie ein Glaukom, ein Trauma oder auch Entzündungen oder Drusen im Rahmen einer altersabhängigen Makuladegeneration Venenverschlüsse begünstigen [27].

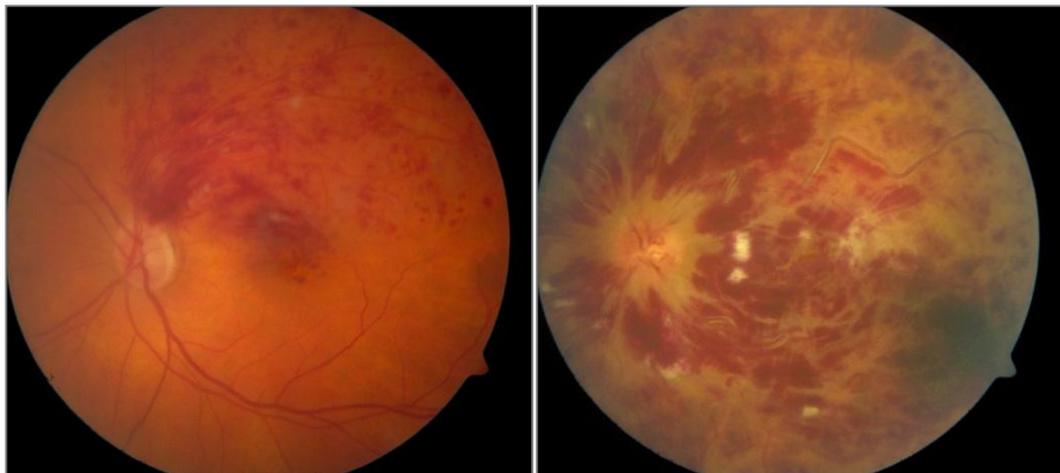


Abb. 1-6 links: linker Augenhintergrund mit Venenastverschluss; rechts: linker Augenhintergrund mit Zentralvenenverschluss

1.4.2 Diabetische Makulopathie

In den westlichen Industrieländern stellt die diabetische Retinopathie die häufigste Sehbehinderung von Patienten im arbeitsfähigen Alter dar [49].

Es besteht ein grundlegender Unterschied zu den übrigen Erkrankungen: Die initiale Ursache für die hochgradige Visusminderung ist eine Stoffwechselerkrankung. Sämtliche pathophysiologischen Prozesse resultieren aus der intensivierten Insulin-Therapie und korrelieren mit der Blutzucker-Einstellung [82, 95].

Aus der diabetisch veränderten Stoffwechsellage resultiert in der Netzhaut eine pathologische Veränderung der Gefäße, welche als Mikrovaskulopathie bezeichnet wird. Diese ist anfänglich durch eine Schädigung der Basalmembran und des vaskulären Endothels gekennzeichnet, die besonders die präkapillären Arteriolen, Kapillaren und Venolen betrifft. In diesem frühen Stadium bilden sich aufgrund der geschädigten Gefäßwand Aussackungen, sogenannte Mikroaneurysmen. Später kommt es auch zu Gefäßverschlüssen und Ischämie. Die hierdurch geschwächte Blut-Retina-Schranke bricht zusammen und die erhöhte Gefäßpermeabilität hat zur Folge, dass Blut und weitere Serumbestandteile wie Lipide im Interzellularraum akkumulieren können. Dabei entstehen im zentralen Bereich der Netzhaut Ödeme. Im weiteren Verlauf werden bei weiterhin bestehender hypoxischer Stoffwechsellage reaktiv angiogenetische Wachstumsfaktoren (VEGF-Faktoren) ausgeschüttet. Diese stimulieren die Revaskularisation des hypoxischen Gewebes und sollen somit eine verbesserte Durchblutung fördern [39, 49].

Als Leitschiene für Neovaskularisationen dient der der Retina anliegende Glaskörper, wobei besonders ein partiell anliegender Glaskörper das Wachstum in den Glaskörperaum begünstigt. Dies könnte einer der Gründe sein, weshalb das Risiko für Neovaskularisationen bei jüngeren Diabetikern höher als bei älteren ist. Im höheren Alter hat sich der Glaskörper häufig schon komplett von der Retina abgehoben und das Risiko präretinaler Neovaskularisationen ist geringer [49].

Nach dem Schweregrad lassen sich verschiedene Ausprägungen der diabetischen Retinopathie unterscheiden.

Die **nichtproliferative diabetische Retinopathie** (NPDR) ist dadurch gekennzeichnet, dass noch keine Gefäßproliferationen auftreten. Man kann das nichtproliferative Stadium nochmals in eine leichte, mäßige und eine schwere Form unterteilen. Wo bei der leichten Form zunächst nur Mikroaneurysmen ohne weitere Funduspathologie auftreten, lassen sich bei der mäßigen Form zusätzlich auch Punkt- und Fleckblutungen in zwei bis drei Quadranten, leichte intraretinale mikrovaskuläre Anomalien (IRMAs) in vier Quadranten sowie Schwankungen des venösen Gefäßkalibers in einem Quadrant nachweisen. Zusätzlich imponieren beginnende Lipidablagerungen („harte Exsudate“). Bei der schweren Form gilt die 4-2-1 Regel: Kennzeichnend sind größere Netzhautblutungen in allen vier Quadranten, Kaliberschwankungen der Venen in zwei Quadranten und IRMAs in mindestens einem Quadranten [39, 49, 71].



Abb. 1-7 rechter Augenhintergrund: mäßige bis schwere nichtproliferative Retinopathie mit Mikroaneurysmen, Fleckblutungen und Lipidexsudaten

Charakteristisch für die **proliferative diabetische Retinopathie** (PDR) ist das Auftreten von Gefäßproliferationen. Von den Venolen ausgehend wachsen sie in die Retina oder den Glaskörper. Parallel dringt auch Bindegewebe, hier fibrovaskuläre Membranen, Richtung Glaskörper. Die Kontraktion dieser Membranen kann schließlich zu einer Netzhautablösung im Bereich der großen Gefäßbögen führen (Traktionsablatio).

Die Neovaskularisationen entstehen bevorzugt an der Papille (Neovascularization of the disc = NVD) oder entlang der großen Gefäßbögen (Neovascularization elsewhere = NVE). Sind nur kleine Neovaskularisationen vorhanden spricht man von einer frühen

PDR. Ab einer NVD $> \frac{1}{4}$ Papillenfläche oder einer NVE $> \frac{1}{2}$ Papillenfläche liegt eine High-Risk-PDR vor. Auch präretinale Blutungen oder Glaskörperblutungen bedeuten eine Hochrisikosituation [39, 49].

Unabhängig vom Vorliegen einer NPDR oder einer PDR kann eine **diabetische Makulopathie** auftreten. Das *klinisch signifikante Makulaödem* (CSME) ist durch das Vorliegen folgender Befunde definiert [39]:

- Verdickung der Makula bis ins Zentrum (Fovea)
- Lipidablagerungen („harte Exsudate“) sowie Verdickungen der Retina bis zu 500 μm von der Fovea entfernt
- Verdickung der Makula von mehr als einem Papillendurchmesser (etwa 1,5 mm), wenn sie in das zentrale Areal von 500 μm hineinreicht

Klinisch lassen sich die Makulaödeme wie folgt differenzieren [26, 49]: Beim **fokalen Makulaödem** führen leckende Kapillaren und Mikroaneurysmata zu umschriebenen, regional abgrenzbaren Verdickungen der Retina. An der Außengrenze dieser Ödeme imponieren u.U. sogenannte „Circinata“-Atolle. Das sind ringförmige Ablagerungen von Lipidexsudaten. Diese können auch außerhalb der Fovea auftreten, sodass zunächst keine Visusminderung vorliegt. Größere Schäden richtet das **diffuse Makulaödem** an. Hierbei bewirkt ein generalisierter Zusammenbruch der Blut-Retina-Schranke einen diffusen Flüssigkeitsaustritt aus den Gefäßen mit flächenmäßig ausgedehntem Schaden. Hinzu kommt das sehr unterschiedliche Ausmaß der Lipidablagerungen. Je nach Schweregrad kann sich die Netzhaut selbst nach Abklingen des Ödems nicht mehr funktionell erholen. Liegen Lipid-oder Flüssigkeits-Ablagerungen in der Fovea, kommt es zu einer deutlichen Sehverschlechterung. Als dritte Variante ist das **zystoidförmige Makulaödem** zu nennen. Diese meist chronische Form ist im Bereich der Fovea lokalisiert. Die Flüssigkeit ist in zystenartige Hohlräume eingelagert. In der Praxis fällt die diagnostische Abgrenzung zwischen den einzelnen Makulaödem-Formen schwer, da häufig Mischformen bestehen [49].

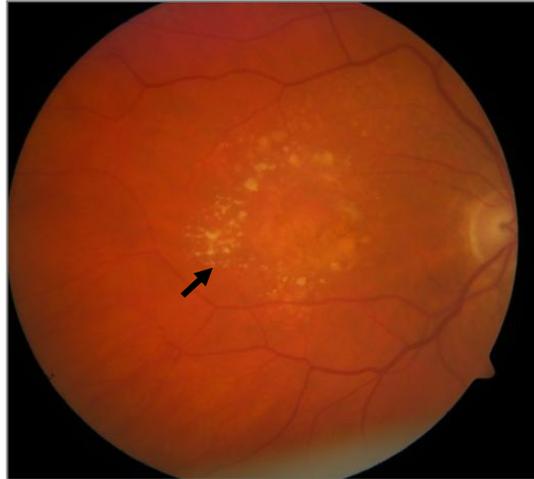


Abb. 1-8 rechter Augenhintergrund mit diabetischer Makulopathie und Circinata-Atoll (→)

Während die frühen Stadien der diabetischen Retinopathie noch symptomlos sind, sind spätere Phasen von beachtlichen Visusminderungen betroffen. Ausgelöst werden diese entweder direkt durch das Makulaödem oder durch die Folgen der diabetisch induzierten Gefäßproliferation (Traktionsablatio, Glaskörperblutung) [49].

1.4.3 Uveitische Makulopathie

Uveitis ist ein Überbegriff für eine sehr heterogene Gruppe an Erkrankungen. Die International Uveitis Study Group definierte die verschiedenen Formen nach ihrer Lokalisation am Auge [54]:

- 1) Anteriore Uveitis: Entzündungen vorrangig im vorderen Bereich der Uvea, umfasst insbesondere die Iris und den Ziliarkörper (Iritis, Iridozyklitis, anteriore Zyklitis)
- 2) Intermediäre Uveitis: Entzündungen vorrangig im mittleren Teil der Uvea, umfasst den Glaskörper (Pars planitis, posteriore Zyklitis, Hyalitis)
- 3) Posteriore Uveitis: Entzündungen vorrangig im hinteren Teil der Uvea, umfasst insbesondere die Choroidea und die Retina (fokale, multifokale und diffuse Choroiditis, Chorioretinitis, Retinochoroiditis, Retinitis, Neuroretinitis)

4) Panuveitis: Entzündungsherde in allen drei Bereichen

Das zystoide Makulaödem (ZMÖ) stellt eine der schwerwiegendsten Komplikationen dar und ist die häufigste Ursache für irreversible Sehminderung bei Uveitis. Statistisch gesehen erkranken etwa $\frac{1}{3}$ aller Uveitis-Patienten einmal an einem Makulaödem [72]. Es kann bei jeder Form der Uveitis auftreten, häufiger sind jedoch die intermediäre und die posteriore Uveitis an der Entstehung eines ZMÖ beteiligt [87]. Dabei können die Ursachen autoimmun (Pars planitis, Birdshot-Chorioretinitis), infektiös (Toxoplasmose, Tuberkulose), toxisch (z.B. Rifabutin-assoziiert) oder auch idiopathisch sein [59].



Abb. 1-9 rechter Augenhintergrund mit posteriorer Uveitis

In jedem Fall beruht die Pathogenese des ZMÖ auf der Dysfunktion oder Zerstörung der inneren und/oder der äußeren Blut-Retina-Schranke. Sauerstoffradikale, mechanischer Stress und Zytokine sind maßgeblich an diesem Prozess beteiligt.

Insbesondere $\text{TNF } \alpha$, VEGF und Entzündungsmediatoren wie Prostaglandin E1, Interleukin 1β und TGF β triggern die Auflösung der Tight junctions der Schranken und machen somit die Diffusionsbarriere für größere Moleküle wie z.B. Proteine durchlässig. Physiologischerweise strömt nur proteinarme Extrazellulärflüssigkeit von den inneren Retinaschichten in Richtung Choroidea. Ist die Blut-Retina-Schranke doch im Falle einer Uveitis nun auch für Proteine permeabel, reichern sich diese an der undurchlässigen Membrana limitans externa an. Durch ihre Zonulae adhaerentes bildet sie zwar keine Barriere für die Extrazellulärflüssigkeit, größere Moleküle wie Proteine

können jedoch nicht passieren. Folglich akkumulieren diese, führen zu einer Erhöhung des onkotischen Druckes und binden so Wasser in der Netzhaut [106].

1.4.4 Altersabhängige Makuladegeneration

Die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) ist eine multifaktoriell bedingte Erkrankung. Die Anhäufung von Stoffwechselprodukten im Netzhautzentrum führt zu einer starken Visusminderung, definitionsgemäß ab dem 50. Lebensjahr [39].

Nach den Kriterien der „International ARM Epidemiologic Study Group“ lassen sich die altersabhängigen Makulaerkrankungen wie folgt klassifizieren [11]:

- Altersabhängige Makulopathie (ARM) als Frühstadium der Erkrankung
- Nichtexsudative Spätform der AMD: geographische Atrophie
- Exsudative Spätform der AMD: Choroidale Neovaskularisation (CNV) und RPE-Abhebung

Diese internationale Klassifikation bezeichnet alle Manifestationsformen erst einmal als altersabhängige Makulopathie (age-related maculopathy, ARM). Nur die Endstufen (atrophisch oder neovaskulär) werden als altersabhängige Makuladegeneration (age-related macular degeneration, AMD) definiert. Im täglichen klinischen Sprachgebrauch unterscheidet man häufig nur die beiden letzteren Stufen (trockene/feuchte AMD). Alle Studien belegen eine mit dem Alter stark ansteigende Prävalenz sowohl für die frühe, als auch für die späte AMD. Insbesondere die epidemiologischen Studien der Frühstadien weisen große Schwankungen in den Schätzungen auf. Dies kann durch das Krankheitsbild an sich, aber auch durch die verschiedenen Klassifikationssysteme verursacht werden. Eine realistische Prävalenz für die frühe ARM unter Kaukasiern beträgt 15% in der Altersgruppe 65-74 Jahre, 25% in der Altersgruppe von 75-84 Jahre, und 30% bei den über 85-jährigen [68].

Die drei bedeutendsten epidemiologischen Studien zur AMD (Blue Mountains, Rotterdam, Beaver Dam) wurden in einer Metaanalyse von Smith et al.

zusammengefasst und stellen die starke Abhängigkeit der AMD vom Alter dar. Während in der Gruppe der 55 bis 64-jährigen noch 0,2% betroffen sind, steigt die Prävalenz in der Gruppe der über 85-jährigen auf 13% an [96].

Eine bedeutende Rolle in der Pathogenese wird den Alterungsprozessen im RPE und der Bruch-Membran zugesprochen. Die Fotorezeptor-Außensegmente regenerieren sich täglich, indem sie verbrauchte Anteile abstoßen. Aufgabe der Pigmentepithelzelle ist es, diese abgestoßenen Außensegmentpartien zu phagozytieren und in den Lysosomen abzubauen. Zahlreiche Abbauprodukte werden dann über die Bruch-Membran an die Choriokapillaris weitergeleitet und via Gefäßsystem abtransportiert. Mit zunehmendem Alter verringert sich jedoch die Zahl der RPE-Zellen, und damit auch ihre Dichte und Stoffwechsellistung. Die intrazelluläre Verarbeitung der phagozytierten Außensegmente bricht nach und nach zusammen. Die Folge ist eine Akkumulation der Abbauprodukte wie Proteine und Lipide, die konsekutiv eine Diffusionsbarriere bilden. Histologisch sind diese Ablagerungen als *Drusen* zwischen den RPE-Zellen und der Bruch-Membran zu erkennen, die gleichzeitig zu einer Abhebung des RPE führen und auch Störungen in der Struktur der Bruch-Membran mit sich ziehen [108].

Zusätzlich zu den Alterungsprozessen werden genetische Prädispositionen, das Geschlecht sowie exogene Faktoren (Rauchen, Übergewicht, kardiovaskuläre Erkrankungen) mit dem Fortschreiten der Erkrankung in Zusammenhang gebracht [108]. In experimentellen Studien konnte auch der schädigende Einfluss von Lichtexposition auf die Retina nachgewiesen werden [114]. Zusätzlich verstärkt wird dies möglicherweise durch okuläre Faktoren wie der Irispigmentierung. Eine heller pigmentierte Iris kann die Netzhaut schlechter vor Lichtexposition schützen als eine dunkle (phototoxischer Effekt) [107]. Darüberhinaus wird aktuell diskutiert, ob die brechenden Medien, hier insbesondere der Kunstlinsenzustand nach Operation, eine bei der Entstehung der AMD ursächliche Rolle spielen [39, 81].

Im Frühstadium der Erkrankung treten die oben beschriebenen Drusen sowie Veränderungen des RPE auf. Häufig kommt es in diesem Stadium noch zu keiner oder nur zu einer geringen und vom Patienten oftmals nicht registrierten Visusminderung, sodass die **ARM** oftmals eine Zufallsdiagnose darstellt [108].

Die nichtexsudative (trockene) AMD ist durch eine flächige Zerstörung der RPE-Zellen gekennzeichnet, die von einer Atrophie der benachbarten Fotorezeptoren begleitet wird. Durch den Zelluntergang zeigen sich zentrale, depigmentierte Areale. Die Prävalenz der Erkrankung steigt, wie oben bereits erläutert, mit zunehmendem Alter an. Das Risiko, innerhalb von zehn Jahren an der trockenen AMD zu erkranken, liegt in der Altersgruppe der 55- bis 64-jährigen bei 0,04% und zeigte in der Altersgruppe der mindestens 85-jährigen einen Anstieg auf 4,2% [96].

Prinzipiell handelt es sich um den gleichen Pathomechanismus wie bei der ARM. Im Anschluss an das Auftreten der Drusen kann der Krankheitsverlauf sowohl in Richtung der nicht exsudativen, als auch in Richtung der exsudativen AMD verlaufen, wobei das nichtexsudative Spätstadium weitaus häufiger ist. Die Ursache für das Auftreten einer bestimmten Spätform ist noch nicht hinreichend bekannt. Die funktionelle Einheit aus Fotorezeptor, RPE, Bruch-Membran und Choriokapillaris ist irreversibel gestört und endet in einem zunehmenden Visusverlust. Zudem werden seitens des Betroffenen zunehmend Metamorphopsien (verzerrte Wahrnehmung von Objekten) und Abdunklungen im Gesichtsfeld registriert [39, 110].

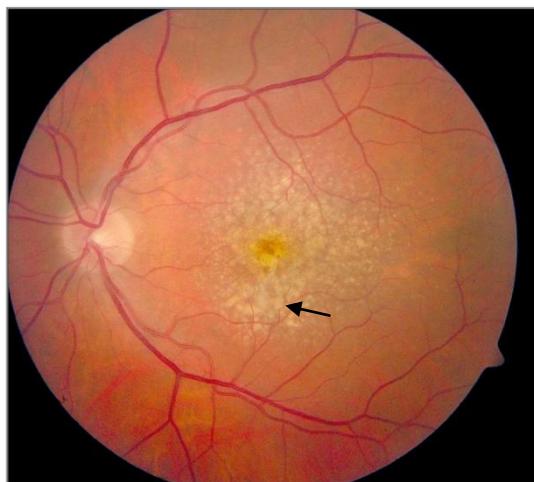


Abb. 1-10 linker Augenhintergrund: Makula mit Drusen (→)



Abb. 1-11 rechter Augenhintergrund: AMD mit CNV und subretinaler Blutung (→)

Bei der **exsudativen (feuchten) AMD** treten vermehrt Gefäßproliferationen auf, die eine Flüssigkeitseinlagerung zwischen Neuroretina und RPE oder zwischen RPE und Choriokapillaris verursachen. Diese Form der pathologischen Gefäßeinsprossung aus der Choroidea bezeichnet man als **choroidale Neovaskularisation (CNV)**. Nach Smith steigt auch hier die Prävalenz von 0,2% bei den 55- bis 64-jährigen, auf bis zu 11% bei der Altersgruppe der über 85-jährigen an [96].

Neovaskularisationen können zu umschriebenen Abhebungen des RPE von der Bruch-Membran führen, die man als **fibrovaskuläre RPE-Abhebung** bezeichnet. Davon abzugrenzen ist die **seröse RPE-Abhebung**. Sie tritt ebenfalls bei der feuchten AMD auf, entsteht jedoch nicht durch choroidale Gefäßeinsprossungen. Die im Krankheitsverlauf durch Drusen entstandene Diffusionsbarriere schränkt den Flüssigkeitstransport zur Choroidea stark ein und kann in einer umschriebenen, von Neovaskularisationen unabhängigen, Abhebung der Retina resultieren [51, 109].

1.4.5 Choroidale Neovaskularisation

Zwar ist die AMD die häufigste Ursache, jedoch können auch andere Erkrankungen die Entstehung einer choroidalen Neovaskularisation (CNV) maßgeblich beeinflussen. Hier wären besonders die Myopie, Traumata oder entzündliche Erkrankungen der Choroidea

zu nennen, deren Gemeinsamkeit in der Strukturveränderung der Bruch-Membran liegt [25]. Durch altersbedingte Ablagerungen entsteht eine zunehmende Verdickung und Versteifung der Bruch-Membran sowie der benachbarten Gewebestrukturen. Daraus resultiert ein hypoxisches Milieu [109].

Unter physiologischen Bedingungen herrscht ein Gleichgewicht zwischen den Hauptvertretern der proangiogenen (VEGF, Vascular Endothelial Growth Factor) und antiangiogenen (PEDF, Pigment Epithelium Derived Growth Factor) Wachstumsfaktoren. Durch eine ischämische Situation verschiebt sich dieses Gleichgewicht in Richtung der VEGF, welche die Ausbildung neuer Gefäße aus der Choroidea triggern. Sie wachsen durch die Bruch-Membran in den subretinalen Raum und versuchen die Minderversorgung der Retina auszugleichen. Die pathologische Anatomie und Funktion der Gefäße führt jedoch zu Komplikationen: Durch die insuffiziente Gefäßwand der Gefäßproliferationen entstehen Leckagen mit zunehmenden Blut- und Lipidablagerungen im subretinalen Raum, was sich unbehandelt konsekutiv als Makulaödem, RPE-Abhebung und im Endstadium als disciforme Narbe darstellt [25, 109].

VEGF ist nicht allein verantwortlich für Neovaskularisation. Metalloproteinasen (MMP-2, MMP-9 und Matrix-Metalloproteinasen) bauen die extrazelluläre Matrix ab, sodass ein Raum für Gefäßproliferation geschaffen wird. Weitere Wachstumsfaktoren wie FGF 2 (Basic Fibroblast Growth Factor), TGF β (Transforming Growth Factor β) und TNF α (Tumor Necrosis Factor α) spielen vermutlich auch eine Rolle [109]. Obwohl die Pathogenese noch nicht vollständig bekannt ist, kann VEGF als einer der wichtigsten Faktoren zur Entstehung choroidaler Neovaskularisationen angesehen werden. Diese Tatsache ist die Grundlage der Entwicklung pharmakotherapeutischer Strategien zur Bekämpfung bestehender oder sich bildender Neovaskularisationen [79, 109].

Potentiell sind Makulaödeme reversibel. Besteht die Flüssigkeitsakkumulation jedoch länger, kommt es zur Zerstörung des RPE und der Fotorezeptoren. Im Endstadium entsteht ein dauerhafter Schaden, wenn zusätzlich vorliegende Blutungen in Narbengewebe übergehen, die sogenannte Junius-Kuhnt-Makulopathie, und es resultiert ein permanenter Sehverlust [39, 65, 109].

Die Diagnose des CNV-Typs und des Charakters exsudativer Veränderungen kann durch die Fluoreszenzangiographie gestellt werden. Unterschieden werden die klassische und die okkulte CNV sowie fibrovaskuläre RPE-Abhebungen. Die klassische CNV ist dadurch gekennzeichnet, dass sich die Gefäßproliferationen größtenteils zwischen dem RPE und dem neurosensorischen Teil der Retina befinden. Bei der okkulten CNV breiten sich die Gefäße unterhalb des RPE aus, sodass die Exsudation im Gegensatz zur klassischen CNV durch das RPE überlagert wird und so in der Frühphase nur schlecht fluoreszenz-angiographisch dargestellt werden kann [70].

Es können auch Mischformen auftreten. Die fibrovaskuläre Pigmentepithelabhebung wird zu der okkulten CNV gezählt. Hierbei kommt es durch Akkumulation von Flüssigkeit unterhalb des RPE zu einer kuppelartigen Ablösung des RPE [109].

Eine wichtige Zusatzdiagnostik zur Angiographie stellt das OCT dar. Hierüber kann sowohl die ödembedingte Netzhautdickenzunahme als auch die Ausprägung der Pigmentepithelabhebung beurteilt werden [109].

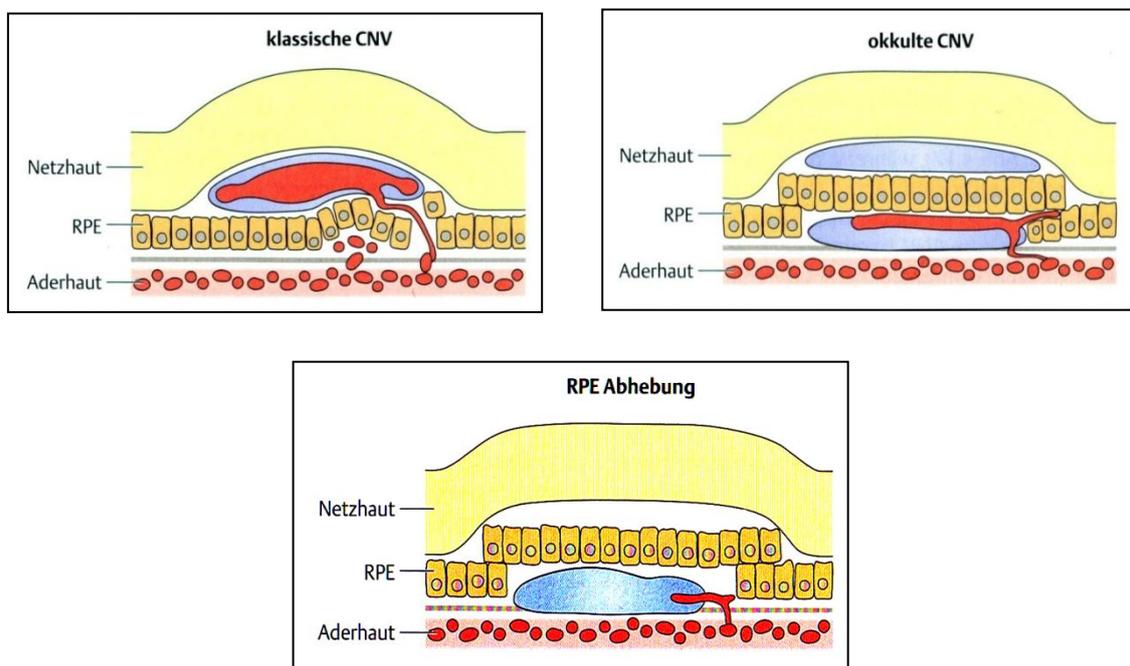


Abb. 1-12 Schematische Darstellung einer klassischen (oben links) und einer okkulten (oben rechts) choroidalen Neovaskularisation sowie einer Abhebung des retinalen Pigmentepithels (unten)

Allen beschriebenen Erkrankungen sind folgende **pathogenetische Faktoren** gemein [102]:

- erhöhte Proliferation von Gefäßendothelzellen
- Dysfunktion der Blut-Retina-Schranke, die zu exsudativen Prozessen mit Gefäßleckage und Flüssigkeitsansammlung in der Retina führt
- lokale Entzündungsreaktion (Wachstumsfaktoren, Entzündungsmediatoren, Immunzellen)

1.5 Pharmakotherapie durch intravitreale Injektion

Durch die Entwicklung neuer retinaler Behandlungsstrategien hat die Pharmakotherapie in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen. Neben der Laserkoagulation und der Photodynamischen Therapie nimmt die intravitreale Injektion von Medikamenten einen immer größeren Stellenwert in der heutigen Behandlung exsudativer Retinopathien ein [10].

1.5.1 VEGF-Inhibitoren

Einen wesentlichen Ansatz in der Therapie von exsudativen Makulopathien stellen die VEGF-Inhibitoren dar. Der *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) ist ein Wachstumsfaktor, der die Angiogenese fördert. Unter Angiogenese versteht man die Aussprossung neuer Kapillaren aus bereits bestehenden Gefäßen. Sofern die stimulierenden und inhibierenden Signale im Gleichgewicht stehen, findet eine physiologische Angiogenese statt, z.B. bei der Wundheilung. Kommt es jedoch zum Überwiegen proangiogenetischer Faktoren, sind pathologische Gefäßausprossungen die Folge [43]. Als Hauptstimulus hierfür gilt ein erniedrigter Sauerstoff-Partialdruck, der die Stabilisierung von Hypoxy-Inducible-Factors (HIFs) beeinflusst, die wiederum spezifisch an die Promotor-Region des VEGF Gens binden [84]. Daraus resultiert eine vermehrte Ausschüttung von VEGF, einem der wichtigsten angiogenetischen Wachstumsfaktoren [94].

Zu den VEGF's gehören VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E und der Placental Growth Factor (PlGF). Alle genannten Faktoren binden, wenngleich mit unterschiedlicher Affinität, an Tyrosinkinase-Rezeptoren auf den Endothelzellen der Gefäße. Die anschließend ausgelöste Signalkaskade endet in der Induktion der Angiogenese und Erhöhung der Gefäßpermeabilität, die sich klinisch dann am hinteren Pol als choroidale Neovaskularisation mit Ödembildung manifestiert [43]. Den oben beschriebenen Erkrankungen ist eine erhöhte Ausschüttung von VEGF gemein, was generell auch zur Ausbildung eines Makulaödems führt.

Das Konzept der Anti-VEGF-Therapie setzt an diesem Punkt der Pathogenese an. Ziel ist es, in die beschriebene pathologische Signalkaskade einzugreifen und diese zu inhibieren, was durch die therapeutische Verwendung von Bevacizumab, Ranibizumab, Pegaptanib und Steroiden versucht wird [109].

Bevacizumab (Avastin®, Genentech/Roche)

Bei Bevacizumab handelt es sich um einen vollständigen, humanisierten, monoklonalen Antikörper mit einem Molekulargewicht von 148 kDa. Er bindet unselektiv alle Isoformen von VEGF-A und führt so zur Regression bereits bestehender, unreifer Gefäßproliferationen und verhindert die Bildung neuer Gefäße [28, 74].

Ursprünglich wurde Bevacizumab zur Behandlung von metastasierten kolorektalen Karzinomen entwickelt, wird aber nun auch zunehmend auf seine Wirkung bei exsudativen Makulopathien erforscht. Aktuell ist das Medikament noch nicht für Indikationen am Auge zugelassen, wird jedoch „off-label“ angewendet. Injiziert wird die unverdünnte Stammlösung (25 mg/ml). Mögliche Vorteile in der Behandlung mit Bevacizumab könnten in der längeren Halbwertszeit liegen, was Behandlungsintervalle von bis zu sechs Wochen ermöglichen und im Vergleich mit anderen VEGF-Inhibitoren weniger häufige Reinjektionen bedeuten würde [28, 62, 74].

Ranibizumab (Lucentis®, Genentech/Novartis)

Ranibizumab ist ein humanisiertes, rekombinantes Antikörperfragment (Fab-Fragment), das entsprechend der Wirkungsweise von Bevacizumab alle Isoformen von VEGF-A bindet und inaktiviert. Mit einem Molekulargewicht von 48 kDa ist es um ein vielfaches kleiner als Bevacizumab und zeigt eine bessere Netzhautpenetration. Es wurde speziell für die Therapie der feuchten altersabhängigen Makuladegeneration entwickelt und 2007 mit einer Dosierung von 0,5 mg pro Injektion zugelassen. In allen bisher veröffentlichten Studien konnte unter der Therapie mit Ranibizumab mehrheitlich ein Visus-Erhalt oder -Gewinn nachgewiesen werden. In der Fachinformation der europäischen Zulassung wird eine dreimalige initiale Aufsättigung empfohlen mit anschließender individueller und visusabhängiger Fortführung der Therapie [28, 62, 74].

Pegaptanib (Macugen®, OSI Eyetech Pharmaceuticals/Pfizer)

Der VEGF-Inhibitor Pegaptanib bezeichnet ein pegyliertes Aptamer. Dabei handelt es sich um einen chemisch synthetisierten, kurzen Nukleinsäurestrang. Im Unterschied zu den zuvor beschriebenen Pharmaka reagiert Pegaptanib nicht auf alle VEGF-A Isoformen, sondern bindet selektiv und mit hoher Affinität an VEGF-A. An beiden Enden befinden sich jeweils zwei Polyethylenglykol-Moleküle, die vor allem für die Stabilität des Oligonukleotids von Bedeutung sind [69].

Zur Behandlung der feuchten AMD ist Pegaptanib seit 2006 in der Dosierung von 0,3 mg pro Injektion zugelassen. Die Zulassungsstudie (VISION-Studie) weist eine eindeutige Wirksamkeit für die neovaskuläre AMD nach. Bei einer Dosis von 0,3 mg konnte bei 50% der Patienten im ersten Jahr ein Sehschärfenabfall verhindert werden und über zwei Jahre eine deutliche Stabilisierung erfolgen [36].

Der Vorteil der selektiven Inhibition von VEGF soll in der wesentlich geringeren Beeinflussung der physiologischen Gefäße bzw. VEGF-abhängigen Prozesse liegen, wovon man sich langfristig ein geringeres Risikoprofil verspricht [42].

1.5.2 Kortisonpräparate

Neben VEGF- Inhibitoren werden auch Kortikosteroide zur Behandlung neovaskulärer oder ödematöser Erkrankungsbilder eingesetzt [5]. Zusätzlich zu ihrer antiinflammatorischen Wirkung zeigen Kortikosteroide auch einen Gefäßwandstabilisierenden Effekt und können außerdem zu einer Reduktion der Gefäßproliferation beitragen [102].

Triamcinolon

Vorreiter wie Tano und Machemer zeigten in ersten Versuchen intravitrealer Injektion von Dexamethason zwar hohe Wirkstoffkonzentrationen im Glaskörperraum, aber auch eine kurze Halbwertszeit von nur wenigen Stunden [73].

Eine Methode, die Wirkdauer zu verlängern, ist die Injektion von kristallinem Triamcinolon. Das heute verwendete lipophile Triamcinolonacetamid (9α -fluoro-16 α -hydroxy-prednisolon) ist ein Kortikosteroid in kristalliner Suspension. In der Regel werden Dosen von 4 bis 25 mg verwendet [58, 62]. Der hohe Depoteffekt ergibt sich aus dem günstigen, niedrigen Löslichkeitsgleichgewicht, was zu einer intravitrealen Wirkdauer des Pharmakons von bis zu sieben bis neun Monaten führt [63], und häufige Reinjektionen vermeidet.

Intravitreal verabreichtes Triamcinolon hat bei Makulaödemem zu Visusverbesserungen geführt [62]. Trotz seiner in unterschiedlicher Ausprägung vorhandenen antiinflammatorischen, antiödematösen, antiproliferativen und antiangiogenen Wirkung zeigt es in der Behandlung neovaskulärer AMD als alleinige Therapie wenig oder nur geringe Wirkung [33, 102]. Neuere Studienergebnissen lassen vermuten, dass Bevacizumab effektiver ist [7, 60, 97].

1.5.3 Darreichungsform

Bei der mittlerweile häufig durchgeführten intravitrealen Therapie makulärer Erkrankungen werden pharmakologisch wirksame Substanzen, in aller Regel anti-VEGF-Präparate oder Steroide, per Injektionskanüle in einem Abstand von 3,5 mm zum Hornhaut-Limbusbereich, also über die Pars plana, intravitreal eingeführt. Ziel ist es, das Risiko einer Verletzung der Netzhaut oder der Linse zu minimieren [56, 74].

Das Medikament reichert sich in hoher lokaler Konzentration im Glaskörper an und erreicht von dort die Netzhaut, was systemische Nebenwirkungen reduziert. Um ihre Wirkung in den inneren Netzhautschichten oder im Bereich der Aderhaut entfalten zu können, müssen die therapeutischen Substanzen zunächst aus dem Glaskörper die Membrana limitans interna und die neurosensorische Netzhaut sowie das RPE und die Bruch-Membran durchqueren [74].

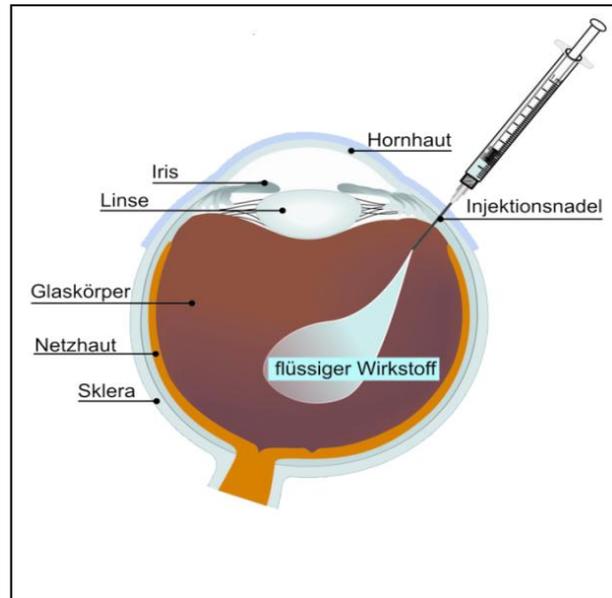


Abb. 1-13 Vereinfachte Skizze zur intravitrealen Injektion

Das Antikörperfragment Ranibizumab (48 kDa, Handelsname Lucentis®) zeigt durch seine geringe Größe eine ausreichende Netzhautpenetration [77]. Von dem monoklonalen IgG-Antikörper Bevacizumab (148 kDa, Handelsname Avastin®) hat man dies zunächst nicht angenommen. Durch seine Größe hat man eine nur in ungenügender Konzentration stattfindende Diffusion durch die Netzhaut erwartet. Jedoch konnte diese Vermutung in Studien widerlegt werden [48, 74].

Insbesondere kristalline Medikamentenformen wie das Triamcinolon-Acetonid besitzen eine verhältnismäßig lange Wirkdauer. Die Kristalle lösen sich nur langsam, sodass Triamcinolon eine intravitreale Wirkdauer von sieben bis neun Monaten zeigen kann [63]. Bevacizumab und Ranibizumab zeigen mit 4,32 Tagen [9] und 2,9 Tagen [32] jedoch nur eine relativ geringe Halbwertszeit, weshalb häufigere Injektionen notwendig sind, um die therapeutische Wirkung über einen längeren Zeitraum aufrecht zu erhalten. Obwohl diese Applikationsform als "minimalinvasiv" gilt, ist sie nicht frei von Risiken. Bei jeder Injektion bestehen Gefahren. Hier sind besonders zu erwähnen: Endophthalmitis, Ablatio retinae, Uveitis, Augeninnendruckanstieg, Linsenverletzungen [74, 88].

1.6 Zielsetzung

Die intravitreale Injektion von Anti-VEGF-Präparaten bei der altersabhängigen Makuladegeneration mit choroidaler Neovaskularisation wurde in Deutschland noch nicht in den EBM (Einheitlicher Bewertungsmaßstab; Vergütungssystem der gesetzlichen Krankenkassen für ambulante Versorgungen) aufgenommen und ist somit nicht regulär ambulant vertragsärztlich abrechenbar. Laut SGB V liegt aufgrund der nachgewiesenen Wirksamkeit von Ranibizumab und Pegaptanib in diesem Fall ein „Systemversagen“ vor: Dem Patienten wird eine ihn vor gesundheitlichen Schäden bewahrende Therapie vorenthalten, auf die er ein gesetzlich definiertes Recht besitzt. Aufgrund der nachgewiesenen therapeutischen Wirkung der VEGF-Inhibitoren werden die Kosten von den Kassen zwar erstattet, aber in aller Regel erst nach individuellen Kostenübernahmeanträgen [3] oder zum Teil auch im Rahmen individueller, mit den ausführenden Ärzten vereinbarter Verträge, die zeitintensiv verlaufen. Die Leistung, welche mittels intravitrealer Anti-VEGF-Präparate und Injektionen erbracht werden soll, ist durch Verträge zwischen Leistungsbringern, kassenärztlichen Vereinigungen und Krankenkassen geregelt. In diesen wurde festgelegt, dass nur Patienten, die eine choroidale Neovaskularisation bei AMD und einen Visus $\geq 0,05$ aufweisen, Anspruch auf Kostenerstattung haben. Patienten mit einem Visus $< 0,05$ müssen dementsprechend die Therapie selbst finanzieren und stehen vor der Entscheidung, bei finanziellem Unvermögen ggf. zu erblinden. Therapeutisch ist es bisher schwer einzuschätzen, inwiefern eine ebensolche Therapie bei Patienten mit einem Visus $< 0,05$ funktionell erfolgreich verlaufen wird, da in diesem Zustand die retinalen Sinneszellen bereits irreversibel zerstört sein können.

In der vorliegenden Arbeit werden die Therapieverläufe von Patienten mit einem Visus von 0,05 und schlechter analysiert, wobei der Schwerpunkt auf einem Visus $< 0,05$ liegt. Desweiteren wird untersucht, ob anhand der veränderten Netzhautdicken eine Schlussfolgerung auf den postoperativen Visus möglich ist. Die Arbeitsergebnisse sollen also bei der klinischen Entscheidung helfen, ob und ggf. wann es Sinn macht, Patienten, die an einer Makulopathie leiden und einen Visus von 0,05 oder schlechter aufweisen, eine intravitreale Injektion zu empfehlen.

2. Material und Methodik

2.1 Patientenselektion

Im Zeitraum von Juni 2004 bis Juni 2009 wurden in der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde des Universitätsklinikums Münster insgesamt $n = 806$ Patienten mit einer Injektion von Medikamenten in den hinteren Augenabschnitt therapiert. Eine Zusammenstellung der Patientendaten wurde von einem Sachbearbeiter aus dem Medizincontrolling/Medizinmanagement des UKM erstellt. Dabei wurde mit Hilfe von Microsoft Access 2007 die PDM-Datenbank (Daten aus Orbis-System/OP) nach dem OPS-Code 5-156.9 („Injektion von Medikamenten in den hinteren Augenabschnitt“) abgefragt. Die gewonnenen Informationen beinhalten den Namen und die Geburtsdaten der therapierten Patienten. Diese wurden tabellarisch geordnet nach Geburtstag, -monat und -jahr in Microsoft Excel dargestellt.

2.2 Datenerhebung

Alle Akten wurden gezielt auf zuvor festgelegte Parameter durchgesehen. Patienten, welche die Einschlusskriterien nicht erfüllten oder aufgrund von Ausschlusskriterien nicht an der Studie teilnehmen konnten, wurden aussortiert. Von 806 therapierten Patienten konnten 171 Patienten eingeschlossen werden. Vier Patienten wurden mit jeweils zwei Augen berücksichtigt. Im Rahmen der Arbeit werden diese als eigenständige Fälle betrachtet.

2.2.1 Parameter der Datenerhebung

Es erfolgte eine standardisierte Erhebung folgender Parameter:

- Alter (zum Zeitpunkt der Injektion) und Geschlecht
- Ophthalmologische Diagnose
- Lokalisation des betroffenen Auges (rechtes Auge, linkes Auge)
- Visus prä-operativ
 - Bei einmaliger Injektion: Visus am Tag der Injektion
 - Bei mehrmaliger Injektion: Visus am Tag der ersten Injektion, sowie vor jeder weiteren Injektion
- Visus post-operativ (1/2/3 Monate nach der letzten Injektion)
- Anzahl der Injektionen
- Therapeutikum
 - Bevacizumab (50 μ l \triangleq 1,25 mg)
 - Ranibizumab (50 μ l \triangleq 0,5 mg)
 - Triamcinolon (50 μ l \cong 2.5 mg; Schwankungen aufgrund der Aufbereitungsform von Triamcinolon möglich)
 - Kombinationen (je 50 μ l der Einzelwirkstoffe)

Sofern aktenkundig, wurden auch die folgenden Parameter notiert:

- Beschwerdedauer vor der ersten Injektion
- Subjektives Empfinden nach Injektion (mögliche Angaben: Verbesserung, Verschlechterung, unverändert)

2.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Für die Studienpopulation geeignete Patienten mussten folgende **Einschlusskriterien** erfüllen:

Der prä-operative Visus musste $\leq 0,05$ sein. Sind Sehschärfen nur „exzentrisch“ angegeben worden, konnte dieser Patient nicht in die Auswertung mit einbezogen werden. Bei Visusangaben, die zwischen zwei Werten lagen (z.B. 0,05-0,1), wurde der schlechtere Wert aufgenommen.

Der Patient musste eine der folgenden Makulopathien aufweisen: Uveitis, diabetische Makulopathie, altersabhängige Makuladegeneration, choroidale Neovaskularisation oder Zentralvenen- bzw. Venenastverschluss. Sofern aus der Dokumentation erkennbar, wurde bei der Diagnose „choroidale Neovaskularisation“ auch notiert, ob sich diese im Krankheitsbild klassisch, minimal oder mehrheitlich klassisch, okkult oder mehrheitlich okkult darstellte.

Die Therapie musste mit Bevacizumab, Ranibizumab oder Triamcinolon durchgeführt worden sein. Folgende Therapieschemata wurden erhoben:

- Bevacizumab bzw. Ranibizumab einmalig oder mehrmals bis zu einer maximalen Therapiedauer von drei Monaten
- Bevacizumab bzw. Ranibizumab kombiniert mit Triamcinolon einmalig oder mehrmals bis zu einer maximalen Therapiedauer von drei Monaten
- Triamcinolon einmalig oder mehrmals bis zu einer maximalen Therapiedauer von drei Monaten

Der Beobachtungszeitraum nach erfolgter Therapie erstreckte sich über drei Monate (max. 110 Tage) nach der letzten Injektion. Patienten ohne Nachkontrollen in diesem Zeitraum wurden nicht eingeschlossen.

Wenn Patienten mehrere Injektionsserien bekamen, musste ein definierter Abstand zwischen den einzelnen Therapieschemata eingehalten werden. Daraus ergeben sich folgende **Ausschlusskriterien**:

Bei Therapiewechsel nach Triamcinolon musste aufgrund seiner potentiellen Wirkdauer eine Wartezeit von mindestens einem Jahr nach Injektion eingehalten werden, bevor ein

neues Therapieschema in die Studie eingeschlossen werden konnte. Bei Bevacizumab und Ranibizumab betrug diese Wartezeit sechs Monate.

2.3 Datenanalyse

2.3.1 Einteilung der Studienpopulation

Alle Daten wurden in einer MS Excel 2007 Tabelle gesammelt und nach den verschiedenen Erkrankungsformen in Gruppen unterteilt. Dabei konnten folgende **Untergruppen** gebildet werden:

AMD	<i>(n = 93)</i>
• CNV	<i>(n = 49)</i>
➤ klassisch	
➤ mehrheitlich / minimal klassisch	
➤ okkult	
➤ mehrheitlich okkult	
• Makulaödem	
• Narbe/Junius-Kuhnt-Makulopathie	
• Makulablutung	
• PE-Abhebung	
• AMD ohne weitere Klassifikation	
Diabetische Retinopathie	<i>(n = 24)</i>
Zentralvenenverschluss	<i>(n = 39)</i>
Venenastverschluss	<i>(n = 10)</i>
Uveitis	<i>(n = 5)</i>

Innerhalb der Gruppen wurden die Daten nach der Injektionshäufigkeit (1-3 Injektionen) sowie nach dem Therapeutikum sortiert. Die Analyse der Informationen erfolgte hinsichtlich des Alters, des Geschlechts, der Injektionshäufigkeit, der Pharmakaverteilung und des daraus resultierenden Therapieerfolges. Die Ergebnisse wurden mithilfe von MS Excel 2007 graphisch-deskriptiv dargestellt. Beim Alter sowie der Anzahl der Tage von der Injektion bis zur Kontrolle erfolgte die Bestimmung des Mittel- bzw. Medianwertes.

2.3.2 Auswertung und Darstellung der Visusveränderungen

Der Übersichtlichkeit halber wurden die Visusangaben (LSW, FZ, HBW, 1-Meter-Visus, 5-Meter-Visus) abstrahiert und einer Zahl von

1 bis 22 zugeordnet, anhand dieser die Therapieverläufe in Punktwolken dargestellt werden. Die in den Graphiken eingefügte Diagonale dient der Interpretation: Punkte über oder unter der Diagonalen bedeuten eine Verbesserung bzw. Verschlechterung des Visus im Therapieverlauf, Werte auf der Diagonalen eine unveränderte Situation. In der Datenerhebung wurden auch Patienten mit Visus 0,05 berücksichtigt. Um das Augenmerk aber besonders auf die Patienten mit Visus $< 0,05$ zu lenken, sind gestrichelte Hilfslinien an der Grenze zwischen $1/7,5$ ($\hat{10}$) und $0,05$ ($\hat{11}$) eingefügt.

Visus	Wert
Nulla Lux	0
LSW	1
HBW	2
FZ	3
1/50	4
1/35	5
1/25	6
1/20	7
1/15	8
1/10	9
1/7,5	10
0,05	11
0,1	12
0,16	13
0,2	14
0,3	15
0,4	16
0,5	17
0,6	18
0,7	19
0,8	20
0,9	21
1	22

Für die Auswertung wurde immer der Visus gewählt, der am spätesten Kontrolltermin (max. 3 Monate/110 Tage) erhoben wurde. Zur zeitlichen Orientierung wird die Anzahl der Tage bis zur Kontrolle im Mittelwert angegeben.

Therapieverläufe von Patientenkollektiven mit weniger als zehn Probanden werden im Anhang dargestellt.

2.4 OCT - Auswertung

In der Fotoabteilung der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde des UKM wird der Stratus OCT3 (Carl Zeiss Meditec Inc., Software Version 4.0) zur Herstellung und Speicherung der Tomographien verwendet. Das Gerät fertigt Querschnittsbilder der Retina und deren Schichtung mit einer axialen Auflösung $\leq 10 \mu\text{m}$ an.

Maßgebend ist hierbei das Funktionsprinzip der Interferometrie: Es ist dem des Ultraschalls sehr ähnlich, benutzt statt Schall aber Licht. Das Gerät besitzt ein Interferometer, das intraretinale anatomische Strukturen durch Registrierung des in den Mikrostrukturen der Retina reflektierten Lichts auflöst.

Mittels einer im Gerät eingebauten Superlumineszenzdiode wird ein breitbandiger Lichtstrahl (820 nm) auf die Retina projiziert. Seine Reflektionszeit wird im Anschluss gemessen und mit der Laufzeit reflektierten Lichts verglichen, das aus dem selben Lichtstrahl generiert, aber an einem Referenzspiegel bei bekannten Entfernungen gespiegelt wird. Entsprechend dem Netzhautaufbau entstehen unterschiedliche Lichtreflektionszeiten. Führt das Interferometer die reflektierten Lichtimpulse der Retina und des Referenzspiegels zusammen, tritt das Phänomen der Interferenz auf (Überlagerung von zwei oder mehr Wellen; hier: Lichtwellen), das erkannt und gemessen wird.

Die Tomogramme beim Stratus OCT sind zweidimensional und mehrfarbig, wobei unterschiedliche Farben im Normalfall unterschiedlichen Netzhautlagen zugeordnet werden können. Beispielsweise ist der präretinale Glaskörper oder fehlendes Netzhautparenchym blau codiert, wohingegen die innere Schicht der Netzhaut grün abgebildet wird.

Die Tomogramme der datenmäßig analysierten Patienten wurden im Computerprogramm des OCT aufgerufen und ausgewertet, sofern diese zeitgleich mit den zuvor aufgenommenen Sehschärfen angefertigt wurden. Lag kein präoperatives OCT zeitgleich zum Tag der ersten Injektion vor, so wurden OCTs von bis zu einem Monat vor der ersten Injektion berücksichtigt, sofern innerhalb dieser vier Wochen keine Veränderung der okulären Befindlichkeit und/oder kein Therapiewechsel

stattfanden. Nach erfolgter intravitrealer Injektion oder Injektionsserie mussten OCT und Visus zeitgleich erhoben worden sein. Ansonsten wurde das OCT nicht verwertet.

In der Software waren die Daten unter dem jeweiligen Patientennamen abgespeichert. Für die Auswertung wurde der Scan im Modus „Fast macular thickness“ herangezogen. Nachdem das richtige Datum und Auge ausgewählt wurde, berechnete die Software anhand des Analyseprotokolls „Retinal Map“ (single eye) die zentrale Dicke der Makula. Im Feld „Center“ war dieser Wert (in microns/ μm) angegeben.

Sind für ein Datum und Auge mehrere Aufnahmen gespeichert worden, so wurde der eindeutig foveale oder der numerisch höchste (schlechteste) Wert für die Datenanalyse ausgewählt.

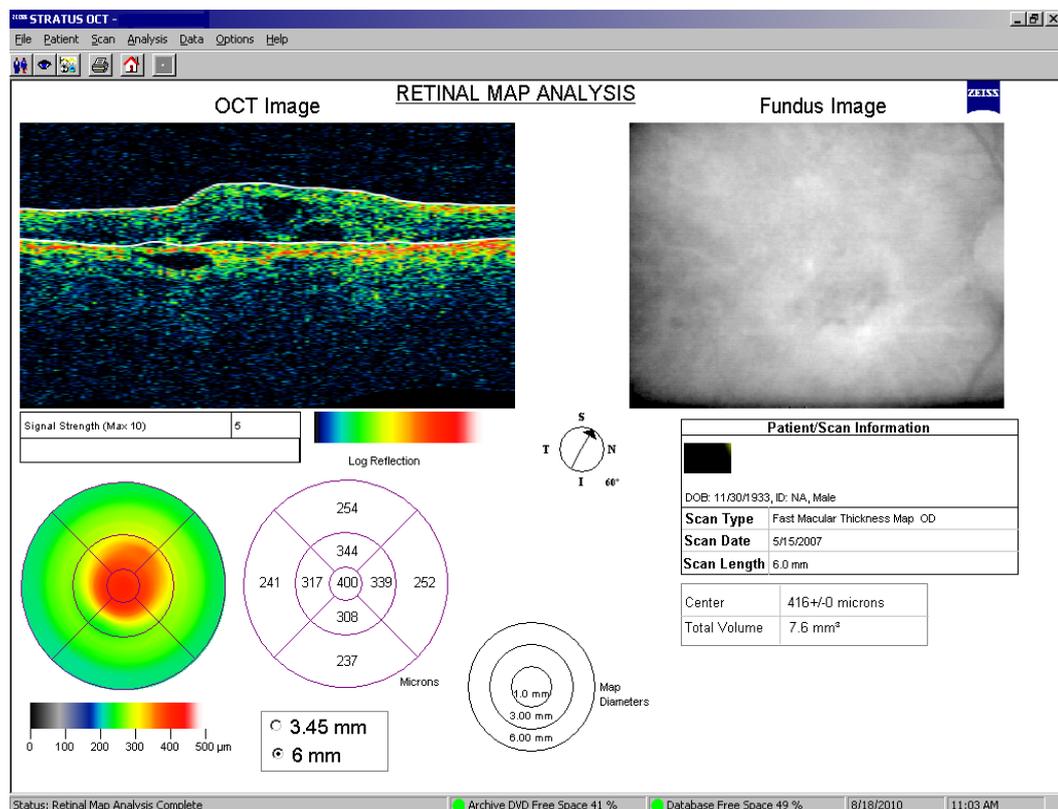


Abb. 2-1 Screen shot des Bildverarbeitungssystems Zeiss Stratus OCT zur Vermessung der Netzhautdicke (Scan Type: Fast Macular Thickness Map); links oben: graphische Darstellung der Netzhaut, rechts oben: schwarz-weiß Bild des Augenhintergrundes, links unten: Netzhautdicke in verschiedenen Netzhautbereichen, rechts unten: Scan- und Analysedaten

Im Ergebnisteil wurde dargestellt, inwieweit sich die Retinadicke nach der Therapie verändert hat und ob gegebenenfalls ein Zusammenhang mit den einzelnen Diagnosegruppen vorlag. Dabei war maßgebend, ob die Netzhautdicke abgenommen hat oder nicht. Der Grenzwert lag hier bei 40 μm . Die Reproduzierbarkeit eines OCTs variiert bei gesunden Probanden zwischen 5 - 20 μm . Diese Messungengenauigkeit steigt bei Augen mit Makulopathien durch die konsekutiv schlechtere Fixation an [47]. Da zurzeit keine Empfehlung besteht, ab wann eine Veränderung der Foveadicke von klinischer Relevanz ist, wurde ein Unterschied von $\geq 40 \mu\text{m}$ als signifikante Veränderung der Retinadicke festgelegt [86].

3. Ergebnisse

3.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Abbildung 3-1 zeigt einen deutlichen Anstieg der Patientenzahl mit zunehmendem Alter. Der Großteil der Patienten befindet sich zwischen dem 60. und dem 89. Lebensjahr.

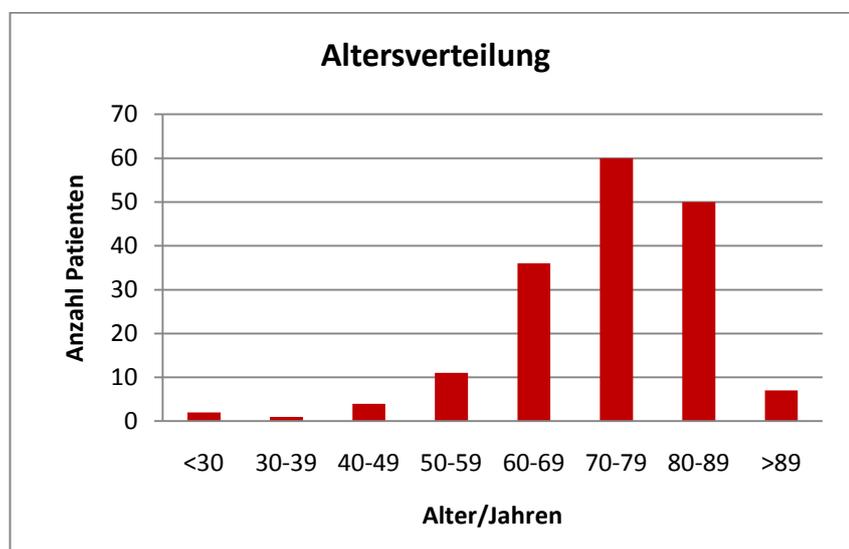


Abb. 3-1 Altersverteilung der Studienpopulation

	Altersbereich	Mittel	Median
AMD	47 - 93	78,1	79
(mit CNV)	(49 - 91)	(76,8)	(79)
DRP	32 - 82	66,5	68
ZVV	26 - 94	68,5	69
VAV	61 - 84	72,3	69
Uveitis	26 - 70	54,0	61
gesamt	26 - 94	73,2	76

Abb. 3-2 Durchschnittsalter (in Jahren)

Das Durchschnittsalter aller Patienten zum Zeitpunkt der Therapie (intravitreale Injektion) lag im Mittel bei 73,2 Jahren, im Median bei 76 Jahren. Der jüngste Patient

war 26 Jahre, der älteste 94 Jahre alt. Abbildung 3-2 stellt das Durchschnittsalter bezogen auf die einzelnen Erkrankungsbilder dar. Hervorzuheben ist das deutlich geringere Durchschnittsalter in der Gruppe der Uveitispatienten. Mit 54,0 Jahren sind diese im Durchschnitt 24,1 Jahre jünger als die AMD-Patienten, welche mit 78,1 Jahren im Mittel die älteste Gruppe darstellen.

Abbildung 3-3 zeigt die Geschlechtsverteilung der gesamten Studienpopulation.

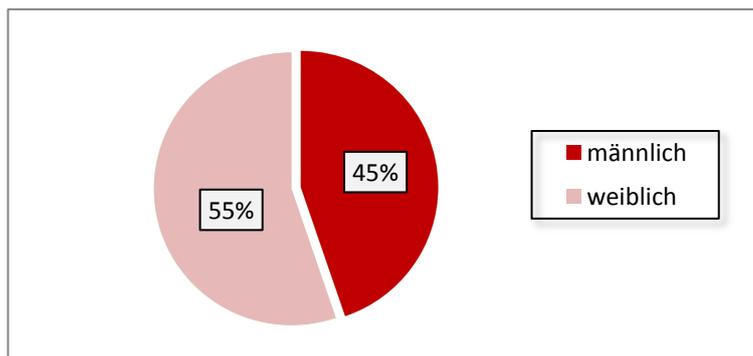


Abb. 3-3 Geschlechtsverteilung der gesamten Studienpopulation (in Prozent)

Bezogen auf die gesamte Studienpopulation zeigt sich in der Geschlechtsverteilung eine leichte weibliche Prädominanz.

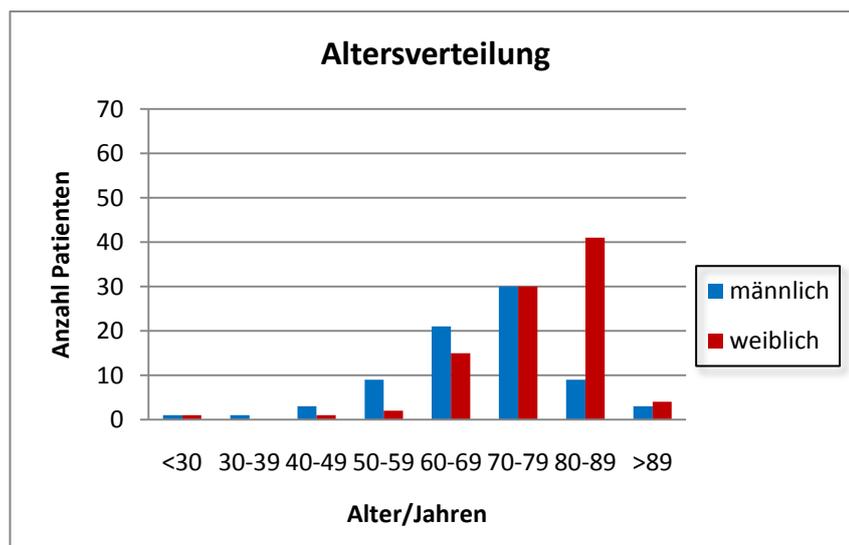


Abb. 3-4 Alters- und Geschlechtsverteilung

Bis zum 70. Lebensjahr dominiert das männliche Geschlecht, wohingegen ab dem 80. Lebensjahr deutlich häufiger Frauen therapiert wurden. Ableiten lässt sich dies aus Abbildung 3-4, welche das Alter der Studienpopulation und anteilig die Geschlechtsverteilung darstellt.

Abbildung 3-5 gibt die Geschlechtsverteilung in den einzelnen Gruppen wieder. Mit insgesamt 59 Patientinnen gegenüber 34 Patienten liegt der Schwerpunkt in der AMD-Gruppe beim weiblichen Geschlecht. Unter den Patienten mit ZVV stellt sich die Verteilung umgekehrt dar: 24 Patienten waren männlich und nur 15 weiblich.

	Patienten	weiblich	männlich
AMD	93	59	34
(mit CNV)	(49)	(30)	(19)
DRP	24	11	13
ZVV	39	15	24
VAV	10	6	4
Uveitis	5	3	2
gesamt	171	94	77

Abb. 3-5 Geschlechtsverteilung der einzelnen Erkrankungsbilder (Anzahl)

3.2 Verteilung der Erkrankungsbilder

Unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien ergab sich folgende Verteilung der Erkrankungen:

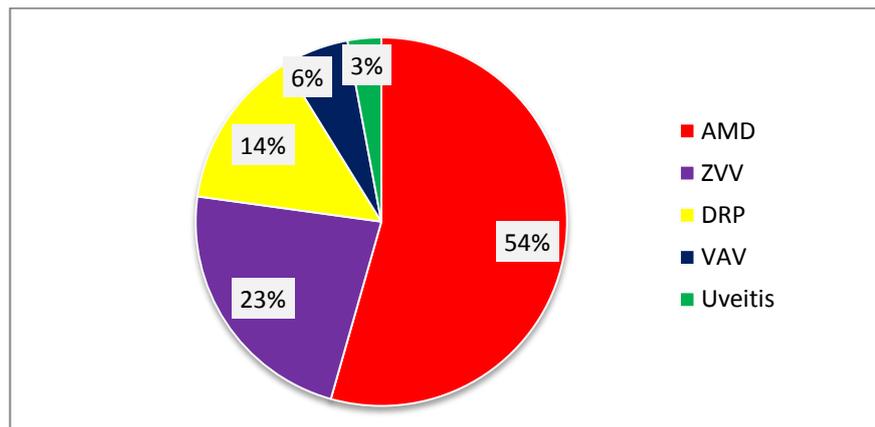


Abb. 3-6 Verteilung der Erkrankungsbilder (in Prozent)

Den prozentual größten Anteil der Studienpopulation macht mit 54% die Gruppe der AMD-Patienten aus. 23% der Studienpatienten erhielten aufgrund eines Zentralvenenverschlusses eine intravitreale Injektion. Eine diabetische Retinopathie war bei 14% Grund für die Injektion. Bei 6% war der Eingriff wegen eines Venenastverschlusses nötig, bei weiteren 3% aufgrund einer Uveitis.

3.3 Therapieverläufe bei AMD

3.3.1 Klassifikation der Studienpopulation mit AMD

Die größte Gruppe, die der AMD-Erkrankten, lässt sich durch Subdiagnosen in kleinere Untergruppen einteilen: Mit 49 Patienten zeigen über die Hälfte (53%) der AMD-Erkrankten eine choroidale Neovaskularisation. 14 AMD-Patienten leiden an einer PE-Abhebung (15%), 13 weisen ein Makulaödem auf (14%). Eine Junius-Kuhnt-Makulopathie wurde bei neun Patienten mit AMD therapiert (10%). Geringe Fallzahlen zeigen mit je vier Patienten die Gruppen mit Makulablutung (4%) und einer AMD ohne weitere Klassifikation (4%).

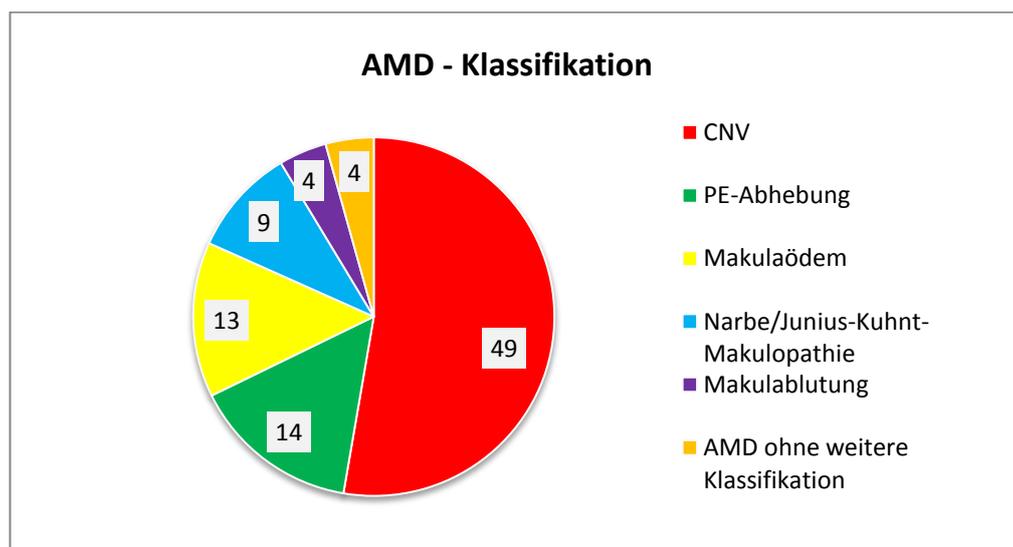


Abb. 3-7 Verteilung der AMD-Ausprägungsform (Anzahl der Patienten)

Bei den Personen mit der Diagnose „choroidale Neovaskularisation“ (CNV) lässt sich unterscheiden, ob sich diese im Krankheitsbild mehrheitlich/minimal/rein klassisch oder mehrheitlich/rein okkult darstellt. Abbildung 3-8 stellt die Anzahl der Patienten mit der jeweiligen Klassifikation des CNV-Typs dar: Der Schwerpunkt liegt bei den Patienten mit klassischer oder okkulten CNV.

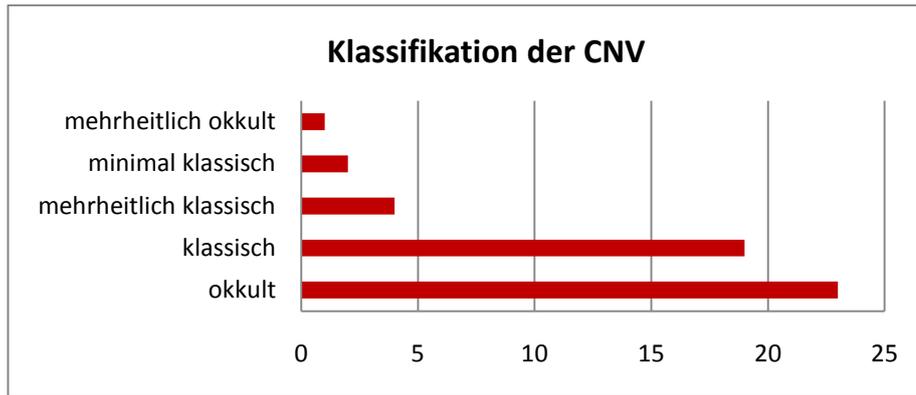


Abb. 3-8 Klassifikation der CNV-Typen (Anzahl der Patienten)

3.3.2 AMD mit CNV

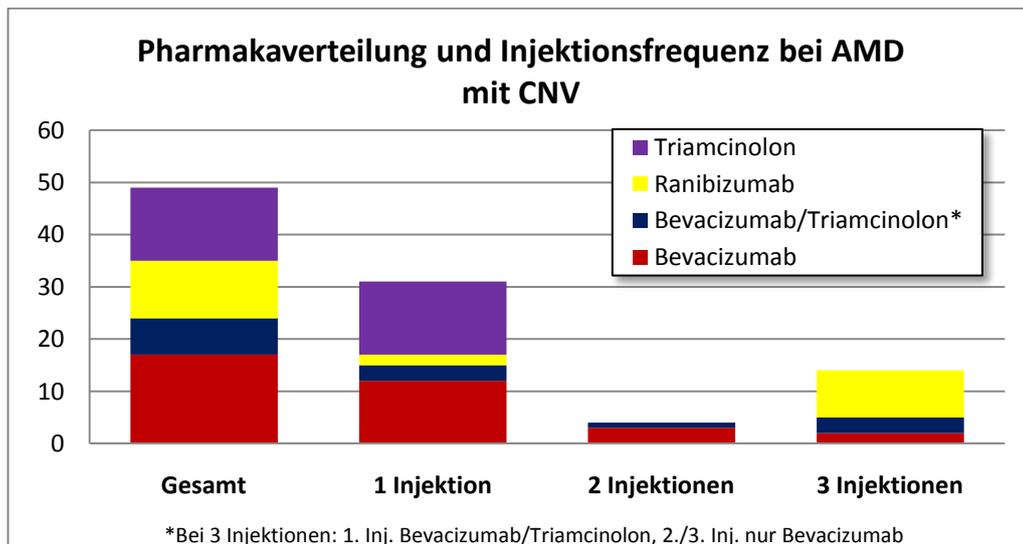


Abb. 3-9 Pharmakaverteilung und Injektionsfrequenz bei AMD mit CNV (Anzahl)

Insgesamt unterzogen sich 49 AMD-Patienten mit CNV einer intravitrealen Injektion. Aus Abbildung 3-9 geht hervor, dass häufig ($n = 31$) eine Injektion durchgeführt wurde. Dabei liegt der Schwerpunkt der verwendeten Pharmaka bei einer Injektion Bevacizumab ($n = 12$) und einer Injektion Triamcinolon ($n = 14$). Neun Patienten erhielten eine dreimalige Injektion mit Ranibizumab. Durchschnittlich fand der Kontrolltermin in dieser Gruppe nach 60 Tagen statt.

Abbildung 3-10 zeigt, dass eine einmalige Injektion von Bevacizumab bei nur drei Patienten eine Visusverbesserung hervorrief. Zwei von drei Patienten zeigten schon präoperativ einen Visus von 0,05. Bei drei Patienten blieb der Visus unverändert, bei sechs verschlechterte er sich.

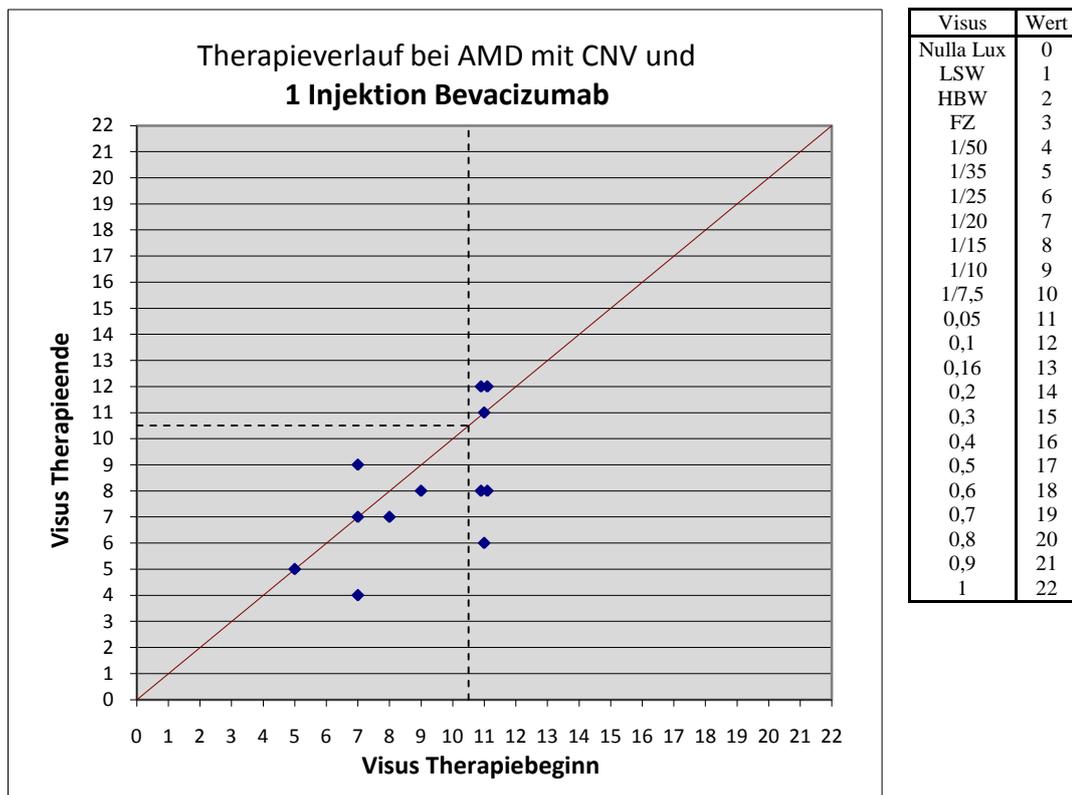


Abb. 3-10 Therapieverlauf bei AMD mit CNV (1 Injektion Bevacizumab, n=12)

Eine einmalige Injektion von Triamcinolon führte bei sieben Patienten zu einer Verbesserung der Sehschärfe. Vier von ihnen zeigten initial einen Visus schlechter als 0,05. Immerhin drei von vier erreichten einen Visus $\geq 0,05$. Eine unveränderte Situation lag bei vier Patienten vor, eine Verschlechterung bei nur drei Patienten (s. Abb. 3-11).

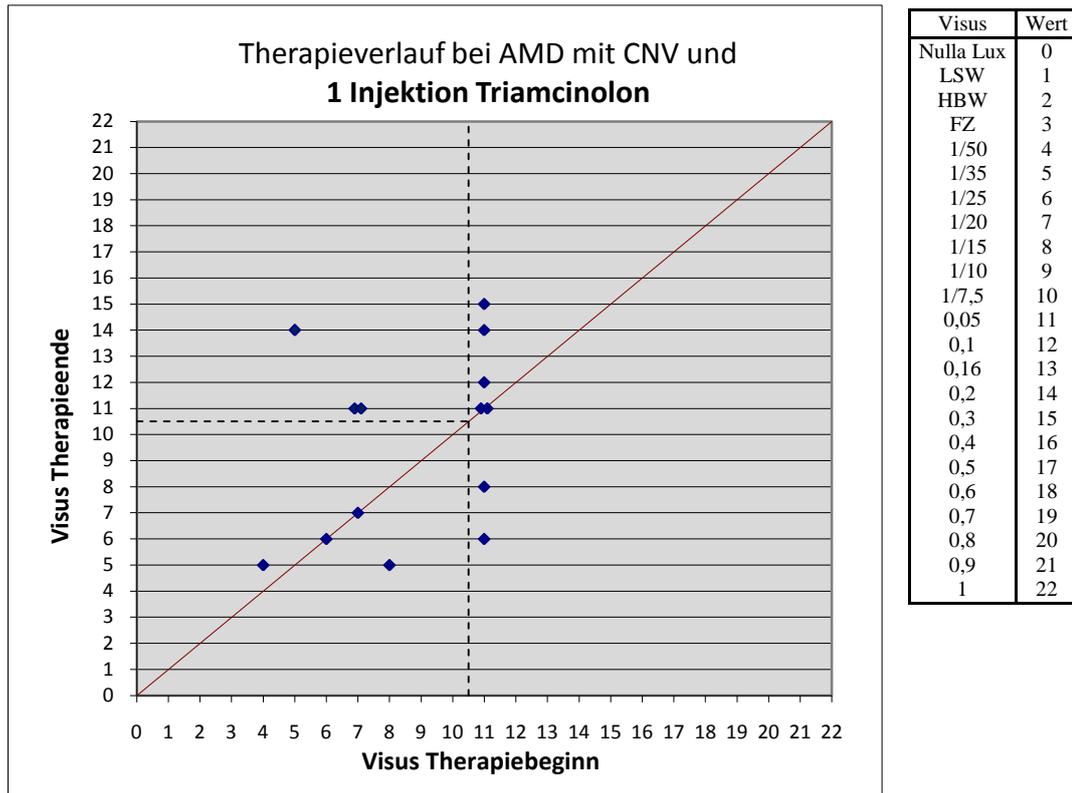


Abb. 3-11 Therapieverlauf bei AMD mit CNV (1 Injektion Triamcinolon, n=14)

3.3.2.1 klassische CNV

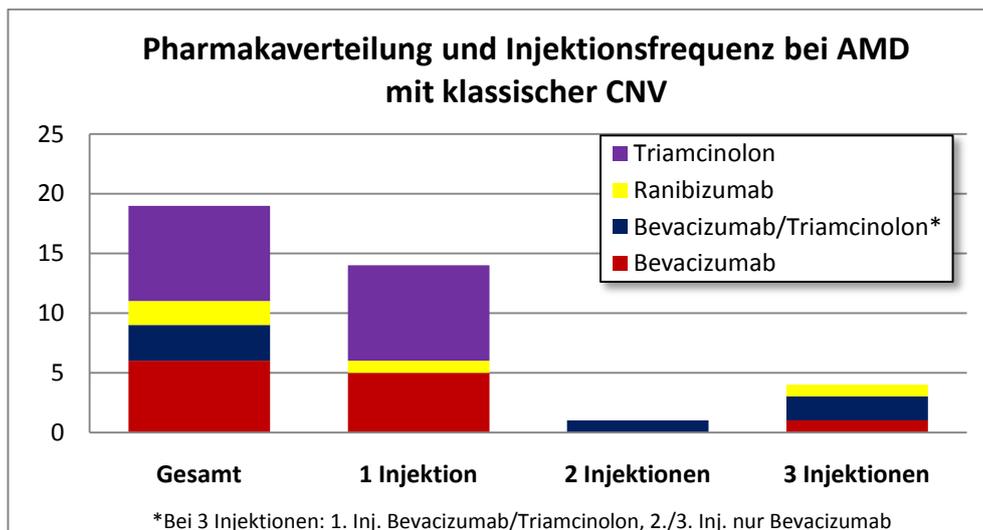


Abb. 3-12 Pharmakaverteilung und Injektionsfrequenz bei AMD mit klassischer CNV (Anzahl)

19 Patienten wiesen eine klassische CNV auf. Abbildung 3-12 zeigt, dass auch in dieser Untergruppe am häufigsten eine Injektion Bevacizumab oder eine Injektion Triamcinolon gegeben wurde.

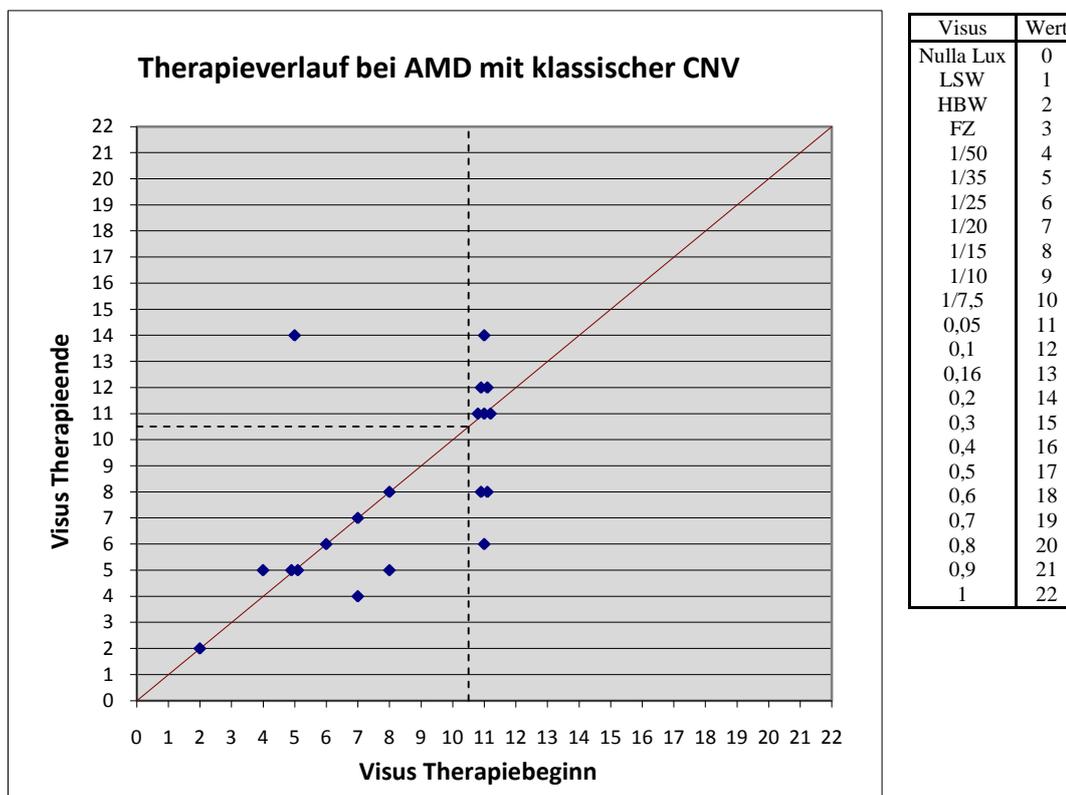
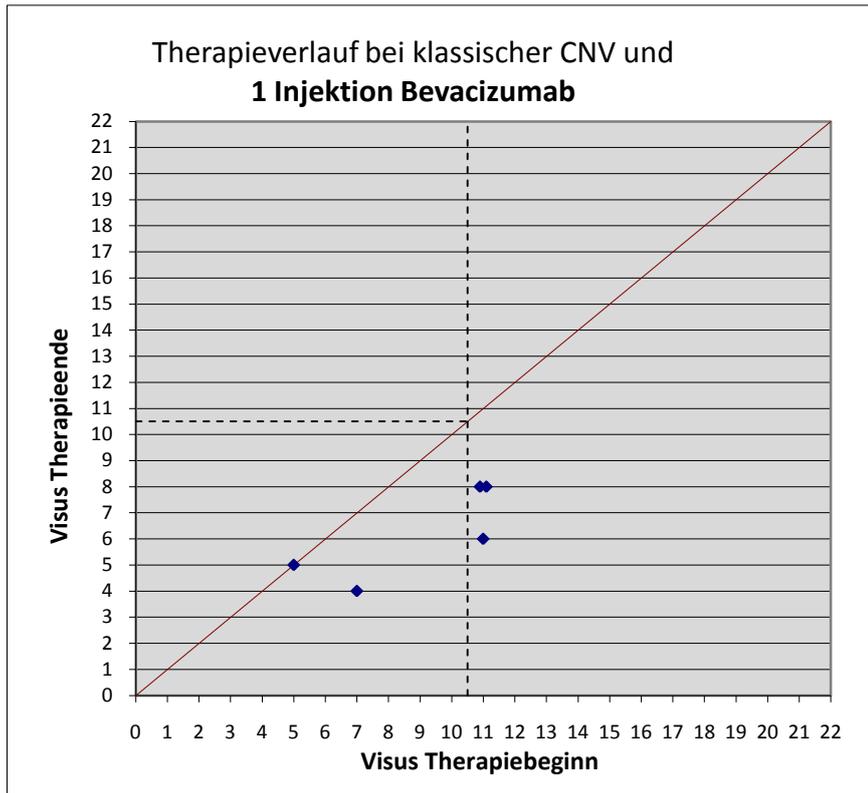


Abb. 3-13 Therapieverlauf bei AMD mit klassischer CNV (n=19)

Insgesamt zeigten fünf Patienten eine Visusverbesserung, zwei von fünf hatten initial einen Visus schlechter 0,05. Ein Patient schaffte den Sprung über die 0,05-Marke. Am häufigsten blieb der Visus mit neun Patienten unverändert, bei fünf Patienten verschlechterte sich der Visus (s. Abb. 3-13). Der Kontrolltermin fand im Durchschnitt nach 62 Tagen statt.

Fünf Patienten erhielten eine einmalige Injektion Bevacizumab. Ein Patient konnte den Visus halten, vier verschlechterten sich (s. Abb. 3-14).

Eine einmalige Injektion mit Triamcinolon erhielten sieben Personen. Von drei Patienten mit Visusverbesserung waren zwei präoperativ schlechter als 0,05, einer von ihnen erreichte einen Visus $\geq 0,05$. Bei vier Personen blieb der Visus unverändert (s. Abb. 3-15).



Visus	Wert
Nulla Lux	0
LSW	1
HBW	2
FZ	3
1/50	4
1/35	5
1/25	6
1/20	7
1/15	8
1/10	9
1/7,5	10
0,05	11
0,1	12
0,16	13
0,2	14
0,3	15
0,4	16
0,5	17
0,6	18
0,7	19
0,8	20
0,9	21
1	22

Abb. 3-14 Therapieverlauf bei klassischer CNV (1 Injektion Bevacizumab, n=5)

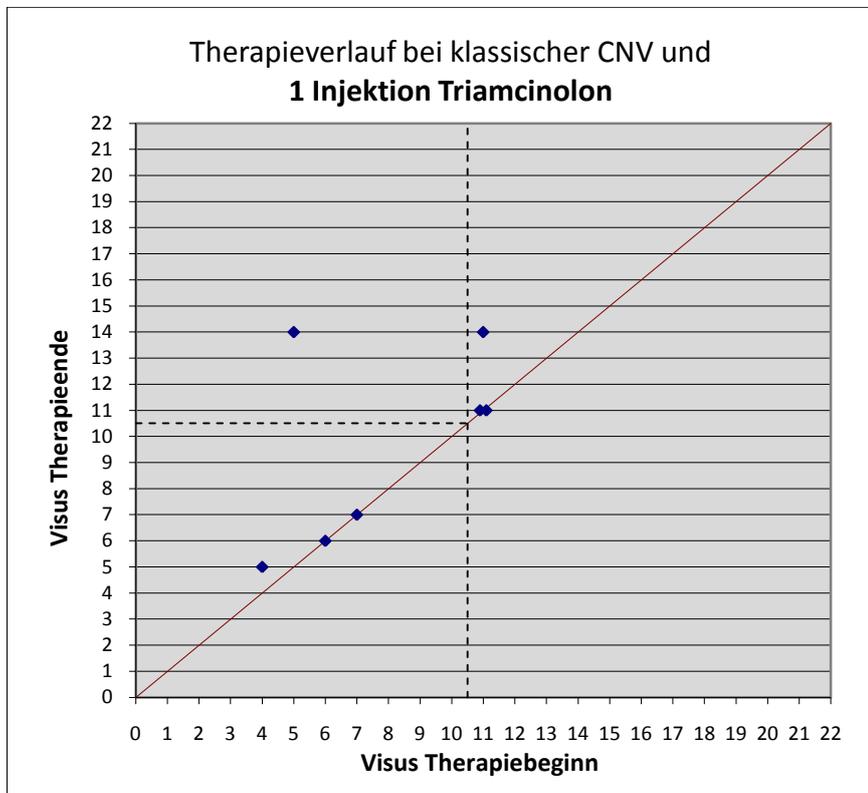


Abb. 3-15 Therapieverlauf bei klassischer CNV (1 Injektion Triamcinolon, n=7)

3.3.2.2 okkulte CNV

23 Patienten mit AMD wiesen eine okkulte CNV auf. Der Therapiemodus ist in dieser Gruppe sehr heterogen. Am häufigsten wurden Patienten mit einer dreimaligen Injektion Ranibizumab therapiert (n = 8).

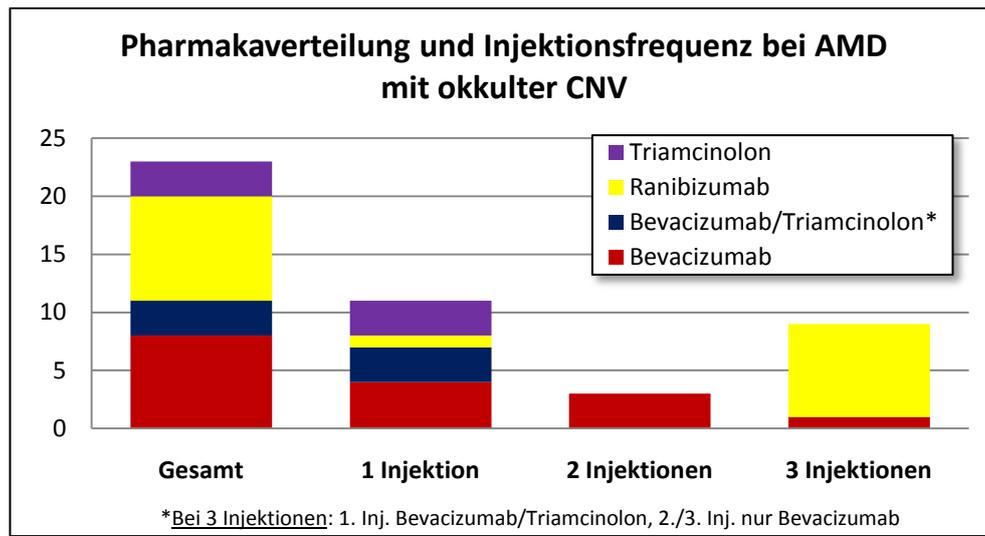
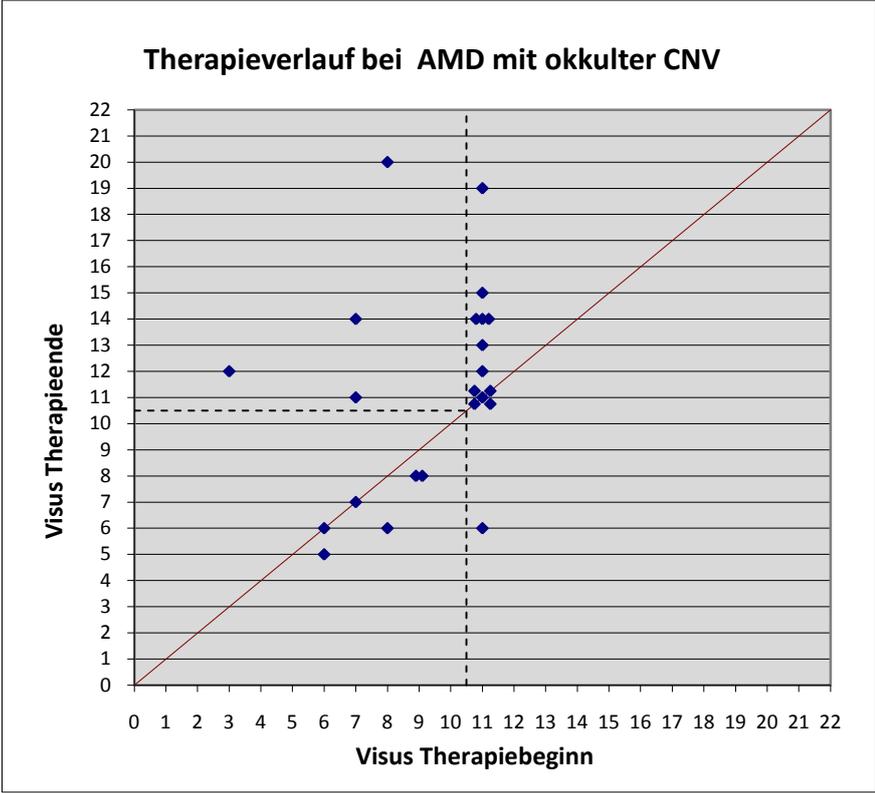


Abb. 3-16 Pharmakaverteilung und Injektionsfrequenz bei AMD mit okkultur CNV (Anzahl)

Abbildung 3-17 zeigt, dass elf AMD-Patienten mit okkultur CNV eine Visusverbesserung verzeichneten. Vier von diesen elf Patienten hatten präoperativ einen Visus schlechter 0,05 und erreichten durch die Injektionen einen Visus $\geq 0,05$. Sieben Patienten zeigten eine unveränderte, fünf eine verschlechterte Sehschärfe. Der Kontrolltermin fand im Durchschnitt nach 63 Tagen statt.

Der Therapieverlauf bei dreimaliger Injektion von Ranibizumab führte zwar bei vier Patienten zu einer Visusverbesserung, diese zeigten jedoch schon präoperativ eine Sehschärfe von 0,05. Bei vier Patienten ergab sich eine unveränderte Situation (s. Abb. 3-18).



Visus	Wert
Nulla Lux	0
LSW	1
HBW	2
FZ	3
1/50	4
1/35	5
1/25	6
1/20	7
1/15	8
1/10	9
1/7,5	10
0,05	11
0,1	12
0,16	13
0,2	14
0,3	15
0,4	16
0,5	17
0,6	18
0,7	19
0,8	20
0,9	21
1	22

Abb. 3-17 Therapieverlauf bei AMD mit okkulten CNV (n=23)

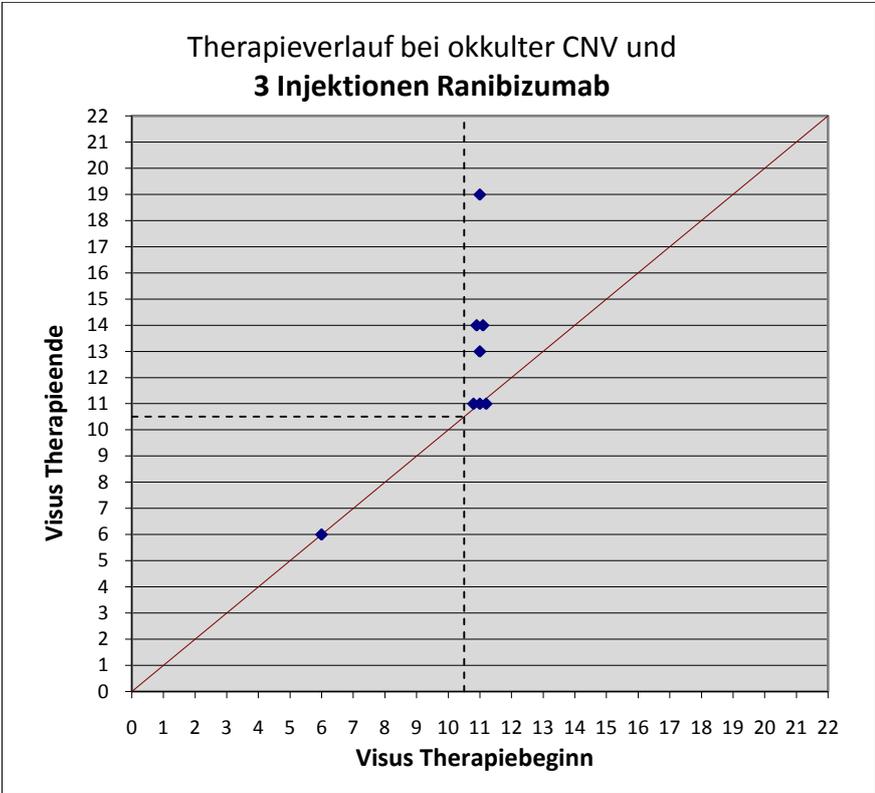


Abb. 3-18 Therapieverlauf bei okkulten CNV (3 Injektionen Ranibizumab, n=8)

3.3.3 AMD mit Makulaödem

Insgesamt 13 AMD-Patienten wiesen ein Makulaödem auf. In der Pharmakaverteilung und der Häufigkeit der Injektionen stellt sich diese Gruppe sehr heterogen dar, sodass kein Therapieschema besonders repräsentativ ist. Ferner ist hier nur eine allgemeine Aussage über den Therapieverlauf bei AMD mit Makulaödem möglich.

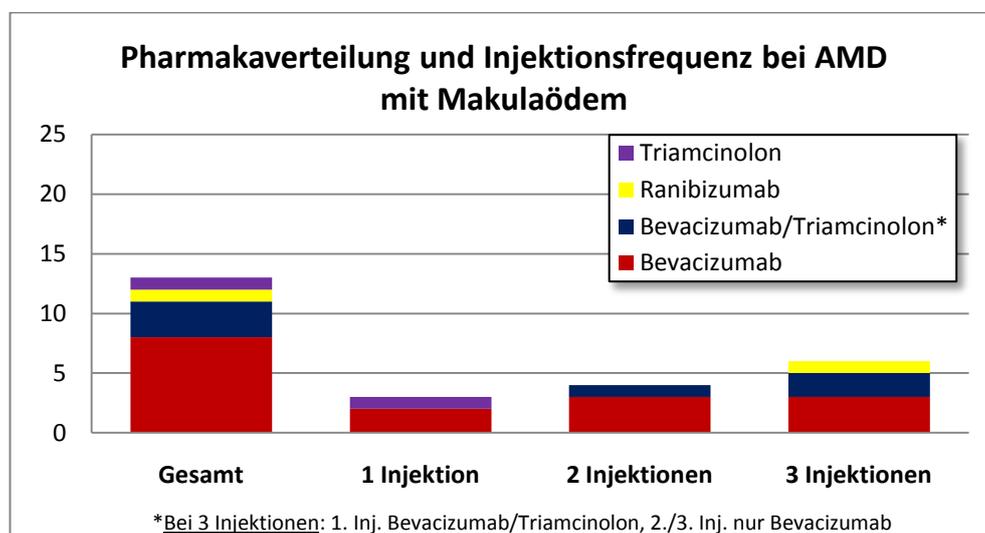


Abb. 3-19 Pharmakaverteilung und Injektionsfrequenz bei AMD mit Makulaödem (Anzahl)

Neun Patienten zeigten eine Verbesserung ihrer Sehschärfe. Fünf davon hatten einen präoperativen Wert, der schlechter war als 0,05 und vier von diesen fünf schafften durch die Therapie eine Verbesserung $\geq 0,05$. Nur ein Patient hielt die Sehschärfe, drei Patienten verschlechterten sich (s. Abb. 3-20). Der Kontrolltermin fand im Durchschnitt nach 48 Tagen statt.

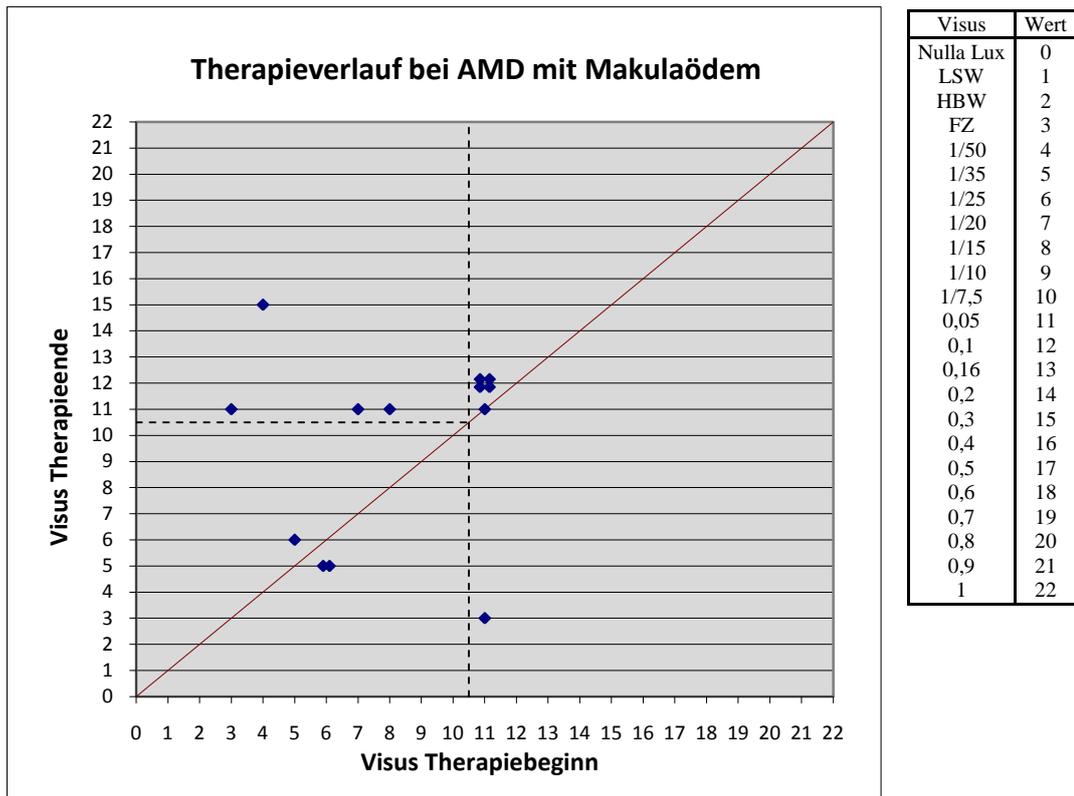


Abb. 3-20 Therapieverlauf bei AMD mit Makulaödem (n=13)

3.3.4 AMD mit PE-Abhebung

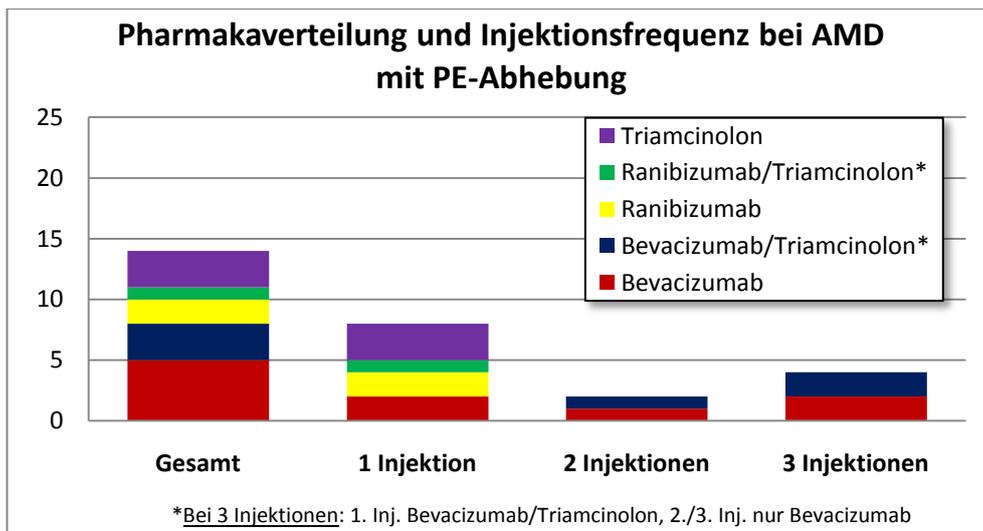


Abb. 3-21 Pharmakaverteilung und Injektionsfrequenz bei AMD mit PE-Abhebung (Anzahl)

Insgesamt 14 Patienten wiesen eine AMD mit PE-Abhebung auf. Die Behandlungsfrequenzen sowie die dabei verwendeten Pharmaka in dieser Gruppe stellen sich sehr heterogen dar (s. Abb. 3-21).

Fünf Patienten zeigten eine Visusverbesserung. Von diesen fünf zeigten drei Patienten präoperativ einen Visus < 0,05. Nur einer erreichte einen Visus von 0,05. Vier Patienten konnten die vorhandene Sehschärfe zumindest erhalten. Bei fünf Patienten verschlechterte sich die Sehschärfe trotz Therapie (s. Abb. 3-22). Der Kontrolltermin fand im Durchschnitt nach 66 Tagen statt.

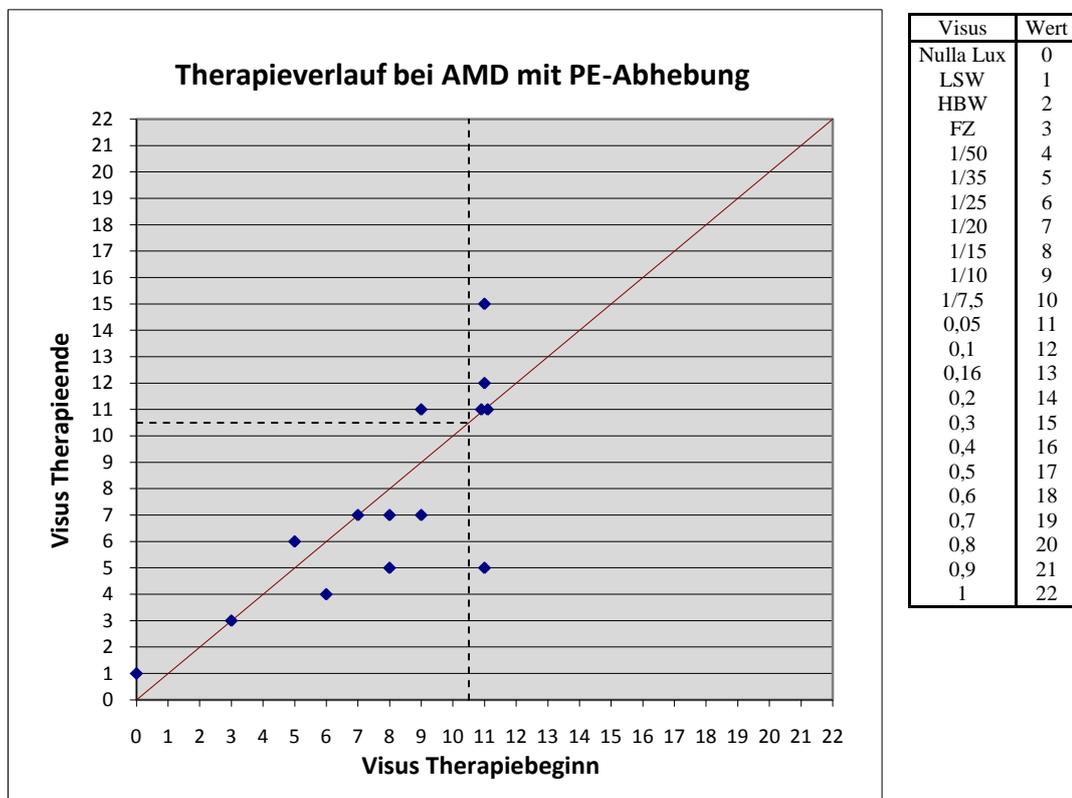


Abb. 3-22 Therapieverlauf bei AMD mit PE-Abhebung (n=14)

3.4 Therapieverläufe bei diabetischer Retinopathie

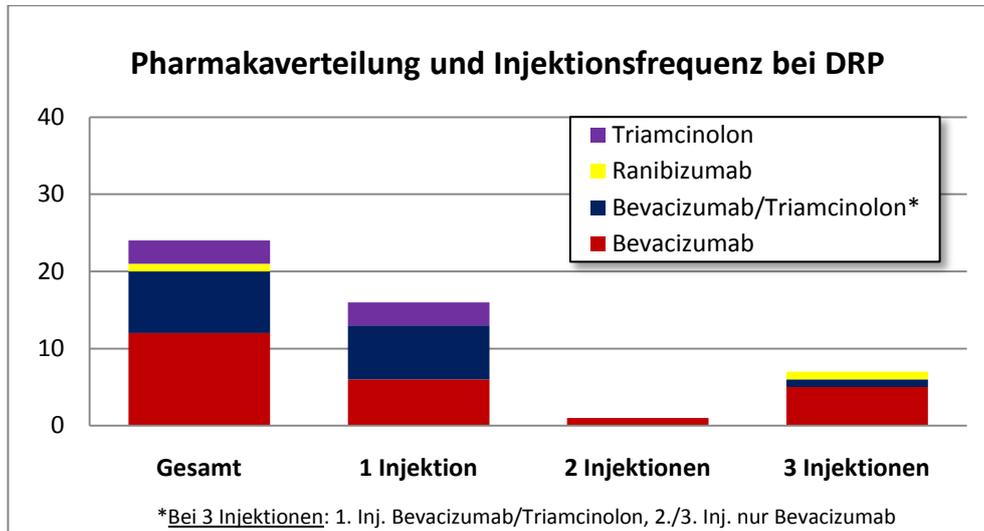
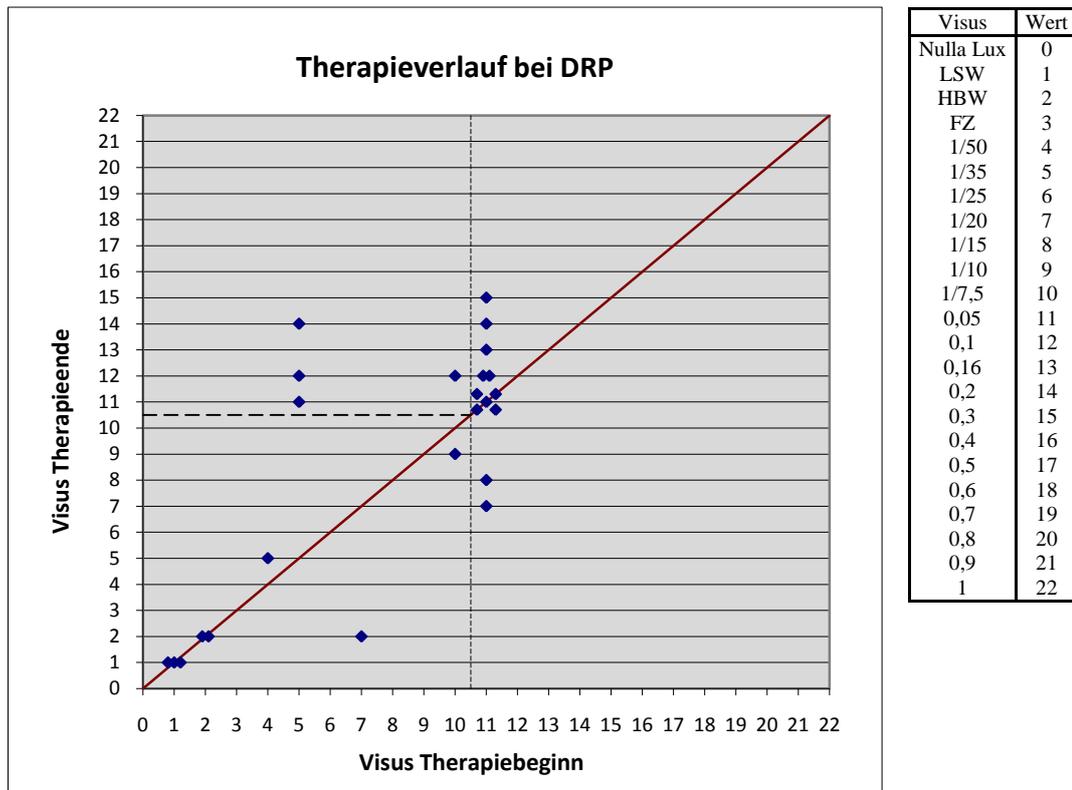


Abb. 3-23 Pharmakaverteilung und Injektionsfrequenz bei DRP (Anzahl)



Visus	Wert
Nulla Lux	0
LSW	1
HBW	2
FZ	3
1/50	4
1/35	5
1/25	6
1/20	7
1/15	8
1/10	9
1/7,5	10
0,05	11
0,1	12
0,16	13
0,2	14
0,3	15
0,4	16
0,5	17
0,6	18
0,7	19
0,8	20
0,9	21
1	22

Abb. 3-24 Therapieverlauf bei DRP (n=24)

Unter einer diabetischen Retinopathie litten insgesamt 24 Patienten. Schwerpunkte in der Therapieform liegen hierbei auf der einmaligen Injektion, besonders mit Bevacizumab oder mit der Kombination aus Bevacizumab und Triamcinolon (s. Abb. 3-23).

Abbildung 3-24 verdeutlicht, dass viele Patienten, insgesamt zehn von 24 Erkrankten, durch die Therapie einen Visusgewinn erzielen konnten. Wiederum zehn schafften es, ihre Sehschärfe konstant zu halten. Bei nur vier Patienten kam es postoperativ zu Visusverschlechterungen. Unter den zehn Patienten mit Visusverbesserungen zeigte die Hälfte präoperative Sehschärfen, die $< 0,05$ waren. Vier von diesen erreichten durch die Therapie einen Visus $\geq 0,05$.

Der Kontrolltermin fand im Durchschnitt nach 57 Tagen statt.

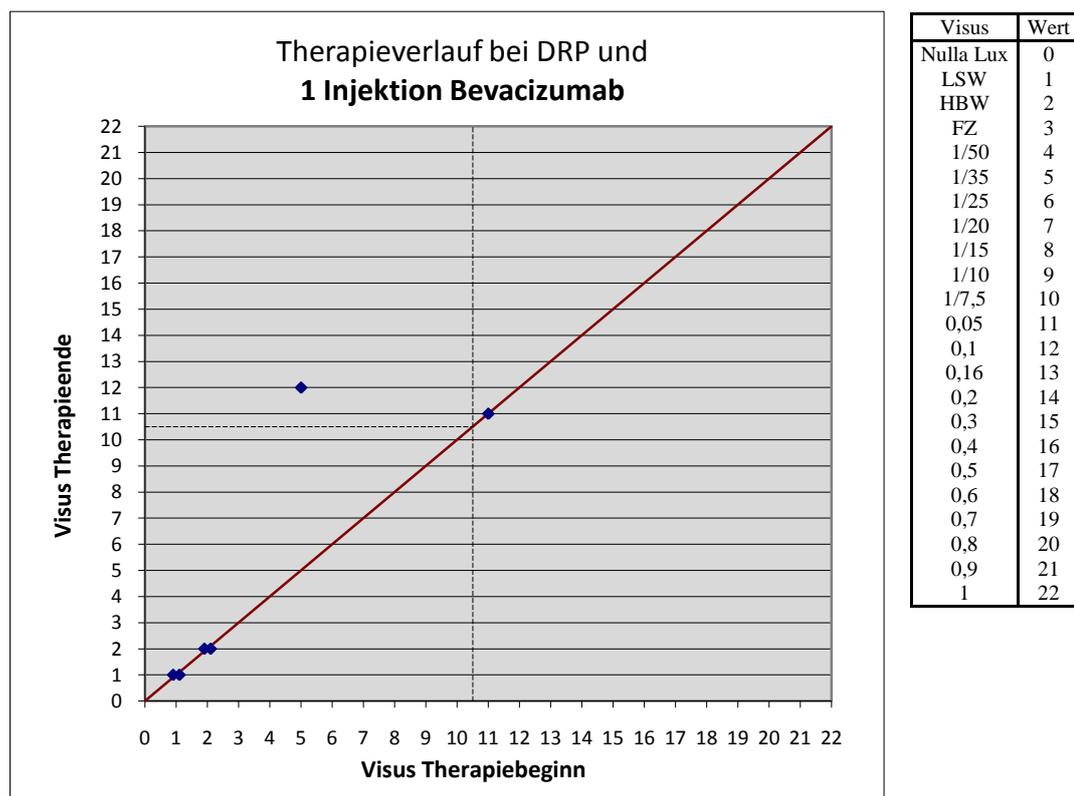


Abb. 3-25 Therapieverlauf bei DRP (1 Injektion Bevacizumab, n=6)

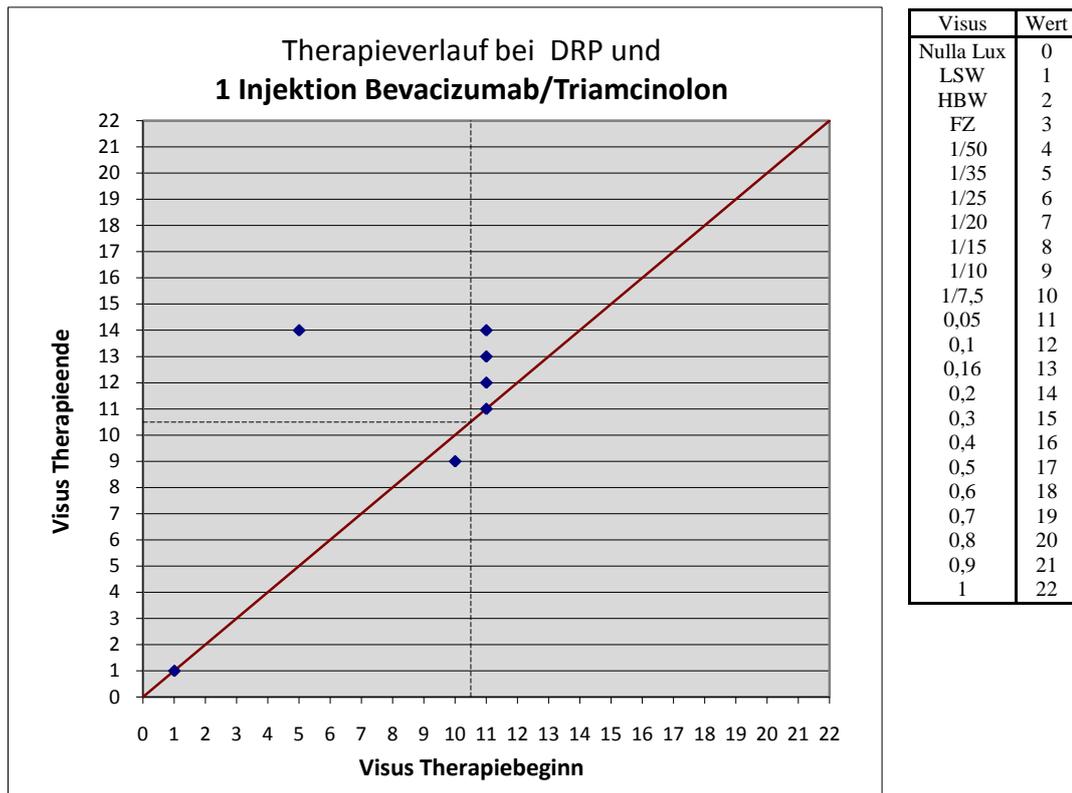


Abb. 3-26 Therapieverlauf bei DRP (1 Injektion Bevacizumab/Triamcinolon, n=7)

Mit einer einmaligen Injektion Bevacizumab wurden sechs Patienten therapiert. Dabei zeigte nur ein Patient eine Verbesserung der Sehschärfe und fünf Patienten eine unveränderte Situation (s. Abb. 3-25).

Patienten, die eine einmalige Injektion mit einer Kombination aus Bevacizumab und Triamcinolon erhielten, zeigten häufiger Visusverbesserungen. Von insgesamt sieben Patienten mit dieser Therapieform zeigten vier eine Verbesserung, drei davon allerdings schon mit initialen Sehschärfen von 0,05. Zwei Patienten wiesen nach der Therapie eine unveränderte Situation auf, nur ein Patient eine Verschlechterung (s. Abb. 3-26).

3.5 Therapieverläufe bei Zentralvenenverschluss

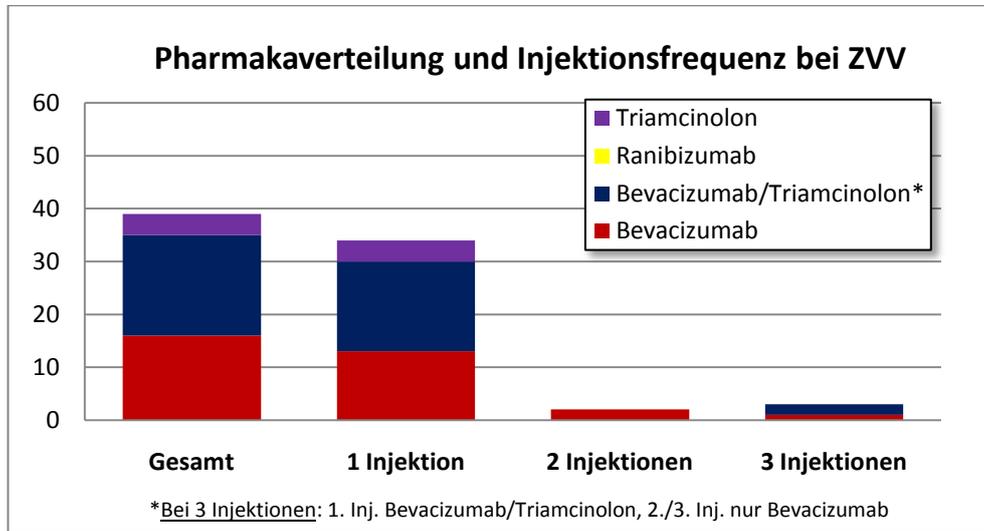


Abb. 3-27 Pharmakaverteilung und Injektionsfrequenz bei ZVV (Anzahl)

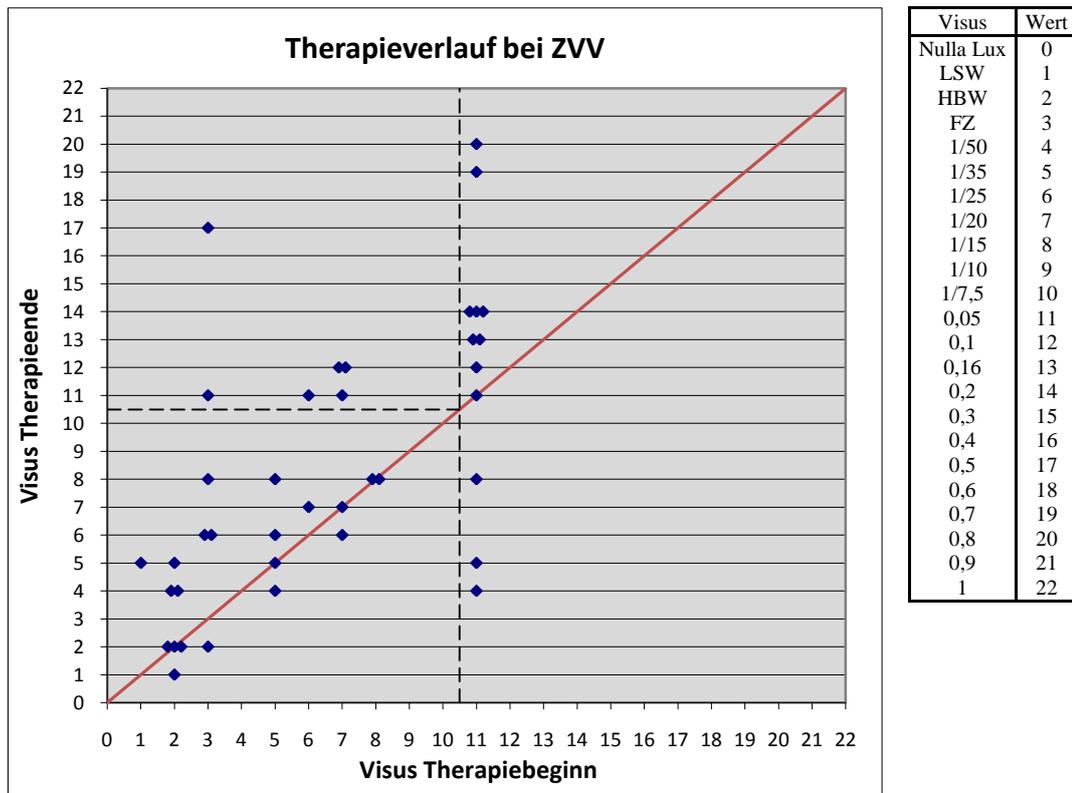


Abb. 3-28 Therapieverlauf bei ZVV (n=39)

Insgesamt litten 39 Personen an einem zentralen Venenastverschluss. Wie schon in der Gruppe der diabetischen Retinopathie, liegt der Therapieschwerpunkt auch in dieser Gruppe auf einer einmaligen Injektion (Bevacizumab oder Kombination Bevacizumab/Triamcinolon).

In Abbildung 3-28 werden zunächst sämtliche Therapieverläufe dargestellt. Dabei wird deutlich sichtbar, dass die Therapie bei vielen, insgesamt 24 Patienten, angeschlagen hat. Bei sieben Patienten konnte ein Visuserhalt erzielt werden und bei wiederum sieben Patienten verschlechterte sich die Sehschärfe. Besonders hervorzuheben ist dabei, dass von den 24 Patienten, die durch die Injektion an Sehschärfe gewannen, 16 präoperativ einen Visus $< 0,05$ hatten. Von diesen 16 Patienten erreichten sechs einen Visus $\geq 0,05$. Der Kontrolltermin fand im Durchschnitt nach 66 Tagen statt.

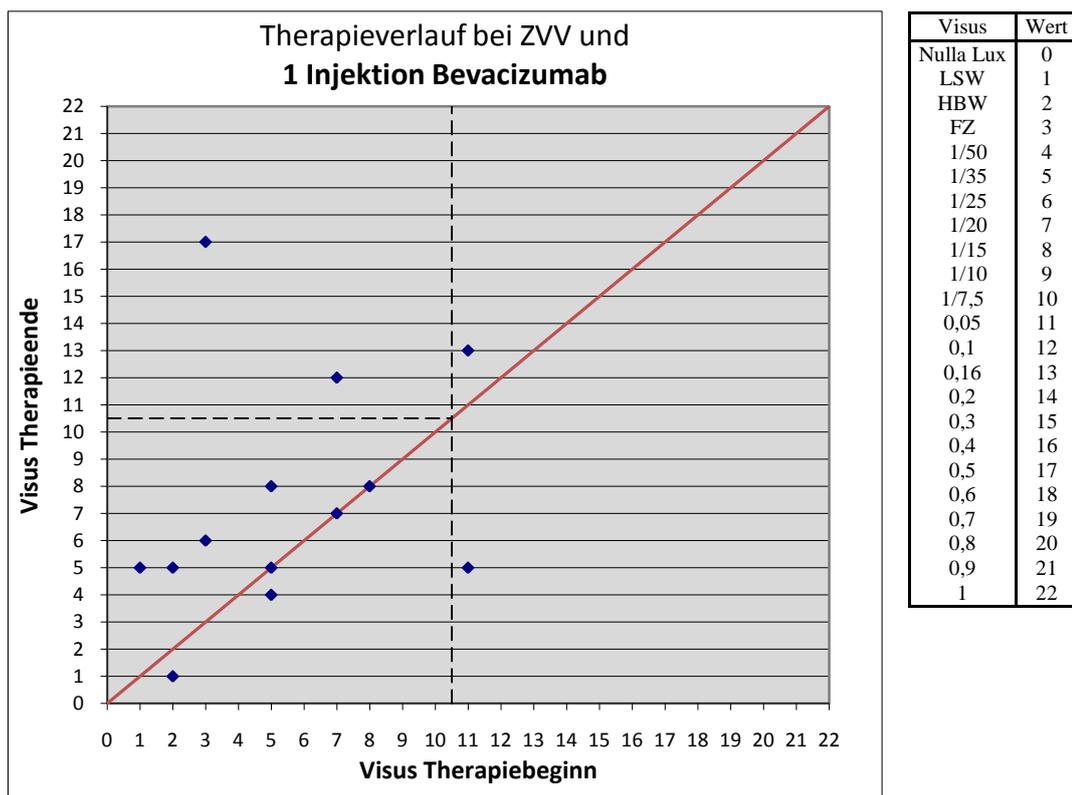


Abb. 3-29 Therapieverlauf bei ZVV (1 Injektion Bevacizumab, n=13)

Eine einmalige Injektion Bevacizumab erhielten 13 Patienten. Sieben Patienten verbesserten sich, bei drei Patienten blieb der Visus unverändert und drei verschlechterten sich. Sechs von sieben Patienten mit einer Visusverbesserung zeigten initial Sehschärfen $< 0,05$, zwei von ihnen erreichten postoperativ einen Visus $\geq 0,05$ (s. Abb. 3-29).

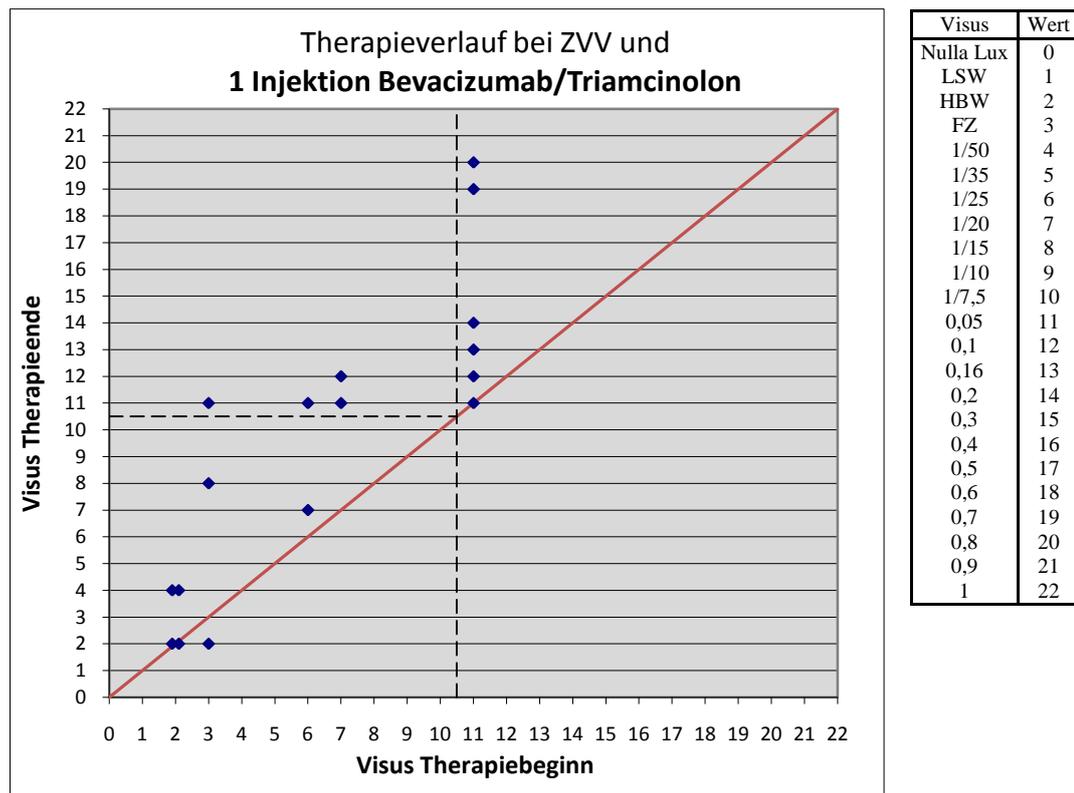


Abb. 3-30 Therapieverlauf bei ZVV (1 Injektion Bevacizumab/Triamcinolon, n=17)

Von den 17 Patienten, die eine einmalige Injektion mit Bevacizumab/Triamcinolon erhielten, zeigten 13 eine Verbesserung in ihrer Sehschärfe. Acht von ihnen zeigten präoperative Sehschärfen $< 0,05$ und von diesen erreichten wiederum vier einen Visus $\geq 0,05$. Bei drei Patienten blieb die Sehschärfe unverändert, nur ein Patient verschlechterte sich postoperativ (s. Abb. 3-30).

3.6 Therapieerläufe bei Venenastverschluss

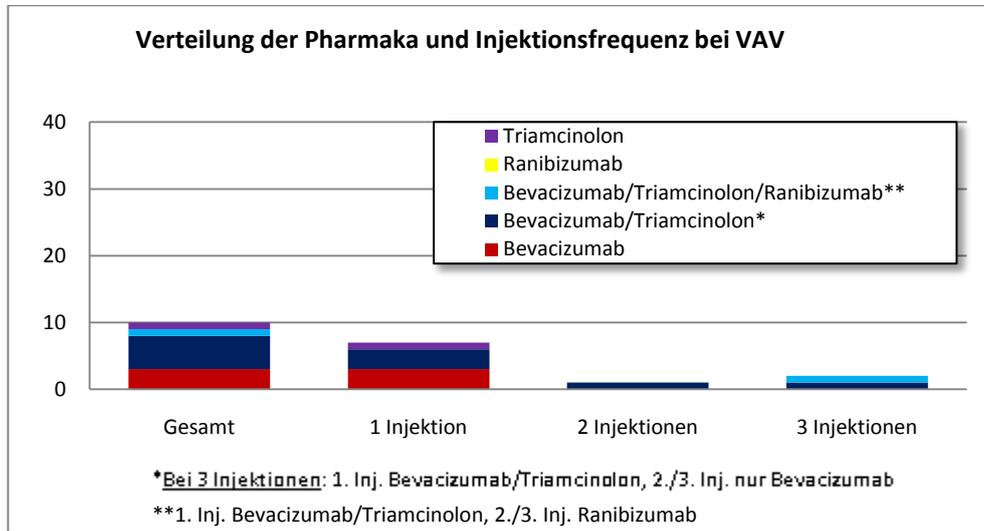
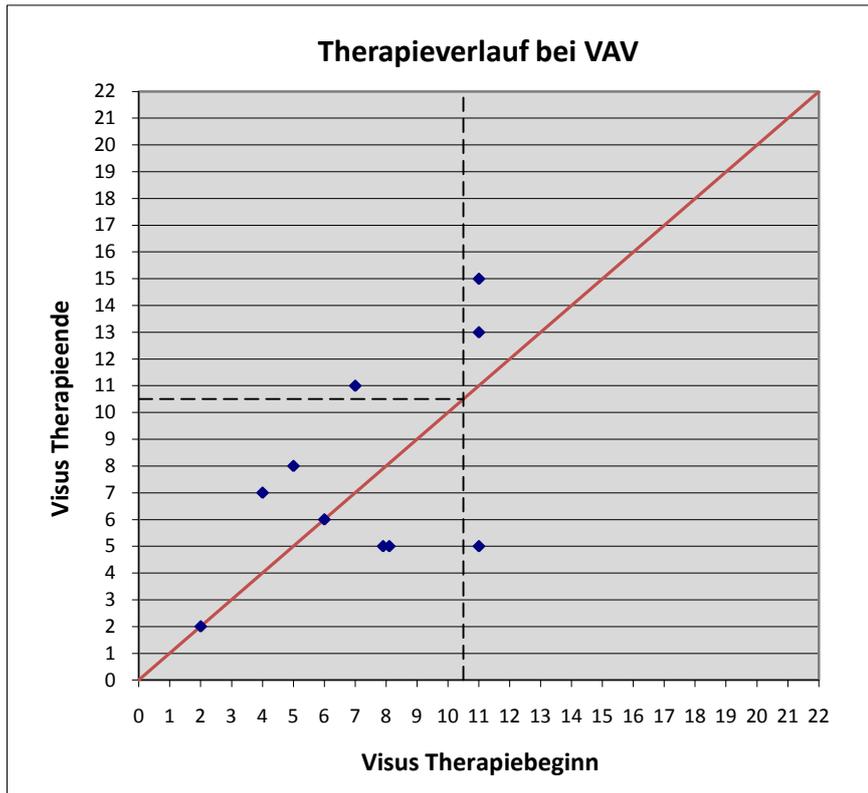


Abb. 3-31 Verteilung der Pharmaka und Injektionsfrequenz bei VAV (Anzahl)

Von den insgesamt 10 Patienten, die einen Venenastverschluss erlitten, wurde wie bereits in den beiden Gruppen zuvor die Mehrheit mit einer einmaligen Injektion (Bevacizumab oder Bevacizumab/Triamcinolon) therapiert.

Abbildung 3-32 zeigt sämtliche Therapieerläufe dieser Erkrankung. Fünf Patienten konnten ihre Sehschärfe verbessern, wobei drei von fünf präoperative Sehschärfen < 0,05 aufwiesen. Einer von den drei Patienten erreichte postoperativ einen Visus von 0,05. Bei zwei Patienten blieb der Visus konstant, bei drei verschlechterte er sich. Der Kontrolltermin fand im Durchschnitt nach 73 Tagen statt.



Visus	Wert
Nulla Lux	0
LSW	1
HBW	2
FZ	3
1/50	4
1/35	5
1/25	6
1/20	7
1/15	8
1/10	9
1/7,5	10
0,05	11
0,1	12
0,16	13
0,2	14
0,3	15
0,4	16
0,5	17
0,6	18
0,7	19
0,8	20
0,9	21
1	22

Abb. 3-32 Therapieverlauf bei VAV (n=10)

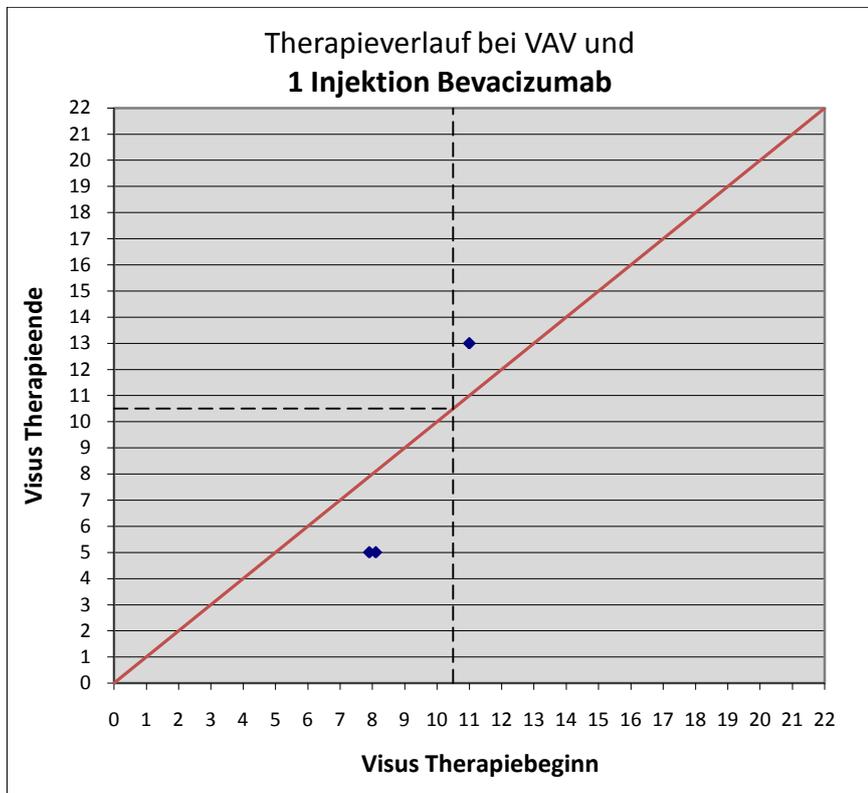


Abb. 3-33 Therapieverlauf bei VAV (1 Injektion Bevacizumab, n=3)

Von den drei Patienten, die eine einmalige Injektion mit Bevacizumab erhielten, konnte nur ein Patient, der initial auch schon einen Visus von 0,05 besaß, eine Verbesserung erzielen. Die beiden anderen Patienten verschlechterten sich (s. Abb. 3-33).

Ebenfalls drei Patienten erhielten eine einmalige Injektion mit Bevacizumab/Triamcinolon. Hierbei zeigten zwei Patienten eine Visusverbesserung und bei einem Patienten blieb die Sehschärfe unverändert (s. Abb. 3-34).

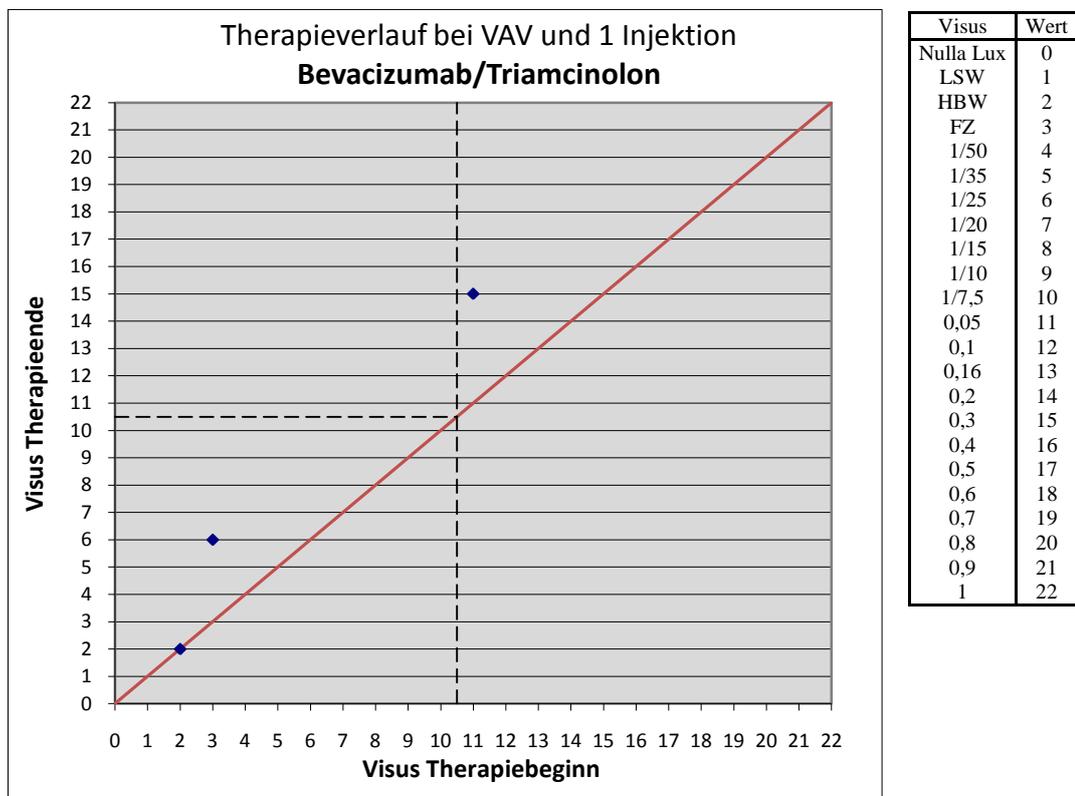


Abb. 3-34 Therapieverlauf bei VAV (1 Injektion Bevacizumab/Triamcinolon, n=3)

3.7 Zusammenhang zwischen Visusanstieg und prä-operativer Sehschärfe

		Präoperativer Visus (Snellen)		
		AMD/CNV	0,05	1/7,5 - 1/35
Postoperativer Visus (Snellen)	≥0,05	20	5	1
	1/7,5 - 1/35	5	15	1
	1/50-LSW	0	1	1

Abb. 3-35 Darstellung des Therapieerfolges bei AMD mit CNV in Abhängigkeit vom präoperativen Visus

		Präoperativer Visus (Snellen)		
		ZVV	0,05	1/7,5 - 1/35
Postoperativer Visus (Snellen)	≥0,05	9	4	2
	1/7,5 - 1/35	2	8	5
	1/50-LSW	1	1	7

Abb. 3-36 Darstellung des Therapieerfolges bei ZVV in Abhängigkeit vom präoperativen Visus

		Präoperativer Visus (Snellen)		
		VAV	0,05	1/7,5 - 1/35
Postoperativer Visus (Snellen)	≥0,05	2	1	0
	1/7,5 - 1/35	1	4	1
	1/50-LSW	0	0	1

Abb. 3-37 Darstellung des Therapieerfolges bei VAV in Abhängigkeit vom präoperativen Visus

		Präoperativer Visus (Snellen)		
		DRP	0,05	1/7,5 - 1/35
Postoperativer Visus (Snellen)	≥0,05	10	4	0
	1/7,5 - 1/35	2	1	1
	1/50-LSW	0	1	5

Abb. 3-38 Darstellung des Therapieerfolges bei DRP in Abhängigkeit vom präoperativen Visus

3.8 Retinadicke im OCT

Entsprechend der zuvor festgelegten Einschlusskriterien konnte von 56% der Patienten ein OCT zur Auswertung hinzugezogen werden. Dabei liegt die Ursache für die niedrige Einschlussquote vor allem an der Tatsache, dass die Visuskontrolle und das zur Verlaufskontrolle angefertigte OCT nicht zeitgleich aufgenommen wurden.

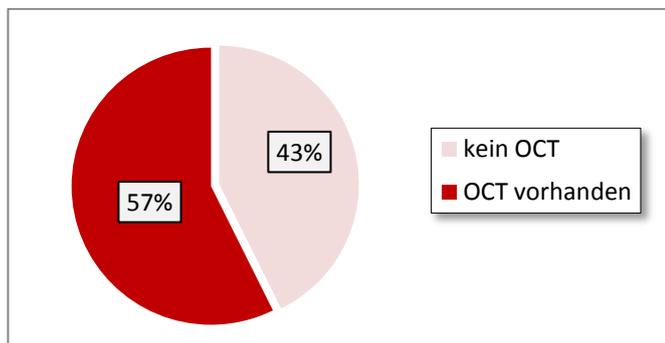


Abb. 3-39 Anzahl der eingeschlossenen OCT-Untersuchungen

Abbildung 3-40 veranschaulicht die Ergebnisse der OCT-Auswertung bezogen auf die fünf Diagnosen und zeigt, dass in allen Gruppen, abgesehen von der Uveitis-Gruppe, deutlich häufiger eine Abnahme der Retinadicke vermerkt werden konnte.

Besonders signifikant stellt sich der Einfluss der Therapie auf die Retinadicke in den Gruppen der retinalen Venenverschlüsse (ZVV/VAV) dar: 18 Personen mit ZVV zeigten reduzierte Werte für die Netzhautdicke, wohingegen es bei nur 3 Patienten zu keiner Abnahme kam. Innerhalb der VAV-Gruppe konnte bei allen Patienten eine Dickenreduktion vermerkt werden.

Weniger deutlich sind die Ergebnisse der AMD- und DRP-Patienten: Während bei 22 Patienten mit AMD die Retinadicke konstant blieb oder anstieg, konnte bei 36 Patienten eine Reduktion nachgewiesen werden. In der DRP-Gruppe zeigten sieben eine Abnahme, aber auch vier eine unveränderte oder zugenommene Netzhautdicke im OCT.

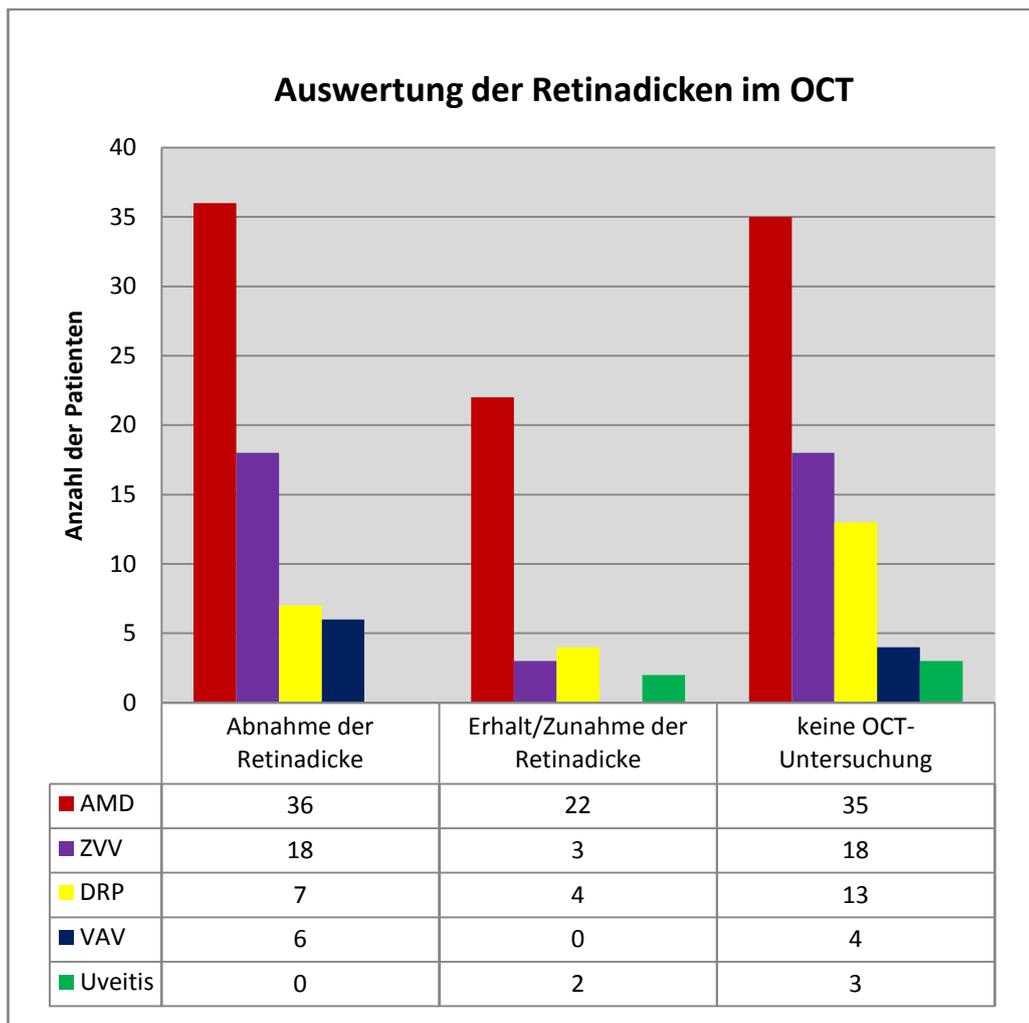


Abb. 3-40 Auswertung der Retinadicken im OCT

3.9 Subjektive Verbesserung nach intravitrealer Injektion

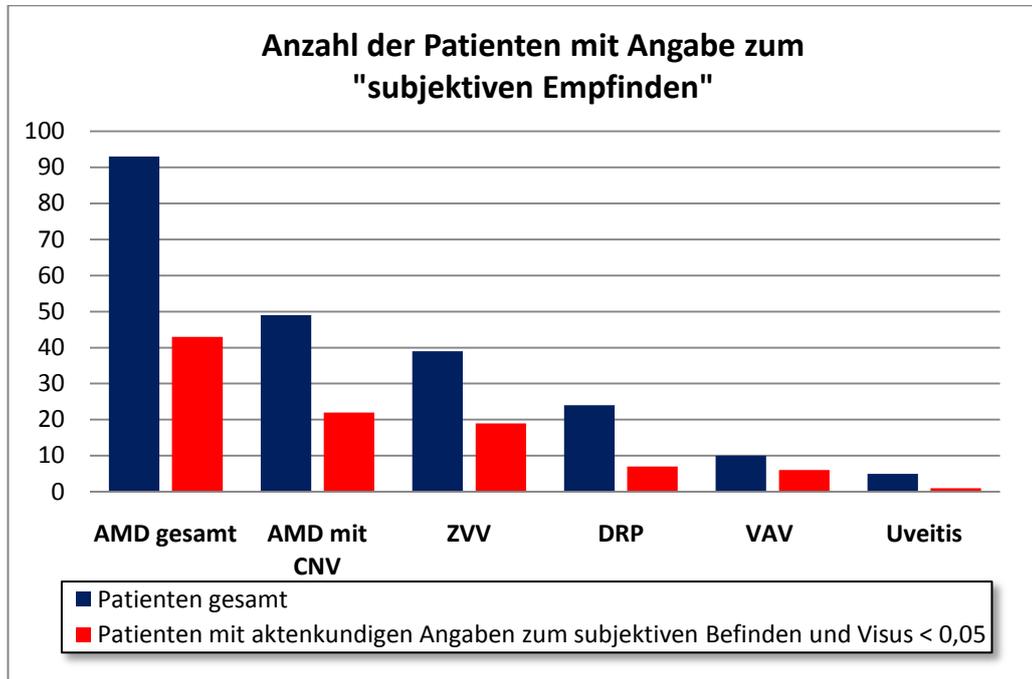


Abb. 3-41 Anzahl der Patienten mit Angabe zum subjektiven Empfinden

Abb. 3-41 verdeutlicht, dass nur von etwa 50% der Patienten (Visus < 0,05) die subjektiven Veränderungen dokumentiert und somit aktenkundig waren. Ausgeschlossen wurden alle Patienten ohne Angaben zu einer Verbesserung, Verschlechterung oder einer unveränderten Situation sowie mit einem Visus gleich 0,05.

	subjektive Verbesserung (Visus < 0,05)
AMD gesamt	30%
AMD mit CNV	27%
ZVV	63%
DRP	43%
VAV	17%
Uveitis	0%

Abb. 3-42 Subjektive Verbesserung nach intravitrealer Injektion (Prozent)

Die größte Verbesserung gaben mit 63% die Patienten mit ZVV an. Weitaus weniger Verbesserung wurde in den Gruppen mit AMD (30%, AMD mit CNV 27%) und diabetischer Retinopathie (43%) festgestellt. Patienten mit VAV gaben nur in 17% der Fälle eine subjektiv empfundene Verbesserung der Sehleistung an, in der Gruppe der Uveitis-Patienten keiner (0%).

Abbildung 3-43 demonstriert die Unterschiede von tatsächlicher und subjektiv vom Patienten angegebener Verbesserung der Sehleistung. In allen Gruppen zeigte sich eine erhöhte subjektive Verbesserung verglichen mit dem tatsächlichen Visusanstieg. Eine deutliche Diskrepanz zeigt sich in den Ergebnissen der Patienten mit AMD. Bei Patienten mit ZVV entspricht der tatsächliche Visusanstieg nahezu dem subjektiven Befinden.

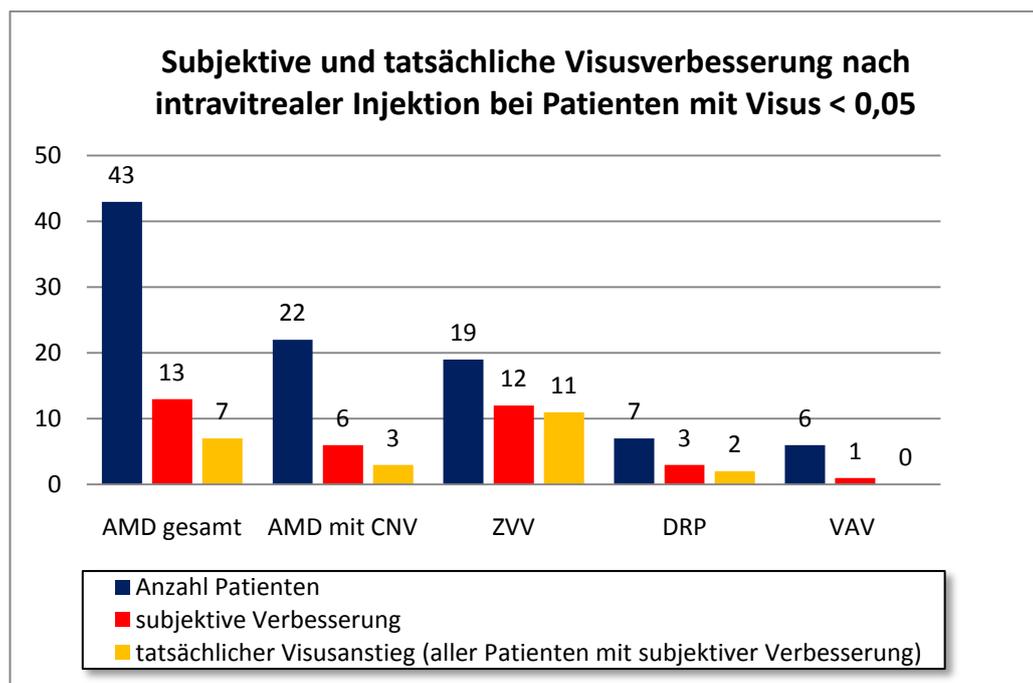


Abb. 3-43 Gegenüberstellung von tatsächlicher und subjektiv angegebener Verbesserung der Sehleistung (in Prozent)

4. Diskussion

4.1 Die Intravitreale Injektion im Low-Vision-Bereich

Ziel der vorgelegten Arbeit ist die Darstellung der Therapieverläufe nach intravitrealer Injektion bei Patienten mit deutlich reduzierten Sehschärfen (*Low-Vision-Bereich*). Es sollen erste Grundlagen für die klinische Entscheidung erarbeitet werden, ob und ggf. wann es Sinn macht, Patienten, die an einer Makulopathie leiden und einen Visus von 0,05 oder schlechter aufweisen, eine intravitreale Injektion zu empfehlen.

Die Studienlage zu diesem Thema ist bis heute sehr begrenzt. Die Mehrheit der Patienten in den Studien liegt in Bereichen besserer Initial-Sehschärfen. Basierend auf eigenen Vermutungen könnten die Ursachen hierfür zum einen darin liegen, dass eine Therapie aufgrund starker funktioneller Schäden ohnehin zwecklos erscheint. Ferner könnte eine zu geringe epidemiologische Relevanz oder eine zu geringe Patientenzahl Gründe hierfür darstellen. Da die Krankenkassen die Injektion bei einem Visus $< 0,05$ nicht bezuschussen, ist es wahrscheinlich, dass viele Patienten aus finanziellen Gründen die Therapie nicht durchführen lassen oder auf das günstigere Präparat Bevacizumab ausweichen. Diese Vermutung spiegelt sich in der Pharmakaverteilung der vorgelegten Erhebung wieder.

Eine reduzierte Vergleichbarkeit mit bereits erschienenen Studien ergibt sich aus dem Umstand, dass nicht einheitlich mit EDTRS- oder Snellen-Optotypen gearbeitet wurde. Die EDTRS-Tafel liefert verglichen mit der Snellen-Tafel präzisere Ergebnisse, insbesondere im Low-Vision-Bereich [24]. Die Maßeinheiten müssen daher beim Vergleich von Studien mitberücksichtigt werden. Da im UKM der Snellen-Test das Standardverfahren zur Ermittlung des Visus ist, sind Rückschlüsse zu ziehen, ob nicht möglicherweise der Therapieeffekt in dieser Studie auch besser ist, als hier dargestellt. Weiterhin muss beachtet werden, dass es sich in dieser retrospektiven Erhebung um ein relativ kleines, heterogenes Patientengut handelt, das hinsichtlich des applizierten Therapeutikums und der Therapiefrequenz variiert und somit die Aussagefähigkeit hinsichtlich genereller Wahrscheinlichkeiten reduziert.

4.1.1 Altersabhängige Makuladegeneration (AMD)

Insgesamt erzielten 42% der AMD-Patienten mit präoperativen Visus $< 0,05$ eine Visusverbesserung. 27% der Patienten erreichte einen Visusanstieg $\geq 0,05$. Betrachtet man nur die AMD-Patienten mit CNV, zeigten insgesamt 38% ($< 0,05$) einen Visusanstieg. 25% der Patienten erzielten einen Visusanstieg $\geq 0,05$.

In einer Subgruppen-Analyse mit Patienten der MARINA-Studie, die die Effektivität von Ranibizumab bei AMD-Patienten mit okkulten oder minimal-klassischen CNV untersuchte, wiesen Boyer et al. einen größeren Benefit für Patienten mit höheren präoperativen Sehschärfen nach [13]. Laut der Studie haben der initiale Visus, gefolgt von der anfänglichen Ausdehnung der CNV sowie dem Patientenalter den höchsten Einfluss auf das Therapieergebnis (nach 24 Monaten). Daraus abgeleitet kann man im Umkehrschluss vermuten, dass Patienten mit einem niedrigeren Visus als die Patienten der MARINA-Studie (20/40 – 20/320) nicht mehr von der Anti-VEGF-Therapie profitieren. Laut Boyer et al. führt weiterhin ein früher Therapiebeginn zu einem besseren Endvisus. Zahlreiche Patienten im Low-Vision-Bereich leiden aber nach mehreren Behandlungsversuchen unter chronischen Formen oder wurden nicht früh genug therapiert. Häufig registrieren ältere Menschen erst verzögert ihren eigenen Funktionsverfall und konsultieren zu spät ihren Augenarzt [12].

Bisherige Studien untersuchten zwar auch AMD-Patienten im Low-Vision-Bereich, beurteilten diese spezielle Patientengruppe aber oftmals nicht separat, sondern nur mittelwertig [7, 35, 97], wodurch der durchschnittliche Visus in Bereichen $> 0,05$ lag.

Eine Studie von Ehrlich et al. liefert Ergebnisse in einem vergleichbaren Visusniveau und stellt diese auch separat dar [22]. 47 Patienten (48 Augen) mit einem Visus von 20/150 oder weniger wurden mit einer oder mehreren Bevacizumab-Injektionen behandelt. Nach der initialen Sehschärfe wurden die Patienten in Gruppen von 20/150 bis $\geq 20/400$, von $< 20/400$ bis 1/60 und von $\leq 1/60$ bis LSW eingeteilt. Für den Vergleich ist vor allem die zweite Gruppe interessant, die in insgesamt 23% einen Visusanstieg von mindestens drei Snellen-Reihen und in nur 15% keine Veränderung zeigte. 14,5% erzielten einen Visus von $\geq 20/200$ ($= 0,1$). Zudem sank die Retinadicke im OCT signifikant. In der dritten Gruppe konnte nahezu keine Verbesserung mehr

beobachtet werden. Wie bei Ehrlich et al. zeigt sich auch in der vorliegenden Untersuchung eine Abhängigkeit zwischen prä- und postoperativer Sehschärfe. Patienten mit einem initialen Visus von 0,05 zeigten eine deutliche größere Verbesserung, als solche im Bereich zwischen 1/7,5 bis 1/35. Der Bereich $< 1/35$ wies nahezu keinen Visusanstieg mehr auf (s. Abb. 3-35).

In der vorliegenden Arbeit tritt besonders der Therapieeffekt bei AMD-Patienten mit okkulten CNV hervor. Dabei zeigten diese in 40% der Fälle eine Visusverbesserung (initialer Visus $< 0,05$), wohingegen es bei der klassischen CNV 10% waren. Eine denkbare Abhängigkeit des Therapieerfolges vom subfovealen Membrantyp konnten bisherige Studien nicht bestätigen [64, 104].

Bei 62% aller AMD-Patienten (Visus $\leq 0,05$) kam es zu einem Rückgang der Retinadicke im OCT. Die Diskrepanz zu dem Visusanstieg aller AMD-Patienten (37%) demonstriert, dass das Ausmaß der Netzhautdickenreduktion keine Schlussfolgerung auf den postoperativen Visus zulässt. Inwieweit sich die Dickenreduktion der Netzhaut auf andere Sehfunktionen (z.B. Gesichtsfeld, Kontrastsehen) oder auf die weitergehende subjektive Wahrnehmung des Patienten auswirkt, könnte im Rahmen einer retrospektiven Studie untersucht werden.

4.1.2 Retinale Venenverschlüsse (VAV/ZVV)

Im Durchschnitt erreichten Patienten mit besserem präoperativem Visus auch einen besseren Endvisus (s. Abb. 3-36). Dabei erreichten insgesamt 59% der ZVV-Patienten (mit initialem Visus $< 0,05$) eine Visusverbesserung. 22% von ihnen konnte einen postoperativen Visus zwischen 0,05 und 0,5 erzielen.

In der VAV-Gruppe konnten 43% der Patienten mit initialem Visus $< 0,05$ einen Visusgewinn erzielen. 14% von ihnen zeigte eine Verbesserung $\geq 0,05$. Eine signifikante Reduktion des Makulaödems im OCT konnte bei allen Patienten mit VAV und bei 86% der ZVV-Patienten beobachtet werden.

Eine prospektive Studie der Central Vein Occlusion Study Group untersuchte bei 714 Patienten den Zusammenhang zwischen initialer und abschließender Sehschärfe [1].

Hinsichtlich des initialen Visus unterschied man drei Gruppen ($< 0,1$, $0,1$ bis $0,4$, $\geq 0,5$). Die Gruppe mit anfänglichem Visus $< 0,1$ zeigte nach drei Jahren zu 79% ebenfalls einen Visus $< 0,1$. 19% der Patienten verbesserten sich auf einen Visus von $0,1$ bis $0,4$. In der vorliegenden Untersuchung erreichten 14% (VAV) bzw. 22% (ZVV) der Patienten einen Visus $\geq 0,05$.

In einer Short-Term Studie von Iturralde et al wurde bei 16 Augen mit ZVV die Behandlung mit Bevacizumab untersucht [53]. Die Patienten zeigten einen durchschnittlichen Anfangsvisus (Snellen-Optotypen) von 20/600 ($\log\text{MAR} = 1,48 \pm 0,48$). Die Kontrolle fand im Mittel nach 90 Tagen (34 bis 133) statt. Es zeigte sich ein Anstieg des durchschnittlichen Visus auf 20/138 ($\log\text{MAR} = 0,48 \pm 0,53$), wobei 14 Augen eine Verbesserung und nur zwei eine unveränderte Situation zeigten. Ähnliche Erfolge konnten auch in dieser Erhebung gezeigt werden (59% Visusverbesserung). Zusätzlich wiesen Iturralde et al. eine signifikante Reduktion der Retinadicke nach, wie sie auch bei 86% der ZVV-Patienten in dieser Studie beobachtet wurde.

In dieser Studienpopulation lag der Therapieschwerpunkt auf einer einmaligen Injektion von Bevacizumab oder der Kombination aus Bevacizumab/Triamcinolon. 50% der Patienten mit ZVV und einem Visusgewinn (initial $< 0,05$) erzielten diesen unter einer Kombinationstherapie aus Bevacizumab und Triamcinolon, etwa 38% unter alleiniger Therapie mit Bevacizumab. Studien belegen sowohl die Wirksamkeit von intravitreal verabreichtem Triamcinolon [14, 38, 61, 112], als auch von Bevacizumab bei einem ZVV [57, 83, 91, 99]. Tao et al. zeigten im Vergleich bei einem ähnlichen Visusanstieg aber für beide Medikamente eine geringfügig bessere Ödemreduktion für Triamcinolon [103]. Eine aktuelle Studie von Ehrlich et al. untersuchte die kombinierte Injektion von Bevacizumab/Triamcinolon bei retinalen Venenverschlüssen [21]. Es wurde bei einer durchschnittlichen initialen Sehschärfe von 1,05 ($\log\text{MAR}$, Snellen ca. 20/225) eine Abnahme der Retinadicke, jedoch nur ein geringfügiger Visusanstieg nachgewiesen. Die Ergebnisse von Ehrlich et al. zeigten keinen Vorteil der kombinierten Injektion, was somit im Gegensatz zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit steht. Als Ursache kann die niedrige Fallzahl der Studienpopulation mit VAV ($n=10$) diskutiert werden, weshalb anhand der Ergebnisse der VAV-Gruppe allenfalls eine tendenzgebende Schlussfolgerung gezogen werden sollte.

Grundsätzlich wurden mittels intravitrealer Injektion gute Erfolge bei VAV erzielt [16, 17, 55, 91, 99]. Allerdings lassen die Studien keinen direkten Vergleich mit dieser Arbeit zu, da die Evaluation im Bereich höherer Sehschärfen ($> 0,05$) lag.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass der Therapieerfolg retinaler Venenverschlüsse in diesem Studienkollektiv eine Abhängigkeit zwischen initialer und abschließender Sehschärfe zeigt. Besonders bei Patienten mit Venenverschlüssen und Sehschärfen $< 0,05$ zeigte sich ein verhältnismäßig deutlicher Visusgewinn.

4.1.3 Diabetische Retinopathie

Insgesamt erreichten 42% der DRP-Patienten (mit initialem Visus $< 0,05$) eine Visusverbesserung. 33% der Patienten konnte einen postoperativen Visus zwischen 0,05 und 0,5 erzielen. In 67% der durchgeführten OCT-Untersuchungen konnte ein Rückgang des intraretinalen Ödems nachgewiesen werden. Wie in der AMD-Gruppe lässt auch in dieser Studienpopulation das Ausmaß der Netzhautdickenreduktion keine Schlussfolgerung auf den postoperativen Visus zu. Ein vergleichbares Ergebnis zeigte eine prospektive Studie zum diffusen DME nach intravitrealer Injektion [46]. Bei Verlaufskontrollen nach sechs bzw. zwölf Wochen wurde kein signifikanter Visusanstieg beobachtet, wohingegen das Ödem im OCT einen signifikanten Rückgang aufwies. Als Einschränkung muss jedoch das relativ hohe anfängliche Visusniveau ($0,86 \pm 0,38$ logMAR) in dieser Studie gewertet werden.

Die Problematik im Zusammenhang mit dieser Studienpopulation ist die Auswahl an Therapieoptionen: Während für das **diabetische Makulaödem** vor allem Triamcinolon, insbesondere in höheren Dosierungen [98], eine gute Wirksamkeit zugesprochen wird [80, 101], wird die **proliferative diabetische Retinopathie** aktuell als eine Domäne der Anti-VEGF-Therapie betrachtet [4, 6, 76, 105]. In Anbetracht der in dieser Untersuchung vorliegenden Studienpopulation, die hinsichtlich des verwendeten Medikaments und der Injektionsfrequenz sehr heterogen ist, bleibt fraglich, welche Faktoren grundlegenden Einfluss auf den Therapieerfolg hatten. Denkbar ist, dass neben dem anfänglichen Visus [46] auch das initiale Vorhandensein eines zystoiden

Makulaödems, unabhängig vom verwendeten Wirkstoff und der Frequenz der Injektionen, bzw. das frühzeitige Ansprechen auf die Therapie, wichtige prädiktive Faktoren für den Endvisus sind [44].

Ob das Ausmaß der Makulaischämie, die Ausprägungsform des DME (fokal/zystoid/diffus) oder das frühzeitige Ansprechen auf die Injektion für das Therapieergebnis im Low-Vision-Bereich von klinischer Bedeutung sind [44, 62], sollte in weiterführenden Studien untersucht werden.

4.1.4 Sehschärfeprüfung im Low-Vision-Bereich

Der Visus ist das am häufigsten verwendete Maß zur Überprüfung der Sehfunktion [8]. Probleme ergeben sich, wenn das Sehvermögen im Low-Vision-Bereich quantifiziert und gemeinsam mit dem Sehvermögen $\geq 0,05$ dargestellt werden soll, z.B. im zeitlichen Verlauf nach intravitrealer Therapie. Gerade in diesen Fällen sind mit der Sehschärfe weitreichende therapeutische sowie sozialmedizinische Entscheidungen verbunden [45].

Zur besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse wird die Sehschärfe in vielen Studien als logarithmierter Wert (direkter Logarithmus des Visuswertes oder mit umgekehrten Vorzeichen wie beim LogMAR-System) angegeben. Nur bei logarithmischer, nicht bei arithmetischer Skalierung der Sehschärfe, entstehen etwa der Empfindungsstärke entsprechende Stufen [8]. Folgende Konsequenzen ergeben sich daraus:

Zum einen können logarithmierte Werte gemittelt werden. Da es aber keine einheitliche Definition für niedrige Sehschärfen wie FZ, HBW oder LSW als Logarithmus gibt, gestaltet sich die statistische Bearbeitung und damit die Darstellung der Visusveränderung im Mittelwert problematisch. Eine Möglichkeit ist es, Visus-spezifische Gruppen zu bilden, um die Häufigkeit einer bestimmten Veränderung darzustellen (s. Ehrlich et al.). Desweiteren erfolgt auch die Abstufung der einzelnen Sehschärfewerte nicht in arithmetisch, sondern in logarithmisch gleichen Abständen, denn nur diese Skalierung entspricht der tatsächlichen Empfindungsstärke. Hierzu ein Beispiel: Für einen Patienten ist ein Anstieg von 0,1 auf 0,2 ein großer Gewinn. Er kann nun ein Schild aus doppelter Entfernung lesen ($0,2/0,1 = 2$). Für einen Patienten mit

einem Anstieg von 0,8 auf 0,9 hat sich der Visus nur um den Faktor 1,125 ($0,9/0,8$) verbessert, ist also praktisch unbedeutend. Daraus resultiert bei Gewinn einer Visusstufe ein objektiv größerer Profit für Patienten mit niedrigem Visusniveau [8].

4.1.5 Subjektive Verbesserung

In allen Gruppen zeigte sich eine subjektive Verbesserung, die besser ausfiel als der gemessene Visusanstieg. In einer klinischen Studie von Ach et al. wurden 43 Patienten mit exsudativer Makulopathie nach intravitrealer Injektion zu ihrem subjektiven Befinden befragt [2]. Entgegen der Ergebnisse dieser Untersuchung zeigte die Patientengruppe mit Gefäßverschluss bei Ach et al. den größten Visugewinn, diese Beobachtung spiegelte sich aber nicht im subjektiven Befinden wieder. Kritisch zu bewerten ist die niedrige Fallzahl ($n=3$) dieses Patientenkollektivs. Andere Ergebnisse zeigten sich bei den hier untersuchten AMD-Patienten: Und zwar zeigten Ach et al., ähnlich der Ergebnisse in der vorliegenden Erhebung (vgl. Abb. 4-5), dass ein niedriger Visusanstieg mit einem nur mäßig verbesserten subjektiven Befinden einhergeht.

Neben dem Visus fließen weitere Teilaspekte in das „subjektive Befinden“ ein. Weiterführende Aussagen zum Funktionszustand der Netzhaut bietet die Untersuchung des Gesichtsfeldes (Perimetrie). Für die Lesefähigkeit ist ein minimales Gesichtsfeld nötig. Schäden in diesem Bereich werden jedoch mit der üblichen Visusbestimmung mittels Optotypen nicht hinreichend erfasst [29]. Eine Studie von *Mones et al.* beschrieb zusätzlich den hohen Stellenwert der Kontrast-Empfindlichkeit im Alltag (Mobilität/Orientierung) [75]. Ferner trägt die Beurteilung der Blendungsempfindlichkeit, der Dunkeladaptation, des Farbsehvermögens [45], des stereoskopischen Sehvermögens und der Wahrnehmung von Bewegung zur Einschätzung der Sehbehinderung bei. Sie korrelieren neben der Sehschärfe stark mit Herausforderungen wie dem Unterscheiden von Gegenständen oder dem Einschätzen von Entfernungen, was den Patienten letztendlich in seiner subjektiven, visuellen Lebensqualität beeinflusst.

Die Diskrepanz zwischen subjektiver Empfindung und tatsächlichem Visusanstieg lässt vermuten, dass das subjektive Empfinden des Patienten in der augenärztlichen

Therapiekontrolle durchaus einen wichtigen Stellenwert einnimmt. In der vorliegenden Studie konnte dieser Parameter nicht vollständig untersucht werden, da diesbezügliche Akteneintragungen nicht grundsätzlich erfolgt waren. Zudem reichen die Angaben „Verbesserung“, „Verschlechterung“ oder „unverändert“ zur genauen Quantifizierung nicht aus. Es ist vielmehr sinnvoll, präzisere Parameter zur Quantifizierung eines visuellen Benefits im Low-Vision-Bereich festzulegen. Dazu gab es bereits einige Versuche [45]. Besonders haben sich fragebogengestützte Bewertungsverfahren wie der „Visual Function 14 Test“ (VF-14) oder der umfassendere „National Eye Institute Visual Function Questionnaire“ (NEI-VQF) bewährt [50]. In der epidemiologischen „Los Angeles Latino Eye Studie“ (LALES) wurden mithilfe des NEI-VQF-25 6357 Latinos zu ihrer Sehfunktion befragt [34]. Die Ergebnisse demonstrieren eine enge Assoziation zwischen den NEI-VQF-25 Scores (subjektiv-visuelles Empfinden) und der tatsächlichen Schwere der Sehbehinderung. Vergleichbare Ergebnisse lieferte auch eine Studie von *Yanagisawa et al.*, die die Assoziation zwischen Verlust der Sehschärfe und der Lebensqualität bei Japanern mit niedrigem Visus untersuchte [113]. In weiteren Studien wird belegt, dass in fragebogengestützten Verfahren ein enger Zusammenhang zwischen der „Vision-related quality of life“ (VRQOL) und der Sehschärfe besteht [34, 78, 100].

Die Ergebnisse dieser Erhebung (besonders mit ZVV, vgl. Abb.3-42) lassen die Vermutung zu, dass der Parameter „subjektives Empfinden“ neu bewertet werden sollte, indem zunächst die Diagnostik im Low-Vision-Bereich um wichtige Sehfunktionstests ergänzt wird. Ferner sollte diskutiert werden, ob der Parameter „Lebensqualität“, evaluiert durch verlässliche und validierte Testverfahren, Eingang in die postoperative Therapiekontrolle finden sollte. Denn ein nachweisbarer Gewinn an visueller Lebensqualität, selbst bei nur geringfügigem Visusanstieg, stellt eine weitere Indikation für den behandelnden Arzt dar, auch bei einem Visus $< 0,05$ zu therapieren.

4.2 Gesundheitsökonomische Aspekte

Laut den Richtlinien der Retinologischen Gesellschaft, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands von Juni 2009, sollte der Visus für eine intravitreale Injektion bei feuchter AMD mindestens 0,05 betragen [3]. Da die intravitreale Injektion bei Low-Vision-Patienten aber zu Funktionsverbesserungen geführt hat, ist eine Unterversorgung seitens der Krankenkassen zu bemängeln, geht es doch darum, eine zunehmende Sehminderung bis zur Erblindung zu vermeiden, was, wie in dieser Untersuchung gezeigt, zumindest über einen gewissen Zeitraum gelingen kann. Andererseits reichen die finanziellen Mittel im deutschen Gesundheitswesen zurzeit nicht aus, um alle Patienten mit jeder Therapie zu versorgen [31]. Wie bewertet man also das Augenlicht eines einzelnen im Verhältnis zu den anfallenden, ggf. von der Solidargemeinschaft zu tragenden Kosten?

Laut publizierten Berechnungen macht die Behandlung mit Bevacizumab nur 2,6% der Ranibizumab-Kosten aus. Dementsprechend könnte Ranibizumab nur mit einer um den Faktor 2,5 höheren Effektivität als kosteneffektiv angesehen werden. Zurzeit wird jedoch eine vergleichbare Effektivität beider Wirkstoffe angenommen. Daher wäre es zum einen sinnvoll, wenn zumindest zum Teil die Pharmaindustrie zu einer Kostenminimierung im Gesundheitswesen beitragen könnte [85]. Zudem geht aus den Ergebnissen dieser Erhebung hervor, dass es in einem nicht unerheblichen Umfang möglich ist, auch bei Patienten mit anfänglichem Visus $< 0,05$ die Sehfunktion zumindest über einen gewissen Zeitraum zu verbessern bzw. zu erhalten. Sicherlich muss nicht jede medizinische Leistung zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden [31]. Die Schwierigkeit besteht jedoch darin, die Grenzen gerecht zu setzen.

Um eine Kostenerstattung durch die Krankenkassen zu bewirken, wäre in weiteren Untersuchungen die Erarbeitung verlässlicher, prädiktiver Parameter hilfreich, die eine gezielte Selektion der Patienten ermöglichen, die voraussichtlich von der Therapie profitieren.

4.3 Zusammenfassung

Durch die intravitreale Injektion können Patienten mit exsudativer Makulopathie und einem Visus $\leq 0,05$ eine Visusverbesserung erreichen. Anhand der Therapieverläufe wird deutlich, dass Patienten mit einem Visus $< 0,05$ und altersabhängiger Makuladegeneration, diabetischer Retinopathie oder Zentralvenen- und Venenastverschluss (ZVV/VAV) in einem nicht unerheblichen Umfang von der intravitrealen Injektion profitieren. Die Uveitis-Gruppe zeigte eine zu niedrige Fallzahl für eine schlussfolgernde Aussage. Das Ausmaß des Therapieerfolges ist offensichtlich abhängig von der zugrunde liegenden Erkrankung und zeigte in der hier vorgestellten Erhebung eine tendenzielle Abhängigkeit von der präoperativen Sehschärfe. Die Therapiemodalitäten variieren stark hinsichtlich des applizierten Therapeutikums und der Therapiefrequenz. Da also die genauen Umstände, die eine therapeutische Funktionsverbesserung bei einem Visus $< 0,05$ bedingen, weitestgehend unbekannt sind, erscheinen weiterführende Untersuchungen zur Ermittlung präziser, prädiktiver Faktoren sinnvoll.

Eine Reduktion der Netzhautdicke im OCT konnte in allen Gruppen (außer Uveitis) nachgewiesen werden. Patienten mit retinalen Venenverschlüssen zeigten am häufigsten einen Rückgang. Die Diskrepanz zum Visusanstieg demonstriert, dass das Ausmaß der Netzhautdickenreduktion keine Schlussfolgerung auf den postoperativen Visus zulässt. In allen Gruppen zeigte sich eine subjektive Verbesserung, die besser ausfiel als der gemessene Visusanstieg. Am deutlichsten ist der subjektive Gewinn bei Patienten mit ZVV sichtbar. Aufgrund des hier ermittelten Stellenwertes erscheint es sinnvoll, diese Befindlichkeit im Low-Vision-Bereich statistisch signifikant zu quantifizieren, sodass dieser Parameter besser im klinischen Alltag bewertet und mit einbezogen werden kann. Weitere Untersuchungen sind anzustreben, die diese Ergebnisse im Rahmen von prospektiven, randomisierten Studien statistisch mit größerer Fallzahl bestätigen.

5. Abkürzungsverzeichnis

AMD	Altersabhängige Makuladegeneration
CNV	Choroidale Neovaskularisation
DRP	Diabetische Retinopathie
DME	Diabetisches Makulaödem
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EDTRS-Tafel	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study-Tafel
FZ	Fingerzeichen
HBW	Handbewegung
LSW	Lichtscheinwahrnehmung
NEI-VQF	National Eye Institute Visual Function Questionnaire
OCT	Okuläre Kohärenztomographie
SGB	Sozialgesetzbuch
VAV	Venenastverschluss
VF-14	Visual Function 14 Test
ZVV	Zentralvenenverschluss

6. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1-1	Querschnitt durch ein menschliches Auge9 Grehn F. (2008) Augenheilkunde, 30. Aufl., Springer Berlin Heidelberg
Abb. 1-2	Aufbau/Schichten der Retina 11 Fahlke et al.: Taschenatlas Physiologie © Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag München
Abb. 1-3	Makula lutea eines rechten Augenhintergrundes.....13 mit freundlicher Genehmigung der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde des Universitätsklinikums Münster
Abb. 1-4	Humane Netzhautmitte eines linken Auges; Darstellung der Macula lutea.16 mit freundlicher Genehmigung der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde des Universitätsklinikums Münster
Abb. 1-5	Optische Kohärenztomographie des linken Auges.....18 mit freundlicher Genehmigung der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde des Universitätsklinikums Münster
Abb. 1-6	links: linker Augenhintergrund mit Venenastverschluss; rechts: linker Augenhintergrund mit Zentralvenenverschluss.....22 mit freundlicher Genehmigung der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde des Universitätsklinikums Münster
Abb. 1-7	rechter Augenhintergrund: mäßige bis schwere nichtproliferative Retinopathie.....24 mit freundlicher Genehmigung der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde des Universitätsklinikums Münster
Abb. 1-8	rechter Augenhintergrund: diabetische Makulopathie u. Circinata-Atoll24 mit freundlicher Genehmigung der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde des Universitätsklinikums Münster
Abb. 1-9	rechter Augenhintergrund mit posteriorer Uveitis.....27 mit freundlicher Genehmigung der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde des Universitätsklinikums Münster

Abb. 1-10	linker Augenhintergrund: Makula mit Drusen	30
	mit freundlicher Genehmigung der Klinik und Poliklinik für Augenheil- kunde des Universitätsklinikums Münster	
Abb. 1-11	rechter Augenhintergrund: AMD mit CNV und subretinaler Blutung.....	31
	mit freundlicher Genehmigung der Klinik und Poliklinik für Augenheil- kunde des Universitätsklinikums Münster	
Abb. 1-12	Schematische Darstellung einer klassischen und einer okkulten choroidalen Neovaskularisation sowie einer Abhebung des retinalen Pigmentepithels ..	33
	Kellner U, Wachtlin J. (2008) Retina: Diagnostik und Therapie der Erkrankungen des hinteren Augenabschnitts. Georg Thieme Verlag, Stuttgart	
Abb. 1-13	Vereinfachte Skizze zur intravitrealen Injektion	39
	Bartz-Schmidt KU, Ziemssen F. Intravitreale Pharmakotherapie. Stuttgart: Schattauer 2008	
Abb. 2-1	Screen shot, Zeiss Stratus OCT zur Vermessung der Netzhautdicke.....	47
Abb. 3-1	Altersverteilung der Studienpopulation.....	49
Abb. 3-2	Durchschnittsalter	49
Abb. 3-3	Geschlechtsverteilung der gesamten Studienpopulation	50
Abb. 3-4	Alters- und Geschlechtsverteilung.....	50
Abb. 3-5	Geschlechtsverteilung der einzelnen Erkrankungsbilder.....	51
Abb. 3-6	Verteilung der Erkrankungsbilder	52
Abb. 3-7	Verteilung der AMD-Ausprägungsform.....	53
Abb. 3-8	Klassifikation der CNV-Typen.....	54
Abb. 3-9	Pharmakaverteilung und Injektionsfrequenz bei AMD mit CNV	54
Abb. 3-10	Therapieverlauf bei AMD mit CNV (1 Injektion Bevacizumab).....	55
Abb. 3-11	Therapieverlauf bei AMD mit CNV (1 Injektion Triamcinolon).....	56
Abb. 3-12	Pharmakaverteilung u. Injektionsfrequenz bei AMD mit klassischer CNV	56
Abb. 3-13	Therapieverlauf bei AMD mit klassischer CNV	57
Abb. 3-14	Therapieverlauf bei klassischer CNV (1 Injektion Bevacizumab).....	58
Abb. 3-15	Therapieverlauf bei klassischer CNV (1 Injektion Triamcinolon).....	58
Abb. 3-16	Pharmakaverteilung und Injektionsfrequenz bei AMD mit okkulten CNV ..	59
Abb. 3-17	Therapieverlauf bei AMD mit okkulten CNV	60

Abb. 3-18	Therapieverlauf bei okkulter CNV (3 Injektionen Ranibizumab).....	60
Abb. 3-19	Pharmakaverteilung und Injektionsfrequenz bei AMD mit Makulaödem ...	61
Abb. 3-20	Therapieverlauf bei AMD mit Makulaödem	62
Abb. 3-21	Pharmakaverteilung und Injektionsfrequenz bei AMD mit PE-Abhebung..	62
Abb. 3-22	Therapieverlauf bei AMD mit PE-Abhebung.....	63
Abb. 3-23	Pharmakaverteilung und Injektionsfrequenz bei DRP	64
Abb. 3-24	Therapieverlauf bei DRP	64
Abb. 3-25	Therapieverlauf bei DRP (1 Injektion Bevacizumab)	65
Abb. 3-26	Therapieverlauf bei DRP (1 Injektion Bevacizumab/Triamcinolon)	66
Abb. 3-27	Pharmakaverteilung und Injektionsfrequenz bei ZVV	67
Abb. 3-28	Therapieverlauf bei ZVV	67
Abb. 3-29	Therapieverlauf bei ZVV (1 Injektion Bevacizumab).....	68
Abb. 3-30	Therapieverlauf bei ZVV (1 Injektion Bevacizumab/Triamcinolon).....	69
Abb. 3-31	Verteilung der Pharmaka und Injektionsfrequenz bei VAV.....	70
Abb. 3-32	Therapieverlauf bei VAV	71
Abb. 3-33	Therapieverlauf bei VAV (1 Injektion Bevacizumab)	71
Abb. 3-34	Therapieverlauf bei VAV (1 Injektion Bevacizumab/Triamcinolon)	72
Abb. 3-35	Darstellung des Therapieerfolges bei AMD mit CNV	73
Abb. 3-36	Darstellung des Therapieerfolges bei ZVV	73
Abb. 3-37	Darstellung des Therapieerfolges bei VAV	73
Abb. 3-38	Darstellung des Therapieerfolges bei DRP.....	73
Abb. 3-39	Anzahl der eingeschlossenen OCT-Untersuchungen	74
Abb. 3-40	Auswertung der Retinadicken im OCT	75
Abb. 3-41	Anzahl der Patienten mit Angabe zum subjektiven Empfinden.....	76
Abb. 3-42	Subjektive Verbesserung nach intravitrealer Injektion.....	76
Abb. 3-43	Gegenüberstellung von tatsächlicher/subjektiv angegebener Verbesserung	77
Abb. 10-1	Verteilung der Pharmaka und der Injektionsfrequenz bei Uveitis.....	I
Abb. 10-2	Therapieverlauf bei Uveitis	I
Abb. 10-3	Therapieverlauf bei AMD mit mehrheitlich klassischer CNV	II
Abb. 10-4	Therapieverlauf bei AMD mit minimal klassischer CNV	II
Abb. 10-5	Therapieverlauf bei AMD mit mehrheitlich okkulten CNV	III
Abb. 10-6	Pharmakaverteilung u. Injektionsfrequenz (Junius-Kuhnt-Makulopathie) .	IV

Abb. 10-7	Therapieverlauf bei AMD (Junius-Kuhnt-Makulopathie).....	IV
Abb. 10-8	Pharmakaverteilung und Injektionsfrequenz (Makulablutung).....	V
Abb. 10-9	Therapieverlauf bei AMD (Makulablutung)	V

7. Literaturverzeichnis

1. (1997) Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group. Arch Ophthalmol 115(4):486-491
2. Ach T, Dawczynski J et al. (2007) Subjective sensations after intravitreal injection of bevacizumab. Klin Monbl Augenheilkd 224(3):180-184
3. Aktuelle Stellungnahme der Retinologischen Gesellschaft dDOGudBdADeV (2009 Springer Medizin Verlag) Neue Aspekte in der Therapie der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration. Ophthalmologe 106:457–464
4. Arevalo JF, Wu L et al. (2009) Intravitreal bevacizumab (Avastin) for proliferative diabetic retinopathy: 6-months follow-up. Eye (Lond) 23(1):117-123
5. Augustin AJ, Schmidt-Erfurth U (2006) Verteporfin and intravitreal triamcinolone acetonide combination therapy for occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol 141(4):638-645
6. Avery RL, Pearlman J et al. (2006) Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. Ophthalmology 113(10):1695 e1691-1615
7. Avery RL, Pieramici DJ et al. (2006) Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology 113(3):363-372 e365
8. Bach M, Kommerell G (1998) Determining visual acuity using European normal values: scientific principles and possibilities for automatic measurement. Klin Monbl Augenheilkd 212(4):190-195
9. Bakri SJ, Snyder MR et al. (2007) Pharmacokinetics of intravitreal ranibizumab (Lucentis). Ophthalmology 114(12):2179-2182
10. Bartz-Schmidt KU (2008) Einleitung. In: Bartz-Schmidt KU, Ziemssen F. (Hrsg) Intravitreale Pharmakotherapie: Moderne Medikamente und ihre Anwendung am Auge. Schattauer Verlag, Stuttgart S 1-5

11. Bird AC, Bressler NM et al. (1995) An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group. *Surv Ophthalmol* 39(5):367-374
12. Böhm MR, Busse H et al. (2007) Loss of function and morphological changes in subfoveal choroidal neovascularisations and various beginnings of photodynamic therapies. *Klin Monbl Augenheilkd* 224(2):129-134
13. Boyer DS, Antoszyk AN et al. (2007) Subgroup analysis of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 114(2):246-252
14. Bynoe LA, Weiss JN (2003) Retinal endovascular surgery and intravitreal triamcinolone acetonide for central vein occlusion in young adults. *Am J Ophthalmol* 135(3):382-384
15. Catier A, Tadayoni R et al. (2005) Characterization of macular edema from various etiologies by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 140(2):200-206
16. Cekic O, Chang S et al. (2005) Intravitreal triamcinolone injection for treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina* 25(7):851-855
17. Chen SD, Sundaram V et al. (2006) Intravitreal triamcinolone for the treatment of ischemic macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 141(5):876-883
18. Coupland S E (2008) Anatomie von Netzhaut, Aderhaut und Glaskörper. In: Kellner U, JWH (Hrsg) *Retina*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York S 3-8
19. Curcio CA, Sloan KR et al. (1990) Human photoreceptor topography. *J Comp Neurol* 292(4):497-523
20. Drexler W, Fujimoto JG (2008) State-of-the-art retinal optical coherence tomography. *Prog Retin Eye Res* 27(1):45-88
21. Ehrlich R, Ciulla TA et al. Combined treatment of intravitreal bevacizumab and intravitreal triamcinolone in patients with retinal vein occlusion: 6 months of follow-up. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 248(3):375-380

22. Ehrlich R, Weinberger D, et al. (2008) Outcome of bevacizumab (Avastin) injection in patients with age-related macular degeneration and low visual acuity. *Retina* 28(9):1302-1307
23. Eter N, Vogel, A., Holz, F.G. (2008) Augenärztliche Untersuchungsmethoden. In: Kroll P, Kühle, M, Kühle, H.-J. (Hrsg). Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York, 3. Aufl. S 262-268
24. Falkenstein IA, Cochran DE et al. (2008) Comparison of visual acuity in macular degeneration patients measured with snellen and early treatment diabetic retinopathy study charts. *Ophthalmology* 115(2):319-323
25. Fauser S, Engelmann K et al. (2003) Pathogenesis of choroidal neovascularization. Old concepts, new questions. *Ophthalmologie* 100(4):300-305
26. Fauser S, Krohne TU et al. (2003) Diabetic maculopathy - classification and therapy. *Klin Monbl Augenheilkd* 220(8):526-531
27. Feltgen N (2008) Venenverschlüsse. In: Kellner U, WJH (Hrsg) *Retina*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York S 207-214
28. Finger RP, Fleckenstein M et al. (2007) Therapeutic anti-VEGF in ophthalmology: physiopathology and treatment of age-related macular degeneration. *Pharm Unserer Zeit* 36(6):424-430
29. Fletcher DC, Schuchard RA (2006) Visual function in patients with choroidal neovascularization resulting from age-related macular degeneration: the importance of looking beyond visual acuity. *Optom Vis Sci* 83(3):178-189
30. Foerster MH (2008) Ophthalmoskopie. In: Kellner U, WJH (Hrsg) *Retina*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York S 21-24
31. Framme C, Helbig H et al. (2009) Prioritisation in the German health care system--an issue in ophthalmology? *Klin Monbl Augenheilkd* 226(3):154-160
32. Gaudreault J, Fei D et al. (2007) Pharmacokinetics and retinal distribution of ranibizumab, a humanized antibody fragment directed against VEGF-A, following intravitreal administration in rabbits. *Retina* 27(9):1260-1266
33. Gillies MC, Simpson JM et al. (2003) A randomized clinical trial of a single dose of intravitreal triamcinolone acetonide for neovascular age-related macular degeneration: one-year results. *Arch Ophthalmol* 121(5):667-673

34. Globe DR, Wu J et al. (2004) The impact of visual impairment on self-reported visual functioning in Latinos: The Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology* 111(6):1141-1149
35. Goff MJ, Johnson RN et al. (2007) Intravitreal bevacizumab for previously treated choroidal neovascularization from age-related macular degeneration. *Retina* 27(4):432-438
36. Gragoudas ES, Adamis AP et al. (2004) Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 351(27):2805-2816
37. Green WR, Chan CC et al. (1981) Central retinal vein occlusion: a prospective histopathologic study of 29 eyes in 28 cases. *Retina* 1(1):27-55
38. Greenberg PB, Martidis A et al. (2002) Intravitreal triamcinolone acetonide for macular oedema due to central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 86(2):247-248
39. Grehn F (2008) *Augenheilkunde*. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 30. Aufl.
S 205-255
40. Grehn F (2008) *Augenheilkunde*. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 30. Aufl.
S 37-38
41. Grehn F (2008) *Augenheilkunde*. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 30. Aufl.
S 2-13
42. Grisanti S (2008) Pagaptanib (Macugen). In: Bartz-Schmidt KU, Ziemssen F (Hrsg) *Intravitreale Pharmakotherapie: Moderne Medikamente und ihre Anwendung am Auge*. Schattauer Verlag, Stuttgart S 75-78.
43. Grisanti S, Ziemssen, F. (2008) Angiogenese. In: Bartz-Schmidt KU, Ziemssen F (Hrsg) *Intravitreale Pharmakotherapie: Moderne Medikamente und ihre Anwendung am Auge*. Schattauer Verlag, Stuttgart S 6-20.
44. Guthoff R, Schrader W et al. Prognostic Factors for Visual Outcome after Intravitreal Drug Therapy for Chronic Diabetic Macular Oedema. *Klin Monbl Augenheilkd*

45. Hahn GA, Weismann M et al. (2004) Testing visual acuity in low vision states. *Klin Monbl Augenheilkd* 221(12):1063-1069
46. Haritoglou C, Kook D et al. (2006) Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Retina* 26(9):999-1005
47. Hee MR, Puliafito CA et al. (1998) Topography of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Ophthalmology* 105(2):360-370
48. Heiduschka P, Fietz H et al. (2007) Penetration of bevacizumab through the retina after intravitreal injection in the monkey. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 48(6):2814-2823
49. Helbig H, Sutter F (2008) Diabetische Retinopathie. In: Kellner U, WJH (Hrsg) *Retina*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York S 195-207
50. Hirneiss C, Neubauer AS et al. (2003) Measuring patient's quality of life in ophthalmology. *Ophthalmologie* 100(12):1091-1097
51. Holz FG, Pauleikhoff D et al. (2004) Pathogenesis of lesions in late age-related macular disease. *Am J Ophthalmol* 137(3):504-510
52. Holz FG, Schütt F, Pauleikhoff D, Bird AC (2004) Pathophysiologie. In: Holz FG Pauleihoff D, Spaide RF, Bird AC (Hrsg) *Altersabhängige Makuladegeneration*. Springer Verlag, Berlin Heidelberg, 2. Aufl. S 33-48
53. Iturralde D, Spaide RF et al. (2006) Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of macular edema in central retinal vein occlusion: a short-term study. *Retina* 26(3):279-284
54. Jabs DA, Nussenblatt RB et al. (2005) Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol* 140(3):509-516
55. Jaisle GB, Leitritz M et al. (2009) One-year results after intravitreal bevacizumab therapy for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 247(1):27-33
56. Jaisle GB, Szurman P et al. (2005) Recommendation for the implementation of intravitreal injections--statement of the German Retina Society, the German Society of Ophthalmology (DOG) and the German Professional Association of Ophthalmologists (BVA). *Klin Monbl Augenheilkd* 222(5):390-395

57. Jaisse GB, Ziemssen F et al. (2006) Bevacizumab for treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Ophthalmologie* 103(6):471-475
58. Jermak CM, Dellacroce JT et al. (2007) Triamcinolone acetonide in ocular therapeutics. *Surv Ophthalmol* 52(5):503-522
59. Johnson MW (2009) Etiology and treatment of macular edema. *Am J Ophthalmol* 147(1):11-21 e11
60. Jonas JB, Ihloff AK et al. (2009) Intravitreal bevacizumab versus triamcinolone acetonide for exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmic Res* 41(1):21-27
61. Jonas JB, Kreissig I et al. (2002) Intravitreal triamcinolone acetonide as treatment of macular edema in central retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 240(9):782-783
62. Jonas JB, Kreissig I et al. (2004) Intravitreal triamcinolone acetonide for the treatment of intraocular edematous and neovascular diseases. *Ophthalmologie* 101(2):113-120
63. Jonas JB, Spandau UH et al. (2006) Duration of the effect of intravitreal triamcinolone acetonide in eyes with exudative age-related macular degeneration. *J Ocul Pharmacol Ther* 22(3):194-199
64. Jonas JB, Strueven V et al. (2006) Visual acuity change after intravitreal triamcinolone in various types of exudative age-related macular degeneration. *J Ocul Pharmacol Ther* 22(5):370-376
65. Kanski JJ (2007) *Klinische Ophthalmologie*. Elsevier Urban & Fischer, München Jena, 6. Aufl. S 651
66. Kellner U (2008) *Physiologie und Pathophysiologie der Retina und des Glaskörpers*. In: Kellner U, WHJ (Hrsg) *Retina*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York S 9-18
67. Kellner U (2008) *Retinale Tomographie und Topographie, OCT*. In: Kellner U, WHJ (Hrsg) *Retina*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York S 45-49
68. Klaver CCW vLR (2004) *Epidemiologie*. In: Holz FG Pauleikhoff D, Spaide RF, Bird AC (Hrsg). *Springer Verlag, Berlin Heidelberg*, 2. Aufl. S 1-18
69. Kourlas H, Schiller DS (2006) Pegaptanib sodium for the treatment of neovascular age-related macular degeneration: a review. *Clin Ther* 28(1):36-44

70. Lafaut BA, Bartz-Schmidt KU et al. (2000) Clinicopathological correlation in exudative age related macular degeneration: histological differentiation between classic and occult choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol* 84(3):239-243
71. Lang GE, Lang, Gerhrd K. (2004) *Netzhaut (Retina)*. In: Lang G (Hrsg) *Augenheilkunde*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York S 321-392
72. Lardenoye CW, van Kooij B et al. (2006) Impact of macular edema on visual acuity in uveitis. *Ophthalmology* 113(8):1446-1449
73. Machermer R, Sugita G et al. (1979) Treatment of intraocular proliferations with intravitreal steroids. *Trans Am Ophthalmol Soc* 77:171-180
74. Meyer CH, Ziemssen F et al. (2008) Intravitreal injection. Monitoring to avoid postoperative complications. *Ophthalmologe* 105(2):143-155, 157
75. Mones J, Rubin GS (2005) Contrast sensitivity as an outcome measure in patients with subfoveal choroidal neovascularisation due to age-related macular degeneration. *Eye (Lond)* 19(11):1142-1150
76. Moradian S, Ahmadi H et al. (2008) Intravitreal bevacizumab in active progressive proliferative diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 246(12):1699-1705
77. Mordenti J, Cuthbertson RA et al. (1999) Comparisons of the intraocular tissue distribution, pharmacokinetics, and safety of 125I-labeled full-length and Fab antibodies in rhesus monkeys following intravitreal administration. *Toxicol Pathol* 27(5):536-544
78. Muir KW, Santiago-Turla C et al. (2008) Health literacy and vision-related quality of life. *Br J Ophthalmol* 92(6):779-782
79. Nowak JZ (2006) Age-related macular degeneration (AMD): pathogenesis and therapy. *Pharmacol Rep* 58(3):353-363
80. Paccola L, Costa RA et al. (2008) Intravitreal triamcinolone versus bevacizumab for treatment of refractory diabetic macular oedema (IBEME study). *Br J Ophthalmol* 92(1):76-80
81. Patel JI (2007) Is cataract surgery a risk factor for progression of macular degeneration? *Curr Opin Ophthalmol* 18(1):9-12

82. Poulaki V, Qin W et al. (2002) Acute intensive insulin therapy exacerbates diabetic blood-retinal barrier breakdown via hypoxia-inducible factor-1alpha and VEGF. *J Clin Invest* 109(6):805-815
83. Prager F, Michels S et al. (2009) Intravitreal bevacizumab (Avastin) for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: 12-month results of a prospective clinical trial. *Br J Ophthalmol* 93(4):452-456
84. Pugh CW, Ratcliffe PJ (2003) Regulation of angiogenesis by hypoxia: role of the HIF system. *Nat Med* 9(6):677-684
85. Raftery J, Clegg A et al. (2007) Ranibizumab (Lucentis) versus bevacizumab (Avastin): modelling cost effectiveness. *Br J Ophthalmol* 91(9):1244-1246
86. Reinthal EK, Volker M et al. (2004) Optical coherence tomography in the diagnosis and follow-up of patients with uveitic macular edema. *Ophthalmologie* 101(12):1181-1188
87. Rothova A, Suttorp-van Schulten MS et al. (1996) Causes and frequency of blindness in patients with intraocular inflammatory disease. *Br J Ophthalmol* 80(4):332-336
88. S. Michels GG (2008) Pharmakotherapie. In: Kellner U, WHJ (Hrsg) *Retina*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York S 88-92
89. Sachsenweger M (2009) *Duale Reihe: Augenheilkunde*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York, Online-Ausg. S 239-240
90. Sachsenweger M (2009) *Duale Reihe: Augenheilkunde*. Georg Thieme Verlag; Stuttgart New York, Online-Ausg. S 248-257
91. Schaal KB, Hoh AE et al. (2007) Bevacizumab for the treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Ophthalmologie* 104(4):285-289
92. Schaudig U, Scholz F et al. (2004) Optical coherence tomography for macular edema. Classification, quantitative assessment, and rational usage in the clinical practice. *Ophthalmologie* 101(8):785-793
93. Seitz R (1962) The retinal blood vessels. Comparative ophthalmoscopic and histological studies on the healthy and pathologically changed eye. *Buch Augenarzt* 40:1-175.
94. Shweiki D, Itin A et al. (1992) Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. *Nature* 359(6398):843-845

95. Shweiki D, Neeman M et al. (1995) Induction of vascular endothelial growth factor expression by hypoxia and by glucose deficiency in multicell spheroids: implications for tumor angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 92(3):768-772
96. Smith W, Assink J et al. (2001) Risk factors for age-related macular degeneration: Pooled findings from three continents. *Ophthalmology* 108(4):697-704
97. Spaide RF, Laud K et al. (2006) Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina* 26(4):383-390
98. Spandau UH, Derse M et al. (2005) Dosage dependency of intravitreal triamcinolone acetonide as treatment for diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 89(8):999-1003
99. Stahl A, Agostini H et al. (2007) Bevacizumab in retinal vein occlusion-results of a prospective case series. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 245(10):1429-1436
100. Suner IJ, Kokame GT et al. (2009) Responsiveness of NEI VFQ-25 to changes in visual acuity in neovascular AMD: validation studies from two phase 3 clinical trials. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 50(8):3629-3635
101. Sutter FK, Simpson JM et al. (2004) Intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema that persists after laser treatment: three-month efficacy and safety results of a prospective, randomized, double-masked, placebo-controlled clinical trial. *Ophthalmology* 111(11):2044-2049
102. Szurman P (2008) Triamcinolon. In: Bartz-Schmidt KU, Ziemssen, F. (Hrsg) *Intravitreale Pharmakotherapie: Moderne Medikamente und ihre Anwendung am Auge*. Schattauer Verlag, Stuttgart S 57-74
103. Tao Y, Hou J et al. Intravitreal bevacizumab vs triamcinolone acetonide for macular oedema due to central retinal vein occlusion. *Eye (Lond)* 24(5):810-815
104. Tao Y, Jonas JB Intravitreal Bevacizumab for exudative age-related macular degeneration: Effect on Different Subfoveal Membranes. *Retina* 30(9):1426-1431

105. Thew M (2009) Rapid resolution of severe retinal neovascularisation in proliferative diabetic retinopathy following adjunctive intravitreal bevacizumab (Avastin). *Clin Exp Optom* 92(1):34-37
106. Thurau SR (2005) Cystoid macular edema in uveitis. *Ophthalmologe* 102(5):485-490
107. Tso MO, Woodford BJ (1983) Effect of photic injury on the retinal tissues. *Ophthalmology* 90(8):952-963
108. Wachtlin J (2008) AMD: altersabhängige Makulopathie. In: Kellner U, WJH (Hrsg) *Retina*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York S 121-126
109. Wachtlin J (2008) AMD: choroidale Neovaskularisation. In: Kellner U, WJH (Hrsg) *Retina*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York S 129-145
110. Wachtlin J (2008) AMD: geographische Atrophie. In: Kellner U, WJH (Hrsg) *Retina*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York S 126-129
111. Wessing A (1968) *Fluoreszenzangiographie der Retina: Lehrbuch u. Atlas*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York.
112. Williamson TH, O'Donnell A (2005) Intravitreal triamcinolone acetate for cystoid macular edema in nonischemic central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 139(5):860-866
113. Yanagisawa M, Kato S et al. (2010) Association between Changes in Visual Acuity and Vision-Related Quality of Life in Japanese Patients with Low Vision. *Ophthalmic Res* 45(1):47-52
114. Young RW (1988) Solar radiation and age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 32(4):252-269
115. Zrenner E SM, Reinhard J (2004) *Altersabhängige Makuladegeneration*. (Hrsg) Springer Verlag Berlin Heidelberg. Holz FG, Pauleikhoff D, Spaide RF, Bird AC, 2. Aufl. S 112-114

8. Danksagung

Besonders danken möchte ich zunächst Herrn PD Dr. Constantin Uhlig, der mir das interessante Thema bereitgestellt und mich während meiner gesamten Tätigkeit sehr engagiert unterstützt hat. Nicht nur für die Bereitstellung der Materialien, sondern auch für das äußerst freundliche Umfeld, was ich stets in der Augenklinik vorfand, möchte ich mich bedanken.

Vielen Dank auch an meinen Betreuer Dr. Matthias Schmidt, der stets einen Rat hatte, besonders wenn meine Computerkenntnisse an ihre Grenzen stießen.

Ein herzliches Dankeschön geht auch an das Team der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde des UKM. Dabei möchte ich besonders Frau Jurcic aus dem Archiv und Frau von der Heide aus der Fotoabteilung danken: Ohne ihre Hilfe wären die Auswertungen wesentlich zeitintensiver und schwieriger verlaufen.

Nicht zuletzt möchte ich ganz besonders Andrea Riberi für ihre Hilfestellung bezüglich der graphischen Auswertung danken. Ohne ihre Geduld und ihre tatkräftige Unterstützung wäre ich das ein oder andere Mal sicher verzweifelt. Auch Kerstin Fieweger möchte ich für ihre wertvollen Tipps und ihre ständige Motivation während der Arbeit danken.

Widmen möchte ich diese Arbeit meiner Familie, besonders meinen Eltern Stefanie und Dr. Klaus Gebauer. Sie haben mich dazu animiert, Zahnmedizin zu studieren und brachten mir während des Studiums und der Dissertation ihre unermüdliche und tatkräftige Unterstützung entgegen.

9. Lebenslauf

10. Anhang

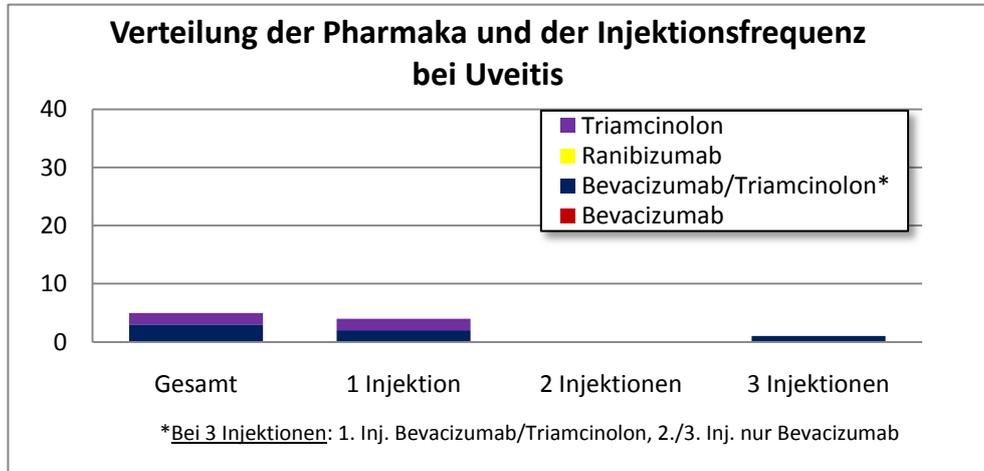
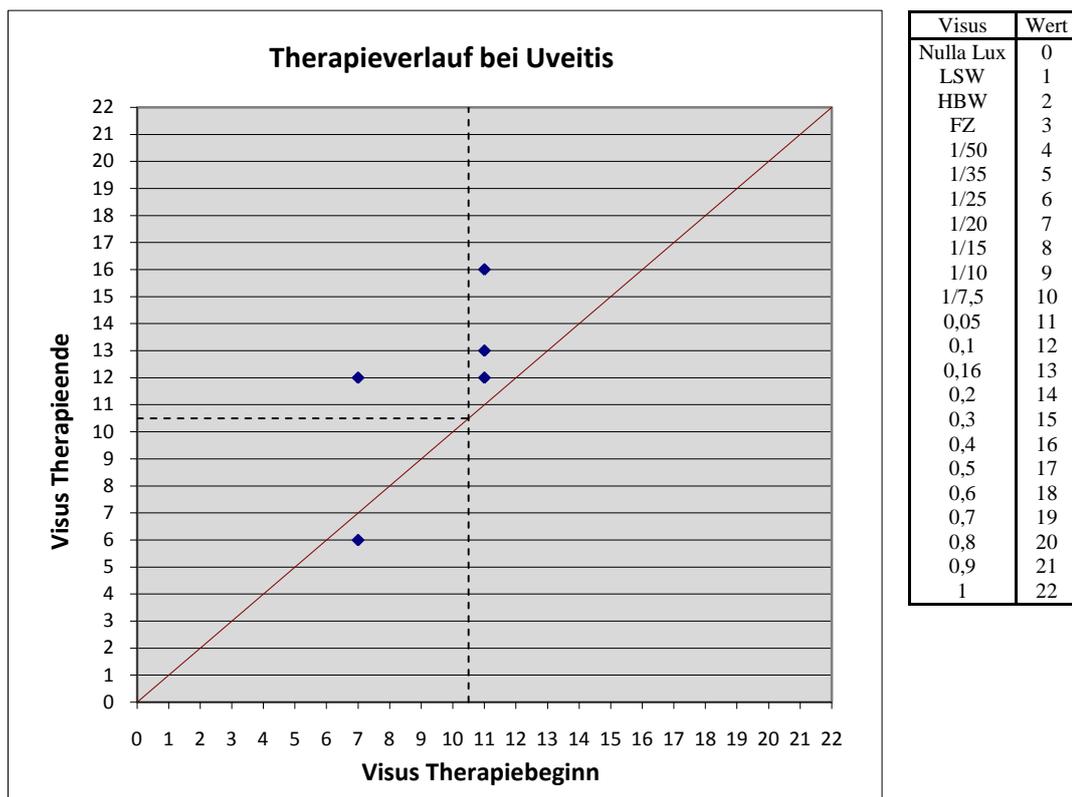
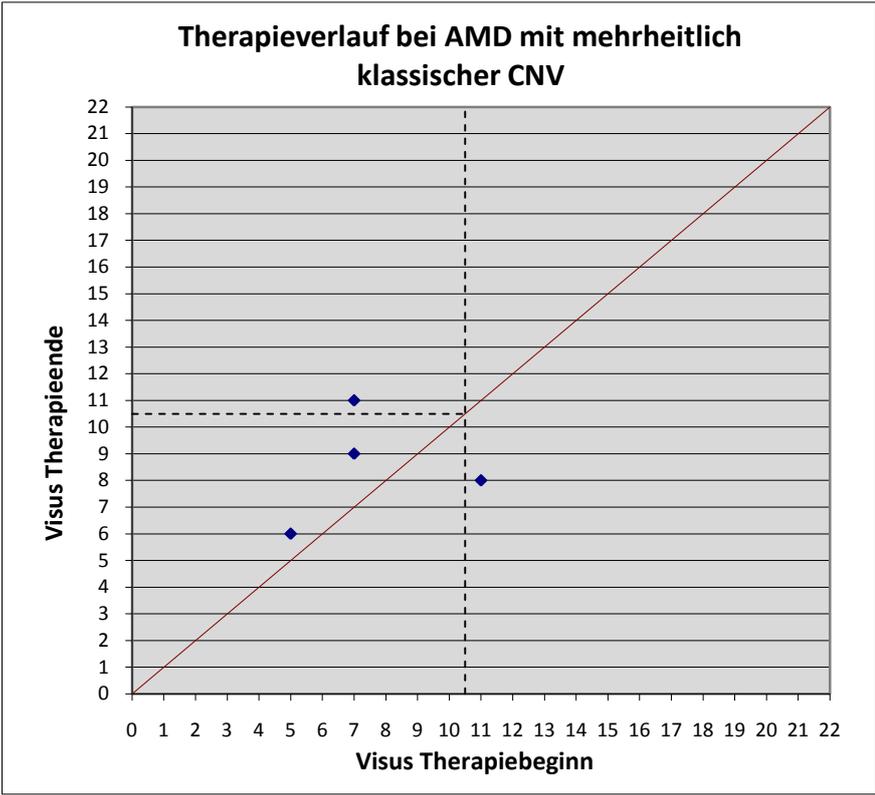


Abb. 10-1 Verteilung der Pharmaka und der Injektionsfrequenz bei Uveitis (Anzahl)



Visus	Wert
Nulla Lux	0
LSW	1
HBW	2
FZ	3
1/50	4
1/35	5
1/25	6
1/20	7
1/15	8
1/10	9
1/7,5	10
0,05	11
0,1	12
0,16	13
0,2	14
0,3	15
0,4	16
0,5	17
0,6	18
0,7	19
0,8	20
0,9	21
1	22

Abb. 10-2 Therapieverlauf bei Uveitis (n=5)



Visus	Wert
Nulla Lux	0
LSW	1
HBW	2
FZ	3
1/50	4
1/35	5
1/25	6
1/20	7
1/15	8
1/10	9
1/7,5	10
0,05	11
0,1	12
0,16	13
0,2	14
0,3	15
0,4	16
0,5	17
0,6	18
0,7	19
0,8	20
0,9	21
1	22

Abb. 10-3 Therapieverlauf bei AMD mit mehrheitlich klassischer CNV (n=4)

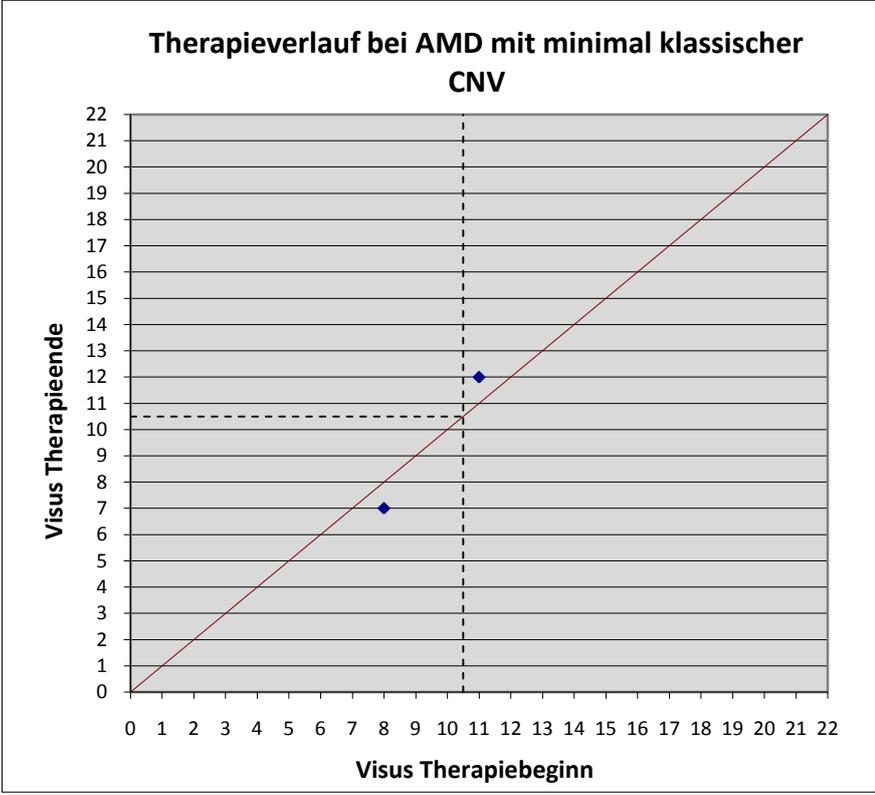
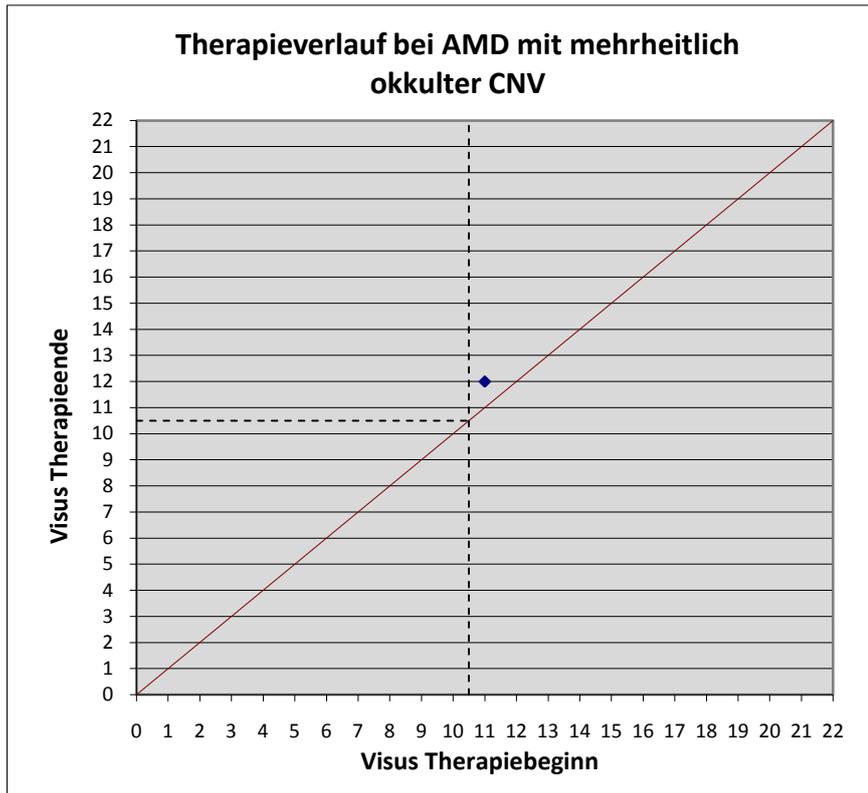


Abb. 10-4 Therapieverlauf bei AMD mit minimal klassischer CNV (n=2)



Visus	Wert
Nulla Lux	0
LSW	1
HBW	2
FZ	3
1/50	4
1/35	5
1/25	6
1/20	7
1/15	8
1/10	9
1/7,5	10
0,05	11
0,1	12
0,16	13
0,2	14
0,3	15
0,4	16
0,5	17
0,6	18
0,7	19
0,8	20
0,9	21
1	22

Abb. 10-5 Therapieverlauf bei AMD mit mehrheitlich okkulten CNV

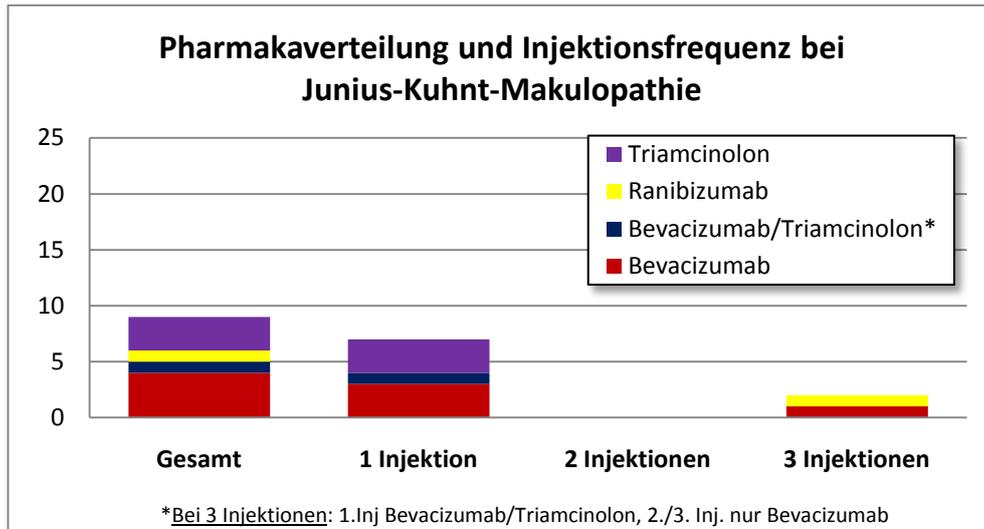
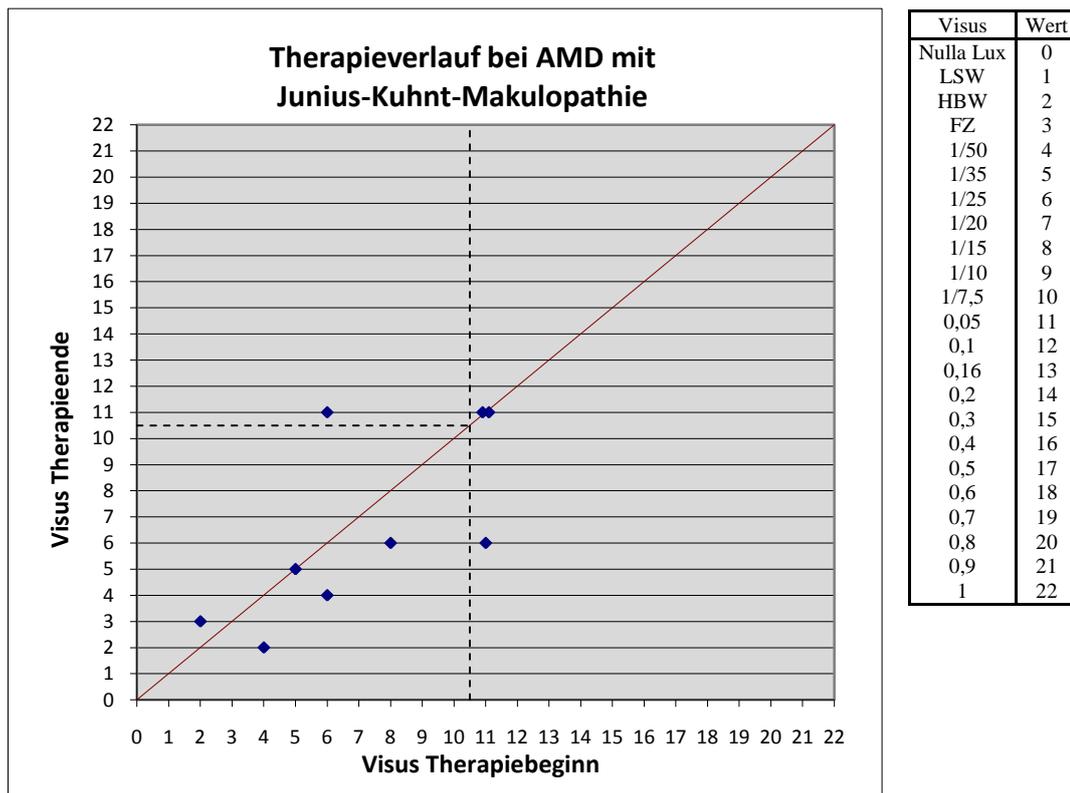


Abb. 10-6 Pharmakaverteilung und Injektionsfrequenz bei Junius-Kuhnt-Makulopathie (Anzahl)



Visus	Wert
Nulla Lux	0
LSW	1
HBW	2
FZ	3
1/50	4
1/35	5
1/25	6
1/20	7
1/15	8
1/10	9
1/7,5	10
0,05	11
0,1	12
0,16	13
0,2	14
0,3	15
0,4	16
0,5	17
0,6	18
0,7	19
0,8	20
0,9	21
1	22

Abb. 10-7 Therapieverlauf bei AMD mit Junius-Kuhnt-Makulopathie (n=9)

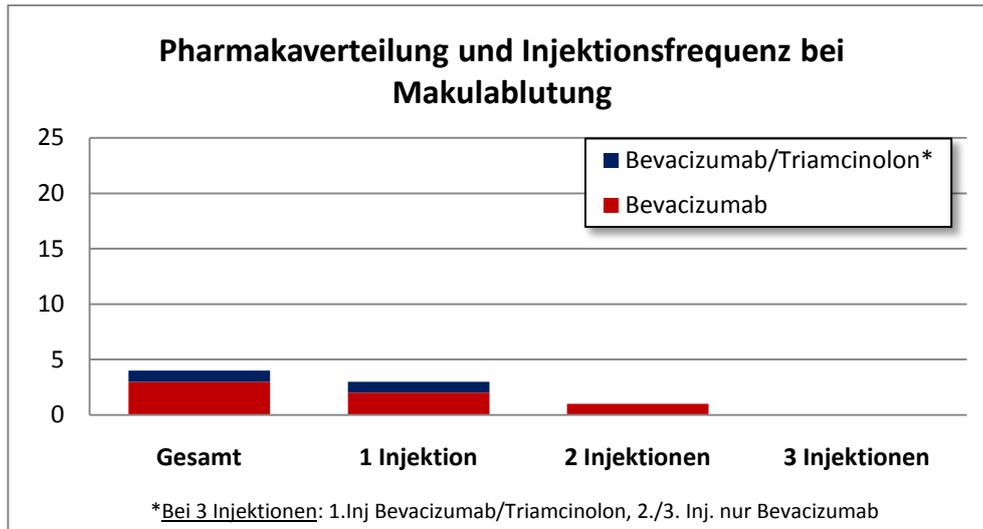
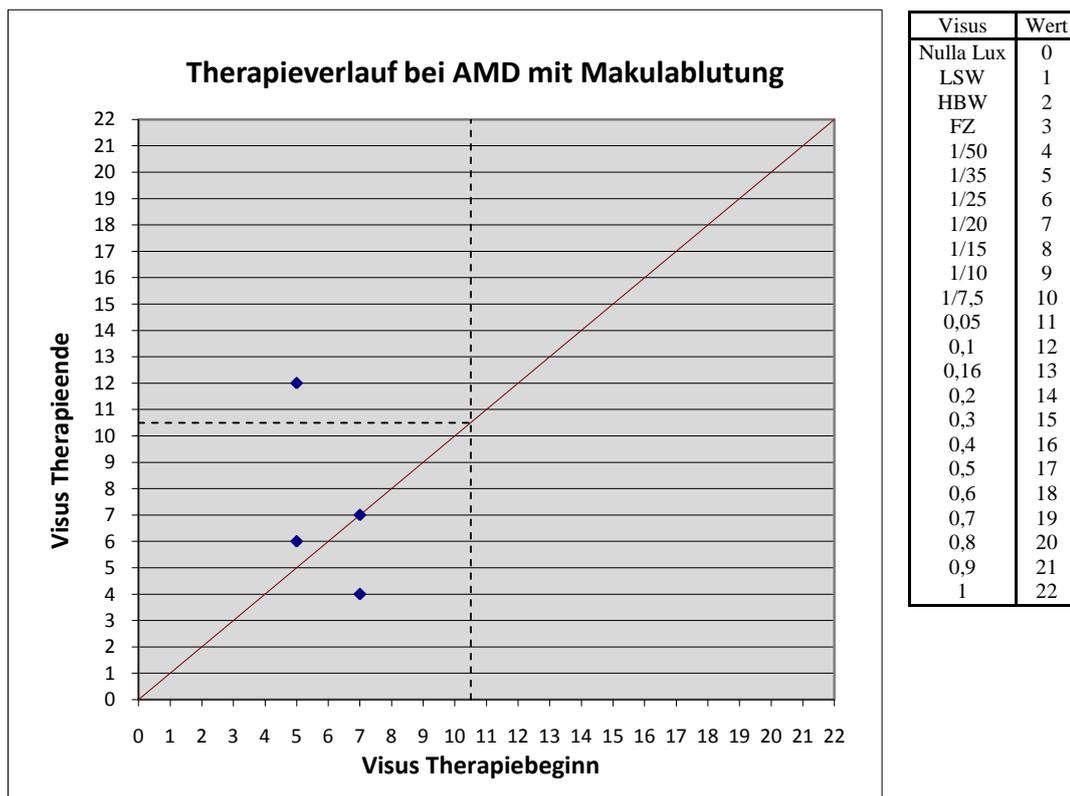


Abb. 10-8 Pharmakaverteilung und Injektionsfrequenz bei Makulablutung (Anzahl)



Visus	Wert
Nulla Lux	0
LSW	1
HBW	2
FZ	3
1/50	4
1/35	5
1/25	6
1/20	7
1/15	8
1/10	9
1/7,5	10
0,05	11
0,1	12
0,16	13
0,2	14
0,3	15
0,4	16
0,5	17
0,6	18
0,7	19
0,8	20
0,9	21
1	22

Abb. 10-9 Therapieverlauf bei AMD mit Makulablutung (n=4)