

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Klaus Berger
- Bereich Klinische Epidemiologie: Univ.-Prof. Dr. med. H.-W. Hense

**Systematische Evaluation der Befundungsqualität von digitalisierten
Fundusfotografien im Rahmen einer Prospektivstudie bei Patienten
mit altersabhängiger Makuladegeneration
(Münsteraner Altern- und Retinastudie, MARS)**

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster

vorgelegt von Britta Elisabeth Heimes
aus Olsberg
2010

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Wilhelm Schmitz

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. H.-W. Hense
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. D. Pauleikhoff

Tag der mündlichen Prüfung: 14.12.2010

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Klaus Berger

Referent: Univ.-Prof. Dr. med. H.-W. Hense
Korreferent: Prof. Dr. med. D. Pauleikhoff

ZUSAMMENFASSUNG

Systematische Evaluation der Befundungsqualität von digitalisierten Fundus-
fotografien in einer Prospektivstudie bei Patienten mit altersabhängiger Makula-
degeneration

(Münsteraner Altern- und Retinastudie, MARS)

Britta Elisabeth Heimes

Hintergrund: In vorliegender Studie wurden digitalisierte Fundusfotografien mit altersabhängiger Makuladegeneration auf eine reliable Stadieneinteilung untersucht.

Methoden: In der prospektiven Münsteraner Altern und Retina Studie (n=1060) wurde ein Hauptbefunder im Vergleich zur Rotterdam-Eye-Study als „Goldstandard“ bestimmt, weitere Befunder zertifiziert und nach einer Latenz die intra- und interindividuelle Übereinstimmung geprüft (je Übereinstimmung in % und kappa).

Ergebnisse: Die Übereinstimmung betrug bzgl. Der Stadien zwischen Goldstandard und Rotterdam 84% ($\kappa=0,73$), die weiteren Befunder variierten zwischen $\kappa =0,71-0,9$. Später divergierten Befunde häufiger, die Kontrolle des Hauptbefunders zeigte aber eine hohe Konstanz mit $\kappa=0,88$. Abschließende Vergleiche mit internationalen Studien zeigten ein gleiches oder besseres Niveau.

Schlussfolgerungen: Diese Ergebnisse belegen, dass eine systematische Studienbegleitung eine hohe Reproduzierbarkeit des Fundus-Gradings erzielen kann.

Tag der mündlichen Prüfung: 14.12.2010

Inhaltsverzeichnis:

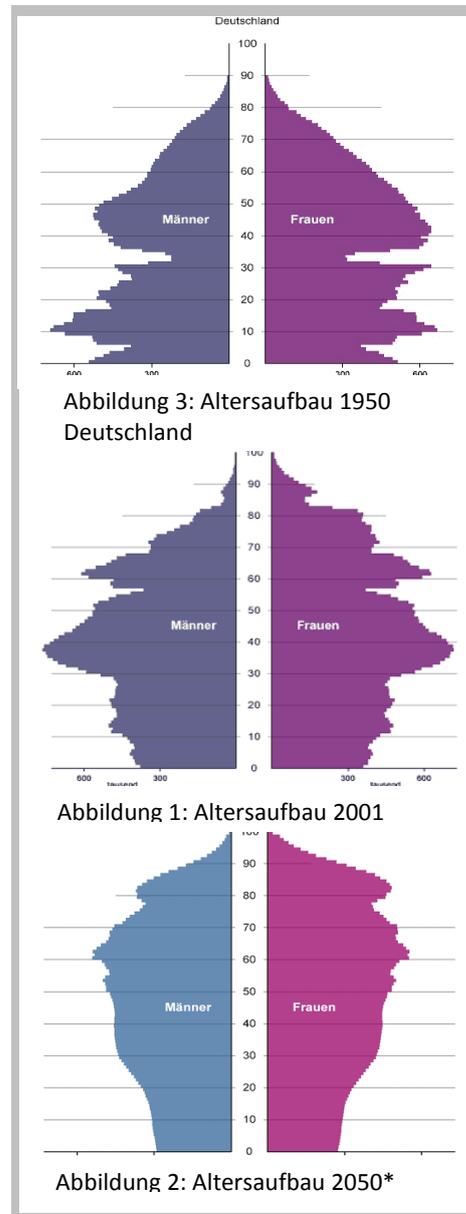
Inhaltsverzeichnis:	a
1 Einleitung	1
1.1 Bedeutung von Alterserkrankungen	1
1.2 Das Krankheitsbild der altersabhängigen Makuladegeneration (AMD)	3
1.2.1 Anatomie und Physiologie der Makula	3
1.2.2 Altersabhängige Veränderungen und Pathogenese	4
1.2.3 Erstbeschreibung der AMD	5
1.2.4 Klinische Definition der AMD und ihrer Stadien	6
1.2.4.1 Drusen	6
1.2.4.2 Hyper- oder Hypopigmentierungen	6
1.2.4.3 Trockene AMD	7
1.2.4.4 Feuchte AMD (auch disciforme Narbe oder exsudative AMD)	7
1.2.5 Epidemiologie der altersabhängigen Makuladegeneration	8
1.2.5.1 Prävalenz	8
1.2.5.2 Inzidenz	9
1.2.6 Risikofaktoren	10
1.2.6.1 Genetische Faktoren:	10
1.2.6.1.1 <i>Ergebnisse genetischer Analysen der MARS Studie</i>	13
1.2.6.2 Spezifische ethnische Variationen, Geschlecht	13
1.2.6.3 Okuläre Risikofaktoren	14
1.2.6.3.1 <i>Irisfarbe, Katarakt, Kataraktextraktion</i>	14
1.2.6.4 Kardiovaskuläre Risikofaktoren	14
1.2.7 Diagnostik, Therapieoptionen	15
1.2.7.1 Diagnostik	15
1.2.7.2 Therapiemöglichkeiten der AMD	16
2 Begründung und Zielsetzung der vorliegenden Arbeit	18
3 Material und Methoden	20
3.1 Die Münsteraner Altern- und Retina Studie (MARS)	20
3.1.1 Studiendesign	20
3.1.2 Untersuchungsablauf	20
3.1.2.1 Visus, Metamorphopsien	20

3.1.2.2	Bestimmung von Irisfarbe und Anisokorie	21
3.1.2.3	Spaltlampenuntersuchung	21
3.1.2.4	Körperliche Untersuchung	21
3.1.2.5	Fundusfotografie	22
3.1.2.6	Auswertung der Fundusfotografien	24
3.1.2.7	Definition des ARM-Schweregrades	27
3.1.3	Qualitätssicherung	30
3.1.4	Statistische Verfahren	30
4	Ergebnisse	35
4.1	Festlegung des Goldstandards (Befunder 1) 2002	35
4.2	Qualitätssicherung: Benchmarking für neue Befunder	39
4.2.1	Zertifizierung von Befunder 2 vs. Rotterdam 2003 (Externe Variabilität)	39
4.2.2	Vergleich mit dem internen Goldstandard (MARS Intra-Observer-Variabilität)	40
4.2.3	Zertifizierung eines neuen Befunders 2004	42
4.2.4	Interindividueller Vergleich der Münsteraner Befunder (Befunder 1-3) 2004	43
4.3	Zeitliche Konstanz der MARS- Befunder (2005)	45
4.4	Zeitliche Konstanz des Goldstandards	47
4.5	Inter-Observer Vergleich nach einer Latenz von weiteren 6 Monaten	50
4.5.1	Externe Vergleiche der MARS-Befunder mit Rotterdam	50
4.5.2	Interne Vergleich der MARS-Befunder nach Qualitätskontrolle	52
4.6	Zertifizierung eines neuen Befunders (Befunder 4)	54
4.7	Gegenüberstellung der verschiedenen Kappas und Übereinstimmungen	55
5	Diskussion	57
5.1	Diskussion vorliegender Ergebnisse der MARS Studie	57
5.2	Vergleich MARS mit Rotterdam/London/Paris	59
5.3	Vergleich intra-individueller Kappas mit Rotterdam/London	63
5.4	Qualitätssicherungsmaßnahmen für die Befundung von Fundusfotografien im Rahmen einer Prospektivstudie	64
6	Literaturverzeichnis:	66
7	Abbildungsverzeichnis	75
7.1	Abbildungsverzeichnis	75

7.2	Tabellenverzeichnis	77
8	Curriculum vitae	78
9	Anhang	I
9.1	Lesetafel	I
9.2	Funduskamera	I
9.2.1.1	Bedienelemente der Funduskamera FF 450IR	I
9.3	Befundungsbogen	III
9.3.1	Allgemeine Angaben	III
9.3.2	Drusen	IV
9.3.3	Pigment, Geografische Atrophie	V
9.3.4	Neovascular MD	VI
9.4	Variablenbeschreibung der Datenbank 'grad'	VII
9.4.1	Felder	VII
9.4.2	Antwortausprägungen	IX
10	Danksagung	XIII

1 Einleitung

Diese Dissertation widmet sich dem Thema der Entwicklung eines Verfahrens zur Zertifizierung der Befundung von digitalisierten Fundusfotografien, welches der einheitlichen Einteilung der Fundi in Schweregrade der altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) dient. In prospektiven Studien wie der MARS-Studie liegen entsprechende Aufnahmen zu verschiedenen Zeitpunkten vor. Darum ist eine konsistente Einteilung in Krankheitsstadien zu verschiedenen Zeiten für diese von besonderer Bedeutung. Diese muss sowohl interindividuell als auch intraindividuell zu verschiedenen Zeitpunkten gewährleistet sein. Darum erfolgt eine regelmäßige Überprüfung der gleichförmigen Befundung. Nach Auswertung derselben ggf. wird eine Strategie entwickelt, um diese wieder herzustellen. In den nächsten Abschnitten erfolgt eine Beschreibung dieses Krankheitsbildes, um anschließend näher auf die Befundung und deren Qualitätssicherung im Rahmen einer Prospektivstudie wie der Münsteraner Altern- und Retina-Studie (MARS) einzugehen.



1.1 Bedeutung von Alterserkrankungen

Die Altersstruktur der Bevölkerung unterliegt einem ständigen Wandel. Besonders in den industrialisierten Ländern erfährt der Anteil der älteren Bevölkerung aufgrund besserer Lebensbedingungen und somit Lebenserwartung eine stetige Zunahme (siehe auch Abb. 1-3, Quelle: Statistisches Bundesamt Deutschland 2003*). Dementsprechend nehmen

* Für den Zeitraum von 2002 bis 2050 wurden die Ergebnisse der mittleren Variante der 10. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung herangezogen. Dieser Variante liegen folgende Annahmen zugrunde: 1) Die Geburtenhäufigkeit bleibt während des gesamten Zeitraums

altersabhängige Erkrankungen einen immer bedeutsameren sozioökonomischen Status ein.

Auch im Fachbereich der Ophthalmologie lässt sich das Anwachsen dieser altersbedingten Erkrankungen gut nachvollziehen. Während z.B. das Trachom 1995 noch als zweithäufigste weltweite Erblindungsursache gewertet wurde (101), ergab eine Auswertung von 2002 eine Bedeutung als siebthäufigste weltweite Erblindungsursache (89). Im Gegenzug wird die Inzidenz der AMD bis 2030 dem Trend folgend weiterhin steigend geschätzt (69).

bei 1,4 Kinder pro Frau; 2) Die Lebenserwartung bei Geburt steigt bis 2050 für Mädchen auf 86,6 und für Jungen auf 81,1; die fernere Lebenserwartung beträgt 2050 für 60jährige Frauen 28 und für Männer etwa 24 weitere Lebensjahre; 3) Der Aussenwanderungssaldo der ausländischen Bevölkerung beträgt 200.000 jährl.; die Nettozuwanderung der Deutschen geht von etwa 80.000 im Jahr 2002 schrittweise zurück bis zum Nullniveau im Jahr 2040.

1.2 Das Krankheitsbild der altersabhängigen Makuladegeneration (AMD)

Die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) ist eine multifaktorielle Erkrankung, die besonders ältere Menschen in den Industrienationen betrifft. Ursache und Auslöser sind bisher in vielen Studien untersucht und zum Teil sehr unterschiedlich bewertet worden. Darum seien im Folgenden einzelne Aspekte dieser Erkrankung näher beschrieben.

1.2.1 Anatomie und Physiologie der Makula

Im Gegensatz zu anderen Säugern besitzt der Mensch eine hochspezialisierte Netzhautmitte die mittels eines veränderten anatomischen Aufbaus eine sehr hohe Auflösung von bis zu einer Winkelminute erzielen kann. In der Foveola von ca. 0,2 mm Durchmesser befinden sich dicht gepackte Zapfen, welche mittels besonderer Verschaltung eine bessere visuelle Auflösung ermöglichen (40,92). Die Makula ist der Bereich der Netzhaut von 5,5 mm Durchmesser, der sich auf die Foveola zentriert [(48), zitiert in (9)]. Histologisch zeigt die Retina den in Abbildung 4 dargestellten Aufbau, welcher hier exemplarisch mit

der optischen Kohärenztomographie dargestellt wurde (hochauflösendes Spectral domain OCT Spectralis).

Der Lichteinfall löst nach Penetration der durchsichtigen Schichten der Netzhaut einen chemischen Prozess aus,

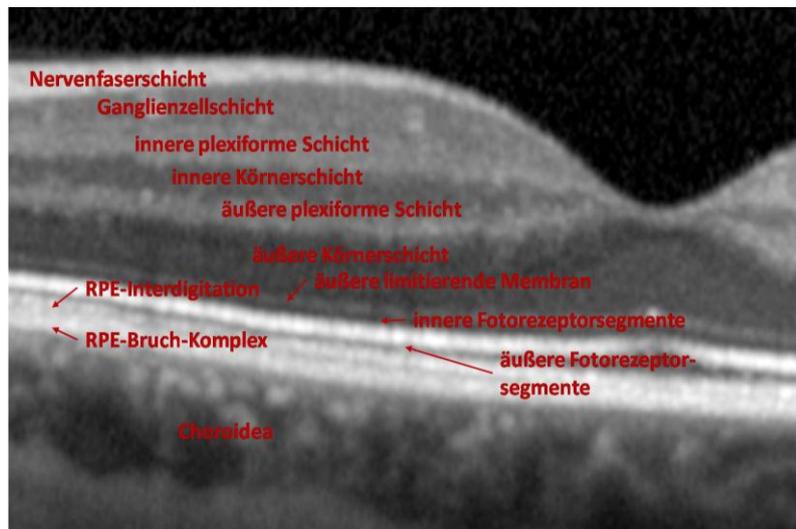


Abbildung 4: Schematische Darstellung der retinalen Schichten anhand der optischen Kohärenztomographie

der zur Hyperpolarisation der Rezeptorenmembranen führt. Diese Potenzialänderung wird über Bipolarzellen an die retinalen Ganglienzellen weitergegeben, wo aus diesen „langsamen“ Potenzialen frequenzmodulierte Aktionspotenziale entstehen, die über die Axone der Ganglienzellen (den N. opticus) an das Gehirn weitergeleitet werden (40). Das retinale Pigmentepithel erfüllt hierbei eine Reihe von Funktionen, von denen die Wichtigsten das Recycling von Vitamin A, die Aufrechterhaltung der äußeren Blut-Retina-

Schranke zwecks Nährstofftransports in die äußeren Retinaschichten, die Phagozytose der sich erneuernden Fotorezeptor-Außensegmente, die Absorption von Streulicht und der Wärmeaustausch mit der Aderhaut sind. Die apikale Zellmembran der Pigmentepithelzellen besitzt zahlreiche Einfaltungen, in die die Außensegmente der Fotorezeptoren eingebettet sind (siehe Abbildung 5). Hierdurch wird sowohl eine funktionelle Kopplung zwischen Pigmentepithelzellen und Fotorezeptoren erreicht als auch eine mechanische Verbindung nicht miteinander verwachsener Schichten. Benachbarte Pigmentepithelzellen sind durch Zonula occludentes miteinander verbunden. Diese sind das morphologische Korrelat der äußeren Blut-Retina-Schranke, die nur niedermolekulare Substanzen (z.B. Nährstoffe) von der Aderhaut in die Netzhaut passieren lässt (86,92).

1.2.2 Altersabhängige Veränderungen und Pathogenese

Um die Erneuerung der Außensegmente der Fotorezeptoren zu gewährleisten, werden ihre Membranscheibchen im täglichen Rhythmus von den Pigmentepithelzellen phagozytiert [(10), zitiert in (85)]. Zusätzlich findet auch der Erneuerungsvorgang der Pigmentepithelzellen durch Autophagie statt, sodass täglich eine große Menge an zu phagozytierendem Material anfällt (85). Im Alter kommt es

zu einer Dichteverringering der Fotorezeptoren und zu einer Distorsion und Verbreiterung der Außensegmente, deren Membran durch den hohen Gehalt an ungesättigten Fettsäuren gefährdet wird und dadurch oxydative Schäden durch z. B. Lichtexposition eintreten [(10,76,88), zitiert in (85)]. Lichtexposition führt jedoch auch zu direkten retinalen Zellschäden. Da es schon bei geringer Sonneneinstrahlung zur Apoptose kommt, führt

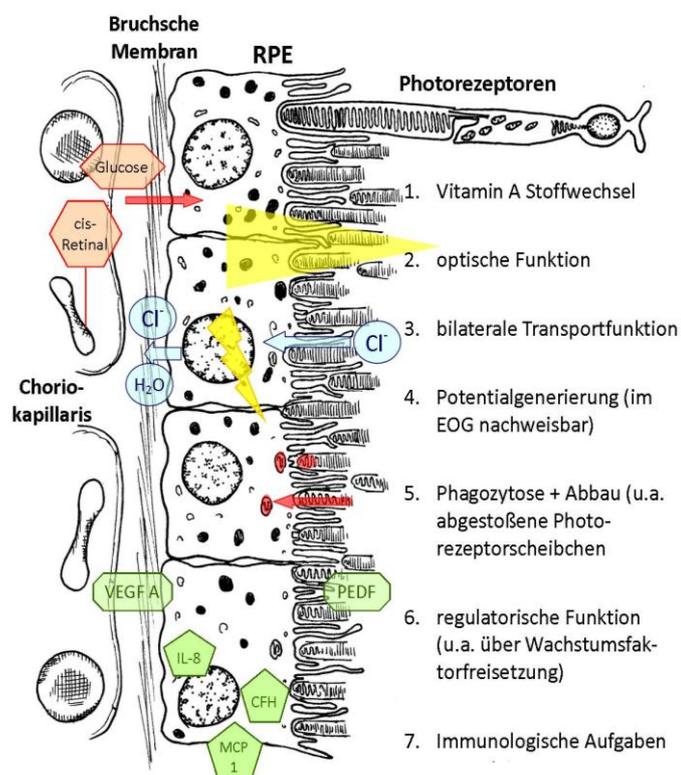


Abbildung 5: Die Funktionen des retinalen Pigmentepithels im Überblick [erstmal in (86)]

eine lange, stärkere Lichtexposition besonders zu unregelmäßiger Nekrose. Dies ist u.a. mit einer Freisetzung verschiedener Mediatoren, die eine lokale Entzündungsreaktion zur Folge haben, verbunden. Weiter kommt es zu einer Störung des Protein- und Lipidmetabolismus. Dabei sammelt sich unabbaubares Material (Lipofuszin, welches als Biomarker für zelluläre Alterung gilt) an (85). Der Debris lagert sich vor dem 40. LJ besonders im Pigmentepithel ab, nach dem 40. LJ besonders in der Bruchschen Membran (51,85). Dort bildet er lokale und diffuse Anhäufungen in Form von harten und weichen Drusen (siehe Kapitel 1.2.4.1). Sind die Veränderungen des retinales Pigmentepithels (RPE) besonders massiv, kommt es zum Zelltod mit Phagozytose durch die Nachbarzellen, die in ihrer Maximalform eine Geografische Atrophie (siehe Kapitel 1.2.4.3) bilden und mit einer langsamen Reduktion des zentralen Sehvermögens einhergehen.

Durch die entzündungsähnlichen Vorgänge im Rahmen dieser Prozesse kann es zur Einsprossung choroidaler Gefäße durch die Bruchsche Membran kommen (Choroidale Neovaskularisation, CNV, siehe Kapitel 1.2.4.4). Als Ursache für eine Kapillareinsprossung wird die veränderte Permeabilität der Bruchschen Membran durch die Ablagerungen angesehen, die zu einer Freisetzung von Wachstumsfaktoren (besonders Vascular endothelial growth factor, VEGF) führen. Weiterhin nimmt man auch eine direkte Induktion des Kapillarwachstums durch peroxidierte Lipide und andere stoffwechselaktive Abbauprodukte des Fettsäuremetabolismus (Prostaglandin-Vorstufen) an (85).

1.2.3 Erstbeschreibung der AMD

Die erste Beschreibung dieser Erkrankung lässt sich auf das Jahr 1875 zurückdatieren. Heinrich Alexander Pagenstecher beschrieb in seinem Atlas der pathologischen Anatomie des Augensapfels die disciforme Variante [(83), zitiert in (9)]. Otto Haab, Leiter der Augenklinik des Universitätsspitals Zürich, veröffentlichte 1885 im „Centralblatt für praktische Augenheilkunde“ eine Studie über Veränderungen der Makula lutea, die er erstmals als senile Makuladegeneration bezeichnete [(42), zitiert in (9)]. Lange war umstritten, ob weiche, konfluierende Drusen in einem Zusammenhang zur fortgeschrittenen Makuladegeneration stehen. Diese Diskussion hielt bis in die 1970er Jahre an. 1972 beschrieb Gass in Folge einer klinischen Studie drei Drusen-Arten, die er nach Einzelgröße, Gesamtfläche und dem Ausbleichen über einen bestimmten Zeitraum unterschied und denen er auch eine Hierarchie zuwies [(35), zitiert in (67)]. Er bemerkte, dass die Größenzunahme der Drusen mit einem erhöhten Risiko einherging, Progression in einer Spätform zu erleiden.

In den darauf folgenden Jahren wurden in verschiedenen Ländern umfangreiche Studien erarbeitet, was aber auch zu unterschiedlichen Einteilungen der Morphologie einer AMD führte. Um diese Erkrankung ophthalmologisch und epidemiologisch zu erforschen, ist es wichtig, sie nach den gleichen Kriterien in entsprechende Stadien einzuteilen. Deshalb haben sich 1995 Forscher von epidemiologischen Studien auf eine einheitliche Klassifikation geeinigt, die Bird noch im gleichen Jahr veröffentlichte (9). Diese lehnt sich stark an das „Wisconsin Age-related Maculopathy Grading Scheme“ (61) an und stützt sich auf Kriterien zur Befundung von Farbfundusaufnahmen ohne Miteinbeziehung des Visus.

1.2.4 Klinische Definition der AMD und ihrer Stadien

Der Begriff der altersabhängigen Makuladegeneration wird nach der oben genannten Klassifikation in seiner Bezeichnung spezifiziert und in eine Frühform, die altersabhängige Makulopathie (ARM) und eine Spätform, die altersabhängige Makuladegeneration (AMD), unterteilt. Die Morphologie ist gekennzeichnet durch (9,26):

1.2.4.1 Drusen

Drusen sind weißlich-gelbe Flecken im Pigmentepithel bis in die Bruch'sche Membran, welche entsprechend ihrer Größe in harte ($<125\ \mu\text{m}$) oder weiche ($>63\ \mu\text{m}$) Drusen unterteilt sowie je nach Randschärfe in distinkt (scharf begrenzt mit homogener Intensität) oder indistinkt (vom Drusenzentrum nach außen abnehmende Dichte mit unscharfer Begrenzung) eingeteilt werden. Weiter können sie gemäß dem Grad des Zusammenfließens (Konfluenz, Angabe in % der Drusenfläche) oder nach dem Vorhandensein von kristallinen Anteilen (hochreflektive, körnige Strukturen) beschrieben werden. Eine Sonderform bilden die Fundi mit ausschließlich harten Drusen, welche nicht als ARM, sondern als Normalstadium gewertet werden. Eine weitere Sonderform nehmen retikuläre Drusen ein: mit konfluierenden, unscharf begrenzten Drusen weisen sie auf ein fortgeschrittenes Frühstadium hin (49). Histochemisch bestehen größere Drusen vorwiegend aus neutralen Lipiden, während kleinere Drusen große Anteile an polaren hydrophilen Phospholipiden enthalten (84).

1.2.4.2 Hyper- oder Hypopigmentierungen

Sie sind Ausdruck der Veränderung des Pigmentepithels. Eine Hypopigmentierung muss sorgfältig von einer Geografischen Atrophie (s. u.) abgegrenzt werden und unterscheidet sich durch eine diffusere Begrenzung. Eine Hyperpigmentierung kann Ausdruck einer

Proliferation oder Übereinanderlagerung von Pigmentzellen, oder eine Akkumulation pigmentierter Zellen (z. B. Makrophagen) sein. Fokale Hyperpigmentierungen gelten als Hochrisikomerkmahl hinsichtlich der Entwicklung einer choroidalen Neovaskularisation (49).

1.2.4.3 Trockene AMD

Die Spätform wird in zwei weitere Unterformen differenziert: eine feuchte und eine trockene AMD. Die trockene Form ist gekennzeichnet durch eine Geografische Atrophie, welche ein scharf begrenztes Areal in landkartenähnlich anmutender, rundlich-ovaler Form von min. 175 µm darstellt, in der das retinale Pigmentepithel (RPE) nicht mehr sichtbar ist (61). Das RPE hat hier einen solchen Schaden genommen, dass zahlreiche Zellen untergegangen sind und durch umliegende Zellen phagozytiert wurden. Durch die Abwesenheit des pigmentierten RPE scheinen schließlich die tiefer liegenden choroidalen Gefäße hindurch. Die Drusen verkleinern sich aufgrund des fehlenden Nachschubs an Debris, der Rand ist durch Zellproliferationen und Phagozytose des freigesetzten Melanins vermehrt pigmentiert (85).

1.2.4.4 Feuchte AMD (auch disciforme Narbe oder exsudative AMD)

Durch entzündungsähnliche Vorgänge im Rahmen pathophysiologischer Prozesse der AMD kann es zur Einsprossung choroidaler Gefäße durch die Bruch'sche Membran kommen (Choroidale Neovaskularisation, CNV). Die Gefäße sind umgeben von fibrösem Gewebe und bilden gemeinsam fibrovaskuläre Membranen, die ihrerseits Reaktionen des RPE provozieren (85). Die feuchte AMD ist durch folgende Merkmale gekennzeichnet:

- RPE-Abhebung/en, welche mit neurosensorischen Retinaabhebungen auftreten können und in Zusammenhang mit anderen Merkmalen einer ARM stehen
- Subretinale oder subpigmentepitheliale neovaskuläre Membranen
- Epiretinale (nach Ausschluss einer idiopathischen Makula pucker), intraretinale, subretinale oder subpigmentepitheliale Narbe, gliöses Gewebe oder fibrinoides Gewebe
- Subretinale Einblutung (ohne Assoziation zu anderen retinalen, vaskulären Erkrankungen)
- Harte Exsudate (Lipide) im perimakulären Bereich (ohne Assoziation zu anderen vaskulären Erkrankungen).

Zur Diagnosestellung ist der Ausschluss von anderen ophthalmologischen, retinalen Erkrankungen notwendig.

1.2.5 Epidemiologie der altersabhängigen Makuladegeneration

1.2.5.1 Prävalenz

Die Prävalenz der altersabhängigen Makuladegeneration ist nach statistischen Erhebungen verschiedener epidemiologischer Studien je nach dem Land, in dem die Studie entstand, stark schwankend. Dies hängt einerseits von der Struktur und Demografie der untersuchten Bevölkerung ab wie auch von einer geografischen Varianz der Erkrankung. Zudem wurde nicht überall ein einheitliches Befundungssystem der Fundusfotografien verwendet, sodass viele Studien nur bedingt vergleichbar sind. Dabei schwankt die Prävalenz für das 65. bis 75. Lebensjahr zwischen 9 % (79) und 25 % (65) (Schwankungsbreite in Abhängigkeit von Definition und Bevölkerungsgruppe) und wird als die häufigste Ursache für einen Verlust der zentralen Sehschärfe in den Industrienationen genannt (49). Für Kaukasier beträgt die Prävalenz der ARM im Alter von 65.-74. LJ 15 %, zwischen dem 75.-84. LJ 25 % und ab dem 85. LJ >30 % (49). Die Prävalenzdaten der späten Form zeigen eine geringere Schwankungsbreite: für Kaukasier beträgt sie im Alter von 65-74 Lebensjahren 1 %, zwischen dem 75.-84. LJ 5 % und ab dem 85. LJ >13 % (49). Bei den Unterformen der AMD steigt die Prävalenz der neovaskulären AMD mit dem Alter am stärksten an, die der Geografischen AMD etwas weniger und die der Mischformen der AMD am geringsten (98). In Abbildung 6 sind Prävalenzdaten von Kaukasier dargestellt, bei denen nur solche Studien berücksichtigt wurden, die das internationale Wisconsin Age-related Grading System (WARMGS) benutzt haben (49).

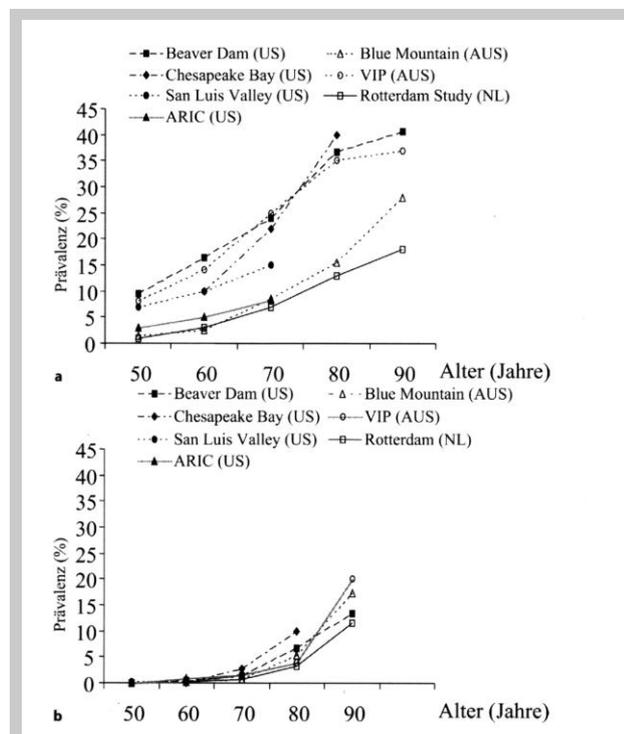


Abbildung 6: Prävalenzen a) der frühen ARM, b) der späten AMD unter Kaukasier [aus (49)]

1.2.5.2 Inzidenz

Der Inzidenz widmeten sich zunächst zwischen 1995 und 2001 vor allem drei Studien aus unterschiedlichen Kontinenten (12,55,63). In den USA betrug 1997 die kumulative 5-Jahresinzidenz der frühen ARM bei Patienten <75 Jahren 4 % und 18 % bei Pat. >75 Jahren. Die Inzidenzen der späten AMD lagen bei 0,5 % und 2,4 % (63). Abbildung 8 zeigt, dass in Europa diese möglicherweise etwas geringer sind, was jedoch zukünftige Studien noch bestätigen müssen (49).

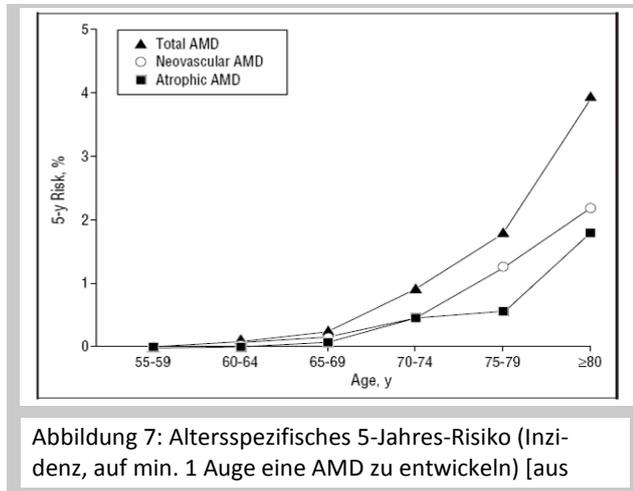


Abbildung 7: Altersspezifisches 5-Jahres-Risiko (Inzidenz, auf min. 1 Auge eine AMD zu entwickeln) [aus

Im Jahre 2002 ermittelte R. Klein eine 10-Jahres-Inzidenz für Beaver Dam, Wisconsin (n=4926) folgende Werte: Makulopathie 12,1 % und AMD 2,1 % bei mit dem Alter signifikant zunehmenden Risiko. Patienten mit weniger als nur 1-2 harten Drusen hatten eine 10-Jahres-Inzidenz einer ARM von 1,9 %, während 8 oder mehr harte Drusen mit einem wesentlich höheren Risiko verbunden zu sein scheinen (4,9 %). Patienten mit initial weichen, indistinkten Drusen hatten eine Inzidenz von 15,1 %, um eine Spätform zu entwickeln, während Patienten ohne indistinkte Drusen nur eine Inzidenz von 0,4 % zeigten. Untersuchte man Veränderungen des RPE, ergab sich eine Inzidenz einer AMD von 20,0 % gegenüber Patienten ohne diese Veränderungen mit einer Inzidenz von 0,8 % (66). Auch die 15-Jahres-Inzidenz von 3.917 Patienten ist bereits veröffentlicht worden (64). Hier wurden eine kumulative Inzidenz von 14,3 % für eine frühe AMD und 3,1 % für eine späte AMD ermittelt.

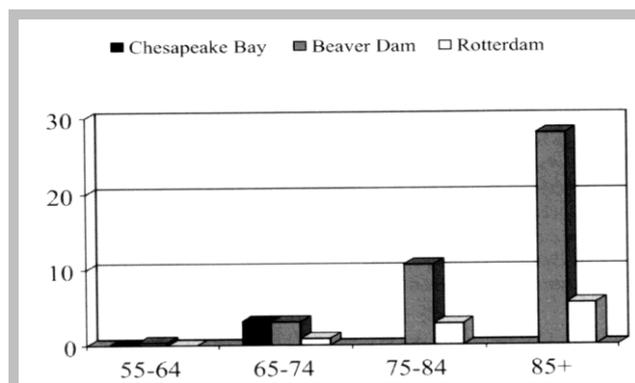


Abbildung 8 Geografische Unterschiede der Inzidenz der AMD (in Prozent). Vergleich der kumulativen Fünf-Jahres-Inzidenz später AMD [aus (49)]

2003 wurde in Rotterdam (n=6418) ein 5-Jahres-Risiko einer neu aufgetretenen ARM schwankend von 0,7 % (55.-59. LJ) bis 22,5 % (ab dem 80. LJ) bestimmt (104). Das 5-Jahres-Risiko einer Spätform wurde im Bereich zwischen 0 % (55-59 LJ) und 3,4 % (ab dem 80. LJ) festgestellt (siehe Abbil-

dung 7, Tabelle 1). Patienten, die zu Beginn mit einer Frühform befundet wurden, hatten ein AMD-Risiko von im Mittel 0,9 % (0,2 % im 60.-69. LJ, 1,3 % im 70.-79. LJ, 3,3 % ab dem 80. LJ), zunehmend mit dem Schweregrad des Frühstadiums (0 % für Pat. mit Normalstadium, 0,9 % für Pat. mit nur distinkten Drusen oder alleinigen RPE-Veränderungen, 7,8 % für Pat. mit indistinkten Drusen ohne RPE-Veränderungen oder distinkten Drusen mit RPE-Veränderungen und 28,0 % für Pat. mit indistinkten Drusen und RPE-Veränderungen) (104). In der ebenfalls populationsbasierten Kopenhagener Augenstudie (n=359) wurden 2005 die 14-Jahres-Inzidenzen veröffentlicht, die für eine ARM 31,5 % und für eine AMD 14,8 % betragen (15). Spezifische Risikozahlen für den Fall, von einer ARM ausgehend eine AMD zu entwickeln, wurden hierbei nicht veröffentlicht.

Tabelle 1: 5-Jahres-Inzidenz der AMD neuerer Studien im Vergleich (Kopenhagen; in Originaldaten 14-Jahresinzidenz, hier näherungsweise Umrechnung auf 5-Jahres-Inzidenz)

Studie / Alter	-54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80+	gesamt
Rotterdam (Bds)			0						0,1					0,4					0,9					1,9			3,4	0,9
Beaver Dam (Bds)	0,1					1											4,4								9,5			2,1
Beaver Dam (RA)	0					0,8											3,2								6,6			1,4
Kopenhagen (RA)												2,68																5,3

Generell scheint zwischen Rotterdam und Wisconsin die Tendenz zu einer niedrigeren Inzidenz in Europa erhalten zu bleiben (Tabelle 1), während jedoch die Inzidenz in Kopenhagen etwas höher ist. Da dort die Fallzahl allerdings auch wesentlich geringer war (5,6 % des Patientengutes in Rotterdam, 7,3 % der Pat. in Wisconsin), liegt hier nur eine begrenzte Vergleichbarkeit vor. Auch die Blue Mountains Eye Study (Sydney) wertete die Daten mittels des Wisconsin Age-Related Maculopathy Grading System aus. Sie erhob eine 10-Jahres-Inzidenz bei 1.952 Patienten von 2,8 % für eine späte und 10,8 % für eine frühe AMD (106).

1.2.6 Risikofaktoren

Es gibt derzeit zahlreiche Hinweise auf Faktoren, die das Risiko einer ARM oder AMD erhöhen. Viele dieser Faktoren werden gegenwärtig noch genauer in verschiedenen Studien untersucht. Aus bisher vorliegenden Studien seien hier einige Faktoren genannt.

1.2.6.1 Genetische Faktoren:

Die Beobachtung familiärer Häufungen führte zur Untersuchung genetischer Einflüsse, welche momentan Mischbilder genetischer Veränderungen ergeben.

Zwillingsstudien konnten erste Hinweise auf diese liefern. Besonders fünf Veröffentlichungen im Rahmen der Zwillingsstudien sind von Bedeutung (38,45,60,77,96). 1994 beschrieb Klein eine 89%ige Konkordanz bei monozygoten Zwillingen (n=9) (60), ein Vergleich durch Meyers ergab 1995 eine 100%ige Konkordanz ($n_{\text{krank}}=25$) sowie 42% bei Heterozygoten (77). 1999 errechnete Gottfredsdottir eine 90%ige Übereinstimmung (n=50) (38), Hammond fand eine 37%igen Übereinstimmung (n=226) bei dizygoten Paaren 19% (44). 2005 kam Seddon zu dem Schluss, dass der Anteil genetisch bedingter Makulopathien zwischen 46 % und 71 % beträgt (n=391) (96).

Auch in anderen Studien fanden sich Hinweise auf genetische Einflüsse (37,49). Heiba publizierte 1994 eine Segregationsanalyse von 564 Geschwisterpaaren, nach der ein einzelnes Gen für ca. 55 % der Variabilität der AMD verantwortlich sein könnte (46). De la Paz beschrieb 1997 die sehr heterogene phänotypische Erscheinung der Makula in den Familien Erkrankter (24). Seddon erhob unter Angehörigen ersten Grades von AMD-Patienten eine signifikant höhere Prävalenz mit einer Differenz von 12,1 % zur Kontrollgruppe. Die alters- und geschlechtsadjustierten Odds Ratios betragen 2.4 (95 % KI: 1,5-6,7; $p=0,13$); für die Untergruppe Angehöriger einer neovaskulären AMD betrug die Prävalenz 19,2 % und die OR 3,1 (95 % KI: 1,5-6,7) (95).

Klaver konnte 1998 in einer weiteren Familien-Aggregationsstudie ein erhöhtes Lebensrisiko für eine frühe ARM bei Verwandten ersten Grades (2,1; 95 % Konfidenzintervall: 1,4-3,1) sowie späte AMD 4,2 (95 % KI: 2,6-6,8) ermitteln. Das attributable Risiko genetischer Faktoren wurde hier auf 23 % geschätzt (56). Auch in Beaver Dam wurden 2001 von B.E. Klein erhöhte Inzidenzen von Angehörigen von AMD-Erkrankten gefunden, die sich besonders bei früher und später AMD zeigten (59).

Als Genort wurden bisher viele verschiedene vermutet (siehe auch Abbildung 9). Aufgrund der Fülle der untersuchten Gene und des ständigen Fortschreitens der molekulargenetischen Erkenntnisse seien hier nur einige exemplarisch vorgestellt.

1997 vermutete Allikmets in einer Studie, dass Mutationen im Bereich des ABCR-Gens, welches ein retinales Stäbchen-Protein codiert und eine wichtige Rolle in der Entstehung der autosomal rezessiven Form des M. Stargardt spielt, für 16 % von 167 untersuchten an AMD erkrankten Patienten die Ursache sind (6,110). Als weiteres retinaspezifisches Gen, das evtl. Einfluss besonders auf ARM-Frühsformen nimmt, ist z. B. das RPE65-Gen (Retinitis pigmentosa, Amaurosis congenita Leber) zu nennen (41,75). Für das TIMP3-Gen, welchem

eigentlich die Sorsby's Fundusdystrophie zugeschrieben wird, konnte eine Assoziation mit der AMD widerlegt werden (25,31,110).

An nicht retinaspezifischen Genen, die indes trotzdem an der Retina exprimiert werden, wurde z. B. der Genort des Apolipoprotein E (APOE) untersucht. Souied berichtete 1998 über eine niedrige Frequenz des ϵ 4-Allels in Untergruppen der AMD besonders bei Vorhandensein weicher Drusen (99). Pathophysiologisch erklärte man dies durch Ablagerung von Lipiden in der Bruch-Membran bei der Drusenbildung. Diese These konnten andere Autoren allerdings nicht belegen (25).

Darüber hinaus scheint es eine Komorbidität der AMD mit der Alzheimererkrankung (sporadic late-onset Alzheimer-Disease, AD) zu geben. Klaver verglich 1999 1.400 Personen, die sie auf Anzeichen von AMD und AD untersuchte. In den Resultaten fand sich ein erhöhtes relatives Risiko von 2,1 (95 % KI 1,1-4,3); und selbst nach Anpassung des Modells an Rauchen und Arteriosklerose verblieb ein OR von 1,5 (95 % KI 0,6-3,5) (57). Pathophysiologisch vermutet man sowohl bei Morbus Alzheimer als auch bei der AMD neurodegenerative Prozesse (110).

In drei Veröffentlichungen, die im Mai 2005 im Science Magazine erschienen sind, beschreiben Haines, Klein und Edwards einen Zusammenhang der AMD mit einzelnen Nukleotid-

Polymorphismen (single nucleotid polymorphisms, SNPs) im Bereich des Introns des Gens für Komplementfaktor H (Complement Factor H, CFH) (27,43,68). Individuen, die homozygot SNPs des CFH-Introns zeigten, hatten ein 7,4fach erhöhtes Risiko (95 % KI 2,9-19), an einer AMD zu erkranken. Das CFH-Gen liegt auf Chromosom 1 in einer Region, die für die Bindung von Heparin und C-reaktivem Protein zuständig ist (68). Haines beschreibt eine Codierungsvariante Y402H im Bereich 1q32, die das Risiko einer AMD signifikant mit Odds Ratios zwischen 2,45 und 5,57 erhöht. Diese übliche Variante, so beschreibt Haines, könnte ungefähr 43 % der AMD älterer Patienten erklären (43). Edwards untersuchte den

Beispiele für Kandidatenloci für die altersabhängige Makuladegeneration		
Locus	Erkrankung	Gen
1p21-p13	Stargardt's disease Fundus flavimaculatus recessive RP	ABCR
2p16-21	Malattia Leventinese	EGF-containing fibrillin-like extracellular matrix protein 1 (EFEMP1)
6p21.2-Zentromer 6p21.1	Doyme's honeycomb retinal dystrophy adult vitelliform makular dystrophy dominant cone dystrophy	Peripherin/RDS Guanylate cyclase activating protein 1A
6q14-q16.2	North Carolina macular dystrophy	unbekannt
11p12-q13	Best's disease	VMD2
19q13.3	dominant cone-rod dystrophy	Otx-like photoreceptor- expressed homeobox transcription factor (CRX)
22q12.1-q13.2	Leber's congenital amaurosis dominant RP Sorsby's fundus dystrophy	TIMP-3

Abbildung 9: Beispiele für Kandidatenloci für die AMD. [aus (110)]

ARMD1-locus näher und fand zentriert über Tyr402His einen Polymorphismus. Wenn man nach seinen Berechnungen mindestens ein Histidin an Position 402 hat, steigert dies das Risiko einer AMD 2,7fach und ist mit einem attributablen Risiko von 50 % verknüpft (27). Kritisch betrachtet, muss man die kleine Fallzahl von 96 Fällen (definiert durch eine geografische Atrophie und/oder neovaskuläre AMD) und 50 Kontrollen bemängeln.

1.2.6.1.1 *Ergebnisse genetischer Analysen der MARS Studie*

2009 veröffentlichte die in dieser Arbeit betrachtete MARS Studie eigene genetische Analysen von 730 Patienten und 183 Kontrollen, welche von Farwick vorgestellt wurden (30). Fünf Genloci wurden dabei auf ihren Zusammenhang mit der AMD untersucht: SNPs im CFH-Locus, ARMS2-Gen, High Temperature Requirement A1 Proteins (HtrA1) (kodierte eine Serin Peptidase, die die Verfügbarkeit von Insulin-Like-Wachstumsfaktoren (IGFs) regulieren sowie Zellwachstum regulieren können, aus der Forschung um M. Alzheimer), Komplement Faktor B (CFB) und Komplement Komponente 2 (C2). Patienten mit sehr früher AMD zeigten eine signifikant höhere minimale Allelfrequenz (MAF) nur für CFH-rs1061170; mit steigendem Schweregrad stieg die Anzahl der SNPs in CFH-rs1061170 und ARMS2-rs10490924. Etwas weniger mit Schweregrad assoziiert war HtrA1-rs11200638, während C2-rs9332739 und CFB-rs641153 keine Beziehung zum Schweregrad aufwiesen. In einem multifaktoriellen Modell bestätigten sich CFH und ARMS2 als Determinanten des AMD Schweregrades, während HtrA1, C2 und CFB die Vorhersage nicht verbesserten. Das Alter ist, bezogen auf die späten Stadien, ein Einflussfaktor, wie auch eine Raucheranamnese sehr stark die späten Stadien beeinflusst. Hieraus erschließt sich, dass das CFH-Gen einen Einfluss auf frühe Formen der AMD zu haben scheint, während sowohl die CFH und ARMS2 sowie in abgeschwächter Form HtrA1-Gene für die Weiterentwicklung der AMD besondere Bedeutung haben.

1.2.6.2 **Spezifische ethnische Variationen, Geschlecht**

Schachat beschrieb 1995 eine geringere Prävalenz für dunkelhäutige Menschen im Vergleich zu hellhäutigen Menschen (93). Während Frühformen ebenso vorkommen, konvertieren sie seltener in eine Spätform. Einige Studien legen eine erhöhte Prävalenz von Frauen nahe (28), die jedoch in verschiedenen Studien sehr unterschiedlich bewertet wurde, sodass letztendlich noch sehr widersprüchliche Daten hierzu vorliegen (58,100).

1.2.6.3 Okuläre Risikofaktoren

1.2.6.3.1 Irisfarbe, Katarakt, Kataraktextraktion

Die zunächst angenommene Bedeutung der Iripigmentation scheint nach momentanen Erkenntnissen keinen großen Stellenwert zu besitzen. Nachdem man annahm, dass eine dunkel pigmentierte Iris mit einem protektiven Effekt gegenüber der AMD einhergeht (52,108), konnten große Studien diesen Effekt nicht in gleichem Ausmaß beschreiben (50). Auch bezüglich der Katarakt ist die Lage der Studienergebnisse nicht eindeutig. Die bei der Beaver Dam Studie zunächst beschriebenen Zusammenhänge wurden im Follow-up nach fünf Jahren nicht bestätigt (62). In diversen Untersuchungen vermutete man mehr und mehr, dass nach einer Kataraktextraktion das Risiko einer neovaskulären AMD erhöht sein könnte (87,102). Auch in der Beaver Dam Studie nahm die Progression einer AMD signifikant zu. In einer aktuellen Metaanalyse konnten jedoch keine signifikanten Zusammenhänge dargestellt werden - zudem fehlen prospektive randomisierte kontrollierte Studien (16).

1.2.6.4 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Eine der Hypothesen zur Ursache der AMD betrifft Veränderungen der Choriokapillaris und demzufolge eine mögliche Unterversorgung des retinalen Pigmentepithels [Gass 1967, Kornzweig 1977 (33), zitiert in (49)]. Darum sind Anamnese und Untersuchungsbefunde des Herz- und Kreislaufsystems von besonderem Interesse. Für diesen Zusammenhang wurden kontroverse Ergebnisse publiziert. Van Leeuwen beschrieb 2003 einen exponentiellen Anstieg der Erkrankungshäufigkeit durch zunehmendes Alter, familiäre AMD-Anamnese und Raucheranamnese (103). Andere Faktoren zeigten einen schwächeren Zusammenhang wie bei Arteriosklerose, geringem Anteil von Antioxidantien in der Nahrung und Zustand nach Kataraktextraktion.

Im Rahmen der Münsteraner Altern- und Retina-Studie (MARS) wurden ebenfalls besonders die Einflüsse der kardiovaskulären Risikofaktoren untersucht (22). Die Ausprägungen der Risikofaktoren über die drei Hauptstadien sind in der Tabelle 2 zusammengefasst. In der univariaten Analyse der MARS-Studie wurden somit signifikante Assoziationen zwischen aktivem Rauchen, arterieller Hypertonie sowie Hypercholesterinämie sowie positiver Herzinfarkt- und Schlaganfallanamnese und einem höheren ARM-Stadium ermittelt. Die anderen Faktoren wie weibliches Geschlecht und Diabetes haben ein grenzwertiges

Signifikanzniveau, während sich zur Adipositas kein statistisch signifikanter Zusammenhang feststellen ließ (22). In der multivariaten Analyse zeigen die alters- und geschlechtsadjustierten

Tabelle 2: Patientencharakteristika der MARS-Studienteilnehmer [aus (22)]

Charakteristika	(n=208)	(n=466)	(n=300)	p-Wert	(n=974)
	[%]	[%]	[%]		[%]
Alter in Jahren [MW (STD)]Frauen	68,6 (5,2)	70,9 (5,5)	72,3 (5,3)	<0,0001	70,9 (5,5)
Frauen	64,9	61,8	55	0,06	60,4
Aktuelle Raucher	3,8	7,9	9,7	0,05	7,6
Arterielle Hypertonie	67	76	83,6	<0,0001	76,4
TC/HDL-C >=5	9,6	14,6	19	0,02	14,9
BMI>=5	19,7	20,4	23,3	0,52	21,2
HbA1c >=6,5 mg/dl	5,2	8,6	11,4	0,06	8,7
Anamnestischer Myokardinfarkt	5,3	6	10,3	0,04	7,2
Anamnestischer Schlaganfall	2,9	3,4	7,7	0,01	4,6

Prävalenz-Odds-Ratios (POR) und die zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle (KI) für die Merkmale Rauchen, arterielle Hypertonie sowie Hypercholesterinämie einen statistisch signifikanten Zusammenhang. Für andere kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Übergewicht, Diabetes mellitus und KHK-Anamnese waren die Zusammenhänge dagegen nicht signifikant (22).

In den o.g. Analysen von Farwick zeigte sich eine Assoziation einer Raucheranamnese mit späten AMD-Formen (30); Neuner berichtete 2008 ebenfalls aus dem Datensatz der MARS Studie. Hier konnte bei 656 Patienten eine negative Assoziation zwischen LOC387115 A69S in homozygoter Ausprägung auf Nah- wie auch Fernvisus unabhängig vom AMD-Stadium nachgewiesen werden, während das Beenden des Rauchens wiederum eine positive Wirkung haben konnte (82).

1.2.7 Diagnostik, Therapieoptionen

Da diese Arbeit vorwiegend die Stadieneinteilung im Rahmen einer epidemiologischen Studie behandelt, werden die klinische Diagnostik und die Therapieoptionen hier nur in einem allgemeinen, der Orientierung dienenden Überblick beschrieben.

1.2.7.1 Diagnostik

Die Diagnostik der AMD umfasst zahlreiche und ständig sich erweiternde Spektren. Unbedingt notwendig sind die Anamnese mit Erhebung der spezifischen Beschwerdesymptomatik, genauer Beginn und Dauer der Beschwerden, Erhebung der Familienanamnese und des Rauchverhaltens. Weiter sollte der beste Visus mit Korrektur erhoben werden. Hilfreich ist auch der Nahvisus. Im Amsler-Test können die Metamorphopsien und deren Veränderungen dokumentiert werden. Nach den Untersuchungen des vorderen Augenabschnittes und der Tensio sollte der Fundus peripher und besonders zentral gespiegelt

werden. Dort sind ggf. die in Kapitel 1.2.4 beschriebenen Veränderungen im Sinne der altersabhängigen Makuladegeneration erkennbar. Weiterer Teilschritt des klinischen Vorgehens ist die Fluoreszenzangiographie. Sie dient hauptsächlich der Unterscheidung einer nicht-exsudativen versus einer exsudativen AMD sowie im letzteren Fall der Aktivität und genauen Einteilung der choroidalen Neovaskularisationen, welche vorwiegend das therapeutische Verhalten bestimmt. Eine optische Kohärenztomografie (OCT), die eine optische Schnittbildgebung darstellt, ist von zusätzlichem Nutzen für die Behandlung. Mittels dieser Aufnahmen kann eine Differenzierung der Lokalisation z. B. der Flüssigkeit subretinal und/oder unterhalb des RPE erfolgen. Neue hochauflösende OCTs wie z. B. das Spectralis-OCT (Heidelberg Engineering) können sogar einzelne retinale Strukturen differenzieren und so den Untersucher bereits feine Veränderungen anzeigen. Dies erlaubt einen noch feineren Abgleich der subjektiv geschilderten Veränderungen der Wahrnehmung des Patienten mit dem objektiven Befund aus Visus, Klinik, Angiographie und OCT.

1.2.7.2 Therapiemöglichkeiten der AMD

Die Therapieoptionen unterliegen derzeit einem deutlichen Wandel, der in dieser Darstellung nur skizziert werden soll. Bei der nicht-exsudativen AMD können dem Patienten bis auf wenige noch in den Anfangsstadien befindliche chirurgische Optionen (53) meist keine therapeutischen oder Visus-verbessernde Maßnahmen angeboten werden. Nach Ausschluss von Kontraindikationen kann dem Patienten eine Vitaminsupplementation im Sinne der AREDS-Medikation empfohlen werden, um eine Progression in eine neovaskuläre Form hinauszuzögern (3,29).

Bei der exsudativen Form treten Therapien wie die Transpupillare Thermotherapie (TTT), die Strahlentherapie, aufgrund der Gefahr einer irreversiblen Visusminderung in den Hintergrund. Gleiches gilt für die thermische Laserkoagulation, welche zudem besonders eine sekundäre CNV-Induktion begünstigen kann.

Die Fotodynamische Therapie (PDT) mittels des Fotosensibilisators Verteporfin kann noch bei klassischen subfoveolären CNVs angewandt werden (1,109), ist jedoch in weiten Teilen durch die intravitreale Injektionstherapie abgelöst worden.

Als ursächlich für das Auswachsen chorioidaler Neovaskularisationen wird eine Überexpression des Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) angesehen (2,78), welcher selektiv das Wachstum von Endothelzellen beeinflusst (4,54). Im folgenden Abschnitt sollen die drei dabei verwendeten Präparate kurz vorgestellt werden.

Pegaptanib ist als Aptamer ein niedrig molekulares Rezeptormolekül, welches die Isoform VEGF 165 kompetitiv hemmt. Die Wirksamkeit wurde in Phase-III-Studien dargestellt (VISION Studie) (17,54), nach Therapieende trat jedoch eine Reaktivierung ein (36,39). *Ranibizumab* ist ein humanisiertes monoklonales Antikörperfragment, das alle VEGF-A-Isoformen bindet. Die Daten der MARINA- und ANCHOR-Studie zeigen, dass mehr als 90 % bzw. 95 % der Patienten sowohl nach 12 als auch nach 24 Monaten eine signifikante Visusbesserung aufweisen (13,13,14,90). *Bevacizumab* ist ein gegen VEGF-A gerichteter humanisierter Vollantikörper, der dem Antikörper-Fragment Ranibizumab verwandt ist und ursprünglich in der Onkologie eingesetzt wurde (20,54). Inzwischen konnte man nachweisen, dass das größere Molekül Bevacizumab nach intravitrealer Applikation die Netzhaut und Aderhaut vollständig penetriert (47,97). In kleineren unkontrollierten Studien konnte ein Effekt auf die AMD gezeigt werden (5,8,19). Da die Anwendung von Bevacizumab außerhalb der in der Zulassung festgelegten Indikation erfolgt, handelt es sich um einen Off-Label-Use. Kombinationsverfahren mit Steroiden oder der PDT sind möglicherweise vielversprechend und scheinen die Sehschärfe zu stabilisieren und verlängerte Wiederbehandlungsintervalle zu fördern (7,18,54,74,109).

2 Begründung und Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Diese Arbeit soll ein Verfahren darstellen, welches im Rahmen der Münsteraner Altern- und Retina Studie (MARS) entwickelt wurde, um eine einheitliche Befundung digitalisierter Fundusfotografien (Grading) bezüglich der altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) zu erzielen.

Der Schweregrad der altersabhängigen Makuladegeneration wird anhand von morphologischen Kriterien definiert, welche an den gewonnenen Fundusfotografien eingeteilt werden können. Eine korrekte Einteilung des Schweregrades ist Voraussetzung für alle folgenden Analysen des Datensatzes wie z. B. Auswertung von Risikofaktoren und auch genetische Untersuchungen, welche beim Studiendesign einer Prospektivstudie besonders wertvoll sind. Darum gewinnt die Zuverlässigkeit und Reproduzierbarkeit dieser Studienform eine besondere Bedeutung. Während bei retrospektivem Design entsprechende Aufnahmen zu einem Zeitpunkt alle vorliegen und analysiert werden können, erlangt man bei einer prospektiven Akquisition Aufnahmen über ein längeres Intervall, was eine besondere Herausforderung an die Gleichförmigkeit der Beurteilungen darstellen kann. Im Rahmen einer Prospektivstudie wie der MARS-Studie kommt der Ausbildung dieser Grader und der Qualitätssicherung ihrer Befundung somit ein hoher Stellenwert zu. Unvermeidbar ist, dass über einen längeren Zeitraum ein Personalwechsel erfolgt, welcher langfristig geplant und durchgeführt werden muss. Hierzu erfolgt zunächst eine Aneignung der Fachliteratur im Eigenstudium durch das Personal. Ein regelmäßiges gemeinsames Graden und Besprechen von Befunden durch die Befunder sowie eine abschließende Kontrolle der Befundung (wesentlich durch Graden ausgewählter Fundi) sind durchzuführen.

Um den Schweregrad der digitalisierten Fundusfotos reliabel zu erheben, werden die Befunder (Grader) in mehreren Schritten Prüfungen unterzogen:

- Validierung eines Goldstandards (Vergleich zur Rotterdam-Eye-Study)
- Zertifizierung weiterer Befunder im Vergleich jeweils zum Goldstandard und Rotterdam
- Erneute Überprüfung nach einer zeitlichen Latenz
- Intraindividuelle Überprüfung des Goldstandards.

Mittels dieser Schritte war es möglich, sowohl interindividuell (zwischen den verschiedenen Befundern) als auch intraindividuell (der gleiche Befunder zu verschiedenen Zeit-

punkten) über einen langen Zeitraum möglichst konform die Stadieneinteilung vorzunehmen.

Im Folgenden werden die MARS Studie vorgestellt und die Form der Prüfungen der Reliabilität beschrieben. Im Rahmen der Reliabilitätsprüfung erfolgt die Bestimmung von intra- und interindividuellen Variabilitäten im MARS-internen Vergleich. Gleichzeitig wird Rotterdam als externes Referenzzentrum genutzt. Die Darstellung der Re-Zertifizierungen mit abschließender Empfehlung von Maßnahmen führt in diesem Zusammenhang zu einer längerfristigen Qualitätssicherung.

3 Material und Methoden

3.1 Die Münsteraner Altern- und Retina Studie (MARS)

Seit dem Jahr 2000 wird an der Münsteraner Altern- und Retina-Studie (MARS) gearbeitet. Sie verfolgt das Ziel, in einer prospektiven Untersuchung Risikofaktoren für Auftreten und Progression von ARM und AMD zu identifizieren.

3.1.1 Studiendesign

MARS umfasst 1.063 Patienten im Alter von 60-80 Jahren und ist eine prospektive Kohortenstudie mit dem Ziel, den Zusammenhang zwischen Lebensqualität, Vitaminsupplementation und auch Risikofaktoren der Arteriosklerose und der AMD näher zu untersuchen (22,105). Einbezogen wurden Patienten, welche keine signifikanten Katarakte und keine Kontraindikation gegen eine Mydriasis aufwiesen. Die Baseline Untersuchung fand 2001 bis 2004 statt. In den Jahren 2004 bis 2006 erfolgte die Nachfolgeuntersuchung - seit 2008 finden weitere Nachfolgeuntersuchungen statt.

3.1.2 Untersuchungsablauf

Nach der Unterzeichnung einer Einwilligungserklärung und einer ersten kurzen Befragung nach neu aufgetretenen Augenerkrankungen und Allergien bzw. Unverträglichkeiten bezüglich der Weitstellung der Pupillen wurde folgender Untersuchungsablauf durchgeführt:

3.1.2.1 Visus, Metamorphopsien

Bei den Patienten erfolgte zunächst eine standardisierte Visusbestimmung: die Vermessung der ‚aktuellsten‘ Brille mittels eines Scheitelbrechwertmessers und die Bestimmung der Sehschärfe mit Optotypen gemäß dem „Early Treatment Diabetic Retinopathy Study-System“ (ETDRS). Vor einer retroilluminierten Leuchtbox (Hersteller Lighthouse television products, Long Island City, NY 11101, siehe Abbildung 10) wurde eine modifizierte Prüftafel der ETDRS (Visustafel 1) angebracht und aus 4 m Entfernung in einem verdunkelten Raum jeweils einäugig die bestmögliche Sehschärfe ermittelt.



Abbildung 10: Beispiel einer retroilluminierten Leuchtbox

Die Untersucher erfassten dabei, ob der Teilnehmer subjektiv und/oder objektiv exzentrisch liest. War eine derartige Visusbestimmung nicht möglich, wurden die Wahrnehmung von Handbewegungen aus 50 cm Entfernung sowie das Erkennen des Lichtscheins eines Bonoskops getestet. Anschließend erfolgte die Bestimmung der Lesevisus. Es erfolgte die Anweisung, mit der eigenen Lesebrille und mit nur einem Auge im nun beleuchteten Raum aus ca. 40 cm Entfernung, von unten angefangen, aufwärts bis zur kleinsten noch lesbaren Schrift der Birkhäuser-Leseproben (siehe Anhang Kapitel 9.1, Abbildung 42) vorzulesen. Danach wurde mittels Amsler-Netz das Vorhandensein von Metamorphopsien getestet.

3.1.2.2 Bestimmung von Irisfarbe und Anisokorie

Während auf beide Augen möglichst gleich viel Licht z. B. mittels Bonoskop einwirken sollte, wurden die Farbe der Iris sowie eine mögliche Anisokorie dokumentiert.

3.1.2.3 Spaltlampenuntersuchung

An der Spaltlampe erfolgte die Untersuchung der beiden Augen des Probanden zunächst auf größere Läsionen. Anschließend wurden bei engerem Spalt systematisch die Augenstrukturen in folgender Reihenfolge abgetastet: Lider, Bindehaut, Hornhaut, Vorderkammer, Iris, Pupille, Linse. Vor allem beurteilten die Untersucher, ob die Vorderkammer tief bzw. mitteltief oder flach ist. Eine flache Vorderkammer galt als Abbruchkriterium für diese Studie, um einen Zwischenfall durch ein akutes Engwinkelglaukom zu vermeiden. Weiter beurteilten die Untersucher mögliche Linsentrübungen. Abschließend erfolgte die Dilatation der Pupillen mit einem Tropfen Mydriatikum Stulln pro Auge (dabei Vermerk von Uhrzeit und evtl. Nebenwirkungen).

3.1.2.4 Körperliche Untersuchung

Um den Zusammenhang zwischen der AMD und arteriosklerotischen Risikofaktoren zu eruieren, wurden anamnestisch Geschlecht, Alter, Vorhandensein von Diabetes, Hypertonus, Rauchverhalten erfasst. Gestützt wurden diese Angaben durch folgende Messwerte: Der Body-Maß-Index (BMI) diente der Bestimmung von Körpergröße und –gewicht (Körpergewicht/Körpergröße²) der Patienten als Adipositasindikator. Die Identifizierung der Studienteilnehmer mit Adipositas erfolgte gemäß den WHO-Richtlinien ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$).

Die Blutdruckmessung erfolgte nach einer zehnmütigen Ruhephase des Probanden in sitzender Position zweimalig mit einem automatischen Blutdruckgerät (Omron HEM-705 CP, Klettenmanschette 12x22 cm). Der Bluthochdruck wurde definiert als Messwert von systolisch ≥ 140 mmHg und/oder diastolisch ≥ 90 mmHg oder durch die Einnahme von Antihypertensiva.

Zusätzlich erfolgte eine venöse Blutabnahme. Bei den Laboruntersuchungen wurden besonders Werte untersucht, die mit arteriosklerotischen Risikofaktoren in Zusammenhang gebracht werden. Weiter sollten mit den Blutproben Analysen der Antioxidantien, der Entzündungsparameter, Gerinnungsparameter, nicht-nüchternen Glucose (HbA1c) und der DNA erfolgen.

3.1.2.5 Fundusfotografie

Die Dokumentation der Netzhautbefunde erfolgte durch digitale Fundusfotografien (Zeiss Funduskamera FF 450 IR inkl. Blitzgerät, Bildwinkel 50°, 30° und 20°, Carl Zeiss Oberkochen, Deutschland; Digitale Fotokamera Kodak Professional DCS 620, 1728 x 1152 PIXEL, Eastman Kodak Company, Rochester, NY, USA). Die eingesetzten Computerprogramme waren: Windows professional 2000, Visupac 461,2 MR, Visuview. Die Archivierung der Sicherungskopien erfolgte auf MOD (=Magnetoptische Disketten).

Bild 1 (1M) bildet die Makula am temporalen Bildrand (und somit die Papille am nasalen Bildrand) ab.

Bild 2 (2) bildet das Zentrum der Makula scharf ab, wobei das Zentrum des Bildes 1/8 bis 1/4 Papillendurchmesser über dem Zentrum der Makula liegen sollte.

Bild 3 (3M) bildet die Makula am nasalen Bildrand ab

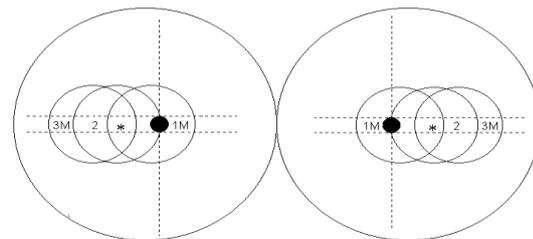


Abbildung 11: Bildausschnitte gemäß UW-FPRC, • zeigt die Papille, * das Zentrum der Makula an

Der Bildwinkel war an der Funduskamera auf 30° eingestellt und zudem die Aufnahmeoptionen für enge Pupillen durch Betätigen des entsprechenden Schiebers (Aperture, vergleich Abbildung 43, Seite I, Anhang) an der Funduskamera eingestellt. Die Belichtungszeit der digitalen Kamera betrug 1/15 Sek. Um die Aufnahme von nur einer Fotografie zu garantieren, wurde der entsprechende Schalter auf „S“ (für „single shot“) eingestellt.

Mit Hilfe der Software Visupac 461 legten die Befunder zunächst für jeden Patienten einen neuen Datensatz an, indem sie die auf dem Monitor erscheinende Karteikarte in folgender Weise ausfüllten: Der Name wurde bei allen Patienten für die erste Untersuchung mit dem Buchstabe „a“, für die zweite Untersuchung nach 2,5 Jahren mit „b“ versehen. Dann folgt die laufende Nummer z. B.: a10001. Beim Vornamen wurde jeweils nur entsprechend „a“, „b“ oder „c“ notiert, Geburtsdatum und Geschlecht eingetragen sowie die Eingabe gespeichert. In einem eigens angelegten ‚Aufnahmestatus‘ konnten die im Aufnahme-Modus gewählten aktuellen Einstellungen wie Blitzstufe, Filterstellung und aktiver Bildsensor gespeichert werden. Bei relativ enger Pupille wurde in diesem Modus zunächst Blitzstufe 4 oder 5 voreingestellt. Die gewonnenen Fotografien bildete der Monitor mit einer 81%igen Vergrößerung ab.

Nach dem Anpassen der Sitzposition und Anlehnen des Kinnes auf die Kinnstütze sowie Gegenlehnen der Stirn an die Halterung, fertigte der jeweilige Befunder Aufnahmen für jedes Auge an. Um fotosensiblen Patienten die Fundusfotografie zu erleichtern, wurde dem Patienten für das nicht-untersuchte Auge eine Leuchtdiode als Fixationspunkt gegeben und die Voreinstellung bei geringer Leuchtintensität vorgenommen.

Anschließend stellte der Befunder bei leicht höherer Leuchtintensität das Bild scharf ein und nahm mehrere Bilder pro Auge auf. Diese Aufnahmen erfolgten nach der „Modified 3-Standard Field Color and Angiography“-Anleitung des University of Wisconsin-Madison Fundus Photograph Reading Centers (UW-FPRC) mit Fokussierung auf verschiedene Bildausschnitte. Ggf. wurde der Patient durch Instruktionen angeleitet, in die geeignete Richtung zu blicken sowie durch einen Kameraschwenk versucht, die Bildausschnitte in der oben beschriebenen Weise abzubilden.

Da zur Befundung besonders Bildausschnitt 2 von Bedeutung ist, mussten mindestens zwei gut fokussierte Bilder vorliegen, um auch eine stereoskopische Beurteilung zu ermöglichen. Dabei wurde darauf geachtet, die feinen retinalen Gefäße in der Nähe des Bildzentrums zu fokussieren, da häufig zu tief fokussiert wird. Durch die Fokussierung minimal vor diesen Gefäßen (leicht in den Glaskörperraum hinein) konnte die Qualität und Aussagekraft der Aufnahmen zum Teil erheblich verbessert werden. Die Bilder wurden grundsätzlich nicht nachbearbeitet, sondern als Originalaufnahme befundet.

3.1.2.6 Auswertung der Fundusfotografien

Zur Auswertung der Fundusfotografien wurde ein bildschirmspezifisches Auswertungsgrid (9,61) nach dem internationalen Klassifikationssystem erstellt.

Erstellen eines Grids

Grundlage des Grids sind drei konzentrische Kreise, deren Durchmesser 1000 μm (innerer Kreis), 3000 μm (mittlerer Kreis) und 6000 μm (äußerer Kreis) dem Augenhintergrund des Patienten entsprechen sollen. Um diese Maske an die des Computermonitors anzupassen, wurde in folgender Weise vorgegangen: Basis waren Vermessungen an einem SVGA-Monitor (22'') bei einer 81%igen bzw. 75%igen Bildvergrößerung (aufgrund verschiedener vorgegebener Vergrößerungsfaktoren der zwei verschiedenen Workstations).

Um eine Referenz zur Originalfundusgröße zu gewinnen, erfolgte im Bearbeitungsmodus nacheinander die Bedienung der Schalter „Messen“ und „Referenzkreis“. Durch manuelles Vorgeben von drei Punkten auf den Rand des abgebildeten Fundusausschnittes und erneutes Anklicken von „Referenzkreis“ ermittelte das Programm nach Angabe des Bildwinkels von „30°“ eine Fläche von 62,91 mm^2 des Originalfundus in Naturgröße (FN). Nach der Formel für die Kreisfläche ($A = \pi r^2$) und einer Originalfundusgröße von $A = 62,91 \text{ mm}^2$ lässt sich der Radius des Fundusausschnittes in Naturgröße r_N von 4,4749 mm berechnen. Im nächsten Schritt wird in der 81%igen bzw. 75%igen Vergrößerung der max.

Durchmesser des kreisförmigen Fundusausschnittes auf dem Monitor per Lineal ausgemessen. Dieser Durchmesser beträgt 34,5 cm für die 81%ige Vergrößerung und 33,1 cm für die 75%ige Vergrößerung. Dementsprechend ist der Radius des Monitorbildes $r_{B_{81\%}} =$

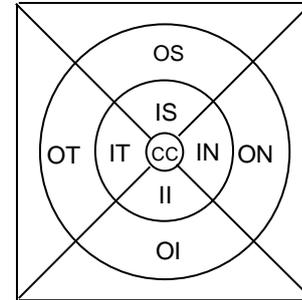


Abbildung 12: Auswertungsgrid, (Bsp. rechtes Auge)

- CC (1) = central circle
- IS (2) = inner superior
- IN (3) = inner nasal
- II (4) = inner inferior
- IT (5) = inner temporal
- OS (6) = outer superior
- ON (7) = outer nasal
- OI (8) = outer inferior
- OT (9) = outer temporal

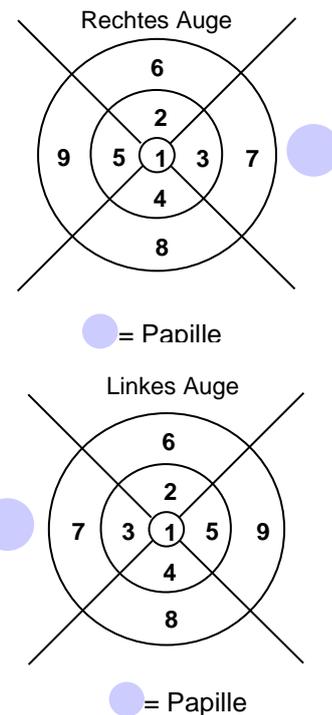


Abbildung 13: Analysegrid mit Nummerierung der einzelnen Sektoren

17,25 cm für 81 % und $r_{B_{75\%}} = 16,55$ cm für 75 %. Daraus ergibt sich, dass bei 81 % 1 mm des Originalfundus 3,8548 cm (17,25 cm/4,4749), bei 75 % 1 mm des Originalfundus 3,6984 cm (16,55 cm/4,4749) auf dem Bildschirm entsprechen.

Dementsprechend ergibt sich für die Kreise des Auswertungsgrids:

Fundus-Ausschnitt	Bildschirm 81%ige Vergr.	Bildschirm 75%ige Vergr.
1000 μm	3,8548 cm	3,6984 cm
3000 μm	11,56446 cm	11,0952 cm
6000 μm	23,1289 cm	22,1903 cm

Weiter wurden Sektoren angebracht, die eine genauere räumliche Zuordnung erlauben. An den äußeren Ring werden dazu bei 12, 3, 6 und 9 Uhr unter Aussparung des inneren Kreises „Spikes“ angebracht und um 45 Grad gedreht (siehe Abbildung 12, Abbildung 13). Dieses Analysegrid wurde auf eine Transparenzfolie gedruckt, die auf dem Monitor so befestigt war, dass sie sowohl horizontal als auch vertikal beweglich ist und genau auf die Makula gelegt werden kann. Als Hilfestellung zur Bestimmung der Drusengröße waren die Referenzkreise, nach denen sich nach der internationalen Klassifikation die Drusen in Größen einteilen lassen, ebenfalls auf eine Transparenzfolie (siehe Abbildung 14) (9) gedruckt. Nach oben ermitteltem Maßstab ergeben sich hierfür folgende Größen:

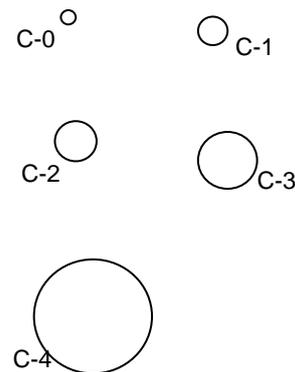


Abbildung 14: Standard-Kreise zur Einschätzung der Größe von Strukturen auf der Netzhaut. Sie messen 1/24, 1/12, 1/8, 1/6 und 1/3 Papillendurchmesser. Dieser wird im Mittel mit 1500-1800 μm angegeben, sodass die Größe 63, 125, 175, 250 und 500 μm [analog zu (9)] beträgt.

Fundusausschnitt	Bildschirm 81 %ige Vergrößerung	Bildschirm 75 %ige Vergrößerung
C ₀ : 63 μm	0,2429 cm	0,2329 cm
C ₁ : 125 μm	0,4819 cm	0,4623 cm
C ₂ : 175 μm	0,6746 cm	0,6472 cm
C ₃ : 250 μm	0,9637 cm	0,9246 cm
C ₄ : 500 μm	1,9274 cm	1,8492 cm

Benutzung der Auswertungsdatenbank 'grad'

Während an der Befundungsworkstation ein Rechner mittels Visupac die zu befundenden Bilder anzeigte, ermöglichte ein zweiter Rechner die zeitgleiche Dokumentation in der Ein-

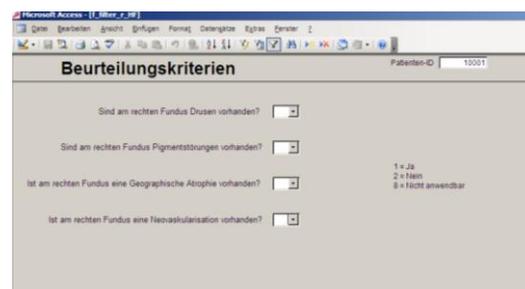


Abbildung 15: Formular für die Filterfragen

gatedatenbank von Access 2000. Diese Datenbank 'grad' zur Befundung der Fotografien orientierte sich vorwiegend an dem Auswertungsschema der Rotterdamer Studie zur Makulopathie. Die Datenbank erfasst verschiedene Befundungskriterien getrennt nach dem jeweiligen Auge. Zunächst wurde das vorhandene Fundusbild (evtl. auch mehrere) beurteilt. Dann folgte ein Filterformular, in dem abgefragt wurde, welche Befunde vorhanden sind. Nacheinander erfolgte die Beurteilung der Befunde in spezifischen Formularen: Drusen, Pigmentstörungen, Geografische Atrophie und Neovaskularisation. Auffälligkeiten ließen sich im Feld „Bemerkungen“ auf dem ersten Formular (F_allg) vermerken. Die Variablenbeschreibung der Datenbank und der entsprechende Befundungsbogen in Papierform befinden sich im Kapitel 9.3. des Anhangs.

Abbildung 16: Formular zur Definition der Drusen

Abbildung 17 Formular zur Einteilung der Neovaskularisationen

Befundung

Die Befunder saßen in einem verdunkelten Raum an zwei Workstations, von denen, wie oben beschrieben, auf einem 22"-Monitor die Fundusfotografien anwählbar waren und an der anderen die Datenbank „grad“ eingabebereit stand. Ohne nähere Informationen (über den Visus des Patienten, aus dem Interview sowie ohne Diagnosen der klinischen Untersuchung) schauten sich die Grader alle Bilder des Teilnehmers an und wählten zwei zur stereoskopischen Betrachtung aus. Hierzu eignete sich besonders der Bildausschnitt 2, der auf die Makula zentriert ist. Zudem wurde die Betrachtung erleichtert, wenn sich die Bilder in der Helligkeit ähnelten und mindestens ein Bild scharf fokussiert war. Bei dieser stereoskopischen Betrachtung legten die Befunder fest, welche Strukturen prominent, welche Aufhellungen plastisch und somit z. B. Drusen, welche z. B. Hypopigmentierungen sind. Dabei entschieden sie auch, welche Drusen distinkt und welche indistinkt für sie waren. Danach kehrten sie zur normalen Ansicht in 75%iger Verkleinerung zurück. Sie

legten auf das ihrer Meinung nach bestfokussierteste Bild das Grid mit dem kleinsten Kreis möglichst zentral auf die Foveola und begannen die Dateneingabe in die oben schon beschriebene Datenbank (zu den Einzelangaben in die Datenbank siehe auch Befundungsbogen im Anhang). Größeneinschätzungen konnten mithilfe des Analysegrids sowie mittels Hilfskreisen vorgenommen werden. Letztere sind auf transparente Folie gedruckte Kreise C₀-C₄ (siehe auch Abbildung 14) und konnten als Schablonen auf den Bildschirm gelegt werden. Im Anhang unter 9.3., Befundungsbogen (Seite III), sind auf vier Seiten tabellarisch die wichtigsten Abfragen der Datenbank sowie ihre Antwortoptionen in tabellarischer Form dargestellt (siehe auch unter 9.4., Variablenbeschreibung der Datenbank 'grad', Seite VII, mit Erklärungen bezüglich der Codierung der Informationen in den Hintergrundtabellen).

3.1.2.7 Definition des ARM-Schweregrades

Die genaue Differenzierung der Drusen und Pigmentverschiebungen ist von besonderer Bedeutung, da einige Unterformen zur Definition der Frühstadien relevant sind. Im Einzelnen wurden unterschieden:

- die Anzahl harter Drusen
 - o <63 µm (<C0) [<10, <20, >20 Stück vorhanden],
 - o Drusen 63-125 µm (<C1) [<10, <20, >20 Stück vorhanden],
 - o Drusen ≥125 µm (≥C1) [<10, <20, >20 Stück vorhanden] untersucht.
- Weiter interessierte die Drusengröße im Sinne
 - o der größten Druse [<C0 (63 µm),
 - o <C1 (125 µm),
 - o <C2 (175 µm) und
 - o ≥C2 (175 µm)],
- sowie der häufigste Drusentyp
 - o <C0 (63 µm),
 - o <C1 (125 µm),
 - o <C2 (175 µm),
 - o ≥C2 (175 µm)] und
- die Konfluenz der Drusen
 - o 0 %=keine Konfluenz,
 - o fragliche Konfluenz oder <10 % der Drusenfläche konfluierend,

- <50 % der Drusen konfluierend oder
- ≥ 50 % der Drusen konfluierend].
- Innerhalb der neun Sektoren gemäß Abbildung 12 und Abbildung 13 [CC= central Circle, IS= inner superior Circle, IN= inner nasal Circle, II= inner inferior Circle, IT= inner temporal Circle, OS= outer superior Circle, ON= outer nasal Circle, OI= outer inferior Circle, OT= outer temporal Circle] unterscheidet man die Drusen-Art
 - [harte Drusen,
 - weiche Drusen <C1,
 - weiche distinkte Drusen (scharf berandete Drusen),
 - weiche indistinkte Drusen (unscharf berandete Drusen) und
 - retikuläre Drusen (weiche, konfluierende, unscharf berandete Drusen)]
 - und
- Drusen-Fläche
 - <1 %,
 - <10 %,
 - <25 %,
 - <50 %,
 - ≥ 50 % der Fläche des jeweiligen Sektors.

Die Veränderungen des Pigmentepithels wurden je Gesamtkreis in

- zentral (CC= central Circle),
- dem inneren Gesamtkreis (IC= inner Circle= Sektor IS+IN+II+IT) und
- dem äußeren Gesamtkreis (OC= outer Circle= Sektor OS+ON+OI+OT),
- nach Größe der Hyperpigmentierung
 - <C1=125 μ m,
 - <C2=175 μ m,
 - \geq C2] und
- Größe der Hypopigmentierungen
 - <C2=125 μ m,
 - <5*C2,
 - <central Circle,
 - \geq central Circle

differenziert.

Die Definition des ARM-Schweregrades erfolgte nach den Kriterien der Rotterdamklassifikation (siehe Tabelle 3). Die alleinige Existenz von harten Drusen $<63 \mu\text{m}$ wurde hierbei nicht als AMD gewertet. Als Frühstadium 1a zählen einzelne scharf begrenzte, weiche Drusen $\geq 63 \mu\text{m}$, als 1b alleinige Veränderungen des RPE (Hyper- oder Hypopigmentierungen). Das Frühstadium 2a klassifiziert das Vorhandensein von maximal weichen, indistinkten Drusen oder retikulären Drusen, welche als weiche, konfluierende indistinkte Drusen in betonter Lokalisation temporal oben liegen (Abbildung 18). Scharf begrenzte, weiche Drusen mit RPE-Veränderungen beinhaltet Stadium 2b, die Kombination von weichen indistinkten Drusen mit Veränderungen des RPE das Stadium 3, welche ebenfalls noch als Frühstadium gewertet wird. Das Spätstadium 4 bezeichnet das Vorhandensein einer Geografischen Atrophie ($\geq 125 \mu\text{m}$) oder einer CNV mit ihren Ausprägungen wie Lipiden, Blutung, Flüssigkeit und Fibrosierung (Abbildung 19).



Abbildung 18: Fundusaufnahmen einer frühen Makuladegeneration mit weichen, indistinkten Drusen (grüner Pfeil), Pigmentverklumpungen (blauer Pfeil) und retikulären Drusen (roter Kreis)

Abbildung 19: späte Makuladegeneration mit zentraler Neovaskularisation (CNV, blauer Pfeil), mit bereits subretinaler Fibrosierung und nach temporal auslaufender subretinaler Blutung (grüner Pfeil)

Tabelle 3: Netzhautbefundung gemäß Rotterdamklassifikation nach (104)

	Stadium	Definition
Normal	0	Keine retinalen Anzeichen einer altersabhängigen Makulopathie/ nur harte Drusen ($<63 \mu\text{m}$)
	1	a Nur scharf begrenzte, weiche Drusen ($\geq 63 \mu\text{m}$) b Nur RPE-Alterationen*, keine weichen Drusen ($\geq 63 \mu\text{m}$)
Frühe ARM	2	a Nur weiche, unscharf begrenzte ($\geq 125 \mu\text{m}$) oder retikuläre Drusen b Weiche, scharf begrenzte Drusen ($\geq 63 \mu\text{m}$) mit RPE-Alterationen
	3	Weiche, unscharf begrenzte ($\geq 125 \mu\text{m}$) oder retikuläre Drusen mit RPE-Alterationen
Späte ARM	4	Atrophische oder neovaskuläre AMD

* Hypo- oder Hyperpigmentierung des retinalen Pigmentepithels (RPE)

3.1.3 Qualitätssicherung

Bei der MARS-Studie handelt es sich um eine prospektive Kohortenstudie, welche die Zielsetzung hat, Krankheitsverläufe in verschiedenen Ausprägungen einerseits morphologisch zu dokumentieren (u.a. Fundusfotografie), andererseits aus der Anamnese und Blutanalysen (u.a. kardiovaskuläre Risikofaktoren, genetische Faktoren) mögliche Determinanten für die Art des Verlaufes von Visus und Morphe der Netzhaut herauszuarbeiten.

Um zu gewährleisten, dass die Befundung inter- und intraindividuell langfristig gleichförmig durchgeführt wurde und wird, erfolgte bei jedem neuen Befunder zu Beginn eine Zertifizierung und ständige Kontrolle der Ergebnisse nach verschiedenen zeitlichen Intervallen. Diese Vergleiche fanden zunächst jeweils mit erfahrenen Untersuchern aus einer externen, etablierten Studie statt. In einem nächsten Schritt wurde dann ein Goldstandard definiert und intern mit diesem verglichen. Auch intraindividuelle Vergleiche wurden angestrebt.

Deshalb musste sich im Jahr 2002 in einem Vergleich zur Rotterdam Eye Study und dem Goldstandard ein Befunder zertifizieren. Ihm folgte Befunder 2 mit der gleichen Zertifizierung, 2004 Befunder 3. Im Jahr 2005 fiel im Rahmen einer Kontrolle eine erhöhte Diskrepanz zwischen Befunder 3 und Befunder 1 auf, sodass sich Befunder 1 intraindividuell erneut mit den erhobenen Befunden aus dem Jahr 2002 verglich. Nachdem die Übereinstimmung zufriedenstellend war, erfolgten eine neue Lernphase der Befunder mit Rotterdam und anschließend eine Re-Zertifizierung. Zudem wurden die erhobenen Werte mit anderen Studien verglichen.

3.1.4 Statistische Verfahren

Die Bewertung der Zuverlässigkeit (Reliabilität) stetiger Merkmale kann z. B. durch das Bland-Altman-Verfahren erfolgen. Da es sich bei dieser Arbeit jedoch um fast ausschließlich kategoriale Merkmale handelt, wurde ein Verfahren zufallskorrigierter Übereinstimmung (Agreement) mittels der Berechnung von κ (Kappa) nach Cohen 1960 gewählt (21,70). Diese Zufallskorrektur erfasst die zufällige Übereinstimmung (p_e) gegenüber der beobachteten Übereinstimmung (p_o) (91).

Für den Fall eines dichotomen Merkmales mit nur je zwei Merkmalsausprägungen kann eine Schätzung des κ aus den Werten der Vierfeldertafel erfolgen (Tabelle 4).

Tabelle 4: Kontingenztafel zur Veranschaulichung von Konkordanz und Diskordanz

		Befunder 2		Zeilensumme
		1	2	
Befunder 1	1	n_{11}	n_{12}	$n_{1.}$
	2	n_{21}	n_{22}	$n_{2.}$
Spaltensumme		$n_{.1}$	$n_{.2}$	$n_{..} = n$

$$\kappa = \frac{p_o - p_e}{1 - p_e}$$

Definiert ist κ durch die Formel:

In der Diagonale entsprechend n_{11} und n_{22} werden die übereinstimmenden (konkordanten) Merkmalsausprägungen ausgeführt, n_{21} und n_{12} entsprechen den diskordanten Merkmalsausprägungen.

Die beobachtete (**observed**) und die erwartete (**expected**) Übereinstimmung lassen sich

schätzen durch:

$$p_o = \frac{1}{n}(n_{11} + n_{22})$$

$$p_e = \frac{1}{n}(n_{1.}n_{.1} + n_{2.}n_{.2}).$$

Allgemeiner formuliert für eine quadratische Tafel mit $k \times k$ Kategorienanzahlen und den entsprechenden relativen Häufigkeiten:

$$p_o = \sum_{i=1}^k p_{ii}$$

$$p_e = \sum_{i=1}^k p_{i.}p_{.i}.$$

Hiermit kann eine Schätzung für κ hergeleitet werden:

$$\hat{\kappa} = \frac{p_o - p_e}{1 - p_e} = \frac{2(n_{11}n_{22} - n_{12}n_{21})}{n_{1.}n_{.2} + n_{.1}n_{2.}}.$$

Somit definiert κ den Anteil an Übereinstimmungen, der über das hinausgeht, was man gemäß des statistischen Zufalls erwarten würde (11,71,91,107).

Die vollständige Übereinstimmung wird durch den Wert $\kappa=1$ beschrieben. Nimmt κ hingegen den Wert 0 an, bedeutet dies, dass die beobachtete Übereinstimmung (zufallsmäßig) zu erwarten war (keine ausreichende Übereinstimmung). Abhängig von der Verteilung der Randsummen kann κ auch kleiner als 0 werden ($-1 < \kappa < 0$) und ist dann schwer zu interpretieren. κ ist ein recht allgemein definiertes Maß, welches nicht zwischen verschiedenen Arten und Ursachen für eine fehlende Übereinstimmung unterscheidet. Es wird von der Verteilung der Randsummen (Prävalenzen) beeinflusst und ist daher schwer zwi-

schen verschiedenen Studien oder Populationen vergleichbar. Für die Beurteilung der Stärke einer Übereinstimmung kann nach Landis und der Interpretation der Originalquelle durch Sachs folgende Einschätzungen aufgelistet werden (72,91):

Tabelle 5: Übereinstimmungseinschätzung anhand κ

κ	Übereinstimmung (91)	Original Bezeichnung (72)
<0	keine	poor agreement
0,10-0,20	schwache	slight agreement
0,21-0,40	schwache	fair agreement
0,41-0,60	deutliche	moderate agreement
0,61-0,80	starke	substantial agreement
0,81-1,00	fast vollständige	(almost) perfect agreement

Die Berechnung der asymptotischen Varianz für die Schätzung des Kappa-Wertes $\hat{\kappa}$ erfolgt nach Fleiss, Cohen und Everitt mit der Formel (32):

$$VAR_{H_0}(\hat{\kappa}) = \left[(A + B - C) / ((1 - p_e)^2 \cdot n) \right]$$

mit

$$A = \sum_i p_{ii} [1 - (p_{i.} + p_{.i})(1 - \hat{\kappa})]^2$$

$$B = (1 - \hat{\kappa})^2 \sum \sum_{i \neq j} p_{ij} (p_{i.} + p_{.j})^2$$

$$C = [\hat{\kappa} - p_e(1 - \hat{\kappa})].$$

Mit Hilfe dieser Varianz kann ein asymptotisches $(1-\alpha)100\%$ -Konfidenzintervall für κ bestimmt werden:

$$\hat{\kappa} \pm z_{1-\frac{\alpha}{2}} \cdot \sqrt{VAR(\hat{\kappa})}.$$

Für den Test der Nullhypothese $H_0: \kappa=0$ wird nach Fleiss die Teststatistik verwendet:

$$\hat{z} = \frac{\hat{\kappa}}{\sqrt{VAR_{H_0}(\hat{\kappa})}}.$$

Dabei vereinfacht sich die Schätzung der Varianz unter der Nullhypothese:

$$VAR_{H_0}(\hat{\kappa}) = \frac{p_e + p_e^2 - \sum_i p_{i.} p_{.i} (p_{i.} + p_{.i})}{(1 - p_e)^2 \cdot n}.$$

Im Falle mehrkategorierlicher Ausprägungen einer Variablen müssen häufig diskordante Urteile entsprechend des Schweregrades des Unterschiedes bewertet werden.

Der κ -Koeffizient lässt sich für diesen Fall mehrkategoriemer Merkmale (mit k Ausprägungen) auch hierauf gemäß folgender, schon oben genannter Formeln übertragen:

$$p_o = \sum_{i=1}^k p_{ii}$$

$$p_e = \sum_{i=1}^k p_i \cdot p_{.i}$$

Bei der Beurteilung der Übereinstimmung wird jedoch unterstellt, dass Nichtübereinstimmungen immer gleich zu bewerten sind, gleich welche Kategorien hiervon betroffen sind. Für den Fall ordinaler Merkmale lässt sich dann ein gewichteter κ -Koeffizient definieren. Hierbei wird jedem Feld der Kontingenztafel ein Gewicht ω_{ij} zugewiesen, mit $0 \leq \omega_{ij} < 1$ für $i \neq j$ und $\omega_{ii} = 1$ (Diagonale). Praktisch erfolgt die Festlegung der Gewichte nach den beiden folgenden Ansätzen:

$$\omega_{ij} = 1 - \frac{|i - j|}{k - 1} \quad \text{linear}$$

$$\omega_{ij} = 1 - \frac{(i - j)^2}{(k - 1)^2} \quad \text{quadratisch; Fleiss Cohen}$$

Für ein Merkmal mit z. B. vier Kategorien ($k=4$) resultiert daraus die folgende Tabelle mit den entsprechenden Gewichten. Man erkennt, dass die quadratische Gewichtung fehlende Übereinstimmungen stärker ‚ahndet‘ als die lineare Gewichtung (91).

Tabelle 6: Kontingenztafel zur Veranschaulichung des gewichteten κ , lineare Gewichtung

		Befunder 2			
		ω_{ij}	j=1	2	3
Befunder 1	i=1	1	0,89	0,56	0
	2	0,89	1	0,89	0,56
	3	0,56	0,89	1	0,89
	4	0	0,56	0,89	1

Tabelle 7: Kontingenztafel zur Veranschaulichung des gewichteten κ , quadratische Gewichtung

		Befunder 2			
		ω_{ij}	j=1	2	3
Befunder 1	i=1	1	0,67	0,33	0
	2	0,67	1	0,67	0,33
	3	0,33	0,67	1	0,67
	4	0	0,33	0,67	1

Die Berechnung des gewichteten $\hat{\kappa}_\omega$ erfolgt dann nach:

$$\hat{\kappa}_{\omega} = \frac{P_{o(\omega)} - P_{e(\omega)}}{1 - P_{e(\omega)}}$$

mit

$$P_{o(\omega)} = \sum_i \sum_j \omega_{ij} P_{ij}$$

$$P_{e(\omega)} = \sum_i \sum_j \omega_{ij} P_{i.} P_{.j}$$

Fleiss, Cohen und Everitt geben auch für dieses κ -Maß eine Schätzung der asymptotischen Varianz an, auf deren Grundlage entsprechende Konfidenzintervalle oder Teststatistiken abgeleitet werden können (32). Für alle Kappa-Werte wurden darüber hinaus die 95%-Konfidenzintervalle berechnet.

Die statistischen Berechnungen erfolgten mit dem Statistik-Analyseprogramm SAS 9.1 für Windows.

Kriterien für die Zertifizierung von Befundern

Im Rahmen der Qualitätssicherung wurden bestimmte Grenzwerte a priori festgelegt, anhand derer die Befundungsqualität gesichert werden konnte.

Für die Einteilung der AMD-Stadien $K > 0,6$.

Für die Filterfragen:

- Drusen und Pigmentierung $> 0,4$
- Atrophie und Neovaskularisation $> 0,8$

Bezüglich der deskriptiven Kriterien Drusenzahl, Drusenfläche, Drusentyp, Konfluenz sollte ein durchschnittliches Kappa von über 0,5 erreicht werden.

4 Ergebnisse

4.1 Festlegung des Goldstandards (Befunder 1) 2002

Zunächst musste für diese Untersuchung der Hauptbefunder eingearbeitet werden. Dies geschah zunächst mit Hilfe der vorhandenen Literatur, insbesondere der intensiven Beschäftigung mit Befundungsschemata anderer Studien. Am Beispiel des „Wisconsin Age Related Grading Scheme“ und den zu diesem Befundungsschema herausgegebenen Beispieldiapositiven, welche jeweils mit einer Kartierung und auf diese bezogene Beschreibung versehen waren, arbeitete sich Befunder 1 in dieses Fachgebiet ein. Die Karten beinhalteten und veranschaulichten zu jedem morphologischen Kriterium der altersabhängigen Makuladegeneration wie z. B. Drusen (hart/ weich/ kristallin/ konfluierend/ distinkt/ indistinkt) die Darstellung auf dem jeweiligen Dia, während die Beschreibung auch grundsätzliche Hinweise zur Befundung gab.

Nach der Analyse dieser ausführlichen Beschreibung und Diapositive erfolgte unter ophthalmologischer und epidemiologischer Anleitung die Übertragung auf das Münsteraner Konzept und die Anwendung durch Befundung einiger Probestudien. Anschließend wurden, um einen Vergleich mit der Rotterdam-Eye-Study zu ermöglichen, während eines mehrtägigen Besuches in deren Reading-Center weitere Probestudien von Befunder 1 und einem weiteren Befunder klassifiziert und mit der Befundung der Grader aus Rotterdam verglichen. Danach erfolgte der Vergleich aller Befunde und eine ausführliche Diskussion. Im Anschluss an diese Exkursion fand die erste Reliabilitätsprüfung statt.

Diese Zertifizierung des Goldstandards bezog sich auf die verblindete Auswertung der Bilder von 75 Patienten. Die identischen Bilder wurden anschließend von den Befundern der „Rotterdam Eye Study“ befundet und die Ergebnisse dann verglichen.

Dazu konzentrierte sich die Reliabilitätsprüfung zunächst auf die aus der Befundung resultierende Stadieneinteilung gemäß Tabelle 3 mit Normal-, Früh- und Spätstadium, da diese die grundlegende Einteilungsgrundlage für die Progressionsbeurteilung in MARS ist. Gleichzeitig erfolgte aber darüber hinaus auch eine Einteilung unter Berücksichtigung der Differenzierung der Früh-Einzelstadien, folglich: Normalstadium, Frühstadium 1a-, 1b-, 2a-, 2b- und 3, und Spätstadium. Anschließend wurden die Angaben zu den Filterfragen untersucht, in denen jeweils beantwortet wurde, ob Drusen, Pigmentveränderungen, eine Geografische Atrophie oder eine choroidale Neovaskularisation erkennbar waren.

Bezüglich der Stadieneinteilung der AMD bei der Zertifizierung von Befunder 1 lagen die gewichteten κ -Koeffizienten zwischen 0,73 und 0,74.

Tabelle 8: ARM-Stadium (Befunder 1 vs. Rotterdam)

		Befunder 1			
		Normal	Früh	Spät	
Rotterdam	Normal	6	1	0	7
	Früh	2	34	0	36
	Spät	1	8	23	32
		9	43	23	75

Übereinstimmung:	0,84
Einfaches κ :	0,73
Gewichtetes κ :	0,74

Anschließend erfolgte die Auswertung der jeweiligen Einzelantworten, die mit der Gegenüberstellung der Antworten je Kriterium mittels einer Kontingenztafel verbunden war. Eine optimale Übereinstimmung würde einer Diagonale von links oben nach rechts unten entsprechen. Dabei zeigte sich eine tendenziell eher restriktive Befundung durch Befunder 1 im Gegensatz zur Rotterdam-Eye-Study (Abweichung nach linksseitig der Diagonalen, Tabelle 8). Lediglich ein Patient wurde von Befunder 1 schon als ein Frühstadium eingeschätzt, während Rotterdam noch einen Normalbefund erhob.

In der nachfolgenden Kontingenztafel in Tabelle 9 sind die Filterfragen gegenübergestellt, in welchen sich ebenfalls deutlich die restriktive Tendenz von Befunder 1 im Gegensatz zu Rotterdam zeigt. Die einfachen κ -Koeffizienten (Agreement) der Filterfragen lagen für Atrophien bei 0,61 (91%) und für Neovaskularisationen 0,72 (89%), was einer guten Übereinstimmung entspricht.

Tabelle 9: Vorhandensein von Drusen, Pigmentverschiebungen, Atrophie und CNV in der Einzelübersicht (Befunder 1 vs. Rotterdam)

	Rotterdam	Drusen			Pigment			Atrophie			CNV		
		Befunder 1			Befunder 1			Befunder 1			Befunder 1		
		Nein	Ja		Nein	Ja		Nein	Ja		Nein	Ja	
	Nein	8	1	9	20	0	20	61	2	63	52	1	53
	Ja	14	52	66	9	46	55	5	7	12	7	15	22
		22	53	75	29	46	75	66	9	75	59	16	75
Übereinstimmung		0,8			0,88			0,91			0,89		
Einfaches Kappa		0,42			0,73			0,61			0,72		

Bei einer Übereinstimmung von 80 % bezüglich der Drusen betrug das κ lediglich 0,42, was als grenzwertig zu bewerten ist. Das Erkennen von pigmentepithelialen Veränderungen hatte eine gute Übereinstimmung mit 88 % und einem κ von 0,73 zwischen Rotterdam und Befunder 1. Da diese beiden Kriterien entscheidend für die Einteilung besonders der Frühstadien sind, werden diese nachfolgend in ihren Unterdifferenzierungen betrachtet.

Im Rahmen der Erstzertifizierung von Befunder 1 war die Übereinstimmung erste – allerdings für die AMD-Klassifikation wenig bedeutsame - Variable der harten, kleinen Drusen (<63 μ m, Tabelle 10) bemerkenswert mit einem κ von nur 0,23 (37%). Mit zunehmender Drusengröße stieg κ von 0,44 (63-125 μ m) auf 0,48 für große Drusen (>125 μ m). Befunder 1 wertete zu viele Strukturen als Drusen, was Rotterdam nicht tat. Mit einem κ_{gew} von 0,23 erreichte dieser Parameter eine unzureichende Übereinstimmung. Divergente Befunde wurden später gemeinsam diskutiert, um eine Einschätzung der Fehlinterpretationen zu gewinnen. Auf diese wird in nachfolgenden Abschnitten näher eingegangen.

Tabelle 10: Zahl der Drusen innerhalb des Grids (< 63 μ m) (Befunder 1 vs. Rotterdam)

		Befunder 1				
		0	<10	<20	>=20	
Rotterdam	0	18	2	6	5	31
	<10	8	7	7	14	36
	<20	0	1	0	3	4
	>=20	0	0	1	3	4
		26	10	14	25	75

Übereinstimmung: 0,37
Einfaches κ : 0,18
Gewichtetes κ : 0,23

Bei den anderen mittleren Drusengrößen bis zu 125 μ m zeigte sich ein deutlich ausgewogeneres Verhältnis; dagegen bei Drusengrößen >125 μ m wieder die eher zurückhaltende Tendenz des Befunders 1. Mit einer Übereinstimmung von 0,59 bzw. 0,65 und einem gewichteten κ von 0,65 bzw. 0,70 war diese als deutlich zu werten.

Während die Benennung des größten Drusentypes mit 0,49 ein besseres κ zeigte, erwiesen sich sowohl der häufigste Drusentyp als auch die Konfluenz der Drusen als erschwerte Kriterien mit $\kappa = 0,3$ und 0,29. Die häufigste Drusenart in den 9 Sektoren schwankt zwischen 0,48 und 0,68 (41-61 % Übereinstimmung). Auch in diesen Kategorien der größten Druse, des häufigsten Drusentypes sowie der Drusenkonfluenz zeigte sich wieder die bekannte restriktive Tendenz von Grader 1. Die größte Divergenz bestand hier in der Beur-

teilung der Konfluenz, welche ein Schätzmaß des Grades der Konfluenz der Drusen bezogen auf die Gesamtdrusenfläche darstellt.

Abbildung 20 zeigt eine grafische Übersicht der Kappas mit Darstellung des Konfidenzintervalles:

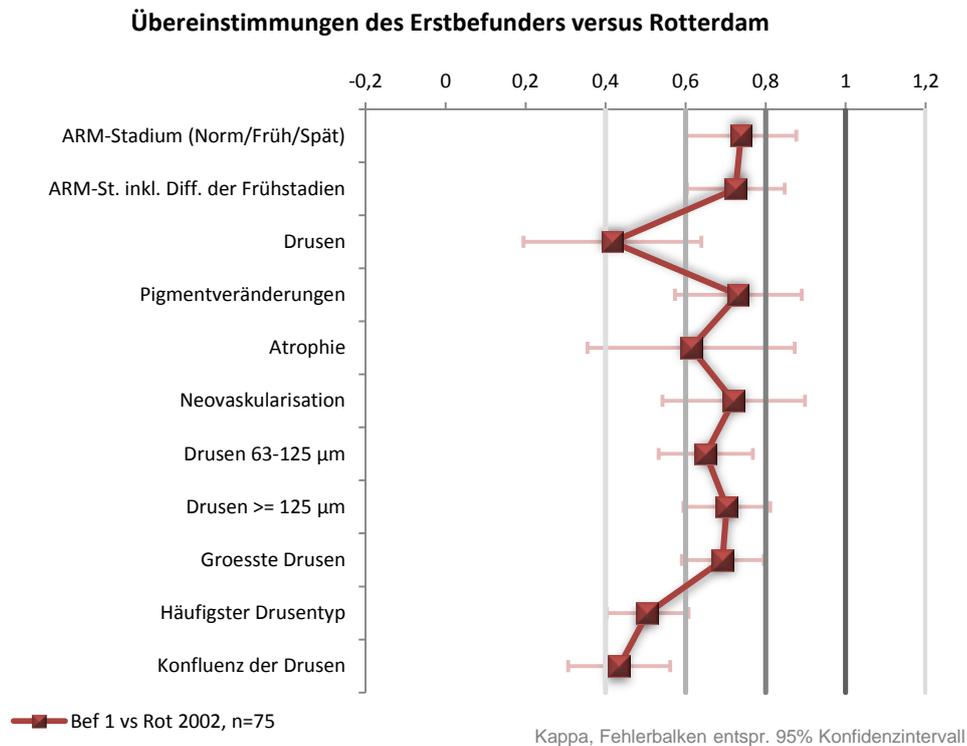


Abbildung 20: Darstellung der κ -Werte zwischen Befunder 1 und Rotterdam für ausgewählte Merkmale (2002). Die Fehlerbalken stellen das Konfidenzintervall dar.

Die Übereinstimmungen zeigten in der Summe gute bzw. zufriedenstellende Werte. Die AMD-Stadieneinteilung, Pigmentveränderungen und Größe der Drusen waren gut bestimmbar. Probleme gab es insbesondere bei den schwerer objektivierbaren Kategorien Drusenzahl, häufigster Drusentyp und Konfluenz.

Auf der Basis der in Abbildung 20 dargestellten Befunde wurde Befunder 1 als zertifiziert anerkannt und dauerhaft als Goldstandard für die Münsteraner Altern- und Retina Studie eingesetzt.

4.2 Qualitätssicherung: Benchmarking für neue Befunder

4.2.1 Zertifizierung von Befunder 2 vs. Rotterdam 2003 (Externe Variabilität)

Als weiteren Befunder wurde 2003 Befunder 2 eingesetzt, welcher sich analog zu Befunder 1 in die Thematik zunächst im Selbststudium einarbeitete und ebenfalls während einer erneuten Exkursion gemeinsam mit den Befundern der Rotterdam-Eye-Study das Graden intensivierte. Darüber hinaus wurden auch probeweise Befunde zwischen Befunder 1 und Befunder 2 erhoben.

Die neue Reliabilitätsprüfung erfolgte mittels der Befundung von 25 Patientenaugen (je ein Auge). Aufgrund der geringeren Fallzahl stellt sich eine breitere Streuung der Konfidenzintervalle ein. Abbildung 21 verdeutlicht die sehr gute Übereinstimmung des neuen Untersuchers bezüglich der AMD-Stadien, welche für die allgemeinen Stadien bei 0,83 und für die Stadien inklusive der Differenzierung der Frühstadien bei 0,71 lag.

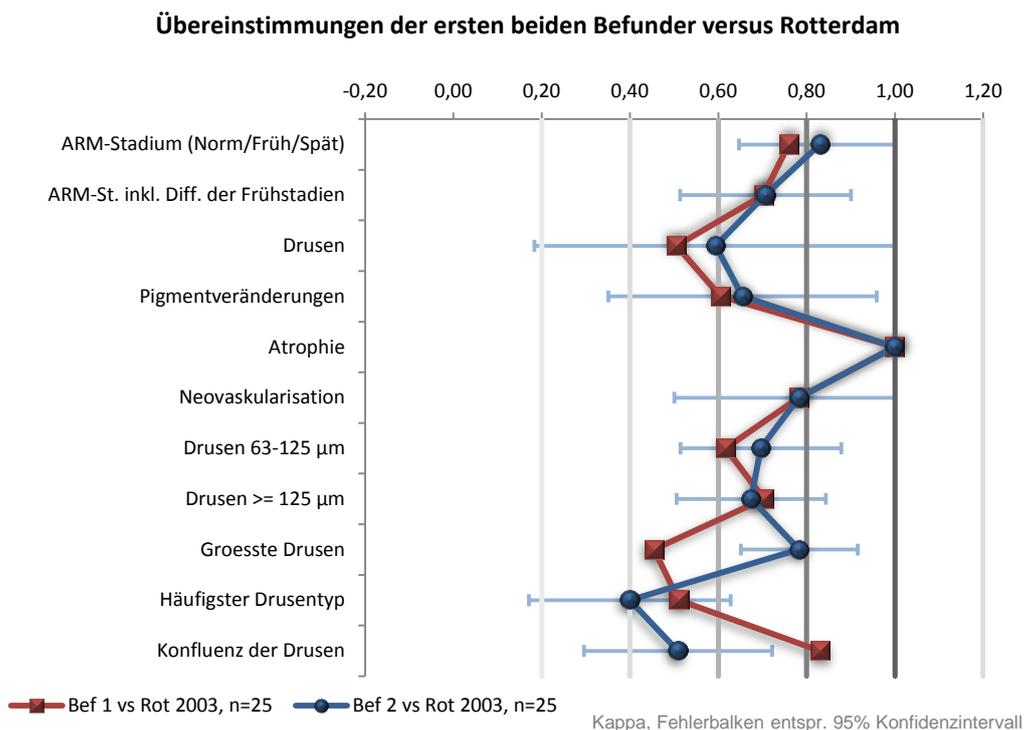


Abbildung 21: Darstellung der Kappa-Werte mit Konfidenzintervallen für verschiedene Kategorien zwischen Befunder 1, 2 und Rotterdam (2003)

Filterfragen zeigten das beste Ergebnis bei den geografischen Atrophien mit einer vollständigen Übereinstimmung, das schlechteste Ergebnis für Drusen mit einem aber immer noch zufriedenstellenden κ von 0,59. Befunder 2 hatte leichte Schwierigkeiten bei der

Angabe der häufigsten Drusen oder der Konfluenz der Drusen. Den größten Drusentyp beantwortete er sicherer als Befunder 1. Sonst zeigte er einen guten κ -Koeffizienten. In den Einzelansichten mittels Kontingenztafel zeigte Befunder 2 ebenfalls einen Trend nach links von der Diagonale weg, welche die optimale Übereinstimmung darstellen würde. Dies zeigte sich sowohl bei dem Vergleich der Stadien als auch bei den Filterfragen.

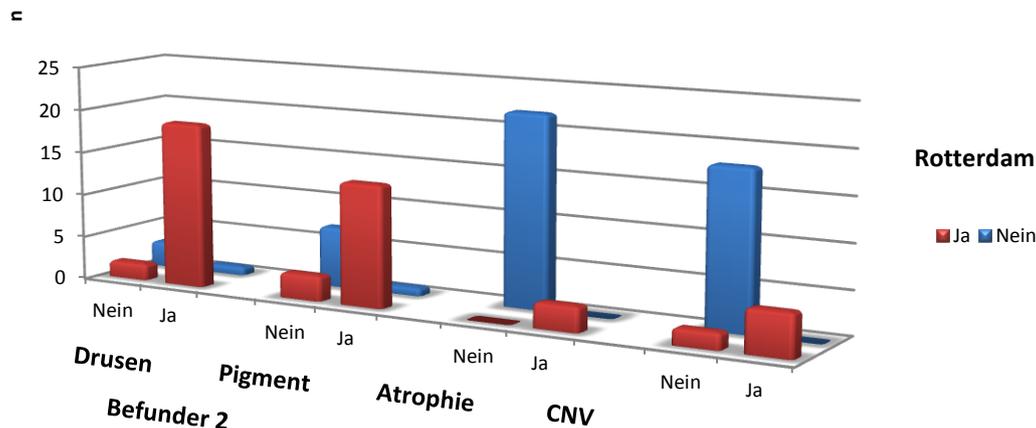


Abbildung 22: Anwesenheit von Drusen, pigmentepithelialen Veränderungen, Atrophien oder Gefäßneubildungen im Vergleich zwischen Befunder 2 und Rotterdam

Bezüglich der harten Drusen lag - wie auch schon bei Befunder 1 - der Verdacht nahe, dass zu viele Artefakte als Drusen interpretiert wurden. Das gewichtete κ betrug hier nur 0,13, die Übereinstimmung 24 %. In der Kontingenztafel findet diese Überinterpretation Ausdruck in Form einer Abweichung nach rechts von der Diagonalen der optimalen Übereinstimmung. Bei den größeren Drusen verlor sich jedoch auch bei Grader 2 diese Tendenz ($\kappa = 0,7$, 64 %). Der größte Drusentyp wurde von Grader 2 recht sicher mit einem guten κ -Koeffizienten von 0,78 (68 %) bewertet. Beim häufigsten Drusentyp ($\kappa 0,4$, 32 %) wie auch bei der Beurteilung der Konfluenz der Drusen ($\kappa 0,51$, 60 %) war dagegen wieder eine restriktive Befundung zu erkennen.

Aufgrund dieser soliden Ergebnisse wurde somit auch Befunder 2 als zertifiziert bewertet.

4.2.2 Vergleich mit dem internen Goldstandard (MARS Intra-Observer-Variabilität)

Anschließend erfolgte eine Überprüfung von Befunder 1 und 2 (Abbildung 23). Hier zeigte sich eine sehr gute Übereinstimmung bezüglich erhobener ARM-Stadien sowohl mit als auch ohne Differenzierung der Frühstadien. Die detailliertere Ansicht dieser Stadien zeigte ein sehr gutes κ mit nur einer unterschiedlichen Stadieneinteilung für ein Auge mit 96 % und $\kappa 0,94$.

Bezüglich der Filterfragen ergab sich durchgehend ein guter bis sehr guter κ -Koeffizient, für die Angabe einer CNV oder Geografischen Atrophie sogar eine vollständige Übereinstimmung (Abbildung 24). Nur bei den Pigmentepithel-Veränderungen und Drusen waren überhaupt unterschiedliche Befunde feststellbar mit κ 0,76 und 0,62. Drusen wurden in diesem Falle häufiger von Befunder 2 gesehen als von Befunder 1. Auch die Pigmentverschiebungen verhielten sich in dieser Weise (Abbildung 24).

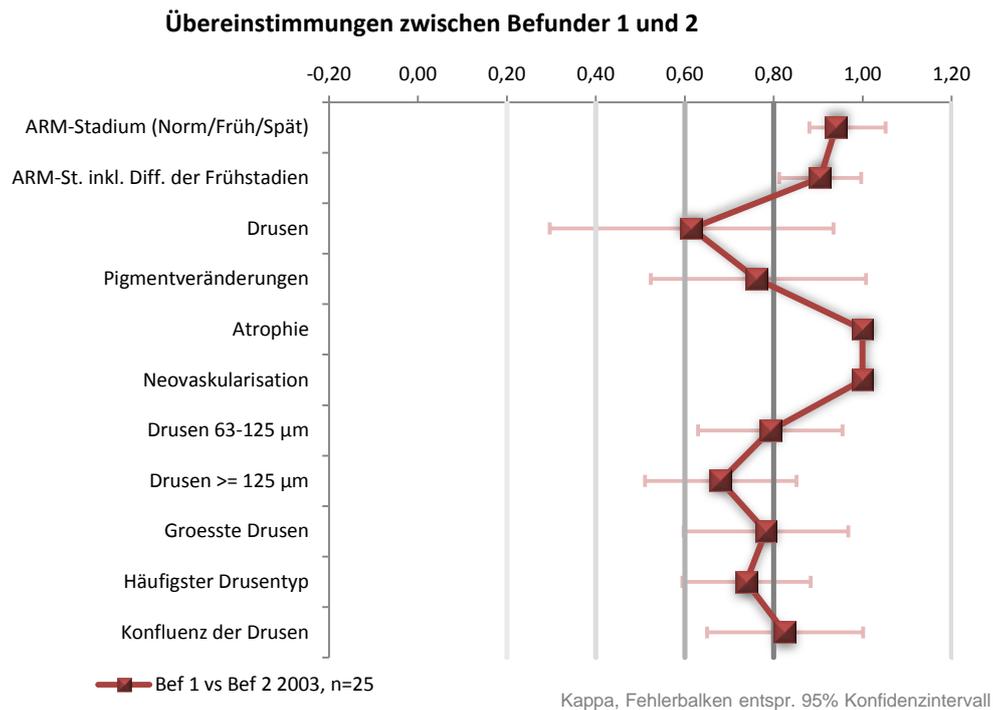


Abbildung 23: Darstellung der Kappa-Werte mit Konfidenzintervallen der verschiedenen Kategorien zwischen Befunder 2 und Befunder 1 (2003)

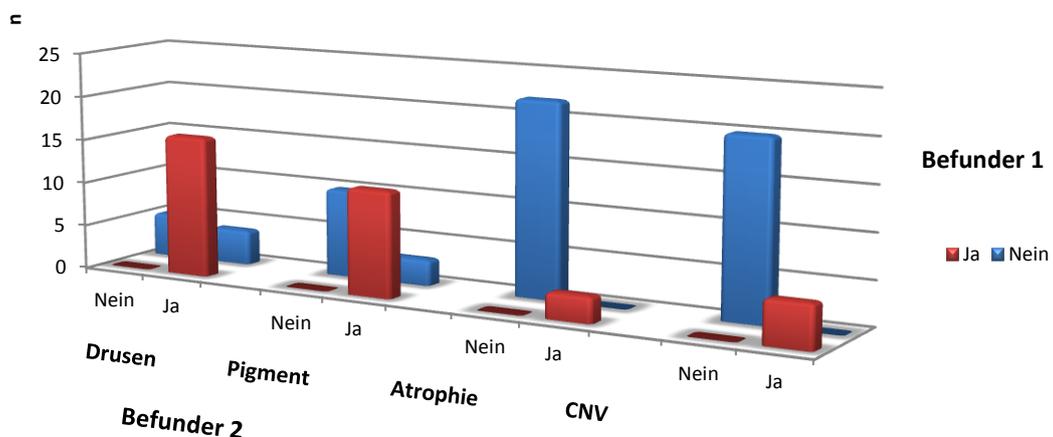


Abbildung 24: Anwesenheit von Drusen, Pigment, Atrophien und CNVs (Befunder 2 versus Befunder 1)

Bei dem Vorhandensein von Atrophien und CNV zeigten sich keine Divergenzen mit κ 1,0. Bezüglich der Drusen bestand zwischen den MARS-Befundern eine deutlich bessere Übereinstimmung als versus Rotterdam, die Drusengrößen ergaben relativ wenige Abweichungen und sowohl größte wie auch der häufigste Drusentyp wurden ähnlich konsistent eingestuft. Sogar die schwierig beurteilbare Drusenkonfluenz lag bei $\kappa = 0,83$. Somit zeigte sich eine durchgehende gute Intra-Observer-Variabilitäten innerhalb der MARS-Befunder, so dass die Befundung innerhalb der MARS-Studie als sehr konsistent bewertet werden konnte.

4.2.3 Zertifizierung eines neuen Befunders 2004

2004 wurde ein neuer Befunder in die Studie eingearbeitet. Befunder 3 zertifizierte sich durch das Graden von 25 Bildern und Gegenüberstellung dieser mit den Rotterdamer und Münsteraner Befundern. Abbildung 25 stellt eine Übersicht der bei der externen Zertifizierung gegen Rotterdam ermittelten κ dar.

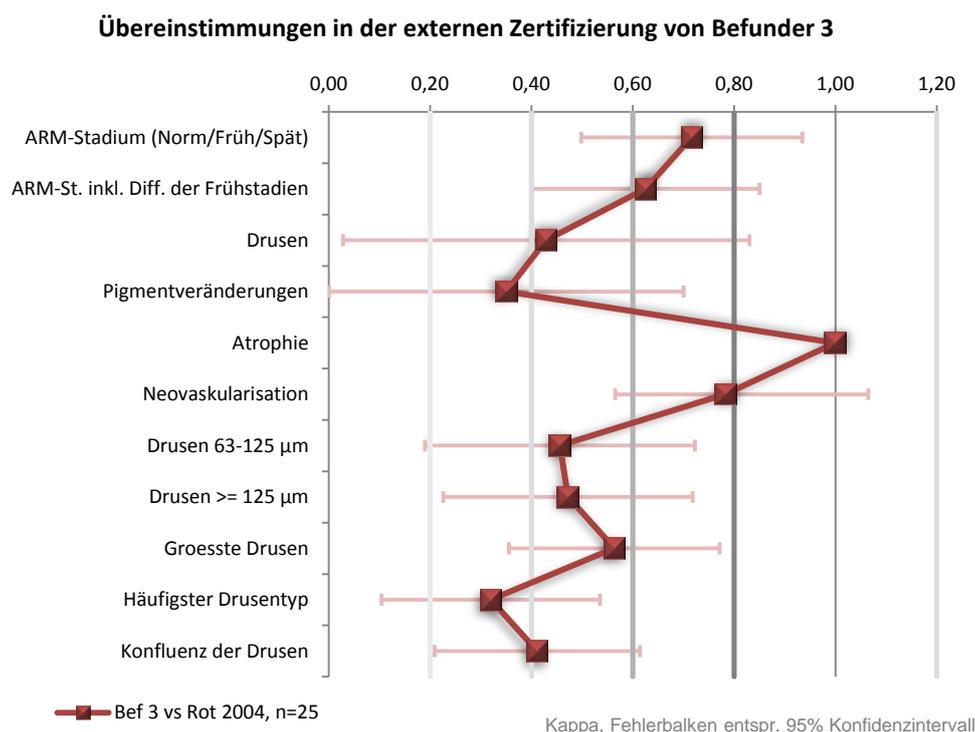


Abbildung 25: Darstellung der Übereinstimmung in κ -Werten mit Konfidenzintervallen der verschiedenen Kategorien zwischen Befunder 3 und Rotterdam (2004)

Bezüglich der AMD-Stadien im Vergleich mit der Rotterdamer Befundern wurde eine gute Übereinstimmungen festgestellt ($\kappa = 0,72$; 80 %). Es zeigte sich jedoch sowohl bei den Stadien als auch bei den Filterfragen bei Befunder 3 (wie auch schon zuvor bei den ande-

ren Münsteraner Befundern) eine deutlich zurückhaltendere Bewertung der Stadien. Differenzen der Stadieneinteilung fanden sich bei den Einteilungen zwischen Früh- und Spätstadien sowie Normal- und Frühstadien; Befunder 3 wählte hier konsistent jeweils das mildere Stadium.

In den Filterfragen (Abbildung 26) fiel das κ bei den Fragen, ob Drusen und PE-Verschiebungen vorhanden sind, mittelmäßig aus. Die Übereinstimmung bei Atrophien betrug 100 %, die CNVs stimmten mit 92% und $\kappa = 0,78$ ebenfalls sehr gut überein. Ungünstig fielen hier dagegen die Befundung der pigmentepithelialen Veränderungen auf, welche eine Übereinstimmung von 68 % und ein κ von nur 0,35 aufwiesen.

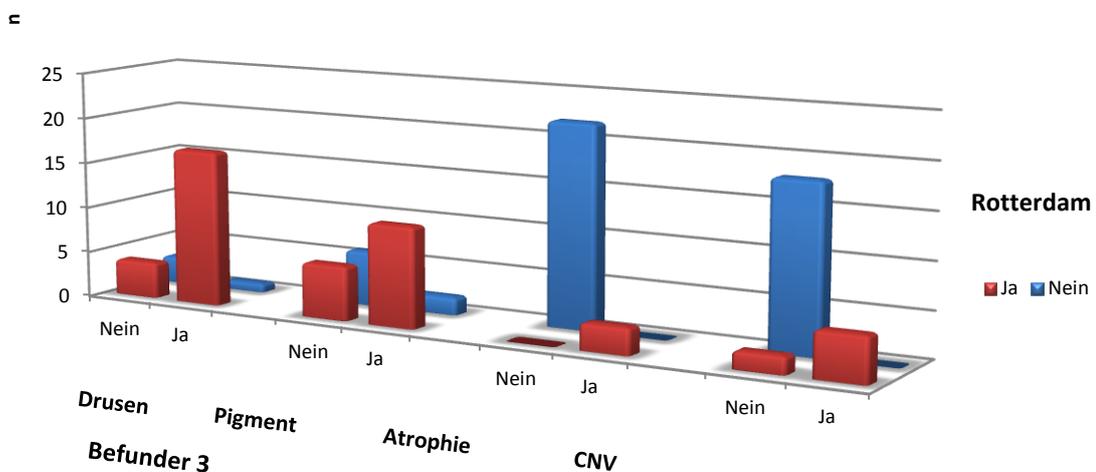


Abbildung 26: Filterfragen Befunder 3 vs. Rotterdam

Mit zunehmender Drusengröße wurde auch bei Befunder 3 die Bewertung wieder restriktiver im Vergleich zu Rotterdam mit einem zufriedenstellenden κ von 0,46 bis 0,47. Größter Drusentyp ($\kappa = 0,56$) und konfluierender Drusentyp ($\kappa = 0,41$) zeigten ebenfalls ein zufriedenstellendes κ . Vor dem Hintergrund dieses noch nicht vollständig überzeugenden Ergebnisses wurde der Vergleich mit dem internen Goldstandard durchgeführt.

4.2.4 Interindividueller Vergleich der Münsteraner Befunder (Befunder 1-3) 2004

Die Gegenüberstellung der MARS-Befunder sollte auf der einen Seite der allgemeinen Qualitätssicherung im Rahmen der Prospektivstudie dienen und gleichzeitig aber auch den Nachweis erbringen, dass die MARS- Befunder intern eine homogene Befundung vollziehen (Abbildung 27). Hierzu wurden eine neue Auswahl von 25 Patientenaugen von jedem der drei Untersucher verblindet befundet.

Übereinstimmung von Befunder 3 im Vergleich zu Befunder 1 und 2

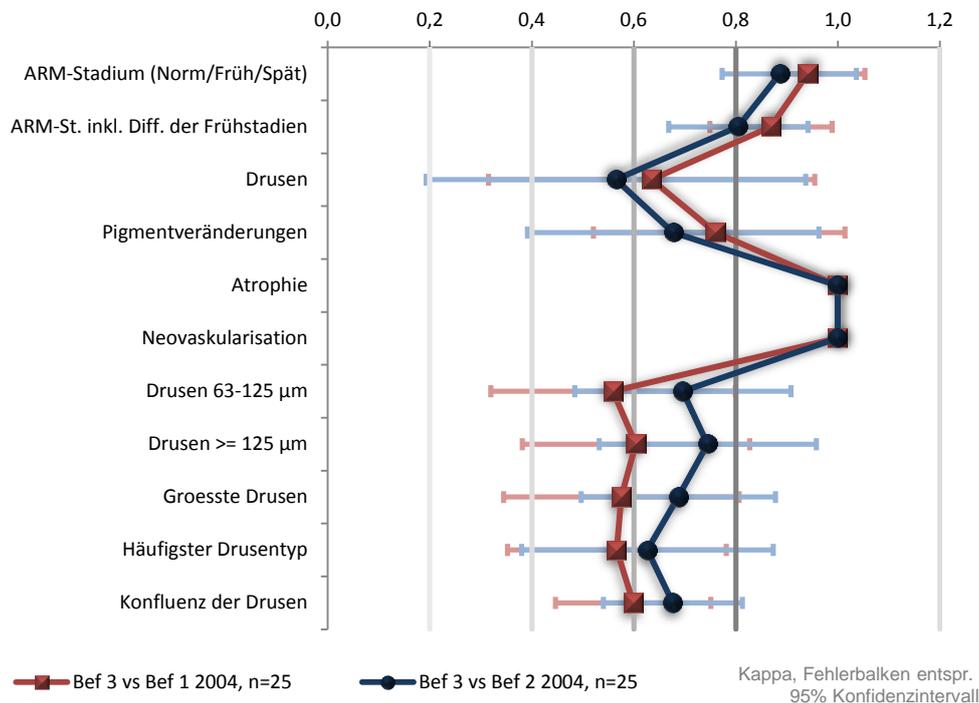


Abbildung 27: Darstellung der Übereinstimmung der κ -Werte bei verschiedenen Kategorien zwischen Befunder 3, Befunder 2 und 1 (2004)

Es zeigte sich, dass die AMD-Stadien sehr übereinstimmend klassifiziert wurden, denn es ergab ein sehr gutes κ zwischen 0,80 und 0,94. Darüber hinaus zeigten auch die Filterfragen hinreichend gute Ergebnisse; sie lagen nur bei den Druse knapp unter der Definition eines „guten“ κ (>0.60) und vier Mal im „sehr guten“ Bereich (>0.80). Insgesamt waren die Kappas von Befunder 1 und 3 gering besser als die von Befunder 2 und 3 (Abbildung 28, Abbildung 29).

Der Filterfragen-Vergleich von Befunder 3 zu Befunder 1 und 2 ergab bei den Einschätzungen der Atrophien sowie auch der Gefäßneubildungen erneut eine perfekte Übereinstimmung.

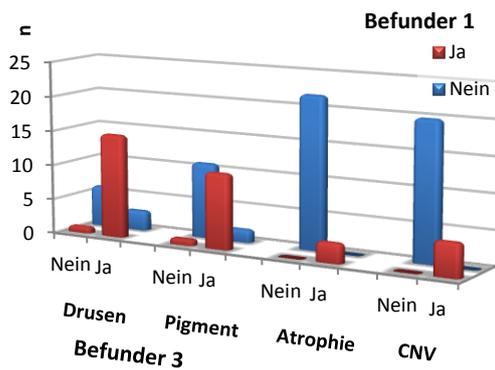


Abbildung 28: Filterfragen zwischen Befunder 3 und 1

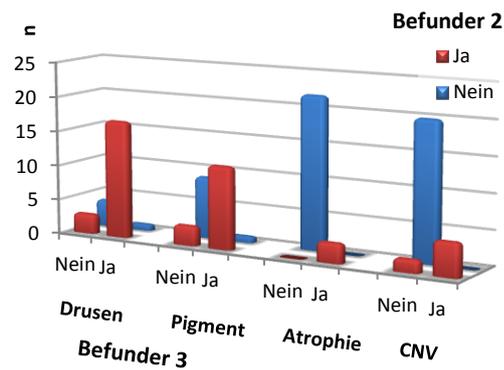


Abbildung 29: Filterfragen zwischen Befunder 3 und 2

Der Gesamtvergleich der Befunder im Jahre 2004 innerhalb der MARS-Studie ergab somit, dass sie „als gut“ und „befundungsgleich“ zu bewerten waren.

4.3 Zeitliche Konstanz der MARS- Befunder (2005)

Um eine konsistente Befundung auch über die Zeitachse hinweg zu gewährleisten, wurde 2005 eine erneute Reliabilitätsprüfung zwischen Befunder 1 und Befunder 3 durchgeführt. Dies war notwendig, da Befunder 1 zu diesem Zeitpunkt nicht verfügbar war und Befunder 2 aus dem Forschungsprojekt ausschied. Die vergleichende Untersuchung wurde diesmal an 29 Patientenaugen durchgeführt, sie erfolgte wiederum verblindet.

Die Stadieneinteilung ergab ein gewichtetes κ von nur 0,63, für die Differenzierung Normal-, Früh- und Spätstadien ein κ von nur 0,75. Bei den Filterfragen war die Übereinstimmung recht gut (wie in den vorhergehenden Reliabilitätsprüfungen), bezüglich der Drusen sogar etwas besser (Abbildung 30).

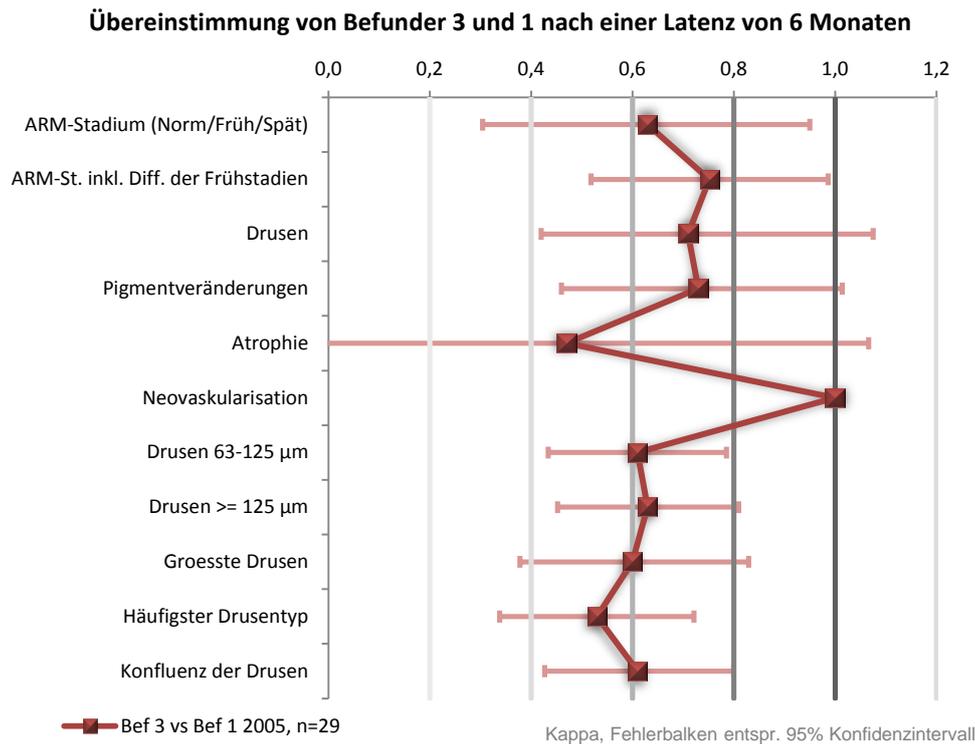


Abbildung 30: Darstellung der Übereinstimmung des κ bei verschiedenen Kategorien zwischen Befunder 3 und 1 nach einer Latenz von sechs Monaten

Es wurde eine ausführlichere Auflistung mittels Kontingenztafeln durchgeführt. In vier Fällen beschrieben die Befunder unterschiedliche Stadien ohne eindeutigen Trend, der mildere oder schwere Stadien beschreiben würde (Tabelle 11).

Tabelle 11: ARM-Stadium (Befunder 3 vs. Befunder 1 2005 Nr.1)

		Befunder 3			
		Normal	Früh	Spät	
Befunder 1	Normal	2	2	0	4
	Früh	0	21	0	21
	Spät	0	2	2	4
		2	25	2	29

Übereinstimmung: 0,86
 Einfaches κ : 0,61
 Gewichtetes κ : 0,63

Während die Filterfragen für Drusen und pigmentepitheliale Veränderungen mit κ 0,71 und 0,73 starke Übereinstimmungen aufwiesen, lag κ für die Atrophien bei nur 0,47 mit sehr breitem Konfidenzintervall trotz nur zwei Diskrepanzen (Tabelle 12). Wenn ein Ungleichgewicht zwischen den Befunden vorliegt, wie hier das fast vollständige Fehlen von

Atrophien zeigt, sinkt κ auch bei wenigen Übereinstimmungen sehr deutlich. Darüber hinaus wurden Neovaskularisationen erneut von Befunder 3 wie auch 1 mit einer vollständigen Übereinstimmung eingeteilt.

Tabelle 12: Filterfragen zwischen Befunder 3 und 1 weitere 6 Monate später

	Drusen			Pigment			Atrophie			CNV			
	Befunder 3			Befunder 3			Befunder 3			Befunder 3			
	Nein	Ja		Nein	Ja		Nein	Ja		Nein	Ja		
Befunder 1	Nein	3	2	5	6	2	8	26	0	26	28	0	28
	Ja	0	24	24	1	20	21	2	1	3	0	1	1
		3	26	29	7	22	29	28	1	29	28	1	29
Übereinstimmung				0,93			0,9			0,93			1
Einfaches Kappa				0,71			0,73			0,47			1

Insgesamt ergab die Auswertung der Daten zwar ein gutes Ergebnis der Übereinstimmung, bezüglich der Stadien traten jedoch mehr Diskrepanzen als in vorhergehenden Reliabilitätsprüfungen auf.

Da Befunder 1 für mehrere Monate nicht verfügbar gewesen war, wurden die Befundungen von schwierigen Fundusfotografien gemeinsam von Befunder 2 und 3 durchgeführt. Darüber hinaus konnte Befunder 1 während der Zeit seiner Abwesenheit kein Grading von Fotografien vornehmen, was ein Auseinanderweichen der allgemeinen Befundung sicher begünstigte.

Deshalb erfolgte in einem weiteren Schritt eine intraindividuelle Reliabilitätsprüfung von Befunder 1.

4.4 Zeitliche Konstanz des Goldstandards

Da Befunder 1 vor dieser Reliabilitätsprüfung einige Monate nicht anwesend war, gab es mehrere Möglichkeiten, diese Unstimmigkeiten zu erklären. Entweder Befunder 1 befundete nicht mehr konsistent nach dem Befundungsschema oder Befunder 2 wich etwas von diesem ab. Auch beidseitige Fehlerquellen waren nicht auszuschließen. Darum erfolgte ein intra-individueller Vergleich von Befunder 1. Er befundete 25 Bilder, die er 2002 bereits analysiert hatte, um dadurch eine zu große Abweichung vom Befundungsschema auszuschließen.

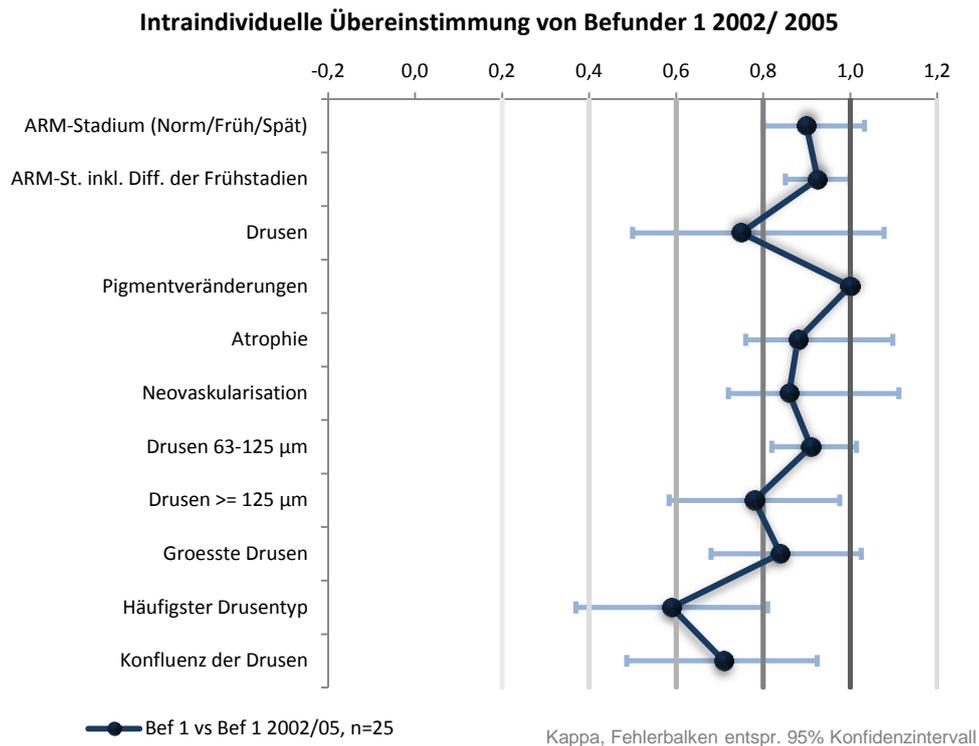


Abbildung 31: Darstellung der Übereinstimmung des κ zwischen Befunder 1 2002 und 2005

Bezüglich der sich aus den Befunden ergebenden Stadieneinteilung zeigte sich sowohl mit als auch ohne Differenzierung der Frühstadien eine sehr gute Übereinstimmung mit einem gewichteten κ von 0,9 und 0,93 (Abbildung 31). Bezüglich der Filterfragen war das einfache κ mit Werten zwischen 0,75 und 1,0 ebenfalls gut bis sehr gut; auch die Differenzierung der Drusen stellte sich in den Einzelansichten fast kontinuierlich gut dar (κ 0,75 bis 1). Bei den Filterfragen ergaben sich nur bei maximal zwei Probanden Abweichungen.

Sektorenspezifische Auswertung

Im folgenden Abschnitt stellte sich die Frage, ob die Beurteilung von Drusenart, Drusenfläche und Pigmentveränderung je Sektor stark variieren können (Abbildung 33, Abbildung 32, Abbildung 34, Abbildung 35).

Die Kappa-Werte bei der Drusenart schwankten zwischen 0,56 und 0,92. Im Falle unsymmetrischer Tabellen (eine Merkmalsausprägung kam z. B. bei einem Befunder nicht vor) konnte κ sogar überhaupt nicht berechnet werden. In diesem Fall steigt natürlich die Wahrscheinlichkeit bei zunehmenden Antwortmöglichkeiten bzw. Merkmalsausprägungen, welche bei diesen Fragen, wie oben beschrieben, zahlreich vorhanden sind (9 Aus-

prägungen). Darum wurde für die folgenden grafischen Übersichten eine Darstellung der Agreement-% gewählt.

Für die Drusenart ließ sich kein Zusammenhang zu den Sektoren feststellen (Abbildung 33). Auch die Drusenfläche je Sektor wurde recht konsistent beurteilt bei etwas geringeren Werten des inneren, unteren Sektors (Abbildung 32). Hyperpigmentierungen waren homogen verteilt (Abbildung 34), während Hypopigmentierungen (Abbildung 35) niedrigere Werte betont im inneren Kreis aufwiesen.

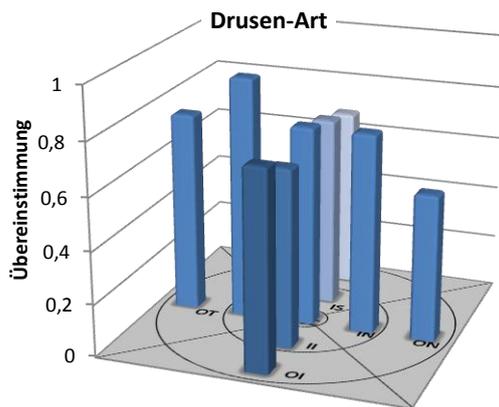


Abbildung 33: Übereinstimmung der Drusenart gemäß Drusensektor

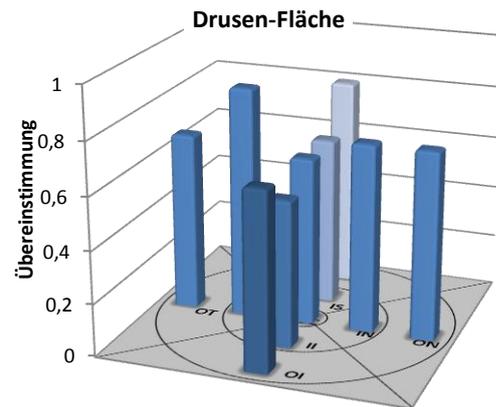


Abbildung 32: Übereinstimmung der Drusenfläche gemäß Drusensektor

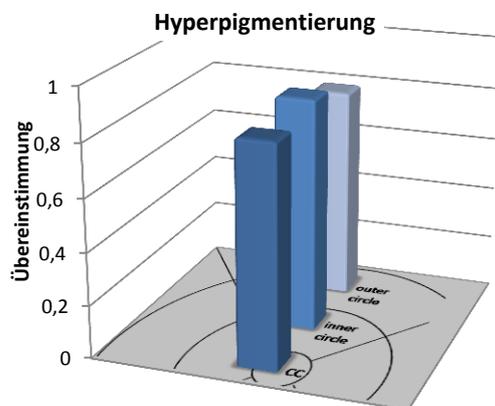


Abbildung 34: Übereinstimmung der Hyperpigmentierungen gemäß dem Radius

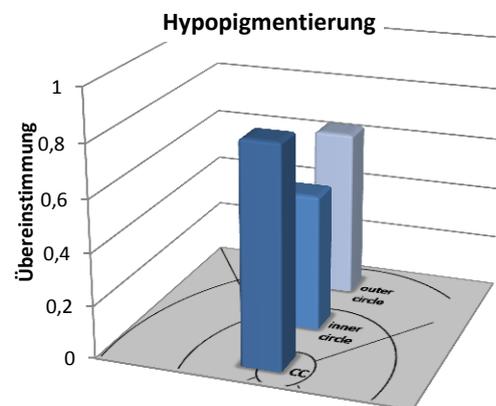


Abbildung 35: Übereinstimmung der Hypopigmentierung gemäß dem Radius

Insgesamt ergab die Befundung von Befunder 1 über die Zeitachse hinweg, auch bei detaillierter Betrachtung der sektoren-spezifischen Übereinstimmungen, eine gute und konsistente Bewertung. Von einer zeitlichen Konstanz des Goldstandards konnte deshalb ausgegangen werden.

4.5 Inter-Observer Vergleich nach einer Latenz von weiteren 6 Monaten

Um die zuverlässige gleichförmige Befundung der Aufnahme zu gewährleisten, wurde die gemeinsamen Befundung zwischen Befunder 1 und 3 wieder intensiviert. Dies erfolgte wie schon zuvor an ‚Problembildern‘, schwierige Bilder mit z. B. reduzierterer Bildqualität oder schwer zu differenzierenden Details, aber auch an unproblematisch erscheinenden Fundusfotografien, die gemeinsam diskutiert wurden, um auch bei den ‚gewöhnlichen‘ Befunden eine homogene Beurteilung zu schaffen. Weiter erfolgte die gemeinsame Analyse und Diskussion von Bildern, die in der Reliabilitätsprüfung eine deutliche Diskrepanz zeigten.

Zusätzlich fand ein Treffen mit den erfahrenen Grader der Rotterdam Eye Study statt. Während ihres mehrtägigen Aufenthaltes konnten ausführlich sowohl schwierige Befunde als auch ‚Routine-Bilder‘ gemeinsam konstruktiv diskutiert und besprochen werden. Aufgrund beruflicher Veränderungen von Befunder 1 nahm dieser an diesem Zusammentreffen nicht teil, sodass die Übungen zwischen Befunder 3, 4 und Rotterdam stattfanden. Schließlich erfolgte erneut die Befundung von jeweils 25 Bildern, um anschließend eine erneute Reliabilitätsprüfung durchzuführen.

Die während des Aufenthaltes der Grader der Rotterdam Eye Study gewonnenen Befundungsdaten wurden dann dazu verwendet, um nach weiteren 6 Monaten eine erneute Reliabilitätsprüfung durchzuführen. Während der Befundung der Grader aus Rotterdam war keiner der Befunder aus Münster im Raum, um einen Wiedererkennungseffekt auszuschließen.

4.5.1 Externe Vergleiche der MARS-Befunder mit Rotterdam

Eine Übersicht der beiden Münsteraner Befunder versus Rotterdam stellt Abbildung 36 dar. Die Stadieneinteilung der Münsteraner Befunder im Vergleich zu Rotterdam lag bei Befunder 1 etwas besser als bei Befunder 3 (κ 0,63 vs. 0,82).

Vergleich Rotterdam und Mars Studie post Training

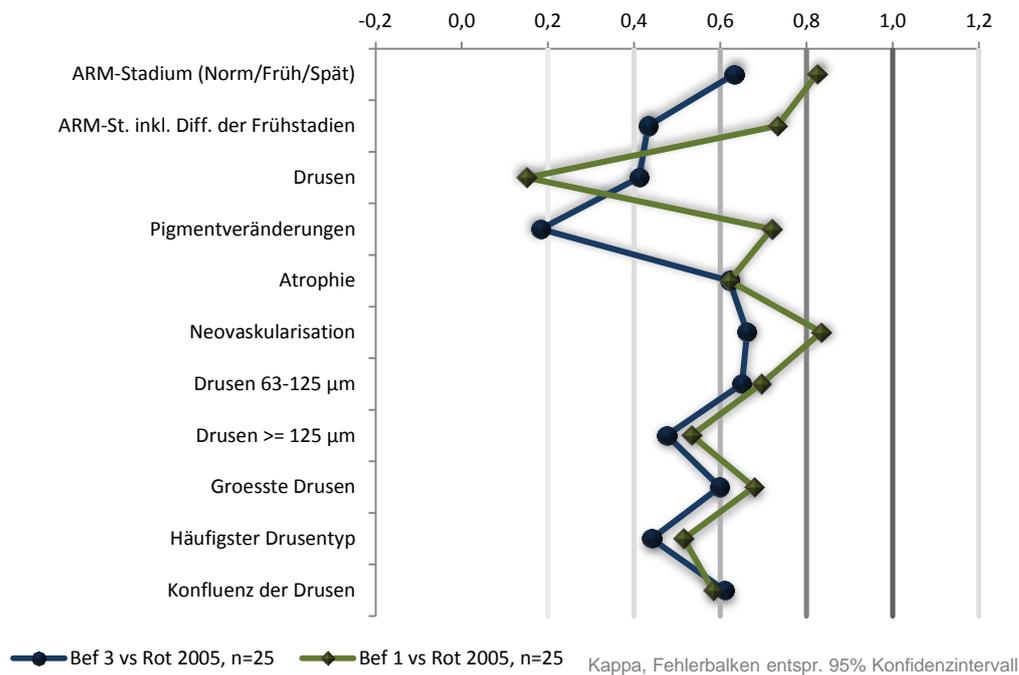


Abbildung 36: graphische Darstellung der Übereinstimmung des κ zwischen Befunder 3 und 1 vs. Rotterdam nach Training

Eine Diskrepanz zeigte sich in fünf Fällen zwischen Rotterdam und Befunder 3, wobei in vier Fällen Befunder 3 sich deutlich restriktiver zeigte als die Rotterdamer Befunder. Die zunehmende Unterdifferenzierung der Stadien verminderte das κ zusätzlich leicht in beiden Fällen (Abbildung 36, Tabelle 13).

Tabelle 13: Stadieneinteilung der MARS- Befunder 1 und 3 versus Rotterdam

	Befunder 1				Befunder 3				
	normal	Frühstadium	Spätstadium		normal	Frühstadium	Spätstadium		
Rotterdam	normal	2	0	0	2	1	1	0	2
	Frühstadium	0	10	0	10	0	10	0	10
	Spätstadium	1	1	11	13	1	3	9	13
		3	11	11	25	2	14	9	25
Übereinstimmung									
einfaches Kappa					0,92				0,80
gew. Kappa					0,86				0,66
					0,82				0,63

Während eine relativ hohe Diskrepanz zwischen Rotterdam und Befunder 1 bezüglich der Drusenmessung ($\kappa = 0,15$) auffiel, zeigte Befunder 3 Probleme bei den Pigmentverschie-

bungen (0,18 bzw. 57 %). Die anderen Werte der Filterfragen waren dagegen zufriedenstellend (Tabelle 14, Tabelle 15).

Tabelle 14: Filterfragen (Befunder 1 versus Rotterdam)

	Drusen Befunder 1			Pigment Befunder 1			Atrophie Befunder 1			CNV Befunder 1		
	Nein		Ja	Nein		Ja	Nein		Ja	Nein		Ja
	Nein	Ja		Nein	Ja		Nein	Ja		Nein	Ja	
Rotterdam	2	1	3	6	0	6	21	1	22	14	0	14
	8	14	22	3	16	19	1	2	3	2	9	11
	10	15	25	9	16	25	22	3	25	16	9	25
Übereinstimmung			0,62			0,85			0,88			0,88
Einfaches Kappa			0,15			0,72			0,62			0,83

Tabelle 15: Filterfragen (Befunder 3 versus Rotterdam nach erneutem Training)

	Drusen Befunder 3			Pigment Befunder 3			Atrophie Befunder 3			CNV Befunder 3		
	Nein		Ja	Nein		Ja	Nein		Ja	Nein		Ja
	Nein	Ja		Nein	Ja		Nein	Ja		Nein	Ja	
Rotterdam	2	1	3	4	2	6	21	1	22	14	0	14
	3	19	22	8	11	19	1	2	3	4	7	11
	5	20	25	12	13	25	22	3	25	18	7	25
Übereinstimmung			0,81			0,57			0,88			0,81
Einfaches Kappa			0,41			0,18			0,62			0,66

4.5.2 Interne Vergleich der MARS-Befunder nach Qualitätskontrolle

Zwischen den MARS-Befundern war das Ergebnis nach Durchführung der qualitätssichernden Maßnahmen allgemein etwas besser als im Vergleich zu den Rotterdamer Befundern (Abbildung 37). Insbesondere zeigte sich bezüglich des wichtigen Kriteriums AMD-Stadien nun ein deutlich verbessertes Ergebnis mit einem gewichteten κ von 0,82. Nur bei drei von 26 Befunden fanden sich leichte Diskrepanzen (Tabelle 16).

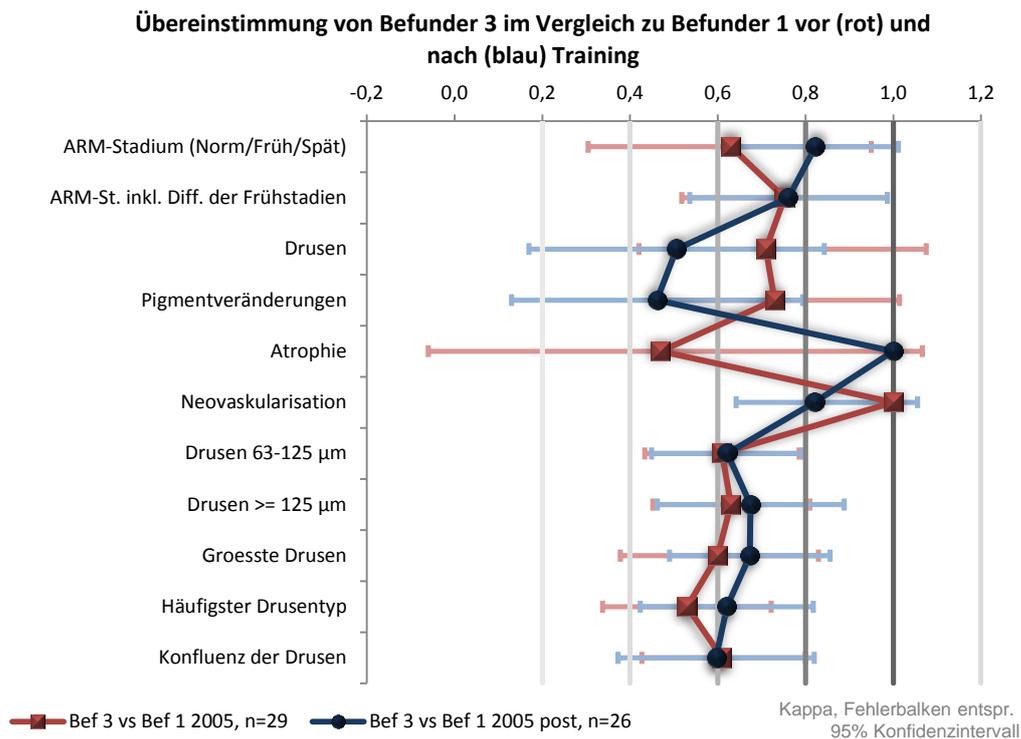


Abbildung 37: Darstellung der κ -Werte zwischen Befunder 3 und 1 vor und nach qualitätssichernden Maßnahmen.

Tabelle 16: AMD-Stadienvergleich zwischen den MARS-Befundern 1 und 3

	Befunder 3			
	normal	Früh- stadium	Spät- stadium	
Normal	2	1	0	3
Befunder 1 Frühstadium	0	12	0	12
Spätstadium	0	2	9	11
	2	15	9	26
Übereinstimmung				0,88
einfaches Kappa				0,80
gew. Kappa				0,82

Der Vergleich der MARS Befunder untereinander ergab bei Atrophien keine Divergenzen. Auch die Übereinstimmung bei Neovaskularisationen konnte mit $\kappa = 0,82$ zwischen den MARS Befundern als sehr gut bewertet werden. Die Vergleiche zwischen größten, häufigsten und konfluenten Drusen zeigten wieder recht kontinuierlich ein gutes κ . Die Gleichförmigkeit der Befundung stellte sich im Vergleich zu den Vorbefunden als deutlich verbessert dar.

4.6 Zertifizierung eines neuen Befunders (Befunder 4)

Da zur Sicherung der langfristigen Arbeit an der Studie eine personelle Umbesetzung vorgenommen werden musste, wurde ein neuer Befunder in die Studie eingearbeitet. Es wurden Bilder von 25 Augen ausgewählt, anhand derer eine Reliabilitätsprüfung vorgenommen wurde. Die Evaluation fand gegen Goldstandard (Befunder 1) und Rotterdam statt.

Zertifizierung von Befunder 4 im Vergleich zu Goldstandard der MARS Studie

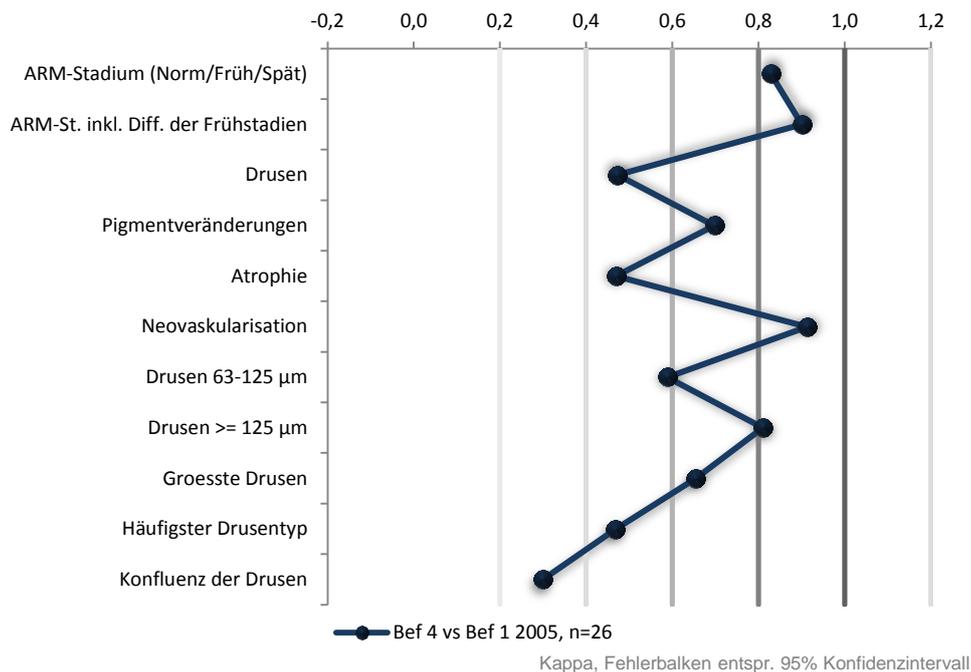


Abbildung 38: Darstellung der Kappa-Werte mit Konfidenzintervallen der verschiedenen Kategorien zwischen Befunder 4 und den Befunder 1 in Münster und Rotterdam

Bezüglich der ARM-Stadien fand sich ein sehr gutes $\kappa = 0,83$ zwischen Befunder 4 und 1.

Das Agreement betrug in allen Fällen zwischen 80 % und 88 %.

Die Atrophien zeigten eine weniger gute Übereinstimmung, allerdings lagen dem nur zwei Diskrepanzen im Vergleich zum Münsteraner Goldstandard zu Grunde (Befunder 4 vs. Befunder 1, $\kappa = 0,47$). Bei Neovaskularisationen fanden sich gute bis sehr gute κ -Werte (Befunder 4 vs. Befunder 1 jeweils $\kappa = 0,91$), in den übrigen Kriterien zeigte der neue Befunder ein Niveau der Übereinstimmung, das mit dem der anderen Untersucher vergleichbar war. Befunder 4 konnte damit als neuer Grader zertifiziert werden.

4.7 Gegenüberstellung der verschiedenen Kappas und Übereinstimmungen

Die Gegenüberstellung der verschiedenen Kappas und Übereinstimmungen zu verschiedenen Zeitpunkten ergab nachfolgende Tabelle:

Tabelle 17: Übereinstimmungen und Kappas im Vergleich zu Rotterdam, Teil 1

	<u>2002</u>		<u>2003</u>		<u>2004</u>		<u>2005</u>		<u>2002/</u>	<u>Lon-</u>	<u>2005</u>		<u>2005 post Rotterdam</u>				<u>Lon-</u>	
	B1 vs. Rot	B1 vs. Rot	B2 vs. Rot	B2 vs. B1	B3 vs. Rot	B3 vs. B1	B3 vs. B2	B3 vs. B1	B1 vs. B1	Inter- observer variability	B3 vs. Rot	B1 vs. Rot	B3 vs. B1	B3 vs. Rot	B3 vs. B4	B1 vs. B4	B4 vs. Rot	Intra- observer variability
Übereinstimmung	n=75	n=25	n=25	n=25	n=25	n=25	n=25	n=29	n=25		n=15	n=15	n=26	n=25	n=25	n=25	n=25	
ARM-Stadium	0,74	0,76	0,83	0,94	0,72	0,94	0,89	0,63	0,90		0,63	0,71	0,82	0,63	0,75	0,83	0,65	
	0,73	0,73	0,80	0,93	0,67	0,93	0,87	0,61	0,88		0,62	0,69	0,80	0,66	0,72	0,80	0,67	
	0,84	0,84	0,88	0,96	0,80	0,96	0,92	0,86	0,92		0,87	0,87	0,88	0,80	0,85	0,88	0,80	
ARM-Stadium inkl. Diff. der Frühstadien	0,73	0,70	0,71	0,90	0,63	0,87	0,80	0,75	0,93		0,39	0,64	0,76	0,43	0,72	0,90	0,62	
	0,62	0,54	0,59	0,80	0,49	0,75	0,65	0,74	0,79		0,29	0,59	0,78	0,56	0,72	0,84	0,64	
	0,71	0,64	0,68	0,84	0,60	0,80	0,72	0,86	0,84		0,40	0,67	0,85	0,72	0,77	0,88	0,73	
Drusen	-	-	-	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	
	0,42	0,51	0,59	0,62	0,43	0,64	0,57	0,71	0,75		-0,07	-0,10	0,55	0,41	0,89	0,47	0,60	
	0,80	0,80	0,88	0,84	0,80	0,84	0,84	0,93	0,92		0,87	0,80	0,81	0,84	0,96	0,77	0,85	
Pigment	-	-	-	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	
	0,73	0,61	0,66	0,76	0,35	0,76	0,68	0,73	1,00	0,14-0,75	0,41	0,57	0,46	0,18	0,77	0,70	0,45	0,30-0,69
	0,88	0,80	0,84	0,88	0,68	0,88	0,84	0,90	1,00		0,73	0,80	0,73	0,60	0,88	0,85	0,72	
Atrophie	-	-	-	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	
	0,61	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,47	0,88	0,6-0,95	1,00	0,63	1,00	0,62	0,47	0,47	-0,06	0,52-0,81
	0,91	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,93	0,96		1,00	0,93	1,00	0,92	0,92	0,92	0,84	
Neovaskularisation	-	-	-	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	
	0,72	0,78	0,78	1,00	0,78	1,00	1,00	1,00	0,86	0,62-1,0	0,00	0,00	0,82	0,66	0,91	0,91	0,75	0,42-0,90
	0,89	0,92	0,92	1,00	0,92	1,00	1,00	1,00	0,96		0,93	0,93	0,92	0,84	0,96	0,96	0,88	

Tabelle 18: Übereinstimmungen und Kappas im Vergleich zu Rotterdam, Teil 2

	2002		2003			2004		2005		2002/ 2005	Lon- don(94) Inter- observer variabili- ty	2005			2005 post Rotterdam				Lon- don(94) Intra- observer variabili- ty
	B1 vs.	B1 vs.	B2 vs.	B2 vs.	B3 vs.	B3 vs.	B3 vs.	B3 vs.	B1 vs.	B3 vs. Rot	B1 vs.	B3 vs. B1	B3 vs.	B3 vs.	B1 vs.	B4 vs.			
	Rot	Rot	Rot	B1	Rot	B1	B2	B1	B1		Rot	Rot	Rot	B4	B4	Rot	Rot		
Übereinstimmung	n=75	n=25	n=25	n=25	n=25	n=25	n=25	n=29	n=25		n=15	n=15	n=15						
Drusen < 63 µm	0,23	0,24	0,13	0,68	0,01	0,46	0,51	0,37	0,52	0,27-0,63	0,11	0,32	0,19	0,09	0,22	0,58	0,23	0,43-0,83	
	0,18	0,18	-0,02	0,53	-0,11	0,31	0,43	0,23	0,44		-0,13	0,10	0,17	0,14	0,14	0,38	0,09		
	0,37	0,40	0,24	0,64	0,16	0,52	0,56	0,41	0,60	-	0,13	0,40	0,46	0,52	0,35	0,54	0,32	-	
Drusen 63-125 µm	0,65	0,62	0,70	0,79	0,46	0,56	0,70	0,61	0,91	0,31-0,69	0,44	0,63	0,62	0,65	0,65	0,59	0,52	0,13-0,81	
	0,44	0,44	0,49	0,66	0,25	0,38	0,60	0,35	0,83		0,22	0,44	0,50	0,47	0,46	0,28	0,27		
	0,59	0,60	0,64	0,76	0,48	0,56	0,72	0,52	0,88	-	0,47	0,60	0,65	0,64	0,62	0,50	0,48	-	
Drusen >=125 µm	0,70	0,70	0,67	0,68	0,47	0,60	0,74	0,63	0,78		0,50	0,71	0,68	0,48	0,78	0,81	0,60	0,23-0,95	
	0,48	0,54	0,51	0,45	0,31	0,43	0,61	0,41	0,66		0,26	0,71	0,52	0,33	0,70	0,69	0,39		
	0,65	0,64	0,68	0,64	0,56	0,64	0,76	0,59	0,80		0,47	0,80	0,69	0,56	0,81	0,81	0,60		
Größte Drusen	0,69	0,45	0,78	0,78	0,56	0,58	0,69	0,60	0,84		*	0,67	0,67	0,60	0,81	0,65	0,67		
	0,49	0,25	0,59	0,68	0,39	0,39	0,50	0,43	0,79		*	0,47	0,45	0,44	0,74	0,34	0,54		
	0,61	0,40	0,68	0,76	0,52	0,56	0,64	0,62	0,84		0,53	0,67	0,58	0,56	0,81	0,50	0,64		
Häufigster Drusen- typ	0,51	0,51	0,40	0,74	0,32	0,57	0,63	0,53	0,59		0,40	0,49	0,62	0,44	0,65	0,47	0,44		
	0,30	0,31	0,15	0,55	0,09	0,37	0,56	0,38	0,44		0,10	0,18	0,43	0,41	0,66	0,26	0,32		
	0,44	0,56	0,32	0,64	0,28	0,52	0,68	0,52	0,56		0,27	0,33	0,54	0,52	0,77	0,42	0,44		
Konfluenz der Drusen	0,43	0,83	0,51	0,83	0,41	0,60	0,68	0,61	0,71		0,41	0,45	0,32	0,61	0,71	0,30	0,62		
	0,29	0,80	0,36	0,71	0,22	0,39	0,51	0,33	0,60		0,21	0,27	0,23	0,43	0,66	0,14	0,47		
	0,49	0,88	0,60	0,84	0,48	0,64	0,72	0,55	0,80		0,40	0,47	0,46	0,64	0,77	0,38	0,64		

5 Diskussion

5.1 Diskussion vorliegender Ergebnisse der MARS Studie

Die zeitliche Konstanz (Intra-Observer-Variabilität) und die studieninterne Konsistenz (Inter-Observer-Variabilität) sind unverzichtbare Voraussetzungen einer validen epidemiologischen Längsschnitterhebung und Bestandteil der Qualitätssicherung von Kohortenstudien. Allerdings bestanden für die Durchführung einer prospektiven Progressionsstudie bei Patienten mit unterschiedlichen Stadien der AMD bei Studienbeginn zum Zeitpunkt der MARS-Planung noch keine allgemein verbindlichen Vorgaben. Die Bewertungskriterien für die Befundung der Fundusfotografien waren zwar von der International ARM Epidemiology Study Group im Jahre 1995 vereinbart worden (9), jedoch war es unklar, wie die Einhaltung dieser primär für Querschnittserhebungen gedachten Klassifikationssysteme in Kohortenstudien zu gewährleisten sein könnte. In MARS wurde deshalb, in enger Kooperation mit den Untersuchern der Rotterdam-Studie, ein strukturiertes und systematisches Programm zur Qualitätssicherung und –kontrolle entwickelt und eingeführt. Die Analyse der dabei erhobenen Befunde und ihre Bewertung mit dem Ziel der Sicherstellung wissenschaftlich valider prospektiver Studienresultate sind Gegenstand der hier vorliegenden Dissertation.

Generell zeigte sich, dass das strukturierte System der Qualitätssicherungen mit externen und internen Referenzbefundern praktikabel und zielführend war. So konnte regelmäßig nachgewiesen werden, dass die Übereinstimmungen der gleichzeitig arbeitenden Befunder wie auch der im Lauf der Studie neu aufgenommenen Untersucher im Rahmen der Reliabilitätsprüfungen zumindest als zufriedenstellend bis gut bewertet werden konnten. Dies ist sowohl für die Aussagekraft der Befunde in MARS I (22,23,34,81,105) wie aber auch die valide Bewertung der Progressionsdaten aus MARS II (80,82) von höchster Bedeutung. So hatte sich zum einen identifizieren lassen, dass Befundungsprobleme im Jahr 2005 zunehmende Diskrepanzen zwischen den Befundern entstehen ließen, die sich besonders nach Abwesenheit eines der Befunder eingestellt hatten. Diese ließen sich durch geeignete Maßnahmen der Qualitätssicherung jedoch korrigieren. So wurde zunächst nachgewiesen, dass der als Goldstandard fungierende Erstbefunder weiterhin mit der erforderlichen Qualität befundete. Entsprechende Vergleichsbefundungen konnten belegen, dass dies in hohem Maße geschah. Vielmehr zeigten die Analysen, dass sich eine

Tendenz abzeichnete, wonach sich Befunder in ihren Befundungsgewohnheiten und -kriterien zu sehr auseinander entwickelten. Nach ausführlichen Qualitätssicherungsmaßnahmen - wie vor allem konstruktiven Diskussionen bei gemeinsam bearbeiteten normalen sowie schwierigen Befunde- - war wieder eine konformere Befundung möglich und nachweisbar.

Um gleichzeitig zu verhindern, dass sich die MARS-Befunder zwar intern konsistent verhielten, aber sich zu weit von der Befundung in anderen Studien entfernten und um die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu diesen zu wahren, war auch eine neuerliche Zusammenarbeit mit anderen internationalen epidemiologischen Studien von großer Bedeutung. Darum erfolgte ein gemeinsames Training mit den Befundern der Rotterdam Eye Study, bei dem ausführlich und intensiv Befunde diskutiert und schließlich eine erneute Reliabilitätsprüfung durchgeführt wurde. Ein neuer Befunder 4 konnte zudem in dieser Zeit eingearbeitet werden und von dem Training profitieren. Die hiernach durchgeführte Reliabilitätsprüfung erbrachte dann wieder zufriedenstellende Ergebnisse.

Regelmäßig durchgeführte Maßnahmen zur Qualitätssicherung sind elementare Bestandteile einer guten epidemiologischen Studie – erst recht, wenn es sich um eine prospektive Langzeiterhebung handelt. Diskussion von Befunden von sowohl allgemeinen als auch speziellen Aufnahmen ist unverzichtbar für die Arbeit in der Studie. Der Befunder sollte dabei immer die Möglichkeit für einen intensiven Austausch mit anderen Gradern haben, um seine Beurteilungen diskutieren und überprüfen zu können und eine Entfernung vom Befundungsstandard zu vermeiden. Diese kann sich bei längerer Abwesenheit eines Befunders einstellen, aber auch, wenn Befunder zu stark voneinander isoliert oder unabhängig arbeiten. Letzteres ist vor allem auch für multizentrische Studien ein großes Problem.

Ein häufiges, von der Relevanz allerdings eher nachgeordnetes, Problem stellte die Einschätzung kleiner, harter Drusen dar. Hier war die Übereinstimmung fast vollständig unterdurchschnittlich. Offensichtlich ist es schwierig, besonders auch bei schlecht ausgeleuchteten oder überbelichteten Fotografien, harte Drusen von anderen Strukturen abzugrenzen. Beispielsweise kleine Lipidablagerungen können in ihrer Morphe diesen ähneln und dadurch verwechselt werden. Bei hellem und pigmentarmem Fundus kann aber auch der Untergrund in hellem Belichtungsmodus die Anwesenheit harter Drusen durch helle, punktuelle Reflexe vortäuschen. Ein geringerer Focus durch trübe brechende Medien oder einen erheblichen Astigmatismus bewirkt ebenfalls leicht eine Fehlinterpretation.

tation. Diese Problematik zeigte sich durchgehend bei allen Befundern der vorliegenden Studie. Allerdings gehen diese Drusen nicht in die gewählte Stadieneinteilung ein und dieser Unsicherheitsfaktor wirkt sich somit nicht auf die Beurteilung des AMD-Schweregrades aus. Eine Bestimmung ist dennoch sinnvoll, um alle sichtbaren Strukturen einem (ggf. auch nicht pathologischen) Befund zuzuordnen.

Darüber hinaus wurde auch die Konfluenz der Drusen oft sehr unterschiedlich beurteilt. Dies könnte dadurch bedingt sein, dass es sich hierbei um einen reinen abzuschätzenden Parameter handelt, der nicht genau wie zum Beispiel die Anzahl einer Drusenart gezählt werden kann. Dieser Faktor geht zwar nicht in die Stadieneinteilung ein, sollte aber dennoch erhoben werden, da er als Indiz für ein späteres Frühstadium gilt.

Die stadienrelevanten Drusen und pigmentepithelialen Veränderungen wurden insgesamt häufiger mit schlechterer Übereinstimmung bewertet, während Atrophien und Gefäßneubildungen recht sicher kongruent erhoben wurden. Ein feuchtes Stadium zeichnet sich durch Blutungen und Lipidablagerungen sowie in vielen Fällen erhebliche subretinale Flüssigkeit bis hin zur subretinale Fibrosierung aus, welche visuell mit großen Farbkontrasten einhergehen und meist sehr gut abzugrenzen sind. Auch die Definition einer geographischen Atrophie mit scharfer, landkartenartiger Begrenzung erlaubt eine gute Wahrnehmung. Gerade die für die Stadieneinteilung wichtigen weichen Drusen hingegen zeichnen sich durch eine unscharfe Berandung aus, welche per definitionem eine Ungenauigkeit bietet. Unter den pigmentepithelialen Veränderungen sind besonders auch die Hypopigmentierungen von erschwerter Abgrenzbarkeit bei ebenfalls unscharfer Berandung und oft mäßigem Kontrast, so dass differenzialdiagnostisch auch immer an Ausleuchtungsprobleme gedacht werden muss. Hyperpigmentierungen hingegen sind mit meist gutem Kontrast häufig eher leichter abzugrenzen.

5.2 Vergleich MARS mit Rotterdam/London/Paris

Im Kapitel 4.7 ist die Gegenüberstellung der verschiedenen Übereinstimmungen und Kappas dargestellt. Die dort befindliche Tabelle dient dazu, die errechneten Kappas der MARS Studie mit denen der Literatur zu vergleichen. Viele der veröffentlichten Daten zu diesem Problemkreis beruhen allerdings auf einem unterschiedlichen Grading-System, sodass die Ergebnisse nicht gut verglichen werden können.

Zu dem Thema Vergleichbarkeit der Systeme ist in der Literaturrecherche besonders ein Artikel von besonderer Bedeutung. Scholl et al (94) beschrieben 2003 die Ergebnisse der inter- und intra-individuellen Vergleiche im Rahmen einer Befundung der AMD mittels Fundusfotografien. Bei diesen fielen besonders die deutlichen Schwankungen der Kappas auf. Nicht alle Kategorien dieses Artikels waren mit unseren Befundungskriterien kongruent, sodass die Vergleiche auf einige Kategorien beschränkt bleiben mussten. Bis auf die Frage, ob Drusen vorhanden sind, sind die Filterfragen vergleichbar. Hier lagen die in MARS erhobenen Kappas stets im oberen Bereich der Londoner Kappas. Die MARS-Hauptbefunder 1 bis 3 unterschritten die Spannweiten von London in nur einem Fall. Auch in diesem Fall ist das Agreement in Prozent jedoch recht gut, sodass ein niedriges κ eher auf ein mathematisches Phänomen zurückzuführen ist. Wenn ein deutliches Übergewicht bei einer Antwortausprägung liegt, ist κ auch gegenüber nur geringen Diskrepanzen sehr sensitiv. Dies führt in einigen Fällen zu einem großen Unterschied zwischen κ und der Agreementrate. Vergleicht man die Tabelle mit Einzelwerten mit denen in MARS, so liegen diese Kappas häufig über denen Londons, dies gilt besonders bezüglich der geografischen Atrophien und CNVs.

Beachtenswert ist dabei, dass die Berichte in der Literatur ausschließlich Reliabilitätsprüfungen der Studienbefunder untereinander darstellen. Ein direkter Vergleich mit Untersuchern einer externen Studie, wie dies in der hier vorliegenden Untersuchung an verschiedenen Stellen der Fall war, hat in diesen Fällen nicht stattgefunden.

Weiter sollte darauf hingewiesen werden, dass in der London-Studie die An- bzw. Abwesenheit von Hyperpigmentierungen und von Hypopigmentierungen getrennt bewertet wurde, während wir in MARS Hyper- und Hypopigmentierungen mit einer Filterfrage beantworteten. Interessanterweise zeigte sich bei der Londoner Studie, dass Hypopigmentierungen wesentlich sicherer gegradet wurden als Hyperpigmentierungen, während sich in MARS tendenziell mehr Unsicherheiten bei der näheren Differenzierung der Hypopigmentierung als bei Hyperpigmentierung ergaben. Da Hyperpigmentierungen eine scharfe Berandung haben, sind sie häufig leichter zu beschreiben als Hypopigmentierungen, welche mit unscharfer Berandung schwerer einer Größe zuzuordnen sind.

Insgesamt zeigten die Londoner Befunder eine deutlich größere Spannweite der Kappas untereinander als die MARS-Befunder. Besonders positiv war der Umstand zu bewerten, dass die insgesamt 15 hier genannten interindividuellen Vergleiche nur sehr selten (wie

bei den harten Drusen) nahe der Untergrenze von London, sondern meist deutlich darüber lagen.

Kürzlich ist eine weitere aktuelle Studie aus der Pariser Arbeitsgruppe um Souied 2008 erschienen (73). Sie dient dem Nachweis, dass mit einer nicht-mydratischen Funduskamera eine sichere und reproduzierbare Beurteilung von AMD-Befunden zu erzielen ist. Funduskameras, die keine Mydriasis voraussetzen, können zwar mit einem weiten Winkel (- 60 °) bis hin zur Peripherie arbeiten, erzielen in vielen Fällen aber nicht eine gleich gute Bildqualität. Da die Pupille des Patienten nicht weit getropft werden muss, ist dieses Verfahren für Studienteilnehmer aber akzeptabler. In der Untersuchung von Souied et al. konnten nur ca. 85 % der Aufnahmen überhaupt bewertet werden, meist zeigte sich bei jüngeren Patienten eine bessere Aufnahmequalität. Zwei Ophthalmologen befundeten unabhängig voneinander die Bilder zweier Alterskollektive (>55 Jahre, meist gesündere Gruppe, >70 Jahre in einer geriatrischen Institution).

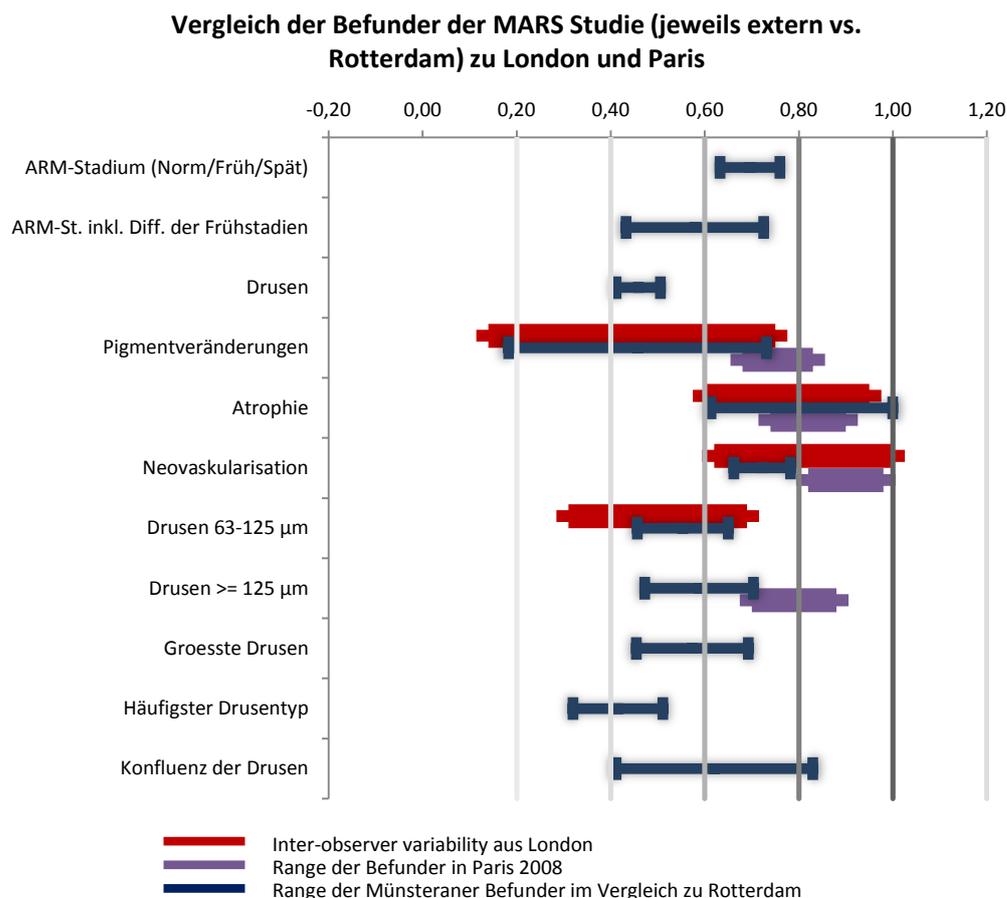


Abbildung 39: Gegenüberstellung interindividueller Kappas im Vergleich Münster-Rotterdam gegenüber London (rot) und Paris (lila)

Sie unterschieden die Fundi nach Normalbefund, großen Drusen, Hyperpigmentierungen, Hypopigmentierungen, der Anwesenheit einer geographischen Atrophie und CNV. Der für die Befundung wesentliche Unterschied im Vergleich zu MARS-Studie liegt darin, dass vollständig ausgebildete Ophthalmologen das Grading durchführten. Im Studiendesign der MARS-Studie wurde wie auch in Rotterdam angestrebt, dass Nicht-Ophthalmologen die Befundung durchführten, um einen Bias durch klinische Erfahrungen zu vermeiden. Dies schränkt für diese Daten leider die Vergleichbarkeit etwas ein. In Abbildung 40 und Abbildung 41 sind die Spannweiten der Kappas zunächst für die externen Vergleiche der MARS-Befunder zur Rotterdam-Eye-Study den Resultaten aus London und Paris gegenübergestellt. Hierbei lagen die internen Kappa-Werte aus Paris zumeist über den internen Werten von London und den externen Kappa-Werten aus MARS gegenüber Rotterdam. Dies kann vielleicht durch das veränderte Studiendesign (Ophthalmologen in Paris) teilweise erklärt werden kann.

Vergleich der Befunder der MARS Studie (intern) mit London und Paris

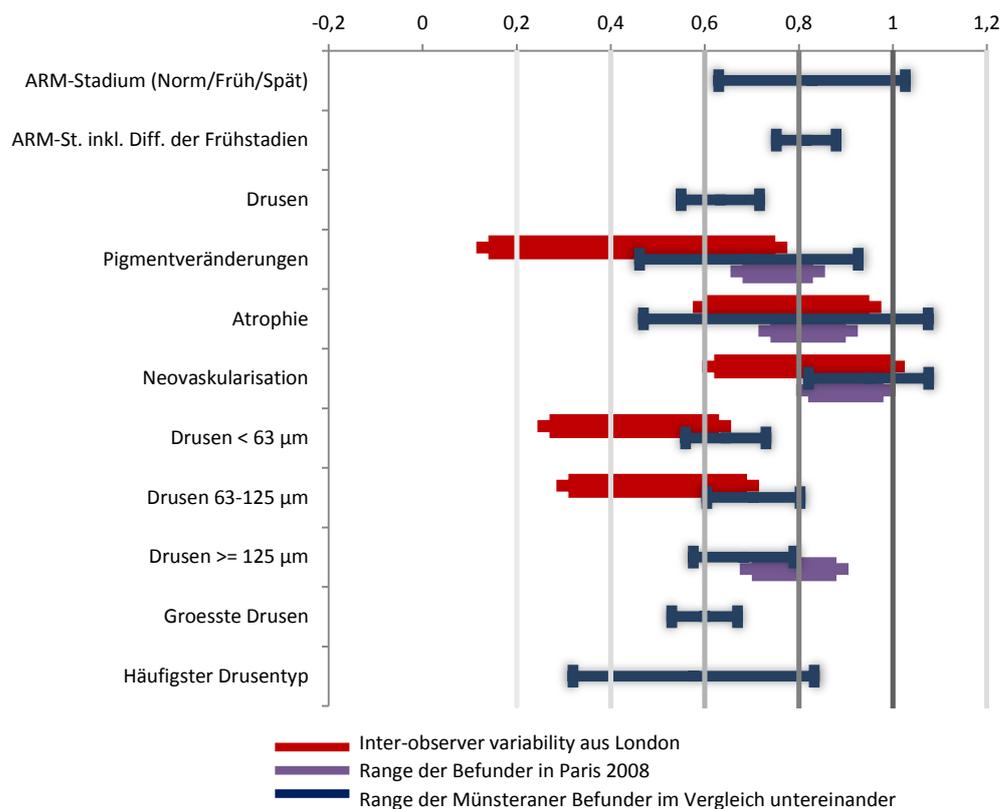


Abbildung 40: Gegenüberstellung interindividueller Kappas der Münsteraner Befunder untereinander gegen London (als rote Balken dargestellt) und Paris (lila)

Im Vergleich der intern ermittelten Kappas zeigen die MARS-Befunder allerdings Wertebereiche, die nicht nur im oberen Bereich oder oberhalb der Kappas in London lagen, sondern die sich durchaus mit den in Paris ermittelten Kappas vergleichen ließen.

Diese vergleichende Betrachtung liefert die in dieser Arbeit angestrebte Evidenz für die Aussage, dass die von verschiedenen MARS-Befundern durchgeführten Befundungen von Fundusfotografien denen in internationalen Studien weitgehend entsprachen.

5.3 Vergleich intra-individueller Kappas mit Rotterdam/London

Für den Vergleich der intra-individuellen Variabilität standen uns die Ergebnisse des MARS-Goldstandards, Befunder 1, zur Verfügung. Sie wurden den intra-individuellen Kappas aus London gegenübergestellt. Erneut entstand das oben beschriebene Problem, dass das Vorhandensein von Pigmentveränderungen in London getrennt nach Hyper- und Hypopigmentierungen beurteilt wurde. Bei dem intra-individuellen Vergleich zeigte der MARS-Befunder 1 ein entweder im Bereich der Londoner Befunder liegendes oder gar ein besseres κ (Abbildung 41).

Leider geht aus der Studie der Pariser Arbeitsgruppe (73) keine detaillierte Auflistung der intra-individuellen Kappas hervor. Sie werden mit einer Spannweite von 0,86 und 0,94 angegeben, was einer exzellenten Übereinstimmung entspräche. Allerdings fehlen Details zu diesen Angaben.

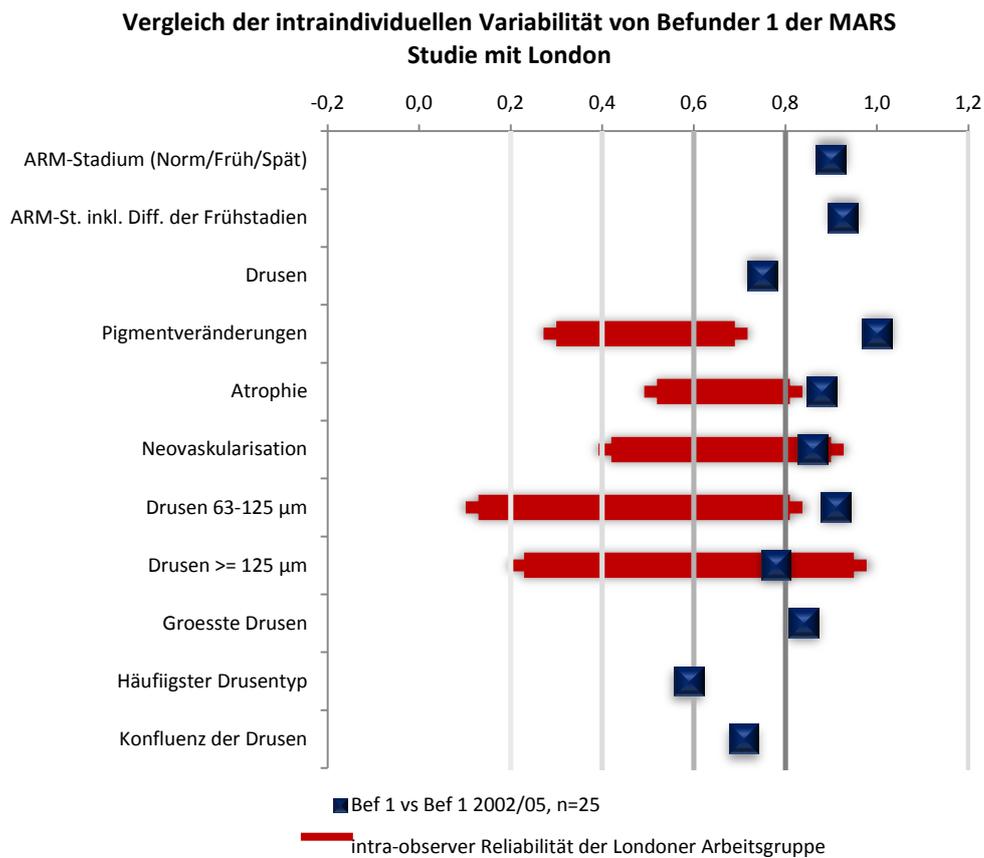


Abbildung 41: Graphische Gegenüberstellung intraindividuelle Kappas aus Münster und London

5.4 Qualitätssicherungsmaßnahmen für die Befundung von Fundusfotografien im Rahmen einer Prospektivstudie

Das Beispiel der MARS-Studie verdeutlicht, dass durch den Einsatz mehrerer Untersucher über einen längeren Zeitraum eine teilweise große Schwankungsbreite in die Befundungen der digitalisierten Fundusfotografien eingebracht wird. Hier gilt es strukturierte und regelmäßige Qualitätssicherungsmaßnahmen in die Studien einzuplanen.

Die gemeinsame Bearbeitung von unterschiedlich schwierigen Testbefunden sollte in hinreichend kleinen Zeitabständen stattfinden. Diese hätten, und dies ist ein möglicher Kritikpunkt, in MARS noch konsequenter eingehalten werden können. Aufgrund der unterschiedlichen Anwesenheiten der befundenden Hilfskräfte (Medizinstudenten) wäre dies sicher nicht einfach gewesen, hätte aber gegebenenfalls die Phase der diskrepanten Befunde vermieden.

Die sorgsame Einarbeitung der Befunder durch Fachliteratur und eine Grundausbildung durch gemeinsames Befunden mit möglichst erfahrenen Befundern ist eine weitere wichtige Voraussetzung für die erfolgreiche Arbeit in einer solchen Studie. Schließlich muss die Reliabilitätsprüfung auf der Grundlage vordefinierter Grenzwerte eine Zertifizierung erbringen, welche die Befunder möglichst nahe an eine optimale und konsistente Befundung heranführen. Ein Befunder sollte als „Goldstandard“ dienen, damit sowohl in der Befundung als auch für die statistischen Qualitätsprüfungen eine definierte Referenz vorhanden ist.

Neben den internen Evaluationen sind unbedingt auch externe Vergleiche zu suchen. Sie stellen sicher, dass das erzielte Qualitätsniveau dem der internationalen Studien entspricht. In MARS wurde dies in den direkten Vergleichen zu Rotterdam dargestellt. Bei der Beurteilung der Resultate muss kritisch auf die höhere personelle Fluktuation in MARS hingewiesen werden. Eine langfristig gleichförmigere Befundung ist leichter zu erzielen, wenn ein Wechsel der Befunder vermieden werden kann. Über einen derartig langen Zeitraum wie in der MARS-Studie (10 Jahre) ist dies jedoch sehr schwer zu erreichen. Um in solchen Studien über einen längeren Zeitraum hinweg eine möglichst homogene Befundung zu erzielen, sind intermittierend externe inter-individuelle Prüfungen zu verschiedenen Zeitpunkten nötig.

Qualitätssicherung sollte aber nicht nur auf die regelmäßigen Reliabilitätsprüfungen beschränkt sein, sondern eine Kultur gemeinsamer Diskussionen exemplarischer Aufnahmen sowohl „einfacher“ als auch „komplexer“ Befunde umfassen. Im Rahmen der MARS-Studie führten regelmäßige Kontrollen zu einem rechtzeitigen Erkennen zunehmender Diskrepanzen zwischen den Befundern, die damit zeitnah korrigiert werden konnten. Darum ist auch im zukünftigen Verlauf der Studie darauf zu achten, in regelmäßigen Zeitabständen Reliabilitätsprüfungen durchzuführen, um ggf. ein erneutes Training durchzuführen. Unter diesen Bedingungen wird es auch in Zukunft möglich, eine konsistente Befundung in der MARS-Studie über einen langen Zeitraum hinweg zu gewährleisten.

6 Literaturverzeichnis:

1. Anonymous. (1999) Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials--TAP report. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group. *Arch.Ophthalmol.* 117: 1329-1345
2. Adamis AP, Shima DT, Tolentino MJ et al. (1996) Inhibition of vascular endothelial growth factor prevents retinal ischemia-associated iris neovascularization in a nonhuman primate. *Arch.Ophthalmol.* 114: 66-71
3. Age-Related Eye Disease Study Research Group. (2001) A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch.Ophthalmol.* 119: 1417-1436
4. Aiello LP, Northrup JM, Keyt BA et al. (1995) Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor in retinal cells. *Arch.Ophthalmol.* 113: 1538-1544
5. Aisenbrey S, Ziemssen F, Volker M et al. (2007) Intravitreal bevacizumab (Avastin) for occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Graefes Arch.Clin.Exp.Ophthalmol.* 245: 941-948
6. Allikmets R, Lewis RA, Shroyer NF et al. (1997) Mutation of the Stargardt Disease Gene (ABCR) in Age-Related Macular Degeneration. *Science* 277: 1805-1807
7. Augustin AJ, Puls S, Offermann I. (2007) Triple therapy for choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration: verteporfin PDT, bevacizumab, and dexamethasone. *Retina* 27: 133-140
8. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD et al. (2006) Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 113: 363-372
9. Bird AC, Bressler NM, Bressler SB 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: 367-374
10. Bok D. (1985) Retinal photoreceptor-pigment epithelium interactions. Friedenwald lecture. *Invest Ophthalmol.Vis.Sci.* 26: 1659-1694
11. J. Bortz et al. (2003) *Kurzgefasste Statistik für die klinische Forschung, Kapitel 6: Übereinstimmungsmaße für subjektive Merkmalsbeurteilungen*, Berlin, Heidelberg, New York

12. Bressler NM, Munoz B, Maguire MG et al. (1995) Five-year incidence and disappearance of drusen and retinal pigment epithelial abnormalities. Waterman study. *Arch.Ophthalmol.* 113: 301-308
13. Brown DM, Kaiser PK, Michels M et al. (2006) Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N.Engl.J.Med.* 355: 1432-1444
14. Brown DM, Michels M, Kaiser PK et al. (2009) Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology* 116: 57-65
15. Buch H, Nielsen NV, Vinding T et al. (2005) 14-year incidence, progression, and visual morbidity of age-related maculopathy: the Copenhagen City Eye Study. *Ophthalmology* 112: 787-798
16. Casparis H, Lindsley K, Bressler NB. (2009) Surgery for cataracts in people with age-related macular degeneration. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* CD006757
17. Chakravarthy U, Adamis AP, Cunningham ET, Jr. et al. (2006) Year 2 efficacy results of 2 randomized controlled clinical trials of pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 113: 1508-1525
18. Chaudhary V, Mao A, Hooper PL et al. (2007) Triamcinolone acetonide as adjunctive treatment to verteporfin in neovascular age-related macular degeneration: a prospective randomized trial. *Ophthalmology* 114: 2183-2189
19. Chen CY, Wong TY, Heriot WJ. (2007) Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration: a short-term study. *Am.J.Ophthalmol.* 143: 510-512
20. Chen Y, Wiesmann C, Fuh G et al. (1999) Selection and analysis of an optimized anti-VEGF antibody: crystal structure of an affinity-matured Fab in complex with antigen. *J.Mol.Biol.* 293: 865-881
21. Cohen J. (1960) A coefficient of agreement for nominal scales. *Educational and Psychological Measurement* 20: 37-46
22. Dasch B, Fuhs A, Meister A et al. (2005) [Association between classic cardiovascular risk factors and age-related maculopathy (ARM) Results of the baseline examination of the Munster Aging and Retina Study (MARS)]. *Ophthalmologie*
23. Dasch B, Fuhs A, Schmidt J et al. (2005) Serum levels of macular carotenoids in relation to age-related maculopathy The Muenster Aging and Retina Study (MARS). *Graefes Arch.Clin.Exp.Ophthalmol.*

24. De la Paz MA, Pericak-Vance MA, Haines JL et al. (1997) Phenotypic heterogeneity in families with age-related macular degeneration. *Am.J.Ophthalmol.* 124: 331-343
25. De la Paz MA, Pericak-Vance MA, Lennon F et al. (1997) Exclusion of TIMP3 as a candidate locus in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol.Vis.Sci.* 38: 1060-1065
26. Department of Ophthalmology and Visual Sciences. (1998 Jun 15) Wisconsin Age-related Grading Scheme (WARMGS),
27. Edwards AO, Ritter IR, Abel KJ et al. (2005) Complement Factor H Polymorphism and Age-Related Macular Degeneration. *Science*
28. Evans JR. (2001) Risk factors for age-related macular degeneration. *Prog.Retin.Eye Res.* 20: 227-253
29. Evans JR, Henshaw K. (2008) Antioxidant vitamin and mineral supplements for preventing age-related macular degeneration. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* CD000253
30. Farwick A, Dasch B, Weber BH et al. (2009) Variations in five genes and the severity of age-related macular degeneration: results from the Muenster aging and retina study. *Eye*
31. Felbor U, Doepner D, Schneider U et al. (1997) Evaluation of the gene encoding the tissue inhibitor of metalloproteinases-3 in various maculopathies. *Invest Ophthalmol.Vis.Sci.* 38: 1054-1059
32. Fleiss JL, Cohen J, Everitt BS. (1969) Large sample standard errors of kappa and weighted kappa. *Psychological bulletin* 72: 323-327
33. Friedman E. (2000) The role of the atherosclerotic process in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Am.J.Ophthalmol.* 130: 658-663
34. Fuhs A, Dasch B, Behrens T et al. (2005) [Visual function and quality of life in patients with age-related maculopathy: results of the Munster Age and Retina Study (MARS)]. *Klin.Monbl.Augenheilkd.* 222: 649-654
35. Gass JD. (1972) Drusen and disciform macular detachment and degeneration. *Trans.Am.Ophthalmol.Soc.* 70: 409-436
36. Gonzales CR. (2005) Enhanced efficacy associated with early treatment of neovascular age-related macular degeneration with pegaptanib sodium: an exploratory analysis. *Retina* 25: 815-827
37. Gorin MB, Breitner JC, de Jong PT et al. (1999) The genetics of age-related macular degeneration. *Mol.Vis.* 5: 29

38. M. S. Gottfredsdottir et al. (1999) Age related macular degeneration in monozygotic twins and their spouses in Iceland. *Acta Ophthalmol Scand.* 77: 422-425
39. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET, Jr. et al. (2004) Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N.Engl.J.Med.* 351: 2805-2816
40. F. Grehn. (2003) *Augenheilkunde*, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York,
41. Gu SM, Thompson DA, Srikumari CR et al. (1997) Mutations in RPE65 cause autosomal recessive childhood-onset severe retinal dystrophy. *Nat.Genet.* 17: 194-197
42. Haab O. (1885) Erkrankungen der Makula lutea. *Centralblatt für praktische Augenheilkunde* 9: 383-384
43. Haines JL, Hauser MA, Schmidt S et al. (2005) Complement Factor H Variant Increases the Risk of Age-Related Macular Degeneration. *Science*
44. Hammond CJ, Webster AR, Snieder H et al. (2002) Genetic influence on early age-related maculopathy: a twin study. *Ophthalmology* 109: 730-736
45. Hammond CJ, Webster AR, Snieder H et al. (2002) Genetic influence on early age-related maculopathy: a twin study. *Ophthalmology* 109: 730-736
46. I. M. Heiba et al. (1994) Sibling correlations and segregation analysis of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Genet.Epidemiol.* 11: 51-67
47. Heiduschka P, Fietz H, Hofmeister S et al. (2007) Penetration of bevacizumab through the retina after intravitreal injection in the monkey. *Invest Ophthalmol.Vis.Sci.* 48: 2814-2823
48. M. J. Hogan et al. (1971) Philadelphia, 344 pp
49. F. G. Holz et al. (2004) Altersabhängige Makuladegeneration,
50. F. G. Holz et al. (1994) Decreasing stromal iris pigmentation as a risk factor for age-related macular degeneration. *Am.J.Ophthalmol.* 117: 19-23
51. Holz FG, Sheraidah G, Pauleikhoff D et al. (1994) Analysis of lipid deposits extracted from human macular and peripheral Bruch's membrane. *Arch.Ophthalmol.* 112: 402-406
52. L. G. Hyman et al. (1983) Senile macular degeneration: a case-control study. *Am.J.Epidemiol.* 118: 213-227

53. Jousseaume AM, Joeres S, Fawzy N et al. (2007) Autologous translocation of the choroid and retinal pigment epithelium in patients with geographic atrophy. *Ophthalmology* 114: 551-560
54. Jousseaume AM, Bornfeld N. (2009) Therapie der feuchten altersbedingten Makuladegeneration. *Dtsch Arztebl* 106: 312-317
55. Klaver CC, Assink J, van Leeuwen R et al. (2001) Incidence and progression rates of age-related maculopathy: the Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42: 2237-2241
56. C. C. Klaver et al. (1998) Genetic risk of age-related maculopathy: Population-based familial aggregation study. *Arch.Ophthalmol.* 116: 1651
57. Klaver CCW, Ott A, Hofman A et al. (1999) Is age-related maculopathy associated with Alzheimer's disease? The Rotterdam Study. *American Journal of Epidemiology* 150: 963-968
58. B. E. Klein et al. (1994) Are sex hormones associated with age-related maculopathy in women? The Beaver Dam Eye Study. *Trans.Am Ophthalmol Soc.* 92:289-95; discussion 295-7 *LHM: ZBM-99
59. Klein BE, Klein R, Lee K et al. (2001) Risk of incident age-related eye diseases in people with an affected sibling. *Am J Epidemiol* 154: 207-211
60. Klein ML, Mauldin WM, Stoumbos VD. (1994) Heredity and age-related macular degeneration. Observations in monozygotic twins. *Arch.Ophthalmol.* 112: 932-937
61. Klein R, Davis MD, Magli YL et al. (1991) The Wisconsin age-related maculopathy grading system. *Ophthalmology.* 98: 1128-1134
62. R. Klein et al. (1998) The relationship of ocular factors to the incidence and progression of age-related maculopathy. *Arch.Ophthalmol* 116: 506-513
63. Klein R, Klein BE, Jensen SC et al. (1997) The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 104: 7-21
64. Klein R, Klein BE, Knudtson MD et al. (2007) Fifteen-year cumulative incidence of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 114: 253-262
65. Klein R, Klein BE, Linton KL. (1992) Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology.* 99: 933-943

66. Klein R, Klein BE, Tomany SC et al. (2002) Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy: The Beaver Dam eye study. *Ophthalmology* 109: 1767-1779
67. Klein R, Peto T, Bird A et al. (2004) The epidemiology of age-related macular degeneration. *Am.J.Ophthalmol.* 137: 486-495
68. Klein RJ, Zeiss C, Chew EY et al. (2005) Complement Factor H Polymorphism in Age-Related Macular Degeneration. *Science*
69. Knauer C, Pfeiffer N. (2006) [Blindness in Germany--today and in 2030]. *Ophthalmologie* 103: 735-741
70. Krummenauer F. (1999) Erweiterungen von Cohen's kappa-Maß für Multi-Rater-Studien: Eine Übersicht. *Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie* 30: 3-20
71. Krummenauer F. (2003) [VII: Diagnostic trials: Simple measures of validity and reliability]. *Klin.Monatsbl.Augenheilkd.* 220: 281-283
72. Landis JR, Koch GG. (1977) The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 33: 159-174
73. Le T, V, Strehlo M, d'Athis P et al. (2008) Interobserver and intraobserver reliability of detecting age-related macular degeneration using a nonmydriatic digital camera. *Am.J.Ophthalmol.* 146: 520-526
74. Liggett PE, Colina J, Chaudhry NA et al. (2006) Triple therapy of intravitreal triamcinolone, photodynamic therapy, and pegaptanib sodium for choroidal neovascularization. *Am.J.Ophthalmol.* 142: 1072-1074
75. Marlhens F, Bareil C, Griffoin JM et al. (1997) Mutations in RPE65 cause Leber's congenital amaurosis. *Nat.Genet.* 17: 139-141
76. Marshall J. (1986) Light damage and ageing in the human macula. *Res Clin Forums* 7: 27-43
77. Meyers SM, Greene T, Gutman FA. (1995) A twin study of age-related macular degeneration. *Am.J.Ophthalmol.* 120: 757-766
78. Miller JW, Adamis AP, Shima DT et al. (1994) Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor is temporally and spatially correlated with ocular angiogenesis in a primate model. *Am.J.Pathol.* 145: 574-584
79. P. Mitchell et al. (1995) Prevalence of age-related maculopathy in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 102: 1450-1460

80. Neuner B, Komm A, Wellmann J et al. (2009) Smoking history and the incidence of age-related macular degeneration--results from the Muenster Aging and Retina Study (MARS) cohort and systematic review and meta-analysis of observational longitudinal studies. *Addict.Behav.* 34: 938-947
81. Neuner B, Wellmann J, Dasch B et al. (2007) Modeling smoking history: a comparison of different approaches in the MARS study on age-related maculopathy. *Ann.Epidemiol.* 17: 615-621
82. Neuner B, Wellmann J, Dasch B et al. (2008) LOC387715, smoking and their prognostic impact on visual functional status in age-related macular degeneration-The Muenster Aging and Retina Study (MARS) cohort. *Ophthalmic Epidemiol.* 15: 148-154
83. H. A. Pagenstecher et al. (1875) Atlas der pathologischen Anatomie des Augensapfels,
84. Pauleikhoff D. (1992) [Drusen in Bruch's membrane. Their significance for the pathogenesis and therapy of age-associated macular degeneration]. *Ophthalmologe* 89: 363-386
85. Pauleikhoff D, Holz FG. (1996) [Age-related macular degeneration. 1. Epidemiology, pathogenesis and differential diagnosis]. *Ophthalmologe* 93: 299-315
86. D. Pauleikhoff et al. (2009) Makulaerkrankungen,
87. Pollack A, Marcovich A, Bukelman A et al. (1996) Age-related macular degeneration after extracapsular cataract extraction with intraocular lens implantation. *Ophthalmology* 103: 1546-1554
88. Reme C, Reinboth J, Clausen M et al. (1996) Light damage revisited: converging evidence, diverging views? *Graefes Arch.Clin.Exp.Ophthalmol.* 234: 2-11
89. Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D et al. (2004) Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull.World Health Organ* 82: 844-851
90. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS et al. (2006) Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N.Engl.J.Med.* 355: 1419-1431
91. L. Sachs et al. (2006) *Angewandte Statistik*, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg
92. M. Sachsenweger. (2003) *Augenheilkunde*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart
93. A. P. Schachat et al. (1995) Features of age-related macular degeneration in a black population. The Barbados Eye Study Group. *Arch.Ophthalmol.* 113: 728-735

94. Scholl HP, Peto T, Dandekar S et al. (2003) Inter- and intra-observer variability in grading lesions of age-related maculopathy and macular degeneration 1. *Graefes Arch.Clin.Exp.Ophthalmol.* 241: 39-47
95. J. M. Seddon et al. (1997) Familial aggregation of age-related maculopathy. *Am.J.Ophthalmol.* 123: 199-206
96. Seddon JM, Cote J, Page WF et al. (2005) The US twin study of age-related macular degeneration: relative roles of genetic and environmental influences. *Arch.Ophthalmol* 123: 321-327
97. Shahar J, Avery RL, Heilweil G et al. (2006) Electrophysiologic and retinal penetration studies following intravitreal injection of bevacizumab (Avastin). *Retina* 26: 262-269
98. Smith W, Assink J, Klein R et al. (2001) Risk factors for age-related macular degeneration: Pooled findings from three continents. *Ophthalmology* 108: 697-704
99. Souied EH, Benlian P, Amouyel P et al. (1998) The epsilon4 allele of the apolipoprotein E gene as a potential protective factor for exudative age-related macular degeneration. *Am.J.Ophthalmol.* 125: 353-359
100. The Eye Disease Case-Control Study Group. (1992) Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. The Eye Disease Case-Control Study Group. *Arch.Ophthalmol.* 110: 1701-1708
101. Thygefors B, Negrel AD, Pararajasegaram R et al. (1995) Global data on blindness. *Bull.World Health Organ* 73: 115-121
102. van der Schaft TL, Mooy CM, de Bruijn WC et al. (1994) Increased prevalence of disciform macular degeneration after cataract extraction with implantation of an intraocular lens. *Br.J.Ophthalmol.* 78: 441-445
103. van Leeuwen R, Klaver CC, Vingerling JR et al. (2003) Epidemiology of age-related maculopathy: a review. *Eur.J.Epidemiol.* 18: 845-854
104. van Leeuwen R, Klaver CC, Vingerling JR et al. (2003) The risk and natural course of age-related maculopathy: follow-up at 6 1/2 years in the Rotterdam study. *Arch.Ophthalmol.* 121: 519-526
105. Wachter A, Sun Y, Dasch B et al. (2004) [Munster age- and retina study (MARS). Association between risk factors for arteriosclerosis and age-related macular degeneration]. *Ophthalmologie* 101: 50-53
106. Wang JJ, Rochtchina E, Lee AJ et al. (2007) Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy: the blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 114: 92-98

107. Weiß. (2005) Basiswissen Medizinische Statistik, Springer,
108. J. J. Weiter et al. (1985) Relationship of senile macular degeneration to ocular pigmentation. *Am.J.Ophthalmol.* 99: 185-187
109. Wormald R, Evans J, Smeeth L et al. (2007) Photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* CD002030
110. Zurdel J, Richard G. (2002) [Genetic studies of age related macular degeneration]. *Ophthalmologie* 99: 636-641

7 Abbildungsverzeichnis

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersaufbau 2001	1
Abbildung 2: Altersaufbau 2050*	1
Abbildung 3: Altersaufbau 1950 Deutschland	1
Abbildung 4: Schematische Darstellung der retinalen Schichten anhand der optischen Kohärenztomographie	3
Abbildung 5: Die Funktionen des retinalen Pigmentepithels im Überblick [erstmals in (86)]	4
Abbildung 6: Prävalenzen a) der frühen ARM, b) der späten AMD unter Kaukasiern [aus (49)]	8
Abbildung 7: Altersspezifisches 5-Jahres-Risiko (Inzidenz, auf min. 1 Auge eine AMD zu entwickeln) [aus (104)]	9
Abbildung 8 Geografische Unterschiede der Inzidenz der AMD (in Prozent). Vergleich der kumulativen Fünf-Jahres-Inzidenz später AMD [aus (49)]	9
Abbildung 9: Beispiele für Kandidatenloci für die AMD. [aus (110)]	12
Abbildung 10: Beispiel einer retroilluminierten Leuchtbox	20
Abbildung 11: Bildausschnitte gemäß UW-FPRC, • zeigt die Papille, * das Zentrum der Makula an ..	22
Abbildung 12: Auswertungsgrid, (Bsp. rechtes Auge)	24
Abbildung 13: Analysegrid mit Nummerierung der einzelnen Sektoren	24
Abbildung 14: Standard-Kreise zur Einschätzung der Größe von Strukturen auf der Netzhaut. Sie messen 1/24, 1/12, 1/8, 1/6 und 1/3 Papillen-durchmesser. Dieser wird im Mittel mit 1500-1800 μm angegeben, sodass die Größe 63, 125, 175, 250 und 500 μm [analog zu (9)] beträgt.	25
Abbildung 15: Formular für die Filterfragen	25
Abbildung 16: Formular zur Definition der Drusen	26
Abbildung 17 Formular zur Einteilung der Neovaskularisationen	26
Abbildung 18: Fundusaufnahmen einer frühen Makuladegeneration mit weichen, indistinkten Drusen (grüner Pfeil), Pigmentverklumpungen (blauer Pfeil) und retikulären Drusen (roter Kreis)	29
Abbildung 19: späte Makuladegeneration mit zentraler Neovaskularisation (CNV, blauer Pfeil), mit bereits subretinaler Fibrosierung und nach temporal auslaufender subretinaler Blutung (grüner Pfeil)	29
Abbildung 20: Darstellung der κ -Werte zwischen Befunder 1 und Rotterdam für ausgewählte Merkmale (2002). Die Fehlerbalken stellen das Konfidenzintervall dar.	38

Abbildung 21: Darstellung der Kappa-Werte mit Konfidenzintervallen für verschiedene Kategorien zwischen Befunder 1, 2 und Rotterdam (2003).....	39
Abbildung 22: Anwesenheit von Drusen, pigmentepithelialen Veränderungen, Atrophien oder Gefäßneubildungen im Vergleich zwischen Befunder 2 und Rotterdam	40
Abbildung 23: Darstellung der Kappa-Werte mit Konfidenzintervallen der verschiedenen Kategorien zwischen Befunder 2 und Befunder 1 (2003).....	41
Abbildung 24: Anwesenheit von Drusen, Pigment, Atrophien und CNVs (Befunder 2 versus Befunder 1).....	41
Abbildung 25: Darstellung der Übereinstimmung in κ -Werten mit Konfidenzintervallen der verschiedenen Kategorien zwischen Befunder 3 und Rotterdam (2004).....	42
Abbildung 26: Filterfragen Befunder 3 vs. Rotterdam	43
Abbildung 27: Darstellung der Übereinstimmung der κ -Werte bei verschiedenen Kategorien zwischen Befunder 3, Befunder 2 und 1 (2004)	44
Abbildung 28: Filterfragen zwischen Befunder 3 und 1	45
Abbildung 29: Filterfragen zwischen Befunder 3 und 2	45
Abbildung 30: Darstellung der Übereinstimmung des κ bei verschiedenen Kategorien zwischen Befunder 3 und 1 nach einer Latenz von sechs Monaten	46
Abbildung 31: Darstellung der Übereinstimmung des κ zwischen Befunder 1 2002 und 2005.....	48
Abbildung 32: Übereinstimmung der Drusenfläche gemäß Drusensektor	49
Abbildung 33: Übereinstimmung der Drusenart gemäß Drusensektor	49
Abbildung 34: Übereinstimmung der Hyperpigmentierungen gemäß dem Radius.....	49
Abbildung 35: Übereinstimmung der Hypopigmentierung gemäß dem Radius	49
Abbildung 36: graphische Darstellung der Übereinstimmung des κ zwischen Befunder 3 und 1 vs. Rotterdam nach Training.....	51
Abbildung 37: Darstellung der κ -Werte zwischen Befunder 3 und 1 vor und nach qualitätssichernden Maßnahmen.	53
Abbildung 38: Darstellung der Kappa-Werte mit Konfidenzintervallen der verschiedenen Kategorien zwischen Befunder 4 und den Befunder 1 in Münster und Rotterdam.....	54
Abbildung 39: Gegenüberstellung interindividueller Kappas im Vergleich Münster-Rotterdam gegenüber London (rot) und Paris (lila).....	61
Abbildung 40: Gegenüberstellung interindividueller Kappas der Münsteraner Befunder untereinander gegen London (als rote Balken dargestellt) und Paris (lila)	62
Abbildung 41: Graphische Gegenüberstellung intraindividueller Kappas aus Münster und London ..	64
Abbildung 42: Birkhäuser-Sehtafel zur Bestimmung des Lesevisus	I
Abbildung 43: Funduskamera von rechts hinten	I
Abbildung 44: Montage der Digitalkamera an Port 2	II

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: 5-Jahres-Inzidenz der AMD neuerer Studien im Vergleich (Kopenhagen; in Originaldaten 14-Jahresinzidenz, hier näherungsweise Umrechnung auf 5-Jahres-Inzidenz)	10
Tabelle 2: Patientencharakteristika der MARS-Studienteilnehmer [aus (22)]	15
Tabelle 3: Netzhautbefundung gemäß Rotterdamklassifikation nach (104)	29
Tabelle 4: Kontingenztafel zur Veranschaulichung von Konkordanz und Diskordanz	31
Tabelle 5: Übereinstimmungseinschätzung anhand κ	32
Tabelle 6: Kontingenztafel zur Veranschaulichung des gewichteten κ , lineare Gewichtung	33
Tabelle 7: Kontingenztafel zur Veranschaulichung des gewichteten κ , quadratische Gewichtung	33
Tabelle 8: ARM-Stadium (Befunder 1 vs. Rotterdam)	36
Tabelle 9: Vorhandensein von Drusen, Pigmentverschiebungen, Atrophie und CNV in der Einzelübersicht (Befunder 1 vs. Rotterdam)	36
Tabelle 10: Zahl der Drusen innerhalb des Grids (< 63 μm) (Befunder 1 vs. Rotterdam)	37
Tabelle 11: ARM-Stadium (Befunder 3 vs. Befunder 1 2005 Nr.1)	46
Tabelle 12: Filterfragen zwischen Befunder 3 und 1 weitere 6 Monate später	47
Tabelle 13: Stadieneinteilung der MARS- Befunder 1 und 3 versus Rotterdam	51
Tabelle 14: Filterfragen (Befunder 1 versus Rotterdam)	52
Tabelle 15: Filterfragen (Befunder 3 versus Rotterdam nach erneutem Training)	52
Tabelle 16: AMD-Stadienvergleich zwischen den MARS-Befundern 1 und 3	53
Tabelle 18: Übereinstimmungen und Kappas im Vergleich zu Rotterdam, Teil 1	55
Tabelle 19: Übereinstimmungen und Kappas im Vergleich zu Rotterdam, Teil 2	56

8 Curriculum vitae

Münster, den 14. Dezember 2010

Britta Heimes

9 Anhang

9.1 Lesetafel

1,5	Der letzte Winter in der Heide blieb wieder der letzte. Keine in Jahre nicht die Landschaft des letzten Jahres in Erinnerung zu sein, zu wissen, wie sich nicht verändert. Und, nach Monaten, die, jeden Winter, die Lagen der Landschaft zu 1000 Jahren verändert haben, wie in einem Jahr, wie ein Jahr, wie ein Jahr.	1,25	Wieder, durch den Menschen, die Aufnahme in die regionale Erhebung von der Natur der im letzten Jahre nicht, sondern, die die Bedeutung des letzten Jahres einige veränderte Merkmale, die es durch, wie der Wiederholer, wiederholte, wieder, die sich durch die Jahre, wieder, wie
1,0	Die letzten Tage unserer Überfahrt waren nicht so günstig, als die ersten. Wir sind die runde See von Kuba, Cuba, nicht die See, die wir hier in diesem Jahr in unseren See- bass, aber der keine kleine, beschränkte, sondern, erreicht	0,9	Das flache Land, das wir vor uns hatten, schien nicht zu der Höhe, die wir uns von der Insel Morgens gemacht. Während man damit beschäftigt war, die Angaben der Karte zu vergleichen, dass
0,8	Die Boote ergriffen die Flucht nach Westen zu, und wir sahen uns hier in derselben Verlegen- heit, wie bei unserer Ankunft auf den Kanarien vor der kleinen Insel Graciosa. Niemand an Da	0,7	Küsten aus der Ferne gesehen, verhalten sich wie Wolken, in denen jeder Beobachter die Gegenstände erblickt, die seine Einbil- dungskraft beschäftigen. Die einen hielten
0,6	Blicken wir beim Einbruch der Nacht hinaus über die Prärien, die bis zum Horizont fortreichen, oder über die grün bewachsene, sanft gewellte Hochebene, so war es uns, gerade wie in den Steppen am Orinoco, als sähen wir weit weg den gestirnten Himmel. Die letzten Tage unserer Überfahrt waren nicht so günstig, als es das milde Klima und		
0,5	Der Baum, unter dem wir saßen, die leuchtenden Insekten die in der Luft tanzten, die glänzenden Sternbilder im Süden, das alles mahnte uns daran, wie weit wir von der Heimat entfernt waren. Wenn nun inmitten dieser fremdartigen Natur, aus einer Schlucht herauf das Schellengeläut		
0,4	Durch das enge Tal und die Nähe der hohen Berge erhält die Gegend von Caracas einen ernsten, düsteren Anstrich, besonders in der kühlen Jahreszeit, den Monaten Novem- ber und Dezember. Die Morgen sind dann ausnehmend kühl		
0,3	Um die Weide zu verbessern, zündete man auch die Savannen und den Rasen an, der die steilsten Felsen bedeckt. Die grossen Brände bringen, von weitem gesehen, die überraschendsten Lichteffekte		
0,2	Fällt man die Bäume, welche die Gipfel und Abhänge der Gebirge bedecken, so bereitet man kom-		
0,1	14 62 38 49 71		
	Scalae Typographicae Birkhäuseri. — Birkhäuser Verlag, Basel (Schweiz)		No 5

Abbildung 42: Birkhäuser-Sehtafel zur Bestimmung des Lesevisus

9.2 Funduskamera

9.2.1.1 Bedienelemente der Funduskamera FF 450IR

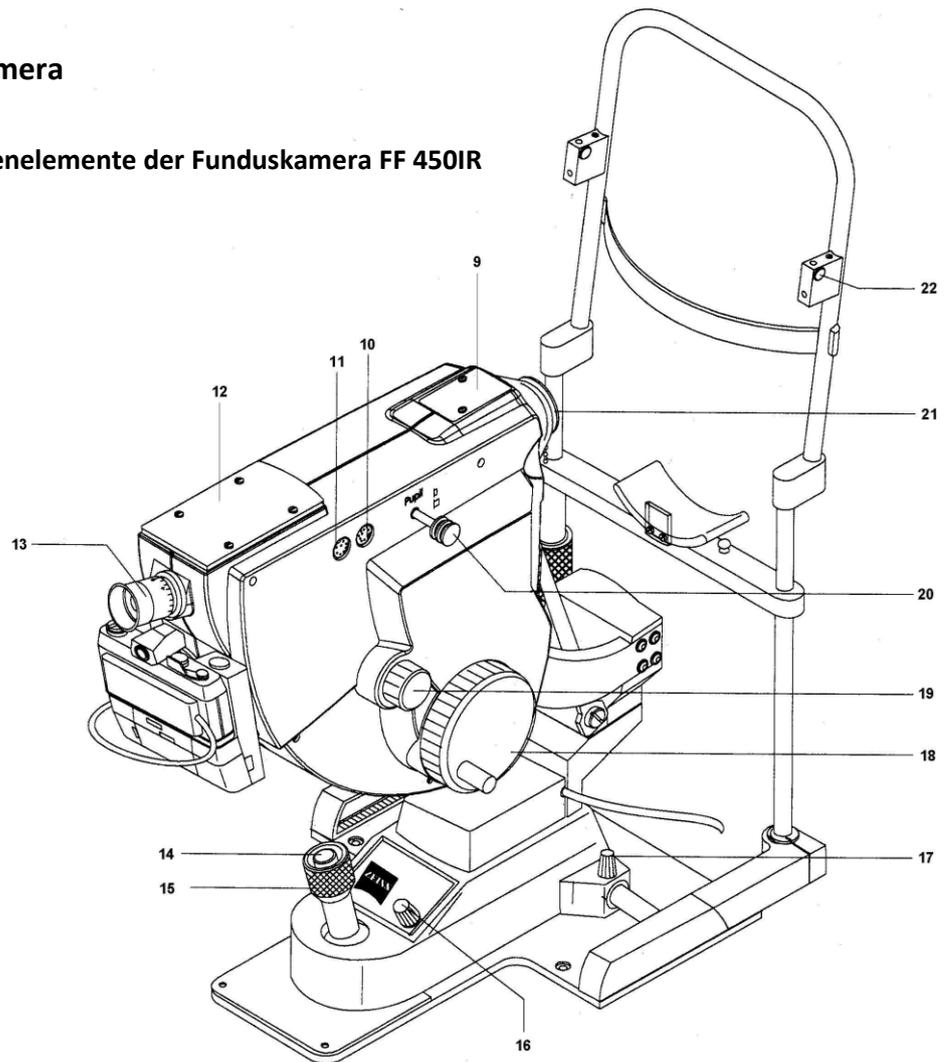


Abbildung 43: Funduskamera von rechts hinten

- 9 Abdeckplatte für Videoport
- 10 Anschlussbuchse für Zubehör am Port 2
- 11 Anschlussbuchse für Stecker der Kamerasteuerung einer Kamera am Port 2
- 12 Abdeckplatte für Anschluss einer digitalen Kamera. In unserem Versuchsaufbau ist hier die digitale Kamera angeschlossen (s. Abbildung 44).
- 13 Okular
- 14 Auslöseknopf
- 15 Steuergriff
- 16 Regelknopf zur Regelung der Lampenhelligkeit der Halogenlampe
- 17 Rändelknopf zur Arretierung der Instrumentenbasis
- 18 Rad für die Innenfokussierung mit einem nutzbaren Dioptrienbereich von +/- 30 dpt.
- 19 Handrad zur Neigung der Funduskamera
- 20 Schieber zur Pupillenverkleinerung
- 21 Objektivschutzkappe
- 22 Klemmschraube zum Arretieren der Fixierleuchte in der zugehörigen Aufnahme

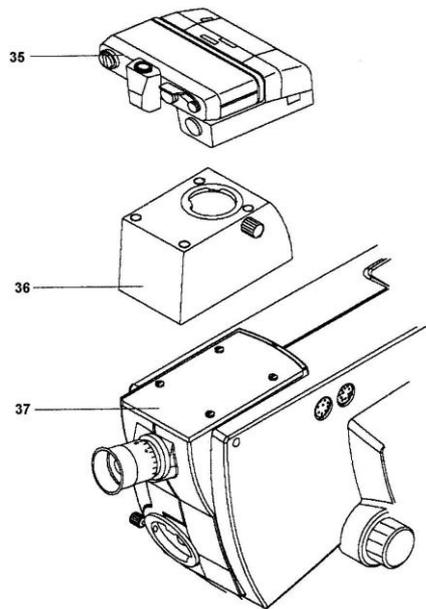


Abbildung 44: Montage der Digitalkamera an Port 2

- 35 Nikon
- 36 Fotoansatz FF
- 37 Abdeckplatte für Port 2

9.3 Befundungsbogen

9.3.1 Allgemeine Angaben

Patient-ID: _____
 Date of Photography: _____
 Grader-ID: _____
 Date of Photo grading: _____ Eye: **OD / OS**

Presence (A01_S)		Photo		Focus (A04_S)		Fields (A07_S)		Findings (A08_S)	
No	2	no eye exam	Number of photography's:	CG	8	Photo	1	all	1
A03_S		no mydriasis	(A02_S)	(A05_S)		cataract	2	central,	2
		unknown				mydriasis	8	central	3
Yes	1		Selected	Fair	2	Photo	1	none	4
NA	9		Photography:	(A06_S)		cataract	2		
			(A02a_S)			mydriasis	8		
				Good	1				
Drusen		outside grid		Largest size		most frequent type		Confluence	
Number	in grid								
<C ₀	0	0	0	0	0	Q	1	Q	1
(B01a_S)	<10	1	<10	1	<C ₀	<C ₀	2	<C ₀	2
(B02a_S)	<20	2	<20	2	<C ₁	<C ₁	3	<C ₁	3
	≥20	3	≥20	3	<C ₂	<C ₂	4	<C ₂	4
<C ₁	0	0	0	0	≥C ₂	≥C ₂	5	≥C ₂	5
(B01b_S)	<10	1	<10	1	CG	CG	8	CG	8
(B02b_S)	<20	2	<20	2	NA	NA	9	NA	9
	≥20	3	≥20	3	(B03_S)	(B04_S)		(B05_S)	
≥C ₁	0	0	0	0					
(B01c_S)	<10	1	<10	1					
(B02c_S)	<20	2	<20	2					
	≥20	3	≥20	3					

CG = cannot grade
 NA = no answer
 Q = questionable

9.3.2 Drusen

Drusen

Drusen type	central	inner circle				outer circle			
	CC (B06_S)	IS	IN	II	IT (B10_S)	OS	ON	OI	OT
hard	0	0	0	0	0	0	0	0	0
soft <C ₁	1	1	1	1	1	1	1	1	1
soft distinct	2	2	2	2	2	2	2	2	2
soft indis-	3	3	3	3	3	3	3	3	3
reticular	4	4	4	4	4	4	4	4	4
CG	8	8	8	8	8	8	8	8	8
NA	9	9	9	9	9	9	9	9	9

Drusen area	central	inner circle				outer circle			
	CC (B15_S)	IS	IN	II (B18_S)	IT (B19_S)	OS	ON	OI	OT
< 1 %	0 (< 2*C ₀)	0 (< C ₁ +C ₂)	0 (< 4*C ₂)						
< 10 %	1	1	1	1	1	1	1	1	1
< 25 %	2	2	2	2	2	2	2	2	2
< 50 %	3	3	3	3	3	3	3	3	3
≥ 50 %	4	4	4	4	4	4	4	4	4
CG	8	8	8	8	8	8	8	8	8
NA	9	9	9	9	9	9	9	9	9

Legend:

CC	central circle	OS	outer superior subfield
IS	inner superior subfield	ON	outer nasal subfield
IN	inner nasal subfield	OI	outer inferior subfield
II	inner inferior subfield	OT	outer temporal subfield
IT	inner temporal subfield		

9.3.3 Pigment, Geografische Atrophie

Pigment

Increased pigment	central circle	inner circle	outer circle	RPE degeneration	central circle	inner circle	outer circle
No	0	0	0	No	0	0	0
Q or outside the grid	1	1	1	Q or outside the grid	1	1	1
< C ₁	2	2	2	< C ₂	2	2	2
< C ₂	3	3	3	< 5*C ₂	3	3	3
≥ C ₂	4	4	4	< central circle	4	4	4
pigment, other	5	5	5	≥ central circle	5	5	5
CG	8	8	8	CG	8	8	8
NA	9	9	9	NA	9	9	9
	<i>(C01a_S)</i>	<i>(C01b_S)</i>	<i>(C01c_S)</i>		<i>(C02a_S)</i>	<i>(C02b_S)</i>	<i>(C02c_S)</i>

Geographic atrophy (GA)

GA-area	central circle		inner circle				outer circle			
	CC	<i>(D01_S)</i>	IS	IN	II	IT	OS	ON	OI	OT
None	0		0	0	0	0	0	0	0	0
Q	1		1	1	1	1	1	1	1	1
< 25 %	2		2	2	2	2	2	2	2	2
< 50 %	3		3	3	3	3	3	3	3	3
≥ 50 %	4		4	4	4	4	4	4	4	4
CG	8		8	8	8	8	8	8	8	8
NA	9		9	9	9	9	9	9	9	9

9.3.4 Neovascular MD

Neovascular MD

CNV area	central circle	inner circle				outer circle			
	CC (E01_S)	IS (E02_S)	IN	II (E04_S)	IT (E05_S)	OS	ON	OI	OT
None	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Q	1	1	1	1	1	1	1	1	1
< 25 %	2	2	2	2	2	2	2	2	2
< 50 %	3	3	3	3	3	3	3	3	3
≥ 50 %	4	4	4	4	4	4	4	4	4
CG	8	8	8	8	8	8	8	8	8
NA	9	9	9	9	9	9	9	9	9

	serous detachment	subretinal blood	fibrous scar	hard exudates
none	0	0	0	0
Q	1	1	1	1
present	2	2	2	2
CG	8	8	8	8
NA	9	9	9	9
	(E10_S)	(E11_S)	(E12_S)	(E13_S)

Formular:	Antworttabelle:	Variable:	Erläuterung:
	atb_typ	B10_R	OD: Drusentyp für das Feld IT
	atb_typ	B11_R	OD: Drusentyp für das Feld OS
	atb_typ	B12_R	OD: Drusentyp für das Feld ON
	atb_typ	B13_R	OD: Drusentyp für das Feld OI
	atb_typ	B14_R	OD: Drusentyp für das Feld OT
	atb_flach1	B15_R	OD: Drusenareal (prozentuale Abdeckung von Drusen) für das Feld CC
	atb_flach2	B16_R	OD: Drusenareal (prozentuale Abdeckung von Drusen) für das Feld IS
	atb_flach2	B17_R	OD: Drusenareal (prozentuale Abdeckung von Drusen) für das Feld IN
	atb_flach2	B18_R	OD: Drusenareal (prozentuale Abdeckung von Drusen) für das Feld II
	atb_flach2	B19_R	OD: Drusenareal (prozentuale Abdeckung von Drusen) für das Feld IT
	atb_flach3	B20_R	OD: Drusenareal (prozentuale Abdeckung von Drusen) für das Feld OS
	atb_flach3	B21_R	OD: Drusenareal (prozentuale Abdeckung von Drusen) für das Feld ON
	atb_flach3	B22_R	OD: Drusenareal (prozentuale Abdeckung von Drusen) für das Feld OI
	atb_flach3	B23_R	OD: Drusenareal (prozentuale Abdeckung von Drusen) für das Feld OT
F_druse_l	atb_gros	B01a_L	OS: Drusengröße 1 innerhalb
	atb_gros	B01b_L	OS: Drusengröße 2 innerhalb
	atb_gros	B01c_L	OS: Drusengröße 3 innerhalb
	atb_gros	B02a_L	OS: Drusengröße 1 außerhalb
	atb_gros	B02b_L	OS: Drusengröße 2 außerhalb
	atb_gros	B02c_L	OS: Drusengröße 3 außerhalb
	atb_in	B03_L	OS: größte Druse innerhalb des Grids
	atb_in	B04_L	OS: vorherrschender Drusentyp
	atb_kon	B05_L	OS: prozentuale Angabe der zusammenhängenden Drusen
	atb_typ	B06_L	OS: Drusentyp für das Feld CC
	atb_typ	B07_L	OS: Drusentyp für das Feld IS
	atb_typ	B08_L	OS: Drusentyp für das Feld IN
	atb_typ	B09_L	OS: Drusentyp für das Feld II
	atb_typ	B10_L	OS: Drusentyp für das Feld IT
	atb_typ	B11_L	OS: Drusentyp für das Feld OS
	atb_typ	B12_L	OS: Drusentyp für das Feld ON
	atb_typ	B13_L	OS: Drusentyp für das Feld OI
	atb_typ	B14_L	OS: Drusentyp für das Feld OT
	atb_flach1	B15_L	OS: Drusenareal (prozentuale Abdeckung von Drusen) für das Feld CC
	atb_flach2	B16_L	OS: Drusenareal (prozentuale Abdeckung von Drusen) für das Feld IS
	atb_flach2	B17_L	OS: Drusenareal (prozentuale Abdeckung von Drusen) für das Feld IN
	atb_flach2	B18_L	OS: Drusenareal (prozentuale Abdeckung von Drusen) für das Feld II
	atb_flach2	B19_L	OS: Drusenareal (prozentuale Abdeckung von Drusen) für das Feld IT
	atb_flach3	B20_L	OS: Drusenareal (prozentuale Abdeckung von Drusen) für das Feld OS
	atb_flach3	B21_L	OS: Drusenareal (prozentuale Abdeckung von Drusen) für das Feld ON
	atb_flach3	B22_L	OS: Drusenareal (prozentuale Abdeckung von Drusen) für das Feld OI
	atb_flach3	B23_L	OS: Drusenareal (prozentuale Abdeckung von Drusen) für das Feld OT
		<i>C</i>	<i>Pigmentierung</i>
F_pigment_	atc_hyp	C01_R	OD: erhöhtes Pigment / Hyperpigmentierung
	atc_rpe	C02_R	OD: Degeneration / Hypopigmentierung des RPE
F_pigment_	atc_hyp	C01_L	OS: erhöhtes Pigment / Hyperpigmentierung
	atc_rpe	C02_L	OS: Degeneration / Hypopigmentierung des RPE
		<i>D</i>	<i>Geografische Atrophie</i>
F_atro_r	atd_ga	D01_R	OD: Geografische Atrophie vorhanden in Feld CC
	atd_ga	D02_R	OD: Geografische Atrophie vorhanden in Feld IS
	atd_ga	D03_R	OD: Geografische Atrophie vorhanden in Feld IN
	atd_ga	D04_R	OD: Geografische Atrophie vorhanden in Feld II
	atd_ga	D05_R	OD: Geografische Atrophie vorhanden in Feld IT
	atd_ga	D06_R	OD: Geografische Atrophie vorhanden in Feld OS

Formular:	Antworttabelle:	Variable:	Erläuterung:
	atd_ga	D07_R	OD: Geografische Atrophie vorhanden in Feld ON
	atd_ga	D08_R	OD: Geografische Atrophie vorhanden in Feld OI
	atd_ga	D09_R	OD: Geografische Atrophie vorhanden in Feld OT
F_atro_l	atd_ga	D01_L	OS: Geografische Atrophie vorhanden in Feld CC
	atd_ga	D02_L	OS: Geografische Atrophie vorhanden in Feld IS
	atd_ga	D03_L	OS: Geografische Atrophie vorhanden in Feld IN
	atd_ga	D04_L	OS: Geografische Atrophie vorhanden in Feld II
	atd_ga	D05_L	OS: Geografische Atrophie vorhanden in Feld IT
	atd_ga	D06_L	OS: Geografische Atrophie vorhanden in Feld OS
	atd_ga	D07_L	OS: Geografische Atrophie vorhanden in Feld ON
	atd_ga	D08_L	OS: Geografische Atrophie vorhanden in Feld OI
	atd_ga	D09_L	OS: Geografische Atrophie vorhanden in Feld OT
		<i>E</i>	<i>Neovaskularisation (NV)</i>
F_nv_r	atd_ga	E01_R	OD: NV vorhanden in Feld CC
	atd_ga	E02_R	OD: NV vorhanden in Feld IS
	atd_ga	E03_R	OD: NV vorhanden in Feld IN
	atd_ga	E04_R	OD: NV vorhanden in Feld II
	atd_ga	E05_R	OD: NV vorhanden in Feld IT
	atd_ga	E06_R	OD: NV vorhanden in Feld OS
	atd_ga	E07_R	OD: NV vorhanden in Feld ON
	atd_ga	E08_R	OD: NV vorhanden in Feld OI
	atd_ga	E09_R	OD: NV vorhanden in Feld OT
	ate_nv	E10_R	OD: seröse Abhebung
	ate_nv	E11_R	OD: subretinale Blutung
	ate_nv	E12_R	OD: fibröse Narbe
	ate_nv	E13_R	OD: harte Exsudate = Lipide
F_nv_l	atd_ga	E01_L	OS: NV vorhanden in Feld CC
	atd_ga	E02_L	OS: NV vorhanden in Feld IS
	atd_ga	E03_L	OS: NV vorhanden in Feld IN
	atd_ga	E04_L	OS: NV vorhanden in Feld II
	atd_ga	E05_L	OS: NV vorhanden in Feld IT
	atd_ga	E06_L	OS: NV vorhanden in Feld OS
	atd_ga	E07_L	OS: NV vorhanden in Feld ON
	atd_ga	E08_L	OS: NV vorhanden in Feld OI
	atd_ga	E09_L	OS: NV vorhanden in Feld OT
	ate_nv	E10_L	OS: seröse Abhebung
	ate_nv	E11_L	OS: subretinale Blutung
	ate_nv	E12_L	OS: fibröse Narbe
	ate_nv	E13_L	OS: harte Exsudate = Lipide

9.4.2 Antwortausprägungen

Formular:	Variable:	Tabelle:	Code	Ausprägung:
F_Foto_r	A01_R	ata_da	1	Ja
F_Foto_l	A01_L		2	Nein
			9	Nicht anwendbar
F_Foto_r	A03_R	ata_nichtda	1	Keine Untersuchung
F_Foto_l	A03_L		2	Keine/ungenügende Dilatation
			3	Unbekannt
F_Foto_r	A04_R	ata_scharf	1	Gut
F_Foto_l	A04_L		2	Mittelmäßig
			8	Nicht beurteilbar

Formular:	Variable:	Tabelle:	Code	Ausprägung:
F_Foto_r	A05_R	a-	1	Foto
	A06_R		2	Katarakt
F_Foto_l	A05_L		3	Dilatation
	A06_L			
F_Foto_r	A07_R	ata_sekt	1	Alle
F_Foto_l	A07_L		2	Zentral und Mitte
			3	Zentral
			4	Keine
F_Foto_r	A08_R	ata_befund	1	Ja
F_Foto_l	A08_L		2	Fraglich
			3	Kein
			8	Nicht beurteilbar
			9	Nicht anwendbar
F_druse_r	B01a_R	atb_gros	0	Keine
	B01b_R		1	< 10
	B01c_R		2	< 20
	B02a_R		3	> = 20
	B02b_R			
	B02c_R			
F_druse_l	B01a_L			
	B01b_L			
	B01c_L			
	B02a_L			
	B02b_L			
	B02c_L			
F_druse_r	B03_R	atb_in	1	Fraglich
	B04_R		2	< C0
F_druse_l	B03_L		3	< C1
	B04_L		4	< C2
			5	> = C2
			8	Nicht beurteilbar
			9	Nicht anwendbar
F_druse_r	B05_R	atb_kon	0	Keine
F_druse_l	B05_L		1	Fraglich oder < 10 %
			2	< 50 %
			3	> = 50 %
			8	Nicht beurteilbar
			9	Nicht anwendbar
F_druse_r	B06_R	atb_typ	0	Hart
	B07_R		1	Weich < C1
	B08_R		2	Weich, einzeln
	B09_R		3	Weich, zusammenhängend
	B10_R		4	Weich < C1, kristallin
	B11_R		5	Weich, einzeln, kristallin
	B12_R		6	Weich, zusammenhängend, kristallin
	B13_R		8	Nicht beurteilbar
	B14_R		9	Nicht anwendbar
F_druse_l	B06_L			

Formular:	Variable:	Tabelle:	Code	Ausprägung:
	B07_L			
	B08_L			
	B09_L			
	B10_L			
	B11_L			
	B12_L			
	B13_L			
	B14_L			
F_druse_r	B15_R	atb_flach1	0	< 1 % (< 2x C0)
F_druse_l	B15_L		1	< 10 %
			2	< 25 %
			3	< 50 %
			4	>= 50 %
			8	Nicht beurteilbar
			9	Nicht anwendbar
F_druse_r	B16_R	atb_flach2	0	< 1 % (< C1 + C2)
	B17_R		1	< 10 %
	B18_R		2	< 25 %
	B19_R		3	< 50 %
F_druse_l	B16_L		4	>= 50 %
	B17_L		8	Nicht beurteilbar
	B18_L		9	Nicht anwendbar
	B19_L			
F_druse_r	B20_R	atb_flach3	0	< 1 % (< 4x C2)
	B21_R		1	< 10 %
	B22_R		2	< 25 %
	B23_R		3	< 50 %
F_druse_l	B20_L		4	>= 50 %
	B21_L		8	Nicht beurteilbar
	B22_L		9	Nicht anwendbar
	B23_L			
F_pigment_	C01_R	atc_hyp	0	Nein
F_pigment_	C01_L		1	Fraglich oder außerhalb des Grids
			2	< C1
			3	< C2
			4	>= C2
			5	Sonstiges
			8	Nicht beurteilbar
			9	Nicht anwendbar
F_pigment_	C02_R	atc_rpe	0	Nein
F_pigment_	C02_L		1	Fraglich oder außerhalb des Grids
			2	< C2
			3	< 5x C2
			4	< Sektor 1
			5	>= Sektor 1
			8	Nicht beurteilbar
			9	Nicht anwendbar
F_atro_r	D01_R	atd_ga	0	Nein

Formular:	Variable:	Tabelle:	Code	Ausprägung:
	D02_R		1	Fraglich
	D03_R		2	< 25 %
	D04_R		3	< 50 %
	D05_R		4	> = 50 %
	D06_R		8	Nicht beurteilbar
	D07_R		9	Nicht anwendbar
	D08_R			
	D09_R			
F_atro_l	D01_L			
	D02_L			
	D03_L			
	D04_L			
	D05_L			
	D06_L			
	D07_L			
	D08_L			
	D09_L			
F_nv_r	E01_R			
	E02_R			
	E03_R			
	E04_R			
	E05_R			
	E06_R			
	E07_R			
	E08_R			
	E09_R			
F_nv_l	E01_L			
	E02_L			
	E03_L			
	E04_L			
	E05_L			
	E06_L			
	E07_L			
	E08_L			
	E09_L			
F_nv_r	E10_R	ate_nv	0	Nicht vorhanden
	E11_R		1	Fraglich
	E12_R		2	Vorhanden
	E13_R		8	Nicht beurteilbar
F_nv_l	E10_L		9	Nicht anwendbar
	E11_L			
	E12_L			
	E13_L			

10 Danksagung

Besonderer Dank gilt meinem geduldigen und fortwährend hilfsbereit mich unterstützenden Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. H. W. Hense mit seinem ebenfalls außergewöhnlich freundlichen und kompetenten Team. An dieser Stelle sollen besonders Frau B. Claes, Frau M. Kalic und Frau Oenning genannt werden.

Ebenfalls danke ich den Kollegen der MARS-Studie Herrn B. Dasch, Frau A. Meister, Frau A. Fuhs, Frau M. Dietzel und Frau K. Lipina für die stets sehr gute, konstruktive Zusammenarbeit und zudem sehr schöne Zeit.

Dem Befunderteam der Rotterdam Eye Study, insbesondere Frau A. Hooghart, sei ein großer Dank für gewissenhaftes Anlernen sowie ausführliche und umfassende Unterstützung ausgesprochen.

Herrn Prof. Dr. med. Pauleikhoff sei ebenfalls herzlich gedankt für Förderung, regelmäßige Anregungen und konsequentes Nachverfolgen des Fortschreitens der Arbeit.

Ich danke ganz besonders meinen Eltern, Geschwistern, meiner Tante und meinem Onkel und meinem Freund Christian, welche stets unterstützend und sehr liebevoll mir zur Seite standen, mir immer wieder Raum zur Arbeit gaben und stetig meine Motivation unterstützen.
