

**Zum Stellenwert der Mikroperimetrie mit einem neuen
Verfahren**

–

**Macular Integrity Assessment bei Patienten mit
zentralen Erkrankungen von Netzhaut oder Aderhaut
am hinteren Pol**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt

von

Feucht, Matthias Armin

2015

Dekan:

Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter:

Professor Dr. K. U. Bartz-Schmidt

2. Berichterstatter:

Professor Dr. S. Fauser

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	1
1 Einleitung	3
2 Allgemeiner Teil	7
2.1 Erkrankungen der Makula.....	8
2.1.1 Angioid Streaks.....	8
2.1.2 Choroidale Neovaskularisation bei Myopie.....	9
2.1.3 Altersabhängige Makuladegeneration	10
2.1.4 Polypoidale choroidale Vaskulopathie	11
2.1.5 Idiopathische juxtafoveale retinale Teleangiektasien	12
2.2 Mikroperimetrie	13
2.3 Gegenwärtiger Stand der Forschung.....	15
2.4 Therapie mit VEGF-Hemmstoffen	17
2.5 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit	20
3 Material und Methoden	21
3.1 Funktionsprinzip des Mikroperimeters MAIA	21
3.1.1 Scanning Laser Ophthalmoskopeinheit	23
3.1.2 Automatische Perimetrieinheit	23
3.2 Das Perimeter Twinfield II.....	25
3.3 Untersuchungsmethoden.....	25
3.3.1 Fundusautofluoreszenz.....	26
3.3.2 Optische Kohärenztomographie	26
3.3.3 Fluoresceinangiographie.....	27
3.3.4 Indiocyaningrünangiographie.....	27
3.4 Probanden- und Patientenauswahl.....	28
3.5 Einschlusskriterien.....	28
3.6 Ausschlusskriterien.....	29
3.7 Methodik und statistische Auswertung.....	31
3.7.1 Normwertbestimmung	31
3.7.2 Patienten mit zentralen Erkrankungen der Netzhaut oder Aderhaut	33
3.7.3 Kontrolluntersuchung während anti-VEGF-Therapie	35
3.7.4 Messung innerhalb des Fixationstargets	36
3.7.5 Variation der Untersuchungsbedingungen	37
3.7.6 Subjektive Wahrnehmung der Stimuli durch Probanden	37
4 Ergebnisse	39
4.1 Normwertermittlung	39
4.1.1 Untersuchungsergebnisse mit dem Perimeter Twinfield II.....	39
4.1.2 Untersuchungsergebnisse mit dem Mikroperimeter MAIA.....	42
4.1.3 Altersverteilung der Lichtempfindlichkeit bei MAIA	43
4.1.4 Vergleich der Untersuchungsergebnisse des Mikroperimeters MAIA und dem Perimeter Twinfield II.....	44
4.1.5 Ortsabhängigkeit der Lichtempfindlichkeit mit MAIA.....	45

4.1.6	Untersuchung der Genauigkeit der Messung des zentralen Wertes (MAIA)	48
4.1.7	Effekt veränderter Untersuchungsbedingungen auf das Untersuchungsergebnis (MAIA)	49
4.1.8	Subjektive Wahrnehmung der Stimuli von normalsichtigen Probanden bei Untersuchungen mit MAIA und Twinfield II	50
4.2	Fallbeschreibungen	52
4.2.1	Polypoidale choroidale Vaskulopathie	52
4.2.2	Klassische choroidale Neovaskularisation bei Myopie	57
4.2.3	Angioid Streaks	61
4.2.4	Trockene Form der altersabhängigen Makuladegeneration	64
4.2.5	Bilaterale juxtafoveale Teleangiektasien	69
5	Diskussion	71
5.1	Normalwertermittlung	71
5.1.1	Normwerte mit dem Mikroperimeter MAIA	71
5.1.2	Effekt veränderter Untersuchungsbedingungen auf das Untersuchungsergebnis (MAIA)	74
5.1.3	Ergebnisse des Twinfield II Perimeters	75
5.1.4	Vergleich der Ergebnisse der Geräte MAIA und Twinfield II	75
5.1.5	Messung von Stimuli innerhalb der Fixationsmarke (MAIA)	77
5.1.6	Altersverteilung bei Untersuchung mit MAIA und Twinfield II	79
5.1.7	Die subjektive Wahrnehmung der Stimulieigenschaften (Twinfield II und MAIA)	79
5.2	Mikroperimetrie bei ausgewählten Krankheitsbildern	81
5.2.1	Polypoidale choroidale Vaskulopathie	81
5.2.2	Choroidale Neovaskularisation bei Myopie	82
5.2.3	Angioid Streaks	84
5.2.4	Trockene Form der Altersabhängigen Makuladegeneration	85
5.2.5	Bilaterale juxtafoveale Teleangiektasie	87
6	Zusammenfassung	89
7	Literaturverzeichnis	93
8	Tabellenverzeichnis	103
9	Abbildungsverzeichnis	104
10	Erklärung zum Eigenanteil	105
11	Danksagung	106
12	Anhang	107

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

AMD	altersabhängige Makuladegeneration: Unterschieden werden die trockene Form (=Fundus mit Drusen) mit oder ohne Atrophie des Pigmentepithels und die feuchte Form (neue Vaskularisationen aus der Aderhaut, CNV)
asb	Apostilb (Einheit der Leuchtdichte. Die SI-Einheit der Lichtdeuchte ist Candela pro Quadratmeter (cd/m^2). 3,14 Apostilb entsprechen einem cd/m^2)
BJT	bilaterale juxtafoveale Teleangiektasie: idiopathische Gefäßaufweitung der retinalen Kapillaren um die Fovea herum. Im Verlauf Entwicklung von choroidalen Neovaskularisationen und / oder Atrophien.
CNV	choroidale Neovaskularisation: Bildung neuer Gefäßen in der Aderhaut, die unter die Netzhaut einsprossen und zu Blutungen und Ödemen führen können
D	Dioptrie
FAF	Fundusautofluoreszenz: Darstellung der Integrität des retinalen Pigmentepithels
FLA	Fluoresceinangiographie: Darstellung der Gefäße des Augenhintergrunds durch fluoreszierenden Farbstoff (Fluorescein) und gegebenenfalls auch Austritt des Farbstoffs aus den Gefäßen (Leckage)
fps	frames per second
GF	Gesichtsfeld
ICGA	Indiocyaningrünangiographie: sensitive Darstellung der Aderhautgefäße
ISOS-Linie	In OCT-Untersuchung erkennbare Grenze zwischen innerem und äußerem Segment der Sehzellen
LED	Leuchtdiode
LSLO	Line Scanning Laser Ophthalmoskop
LUE	Lichtunterschiedsempfindlichkeit

Abkürzungsverzeichnis

MAIA	Macula Integrity Assessment: Mikroperimeter von CenterVue (Padua, Italien)
MP 1	Mikroperimeter 1 von Nidek (Nidek Avanced Vision Information System (NAVIS), Nidek Technology, Italy, Padua)
NSA	neurosensorische Abhebung (Trennung der Fotorezeptoren vom retinalen Pigmentepithel)
OCT	optische Kohärenztomographie: Bildgebendes Verfahren zur Darstellung der Netzhautschichten durch Licht
OD	Rechtes Auge
OS	Linkes Auge
PCV	polypoidale choroidale Vaskulopathie: Variante der AMD. Pathognomonisch sind polypoidale Gefäßerweiterungen von Aderhautgefäßen
PEA	Pigmentepithelabhebung
PDT	photodynamische Therapie: Intravenöse Injektion eines Fotosensibilisators und selektive Aktivierung eines Aderhautareals mittels „kalten“ Laserstrahl
PRL	preferred retinal locus: bevorzugter retinaler Fixationsort
RAP	retinale angiomatöse Proliferation: Unterform der AMD. Exsudative Makulopathie mit retinalen Anomalien, PEA und choroidalen Neovaskularisationen
ROI	regions of interest
RPE	retinales Pigmentepithel: Zellschicht zwischen Fotorezeptoren und Aderhaut
UJT	unilaterale juxtafoveale Teleangiektasie: einseitig auftretende Aneurysmen der retinalen Kapillaren mit zystoidem Makulaödem und harten Exsudaten mit langsam progressiven Verlauf
VEGF	vascular endothelial growth factor: Innerhalb der Netzhaut-/Pigmentepithelschicht exprimierter Botenstoff der zur Neubildung von Aderhautgefäßen führt

1 Einleitung

Das Auge ist durch die Fülle an Information, die es über unsere Umwelt an uns weiterleitet, eines unserer wichtigsten Sinnesorgane. Erkrankungen des Auges, insbesondere der Makula, beeinträchtigen die betroffenen Menschen in ihrer Lebensqualität stark: Die Unfähigkeit zu lesen bringt nicht nur große Probleme in der Bewältigung des Alltags mit sich, sondern bedeutet leider auch in vielen Fällen einen sozialen Rückzug der Betroffenen. Engmaschige Kontrollen und eine korrekte Indikationsstellung der Therapie und des Therapiezeitpunktes können den Verlauf von Erkrankungen der Makula positiv beeinflussen.

Ein vielversprechendes Verfahren, die Mikroperimetrie, verspricht dazu neue Möglichkeiten bei der Beurteilung am Beginn und im weiteren Verlauf von Makulaerkrankungen: Es werden erstmals eine zentrale Gesichtsfeldmessung mit einem durch ein Scanning Laser Ophthalmoskop (SLO) erzeugtes Fundusbild gesteuert: Das automatische Eye-Tracking des Fundusbildes ermöglicht eine Aufzeichnung der Fixation und garantiert eine Lagekontrolle der Stimuli. Die ermittelte Sensitivität an verschiedenen Netzhautorten und die Fixation bieten zusätzlich zu den üblichen Parametern, Visus und Anatomie, die Möglichkeit einer exakteren Aussage über Therapieindikationen.¹ Der genaue Verlauf der retinalen Sensitivität in Bezug auf die anatomischen Veränderungen bietet zusätzliche und neue Einblicke in die Art und Weise von Funktionsveränderungen der Netzhaut im Laufe der Zeit bei Erkrankungen der Makula.^{2,3} Dieses Verfahren ist in einem neuen Gerät umgesetzt, das Mikroperimeter, Macular Integrity Assessment, kurz MAIA genannt. Dieses Gerät wurde in dieser Studie auf Anwendbarkeit, Indikation, Sensitivität und Spezifität getestet. Das Mikroperimeter MAIA wurde bei gesunden Probanden und bei Patienten mit Erkrankungen des hinteren Augenabschnittes getestet.

Dem MAIA-Mikroperimeter liegt ein neues, patentiertes Funktionsprinzip zugrunde. Im Gegensatz zu dem Vorgängergerät Mikropetimeter MP1 (Nidek Advanced Vision Information System (NAVIS), Nidek Technology, Italy, Padua), bei dem der Untersuchende auf einen Bildschirm schaut, werden die Stimuli bei MAIA durch einen Spiegel direkt auf die Netzhaut projiziert. Durch dieses neue

Einleitung

Verfahren ist eine stärkere und gleichmäßigere Ausleuchtung des Augenhintergrunds möglich, was maßgeblich zu einer höheren Qualität des Fundusbildes beiträgt.⁴ Das Fundusbild des neuen Gerätes besitzt im Gegensatz zu dem Gerät MP1 eine sehr hohe Auflösung und durch das Beamerprinzip auch eine detaillierte Fundusdarstellung.⁵ Eine exakte Überlagerung des Fundusbildes mit Fundusbildern anderer Untersuchungsmethoden (beispielsweise OCT) erscheint dadurch möglich. Außerdem ist der minimale Abstand zweier Messpunkte bei dem Gerät MAIA nicht durch die Auflösung des Bildschirms limitiert. Der Spiegel, der die Stimuli auf die Netzhaut wirft, ermöglicht durch kleinste Auslenkbarkeit auch die Messung von zwei Punkten mit sehr geringem Abstand, wobei die Stimulusgröße als Goldmann III unveränderlich ist. Durch die Funktion „Verlaufsmessung“ sind Wiederholungsmessungen mit dem gleichen individuellen Punktmuster möglich. Das Gerät stimmt in dieser Funktion das Fundusbild aus der vorangegangenen Untersuchung auf das Fundusbild der neuen Untersuchung ab. Die Orte, an denen die Lichtempfindlichkeit gemessen wird, sind dadurch identisch.⁵ Diese Funktion trägt in beträchtlichem Maß zur Qualität von Verlaufsmessungen bei. Eine Software mit einer Datenbank für Normdaten im 10°-Gesichtsfeld ergänzt die gute Hardware. Bisher stehen nur Normdaten für die zentrale 10° Gesichtsfelduntersuchung mit dem Gerät MAIA zur Verfügung.^{6,7} Erkrankungen der Netzhaut betreffen jedoch oft auch Bereiche außerhalb des zentralen 10°-Gesichtsfeldes.⁸ Um die Möglichkeiten des Gerätes MAIA voll ausschöpfen zu können, waren daher weitere Studien mit dem Gerät MAIA notwendig.

Zuerst wurden daher im Rahmen dieser Studie Normwerte im 20°-Gesichtsfeld bei gesunden Probanden im Alter von 20 bis 80 Jahren erhoben: Die gesunden Probanden wurden mit dem Mikroperimeter MAIA und dem konventionellen Perimeter Twinfield II untersucht, wobei für das Gerät Twinfield II eine große Datenbank mit alterskorrigierten Normwerten zur Verfügung stand. Um die Auswirkungen von Veränderungen der Untersuchungsbedingungen auf die Untersuchungsergebnisse messen zu können, wurden die Untersuchungsbedingungen variiert.

Einleitung

Anschließend wurden Patienten, die unter einer Erkrankung der Makula litten, mit dem Mikroperimeter MAIA gemessen. Ziel war es herauszufinden, ob eine Überlagerung des Fundusbildes der mikroperimetrischen Untersuchung mit eingetragener Lichtempfindlichkeit und einer „Fixationspunktwolke“ mit Fundusbildern aus anderen Untersuchungen, wie beispielsweise der Fluoreszenzangiographie, mit Hilfe von Adobe Photoshop CS5 (Adobe Systems, San Jose, Kalifornien, USA) möglich ist. Durch die Überlagerung können die pathologischen Veränderungen direkt mit der retinalen Sensitivität und der Fixation verglichen werden. Die örtliche Übereinstimmung von Skotom und pathologischer Veränderung ist ebenfalls ein Indikator für die Güte der mikroperimetrischen Untersuchung. Eine Therapie könnte darauf abgestimmt werden, wie stark sich eine lokalisierte pathologische Veränderung auf die Lichtempfindlichkeit auswirkt. Die Verminderung der Lichtempfindlichkeit für verschiedene pathologische Veränderungen, wie beispielsweise retinale Pigmentepithelveränderungen oder Unterbrechungen in den äußeren Schichten, müssen dafür bekannt sein und lassen sich mit Hilfe der Fluoreszenzangiographie beziehungsweise OCT ermitteln. Ob die Untersuchungsergebnisse von MAIA eine derartige Zuordnung der Lichtempfindlichkeit zu verschiedenen pathologischen Veränderungen zulässt, sollte am Beispiel verschiedener Erkrankungen der Makula untersucht werden. Unter den Patienten befanden sich zwei Patienten, die erstmalig eine Therapie mit einem Hemmstoff des Botenstoffes vascular endothelial growth factor (VEGF) erhielten. Diese beiden Patienten wurden über ein halbes Jahr im Abstand von 6 Wochen mit dem Mikroperimeter MAIA gemessen. Für eine qualitativ hochwertige Messung des Verlaufes der retinalen Sensitivität und der Fixation ist eine hohe Reliabilität der Untersuchungsmethode Voraussetzung. Der zeitliche Zusammenhang zwischen pathologischen Veränderungen und Verlust der Lichtempfindlichkeit ist bedeutend für die Indikationsstellung einer erneuten Therapie. Die mikroperimetrische Untersuchung muss eine hohe Sensitivität besitzen um eine frühzeitige Erkennung von Veränderungen der Lichtempfindlichkeit und Fixation während der Therapie zu ermöglichen. Ob diese Bedingungen bei dem Gerät MAIA erfüllt sind und es sich somit zur

Einleitung

Verlaufsmessung der Lichtempfindlichkeit und der Fixation eignet, soll unter anderem anhand zweier Probanden in dieser Studie untersucht werden.

Zusammenfassend untersuchte diese Studie die mikroperimetrische Untersuchung mit dem Mikroperimeter MAIA bei Normsichtigen zur Erstellung von Normwerten im 20°-Gesichtsfeld und bei Patienten mit Erkrankungen der Netzhaut oder Aderhaut. Wichtige Ziele dieser Studie waren zusätzlich vor allem klinische Anwendungsgebiete aufzuzeigen, mögliche Fehlerquellen ausfindig zu machen und eine bessere Interpretation der Ergebnisse zu ermöglichen.

2 Allgemeiner Teil

Das Auge liefert so viele Informationen über die äußere Umwelt an das Gehirn wie kein anderes Sinnesorgan. Fotosensoren mit unterschiedlichen spektralen Empfindlichkeiten und horizontale Verschaltungen auf Netzhautebene ermöglichen die Wahrnehmung von Form, Farbe und Bewegung. Der optische Anteil wirft ein verkleinertes, umgekehrtes Bild auf die Netzhaut, welche die Lichteindrücke in ein elektrisches Signal umwandelt. In der Netzhaut, die entwicklungs geschichtlich ein Teil des Diencephalons ist, erfolgen die Umwandlung der elektromagnetischen Wellen in Membranpotentiale sowie die ersten Verarbeitungsprozesse der optischen Informationen. Die Netzhaut besteht, von außen nach innen betrachtet, aus einer Pigmentepithelzellschicht, Fotosensoren (Stäbchen und Zapfen), Horizontalzellen, Bipolarzellen, amakrinen Zellen und einer Ganglienzellschicht sowie der Nervenfaserschicht. Es gibt zwei Arten von Fotosensoren: die Zapfen ermöglichen das photopische Sehen und die Stäbchen das skotopische Sehen. Das Verhältnis Stäbchen zu Zapfen beträgt etwa zwanzig zu eins. Die Verteilung ist unterschiedlich. Im Zentrum befinden sich ausschließlich Zapfen, in der Peripherie kommen hauptsächlich Stäbchen vor. Die enge Verschaltung der Zapfen mit den Ganglienzellen ermöglicht eine besonders hohe Auflösung. Die Zapfen enthalten einen von drei möglichen Sehfärbstoffen (unterschiedliches Zapfenopsin und Retinal), deren Absorptionsmaximum in unterschiedlichen Wellenlängenbereichen liegt. Die unterschiedliche Erregung der Zapfen ermöglicht die Farbwahrnehmung. Die Stäbchen liegen in der Netzhautperipherie und sind bis zu 500-fach lichtempfindlicher als Zapfen. Der Sehfärbstoff der Stäbchen ist Rhodopsin, dessen Absorptionsmaximum bei ungefähr 500 nm liegt. Anders als die meisten erregbaren Zellen reagieren Zapfen und Stäbchen auf einen adäquaten Reiz mit einer Hyperpolarisation, welche die Glutamatausschüttung an der Synapse verringert und schließlich über eine Membranpotentialveränderung zu einer Aktionspotenzialfreisetzung, welche mit der Reizintensität korreliert, in den Ganglienzellen führt.^{9,10}

Die Stäbchen und Zapfen ragen in das Pigmentepithel hinein, welches, neben

Allgemeiner Teil

der Absorption des eingefallenen Lichtes, für den Abtransport von den beim Sehprozess anfallenden Stoffen sowie für das Recycling des ausgebleichten Sehpurpurs verantwortlich ist. Die Informationen aus einem Netzhautbereich mit mehreren Fotosensoren laufen in einer Ganglienzelle zusammen (Signalkonvergenz). Je größer das rezeptive Feld, das auf eine Ganglienzelle verschaltet ist, umso besser ist die Lichtempfindlichkeit. Das Auflösungsvermögen nimmt mit Zunahme des rezeptiven Feldes ab.¹¹

Die Macula lutea, kurz auch als Makula bezeichnet, ist ein zentral eng umschriebener Bereich, durch den die optische Achse verläuft. Im Zentrum zeigt sich die Fovea centralis als trichterförmige Vertiefung, in der die inneren Netzhautschichten nach peripher verlagert sind, so dass das einfallende Licht nicht durch die über den Sinneszellen liegenden Zellschichten gestreut wird. In der Fovea centralis kommen ausschließlich Zapfen vor, die im Verhältnis eins zu eins mit den Ganglienzellen verschaltet sind. Das Auflösungsvermögen ist in der Fovea centralis am Höchsten. Die Versorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen der Makula erfolgt zum großen Teil durch die Choriokapillaris, wobei die Diffusion durch die Bruch-Membran erfolgen muss. Der periphere Teil der Netzhaut wird durch die Choriokapillaris und Äste der Arteria centralis retinae versorgt.¹²

2.1 Erkrankungen der Makula

Aufgrund der Gefäßversorgung und der hohen Zelldichte ist die Makula lutea prädestiniert für Erkrankungen wie beispielsweise Gefäßverschlüsse, choroidale Neovaskularisation (CNV) und degenerative Prozesse. Folgend wird nur auf die in dieser Arbeit vorkommenden Erkrankungen eingegangen. Andere häufige retinale Makulaerkrankungen, wie beispielsweise die diabetische Retinopathie, arterielle oder venöse Gefäßverschlüsse, sind nicht Thema dieser Arbeit.

2.1.1 Angioid Streaks

Als Angioid Streaks bezeichnet man kontinuierliche Bruchlinien im Bereich der Bruchmembran. Bei dieser Erkrankung kommt es zur Kalzifizierung der Bruch'schen Membran mit nachfolgenden Defekten in dieser Membran.

Allgemeiner Teil

Funduskopisch ähneln die Veränderungen abnormen, zusätzlichen dunklen Aderhautgefäßen, welche jedoch kleine Richtungsänderungen aufweisen und somit nicht mit echten Aderhautgefäßen verwechselt werden können. Die Defektlinien neigen zum Kalzifizieren und zu Gewebedefekten (z.B.: Pigmentepithelatrophy). An diesen Defektstellen kommt es durch das Einwachsen von Aderhautgefäßen zu einer therapierefraktären, klassischen choroidalen Neovaskularisation. Ursächlich ist ein Defekt des elastischen Bindegewebes. Der Patient bemerkt die Erkrankung in der Regel erst, wenn durch choroidale Neovaskularisation oder / und Atrophie Sehstörungen auftreten. In ca. 50 % der Fälle sind Angioid Streaks mit einer systemischen Erkrankung des elastischen Bindegewebes, wie beispielsweise der Pseudoxanthoma elasticum oder dem Ehlers-Danlos-Syndrom, assoziiert.¹³

Die Diagnose wird funduskopisch durch die sichtbaren Angioid Streaks gesichert.⁸ In der Fluoresceinangiographie und besonders in der ICG-Angiographie sind weit mehr Angioid Streaks sichtbar als in der Funduskopie. Bei der Therapie der therapierefraktären choroidalen Neovaskularisationen hat sich die Behandlung mit Anti-VEGF-Medikamenten bewährt, jedoch kann es auch hierunter zu einer schnellen Progression der choroidalen Neovaskularisation kommen.¹⁴⁻¹⁷ Laserbehandlung und photodynamische Therapie (PDT) sind bei hohen Rezidivraten umstritten und werden nicht mehr eingesetzt.¹⁸ Für die Verlaufskontrolle der choroidalen Neovaskularisation hat sich die optische Kohärenztomographie (OCT) durch die gute Darstellung der einzelnen Zellschichten bewährt.^{8,19}

2.1.2 Choroidale Neovaskularisation bei Myopie

Ab einer pathologischen Myopie mit einer Achsenlänge über 25 mm oder einer Refraktion über -6,0 dpt kann es zur myopen Makulopathie kommen: Durch die anatomischen Veränderungen des Augapfels (Länge > 1,5 cm) kommt es zur Dehnung der Wandstrukturen insbesondere der Aderhaut und Netzhaut. Daraus können letztendlich Atrophien des retinalen Pigmentepithels (sogenannte Dehnungsherde, peripapillär und makulär) und Risse in der Bruch'schen Membran (Lacksprünge) resultieren. Sowohl die Ränder der Dehnungsherde als auch die Lacksprünge können Eintrittspforten für choroidale

Neovaskularisationen sein. Die Dehnungsveränderungen betreffen bevorzugt die periphere äquatoriale Netzhaut und den hinteren Pol der Netzhaut im Bereich der Makula und der Papille.^{8,20}

Die Diagnose erfolgt mittels optischer Kohärenztomographie, der Fluoreszenzangiographie und der sich präsentierenden Klinik.²¹ Als Therapieoption kommt mittlerweile nur noch die intravitreale Anti-VEGF-Therapie in Betracht. Die hohe Effektivität der Anti-VEGF-Therapie im Vergleich zu anderen Therapieoptionen konnte in neueren Studien bestätigt werden.²²⁻²⁴

2.1.3 Altersabhängige Makuladegeneration

Die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) verläuft progredient. Die Prävalenz der AMD betrug in Studien 0,2 % bei 55- bis 64-Jährigen und 13 % bei der Altersgruppe der über 85-Jährigen.²⁵ Pathophysiologisch kommt es durch Degenerationsprozesse zu Ablagerungen im Bereich des retinalen Pigmentepithels, sogenannte Drusen. Diese Prozesse führen zu Diffusionsbarrieren in der Bruch'schen Membran. Durch die Ablagerung von toxischen Stoffen, durch Zytokinausschüttung und durch Hypoxie aufgrund von Perfusionsstörungen, kann es in Folge zu großflächigen Atrophien des Pigmentepithels und der Rezeptoren oder auch zu Gefäßneubildung mit Blutungen oder einer Abhebung des retinalen Pigmentepithels kommen. Risikofaktoren für die Erkrankung an AMD sind Nikotinkonsum und genetische Prädisposition, vor allem jedoch das Alter.²⁶

Je nach Verlaufsform unterscheidet man die häufigere trockene, langsam fortschreitende Form der altersabhängigen Makuladegeneration mit Atrophie der Retina von der selteneren exsudativen schnell fortschreitenden altersabhängigen Makuladegeneration. Etwa 85% der AMD-Patienten leiden unter der nicht exsudativen Form, 15% leiden unter der exsudativen Form der AMD. Die jeweiligen Formen können im Laufe der Zeit ineinander übergehen. Bei der exsudativen Form kommt es durch Hypoxie der innergelegenen Retinaschichten zu einer vermehrten Produktion angiogener Wachstumsfaktoren im retinalen Pigmentepithel, eine besondere Rolle spielt hierbei der Botenstoff VEGF. Gleichzeitig kommt es zu einer Verminderung anti-angiogener Faktoren. Infolgedessen kommt es zur Neubildung von

Allgemeiner Teil

Aderhautgefäßen. Diese Gefäße neigen zu Permeabilitäts- und Perfusionsstörung. Die Folge sind Blutungen, feuchte Exsudate und Abhebungen des retinalen Pigmentepithels. Oxidierte Proteine und veränderte Lipide fördern die Freisetzung von Monocyte Chemotactic Protein (MCP), es kommt zu einer Aktivierung von Entzündungszellen, die wiederum durch die Ausschüttung spezifischer Faktoren einen Verlust an retinalen Pigmentepithelzellen zur Folge haben. Es kommt daher zu einem Verlust der Integrität des retinalen Pigmentepithels., eine neurosensorische Abhebung ist die Folge.²⁷ Mit Hilfe der Fluoreszenzangiographie wird die choroidale Neovaskularisation je nach Lage in klassisch, minimal klassisch und okkult eingeteilt.⁸

Die Diagnosesicherung erfolgt über die Anamnese, die Funduskopie, der Fundusautofluoreszenz, die optische Kohärenztomographie und der Fluoreszenzangiographie. Als Therapie der ersten Wahl bei bestehender choroidalen Neovaskularisation gilt derzeit die intravitreale Anti-VEGF-Applikation.²⁸ Bei extrafoveal gelegenen klassischen choroidalen Neovaskularisationen kann die Laserkoagulation in Erwägung gezogen werden. Für die trockene Form der altersabhängigen Makuladegeneration gibt es derzeit noch keine gesicherte Therapieoption.^{8,29}

2.1.4 Polypoidale choroidale Vaskulopathie

Die polypoidale choroidale Vaskulopathie ist eine Variante der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration. Pathologische Aderhautgefäße (branching vessel net, BVN) und polypoidale Gefäßerweiterungen der Aderhaut sind pathognomonisch für die polypoidale choroidale Vaskulopathie.³⁰ Die Sehverminderung entsteht durch subfoveale Exsudationen und Blutungen, Fibrosebildung und Atrophie des retinalen Pigmentepithels. Im Gegensatz zur AMD zeigen die Veränderungen eine hohe Plastizität.³¹

Zur Diagnosesicherung ist eine Indiocyaningrünangiographie erforderlich. Hier zeigt sich in der Frühphase ein pathologisches Gefäßnetz der Choriokapillaris und polypoidale Hyperfluoreszenzen. In der Spätphase kann es zu einer flächigen Hyperfluoreszenz durch den Austritt des Indiocyaningrüns (ICG) aus den pathologischen Gefäßen kommen.³² Bei weit extrafovealer Lokalisation

ohne Leckage ist lediglich eine Verlaufskontrolle angezeigt. Bei Leckage der polypoidalen Läsion kann diese durch eine photodynamische Therapie (first line) oder eine Anti-VEGF-Therapie (second line) behandelt werden. Bei extrafovealen, kleineren Läsionen kann die Leckage mit einer Laserkoagulation behandelt werden. In der 12-monatigen LAPTOP-Studie zeigte erstaunlicherweise die intravitreale Ranibizumabinjektion eine größere Effektivität als die photodynamische Therapie.³³

2.1.5 Idiopathische juxtafoveale retinale Teleangiektasien

Als Teleangiektasien werden unregelmäßige Aussackungen, auch Mikroaneurysmen genannt, der retinalen Kapillaren bezeichnet. Prävalenz, Inzidenz und Ursache sind unklar. Genetische Faktoren werden vermutet. Die idiopathischen Teleangiektasien werden nach einseitigem und beidseitigem Auftreten in unilaterale und bilaterale juxtafoveale Teleangiektasien unterteilt. Die unilaterale juxtafoveale Teleangiektasie (UJT) zeichnet sich durch große Areale mit sichtbaren Aneurysmen aus. Zusätzlich treten ein zystoides Makulaödem und harte Exsudate auf. Das Makulaödem verursacht eine Sehinderung. Bei der bilateralen juxtafovealen Teleangiektasie (BJT) sind zu Beginn Gefäßanomalien sichtbar. Im Verlauf kommt es durch choroidale Neovaskularisation mit variabler Aggressivität oder Atrophien durch Abbauprozesse zu einer langsamen beidseitigen Sehinderung. Makulaödem und harte Exsudate treten bei der BJT nicht auf. Das Geschlechterverhältnis der betroffenen Patienten ist ausgeglichen. Am häufigsten sind Patienten im Alter von 50 bis 60 Jahren von der BJT betroffenen. Sekundäre Teleangiektasien können auch bei anderen Netzhauterkrankungen auftreten (z.B. bei diabetischer und hypertensiver Retinopathie, Gefäßokklusion und Strahlentherapie).⁸

Die BJT kann durch längliche Aneurysmen ohne harte Exsudate in der Funduskopie, durch eine moderate progrediente Leckage der Netzhaut in der Fluoreszenzangiographie und durch parazentrale Hohlräume in den Außenschicht oder auch Innenschicht der Netzhaut ohne Ödem in der optischen Kohärenztomographie diagnostiziert werden.³⁴ Am Anfang sind vor allem kristalline Ablagerungen und rechtwinklige Venolen im Fundusbild

richtungsweisend.³⁵ Differentialdiagnostisch kommen unilaterale juxtafoveale Teleangiektasie, sekundäre Teleangiektasien, choroidale Neovaskularisation bei altersabhängiger Makuladegeneration und Retinale Angiomatöse Proliferationen (RAP) in Betracht. Patienten die unter BJT leiden profitieren nicht von einer Laserkoagulation.^{36,37} Eine Visusverbesserung konnte im Frühstadium durch eine Anti-VEGF-Therapie beobachtet werden, was für einen VEGF-Anstieg durch die Minderperfusion spricht.^{38,39} Bei aufgetretener choroidaler Neovaskularisation kann eine Anti-VEGF-Therapie eine Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung bewirken.^{8,40-42,43,44}

2.2 Mikroperimetrie

Die kinetische (beispielsweise Goldmann Perimetrie) und die statische Perimetrie (beispielsweise Oculus Twinfield Perimeter) sind in der klinischen Praxis als Methode zur Messung der Lichtsensitivität an verschiedenen Stellen der Netzhaut etabliert. Zentrale Netzhauterkrankungen erschweren jedoch die Fixation, dadurch ist eine exakte Messung der Lichtunterschiedsempfindlichkeit bei fortgeschrittenen Makulaerkrankungen im zentralen Bereich mit einem konventionellen Perimeter nicht möglich.^{4,45} Im Gegensatz zu diesen konventionellen Perimetern können mit Mikroperimetern dank dem ständigen Abgleich des Fundusbildes und der ständigen Fixationskontrolle zentral gelegene Mikroskotome zuverlässig aufgefunden werden.⁴⁶

Ein zugelassenes etabliertes Mikroperimeter ist beispielsweise das MP1 (Nidek Advanced Vision Information System, Nidek Technology, Italy, Padua). Das MP1 besteht aus einer Funduskamera, einer Infrarotlichtquelle und einem Bildschirm. Der Patient blickt auf einen LED-Bildschirm. Dieses Prinzip limitiert die Anzahl der messbaren Stimuli und den dynamischen Bereich der Stimuliintensitäten (20 dB). Weiterhin konnte die signifikant erniedrigte retinale Sensitivität im oberen Fundus im Vergleich zum unteren Fundus bei normsichtigen Probanden auf Probleme der Beleuchtung des LED-Bildschirms zurückgeführt werden.⁴ Die Infrarot-Beleuchtung hat zur Folge, dass viele wichtige Fundusdetails (im Gegensatz zum Line Scanning Prinzip bei dem Gerät MAIA) nicht sichtbar sind, sodass sich regions of interest (ROI) für den Tracker nur im Bereich der großen Gefäßgabelungen finden, das heißt,

Allgemeiner Teil

bezogen auf die zentralen Läsionen, kann es bei diesem Prinzip zu ungenauem Tracking kommen. Zum anderen ist die Auswahl und Positionierung der Stimuli über den kaum erkennbaren Läsionen nur angenähert möglich.^{47,48}

Für die Mikroperimetrie mit dem Gerät MAIA gilt hingegen folgendes:

- a. Es misst analog zu einem konventionellen Perimeter die Lichtsensitivität des Patienten. Im Gegensatz zur konventionellen Perimetrie ist diese Messung trotz Fixationsproblemen aufgrund von on-line lasergesteuerter Darstellung des Augenhintergrunds in Kombination mit einer Nachführautomatik (Eye-Tracking) exakt.^{49,50,51}
- b. Durch die Nachführautomatik werden exakte örtliche Zuordnung und exakte Vermessung einzelner Netzhautareale gewährleistet: Es können auch kleine zentrale absolute Skotome, die bei der Untersuchung mit einem konventionellen Perimeter höchstens durch ein schwaches Relativskotom auffallen, aufgefunden werden.
- c. Es werden die Werte der Lichtunterschiedsempfindlichkeit (LUE) in einem großen dynamischen Bereich von 0 bis 36 dB erfasst (36 dB bedeutet schwache Lichtintensität, 0 dB bedeutet maximal helle Leuchtstärke).
- d. Es ist eine freie Musterauswahl aus Prüfpunktmuster innerhalb der zentralen 20 Grad möglich, dieses Prüfpunktmuster kann auf dem Standbild verschoben werden. Außerdem können Messpunkte weggenommen oder hinzugefügt werden. Neu ist ein Spezial-Editor, welcher die exakte Positionierung einzelner zusätzlicher Stimuli innerhalb des vorhandenen Prüfpunktmusters ermöglicht, so dass beispielsweise ein exaktes symmetrisches Punktmuster entsteht und damit eine erleichterte Flächenauswertung möglich ist (siehe auch Punkt g).
- e. Außerdem werden die Fixationspunkte des Patienten während der Messung aufgezeichnet.
- f. Das Fundusbild der Mikroperimetrie ist so gut, dass eine Überlagerung des Augenhintergrundes der Mikroperimetrie mit Fundusbildern aus anderen Untersuchung (z.B. OCT) möglich ist. Das ermöglicht eine

genaue Auffindung von klinisch relevanten Strukturen.

- g. Im Endergebnis erhält man ein Fundusbild mit einer Überlagerung aus farbig codierten Punkten, welche die Messwerte an diesem jeweiligen Ort repräsentieren oder eine ebenfalls farbig codierte Map errechnet aus interpolierten Zwischenwerten.

2.3 Gegenwärtiger Stand der Forschung

Es wurden bereits Normdaten für das Gerät MAIA im 10°-Gesichtsfeld veröffentlicht:

In einer multizentrischen, prospektiven Studie wurden 200 normalsichtige, nicht-weitgetropfte Probanden im Alter von 50 bis 85 mit dem Mikroperimeter MAIA untersucht: Das Prüfpunktmuster bestand aus 61 Stimuli. Die mittlere Lichtempfindlichkeit in den zentralen 10 Grad lag bei $29,78 \pm 1,7$ dB. Durchschnittlich lagen $88,79 \pm 15,18$ % (P1) der Fixationspunkte innerhalb des zentralen ersten Grads und $97,05 \pm 6,18$ % (P2) der Fixationspunkte innerhalb der zentralen zwei Grad. Die retinale Sensitivität war bei AMD-Patienten (n=200, Augen=319) im Vergleich zu Gesunden signifikant reduziert (p=0.001). Die K-Werte (Anzahl der Stimuli mit einer Lichtempfindlichkeit kleiner 24 dB) waren bei AMD-Patienten signifikant höher als bei Gesunden (p=0,001).⁶

Bei einer weiteren Studie (n=494) mit vergleichbaren Untersuchungsbedingungen lag die Lichtempfindlichkeit normsichtiger Probanden bei 29,04 dB. Das Alter der Probanden reichte in dieser Studie von 20 bis 80 Jahren. Das Untersuchungsmuster bestand aus 61 Messpunkten und deckte das zentrale 10° Gesichtsfeld ab.⁷

In einer japanischen Studie (n=120) lag die mittlere retinale Sensitivität bei einem 10° Prüfpunktmuster mit 37 Prüfpunkten (non-mydratic) bei 29,6 dB bei unter 20-Jährigen, bei 28,7 dB bei Probanden zwischen 20 und 60 Jahren und bei 26,5 dB bei über 60-Jährigen.⁵²

Eine andere Studie untersuchte die Möglichkeiten der Mikroperimetrie mit dem Gerät MAIA Patienten mit altersabhängiger Makuladegeneration zu detektieren. In dieser multizentrischen, prospektiven Studie wurden insgesamt 813 Augen mit dem Mikroperimeter MAIA mit einem aus 61 Stimuli bestehenden Prüfpunktmuster, das das zentrale 10°-Gesichtsfeld abdeckte, untersucht. Es

Allgemeiner Teil

befanden sich 494 normalsichtige Probanden und 319 AMD-Patienten unter den untersuchten Personen. Es flossen mittlere Lichtempfindlichkeit, K-Wert (Anzahl der Stimuli mit einer LUE unter 24 dB), Alter, Standardabweichung der Fixationswolke und Prozent der Fixationspunkte innerhalb der zentralen ein und zwei Grad in die Bewertung, ob eine AMD vorliegt, ein. Die Sensitivität der Untersuchung um AMD-Patienten zu detektieren lag bei 92,8% und die Spezifität bei 96,3%.⁷

In einer weiteren Studie mit 65 Augen von 41 Patienten zeigte sich, dass sich der Fixationspunkt während der Untersuchung bei schlechter Fixation verändert. Bei schlechter Fixation war nicht nur die Fixationspunkt wolke deutlich vergrößert, der „preferred retinal locus“ (PRL) änderte sich während der Untersuchung. Bei guter Fixation änderte sich der PRL während der Untersuchung nicht.⁵³ Die Fixation zeigte sich somit neben der retinalen Sensitivität als aussagekräftig über die Funktionalität der Fovea centralis. Die Änderung des PRLs könnte genutzt werden um einen neuen PRL anzutrainieren, der außerhalb des Skotoms liegt.

Bei Untersuchungen mit dem Mikroperimeter MP1, dessen Prüfpunkte verhältnismäßig weit auseinander lagen, konnte bisher folgende Zusammenhänge zwischen Ergebnissen bildgebender Verfahren und der Mikroperimetrie gefunden werden:

Es zeigten sich bei Erkrankungen der Makula charakteristische Gesichtsfeldergebnisse in der Mikroperimetrie, was auf einen Unterschied im Verlauf der jeweiligen Krankheit in Bezug auf die Funktionalität der Makula hinweisend sein kann. Die erhaltene Funktionalität hing von der betroffenen Schicht und der Lage des Ödems ab.^{45,54} Die Lage des Ödems und die retinale Sensitivität könnten somit die Therapie beeinflussen. Bei Patienten mit altersabhängiger Makuladegeneration traten Veränderungen der retinalen Sensitivität und der Fixation auf, bevor es zu einer bemerkbaren visuellen Einschränkung kam.⁵⁵ Die Sehschärfe und die retinale Sensitivität korrelierten mit der Integrität der fovealen Fotorezeptoren und mit der Integrität der äußeren Grenzmembran (ELM).^{45,56-58}

Bei myopen Patienten war die retinale Sensitivität im Vergleich zu emmetropen

Allgemeiner Teil

Patienten signifikant reduziert, ohne dass signifikante Unterschiede in der Photorezeptorschicht und der fovealen Dicke in der optischen Kohärenztomographie sichtbar waren. Je größer der refraktäre Fehler war, umso kleiner war die retinale Sensitivität.⁵⁹

Tröger et al beobachteten mit dem MP1 einen stärkeren Funktionsverlust der Netzhaut bei Teleangiektasien, die einen Schaden des äußeren Bereiches der Netzhaut verursachten als im Falle eines Schadens der inneren Netzhautbereiche.²

Die oben zitierten Studien mit dem Gerät MAIA untersuchten alle die retinale Sensitivität der inneren 10° der Netzhaut. Eine Normwertstudie bezüglich der retinalen Sensitivität im Bereich der inneren 20° ist zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht veröffentlicht worden. Dies ist jedoch für AMD-Patienten wichtig, da die Läsionen öfters exzentrisch liegen oder den Rand des 10°-Ringes überschreiten.

2.4 Therapie mit VEGF-Hemmstoffen

Bei Hypoxie von Gewebe wird der Botenstoff VEGF ausgeschüttet, welcher zur Neubildung von Gefäßen führen kann. Bei Erkrankungen der Netzhaut können diese neugebildeten Gefäße zu Leckagen, Ödemen und Blutungen führen.⁶⁰ Um die weitere Neubildung von Gefäßen zu verhindern, kann der VEGF-Botenstoff mit Antikörpern (beispielsweise Bevacizumab (Avastin), Ranibizumab (Luzentis) oder Aflibercept (Eylea)) blockiert werden. Wird das Wachstum unterdrückt, bilden sich Ödem und Blutung zurück, da dann keine Leckage besteht.

In der multizentrischen, doppel-verblindeten, randomisierten, kontrollierten Phase III MARINA-Studie konnte bei AMD-Patienten mit okkult oder minimal klassischer CNV eine Verhinderung des Fortschreitens der Sehinderung über zwei Jahre und eine Verbesserung der Sehschärfe durch die intravitreale Ranibizumab-Injektion nachgewiesen werden. Nach zwei Jahren kam es unter Ranibizumab zu einem durchschnittlichen Anstieg der Sehschärfe von 6,6 Buchstaben. In der Kontrollgruppe hingegen kam es nach zwei Jahren zu einem durchschnittlichen Verlust der Sehschärfe um mehr als 14 Buchstaben.

Allgemeiner Teil

Es kam zu keiner Rückbildung der choroidalen Neovaskularisation unter der Ranibizumabtherapie, die Ranibizumabinjektionen unterbanden lediglich das Wachstum der CNV und die Leckage der pathologischen Gefäße. Schlussfolgernd würde man ein normales Fortschreiten der CNV bei Beendigung der Anti-VEGF-Injektionen erwarten.⁶¹

Die ANCHOR-Studie verglich über zwei Jahre die Wirksamkeit der monatlichen Ranibizumabinjektion und die Wirksamkeit der photodynamischen Therapie bei AMD-Patienten mit neu aufgetretener klassischer CNV. Es zeigte sich eine durchschnittliche Verbesserung der Sehschärfe von 8,1 auf 10,7 Buchstaben unter anti-VEGF-Therapie gegenüber einer durchschnittlichen Verschlechterung der Sehschärfe um 9,8 Buchstaben unter photodynamischer Therapie. Die Zahl der Patienten die eine Endophthalmitis durch die Injektionen erlitten lag bei 1,1 %.⁶²

In der LAPTOP-Studie zeigte die anti-VEGF-Therapie mit Ranibizumab eine höhere Effektivität auf den Visus als die photodynamische Therapie bei polypoidaler choroidaler Vaskulopathie. In einem Jahr verbesserte sich die Sehschärfe von 46 Patienten bei 30,4% der Patienten, bei 60,9% blieb die Sehschärfe gleich und bei 8,7% kam es zu einer Verschlechterung der Sehschärfe während der Therapie.³³

Die initiale Gabe von 0,05 ml Ranibizumab zeigten bei Bolz et al nach einer Woche den maximalen Effekt auf intra- und subretinales Ödem und visuelle Funktionalität bei neovaskulärer AMD. Die anschließenden zweimaligen monatlichen Injektionen wirkten sich kaum auf Funktionalität und Ödem aus.^{63,64}

Bezüglich der Veränderung der retinalen Sensitivität während anti-VEGF-Therapie ist bereits folgendes bekannt:

Bei 64 Patienten mit neovaskulärer AMD und subfovealen Läsionen verbesserte sich bei monatlicher anti-VEGF-Injektion in einem Jahr die Sehschärfe ($P=0.01$), die Kontrastsensitivität ($p<0.0001$) und die mittlere zentrale retinale Sensitivität ($p=0.0001$) gemessen mit dem Mikroperimeter MP1. Das Gridmuster bestand aus 33 Messpunkten und deckte die inneren 12 Grad ab. Es wurde die Follow-Up-Funktion für die Verlaufsmessung benutzt.

Allgemeiner Teil

Das Prüfpunktmuster war nicht auf die vorhandene Läsion abgestimmt. Die Lesegeschwindigkeit, Worterkennung, Skotomgröße und Fixation verbesserten sich in einem Jahr nicht. Die Variablen zeigten nur eine geringe oder keine Korrelation untereinander.⁶⁵

Bei Parravano et al verbesserte sich die mittlere retinale Lichtempfindlichkeit bei 12 von 14 Patienten mit neovaskulärer AMD unter VEGF-Therapie signifikant von $3,89 \pm 3,0$ dB auf $7,33 \pm 4,11$ dB nach 24 Monaten ($p=0.024$) über 24 Monate, gemessen mit dem Mikroperimeter MP1. Bei 2 von 14 Patienten entsprach die Lichtempfindlichkeit nach 24 Monaten dem Ausgangswert. Der Visus verbesserte sich im Mittel von $48,67 \pm 8,59$ auf $59,17 \pm 16,45$ nach 24 Monaten. Alle Patienten erhielten initial drei monatliche intravitreale Injektionen mit 0,5 mg Ranibizumab. Anschließend wurde nach OCT-Befund individuell über eine erneute Ranibizumab-Injektion entschieden. Durchschnittlich erhielten die Patienten über 24 Monate $6,22 \pm 3,15$ Ranibizumab- Injektionen. Die mikroperimetrische Untersuchung erfolgte nach 6, 12 und 24 Monaten mit dem Gerät MP1. Das Prüfpunktmuster war nicht läsionsadaptiert. Nach 6 Monaten, 3 Monate nach der letzten Injektion von Ranibizumab, war der Anstieg der retinalen Sensitivität im Durchschnitt am Höchsten. Danach blieb die retinale Sensitivität bei allen Patienten über 18 Monate stabil.^{66,67}

Es profitierten jedoch nicht alle Patienten von der VEGF-Antikörpertherapie. Yodoi et al veröffentlichten eine Studie über die VEGF-Antikörpertherapie bei 21 Patienten mit CNV bei Myopie. Obwohl sich bei 68% die retinale Sensitivität gemessen mit dem Mikroperimeter MP1 und die Sehschärfe deutlich verbesserte und sich das absolute Skotom signifikant verringerte, kam es bei 18% zu einer Zunahme der Skotome und einer chorioretinalen Atrophie während der Behandlung. Augen mit juxtafovealer choroidaler Neovaskularisation sprachen besser auf die Therapie an als Augen mit subfovealer CNV.⁶⁷

Alle hier beschriebenen Studien mittels MP1 bei feuchter AMD und mCNV (Myopie bedingter CNV) benutzten ein Prüfpunktmuster, welches standardisiert war und nicht auf die Lage der Läsion zugeschnitten war. Ein variables Prüfpunktmuster in der mikroperimetrischen Untersuchung, das hauptsächlich

die Läsion erfasst, würde höchstwahrscheinlich die Veränderungen in der retinalen Sensitivität im Krankheitsverlauf deutlich genauer erfassen. Daher stand das MAIA-Mikroperimeter im Mittelpunkt unserer Untersuchungen.

2.5 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit

Ziel dieser Arbeit war es zunächst, im Vergleich mit einem konventionellen Gesichtsfeldparameter die Validität der mikroperimetrischen Untersuchung mit dem Gerät MAIA auch im 20° Gesichtsfeld zu überprüfen. Alterskorrigierte Untersuchungsergebnisse gesunder Probanden der zentralen 20° des Gesichtsfeldes sollten erhoben werden, da bisher nur Normwerte für die zentralen 10° veröffentlicht wurden. Mögliche Ursachen für die niedrigen Werte des zentralen Messwertes sollten diskutiert werden.

Zum anderen wurden mehrere Krankheitsbilder mit dem Mikroperimeter gemessen um die Einsatzmöglichkeiten des Gerätes MAIA aufzuzeigen. Die Überlagerung der Untersuchungsergebnisse mit Ergebnissen aus Angiographie, Fundusautofluoreszenz und OCT mit Ortskodierung sollte eine genauere Interpretation der Zusammenhänge zwischen Funktionalität und Anatomie ermöglichen. Weiterhin sollten Interpretationsmöglichkeiten und Auswertungsmethoden der mikroperimetrischen Ergebnisse diskutiert werden. Wiederholte Messungen über mehr als 6 Monate bei Patienten unter anti-VEGF-Therapie sollte die Reproduzierbarkeit der Messergebnisse zeigen. Es interessierte, ob auch kleine anatomische Veränderungen sich auf die Funktion auswirkten und von der mikroperimetrischen Untersuchung erfasst werden und ob eine örtliche und zeitliche Übereinstimmung zwischen retinaler Funktion und anatomischen Veränderungen besteht. Diese Punkte müssen erfüllt sein um die Messung der Funktionalität mit dem Gerät MAIA als zusätzliche Kontrolle bei anti-VEGF-Therapien einsetzen zu können. Bei alleiniger Beurteilung der Therapieantwort mittels OCT gibt es Zweifel über die Aussagekraft des OCTs über die retinale Funktionalität.¹

3 Material und Methoden

3.1 Funktionsprinzip des Mikroperimeters MAIA

Das Mikroperimeter MAIA erzeugt analog zu einem konventionellen Perimeter auf der Netzhaut des Patienten weiße Lichtpunkte auf rotem Hintergrund mit folgenden Eigenschaften: Spotgröße Goldmann III, Eingabelungstechnik 4-2, Zeitdauer 0,2 s.

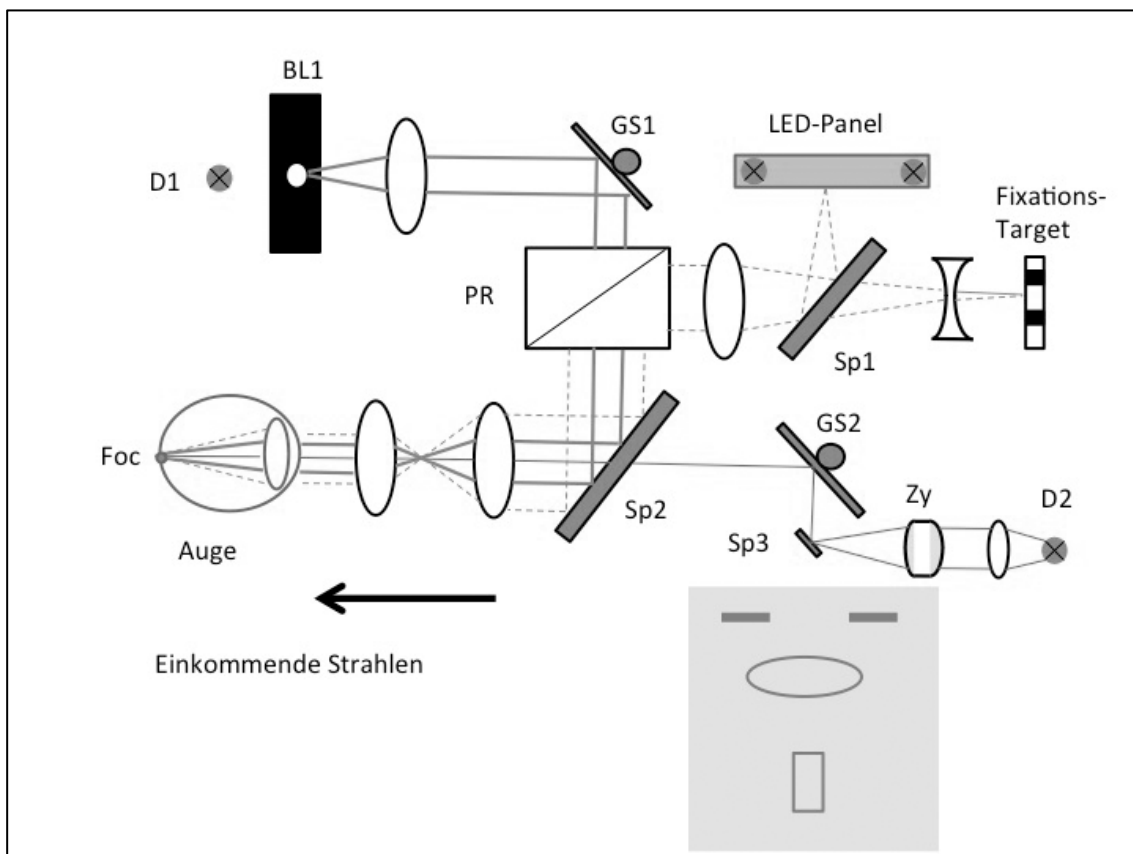


Abbildung 1: Funktionsskizze des Gerätes MAIA (eingehende Strahlen)

Eine LED-Lichtquelle (D1, Weißlicht) generiert die Stimuli. Ein beweglicher Spiegel (GS1) steuert die Richtung des Lichtstrahls. Zusätzlich gibt es ein LED-Panel für die Hintergrundbeleuchtung und ein Fixationstarget, wobei beide Strahlen über den halbdurchlässigen Spiegel Sp1 zum Prisma gelangen. Ein Prisma führt die Strahlen zusammen. Ein weiterer Spiegel Sp2 wirft alle Lichtstrahlen zur Netzhaut. Der Laserstrahl einer superlumineszenten Diode (D2, Infrarot) wird durch einen Zylinder zu einem länglichen Laserstrahl transformiert und über einen Spiegel (Sp3) auf einen beweglichen Spiegel (GS2) geworfen, der den Lichtpunkt über die Netzhaut bewegt. D: Diode, GS: Spiegel mit Galvanometerantrieb, Foc: Focus, Sp: Spiegel, Zy: Zylinder, BL: Blende, PR: Prisma. Grafik adaptiert nach Patentschrift.⁵

Zuerst werden Lichtreize mit sehr schwacher Intensität gesetzt, wobei der Stimulusort stets gewechselt wird um Blickrichtungsveränderungen zu

Material und Methoden

vermeiden. Bemerkt der Patient bei Fixation auf ein zentrales Target den seitlich präsentierten Lichtreiz nicht mehr, so wird die Intensität um 2 dB gesteigert, bis der Punkt bemerkt wird. Der dazugehörige LUE-Wert, als Maß für die zur Auslösung eines Lichtreizes notwendige minimale Lichtintensität, ist der Messwert.⁶⁸

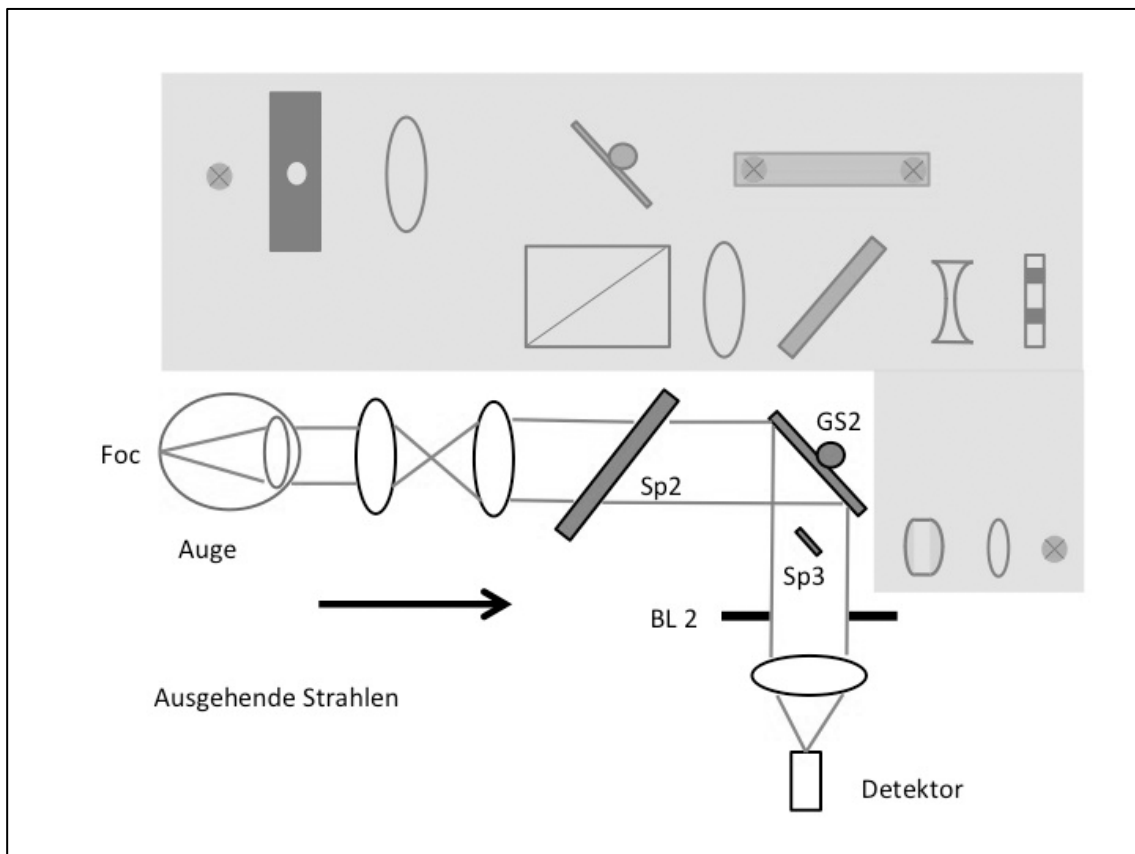


Abbildung 2: Skizze der ausgehenden Strahlen des Mikroperimeters MAIA

Der zur Fundusdarstellung reflektierte Lichtstrahl der Diode 2 wird über den beweglichen Spiegel GS2 auf einen Detektor geworfen. Eine Blende reguliert den Lichteinfall auf den Detektor. Anschließend wird das elektrische Signal auf einen Bildschirm übertragen. D: Diode, GS: Spiegel mit Galvanometerantrieb, Foc: Focus, Sp: Spiegel, Zy: Zylinder, BL: Blende, PR: Prisma. Grafik adaptiert nach Patentschrift.⁵

Das Mikroperimeter MAIA besteht aus einem Line Scanning Laser Ophthalmoskop (LSLO), einem Projektionssystem, einer Hintergrundbeleuchtung und einem Fixationstarget. Das Fixationstarget ist im Gerät integriert und kann nicht verschoben werden. Das Gerät bietet ein 1 Grad und ein 12 Grad großes Fixationstarget. Die Hintergrundbeleuchtung besteht aus einem LED-Panel und einem nachgeschalteten Diffusor.

3.1.1 Scanning Laser Ophthalmoskopeinheit (Abb. 1 und 2)

Die punktförmige Lichtquelle D2 (superlumineszente Diode) wird durch eine liniengenerierende Optik in einen linienförmigen vertikalen Lichtstrahl umgewandelt. Das Funktionsprinzip des LSLO besteht in einer "Abtastung" des Fundus durch einen schwachen vertikalen Laserstrahl mit der Wellenlänge 850 nm, der durch einen beweglichen Spiegel GS2 gesteuert wird. Bei kürzerer Wellenlänge wird die Wahrscheinlichkeit höher, dass der Patient den Laserstrahl als Lichtreiz wahrnimmt und es zu Überlagerungen des Laserstrahls mit den Stimuli kommt. Strahlung mit längerer Wellenlänge durchdringt die Netzhaut bis in tiefe Schichten, als Folge kommt es zu einer starken Streuung des Laserstrahls. Bei großer Streuung des Laserstrahls wird das Fundusbild ungenau. Der Strahlengang ist telezentrisch: Dies garantiert eine gleichgroße Abbildung der Netzhaut unabhängig von Abstand und Einfallwinkel des Laserstrahls.⁵ Die reflektierte Strahlung wird von einer Fotodiode registriert und in eine elektrische Spannung so umgewandelt, dass der Fundus auf dem Monitor abgebildet wird. Es wird automatisch ein Kontrastabgleich durchgeführt. Starke Myopie, Katarakt und Konjunktivitis können die Qualität des Fundusbildes vermindern. Das generierte Fundusbild bildet die inneren 36° der Netzhaut ab. Die Laserintensität liegt deutlich unter der Schwelle bei der Lichtschäden auftreten können. MAIA ist nach den Laserschutz-Richtlinien als Laserklasse-I-Gerät eingestuft.⁵

3.1.2 Automatische Perimetrieinheit

Das Projektionssystem besteht aus einer LED-Lichtquelle, einer Blende und einem beweglichen Spiegel. Die Größe der Stimuli entspricht Goldmann III. Aus der Patentschrift ist zu entnehmen, dass die LED-Lichtquelle mit der Technik Pulsweitenmodulation (PWM) gedimmt wird. Die Leuchtstärke der LED-Lichtquelle ist unabhängig von Temperaturen oder von der elektrischen Spannung, dadurch wird die maximale Leuchtdichte von 318 cd/m² auch bei unterschiedlichen Raumbedingungen garantiert. Das Projektionssystem ist nach dem Maxwellian Design konstruiert. Das bedeutet: Die Blende BL1 des Gerätes ist mit einem Durchmesser von 100 µm deutlich kleiner als die Pupille des Patienten. Dadurch ist die Bestrahlungsdichte der Retina unabhängig von

Material und Methoden

der Pupillenweite. Das Stimuluslicht wird über den bewegbaren Spiegel GS1 auf die Netzhaut geworfen. Die bewegbaren Spiegel GS1 und GS2 werden durch einen Galvanometer angetrieben. Die Winkelbewegung der Spiegel wird durch die Veränderung der Stromstärke zwischen den zwei Spulen der Galvanometer gesteuert. Bemerkenswert sind die leisen Untersuchungsbedingungen, die Bewegung der Spiegel ist kaum hörbar. Durch minimale Auslenkung des Spiegels können auch sehr nahe beieinanderliegende Netzhautareale gemessen werden.

Tabelle 1: Parameter des Mikroperimeters MAIA

Parameter	MAIA
Bildgröße	36° x 36°
Optische Auflösung auf der Netzhaut	25 µm
Optische Lichtquelle	Infrarot superluminescente Diode mit 850 nm
Bildgeschwindigkeit	25 Vollbilder pro Sekunde
Arbeitsentfernung	30 mm
Laserklassifikation	Klasse 1 Laser Produkt: 60825-1 IEC:20007
Goldmann III Durchmesser	132 µm (= 25,7 Bogenminuten)

Die gleichgroße Projektion der Stimuli auf die Netzhaut wird durch einen telezentrischen Strahlengang garantiert. Durch das telezentrische System werden Objekte unabhängig von ihrem Abstand immer gleich groß abgebildet. Der Projektionswinkel hat somit keine Auswirkungen auf die Größe der Stimuli. Zentrale und peripher gelegene Stimuli haben somit die gleiche Größe. Die benötigte Pupillenweite für die Ausleuchtung und die Bildgebung setzt sich aus der Größe der Spiegel Sp3 und GS2 zusammen. Aus einer Spiegelgröße von 4,5 mm des Spiegels Sp3 und 10 x 15 mm des Spiegels GS2 ergibt sich eine benötigte Pupillenweite von 3 mm.⁵ Durch den automatischen Eyetracker wird eine Korrektur des Ortes bei Bewegungen des Auges sichergestellt. Der integrierte Eyetracker misst optisch die Augenbewegungen: Anhand des

Fundusbildes des Laserscanners und der darin enthaltenen Blutgefäße und des Austrittes des Nervus opticus registriert das optische System Translation und Rotationen des Auges und zeichnet diese auf. Dieser Wert dient der Berechnung der neuen Stimuluskoordinaten.⁵

3.2 Das Perimeter Twinfield II

Das Twinfield II von der Firma Oculus (Wetzlar, Deutschland) ist ein automatisches Perimeter. In Tabelle zwei sind die Parameter des Twinfield II angegeben. Die Präsentation der Stimuli erfolgt über einen an der Rückseite der Halbkugel angebrachten bewegbaren Servomotor, an dessen Ende sich eine dimmbare LED-Lichtquelle befindet. Diese Technik wird Back-Surface-Projektion genannt. Durch den beweglichen Arm kann jeder Ort innerhalb des 90 Grad Gesichtsfeldes des Patienten als Messpunkt ausgewählt werden. Die Fixationskontrolle erfolgt über eine CMOS-Kamera, die im Zentrum der Halbkugel angebracht ist. Das Perimeter Twinfield II verfügt über alterskorrigierte Normwerte mit denen die Testergebnisse automatisch verglichen werden.

Tabelle 2: Parameter Twinfield II

Parameter	Twinfield
Stimulusgröße	Goldmann I,III,V
Leuchtdichtebereich / -schritte	0,1 - 318 cd/m ² (1000 asb) / 0,1 log Einheiten
Hintergrundshelligkeit	10 cd/m ² (31,4 asb)
Stimulusfarben	Weiß/ blau/ rot
Umfeldfarbe	Weiß/ gelb
Maximale Exzentrizität	90°
Fixationskontrolle	CMOS-Kamera

3.3 Untersuchungsmethoden

Für die Überlagerung der Fundusbilder von MAIA mit einem Overlay aus farbige codierten Messwerten und den Untersuchungsbildern der Patienten wurden folgende Untersuchungsmethoden verwendet:

3.3.1 Fundusautofluoreszenz

Als Autofluoreszenz bezeichnet man das Phänomen, dass eine Substanz bei Anregung mit einer bestimmten Wellenlänge Licht einer anderen Wellenlänge, dass heißt langwelligeres Licht, emittiert. Die zwei wesentlichen Substanzen am Augenhintergrund mit autofluoreszenten Eigenschaften sind Lipofuszin und Melanin. Bei der Fundusautofluoreszenz (FAF) wird Lipofuszin mit Licht der Wellenlänge 480 bis 510 nm angeregt und emittiert Licht der Wellenlänge 600 bis 640 nm. Daher lässt sich mit entsprechender Filterkombination die Fundusautofluoreszenz flächig darstellen. Das beim Sehvorgang anfallende Abbauprodukt Lipofuszin entsteht in den Lysosomen der retinalen Pigmentepithelzellen.⁶⁹ Die FAF ist ein nicht invasives Verfahren zur Darstellung von Veränderungen des RPE-Photorezeptor-Komplexes. Bei degenerativen, entzündlichen und hereditären Erkrankungen kann es zu pathologischen Veränderungen dieses Komplexes kommen. Eine erhöhte Intensität ist bei degenerativen Erkrankungen, bei denen es zu Akkumulation von Lipofuszin kommt, zu beobachten. Eine verminderte Intensität kann durch verminderte Lipofuszinproduktion, durch Untergang von retinalen Pigmentepithelzellen oder durch eine relative Blockade wie Gefäße oder Blutungen, entstehen. Eine fehlende Autofluoreszenz spricht für eine absolute Blockade oder einen vollständigen Untergang von retinalen Pigmentepithelzellen.^{8,70}

3.3.2 Optische Kohärenztomographie

Bei der optischen Kohärenztomographie (OCT) werden die Schichten der Netzhaut durch eine Lichtquelle, ein sogenanntes Interferometer, zweidimensional dargestellt. Durch die unterschiedliche Dichte der Gewebe unterscheiden sich diese in der Reflektion. Die Scantiefe liegt bei 1,5 bis 2 mm. Im Einzelscan lassen sich Unterbrechungen normaler Strukturen und der Netzhautschichten sowie Ansammlungen von Material (u.a. Drusen, Ödem, Netzhaut-Zysten, neurosensorische Abhebung und Schicht zwischen Bruch'scher Membran und eleviertem Pigmentepithel, sog. fibrovaskuläres Gewebe bei Vorhandensein einer CNV) darstellen. Die Dicke der Netzhaut, auch von einzelnen Schichten, ist ebenfalls messbar.⁷¹

3.3.3 Fluoresceinangiographie

Als Fluoreszenz bezeichnet man die Eigenschaft einer Substanz absorbierte Strahlenenergie als elektromagnetische Strahlung abzugeben. Bei der Fluoreszenzangiographie wird ein fluoreszierender Stoff in eine Vene injiziert. Die Anregung des Stoffes mit Licht einer bestimmten Wellenlänge (blau) führt zur Emission von Licht anderer Wellenlänge (grün), das mit Hilfe eines Filters selektiv dargestellt werden kann. Als fluoreszierende Substanzen werden derzeit Fluorescein und Indiocyaningrün verwendet. Die beiden Stoffe unterscheiden sich in ihren pharmakologischen Eigenschaften und besitzen ein unterschiedliches Absorptions- und Emissionsspektrum.

Fluorescein wird zu ca. 70 % an Proteine gebunden und zu 30 % frei im Blut transportiert. Mit der Fluoresceinangiographie wird der Blutstrom in Aderhaut- und Netzhautgefäßen dargestellt. Da Fluorescein die Netzhautgefäße und das retinale Pigmentepithel nicht überwinden kann, dient es auch zur Überprüfung der Integrität der Blut-Retina-Schranke. Die fenestrierten Aderhautgefäße sind für Fluorescein durchlässig, weshalb sich das Fluorescein gleichmäßig in der Aderhaut verteilt. Ursachen eines vermehrten Fluoresceinnachweises (Hyperfluoreszenz) können Leckagen, Pooling, Staining, Fensterdefekte und neugebildete Gefäße sein. Hypofluoreszenzen können durch Blockade einer normalen Fluoreszenz (z.B.: durch retinale Blutungen, Ödembildung) oder durch eine Perfusionsminderung (z.B.: bei Gefäßokklusionen oder diabetischer Retinopathie) auftreten.⁸

3.3.4 Indiocyaningrünangiographie

Indiocyaningrün ist ein wasserlöslicher Farbstoff aus der Gruppe der Tricarbocyanine und fluoresziert im nahen Infrarotbereich (NIR). Im Vergleich zu Fluorescein „überwindet“ Indiocyaningrün Blutungen, Pigment und Exsudationen besser. Indiocyaningrün eignet sich im Besonderen zur Darstellung der choroidalen Gefäßstrukturen. Indiocyaningrün wird zu 98 % an Proteine gebunden im Blut transportiert. Daraus folgt, dass eine geringere Diffusion ins Gewebe im Vergleich zu Fluoreszin erfolgt. Aufgrund der Transmission des Nahinfrarotlichts kommt es zu keiner Blockade des retinalen Pigmentepithels daher sind oft Gefäße von choroidalen Neovaskularisationen

unter dem Pigmentepithel in der ICG-Angiographie besser zu erkennen.⁸

3.4 Probanden- und Patientenauswahl

Für die Studie wurden 80 Augen von 67 gesunden Probanden ohne systemische oder okuläre Vorerkrankung mit einer korrigierten Sehschärfe von mindestens 20/20 (1.0) untersucht. Außerdem wurden 5 Patienten mit Erkrankungen des hinteren Augenabschnittes gemessen. Zwei der fünf Patienten wurden im Laufe eines halben Jahres insgesamt mehrmals während einer erstmaligen anti-VEGF-Therapie gemessen. Alle Patienten waren vor der Untersuchung am MAIA-Perimeter in der Ambulanz oder auf einer Station der Universitätsaugenklinik Tübingen ausführlich ophthalmologisch voruntersucht worden. Die ophthalmologische Voruntersuchung beinhaltete immer ein OCT-Messung, eine Visusmessung und eine Funduskopie. Bei speziellen Fragestellungen wurde zusätzlich eine Fluorescein- oder eine Indocyaninangiographie durchgeführt.

Tabelle 3: Auflistung der Patienten mit Erkrankungen des hinteren Pols

Nummer	Alter	Auge	Geschlecht	Diagnose
1	64	r	w	polypoide zystoide Vaskulopathie (PCV)
2	74	r	w	Trockene AMD
3	54	r	w	Angioid Streaks
4	40	l	m	CNV bei Myopie
5	72	l	m	Bilaterale Teleangiektasien

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät und dem Universitätsklinikum Tübingen genehmigt (Projektnummer: 068/2012BO2). Das Studienkonzept hielt sich an die Deklaration von Helsinki. Alle Probanden haben vor Teilnahme an der Studie mindestens eine perimetrische Untersuchung durchgeführt.

3.5 Einschlusskriterien

Für die Normwerterhebung waren die beiden entscheidenden

Material und Methoden

Einschlusskriterien, dass keine Vorerkrankungen am zu untersuchenden Auge und eine korrigierte Sehschärfe von mindestens 1,0 vorlagen. Eine Vorerkrankung wurde durch eine Funduskopie, die jede Versuchsperson erhielt, ausgeschlossen. Das Fundusbild musste einen altersentsprechenden unauffälligen Befund der Gefäße, der Makula und der Papille aufweisen. Ein reizfreier vorderer Augenabschnitt und klare brechende Medien mit Ausnahme einer altersentsprechenden physiologischen Linsenverdichtung wurden für den Einschluss in die Studie vorausgesetzt. Die Pupillen mussten isokor sein und es durfte keine afferente Pupillenstörung vorliegen. Wurde der erforderliche Visus an einem Auge nicht erreicht, musste gewährleistet sein, dass keine Erkrankung am Partnerauge vorlag. Es wurden nur folgende Ursachen der Visusminderung am nicht zu untersuchenden Auge in der Studie zugelassen: einseitiges Trauma, einseitige Amblyopie.

Bei den Verlaufskontrolluntersuchungen während einer anti-VEGF-Therapie waren die Einschlusskriterien eine Indikation für eine erstmalige intravitreale Injektion von Ranibizumab oder Bevacizumab an der Universitätsaugenklinik Tübingen. Als Indikationen für eine anti-VEGF-Therapie galt das Vorliegen einer choroidalen Neovaskularisation. Die Indikation für eine anti-VEGF-Therapie wurde von einem Oberarzt mittels optischer Kohärenztomographie, Funduskopie und Kontrastmittelangiographie gestellt. Bei den Fallbeschreibungen galt das Vorliegen einer durch Kontrastmittelangiographie bestätigte Erkrankung der Makula als Einschlusskriterium.

3.6 Ausschlusskriterien

Für die Erhebung der Normwerte wurden folgende Erkrankungen als Ausschlusskriterien gewertet: Glaukom, schlecht eingestellter Hypotonus, Diabetes mellitus, Multiple Sklerose, Epilepsie, Sehbahnläsionen und Schlaganfälle in der Vorgeschichte. Als Ausschlusskriterium für die Verlaufskontrolluntersuchung während einer anti-VEGF-Therapie galt das Vorliegen einer zusätzlichen Augenerkrankung, die zu einer Sehminderung oder einer sekundären Veränderung der Netzhaut führt. Beispielsweise Patienten, die unter einer Uveitis, einer diabetischen Retinopathie, einem Katarakt oder einem Glaukom litten, wurden von der Studie ausgeschlossen. Patienten, die

Material und Methoden

nicht mindestens drei Monate nach kontrolliert wurden oder in diesem Zeitraum eine andere Therapie wie Laserbehandlung, photodynamische Therapie oder Operationen am Auge erhielten, wurden von der Studie ausgeschlossen. Patienten, die durch ein absolutes Zentralskotom das Fixationstarget nicht erkennen konnten und somit die Fixation nicht aufrechterhalten konnten, wurden ebenfalls von der Studie ausgeschlossen.

Bei den Fallbeschreibungen wurden wie bei der Verlaufskontrolluntersuchung Patienten ausgeschlossen, die an einer zusätzlichen Erkrankung des Auges litten. Patienten, die nicht in der Lage waren die mikroperimetrische Untersuchung aufgrund von Konzentrations- oder Fixationsschwierigkeiten durchzuführen, waren ebenfalls von der Studie ausgenommen.

3.7 Methodik und statistische Auswertung

3.7.1 Normwertbestimmung

Studienaufbau- und ablauf:

Für die Erfassung von Normwerten der LUE des zentralen 20°-Gesichtsfeldes wurde folgendermaßen vorgegangen. Die Patienten, bei denen durch vorherige Untersuchungen (optische Kohärenztomographie, Sehschärfe, Funduskopie) keine Auffälligkeiten der Makula festgestellt wurden, erhielten eine 20°-Gesichtsfeldmessung mit dem Gesichtsfeldperimeter Oculus Twinfield 2 und anschließend eine 20°-Gesichtsfeldmessung mit dem Mikroperimeter MAIA. Die Prüfpunktmuster („Grids“) wurden so programmiert, dass deren Lage bei beiden Geräten identisch waren. Das Prüfpunktmuster bestand aus 68 Messpunkten, die auf 5 konzentrischen Kreisen angeordnet waren, auf denen sich abwechselnd 12 und 16 Messpunkte befanden. Eine zusätzliche Messung des blinden Fleckes fand bei beiden Verfahren statt. Die Untersuchung mit MAIA erfolgte in einem abgedunkelten separaten Raum um das Streulicht zu minimieren. Probemessungen mit Abdecken des nicht untersuchten Auges mit einer Augenklappe konnten keinen signifikanten Unterschied zwischen Untersuchungen mit und ohne Verwendung einer Augenklappe zeigen. Die meisten Probanden empfanden die Verwendung einer Augenklappe als unangenehm, deshalb wurde die Normdatenerhebung ohne Einsatz einer solchen durchgeführt. Der Bildschirm war nicht vom Untersuchungsort abgeschirmt und warf Streulicht auf das Untersuchungsfeld. Es wurde für die Untersuchung eine Vorrichtung aus Pappe an das Gerät angebracht, die jedoch das Streulicht nicht gänzlich abschirmen konnte. Eine deutliche Verbesserung bestand in der Abdeckung des Bildschirms mittels einer gerade noch durchsichtigen, roten Plastikscheibe. Die Firma gab diesbezüglich keine Informationen oder Anwendungshinweise. Zuerst wurden die Untersuchung am Perimeter Twinfield II durchgeführt, danach wurde mit dem Mikroperimeter MAIA untersucht. Zwischen den Untersuchungen wurde eine Erholungszeit von mindestens 10 Minuten eingehalten. Alle Untersuchungen wurden ohne Verwendung eines Mydriatikums durchgeführt. Für die mikroperimetrische Untersuchung mit MAIA wird von dem Hersteller eine Pupillenweite von

Material und Methoden

mindestens drei Millimetern vorgegeben. Nach mehreren Minuten der Adaptation lag die Pupillenweite bei dunklen Untersuchungsverhältnissen deutlich über den vorgegebenen drei Millimetern.

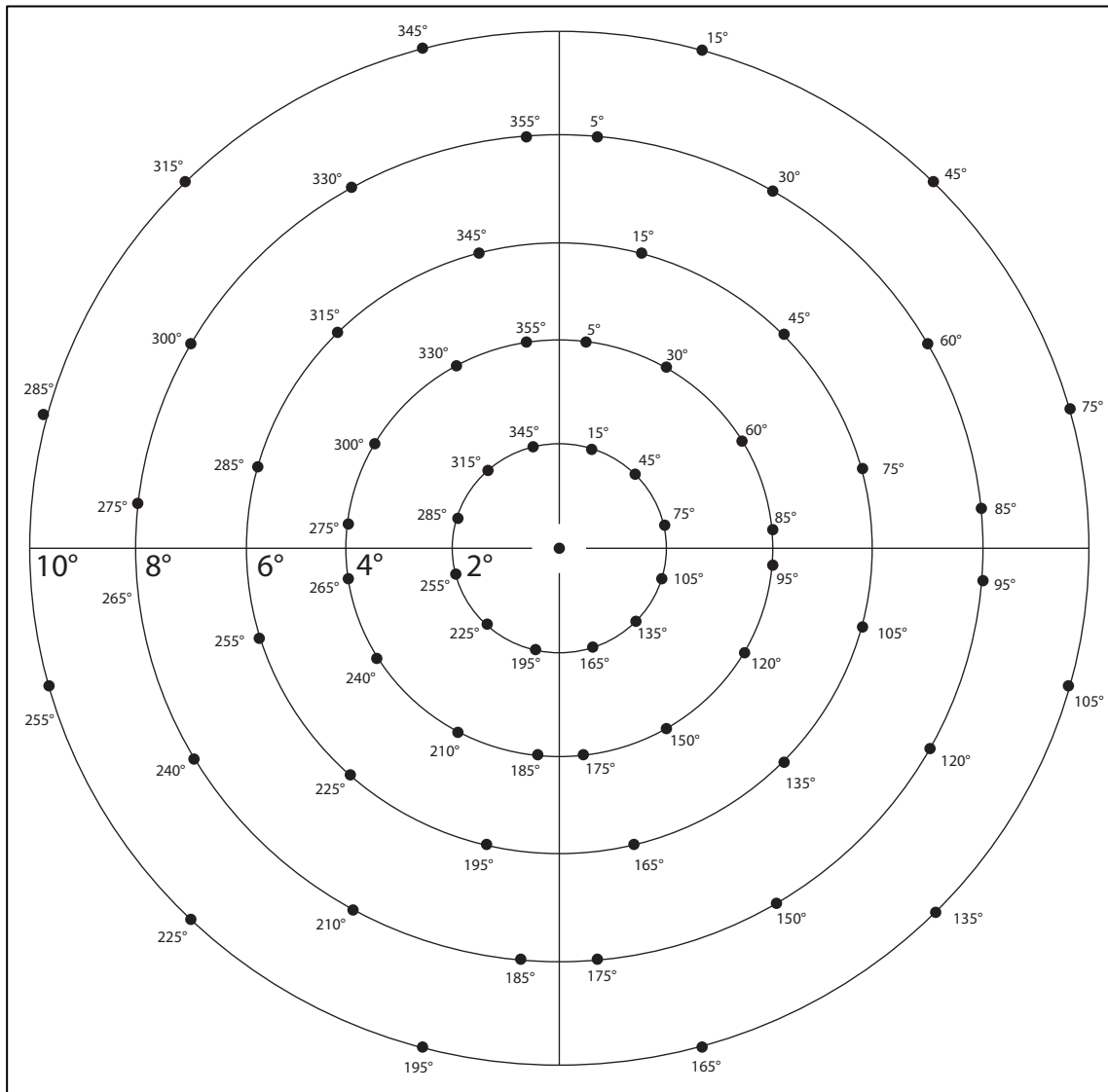


Abbildung 3: Skizze des Prüfpunktmusters der Normalwertstudie

Die Skizze zeigt das verwendete kreisförmige Prüfpunktmuster bestehend aus insgesamt 68 Prüfpunkten, welche auf 5 Kreisen verteilt sind. Das Ergebnis des zentralen Prüfpunkts, wird in dieser Arbeit auch als zentraler Messwert bezeichnet.

Bei Stichprobenmessungen der Pupillenweite bei Dunkeladaptation lag diese im Schnitt bei 5 bis 6 mm und war damit nahezu so groß wie in Mydriasis. Die Untersuchung konnte immer problemlos durchgeführt werden.

Statistische Auswertung:

Zum Vergleich mit den Ergebnissen des Gerätes MAIA wurden die Ergebnisse

Material und Methoden

des Twinfield II an dem zentralen Prüfpunkt gespiegelt. Die Rohdaten der Fixations- und LUE-Werte beider Verfahren wurden anschließend mit dem Programm JMP 11 (SAS, Cary, North Carolina, US) und Microsoft Excel 2011 (Redmond, WA, USA) ausgewertet. In Absprache mit dem biometrischen Institut wurde die statische Auswertung deskriptiv durchgeführt. An statischen Größen wurden Median, Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum und Differenzen bestimmt. Um die LUE-Werte beider Verfahren miteinander vergleichen zu können wurde angenommen, dass bei gleichem Kontrast eine gleich helle Wahrnehmung der Stimuli stattfindet. Es wurden also die Stimulusintensitäten beider Geräte berechnet, bei denen für $x =$ Stimulusintensität folgendes gilt (Berechnung siehe Anhang):

$$\frac{x - \text{Hintergrundsbeleuchtung}}{\text{Hintergrundsbeleuchtung}} = 1$$

Tabelle 4: Parameter der Mikropерimeter MAIA und Twinfield II

Parameter	MAIA	Twinfield II
Testareal	20° x 20°	20° x 20°
Hintergrundshelligkeit	1,27 cd/m ²	10 cd/m ²
Stimulusfarbe	Weiß	Weiß
Maximale Leuchtstärke	318 cd/m ²	318 cd/m ²
Maximale Lichtabschwächung	36 dB	35 dB
Stimuluspräsentationsdauer	200 ms	200 ms
Fixationsmarke	Roter Kreis 1°	Rotes Kreuz 2°
Stimulusgröße	Goldmann III	Goldmann III
Strategie Schwelle	4-2	4-2

3.7.2 Patienten mit zentralen Erkrankungen der Netzhaut oder Aderhaut

Studienaufbau- und ablauf:

Fünf Patienten mit einer zentralen Läsion, einer ausreichenden Konzentrationsfähigkeit, einem unklaren Funktionsverlust oder unklarer

Material und Methoden

Begrenzung der Läsion wurden nach erfolgter OCT-Messung ausgewählt. Die Grenzen von pathologischen Veränderungen, die in der optischen Kohärenztomographie oder in der Angiographie sichtbar waren, wurden auf ein ausgedrucktes Fundusbild übertragen. In der anschließenden mikroperimetrischen Untersuchung konnten daher die Prüfpunkte läsionsadaptiert gesetzt werden, das heißt im Übergang von gesundem Gewebe und Läsion war das Punktmuster dichter. Die mikroperimetrische Untersuchung fand in Mydriasis statt. In Bereichen der Läsion wurde ein gleichmäßiges breiteres Punktmuster ausgewählt und in nicht betroffenen Arealen lagen nur einzelne Messpunkte. Die Messpunkte, die außerhalb der Läsion lagen, dienten als Kontrollpunkte um eine Aussage über die Abnahme der retinalen Sensitivität innerhalb der Läsion treffen zu können. Durch dieses Vorgehen wurde eine gezielte Messung klinisch relevanter Strukturen erreicht und gleichzeitig der Zeitaufwand und die Belastung des Patienten gering gehalten.

Auswertung:

Zur besseren Visualisierung wurden die Ergebnisse der Mikroperimetrie mit den OCT-Schnittbildern mit Hilfe von Adobe Photoshop CS5.1 von Adobe Systems (San Jose, Kalifornien, USA) überlagert. Eine Aussage über die Korrelation von Funktion und histologischen Verhältnissen wurde dadurch möglich. Die in den Bildgebungsverfahren (OCT, FLA) sichtbaren Grenzen pathologischer Veränderungen wie Exsudat, Ödem, Pigmentepithelalterationen und Gefäßneubildungen, wurden in ein Fundusbild eingetragen. Anschließend wurden die pathologischen Veränderungen mit dem Augenhintergrund aus der mikroperimetrischen Untersuchung überlagert. Die pathologischen Veränderungen konnten so exakt in das Fundusbild der mikroperimetrischen Untersuchung eingetragen und umrandet werden. Durch dieses Verfahren konnte jeder pathologischen Veränderung eine mittlere retinale Sensitivität zugewiesen werden. Bei Patientin 2 wurde der Augenhintergrund in ein quadratisches Gitternetz mit 100 Feldern, das mit Excel 2010 von Microsoft (Redmond, WA, USA) erstellt wurde, eingeteilt. Das Gitternetz wurde mit Adobe Photoshop CS5.1 so mit dem mikroperimetrischen Fundusbild

überlagert, dass ein bis drei Messpunkte in einem Kästchen lagen und maximal 10 Kästchen ohne Messpunkt waren. In die Gitterkästchen wurde die mittlere Lichtempfindlichkeit in farbig kodierten Ziffern eingetragen. Außerdem wurden in das Gitternetz, die in der Bildgebung sichtbaren pathologischen Veränderungen eingetragen, sobald mehr als 50 Prozent des Kästchens betroffen war. Als Endresultat erhielten wir ein ortskodiertes Gitternetz, das Information über die Lichtempfindlichkeit und die pathologischen Veränderungen am Augenhintergrund beinhaltete.

3.7.3 Kontrolluntersuchung während anti-VEGF-Therapie

Studienaufbau- und ablauf:

Patienten, die eine Therapie VEGF-Hemmstoffen bekamen, wurden vor der ersten intravitrealen Applikation und bei allen weiteren Applikationen, aber mindestens alle drei Monate, mit dem Mikroperimeter MAIA gemessen. Die mikroperimetrische Messung fand in Mydriasis statt. Dabei wurde immer das bei der ersten Untersuchung angefertigte individuelle Punktprüfpunktmuster verwendet. Das Prüfpunktmuster wurde unter Beachtung der pathologischen Veränderungen erstellt. Es wurde das gleiche Prinzip angewendet wie bei den Patienten mit zentralen Erkrankungen der Netzhaut. Die Grenzen, der im OCT oder in der Fundusangiographie sichtbaren Veränderungen wurden auf ein Fundusbild übertragen und danach wurden die Messpunkte der mikroperimetrischen Untersuchung festgelegt.

Auswertung:

Die Vorgehensweise der mikroperimetrischen Untersuchung und die anschließende Auswertung waren analog zur Vorgehensweise bei Fallbeschreibungen verschiedener Makulaerkrankungen. Für jede mikroperimetrische Untersuchung erhielten wir ein Fundusbild, auf dem die retinale Sensitivität und die Grenzen der verschiedenen pathologischen Veränderungen eingetragen waren. Die Veränderungen während den Messungen wurden mittels Mittelwertdifferenzen veranschaulicht. Die Gegenüberstellung der Veränderung der einzelnen Fundusbilder zeigte die Veränderungen der anatomischen Verhältnisse sowie die Veränderungen der retinalen Sensitivität.

3.7.4 Messung innerhalb des Fixationstargets

Studienaufbau- und ablauf:

Die mikroperimetrische 20°-Gesichtsfeldmessung zeigte ein physiologisch nicht belegbares Ergebnis. Der zentrale Messpunkt zeigte in 36 von 40 Untersuchungen Messwerte, die mehr als 4 dB **unterhalb** der durchschnittlichen LUE-Werte lagen. Die Makula ist durch die hohe Dichte an Sehzellen und die eins zu eins Informationsweiterleitung an die Ganglienzellen, der Ort des schärfsten Sehens. Deshalb ist bei normalen Lichtverhältnissen dieses Ergebnis nicht zu erklären.¹²

Bei 20 Augen wurden die zentralen zwei Grad mit einem sehr eng gewählten quadratischen Punktmuster aus 25 Prüfpunkten (siehe Abb. 4), das die inneren zwei Grad erfasste, und zwei verschiedenen Fixationstargets gemessen um die Vermutung zu bestätigen, dass das Fixationstarget die Messpunkte überlagert. Bei der ersten Messung lag die Fixationsmarke, ein roter Kreis mit 12° Durchmesser, außerhalb des Prüfpunktmusters. In der zweiten Messung wurde ein Kreis als Fixationstarget verwendet, der mit einem Grad Durchmesser innerhalb des Prüfpunktmusters lag. Dadurch konnte unterschieden werden, ob die Abnahme der Zentralen LUE durch die Überlagerung der Gridpunkte durch die Fixationsmarke zustande kam oder andere Faktoren, wie zum Beispiel, die Messung im abgedunkelten Raum und dadurch ein besseres Ansprechen der Stäbchen, die sich nur in der Netzhaut Peripherie befinden, auf Licht, für das unerwartete Ergebnis verantwortlich waren. Die Auswahlkriterien für die Probanden entsprachen den Auswahlkriterien bei der Normdatenerhebung.

Zwischen den Messungen wurde eine Erholungsphase von mindestens 10 Minuten eingehalten. Die Untersuchung fand in dunklem Raum und ohne Verwendung eines Mydriatikums statt. Das Partnerauge wurde nicht abgedeckt.

Statische Auswertung:

Die deskriptive statistische Auswertung wurde mit Microsoft Excel 2010 (Redmond, WA, USA) durchgeführt. Es wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen der LUE-Werte bei beiden Untersuchungen miteinander verglichen. Außerdem wurden bei den Untersuchungen mit kleiner Fixationsmarke die Mittelwerte der LUE-Werte außerhalb, auf und innerhalb der

Fixationsmarke bestimmt und miteinander verglichen.

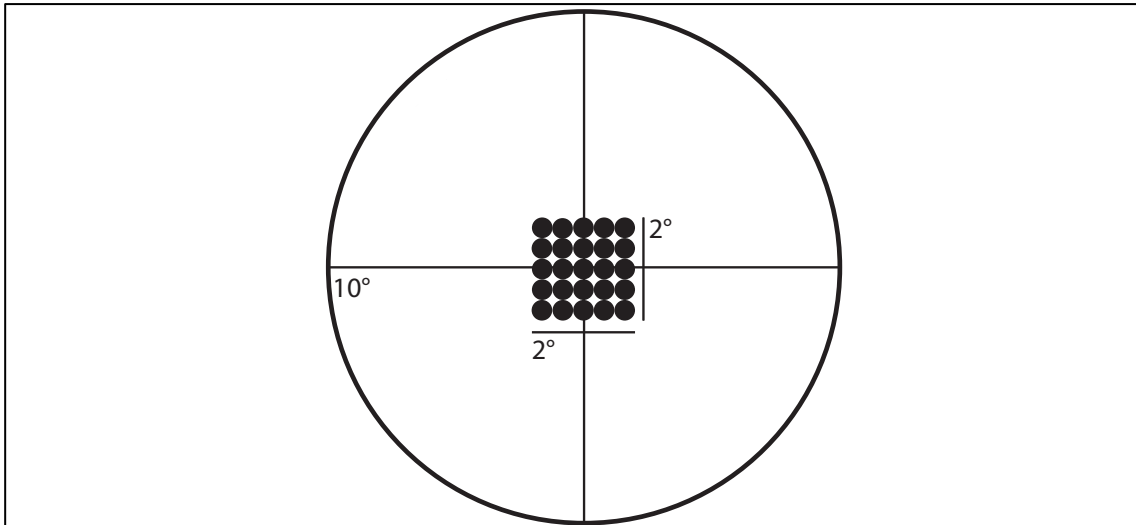


Abbildung 4: Skizze des Prüfpunktmusters bei der Messung der zentralen 2 Grad

Das Prüfpunktmuster besteht aus 25 Stimuli welche quadratisch angeordnet sind. Mit dem verwendeten Grid werden die zentralen 2° des Gesichtsfeld erfasst.

3.7.5 Variation der Untersuchungsbedingungen

Bei 10 Augen von 7 Probanden wurden die Untersuchungsbedingungen variiert. Die Probanden wurden in drei nacheinander erfolgten Messungen mit und ohne Augenklappe bei abgedunkelten (aber noch nicht stockfinsternen) Lichtverhältnissen und bei sehr dunklen Lichtverhältnissen mit dem Mikroperimeter MAIA mit dem in der 20°-Normalwertstudie verwendeten Prüfpunktmuster (siehe Abb. 3) untersucht. Die Untersuchungen fanden hintereinander mit einer Pause von mindestens 10 Minuten statt. Die Auswahlkriterien der Probanden entsprachen den Kriterien der Normwertstudie (siehe Seite 29 bis 31). Die Messung fand bei Dunkeladaptation ohne Verwendung von mydriatischen Augentropfen statt. Die deskriptive statistische Auswertung verglich die mittlere LUE aller Prüfpunkte, die Standardabweichung der LUE-Werte und die Mittelwerte der LUE des zentralen Prüfpunktes der drei Messungen.

3.7.6 Subjektive Wahrnehmung der Stimuli durch Probanden

Um die subjektive Wahrnehmung der peripheren Stimuli durch die untersuchten Probanden feststellen zu können, wurden 10 Probanden, die nach den bei der

Material und Methoden

20°-Normalwertstudie verwendeten Auswahlkriterien (siehe S. 29 bis 31) ausgesucht wurden, zuerst mit dem konventionellen Perimeter Twinfield 2 und anschließend mit dem Mikroperimeter MAIA gemessen. Die Messung erfolgte mit dem in der 20°-Normalwertstudie verwendeten Prüfpunktmuster (siehe Abb. 3). Vor den Untersuchungen wurden die Patienten angewiesen auf die Stimulusgröße, Stimulusform und die Stimulusintensitäten der im Zentrum und in der Peripherie gelegenen Stimuli zu achten. Als peripher wurden die Stimuli bezeichnet, die von den Probanden als am peripher gelegenen wahrgenommen wurden. Es wurden für die Beschreibung der drei Parameter folgende Antwortmöglichkeiten vorgegeben:

- a. Stimulusintensität: heller, dunkler und gleich hell im Vergleich zu den zentral präsentierten Stimuli bei der gleichen Untersuchung.
- b. Stimulusgröße: gleich groß wie zentrale Stimuli, größer als zentrale Stimuli und kleiner als zentrale Stimuli.
- c. Stimulusform: Bei der Beschreibung der Form der peripher gelegenen Stimuli wurden freie Antwortmöglichkeiten akzeptiert.

Die Antworten beziehen sich auf die Wahrnehmung der peripher gelegenen Stimuli im Vergleich zu den zentralen Prüfpunkten. Die Probanden wurden eindringlich darauf hingewiesen nicht die Stimuli der beiden Verfahren miteinander zu vergleichen.

4 Ergebnisse

4.1 Normwertermittlung

Für die Normdatenerhebung mit dem Mikroperimeter MAIA im 20°-Gesichtsfeld wurden 43 Augen von 43 gesunden, normsichtigen Probanden untersucht. Darunter befanden sich 20 Frauen und 23 Männer. Das mittlere Alter lag bei 49,98 Jahren. Die Probanden wurden in drei Altersgruppen eingeteilt: 20-39 Jahre, 40-59 Jahre und 60-85 Jahre. In den beiden ersten Altersgruppen befanden sich jeweils 16 Probanden und in der letzten Altersgruppe befanden sich 11 Probanden.

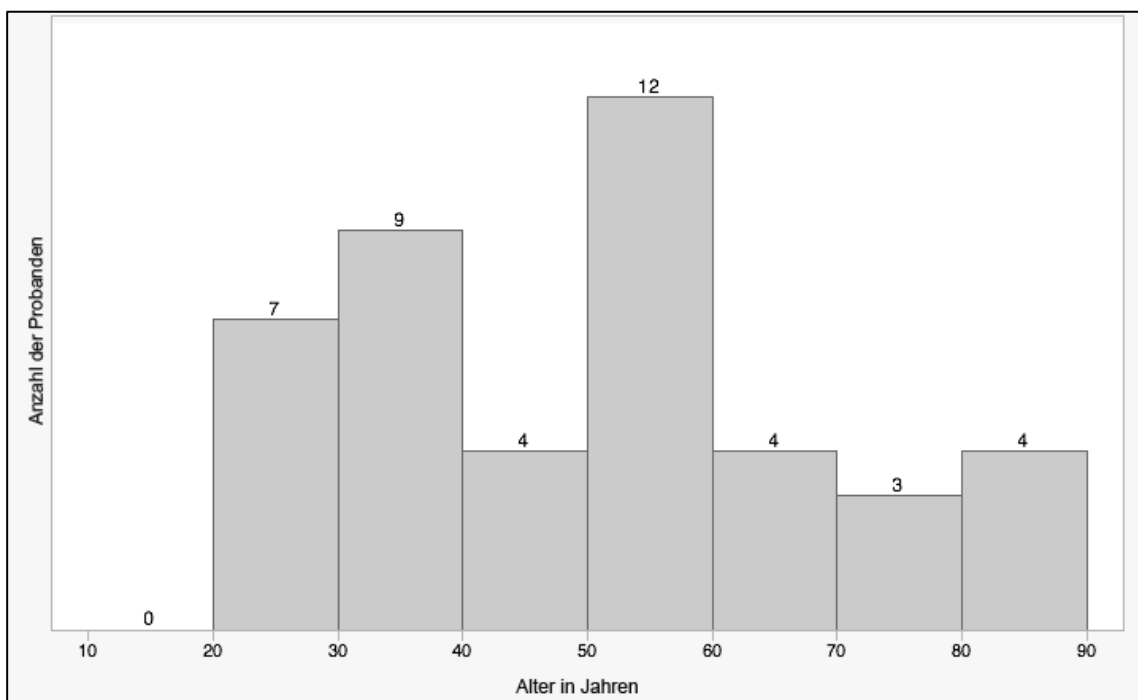


Abbildung 5: Altersverteilung der Probanden bei der Normwertermittlung

Das Schaubild zeigt die Altersverteilung der Probanden der Normdatenerhebung. Die Zahlen über den Balken stehen für die Anzahl n der Probanden. Die Probanden wurden in drei Altersgruppen eingeteilt: 20-39 Jahre, 40-59 Jahre und 60-85 Jahre. In den beiden ersten Altersgruppen befanden sich jeweils 16 Probanden und in der letzten Altersgruppe befanden sich 11 Probanden.

4.1.1 Untersuchungsergebnisse mit dem Perimeter Twinfield II

Mit dem Perimeter Twinfield II wurden 41 Probanden in die Auswertung eingeschlossen (41 Augen). Der Altersdurchschnitt betrug 51,78 Jahre. Die mittlere Lichtunterschiedsempfindlichkeit (LUE), definiert als durchschnittliche

Ergebnisse

LUE aller Studienteilnehmer, lag im Gesamtdurchschnitt aller Testpunktlokalisationen bei 22,18 dB. Sie umfasste einen Bereich zwischen 16,88 und 25,69 dB. Die Standardabweichung der mittleren Sensitivität betrug 2,06 dB bei einer 4-2 Eingabelung. Der mittlere Defekt betrug durchschnittlich -1,70 dB. Der mittlere Defekt ist definiert, als die Differenz der alterskorrigierten Normwerten, die in der Software des Gerätes Twinfield gespeichert sind und der gemessenen Sensitivität. Das heißt die gemessene mittlere Sensitivität lag durchschnittlich 1,7 dB über den im Twinfield eingespeicherten alterskorrigierten Normwerten.

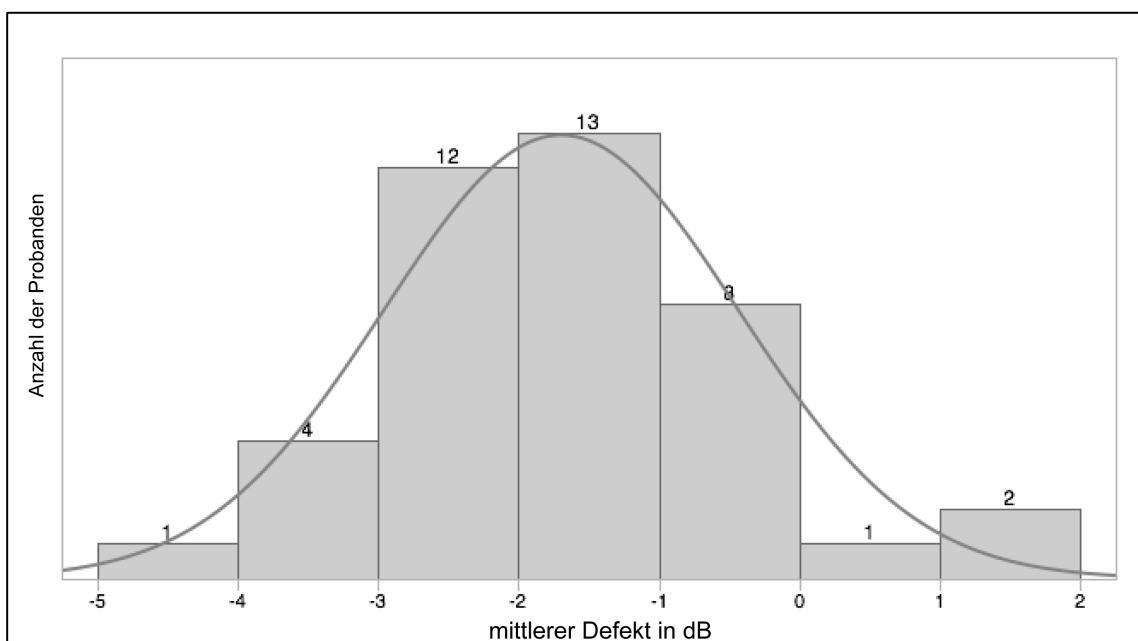


Abbildung 6: Verteilung des mittleren Defektes bei Untersuchungen mit Oculus Twinfield II

Das Schaubild zeigt die Verteilung des mittleren Defektes bei Untersuchungen mit dem Perimeter Twinfield II. Der mittlere Defekt gibt an um wie viele dB-Werte die Lichtempfindlichkeit über oder unter den vom Hersteller angegebenen und eingespeicherten Normwerten lag. Bei negativen Werten lag die Lichtempfindlichkeit der Probanden über den Normwerten, bei positiven Werten unterhalb der Normwerte der in das Gerät integrierten Datenbank.

Die Untersuchungsdauer lag durchschnittlich bei 10,18 Minuten. Der zentrale Wert war definiert als zentraler Prüfpunkt. Dieser betrug durchschnittlich 27,41 dB und lag damit 5,23 dB über der mittleren Lichtempfindlichkeit. Das Gesichtsfeld wurde in 8 Felder unterteilt und am zentralen Messpunkt gespiegelt um die Ergebnisse mit denen des Gerätes MAIA vergleichen zu können. Die Stimuli, die auf der Grenze des Prüffeldes lagen, wurden zu dem

Ergebnisse

10° und zu dem 20°-Gesichtsfeld gerechnet. Für das 10°-Gesichtsfeld lag die Standardabweichung der mittleren Lichtempfindlichkeit bei 1,91 dB und für das 20°-Gesichtsfeld betrug die Standardabweichung der mittleren Lichtempfindlichkeit 1,98 dB. Im inneren 10°-Gesichtsfeld betrug die durchschnittliche Lichtunterschiedsempfindlichkeit 22,64 dB (Bereich von 17,72 bis 26,54) und im äußeren 20°-Feld betrug sie 22,08 dB (Bereich von 15 dB bis 25,8 dB). Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen der LUE im 10°- und 20°-Gesichtsfeld ($p=0,85$).

Das Gesichtsfeld wurde in vier Quadranten unterteilt. Den Quadranten wurden von nasal oben nach nasal unten im Uhrzeigersinn die Buchstaben A,B,C und D zugeteilt. Die durchschnittlich gemessene Lichtempfindlichkeit wich zwischen den Quadranten im 10° Gesichtsfeld um 0,87 dB voneinander ab. Der temporal unten gelegene Quadrant C zeigte mit 23,08 dB den höchsten Mittelwert der Lichtempfindlichkeit. Der nasal obere Quadrant A wies den niedrigsten LUE-Wert mit 22,21 auf. Im 10° bis 20°-Gesichtsfeld betrug die Abweichung innerhalb der Quadranten 0,56 dB. Der niedrigste Mittelwert der LUE im 10- 20° Feld lag im temporal unten gelegenen Quadranten C mit 22,02 dB. Die höchste mittlere LUE lag im nasal unten gelegenen Quadranten D mit 22,58 dB.

In der jüngsten Gruppe mit Probanden im Alter von 20 bis 39 Jahren (Altersdurchschnitt 30,12 Jahre) betrug die mittlere retinale Sensitivität 23,82 dB. Der Bereich der durchschnittlichen Lichtempfindlichkeit lag zwischen 21,23 und 25,69 dB. Die Standardabweichung der mittleren Sensitivität betrug 1,27 dB. In der Gruppe im Alter von 40-59 Jahren (Altersdurchschnitt 52,22) lag die mittlere retinale Sensitivität bei 22,31 dB. Der Bereich der durchschnittlichen Sensitivität betrug zwischen 20,21 und 23,38 dB. Die Standardabweichung der mittleren Sensitivität war 1,13 dB. In der ältesten Altersgruppe von 60 bis 85 Jahren (Altersdurchschnitt 71,43) lag die mittlere LUE bei 20,52 dB (Bereich von 16,88 dB bis 22,88 dB) und die Standardabweichung der mittleren Sensitivität betrug 1,74 dB. Die lineare Regressionsanalyse zeigte eine signifikante negative Korrelation zwischen der LUE und dem Alter. Der Korrelationskoeffizient nach Spearman betrug - 0,75.

Ergebnisse

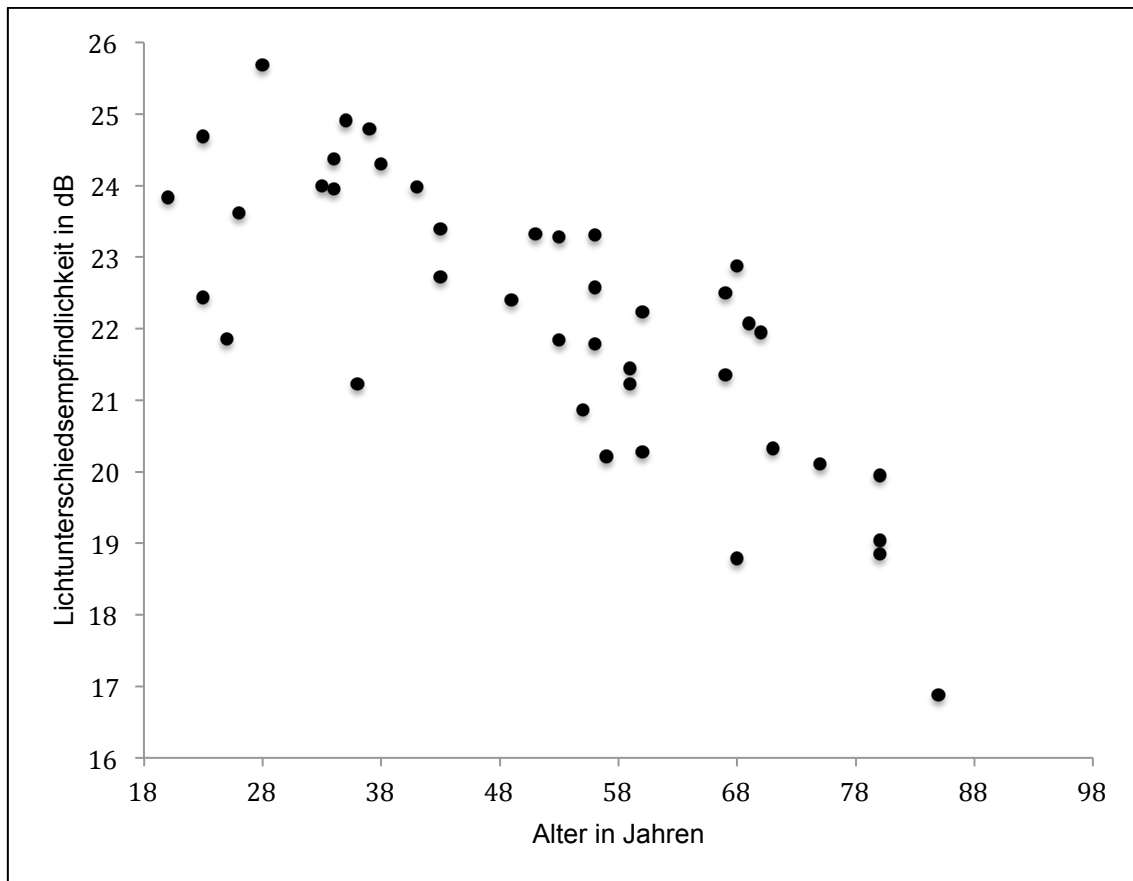


Abbildung 7: Korrelation von Alter und mittlerer Lichtempfindlichkeit bei Untersuchungen mit Oculus Twinfield II

Die mittlere Lichtempfindlichkeit gegen das Alter der Probanden aufgetragen: Signifikante negative Korrelation zwischen der Abnahme der Lichtempfindlichkeit und der Zunahme des Alters, der Korrelationskoeffizient nach Spearman betrug $-0,75$.

4.1.2 Untersuchungsergebnisse mit dem Mikroperimeter MAIA

Die mittlere Lichtunterschiedsempfindlichkeit aller Studienteilnehmer lag bei den Untersuchungen mit dem Mikroperimeter MAIA bei 26,12 dB. Der Bereich der mittleren Lichtempfindlichkeit lag zwischen 21,29 dB und 29,04 dB. Die Standardabweichung der mittleren Lichtempfindlichkeit betrug 1,91 dB bei einer 4-2 Eingabelung. Das heißt die gemessene Lichtempfindlichkeit wurde auf 2 dB genau gemessen. Der zentrale Wert (dies ist der Messwert des einzigen Messpunktes der sich innerhalb des Fixationskreises befand) lag durchschnittlich bei 24,63 dB. Damit lag der zentrale LUE-Wert unerwarteter Weise durchschnittlich 1,49 dB unter der durchschnittlichen Lichtempfindlichkeit der Probanden, normalerweise ist dort die maximale Empfindlichkeit nachweisbar. Die Untersuchungszeit lag bei durchschnittlich 8,94 Minuten. Die

Ergebnisse

Fixationspunkte während der Untersuchung lagen im Schnitt zu 92,36 Prozent innerhalb eines Kreises mit einem Grad Durchmesser und 97,98 Prozent der Fixationspunkte lagen innerhalb eines zentralen zwei Grad großen Kreises. Die Fixation war bei allen Probanden stabil, dass heißt mehr als 70% der Fixationspunkte lagen innerhalb des zwei Grad großen Kreises.

4.1.3 Altersverteilung der Lichtempfindlichkeit bei dem Mikroperimeter MAIA

In der jüngsten Gruppe mit Probanden im Alter von 20 bis 39 (Altersdurschnitt 30,12 Jahre) Jahren betrug die mittlere retinale Sensitivität 27,79 dB.

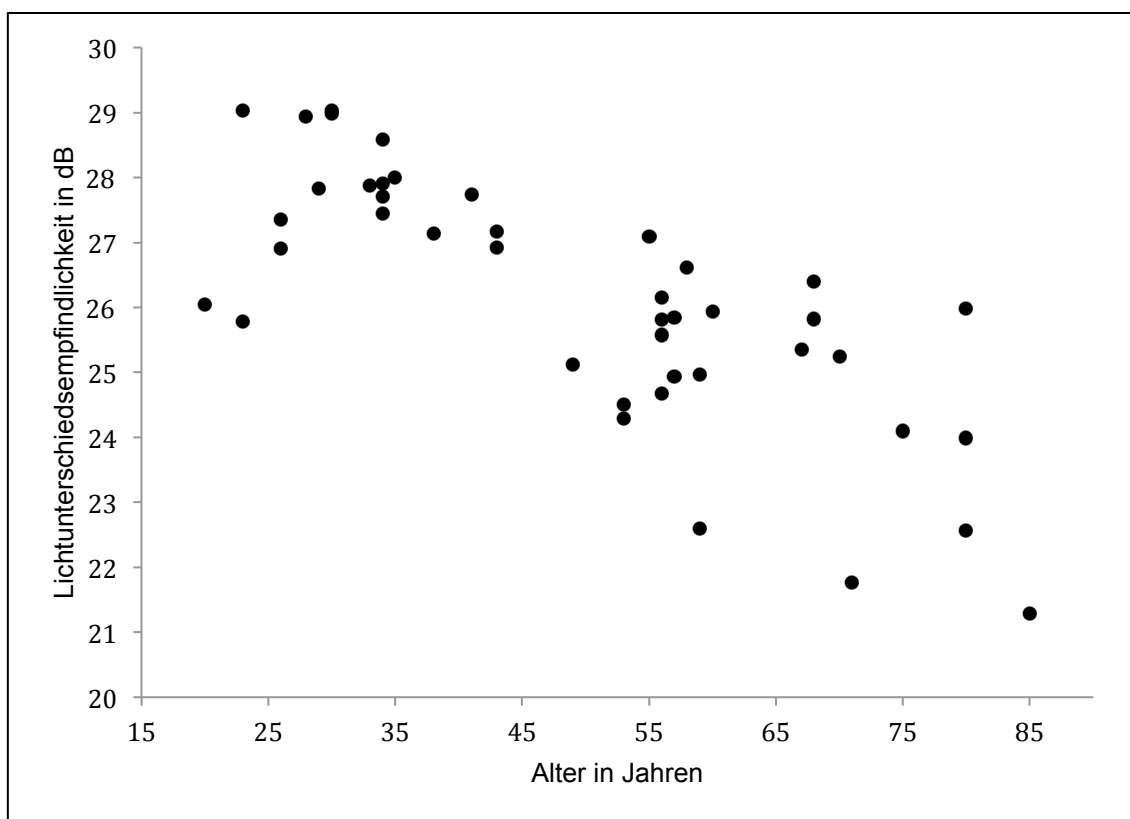


Abbildung 8: Korrelation von Alter und Lichtempfindlichkeit bei Untersuchungen mit MAIA

Korrelation der Lichtempfindlichkeit und dem Alter der Probanden. Es bestand eine signifikante negative Korrelation zwischen Abnahme der Lichtempfindlichkeit und Zunahme des Alters bei Untersuchungen mit MAIA. Korrelationskoeffizient nach Spearman betrug -0.7.

Der Bereich der mittleren Lichtempfindlichkeit lag zwischen 25,78 und 29,05 dB. Die Standardabweichung der mittleren Lichtempfindlichkeit betrug in dieser Altersgruppe 1,01 dB. In der zweiten Altersgruppe im Altersbereich von 40 bis 59 Jahre (Altersdurchschnitt 52,22 Jahre) lag die mittlere retinale Sensitivität bei

Ergebnisse

25,63 dB. Der Bereich der mittleren Sensitivität lag zwischen 22,59 und 27,73 dB. Die Standardabweichung der mittleren Lichtempfindlichkeit war 1,32 dB. Der Altersbereich der ältesten Gruppe betrug 60 bis 85 Jahre (Altersdurchschnitt 71,43 Jahre). In dieser Gruppe lag die mittlere Lichtempfindlichkeit bei 24,41 dB. Der Bereich der mittleren Lichtempfindlichkeit reichte von 21,29 dB bis 26,4 dB. Die Standardabweichung der mittleren Sensitivität betrug 1,81 dB. Es bestand eine signifikante Korrelation zwischen der Abnahme der Lichtempfindlichkeit und der Zunahme des Alters. Der Korrelationskoeffizient nach Spearman betrug -0,7.

4.1.4 Vergleich der Untersuchungsergebnisse des Mikroperimeters MAIA und dem Perimeter Twinfield II

Für den Vergleich beider Geräte wurden die korrespondierenden Untersuchungsergebnisse von 40 Probanden (40 Augen, Altersdurchschnitt: 51,5 (Jahre) ausgewertet. Die mittlere Lichtunterschiedsempfindlichkeit (LUE) aller **verglichenen** Studienteilnehmer lag bei 25,96 dB (Bereich von 21,29 dB bis 29,04 dB) mit MAIA und bei 22,26 dB (Bereich von 16,88 bis 25,69) mit Twinfield II. Die Differenz betrug also 3,7 dB. Die Differenz der mittleren korrespondierenden LUE-Werte lag zwischen beiden Geräten für die jeweiligen Probanden zwischen 1,23 dB und 6,22 dB (Standardabweichung 1,14 dB). Da die Genauigkeit des zentralen Wertes bei Untersuchungen mit MAIA fragwürdig erschien, wurden die mittleren LUE-Werte auch ohne den zentralen Wert berechnet. Hierfür ergab sich für die Ergebnisse mit dem Perimeter Twinfield II eine durchschnittliche Lichtempfindlichkeit von 22,12 dB und für die Ergebnisse des Gerätes MAIA eine durchschnittliche Lichtempfindlichkeit von 26,24 dB. Die Differenz beträgt 4,12 dB. Es bestand eine signifikante Korrelation zwischen den Untersuchungsergebnissen von MAIA und Twinfield II. Der Regressionskoeffizient lag bei 0,83.

Ergebnisse

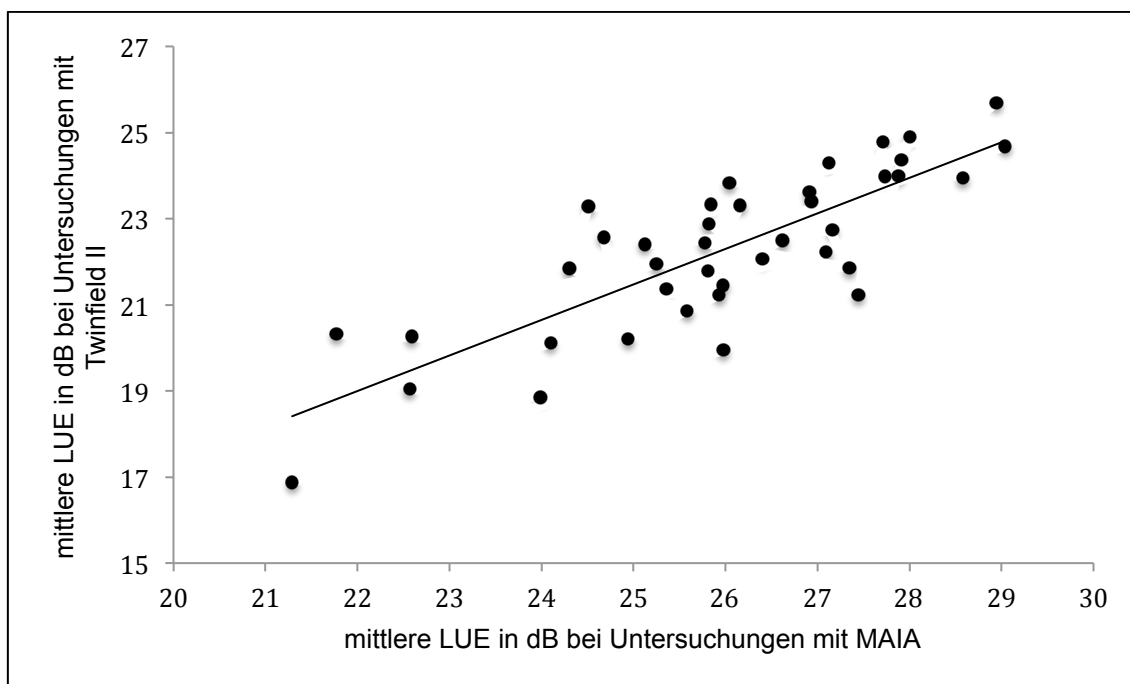


Abbildung 9: Regressionsgerade der Lichtunterschiedsempfindlichkeit bei Untersuchungen mit MAIA und Oculus Twinfield II

Auf der x-Achse ist die mittlere Lichtempfindlichkeit bei Untersuchungen mit dem Perimeter Twinfield II aufgetragen, auf der y-Achse die mittlere Lichtempfindlichkeit der Untersuchungen mit dem Mikroperimeter MAIA. Die Untersuchungsergebnisse beider Verfahren korrelierten stark miteinander. Der Regressionskoeffizient betrug +0,83.

Tabelle 5: Mittlere Differenz der LUE zwischen Untersuchungen mit MAIA und Twinfield II

Sektorbereich	A	B	C	D
Mittlere Differenz der LUE 10°-Bereich [dB]	4,5	4,68	4,09	3,82
Mittlere Differenz der LUE in 20°-Bereich [dB]	4,04	3,91	3,09	3,65

4.1.5 Ortsabhängigkeit der Lichtempfindlichkeit mit dem Gerät MAIA

Das Prüfpunktmuster („Grid“) wurde in acht Felder eingeteilt. Die Stimuli, die auf dem dritten Kreis lagen, wurden zu dem 10°-Feld und zu dem äußeren 20°-Feld gerechnet. Die mittlere Abweichung der retinalen Sensitivität wurde durch die Differenz ($\Delta W_{\min} - W_{\max}$) des maximalen und des minimalen Wertes ermittelt. Für das 10°-Gesichtsfeld lag die mittlere Differenz $\Delta W_{\min} - W_{\max}$ bei 4,61 dB (Bereich zwischen 2 und 8,5 dB). Für das äußere 20°-Gesichtsfeld lag die mittlere Differenz bei 4,76 dB (Bereich zwischen 2 und 11,5). Die mittlere Differenz war also vergleichbar in beiden Arealen. Die Standardabweichung

Ergebnisse

der mittleren Lichtempfindlichkeit für das 10°-Feld war 1,89 dB und für das äußere 20°-Feld betrug die Standardabweichung der mittleren Lichtempfindlichkeit 1,97 dB. Die mittlere Lichtunterschiedsempfindlichkeit im inneren 10° Feld lag bei 26,5 dB (Bereich von 21,33 bis 29,5) und im äußeren 20° Feld betrug sie 25,75 dB (Bereich von 20,55 dB bis 29 dB). Die Differenz der mittleren LUE des inneren und äußeren Gesichtsfelds betrug 0,75 dB (Bereich von -4,3 und 3,1 dB). Ein signifikanter Unterschied zwischen der LUE im 10° und 20° Gesichtsfeld bestand nicht ($p=0,79$).

Die durchschnittlich gemessene Lichtempfindlichkeit wich zwischen den Quadranten im 10°-Gesichtsfeld um 0,2 dB voneinander ab. Der nasal obere Quadrant A wies mit 26,52 dB den höchsten Mittelwert der Lichtempfindlichkeit auf. Der untere temporale Quadrant C wies den niedrigsten LUE-Wert mit 26,32 dB auf. Im äußeren 20°-Gesichtsfeld betrug die Abweichung innerhalb der Quadranten 0,5 dB. Der niedrigste Mittelwert der LUE im 10- 20° Feld lag im nasal oberen gelegenen Quadrant A mit 25,58 dB. Die höchste mittlere LUE lag im temporal oben gelegenen Quadrant B mit 26,08 dB.

Um eine Abweichung der gemessenen Lichtempfindlichkeit bei Ab- oder Zunahme der Lichtempfindlichkeit ausschließen zu können, wurde ein Bland-Altman-Plot für jeden Quadranten erstellt. Der Bland-Altman-Plot stellt die Differenz der Messwerte zweier Quadranten in Bezug zu dem gemeinsamen Mittelwert der Lichtempfindlichkeit der Quadranten. Es wurde ein Äquivalenzbereich von 3 dB definiert. Im Bland-Altman-Plot lagen zwischen 0 und 2 Werte außerhalb des Äquivalenzbereiches. Das heißt die Abweichung zwischen den einzelnen Quadranten war bei 41 Probanden kleiner als 3 dB. Die höchste Abweichung vom Äquivalenzbereich eines Probanden betrug 1 dB (also 4dB) zwischen Quadrant A und Quadrant C. Der Mittelwert der außerhalb des Äquivalenzbereiches gelegener Werte lag zwischen 23 und 26,5 dB. Es zeigte sich keine Abweichung der Lichtempfindlichkeit der Quadranten A, B, C und D bei Abnahme oder Zunahme der Lichtempfindlichkeit.

Ergebnisse

Tabelle 6: Ortsabhängigkeit der Lichtempfindlichkeit bei MAIA

Feld	A	B	C	D	ZW
Mittlere LUE 10°	26,58	26,58	26,38	26,45	26,44
Standardabweichung 10°	2,06	1,99	1,87	1,94	3,10
Mittlere LUE 10°-20°	25,57	26,08	25,58	25,67	-
Standardabweichung 10°-20°	2,19	1,75	2,12	2,34	-

A: nasal oben, B: temporal oben, C: temporal unten, D: nasal unten, ZW: zentraler Wert

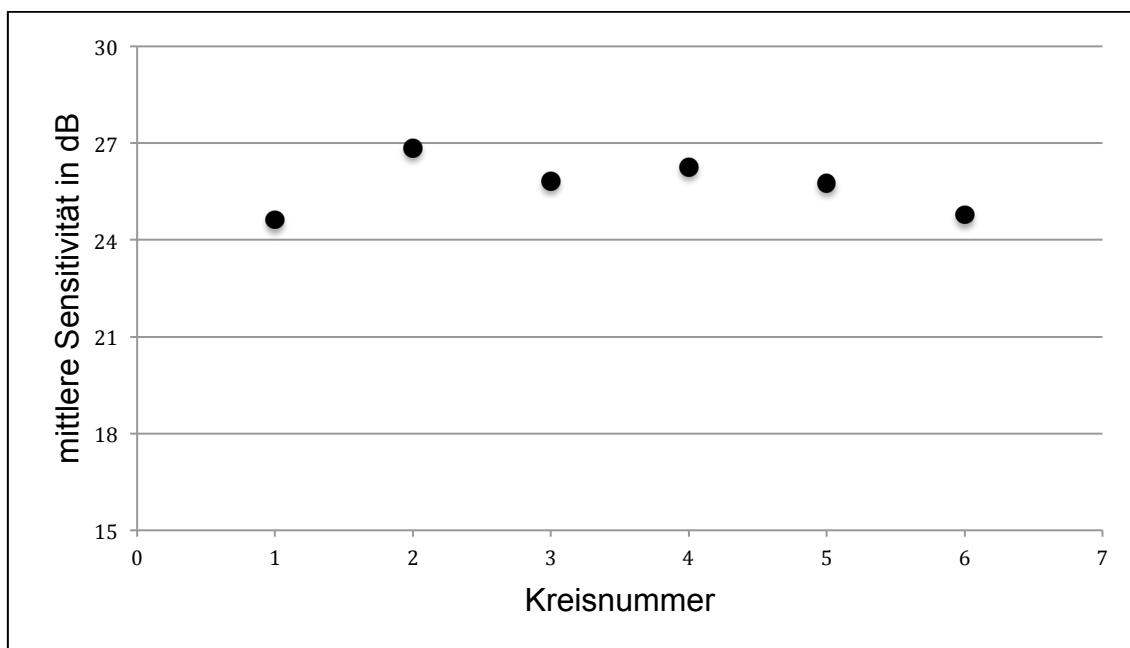


Abbildung 10: Abnahme der Lichtempfindlichkeit von zentral nach peripher bei Untersuchungen mit MAIA

Die Gridpunkte wurden den Kreisen, auf denen sie sich befanden, zugeordnet und der Mittelwert gezogen. Dem zentralen Messwert wurde die Zahl 1 zugeordnet. Die Kreisnummer nimmt nach peripher zu. Das Schaubild zeigt, dass die Lichtempfindlichkeit ohne Berücksichtigung des zentralen Wertes von zentral nach peripher abnahm. Der zentrale Wert wies die niedrigste Lichtempfindlichkeit auf.

Für die Messung des Verlaufes der Lichtunterschiedsempfindlichkeit von zentral nach peripher wurden die Messkreise von innen nach außen von zwei bis sechs nummeriert. Der zentrale Messwert bekam die Zahl eins zugewiesen. Der durchschnittliche zentrale Wert aller Studienteilnehmer lag mit 24,63 dB im Mittel 0,15 dB unter der mittleren Lichtunterschiedsempfindlichkeit des äußersten Kreises. Die mittlere Lichtunterschiedsempfindlichkeit aller Studienteilnehmer war im innersten Kreis mit 26,91 dB am Höchsten und nahm

Ergebnisse

von innen nach außen um 2,08 dB ab. Die Abnahme war von Kreis 5 auf Kreis 6 mit 0,91 dB am Höchsten gefolgt von einer Abnahme von Kreis 1 auf 2 um 0,9 dB. Die Abnahme der Lichtunterschiedsempfindlichkeit von Kreis 4 auf Kreis 5 betrug 0,5 dB. Die mittlere Lichtempfindlichkeit nahm von Kreis 3 auf Kreis 4 um 0,42 dB zu.

4.1.6 Untersuchung der Genauigkeit der Messung des zentralen Wertes (MAIA)

Es wurden insgesamt 20 Augen von 10 Probanden untersucht. Das durchschnittliche Alter der Probanden lag bei 45,3 Jahren. Die Ergebnisse zeigten eine um 1,04 dB höhere Lichtempfindlichkeit bei Verwendung der großen Fixationsmarke als bei Verwendung der kleinen Fixationsmarke. Der mittlere zentrale Wert war bei Untersuchungen mit großer Fixationsmarke um 2,4 dB größer als bei Untersuchungen mit kleiner Fixationsmarke. Es bestand ein signifikanter Unterschied der zentralen Werte mit kleiner und großer Fixationsmarke ($p=0,0005$). Der mittlere Empfindlichkeitswert der Stimuli, welche auf der kleinen Fixationsmarke lagen, betrug 26,4 dB (Bereich von 21,75 bis 28,75 dB).

Tabelle 7: Untersuchungen des zentralen Gesichtsfeldes

Parameter	12° Fixationsmarke	1° Fixationsmarke
Mittlerer zentraler Wert (ZW)	28,8 dB	26 dB
Mittlere LUE (ML)	28,68 dB	27,63 dB
Mittlere LUE auf FM	-	26,4 dB
Mittlere LUE außerhalb FM	-	28,41
ZW-ML	0,123	-1,63
Standardabweichung	1,43	2,45

ZW – ML: Zentraler Wert in dB – Mittelwert in dB; FM: Fixationsmarke

Der mittlere LUE-Wert der Prüfpunkte, welche außerhalb der kleinen Fixationsmarke lagen, betrug 28,41 dB (Bereich: 24,75 und 30,25 dB). Die Differenz der mittleren LUE-Werte der Stimuli, die außerhalb des Fixationstargets lagen und der mittleren LUE-Werte der Stimuli, die auf dem

Ergebnisse

Target lagen, betrug somit 2 dB. Die Standardabweichung der mittleren LUE war mit kleiner Fixationsmarke größer als mit großer Fixationsmarke. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der mittleren Lichtempfindlichkeit mit großer Fixationsmarke und der mittleren Lichtempfindlichkeit in Bereichen **außerhalb** der kleinen Fixationsmarke!

4.1.7 Effekt veränderter Untersuchungsbedingungen auf das Untersuchungsergebnis (MAIA)

Um mögliche Messungenauigkeiten, die unterschiedlichen Untersuchungsbedingungen geschuldet sein könnten, auszuschließen, wurden 10 Augen (7 Probanden, 4 Frauen und 3 Männer) bei gedämpften und dunklen Raumverhältnissen gemessen, sowie ohne und mit Augenklappe. Die Altersspanne betrug 24 bis 65 Jahre. Gedämpfte Lichtverhältnisse waren definiert als nicht komplett abgedunkelte Lichtverhältnisse, die eine Orientierung im Raum zuließen. Bei dunklen Lichtverhältnissen wurde jegliches Streulicht abgedunkelt, so dass sehr dunkle Lichtverhältnisse herrschten, eine Orientierung im Raum war kaum möglich. Der Mittelwert der Lichtunterschiedsempfindlichkeit lag bei gedämpften Lichtverhältnissen ohne Augenklappe mit 26,9 dB am Höchsten. Bei „finsternen“ Lichtverhältnissen und gedämpften Lichtverhältnissen mit Augenklappe lag die mittlere Sensitivität mit 26,51 und 26,50 dB in einem ähnlichen Bereich.

Tabelle 8: Untersuchungsergebnisse bei verschiedenen Untersuchungsbedingungen

Untersuchungsbedingungen	dunkle LV ohne AK [dB]	hellere LV ohne AK [dB]	hellere LV mit AK [dB]
Mittlere LUE	26,50	26,9	26,51
Standardabweichung	1,78	1,98	2,01
Zentraler Messwert	25	23,8	25,6

AK: Augenklappe, LV: Lichtverhältnisse

Die Standardabweichung der mittleren LUE war bei komplett abgedunkeltem Raum am niedrigsten. Der Messwerte des zentralen Prüfpunktes war bei hellen Lichtverhältnissen im Vergleich zu den anderen beiden Messungen vermindert.

Ergebnisse

Zusammenfassend ist jedoch zu sagen, dass die Stichprobenmessung keinen Anhalt auf signifikante Auswirkungen der Untersuchungsbedingungen auf die Untersuchungsergebnisse gibt.

4.1.8 Subjektive Wahrnehmung der Stimuli von normalsichtigen Probanden bei Untersuchungen mit MAIA und Twinfield II

Die subjektive Beschreibung der Stimuli bei dem Gerät MAIA ergab folgendes Ergebnis. 7 von 10 (70%) Probanden gaben an, die Stimuli bei der Untersuchung mit dem Gerät MAIA in der Peripherie kleiner und heller wahrgenommen zu haben als die Prüfpunkte im Zentrum. Einer von zehn (10%) Probanden gab an, keinen Unterschied der Stimuli zwischen Zentrum und Peripherie feststellen zu können. Zwei von zehn (20%) Probanden nahmen die peripheren Stimuli kleiner wahr als die zentralen Stimuli, sie konnten jedoch keinen lagebedingten Helligkeitsunterschied der Stimuli feststellen. Bei der Untersuchung mit dem Twinfield-Perimeter empfanden dagegen 7 von 10 (70%) Probanden keinen lagebedingten Unterschied in Helligkeit und Größe der Stimuli. 2 von 10 Probanden gaben an, die peripheren Stimuli kleiner als die zentralen Stimuli empfunden zu haben. Einer von 10 (10%) Probanden empfand die peripher gelegenen Prüfpunkte als heller und kleiner. Bemerkung [private Mitteilung Dr. W. Inhoffen]: Leider lassen sich die Stimuligrößen auch werksmäßig nicht messen, sodass die Frage nach der Stimuligröße abschließend nicht beantwortet werden kann, die Stimuligrößen sind mittels Strahlenganganalyse berechnet.

Ergebnisse

Tabelle 9: Subjektive Beschreibung der Stimulieigenschaften bei Twinfield und MAIA

	Alter	Leuchtstärke TF	Stimulusgröße TF	Stimulusform TF	Leuchtstärke MAIA	Stimulusgröße MAIA	Stimulusform MAIA
1	24	normal	normal	verformt	heller	kleiner	„Blitze“
2	24	normal	normal	oval	heller	kleiner	„Blitze“
3	24	normal	normal	normal	heller	kleiner	?
4	70	normal	normal	normal	normal	kleiner	normal
5	61	heller	kleiner	sichelförmig	heller	kleiner	sternförmig
6	56	normal	normal	sichelförmig	normal	normal	normal
7	54	normal	kleiner	normal	heller	kleiner	verformt
8	44	normal	normal	oval	heller	kleiner	?
9	32	normal	kleiner	normal	heller	kleiner	„Blitze“
10	56	normal	normal	sichelförmig	normal	kleiner	normal

TF: Twinfield II, ? = keine Aussage möglich, kleiner und größer im Vergleich zur Untersuchung mit dem anderen jeweils Gerät, Alter in Jahren

4.2 Fallbeschreibungen

4.2.1 Polypoidale choroidale Vaskulopathie

Patientin 1 war bei Beginn der Behandlung 64 Jahre alt und litt unter einer polypoidalen choroidalen Vaskulopathie (PCV), einer speziellen Form der feuchten altersabhängigen Makuladegeneration. Die PCV wird im allgemeinen Teil beschrieben (Kapitel 2.1.4). Die Patientin erhielt aufgrund einer neu aufgetretenen erstmaligen choroidalen Neovaskularisation (siehe Abbildung 11) innerhalb von 10 Monaten eine viermalige Injektion von Ranibizumab ins rechte Auge. Der Visus der Patientin betrug bei Beginn der Behandlung 0,32 und verbesserte sich innerhalb von zwei Monaten auf 1,0 und blieb bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes stabil. Innerhalb eines Zeitraumes von 10 Monaten wurde die funktionelle Sensitivität insgesamt sieben Mal mit dem MAIA Perimeter gemessen.

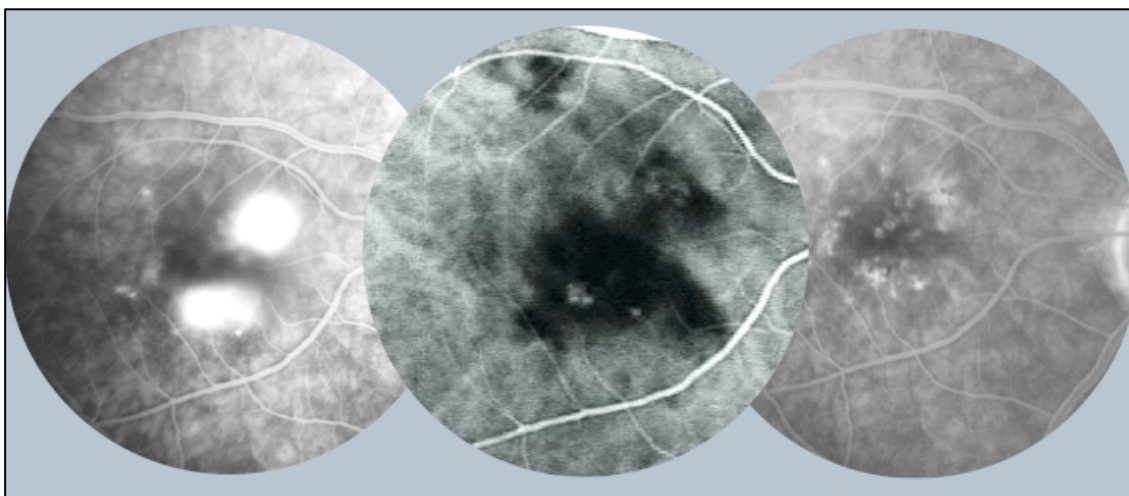


Abbildung 11: Fluoresceinangiographie und Indocyaningrünangiographie bei polypoidaler choroidaler Vaskulopathie bei Behandlungsbeginn und Fluoresceinangiographie nach zwei Monaten (RA)

In der im linken Bild sichtbaren Fluoresceinangiographie (Spätphase) zeigten sich zentrale Leckagen (Hyperfluoreszenzen). In der ICG-Angiographie (mittleres Bild) sind die für die PCV pathognomischen Polypen unterhalb und oberhalb der Fovea sichtbar. Rechts ist die Fluoresceinangiographie (Spätphase) nach dreimonatiger Behandlung zu sehen. Die Leckagen sind verschwunden.

Befund des Augenhintergrundes und Verlauf

Bei Beginn der erstmaligen Anti-VEGF-Therapie waren in der optischen

Ergebnisse

Kohärenztomographie ein intraretinales Ödem und dichtes Exsudat sichtbar. In der Spätphase der Fluoresceinangiographie bestanden zentral zwei Leckagen. In der ICG-Angiographie zeigten sich in der Frühphase oberhalb und unterhalb der Fovea mehrere Gefäßpolypen, die pathognomonisch für die polypoidale choroidale Vaskulopathie sind.⁸

Zur Behandlung des intraretinalen Ödems wurde eine erstmalige Anti-VEGF-Therapie begonnen. Nach zwei Monaten bekam die Patientin eine erneute Kontrolluntersuchung (inklusive mikroperimetrische Untersuchung) und eine erneute intravitreale Injektion mit Ranibizumab. In der optischen Kohärenztomographie waren kein Ödem und keine Exsudation mehr sichtbar. Es zeigten sich Veränderungen des retinalen Pigmentepithels. In der Fluoresceinangiographie war das zugrunde liegende **subretinale** Gefäßnetz sechs Wochen nach Therapiebeginn sichtbar. Polypoidale Läsionen waren in der ICG-Angiographie nicht mehr sichtbar, im Gegensatz zum Erstbefund zeigten sich keine Leckagen in der Fluoresceinangiographie.

Nach 6 Monaten zeigten sich eine erneute Leckage in der Fluoresceinangiographie, ein subretinales Exsudat in der optischen Kohärenztomographie, sowie eine klassische choroidale Neovaskularisation oberhalb des Pigmentepithels ohne Polypen. Die Leckage lag im Bereich der ersten unteren Läsion. Nach erneuter intravitrealer Injektion von Ranibizumab verschwand das Rezidiv. Es war in der Nachuntersuchung nach 8 Monaten nicht mehr sichtbar. Nach 10 Monaten zeigte sich ein erneutes Rezidiv. In der Fluoresceinangiographie zeigte sich eine erneute Hyperfluoreszenz temporal der ersten unteren Hyperfluoreszenz. In der optischen Kohärenztomographie zeigten sich ein subretinales Exsudat und eine Abhebung des retinalen Pigmentepithels.

Verlauf der retinalen Sensitivität

Bei Patientin 1 zeigte sich anfänglich eine deutliche Verbesserung der zentralen retinalen Sensitivität nach Beginn der VEGF-Antikörper-Therapie. Das relative Skotom verschwand. Dies wurde auch von der Patientin so wahrgenommen. Die mittlere Lichtempfindlichkeit verbesserte sich in den ersten 3 Monaten der

Ergebnisse

Therapie um 4,43 dB von 20,82 dB auf 25,25 dB. Der Visus erholte sich von 0,32 auf 1,0. Die Tabellen 9 und 10 zeigen die Entwicklung der zentralen Sensitivität und der Fixation über 10 Monate bei viermaliger intravitrealer anti-VEGF-Injektion. Bei der fünften und siebten Messung traten Rezidive auf. Die Rezidive waren in der OCT-Untersuchung **und** in der mikroperimetrischen Untersuchung zum selben Zeitpunkt sichtbar! In den gesunden Netzhautarealen blieb die Lichtunterschiedsempfindlichkeit während des gesamten Beobachtungszeitraumes stabil. Die Lichtempfindlichkeit der gesunden Netzhautareale lag im Mittel bei 25,5 dB und entsprach damit den altersentsprechenden von uns erhobenen Normwerten.

Bei Beginn der Behandlung zeigte sich ein zentrales relatives Skotom. Die durchschnittliche Lichtempfindlichkeit des relativen Skotoms lag bei 15,45 dB (Bereich 5 bis 19 dB). Am unteren und oberen Pol des Skotoms befand sich in der Angiographie und OCT-Bildern das Exsudat bildende pathologische choroidale Gefäßnetz. In diesen beiden Bereichen war das relative Skotom mit einer durchschnittlichen Lichtempfindlichkeit von 10 dB am tiefsten. Im Zentrum des relativen Skotoms waren nur geringe morphologischen Veränderungen, wie beispielsweise ein leichtes Ödem, in der OCT- und angiographischen Untersuchung sichtbar.

Das erste Rezidiv trat wie oben erwähnt 6 Monate nach Beginn der Behandlung auf. Die Auffälligkeiten in der OCT-Untersuchung und in der Fluoresceinangiographie deckten sich räumlich mit einem relativen Skotom in der Mikroperimetrie. Das relative Skotom, welches örtlich der Läsion entsprach, zeigte eine durchschnittliche Lichtempfindlichkeit von 19,02 dB (Bereich 13 bis 21 dB). Der Bereich ohne Auffälligkeiten in der Fluoresceinangiographie und in der OCT-Untersuchung wies eine Lichtempfindlichkeit von 25,34 dB auf.

Bei dem nach 10 Monaten aufgetretenen Rezidiv korrelierte der Bereich mit subretinalem Exsudat und Leckage, sichtbar in der Fluoresceinangiographie und in der OCT-Untersuchung, ebenfalls mit dem relativen Skotom in der Mikroperimetrie. Die Lichtempfindlichkeit betrug im Bereich des Skotoms bei 17,87 dB (7 bis 19 dB). Die Lichtempfindlichkeit lag in dem Bereich mit Exsudat und Ödem bei 15,81 dB.

Ergebnisse

Die Lage der Skotome variierte während des Beobachtungszeitraumes. Das erste Rezidiv lag im Zentrum des ersten Skotoms. Die Größe des ersten Rezidivs entsprach einem Drittel der Größe des ersten Skotoms. Das zweite Rezidiv lag deutlich temporaler als die beiden vorher aufgetretenen Skotome. Das zweite Rezidiv deckte sich bei ähnlicher Größe nur zu einem Drittel mit dem ersten Skotom. Der zentrale Bereich des zweiten Rezidivs lag außerhalb des vorheraufgetretenen Skotoms. Die Fovea lag am Rande der beiden zuerst aufgetretenen Skotome. Das zweite Rezidiv lag perifoveal. Die Beteiligung der Fovea wirkte sich in einer minimalen Verschlechterung der Fixation bei der ersten und fünften Fixationsmessung aus. Bei dem zweiten Rezidiv blieb die Fixation unbeeinflusst.

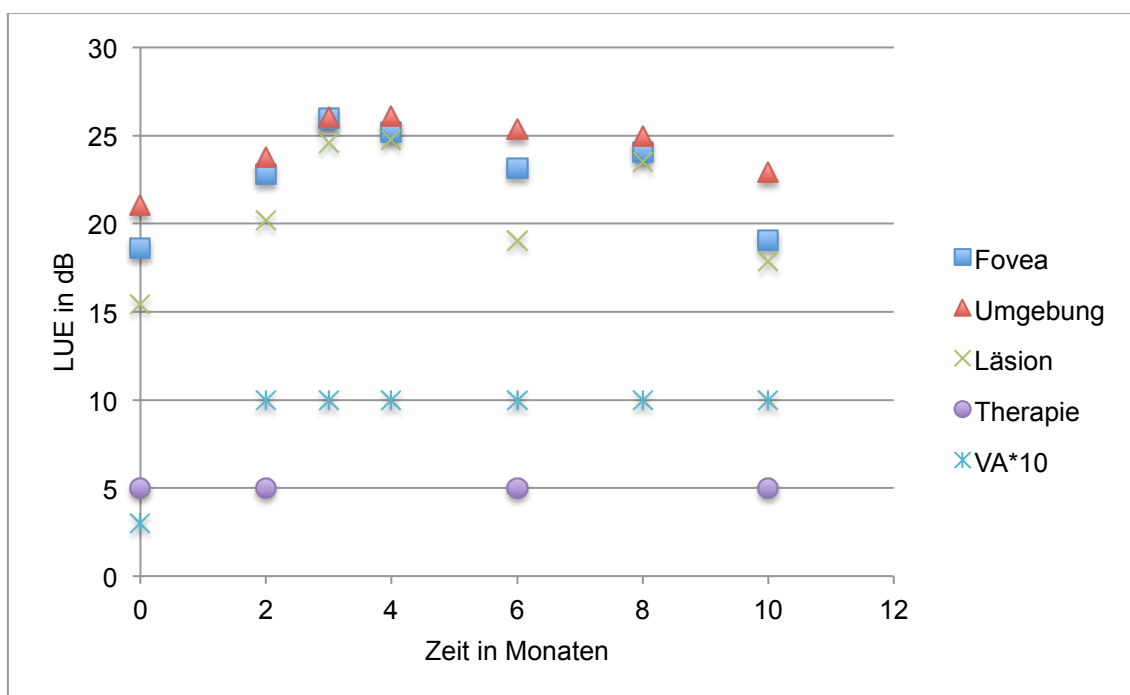


Abbildung 12: Änderung der mittleren Lichtempfindlichkeit unter Therapie bei polypoidaler choroidaler Vaskulopathie

Das Schaubild zeigt die mittlere Lichtempfindlichkeit im Bereich gesunder Netzhaut und im Bereich der Läsion im Verlauf von 42 Wochen. Außerdem sind die Therapiegaben unter Wert 5 eingezeichnet, wobei nur aus Übersichtsgründen der Wert 5 gewählt wurde, es fand immer nur eine Injektion pro Zeitraum statt. Der Visus wurde ebenfalls aus Übersichtsgründen mit dem Faktor 10 multipliziert. Die Datenreihen Fovea, Umgebung und Läsion zeigen die LUE in dB in den jeweiligen Netzhautbereichen an.

Begriffsbedeutungen: Fovea: Mittelwert der LUE um die Fovea herum; Umgebung: mittlere LUE außerhalb der Läsion (Übergangsbereich); Läsion: mittlere LUE im Bereich der Läsion; VA*10=Visus*10; Therapie= anti-VEGF-Injektionen.

Ergebnisse

Tabelle 10: Lichtempfindlichkeit und Fixationsverhalten während der anti-VEGF-Therapie

Messzeitpunkt	0m	2m	3m	4m	6m	8m	10m
Fovea [dB]	18,61	22,81	25,97	25,22	23,15	24,04	19,07
Fixationsstabilität [%]	98,23	98,53	99,56	100	99,89	100	100
Umgebung der Läsion [dB]	21,02	23,75	26,05	26,11	25,34	25,01	22,91
Läsion [dB]	15,45	20,21	24,61	24,78	19,02	23,51	17,87

m: Monate, LUE in dB, Fixation: Anteile in Prozent der innerhalb der inneren 1° gelegenen Fixationspunkte

Die ab der zweiten Untersuchung vorhandenen Alterationen des retinalen Pigmentepithels führten nur zu einer geringen Abnahme der Lichtempfindlichkeit. In den gesunden Netzhautbereichen lag die mittlere Lichtempfindlichkeit im Durchschnitt um ungefähr 3 dB höher als in Bereichen mit Alterationen des retinalen Pigmentepithels. In Abbildung 12 und 13 sieht man den Verlauf der Lichtempfindlichkeit im Bereich der Läsion und im Bereich nicht betroffener Netzhautareale. Dabei fällt auf, dass die Lichtempfindlichkeit der gesunden Netzhautbereiche über den beobachteten Zeitraum stabil blieb und die Lichtempfindlichkeit der Läsionen nach Therapiegabe wieder in Lichtempfindlichkeitsbereiche der gesunden Netzhaut anstieg. Außerdem sieht man dass, der Visus von den Rezidiven unbeeinflusst blieb, da die Fovea bei den Rezidiven nicht oder kaum betroffen war. Ein Überblick über die Entwicklung der Lichtempfindlichkeit gibt auch Abbildung 13, welche die Ergebnisse der mikroperimetrischen Ergebnisse im Verlauf zeigt. Die Rezidive sind allein anhand der farbcodierten Visualisierung des mikroperimetrischen Ergebnisses erkennbar.

Ergebnisse

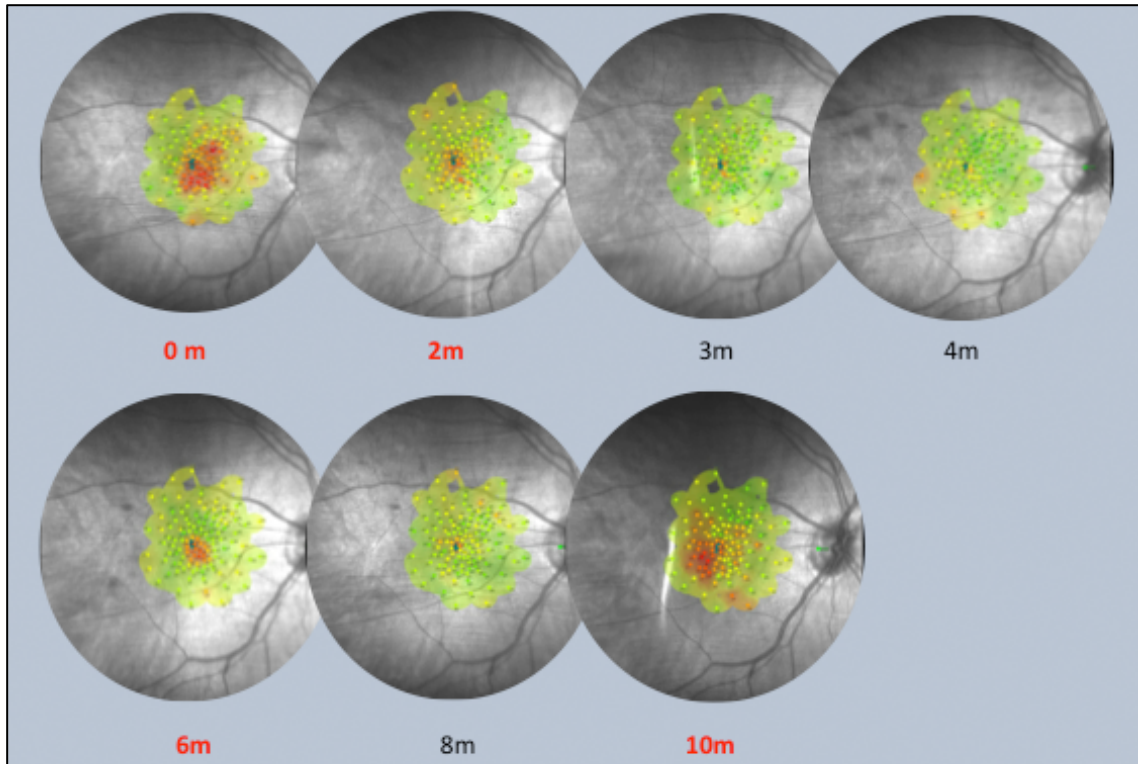


Abbildung 13: Verlauf der mikroperimetrischen Untersuchungsergebnisse bei polypoidaler choroidaler Vaskulopathie

Unter dem jeweiligen Untersuchungsergebnis steht der Zeitpunkt der Aufnahme in Monaten. Die Aufnahmen, bei denen eine Antikörperinjektion erfolgte sind rot hervorgehoben. Farbcodierung: grün = LUE > 24dB, gelb = LUE > 22dB und < 25dB, orange = LUE < 22 und > 5dB, rot = LUE ># und < 5dB und schwarz = # (Bedeutung # = Stimulus nicht gesehen)

4.2.2 Klassische choroidale Neovaskularisation bei Myopie

Patient 4 war bei Behandlungsbeginn 49 Jahre alt und entwickelte am linken Auge eine klassische, extrafoveale choroidale Neovaskularisation bei Myopie mit einer Refraktion von -11,75 D. Der Visus am linken Auge betrug bei Beginn der Therapie 0,6 und hatte sich damit um 0,2 im Vergleich zu den Vorwerten verschlechtert. Aufgrund der choroidalen Neovaskularisation wurde eine Anti-VEGF-Therapie begonnen. Im Rahmen dieser Therapie erhielt der Patient am linken Auge einmalig eine Anti-VEGF-Therapie mit Ranibizumab. Insgesamt betrug der Beobachtungszeitraum 36 Wochen, in denen sechsmalig eine mikroperimetrische Untersuchung durchgeführt wurde.

Befund des Augenhintergrundes

Im Fundusbild war ein y-förmiger Lackriss unterhalb der Fovea zu sehen. In der Fluoresceinangiographie war temporal parafoveal im Bereich des Lackrisses

Ergebnisse

eine klassische Membran sichtbar. In der OCT-Untersuchung waren eine neurosensorische Abhebung (NSA) und Exsudat erkennbar. Es zeigten sich in diesem Bereich ebenfalls Veränderungen des retinalen Pigmentepithels. Die äußere Grenzmembran war im Bereich der Läsion nicht unterbrochen. Die restliche Netzhaut zeigte keine Pathologie. Bei dem Patienten bestand vorbefundlich am gleichen Auge eine Gliose, die sich spontan zurückgebildet hatte. 6 Wochen nach einmaliger Anti-VEGF als Therapie waren die neurosensorische Abhebung und das Exsudat in der OCT-Untersuchung verschwunden. Im Bereich der Läsion fand sich im OCT eine zarte Fibrosierung. Die Leckage in der Fluoresceinangiographie, sowie die Membran waren ebenfalls nicht mehr sichtbar. Dieser Befund blieb während der Therapie stabil. Weder in der OCT-Untersuchung noch in der Fluoresceinangiographie zeigte sich im Laufe der weiteren 36 Wochen ein Rezidiv.

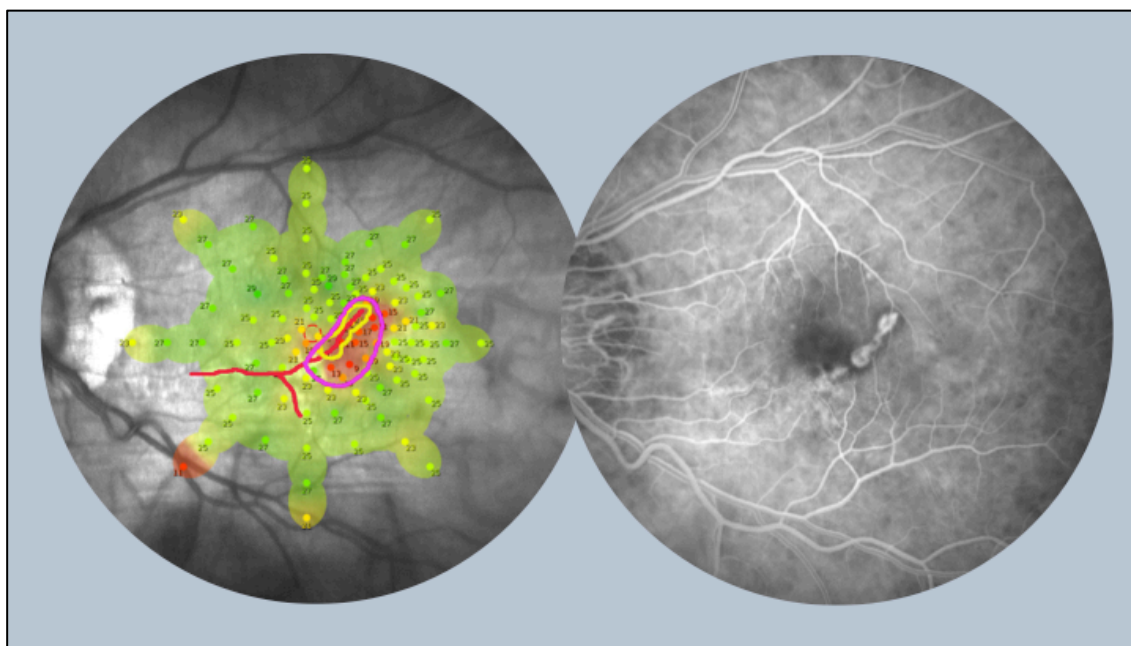


Abbildung 14: Fluoresceinangiographie und Mikropertimetrie mit choroidaler Neovaskularisation bei Myopie (Patient 4)

Linke Abbildung: Mikropertimetrieergebnis bei Therapiebeginn mit eingezeichneten pathologischen Veränderungen. Die rote Linie entspricht dem verzweigenden Lacksprung, der pinker Kreis umrandet die neurosensorische Abhebung und die Membrangrenzen sind gelb markiert. Rechte Abbildung: Ergebnis der Fluoresceinangiographie. Es sind die Fovea, die pathologische Gefäßmembran und der y-förmige Lacksprung zu sehen.

Farbcodierung: grün = LUE > 24dB, gelb = LUE > 22dB und < 25dB, orange = LUE < 22 und > 5dB, rot = LUE ># und < 5dB und schwarz = # (Bedeutung # = Stimulus nicht gesehen)

Ergebnisse

Verlauf der retinalen Sensitivität

Bei Beginn der Therapie bestand ein relatives Skotom im Bereich der neurosensorischen Abhebung und der Exsudate. Die mittlere Lichtunterschiedsempfindlichkeit betrug in diesem Bereich 15,57 dB. Die Lichtempfindlichkeit der Umgebung betrug 24,96 dB. Während der Therapie verbesserte sich die Lichtempfindlichkeit in dem Bereich der neurosensorischen Abhebung zuerst auf 22,78 nach 6 Wochen (retinale Sensitivität der Umgebung 25,30 dB) auf 25,17 dB nach 14 Wochen (retinale Sensitivität der Umgebung 25,95 dB) und schließlich auf 25,78 dB (retinale Sensitivität der Umgebung 25,07 dB) nach 22 Wochen. Bei der letzten Messung der retinalen Sensitivität nach 36 Wochen verminderte sich der LUE-Wert im Bereich der früheren NSA wieder leicht auf 24,22 dB (retinale Sensitivität der Umgebung 24,97 dB).

Die Differenz der retinalen Sensitivität der gesunden Netzhaut und des Läsionsbereiches betrug bei Therapiebeginn 9,39 dB und am Ende der Therapie 0,75 dB. Die retinale Sensitivität der Umgebung blieb im Laufe der Therapie stabil. Die Fixationsanalyse des Patienten zeigte am Anfang eine leichte Verlagerung des Fixationspunktes in Richtung Papille. Die Lage des relativen Skotoms war temporal parafoveal. Die Fixationsverschiebung in Bereiche gesunder Netzhaut verschwand im Laufe der Therapie. Die Punktwolke der Fixationspunkte verdichtete und verbesserte sich. Am Anfang der Therapie lagen 96,1% und nach 24 Wochen 99,63 % Fixationspunkte innerhalb der zentralen 1 Grad. Die Lichtempfindlichkeit lag am Ende der Therapie mit 24,97 dB um 1,4 dB unter den alterskorrigierten Normwerten unseres MAIA - Gerätes. Zwischenzeitlich lag die Lichtempfindlichkeit bei 25,95 dB, was beinahe der Lichtempfindlichkeit von normalsichtigen gleichaltrigen Personen in unserer Studie entsprach. In Abbildung 14 und 15 sieht man die stetige Verbesserung der Lichtempfindlichkeit während dem Beobachtungszeitraum visualisiert.

Ergebnisse

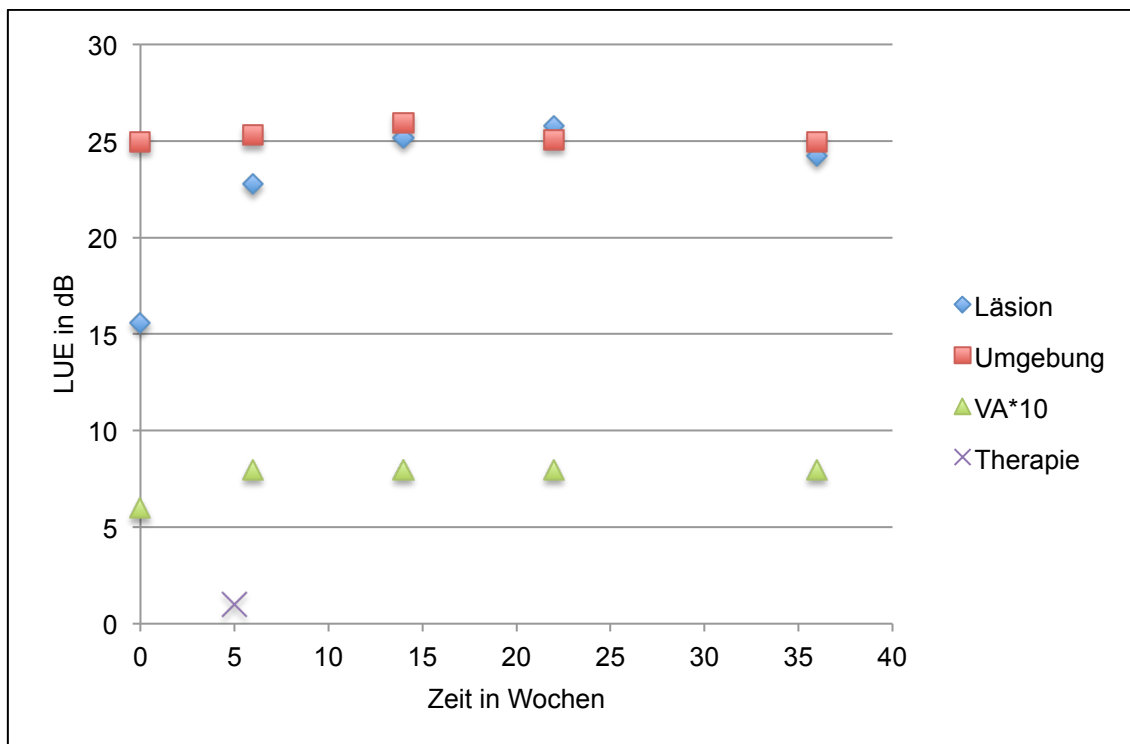


Abbildung 15: Verlauf der Lichtempfindlichkeit während Therapie bei choroidaler Neovaskularisation bei Myopie

Das Schaubild zeigt die Entwicklung der mittleren Lichtempfindlichkeit in verschiedenen Netzhautbereichen im Laufe der Therapie. Zum Zeitpunkt 0 fand eine einmalige anti-VEGF Therapiegabe statt. Die Lichtempfindlichkeit der Umgebung und des extrafoveal gelegenen Läsionsbereich nähern sich im Therapieverlauf einander an.

Begriffserklärung: Läsion: mittlere LUE im Bereich der Netzhaut mit NSA bei Therapiebeginn, Umgebung: mittlere LUE der Umgebung, VA*10: Visus*10, Therapie: anti-VEGF-Injektionen.

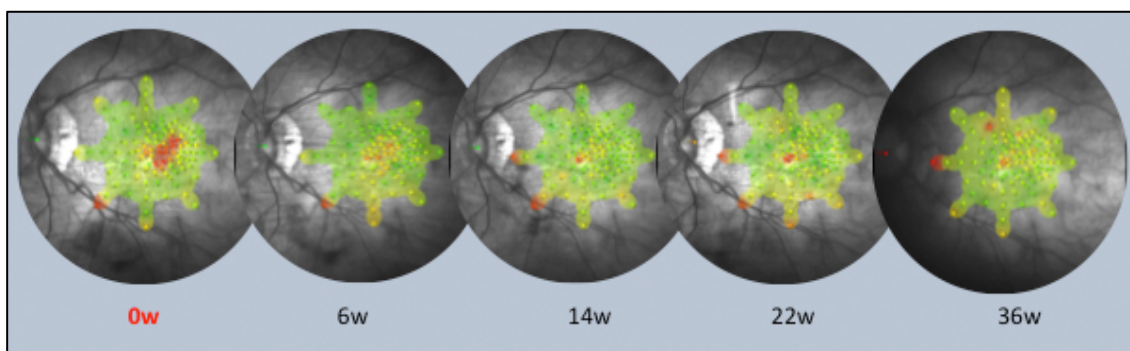


Abbildung 16: Verlauf der retinalen Sensitivität bei choroidaler Neovaskularisation bei Myopie

Die Untersuchungsergebnisse in der Darstellung mit flächiger Interpolation und anschließender Farbcodierung der Werte zeigen den Anstieg der retinalen Sensitivität im Bereich der Läsion. Die bei Therapiebeginn gut erkennbare Verminderung der Sensitivität im Bereich der choroidalen Neovaskularisation ist ab der zweiten Messung kaum noch zu erkennen und ab der dritten Messung verschwunden. Der Zeitpunkt der aVEGF-Injektion ist rot markiert.

Farbcodierung: grün = LUE > 24dB, gelb = LUE > 22dB und < 25dB, orange = LUE < 22 und > 5dB, rot = LUE ># und < 5dB und schwarz= # (Bedeutung # = Stimulus nicht gesehen)

Ergebnisse

Tabelle 11: Verlauf der Lichtempfindlichkeit einer CNV bei Myopie

Messzeitpunkt	0 w	6 w	14 w	22 w	36 w
LUE der NSA [dB]	15,57	22,78	25,17	25,78	24,22
LUE gesunder Netzhaut [dB]	24,96	25,30	25,95	25,07	24,97
Fixations-Stabilität [%]	96,1	98,96	96,96	98,9	99,63
Visus [']	0.6	0.8	0.8	0.8	0.8

LUE in dB; w = Wochen

4.2.3 Angioid Streaks

Patientin 3 war bei der Untersuchung 54 Jahre alt. Die Patientin litt unter Angioid Streaks. Angioid Streaks ist eine genetische Erkrankung des elastischen Bindegewebes und geht mit Brüchen in der Bruch'schen Membran einher. Die Erkrankung wird genauer im allgemeinen Teil beschrieben (Kapitel 2.1.1). Die Patientin hatte bei Beginn der Behandlung einen Visus von **1,0** am rechten Auge. Am rechten Auge lagen deutliche Veränderungen des Augenhintergrunds vor. Eine choroidale Neovaskularisation lag im Gegensatz zum linken Auge am rechten Auge jedoch nicht vor.

Befund des Augenhintergrundes

In der Fundusautofluoreszenz waren zentral Hypofluoreszenzen sichtbar. Die Hypofluoreszenzen zentral sind hinweisend auf einen Pigmentepithelverlust (vermindertes Vorkommen von Lipofuszin A), in der OCT-Untersuchung zeigte sich eine absolute Atrophie des retinalen Pigmentepithels in diesen Bereichen. In der Peripherie waren viele vereinzelte Hyperfluoreszenzen erkennbar. Die Hyperfluoreszenzen sind vermutlich retinale Pigmentepithelzellen, die sich aus dem Zellverband lösen und in Richtung Sehzellen "aufsteigen".

In der Fluoreszeinangiographie waren keine Leckage und keine CNV sichtbar. Es zeigte sich ein inhomogenes Bild. Es waren zahlreiche Hyper- und Hypofluoreszenzen sichtbar. Die zentrale Hyperfluoreszenz und die vereinzelten Hyperfluoreszenzen kommen durch einen Fensterdefekt durch fehlendes retinales Pigmentepithel zustande, dadurch ist das Fluorescein in der

Ergebnisse

Choriokapillaris vermehrt sichtbar. Die Hypofluoreszenzen in der Fluoresceinangiographie waren teilweise äquivalent zu den Hyperfluoreszenzen in der Fundusautofluoreszenz. Durch aufsteigende retinale Pigmentepithelzellen und degenerative Ablagerungen kam es vermutlich zu einer Blockade der normalen Fluoreszenz.

In der OCT-Untersuchung waren Veränderungen im retinalen Pigmentepithel in den gesamten zentralen 30° der Netzhaut ausgenommen im temporalen Bereich und im Bereich der Fovea sichtbar. Hochreflektorische Verdichtungen (eventuell retinale Pigmentepithelzellen) waren im Bereich der äußeren Körnerschicht und der äußeren plexiformen Schicht zu sehen. Im Bereich oberhalb der Fovea war eine absolute Atrophie des retinalen Pigmentepithels zu erkennen.

Die retinale Sensitivität

Die mikroperimetrische Untersuchung war eine orientierende Aufnahme, das heißt ohne gezielte Messung einer Läsion. Trotzdem zeigte sich eine Abnahme der retinalen Sensitivität, die durch die Patientin so nicht wahrgenommen wurde. Es stellten sich zwei Absolutskotome in der Mikroperimetrieuntersuchung dar. Das in der optischen Kohärenztomographie sichtbare Korrelat waren absolute Atrophien des retinalen Pigmentepithels. Das Ergebnis der mikroperimetrischen Untersuchung zeigte eine starke Inhomogenität der retinalen Sensitivität. Die Lichtempfindlichkeit schwankte zwischen 25 und 0 dB. Die durchschnittliche Lichtempfindlichkeit betrug 14,65 dB. Die durchschnittliche Empfindlichkeit war im Vergleich zu normsichtigen Probanden im gleichen Alter in unserer Studie um 10,98 dB vermindert. Die Fixation war relativ stabil. Die Fixation war aber im Vergleich zu gesunden Probanden verschlechtert. Bei gesunden Probanden lagen durchschnittlich 92,36 % der Fixationspunkte innerhalb der zentralen 1°. Bei der Patientin lagen nur 63,83 % der Fixationspunkte innerhalb der zentralen 1°.

Ergebnisse

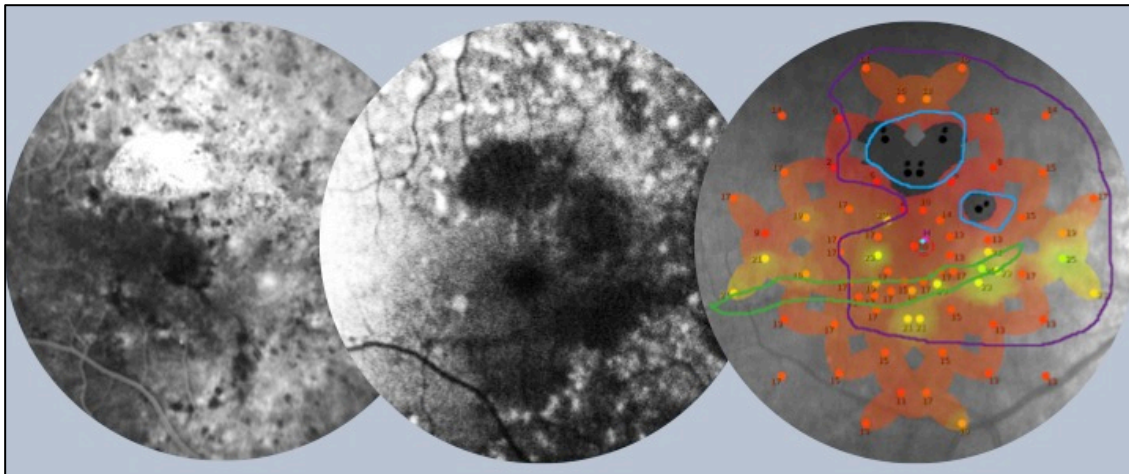


Abbildung 17: Fluoresceinangiographie, OCT und Fundusautofluoreszenz bei Angioid Streaks bei Behandlungsbeginn (RA)

Die Untersuchungen zeigen die Atrophie des retinalen Pigmentepithels mit perifovealem Fensterdefekt oberhalb der Fovea in der FLA (linkes Bild). Der Angioid Streaks ist vor allem in der Fundusautofluoreszenz (mittleres Bild) als hypopigmentierter Streifen unterhalb der Fovea erkennbar. Das mikroperimetrische Ergebnis (rechtes Bild) zeigt eine deutliche allgemeine Verminderung der Lichtempfindlichkeit. Die Lichtempfindlichkeit ist inhomogen, es zeigen sich große Schwankungen. Die absolute Atrophie (blaue Umrandung) des retinalen Pigmentepithels im oberen Bereich des Fundusbildes stellt sich als Absolutskotom dar. Der Angioid Streak befindet sich im grün markierten Bereich und im Bereich mit lila Umrandung befanden sich Alterationen des retinalen Pigmentepithels in der OCT-Untersuchung. Die Fovea liegt knapp oberhalb des Angioid Streaks (kein Messwert).

Im Vergleich der in den Untersuchungsbefund vorliegenden Pathologien mit den Ergebnissen der Mikroperimetrie können folgende Verknüpfungen gezogen werden. Das relative Skotom lag sowohl in Bereichen mit sichtbaren Veränderungen des retinalen Pigmentepithels, als auch in Bereichen ohne sichtbare Alterationen des retinalen Pigmentepithels. In Bereichen mit sichtbaren RPE-Alterationen wurde beinahe dieselbe Lichtempfindlichkeit (14,5 dB) gemessen wie im Bereich ohne RPE-Alterationen (14,9 dB). Eine relative Atrophie des retinalen Pigmentepithels lag sowohl in Bereichen mit sichtbaren und in Bereichen ohne sichtbare Veränderungen des retinalen Pigmentepithels vor. Im Bereich des Angioid Streaks war die Lichtempfindlichkeit im Vergleich zur Umgebung leicht erhöht. Sie betrug 16,44 dB. Auffallend war, dass die Lichtempfindlichkeit und die Netzhautdicke korrelierten. Die Netzhaut war in Bereichen mit hoher Lichtempfindlichkeit von 20-25 dB mit 300 µm um ein Drittel dicker als in Bereichen mit durchschnittlicher Lichtempfindlichkeit von 15 dB. Die relative Atrophie des retinalen Pigmentepithels war in Bereichen mit schlechter Lichtempfindlichkeit ausgeprägter als in Bereichen mit guter

Ergebnisse

Lichtempfindlichkeit. Vor allem der zentrale und temporale Bereich der Netzhaut zeigten eine überdurchschnittliche Lichtempfindlichkeit.

4.2.4 Trockene Form der altersabhängigen Makuladegeneration

Patientin 2 litt unter der trockenen Form der altersabhängigen Makuladegeneration. Die Patientin war bei der Untersuchung 74 Jahre alt. In den Monaten vor der Untersuchung war es zu einer deutlichen Verschlechterung des subjektiven Sehvermögens gekommen. Der Visus hatte sich am rechten Auge von 1,0 auf 0,6 verschlechtert.

Befund des Augenhintergrundes

In der OCT-Untersuchung zeigte sich eine absolute Atrophie des retinalen Pigmentepithels nasal der Fovea und im Bereich der Fovea (in der OCT-Untersuchung nicht dargestellt). Es lag eine Drusenmakula mit stattgefundener Drusenresorption vor. Im unteren und nasalen Netzhautabschnitt war die ISOS-Linie (Inner Segment Outer Segment – Linie) unterbrochen. In diesen Bereichen zeigte sich ebenfalls eine Hyperpigmentierung des retinalen Pigmentepithels. Eine choroidale Neovaskularisation konnte in der Fluoresceinangiographie ausgeschlossen werden. In Abbildung 12 ist ein senkrechter und ein horizontaler OCT-Single-Scan der Patientin abgebildet. Darauf sind Atrophie (nur eine der beiden absoluten Atrophien ist angeschnitten), Hyperpigmentierung, Unterbrechung der ISOS-Linie und Drusen erkennbar.

Retinale Sensitivität

Die 1° große Atrophiezone im Bereich der Makula und die 2° große peripapilläre Atrophiezone stellten sich in der perimetrischen Untersuchung als Absolutskotome dar. Außerdem zeigte sich in der mikroperimetrischen Untersuchung ein L-förmiges relatives Skotom. Der Mittelwert der Lichtempfindlichkeit außerhalb der Läsionen lag bei 23,43 dB (Standardabweichung 1,65). In Bereichen mit alleiniger Drusenresorption lag die Lichtempfindlichkeit bei 21,67 dB (Standardabweichung 2,00). In Bereichen mit Unterbrechung der ISOS-Linie lag die mittlere Lichtempfindlichkeit bei 13,74 dB (Standardabweichung 5,47). Im Netzhautareal mit Störungen der ISOS-Linie

Ergebnisse

und diffuser Hyperpigmentierung des retinalen Pigmentepithels betrug die Lichtempfindlichkeit durchschnittlich 11,55 dB. Einzelne Hyperpigmentierungen des retinalen Pigmentepithels verminderten die Lichtempfindlichkeit nur leicht. In diesen Bereichen lag die Lichtempfindlichkeit bei 21,41 dB. Im Bereich der Atrophie des Pigmentepithels wurden die Stimuli nicht gesehen (dB<0). Die höchste Auswirkung auf die Funktionalität hatte die Atrophie des Pigmentepithels gefolgt von Unterbrechungen der ISOS-Linie.

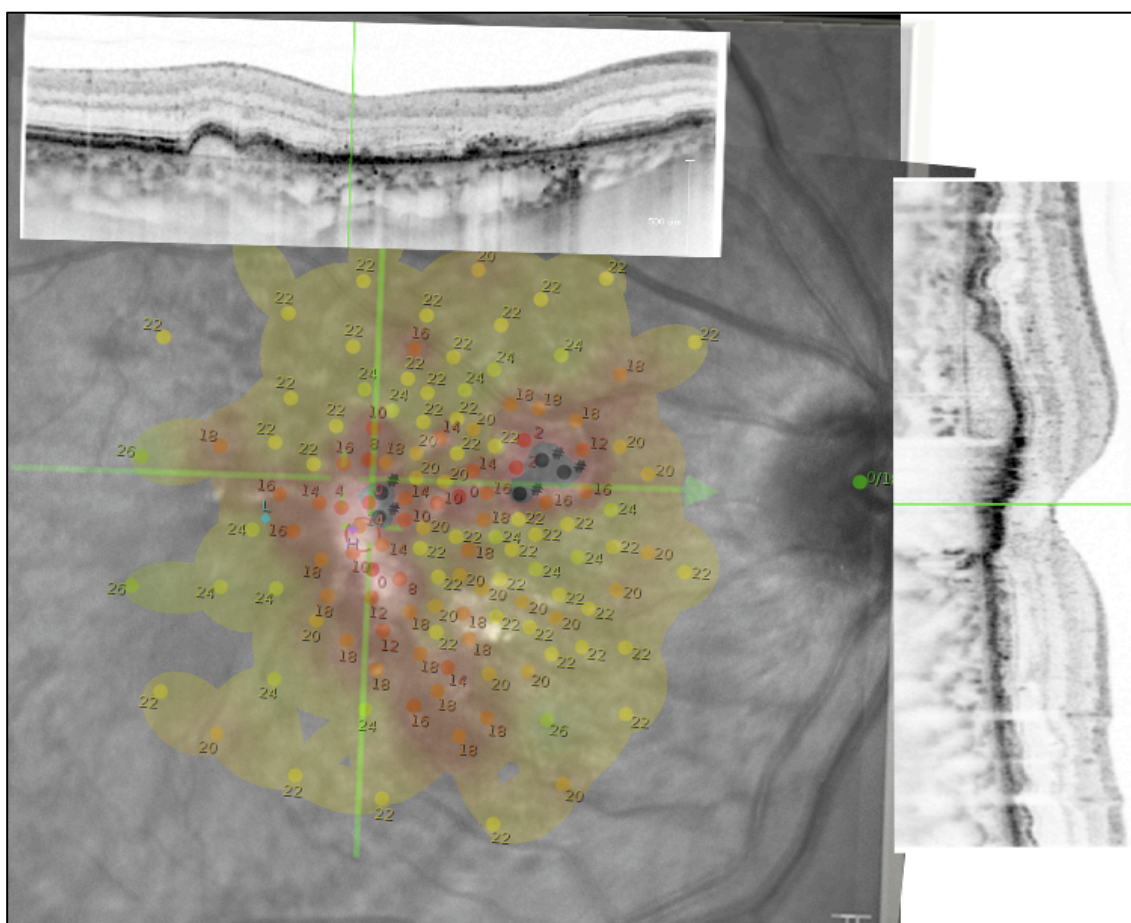


Abbildung 18: Überlagerung von OCT-Bildgebung mit mikroperimetrischem Ergebnis bei trockener altersabhängigen Makuladegeneration

In den OCT-Schnittbildern sind Drusen, RPE-Atrophie, RPE-Hyperpigmentierung und Unterbrechungen der ISOS-Linie sichtbar. Das mikroperimetrische Untersuchungsergebnis zeigt zwei absolute Skotome und ein relatives Skotom in Form eines umgedrehten „L“^s. Der helle Bereich im vertikalen OCT-Schnittbild kommt durch eine Aderhaut-Blockade durch Pigmentverdichtung darüber zustande.

Die Zuordnung der retinalen Sensitivität zu verschiedenen pathologischen Veränderungen erfolgte zusätzlich mit einer Gitternetzmethode (siehe auch

Ergebnisse

Kapitel 3.7.2). Es wurde hierzu auf das mikroperimetrische Fundusbild, in welches die Grenzen der pathologischen Veränderungen eingezeichnet war, ein Gitternetz mit 100 Feldern gelegt. Den Feldern des Gitternetzes wurden die Lichtempfindlichkeitsmittelwerte (Feldziffer) der sich im Feld befindenen Messwerte und die im Feld vorhandene pathologische Veränderung (Feldfarbe) zugeteilt. Mit dieser Methode erhielt man das in Abbildung 18B dargestellte Gitternetz.

Ziel der Methode war es, die gemessene Lichtempfindlichkeit in äquidistanten Abständen darzustellen. Durch die Mittelung der Lichtempfindlichkeit wird auch Bereichen, in denen keine Messpunkte lagen, eine Lichtempfindlichkeit zugeteilt, sodass die retinalen Sensitivitäten gleichmäßig auf dem gesamten gemessenen Areal verteilt werden. Dabei kommt es zu einem Informationsverlust. Eine richtige Platzierung und Größe des Gitternetz und vorher definierten Regeln, das beispielsweise ein bis drei Messpunkte in einem Gitternetz liegen und eine Läsion mindestens 50% des Feldes betreffen muss, ist wichtig, um den Informationsverlust relativ gering zu halten. Da die Messpunkte anhand der bildgebenden Verfahren ausgewählt wurden, lagen in Bereichen mit wenigen Prüfpunkten keine sichtbaren Pathologien, wohingegen in Bereichen mit pathologischen Veränderungen das Punktmuster sehr eng war. Dies führt dazu, dass umliegende Prüfpunkte meistens ähnliche Sensitivitätswerte aufweisen, sodass die Mittelwerte meistens nicht stark von den Einzelwerten abweichen. Vorteil der Methode ist, dass über die Felder eine direkte Korrelation zwischen Läsion und Lichtempfindlichkeit besteht und äquidistante Abstände bestehen. Die Farbcodierung der Abbildung 18 (Gitternetz und mikroperimetrisches Fundusbild) enthält folgende Informationen:

a. Zifferfarbe: Bereich der gemessenen Lichtunterschiedsempfindlichkeit

- grünfarbene Ziffer = LUE > 22 dB
- gelbfarbener Ziffer = LUE > 20 dB und < 22 dB
- orangefarbener Ziffer = LUE > 15 dB und < 20 dB
- rotfarbener Ziffer = LUE > 5 dB und < 15 dB
- schwarzer Ziffer = LUE < 5 dB

b. Feldfarbe: Bereiche der pathologischen Veränderungen

Ergebnisse

- graue Felder = absolute Atrophie des RPEs
- blaue Felder = stattgehabter Drusenresorption
- dunkelrote Felder = unterbrochene ISOS-Linie
- grüne Felder = diffuse Hyperpigmentierung des RPEs und unterbrochene ISOS-Linie
- braune Felder = Drusenresorption und unterbrochene ISOS-Linie

c. Umrandung: Bereiche der pathologischen Veränderungen

- blaue Umrandung: stattgehabter Drusenresorption
- dunkelrote Umrandung: unterbrochene ISOS-Linie
- grüne Umrandung: diffuse Hyperpigmentierung des RPEs
- graue Umrandung: absolute Atrophie des RPEs

Mit der Gitternetzmethode ergaben sich folgende Abhängigkeiten: In den Arealen mit absoluter Atrophie des retinalen Pigmentepithels lag die Lichtempfindlichkeit durchschnittlich bei 0,5 dB und in Bereichen mit Hyperpigmentation des Pigmentepithels und Störungen der ISOS-Linie betrug die Lichtempfindlichkeit 10 dB. Im Bereich mit gestörter Integrität der ISOS-Linie lag die Lichtempfindlichkeit bei 13,37 dB. In Bereichen mit stattgehabter Drusenresorption lag die Lichtempfindlichkeit bei 20,92 dB. Die Ermittlung der durchschnittlichen Lichtempfindlichkeit in den einzelnen Netzhautbereichen über die Mittelwerte anhand einer Gitternetzmethode ergab ähnliche Werte wie die Ermittlung der Lichtempfindlichkeit über die absoluten Messwerte. Die Mittelwertziehung der LUE-Werte führte zu keinem Informationsverlust.

Die Aussagefähigkeit beider Auswertungsmethoden (siehe Abbildung 19 A und B) war vergleichbar. Die Randschärfe nimmt jedoch bei der Gitternetzmethode ab. In Bereichen in denen hohe und niedrige Lichtempfindlichkeitswerte eng beieinander liegen (typischerweise die Skotomgrenzen), kommt es durch die Zusammenfassung der Werte in Feldern zu einem Informationsverlust. Das äußert sich bei dieser Patientin vor allem in dem Unterschied der Lichtempfindlichkeit für Areale ohne sichtbare pathologische Veränderungen, da diese Bereiche am Rande der pathologischen Veränderungen lagen. Im Vergleich der beiden Methoden kann man folgende weitere Schlüsse ziehen:

Ergebnisse

Das Gitternetz beinhaltet viele Information, was es unübersichtlich erscheinen lässt. Dadurch, dass statt einer Umrandung der pathologischen Bereiche, im Gitternetz die Felder farblich hinterlegt werden, muss in Bereichen, in denen mehrere pathologische Veränderungen bestehen, eine neue Feldfarbe benutzt werden. Diese zusätzlich notwendigen Feldfarben führen zu einer unübersichtlicheren Darstellung der Bereiche mit pathologischen Veränderungen.

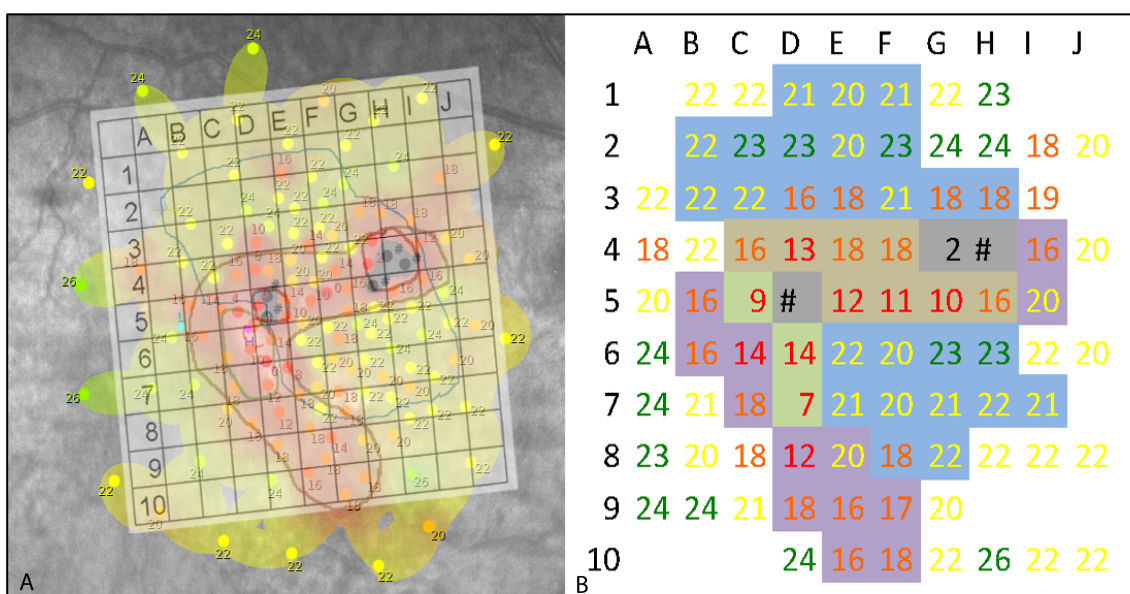


Abbildung 19: Übertragung der Lichtempfindlichkeitswerte und pathologischen Veränderungen bei Patientin 2 in ein Gitternetz

Im linken Bild sieht man das perimetrische Ergebnis mit eingezeichneten Bereichen mit pathologischen Veränderungen, die in der OCT-Bildgebung sichtbar waren. Farbcodierung siehe Seite 60.

Zusammenfassend ist eine grobe Orientierung über den Zusammenhang der retinalen Sensitivität mit den bestehenden pathologischen Veränderungen aus dem mikroperimetrischen Fundusbild mit Umrandung der Bereiche mit pathologischen Veränderungen leichter (siehe Abbildung 19 A).

Die mikroperimetrische Untersuchung mit insgesamt 135 Prüfpunkten dauerte 19,22 Minuten. Die Fixation war durch das foveale Absolutskotom erschwert. Die Fixation war trotzdem relativ stabil. Es lagen 69,06 % der Fixationspunkte innerhalb der zentralen 1°. Die Fixation war nach temporal verschoben.

Ergebnisse

Tabelle 12: Lichtempfindlichkeit der pathologischen Veränderungen ermittelt mit zwei verschiedenen Methoden bei Patientin 2

Pathologie	LUE in dB (direkte Bestimmung)	LUE in dB (Gitternetzmethode)
Gesunde Netzhautareale	23,43	21,86
Drusenresorption	21,67	21,41
Hyperpigmentierung des RPE	21,41	-
unterbrochene ISOS-Linie	13,74	13,37
Hyperpigmentierung und unterbrochene ISOS-Linie	11,55	10
absolute Atrophie des RPEs	0	0,5

4.2.5 Bilaterale juxtafoveale Teleangiektasien

Patient 5 litt unter bilateralen Teleangiektasien. Der korrigierte Visus lag bei 0,4 am linken Auge. Er war bei der Untersuchung 72 Jahre alt. Bei dem Patient bestand nebenbefundlich eine Polycythämia vera im Rahmen eines chronisch myeloproliferativen Syndroms.

Befund des Augenhintergrundes

In der OCT-Untersuchung waren am linken Auge zentral kein Pigmentepithel sowie keine Photorezeptorenschicht sichtbar. Die Läsion war ungefähr 350 µm groß und klar begrenzt. In der Fundusautofluoreszenz war zentral wider Erwarten durch das fehlende Pigmentepithel keine Hypofluoreszenz erkennbar. Der Patient gab an, dass er zentral keine Verzerrungen und keine Schatten und keinen dunklen Fleck mit dem linken Auge bei Abdeckung des rechten Auges wahrnehme.

Retinale Sensitivität

In der Mikroperimetrie zeigte sich zentral wider Erwarten kein absolutes Zentralskotom. In dem mikroperimetrischen Fundusbild ist der Bereich, mit fehlendem retinalen Pigmentepithel, schwarz umrandet. Die LUE-Werte lagen im Bereich mit fehlendem retinalen Pigmentepithel und fehlenden

Ergebnisse

Rezeptorzellen bei 13 dB. In der gesunden Peripherie lag der Mittelwert der Lichtunterschiedsempfindlichkeit bei 25,4 dB. Die Differenz der Lichtempfindlichkeit zwischen Skotom und gesunder Netzhaut betrug 12,4 dB. Die Fixation des Patienten war relativ stabil, es lagen 86,4% der Fixationspunkte innerhalb der zentralen zwei Grad. Die Fixation war leicht nach oben verschoben. Die Untersuchungsdauer lag bei 778 Sekunden (12,97 Minuten).

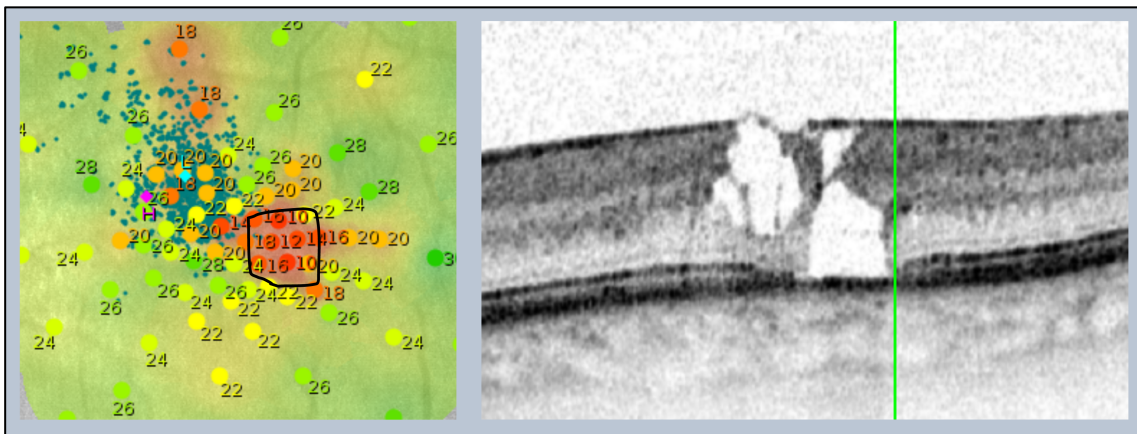


Abbildung 20: Mikropertimetrisches Untersuchungsergebnis und OCT-Schnittbild bei bilateralen Teleangiektasien

Im OCT-Schnittbild ist eine absolute Atrophie der Netzhaut zu erkennen. In dem schwarz umrandeten Bereich zeigt sich in dem mikropertimetrischen Untersuchungsergebnis ein relatives Skotom (LUE-Bereich: 10-18 dB). Dieses relative und **nicht absolute** Skotom ist durch eine Streuung der Lichtstrahlen und einer Reizung von umliegenden Sinneszellen zu erklären.

5 Diskussion

5.1 Normalwertermittlung

5.1.1 Normwerte mit dem Mikroperimeter MAIA

Für die Interpretation der Untersuchungsergebnisse mit dem Mikroperimeter MAIA werden Referenzwerte auch im 20°-Gesichtsfeld benötigt. Unsere Normdatenerhebung und der Vergleich mit dem konventionellen Perimeter hat gezeigt, dass das Mikroperimeter MAIA nicht nur im 10°-Gesichtsfeld sondern auch im 20°-Gesichtsfeld valide Werte misst. Dies konnte durch die hohe Korrelation der Messergebnisse der beiden perimetrischen Untersuchungen bestätigt werden. Es konnte kein Unterschied zwischen den zentral gelegenen Punkten und den peripheren Punkten festgestellt werden. Der zentrale Wert wurde hierbei nicht berücksichtigt, da er wie in dieser Arbeit gezeigt wurde, durch eine Überlagerung mit dem Fixationstarget falsch niedrig Werte misst. Die geringe Standardabweichung der Messwerte und die geringe Empfindlichkeitsunterschiede in allen Quadranten bestätigen ebenfalls die Genauigkeit der mikroperimetrischen Messung. Normwerte im 20°-Gesichtsfeld werden dringend benötigt, da Erkrankungen der Makula oft auch Bereiche außerhalb der zentralen 10° betreffen. Die Lichtempfindlichkeit ist bei der Untersuchung des 20°-Gesichtsfelds im Vergleich zur Untersuchung des 10°-Gesichtsfelds auch durch verlängerte Untersuchungszeit, vergrößerten Untersuchungsbereich und höhere Anforderung an die Konzentration des Patienten, verringert. Aus den Normwerten für das 10°-Gesichtsfeld können keine Normwerte für die 20°- Gesichtsfeldmessung abgeleitet werden.

In unserer Studie betrug die mittlere Lichtempfindlichkeit im gesamten 20°-Gesichtsfeld 26,12 dB. Das mittlere Alter lag bei 49,9 Jahren. Im Jahre 2010 veröffentlichten Vujosevic et al. Normwerte zur Untersuchung mit dem Gerät MAIA für das zentrale 10° Gesichtsfeld. Die mittlere Lichtempfindlichkeit von normsichtigen Probanden im Alter von 50 bis 87 Jahren lag bei $29,78 \pm 1,7$ dB. Das mittlere Alter lag bei $69 \pm 6,8$ Jahren. Es wurden in der zitierten Studie 200 Augen von normsichtigen Probanden im 10°-Gesichtsfeld mit dem Gerät MAIA untersucht. Die mikroperimetrische Untersuchung wurde in Miosis

Diskussion

durchgeführt.⁶ Es wurde ein radikuläres Prüfpunktmuster aus 61 Prüfpunkten benutzt. Obwohl das mittlere Alter der Probanden in unserer Normalwertstudie um 20 Jahre niedriger war als in der zitierten Studie, war unsere gemessene Lichtempfindlichkeit um 3,66 dB geringer als in der Studie von Vujosevic et al. Die Lichtempfindlichkeit nimmt aufgrund von degenerativen Prozessen im Alter ab.⁷²⁻⁷⁴ Die Abweichung der gemessenen Lichtempfindlichkeit in beiden Studien war somit theoretisch vermutlich noch größer. Die Messung eines größeren Netzhautbereiches führt zu einer geringeren durchschnittlichen Lichtempfindlichkeit, weil die Lichtempfindlichkeit der Netzhaut nach peripher abnimmt.⁷⁵ Im 10°-Gesichtsfeld betrug die mittlere Lichtempfindlichkeit in unserer Studie 26,6 dB. Die Messung eines größeren Netzhautbereiches erhöht die Untersuchungszeit und die Anforderungen an den Probanden, deshalb liegen die Lichtempfindlichkeitswerte in dieser Studie auch im 10°-Gesichtsfeld unterhalb der Werte aus Untersuchungen, in denen nur das zentrale 10° Gesichtsfeld gemessen wurde.

Das Mikroperimeter MAIA zeigte bei Untersuchungen, in denen nur das Zentrum untersucht wurde, eine höhere Lichtempfindlichkeit als in Untersuchungen des 20°- Gesichtsfeldes. Unsere Untersuchung der 2°- Gesichtsfeldmessung zeigte eine mittlere Lichtempfindlichkeit von 28,67 dB. Die Ergebnisse der Lichtempfindlichkeit bei den Untersuchungen der zentralen 2 Grad lagen 2,55 dB über den Lichtempfindlichkeitswerten im 20°- Gesichtsfeld. Das mittlere Alter war um 9 Jahre niedriger als in der Normwertstudie. Die Abnahme der Lichtempfindlichkeit entspricht der physiologisch höheren Lichtempfindlichkeit der Makula.^{4,11} Die mittlere Lichtempfindlichkeit der zentralen zwei Grad lag damit immer noch unterhalb der von Vujosevic et al veröffentlichten Normwerte für das 10 Grad Gesichtsfeld. Die gemessene mittlere Lichtempfindlichkeit mit dem Perimeter Twinfield II lag im Mittel 1,7 dB (mittlerer Defekt) über den alterskorrigierten Normwerten. Dieses Ergebnis spricht dafür, dass die Lichtempfindlichkeit der Probanden über dem altersentsprechenden Durchschnitt lag. Die gemessene niedrige Lichtempfindlichkeit mit dem Gerät MAIA lag somit nicht an der Probandenauswahl!

Diskussion

Smolek et al veröffentlichten 2010 alterskorrigierte Normdaten von 494 normalsichtigen Probanden. Im Altersbereich zwischen 50 und 90 Jahren betrug in seiner Studie die mittlere Sensivität 28,1 dB.⁷ Die durchschnittliche Lichtempfindlichkeit war in der Studie von Smolek et al. um ungefähr 1,68 dB geringer als in der Studie von Vujosevic bei ähnlichen Altersbereichen. Die Lichtempfindlichkeit in der Studie von Vujosevic von 50 bis 87-jährigen Probanden entsprach in der Studie von Smolek et al der Lichtempfindlichkeit von 40 bis 50-jährigen Probanden. Bei beiden Studien handelte es sich um multizentrische Studien. Bei einer japanischen Normwertstudie der zentralen 10° lag die mittlere Sensivität bei über 60-Jährigen nur bei 26,5 dB.⁵² Die Abweichung der mittleren Sensivität der verschiedenen Studien lässt unterschiedliche Messergebnisse bei verschiedenen MAIA-Geräten vermuten. Auffallend ist, dass einschließlich alle unsere Einzelmesswerte deutlich unter den altersentsprechenden Normwerten, die Smolek et al veröffentlichten, lagen. Eine nicht exakte Eichung der Leuchtquellen könnte die unterschiedlichen Messergebnisse erklären. Die LED-Dioden des Projektorsystems D1, des SLOs D2 und des Fixationstargets sind leicht kalibrierbar. Ein LED-Panel mit nachgeschaltetem Diffusor sorgt für die Hintergrundbeleuchtung in dem Gerät MAIA. Im Gegensatz zur Eichung einer einzelnen Diode ist die Eichung eines LED-Panels mit Diffusor schwieriger. Wenn die Hintergrundbeleuchtung in den verschiedenen Geräten leicht unterschiedlich wäre, könnte das die Abweichung der LUE-Werte erklären.⁷⁶

Es gab keinen methodischen Unterschied der Studien. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Fallzahl in dieser Studie mit 43 Probanden im Gegensatz zu den Fallzahlen der zitierten Studien sehr gering war. Eine geringe Fallzahl könnte also auch die unterschiedliche Lichtempfindlichkeit erklären, jedoch konnte im klinischen Alltag beobachtet werden, dass eine LUE von 30 dB nur sehr selten erreicht wurde [private Mitteilung Dr. W. Inhoffen].

Die Fixation bei den Untersuchungen mit dem Mikroperimeter war bei allen Probanden stabil. In dieser Arbeit ist nicht abschließend zu klären, ob die Differenz der gemessenen LUE-Werte mit verschiedenen MAIA-Geräten an der verlängerten Untersuchungsdauer durch die 20°-Gesichtsfeldmessung, durch

eine abweichende Hintergrundhelligkeit verschiedener Geräte oder die geringe Fallzahl zustande kam. Aufgrund auch eigener Erfahrungen mit Selbstmessungen wurde später die störende Lichtstreuung des Monitors durch Verwendung einer transparenten roten Plexiglasscheibe gedämpft.

5.1.2 Effekt veränderter Untersuchungsbedingungen auf das Untersuchungsergebnis (MAIA)

Um einen methodischen Fehler unsererseits auszuschließen wurden die Untersuchungsbedingungen variiert. In der Betriebsanleitung wird eine Pupillenweite von 2,5 mm vorausgesetzt. Im Patent wird eine erforderliche Pupillenweite von mindestens 3 mm genannt.⁵ Bei dunklen Raumverhältnissen ergaben Stichproben eine durchschnittliche Pupillenweite von 5,5 mm der Probanden. Die Probanden befanden sich vor Beginn der Untersuchung mindestens 10 Minuten in dem dunklen Untersuchungsraum. Sie waren dunkeladaptiert. Nach dem oben beschriebenen Funktionsaufbau von MAIA dürfte die Benutzung von Mydriatikum-Augentropfen keine Auswirkung auf die Untersuchungsergebnisse haben.⁵ In den zitierten Studien wurden ebenfalls keine Pupillen erweiternden Augentropfen verwendet.

Der Untersuchungsraum war bei Normdatenerhebung abgedunkelt, jedoch war der Bildschirm nicht abgedeckt und die Tür zum Nebenraum nicht gänzlich verschlossen. Um die Auswirkungen des vorhandenen Streulichts herauszufinden, haben wir insgesamt 10 Augen (7 Probanden, 4 Frauen, 3 Männer) bei möglichst dunklem Umgebungslicht, sowie mit Augenklappe gemessen. Die maximale Differenz der mittleren Empfindlichkeit bei dunklen und nahezu dunklen Raumverhältnissen und bei Verwendung einer Augenklappe lag bei 0,4 dB. Es gab also keinen signifikanten Unterschied zwischen den verschiedenen Untersuchungsbedingungen. Die um ca. 0,55 dB höhere mittlere LUE als bei der Normdatenerhebung ist auf die unterschiedliche Altersspanne zurückzuführen. Das mittlere Alter lag bei dieser Stichprobe bei 40,8 Jahren. Bei der Studie zur Normdatenerhebung lag das mittlere Alter bei 49,9 Jahren. Aufgrund der geringen Fallzahl von 7 Probanden (10 Augen) kann das Ergebnis dieser Stichprobe nur als Trend interpretiert werden. Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass die Unterschiede der mittleren

Lichtunterschiedsempfindlichkeit zwischen dieser Studie und der in der beschriebenen Literatur nicht auf unterschiedliche Untersuchungsbedingungen zurückzuführen sind.

5.1.3 Ergebnisse des Twinfield II Perimeters

Die gemessene mittlere Lichtempfindlichkeit mit dem Perimeter Twinfield II lag bei 22,18 dB und damit im Mittel lediglich um 1,7 dB über den im Gerät integrierten alterskorrigierten Normwerten bei 4 zu 2 Eingabelung.

Die gemessene Lichtempfindlichkeit mit konventionellen Perimetern nimmt in der Peripherie des Gesichtsfeldes ab.^{73,77} Die mittlere Lichtempfindlichkeit lag im 10°-Gesichtsfeld mit einem Durchschnitt von 22,64 dB um 0,57 dB über der Lichtempfindlichkeit im gesamten 20°-Gesichtsfeld. Die mittlere Standardabweichung nahm in der Peripherie zu. In der Literatur wird ebenfalls eine Zunahme der Standardabweichung in der Peripherie beschrieben.⁷³ Die Lichtempfindlichkeit des zentralen Wertes lag im Durchschnitt 5,7 dB über der mittleren gemessenen Lichtempfindlichkeit. Dieser sehr hohe zentrale Wert bei statistischen Perimetern ist bekannt.⁷⁸ Bei der Messung der Lichtempfindlichkeit des zentralen Wertes werden dem Proband im Gegensatz zur Messung der anderen Punkte, die Messpunkte hintereinander im Zentrum angeboten. Dieses Messverfahren führt zu hohen Werten. Wenn man den zentralen Wert bei dem Vergleich der Werte im 10° und 20° Gesichtsfeld nicht berücksichtigt, ergibt sich ein mittlerer Unterschied der Lichtunterschiedsempfindlichkeit von nur 0,1 dB. Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Lichtempfindlichkeit der verschiedenen Quadranten. Die Untersuchungszeit betrug durchschnittlich 10,18 Minuten. Die Fixationskontrolle erfolgte über im blinden Fleck angebotene Lichtpunkte. Wenn die dort gelegenen Messpunkte nicht erkannt wurden, wurde eine gute Fixation abgeleitet. Die Messpunkte wurden dort zu 88,7 % nicht erkannt. Man beachte, dass das Gerät MAIA eine andere Definition der Fixationsstabilität ermöglicht.

5.1.4 Vergleich der Ergebnisse der Geräte MAIA und Oculus Twinfield II

Der Vergleich zwischen dem konventionellen Perimeter Oculus Twinfield II und dem Mikroperimeter MAIA zeigte eine signifikante positive Korrelation. Die mit

Diskussion

dem Mikroperimeter gemessenen LUE-Werte lagen knapp 4 dB über den mit dem Perimeter Twinfield II gemessenen LUE-Werten. Die Parameter der beiden Geräte sind bis auf die Hintergrundhelligkeit und den Dynamikbereich identisch. Die maximale Lichtabschwächung beträgt bei dem Perimeter Twinfield II 35 dB und bei dem Mikroperimeter MAIA 36 dB. Die Hintergrundhelligkeit liegt bei dem Gerät Twinfield II bei 10 cd/m^2 jedoch bei dem Gerät MAIA bei $1,27 \text{ cd/m}^2$, also dunkler. Um den Effekt der unterschiedlichen Hintergrundhelligkeit zu bestimmen, wurde für beide Geräte die Stimulusintensität berechnet, bei der das Verhältnis Kontrast zu Hintergrundhelligkeit 1:1 beträgt. Bei dem Perimeter Twinfield II ist das Verhältnis Kontrast (Δ Stimulusintensität – Hintergrundsbeleuchtung) zu Hintergrundsbeleuchtung bei einer Stimulusintensität von 12 dB gleich 1:1. Bei dem Mikroperimeter MAIA ist das Verhältnis Kontrast zu Hintergrundsbeleuchtung bei einer Stimulusintensität von 21 dB gleich 1:1 (Berechnung siehe Anhang). Durch den geringeren Kontrast des Oculus Gerätes ergibt sich rechnerisch ein Unterschied der gemessenen Lichtempfindlichkeit von 9 dB zwischen den beiden Geräten.^{80,81} Die Lichtempfindlichkeitswerte müssten nach dieser Berechnung bei den Testergebnissen mit dem Gerät MAIA um ungefähr 5 dB höher liegen als gemessen. Eine hellere als angegebene Hintergrundsbeleuchtung des Gerätes MAIA könnte dieses Ergebnis erklären (siehe Anhang). Die Teststrategie ist bei beiden Geräten gleich. Der Gesichtsfeldhügel wird mit Abnahme der Umgebungshelligkeit flacher.⁷⁹ Der Unterschied zwischen dem 10° - und 20° -Gesichtsfeld müsste bei dem Gerät MAIA demnach niedriger sein als bei den Messungen mit dem Gerät Twinfield II. Die Lichtunterschiedsempfindlichkeit nahm jedoch bei Untersuchungen mit MAIA in Exzentrizität stärker ab als bei Untersuchungen mit dem Twinfield-Perimeter. Das lässt ebenfalls auf eine höhere Hintergrundhelligkeit des Mikroperimeters MAIA, als vom Hersteller angegeben, schließen. Der Regressionskoeffizient der gemessenen Lichtempfindlichkeit der beiden Perimeter betrug 0,83 ($p < 0,0001$). Da die Messung des zentralen Wertes durch MAIA fragwürdig und zu niedrig erscheint, liegt der tatsächliche mittlere Unterschied wahrscheinlich höher. Wenn man den

zentral gemessenen Wert beider Untersuchungen nicht berücksichtigt ergibt sich ein mittlerer Unterschied von 4,12 dB. Inwieweit die Abweichung des tatsächlichen Unterschieds von dem rechnerischen Wert auf die Hintergrundsbeleuchtung oder doch durch die geringe Fallzahl zustande kam, kann nicht abschließend geklärt werden. Dass jedoch die durchschnittliche mit dem verwendeten MAIA-Perimeter gemessene Lichtunterschiedsempfindlichkeit unter der Lichtunterschiedsempfindlichkeit vorheriger Studien und unter der errechneten Lichtunterschiedsempfindlichkeit in Bezug auf die gemessene Lichtunterschiedsempfindlichkeit des Perimeters Twinfield II lag, spricht dafür, dass das verwendete MAIA-Gerät etwas niedrigere Werte misst, als mit den angegebenen Parametern zu erwarten wäre.

Die durchschnittliche Untersuchungszeit lag bei dem Gerät MAIA mit 8,94 Minuten durchschnittlich circa 1,24 Minuten unter der Untersuchungszeit des Twinfield II Perimeters. Bei normstichtigen Probanden mit guter Fixation verlängert das automatische Eye-Tracking und der Abgleich des Fundusbildes die Untersuchungszeit nicht. Bei Patienten mit schlechter Fixation kann die Untersuchungszeit höher liegen. Die Fixation war bei beiden Verfahren gut. MAIA misst die Fixation häufiger als das Twinfield-Perimeter. Das Twinfield-Perimeter kontrolliert die Fixation des Patienten vierzehnmal pro Untersuchung. Das Gerät MAIA misst die Fixation fünfundzwanzigmal pro Sekunde. Eine Aussage über die örtliche Veränderung der Fixation ist aufgrund der seltenen Fixationskontrolle bei dem Twinfield-Perimeter im Gegensatz zum MAIA Perimeter nicht möglich.

5.1.5 Messung von Stimuli innerhalb der Fixationsmarke (MAIA)

Die Lichtempfindlichkeit der einzelnen Messpunkte der beiden Perimeter korrelierte stark. Nur die Lichtempfindlichkeit des zentralen Wertes zeigte ein unerwartetes Ergebnis. Die Lichtempfindlichkeit lag bei dem Gerät Twinfield im Zentrum um 5,7 dB über dem Durchschnitt. Dieses Ergebnis stimmt mit in der Literatur beschriebenen Werten überein.^{11,78} Bei den Untersuchungsergebnissen des Gerätes MAIA fand sich dagegen eine Abnahme der Lichtempfindlichkeit im Zentrum um 1,33 dB auf 24,63 dB. Die Werte lagen zwischen 20 und 36 dB. Die starke Streuung der Lichtempfindlichkeit des zentralen Werts lässt

Diskussion

vermuten, dass eine hohe Konzentration erforderlich war, um die zentralen Stimuli zu sehen. In vorherigen Studien lag der Messwert des zentralen Prüfpunktes ebenfalls unter der durchschnittlichen Lichtempfindlichkeit.^{6,52} Die Annahme, dass das Fixationstarget mit dem Durchmesser von 1° die Erkennung des zentralen Stimulus erschwert hat, konnte durch eine Messung des 2° - Gesichtsfeldes mit einem speziellen Raster aus 25 Stimuli bestätigt werden. Der signifikante Unterschied zwischen der Lichtempfindlichkeit der Werte, die außerhalb des Fixationstarget und der Werte, die auf der Fixationsmarke lagen, lässt darauf schließen, dass das Fixationstarget die Hintergrundhelligkeit erhöht. Der Kontrast wäre im Bereich des Fixationstargets vermindert. Die Lichtempfindlichkeit sänke. Der signifikante Unterschied zwischen der mittleren Lichtempfindlichkeit mit großer Fixationsmarke und der mittleren Lichtempfindlichkeit mit der kleinen Fixationsmarke weist ebenfalls darauf hin, dass die zentrale Abnahme der Lichtempfindlichkeit durch das Fixationstarget entsteht. Bei Messung mit einem Fixationskreis mit 12° Durchmesser gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen zentral und peripher gelegenen Punkten. Das Fixationstarget ist fest in das Gerät integriert, Helligkeit oder Größe lassen sich nicht verändern.

Die Größe der Fixationspunktwolke nimmt aber bei Verwendung der großen Fixationsmarke zu. Der Kreis mit einem Durchmesser von 12° bietet keinen exakten Fixationspunkt. Die Fixation der Patienten kreist innerhalb des angebotenen Kreises. Die Fixation ist bei Verwendung der großen Fixationsmarke erschwert und eine höhere Konzentration ist erforderlich, da der große Fixationskreis keinen Fixationspunkt bietet. Die Verwendung der großen Fixationsmarke ist deshalb keine Alternative zu der kleinen Fixationsmarke. Da eine Lageveränderung der festintegrierten Fixationsmarke nicht möglich ist, ist zu beachten, dass die Lichtempfindlichkeit des zentralen Messpunktes bei Verwendung der kleinen Fixationsmarke fälschlicherweise herabgesetzt sein kann. Außerdem ist eine Messung von Patienten mit einem absoluten Zentralskotom aufgrund der unzureichenden Fixation oft nicht oder nur erschwert möglich. Eine in Lage veränderbare Fixationsmarke wäre hierfür nötig und wünschenswert.

5.1.6 Altersverteilung bei der Untersuchung mit MAIA und Twinfield II

Die Lichtunterschiedsempfindlichkeit nimmt mit dem Alter ab.⁷²⁻⁷⁴ Die Abnahme der gemessenen Lichtunterschiedsempfindlichkeit ist bei Perimetern in der Peripherie stärker als im Zentrum der Netzhaut.⁷⁵ Die Abnahme der Lichtempfindlichkeit mit zunehmendem Alter lag bei beiden Untersuchungsmethoden bei 3,3 dB. Die gleiche Abnahme spricht ebenfalls für die gute Korrelation beider Messmethoden. Die Untersuchungsergebnisse zeigten eine Reduktion der mittleren Empfindlichkeit bei älteren Personen (siehe Abbildung 6). Präretinale Faktoren wurden durch automatische Korrektur von Fehlsichtigkeit und den Ausschluss von Personen mit Katarakt oder anderen degenerativen Erkrankungen des vorderen Augenabschnittes als Ursache ausgeschlossen. Die beobachtete altersbedingte Verminderung der retinalen Sensitivität wird durch den Verlust von Neuronen verursacht.^{80,82} Der Korrelationskoeffizient zwischen Lichtempfindlichkeit und Alter der Probanden nach Spearman betrug -0,75 bei Untersuchungen mit dem Twinfield Perimeter und -0,7 mit dem Gerät MAIA. Die Standardabweichung war bei beiden Verfahren bei älteren Personen signifikant höher. Auch im 20° -Gesichtsfeld kommt es hiernach zu einer signifikanten Abnahme der Lichtempfindlichkeit im Alter.

5.1.7 Die subjektive Wahrnehmung der Stimulieigenschaften (Twinfield II und MAIA)

Die subjektive Beschreibung der Eigenschaften der Stimuli lässt einen Unterschied der Helligkeit und der Stimulusgröße in peripheren Messbereichen bei dem Mikroperimeter vermuten. Hingegen wurden die Stimuli des Perimeters Oculus Twinfield II im Zentrum und Peripherie von den meisten Teilnehmern als gleich wahrgenommen. Die Beurteilung war rein subjektiv. Diese möglichen Unterschiede in Größe und Helligkeit der Stimuli haben jedoch keine Auswirkung auf das Messergebnis und sind nicht durch das Funktionsprinzip erklärbar.⁵ Der Strahlengang vom MAIA-Gerät wurde durch Ray-Tracing berechnet. Ob es einen Unterschied der Helligkeit und der Größe der Stimuli zwischen Peripherie und Zentrum gibt, kann nicht gänzlich geklärt werden, da der Durchmesser des Stimulus nicht gemessen werden kann. Es konnte kein

Diskussion

Unterschied der Lichtempfindlichkeit zwischen zentralen und peripheren Messpunkten bestätigt werden. Die kleineren und heller erscheinenden Stimuli führen also nicht zu kleineren oder höheren Messwerten. Die ähnliche Abnahme der LUE in der Peripherie bei beiden Geräten unterstützt diese Aussage.

5.2 Mikroperimetrie bei ausgewählten Krankheitsbildern

5.2.1 Polypoidale choroidale Vaskulopathie

Patientin 1 zeigte in dem Beobachtungszeitraum, der 42 Wochen umfasste, rezidivierend subretinal, temporal gelegene Leckagen des pathologischen Gefäßnetzes. Die Sehschärfe blieb jedoch nach der ersten Behandlung über den gesamten Beobachtungszeitraum stabil. Die Patientin wurde im Beobachtungszeitraum mit einer intravitrealen Ranibizumab-Monotherapie behandelt. Mittlerweile wird die Patientin mit Eylea (Aflibercept) behandelt. In Studien zeigte sich eine verminderte Wirkung von einer alleinigen Anti-VEGF-Therapie auf die Reduktion der Gefäßpolypen im Vergleich zu einer photodynamischen Therapie.⁸³⁻⁸⁵ Wobei aktuelle Studien eine vergleichbare Wirkung mit einer reduced fluenced PDT wie mit photodynamischer Therapie mit voller Dosis erzielen konnten. Dabei war das Auftreten von Nebenwirkungen der photodynamischen Therapie wie beispielsweise Blutungen oder Uveitis, deutlich reduziert.⁸⁶ Unsere Patientin gehörte zu denjenigen Erkrankten, bei denen es unter alleiniger Anti-VEGF-Therapie zu einem Rückgang der Exsudation kam. Gefäßpolypen waren nach Therapiebeginn in der ICGA nicht mehr nachweisbar.

In bisherigen Studien kam es unter Ranibizumab im ersten Jahr zu einer deutlichen Verbesserung der Sehschärfe.⁸⁷ Es kam jedoch auch unter Therapie zu einem Fortschreiten der Krankheit innerhalb von zwei Jahren.^{88,89}

Bei unserer Patientin zeigte sich als Indikator für die Aktivität der Erkrankung das erste Rezidiv mit subretinaler Leckage nach sechs Monaten. Nach erneuter Verbesserung durch aVEGF-Therapie trat nach 10 Monaten nach Therapiebeginn ein erneutes Rezidiv auf. Zu diesem Zeitpunkt waren drei anti-VEGF-Injektionen erfolgt.

Das langsame aber stetige Fortschreiten der Erkrankung zeigte sich neben Veränderungen in den OCT-Untersuchungen und der Sehschärfe auch in der mikroperimetrischen Untersuchung. Die mittlere Lichtempfindlichkeit des Leckagebereichs und dem relativen Skotom, definiert als der Bereich in der mikroperimetrischen Untersuchung mit signifikant reduzierter

Diskussion

Lichtempfindlichkeit im Vergleich zur Umgebung, unterschied sich um weniger als 0,5 dB. Da die Lichtempfindlichkeit in der Umgebung deutlich höher lag (>10 dB), kann über die ähnliche Lichtempfindlichkeit darauf geschlossen werden, dass die beiden Bereiche sehr stark miteinander korrelierten. Bemerkenswert war die exakte örtliche und zeitliche Übereinstimmung der subretinalen Leckage, sichtbar in Fluoresceinangiographie und optischer Kohärenztomographie und relativen Skotom in der mikroperimetrischen Untersuchung. Die mikroperimetrische Untersuchung bestätigte das subjektive Empfinden der Patientin, die die Aktivitätszunahme ihrer Erkrankung als Verminderung ihres subjektiven Sehvermögens registrierte.

Die starke Korrelation von Verschlechterung der retinalen Sensitivität und dem Auftreten von Rezidiven lässt in diesem Fall eine Verlaufskontrolle nicht nur durch die optische Kohärenztomographie sondern ergänzend auch durch die mikroperimetrische Untersuchung als sinnvoll erscheinen. Aufgrund des konfokalen Prinzips der OCT-Fundusbilderzeugung zeigen sich die subretinalen Leckagen im Fundusbild der mikroperimetrischen Untersuchung als dunklere Stellen. Abbildung 12 bietet einen präzisen Überblick über die Entwicklung und Reversibilität der Lichtempfindlichkeit. Durch die exakten Messergebnisse des Gerätes MAIA scheint die Mikroperimetrie ein adäquates Mittel für eine zusätzliche Therapiekontrolle neben der OCT-Untersuchung zu sein.

5.2.2 Choroidale Neovaskularisation bei Myopie

Der 49-jährige Patient bestätigte das in der Literatur beschriebene gute Ansprechen der intravitrealen anti-VEGF-Therapie bei choroidaler Neovaskularisation bei Myopie.^{90,91} Es war die erste Therapie einer klassischen choroidalen Neovaskularisation des Patienten. Der Patient hatte die bei Therapiebeginn bestehende und durch die mikroperimetrische Untersuchung objektivierbare Verminderung der retinalen Sensitivität nicht wahrgenommen, sondern auf einem Display Verwellungen des Rahmens bemerkt, die Läsion lag parazentral. Der Rückgang der neurosensorischen Abhebung/Exsudat wirkte sich auf die Netzhautdicke und auf das mikroperimetrische Ergebnis aus. Die Korrelation von Verbesserung des anatomischen Befundes und der Verbesserung der retinalen Funktionalität war hoch. Auch bei diesem Patienten

Diskussion

korrelierten Untersuchungsbefunde der optischen Kohärenztomographie und der mikroperimetrischen Untersuchung örtlich und zeitlich sehr stark miteinander. Die anatomischen Veränderungen fanden vor allem innerhalb eines Monats statt, was mit Erkenntnissen einer vorherigen Studie übereinstimmt.⁹² Erwähnenswert ist, dass nach einem Monat anatomisch keine aktive CNV mehr nachweisbar war (OCT-Befund), die Funktion, gemessen mit dem Mikroperimeter, über der CNV in den darauffolgenden Monaten aber noch weiter anstieg. Die Lichtempfindlichkeit im Bereich der neurosensorischen Abhebung verbesserte sich in den ersten sechs Wochen nach Therapiebeginn um 7,21 dB. In den darauffolgenden sechs Wochen kam es zu einem weiteren, leichten Anstieg um 2,39 dB. Nach zwölf Wochen blieb die Lichtempfindlichkeit bis zum Ende der Therapie stabil. Die anfängliche starke Verbesserung der Lichtempfindlichkeit ist durch das Verschwinden des Exsudats und der neurosensorischen Abhebung zu erklären. Die Lichtempfindlichkeit der Umgebung blieb während der Therapie stabil und lag zwischen 24,97 dB und 25,95 dB. Die Lichtempfindlichkeit normalsichtiger Probanden in der entsprechenden Altersgruppe lag in dieser Studie bei 25,63 dB (siehe Kapitel 4.1.3). Die Verminderung der Lichtempfindlichkeit um 1,02 dB im Vergleich zur vorherigen Untersuchung am Ende des Beobachtungszeitraumes ist nicht signifikant. Es waren keine neu aufgetretenen Veränderungen in der optischen Kohärenztomographie sichtbar, noch kam es im weiteren Verlauf bis jetzt zu einer erneuten Leckage des pathologischen Gefäßnetzes. Die leichte Schwankung der Lichtempfindlichkeit ist hiernach höchstwahrscheinlich keinen fortschreitenden pathologischen Veränderungen des Auges zuzuschreiben, sondern lässt sich durch die persönliche Schwankbreite der subjektiven Lichtempfindlichkeitsmessung erklären.

Wie die Lichtempfindlichkeit verbesserte sich auch die Fixation im Therapieverlauf. Bei Therapiebeginn bestand eine leichte dem Patienten nicht bewusste Fixationsabweichung, die durch die zentral gelegene Läsion erklärbar war. Diese Abweichung war reversibel und verschwand wie das zugrunde liegende Relativskotom im Laufe der Therapie. Die Sehschärfe verbesserte sich von 0,6 bei Beginn der Behandlung auf 0,8, was der vorigen Sehschärfe

entsprach. Dadurch, dass sich neu aufgetretenes Exsudat in der Regel stark auf die retinale Sensitivität auswirkt, und eine zeitnahe Therapie mit VEGF-Hemmern indiziert ist um sekundäre Schäden an der Netzhaut zu vermeiden, erscheint eine regelmäßige mikroperimetrische Untersuchung von Patienten mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer choroidalen Neovaskularisation sinnvoll. Das Mikroperimeter MAIA bietet sich durch die sensitive Messung der Lichtempfindlichkeit hierfür an. Der Patient bemerkte selbst die Verbesserung nur durch das Nachlassen der Verwellungen.

5.2.3 Angioid Streaks

Im 20°-Feld mit der Fovea als Mittelpunkt war die gemittelte Lichtunterschiedsempfindlichkeit der Patientin im Vergleich mit der Lichtunterschiedsempfindlichkeit normsichtiger Probanden in unserer Studie um 10,98 dB vermindert. Eine choroidale Neovaskularisation bestand nicht, die zentrale Sehschärfe betrug 1,0. In Bereichen mit absoluter Atrophie des Pigmentepithels bestand ein Absolutskotom in der mikroperimetrischen Untersuchung. Die Fluoreszenzangiographie zeigte aufgrund des Fehlens von retinalem Pigmentepithel dort eine erhöhte Fluoreszenz. Die Lichtempfindlichkeit variierte bei unserer Patientin zwischen 0 und 25 dB. Die starken Schwankungen der Lichtempfindlichkeit sprechen für ein Fortschreiten der Erkrankung ohne choroidale Neovaskularisation. Vereinzelt zeigten Areale eine hohe Lichtempfindlichkeit, die der Lichtempfindlichkeit gesunder Probanden entsprach. Das lässt vermuten, dass in diesen Bereichen der Fotorezeptor-RPE-Komplex intakt war. Es gab keine größeren Areale, in denen eine Lichtempfindlichkeit gemessen wurde, die einem gesunden Netzhautbereich entspräche. Der pathologische Vorgang betraf hiernach das gesamte gemessene Netzhautareal. Die retinale Sensitivitätsmessung lässt in diesem Fall Rückschlüsse auf die Integrität der Netzhaut zu. Allein mit der OCT-Untersuchung (Reflexionsverfahren) lassen sich kaum Rückschlüsse auf die Funktionalität ziehen.¹ Obwohl es sich nur um eine Übersichtsaufnahme handelte, ließen sich jedoch aus der Untersuchung mit dem Mikroperimeter MAIA und den OCT-Aufnahmen zahlreiche Erkenntnisse gewinnen. Besonders hervorzuheben ist, dass die Patientin die langsame Abnahme der

Lichtempfindlichkeit aufgrund des chronischen Verlaufs nicht wahrnahm, die zentrale Sehschärfe betrug ja 1,0. Die Lichtempfindlichkeitsmessung ließ Aussagen über die Aktivität der pathologischen Prozesse, den Funktionsverlust und über die Prognose zu. Obwohl bei der Patientin noch keine choroidale Neovaskularisation bestand, ist die Prognose schlecht. Die funktionelle Einschränkung war hoch, die Atrophie des retinalen Pigmentepithels ausgeprägt und eine weitere Verschlechterung durch die hohe Aktivität der Veränderungen des retinalen Pigmentepithels vorhersehbar. Auch bei diesem Beispiel in dem die Patientin die langsame Abnahme der Lichtempfindlichkeit aufgrund der chronischen Verlaufsform nicht registrierte, erscheint eine mikroperimetrische Verlaufsmessung zur Abschätzung der Progredienz der Lichtempfindlichkeitsabnahme sinnvoll.

5.2.4 Trockene Form der Altersabhängigen Makuladegeneration

Bei einer trockenen AMD finden sich nur Drusen, die Netzhaut ist trocken, jedoch können sich Pigmentepithelatrophien sowie Photorezeptoratrophien über diesen Arealen entwickeln. Bei der Patientin, die unter der trockenen Form der AMD litt, zeigte sich eine deutliche Korrelation zwischen anatomischen Veränderungen (Pigmentepithelatrophien, Pigmentverdichtungen, Störungen der ISOS-Linie) und den mikroperimetrischen Ergebnissen (Skotome).

In vorherigen Studien konnte schon die Verminderung der retinalen Sensitivität durch einzelne pathologische Veränderungen an der Netzhaut gezeigt werden. So zeigten beispielsweise Bereiche mit subretinalen Drusen eine signifikante Abnahme der Lichtempfindlichkeit.⁴⁵ Bei unserer Patientin wurde in Bereichen mit subretinalen Drusen keine verminderte Lichtempfindlichkeit gemessen. Die Lichtempfindlichkeit lag im Gegensatz 1,23 dB über der Lichtempfindlichkeit in gesunden Netzhautbereichen. Hierbei muss jedoch beachtet werden, dass die gesunden Netzhautareale peripher lagen und somit physiologisch bedingt eine niedrigere Lichtempfindlichkeit aufweisen. In dem Bereich mit stattgefundener Drusenresorption war dagegen die Lichtempfindlichkeit in Bezug auf gesunde Netzhautareale vermindert. Die mittlere Lichtempfindlichkeit lag in diesen Bereichen 1,76 dB unter der Lichtempfindlichkeit gesunder Netzhautareale. Die Standardabweichung der Lichtempfindlichkeit war in Bereichen mit

Diskussion

Drusenresorption erhöht, was die große Bandbreite der Lichtempfindlichkeit in diesem Bereich widerspiegelt.

Die Unterbrechung einzelner Zellschichten hatte in vorherigen Studien starken Einfluss auf die Lichtempfindlichkeit. Unterbrechung in der Abgrenzung des inneren und äußeren Segments der Sehzellen korrelierte mit der Abnahme der Sensitivität.⁹³ Die Bereiche mit Verlust der Integrität des inneren Segments lagen bei unserer Patientin in Arealen, in denen teilweise ebenfalls eine Hyperpigmentierung des retinalen Pigmentepithels vorlag. Es ist deshalb nicht möglich zu differenzieren, ob der Sensitivitätsverlust in Bereich mit mehreren morphologischen Veränderungen auf den Verlust der Integrität des inneren und äußeren Segments zurückzuführen ist. Die Bereiche mit Verlust der Integrität des inneren Segments korrelierten jedoch räumlich stärker mit dem Relativskotom als die Hyperpigmentierung des retinalen Pigmentepithels in der mikroperimetrischen Untersuchung.

Die Lichtempfindlichkeit betrug in Bereichen mit Unterbrechungen der ISOS-Linie 13,71 dB. Die mittlere Lichtunterschiedsempfindlichkeit im Bereich des relativen Skotoms betrug 14,21 dB. Durch die starke örtliche Korrelation der Unterbrechung der ISOS-Linie könnte das Relativskotom bei dieser Patientin auf diese Pathologie zurückzuführen sein. Bildlich ist das in Abbildung 19 dargestellt.

Die Verminderung der Lichtempfindlichkeit der gesunden Netzhaut um 2 dB im Vergleich mit der Lichtempfindlichkeit von normalsichtigen Probanden in unserer Studie auf 23,43 dB ist vermutlich auf die Fixationsprobleme, die lange Untersuchungsdauer und die flächige Atrophie des retinalen Pigmentepithels zurückzuführen. Die Fixation war nach temporal verschoben, da im nasalen Bereich der Fovea eine absolute Atrophie des Pigmentepithels bestand. In Anbetracht des zentral gelegenen Absolutskotoms war die Fixation stabil. Durch das hochauflösende Fundusbild der Mikroperimetrie war eine Überlagerung mit Fundusbildern aus anderen Untersuchungsmethoden durchführbar und eine exakte Zuordnung der Skotome zu den zugrundeliegenden morphologischen Veränderungen möglich.

Die Gitternetzmethode ermöglichte die Lichtempfindlichkeit zusammen mit den

morphologischen Veränderungen darzustellen. Die Einteilung in Kästchen geht mit einem Informationsverlust einher, da Messpunkte zusammengefasst werden und die Grenzen morphologischer Veränderungen auf die Größe eines Kästchens beschränkt sind. Trotzdem waren die über die Gitternetzmethod ermittelten Mittelwerte der Lichtempfindlichkeiten in Bereichen mit morphologischen Veränderungen den direkt ermittelten Lichtempfindlichkeitswerten sehr ähnlich. Es scheint zumindest in diesem Fall so, als ob es durch die Zusammenfassung in Kästchen, solange die Kästchen klein genug gewählt sind, zu keinem signifikanten Informationsverlust kommt. Die Einzeichnung der pathologischen Veränderungen in das mikroperimetrische Fundusbild (siehe Seite 66, Abbildung 19 A) ist auf den ersten Blick jedoch übersichtlicher als die Gitternetzmethod (siehe Seite 66 Abbildung 19 B). Beide Abbildungen enthalten die gleichen Informationen, so dass wir die übersichtlichere Method bevorzugen.

5.2.5 Bilaterale juxtafoveale Teleangiektasie

Die Messung des Patienten, der unter bilateralen juxtafovealen Teleangiektasien litt, ist ein Beispiel für die Schwierigkeiten bei der Interpretation des Messergebnisses der Lichtempfindlichkeit mit dem Mikroperimeter MAIA. In der optischen Kohärenztomographie zeigte sich ein absolutes Fehlen von Photorezeptoren, so dass an dieser Stelle eigentlich eine Lichtempfindlichkeit von 0 dB (also absolutes Skotom) zu erwarten war. Tatsächlich jedoch zeigte sich in diesem Bereich nur eine relative Verminderung der Lichtempfindlichkeit. Wahrscheinlich wird dies durch die Streuung des relativ großen Lichtstrahls an dem darüber liegenden Gewebe verursacht. Veränderungen am vorderen und hinteren Augenabschnitt können den Lichtstrahl streuen. Wird normalerweise nur ein sehr kleiner Netzhautbereich gemessen, kann durch Streuung ein deutlich größerer Bereich gemessen werden. Skotome können durch dieses Phänomen flacher erscheinen, als sie in Wahrheit sind. In dem Bereich der Atrophie befanden sich keine Sehzellen. Die vorhandenen Strukturen streuen jedoch den einfallenden Lichtstrahl, so dass Licht auf die angrenzenden intakten Sehzellen fiel, die einen Lichtreiz auslösten. Obwohl es in dem Bereich der Atrophie keine Sehzellen mehr gab,

Diskussion

wurde mit dem Mikroperimeter in diesem Bereich ein relatives Skotom mit einer durchschnittlichen Lichtempfindlichkeit von 13 dB gemessen. Die Abnahme der Lichtempfindlichkeit im Bereich der Läsion war deutlich und betrug 12 dB. Der Patient nahm durch die Streuung des Lichts durch das vorhandene Material kein absolutes Skotom wahr, obwohl durch den absoluten Verlust der Sehzellen eine Lichtempfindung in diesem Bereich nicht möglich ist. Das Ergebnis der Lichtempfindlichkeitsmessung mit Mikroperimetern bei Erkrankungen der Netzhaut ist hiernach nicht nur von der Funktionalität der Netzhaut sondern auch von streuendem oder brechendem Material abhängig.

Die Korrelation der in der optischen Kohärenztomographie sichtbaren anatomischen Veränderungen und den mikroperimetrischen Untersuchungsergebnissen war hoch. Dieser Fall ist ein gutes Beispiel für die Wichtigkeit des Vergleichs und der Interpretation von verschiedenen Untersuchungsergebnissen wie Mikroperimetrie, OCT und FLA. Es ist außerdem ein Beispiel für den möglichen Einsatz der Mikroperimetrie als Screeninguntersuchung, da Relativskotome oft nicht von den Betroffenen wahrgenommen werden, aber von dem Gerät MAIA zuverlässig detektiert werden.

6 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war die Erprobung des Mikroperimeters MAIA im 20°-Gesichtsfeld, für das bis zum jetzigen Zeitpunkt nur Normdaten für das 10°-Gesichtsfeld zur Verfügung standen, wobei das 10°-Gesichtsfeld zu klein ist um Patienten mit altersbedingten Makulaveränderungen zu erfassen. Außerdem werden Möglichkeiten der klinischen Anwendbarkeit der Mikroperimetrie mit dem Gerät MAIA mit dem erweiterten Gesichtsfeld aufgezeigt.

Zusammengefasst:

- a. Es konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass das Mikroperimeter MAIA zuverlässige perimetrische Ergebnisse auch im 20°-Gesichtsfeld produziert: Die hohe Korrelation der Ergebnisse des Gerätes MAIA mit den Ergebnissen des konventionellen Perimeter Oculus Twinfield II und der Vergleich zentral und peripher gelegener Messwerte sind eindeutige Indikatoren. Es konnte keine Abweichungen zwischen verschiedenen Messbereichen festgestellt werden. Die Überlagerung des Fixationstarget und des zentralen Messpunktes führt zu einer niedrigen zentralen Lichtempfindlichkeit, die jedoch durch die Überlagerung von angebotenen Stimuli mit dem Fixationstarget und nicht durch Messungenauigkeiten entsteht. Dies bedeutet, dass die Aussagewertigkeit der zentralen LUE entsprechend relativiert werden muss. Das nicht verstellbare Fixationstarget limitiert die Anwendung. Patienten mit einem großen absoluten Zentralskotom sind nicht zur Untersuchung mit diesem Gerät geeignet. Die Normwerte lagen auch in zentralen Bereichen unterhalb der bisher veröffentlichten Normwerte im 10°-Gesichtsfeld. Der Grund konnte nicht endgültig geklärt werden. Wahrscheinlich erscheinen entweder ein Unterschied in der Umgebungshelligkeit oder unterschiedliche Messergebnisse verschiedener MAIA-Geräte am ehesten bedingt durch eine unzureichende Eichung der Hintergrundshelligkeit, die bei unserem Gerät höher erschien als vom Hersteller angegeben. Ein komplett dunkler Untersuchungsraum und die Minimalisierung des Streulichtes

Zusammenfassung

- durch das Gerät soll in Zukunft zeigen, ob die Unterschiede aufgrund unterschiedlicher Methodik oder durch Abweichungen der Messergebnisse verschiedener MAIA-Geräte zustande kommt.
- b. Um die anatomischen Verhältnisse mit der Funktionalität der Sehzellen vergleichen zu können, ist eine exakte und möglichst dichte Messung der Lichtempfindlichkeit in Läsionsbereichen wichtig. Da die Anzahl der maximalen Stimuli durch die Konzentration des Patienten beschränkt ist, werden bei einer Messung des gesamten erfassten Gesichtsfelds mit einem vorgegebenen Punktmuster (wie es in der konventionellen Gesichtsfelduntersuchung üblich ist) die Anzahl der Stimuli zu groß oder das Prüfpunktmuster zu grob. Durch die hohe Qualität des Augenhintergrundbildes des Gerätes MAIA ist das Auffinden von Arealen mit anatomischen Veränderungen in Angiographie- oder OCT-Untersuchungen direkt am Gerät MAIA möglich. Somit können die Prüfpunkte läsionsadaptiert auf dem MAIA Fundus-Standbild gesetzt werden, sodass anatomische Veränderungen sicher und engmaschig erfasst werden. Ein dichtes Prüfpunktmuster im Bereich der Läsion ist auch deshalb wichtig, weil Absenkungen einzelner Prüfpunkte auch durch eine Unaufmerksamkeit des Patienten zustande kommen können, erst wenn das Skotom mehrere Prüfpunktmuster umfasst, zeigt es eine signifikante Verminderung der Lichtempfindlichkeit in diesem Bereich an. In bisherigen Studien bezogen sich die Veränderungen der Sensitivität meistens auf das gesamte gemessene Gesichtsfeld, eine läsionsadaptierte Gesichtsfeldmessung fand dabei nicht statt.
 - c. Als Reaktion auf unsere klinischen Erfahrungen und auf unsere Probleme bei der exakten örtlichen Platzierung von zusätzlichen Prüfpunkten, wurde die Software dahingehend verändert, dass jetzt eine äquidistante Positionierung zusätzlicher Prüfpunkte garantiert wird, insbesondere in den Bereichen, in denen ein festes Prüfpunktmuster verdichtet wird.
 - d. Unserer Erfahrung nach ist die Anzahl der Prüfpunkte bei alten Patienten mit Läsionen an Netzhaut oder Aderhaut durch die eingeschränkte

Zusammenfassung

Konzentrationsfähigkeit auf 60 bis 70 Prüfpunkte beschränkt. Nur in Ausnahmefällen und bei jungen Patienten war eine Messung mit bis zu 140 Prüfpunkten durchführbar. Ein Prüfpunktmuster bestehend aus 40 bis 50 Prüfpunkten, das durch einige weitere zusätzliche Prüfpunkte entsprechend der bestehenden Läsionen ergänzt werden kann, erscheint zur Messung von Patienten am besten geeignet.

- e. Gesichtsfeldveränderungen, die nicht den zentralen Netzhautbereich betreffen, werden in der Messung des Visus nicht erfasst. Oft werden diese exzentrisch gelegenen Funktionsminderungen auch von den Patienten nicht wahrgenommen. Beispielsweise konnte bei einem Patienten, der eine exzentrische Blutung hatte, die das Zentrum nicht betraf und sich somit nicht auf den Visus auswirkte und die er nicht bemerkte, der Funktionsverlust im Bereich der Blutung mit dem Gerät MAIA nachgewiesen werden. Zur Messung der retinalen Funktion der Makula ist der Visus somit oft nicht geeignet.
- f. Die funktionellen und anatomischen Veränderungen können bildlich auf verschiedene Weise dargestellt werden. Als übersichtlich und mit geringem Aufwand verbunden erwies sich folgende Methode: Das Augenhintergrundsbild mit mikroperimetrischen Overlay ließ sich problemlos mittels Adobe Photoshop CS5 (San Jose, Kalifornien, USA) mit anderen Untersuchungsergebnissen wie beispielsweise OCT und Angiographie überlagern und die Grenzen der anatomischen Veränderungen in das Fundusbild mit mikroperimetrischem Overlay eintragen. Dies erleichtert die Interpretation von Skotomen. Die Übertragung der Ergebnisse der Funktionsmessung und der bildgebenden Verfahren in ein Gitternetz erwies sich als umständlich und vergleichsweise unübersichtlich.
- g. Die Mikroperimetrie sollte immer zusammen mit der Beurteilung der anatomischen Strukturen betrachtet werden, die mittels der optischen Kohärenztomographie erfolgen sollte. Erst in der Zusammenschau beider Untersuchungen können die Ergebnisse richtig interpretiert werden und das Prüfpunktmuster läsionsgerecht ausgewählt werden.

Zusammenfassung

- h. Bei manchen Erkrankungen, wie beispielsweise der choroidalen Neovaskularisation bei Myopie, verbessern sich die anatomischen Veränderungen nach Therapiebeginn schneller als die retinale Funktion. Auch wenn die anatomischen Veränderungen schon nicht mehr sichtbar sind, kann die retinale Sensitivität noch über Monate zunehmen.
- i. Der Zeitaufwand der mikroperimetrischen Untersuchung mit dem Gerät MAIA beträgt mit Dunkeladaptation und kurzer Instruktion des Patienten nicht mehr als 30 Minuten.
- j. Als direkte Reaktion auf diese wissenschaftliche Arbeit hat das Unternehmen CenterVue (Padua, Italien) den Ausdruck des mikroperimetrischen Ergebnisses um die ID-Nummern der Messpunkte ergänzt, was eine direkte Auswertung der Daten anhand der Datentabellen ermöglicht. Dank auch dieser Arbeit, die die zuverlässige Messung der Lichtempfindlichkeit auch innerhalb der inneren zwanzig Grad zeigte, wurde die Messungsbeschränkung auf die inneren 10 Grad aufgehoben.

7 Literaturverzeichnis	Seite
1. Moutray T, Alarbi M, Mahon G, Stevenson M, Chakravarthy U. Relationships between clinical measures of visual function, fluorescein angiographic and optical coherence tomography features in patients with subfoveal choroidal neovascularisation. Br J Ophthalmol 2008;92:361-4.	3,82
2. Charbel Issa P, Troeger E, Finger R, Holz FG, Wilke R, Scholl HP. Structure-function correlation of the human central retina. PLoS ONE 2010;5:e12864.	3,17
3. Sulzbacher F, Kiss C, Kaider A, et al. Correlation of OCT characteristics and retinal sensitivity in neovascular age-related macular degeneration in the course of monthly ranibizumab treatment. Invest Ophthalmol Vis Sci 2013;54:1310-5.	3
4. Midena E, Vujosevic S, Cavarzeran F. Normal values for fundus perimetry with the microperimeter MP1. Ophthalmology 2010;117:1571-6, 6 e1.	4,13,70
5. Griggio P, Turra F, inventors; Centervue S.P.A, assignee. Instrument for eye examination. US2009.	4,71
6. Vujosevic S, Smolek MK, Lebow KA, Notaroberto N, Pallikaris A, Casciano M. Detection of macular function changes in early (AREDS 2) and intermediate (AREDS 3) age-related macular degeneration. Ophthalmologica Journal international d'ophtalmologie International journal of ophthalmology Zeitschrift fur Augenheilkunde 2011;225:155-60.	4,15,70,76
7. Smolek MK, Lebow K, Notaroberto N, Pallikaris A, Vujosevic S. Neural Network Algorithms for a Device to Measure Macular Visual Sensitivity. ARVO 2010.	4,15,16,71
8. Heinrich Heimann, Ulrich Kellner. Atlas des Augenhintergrundes. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2009. 2-31,38-76,146-148.	4,9,10,11, 26,27,28
9. Lang G. Augenheilkunde. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 5. Auflage, 2014. 224-233,252-256.	7
10. Huppelsberg J, Walter K. Kurzlehrbuch Physiologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 4. Auflage, 2013. 300-309.	7

Literaturverzeichnis

- | | | |
|-----|--|---------|
| 11. | Klinke R, Pape HC, Silbernagl S. Physiologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 7. Auflage 2014. 781-788. | 8,70,76 |
| 12. | Lüllmann-Rauch R. Histologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 4. Auflage, 2012. 616-624. | 8,35 |
| 13. | Matonti F, Conrath J. [Angioid streaks]. Journal francais d'ophtalmologie 2012;35:838-45. | 9 |
| 14. | Wolff B, Sahel JA, Mateo-Montoya A, Mauget-Faysse M, Baillif S, Le Mer Y. [Intravitreal ranibizumab for management of choroidal neovascularization secondary to angioid streaks: a case report]. Journal francais d'ophtalmologie 2013;36:e5-9. | 9 |
| 15. | Maalej A, Ouederni M, Khallouli A, Gabsi S. [Angioid streaks complicated by choroidal neovascularization secondary to pseudoxanthoma elasticum: diagnosis and treatment. Case report]. Journal francais d'ophtalmologie 2012;35:803-8. | 9 |
| 16. | Finger RP, Charbel Issa P, Hendig D, Scholl HP, Holz FG. Monthly ranibizumab for choroidal neovascularizations secondary to angioid streaks in pseudoxanthoma elasticum: a one-year prospective study. Am J Ophthalmol 2011;152:695-703. | 9 |
| 17. | Mimoun G, Tilleul J, Leys A, Coscas G, Soubrane G, Souied EH. Intravitreal ranibizumab for choroidal neovascularization in angioid streaks. Am J Ophthalmol 2010;150:692-700 e1. | 9 |
| 18. | Gliem M, Finger RP, Fimmers R, Brinkmann CK, Holz FG, Charbel Issa P. Treatment of choroidal neovascularization due to angioid streaks: a comprehensive review. Retina (Philadelphia, Pa) 2013;33:1300-14. | 9 |
| 19. | Heimann H, Gelisken F, Wachtlin J, et al. Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization associated with angioid streaks. Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie 2005;243:1115-23. | 9 |
| 20. | Ohno-Matsui K, Yoshida T, Futagami S, et al. Patchy atrophy and lacquer cracks predispose to the development of choroidal neovascularisation in pathological myopia. Br J Ophthalmol 2003;87:570-3. | 10 |

Literaturverzeichnis

21. Leveziel N, Caillaux V, Bastuji-Garin S, Zmuda M, Souied EH. Angiographic and optical coherence tomography characteristics of recent myopic choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 2013;155:913-9. 10
22. Wang E, Chen Y. intravitreal anti-vascular endothelial growth factor for choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia: Systematic Review and Meta-Analysis. *Retina (Philadelphia, Pa)* 2013;33:1375-92. 10
23. Tufail A, Patel PJ, Sivaprasad S, et al. Ranibizumab for the treatment of choroidal neovascularisation secondary to pathological myopia: interim analysis of the REPAIR study. *Eye (London, England)* 2013;27:709-15. 10
24. Dethorey G, Leveziel N, Lalloum F, et al. [Efficacy of intravitreal injections of ranibizumab compared to visudyne phototherapy in myopic choroidal neovascularization associated with high myopia]. *Journal francais d'ophtalmologie* 2012;35:106-12. 10
25. Augood CA, Vingerling JR, de Jong PT, et al. Prevalence of age-related maculopathy in older Europeans: the European Eye Study (EUREYE). *Archives of ophthalmology* 2006;124:529-35. 10
26. Lutty G, Grunwald J, Majji AB, Uyama M, Yoneya S. Changes in choriocapillaris and retinal pigment epithelium in age-related macular degeneration. *Molecular vision* 1999;5:35. 10
27. Schwesinger C, Yee C, Rohan RM, et al. Intrachoroidal neovascularization in transgenic mice overexpressing vascular endothelial growth factor in the retinal pigment epithelium. *The American journal of pathology* 2001;158:1161-72. 11
28. Rasmussen A, Bloch SB, Fuchs J, et al. A 4-Year Longitudinal Study of 555 Patients Treated with Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2013. 11
29. Moutray T, Chakravarthy U. Age-related macular degeneration: current treatment and future options. *Therapeutic advances in chronic disease* 2011;2:325-31. 11
30. Lafaut BA, Aisenbrey S, Van den Broecke C, Bartz-Schmidt KU, Heimann K. Polypoidal choroidal vasculopathy pattern 11

Literaturverzeichnis

- in age-related macular degeneration: a clinicopathologic correlation. *Retina (Philadelphia, Pa)* 2000;20:650-4.
31. Yannuzzi LA, Wong DW, Sforzolini BS, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy and neovascularized age-related macular degeneration. *Archives of ophthalmology* 1999;117:1503-10. 11
 32. Schneider U, Gelissen F, Kreissig I. Indocyanine green angiography and idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Br J Ophthalmol* 1998;82:98-9. 11
 33. Oishi A, Kojima H, Mandai M, et al. Comparison of the Effect of Ranibizumab and Verteporfin for Polypoidal Choroidal Vasculopathy: 12-Month LAPTOP Study Results. *Am J Ophthalmol* 2013. 12,18
 34. Koizumi H, Iida T, Maruko I. Morphologic features of group 2A idiopathic juxtafoveal retinal telangiectasis in three-dimensional optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2006;142:340-3. 12
 35. Wu J, Ferrucci S. Idiopathic juxtafoveal retinal telangiectasia. *Optometry (St Louis, Mo)* 2008;79:653-62. 13
 36. Park DW, Schatz H, McDonald HR, Johnson RN. Grid laser photocoagulation for macular edema in bilateral juxtafoveal telangiectasis. *Ophthalmology* 1997;104:1838-46. 13
 37. Gass JD, Blodi BA. Idiopathic juxtafoveal retinal telangiectasis. Update of classification and follow-up study. *Ophthalmology* 1993;100:1536-46. 13
 38. Jorge R, Costa RA, Calucci D, Scott IU. Intravitreal bevacizumab (Avastin) associated with the regression of subretinal neovascularization in idiopathic juxtafoveal retinal telangiectasis. *Graefes archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie* 2007;245:1045-8. 13
 39. Moon SJ, Berger AS, Tolentino MJ, Misch DM. Intravitreal bevacizumab for macular edema from idiopathic juxtafoveal retinal telangiectasis. *Ophthalmic surgery, lasers & imaging : the official journal of the International Society for Imaging in the Eye* 2007;38:164-6. 13
 40. Mandal S, Venkatesh P, Abbas Z, Vohra R, Garg S. 13

Literaturverzeichnis

- Intravitreal bevacizumab (Avastin) for subretinal neovascularization secondary to type 2A idiopathic juxtafoveal telangiectasia. Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie 2007;245:1825-9.
41. Hershberger VS, Hutchins RK, Laber PW. Photodynamic therapy with verteporfin for subretinal neovascularization secondary to bilateral idiopathic acquired juxtafoveolar telangiectasis. Ophthalmic surgery, lasers & imaging : the official journal of the International Society for Imaging in the Eye 2003;34:318-20.
13
 42. Rishi P, Rishi E, Shroff D. Combined photodynamic therapy and intravitreal bevacizumab as primary treatment for subretinal neovascularization associated with type 2 idiopathic macular telangiectasia. Indian journal of ophthalmology 2009;57:241-2.
13
 43. Hussain N, Das T, Sumasri K, Ram LS. Bilateral sequential photodynamic therapy for sub-retinal neovascularization with type 2A parafoveal telangiectasis. Am J Ophthalmol 2005;140:333-5.
13
 44. Shanmugam MP, Agarwal M. RPE atrophy following photodynamic therapy in type 2A idiopathic parafoveal telangiectasis. Indian journal of ophthalmology 2005;53:61-3.
13
 45. Sulzbacher F, Kiss C, Kaider A, et al. Correlation of SD-OCT features and retinal sensitivity in neovascular age-related macular degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci 2012;53:6448-55.
13,16,83
 46. Sunness JS, Schuchard RA, Shen N, Rubin GS, Dagnelie G, Haselwood DM. Landmark-driven fundus perimetry using the scanning laser ophthalmoscope. Invest Ophthalmol Vis Sci 1995;36:1863-74.
13
 47. Rohrschneider K, Springer C, Bultmann S, Volcker HE. Microperimetry--comparison between the micro perimeter 1 and scanning laser ophthalmoscope--fundus perimetry. Am J Ophthalmol 2005;139:125-34.
14
 48. Buscemi PM, Dott S, Piermarocchi CT, inventors; Nidek Co., assignee. Instrument for eye examination. JP2003.
14

Literaturverzeichnis

49. Midena E, Radin PP, Convento E, Cavarzeran F. Macular automatic fundus perimetry threshold versus standard perimetry threshold. *Eur J Ophthalmol* 2007;17:63-8. 14
50. Lima VC, Prata TS, De Moraes CG, et al. A comparison between microperimetry and standard achromatic perimetry of the central visual field in eyes with glaucomatous paracentral visual-field defects. *Br J Ophthalmol* 2010;94:64-7. 14
51. Rohrschneider K, Bultmann S, Springer C. Use of fundus perimetry (microperimetry) to quantify macular sensitivity. *Progress in retinal and eye research* 2008;27:536-48. 14
52. Fujiwara A, Shiragami C, Manabe S, Izumibata S, Murata A, Shiraga F. [Normal values of retinal sensitivity determined by macular integrity assessment]. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi* 2014;118:15-21. 15
53. Morales MU, Saker S, Mehta RL, Rubinstein M, Amoaku WM. Preferred retinal locus profile during prolonged fixation attempts. *Canadian journal of ophthalmology Journal canadien d'ophtalmologie* 2013;48:368-74. 16
54. Munk MR, Kiss CG, Huf W, et al. Visual acuity and microperimetric mapping of lesion area in eyes with inflammatory cystoid macular oedema. *Acta Ophthalmol* 2013. 16
55. Dinc UA, Yenerel M, Gorgun E, Oncel M. Assessment of macular function by microperimetry in intermediate age-related macular degeneration. *European journal of ophthalmology* 2008;18:595-600. 16
56. Hayashi H, Yamashiro K, Tsujikawa A, Ota M, Otani A, Yoshimura N. Association between foveal photoreceptor integrity and visual outcome in neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2009;148:83-9 e1. 16
57. Oishi A, Hata M, Shimozone M, Mandai M, Nishida A, Kurimoto Y. The significance of external limiting membrane status for visual acuity in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2010;150:27-32 e1. 16
58. Midena E, Radin PP, Pilotto E, Ghirlando A, Convento E, Varano M. Fixation pattern and macular sensitivity in eyes with subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. A microperimetry study. 16

Literaturverzeichnis

- Seminars in ophthalmology 2004;19:55-61.
59. Gella L RR, Sharma T. Evaluation of In Vivo Human Retinal Morphology and Function in Myopes. *Current Eye Research* 2011;36:943-6. 17
60. Adamis AP, Shima DT, Tolentino MJ, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor prevents retinal ischemia-associated iris neovascularization in a nonhuman primate. *Archives of ophthalmology* 1996;114:66-71. 17
61. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *The New England journal of medicine* 2006;355:1419-31. 18
62. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology* 2009;116:57-65 e5. 18
63. Falkenstein IA, Cheng L, Morrison VL, Kozak I, Tammewar AM, Freeman WR. Standardized visual acuity results associated with primary versus secondary bevacizumab (avastin) treatment for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Retina (Philadelphia, Pa)* 2007;27:701-6. 18
64. Bolz M, Simader C, Ritter M, et al. Morphological and functional analysis of the loading regimen with intravitreal ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2010;94:185-9. 18
65. Munk MR, Kiss C, Huf W, et al. One year follow-up of functional recovery in neovascular AMD during monthly anti-VEGF treatment. *Am J Ophthalmol* 2013;156:633-43. 19
66. Parravano M OF, Tedeschi M, Chiaravalloti A, Perillo L, Boccassini B, Varano M. Retinal functional changes measured by microperimetry in neovascular age-related macular degeneration treated with Ranibizumab. *Retina, the journal of retinal and vitreous diseases* 2010;30:1017-24. 19
67. Yodoi Y, Tsujikawa A, Nakanishi H, et al. Central retinal sensitivity after intravitreal injection of bevacizumab for myopic choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 2009;147:816-24, 24 e1. 19

Literaturverzeichnis

- | | | |
|-----|--|----------|
| 68. | Operating Manual MAIA (Macular Integrity Assessment). Padova, Italy: CenterVue SpA; 2011. | 22 |
| 69. | Delori FC, Dorey CK, Staurenghi G, Arend O, Goger DG, Weiter JJ. In vivo fluorescence of the ocular fundus exhibits retinal pigment epithelium lipofuscin characteristics. Invest Ophthalmol Vis Sci 1995;36:718-29. | 26 |
| 70. | Kitagawa K, Nishida S, Ogura Y. In vivo quantitation of autofluorescence in human retinal pigment epithelium. Ophthalmologica Journal international d'ophtalmologie International journal of ophthalmology Zeitschrift fur Augenheilkunde 1989;199:116-21. | 26 |
| 71. | Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. Science (New York, NY) 1991;254:1178-81. | 26 |
| 72. | Lachenmayr BJ, Kojetinsky S, Ostermaier N, Angstwurm K, Vivell PM, Schaumberger M. The different effects of aging on normal sensitivity in flicker and light-sense perimetry. Invest Ophthalmol Vis Sci 1994;35:2741-8. | 72,79 |
| 73. | Heijl A, Lindgren G, Olsson J. Normal variability of static perimetric threshold values across the central visual field. Archives of ophthalmology 1987;105:1544-9. | 72,75,79 |
| 74. | Adams CW, Bullimore MA, Wall M, Fingeret M, Johnson CA. Normal aging effects for frequency doubling technology perimetry. Optometry and vision science : official publication of the American Academy of Optometry 1999;76:582-7. | 72,79, |
| 75. | Wohlrab TM, Erb C, Rohrbach JM, Thiel HJ. [Age-adjusted normal values with the Tübingen Automatic Perimeter TAP 2000 CC]. Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft 1996;93:428-32. | 72,79 |
| 76. | Portney GL, Krohn MA. Automated perimetry: background, instruments and methods. Survey of ophthalmology 1978;22:271-8. | 73 |
| 77. | Brenton RS, Phelps CD, Rojas P, Woolson RF. Interocular differences of the visual field in normal subjects. Invest Ophthalmol Vis Sci 1986;27:799-805. | 75 |
| 78. | Lewis RA, Johnson CA, Keltner JL, Labermeier PK. Variability of quantitative automated perimetry in normal | 75,78 |

Literaturverzeichnis

- observers. *Ophthalmology* 1986;93:878-81.
79. Heuer DK, Anderson DR, Feuer WJ, Gressel MG. The influence of decreased retinal illumination on automated perimetric threshold measurements. *Am J Ophthalmol* 1989;108:643-50. 76
80. Springer C, Bultmann S, Volcker HE, Rohrschneider K. Fundus perimetry with the Micro Perimeter 1 in normal individuals: comparison with conventional threshold perimetry. *Ophthalmology* 2005;112:848-54. 76,79
81. Schiefer U, Wilhelm H. [Visual field compendium. Interpretation of perimetry findings. Comprehensive diagnostic measures]. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 1995;206:206-38. 76
82. Johnson CA, Adams AJ, Lewis RA. Evidence for a neural basis of age-related visual field loss in normal observers. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989;30:2056-64. 79
83. Kokame GT, Yeung L, Lai JC. Continuous anti-VEGF treatment with ranibizumab for polypoidal choroidal vasculopathy: 6-month results. *Br J Ophthalmol* 2010;94:297-301. 81
84. Gomi F, Sawa M, Sakaguchi H, et al. Efficacy of intravitreal bevacizumab for polypoidal choroidal vasculopathy. *Br J Ophthalmol* 2008;92:70-3. 81
85. Gomi F, Ohji M, Sayanagi K, et al. One-year outcomes of photodynamic therapy in age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy in Japanese patients. *Ophthalmology* 2008;115:141-6. 81
86. Yamashita A, Shiraga F, Shiragami C, Shirakata Y, Fujiwara A. Two-year results of reduced-fluence photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol* 2013;155:96-102 e1. 81
87. Kang HM, Koh HJ. Long-term Visual Outcome and Prognostic Factors After Intravitreal Ranibizumab Injections for Polypoidal Choroidal Vasculopathy. *Am J Ophthalmol* 2013. 81
88. Yamamoto A, Okada AA, Sugitani A, Kunita D, Rii T, Yokota R. Two-year outcomes of pro re nata ranibizumab monotherapy for exudative age-related macular

Literaturverzeichnis

- degeneration in Japanese patients. *Clinical ophthalmology (Auckland, NZ)* 2013;7:757-63.
89. Cho HJ, Kim JW, Lee DW, Cho SW, Kim CG. Intravitreal bevacizumab and ranibizumab injections for patients with polypoidal choroidal vasculopathy. *Eye (London, England)* 2012;26:426-33. 81
90. Gharbiya M, Allievi F, Mazzeo L, Gabrieli CB. Intravitreal bevacizumab treatment for choroidal neovascularization in pathologic myopia: 12-month results. *Am J Ophthalmol* 2009;147:84-93 e1. 82
91. Chan WM, Lai TY, Liu DT, Lam DS. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for myopic choroidal neovascularisation: 1-year results of a prospective pilot study. *Br J Ophthalmol* 2009;93:150-4. 82
92. Scupola A, Tiberti AC, Sasso P, et al. Macular functional changes evaluated with MP-1 microperimetry after intravitreal bevacizumab for subfoveal myopic choroidal neovascularization: one-year results. *Retina (Philadelphia, Pa)* 2010;30:739-47. 83
93. Landa G, Su E, Garcia PM, Seiple WH, Rosen RB. Inner segment-outer segment junctional layer integrity and corresponding retinal sensitivity in dry and wet forms of age-related macular degeneration. *Retina (Philadelphia, Pa)* 2011;31:364-70. 86

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Parameter des Mikroperimeters MAIA	24
Tabelle 2: Parameter Twinfield II.....	25
Tabelle 3: Auflistung der Patienten mit Erkrankungen des hinteren Pols.....	28
Tabelle 4: Parameter der Mikroperimeter MAIA und Twinfield II.....	33
Tabelle 5: Mittlere Differenz der LUE zwischen Untersuchungen mit MAIA und Twinfield II	45
Tabelle 6: Ortsabhängigkeit der Lichtempfindlichkeit bei MAIA	47
Tabelle 7: Untersuchungen des zentralen Gesichtsfeldes	48
Tabelle 8: Untersuchungsergebnisse bei verschiedenen Untersuchungsbedingungen	49
Tabelle 9: Subjektive Beschreibung der Stimulieigenschaften bei Twinfield und MAIA.....	51
Tabelle 10: Lichtempfindlichkeit und Fixationsverhalten während der anti-VEGF-Therapie.....	56
Tabelle 11: Verlauf der Lichtempfindlichkeit einer CNV bei Myopie.....	61
Tabelle 12: Lichtempfindlichkeit der pathologischen Veränderungen ermittelt mit zwei verschiedenen Methoden bei Patientin 2	69

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Funktionsskizze des Gerätes MAIA (eingehende Strahlen).....	21
Abbildung 2: Skizze der ausgehenden Strahlen des Mikroperimeters MAIA	22
Abbildung 3: Skizze des Prüfpunktmusters der Normalwertstudie.....	32
Abbildung 4: Skizze des Prüfpunktmusters bei der Messung der zentralen 2 Grad	37
Abbildung 5: Altersverteilung der Probanden bei der Normwerterhebung	39
Abbildung 6: Verteilung des mittleren Defektes bei Untersuchungen mit Oculus Twinfield II	40
Abbildung 7: Korrelation von Alter und mittlerer Lichtempfindlichkeit bei.....	42
Abbildung 8: Korrelation von Alter und Lichtempfindlichkeit bei.....	43
Abbildung 9: Regressionsgerade der Lichtunterschiedsempfindlichkeit bei Untersuchungen mit MAIA und Oculus Twinfield II.....	45
Abbildung 10: Abnahme der Lichtempfindlichkeit von zentral nach peripher bei Untersuchungen mit MAIA	47
Abbildung 11: FLA und ICGA bei polypoidaler choroidaler Vaskulopathie bei Behandlungsbeginn und FLA nach zwei Monaten (RA)	52
Abbildung 12: Änderung der mittleren Lichtempfindlichkeit unter Therapie bei polypoidaler choroidaler Vaskulopathie.....	55
Abbildung 13: Verlauf der mikroperimetrischen Untersuchungsergebnisse bei polypoidaler choroidaler Vaskulopathie.....	57
Abbildung 14: Fluoresceinangiographie und Mikroperimetrie mit choroidaler Neovaskularisation bei Myopie	58
Abbildung 15: Verlauf der Lichtempfindlichkeit während Therapie bei CNV bei Myopie.....	60
Abbildung 16: Verlauf der retinalen Sensitivität bei CNV bei Myopie.....	60
Abbildung 17: Fluoresceinangiographie, OCT und Fundusautofluoreszenz bei Angioid Streaks bei Behandlungsbeginn (RA)	63
Abbildung 18: Überlagerung von OCT-Bildgebung mit mikroperimetrischem Ergebnis bei trockener AMD	65
Abbildung 19: Übertragung der Lichtempfindlichkeitswerte und pathologischen Veränderungen bei Patientin 2 (trockene AMD) in ein Gitternetz.....	68
Abbildung 20: mikroperimetrisches Untersuchungsergebnis und OCT-Schnittbild bei BJT.....	70

10 Erklärung zum Eigenanteil

Die Studienkonzeption erfolgte durch Professor Dr. Bartz-Schmidt (klinischer Direktor der Augenlinik des Universitätsklinikums Tübingen) in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. W. Inhoffen (akademischer Direktor der Augenlinik des Universitätsklinikums Tübingen). Sämtliche in dieser Arbeit veröffentlichten mikroperimetrischen Untersuchungsergebnisse wurden von mir eigenständig erhoben. Die bildgebenden Verfahren, optische Kohärenztomographie und Fluoreszenzangiographie, wurden von Herrn Dr. W. Inhoffen durchgeführt und anschließend von ihm befundet. Die Daten zur Normalwertstudie und zu den Fallstudien wurden von mir selbstständig ausgewertet. Die statistische Beratung erfolgte durch Fr. Naumann am Institut für klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie des Universitätsklinikums Tübingen.

Ich versichere hiermit, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben. Herrn Dr. W. Inhoffen hat das Manuskript anschließend korrigiert.

Tübingen, 26.06.2015

Matthias Feucht

11 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. K.-U.- Bartz-Schmidt für die Unterstützung bei meiner Promotion.

Besonders bedanken möchte ich mich bei Herrn Dr. W. Inhoffen. Er hat meine Promotion wissenschaftlich betreut und sich zu jederzeit für diese Arbeit eingesetzt. Er war ein hervorragender Lehrer und Fachmann, der sich durch langjährige Erfahrung, wertvolle Ratschläge und Geduld auszeichnete. Durch die ständige Unterstützung und die hervorragende Betreuung hatte er wesentlichen Anteil an dem Gelingen dieser Arbeit.

Weiterhin möchte ich mich bei Fr. Donner-Schandl bedanken, die mich in der Rekrutierung von Probanden maßgeblich unterstützte und mir wertvolle Ratschläge gab. Mit ihrer langjährigen Erfahrung, ihrer Geduld und Herzlichkeit stand sie mir jederzeit bei aufkommenden Fragen zur Seite. Durch die hervorragende Einweisung in die Perimetrie war sie auf besondere Weise am Gelingen dieser Studie beteiligt.

Darüber hinaus gilt mein Dank allen Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen der Augenklinik Tübingen, insbesondere Frau Schollbach, Frau Klett und Frau Hagemann die mich stets auf hervorzuhebende freundliche Weise bei dieser Studie unterstützten. Vor allem in der Rekrutierung von Probanden unterstützten sie mich maßgeblich. Ein besonderer Dank gilt auch Frau A. Naumann vom Institut für medizinische Biometrie für die Beratung bei statistischen Fragen.

Zuletzt möchte ich meiner Familie für die wertvollen Ratschläge, die Unterstützung und die Aufmunterung danken.

Anhang

12 Anhang

MAIA Normwerterhebung 20° Gesichtsfeldmessung:

Alter	mLUE	Median LUE	mLUE ZW	mLUE 10°	MS 10° - 20°	LUE SA 10°	LUE SA 10°-20°
20	26,04	27	29	26,8	25,25	1,84	1,41
23	25,78	25	23	25,85	25,9	1,55	1,28
23	29,04	29	23	24,7	29	1,165	1,39
26	26,91	28	23	27,45	26,45	1,44	1,32
25	27,35	27	21	28,05	26,7	1,25	1,45
28	28,94	29	25	29,18	28,93	1,52	1,34
29	27,83	27	29	28,5	27,23	1,47	1,22
30	28,99	28	36	29,25	28,6	1,72	1,72
30	29,04	30	24	29,5	28,7	1,16	1,52
33	27,88	28	26	28,3	27,75	0,7	1,04
34	27,91	28	26	28,7	27,3	0,97	1,44
36	27,45	28	26	28,45	26,7	1,41	1,96
34	28,58	28	26	28,45	28,8	1,41	1,79
37	27,71	28	26	28,45	26,9	1,52	1,68
35	28	28	30	28,15	27,8	1,65	1,13
38	27,13	28	28	27,4	26,75	0,98	1,39
41	27,73	28	28	28,9	27,35	1,41	1,24
43	27,16	28	26	27,75	26,6	1,13	1,19
43	26,93	28	22	27,25	26,85	0,88	1,21
49	25,12	25	25	25,8	24,35	1,85	1,8
53	24,51	25	21	24,73	24,45	1,41	1,28
53	24,3	25	21	25,1	24	1,74	2,33
60	27,09	27	25	25,55	26,57	1,05	1,31
55	25,58	25	27	26,4	24,95	1,40	2,03
56	25,81	26	25	26,25	25,35	1,73	1,79
56	24,68	25	25	25,3	24,3	1,46	1,55
56	26,16	27	23	26,7	25,98	1,19	1,58
56	25,84	25	23	26,35	25,3	2,28	1,62
57	24,94	25	23	27,6	24,5	1,51	1,69
67	26,62	27	27	26,9	26,3	1,19	1,14
60	22,59	23	21	23,75	21,55	1,76	2,72
59	24,97	25	21	25,1	25	1,79	1,66
59	25,93	25	23	26,6	25,35	1,313	1,155
67	25,36	26	26	25,35	25	1,39	1,61
68	25,82	25	22	25,78	26,25	1,31	1,39
69	26,4	26	26	26,75	25,9	1,12	1,39
70	25,25	26	22	25,6	24,8	1,69	1,57
71	21,77	22	20	21,33	22,55	3,01	1,74

Anhang

75	24,1	24	24	25,1	23,38	1,34	2,52
80	23,99	25	25	24,55	23,5	1,54	1,35
80	25,98	25	23	26,5	25,7	1,6425	1,92
80	22,57	23	23	22,95	22,05	1,70	1,77
85	21,29	23	21	22,3	20,55	2,99	2,41

Begriffserklärung: mLUE: mittlere Lichtunterschiedsempfindlichkeit in dB; ZW: zentraler Messwert in dB; SA: Standardabweichung der mittleren Sensitivität in dB; MS: mittlere Sensitivität in dB, Alter in Jahren

Anhang

Oculus Twinfield II Normwerterhebung 20° Gesichtsfeldmessung

Alter	mittlere LUE	LUE Median	LUE ZW	mittlere LUE 10°	mittlere LUE 20°	LUE SA
20	23,84	24	27	24,05	24,03	1,66
23	24,69	25	34	25,46	24,35	1,91
23	22,44	22	29	23,09	22,6	2,3
25	21,86	22	27	22,43	21,83	1,7
26	23,62	23	28	23,98	23,4	1,72
28	25,69	25	31	26,27	25,5	1,57
33	24	24	30	24,68	23,7	1,65
34	24,37	24	31	25,27	23,98	1,87
34	23,95	24	29	24,36	24	1,48
35	24,91	25	29	25,09	25,05	1,51
36	21,23	22	27	21,34	21,55	1,9
37	24,79	24	28	25,02	24,8	2,02
38	24,3	24	31	24,82	24,13	1,76
41	23,98	24	27	24,23	23,8	1,54
43	23,4	23	27	23,40	23,6	1,73
43	22,73	23	25	23,09	22,7	1,61
49	22,4	23	28	22,63	22,9	2,7
51	23,33	23	29	24,36	22,88	2,14
53	23,28	23	29	23,73	23,14	1,82
53	21,84	22	35	22,91	21,5	2,21
55	20,86	22	24	21,36	20,33	2,17
56	21,79	22	22	21,52	21,65	2,52
56	23,31	24	29	23,77	23,33	2,03
56	22,57	22	27	23,07	22,38	2,41
57	20,21	20	27	20,72	20,34	2,69
59	21,23	21	29	22,05	20,85	1,83
59	21,45	22	25	21,69	21,53	2,37
60	20,27	20	23	20,23	20,5	2,39
60	22,23	22	28	22,68	22,3	1,75
67	21,36	21	25	21,61	21,35	1,71
67	22,5	23	26	22,73	22,45	1,85
68	22,88	23	25	23,05	23	1,75
68	18,79	19	25	19,23	19,1	3,57
69	22,07	22	27	22,71	21,88	2,32
70	21,95	22	26	22,59	21,65	1,8
71	20,33	20	25	20,82	20,15	1,95
75	20,11	20	26	20,86	19,53	2,25
80	19,04	19	30	19,77	19,13	2,69
80	18,85	19	24	19,29	18,78	1,8
80	19,95	20	27	20,82	19,4	2,33

Anhang

85	16,88	18	23	17,63	16,2	3,38
----	-------	----	----	-------	------	------

Begriffserklärung LUE: Lichtunterschiedsempfindlichkeit in dB; ZW: zentraler Messwert in dB;
SA: Standardabweichung der mittleren Sensitivität in dB, Alter in Jahren

Anhang

Vergleich der korrespondierenden Perimetriegergebnisse beider Perimetriegeräte bei 20° Normwerterhebung

Alter	MS TF	LUE Median TF	MS MAIA	LUE Median MAIA	Differenz MS MAIA-TF
20	23,84	24	26,04	27	2,2
23	24,69	25	29,04	29	4,35
23	22,44	22	25,78	25	3,34
25	21,86	22	27,35	27	5,49
26	23,62	23	26,91	28	3,29
28	25,69	25	28,94	29	3,25
33	24	24	27,88	28	3,88
34	24,37	24	27,91	28	3,54
34	23,95	24	28,58	28	4,63
35	24,91	25	28	28	3,09
36	21,23	22	27,45	28	6,22
37	24,79	24	27,71	28	2,92
38	24,3	24	27,13	28	2,83
41	23,98	24	27,73	28	3,75
43	23,4	23	26,93	28	3,53
43	22,73	23	27,16	28	4,43
49	22,4	23	25,12	25	2,72
56	23,33	23	25,84	25	2,51
53	23,28	23	24,51	25	1,23
53	21,84	22	24,3	25	2,46
55	20,86	22	25,58	25	4,72
56	21,79	22	25,81	26	4,02
56	23,31	24	26,16	27	2,85
56	22,57	22	24,68	25	2,11
57	20,21	20	24,94	25	4,73
59	21,23	21	25,93	25	4,7
59	21,45	22	25,97	25	4,52
60	20,27	20	22,59	23	2,32
60	22,23	22	27,09	27	4,86
67	21,36	21	25,36	26	4
67	22,5	23	26,62	27	4,12
68	22,88	23	25,82	25	2,94
69	22,07	22	26,4	26	4,33
70	21,95	22	25,25	26	3,3
71	20,33	20	21,77	22	1,44
75	20,11	20	24,1	24	3,99
80	19,04	19	22,57	23	3,53
80	18,85	19	23,99	25	5,14
80	19,95	20	25,98	25	6,03
85	16,88	18	21,29	23	4,41

Begriffserklärung: MS: mittlere Sensitivität in dB, TF: Oculus Twinfield II, LUE: Lichtunterschiedsempfindlichkeit, Alter i Jahren

Anhang

MAIA 20° Normwerterhebung: Mittlere Lichtempfindlichkeitswerte in den einzelnen Quadranten

MS 10° A	MS 10° B	MS 10° C	MS 10° D	MS 20° A	MS 20° B	MS 20° C	MS 20° D
26,45	28,45	27,18	25,9	22,8	27,4	26	24,8
25,54	24,81	25,72	26,27	25,8	25,6	26,2	26
28,37	28	29,17	28,63	28	29,1	29,2	29,7
27	27,18	27	27	26	27	26,8	26
27,54	27	27,9	27,17	26,6	26,8	27	26,4
28,27	29	29,27	28,63	27,6	29,1	29,4	29,6
29,18	27,72	28,27	29	28,2	26,7	26,2	27,8
30,18	29,27	30,18	29,81	28,4	28,4	28,6	29
29,63	28,36	29,09	28,9	28,8	28,8	28,6	28,6
27,81	27,63	28	28,9	27,4	27,2	27,8	28,6
28,18	28,36	28,72	28,54	27	27,8	27,4	27
28,18	28,18	27,81	27,81	27,6	26	25,8	27,4
28,18	29,27	27,81	28	28,4	29,2	28,6	29
28,36	28,18	28,54	27,81	27,2	27	27,2	26,2
28,54	28,72	28,18	27,81	27,8	27,8	27,8	27,8
28	27,63	26,9	27,27	27,6	26,8	25,8	26,8
28,18	29,09	29,09	28,9	27,2	27,2	27,2	27,8
26,9	28	27,63	27,81	26	26,8	26,8	26,8
27,45	27,27	26,18	26,18	27	27	26,6	26,8
27,18	25,9	23,36	26,45	26,2	24,4	21,6	25,2
24,27	26,09	23,9	23,18	24,4	26,8	23,6	23
25,18	25,36	24,09	24,27	23,6	25	23,4	24
27,54	27,36	26,09	27,72	26,6	27	25,4	27,26
26,09	25	27,18	25,9	24,6	25,2	25,4	24,6
25,54	25,54	26,45	27	25	25	25,4	26
25,9	25,54	24,09	25,54	25,4	23,8	23,2	24,8
26,81	26,45	25,9	26,27	26,4	26,2	25,6	25,72
25,54	26,81	27,36	26,09	24,4	25,4	26,4	25
26,09	25,36	25,54	25	24	24,8	25,4	23,8
27,81	26,9	26,27	26,63	26,8	26,2	26,4	25,8
23,9	24,63	22,27	23,18	19,4	25,2	22,2	19,4
24,45	24,45	25,36	24,63	24,6	25,4	25,2	24,8
26,27	26,45	25,9	26,27	26,2	25	25	25,2
25,45	25,63	25,81	24,72	24,6	25,8	24,8	24,8
24,9	26	26	24,54	25,2	26,8	27,6	25,4
26,18	27,72	26,54	26,72	25,4	26,6	26,4	25,2
26,18	24,72	24,72	25,45	25,2	24	24,8	25,2
21,09	21,81	21,81	20,18	22	23,2	22,2	22,8
24,54	24,54	25,81	25,09	22,1	24,8	23,8	22,8

Anhang

24,45	24,81	24,09	25	23,8	23,4	23,6	23,2
26,81	25,18	25,36	27,36	26	25,8	25	26
23	23,36	22,45	23	22,8	22,4	20,8	22,2
23,18	20,36	22,63	22,27	19,8	21,6	21,4	19,4

MS: mittlere Sensitivität in dB, A: nasal oben, B temporal oben, C: temporal unten, D: nasal unten

Anhang

MAIA 20° Normwerterhebung: minimale und maximale Messwerte in den einzelnen Quadranten

Wmax- Wmin 10° A	Wmax- Wmin 10° B	Wmax- Wmin 10° C	Wmax- Wmin 10° D	Wmax- Wmin 20° A	Wmax- Wmin 20° B	Wmax - Wmin 20° C	Wmax - Wmin 20° D
6	6	6	4	16	6	6	4
6	6	4	6	6	4	2	2
4	6	2	6	4	4	4	4
8	8	6	6	2	4	4	6
10	8	8	8	2	4	6	6
6	6	6	8	2	5	4	4
4	4	4	4	4	4	6	4
8	4	6	4	4	2	8	6
4	4	2	2	4	8	2	2
0	4	2	2	2	4	2	4
2	2	2	2	6	2	2	6
6	6	6	4	4	4	4	6
4	4	4	4	4	8	6	6
4	4	4	4	6	4	4	4
6	6	4	6	2	4	4	4
0	2	4	4	2	4	4	2
4	4	4	4	2	4	2	4
4	4	2	4	2	4	4	4
4	2	2	2	4	2	4	2
4	2	10	4	4	6	8	4
6	4	2	4	4	2	6	4
6	2	6	8	8	6	6	8
4	2	6	4	2	4	4	4
4	10	6	8	8	6	2	6
2	6	6	8	6	4	4	6
4	4	4	2	2	6	6	6
2	4	8	2	8	2	4	4
4	4	4	2	4	6	6	4
2	4	2	4	8	4	4	4
4	3	4	4	4	2	4	2
6	6	6	4	24	6	6	10
4	6	6	6	4	4	4	8
2	4	4	4	2	6	0	4
2	2	6	6	6	4	4	6
2	4	4	2	2	6	2	4
4	2	2	4	4	2	6	4
8	4	6	4	6	4	2	6
8	12	6	8	6	6	4	4

Anhang

4	4	4	2	4	4	10	12
6	4	4	6	6	6	4	6
4	2	8	6	4	4	8	8
4	4	6	4	4	4	6	6
4	8	8	10	6	8	8	6

Wmax: maximaler LUE-Wert in dB; Wmin: minimaler LUE-Wert in dB, A: nasal oben, B temporal oben, C: temporal unten, D: nasal unten

Normwerterhebung MAIA zentrale Messung (2°) mit kleiner und großer Fixationsmarke

ID	Alter	MS KFM	MS a. KFM	MS auf KFM	ZW KFM	SA KFM	MS GFM	ZW GFM	SA GFM
188	22	29	29,75	27,75	27	1,84	30,2	31	1,22
57	23	27,6	28,88	25,5	24	2,38	30,16	28	0,99
57	23	27,74	28,88	26	24	3,28	28,24	30	2,26
190	25	28,36	29	27,75	23	2,27	29,24	29	1,33
190	25	29,24	29,88	27,75	31	2,11	29,16	31	1,4
192	27	28,52	29,75	26,75	23	2,54	27,84	27	1,34
192	27	27,64	28,38	26,5	25	2,63	28,96	29	1,59
156	29	28,8	29,19	28	29	1,91	29,64	29	1,38
196	40	28,4	29,88	27,75	30	5,59	30,32	30	1,38
196	40	29,76	30,25	28,75	30	1,854	29,6	30	1,73
198	50	28,52	29,13	27,75	25	2,33	30,2	29	1,15
120	60	27,64	28,63	26	25	2,89	28,56	29	1,47
120	60	27,4	27,88	26,5	27	1,73	27,88	29	1,16
194	61	25,44	25,69	24,75	27	2,08	27,4	29	1,53
195	62	27,72	28,75	25,75	27	2,15	28,68	27	0,95
195	62	27,48	28,63	25,25	27	3,01	28,48	29	2,12
181	67	23,6	24,75	21,75	20	2,65	27,12	26	1,54
181	67	27,84	28	27,5	28	1,14	27,12	28	1,54
191	68	26,16	26,75	25,5	22	2,58	27,78	28	1,37
191	68	25,76	26,25	24,75	26	1,94	26,96	28	1,31

KFM: kleine Fixationsmarke; GFM: große Fixationsmarke; MS: mittlere Sensitivität in dB; ZW: zentraler Messwert in dB ; SA: Standardabweichung der mittleren Sensitivität in dB

Anhang

Messwerte bei veränderten Untersuchungsbedingungen bei dem Gerät MAIA

ID	MS 1	ZW 1	SA 1	MS 2	ZW 2	SA 2	MS 3	ZW 3	SA 3
1	25,24	21	1,93	24,94	21	2,52	26,35	21	2,03
2	27,26	27	1,68	27,46	25	1,54	27,26	27	1,68
3	26,81	31	1,88	26,93	27	2,11	27,4	29	1,95
4	26,86	27	1,6	26,61	23	1,8	27,59	25	1,72
5	26,58	25	1,77	25,94	23	1,49	27,32	23	1,7
6	26,26	21	1,86	27,25	25	2,79	25,81	27	2,05
7	25,78	23	1,85	26,23	25	1,89	27,21	25	1,96
8	26,91	25	1,64	26,78	21	2,32	26,32	27	2,01
9	26,54	27	1,71	26,44	23	1,87	26,12	23	1,85
10	26,75	23	1,91	26,51	25	1,76	27,64	29	1,91

MS: Mittlere Sensitivität in dB; ZW: zentraler Messwert in dB; SA: Standardabweichung der MS in dB; Messung 1: dunkle Lichtverhältnisse; Messung 2: hellere Lichtverhältnisse mit Augenklappe; Messung 3: hellere Lichtverhältnisse ohne Augenklappe

Anhang

Berechnung der einander entsprechenden Stimulusintensitäten bei der Normalwertstudie mit den Geräten MAIA und Twinfield II.

x = Stimulusintensität in $\frac{\text{cd}}{\text{m}^2}$

Kontrast = x – Hintergrundsbeleuchtung in $\frac{\text{cd}}{\text{m}^2}$

I_{max} = maximale Lichtintensität in $\frac{\text{cd}}{\text{m}^2}$

$$\text{dB} = 10 \times \log \frac{I_{\text{max}}}{x}$$

Überlegung: Bei gleichem Kontrast würde man eine gleich helle Wahrnehmung der Stimuli erwarten, es soll somit folgendes gelten:

$$\frac{x - \text{Hintergrundsbeleuchtung}}{\text{Hintergrundsbeleuchtung}} = 1$$

Für das Twinfield II ergibt sich:

$$\frac{x - 10 \frac{\text{cd}}{\text{m}^2}}{10 \frac{\text{cd}}{\text{m}^2}} = 1$$

$$x = 20 \frac{\text{cd}}{\text{m}^2}$$

$$x = 10 \cdot \log \frac{318 \frac{\text{cd}}{\text{m}^2}}{20 \frac{\text{cd}}{\text{m}^2}}$$

$$x = 12 \text{ dB}$$

Für das Gerät MAIA ergibt sich:

$$\frac{x - 1,27 \frac{\text{cd}}{\text{m}^2}}{1,27 \frac{\text{cd}}{\text{m}^2}} = 1$$

$$x = 2,54 \frac{\text{cd}}{\text{m}^2}$$

$$x = 10 \cdot \log \frac{318 \frac{\text{cd}}{\text{m}^2}}{2,54 \frac{\text{cd}}{\text{m}^2}}$$

$$x = 21 \text{ dB}$$

Rechnerisch entspricht ein dB-Wert von **12 dB** bei dem Gerät Twinfield II einem dB-Wert von **21 dB** bei dem Gerät MAIA. Das bedeutet rechnerisch ergibt sich eine Differenz ($\Delta \text{LUE}_{\text{MAIA}} - \text{LUE}_{\text{Twinfield}}$) der von beiden Geräten gemessenen LUE von **9 dB** statt der ermittelten 4 dB. Beispielsweise wäre bei einer höheren Hintergrundsbeleuchtung des Gerätes MAIA als angegeben (bspw. 2,0 cd/m^2) die Stimulusintensität kleiner als 21 dB. Der Unterschied der gemessenen LUE durch die beiden Geräte wäre also geringer.