

Aus der Klinik für Augenheilkunde
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. S. Grisanti

Der Stellenwert des multifokalen Elektoretinogramms und der Mikroperimetrie in
der Rezidiverkennung des diabetischen Makulaödems unter der intravitrealen
Behandlung mit Ranibizumab

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Sektion Medizin –



vorgelegt von
Kathrin Roth
aus Heppenheim

Lübeck 2019

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Matthias Lüke

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Markus Meier

Tag der mündlichen Prüfung: 14.11.2019

zum Druck genehmigt. Lübeck, den 14.11.2019

- Promotionskommission der Sektion Medizin -

Inhaltsverzeichnis

Kapitel	Seite
1 Einleitung	6
1.1 <i>Diabetische Retinopathie</i>	6
1.1.1 Epidemiologie	6
1.1.2 Risikofaktoren	7
1.1.3 Pathologie	8
1.1.4 Klinische Einteilung	12
1.2 <i>Diabetisches Makulaödem</i>	13
1.2.1 Pathologie	13
1.2.2 Einteilung	14
1.3 <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>	16
1.4 <i>Diagnostik und Screening</i>	17
1.5 <i>Therapie</i>	19
1.5.1 Laserphotokoagulation	19
1.5.2 Glaskörperchirurgie	20
1.5.3 Medikamentöse Therapie	21
1.6 <i>Ranibizumab (Lucentis)</i>	23
1.7 <i>Aufgabenstellung und Ziel der Studie</i>	25
1.7.1 Endpunkt	26
2 Patienten, Material und Methoden	28
2.1 <i>Studiendesign</i>	28
2.2 <i>Studienteilnehmer</i>	30
2.3 <i>Ein- und Ausschlusskriterien</i>	30
2.4 <i>Untersuchung</i>	31
2.4.1 Sehschärfenbestimmung	32
2.4.2 Optische Kohärenztomographie	32
2.4.3 Fluoreszenzangiographie (FLA)	33
2.4.4 Multifokales Elektroretinogramm (mfERG)	34
2.4.5 Mikroperimetrie	36
2.5 <i>Therapie</i>	38
2.5.1 Durchführung der intravitrealen Lucentis-Injektionen	39
2.6 <i>Statistische Methode</i>	39
3 Ergebnisse	41
3.1 <i>Basisdaten</i>	41
3.2 <i>Korrelationsanalysen</i>	42
3.3 <i>Behandlungserfolg von Ranibizumab (Lucentis)</i>	43
3.4 <i>Analyse der Ranibizumab-Injektionen (Lucentis) im Verlauf</i>	44
3.5 <i>Rezidivanalyse</i>	45
3.6 <i>Adverse Events und Serious Adverse Events</i>	45
4 Diskussion	47
5 Schlussfolgerungen	59

6	Zusammenfassung	61
7	Anhang	63
8	Literaturverzeichnis	73
	Danksagung	84
	Lebenslauf	85

Abkürzungsverzeichnis

ACE-Hemmer	Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer
AE	Adverse Effects (Nebenwirkungen)
AGE	Advanced Glycation Endproducts (fortgeschrittene glykierte Endprodukte)
AMD	Altersbedingte Makuladegeneration
A-Scan	Amplitude Mode Scan
BCVA	Best Corrected Visual Acuity (best-korrigierte Sehschärfe)
BRB	Blood-Retinal Barrier (Blut-Retina-Schranke)
B-Scan	Brightness Scan
CI	Confidence Interval (Konfidenzintervall)
CME	Cystoid Macula Edema (Cystoides Makulaödem)
CRF	Case Report Form (Prüfungsbogen)
CRT	Centrale Retinale Thickness (zentrale Netzhautdicke)
C-Scan	Dreidimensionale Volumen Scan
CSME	Clinically Significant Macular Edema (klinisch signifikantes Makulaödem)
CWS	Cotton-wool-spots (Cotton-wool-Herde)
DCCT	Diabetes Control and Complication Trial
DM	Diabetes mellitus
DME	Diabetisches Makulaödem
DOG	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft
DR	Diabetische Retinopathie
DRCR.net	Diabetic Retinopathy Clinical Research Network
Dr. rer. nat	Doctor rerum naturalium (Doktor der Naturwissenschaften)
DRS	Diabetic Retinopathy Study
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
FAZ	Foveale Avaskuläre Zone

FLA	Fluoreszenzangiographie
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin A
HbA1c-Wert	Anteil des Glykohämoglobin A im Blut, umgangssprachlich Langzeitblutzuckerwert
HE	Harte Exsudate
HRT	Heidelberg Retinal Tomograph
IOP	Intraokularer Druck
IRMA	Intraretinale mikrovaskuläre Anomalien
ILM	Lamina Limitans Interna
IVOM	Intravitreale Medikamenteneingabe
mfERG	Multifokale Elektroretinographie
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule, Maßangabe für den Blutdruck
NVD	Neovascularisation at the disc (Neovaskularisation an der Papille)
NVE	Neovascularisation elsewhere (Neovaskularisationen an- derswo in der Netzhaut)
NVI	Neovascularisation at the iris (Neovaskularisationen der Iris, Rubeosis iridis)
NYHA	New York Heart Association
OCT	Optische Kohärenztomographie
ONL Cyst	Outer Nuclear Layer Cyst (Zysten in den äußeren Körner- schichten)
ppV	pars-plana-Vitrektomie
PDR	Proliferative Diabetische Retinopathie
PKC	Proteinkinase C
PRN	„Pro re nata“-Schema
RPE	Retinales Pigmentepithel
RWTH Aachen	Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen
SAE	Serious Adverse Effect (schwerwiegende Nebenwirkun- gen)

SAR	Serious Adverse Reactions (schwerwiegende unerwünschte Reaktionen)
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions (Verdacht auf schwerwiegende unerwünschte Reaktionen)
SD-OCT	Spectralis Optische Kohärenztomographie
SLO	Scanning Laser Ophthalmoscope
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
T&E	„Treat and Extend“-Schema
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetic Study
Univ.-Prof.	Universitätsprofessor
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor (Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)
WESDR	Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy

1 Einleitung

1.1 Diabetische Retinopathie

Diabetes mellitus (DM) ist eine chronische Erkrankung, die durch einen gestörten Glukosestoffwechsel aufgrund von Insulinmangel oder Insulinresistenz charakterisiert wird. Dies führt zu einem erhöhten Blutzuckerspiegel (Hyperglykämie) und im Verlauf zu Gefäß- und Nervenschäden im ganzen Körper [1].

Die diabetische Retinopathie (DR) ist eine Mikroangiopathie der Netzhaut, die in Folge des Diabetes mellitus auftritt. Sie ist eine weitverbreitete, progressiv verlaufende Komplikation des Diabetes mellitus und eine der wichtigsten Ursachen für die vermeidbare Sehbeeinträchtigung oder Erblindung in den Industrieländern.

1.1.1 Epidemiologie

In den Industrieländern stellt die diabetische Retinopathie die häufigste Erblindungsursache bei Menschen im erwerbsfähigen Alter (20 bis 65 Jahren) dar [2-8], aber auch in den Entwicklungsländern steigt die Problematik rasch an [4]. Internationale Analysen zeigen, dass sich die Zahlen der Erwachsenen mit Diabetes in den letzten 30 Jahren weltweit mehr als verdoppelt haben [9, 10]. In einer Studie des Robert-Koch-Instituts zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) wurden repräsentative Gesundheitsdaten erhoben. Hierbei zeigt sich eine weiterhin steigende Prävalenz des Diabetes mellitus von 5,2 % (Stand 1997) auf 7,2 % (2012) in Deutschland [9]. In den USA sind etwa 8 % der Bevölkerung Diabetiker. Das entspricht in etwa 23,6 Millionen Menschen [11]. Die „Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR)“ ist eine bekannte, große Studie, die die Prävalenz von diabetischer Retinopathie und Sehbehinderung und Blindheit in einem Zeitraum von mehr als 25 Jahre untersucht hat. Nach einer fünfjährigen Diabetesdauer besteht bei 20-25 % der Typ-1-Diabetiker und bei 30 % der Typ-2-Diabetiker ohne Insulinbehandlung beziehungsweise 40-50 % bei den Typ-2-Diabetikern mit Insulinbehandlung eine diabetische Retinopathie. Nach einem 15-jährigen Krankheitsverlauf zeigte sich eine 98 % Retinopathie-Rate in Typ-1-Diabetikern und 78 % bei Typ-2-Diabetikern [12-14]. Neuere Studien wie „Proyecto VER“ (2001) fanden fast identische Ergebnisse für die Retinopathie-Rate nach 15-jährigem Krankheits-

verlauf [15]. Selbst mit guter Blutglukose-Einstellung werden mehr als 76 % der Diabetiker eine diabetische Retinopathie innerhalb von 20 Jahren entwickeln [2]. Zudem wird sich nach aktuellen Schätzungen die Anzahl von Personen, die weltweit gefährdet sind durch Diabetes einen Sehverlust zu bekommen, in den nächsten 30 Jahren weiter verdoppeln [16]. In Deutschland sind mehr als 15.000 Menschen aufgrund des Diabetes mellitus erblindet [17]. In der WESDR lag bei 3,6 % der diabetischen Patienten, welche vor dem 30. Lebensjahr diagnostiziert wurden, und bei 1,6 % der diabetischen Patienten, die nach dem 30. Lebensjahr diagnostiziert wurden, rechtlich eine Erblindung vor. Die Sehschärfe betrug < 2 % der Sehkraft im besseren Auge [18].

Im Schnitt werden circa 50 % der Typ-1-Diabetiker und circa 30 % der Typ-2-Diabetiker eine sehbeeinträchtigende Retinopathie in ihrem Leben entwickeln und eine Behandlung benötigen, um das Risiko des Sehverlustes zu verringern [19]. Etwa 50 % der Patienten werden innerhalb von fünf Jahren nach Diagnosestellung der diabetischen Retinopathie ohne Therapie erblinden [20]. Deshalb ist eine rechtzeitige Diagnosestellung und effiziente Therapie umso wichtiger.

Die häufigste Ursache für die Erblindung bei Diabetikern ist das diabetische Makulaödem (DME) [12, 21], welches bei bis zu 3 % der neu diagnostizierten Patienten mit Diabetes und bei 29 % der Diabetiker, die länger als 20 Jahren erkrankt sind, auftritt [12].

1.1.2 Risikofaktoren

Die Entwicklung einer diabetischen Retinopathie wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst. Vor allem der Hyperglykämie wird die größte Bedeutung beigemessen [22]. So entspricht eine 1 % Senkung des Langzeitblutzuckerwertes (HbA1c-Wert) einer ungefähren Risikoreduktion von 40 % für die diabetische Retinopathie, 25 % Progressionsreduktion für visusbeeinträchtigende Retinopathie, 25 % Reduktion für die Notwendigkeit einer Lasertherapie und eine 15 % Reduktion für Blindheit [23]. In der DCCT (Diabetes Control and Complication Trial, 1993) wurde veranschaulicht, dass eine intensiverte Blutzuckerregulation (Ziel HbA1c $< 6,5$ %) das Risiko zur Entstehung einer diabetischen Retinopathie um 76 % senkt und auch die Progression einer bereits bestehenden diabetischen Retinopathie um 54 % gesenkt wird [24]. Auch die UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetic Study, 1998) wies

auf eine 29 % Reduktion der Notwendigkeit einer Lasertherapie bei der diabetischen Retinopathie durch strenge Blutzuckerkontrollen hin [25].

Ein weiterer wichtiger Risikofaktor ist die Hypertonie. Durch eine Senkung des systolischen Blutdruckes um 10 mmHg kann in etwa eine 35 % Risikoreduktion der Progression der diabetischen Retinopathie erreicht werden und auch der Bedarf für Lasertherapie wird um den gleichen Betrag gesenkt [23]. In der UKPDS kam es zu einer 47 % Reduzierung des Sehverlustes durch strenge Blutdruckkontrollen [26].

Weitere Faktoren, wie zum Beispiel die Adipositas [27], einer der Hauptrisikofaktoren des Diabetes mellitus [24], Hypercholesterinämie [13, 27], längeres Bestehen der Grunderkrankung [2, 28], genetische Disposition [29], ethnische Herkunft [23, 30, 31], Schwangerschaft [32], Kataraktoperationen [23, 33] oder auch Alkoholkonsum [34] und Nikotinabusus [35], können die Entwicklung einer diabetischen Retinopathie beeinflussen.

1.1.3 Pathologie

Hyperglykämie ist der Hauptrisikofaktor für die Entwicklung der diabetischen Retinopathie [21, 22]. Der exakte Mechanismus, wie der erhöhte Blutzucker zur diabetischen Retinopathie führt, ist sehr komplex und noch nicht komplett geklärt [36, 37]. Sicher ist, dass hohe Blutglukosespiegel zu hohen Glukosespiegeln in der Retina führen, welche zu allmählichen retinalen mikrovaskulären Schäden und zur Entstehung der diabetischen Retinopathie beitragen [38].

Die diabetische Retinopathie ist gekennzeichnet durch einen abnormalen Gefäßfluss, Hyperpermeabilität, welches zu Leckage und/oder der Nicht-Durchblutung von Kapillaren führt [39].

Der molekulare Mechanismus des mikrovaskulären Schadens ist multifaktoriell [21, 37] und beinhaltet Hyperglykämie-induzierten oxidativen Stress (Bildung von freien Radikalen), Ablagerungen von fortgeschrittenen Glykolyse-Endprodukten (Advanced Glycation Endproducts=AGE) und Aktivierung ihrer Rezeptoren, veränderten Blutfluss, Hypoxie, retinale Ischämie, Perizytenverlust, Endothelzellverlust, Leukostase, Herunterregulation von Gliazellen stammenden neurotrophen Faktoren und inflammatorische Prozesse [21, 40, 41].

Chronische Blutzuckererhöhung bewirkt eine übermäßige Produktion von AGE. AGE werden durch die Nahrung aufgenommen und entstehen vermehrt unter hyperglykämischen Bedingungen durch eine nichtenzymatische Glykierung von Proteinen und Lipiden [36], wodurch eine Struktur- und Funktionsänderung dieser zustande kommt [21]. Der Überschuss an AGE spielt eine wichtige Rolle in der Entstehung der diabetischen Retinopathie. Sie erhöhen durch Radikalbildung den oxidativen Stresslevel und erzeugen eine Entzündungsreaktion durch die Hyperexpression von Zytokinen, Lymphozyten-Adhäsions-Molekülen und vasoaktiven Mediatoren. In Tierstudien wurde gezeigt, dass AGE an verschiedensten Prozessen, die zum Zusammenbruch der Blut-Retina-Schranke (BRB=Blood-Retina Barrier) und erhöhten Durchlässigkeit der Gefäße führen, beteiligt sind [42]. Dabei spielt vor allem auch die Hochregulation der Müllerzellen und dadurch bedingte Erhöhung des Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), der Leukozytenadhäsion oder Steigerung der Proteinkinase C (PKC), eine große Rolle [43]. Eine Aktivierung der PKC bringt eine gesteigerte Permeabilität, Leukozytenadhäsion, Endothelzellaktivität und gesteigerte Bildung von Wachstumsfaktoren, wie VEGF, mit sich [21, 36].

Eine erhöhte Leukozytenadhäsion ist eines der ersten histopathologischen Veränderungen in der diabetischen Retinopathie [42]. Sie beeinflusst die retinale Endothelfunktion, Netzhautperfusion, Angiogenese und die vaskuläre Permeabilität [36]. Nach der Infusion von AGE in gesunden Mäusen wurde bei diesen eine erhöhte Leukozyten-Ansammlung und Blut-Retina-Schranken-Störung festgestellt, was auf eine Korrelation zwischen AGE und Leukostase schließen lässt [42].

An den Netzhautgefäßen anhaftende Leukozyten bewirken einen Zellschaden der Endothelzellen und Perizyten durch die Expression von Adhäsions-Molekülen [21, 39]. Infolge dessen treten Funktionsstörungen und Apoptose der Zellen in den Kapillaren auf [39, 42, 44].

Die Änderung der anatomischen Struktur und zellulären Zusammensetzung an den Netzhautgefäßen (Arteriolen, Kapillaren und Venolen) ist ein typischer Frühschaden in der diabetischen Retinopathie [36, 39]. Es kommt zu azellulären Kapillarröhren, Gefäßobstruktionen und Gefäßleckagen [39, 44] und infolge dessen zu Netzhautischämie.

Abbau und Modulation der Extrazellulärmatrix der Endothelzellen führt zur Dysfunktion der Endothelzellen und zu deren Zelltod, welches eine wichtige Rolle bei der

Schrankenstörung der Blut-Retina-Schranke spielt [36]. Endothelzellen sind unter anderem für die Erhaltung der Blut-Retina-Schranke verantwortlich. Kommt es zu einem Schaden, führt dies zu einer erhöhten Permeabilität der Gefäße [36].

Perizyten sind essenzielle zelluläre Bestandteile der Regulation der kapillaren Perfusion und vaskularen Stabilität. Ein diabetes-bedingter Schaden führt zu veränderter retinaler Hämodynamik inklusive einer abnormalen Autoregulation des retinalen Blutflusses [36] und der Ausstülpung von Kapillaren und damit zur Bildung von Mikroaneurysmen [21, 37], also sackförmige, lokale Erweiterungen einer Kapillare [45]. Der Verlust von Perizyten ist eines der ersten funduskopisch sichtbaren Zeichen der diabetischen Retinopathie und korreliert mit der Formung von Mikroaneurysmen [36, 45]. Auch in den Venenwänden entstehen Unregelmäßigkeiten, wodurch es zu Venendilatationen kommt [37]. Als Ausdruck dieser retinalen Gefäßschäden können harte Exsudate (HE) entstehen. Harte Exsudate sind Lipoproteine in der äußeren plexiformen Schicht, die aus den Gefäßschäden und Mikroaneurysmen entweichen und diese umgeben [37, 46]. Ringförmig angeordnete Lipidablagerungen nennt man Circinata-Figur.

Mit voranschreitendem Schaden und Kapillarer-Nonperfusion können sich arteriovenöse Shunts bilden. Intraretinale mikrovaskuläre Anomalien (IRMA) sind Ausdruck voranschreitender Ischämie [37] und weisen auf den Übergang zu einer proliferativen diabetischen Retinopathie (PDR) hin [46, 47]. Sie stellen sich als dilatierte teleangiektatische Kapillare im Bereich der Kapillarverschlüsse dar [47]. IRMA haben eine hohe Neigung zum Flüssigkeitsaustritt und sind üblicherweise von harten Exsudaten begleitet [39].

Durch eine Ischämie bedingte Funktionsstörung in den Axonen der Ganglienzellen entstehen Cotton-wool-spots (CSW) [37], umschriebene Mikroinfarkte in der Nervenfaserschicht mit lokalisierter Ödembildung [46]. In der Funduskopie erscheinen sie als unscharf begrenzte, weißlich, baumwollartige Flecken in der Netzhaut [46].

In den Regionen der Netzhautischämie kommt es zu hypoxiebedingter Bildung von pathologischen Neovaskularisationen (Gefäßneubildungen), vermittelt durch Angiogenesefaktoren, vornehmlich VEGF, was ein Voranschreiten der proliferativen diabetischen Retinopathie symbolisiert [37, 48]. In Studien wurde veranschaulicht, dass der VEGF-Spiegel mit der Schwere der proliferativen diabetischen Retinopathie korreliert und durch Lasertherapie eine Reduktion des VEGF-Spiegels möglich

ist [48]. Diese Neovaskularisationen treten typischerweise an den Grenzen zu ischämischen Netzhautarealen auf und sind meistens an der Papille (Neovascularisation at the disc=NVD), an den großen Gefäßen oder in der mittleren Peripherie nasal der Papille zu finden (Neovascularisation elsewhere=NVE) [46, 49]. Die Neovaskularisationen sind sehr fragil und führen leicht zu massiven Blutungen in die Netzhaut, in den Raum zwischen Netzhaut und Glaskörper (subhyaloide Blutung) und in den Glaskörper, mit zum Teil dramatischer Sehverschlechterung [37, 49]. Wiederholt auftretende Glaskörperblutungen können sich meist nicht mehr komplett zurückbilden. Des Weiteren können die Neovaskularisationen durch die innere Grenzmembran (ILM=Lamina limitans interna) wachsen, sich epiretinal ausbreiten und sich in den Glaskörperraum erstrecken [37, 46]. Zusammen mit den Neovaskularisationen wachsen fibrogliale Zellen unter die Glaskörpergrenzmembran. Es kommt zur Fibrosierung der Glaskörpergrenzmembran mit voranschreitender fibrotischer Anlagerung der ILM an den Glaskörper. Durch Kontraktion dieser fibrovaskulären Membranen und Stränge kann sich die neurosensorische Netzhaut vom retinalen Pigmentepithel (RPE) abheben. Dies erhöht die Wahrscheinlichkeit eines Makulaödems und/oder einer umschriebenen oder totalen Traktionsnetzhautablösung [36, 37, 46, 49], welche durch eine Hyperglykämie bedingte Glaskörperschrumpfung noch verstärkt werden kann. Im weiteren Verlauf können auch traktionsbedingte Netzhautforaminas entstehen und dadurch bedingte traktive Netzhautablösungen [37, 49].

Die Netzhaut ist ein Gefäßnervengewebe und mittlerweile gibt es eine Menge Studien die zeigen, dass strukturelle und funktionelle Änderungen nicht nur bei den Gefäßen, sondern auch im Nervengewebe der Netzhaut (Apoptose der Netzhautneurone, Aktivierung oder Veränderung des Stoffwechsels der neuroretinalen Stützzellen, Gliazellveränderungen, Verlust von Ganglionzellaxone, et cetera) [21, 23, 40] durch den Diabetes mellitus entstehen. Die molekularen Mechanismen, die zur Neurodegeneration durch die diabetische Retinopathie führen, sind ebenfalls komplex und multifaktoriell und beinhalten eine Kombination aus verschiedenen okularen Faktoren, wie einen erhöhten Stresslevel, Verlust von neuroprotektiven Faktoren, erhöhte Inflammation oder Glutamatoxizität, als auch systemischer Faktoren, wie zum Beispiel Hyperglykämie, Dyslipidämie oder einer reduzierten Insulinwirkung [43].

Viele funktionelle Veränderungen in der Netzhaut können in den frühen Stadien der diabetischen Retinopathie festgestellt werden zum Beispiel mithilfe von Elektroretinographie, Dunkeladaptation, Kontrastsensitivität, Perimetrie und Farbsehtest. Die neuronale Dysfunktion ist zum Teil schon sichtbar, bevor die vaskulären Pathologien auftreten [21, 40], anscheinend bedingt durch einen direkten Effekt durch den Diabetes mellitus auf die neuronale Netzhaut [50, 51]. Im Verlauf der Erkrankung zeigt sich ein chronischer Verlust der retinalen Neurone durch eine gesteigerte Apoptose. Speziell die Ganglienzellen beginnen schon früh durch Apoptose zu sterben [43]. Eine Verdünnung der Nervenfaserschicht im Rahmen der diabetischen Retinopathie konnte mithilfe der optische Kohärenztomographie (OCT) in vielen Studien gezeigt werden [51, 52].

Dies legt den Gedanken nahe, dass die diabetische Retinopathie in ähnlicher Weise wie die periphere diabetische Neuropathie zusätzlich eine sensorische Neuropathie beinhalten könnte [23].

Um den Zusammenhang der Veränderungen der Gefäßzell-, Gliazell- und Nervenzellinteraktion durch die diabetische Retinopathie vollständig zu verstehen, werden noch weitere Arbeiten nötig sein. Das Verständnis darüber könnte jedoch zur Entwicklung neuer potenzieller Behandlungsmethoden führen [53].

1.1.4 Klinische Einteilung

Die diabetische Retinopathie wird generell eingeteilt in nichtproliferative diabetische Retinopathie (NPDR) und die proliferative diabetische Retinopathie (PDR), abhängig davon, ob retinale Neovaskularisationen vorhanden sind oder nicht. Des Weiteren wird die nichtproliferative diabetische Retinopathie in milde, moderate und schwere nichtproliferative diabetische Retinopathie unterteilt.

Eine milde nichtproliferative diabetische Retinopathie liegt beim Vorhandensein weniger Mikroaneurysmen und intraretinalen Blutungen vor [45, 54]. Wenn zusätzlich perlschnurartige Venen vorkommen, spricht man von mäßiger nichtproliferativer diabetischer Retinopathie. Bei der schweren nichtproliferativen diabetischen Retinopathie gilt die „4-2-1-Regel“: mindestens 20 Mikroaneurysmen und intraretinale Blutungen in vier Quadranten und/oder perlschnurartige Venen in mindestens zwei Quadranten und/oder IRMA in mindestens einem Quadranten [54].

Die proliferative diabetische Retinopathie ist gekennzeichnet von Neovaskularisationen im Bereich der Papille (NVD), Neovaskularisationen anderswo in der Netzhaut (NVE) und/oder Neovaskularisationen der Iris (Neovascularisation at the iris=NVI oder auch Rubeosis iridis genannt) und dadurch bedingte sekundäre Komplikationen, wie zum Beispiel Blutungen (retinale, subhyaloidale und/oder Glaskörperblutungen), fibrösen Proliferationen und dadurch möglichen traktionsbedingten Netzhautabhebungen oder ein Neovaskularisationsglaukom (Augendruckerhöhung durch Verlegung des Kammerwasserabflusses bedingt durch NVI) [54].

Grundsätzlich kann es in jedem Stadium der diabetischen Retinopathie zu einem Makulaödem kommen. Die Wahrscheinlichkeit nimmt aber mit dem Fortschreiten der diabetischen Retinopathie deutlich zu [54].

1.2 Diabetisches Makulaödem

Das diabetische Makulaödem (DME=Diabetic Macula edema) ist einer der Hauptgründe für den Sehverlust bei Diabetikern [18, 21, 55]. Es kann in jedem Stadium der diabetischen Retinopathie auftreten. Die Inzidenz steigt jedoch signifikant mit ansteigender Schwere des Diabetes an [18]. Es ist histologisch als eine Flüssigkeitsansammlung in den inneren Retinaschichten (äußeren Plexiformen-Schicht und inneren Körnerschicht) und geschwollene Müllerzellen der Retina definiert [18, 39]. Die Müllerzellen sind Gliazellen der Retina, die für die Ernährung und den Substrattransport der Neurone der Netzhaut zuständig sind. Sie durchspannen die Retina vom Pigmentepithel bis zur inneren Grenzmembran und spielen eine wichtige Rolle in der Regulation der Blut-Retina-Schranke und synaptischen Funktion [39]. Der Zusammenbruch der Blut-Retina-Schranke und damit verbundene Flüssigkeitseintritt in die inneren Netzhautschichten führt klinisch zu einer Netzhautverdickung der zentralen Netzhaut [18, 21, 39].

1.2.1 Pathologie

Die Pathogenese des diabetischen Makulaödems ist ebenfalls komplex und multifaktoriell [21]. Es tritt vor allem durch die Integrationsstörung der Blut-Retina-Schranke auf, deren Funktion es ist das Blut von dem umgebenen Retinagewebe zu trennen [21, 39] und somit die physiologische Funktionalität und Stabilität der

Augenneurone und Photorezeptoren zu gewährleisten [39]. Die Blut-Retina-Schranke besteht aus der inneren und äußeren Blut-Retina-Schranke. Die innere Blut-Retina-Schranke wird dabei hauptsächlich durch ein Tight Junctions-Komplex zwischen den vaskulären Endothelzellen und ein gut differenziertes Netzwerk von Gliazellen gebildet, vor allem durch Astrozyten und Müllerzellen. Die Äußere Blut-Retina-Schranke wird durch Tight Junction zwischen dem retinalen Pigmentepithel geformt [21].

Der Zusammenbruch der Blut-Retina-Schranke führt zu einer vaskulären Inkompetenz mit erhöhter Permeabilität der retinalen Gefäße. Dies hat zur Folge, dass Plasmapbestandteile, wie Proteine, Lipiden und Advanced Glycation Endproducts, in die neurosensorische Netzhaut austreten. Durch die Erhöhung des onkotischen Drucks kommt es nachfolgend zu einer Flüssigkeitsansammlung in die neurosensorische Netzhaut [21, 39, 40, 56]. Als Spätfolge kommt es zur Störung der filigranen Netzhautarchitektur, durch zum Beispiel Ansammlungen von Serum-Lipoproteinen im Interstitium und/oder Kapillarnetzwerkuntergang mit anschließender fokaler Netzhautischämie [56].

Vasoaktive Faktoren, wie VEGF, Proteinkinase C und andere Faktoren, beeinflusst durch Hypoxie und/oder chronische Hyperglykämie, verursachen unter anderem den Zusammenbruch der Blut-Retina-Schranke. Abnormitäten in der Struktur der vitreoretinalen Grenzfläche, wie zum Beispiel epiretinale Membranen oder vitreomakuläre Traktionen, spielen möglicherweise ebenfalls eine wichtige Rolle in der Pathogenese des diabetischen Makulaödems und können das DME verstärken oder unterhalten [56, 57].

1.2.2 Einteilung

Die „Early Treatment Diabetic Retinopathy Study“ (ETDRS, 1985) [58] definierte das diabetische Makulaödem als klinisch signifikantes Makulaödem (Clinically Significant Macular Edema=CSME), also Sehschärfen bedrohendes und therapiebedürftiges Makulaödem, unabhängig, ob eine Minderung der Sehschärfe schon aufgetreten ist oder nicht, sobald eine Verdickung der Netzhaut und/oder harte Exsudate innerhalb eines Durchmessers von 500 µm vom Zentrum der Makula (Fovea centralis) entfernt nachweisbar sind oder eine oder mehrere nachweisbare Netzhautverdickungen in der Größe von einem Papillendurchmesser (1500 µm) oder mehr mit

einem Abstand von einem Papillendurchmesser zur Fovea centralis vorhanden ist [46, 58].

Als vereinfachte Version wurde das klinisch signifikante, visusbedrohende Makulaödem für den deutschsprachigen Raum von der „Früherkennung diabetischer Augenerkrankungen“ (IFDA), des Berufsverband der Augenärzte (BVA) und der Deutschen Diabetesgesellschaft (DDG) als umschriebene Netzhautverdickung, eventuell in Kombination mit Mikroaneurysmen, intraretinalen Blutungen und harten Exsudaten definiert, die ganz oder teilweise innerhalb eines Papillendurchmessers von der Foveola entfernt liegen [59].

Klinisch wird zwischen drei Subtypen des diabetischen Makulaödems beziehungsweise des klinisch relevanten Makulaödems unterschieden: das fokale Makulaödem, das diffuse Makulaödem und eine ischämische Makulopathie [12, 59]. Auch kombinierte Formen, mit beispielsweise diffusen und ischämischen Anteilen, sind klinisch häufig vertreten.

Das fokale diabetische Makulaödem entsteht durch lokalisierten Flüssigkeitsaustritt aus retinalen Mikroaneurysmen, dilatierten Kapillarabschnitten und seltener IRMA. Dadurch kommt es in umschriebenen Arealen zur Verdickung der Netzhaut [21, 39, 59], was sich gut mit der Fluoreszenzangiographie darstellen lässt. Zusätzlich treten gehäuft harte Exsudate und intraretinale Blutungen in den Leckagearealen auf.

Das diffuse diabetische Makulaödem wird verursacht durch eine allgemeine diffuse Leckage von dilatierten Kapillaren, Mikroaneurysmen, IRMA und wird hervorgerufen durch einen generalisierten Zusammenbruch der Blut-Retina-Schranke. Harte Exsudate oder retinale Mikroaneurysmen müssen nicht notwendigerweise auftreten [56, 59]. Die Differenzierung der einzelnen Leckageareale ist größtenteils kaum möglich, wodurch die gesamte Makula betroffen ist [21, 39]. Im fortgeschrittenen Stadium ist das diffuse diabetische Makulaödem häufig mit einem zystoiden Makulaödem (Cystoid Macula edema=CME) assoziiert. Hierbei zeigt sich eine Flüssigkeitsansammlung vor allem in der äußeren Plexiformen Schicht [21] und stellt sich als multiple flüssigkeitsgefüllte, kleine Zysten im Bereich der Makula dar. Diese Zysten werden von geschwollenen und sterbenden Müllerzellen geformt [39]. Die Visusprognose ist hier deutlich reduziert.

Die ischämische Makulopathie entsteht durch eine Okklusion des perifovealen Gefäßnetzes und einen beschädigten fovealen Kapillarring [59], wodurch die Sauerstoffversorgung der Makula beeinträchtigt ist [56]. Die ischämische Makulopathie ist funduskopisch schwierig zu differenzieren, weshalb eine Fluoreszeinangiographie nötig ist. Hierbei zeigt sich eine irreguläre und vergrößerte foveale Avaskuläre Zone (FAZ). Eine Größe von mehr als 1000 μm bedeutet generell einen möglicherweise irreversiblen Sehverlust. Normalerweise entspricht die Größe der FAZ circa 400-500 μm [56].

Von klinisch-praktischer Bedeutung ist die Unterscheidung zwischen einem diabetischen Makulaödem ohne Verdickung der Fovea („non-center-involving“) und einem diabetischen Makulaödem mit fovealer Beteiligung („center-involving“) insbesondere für die Therapie.

Durch die Einführung von Ranibizumab zur Therapie des diabetischen Makulaödems Anfang 2011 stand zum ersten Mal eine Therapieoption zur Verfügung, ein Makulaödem mit fovealer Beteiligung funktionell erfolgreich zu therapieren. Während die Laserkoagulation bei einem klinisch relevanten Makulaödem ohne Zentrumbeteiligung gute Erfolge in der Therapie der Sehminderung erzielen kann und auch heute noch dem Goldstandard entspricht, zeigt die Laserkoagulation bei einem diffusen Makulaödem mit verdickter Fovea nur enttäuschende funktionelle Ergebnisse [47, 60]. Am häufigsten kommt es zu einer Sehminderung durch ein Makulaödem mit Zentrumbeteiligung [36], sodass die erfolgreiche Therapie eines „center-involving“ Makulaödems von großer klinischer Relevanz ist und hier wahrscheinlich neuere Einteilung aufgrund der intravitreale Medikamenteneingabe (IVOM) und des OCTs in Zukunft sinnvoll werden.

1.3 Vascular Endothelial Growth Factor

Vermittelt wird die Gefäßpermeabilität hauptsächlich durch den Vascular endothelial growth factor [61], der auch den Hauptmediator der pathologischen Angiogenese darstellt [21, 39, 62, 63]. Die VEGF-Familie beinhaltet VEGF-A-F und PLGF (placental growth factor) [62, 64]. Vor allem VEGF-A spielt eine entscheidende Rolle im Auge [62, 64].

VEGF-A hat neun verschiedene Isoformen; sie unterscheiden sich in der Anzahl ihrer Aminosäuren und Heparin-Bindungsaffinität [65, 66] und wirken über verschiedene Tyrosinkinase-Rezeptoren [39], deren Aktivierung multiple intrazelluläre Signalkaskaden aktivieren, die zu den verschiedenen Effekten des VEGF führen [39].

Im Augengewebe wird VEGF vornehmlich durch Endothelzellen exprimiert, aber auch durch Perizyten, Pigmentepithelzellen, Monozyten und Nervenzellen [39, 67, 68], wie zum Beispiel die Müllerzellen, die einen großen Teil zur VEGF-Produktion beitragen [21].

Hervorgerufen wird VEGF vor allem durch Netzhautischämie und Hypoxie [39, 67, 69, 70]. Es besteht eine direkte Korrelation zwischen dem erhöhten VEGF-Spiegel und dem Ausmaß der retinalen Ischämie und des damit verbundenen hypoxischen Gewebeschadens [70]. Aber auch oxidative Prozesse, Inflammation, Onkogene und anderen Wachstumsfaktoren [39] und die Aktivierung der Proteinkinase C spielen eine Rolle.

Die Haupteffekte des VEGF sind, wie bereits erwähnt, die Stimulation der Neubildung von Gefäßen und die erhöhte Durchlässigkeit der Gefäße [21, 39, 61-63], was in der proliferativen diabetischen Retinopathie und dem diabetischen Makulaödem mündet [39]. VEGF wird auch mit Chemotaxis und Inflammation in Zusammenhang gebracht, welche unter anderem zu retinalen Leukostase und Endothelzellschaden führen [21, 39, 71] und damit wiederum zum Zusammenbruch der Blut-Retina-Schranke beitragen [39, 68].

Deswegen spielt heutzutage die Inhibition des VEGF in der Therapie des diabetischen Makulaödems eine entscheidende Rolle [64, 68].

1.4 Diagnostik und Screening

Die Bedeutung von adäquaten, frühen ophthalmologischen Screening-Methoden und Behandlungen ist unerlässlich [72, 73], da die diabetische Retinopathie irreversibel voranschreiten kann ohne Symptome zu zeigen [24, 36]. Dadurch können frühe Screening-Methoden das Risiko für einen Sehverlust oder sogar einer Erblindung senken. Langfristig bietet dies, neben einer Steigerung der Lebensqualität der Patienten, eine Reduktion der Arztbesuche mit Kosteneinsparungen durch Senkung der Untersuchungs- und Behandlungskosten, Medikamenteneinsparung oder auch

das Vermeiden eines Arbeitsausfalls durch die Behandlungen oder einen Sehverlust [74].

Viele Behandlungen, wie zum Beispiel die Photokoagulation, können nur ein Fortschreiten des Sehverlustes mindern, jedoch keine oder nur wenig Besserung der Sehschärfe herbeiführen [47]. Wenn ein Sehverlust sich manifestiert hat, kann das Sehvermögen generell nicht mehr hergestellt werden. Der beste Zeitpunkt für eine Therapie ist bevor ein Sehverlust entstanden ist [36]. In Studien wurde belegt, dass frühe Screening- und Behandlungszeiträume bessere klinische Ergebnisse ergeben [73]. Die DCCT (Diabetes Control and Complication Trial, 1993) zeigte, dass eine gute Blutzuckerkontrolle die Progression und Entwicklung einer diabetischen Retinopathie reduziert [24]. Die ETDRS veranschaulichte außerdem die signifikant schlechtere Prognose für die fortgeschrittenen Netzhautläsionen, trotz Laserkoagulation, gegenüber den Frühstadien [47]. Regelmäßige Kontrollen und eine frühe Behandlung könnten dazu beitragen, ein unbemerktes Fortschreiten der Retinopathie zu verhindern und einen Sehverlust jahrelang hinauszuzögern oder vorzubeugen [36].

Die augenärztlichen Kontrollintervalle sollten beim Typ-1-Diabetes ab dem fünften Erkrankungsjahr beziehungsweise ab dem elften Lebensjahr einmal jährlich durchgeführt werden. Beim Typ-2-Diabetes sollte sofort nach der Diagnosestellung eine umfassende augenärztliche Untersuchung stattfinden und danach einmal jährlich, solange noch keine Retinopathie festgestellt wurde. Sobald eine diabetische Retinopathie diagnostiziert wurde, legt der Augenarzt die Intervalle je nach Schweregrad fest [75].

Die diabetische Retinopathie wird vor allem klinisch diagnostiziert mit dem Erscheinen von ophthalmologischem Zeichen wie Mikroaneurysmen, Blutungen, harte Exsudate und Cotton wool spots [40].

Zur Standarduntersuchung der Augen auf eine beginnende diabetischen Retinopathie gehört die Sehschärfenbestimmung (Refraktion), die Untersuchung des vorderen Augenabschnittes mithilfe der Spaltlampe zum Ausschluss von Rubeosis iridis und die direkte oder indirekte Ophthalmoskopie bei dilatierten Pupillen [75]. Mittlerweile haben auch die Fluoreszenzangiographie und Netzhautdicken-Analyser, wie

der Heidelberg Retina Tomograph (HRT) [76] und die optische Kohärenztomographie [77-79], einen festen Stellenwert in der objektiven Beurteilung der diabetischen Retinopathie und des diabetischen Makulaödem [80].

Allerdings haben viele Patienten, schon bevor sie über einen Sehverlust berichten, andere Sehbeeinträchtigungen, wie zum Beispiel Wellen im Sehfeld (Metamorphopsie), Unschärfe, relative Skotome und eine Abnahme der Kontrastempfindlichkeit, welche in Routineuntersuchungen nicht erfasst werden [81]. Oft gehen den ophthalmologischen Zeichen funktionelle Zeichen voraus [40]. Deswegen wären retinale Funktionstests, die in der Klinik benutzt werden könnten, zur Ermittlung von Sehschärfen beeinträchtigender Retinopathie, bevor die Sehschärfe beeinträchtigt ist, eine große Bereicherung [40, 81]. Ein Ansatz wäre die Nutzung des multifokalen Elektroretinogramms (mfERG) zur objektiven Bestimmung der retinalen Funktion [82, 83] oder die Mikroperimetrie zur Bestimmung der Sensitivität der zentralen und parazentralen Netzhaut und Fixationsprüfung [81, 83], welche in dieser Studie zur Verwendung kamen.

1.5 Therapie

Die diabetische Retinopathie ist die Folge des Diabetes mellitus, weshalb in der Behandlung der diabetischen Retinopathie, neben den eigentlichen ophthalmologischen Therapiemaßnahmen, generell auch eine Kontrolle der systemischen Risikofaktoren erfolgen sollte. Darunter fallen die Behandlung und Normalisierung des Blutglukosespiegels, der Blutdruckwerte und der Hyperlipidämie [24, 25, 84-87]. Eine große Bedeutung kommt deswegen der interdisziplinären Zusammenarbeit und Kommunikation der verschiedenen Fachdisziplinen zu [87].

1.5.1 Laserphotokoagulation

Die panretinale Laserphotokoagulation gehört seit den Ergebnissen der „Early Treatment Diabetic Retinopathy Study“ [58] und der „Diabetic Retinopathy Study“ (DRS, 1981) [88] zum Goldstandard in der Therapie der nichtproliferativen und proliferativen diabetischen Retinopathie. Die DRS zeigte, dass mithilfe der panretinalen Laserphotokoagulation das Risiko eines schweren Sehverlustes zu über 50 % vermindert werden kann [88]. Durch die panretinale Laserphotokoagulation wird das

Neuaufreten von Neovaskularisationen und deren Regression unterbunden und das Risiko für Glaskörperblutungen und Membranbildung reduziert, indem bis zu 2500 Laserherde peripher flächenhaft auf der Retina im Durchmesser von 500 μm gesetzt werden, mit Aussparung der Netzhautmitte [22]. Dadurch kommt es zu einer verbesserten Restdurchblutung der Makula und der angrenzenden wichtigen Regionen [84, 89]. Das klinisch signifikante diabetische Makulaödem kann mit fokaler oder Grid-Lasertherapie behandelt werden [89]. Dabei wird mit weniger Energie, kleinerer Spotgröße und geringerer Anzahl von Laserherden als bei der panretinalen Laserphotokoagulation die zentrale Netzhautverdickung therapiert [84, 89] und das Risiko für eine Sehverminderung massiv reduziert [58]. Durch die fokale Koagulation von Mikroaneurysmen und IRMAS um die Fovea kann ein Abschwellen der Netzhautmitte und damit auch eine Verbesserung der Sehschärfe erreicht werden [84]. Diffuse Leckagen der Makula werden weitflächig gitternetzartig mit Aussparung der Fovea laserkoagulierte [89]. Mithilfe der Fluoreszenzangiographie kann die Genauigkeit der Laserkoagulation vor Therapiebeginn verbessert werden.

Allerdings wird durch die Laserkoagulation vor allem die Progression der diabetischen Retinopathie verhindert, während der Effekt auf die Sehschärfe im Vergleich zu anderen Therapiemaßnahmen, wie der intravitrealen Medikamenteneingabe (z. B. Ranibizumab), eher gering ausfällt [90]. Darüber hinaus kann die Laserkoagulation zu ernstzunehmenden Nebenwirkungen führen, wie irreversible Netzhautschädigung durch Narbenbildung, dadurch entstehende zentrale und parazentrale Skotome, Verlust des Farbsehens [90], starke Glaskörperblutungen [37], Nachtblindheit, Visusverlust [84] und sie kann durchaus für manche Patienten eine schmerzhafteste Prozedur sein [89].

1.5.2 Glaskörperchirurgie

Die pars-plana-Vitrektomie (ppV) wird bei Patienten mit schwerer proliferativer diabetischer Retinopathie angewendet, die einen Visusverlust durch nichtresorbierbare Glaskörperblutungen, subhyaloidale Blutungen, epiretinale Membranen und traktionale und/oder rhegmatogene Netzhautablösung erlitten [22, 37, 84]. Dabei wird der durch Blutungen trüb gewordene Glaskörper mitsamt Narbensträngen und Memb-

ranen entfernt, die Netzhaut wieder angelegt und teilweise durch Laserphotokoagulation komplettiert [22]. Dadurch kann auch bei fortgeschrittenen proliferativen diabetischen Retinopathie-Stadien ein Sehvermögen erhalten bleiben [22].

Die frühzeitige Vitrektomie scheint nach den Ergebnissen der „Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study“ (1988) ein besseres Ergebnis zu erzielen [91] als die Vitrektomie zu einem späteren Zeitpunkt. Nebenwirkungen können die Kataraktbildung, Glaskörperblutungen, das rubeotische Sekundärglaukom und ein permanenter Sehverlust sein [92]. Mittlerweile gehört die Vitrektomie aufgrund modernster Mikrochirurgie zu den Routineverfahren [22].

1.5.3 Medikamentöse Therapie

1.5.3.1 VEGF-Inhibitoren

Wie im Vorfeld erwähnt ist VEGF einer der Hauptmediatoren der pathologischen Angiogenese und erhöhten Gefäßpermeabilität [21, 48, 69]. VEGF-Inhibitoren hemmen die Proliferation von Gefäßen und vermindern die Netzhautverdickung, indem sie VEGF binden und seine Wirkung blockieren. Dadurch können sie die Progression der diabetischen Retinopathie verlangsamen beziehungsweise sogar zurückbilden und damit die Sehkraft verbessern, einen Sehverlust stabilisieren und/oder einen zukünftigen verhindern [21, 86, 90, 93]. Für Augenerkrankungen sind vier VEGF-Inhibitoren auf dem Markt: Ranibizumab (Handelsname Lucentis), Bevacizumab (Handelsname Avastin, off-label), Pegaptanib Natrium (Handelsname Macugen) und Aflibercept (Handelsname Eylea) [90]. Viele klinische Studien über die Wirkung intravitrealer VEGF-Inhibitoren erzielten positive Resultate [90, 94-97]. Zurzeit wird es als die erfolgreichste Therapie in der Behandlung des diabetischen Makulaödems mit der bestmöglichen Visusentwicklung angesehen [87]. Allerdings ist die zeitlich begrenzte Wirkung von vier bis sechs Wochen ein Nachteil, da viele Injektionen im Verlauf nötig sind. Die Injektionen tragen entsprechende Risiken und Konsequenzen, wie zum Beispiel ein erhöhtes Endophthalmitisrisiko, erhöhter Augendruck, Netzhautablösungen und/oder Verletzung der Linsen oder anderen Strukturen des Auges. Zusätzlich fallen vermehrte Kosten durch die häufigen Behandlungen und Untersuchungen, und dadurch bedingt viele Arztbesuche für den Patienten, an [22, 87, 93].

Im Moment finden sich vor allem drei VEGF-Inhibitoren beim diabetischen Makulaödem im klinischen Einsatz: Ranibizumab, Bevacizumab und Aflibercept [37], wobei Bevacizumab nur im Off-Label-Gebrauch ist.

1.5.3.2 Kortikosteroide

Kortikosteroide wirken entzündungshemmend, antiangiogenetisch und regulierend auf die VEGF-Produktion, wodurch sie einen stabilisierenden Effekt auf die Blut-Retina-Schranke aufweisen und sich positiv auf die proliferative diabetische Retinopathie und das diabetische Makulaödem auswirken [84, 98]. Sie werden intravitreal injiziert und vornehmlich beim diabetischen Makulaödem eingesetzt.

Das Triamcinolon zeigt eine signifikante Verbesserung des diabetischen Makulaödems und des Visus. Allerdings ist die Wirkung Dosisabhängig und dadurch auf einen relativ kurzen Zeitraum begrenzt. Dadurch sind auch hier mehrfache Injektionen notwendig [84, 98], womit das Risiko für Nebenwirkungen, wie beispielsweise das Kortikosteroid-induzierte Sekundärglaukom, die Kortikosteroid-induzierte Katarakt oder die infektiöse Endophthalmitis, und langfristige Kostenentstehung stark ansteigt [37, 99].

Intravitreale low-dose Kortikosteroid Implantate, wie Ozurdex (Dexamethason) bis zu sechs Monate und Iluvien (Fluocinolon) bis zu 36 Monate, sollen bei guten Therapieeffekten weniger Nebenwirkungen zeigen als die sich wiederholenden Einzelinjektionen [37]. Allerdings muss auch hier eine genaue Kontrolle der Therapie erfolgen, um bei Risiken gegebenenfalls sofort zu handeln.

1.5.3.3 Weitere medikamentöse Ansätze

Es gibt eine Reihe weiterer medikamentöser Therapieansätze, die allerdings bis jetzt keine oder unzureichende klinische Erfolge erzielten, weshalb sie noch nicht zur Therapie der diabetischen Retinopathie empfohlen werden können [19]. Dazu gehören Aldosereduktaseinhibitoren [100], Proteinkinase-C-Inhibitoren (Ruboxistaurin, Proteinkinase C 412) [101, 102] und Somatostatinanaloga (Octreotid). Sie zeigten in verschiedenen Studien nicht die erwarteten Ergebnisse [22]. Auch Calciumdobesilat wies in der CALDIRET-Studie (2009) keinen Unterschied zum Placebo bei diabetischem Makulaödem auf [103].

ACE-Hemmer (Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitoren) und Angiotensin-II-Rezeptorblocker erzielen vor allem über ihre antihypertensive Wirkung einen reduzierenden Effekt auf die Entwicklung einer diabetischen Retinopathie, allerdings sind die Effekte nicht außerordentlich [104, 105], sodass sie eher bei begleitender Hypertonie zum Einsatz kommen.

1.6 Ranibizumab (Lucentis)

Ranibizumab (Lucentis ®; Novartis, Switzerland and Genentech Inc., South San Francisco, CA) ist ein humanisiertes, rekombinantes monoklonales IgG1-k-Isotyp-Antikörperfragment (Fab) und bindet mit hoher Affinität alle VEGF-A-Isoformen. Ranibizumab wurde speziell für den Gebrauch im Auge entwickelt [84, 106]. Es zeigt minimale systemische Freisetzung, wenn es direkt ins Auge injiziert wird [106]. Seit Januar 2011 ist Ranibizumab auch für die Behandlung des diabetischen Makulaödems in den USA und Europa zugelassen.

Der größte Teil der Evidenz zur Effektivität der Anti-VEGF-Therapie beim diabetischen Makulaödem basiert auf Daten von randomisiert, kontrollierten Phase-II/III-Studien für Ranibizumab. Auch das Risiko- und Wirksamkeitsprofil wurde in diesen Studien für bis zu drei Jahre untersucht [85].

Einer dieser Studien ist die „RESTORE“-Studie (2011), eine zwölfmonatige doppelmaskierte, multicenter, laserkontrollierte Phase-III-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von intravitrealen Injektionen mit Ranibizumab im Vergleich zur Laserbehandlung [90], mit offener Verlängerungsstudie „RESTORE Extension Study“ (2014), zur Beurteilung der Langzeiteffektivität und Sicherheitsprofil von Ranibizumab über einen Zeitraum von drei Jahren. In der Studie verbesserte sich der Visus signifikant in der Ranibizumab-Gruppe (plus 6,1 Buchstaben) im Vergleich zur alleinigen Lasertherapie (plus 0,8 Buchstaben) innerhalb der ersten zwölf Monate. Nach den 36 Monaten konnte bei der Ranibizumab-Gruppe ein Plus von 8,0 Buchstaben und eine Reduktion der zentralen Netzhautdicke von 142,1 µm festgestellt werden. Nachdem während der Verlängerungsstudie auch in der Lasertherapie-Gruppe Ranibizumab-Injektionen erlaubt waren, ließ sich auch hier eine steigende Visusverbesserung (plus 6,0 Buchstaben) und zentrale Netzhautreduktion (142,7 µm) erkennen [107]. Die „RESOLVE Studie“ (2010), eine randomisierte

Phase-II-Studie über zwölf Monate verlaufend, doppelblind und durch Placebo kontrolliert, kam zu ähnlichen Ergebnissen. Hierbei wurde in der Ranibizumab-Gruppe ein Plus von 7,8 Buchstaben im Vergleich zur Placebo-Gruppe (minus 0,1 Buchstaben) gemessen [108]. Auch die „Diabetic Retinopathy clinical research network (DRCR.net) Protokoll I“-Studie (2011), eine fünf Jahre dauernde, unabhängige, multicenter randomisiert kontrollierte Studie [93, 109] und die „RISE and RIDE“ Studie (2012), zwei parallele, doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte Phase-III-Studien über 24 Monate für Ranibizumab bei klinisch relevanten Makulaödem mit Zentrumbeteiligung, kamen zu ähnlichen Ergebnissen [94]. Alle Studien ergaben eine Visusverbesserung durch die Behandlung mit Ranibizumab und eine Progressions- und Regressionsreduktion der diabetischen Retinopathie [85]. Des Weiteren war Ranibizumab in allen Studien generell gut verträglich [85], ohne, dass es große Sicherheitsbedenken gab [107]. In der „RESTORE Extension Study“ (2014) wurde im Sicherheitsprofil kein Unterschied innerhalb der verschiedenen Gruppen sichtbar, die häufigsten Nebenwirkungen (Adverse Effects, AE) innerhalb der drei Studienjahre waren Katarakt (16,3 %) und Nasopharyngitis (23,3 %). Kein Fall von Endophthalmitis oder Netzhautablösung trat in dieser Studie auf [107]. In anderen Studien waren die am häufigsten dokumentierten augenrelevanten, schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (Serious Adverse Effects, SAE) Endophthalmitis und ein erhöhter Augeninnendruck (IOP) [86, 90, 93, 94, 108]. Die Endophthalmitis ist eine zwar seltene, aber schwerwiegende, Komplikation von ophthalmologischen Eingriffen, wie zum Beispiel der intravitrealen Medikamenteneingabe. Infolgedessen sollte genauestens auf die anti-septischen Maßnahmen, die Durchführung der IVOM in einem Operationssaal sowie das Tragen geeigneter Schutzkleidung beachtet werden [87, 110, 111].

In der „RIDE/RISE-Studie“ wurde eine erhöhte Tendenz zu kardiovaskulären Ereignissen in den Ranibizumab-Gruppen erkennbar [94]. Das genaue Gegenteil stellte sich in der „DRCR.net Studie“ dar. Hier zeigte die Ranibizumab-Gruppe 7 % kardiovaskuläre Ereignisse im Vergleich zu der Kontrollgruppe mit 13 % kardiovaskulären Ereignissen [93]. Patienten mit Diabetes mellitus weisen ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse auf, welches sich in der Gegenwart eines diabetischen Makulaödems noch erhöht. Deswegen sollte man das Risikoprofil von Anti-VEGF-Medikamenten genauestens bedenken [97, 112, 113] und die intravitrealen Injektionen kontrollieren. Zu Beginn der Behandlung beziehungsweise nach der letzten

Injektion werden vierwöchentliche Kontrollen empfohlen, die in Abhängigkeit des Ansprechens und der Verträglichkeit der Therapie im Verlauf verlängert werden könnten [87, 109].

Aufgrund ihrer guten Wirkung und relativ guten Verträglichkeit wird die Ranibizumab-Therapie als First-Line-Therapie bei einem diabetischen Makulaödem der Netzhautmitte angesehen [85, 87].

1.7 Aufgabenstellung und Ziel der Studie

Die frühe Erkennung von retinalen Abnormitäten ist essenziell zur Vermeidung der Entstehung einer diabetischen Retinopathie, eines diabetischen Makulaödems und eines Sehverlustes durch diese Erkrankung [36]. Durch die Therapie mittels Ranibizumab ist es zwar möglich die Sehstörungen durch die diabetische Retinopathie zu stabilisieren oder gar zu bessern [21, 90, 95], was einen enormen Erfolg in der Behandlung von sichtbeeinträchtigenden Retinopathien bedeutet. Allerdings beinhaltet dies auch häufige Arztbesuche und einen hohen Zeitaufwand für die Patienten und eventuell weitere Begleitpersonen. Zusätzlich steigen durch die zum Teil monatlichen intravitrealen Injektionen mit zusätzlichen Vor-/Nachsorgeuntersuchungen, sowohl das Risiko für Nebenwirkungen mit deren Folgen, als auch die Ausgaben, für die Untersuchungen, Behandlungen, Arzneimittelposten, den Arbeitsausfall der Patienten während der Untersuchungen und Behandlungen et cetera, stark an.

Andererseits könnte das Voranschreiten der diabetischen Retinopathie zu einer massiven Lebenseinschränkung der Patienten durch die fortschreitende Verringerung der Sehkraft führen. Ein mangelndes Sehvermögen mündet beispielsweise nicht nur im Verlust der Lese- und Fahrfähigkeit, sondern kann auch den Verlust der Selbstständigkeit für den Patienten bedeuten, da dieser auf mehr Hilfe angewiesen ist. Ganz davon abgesehen welche enorme Kostenentstehung durch die voraussichtlich steigende Anzahl an Diabetikern in Zukunft auf die Gesellschaft zukommen könnte, wie zum Beispiel durch den Ausfall potenzieller Arbeitskraft, für Sehhilfen und Unterstützung der Patienten, im Falle einer Erblindung.

Um eine Überbehandlung mit Ranibizumab und ein dadurch bedingtes erhöhtes Risiko für Adverse Effects/Serious Adverse Effects und unnötige Kosten, genauso wie

eine Rückkehr des diabetischen Makulaödems mit Verlust der Sehkraft, zu vermeiden, wird ein engmaschiges Monitoring benötigt, um den richtigen Moment für die Therapie zu finden und den Sehverlust zu verhindern.

Die meisten klinischen Studien haben den Best Corrected Visual Acuity (BCVA) als primären Endpunkt und die zentrale retinale Dicke, gemessen durch das OCT, als sekundären Endpunkt benutzt, sodass hauptsächlich der Visus zur Beschreibung der retinalen Funktion während der Ranibizumab-Therapie zur Verfügung steht. Allerdings spiegelt dieser nicht das vollständige funktionelle Sehvermögen wider [81, 114]. Das funktionelle Sehen beschreibt die Einwirkung des Sehens auf die Lebensqualität aus der Sicht des Patienten [81]. Tests zur Ermittlung der retinalen Netzhautfunktion, die in die Praxis integrierbar wären, könnten den Beginn der Erkrankung oder deren Progression vorhersagen und die Behandlungsmaßnahmen verbessern [40]. Um die retinale Netzhautfunktion objektiv zu beschreiben, sind das multifokale Elektroretinogramm [82, 83, 115] und die Mikroperimetrie [116-118] sensitive Werkzeuge.

In unserer Studie interessierte uns das Verhalten der retinalen Funktion, gemessen durch das multifokale Elektroretinogramm und die Mikroperimetrie, während der Behandlung des diabetischen Makulaödems unter dem Einfluss von Ranibizumab.

Das Ziel der Studie ist die Beurteilung der Aussagekraft des multifokalen Elektroretinogramms und der Mikroperimetrie als empfindsames Instrument zur frühzeitigen Feststellung eines Rezidivs des diabetischen Makulaödems. Ein weiteres Ziel war die Beurteilung der neuroprotektiven Effekte einer adäquaten Therapie des diabetischen Makulaödems auf die retinale Funktion mithilfe der Benutzung des multifokalen Elektroretinogramms und der Mikroperimetrie.

1.7.1 Endpunkt

Der primäre Endpunkt bestand in der Beurteilung des diagnostischen Wertes des multifokalen Elektroretinogramms und der Mikroperimetrie als sensitives Werkzeug zur frühzeitigen Bestimmung eines Rezidivs des diabetischen Makulaödems.

Infolgedessen wurden die Amplitudendichte der Ringe eins bis fünf des multifokalen Elektroretinogramms (nV/deg^2) und die Größe des Skotoms (mm^2) in der Mikropimetrie gemessen und dokumentiert und der Verlauf der Messungen innerhalb des Beobachtungszeitraums (zwölf Monate) beschrieben.

Die sekundären Endpunkte sind die Dokumentation der Veränderungen des BCVA mittels des ETDRS-Score gemessen auf vier Metern als logMAR, die Dokumentation der Veränderungen in der optischen Kohärenztomographie (μm) und der jeweilige Vergleich dieser vier Methoden miteinander innerhalb der zwölfmonatigen Untersuchungsperiode.

2 Patienten, Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Die Studie wurde als Single-center, nicht randomisierte, prospektive Kohortenstudie an der Klinik für Augenheilkunde der Universität zu Lübeck durchgeführt und gemäß der Deklaration von Helsinki durch die Ethikkommission der Universität zu Lübeck genehmigt (No. 11-117). Die Studie wurde registriert auf clinicaltrials.gov (CRFB002DDE26) und mit der EUDRACT Nummer 2011-002202-70 versehen.

Das Einverständnis aller Patienten wurde vor dem Screening eingeholt, nach einer genauen Aufklärung über die Teilnahmebedingungen und möglichen Risiken.

Das Monitoring und die statistische Auswertung fand durch das Institut der Medizinischen Statistik der RWTH Aachen durch Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Ralf-Dieter Hilger statt.

Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, erhielten als Standardtherapie intravitreale Ranibizumab-Injektionen (Lucentis, 0,5 mg), die damals die einzige zugelassene intravitreale Medikamenteneingabe-Therapie für das diabetische Makulaödem war. Die Therapie wurde mit einer festen Loading-Phase von drei hintereinander folgenden Injektionen eingeleitet, eine pro Monat; am Tag eins, vier Wochen später und nochmal acht Wochen später (Screening, Visite 1, Visite 2). Ab dem dritten Monat erfolgte alle vier Wochen eine Injektion bis der Visus stabil blieb, gemäß der vorher festgelegten Weiterbehandlungskriterien mit einem Maximum von zwölf Injektionen. Das Prozedere basierte auf der Behandlungsempfehlung für das diabetische Makulaödem mit Lucentis in Deutschland [87] und ist angepasst an die Phase-III-„RESTORE Studie“ (2011). Es entspricht dem aktuell in Deutschland häufig angewendeten „Pro re nata“-Schema (PRN-Schema) [119]. Die Therapie wurde ab dem dritten Monat eingestellt, sobald eins der folgenden Kriterien zutraf: keine Visusverbesserung messbar durch die Injektionen mit Lucentis in den letzten zwei aufeinander gefolgten Visiten oder eine Sehschärfe > 84 Buchstaben (nahekom-mendes Snellen Äquivalent 20/20).

Die Studienvisiten fanden in einem festen Intervall, 30 ± 7 Tage, statt und jede Visite beinhaltete eine Vitalparameter-Messung (Blutdruck, Puls), Sehschärfenbestimmung, Intraokulare Druckmessung, Spaltlampenuntersuchung, komplette Funduskopie, OCT, mfERG und Mikroperimetrie. Zusätzlich wurden beim Screening eine Fundusfotographie und eine Fluoreszenzangiographie durchgeführt. Diese beiden Untersuchungen wurden wiederholt, sobald der Verdacht eines erneuten Makulaödems auftrat und es für die Therapieentscheidung relevant war (*Tabelle 1: Visitenplan und durchgeführte Studienuntersuchungen*).

Eine erneute Lucentis-Injektion wurde in Betracht gezogen auf der Grundlage des BCVA, des OCTs, der Funduskopie und der Angiographie durch einen von der Studie unabhängigen Facharzt für Ophthalmologie der Universität zu Lübeck.

Sobald eine Abnahme der Sehkraft gemessen wurde oder sich erneut subretinalen Flüssigkeit im OCT zeigte, also ein Rezidiv erneut auftrat, wurde eine neue Lucentis-Injektion indiziert. Auch neu aufgetretene Blutungen in der Funduskopie oder Leckagen in der Fluoreszenzangiographie waren Kriterien für eine Reinjektion.

Eine Änderung des Medikamentes oder der Medikamentendosis war während der Studie nicht erlaubt. Eine Unterbrechung der Medikamentenverabreichung war auf Anfrage des Patienten oder beim Auftreten eines Adverse Effects/Serious Adverse Effects möglich.

Hätte ein Patient nicht auf die Lucentis-Therapie angesprochen, wäre dieser Patient weiterhin jeden Monat für insgesamt zwölf Monate untersucht worden und hätte eine Ersatztherapie erhalten. Möglich wären, je nach Befund, fokale/panretinale Laserkoagulation oder chirurgische Therapieoptionen gewesen. Dies kam während der kompletten Studienzeit jedoch nicht vor.

Andere intravitreale Medikationen (zum Beispiel Kortikosteroide oder Bevacizumab) waren während des Studienzeitraumes und bis zu drei Monate vor der Studie in beiden Augen nicht erlaubt. Systemische Medikamente mit einer bekannten toxischen Wirkung auf das Auge, wie zum Beispiel Deferoxamin, Chloroquin (Plaquenil), Tamoxifen, Phenothiazin oder Ethambutol, waren ebenfalls bis zu drei Monate vor der Studienteilnahme nicht erlaubt. Ansonsten gab es im anderen Auge keine Therapieeinschränkungen.

Zur Risikobeurteilung wurden alle okularen und nichtokularen Adverse Effects und Serious Adverse Effects bei jeder Visite genau dokumentiert (*Tabelle 2: Adverse event and serious adverse event*).

2.2 Studienteilnehmer

Wir schlossen in einem Zeitraum von Dezember 2012 bis Juni 2013 26 Patienten in der Augenklinik der Universität zu Lübeck mit diabetischem Makulaödem bei Typ-1-Diabetes mellitus oder Typ-2-Diabetes mellitus ein. Ein Teilnehmer hat seine Studienteilnahme noch vor dem Screening ohne Angaben von Gründen zurückgezogen, sodass effektiv 25 Patienten an der Studie in einem Zeitraum von Januar 2012 bis Juli 2014 teilnahmen (*Graphik 1: Ablaufschema basierend auf CONSORT 2010*).

Es wurde immer nur ein Auge eines Teilnehmers in die Studie eingeschlossen. Falls beide Augen des Teilnehmers geeignet waren, wurde das Auge mit dem schlechteren Visus für die Studie ausgewählt. Wenn beide Augen denselben Visus aufwiesen, wurde der Teilnehmer gefragt, welches Auge er als schlechter empfand und dieses wurde in die Studie eingeschlossen.

Insgesamt nahmen neun Frauen und sechzehn Männer im Alter zwischen 42-88 Jahren (Durchschnittsalter 66,8 Jahre \pm 10,4) teil. Davon kamen 24 Personen aus Europa und eine Person aus Nordafrika. Fünfzehn rechte Augen und zehn linke Augen wurden in die Studie aufgenommen. Davon hatten acht Augen eine Katarakt, siebzehn Augen waren pseudophak. Die HbA1c-Werte lagen zwischen 5,1 und 9,8 % (Durchschnittswert 7,45 \pm 2,35) zum Zeitpunkt des Studienbeginns (*Tabelle 3: Demographische Daten*).

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Nur wenn alle Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllt wurden, wurde der Patient in die Studie eingeschlossen.

Die Einschlusskriterien beinhalteten: das Vorhandensein eines Typ-1- oder Typ-2-Diabetes mellitus mit diabetischem Makulaödem und Zentrumbeteiligung in mindestens einem Auge, eine zentrale retinale Dicke (CRT) $> 250 \mu\text{m}$, einen BCVA 78-24

EDTRS-Buchstaben und einen Sehschärfenverlust, der durch ein diabetisches Makulaödem und nicht durch eine andere okuläre Augenerkrankung entstanden ist.

Begleitende systemische oder okuläre Erkrankungen wie ernstzunehmende kardi-ale, renale oder hepatische Erkrankungen, Schlaganfälle, Augeninfektionen, Winkelblockglaukom, Makula- und Retinadystrophien, Neovaskularisation der Iris, aktive proliferative diabetische Retinopathie oder Behandlungen mit anderen Angiogenese-Inhibitoren (Pegaptanib Sodium, Bevacizumab, et cetera) und intravitreale Kortikosteroide in einem der beiden Augen gehörten zu den Ausschlusskriterien. Des Weiteren wurden nur Patienten eingeschlossen, die älter als 18 Jahre und fähig waren, die Studienbedingungen und das Prozedere der Studie vollständig zu verstehen und durchzuführen. Es durften keine schwangeren oder stillenden Frauen an der Studie teilnehmen oder solche, bei denen das Risiko bestand, innerhalb des Zeitraumes schwanger zu werden. Außerdem durften keine experimentellen Medikamente oder Behandlungen innerhalb der letzten drei Monate gegeben worden sein und der Patient sollte keine Erkrankungen oder Behandlungen haben, die die Sicherheit und den Erfolg der Studie gefährden. Auch durfte es keine persönliche oder offizielle Beziehung zwischen den Studienteilnehmern und den studierendurchführenden Personen oder Sponsoren geben.

Eine Liste der kompletten Ein- und Ausschlusskriterien steht in der *Tabelle 4: Übersicht über die verwendeten Ein-/Ausschlusskriterien.*

2.4 Untersuchung

Die 25 Patienten, die alle Ein- und keines der Ausschlusskriterien erfüllten und nach einer ausführlichen Aufklärung ihre Einverständniserklärung unterschrieben haben, wurden in die Studie eingeschlossen. Alle Patienten durchliefen das gleiche Prozedere und bekamen die gleiche Therapie. Bevor die Patienten die Therapie bekamen, wurden sie einer ausführlichen ophthalmologischen Untersuchung unterzogen, um neu aufgetretene Abnormitäten, welche eventuell auf eine vorangegangene Behandlung zurückzuführen wären, zu beurteilen und auf einem Case Report Form (CRF) zu dokumentieren.

Bei jeder Visite wurde eine vollständige Untersuchung inklusive der Bestimmung der Vitalparameter (Blutdruck, Puls), Sehschärfenbestimmung, Intraokulare Druckmessung, Spaltlampenuntersuchung, komplette Funduskopie, OCT, mfERG und

Mikroperimetrie durchgeführt (*Tabelle 1: Visitenplan und durchgeführte Studienuntersuchungen*). Zusätzlich erfolgten beim Screening eine Fundusfotographie und eine Fluoreszenzangiographie, die je nach Bedarf wiederholt wurde.

Der intraokulare Druck wurde mittels Applanationstonometrie nach Goldmann gemessen. An der Spaltlampe wurde der Vorderabschnitt des jeweiligen Studienauges gründlich untersucht und es fand eine ausführliche funduskopische Untersuchung des Hinterabschnitts des Studienauges statt. Die ophthalmologische Untersuchung diente der klinischen Beurteilung des jeweiligen Studienauges.

2.4.1 Sehschärfenbestimmung

Die Sehschärfenbestimmung wurde mittels einer Skala basierend auf der „Early Treatment Diabetic Retinopathy“-Study (1985) [58] auf einer für Studienprotokolle standardisierten Leuchttafel, einer sogenannten „Lighthouse“-Fernvisus Tafel, durchgeführt. Der Abstand vom Patienten zur Tafel betrug vier Meter. In jeder Zeile befinden sich fünf Buchstaben, die in 0,1 logMAR Schritten angeordnet sind. Wenn ein Patient weniger als 20 Buchstaben in einem Abstand von vier Metern lesen konnte, wurde der Test mit einem Abstand von einem Meter wiederholt. Es erfolgte ein manueller Refraktionsausgleich. Die erhobenen Visuswerte entsprechen dem bestmöglichen Visus mit Korrektur (BCVA). Für die statistische Analyse wurde mit dem logMAR gearbeitet. Durch die logarithmierte Darstellung konnte eine Mittelung der Visuswerte erfolgen und damit eine objektivere Vergleichsmöglichkeit geschaffen werden. MAR (Minimum Angle Resolution) ist der Kehrwert des Visus. Dementsprechend nimmt der logMAR bei Zunahme des Sehvermögens ab (bei einer Zunahme von fünf gelesenen Buchstaben im ETDRS-Visus, nimmt der logMAR um 0,1 ab.) [120].

2.4.2 Optische Kohärenztomographie

Die zentrale Netzhautdicke (CRT) wurde mit dem SD-OCT (Heidelberg Spectralis CT, SPECTRALIS Software Version 5.3.3.0, EYE EXPLORER Software 1.8.6.0; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) gewonnen.

Die optische Kohärenztomographie erlaubt nichtinvasiv einen Überblick über die Netzhautschichten indem es zwei- oder dreidimensionale Schnittbilder von Geweben mit hoher Auflösung erstellt und damit eine quantitative und qualitative Analyse über mögliche Veränderungen der inneren Struktur ermöglicht [77, 121], wie zum Beispiel subretinale Flüssigkeit oder Zysten. Gerade zur Beurteilung und Beobachtung des Ausmaßes der exsudativen Veränderungen (genaue Lokalisation, Ausdehnung, Dicke und Struktur) bietet das OCT eine unerlässlich objektive und standardisierte Vergleichsmöglichkeit [122]. Aber auch Veränderungen des vitreoretinalen Interfaces wie Gliose und Glaskörperabhebung lassen sich damit gut darstellen und es ist ein hilfreiches Werkzeug bei der Diagnostik zur Identifikation von fortgeschrittenen, retinalen Atrophien mit wenig Visusverbesserungspotenzial [87].

Die optische Kohärenztomografie nutzt Licht im Infrarotbereich (Wellenlänge ca. 830 nm) mit geringer Kohärenzlänge. Dabei wird mithilfe eines Interferometers die Wegstrecke der Reflexe eines axial in die Objektiefe gerichteten kohärenten Diodenlaserstrahls mit einem Referenzstrahl verglichen und in ein Tiefenprofil (sogenannten „A-Scan“ gleich „Amplitude Mode Scan“) der reflektierten Schicht umgewandelt. Die einzelnen A-Scans transversal aneinander gereiht ergeben dann ein flächiges Schnittbild („B-Scan“ gleich „Brightness Mode Scan“) oder sogar ein dreidimensionales Volumenbild („C Mode Scan“)

Durch die unterschiedliche Reflektion der verschiedenen Strukturen, kann das OCT zweidimensionale Querschnittsbilder der Netzhaut mit einer Auflösung von 10-20 µm erstellen [59, 77, 123]. Die mitgelieferte Software errechnet dann aus den verschiedenen Scans den Mittelwert der zentralen Netzhautdicke.

Vor der Analyse wurden alle Segmentierungsfehler an der inneren Grenzmembran und/oder der apikalen retinalen Pigmentepithels in der Fovea (Zentrum ein Millimeter) identifiziert und per Hand korrigiert.

2.4.3 Fluoreszenzangiographie (FLA)

Mithilfe der Fluoreszenzangiographie kann der Blutfluss der Netzhaut und Aderhaut und möglicherweise bestehende Strukturdefekte retinaler und subretinaler Gewebe dargestellt werden. Dabei wird der Farbstoff Fluoreszein intravenös injiziert und mittels eines Lichts eine bestimmte Längenwelle (Blaulicht ($\lambda = 465-490$ nm)) angeregt, wodurch eine Wechselwirkung zwischen Energieniveau und Farbstoff erfolgt und

ein Energieverlust entsteht. Dadurch wird Licht mit einer geringeren Energie und damit längeren Wellenlänge (grünes Licht ($\lambda = 520\text{-}530\text{ nm}$)) emittiert. Durch verschiedene Filter und besondere Funduskameras kann dieses Phänomen aufgezeichnet werden. Die Fluoreszenzangiographie ermöglicht es kapillare Nichtperfusion oder einen fokalen oder diffusen Flüssigkeitsaustritt aus den Gefäßen darzustellen [124]. Die Fluoreszenzangiographie wurde mittels dem Scanning-Laser-Ophthalmoskope (SLO) (Heidelberg Retina Angiograph (HRA); Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Germany) oder dem SD-OCT (Heidelberg Spectralis OCT, Spectralis software version 5.3.3.0, EYE EXPLORER Software 1.8.6.0; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) durchgeführt.

2.4.4 Multifokales Elektretinogramm (mfERG)

Das multifokale Elektretinogramm gehört zu den objektiven Funktionsprüfungen der Makula und ermöglicht eine lokale Kartierung der Netzhautfunktion [82, 83, 125]. Es wurde 1992 von Sutter und Tran entwickelt. Mittels des multifokalen Elektretinogramms können gleichzeitig verschiedene Regionen der Netzhaut stimuliert sowie deren Reaktion erfasst werden und somit zur Beurteilung der lokalen Netzhautfunktion des hinteren Augenpols benutzt werden ($20\text{-}30^\circ$ beidseits der Fixation) [125, 126].

Aufgenommen wurde das multifokale Elektretinogramm mittels einem CRT Monitor (Retiscan 3.22.0.1; Roland Consult, Wiesbaden, Germany). Zur Fixierungshilfe befindet sich ein rotes Fixationskreuz in der Mitte des Bildschirms, auslaufend in alle vier Ecken. Zusätzlich wurden die Patienten zu einer starren Fixation angehalten und während der Untersuchung kontinuierlich überwacht. Mögliche Augenbewegungen wurden vom abgeleiteten Rohsignal erkannt und extrahiert. Zur Ableitung des mfERG wurden DTL-Elektroden (Dawson-Trick-Litzkow-Elektrode) verwendet, die am lateralen Kanthus mit Kontakt zu Kornea angebracht wurden und eine Elektrode am Ohrläppchen zur Erdung. Bevor die Elektrode platziert wurde, wurde das entsprechende Auge mit Oxybuprocain Augentropfen lokal anästhetisiert und die Pupillen mittels 0,5 % Tropicamid Augentropfen medizinisch dilatiert. Die kornealen Potenziale wurden bei 10-100 Hz erworben und mit einem glatten Filter bei 50 Hz gefiltert. Die mittlere Leuchtdichte des Bildschirms betrug 120 cd/m^2 . Als Reiz wurden 61 Segmente über ein 28° Feld dargeboten, die sich entweder als ein

weißes oder schwarzes aneinandergrenzendes Sechseck mit einem Kontrast von fast 100 % darstellen und die während der Untersuchung, einer binären m-Sequenz (511 Muster mit 8 Zyklen) folgend, ihre Muster wechseln. Jedes Segment wechselt also von weiß zu schwarz oder umgekehrt mit der gleichen m-Sequenz, allerdings mit einem unterschiedlichen Startpunkt. Dadurch wird eine räumliche und zeitliche Unabhängigkeit gewährleistet, um damit multiple retinale Summenantworten zu erhalten [127]. Jedes Hexagon entspricht einer zugehörigen Netzhautregion. Aus den korneal-abgeleiteten Summenpotenzialen werden 61 lokale ERGs mit einer sogenannten fast-m-Transformation (Kreuzkorrelationsrechnung) berechnet [126, 128] und in fünf konzentrische Ringe gemittelt. Die primäre mfERG Antwort, auch genannt als Kernel erster Ordnung, stellt sich dabei als eine biphasische Welle dar, mit einer initial negativen Auslenkung (N1), gefolgt von einem positiven Gipfel (P1) und wieder negativen Senke (N2), die aus allen Aufnahmen errechnet wird. Die P1-Amplitudenantwort wird beschrieben vom N1-Minimum bis zum P1-Maximum und die P1-Latenz (ms) wird vom Beginn des Lichtstimulus bis zum P1-Maximum gemessen. Allerdings sind die Regionen der Hexagone nicht alle exakt gleich groß, weshalb ein direkter Vergleich schwierig ist. Deswegen wurde die Amplitude zur besseren Auswertung als Amplitudendichte (P1-P5) beschrieben (Amplitude jedes Hexagons dividiert durch das Areal des antwortenden Hexagons, nv/dec^2) [126]. Aus der Fovea sollte dabei die höchste Antwortdichte abgeleitet werden und im blinden Fleck die geringste. Zur Peripherie hin sollte die Antwortdichte ebenfalls steil abfallen. Auch die Latenzen sollten in der Fovea am längsten sein und sich zur Peripherie hin reduzieren [129, 130].

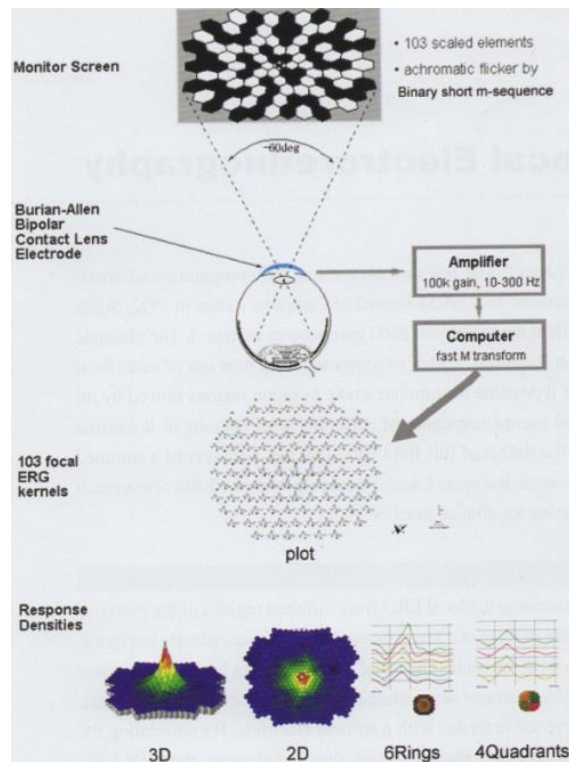


Abbildung 1: Schematische Prinzipdarstellung eines typischen mfERG Setups [126]

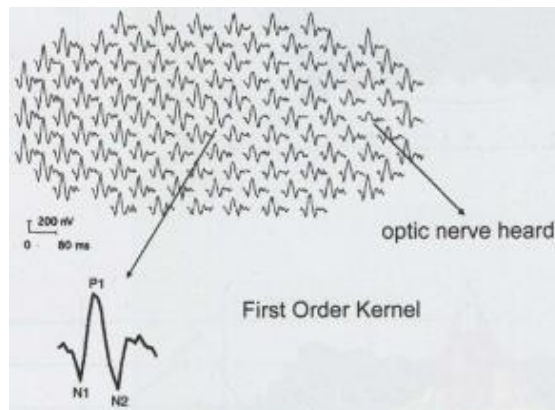


Abbildung 2: Nomenklatur von mfERG N1-Welle und P1-Welle [126]

2.4.5 Mikroperimetrie

Die funduskontrollierte Perimetrie, auch als Mikroperimetrie bezeichnet, ermöglicht die funktionelle Untersuchung der Makula unter unmittelbarer Sichtkontrolle des zu prüfenden Fundus und dementsprechend der Funduspathologie durch die Integration differenzieller Lichtschwellen, auch bekannt als retinale Empfindlichkeit, und der

Fundus-Bildgebung [81]. Dadurch wird die exakte topographische Korrelation zwischen funktioneller Netzhautfunktion und entsprechendem Netzhautort in Echtzeit ermöglicht. Durch gleichzeitige Fixationsregistrierung kann das Fixationsverhalten direkt mit untersucht werden.

Das Scanning-Laser-Ophthalmoskop (Rodenstock, Düsseldorf, Germany) wurde in den frühen 80er Jahren entwickelt. In unserer Studie wurde die Software Version 3.0x benutzt. Das SLO ist mit drei Lasern ausgestattet: einem Helium-Neon-Laser mit 633 nm, einem Infrarotdiodenlaser mit 780 nm und einem Argonlaser mit 488 und 514 nm. Diese werden gleichzeitig auf die Netzhaut projiziert. Das von der Netzhaut reflektierte Licht wird durch eine konfokale Optik, also verschiedenen Blenden, die nur Licht aus einem relativ eng begrenzten Fokus zulassen, geleitet und von einem Detektor verstärkt als Bild auf einen Monitor generiert. Damit liefert das SLO einen $33 \times 21^\circ$ Fundusausschnitt bei einer 40° -Bild diagonale mit einer Mindestauflösung von vier Bogenminuten ($20 \mu\text{m}$), welches auf Videoband gespeichert werden kann. Der zentrale Fixationsreiz wird als Kreuz direkt auf die Fovea projiziert, welches durch die Grafikfunktion des SLO auf dem Bildschirm sichtbar ist. Somit kann der Reiz, der vom Patienten wahrgenommen wird, direkt vom Untersuchenden als Bild auf der entsprechenden Netzhautstelle des Patienten gesehen werden. Dadurch wird die exakte Punkt-zu-Punkt-Übereinstimmung zwischen Fundusbild und Gesichtsfelduntersuchung in Echtzeit ermöglicht. Durch Änderung der Intensität des Helium-Neon-Laserstrahls können beliebige Reize auf die Netzhaut des Patienten abgebildet werden. Die Gesichtsfeldmessung kann mit unterschiedlichen Punktgrößen von Goldmann I bis IV reichend durchgeführt werden [131-134]. Die Intensität des Reizes ist dabei umgekehrt proportional zu der getesteten Netzhautsensitivität. Ausgedrückt wird die Intensität mittels alphabetischer Buchstaben von A (entspricht 0 dB) bis G (entspricht 32 dB). Verpasste Reize werden ebenfalls gespeichert und mittels eines kleinen dunklen Vierecks visualisiert.

Der erste Reiz wurde im Bereich von 15 dB präsentiert. Danach wurde die Lichtintensität bei korrektem Erkennen jeweils um 2 dB erhöht oder um 1 dB erniedrigt, wenn der jeweilige Reiz nicht wahrgenommen wurde. Vor Beginn der Untersuchung erwählte der Untersuchende eine gut wiederzuerkennende Landmarke, wie zum Beispiel eine Gefäßbifurkation, die nach jedem einzelnen Reiz erneut als Berechnungspunkt für den Computer aufgesucht wurde. Dadurch ist es dem Computer

möglich, die richtige Position des Reizes und den Echtzeit-Fixationspunkt zu berechnen.

Durch die SLO-Untersuchung war es uns möglich, die Beziehung zwischen dem retinalen Fixationspunkt und dem diabetischen Makulaödem zu beurteilen und innerhalb der Makula die Größe eines absoluten oder relativen Skotoms zu bestimmen. Nach Beendigung der Untersuchung wurde das Fundusbild mit den entsprechenden untersuchten Reizen (grüne Punkte, wenn der Reiz vom Patienten wahrgenommen wurde und rote Punkte, wenn die dargebotenen Reize nicht vom Patienten erkannt wurden) eingefroren und auf der Festplatte gespeichert. Zur Auswertung wurde das Fundusbild mit den gespeicherten Untersuchungspunkten als eine TIF Datei (Tagged image file Format) exportiert und mit Image (Version 1.45 s, Wayne Rasband, National Institute of Health, USA) bearbeitet. Das jeweilige Skotom wurde nachträglich manuell zwischen den gesehenen und nicht gesehenen Punkten eingetragen. Zur Berechnung der Skotomfläche in Quadratmillimeter wurde nachfolgende Formel unter Einbeziehung der Skotomfläche in Pixel gemessen, individuelle Augenlänge (r) und gemessenem Winkel (α) von 40° benutzt.

$$A \text{ (mm}^2\text{)} = \frac{2\pi r^2 \cdot \left(1 - \cos \frac{\alpha}{2}\right)}{\text{Anzahl der Pixel des gesamten Bildes}} \cdot \text{Anzahl der Pixels des Skotoms}$$

2.5 Therapie

Alle Patienten erhielten als Standard-Monotherapie eine intravitreale Ranibizumab-Injektion (Lucentis) beim Einschluss in die Studie (Screening), nach vier Wochen bei der ersten Visite und nach acht Wochen zur zweiten Visite. Danach wurden die Injektionen gegebenenfalls monatlich wiederholt, mit einem Maximum von zwölf Injektionen. Dies erfolgte je nach Behandlungsbedarf gemäß der vorher definierten Behandlungskriterien, wie die Entwicklung der Sehschärfe, foveale Netzhautdicke und gegebenenfalls des Angiographiebefundes. Die Entscheidung zur weiteren Therapie nach der festen Loading-Phase von drei Ranibizumab Injektionen wurde jedes Mal von einem von der Studie unabhängigen Facharzt für Ophthalmologie der Universität zu Lübeck getroffen.

2.5.1 Durchführung der intravitrealen Lucentis-Injektionen

Die Injektionen erfolgten in einem Operationssaal der Klinik für Augenheilkunde der Universität zu Lübeck unter standardisierten Bedingungen. Alle Patienten erhielten vor der Injektion Mydriaticum Augentropfen und Neosynephrine Augentropfen 5 % zur Weitstellung der Pupille und topische Anästhesie mittels Propacain Augentropfen (Proxymetacain) zur lokalen Betäubung. Die Patienten wurden mit einem sterilen Loch Tuch abgedeckt, sodass nur noch das zu behandelnde Auge offen lag.

Zur Desinfektion der Augenlider, Wimpern und Konjunktiven wurde Povidoniod verwendet. Nach der Anwendung von Lokalanästhesie und der Einführung eines sterilen Lidspekulums erhielten die Patienten eine intravitreale Injektion von 0,05 ml Ranibizumab (Lucentis 0,05 ml Lösung) in einer sterilen Einmalspritze ins Studienauge.

Dafür wurde mithilfe eines kleinen Lineals die Injektionsstelle markiert (3,5 mm Limbusabstand) und die Injektionsnadel durch stufenweises Vorgehen mit Verschieben der Bindehaut, zur besseren Abdeckung der Wunde, in Richtung des hinteren Pols injiziert, um eine Linsenverletzung zu vermeiden.

Anschließend an die Applikation des Medikamentes wurde die Lichtscheinwahrnehmung geprüft und palpatorisch der Augendruck gemessen.

Nach jeder Injektion wurde dem Patienten mit genauer Instruktion eine Breitspektrum-Antibiotika-Augensalbe (Dexagent Augensalbe, dreimal täglich für drei Tage) zum Selberauftragen mitgegeben.

2.6 Statistische Methode

Die statistische Auswertung wurde mithilfe der Statistik SAS Software (9.3 (TS1M2) unter Windows x64 7Pro) durch Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Ralf-Dieter Hilger der RWTH Aachen durchgeführt. Die normalverteilten Daten werden als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben.

Das multifokale Elektroretinogramm, die Mikroperimetrie, den BCVA und das OCT verglichen wir paarweise. Dafür benutzten wir den Korrelationskoeffizienten nach Pearson (Pearsonkorrelation) mit einem 95 % Konfidenzintervall (via Fischer Z Transformation), da eine Mehrebenenanalyse für die Daten nicht passend war. Der

Korrelationskoeffizient stellt ein dimensionsloses Maß für den Grad des linearen Zusammenhangs zwischen verschiedenen Merkmalen dar.

Zusätzlich analysierten wir den Effekt der Ranibizumab-Injektionen, mittels eines 2-Ebenen-Modells entsprechend Singer und van den Noortgate [135, 136].

Mit dem Fisher's exakt Test überprüften wir, ob eine positive oder negative Änderung der Amplitudendichte im mfERG und/oder der Skotomgröße in der Mikroperimetrie hilfreich ist bei der Vorhersage eines Rezidives.

Die Effekte wurden als signifikant bewertet, wenn der P-Wert kleiner 0,05 (5 % Level) lag.

3 Ergebnisse

Insgesamt nahmen 25 Patienten im Zeitraum vom 20.01.2012 bis zum 04.07.2014 an der Studie teil. Alle 25 Patienten erhielten das vorher festgesetzte Therapieschema mit nachfolgenden Follow-up-Visiten und gegebenenfalls weiteren Injektionen (siehe den Methodik-Teil). Insgesamt wurden 129 Injektionen verabreicht. Die durchschnittliche Anzahl der Injektionen ist in Tabelle 5: Behandlungsschema/ Injektionsschema von Ranibizumab (Lucentis) sichtbar.

Bei einem Patienten musste die Therapie, bedingt durch einen Herzinfarkt, während der Follow-up-Phase unterbrochen werden. Allerdings zeigte dieser Patient kein Rezidiv des Makulaödems im weiteren Verlauf, sodass keine weiteren Injektionen nötig gewesen wären.

Ein weiterer Patient verstarb während der Follow-up-Phase ohne Zusammenhang zu der Studie.

Es konnten die Daten aller 25 Patienten analysiert werden. Alle während der Studie aufgetretenen Adverse Effects und Serious Adverse Effects sind in Tabelle 2: Adverse event and serious adverse event verzeichnet.

3.1 Basisdaten

Zu Beginn unserer Studie variierten die Werte des Best corrected visual acuity zwischen 1,0 und 0,2 logMAR mit einem mittleren BCVA (Mittelwert LogMAR) von 0,5 (Standardabweichung (SD) 0,3). Innerhalb der einjährig dauernden Studienzeit reduzierte sich der mittlere LogMAR um -0,1 auf 0,4 (SD 0,32) (Tabelle 6: Sehschärfe - Änderung während des Studienzeitraumes). Das entspricht einer durchschnittlichen Visusverbesserung von einer Reihe.

Ebenfalls zeigte sich eine Verbesserung der mittleren fovealen Dicke im Verlauf der zwölf Monate von 419,7 (SD 147,9) μm beim Screening zu 392,9 (182,2) μm bei Visite 12 (Tabelle 7: Foveale Dicken - Änderung während des Studienzeitraumes).

Allerdings lässt sich auch bei der mittleren Amplitudendichte eine Abnahme im Verlauf der zwölf Monate darstellen. Während beim Screening noch ein durchschnittlicher P1-Wert von 41,3 (SD 25,1) nV/deg^2 gemessen wurde, betrug dieser nach zwölf Monaten nur noch 30,3 (SD 18,7) nV/deg^2 . Das entspricht eine Abnahme der

zentralen Amplitudendichte von 11,0 nV/deg² und bedeutet eher eine Abnahme der zentralen Funktion während des gesamten Studienverlaufs.

Die Abnahmetendenz ist ebenso in den weiteren Amplitudendichten sichtbar, wenn auch weniger ausgeprägt. So zeigte sich beim Screening ein P2-Wert von 25,84 (SD 17,65) im Vergleich zu 20,84 (SD 15,22) nV/deg² nach zwölf Monaten: also eine durchschnittliche Abnahme von 5,0 nV/deg². Im P3-Wert zeigte sich eine durchschnittliche Abnahme von 3,05 nV/deg² (von 18,97 (SD 11,89) zu 15,92 (SD 9,72) nV/deg²), im P4-Wert eine durchschnittliche Abnahme von 2,91 nV/deg² (von 13,71 (SD 9,88) zu 10,8 (SD 6,34) nV/deg²) und im P5-Wert eine durchschnittliche Abnahme von 3,08 nV/deg² (10,86 (SD 7,52) zu 7,78 (SD 4,99) nV/deg²) (*Tabelle 8: Amplitudendichte MfERG P1-P5 - Änderung während des Studienzeitraumes*).

Während sich im multifokalen Elektroretinogramm insgesamt über den Jahresverlauf eine Abnahme zeigte, ist in der Mikroperimetrie eine geringe Verbesserungstendenz sichtbar, welches sich sowohl in einer Reduktion der mittleren Skotomgröße als auch in einer Zunahme der mittleren Sensibilität widerspiegelt. Beim Screening wurde die mittlere absolute oder relative Skotomgröße mit 0,18 (SD 0,15) mm² gemessen. Nach zwölf Monaten betrug sie 0,17 (SD 0,14) mm², das entspricht einer durchschnittlichen Reduktion von 0,01 mm² (*Tabelle 9: Skotomgrößen - Änderung während des Studienzeitraumes*). Die mittlere Sensibilität betrug zu Beginn 11,9 (SD 9,3) dB und am Ende 15,8 (SD 10,0) dB. Hier ist eine durchschnittliche Zunahme um 3,9 dB im Verlauf der zwölf Monate zu erkennen (*Tabelle 10 Sensibilität - Änderung während des Studienzeitraumes*).

3.2 Korrelationsanalysen

Die Korrelationsanalysen zeigten eine signifikante positive Korrelation zwischen der Skotomgröße und der OCT-Dicke von 0,52 (95% CI (Confidence Interval): 0,144; 0,754). Die abnehmende Skotomgröße korreliert entsprechend mit einer reduzierten fovealen Dicke beziehungsweise je größer die zentrale Netzhautdicke ist, desto größer ist das Skotom oder je kleiner die zentrale Netzhautdicke ist, desto kleiner ist das Skotom.

Ebenso fanden wir eine negative Korrelation zwischen dem logMAR und der Amplitudendichte (P1) von -0,54 (95%CI: -0,767; -0,175). Demnach korrelieren

niedrige logMAR-Werte, und folglich hohe Visuswerte, mit hohen Amplitudendichten (mfERG P1) und umgekehrt. Wenn also die logMAR-Werte sinken und dementsprechend die Visuswerte sich bessern, bessern sich auch die mfERG P1-Ergebnisse beziehungsweise bei hohen logMAR-Werten zeigen sich niedrige mfERG P1-Werte. Bei den anderen Variablen konnte leider keine signifikante Korrelation nachgewiesen werden (*Tabelle 10: Korrelation der Zielparameter*). Weder konnten wir zwischen logMAR und der Skotomgröße eine signifikante Korrelation feststellen (0,27 (95%CI: -0,147; 0,596)), noch zwischen logMAR und der OCT-Dicke (0,01 (95%CI: -3,090; 0,400)). Die zentrale Netzhautdicke beziehungsweise die Skotomgröße reduzierte sich nicht im gleichen Maße signifikant, wie sich die logMAR-Werte reduzierten beziehungsweise die Visuswerte sich erhöhten. Umgekehrt stieg bei hohen logMAR-Werten die zentrale Netzhautdicke beziehungsweise die Skotomgröße nicht entsprechend an. Dasselbe gilt für die OCT-Dicke und der Amplitudendichte (mfERG P1). Auch hier zeigte sich keine signifikante Korrelation (-0,32 (95%CI: -0,634; 0,088)). Wenn sich die zentrale Netzhautdicke reduzierte, reduzierten sich nicht dementsprechend die mfERG P1-Werte.

Auch bei unseren Zielparametern der Amplitudendichte (mfERG P1) und der Skotomgröße ließ sich keine signifikante Korrelation feststellen (-0,51 (95%CI: -0,514; 0,262)). Je größer die Amplitudendichte war, desto signifikant größer beziehungsweise kleiner war leider nicht die Skotomgröße (*Tabelle 10: Korrelation der Zielparameter*).

3.3 Behandlungserfolg von Ranibizumab (Lucentis)

Den Behandlungserfolg von Ranibizumab (Lucentis) überprüften wir anhand des logMAR, OCT, Amplitudendichte (mfERG P1-P5) und der Skotomgröße durch ein 2-Ebenen-Misch-Effekt-Modell. Mit diesem konnten wir einen signifikanten Behandlungseffekt des Ranibizumab auf das mfERG zeigen.

Im ersten Ring des mfERGs (P1) wurden durchschnittlich höhere P1-Werte unter den Ranibizumab-Injektionen gemessen (40,44 (SE 4,06) nV/deg²) im Vergleich zu den P1-Werten ohne Ranibizumab-Therapie (36,19 (SE 4,03) nV/deg²). Hier lässt sich unter der Ranibizumab-Therapie ein signifikanter Behandlungseffekt auf die Amplitudendichte darstellen (F=4,19, nDF=1; dDF=240, p=0,0418).

Ebenso verhielt es sich bei den Amplitudendichten der Ringe zwei bis fünf (P2-P5). Auch im zweiten Ring des mfERGs (P2) war ein signifikanter Behandlungseffekt unter Ranibizumab zu erkennen ($F=7,47$, $nDF=1$, $dDF=240$, $p=0,0067$), mit durchschnittlich höheren P2-Werten unter Therapie (26,04 (SE 3,19)) als ohne Therapie (23,58 (SE 3,18)) und für den dritten Ring des mfERGs (P3) ($F=14,95$, $nDF=1$, $dDF=240$, $p=0,0001$) mit einer Amplitudendichte von 18,82 (SE 2,31) unter Therapie im Vergleich zu 16,61 (SE 2,30) ohne Therapie.

Dasselbe gilt für den vierten Ring des mfERGs (P4) mit einem signifikanten Behandlungseffekt ($F=6,94$, $nDF=1$, $dDF=157$, $p=0,0092$) und höherem P4-Durchschnittswert von 9,0 (SE 0,44) mit Therapie im Vergleich zu 8,26 (SE 0,44) ohne Ranibizumab und P5 ($F=9,29$, $nDF=1$, $dDF=166$, $p=0,0027$) mit einer durchschnittlichen Amplitudendichte von 6,35 (SE 0,34) unter Ranibizumab im Vergleich zu 5,69 (SE 0,33) ohne Ranibizumab.

Im Gegensatz dazu lässt sich in unserer Studie kein Effekt von Ranibizumab auf die mittlere Schichtdicke ($F=0,72$, $nDF=1$, $dDF=231$, $p=0,3967$) nachweisen. Dies gilt ebenso für den Effekt von Ranibizumab auf die Skotomgröße ($F=0,34$, $nDF=1$, $dDF=171$, $p=0,5609$) und den logMAR ($F=0,19$, $nDF=1$, $dDF=242$, $p=0,6599$). Auch hier zeigte sich kein signifikanter Effekt in unserer Studie.

Bei der Analyse des Effekts von Ranibizumab auf die Sehschärfe besteht im Mittel durchaus eine Verbesserung durch die Ranibizumab Injektionen. Es zeigt sich eine tendenzielle Zunahme des Visus unter der Ranibizumab-Therapie und ohne Injektionen eine tendenzielle Abnahme. Leider konnte hier durch eine große interindividuelle Streuung keine exakte Trennung erfolgen, sodass kein signifikanter Effekt von Ranibizumab auf den logMAR feststellbar war (*Tabelle 11: Effekt von Ranibizumab auf die Sehschärfe*).

3.4 Analyse der Ranibizumab-Injektionen (Lucentis) im Verlauf

Unsere Studienergebnisse zeigen eine durchschnittliche Visusverbesserung um eine Reihe über die zwölf Monate. Gemäß der Studienrichtlinien wurde bei einem sich reduzierenden Visus eine erneute Lucentis-Therapie indiziert. Die Analyse der Ranibizumab-Injektionen während des gesamten Studienverlaufs legt nahe, dass etwa die Hälfte der Patienten bereits nach den ersten drei Injektionen eine Visusstabilisierung erfahren hat und demnach keine weitere Lucentisspritze nach der

Loading-Phase benötigten. Weiterhin erhielten lediglich vier Patienten nach Visite 10 eine Reinjektion, sodass hier ebenfalls der Eindruck einer erneuten Visusstabilisierung entsteht (*Tabelle 5: Behandlungsschema/ Injektionsschema von Ranibizumab (Lucentis)*).

3.5 Rezidivanalyse

Das Ziel unserer Studie war die Beurteilung der Aussagekraft des multifokalen Elektroretinogramms und der Mikroperimetrie als empfindsames Instrument zur frühzeitigen Feststellung eines Rezidivs des diabetischen Makulaödems.

Insgesamt sind während des gesamten Studienverlaufes 24 Rezidive aufgetreten. Von diesen 24 Rezidiven hätten durch das mfERG (P1) neun Rezidive vorhergesagt werden können; vier in Visite 4, zwei in Visite 5, null in Visite 6, zwei in Visite 7, vier in Visite 8, zwei in Visite 9, eins in Visite 10, drei in Visite 11 und sechs in Visite 12. Die Mikroperimetrie hätte von den 24 Rezidiven 15 Rezidive vorhersagen können; zwei in Visite 4, drei in Visite 5, zwei in Visite 6, einen in Visite 7, drei in Visite 8, drei in Visite 9, zwei in Visite 10, drei in Visite 11 und fünf in Visite 12.

Wir konnten keine signifikante Abnahme der mfERG Werte beziehungsweise Zunahme des Skotombereiches in dem Monat bevor ein Makulaödem wieder aktiv wurde feststellen. Sowohl das multifokale Elektroretinogramm wie auch die Mikroperimetrie zeigten sich in unserer Studie als nicht prädiktiv für ein Wiederauftreten eines Ödems.

3.6 Adverse Events und Serious Adverse Events

Insgesamt wurden während des Studienzeitraums 52 Adverse Events und 18 Serious Adverse Events beobachtet. Davon waren 27 ophthalmologische Adverse Events und neun davon waren ophthalmologische Serious Adverse Events.

Bei zwei Studienteilnehmern wurde eine Katarakt-Operation am in der Studie teilnehmenden Auge durchgeführt. Einer erhielt zusätzlich am nicht in der Studie teilnehmenden Auge eine Bevacizumab-Injektion und ein anderer Studienteilnehmer erhielt am nicht in der Studie teilnehmenden Auge eine Katarakt-Operation.

Zwei Studienteilnehmer benötigten eine Vitrektomie. Einer aufgrund einer Ablösung der Netzhaut und ein anderer aufgrund persistierender Glaskörperblutungen des Studienauges. Dieser Teilnehmer erhielt ebenfalls am nicht in der Studie teilnehmenden Auge eine Vitrektomie. Ein weiterer Studienteilnehmer hatte eine Glaskörperblutung ohne dass eine relevante Operation erforderlich wurde.

Zusätzlich entwickelte ein Studienteilnehmer Neovaskularisationen der Netzhaut und ein weiterer musste bei einer Parese des Nervus abducens und dadurch bedingte Doppelbilder während des Studienverlaufes behandelt werden.

Insgesamt wurden bei fünf Studienteilnehmern elf Laserkoagulationen der Netzhaut, sowohl des Studienauges wie auch des nicht in der Studie eingeschlossenen Auges, durchgeführt: davon sieben panretinale Laserkoagulationen, drei parafoveale Laserkoagulationen und eine fokale Laserkoagulation. Desweiteren erhielt ein Studienteilnehmer eine zweimalige YAG-Kapsellaserung am nicht in der Studie teilnehmenden Auge.

Zusätzlich traten drei Konjunktivitiden, davon eine mit dem Verdacht auf eine Keratokonjunktivitis epidemica, und einmaliges Tränenträufeln auf.

Ein Studienteilnehmer erlitt einen Herzinfarkt während der Follow-up-Phase ohne weitreichende Komplikationen, sodass er die Studie und damit bedingte monatliche Visiten auf eigenen Wunsch zu Ende führen konnte.

Ein weiterer Patient verstarb während der Follow up-Phase ohne Zusammenhang zu der Studie durch einen Apoplektischen Schlaganfall nach einer Grippe mit Dehydrationsstroke.

Es wurden während des gesamten Studienzeitraums keine neuen relevanten auffälligen Befunde ermittelt, weder SARs (Serious Adverse Reactions) noch SUSARs (Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions). Die Ergebnisse entsprechen den vorherigen Erfahrungen für Lucentis.

4 Diskussion

Das diabetische Makulaödem ist eine weit verbreitete Komplikation der diabetischen Retinopathie und eine der Hauptursachen für Sehbeeinträchtigungen und Erblindung in der arbeitenden Bevölkerung [2-8, 20]. Außer einer reduzierten Sehkraft gehören auch Metamorphopsien, vermindertes Kontrast- und Farbsehen, verminderte Fixationsfähigkeit und zentrale Skotome zu den klinischen Zeichen des diabetischen Makulaödems [81]. Diese können die funktionelle Sehkraft stark beeinflussen und damit zu einer Minderung der Lebensqualität beitragen, beispielsweise durch eine reduzierte Lesefähigkeit [81, 114].

VEGF-Inhibitoren gehören mittlerweile zur First-line-Therapie des diabetischen Makulaödems. Viele randomisierte Multicenterstudien belegen eine signifikante Sehverbesserung und Dickenabnahme durch intravitreale Ranibizumab-Injektionen beim Makulaödem mit Zentrumbeteiligung bei sich wiederholenden Injektionen [90, 94, 137].

Das Ziel unserer Studie war den Einfluss von Ranibizumab (Lucentis) auf die retinale Funktion bei Patienten mit diabetischem Makulaödem mittels des multifokalen Elektroretinogramms und der Mikroperimetrie zu messen und zu beurteilen, ob diese beiden Untersuchungsmethoden einen prädiktiven Wert zur Erkennung eines Rezidivs eines diabetischen Makulaödems haben, bevor die Sehkraft und die Netzhautdicke beeinträchtigt sind.

Das multifokale Elektroretinogramm ermöglicht die objektive Untersuchung und Beurteilung der retinalen Funktion an unterschiedlichen Regionen der zentralen Netzhaut [115, 138, 139]. In verschiedenen Studien wurde über lokalisierte multifokale Elektroretinogramm Auffälligkeiten bei Patienten mit diabetischer Retinopathie berichtet. Sowohl in retinalen Regionen, die der diabetischen Retinopathie entsprechen, als auch in Regionen, wo noch keine diabetische Retinopathie sichtbar war [115, 140-142], sich aber im Verlauf eine solche entwickelte [139].

Palmowski et al. (1997) und Greenstein et al. (2000) zeigten, dass der Gipfel der Amplitude reduziert und die mittlere Latenz signifikant verlängert ist in Augen mit nichtproliferierter diabetischer Retinopathie und diabetischem Makulaödem im Vergleich zu einer Kontrollgruppe [129, 142]. Auch Farahvash und Mohammadzadeh (2006) berichteten über signifikant reduzierte Amplituden und Antwortverspätungen

bei Patienten mit klinisch relevantem Makulaödem [143]. Eine Abnahme der mfERG Amplituden spiegelt eine reduzierte Makulafunktion wider.

Unsere Hypothese war, dass sich durch die Ranibizumab-Therapie die reduzierten Amplituden und dementsprechend die reduzierte retinale Funktion verbessern würde.

In unserer Studie konnten wir höhere mfERG P1-P5 Amplitudendichten nach der Behandlung mit Ranibizumab feststellen als ohne und damit eine Verbesserung der Makulafunktion durch die Ranibizumab-Therapie. Dies weist auf einen positiven Effekt des Medikamentes auf die Fovea und die extrafovealen Regionen hin.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Pedersen et al. (2010). Sie beobachteten eine Verbesserung im multifokalen Elektoretinogramm nach Bevacizumab-Gabe über einen sechsmonatigen Follow-Up-Zeitraum bei Patienten mit altersbedingter Makuladegeneration (AMD) [144]. In einer weiteren Studie bei Patienten mit AMD, mit ähnlichem Studienaufbau wie dem unseren, wurde ebenfalls eine Verbesserung im multifokalen Elektoretinogramm nach Ranibizumab-Therapie sichtbar [145]. Auch Comyn et al. berichteten in der LUCIDATE-Studie (2014), einer randomisierten monozentrischen Studie zum Vergleich der funktionellen und strukturellen Effekte von Ranibizumab versus makuläre Lasertherapie beim diabetischen Makulaödem, über eine Verbesserung der makulären Funktion durch Ranibizumab bei Patienten mit zentralem diabetischen Makulaödem [146].

Die genauen Mechanismen des Sehverlustes durch das diabetische Makulaödem sind noch unklar. Eine Dysfunktion vieler verschiedener Netzhautzellen wird an diesem Prozess beteiligt sein.

Die Entstehung eines Makulaödems ist bedingt durch den Zusammenbruch der Blut-Retina-Schranke, einem Komplex aus Tight Junction gebildet durch vaskuläre Endothelzellen und Gliazellen. Dies führt zu einer erhöhten Permeabilität und zu einer vermehrten Ansammlung von Flüssigkeit in den inneren Schichten der Makula [21]. Einer der Hauptmediatoren der erhöhten Netzhautpermeabilität ist der Vascular Endothelial Growth Factor [21, 48], welcher in einer hypoxischen Umgebung vom vaskulären und neuronalen Gewebe produziert wird, wie zum Beispiel durch Gliazellen, vor allen den Müllerzellen [147], aber auch durch Endothelzellen und Pigmentepithelzellen [21]. Ranibizumab, ein VEGF-Antikörperfragment, hemmt die

Wirkung von VEGF und wirkt somit unter anderem durch eine Reduktion der Gefäßpermeabilität stabilisierend auf die innere Blut-Retina-Schranke [148]. In vielen Studien zeigt Ranibizumab durch seine Anti-VEGF-Wirkung eine Verbesserung der Sehschärfe und Minderung der zentralen Netzhautdicke bei Patienten mit diabetischem Makulaödem [90, 94, 107, 137]. Allerdings bleiben die genauen histologischen und physiologischen Veränderungen noch unklar.

Das Makulaödem führt zur Degeneration der Photorezeptoren und Apoptose der Nervenzellen [39] und dadurch bedingtes Anschwellen und Nekrosen der retinalen Zellen [39, 80] und Verdickung der Makula.

Yamamoto et al. (2001) fanden ebenfalls eine Reduktion der elektrischen Amplitudendichte in Augen mit klinisch relevanten Makulaödem im Vergleich zu normalen Augen [80], mit signifikant stärker reduzierten Amplitudendichten bei Patienten mit zystoidem Makulaödem. Sie gehen davon aus, dass diese Reduktion aufgrund von pathologischen Veränderungen in den Müllerzellen in den frühen Stadien des diabetischen Makulaödems auftritt. Die Müllerzellen sind schon frühzeitig, vor der sichtbaren Bildung des Makulaödems, betroffen [39, 149]. Man nimmt an, dass das Anschwellen der Müllerzellen, dadurch bedingte Dysfunktion dieser und die reduzierte Flüssigkeitsentfernung, zur Bildung des Makulaödems beiträgt [39, 150]. Die Müllerzellen wirken als Brücke zwischen den vaskulären und neurologischen Zellen und spielen eine große Rolle bei der Versorgung und Metabolismus der Neurone und Regulation/Aufrechterhaltung der Blut-Retina-Schranke [40]. Geschädigte Müllerzellen bewirken eine abnormale Bipolarzellfunktion [149]. Daher die Überlegung, dass das mfERG bei frühzeitiger Störung des zellulären Zusammenspiels als Indikator behilflich sein könnte.

Das Standard-multifokale Elektroretinogramm wird weitestgehend von den ON- und OFF-Bipolarzellaktivität geprägt, mit geringem Beitrag der Photorezeptoren und der inneren retinalen Zellen [151]. Auch Kondo et al. (1995) sind der Meinung, dass das multifokale Elektroretinogramm nicht nur die Antworten aus den Zapfen widerspiegelt, sondern die inneren Schichten inklusive der Bipolarzellen und Müllerzellen eine wichtige Rolle spielen [138].

Das verbesserte mfERG Potenzial bei unseren Probanden nach Erhalt der intravitrealen Ranibizumab-Injektionen in unserer Studie könnte darauf hinweisen, dass die Behandlung mit Ranibizumab eine gewisse Besserung der Funktion einer oder

mehrerer Zellpopulationen bewirkt. Dies könnte vor allem durch die Anti-VEGF-bedingte Stabilisierung der Blut-Retina-Schranke und damit verbundenem Rückgang des Makulaödems kommen [148]. Inwiefern sich die VEGF-Inhibitoren direkt auf die neuronale Funktion auswirkt, ist aktuell noch unklar und muss weiter erforscht werden.

Jedoch stehen die verbesserten mfERG Potenziale auch im Einklang mit der Verbesserung der Sehschärfe.

Wir konnten eine positive Korrelation zwischen der Sehschärfe und dem mfERG Amplitudendichte P1 (zentraler Fixationsring) über alle Visiten während des zwölfmonatigen Studienverlaufs messen. Des Weiteren verbesserte sich die durchschnittliche Sehschärfe um eine Reihe (fünf Buchstaben) über den zwölfmonatigen Follow-up-Zeitraum. Auch bei der Analyse des Effekts von Ranibizumab auf die Sehschärfe lässt sich eine tendenzielle Zunahme der Sehschärfe unter Ranibizumab erkennen. Doch leider konnte hier durch die große interindividuelle Streuung keine genaue Trennung erfolgen und ein signifikanter Effekt von Ranibizumab auf die Sehschärfe bestand in unserer Studie nicht. Dies könnte zum Teil an unseren Studienpatienten gelegen haben. Mittlerweile wird ein großer Teil der Patienten ambulant in Praxen behandelt. Gerade die neu-diagnostizierten oder nicht-so-weit-fortgeschrittenen Fälle können erfolgreich ambulant therapiert werden. Dadurch werden vor allem die fortgeschrittenen und therapierefraktären Fälle an die größeren Kliniken zur weiteren Behandlung überwiesen.

Unsere Studienteilnehmer bestanden vor allem aus „Real Life“-Patienten, mit einem zum Teil schon lange vorbestehenden und vorthapierten Diabetes mellitus. Diabetes ist eine Systemerkrankung und dementsprechend sind Diabetiker anfällig für Komorbiditäten [90], was man auch bei unseren Patienten und an den vielen Serious Adverse Effects sieht (*Tabelle 2: Adverse event and serious adverse event*).

Dennoch zeigt sich ein positiver Effekt auf den Visus durch die Ranibizumab-Therapie, welches auch in anderen Studien deutlich sichtbar ist. In der RESTORE-Studie (2011) wurde ein Plus von sechs Buchstaben nach 36 Monaten in der reinen Ranibizumab-Therapiegruppe gemessen [107]. Ähnliche Ergebnisse wurden auch in den meisten anderen Studien gemessen, die die Effektivität von Ranibizumab beurteilten [94, 108, 146].

Darüber hinaus scheint die sich reduzierende Anzahl an Injektionen im Verlauf ebenfalls auf eine Stabilisierung der Sehschärfe unter Ranibizumab hinzuweisen. Entsprechend der RESTORE-Studie (2011) [90] erhielt jeder Patient zu Beginn drei Ranibizumab-Injektionen und danach weitere Injektionen je nach Visusentwicklung und zentraler Netzhautdicke (PRN-Schema). Nach der dritten Injektion reduzierte sich die Anzahl der Patienten, die eine weitere Spritze erhielten, auf elf und nach der elften Visite erhielten nur noch vier Patienten eine Ranibizumab-Injektion (*Tabelle 5: Behandlungsschema/ Injektionsschema von Ranibizumab (Lucentis)*). Auch in der RESTORE-Studie ist eine Abnahme der benötigten Injektionen über den insgesamt 35-monatigen Verlauf der Studie sichtbar. Im ersten Jahr wurde durchschnittlich 7,4 Injektionen injiziert, im zweiten Jahr durchschnittlich 3,9 und im dritten Studienjahr wurden nur noch 2,9 Injektionen durchschnittlich benötigt [107]. Die Abnahmetendenz ist ebenso in der DRCR.net-Studie (2011) erkennbar (durchschnittliche Injektionen im ersten Jahr 8-9, zweitem Jahr 2-3, dritten Jahr 1-2) [109].

Trotzdem könnte es sein, dass die retinale Funktion vielleicht nicht so stabil ist wie uns die Sehschärfe denken lässt, da sich die Amplitudendichte im ersten Ring des mfERGs (P1) insgesamt im Verlauf über die zwölf Monate reduzierte. Ebenso verhielt es sich in den anderen Ringen (P2-P5) (*Tabelle 8: Amplitudendichte MfERG P1-P5 - Änderung während des Studienzeitraumes*).

Eine mögliche Erklärung für die insgesamt reduzierte Amplitudendichte im mfERG (P1-P5) über den zwölfmonatigen Studienverlauf wäre eine durch das Vergabeschema der Ranibizumab-Injektionen bedingte Unterbehandlung der diabetischen Retinopathie. Es zeigt sich zwar durch die Behandlung mit Ranibizumab eine positive Wirkung auf die Netzhautfunktion, vor allem bedingt durch die reduzierende Wirkung auf die Gefäßleckagen, welcher in vielen Studien nachgewiesen wurde [144]. Auch in unserer Studie ist ein positiver Effekt im mfERG feststellbar. Doch möglicherweise ist diese Wirkung nur von einer akuten und kurzfristigen Dauer. Sobald die Gabe von Ranibizumab eingestellt wird, scheint sich der positive Effekt von Ranibizumab auf die Netzhautfunktion zu vermindern. Hier könnten, auch wenn der Visus länger stabil bleibt, neurodegenerative Prozesse eine große Rolle spielen.

Nach der festen Loadings-Phase von drei Injektionen, die jeder Patient, der in die Studie eingeschlossen wurde, am Anfang bekam, reduzierte sich die Anzahl der Patienten, die eine Injektion erhielten. Direkt vor der dritten Injektion ist im mfERG

(P1-P3) eine Verbesserungstendenz zusehen, im mfERG P4-Wert eine minimale und im mfERG P5-Wert ist keine Veränderung sichtbar. Nach der dritten Injektion verringerte sich, wie schon erwähnt, die Anzahl der Patienten, die eine Injektion erhielten auf elf und nach der elften Visite erhielten nur noch vier Patienten eine Injektion. Im gleichen Maße, wie sich die Anzahl der Injektionen reduzierte, könnte sich der positive Effekt von Ranibizumab auf die Netzhaut reduzieren. Unter Umständen vermag Ranibizumab die akuten vaskulären Schädigungen, die durch die VEGF-Ausschüttung im Rahmen der diabetischen Retinopathie entstehen, wiederherstellen. Der neurodegenerative Prozess könnte allerdings weiterhin fortschreiten und in einen langfristigen Sehverlust führen. Mittlerweile weiß man, dass sowohl vaskuläre wie auch neuronale Schäden durch den Diabetes in der Netzhaut entstehen. Die diabetische Retinopathie ist nicht nur eine vaskuläre Erkrankung, sondern auch eine neurodegenerative Erkrankung [40, 43, 51].

Durch den Diabetes wird die neuronale Netzhaut, bestehend aus glialen und neuronalen Zellen, geschädigt, wodurch die Selbstregulation und Wechselwirkung zwischen diesen Zellen gestört wird. Die molekularen Mechanismen, die zur Neurodegeneration durch die diabetische Retinopathie führen, sind komplex und noch nicht bis ins Detail geklärt. Wahrscheinlich umfassen sie eine Kombination aus retinalen Faktoren sowie einen erhöhten oxidativen Stress, Verlust von neuroprotektiven Faktoren, erhöhte Inflammation, Glutamat-Exzitotoxizität und systemischen Faktoren wie Hyperglykämie, Dyslipidämie und Insulinmangel [43].

Durch die neuronale Dysfunktion können die Netzhautneurone frühzeitig beschädigt werden und durch Apoptose sterben, was zu einer Progression der diabetischen Retinopathie führt [43, 152]. Die neuronale Schädigung ist schon in der Frühphase der diabetischen Retinopathie sichtbar und zum Teil schon bevor eine Gefäßschädigung auftritt beziehungsweise nur minimal vorhanden ist [140, 153].

Obwohl die Behandlung mit VEGF-Inhibitoren vielversprechende Erfolge erzielt, sind die Auswirkungen auf die Netzhautfunktion auf lange Sicht nicht vollständig geklärt. VEGF-Inhibitoren wirken bewiesenermaßen reduzierend auf das diabetische Makulaödem aufgrund der guten Wirkung auf die Gefäßpermeabilität [148]. Aber möglicherweise schreitet der neurodegenerative Prozess weiterhin fort.

Theoretisch ist es darüber hinaus möglich, dass auch ein negativer Effekt durch die Anti-VEGF-Therapie auf lange Sicht vorhanden ist. Laut Antonetti et al. (2006) ist

der normale Entzündungsprozess, der durch den Diabetes mellitus im Auge besteht, eigentlich ein Schutzprogramm des Gewebes, um Gewebeverletzungen zu limitieren und sich zu erholen. Dementsprechend werden Wachstumsfaktoren und Zytokine, so wie das VEGF, ausgeschüttet, um die neuronale Funktion zu erhalten [40]. Allerdings entsteht über lange Sicht ein progressiver Gefäßschaden, der in einem Makulaödem und dadurch in eine Degeneration der Photorezeptoren und Zelltod der Nervenzellen münden kann. Wenn die Hochregulation von Wachstumsfaktoren und Zytokinen, wie VEGF, eigentlich dem Zellüberleben dient, dann wäre es theoretisch möglich, dass die Hemmung dieser durch pharmakologische Substanzen, wie Ranibizumab, den Tod retinaler Gefäß- und Nervenzellen verschlimmern könnte, wenn dadurch die Zellen, die VEGF produzieren, sterben, auch wenn sich das klinische Bild eigentlich verbessert [40, 147]. Saint-Geniez et al. (2008) konnten im Mausmodell zeigen, dass VEGF eine wichtige Rolle beim Überleben der Photorezeptor- und Müllerzellen spielt [154]. Mittlerweile zeigen viele Studien, dass die VEGF-Freisetzung eine Schutzreaktion der Netzhaut ist, um die retinalen Zellen und die Netzhautneurone vor Schaden zu bewahren und Zellapoptose zu reduzieren [51, 140, 147] und dass die Hemmung des VEGF unter die physiologischen Level auf lange Sicht zu einer irreversiblen neurodegenerativen Schädigung führen kann [51].

Dennoch unterstützt unsere Beobachtung, dass nach Ranibizumab-Injektionen signifikant höhere Amplitudendichten nach der Behandlung mit Ranibizumab als ohne auftreten, den Verdacht eines positiven Effekts von Ranibizumab auf die Makula, der schon in früheren Arbeiten zu Bevacizumab bei Patienten mit altersbedingter Makuladegeneration [144, 145] und zu Ranibizumab bei Patienten mit diabetischem Makulaödem (LUCIDATE-Studie, 2014) [146] zu sehen ist. Auch die Sehverbesserung und Stabilität in den Langzeitstudien bis zu drei bis fünf Jahren suggerieren eine funktionelle Stabilität [85, 93]. Natürlich wären Langzeitstudien mit funktionellem Test zusätzlich zur Sehschärfe nötig, um zu überprüfen, ob eine verbesserte Netzhautfunktion durch Ranibizumab auch auf lange Sicht zu erreichen ist und ob dieser Effekt auch für die neuronale Funktion gilt.

Des Weiteren konnten wir in unserer Studie eine Reduzierung der mittleren fovealen Dicke im Verlauf der Studie feststellen. Wobei diese im Vergleich zu anderen Studien, wie beispielsweise der „RESTORE“-Studie (2011) [90], eher gering ausfällt und nicht signifikant war. Viele Studien zeigten eine deutliche signifikante Reduktion

der zentralen Netzhautmitte durch VEGF-Inhibitoren [80, 90, 94, 108, 146, 155] und dies hätte eigentlich durch die Spritzenkriterien in unserer Studie ebenfalls sichtbar sein sollen. Leider stellten wir bei neun von 25 Patienten zur Visite 12 ein erneutes diabetisches Makulaödem mit zusätzlicher Visusminderung fest, sodass eine erneute Ranibizumab-Injektion nötig gewesen wäre und somit die mittlere foveale Dicke zum Ende der Studie erhöhte. Auch hier zeigt sich eher eine Tendenz zur Unterbehandlung.

Zu Beginn unserer Studie wurde die Therapie noch hauptsächlich rein nach Visusänderungen durchgeführt, allerdings schon unterstützt durch das OCT. Hiervon wird heutzutage abgeraten, da die Visusminderung als Früherkennung eines Rezidivs im Vergleich zu den morphologischen Kriterien anhand eines OCTs als deutlich unterlegen angesehen werden muss [87, 119]. Für den in Studien durchgeführten recht zeitaufwendigen manuellen Refraktionsabgleich bleibt im Alltag häufig keine Zeit. Auch wird in den Studien ein ETDRS-Visus nach definierten standardisierten Kriterien verwendet, der zwar eine gute Vergleichbarkeit und geringe Messunsicherheit auch bei zunehmender Schädigung der makulären Strukturen ermöglicht, jedoch im klinischen Alltag keine Anwendung findet. Durch die in Praxen üblicherweise verwendeten Sehzeichenprojektoren oder Snellen-Tafeln ist die Retest-Test-Reliabilität (Wiederholungsprüfungs-Zuverlässigkeit) reduziert und Studien haben gezeigt, dass eine Visusermittlung mit Autorefraktormeterwerten ohne subjektive Refraktionsprüfung oder den Einsatz von Lochblenden die Visustestung stark schwanken lassen kann [87, 119]. Obendrein unterliegt der Visus bei Diabetikern durch die Blutzuckerschwankungen stärkeren Fluktuationen und darüber hinaus können verschiedenen Faktoren wie Katarakt, Glaskörpertrübungen und Benetzungsprobleme der Hornhaut eine große Rolle spielen. Auch aus diesem Grund war ein Ziel unserer Studie durch weitere Parameter zusätzlich zum Visus Rezidive frühzeitig zu erkennen und daraufhin behandeln zu können.

Heutzutage wird empfohlen individualisierten Behandlungsschemata anhand morphologisch, anatomischer Kriterien mittels der OCT-Untersuchung und Funduskontrollen durchzuführen [87, 119] und sich nicht allein auf die Visusüberprüfung zu verlassen. Infolgedessen könnte in unserer Studie insgesamt untertherapiert worden sein, da das Hauptkriterien zur erneuten Injektion der bestkorrigierte Visus darstellte, auch wenn die morphologischen Kriterien anhand des Fundus und der OCT-Untersuchung mitberücksichtigt wurde.

Außerdem wurde der Effekt von Ranibizumab auf die foveale Dicke immer erst vier Wochen nach der Injektion bewertet. In diesem Zeitraum könnte ein erneut gebildetes Ödem einen Kurzzeiteffekt von Ranibizumab maskieren.

Ein weiteres Ziel unserer Studie bestand darin mittels des multifokalen Elektroretinogramms einen Rückfall eines Makulaödems vorherzusagen. Dies konnte durch unsere Studienergebnisse leider nicht erfasst werden. Es bildete sich zwar eine Tendenz zur Vorhersage der Rezidive ab, doch dies zeigte sich bei der zu geringen Fallzahl als nicht signifikant. Zu Beginn unserer Studie war die Behandlung des diabetischen Makulaödems mittels Ranibizumab noch relativ neu. Dadurch war eine Stichprobenumfangsberechnung schwierig, weil noch nicht genau beschrieben werden konnte, mit wie vielen Rezidiven man innerhalb eines Jahres durchschnittlich rechnen müsste.

Eine weitere mögliche Erklärung für die fehlende Signifikanz unserer Ergebnisse wäre eine insgesamt relativ kleine Studienpopulation, welche vor allem aus „Real Life“-Patienten bestand. Die eher fortgeschrittenen Stadien mit zum Teil schlecht eingestellten Diabetes können das Ansprechen auf die Ranibizumab-Therapie insgesamt reduzieren, da hier durch die fortgeschrittenen pathologischen Prozesse in der Netzhaut von einer insgesamt reduzierten Aktivität der Netzhautneurone auszugehen ist [156, 157]. Weiterhin kann eine instabile Fixation die Ergebnisse des multifokalen Elektroretinogramms negativ beeinflussen. Es wurde versucht bei unseren Patienten auf die Fixation während der Untersuchung zu achten. Aber eine instabile und exzentrische Fixation ist ein Problem bei der diabetischen Retinopathie und ist stärker ausgeprägt bei einem klinisch relevanten Makulaödem [155].

Auf jeden Fall wäre es hilfreich die Patienten zu identifizieren, die von einer intensivierten funktionellen Bewertung profitieren würden, um einen individuellen Injektionsrhythmus zu bestimmen und dadurch möglicherweise den Funktionsverlust durch die diabetische Retinopathie in dem häufig langen Therapieverlauf zu verhindern.

Inzwischen gibt es unterschiedliche Modelle zur Behandlung des diabetischen Makulaödems mittels IVOM. Wie zum Beispiel das in der USA und in der Schweiz weit verbreitete „Treat and extend“-Schema (T&E). Bei diesem Schema erfolgen zu Beginn monatliche IVOM-Injektionen gleichzeitig mit den Kontrollen bis zu einer Stabilisierung des Befundes, jedoch mindestens drei Injektionen hintereinander. Ab dann

werden die Kontroll- und Therapieintervalle jeweils um zwei Wochen verlängert/verkürzt, je nachdem ob der Befund weiterhin stabil bleibt oder sich eine Verschlechterung zeigt. Dementsprechend wird bei jedem Termin untersucht und auch therapiert, unabhängig davon, ob bei diesem Termin das Makulaödem aktiv ist oder nicht. Bei stabilem Befund wird das Intervall um zwei Wochen verlängert, also auf sechs Wochen, acht Wochen und so weiter. Sollte sich der Befund bei einer Kontrolle als nicht stabil zeigen, würde man das Kontrollintervall wieder um zwei Wochen verkürzen.

Die „RETAIN“-Studie (2015), eine 24-monatige, randomisierte Single-Masked-Studie, zeigt, dass das T&E-Schema im Vergleich zum PRN-Schema beim diabetischen Makulaödem ein ähnlich gutes Outcome mit insgesamt weniger Visiten im Verlauf aufweist, sodass hier vor allem eine Verringerung der Behandlungslast durch die häufigen Arztbesuche des Patienten erfolgen könnte. Allerdings war die durchschnittliche Anzahl der Injektionen im T&E-Schema im Vergleich zum PRN-Schema in dieser Studie erhöht. Wobei dies, laut der Autoren, an dem Studiendesign an sich gelegen haben könnte, da während des zweijährigen Studienverlaufes ein maximales Intervall von drei Monaten zwischen den einzelnen Visiten/Injektionen trotz stabilen Befundes erlaubt war [158, 159]. Hier muss möglicherweise das volle Potenzial des T&E-Schemas hinsichtlich der Verringerung der Visiten und auch der Injektionen noch ermittelt werden.

Zusätzlich zum multifokalen Elektroretinogramm wurde die makuläre Funktion in unserer Studie mittels SLO-Mikroperimetrie gemessen. Die SLO-Mikroperimetrie kann ein Skotom unter direkter Fundusbetrachtung erfassen [117]. Dadurch ist es möglich, eine exakte Korrelation des Sensitivitätsverlusts mit dem jeweiligen morphologischen Aspekt dieses Areals zu bekommen unter gleichzeitiger Fixationsprüfung [81].

Unsere Studie belegte eine signifikant positive Korrelation zwischen Skotomgröße und retinaler Dicke. Das ist im Einklang mit dem Ergebnis von Menke et al. (2006), die ebenfalls eine signifikante Übereinstimmung der Skotomgröße mit der Messung des OCTs dokumentierten [160]. In 74 % der Patienten mit klinisch relevanten Makulaödem stellten Mori et al. (2002) ein makuläres Skotom fest. Auch sie fanden eine Abhängigkeit zwischen dem Skotom und der Ausbildung der zystoiden Verän-

derung und Typ des Ödems [117]. Ein Skotom in der Makula führt zu einem reduzierten Visus, instabiler Fixation [116, 117] und reduzierter zentraler Sensitivität [116, 161]. Carpineto et al. (2007) fanden bei Patienten mit diabetischen Makulaödem eine signifikant reduzierte Sehkraft und eine reduzierte zentrale Sensitivität bei instabiler und exzentrischer Fixation und diese waren signifikant schlechter bei zystoiden-makulären Veränderungen [155]. Reznicek et al. (2013) beobachteten den größten negativen Einfluss auf die makuläre Funktion durch Outer-nuclear-layer-Cyst (ONL-Zysten) und deren Größe. Unter Ranibizumab-Therapie zeigte sich eine signifikante Reduktion der ONL-Zysten in Größe und Ausbildung. Dies ging mit einer Verbesserung der makulären Funktion einher, sichtbar durch Verbesserung des BCVA und retinale Sensitivität in der Mikroperimetrie [137].

In einer Kurzzeit-Beobachtungsstudie überprüften Querques et al. (2009) die Wirkung von einer Ranibizumab-Injektion auf 18 Patienten mit einem diabetischen Makulaödem und stellten fest, dass sich nicht nur der Visus und die retinale Dicke verbesserten, sondern auch die retinale Sensitivität gemessen mit der Mikroperimetrie [162]. Parravano et al. (2009) stellten eine fortschreitende Verbesserung der retinalen Sensitivität bis zur 24. Woche unter Ranibizumab-Therapie bei der altersbedingten Makuladegeneration Patienten fest [163]. In der LUCIDATE-Studie von Comyn et al. (2014) verbesserte sich die mittlere Netzhautsensitivität in den zentralen vier Grad um die Makula um 3,2 dB mit Ranibizumab-Therapie und nur um 1,9 dB mit der Lasertherapie [146]. Auch unsere Studie zeigte eine Verbesserung der mittleren Sensitivität von 3,9 dB nach zwölf Monaten. Ozdemir et al. (2012) verzeichneten bei Patienten mit altersbedingter Makuladegeneration zusätzlich zum signifikanten Anstieg der Sensitivität eine Verkleinerung der Skotomgröße unter Bevacizumab-Therapie [164]. Diese positiven Ergebnisse könnten darauf hinweisen, dass sich durch die Mikroperimetrie ein rezidivierendes Makulaödem frühzeitig und sensitiv vorher-sagen lässt während der Unterbrechung der Ranibizumab-Injektionen. Dem entsprechen unsere Ergebnisse leider nicht. Obgleich wir eine minimale Reduktion der mittleren Skotomgröße nach zwölf Monaten feststellen konnten, war dieser Effekt nicht signifikant. Ein Grund hierfür könnte wiederum mit der insgesamt zu kleinen Fallzahl und den „Real Life“-Patienten in Zusammenhang stehen. Die SLO-Mikroperimetrie ist abhängig von der manuellen Fundusverfolgung des Untersuchers [165], wodurch es zu Fehlerquellen kommen kann. Des Weiteren ist jede Untersuchung abhängig von der jeweiligen Mitarbeit der Patienten. Die SLO-

Mikroperimetrie ist eine sehr zeitaufwendige Untersuchung, die anstrengend für die Patienten sein kann und eine erhöhte Konzentration erfordert. Diese kann je nach Dauer der Untersuchung, der Tagesform, Durchschnittsalter des Patienten, et cetera unterschiedlich ausfallen. Ebenfalls spielt die bestehende Sehschärfe und das Fixationsvermögen eine große Rolle bei dieser Untersuchung, welche bei unseren Patienten zum großen Teil eingeschränkt war.

Neben der Sehschärfe spielen auch das zentrale Gesichtsfeld und das Fixationsverhalten für verschiedene Funktionen im alltäglichen Leben, wie beim Lesen, eine große Rolle [81, 114]. Die Sehschärfe charakterisiert die makuläre Funktion nicht vollständig, weil kleine Skotome oder makuläre Funktionsstörungen nicht entdeckt werden oder schon auftreten, bevor der Visusverlust und Netzhautschwellung beginnen [166].

Ein Rezidiv des Makulaödems konnten wir in unserer Studie mithilfe der Zunahme der Skotomgröße nicht sicher prognostizieren bevor der Sehverlust sichtbar wurde. Es zeigte sich jedoch eine Besserung der Sensitivität durch die Ranibizumab-Therapie, welche auch in anderen Studien sichtbar war [146, 162, 164]. Die Mikroperimetrie könnte ein hilfreiches Instrument für die Diagnostik sein, da es die funktionelle Überprüfung der Netzhaut mit dem morphologischen Status integriert und so zusätzliche Informationen zur Funktion, Verlauf der Erkrankung und Therapieerfolg bringen kann [81].

Viele Studien zeigen, dass der Diabetes zu frühen Schädigungen in der neurovasculären Struktur und Funktion führt. Die Identifizierung dieser subklinischen Veränderung würde dazu beitragen, Personen mit einem hohen Risiko für künftigen Sehverlust frühzeitig festzustellen [43] und womöglich damit zur weiteren Verbesserung der Therapie der diabetischen Retinopathie führen. Ein frühzeitiger Therapiebeginn könnte zu einem besseren Endergebnis für den Patienten und/oder zu einer längeren Stabilisierung des Befundes beitragen. Was wiederum zu einer Reduktion des Therapiebedarfs und der Behandlungslast des Patienten führen würde. Auch die Behandlungskosten könnten dadurch ebenfalls erheblich gesenkt werden, genauso wie die Kosten, die durch einen Arbeitsausfall der Patienten während der Untersuchungen und Behandlungen oder gar durch Blindheit entstehen würden.

5 Schlussfolgerungen

Die diabetische Retinopathie ist eine multifaktorielle, progressive Erkrankung der Netzhaut und einer der häufigsten Ursachen für Erblindungen in der erwerbstätigen Bevölkerung [2-8]. Das diabetische Makulaödem ist eine der Hauptursachen für die Erblindung im Rahmen der diabetischen Retinopathie [12, 21].

Die Anti-VEGF-Therapie wird aktuell als die erfolgreichste Therapie gegen ein diabetisches Makulaödem mit der bestmöglichen Visusentwicklung angesehen [87]. Allerdings bedeutet das für die Patienten regelmäßige Arztbesuche über viele Jahre hinweg.

Das therapeutische Ziel für diese Patienten ist es, die bestmögliche Therapie mit so wenig wie möglichen Arztbesuchen zu bieten und gleichzeitig dafür zu sorgen, dass nicht untertherapiert wird und damit das Risiko für einen Sehverlust durch die diabetische Retinopathie steigt.

Dementsprechend ist es wichtig individualisierte Therapieschemata zu entwickeln, die auf den jeweiligen Patienten und seine Bedürfnisse und Risiken abgestimmt werden. Man sollte zwischen einer Dauertherapie, jede Visite eine Injektion egal ob ein Rezidiv da ist oder nicht, mit entsprechend erhöhter Gefahr für Komplikationen, im Vergleich zu mehr Kontrollen, dafür aber vielleicht ein erhöhtes Risiko zur Unterbehandlung, abwägen. Auch der Zeitaufwand durch die häufigen Kontrollen und Behandlungen sowohl für die Patienten wie auch für das medizinische Personal und daraus resultierende Kosten, sollte man nicht außer Acht lassen.

Deshalb wären klinische Funktionstests die ein Rezidiv eines Makulaödems frühzeitig erkennen, bevor sich ein Sehverlust manifestiert hat, sinnvoll.

Das Ziel unserer Studie war mittels des multifokalen Elektroretinogramms und der Mikroperimetrie eine Möglichkeit zu finden, ein wiederkehrendes diabetisches Makulaödem zu identifizieren, bevor es klinisch sichtbar wird durch das OCT und/oder einen Visusverlust. Bedauerlicherweise war weder das multifokale Elektroretinogramm oder die Mikroperimetrie in unserer Studie dazu in der Lage, einen Rückfall sicher zu prognostizieren, wobei sich eine Vorhersage im multifokalen Elektroretinogramm nicht ausschließen lässt. Ein Teil der Rezidive hätte vorhergesagt werden können, es war aber leider nicht signifikant und die Patientenzahl war möglicherweise zu klein.

Abschließend suggerieren unsere Ergebnisse, dass intravitreale Ranibizumab-Injektionen bei Patienten mit diabetischen Makulaödem einen positiven Effekt auf die makuläre Funktion, gemessen durch das multifokale Elektroretinogramm, ausüben. Sichtbar ist dieser Effekt auch durch den verbesserten Visus und die reduzierte zentrale Netzhautdicke unter der Ranibizumab-Therapie, auch wenn diese in unserer Studie nicht signifikant waren. In anderen Studien wurde eine Signifikanz bestätigt [146].

Allerdings sahen wir, trotz der verbesserten Sehkraft am Ende der zwölfmonatlichen Studienperioden, eine Reduktion der zentralen Netzhautfunktion über die gesamte Studienperiode. Unsere Vermutung ist, dass Ranibizumab zwar einen kurzfristigen, positiven Effekt auf die zentrale Netzhautfunktion ausübt, vor allem bedingt durch die bekannte vaskuläre Verbesserung durch Ranibizumab. Jedoch reduziert sich dieser Effekt, sobald Ranibizumab nicht mehr injiziert wird und möglicherweise schreitet der neurodegenerative Prozess ungeachtet der Ranibizumab-Therapie weiterhin fort.

Es wären weitere Untersuchungen sinnvoll, um herauszufinden, ob die Verbesserung der Netzhautfunktion durch Ranibizumab auch langfristig beibehalten werden kann oder ob der zugrundeliegende neurodegenerative Prozess zu einer unvermeidlichen Minderung der Sehschärfe führt.

Insgesamt sollte man jedoch immer bedenken, dass die vermeidlich funktionelle Verbesserung für den Patienten, gegenüber den Risiken der Therapie und den Einschränkungen der Lebensqualität, aufgrund zum Beispiel der häufigen Arzttermine, ausgeglichen sein sollte.

6 Zusammenfassung

Ziel dieser Single-center, nicht randomisierten, prospektiven Kohortenstudie war die Beurteilung, ob das multifokale Elektroretinogramm oder die Mikroperimetrie ein Rezidiv des diabetischen Makulaödems frühzeitig erkennen kann, bevor es durch einen Sehverlust oder eine Dickenzunahme in der optischen Kohärenztomographie klinisch sichtbar wird. Des Weiteren sollten, mithilfe des multifokalen Elektroretinogramms und der Mikroperimetrie, die neuroprotektiven Effekte des Ranibizumab auf die retinale Funktion während der Therapie des diabetischen Makulaödems beurteilt werden.

Dazu wurde die Amplitudendichte der Ringe eins bis fünf des multifokalen Elektroretinogramms (nV/deg^2) und die Größe des Skotoms (mm^2) in der Mikroperimetrie bei jeder Studienvisite gemessen und der Verlauf der Messungen innerhalb des Beobachtungszeitraums (zwölf Monate) beschrieben. Zusätzlich wurde der Best corrected visual acuity (Sehschärfe) mittels des ETDRS-Scores als logMAR und die Schichtdicke der Netzhaut durch die optische Kohärenztomographie (μm) gemessen, dokumentiert und die vier Untersuchungsmethoden miteinander verglichen. Die statistische Auswertung erfolgte durch Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Ralf-Dieter Hilger des Instituts der Medizinischen Statistik der RWTH Aachen. Als Standardtherapie erhielten die 25 in die Studie eingeschlossenen Patienten intravitreale Ranibizumab-Injektionen (Lucentis), die zu der Zeit einzige zugelassene intravitreale Medikamenteneingabe-Therapie für das diabetische Makulaödem.

Das multifokale Elektroretinogramm und die Mikroperimetrie konnten in unserer Studie ein Rezidiv des Makulaödems nicht sicher prognostizieren, bevor es klinisch sichtbar wurde. Ein Teil der Rezidive hätte vorhergesagt werden können, es war aber nicht signifikant und die Patientenzahl war möglicherweise zu klein. Anhand des multifokalen Elektroretinogramms konnte ein positiver Effekt auf die makuläre Funktion durch die intravitreale Ranibizumab-Injektionen bei Patienten mit diabetischen Makulaödem festgestellt werden (P1: $F=4,19$, $n\text{DF}=1$; $d\text{DF}=240$, $p=0,0418$; P2: $F=7,47$, $n\text{DF}=1$, $d\text{DF}=240$, $p=0,0067$; P3: $F=14,95$, $n\text{DF}=1$, $d\text{DF}=240$, $p=0,0001$; P4: $F=6,94$, $n\text{DF}=1$, $d\text{DF}=157$, $p=0,0092$; P5: $F=9,29$, $n\text{DF}=1$, $d\text{DF}=166$, $p=0,0027$). Auch die verbesserte Sehschärfe (mittlerer LogMAR von 0,5 (Standardabweichung (SD) 0,3) beim Screening zu 0,4 (SD 0,32) bei Visite 12) und die

reduzierte zentrale Netzhautdicke (von 419,7 (SD 147,9) μm beim Screening zu 392,9 (182,2) μm bei Visite 12) sprechen für einen positiven Effekt unter der Ranibizumab-Therapie, auch wenn hier in unserer Studie eine Signifikanz fehlte. In anderen Studien war die Signifikanz deutlich sichtbar [107-109,146]. Insgesamt nahm über den zwölfmonatigen Studienverlauf die zentrale Netzhautfunktion ab (Screening durchschnittlicher P1-Wert 41,3 (SD 25,1) nV/deg^2 , nach zwölf Monaten 30,3 (SD 18,7) nV/deg^2). Wir vermuten einen kurzfristigen positiven Effekt auf die zentrale Netzhautfunktion durch Ranibizumab, der vor allem durch die verbesserte vaskuläre Situation entsteht. Allerdings scheint sich dieser Effekt nach Beendigung der Ranibizumab-Gabe wieder zu verringern. Darüber hinaus könnte der neurodegenerative Prozess ungeachtet der Ranibizumab-Therapie weiterhin fortschreiten.

7 Anhang

Graphik 1: Ablaufschema basierend auf CONSORT 2010

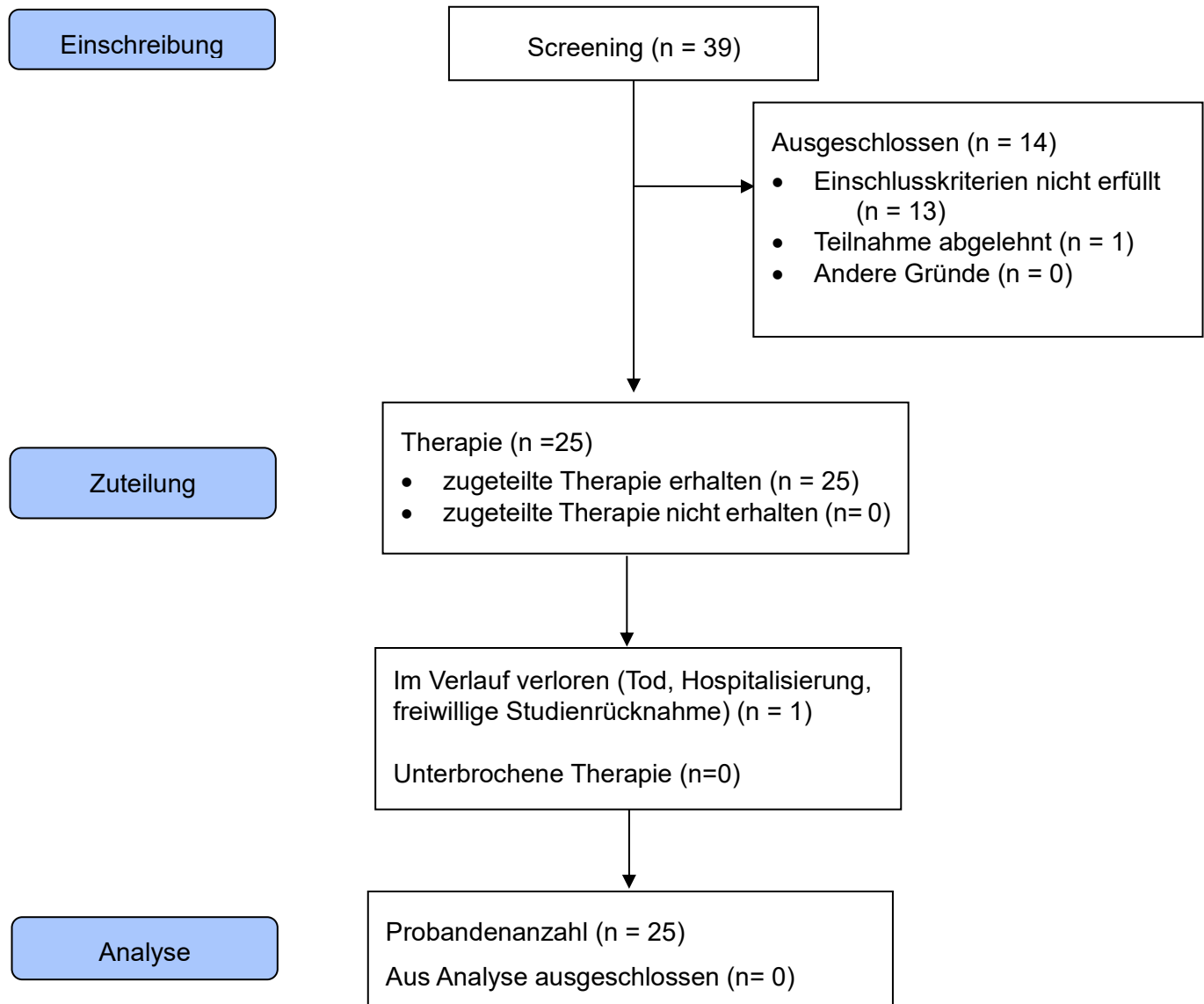


Tabelle 1: Visitenplan und durchgeführte Studienuntersuchungen

Visitennummer	Screening	1-11	12
Visiten Zeitpunkt	1-2 Tag	Monatlich	Monat 13
Information	x		
Multifokale Elektroretinogramm	x	x	x
Mikroperimetrie	x	x	x
BCVA	x	x	x
Klinische Untersuchung	x	x	x
OCT	x	x	x
Angiographie und Fundusfotographie	x	(x)*	(x)*
Blutdruck	x	x	x
Puls	x	x	x

* Angiographie und Fundusfotographie wurden optional durchgeführt, wenn es für die Therapieentscheidung notwendig war

Tabelle 2: Adverse event and serious adverse event

Patient	Adverse event number	Serious adverse event number	Adverse event and serious adverse event
01	1		Chronische mesotympanal Otitis media
02	1		Fersensporn
02	2		Tränenträufeln
02	3		Neue Medikation für Diabetis: Xelevin 100 1-0-0
03	1		Knieinfektion rechts
03	2		Knieinfektion rechts
03	3		Operation des Digitus minimus rechts, Allgemein Anästhesie
03	4		Kataraktoperation + Pseudophakie
04	1		Konjunktivitis
04	2	1	Fraktur von Teilen des Thorax und lumbalen Wirbeln
05	1	1	Grippe und Dehydrationsstroke
05	2	2	Apoplektischer Schlaganfall
05	3	3	Tod
06	1	1	Angina pectoris
07	1	1	Charot- Fuß
07	2	2	Charot- Fuß, Nekrose des Knochen des digitus maximus
09	1	1	Diabetisches Fuß-Syndrom
09	2	2	Injektion von Bevacizumab ins andere Auge
09	3	3	Katarakt (linkes Auge)
10	1	1	Doppelt Sehen durch die Parese des Nervus abducens
11	1	1	Katarakt-Operation + Pseudophakie
11	2		Hohes Fieber
11	3		Laserkoagulation linkes Auge
11	4		Laserkoagulation des Studienauges
11	5		Gicht
12	1		Nachstar linkes Auge, Yag-Kapsulotomie
12	2		Nachstar rechtes Auge, Yag-Kapsulotomie
13	1		Keratoconjunktivitis epidemica
13	2	1	Glaskörperblutung linkes Auge
14	1		Parafoveale Laserkoagulation rechtes Auge
14	2		Parafoveale Laserkoagulation linkes Auge

16	1		Panretinale Laserkoagulation
16	2		Panretinale Laserkoagulation
16	3	1	Vitrektomie, Entfernung von Silikonöl rechtes Auge
16	4	2	Vitrektomie aufgrund persistierender Glaskörperblutung linkes Auge
17	1	1	Perforation eines Magenulkus
18	1		Dyspnoe
18	2		Konjunktivitis
18	3		Fokale Laserkoagulation linkes Auge
18	4		Charcot-Fuß
18	5		Charcot-Fuß
21	1	1	Neovascularisation der Retina
24	1	1	Amotio retinae
24	2		Bronchitis
25	1		Panretinale Laserkoagulation linkes Auge
25	2		Parafoveale Laserkoagulation rechtes Auge
25	3		Sektoriale Laserkoagulation linkes Auge
25	4		Panretinael Laserkoagulation linkes Auge
25	5		Influenza
25	6		Knietrauma links
26	1		Abdominale Influenza
26	2		Operation des linken Daumens

Tabelle 3: Demographische Daten

Anzahl der Studienteilnehmer	25
Durchschnittsalter (M/W) in Jahren \pm SD	66,8 \pm 10,4
Geschlecht (M/W)	16/9
Ethnische Herkunft	
Europa	24
Andere Herkunft	1
HbA1 in %	7,45 \pm 2,35
Pseudophakie	17
Fixation	18

Tabelle 4: Übersicht über die verwendeten Ein-/Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	Diabetisches Makulaödem mit Zentrumbeteiligung in mindestens einem Auge
	Zentrale Retinale Dicke (CRT) > 250 µm
	BCVA 78-24 EDTRS-Buchstaben
	Visusverlust durch DME entstanden und nicht durch andere okulare Augenerkrankungen
	Typ-1 oder Typ-2 Diabetes mellitus
	Diabetisches Makulaödem mit Zentrumbeteiligung in mindestens einem Auge
Ausschlusskriterien	
Systemische Erkrankungen	Historie oder Hinweise auf ernst zu nehmende Herzerkrankungen (z. B. NYHA-Stadien 3 oder 4)
	Klinische oder medizinische Historie unkontrollierter Hypertonie oder Diabetes (HbA1c > 10,0 %)
	Historie instabiler Angina Pectoris, Akutes Koronar Syndrom, Herzinfarkt in den letzten sechs Monaten
	Ventrikuläre Tachyarrhythmie mit bestehender Therapie
	Historie oder Hinweise auf klinisch signifikante periphere Gefäßerkrankungen einschließlich Claudicatio intermittens oder frühere Amputationen
	Beeinträchtigte Nieren- oder Leberfunktion
	Schlaganfall innerhalb der letzten zwölf Monate
	Schwangerschaft und Stillzeit
	Bekannte Allergie gegen Fluorescein
	Bekannte Kontraindikation gegen die Lucentisinhaltsstoffe
	Bekannte Hypersensitivität gegenüber Ranibizumab oder gegenüber der Inhaltsstoffe
	Momentane systemische Medikation mit bekannten toxischen Nebenwirkungen für die Linse, die Retina, oder den optischen Nerv einschließlich Deferoxamin, Chloroquin/ Hydroxychloroquin(Plaquenil), Tamoxifen, Phenothiazin und Ethambutol
Begleitende okulare Erkrankungen/ Zustände	Aktive intraokulare Entzündung in einem der beiden Augen
	Jegliche aktive Infektion (z. B. Konjunktivitis, Keratitis, Skleritis, Uveitis, Endophthalmitis) in einem der beiden Augen
	Historie auf eine Uveitis in einem der beiden Augen
	Andere Augenerkrankungen als DME
	Fokale-Photokoagulation im Studienauge innerhalb der letzten drei Monate
	Intraokulare Eingriffe im Studienauge innerhalb der letzten sechs Monate
	Begleitende Therapie mit systemischen und/ oder topischen okulären Kortikosteroiden
	Noch zu erforschende Medikamente gegen DME (einschließlich intravitreale, subkonjunktivale oder subtenale Kortikosteroide) während der letzten drei Monate

	Therapie mit Angiogenese-Inhibitoren (Pegaptanib Sodium, Bevacizumab, etc.) oder intravitreale Kortikosteroide in einem der beiden Augen innerhalb der letzten drei Monate
	Unkontrolliertes Glaukom (IOP > 24 mmHg trotz medikamentöser Therapie) in einem der beiden Augen
	Neovaskularisation der Iris in einem der beiden Augen
	Aktive Proliferative diabetische Retinopathie in einem der beiden Augen
	Hinweise auf vitreomakuläre Traktionen in einem der beiden Augen
	Winkelblockglaukom in einem der beiden Augen
	Phthisis in einem der beiden Augen
	Intraokularer Druck < 10 mmHg
	Makula- oder Retinadystrophien
Compliance und Administrative Bedingungen	Frauen und Männer < 18 Jahren
	Keine unterschrittbefähigte, informierte Zustimmung
	Keine Teilnahme an anderen Studien mit experimentellen Medikamenten innerhalb des letzten Monats vor Studienbeginn oder Einnahme von noch nicht vollständig zugelassenen Medikamenten in den letzten drei Monaten
	Alle Frauen, die theoretisch fähig wären schwanger zu werden
	Schwangere oder stillende Frauen
	Frauen, die weniger als zwölf Monate vor Studienbeginn postmenopausal sind
	Unfähigkeit die Studienbedingungen und deren Procedere zu erfüllen, egal aus welchen Gründen (z. B. Mentale Erkrankungen, Anzeichen für unkooperatives Verhalten, etc.)
	Irgendwelche Erkrankungen oder Behandlungen, die sich störend auf die Beurteilung der Sicherheit, Erträglichkeit und den Erfolg der Studie auswirken könnten
	Lebenserwartung < 18 Monate
	Keine persönliche oder offizielle Beziehung zwischen den Studienteilnehmern und den studiendurchführenden Personen oder Sponsoren

Tabelle 5: Behandlungsschema/ Injektionsschema von Ranibizumab (Lucentis)

Zeit	Lucentis-Injektion		
Frequenz	Nein	Ja	Insgesamt
0	0	25	25
1	0	25	25
2	2	23	25
3	12	11	23
4	14	9	23
5	16	9	25
6	13	10	23
7	17	6	23
8	13	8	21
9	14	10	24
10	14	10	24
11	20	4	24
12	20	4	24
Total	155	154	309

Tabelle 6: Sehschärfe - Änderung während des Studienzeitraumes

Variable	N	Mittelwert	Standardabweichung
Sehschärfe Screening	25	0,50	0,25
Sehschärfe Visite 12	24	0,40	0,32

Tabelle 7: Foveale Dicken - Änderung während des Studienzeitraumes

Variable	N	Mittelwert	Standardabweichung
Foveale Dicke (µm) Screening	25	419,68	147,92
Foveale Dicke (µm) Visite 12	24	392,88	182,17

Tabelle 8: Amplitudendichte MfERG P1-P5 - Änderung während des Studienzeitraumes

Variable	N	Mittelwert	Standardabweichung
MfERG P1 (nV/deg ²) Screening	24	41,33	25,09
MfERG P1 (nV/deg ²) Visite 12	24	30,33	18,69
MfERG P2 (nV/deg ²) Screening	24	25,84	17,65
MfERG P2 (nV/deg ²) Visite 12	24	20,84	15,22
MfERG P3 (nV/deg ²) Screening	24	18,97	11,89
MfERG P3 (nV/deg ²) Visite 12	24	15,92	9,75
MfERG P4 (nV/deg ²) Screening	24	13,71	9,88
MfERG P4 (nV/deg ²) Visite 12	24	10,80	6,34
MfERG P5 (nV/deg ²) Screening	24	10,86	7,52
MfERG P5 (nV/deg ²) Visite 12	24	7,78	4,99

Tabelle 9: Skotomgrößen - Änderung während des Studienzeitraumes

Variable	N	Mittelwert	Standardabweichung
Skotomgröße (mm ²) Screening	25	0,18	0,15
Skotomgröße (mm ²) Visite 12	20	0,17	0,14

Tabelle 10 Sensibilität - Änderung während des Studienzeitraumes

Variable	N	Mittelwert	Standardabweichung
Sensibilität (dB) Screening	25	11,90	9,30
Sensibilität (dB) Visite 12	20	15,80	10,00

Tabelle 10: Korrelation der Zielparameter

Variable	Einflussfaktor	Stichproben Korrelation	95% Confidence Grenzen		Interpretation
Skotom	logMAR	0,268	-0,147	0,596	Keine signifikante Korrelation
Skotom	OCT	0,518	0,144	0,754	Positive signifikante Korrelation
Skotom	ERG P1	-0,152	-0,514	0,262	Keine signifikante Korrelation
logMAR	OCT	0,006	-0,390	0,400	Keine signifikante Korrelation
logMAR	ERG P1	-0,541	-0,767	-0,175	Negative signifikante Korrelation
OCT	ERG P1	-0,324	-0,634	0,088	Keine signifikante Korrelation

Tabelle 11: Effekt von Ranibizumab auf die Sehschärfe

Visite	Ranibizumab (Lucentis)					
	Ja			Nein		
	Parameter			Parameter		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
1	25	0.000	0.477	0	0	0
2	23	-0.004	0.515	2	0.050	0.354
3	11	0.091	0.487	11	-0.055	0.450
4	8	-0.100	0.273	13	0.038	0.539
5	9	-0.033	0.424	16	0.025	0.452
6	8	-0.063	0.515	13	0.092	0.517
7	6	0.000	0.663	15	0.033	0.489
8	8	-0.213	0.461	10	0.190	0.436
9	8	-0.038	0.381	14	0.093	0.475
10	11	-0.155	0.461	12	0.158	0.334
11	4	-0.125	0.538	19	0.037	0.521
12	4	-0.175	0.613	19	0.053	0.532
Gesamt	125	-0.045	0.467	144	0.062	0.470

8 Literaturverzeichnis

1. American Diabetes Association, *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. Diabetes Care, 2012. 35(Suppl 1):64-71.
2. Diabetes Research Working Group, *Conquering diabetes: a strategic plan for the 21st century*. NIH publication, 1999(99-4398):1-2.
3. National Society to Prevent Blindness, *Visual Problems in the US Data Analysis Definitions. Data Sources, Detailed Data Tables, Analysis, Interpretation*. National Society to Prevent Blindness, 1980:1-46.
4. Taylor HR, Keeffe JE, *World blindness: a 21st century perspective*. Br J Ophthalmol, 2001. 85(3):261-266.
5. Bunce C, Wormald R, *Leading causes of certification for blindness and partial sight in England & Wales*. BMC Public Health, 2006. 6:58.
6. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BE, *The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XXII the twenty-five-year progression of retinopathy in persons with type 1 diabetes*. Ophthalmology, 2008. 115(11):1859-1868.
7. Klein BE, *Overview of epidemiologic studies of diabetic retinopathy*. Ophthalmic Epidemiol, 2007. 14(4):179-183.
8. Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, Kocur I, Pararajasegaram R, Pokharel GP, et al., *Global data on visual impairment in the year 2002*. Bull World Health Organ, 2004. 82(11):844-851.
9. Heidemann C, Du Y, Schubert I, Rathmann W, Scheidt-Nave C, *Prävalenz und zeitliche Entwicklung des bekannten Diabetes mellitus*. Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz, 2013. 56(5-6):668-677.
10. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ, et al., *National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants*. Lancet, 2011. 378(9785):31-40.
11. American Diabetes Association. *Statistics About Diabetes*. 2009 [Stand: 20.07.2009]; URL: <http://www.diabetes.org/diabetes-statistics.jsp>.
12. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BE, *The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXIII: the twenty-five-year incidence of macular edema in persons with type 1 diabetes*. Ophthalmology, 2009. 116(3):497-503.
13. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL, *The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years*. Arch Ophthalmol, 1984. 102(4):520-526.
14. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL, *The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years*. Arch Ophthalmol, 1984. 102(4):527-532.
15. West SK, Munoz B, Klein R, Broman AT, Sanchez R, Rodriguez J, et al., *Risk factors for Type II diabetes and diabetic retinopathy in a mexican-american population: Proyecto VER*. Am J Ophthalmol, 2002. 134(3):390-398.
16. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H, *Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030*. Diabetes Care, 2004.

- 27(5):1047-1053.
17. Hörle S, Grüner F, Kroll P, *Epidemiologie diabetischer Erblindungen-eine Übersicht*. Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde, 2002. 219(11):777-784.
18. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL, *The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema*. Ophthalmology, 1984. 91(12):1464-1474.
19. Einarsdottir AB, Stefansson E, *Prevention of diabetic retinopathy*. Lancet, 2009. 373(9672):1316-1318.
20. Williams R, Airey M, Baxter H, Forrester J, Kennedy-Martin T, Girach A, *Epidemiology of diabetic retinopathy and macular oedema: a systematic review*. Eye (Lond), 2004. 18(10):963-983.
21. Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, Zarbin MA, *Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment*. Surv Ophthalmol, 2009. 54(1):1-32.
22. Kollias AN, Ulbig MW, *Diabetic Retinopathy: Early Diagnosis and Effective Treatment*. Deutsches Arzteblatt International, 2010. 107(5):75.
23. Cheung N, Mitchell P, Wong TY, *Diabetic retinopathy*. Lancet, 2010. 376(9735):124-136.
24. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, *The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus*. N Engl j Med, 1993(329):977-986.
25. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)*. Lancet, 1998. 352(9131):837-853.
26. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, *Risks of progression of retinopathy and vision loss related to tight blood pressure control in type 2 diabetes mellitus: UKPDS 69*. Arch Ophthalmol, 2004. 122(11):1631-1640.
27. Van Leiden HA, Dekker JM, Moll AC, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, et al., *Blood pressure, lipids, and obesity are associated with retinopathy: the hoorn study*. Diabetes Care, 2002. 25(8):1320-1325.
28. Blum M, Kloos C, Müller N, Mandecka A, Berner R, Bertram B, et al., *Prävalenz der diabetischen Retinopathie. Studie bei Versicherten der Deutschen Betriebskrankenkasse 2002-2004*. Cancer Research and Oncology, 2007. 1(104):499-504.
29. Leslie RD, Pyke DA, *Diabetic retinopathy in identical twins*. Diabetes, 1982. 31(1):19-21.
30. Wong TY, Klein R, Islam FM, Cotch MF, Folsom AR, Klein BE, et al., *Diabetic retinopathy in a multi-ethnic cohort in the United States*. Am J Ophthalmol, 2006. 141(3):446-455.
31. Raymond NT, Varadhan L, Reynold DR, Bush K, Sankaranarayanan S, Bellary S, et al., *Higher prevalence of retinopathy in diabetic patients of South Asian ethnicity compared with white Europeans in the community: a cross-sectional study*. Diabetes Care, 2009. 32(3):410-415.
32. Klein BE, Moss SE, Klein R, *Effect of pregnancy on progression of diabetic retinopathy*. Diabetes Care, 1990. 13(1):34-40.
33. Ho TT, Kaiser R, Benson WE, *Retinal complications of cataract surgery*. Compr Ophthalmol Update, 2006. 7(1):1-10.
34. Wang S, Wang JJ, Wong TY, *Alcohol and eye diseases*. Surv Ophthalmol,

2008. 53(5):512-525.
35. Chaturvedi N, Stephenson JM, Fuller JH, Group EICS, *The relationship between smoking and microvascular complications in the EURODIAB IDDM Complications Study*. Diabetes Care, 1995. 18(6):785-792.
36. Ciulla TA, Amador AG, Zinman B, *Diabetic retinopathy and diabetic macular edema: pathophysiology, screening, and novel therapies*. Diabetes Care, 2003. 26(9):2653-2664.
37. Rosberger DF, *Diabetic retinopathy: current concepts and emerging therapy*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2013. 42(4):721-745.
38. Campochiaro PA, Wykoff CC, Shapiro H, Rubio RG, Ehrlich JS, *Neutralization of vascular endothelial growth factor slows progression of retinal nonperfusion in patients with diabetic macular edema*. Ophthalmology, 2014. 121(9):1783-1789.
39. Scholl S, Kirchhof J, Augustin AJ, *Pathophysiology of macular edema*. Ophthalmologica, 2010. 224 Suppl 1:8-15.
40. Antonetti DA, Barber AJ, Bronson SK, Freeman WM, Gardner TW, Jefferson LS, et al., *Diabetic retinopathy: seeing beyond glucose-induced microvascular disease*. Diabetes, 2006. 55(9):2401-2411.
41. Bandello F, Battaglia Parodi M, Lanzetta P, Loewenstein A, Massin P, Menchini F, et al., *Diabetic macular edema*. Dev Ophthalmol, 2010. 47:73-110.
42. Miyamoto K, Khosrof S, Bursell SE, Rohan R, Murata T, Clermont AC, et al., *Prevention of leukostasis and vascular leakage in streptozotocin-induced diabetic retinopathy via intercellular adhesion molecule-1 inhibition*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1999. 96(19):10836-10841.
43. Stem MS, Gardner TW, *Neurodegeneration in the pathogenesis of diabetic retinopathy: molecular mechanisms and therapeutic implications*. Curr Med Chem, 2013. 20(26):3241-3250.
44. Stanford MR, *The pathogenesis of diabetic retinopathy*. Br J Ophthalmol, 2004. 88(4):444-445.
45. Cogan DG, Toussaint D, Kuwabara T, *Retinal vascular patterns. IV. Diabetic retinopathy*. Arch Ophthalmol, 1961. 66:366-378.
46. Nentwich MM, Lemmen KD, Ulbig MW, *Stadieneinteilung und Therapie der diabetischen Retinopathie und Makulopathie*. Z prakt Augenheilk, 2010. 31:491-499.
47. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, *Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9*. Ophthalmology, 1991. 98(5 Suppl):766-785.
48. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, et al., *Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders*. N Engl J Med, 1994. 331(22):1480-1487.
49. Grehn F, *Augenheilkunde*. 2007: Springer-Verlag.
50. de Moraes G, Layton CJ, *Therapeutic targeting of diabetic retinal neuropathy as a strategy in preventing diabetic retinopathy*. Clin Exp Ophthalmol, 2016. 44(9):838-852.
51. Barber AJ, *A new view of diabetic retinopathy: a neurodegenerative disease of the eye*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2003. 27(2):283-290.
52. Barber AJ, Gardner TW, Abcouwer SF, *The significance of vascular and*

- neural apoptosis to the pathology of diabetic retinopathy*. Investigative ophthalmology & visual science, 2011. 52(2):1156-1163.
53. Carrasco E, Hernandez C, Miralles A, Huguet P, Farres J, Simo R, *Lower somatostatin expression is an early event in diabetic retinopathy and is associated with retinal neurodegeneration*. Diabetes Care, 2007. 30(11):2902-2908.
 54. Burk A, Burk R, *Checkliste Augenheilkunde*. 2014: Georg Thieme Verlag.
 55. Klein R, Moss SE, Klein BE, Davis MD, DeMets DL, *The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. XI. The incidence of macular edema*. Ophthalmology, 1989. 96(10):1501-1510.
 56. Antonopoulos C, Subramanian M, *Diabetic Macular Edema*, in *Diabetic Retinopathy*. 2012, InTech.
 57. Chan WC, Tsai SH, Wu AC, Chen LJ, Lai CC, *Current Treatments of Diabetic Macular Edema*. International Journal of Gerontology, 2011. 5(4):183-188.
 58. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group, *Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1*. Arch Ophthalmol, 1985. 103(12):1796-1806.
 59. Joussen AM, *Retinale Gefäßerkrankungen*. 2012: Springer.
 60. Nentwich MM, Ulbig MW, *Diabetische Retinopathie–Aktuelle Therapieprinzipien*. Zeitschrift für praktische Augenheilkunde, 2013. 34:65-69.
 61. Zhang X, Bao S, Hambly BD, Gillies MC, *Vascular endothelial growth factor-A: a multifunctional molecular player in diabetic retinopathy*. Int J Biochem Cell Biol, 2009. 41(12):2368-2371.
 62. Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, Goeddel DV, Ferrara N, *Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen*. Science, 1989. 246(4935):1306-1309.
 63. Tripathi RC, Li J, Tripathi BJ, Chalam KV, Adamis AP, *Increased level of vascular endothelial growth factor in aqueous humor of patients with neovascular glaucoma*. Ophthalmology, 1998. 105(2):232-237.
 64. Homayouni M, *Vascular endothelial growth factors and their inhibitors in ocular neovascular disorders*. J Ophthalmic Vis Res, 2009. 4(2):105-114.
 65. Takahashi H, Shibuya M, *The vascular endothelial growth factor (VEGF)/VEGF receptor system and its role under physiological and pathological conditions*. Clin Sci (Lond), 2005. 109(3):227-241.
 66. Lange T, Guttman-Raviv N, Baruch L, Machluf M, Neufeld G, *VEGF162, a new heparin-binding vascular endothelial growth factor splice form that is expressed in transformed human cells*. J Biol Chem, 2003. 278(19):17164-17169.
 67. Shima D, Adamis AP, Yeo KT, Yeo TK, Berse B, Brown L, *Hypoxic regulation of vascular-permeability factor (vascular endothelial growth-factor) messenger-rna and protein secretion by human retinal-pigment epithelial-cells*. Invest. Ophthal. Vis. Sci., 1993. 34(4):900.
 68. Nicholson BP, Schachat AP, *A review of clinical trials of anti-VEGF agents for diabetic retinopathy*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2010. 248(7):915-930.
 69. Ferrara N, *Vascular endothelial growth factor. The trigger for neovascularization in the eye*. Lab Invest, 1995. 72(6):615-618.
 70. Aiello LP, Northrup JM, Keyt BA, Takagi H, Iwamoto MA, *Hypoxic regulation*

- of vascular endothelial growth factor in retinal cells. Arch Ophthalmol, 1995. 113(12):1538-1544.
71. Qaum T, Xu Q, Jousen AM, Clemens MW, Qin W, Miyamoto K, et al., *VEGF-initiated blood-retinal barrier breakdown in early diabetes*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2001. 42(10):2408-2413.
 72. Kristinsson JK, Hauksdottir H, Stefansson E, Jonasson F, Gislason I, *Active prevention in diabetic eye disease. A 4-year follow-up*. Acta Ophthalmol Scand, 1997. 75(3):249-254.
 73. Bailey CC, Sparrow JM, Grey RH, Cheng H, *The National Diabetic Retinopathy Laser Treatment Audit. III. Clinical outcomes*. Eye (Lond), 1999. 13 (Pt 2):151-159.
 74. Javitt JC, Aiello LP, Chiang Y, Ferris FL, 3rd, Canner JK, Greenfield S, *Preventive eye care in people with diabetes is cost-saving to the federal government. Implications for health-care reform*. Diabetes Care, 1994. 17(8):909-917.
 75. Hammes HP, Bertram B, Bornfeld N, Danne T, Kroll P, Lemmen KD, *Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der diabetischen Retinopathie und Makulopathie*. 2004, Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG).
 76. Zambarakji HJ, Amoaku WM, Vernon SA, *Volumetric analysis of early macular edema with the Heidelberg Retina Tomograph in diabetic retinopathy*. Ophthalmology, 1998. 105(6):1051-1059.
 77. Hee MR, Puliafito CA, Wong C, Duker JS, Reichel E, Rutledge B, et al., *Quantitative assessment of macular edema with optical coherence tomography*. Arch Ophthalmol, 1995. 113(8):1019-1029.
 78. Hee MR, Puliafito CA, Duker JS, Reichel E, Coker JG, Wilkins JR, et al., *Topography of diabetic macular edema with optical coherence tomography*. Ophthalmology, 1998. 105(2):360-370.
 79. Otani T, Kishi S, Maruyama Y, *Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography*. Am J Ophthalmol, 1999. 127(6):688-693.
 80. Yamamoto S, Yamamoto T, Hayashi M, Takeuchi S, *Morphological and functional analyses of diabetic macular edema by optical coherence tomography and multifocal electroretinograms*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2001. 239(2):96-101.
 81. Midena E, Vujosevic S, *Microperimetry in diabetic retinopathy*. Saudi J Ophthalmol, 2011. 25(2):131-135.
 82. Bearse MA, Jr., Sutter EE, *Imaging localized retinal dysfunction with the multifocal electroretinogram*. J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis, 1996. 13(3):634-640.
 83. Holz F, *Neue diagnostische Möglichkeiten bei Makulaerkrankungen*. Der Ophthalmologe, 2001. 98(1):1-2.
 84. Alghadyan AA, *Diabetic retinopathy - An update*. Saudi J Ophthalmol, 2011. 25(2):99-111.
 85. Mitchell P, Wong TY, Diabetic Macular Edema Treatment Guideline Working G, *Management paradigms for diabetic macular edema*. Am J Ophthalmol, 2014. 157(3):505-513 e501-508.
 86. Ip MS, Domalpally A, Hopkins JJ, Wong P, Ehrlich JS, *Long-term effects of ranibizumab on diabetic retinopathy severity and progression*. Arch Ophthalmol, 2012. 130(9):1145-1152.
 87. Ziemssen F, Helbig H, Lemmen KD, Spital G, Bertram B, Hillenkamp J, et al.,

- Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands: Therapie der diabetischen Makulopathie (Stand April 2013).* Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde, 2013. 230(06):614-628.
88. The Diabetic Retinopathy Study Research Group, *Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. Clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings, DRS Report Number 8.* Ophthalmology, 1981. 88(7):583-600.
 89. Dowler JG, *Laser management of diabetic retinopathy.* J R Soc Med, 2003. 96(6):277-279.
 90. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, et al., *The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema.* Ophthalmology, 2011. 118(4):615-625.
 91. The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group, *Early vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy in eyes with useful vision. Clinical application of results of a randomized trial--Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Report 4.* Ophthalmology, 1988. 95(10):1321-1334.
 92. Benson WE, Brown GC, Tasman W, McNamara JA, *Complications of vitrectomy for non-clearing vitreous hemorrhage in diabetic patients.* Ophthalmic Surg, 1988. 19(12):862-864.
 93. Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Bressler SB, Edwards AR, et al., *Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema.* Ophthalmology, 2010. 117(6):1064-1077 e1035.
 94. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, et al., *Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE.* Ophthalmology, 2012. 119(4):789-801.
 95. Elman MJ, Bressler NM, Qin H, Beck RW, Ferris FL, 3rd, Friedman SM, et al., *Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema.* Ophthalmology, 2011. 118(4):609-614.
 96. Soheilian M, Garfami KH, Ramezani A, Yaseri M, Peyman GA, *Two-year results of a randomized trial of intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone versus laser in diabetic macular edema.* Retina, 2012. 32(2):314-321.
 97. Do DV, Nguyen QD, Boyer D, Schmidt-Erfurth U, Brown DM, Vitti R, et al., *One-year outcomes of the da Vinci Study of VEGF Trap-Eye in eyes with diabetic macular edema.* Ophthalmology, 2012. 119(8):1658-1665.
 98. Jonas JB, *Intravitreal triamcinolone acetate for diabetic retinopathy.* Dev Ophthalmol, 2007. 39:96-110.
 99. Bartz-Schmidt KU, Ziemssen F, *Intravitreale Pharmakotherapie, Moderne Medikamente und ihre Anwendung am Auge.* 2008: Schattauer Verlag.
 100. Chung SS, Chung SK, *Aldose reductase in diabetic microvascular complications.* Curr Drug Targets, 2005. 6(4):475-486.
 101. PKC-DMES Study Group, *Effect of ruboxistaurin in patients with diabetic macular edema: thirty-month results of the randomized PKC-DMES clinical trial.* Arch Ophthalmol, 2007. 125(3):318-324.
 102. Campochiaro PA, *Reduction of diabetic macular edema by oral*

- administration of the kinase inhibitor PKC412. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004. 45(3):922-931.
103. Haritoglou C, Gerss J, Sauerland C, Kampik A, Ulbig MW, group Cs, *Effect of calcium dobesilate on occurrence of diabetic macular oedema (CALDIRET study): randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial*. *Lancet*, 2009. 373(9672):1364-1371.
 104. Sjolie AK, Klein R, Porta M, Orchard T, Fuller J, Parving HH, et al., *Effect of candesartan on progression and regression of retinopathy in type 2 diabetes (DIRECT-Protect 2): a randomised placebo-controlled trial*. *Lancet*, 2008. 372(9647):1385-1393.
 105. Chaturvedi N, Porta M, Klein R, Orchard T, Fuller J, Parving HH, et al., *Effect of candesartan on prevention (DIRECT-Prevent 1) and progression (DIRECT-Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes: randomised, placebo-controlled trials*. *Lancet*, 2008. 372(9647):1394-1402.
 106. Ferrara N, Damico L, Shams N, Lowman H, Kim R, *Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration*. *Retina*, 2006. 26(8):859-870.
 107. Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Holz FG, Schlingemann RO, Lanzetta P, Massin P, et al., *Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: the RESTORE extension study*. *Ophthalmology*, 2014. 121(5):1045-1053.
 108. Massin P, Bandello F, Garweg JG, Hansen LL, Harding SP, Larsen M, et al., *Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study*. *Diabetes Care*, 2010. 33(11):2399-2405.
 109. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, *Rationale for the diabetic retinopathy clinical research network treatment protocol for center-involved diabetic macular edema*. *Ophthalmology*, 2011. 118(12):e5-e14.
 110. Wyckoff CC, Flynn HW, Jr., Rosenfeld PJ, *Prophylaxis for endophthalmitis following intravitreal injection: antisepsis and antibiotics*. *Am J Ophthalmol*, 2011. 152(5):717-719 e712.
 111. Doshi RR, Leng T, Fung AE, *Reducing oral flora contamination of intravitreal injections with face mask or silence*. *Retina*, 2012. 32(3):473-476.
 112. Van der Reis MI, La Heij EC, De Jong-Hesse Y, Ringens PJ, Hendrikse F, Schouten JS, *A systematic review of the adverse events of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections*. *Retina*, 2011. 31(8):1449-1469.
 113. Hirai FE, Knudtson MD, Klein BE, Klein R, *Clinically significant macular edema and survival in type 1 and type 2 diabetes*. *Am J Ophthalmol*, 2008. 145(4):700-706.
 114. Hazel CA, Petre KL, Armstrong RA, Benson MT, Frost NA, *Visual function and subjective quality of life compared in subjects with acquired macular disease*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000. 41(6):1309-1315.
 115. Bearse MA, Jr., Han Y, Schneck ME, Adams AJ, *Retinal function in normal and diabetic eyes mapped with the slow flash multifocal electroretinogram*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004. 45(1):296-304.
 116. Rohrschneider K, Bultmann S, Gluck R, Kruse FE, Fendrich T, Volcker HE, *Scanning laser ophthalmoscope fundus perimetry before and after laser photocoagulation for clinically significant diabetic macular edema*. *Am J Ophthalmol*, 2000. 129(1):27-32.

117. Mori F, Ishiko S, Kitaya N, Hikichi T, Sato E, Takamiya A, et al., *Use of scanning laser ophthalmoscope microperimetry in clinically significant macular edema in type 2 diabetes mellitus*. Jpn J Ophthalmol, 2002. 46(6):650-655.
118. Ergun E, Maar N, Radner W, Barbazetto I, Schmidt-Erfurth U, Stur M, *Scotoma size and reading speed in patients with subfoveal occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration*. Ophthalmology, 2003. 110(1):65-69.
119. Pauleikhoff D, Bertram B, Holz F, Kirchhof B, Bartz-Schmidt U, Bornfeld N, et al., *Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands: Die Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: Therapeutische Strategien Stand November 2014*. 2014.
120. Bach M, Kommerell G, *Determining visual acuity using European normal values: scientific principles and possibilities for automatic measurement*. Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde, 1998. 212(4):190-195.
121. Munk MR, Sacu S, Huf W, Sulzbacher F, Mittermüller TJ, Eibenberger K, et al., *Differential diagnosis of macular edema of different pathophysiologic origins by spectral domain optical coherence tomography*. Retina, 2014. 34(11):2218-2232.
122. Baskin DE, *Optical coherence tomography in diabetic macular edema*. Current opinion in ophthalmology, 2010. 21(3):172-177.
123. *Optische Kohärenztomografie*. 13.12.2006 [Stand: 01.03.2017]; URL: https://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Optische_Koh%C3%A4renztomografie&oldid=160594990.
124. Kang SW, Park CY, Ham DI, *The correlation between fluorescein angiographic and optical coherence tomographic features in clinically significant diabetic macular edema*. Am J Ophthalmol, 2004. 137(2):313-322.
125. Sutter EE, Tran D, *The field topography of ERG components in man--I. The photopic luminance response*. Vision Res, 1992. 32(3):433-446.
126. De Zheng W, Yan L, *Atlas of testing and clinical application for Roland Electrophysiological Instrument*. . Beijing Science and Technology Press, 2007:65-122.
127. Sutter EE, *A practical nonstochastic approach to nonlinear time-domain analysis*. Advanced methods of physiological system modeling, 1987. 1:303-315.
128. Sutter EE, *The fast m-transform: a fast computation of cross-correlations with binary m-sequences*. SIAM Journal on Computing, 1991. 20(4):686-694.
129. Palmowski AM, Sutter EE, Bearse MA, Jr., Fung W, *Mapping of retinal function in diabetic retinopathy using the multifocal electroretinogram*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1997. 38(12):2586-2596.
130. Kretschmann U, Ruther K, Usui T, Zrenner E, *ERG campimetry using a multi-input stimulation technique for mapping of retinal function in the central visual field*. Ophthalmic Res, 1996. 28(5):303-311.
131. Varano M, Scassa C, *Scanning laser ophthalmoscope microperimetry*. Semin Ophthalmol, 1998. 13(4):203-209.
132. Rohrschneider K, Becker M, Schumacher N, Fendrich T, Volcker HE, *Normal values for fundus perimetry with the scanning laser ophthalmoscope*. Am J Ophthalmol, 1998. 126(1):52-58.

133. Fetchenheuer I, *Testung von Sehfunktionen bei Vorliegen eines Zentralskotoms und exzentrischer Fixation*. Diplomarbeit, Technische Fachhochschule Berlin, 2003.
134. Rohrschneider K, Fendrich T, Becker M, Krastel H, Kruse FE, Volcker HE, *Static fundus perimetry using the scanning laser ophthalmoscope with an automated threshold strategy*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 1995. 233(12):743-749.
135. Singer JD, *Using SAS PROC MIXED to fit multilevel models, hierarchical models, and individual growth models*. Journal of educational and behavioral statistics, 1998. 23(4):323-355.
136. Van den Noortgate W, Onghena P, *Combining Single-Case Experimental Data Using Hierarchical Linear Models*. School Psychology Quarterly, 2003. 18(3):325-346.
137. Reznicek L, Cserhati S, Seidensticker F, Liegl R, Kampik A, Ulbig M, et al., *Functional and morphological changes in diabetic macular edema over the course of anti-vascular endothelial growth factor treatment*. Acta ophthalmologica, 2013. 91(7):e529-e536.
138. Kondo M, Miyake Y, Horiguchi M, Suzuki S, Tanikawa A, *Clinical evaluation of multifocal electroretinogram*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1995. 36(10):2146-2150.
139. Han Y, Bearse MA, Jr., Schneck ME, Barez S, Jacobsen CH, Adams AJ, *Multifocal electroretinogram delays predict sites of subsequent diabetic retinopathy*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2004. 45(3):948-954.
140. Hernandez C, Dal Monte M, Simo R, Casini G, *Neuroprotection as a Therapeutic Target for Diabetic Retinopathy*. J Diabetes Res, 2016. 2016:9508541.
141. Reis A, Mateus C, Melo P, Figueira J, Cunha-Vaz J, Castelo-Branco M, *Neuroretinal dysfunction with intact blood-retinal barrier and absent vasculopathy in type 1 diabetes*. Diabetes, 2014. 63(11):3926-3937.
142. Greenstein VC, Holopigian K, Hood DC, Seiple W, Carr RE, *The nature and extent of retinal dysfunction associated with diabetic macular edema*. Investigative ophthalmology & visual science, 2000. 41(11):3643-3654.
143. Farahvash MS, Mohammadzadeh S, *Multifocal electroretinogram in clinically significant diabetic macular edema*. Arch Iran Med, 2006. 9(3):261-265.
144. Pedersen KB, Moller F, Sjolie AK, Andreasson S, *Electrophysiological assessment of retinal function during 6 months of bevacizumab treatment in neovascular age-related macular degeneration*. Retina, 2010. 30(7):1025-1033.
145. Reinsberg M. HR-D, Lüdeke I., Nassar K., Grisanti S., Grisanti S., Lücke J., et al., *Testing the clinical value of multifocal electroretinogram (mfERG) and microperimetry as well as the effects of intravitreal therapy with ranibizumab (Lucentis®) on macular function in the course of wet age-related macular degeneration (nAMD) - A one year prospective study*. Clinical Ophthalmology, In Press.
146. Comyn O, Sivaprasad S, Peto T, Neveu MM, Holder GE, Xing W, et al., *A randomized trial to assess functional and structural effects of ranibizumab versus laser in diabetic macular edema (the LUCIDATE study)*. Am J Ophthalmol, 2014. 157(5):960-970.
147. Le Y-Z, *VEGF production and signaling in Müller glia are critical to modulating vascular function and neuronal integrity in diabetic retinopathy and hypoxic*

- retinal vascular diseases*. Vision research, 2017. 139:108-114.
148. Wu PC, Lai CH, Chen CL, Kuo CN, *Optical coherence tomographic patterns in diabetic macula edema can predict the effects of intravitreal bevacizumab injection as primary treatment*. J Ocul Pharmacol Ther, 2012. 28(1):59-64.
 149. Bronson-Castain KW, Bearse MA, Jr., Han Y, Schneck ME, Barez S, Adams AJ, *Association between multifocal ERG implicit time delays and adaptation in patients with diabetes*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2007. 48(11):5250-5256.
 150. Coughlin BA, Feenstra DJ, Mohr S, *Müller cells and diabetic retinopathy*. Vision research, 2017. 139:93-100.
 151. Hood DC, Frishman LJ, Saszik S, Viswanathan S, *Retinal origins of the primate multifocal ERG: implications for the human response*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2002. 43(5):1673-1685.
 152. Ola MS, Alhomida AS, *Neurodegeneration in diabetic retina and its potential drug targets*. Curr Neuropharmacol, 2014. 12(4):380-386.
 153. Van Dijk HW, Verbraak FD, Kok PHB, Stehouwer M, Garvin MK, Sonka M, et al., *Early Neurodegeneration in the Retina of Type 2 Diabetic Patients* *Retinal Neurodegeneration in Type 2 Diabetes*. Investigative ophthalmology & visual science, 2012. 53(6):2715-2719.
 154. Saint-Geniez M, Maharaj AS, Walshe TE, Tucker BA, Sekiyama E, Kurihara T, et al., *Endogenous VEGF is required for visual function: evidence for a survival role on muller cells and photoreceptors*. PLoS One, 2008. 3(11).
 155. Carpineto P, Ciancaglini M, Di Antonio L, Gavalas C, Mastropasqua L, *Fundus microperimetry patterns of fixation in type 2 diabetic patients with diffuse macular edema*. Retina, 2007. 27(1):21-29.
 156. Bressler SB, Qin H, Network DRCR, *Factors Associated With Changes In Visual Acuity And Oct Outcomes One Year After Ranibizumab Treatment For Diabetic Macular Edema*. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2011. 52(14):5329-5329.
 157. Channa R, Sophie R, Khwaja A, Do D, Hafiz G, Nguyen Q, et al., *Factors affecting visual outcomes in patients with diabetic macular edema treated with ranibizumab*. Eye, 2014. 28(3):269.
 158. Prünte C, Fajnkuchen F, Mahmood S, Ricci F, Hatz K, Studnička J, et al., *Ranibizumab 0.5 mg treat-and-extend regimen for diabetic macular oedema: the RETAIN study*. British Journal of Ophthalmology, 2015:bjophthalmol-2015-307249.
 159. Derveniz N, Mikropoulou AM, Tranos P, Derveniz P, *Ranibizumab in the Treatment of Diabetic Macular Edema: A Review of the Current Status, Unmet Needs, and Emerging Challenges*. Advances in therapy, 2017. 34(6):1270-1282.
 160. Menke MN, Sato E, Van De Velde FJ, Feke GT, *Combined use of SLO microperimetry and OCT for retinal functional and structural testing*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2006. 244(5):634-638.
 161. Vujosevic S, Midena E, Pilotto E, Radin PP, Chiesa L, Cavarzeran F, *Diabetic macular edema: correlation between microperimetry and optical coherence tomography findings*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2006. 47(7):3044-3051.
 162. Querques G, Bux AV, Martinelli D, Iaculli C, Del Curatolo MV, Delle Noci N, *Short-term fluctuation of diabetic macular edema after intravitreal ranibizumab injection*. Retina, 2009. 29(9):1274-1281.
 163. Parravano M, Oddone F, Tedeschi M, Schiano Lomoriello D, Chiaravalloti A, Ripandelli G, et al., *Retinal functional changes measured by microperimetry*

- in neovascular age-related macular degeneration patients treated with ranibizumab*. Retina, 2009. 29(3):329-334.
164. Ozdemir H, Karacorlu M, Senturk F, Karacorlu SA, Uysal O, *Microperimetric changes after intravitreal bevacizumab injection for exudative age-related macular degeneration*. Acta Ophthalmol, 2012. 90(1):71-75.
165. 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(1):125-134.
166. Simo R, Hernandez C, European Consortium for the Early Treatment of Diabetic R, *Neurodegeneration is an early event in diabetic retinopathy: therapeutic implications*. Br J Ophthalmol, 2012. 96(10):1285-1290.

Danksagung

Mein erster Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Matthias Lücke für die Bereitstellung des Themas und die Betreuung meiner Arbeit sowie Dr. med. J. Lüddecke, die als betreuende Ärztin zusammen mit mir für die Durchführung der Studie und die Auswertung der Daten zuständig war. Ohne ihren Einsatz wäre die Studie nicht möglich gewesen.

Ebenso bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. S. Grisanti für das Bereitstellen der Räumlichkeiten und des Instrumentariums der Augenklinik.

Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Ralf-Dieter Hilger danke ich vielmals für die statistische Auswertung und die unabhängige Überwachung vor, während und nach der Durchführung der Studie durch sein Institut der Medizinischen Statistik der RWTH Aachen.

Des Weiteren danke ich Fr. Hammermeister für ihre Hilfe bei der Literaturrecherche.

Ebenfalls geht mein Dank an meine Schwiegereltern, Heidi und Dr. Leif Möhlmann, welche mir eine große Unterstützung während der Korrekturphase meiner Doktorarbeit waren und an meine Schwägerin Rena Möhlmann und meine Freundin Birte Utermöhle, ohne die meine Doktorarbeit voller kleiner Fehler geblieben wäre.

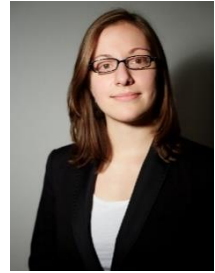
Zum Schluss möchte ich meiner Familie, vor allem meinem Vater Erich Roth und meiner Schwester Christina Roth, danken, für ihre immerwährende und vielfältige Unterstützung während meiner Studien- und Promotionszeit und auch danach. Ohne euch Beide wäre ich nicht der Mensch, der ich heute bin.

Ein ganz besonderer Dank gebührt meinem Ehemann Ake Roth. Ohne seine unermüdliche Unterstützung, Motivation und Hilfe wäre die Fertigstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen.

Lebenslauf

Name: Kathrin Roth

Geburtsdatum: 02.01.1987



Ausbildung:

06/2006	Geschwister Scholl Gymnasium Bremerhaven Abschluss: Abitur
10/2006	Beginn Studium der Medizin an der Universität zu Lübeck
09/2009	Erste Ärztliche Prüfung
05/2014	Abschluss der Zweiten Ärztlichen Prüfung und Approbation, UKSH Campus Lübeck

Berufliche Tätigkeit:

02/2015-04/2019	Assistenzärztin in der Augenheilkunde Asklepios Klinik Nord, Heidelberg, Hamburg
05/2019	Assistenzärztin in der Augenheilkunde Praxis BEP Augenärzte in Bergedorf, Hamburg

Dissertation:

12/2011- 04/2019	Klinik für Ophthalmologie, UKSH Campus Lübeck, Prof. Dr. med. Matthias Lüke Zum Thema „Der Stellenwert des multifokalen Elektroretino- gramms und der Mikroperimetrie in der Rezidiverkennung des diabetischen Makulaödems unter der intravitrealen Behand- lung mit Ranibizumab“
12/2012 – 06/2014	Klinischer Teil der Doktorarbeit
2015-2018	Unterbrechungen aufgrund des Arbeitsbeginnes Publikation in Bearbeitung

