

Aus der Klinik für Augenheilkunde
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Mikroperimetrie als monatliche Verlaufskontrolle nach
intravitrealem Dexamethasonimplantat bei retinalen venösen
Verschlüssen

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Gerrit Alexander vom Brocke

aus Hagen

Datum der Promotion: 08.12.2017

Inhaltsverzeichnis

I.Zusammenfassung.....	6
I.1 Abstrakt.....	6
I.1.1 Einleitung.....	6
I.1.2 Methodik.....	6
I.1.3 Ergebnisse.....	6
I.1.4 Schlussfolgerung.....	7
I.2 Abstract.....	8
I.2.1 Introduction.....	8
I.2.2 Methods.....	8
I.2.3 Results.....	8
I.2.4 Conclusions.....	9
II.Einleitung.....	10
II.1 der retinale Venenverschluss.....	11
II.1.1 Einteilung.....	11
II.1.1.1 Lokalisation.....	11
II.1.1.2 Perfusion.....	11
II.1.2 Epidemiologie.....	12
II.1.2.1 Prävalenz.....	12
II.1.2.2 Inzidenz.....	13
II.1.3 Pathogenese.....	13
II.1.3.1 Pathophysiologie.....	13
II.1.3.2 Risikofaktoren.....	14
II.1.4 Diagnostik.....	15
II.1.4.1 Anamnese.....	15
II.1.4.2 Psychophysikalische Befunde.....	16
II.1.4.2.1 Sehschärfe.....	16
II.1.4.2.2 Gesichtsfeld.....	16
II.1.4.2.3 Retinale Sensitivität.....	16
II.1.4.3 Morphologische Befunde.....	17
II.1.4.3.1 Vorderer Augenabschnitt.....	17

II.1.4.3.2 Fundusbefund.....	18
II.1.4.3.3 Zentrale Netzhautdicke.....	20
II.1.4.3.4 Fluoreszenzangiographie.....	20
II.1.5 Natürlicher Verlauf.....	21
II.1.6 Management & Therapieoptionen.....	22
II.1.6.1 Abklärung von kardiovaskulären Risikofaktoren.....	22
II.1.6.2 Hämodilution.....	23
II.1.6.3 Laserkoagulation.....	24
II.1.6.3.1 Fokale Laserbehandlung.....	25
II.1.6.3.2 Periphere Laserbehandlung.....	25
II.1.6.3.3 Laserinduzierte chorioretinale venöse Anastomosen.....	26
II.1.6.4 Chirurgische Verfahren.....	26
II.1.6.5 intravitreale Medikamentenapplikation.....	27
II.1.6.5.1 Glukokortikoide.....	27
II.1.6.5.2 VEGF-Inhibitoren.....	31
II.1.6.6 Antiglaukomatöse Therapie.....	33
II.2 Zielsetzung.....	34
III.Methodik.....	35
III.1 Studiendesign.....	35
III.2 Implantation des Dexamethason-Depot-Präparates.....	36
III.3 Datenerhebung.....	39
III.3.1 Bestimmung der Sehschärfe.....	39
III.3.1.1 Fernvisus (ETDRS).....	39
III.3.1.2 Nahvisus.....	40
III.3.2 Augeninnendruckmessung.....	41
III.3.3 Bestimmung der Linsentrübung.....	43
III.3.4 Messung der zentralen Netzhautdicke.....	45
III.3.5 Retinale Sensitivität/ Mikroperimetrie.....	46
III.3.6 Management der Ischämie.....	48
III.4 Statistik.....	49
IV.Ergebnisse.....	50
IV.1 Patientenkollektiv.....	50

IV.2 Effektivität.....	51
IV.2.1 Visus.....	53
IV.2.2 Zentrale Netzhautdicke.....	56
IV.2.3 Mikroperimetrie.....	57
IV.2.4 Wirkdauer und erneute Therapie.....	59
IV.2.5 Fallbeispiel.....	59
IV.3 Komplikationen.....	61
IV.3.1 Augeninnendruck.....	61
IV.3.2 Linsentrübung.....	62
IV.3.3 Weitere.....	62
IV.4 Korrelationen.....	63
V.Diskussion.....	66
V.1 Schlussfolgerungen.....	66
V.1.1 Risikofaktoren.....	66
V.1.2 Ausgangsbefund.....	67
V.1.3 Effektivität.....	68
V.1.3.1 Sehschärfe.....	68
V.1.3.2 Zentrale Netzhautdicke.....	69
V.1.3.3 Retinale Sensitivität.....	70
V.1.4 Wirkdauer.....	74
V.1.5 Komplikationen.....	74
V.2 Patientenkollektiv, Stärken und limitierende Faktoren.....	75
V.3 Fazit.....	76
VI.Abkürzungsverzeichnis.....	77
VII.Literaturverzeichnis.....	78
VIII.Eidesstattliche Versicherung.....	90
IX.Lebenslauf.....	91
X.Publikationsliste.....	92
XI.Danksagung.....	93

I. Zusammenfassung

I.1 Abstrakt

I.1.1 Einleitung

Der klinische Verlauf bei Patienten mit retinalem Venenverschluss (RVV) nach Therapie mit dem Dexamethason-Depot-Präparat Ozurdex® soll mittels unterschiedlicher Parameter dargestellt werden. Ein besonderer Fokus liegt darauf, die Veränderungen der retinalen Sensitivität der zentralen 10°, der zentralen 4° und des Verschlusssektors den gebräuchlichen Untersuchungsparametern Fernvisus, Nahvisus und zentrale Netzhautdicke gegenüberzustellen und überdies mögliche Komplikationen zu erfassen.

I.1.2 Methodik

In dieser prospektiven Beobachtungsstudie wurden 23 Patienten mit Makulaödem nach RVV mit einem Dexamethason-Depot-Präparat (Ozurdex®) behandelt. Vor Intervention und monatlich in der Folge wurden Fern- und Nahvisus erhoben, Untersuchungen mittels Mikroperimeter MP-1 (zur Bestimmung der retinalen Sensitivität), Spectral Domain Optical Coherence Tomography (OCT), Goldmann-Tonometrie durchgeführt und die Trübung der Linse mittels Age-Related Eye Disease Study Clinical Lens Grading System quantifiziert.

I.1.3 Ergebnisse

Das Kollektiv bestand aus 16 Patienten mit Venenastverschluss (VAV) und 7 Patienten mit Zentralvenenverschluss (ZVV). Der Fernvisus und der Nahvisus besserten sich signifikant in den ersten 3 Monaten, ebenso die Mikroperimetrie der zentralen 4° (ZVV). Die Sensitivität zeigte in den übrigen Gruppen eine signifikante Steigerung mit Maximum an Monat 2. Das OCT zeigte eine signifikante Abnahme des Makulaödems über alle Nachkontrollen mit Maximum ebenfalls an Monat 2. In Untergruppen zeigte sich eine Korrelation der Mikroperimetrie mit der zentralen Netzhautdicke, nicht jedoch für den Fernvisus. Bei 65% der Patienten war aufgrund erhöhten Augeninnendrucks eine (gegebenenfalls zusätzliche) Lokaltherapie verordnet worden. Eine Progression der Linsentrübung zeigte sich bei 35% der Probanden.

I.1.4 Schlussfolgerung

Die Mikroperimetrie kann die retinale Sensitivität der Makula auch jenseits der Fovea quantifizieren und korreliert besser mit der objektiven Erfassung des Makulaödems per OCT als Fernvisus und Nahvisus. Sie ist somit in der Lage, die visuellen Funktionseinschränkungen bei retinalen Venenverschlüssen besser als diese klassischen Parameter zu quantifizieren und bietet die Möglichkeit einer detaillierteren Verlaufskontrolle.

Die Behandlung mit Ozurdex® ermöglicht eine Reduktion des Makulaödems bei RVV. Nach 2 Monaten ist der Beginn eines Rezidives möglich. Steigerung des Augeninnendrucks sowie eine Katarakt-Entwicklung sind häufige Komplikationen. Eine Mehrzahl der Patienten benötigt im Anschluss eine erneute Therapie.

Da der Zeitpunkt zur erneuten Behandlung individuell zu wählen ist, kann die Mikroperimetrie ein wichtiges diagnostisches Tool zur Optimierung der Behandlung der Patienten sein.

I.2 Abstract

I.2.1 Introduction

The clinical course of patients with retinal vein occlusion (RVO) treated with the dexamethasone intravitreal implant Ozurdex® shall be demonstrated by various parameters. A special focus is on comparing the common examinations distance visual acuity, near visual acuity and central retinal thickness to changes in the retinal sensitivity of the central 10°, the central 4° and the sector of the occlusion and furthermore to detect possible complications.

I.2.2 Methods

In this prospective study, 23 patients with macular edema following RVO were treated with dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex®). Before intervention and monthly in the following distant visual acuity and near visual acuity were measured, examinations using Micro Perimeter MP-1 (to measure the retinal sensitivity), Spectral Domain Optical Coherence Tomography (OCT), Goldmann tonometry were performed and the opacity of the lens was quantified by the Age-Related Eye Disease Study Clinical Lens Grading System.

I.2.3 Results

The group consisted of 16 patients with branch retinal vein occlusion (BRVO) and 7 patients with central retinal vein occlusion (CRVO). The distance and near visual acuity improved significantly in the first 3 months, as well as the Microperimetry of the central 4° (CRVO). In the other groups, the sensitivity showed a significant increase with maximum at month 2. The OCT showed a significant decrease of macular edema on all follow-ups with maximum also at month 2. In sub-groups, a correlation of Microperimetry to the central retinal thickness was seen, but not for distance visual acuity. Because of a rise in intraocular pressure in 65% of patients had a (possibly additional) local therapy been prescribed. A progression of cataract was found in 35% of subjects.

I.2.4 Conclusions

The Microperimetry is capable of quantifying the retinal sensitivity of the macula even beyond the fovea and correlates better with the objective measurement of macular edema by OCT than distance and near visual acuity. It is therefore in a position to quantify the visual functional limitations in retinal vein occlusion better than these classic parameters and provides the opportunity for more detailed follow-up.

Treatment with Ozurdex® leads to a reduction of macular edema in RVO. After 2 months the start of a relapse is possible. Increase in intraocular pressure and cataract development are frequent complications. A majority of patients requires re-treatment. As the time for re-treatment is to be selected individually, the Microperimetry may be an important diagnostic tool for optimizing the treatment of these patients.

II. Einleitung

Der retinale Venenverschluss (RVV) ist ein Krankheitsbild, welches langfristig das Sehen des Betroffenen bedroht und zu schwerwiegenden Komplikationen führen kann. Es handelt sich um die zweithäufigste vaskuläre Erkrankung der Netzhaut¹ und aufgrund der demographischen Entwicklung ist in den Industriestaaten eine deutlich steigende Inzidenz zu erwarten. Obwohl die Erkrankung bereits seit 1855 beschrieben wurde,² mangelte es lange an effektiven therapeutischen Optionen. In den vergangenen Jahren sind Therapien entwickelt worden, welche nun einer genauen Evaluation bedürfen.

Die intravitreale Implantation eines Dexamethason-Depot-Präparates (DDP) stellt eine solche vielversprechende neue Therapieoption dar.

Die Zulassungsstudien (GENEVA, Akronym: Global Evaluation of implantable dExamethasone in retinal Vein occlusion with macular edemA),^{3 4} haben zur Bewertung der Effektivität dieser Therapie als funktionelle Parameter die Sehschärfe sowie als objektiven Parameter die zentrale Netzhautdicke (ZND) herangezogen. Auch in der Folge wurden in größeren Studien - bis auf wenige Ausnahmen^{5 6} - nur diese Parameter gewählt.^{7 8 9 10 11 12 13 14 15 16}

Unstrittig ist allerdings, dass es bei retinalen Venenverschlüssen, neben der Einschränkung der Sehschärfe, auch zu einer Beeinträchtigung des Gesichtsfeldes kommen kann.^{17 18 19} Diese für das tägliche Leben bedeutende visuelle Funktion ist trotz der Forderung mancher Autoren¹⁹ in Studien weiterhin unterrepräsentiert.

Ein Grund für den Mangel an solchen Untersuchungen ist, dass die meisten Perimeter zur Untersuchung größerer Radien des Gesichtsfeldes ausgelegt sind und die einzelnen zu untersuchenden Loci relativ grob sind. Die Mikroperimetrie (MP) ermöglicht eine präzise Messung des zentralen Gesichtsfeldes und der zentralen retinalen Sensitivität und ist somit eine potentielle Ergänzung oder gar Alternative für die Verlaufskontrolle.

Ausdrücklich darauf hingewiesen sei, dass Teile der Ergebnisse dieser Arbeit bereits vor Einreichung dieser Dissertationsschrift veröffentlicht worden sind.²⁰

II.1 der retinale Venenverschluss

II.1.1 Einteilung

II.1.1.1 Lokalisation

Bei retinalen Venenverschlüssen handelt es sich um eine venöse Gefäßokklusion, welche entweder die Vena centralis retinae betrifft oder aber ein direkt oder indirekt in diese mündendes Gefäß. Je nach Lokalisation wird demnach in Zentralvenenverschlüsse (ZVV) und Venenastverschlüsse (VAV) unterschieden. Eine Besonderheit stellen die Hemi-Zentralvenenverschlüsse (HZVV) dar, bei denen es zu einem Verschluss eines persistierenden zweiten Stammes der Zentralvene kommt. Verschiedene Autoren ordnen den HZVV als Subtyp des ZVV ein, da bezüglich Prognose und Komplikationen große Ähnlichkeiten bestehen.²¹ Die HZVV werden jedoch in einigen Arbeiten nicht als eigener Subtyp aufgeführt. Hier ist aufgrund der anatomischen Ähnlichkeit von einer Vermischung mit VAV auszugehen.²²

In mehreren Veröffentlichungen erarbeitete Hayreh zudem eine Klassifizierung der VAV heraus, je nachdem ob ein makulärer oder ein nichtmakulärer Venenast betroffen ist und zeigte u.a. eine unterschiedliche Prognose auf.^{19 23 24 25 26}

II.1.1.2 Perfusion

Schon 1904 wurden die ZVV in 2 Untergruppen eingeteilt, da auffiel, dass es 2 Gruppen von Patienten mit unterschiedlicher Schwere der Symptome und stark differierender Prognose gibt.²⁷ Später konnte Hayreh diese Einteilung durch die bis heute gemeinhin genutzte Unterscheidung in ischämische und nicht-ischämische Verschlüsse präzisieren.¹⁹ Unterschieden werden diese in der klinischen Routine zumeist ausschließlich nach dem angiographischen Bild. Die Klassifizierung erfolgt je nachdem, ob die nicht-perfundierten Areale in der Fluoreszenzangiographie (FAG) mehr als 10 (ZVV) bzw. 5 (VAV) Papillendurchmesser bemessen.²⁸ Seltener genutzte Protokolle berücksichtigen zudem eine Auswertung des Elektroretinogramms (bei Ischämie sinkt die Amplitude der B-Wellen unter 60% der normalen Amplitude), des relativen afferenten Pupillardefezits (RAPD; eher positiv bei Ischämie) und der Goldmann-Perimetrie (bei Ischämie werden meist höchstens Ziele des Maßes V-4e wahrgenommen, bei nicht-ischämischem Typ zumeist I-2e).^{29 30} Auch HZVV werden

analog den ZVV in ischämisch und nicht-ischämisch unterschieden.^{31 32}

Ein Übergang vom nicht-ischämischen in den ischämischen Typ ist möglich. Dies geschieht meist innerhalb der ersten 4 Monate nach Geschehen und findet ca. bei einem Drittel der zunächst anders klassifizierten Fälle innerhalb von 3 Jahren statt.³³

Diese Unterteilung ist von großer klinischer Bedeutung, da nicht perfundierte Areale der Netzhaut zu Neovaskularisation führen können und somit u.a. ein rubeotisches Sekundärglaukom eine Folge sein kann - eine bis dato große therapeutische Herausforderung und potentielle Ursache für Erblindung, chronische Schmerzen und Verlust des Auges.^{23 34}

II.1.2 Epidemiologie

II.1.2.1 Prävalenz

Rechnerisch sind weltweit ca. 13,9 Millionen Menschen von VAV und 2,5 Millionen Menschen von ZVV betroffen (Stand 2010). Die alters- und geschlechtsstandardisierte Prävalenz für die über 30-jährige Bevölkerung beträgt 0,52% für alle retinalen Venenverschlüsse, 0,44% für Venenastverschlüsse und 0,08% für Zentralvenenverschlüsse.³⁵

Je nach Studie variiert die angegebene Häufigkeit aller RVV zwischen 0,6% (Niederlande)²¹ und 2,1%³⁶ (Japan). Eine weitere große Studie gab lediglich 0,3%³⁷ als Prävalenz an (USA), hier wurde jedoch an jedem Studienteilnehmer nur ein Auge untersucht.

Mit der ethnischen Angehörigkeit variiert diese Häufigkeit; Für Menschen weißer Hautfarbe (0,37%) scheint das Risiko am geringsten zu sein, für Lateinamerikaner (0,69%) und Asiaten (0,57%) am höchsten; dies könnte aber auch methodische Gründe haben und eine statistische Signifikanz wurde bislang nicht gezeigt.²¹

Die Prävalenzraten für Männer und Frauen unterscheiden sich nach bisheriger Studienlage weltweit altersstandardisiert nicht,³⁵ in Deutschland wurde kürzlich jedoch eine 1,7-fach höhere Rate für Männer aufgezeigt.³⁸

In allen vorliegenden Studien wurde ein signifikanter Anstieg der Prävalenz, sowohl von VAV als auch ZVV mit steigendem Alter gezeigt. Zwischen 30 und 49 Jahren liegt das

Risiko einen retinalen Gefäßverschluss zu erleiden bei 0,16%, zwischen 50 und 79 Jahren bei 1,1% und für über 80-jährige bereits bei 1,73%,²¹ in Einzelstudien bis zu 4,6%.^{39 40}

II.1.2.2 Inzidenz

Nur wenige Studien haben neben der Prävalenz auch die Inzidenz untersucht. Es liegen 2 Studien vor, die überwiegend eine weiße Bevölkerung untersucht haben: In den USA konnte eine 15-Jahres-Inzidenz für eine Personengruppe von 43-84 Jahren mit 1,8% für VAV und 0,5% für ZVV³⁹ angegeben werden, für eine australische Kohorte älter 49 Jahre zeigte sich eine 10-Jahres-Inzidenz von 1,2% für VAV und 0,4% für ZVV.⁴⁰ In einer asiatischen Kohorte älter als 40 Jahre wurde eine 9-Jahres-Inzidenz von 2,7% für VAV und 0,3% für ZVV beschrieben.⁴¹ Aufgrund der geringen Zahl an Ereignissen, lässt sich hieraus aber keine genaue Aussage über internationale Varianz treffen.

Ein saisonal gehäuftes Auftreten ist umstritten. Zwei Arbeitsgruppen konnten eine deutlich erhöhte Inzidenz in den Wintermonaten zeigen und vermuten einen Zusammenhang mit saisonalen Veränderungen des retinalen Blutflusses,^{42 43} andere Autoren widersprechen dieser Korrelation.⁴⁴

II.1.3 Pathogenese

II.1.3.1 Pathophysiologie

Die genaue Ätiologie bleibt auch weiterhin ungeklärt; ein thrombotisches Ereignis findet statt, ob dies allerdings Ursache oder Folge der Erkrankung ist bleibt unklar.^{19 45} Grundlage für das Verständnis dieses thrombotischen Verschlussgeschehens ist bis heute die von Rudolf Virchow 1865 beschriebene Trias aus Veränderungen der Gefäßwand, der Blutströmung und der Zusammensetzung des Blutes. Am Anfang stehen arteriosklerotische Änderungen der arteriellen Gefäßwand. In einer eng benachbarten Vene verursacht dies eine turbulente Blutströmung und/oder Stase, welche dann in Verbindung mit durch kardiovaskuläre Risikofaktoren geschädigtem Endothel die Thrombusbildung bedingt.⁵⁴

Es kommt zu einem Verschluss mit daraus resultierendem erhöhtem intravasalem Druck. Dieser übersteigt dann den onkotischen Druck des umgebenden extravasalen Raums und es kommt zu Transsudation von Blutbestandteilen. Durch die Zunahme der

interstitiellen Flüssigkeit und insbesondere von Proteinen steigt nun auch dort der onkotische Druck, was wiederum zu einem Ödem führt. Dieses Makulaödem ist der primäre Grund für die Sehverschlechterung beim RVV. Die kapillare Perfusion der Retina wird eingeschränkt und es kann sich ein variabler Grad an Ischämie entwickeln. In der Folge steigt die Synthese und damit die vitrealen Konzentrationen verschiedener Zytokine, insbesondere die Interleukine (IL) IL-6 und IL-8, das Monocyte Chemoattractant Protein-1 und der Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). Dem VEGF kommt eine besondere Bedeutung zu. Dieses Signalmolekül erhöht die Gefäßpermeabilität, regt die Angiogenese an und unterhält somit das Makulaödem (MÖ) und ist Triebkraft für Neovaskularisation.^{54 46}

Im Falle des ZVV liegt der Ort des Geschehens im Bereich posterior der Lamina Cribrosa bzw. im Verlauf der Vena centralis retinae innerhalb des Nervus opticus, da hier die Zentralarterie mit der Zentralvene durch eine gemeinsame Adventitia umgeben ist. Somit ist eine mechanische Kompression der dünnwandigen Vene durch die deutlich rigidere Arterie möglich. Dieser Verschluss kann nur partiell ablaufen, da das Bild eines kombinierten ZVV mit (sekundärem) Zentralarterienverschluss infolge eines absoluten Abflusshindernisses mangels Kollateralen die logische Folge wäre, aber eine Rarität darstellt.^{19 47}

Beim VAV findet dieses Verschlussereignis nahezu immer im Bereich einer arteriovenösen Kreuzung, an der die Arterie oberhalb der Vene verläuft, statt.⁴⁸ Auch ohne den kardiovaskulären Risikofaktor der Hypertonie bestehen an diesen Stellen Wandverdickungen und Lumeneinengungen um bis zu 30%. Durch lange bestehende Hypertonie und arteriosklerotische Veränderungen verstärkt sich dieser Effekt weiter und eine turbulente Strömung kann wiederum der Beginn der Thrombose sein.^{49 50 51}

II.1.3.2 Risikofaktoren

Den größten systemischen Risikofaktor stellt die arterielle Hypertonie dar mit einem Quotenverhältnis (Odds-Ratio, OR) von bis zu 3,5 für RVV (3,8 für ZVV, 3,0 für VAV).⁵² Auch in anderen Kohorten bestätigte sich diese Einschätzung, ebenso wie ein erhöhtes Risiko durch Hyperlipidämie.^{38 53} Die Assoziation mit Diabetes Mellitus bleibt strittig.⁵² Wie bereits in II.1.2.1 erwähnt ist auch steigendes Alter (>65J) als Risikofaktor zu werten.³⁸ Als unabhängige Faktoren sind weiterhin Adipositas (gemessen mittels Body-

Mass-Index (Körpermasseindex) und Waist-To-Hip-Ratio (Taille-Hüft-Quotient)), Nikotinkonsum, Vorhofflimmern und Zustand nach Schlaganfall von Bedeutung.^{38 40}

Unterschiedlichste Veränderungen des Blutflusses wie Blutgerinnungsstörungen (u.a. Faktor-V Leiden-Mutation, Protein C- / Protein S-Mangel, Antithrombin III-Resistenz, Antiphospholipidsyndrom, Homocysteinämie), rheologische Besonderheiten (u.a. erhöhter Hämatokrit, erhöhte Blutviskosität, zum Beispiel auch bei Einnahme oraler Kontrazeptiva), Hyperviskositätssyndrome (u.a. Polyzythämie, Multiples Myelom) können ein zusätzlicher Risikofaktor für RVV sein.^{54 55 73}

Auch wenn die Pathophysiologie hinter dieser Assoziation noch nicht vollständig verstanden ist, muss doch der okuläre Risikofaktor Glaukom für den ZVV herausgehoben werden (OR 5,4, bis zu 70% aller RVV-Patienten leiden an Glaukom), da durch rechtzeitige Therapie potentiell durch den Ophthalmologen vermeidbar. Weitere seltenere okuläre Risikofaktoren sind Trauma, retinale Vaskulitis, Drusenpapille, Papillenödem und arteriovenöse Malformation.^{22 39 40 56 73}

II.1.4 Diagnostik

Zur Diagnosestellung ist zumeist das klinische Bild, insbesondere der charakteristische Fundusbefund hinreichend. Weitere Untersuchungen dienen der Einteilung und damit insbesondere der Wahl der richtigen Therapie und Einschätzung der Prognose.

II.1.4.1 Anamnese

Die Symptome sind maßgeblich abhängig von dem Ort des Verschlusses. Die Sehschärfe ist bei Affektion der Makula reduziert und wird von den Patienten meist als Unschärfe im zum Verschlussgebiet korrespondierenden Gesichtsfeld wahrgenommen, vor allem bei nasalem Venenastverschluss können die Patienten auch asymptomatisch sein.⁵⁸

Metamorphopsien (Verzerrungen) können bei Makulaödem wahrgenommen werden. Das Geschehen ist aufgrund der fehlenden sensiblen Versorgung der Retina generell schmerzlos und der Beginn der Symptome typischerweise plötzlich. Im Gegensatz zu arteriellen Verschlüssen wird der Beginn der Symptomatik bei venösen Verschlüssen häufiger jedoch auch von den Betroffenen als schleichend angegeben, da deren Wahrnehmung verzögert erfolgen kann.²²

II.1.4.2 Psychophysikalische Befunde

II.1.4.2.1 Sehschärfe

Bei ZVV liegt die durchschnittliche Sehschärfe initial nahezu immer unter 0,5 und bei Ischämie im Durchschnitt unter 0,1.^{57 58} Auch für VAV wird in Studien eingangs ein Visus zwischen 0,1-0,5 beschrieben,⁵⁹ durchschnittlich 0,3 für ischämische und 0,4 für nicht-ischämische Verschlüsse.⁶⁰

II.1.4.2.2 Gesichtsfeld

Der Perimetrie kommt in Studien zu retinalen Venenverschlüssen eine nur untergeordnete Rolle zu. Einzig Hayreh hat in zahlreichen Publikationen belastbare Daten dazu veröffentlicht.^{19 24 25 29 31} Tabelle 1 stellt die von ihm in der Übersichtsarbeit von 2014⁵⁸ beschriebenen Befunde zusammen.

Lokalisation	Milde Defekte	Moderate Defekte	ausgeprägte Defekte (Isopter nach Goldmann)
ZVV, nicht-ischämisch	91%	k. A.	5% (V4e) 11% (I-2e) 1% (I-4e)
ZVV, ischämisch	8%	k. A.	55% (V4e) 93% (I-2e) 26% (I-4e)
HZVV, nicht-ischämisch	95-97%	5%	k. A.
HZVV, ischämisch	40-66%	3%	k. A.
VAV, temporal	72%	26%	k. A.
VAV, makulär	98%	k. A.	k. A.

Tabelle 1: Ausmaß der initialen Gesichtsfelddefekte nach Hayreh (2014)

k. A.: keine Angaben

II.1.4.2.3 Retinale Sensitivität

Die wenigen Studien, in denen die retinale Sensitivität untersucht wurde, verwendeten inhomogene Untersuchungsbedingungen und Protokolle, so dass eine zusammenfassende Bewertung erschwert ist. Da der Fokus der vorliegenden Studien auf der Verlaufsbeobachtung der mittels Mikoperimeter MP-1 erhobenen Befunde liegt, ist derzeit die retinale Sensitivität auch nur als Verlaufsparemeter nützlich.

Trotz des Fehlens einer prospektiven Vergleichsstudie mit gesunden Augen, kann vorsichtig konstatiert werden, dass durch RVV Patienten eine Herabsetzung der retinalen Sensitivität erleben, da in einem Kollektiv mit gesunden Augen keinerlei Herabsetzung zu erwarten ist. Tabelle 2 fasst in Auszügen die Ausgangsbefunde verschiedener Studien zusammen.

Studie	Kriechbaum 2009⁶¹	Senturk 2010⁶²	Winterhalter 2012⁶³		Noma 2012⁶⁴		Querques 2014⁵	Parravano 2014⁶
Kohorte	28 RVV	12 ZVV	4 ZVV	9 VAV	17 VAV		12 ZVV	14 ZVV, 2 VAV
Mittlere Sensitivität [dB]	6	5,5	7,04	8,62	9,1	9,7	9,6	9,7
Standard- abweichung	4	3,32	5,54	5,69	3,6	3,2	4,3	4,6
Gesichtsfeld- bereich um Fovea	12°	20°	10°		10°	20°	12°	12°
Anzahl Stimuli	41	74	40		29		45	49
Dauer Präsentation [ms]	200	200	200		200		200	keine Angabe
Strategie	4-2-1 double staircase	4-2 staircase	4-2 staircase		4-2-1 double staircase		4-2-1 double staircase	4-2 double staircase
Stimulusgröße [Goldmann]	III	III	III		III		III	III

Tabelle 2: Retinale Sensitivität nach RVV in der Literatur

II.1.4.3 Morphologische Befunde

II.1.4.3.1 Vorderer Augenabschnitt

Insbesondere im Fall ischämischer Zentralvenenverschlüsse sind Neovaskularisationen eine schwerwiegende Komplikation, die auch im vorderen Augenabschnitt auftreten kann. Es kommt in diesem Fall zu Gefäßneubildungen im Bereich der Iris, zunächst am Pupillarsaum, dann auch im Irisstroma und ggf. im Kammerwinkel. Bereits in diesem beginnenden Stadium kann dies mit intraokularer Inflammation und Hämorrhagie bis zum Hyphäma einhergehen. Die Gefäße und insbesondere das sie begleitende Bindegewebe überwachsen in der Folge das Trabekelwerk und stellen ein Abflusshindernis für das Kammerwasser dar und bewirken somit eine Steigerung des

intraokularen Drucks (IOD). Durch Kontraktur der bindegewebigen Membranen kann dieses Neovaskularisationsglaukom in das Stadium des Winkelblocks übergehen. Klinisch zu erkennen kann dies an einer Abflachung des Irisstromas und einem Ectropium uveae (durch Zug des Pigmentepithels durch die Pupille) sein. Erschwerend kann bei sehr fortgeschrittenem Befund die Diagnostik sein, wenn die Gefäßneubildungen bereits wieder obliteriert sind und einzig die klinisch nicht sichtbare Membran persistiert. Bei ausgeprägter Tensiodekompensation können zudem eine weite lichtstarre Pupille, Schmerzen und ein Hornhautödem in Erscheinung treten. Folgen des Verschlussgeschehens machen somit auch eine aufmerksame Diagnostik des vorderen Augenabschnitts inklusive Gonioskopie notwendig.³⁴

II.1.4.3.2 Fundusbefund

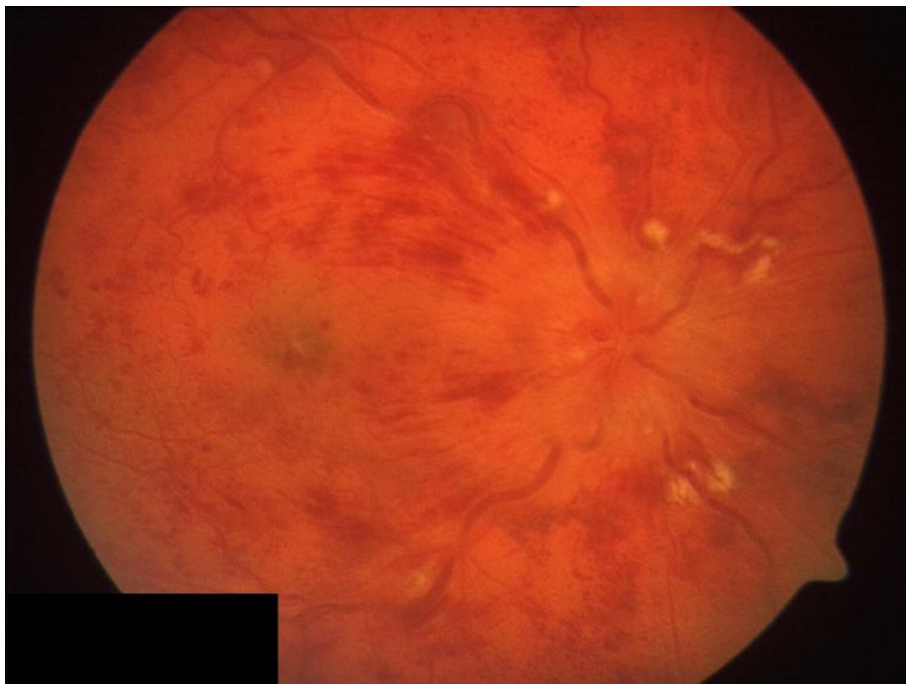


Abbildung 1: Fundusbild eines ischämischen ZVV: geschwollener Sehnervenkopf, flammenförmige Blutungen, dilatierte geschlängelte Venen, Cotton-wool-Herde

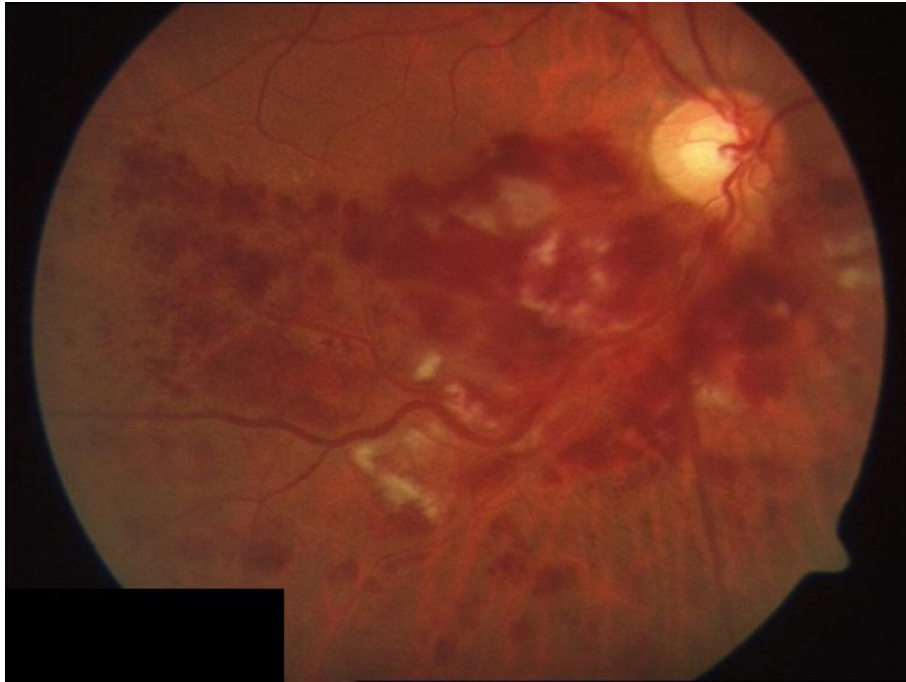


Abbildung 2: Fundusbild eines VAV: flammenartige und teils gruppierte Fleckblutungen, Exsudate, Cotton-wool-Herde

Das akute Bild ist eindrücklich und sofern nicht ein sehr kleines Gefäß betroffen ist, kaum zu verwechseln. Im Verschlussbereich findet sich eine Tortuositas vasorum, eine Schlingelung der Venen mit Zunahme des Volumens. In diesem Bereich finden sich zudem - häufig als flammenartig beschriebene - präretinale Punkt- und Fleckblutungen im Nervenfaserverlauf. Cotton-Wool-Herde sind fakultativ und zeigen frische Nervenfaserinfarkte an. Ihr Bild ist das eines weißlichen unscharf begrenzten Flecks. Im Fall von ZVV findet sich meist eine hyperäme prominente randunscharfe Papille. Zudem kommt es meist zu einem Netzhautödem, welches auch über den Verschlussbereich hinausgehen kann. Funduskopisch ist dies als glasige zystoide Schwellung zu erkennen. Gerade im Fall dezenter Ödeme hilft die Optische Kohärenztomographie (OCT) bei der Sicherung der Diagnose des MÖ.

Im Verlauf nehmen die Blutungen ab und Cotton-Wool-Herde sind nicht mehr sichtbar. Die Resorption der Blutungen schreitet von papillär in die Peripherie fort, in den äußeren Bereichen können sie auch nach Jahren zu sehen sein. Es können weiterhin venovenöse Kollateralkreisläufe (insbesondere im Bereich der Papille), harte Exsudate, Pigmentepithelverschiebungen und epiretinale Membranen entstehen.^{22 65 66 67 68 69}

II.1.4.3.3 Zentrale Netzhautdicke

Mittels OCT kann die ZND objektiv gemessen werden. Das OCT ermöglicht somit einen Nachweis eines MÖ und ergänzt die Diagnostik. Bei Vorliegen eines Ödems bei ZVV ist dies vorwiegend zystisch intraretinal, ca. die Hälfte der Patienten weist zudem subretinale Flüssigkeit auf. Bei VAV ist die durchschnittliche ZND geringer und auch subretinale Flüssigkeit findet sich seltener (ca. 1/3 der Patienten).⁷⁰

II.1.4.3.4 Fluoreszenzangiographie

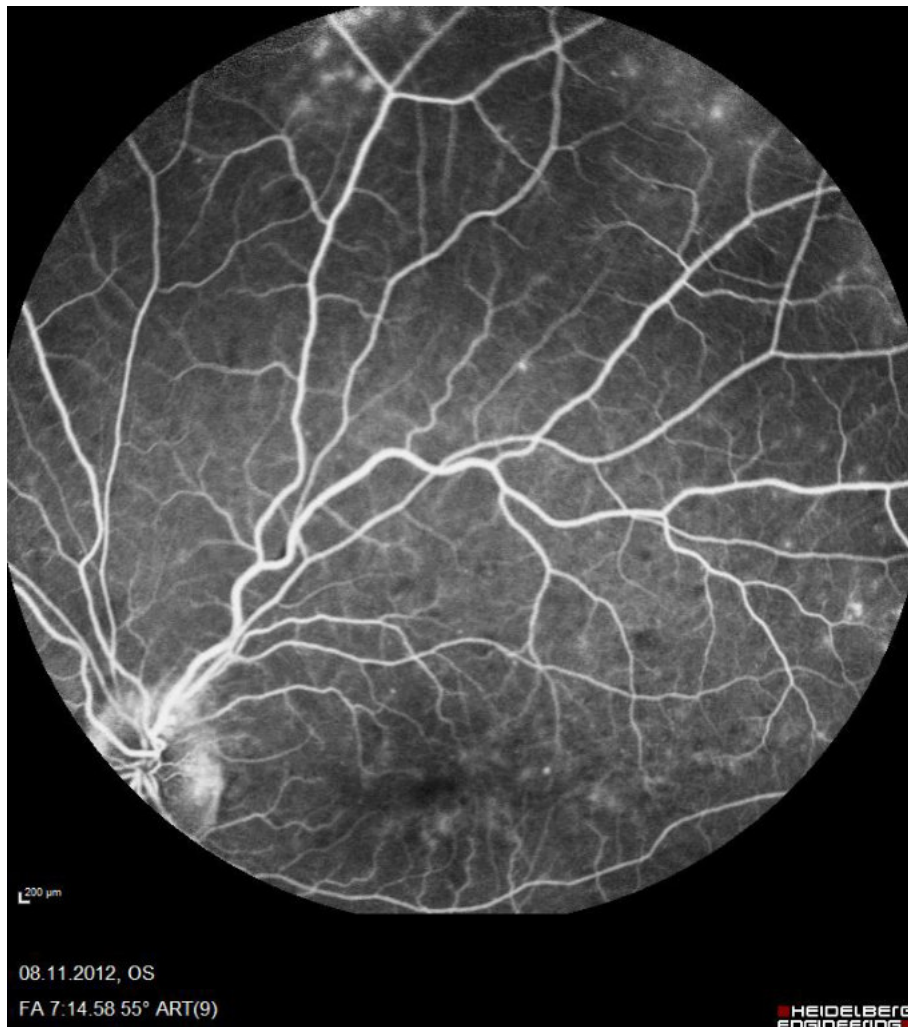


Abbildung 3: FAG bei ZVV 9 Monate nach Geschehen; zu erkennen sind periphere Gefäßabbrüche, Leckagen und Minderperfusion

Die Bedeutung der FAG zur Diagnostik eines MÖ ist durch die Entwicklung des OCT geringer geworden. Heute liegt ihr Hauptwert darin, mittels dieser Gefäßdarstellung eine Minderperfusion nachzuweisen und somit die Einteilung in ischämische und nicht-ischämische Verschlüsse zu ermöglichen. Ihre prognostische Relevanz ist somit ungebrochen. Ausschau halten sollte man demnach bei der Befundung besonders nach Gefäßabbrüchen und nicht perfundierten Arealen. Zu beachten ist dabei, dass Blutungen die Sicht auf die Netzhaut einschränken können.

Weitere Befunde in der Angiographie sind eine verlangsamte Füllung der betroffenen Venen und deutlich häufiger bei ZVV als bei VAV: Fluoreszeinextravasation als Zeichen einer Leckage, Papillenödem und Kollateralenbildung (vorrangig im Bereich der Papille) und im späteren Verlauf dann eventuelle Neovaskularisationen.^{66 67 68 69 71}

II.1.5 Natürlicher Verlauf

Den natürlichen unbehandelten Verlauf des RVV zu kennen ist Grundlage einer Einordnung der verschiedenen Therapieoptionen.

Die Entwicklung der Sehschärfe ist inhomogen. Bei ischämischen ZVV fällt diese im Mittel um 15 Buchstaben in den ersten 6 Monaten und 35 Buchstaben (entsprechend beispielsweise einem Visusabfall von 1,0 auf 0,2) nach mindestens 12 Monaten. Für nicht-ischämische ZVV sind diese Zahlen deutlich moderater (-10 Buchstaben/6 Monate, -3 Buchstaben/≥12 Monate).⁵⁷ Im Gegensatz dazu steht der natürliche Verlauf nach VAV: Mehr Augen entwickeln im Zeitverlauf einen Visusanstieg als einen Visusabfall, im Mittel um 28 Buchstaben nach mindestens einem Jahr (entsprechend beispielsweise einem Visusanstieg von 0,1 auf 0,4 oder von 0,25 auf 1,0).⁵⁹

Das Gesichtsfeld verschlechtert sich für ZVV-Patienten mit mildem Defekt nur in 15% der Fälle im Zeitverlauf (Follow-Up von 2-5 Jahren), bei ausgeprägtem Defekt ist das Ausmaß einer Verbesserung abhängig von der Durchblutungssituation: In ischämischen ZVV verbessert sich das Gesichtsfeld in 27% der Fälle, die Chance auf Besserung ist für nicht-ischämische ZVV fünfmal größer. Bei VAV liegt die Chance auf Besserung des Gesichtsfeldbefundes in Abhängigkeit von Subtyp und Schweregrad des Defekts zwischen 52-85%.⁵⁸

Das Makulaödem scheint nach 5 Jahren bei ca. 80% der Patienten in spontaner Remission, ausgenommen beim Vorliegen von Ischämie (ca. 40%).^{59 68} Diese Daten entstammen Studien, welche zur Diagnosestellung des MÖ noch nicht das OCT heranziehen konnten.

Der Übergang in ein Neovaskularisationsglaukom entsteht bei ischämischen ZVV in 23%-60% der Fälle innerhalb von 15 Monaten, bei fehlender Ischämie ist trotz eines Risikos für Neovaskularisationen von bis zu 33% kein Risiko für die Entwicklung eines rubeotischen Sekundärglaukoms beschrieben.⁵⁷ Die Studienlage lässt eine Quantifizierung des Risikos für VAV nicht zu,⁵⁹ teils wird dieses Risiko auch vollständig verneint.¹⁹

Die Inzidenz für Glaskörperhämorrhagien liegt für ZVV bei 10% innerhalb der ersten 9 Monate nach Ereignis.⁵⁷ Für VAV liegen nur unzureichende Daten vor.⁵⁹

II.1.6 Management & Therapieoptionen

Leitlinien zur Therapie existieren nicht. Dem am nächsten kommen die gemeinsamen Stellungnahmen der in Deutschland führenden Fachgesellschaften Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Retinologische Gesellschaft und Berufsverband der Augenärzte Deutschlands (BVA), zuletzt aktualisiert 2010 (Therapie des MÖ bei RVV),⁷² bzw. 2012 (Therapeutische Strategien).⁷³

II.1.6.1 Abklärung von kardiovaskulären Risikofaktoren

Die unter II.1.3.2 genannten Risikofaktoren abzuklären ist ein zentraler Punkt der Behandlung eines Patienten mit RVV, da diese Risikofaktoren zu einer Verdopplung des Risikos für kardiovaskuläre Mortalität führen.⁷⁴ Das Risikoprofil von Patienten mit RVV gleicht dem von Patienten mit zerebrovaskulären Erkrankungen.²² In oben erwähnter Stellungnahme der DOG, der retinologischen Gesellschaft und des BVA von 2010 empfohlen werden zu diesem Zweck eine internistische Abklärung mittels Langzeitmessung des Blutdrucks, Elektrokardiogramm (EKG) und Blutkontrolle (Blutbild, Blutzucker, Blutfette).⁷² Ggf. sinnvoll können zudem ein Belastungs-EKG, Herzechokardiographie und ein Karotis-Doppler-Sonographie sein.²² In Kooperation mit einem Hämostaseologen kann bei Patienten mit positiver Anamnese für thrombembolische Ereignisse oder Patienten unter 50 Jahren ohne Risikofaktoren eine

Thrombophiliediagnostik sinnvoll sein, auch wenn deren Relevanz umstritten ist.^{54 73 75}

Die Suche nach kardiovaskulären Risikofaktoren durch den Internisten führt, wenn positiv ggf. dazu, dass die Patienten einer blutdrucksenkenden Medikation oder einer Antikoagulation zugeführt werden. Dies dient dazu schwerwiegenden bis lebensbedrohlichen systemischen Ereignissen wie Schlaganfällen vorzubeugen, von einem positiven Effekt auf den bereits stattgehabten retinalen Gefäßverschluss kann jedoch nicht ausgegangen werden. Durch Antikoagulation kann es eher zu einer Zunahme der Blutungen (und in der Folge des Ödems) kommen, welches zu langfristiger Netzhautschädigung führen kann. Auch das Senken des Blutdrucks kann sich negativ auswirken, indem es den Übergang in den ischämischen Typ begünstigt: Der okuläre (arterielle) Perfusionsdruck fällt und damit auch der Gradient zum durch die Gefäßokklusion erhöhten venösen intravasalen Druck. Die Perfusion sinkt, der Übergang in den ischämischen Typ wird begünstigt.¹⁹

II.1.6.2 Hämodilution

Ziel der Hämodilution ist eine Reduktion des Hämatokrits und damit eine Verbesserung der rheologischen Eigenschaften des Blutes. Verschiedene Protokolle sind beschrieben, zumeist findet die isovolämische Hämodilution Anwendung. 300ml (bei Hämatokrit 37-39%) bzw. 500ml Blut (Hämatokrit >39%) werden venös abgenommen und durch das gleiche Volumen 6-prozentige Hydroxyethylstärke ersetzt. Die Entscheidung ob und wie häufig dies durchgeführt werden kann, hängt ab vom Hämatokrit (Zielwert 35%) und zahlreichen Ausschlusskriterien wie Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz, respiratorische Erkrankungen und Antikoagulation.⁷⁶ 2013 entbrannte eine Diskussion um die Sicherheit der Hydroxyethylstärke, welche zur zwischenzeitlichen Aussetzung der Zulassung führte. Nach einer Neubewertung und Erweiterung der Studienlage ist ihr Einsatz derzeit wieder für die meisten Indikationen zulässig, wenn auch vom Nutzen unklar.⁷⁷

Feltgen kommt in einer aktuellen Publikation zu der Einschätzung, dass die isovolämische Hämodilution für frische Verschlüsse (nicht älter als 6 Wochen) aufgrund des guten Nebenwirkungsprofils und der Erfolgchancen weiterhin eine sinnvolle Akuttherapie bleibt.²²

II.1.6.3 Laserkoagulation

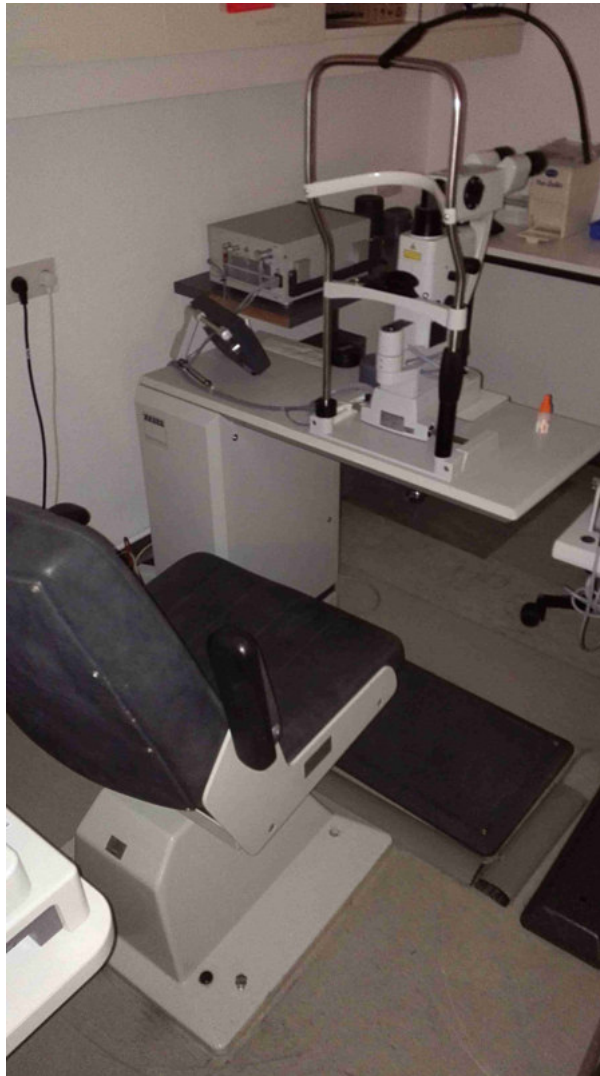


Abbildung 4: Aufbau eines Zeiss VISULAS 532s Nd:YAG-Laser Systems

Bei der Laserkoagulation (LK, Synonym Photokoagulation) der Netzhaut trifft Lichtenergie auf Melanin und Xanthophyll im retinalen Pigmentepithel (RPE) oder auf Hämoglobin. Diese Pigmente absorbieren die Energie und durch die dabei entstehende Wärmeentwicklung wird eine Denaturierung der umgebenden Schichten, die Koagulation, erzeugt. Es handelt sich somit um ein destruktives Verfahren, dessen gewünschter therapeutischer Effekt die biologische Reaktion auf diese Schädigung ist. Verwendung finden mehrheitlich Argonlaser der Wellenlänge 514nm oder frequenzverdoppelte Neodym-dotierte Yttrium-Aluminium-Granat-Laser (Nd:YAG-Laser) der Wellenlänge 532nm (Abbildung 4).⁷⁸

II.1.6.3.1 Fokale Laserbehandlung

Bei dieser makulären Laserkoagulation wird zur Vermeidung von Skotomen mit geringer Fleckgröße (100µm), Intensität (100-200mW) und Expositionszeit (0,1-0,2s) gearbeitet und das RPE selektiv koaguliert. Die anschließende Regeneration durch Migration und Proliferation umliegende RPE-Zellen führt zu einer gesteigerten Pumpfunktion und somit zu einem Rückgang des MÖ.⁷⁸

Die fokale Laserkoagulation mittels der Grid (Gitter)-Technik hat aufgrund der Erfolge der intravitrealen Injektionstherapie ihren Status als primäre Therapie der Wahl eingebüßt, kann aber als Ergänzung bei nicht ischämischem, nicht rein makulärem VAV mit MÖ noch sinnvoll sein, da eine Überlegenheit gegenüber dem Spontanverlauf⁷⁹ nachgewiesen ist: Ein Visusanstieg um 10 Buchstaben ist 1,75-fach wahrscheinlicher nach 3 Jahren und der Visusanstieg fällt im Mittel um 0,11 logMAR besser aus.⁸⁰ Auch ein zusätzlicher Nutzen für Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf Bevacizumab-Injektionen wurde aufgezeigt (Visusstabilisierung, Reduktion an intravitrealen Injektionen).^{81 82}

In einem aktuellen Cochrane Review kommen die Autoren zu dem Schluss, dass Evidenz bezüglich des Zeitpunktes der Durchführung ebenso unzureichend ist, wie für die Überlegenheit von intravitrealen Bevacizumab oder Triamcinolon-Injektionen.⁸³ In Anbetracht der unten dargestellten Erfolge der intravitrealen Injektionstherapien kann dies mit großer Wahrscheinlichkeit nicht auf eine tatsächliche Unterlegenheit, sondern auf die mangelnde Quantität und Qualität von Vergleichsstudien zurückgeführt werden (Vergleich II.1.6.5). Auch für die Verwendung eines unterschwelligen (subthreshold) Mikropuls Lasers gibt es bislang kein nachgewiesenes Benefit.^{83 84}

II.1.6.3.2 Periphere Laserbehandlung

Ziel der peripheren Laserkoagulation ist es, ischämische Netzhautareale zu veröden, um deren Ausschüttung proinflammatorischer und angiogener Substanzen, insbesondere VEGF zu reduzieren. Im Falle eines VAV wird dies sektoriell (120-180°), beim ZVV panretinal (360°) durchgeführt. Im Vergleich zur makulären LK wird hier mehr Energie verwendet und wesentlich mehr (>1000) und deutlich sichtbare Herde erzeugt. Übliche Parameter sind Fleckgröße 200-500µm, Intensität 100-200mW (ggf. deutlich höher bei trüben brechenden Medien) und Expositionszeit 150-240ms.^{78 85}

Die periphere Laserbehandlung ist bislang die einzig effektive Therapie zur Verhinderung (einer Zunahme) von Neovaskularisationen. Beim Nachweis von Ischämie mit dieser Therapie zu beginnen oder engmaschig zu kontrollieren und erst beim Auftreten von Neovaskularisationen zu koagulieren sind nach aktuellem Wissensstand gleichwertige Alternativen.²⁸ Betont wird die Wichtigkeit der Beurteilung der Durchblutungssituation der Peripherie mittels Weitwinkelangiographie.^{86 87} Ob die Injektionshäufigkeit durch die periphere Laserkoagulation tatsächlich gesenkt werden kann, ist kontrovers und Gegenstand aktueller wissenschaftlicher Diskussion. Mit einer frühzeitigen selektiven Laserkoagulation in nicht perfundierten Arealen scheint dies möglich, ebenso wie auch eine Verbesserung des Visus⁸⁶. Bei einer verzögerten Laserkoagulation scheint zumindest der mittelfristige Einfluss auf den Visus nicht gegeben.^{85 87}

II.1.6.3.3 Laserinduzierte chorioretinale venöse Anastomosen

Ziel dieser Therapie ist es eine Anastomose zwischen choroidalen und retinalen venösen Gefäßen zu schaffen um den Abfluss zu verbessern und damit den Übergang in die ischämische Form zu vermeiden. Dieses Ziel konnte auch erreicht werden, jedoch überwiegen die Risiken wie choroidale Neovaskularisation, epiretinale Membranen, erneute Verschlüsse der Kollateralen (durch herabgesetzte Fließgeschwindigkeit in diesen), Glaskörperblutung und rhegmatogene Netzhautablösung, so dass diese Technik nicht mehr zur Anwendung kommt.^{73 88 89}

II.1.6.4 Chirurgische Verfahren

Die chirurgischen Verfahren arteriovenöse Dissektion (Sheathotomy), Radiäre Optikusneurotomie und retinale endovasale Fibrinolyse (Injektion von Gewebe-Plasminogen-Aktivator in die retinale Vene) sind weitgehend wieder verlassen worden und seien hier nur der Vollständigkeit wegen aufgezählt. Einzig die Glaskörperchirurgie (Vitrektomie) mit/ohne Entfernung der Membrana limitans interna (ILM) und Endolaserkoagulation hat in diesem Zusammenhang in Ausnahmefällen noch eine Berechtigung. Dies gilt insbesondere beim Vorliegen einer Glaskörperhämorrhagie und neovaskulärem Sekundärglaukom.^{73 22}

II.1.6.5 *intravitreale Medikamentenapplikation*

II.1.6.5.1 **Glukokortikoide**

Als in Deutschland zugelassenes Medikament zur Behandlung des Makulaödems beim retinalen Venenverschluss steht das Dexamethason-Depot-Präparat Ozurdex® der Firma Allergan, Irvine, CA, USA seit der GENEVA-Studie 2010 zur Verfügung. Dieses Implantat misst 6mm Länge bei 0,46mm Durchmesser und enthält 700µg Dexamethason. Es wird mit einem 22-gauge Einmalapplikator unter sterilen Bedingungen via Pars Plana in den Glaskörper eingebracht, wo sich das Trägermaterial langsam (über Zwischenschritte in Kohlendioxid) auflöst und den Wirkstoff freisetzt. Damit wird eine wesentlich schnellere Visusrehabilitation bei ZVV und VAV erreicht als bei Placebo-Behandlung, der sogenannten Sham-Prozedur.

Der Effekt ist allerdings nach 2 Monaten maximal und erlischt dann nach ca. 4 Monaten und ist nach 6 Monaten nicht mehr nachweisbar. Mittels erneuter Implantation ist eine Wiederholung der Wirkung möglich, 2 Injektionen pro Jahr sind initial in vielen Fällen notwendig.³⁴

Weiterhin wurde und wird Triamcinolon als intravitreale Injektion angewandt. Die SCORE-Studien zeigen, dass mit durchschnittlich etwas mehr als 2 Injektionen pro Jahr nach 12 Monaten mehr ZVV-Patienten eine Visusverbesserung von 15 Buchstaben erleben ($p=0,001$) und auch die mittlere Visusveränderung im Vergleich zu einem rein beobachtenden Verhalten signifikant besser ausfällt. Absolut konnte allerdings nur eine geringere Visusverschlechterung von -1,2 Buchstaben gegenüber -12,1 Buchstaben erreicht werden.⁹⁰ Für VAV konnte gegenüber Grid-LK (zum damaligen Zeitpunkt Standardtherapie) keine Überlegenheit nachgewiesen werden.^{90 91} Da es keine Zulassung zur Anwendung von Triamcinolon am Auge gibt und die Behandlung somit off-label erfolgen muss (mit der damit verbundenen kritischen Situation bezüglich Haftung und Kostenerstattung durch die Krankenkassen), ist die Verwendung von Triamcinolon in Deutschland derzeit nachrangig zu sehen.

Gemeinsamer Wirkmechanismus der Kortikosteroide ist, dass sie die nach RVV erhöhten Konzentrationen proinflammatorischer und permeabilitätssteigernder Zytokine reduzieren. Weiterhin inhibieren sie Fibrinbildung, Migration von Leukozyten und proinflammatorischer Zellen.³ Für Triamcinolon wurde gezeigt, dass die Reduktion von

VEGF der Reduktion durch Bevacizumab gleicht, weiterhin aber auch die Spiegel anderer Proteine wie IL-6, IL-17, P-10 (Interferon-gamma induced Protein 10kD) und Platelet-Derived Growth Factor-AA reduziert werden.⁹² Für Dexamethason konnte ebenfalls eine dosisabhängige signifikante Reduktion verschiedener Zytokine (u.a. VEGF, Intercellular Adhesion Molecule-1 (I-CAM 1)) in retinalen Perizyten gezeigt werden.⁹³ Die Gefäßpermeabilität wird effektiv reduziert und somit der Zusammenbruch der Blut-Retina-Schranke gestoppt.⁹⁴ Dies ist Grundlage für die Reduktion des Netzhaut-Ödems.

Am Auge geht die Verwendung von Kortikosteroiden insbesondere bei topisch hohen Konzentrationen mit typischen Nebenwirkungen einher. Die wichtigsten zu nennenden sind Glaukom und Katarakt. So wurde in der bereits erwähnten SCORE-Studie nach einer antiglaukomatösen Therapie in 35% (ZVV) bzw. 41% (VAV) bei höherer Dosis Triamcinolon (4mg) begonnen und eine Kataraktextraktion wurde in 5,3% der phaken Augen (ZVV) bzw. 3,6% (VAV) notwendig.^{91 98} Nach einmaliger Implantation des DDP kommen kataraktbedingte Komplikationen in 7,3% (gegenüber 4,1% in der Vergleichsgruppe) vor,³ Der Effekt scheint allerdings kumulativ mit 30% nach 2 Injektionen.⁴ Nach erstmaligem DDP beträgt die Rate für Tensiosteigerungen um mindestens 10mmHg 33%. Hinweise auf einen kumulativen Effekt bei Mehrfachinjektion liegen bislang nicht vor.⁴ Komplikationen wie Glaskörperhämorrhagien, Netzhauthämorrhagien, Netzhautablösung und – vorrangig von Bedeutung: Endophthalmitis sind bei der Verwendung intravitrealer Kortikosteroide häufiger als bei reiner Beobachtung,⁹⁵ jedoch insgesamt selten (<1%). Die Raten entsprechen denen von Bevacizumab und Ranibizumab-Injektionen bei AMD⁹⁶ und steigen mit der Anzahl von erneuten Injektionen.⁹⁵ Aufgrund der deutlich niedrigeren Reinjektionsfrequenz durch die Depot-Wirkung des DDP kann von einem insgesamt niedrigeren Risiko für injektionsbedingte Komplikationen als bei Anti-VEGF-Therapie ausgegangen werden.⁹⁷

Trotz der theoretischen Vorteile durch den breiteren Therapieansatz gegenüber Anti-VEGF-Medikamenten zeigen neuere Veröffentlichungen keine eindeutige Überlegenheit des DDP respektive von Aflibercept- oder Ranibizumab-Monotherapie für RVV nach 1 Jahr: In der praktischen Anwendung konnte für zuvor untherapierte Augen ein gleich gutes Ansprechen^{16 98} und für unter Anti-VEGF-Therapie therapierefraktäre Augen ebenfalls noch ein guter Effekt gezeigt werden.⁹⁹ In einer 2015 publizierten deutschen

Kohorte wurde ein besseres Ansprechen auf das DDP bei ZVV gegenüber Ranibizumab erreicht, bei den VAV jedoch ein schlechteres.¹⁰⁰ In der multizentrisch durchgeführten prospektiven randomisierten Vergleichsstudie COMRADE C zeigte sich, dass das initial gleich gute Ansprechen auf DDP im Vergleich zu Ranibizumab (mit mindestens 3 monatlichen Injektionen und im Anschluss nach Bedarf) nur 2 Monate nach Therapiebeginn besteht.⁷

Analysen der Kosteneffizienz zeigen, dass das DDP von den zugelassenen Behandlungsalternativen die mit Abstand günstigste Variante darstellt. Die jährlichen Kosten werden mit 3286€ für VAV und 4718€ für ZVV angegeben. Bei Therapie mit Ranibizumab liegen diese bei 21313€ für VAV und 15944€ für ZVV.¹⁰¹ Diese Kostenbewertung kann in verschiedenen Settings ein gewichtiges Argument für diese Therapie darstellen.

Die Bewertung der führenden deutschen Fachgesellschaften von 2010 sieht das Dexamethason-Implantat als Alternative und besonders bei fehlendem Ansprechen auf die Therapie der ersten Wahl, die VEGF-Inhibitoren, und bei chronisch rezidivierenden Verläufen indiziert. Zurückhaltung wird empfohlen bei jungen Patienten, Aphakie, Pseudophakie mit Vorderkammerlinse, Pseudophakie mit eingewachsener Hinterkammerlinse, bekannter Steroidresponse, fortgeschrittenem Glaukom und klarer Linse.^{72 73} Dies deckt sich weitestgehend mit den von Hersteller Allergan angegebenen Gegenanzeigen.¹⁰²

Ein Schema zur Behandlung des RVV mit dem DDP wurde von DOG, Retinologischer Gesellschaft und BVA 2012⁷³ veröffentlicht und ist in Abbildung 5 aufgezeigt.

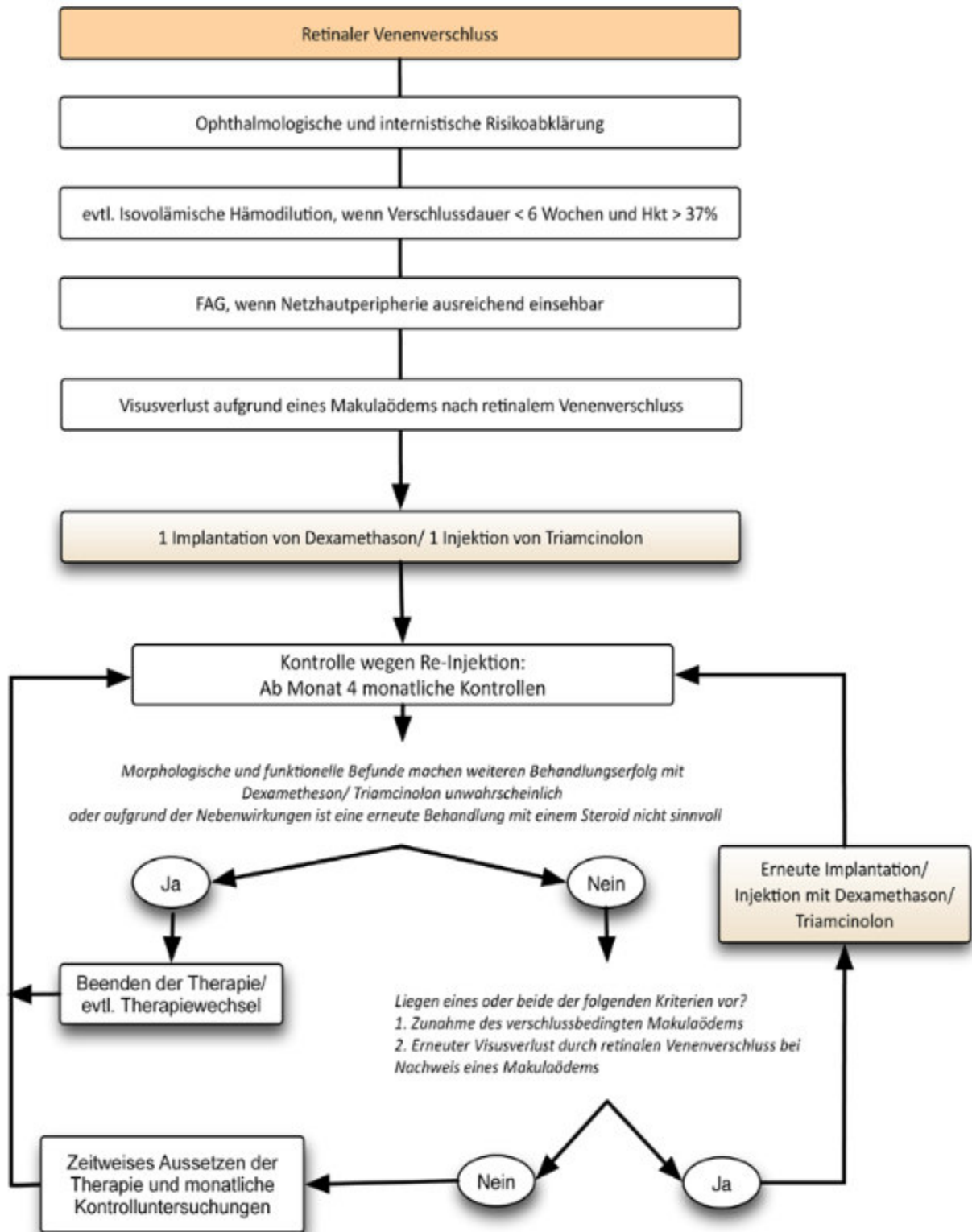


Abbildung 5: Behandlungsempfehlungen des Makulaödems nach RVV für den Einsatz der intravitrealen Steroide Dexamethason und Triamcinolon; aus Stellungnahme der DOG, Retinologischer Gesellschaft und des BVA 2012⁷³

II.1.6.5.2 VEGF-Inhibitoren

Verschiedene intravitreal applizierbare Medikamente zur gezielten Reduktion der VEGF-Konzentration stehen zur Verfügung. Diese in ihrer molekularen Struktur voneinander abweichenden Proteine verhindern eine Aktivierung der VEGF-Rezeptoren in Endothelzellen. Damit werden die Spiegel von VEGF in nicht zuvor vitrektomierten Augen für 3 Wochen (Ranibizumab), 6 Wochen (Aflibercept), respektive 4 Wochen (Bevacizumab) unter die Nachweisgrenze verschoben.^{103 104} Die Aktivierung der Signalkaskade wird somit unterbrochen, der Effekt ist antiexsudativ und antiproliferativ.

Ranibizumab (Handelsname Lucentis®) ist ein rekombinantes, humanisiertes monoklonales Antikörperfragment, das mit hoher Affinität an VEGF-A und alle dessen Isoformen bindet.¹⁰⁵ Es handelt sich um eine Weiterentwicklung von Bevacizumab mit wesentlich höherer Affinität zu VEGF und ist speziell für den Einsatz am Auge konzipiert.¹⁰⁶

Aflibercept (Handelsname Eylea®) wird auch als VEGF-Trap bezeichnet und ist ein rekombinantes Fusionsprotein, bestehend u.a. aus Teilen der VEGF-Rezeptoren 1 und 2. Es bindet neben VEGF-A auch VEGF-B und die Plazenta-Wachstumsfaktoren (Placenta Growth Factor, PlGF) 1 und 2, welche synergistisch wirken können.¹⁰⁷

Bei Bevacizumab (Handelsname Avastin®) handelt es sich um den zuerst verfügbaren gegen VEGF gerichteten (vollständigen) Antikörper, der laut Fachinformation für die systemische Therapie für spezielle Fälle von Kolorektalem Karzinom, Mammakarzinom, Bronchialkarzinom, Nierenzellkarzinom, Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom, primärem Peritonealkarzinom und Zervixkarzinom zu verwenden ist.¹⁰⁸ Die Verwendung am Auge ist außerhalb der Zulassung.⁹⁷ Ein schlechteres Sicherheitsprofil von Bevacizumab gegenüber Ranibizumab für ernste systemische Nebenwirkungen ist kontrovers, kann aber am ehesten verneint werden^{109 110} auch der therapeutische Effekt ist ohne signifikanten Unterschied^{109 111} bei um 8498£ (11917,75€ Stand 06.11.2015) günstigeren 2-Jahres-Behandlungskosten.¹¹² Anstrengungen zur Zulassung des ca. um den Faktor 40 günstigeren Avastins bestehen nicht, es bleibt Therapieoption im off-label-use.

Das Präparat Pegaptanib (Macugen®) war eine vergleichbare Therapieoption, wurde aber ausschließlich in Studien der altersbedingten Makuladegeneration untersucht und letztlich vom Hersteller vom deutschen Markt genommen aufgrund von Unterlegenheit zu anderen Therapien.⁹⁷

Die Ergebnisse der meisten Vergleichsstudien der genannten Medikamente stehen noch aus. Reviews zeigen bislang eine signifikante Visusverbesserung durch die anti-VEGF-Therapie mit Ranibizumab und Aflibercept beim ZVV ohne deutliche Hinweise darauf, welches Medikament zu verwenden ist.^{97 113} Auch beim VAV gibt es bislang keine Belege für die Überlegenheit einer Aflibercept Monotherapie gegenüber einer Ranibizumab Monotherapie oder vice versa.¹¹⁴ Prospektive, randomisierte Studien zur Therapie mit Bevacizumab sind weniger zahlreich, aber Hinweise auf die Wirksamkeit scheinen belastbar.^{115 116} Für VAV ist die Gleichwertigkeit zur Therapie mit Ranibizumab bereits nachgewiesen.^{117 118}

Insgesamt wird die Chance auf Visusverbesserung nach 6 Monaten für ZVV durch die anti-VEGF-Therapie mehr als verdoppelt (Relatives Risiko 2,71)¹¹⁹ und für VAV ebenfalls signifikant gegenüber Sham-Prozedur verbessert ($p < 0,001$).¹²⁰

Als schwerwiegendste Komplikation bei intravitrealen Injektionen können Endophthalmitis (<1%) oder sehr selten Netzhaut-Risse oder Netzhaut-Ablösungen auftreten. Unterschiede in der Häufigkeit dieser Komplikationen durch die verschiedenen Anti-VEGF-Antikörper sind bislang nicht nachgewiesen.¹¹⁴

Die notwendige Injektionsfrequenz innerhalb der ersten 6 Monate liegt zwischen 4,8 und 5,7 Injektionen.¹¹⁴ Nach Aufsättigung mittels 3 monatlichen Injektionen ist sowohl eine Behandlung nach Bedarf (Pro Re Nata) als auch mit schrittweiser Verlängerung der Kontroll- und Injektionsintervalle (Treat & Extend) möglich.

II.1.6.6 Antiglaukomatöse Therapie

Aufgrund der überzufälligen Koinzidenz von bestehendem Glaukom bei Auftreten eines RVV liegt das Einleiten einer antiglaukomatösen Therapie mittels IOD-senkenden Augentropfen nahe. Dies ist sinnvoll für das nicht betroffene Partnerauge des Patienten, wenn eine okuläre Hypertension vorliegt, um glaukomatösen Veränderungen vorzubeugen und das Risiko eines weiteren RVV zu vermeiden. Der Therapie des betroffenen Auges widerspricht, dass eine Beeinflussung des retinalen Perfusionsdrucks über den Augeninnendruck bislang nicht nachgewiesen ist und der dann gesteigerte Druckgradient zwischen intra- und extravasalem Raum eine Zunahme von Gefäßleckage bewirken kann.¹⁹

II.2 Zielsetzung

Die Reduktion des Visus stellt nur eine Dimension der subjektiven Einschränkung des Sehens nach RVV dar und dessen Veränderung nach erfolgter Therapie ist dementsprechend nur ein unzureichender Marker zur Quantifizierung des Therapieerfolgs. Wenn beispielsweise weitere Pathologien vorliegen, welche das zentrale Sehen einschränken, ist dieser gar vollkommen ungeeignet. Da die morphologischen Befunde trotz aller Fortschritte der Technik niemals die funktionellen Einschränkungen in Gänze repräsentieren können, gibt es Bedarf für weitere Untersuchungsmethoden.

Das Ziel dieser Studie ist eine Bewertung der Mikroperimetrie als Untersuchungsmethode zur Verlaufsbeobachtung bei intravitrealer Dexamethason-Implantat-Therapie bei retinalen Venenverschlüssen.

Im Detail soll geklärt werden, ob eine Untersuchung verschiedener zentraler Areale einen zusätzlichen Nutzen bietet.

Sekundär soll zudem der klinische Verlauf nach dieser Therapie mittels der Parameter Fernvisus, Nahvisus, zentrale Netzhautdicke sowie insbesondere deren Sicherheit (Augeninnendruck (IOD), Kataraktentwicklung) dargestellt werden.

III. Methodik

III.1 Studiendesign

Die vorliegende Studie wurde an der Augenklinik der Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum, durchgeführt. Es handelt sich um eine prospektive, nicht randomisierte Beobachtungsstudie. Ein positives Votum der Ethikkommission der Charité Berlin liegt vor (Antrag EA1/400/16). Die Implantationen fanden zwischen Mai 2011 bis Oktober 2012 statt, der Untersuchungszeitraum erstreckte sich bis März 2013.

Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienteilnehmer sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
retinaler Venenverschluss mit Makulaödem	bekannte Steroidresponse
Indikation zur DDP-Implantation bereits gestellt	visuslimitierende okuläre Komorbiditäten
Alter \geq 18 Jahre	Z.n. intraokularem Eingriff mit Ausnahme Katarakt-Operation
Visus zwischen 0,05 und 0,6	unzureichend regulierter Augeninnendruck bei bekanntem Glaukom
ausreichende Kenntnisse der deutschen Sprache	

Tabelle 3: Ein- & Ausschlusskriterien

Die initiale Untersuchung fand unmittelbar vor der Implantation des DDP statt, am nächsten Werktag nach Implantation erfolgte eine Sicherheitskontrolle, die dem Ausschluss von Komplikationen, vorrangig einer Endophthalmitis, einer Netzhautablösung, einer okulären Hypotonie (durch einen undichten transskleralen Tunnel) und eines frühen glukokortikoidbedingten Augendruckanstieges (sogenannte Steroidresponse) galt. Alle weiteren Untersuchungen wurden im monatlichen Abstand terminiert, bis entweder aufgrund des RVV eine erneute therapeutische Intervention indiziert wurde oder 6 Monate lang Nachkontrollen erfolgt waren. Zu jeder dieser Studien-Visiten erfolgten die in Tabelle 4 aufgeführten Untersuchungen, supervidiert und kontrolliert durch Oberärzte der Augenklinik der Charité. Voraussetzung für die Teilnahme an dieser Studie war die von den Patienten klar formulierte Einwilligung nach ausführlicher Information.

Untersuchungsmodalität
Fernvisus
Nahvisus
Tensiomessung
Untersuchung von vorderem Augenabschnitt und Fundus
Optische Kohärenztomographie der Makula
Mikroperimetrie

Tabelle 4: Studienprotokoll: vor Injektion und monatlich durchgeführte Untersuchungen

III.2 Implantation des Dexamethason-Depot-Präparates

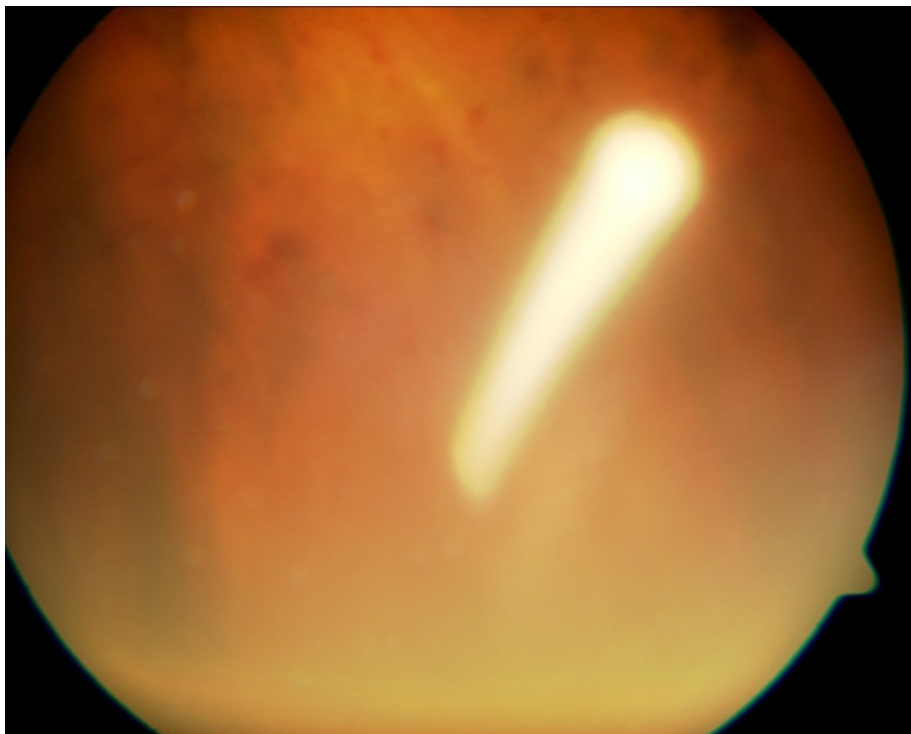


Abbildung 6: Fundusfoto Ozurdex®-Implantat im Glaskörperraum

Voraussetzung war eine extensive ärztliche Aufklärung über Chancen, Risiken und Therapiealternativen mit schriftlicher Einwilligung durch die Patienten. Die Implantation des DDP erfolgte als intravitreale operative Medikamenteneingabe (IVOM) unter sterilen Bedingungen im Operationssaal. Dabei wurden strikt die in Abbildung 7 dargestellten Empfehlungen der DOG, retinologischen Gesellschaft und BVA von 2007 befolgt.¹²¹ Als zusätzliche Sicherheitsmaßnahme wurden mittels indirekter Ophthalmoskopie die

möglichen Komplikationen eingeschränkte Papillenperfusion, Blutung, Ablösung von Netz-/ Aderhaut und traumatische Linsentrübung ausgeschlossen, gemäß der vorherigen Version der Empfehlungen zur Durchführung der IVOM.¹²² Postinterventionell erfolgte eine prophylaktische antimikrobielle Therapie mit Azithromycin Augentropfen 2x täglich über 3 Tage.

Zu allgemeinen Informationen über das DDP Ozurdex® siehe auch II.1.6.5.1.

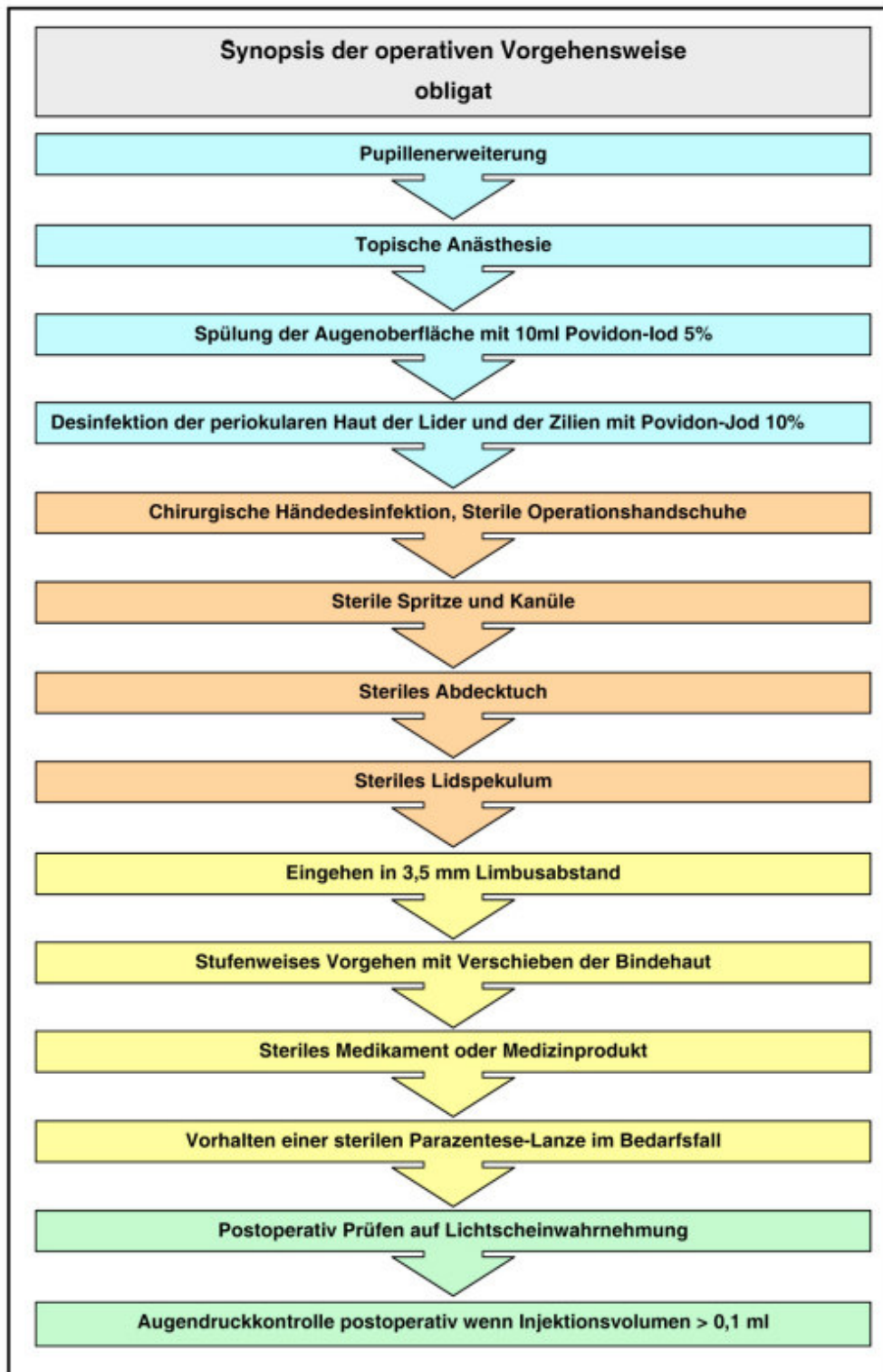


Abbildung 7: Empfehlung für die Durchführung von intravitrealen Injektionen von DOG, retinologischer Gesellschaft und BVA 2007⁸⁷

III.3 Datenerhebung

III.3.1 Bestimmung der Sehschärfe

III.3.1.1 Fernvisus (ETDRS)

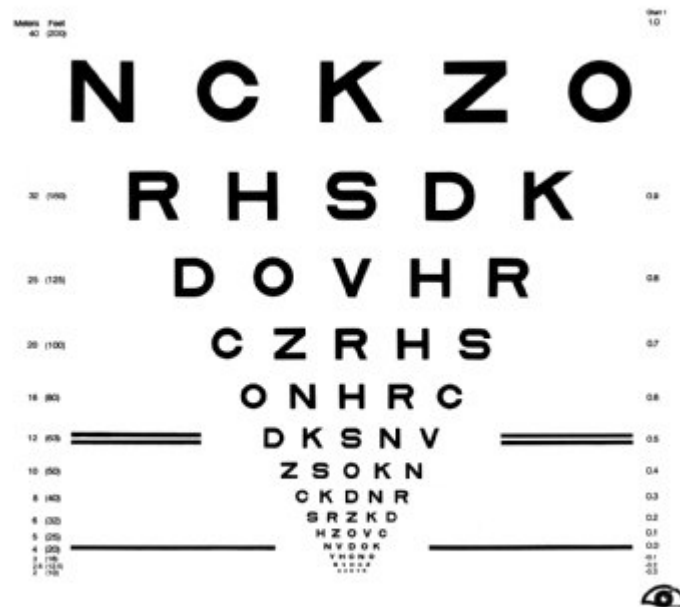


Abbildung 8: ETDRS Visustesttafel, National Eye Institute¹²⁴

Für Studienzwecke hat sich die Durchführung der Bestimmung der Sehschärfe in der Ferne (Fernvisus, FV) mittels des für die Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) entwickelten Tests etabliert,¹²³ welcher auch in dieser Arbeit Verwendung fand. Im Gegensatz zum gebräuchlichen Snellen-Chart, werden hier in jeder Zeile die gleiche Anzahl (5) von Optotypen nach Sloan abgebildet (Abbildung 8, National Eye Institute¹²⁴, unter Creative Commons Lizenz). Die Abstände zwischen den Optotypen sind sowohl in der Höhe als auch in der Breite definiert und gleichbleibend. Sie betragen exakt die Breite eines Zeichens bzw. die Höhe eines Zeichens der unteren Zeile. Damit gilt die Schwierigkeit der Buchstabenerkennung als gleich für jede der angebotenen

Buchstabenreihen. Eine weitere Standardisierung, die eine gute Vergleichbarkeit auch zwischen unterschiedlichen Studien in unterschiedlichen Settings ermöglicht, ist die konstante Retroillumination der Visustafel (82cd/m^2) mittels eines eigens dafür entwickelten Chart-Illuminators der Firma Precision Vision.

Die Untersuchung wurde in einem Raum bei gleichbleibender Beleuchtung ohne Einfluss von Tageslicht durchgeführt. Vor Testung der Probanden fand eine Bestimmung ihrer aktuellen Refraktion mittels Autorefraktor und manuellem Abgleich statt. Die Messung erfolgte als bestkorrigierte Messung für jedes Auge getrennt, beginnend mit dem betroffenen (Studien-)Auge. Messentfernung waren 4 Meter Abstand. Sollte in dieser Distanz auch die größte Zeichenreihe nicht erkannt werden (gleichbedeutend mit $FV < 0,1$), wurde die Distanz auf 1 Meter verkürzt. Bis zum Abbruch durch den Untersucher wurden die Patienten aufgefordert, jedes Zeichen zu benennen (Forced Choice-Prinzip), Korrekturen wurden nicht akzeptiert (übereinstimmend mit ISO 8596). Da eine Äquivalenz der in Deutschland für gutachterliche Zwecke vorgeschriebenen Sehschärfestimmung nach ISO 8596 mit dieser Methode nachgewiesen wurde, wurde auch in dieser Arbeit abweichend von dem originalen Protokoll der ETDRS eine Zeile akzeptiert, wenn mindestens 3 von 5 Zeichen erkannt worden sind, andernfalls erfolgte der Abbruch durch den Untersucher und die Sehschärfe ist gleich der zuletzt akzeptierten Zeile. Aus diesem Grund erfolgt die Angabe des FV auch als Dezimalzahl und nicht in Anzahl Buchstaben ETDRS.^{125 126 127}

III.3.1.2 Nahvisus

Die Bestimmung der Lesefähigkeit bzw. der Sehschärfe in der Nähe (Nahvisus, NV) erfolgte mittels der Sehtafeln nach Nieden. Diese laminierten Papptafeln beinhalten schwierig zu merkende Texte in 12 unterschiedlichen Größen. Die Tafeln wurden bei standardisierten Lichtbedingungen (ausschließlich künstliche Beleuchtung mit zusätzlicher Leselampe) in 30cm Entfernung dargeboten. Die Messung erfolgte mit zusätzlicher Nahkorrektur, gleichbleibend zu allen Untersuchungszeitpunkten für jeden Patienten, nach Tabelle 5. Als NV wurde nun der kleinste flüssig und fehlerfrei gelesene Text gewertet. Daraus ergibt sich eine ordinale Skala der Einheit Nieden, bei der Nieden 1 die beste, Nieden 12 die schlechteste Nahlesefähigkeit bezeichnet. Wenn auch Stufe 12 nicht erkannt wurde, wurde dies als Nieden 13 definiert.

Linsenstatus	Lebensalter	Korrektur in Dioptrien
phak	≥ 45 Jahre	+1,0
	≥ 50 Jahre	+1,5
	≥ 55 Jahre	+2,5
	≥ 60 Jahre	+3,0
pseudophak	unabhängig	+3,0

Tabelle 5: additive Korrektur der Refraktion zur Bestimmung des Nahvisus

III.3.2 Augeninnendruckmessung

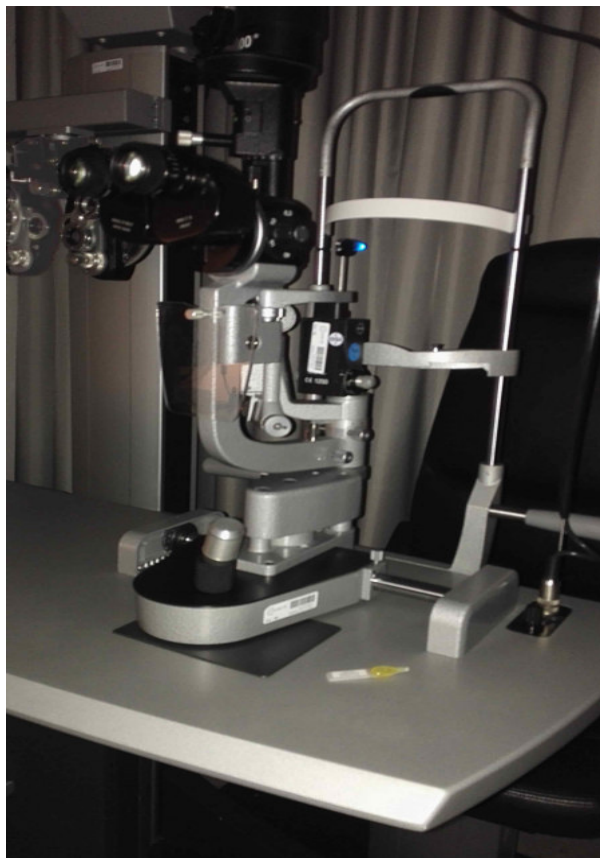


Abbildung 9: Spaltlampe mit Goldmann-Applanationstonometer sowie Thilorbin Augentropfen (Fluorescein + Oxybuprocain)

Zur Tensiomessung verwendet wurde ausschließlich die Applanationstonometrie nach Goldmann.

Prinzip dieser ist das vereinfachte Modell des Auges als perfekt sphärische Kugel mit unendlich dünner Membran. In diesem Modell entspricht nach der Imbert-Fick'schen Regel der Druck innerhalb der Kugel dem Druck, der erforderlich ist, um dessen Oberfläche auf einer definierten Fläche zu applanieren. Obwohl die Voraussetzungen auf das Auge nicht zutreffen und die zitierte Regel weder physikalisches Gesetz noch ingenieurwissenschaftliches Prinzip darstellt, ist die Goldmann-Applanationstonometrie weiterhin der Goldstandard der Augeninnendruckmessung, vor allem aufgrund ihrer guten Reproduzierbarkeit.^{128 129 130}

Die praktische Durchführung geschieht nach Applikation von Lokalanästhetika und Fluoreszein auf die Augenoberfläche. Die Hornhaut wird mittels eines Kolbens definierter Auflagefläche von 7,35mm² unter blauer Beleuchtung applaniert. Dieser Kolben ist verbunden mit einer Federwaage zur Einstellung der verwendeten Kraft, die in Millimeter Quecksilbersäule (mmHg) angegeben wird (Abbildung 9).

III.3.3 Bestimmung der Linsentrübung

Die Trübung der Linse wurde mittels Tafeln, die ursprünglich für die Age-Related Eye Disease Study entwickelt wurden, dem sogenannten Age-Related Eye Disease Study Clinical Lens Grading System (ARLNS)¹³¹ visuell an der Spaltlampe abgeglichen (Abbildung 10).

Dieses Verfahren zur Graduierung der Linsentrübung zeigt eine gute Reproduzierbarkeit. Es ermöglicht eine simple, zeitsparende und dennoch umfassende Graduierung, da sowohl nukleäre, kortikale als auch (hintere) subkapsuläre Katarakformen graduiert werden.

Ursprünglich als fotografischer Abgleich entwickelt, ist es aber ebenso an der Spaltlampe direkt mit guten Ergebnissen anwendbar. Die Reproduzierbarkeit bleibt auch bei Bewertung durch verschiedene Ophthalmologen konsistent.¹³²

Die Durchführung erfolgte mittels Spaltlampenbiomikroskopie bei Pupille in Mydriasis. Gemäß dem zulässigen Protokoll wurde bei Befunden, die zwischen 2 der Standardphotos lagen, eine Zwischenstufe gewählt.



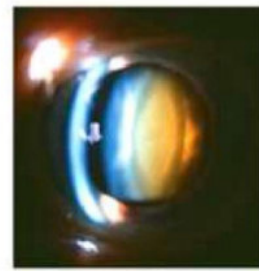
Age - Related Eye Disease Study Clinical Lens Standards



Nuclear Standard 1



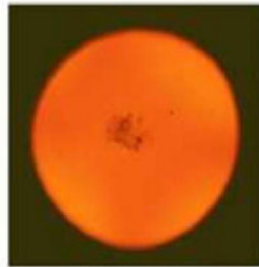
Nuclear Standard 2



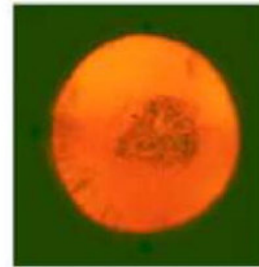
Nuclear Standard 3



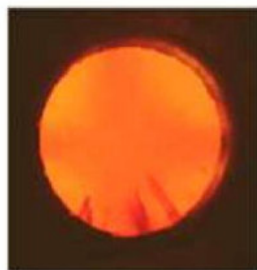
PSC Standard 1



PSC Standard 2



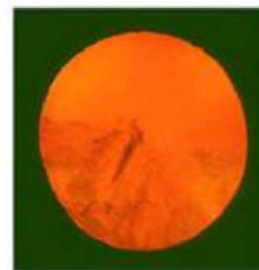
PSC Standard 3



Cortical Standard 1



Cortical Standard 2



Cortical Standard 3

Abbildung 10: photographische Skala zur Graduierung der Linsentrübung: Age-Related Eye Disease Study Clinical Lens Standards¹³²

III.3.5 Retinale Sensitivität/ Mikroperimetrie

Bei der Mikroperimetrie handelt es sich um ein Verfahren der äußeren Psychophysik. Als solches untersucht es den Zusammenhang eines Reizes auf ein Sinnesorgan, hier einem dargebotenen Lichtreiz definierter Intensität und Lokalisation mit dem Erleben, also der Wahrnehmung von diesem.

Die potentiellen Einstellungen und Untersuchungsmodalitäten sind mannigfaltig. Zumeist wird mittels einer statischen Perimetrie in einem zentralen makulären Bereich mittels verschiedener Strategien die Lichtintensität bestimmt, die nötig ist, um vom Patienten wahrgenommen zu werden. (Aber auch kinetische Perimetrie und Untersuchung peripherer Bereiche sind möglich.) Die Bestimmung dieser Schwellenwerte und damit der retinalen Sensitivität sind das primäre Untersuchungsziel dieses Gerätes. Sekundär kann zudem die Fixation des Patienten kontinuierlich überwacht und quantifiziert werden. Das Mikroperimeter ist mittels einer Funduskamera nicht nur in der Lage während der laufenden Untersuchung über eine Infrarot-Kamera die Stellung des Auges über die Abbildung des Fundus zu kontrollieren und in Bezug zu zuvor gesetzten Prüfmarken zu setzen (Eye-Tracking), sondern kann zudem Fundusfotografien anfertigen. Damit ist eine Zuordnung der morphologischen Befunde zu den funktionellen möglich. Über einen integrierten LCD-Bildschirm, welcher über eine Auflösung von 640x480 Pixeln verfügt, wird eine Projektion verschiedenartig einstellbarer Fixationsmarken und Prüfmarken dem Patienten dargeboten. Diese Projektionen werden über den Infrarot-Sensor mit dem daraus resultierenden Fundusbild gekoppelt. Der entscheidende Unterschied zur konventionellen statischen Perimetrie besteht darin, dass die Lichtreize direkt auf definierte Areale der Netzhaut projiziert werden und nicht nur auf einen Bildschirm vor dem Auge des Probanden.¹³⁵

Aufgrund der implementierten Funktion einer automatisierten Verlaufskontrolle, kann bei wiederholter Messung an den zuvor ausgewählten Punkten der Netzhaut der Verlauf der retinalen Sensitivität bestimmt werden - eine Funktion, die sich insbesondere zur Bestimmung eines Effektes im Zeitverlauf bzw. nach einer Intervention (respektive Therapie) gut eignet.

Verschiedene Geräte zur Mikroperimetrie stehen zur Verfügung. Neben dem hier verwendeten MP1-Mikroperimeter der Firma Nidek, Japan beispielsweise neuerdings

auch dessen Nachfolger das MP-3 (Nidek, Japan), das zuvor entwickelte Scanning-Laser-Ophthalmoskop der Firma Rodenstock, Deutschland, das MAIA-Mikroperimeter (Centervue, Italien) sowie Geräte mit integrierter OCT-Einheit (SLO/OCT, Opko, USA und OCT/SLO, optos, UK).

Bei dem MP-1 handelt es sich um ein Tischgerät, welche mit einer Kinn- und Stirnstütze für den Patienten ausgestattet ist und mit einem PC verbunden operiert. Einstellungen erfolgen über eine zugehörige Software. Die gewählten Einstellungen finden sich in Tabelle 6.

Gesichtsfeldbereich um Fovea	10°
Anzahl Stimuli	40
Fixationsziel	Rotes Kreuz 2°
Hintergrund	weiß
Strategie	4-2 staircase
Stimulusgröße [Goldmann]	III
Dauer Präsentation [ms]	200

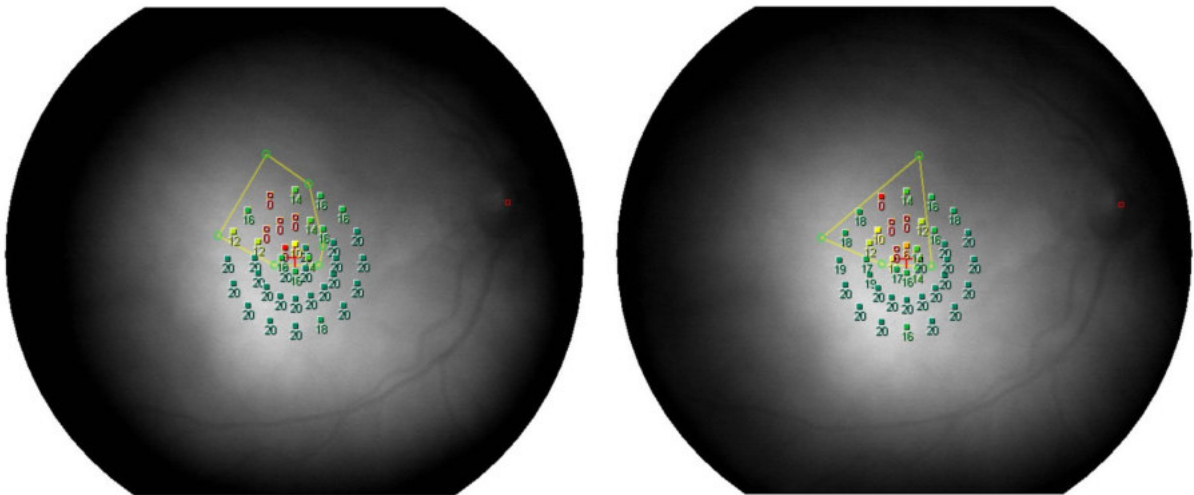
Tabelle 6: Einstellungen der Mikroperimetrie

Die Patienten wurden instruiert die Fixationsmarke dauerhaft während der Untersuchung zu fixieren. Die Untersuchungen fanden in einem abgedunkelten Raum statt. Alle Untersuchungen erfolgten in medikamentöser Mydriasis, den Patienten wurde eine 10-minütige Zeit zur Dunkeladaptation gelassen. Eine Korrektur von Refraktionsfehlern leistet das Gerät automatisiert. Nach Abdecken des nicht zu untersuchenden Auges wurden die Lichtreize des gewählten Stimuli-Musters in zufälliger Reihenfolge zunächst ungemindert bei 127cd/m² (entsprechend Abschwächung 0dB) dargeboten. Der Patient signalisierte das Erkennen eines Reizes per Knopfdruck. Die Strategie 4-2 staircase kam zur Anwendung. Dies bedeutet, dass Stimuli so lange um 4 dB abgeschwächt wurden, bis sie vom Probanden nicht mehr gesehen wurden, dann folgte eine Erhöhung um 2dB. Die schwächsten Lichtreize, die so erkannt wurden, sind somit definiert als 20dB, entsprechend 1,27 cd/m².

Die Auswertung der sich daraus ergebenden mittleren Empfindlichkeit erfolgte in 3 Gruppen:

- mittlere Empfindlichkeit aller 40 Stimuli (zentrale 10°)
- mittlere Empfindlichkeit der zentralen 8 Stimuli (zentrale 4°)
- mittlere Empfindlichkeit des betroffenen Sektors bei VAV

Der Sektor wurde nach der ersten Untersuchung in Zusammenschau von Befunden von Mikroperimetrie, Fundus und OCT ausgewählt (Abbildung 12).



*Abbildung 12: Mikroperimetrie mit Sektorenauswahl bei VAV im Verlauf
rechts: vor Implantation; links: Monat 3*

III.3.6 Management der Ischämie

Die Fluoreszenzangiographie wurde vor Implantation des DDP durchgeführt. Basierend auf den damit erhobenen Befunden wurden die RVV klassifiziert und der Bedarf für eine periphere Laserkoagulation eruiert.

Durchgeführt wurde sie mit dem o.g. Spectralis OCT unter Verwendung des Scanning Laser Angiographie-Modus und eines Weitwinkel-Objektivs. Dazu wurden 2,5-5ml Fluoreszein intravenös verabreicht und in Mydriasis Bilder der gesamten Fundusperipherie angefertigt mit spezieller Aufmerksamkeit auf den betroffenen Sektor beim VAV. Die Auswertung und ggf. Indikationsstellung zur Lasertherapie erfolgte oberärztlich.

III.4 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21 sowie mit der Tabellenkalkulation Calc der open source Office-Suite Libre Office Version 4.4.5.2.

Auf Normalverteilung wurde mittels Kolmogorov-Smirnov-Test und graphischer Auswertung mit Histogrammen getestet. In Abhängigkeit von dem Ergebnis wurden zur Untersuchung von Korrelationen/Lageunterschieden der t-Test für verbundene Stichproben (normalverteilt) oder Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (nicht normalverteilt) angewandt. Zur Analyse von Unterschieden dichotomer nominaler Variablen wurde der χ^2 -Test benutzt. Pearsons Korrelationskoeffizient wurde für Korrelationen von nominalen normalverteilten Variablen herangezogen. Im Vergleich mit der ordinalen Variable Nahvisus und bei fehlender Normalverteilung wurde der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman berechnet.

Das Signifikanzniveau wurde auf 95% festgesetzt, gewertet wurde generell die 2-seitige Signifikanz. In Graphiken wurde eine signifikante Änderung gegenüber des Ausgangsbefundes mit * markiert. Wenn sinnvoll wurde in Klammern die Standardabweichung angegeben in der Form ($\pm x$).

IV. Ergebnisse

Da in der überwiegenden Zahl der Fälle die Indikation zur Reinjektion oder zu Therapiewechsel aufgrund eines Rezidivs des Makulaödems bereits nach 4 Monaten gestellt wurde, werden die Ergebnisse nur bis zu dieser Kontrolle dargestellt.

IV.1 Patientenkollektiv

Die demographischen Charakteristika sind in Tabelle 7 dargestellt, begleitende Systemerkrankungen mit Häufigkeiten in Tabelle 8.

	RVV	ZVV	VAV
Anzahl (n)	23	7	16
Geschlecht [weiblich:männlich]	11:12 (48% w)	4:3 (57% w)	7:9 (44% w)
Gleichverteilung (asymptomatische Signifikanz)	Ja (p=0,835)	Ja (p=0,705)	Ja (p=0,617)
Lebensalter [Jahre (±Standardabweichung)]	70,8 (±9,7)	69,26 (±10,3)	71,5 (±9,7)
Lateralität [rechts:links]	14:9	4:3	10:6
Gleichverteilung (asymptomatische Signifikanz)	Ja (p=0,297)	Ja (p=0,705)	Ja (p=0,317)

Tabelle 7: Demographische Basischarakteristika des Patientenkollektivs

w: weiblich, m: männlich, r: rechtes Auge, l: linkes Auge

Erkrankung	Anzahl (n)	Anteil (%)
Arterielle Hypertonie	14	61
Kardiale Arrhythmie	3	13
Z.n. Herzinfarkt	2	9
Künstliche Herzklappe (biologisch)	1	4
Kardialer Bypass	1	4
Stenose oder Plaques der Arteria carotis interna	2	9
Diabetes Mellitus	1	4
Z.n. solidem Malignom	3	13
Chronisch lymphatische Leukämie	1	4

Tabelle 8: Häufigkeiten von Systemerkrankungen des Patientenkollektivs

Überwiegend waren die temporalen oberen oder unteren Venen bei den VAV betroffen, lediglich 2 der 16 VAV-Patienten litten unter einem Verschluss einer makulären Vene. Das Verschlussalter betrug im Median 11 Monate, 3 Verschlüsse waren älter als 12 Monate (zwischen 13 und 120 Monaten).

Ein Glaukom war bereits bei 30,4% (7/23) der Patienten diagnostiziert worden. Darunter fanden sich 4 Patienten mit primär chronischem Offenwinkelglaukom, 2 Normaldruckglaukome, sowie 1 Engwinkelglaukom.

Bei keinem der Patienten wurde eine Ischämie zu Beginn der Untersuchungen nachgewiesen. Auch wenn dies im Rahmen des Protokolls zulässig gewesen wäre, wurde somit keine Laserkoagulation im Untersuchungszeitraum durchgeführt. Periphere Laserbehandlungen waren bereits bei 5 Patienten zuvor durchgeführt worden, zentrale LK bei 2 Patienten. Neovaskularisationen im vorderen oder hinteren Augenabschnitt fanden sich keine.

IV.2 Effektivität

Die Ergebnisse der Tests zur Ermittlung der Effektivität sind tabellarisch aufgelistet in Tabelle 9. In den folgenden Unterkapiteln folgt eine graphische Darstellung in Box-Plots, um in übersichtlicher Form auch die Verteilung der Daten darzustellen.

Verschluss	Test	Vor IVOM		Monat 1			Monat 2			Monat 3			Monat 4		
			±		±	p		±	p		±	p		±	p
RVV	FV	0,35	0,16	0,5	0,24	<0,001*	0,5	0,21	0,001*	0,46	0,27	0,016*	0,44	0,28	0,108
	NV [Nd]	8	3,5	6	4	0,004*	6	3	0,002*	6	3	0,022*	7	4	0,428
	MP 10° [dB]	11,86	4,83	13,51	4,29	0,027*	14,78	3,36	0,002*	13,46	4,34	0,123	12,73	4,47	0,508
	MP 4° [dB]	8,82	6,16	11,41	5,58	0,019*	13,11	4,63	0,001*	11,73	4,72	0,038*	10,7	5,42	0,168
	ZND [µm]	521	161	299	73	<0,001*	274	61	<0,001*	357	158	<0,001*	398	165	0,005*
ZVV	FV	0,26	0,17	0,47	0,26	0,012*	0,49	0,30	0,031*	0,46	0,41	0,26	0,33	0,42	0,779
	NV [Nd]	11	2	7	5	0,048*	7	4	0,029*	4	4	0,031*	9	6	0,670
	MP 10° [dB]	9,84	5,41	13,10	4,73	0,085	13,88	4,00	0,063	12,76	6,85	0,46	11,08	7,05	0,870
	MP 4° [dB]	4,94	4,37	10,54	6,34	0,037*	11,71	5,08	0,024*	11,36	6,49	0,054	8,98	6,66	0,170
	ZND [µm]	706	80,76	359	92	0,001*	316	94	0,001*	464	238	0,039*	573	237	0,497
VAV	FV	0,38	0,15	0,52	0,24	0,003*	0,5	0,17	0,004*	0,47	0,20	0,017*	0,48	0,22	0,034*
	NV [Nd]	7	3	5	3	0,046*	5	3	0,03*	7	3	0,166	7	3	0,53
	MP 10° [dB]	12,86	4,37	13,71	4,23	0,194	15,14	3,15	0,015*	13,71	3,38	0,202	13,200	3,70	0,386
	MP 4° [dB]	10,76	6,11	11,84	5,36	0,260	13,67	4,50	0,022*	11,86	4,22	0,229	11,20	5,20	0,464
	MP Sektor [dB]	10,26	4,45	11,60	4,30	0,153	13,87	3,26	<0,001*	12,09	3,43	0,057	11,22	3,65	0,069
	ZND [µm]	440	112	273	46	<0,001*	258	35	<0,001*	311	84	<0,001*	349	102,46	<0,001*

Tabelle 9: Ergebnisse zur Effektivität des DDP; Angaben als Mittelwerte, p: Signifikanzniveau

IV.2.1 Visus

Der Verlauf des Fernvisus für die Untergruppen ist in den Abbildung 13-15 dargestellt.

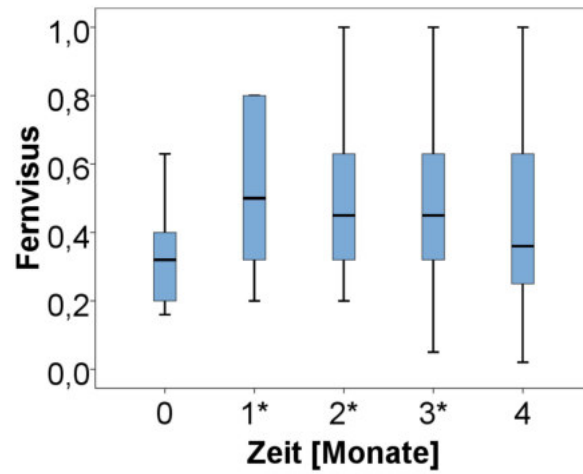


Abbildung 13: Fernvisus nach DDP bei RVV

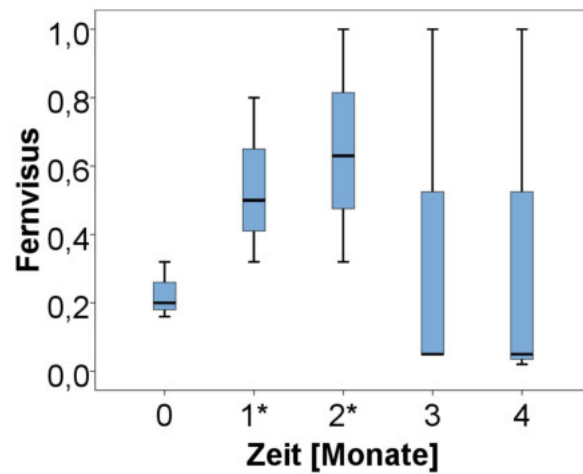


Abbildung 14: Fernvisus nach DDP bei ZVV

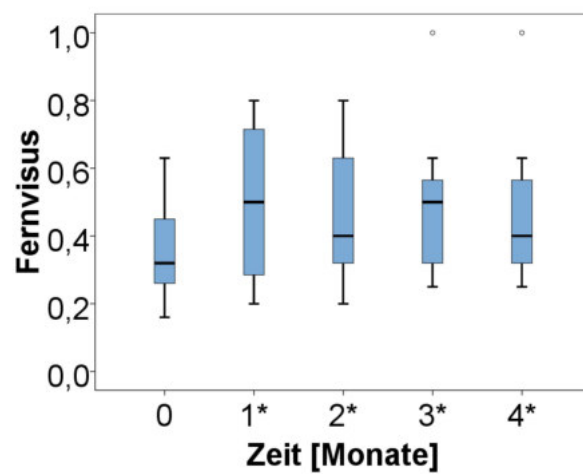


Abbildung 15: Fernvisus nach DDP bei VAV

Der Anteil der Patienten, welcher einen Visus-Gewinn von ≥ 3 Zeilen (gleichbedeutend zu ≥ 15 Buchstaben ETDRS im Snellen-Chart), respektive ≥ 2 Zeilen (≥ 10 Buchstaben), erreichte bzw. einen Verlust im gleichen Ausmaß ist in Tabelle 10 aufgelistet.

Verschluss	Visusänderung in Zeilen	Monat 1	Monat 2	Monat 3	Monat 4
RVV	$\geq +2$	10 (43%)	10 (43%)	8 (35%)	6 (26%)
	$\geq +3$	8 (35%)	4 (17%)	2 (9%)	3 (13%)
	≤ -2	0	1 (4%)	4 (17%)	3 (13%)
	≤ -3	0	1 (4%)	1 (4%)	1 (4%)
ZVV	$\geq +2$	5 (71%)	5 (71%)	2 (29%)	1 (14%)
	$\geq +3$	4 (57%)	4 (57%)	2 (29%)	1 (14%)
	≤ -2	0	0	3 (43%)	2 (29%)
	≤ -3	0	0	1 (14%)	1 (14%)
VAV	$\geq +2$	5 (31%)	5 (31%)	6 (38%)	5 (31%)
	$\geq +3$	4 (25%)	2 (13%)	2 (13%)	2 (13%)
	≤ -2	0	1 (6%)	1 (6%)	1 (6%)
	≤ -3	0	1 (6%)	0	0

Tabelle 10: Ergebnisse des Fernvisus: Anzahl der Probanden (Anteil) mit einer Visusänderung um mindestens 2 Zeilen

Der Verlauf des Nahvisus für die Untergruppen ist in den Abbildung 16-18 dargestellt.

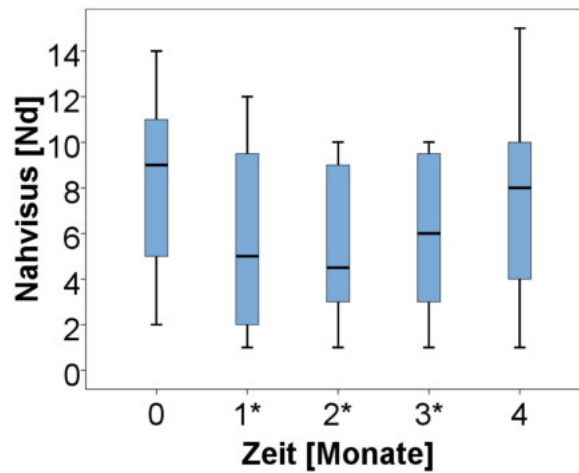


Abbildung 16: Nahvisus nach DDP bei RVV

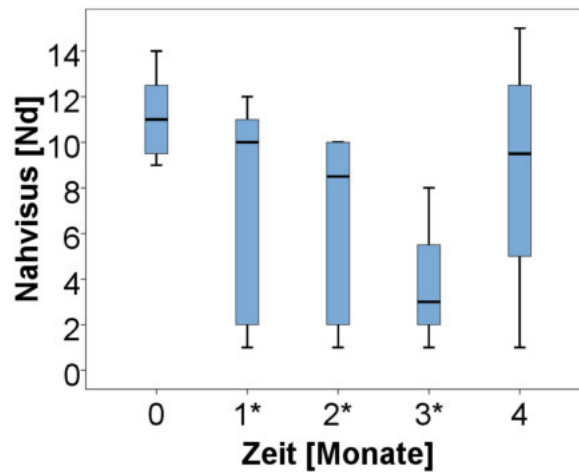


Abbildung 17: Nahvisus nach DDP bei ZVV

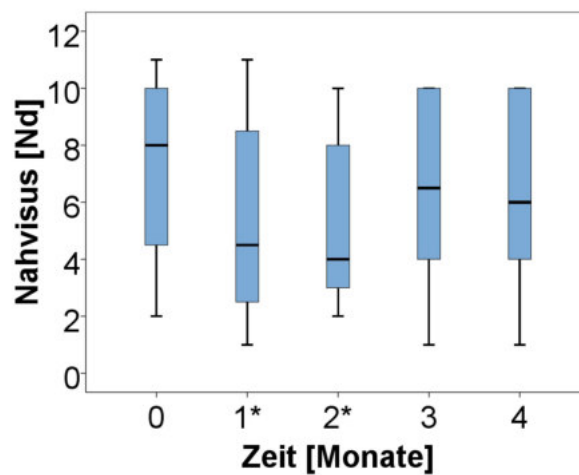


Abbildung 18: Nahvisus nach DDP bei VAV

IV.2.2 Zentrale Netzhautdicke

Der Verlauf der ZND für die Untergruppen ist in den Abbildung 19-21 dargestellt.

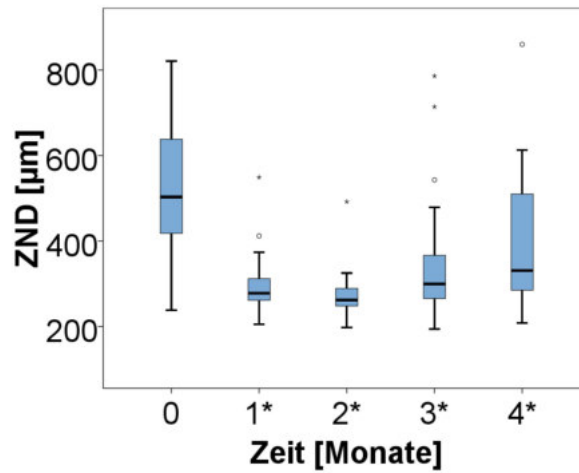


Abbildung 19: zentrale Netzhautdicke nach DDP bei RVV

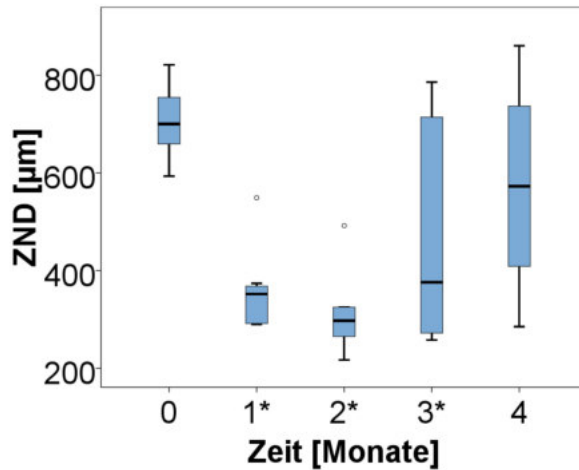


Abbildung 20: zentrale Netzhautdicke nach DDP bei ZVV

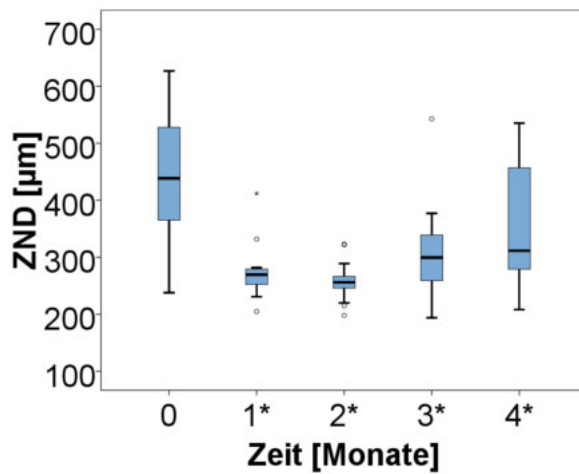


Abbildung 21: zentrale Netzhautdicke nach DDP bei VAV

IV.2.3 Mikroperimetrie

Der Verlauf der mittleren Empfindlichkeit im gesamten getesteten Bereich (10°) für die Untergruppen ist in den Abbildung 22-24 dargestellt.

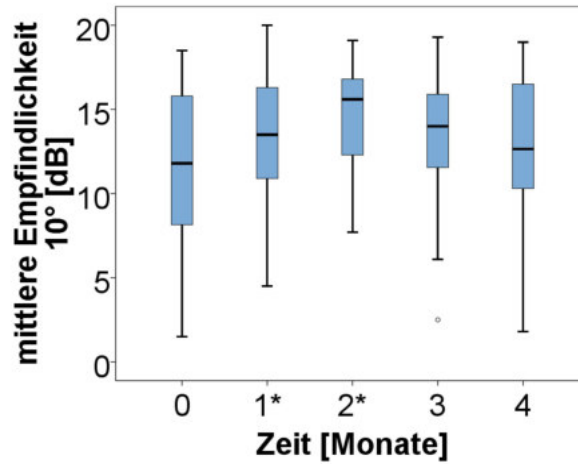


Abbildung 22: mittlere Empfindlichkeit der zentralen 10° nach DDP bei RVV

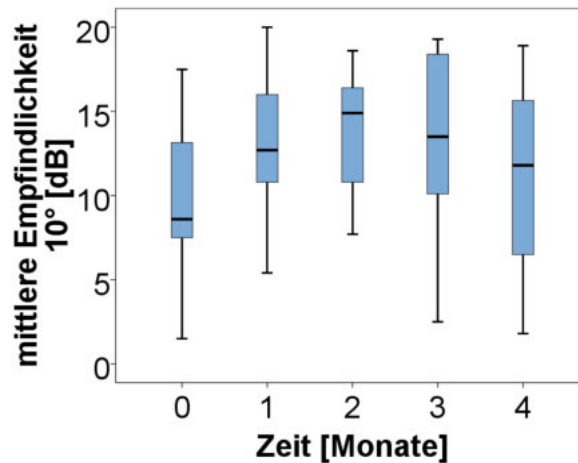


Abbildung 23: mittlere Empfindlichkeit der zentralen 10° nach DDP bei ZVV

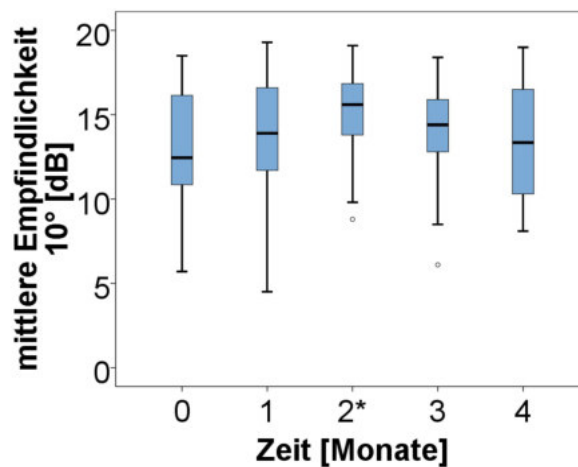


Abbildung 24: mittlere Empfindlichkeit der zentralen 10° nach DDP bei VAV

Der Verlauf der mittleren Empfindlichkeit im zentralen getesteten Bereich (4°) für die Untergruppen ist in den Abbildung 25-27 dargestellt.

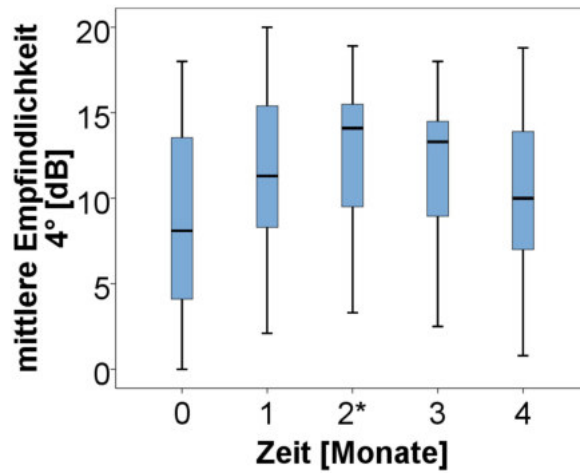


Abbildung 25: mittlere Empfindlichkeit der zentralen 4° nach DDP bei RVV

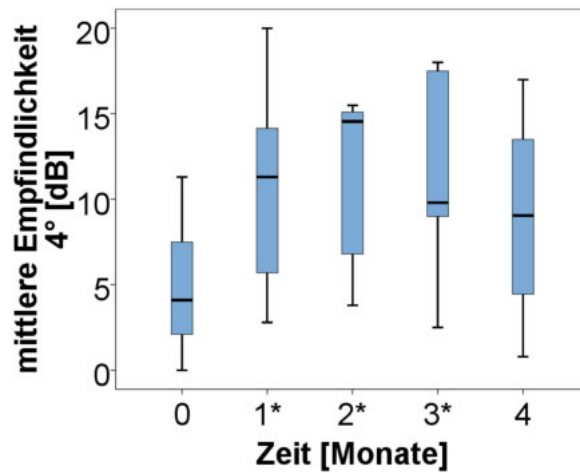


Abbildung 26: mittlere Empfindlichkeit der zentralen 4° nach DDP bei ZVV

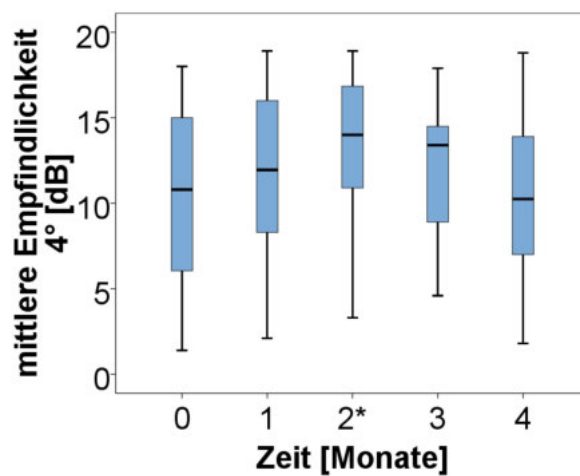


Abbildung 27: mittlere Empfindlichkeit der zentralen 4° nach DDP bei VAV

Der Verlauf der mittleren Empfindlichkeit im am stärksten betroffenen Bereich bei VAV ist in Abbildung 28 dargestellt.

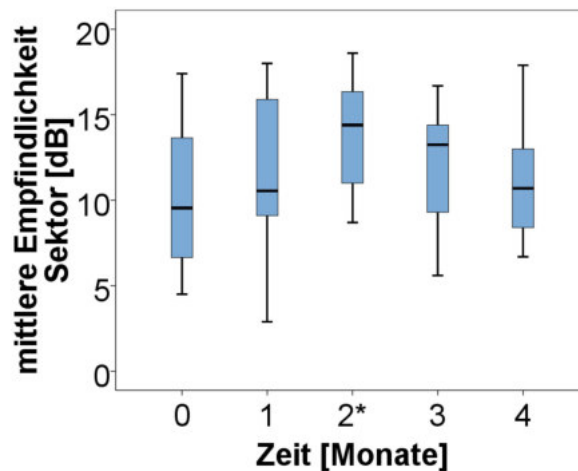


Abbildung 28: mittlere Empfindlichkeit des VAV-Sektors nach DDP

IV.2.4 Wirkdauer und erneute Therapie

Ein Rezidiv des Makulaödems zeigte sich bei der Mehrzahl der Patienten. Bei 12/23 (52%) Patienten wurde eine erneute Therapie zwischen 4 und 6 Monaten nach DDP-Implantation vorgenommen, bei weiteren 5 Patienten wurde die Indikation noch im Untersuchungszeitraum gestellt, nur 6/23 (26%) erreichten die 6-Monats-Kontrolle, ohne dass ein erneutes Makulaödem aufgetreten wäre.

Bei den 17 Patienten (74%) mit erneuter Therapieindikation wurde in 9 Fällen eine erneute DDP-Implantation geplant, bei den übrigen 8 fiel die Entscheidung für eine IVOM-Therapie mit Ranibizumab.

IV.2.5 Fallbeispiel

Abbildung 29 zeigt exemplarisch den Ausgangsbefund sowie den monatlichen Verlauf eines Patienten mit VAV; die Sektoranalyse der Mikroperimetrie wird der zentralen Netzhautdicke gegenübergestellt.

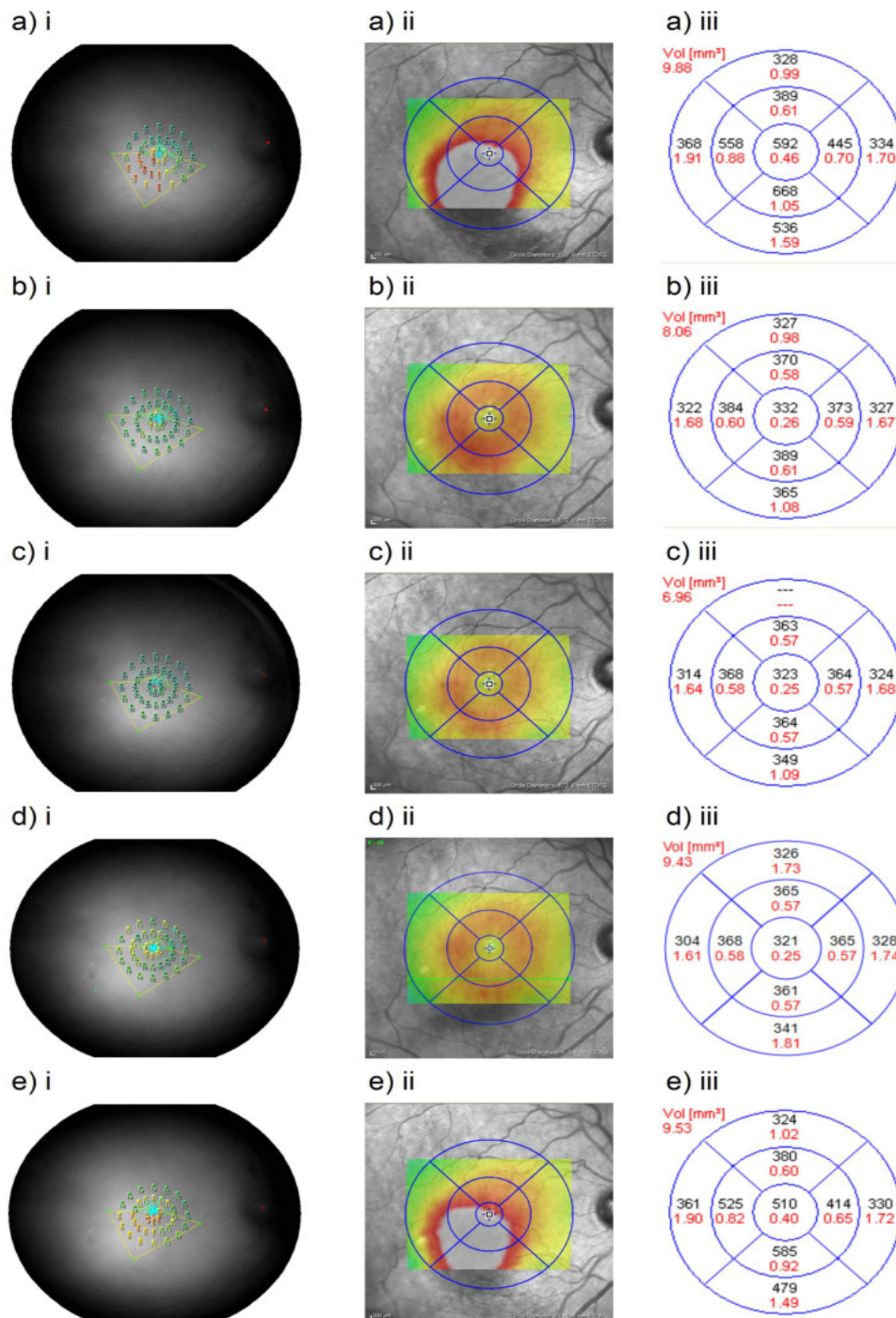


Abbildung 29: Sektoranalyse der retinalen Sensitivität und zentralen Netzhautdicke eines Patienten im Zeitverlauf.

a): vor Implantation; b): Monat 1; c): Monat 2; d): Monat 3; e): Monat 4

i: Mikroperimetrie mit Sektoranalyse; ii: topographische Darstellung der Netzhautdicke im OCT; iii: quantitative Darstellung der Netzhautdicke in verschiedenen zentralen Segmenten korrespondierend zu ii

IV.3 Komplikationen

IV.3.1 Augeninnendruck

Bereits vor Basisuntersuchung erhielten 7 Patienten eine antiglaukomatöse Therapie, bei 2 weiteren wurde diese prophylaktisch vor IVOM ordiniert. Im Verlauf erhielten 5 weitere Patienten augendrucksenkende Augentropfen, bei 8 Patienten musste die Therapie intensiviert werden.

Im Mittel zeigte sich darunter nur ein moderater Anstieg des IOD, signifikant nur an Monat 2, um 4,3mmHg ($\pm 5,1$) ($p=0,001$). Die Spannweite der Werte war jedoch überaus groß (Differenzen von -6mmHg bis +22mmHg) und 4 Patienten hatten einen Tensioanstieg um ≥ 10 mmHg (Abbildung 30). In absoluten Werten bedeutet dies: Ein Anstieg auf ≥ 23 mmHg fand sich bei 12/23 (52%) der Patienten, ein Anstieg auf ≥ 30 mmHg bei 2/23 (9%) der Patienten, 1 Patient davon mit einem Anstieg auf 45mmHg (bei bekanntem Engwinkelglaukom). Bei diesem wurde zusätzlich systemisch mit Acetazolamid therapiert, in allen anderen Fällen war die Therapie ausschließlich mit Lokaltherapie möglich. Von glaukomchirurgischen Eingriffen konnte abgesehen werden.

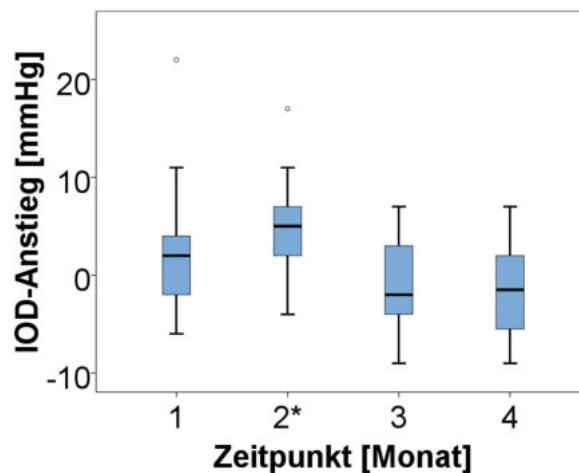


Abbildung 30: IOD-Differenzen zum Ausgangswert nach DDP bei RVV

IV.3.2 Linsentrübung

3 Patienten waren bereits vor Injektion pseudophak. 7 der übrigen 20 Patienten (35%) zeigten eine klinische Progression der Linsentrübung. Bei 5 Patienten (25%) um 0,5 im nukleären ARLNS, bei 2 Patienten (10%) zeigte sich eine ausgeprägtere Steigerung um 1 bzw 1,5 Stufen nukleär. Bei diesen Patienten entwickelte sich zudem eine hintere subkapsuläre Katarakt. Es wurde keine Indikation zur Katarakt-Operation gestellt.

IV.3.3 Weitere

Ein Patient zeigte 2 Monate postinterventionell eine epiretinale Gliose mit Makulaschichtforamen. Eine diesbezügliche Intervention war nicht indiziert.

Andere Komplikationen wie Glaskörperhämorrhagien, Netzhauthämorrhagien (welche nicht im Zusammenhang mit dem RVV stehen), Netzhautablösung und Endophthalmitis wurden nicht beobachtet.

IV.4 Korrelationen

In Tabelle 11 werden die Ergebnisse aller erhobenen psychophysikalischen Befunde zu den jeweiligen Zeitpunkten mit der zentralen Netzhautdicke, welche als objektives Kriterium die morphologischen Veränderungen quantifiziert, korreliert.

Verschluss	Korrelation von ZND zu		vor IVOM	Monat 1	Monat 2	Monat 3	Monat 4	Test
RVV	FV		-0,371	-0,445	-0,187	-0,433	-0,388	Pearson
		p	0,082	0,033*	0,416	0,056	0,112	
	NV		0,660	0,351	-0,245	-0,309	0,215	Spearman
		p	<0,001*	0,109	0,297	0,263	0,393	
	MP 10°		-0,485	-,422	-0,100	-0,296	-0,510	Pearson
		p	0,019*	0,045*	0,667	0,219	0,030*	
	MP 4°		-0,611	-0,505	-0,289	-0,143	-0,475	Pearson
		p	0,002*	0,014*	0,204	0,560	0,046*	
ZVV	FV		0,148	-0,509	-0,348	-0,580	-0,400	Spearman
		p	0,751	0,243	0,499	0,228	0,600	
	NV		0,396	0,491	0,377	0,500	0,400	Spearman
		p	0,379	0,263	0,461	0,667	0,600	
	MP 10°		-0,214	-0,143	-0,086	-0,300	-0,800	Spearman
		p	0,645	0,760	0,872	0,624	0,200	
	MP 4°		-0,214	-0,357	-0,257	-0,100	-0,400	Spearman
		p	0,645	0,432	0,623	0,873	0,600	
VAV	FV		-0,214	-0,119	0,226	-0,122	-0,351	Pearson
		p	0,427	0,659	0,419	0,678	0,219	
	NV		0,398	-0,097	-0,574	-0,324	-0,129	Spearman
		p	0,142	0,719	0,032*	0,303	0,660	
	MP 10°		-0,501	-0,223	0,083	0,344	-0,461	Pearson
		p	0,048*	0,443	0,769	0,229	0,097	
	MP Sektor		-0,521	0,081	0,329	0,493	-0,385	Spearman
		p	0,039*	0,782	0,231	0,073	0,174	
MP 4°		-0,518	-0,277	0,002	0,338	-0,514	Pearson	
	p	0,040*	0,338	0,995	0,237	0,060		

Tabelle 11: Korrelationen zwischen den psychophysikalischen Tests und der zentralen Netzhautdicke. Aufgetragen sind die Korrelation nach Pearson bzw. die Korrelationskoeffizienten nach Spearman;

In den Abbildungen 31 und 32 sind exemplarisch vor Injektion sowie 4 Monate danach für RVV Streudiagramme zur Veranschaulichung des Zusammenhangs von Visus sowie retinaler Sensitivität zur ZND dargestellt.

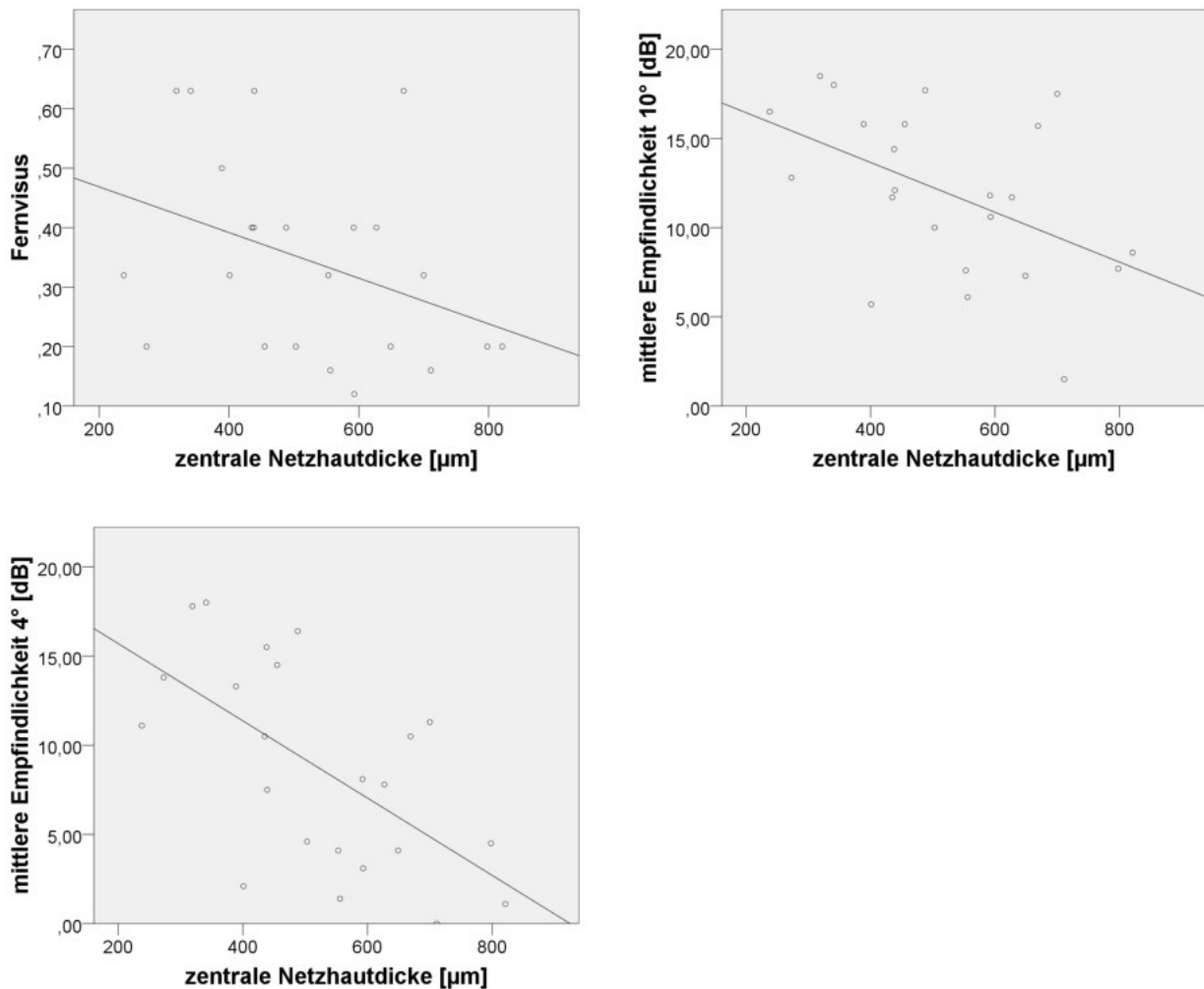


Abbildung 31: Darstellung der Merkmalszusammenhänge von Fernvisus und Mikroperimetrie 10° / Mikroperimetrie 4° zu zentraler Netzhautdicke (ZND) für RVV vor Injektion mittels Streudiagramm und Regressionsgeraden

Der Zusammenhang Fernvisus zu ZND ist nicht signifikant, $p = 0,082$

Der Zusammenhang mittlere Empfindlichkeit 10° zu ZND ist signifikant, $p = 0,019$

Der Zusammenhang mittlere Empfindlichkeit 4° zu ZND ist signifikant, $p = 0,002$

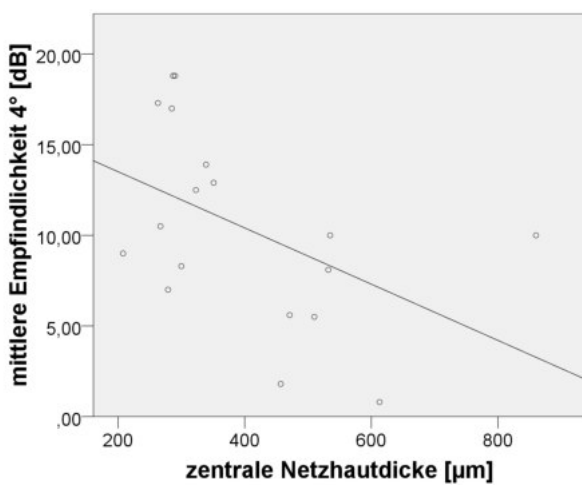
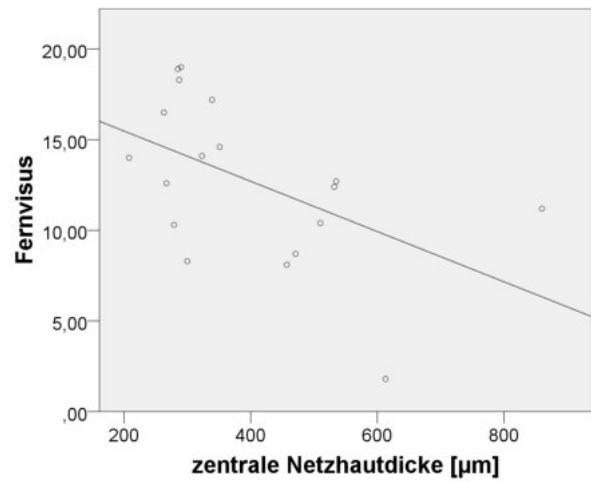
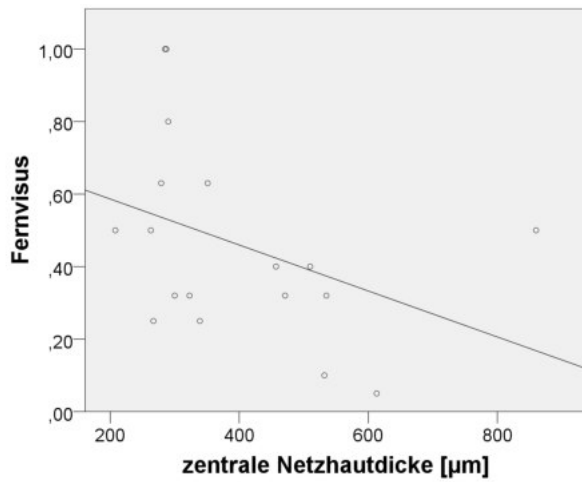


Abbildung 32: Darstellung der Merkmalszusammenhänge von Fernvisus und Mikroperimetrie 10° / Mikroperimetrie 4° zu zentraler Netzhautdicke (ZND) für RVV 4 Monate nach Injektion mittels Streudiagramm und Regressionsgeraden

Der Zusammenhang Fernvisus zu ZND ist nicht signifikant, $p = 0,112$

Der Zusammenhang mittlere Empfindlichkeit 10° zu ZND ist signifikant, $p = 0,030$

Der Zusammenhang mittlere Empfindlichkeit 4° zu ZND ist signifikant, $p = 0,046$

V. Diskussion

V.1 Schlussfolgerungen

In der vorliegenden Arbeit wurden 23 Patienten, welche unter einem retinalen Venenverschluss litten und die ein Dexamethason-Depot-Präparat intravitreal implantiert bekommen haben, monatlich mit verschiedenen Modalitäten untersucht. Das zum Zeitpunkt der Untersuchung erst kürzlich auf dem deutschen Markt für retinale Venenverschlüsse zugelassene Ozurdex® bedarf auch weiterhin einer genauen Evaluation. Dies gilt insbesondere vor dem Hintergrund der Möglichkeit auf mittel- bis langfristige Chance auf Visusbesserung, aber auch aufgrund der bekannten steroidalen Nebenwirkungen am Auge, insbesondere im Hinblick darauf, dass mit VEGF-Hemmern Therapiealternativen zur Verfügung stehen.

Zusätzlich zu üblichen klinischen Parametern wurde die retinale Sensitivität mittels des Mikroperimeters MP-1 der Firma Nidek gemessen. Verschiedene Sektoren wurden gewählt und getrennt ausgewertet, um im Anschluss gegebenenfalls ein zeitsparendes effektives Instrument zur Verfügung zu haben, die Beeinträchtigungen der visuellen Funktion der Patienten genauer quantifizieren zu können, als dies mit der Erhebung des Visus allein möglich wäre.

Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden bewusst wenig restriktiv gehandhabt, um Untersuchungsbedingungen zu schaffen, die Rückschlüsse auf ein wenig vorselektiertes Kollektiv zulassen.

V.1.1 Risikofaktoren

Das Patientenkollektiv zeigte ein mittleres Alter bei ca. 70 Jahren und eine Gleichverteilung der Geschlechter. Die typischerweise beschriebenen systemischen Begleiterkrankungen arterielle Hypertonie fand sich in 14/23 (61%) der Patienten. Andere kardiovaskuläre Risikofaktoren (Arrhythmie, Z.n. Herzinfarkt, Klappenersatz, Bypass, Stenose/Plaques der Arteria carotis interna) wurden von internistischer Seite bei kumuliert 9 Fällen (39%) beschrieben. Eine das Blutbild verändernde und potentiell zu Hyperkoagulabilität führende Begleiterkrankungen hatte 1 Patient (chronisch lymphatische Leukämie). Auch die bekannte okuläre Begleiterkrankung Glaukom, die

als eigenständiger Risikofaktor von großer Bedeutung ist, kam mit 30,4% überzufällig häufig vor. Damit bildet dieses Kollektiv sowohl die bekannten internistischen Risikofaktoren gut ab, als auch die in der Literatur beschriebene Prävalenz im Hinblick auf Alter und Geschlechtsverteilung.^{38 37} Dass 4 Patienten bereits an einem Malignom litten, mag Zufall sein, könnte allerdings auch auf vorherige diesbezügliche Therapien oder die Malignome selbst zurückzuführen sein.

V.1.2 Ausgangsbefund

Die Einschlusskriterien bezüglich des Visus wurden in einem Rahmen gesteckt, welcher mit 0,05-0,6 den Kriterien der Zulassungsstudien im Wesentlichen gleicht (0,1-0,4),^{3 4} dabei aber die in der klinischen Praxis etwas größere Spannbreite der Ausgangsbefunde widerspiegelt. Die Grenzen wurden dabei bewusst gewählt: Unter 0,05 erschien das Risiko einer makulären Ischämie zu groß, bei welcher kaum Aussicht auf Besserung der makulären Funktion besteht.^{136 137} Oberhalb von 0,6 ist nur ein mäßiger Visusgewinn bis zum individuellen Ausgangswert vor Verschlussgeschehen möglich, so dass ein statistischer Nachweis einer signifikanten Besserung selbst bei idealem Therapieeffektes kaum möglich ist.

Der Visus lag im Mittel mit 0,35 (RVV)/ 0,26 (ZVV)/ 0,38 (VAV) im in der Literatur beschriebenen Bereich (siehe auch II.1.4.2.1).^{57 58 59 60} Trotz der Einschlusskriterien zum Visus bildet dieses Kollektiv somit in dieser Hinsicht den Durchschnitt der retinalen Gefäßverschlüsse ab.

Zum Nahvisus fehlen Vergleichswerte. Hier zeigte sich jedoch erneut die Schwere des Krankheitsbildes des ZVV, da im Durchschnitt nur Nieden 11 (von 12) gelesen werden konnte. Bei VAV lag der Wert um 4 Stufen niedriger.

Die Befunde der Mikroperimetrie sind, wie bereits eingangs erwähnt, als absolute Zahlen aufgrund uneinheitlicher Einstellungen eigentlich schlecht zu vergleichen. Es fällt dennoch auf, dass in dieser Studie die retinale Sensitivität tendenziell eher im besseren Bereich liegt, als dies die Literatur aufzeigt.^{61 62 63 64 98 98}

Das Makulaödem lag mit 706µm gemessener zentraler Netzhautdicke bei ZVV deutlich über dem bei VAV gemessenen (440µm). Auch dieser Befund deckt sich mit Literaturangaben.⁷⁰

Zuvor konnte ein Einfluss der Dauer des Makulalödems bzw. des Verschlussalters auf die Therapieergebnisse gezeigt werden.³ In der vorliegenden Kohorte war die Verschlussdauer sehr variabel und anamnestisch in vielen Fällen nur unzureichend aufgrund eines unklaren Verschlusszeitpunktes einzugrenzen, so dass auf eine explizite Auswertung dieses Punktes verzichtet werden musste.

V.1.3 Effektivität

V.1.3.1 Sehschärfe

Der Fernvisus stieg signifikant bei allen Verschlüssen von 0,35 ($\pm 0,16$) auf 0,5 ($\pm 0,24$) nach einem Monat an ($p < 0,001$) und blieb dann im Wesentlichen stabil für 2 weitere Monate. Bei Betrachtung der Untergruppen zeigt sich, dass dies vornehmlich auf einem signifikanten Visusgewinn der VAV-Patienten von 0,38 ($\pm 0,15$) auf 0,47 ($\pm 0,20$) bis 0,52 ($\pm 0,24$) bis Monat 4 beruht ($p = 0,003-0,034$). Bei ZVV war die Wirkung mittels FV nach mehr als 2 Monaten bereits im Mittel wieder nicht mehr nachweisbar. Querques et al. fanden einen vergleichbaren Visusanstieg, welcher nach einem, nicht jedoch nach 3 Monaten signifikant war.⁵ Auch Hoerauf, Feltgen et al. bestätigen die beste Wirkdauer von 2 Monaten.⁷

In dieser Studie konnte ein Anstieg des Visus um 3 Zeilen bei 8 Patienten (35%) nach 1 Monat und bei 1 weiteren nach 2 Monaten (kumuliert 39%) im gesamten Kollektiv erreicht werden. Bei 4/7 ZVV-Patienten (57%) konnte ein solch signifikanter Anstieg über 2 Monate erreicht werden. Nach DDP bei VAV wurde dies in 4/16 Fällen (25%) beobachtet - jedoch nur über 1 Monat. In der Zulassungs-Studie GENEVA wurde der größte Anteil an 3 Zeilen-Visusgewinn mit 29% nach 2 Monaten erreicht. Der Anteil hielt sich nach 6 Monaten dort bei 22%. Bei Parravano et al. erreichten bei einem RVV-Kollektiv, welches überwiegend aus ZVV-Patienten bestand, 31% der Patienten nach 1 Monat und gar 44% nach 2 und 3 Monaten einen Gewinn von 15 Buchstaben ETDRS (entsprechend 3 Zeilen Snellen-Chart).⁶ In einem größeren deutschen Kollektiv konnte für ZVV ein Visusgewinn um mindestens 15 Buchstaben in 56,3% der Patienten innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 6 Monaten und nach 6 Monaten noch in 18,5% gezeigt werden.⁷ Die Anteile des so definierten Therapieerfolges sind in Anbetracht der Gruppengrößen als gleichwertig zu sehen.

Aufmerksamkeit verdient der Punkt des kürzeren Ansprechens in der hiesigen Studie insbesondere im Vergleich zu GENEVA. Eine Erklärung bietet am ehesten die unterschiedliche Patientenselektion, da im hier vorliegenden Kollektiv in einigen Punkten weiter gefasste Einschlusskriterien gelten. Wesentlich können die fehlende Begrenzung von Verschlussdauer und der fehlende Ausschluss bei bereits merklicher Linsentrübung sein (siehe auch V.1.5). Dazu kommt das höhere Durchschnittsalter von 70,8 Jahren \pm 9,7 (zum Vergleich: Haller et al.: 64,7 Jahre (Spannweite 33-90)). Es ist zudem anzunehmen, dass systemische – insbesondere kardiovaskuläre - Morbiditäten hier gravierender sind, da beispielsweise bei der GENEVA-Studie alle Patienten mit Antikoagulantien ausgeschlossen wurden.

Der Nahvisus zeigte ebenfalls 3 Monate lang eine signifikante Verbesserung des Ausgangsbefundes. Dies gilt allerdings nicht für die VAV-Patienten, bei denen die Besserung nur 2 Monate lang anhielt. In der Literatur fehlt es an verwertbaren Vergleichswerten, auch da die Protokolle zur Bestimmung der Nah-Lesefähigkeit stark differieren.

V.1.3.2 Zentrale Netzhautdicke

Bei Betrachtung des objektiven Parameters der Netzhautdicke, verfestigt sich das Bild des besten Therapieeffektes des DDP bereits nach 2 Monaten mit anschließendem Wirkverlust. Mittels SD-OCT konnte zu nahezu jedem Untersuchungszeitpunkt ein signifikanter Rückgang des Makulaödems dargestellt werden, lediglich in der ZVV-Gruppe an Monat 4 zeigte sich keine signifikante ZND-Reduktion mehr.

Auch in der Literatur findet sich ein vergleichbarer Unterschied im Ansprechen der Parameter ZND und Sehschärfe. So konnten beispielsweise Parravano et al. zeigen, dass die Reduktion der ZND nach 60 Tagen maximal ist und die Sehschärfe für weitere 30 Tage nahezu unverändert bleibt.⁶ Zuvor wurde ebenfalls bereits festgestellt, dass die Korrelation von ZND und FV sowohl als Ausgangsbefund als auch im Verlauf nach Triamcinolon-Injektion nur mäßig ist.^{90 91 138} Andere Studien berichten über einen parallelen Verlauf von ZND- und Visusentwicklung nach DDP.^{7 8} Bei dieser inkonsistenten Studienlage kann der Schluss gezogen werden, dass die Bestimmung des FV alleine keine ausreichende Abbildung der funktionellen Einschränkungen durch die morphologischen Veränderungen darstellt. Die in IV.4 dargelegte bessere

Korrelation von MP mit ZND spricht dafür, dass diese in dieser Hinsicht dem FV überlegen zu sein scheint.

V.1.3.3 **Retinale Sensitivität**

Die Ausgangsbefunde anderer Studien, welche die MP nach RVV untersuchten sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Es wird ersichtlich, dass sich bislang keine Standarduntersuchungsbedingungen etabliert haben und die absoluten Werte der Sensitivität großen Schwankungen unterliegen.

Die Mikroperimetrie im gesamten untersuchten Bereich (zentrale 10°) zeigte einen deutlichen Anstieg in den ersten 2 Nachkontrollen für alle retinalen Verschlüsse. Bei den Probanden mit Zentralvenenverschluss konnte ebenfalls ein Anstieg, maximal an Monat 2, gesehen werden, dieser verpasste allerdings knapp das Signifikanzniveau. Zwei Studien von 2014, welche die Wirkung des DDP vornehmlich bei ZVV untersuchten, sind in Tabelle 12 der eigenen Untergruppe der ZVV-Patienten gegenübergestellt.

		eigene Daten		Querques 2014 ⁵	Parravano 2014 ⁶
Kohorte		7 ZVV		12 ZVV	14 ZVV, 2VAV
Gesichtsfeldbereich um Fovea		10°	4°	12°	12°
Mittlere Sensitivität [dB]	vor IVOM	9,8 (±5,4)	4,9 (±4,4)	9,6 (±4,3)	9,7 (±4,6)
	Monat 1	13,1 (±4,7)	10,5 (±6,4)	11,5 (±5,0)	11,5 (±4,4)
		p 0,085	0,037	0,037	0,0039
	Monat 2	13,9 (±4,0)	11,7 (±5,1)		12,5 (±4,9)
		p 0,063	0,024		0,0017
	Monat 3	12,8 (±6,9)	11,4 (±6,5)	11,0 (±5,7)	12,9 (±5,5)
		p 0,46	0,054	0,048	0,0003
	Monat 4	11,1 (±7,1)	9,0 (±6,7)		12,1 (±5,5)
	p 0,87	0,170		0,0063	

*Tabelle 12: Literaturvergleich zum Ansprechen der retinalen Sensitivität nach DDP;
Angaben als Mittelwerte, p: Signifikanzniveau*

Diese Studien kommen sowohl beim Ausgangsbefund als auch im Verlauf der Untersuchungen zu einer ähnlichen mittleren Sensitivität bei Betrachtung der zentralen 10° bzw. 12°. An Monat 3 konnten Parravano et al., nicht jedoch Querques et al. einen

anhaltenden Effekt bzw. sogar das Maximum der Sensitivität sehen. Aufgrund eines unterschiedlichen Studienprotokolls mit anderer Gestaltung des Endpunktes stellt die bei Parravano et al. nach 4 Monaten gefundene erneute Abnahme der Sensitivität keinen vergleichbaren Wert dar. Im dortigen Protokoll war eine erneute Eingabe von DDP vor dieser Untersuchung möglich, wovon bei 56,2% der Patienten auch Gebrauch gemacht wurde. In den eigenen Daten zeigt sich im Gegensatz dazu nach mehr als 2 Monaten bereits wieder eine anhaltende graduelle Verschlechterung.

Bei Betrachtung nur der zentralen 4°, welche vornehmlich die foveale Funktion der Makula abbilden, fällt auf, dass das 5%-Signifikanzniveau an Monat 3 nur sehr knapp verpasst wurde ($p=0,054$). Anhand der vorliegenden Daten lässt sich somit postulieren, dass eine Untersuchung nur der zentralen 8 Punkte innerhalb von 4° des Gesichtsfeldes eine schnelle und adäquate Alternative zur Bestimmung der retinalen Sensitivität bei ZVV darstellt, welche gegenüber dem FV (deutlich nicht signifikanter Visusanstieg an Monat 3 (von $0,26 \pm 0,17$ zu $0,46 \pm 0,26$, $p=0,26$)) wesentliche zusätzliche Informationen über die zentrale Sehfunktion bietet. Dass der Effekt trotz der geringen Größe der ZVV-Untergruppe nach 1 und 2 Monaten Signifikanz erreicht, spricht für dessen Stärke.

Die Mikroperimetrie wurde von anderen Autoren zuvor bereits als besonders wertvoll erkannt bei sehr fortgeschrittenen Fällen der altersbedingten Makuladegeneration mit stark herabgesetztem Visus. Änderungen des Befundes sind mittels Visuserhebung dann nur unzureichend quantifizierbar sind, können die für die Patienten aber wesentliche Unterschiede für ihre Alltagskompetenzen machen.¹³⁹ Eine Übertragung auf den Zentralvenenverschluss, der vor allem in seiner ischämischen Form häufig mit sehr schlechtem Visus einhergeht, kann anhand der vorliegenden Studie vermutet werden – auch die obig ausgeführte Diskussion zu der retinalen Sensitivität der zentralen 4° lässt dies wahrscheinlich erscheinen.

Bei den Patienten mit Verschluss eines Venenastes verlief der Anstieg der Sensitivität zögerlicher. Das Maximum und damit auch die einzig signifikante Steigerung zeigte sich nach 2 Monaten. Erklären lässt sich der Unterschied des Zeitpunktes der besten retinalen Sensitivität nach DDP bei VAV gegenüber ZVV am ehesten damit, dass bei den VAV-Patienten nicht ein hochbullöses Makulaödem wie beim ZVV, sondern eine moderatere Schwellung der ZND, sowie ein deutlich besserer Ausgangsvisus vorliegen.

Die Konfiguration der Makula normalisierte sich beim VAV trotz ebenfalls hochsignifikanter Abnahme des MÖ somit proportional nicht im gleichen Ausmaß wie beim ZVV. Es lässt sich somit die These erheben, dass ein Anstieg der Sensitivität von einem hohen Niveau (bei mäßigem MÖ), welches bei der angegebenen Studie bei ca. 12 dB liegt, eine längere Phase der Stabilisation zur Regeneration braucht. Aufgrund der oben bereits erwähnten Unterschiede in den Protokollen der Mikroperimetrie kann dies allerdings nur für die hier gewählten Parameter gelten.

Die in dieser Studie dargelegten Werte für den Verlauf der MP bei VAV sind bislang in der Literatur einzigartig. Die Arbeit von Winterhalter et al. beschreibt zwar ebenfalls eine Sektoranalyse für Patienten nach VAV, welche ähnlichen Kriterien folgt. Dargelegt wird dort jedoch nur der signifikante Anstieg 6 Monate nach Therapie (von initial 6,02 dB \pm 5,71 auf 9 dB \pm 6,07 ($p=0,025$)).⁸² Aufgrund der unterschiedlichen Therapie (intravitreales Bevacizumab) sowie der unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkte in dieser Studie sind die Ergebnisse jedoch kaum vergleichbar. Bei Parravano et al. werden die Ergebnisse nicht getrennt nach Art des Verschlusses aufgeschlüsselt. Weitere Studien zur retinalen Sensitivität bei VAV liegen derzeit nicht vor.

Die Analyse der zentralen 8 Punkte, also der zentralen 4° des Gesichtsfeldes zeigt in den Gruppen RVV und VAV eine signifikant bessere retinale Sensitivität an Monat 2. In der RVV-Gruppe konnte mittels dieses kleineren Bereichs eine bessere retinale Sensitivität über 1 weiteren Monat gezeigt werden, wohl aufgrund des o.g. deutlichen Effekts in der ZVV-Untergruppe. Der Mehrwert für VAV, bei denen die Beeinträchtigung häufig extrafoveal beginnt, ist allerdings fraglich. Gerade für diese Gruppe ist die im Rahmen dieser Studie erarbeitete Analyse des Verschlusssektors vielversprechend. Diese verpasst in den Monaten 3 und 4 nur relativ knapp die Signifikanz ($p=0,057$, $p=0,069$) und bildet somit die morphologischen Veränderungen, insbesondere den Rückgang und auch das Rezidiv des Makulaödems besser ab als der Visus.

Die Verschlechterung nach Monat 2 fällt bei der MP im Vergleich zum FV deutlicher aus. In diesem Zeitraum kam es ebenso zu einer wesentlichen erneuten Zunahme der ZND. Auch der Vergleich mit pharmakologischen in vivo Studien (an Affenaugen) zeigt, dass dies die Pharmakokinetik gut widerspiegelt. Gefunden wurde dort eine zweiphasige Distribution des Dexamethason mit hohem Wirkspiegel in den ersten 2 Monaten, gefolgt von einer länger anhaltenden Periode niedriger Wirkstoffabgabe.¹⁴⁰

In IV.4 wurde aufgezeigt, dass die mittels OCT objektiv quantifizierte morphologische Veränderung von allen untersuchten Modalitäten am besten mit der retinalen Sensitivität korreliert. Während sich eine Korrelation des Fernvisus nur nach 1 Monat zeigt, korreliert die Mikroperimetrie mit der Netzhautdicke bei Ausgangsbefund und auch bei Rückkehr des Ödems signifikant (vor IVOM, an Monat 1 und an Monat 4 bei RVV). Der Nahvisus mit Nieren-Tafeln korreliert an 2 Zeitpunkten (vor Intervention für RVV, an Monat 3 für VAV) mit der ZND und damit immerhin besser als der Fernvisus. Bei den VAV konnte in keinem der gewählten Netzhautareale (Sektor, Zentrum) im Verlauf eine signifikante Korrelation aufgezeigt werden, jedoch wurde diese für den Sektor an Monat 3 und für das Zentrum an Monat 4 recht knapp verpasst ($p = 0,073$, $p = 0,060$). Dies gibt doch einen weiteren Hinweis auf den Wert dieser Selektion und legt weiterhin den Schluss nahe, dass per Mikroperimetrie eine genauere, detailliertere Quantifizierung der subjektiven Beeinträchtigung des Patienten nach RVV möglich ist. Insbesondere mittels Bestimmung der Sensitivität im am meisten betroffenen Bereich bei VAV scheint das Rezidiv frühzeitig detektierbar. Eine individuelle Anpassung des Therapie- bzw. Reinjektionsregimes scheint somit mittels der MP-Sektor-Analyse besser planbar.

Auch Studien, die die foveale und parafoveale Funktion mittels multifokalem Elektroretinogramm untersucht haben, konnten zeigen, dass intravitreale Steroidinjektionen signifikanten Benefit bringen, ohne dass dies mit dem Visus korreliert sein muss.¹⁴¹ Die retinale Sensitivität korreliert mit dem Makulaödem für Patienten mit VAV ohne Hämorrhagien und ohne Minderperfusion. Dies wurde mit verschiedenen Methoden u.a. auch mit dem Mikroperimeter MP-1 und dem Humphrey Perimeter (zentral) gezeigt.^{142 143}

Diese Arbeit zeigt darüber hinaus auch über alle Venenverschlüsse hinweg eine Korrelation mit dem objektiv messbaren MÖ und somit einen herausragenden Wert in der Quantifizierung der tatsächlich vom Patienten erlittenen Einbußen seiner visuellen Funktionen.

V.1.4 Wirkdauer

Bei nahezu 3/4 der Patienten wurde noch im Untersuchungszeitraum die Indikation zur Reinjektion gestellt, bei über der Hälfte der Gesamtpopulation im Zeitraum zwischen 4 und 6 Monaten nach erster Therapie. Auch in der Literatur finden sich Raten von bis zu 56,2% erneuter Therapie direkt an Monat 4.⁹⁸ In anderen vergleichbaren Quellen wurde eine erneute Injektion eines DDP ab Monat 4 vorgenommen.^{6 16} Die funktionellen Ergebnisse dieser Studie und in den eben genannten zeigen eine Verschlechterung und erneuten Therapiebedarf jedoch teils noch früher an, insbesondere in der Mikroperimetrie. Das Maximum der retinalen Sensitivität wurde bereits nach mehr als 2 Monaten überschritten, wie bereits in IV.2.3 bzw. V.1.3.3 dargelegt. Die Patienten, die von einer früheren erneuten Therapie profitieren zu identifizieren, ist somit potentiell ein deutlicher Zusatznutzen dieser Untersuchung. Zukünftige Studien, welche prospektiv Änderungen der retinalen Sensitivität als wesentliches Kriterium zur Bestimmung des Reinjektionszeitpunktes einbeziehen, könnten dies in Zukunft belegen.

V.1.5 Komplikationen

Vor dem Hintergrund, dass VEGF-Inhibitoren mit weniger direkten Nebenwirkungen einhergehen, sind die Komplikationen bei Verwendung des DDP kritisch zu beurteilen. Insbesondere Katarakt-Entwicklung und Steigerung des IOD sind bei dieser Therapie rar.^{101 114} In dieser Studie wurde die drucksenkende Lokalthherapie bei insgesamt 15 Patienten (65%) erweitert oder neu veranlasst. Obwohl der Augeninnendruck darunter nur zum Wirkmaximum des Dexamethason nach 2 Monaten signifikant anstieg und man mutmaßen könnte, dass diese Therapieerweiterung nur temporär ist, so ist dies doch ein kritischer Punkt. Gerade Patienten mit bestehendem Glaukom haben ein erhöhtes Risiko für eine Steroid-Response und sind gleichzeitig einem erhöhten Risiko ausgesetzt, durch Druckschwankungen/ Erhöhungen dauerhafte Einbußen ihrer visuellen Funktionen (insbesondere ihres Gesichtsfeldes) zu erleiden.¹⁴⁴ Das Fallbeispiel des Patienten mit Engwinkelglaukom, der trotz topischer (Einfach-) Therapie einen IOD-Anstieg auf 45mmHg erlitt, verdeutlicht dies. Der hier gefundene Anteil an therapiebedürftigen Augen übersteigt die Zulassungsstudie (16% IOD \geq 25mmHg, 25,5% Therapiebeginn mit Antiglaukomatosa)^{3 4} deutlich. Dies ist vermutlich auf die strengeren Einschlusskriterien der Zulassungsstudien zurückzuführen.

Die Katarakt-Progression wurde in eben genannten Studien mit 20-35% angegeben und dennoch als selten bezeichnet⁴. Die hier gefundenen Rate liegt mit 35% am oberen Ende der Angaben. Im Sinne einer Medikamentennebenwirkung ist dies als sehr häufig einzustufen.¹⁴⁵ Auch kann bestätigt werden, dass nach einmaliger DDP-Implantation zumeist keine Katarakt-Operation notwendig ist, da auch in unserem Kollektiv keine Indikation gestellt wurde. 2 der Patienten entwickelten jedoch eine ausgeprägtere Progression mit Entwicklung einer hinteren subkapsulären Katarakt, welche sich häufig stark visusbeeinträchtigend entwickelt. Insbesondere im Vergleich zu Haller et al., in deren GENEVA-Studie Patienten mit einer klinisch signifikanten Trübung der brechenden Medien ausgeschlossen wurden, mag dies erklären, warum der Visus sich dort erst Monate später verschlechterte.

V.2 Patientenkollektiv, Stärken und limitierende Faktoren

Wesentlich zum Aussagewert dieser Arbeit trägt bei, dass die vorliegenden Daten prospektiv erhoben wurden. Die Indikation zur DDP-Therapie war in allen Fällen bereits gestellt worden. Es wurden alle Patienten, die im Beobachtungszeitraum behandelt wurden, ausgewertet.

Das Patientenkollektiv spiegelt das durchschnittliche Kollektiv von RVV-Patienten in vielerlei Hinsicht wieder. Sowohl in Bezug auf Risikofaktoren, wie auch auf Alter, und Ausgangsbefunde. Eine allgemeine Aussagekraft der Ergebnisse ist somit gegeben. Dies bedeutet allerdings auch eine Heterogenität des Kollektivs. Aufgrund der Größe des Kollektivs war eine Untergruppenauswertung, z.B. in Bezug auf Alter der Patienten, Geschlecht, Verschlussdauer und Größe des Verschlussareals nicht sinnvoll durchführbar. Insbesondere für ZVV sollten in zukünftigen Studien mehr Patienten eingeschlossen werden, um den Wert der Mikroperimetrie für diese schwer betroffenen Patienten genauer zu evaluieren.

Die Mikroperimetrie wurde weitestgehend standardisiert durchgeführt, um eine gute Reproduzierbarkeit zu gewährleisten. Die im Rahmen dieser Arbeit beschriebene Sektoranalyse wurde streng nach dem Ausprägungsgrad des Verschlusses unmittelbar nach der ersten Untersuchung gezogen. Aufgrund der unterschiedlichen Ausprägung und Lage der Verschlüsse und des Ödems konnte somit individuell auf die verschiedenen anatomischen Gegebenheiten eingegangen werden. Eine

computergestützte Standardisierung wäre hier wünschenswert, war aber mittels der Bediensoftware des MP-1 Mikroperimeters nicht möglich.

Eine Besonderheit dieser Studie ist die Auswertung getrennt nach Ort des Geschehens und die nach aktuellem Stand in der Literatur einzigartige Beschreibung der retinalen Sensitivität bei VAV nach DDP-Therapie.

V.3 Fazit

Die Behandlung mit Ozurdex® ermöglicht eine effektive Reduktion des Makulaödems bei RVV mit Anstieg verschiedener funktioneller Parameter. Nach 2 Monaten beginnt zumeist ein Rezidiv. Steigerung des Augeninnendrucks sowie eine Katarakt-Entwicklung sind häufige Komplikationen. Diese Therapie bleibt auch in Zeiten der Anti-VEGF-Medikamente aufgrund der niedrigeren Injektionsfrequenz und der Unterdrückung multipler proinflammatorischer Zytokine insbesondere für therapierefraktäre Fälle wertvoll.

Die Mikroperimetrie kann die retinale Sensitivität der Makula auch jenseits der Fovea quantifizieren und korreliert besser mit der objektiven Erfassung des Makulaödems per OCT als Fernvisus und Nahvisus. Sie ist somit in der Lage, die visuellen Funktionseinschränkungen bei retinalen Venenverschlüssen besser als diese klassischen Parameter zu quantifizieren und bietet die Möglichkeit einer detaillierteren Verlaufskontrolle. Sie kann nützlich sein, Patienten zu identifizieren, die von einer frühzeitigen erneuten Therapie profitieren.

Die Auswertung der Mikroperimetrie in verschiedenen Sektoren bietet ohne großen zusätzlichen Aufwand eine bessere Aussagekraft. Für ZVV-Patienten kann bereits mit sehr wenigen zentralen Punkten eine ausreichende Beurteilbarkeit der retinalen Sensitivität erreicht werden. Für VAV-Patienten scheint eine Beurteilung der Sensitivität des Verschlusssektors einem größeren Bereich überlegen.

VI. Abkürzungsverzeichnis

in alphabetischer Reihenfolge

ARLNS	Age-Related Eye Disease Study Clinical Lens Grading System
BVA	Berufsverband der Augenärzte Deutschlands
DDP	Dexamethason-Depot-Präparat
DOG	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft
EKG	Elektrokardiogramm
ETDRS	Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study
FAG	Fluoreszenzangiographie
FV	Fernvisus
HZVV	Hemi-Zentralvenenverschluss
IL	Interleukin
IOD	Augeninnendruck, intraokularer Druck
IVOM	intravitreale operative Medikamenten Eingabe
LK	Laserkoagulation
LOCS	Lens Opacities Classification System
MÖ	Makulaödem
MP	Mikroperimetrie
NV	Nahvisus
OCT	Optische Kohärenztomographie, optical coherence tomography
OR	Quotenverhältnis, <i>odds-ratio</i>
RAPD	relatives afferentes Pupillardefizit
RPE	retinales Pigmentepithel
RVV	retinaler Venenverschluss
VAV	Venenastverschluss, <i>branch vein occlusion</i>
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
ZND	zentrale Netzhautdicke
ZVV	Zentralvenenverschluss, <i>central vein occlusion</i>

VII. Literaturverzeichnis

- 1 Wong TY, Scott IU. Clinical practice. Retinal-vein occlusion. *N Engl J Med* 2010; 363(22): 2135-2144.
- 2 Liebreich, R. Ophthalmoskopische Notizen. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1855; 1(2): 333-343.
- 3 Haller JA, Bandello F, Belfort R, Jr., Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, Loewenstein A, Yoon YH, Jacques ML, Jiao J, Li XY, Whitcup SM. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2010; 117(6): 1134-1146 e1133.
- 4 Haller JA, Bandello F, Belfort R, Jr., Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, Loewenstein A, Yoon YH, Jiao J, Li XY, Whitcup SM, Li J. Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion twelve-month study results. *Ophthalmology* 2011; 118(12): 2453-2460.
- 5 Querques G, Lattanzio R, Querques L, Triolo G, Cascavilla ML, Cavallero E, Del Turco C, Casalino G, Bandello F. Impact of intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex) on macular morphology and function. *Retina* 2014; 34(2): 330-341.
- 6 Parravano M, Oddone F, Boccassini B, Giorno P, Chiaravalloti A, Tedeschi M, Scarinci F, Varano M. Exploring the morphological and functional retinal changes after dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex(R)) in macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmic Res* 2014; 51(3): 153-160.
- 7 Hoerauf H, Feltgen N, Weiss C, Paulus EM, Schmitz-Valckenberg S, Pielen A, Puri P, Berk H, Eter N, Wiedemann P, Lang GE, Rehak M, Wolf A, Bertelmann T, Hattenbach LO. Clinical Efficacy and Safety of Ranibizumab Versus Dexamethasone for Central Retinal Vein Occlusion (COMRADE C): A European Label Study. *Am J Ophthalmol* 2016.
- 8 Bezatis A, Spital G, Hohn F, Maier M, Clemens CR, Wachtlin J, Lehmann F, Hattenbach LO, Feltgen N, Meyer CH. Functional and anatomical results after a single intravitreal Ozurdex injection in retinal vein occlusion: a 6-month follow-up - the SOLO study. *Acta Ophthalmol* 2013; 91(5): e340-347.
- 9 Coscas G, Augustin A, Bandello F, de Smet MD, Lanzetta P, Staurenghi G, Parravano MC, Udaondo P, Moisseiev E, Soubrane G, Yatziv Y, Loewenstein A. Retreatment with Ozurdex for macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol* 2014; 24(1): 1-9.
- 10 Higham A, Jacob S, Cox M, Baker C, Al-Husainy S, Sivaraj R, Gibson JM. The efficacy and safety of intravitreal dexamethasone implants for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: 3-year experience. *Acta Ophthalmol* 2016; 94(7): e674-e675.
- 11 Kim M, Lee DH, Byeon SH, Koh HJ, Kim SS, Lee SC. Comparison of intravitreal bevacizumab and dexamethasone implant for the treatment of macula oedema associated with branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2015; 99(9): 1271-1276.

-
- 12 Ozkok A, Saleh OA, Sigford DK, Heroman JW, Schaal S. THE OMAR STUDY: Comparison of Ozurdex and Triamcinolone Acetonide for Refractory Cystoid Macular Edema in Retinal Vein Occlusion. *Retina* 2015; 35(7): 1393-1400.
 - 13 Capone A, Jr., Singer MA, Dodwell DG, Dreyer RF, Oh KT, Roth DB, Walt JG, Scott LC, Hollander DA. Efficacy and safety of two or more dexamethasone intravitreal implant injections for treatment of macular edema related to retinal vein occlusion (Shasta study). *Retina* 2014; 34(2): 342-351.
 - 14 Joshi L, Yaganti S, Gemenetzi M, Lightman S, Lindfield D, Liolios V, Menezo V, Shao E, Taylor SR. Dexamethasone implants in retinal vein occlusion: 12-month clinical effectiveness using repeat injections as-needed. *Br J Ophthalmol* 2013; 97(8): 1040-1044.
 - 15 Matonti F, Meyer F, Guigou S, Barthelemy T, Dumas S, Gobert F, Hajjar C, Merite PY, Parrat E, Rouhette H, Pommier S. Ozurdex in the management of the macular edema following retinal vein occlusion in clinical practice. *Acta Ophthalmol* 2013; 91(7): e584-586.
 - 16 Mathew R, Pearce E, Muniraju R, Abdel-Hay A, Sivaprasad S. Monthly OCT monitoring of Ozurdex for macular oedema related to retinal vascular diseases: re-treatment strategy (OCTOME Report 1). *Eye (Lond)* 2014; 28(3): 318-326.
 - 17 Kiss CG, Barisani-Asenbauer T, Simader C, Maca S, Schmidt-Erfurth U. Central visual field impairment during and following cystoid macular oedema. *Br J Ophthalmol* 2008; 92(1): 84-88.
 - 18 Kiire CA, Chong NV. Managing retinal vein occlusion. *BMJ* 2012; 344: e499.
 - 19 Hayreh SS. Prevalent misconceptions about acute retinal vascular occlusive disorders. *Prog Retin Eye Res* 2005; 24(4): 493-519.
 - 20 Winterhalter S, Vom Brocke GA, Klamann MK, Muller B, Jousseaume AM. Monthly microperimetry (MP1) measurement of macular sensitivity after dexamethasone implantation (Ozurdex) in retinal vein occlusions. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015; 253(11): 1873-1882.
 - 21 Chopdar A. Hemi-central retinal vein occlusion. Pathogenesis, clinical features, natural history and incidence of dual trunk central retinal vein. *Trans Ophthalmol Soc U K* 1982; 102 (pt 2): 241-248.
 - 22 Feltgen N, Pielen A. Retinaler Venenverschluss - Epidemiologie, Einteilung und klinische Befunde. *Ophthalmologe* 2015; 112(7): 607-618; quiz 619-620.
 - 23 Hayreh SS, Rojas P, Podhajsky P, Montague P, Woolson RF. Ocular neovascularization with retinal vascular occlusion-III. Incidence of ocular neovascularization with retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 1983; 90(5): 488-506.
 - 24 Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P. Incidence of various types of retinal vein occlusion and their recurrence and demographic characteristics. *Am J Ophthalmol* 1994; 117(4): 429-441.
 - 25 Hayreh SS, Zimmerman B, McCarthy MJ, Podhajsky P. Systemic diseases associated with various types of retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2001; 131(1): 61-77.

-
- 26 Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P. Hematologic abnormalities associated with various types of retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002; 240(3): 180-196.
 - 27 Coats, G. Thrombosis of the central vein of the retina. *Roy London Ophthal Hosp Rep* 1904;16: 62-122
 - 28 The Central Vein Occlusion Study Group. A randomized clinical trial of early panretinal photocoagulation for ischemic central vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group N report. *Ophthalmology* 1995; 102(10): 1434-1444.
 - 29 Hayreh SS, Klugman MR, Beri M, Kimura AE, Podhajsky P. Differentiation of ischemic from non-ischemic central retinal vein occlusion during the early acute phase. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1990; 228(3): 201-217.
 - 30 Larsson J, Andreasson S, Bauer B. Cone b-wave implicit time as an early predictor of rubeosis in central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1998; 125(2): 247-249.
 - 31 Hayreh SS, Zimmerman MB. Hemicentral retinal vein occlusion: natural history of visual outcome. *Retina* 2012; 32(1): 68-76.
 - 32 Hvarfner C, Larsson J. Cone B-wave implicit time as a predictor of neovascular complications in hemi retinal vein occlusion. *Retina* 2005; 25(2): 214-216.
 - 33 The Central Vein Occlusion Study Group. Baseline and early natural history report. The Central Vein Occlusion Study. *Arch Ophthalmol* 1993; 111(8): 1087-1095.
 - 34 Shazly TA, Latina MA. Neovascular glaucoma: etiology, diagnosis and prognosis. *Semin Ophthalmol* 2009; 24(2): 113-121.
 - 35 Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, Lim L, Wang JJ, Mitchell P, Kowalski JW, Nguyen H, Wong TY. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology* 2010; 117(2): 313-319 e311.
 - 36 Yasuda M, Kiyohara Y, Arakawa S, Hata Y, Yonemoto K, Doi Y, Iida M, Ishibashi T. Prevalence and systemic risk factors for retinal vein occlusion in a general Japanese population: the Hisayama study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51(6): 3205-3209.
 - 37 Wong TY, Larsen EK, Klein R, Mitchell P, Couper DJ, Klein BE, Hubbard LD, Siscovick DS, Sharrett AR. Cardiovascular risk factors for retinal vein occlusion and arteriolar emboli: the Atherosclerosis Risk in Communities & Cardiovascular Health studies. *Ophthalmology* 2005; 112(4): 540-547.
 - 38 Ponto KA, Elbaz H, Peto T, Laubert-Reh D, Binder H, Wild PS, Lackner K, Pfeiffer N, Mirshahi A. Prevalence and risk factors of retinal vein occlusion: the Gutenberg Health Study. *J Thromb Haemost* 2015; 13(7): 1254-1263.
 - 39 Klein R, Moss SE, Meuer SM, Klein BE. The 15-year cumulative incidence of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2008; 126(4): 513-518.
 - 40 Cugati S, Wang JJ, Rochtchina E, Mitchell P. Ten-year incidence of retinal vein occlusion in an older population: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2006; 124(5): 726-732.

-
- 41 Arakawa S, Yasuda M, Nagata M, Ninomiya T, Hirakawa Y, Doi Y, Kiyohara Y, Ishibashi T. Nine-year incidence and risk factors for retinal vein occlusion in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52(8): 5905-5909.
 - 42 Ho JD, Tsai CY, Liou SW, Tsai RJ, Lin HC. Seasonal variations in the occurrence of retinal vein occlusion: a five-year nationwide population-based study from Taiwan. *Am J Ophthalmol* 2008; 145(4): 722-728.
 - 43 Lavin MJ, Dhillon BJ. Cyclic variation in onset of central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 1987; 71(1): 18-20.
 - 44 Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P. Seasonal variations in the onset of retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 1992; 76(12): 706-710.
 - 45 Green WR, Chan CC, Hutchins GM, Terry JM. Central retinal vein occlusion: a prospective histopathologic study of 29 eyes in 28 cases. *Retina* 1981; 1(1): 27-55.
 - 46 Boyd SR, Zachary I, Chakravarthy U, Allen GJ, Wisdom GB, Cree IA, Martin JF, Hykin PG. Correlation of increased vascular endothelial growth factor with neovascularization and permeability in ischemic central vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 2002; 120(12): 1644-1650.
 - 47 Brown GC, Duker JS, Lehman R, Eagle RC, Jr. Combined central retinal artery-central vein obstruction. *Int Ophthalmol* 1993; 17(1): 9-17.
 - 48 Duker JS, Brown GC. Anterior location of the crossing artery in branch retinal vein obstruction. *Arch Ophthalmol* 1989; 107(7): 998-1000.
 - 49 Weinberg D, Dodwell DG, Fern SA. Anatomy of arteriovenous crossings in branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1990; 109(3): 298-302.
 - 50 Jefferies P, Clemett R, Day T. An anatomical study of retinal arteriovenous crossings and their role in the pathogenesis of retinal branch vein occlusions. *Aust N Z J Ophthalmol* 1993; 21(4): 213-217.
 - 51 Fryczkowski AW, Sato SE. Scanning electron microscopy evaluation of arteriovenous crossing phenomenon. *Contemp Ophthalmic Forum* 1987; 5:184-192.
 - 52 O'Mahoney PR, Wong DT, Ray JG. Retinal vein occlusion and traditional risk factors for atherosclerosis. *Arch Ophthalmol* 2008; 126(5): 692-699.
 - 53 Cheung N, Klein R, Wang JJ, Cotch MF, Islam AF, Klein BE, Cushman M, Wong TY. Traditional and novel cardiovascular risk factors for retinal vein occlusion: the multiethnic study of atherosclerosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49(10): 4297-4302.
 - 54 Karia N. Retinal vein occlusion: pathophysiology and treatment options. *Clin Ophthalmol* 2010; 4: 809-816.
 - 55 Kolar P. Risk factors for central and branch retinal vein occlusion: a meta-analysis of published clinical data. *J Ophthalmol* 2014; 2014: 724780.
 - 56 The Eye Disease Case-Control Study Group. Risk factors for central retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-Control Study Group. *Arch Ophthalmol* 1996; 114(5): 545-554.

-
- 57 McIntosh RL, Rogers SL, Lim L, Cheung N, Wang JJ, Mitchell P, Kowalski JW, Nguyen HP, Wong TY. Natural history of central retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology* 2010; 117(6): 1113-1123 e1115.
- 58 Hayreh SS. Ocular vascular occlusive disorders: natural history of visual outcome. *Prog Retin Eye Res* 2014; 41: 1-25.
- 59 Rogers SL, McIntosh RL, Lim L, Mitchell P, Cheung N, Kowalski JW, Nguyen HP, Wang JJ, Wong TY. Natural history of branch retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology* 2010; 117(6): 1094-1101 e1095.
- 60 Jaulim A, Ahmed B, Khanam T, Chatziralli IP. Branch retinal vein occlusion: epidemiology, pathogenesis, risk factors, clinical features, diagnosis, and complications. An update of the literature. *Retina* 2013; 33(5): 901-910.
- 61 Kriechbaum K, Prager F, Geitzenauer W, Benesch T, Schutze C, Simader C, Schmidt-Erfurth U. Association of retinal sensitivity and morphology during antiangiogenic treatment of retinal vein occlusion over one year. *Ophthalmology* 2009; 116(12): 2415-2421.
- 62 Senturk F, Ozdemir H, Karacorlu M, Karacorlu SA, Uysal O. Microperimetric changes after intravitreal triamcinolone acetonide injection for macular edema due to central retinal vein occlusion. *Retina* 2010; 30(8): 1254-1261.
- 63 Winterhalter S, Lux A, Maier AK, Scholz C, Heussen FM, Huber KK, Jousseaume AM. Microperimetry as a routine diagnostic test in the follow-up of retinal vein occlusion? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012; 250(2): 175-183.
- 64 Noma H, Funatsu H, Mimura T, Shimada K. Macular sensitivity and morphology after intravitreal injection of triamcinolone acetonide for macular edema with branch retinal vein occlusion. *Retina* 2012; 32(9): 1844-1852.
- 65 Jonas J, Paques M, Mones J, Glacet-Bernard A. Retinal vein occlusions. *Dev Ophthalmol* 2010; 47: 111-135.
- 66 Lang GE, Handel A. Klinische und fluoreszenzangiographische Veränderungen bei Patienten mit retinalen Zentralvenenverschlüssen - Eine unizentrische Studie über 125 Patienten. *Klin Monbl Augenheilkd* 1992; 201(5): 302-308.
- 67 Lang GE, Freissler K. Klinische und fluoreszenzangiographische Befunde bei Patienten mit retinalen Venenastverschlüssen - Eine unizentrische Studie über 211 Patienten. *Klin Monbl Augenheilkd* 1992; 201(4): 234-239.
- 68 Hayreh SS, Zimmerman MB. Fundus changes in central retinal vein occlusion. *Retina* 2015; 35(1): 29-42.
- 69 Hayreh SS, Zimmerman MB. Fundus changes in branch retinal vein occlusion. *Retina* 2015; 35(5): 1016-1027.
- 70 Hoeh AE, Ruppenstein M, Ach T, Dithmar S. OCT patterns of macular edema and response to bevacizumab therapy in retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010; 248(11): 1567-1572.
- 71 Laatikainen L, Kohner EM. Fluorescein angiography and its prognostic significance in central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 1976; 60(6): 411-418.

-
- 72 Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft und Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands. Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands zur Therapie des Makulaödems beim retinalen Venenverschluss. *Ophthalmologie* 2010; 107(6): 583-595.
- 73 Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft und Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands. Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands zur Therapie des Makulaödems beim retinalen Venenverschluss: Therapeutische Strategien. *Ophthalmologie* 2012; 109(8): 818-831.
- 74 Cugati S, Wang JJ, Knudtson MD, Rochtchina E, Klein R, Klein BE, Wong TY, Mitchell P. Retinal vein occlusion and vascular mortality: pooled data analysis of 2 population-based cohorts. *Ophthalmology* 2007; 114(3): 520-524.
- 75 Rehak M, Krcova V, Slavik L, Fric E, Langova K, Ulehlova J, Rehak J. The role of thrombophilia in patients with retinal vein occlusion and no systemic risk factors. *Can J Ophthalmol* 2010; 45(2): 171-175.
- 76 Kreutzer TC, Wolf A, Dirisamer M, Strauss RW, Foerster P, Feltgen N, Pielen A, Hattenbach LO, Kampik A, Priglinger SG. Intravitreal ranibizumab versus isovolemic hemodilution in the treatment of macular edema secondary to central retinal vein occlusion: twelve-month results of a prospective, randomized, multicenter trial. *Ophthalmologica* 2015; 233(1): 8-17.
- 77 Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlich Medizinischer Fachgesellschaften. S3-Leitlinie: Intravasale Volumentherapie beim Erwachsenen [Internet]. 31.07.2014 [zitiert am 07.06.2016]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-020k_S3_Intravasale_Volumentherapie_Erwachsenen_2014-09.pdf
- 78 Framme C, Roider J, Brinkmann R, Birngruber R, Gabel VP. Grundlagen und klinische Anwendung der Lasertherapie an der Netzhaut. *Klin Monbl Augenheilkd* 2008; 225(4): 259-268.
- 79 The Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. The Branch Vein Occlusion Study Group. *Am J Ophthalmol* 1984; 98(3): 271-282.
- 80 The Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser scatter photocoagulation for prevention of neovascularization and vitreous hemorrhage in branch vein occlusion. A randomized clinical trial. Branch Vein Occlusion Study Group. *Arch Ophthalmol* 1986; 104(1): 34-41.
- 81 Leitritz MA, Gelisken F, Ziemssen F, Szurman P, Bartz-Schmidt KU, Jaissle GB. Grid laser photocoagulation for macular oedema due to branch retinal vein occlusion in the age of bevacizumab? Results of a prospective study with crossover design. *Br J Ophthalmol* 2013; 97(2): 215-219.
- 82 Donati S, Barosi P, Bianchi M, Al Oum M, Azzolini C. Combined intravitreal bevacizumab and grid laser photocoagulation for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol* 2012; 22(4): 607-614.

-
- 83 Lam FC, Chia SN, Lee RM. Macular grid laser photocoagulation for branch retinal vein occlusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(5): CD008732.
- 84 Parodi MB, Iacono P, Bandello F. Subthreshold grid laser versus intravitreal bevacizumab as second-line therapy for macular edema in branch retinal vein occlusion recurring after conventional grid laser treatment. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015; 253(10): 1647-1651.
- 85 Campochiaro PA, Hafiz G, Mir TA, Scott AW, Solomon S, Zimmer-Galler I, Sodhi A, Duh E, Ying H, Wenick A, Shah SM, Do DV, Nguyen QD, Kherani S, Sophie R. Scatter Photocoagulation Does Not Reduce Macular Edema or Treatment Burden in Patients with Retinal Vein Occlusion: The RELATE Trial. *Ophthalmology* 2015; 122(7): 1426-1437.
- 86 Rehak M, Tilgner E, Franke A, Rauscher FG, Brosteanu O, Wiedemann P. Early peripheral laser photocoagulation of nonperfused retina improves vision in patients with central retinal vein occlusion (Results of a proof of concept study). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014; 252(5): 745-752.
- 87 Spaide RF. Prospective study of peripheral panretinal photocoagulation of areas of nonperfusion in central retinal vein occlusion. *Retina* 2013; 33(1): 56-62.
- 88 Shiraya T, Kato S, Shigeeda T, Fukushima H. Vitreous hemorrhage and fibrovascular proliferation after laser-induced chorioretinal venous anastomosis. *Int J Ophthalmol* 2011; 4(2): 216-217.
- 89 Cohen SM. Vascular remodeling in central retinal vein occlusion following laser-induced chorioretinal anastomosis. *JAMA Ophthalmol* 2013; 131(3): 403-404.
- 90 Ip MS, Scott IU, VanVeldhuisen PC, Oden NL, Blodi BA, Fisher M, Singerman LJ, Tolentino M, Chan CK, Gonzalez VH. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with observation to treat vision loss associated with macular edema secondary to central retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 5. *Arch Ophthalmol* 2009; 127(9): 1101-1114.
- 91 Scott IU, Ip MS, VanVeldhuisen PC, Oden NL, Blodi BA, Fisher M, Chan CK, Gonzalez VH, Singerman LJ, Tolentino M. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with standard care to treat vision loss associated with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 6. *Arch Ophthalmol* 2009; 127(9): 1115-1128.
- 92 Sohn HJ, Han DH, Lee DY, Nam DH. Changes in aqueous cytokines after intravitreal triamcinolone versus bevacizumab for macular oedema in branch retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol* 2014; 92(3): e217-224.
- 93 Nehme A, Edelman J. Dexamethasone inhibits high glucose-, TNF-alpha-, and IL-1beta-induced secretion of inflammatory and angiogenic mediators from retinal microvascular pericytes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49(5): 2030-2038.
- 94 Wang K, Wang Y, Gao L, Li X, Li M, Guo J. Dexamethasone inhibits leukocyte accumulation and vascular permeability in retina of streptozotocin-induced diabetic rats via reducing vascular endothelial growth factor and intercellular adhesion molecule-1 expression. *Biol Pharm Bull* 2008; 31(8): 1541-1546.

-
- 95 Gewaily D, Muthuswamy K, Greenberg PB. Intravitreal steroids versus observation for macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(9): CD007324.
 - 96 Schmucker C, Ehlken C, Agostini HT, Antes G, Ruecker G, Lelgemann M, Loke YK. A safety review and meta-analyses of bevacizumab and ranibizumab: off-label versus goldstandard. *PLoS One* 2012; 7(8): e42701.
 - 97 Pielen A, Feltgen N, Isserstedt C, Callizo J, Junker B, Schmucker C. Efficacy and safety of intravitreal therapy in macular edema due to branch and central retinal vein occlusion: a systematic review. *PLoS One* 2013; 8(10): e78538.
 - 98 Gado AS, Macky TA. Dexamethasone intravitreal implant versus bevacizumab for central retinal vein occlusion-related macular oedema: a prospective randomized comparison. *Clin Exp Ophthalmol* 2014; 42(7): 650-655.
 - 99 Alshahrani ST, Dolz-Marco R, Gallego-Pinazo R, Diaz-Llopis M, Arevalo JF. Intravitreal dexamethasone implant for the treatment of refractory macular edema in retinal vascular diseases.: Results of the KKESH International Collaborative Retina Study Group. *Retina* 2016; 36(1): 131-136.
 - 100 Mayer WJ, Hadjigoli A, Wolf A, Herold T, Haritoglou C. Vergleich von intravitrealem Dexamethason-Implantat mit intravitrealem Ranibizumab als Erstbehandlung des Makulaödems bei retinalen venösen Gefäßverschlüssen. *Klin Monbl Augenheilkd* 2015; 232(11): 1289-1296.
 - 101 Lozano Lopez V, Serrano Garcia M, Mantolan Sarmiento C, Pareja Rios A, Losada Castillo MJ, Cordoves Dorta L, Quijada Fumero E, Virgos Aller T, Bullejos Molina M. A cost-effectiveness study of dexamethasone implants in macular edema. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2015; 90(1): 14-21.
 - 102 Fachinformationsverzeichnis Deutschland. Allergan Pharmaceuticals Ireland, Westport, Irland. Fachinformation Ozurdex Allergan 700 Mikrogramm Intravitreales Implantat in einem Applikator [Internet]. März 2015 [zitiert am 09.11.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de/pdf/012549>
 - 103 Miyake T, Sawada O, Kakinoki M, Sawada T, Kawamura H, Ogasawara K, Ohji M. Pharmacokinetics of bevacizumab and its effect on vascular endothelial growth factor after intravitreal injection of bevacizumab in macaque eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51(3): 1606-1608.
 - 104 Niwa Y, Kakinoki M, Sawada T, Wang X, Ohji M. Ranibizumab and Aflibercept: Intraocular Pharmacokinetics and Their Effects on Aqueous VEGF Level in Vitrectomized and Nonvitrectomized Macaque Eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56(11): 6501-6505.
 - 105 Heier JS, Antoszyk AN, Pavan PR, Leff SR, Rosenfeld PJ, Ciulla TA, Dreyer RF, Gentile RC, Sy JP, Hantsbarger G, Shams N. Ranibizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: a phase I/II multicenter, controlled, multidose study. *Ophthalmology* 2006; 113(4): 633 e631-634.
 - 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 Holash J, Davis S, Papadopoulos N, Croll SD, Ho L, Russell M, Boland P, Leidich R, Hylton D, Burova E, Ioffe E, Huang T, Radziejewski C, Bailey K, Fandl JP, Daly T, Wiegand SJ, Yancopoulos GD, Rudge JS. VEGF-Trap: a VEGF blocker with potent antitumor effects. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99(17): 11393-11398.
- 108 Fachinformationsverzeichnis Deutschland. Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen. Fachinformation Avastin Roche 25mg/ml [Internet]. Juli 2015 [zitiert am 06.11.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de/pdf/008726>
- 109 Moja L, Lucenteforte E, Kwag KH, Bertele V, Campomori A, Chakravarthy U, D'Amico R, Dickersin K, Kodjikian L, Lindsley K, Loke Y, Maguire M, Martin DF, Mugelli A, Muhlbauer B, Puntmann I, Reeves B, Rogers C, Schmucker C, Subramanian ML, Virgili G. Systemic safety of bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(9): CD011230.
- 110 Wu B, Wu H, Liu X, Lin H, Li J. Ranibizumab versus bevacizumab for ophthalmic diseases related to neovascularisation: a meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS One* 2014; 9(7): e101253.
- 111 Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011; 364(20): 1897-1908.
- 112 Dakin HA, Wordsworth S, Rogers CA, Abangma G, Raftery J, Harding SP, Lotery AJ, Downes SM, Chakravarthy U, Reeves BC. Cost-effectiveness of ranibizumab and bevacizumab for age-related macular degeneration: 2-year findings from the IVAN randomised trial. *BMJ Open* 2014; 4(7): e005094.
- 113 Ford JA, Clar C, Lois N, Barton S, Thomas S, Court R, Shyangdan D, Waugh N. Treatments for macular oedema following central retinal vein occlusion: systematic review. *BMJ Open* 2014; 4(2): e004120.
- 114 Regnier SA, Larsen M, Bezlyak V, Allen F. Comparative efficacy and safety of approved treatments for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion: a network meta-analysis. *BMJ Open* 2015; 5(6): e007527.
- 115 Mityr D, Bunce C, Charteris D. Anti-vascular endothelial growth factor for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(1): CD009510.
- 116 Lip PL, Malick H, Damer K, Elsherbiny S, Darrad KM, Mushtaq B, Mitra A, Stavrou P, Yang Y. One-year outcome of bevacizumab therapy for chronic macular edema in central and branch retinal vein occlusions in real-world clinical practice in the UK. *Clin Ophthalmol* 2015; 9: 1779-1784.
- 117 Narayanan R, Panchal B, Das T, Chhablani J, Jalali S, Ali MH. A randomised, double-masked, controlled study of the efficacy and safety of intravitreal bevacizumab versus ranibizumab in the treatment of macular oedema due to branch retinal vein occlusion: MARVEL Report No. 1. *Br J Ophthalmol* 2015; 99(7): 954-959.
- 118 Rajagopal R, Shah GK, Blinder KJ, Altaweel M, Elliott D, Wee R, Cooper B, Walia H, Smith B, Joseph DP. Bevacizumab Versus Ranibizumab in the Treatment of Macular Edema Due to Retinal Vein Occlusion: 6-Month Results of the CRAVE Study. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2015; 46(8): 844-850.

-
- 119 Braithwaite T, Nanji AA, Lindsley K, Greenberg PB. Anti-vascular endothelial growth factor for macular oedema secondary to central retinal vein occlusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(5): CD007325.
- 120 Brown DM, Campochiaro PA, Bhisitkul RB, Ho AC, Gray S, Saroj N, Adamis AP, Rubio RG, Murahashi WY. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: 12-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology* 2011; 118(8): 1594-1602.
- 121 Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft und Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands. Empfehlung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands für die Durchführung von intravitrealen Injektionen (IVI) [Internet]. April 2007 [zitiert am 10.11.2015.]. URL: http://www.dog.org/wp-content/uploads/2009/09/DOG_Empfehlung_Intravitreale_Injektionen.pdf
- 122 Jaissle GB, Szurman P, Bartz-Schmidt KU. [Recommendation for the implementation of intravitreal injections--statement of the German Retina Society, the German Society of Ophthalmology (DOG) and the German Professional Association of Ophthalmologists (BVA)]. *Klin Monbl Augenheilkd* 2005; 222(5): 390-395.
- 123 Kaiser PK. Prospective evaluation of visual acuity assessment: a comparison of snellen versus ETDRS charts in clinical practice (An AOS Thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc* 2009; 107: 311-324.
- 124 National Eye Institute (US). Visual Acuity Chart. 2012 [abgerufen am 11.11.2015]. URL: <https://nei.nih.gov/photo/visual-acuity-testing>
- 125 Ferris FL, 3rd, Kassoff A, Bresnick GH, Bailey I. New visual acuity charts for clinical research. *Am J Ophthalmol* 1982; 94(1): 91-96.
- 126 Becker R, Teichler G, Graf M. Vergleich von Landoltring- und ETDRS-Buchstaben-Sehschärfe bei Augengesunden und Patienten mit unterschiedlichen Augenerkrankungen. *Klin Monbl Augenheilkd* 2011; 228(10): 864-867.
- 127 Koenig S, Tonagel F, Schiefer U, Bach M, Heinrich SP. Assessing visual acuity across five disease types: ETDRS charts are faster with clinical outcome comparable to Landolt Cs. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014; 252(7): 1093-1099.
- 128 Whitacre MM, Stein R. Sources of error with use of Goldmann-type tonometers. *Surv Ophthalmol* 1993; 38(1): 1-30.
- 129 Cook JA, Botello AP, Elders A, Fathi Ali A, Azuara-Blanco A, Fraser C, McCormack K, Margaret Burr J. Systematic review of the agreement of tonometers with Goldmann applanation tonometry. *Ophthalmology* 2012; 119(8): 1552-1557.
- 130 Sagri D, Losche CC, Bestges BB, Krummenauer F. [Is There Really Agreement between Rebound and Goldmann Applanation Tonometry Methods? Results of a Systematic Review of the Period 01/2005 to 08/2014]. *Klin Monbl Augenheilkd* 2015; 232(7): 850-857.

-
- 131 Age-Related Eye Disease Study Research Group. The age-related eye disease study (AREDS) system for classifying cataracts from photographs: AREDS report no. 4. *Am J Ophthalmol* 2001; 131(2): 167-175.
 - 132 Chew EY, Kim J, Sperduto RD, Datiles MB, 3rd, Coleman HR, Thompson DJ, Milton RC, Clayton JA, Hubbard LD, Danis RP, Ferris FL, 3rd. Evaluation of the age-related eye disease study clinical lens grading system AREDS report No. 31. *Ophthalmology* 2010; 117(11): 2112-2119 e2113.
 - 133 Wojtkowski M. High-speed optical coherence tomography: basics and applications. *Appl Opt* 2010; 49(16): D30-61.
 - 134 Heidelberg Engineering GmbH. Spectralis Hardware Operating Instructions [Internet]. August 2007 [zitiert am 10.11.2015]. URL: http://c.ymcdn.com/sites/www.opsweb.org/resource/collection/8C09696C-D8CA-4647-A6BF-B0B83369CA24/Spectralis_Hardware_Operating_Manual.pdf
 - 135 Markowitz SN. Microperimeters and microperimetry: new technology in ophthalmology with far-reaching applications. *Can J Ophthalmol* 2013; 48(5): 347-348.
 - 136 Mansour AM, Schachat A, Bodiford G, Haymond R. Foveal avascular zone in diabetes mellitus. *Retina* 1993; 13(2): 125-128.
 - 137 Balaratnasingam C, Inoue M, Ahn S, McCann J, Dhrami-Gavazi E, Yannuzzi LA, Freund KB. Visual Acuity Is Correlated with the Area of the Foveal Avascular Zone in Diabetic Retinopathy and Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology* 2016; 123(11): 2352-2367.
 - 138 Scott IU, VanVeldhuisen PC, Oden NL, Ip MS, Blodi BA, Jumper JM, Figueroa M. SCORE Study report 1: baseline associations between central retinal thickness and visual acuity in patients with retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2009; 116(3): 504-512.
 - 139 Hanout M, Horan N, Do DV. Introduction to microperimetry and its use in analysis of geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol* 2015; 26(3): 149-156.
 - 140 Chang-Lin JE, Attar M, Acheampong AA, Robinson MR, Whitcup SM, Kuppermann BD, Welty D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52(1): 80-86.
 - 141 Moschos MM, Brouzas D, Loukianou E, Apostolopoulos M, Moschos M. Intraocular triamcinolone acetonide for macular edema due to CRVO. A multifocal-ERG and OCT study. *Doc Ophthalmol* 2007; 114(1): 1-7.
 - 142 Imasawa M, Iijima H, Morimoto T. Perimetric sensitivity and retinal thickness in eyes with macular edema resulting from branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2001; 131(1): 55-60.
 - 143 Yamaike N, Kita M, Tsujikawa A, Miyamoto K, Yoshimura N. Perimetric sensitivity with the micro perimeter 1 and retinal thickness in patients with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2007; 143(2): 342-344.
 - 144 Kersey JP, Broadway DC. Corticosteroid-induced glaucoma: a review of the literature. *Eye (Lond)* 2006; 20(4): 407-416.

-
- 145 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Bekanntmachung von Empfehlungen zur Gestaltung von Packungsbeilagen nach § 11 des Arzneimittelgesetzes (AMG) für Humanarzneimittel (gemäß § 77 Absatz 1 AMG) und zu den Anforderungen von § 22 Absatz 7 Satz 2 AMG (Überprüfung der Verständlichkeit von Packungsbeilagen) [Internet]. 14. April 2015 [zitiert am 15.07.2016]. URL:
http://www.bfarm.de/SharedDocs/Bekanntmachungen/DE/Arzneimittel/natVerf/bm-zul-20150414-packungsbeilagen_2015-pdf.pdf;jsessionid=B11817402C4F67B72BB864C1387C0A75.1_cid332?__blob=publicationFile&v=4

VIII. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Gerrit Alexander vom Brocke, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Mikroperimetrie als monatliche Verlaufskontrolle nach intravitrealem Dexamethasonimplantat bei retinalen venösen Verschlüssen“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

.....

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Gerrit Alexander vom Brocke hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Sibylle Winterhalter, Gerrit Alexander vom Brocke, Matthias K. Klamann, Bert Müller, Antonia M. Jousen;

Monthly microperimetry (MP1) measurement of macular sensitivity after dexamethasone implantation (Ozurdex) in retinal vein occlusions;

Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology; 2015

Mitwirkung an Ausarbeitung des Studienprotokolls, Datenerhebung inklusive Erhebung aller psychophysikalischen Befunde, wesentliche Beteiligung an Datenauswertung, Mitarbeit an der Anfertigung des Manuskriptes

.....

IX. Lebenslauf

Gerrit Alexander vom Brocke

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

X. Publikationsliste

Sibylle Winterhalter, Gerrit A. vom Brocke, Matthias K. Klamann, Bert Müller, Antonia M. Jousen

Monthly microperimetry (MP1) measurement of macular sensitivity after dexamethasone implantation (Ozurdex) in retinal vein occlusions

Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology; 2015

Sibylle Winterhalter, Gerrit A. vom Brocke, Daniel Pilger, Annabelle Eckert, Juliane Schlomberg, Anne Rübsam, Enken Gundlach, Tina Dietrich-Ntoukas, Antonia M. Jousen

Retrospective, controlled observational case study of patients with central retinal vein occlusion and initially low visual acuity treated with an intravitreal dexamethasone implant.

BMC Ophthalmology, 2016

XI. Danksagung

Ohne die Unterstützung auf vielen verschiedenen Ebenen wäre diese Dissertation wohl nie geschrieben worden. An dieser Stelle möchte ich meine tief empfundene Dankbarkeit ausdrücken.

Zuvorderst genannt sei Frau Prof. Antonia Jousen, die als Doktormutter mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Dissertation unter Ihrer Leitung durchzuführen. Sie brachte mir viel Geduld entgegen, gab mir Freiheiten und schaffte Orientierung, wenn Bedarf bestand.

Ein besonderer Dank gilt Frau Dr. Sibylle Winterhalter, die mit ihrer aufopferungsvollen Betreuung nicht nur für das Gelingen der Arbeit sorgte, sondern die nebenbei durch ihre Leidenschaft auch den Spaß an der Augenheilkunde vermittelte.

Viele weitere Mitarbeiter der Augenklinik unterstützen mich und diese Arbeit ebenso mit Fachwissen, Freundlichkeit und Geduld und nahmen mich von Anfang an herzlich auf. Stellvertretend nennen möchte ich Herrn Dirk Scharf, Herrn Privatdozent Matthias Klamann und die Pflegekräfte der Poliklinik.

Die Möglichkeit diese Worte zu schreiben, verdanke ich aber nur zu einem Teil der fachlichen Seite. Danke an meine Eltern und meine Schwestern. Euer Beistand in allen Lebenslagen ist das Fundament dieser Arbeit.

Zuletzt geht mein größter Dank an meine Frau Arisa. Ihr verdanke ich nicht nur die zwei besten Gründe, diese Promotion zum Abschluss zu bringen, sondern auch die Zeit und die Kraft dafür. Dies ist auch Deine Arbeit.