

# **Technische Universität München**

Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde des Klinikums rechts der Isar

## **Vergleich der Multicolor-Fundusaufnahme mit Fundusautofluoreszenz und Fundusfotografie bei geografischer Atrophie und diabetischer Retinopathie**

**Michael Obermayr**

Vollständiger Abdruck des von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität  
München zur Erlangung des akademischen Grades eines

**Doktors der Medizin (Dr. med.)**

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Mathias M. Maier
2. Prof. Dr. Dr. Chris P. Lohmann

Die Dissertation wurde am 02.11.2018 bei der Technischen Universität München eingereicht  
und durch die Fakultät für Medizin am 16.04.2019 angenommen.

<b>1</b>	<b>ABKÜRZUNGEN .....</b>	<b>4</b>
<b>2</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>5</b>
<b>3</b>	<b>GRUNDLAGEN .....</b>	<b>6</b>
3.1	GEOGRAFISCHE ATROPHIE BEI ALTERSABHÄNGIGER MAKULADEGENERATION .....	6
3.1.1	Definition .....	6
3.1.2	Epidemiologie .....	6
3.1.3	Ätiologie und Risikofaktoren .....	6
3.1.4	Pathogenese .....	7
3.1.5	Formen .....	7
3.1.6	Befunde und Diagnostik .....	8
3.1.7	Symptome .....	11
3.1.8	Therapie .....	11
3.2	DIABETISCHE RETINOPATHIE .....	14
3.2.1	Definition .....	14
3.2.2	Epidemiologie .....	14
3.2.3	Ätiologie und Risikofaktoren .....	15
3.2.4	Pathogenese .....	15
3.2.5	Formen .....	15
3.2.6	Befunde und Diagnostik .....	16
3.2.7	Symptome .....	18
3.2.8	Therapie .....	19
3.3	FRAGESTELLUNG .....	21
3.4	STUDIENAUFBAU .....	22
3.5	PATIENTENKOLLEKTIV .....	23
3.5.1	Patienten mit geografischer Atrophie .....	23
3.5.2	Patienten mit diabetischer Retinopathie .....	23
<b>4</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>24</b>
4.1	FUNDUSFOTOGRAFIE MITTELS FF450PLUS .....	24
4.2	FUNDUSAUTOFLUORESCENZ MITTELS SPECTRALIS HRA OCT .....	26
4.3	MULTICOLOR SLO MITTELS SPECTRALIS HRA OCT .....	29
4.4	STATISTISCHER ANSATZ .....	33
<b>5</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>34</b>
5.1	ERGEBNISSE BEI GEOGRAFISCHER ATROPHIE .....	34
5.1.1	Erläuterung von Bland-Altman-Diagrammen .....	34
5.1.2	Interpretation von Bland-Altman-Diagrammen .....	35
5.1.3	Vergleich der Atrophieflächen in Multicolor SLO und FAF .....	36
5.1.4	Vergleich der Atrophieflächen in roter Frequenz und FAF .....	37
5.1.5	Vergleich der Atrophieflächen in grüner Frequenz und FAF .....	38
5.1.6	Vergleich der Atrophieflächen in blauer Frequenz und FAF .....	39

5.1.7	Vergleich der Bildqualitäten der verschiedenen Aufnahmemodi .....	40
5.2	ERGEBNISSE BEI DIABETISCHER RETINOPATHIE .....	41
5.2.1	Detektierbarkeit des DMÖ in Multicolor SLO und FF .....	41
5.2.2	Detektierbarkeit der harten Exsudate in Multicolor SLO und FF .....	44
5.2.3	Detektierbarkeit der roten Punkte in Multicolor SLO und FF .....	45
5.2.4	Detektierbarkeit der Fleckblutungen in Multicolor SLO und FF .....	46
5.2.5	Vergleich der Bildqualitäten von Multicolor SLO und FF .....	47
<b>6</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>48</b>
6.1	AKTUELLER FORSCHUNGSSTAND .....	48
6.2	BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE BEI GEOGRAFISCHER ATROPHIE .....	52
6.2.1	Linie der durchschnittlichen Messdifferenzen .....	52
6.2.2	Trend der einzelnen Messdifferenzen .....	53
6.2.3	Bewertung der einzelnen Messwerte .....	53
6.2.4	Übereinstimmungsgrenzen .....	54
6.2.5	Bildqualität bei geografischer Atrophie .....	54
6.3	BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE BEI DIABETISCHER RETINOPATHIE .....	55
6.3.1	Diabetisches Makulaödem .....	55
6.3.2	Harte Exsudate .....	56
6.3.3	Rote Punkte .....	56
6.3.4	Fleckblutungen .....	56
6.3.5	Bildqualitäten bei diabetischer Retinopathie .....	57
<b>7</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>58</b>
<b>8</b>	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>60</b>
<b>9</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>62</b>
<b>10</b>	<b>TABELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>71</b>
<b>11</b>	<b>ERKLÄRUNG .....</b>	<b>72</b>
<b>12</b>	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>73</b>

## 1 Abkürzungen

AMD	Altersabhängige Makuladegeneration
AREDS	Age related eye disease study
CNV	Chorioidale Neovaskularisation
CSME	Klinisch signifikantes Makulaödem
DM	Diabetes mellitus
DMÖ	Diabetisches Makulaödem
DRP	Diabetische Retinopathie
FAF	Fundusautofluoreszenz
FF	Fundusfotografie
GA	Geografische Atrophie
HRA	Heidelberg Retina Angiograph
LdD	Linie der durchschnittlichen Messdifferenz
LJ	Lebensjahr
Multicolor SLO	Multicolor Scanning Laser Ophthalmoskopie
MeW	Messwert
MiW	Mittelwert
NPDR	Nicht-proliferative diabetische Retinopathie
NVD	Neovascularization of the disc
NVE	Neovascularization elsewhere
OCT	Optische Kohärenztomografie
OÜG	Obere Übereinstimmungsgrenze
PDR	Proliferative diabetische Retinopathie
RPE	Retinales Pigmentepithel
SD	Standardabweichung
SD OCT	Spectraldomänen optische Kohärenztomografie
SLO	Scanning Laser Ophthalmoskopie
UÜG	Untere Übereinstimmungsgrenze
VEGF	Vascular endothelial growth factor

## **2 Einleitung**

Um Erkrankungen einer geeigneten Therapie zugänglich zu machen, ist es wichtig die entsprechende Diagnose korrekt und zu einem möglichst frühen Zeitpunkt zu stellen. Außerdem ist eine genaue Darstellung des Krankheitsverlaufes wichtig.

Neben den etablierten bildgebenden Verfahren der Fundusfotografie und der Fundus-Autofluoreszenz (FAF) gibt es neuere Methoden, die eine geeignetere Darstellung der Krankheitsmerkmale erhoffen lassen. Ein modernes Verfahren zur Darstellung des Augenhintergrundes ist dabei die Multicolor Scanning Laser Ophthalmoskopie (Multicolor SLO) (Sergott 2014).

Zu den häufigsten Ursachen von Blindheit in den Industrieländern gehören die altersabhängige Makuladegeneration und die diabetische Retinopathie (Finger et al. 2012).

Folgende Arbeit wird einen Vergleich der Multicolor Scanning Laser Ophthalmoskopie und der konventionellen Verfahren anhand der geografischen Atrophie und der diabetischen Retinopathie anstellen.

## **3 Grundlagen**

### **3.1 Geografische Atrophie bei altersabhängiger Makuladegeneration**

#### **3.1.1 Definition**

Die altersabhängige Makuladegeneration ist eine degenerative Erkrankung der Netzhaut, die sich vor allem im zentralen Anteil der Netzhaut manifestiert und dadurch zu einer typischen Symptomatik führt. Die geografische Atrophie oder auch trockene AMD ist dabei eines der beiden Spätstadien der AMD. Gegenüber der zweiten Spätform, der feuchten altersabhängigen Makuladegeneration, wird sie im Modell abgegrenzt. Tatsächlich können jedoch beide Formen innerhalb eines Auges auftreten. Die Begriffe trockene und feuchte AMD sollten dabei den Spätstadien der AMD vorbehalten sein. Innerhalb der „Beckmann Initiative“, einem Expertengremium, wurden die verschiedenen Kriterien der AMD vereinheitlicht (Schmitz-Valckenberg et al. 2014; Ferris et al. 2013).

#### **3.1.2 Epidemiologie**

In den Industrieländern ist die AMD die häufigste Ursache für Blindheit (Klein et al. 2011). Ab dem 50. LJ nimmt die Inzidenz der AMD bedeutend zu. Aufgrund eines immer älter werdenden Patientenkollektives, ist folglich mit einer starken Zunahme an AMD-Patienten zu rechnen (Herrmann et al. 2013).

#### **3.1.3 Ätiologie und Risikofaktoren**

Die genauen Ursachen der AMD sind bis dato nicht bekannt. Vermutet wird ein Zusammenspiel von mehreren Faktoren. Genannt seien hier als mögliche Ursachen: chronische Entzündungen, genetische Faktoren, die Ablagerung von Metaboliten, oxidativer Stress, eine mangelhafte Perfusion der Aderhaut und eine inadäquate Komplementreaktion. Interessant ist auch, dass eine bereits vorhandene große geografische Atrophie, ein rascher Progress einer bereits bestehenden Atrophie im Vorjahr, sowie das Betroffensein der Fovea prädisponierend für einen zukünftig schnell voranschreitenden Verlauf der Erkrankung sind (Schmitz-Valckenberg et al. 2014).

Als Risikofaktoren wurden bisher das Rauchen, eine Diät mit wenig Obst und Gemüse, genetische Faktoren, eine erhöhte Lichtexposition, eine helle Irisfarbe, Hyperopie, Hypercholesterinämie, kardiovaskuläre Erkrankungen und ein erhöhtes Lebensalter identifiziert. Die Schädlichkeit des Rauchens wird durch die damit einhergehende Gewebehypoxie, die Bildung von Sauerstoffradikalen und die reduzierte Bereitstellung von Antioxidantien begründet (Schmitz-Valckenberg et al. 2014; Grehn 2012; Trattler et al. 2012; Schubert et al. 2013).

Auch der Einfluss des Genoms auf die AMD konnte bereits nachgewiesen werden (Fritsche et al. 2013). Allein die beiden Gene 10q26 (Tyr402His) und LOC387715 (Ala69Ser) sollen dabei für ca. 75% des genetischen Risikos an AMD zu erkranken verantwortlich sein (Schubert et al. 2013).

Neben den physiologischen Alterungsprozessen von Zellen, verstärkt der intensive Stoffwechsel der Retina die Zellalterung zusätzlich. Hinzukommt, dass die ausdifferenzierten retinalen Zellen nur sehr eingeschränkt zu einer Regeneration fähig sind. Atrophien innerhalb der Netzhaut sind somit irreversibel (Herrmann et al. 2013).

#### 3.1.4 Pathogenese

Durch eine Dekompensation des Abbaus von Stoffwechselprodukten z.B. Lipofuszin, kommt es zu einer Ablagerung dieser Metabolite zwischen dem retinalen Pigmentepithel und der Bruch'schen Membran (Ferris et al. 2013).

Die Ablagerungen werden in kondensierter Form Drusen genannt und führen langfristig zur Destruktion der Fotorezeptoren, des retinalen Pigmentepithels und der Choriokapillaris. Der Zelluntergang führt zur Entwicklung der pathognomonischen Atrophiezonen. Konsekutiv zum Funktionsverlust der betroffenen Netzhautbereiche und damit zur Visusminderung (Schmitz-Valckenberg et al. 2014).

Die Geschwindigkeit des Wachstums der Atrophiezonen divergiert interindividuell, doch konnte in mehreren Studien ein durchschnittlicher Flächenzuwachs der atrophien Areale um ca. 2 mm<sup>2</sup> pro Jahr und Auge festgestellt werden (Schmitz-Valckenberg et al. 2014).

#### 3.1.5 Formen

Die frühe und intermediäre Form der AMD zeichnen sich durch das Vorliegen von Drusen oder Pigmentverschiebungen am Augenhintergrund aus. Die fortgeschrittene AMD wird in

die feuchte Form (CNV) und in die trockene Form (geografische Atrophie) unterschieden (Schmitz-Valckenberg et al. 2014).

Dabei hat die geografische Atrophie einen Anteil von 80-90% der späten Formen der AMD. Die feuchte AMD nimmt dementsprechend einen Anteil von 10-20% der Spätstadien ein (Trattler et al. 2012)

### 3.1.6 Befunde und Diagnostik

Innerhalb der „Beckmann Initiative“, einem Expertenkomitee, das einen Versuch anstellte die Klassifikation der AMD zu standardisieren, wurden Netzhautläsionen in einem Bereich um die Fovea mit einem Radius von 2 Papillendurchmessern bei Individuen ab einem Alter von 55 LJ berücksichtigt (Ferris et al. 2013).

Drusen können unterschiedlich klassifiziert werden. Eine Variante ist die Unterscheidung in weiche und harte Drusen. Harte Drusen sind scharf begrenzt. Weiche Drusen sind unscharf begrenzt. Durch die „Beckmann Initiative“ wurden Läsionen unterhalb eines Durchmessers von 63  $\mu\text{m}$  erst gar nicht als Drusen sondern als Drupelets (die kleinen Fruchtelemente aus denen Himbeeren und Brombeeren bestehen) bezeichnet. Mit dem zusätzlichen Ausdruck Drupelets sollte dem Umstand Rechnung getragen werden, dass diese Läsionen als Alterserscheinungen interpretiert werden sollten und nicht schon als AMD, wie es bei Drusen der Fall ist. Als grobe Referenz für 63  $\mu\text{m}$  kann der halbe Durchmesser einer großen papillennahen Vene herangezogen werden. Das Vorliegen von intermediären Drusen (Durchmesser von 63  $\mu\text{m}$  bis 124  $\mu\text{m}$ ) wird als frühe AMD bezeichnet. Große Drusen (ab 125  $\mu\text{m}$  Durchmesser) oder Pigmentepithelverschiebungen in Verbindung mit mindestens intermediären Drusen werden als intermediäre AMD bezeichnet (Kellner 2010a; Ferris et al. 2013).

Die Atrophien der äußeren Netzhautschichten bei der geografischen Atrophie zeigen sich als helle Areale, die zur physiologisch gefärbten Netzhaut scharf abgegrenzt ist. Die Atrophie muss mindestens 0,05  $\text{mm}^2$  messen, um als geografische Atrophie bezeichnet werden zu dürfen. Die Atrophiezonen breiten sich dabei nicht entlang bestimmter anatomischer Strukturen wie z.B. Gefäßen aus. Das Erscheinungsbild der Erkrankung erinnert deswegen in diesem Stadium an landkartenähnliche Formationen, was zum Namen der geografischen Atrophie geführt hat. Charakteristischerweise tritt die geografische Atrophie primär nicht im Sehzentrum auf, vielmehr entwickelt sie sich in dessen Nähe. Die Fovea selbst ist erst spät betroffen (Schmitz-Valckenberg et al. 2014).

Typischerweise sind an der Stelle der Atrophie die großen chorioidalen Gefäße besser zu erkennen (dieses Phänomen ist auch in Abbildung 1 gut zu sehen). Wenn beide Augen betroffen sind, erscheinen die atrophen Bereiche oftmals symmetrisch (Kellner 2010c).

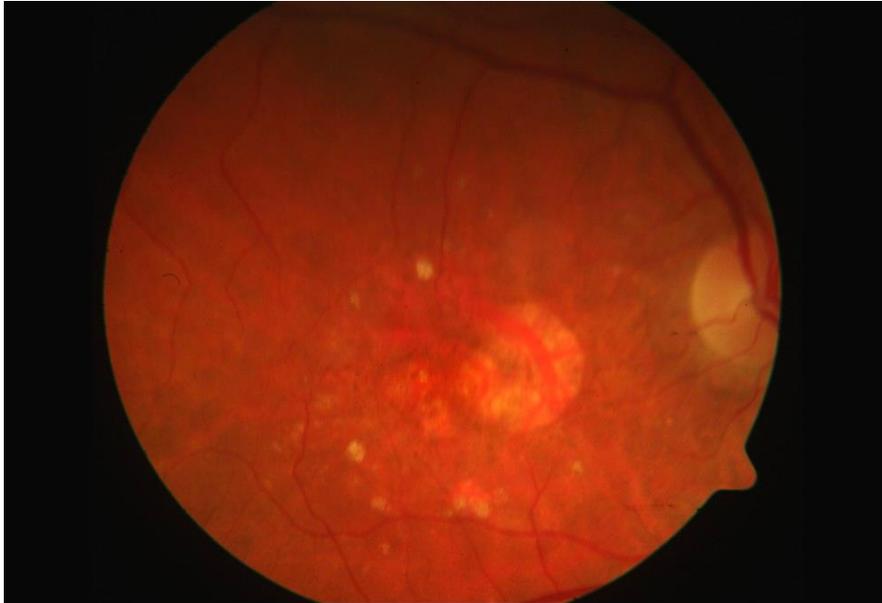


Abbildung 1: Fundusfotografie des rechten Auges von Studienpatient „X“ mit geographischer Atrophie.

In der Fundusautofluoreszenz zeigt sich die Atrophie als abgedunkelter Ausstanzdefekt. Dies ist im Verlust des RPEs und einer damit einhergehend verminderten RPE-Fluoreszenz begründet (Schmitz-Valckenberg et al. 2009).

Es ist zu beachten, dass Drusen nicht zwangsläufig zu Veränderungen am RPE führen müssen. Das heißt, dass nicht jeder Befund im Rahmen einer AMD, der sich funduskopisch manifestiert, auch in der FAF zu erkennen ist. Andererseits ist nicht jeder Befund, der in der FAF zu erkennen ist, auch in der Funduskopie zu beobachten. Daraus folgt, dass eine Zusammenschau beider diagnostischen Methoden die Sensitivität erhöht. In der Regel ist die FAF der Funduskopie jedoch überlegen (Kellner 2010a).

Bindewald et al. schlugen zudem verschiedene Läsionsmuster der AMD vor, um Subtypen der Erkrankung identifizieren zu können. Sinn dieser Subtypen ist die Aussicht in Zukunft Unterschiede in auslösenden Genen oder der Prognose ausmachen zu können. An dieser Stelle seien die unterschiedlichen Läsionsmuster genannt („minimal change pattern“, „focal increased pattern“, „patchy pattern“, „linear pattern“, „lacelike pattern“, „reticular pattern“, „speckled pattern“). Für genauere Charakteristika darf an dieser Stelle auf die entsprechende Publikation hingewiesen werden (Bindewald et al. 2005).



Abbildung 2: Fundusautofluoreszenz des rechten Auges von Studienpatient „X“ mit geografischer Atrophie.

In der optischen Kohärenztomographie manifestiert sich die geografische Atrophie als Verlust des RPE, außerdem erscheint die Schicht der Photorezeptoren reduziert. Der Befund in der OCT deckt sich dabei gut mit dem Befund in der FAF (Kellner 2010c).

Eine neue Möglichkeit der Befunderhebung einer geografischen Atrophie scheint die Multicolor SLO zu bieten. Eine Überprüfung des diagnostischen Wertes soll in vorliegender Arbeit angestellt werden.



Abbildung 3: Multicolor SLO (Falschfarbenbild) des rechten Auges von Studienpatient „X“ mit geografischer Atrophie.

Obwohl der Visus bei Patienten mit geografischer Atrophie regelmäßig überprüft werden sollte, ist dessen alleinige Bestimmung im Allgemeinen nicht geeignet, um den

Krankheitsfortschritt genau zu beurteilen. Dies liegt darin begründet, dass in frühen Stadien meistens nur eine geringfügige Beeinträchtigung des Visus besteht. Ein Heranziehen von bildgebenden Verfahren ist geeigneter, um den gegenwärtigen Ausprägungsgrad und den Fortschritt der Krankheit zu quantifizieren. In der Bildgebung können Surrogatmarker für die Krankheitsausprägung bestimmt werden. Im Falle der geografischen Atrophie ist dies meistens, wie auch in vorliegender Arbeit, die Fläche der Atrophiezone (Schmitz-Valckenberg et al. 2014).

Aufgrund der unter anderem auch genetischen Ätiologie der AMD sollte den über 50-jährigen Angehörigen von AMD-Patienten eine Funduskopie angeraten werden (Kellner 2010a).

### 3.1.7 Symptome

Wie bereits oben erwähnt ist primär die Makula, jedoch nicht die Fovea von der Erkrankung betroffen. Dies führt zu einer typischen Symptomatik, die durch absolute Skotome, bei zunächst nur gering beeinträchtigtem Visus gekennzeichnet ist. Die absoluten Skotome entsprechen den atrophen Netzhautbereichen. In späteren Krankheitsstadien, wenn ebenfalls die Fovea von der Atrophie betroffen ist, verschlechtert sich auch der Visus. Im Gegensatz zum Visusabfall bei einer Neovaskularisationsmembran, und damit bei feuchter AMD, ist der Visusabfall bei geografischer Atrophie schleichender und tritt eher innerhalb von Monaten, als innerhalb von Wochen auf (Schmitz-Valckenberg et al. 2014).

Die Beeinträchtigung des Visus kann zumindest ansatzweise durch Fokussierung mit dezentralen Netzhautanteilen ausgeglichen werden. Der Patient sollte beim Sehtest explizit auf diese Möglichkeit hingewiesen werden (Schubert et al. 2013).

Ein weiteres Symptom bei geografischer Atrophie ist die Verschlechterung des Kontrastsehens, bzw. das obligatorische Vorhandensein von starkem Licht während des Lesens. Diese Symptomatik ist durch die reduzierte Lichtsensitivität durch die atrophen Areale und einer damit einhergehenden erforderlichen Kompensation durch stärkere Reizung noch intakter Netzhautbereiche begründet (Schmitz-Valckenberg et al. 2014).

### 3.1.8 Therapie

Die gemeinsame Abstammung des RPE und der neuronalen Retina aus dem Neuroektoderm begründet die schlechte Erholungsfähigkeit dieser zweier Strukturen (Grehn 2012; Tamm und Ohlmann 2012).

Beim Einfluss von Nahrungsergänzungsmitteln auf das Voranschreiten der AMD sind vor allem die AREDS 1 und AREDS 2 Studien zu nennen. Innerhalb dieser multizentrischen, randomisierten und prospektiven Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass das Risiko der intermediären und der späten Form der AMD weiter voranzuschreiten signifikant durch die Gabe von Nahrungsergänzungsmitteln gesenkt wurde. Die Risikoreduktion konnte jedoch signifikant nur für die neovaskuläre Spätform nachgewiesen werden (Age-Related Eye Disease Study Research Group 2001).

In den Nahrungsergänzungsmitteln enthalten sein sollten unter anderem Vitamin C und E, Zink, Kupfer, Lutein und Zeaxanthin. Lutein und Zeaxanthin sind dabei die einzigen Karotinoide, die in der Makula vorkommen. Auf Beta-Carotin sollte verzichtet werden, da in einigen Studien das Risiko bestimmter Lungenkrebsarten erhöht war. Im Speziellen bezieht sich das erhöhte Risiko von Lungenkrebs durch Beta-Carotin auf Patienten mit positiver Raucheranamnese (Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group 2013). Es wird angenommen, dass Karotinoide eine schädliche Wirkung vor allem von blauen Lichtfrequenzen auf die Retina abmildern können. In kleineren Studien gab es Hinweise auf den risikosenkenden Einfluss von ungesättigten Omega-3-Fettsäuren bezüglich der Entwicklung von späten Formen der AMD. Dies soll auf einer entzündungshemmenden Wirkung beruhen. In AREDS 2 konnte dieser Einfluss jedoch nicht verifiziert werden (Schubert et al. 2013; Chew et al. 2014a; Wachtlin 2008a; Age-Related Eye Disease Study Research Group 2001; Evans und Lawrenson 2014; Chew et al. 2012; Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group 2013).

Bei stärkerer Visusminderung sollte der Einsatz von vergrößernden Sehhilfen erwogen werden. So können Lupenbrillen, Bildschirmlesegeräte, Videolupen und elektronische Vorlesegeräte wichtige Hilfestellung im Alltag leisten. Nicht unterschätzt werden sollte die Wichtigkeit von psychologischer Hilfestellung durch den Arzt oder Vereinigungen wie der ProRetina Stiftung (Grehn 2012; Strachwitz 2013).

Zur Reduktion von Risikofaktoren sollte dem Patienten zum Rauchstopp geraten werden. Zudem ist eine Normalisierung des BMI zu empfehlen. Auch eine Nahrungsumstellung hin zu mehr, vor allem grünblättrigem Gemüse und einer geringeren Kohlenhydrataufnahme wird angeraten. Auch vermehrte körperliche Betätigung sollte empfohlen werden. Therapieversuche wie eine Translokation der Makula waren ebenso wenig erfolgversprechend, wie eine Transplantation von noch gesundem RPE unter die Stelle des schärfsten Sehens (Kellner 2010a, 2010c).

Im Mittelpunkt der Erforschung innovativer Therapeutika stehen mehrere Ansatzpunkte.

Beispielhaft seien hier folgende Targets einer pharmakologischen Therapie genannt: Eine Verbesserung der chorioidalen Durchblutung, ein Eingreifen in Entzündungskaskaden oder die Komplementreaktion. Des Weiteren die Suche nach neuroprotektiven Substanzen, oder die Reduktion von Amyloidablagerungen. Eine Reduktion der toxischen Schädigung der Netzhaut soll durch eine Einschränkung des Sehzyklus und damit einer verminderten Produktion der schädlichen Nebenprodukte erreicht werden. Auch ein Vermindern der oxidativen Schädigung der Netzhaut stellt einen Angriffspunkt möglicher Therapeutika dar (Schmitz-Valckenberg et al. 2014).

Zahlreiche klinische Studien diesbezüglich wurden durchgeführt, z.B. mit Emixustat, einem oral verabreichtem Inhibitor des Sehzyklus. Es zeigte sich jedoch kein verlangsamtes Wachstum der geografischen Atrophie im Vergleich zur Placebogruppe (Rosenfeld et al. 2018). Auch bei Lampalizumab, einem intravitreal verabreichtem monoklonalen Antikörper gegen Komplement Faktor D, konnte in den aktuellsten Untersuchungen kein signifikanter Vorteil gegenüber dem Placebo nachgewiesen werden (Jack et al. 2016; Dugel et al. 2015; Le et al. 2015; Rhoades et al. 2015; Holz et al. 2018).

Bei Fenretinide, einem oral appliziertem Antagonisten des Retinol-bindenden Proteins im Serum, konnte zwar zunächst eine Verlangsamung des Wachstums der geografischen Atrophiezonen gezeigt werden. Diese Verlangsamung war jedoch statistisch nicht signifikant. (Mata et al. 2013; Cheng et al. 2017).

Zusammenfassend kann damit festgestellt werden, dass es derzeit keine evidenzbasierte Therapie der geografischen Atrophie gibt.

## 3.2 Diabetische Retinopathie

### 3.2.1 Definition

Die diabetische Retinopathie (DRP) ist eine Erkrankung der Netzhaut im Rahmen der Multisystemerkrankung Diabetes mellitus. Wie auch in anderen Organen kommt es innerhalb des Auges zur Mikroangiopathie. Die Folgen für die Sehleistung können dabei gravierend sein und bis zur Erblindung führen (Haritoglou et al. 2015).

### 3.2.2 Epidemiologie

In den Industriestaaten ist die diabetische Retinopathie die häufigste Ursache für Erblindung bei Patienten im jüngeren Erwachsenenalter (30. bis 60. LJ) (Harris 1998). Aus diesem Grund ist die DRP neben der Beeinträchtigung des Lebens der Patienten auch aus volkswirtschaftlicher Perspektive von großer Bedeutung. Da die Prävalenz der Zivilisationskrankheit Diabetes mellitus auch in Zukunft zunehmen wird, ist mit einer Zunahme von Folgeerkrankungen wie der diabetischen Retinopathie zu rechnen (Kleophas und Dellanna 2014).

Interessant ist, dass die Latenz zwischen dem Eintritt des DM und dem Auftreten der diabetischen Retinopathie zwischen den einzelnen DM-Entitäten unterschiedlich ist. Beim DM Typ I liegen bei Diagnosestellung nur selten diabetische Fundusveränderungen vor. Nach 5 Jahren Krankheitsdauer liegt in 25% der Fälle eine nicht-proliferative diabetische Retinopathie (NPDR) vor, eine proliferative diabetische Retinopathie (PDR) ist selten. Nach 10 Jahren sind hingegen schon ca. 98% der Patienten von einer NPDR, 60% von einer PDR und auch 30% von einem diabetischen Makulaödem (DMÖ) betroffen (Trattler et al. 2012).

Bei einem insulinpflichtigen DM Typ II sind bei Diagnosestellung hingegen schon 30% von einer NPDR betroffen. Nach 5 Jahren sind 40% von einer NPDR betroffen, 2% von einer PDR. Nach 10 Jahren sind 90% von einer NPDR betroffen, 25% von einer PDR, 40% von einem DMÖ (Trattler et al. 2012).

Aus den vorherigen Zahlen lässt sich schließen, dass langfristig Typ I Diabetiker häufiger von einer NPDR oder PDR betroffen sind. Insgesamt überwiegen bei Patienten mit DRP Individuen, die an DM Typ II erkrankt sind. Zudem nimmt die Inzidenz der durch einen DM Typ II bedingten DRP stärker zu, als die Inzidenz der durch einen Typ I DM bedingten DRP (Thomas et al. 2015).

### 3.2.3 Ätiologie und Risikofaktoren

Der entscheidende Risikofaktor für den Progress der diabetischen Retinopathie ist ein schlecht eingestellter Blutzuckerspiegel. Befundverschlechternd wirken weitere angiopathische Faktoren. Genannt seien hier der Nikotinabusus, ein arterieller Hypertonus, Übergewicht, Hyperlipidämie, eine fehlerhafte Plättchenadhäsion oder Erythrozytenaggregation, eine gestörte Fibrinolyse, eine Dysregulation des Wachstumshormonspiegels, genauso wie hormonelle Umstellungsphasen beispielsweise während der Pubertät oder Schwangerschaft (Grehn 2012; Schubert et al. 2013).

### 3.2.4 Pathogenese

Bei der DRP sind in erster Linie die präkapillären Arteriolen, die Kapillaren und die Venolen betroffen. Durch verschiedene Umbauprozesse innerhalb der Gefäßwand wie z.B. einem Verlust des Endothels, einer Verdickung der Basalmembran, oder einem Niedergang der Perizyten, kommt es zu einer Sklerose der Gefäße mit konsekutiven Gefäßverschlüssen (Grehn 2012; Trattler et al. 2012).

Durch die Mikroangiopathie kommt es zur Netzhautischämie mit nachfolgendem frustranen Kompensationsversuch des Auges. Dies erfolgt über die Ausschüttung vasoproliferativer Substanzen, wie VEGF (vascular endothelial growth factor). Es kommt zum Einwachsen von neuen Gefäßen vor allem innerhalb der Netzhaut. Diese auch als Neovaskularisationen bezeichneten Gefäße sind nicht von gleicher Qualität wie die ursprünglichen Gefäße. Die Gefäßpermeabilität ist erhöht, es kommt zu Leckagen. Die Leckagen wiederum verursachen die krankheitstypischen Blutungen und Exsudationen (Schubert et al. 2013).

### 3.2.5 Formen

Die diabetische Retinopathie wird in mehrere Formen eingeteilt: die milde nicht-proliferative DRP, die mäßige nicht-proliferative DRP, die schwere nicht-proliferative DRP, die proliferative DRP und das diabetische Makulaödem (BÄK et al. 2015).

### 3.2.6 Befunde und Diagnostik

Funduskopisch können nur größere Unterschiede in der Krankheitsprogression festgestellt werden. Folglich besteht weiterhin der Wunsch nach sensitiveren Verfahren (Schlotterer und Hammes 2015).

Eine Fluoreszenzangiografie sollte vor Beginn der Therapie v.a. zum Ausschluss von Ischämien, zur Detektion von Neovaskularisationen und zum Ausmessen der foveal avaskulären Zone durchgeführt werden (DOG et al. 2013; Schmidt-Erfurth et al. 2017).

Die milde nicht-proliferative diabetische Retinopathie zeigt nur vereinzelt Mikroaneurysmen. Die mäßige nicht-proliferative diabetische Retinopathie ist durch weniger Mikroaneurysmen, Punkt- und Fleckblutungen und harte Exsudate, als bei der schweren nicht-proliferativen DRP gekennzeichnet. Perlschnurvenen zeigen sich in höchstens einem Quadranten (Grehn 2012; Schubert et al. 2013; BÄK et al. 2015).

Eine schwere nicht-proliferative diabetische Retinopathie wird bei Vorliegen mindestens eines der folgenden Kriterien festgestellt:

1. Vorliegen von mindestens 20 Mikroaneurysmen oder intraretinalen Blutungen in vier Quadranten.
  2. Vorliegen von Perlschnurvenen in mindestens zwei Quadranten.
  3. Vorliegen von intraretinalen mikrovaskulären Anomalien in mindestens einem Quadranten.
- Auch avaskuläre Zonen und Cotton-Wool-Herde können auf eine schwere nicht-proliferative diabetische Retinopathie hinweisen (Grehn 2012; BÄK et al. 2015).

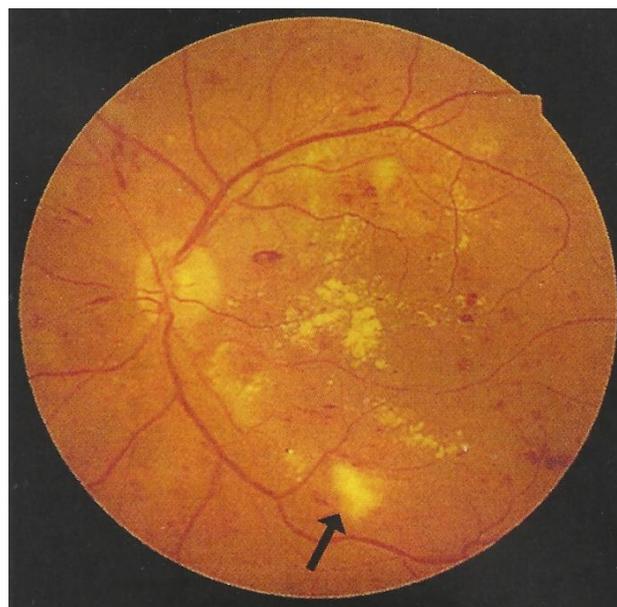


Abbildung 4: Schwere NPDR mit Exsudaten, Punkt- und Fleckblutungen. Der Pfeil kennzeichnet einen Cotton-Wool-Herd (Grehn 2012).

Die proliferative diabetische Retinopathie zeichnet sich durch Gefäßneubildungen aus. Diese werden einerseits in die NVD (neovascularizations of the disc), andererseits in die NVE (neovascularizations elsewhere) eingeteilt. Die Neovaskularisationen sind minderwertige Gefäße und wachsen in den Glaskörperraum vor. Dort können sie sich im Verlauf kontrahieren. Die Problematik besteht darin, dass dadurch zwischen dem Glaskörper und der Netzhaut Spannungen auftreten können. Es kann zur traktiven Amotio retinae kommen. Außerdem kann es aus den insuffizienten Gefäßwänden bluten. Die Folge sind Netzhautblutungen und Glaskörperblutungen (Grehn 2012; Schubert et al. 2013).

Ein weiterer Befund bei proliferativer diabetischer Retinopathie sind Neovaskularisationen im vorderen Augenabschnitt. Ein Transport von VEGF über das Kammerwasser Richtung Kammerwinkel ist hierfür ursächlich. Einerseits kann es auf diesem Wege zur Rubeosis iridis kommen. Andererseits kann es zu einem Verschluss des Kammerwinkels durch die Neovaskularisationen kommen. Konsekutiv zu einem Sekundärglaukom mit hohen Anstiegen des Augendrucks (Nentwich und Ulbig 2014).

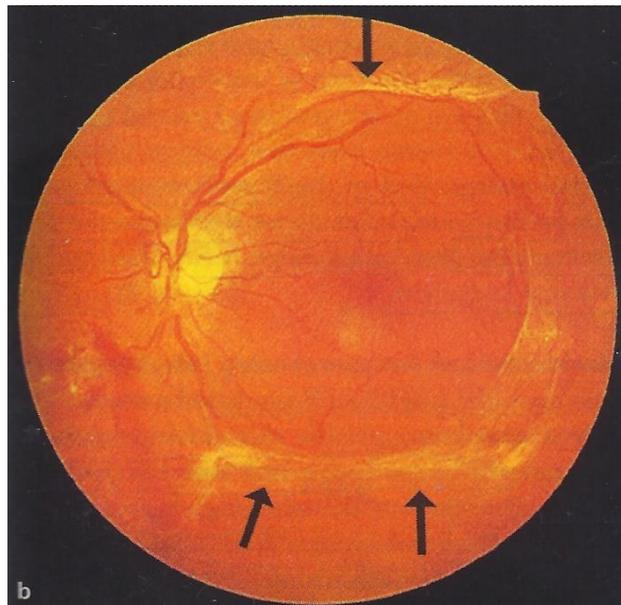


Abbildung 5: PDR. Die Pfeile kennzeichnen Bindegewebsstränge (Grehn 2012).

Durch Gefäßleckagen kann es weiterhin zum diabetischen Makulaödem kommen. Das DMÖ ist durch eine Verdickung der Makula gekennzeichnet, die entweder bei der Spaltlampenuntersuchung oder in der OCT festgestellt werden kann. Wichtige Hinweise auf ein DMÖ sind ein Vorhandensein von Exsudaten im Bereich der Makula. Ebenfalls spricht die Manifestation eines cystoiden Makulaödems für ein DMÖ. Ein DMÖ kann in jedem Stadium der DRP auftreten (Schubert et al. 2013; Wong et al. 2018).

Bei der aktuellsten Einteilung des DMÖ wird zwischen einer Netzhautverdickung, die das Makulazentrum (Durchmesser von 1mm) betrifft von einer Netzhautverdickung, die das Makulazentrum nicht betrifft, unterschieden (Wong et al. 2018).

Für die Ergebnisauswertung der vorliegenden Arbeit ist das Vorliegen eines „klinisch signifikanten Makulaödems“ (CSME) Grundlage:

Gekennzeichnet ist ein CSME durch ein Netzhautödem innerhalb eines Radius von 500  $\mu\text{m}$  um das Makulazentrum. Ebenfalls harte Exsudate in einem Radius von 500  $\mu\text{m}$  um das Netzhautzentrum inklusive eines benachbarten Ödems. Außerdem ein Ödem, mindestens eine Papillenfläche groß, das zumindest teilweise im Radius von einem Papillendurchmesser um das Makulazentrum lokalisiert ist. Exsudate sind des Öfteren kreisförmig angeordnet. Man bezeichnet diesen Sachverhalt als Circinata-Atoll (Lang und Esser 2014; Grehn 2012).

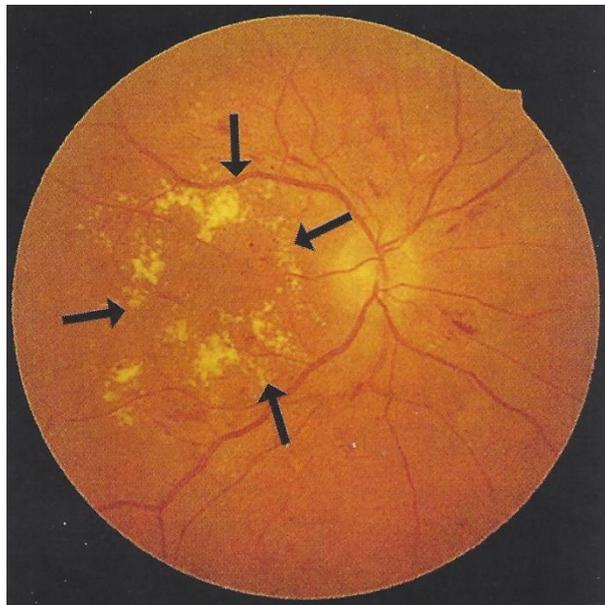


Abbildung 6: DMÖ. Die Pfeile kennzeichnen ein sog. Circinata-Atoll (Grehn 2012).

### 3.2.7 Symptome

Die diabetische Retinopathie verläuft in der Regel zunächst symptomlos. Erst in späteren Stadien bemerken die Patienten die Erkrankung (Nentwich und Ulbig 2014).

Eine DRP wird zunächst durch eine Visusminderung symptomatisch. Hierfür gibt es mehrere Ursachen: Ischämische Prozesse durch die Gefäßokklusion, die Intransparenz von Einblutungen in den Glaskörper, ein Makulaödem, aber auch eine Traktionsamotio oder ein Sekundärglaukom (Schubert et al. 2013).

Außerdem können diffuse Gesichtsfeldausfälle auftreten. Dieses Symptom ist am ehesten ein Indiz für ischämische Prozesse. Sollten Zentral-Skotome oder Ring-Skotome vorliegen, sollte vor allem nach einem DMÖ gesucht werden (Trauzettel-Klosinski 2015).

### 3.2.8 Therapie

Primär sollte eine gute Einstellung des Blutzuckerspiegels angestrebt werden (Chew et al. 2014b). Weitere angiopathisch wirkende Risikofaktoren sollten vermieden werden (Schubert et al. 2013).

Weitere Therapiemöglichkeiten sind die Laserkoagulation sowie die intravitreale Medikamenteneingabe von Anti-VEGF-Substanzen. Bei der Laserkoagulation werden Netzhautbereiche, die für den Visus weniger wichtig sind, punktuell verödet. Die Folge ist, dass die metabolische Kapazität der noch vorhandenen intakten Gefäße den wichtigeren Netzhautbereichen zur Verfügung steht. Einer Bildung von VEGF, und damit einem frustranen Versuch einer verbesserten Sauerstoffversorgung durch Wachstum von Neovaskularisationen, wird damit vorgebeugt. Bei der proliferativen diabetischen Retinopathie werden hierfür mindestens 1200 Laserherde, in der Regel eher 2000 Herde gesetzt. Ziel ist es dabei ca. 1/4 bis 1/3 der Netzhautfläche mit Laserspots abzudecken (Schubert et al. 2013; Helbig und Sutter 2008).

In der Regel wird bei schwerer nicht-proliferativer diabetischen Retinopathie panretinal laserkoagulierte. Bei proliferativer diabetischer Retinopathie wird zusätzlich mit Anti-VEGF Substanzen behandelt. Bei diabetischem Makulaödem wird die Laserkoagulation fokal durchgeführt, panretinale Laserkoagulationen werden hier nicht durchgeführt. In diesem Fall kann eine panretinale Laserkoagulation die Situation sogar verschlimmern. Zusätzlich stehen beim Makulaödem Anti-VEGF-Substanzen zur Verfügung, ebenso wie Kortikoide (z.B. Triamcinolon, Fluocinolon, Dexamethason). Kortikoide sind mittlerweile als Second Line Therapie einzustufen. Ob beim Makulaödem primär pharmakologisch oder per Laserkoagulation behandelt wird, hängt von der fovealen Beteiligung ab. Ohne foveale Beteiligung wird fokal laserkoagulierte. Mit fovealer Beteiligung wird primär mit Anti-VEGF-Substanzen behandelt. Ein Upload von Anti-VEGF-Substanzen sollte zunächst mit vier Injektionen im monatlichen Abstand erfolgen (Haritoglou et al. 2015; DOG et al. 2013; Schmidt-Erfurth et al. 2017).

Die Wirksamkeit von Kortikoiden beim DMÖ kann als Hinweis auf eine ebenfalls entzündliche Genese gewertet werden (Das et al. 2015).

Bei starken Blutungen im Glaskörper oder falls schon eine Traktionsablatio bestehen sollte, wird eine Vitrektomie durchgeführt. In diesem Stadium ist die diabetische Retinopathie häufig Ursache von Erblindung (Grehn 2012; Haritoglou et al. 2015; Grehn 2012)

Als Erfolg ist zu werten, dass die diabetische Retinopathie nur mit einem Risiko von ca. 5% auftritt, wenn eine adäquate Prophylaxe in Form von Kontrolluntersuchungen und stadiengerechter Therapie bei Diabetikern betrieben wird. Eine intensivierete Insulintherapie ist dabei günstiger für eine Verlangsamung des Krankheitsfortschritts, als eine konventionelle Insulintherapie.

### 3.3 Fragestellung

Vor der bestmöglichen Therapie von Erkrankungen, steht ein möglichst zielgerichtetes Screening, nachfolgend eine exakte Diagnose bzw. Verlaufsbeobachtung einer Erkrankung.

In vorliegender Arbeit wurde ein Vergleich der modernen Multicolor Scanning Laser Bildgebung (Multicolor SLO) mit den etablierten Verfahren Fundusautofluoreszenz und Fundusfotografie durchgeführt.

Folgenden Fragen wurde nachgegangen:

1. Untersucht werden sollte, ob die Fläche der geografischen Atrophie in der Multicolor SLO größer oder kleiner als in der FAF ausgemessen wird. Mit gleicher Fragestellung wurden die einzelnen Frequenzen der Multicolor SLO mit der FAF verglichen.

2. Bei der diabetischen Retinopathie sollte überprüft werden, ob Unterschiede in der Beurteilbarkeit eines in der Fundusfotografie manifesten CSME (i.d.R. anhand der Erkennbarkeit von harten Exsudaten) gegenüber der Beurteilbarkeit in der Multicolor SLO (Hinweise auf CSME wie z.B. Verschattungen) bestehen. Beobachtet wurden auch die einzelnen Frequenzen der Multicolor SLO.

3. Erforscht werden sollte zudem, ob es Divergenzen zwischen der Beurteilbarkeit von harten Exsudaten (als Teil der Definition eines CSME) in der Fundusfotografie und der Multicolor SLO gibt. Untersucht wurde auch, ob es dementsprechend Abweichungen in den einzelnen Frequenzen der Multicolor SLO gibt.

4. Ebenfalls wurde die Sichtbarkeit von „roten Punkten“ in der Fundusfotografie und Multicolor SLO verglichen. Da die Unterscheidung von Mikroaneurysmen bzw. Punktblutungen einer Verifikation in einer Fluoreszenzangiografie bedurft hätte, wird in vorliegender Arbeit von „roten Punkten“ gesprochen.

5. Außerdem wurde ergründet, ob Fleckblutungen entweder in der Fundusfotografie oder Multicolor SLO bzw. in deren einzelnen Frequenzen besser beurteilbar sind.

### 3.4 Studienaufbau

Die Studie wurde in der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde des Klinikums rechts der Isar der TU München durchgeführt. Im Zeitraum von Dezember 2012 bis November 2014 wurden reguläre Patienten der Diabetes- bzw. AMD-Sprechstunde nach ihrer Bereitschaft gefragt, an einer nicht-invasiven Studie zur Erforschung neuer Diagnostika teilzunehmen. Bei Einwilligung wurden die Patienten am selben Tag den verschiedenen Bildgebungen unterzogen, um gut vergleichbares Bildmaterial zu gewinnen. Zudem wurde darauf geachtet, die verschiedenen Untersuchungen eines Individuums möglichst von einem Untersucher durchzuführen, um systematische Fehler in der Untersuchungsqualität zu vermeiden. Untersucher waren hierbei Herr Roman Miedl (Leiter der Fotoabteilung der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde des Klinikums rechts der Isar) sowie der Autor der vorliegenden Arbeit. Bei Patienten mit geografischer Atrophie wurden eine FAF und eine Multicolor SLO der betroffenen Augen angefertigt. Bei Patienten mit diabetischer Retinopathie wurden eine Fundusfotografie und eine Multicolor SLO hergestellt. Einschlusskriterien waren eine bereits im Vorfeld diagnostizierte geografische Atrophie bzw. diabetische Retinopathie. Ausschlusskriterien waren glaukomatöse Veränderungen, eine enge Vorderkammer, sowie eine fortgeschrittene Katarakt. Die Besprechung der Methodik der Bildauswertung und der Statistik soll im Kapitel Material und Methoden erfolgen.

### 3.5 Patientenkollektiv

#### 3.5.1 Patienten mit geografischer Atrophie

In die Studie eingeschlossen wurden 29 Augen von 21 Individuen. Vorhanden waren 14 rechte und 15 linke Augen. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 79,03 Jahre. Patienten mit 2 untersuchten Augen wurden bezüglich des durchschnittlichen Lebensalters doppelt gewertet.

#### 3.5.2 Patienten mit diabetischer Retinopathie

Hier wurden 27 Augen von 18 Individuen in die Studie eingeschlossen. Darunter waren 12 rechte und 15 linke Augen. Das Durchschnittsalter betrug 58,67 Jahre. Bezüglich der durchschnittlichen Lebensjahre wurden Patienten von denen beide Augen eingeschlossen wurden doppelt gewertet.

## **4 Material und Methoden**

### **4.1 Fundusfotografie mittels FF450plus**

Die ersten fotografischen Aufnahmen des Augenhintergrunds erfolgten in Graz im Jahre 1901 durch F. Dimmer. Allerdings blieb der damals innovativen Diagnostik ein Durchbruch aufgrund mangelnder technischer Ausreifung versagt. Ursächlich dafür waren lange Belichtungszeiten, die die Bildqualität durch Reflexbilder und Verzerrungen stark beeinträchtigten. Erst die Firma Carl Zeiss und H. Littmann verhalfen der Technik 1955 durch die Einführung von Blitzgeräten zum Erfolg und trugen dazu bei, dass die Fundusfotografie heutzutage eines der wichtigsten Diagnostika innerhalb der Augenheilkunde ist. Vor allem die Digitalisierung, einerseits der Kamera selbst, aber auch der Archivierung der Fotos, ließen die FF nochmals an Bedeutung gewinnen (Heimann und Kellner U. 2010).

Prinzipiell stellt die Fundusfotografie eine Kombination aus indirekter Ophthalmoskopie und Fotografie dar. Es gibt zwei verschiedene Strahlengänge mit denen der Fundus während der Bildakquise beleuchtet wird. Einer um den Fundus zu betrachten und die Kamera scharf zu stellen. Dieser sollte eher von schwacher Intensität sein, um eine Miosis möglichst zu vermeiden und den Patientin nicht zu blenden. Ein weiterer Strahlengang für den Blitz, der das Auge in der notwendigen Intensität ausleuchtet und eine adäquate Fotografie gewährleistet (Heimann und Kellner U. 2010).

Die Bildaufnahme erfolgt bei der FF unter anderem, wie auch in vorliegender Studie, in einem Bildausschnitt von 30°. Größere Bildausschnitte bis hin zu 200°-Aufnahmen sind mittlerweile möglich (Heimann und Kellner U. 2010).

Eingesetzt wird die Fundusfotografie in erster Linie zur Dokumentation und zur Verlaufsbeobachtung (z.B. Aderhauttumore oder glaukomatöse Veränderungen). Es gibt allerdings auch Anwendungsbereiche die primär diagnostisch sind. So werden beispielsweise in Großbritannien dezentral FF angefertigt, die dann zentral von Ophthalmologen ausgewertet werden können. Auch groß angelegte internationale Studien wären ohne die leichte Übermittelbarkeit von digitalen FF nicht zu bewerkstelligen (Heimann und Kellner U. 2010).

Für die vorliegende Arbeit wurden die FF durch die von der Firma Zeiss hergestellte Kamera FF450plus aufgenommen. Es wurde dabei bei regulär in der Diabetessprechstunde anwesenden Patienten die Bereitschaft erfragt unter anonymisierten Bedingungen an einer Studie zur Erforschung neuer Diagnostika teilzunehmen.

Bei Einwilligung und Ausschluss einer glaukomatösen Vorerkrankung wurde zunächst eine Mydriasis mit Phenylephrin Augentropfen und Tropicamid Augentropfen herbeigeführt. Frühestens nach einer halben Stunde Einwirkzeit wurden sodann die FF aufgenommen und auf den Servern des Klinikums rechts der Isar hinterlegt.

Um eine angemessene Auswertung der Fotos zu gewährleisten, wurde zunächst mittels des Programms Heidelberg Eye Explorer (Vers.1.9.10.0) eine nach subjektivem Ermessen optimale Bildnachbearbeitung durchgeführt. Es wurden die Bildschärfe, die Helligkeit, der Kontrast und die Rauschunterdrückung verändert. Die Auswertung der für die Studie notwendigen Parameter harte Exsudate, rote Punkte und Fleckblutungen erfolgte durch einen Rater (Autor der Arbeit) semiquantitativ (0=nicht sichtbar, 1=schlecht sichtbar, 2=gut sichtbar, 3=sehr gut sichtbar).

Wie bereits erwähnt wurde der Begriff „rote Punkte“ dabei stellvertretend für Punktblutungen und Mikroaneurysmen gewählt, da diese nur innerhalb einer Fluoreszenzangiografie mit Sicherheit voneinander zu unterscheiden sind. In vorliegender Arbeit waren bei 8 FF bei denen rote Punkte festzustellen waren ebenfalls Fluoreszenzangiografien vorhanden. Bei diesen 8 Fluoreszenzangiografien entsprachen die roten Punkte in 6 Fällen Mikroaneurysmen. Die Sichtbarkeit eines Makulaödems wurde entweder mit sichtbar (1) oder nicht sichtbar (0) beschrieben.

Außerdem wurde die Bildqualität folgendermaßen (0=nicht verwertbar, 1=akzeptabel, 2=gut, 3=sehr gut) gekennzeichnet.



Abbildung 7: Fundusfotografie des rechten Auges von Patient „Y“. DMÖ

## 4.2 Fundusautofluoreszenz mittels Spectralis HRA OCT

Die Fundusautofluoreszenz stellt letzten Endes eine Weiterentwicklung der FF dar.

Technisch gesehen wird dabei das Stoffwechselprodukt Lipofuszin im RPE dargestellt, das schon ca. 6 Monate nach Geburt darstellbar ist. Es erfolgt eine Anregung des Lipofusins mit einer diskreten Wellenlänge des Lichts. Die entstandene Anregung des Moleküls führt zu einer nachfolgenden Emission von Licht mit einer anderen Wellenlänge. Diese kann von Detektoren registriert werden. Das zu Grunde liegende Phänomen wird als Autofluoreszenz bezeichnet. Um Lipofuszin zu einer Autofluoreszenz mit emittierter Wellenlänge von 600-640 nm anzuregen, ist eine anregende Wellenlänge von 480-510 nm erforderlich (Kellner 2010b).

An Stellen, an denen das RPE beschädigt ist, kommt es zu keiner oder einer verminderten Lipofuszinakkumulation. An diesen Stellen kann es somit nicht zu einer Autofluoreszenz kommen, weil das dafür verantwortliche Substrat fehlt. Die entsprechenden Bereiche stellen sich in der FAF als Abdunklungen dar. Im Umkehrschluss kann an diesen Stellen auf einen Defekt des RPE, wie er auch bei der geografischen Atrophie auftritt, geschlossen werden.

Ein großer Vorteil der FAF ist analog zur Bildgebung FF eine nicht-invasive Darstellung von Krankheitsprozessen. Vor allem bei unklaren Visusminderungen bedarf es solcher nicht-invasiver Verfahren, um ohne größere Bedenken eine weitgefächerte Diagnostik zu betreiben (Kellner 2010b).

Bei einer ganzen Reihe von Erkrankungen können mit der FAF in geeigneter Art und Weise Krankheitshinweise entdeckt und Befunde dokumentiert werden (z.B. bei toxischen oder entzündlichen Retinopathien, Malignomen, hereditären Netzhautdystrophien, Makulaödem oder -foramen). Bei geografischer Atrophie können zudem prognostische Parameter erhoben werden (Kellner 2010b).

Diesbezüglich weist eine verstärkte Fluoreszenz im Randbereich einer bereits bestehenden Atrophie auf das Areal eines zukünftigen Krankheitsfortschrittes hin (Wachtlin 2008b).

Ein großer Vorteil der FAF ist der frühe Zeitpunkt, an dem man Veränderungen am RPE feststellen kann. Darüber hinaus gibt es bis dato keine evidenten Kontraindikationen, die den Einsatz der FAF einschränken würden. Bis jetzt ist nur eine erhöhte Lichtbelastung als mögliche Schädigungsursache bekannt. In der Praxis kam es allerdings noch nicht zu nachweisbaren okulären Läsionen (Kellner 2010b).

In vorliegender Arbeit wurde die FAF mit dem von der Firma Heidelberg Engineering produzierten Gerät Heidelberg Spectralis HRA OCT angefertigt. Der Aufnahmewinkel betrug 30° (entsprechend dem Aufnahmewinkel in der FF). Dem Aufnahmemodus bei der

FF entsprechend, wurden die an der Studie teilnehmenden Patienten, nach vorheriger Einverständniserklärung, der Autofluoreszenzuntersuchung unterzogen. Nach Ausschluss von Kontraindikationen erfolgte die Applikation von Phenylephrin Augentropfen und Tropicamid Augentropfen. Anschließend wurde eine Latenz von mindestens einer halben Stunde zur eigentlichen Untersuchung berücksichtigt.

Zur FAF fokussierten die Patienten das Aufnahmeobjektiv. Im Anschluss wurde der Bildausschnitt manuell scharf gestellt und die Aufnahme angefertigt. Um Bewegungsartefakte bestmöglich zu reduzieren, wurde die Eyetrackingfunktion aktiviert. Dies ist deshalb so wichtig, da die FAF auf dem Prinzip der Scanning Laser Ophthalmoskopie beruht. Dabei wird nicht in einem Moment die komplette Aufnahme generiert. Vielmehr wird der Bildausschnitt nach und nach zeilenförmig punktuell gescannt und im Anschluss eine Übersichtsaufnahme berechnet (Keane und Sadda 2014).

Im Sinne einer geeigneten Bildqualität wurde darauf geachtet möglichst viele Einzelbilder für eine Überlagerungsaufnahme zu generieren (hohe Anzahl an Frames). Es ist hier jedoch anzumerken, dass die damit einhergehende Verlängerung der Prozedur bzw. des Blendereignisses für viele Patienten derart unangenehm ist, dass in der Praxis nicht immer die maximale Anzahl an Frames zu erreichen ist. Außerdem verstärkt eine Katarakt, beim häufig älteren Patientenkollektiv, die Photophobie zusätzlich. Für Patienten mit Makulopathien ist die Fokussierung des Zielpunkts darüber hinaus entweder nicht ohne Anstrengung durchzuführen oder sogar gänzlich unmöglich. Die FAF wurden auf den Servern des Klinikum rechts der Isar hinterlegt. Auch bei der FAF wurden die Bilder bestmöglich mittels des Programms Heidelberg Eye Explorer (Vers.1.9.10.0) nachbearbeitet. Entsprechend zum Prozedere bei der FF wurden die Bildschärfe, die Helligkeit, der Kontrast und die Rauschunterdrückung der Aufnahmen verbessert. Im Anschluss erfolgte ein Ausmessen der Atrophiefläche innerhalb des Eye Explorers. Auf den RegionFinder<sup>TM</sup> von HeidelbergEngineering wurde nach mehrmaliger Erprobung verzichtet, da die Genauigkeit der entsprechenden Messung subjektiv nicht zufriedenstellend war.

Die Bildqualität der einzelnen Aufnahmen wurde ebenfalls bewertet (0=nicht verwertbar, 1=akzeptabel, 2=gut, 3=sehr gut).

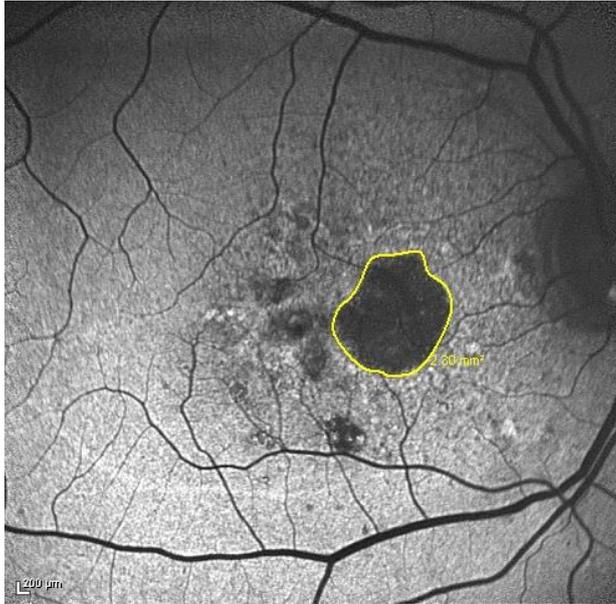


Abbildung 8: Fundusautofluoreszenz mit ausgemessener Hauptläsion der geografischen Atrophie von Patient „X“.

### 4.3 Multicolor SLO mittels Spectralis HRA OCT

Zum Verständnis der Multicolor SLO lohnt es sich zunächst das Prinzip der OCT zu erläutern.

Mit der OCT können Aufnahmen der Netzhaut nicht nur wie in der FF oder FAF in planer Art und Weise, also zweidimensional gewonnen werden. Es ist zusätzlich möglich die dritte Dimension Tiefe zu akquirieren. Allerdings wird die Tiefe wiederum in einem zweidimensionalen Schnittbild, dem B-Scan, dargestellt. Um einen dreidimensionalen Eindruck zu gewinnen, muss man demzufolge zwei verschiedene zweidimensionale Bilder betrachten.

Das Prinzip bei der OCT ist ähnlich wie beim Ultraschall, bei dem anhand des Reflexionsmusters von Schallwellen an Grenzschichten, auf den Aufbau des unter der Oberfläche liegenden Gewebes geschlossen werden kann. Der entscheidende Unterschied ist, dass im Gegensatz zur Sonografie, bei der mit Schallwellen gearbeitet wird, die Technologie der OCT auf Lichtwellen beruht. Da ähnlich wie bei der Sonografie langwellige Frequenzen tiefer ins Gewebe eindringen, wird infrarotes Licht ( $\lambda \geq 840 \text{ nm}$ ) zur kompletten Abbildung der Retina benötigt (Inhoffen W. 2010).

Für das Verständnis der vorliegenden Studie sind die physikalischen Details nur bedingt notwendig, sie sollen hier nur in groben Zügen geschildert werden.

Der zur Untersuchung von der OCT-Apparatur emittierte Laserstrahl wird vor dem Eindringen in das Auge geteilt. Das ist deswegen notwendig, weil einer der beiden Strahlen als Referenz für den zweiten Strahl, dem Untersuchungsstrahl, dient. Anhand eines apparativen Abgleichs der Eigenschaften des Untersuchungsstrahls mit dem Referenzstrahl, kann dabei auf Grenzschichten im Gewebe geschlossen werden. Das gerade beschriebene Verfahren wird auch als Interferometrie bezeichnet (Inhoffen W. 2010).

Noch erwähnt sei, dass die aktuellen OCT-Apparaturen nach dem Prinzip der Frequenzdomänen (Spectraldomänen OCT, SD OCT) funktionieren. Das heißt vereinfacht gesagt nichts anderes, als dass die verschiedenen Lichtwelleneigenschaften, die von der Apparatur gemessen werden, in einem Grafen mit den Koordinaten Lichtwellenamplitude und Lichtwellenfrequenz dargestellt werden können. Das wiederum hat Konsequenzen für den Aufbau der Apparatur, denn durch diese grafische bzw. mathematische Darstellbarkeit können Interferenzmuster über die Fourier-Transformation rechnerisch ermittelt werden. Es kann auf diesem Wege auf bewegte Teile innerhalb des OCT-Gerätes verzichtet werden, da eine mechanische Bestimmung von Parametern durch die mathematische Bestimmung ersetzt

wird. Bei älteren OCT-Modellen war dies noch nicht möglich. Folge der grafischen Darstellbarkeit ist eine Beschleunigung des Messprozesses. Das Auflösungsvermögen der SD OCT beträgt ca. 6  $\mu\text{m}$  (Inhoffen W. 2010).

Die Multicolor SLO wiederum ist eine Weiterentwicklung der SD OCT. Bei diesem Verfahren wird nicht nur eine Wellenlänge vom Messapparat ausgesandt, wie beim konventionellen SD OCT, sondern drei Wellenlängen (von denen eine im roten Spektrum, eine im grünen und eine im blauen Spektrum zu verorten ist). Wie oben bereits erwähnt, ist das Prinzip analog zum Ultraschall. Hohe Frequenzen bzw. kurze Wellenlängen des Lichts werden bereits an oberflächlichen Gewebsschichten reflektiert (bei der Multicolor SLO die Frequenz im blauen Spektrum). Dementsprechend dringt eine tiefe Frequenz bzw. lange Wellenlänge (bei der Multicolor SLO die Lichtfrequenz im roten Spektrum) weiter ins Gewebe ein und wird erst dort reflektiert. Frequenzen, die zwischen den beiden anderen liegen, bilden folglich einen Kompromiss bezüglich der Eindringtiefe ins Gewebe (bei der Multicolor SLO die Frequenz im grünen Spektralbereich). Dieses Prinzip bildet die Grundlage für die Bildgebung der Multicolor SLO.

Laut Heidelberg Engineering werden in den verschiedenen Frequenzen folgende Befunde bzw. Pathologien besonders gut abgebildet.

Die blaue Frequenz (488nm) ist besonders geeignet um epiretinale Membranen und die retinale Nervenfaserschicht zu beurteilen (Alten et al. 2014; Nahen et al. 2015)

Die grüne Frequenz (515nm) sollte vor allem verwendet werden um Blutungen, Gefäße und Exsudate zu beurteilen (Alten et al. 2014; Nahen et al. 2015).

Die rote Frequenz (820nm) dringt am tiefsten ins Gewebe ein und ist deshalb am geeignetsten um das RPE, Drusen oder teilweise auch die Chorioidea zu befunden (Alten et al. 2014; Nahen et al. 2015).

Die Frequenzen können entweder einzeln begutachtet werden, oder aber in einer vom Computer generierten Überlagerungsaufnahme (Falschfarbenbild) angezeigt werden.

Ein entscheidender Unterschied zur herkömmlichen OCT SLO ist, dass trotz der Darstellungsweise über ein zweidimensionales Bild eine zusätzliche Information über in der Tiefe der Retina liegende Befunde gegeben werden kann.

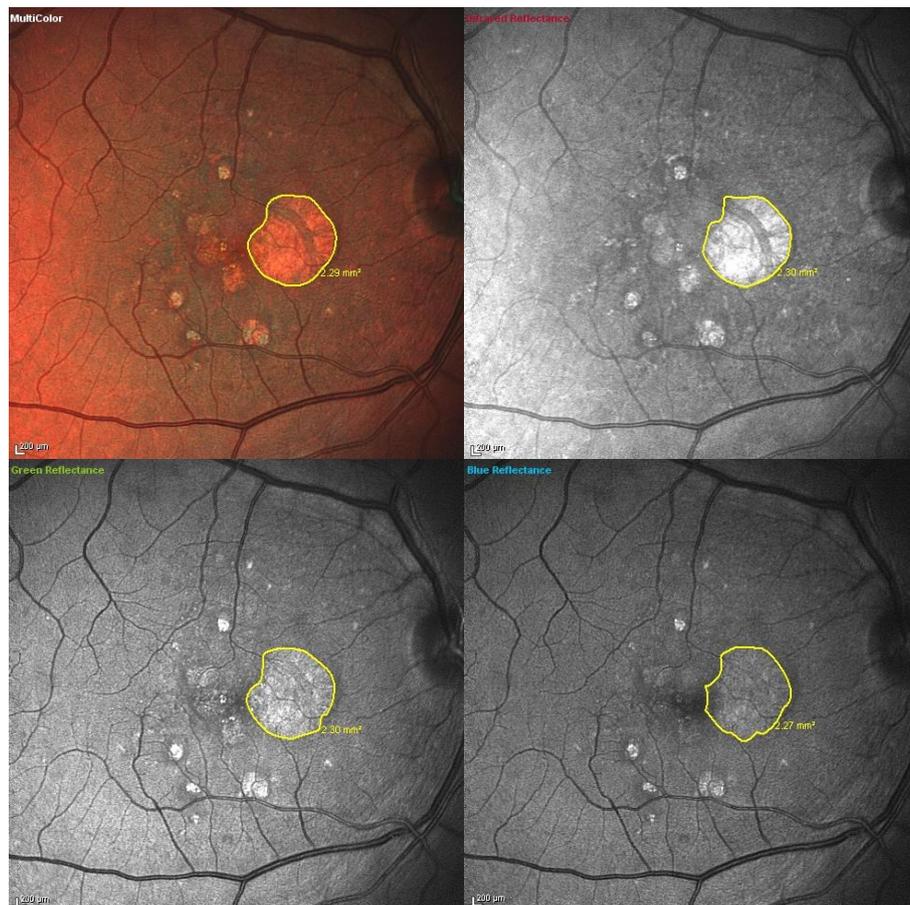
Nach der FF bzw. FAF wurde bei den Studienpatienten eine Multicolor SLO mittels Spectralis HRA OCT angefertigt. Da schon für die FF bzw. FAF Mydriatika verabreicht worden waren, war eine erneute Applikation nicht notwendig. Für die Multicolor SLO-Untersuchung visierten die Patienten das Aufnahmeobjektiv an.

Im Anschluss wurde der Bildausschnitt manuell scharf gestellt und die Eyetrackingfunktion eingestellt um analog zur FAF Bewegungsartefakte zu dezimieren. Sodann wurden möglichst viele Frames produziert um die Bildqualität zu erhöhen. Der Aufnahmewinkel betrug 30°.

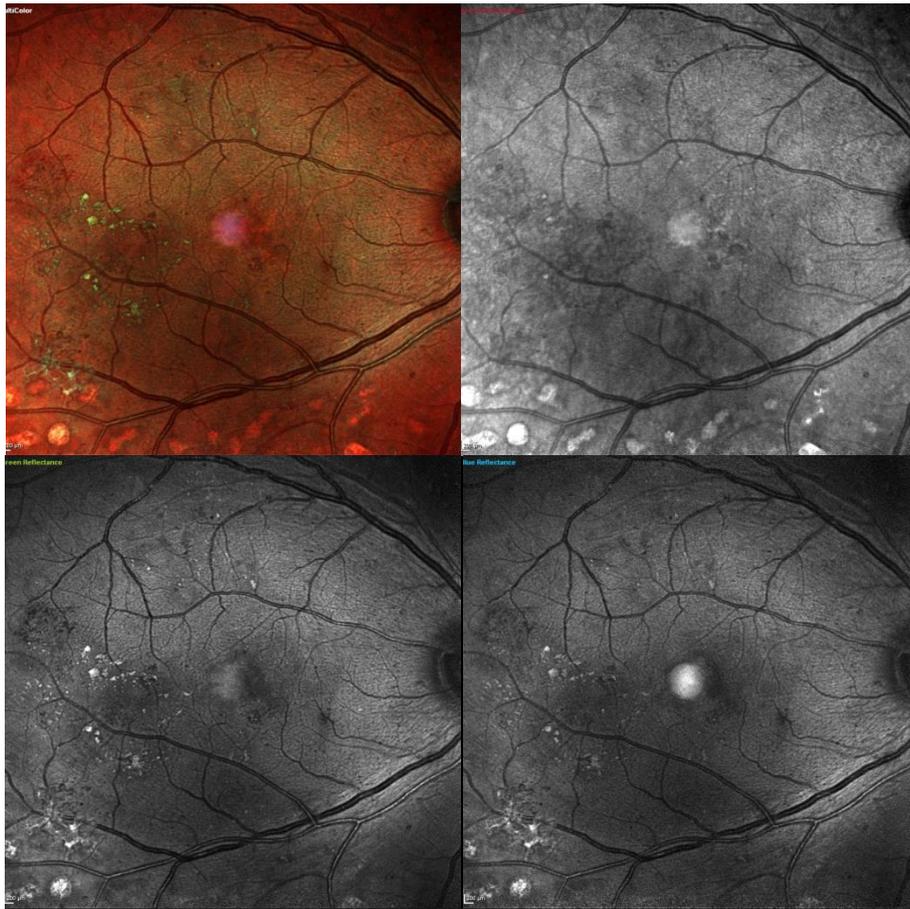
Bei der Multicolor SLO-Untersuchung gaben die Patienten noch häufiger Photophobie an als bei der FAF. Die gewonnenen Aufnahmen wurden im Anschluss auf den Servern des Klinikums rechts der Isar gesichert. Im Anschluss erfolgte eine Nachbearbeitung der Bilder nach subjektiv bestmöglichem Eindruck. Dabei wurden die Parameter Bildschärfe, die Helligkeit, der Kontrast und die Rauschunterdrückung der Aufnahmen verbessert.

Bei der Patientengruppe der geografischen Atrophie erfolgte ein Ausmessen der Atrophiefläche über den Eye Explorer. Zudem wurde die Bildqualität der einzelnen Aufnahmen analog zur FAF bewertet.

Bei der Gruppe der DRP erfolgte eine Beschreibung der Sichtbarkeit von roten Punkten, Fleckblutungen und harten Exsudaten entsprechend der Prozedur bei den FF.



Abbildungen 9 (A-D): Multicolor SLO und einzelne Frequenzen der ausgemessenen Hauptläsion der geografischen Atrophie von Patient „X“ (von li. oben nach re. unten: Falschfarbenbild, rote Frequenz, grüne Frequenz, blaue Frequenz).



Abbildungen 10 (A-D): Multicolor SLO und einzelne Frequenzen von Patient „Y“. DMÖ (von li. oben nach re. unten: Falschfarbenbild, rote Frequenz, grüne Frequenz, blaue Frequenz).

#### 4.4 Statistischer Ansatz

Die statistische Auswertung erfolgte mit Microsoft Office Excel 2007 und IBM SPSS Statistics Version 23 und 24.

Im Falle der geografischen Atrophie wurden zwei verschiedene Messverfahren quantitativ verglichen. Überprüft wurde die Übereinstimmung der Größe der ausgemessenen Atrophieflächen der etablierten Diagnostik FAF und des neueren Verfahrens Multicolor SLO. Wie Grouven et al. ausführlich beschrieben, werden für dementsprechende statistische Auswertungen häufig inadäquate Verfahren eingesetzt. Beispielhaft sei hier in Kürze dargelegt, warum eine vermeintlich geeignete Berechnung von Korrelationskoeffizienten an dieser Stelle ungeeignet ist (Grouven et al. 2007b):

Im folgenden Gedankenexperiment werden zwei Messverfahren auf ihre Übereinstimmung hin überprüft. Das eine Messverfahren „A“ misst regelhaft den Wert 100, das Messverfahren „B“ regelhaft den Wert 110. Die Folge ist eine sehr hohe Korrelation bei sehr kleinem p-Wert. Angenommen das Verfahren „A“ würde jetzt kontinuierlich 75 (100-25), das Verfahren „B“ 135 (110+25) messen, würde die Korrelation immer noch sehr hoch und der p-Wert immer noch sehr klein sein. Obwohl sich die Übereinstimmung jetzt also stärker als zuvor unterscheidet, bleiben die Kenngrößen dieser statistischen Auswertung nämlich der Korrelationskoeffizient und der p-Wert ähnlich. Sie sind damit ungeeignete Parameter beim Vergleich von quantitativen Messverfahren, da sie Unterschiede nicht ausreichend aufdecken können. Ähnlich unpassend sind t-Tests und gewöhnliche Regressionsanalysen. Eine statistische Auswertung mit Bland-Altman-Diagrammen, wie sie auch in dieser Arbeit vorgenommen wird, ist die bessere Methode (Grouven et al. 2007b). Eine Erklärung dieser Diagramme folgt im Kapitel Ergebnisse.

Bei der DRP erfolgte ein Vergleich der unterschiedlichen Bewertungen der ordinalen, verbundenen Parameter harte Exsudate, rote Punkte und Fleckblutungen über den Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test. Die Bildqualitäten in beiden Stichproben einerseits der DRP-Gruppe andererseits der Gruppe der geografischen Atrophien wurden ebenfalls mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test untersucht.

Die Detektierbarkeit eines DMÖ wurde über den Kappa-Koeffizienten nach Cohen bewertet. Dieser untersucht die Übereinstimmung von kategoriellen Parametern. Zu einem bestimmten Grad ist Übereinstimmung von zwei verschiedenen Untersuchungen auch rein zufällig zu erwarten. Cohens Kappa gibt an, ob auch jenseits des Zufalls Übereinstimmung vorliegt (Grouven et al. 2007a).

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Ergebnisse bei geografischer Atrophie

#### 5.1.1 Erläuterung von Bland-Altman-Diagrammen

Die Bestimmung von Korrelationskoeffizienten (und p-Werten) ist bei der in dieser Arbeit vorliegenden Fragestellung ungeeignet, da hohe Korrelation auch bei niedriger Übereinstimmung vorliegen kann (Bland und Altman 1986). Ebenfalls kann man argumentieren, dass ein hoher Korrelationskoeffizient bei Ergebnissen zweier Testverfahren, die das Gleiche messen sollen, nicht wirklich aussagekräftig ist, denn es wäre von vornherein alles andere als eine hohe Korrelation überraschend. Allerdings ist bei zwei verschiedenen Messverfahren, auch wenn sie das Gleiche messen sollen, nicht zu erwarten, dass sie in ihren Messungen komplett übereinstimmen. Die Frage ist vielmehr, *inwieweit* sie übereinstimmen. Welches Maß an Übereinstimmung bezogen auf die jeweilige Fragestellung als bedeutend eingestuft wird, ist jedoch *keine statistische sondern eine klinische Frage* (Giavarina 2015; Bland und Altman 1986).

In Bland-Altman-Diagrammen werden auf der y-Achse die Differenzen der Messpaarungen (Messwert 1.1 – MeW 1.2) angegeben. Auf der x-Achse werden die Durchschnittswerte der einzelnen Messpaarungen  $((\text{MeW } 1.1 + \text{MeW } 1.2) / 2)$  abgetragen (Giavarina 2015).

Zur weiteren Veranschaulichung wird der Mittelwert (MiW) aller Differenzen der Messpaarungen  $((\text{MeW } 1.1 - \text{MeW } 1.2) + (\text{MeW } 2.1 - \text{MeW } 2.2) + \dots + (\text{MeW } n.1 - \text{MeW } n.2)) / n$  gebildet und als horizontale Linie der durchschnittlichen Differenzen (LdD) in den Grafen eingezeichnet. Dieser Mittelwert der einzelnen Messungen dient dabei als bestmögliche Annäherung an den wahren Wert des zu bestimmenden Parameters.

Zur Erläuterung: In klinischer Forschung messen Messverfahren den zu bestimmenden Parameter meistens nur indirekt und damit nicht ganz genau realitätsgetreu. Auch etablierte Verfahren, die als „Goldstandard“ bezeichnet werden, messen häufig nur indirekt. Ein Beispiel hierfür sind die weit verbreiteten Blutdruckmessungen mittels Armmanschette, die den arteriellen Gefäßdruck nur indirekt, und nicht direkt innerhalb des Gefäßes messen. Auch in vorliegender Arbeit misst das konventionelle Messverfahren FAF die geografische Atrophie nur indirekt über eine verminderte Lipofuszinreflexion und damit nicht ganz genau die Fläche der tatsächlich vorliegenden Atrophie. Daraus folgt, dass ein Heranziehen des Messwertes des sogenannten „Goldstandards“ als a priori wahren Messwert prinzipiell falsch

ist (Bland und Altman 1986). Der Mittelwert der beiden Messungen ist demgegenüber eine geeignete Annäherung an den wahren Wert. Über und unter der LdD werden im Bland-Altman-Diagramm zusätzlich durch Addition und Subtraktion im Abstand von 1,96 Standardabweichungen (Mittelwert der Messdifferenzen  $\pm 1,96$  SD) sogenannte Übereinstimmungsgrenzen gebildet innerhalb derer 95% aller Messpaarungsdifferenzen liegen. Genauer gesagt gibt es eine obere Übereinstimmungsgrenze (OÜG) und eine untere Übereinstimmungsgrenze (UÜG). Ob die Übereinstimmungsgrenzen vom Betrag her richtig quantifiziert sind, also den klinisch relevanten Betrag abbilden, darüber wird im Bland-Altman-Diagramm keine Aussage getroffen. (Giavarina 2015).

### 5.1.2 Interpretation von Bland-Altman-Diagrammen

Ein Schritt zur genaueren Beurteilung von Bland-Altman-Grafen ist das Betrachten der horizontalen Linie der durchschnittlichen Differenz der Messpaarungen. Sollten die zwei Messverfahren nur aufgrund einer analytischen Ungenauigkeit Unterschiede aufweisen, so müssten sich diese Fehler über einen größeren Stichprobenumfang hinweg gegenseitig nivellieren. Größere Abweichungen von der Nulllinie sind somit als systematischer Messunterschied der zwei Messverfahren zu interpretieren. Besonders deutlich kann man einen signifikanten systematischen Messunterschied erkennen, wenn die Nulllinie nicht innerhalb des Konfidenzintervalles um den Durchschnitt der Differenzen der Messpaarungen liegt. Bezogen auf die jeweilige Stichprobe gibt der Abstand der Nulllinie von der Linie der durchschnittlichen Messdifferenz (LdD) den durchschnittlichen Messunterschied der zwei zu vergleichenden Messverfahren an (Giavarina 2015).

Zudem sollte begutachtet werden, ob die Differenzen der Messwerte mit größer werdender Durchschnittsmessung einen Trend erkennen lassen (Giavarina 2015).

Des Weiteren folgt eine Evaluation der einzelnen Messwertdifferenzen bezogen auf den Durchschnitt der beiden Messungen. Hiermit lassen sich einzelne Messfehler/Ausreißer erkennen.

Nicht fehlen darf in der Bewertung der Bland-Altman-Diagramme, ob die obere und untere Übereinstimmungsgrenze anhand klinischer Kriterien geeignet sind. Es wäre auch möglich von vornherein auf eine Berechnung der Übereinstimmungsgrenzen anhand Addition bzw. Subtraktion von Standardabweichungen zu verzichten und die Übereinstimmungsgrenzen anhand klinischer Kriterien zu quantifizieren (Giavarina 2015).

### 5.1.3 Vergleich der Atrophieflächen in Multicolor SLO und FAF

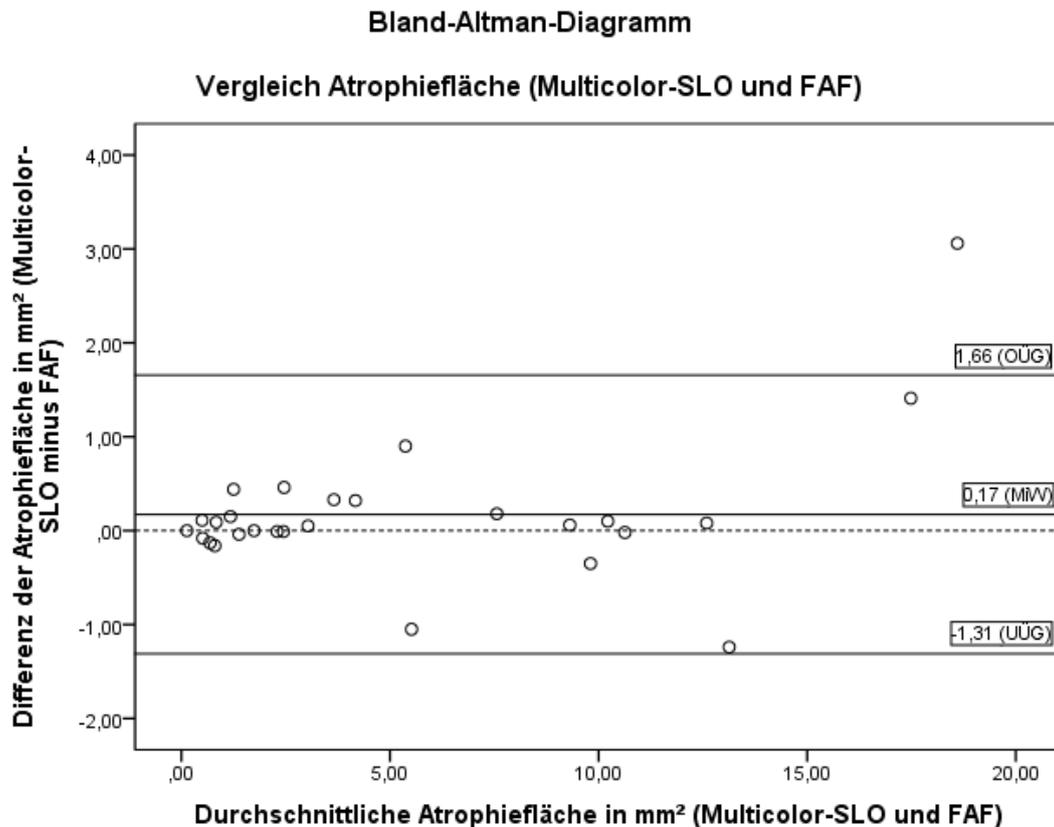


Abbildung 11: Bland-Altman-Diagramm Multicolor SLO und FAF (OÜG: obere Übereinstimmungsgrenze; MiW: Linie der durchschnittlichen Messdifferenz; UÜG: untere Übereinstimmungsgrenze)

Gemäß der oben genannten Interpretationsempfehlung erkennt man im Grafen, dass die Linie der durchschnittlichen Differenz um  $0,17 \text{ mm}^2$  ins Positive verschoben ist. Die Atrophiefläche wird in der Multicolor SLO damit im Mittel größer ausgemessen als in der FAF.

Die Nulllinie befindet sich innerhalb des Konfidenzintervalles um den Mittelwert von  $0,17 \text{ mm}^2$  ( $-0,13; 0,47$ ).

Mit größer werdender Atrophiefläche sieht man einige größere Abweichungen von der LdD. Ein Wert befindet sich außerhalb der Übereinstimmungsgrenzen. Eine Tendenz der Ausreißer ins Negative oder Positive lässt sich nicht eindeutig feststellen. Auch im Bereich größerer Atrophieflächen befinden sich die meisten Messdifferenzen nahe an der LdD. Eine Bewertung ob die Übereinstimmungsgrenzen adäquat gewählt sind, soll im Diskussionsteil stattfinden.

#### 5.1.4 Vergleich der Atrophieflächen in roter Frequenz und FAF

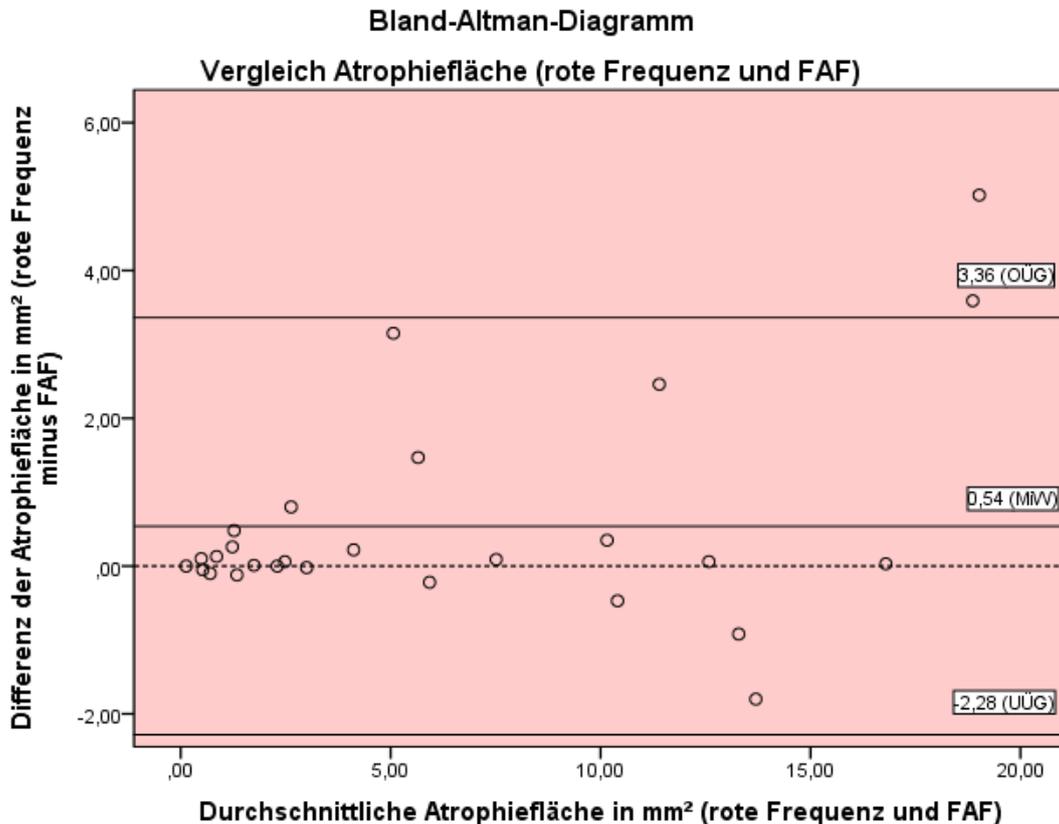


Abbildung 12: Bland-Altman-Diagramm rote Frequenz und FAF (OÜG: obere Übereinstimmungsgrenze; MiW: Linie der durchschnittlichen Messdifferenz; UÜG: untere Übereinstimmungsgrenze)

Die LdD ist um  $0,54 \text{ mm}^2$  ins Positive verschoben. Die Atrophiefläche wird demzufolge in der roten Frequenz größer ausgemessen als in der FAF.

Die Nulllinie befindet sich innerhalb des Konfidenzintervalles um den Mittelwert von  $0,54 \text{ mm}^2$   $(-0,03; 1,11)$ .

Mit größerer Atrophiefläche lassen sich auch größere Abweichungen von der LdD ausmachen.

Zwei Koordinatenpunkte befinden sich außerhalb der Übereinstimmungsgrenzen und zwar im positiven Bereich. Im Generellen lässt sich kein Vorzeichen-trend der von der LdD abweichenden Werte ableiten.

### 5.1.5 Vergleich der Atrophieflächen in grüner Frequenz und FAF

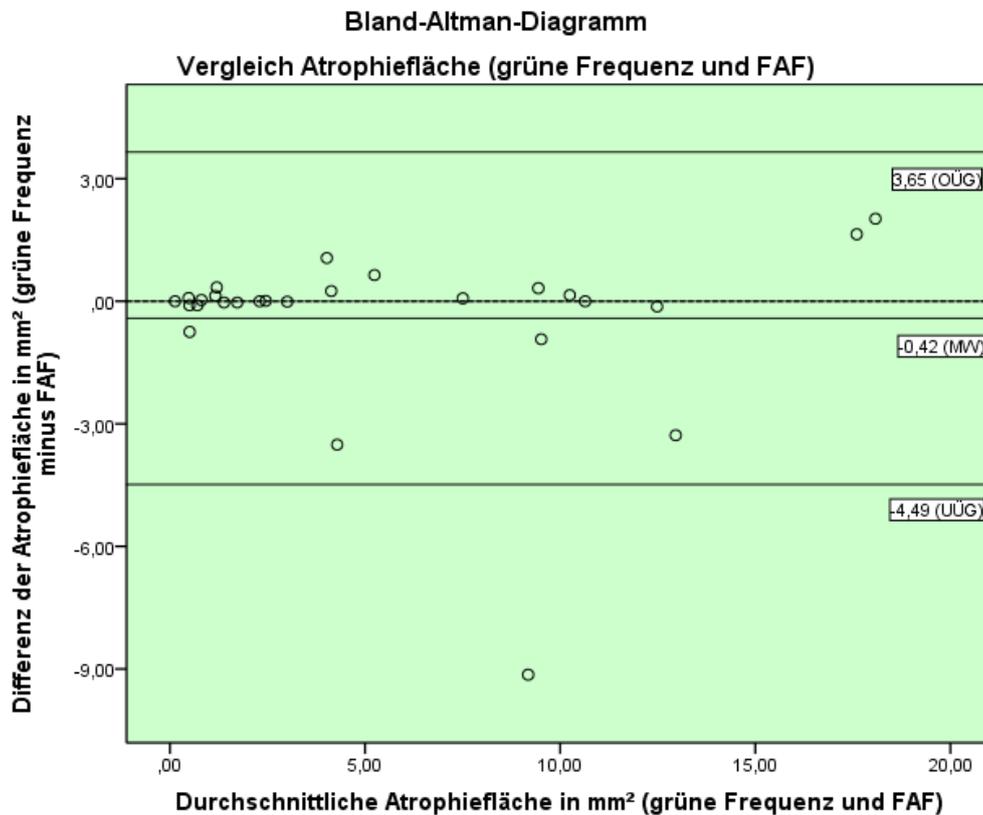


Abbildung 13: Bland-Altman-Diagramm grüne Frequenz und FAF (OÜG: obere Übereinstimmungsgrenze; MiW: Linie der durchschnittlichen Messdifferenz; UÜG: untere Übereinstimmungsgrenze)

In der grünen Frequenz ist die LdD im negativen Bereich. Atrophien werden hier also kleiner ausgemessen als in der FAF.

Das Konfidenzintervall um den Mittelwert von -0,42 (-1,24;0,40) beinhaltet die Nulllinie.

Teilweise werden die Abweichungen von der LdD mit zunehmender Atrophiefläche größer.

Die meisten Messwerte befinden sich nahe an der LdD.

Ein Vorzeichentrend der Ausreißer lässt sich nicht erkennen.

Ein einzelner Ausreißer befindet sich außerhalb der Übereinstimmungsgrenzen.

### 5.1.6 Vergleich der Atrophieflächen in blauer Frequenz und FAF

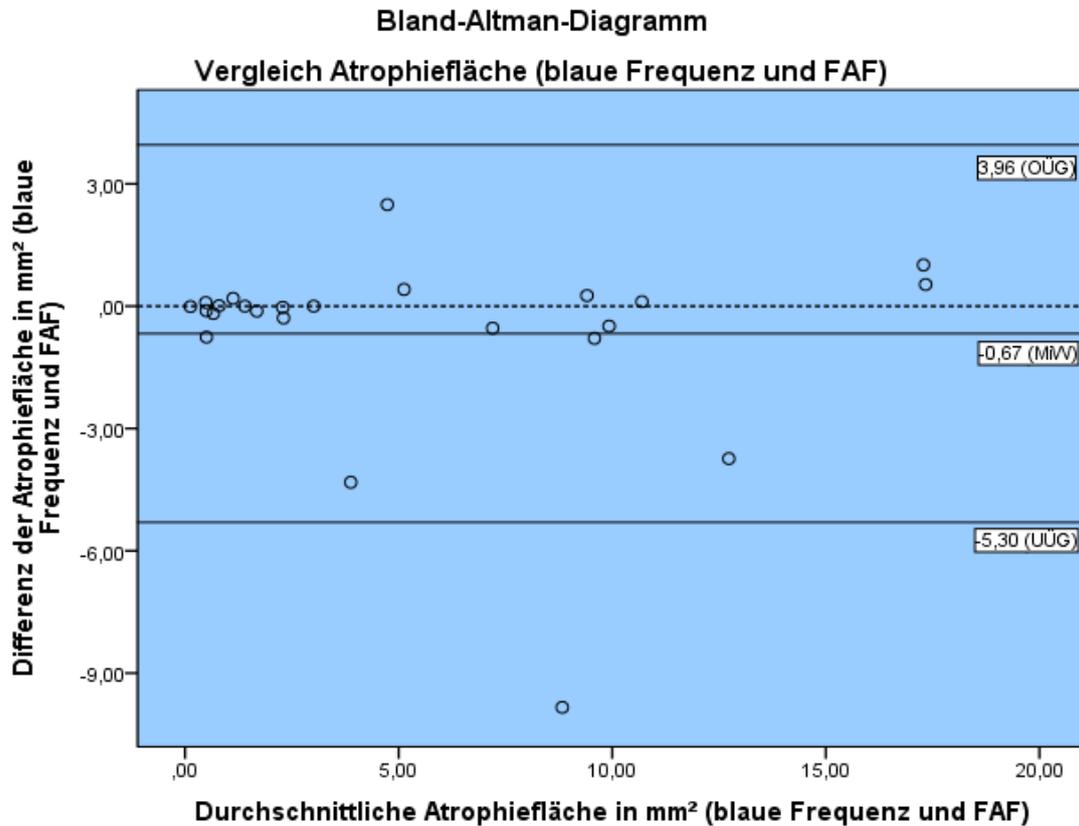


Abbildung 14: Bland-Altman-Diagramm blaue Frequenz und FAF (OÜG: obere Übereinstimmungsgrenze; MiW: Linie der durchschnittlichen Messdifferenz; UÜG: untere Übereinstimmungsgrenze)

Im blauen Messbereich liegt die LdD im Negativen. Atrophien werden hier folglich kleiner ausgemessen als in der FAF. Die Nulllinie ist im Konfidenzintervall um den Mittelwert von -0,67 (-1,67;0,33) enthalten. Größere Abweichungen von der LdD lassen sich mit zunehmender Atrophiefläche feststellen. Ein eindeutiger Vorzeichen-trend der Ausreißer lässt sich nicht feststellen. Beachtet werden sollte die ähnliche Positionierung der Ausreißer in der blauen und grünen Frequenz, die in der roten Frequenz sowie in der Multicolor SLO so nicht zu sehen ist.

### 5.1.7 Vergleich der Bildqualitäten der verschiedenen Aufnahmemodi

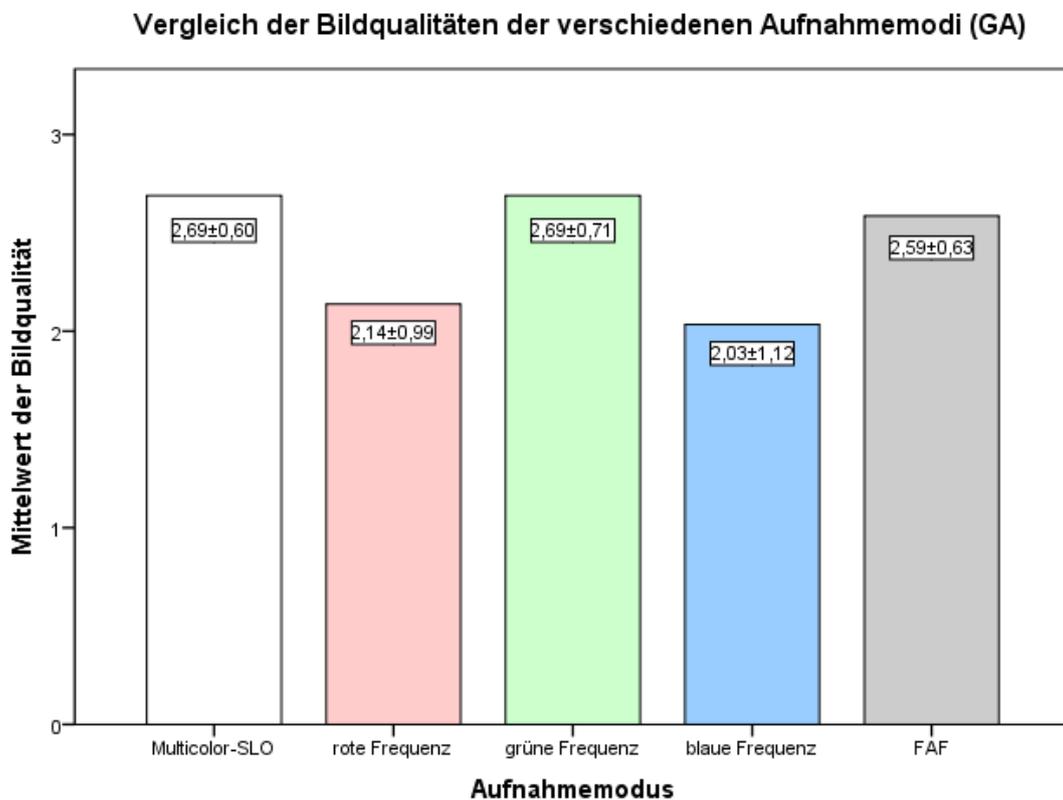


Abbildung 15: Balkendiagramm Bildqualitäten bei GA

Eine Bewertung der Bildqualitäten der Aufnahmen wurde semiquantitativ vorgenommen. Es zeigten sich die im oberen Balkendiagramm ersichtlichen Mittelwerte und Standardabweichungen. Beachtet werden sollten die relativ ähnlichen und sehr guten Mittelwerte der Bildqualitäten der Multicolor SLO Aufnahmen, der grünen Frequenz sowie der FAF. Auffallend sind demgegenüber die etwas schlechteren Bildqualitäten der roten und v.a. der blauen Frequenz.

Der vorhandene Unterschied der MiW von Multicolor SLO und FAF zeigte sich dabei nicht signifikant (Z: -0,83; Signifikanz: 0,41).

Die Differenz der MiW der roten Frequenz und der FAF zeigte sich signifikant (Z: -2,35; Signifikanz: 0,02).

Die Differenz der MiW der grünen Frequenz und der FAF zeigte sich nicht signifikant (Z: -0,58; Signifikanz: 0,56).

Die Differenz der MiW der blauen Frequenz und der FAF zeigte sich signifikant (Z: -2,45; Signifikanz: 0,01).

## 5.2 Ergebnisse bei diabetischer Retinopathie

### 5.2.1 Detektierbarkeit des DMÖ in Multicolor SLO und FF

Vergleichspaar der Aufnahmemodi	Kappawert	Signifikanzniveau
Multicolor SLO und FF	0,03	0,78
rote Frequenz und FF	0,05	0,4
grüne Frequenz und FF	0,03	0,78
blaue Frequenz und FF	0,02	0,87

Tabelle 1: Übereinstimmung der Detektierbarkeit eines DMÖ

Kappawert	Übereinstimmungsgrad
<0,20	schwach
0,21-0,40	leicht
0,41-0,60	mittelmäßig
0,61-0,80	gut
0,81-1,00	sehr gut

Tabelle 2: Übereinstimmungsgrade von Kappawerten (Altman 1991; Grouven et al. 2007a)

Aus Tabelle 1 und 2 lässt sich eine schwache Übereinstimmung der Detektierbarkeit eines DMÖ in der Multicolor SLO und den Einzelfrequenzen im Vergleich mit der FF ableiten. Die schwachen Übereinstimmungen zeigen sich nicht signifikant. Zu beachten gilt es hier ausdrücklich, dass in der FF anhand der Kriterien eines DMÖ (siehe Kapitel 3.2.6), also beispielsweise anhand der Sichtbarkeit von harten Exsudaten in Foveanähe, eine Bewertung vorgenommen wurde.

In der Bewertung der Multicolor SLO und der Einzelfrequenzen wurde auf andere Hinweise für ein DMÖ, wie z.B. „Verschattungen“ geachtet. Solche „Verschattungen“ zeigten sich nur in 3 Fällen. Dies bedeutet damit aber nicht, dass ein DMÖ in der Multicolor SLO nicht auch z.B. über das Vorhandensein von harten Exsudaten im Bereich der Fovea, also genauso wie in der FF, hätte diagnostiziert werden können. Doch ging es in dieser Fragestellung um einen eventuellen Mehrwert der Multicolor SLO unabhängig der üblichen Diagnosekriterien wie z.B. harten Exsudaten.

In den nachfolgenden Bildern lässt sich bei Patient „Z“ das DMÖ anhand einer grünen „Verschattung“ erkennen. Dass dieser Bereich mit dem DMÖ korrespondiert lässt sich in der OCT SLO und im B-Bild erkennen. In der Fundusfotografie lässt sich der Bereich des DMÖ nicht entsprechend abgrenzen.



Abbildung 16 (A-B): FF (li.) und Multicolor SLO (re.) eines DMÖ von Patient „Z“ mit epiretinaler Membran

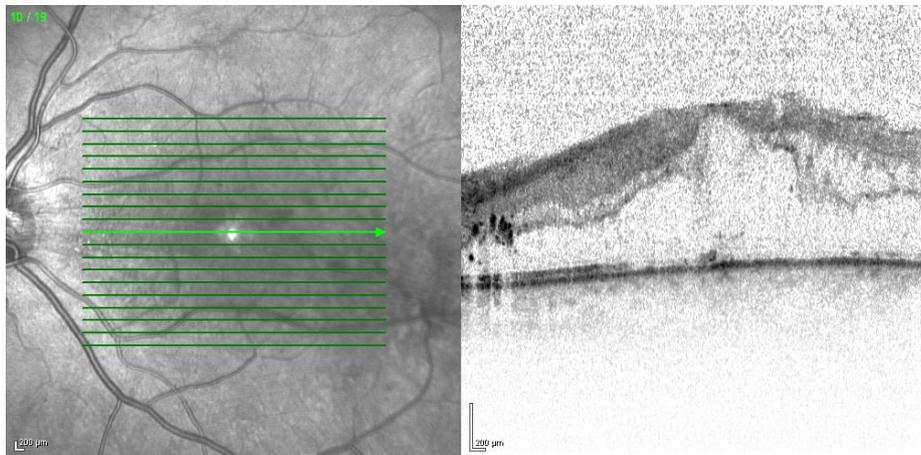


Abbildung 17 (A-B): OCT SLO (li.) und OCT B-Scan (re.) eines DMÖ von Patient „Z“

In einem weiteren Beispiel zeigt sich das DMÖ in der Multicolor SLO nicht als grüne, sondern als dunkelrote bis schwärzliche „Verschattung“. Auch hier lässt sich die Korrespondenz im angefügten OCT überprüfen. In der Fundusfotografie zeigt sich das DMÖ nicht anhand einer Verschattung.



Abbildung 18 (A-B): FF (li.) und Multicolor SLO (re.) eines DMÖ von Patient „W“

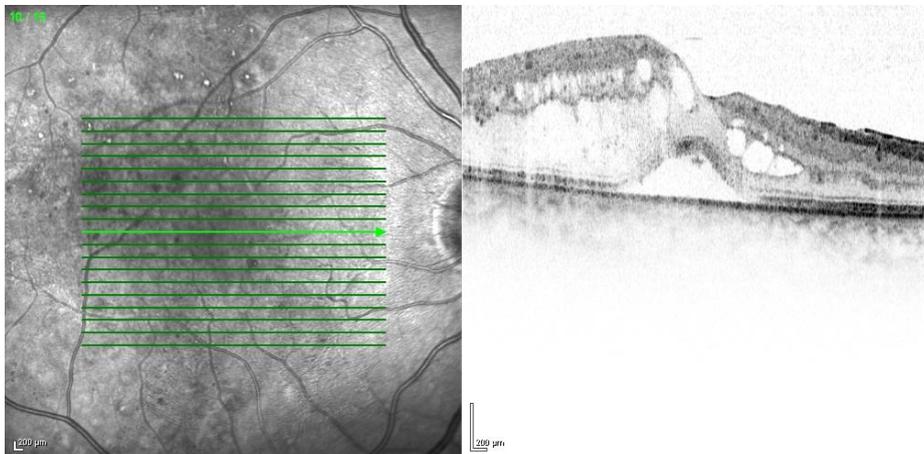


Abbildung 19 (A-B): OCT SLO (li.) und OCT B-Scan (re.) eines DMÖ von Patient „W“

## 5.2.2 Detektierbarkeit der harten Exsudate in Multicolor SLO und FF

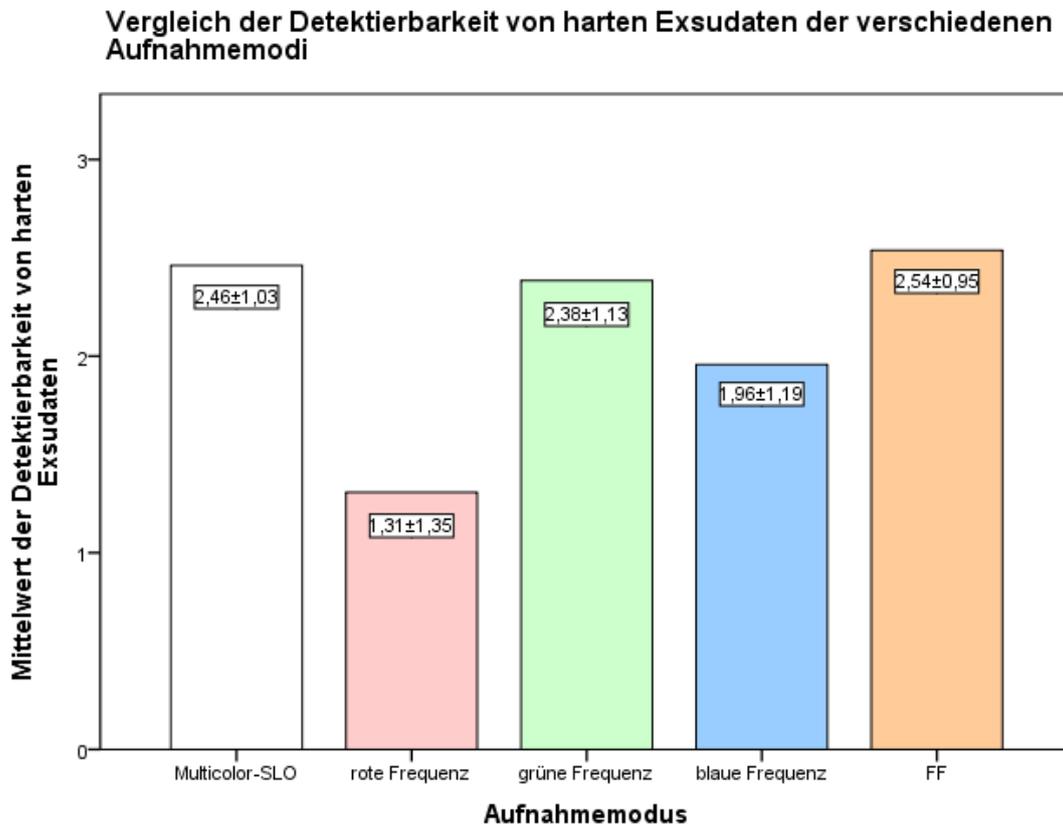


Abbildung 20: Balkendiagramm Detektierbarkeit harte Exsudate

Harte Exsudate ließen sich im Mittel am besten in der FF erkennen. Die Multicolor SLO und die grüne Frequenz rangieren knapp dahinter, gefolgt von der blauen Frequenz. Am schlechtesten waren harte Exsudate in der roten Frequenz zu erkennen.

Der Unterschied zwischen Multicolor SLO und FF zeigte sich nicht signifikant (Z: -0,54; Signifikanz: 0,59).

Die rote Frequenz und die FF zeigen sich in der Fähigkeit harte Exsudate zu erkennen signifikant unterschiedlich (Z: -3,25; Signifikanz: 0,00).

Ein signifikanter Messunterschied zeigt sich zwischen der grünen Frequenz und der FF nicht (Z: -0,95; Signifikanz: 0,34).

Zwischen der blauen Frequenz und der FF stellte sich der Messunterschied signifikant dar (Z: -2,57; Signifikanz: 0,01).

### 5.2.3 Detektierbarkeit der roten Punkte in Multicolor SLO und FF

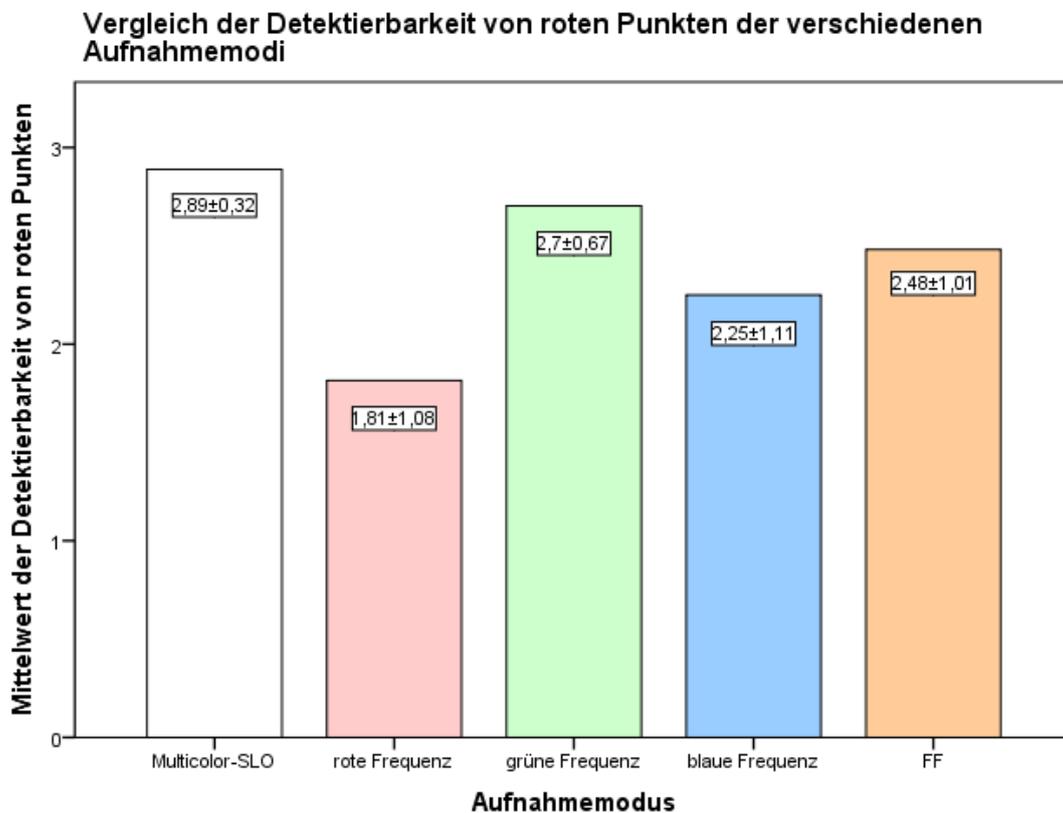


Abbildung 21: Balkendiagramm Detektierbarkeit rote Punkte

Rote Punkte konnten vor allem in der Multicolor SLO und der grünen Frequenz sehr gut erkannt werden. Die blaue und die rote Frequenz konnten rote Punkte im Mittel nur schlechter als die FF darstellen.

Der Messunterschied zwischen Multicolor SLO und FF ist signifikant (Z: -2,16; Signifikanz: 0,03).

Auch die Differenz zwischen roter Frequenz und FF ist signifikant (Z: -2,42; Signifikanz: 0,02).

Die Differenz der Mittelwerte in der grünen Frequenz sowie in der FF ist nicht signifikant (Z: -1,28; Signifikanz: 0,20).

Die Abweichung der blauen Frequenz von der FF ist nicht signifikant (Z: -0,69; Signifikanz: 0,49).

## 5.2.4 Detektierbarkeit der Fleckblutungen in Multicolor SLO und FF

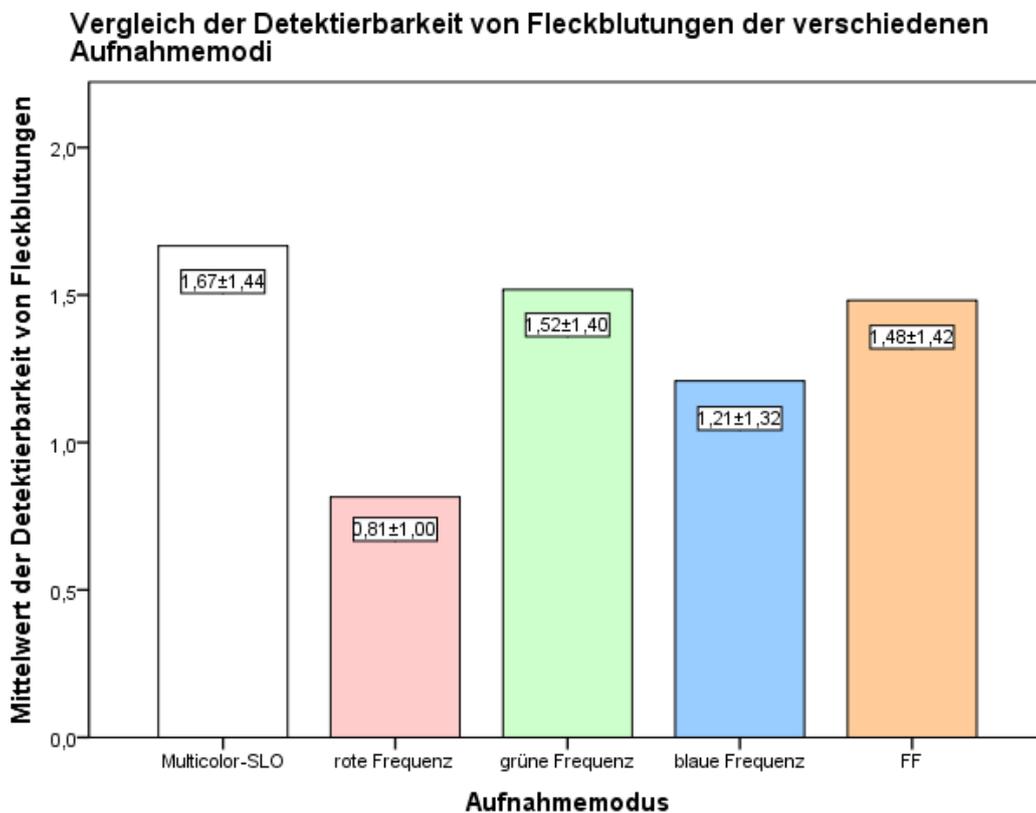


Abbildung 22: Balkendiagramm Detektierbarkeit Fleckblutungen

Fleckblutungen konnten in der Multicolor SLO besser, jedoch nicht signifikant besser, als in der FF erkannt werden (Z: -1,19; Signifikanz: 0,24).

Auch in der grünen Frequenz zeigt sich eine nicht signifikante Differenz im Vergleich zur FF (Z: -0,17; Signifikanz: 0,86).

In der roten Frequenz wurden Fleckblutungen signifikant schlechter erkannt als in der FF (Z: -2,61; Signifikanz: 0,01).

Ebenfalls in der blauen Frequenz wurden Fleckblutungen schlechter erkannt als in der FF, jedoch nicht signifikant (Z: -0,98; Signifikanz: 0,33).

## 5.2.5 Vergleich der Bildqualitäten von Multicolor SLO und FF

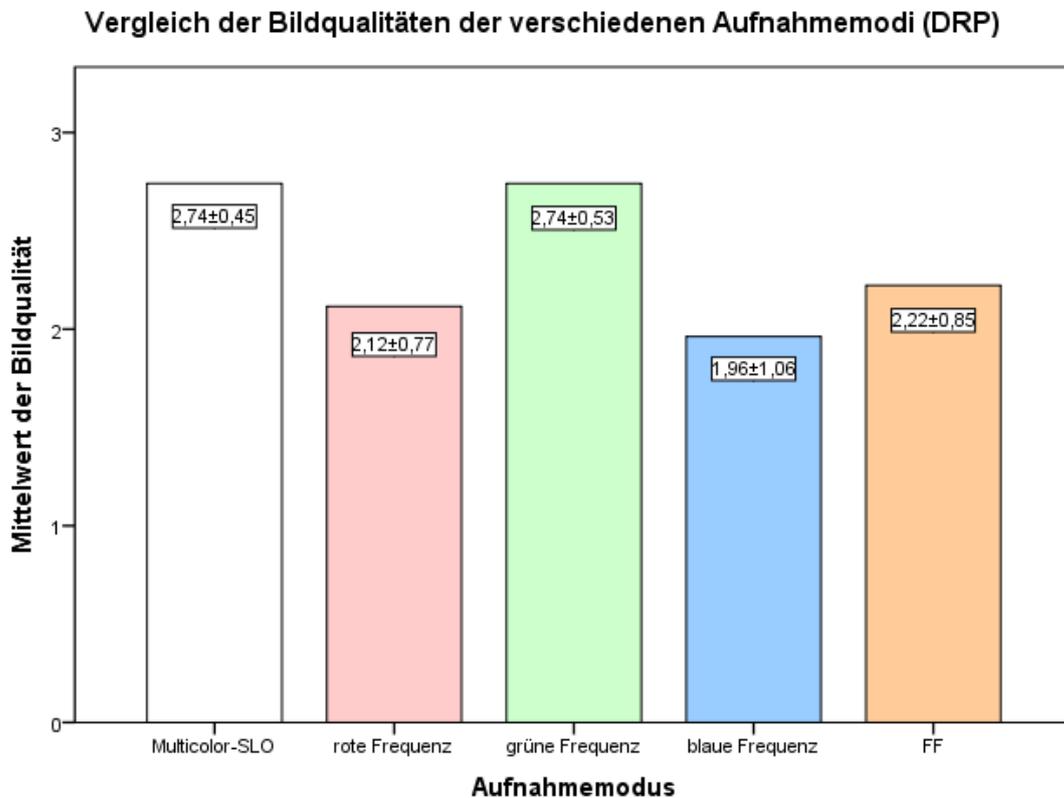


Abbildung 23: Balkendiagramm Bildqualitäten bei DRP

Die Bildqualität war in der Multicolor SLO signifikant besser als in der FF (Z: -2,73; Signifikanz: 0,01).

In der roten Frequenz wurde die Bildqualität nicht signifikant schlechter gemessen (Z: -2,23; Signifikanz: 0,82).

Die Bildqualität der grünen Frequenz war signifikant besser als die der FF (Z: -2,27; Signifikanz: 0,01).

Die blaue Frequenz war unter diesem Gesichtspunkt nicht signifikant schlechter (Z: -0,96; Signifikanz: 0,34).

## 6 Diskussion

### 6.1 Aktueller Forschungsstand

Im Sinne stetiger Verbesserung von diagnostischen Methoden ging es in vorangegangener Arbeit um die Evaluation eines möglichen Mehrwertes der Multicolor SLO im Vergleich zur FAF bzw. FF.

In Studien bereits gezeigt werden konnte, dass epiretinale Membranen in der Multicolor SLO besser erkannt werden können als in der FAF. Entsprechend der Lage der epiretinalen Membranen wurden diese vor allem in der blauen Frequenz der Multicolor-Bildgebung sowie im Falschfarbenbild gut erkannt (Reznicek et al. 2014).

Quasi entsprechende Ergebnisse konnten Feng et al. darlegen (Feng et al. 2016).

Auch mit Bezug auf die akute makuläre Neuroretinopathie konnte ein diagnostischer Vorteil der Multicolor SLO im Vergleich zur FF erarbeitet werden. Begründet wurde dies über eine verbesserte Abgrenzbarkeit der Läsionen zum gesunden Gewebe hin durch einen höheren Kontrast in der Multicolor SLO (Salvo et al. 2016).

Analog zur Feststellung bei akuter makulärer Neuroretinopathie konnten ebenfalls Reznicek et al. feststellen, dass ein Vorteil der Multicolor SLO der höhere Kontrast zwischen Läsion und gesunder Netzhautfläche ist (Reznicek et al. 2014).

Bezogen auf den Kontrast am Rand der geografischen Atrophie äußerten Ben Moussa et al. ebenfalls den Mehrwert der verbesserten Darstellung in der Multicolor SLO (Ben Moussa et al. 2015).

Technische Hilfsmittel, wie der RegionFinder™ von HeidelbergEngineering benötigen gute Kontrastwerte für ihr eigene Funktionalität. Diesbezüglich spielt der Aspekt der Kontrastgüte innerhalb einer Fundusaufnahme eine entscheidende Rolle.

Die Eignung der Multicolor SLO Pseudodrusen zu detektieren, ist ebenfalls schon bekannt (Alten et al. 2014).

2015 veröffentlichten Ben Moussa et al. eine Arbeit über den Vergleich der Multicolor SLO mit der FAF bezogen auf die Fläche der geografischen Atrophie. Ihrer Aussage nach, ist diese Arbeit die bis dato erste mit entsprechender Fragestellung (Ben Moussa et al. 2015). Ben Moussa et al. fanden, dass die Multicolor SLO innerhalb ihrer Studie mit einem Stichprobenumfang von 32 Augen, die Atrophiefläche im Mittel um  $0,29 \text{ mm}^2$  mit einer Signifikanz von 0,31 größer ausmisst als die FAF. Ein Verbesserungsvorschlag gegenüber dieser Studie ist der Verzicht auf die Berechnung von Signifikanzen. Eine solche Berechnung

ist statistisch nicht optimal und wurde im Kapitel 4.4 besprochen. Des Weiteren wurden im Zusammenhang mit Interrater- und Intraraterreliabilität Korrelationskoeffizienten berechnet, die wie ebenfalls in Kapitel 4.4 dargelegt, nicht ideal sind um die Messgenauigkeit zwischen den Messungen darzustellen. Es kommt folglich zur bereits angesprochenen Problematik, dass über einen hohen Korrelationskoeffizienten fälschlicherweise auf die gute Übereinstimmung der wiederholten Messungen geschlossen wird.

Ben Moussa et al. weisen auf die Problematik der Fokussierung der zu untersuchenden Netzhautschicht hin, die einen Kompromiss bezüglich der Bildqualität der einzelnen Frequenzen erfordert (Abstand von roter zu blauer Frequenz von bis zu einer Dioptrie) (Ben Moussa et al. 2015). Selbiges wurde auch in vorliegender Studie festgestellt. Wobei Wert darauf gelegt wurde, dass vor allem die Multicolor SLO eine bestmögliche Bildqualität erreicht. Dies ist einer von weiter unten genauer erläuterten Gründen, warum die Multicolor SLO im Mittel bessere Bildqualitäten gezeigt hat, als einerseits die Vergleichsuntersuchungen FAF und FF, aber auch als die blaue, sowie die rote Einzelfrequenz. Interessant ist jedoch, dass die grüne Frequenz die gleichen mittleren Bildqualitäten zeigte wie das Falschfarbenbild. Mögliche Gründe sind einerseits die Fokussierung auf die Einzelaufnahme im mittleren Frequenzbereich (also die grüne Frequenz), um eine möglichst gute Multicolor SLO zu generieren. Darüber hinaus liegen mit hoher Wahrscheinlichkeit auch Synergieeffekte bezüglich der Bildqualitäten der Einzelfrequenzen vor. Diese Synergieeffekte sind prinzipiell wichtig. Anderenfalls könnte man auch die Betrachtung von Einzelfrequenzen wie auch in der FAF vorziehen.

Wolf-Schnurrbusch et al. weisen in ihrer Studie darauf hin, dass in einer FAF im blauen Frequenzbereich, die Gefahr besteht GA falsch groß auszumessen, da im Bereich der Fovea eine verstärkte Lichtabsorption stattfindet, die als Atrophie fehlgedeutet werden kann. In vorliegender Studie konnte dieser Sachverhalt ebenso wie in der Arbeit von Ben Moussa et al. nicht bestätigt werden (Ben Moussa et al. 2015; Wolf-Schnurrbusch et al. 2011).

Auf die von Ben Moussa et al. aufgeworfene Frage eines expliziten Vergleiches der Einzelfrequenzen mit der FAF wurde in vorliegender Arbeit eingegangen (Ben Moussa et al. 2015).

Bezüglich der Bildqualitäten ist die Überlagerung von mehreren einzelnen Aufnahmen (Frames) einer der Gründe, der in der Multicolor SLO verglichen mit der FF, zu einer besseren Bildqualität führt. Subjektiv fiel bei vorliegenden Linsentrübungen auf, dass die Multicolor SLO bessere Bildqualitäten generieren konnte als die FF. Die Multicolor SLO scheint sich durch Linsentrübungen in der Bildqualität weniger beeinflussen zu lassen als die

FF. Möglicherweise kommt es bei drei einzelnen kohärenten Lichtwellen zu weniger chromatischer Aberration durch die trübe Linse, als bei einem spektralen Licht, wie aus der Lichtquelle der Funduskamera.

Nicht unerwähnt sollte an dieser Stelle bleiben, dass auch bei der Multicolor SLO eine Beeinflussung der Eigenschaften des Bildes durch eine Linsentrübung nachgewiesen werden konnte (Akuffo et al. 2016). Es sollte dementsprechend nicht fälschlicherweise von einer kompletten Unabhängigkeit der Bildqualität von einer vorliegenden Katarakt bei der Multicolor SLO ausgegangen werden, so wie sie von den Herstellern beworben wird.

In den Abbildungen 10 (A-D) zeigt sich beispielhaft ein zentraler Reflex, der als Artefakt verstanden werden muss. Ähnlich geartete Reflexbilder können auch parazentral auftreten und sind vor allem bei pseudophaken Patienten zu finden sind. Dies wurde bereits von Pang und Freund bewertet und als sogenannte „Ghost Maculopathy“ bezeichnet (Pang und Freund 2014).

In der neueren Weitwinkeltechnik wurde von HeidelbergEngineering mittlerweile ein Messalgorithmus entwickelt, der den zentralen Reflex identifizieren kann. Während stetig vorhandener Augenbewegungen während des Untersuchungsvorganges, wird der durch den Reflex verdeckte Netzhautbereich sichtbar und kann dann rechnergestützt in das Bild mit Reflex einbezogen werden. Zustande kommt so eine reflexfreie Aufnahme (Tan et al. 2016).

In der FF sind diabetische Makulaödeme häufig schwierig zu identifizieren. Harte Exsudate als Hinweis auf ein vorliegendes Ödem sind deshalb in der FF häufig entscheidende Surrogatmarker (Litvin et al. 2014). Ob in der Multicolor SLO ein diabetisches Makulaödem auch ohne harte Exsudate adäquat identifiziert werden konnte, war Gegenstand vorliegender Studie.

In einer Arbeit von Tan et al. wurde gefunden, dass eine rötliche Verschattung gut mit cystoiden Netzhautinlagerung im B-Bild der OCT korrespondiert (Tan et al. 2016).

Bezüglich einer Detektion von Neovaskularisationen wurde bei Tan et. al eine ähnliche Güte zwischen FF und Multicolor SLO gefunden. Sklerosierte Netzhautgefäße und Netzhautkollateralen konnten in der FF besser erkannt werden (Tan et al. 2016).

In angegeben Fallbeispielen konnte darüber hinaus in der Multicolor SLO eine deutlichere Abgrenzbarkeit einer zentralen serösen Chorioretinopathie sowie einer epiretinalen Membran gezeigt werden (Tan et al. 2016). In einem weiteren Fallbeispiel bei Pseudoxanthoma elasticum konnten Atrophieareale in der Multicolor SLO besser dargestellt werden, als in der FF. Angioid-Streaks waren in der FAF deutlicher erkennbar als in der Multicolor SLO. In einem Fall bei Morbus Stargardt konnten die typischen Netzhautläsionen in ähnlichem Maße

in der Multicolor SLO sowie der FF erkannt werden. Ein vorliegendes Atrophieareal konnte wiederum besser in der Multicolor SLO erkannt werden als in der FF (Tan et al. 2016).

Ein Mehrwert der Multicolor SLO bei der Planung des operativen Procederes, sowie bei der Untersuchung der Makulabeteiligung wurde zudem in einer Studie bei Hamartomen der Retina und des retinalen Pigmentepithels hervorgehoben (Kaprinis et al. 2018).

## 6.2 Besprechung der Ergebnisse bei geografischer Atrophie

### 6.2.1 Linie der durchschnittlichen Messdifferenzen

Eine systematische Interpretation der Ergebnisse dieser Arbeit erfolgt gemäß den Vorschlägen im Kapitel 5.1.2.

Zunächst also zur Frage, welche Aussagen sich aus den LdM der Bland-Altman-Diagramme ableiten lassen. Wie bereits weiter oben beschrieben, ist es sinnvoll Referenzwerte aus dem klinischen Alltag heranzuziehen um das Ausmaß der festgestellten Messdifferenzen adäquat einordnen zu können. Eine mögliche Referenz kann folglich diejenige Fläche sein, ab der eine Atrophie als geografische Atrophie bezeichnet werden sollte. Diese Fläche beträgt  $0,05 \text{ mm}^2$  (Schmitz-Valckenberg et al. 2014).

Unter diesem Blickwinkel wären in allen Vergleichsgruppen, einerseits dem Vergleich der Multicolor SLO mit der FAF, als auch beim Vergleich der Einzelfrequenzen mit der FAF bedeutende Messunterschiede festzustellen. Auffallend ist, dass sich in der langwelligen roten Frequenz sowie in der Überlagerungsaufnahme/Multicolor SLO größere Atrophieflächen ausmessen lassen als in der FAF. In der kurzwelligen blauen Frequenz, sowie in der mittelwelligen grünen Frequenz misst die FAF größere Flächen aus. Die Erklärung ist, dass die rote Frequenz zur Beurteilung der tiefen Netzhautschichten dient und diese Information auch in die Überlagerungsaufnahme des Multicolor SLO Einzug hält.

Bei der geografischen Atrophie wurden in der Literatur bereits die besondere Kontrastgüte sowie das größere Ausmessen der Atrophiefläche bei der Multicolor SLO im Vergleich zur FAF beschrieben (Ben Moussa et al. 2015). Der Mehrwert innerhalb der vorliegenden Arbeit besteht im geeigneteren statistischen Verfahren sowie im Eingehen auf die Einzelfrequenzen. So konnten auch in der roten Frequenz die Atrophien relevant größer Ausgemessen werden.

Eine weitere Referenz für die Bewertung der Relevanz eines Messunterschiedes der einzelnen diagnostischen Verfahren könnte der durchschnittliche jährliche Zuwachs an Atrophiefläche sein, der von Schmitz-Valckenberg mit ca.  $2 \text{ mm}^2$  pro Jahr angegeben wird (Schmitz-Valckenberg et al. 2014). Berücksichtigt man diesen Wert, zeigt sich in keinem der Bland-Altman-Diagramme ein relevanter Messunterschied. Diese Aussage scheint nicht zufriedenstellend, denn eine rein zufällige Streuung der Messwerte müsste sich über den Stichprobenumfang hinweg nivellieren. Es zeigt sich jedoch eine von der Nulllinie abweichende LdM. Gerade der Sachverhalt, dass in der roten Frequenz sowie in der

Multicolor SLO ähnliche Ergebnisse zu finden sind, die den Ergebnissen in der grünen sowie blauen Frequenz gegenüberstehen, spricht für einen grundsätzlichen Messunterschied.

*Eine größere Sensitivität der Multicolor SLO sowie der roten Frequenz im Vergleich zur FAF bei der Detektion der geografischen Atrophie darf daraus geschlossen werden.*

### 6.2.2 Trend der einzelnen Messdifferenzen

Weiterhin soll in Bland-Altman-Diagrammen begutachtet werden, ob sich ein Trend der Messdifferenzen erkennen lässt.

Ein Nachteil der oben genannten absoluten Referenzwerte ist, dass durch sie nicht auf die Größenunterschiede der Atrophieflächen eingegangen wird. Es scheint einleuchtend, dass der Vergleich zweier Flächen mit bspw. ca.  $1\text{mm}^2$  Fläche eigentlich andere Grenzwerte für relevante Messunterschiede benötigt, wie der Vergleich zweier Flächen mit ungefähr  $10\text{mm}^2$ . Dieser Gedanke führt zu einem weiteren Aspekt der Vergleichbarkeit von Messdifferenzen der Atrophieflächen. Ein Messunterschied muss nicht nur absolut in Bezug zur Atrophiefläche in Bezug gesetzt werden sondern auch relativ. Hierzu eine Analogie: Bei der Auswertung der Atrophieflächen im Heidelberg Eye Explorer wurden die Flächen zur Größenbestimmung umrandet (beispielsweise in Abbildung 8 ersichtlich). Wenn man Atrophieflächen näherungsweise als Kreisflächen ( $\pi r^2$ ) begreift, wird deutlich, dass sich die ausgemessenen Flächen und damit auch die Messdifferenzen zwischen den Flächen nicht nur proportional sondern quadratisch mit dem gemessenen Umfang verändern ( $2\pi r$ ).

Die größer werdende Streuung der Messdifferenzen in allen oben abgebildeten Bland-Altman-Diagrammen scheint hierdurch erklärt werden zu können. In allen oberen Bland-Altman-Diagrammen ist erkennbar, dass sich Messdifferenzen bei kleineren Atrophieflächen um die Nulllinie gruppieren. *Mit größer werdenden Flächen zeigen sich dann größere Messdifferenzen, die allerdings keinen eindeutigen Vorzeichentrend zulassen. Der Aussage, dass die Multicolor SLO eine höhere Sensitivität im Ausmessen der geografischen Atrophie als die FAF besitzt, wird in den vorliegenden Ergebnissen damit nicht widersprochen.*

### 6.2.3 Bewertung der einzelnen Messwerte

Auffallend ist darüber hinaus die Lokalisation der einzelnen Messwerte/Ausreißer im grünen und blauen Bland-Altman-Diagramm. Messunterschiede scheinen sich in beiden Frequenzen ähnlich auszuwirken. Da beide Frequenzen im Gegensatz zur roten Frequenz nicht die Netzhautschicht der Atrophie abbilden, könnte dieser Sachverhalt erklärt werden. *In*

*vorliegender Arbeit konnte damit gezeigt werden, dass sich die für den Netzhautbefund relevante Frequenz (bei der geografischen Atrophie vor allem die rote Frequenz) in der Multicolor SLO stärker niederschlägt (größeres Ausmessen der Atrophiezonen auch im Falschfarbenbild) als die weniger relevanten Schichten (also die blaue und grüne Frequenz bei der geografischen Atrophie).*

#### 6.2.4 Übereinstimmungsgrenzen

*Auch ob die Übereinstimmungsgrenzen richtig gewählt sind, ist eher eine klinische als eine statistische Frage. Prinzipiell scheinen für kleinere Atrophieflächen Übereinstimmungsgrenzen mit einer geringeren Streuung um die LdM geeigneter zu sein, als Übereinstimmungsgrenzen mit größerer Abweichung. Demgegenüber kehrt sich dieser Sachverhalt mit größerer Atrophiefläche um. Zusammenfassend scheint deshalb eine Berechnung der Übereinstimmungsgrenzen über Standardabweichungen, wie sie im Kapitel 5.1.1 erläutert wurde einen Kompromiss darzustellen und wurde dementsprechend in vorliegender Arbeit favorisiert.*

#### 6.2.5 Bildqualität bei geografischer Atrophie

Um die einzelnen Aufnahmemodi miteinander vergleichen zu können, ist es wichtig ähnliche Bildqualitäten in allen Vergleichsuntersuchungen in guter Qualität zu generieren. In der Abbildung 15 ist ersichtlich, dass im Durchschnitt alle Aufnahmearten gute bis sehr gute Aufnahmequalitäten gewährleisten. *Auffallend ist die bessere Bildqualität der Multicolor SLO und der grünen Frequenz im Vergleich zur roten und blauen Frequenz. Dies hängt damit zusammen, dass sich die Bildqualität der Multicolor SLO vor allem an der grünen Frequenz orientiert.* Aus diesem Grund wurde bei der Bildakquise auf die mittleren Netzhautschichten (grüne Frequenz) fokussiert. Auch wenn der Unterschied der Bildqualität der Multicolor SLO zur FAF als nicht signifikant berechnet wurde, sollte nicht unerwähnt bleiben, dass die *durchschnittliche Bildqualität der Multicolor SLO tendenziell besser als die der FAF* ist. Ein berechtigter Einwand bei den vorliegenden Ergebnissen muss sein, warum bei einer Fragestellung, die die tiefen Netzhautschichten betrifft, nicht auf die rote Frequenz fokussiert wurde und damit vor allem dort eine gute Bildqualität erzeugt wurde. Der Grund ist die Priorität des Vergleiches der Multicolor SLO (Bildqualität orientiert sich, wie bereits erwähnt an grüner Frequenz) mit der FAF in vorliegender Studie.

## 6.3 Besprechung der Ergebnisse bei diabetischer Retinopathie

### 6.3.1 Diabetisches Makulaödem

*Bezüglich der Detektierbarkeit eines DMÖ wurden in der Multicolor SLO sowie in den Einzelfrequenzen nur schwache Übereinstimmungsgrade mit der FF festgestellt. Dies heißt jedoch nicht, dass DMÖ in der Multicolor SLO nicht ähnlich häufig wie in der FF über harte Exsudate in Foveanähe erkannt werden. Das Ergebnis ist also dahingehend zu interpretieren, dass sich zwar kein eindeutiger Mehrwert in der Multicolor SLO bezüglich der Detektierbarkeit eines DMÖ manifestiert, eine Ebenbürtigkeit im Vergleich zur FF jedoch anzunehmen ist.* Die Multicolor SLO stellt damit neben der FF eine weitere Methode dar um DMÖ mit hoher Sensitivität über harte Exsudate zu erkennen. Die hohe Sensitivität von harten Exsudaten zur Detektion von DMÖ in FF wurde dabei schon von Litvin et al. untersucht (Litvin et al. 2014).

Interessant bei dieser Fragestellung waren DMÖ, die sich im Multicolor SLO über „Verschattungen“ zeigten. Diese „Verschattungen“ zeigten sich allerdings nur bei ausgeprägten Befunden, wie in den Abbildungen 16-19 zu sehen ist. Kleinere cystoide Hohlräume innerhalb der Netzhaut ließen sich im B-Bild der SD-OCT erkennen und waren demgegenüber in der Multicolor SLO (sowie in der FF) nicht wahrzunehmen. Auffallend war zudem, dass „Verschattungen“, die auf ein DMÖ hindeuten in vorliegender Arbeit nicht immer die gleiche Farbe in der Multicolor SLO haben. Bei Tan et al. waren cystoide Einlagerungen teilweise als rötliche „Verschattung“ zu erkennen (Tan et al. 2016). Naheliegend wäre jedoch eine grüne Einfärbung in der Multicolor SLO als Zeichen der Lokalisation des DMÖ in den mittleren Netzhautschichten. In Abbildung 16 stellt sich das DMÖ dementsprechend dar. In Abbildung 18 jedoch ist die „Verschattung“ ebenfalls wie bei Tan et al. rötlich und sollte damit eigentlich auf Prozesse in der Netzhauttiefe hindeuten. Im angefügten B-Bild der SD-OCT entsprechend Abbildung 19 ist allerdings zu erkennen, dass auch hier das DMÖ in den mittleren Netzhautschichten lokalisiert ist. Eine Antwort auf dieses Phänomen kann an dieser Stelle nicht ausreichend gegeben werden und sollte Gegenstand weiterer Untersuchungen sein. *Nur Ausgeprägte diabetische Makulaödeme lassen sich in der Multicolor SLO über „Verschattungen“ detektieren, eine Tiefenlokalisierung ist hierbei jedoch anhand der Farbe der „Verschattung“ nicht zulässig.*

### 6.3.2 Harte Exsudate

Harte Exsudate konnten am besten in der FF erkannt werden, jedoch zeigte sich der Unterschied zur Multicolor SLO und zur grünen Frequenz nicht signifikant. Bemerkenswert ist die Tatsache, dass *in der Multicolor SLO harte Exsudate tendenziell besser erkannt werden können als in der grünen Frequenz, die für die mittleren Netzhautschichten die Spezialaufnahme darstellt*. Möglich ist, dass es in der Überlagerungsaufnahme zu gewissen Synergieeffekten kommt, die sich so alleine in der grünen Frequenz nicht manifestieren. Dies spricht für einen *Vorteil der Überlagerung von Einzelaufnahmen*. Das Ganze scheint in manchen Fällen mehr als die Summe seiner Teile zu sein. Signifikant schlechter als in der FF werden harte Exsudate in der blauen und roten Frequenz dargestellt. Dies entspricht der Darstellung von oberflächlichen und tiefen Netzhautschichten dieser beiden Frequenzen.

### 6.3.3 Rote Punkte

*Einen signifikanten Mehrwert stellt die Multicolor SLO gegenüber der FF bezüglich der roten Punkte, also Punktblutungen und Mikroaneurysmen, dar*. Die Multicolor SLO kann damit eine nicht-invasive Stufe zwischen Fundusfotografie/Funduskopie und Fluoreszenzangiografie bilden. Auch in der grünen Frequenz konnten rote Punkte besser dargestellt werden als in der FF. Dieser Unterschied zeigte sich jedoch nicht signifikant. Ein größerer Stichprobenumfang könnte hier wahrscheinlich einen signifikanten Messunterschied darstellen. Ähnlich zu den harten Exsudaten wurden die roten Punkte in der blauen und roten Frequenz schlechter dargestellt als in der FF. Auch dies kann durch die selektive Darstellung der tiefen und oberflächlichen Netzhautschichten dieser Frequenzen erklärt werden.

### 6.3.4 Fleckblutungen

Ganz ähnlich wie bei den roten Punkten, stellen sich die Ergebnisse bei den Fleckblutungen dar. *Die Multicolor SLO stellt gefolgt von der grünen Frequenz sowie der FF Fleckblutungen am besten dar. Jedoch sind diese Unterschiede nicht signifikant*. Es darf angenommen werden, dass analog zu den roten Punkten auch hier bei größerem Stichprobenumfang ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden kann. Die rote und blaue Frequenz stellen Fleckblutungen schlechter dar, da sie zur Abbildung der oberflächlichen und tiefen Netzhautschichten dienen.

### 6.3.5 Bildqualitäten bei diabetischer Retinopathie

Auch bei der Evaluation der Bildqualitäten bei DRP rangieren die Multicolor SLO und die grüne Frequenz vor der Vergleichsuntersuchung FF. *Im Vergleich zur FF zeigen sich die Multicolor SLO Aufnahmen signifikant von besserer Qualität.* Da die Bildqualität auch bei der FF gut bis sehr gut gemessen wurde, ist ein Vergleich der unterschiedlichen Untersuchungsmodi zulässig. Ob die bessere Bildqualität der Multicolor SLO Konsequenzen für die Qualität der Befundung der Bilder hat, kann nur vermutet werden. In der angegebenen Untersuchung waren einerseits die Blutungen besser in der Multicolor SLO zu erkennen. Demgegenüber waren harte Exsudate tendenziell besser in der FF zu erkennen. Auffallend sind die Qualitäten der roten und der blauen Frequenz, die sich trotz der Fokussierung auf die grüne Frequenz nur dezent von schlechterer Qualität zeigen wie die FF.

## 7 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war eine Gegenüberstellung etablierter diagnostischer Methoden mit dem neuen Verfahren der Multicolor SLO. Ebenfalls sollte die Möglichkeit die Multicolor SLO als Screeningmethode zu nutzen evaluiert werden.

Bei der geografischen Atrophie konnte gezeigt werden, dass die Multicolor SLO Atrophieareale mindestens genauso gut erkennen kann wie die FAF. Durch die tendenziell größer ausgemessenen Flächen, ist sogar von einer größeren Sensitivität bezüglich der Detektierbarkeit von Atrophiearealen auszugehen. Aus diesem Grund kann die Multicolor SLO als mindestens ebenbürtige diagnostische Methode der geografischen Atrophie im Vergleich zur FAF eingestuft werden. Es zeigte sich, dass in der roten Frequenz die LdD stärker von der Nulllinie abweicht als in der Multicolor SLO. Dies kann dahingehend interpretiert werden, dass auch die Einzelfrequenzen abhängig von der Lokalisation der untersuchten Pathologie beurteilt werden sollten und ggf. von der Multicolor SLO abweichende Befunde ermöglichen. Bei der geografischen Atrophie sollte dementsprechend vor allem die rote Frequenz ebenfalls untersucht werden.

Demgegenüber konnte bezogen auf die harten Exsudate bei DRP kein eindeutiger Mehrwert der Multicolor SLO nachgewiesen werden. Aufgrund der Darstellung über Falschfarben im Multicolor SLO sollte die indirekte Ophthalmoskopie bzw. FF weiterhin Grundlage der Netzhautdiagnostik sein um die Befunde der Multicolor SLO einordnen zu können.

Bezüglich der Erkennung von Netzhautblutungen bei der DRP lässt sich ein Mehrwert der Multicolor SLO belegen. Ein ergänzender Einsatz dieser Bildgebung in der Diagnostik bei Patienten mit DRP ist deshalb zu befürworten. Vor allem in frühen Stadien, bei nur schwach ausgeprägten Befunden, scheint dieser Mehrwert zu bestehen. Ein Einsatz als Screeningmethode erscheint deshalb sinnvoll. Auch wenn aus ophthalmologischer Sicht in frühen Stadien noch keine Therapie indiziert ist, kann das Erkennen von diabetischen Netzhautveränderungen zu einer möglichst frühzeitigen internistischen Therapie der Grunderkrankung DM beitragen. Auch zur Befunddokumentation bietet sich die Multicolor SLO an. Darüber hinaus kann die Multicolor SLO bei Medientrüben wertvolle Informationen generieren, die allein mittels FF nicht zu erreichen wären.

Der klinische Nutzen der Multicolor SLO scheint aufgrund der oben genannten Überlegungen fundiert. Dies bestätigen auch Studien abseits der in der vorliegenden Arbeit behandelten Fragen (Liu et al. 2017; Thomas et al. 2017).

## 8 Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Fundusfotografie des rechten Auges von Studienpatient „X“ mit geografischer Atrophie.
- Abbildung 2: Fundusautofluoreszenz des rechten Auges von Studienpatient „X“ mit geografischer Atrophie.
- Abbildung 3: Multicolor SLO (Falschfarbenbild) des rechten Auges von Studienpatient „X“ mit geografischer Atrophie.
- Abbildung 4: Schwere NPDR mit Exsudaten, Punkt- und Fleckblutungen. Der Pfeil kennzeichnet einen Cotton-Wool-Herd (Grehn 2012).
- Abbildung 5: PDR. Die Pfeile kennzeichnen Bindegewebsstränge (Grehn 2012).
- Abbildung 6: DMÖ. Die Pfeile kennzeichnen ein sog. Circinata-Atoll (Grehn 2012).
- Abbildung 7: Fundusfotografie des rechten Auges von Patient „Y“. DMÖ
- Abbildung 8: Fundusautofluoreszenz mit ausgemessener Hauptläsion der geografischen Atrophie von Patient „X“.
- Abbildung 9 (A-D): Multicolor SLO und einzelne Frequenzen der ausgemessenen Hauptläsion der geografischen Atrophie von Patient „X“ (von li. oben nach re. unten: Falschfarbenbild, rote Frequenz, grüne Frequenz, blaue Frequenz).
- Abbildung 10 (A-D): Multicolor SLO und einzelne Frequenzen von Patient „Y“. DMÖ (von li. oben nach re. unten: Falschfarbenbild, rote Frequenz, grüne Frequenz, blaue Frequenz).
- Abbildung 11: Bland-Altman-Diagramm Multicolor SLO und FAF (OÜG: obere Übereinstimmungsgrenze; MiW: Linie der durchschnittlichen Messdifferenz; UÜG: untere Übereinstimmungsgrenze)
- Abbildung 12: Bland-Altman-Diagramm rote Frequenz und FAF (OÜG: obere Übereinstimmungsgrenze; MiW: Linie der durchschnittlichen Messdifferenz; UÜG: untere Übereinstimmungsgrenze)
- Abbildung 13: Bland-Altman-Diagramm grüne Frequenz und FAF (OÜG: obere Übereinstimmungsgrenze; MiW: Linie der durchschnittlichen Messdifferenz; UÜG: untere Übereinstimmungsgrenze)
- Abbildung 14: Bland-Altman-Diagramm blaue Frequenz und FAF (OÜG: obere Übereinstimmungsgrenze; MiW: Linie der durchschnittlichen Messdifferenz; UÜG: untere Übereinstimmungsgrenze)

- Abbildung 15: Balkendiagramm Bildqualitäten bei GA
- Abbildung 16 (A-B): FF (li.) und Multicolor SLO (re.) eines DMÖ von Patient „Z“ mit epiretinaler Membran
- Abbildung 17 (A-B): OCT SLO (li.) und OCT B-Scan (re.) eines DMÖ von Patient „Z“
- Abbildung 18 (A-B): FF (li.) und Multicolor SLO (re.) eines DMÖ von Patient „W“
- Abbildung 19 (A-B): OCT SLO (li.) und OCT B-Scan (re.) eines DMÖ von Patient „W“
- Abbildung 20: Balkendiagramm Detektierbarkeit harte Exsudate
- Abbildung 21: Balkendiagramm Detektierbarkeit rote Punkte
- Abbildung 22: Balkendiagramm Detektierbarkeit Fleckblutungen
- Abbildung 23: Balkendiagramm Bildqualitäten bei DRP

## 9 Literaturverzeichnis

Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group (2013): Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. In: *JAMA* 309 (19), S. 2005–2015. DOI: 10.1001/jama.2013.4997.

Age-Related Eye Disease Study Research Group (2001): A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. In: *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)* 119 (10), S. 1417–1436.

Akuffo, K. O.; Nolan, J. M.; Stack, J.; Power, R.; Kirwan, C.; Moran, R.; Corcoran, L.; Owens, N.; Beatty, S. (2016): The Impact of Cataract, and Its Surgical Removal, on Measures of Macular Pigment Using the Heidelberg Spectralis HRA+OCT MultiColor Device. In: *Investigative ophthalmology & visual science* 57 (6), S. 2552–2563. DOI: 10.1167/iovs.16-19141.

Alten, F.; Clemens, C. R.; Heiduschka, P.; Eter, N. (2014): Characterisation of reticular pseudodrusen and their central target aspect in multi-spectral, confocal scanning laser ophthalmoscopy. In: *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie* 252 (5), S. 715–721. DOI: 10.1007/s00417-013-2525-y.

Altman, D. G. (1991): *Practical statistics for medical research*. Boca Raton, Fla: Chapman & Hall/CRC. DOI: 10.1002/sim.4780101015.

BÄK; KBV; AWMF; Müller U.A.; Uebel T.; Abholz H.H.; Landgraf R.; Hammes H.-P.; Bertram B.; Agostini H.; Lemmen K.-D.; Haller N.; Loskill H. (2015): Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes. Nationale Versorgungsleitlinie. Hg. v. Kassenärztliche Bundesvereinigung Bundesärztekammer und Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften. Online verfügbar unter <https://www.leitlinien.de/nvl/html/netzhautkomplikationen/empfehlungen>, zuletzt geprüft am 07.07.2018.

Ben Moussa, N.; Georges, A.; Capuano, V.; Merle, B.; Souied, E. H.; Querques, G. (2015): MultiColor imaging in the evaluation of geographic atrophy due to age-related macular degeneration. In: *The British journal of ophthalmology* 99 (6), S. 842–847. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2014-305643.

Bindewald, A.; Bird, A. C.; Dandekar, S. S.; Dolar-Szczasny, J.; Dreyhaupt, J.; Fitzke, F. W.; Einbock, W.; Holz, F. G.; Jorzik, J. J.; Keilhauer, C.; Lois, N.; Mlynski, J.; Pauleikhoff, D.; Staurenghi, G.; Wolf, S. (2005): Classification of fundus autofluorescence patterns in early age-related macular disease. In: *Investigative ophthalmology & visual science* 46 (9), S. 3309–3314. DOI: 10.1167/iovs.04-0430.

Bland, M. J.; Altman, D. G. (1986): Statistical Methods For Assessing Agreement Between Two Methods Of Clinical Measurement. In: *The Lancet* 327 (8476), S. 307–310. DOI: 10.1016/S0140-6736(86)90837-8.

Cheng, W.-S.; Lu, D.-W.; Chiang, C.-H.; Chang, C.-J. (2017): Overview of clinical trials for dry age-related macular degeneration. In: *J Med Sci* 37 (4), S. 121. DOI: 10.4103/jmedsci.jmedsci\_115\_16.

Chew, E. Y.; Clemons, T.; Sangiovanni, J. Paul; Danis, R.; Domalpally, A.; McBee, W.; Sperduto, R.; Ferris, F. L. (2012): The Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2): study design and baseline characteristics (AREDS2 report number 1). In: *Ophthalmology* 119 (11), S. 2282–2289. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.05.027.

Chew, E. Y.; Clemons, T. E.; Sangiovanni, J. Paul; Danis, R. P.; Ferris, F. L.; Elman, M. J.; Antoszyk, A. N.; Ruby, A. J.; Orth, D.; Bressler, S. B.; Fish, G. E.; Hubbard, G. Baker; Klein, M. L.; Chandra, S. R.; Blodi, B. A.; Domalpally, A.; Friberg, T.; Wong, W. T.; Rosenfeld, P. J.; Agrón, E.; Toth, C. A.; Bernstein, P. S.; Sperduto, R. D. (2014a): Secondary analyses of the effects of lutein/zeaxanthin on age-related macular degeneration progression: AREDS2 report No. 3. In: *JAMA ophthalmology* 132 (2), S. 142–149. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2013.7376.

Chew, E. Y.; Davis, M. D.; Danis, R. P.; Lovato, J. F.; Perdue, L. H.; Greven, C.; Genuth, S.; Goff, D. C.; Leiter, L. A.; Ismail-Beigi, F.; Ambrosius, W. T. (2014b): The effects of medical management on the progression of diabetic retinopathy in persons with type 2 diabetes: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Eye Study. In: *Ophthalmology* 121 (12), S. 2443–2451. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.07.019.

Das, A.; McGuire, P. G.; Rangasamy, S. (2015): Diabetic Macular Edema. Pathophysiology and Novel Therapeutic Targets. In: *Ophthalmology* 122 (7), S. 1375–1394. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.03.024.

DOG; RG; BVA (2013): Therapie der diabetischen Makulopathie. Unter Mitarbeit von Ziemssen F., Helbig H., Lemmen K.D., Spital G., Betram B., Hillenkamp J., Bartz-Schmidt

U., Bornfeld N., Bresgen M., Eter N., Friedrichs W., Heimann H., Hoerauf H., Holz F.G., Kampik A., Kirchhof B., Pauleikhoff D., Roider J. Hg. v. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands. Online verfügbar unter <https://www.leitlinien.de/nvl/diabetes/netzhautkomplikationen>, zuletzt geprüft am 07.07.2018.

Dugel, P. U.; Novack, R. L.; Csaky, K. G.; Richmond, P. P.; Birch, D. G.; Kubota, R. (2015): Phase ii, randomized, placebo-controlled, 90-day study of emixustat hydrochloride in geographic atrophy associated with dry age-related macular degeneration. In: *Retina (Philadelphia, Pa.)* 35 (6), S. 1173–1183. DOI: 10.1097/IAE.0000000000000606.

Evans, J. R.; Lawrenson, J. G. (2014): A review of the evidence for dietary interventions in preventing or slowing the progression of age-related macular degeneration. In: *Ophthalmic & physiological optics : the journal of the British College of Ophthalmic Opticians (Optometrists)* 34 (4), S. 390–396. DOI: 10.1111/opo.12142.

Feng, H. L.; Sharma, S.; Asrani, S.; Mruthyunjaya, P. (2016): MULTICOLOR IMAGING OF INNER RETINAL ALTERATIONS AFTER INTERNAL LIMITING MEMBRANE PEELING. Online verfügbar unter <http://journals.lww.com/retinalcases/pages/results.aspx?txtkeywords=MULTICOLOR+IMAGING+OF+INNER+RETINAL+ALTERATIONS+AFTER+INTERNAL+LIMITING+MEMBRANE+PEELING>, zuletzt geprüft am 07.05.2017. DOI: 10.1097/ICB.0000000000000330.

Ferris, F. L.; Wilkinson, C. P.; Bird, A.; Chakravarthy, U.; Chew, E.; Csaky, K.; Sadda, S. R. (2013): Clinical classification of age-related macular degeneration. In: *Ophthalmology* 120 (4), S. 844–851. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.10.036.

Finger, R. P.; Bertram, B.; Wolfram, C.; Holz, F. G. (2012): Blindness and visual impairment in Germany: a slight fall in prevalence. In: *Dtsch Arztebl Int* 109 (27-28), S. 484–489. DOI: 10.3238/arztebl.2012.0484.

Fritsche, L. G.; Chen, W.; Schu, M.; Yaspan, B. L.; Yu, Y.; Thorleifsson, G.; Zack, D. J.; Arakawa, S.; Cipriani, V.; Ripke, S.; Igo, R. P., JR.; Buitendijk, G. H.; Sim, X.; Weeks, D. E.; Guymer, R. H.; Merriam, J. E.; Francis, P. J.; Hannum, G.; Agarwal, A.; Armbrecht, A. M.; Audo, I.; Aung, T.; Barile, G. R.; Benchaboune, M.; Bird, A. C.; Bishop, P. N.; Branham, K. E.; Brooks, M.; Brucker, A. J.; Cade, W. H.; Cain, M. S.; Campochiaro, P. A.; Chan, C. C.; Cheng, C. Y.; Chew, E. Y.; Chin, K. A.; Chowers, I.; Clayton, D. G.; Cojocaru, R.; Conley, Y. P.; Cornes, B. K.; Daly, M. J.; Dhillon, B.; Edwards, A. O.; Evangelou, E.; Fagerness, J.; Ferreyra, H. A.; Friedman, J. S.; Geirsdottir, A.; George, R. J.; Gieger, C.; Gupta, N.;

Hagstrom, S. A.; Harding, S. P.; Haritoglou, C.; Heckenlively, J. R.; Holz, F. G.; Hughes, G.; Ioannidis, J. P.; Ishibashi, T.; Joseph, P.; Jun, G.; Kamatani, Y.; Katsanis, N.; Keilhauer, C.; Khan, J. C.; Kim, I. K.; Kiyohara, Y.; Klein, B. E.; Klein, R.; Kovach, J. L.; Kozak, I.; Lee, C. J.; Lee, K. E.; Lichtner, P.; Lotery, A. J.; Meitinger, T.; Mitchell, P.; Mohand-Saïd, S.; Moore, A. T.; Morgan, D. J.; Morrison, M. A.; Myers, C. E.; Naj, A. C.; Nakamura, Y.; Okada, Y.; Orlin, A.; Ortube, M. C.; Othman, M. I.; Pappas, C.; Park, K. H.; Pauer, G. J.; Peachey, N. S.; Poch, O.; Priya, R. R.; Reynolds, R.; Richardson, A. J.; Ripp, R.; Rudolph, G.; Ryu, E.; Sahel, J. A.; Schaumberg, D. A.; Scholl, H. P.; Schwartz, S. G.; Scott, W. K.; Shahid, H.; Sigurdsson, H.; Silvestri, G.; Sivakumaran, T. A.; Smith, R. T.; Sobrin, L.; Souied, E. H.; Stambolian, D. E.; Stefansson, H.; Sturgill-Short, G. M.; Takahashi, A.; Tosakulwong, N.; Truitt, B. J.; Tsironi, E. E.; Uitterlinden, A. G.; van Duijn, C. M.; Vijaya, L.; Vingerling, J. R.; Vithana, E. N.; Webster, A. R.; Wichmann, H. E.; Winkler, T. W.; Wong, T. Y.; Wright, A. F.; Zelenika, D.; Zhang, M.; Zhao, L.; Zhang, K.; Klein, M. L.; Hageman, G. S.; Lathrop, G. M.; Stefansson, K.; Allikmets, R.; Baird, P. N.; Gorin, M. B.; Wang, J. J.; Klaver, C. C.; Seddon, J. M.; Pericak-Vance, M. A.; Iyengar, S. K.; Yates, J. R.; Swaroop, A.; Weber, B. H.; Kubo, M.; Deangelis, M. M.; Léveillard, T.; Thorsteinsdottir, U.; Haines, J. L.; Farrer, L. A.; Heid, I. M.; Abecasis, G. R. (2013): Seven new loci associated with age-related macular degeneration. In: *Nature genetics* 45 (4), 433-9, 439e1-2. DOI: 10.1038/ng.2578.

Giavarina, D. (2015): Understanding Bland Altman analysis. In: *Biochemia medica* 25 (2), S. 141–151. DOI: 10.11613/BM.2015.015.

Grehn, F. (2012): *Augenheilkunde*. 31., überarbeitete Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer (Springer-Lehrbuch). DOI: 10.1007/978-3-642-11333-8.

Grouven, U.; Bender, R.; Ziegler, A.; Lange, S. (2007a): Der Kappa-Koeffizient. In: *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift* 132 (S 01), S. e65-e68. DOI: 10.1055/s-2007-959046.

Grouven, U.; Bender, R.; Ziegler, A.; Lange, S. (2007b): Vergleich von Messmethoden. In: *Deutsche Medizinische Wochenschrift - DMW* 132 (Suppl. 1). DOI: 10.1055/s-2007-959047.

Haritoglou, C.; Kernt, M.; Wolf, A. (2015): Diabetische Makulopathie. In: *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft* 112 (10), S. 871–886. DOI: 10.1007/s00347-015-0127-2.

Harris, M. I. (1998): Diabetes in America: epidemiology and scope of the problem. In: *Diabetes care* 21 Suppl 3, S. 4. DOI: 10.2337/diacare.21.3.C11.

- Heimann, H.; Kellner U. (2010): Fundusfotografie und Weitwinkelsysteme. In: Heinrich Heimann, Ulrich Kellner und Nikolaos E. Bechrakis (Hg.): Atlas des Augenhintergrundes. [Angiografie, OCT, Autofluoreszenz und Ultraschall]. Stuttgart: Thieme, S. 16–17.
- Helbig, H.; Sutter, F. (2008): Diabetische Retinopathie. In: Ulrich Kellner und Joachim Wachtlin (Hg.): Retina. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, S. 195–207.
- Herrmann, P.; Holz, F. G.; Charbel Issa, P. (2013): Ätiologie und Pathogenese der altersabhängigen Makuladegeneration. In: *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft* 110 (4), 377-87; quiz 388-9. DOI: 10.1007/s00347-012-2779-5.
- Holz, F. G.; Sadda, S. R.; Busbee, B.; Chew, E. Y.; Mitchell, P.; Tufail, A.; Brittain, C.; Ferrara, D.; Gray, S.; Honigberg, L.; Martin, J.; Tong, B.; Ehrlich, J. S.; Bressler, N. M. (2018): Efficacy and Safety of Lampalizumab for Geographic Atrophy Due to Age-Related Macular Degeneration: Chroma and Spectri Phase 3 Randomized Clinical Trials. In: *JAMA ophthalmology* 136 (6), S. 666–677. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2018.1544.
- Inhoffen W. (2010): Optische Kohärenztomografie. In: Heinrich Heimann, Ulrich Kellner und Nikolaos E. Bechrakis (Hg.): Atlas des Augenhintergrundes. [Angiografie, OCT, Autofluoreszenz und Ultraschall]. Stuttgart: Thieme, S. 26–31.
- Jack, L. S.; Sadiq, M. Ali; Do, D. V.; Nguyen, Q. Dong (2016): Emixustat and Lampalizumab: Potential Therapeutic Options for Geographic Atrophy. In: *Developments in ophthalmology* 55, S. 302–309. DOI: 10.1159/000438954.
- Kaprinis, K.; Bobat, H.; Salvo, G. de (2018): MultiColor™ imaging in combined hamartoma of the retina and retinal pigment epithelium. Hg. v. Eye. London, zuletzt aktualisiert am 23.05.2018, zuletzt geprüft am 10.07.2018. DOI: 10.1038/s41433-018-0123-2.
- Keane, P. A.; Sadda, S. R. (2014): Retinal imaging in the twenty-first century: state of the art and future directions. In: *Ophthalmology* 121 (12), S. 2489–2500. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.07.054.
- Kellner, U. (2010a): Altersabhängige Makulopathie. In: Heinrich Heimann, Ulrich Kellner und Nikolaos E. Bechrakis (Hg.): Atlas des Augenhintergrundes. [Angiografie, OCT, Autofluoreszenz und Ultraschall]. Stuttgart: Thieme, S. 40–43.
- Kellner, U. (2010b): Fundusautofluoreszenz. In: Heinrich Heimann, Ulrich Kellner und Nikolaos E. Bechrakis (Hg.): Atlas des Augenhintergrundes. [Angiografie, OCT, Autofluoreszenz und Ultraschall]. Stuttgart: Thieme, S. 18–21.

- Kellner, U. (2010c): Geografische Atrophie. In: Heinrich Heimann, Ulrich Kellner und Nikolaos E. Bechrakis (Hg.): Atlas des Augenhintergrundes. [Angiografie, OCT, Autofluoreszenz und Ultraschall]. Stuttgart: Thieme, S. 44–47.
- Klein, R.; Chou, C.-F.; Klein, B. E. K.; Zhang, X.; Meuer, S. M.; Saaddine, J. B. (2011): Prevalence of age-related macular degeneration in the US population. In: *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)* 129 (1), S. 75–80. DOI: 10.1001/archophthalmol.2010.318.
- Kleophas, W.; Dellanna, F. (2014): Interdisziplinäre Interaktion bei vaskulärer Erkrankung des Auges, Diabetes und diabetischer Retinopathie. In: *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft* 111 (1), S. 19–22. DOI: 10.1007/s00347-013-2913-z.
- Lang, G. K.; Esser, J. (2014): Augenheilkunde. 5., überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme.
- Le, K. N.; Gibiansky, L.; van Lookeren Campagne, M.; Good, J.; Davancaze, T.; Loyet, K. M.; Morimoto, A.; Strauss, E. C.; Jin, J. Y. (2015): Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Lampalizumab Administered Intravitreally to Patients With Geographic Atrophy. In: *CPT: pharmacometrics & systems pharmacology* 4 (10), S. 595–604. DOI: 10.1002/psp4.12031.
- Litvin, T. V.; Ozawa, G. Y.; Bresnick, G. H.; Cuadros, J. A.; Muller, M. S.; Elsner, A. E.; Gast, T. J. (2014): Utility of hard exudates for the screening of macular edema. In: *Optometry and vision science : official publication of the American Academy of Optometry* 91 (4), S. 370–375. DOI: 10.1097/OPX.0000000000000205.
- Liu, G.; Du, Q.; Keyal, K.; Wang, F. (2017): Morphologic characteristics and clinical significance of the macular-sparing area in patients with retinitis pigmentosa as revealed by multicolor imaging. In: *Experimental and therapeutic medicine* 14 (6), S. 5387–5394. DOI: 10.3892/etm.2017.5227.
- Mata, N. L.; Lichter, J. B.; Vogel, R.; Han, Y.; Bui, T. V.; Singerman, L. J. (2013): Investigation of oral fenretinide for treatment of geographic atrophy in age-related macular degeneration. In: *Retina (Philadelphia, Pa.)* 33 (3), S. 498–507. DOI: 10.1097/IAE.0b013e318265801d.
- Nahen, K.; Schoess, C.; Zinser, G. (2015): SPECTRALIS multicolor. Heidelberg Engineering GmbH. Heidelberg. Online verfügbar unter <http://www.spectralis-multicolor.com/international/multicolor.html>, zuletzt geprüft am 20.01.2016.

- Nentwich, M. M.; Ulbig, M. W. (2014): CME Zertifizierte Fortbildung. Diabetes und Auge. Augenärztliche Aspekte. Diabetes and Eyes. Ophthalmological aspects / Fragebogen. Questionnaire. In: *Der Diabetologe* 10 (1), S. 69. DOI: 10.1007/s11428-013-1180-6.
- Pang, C. E.; Freund, K. B. (2014): Ghost maculopathy. An artifact on near-infrared reflectance and multicolor imaging masquerading as chorioretinal pathology. In: *American journal of ophthalmology* 158 (1), S. 171. DOI: 10.1016/j.ajo.2014.03.003.
- Reznicek, L.; Dabov, S.; Kayat, B.; Liegl, R.; Kampik, A.; Ulbig, M.; Kernt, M. (2014): Scanning laser 'en face' retinal imaging of epiretinal membranes. In: *Saudi journal of ophthalmology : official journal of the Saudi Ophthalmological Society* 28 (2), S. 134–138. DOI: 10.1016/j.sjopt.2014.03.009.
- Rhoades, W.; Dickson, D.; Do, D. V. (2015): Potential role of lapanlizumab for treatment of geographic atrophy. In: *Clinical ophthalmology (Auckland, N.Z.)* 9, S. 1049–1056. DOI: 10.2147/OPHTH.S59725.
- Rosenfeld, P. J.; Dugel, P. U.; Holz, F. G.; Heier, J. S.; Pearlman, J. A.; Novack, R. L.; Csaky, K. G.; Koester, J. M.; Gregory, J. K.; Kubota, R. (2018): Emixustat Hydrochloride for Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Clinical Trial. In: *Ophthalmology*. DOI: 10.1016/j.ophtha.2018.03.059.
- Salvo, G. de; Vaz-Pereira, S.; Arora, R.; Lotery, A. J. (2016): Multicolor imaging in the diagnosis and follow up of type 2 acute macular neuroretinopathy. In: *Eye (London, England)*, S. 127–131. DOI: 10.1038/eye.2016.193.
- Schlotterer, A.; Hammes, H.-P. (2015): Diabetes und Auge. Diabetische Retinopathie. Diabetes and the eye. Diabetic retinopathy. In: *Der Diabetologe* 11 (4), S. 292. DOI: 10.1007/s11428-015-1343-8.
- Schmidt-Erfurth, U.; Garcia-Arumi, J.; Bandello, F.; Berg, K.; Chakravarthy, U.; Gerendas, B. S.; Jonas, J.; Larsen, M.; Tadayoni, R.; Loewenstein, A. (2017): Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). In: *Ophthalmologica. Journal internationale d'ophtalmologie. International journal of ophthalmology. Zeitschrift für Augenheilkunde* 237 (4), S. 185–222. DOI: 10.1159/000458539.
- Schmitz-Valckenberg, S.; Fleckenstein, M.; Göbel, A. P.; Lindner, M.; Strachwitz, C. von; Holz, F. G. (2014): Geographische Atrophie: Differentialdiagnose, Verlauf und aktuelle Therapieansätze. In: *Zeitschrift für praktische Augenheilkunde* 35 (6), S. 275–286.

- Schmitz-Valckenberg, S.; Fleckenstein, M.; Scholl, H. P. N.; Holz, F. G. (2009): Fundus autofluorescence and progression of age-related macular degeneration. In: *Survey of ophthalmology* 54 (1), S. 96–117. DOI: 10.1016/j.survophthal.2008.10.004.
- Schubert, H. D.; Atebara, N. H.; Kaiser, R. S.; Martidis, A. A.; McCannel, C. A.; Zacks, D. A.; Dhindsa, H. S. (2013): Retina and vitreous. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology (Basic and clinical science course, 2013-2014, section 12).
- Sergott, R. C. (2014): Retinal segmentation using multicolor laser imaging. In: *Journal of Neuro-ophthalmology* 34, S. 24–28. DOI: 10.1097/WNO.0000000000000164.
- Strachwitz, C. N. von (2013): Trockene altersabhängige Makuladegeneration. In: *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft* 110 (6), 555-65; quiz 566-7. DOI: 10.1007/s00347-012-2757-y.
- Tamm, E. R.; Ohlmann, A. (2012): Development of the human eye. In: *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft* 109 (9), S. 911–928. DOI: 10.1007/s00347-012-2644-6.
- Tan, A. C. S.; Fleckenstein, M.; Schmitz-Valckenberg, S.; Holz, F. G. (2016): Clinical Application of Multicolor Imaging Technology. In: *Ophthalmologica. Journal international d'ophtalmologie. International journal of ophthalmology. Zeitschrift fur Augenheilkunde* 236 (1), S. 8–18. DOI: 10.1159/000446857.
- Thomas, N. Roy; Ghosh, P. Subhedar; Chowdhury, M.; Saurabh, K.; Roy, R. (2017): Multicolor imaging in optic disc swelling. In: *Indian journal of ophthalmology* 65 (11), S. 1251–1255. DOI: 10.4103/ijo.IJO\_473\_17.
- Thomas, R. L.; Dunstan, F. D.; Luzio, S. D.; Chowdhury, S. R.; North, R. V.; Hale, S. L.; Gibbins, R. L.; Owens D. R. (2015): Prevalence of diabetic retinopathy within a national diabetic retinopathy screening service. In: *The British journal of ophthalmology* 99 (1), S. 64–68. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2013-304017.
- Trattler, B.; Kaiser, P. K.; Friedman, N. J. (2012): Review of ophthalmology. 2<sup>nd</sup> ed. St. Louis, Mo.: Elsevier/Saunders.
- Trauzettel-Klosinski, S. (2015): Visuelle Rehabilitation bei Menschen mit Diabetes. In: *Diabetologe* 11 (8), S. 657–670. DOI: 10.1007/s11428-015-0039-4.
- Wachtlin, J. (2008a): AMD: altersabhängige Makulopathie. In: Ulrich Kellner und Joachim Wachtlin (Hg.): Retina. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, S. 121–126.

Wachtlin, J. (2008b): AMD: geografische Atrophie. In: Ulrich Kellner und Joachim Wachtlin (Hg.): *Retina*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, S. 126–129.

Wolf-Schnurrbusch, U. E. K.; Wittwer, V. V.; Ghanem, R.; Niederhaeuser, M.; Enzmann, V.; Framme, C.; Wolf, S. (2011): Blue-light versus green-light autofluorescence: lesion size of areas of geographic atrophy. In: *Investigative ophthalmology & visual science* 52 (13), S. 9497–9502. DOI: 10.1167/iovs.11-8346.

Wong, T. Y.; Sun, J.; Kawasaki, R.; Ruamviboonsuk, P.; Gupta, N.; van Lansingh, C.; Maia, M.; Mathenge, W.; Moreker, S.; Muqit, M. M.K.; Resnikoff, S.; Verdager, J.; Zhao, P.; Ferris, F.; Aiello, L. P.; Taylor, H. R. (2018): Guidelines on Diabetic Eye Care: The International Council of Ophthalmology Recommendations for Screening, Follow-up, Referral, and Treatment Based on Resource Settings. American Academy of Ophthalmology. Online verfügbar unter <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0161642017335236>, zuletzt aktualisiert am 24.05.2018, zuletzt geprüft am 10.07.2018. DOI: 10.1016/j.ophtha.2018.04.007.

## **10 Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1:	Übereinstimmung der Detektierbarkeit eines DMÖ
Tabelle 2:	Übereinstimmungsgrade von Kappawerten (Altman 1991; Grouven et al. 2007a)

## 11 Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit mit dem Titel **Vergleich der Multicolor-Fundusaufnahme mit Fundusautofluoreszenz und Fundusfotografie bei geografischer Atrophie und diabetischer Retinopathie** selbstständig verfasst habe und keine Quellen außer die Angegebenen verwandt habe.

Darüber hinaus habe ich vorliegende Arbeit an keiner anderen Stelle als Prüfungsleistung eingereicht.

Zudem habe ich den Doktorgrad noch nicht erworben oder bin an anderer Stelle mit einer Dissertation gescheitert.

Die von der Technischen Universität München ausgegebene Promotionsordnung liegt mir vor.  
Gröbenzell, 29.09.2018

.....  
Michael Obermayr

## **12 Danksagung**

Im Besonderen möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Dr. (Lond.) Chris P. Lohmann dafür bedanken in der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde am Klinikum rechts der Isar die Möglichkeit eine Promotion erhalten zu haben.

Meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Mathias Maier möchte ich für das Thema der Doktorarbeit sowie seine Unterstützung danken.

Meinen Betreuern Dr. med. Nikolaus Feucht sowie Dr. med. Andrea Laubichler möchte ich für den fachlichen Beistand und die guten Ratschläge danken.

Vor allem möchte ich auch meiner Familie und meinen Freunden für die ermutigenden Worte danken, die mir unendlich wichtig waren.