

Diese Dissertation ist auf den Internetseiten der Hochschulbibliothek online verfügbar

Blau/Gelb – Perimetrie bei Patienten mit altersabhängiger Makulopathie

Von der Medizinischen Fakultät
der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen
zur Erlangung des akademischen Grades
eines Doktors der Medizin
genehmigte Dissertation

vorgelegt von

Kristina Annabelle Gottschalk geb. Lichtenberg

aus
Aachen

Berichter: Herr Privatdozent
 Dr. med. Andreas Remky

 Herr Universitätsprofessor
 Dr.med. Martin Reim

Tag der mündlichen Prüfung: 4. März 2005

1	EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG.....	1
2	GRUNDLAGEN.....	3
2.1	ALTERSABHÄNGIGE MAKULOPATHIE UND ALTERSBEDINGTE MAKULADEGENERATION (AMD)	3
2.1.1	Prävalenz.....	3
2.1.2	Klinik der altersabhängigen Makulopathie	3
2.1.3	Physiologie und Pathophysiologie	5
2.1.4	Pathogenese.....	6
2.1.5	Klinik der exsudativen altersbedingten Makuladegeneration.....	9
2.1.6	Klinik der trockenen altersbedingten Makuladegeneration (geographische Atrophie).....	11
2.1.7	Risikofaktoren.....	12
2.2	PERIMETRIE	13
2.2.1	Statische Perimetrie.....	13
2.2.2	Blau / Gelb Empfindlichkeit.....	16
2.2.3	Blau / Gelb Perimetrie.....	16
2.3	SLO – IMAGING UND DIGITALE BILDVERARBEITUNG	17
3	METHODE.....	20
3.1	PATIENTEN.....	20
3.1.1	Einschlusskriterien	20
3.1.2	Demographische Daten	20
3.2	UNTERSUCHUNGEN.....	21
3.3	QUANTIFIZIERUNG DER FUNDUSVERÄNDERUNG.....	21
3.4	STATISCHE AUTOMATISCHE BLAU/GELB- PERIMETRIE IM ZENTRALEN GESICHTSFELD	25
3.5	SLO – IMAGING UND DIGITALE BILDVERARBEITUNG	27
3.6	STATISTISCHE AUSWERTUNG.....	29
4	ERGEBNISSE	30
4.1	EINLEITUNG	30
4.2	MORPHOLOGISCHE FUNDUSVERÄNDERUNGEN	30
4.2.1	Hyperpigmentierungen	31
4.2.2	Weiche Drusen.....	33
4.2.3	Beteiligung der Partneraugen	35
4.3	BESTIMMUNG DER DRUSENFLÄCHE MIT HILFE DES SCANNING LASER OPHTHALMOSKOPES (SLO)	38
4.3.1	Demographische Daten	38
4.3.2	Verteilung der Drusenfläche am hinteren Pol	39
4.3.3	Empfindlichkeitsverteilung der 10/2 Blau/Gelb-Perimetrie	40
4.3.4	Zusammenhang der Empfindlichkeit mit der Drusenfläche.....	41

5	ZUSAMMENFASSENDE DISKUSSION	42
5.1	BLAU/GELB-PERIMETRIE BEI ALTERSABHÄNGIGER MAKULOPATHIE	43
5.2	MORPHOLOGISCHE VERÄNDERUNGEN UND EMPFINDLICHKEIT DES BLAU/ ZAPFENSYSTEMS	44
6	LITERATUR.....	48

1 Einleitung und Zielsetzung

Die altersbedingte Makuladegeneration (AMD) gehört zu der häufigsten Ursache für den Verlust des zentralen Visus in den westlichen Industriestaaten [1, 2]. Sie ist eine Erkrankung, die den hinteren Augenpol betrifft. Die Inzidenz der Erkrankung steigt ab einem Alter von 60 Jahren exponentiell an. Zu Beginn der Erkrankung bemerken die Patienten häufig keine Einschränkung des Sehens bzw. der Lesefähigkeit. In diesem Vorstadium der Erkrankung spricht man von altersabhängiger Makulopathie. Der Begriff findet Anwendung, wenn harte oder weiche Drusen und Pigmentverschiebungen in der ophthalmoskopischen Untersuchung am hinteren Pol beobachtet werden. Ohne weitere Komplikationen weisen Patienten mit Drusen lange eine gute Sehschärfe auf. Altersabhängig kommt es bei 5-20 % pro Jahr [3, 4] zum Fortschreiten der Erkrankung mit Entwicklung von zerstörerischen Gefäßneubildungen oder zunehmenden Atrophien: man spricht nun von der altersbedingten Makuladegeneration (AMD). Frühe Anzeichen, die ein Fortschreiten der Erkrankung kennzeichnen, sind das Auftreten von Metamorphopsien, zunehmende Leseschwierigkeiten und allmählich auftretende zentrale Skotome. Morphologische Kennzeichen der exsudativen Veränderungen bei AMD sind choroidale Neovaskularisationen (CNV) oder Abhebung des retinalen Pigmentepithels, die in der Endphase zu fibrovaskulären Vernarbung bzw. zur Ausbildung einer geographischen Atrophie führen kann. Diese Komplikationen führen zu einem raschen Visusabfall. Die nicht exsudative AMD (geographische Atrophie) ist die weitaus häufigere Form (90% der Fälle). Sie verläuft deutlich langsamer über mehrere Monate oder Jahre. Sie ist häufig Folge einer langsamen progressiven Atrophie des retinalen Pigmentepithels und der Photorezeptoren.

Bei der Pathogenese der AMD spielen eine Störung des Pigmentepithels der Retina, Ablagerungen an der Bruch'schen Membran und Veränderungen der Perfusion des choroidalen Gefäßsystems eine Rolle.

Bisher steht für die Behandlung der AMD keine kausal wirksame Therapie zur Verfügung. Für einige Patienten mit beginnenden choroidalen Neovaskularisationen kann in Einzelfällen eine Laserkoagulation [3] durchgeführt werden. Erzeugung von tiefen Skotomen bei fokaler Laserung und eine hohe Rezidivrate sind jedoch Nachteile dieser möglichen Behandlung.

Chirurgische Verfahren sind nur in Einzelfällen Erfolg versprechend [3]. Dies sind die chirurgische Exzision der CNV mit oder ohne Irispigmentepithel-Translokation und die chirurgisch und rehabilitativ aufwendige Makularotation [5].

Die frühzeitige Aufdeckung der Veränderungen und das Erkennen des Risikos der Entwicklung von Komplikationen sind wichtig für eine adäquate Therapie. Maßnahmen zur Erkennung für Hoch-Risiko Augen sind wünschenswert.

Ziel dieser Arbeit ist die Erprobung eines Untersuchungsverfahrens zur Frühdiagnostik funktioneller Ausfälle bei der altersabhängigen Makulopathie. Die Blau/Gelb-Perimetrie dient heute im klinischen Alltag zur Frühdiagnostik von Sehnervenschädigungen, speziell des Glaukoms. Neuere Studien belegen, dass es auch bei Netzhauterkrankungen früh zu einem Funktionsverlust in der Blau/Gelb-Perimetrie kommt [6, 7]. Durch sie wird selektiv das Blau-Zapfensystem des visuellen Systems getestet. Im Vergleich zu den langwelligeren Systemen (Rot/Grün) weist das kurzwellige Zapfensystem (Blau-Rezeptoren) eine wesentlich geringere Dichte und einen geringeren Überlappingsgrad der einzelnen rezeptiven Felder auf. Das bedeutet, dass auch kleine Ausfälle früher nachzuweisen sind. Eine dem kurzwelligen System zugesprochene höhere Vulnerabilität gegenüber äußeren Einflüssen erklärt die Verwendung der Blau/Gelb-Perimetrie zur Testung von frühen Empfindlichkeitsausfällen bei retinalen Erkrankungen. In dieser Arbeit soll der Zusammenhang morphologischer Pathologien bei altersabhängiger Makulopathie mit den Ergebnissen der selektiven Funktionstestung, speziell des Blau-Zapfensystems, untersucht werden. Die morphologischen Fundusveränderungen bei altersabhängiger Makulopathie, die möglicherweise ophthalmoskopisch noch nicht sichtbar sind, lassen sich mit Hilfe des Scanning Laser Ophthalmoskopes (SLO) quantifizieren. Frühe Veränderungen lassen sich detailliert darstellen und mit der Frage nach dem Ausmaß digital auswerten. Ziel dabei ist es, ob mit Hilfe semiquantitativer Bestimmung der morphologischen Fundusveränderungen und deren Zusammenhang mit einem Empfindlichkeitsverlust des Blau-Zapfensystem eine Aussage über das funktionelle Risiko getroffen werden kann, an fortschreitenden Komplikationen zu erkranken.

2 Grundlagen

2.1 Altersabhängige Makulopathie und altersbedingte Makuladegeneration (AMD)

2.1.1 Prävalenz

Die altersbedingte Makuladegeneration ist die häufigste Erblindungsursache im Sinne des Gesetzes des älteren Menschen in den westlichen Industriestaaten. Typischerweise tritt die altersabhängige Makulopathie jenseits des 55. Lebensjahres auf. Im Durchschnitt sind in der Altersgruppe 65-74 Jahre ca. 20% und in der Gruppe 75-84 Jahre ca. 35% [8] an altersabhängiger Makulopathie betroffen. Etwa 10% der Betroffenen weisen eine fortgeschrittene Erkrankung auf [9-12]. Von diesen wiederum zeigen 10-20% die neovaskuläre, exsudative Variante [10, 12].

2.1.2 Klinik der altersabhängigen Makulopathie

Am hinteren Augenpol sind primär Drusen und/oder Pigmentverschiebungen erkennbar [13]. Man spricht von einer Makulopathie. Die Veränderungen können für den Patienten lange Zeit unbemerkt bestehen, da die Sehschärfe meist erst bei Eintreten von Komplikationen beeinträchtigt wird. Der Begriff altersbedingte Makuladegeneration bezeichnet dieses späte Stadium einer Makulopathie. Hierbei führen subretinale Gefäßneubildungen, Abhebungen des retinalen Pigmentepithels (RPE) oder eine geographische Atrophie zur Visusminderung [11, 14]. Weiche Drusen im Bereich der Makula stellen das auffälligste Merkmal einer Makulopathie dar (Abbildung 1). Abzugrenzen sind jedoch kleine und harte Drusen, die in vielen Augen von über 45-jährigen Individuen nachweisbar sind und lediglich als umschriebene Dysfunktionen des retinalen Pigmentepithels angesehen werden [11]. Klinisch ist eine Vorhersage über den Verlauf einer altersabhängigen Makulopathie bis hin zu einer visusbedrohenden Makuladegeneration oft nicht möglich. Normale Altersveränderungen

können kontinuierlich in eine frühe Form der altersbedingten Makuladegeneration übergehen, jedoch auch über Jahre stabil bleiben. Es handelt sich um eine Erkrankung, welche mit einer individuellen Latenz beide Augen betrifft.

Das Risiko, am zweiten Auge das zentrale Sehvermögen durch eine AMD zu verlieren, beträgt pro Jahr zwischen 7% und 50%.

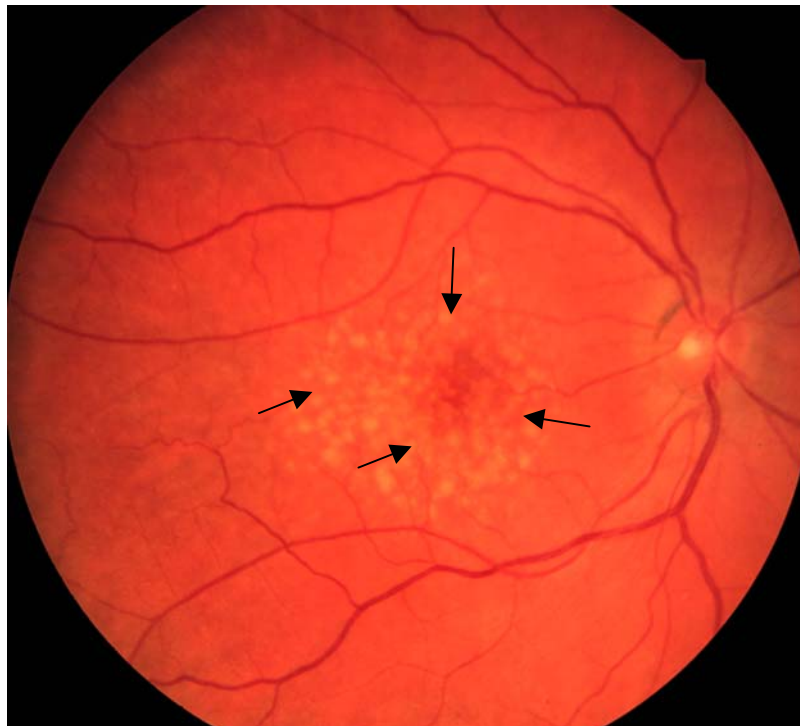


Abbildung 1: Fundusfoto (40°) eines 75-jährigen Patienten mit altersabhängiger Makulopathie. Man sieht harte und weiche Drusen (→) im Bereich der Makula des rechten Auges.

2.1.3 Physiologie und Pathophysiologie

Das Pigmentepithel liegt mit seiner Basalmembran, der Bruch'schen Membran, der Kapillarschicht der Aderhaut auf. Die hexagonalen Zellen des Retinalen Pigmentepithels (RPE) bilden Fortsätze, die Melaningranula enthalten und die in ihrem apikalen Teil bis zu 300 Außensegmente der Photorezeptoren mit fingerförmigen Zellfortsätzen umgeben.

Die Hauptfunktion des RPE ist die Ernährung der äußeren Netzhautschicht, da diese außerhalb des Versorgungsgebietes der Kapillaren der Retina liegt. Die Versorgung erfolgt durch Diffusion und aktiven Transport nutritiver Metabolite aus der Aderhaut über das Pigmentepithel. Eine weitere Aufgabe des Pigmentepithels ist die Phagozytose der verbrauchten Membranscheibchen der Außensegmente der Photorezeptorzellen. Das Material aus dem die Membranscheibchen der Außensegmente bestehen ist reich an Proteinen und Phospholipiden mit ungesättigten Fettsäuren, die für die Beweglichkeit innerhalb der retinalen Biomembranen von Bedeutung sind. Durch die zahlreichen Doppelbindungen sind die ungesättigten Fettsäuren den oxidativen Schädigungen besonders ausgesetzt. Der Abbau des phagozytierten Materials erfolgt durch Lysosomen. Das nicht weiter verwertbare Material wird an der basalen Zellseite ausgeschieden. Es diffundiert durch die Bruch'sche Membran und wird von Aderhautgefäßen abtransportiert. Pigmentepithelzellen fungieren als nicht mitotische Zellen eine gesamte Lebensspanne lang ohne erneuert zu werden.

Dieses komplexe System zeigt mehrere Stellen, an denen es bei Störungen zur Anhäufung von Zellmaterial kommen kann. Durch schädliche Produkte, die im oxidativen Abbau der aus mehrfach ungesättigten Fettsäuren bestehenden, verbrauchten Photorezeptor Membranscheiben in der Zelle entstehen, kann es zu autooxidativen Schädigungen kommen. Das RPE ist aus diesem Grund reichlich mit Antioxidantien ausgestattet (Vitamin E, Superoxid Dismutase, Katalase, Glutathion Peroxidase und Melanin [15]). Diese haben die Aufgabe die potenziell zerstörenden Superoxidanionen (O_2^-) und Hydrogenperoxide (H_2O_2) zu neutralisieren. Bei Schädigung dieser Enzyme kommt es zur Akkumulation von Abbauprodukten und zur progredienten Einlagerung von lipoidem Material in die Bruch'sche Membran. Hierfür ist insbesondere das Enzym Kathepsin D wichtig. Bei Patienten mit AMD ist dieses Enzym verändert und weniger aktiv [16].

Auch der Abtransport des Materials über die Aderhautgefäße nimmt mit zunehmendem Alter in seiner Kapazität ab. Die Fläche des interkapillären Raumes erhöht sich von unter 25% bei

jungen Augen auf bis zu 60% bei älteren Augen, was zusätzlich zu der Dickenabnahme der Aderhaut und der Lumenabnahme der Choriokapillarisgefäße [17] zu einer Zunahme der Einschränkung der Transportprozesse zwischen Choriokapillaris und den Photorezeptoren führt.

In einigen Fällen kalzifiziert die lamina elastica der Bruch'schen Membran, und die Membran bricht und ermöglicht so den Einstrom von mesenchymalen Zellen [18]. Die Kalzifikation der Bruch'schen Membran wird durch infrarotes Licht, welches eine hohe Transmission durch die optischen Medien aufweist und im Bereich des retinalen Pigmentepithels, der Bruch'schen Membran sowie der anterioren Choroidea fokussiert wird, verursacht. Es ist bekannt, dass infrarotes Licht tief ins Gewebe eindringen kann und dort als potenter Stimulator für elastotische Veränderungen fungiert [19]. All diese Veränderungen sind ein Proliferationsreiz für Makrophagen und Endothelzellen, welche für die Pathogenese der choroidalen Neovaskularisation der Makula verantwortlich sein sollen [20].

Makrophagen können sich als Resultat auf einen Entzündungsreiz (Basalmembran Ablagerungen) anlagern. Licht- und elektronenmikroskopische Studien zeigen Entzündungszellen, wie Makrophagen, Fibroblasten und Mastzellen, bei der Ausbildung der neovaskulären Form [16, 21, 22].

Dieses komplexe Gefüge lässt erkennen, dass es bei Veränderungen einzelner Parameter zu Störungen des Gleichgewichtes kommen kann, welches sich z.B. in der Ausbildung von Drusen äußert. Hauptsächlich scheint der Entstehungsmechanismus der Drusen von der Funktion des retinalen Pigment-Epithel-Komplexes mit einer intakten Diffusion metabolischer Austauschprozesse abzuhängen.

2.1.4 Pathogenese

2.1.4.1 Harte Drusen

Als Veränderungen des retinalen Pigment Epithels (RPE) bzw. Veränderung der Bruch'schen Membran kann man bei Patienten mit einer Makulopathie harte und weiche Drusen nachweisen. Harte Drusen werden jedoch als häufige Altersveränderung bei Menschen ab 45 Jahren angesehen und mit nur einem geringerem Risiko für die Ausbildung einer exsudativen AMD belegt [23].

Harte Drusen bestehen aus hyalinem Material und sind gut umschrieben. Sie entstehen aufgrund einer lokalisierten Störung des RPE. Es sind kugelförmig erscheinende Erhebungen in der inneren kollagenen Schicht der Bruch'schen Membran, die aus hyalinem, fein granulärem, homogenem Material bestehen [8, 18, 24-26]. Sie sind häufig nicht größer als 63µm im Durchmesser. Elektronenmikroskopisch bestehen sie in frühen Stadien aus fokal akzentuierten Ablagerungen die ansonsten der altersphysiologischen Verdickung der Bruch-Membran entsprechen. Später kommt amorphes Material hinzu, so dass die Drusen zu kugeligen Gebilden heranwachsen [27]. Das darüber gelegene Pigmentepithel ist in der Regel intakt aber verdünnt. Fluoreszeinangiographisch lassen sich harte Drusen besonders in der Frühphase bei Anflutung des Kontrastmittels erkennen.

2.1.4.2 Weiche Drusen

Weiche Drusen erscheinen als größere (>63µm), weißlich-gelbe subretinale Herde mit unscharfen Grenzen, die häufig konfluieren. Sie bestehen aus amorphem, vesikulärem Material, welches in der Schicht zwischen den Pigmentepithelzellen und der verdickten innersten Schicht der Bruch's Membran akkumuliert ist [8, 18, 24, 25, 28]. Biochemisch handelt es sich bei den abgelagerten Substanzen u.a. um Lipide, Glykoproteine und Proteine [29-31]. Eine unterschiedliche fluoreszenzangiographische Anfärbbarkeit lässt auf die Zusammensetzung der Drusen zurück schließen [32]. Fluoreszenzangiographisch erscheinen weiche Drusen in der Frühphase durch eine verzögerte Anfärbung und Hyperfluoreszenz, jedoch mit spätem Rückgang, nicht zu verwechseln mit einer Leckage [32].

Augen mit weichen Drusen stellen ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung visusmindernder Läsionen wie z.B. choroidaler Neovaskularisationen dar. Die Größe und Anzahl der Drusen und Ausprägung der Konfluenz weicher Drusen bilden weitere Risikofaktoren. Das so genannte „drusen-softening“ beschreibt den Übergang von einer Vielzahl von harten Drusen durch Konfluenz in weiche Drusen [33]. Neben dieser Veränderung kann es aber auch zum spontanen Verschwinden (optisch und histologisch) von Drusen kommen. Ob weiterhin ein erhöhtes Risiko dieser Augen besteht an AMD zu erkranken ist noch nicht bewiesen.

2.1.4.3 Pigmentblattabhebung

Bei Fortschreiten der Erkrankung in Richtung einer exsudativen AMD kann es durch Konfluenz der weichen Drusen zu einer serösen Abhebung des retinalen Pigmentepithels

kommen. Verursacht wird diese durch die Ansammlung von Flüssigkeit in der Aufspaltung der kollagenen Schicht der Bruch'schen Membran.

2.1.4.4 Hyperpigmentierung

Neben harten und weichen Drusen finden sich umschriebene Veränderungen im retinalen Pigmentepithel, welche als Hyper- bzw. Hypopigmentierungen auffallen. Aus anfänglichen Pigmentverschiebungen können sich im weiteren Verlauf atrophische Areale entwickeln. Histologisch handelt es sich hierbei um eine Atrophie des retinalen Pigmentepithels, der angrenzenden Choriokapillarisschicht, der Aderhaut und der darüber liegenden Photorezeptoren. Die Randgebiete der atrophischen Areale sind als Folge von Zellproliferation der Pigmentepithelzellen und Phagozytose des freigesetzten Melanins stärker pigmentiert [24] und imponieren als Hyperpigmentierungen. Frühere Untersuchungen konnten ein fünffach erhöhtes Risiko für die Entwicklung choroidaler Neovaskularisationen in Gegenwart von Pigmentverschiebungen zeigen [34].

Alleinige Pigmentverschiebungen führen in der Regel zu keiner Beeinträchtigung der zentralen Sehschärfe.

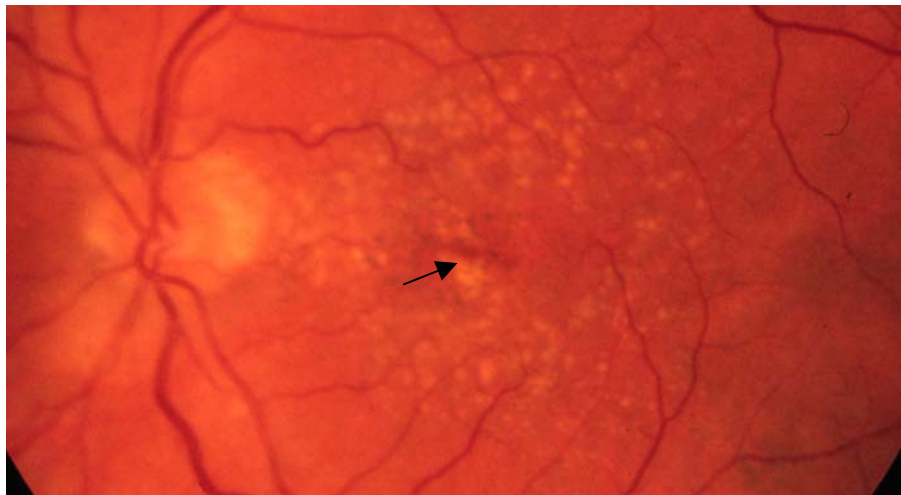


Abbildung 2: Fundusfoto eines 71-jährigen Patienten mit weichen Drusen und Hyperpigmentierungen (→) am hinteren Pol. Der Visus lag bei 1,0

2.1.5 Klinik der exsudativen altersbedingten Makuladegeneration

In einigen Augen beginnen choroidale Neovaskularisationen, die aus fibrovaskulärem Gewebe bestehen, von der Choroidea aus durch Defekte in der Bruch'schen Membran, in den Raum unter dem RPE und später in den subretinalen Raum zu wachsen. Diese Membranen können der Entwicklung einer Abhebung des RPE vorausgehen oder folgen. Als Proliferationsreiz macht man einen chronischen Entzündungsprozess verantwortlich, der wahrscheinlich durch eine Reaktion auf untergegangene Pigmentepithelzellen und exzessive Ablagerungen von membranösem Debris hervorgerufen wird [35]. Weiterhin werden Diffusionsstörungen durch die Bruch'sche Membran und Perfusionsstörungen der Choriokapillaris [12, 27, 36, 37] als Ursachen der relativen Ischämie verantwortlich gemacht. Diese relative Ischämie soll zur Bildung von vasoproliferativen Faktoren z.B. VEGF („vascular endothelial growth factor“) führen. Sie sind wahrscheinlich direkte Stimulatoren für die Neubildung von Gefäßen. Die neu gebildeten Kapillaren sind aufgrund des Mangels an Perizyten und interzellulären Verbindungen („tight junctions“) fragiler und neigen zu Plasmatranssudation und Erythrozytenextravation. Eine solche Blutung führt meist zu einer rapiden Herabsetzung des zentralen Sehens. Die CNV ist mit 85% die häufigste Ursache der exsudativen Form einer AMD (Abbildung 3).



Abbildung 3: 82-jähriger Patient mit einer exsudativen altersbedingten Makuladegeneration am rechten Auge. Gefäßneubildungen im Bereich der Makula sind für die Einblutungen verantwortlich.

Fluoreszenzangiographisch unterscheidet man gut abgrenzbare („klassische“) von nicht abgrenzbaren („okkulten“) subretinalen neovaskulären Membranen [38]. Die Indozyanin-Angiographie ist eine hilfreiche Ergänzung der konventionellen Fluoreszenzangiographie zur Bestimmung okkult oder schlecht umschriebener choroidaler Neovaskularisation. Jedoch kann man nicht immer zwischen beiden Formen unterscheiden. Bei guter angiographischer Abgrenzbarkeit der CNV kann man im Frühstadium mit einer Laserbehandlung versuchen, den Prozess zu zerstören. Eine okkulte CNV entwickelt sich unspezifisch in einem Konglomerat von Fundusveränderungen und ist für eine Laserbehandlung schlecht zugänglich.

Kommt es aufgrund der Fragilität der neu gebildeten Gefäße zu einer Flüssigkeitsansammlung in dem von weichen Drusen bereits präformierten Spaltraum zwischen pigmentepithelialer Basalmembran und Bruch'schen Membran, kann es zu dem klinischen Bild der Pigmentblattabhebung kommen [39-41]. Sie erscheint ophthalmoskopisch als unregelmäßig begrenzter, vorgewölbter Bezirk. Diese seröse bzw. hämorrhagische Ablösung des retinalen Pigmentepithels und der neurosensorischen Retina kann schon frühzeitig zu Metamorphopsien führen, wobei der korrigierte Visus zunächst nur gering beeinträchtigt ist.

Da es in diesem Stadium meist zu der Ausbildung einer CNV kommt, fällt im weiteren Verlauf der Visus ab.

Pigmentepithelabhebungen machen etwa 15% der Fälle der exsudativen Visus mindernden Komplikationen der altersabhängigen Makuladegeneration aus.

Kommt es in einem späteren Stadium der AMD zu einer Degeneration der Photorezeptoren, lässt die Produktion von membranösem Debris nach und die entzündlichen Begleitreaktionen und folglich der neovaskuläre Reiz gehen zurück [27]. Dies führt früher oder später in den meisten Fällen zu Vernarbung in diesen Arealen, was ein vollständiger Verlust der zentralen Sehschärfe für diese Augen bedeutet.

2.1.6 Klinik der trockenen altersbedingten Makuladegeneration (geographische Atrophie)

Bei der trockenen AMD steht die Atrophie des Pigmentepithels und der sensorischen Retina im Vordergrund. Der im Vergleich zu der Entwicklung einer exsudativen AMD relativ langsam fortschreitende Prozess beginnt primär mit dem Untergang der RPE-Zelle aufgrund einer übermäßigen Lipofuszinablagerung in den Zellen. Folge des Untergangs der Pigmentepithelzellen ist die Atrophie von Photorezeptoren und Choriokapillaris. Am Rande atrophischer Areale findet man Hyperpigmentierungen, welche ein Zeichen für Zellproliferation, Hypertrophie und Phagozytose freigesetzten Melanins der benachbarten RPE-Zellen darstellen soll [8].

Als Folge der Atrophie der Pigmentepithelzellen zeigen auch die subpigmentepithelialen Ablagerungen eine Regression aufgrund des nun geringeren Ausmaßes an anfallendem Zelldebris. Es kann zu einem völligen Verschwinden der Drusen in den atrophischen Arealen kommen [37]. Die degenerativen Veränderungen betreffen auch die Photorezeptorzellen über dem atrophischen Pigmentepithel, welches wiederum zu einem Untergang einzelner Netzhautzellen führt. Es entwickelt sich eine langsame Verschlechterung der zentralen Sehschärfe [36].

Die geographische Atrophie kann primär oder als Spätfolge von anderen Erscheinungen der AMD auftreten. Infolge einer geographischen Atrophie erfahren 80-90% der an AMD erkrankten Patienten einen Verlust der zentralen Sehschärfe [42].

2.1.7 Risikofaktoren

Die Anwesenheit weicher Drusen und Veränderungen des retinalen Pigmentepithels werden neben dem höheren Lebensalter als ein Hauptrisikofaktor für die Entwicklung einer AMD angesehen. Der Visus des betroffenen Auges ist zu Beginn nicht beeinträchtigt [43]. Konfluierende Drusen oder ein fortgeschrittenes Stadium einer AMD stellen ein erhöhtes Erkrankungsrisiko für das Partnerauges dar. Mit der Ausbildung ähnlicher Veränderungen am zweiten Auge ist in 80% innerhalb von drei Jahren zu rechnen [43-45].

Weiterhin diskutiert man den Einfluss des Pigmentgehalts der Iris [46] und die Linsendichte als mögliche ophthalmologische Risikofaktoren, eine Makulopathie zu entwickeln.

Eine positive Beziehung mit unbeeinflussbaren Faktoren, wie z. B. Alter, Geschlecht und eine familiäre Disposition konnte für das erhöhte Risiko der Entwicklung einer Makulopathie nachgewiesen werden [10, 11, 47]. Auch Nikotinabusus [4, 10, 47-52], arterielle Hypertonie, Arteriosklerose und erhöhte Blutfettwerte wurden in einigen Studien mit einem erhöhten Risiko belegt [53-55].

Eine erhöhte Exposition an Sonnenlicht zeigt eine erhöhtes Risiko, Komplikationen im Sinne einer altersbedingten Makuladegeneration zu entwickeln [56, 57].

Die Macula Photocoagulation Study Group fand einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von 1. großen Drusen, 2. der Anzahl (5 oder mehr) der Drusen, 3. fokalen Hyperpigmentierungen und 4. systemischer Hypertonie heraus. Die 5-jahres Inzidenz einer choroidalen Neovaskularisation des Partnerauges lag bei 7% für das Vorliegen keines der o.g. Risikofaktoren, bei 25% für das Vorliegen eines Risikofaktors, 44% mit zwei, 53% mit drei und 87% mit vier Risikofaktoren [38].

Es konnte gezeigt werden, dass durch diätetische Faktoren (antioxidative Vitamine, Xanthophyll) das Risiko der Entwicklung eine AMD vermindert werden kann [58, 59]. Die Interaktion zwischen hohen Spiegeln von VEGF („vascular endothelium growth factor“), endotheliale Dysfunktion und hämorheologische Faktoren als Ausdruck von Gefäßschäden soll bei der Pathogenese der AMD eine Rolle spielen [60]. Auch eine hohe Konzentration von Plasma Gluthadion Peroxidase ist mit einem 9-fachen erhöhten Auftreten von AMD assoziiert. Als hypothetischen Ansatz sieht der Autor diese hohe Konzentration als Marker für einen hohen oxidativen Stress des RPE- Komplexes [61].

2.2 Perimetrie

Die Perimetrie gehört zu den Standarduntersuchungsverfahren in der Augenheilkunde. Die automatische Perimetrie dient v.a. zur Diagnosestellung und zur Verlaufsbeobachtung bei Glaukom. Es wird die Lichtunterschiedsempfindlichkeit der Netzhaut gemessen.

Gesichtsfelddefekte sind als jede klinisch signifikante Abweichungen von der glatten Form des normalen „Sehhügels“ und der Abweichung gegenüber alterskorrigierten Normalwerten definiert.

Man unterscheidet Gesichtsfelddefekte, die örtlich begrenzt sind von einer allgemeinen Herabsetzung der Empfindlichkeit über dem gesamten Feld. Eine allgemeine Herabsetzung der Lichtunterschiedsempfindlichkeit muss bezüglich ihrer Signifikanz abgeschätzt werden, indem die Klarheit der brechenden Medien, die Pupillenweite und die Refraktion bei der Beurteilung der Ergebnisse berücksichtigt werden. Ein Bereich des Gesichtsfeldes, in dem der Patient den Stimulus mit verminderter Empfindlichkeit wahrnimmt, wird ein relatives Skotom genannt, wohingegen bei Nicht-Wahrnehmen des maximalen Stimulus ein absolutes Skotom vorliegt. Ein absolutes Skotom bedeutet nicht unbedingt, dass in diesem Gesichtsfeldareal überhaupt kein Licht wahrgenommen werden kann. Es bedeutet lediglich, dass die für das Gerät maximale Stimulusleuchtdichte nicht von der Hintergrundleuchtdichte differenziert werden kann. Der Patient muss durch die im Perimetrietest bestimmten Gesichtsfelddefekte in seiner zentralen Sehschärfe nicht beeinflusst sein.

2.2.1 Statische Perimetrie

Bei der statischen Perimetrie wird an vorgewählten Netzhautstellen die ihnen zugehörige Lichtunterschiedsempfindlichkeit gesucht. Durch Darbietung von falsch positiven und falsch negativen Prüfmarken wird die Compliance des Untersuchten kontrolliert. Eine falsch positive Antwort bedeutet, dass ohne jeden optischen Reiz die Antworttaste gedrückt wurde. Eine falsch negative Antwort wäre das Ausbleiben einer Patientenreaktion, obwohl ein Prüfreiz maximaler Stärke in einer Gesichtsfeldposition dargeboten wird, die zuvor eine bessere Empfindlichkeit aufgewiesen hatte. Die Fixation des Patienten wird durch statistisch zufälliges Anbieten des Stimulus reliabel gemacht. Eine Doppeltbestimmung einzelner Messpunkte im Laufe der Untersuchung gibt Hinweise auf die Reproduzierbarkeit der ermittelten Werte. Mit Hilfe computergesteuerter Perimetrie ist es möglich, in einfacher Form

Teststrategien (unbegrenzte Anzahl von Messpunkten mit unterschiedlicher Stimulusgröße und -intensität) anzupassen und die Antwort des Patienten aufzunehmen.

Ein weiterer Vorteil der statisch automatischen computergesteuerten Perimetrie ist, dass durch die zufällige Darbietung der Stimuli das gesamte Messfeld gleichmäßig abgedeckt wird und so durch vorausgegangene Stimuli keine Verfälschung auftreten kann, wie es bei der kinetischen Perimetrie beobachtet wird.

Um die retinale Schwelle an einem Punkt zu messen wird das Eingabelungs- oder Stufenverfahren angewendet. Der erste Stimulus wird mit einer Intensität präsentiert, die deutlich über der zu erwarteten Schwelle des Patienten liegt. Wenn der Patient diesen Stimulus erkennt, wird die Stimulushelligkeit in definierten Schritten bei den folgenden Darbietungen vermindert. Wenn er nun den Stimulus nicht mehr erkennt, wird die Intensität in definierten Schritten erhöht, bis er ihn wieder wahrnimmt (Abbildung 4).

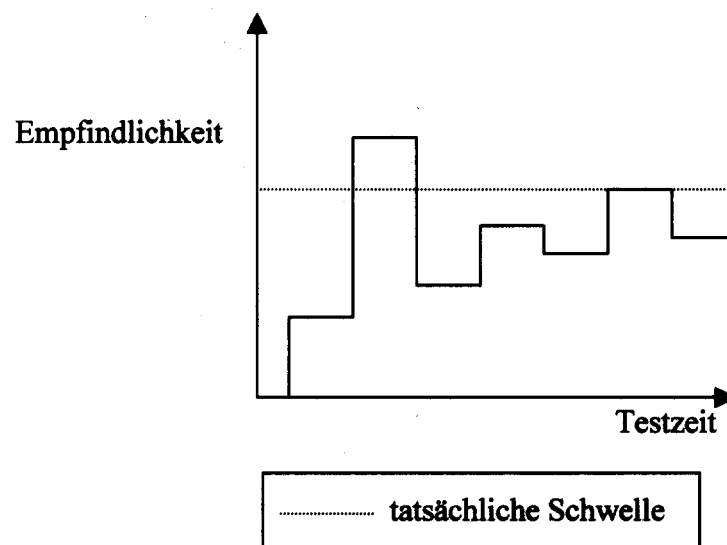


Abbildung 4: Bestimmung des Schwellenwertes der Blau/Gelb-Empfindlichkeit

Bei einer zweifelhaften Antwort des Patienten werden die Werte in diesem Feld neu erhoben und separat ausgewiesen. Bei der Darstellung der Defekttiefe wird die Differenz von einem altersentsprechenden Kollektiv in der Einheit dB angegeben. Die Fixation wird über Videokontrolle vom Untersucher überwacht. Bei der elektronisch-optischen Fixationsüberwachung wird das Auge über eine Kamera aufgenommen und die Helligkeit in einem Bildfenster über der Pupille elektronisch analysiert. Sie erkennt, dass wenn sich die

Pupille aus dem Fenster bewegt bzw. dass bei Lidschluss die Helligkeitssumme ansteigt. Der letzte Messreiz wird dann wegen möglicher Fehlerantwort wiederholt.

Mit Hilfe der statischen Perimetrie kann man durch topographische Prüfung des Lichtsinnes Herabsetzung in einzelnen Netzhautarealen feststellen. Die statisch automatische Perimetrie liefert für jeden Prüfpunkt einen ermittelten Empfindlichkeitswert, indem sie die Lichtunterschiedsempfindlichkeit des Stimulus zur Hintergrundhelligkeit misst. Diese Lichtunterschiedlichkeitsempfindlichkeiten werden in der Einheit dB angegeben. Die Dezibelskalen zeichnen sich durch Logarithmisierung und durch eine Umkehrung des Vorzeichens aus. Hohe Dezibelwerte sind niedrige Helligkeitskontraste und umgekehrt.

Es gilt $E \text{ (dB)} = 10 \cdot \log (\Delta L/L_U) + \text{const.}$ Dabei gibt ΔL den Unterschied zwischen der Leuchtdichte des Lichtflecks L_S und der Umfeldleuchtdichte L_U in cd/m^2 an. Teilweise ist noch die ältere Einheit Apostilb gebräuchlich ($1 \text{ asb} = 0,318 \text{ cd/m}^2$). Die Konstante ist von Perimeter zu Perimeter unterschiedlich und wird so gewählt, dass der hellste Reiz des Gerätes die Reizstärke 0 dB hat. In dieser Untersuchung wurde ein Prüfpunktraster von 10° bezogen auf den hinteren Augenpol verwendet. Es handelt sich um ein Programm mit hoher Rasterdichte (68 Prüfpunkte), welche diskrete Prozesse mit geringer räumlicher Ausdehnung erfassen kann. Das von uns gewählte Testraster (10-2) ist paraaxial.

Die Messpunkte auf den Achsen liegen bei vielen Erkrankungen genau am Skotomrand. Da Skotomrandpunkte in der statischen Perimetrie nicht nur primär einen hohen Messfehler haben, sondern auch störanfällig gegen Kopffotation und schlechte Fixation sind, sind sie bei der Befundauswertung kaum nützlich. Paraaxiale Raster haben im Durchschnitt weniger Skotomrandpunkte und sind daher effizienter. Eine so ermittelte Rasterperimetrie besteht aus einer Ansammlung von Zahlenwerten mit Angaben über die Empfindlichkeit an jedem untersuchten Prüfpunkt. Kodiert man einzelne Empfindlichkeitswerte mit vorgegebenen Grautönen, so erhält man eine Graustufendarstellung der Netzhautempfindlichkeit. Setzt man die in jedem Prüfpunkt gemessene Empfindlichkeit in Bezug zu alterskorrigierten Normalwerten, so erhält man eine Defekttiefendarstellung.

Neben der konventionellen statischen Perimetrie, bei der ein weißer Stimulus über einen schwach beleuchteten Hintergrund dargeboten wird, wird bei der Blau/Gelb-Perimetrie ein blauer Stimulus über einem gelb beleuchteten Hintergrund dargeboten.

2.2.2 Blau / Gelb Empfindlichkeit

Bei zahlreichen Erkrankungen der Retina kommt es schon frühzeitig zu funktionellen Störungen des Blauzapfensystems, noch bevor der Visus abfällt. Sunness et al. fanden einen Empfindlichkeitsverlust des Blauzapfensystems, der mit Fundusveränderungen im Sinne einer frühen AMD assoziiert war [62]. Möglicherweise ist das Blauzapfensystem anfälliger gegenüber Schäden als andere Zapfensysteme, was eine frühere Reduktion der Empfindlichkeit für kurzwelliges Licht erklären würde [33, 63, 64]. Die Ganglienzellen, welche für die Übertragung der kurzwelligen Informationen verantwortlich sind, sind in ihrer Anzahl und dem Verteilungsmuster verschieden zu denen mittelwelliger oder langwelliger Zapfensysteme. Ihre Anzahl ist geringer und hat nur einen geringen Grad der Überschneidung, so dass Ausfälle nicht von Nachbararealen kompensiert werden können. Schon unspezifische Schäden der Organisation des „dünnen“ Netzes kurzwellig empfindlicher Rezeptoren und Ganglienzellen in der Retina bewirken leicht einen Einbruch an der kurzwelligen Flanke der spektralen Hellempfindlichkeit.

2.2.3 Blau / Gelb Perimetrie

Um das weitmaschige Netz der Rezeptoren des kurzwelligen Empfindlichkeitsbereiches gezielt prüfen zu können, muss man versuchen, den Einfluss der breiten spektralen Empfindlichkeit der mittelwelligen Rezeptoren zu minimieren. Hierzu verwendet man gelbes Adaptationslicht, welches die Empfindlichkeit des mittel- und langwelligen Systems herabsetzt [28] (Abbildung 5).

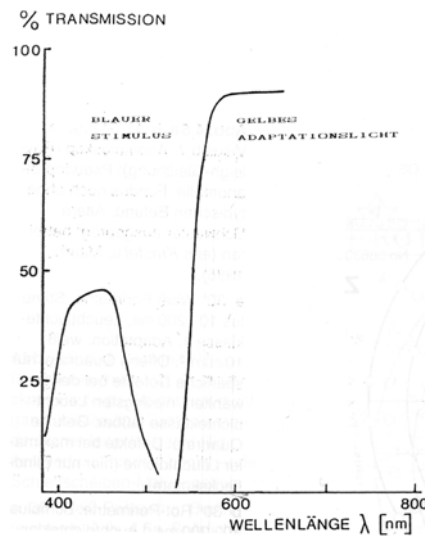


Abbildung 5: Absorptionsrate in Abhängigkeit der Wellenlänge des Lichtes

Bei der Blau/Gelb-Perimetrie wird ebenfalls die oben erwähnte Untersuchungsstrategie verwendet (eingabelnde Untersuchungsstrategie zum Aufsuchen der Schwelle, Kontrolle der Reliabilität der Antworten).

Der Einfluss der Absorption nimmt bei Trübung der brechenden Medien auf das kurzwellige Ende des Spektrums hin zu. Dies gilt besonders für die beginnende Trübung der Linse mit steigendem Alter [65]. Die Beurteilung der perimetrischen Ergebnisse muss diese mögliche absorptionsbedingte Blausinnstörung berücksichtigen. Der Empfindlichkeitsverlust bei Katarakt wird durch Lichtabsorption, durch Kontrastabnahme und durch Unschärfe verursacht. Da der Einfluss der Unschärfe bei größeren Reizmarken geringer ist, wird auch der Einfluss einer trübenden Linse durch größere Reize verringert. Bei der Blau/Gelb-Perimetrie wird standardmäßig die Prüfmarke Goldmann V ($= 64\text{mm}^2$) gewählt, gegenüber der Prüfmarke Goldmann III ($= 4\text{mm}^2$) bei der Weiß/Weiß-Perimetrie [66].

2.3 SLO – Imaging und digitale Bildverarbeitung

Mit Hilfe des Scanning laser ophthalmoskopes (SLO) lassen sich morphologische Makulaveränderungen mit monochromatischem Licht verschiedener Wellenlängen zur Quantifizierung darstellen und digital auswerten.

Das Prinzip des Laser-Scan Verfahrens beruht auf der sequentiellen optischen Abtastung des Augenhintergrundes. Der Laser beleuchtet den Fundus Punkt für Punkt. Durch die Verwendung des monochromen Laserlichtes benötigt das SLO eine wesentlich geringere

Lichtmenge als konventionelle Kameras. Das reflektierte Licht wird von einem lichtempfindlichen Detektor synchron gemessen und in ein Videosignal transformiert [17, 21, 22, 29, 67]. Der Laserstrahl durchläuft den X/Y - Scanner, der ihn Punktweise in X- und Y - Richtung ablenkt. Die einzelnen Schichten des menschlichen Fundus enthalten verschiedene Bestandteile, die das Licht absorbieren, reflektieren und streuen. Durch die Reflexion des Lichtes vom Fundus passiert das Licht auf umgekehrtem Wege den X/Y - Scanner, wodurch die Strahlablenkung rückgängig gemacht wird. Da jeweils nur ein Bildpunkt beleuchtet wird, welcher zeitgleich abgebildet wird, entsteht ein hoher Kontrast. Bei hoher Scan - Frequenz resultiert ein Gesamtbild mit Echtzeitdarstellung.

Durch Verwendung einer konfokalen Blende werden direkt reflektiertes Licht und indirektes, innerhalb der Retina gestreutes Licht getrennt, so dass nur das reflektierte Licht von einem Photomultiplier analysiert und zu einem Bild des Fundus zusammengesetzt wird (Abbildung 6).

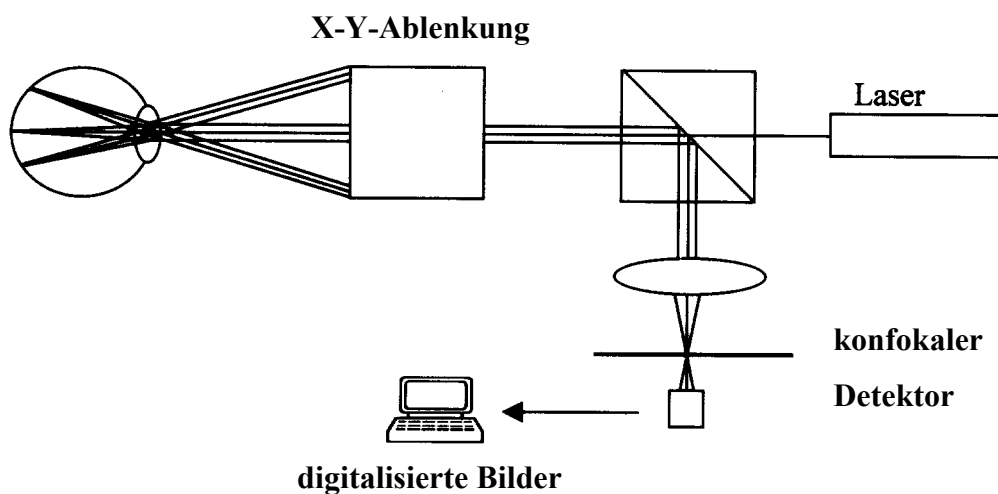


Abbildung 6: Aufbau der Scanning Laser Ophthalmoskope (SLO)

Die Art des Bildes ist durch die Auswahl der Blende des konfokalen Systems bestimmt. Im direkten Modus ist das Bild nur durch das direkt reflektierte Licht des Fokus bestimmt, gestreutes Licht wird herausgefiltert.

Der Kontrast des Bildes wird durch die Weite der Blende und die Wellenlänge des verwendeten Lichtes bestimmt. Je kleiner die Lochblende für die Aufnahme des reflektierten Lichtes, desto kleiner ist der Bereich der Schärfentiefe und es entsteht ein äußerst

kontrastreiches Bild mit jedoch geringer Gesamthelligkeit. Mit Hilfe des Refraktionsausgleiches können nun unterschiedliche Schichtbilder aus unterschiedlichen Ebenen des Augenhintergrundes gewonnen werden.

Ein Vorteil der Fundusdarstellung mit Hilfe des Scanning Laser Ophthalmoskopes (SLO) ist der geringe Einfluss von trüben Linsen auf die Abbildung [68]. Der optische Aufbau ist so ausgelegt, dass der Drehpunkt der Abtastbewegung in der Pupillarebene des Auges liegt. So ist es möglich im Bereich der Augenpupille mit einem sehr kleinen Strahlendurchmesser (1mm bzw. 2mm je nach Bildfeldgröße) auszukommen und so eine geringe Streuung zu erhalten. Das vom Hintergrund reflektierte Licht wird über die gesamte Pupillenöffnung gesammelt und durchläuft den gleichen optischen Weg zurück.

Die hohe Empfindlichkeit ergibt sich durch eine invertierte Pupillenanordnung. Das bedeutet, dass der Fundus durch den zentralen kleinen Teil der Pupille beleuchtet und durch die große äußere Pupillenfläche beobachtet wird.

Auch bei nicht erweiterter Pupille lassen sich Bilder hoher Auflösung und Qualität erzielen.

Es wurden verschiedene Laser verwendet, die aufgrund ihrer Wellenlänge in unterschiedlicher Tiefe den Fundus abtasteten (Helium-Neon (632,8nm), Infrarot (780nm), Argon Blau (488nm), Argon Grün (514nm)) und verschiedene Strukturen hervorhoben. Der Helium-Neon Laser eignete sich besonders, um die für altersabhängige Makulopathie typischen Fundusveränderungen darzustellen. Veränderungen des retinalen Pigmentepithelkomplexes werden nicht durch das makuläre Pigment maskiert. Subfoveal gelegene Pathologien lassen sich sehr gut darstellen. Drusen zeichnen sich im länger welligen Licht gegenüber dem restlichen Fundus als helle, kontrastreiche Strukturen ab. Im länger welligen Licht werden diese Strukturen nicht durch Hämoglobin oder makuläres Pigment verdeckt [28].

3 Methode

3.1 Patienten

3.1.1 Einschlusskriterien

In die Studie wurden Augen von Patienten mit morphologischen Veränderungen am hinteren Augenpol im Sinne einer altersabhängigen Makulopathie eingeschlossen (harte Drusen, weiche Drusen und Pigmentverschiebungen des retinalen Pigmentepithels in unterschiedlichen Ausprägungsstadien). Patienten mit okkulten oder klassischer CNV, Pigmentepithelabhebung (PED) oder großen Atrophiearealen ($> \frac{1}{2}$ Papillendurchmesser) wurden ausgeschlossen. In den meisten Fällen wurde eine Fluoreszenzangiographie zum sicheren Ausschluss dieser Komplikationen durchgeführt. Alle Patienten haben klare optische Medien (klassifiziert nach dem LOCS III System) und der Fernvisus bei optimaler Korrektur ist besser als 0,4.

3.1.2 Demographische Daten

Bei der Untersuchung des Zusammenhanges zwischen Empfindlichkeiten und den bekannten anatomisch-morphologischen Risikofaktoren werden 126 Patienten (57 Männer, 69 Frauen) im Alter von 55-87 Jahren mit altersabhängiger Makulopathie und guter Sehschärfe in die Studie eingeschlossen. Das durchschnittliche Alter beträgt 72 ± 8 Jahre. Bei 47 (37%) Patienten lag ebenfalls eine altersabhängige Makulopathie am Partnerauge vor, bei 70 (56%) Personen ist diese schon in eine exsudative Form übergegangen. 111 Patienten haben eine natürliche Linse, 15 Patienten haben eine künstliche intraokulare Linse. Eingeschlossen in die Untersuchung wurde das Auge mit dem besseren Visus, bei Seitengleichheit das rechte Auge (Tabelle 1).

Tabelle 1: Daten eingeschlossener Patienten

	Patientendaten
Patientenanzahl	126 (57 Männer, 69 Frauen)
Alter	55 – 87 Jahre (mittleres Alter 72 ± 8 Jahre)
Visus Log MAR¹	$0,1 \pm 0,12$, entspricht metrischer Visus $0,82 \pm 0,2$
Visus Log MAR Partnerauge	0,0 – 2,0 (mittlerer metrischer Visus $0,66 \pm 0,58$)
Diagnose Partnerauge	47 Partneraugen alterabhängiger Makulopathie 70 Partneraugen mit CNV 9 Partneraugen mit areolärer Atrophie
Auge	OD: 75 OS: 69
Linse	111 natürliche Linsen, 15 IOL

3.2 Untersuchungen

- Bei jedem Patienten wurde eine augenärztliche Untersuchung in Form der Erhebung der Anamnese, Sehschärfe, Kampimetrie nach Amsler, Spaltlampenuntersuchung, Augendruckmessung und binokulare Ophthalmoskopie durchgeführt.
- Zur weiteren Diagnostik wurde für alle Patienten eine Blau/Gelb-Perimetrie des 10° hinteren Augenpols angefertigt.
- Bei jedem Patienten wurde ein Fundusfoto aufgenommen.
- Bei 35 Patienten wurde als Zusatzuntersuchung eine Bildgebung mit dem Scanning Laser Ophthalmoskope (SLO) des Untersuchungsauges vorgenommen.

3.3 Quantifizierung der Fundusveränderung

Harte und weiche Drusen gehören zu den Risikofaktoren, die für die Entstehung von Komplikationen der altersbedingten Makuladegeneration verantwortlich gemacht werden. Zur standardisierten Quantifikation dieser morphologischen Veränderungen der Makulopathie hat sich das Wisconsin Age-related Maculopathy Grading System bewährt [25]. Das Wisconsin

¹ MAR= „Minimal Angle of Resolution = „minimaler Auflösungswinkel“ = MAW

Age-related Maculopathy Grading System fand Anwendung bei großen Studien, wie der Beaver Dam Eye Study und der Framingham Eye Study.

Ziel dieser vorliegenden Studie war es pathologisch morphologische Fundusstrukturen einzelnen Quadranten zuzuordnen und mit der Empfindlichkeit, gemessen mit der Blau/Gelb-Perimetrie, in Beziehung zu setzen.

Veränderungen in definierten Arealen wurden anhand im Protokoll festgelegter Kriterien eingeteilt. In Anlehnung an das Wisconsin Grading System wurden die Fundusdias von zwei unabhängigen Untersuchern mit einem Vergrößerungsgerät betrachtet. Ein transparentes Gitter wurde über die Fundusdias projiziert, um pathologische Strukturen den einzelnen Quadranten zuteilen zu können. Das in dieser Studie verwendete Gitter konzentrierte sich auf die zentralen 10° des hinteren Augenpols, zentriert um die Foveamitte.

Der zentrale Kreis entsprach $1500\mu\text{m}$ auf dem Fundus eines durchschnittlichen Auges. Die vier äußeren Quadranten ergaben sich aus vier zentral ausgerichteten Speichen, die ein Feld von 10° umfassten. Die fünf so definierten Felder wurden wie folgt benannt: zentrales Messfeld, temporal oben, temporal unten, nasal oben, nasal unten (Abbildung 7).

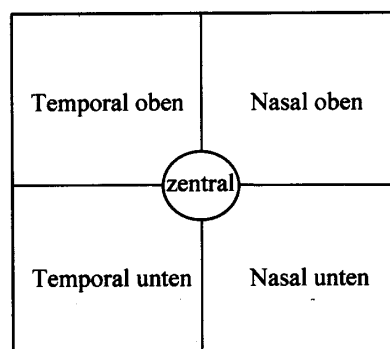
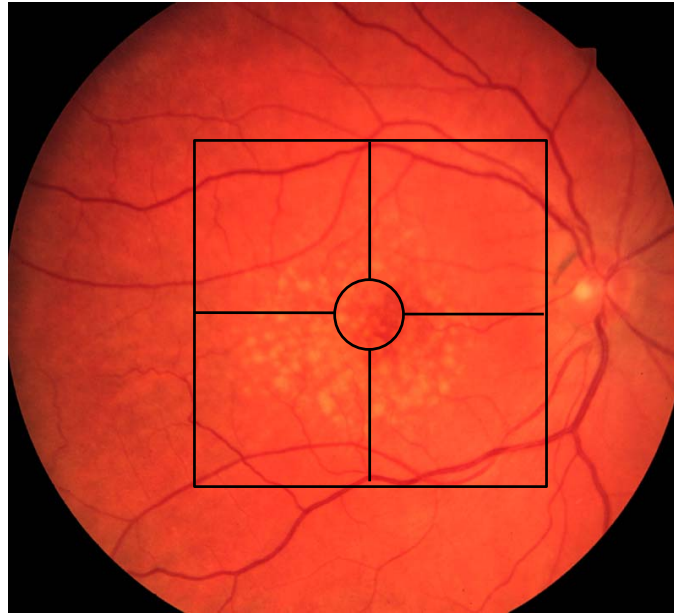


Abbildung 7: Gitter zur Unterteilung des hinteren 10° Augenpols



**Abbildung 8: Fundusphoto eines Patienten mit weichen und harten Drusen.
Das Gitter teilt den Fundus in fünf Unterfelder ein.**

Zum Graden der Fundusdias wurde das standardisierte auf Klarsichtfolie gedruckte Gitter über die Makula gelegt und mit einem Diabetrachter mit standardisierter Beleuchtung beurteilt (Abbildung 8). Der Vergrößerungsgrad betrug 11-fach.

Es wurde in der Beschreibung der morphologischen Veränderungen zwischen harten Drusen, weichen Drusen, Hyperpigmentierungen und Atrophie unterschieden. Zusätzlich wurden die Größe, Anzahl, Grad der Konfluenz und involvierte Fläche dokumentiert. Harte Drusen wurden in ihrer Anzahl abgeschätzt, weiche Drusen ($>63\mu\text{m}$) in ihrem Ausprägungsgrad, d.h. Grad der Konfluenz und prozentualer Anteil der involvierten Fläche, beurteilt. Hyperpigmentierungen und Atrophie wurden in Vorhandene und nicht Vorhandene unterteilt. Diese semiquantitative Unterteilung wird für jeden der fünf Quadranten vorgenommen.

Typische harte Drusen erschienen im Dia als kleine ($<64\mu\text{m}$) scharf begrenzte, weißlich gelb schimmernde, in der Ebene des RPE liegende Veränderungen.

Weiche Drusen waren von größerem Durchmesser, einer mehr gelblichen Farbe. Einige hatten einen scharfen Rand und eine räumlich erscheinende Verdickung. Andere imponierten demgegenüber mit sichtbaren weicheren Kanten. Weiche Drusen erschienen entweder als solitäre Veränderungen oder mit Nachbardrusen konfluierend. Der alleinige Kontakt bzw. das Verschmelzen von zwei oder mehr Drusen erfüllte das Kriterium der Konfluenz.

Hyperpigmentierungen fanden sich vor allem in Randgebieten von Drusen. Falls es zur Konfluenz von einzelnen Drusen kam, konnten Pigmentverschiebungen auch im Zentrum von flächigen Drusen vorkommen.

Andere klinische Auffälligkeiten des Fundus wurden gesondert dokumentiert (Tabelle 2).

Tabelle 2: Definition morphologischer Fundusveränderungen

Definition	
0	Weiche Drusen: keine Drusen vorhanden
1	Drusen vorhanden
2	Konfluierende Drusen
3	Drusenfläche > 50% des Unterfeldes
Anzahl	Harte Drusen: Abschätzung der Anzahl harter Drusen pro Unterfeld
0	Hyperpigmentierungen: keine Hyperpigmentierung vorhanden
1	Hyperpigmentierung vorhanden
0	Atrophie: keine Atrophie vorhanden
1	Atrophie vorhanden

3.4 Statische automatische Blau/Gelb- Perimetrie im zentralen Gesichtsfeld

Bei allen Patienten wurde eine Blau/Gelb-Perimetrie durchgeführt. Die perimetrische Untersuchung wurde mit einem kommerziell erhältlichen Gerät (Humphrey field analyzer, Humphrey Istitut, San Leandro, California USA) (Programm 10-2) der Firma Humphrey-Zeiss durchgeführt.

Für diese Studie wurde eine gelbe Hintergrundsbeleuchtung von 31,5 Apostilb (asb) (200 cd/m^2) verwendet (Standard der International Perimetric Society). Apostilb gibt die Leuchtdichte an und ist definiert durch $\text{asb} = \text{Leuchtintensität} \cdot \text{m}^2 \cdot \pi$. Die blauen Stimuli variierten in ihrer Intensität über einen Bereich von 5,1 logarithmischen Einheiten (51 Dezibel) zwischen 0,08 und 10.000 Apostilb. Ein Apostilb (asb) entspricht $0,3183 \text{ cd/m}^2$. Das entspricht einer retinalen Empfindlichkeit von 0dB bis 50dB.

Bei der computergesteuerten Perimetrie wurde während einer Messung nur die Stimulusintensität und nicht die Stimulusgröße verändert. Es wurde die Stimulusgröße $1,8^\circ$ (Goldmann V) gewählt, die klein genug war, um auch kleine Skotome zu finden [69]. Sie war aber auch groß genug, um relativ unbeeinflusst von Restfehlern in der Refraktion zu bleiben [70]. In der Blau/Gelb-Perimetrie verwendet man wegen des grobmaschigeren Verteilungsmusters der Ganglienzellen des kurzwelligen Zapfensystems einen größeren Stimulus. Standard bei der Weiß/Weiß-Perimetrie ist die Stimulusgröße Goldmann III.

Gemessen wurde die mittlere Empfindlichkeit in einem 10° Feld mit 68 Messpunkten. Die Empfindlichkeit wird in dB angegeben und mit der errechneten intraindividuellen Standardabweichung der Empfindlichkeit angegeben. Für die spätere Auswertung wurden die 12 mittleren Messpunkte dem zentralen 3° Feld und jeweils 14 Messpunkte den entsprechenden acht äußeren Quadranten zugeordnet (Abbildung 9+10).



Abbildung 9: Fundusfotographie (30°) einer 75-jährigen Patientin mit harten und weichen Drusen sowie Hyperpigmentierungen.

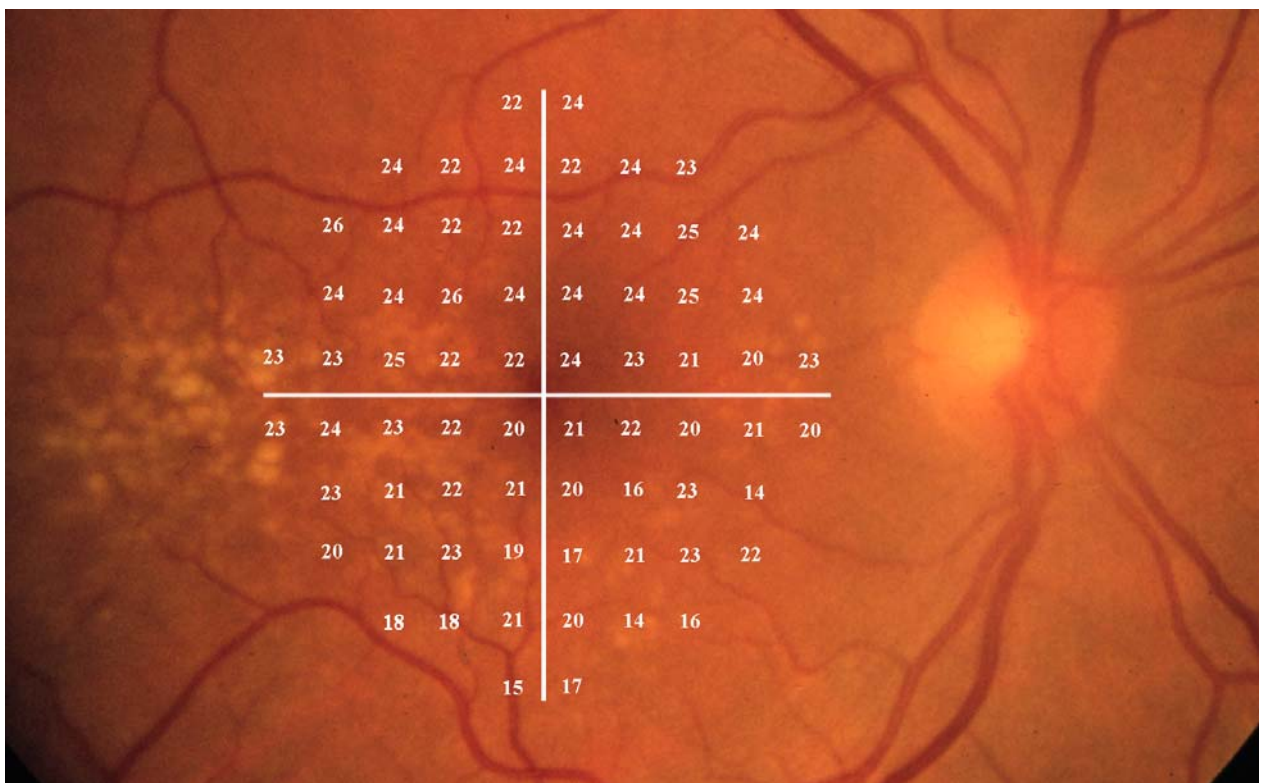


Abbildung 10: Die Daten der Blau/Gelb-Perimetrie sind den Fundusabschnitten analog zugeordnet.

3.5 SLO – Imaging und digitale Bildverarbeitung

Unter der Verwendung des Helium Neon Lasers wurden 40° Fundusbilder der Untersuchungsaugen angefertigt. Zur weiteren Verarbeitung wurden diese Bilder auf dem Computer digitalisiert. Um den Kontrast der Drusen für die weitere Messung der Drusenfläche hervorzuheben, wurden mit Hilfe der Werkzeuge des Adobe Photoshop® (Zauberstab, Fläche füllen) die Drusen markiert. Die makroskopisch sichtbaren Drusenflächen wurden mit dem Cursor umfahren und unter Zuhilfenahme des Zauberstabes farbig hervorgehoben. (Abbildung 11).



Abbildung 11: Bearbeitung der digitalisierten SLO-Fundus Bilder.

Das Programm Matrox Inspektor® ermöglichte nun eine Berechnung der markierten Drusenflächen der einzelnen vorher definierten neun Quadranten (Abbildung 12).

Verwendet wurde ein Scanning Laser Ophthalmoscope (SLO) der Firma G. Rodenstock Instrumente GmbH.

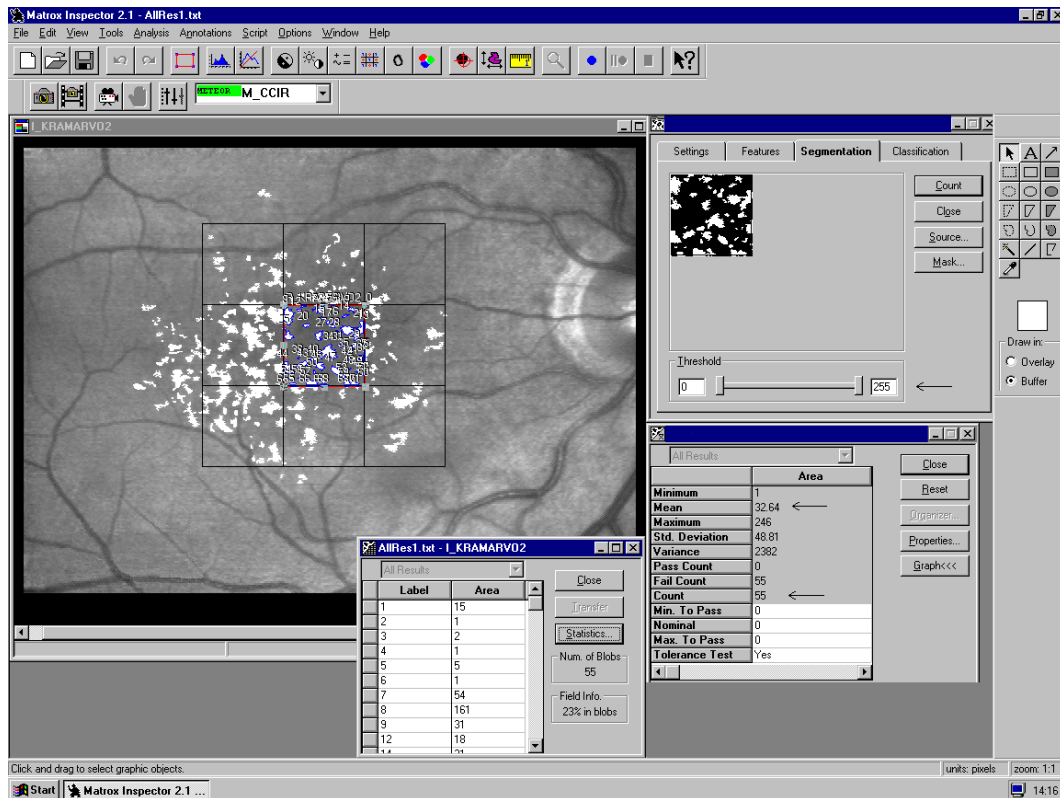


Abbildung 12: Auswertung der digitalisierten und bearbeiteten SLO-Fundusimages.

Die Analyse der so markierten Drusenfläche erfolgte mit Hilfe des Matrox Inspektor[®] (Matrox Graphics Inc.). Neun Messfelder (1000µm x 1000µm) wurden um die Fovea zentriert.

Die untersuchten Patienten wurden über die Untersuchung ausführlich aufgeklärt und gaben ihr Einverständnis. Die durchschnittliche Dauer dieser Untersuchung betrug maximal 15 Minuten. Während der Untersuchung wurde die zulässige Höchstbelastung durch Laserlicht nicht überschritten. Alle Laser wurden zeitlich überwacht und vor dem Erreichen der maximal zulässigen Bestrahlung abgeschaltet. Der Laserstrahl tastete ständig die Netzhaut ab und ruht nicht für längere Zeit an gleicher Stelle, wodurch eine niedrige Laserklasse erreicht wurde. Die aus dem Messkopf austretende Laserstrahlung entsprach der Laserklasse 1 (nach DIN VDE 0837 bzw. IEC 825) und erfüllte die Laserschutzbestimmungen.

3.6 Statistische Auswertung

Die Zielvariablen (mittlere Blau/Gelb-Empfindlichkeit, Drusenfläche) und Begleitvariablen LogMar-Visus, Alter) wurden als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung angegeben. Gruppenvergleiche wurden mittels unpaarigen Student t-Tests mithilfe des Programms STATVIEW (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) durchgeführt. Nach Adjustierung der Alpha-werte mittels Holmes-Prozedure wurden P-Werte $<0,05$ als statistisch signifikant angegeben. Die Abhängigkeit regionaler Unterschiede wurde mit einer Varianzanalyse (ANOVA) untersucht. Lineare Korrelationen wurden mittels des Korrelationskoeffizienten nach Pearson untersucht.

4 Ergebnisse

4.1 Einleitung

In dieser Untersuchung wurde eine Testung des kurzwelligen Zapfensystems bei Patienten mit altersabhängiger Makulopathie mit Hilfe der Blau/Gelb-Perimetrie durchgeführt. Ziel der Untersuchung war es frühe morphologische Fundusveränderungen des hinteren Pols, die als Risikofaktoren für die Ausbildung von choroidalen Neovaskularisationen (CNV) oder areolärer Atrophie gelten, mit Empfindlichkeitsausfällen des kurzwelligen Zapfensystems in Beziehung zu setzen. Mit Hilfe des Scanning Laser Ophthalmoskope lassen sich zusätzlich Fundusbilder mit hoher örtlicher Auflösung semiquantitativ mit Hilfe des Computers auswerten und so morphologische Strukturen mit der Blau/Gelb-Perimetrie in Zusammenhang bringen.

4.2 Morphologische Fundusveränderungen

Die Art und Häufigkeit der morphologischen Veränderungen wurden anhand von Fundusdias quantifiziert. Bei 93 Augen (74%) fanden sich weiche Drusen; viele harte Drusen konnten bei 16 Fundi (13%) nachgewiesen werden. Bei 64 Augen (51%) waren ophthalmoskopisch fokale Hyperpigmentierungen zu sehen. Atrophische Anteile konnten bei 4 Patienten (3%) gesehen werden. Tabelle 3 zeigt die Verteilung der charakteristischen Fundusveränderungen bei den eingeschlossenen Augen.

Tabelle 3: Verteilung spezifischer Fundusveränderungen einer altersabhängigen Makulopathie

Art der Morphologischen Veränderung	Anzahl betroffener Augen (n)
Weiche Drusen	93 (74%)
Fokale Hyperpigmentierung	64 (51%)
Weiche Drusen und Hyperpigmentierung	62 (49%)
Atrophie	4 (3%)
Viele Harte Drusen	16 (13%)

4.2.1 Hyperpigmentierungen

Bei 64 Augen (51%) waren fokale Hyperpigmentierungen im zentralen 10° Feld des hinteren Augenpols ophthalmoskopisch sichtbar. Es zeigte sich ein Empfindlichkeitsunterschied des Blauzapfensystems, der sich signifikant bei Patienten mit fokalen Hyperpigmentierungen im zentralen 3° Feld von Patienten ohne diese Veränderung unterscheidet (Tabelle 4). Dabei bestand kein signifikanter Unterschied im Visus und Alter bei Patienten mit Hyperpigmentierungen gegenüber Patienten ohne Hyperpigmentierungen. Einen signifikanten Unterschied für das 10° Feld konnte nicht nachgewiesen werden.

Tabelle 4: Demographische Daten und Empfindlichkeit der Blau/Gelb-Perimetrie bei Patienten mit und ohne Hyperpigmentierungen der Makula (unpaired t-test)

	Hyperpigmentierungen	Keine Hyperpigmentierungen	Signifikanz
Alter (Jahre)	71,2 ± 6,2	70,6 ± 6,6	p=0,5959 (n.s. ²)
Visus log MAR	0,13 ± 0,12	0,10 ± 0,11	p=0,1413 (n.s.)
Mittlere Empfindlichkeit (dB) im 10° Feld	19,6 ± 6,2	21,0 ± 4,9	p=0,2842 (n.s.)
Mittlere SD ³ (dB) Im 10° Feld	3,6 ± 1,5	3,1 ± 1,3	p=0,0733 (n.s.)
Mittlere Empfindlichkeit (dB) zentrales 3° Feld	18,8 ± 6,5	21,3 ± 4,4	p=0,0144

Es zeigte sich eine Tendenz zu geringeren Werten für die Empfindlichkeit in der Blau/Gelb-Perimetrie bei höherem Alter bei Patienten mit bzw. ohne fokaler Hyperpigmentierung. Die Altersverteilung war für beide Gruppen gleich. Bei Patienten mit Hyperpigmentierungen zeigte sich ein Empfindlichkeitsunterschied von 4,28 dB pro Dekade gegenüber 3,04 dB bei Patienten ohne Hyperpigmentierungen (Abbildung 13 und Abbildung 14).

² n.s. = nicht signifikant

³ SD = Standardabweichung der Empfindlichkeit

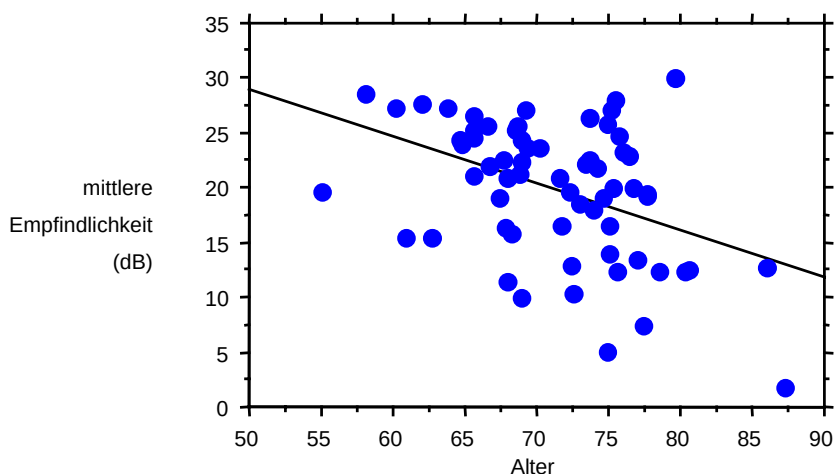


Abbildung 13: Empfindlichkeit in Abhängigkeit vom Lebensalter bei Patienten mit Hyperpigmentierung (mittlere Empfindlichkeit = $50,44 - 0,43 \cdot \text{Alter}$, $r = -0,43$)

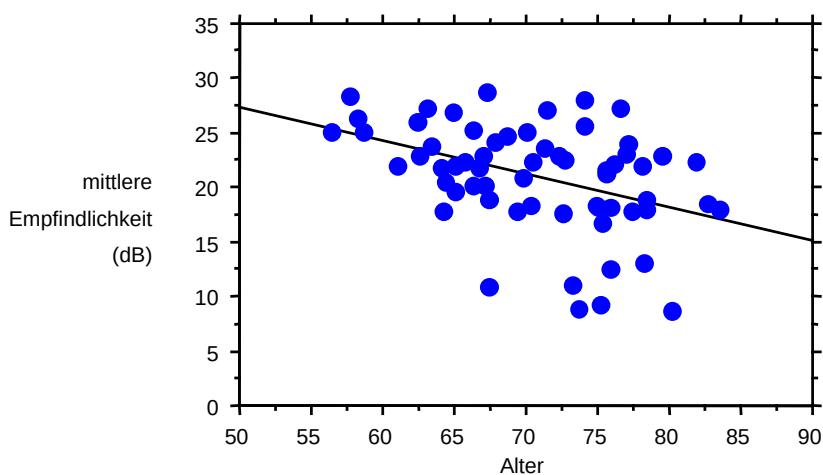


Abbildung 14: Empfindlichkeit in Abhängigkeit vom Lebensalter bei Patienten ohne Hyperpigmentierung (mittlere Empfindlichkeit = $42,51 - 0,30 \cdot \text{Alter}$, $r = -0,41$)

4.2.2 Weiche Drusen

Das Vorhandensein von weichen Drusen war bei 93 Augen (74%) feststellbar. Die Tabelle zeigt die Verteilung der Empfindlichkeit des Blau-Zapfensystems im 10° bzw. 3° Gesichtsfeld bei Patienten mit und ohne weiche Drusen im Vergleich (Tabelle 5).

Augen mit weichen Drusen zeigten keine signifikant geringere zentrale Sehschärfe gegenüber Augen, die keine weichen Drusen am hinteren Augenpol aufwiesen. Die mittlere Empfindlichkeit in der Blau/Gelb-Perimetrie unterschied sich im zentralen 3° Gesichtsfeld

signifikant um 3,2 dB ($p=0,0042$). Für das gesamte 10° Feld konnte ein signifikanter Unterschied von 2,4 dB bei Patienten mit weichen Drusen gegenüber denen ohne weiche Drusen festgestellt werden ($p=0,032$, $f=0,49$) (Tabelle 5).

Tabelle 5: Demographische Daten und Empfindlichkeit der Blau/Gelb-Perimetrie bei Patienten mit und ohne weichen Drusen (unpaired t-test)

	weiche Drusen	keine weiche Drusen	Signifikanz
Alter (Jahre)	$71,1 \pm 6,5$	$70,5 \pm 6,3$	$p=0,61$ (n.s. ⁴)
Visus log Mar	$0,12 \pm 0,12$	$0,08 \pm 0,10$	$p=0,091$ (n.s.)
entspricht mittlerem Visus	0,9	1,1	
Mittlere Empfindlichkeit Im 10° Feld (dB)	$19,9 \pm 5,9$	$22,3 \pm 4,1$	$p=0,032$
Mittlere SD ⁵ Im 10° Feld (dB)	$3,5 \pm 1,5$	$3,0 \pm 1,1$	$p=0,093$ (n.s.)
Mittlere Empfindlichkeit im zentralen 3° Feld (dB)	$19,2 \pm 6,0$	$22,4 \pm 3,8$	$p=0,0042$

Eine Auftragung der Ergebnisse der Blau/Gelb-Perimetrie gegen die Altersverteilung zeigte eine deutliche geringere Empfindlichkeit bei Patienten mit weichen Drusen gegenüber Patienten ohne diese Fundusveränderungen.

Bei gleicher Altersverteilung zeigte sich ein signifikanter Empfindlichkeitsunterschied ($p<0,039$, $f=4,34$) zwischen beiden Gruppen. Bei Patienten mit weichen Drusen zeigte sich ein Empfindlichkeitsunterschied von 4,16 dB pro Dekade gegenüber 1,9 dB pro Dekade bei Patienten ohne weiche Drusen (Abbildung 15 und Abbildung 16).

⁴ n.s. = nicht signifikant

⁵ SD = Standardabweichung der Empfindlichkeit

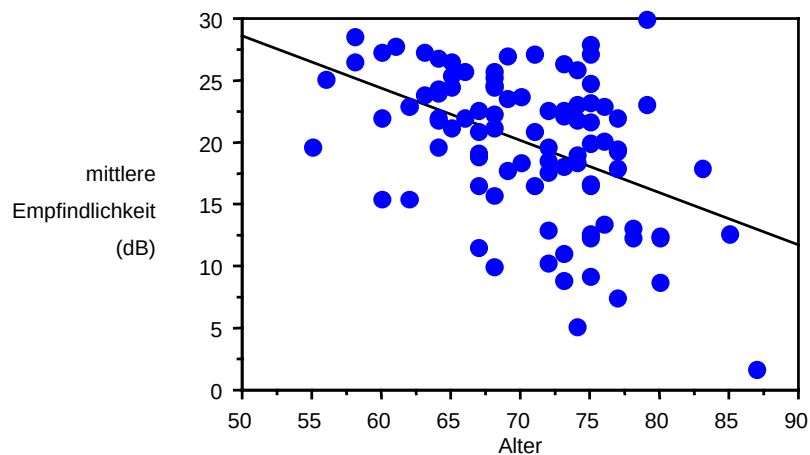


Abbildung 15: Empfindlichkeit in Abhängigkeit vom Lebensalter bei Patienten mit weichen Drusen (mittlere Empfindlichkeit = $49,61 - 0,42 \cdot \text{Alter}$, $r = -0,45$)

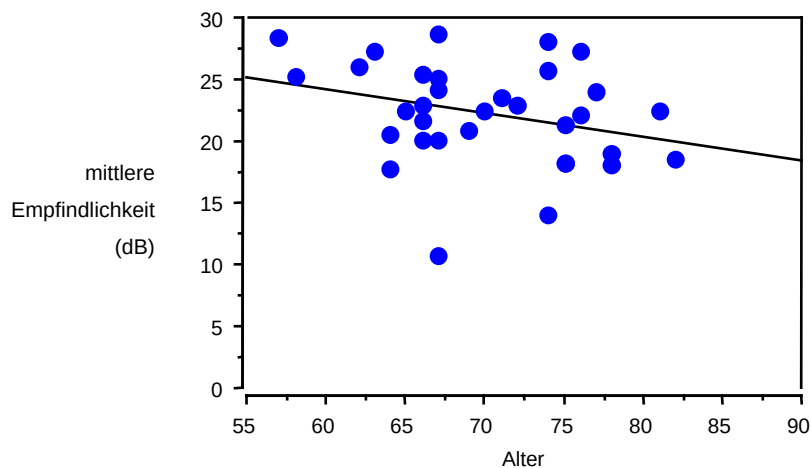


Abbildung 16: Empfindlichkeit in Abhängigkeit vom Lebensalter bei Patienten ohne Drusen (mittlere Empfindlichkeit = $35,5 - 0,19 \cdot \text{Alter}$, $r = -0,29$)

4.2.3 Beteiligung der Partneraugen

Bei einem Vergleich von Augen, deren Partneraugen eine Makuladegeneration mit signifikanter Visusminderung aufwiesen, gab es keinen Unterschied bezüglich Visus und Alter zu Augen, deren Partneraugen nur eine Makulopathie aufwiesen. Partneraugen einer AMD zeigten zu einem größeren Prozentsatz weiche Drusen, Pigmentverschiebungen und atrophische Areale am hinteren Augenpol als Partneraugen einer altersabhängigen Makulopathie.

Patienten, deren Partnerauge eine altersbedingte Makuladegeneration mit Visusminderung auf wiesen, hatten im zentralen 10° Feld eine signifikant geringere Empfindlichkeit des Blauzapfensystems ($p=0,044$). Analog der Patienten mit weichen Drusen war die mittlere Empfindlichkeit für das zentrale 3° Feld signifikant geringer gegenüber denen, die am Partnerauge keinen Visusverlust erlitten haben (Tabelle 6).

Tabelle 6: Vergleich von Augen, deren Partneraugen an einer Makulopathie bzw. an einer AMD erkrankt sind, * = ungepaarter t-Test; ** = Fisher's p- Wert

	Partneraugen mit einer AMD	Partneraugen mit einer trockenen Makulopathie	Signifikanz (p-Werte)
Patientenanzahl	75	51	
Alter	$71,8 \pm 6,2$	$69,7 \pm 6,5$	$p=0,065^{**}$ (n.s. ⁶)
Log MAR	$0,13 \pm 0,12$	$0,10 \pm 0,11$	$p=0,096^{**}$ (n.s.)
log MAR Partnerauge	$0,94 \pm 0,54$	$0,27 \pm 0,38$	$p<0,0001^*$
Anteil an Drusen	48 %	26 %	$p=0,063^*$
Anteil Hyperpigmentierungen	37 %	14 %	$p=0,0062^*$
Anteil Atrophie	36 %	13 %	$p=0,0039^*$
Mittlere Empfindlichkeit (dB) 10°-Feld	$19,7 \pm 5,7$	$21,7 \pm 5,3$	$p=0,044^{**}$
Mittlere Empfindlichkeit (dB) 3°-Feld	$18,8 \pm 5,7$	$21,7 \pm 5,0$	$p=0,0043^{**}$
SD ⁷ (dB) 10° -Feld	$3,6 \pm 1,6$	$3,2 \pm 1,56$	n.s.

⁶ n.s. = nicht signifikant

⁷ SD = Standardabweichung der Empfindlichkeit

Die Abbildung 17 zeigt die signifikant geringere mittlere Empfindlichkeit bei Patienten, deren Partneraugen an einer AMD erkrankt sind ($p < 0,044$). Die mittlere Empfindlichkeit beider Gruppen unterscheidet sich um 2dB.

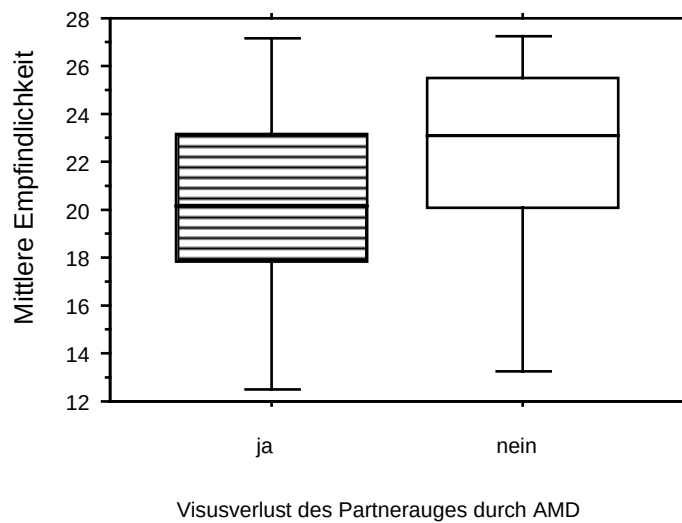


Abbildung 17 Der schraffierte Box-Plot zeigt die Gruppe der Patienten, deren Partneraugen einen Visusverlust erlitten. Er zeigt eine mittlere Empfindlichkeit von $19,7 \text{ dB} \pm 5,7 \text{ dB}$, gegenüber Patienten ohne Visusverlust des Partnerauges $21,7 \text{ dB} \pm 5,3 \text{ dB}$ im untersuchten 10° Feld.

4.3 Bestimmung der Drusenfläche mit Hilfe des Scanning Laser Ophthalmoskopes (SLO)

4.3.1 Demographische Daten

Bei 35 Patienten wurden zusätzlich Fundusbilder mit Hilfe des Scanning Laser Ophthalmoskopes (SLO) angefertigt. Das mittlere Alter dieser Patienten lag bei $70,4 \pm 6,3$ Jahren. Die Patienten wiesen einen Visus von 0,4-1,0 auf (Tabelle 7).

	Patientendaten
Patientenanzahl	35 (16 Männer, 19 Frauen)
Alter	58- 83 Jahre (mittleres 70 ± 6 Jahre)
Metrischer Visus	0,4-1,0
Visus Log MAR	0,0-0,40
Metrischer Visus des Partnerauges	0,3-1,0
Visus Log MAR Partnerauge	0,0-2,0 (mittlerer $0,66 \pm 0,581$)
Diagnose Partnerauge	15 Patienten mit CNV des Partnerauges, 3 Patienten mit areolärer Atrophie des Partnerauges 17 Patienten mit altersabhängiger Makulopathie
Linse	32 natürliche Linsen, 3 IOL

Tabelle 7: Demographische Daten der Patienten mit SLO Images

4.3.2 Verteilung der Drusenfläche am hinteren Pol

Mit Hilfe dieser Zusatzuntersuchung wurde die von Drusen eingenommene Fläche semiquantitativ am Computer bestimmt und mit dem Empfindlichkeitsunterschied der Blau/Gelb - Perimetrie in Beziehung gesetzt.

Es zeigte sich, dass zentral die größte Fläche von Drusen bedeckt war. Der temporal mittlere Bereich wies die zweitgrößte Drusenfläche auf. Temporal waren im Schnitt 21% der einzelnen Messfelder von Drusen bedeckt, nasal waren es 18%. (Abbildung 18)

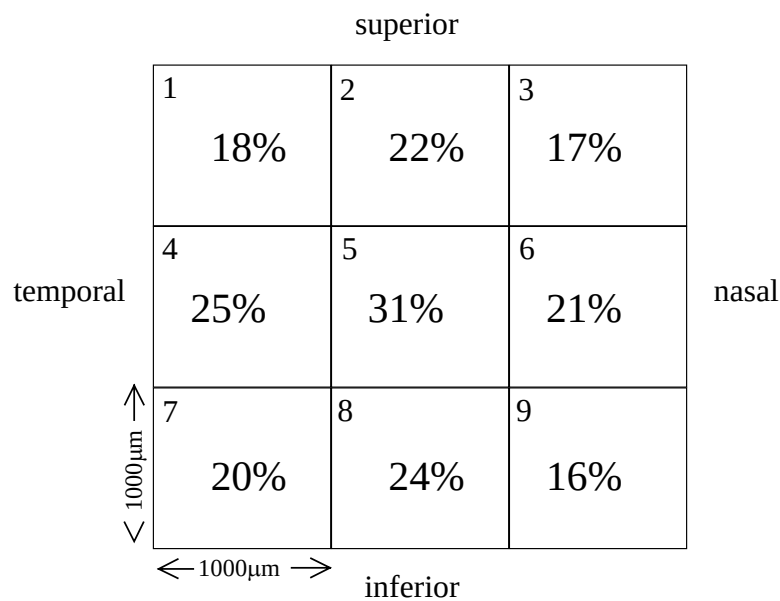


Abbildung 18: Drusen bedeckte Fläche am 10° Augenpol

4.3.3 Empfindlichkeitsverteilung der 10/2 Blau/Gelb-Perimetrie

Es zeigte sich ein Unterschied der mittleren Empfindlichkeit der Blau/Gelb-Perimetrie für das zentrale Feld (Abbildung 19). Eine Untergruppenanalyse zeigte einen signifikanten Unterschied der peripheren Felder gegenüber der Empfindlichkeit des zentralen Feldes. ($p < 0,0001$).

			superior					
temporal	1	2	3					nasal
	23,6±3,8	23,2±3,7	23,9±3,3					
	4	5	6					
	23,0±4,3	20,9±4,3	23,1±3,8					
	7	8	9					
	22.5±3.7	21,9±4,0	22,6±4,2					
			inferior					

Abbildung 19: Darstellung der mittleren Empfindlichkeit [dB] ± Standardabweichung der Blau/Gelb-Perimetrie über den neun Feldern des Augenhintergrundes.

Die Abbildung zeigt die Verteilung der Netzhautempfindlichkeiten unterteilt in 9 Felder am hinteren Augenpol. Die Empfindlichkeit wird in dB angegeben, die Standardabweichung ist für jedes Feld ausgewiesen. Das mittlere Feld entspricht den zentralen 3°, die peripheren Felder decken 10° zentriert um die Fovea ab.

4.3.4 Zusammenhang der Empfindlichkeit mit der Drusenfläche

Die Gesamtfläche der von Drusen bedeckten Arealen aller neun Unterfelder korrelierte mit der mittleren Empfindlichkeit des Blau-Zapfensystems ($r=-0,35$).

Das mittlere Feld temporal wies eine deutlichere Beziehung zwischen der sichtbaren Drusenfläche und der Empfindlichkeit des kurzwelligen Zapfensystems auf, als die restlichen Unterfelder. Die Drusenfläche korrelierte im zentralen Messfeld mit der Empfindlichkeit des Blauzapfensystems mit einem Korrelationskoeffizient von $r=0,458$ (Abbildung 20).

superior		
1 r=-0,237; 24,4-0,0004* drusen	2 r=-0,331; 24,4-0,001* drusen	3 r=-0,292; 24,5-0,001*drusen
4 r=-0,433; 24,3-0,001* drusen	5 r=-0,458; 22,73-0,001* drusen	6 r=-0,212; 23,42-0,0004* drusen
7 r=-0,299; 22,9-0,0005* drusen	8 r=-0,293; 22,6-0,001* drusen	9 r=-0,281; 23,4-0,001* drusen
inferior		

Abbildung 20: Darstellung des Zusammenhanges der Blau/Gelb-Perimetrie mit der Drusenfläche, r drückt den Korrelationskoeffizient aus.

5 Zusammenfassende Diskussion

Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, die Empfindlichkeit des kurzwelligen (Blau-) Zapfensystems mit einem kommerziell erhältlichen automatisch-statischen Perimeters (Humphrey Field Analyzer) bei Patienten mit altersabhängiger Makulopathie (ARM) zu untersuchen. Die Messergebnisse wurden mit morphologischen Risikofaktoren für die Ausbildung einer exsudativen Makuladegeneration (AMD) [8, 18, 24] und der Diagnose des Partnerauges in Beziehung gesetzt.

Das Blauzapfensystem weist rezeptive Felder auf, die keine Überlappung der einzelnen Felder zeigt [7]. Das Muster des langwelligen Zapfensystems ist stärker verwebt und die einzelnen rezeptiven Felder überlappen. So kommt es bei einem lokalisierten Verlust im kurzwelligen System zu einem Ausfall an diesem Messort ohne mögliche Kompensation durch ein Nachbarfeld. Dieser anatomische Aufbau des kurzwelligen Zapfensystems verdeutlicht die Möglichkeit einer frühen Aufdeckung einer funktionellen Empfindlichkeitsänderung ohne bzw. bei nur geringer Änderung des zentralen Lesevisus. Die in diese Studie eingeschlossenen Patienten hatten nur eine geringe Reduktion des zentralen Visus und es bestand kein Unterschied zu Patienten mit und ohne morphologische Risikofaktoren für die Ausbildung einer exsudativen AMD. Diese Ergebnisse stimmen mit der in der Literatur mehrfach beschriebenen geringeren Empfindlichkeit der kurzwelligen Zapfensysteme bei Patienten mit Hochrisikoaugen und gutem Visus überein [71-73].

In früheren Studien konnten u.a. Holz et al. zeigen, dass Blauzapfen gegenüber äußeren Einflüssen, die mit den Veränderungen der frühen altersabhängigen Makulopathie einher gehen, empfindlicher sind als Rot- oder Grün – Zapfenpopulationen [31]. Es konnte gezeigt werden, dass durch die Flicker-Sensitivitätsmessung bei Partneraugen von Augen mit fortgeschrittener AMD eine Hochrisikopopulation dargestellt werden konnte [74]. Einige Studien konnten mit Hilfe von psychophysischen Methoden eine funktionelle Einschränkung der Netzhaut bei Patienten mit Drusen zeigen [42, 75-78]. Eine Abnahme der Netzhautempfindlichkeit in der Dunkeladaptation [79-81] oder des kurzwelligen Zapfensystems [71] konnte bei Patienten mit Drusen und Hyperpigmentierung gezeigt werden. All diese Studien unterstützen die Annahme der frühen Schädigung des Blau-

Zapfensystems bei altersbedingter Makulopathie. Sie verwenden jedoch aufwendige objektive Untersuchungsverfahren, um die Empfindlichkeit der Netzhautrezeptoren, speziell bei altersbedingten Veränderungen, zu testen. Computergestützte Perimetriegeräte, wie in dieser Studie verwendet, bieten eine nicht invasive Untersuchungsmethode, um eine Veränderung der Empfindlichkeit mit geringem Zeitaufwand zu objektivieren.

Die Resultate dieser Arbeit zeigen einen Zusammenhang früher morphologischer Fundusveränderungen bei altersabhängiger Makulopathie und funktioneller Empfindlichkeitsreduktion des kurzwelligen Zapfensystems. Es muss sich zeigen, ob sie sich auch als Verlaufkontrollen bei Patienten mit einem hohen funktionellen Risikoprofil einsetzen lässt.

5.1 Blau/Gelb-Perimetrie bei altersabhängiger Makulopathie

Frühere experimentelle Studien zeigten, dass die mittlere Empfindlichkeit des kurzwelligen Zapfensystems mit altersabhängiger Makulopathie sich signifikant von gesunden Probanden der gleichen Altersverteilung unterschieden [82, 83]. Anhand der Daten der vorliegenden Studie konnten diese Ergebnisse auch für die Blau/Gelb-Perimetrie als einfache Testung des kurzwelligen Zapfensystems bestätigt werden. Die beschriebene geringere Empfindlichkeit für das kurzwellige Zapfensystem der zentralen Netzhaut ließ sich nicht auf die fortgeschrittene Linsentrübung bei Personen der für die ARM typischen Altersgruppe erklären. Eine in der Literatur beschriebene Herabsetzung der Empfindlichkeit für Patienten mit ARM war ausgeprägter als sie für gesunde Augen dieser Altersklasse zu erwarten wäre [71]. Auch die Ergebnisse dieser hier vorliegenden Studie zeigten, dass Patienten einen signifikanten Unterschied der Empfindlichkeit des kurzwelligen Zapfensystems aufwiesen, wenn konfluierende weiche Drusen oder Hyperpigmentierungen am Fundus bestanden. Dabei zeigte sich kein Unterschied beider Gruppen hinsichtlich Alter oder Visus.

Diese hier vorliegenden Daten zeigen, dass die geringere Blau/Gelb-Empfindlichkeit altersunabhängig in Zusammenhang zu morphologischen Risikofaktoren steht und somit einen funktionellen Risikofaktor bei altersabhängiger Makulopathie darstellt.

5.2 Morphologische Veränderungen und Empfindlichkeit des Blau/ Zapfensystems

Weiche Drusen und Hyperpigmentierungen, einzeln und konfluierend, zählt man zu den morphologischen Risikofaktoren für eine AMD. Anhand von Fundusdias wurde in der vorliegenden Arbeit, wie es sich auch in anderen großen Studien in den letzten Jahren bewährt hat, die Verteilung der Drusen und fokalen Hyperpigmentierungen am Fundus beschrieben. Mit den zugeordneten Veränderungen konnten die Ergebnisse der Blau/Gelb-Perimetrie in Beziehung gesetzt werden. Wie in der Literatur beschrieben, konnte in dieser Untersuchung gezeigt werden, dass Patienten mit Veränderungen im Sinne einer ARM und gutem Visus Störungen des Farbsehens, speziell des Blau-Zapfensystems aufwiesen [31]. Eine signifikant geringere Empfindlichkeit zeigte sich in der vorliegenden Untersuchung bei Patienten mit Risikofaktoren für AMD, zu denen Alter, weiche konfluierende Drusen und Hyperpigmentierungen am hinteren Pol gehörten. Da sich Patienten mit weichen Drusen und Hyperpigmentierungen in dieser Studie nicht signifikant im Alter von Patienten ohne morphologische Fundusveränderungen unterschieden, war die geringere Empfindlichkeit nicht ausschließlich durch eine alternde Linse (Kernsklerose) und die damit verbundene Zunahme einer Tritanstörung zu erklären. Eine geringere Empfindlichkeit des Blau-Zapfensystems ist vielmehr auf der Einschränkung der intakten Diffusion metabolischer Austauschprozesse und erhöhter Vulnerabilität ischämischer Einflüsse auf der Ebene des Pigment-Epithel-Komplexes zu sehen, welches sich klinisch in den beschriebenen morphologischen Risikofaktoren einer AMD äußern (s.u.). Der Unterschied beider Gruppen lag bei einer Empfindlichkeit von 4,16 dB pro Dekade bei Patienten mit weichen Drusen gegenüber 1,9 dB bei Patienten ohne diese morphologischen Veränderungen. Weiterhin konnte neben der allgemeinen geringeren Empfindlichkeit im 10° Feld am hinteren Pol auch geringere Werte des um die Fovea zentrierten 3 Grad Feldes gezeigt werden. Diese Minderung konnte für mehrere morphologische Befunde, die als okuläre Risikofaktoren für eine Entwicklung von Komplikationen gelten, nachgewiesen werden.

Suness et al. [76] haben keinen Unterschied der Empfindlichkeit über Drusenarealen gegenüber drusenfreien Arealen gefunden, obwohl die diffusen Empfindlichkeitsverluste mit dem Ausmaß der morphologischen Fundusveränderungen in Zusammenhang gebracht wurden. In der vorliegenden Arbeit zeigt sich eine signifikant geringere Empfindlichkeit des Blau Zapfensystems bei Patienten mit Drusen des hinteren Pols. Die Standardabweichung als Streuungsmaß einer Messreihe zeigt jedoch keinen signifikanten Unterschied beider Gruppen.

Diese somit eher diffuse Empfindlichkeitsminderung im untersuchten Areal scheint Sunness Annahme des mehr diffusen Charakters der altersabhängigen Makulopathie zu unterstützen. Das Scanning Laser Ophthalmoskope produziert Fundusbilder mit hoher örtlicher Auflösung. Diese nicht invasive Zusatzuntersuchung, die bei 35 Patienten vorgenommen wurde, ermöglichte eine semiquantitative Computergestützte Auswertung der morphologischen Veränderungen. Nach Digitalisierung und Auswertung der einzelnen Fundusbilder (40°) wurde die Empfindlichkeit des Blau/Zapfensystems mit den korrespondierenden Feldern des Fundusbildes in Verbindung gebracht.

Der Vergleich der Drusenfläche mit der Empfindlichkeit des Blau/Zapfensystems des hinteren Pols zeigte im Gesamtfeld einen Zusammenhang bezogen auf die zusammengefassten neun Quadranten. Frühere Studien mit Fundusperimetrien mit dem Scanning Laser Ophthalmoscope (SLO) konnten eine geringere Empfindlichkeit über Drusenarealen im Vergleich zu drusenfreien Arealen feststellen [84] und unterstützten die hier vorgestellten Ergebnisse, dass geringere Empfindlichkeiten mit den morphologischen Strukturen in Zusammenhang stehen.

Das temporal mittlere Feld wies die zweitgrößte Drusenfläche auf. Diese Ergebnisse stimmen mit der in der Literatur beschriebenen Verteilung der Drusenareale überein [85, 86]. Eine größere Drusenfläche der oberen Hälfte gegenüber der unteren, wie in der Literatur beschrieben, konnte nicht festgestellt werden [86]. Eine Erklärung für das vermehrte Auftreten von morphologischen Fundusveränderungen temporal der Makula ist derzeit in der Literatur nicht belegt. Im Bereich der Makula liegt eine anatomische Gleichverteilung im Bereich des nasal-temporalen Meridian vor [87] und erklärt somit nicht die nasal-temporale Asymmetrie der Drusenfläche. Weiterhin wurde jedoch eine bessere Perfusion in der nasalen Hälfte des hinteren Pols beschrieben [88]. Der Blutfluss der Choriokapillaris zeigt eine höhere Vernetzung und eine geringere Lappchenstruktur im nasalen Bereich im Vergleich zur temporalen Hälfte [89]. Die Fläche des interkapillären Raumes erhöht sich von unter 25% bei jungen Augen auf bis zu 60% bei älteren Augen. Zusätzlich zu der Dickenabnahme der Aderhaut und der Lumenabnahme der Choriokapillarisgefäße [17] kann dies zu einer Zunahme der Einschränkung der Transportprozesse zwischen Choriokapillaris und den Photorezeptoren führen. Dies kann im weiteren Verlauf zu einem Stau des anfallenden Debris mit der Ausbildung von Drusen führen [17]. Diese morphologischen Unterschiede können die Theorie der vaskulären Komponente bei der Entstehung der altersabhängigen Makulopathie unterstützen.

Im Vergleich zu den 8 peripheren Feldern zirkulär zeigte das zentrale Messfeld die größte von Drusen bedeckte Fläche auf (31%). Bei einem Vergleich der mittleren Empfindlichkeit des zentralen Messfeldes gegenüber den peripheren Feldern zeigte sich eine signifikant geringere Empfindlichkeit zentral (unpaariger t-Test; $p < 0,0001$).

Bressler et al. konnten zeigen, dass Fundusveränderungen speziell der zentralen Zone um die Fovea (1500 μm) mit einem deutlich höheren Risiko verbunden sind, eine exsudative AMD zu entwickeln [45]. Mit einem geringeren Zusammenhang konnten sie dies auch für das periphere Feld zeigen [45]. Der zentrale Bereich um die Fovea zeigte auch in den Ergebnissen dieser Arbeit eine frühe Schädigung der Blau/Gelb-Empfindlichkeit (mittlere Empfindlichkeit zentral $3^\circ = 29\text{dB}$, $p = 0,042$; gegenüber parazentral $10^\circ = 30,8\text{dB}$, $p = 0,0323$).

Drusen sind das morphologische Korrelat von Ablagerung von extrazellulärem Material, welches in der neurosensorischen Retina anfällt. Die geringe Empfindlichkeit in den von Drusen bedeckten Fundusarealen kann für einen reduzierten Austausch von Metaboliten aufgrund der hydrophoben Barriere in der Bruch'schen Membran zwischen der Choriokapillaris und des retinalen Pigmentepithels sprechen [75, 90]. Drusen sind ein Zeichen für diffuse Veränderungen der Bruch'schen Membran. Dazu gehören Verdickung der inneren Schicht und Ablagerung lipoiden Materials. Es handelt sich also um eine generalisierte Veränderung des retinalen Pigmentepithels und der neurosensorischen Retina im 10° Feld am hinteren Pol um die Fovea. Die durch die Blau/Gelb-Perimetrie messbaren Funktionsminderungen resultieren auf der Ebene der retinalen Photorezeptoren [91-93]. Es wird spekuliert, dass das kurzwellige Zapfensystem empfindlicher auf Veränderungen im Ernährungsstoffwechsel des retinalen Pigmentepithels reagiert als andere Zapfensysteme. Eine höhere Empfindlichkeit der Tritan Farbwahrnehmung konnte im Vergleich zu anderen Farbachsen schon für andere Retinaerkrankungen festgestellt werden. Dazu gehören diabetische Retinopathie, arterielle Hypertonie, HIV assoziierte Mikroangiopathien [94-100]. Die zum Blau Zapfen System gehörenden Ganglienzellen werden früh geschädigt. Sie haben eine höhere Vulnerabilität gegenüber äußeren schädigenden Faktoren (Köllner Regel 1912) [101]. Ein Beispiel sind die frühen Veränderungen im Blau Zapfensystem bei Patienten mit Glaukom. Hier konnte gezeigt werden, dass die Weiß/Weiß-Perimetrie unauffällig sein kann und trotzdem erste Störungen im Gesichtsfeld mit der Blau/Gelb-Perimetrie zu sehen sind [23, 102-106].

Eisner et al. [72] fanden eine Assoziation zwischen geringerer Empfindlichkeit des kurzwelligen Zapfensystems und der Entwicklung einer exsudativen Komplikation bei AMD.

In dieser Studie zeigte sich ein Unterschied der mittleren Empfindlichkeit für beide Gruppen, ohne dass der Visus (log Mar) zum jetzigen Zeitpunkt deutlich herabgesetzt war ($p=0,0958$). Weitere Studien sollten den Langzeitverlauf dieser Patienten beobachten, um durch den Spontanverlauf der AMD Rückschlüsse auf die prognostische Aussage dieses Unterschiedes der Empfindlichkeit ziehen zu können [107].

In der vorliegenden Untersuchung bestand bei 75 Patienten am Partnerauge eine altersabhängige Makuladegeneration mit Ausbildung einer choroidalen Neovaskularisation (CNV) (66 Patienten) oder einer areolären Atrophie (9 Patienten). Für die Augen, deren Partnerauge ein Visusverlust aufgrund von AMD bestand, zeigte sich in der Blau/Gelb - Perimetrie ein signifikanter Unterschied der Empfindlichkeiten, ohne dass sich beide Gruppen bzgl. des Visus oder des Alters unterschieden. Man betrachtet die AMD als eine bilaterale Erkrankung mit unterschiedlichem zeitlichen Auftreten von Komplikationen [108, 109].

Der auch in dieser Studie gefundene Zusammenhang zwischen morphologischen Fundusveränderungen und geringerer Empfindlichkeit im kurzwelligen Zapfensystem an Augen, deren Partnerauge an einer exsudativen Form der AMD erkrankt ist, ist ein Zeichen für die in der Literatur beschriebene Konkordanz dieser Erkrankung mit lediglich unterschiedlichem Zeitpunkt der Manifestation für das zweite Auge. Funduskopisch sah man in der vorliegenden Untersuchung zu einem höheren Prozentsatz weiche Drusen, Hyperpigmentierungen und atrophische Areale in Partneraugen einer exsudativen AMD, was für ein fortgeschrittenes Stadium der Makulopathie sprechen würde. Dieser Unterschied ist sichtbar für Hyperpigmentierungen oder weiche Drusen mit Hyperpigmentierungen des Studienauges. Die Kombination einer AMD im Partnerauge mit dem Vorliegen von multiplen Drusen im Auge mit Pigmentepithelproliferationen beschreibt ebenfalls Pauleikhoff als eine ganz besondere Hochrisikogruppe für eine zukünftige Visusminderung [110].

Es zeigte sich zusätzlich in dieser Studie ein signifikanter Unterschied der Empfindlichkeit in der Blau/Gelb-Perimetrie für das 10° und 3° Feld der Gruppe mit Partneraugen mit einer AMD gegenüber Partneraugen ohne AMD (10°: $p=0,044$ und 3°: $p=0,0043$). Ein Übergang des zweiten Auges in eine exsudative Form der AMD ist in der Literatur mit 23% innerhalb von 4 Jahren beschrieben. Weitere Verlaufsstudien müssen zeigen, ob eine Untersuchung des kurzwelligen Zapfensystems mit der Blau/Gelb-Perimetrie eine Aussage über den Verlauf der Erkrankung zulässt.

6 Literatur

1. Krumpaszky, H.G. and V. Klauf. Epidemiolgy of blindness and eye disease, *Ophthalmologica*, 1996. 210: p. 1-84.
2. Leibowitz, H., D.E. Kruger, and L.R. Maunder. The Framingham Eye study Monograph: an ophthalmologic and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration and visual acuity in a general population of 2631 adults, 1973-1975, *Surv Ophthalmol*, 1980. 24 (Suppl): p. 335-610.
3. Macular Photocoagulation Study, G. Risk factors for choroidal neovascularization in the second eye of patients with juxtafoveal or subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration, *Arch Ophthalmol*, 1997. 115: p. 741-747.
4. Vinding, T., M. Appleyard, and J. Nyboe. Risk factor analysis for atrophic and exudative age related macular degeneration, *Acta Ophthalmol Scand*, 1992. 70: p. 66-72.
5. Kirchhof, B., *Chirurgische Therapie*, in *Alterabhängige Makuladegeneration*, F. Holz and D. Pauleikhoff, Editors. 1997, Springer: Berlin Heidelberg New York. p. 142-153.
6. Remky A., A.O., Hendricks S. Short-wavelength automated perimetrie and capillary density in early diabetic maculopathy, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000. 41: p. 274-282.
7. Boycott, B. and B.B. Wassle. Morphological classifications of bipolar cells of the primate retina, *Eur J Neurosci*, 1991. 3: p. 1069-1088.
8. Holz, F.G., *Altersabhängige Makuladegeneration*, in *Altersabhängige Makuladegeneration*, F. Holz and D. Pauleikhoff, Editors. 1997, Springer: Berlin, Heidelberg, New York. p. 22-36.
9. Bressler, N., S. Bressler, and S. West. The grading and prevalence of macular degeneration in Chesapeake Bay watermen, *Archives of Ophthalmology*, 1989. 107(6): p. 847-852.
10. Hyman, L.L., AM., F. Ferris, and F. SL. Senile macular degeneration: a case control study., *American Journal of Epidemiology*, 1983. 118(2): p. 213-227.
11. Klein, R., B. Klein, and Q. Wang. Prevalence of age related Maculopathy: the Beaver Dam Eye Study, *Ophthalmology*, 1992. 99: p. 933-943.
12. Leibowitz, H., D.E. Kruger, and L.R. Maunder. The Framingham Eye study Monograph: an ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration and visual acuity in a general population of 2631 adults, 1973-1975, *Surv Ophthalmol*, 1980. 24 (Suppl): p. 335-610.
13. Reim, M. *Augenheilkunde*, Enke-Verlag, Stuttgart, 1996.

14. Das, A., J. Puklin, and R. Frank. Ultrastructural immunocytochemistry of subretinal neovascular membranes in age-related macular degeneration, *Ophthalmology*, 1992. 99: p. 1368-1376.
15. Handelmann, D. The role of antioxidants in the retina and retinal pigment epithelium and nature of pro-oxidant induced damage, *Adv. free radical Biol. Med.*, 1986. 2: p. 1-89.
16. Pauleikhoff D., Holz F.G. Die alterabhängige Makuladegeneration, 1. Epidemiologie, Pathogenese und diagnostische Differenzierung, *Ophthalmologie*, Springer Verlag, 1996. 93: p. 299-315.
17. Plesch, A. and U. Klingbeil. Konfokale LSS zur Darstellung und Analyse des Fundus., *Fortschr. Ophthalmol*, 1988. 85: p. 565-568.
18. Spraul, C.W., G.E. Lang, and H.E. Grossniklaus. Charakteristika von Drusen und Veränderungen der Bruch-Membran in Augen mit altersabhängiger Makuladegeneration, *Ophthalmologie*, 1998. 95: p. 73-79.
19. Blumenkranz, M., S. Russel, and M. Robey. Risk factors in age-related maculopathy complicating by choroidal neovascularisation, *Ophthalmology*, 1986. 96: p. 552-558.
20. Lee, W., *Ophthalmic Histopathology*. Springer Verlag ed.
21. Jean, B., A. Frohn, and H. Thiel. Laserscanning in der Ophthalmologie, *Fortschr. Ophthalmol*, 1990. 87: p. 158-167.
22. Klingbeil, U. and A. Plesch. Meßverfahren in der Augenhintergrunddiagnostik mit Laserscannern., *Fortschr. Ophthalmol*, 1982. 79: p. 275-277.
23. Johnson, C. Diagnostic value of short-wavelength automated perimetry, *Curr Op Ophthalmol*, 1996. 7(2): p. 54-58.
24. Pauleikhoff, D. and H. F.G. Die altersabhängige Makuladegeneration, *Ophthalmologie*, 1996. 93: p. 299-315.
25. Klein, R. and M. Davis. The Age-related Maculopathy Grading System, *Ophthalmology*, 1991. 98: p. 1128-1134.
26. Nolte, W. Bestimmung achromatischer Schwellen für verschiedene Spektrallichter, *Inaugural-Dissertation*, Universität Tübingen, 1962.
27. Sarks, J.P., S.H. Sarks, and M.C. Killingsworth. Evolution of soft drusen in age-related macular degeneration, *Eye*, 1994. 8: p. 269-283.
28. Applegate, R.A., A.J. Adams, and J.C. Cavender. Early colour vision changes in age-related maculopathy, *Applied Optics*, 1987. 26: p. 1458-1462.
29. Webb, R.H., G.W. Hughes, and F.C. Delori. Confocal scanning laser ophthalmoscope, *Applied Optics*, 1987. 26: p. 1492-1499.
30. Elsner, A.E., S.A. Burns, and J.J. Weiter. Infrared imaging of sub-retinal structures in the human ocular fundus, *Vision Research*, 1996. 36: p. 191-205.

31. Holz, F.G., M. Gross-Jendroska, and A. Eckstein. Colour contrast sensitivity in patients with age-related Bruch's membrane changes, *German J Ophthalmol*, 1995. 4: p. 336-341.
32. Arnold, J. Indocyanin green angiography of Drusen, *Am J Ophthalmol*, 1997. 124: p. 344-356.
33. Nork, T.M., L.P. Wang, and G.L. Poulson. Selective loss of photoreceptors in human diabetic retinopathy, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1994. 35: p. 1588.
34. Holz, F.G., T.J. Wolfensberger, and B. Piguet. Makuläre Drusen, *Ophthalmologe*, 1994. 91: p. 735-740.
35. Penfold, P., M. Killingsworth, and S. Sarks. Senile macular degeneration: the involvement of immunocompetent cells, *Graefes Archives for Clinical & Experimental Ophthalmology*, 1985. 223(2): p. 69-76.
36. Marshall, J. The aging retina: physiology and pathology, *Eye*, 1987. 1(Pt2): p. 282-295.
37. Sarks, J., S. Sarks, and M. Killingsworth. Evolution of geographic atrophy of the retinal pigment epithelium, *Eye*, 1988. 2 (Pt5): p. 552-577.
38. Macular Photocoagulation Study Group Risk factors for choroidal neovascularization in the second eye of patients with juxtafoveal or subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration, *Arch Ophthalmol*, 1997. 115: p. 741-747.
39. Young, R.W. Pathophysiology of age-related macular degeneration, *Surv Ophthalmol*, 1987. 31: p. 291-306.
40. El Baba, F., W. Jarrett, and T. Harbin. Massive haemorrhage complicating age related macular degeneration. Clinicopathologic correlation and role of anticoagulants., *Ophthalmology*, 1986. 93(12): p. 1581-1592.
41. Green, W., P. Mc Donnell, and J. Yeo. Pathologic features of senile macular degeneration., *Ophthalmology*, 1985. 92(5): p. 615-627.
42. Collins, M. and B. Brown. Glare recovery and age-related maculopathy, *Clin Vis Sci*, 1989. 4: p. 145-153.
43. Gass, J. Drusen and disciform macular detachment and degeneration, *Transaction of the American Ophthalmological Society*, 1972. 70: p. 409-436.
44. Schoepfner, G., E. Chuang, and A. Bird. The risk of the fellow eye visual loss with unilateral retinal pigmentepithelium tears., *American Journal of Ophthalmology*, 1989. 108(6): p. 683-685.
45. Bressler, S.B., N.M. Bressler, and g. Macular Photocoagulation study. Relationship of drusen and abnormalities of the retinal pigment epithelium to the prognosis of neovascular macular degeneration, *Arch Ophthalmol*, 1990. 108: p. 1442-1447.
46. Mitchell, P., FRACO, and W. Smith. Iris colour, Skin Sun Sensitivity and age related maculopathy: the Blue Mountain Eye Study, *Ophthalmology*, 1998. 105: p. 1359-1363.

47. The Eye disease Case Control Study Group Risk factors for neovaskular age-related macular degeneration, *Arch Ophthalmol*, 1992. 110: p. 1701-1708.
48. Klein, R., B. Klein, and K. Linton. The Beaver Dam Eye Study: the relation of age-related maculopathy to smoking, *Am J Epidemiol*, 1993. 137: p. 190-200.
49. Vingerling, J., C. Klaver, and A. Hofman. Epidemiology of age-related maculopathy, *Epidemiol Rev*, 1995. 17: p. 347-360.
50. Paetkau, M., T. Boyd, and M. Grace. Senile disciform macular degeneration and smoking., *Can J Ophthalmol*, 1978. 13: p. 67-71.
51. Klaver, C., J. Assink, and J. Vingerling. Smoking is also associated with age-related macular degeneration in persons aged 85 years and older: The Rotterdam Study, *Arch Ophthalmol*, 1997. 115: p. 945.
52. Delcourt, C., J. Diaz, and A. Ponton-Sanchez. Smoking and age-related macular degeneration. The POLA Study, *Pathologies Oculaires Liees a l'Age*, *Arch Ophthalmol*, 1998. 116: p. 1031-1035.
53. Cho, E., S. Hung, and e. al. Prospective study of dietary fat and the risk of age-related macular degeneration, *American Journal of Clinical Nutrition*, 2001. 73(2): p. 209-218.
54. Bischoff, P. and R. Flower. High blood pressure in choroidal arteries as a possible pathogenetic mechanism in senile macular degeneration, *Am J Ophthalmol*, 1983. 96: p. 398-399.
55. Moore, D., A. Humain, and J. Marshall. Age related variation in the hydraulic conductivity of Bruch's membrane, *Invest ophthalmol Vis Sci*, 1995. 36(1290-1297).
56. Karen, J., P. Cruickshanks, and R. Klein. The Beaver Dam Eye study: sunlight and the 5-Year Incidence of Early Age-related Maculopathy., *Arch Ophthalmol*, 2001. 119: p. 246-250.
57. West, S., F. Rosenthal, and N. Bressler. Exposure to sunlight and other risk factors for age-related macular degeneration, *Arch Ophthalmol*, 1989. 107: p. 875-879.
58. Age-related Eye Disease study (AREDS) research group, *Arch Ophthalmol*, 2001(119(10)): p. 1439-52.
59. Moeller, S., P. Jaques, and J. Blumberg. The potential role of dietary xanthophylls in cataract and age-related macular degeneration.[Review][36refs], *Journal of American College of Nutrition*, 2000. 19 (5Suppl): p. 552S-527S.
60. Peck-Lin, L. Age-related Macular Degeneration is Associated with increase Vascular Endothelial Growth Factor, Hemorheology and Endothelial Dysfunction, *Ophthalmology*, 2001. 108: p. 705-710.
61. Delcourt, C., J.P. Cristol, and C.L. Lèger. Association of Antioixitant Enzyme with Cataract and AMD, the POLA study, *Ophthalmology*, 1999. 106: p. 215-222.

62. Sunness, J., R. Massof, and N. Bressler. S cone pathway sensitivity in eyes with high risk and low risk drusen characteristics., *Appl. Opt.*, 1989. 28: p. 1158-1164.
63. Hamilton, P., R. Gregson, and et.al., *Text Atlas of the Retina*.
64. Nork, T. and L. Millecchia. Selective loss of blue cones and rods in human retinal detachment., *Arch Ophthalmol*, 1995. 113(8): p. 1006-1073.
65. Weale, R.A. Age and transmittance of the human cristalline lens, *J. Physiol. (Lond.)*, 1988. 395: p. 577-587.
66. Weber, J., *Atlas der Computer-Perimetrie*. 1993: Springer Verlag. 217.
67. Plesch, A., V. Chapiro, and J. Bille. SLO, *Fortschr. Ophthalmol*, 1986. 83: p. 530-531.
68. Kirkpatrick, J.N.P., A. Mannivannan, and A.K. Gupta. Fundus imaging in patients with cataract: role for a variable wavelength scanning laser ophthalmoscope, *Br J Ophthalmol*, 1995. 79: p. 892-899.
69. Flammer, J., E. Eppler, and P. Niesel. Quantitative perimetry in the glaucoma patient without local visual field defects, *Graefes Archive for Clinical & Experimental Ophthalmology*, 1982. 219(2): p. 92-94.
70. Sloan and B.a. Cyrilin. 1961.
71. Eisner, A., V.D. Stoumbos, and M.L. Klein. Relations between fundus appearance and function, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1991. 32: p. 8-20.
72. Eisner, A., M.L. Klein, and J.D. Zilis. Visual function and the subsequent development of exudative age-related macular degeneration, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1992. 33: p. 3091-3102.
73. Eisner, A., *Longitudinal changes of visual function over 18 months. Evaluation of eyes with high-and low-risk macular degeneration characteristics*, in *Colour Vision Deficiencies XI*, B. Drum, Editor. 1993, Kluwer Academic Publishers. p. 175-187.
74. Mayer, M., B. Ward, and Klein. Flicker Sensitivity and fundus appearance in pre-exsudative age-related maculopathy., *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1994. 35: p. 1138-1149.
75. Brown, B. and J. Kitchin. Contrast sensitivity in central and paracentral retina in age related maculopathy, *Clin Exp Optometry*, 1987. 70: p. 145-148.
76. Sunness, J.S., M.A. Johnson, and R.W. Massof. Retinal sensitivity over drusen and nondrusen areas, *Arch Ophthalmol*, 1988. 106: p. 1081.
77. Sunness, J., R. Massof, and M. Johnson. Peripheral retinal function in age-related macular degeneration, *Arch Ophthalmol*, 1985. 103: p. 811-816.
78. Pauleikhoff, D., et al. Bruch-Membran und Aderhaut. Angiographische und funktionelle Charakteristika der altersabhängigen Veränderungen., *Ophthalmologe*, 1992. 89: p. 39-44.
79. Brown, B., A.J. Adams, and N.J. Coletta. Dark adaptation in age-related maculopathy, *Ophthal. Physiol.Opt*, 1985. 6: p. 81-84.

80. Owsley, C., G.R. Jackson, and A.V. Cidciyan. Psychophysical evidence for rod vulnerability in age-related macular degeneration, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000. 41: p. 267-273.
81. Sunness, J.S., R.W. Massof, and M.A. Johnson. Diminished foveal sensitivity may predict the development of advanced age-related macular degeneration, *Ophthalmology*, 1989. 96: p. 357-381.
82. Moss, I.D., J.M. Wild, and D.J. Whitaker. The influence of age-related cataract on blue-on-yellow perimetry, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1995. 36(5): p. 764-773.
83. Remky, A., A.E. Elsner, and A. Morandi. Blue on Yellow SLO fundus perimetry in patients with age-related maculopathy, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1997. 38 (Suppl): p. 92.
84. Takamine, Y., K. Shiraki, and M. Moriwaki. Retinal sensitivity measurements over drusen using scanning laser ophthalmoscope microperimetry, *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 1998. 236: p. 285-290.
85. Wang, Q., R.J. Chappell, and R. Klein. Pattern of age-related maculopathy in the macular area. The Beaver Dam Eye Study, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1996(37): p. 2234-2242.
86. Phipps, J., R. Guymer, and A. Vingrys. Temporal sensitivity deficits in patients with high-risk drusen, *Aust N Z J Ophthalmol*, 1999. 27(3-4): p. 265-267.
87. Curcio, C.A., K.R. Sloan, and R.E. Kalina. Human Photoreceptor Topography, *J comp. Neurol.*, 1990. 292: p. 497-523.
88. Lambrou, N. Choroidal Pleometry, Clinical Application; Berkley: Kugler Publication, 1993: p. 181-200.
89. Fryzkowski, A. Anatomical and functional choroidal lobuli, *Intern Ophthalmol*, 1994. 18: p. 131-141.
90. Tso, M.O.M. Pathogenetic factors of aging macular degeneration, *Ophthalmology*, 1985. 92(5): p. 628-635.
91. Greenstein, V.C., A. Shapiro, and Q. Zaidi. Psychophysical evidence for post-receptor sensitivity loss in diabetics, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1992. 33: p. 2781-2790.
92. Hood, D.C., N.I. Benimoff, and V.C. Greenstein. The response range of the blue-cone pathways: a source of vulnerability to disease, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1984. 25: p. 864-867.
93. Sperling, H.G., *Vulnerability of the blue-sensitive mechanism*, in *Inherited and acquired colour vision deficiencies: Fundamental aspects on clinical studies*, D. Foster, Editor. 1991, Mc Millan: London. p. 72-87.
94. Feeney-Burns, L. and M.R. Ellersieck. Age-related changes in the ultrastructure of Bruch's membrane, *Am J Ophthalmol*, 1985. 100: p. 686-697.

95. Uhlmann, A., M. Klüglich, and C. Hörmann. Colour Contrast sensitivity loss - an early sign of neuroretinal damage in patients with arterial hypertension., *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Suppl], 1994. 35: p. 1376.
96. Hart, W. Acquired dyschromatopsias, *Surv Ophthalmol*, 1987. 32: p. 10-31.
97. Lakowski, R., P. Aspinall, and P. Kinner. Association between colour vision losses and diabetes mellitus., *Ophthalmic Res*, 1973. 4: p. 145-159.
98. Greenstein, V., B. Sarter, and D. Hood. Hue discrimination and cone pathway sensitivity in early diabetic retinopathy, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1990. 31: p. 1008-1014.
99. Chrisholm, I., E. McClure, and W. Foulds. Functional recovery of the retina after retinal detachment., *Trans Ophthalmol Soc UK*, 1975. 95: p. 167-172.
100. Geier, S., G. Hammel, and J. Bognerr. HIV-related ocular microangiopathic syndrome and colour contrast sensitivity, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1991. 35: p. 3001-3021.
101. Birch, J., I. Chrisholm, and P. Kinnear. Acquired Color vision Defects, New York, Grune and Stratton, 1979: p. 250-254.
102. Demirel, S. and C.A. Johnson. Short wavelength automated perimetry (SWAP) in ophthalmic practice, *J Am Optom Assoc*, 1996. 1996: p. 451-456.
103. Harris, A. and O. Arend. Charakterisierung der okulären Hämodynamik bei Patienten mit Glaukom, Verlag für Medizin und Naturwissenschaften, Gerning, 1998.
104. Johnson, C.A., A.J. Adams, and E.J. Casson. Blue-on-yellow perimetry can predict the development of glaucomatous visual field loss, *Arch Ophthalmol*, 1993. 111: p. 645-650.
105. Johnson, C.A., A.J. Adams, and E.J. Casson. Progression of early glaucomatous visual field loss as detected by blue-on-yellow and standard white-on-white automated perimetry, *Arch Ophthalmol*, 1993. 111: p. 651-656.
106. Teesalu, P. and K. Vihanninjoki. Hemifield association between blue-on-yellow visual field and optic nerve head topographic measurements, *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 1998. 236: p. 339-345.
107. Lichtenberg, K. and A. Remky. Blau/Gelb-Perimetrie bei Patienten mit altersabhängiger Makulopathie: Untersuchung des klinischen Verlaufs, Kurzvortrag der Jubiläumstagung der DOG, 2002.
108. Gass, J. Drusen and disciform macular detachment and degeneration, *Arch Ophthalmol*, 1973. 90: p. 206.
109. Pauleikhoff, D., M.J. Barondes, and D. Minassian. Drusen as risk factors in age-related macular disease, *Am J Ophthalmol*, 1990. 109: p. 38-43.
110. Pauleikhoff, D., C. Knebel, and M. Peuser. Fokale Proliferationen des retinalen Pigmentepithels, *Ophthalmologe*, 1997. 94: p. 882-888.

Persönliche Angaben

Name: Kristina Annabelle Gottschalk, geb. Lichtenberg
Geburtsdatum: 9. Mai 1975
Geburtsort: Aachen
Familienstand: verheiratet
Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulbildung

1981- 1984	Grundschule am Grüngürtel	Köln
1984- 1985	Grundschule Bäumchesweg	Mönchengladbach
1985- 1994	Gymnasium an der Gartenstraße	Mönchengladbach
1994	Abitur	

Studium

Seit 11/ 1994	RWTH Aachen	Aachen
---------------	-------------	--------

Studium der Humanmedizin

8/1996	Physikum
8/1997	1. Staatsexamen
3/2000	2. Staatsexamen
5/2001	3. Staatsexamen

Praktisches Jahr

1. Tertial	Augenklinik, RWTH	Aachen
2. Tertial	Medizinische Klinik, Maria Hilf	Mönchengladbach
3. Tertial	Chirurgie, Kantonspital	Visp / Schweiz

Arzt im Praktikum

15.06.2001 – 31.12.2001 Augenklinik des Klinikums der RWTH - Aachen
seit 01.01.2002 Augenklinik der Friedrich Alexander Universität Erlangen

15.12.2002 Approbation als Ärztin

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Privatdozent Dr. med. Andreas Remky für die ausgesprochen engagierte Betreuung und Förderung meiner Arbeit und Ausbildung. Ihm verdanke ich, dass mein Interesse und die Freude an der Augenheilkunde geweckt wurden.

Privatdozent Dr. med. Oliver Arend möchte ich für seine Unterstützung und Hilfestellungen danken.

Dr. med. Niklas Plange, Dr. Stefan Hendrichs und Dr. med. Anke Weber danke ich für zahlreiche Anregungen und Diskussionsrunden.

Matthias Gottschalk und meinen Eltern danke ich besonders für ihre dauerhafte Unterstützung und den liebevollen Rückhalt.