

Aus dem  
Department für Augenheilkunde Tübingen  
Forschungsinstitut für Augenheilkunde

**Inaugural-Dissertation**  
**Therapievergleich der Behandlungen des cystoiden**  
**Makulaödems bei genetisch bedingten**  
**Netzhauterkrankungen**

**zur Erlangung des Doktorgrades**  
**der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät**  
**der Eberhard Karls Universität**  
**zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Winterhoff, Felix**

**2024**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professorin Dr. K. Stingl

2. Berichterstatter: Professor Dr. S. Clark

Tag der Disputation: 17.09.2024

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>5</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>6</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>7</b>
<b>1 Einleitung</b>	<b>8</b>
1.1 Retinitis pigmentosa . . . . .	8
1.1.1 Epidemiologie . . . . .	9
1.1.2 Ursache und Pathophysiologie . . . . .	10
1.1.3 Behandlung . . . . .	17
1.1.4 Diagnostik und Befunde der Retinitis pigmentosa . . . . .	19
1.2 Cystoides Makulaödem . . . . .	19
1.2.1 Epidemiologie . . . . .	20
1.2.2 Ursache und Pathophysiologie . . . . .	20
1.2.3 Diagnostik und Befunde des cystoiden Makulaödems . . . . .	22
1.2.4 Medikation . . . . .	24
1.3 Relevanz . . . . .	28
1.4 Zielsetzung . . . . .	28
<b>2 Material und Methoden</b>	<b>29</b>
2.1 Studiendesign . . . . .	29
2.2 Auswahl des Patientenkollektivs . . . . .	29
2.3 Analyse der Untersuchungen . . . . .	32
2.4 Auswertungsbeschreibung . . . . .	36
<b>3 Ergebnisse</b>	<b>37</b>
3.1 Ausprägung des cystoiden Makulaödems unter verschiedenen Therapien . . . . .	37
3.1.1 Behandlungsgruppe Trusopt® . . . . .	37
3.1.2 Behandlungsgruppe Diamox® . . . . .	38
3.1.3 Behandlungsgruppe Glau-pax® . . . . .	39
3.2 Auswertung der abhängigen Variablen . . . . .	40
3.2.1 Dicke der Netzhaut . . . . .	41
3.2.2 Volumen der Netzhaut . . . . .	47
3.2.3 Visus . . . . .	52

<b>4 Diskussion</b>	<b>54</b>
4.0.1 Ausprägung des cystoiden Makulaödems unter Therapie .	55
4.0.2 Dicke und Volumen der Netzhaut unter Therapie . . . . .	56
4.0.3 Entwicklung des Visus unter Therapie . . . . .	61
4.0.4 Limitationen und Stärken . . . . .	63
<b>5 Zusammenfassung</b>	<b>64</b>
<b>6 Literaturverzeichnis</b>	<b>67</b>
<b>7 Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift</b>	<b>72</b>
<b>8 Danksagung</b>	<b>73</b>



## **Abkürzungsverzeichnis**

**AIS**     Ärzte-Informationssystem

**BRS**     Blut-Retina-Schranke

**CMÖ**    Cystoides Makulaödem

**OCT**    Optical Coherence Tomography (Optische Kohärenztomografie)

**RP**     Retinitis pigmentosa

**RPE**    Retinales Pigmentepithel

**HEYEX** Heidelberg Eye Explorer (Software)

Aufgrund der besseren Lesbarkeit wird im Text in der Regel das generische Maskulinum verwendet. Gemeint sind jedoch immer alle Geschlechter.

# Abbildungsverzeichnis

1	Vergleich eines normalen Gesichtsfelds mit einem eingeschränkten Gesichtsfeld . . . . .	9
2	Schematische Grafik der Netzhaut . . . . .	12
3	In die Entstehung der autosomal dominanten Retinitis pigmentosa (RP) involvierte Gene . . . . .	15
4	In die Entstehung der autosomal rezessiven RP involvierte Gene .	15
5	In die Entstehung der X-assoziierten RP involvierte Gene . . . . .	16
6	Darstellung eines OCT Scans am Patienten . . . . .	22
7	OCT Scan der Netzhaut . . . . .	23
8	OCT Scan der Netzhaut mit Ödemen . . . . .	23
9	Fluoreszenzangiografie bei einem Patienten mit RP . . . . .	24
10	Strukturformel Acetazolamid . . . . .	27
11	Strukturformel Dorzolamid . . . . .	27
12	OCT Scan in der Ansicht des HEYEX . . . . .	32
13	OCT Scan mit ETDRS Grid . . . . .	33
14	OCT Scan mit korrekter Segmentierung . . . . .	34
15	Entwicklung Cystoides Makulaödem (CMÖ) vor und nach Behandlung mit Trusopt® . . . . .	37
16	Entwicklung CMÖ vor und nach Behandlung mit Diamox® . . . . .	38
17	Entwicklung CMÖ vor und nach Behandlung mit Glaupax® . . . . .	39
18	Gemittelte Dicke (Werte des zentralen Punktes, des inneren und des äußeren Rings) der Netzhaut beider Augen . . . . .	41
19	Kombinierte Dicke des zentralen Punktes der Fovea beider Augen	43
20	Kombinierte Dicke des zentralen Ringes der Fovea beider Augen .	44
21	Kombinierte Dicke des inneren Ringes der Fovea beider Augen . .	46
22	Kombiniertes Volumen (Werte des inneren und des äußeren Rings) der Netzhaut beider Augen . . . . .	47
23	Kombiniertes Volumen des zentralen Ringes der Netzhaut beider Augen . . . . .	49
24	Kombiniertes Volumen des inneren Ringes Netzhaut beider Augen	51
25	Visus als Dezimalwert . . . . .	52

## Tabellenverzeichnis

1	Einteilung und Prävalenz verschiedener Retinitis Pigmentosa Typen mit orientierenden Prozentangaben (Daiger, Bowne und Sullivan 2015; Verbakel u. a. 2018). . . . .	11
2	Parameter und Erläuterung der erhobenen Variablen . . . . .	31

# 1 Einleitung

## 1.1 Retinitis pigmentosa

Bei der Retinitis pigmentosa handelt es sich um eine erblich bedingte, degenerative Erkrankung der Netzhaut, die durch den progressiven Verlust von Fotorezeptoren charakterisiert ist (Genead, G. A. Fishman und Walia 2010). Die RP wird auch Stäbchen-Zapfen-Dystrophie genannt, da sich die Erkrankung auf zellulärer Ebene in einem fortschreitenden Absterben der beiden Fotorezeptortypen, zunächst der Stäbchen und anschließend der Zapfen, zeigt.

Das Alter bei Erkrankungsbeginn, der Verlauf und die Schwere der Erkrankung sind hoch variabel und von verschiedenen Faktoren, wie dem Vererbungsmodus und genetischen Hintergrund der betroffenen Person abhängig (Zobor und Zrenner 2012).

Die zunehmende Degeneration der Fotorezeptoren beginnt meist schon im Kindesalter, auch wenn Patienten zu diesem Zeitpunkt noch asymptomatisch sein können (Hartong, Berson und Dryja 2006).

In der Adoleszenz nehmen Patienten gewöhnlich erste Symptome hinsichtlich des beginnenden Visusverlusts wahr: Zuerst erleben die Betroffenen Nachtblindheit, weil das Absterben der Stäbchen dazu führt, dass sie nicht mehr ausreichend in der Dämmerung und Dunkelheit sehen können. (Zobor und Zrenner 2012). Anschließend kommt es im mittleren Erwachsenenalter zu einer fortschreitenden Einengung des Gesichtsfelds von der Peripherie zum Zentrum, was zur Entwicklung des „Tunnelblicks“ führt. Dieses Stadium ist oft durch eine zunehmende Einschränkung der Orientierungsfähigkeit gekennzeichnet. Langfristig greift die Erkrankung auch die zentralen Netzhautareale an, was eine beidseitige Visusminderung, Farbsinnesstörungen und zentrale Gesichtsfeldausfälle zur Konsequenz haben kann. Es kommt zu einem generalisierten Sehverlust, der sich in vielen Fällen bis hin zur vollständigen Erblindung entwickelt, die meist im Alter von 60 Jahren eintritt (He, Zhang und Su 2015; Hartong, Berson und Dryja 2006). Klinische Merkmale sind zum Beispiel:

- ein abnormaler Fundus mit Ablagerungen von Knochenkörperchen und abgeschwächten Netzhautgefäßen.
- Abnormale, abgeschwächte oder fehlende Antworten im Ganzfeld-Elektroretinogramm.
- Nachweis eines eingeschränkten Gesichtsfelds (Ferrari u. a. 2011).



Abbildung 1: Vergleich eines normalen Gesichtsfelds mit einem eingeschränkten Gesichtsfeld

### 1.1.1 Epidemiologie

Bei einer Prävalenz von 1:4000 leiden weltweit schätzungsweise etwas mehr als 1 Million Menschen an einer der Formen der RP, allein in Deutschland sind es mindestens 30.000 (Hartong, Berson und Dryja 2006; Zobor und Zrenner 2012). In der Regel gibt es keine geschlechtsspezifische Häufung, da die x-chromosomale RP jedoch nur bei Männern vorkommt, sind Männer statistisch gesehen etwas häufiger betroffen als Frauen (Ferrari u. a. 2011). Innerhalb der Altersgruppe von 20- bis 64-Jährigen ist die RP eine der Hauptursachen für Sehbehinderungen und Blindheit, dies unterstreicht trotz der vermeintlich niedrigen Prävalenz die hohe gesellschaftliche Relevanz (Buch u. a. 2004).

### 1.1.2 Ursache und Pathophysiologie

Bei der RP handelt es sich um Erkrankung, die durch genetische Defekte verursacht wird. Es konnten bislang über 80 Gene identifiziert werden, deren Defekt eine RP auslösen kann. (Verbakel u. a. 2018). Die meisten dieser Gene folgen einem monogenetischem Erbgang, in seltenen Fällen wird die Erkrankung durch Mutationen in zwei Genen (digenisch) verursacht (Hartong, Berson und Dryja 2006).

Die Einteilung der Krankheit wird zuweilen unterschiedlich gehandhabt, grundsätzlich kann jedoch zunächst die primäre Form der RP von der assoziierten Form unterschieden werden. Für einen Überblick über die Einteilung und Prävalenz der verschiedenen Formen, siehe Tabelle 1 (Grehn 2012).

Die primäre Form, welche die Mehrzahl der Fälle ausmacht, kommt meist durch eine autosomal-dominante, eine autosomal-rezessive oder eine X-assoziierte Vererbung zustande, weitere deutlich seltenere Vererbungsmuster sind ebenfalls nicht ausgeschlossen. Gleichfalls Teil der primären Gruppe ist die Lebersche kongenitale Amaurose. Sie wird als die schwerste Form, angeborene oder frühkindlich auftretende Form der hereditären Netzhautdystrophie klassifiziert, da betroffene Kinder bereits erheblich sehbehindert oder blind zur Welt kommen (Zobor und Zrenner 2012).

Die RP ist zwar in der Regel eine auf das Auge beschränkte Erkrankung, es gibt jedoch auch assoziierte (genauer gesagt syndromale) Formen, die zusätzlich noch andere Organsysteme betreffen. Die häufigsten Vertreter dieser Gruppe sind das Usher-Syndrom, bei dem sich die RP in der Regel im frühen Teenageralter entwickelt und die typischerweise mit einer Schallempfindungsschwerhörigkeit vergesellschaftet ist, sowie das Bardet-Biedl-Syndrom, gekennzeichnet durch eine Netzhautdystrophie, kongenitale Polydaktylie, Niereninsuffizienz und verminderte Intelligenz.

<b>Kategorie</b>	<b>Typ der RP</b>	<b>Auftreten in %</b>
Primäre Retinitis Pigmentosa	Autosomal-dominante RP	15–25
	Autosomal-rezessive RP	15–20
	X-assoziierte RP	5–15
	Lebersche kongenitale Amaurose	5–10
	Unbekannte / isolierte Variante	10–20
Assoziierte Retinitis Pigmentosa	Usher-Syndrom	5–10
	Bardet-Biedl-Syndrom	5–10
	Andere Syndrome	5–10
	Unklassifizierte Formen der RP	5–10

Tabelle 1: Einteilung und Prävalenz verschiedener Retinitis Pigmentosa Typen mit orientierenden Prozentangaben (Daiger, Bowne und Sullivan 2015; Verbakel u. a. 2018).

Für das Verständnis der Ursache der RP und insbesondere der Gene, die an der Entstehung der RP beteiligt sind und wie Mutationen dieser zu pathophysiologischen Konsequenzen führen können, empfiehlt es sich also, den grundlegenden visuellen Prozess sowie die Funktion der Fotorezeptoren näher zu beleuchten (siehe Abbildung 2).

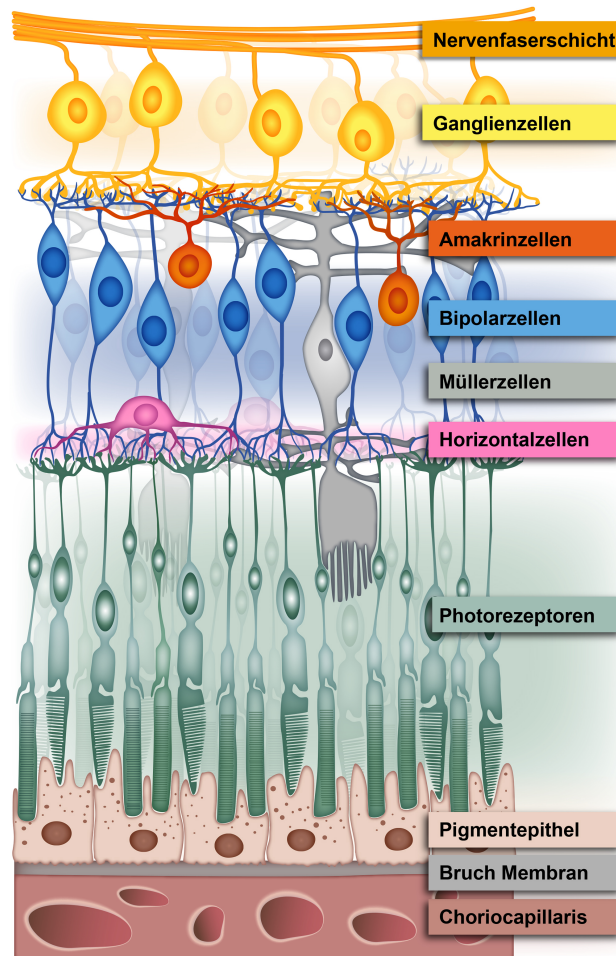


Abbildung 2: Schematische Grafik der Netzhaut

Grob formuliert kommt es bei Einfall von Licht durch die Linse auf die Netzhaut zu einem komplexen Zusammenspiel verschiedener Zellen und schließlich zur Weiterleitung von Informationen über das corpus geniculare laterale an den visuellen Kortex der Großhirnrinde.

Die Fotorezeptoren stehen am Anfang dieser Kette, da sie durch das einfallende Licht zuerst angeregt werden. Es wird zwischen Stäbchen und Zapfen unterschieden, welche im Verhältnis von 20:1 in der Netzhaut sitzen.

Beiden gemein ist die durch Lichtabsorption ausgelöste Isomerisierung eines Vitamin-A Derivats und eine darauffolgende Fototransduktionskaskade (Salesse 2017). Die Stäbchen übernehmen hauptsächlich die Funktion des skotopischen Sehens, also der Seh Wahrnehmung bei Dunkelheit, und sind auch für das Erkennen peripherer Bewegungen verantwortlich. Anatomisch gesehen sind die Stäbchen hauptsächlich im parafovealen Bereich der Netzhaut lokalisiert. Im Gegensatz dazu sind die Zapfen für das photopische Sehens zuständig, was bedeutet,



dass sie das Sehen bei Tageslicht und die Wahrnehmung von Farben ermöglichen. Die höchste Dichte an dieser Art Fotorezeptoren befindet sich in der Stelle des schärfsten Sehens, der Fovea centralis, sie sind allerdings auch in den übrigen Bereichen der Netzhaut in geringerer Anzahl vorhanden. In der menschlichen Netzhaut gibt es 3 verschiedene Zapfentypen, welche jeweils für eine der drei Grundfarben (rot, grün, blau) empfindlich sind (Zobor und Zrenner 2012; Kellner, Renner und Tillack 2004).

Die Nährstoffversorgung der Rezeptoren, sowie die Entsorgung abgestorbener Fotorezeptoren wird durch das Retinale Pigmentepithel gewährleistet, welches direkt der Aderhaut aufliegt. In logischer Konsequenz lassen sich die Ausfälle der einzelnen Systeme wie folgt beschreiben: Bei einem Verlust von Stäbchen kommt es insbesondere zur Nachtblindheit bzw. zu Schwierigkeiten beim Dämmerungsehen und allmählichem peripherem Visusverlust. Ein Schwund von Zapfen hingegen führt zu generalisierter Visusminderung, Blendempfindlichkeit, Farbsinnstörungen und zentral betontem Gesichtsfeldausfall. Die typischen Symptome der beginnenden RP, Nachtblindheit und peripherer Visusverlust, deuten also zunächst auf einen stärkeren Untergang der Stäbchen hin (Birch, Anderson und Fish 1999). Allerdings kommt es im chronischen Verlauf der Erkrankung auch zu Untergang von Zapfen und damit in letzter Konsequenz zu totaler Blindheit (Fahim 2018).

Die Ursachen für den Verlust an Rezeptoren sind vielfältig und begründen sich in den jeweils korrelierenden Mutationen der Gene. Wichtig anzumerken ist, dass zusätzlich zu der hohen Anzahl an bekannten Mutationen, unterschiedliche Mutationen in demselben Gen zu unterschiedlichen Krankheiten führen können und die gleiche Mutation zu unterschiedlichen Symptom führen kann. Bei der RP lässt sich keine homogene Krankheitsentwicklung beobachten, da eine Vielzahl von Genen die ursächlichen Veränderungen tragen können. Diese Gene kodieren dann für Proteine, die eine wichtige Rolle in verschiedenen Sehmechanismen spielen, wie beispielsweise der Umwandlung von Lichtreizen (Fototransduktion), dem Stoffwechsel der Netzhaut, der Entwicklung und Aufrechterhaltung von Geweben, usw.(Ferrari u. a. 2011).

So spielt etwa das Protein Rhodopsin eine entscheidende Rolle. Dieses Protein ist die erste Komponente des visuellen Transduktionsweges und wird durch die

Absorption von Licht in den Stäbchen-Fotorezeptorzellen in der Netzhaut aktiviert. Es ist somit essenziell für die Umwandlung von Lichtreizen in elektrische Potenziale in den Außensegmenten der Stäbchen.

Mutationen im *RHO-Gen* sind für 20–30 % aller autosomal-dominant vererbten Krankheitsverläufe verantwortlich (Nash u. a. 2015; Fahim 2018; Verbakel u. a. 2018). Analysen deuten darauf hin, dass Mutationen verschiedene Mechanismen, wie z. B. die Proteinfaltung oder den zellulären Transport des Rhopsin-Proteins beeinträchtigen können (Ferrari u. a. 2011).

Weitere Mutationen können im *RPE65* auftreten, welches für das retinaspezifische Protein 65 kD kodiert. *RPE65* ist für die Umwandlung von all-trans-Retinylester in 11-cis-Retinol im retinalen Pigmentepithel verantwortlich. Mutationen in diesem Gen sind in der Regel mit einer schweren autosomal rezessiven Form der RP, der Leberschen kongenitalen Amaurose, verbunden (Nash u. a. 2015).

Von klinischer Relevanz sind Mutationen in diesem Gen vor allem, da für diese *RPE65*-Mutationen die ersten Therapiemöglichkeiten bestehen (siehe Abschnitt Behandlung).

Ergänzend zu nennen sind weiterhin Mutationen in den Genen *RPGR*, das für ca. 70–90 % der x-chromosomalen RP verantwortlich ist und das *USH2A-Gen*, dessen Mutation ca. 20 % der rezessiven Erkrankungen (u. a. viele mit Usher-Syndrom Typ 2) verursacht (Hartong, Berson und Dryja 2006).

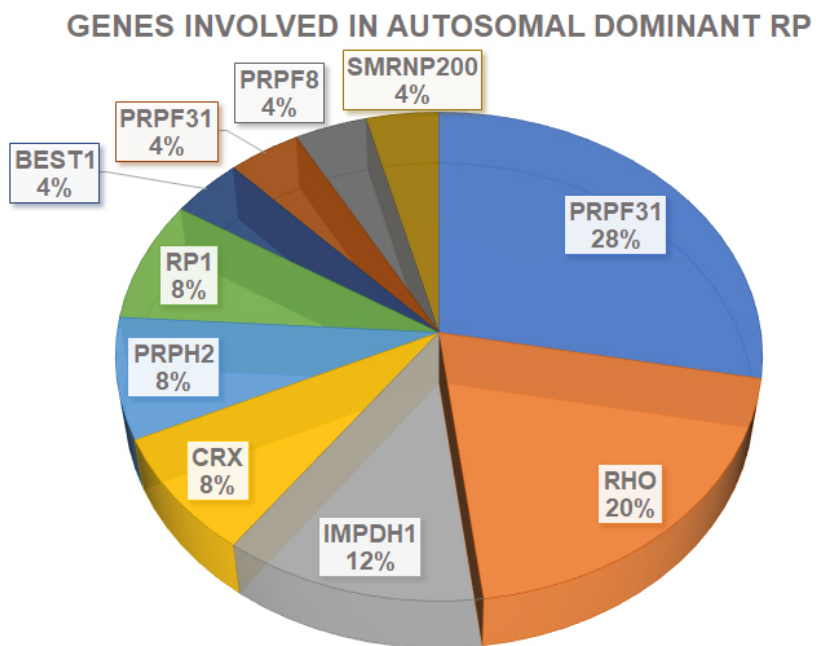


Abbildung 3: In die Entstehung der autosomal dominanten RP involvierte Gene

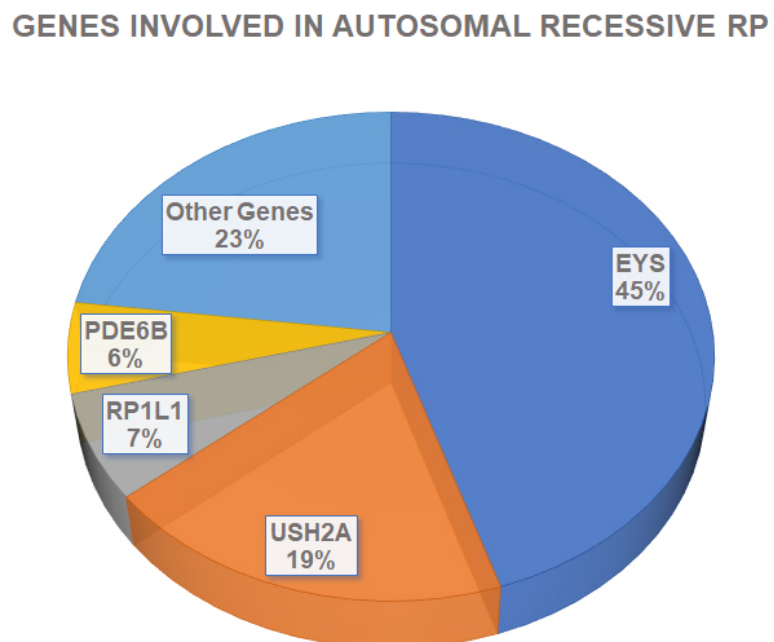


Abbildung 4: In die Entstehung der autosomal rezessiven RP involvierte Gene

GENES INVOLVED IN X-LINKED RP

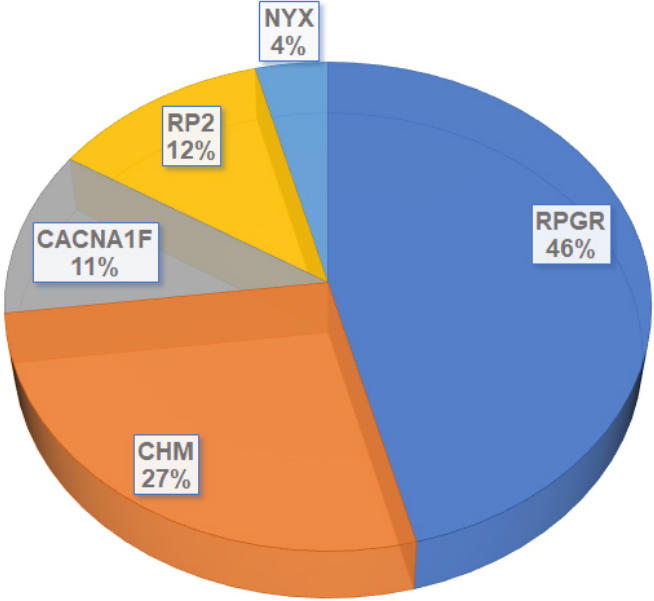


Abbildung 5: In die Entstehung der X-assoziierten RP involvierte Gene

Neben fehlerhaft kodierten Strukturproteinen der Rezeptoren können auch die Zellen des retinalen Pigmentepithels von einem Defekt betroffen sein, durch eine verminderte oder fehlende Gewährleistung des Stoffwechsels der Stäbchen und Zapfen kann es dann ebenfalls zu einem Untergang der Rezeptoren kommen. Bislang ist hierbei nicht abschließend geklärt, ob der graduelle Verlust von Rezeptoren durch Apoptose stattfindet, oder eine andere Form des Zelltodes vorliegt (Zobor und Zrenner 2012).

### 1.1.3 Behandlung

Bei der RP handelt es sich um eine der häufigsten Formen erblicher retinaler Dys-trophien. Trotz der hohen sozioökonomischen Relevanz dieser Erkrankung existieren bei den erblichen Netzhauterkrankungen abgesehen von teilweise einsetzbaren Gentherapien bisher kaum etablierte Behandlungsmöglichkeiten (Stingl u. a. 2022). Es gibt unterschiedliche Ansätze zur Behandlung dieser Krankheit, die beispielsweise darauf abzielen, den genetischen Fehler zu reparieren, das Absterben von Sehzellen zu verhindern oder bereits abgestorbene Sehzellen zu regenerieren. In seltenen Fällen ist die Krankheit durch Gentherapien ursächlich behandelbar, wobei Erfolge bislang nur bei bestimmten genetischen Defekten erzielt werden können (Darrow 2019). Trotzdem bieten Gentherapien einen vielversprechenden Ansatz. Bei der Gentherapie werden therapeutische Genabschnitte mithilfe von viralen oder nicht-viralen Vektoren in die retinalen Zellen eingebracht, um nicht funktionierende Genabschnitte zu ersetzen und die Wiederherstellung der entsprechenden Zellfunktion zu ermöglichen (Zobor und Zrenner 2012). Beispielsweise zeigte sich im Rahmen der mittlerweile seit einigen Jahren zugelassenen Gentherapie mit Voretigen Neparvovec bei Patienten, welche an erblicher Netzhautdystrophie, die durch Mutationen im *RPE65* verursacht wird, eine Verbesserung der Sehfunktion. Bei der Therapie handelt es sich um ein sogenanntes Adeno-assoziiertes Virus-Vektor-Medikament (AAV), das eine Kopie des defekten Gens in die Zellen des Patienten einführt, um die Funktion des fehlenden Gens zu ersetzen.

Die Behandlung mit Voretigen Neparvovec erfolgt durch eine einmalige subretinale Injektion des Medikaments (Stingl u. a. 2022).

Weitere Möglichkeiten ergeben sich durch den Einsatz von sogenannten Antisense-Oligonukleotiden. Es handelt sich hierbei um kurze synthetische Stränge von Nukleotiden, die sich gezielt an komplementäre Abschnitte von RNA-Molekülen an-

binden und deren Funktion in der Zelle hemmen können. Es gibt verschiedene Technologien zur Herstellung von Antisense-Oligonukleotiden, wie Phosphorothioat-Modifikationen und morpholino-basierte Ansätze. Sie werden in der Regel intravenös oder lokal verabreicht und können bei bestimmten Krankheiten wirksam sein, indem sie das Wachstum von Tumoren hemmen oder die Expression bestimmter Gene unterdrücken. Allerdings gibt es auch Herausforderungen bei der Entwicklung von Antisense-Oligonukleotiden, wie die niedrige Stabilität im Körper und die Schwierigkeit, sie gezielt an die gewünschten Zielmoleküle zu liefern (Dias und Stein 2002). Am Beispiel des Medikamentes Sepofarsen, welches im Rahmen von klinischen Studien zur Behandlung von Patienten mit Leberscher kongenitaler Amaurose genutzt wird, kann der Unterschied zu anderweitigen Gentherapien erläutert werden. Letztlich wird nach Applikation eine Erkennung von bestimmten Exonregionen durch Spleißfaktoren verhindert, dies führt in Konsequenz zu einem normalen Spleißen des Prä-mRNA-Transkripts und zur normalen Produktion von entsprechenden Proteinen in voller Länge. Mittlerweile sind in den Vereinigten Staaten von Amerika durch die Food and Drug Administration mehr als 10 dieser Therapien zur Behandlung verschiedenster Erkrankungen freigegeben worden.

Während der Einsatz von Gentherapien wie Voretigen Neparvovec also darauf abzielen, funktionierende Gene in die Netzhaut einzuschleusen, wird durch den Einsatz von Antisense-Nukleotiden die Entstehung eines funktionsfähigen Proteins über die Entfernung fehlerhafter Exonregionen ermöglicht. (Russell u. a. 2022) Einschränkung anzumerken bleibt aktuell, dass bei genetischen Strategien die Kenntnis der zugrundeliegenden Genmutation vorausgesetzt wird, weshalb die Einsetzbarkeit weiterhin nur bedingt möglich ist (Chizzolini u. a. 2011; N Sahn u. a. 2011). Auch bei Patienten mit einem fortgeschrittenen Krankheitsverlauf ist ein gentherapeutischer Ansatz aufgrund des Ausmaßes der Verschlechterung aktuell wahrscheinlich weniger wirksam. Eine alternative Möglichkeit der Behandlung könnte in der Verwendung von elektronischen Netzhautimplantaten liegen, die entweder auf oder unter die Netzhaut eingepflanzt werden. Diese Implantate sollen die Funktion der Sehzellen teilweise wiederherstellen, indem sie eine elektrische Stimulation der inneren Netzhaut bewirken (Nash u. a. 2015).

Weitere (noch zur erforschende) Therapiemöglichkeiten sind die Neuroprotektion, also der Schutz der retinalen Zellen mit Wachstumsfaktoren („ciliary neurotrophic

factor“) und Apoptoseinhibitoren oder optogenetische Ansätze zur Wiederherstellung der Lichtaufnahme und -umwandlung in elektrische Signale (Buskamp u. a. 2012; Zobor und Zrenner 2012). Es bleibt anzumerken, dass trotz der massiven Erforschung weiterer Therapiemöglichkeiten, die RP nicht ursächlich therapiert werden kann, weshalb sich die Behandlung oft auch auf die Linderung der Beschwerden reduziert, oder auf die Behandlung der im Rahmen der Grunderkrankung auftretenden Symptome, wie dem cystoiden Makulaödem.

#### **1.1.4 Diagnostik und Befunde der Retinitis pigmentosa**

Für die RP als primäre Erkrankung der Fotorezeptoren existiert seit vielen Jahren eine etablierte Diagnostik. Neben der Anamnese beinhaltet die funktionelle Diagnostik einer RP Tests auf verschiedene Sehleistungen (Sehschärfe, Farbsehen, Gesichtsfeld). Außerdem wird die Funktion der Netzhaut mit einer Ganzfeld-Elektroretinografie (ERG) untersucht. Diese gibt die Summenantwort der Netzhaut auf visuelle Reize wieder und kann somit die reduzierte Funktion der Zapfen und Stäbchen objektiv darstellen (Paulus 2005). Die Verwendung des ERG ermöglicht die frühzeitige Erkennung von RP bei Personen, selbst wenn sie noch keine oder nur sehr geringe klinische Anzeichen aufweisen. Dies liegt daran, dass die elektrischen Potenziale bereits erheblich reduziert sind, bevor mit einem Augenspiegel typische Veränderungen am Augenhintergrund sichtbar sind und bevor es zu Sehverlust oder Gesichtsfeldausfällen kommt. Weitere typische Befunde am Augenhintergrund sind Pigmentverklumpungen der mittleren und äußeren Netzhautperipherie sowie eingeengte Netzhautarterien und eine wachsgelbe und atrophische Papille. Die Beeinträchtigung der Dunkeladaptation kann mithilfe des Adaptometers nach Goldmann-Weekers nachgewiesen werden. Dies zeigt einen Mangel in der Anpassungsfähigkeit der Stäbchen an Dunkelheit, gekennzeichnet durch das Fehlen des sogenannten »Kohlrausch Knicks« und eine erhöhte Lichtempfindlichkeitsschwelle (Grehn 2012).

## **1.2 Cystoides Makulaödem**

Bei einem Teil der an einer RP erkrankten Betroffenen kommt es im Verlauf der Erkrankung zur Bildung eines cystoiden Makulaödems (CMÖ). Das CMÖ ist ein Symptom unterschiedlicher Erkrankungen haben, neben einer RP kann es beispielsweise bei Gefäßerkrankungen im Rahmen eines Diabetes mellitus oder

durch Venenverschlüsse sowie entzündliche Erkrankungen auftreten. Ein CMÖ bezeichnet die Ansammlung von Flüssigkeit in den Hohlräumen, die sich in der äußeren Nervenfaserschicht und der inneren Körnerschicht der Makula befinden (Grehn 2012).

Die Flüssigkeitsansammlung und konsekutive Zunahme der Netzhautdicke ist je nach Ausprägung verantwortlich für zusätzlichen Visusverlust, verschwommene Sicht und Veränderungen an der Fovea (Stelle des schärfsten Sehens) (Ikeda, Hisatomi u. a. 2012). Leichtere Ausprägungen von Netzhautödem konnten laut einer Studie zwar nicht grundsätzlich in Verbindung mit einer deutlichen Visusverschlechterung gebracht werden, bei starken Expressionen kam es hingegen schnell zu Einschränkungen der Sehfähigkeit (Kim u. a. 2013).

Zu den klinischen Anzeichen gehören der Verlust des normalen Fovealreflexes, die Verdickung der Netzhaut und zystische Zwischenräume in der Fovealregion. In einigen Fällen können auch eine Vitritis und eine Schwellung des Sehnervs beobachtet werden. Eine zugrundeliegende Gefäßerkrankung kann anhand von klinischen Befunden wie Netzhautexsudaten, Wattlecken, Netzhautblutungen und Gefäßverkrümmungen der Netzhaut erkannt und ausgeschlossen werden (Ehlers 2019).

### **1.2.1 Epidemiologie**

Ein CMÖ an zumindest einem Auge tritt im Rahmen der Grunderkrankung RP bei bis zu 49 % der Betroffenen auf, wobei die Prävalenzangaben zwischen den einzelnen Studien stark variieren (Gerald Liew u. a. 2015; Ruff, A. Tezel und T. H. Tezel 2022).

### **1.2.2 Ursache und Pathophysiologie**

Zur Pathogenese des CMÖ gibt es unterschiedliche Thesen, letztlich kann bereits ein einzelner Prozess, oder das Zusammenspiel verschiedener Komponenten ursächlich für die Komplikation sein. Aktuell werden einige potenzielle Mechanismen für das CMÖ diskutiert, die bedeutendsten von ihnen sollen im Folgenden kurz erläutert werden.



### **Störung der Blut-Retina-Schranke (BRS) in Verbindung mit einer Dysfunktion des retinalen Pigmentepithels (RPE)**

Eine funktionierende BRS wird von retinalen Gefäßendothelzellen auf der inneren und Zellen des retinalen Pigmentepithels auf der äußeren Seite gebildet (Cunha-Vaz 1976). Die Störung von nur einer der zwei Komponenten kann bereits zu Flüssigkeitsansammlung innerhalb der Netzhaut und damit zur Bildung eines Ödems führen. Der Mechanismus wird als ursächlich diskutiert, da in der diagnostischen Fluoreszenzangiografie bei einem Teil der Patienten Leckagen innerhalb der Barrieren nachgewiesen werden konnten (Newsome 1986). Für die Zerstörung der Schranke könnten toxische Produkte infrage kommen, welche durch ein für die RP charakteristisches Absterben der Retina entstehen (Spalton, Rahi und A. Bird 1978).

### **Ausfall oder Funktionsstörung des Pumpmechanismus im RPE**

Eine wichtige Funktion des RPE besteht darin, Flüssigkeit aus dem subretinalen Raum zu pumpen und somit den negativen hydrostatischen Druck aufrechtzuerhalten (Hamann 2002). Im Gesunden RPE wird über den Transport von Elektrolyten eine Entfernung von sich ansammelnder Flüssigkeit der Netzhaut sichergestellt. Ein aktiver Transporter schleust zunächst Chlorid Ionen von der apikalen zur basolateralen Seite der Zelle, sekundär strömt überschüssiges Wasser durch Aquaporin Kanäle von der Retina in die Kapillaren (ebd.). Bei einem Versagen (oder einer Funktionsstörung) dieses Pumpmechanismus kommt es in logischer Konsequenz ebenfalls zu Ödembildung innerhalb der Retina (Strong, Liew und Michaelides 2017).

### **Entzündung und autoimmune Genese**

Bei einem Teil der RP Patienten konnten vermehrt Lymphozyten im Glaskörper sowie im Kammerwasser nachgewiesen werden (Newsome und Michels 1988). Auch wenn die Studienlage zu den Folgen einer erhöhten Lymphozytenzahl bislang sehr übersichtlich ist, konnte ein Zusammenhang zwischen der Stärke einer Entzündung (gemessen an der Höhe der Zellzahl) und dem Visusverlust hergestellt werden (Yoshida u. a. 2013). Unter Umständen führen diese Entzündungsprozesse neben einer direkten Verschlechterung der Sehfähigkeit durch Beeinträchtigungen der Netzhaut weiterhin zu einer Zerstörung der BRS und damit ebenfalls zu einem Ödem (Huckfeldt und Comander 2017).

## Glaskörpertraktion

Als weitere Möglichkeit für die Bildung eines CMÖ kommt die bei RP Patienten vermehrt auftretende Glaskörpertraktion bzw. Abhebung infrage. Die Traktion des Glaskörpers wird durch degenerative Prozesse begünstigt, ursächlich ist unter Umständen die Bildung von präretinalen Membranen (G. A. Fishman, M. Fishman und Maggiano 1977). Infolge der Traktion kommt es ebenfalls zu einer Zerstörung der retinalen Barrieren mit konsekutiver Flüssigkeitsansammlung.

### 1.2.3 Diagnostik und Befunde des cystoiden Makulaödems

Neben Spaltlampenuntersuchungen hat sich innerhalb der letzten Jahre vordergründig die hochauflösende Bildgebung der Netzhaut etabliert, hier ist primär die Optical Coherence Tomography (Optische Kohärenztomografie) (OCT) als schnell verfügbares und nicht invasives Verfahren zu erwähnen.



Abbildung 6: Darstellung eines OCT Scans am Patienten

Sowohl die Progression der Grunderkrankung als auch assoziierte Ödeme der Netzhaut können hiermit ohne größeren Aufwand nachgewiesen, gespeichert, analysiert und verglichen werden (Apushkin, G. A. Fishman und Janowicz 2004). Die Funktion der OCT-Geräte ähnelt der eines Ultraschallgerätes, konkret wird aus der Reflexion von auf die Retina einstrahlendem kurzwelligem Licht ein dreidimensionales Bild der Netzhaut berechnet (Calabresi 2011). Der Patient sitzt hierzu aufrecht an einem OCT-Gerät. Nach Abschluss der Untersuchung können die Schichten und die Volumina einzelner Felder der Netzhaut begutachtet und mit früheren Daten des Patienten verglichen werden. Da weder schädigende Strahlung genutzt wird, noch ein invasives Vorgehen notwendig ist, kann die Untersuchung beliebig oft wiederholt werden und eignet sich daher auch für in kurzen Intervallen stattfindende Kontrollen. Die gesammelten OCT Daten der betroffenen Patienten werden auch als Grundlage dieser Dissertation dienen.

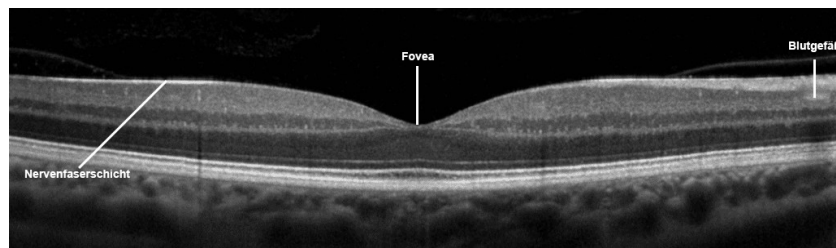


Abbildung 7: OCT Scan der Netzhaut

Wie in Abbildung 7 ersichtlich, lassen sich die einzelnen Schichten der Netzhaut mitunter einwandfrei differenzieren, daher ist bei stärkerer Ausprägung von Netzhautödemen bisweilen auch genau ersichtlich, zwischen welchen Schichten sich Flüssigkeitsansammlungen gebildet haben.

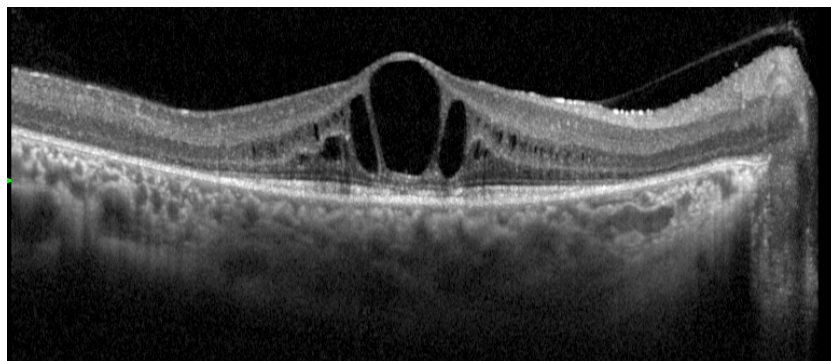


Abbildung 8: OCT Scan der Netzhaut mit Ödemen

Die sonst klar differenzierten Schichten der Netzhaut scheinen in Abbildung 8 bei nun deutlich auffälligen Flüssigkeitsansammlungen verwaschen und unscharf.

Bei genauerer Betrachtung zeigt sich, dass die Zysten zuvor geradlinig verlaufende Segmente der Netzhaut nach oben oder unten drücken. Die Fovea als Stelle des schärfsten Sehens lässt sich nur schlecht abgrenzen.

Als weitere Möglichkeit für die Erkennung von Netzhautödemen kommt die Fluoreszenzangiografie infrage (siehe Abbildung 9). Es handelt sich hierbei um ein bildgebendes Verfahren, bei dem die Gefäße der Netzhaut nach medikamentöser Erweiterung der Pupille und anschließender intravenöser Gabe von geeigneten Farbstoffen als Kontrastmittel sichtbar gemacht werden können. Eventuell vorhandene Netzhautödeme werden durch den Austritt des Kontrastmittels aus den Gefäßen dargestellt und können so unter Umständen bei der genauen Lokalisation der Gefäßschädigung helfen. Da die Messung der Netzhautdicke mittels OCT für die Diagnose eines CMÖ allerdings unerlässlich ist, sollte die Fluoreszenzangiografie trotzdem nur als unterstützendes Verfahren gesehen werden. Nützlich wird die Untersuchung vorrangig dann, wenn der Ort der Entstehung eines Ödems von Bedeutung ist (Ajaz u. a. 2020).

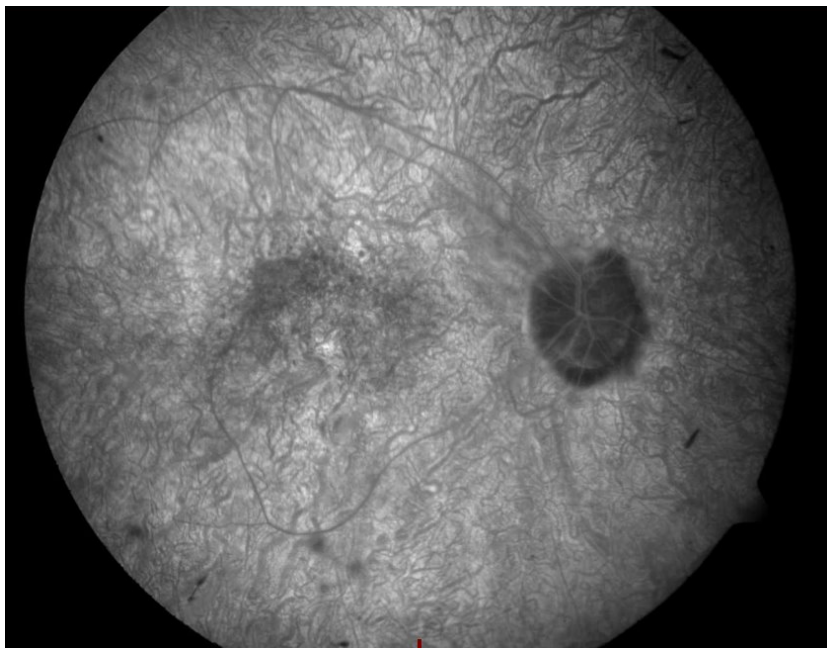


Abbildung 9: Fluoreszenzangiografie bei einem Patienten mit RP

#### **1.2.4 Medikation**

Wie bereits erwähnt, kommt ein CMÖ als Begleitphänomen oder Komplikation von unterschiedlichen Augenerkrankungen vor. Hierzu gehören ischämische Krankheiten des Auges wie Venenverschlüsse, entzündliche Augenerkrankungen, oder

auch altersbedingte Makuladegeneration, die mit Gefäßneuwachstum verbunden ist (sogenannte feuchte Makuladegeneration). In jedem dieser Krankheitsbilder steht ein unterschiedlicher Pathomechanismus im Vordergrund. Je nach Erkrankung leitet sich die Behandlung des Makulaödems bei diesen, insgesamt nicht seltenen Erkrankungen, ab.

Bislang wurden aufgrund der vielfältigen und teilweise ungeklärten Ursachen für die Entstehung von RP-assoziierten Netzhautödemen verschiedene medikamentöse und operative Therapien, die bei den o.g. Diagnosen bekannt sind, auf ihre Wirksamkeit hin überprüft. Neben systemischen Therapien mittels oral eingenommener Medikamente kamen dabei auch topische Lösungen sowie intravitreale Injektionen zum Einsatz. Bei den Präparaten für die medikamentöse Therapie handelt es sich vor allem um Carboanhydrasehemmer und Corticosteroide. Operative Verfahren beinhalteten die Pars-plana-Vitrektomie oder eine Laserkoagulation von betroffenen Abschnitten der Netzhaut, wobei die Verfahren im Rahmen der Grunderkrankung bei deutlich erhöhtem Risiko für eine weitere Verschlechterung des Visus nur seltenst zum Einsatz kommt (Salvatore, G. A. Fishman und Genead 2013). Gerade aufgrund der Tatsache, dass die genaue Pathogenese der Entstehung von Ödemen bei der RP bis heute nicht vollends verstanden ist, bergen Therapieerfolge abgesehen von einem offensichtlichen direkten Nutzen für den einzelnen Patienten auch immer die Chance, den dahinterliegenden Mechanismus der Krankheitsentstehung besser nachvollziehen zu können. Gleichzeitig muss auch klar sein, dass bei unterschiedlichen zugrundeliegenden Pathomechanismen aktuell keine der eingesetzten Wirkstoffklassen als universelles Heilmittel fungieren kann.

Für diese Dissertation wurde sich aufgrund der Auswahl des Patientenkollektivs und der Übersichtlichkeit auf die momentan vermutlich vielversprechendste Medikamentengruppe der Carboanhydrasehemmer konzentriert. Es folgt daher ein kurzer Überblick zur Physiologie und Wirkweise der eingesetzten Präparate.

Carboanhydrasehemmer wurden ursprünglich vor allem als harntreibende Medikamente genutzt. Die in den proximalen Tubuluszellen der Niere vorkommenden Carboanhydrasen tragen entscheidend zur Regulation des Säure-Basen-Haushalts bei. Eine Hemmung des Enzyms führt zur Abnahme der Exkretion von Protonen und damit zu einer geringeren Wiederaufnahme von Bikarbonat und Natrium. Durch die verringerte Natriumaufnahme kommt es schließlich zur Diure-

se. Aufgrund der relativ schwachen diuretischen Wirkung und mit der Entdeckung neuer Substanzen werden sie heute allerdings kaum noch als reine Diuretika eingesetzt. Neben sporadischem Gebrauch in der Diagnostik und Therapie seltener neurologischer Erkrankungen und Kanalopathien werden Sie stattdessen aktuell hauptsächlich in der Augenheilkunde zur therapeutischen Behandlung des Glaukoms eingesetzt, hier vorwiegend in Form von Augentropfen (Weinreb, Aung und Medeiros 2014). Die Carboanhydrase ist nämlich ebenfalls ein Schlüsselenzym für die Produktion von Kammerwasser, welches bei zu starker Produktion vermutlich ursächlich für die Entstehung eines Glaukoms ist. Die Einschränkung des Enzyms durch Carboanhydrasehemmer ist daher heutzutage eine etablierte Option in der Glaukomtherapie, ob als perorales Medikament vorrangig beim akuten Glaukom oder als Lokaltherapie bei chronischem Glaukom. Für die Behandlung der RP- assoziierten Netzhautödeme macht man sich den Umstand zunutze, dass auch im Bereich des retinalen Pigmentepithels, der Müller-Zellen, sowie der Endothelschicht von Kapillaren der Choroidea Carboanhydrasen vorkommen. Wie zuvor bereits beschrieben findet an der Retina ein stetiger aktiver Transport von Ionen der apikalen Seite zur basolateralen Seite des RPE statt. Infolge des Ionentransports kommt es dabei ebenfalls zum passiven Strom von Wasser in Richtung der Kapillaren, hier kommt es zur Absorption der Ionen und der überschüssigen Flüssigkeit. Die Aufrechterhaltung des ständigen Stroms ist für die Funktion der Retina und des retinalen Pigmentepithels von entscheidender Bedeutung, jeglicher Funktionsverlust kann zu Ansammlung von Flüssigkeit und damit zur Ausbildung von Ödemen beitragen (Cox, Hay und Alan C Bird 1988).

Die Gabe von Carboanhydrasehemmern führte bereits in frühen Tierversuchen zu sichtbarer Reduktion von Wasseransammlungen innerhalb des Glaskörpers, wobei primär die Resorption von Flüssigkeit in die Kapillaren, sowie die Verstärkung der Haftung zwischen Retina und Pigmentepithel eine Rolle spielen (Tsuboi und Pederson 1985). Für die Behandlung der RP assoziierten Netzhautödeme werden vor allem zwei Substanzklassen der Carboanhydrase-Hemmer genutzt. Bei systemischen Therapien wird der Wirkstoff Acetazolamid eingesetzt. Handelsnamen der Präparate sind Glaupax® und Diamox®. Die Gabe des Medikaments erfolgt in Form von Tabletten in der Dosierung von 500 mg einmal täglich, oder 250 mg zweimal täglich morgens und abends. Insgesamt wird der Wirkstoff von Patienten relativ gut vertragen, Nebenwirkungen reichen von Kopfschmerzen über Parästhesien, Bauchschmerzen, Mundtrockenheit bis zu Elektrolytstörungen.

gen und metabolischen Azidosen. Das Nebenwirkungsprofil besteht vorwiegend aufgrund der Wirkung des Wirkstoffs auf die Niere. Als absolute Kontraindikationen gelten schwere Nieren- und Leberfunktionsstörungen. Im Rahmen der Gabe muss unbedingt auf eine regelmäßige Kontrolle des Kaliumsspiegels geachtet werden, bei Hypokaliämie sollte eine Substitution erfolgen (Rote-Liste 2022a).

Aufgrund des individuell sehr unterschiedlichen Risikoprofils bezüglich auftretender Nebenwirkungen wurde zeitnah nach Entdeckung der Wirkung von Carboanhydrasehemmern die Anwendung topischer Lösungen versucht.

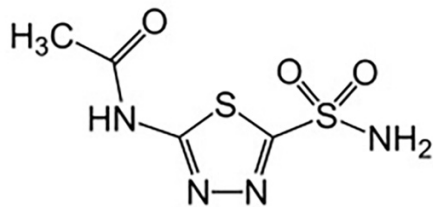


Abbildung 10: Strukturformel  
Acetazolamid

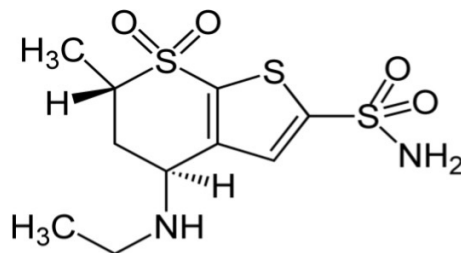


Abbildung 11: Strukturformel  
Dorzolamid

Hierbei handelt es sich um den Wirkstoff Dorzolamid. Handelsname Trusopt<sup>®</sup> und Azopt<sup>®</sup>. Die Anwendung von Trusopt<sup>®</sup> erfolgt in der Dosierung von einem Tropfen je Auge dreimal täglich bei einer Konzentration von 20 mg/ml. Der Wirkstoff ist bei akutem Winkelblockglaukom kontraindiziert und sollte nicht zeitgleich mit oralen Carboanhydrasehemmern gegeben werden. Zu den auftretenden Nebenwirkungen zählen hauptsächlich lokale Reaktionen wie Brennen und Stechen, Entzündungen der Lider und der Konjunktiven, sowie verschwommenes Sehen. Selten können auch Kopfschmerzen, Schwindel und Übelkeit auftreten. (Rote-Liste 2022b) Als weitere Beispiele für Carboanhydrasehemmer seien noch Methazolamid, Dichlorphenamid und Brinzolamid genannt, in Bezug auf die Behandlung von Netzhautödemen gibt es allerdings zu diesen Wirkstoffen bislang weniger Daten. Alle Patienten dieser Dissertation wurden mit einem der zwei Wirkstoffe, also lokal mit Dorzolamid (Trusopt<sup>®</sup>), oder systemisch mit Acetazolamid (Diamox<sup>®</sup> oder Glau-pax<sup>®</sup>) behandelt.



Während des Zeitraums der Erstellung dieser Dissertation wurde das Präparat Diamox® am 01.07.2018 vom Markt genommen, wobei das Medikament weiterhin in der Liste der fiktiven Arzneimittel geführt wird (Kassenärztliche-Vereinigung-Niedersachsen 2021). Genaue Hintergründe bezüglich der Entscheidung konnten während der Literaturrecherche nicht eruiert werden.

### **1.3 Relevanz**

Bislang ist die Grunderkrankung in der Regel nicht primär heilbar, auch wenn durch den Einsatz bereits beschriebener Gentherapien in Einzelfällen eine Wiederherstellung des Sehvermögens erreicht werden kann. Die Diagnose einer RP stellt für die Betroffenen somit zunächst immer eine einschneidende Veränderung der Lebenssituation dar. Durch eine Behandlung der in vielen Fällen begleitend auftretenden Netzhautödeme kann unter Umständen eine Verbesserung der Lebensqualität erreicht werden. Gerade aufgrund der häufig unvermeidlichen Erblindung ist jeder Erhalt von Sehfähigkeit entscheidend, auch wenn es sich in den meisten Fällen nur um eine Verzögerung der Verschlechterung um kurze Zeiträume handelt. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung ist die Studienlage überschaubar, Informationen über die vielversprechendste Therapie sind für den behandelnden Arzt allerdings essenziell, um den Patienten möglichst gut beraten zu können und gemeinsam den Weg für die richtige Versorgung zu finden. Da aktuelle Therapien für die Retinitis pigmentosa noch begrenzt sind, können Betroffene daher unter Umständen von einer Behandlung des CMÖ profitieren (Salvatore, G. A. Fishman und Genead 2013).

### **1.4 Zielsetzung**

Ziel der Arbeit war ein Vergleich zwischen den aktuell am häufigsten eingesetzten Medikamenten zur Behandlung des cystoiden Makulaödems im Rahmen der RP. Als überregionales Zentrum für seltene genetische Erkrankungen der Netzhaut (Sprechstunde für erbliche Netzhauterkrankungen, Zentrum für seltene Augenerkrankungen, Universität Tübingen) lagen in der Augenklinik Tübingen bereits große Datensätze mit RP-Patienten vor. Mithilfe von eng gefassten Kriterien und einer Reihe von quantitativen und qualitativen Merkmalen konnten die Daten der passenden Patienten analysiert und verglichen werden, um eine Aussage bezüglich der Wirksamkeit einzelner Medikamente treffen zu können.



## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Studiendesign**

Die vorliegende retrospektive Kohortenstudie wurde unter Einhaltung der Prinzipien der Deklaration von Helsinki und nach Genehmigung durch die Ethik-Kommission (Votum Nr. 840/2017BO2) durchgeführt.

### **2.2 Auswahl des Patientenkollektivs**

Die erforderlichen Patientendaten wurden aus den elektronischen Akten der Universitäts-Augenklinik Tübingen herausgesucht (Ärzte-Informationssystem, AIS).

Zunächst wurde eine Abfrage der Datenbank mit folgenden Suchbegriffen gestartet:

- Retinitis pigmentosa
- Cystoides Makulaödem

Der ausgewählte Untersuchungszeitraum für die retrospektive Kohortenstudie erstreckte sich von 2009 bis 2018. Bei Begutachtung des Outputs wurden über 1100 Einträge festgestellt, weshalb genauere Einschlusskriterien festgelegt wurden, um nur für die vorliegende Forschung relevante Daten zu erhalten. Daraufhin wurde für die letztliche Auswahl an Patienten im Sinne der Fragestellung entschieden, dass folgende Kriterien erfüllt werden müssen:

- Erkrankung: Retinitis pigmentosa
- in der OCT Untersuchung sichtbare Ausprägung eines Netzhautödems an mindestens einem Auge. Im Falle einer lediglich einseitigen Ausprägung eines Ödems wurden trotzdem beide Augen des Patienten in die Studie aufgenommen. Hintergrund ist die erhöhte Wahrscheinlichkeit der Entstehung eines kontralateralen Ödems im Verlauf.
- Vorhandene OCT Untersuchungen mit ausreichender Qualität im Hinblick auf die Berechnung der Netzhautdicke- und volumina.
- Follow-up-Untersuchung innerhalb von 130 Tagen nach der Erstuntersuchung

- medikamentöse Behandlung mittels einer der drei folgenden Präparate:
  - Dorzolamid (Trusopt<sup>®</sup>), topische Behandlung mit Augentropfen (20 mg/ml), dreimal täglich 1 Tropfen für mindestens vier Wochen.
  - Acetazolamid (Diamox<sup>®</sup>), 250 mg zweimal täglich, bzw. 500 mg einmal täglich für mindestens vier Wochen.
  - Acetazolamid (Glaupax<sup>®</sup>), 250 mg zweimal täglich, bzw. 500 mg einmal täglich für mindestens vier Wochen.

Zur Klärung der Forschungsfrage wurden für die nach den o.g. Kriterien ausgewählten Patienten alle relevanten Daten in tabellarischer Form erfasst. Ein Überblick über die in der Excel-Tabelle geführten Parameter ist in Tabelle 2 dargestellt. Von den ursprünglich 1100 Einträgen, die nun mit den Einschlusskriterien im AIS System begutachtet werden konnten, erfüllten letztlich nur 44 Patienten alle geforderten Punkte. Viele der Einträge waren doppelt, einige hatten unpassende Diagnosen, fehlende Netzhautödeme, qualitativ unzureichende OCT Scans oder wurden mittels anderer Therapie behandelt, weshalb diese Daten in der abschließenden Auswertung nicht berücksichtigt werden konnten.

<b>Parameter der Tabelle</b>	<b>Erklärung</b>
Patienten ID	Anhand der ID konnten Patienten im System gesucht werden, aufgrund von Datenschutz und Anonymisierung wurden keine Klarnamen in der Tabelle geführt.
Alter	
Geschlecht	
Medikamentöse Therapie	Welches Medikament wurde verwendet?
Datum Erstuntersuchung	
Zysten	Ist eine zystische Veränderung in den OCT Scans des Patienten sichtbar?
OCT Daten (Schichtdicke in $\mu\text{m}$ , Volumen in $\text{mm}^3$ , getrennt für das linke und rechte Auge)	Die OCT Daten der einzelnen Patienten. Hier wurden die berechneten Werte der HEYEX Software eingetragen, also die Schichtdicke sowie das Volumen der einzelnen Felder des zentralen Punktes, des zentralen Ringes und des inneren Ringes.
Werte der Sehschärfe in die Ferne (jeweils getrennt für linkes und rechtes Auge)	Subjektiver Parameter, erhoben unter Nutzung der Snellen-Tafel und angegeben in Dezimalwerten. Wesentlich für Grafiken und die statistische Auswertung. Die einzelnen Werte konnten im AIS abgelesen werden

Tabelle 2: Parameter und Erläuterung der erhobenen Variablen

## 2.3 Analyse der Untersuchungen

Die Daten der OCT Untersuchungen wurden über die Software HEYEX (Heidelberg Eye Explorer) angesehen und ausgewertet. Als weiteres Programm zur Datenanalyse und Auswertung diente Microsoft Excel (2018). Die statistische Analyse wurde mit der Software RStudio Desktop 1.2.5019 durchgeführt.

Nach Sicherstellung der Vollständigkeit aller benötigten Daten wurden die jeweiligen OCT Scans mittels der Software HEYEX näher betrachtet.

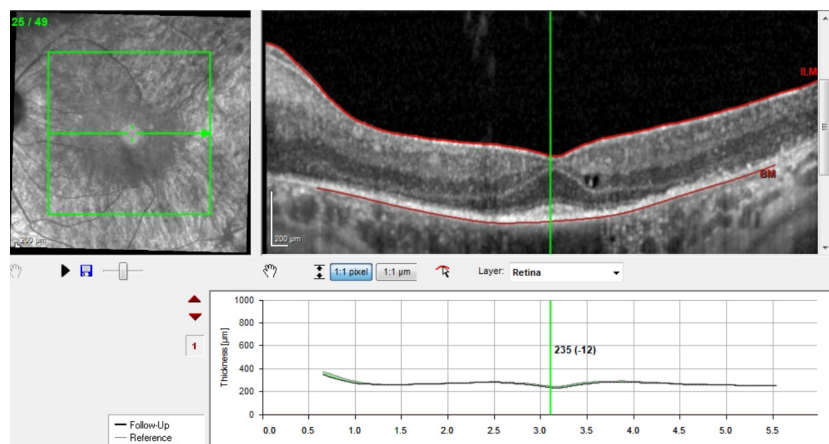


Abbildung 12: OCT Scan in der Ansicht des HEYEX

Für die aktuelle Analyse wurde ein besonderer Fokus auf die Ödeme gelegt, welche sich bei den Patienten innerhalb der Retina befanden. Das qualitative Merkmal der Zystengröße im Vergleich von Erstuntersuchung und Follow-up-Untersuchung wurde nach Inspektion der OCT Scans bestimmt. In vielen Fällen war es bei deutlichen Unterschieden in der Größe der Zysten zwischen den Untersuchungen auf den ersten Blick erkennbar, ob es zu einer Zunahme oder Abnahme der Anzahl und Größe der vorhandenen Zysten gekommen war. Wenn jedoch nur geringfügige Unterschiede vorlagen, wurden die Zysten gezählt und vermessen, um eine präzisere Bewertung vorzunehmen.

Um die angezeigten Werte zwischen den Untersuchungen und Patienten vergleichen zu können, wurde das in die Heidelberg Eye Explorer (Software) (HEYEX) Software integrierte ETDRS Grid genutzt.

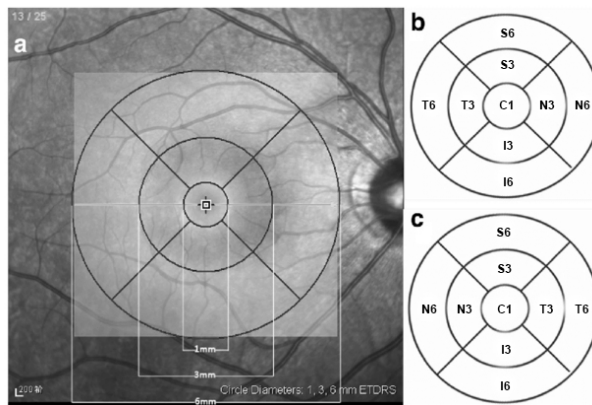


Abbildung 13: OCT Scan mit ETDRS Grid

Für diese Studie wurde die folgende im HEYEX definierte Bezeichnung der Netzhautsektoren genutzt:

- CT (central): zentraler Punkt der Fovea
- C1 (central): zentraler Ring der Fovea
- S3 (superior inner): oberer innerer Ring der Fovea
- T3 (temporal inner): temporaler innerer Ring der Fovea
- I3 (inferior inner): unterer innerer Ring der Fovea
- N3 (nasal inner): nasaler innerer Ring der Fovea
- S6 (superior outer): oberer äußerer Ring der Fovea
- T6 (temporal outer): temporaler äußerer Ring der Fovea
- I6 (inferior outer): unterer äußerer Ring der Fovea
- N6 (nasal outer): nasaler äußerer Ring der Fovea

Die Zahlen 1, 3 und 6 stehen jeweils für die Maßangabe in mm, der zentrale Ring hat also einen Durchmesser von 1 mm, der innere Ring von 3 mm und der äußere Ring von 6 mm.

In der aktuellen Studie lag der Schwerpunkt auf der Untersuchung des zentralen Punktes (CT), des zentralen Rings (C1) sowie des inneren Rings (S3, T3, I3, N3). Die HEYEX Software berechnete sowohl die durchschnittliche Dicke des Segments [ $\mu\text{m}$ ], als auch das Volumen [ $\text{mm}^3$ ] des gesamten ETDRS Grids, die Werte der einzelnen Felder ließen sich dann grundsätzlich direkt in dem Programm ablesen, sofern keine Segmentierungsfehler vorlagen.

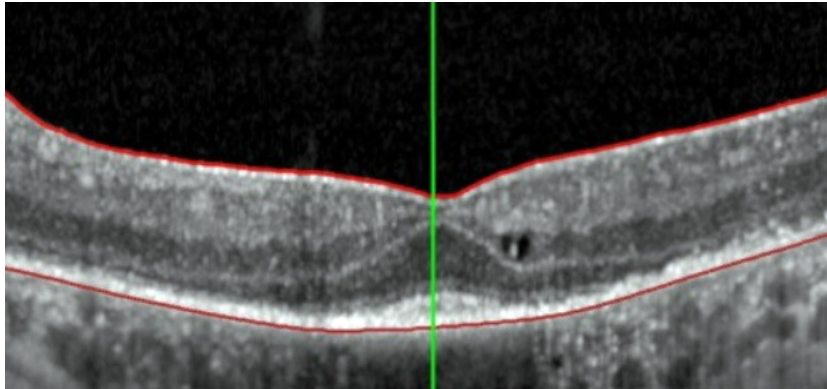


Abbildung 14: OCT Scan mit korrekter Segmentierung

In Abbildung 14 ist eine präzise Segmentierung durch die Software visualisiert. Die innere Grenzmembran ist durch die obere rote Linie gekennzeichnet, während das retinale Pigmentepithel durch die untere rote Linie als äußere Begrenzung markiert ist.

In den meisten Fällen konnte das Programm erfolgreich das Zentrum der Makula identifizieren und das ETDRS Grid so platzieren, dass das Zentrum des zentralen Rings präzise über der Fovea positioniert war. Bei einigen Patienten war ein manuelles Nachjustieren nötig, indem anhand der OCT-B Scans zunächst die Position der Fovea identifiziert und anschließend das Grid in die passende Position bewegt wurde. Diese Nachbearbeitungen werden von der HEYEX Software auch für zukünftige Untersuchungen gespeichert. Bei einigen Patienten und OCT Scans kam es allerdings zu falschen Berechnungen der Grenzlinien zwischen den einzelnen Netzhautschichten. Wie zuvor bereits erläutert, handelt es sich bei den OCT Bildern um Volumenscans, bei falschen Berechnungen des Programms waren die Grenzlinien zwischen den einzelnen Netzhautschichten nicht korrekt gesetzt. Die so entstandenen Daten zu Volumen und Netzhautdicke waren daher nicht korrekt und konnten nicht berücksichtigt werden. Eine manuelle Berichtigung dieses Fehlers war aufgrund der großen Menge an Schichtscans pro Auge nicht möglich, die entsprechenden Patientendaten mussten daher aus der Studie entfernt werden. Alle qualitativ ausreichenden Scans wurden berücksichtigt und die Volumina sowie die Schichtdicke der einzelnen ETDRS Felder konnten in die zuvor bereits erörterte Tabelle übertragen werden. Da Netzhautödeme bei RP zirkulär auftreten, wurden die vier Segmente des inneren Rings zu jeweils einem einzigen Wert für die Dicke und einem Wert für das Volumen des Ringes zusammengeführt, wobei diese als C3T oder C3V bezeichnet wurden.

Als Parameter für die statistische Analyse erfolgte eine Einteilung in die drei Kapitel Dicke der Netzhaut, Volumen der Netzhaut und Visus.

Die Analyse der Netzhautdicke wurde wiederum in vier weitere Abschnitte gegliedert:

1. Betrachtung der kombinierten Netzhautdicke des zentralen Punktes (CT), des zentralen Ringes (C1T) und des inneren Ringes (S3T, T3T, I3T, N3T). Für die Erstellung der Boxplots und die Berechnung der Statistik wurde aus den einzelnen Zahlen ein Durchschnitt für jedes Auge berechnet. Das Ergebnis, welches für die Netzhautdicke mit RT (retinal thickness) und für das Netzhautvolumen mit RV (retinal volume) bezeichnet wurde, diente hierbei als Grundlage. Die Berechnungen erfolgten nach folgenden Formeln:

Zusammenfassung des inneren Ringes:

$$(S3T + T3T + I3T + N3T)/4 = C3T$$

Durchschnitt aller Werte eines Auges:

$$(CT + C1T + C3T)/3 = RT$$

2. Isolierte Betrachtung der Dicke des zentralen Punktes des Fovea (CT)
3. Isolierte Betrachtung der Dicke des zentralen Ringes des Fovea (C1T)
4. Isolierte Betrachtung der Dicke des inneren Ringes des Fovea (C3T)

Die Berechnungen für das Volumen der Netzhaut erfolgten nach dem gleichen Prinzip, wobei der zentrale Punkt als Parameter wegfällt, da hier keine Volumeberechnung möglich war.

Die Visusbestimmung erfolgte mithilfe der bekannten Snellen-Tafel. In dieser Studie wurden die Dezimalwerte verwendet.

## 2.4 Auswertungsbeschreibung

Die statistische Auswertung wurde mit der Open Source lizenzierten Software RStudio Desktop 1.2.5019 durchgeführt. Hierzu wurden die Daten in Form von Excel Tabellen in das Programm importiert und verschiedene Frames zur späteren visuellen Darstellung und für statistische Berechnungen erstellt. Nach sorgfältiger Auswertung der Fragestellung und Bewertung der gesammelten Daten wurde die Entscheidung getroffen, eine Mixed ANOVA durchzuführen. Diese Auswahl ermöglichte eine umfassende Analyse, um den Einfluss von zwei unabhängigen Variablen auf eine abhängige Variable zu untersuchen. Die unabhängigen Variablen in dieser Studie waren die Gruppenzugehörigkeit der Patienten zu den verschiedenen Medikamenten sowie der Zeitpunkt der Messung. Die abhängige Variable war je nach Fragestellung die Dicke der Netzhaut, das Volumen der Netzhaut oder der Visus. Mit dieser statistischen Methode konnten wir die Auswirkungen der unterschiedlichen Medikamente und die Veränderungen im Zeitverlauf innerhalb der Patientengruppen sowohl in Einzelbetrachtung der unabhängigen Variablen als auch deren Interaktion angemessen analysieren. Für alle Teststatistiken wurde ein Signifikanzniveau von  $\alpha = 0.05$  festgelegt.



### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Ausprägung des cystoiden Makulaödems unter verschiedenen Therapien

Zwischen Erst- und Follow-up-Untersuchung konnte bei vielen Patienten eine deutliche, optisch erkennbare und messbare Veränderung der Zystengröße festgestellt werden. Die grafisch aufbereiteten Ergebnisse dieser Untersuchung dienen als qualitatives Merkmal und sollen im Folgenden für jedes Medikament kurz dargestellt werden. Von den 44 Patienten wurden 12 Erkrankte mit dem topisch angewandtem Dorzolamid (Trusopt®) behandelt. 32 der Patienten wurden mit oraler Gabe von Acetazolamid therapiert (17 Patienten erhielten Diamox®, 15 Patienten Glaupax®).

##### 3.1.1 Behandlungsgruppe Trusopt®

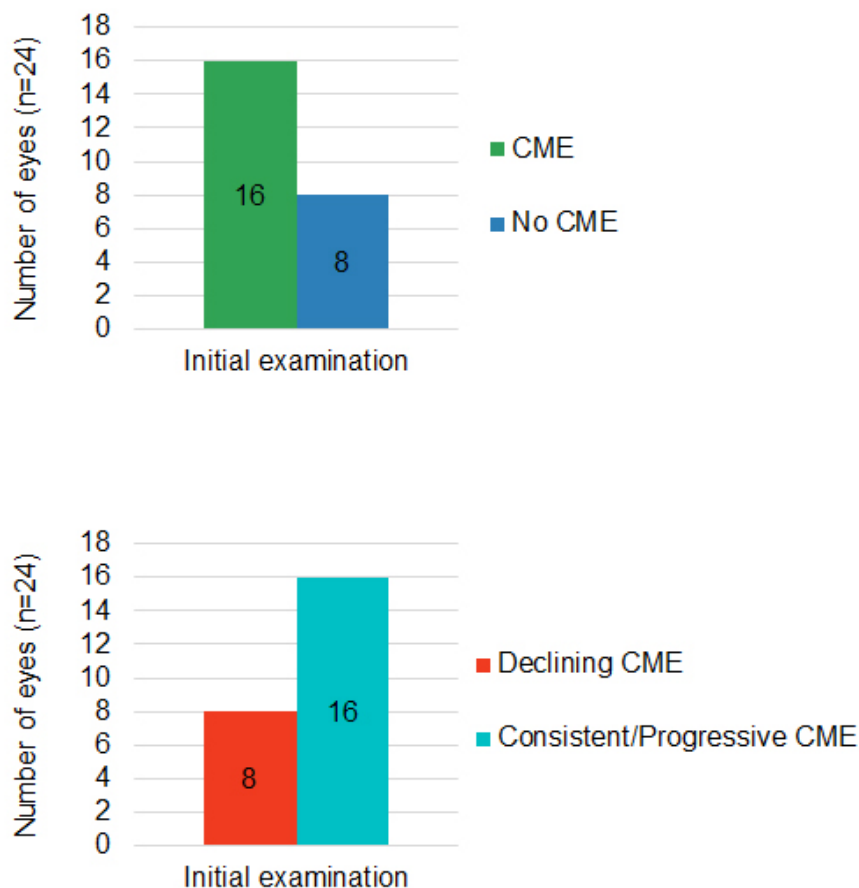


Abbildung 15: Entwicklung CMÖ vor und nach Behandlung mit Trusopt®

Bei den 12 Patienten, die mit der topischen Lösung Trusopt® behandelt wurden, war anfangs an 16 von 24 Augen ein CMÖ ausgebildet (67 %). Wie zuvor im Methodenteil erläutert, wurden die Daten der Augen, die keine Anzeichen eines Ödems zeigten, dennoch in die statistische Auswertung und grafische Darstellung einbezogen. Dies geschah, weil teilweise in der Vergangenheit bereits eine Therapie durchgeführt wurde, die möglicherweise die Größe der Zysten beeinflussen könnte. Außerdem kam es bei einigen Patienten, die initial kein Ödem hatten, im weiteren Verlauf zu einer Ausprägung eines Ödems.

In der Gruppe, welche mit Trusopt® behandelt wurde, kam es an 8 (33 %) Augen zur Abnahme der Zystengröße, während es bei 16 (67 %) Augen zu Persistenz oder Zunahme der Zystengröße kam.

### 3.1.2 Behandlungsgruppe Diamox®

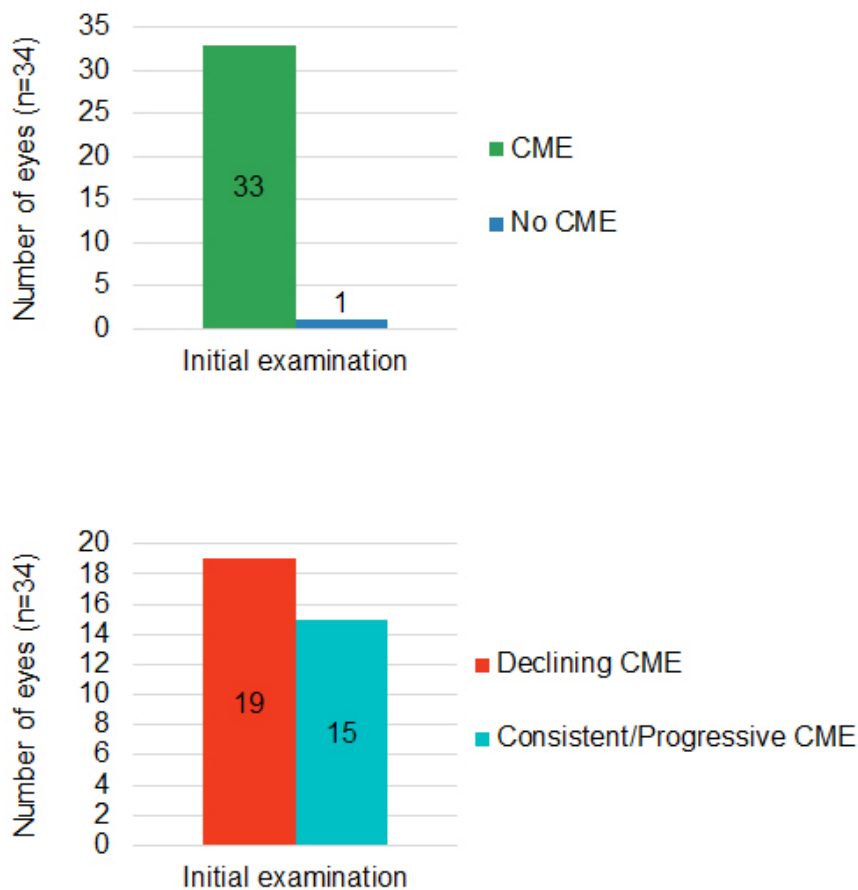


Abbildung 16: Entwicklung CMÖ vor und nach Behandlung mit Diamox®

Innerhalb der Patientengruppe, welche mit Diamox® behandelt wurde, waren bei 17 Patienten 33 von 34 Augen von einem CMÖ betroffen (97 %). In der Follow-up-Untersuchung zeigten 19 (56 %) Augen eine Reduktion der Zystengröße, wobei 15 (44 %) Augen gleichbleibende oder zunehmende Zystengrößen aufwiesen.

### 3.1.3 Behandlungsgruppe Glaupax®

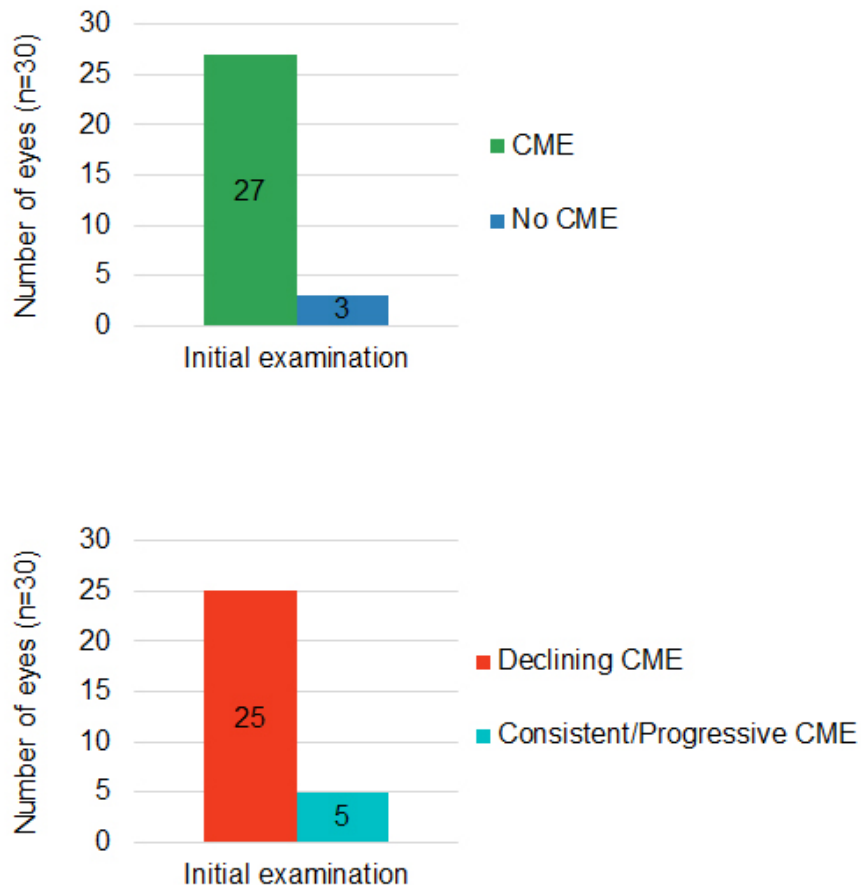


Abbildung 17: Entwicklung CMÖ vor und nach Behandlung mit Glaupax®

Bei der mit Glaupax® behandelten Patientengruppe waren initial 27 Augen von insgesamt 15 Patienten von einem CMÖ betroffen (90 %). Hier kam es bei 25 (83 %) Augen zu einer Reduktion der Zystengröße, 5 (17 %) Augen zeigten keine Veränderung oder eine Zunahme der Zysten.

Zusammenfassend kann innerhalb der unterschiedlichen Gruppen ein Vorteil zugunsten einer Therapie mit Acetazolamid und hierbei insbesondere mit Glaupax® vermutet werden. Unter Behandlung mit Trusopt zeigten hingegen mehr als 50 %

der untersuchten Augen entweder keine Veränderung oder sogar eine Zunahme der Zystengröße.

### **3.2 Auswertung der abhängigen Variablen**

Fortgefahren wurde mit der Auswertung der bereits besprochenen Parameter Dicke der Netzhaut, Volumen der Netzhaut sowie Fernvisus vor und nach der Behandlung mit einem der jeweiligen Medikamente.

Nach einer ersten Analyse der Daten zeigte sich, dass die Veränderungen in der Netzhautdicke hauptsächlich den zentralen Ring und den zentralen Punkt der Fovea betreffen. Unter separater Betrachtung dieser Abschnitte konnten prozentual höhere Veränderungen festgestellt werden als unter Betrachtung der kombinierten Werte. Nachdem zunächst die kombinierten Daten des zentralen Punktes, des zentralen Rings und des inneren Rings zur Erstellung der grafischen Ergebnisse beschrieben werden, soll daher anschließend noch eine getrennte Betrachtung des zentralen Punktes und der einzelnen Ringe erfolgen. Eine für die Interpretation und das Verständnis der folgenden Ergebnisse wichtige Information ist, dass während der Literaturrecherche festgestellt wurde, dass in vorherigen Arbeiten keine statistischen Analysen zur Auswertung der Ergebnisse verwendet wurden. Stattdessen wurde eine signifikante Veränderung der Netzhautdicke im Bereich des zentralen Punktes der Fovea als eine Änderung des Wertes um 16 % oder mehr und im Bereich des 1 mm messenden zentralen Ringes als eine Änderung des Wertes um 11 % oder mehr betrachtet (Grover, Apushkin und G. A. Fishman 2006). Daher wird auch in dieser Arbeit die Anzahl der Augen angegeben, welche eine solche Veränderung gemäß den genannten Kriterien aufwiesen.

### 3.2.1 Dicke der Netzhaut

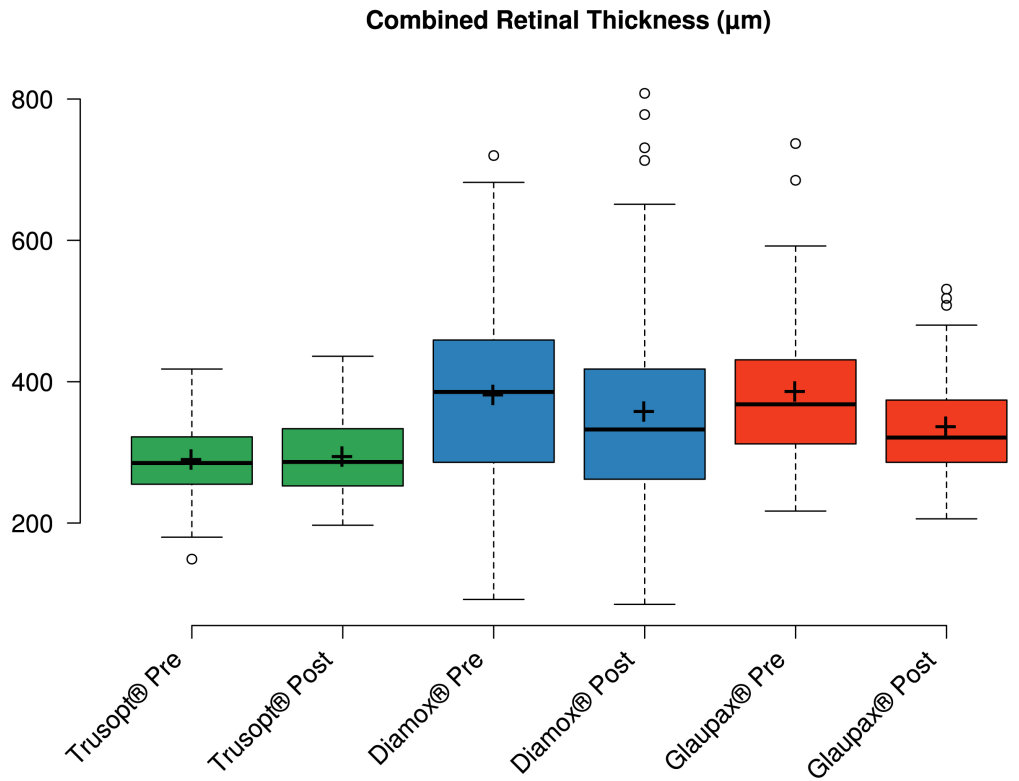


Abbildung 18: Gemittelte Dicke (Werte des zentralen Punktes, des inneren und des äußeren Rings) der Netzhaut beider Augen

Die Boxplots veranschaulichen die gesammelten Informationen zur Netzhautdicke, die im Rahmen der Erstuntersuchung und des anschließenden Follow-ups nach der Medikamenteneinnahme erhoben wurden. Bei den Patienten, die mit Acetazolamid behandelt wurden, ist in den Boxplots eine Abnahme der Netzhautdicke erkennbar, während sich bei den Patienten nach der Anwendung des topischen Präparats Dorzolamid kaum Veränderungen zeigen. Die stärkste Abnahme der Dicke scheint in der Gruppe der Patienten aufzutreten, die mit Glaupax® behandelt wurden.

In der Behandlungsgruppe, welche das Medikament Trusopt® erhielt, lag zur Erstuntersuchung die kombinierte Schichtdicke der Netzhaut beider Augen im Mittel bei 289 µm. In der Follow-up-Untersuchung, welche im Schnitt nach 70 Tagen erfolgte, konnte eine Zunahme der mittleren Netzhautdicke auf 294 µm beobachtet werden. Dies entspricht einer Veränderung von 5 µm (1,73 %).

Bei der Behandlungsgruppe, welche das Medikament Diamox® erhielt, lag bei Erstuntersuchung die kombinierte Schichtdicke der Netzhaut beider Augen im Mittel bei 381 µm. Zur Follow-up-Untersuchung, welche bei dieser Gruppe im Schnitt nach 58 Tagen erfolgte, wurde eine kombinierte mittlere Schichtdicke von 357 µm festgestellt. Dies entspricht einer Abnahme der Dicke von 24 µm (6,3 %).

Innerhalb der Gruppe von Patienten, welche das Präparat Glaupax® erhielten, wurde bei Erstuntersuchung eine kombinierte Schichtdicke der Netzhaut beider Augen von im Mittel 386 µm erhoben. Zur Follow-up-Untersuchung, welche im Schnitt nach 52 Tagen erfolgte, wurde eine mittlere Schichtdicke von 336 µm festgestellt. Dies entspricht einer Abnahme der Dicke von 50 µm (12,95 %).

Anschließend erfolge eine statistische Analyse anhand des im Methodenteil dargelegten Modells in Bezug auf die Interaktion der unabhängigen Variablen (Gruppenzugehörigkeit der Patienten zu den verschiedenen Medikamenten und Zeitpunkt der Messung) auf die abhängige Variable (Dicke der Netzhaut). Die Untersuchung zeigte keine signifikanten Effekte oder Wechselwirkungen zwischen den verschiedenen Medikamenten und den Messzeitpunkten auf die Netzhautdicke ( $p = 0.052$ ), auch wenn hier sicherlich ein Trend zu erkennen ist, da der p-Wert sich nahe des Signifikanzniveaus bewegt. Bei der separaten Analyse des Einflusses der unabhängigen Variablen auf die abhängige Variable zeigte sich allerdings eine statistische Signifikanz in Bezug auf den Zeitpunkt der Messung ( $p = 0.005$ ), was darauf hinweist, dass es unabhängig von der gewählten Therapie eine statistisch signifikante Veränderung zwischen der Voruntersuchung und dem Follow-up gibt.

## Zentraler Punkt der Fovea

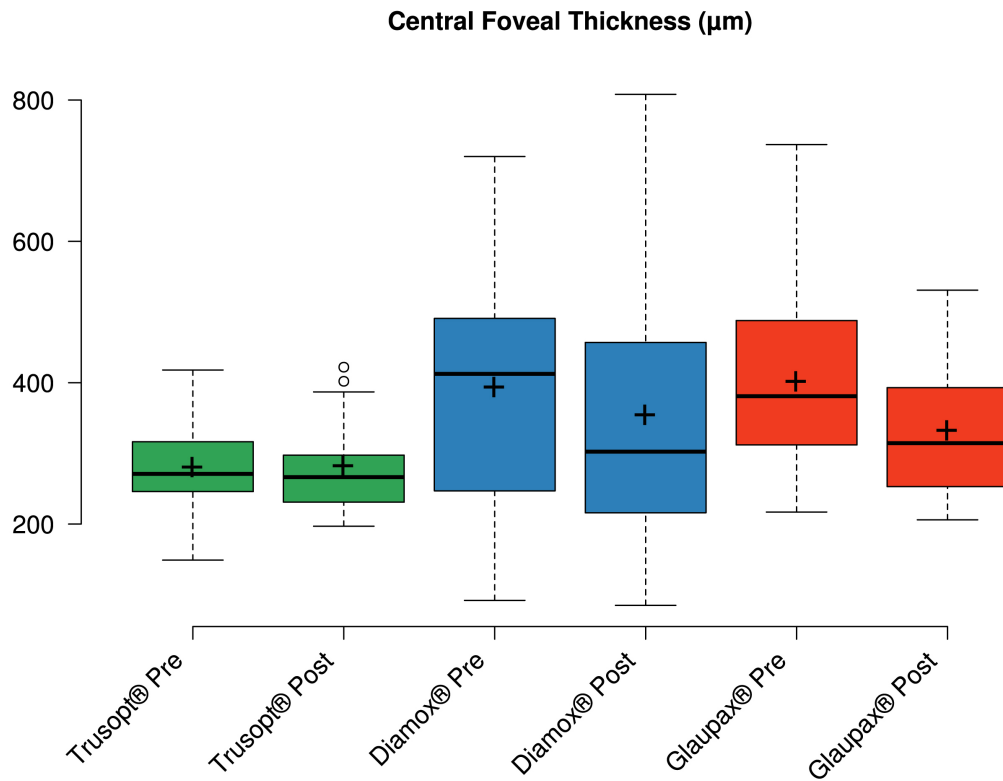


Abbildung 19: Kombinierte Dicke des zentralen Punktes der Fovea beider Augen

Im Mittel kam es im Bereich des zentralen Punktes der Fovea unter Gabe des Medikamentes Trusopt® zu einer Zunahme der Netzhautdicke von 280  $\mu\text{m}$  auf 282  $\mu\text{m}$ , was einer Veränderung von 2  $\mu\text{m}$  (1 %) entspricht. Unter Betrachtung der einzelnen Augen konnte im Bereich des zentralen Punktes der Fovea bei elf der 24 Augen (46 %) eine Reduktion der Netzhautdicke um 16 % oder mehr festgestellt werden. Bei vier von 24 Augen (17 %) kam es zu einer Zunahme der Netzhautdicke um 16 % oder mehr.

Unter Gabe des Medikamentes Diamox® kam es im Bereich des zentralen Punktes der Fovea zu einer Reduktion der Netzhautdicke von 393  $\mu\text{m}$  auf 354  $\mu\text{m}$ . Dies entspricht einer Reduktion um 39  $\mu\text{m}$  (10 %). Bei Betrachtung der einzelnen Augen kam es innerhalb des zentralen Ringes bei neun von 34 Augen (26 %) zu einer Abnahme der Netzhautdicke um mindestens 16 %. Bei vier von 34 Augen (12 %) konnte eine Zunahme der Netzhautdicke um mindestens 16 % beobachtet werden.

In der Gruppe von Probanden, welche das Medikament Glaupax® erhielten, konnte im Bereich des zentralen Punktes der Fovea eine Reduktion der Netzhautdicke von 401 µm auf 332 µm beobachtet werden. Dies entspricht einer Reduktion von 69 µm (17 %). Bei 15 von 30 Augen (50 %) konnte eine Reduktion der Netzhautdicke von mindestens 16 % beobachtet werden, bei einem von 30 Augen (3 %) kam es zur Zunahme der Netzhautdicke von mindestens 16 %.

Die Auswertung der statistischen Analyse ergab keine statistische Signifikanz bezüglich der Interaktion der unabhängigen Variablen auf die abhängige Variable ( $p = 0.074$ ). Es zeigt sich jedoch erneut ein gewisser Trend. Bei genauerer Untersuchung der unabhängigen Variablen wurde eine statistische Signifikanz in Bezug auf den Zeitpunkt der Messung festgestellt ( $p = 0.002$ ). Unabhängig von der gewählten Therapieart kann in diesem Zusammenhang erneut eine statistisch signifikante Veränderung im Vergleich zwischen der Voruntersuchung und dem Follow-up nachgewiesen werden.

### Zentraler Ring der Fovea

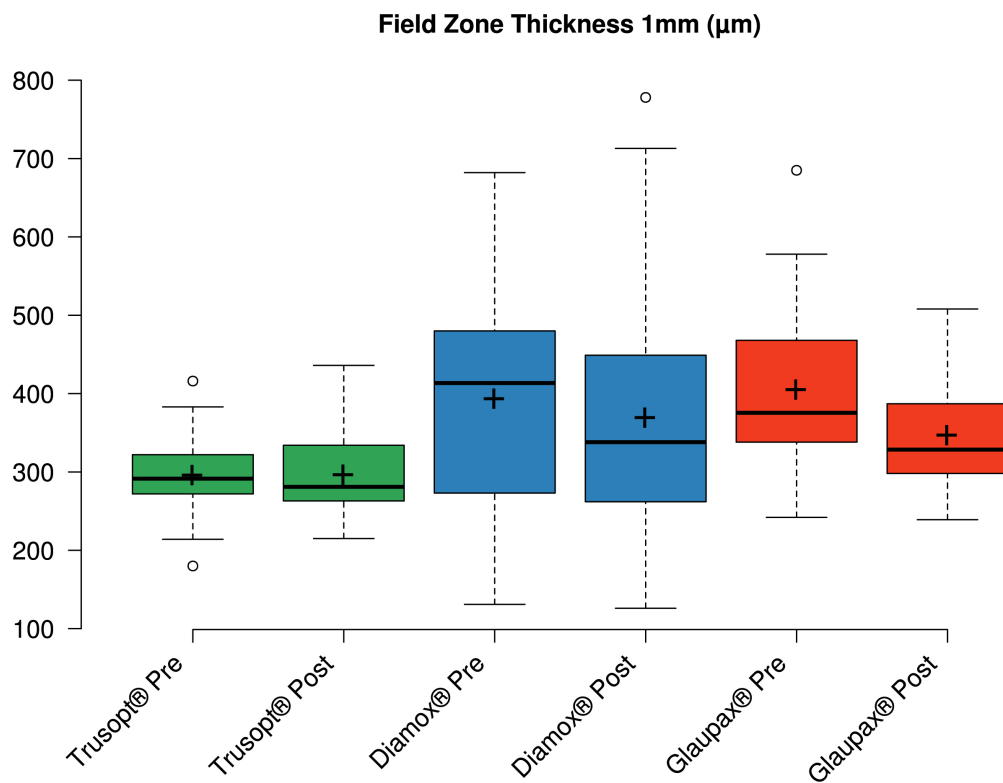


Abbildung 20: Kombinierte Dicke des zentralen Ringes der Fovea beider Augen



Unter Betrachtung des 1 mm messenden Ringes der zentralen Fovea kann unter visueller Inspektion der Boxplots nach Gabe von Trusopt® im Vergleich von initialer Untersuchung zu Follow-up eine breitere Streuung der Werte festgestellt werden, wobei der Mittelwert der Netzhautdicke gegenüber der Voruntersuchung leicht fällt. Unter Gabe von Medikamenten der Acetazolamid Gruppe ist jeweils eine deutlichere Abnahme der Netzhautdicke ersichtlich, dies betrifft insbesondere die Gruppe, welche mit dem Medikament Glaupax® behandelt wurde.

Bezüglich der Werte zeigt sich bei der Gruppe, welche mit Trusopt® behandelt wurde, initial eine kombinierte mittlere Netzhautdicke der Augen von 296 µm. Zur Follow-up-Untersuchung gab es keine Veränderung. Unter Betrachtung der einzelnen Augen konnte eine Abnahme der Dicke größer 11 % bei 7 von 24 Augen beobachtet werden, dies entspricht einem prozentualen Anteil von 29 %. Bei 4 von 24 Augen kam es zu einer Zunahme der Dicke von größer 11 %, dies entspricht einem Anteil von 17 %.

Innerhalb der Gruppe, welche mit dem Medikament Diamox® behandelt wurde, konnte initial eine kombinierte Netzhautdicke von 393 µm festgestellt werden. Dieser Wert reduzierte sich nach der Behandlung auf 369 µm, einer Veränderung von 24 µm (6,11 %) entsprechend. Unter Betrachtung der einzelnen Augen kam es bei 10 von 34 Augen zu einer Reduktion der Netzhautdicke um mehr als 11 %, dies entspricht einem Anteil von 29 %. Bei 6 von 34 Augen kam es hingegen zu einer Zunahme der Netzhautdicke um 11 % oder mehr, einem Anteil von 18 % entsprechend.

Unter Therapie mit Glaupax® konnte vor Beginn der Gabe initial eine kombinierte Netzhautdicke der Augen von 405 µm festgestellt werden. Zur Follow-up-Untersuchung wurde eine Reduktion auf 347 µm beobachtet (58 µm, 14,32 %). Unter Betrachtung der einzelnen Augen konnte eine Abnahme der Dicke größer 11 % bei 16 von 30 Augen beobachtet werden, dies entspricht einem prozentualen Anteil von 53 %. Bei 1 von 30 Augen kam es zu einer Zunahme der Dicke von größer 11 %, dies entspricht einem Anteil von 3 %.

In der statistischen Analyse ergab sich keine statistische Signifikanz in Bezug auf die Interaktion der unabhängigen Variablen mit der abhängigen Variable ( $p = 0.052$ ). Der Wert liegt erneut nahe am Signifikanzniveau. Hingegen zeigte sich

bei der Einzelbetrachtung der unabhängigen Variablen wie zuvor eine statistische Signifikanz in Bezug auf den Zeitpunkt der Messung ( $p = 0.003$ ). Unabhängig von der gewählten Therapieart lässt sich somit auch in dieser Analyse, unabhängig von der Medikamentengruppe, eine statistisch signifikante Veränderung im Vergleich zwischen Voruntersuchung und Follow-up nachweisen.

### Innerer Ring der Fovea

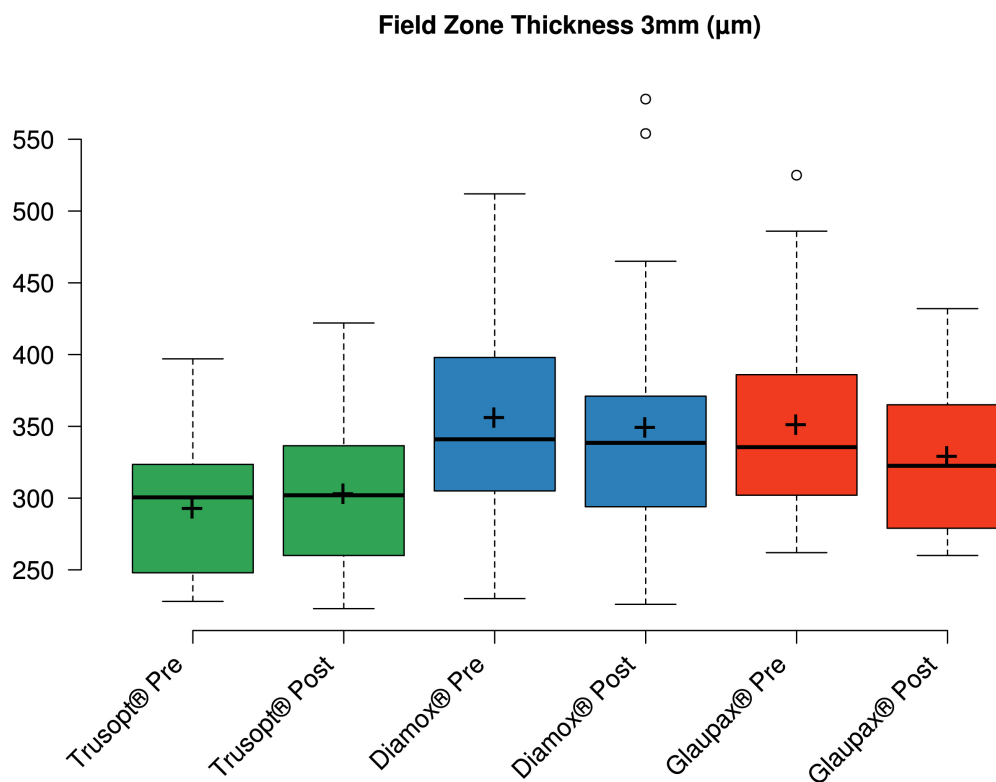


Abbildung 21: Kombinierte Dicke des inneren Ringes der Fovea beider Augen

Bei Betrachtung der Boxplots bezüglich der Netzhautdicke des 3 mm messenden inneren Ringes fällt auf, dass sich innerhalb der Gruppen offenbar weiterhin Änderungen im Verlauf von Voruntersuchungen zu Follow-up feststellen lassen, diese aber insgesamt im Vergleich zu dem zentralen Ring der Fovea deutlich geringer ausgeprägt sind. Innerhalb der Gruppe, welche mit dem Medikament Trusopt® behandelt wurde, kommt es erneut zu einer leichten Zunahme der mittleren Netzhautdicke, innerhalb der Gruppen, welche mit den Acetazolamid Präparaten behandelt worden, kommt es hingegen zur Abnahme der mittleren Netzhautdicke, am stärksten erneut ausgeprägt innerhalb der mit Glaupax® behandelten Gruppe.

Unter Analyse der Zahlen kann festgehalten werden, dass sich die Veränderungen der mittleren Netzhautdicke von Voruntersuchung zu Follow-up im Bereich von maximal 6 % befinden und somit kaum relevant sind. Von der Durchführung einer statistischen Analyse wurde aufgrund der geringen Unterschiede abgesehen.

### 3.2.2 Volumen der Netzhaut

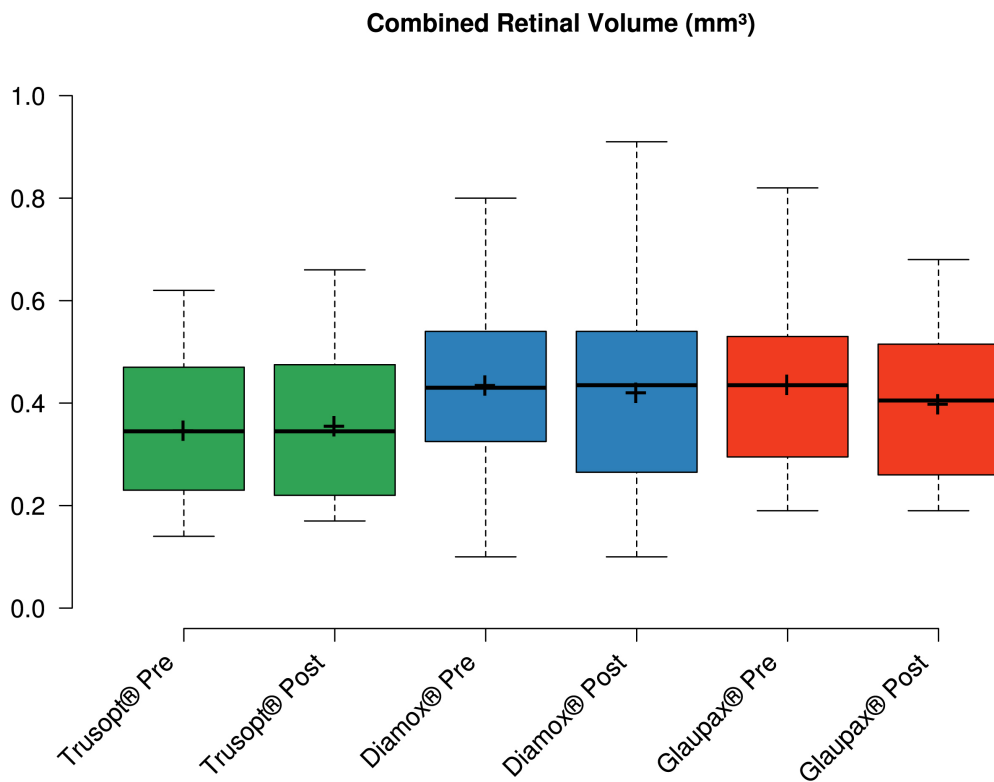


Abbildung 22: Kombiniertes Volumen (Werte des inneren und des äußeren Rings) der Netzhaut beider Augen

Die Volumenbestimmung war ein weiterer wichtiger Aspekt der Datenerhebung. Die Dicke der Netzhaut wurde nur an einzelnen Punkten des zentralen und des inneren Ringes gemessen. Die Volumenbestimmung über den gesamten Bereich erlaubt eine weitere differenzierte Möglichkeit, Zunahmen oder Reduktionen der Netzhautödeme zu diagnostizieren. Zur Bestimmung der Ansprechrate auf die verschiedenen Medikamente wurde die Volumenbestimmung um prozentuale Angaben ergänzt.

Nach Interpretation der visuellen Darstellung durch die Boxplots ist gerade mit Blick auf einen Vergleich mit der gemessenen Schichtdicke ein insgesamt geringer ausgeprägter Unterschied in den Behandlungsgruppen von Voruntersuchung zu Follow-up zu erkennen. Innerhalb der Gruppe, welche mit dem Medikament Trusopt® behandelt wurde, gibt es abgesehen von einer breiteren Streuung praktisch keine Unterschiede. Der Mittelwert liegt sowohl bei der Erstuntersuchung, als auch bei der Folgeuntersuchung bei  $0,35 \text{ mm}^3$ .

Dies trifft gleichermaßen auf die Gruppe zu, die mit Diamox® behandelt wurde. Hier reduzierte sich der Mittelwert von  $0,43 \text{ mm}^3$  auf  $0,42 \text{ mm}^3$  ( $0,01 \text{ mm}^3$ , 2,33 %). Lediglich in der Gruppe, welche mit dem Medikament Glaupax® therapiert wurde, konnte sowohl visuell als auch anhand der Zahlen eine Abnahme des Mittelwertes festgestellt werden. Zur Erstuntersuchung lag der Mittelwert bei  $0,43 \text{ mm}^3$ . In der Folgeuntersuchung wurde eine Reduktion auf  $0,40 \text{ mm}^3$  ( $0,03 \text{ mm}^3$ , 6,98 %) beobachtet.

In der Auswertung der statistischen Analyse konnte keine statistische Signifikanz in Bezug auf die Interaktion der unabhängigen Variablen (Gruppenzugehörigkeit der Patienten zu den verschiedenen Medikamenten und Zeitpunkt der Messung) auf die abhängige Variable (Volumen der Netzhaut) festgestellt werden ( $p = 0.07$ ). Unter einzelner Betrachtung der unabhängigen Variablen zeigte sich hingegen erneut eine statistische Signifikanz in Bezug den Zeitpunkt der Messung ( $p = 0.04$ ). Die Ergebnisse können wie die im Rahmen der Netzhautdicke zuvor besprochenen Resultate eingeordnet werden.

## Zentraler Ring der Fovea

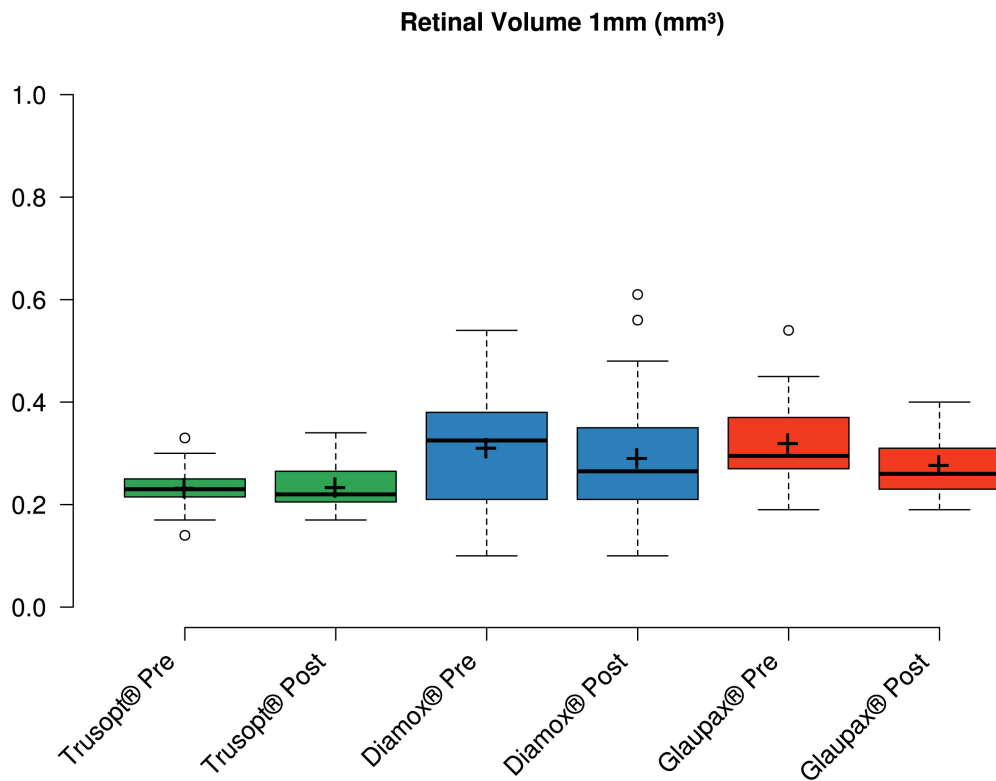


Abbildung 23: Kombiniertes Volumen des zentralen Ringes der Netzhaut beider Augen

Im Bereich des 1 mm messenden zentralen Ringes kann bezüglich des Volumens innerhalb der Gruppe, welche mit dem Medikament Trusopt<sup>®</sup> behandelt wurde, nur eine leichte Veränderung festgestellt werden. Im Mittel veränderte sich das Volumen der Netzhautdicke von Voruntersuchung zu Nachuntersuchung nicht und blieb bei 0,23 mm<sup>3</sup>. Angesichts der grundsätzlichen Korrelation zwischen den Volumina und der Netzhautdicke wurde wie auch bei der Netzhautdicke ebenfalls analysiert, wie oft eine Veränderung des Volumens um mindestens 11 % aufgetreten ist. Unter Betrachtung der einzelnen Augen konnte im Falle der Gruppe, welche mit Trusopt<sup>®</sup> therapiert wurde, eine Abnahme des Volumens größer 11 % bei 7 von 24 Augen beobachtet werden, dies entspricht einem prozentualen Anteil von 29 %. Bei 5 von 24 Augen kam es zu einer Zunahme der Dicke von größer 11 %, dies entspricht einem Anteil von 21 %.

Für die Patientengruppe, die mit dem Medikament Diamox<sup>®</sup> behandelt wurde, zeigte sich eine Abnahme des mittleren Volumens von 0,31 mm<sup>3</sup> auf 0,29 mm<sup>3</sup>

(0,02 mm<sup>3</sup>, 6,45 %). Eine Volumenreduktion von 11 % oder mehr wurde bei 16 von insgesamt 34 Augen festgestellt, was einem Anteil von 47 % entspricht. Bei 3 der 34 Augen wurde eine Zunahme des Volumens um 11 % oder mehr beobachtet (Anteil von 9 %).

Innerhalb der Gruppe, die mit Glaupax® behandelt wurde, konnte eine Abnahme des mittleren Volumens von 0,32 mm<sup>3</sup> auf 0,28 mm<sup>3</sup> beobachtet werden (eine Reduktion um 0,04 mm<sup>3</sup> oder 12,5 %). Bei 20 von insgesamt 30 Augen wurde eine Reduktion des Volumens um 11 % oder mehr festgestellt, was einem Anteil von 67 % entspricht. Hingegen wurde bei zwei Augen eine Zunahme des Volumens um 11 % oder mehr beobachtet (Anteil von 7 %).

In der statistischen Auswertung konnte keine statistische Signifikanz in Bezug auf die Interaktion der unabhängigen Variablen mit der abhängigen Variable festgestellt werden ( $p = 0.08$ ). Bei einer separaten Analyse der unabhängigen Variablen wurde jedoch eine statistische Signifikanz in Bezug auf den Zeitpunkt der Messung festgestellt ( $p = 0.005$ ). Diese Ergebnisse lassen sich abermals wie die zuvor besprochenen Ergebnisse im Kontext der Netzhautdicke interpretieren.

## Innerer Ring der Fovea

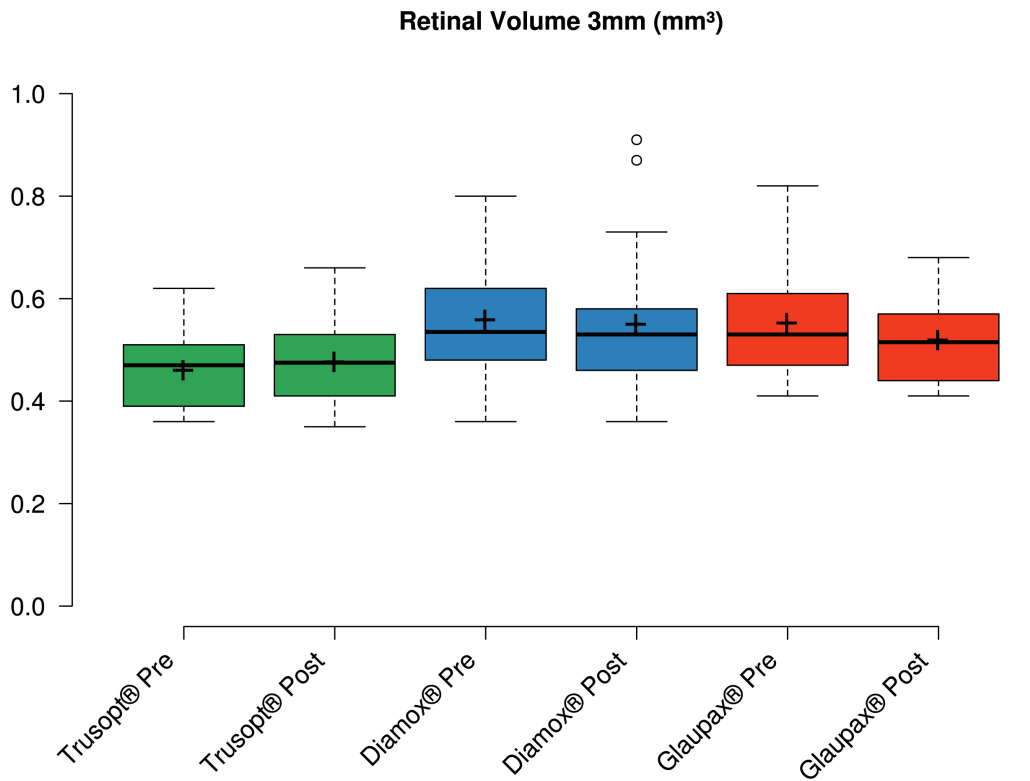


Abbildung 24: Kombiniertes Volumen des inneren Ringes Netzhaut beider Augen

Im Bereich des 3 mm messenden inneren Ringes kam es, wie auch schon für die Schichtdicke der Netzhaut beschrieben, kaum zu nennenswerten Veränderungen. Unter Analyse der Zahlen kann festgehalten werden, dass sich die Veränderungen der mittleren Netzhautdicke von Voruntersuchung zu Follow-up im Bereich von maximal 5,45 % befinden und somit kaum relevant sind. Von der Durchführung einer statistischen Analyse wurde aufgrund der geringen Unterschiede auch hier abgesehen.

Zusammenfassend kann bezüglich der statistischen Analyse festgestellt werden, dass sich sowohl bei Berechnungen der kombinierten Netzhautdicke als auch bei der separaten Untersuchung der Abschnitte (Zentraler Punkt, zentraler und innerer Ring) in Bezug auf die Interaktion der unabhängigen Variablen mit der abhängigen Variable p-Werte nahe am Signifikanzniveau zeigen, was bereits auf einen Trend hindeutet. Obwohl bei der Betrachtung der einzelnen Medikamentengruppen das Signifikanzniveau nicht erreicht wurde, ergab sich dennoch in Bezug auf

den Zeitpunkt der Messung in jedem Fall eine statistisch signifikante Veränderung der Netzhautdicke und des Volumens von der Voruntersuchung zur Nachuntersuchung. Dies ist insofern bedeutsam, da es unter statistischen Gesichtspunkten eine hohe Wahrscheinlichkeit für die Wirksamkeit der Carboanhydrasehemmer insgesamt belegt. Unter Betrachtung der einzelnen Medikamentengruppen wird im Hinblick auf die absoluten Zahlen zudem immer wieder deutlich, dass die größte Abnahme von Netzhautdicke und Netzhautvolumen sowie die höchste Anzahl an Augen, welche Reduktionen von mindestens 16 % oder 11 % aufwiesen, unter Therapie mit Acetazolamid und speziell mit Glau-pax® erreicht wurden.

### 3.2.3 Visus

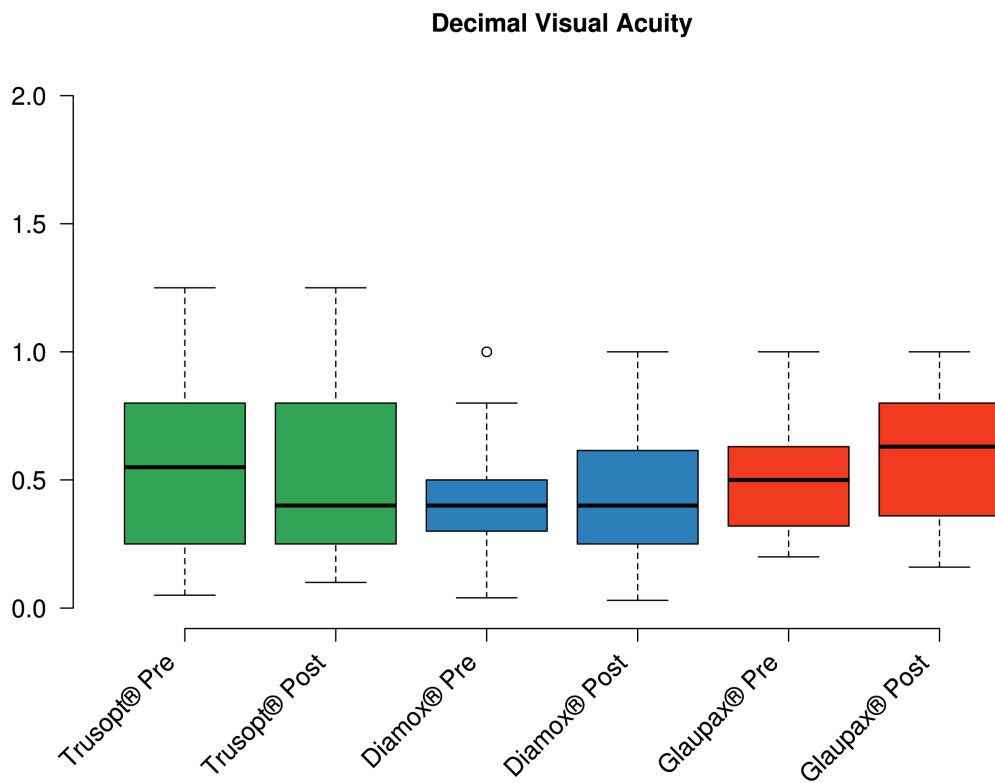


Abbildung 25: Visus als Dezimalwert

Da eine alleinige Volumenreduktion bzw. Abnahme der Netzhautdicke nicht in jedem Fall mit der Verbesserung der Symptomatik einhergehen muss, war es naheliegend, den Visus vor und nach der Behandlung zu vergleichen. Die Daten wurden von den Patienten unter standardisierten Bedingungen erhoben. Es handelt sich bei den eingetragenen Werten um den Fernvisus nach bester möglicher



Korrektur durch Sehhilfen unter Nutzung der bereits besprochenen Snellen-Tafel.

Bei Betrachtung des Boxplots für die Behandlung mit Dorzolamid (Trusopt®) ist eine Abnahme des Medianwertes zu erkennen, insgesamt fällt in dieser Vergleichsgruppe damit bei der Follow-up-Untersuchung eine Verschlechterung der Werte auf. Innerhalb der Patientengruppe, die mit Acetazolamid (Diamox® und Glaupax®) behandelt wurde, fällt zumindest grafisch eine diskret positive Veränderung der Werte auf.

In der Behandlungsgruppe, die das Medikament Trusopt® erhielt, wies der Median des Visus bei der ersten Untersuchung über alle Probanden hinweg einen Wert von 0,55 auf. Bei der Nachuntersuchung, die im Durchschnitt nach 70 Tagen erfolgte, wurde eine Reduktion des Medians auf 0,4 beobachtet. Letztlich muss allerdings in Bezug auf den Visus geprüft werden, ob ein geringfügiger Anstieg oder Abfall der Werte überhaupt mit einer für den Patienten wahrnehmbaren Verbesserung oder Verschlechterung der Sehkraft einhergeht. Die Messung des Visus ist bekanntermaßen eine Erhebung von subjektiven Werten. Die Anzahl der korrekt erkannten Zeilen kann letztlich auch bei gesunden Patienten tagesformabhängig schwanken. Diese Schwankungsbreite von etwa einer Zeile auf der Snellen-Tafel muss bei einer Betrachtung von relevanten Veränderungen berücksichtigt werden. In Kongruenz mit bisherigen Daten und Arbeiten wurde daher in dieser Dissertation eine Veränderung von drei Zeilen oder mehr auf der Snellen-Tafel im Vergleich von Voruntersuchung zu Follow-up als signifikant festgelegt. Für Trusopt® konnte bei einem von 24 Augen (4 %) eine entsprechende Verbesserung festgestellt werden. Bei einem von 24 Augen kam es hingegen zu einer relevanten Verschlechterung (4 %).

In der Gruppe, die mit dem Medikament Diamox® behandelt wurde, betrug der Median des Visus beider Augen bei der Erstuntersuchung im Durchschnitt aller Probanden 0,4. Bei der Follow-up-Untersuchung, die im Durchschnitt nach 58 Tagen in dieser Gruppe durchgeführt wurde, blieb der Median ebenfalls bei 0,4. Bei keinem der Augen konnte eine Verbesserung oder Verschlechterung um drei Zeilen auf der Snellen-Tafel beobachtet werden.

In der Patientengruppe, die mit dem Medikament Glaupax® behandelt wurde, wies der Median des Visus beider Augen bei der Erstuntersuchung im Durch-

schnitt einen Wert von 0,5 auf. Bei der Follow-up-Untersuchung, die durchschnittlich 52 Tage später in dieser Gruppe durchgeführt wurde, lag der Median bei 0,63. Bei einem von 30 Augen (3 %) konnte eine relevante Verbesserung festgestellt werden, eine signifikante Verschlechterung zeigte keines der Augen.

Bei der statistischen Analyse konnte keine signifikante Wechselwirkung zwischen den unabhängigen Variablen (Gruppenzugehörigkeit der Patienten zu den verschiedenen Medikamenten und Zeitpunkt der Messung) in Bezug auf die abhängige Variable (Visus) nachgewiesen werden ( $p = 0.48$ ). Ebenso ergab sich keine statistische Signifikanz bezüglich des Zeitpunkts der Messung ( $p = 0.32$ ).

## 4 Diskussion

Die vorliegende Dissertation untersuchte den Einfluss der Anwendung topischer und systemischer Carboanhydrasehemmer auf das Makulaödem bei Retinitis pigmentosa sowie auf die Sehschärfe. Die getesteten Medikamente umfassten das topisch angewandte Dorzolamid in Form von Trusopt<sup>®</sup> sowie das systemisch eingesetzte Acetazolamid in Form von Diamox<sup>®</sup> und Glaupax<sup>®</sup>. Zunächst erfolgt eine Betrachtung des qualitativen Merkmals der Ausprägung und Größe von cystoiden Veränderungen der Makula unter den verschiedenen Therapien. Hierbei zeigte sich ein Vorteil zugunsten einer Therapie mit systemischem Acetazolamid. Innerhalb der Gruppe, welche mit Glaupax<sup>®</sup> therapiert wurde, konnte eine Reduktion der Anzahl und/oder Größe von Zysten in 83 % der evaluierten Augen beobachtet werden. In Bezug auf die statistische Analyse der Netzhautdicke und des Netzhautvolumens konnte bei isolierter Betrachtung der unabhängigen Variable »Zeitpunkt der Messung« für die Dicke und das Volumen der Netzhaut in allen Gruppen eine statistische signifikante Veränderung von Voruntersuchung zu Follow-up festgestellt werden, was die grundsätzliche Wirksamkeit der eingesetzten Präparate unterstreicht. Auch wenn sich nach Berechnungen der Interaktionen zwischen den unabhängigen Variablen (Gruppenzugehörigkeit der Patienten zu den verschiedenen Medikamenten und Zeitpunkt der Messung) letztlich keine statistische Signifikanz ergab, bewegten sich die p-Werte für in dem Kontext durchgeführten Analysen stets in der Nähe des Signifikanzniveaus, was unter Evaluation der Daten als Trend gewertet werden kann. Unter isolierter Begutachtung der absoluten Zahlen zeigte sich das größte positive Veränderungspotential erneut für die Gruppe, welche mit Glaupax<sup>®</sup> therapiert wurde. Unter keiner

der genannten Therapien konnte eine statistisch signifikante Veränderung der Sehschärfe festgestellt werden, weder für die isolierte Betrachtung der unabhängigen Variable »Zeitpunkt der Messung« noch für die Interaktion zwischen den unabhängigen Variablen. Auch Überlegungen hinsichtlich relevanter Veränderungen von Voruntersuchung zu Follow-up-Untersuchung im Sinne einer deutlichen Verbesserung oder Verschlechterung der Sehkraft konnten keinen belastbaren Vorteil zugunsten einer Therapie hervorbringen, wobei hier sicherlich auch die Methode der Auswertung eine nicht unerhebliche Rolle gespielt hat.

#### **4.0.1 Ausprägung des cystoiden Makulaödems unter Therapie**

Nach eingehender Literaturrecherche konzentrierte sich bislang keine der erfolgten Arbeiten auf die Betrachtung der Ausprägung des cystoiden Makulaödems unter Therapie. Der Hintergrund für die aktuelle Betrachtung der Zystengröße unter Therapie liegt darin begründet, dass letztlich im Rahmen der Grunderkrankung der Retinitis pigmentosa im Verlauf der Zeit, wie bereits beschrieben, eine Abnahme der Netzhautdicke im Rahmen des Zelluntergangs zu erwarten ist. Es besteht somit grundsätzlich die Möglichkeit, dass Patienten zwischen Erstuntersuchung und Folgeuntersuchung eine Abnahme der Netzhautdicke ohne Veränderung der eigentlichen Zystengröße aufwiesen, wobei eine relevante Abnahme der Netzhautdicke durch die Erkrankung innerhalb des kurzen Kontrollintervalls sicherlich unwahrscheinlich ist.

Unter topischer Anwendung von Dorzolamid kam es bei insgesamt 33 % der Augen zur Abnahme der Zystengröße und bei 67 % zur Persistenz oder Zunahme. Unter Gabe des Medikamentes Diamox® zeigten 56 % der Augen eine Reduktion der Zystengröße, 44 % wiesen einer gleichbleibende oder sogar zunehmende Zystengröße auf.

Innerhalb der Gruppe, welche das Medikament Glaupax® erhielt, zeigten 83 % der Augen eine Reduktion der Zystengröße, bei lediglich 17 % kam es zur Persistenz oder Zunahme der Zystengröße.

Zusammenfassend lässt sich beobachten, dass eine Therapie mit systemischer Gabe von Acetazolamid, insbesondere dem Präparat Glaupax® zu einer hohen Ansprechrate unter den Probanden geführt hatte. Innerhalb der Gruppe, welche eine topische Therapie erhielten, war das Outcome letztlich am schlechtesten. Zudem zeigte sich nach Evaluation der Daten eine Übereinstimmung der zuvor

bereits erläuterten Ergebnisse in den einzelnen Probandengruppen in Bezug auf die Netzhautdicke, das Netzhautvolumen und die Ausprägung der Größe bzw. Anzahl der Zysten.

In Bezug auf die Ausprägung des Makulaödems wurde in bisher erfolgten Arbeiten ein weiterer interessanter Aspekt ergänzt. Grover et al. beobachteten bereits 2006 unter Gabe des Medikaments Dorzolamid ein sog. Rebound-Phänomen. Bei 25,9 % der behandelten Augen war es initial zu einer Reduktion der Zystengröße gekommen, im weiteren Verlauf konnte allerdings unter kontinuierlicher Gabe des Medikaments eine Zunahme der Zystengröße beobachtet werden. Interessanterweise stellte sich heraus, dass die Zunahme der Zystengröße und Netzhautdicke sich auch unter folgender Beendigung der medikamentösen Therapie fortsetzten (Grover, Apushkin und G. A. Fishman 2006). Die Ergebnisse konnten in weiteren Arbeiten reproduziert werden, wobei innerhalb der Gruppe, welche das Medikament Dorzolamid erhielten, relativ konstant zwischen 25 % und 30 % der Augen unter Therapie einen Rebound aufwiesen (G. A. Fishman und Apushkin 2007) (Genead, G. A. Fishman und Walia 2010) (Ikeda, Yoshida u. a. 2013). In Bezug auf eine systemische Therapie mit Acetazolamid konnten Apushkin et al. 2007 einen Rebound bei 41,7 % der behandelten Augen feststellen. Erneut wird somit deutlich, warum jegliche ausgewählte Therapie zunächst zeitnah auf ihre Wirksamkeit bezüglich einer Reduktion der Netzhautdicke und Zystengröße zu überprüfen ist und warum ferner weitere folgende zeitnahe Untersuchungen zur Begutachtung der Patienten bezüglich eines Rebound-Phänomens erfolgen sollten.

#### **4.0.2 Dicke und Volumen der Netzhaut unter Therapie**

Nach eingehender Recherche stellte sich eine erhebliche Varianz in den durch andere Arbeiten festgestellten Ergebnissen heraus. Um Vergleiche zu ermöglichen, wurden zunächst einschlägige Studien herangezogen, die in einer umfangreichen Metaanalyse von Bakthavatchalam et al. zusammengefasst wurden (Bakthavatchalam u. a. 2018). Für die aktuelle Untersuchung konnten nur Studien berücksichtigt werden, bei denen die Netzhautdicke mittels OCT bewertet werden konnte. In den 1980er- und 1990er-Jahren wurden potenzielle Ödemveränderungen noch durch Fluoreszenzangiografie erfasst. Erst ab den 2000er-Jahren finden sich relevante Studien zur Anwendung von Acetazolamid und Dorzolamid, welche die entsprechenden Kriterien erfüllen.

In vielen der während der Recherche gefundenen Arbeiten, sowohl in Bezug auf die Anwendung von Acetazolamid als auch von topischem Dorzolamid, wurden wichtige Parameter bezüglich der Netzhautdicke festgelegt, die daher auch in dieser Arbeit berücksichtigt wurden. In den einschlägigen Arbeiten fehlte eine statistische Analyse. Stattdessen wurde für die Netzhautdicke eine Änderung des Wertes um 16 % oder mehr im Bereich des zentralen Punktes der Fovea und 11 % oder mehr im Bereich des 1 mm messenden zentralen Ringes als signifikant festgelegt. Ursächlich für die Festlegung der Zahlen war die Beobachtung, dass Patienten ohne Behandlung zwischen Erst- und Folgeuntersuchung eine Veränderung der Netzhautdicke von im Schnitt 5 % im Bereich des zentralen Punktes respektive 4 % im zentralen Ring aufwiesen, wobei 16 % und 11 % dann zwei Standardabweichungen entsprachen (Grover, Apushkin und G. A. Fishman 2006). Um eine Vergleichbarkeit der verschiedenen Arbeiten zu gewährleisten, wurden die Ergebnisse dieser Arbeit ebenfalls entsprechend aufbereitet. Keine der bisher zu dem Thema erfolgten Arbeiten untersuchte die Veränderungen des Volumens der Netzhaut oder, wie bereits erwähnt, das qualitative Merkmal der Zystengröße unter Therapie. Angesichts der starken Korrelation zwischen den Netzhautvolumina und der Netzhautdicke wurde sich in dieser Dissertation dazu entschieden, auch bei der Bewertung des Volumens das Kriterium einer Abweichung von mehr als 11 % im Bereich des zentralen Ringes als relevant zu berücksichtigen.

Grover et al. untersuchten 2006 27 Augen von 15 Patienten nach topischer Applikation von Dorzolamid in der Konzentration von 0,2 % und Gabe über vier Wochen. im Mittel wurden die Patienten nach vier Monaten untersucht. Bei 18 von 27 Augen (66,7 %) konnte eine Reduktion der Netzhautdicke im Bereich des zentralen Punktes der Fovea um 16 % oder mehr beobachtet werden. In weiteren Arbeiten zeigten sich sehr variable Ergebnisse unter letztlich allerdings auch unterschiedlichen Untersuchungsbedingungen. Fishman et al. beschrieben 2007 eine Reduktion in 12 von 16 Augen (75 %) nach 4–8 Wochen medikamentöser Therapie und Untersuchung nach vier Monaten (G. A. Fishman und Apushkin 2007). Genead et al. konnten 2010 eine Reduktion von 16 % oder mehr bei lediglich 29,7 % der untersuchten Augen feststellen, wobei die medikamentöse Therapie über sechs Monate oder mehr erfolgte und eine Untersuchung erst nach durchschnittlich 13 Monaten stattfand.(Genead, G. A. Fishman und Walia 2010) Bei Ikeda

et al. erfolgte die medikamentöse Therapie über 18 Monate, direkt im Anschluss wurden die Patienten untersucht. Es konnte eine Reduktion der Netzhautdicke von 16 % oder mehr in 38,9 % der Fälle festgestellt werden. (Ikeda, Yoshida u. a. 2013) Reis R et al. untersuchten 2015 eine Patientengruppe nach zwölf Monaten durchgehender medikamentöser Therapie und fanden eine Reduktion um 16 % oder mehr in lediglich 23 % der Augen (Reis u. a. 2015).

Bezüglich der Therapie mit systemischen Medikamenten wurde in den bisherigen Arbeiten lediglich der Wirkstoffname Acetazolamid genannt. Für diese Arbeit wurde erstmals eine Unterscheidung zwischen den Gruppen in die genutzten Präparate Diamox® und Glau-pax® getroffen. Nach Anwendung der oben bereits genannten Kriterien für die Auswahl von geeigneten Arbeiten blieben letztlich lediglich zwei relevante Studien zum Vergleich. Apushkin et al. untersuchten in einer prospektiven Fallstudie 2007 sechs Patienten vor und nach vierwöchentlicher, einmal täglicher Gabe von 500 mg Acetazolamid. In den OCT Untersuchungen kam es bei allen der untersuchten Patienten unter Therapie zu einer Abnahme der Netzhautdicke im Bereich des zentralen Punktes der Fovea um mindestens 16 %, wobei nicht beschrieben ist, um wie viel sich die Dicke der Netzhaut im Mittel reduzierte (Apushkin, G. A. Fishman, Grover u. a. 2007). 2015 untersuchten Liew et al. in einer retrospektiven Kohortenstudie 17 Patienten, welche über einen Zeitraum von vier Monaten zweimal täglich 250 mg Acetazolamid, oder einmal täglich 500 mg Acetazolamid einnahmen. Das genaue Präparat wurde auch hier nicht benannt. Von den 17 Patienten zeigten 7 (41,2 %) eine Abnahme der Netzhautdicke von im Mittel 115 µm, bei 10 Patienten (58,8 %) konnte keine relevante Zu- oder Abnahme festgestellt werden (Gerald Liew u. a. 2015).

Zu Beginn der Anfertigung dieser Dissertation war das Ziel, anders als in den bisherigen Studien, eine gemeinsame Analyse der kombinierten Daten von allen Ringen der Netzhaut. Nach der Erstellung erster Grafiken konnte in den Boxplots für die verschiedenen Gruppen teilweise bereits eine leichte Abnahme der Netzhautdicke und des Volumens während der Therapie beobachtet werden.

Die folgend durchgeführte statistische Analyse zeigte zwar keine signifikanten Effekte oder Wechselwirkungen zwischen den verschiedenen Medikamenten und den Messzeitpunkten auf die Netzhautdicke und das Volumen, allerdings konnte ein p-Wert nahe des Signifikanzniveaus festgestellt werden. Überdies wurde interessanterweise bereits in der Analyse der kombinierten Daten eine statistische Signifikanz in Bezug auf die isolierte Betrachtung des Zeitpunkts der Messung

festgestellt. Diese Beobachtung ist bedeutsam, da trotz der insgesamt kleinen Stichprobe innerhalb der gesamten Patientengruppe offenbar eine entsprechend relevante Differenz in den Werten für die Netzhautdicke und das Volumen der Netzhaut besteht. Eine Ablehnung der Nullhypothese kann daher zumindest für die grundsätzliche Frage eines signifikanten Unterschieds zwischen den Werten der Erstuntersuchung und der Folgeuntersuchung in Betracht gezogen werden, insbesondere da sich die Ergebnisse, wie gleich ersichtlich sein wird, unter Betrachtung der einzelnen Ringe weitestgehend replizieren lassen.

Angesichts der besprochenen Ergebnisse lag es nahe, weitere Analysen durchzuführen. Letztlich kann die Entscheidung zur separaten Analyse der einzelnen Ringe, wie bereits erläutert, auf die folgenden Hauptfaktoren zurückgeführt werden:

Erstens zeigte die Analyse der gesammelten Daten bereits statistisch signifikante Ergebnisse bei der isolierten Betrachtung des Zeitpunkts der Messung oder zumindest Werte nahe dem Signifikanzniveau bei der Analyse der Interaktionen zwischen den unabhängigen Variablen.

Zweitens ergab die Auswertung der Zahlen, dass im Bereich des 3 mm messenden Rings, wenn man die Ergebnisse von der Voruntersuchung zur Nachuntersuchung betrachtete, weder signifikante Veränderungen in Bezug auf die Netzhautdicke noch das Volumen erkennbar waren. Daher erschien die separate Betrachtung des zentralen Punktes und des Rings als sinnvoll.

Drittens könnte argumentiert werden, dass die Reduktion des Ödems im zentralen Bereich der Netzhaut, wo sich der Punkt des schärfsten Sehens befindet, wahrscheinlich eine größere Verbesserung der Sehkraft bewirken könnte als eine Reduktion des Ödems im inneren oder äußeren Ring.

Viertens ermöglichte die isolierte Untersuchung der Ringe, wie bereits besprochen, eine bessere Einordnung der Ergebnisse in die vorhandene Literatur. Deshalb wurden, wie bereits im Ergebnisteil erläutert, getrennte Analysen für den zentralen Punkt der Fovea und den zentralen Ring durchgeführt.

Für das Medikament Trusopt® konnte im Bereich des zentralen Punktes bei 11 der 24 Augen (46 %) eine Reduktion von 16 % oder mehr festgestellt werden, bei 4 der 24 Augen kam es zu einer Zunahme der Netzhautdicke um 16 % oder mehr. Die gemittelte Schichtdicke veränderte sich nur marginal. Bei Betrachtung des ersten 1 mm messenden zentralen Ringes konnte zwischen Voruntersuchung

und Folgeuntersuchung keine Veränderung der mittleren Schichtdicke festgestellt werden. Bei sieben von 24 Augen (29 %) kam es zur Abnahme der Netzhautdicke von mehr als 11 %, 17 % der Augen reagierten mit einer Zunahme mehr als 11 %. Unter Betrachtung der Volumina ergaben sich keine neuen Erkenntnisse.

In der aktuellen Dissertation konnte unter Gabe des Medikamentes Diamox® zwischen Erstuntersuchung und Folgeuntersuchung nach im Schnitt 58 Tagen eine mittlere prozentuale Reduktion der Netzhautdicke im Bereich des zentralen Punktes der Fovea von 10 % beobachtet werden. Bei 9 von 34 Augen (26 %) wurde eine Abnahme der Netzhautdicke um mindestens 16 % festgestellt, 12 % der Augen wiesen eine Zunahme von 16 % oder mehr auf. Probanden, welche das Medikament Glau-pax® erhielten, wiesen zur Folgeuntersuchung nach im Schnitt 52 Tagen eine Reduktion der Netzhautdicke im Bereich des zentralen Punktes der Fovea von im Mittel 17 % auf, 15 von 30 Augen (50 %) wiesen eine Reduktion der Netzhautdicke von mindestens 16 % auf, bei keinem der Augen kam es zu einer Zunahme der Netzhautdicke um 16 % oder mehr. Unter Betrachtung der Volumina zeigte sich ein ähnliches Bild.

Generell können die absoluten Werte für die einzelnen Medikamente in die bereits in früheren Arbeiten erhobenen Werte eingegliedert werden, was angesichts der breiten Palette an festgehaltenen Werten allerdings wenig überraschend ist.

In Bezug auf die erstmals für diese Dissertation durchgeführte statistische Analyse konnte trotz der insgesamt größeren Unterschiede in den Mittelwerten zwischen der Erstuntersuchung und der Follow-up-Untersuchung keine statistische Signifikanz hinsichtlich der Wechselwirkungen zwischen den unabhängigen Variablen und der abhängigen Variable bei der separaten Analyse des zentralen Punktes und des zentralen Ringes festgestellt werden. Die p-Werte bewegten sich in allen durchgeführten Analysen zur Betrachtung der Netzhautdicke und des Volumens erneut nahe am Signifikanzniveau. Die Erkenntnis mag angesichts der Tatsache, dass auch für die gesammelten Werte in der Interaktionsanalyse bereits ein p-Wert nahe des Signifikanzniveaus auffiel, zunächst überraschen. Letztlich sind die Stichproben allerdings insgesamt vermutlich zu klein, um alle relevanten Effekte der Therapien auch statistisch abbilden zu können.

Bemerkenswerterweise scheint es innerhalb der Acetazolamid Gruppe Unterschiede zwischen den zwei eingesetzten Präparaten zu geben. Letztlich kann hierfür nach eingehender Literaturrecherche auch in Bezug auf mögliche Un-



terschiede des Herstellungsverfahrens und der genauen Zusammensetzung der Präparate keine Begründung gefunden werden. Für weitere Untersuchungen wird die Auswahl des Präparates allerdings weniger relevant sein, da das Präparat Diamox® während der Erstellung dieser Dissertation im Juli 2018 vom Markt genommen wurde. Der genaue Hintergrund für die Einstellung des Vertriebs bleibt unklar, die amerikanische Behörde U.S. Food and Drug Administration schließt allerdings eine unzureichende Wirksamkeit oder Sicherheit des Präparates in der Anwendung als Ursache der Einstellung aus (FDA 2022).

Auch wenn die Zahlen der Analysen in Bezug auf die isolierte Reduktion der Netzhautdicke- bzw. des Volumens zunächst suggerieren, dass die Anwendung von Dorzolamid weniger wirksam ist, so wird anhand der Feststellung, wie viele Augen letztlich mit einer signifikanten Abnahme (16 %, respektive 11 %) reagiert haben deutlich, dass die Präparate zunächst alle eingesetzt werden können. Sicherlich sollte dabei eine zunächst begonnene topische Therapie zeitnah auf ausreichende Wirksamkeit kontrolliert werden, da eventuell auf eine systemische Therapie mit Acetazolamid eskaliert werden muss. Unter Betrachtung der Daten kam es allerdings auch zumindest unter Therapie mit Diamox® in einigen Fällen zur relevanten Zunahme der Netzhautdicke und des Volumens, was ebenfalls eine zeitnahe Anpassung erforderlich machen würde. Sinnvollerweise sollte daher mit dem Beginn jedweder Therapie ein festes Kontrollintervall etabliert werden, um möglichen Verschlechterungen schnell begegnen zu können. Angesichts der Tatsache, dass systemische Medikamente zudem Nebenwirkungen verursachen können, darunter auch potenziell gefährliche Probleme aufgrund der diuretischen Wirkung von Acetazolamid, ist eine sorgfältige Überwachung dringend zu empfehlen.

#### **4.0.3 Entwicklung des Visus unter Therapie**

Obwohl es für die Parameter Netzhautdicke und Netzhautvolumen statistisch signifikante Unterschiede bezüglich des Zeitpunkts der Messung, sowie auch gewisse Trends in der Analyse der Interaktion beider unabhängiger Variablen gab, konnte im Kontext der Sehschärfe letztlich keine statistische Signifikanz festgestellt werden, und zwar weder für die isolierte Betrachtung der unabhängigen Variable »Zeitpunkt der Messung«, noch für die Interaktion beider unabhängiger Variablen. Auch wenn sich somit ein signifikanter Therapieeffekt in Bezug auf die Reduktion von Zysten und damit der Netzhautdicke und des Volumens zeigt, ist

der Nutzen bezüglich der Verbesserung des Visus zumindest statistisch nicht relevant.

Viele der bisher zu dem Thema erfolgten Arbeiten beschrieben eine Veränderung jeweils in prozentualer Form, und zwar bezogen auf eine Verbesserung des Visus um sieben oder mehr Buchstaben auf der sogenannten ETDRS-Tafel (Grover, Apushkin und G. A. Fishman 2006). Die Erhebung der Sehschärfe mittels der ETDRS-Tafel erlaubt genauere Differenzierungen und auch bessere Möglichkeiten zur Nutzung der Daten für statistische Analysen und wird daher in der Regel für viele der Studiendesigns genutzt. Lediglich eine Arbeit zur Untersuchung von Patienten, welche mit Acetalozamid behandelt wurden untersuchte anhand der Snellen-Tafel (Gerald Liew u. a. 2015). Die Daten der Patienten, welche als Grundlage für die aktuelle Dissertation dienten, waren im Rahmen früherer Untersuchungsmodalitäten allerdings anders konzipiert. Die Erhebung erfolgte anhand der Snellen-Tafel, der Eintrag in der genutzten Software als Dezimalwert. Die entsprechenden Werte wurden dann als Grundlage für die erstellten Grafiken und Berechnungen verwendet.

Hier wird deutlich, warum eine Vergleichbarkeit der zugrundeliegenden Daten mit den bisherigen Forschungsarbeiten schwierig ist.

Für das Medikament Dorzolamid beschrieben Grover et al. eine Verbesserung des Visus um sieben oder mehr Buchstaben auf der ETDRS-Tafel bei 37 % der Augen (Grover, Apushkin und G. A. Fishman 2006). Fishman et al. beobachteten bei gleichen Kriterien eine Verbesserung bei 31,3 % der Augen (G. A. Fishman und Apushkin 2007). Genead et al. konnten eine Verbesserung bei 26 % der Augen feststellen (Genead, G. A. Fishman und Walia 2010). Ikeda et al. beobachteten einer Verbesserung bei 27,8 % der Augen (Ikeda, Yoshida u. a. 2013). Reis et al. stellten eine Verbesserung bei 54 % der Augen fest (Reis u. a. 2015). In Bezug auf eine Therapie mit Azetalozamid wurde durch Liew et al. im Durchschnitt eine leichte Verbesserung auf der Snellen-Tafel von einer Zeile festgestellt (Gerald Liew u. a. 2015).

In der vorliegenden Dissertation wurde, wie bereits erwähnt, eine Änderung um drei oder mehr Zeilen auf der Snellen-Tafel als signifikant betrachtet. Letztlich wurde so nur in Einzelfällen eine nach den Kriterien relevante Veränderung der Sehschärfe unter der medikamentösen Therapie beobachtet, unabhängig von der gewählten Medikation. Insgesamt scheint es also in der aktuellen Dissertation anders als in vielen bisherigen Arbeiten keine großen Veränderungen der Sehschärfe zwischen Voruntersuchung und Follow-up-Untersuchung gegeben zu haben,

wobei sich im Vergleich mit der Arbeit von Liew et al., welche ebenfalls eine nur geringfügige Änderung beschrieben die Ergebnisse noch am ehesten einordnen lassen. Bei der Interpretation der aktuellen Ergebnisse sollte jedenfalls berücksichtigt werden, dass durch eine Nutzung der ETDRS-Tafel und anderen Kriterien ein höherer Anteil von signifikanten Veränderungen unter Therapie aufgefallen wären. Zudem muss bezüglich der aktuell nicht statistisch signifikanten Ergebnisse bedacht werden, dass die Verwendung des Visus in Dezimalwerten für einige Analysen problematisch sein kann. Dezimalwerte können Verzerrungen in den Daten verursachen, da sie oft nicht normalverteilt sind und statistische Tests, die auf der Annahme einer Normalverteilung basieren, möglicherweise nicht angemessen angewendet werden können. Darüber hinaus kann die Verwendung von Dezimalwerten die Interpretation von Veränderungen im Visus erschweren. Ein Anstieg von 0,1 auf 0,2 im Visus stellt möglicherweise eine deutliche Verbesserung des Sehvermögens dar, welcher statistisch nicht proportional abgebildet wird. Zusammengefasst sollten die aktuell bezüglich einer Veränderung der Sehschärfe wenig überzeugenden Ergebnisse nicht im Sinne einer schlecht funktionierenden Therapie verstanden werden. Vielmehr muss für weitere Studien auf einheitliche Untersuchungsmodalitäten und die Nutzung einer angemessenen Erhebung von Daten der Sehschärfe geachtet werden, um belastbare Aussagen bezüglich der Wirkung zu treffen.

#### **4.0.4 Limitationen und Stärken**

Grundlegende Aspekte der aktuellen Dissertationen wurden bereits in vorangegangenen Arbeiten behandelt. Bezüglich der Kriterien Dicke der Netzhaut und Evaluation des Visus unter Therapie konnten somit bereits durchgeführte Studien evaluiert werden, die Ergebnisse ließen sich folgend gut einordnen. Hervorzuheben ist für die aktuelle Arbeit die Ergänzung der erhobenen Daten um statistische Analysen zu den einzelnen quantitativ erhobenen Daten. Erstmals konnte in Bezug auf die isolierte Betrachtung der unabhängigen Variablen »Zeitpunkt der Messung« eine statistische Signifikanz festgestellt werden, was einen grundsätzlichen Nutzen der eingesetzten Therapien nahelegt. Auch wenn keine statistische Signifikanz für die Wechselwirkungen der unabhängigen auf die abhängige Variable festgestellt werden konnte, wurden in den Analysen doch häufig Trends im Rahmen von p-Werten nahe des Signifikanzniveaus deutlich. Ferner war auch die Ergänzung des qualitativen Merkmals der Zystengröße unter Therapie zur Evaluation und Einordnung der gesammelten Daten sehr hilfreich, da es in Kom-

bination mit der statistischen Auswertung einen weiteren Parameter lieferte.

Limitierender Faktor der statistischen Analyse ist allem voran sicherlich das insgesamt kleine Patientenkollektiv. Von den initial größeren Datenmengen konnte letztlich nur ein kleiner Teil den qualitativen Ansprüchen genügen, für weiterführende Beobachtungen wäre somit sicherlich eine Fortführung der bisherigen Praxis zur Erhebung von Patientendaten sinnvoll. In einigen vorangegangenen Arbeiten kam auch die Evaluation von sogenannten Rebound-Phänomenen in Bezug auf die Ausprägung des cystoiden Makulaödems unter Therapie zur Diskussion. Für diese Arbeit wurde sich schließlich lediglich für die Auswertung der Daten von Erstuntersuchung und erster Folgeuntersuchungen entschieden, es konnte somit keine Aussage zum Auftreten des Rebound-Phänomens unter Therapie gemacht werden. Weiterführende Studien sollten sich somit auf die Auswertung eines größeren Patientenkollektivs und möglichst lange Zeiträumen der Beobachtung unter standardisierten Bedingungen mit mehreren Folgeuntersuchungen konzentrieren. Von zentraler Bedeutung wäre dann letztlich auch die Frage, ob bei Patienten mit auftretendem Rebound-Phänomen unter Wechsel der Medikation erneut eine signifikante Abnahme der Zystengröße möglich ist. Ferner wäre sicherlich interessant, die entsprechenden Aspekte auch unter Begutachtung der jeweiligen für die zugrunde liegende Erkrankung der Retinitis pigmentosa ursächlichen genetischen Mutationen zu betrachten, um eine möglicherweise zielgerichtetere Therapie zu ermöglichen.

Bezüglich der Sehschärfe wäre eine grundlegende Erhebung mittels der ETDRS-Tafel aufgrund einer besseren Aussagekraft von großem Vorteil. Die Snellen-Tafel kann durchaus im Rahmen von grundsätzlichen Überlegungen und zur unkomplizierten Erhebung von Werten genutzt werden. Die Vorteile der ETDRS-Tafel liegen jedoch bei Möglichkeiten zur genaueren Analyse der Daten, insbesondere im Hinblick auf statistische Analysen klar auf der Hand.

## **5 Zusammenfassung**

Die erblich bedingte Netzhauterkrankung Retinitis pigmentosa, gekennzeichnet durch einen progressiven Verlust von Fotorezeptoren und konsekutiv zunehmender Blindheit, stellt für Betroffene eine hochgradige Einschränkung ihrer Lebensqualität dar. Auch wenn die Forschung zunehmend Fortschritte in der Behand-

lung der Erkrankung durch genetische Therapien macht, ist bislang nur in seltenen Fällen eine vollständige Heilung der Grunderkrankung möglich. Entscheidend ist für viele Patienten daher eine weitgehende Erhaltung der Lebensqualität, welche durch Schulung und unterstützende Therapiemöglichkeiten teilweise erreicht werden kann. Ein nicht unerheblicher Teil der Betroffenen leidet Rahmen der Grunderkrankung unter der Ausbildung eines sogenannten cystoiden Makulaödems (CMÖ). In der Regel gehen die zunehmenden Flüssigkeitsansammlungen in der Netzhaut mit einem Visusverlust einher, der sich für die Patienten im Rahmen der Grunderkrankung in der Regel negativ auf die Prognose auswirkt. Ursächlich für die Ausbildung der Flüssigkeitsansammlungen sind verschiedene Mechanismen, welche noch immer Gegenstand der Forschung sind. Für die Patienten kann durch die Reduktion der Ödeme durch interventionelle oder medikamentöse Therapien in einigen Fällen eine Verbesserung des Visus und entsprechend der Lebensqualität erreicht werden.

Diese Dissertation beschäftigt sich mit der Auswertung von Daten nach Anwendung von sogenannten Carboanhydrasehemmern, welche den Patienten als topisch angewandte Augentropfen (Dorzolamid) oder als oral verabreichtes Medikament (Acetazolamid) verabreicht wurden. Die genannten Wirkstoffe zeigten bereits in vergangenen Studien eine Wirksamkeit bezüglich der Reduktion von Ödemen der Netzhaut. Der erfolgte Vergleich zwischen den einzelnen Medikamenten erforderte eng gefasste Kriterien bezüglich der Auswahl eines passenden Patientenkollektivs. Als Kriterien für eine Zu- oder Abnahme der Flüssigkeitsansammlungen in der Netzhaut wurden die Parameter Dicke der Netzhaut, Volumen der Netzhaut sowie das qualitative Merkmal von in den OCT Untersuchungen sichtbaren Zysten gewählt. Als weiterer subjektiver Parameter wurde auf die Visus Werte zurückgegriffen. Entscheidend war, dass für die Patienten eine Erstuntersuchung vorlag und eine Follow-up-Untersuchung innerhalb von 120 Tagen stattgefunden hatte. Von den 44 ausgewählten Patienten wurden zwölf mit Dorzolamid (Trusopt®) behandelt, 32 Patienten mit oraler Gabe von Acetazolamid (17 Patienten erhielten Diamox®, 15 Patienten erhielten Glaupax®.)

Für die einzelnen Parameter Dicke und Volumen der Netzhaut, Visus und Ausprägung des cystoiden Makulaödems wurden ausführliche Berechnungen, statistische Analysen und grafische Auswertungen durchgeführt. Letztlich konnte sich auch im Hinblick auf vergleichende Arbeiten zu dem Thema ein vermeintlicher

Vorteil zugunsten der Anwendung einer systemischen medikamentösen Therapie mit Acetazolamid festgestellt werden. Bei einem Großteil der Probanden kam es unter Therapie, insbesondere mit dem Wirkstoff Glaupax<sup>®</sup> unter Betrachtung der absoluten Zahlen sowohl zur Abnahme der Netzhautdicke als auch zur Regredienz der Zysten. Für die Dicke und das Volumen der Netzhaut konnte in der statistischen Analyse unter isolierter Betrachtung der unabhängigen Variablen »Zeitpunkt der Messung« eine statistische Signifikanz festgestellt werden. Bezüglich der Interaktion der unabhängigen Variablen (Medikamentengruppe und Zeitpunkt der Messung auf die abhängige Variable (Dicke und Volumen der Netzhaut) konnte ein p-Wert nahe des Signifikanzniveaus beobachtet werden. Nach Evaluation der Daten bezüglich der Sehschärfe der Patienten konnte keine statistisch signifikante Verbesserung festgestellt werden, dennoch konnte in einigen Fällen zumindest eine, wenn auch marginale, Verbesserung beobachtet werden. Interessanterweise zeigten sich unter Betrachtung aller Daten innerhalb der Gruppe, welche mit einem Acetazolamid-Präparat (Diamox<sup>®</sup> oder Glaupax<sup>®</sup>) behandelt wurde, jeweils unterschiedliche Ergebnisse. Für weitere Studien ist diese Tatsache allerdings nicht mehr relevant, da das Medikament Diamox<sup>®</sup> während der Abfassung dieser Dissertation vom Markt genommen wurde.

Die Wirksamkeit einer Therapie mit Carboanhydrasehemmern zur Reduktion des cystoiden Makulaödems für Patienten, welche an erblichen Netzhauterkrankungen leiden, konnte somit erneut belegt werden. Sowohl im Hinblick auf einen Therapieversuch mit topisch angewandtem Dorzolamid als auch eine systemische Therapie mit Acetazolamid ist nach Evaluation der Daten und Vergleich der bisher erfolgten Arbeiten eine regelmäßige und zeitnahe Kontrolle des Therapieerfolges allerdings unabdingbar, um die Therapie im Rahmen einer unzureichenden Wirksamkeit oder adversen Effekte umgehend anpassen zu können.

## 6 Literaturverzeichnis

### Literatur

- Ajaz, Aqsa u. a. (2020). „Association between Optical Coherence Tomography and Fluorescein Angiography based retinal features in the diagnosis of Macular Edema“. In: *Computers in biology and medicine* 116, S. 103546.
- Apushkin, Marsha A, Gerald A Fishman, Sandeep Grover u. a. (2007). „Rebound of cystoid macular edema with continued use of acetazolamide in patients with retinitis pigmentosa“. In: *Retina* 27.8, S. 1112–1118.
- Apushkin, Marsha A, Gerald A Fishman und Mark J Janowicz (2004). „Monitoring cystoid macular edema by optical coherence tomography in patients with retinitis pigmentosa“. In: *Ophthalmology* 111.10, S. 1899–1904.
- Bakthavatchalam, Malini u. a. (2018). „Treatment of cystoid macular edema secondary to retinitis pigmentosa: a systematic review“. In: *Survey of ophthalmology* 63.3, S. 329–339.
- Birch, David G, Jane L Anderson und Gary E Fish (1999). „Yearly rates of rod and cone functional loss in retinitis pigmentosa and cone-rod dystrophy“. In: *Ophthalmology* 106.2, S. 258–268.
- Buch, Helena u. a. (2004). „Prevalence and causes of visual impairment and blindness among 9980 Scandinavian adults: the Copenhagen City Eye Study“. In: *Ophthalmology* 111.1, S. 53–61.
- Buskamp, Volker u. a. (2012). „Optogenetic therapy for retinitis pigmentosa“. In: *Gene therapy* 19.2, S. 169–175.
- Calabresi, Peter A (2011). „Multiple sclerosis and demyelinating conditions of the central nervous system“. In: *Goldman's Cecil Medicine: Twenty Fourth Edition*. Elsevier Inc., S. 2347–2355.
- Chizzolini, Marzio u. a. (2011). „Good epidemiologic practice in retinitis pigmentosa: from phenotyping to biobanking“. In: *Current genomics* 12.4, S. 260–266.
- Cox, S Nigel, Elizabeth Hay und Alan C Bird (1988). „Treatment of chronic macular edema with acetazolamide“. In: *Archives of ophthalmology* 106.9, S. 1190–1195.
- Cunha-Vaz, Jose G (1976). „The blood-retinal barriers“. In: *Documenta ophthalmologica* 41.2, S. 287–327.

- Daiger, Stephen P, Sara J Bowne und Lori S Sullivan (2015). „Genes and mutations causing autosomal dominant retinitis pigmentosa“. In: *Cold Spring Harbor perspectives in medicine* 5.10, a017129.
- Darrow, Jonathan J (2019). „Luxturna: FDA documents reveal the value of a costly gene therapy“. In: *Drug discovery today* 24.4, S. 949–954.
- Dias, Nathalie und CA Stein (2002). „Antisense oligonucleotides: basic concepts and mechanisms“. In: *Molecular cancer therapeutics* 1.5, S. 347–355.
- Ehlers, Justis P (2019). *The Retina Illustrated*. Thieme.
- Fahim, Abigail (2018). „Retinitis pigmentosa: recent advances and future directions in diagnosis and management“. In: *Current opinion in pediatrics* 30.6, S. 725–733.
- FDA (2022). *Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs*. URL: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=008943>. (abgerufen am 15.06.2022).
- Ferrari, Stefano u. a. (2011). „Retinitis pigmentosa: genes and disease mechanisms“. In: *Current genomics* 12.4, S. 238–249.
- Fishman, Gerald A und Marsha A Apushkin (2007). „Continued use of dorzolamide for the treatment of cystoid macular oedema in patients with retinitis pigmentosa“. In: *British journal of ophthalmology* 91.6, S. 743–745.
- Fishman, Gerald A, Marlene Fishman und John Maggiano (1977). „Macular lesions associated with retinitis pigmentosa“. In: *Archives of Ophthalmology* 95.5, S. 798–803.
- Genead, Mohamed A, Gerald A Fishman und Saloni Walia (2010). „Efficacy of sustained topical dorzolamide therapy for cystic macular lesions in patients with X-linked retinoschisis“. In: *Archives of Ophthalmology* 128.2, S. 190–197.
- Grehn, Franz (2012). *Augenheilkunde*. Bd. 30. Springer, S. 349–351.
- Grover, Sandeep, Marsha A Apushkin und Gerald A Fishman (2006). „Topical dorzolamide for the treatment of cystoid macular edema in patients with retinitis pigmentosa“. In: *American journal of ophthalmology* 141.5, S. 850–858.
- Hamann, Steffen (2002). „Molecular mechanisms of water transport in the eye“. In: *International review of cytology* 215, S. 395–431.
- Hartong, Dyonne T, Eliot L Berson und Thaddeus P Dryja (2006). „Retinitis pigmentosa“. In: *The Lancet* 368.9549, S. 1795–1809.
- He, Yuxi, Yan Zhang und Guanfang Su (2015). „Recent advances in treatment of retinitis pigmentosa“. In: *Current stem cell research & therapy* 10.3, S. 258–265.



- Huckfeldt, Rachel M und Jason Comander (2017). „Management of cystoid macular edema in retinitis pigmentosa“. In: *Seminars in ophthalmology*. Bd. 32. 1. Taylor & Francis, S. 43–51.
- Ikeda, Yasuhiro, Toshio Hisatomi u. a. (2012). „The clinical efficacy of a topical dorzolamide in the management of cystoid macular edema in patients with retinitis pigmentosa“. In: *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 250.6, S. 809–814.
- Ikeda, Yasuhiro, Noriko Yoshida u. a. (2013). „Therapeutic effect of prolonged treatment with topical dorzolamide for cystoid macular oedema in patients with retinitis pigmentosa“. In: *British Journal of Ophthalmology* 97.9, S. 1187–1191.
- Kassenärztliche-Vereinigung-Niedersachsen (2021). *Fiktive Arzneimittel Stand 03\_2021.pdf*. URL: [https://www.kvn.de/internet\\_media/Mitglieder/Verordnungen/Arzneimittel/Ver%5C%C3%5C%B6ffentlichungen/Fiktive+Arzneimittel+Stand+03\\_2021.pdf](https://www.kvn.de/internet_media/Mitglieder/Verordnungen/Arzneimittel/Ver%5C%C3%5C%B6ffentlichungen/Fiktive+Arzneimittel+Stand+03_2021.pdf). abgerufen am 18.06.2021.
- Kellner, U, AB Renner und H Tillack (2004). „Hereditäre Netzhaut-Aderhaut-Dystrophien“. In: *Der Ophthalmologe* 101.4, S. 397–414.
- Kim, Yoon Jeon u. a. (2013). „Correlations between spectral-domain OCT measurements and visual acuity in cystoid macular edema associated with retinitis pigmentosa“. In: *Investigative ophthalmology & visual science* 54.2, S. 1303–1309.
- Liew, Gerald u. a. (2015). „Efficacy and prognostic factors of response to carbonic anhydrase inhibitors in management of cystoid macular edema in retinitis pigmentosa“. In: *Investigative ophthalmology & visual science* 56.3, S. 1531–1536.
- N Sahni, Jayashree u. a. (2011). „Therapeutic challenges to retinitis pigmentosa: from neuroprotection to gene therapy“. In: *Current genomics* 12.4, S. 276–284.
- Nash, Benjamin M u. a. (2015). „Retinal dystrophies, genomic applications in diagnosis and prospects for therapy“. In: *Translational pediatrics* 4.2, S. 139.
- Newsome, David A (1986). „Retinal fluorescein leakage in retinitis pigmentosa“. In: *American journal of ophthalmology* 101.3, S. 354–360.
- Newsome, David A und Ronald G Michels (1988). „Detection of lymphocytes in the vitreous gel of patients with retinitis pigmentosa“. In: *American journal of ophthalmology* 105.6, S. 596–602.

- Paulus, W (2005). „Elektroretinographie (ERG) und visuell evozierte Potenziale (VEP)“. In: *Evozierte Potenziale, neurovegetative Diagnostik, Okulographie: Methodik und klinische Anwendungen*, Thieme, Stuttgart-New York, S. 57–65.
- Reis, Ricardo Filipe Lemos u. a. (2015). „Comparison of topical dorzolamide and ketorolac treatment for cystoid macular edema in retinitis pigmentosa and Usher’s syndrome“. In: *Ophthalmologica* 233.1, S. 43–50.
- Rote-Liste (2022a). *Glaupax® Tabletten*. URL: <https://www.rote-liste.de/suche/praep/19444-0/Glaupax%5C%C2%5CAE%5C%20Tabletten>. abgerufen am 18.06.2021.
- (2022b). *TRUSOPT® 20 mg/ml Augentropfen, Lösung*. URL: <https://www.rote-liste.de/suche/praep/13888-0/TRUSOPT%5C%C2%5CAE%5C%2020%5C%C2%5CA0mg%5C%2Fm1%5C%20Augentropfen%5C%2C%5C%20L%5C%C3%5CB6sung>. abgerufen am 18.06.2021.
- Ruff, Adam, Alangoya Tezel und Tongalp H Tezel (2022). „Anatomical and functional correlates of cystic macular edema in retinitis pigmentosa“. In: *Plos one* 17.10, e0276629.
- Russell, Stephen R u. a. (2022). „Intravitreal antisense oligonucleotide seprofarsen in Leber congenital amaurosis type 10: a phase 1b/2 trial“. In: *Nature medicine* 28.5, S. 1014–1021.
- Salesse, C (2017). „Physiology of the visual retinal signal: From phototransduction to the visual cycle“. In: *Journal francais d’ophtalmologie* 40.3, S. 239–250.
- Salvatore, Serena, Gerald A Fishman und Mohamed A Genead (2013). „Treatment of cystic macular lesions in hereditary retinal dystrophies“. In: *Survey of Ophthalmology* 58.6, S. 560–584.
- Spalton, DJ, AH Rahi und AC Bird (1978). „Immunological studies in retinitis pigmentosa associated with retinal vascular leakage.“ In: *The British journal of ophthalmology* 62.3, S. 183.
- Stingl, Krunoslav u. a. (2022). „Spatial and temporal resolution of the photoreceptors rescue dynamics after treatment with voretigene neparvovec“. In: *British Journal of Ophthalmology* 106.6, S. 831–838.
- Strong, S, G Liew und M Michaelides (2017). „Retinitis pigmentosa-associated cystoid macular oedema: pathogenesis and avenues of intervention“. In: *British journal of ophthalmology* 101.1, S. 31–37.

- Tsuboi, Shunji und Jonathan E Pederson (1985). „Experimental retinal detachment: X. Effect of acetazolamide on vitreous fluorescein disappearance“. In: *Archives of Ophthalmology* 103.10, S. 1557–1558.
- Verbakel, Sanne K u. a. (2018). „Non-syndromic retinitis pigmentosa“. In: *Progress in retinal and eye research* 66, S. 157–186.
- Weinreb, Robert N, Tin Aung und Felipe A Medeiros (2014). „The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review“. In: *Jama* 311.18, S. 1901–1911.
- Yoshida, Noriko u. a. (2013). „Clinical evidence of sustained chronic inflammatory reaction in retinitis pigmentosa“. In: *Ophthalmology* 120.1, S. 100–105.
- Zobor, D und E Zrenner (2012). „Retinitis pigmentosa–eine Übersicht“. In: *Der Ophthalmologe* 109.5, S. 501–515.

## **7 Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift**

Die Arbeit wurde in der Universitäts-Augenklinik Tübingen unter Betreuung von Frau apl. Prof. Dr. med. Katarina Stingl durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Frau apl. Prof. Dr. med. Katarina Stingl und Frau PD Dr. med. Laura Kühlewein. Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch Herrn Dr. rer. nat. Krunoslav Stingl der Universitäts-Augenklinik Tübingen. Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Berlin, den

(Felix Winterhoff)

## **8 Danksagung**

Meiner Betreuerin, Frau apl. Prof. Dr. med. Katarina Stingl und Mentorin Frau PD Dr. med. Laura Kühlewein danke ich von Herzen für ihre fachliche Expertise, ihre Geduld und ihr Engagement. Ihre Anleitung und Ihr Feedback waren von unschätzbarem Wert für die Entwicklung dieser Dissertation. Weiterhin möchte ich meiner Familie, besonders meinen Geschwistern Lara und Tobias, von Herzen für ihre unermüdliche Unterstützung auf meinem Weg danken.