

Aus der Klinik für Augenheilkunde  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. K.W. Ruprecht  
Universitätskliniken des Saarlandes  
Homburg/Saar

# **Therapieergebnisse der Photodynamischen Therapie (PDT) im Rahmen einer Fünf-Jahresstudie**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin**

der Medizinischen Fakultät  
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES  
2006

vorgelegt  
von Johannes P. Eisenack  
geboren am 31.03.1979 in Altötting/Oberbayern

Tag der Promotion :

Dekan : Prof. Dr. M. Montenarh

1. Berichterstatter : Prof. Dr. K. W. Ruprecht

2. Berichterstatter : Prof. Dr. W. Tilgen

*Meiner lieben Oma Ria*

*Wäre nicht das Auge sonnenhaft,  
die Sonne könnt es nie erblicken;  
låg nicht in uns des Gottes eigene Kraft,  
wie könnt uns Göttliches entzücken.*

*Johann Wolfgang von Goethe,  
aus den „Zahmen Xenien“*

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>1. Zusammenfassung.....</b>	<b>7</b>
<b>Summary.....</b>	<b>9</b>
<b>2. Einleitung.....</b>	<b>11</b>
2.1 Die Netzhaut.....	11
2.2 Die Altersabhängige Makuladegeneration (AMD).....	12
a) Formen der AMD	
b) Choroidale Neovaskularisationen (CNV)	
c) Fluoreszenzangiographische Darstellungen	
d) Einteilungen der choroidalen Neovaskularisationen	
2.3 Die Photodynamische Therapie (PDT).....	22
<b>3. Patienten und Methoden.....</b>	<b>28</b>
3.1 Datenquelle und Auswahl der Parameter.....	28
3.2 Statistische Auswertung.....	33
<b>4. Ergebnisse.....</b>	<b>34</b>
4.1 Geschlechts- und Altersverteilung der Patienten.....	34
4.2 Linsenstatus der therapierten Augen.....	36
4.3 Verlauf des Visus in der 12-Monats-Kontrolle.....	37
a) Veränderung des Visus	
b) Indikation zur PDT	
c) Art der CNV	

d)	Ort der CNV	
e)	Anamnesendauer	
f)	Alter bei erster PDT	
g)	Anzahl der PDTs	
h)	Blutungen	
4.4	Verlauf der Läsionsgröße in der 12-Monats-Kontrolle.....	54
a)	Veränderung der Läsionsgröße	
b)	Läsionsgröße vor erster PDT und Erkrankungsalter	
c)	Läsionsgröße und Anzahl der PDTs	
4.5	Visus vor erster PDT und Läsionsgröße vor erster PDT.....	61
4.6	Subjektive Veränderung und objektiver Verlauf des Visus.....	63
<b>5.</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>66</b>
5.1	Geschlechts- und Altersverteilung der Patienten.....	66
5.2	Linsenstatus der therapierten Augen.....	67
5.3	Verlauf des Visus in der 12-Monats-Kontrolle.....	68
a)	Veränderung des Visus	
b)	Indikation zur PDT	
c)	Art der CNV	
d)	Ort der CNV	
e)	Anamnesendauer	
f)	Alter bei erster PDT	
g)	Anzahl der PDTs	
h)	Blutungen	
5.4	Verlauf der Läsionsgröße in der 12-Monats-Kontrolle.....	77
a)	Veränderung der Läsionsgröße	
b)	Läsionsgröße vor erster PDT und Erkrankungsalter	
c)	Läsionsgröße und Anzahl der PDTs	

---

5.5	Visus vor erster PDT und Läsionsgröße vor erster PDT.....	80
5.6	Subjektive Veränderung und objektiver Verlauf des Visus.....	81
5.7	Ausblick auf neue Therapieoptionen.....	83
<b>6.</b>	<b>Praktische Schlussfolgerungen.....</b>	<b>88</b>
<b>7.</b>	<b>Literatur.....</b>	<b>91</b>
<b>8.</b>	<b>Veröffentlichungen.....</b>	<b>106</b>
<b>9.</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>107</b>
<b>10.</b>	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>108</b>
<b>11.</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>110</b>

## 1. Zusammenfassung

**Einleitung:** Die Altersbedingte Makuladegeneration (AMD) stellt mit Choroidalen Neovaskularisationen (CNV) die häufigste Ursache für eine Erblindung in den westlichen Industrienationen dar. Die pathophysiologische Entstehung der Erkrankung ist noch weitgehend ungeklärt. Durch multifaktorielle Alterungsprozesse kommt es zu einer Störung der funktionalen Einheit aus Photorezeptoren, retinalem Pigmentepithel und Bruch-Membran. Gesicherte Risikofaktoren umfassen zunehmendes Alter, genetische Prädisposition, Nikotinkonsum und weibliches Geschlecht. Das Hauptsymptom der CNV, der zentrale Gesichtsfeldausfall, entsteht hauptsächlich durch die Leckage aus pathologisch neu einsproßenden Gefäßen. Durch die Photodynamische Therapie (PDT), bei der ein spezieller Laser einen intravenös applizierten photoreaktiven Farbstoff aktiviert, gelingt im Idealfall ein Abdichten dieser leckenden Gefäße. Das Ziel dieser Studie war, die Therapieergebnisse der PDT seit ihrer Einführung an der Klinik für Augenheilkunde der Universität des Saarlandes im Jahr 2000 zu dokumentieren. **Material und Methoden:** Anhand der retrospektiven Daten von 229 Patienten, deren 260 Augen bis Februar 2005 mit 565 PDTs behandelt wurden, gelang eine 12-monatige Verlaufskontrolle bezüglich der Veränderung der Sehschärfe und der Läsionsgröße an 104 behandelten Augen. Das Hauptaugenmerk bei der Auswahl der Parameter lag auf der Verlaufsbeurteilung von Visus und Läsionsgröße. Die statistische Erarbeitung der Ergebnisse erfolgte anhand parametrischer (Pearson) und nicht-parametrischer (Spearman-Rho) Korrelationen und mit Hilfe der Varianzanalyse Repeated Measurements Analysis of Variance (ANOVA). **Ergebnisse:** Trotz PDT musste bei einem Großteil der Patienten mit einer weiteren Verschlechterung der Sehleistung gerechnet werden. Das Fortschreiten der Erkrankung schien aber dennoch durch die PDT verlangsamt zu werden. Neben der Altersabhängigen Makuladegeneration als Hauptindikation für die PDT konnten auch die pathologische Myopie und retinale

Entzündungen in ausgewählten Fällen von einer Behandlung mit der PDT profitieren. Zwischen den einzelnen Läsionsarten fand sich hinsichtlich des Therapieerfolges kein signifikanter Unterschied. Subfoveale und juxtafoveale Läsionen zeigten gleichwertige Therapieergebnisse. Je kürzer der Zeitraum zwischen ersten Symptomen und Behandlungsbeginn war, desto besser war der Ausgangsvisus. Sowohl zwischen dem Visus vor erster PDT als auch dem Verlauf des Visus in 12 Monaten und dem Erkrankungsalter bestand kein signifikanter Zusammenhang, so dass von einer vom Alter unabhängigen Verschlechterung des Visus auszugehen war. Häufiges Wiederholen der Therapie war kein Garant für einen größeren Therapieerfolg, sondern konnte sogar den Verlauf negativ beeinflussen. Läsionen, bei denen im Beobachtungszeitraum retinale Blutungen diagnostiziert wurden, zeigten signifikant schlechtere Visus-Verläufe als Läsionen, bei denen keine Blutungen gefunden wurden. In den meisten Fällen gelang durch die PDT eine Verkleinerung des Läsionsdurchmessers, wobei ein Großteil der Leckagen hierbei erfolgreich verschlossen werden konnte. Kleinere CNV waren einfacher zu therapieren und die Leckage konnte hier auch schneller verschlossen werden. Größere Läsionen zeigten sich eher schwieriger behandelbar und boten so auch tendenziell einen schlechteren Verlauf bezüglich der weiteren Sehfähigkeit. Kleinere Läsionen beeinflussten den Ausgangsvisus weniger als größere. Es fand sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen objektivierbarem Visus-Verlauf und subjektiver Einschätzung des Patienten. **Schlussfolgerungen:** Es bleibt zusammenzufassen, dass die PDT trotz aller Ernüchterungen hinsichtlich einer möglichen Verbesserung der Sehleistung des Patienten derzeit weiterhin das geeignetste Behandlungsmittel darstellt, einen rapiden Visusabfall aufzuhalten bzw. zumindest zu verlangsamen. So kann dem Patienten eine drohende Erblindung oft erspart werden und auch eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität erreicht werden. Dennoch bleibt ein weiterer bedeutender Forschungsauftrag bestehen, um die Pathophysiologie der Erkrankung besser verstehen zu können und so bereits im Entstehen und durch mehrere therapeutische Ansatzpunkte als Kombinationstherapie behandeln zu können.

## Summary

**Purpose:** Age-related Macular Degeneration (AMD) represents the most frequent cause of blindness in western industrial countries. One of the most aggressive types of AMD is Choroidal Neovascularisation (CNV), which can cause a rapid decrease of vision. Many pathophysiological aspects of this devastating disease are still unknown. One hypothesis bases on the concept that due to an age-related degeneration process, the photoreceptors, the pigment-epithelium of the retina and the Bruch-layer are deeply injured. It appears to be certain that smoking, female gender, advanced age, genetic disposition and cataract surgery confer to a greater risk of developing this disease. Most of the patients develop a central scotoma as an early symptom of CNV, which is caused by the bleeding and pathologically grown vessels of the choroid. In the year 2000, the Photodynamic Therapy (PDT) became an established treatment for CNV at the University Eye Hospital of Homburg/Saar. Principally, the PDT is based on a vascular sealing by laser activation of an intravenously applied dye, which achieves a high concentration after several minutes in the lesion. The goal of the treatment is thus to close pathological vessels without injuring the normal and healthy surrounding tissue. The purpose of the study was to describe the outcome of the eyes of patients which were treated with the PDT since its introduction in 2000. **Materials and Methods:** Through February 2005, 229 patients received such treatment on their 260 affected eyes with 565 PDTs. From this retrospective data, 104 eyes could be used for a 12-month control study concerning the development of the visus and the size of the CNV. The data were statistically analyzed with parametric (Pearson) and non-parametric (Spearman-Rho) correlations and by the Repeated Measurements Analysis of Variance (ANOVA). **Results:** Our retrospective study suggests that the progression of the disease could be stopped. In spite of the treatment, visual acuity was in average worsening after the PDT. Main indication for the PDT was the Age-related Macular Degeneration, but also pathologic myopia and retinal infections could benefit from the treatment. There was no statistical difference between the subtypes

of the CNV. The outcome between both sub- and juxtafoveal lesions were identical. At the initiation of therapy, the visus was better if the time between symptoms and first treatment was short. Neither first measured visus before treatment and patient's age, nor the visus development during therapy and the patient age were related. We observed that patients with multiple re-treatments did not consistently improve over time, and that even deterioration might occur. If bleedings affected patients eyes during therapy, worse visus usually occurred. Concerning the progress of the diameter of the CNV, a great decrease in the size could usually be observed, especially at the initiation of treatment. Smaller lesions appeared easier to treat than larger ones, and their leakage could faster be stopped. Smaller lesions showed a better visus at the beginning of the treatment. A significant correlation was observed between the objectively measured visus at the end of the therapy and the subjectively graded development. **Conclusions:** Our retrospective study suggests that the Photodynamic Therapy has become a beneficial treatment for Choroidal Neovascularisation as it might reduce the average speed of decrease of the eyesight. Therefore it may prevent blindness and thus preserve the quality of life for the patients. Research should be continued to better understand the mechanisms behind this disease and to find novel molecular targets and additive treatments to the PDT.

## 2. Einleitung

Das menschliche Auge ist der periphere Teil des Lichtsinnesorgans, der zur Aufnahme elektromagnetischer Wellen der Wellenlängen von 350 bis 750 nm dient.

Am Auge werden zur Erfassung und Weiterleitung optischer Reize zwei Bereiche unterschieden: Hornhaut, vordere Augenkammer (zwischen Hornhautrückfläche und Irisvorderfläche), Linse und Glaskörper werden als optischer (lichtbrechender) Apparat bezeichnet. Netzhaut (Retina) und Sehnerv werden als rezeptorischer (sensorischer) Apparat zusammengefasst.

Nach entsprechender Lichtbrechung im optischen Apparat (Brechkraft Hornhaut: 43 dpt, Brechkraft Linse: 19 dpt) erfolgt die Umwandlung der physikalischen Reize durch photochemische Vorgänge in elektrische Impulse in der Retina. Diese werden über den Sehnerv zum Sehzentrum der Großhirnrinde (optische Rindenfelder im Hinterhauptlappen) geleitet. Hier erfolgt dann die eigentliche Auswertung und Beurteilung der Sinneseindrücke.

### 2.1 Die Netzhaut

Die Netzhaut ist eine 0,1 bis 0,5 mm dicke, durchsichtige Struktur. Die äußere Schicht ist das retinale Pigmentepithel, die inneren Schichten werden als neurosensorische Netzhaut bezeichnet.

Histologisch besteht die Netzhaut aus drei hintereinander geschalteten Neuronen, den Rezeptoren (erstes Neuron), den Bipolarzellen (zweites Neuron) und den Ganglienzellen (drittes Neuron). Für die horizontale Informationsverarbeitung sind Interneurone (Horizontalzellen, amakrine Zellen) zuständig. Das einfallende Licht durchdringt alle Netzhautschichten, bis es die äußerste Schicht, das Sinnesepithel

(Rezeptoren) erreicht. Die Rezeptorenschicht besteht in der Netzhautperipherie aus Stäbchen (Dämmerungssehen) und Zapfen (Farbsehen und Tagessehen).

Das Zentrum der Netzhaut enthält ein gelbliches Pigment und wird deshalb Makula lutea (gelber Fleck) genannt. Sie hat einen Durchmesser von ca. 5 mm und ist der zentrale Netzhautbezirk, in dem die Sehschärfe am besten ist. Ihre zentrale, gefäßfreie Einsenkung, die Fovea centralis, misst im Durchmesser ca. 1,5 mm. Die Foveola bildet den Grund der Netzhautgrube und enthält nur Zapfen, die aufgrund der stark ausgedünnten inneren Netzhautschichten fast unter der Netzhautoberfläche liegen.

## 2.2 Die Altersabhängige Makuladegeneration (AMD)

Makuladegenerationen sind Erkrankungen des Netzhautzentrums, die zu einer erheblichen bis irreversiblen Störung der zentralen Sehschärfe führen können.

Die Altersbedingte Makuladegeneration (AMD) ist definiert als eine progressive Degeneration von Pigmentepithel und Photorezeptoren der Makula im höheren Lebensalter (SACHSENWEGER et al. 2003).

Die Erkrankung ist die häufigste Ursache für eine Erblindung in den westlichen Industrienationen (FERRIS et al. 1984, BYLMSA et al. 2005).

Die Prävalenz der Altersbedingten Makuladegeneration wird bei den 55- bis 64-Jährigen mit ca. 0,2% angegeben und erreicht bis zu 15% bei den über 75-Jährigen (KLEIN et al. 1992, The-Eye-Disease-Prevalence-Research-Group 2004, KLEIN et al. 2006). Unter einer AMD leiden weltweit zurzeit ca. 40 Millionen Menschen, in Deutschland alleine ca. vier Millionen (HOLZ et al. 2006). Aufgrund der Altersentwicklung muss sowohl von einer steigenden Inzidenz als auch Prävalenz ausgegangen werden.

Gesicherte Risikofaktoren umfassen vor allem zunehmendes Alter, Nikotinkonsum (KLAVER et al. 1997, SUNER et al. 2004, KHAN et al. 2006), weibliches

Geschlecht und genetische Prädisposition (SILVESTRI et al. 1994, KLEIN et al. 1994, GORIN et al. 1995, SEDDON et al. 2005, KRISHNAIAH et al. 2005). Auch ein möglicher Einfluss der Ernährung wird diskutiert (SMITH et al. 2001).

Die pathophysiologische Entstehung der Erkrankung ist bis heute nicht eindeutig geklärt. Die Beteiligung des Komplementsystems und hier insbesondere des Komplementfaktor-H-(CFH-)-Polymorphismus erscheint allerdings weitgehend gesichert (BORA et al. 1993, EDWARDS et al. 2005, ISSA et al. 2005, HAINES et al. 2005, KLEIN et al. 2005, GOLD et al. 2006). Bei einem Großteil der Erkrankten scheint hier der Nukleotid-Polymorphismus Tyr402His involviert zu sein (DONOSO et al. 2006, SEPP et al. 2006). Auch von dem Polymorphismus der Gluthation-S-Transferase wird angenommen, wesentlichen Einfluss auf den Entstehungsprozess der Erkrankung zu nehmen (OZ et al. 2006).

Bedingt durch eine im Alter zunehmende Dysfunktion des Pigmentepithels kommt es dort zur Akkumulation von Stoffwechselprodukten. Dadurch entstehen sogenannte Drusen auf der Bruch-Membran, die zwischen Pigmentepithel und Aderhaut liegt. Drusen sind gelblich-weiße, dichtgepackte kleine Herde, die aus Ansammlungen hyalinen Materials entstehen, wenn das Pigmentepithel die Stoffwechselprodukte der Rezeptoraußenglieder nicht mehr verarbeiten kann. Diese Ablagerungen führen schließlich zur Destruktion und Verdünnung des Pigmentepithels sowie zu einer Funktionsbeeinträchtigung der benachbarten Photorezeptoren. Bestimmte Komplementfaktoren (C3a und C3b) der Drusen scheinen eine Neueinsprossung von pathologischen Gefäßen zu fördern (NOZAKI et al. 2006).

### a) Formen der AMD

Bei der AMD werden die nichtexsudative (trockene) Form und die exsudative (feuchte) Form unterschieden. Typisch für die trockene Verlaufsform sind harte,

kalzifizierte Drusen. Im Verlauf der Krankheit nehmen Zahl und Größe der Drusen zu, bis diese konfluieren. Die Pigmentepitheldegeneration ist progredient und mündet schließlich in einer geographischen Atrophie der Makula.

Typisch für die feuchte Variante der AMD sind hingegen weiche Drusen. Hier kommt es durch die im Alter auftretenden Defekte der Bruch-Membran und des Pigmentepithels zu Eintritt von Flüssigkeit unter das Pigmentepithel. Dieses Ödem bewirkt schließlich eine Pigmentepithelabhebung.

Durch die so entstandenen Lücken im Pigmentepithel und in der Bruch-Membran wachsen nun pathologische, neugebildete Gefäße, sogenannte Choroidale Neovaskularisationen (CNV) ein (KULKARNI et al. 2005). Aus diesen Gefäßen kann Blut austreten, das Pigmentepithel zerstören und so zu einer schwerwiegenden Sehverschlechterung führen (Abbildung 1 bis 4).

Obwohl die feuchte Form nur 15% aller Altersabhängigen Makuladegenerationen ausmacht, so ist sie doch verantwortlich für 90% aller durch die AMD ausgelösten schwerwiegenden Sehbeeinträchtigungen (FIGURSKA et al. 2005).

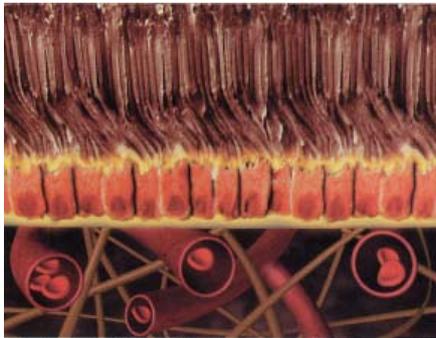


Abbildung 1a und b: Physiologische Retina: Das Retinale Pigmentepithel (RPE) trennt die Choroidea von den Photorezeptoren (schematisches Bild [a] und Fundushintergrund [b], siehe auch Bilder 2 bis 4).

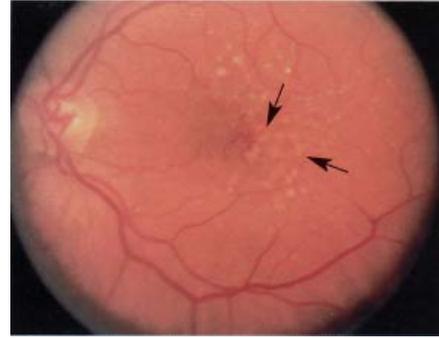
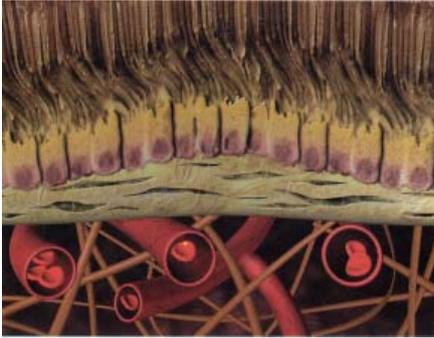


Abbildung 2a und b: Die Bruch-Membran verdickt sich und Drusen (Pfeile) bilden eine Barriere zwischen RPE und Choroidea. Drusen entstehen durch die Akkumulation von Stoffwechselprodukten auf der Bruch-Membran.

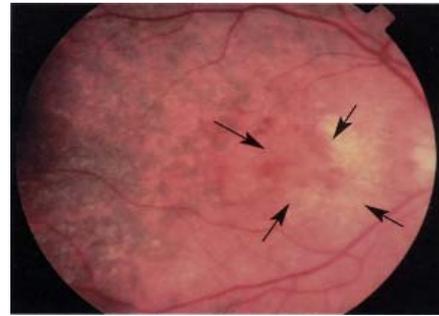
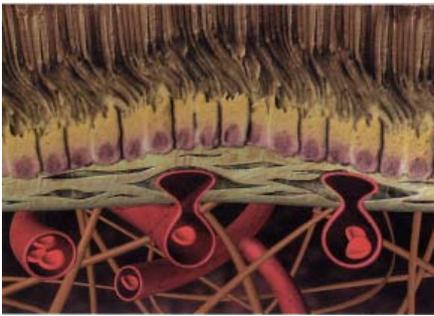


Abbildung 3a und b: Neugebildete GefäÙe proliferieren aus der Choriokapillaris und gelangen durch die Bruch-Membran in den subretinalen oder subpigmentalen Spalt.

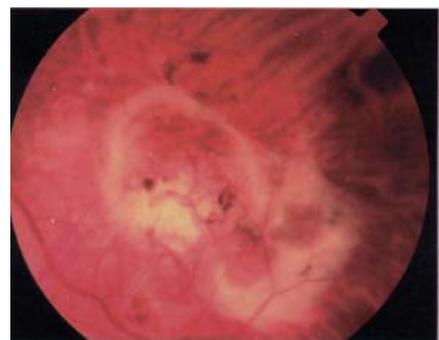
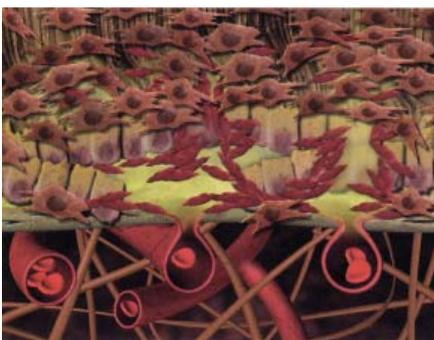


Abbildung 4a und b: Blut tritt aus den neugebildeten GefäÙen aus und beginnt, das RPE zu zerstören

## b) Choroidale Neovaskularisationen (CNV)

Die Altersbedingte Makuladegeneration ist die häufigste Ursache für die Ausbildung von Choroidalen Neovaskularisationen (CNV). Andere Ursachen sind z.B. die pathologische Myopie, entzündliche Prozesse, traumatische Schädigungen der Netzhaut etc.

Auch bei der CNV ist die genaue Pathophysiologie noch nicht geklärt. Man nimmt jedoch an, dass von dem degenerierten Gewebe bestimmte Faktoren gebildet werden, die sowohl die Neubildung als auch das Einsprossen dieser Gefäße fördern (KLIFFEN et al. 1997).

Erste klinische Anzeichen einer Ausbildung von CNV im Rahmen einer Altersabhängigen Makuladegeneration sind neben einer allgemeinen Visus-Verschlechterung die Wahrnehmung verzogener, wellenförmiger Linien, sogenannter Metamorphopsien, und fleckförmige Ausfälle im Gesichtsfeld (Skotome). Sie lassen sich bereits im Frühstadium mit Hilfe des sogenannten Amsler-Tests nachweisen (Abbildung 5). Hierbei fixiert der Patient mit Sehkorrektur ein Gitternetz mit einem zentralen Punkt in der Mitte. Der Test fällt pathologisch aus und man spricht von „Amsler positiv“, wenn der Patient die Linien verzerrt sieht oder über Flecken im Gitter berichtet. Liegt der besagte Ausfall im Zentrum des Gesichtsfeldes, spricht man von einem Zentralskotom.

Durch dieses im Verlauf der Erkrankung zunehmende Zentralskotom kommt es zu einer Verlagerung der Fixation nach parazentral. Hierdurch wird schließlich auch das Lesen und, für die Patienten oft am schlimmsten, das Erkennen von Gesichtern unmöglich. Sowohl das periphere Sehen als auch die Orientierung im Raum bleiben in der Regel hingegen auch im Spätstadium der Erkrankung erhalten.

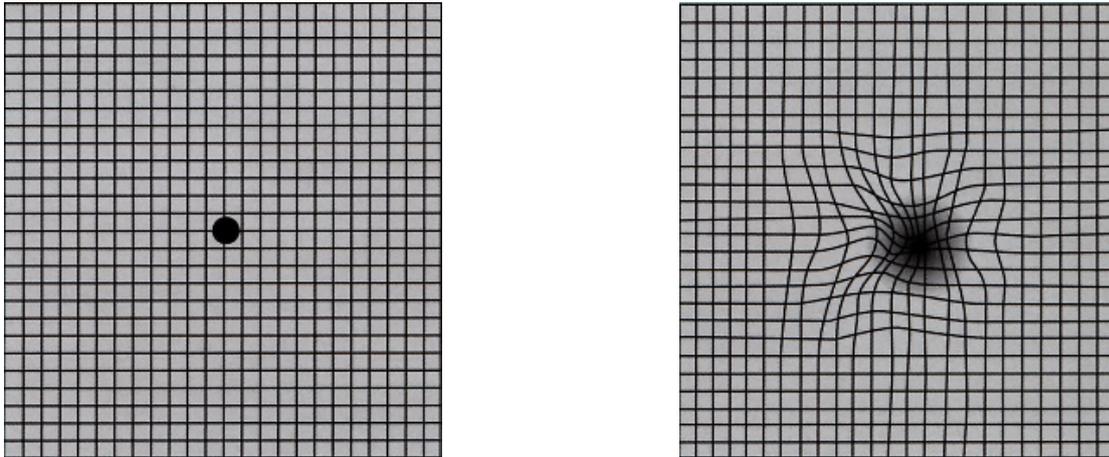


Abbildung 5: Amsler-Test (links normale, rechts pathologische Wahrnehmung: verzogene Linien bei AMD)

Die beschriebenen Funktionseinschränkungen schreiten bei der feuchten, exsudativen Makuladegeneration deutlich schneller voran als bei der trockenen, nicht exsudativen Variante.

Die Diagnosestellung der Erkrankung erfolgt durch Klinik, Amsler-Netz-Untersuchung (Abbildung 5), Morphologie und Fluoreszenzangiographie.

### c) Fluoreszenzangiographische Darstellungen

Bei dieser Untersuchung handelt es sich um eine häufig angewandte Methode zur Darstellung des retinalen und uvealn Gefäßsystems und des Blutflusses am Augenhintergrund.

Hierzu wird zunächst der Farbstoff Fluoreszein intravenös injiziert. Dieser zirkuliert dann in den Gefäßen und erreicht am Auge zunächst die Aderhaut- und dann die Netzhautgefäße.

Zur Abbildung der Gefäße auf einen Schwarzweißfilm wird das weiße Licht einer starken Blitzlampe durch einen Blaufilter (Exzitationsfilter, 465-490 nm) in das Auge gesandt. Das in den Gefäßen von Ader- und Netzhaut zirkulierende Fluoreszein wird durch das niederwellige blaue Licht angeregt (Anregungsmaximum 465 nm) und emittiert gelbgrünes Licht (Emissionsmaximum 525 nm). Durch einen dichroiden Spiegel und einen gelbgrünen Filter (Sperrfilter) gelangt schließlich nur das vom Fluoreszein emittierte Licht auf den Schwarzweißfilm der Kamera.

Mit anderen Untersuchungsmethoden wie der optischen Kohärenztomographie (OCT), der Autofluoreszenzuntersuchung oder der Indocyaningrün-Angiographie kann die Diagnose einer CNV erhärtet werden.

### d) Einteilungen der Choroidalen Neovaskularisationen

Bei der CNV handelt es sich um die exsudative, also feuchte Variante der AMD. Die beschriebenen, neugebildeten Gefäßsysteme sind in ihrer Funktion stark beeinträchtigt: sie sind undicht, sondern Flüssigkeit ab (Leckage) und können so nach und nach die Netzhaut zerstören.

Diese beschriebene Leckage ermöglicht es auch, zwischen den beiden Haupttypen der CNV, der klassischen und der okkulten Form, zu unterscheiden.

Dies gelingt mit Hilfe der bereits erwähnten Fluoreszenzangiographie.

Bei der *klassischen* CNV lassen sich in der Frühphase der Fluoreszenzangiographie zunächst Strukturen im Sinne eines Gefäßnetzes erkennen. In der Spätphase kommt es dann zu der beschriebenen Leckage aus den undichten Gefäßen und somit zu einem Austritt von Fluoreszein über die Grenzen des ursprünglichen Gefäßnetzes. Hierbei verschwimmen die Grenzen und sind in der Spätphase nicht mehr klar abzugrenzen. Oft ist auch ein kleiner hypofluoreszenter Randsaum in der Frühphase zu sehen.

Die *okkulte* CNV zeigt hingegen bereits in der Frühphase eine diffuse Hyperfluoreszenz ohne klar abgrenzbares Gefäßnetz, die in der Spätphase weiter zunimmt und sich durch die Leckage ausbreitet.

Natürlich können beide Formen, also klassische und okkulte, auch kombiniert auftreten. Dann spricht man je nach relativer Größe des klassischen Anteils von überwiegend- oder minimal-klassischen Choroidalen Neovaskularisationen. Diese Definitionen basieren auf der Macular Photocoagulation Study (MPS-Studie).

Eine rein klinische Unterscheidung zwischen klassischen und okkulten Neovaskularisationen ist hingegen nicht möglich (Abbildung 6 bis 8).

Eine weitere Unterteilung der Choroidalen Neovaskularisation gelingt nach Beurteilung der Lage der Neubildung im Verhältnis zum avaskulären Zentrum der Fovea. Auch diese heute gebräuchlichen Definitionen basieren auf der MPS-Studie.

Hier wird zwischen extra-, juxta- und subfoveal unterschieden.

Extrafoveal bedeutet, dass die CNV 200  $\mu\text{m}$  oder mehr vom avaskulären Zentrum der Fovea entfernt ist. Juxtafoveal liegt die CNV, wenn sie mit ihrem am weitesten nach zentral reichenden Ausläufer zwischen 199  $\mu\text{m}$  bis maximal 1  $\mu\text{m}$  an das avaskuläre Zentrum der Fovea heranreicht. Das Zentrum selbst ist hier aber noch nicht betroffen.

Die CNV liegt hingegen subfoveal, wenn bereits ein Teil der Neovaskularisation unter dem geometrischem Zentrum der avaskulären Fovea liegt.

Hinsichtlich dieser Einteilung ergeben sich schließlich auch wichtige Bedeutungen für die Fluoreszenzangiographie: rein klassische Choroidale Neovaskularisationen

sollen hinsichtlich der Einschätzung ihrer Lokalisation in der arteriellen bzw. frühen arteriovenösen Phase beurteilt werden.

Zeigt sich z.B. in der Frühphase ein Gefäßnetzwerk mit juxtafoveolärer Lage, dessen zunehmende Leckage in der Spätphase bis in das Zentrum der avaskulären Zone, also subfoveal, läuft, ist die klassische CNV als juxtafoveolär einzustufen. Okkulte Choroidale Neovaskularisationen können erst in der Spätphase der Angiographie hinsichtlich ihrer Lokalisation und Ausdehnung eingeteilt werden.

Klinisch kann zwar festgestellt werden, in welchem Abstand zum Fixationszentrum, also dem funktionellen Zentrum der Fovea, eine CNV liegt, die Einteilung hinsichtlich der Lage zum avaskulären Zentrum in sub-, juxta- oder extrafoveal kann jedoch nur angiographisch erfolgen.

Bei klinisch nicht vorhandenen exsudativen Veränderungen der Makula, ausgedehnten Blutungen oder im Spätstadium der Erkrankung mit disziformer Narbe sollte auf eine Angiographie wegen der bereits klinisch zu stellenden Diagnose und der fehlenden therapeutischen Konsequenz verzichtet werden.

Schließlich hat die Bestimmung der Lokalisation für die Prognose und die Behandelbarkeit der Choroidalen Neovaskularisation entscheidende Bedeutung.

So wurde in den bisher größten Studien (TAP-Studie: Treatment of age-related macular degeneration with Photodynamic Therapy Study Group; VIP-Studie: Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group) gezeigt, dass bei sub- und juxtafoveolärer, überwiegend-klassischer Choroidaler Neovaskularisation die PDT die Behandlung der Wahl ist, wohingegen bei juxta- und extrafoveolärer klassischer CNV der Nutzen der Argonlaserkoagulation belegt ist.

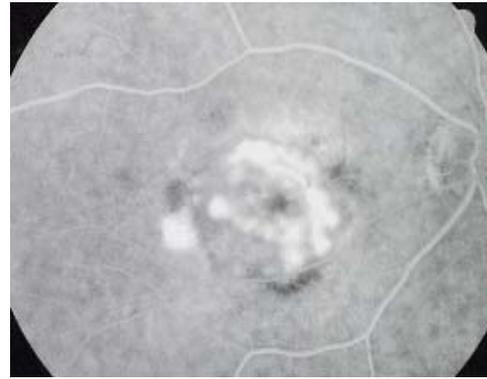
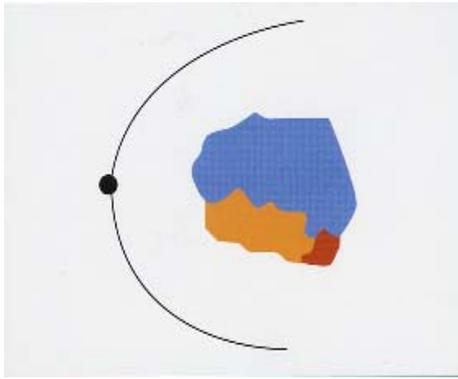


Abbildung 6: Vorwiegend klassisch, weil über 50% klassische CNV-Anteile im gesamten Läsionsareal (links schematische Darstellung, rechts Fluoreszenzangiographie, siehe auch Bilder 7 bis 8)

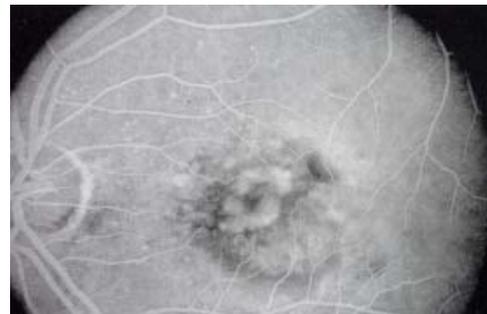
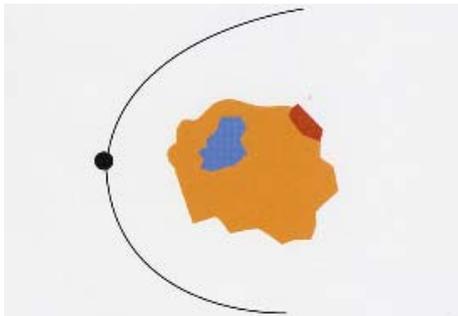


Abbildung 7: Minimal-klassisch, da weniger als 50% klassische CNV-Anteile am gesamten Läsionsareal

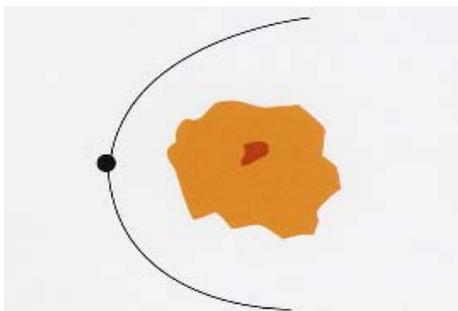


Abbildung 8: Nicht klassisch, weil keine klassischen Anteile am gesamten Läsions-Areal (okkulte CNV)

 klassische CNV

 okkulte CNV

 Blut

### 2.3 Die Photodynamische Therapie (PDT)

Die Verwendung der Photodynamischen Therapie in der westlichen Medizin begann in den 60er Jahren mit dem Farbstoff Hämatoporphyrin zur Tumorbehandlung. Dieser Farbstoff ist eine abgeleitete Verbindung des roten Blutfarbstoffes.

Schon in der Antike war die Phototherapie als Heilmethode bekannt, verschwand dann aber wieder für Jahrhunderte aus dem Repertoire der Mediziner.

Die Verwendung spezieller Substanzen, die Sonnenlicht absorbieren und therapeutisch wirken, war bereits in Indien 1400 Jahre v. Chr. den Ärzten geläufig. Psoralene, die aus den Samen der Pflanze *Psoralea corylifolia* gewonnen werden, dienten zur Repigmentierung von Scheckhaut (Novartis, Die Geschichte von Visudyne®, Ausgabe Juni 2002).

Auch der griechische Arzt Herodotos soll um ca. 75 n. Chr. Ganzkörperpersonenbäder zur Förderung der Gesundheit empfohlen haben (KUDLIEN et al. 1990).

Der Begriff „photodynamische Wirkung“ geht allerdings zurück auf den Münchner Pharmakologen Hermann von Tappeiner, der ihn als „lichtinduzierte Reaktion in biologischen Systemen unter Beteiligung von Sauerstoff“ bezeichnete. Um 1970 eröffnete schließlich die Entwicklung des Photosensibilisators Hämatoporphyrin in den USA neue Therapiemöglichkeiten (BAUMGARTNER et al. 1995-2000).

Es konnte schließlich auch nachgewiesen werden, dass sich Porphyrine nicht nur selektiv in Tumorgewebe ansammeln, sondern dieses auch unter der Einwirkung von Licht angreifen (MARCUS et al. 2002).

So wurde in der Dermatologie der Nutzen der Photodynamischen Therapie in der Behandlung der aktinischen Keratose (GARDLO et al. 2002), des Basalzellkarzinoms (LIU 2004, DISSEMOND et al. 2006), des Spinalioms (MORTON 2001) und der Akne vulgaris (ALEXIADES-ARMENAKAS 2006, NOURI et al. 2006) untersucht.

Hieraus entstand schließlich die Idee, sich diesen Wirkstoff auch in der Therapie der Choroidalen Neovaskularisation bei Altersbedingter Makuladegeneration zu nutze zu

machen, da hier sowohl eine tumorartige Neubildung in Form überschießender Gefäßproliferationen vorliegt als auch ein hoher Bedarf an punktuellm Behandlungsziel mit für das umliegende Gewebe schonender Therapie besteht.

Bei der heutzutage durchgeführten Photodynamischen Therapie handelt es sich nun um ein biochemisch-pharmakologisches Verfahren mit dem durch Licht aktivierbaren Farbstoff Verteporfin (Novartis), einem Gemisch aus zwei Regioisomeren (Abbildung 9).

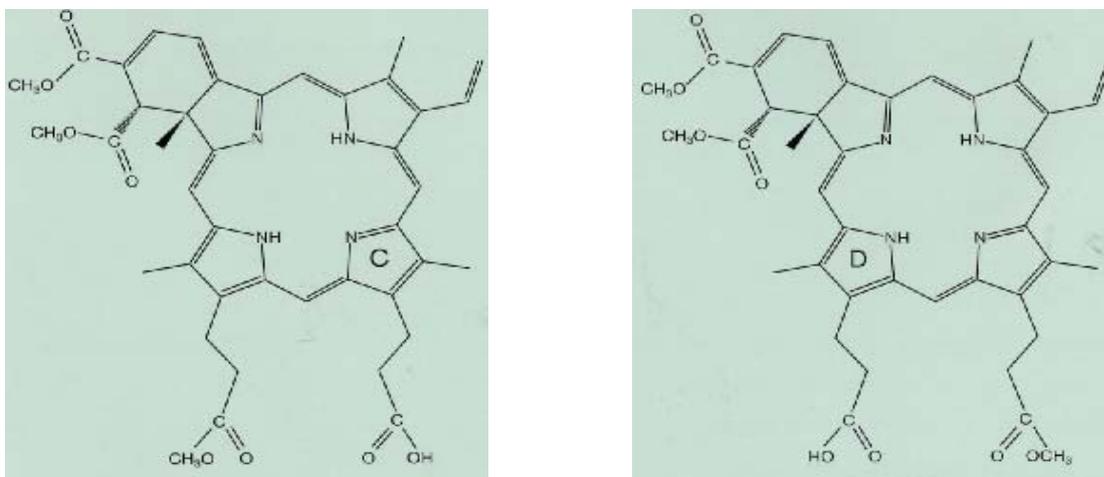


Abbildung 9: Chemische Struktur von Verteporfin aus zwei Regioisomeren

Verteporfin verfügt über ein Absorptionsspektrum, welches dem des Oxyhämoglobin ähnelt.

Die stärkste Absorption hat Verteporfin im Bereich des blauen Lichtes bei ca. 400 nm. Dies ist aber für die Behandlung der CNV nutzlos, weil es im gleichen Absorptionbereich des körpereigenen Oxyhämoglobins liegt.

Zur Anwendung in der Therapie der CNV kommt hingegen die Eigenschaft von Verteporfin, dass es im Bereich des roten Lichtes (680 bis 695 nm) absorbieren kann. In diesem Wellenlängenbereich kann bereits eine dünne Schicht von Melanin oder Blut penetriert werden (Abbildung 10).

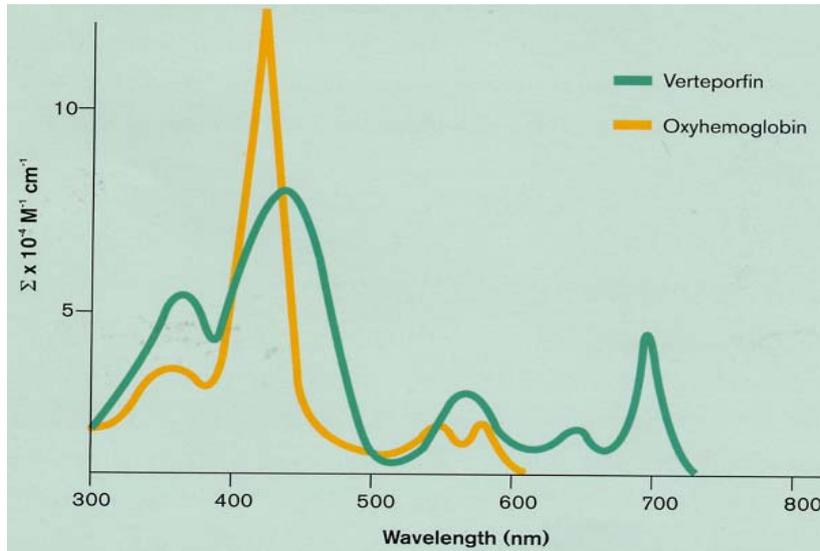


Abbildung 10: Absorptionsspektrum von Verteporfin und Oxyhämoglobin

Zu Beginn der Therapiesitzung, die maximal eine Woche nach der diagnoseführenden Fluoreszenzangiographie erfolgen sollte (PAULEIKHOFF et al. 2005), wird mit Hilfe des sogenannten BSA-Schemas die Körperoberfläche und somit die individuelle Visudyne®-Dosierung berechnet. Der Durchmesser des zu behandelnden Areal wird anhand der Fluoreszenzangiographie ermittelt.

Nach 10-minütiger Infusion der Farbstofflösung erfolgt die Applikation eines okulären Lokalanästhetikums in das zu behandelnde Auge und das Einsetzen eines Kontaktglases.

Mit Hilfe des Zielstrahles, dessen Durchmesser die CNV sicher erfassen muss, wird dann das zu behandelnde CNV-Areal lokalisiert. Exakt 15 Minuten nach Beginn der Infusion erfolgt für 83 Sekunden eine Lichtaktivierung mit einem speziell entwickelten nicht-thermischen Diodenlaser der Wellenlänge 689 nm, welcher schließlich den intravenös verabreichten Photosensibilisator aktiviert.

Die im Blut zirkulierenden Verteporfin-Moleküle verbinden sich mit LDL zu Komplexen. Dies v.a. im Bereich der CNV, da hier eine besonders hohe Dichte an LDL zu finden ist (NOSKE et al. 1998).

Durch die Photo-Aktivierung bilden sich so zytotoxische Produkte, sogenannte freie Radikale, die einen Gefäßwandumbau induzieren und letztlich einen Gefäßverschluss der vorher permeablen Membran bewirken.

Der große Vorteil dieser Behandlungstechnik besteht in seiner Selektivität auf das pathologische, neovaskuläre Gewebe. Umliegendes gesundes Gewebe wie z. B. retinale Zellen bleiben verschont.

Diese Selektivität beruht zum einen auf der bereits beschriebenen erhöhten Anreicherung des Farbstoffes in den krankhaften Gefäßneubildungen und zum anderen in der gezielten lokalen Beleuchtung (Abbildung 11 bis 14).

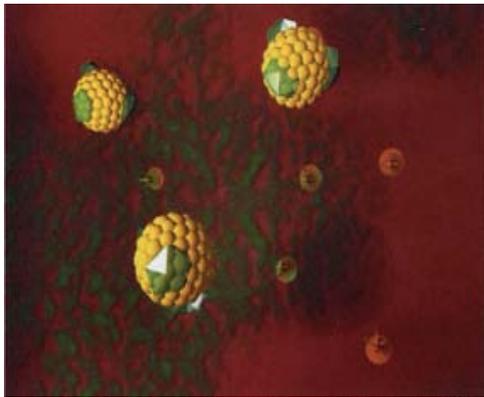


Abbildung 11:  
Zirkulierende Verteporfin-Moleküle  
verbinden sich mit LDL zu  
Komplexen.



Abbildung 12:  
Verteporfin kumuliert selektiv in dem  
an LDL-Rezeptoren reichen  
neovaskulären Gewebe.



Abbildung 13:

Das nun photo-aktivierte Verteporfin® produziert Sauerstoffradikale und schädigt so strukturell und funktionell die Zelle.



Abbildung 14:

Neovaskuläres Gewebe wird von Verteporfin® selektiv verschlossen, während darunter liegende retinale Zellen und die Bruch-Membran verschont bleiben.

Die verwendete Lichtdosis liegt dabei um den Faktor 1000 unter der für die Laserkoagulation benötigten Dosis. So wird klar, dass der Laserstrahl alleine keinen Effekt im Gewebe auslösen kann.

Da der Farbstoff photosensitiv ist, ist ein umfassender Sonnen- und Lichtschutz mit bedeckender Kleidung und Sonnenbrille für die nächsten 48 Stunden notwendig.

Obwohl die PDT noch ein recht junges Therapieverfahren darstellt, konnte bereits in zahlreichen nationalen und internationalen Studien der klinische Nutzen in der Behandlung der feuchten Altersabhängigen Makuladegeneration bzw. der Choroidalen Neovaskularisationen dargestellt werden. Aufgrund der Altersentwicklung der Bevölkerungen in den entwickelten Industrienationen und der

dadurch stark zunehmenden Anzahl an therapiebedürftigen Patienten besteht seitens der Forschung aber auch der Ärzteschaft weiterhin großes Interesse an einer Optimierung der Therapie.

Um den Erfolg der Photodynamischen Therapie auch an der Universitäts-Augenklinik und Poliklinik des Saarlandes in Homburg/Saar zu dokumentieren und mit bereits publizierten Studien zu vergleichen, wurden im Rahmen einer retrospektiven Untersuchung die Ergebnisse der 565 Photodynamischen Therapien, die seit ihrer Einführung in Homburg/Saar im Zeitraum von Mai 2000 bis Februar 2005 an 229 Patienten bzw. deren 260 Augen durchgeführt wurden, statistisch untersucht.

### **3. Patienten und Methoden**

Das Patientengut, welches in dieser Arbeit hinsichtlich des klinischen Nutzens der Photodynamischen Therapie untersucht werden sollte, umfasst alle Patienten, die an einer Choroidalen Neovaskularisation erkrankt waren und im Zeitraum von Mai 2000 bis einschließlich Februar 2005 an der Universitäts-Augenklinik und Poliklinik des Saarlandes mit der Photodynamischen Therapie (PDT) behandelt wurden.

In diesem Zeitraum wurden in Homburg an 229 Patienten bzw. deren 260 Augen 565 PDTs durchgeführt.

#### 3.1 Datenquelle und Auswahl der Parameter

Als Datenquelle dienten die in der Homburger Augenklinik archivierten Patientenakten.

Anhand der ICD-10 Verschlüsselung „feuchte Makuladegeneration“ (H35.0) und der Verschlüsselung für die „Photodynamische Therapie“ (OPS 5-155.6) wurden aus dem Zentralcomputer der Augenambulanz alle Patienten bestimmt, die im Beobachtungszeitraum von Mai 2000 bis einschließlich Februar 2005 mit der PDT therapiert wurden. So wurden Patienten, die zwar an einer CNV erkrankt waren, aber bei denen aus unterschiedlichen Gründen keine PDT vorgenommen wurde, nicht in das untersuchte Patientengut aufgenommen.

Mit Hilfe des Programms Microsoft Access® wurde eine Datenbank angelegt und eine Maske erstellt, bei der die einzelnen Daten bereits mathematisch verschlüsselt in eine Art Datenblatt eingegeben werden konnten (Tabelle 1; Anhang 1). Jedes mit der PDT behandelte Auge wurde hierbei einzeln erfasst. Um auch fortlaufende und zukünftige Behandlungen mit der Photodynamischen Therapie erfassen zu können,

wird die Maske und die Datenbank im Anschluss an diese Arbeit weiterhin in der Poliklinik der Universitäts-Augenklinik des Saarlandes Verwendung finden.

Bei der Auswahl der Parameter wurde zwischen patienteneigenen Daten und solchen unterschieden, die sich auf das zu behandelnde Auge bezogen. So wurden zunächst grundlegende Parameter wie Name, Geschlecht und Geburtsdatum den Akten entnommen.

Bei den augenorientierten Parametern erfolgte eine Beschreibung des allgemeinen Augen-Status. Bezogen auf die Anatomie des Auges wurde systematisch nach Parametern wie Hornhaut- und Linsenstatus und eventueller Erkrankung an einem Glaukom (grüner Star) gesucht.

Darüber hinaus konnte anhand der bei der Erstuntersuchung erfassten Frage nach dem Zeitraum vom ersten Auftreten von Symptomen bis zum Aufsuchen der Uniklinik oder des Hausaugenarztes eine Bestimmung der Anamnesedauer erfolgen. Diese wurde in Monats-Intervallen festgehalten.

Aus den Akten konnte ebenfalls entnommen werden, welches Auge therapiert wurde und wie die ophthalmologische Situation des anderen Auges aussah. Dies konnte hierbei unbeteiligt im Sinne einer AMD sein, an einer nichtexsudativen Makulopathie erkrankt sein, vernarbt oder amblyop sein oder selbst unter einer CNV leiden. In diesem Fall wurden beide Augen als unabhängige Datensätze angelegt.

Bezüglich der jeweiligen Ausprägung der Choroidalen Neovaskularisation gelang eine umfassende Beschreibung. Hierbei wurde zunächst die CNV in ihrer Art und Lage erfasst und darüber hinaus die jeweilige Indikation zur Therapie beurteilt. Dies gelang durch die bereits in der Einleitung erwähnten gültigen internationalen Standards zur Klassifizierung von CNV.

Bezogen auf die Therapie selbst konnten ebenfalls Daten den Akten entnommen werden: es konnte das Datum bei erster Behandlungssitzung, letzter Therapie und letzter Kontrolluntersuchung und die Anzahl der PDTs festgehalten werden.

Das Hauptaugenmerk bei der Datenerfassung lag aber in der Beschreibung des Therapieverlaufs in einem definierten Zeitraum. Hierzu fanden die an der

Universitäts-Augenklinik Homburg geltenden Richtlinien bei Photodynamischer Therapie zur Kontrolle des Visus und zur Dokumentation der Läsionsgröße der CNV Verwendung.

Nach allgemeinen Kontrollen durch den Hausaugenarzt erfolgt die erste fluoreszenzangiographische Kontrolluntersuchung an der Augenklinik Homburg/Saar drei Monate nach PDT. Hierbei wird vom untersuchenden Arzt mit Hilfe der Fluoreszenzangiographie der Läsionsdurchmesser bestimmt und auch eine Aussage getroffen, in wie weit noch Restleckagen vorliegen. Im Falle von weiterhin bestehenden Leckagen wird das Auge mit einer Re-PDT behandelt. Darüber hinaus wird anhand von Sehtafeln der aktuelle Visuswert erfasst und die persönliche Einschätzung der Sehfähigkeit vom Patienten erfragt.

Als erste Daten von Visus und Läsionsgröße wurde der vor erstmalig durchgeführter PDT jeweils erfasste Wert definiert.

Zur Verlaufsbeschreibung wurden dann der Visus und die Läsionsgröße zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchungen erfasst: drei, sechs, neun und zwölf Monate nach erster PDT. Fanden weniger als diese vier Kontrolluntersuchungen statt, wurde dies vermerkt. Wenn über den Zeitraum von einem Jahr hinaus therapiert werden musste, wurde der letzte bekannte Visus und die letzte bekannte Läsionsgröße festgehalten. War trotz Behandlung eine Rest-Leckage erkennbar, wurde die jeweilige Größe des Läsionsdurchmessers dokumentiert. Konnte die Leckage der CNV erfolgreich verschlossen werden, wurde die Läsionsgröße als „null“ definiert.

Es wurde ebenfalls dokumentiert, wenn vom Patienten Kontrolluntersuchungen nicht wahrgenommen wurden.

Ebenso floss eine tendenzielle Einschätzung des Patienten bezüglich seiner subjektiven Sehfähigkeit in die Datenerfassung ein. Hierzu wurden die Aussagen des Patienten (besser/gleich/schlechter) nach der letzten Kontrolluntersuchung erfasst. Konnte keine Meinung vom Patienten erfragt werden oder war kein diesbezüglicher Vermerk in der Akte zu finden, so wurde dies als Status idem der Sehfähigkeit

definiert. Analog hierzu konnte in vielen Fällen eine Beurteilung des Amsler-Testes vor und nach Therapie erfolgen.

Schließlich konnten noch Besonderheiten und unerwünscht aufgetretene Wirkungen in der Datenerfassung vermerkt werden.

Geschlecht	1= männlich 2= weiblich
Auge	1= rechts 2= links
Anderes Auge	1= unbeteiligt 2= Nichtexsudative Makulopathie 3= Narbe 4= amblyop 5= CNV
Blutung	1= Punktblutung 2= Fleckblutung 3= flächige Blutung 4= keine Blutung
Hornhautstatus	1= Cornea guttata 2= Narbe 3= klar
Linsen-Status	1= phak 2= Katarakt 3= Intraokularlinse 4= aphak
Indikation der CNV	1= AMD 2= Myopie 3= Entzündung

Art der CNV	1= klassisch 2= überwiegend-klassisch 3= minimal-klassisch 4= okkult
Ort der CNV	1= subfoveal 2= juxtafoveal 3= extrafoveal
Amsler-Test prä PDT1	1= ja (vorhanden) 2= nein (nicht vorhanden)
Amsler-Test post PDTs	1= besser 2= gleich 3= schlechter
Subjektive Visusveränderung	1= besser 2= gleich 3= schlechter

Tabelle 1: Verschlüsselung der beobachteten Daten

### 3.2 Statistische Auswertung

Die Interpretation der gewonnenen Daten erfolgte mit Hilfe des statistischen Programms SPSS®.

Der Schwerpunkt bei der Auswertung der Daten wurde auf die Verlaufsbeschreibung von Visus und Läsionsgröße gelegt. Dies geschah sowohl unabhängig voneinander, als auch in Bezug zueinander und auch in Bezug auf diejenigen Parameter, bei denen eine Beeinflussung von Visus und Größe angenommen werden konnte.

Die deskriptive Statistik erfolgte durch Darstellung von Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum oder Maximum. Zur Analyse möglicher Beziehungen zwischen diskreten Variablen wurden parametrische (Pearson) und, bei fehlendem Vorhandensein einer Normalverteilung, nicht-parametrische (Spearman-Rho) Korrelationen berechnet. Als Signifikanzniveau wurde  $p=0,05$  festgelegt.

T- Tests bzw. Varianzanalysen (Analysis of Variance, ANOVA) von diskreten Variablen wurden zur Ermittlung von Signifikanzen zwischen Gruppen bei kategorischen Variablen mit zwei bzw. mehr als zwei Gruppen durchgeführt. Ebenso fand der Fisher-Exact Test bei der Untersuchung von Signifikanzen für Frequenzen kategorischer Variablen Verwendung.

Als Graphiken wurden auch Box-Plots verwendet. Diese stellen den Median als mittleren Balken, die 25. und die 75. Perzentile der Daten als Begrenzung des dargestellten „Kastens“ sowie als feine Striche die 10. und 90. Perzentile dar.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Geschlechts- und Altersverteilung der Patienten

Im Mai 2000 wurde an der Universitäts-Augenklinik und Poliklinik die Photodynamische Therapie (PDT) zur Behandlung der Choroidalen Neovaskularisation (CNV) zum ersten Mal eingesetzt.

Bis zum Februar 2005 wurden 229 Patienten behandelt, wovon 87 Männer und 142 Frauen waren (Abbildung 15).

An 260 Augen wurden 565 PDTs durchgeführt, wobei 125 rechte und 135 linke Augen behandelt wurden.

Bei 229 Patienten wurde jeweils nur ein Auge, bei 31 Patienten beide Augen therapiert.

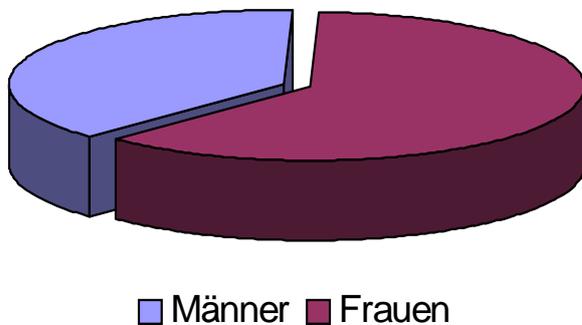


Abbildung 15: Geschlechtsverteilung der Patienten

Im Mittel waren die Patienten zum Zeitpunkt der ersten Behandlung 75,5 Jahre alt, wobei die Frauen im Schnitt fast ein Jahr jünger waren.

Der jüngste Patient wurde im Alter von 35,8 Jahren behandelt, der älteste mit beinahe 95 Jahren (Tabelle 2 und Abbildung 16).

	<b>männlich</b> n=87	<b>weiblich</b> n=142
<b>Mittelwert</b>	75,9	75,2
<b>Median</b>	76,4	78,1
<b>Standardabweichung</b>	8,6	10,2
<b>Minimum</b>	45,4	35,8
<b>Maximum</b>	94,7	90,9

Tabelle 2: Altersverteilung der Patienten (n=229)

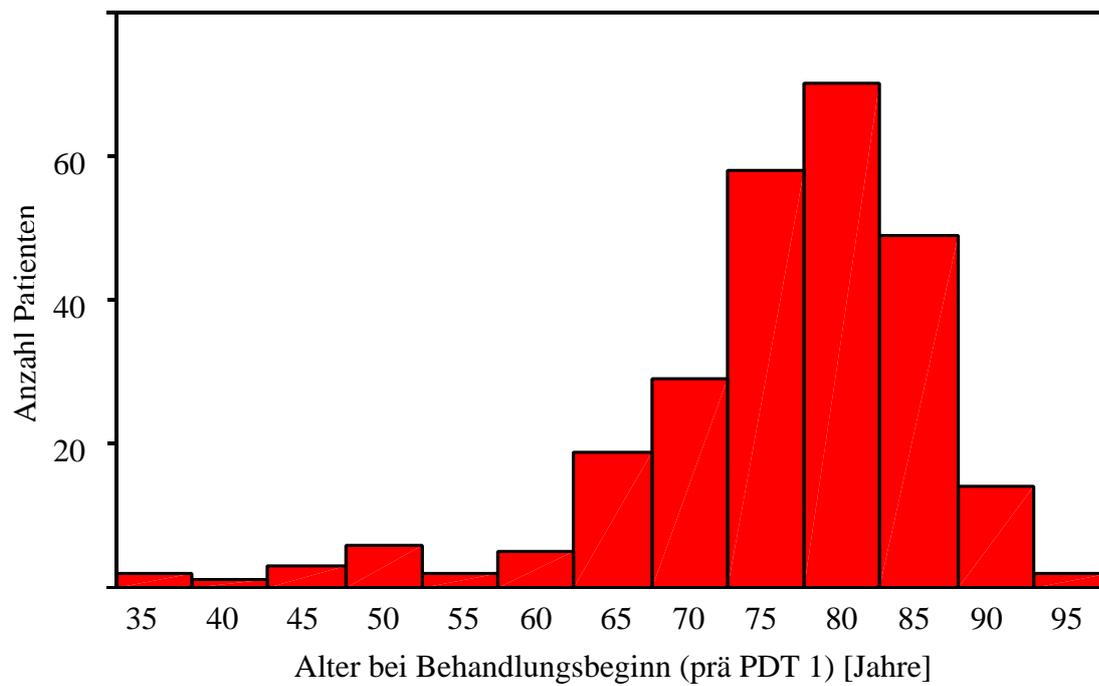


Abbildung 16: Altersverteilung der Patienten (n=229)

## 4.2 Linsenstatus der therapierten Augen

Bei 133 von 260 behandelten Augen lag eine Linsentrübung, eine sog. Katarakt (grauer Star) vor.

Bei weiteren 99 Augen wurde die getrübbte Augenlinse im Rahmen einer Katarakt-Operation durch eine Kunstlinse (IOL: Intraocular-Linse) ersetzt. Diese Augen werden nach der Operation als pseudophak bezeichnet.

Hingegen hatten 27 Augen eine phake, also eigene klare Linse.

Bei einem Auge war die getrübbte Linse zwar entfernt, aber noch keine neue Kunstlinse eingefügt. Es war somit aphak (Abbildung 17).

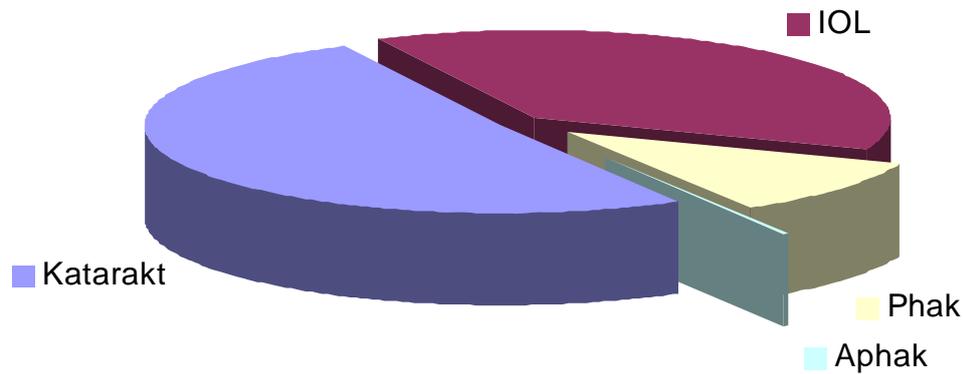


Abbildung 17: Linsenstatus

### 4.3 Verlauf des Visus in der 12-Monats-Kontrolle

Drei Monate nach erstmaliger Behandlung mit der PDT erfolgt eine Wiedervorstellung des Patienten in der Universitätsaugenklinik in Homburg. Sie dient der Überprüfung der Sehschärfe (Visus) sowie der ophthalmoskopischen und fluoreszenzangiographischen Untersuchung des Augenhintergrundes und ermöglicht die Dokumentation des Therapieverlaufs. Dieser Zeitraum gibt dem Auge einerseits die Möglichkeit, sich von der Behandlung zu erholen und gewährt dennoch ein rechtzeitiges Nachtherapieren bei einem sich eventuell weiter verschlechternden Visus (MICHELS et al. 2005).

Bei 104 von 260 im Beobachtungszeitraum behandelter Augen gelang eine komplette 12-monatige Verlaufsdokumentation. Die anderen Patienten nahmen aus unterschiedlichen Gründen ihren Kontrolltermin nicht wahr oder unter einer therapeutischen Perspektive erschienen weitere Kontrollen nicht notwendig bzw. sinnvoll (Tabelle 3). Anhand der Datensätze mit vollständiger Verlaufsbeobachtung wurde eine statistische Untersuchung in Bezug auf Veränderungen der Läsionsgröße und des Visus vorgenommen. Der besondere Schwerpunkt bei der Auswertung der gewonnenen Daten wurde hier auf die Dokumentation der 12-monatigen Verläufe von Visus und Läsionsgröße gelegt. Des Weiteren wurden Visus und Läsion in Bezug auf mögliche Einflussparameter wie z. B. das Alter bei erster Behandlung untersucht.

	Gültig	Fehlend
Visus prä PDT 1	260	0
Visus post 3 Monate	239	21
Visus post 6 Monate	191	69
Visus post 9 Monate	145	115
Visus post 12 Monate	104	156

Tabelle 3: Kontrollkohorte im 12-Monats-Bereich (Augen)

## a) Veränderung des Visus

Um eine Veränderung des Visus aller Patienten im Beobachtungszeitraum erfassen zu können und eine Verlaufsbeschreibung mittels einer skalaren Abbildung zu erreichen, die in grober Näherung auch das subjektive Sehvermögen abbildet, erfolgte eine Umrechnung der Einzel-Visus in sogenannte Visusstufen (Tabelle 4).

Hierzu wurde jeder Visus, der vergeben werden konnte, auf einer ordinalen Skala eingereiht und der Abstand zwischen diesen Visusstufen auf eins gesetzt.

Der schlechteste Visus, der im Kontrollzeitraum in Homburg vergeben wurde (Sehen von Lichtschein), wurde als Visusstufe 0 definiert. Der beste (Visus 1,0) entsprach Visusstufe 16. Somit erstreckte sich die gesamte Skala über 17 mögliche Visusstufen (VS).

Visus-Wert	Visus-Stufe
Sehen von Lichtschein	0
Sehen von Handbewegungen	1
1/50	2
1/35	3
1/25	4
1/20	5
1/15	6
1/10 = 0,1	7
0,2	8
0,3	9
0,4	10
0,5	11
0,6	12
0,7	13
0,8	14
0,9	15
1,0	16

Tabelle 4: Überleitungstabelle von Visus auf Visusstufen

Im Verlauf der 12-monatigen Datenbeschreibung konnten 50 rechte Augen und 54 linke Augen beurteilt werden ( $n_{\text{gesamt}} = 104$ ).

Trotz Therapie verschlechterte sich der Visus im Verlauf der 12-monatigen Kontrolle. Der durchschnittliche Ausgangsvisus vor Behandlungsbeginn (prä PDT 1) betrug 9,1 Visusstufen. Im Verlauf der vier Kontrolluntersuchungen ergab sich eine durchschnittliche Verschlechterung um 2,3 Visusstufen auf einen Endwert nach 12 Monaten von 6,8 Visusstufen. Die durchschnittliche Abnahme des Visus zwischen den einzelnen Kontrolluntersuchungen lag dabei bei einem relativ konstanten Wert um 0,4 bis 0,6 Visusstufen (Tabelle 5; Abbildung 18).

Bei der statistischen Aufarbeitung dieser Ergebnisse wurde klar, dass über die Zeit in der untersuchten Population eine hochsignifikante Verschlechterung der Visusstufen zu beobachten war ( $p < 0,0005$ ) (repeated measurements ANOVA: Analysis of Variance = Varianzanalyse).

	VS prä PDT1	VS post 3 Monate	VS post 6 Monate	VS post 9 Monate	VS post 12 Monate
Mittelwert	9,09	8,69	8,02	7,41	6,81
Standardabweichung	2,92	2,95	3,09	3,29	3,23
Verschlechterung		0,4	0,67	0,61	0,6

Tabelle 5: Verlauf der Visusstufen (VS) im 12-monatigen Kontrollzeitraum

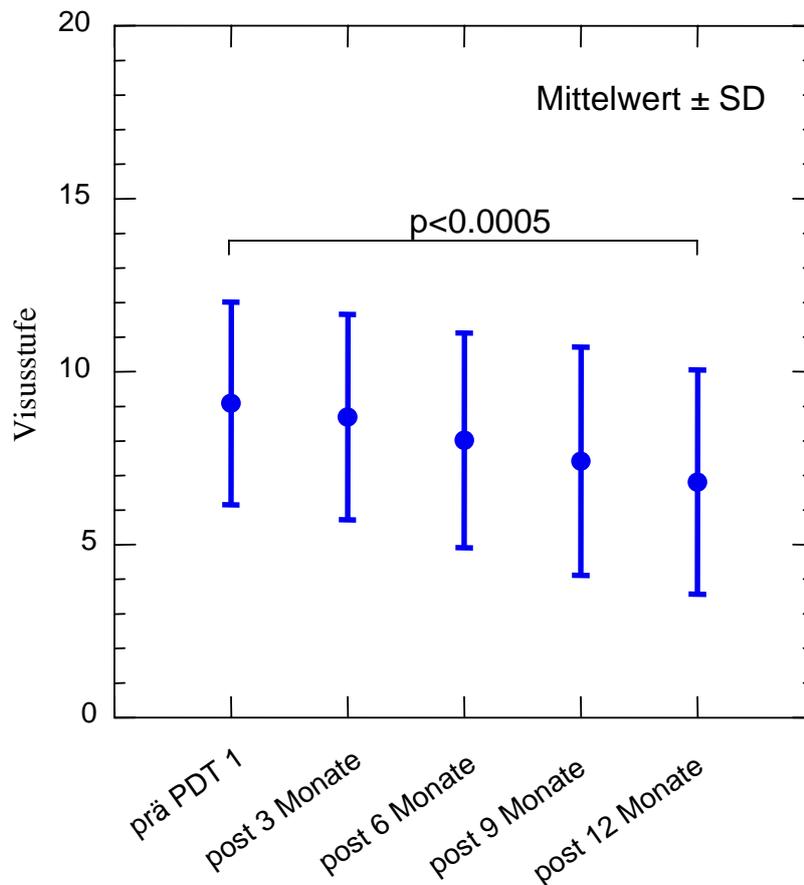


Abbildung 18: Verlauf der Visusstufen zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten

## b) Indikation zur PDT

Die häufigste Indikation zur PDT stellte die Altersabhängige Makuladegeneration (AMD) dar. Von den 104 Augen, anhand derer die Entwicklung von Visus und Läsionsgröße beschrieben wird, waren 100 an einer AMD erkrankt, zwei waren pathologisch myop und weitere zwei wurden auf Grund von retinalen Entzündungen therapiert.

Der Visusverlauf der jeweils zwei Patienten mit pathologischer Myopie bzw. retinaler Entzündung zeigte insgesamt keine deutlichen Unterschiede zur Bandbreite der

Visusverläufe bei Behandlungen aufgrund der Indikation AMD. Eine Tendenz zu eher besserem Verlauf bei den beiden Fällen mit pathologischer Myopie gegenüber einer Tendenz zu schlechterem Verlauf bei retinalen Entzündungen ist dabei unter dem Gesichtspunkt der geringen Fallzahl nicht als statistisch aussagekräftig zu betrachten (Abbildung 19).

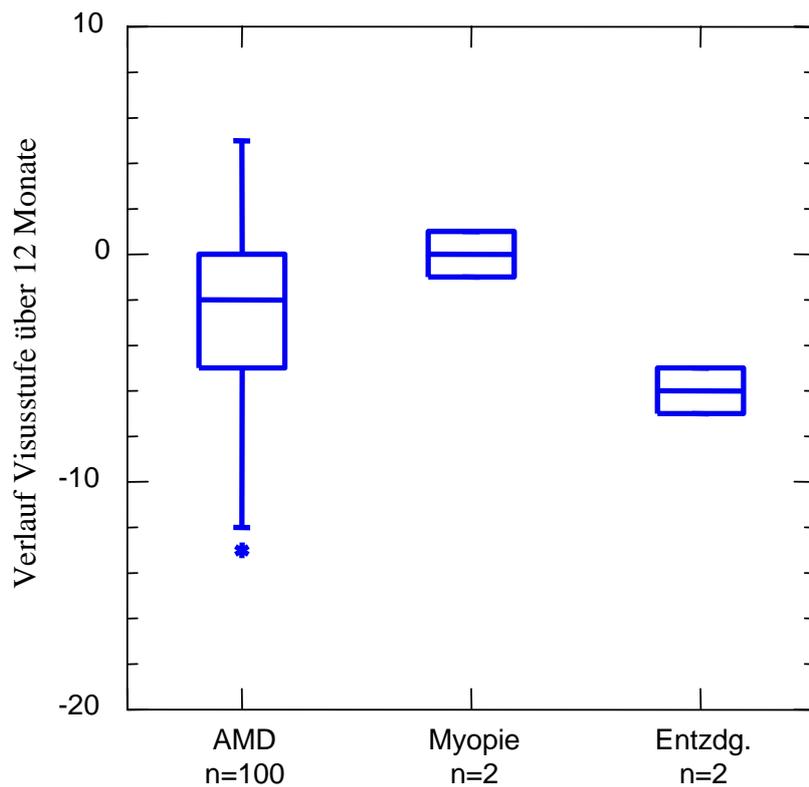


Abbildung 19: Visusverlauf in Bezug zur Indikation

### c) Art der CNV

Wie bei der Indikation zur PDT stellte sich auch bei der Art der CNV die Frage, in wieweit unterschiedliche Läsionsarten unterschiedliche Visusverläufe bedingen konnten. Die häufigste Läsionsart bei den 104 im 12-monatigen Kontrollzeitraum

untersuchten Augen stellte die klassische (n=57), gefolgt von überwiegend-klassischer (n=29), okkult (n=17) und schließlich minimal-klassischer (n=1) CNV dar. Zwischen den verschiedenen CNV-Arten fand sich in Hinblick auf den Visusverlauf kein signifikanter Unterschied ( $p=0,72$ ).

Die klassischen CNV zeigten im Durchschnitt nach 12 Monaten eine Verschlechterung des Visus von 2,3 Visusstufen, die überwiegend-klassischen von 2,2 Visusstufen. Bei den okkulten CNV konnte eine durchschnittliche Verschlechterung um 2,8 Visusstufen festgestellt werden. Der einzelne Vertreter einer minimal-klassischen CNV, der über den geforderten Zeitraum von 12 Monaten beobachtet werden konnte, wies eine Verbesserung des Visus um 1,0 Visusstufen auf (Abbildung 20).

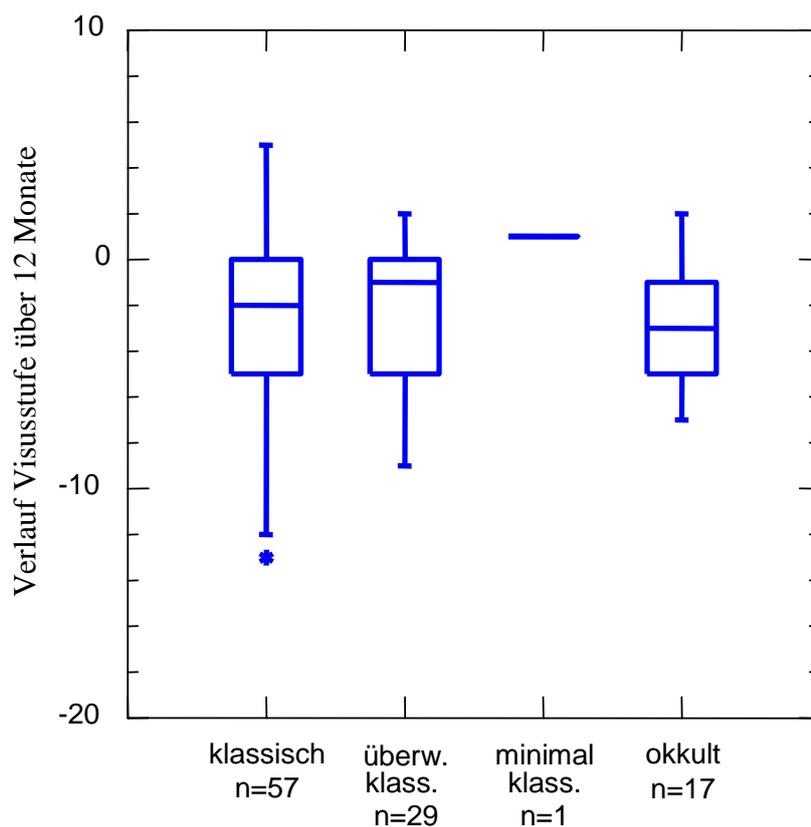


Abbildung 20: Visusverlauf in Bezug zur Art der CNV

## d) Ort der CNV

Die meisten CNV, nämlich 98, lagen subfoveal, gefolgt von fünf juxta- und einer extrafoveal gelegenen CNV. Die subfoveal gelegenen Läsionen verschlechterten sich im Schnitt von einem Ausgangswert von 9,1 Visusstufen um 2,4 auf 6,7 Visusstufen.

Die Läsionen, die juxtafoveal lagen, wiesen eine durchschnittliche Verschlechterung des Visus um 0,2 Visusstufen von 8,6 Visusstufen auf 8,4 Visusstufen auf.

Die einzelne extrafoveal gelegene CNV verbesserte sich um 2,0 Visusstufen von einem Startwert von 7,0 VS auf 9,0 VS (Tabelle 6).

Aufgrund der geringen Fallzahlen konnte keine Aussage bezüglich eines signifikanten Unterschieds der einzelnen Läsions-Lokalisationen getroffen werden. Man konnte allerdings eine leicht bessere Tendenz bezüglich des Verlaufs der Visusstufen bei denjenigen Läsionen feststellen, die juxtafoveal lagen (Abbildung 21).

Lokalisation	Zeitpunkt der Therapie	Visusstufen	
		Mittelwert	Standardabweichung
subfoveal n=98	Prä PDT 1	9,13	2,96
	Post 12 Monate	6,70	3,29
	Differenz	-2,43	3,32
juxtafoveal n=5	Prä PDT 1	8,60	2,30
	Post 12 Monate	8,40	0,89
	Differenz	-0,20	2,95
extrafoveal n=1	Prä PDT 1	7,00	
	Post 12 Monate	9,00	
	Differenz	2,00	

Tabelle 6: Statistik über Visusverlauf nach Lokalisation der CNV

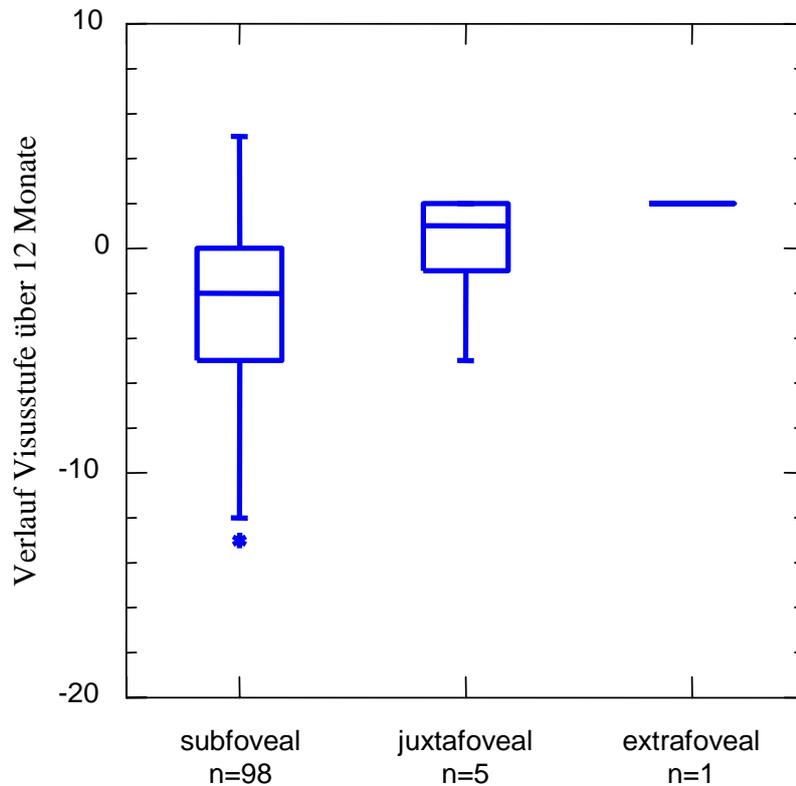


Abbildung 21: Visusverlauf in Bezug zur Lokalisation der CNV

#### e) Anamnesedauer

Wie bei den meisten Erkrankungen spielt auch bei der Choroidalen Neovaskularisation der Zeitfaktor vom ersten Auftreten von Symptomen bis zum Aufsuchen eines Arztes eine wesentliche Rolle für den Therapieerfolg und damit für den weiteren Krankheitsverlauf.

Die mittlere Anamnesedauer betrug 95 Tage, also etwa drei Monate. So begann auch bei der Mehrheit der behandelten Augen die Therapie in einem Zeitraum bis drei Monate nach Auftreten erster Symptome. Es fand sich allerdings auch eine starke

Divergenz zwischen drei Tagen und zwei Jahren zwischen ersten Symptomen und erstmaligem Arztkontakt (Abbildung 22).

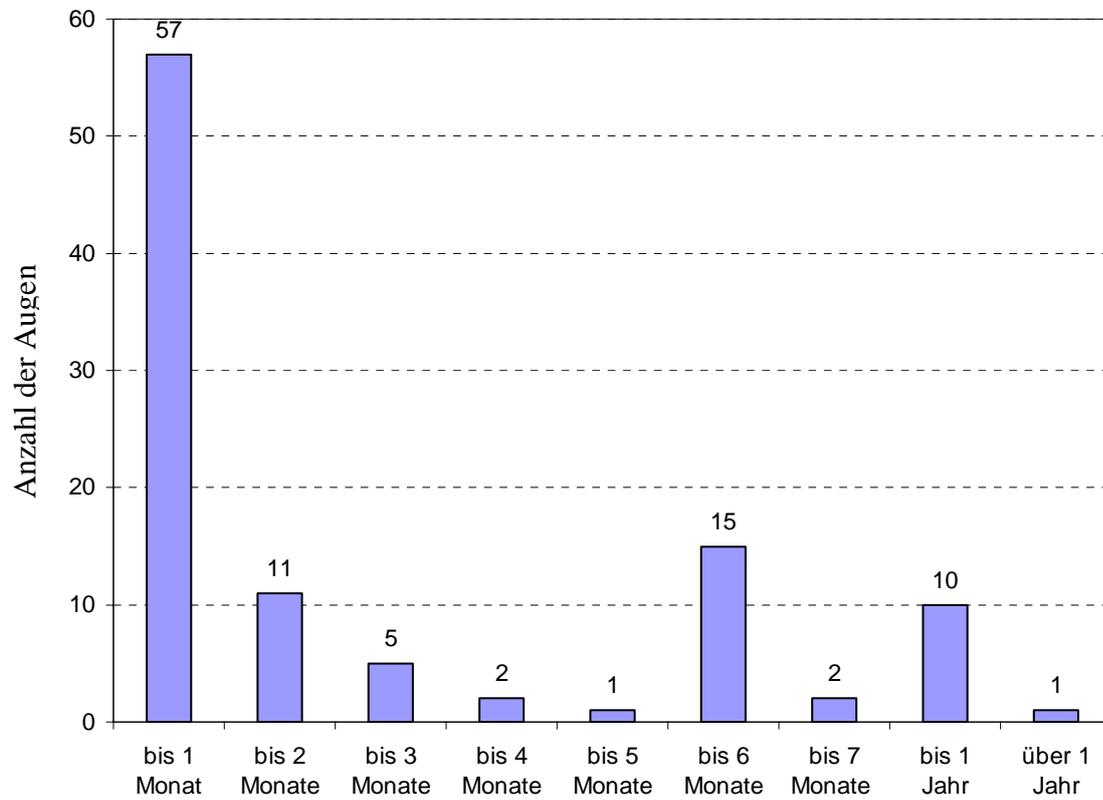


Abbildung 22: Anzahl der Augen nach Anamnese-dauer

Angesichts der erheblichen Variabilität des Zeitpunktes der Diagnosenstellung ergab sich die Frage, inwieweit die Länge des Zeitraumes vom Auftreten erster Symptome bis zur Behandlung die Aussicht auf eine erfolgreiche, visuserhaltende Behandlung beeinträchtigt, besonders im Hinblick auf die in der Regel rapide Verschlechterung des Visus bei der CNV (Abbildung 23).

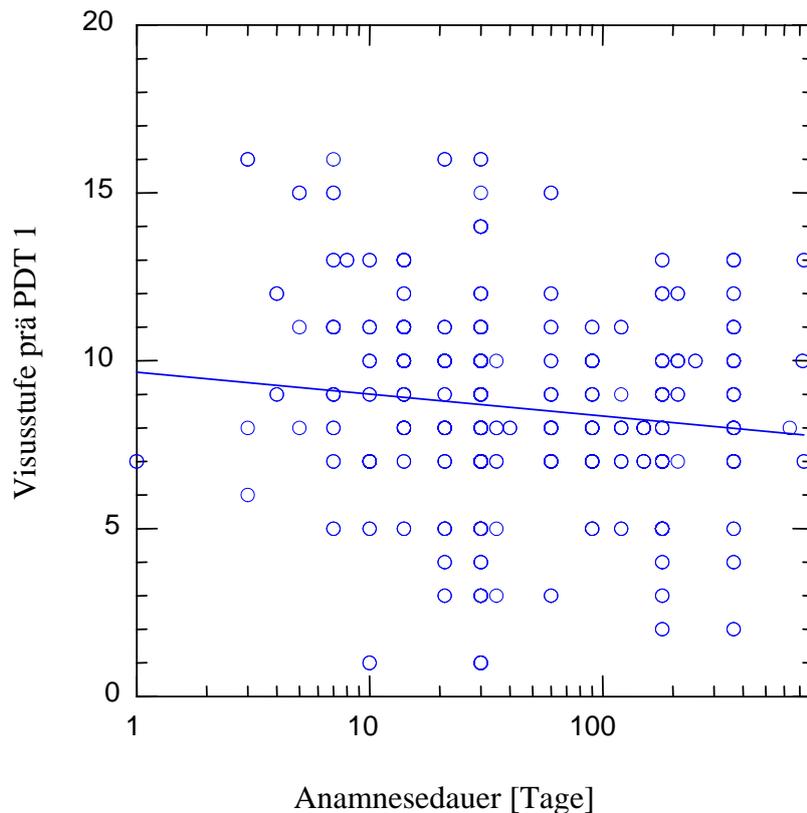


Abbildung 23: Visus vor erster PDT in Bezug zur Anamnesedauer

Die Sehschärfe verschlechterte sich bis zu der maximal aufgetretenen Anamnesedauer von knapp eineinhalb Jahren um ca. 2,5 Visusstufen.

Zwischen der Zeit (gleich Anamnesedauer) und dem Visus vor erster PDT bestand eine lineare Korrelation ( $p=0,41$ ). Da  $r$  gleich ca. 0,20 und somit  $r^2$  gleich 0,04 kann folgende Aussage getroffen werden:  $r^2$  erklärt den Einfluss dieser getesteten Variabel auf die Gesamtvarianz dieser Variabel. Somit waren 4% des Visus prä PDT über die Zeit erklärbar und 96% waren andere diese Variabel beeinflussende Faktoren.

Der durchschnittliche Ausgangsvisus war also um so schlechter, je mehr Zeit vom ersten Auftreten der Symptome bis zum Therapiebeginn verstrich.

## f) Alter bei erster PDT

Der nachweislich größte Risikofaktor für die Entwicklung von Choroidalen Neovaskularisationen im Rahmen einer Altersabhängigen Makuladegeneration stellt das Alter dar. Zur Altersverteilung bezogen auf alle behandelten Patienten sei auf den Punkt 4.1 des Hauptteiles verwiesen.

Inwieweit ein frühes oder eventuell spätes Erkrankungsalter die Prognose der Erkrankung verändern kann, soll nun anhand des Visusverlaufs nach Photodynamischer Therapie geklärt werden.

Bezüglich des Erkrankungsalters, hier definiert als das Alter zum Zeitpunkt der ersten Therapie, wurden zwei Parameter beobachtet: zum einen der Anfangs-Visus vor erster PDT (Abbildung 24) und zum anderen der Visusverlauf nach 12-monatiger Kontrolle im Sinne einer Differenz Endvisus minus Startvisus (Abbildung 25).

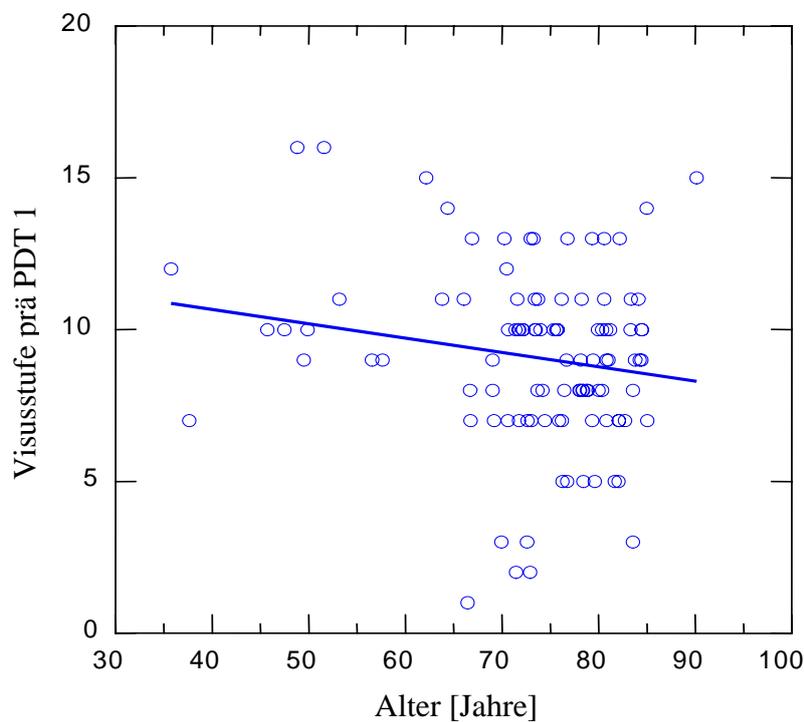


Abbildung 24: Visus vor erster PDT in Bezug zu Alter bei erster PDT

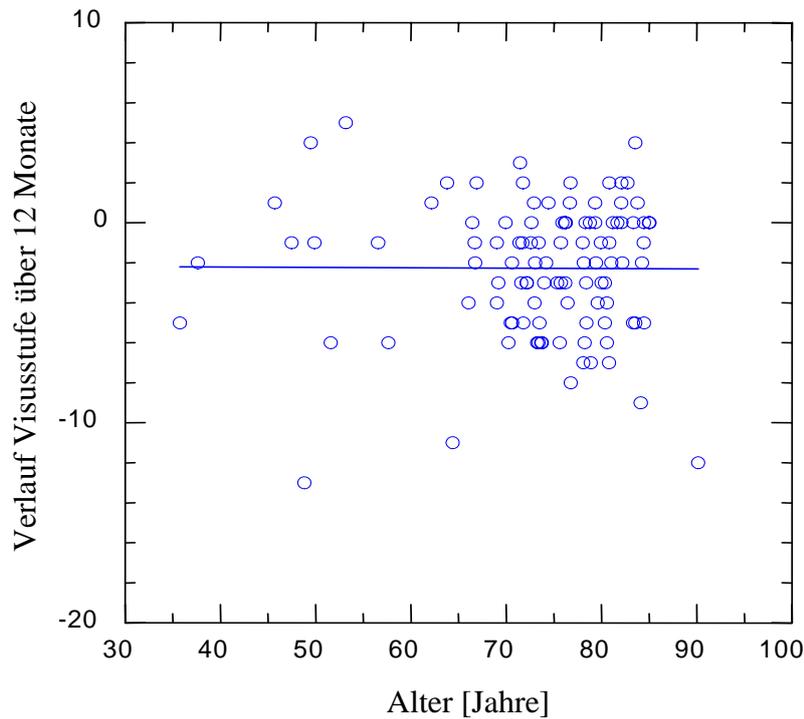


Abbildung 25: Visusverlauf in Bezug zu Alter bei erster PDT

Aufgrund einer großen Streuung der einzelnen Werte konnten zwischen Visus vor PDT und Erkrankungsalter keine Signifikanzen herausgearbeitet werden (Pearson Korrelation:  $-0,168$ ;  $p=0,89$ ). Eine suggerierte Tendenz zu einer leicht negativen Beeinflussung des Ausgangsvisus durch ein höheres Behandlungsalter des zu therapierenden Auges kann somit kaum gehalten werden (Abbildung 24).

Zwischen dem Visusverlauf, also der Differenz Endvisus nach 12 Monaten minus Startvisus und dem Alter fand sich ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang (Pearson Korrelation:  $-0,06$ ;  $p=0,951$ ). Hieraus kann gefolgert werden, dass unabhängig vom jeweiligen Alter eine durchschnittlich gleich große Visusverschlechterung im 12-monatigen Verlauf zu erwarten war (Abbildung 25).

## g) Anzahl der PDTs

Hauptziel der Photodynamischen Therapie ist es, die im Rahmen der CNV neugebildeten Gefäße zu verschließen und so eine die Sehschärfe behindernde Leckage zu stoppen. Oftmals gelang dies nicht in einer Therapiesitzung und so musste abhängig von der Läsionsgröße und –komplexität mit der PDT nachtherapiert werden.

Bei den im 12-monatigen Kontrollzeitraum beobachteten Augen (n=104) wurden an 104 Augen 322 PDTs durchgeführt. Dies bedeutete eine durchschnittliche Anzahl von 3,1 PDTs pro Auge. Es kam vor, dass Patienten über den hier beobachteten Zeitraum von 12 Monaten hin therapiert werden mussten. So fanden sich Patienten, die mit mehr als in diesem Zeitraum maximal möglichen fünf PDTs (gleich fünf Untersuchungen) behandelt wurden (Abbildung 26).

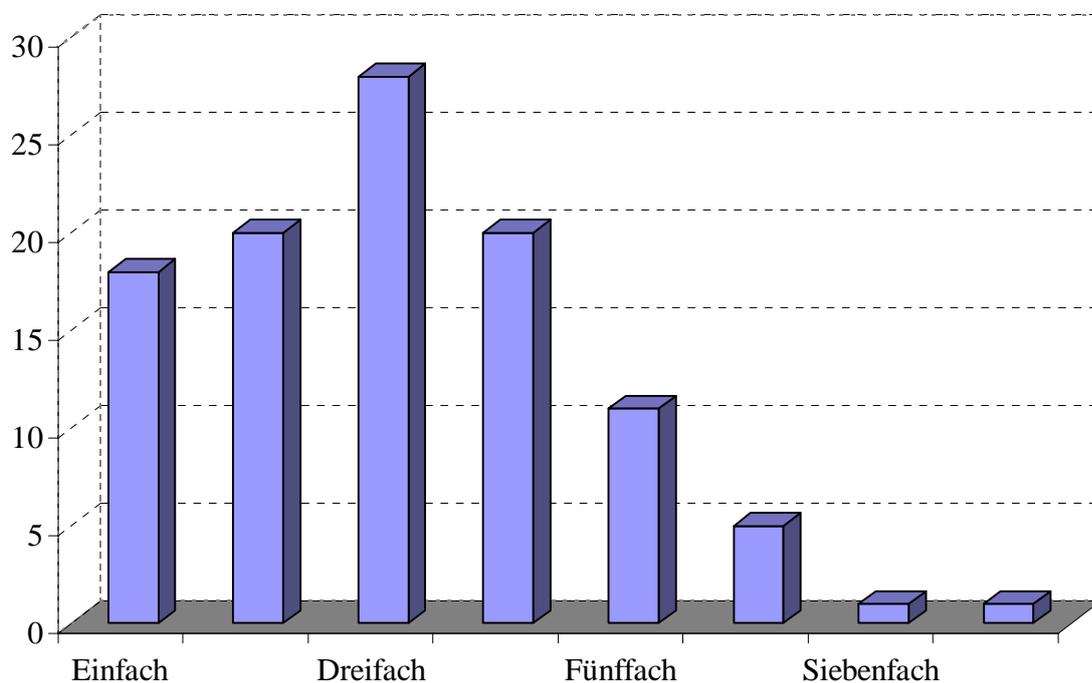


Abbildung 26: Anzahl und Verteilung der PDTs (n=104)

Im Rahmen der 12-monatigen Kontrolluntersuchungen stellte sich die Frage, ob es einen Zusammenhang gab zwischen erfolgreicher und visuserhaltender Therapie und der Anzahl der dafür notwendigen Behandlungssitzungen. Hierzu wurden der Wert der Visusveränderung 12 Monate nach Therapiebeginn gegen die Anzahl der PDTs gerechnet.

Zwischen diesen beiden Parametern fand sich ein von null signifikant unterschiedlicher Zusammenhang, der als schwach negativ zu bezeichnen ist (Pearson Korrelation:  $-0,253$ ;  $p=0,009$ ). Dies bedeutet, dass bei größerer Anzahl an PDTs der Wert der Visusveränderung kleiner wird. Da der Wert der Visusveränderung im Mittel negativ war (gleich durchschnittliche Visus-Verschlechterung), wurde er bei steigender Anzahl der Photodynamischen Therapien noch negativer. Umgekehrt wird bei geringerer Anzahl von PDTs der Visus-Wert größer und nähert sich so der Null (Abbildung 27).

Ein mehrfaches Wiederholen der PDT war also im statistischen Mittel kein Garant für eine Verbesserung der Sehschärfe. Im Gegenteil ließ sich sogar erkennen, dass ein extrem häufiges Therapieren einen eher negativen Einfluss auf den Verlauf des Visus haben konnte.

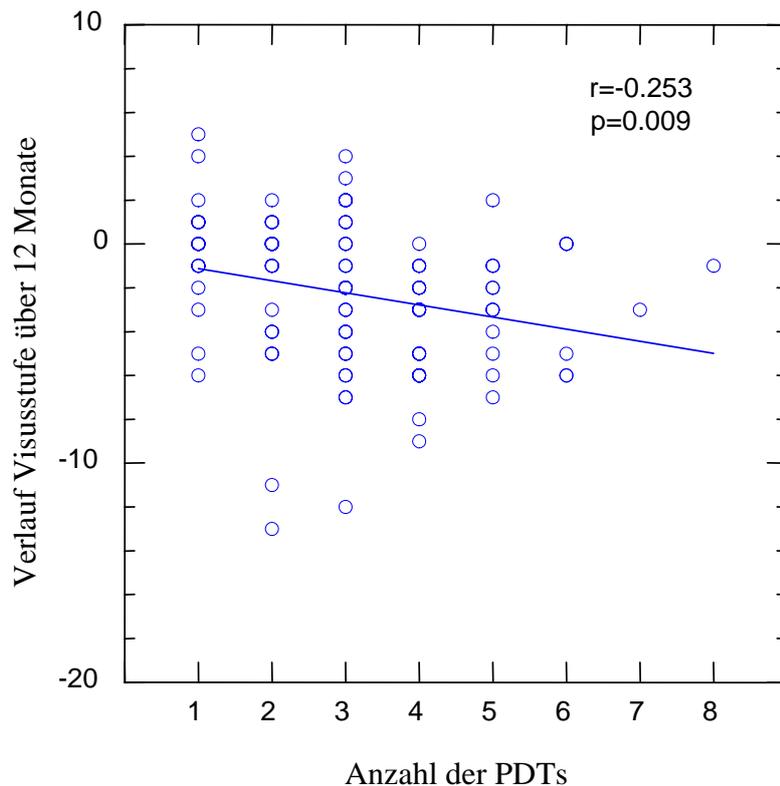


Abbildung 27: Visusverlauf in Bezug zu Anzahl PDTs

#### h) Blutungen

Retinale Blutungen können zu jedem Zeitpunkt der Erkrankung an einer feuchten Makuladegeneration auftreten und ernste Beeinträchtigungen des Therapieverlaufes darstellen.

Die klinische Definition der retinalen Blutungen erfolgt anhand der Fluoreszenzangiographie oder dem ophthalmoskopischen Bild des Augenhintergrundes. Je nach Form und Ausdehnung unterscheidet man die Punktblutung von der Fleckblutung bzw. der flächigen Blutung.

Bei den meisten der dokumentierten Augen konnten keine Blutungen nachgewiesen werden (n=49).

Bei dem Hauptteil der erfassten Blutungen handelte es sich um Fleckblutungen (n=28), gefolgt von den flächigen Blutungen (n=15) und schließlich den Punktblutungen (n=10). Bei zwei Patienten konnte eine Blutung weder eindeutig nachgewiesen noch verworfen werden (Abbildung 28).

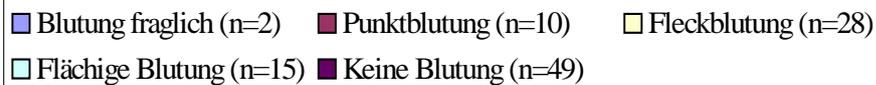
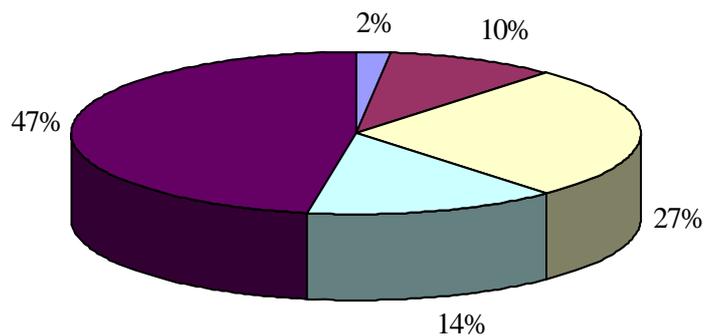


Abbildung 28: Verteilung der Blutungen

Da retinale Blutungen ernstzunehmende Ereignisse bedeuten, stellte sich die Frage, inwieweit sie den Visus im Verlauf des 12-monatigen Kontrollzeitraumes beeinflussen konnten.

Alle beobachteten Fälle begannen mit in etwa dem gleichen Startvisus vor erster PDT. Lagen keine Blutungen im Therapiezeitraum vor bzw. war die Diagnosestellung einer Blutung fraglich, fand sich eine durchschnittliche Verschlechterung des Visus von 1,8 bzw. 2,5 Visusstufen. Bei den Punktblutungen ergab sich eine durchschnittliche Verschlechterung von 1,1 Visusstufen, bei den Fleckblutungen von 2,2 Visusstufen. Bei den größten, den flächigen Blutungen konnte schließlich eine durchschnittliche Verschlechterung von 4,8 Visusstufen nachgewiesen werden.

Anhand des Fisher-Tests (Fisher`s Least-Significant-Difference Test) konnte herausgearbeitet werden, dass zwischen der Variable „flächige Blutung“ und den jeweils anderen Variablen („keine/fragliche Blutung“, „Punktblutung“ und „Fleckblutung“) signifikante Unterschiede bezüglich des Visusverlaufs bestanden ( $p < 0,02$ ). So konnte bei Vorliegen von flächigen Blutungen im Vergleich sowohl zu nicht von Blutungen beeinträchtigten Augen als auch zu allen anderen Blutungstypen von einem signifikant schlechteren Visusverlauf ausgegangen werden (Abbildung 29).

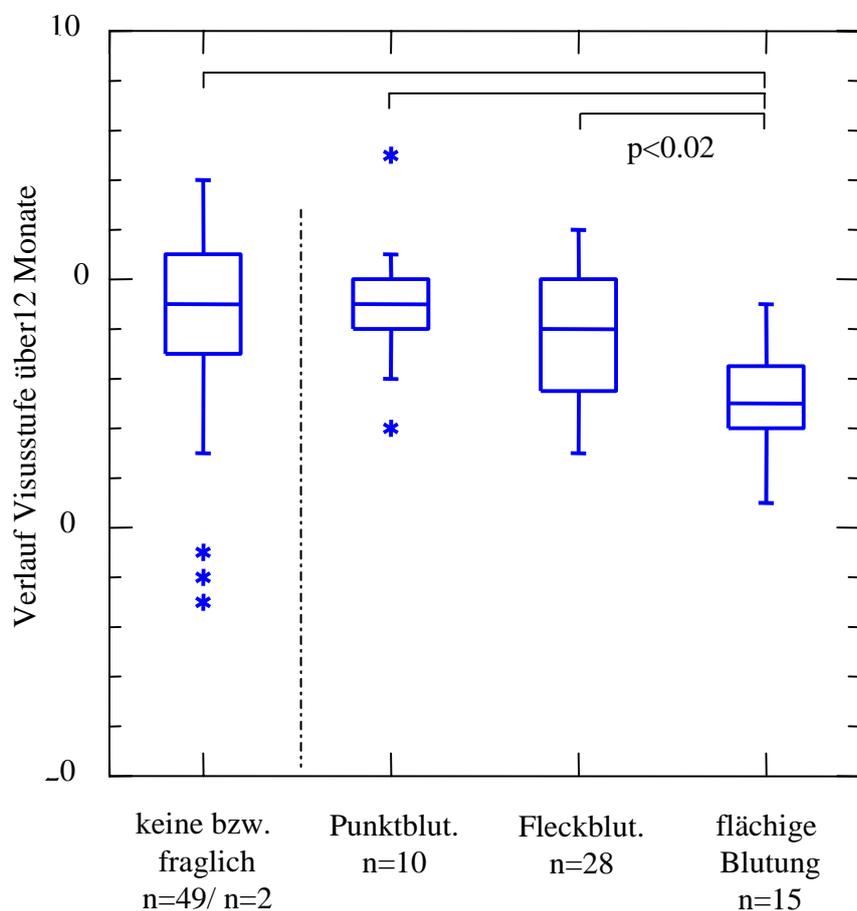


Abbildung 29: Visusverlauf in Bezug zu Blutungstypen

#### 4.4 Verlauf der Läsionsgröße in der 12-Monats-Kontrolle

Analog zur Kontrolle des Visus wird bei einer Erkrankung an der feuchten AMD in regelmäßigen Abständen die Größe der Läsion bestimmt. Dies geschieht unter zu Hilfenahme der Fluoreszenzangiographie.

Die Angabe über den maximalen Durchmesser der Läsion erfolgt in Millimetern und ist entscheidend für die Einstellung und die Lokalisation der benötigten Dosis der Photodynamischen Therapie.

Es folgt ein allgemeiner Überblick über die Entwicklung der Läsionsgröße der im einjährigen Zeitraum beobachteten Augen. Hierauf schließt sich eine Darstellung des Läsionsdurchmessers hinsichtlich des Patientenalters vor erster PDT und hinsichtlich der Anzahl der PDTs an.

##### a) Veränderung der Läsionsgröße

Die Auswertung der Läsionsdurchmesser erfolgte anhand der gleichen Daten, die auch schon bei der Darstellung des Visusverlaufs Verwendung fanden, da auch hier komplette Datensätze zu allen Kontrolluntersuchungen vorlagen (n=104).

Die durchschnittliche Läsionsgröße zu Beginn der Therapie (Größe prä PDT 1) betrug 2,75 mm. Im Verlauf der Therapie wurde die Größe alle drei Monate ausgemessen (Tabelle 7).

Bereits bei der ersten Kontrolluntersuchung drei Monate nach erster PDT konnte eine Verkleinerung des Läsionsdurchmessers um 0,39 mm auf 2,36 mm erreicht werden. Nach weiteren drei Monaten zeigte sich schließlich im Rahmen des zweiten Kontrolltermins eine Verkleinerung der Läsion um nochmals 0,4 mm auf 1,96 mm. Hierauf gelang eine Abnahme der Läsionsgröße um 0,58 mm auf 1,38 mm.

Zuletzt wurde schließlich eine Verkleinerung um weitere 0,55 mm auf 0,83 mm, dem letzten gemessenen Wert, erreicht (Abbildung 30).

Zu allen Zeitpunkten der Kontrolluntersuchungen (Größe post 3 Monate bis Größe post 12 Monate) fanden sich Augen, bei denen keine Leckagen mehr nachweisbar waren und so die Größe als „null“ definiert wurde (siehe Minima). Genauso imponierten allerdings Läsionen, die auch nach einjähriger Therapie nicht erfolgreich verschlossen werden konnten (siehe Maxima).

Zeitpunkt	Mittelwert	Median	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Größe prä PDT1	2,75	2,45	1,34	0,40	6,60
Größe post 3 Monate	2,36	2,45	1,61	0,00	6,20
Größe post 6 Monate	1,96	2,00	1,73	0,00	5,30
Größe post 9 Monate	1,38	0,00	1,82	0,00	5,90
Größe post 12 Monate	0,83	0,00	1,60	0,00	5,40

Tabelle 7: Größenverlauf der Läsionen im 12 Monats-Zeitraum  
(Durchmesser in mm)

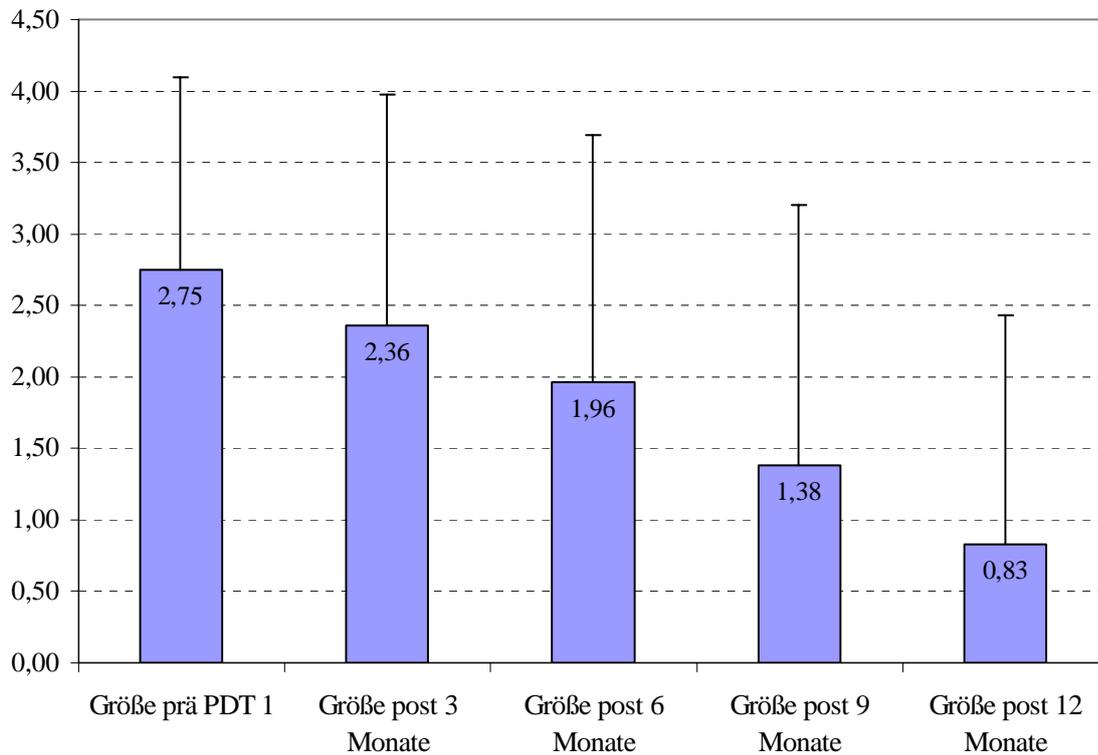


Abbildung 30: Verlauf der Läsionsgröße im 3-monatigen Kontrollzyklus (in mm) (Mittelwert  $\pm$  SD)

Nach den jeweiligen Therapiesitzungen konnte jeweils ein bestimmter Prozentsatz an Läsionen hinsichtlich der Leckage erfolgreich verschlossen werden.

Definitionsgemäß war der Anteil erfolgreich verschlossener CNV bei Therapiebeginn null Prozent, da die Ausmessung vor erster PDT erfolgte.

Bereits nach drei Monaten ließ sich bei 18,3% der therapierten Augen ein Erfolg nachweisen. Nach weiteren drei Monaten betrug der Anteil weiterer verschlossener Leckagen 16,3% (Gesamtanzahl 34,6%), nach neun Monaten weitere 22,1% (Gesamtanzahl 56,7%) und schließlich bei der letzten Kontrolluntersuchung zusätzlich 18,3% (Gesamtanzahl 75%). So konnten im Laufe der Therapiesitzungen alle Leckagen bis auf 25% erfolgreich therapiert und verschlossen werden (Abbildung 31).

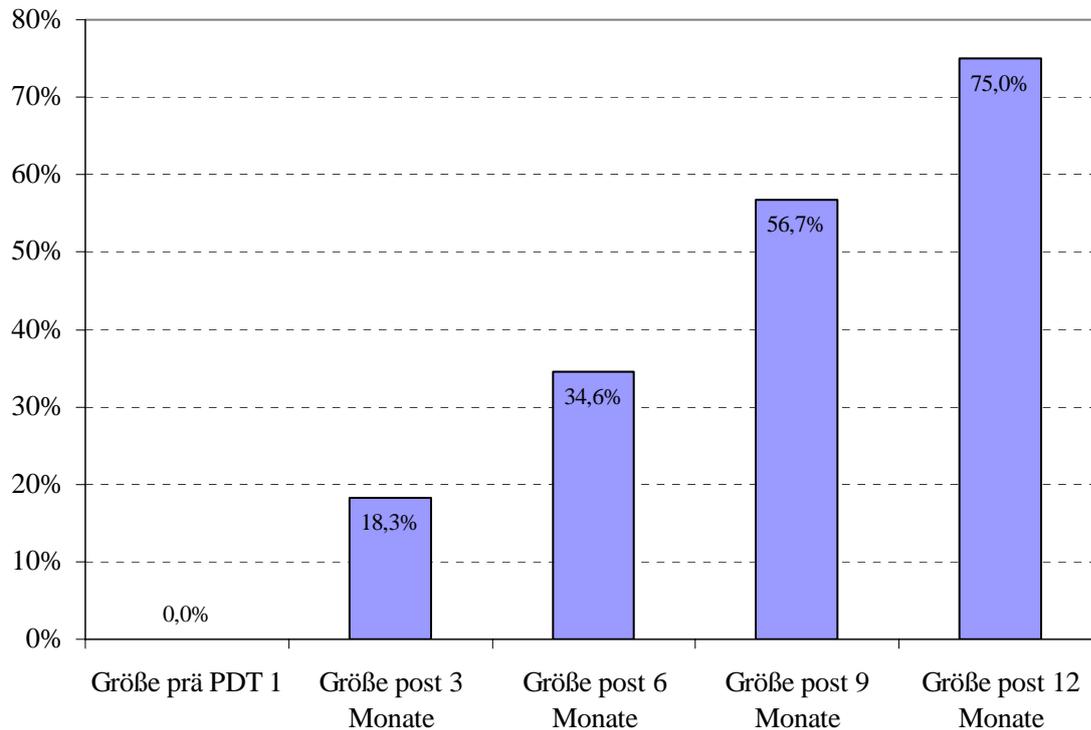


Abbildung 31: Anteil erfolgreich verschlossener CNV (in Prozent) bei den einzelnen Kontrolluntersuchungen

Bei dem Verlauf der Läsionsgröße zeigte sich also sowohl ein stetes Zunehmen der Anzahl an Augen, die erfolgreich im Sinne des Verschlusses der Läsion therapiert werden konnten als dadurch natürlich auch ein regelhaftes Abnehmen der Läsionsgröße.

Allerdings blieben von den behandelten Augen die bereits erwähnten 25% übrig, bei denen auch nach 12 Monaten kein Erfolg bezüglich des Verschlusses der CNV-Leckage gelingen konnte.

## b) Läsionsgröße vor erster PDT und Erkrankungsalter

Der entscheidendste bisher nachgewiesene Risikofaktor, eine feuchte AMD mit Choroidalen Neovaskularisationen zu entwickeln, stellt das Alter dar.

Zwischen Läsionsgröße und Alter bei Therapiebeginn bestand ein von null signifikant unterschiedlicher Zusammenhang, der als schwach positiv zu bewerten ist (Spearman-Rho Korrelation: 0,24;  $p=0,013$ ).

Die Läsion stellte sich also umso größer dar, je höher das Alter des Patienten war. Und umgekehrt war in höherem Alter mit einer größeren Läsion zu rechnen (Abbildung 32).

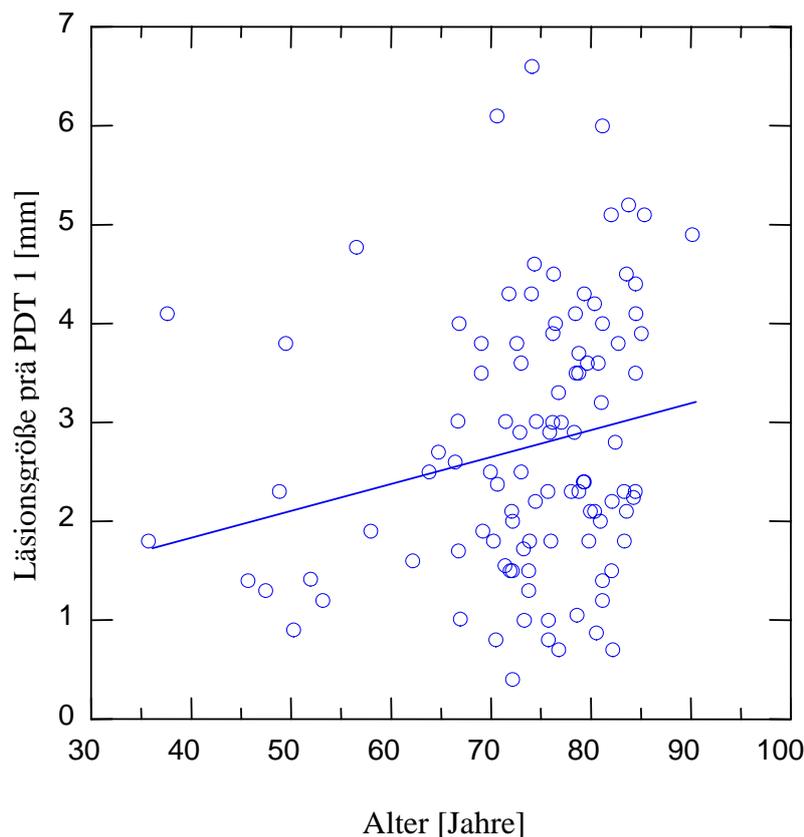


Abbildung 32: Größe der CNV bei erster PDT (Durchmesser in mm) in Bezug zu Alter bei erster PDT

### c) Läsionsgröße und Anzahl der PDTs

Im Durchschnitt benötigten die therapierten Augen (n=104) 3,1 PDTs, bis ein erfolgreiches Verschließen der in der Fluoreszenzangiographie dargestellten Leckagen gelang. Zur Verteilung der Anzahl der PDTs siehe auch 4.3 g).

Zur Bestimmung des Verlaufs der Läsionsgröße wurde der Wert zum Zeitpunkt des Therapiebeginns von dem Wert 12 Monate nach Therapiebeginn abgezogen (gleich [Läsionsgröße 12 Monate post PDT 1] – [Größe prä PDT 1]). Dieser Wert war in der Regel negativ, da sich im Laufe der Therapie die meisten Läsionen verkleinerten.

Im Schnitt konnte mit einer Verkleinerung von 3,3 mm bei den Augen gerechnet werden, die nur einmal behandelt wurden (n=18). Bei den Augen, die einer Therapiewiederholung zugeführt werden mussten, stellte sich eine Verringerung des Durchmessers um 2,78 mm dar (n=20). Bei dreifach therapierten Augen konnte man eine Verkleinerung um weitere 2,45 mm erkennen (n=28) und schließlich eine Verkleinerung um 1,95 mm bei den vierfach therapierten Augen (n=20). Ab der fünften Wiederholung imponierte dann schließlich eine Zunahme der Läsionsgröße um 1,43 mm (n=11), bei sechsfacher Wiederholung um 0,89 mm (n=5), bei sieben Therapiesitzungen um 3,5 mm (n=1) und schließlich bei einem Maximum von acht Wiederholungen wieder eine Verkleinerung von 0,5 mm (n=1).

Es bleibt zusammenzufassen, dass bei den CNV, die nur einmal therapiert wurden, auch der größte Erfolg im Sinne einer Verkleinerung des Läsionsdurchmessers zu erwarten war. Hingegen wurde die potentielle Verkleinerung mit Zunahme der Therapiewiederholungen immer geringer und konnte schließlich sogar zu einer Vergrößerung des Läsionsareals führen (Abbildung 35).

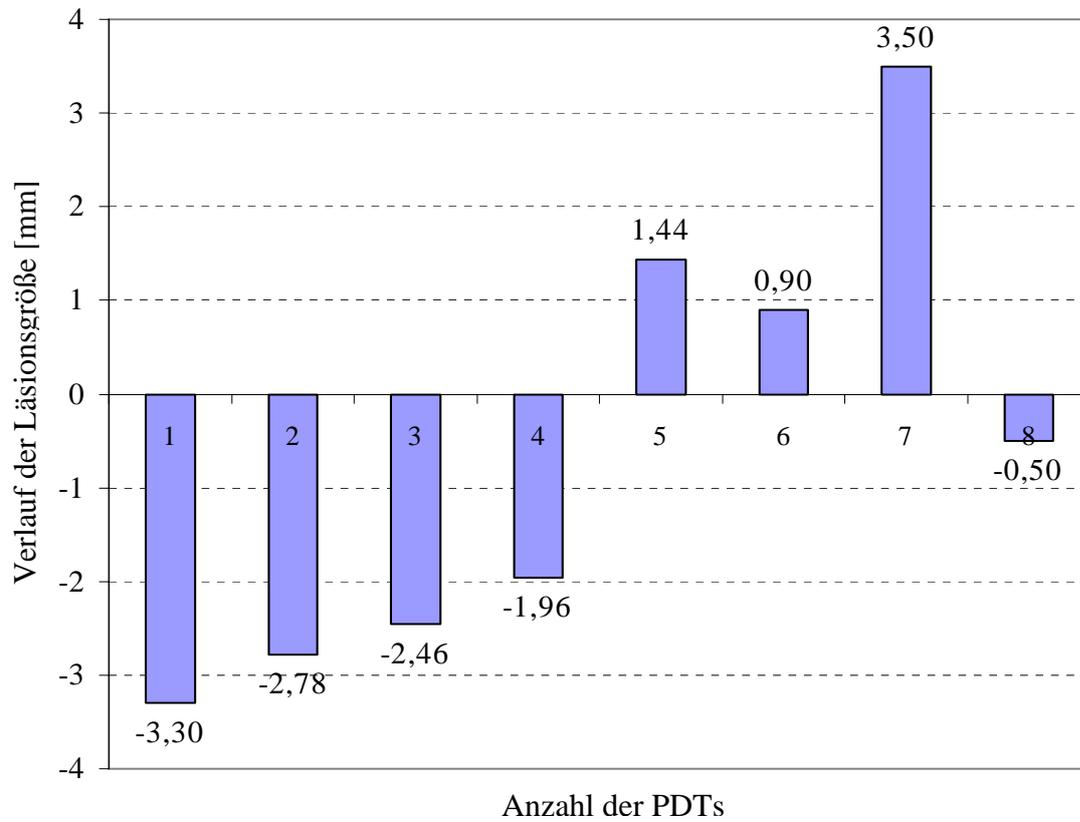


Abbildung 33: Verlauf der Läsionsgröße (in mm) in Bezug zur Anzahl der PDTs (Mittelwerte)

#### 4.5 Visus vor erster PDT und Läsionsgröße vor erster PDT

Ziel der Photodynamischen Therapie ist es, durch Verschluss oder Verkleinerung der aktiven Leckage einer Choroidalen Neovaskularisation eine fortschreitende Verschlechterung des Visus aufzuhalten oder zumindest zu verlangsamen. Deswegen scheinen Visus und Läsionsgröße in engem Bezug zu stehen und einen wesentlichen Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung zu nehmen.

In dieser Arbeit fand sich ein von null signifikant unterschiedlicher Zusammenhang zwischen den Parametern Visus vor erster PDT und Läsionsgröße vor erster PDT. Dieser ist als mittelgradig negativ zu bewerten (Spearman-Rho Korrelation: -0,402;  $p < 0,0005$ ).

Im Schnitt nahm der Ausgangsvisus vor Therapiebeginn bei einer Vergrößerung des Läsionsdurchmessers von einem Millimeter um ca. 0,5 Visusstufen ab.

So lag der durchschnittliche Ausgangsvisus bei einer Läsionsgröße zwischen null und einem Millimeter bei elf Visusstufen. Bei einer Größe von sieben Millimetern wurde hingegen nur noch eine Sehleistung von durchschnittlich 6,5 Visusstufen erreicht.

Wenn also der Durchmesser der Läsion zu Therapiebeginn größer war, so fand sich meist auch ein schlechterer Ausgangsvisus.

Und umgekehrt konnte bei einem schon stark herabgesetzten Visus von einem größeren Läsionsdurchmesser ausgegangen werden (Abbildung 34).

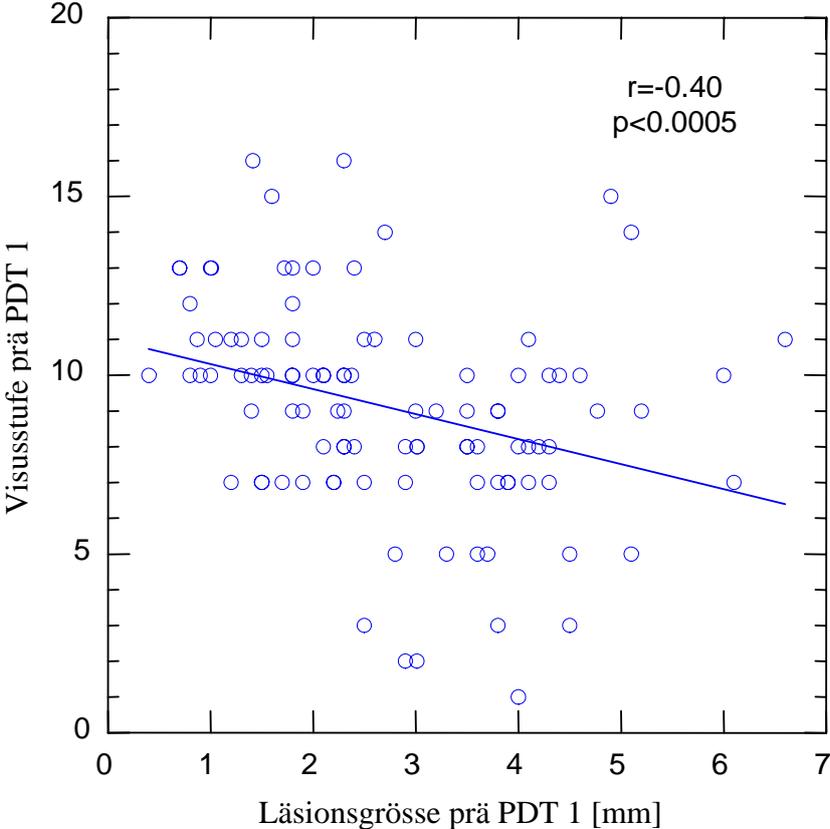


Abbildung 34: Visus vor erster PDT in Bezug zur Läsionsgröße (mm)

#### 4.6 Subjektive Veränderung und objektiver Verlauf des Visus

Im Rahmen der dreimonatigen Kontrolluntersuchungen werden die Patienten mit AMD an der Universitätsaugenklinik in Homburg bezüglich einer möglichen Veränderung der subjektiven Einschätzung ihrer Sehleistung befragt. Im Vergleich zur vorherigen Kontrolluntersuchung konnte die Sehleistung hierbei als „besser“, „gleich“ oder „schlechter“ bewertet werden.

Bei 30% der therapierten Augen fand sich eine subjektive Verbesserung, weitere 30% verzeichneten eine sich eher verschlechternde Sehleistung. Von 40% konnte keine Veränderung festgestellt werden.

Um einen etwaigen Zusammenhang zwischen der Verbesserung der subjektiven Sehleistung und einer tatsächlich messbaren Visusverbesserung aufzuzeigen, wurden beide Parameter hinsichtlich ihrer statistischen Korrelation bewertet (Tabelle 8).

Subjektive Veränderung der Sehschärfe	Objektive Veränderung der Sehschärfe				
	Mittelwert	Median	Standardabweichung	Minimum	Maximum
besser n=31	-1,00	0,00	3,95	-13	5
gleich n=41	-2,32	-2,00	2,61	-8	3
schlechter n=32	-3,47	-3,00	3,15	-11	2

Tabelle 8: subjektiver und objektiver Verlauf der Sehschärfe (Visus)

Es fand sich ein deutlicher, statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der subjektiven vom Patienten angegebenen veränderten Sehleistung und der tatsächlichen Veränderung des Visus im Verlauf des 12-monatigen Kontrollzeitraumes ( $p=0,012$ ).

So zeigten die Augen/Patienten, bei denen eine subjektive Verbesserung verzeichnet werden konnte, den geringsten Verlust an Sehleistung um durchschnittlich eine Visusstufe. Hingegen konnte bei den subjektiv als schlechter gewordenen Augen auch die durchschnittlich höchste Herabsetzung des Visus um 3,47 Visusstufen verzeichnet werden. Zwischen diesen beiden Visusveränderungen lagen mit einer durchschnittlichen Visus-Verschlechterung von 2,32 Stufen dann noch diejenigen, von denen eine gleichbleibende Sehleistung angegeben wurde.

Es muss allerdings noch erwähnt werden, dass bei den Augen, bei denen es subjektiv zu einer Verbesserung der Sehleistung kam, auch der größte Bereich der Standardabweichung bezüglich des tatsächlichen Visusverlaufs zu verzeichnen war. Hier fanden sich auch die stärksten Minima und Maxima (Abbildung 35).

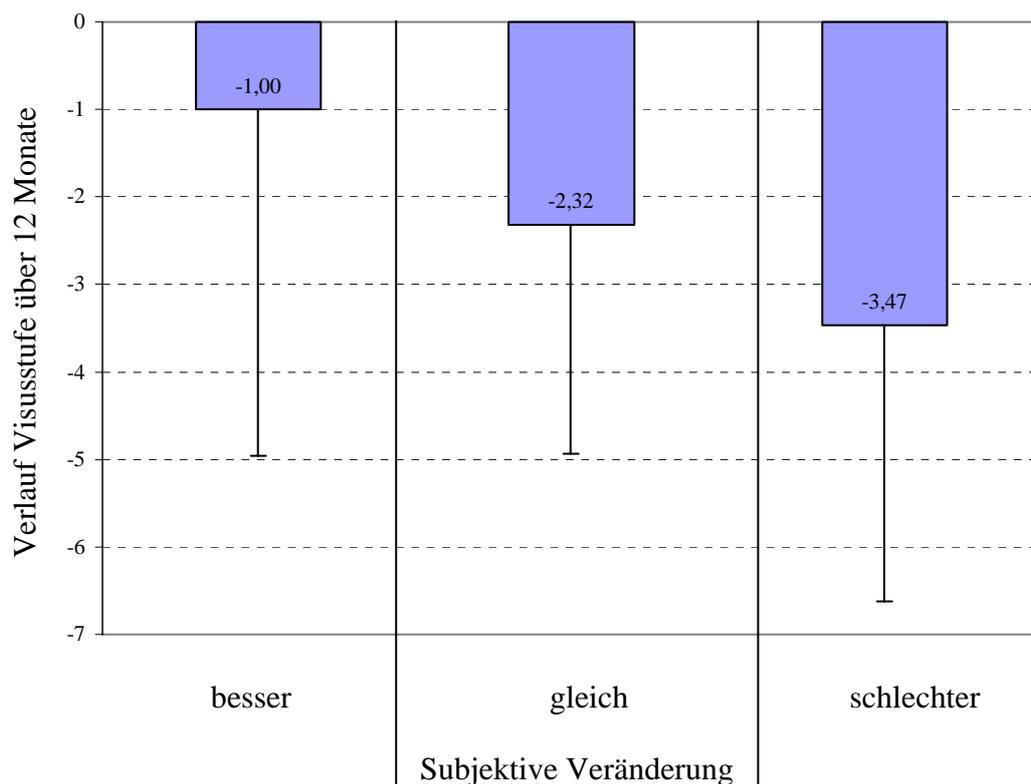


Abbildung 35: Visusveränderung (objektiv) in Bezug zur subjektiver Veränderung (Mittelwert  $\pm$ SD)

Es kann zusammengefasst werden, dass von den Patienten eine geringere objektivierbare Visusabstufung nach der Therapie auch mit einer besseren subjektiven Einschätzung assoziiert zu sein schien. Hingegen beklagten die Patienten, bei denen es zu einem ungünstigeren Verlauf der Erkrankung kam, auch eine schlechtere Einschätzung der eigenen visuellen Situation.

## 5. Diskussion

Anhand der gewonnenen und statistisch erarbeiteten Daten soll nun eine Interpretation und Diskussion der Ergebnisse erfolgen, die sich v.a. auf aktuelle nationale und internationale Studien beziehen wird.

### 5.1 Geschlechts- und Altersverteilung der Patienten

Ab einem Alter von 70 bis 75 Jahren findet sich eine überproportionale Zunahme bei der Entstehung von Choroidalen Neovaskularisationen (CNV) (VINDING 1989).

Dem entspricht ein Durchschnittsalter von 75,5 Jahren bei Behandlungsbeginn des in dieser Arbeit beobachteten Patientengutes. Die Erkrankung zeigte eine Prävalenz bis ins hohe Alter (Maximalwert: 95 Jahre). Gleichzeitig fanden sich aber auch einige jüngere Patienten mit CNV (Minimalwert: 35 Jahre). Bei ihnen scheinen v.a. hohe Myopie, Angioid streaks, okuläre Histoplasmose oder Traumata als Auslöser von CNV in Frage zu kommen (BERNARDCZYK-MELLER et al. 2005).

Aufgrund der Alters- und Geschlechtsverteilung in den Industrienationen erkranken mehr Frauen als Männer im höheren Lebensalter an einer Choroidalen Neovaskularisation. So ist mit dem weiblichen Geschlecht ein bis zu zweimal höheres Risiko assoziiert, eine feuchte AMD zu entwickeln (KLEIN et al. 1992). Auch die überwiegende Mehrheit aller in Homburg behandelte Patienten waren weiblich.

Durch die Altersentwicklung wird der Anteil der über 60-jährigen in den nächsten Jahrzehnten deutlich zunehmen (THYLEFORS et al. 1995). Da ab diesem Lebensalter das Risiko, an einer AMD zu erkranken, stark ansteigt, sollte weiterhin nach neuen Behandlungsmöglichkeiten geforscht werden (siehe 5.7).

## 5.2 Linsenstatus der therapierten Augen

Nach einer durchgeführten Katarakt-Operation besteht ein signifikant erhöhtes Risiko, eine feuchte Altersabhängige Makuladegeneration zu entwickeln (KRISHNAIAH et al. 2005).

Im Alter wird die sonst klare Linse trüb und gelblich. Dies bedeutet für den Patienten zwar eine allmähliche Sehverschlechterung im Sinne eines verschwommenen Sehens, kann aber auch einen Schutz in dem Wellenlängenbereich mit sich bringen, welcher für die Entstehung von pathologischen Gefäßneubildungen verantwortlich gemacht wird. Wenn die alte Linse des Patienten im Rahmen einer Katarakt-Operation entfernt wird, fehlt dieser Lichtschutz und es kann vermehrt zur Bildung von CNV kommen (KLEIN et al. 1995, LARSSON et al. 2005).

Eine nicht unerhebliche Anzahl der hier dokumentierten Augen (bei n=104: 36%) musste sich vor Behandlungsbeginn mit der Photodynamischen Therapie einer Katarakt-Operation unterziehen und bekam eine Kunstlinse eingesetzt. Dies könnte man zumindest als konsistent erachten mit einer negativen Beeinflussung der Erkrankung durch die eingesetzte Kunstlinse. Allerdings ist natürlich das Lebensalter der untersuchten Patienten mit der Häufigkeit sowohl einer CNV als auch einer Katarakt korreliert. Daher ist anhand des untersuchten Kollektivs eine klare Aussage bezüglich des Zusammenhangs von CNV und Pseudophakie nicht zu treffen.

### 5.3 Verlauf des Visus in der 12-Monats-Kontrolle

#### a) Veränderung des Visus

In den meisten Fällen kann die Photodynamische Therapie zwar eine Verlangsamung in der Progression der feuchten AMD erwirken, sehr viele Patienten berichten aber dennoch über eine weitere Abnahme des Visus (VOELKER et al. 2005). Auch eine Verbesserung der Sehschärfe wird in den meisten Fällen nicht erreicht (WACHTLIN et al. 2004).

So musste auch bei den in Homburg therapierten Patienten im Mittel von einer weiteren Verschlechterung der Sehschärfe, gemessen 12 Monate nach Therapiebeginn, ausgegangen werden.

#### b) Indikation zur PDT

Der klinische Nutzen und die therapeutische Sicherheit der Photodynamischen Therapie konnte erst kürzlich wieder bezüglich Choroidaler Neovaskularisationen im Rahmen der Altersabhängigen Makuladegeneration erhärtet werden (THOELEN et al. 2005). Die Altersabhängige Makuladegeneration stellt auch den häufigsten Auslöser von Choroidalen Neovaskularisationen dar.

Das Anwendungsspektrum der PDT erstreckt sich aber auch auf die pathologische Myopie und die chronischen Entzündungen des Augenhintergrundes.

Bezüglich der entzündlichen Genese scheint weiterhin Forschungsbedarf zu bestehen, wobei ein therapeutischer Nutzen der PDT auch hier schon gezeigt werden konnte (GERTH et al. 2006, PARODI et al. 2006).

Auch bei den Choroidalen Neovaskularisationen aufgrund einer pathologischen Myopie konnte die Photodynamische Therapie als erfolgreiche Behandlungsmöglichkeit umfassend bestätigt werden (VIP-Studie: Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group; VIP-Report No. 1; 2001). Ein weiterer dramatischer Visusabfall wird durch die PDT bei pathologisch myopen Augen in über 60% der Fälle verhindert (KREBS et al. 2004).

Die PDT nützt bei dieser Indikation insbesondere jüngeren Patienten, da die pathologische Myopie die häufigste Ursache für die Entwicklung von Choroidalen Neovaskularisationen bei Patienten unter 50 Jahren ist (COHEN et al. 1996). Circa 60% aller CNV werden in dieser Altersgruppe von der pathologischen Myopie ausgelöst. Möglicherweise profitieren von der Photodynamischen Therapie sogar eher die pathologisch myopen Augen als die Augen, die aufgrund einer Altersabhängigen Makuladegeneration behandelt werden (PEREZ et al. 2004).

Dessen ungeachtet ist die AMD nach wie vor die häufigste Indikation zur PDT. Dies zeigte sich auch in der Zusammensetzung der in dieser Arbeit untersuchten Patienten aus der Augenklinik in Homburg. Die beiden anderen möglichen Diagnosen pathologische Myopie und Entzündungen waren weniger häufig vertreten.

Aufgrund der geringen Fallzahlen konnte keine statistische Signifikanz bezüglich möglicher Unterschiede in der Prognose des Visusverlaufs bei den unterschiedlichen Indikationen herausgearbeitet werden. Es fand sich allerdings ein tendenziell leicht besserer Visusverlauf bei den pathologisch myopen Augen als bei den anderen Indikationen. Dies scheint mit der aktuellen Studienlage konform zu gehen.

Es bleibt zusammenzufassen, dass die PDT nicht nur gute Therapieergebnisse bei den Augen bietet, die aufgrund einer Altersabhängigen Makuladegeneration behandelt werden, sondern auch bei Patienten mit hoher Myopie und Entzündungen des Augenhintergrundes berechtigte Hoffnung auf Erfolge gibt (GELISKEN et al. 2004, LAM et al. 2005, GIBSON 2005).

### c) Art der CNV

Wie in der ersten und zweiten TAP-Studie (TAP-Report 1 und 2; 1999 und 2001) placebokontrolliert aufgezeigt wurde, war die PDT am effektivsten, wenn sich die Läsion aus überwiegend-klassischen Anteilen zusammensetzte.

Hingegen konnte zwischen den klassischen, überwiegend-klassischen und minimal-klassischen CNV der in Homburg beobachteten Fälle bezüglich des Visusverlaufs nach PDT kein signifikanter Unterschied dokumentiert werden. Es fand sich nur ein leicht schlechterer Visusverlauf bei den okkulten CNV.

Der Nutzen der PDT bei okkulten CNV ohne jeglichen klassischen Anteil konnte in der zweiten VIP-Studie (VIP-Report No. 2; 2001) nachgewiesen werden, da hier im Vergleich zur Placebo-Gruppe eine mindestens doppelt so große Chance auf ein Sistieren in der Progression der Visus-Verschlechterung erreicht wurde. Dadurch könnte gefolgert werden, dass zwar auch okkulte CNV von einer Behandlung mit der PDT profitieren können, aber im direkten Vergleich mit den klassischen Typen eine eher schlechtere Entwicklung des Visus zu erwarten ist.

Es sollte aber auch beachtet werden, dass sich die Läsionsart der Choroidalen Neovaskularisationen oftmals während der Therapie ändern kann, da die Definition v.a. von der Charakteristik in der Fluoreszenzangiographie abhängt. So kann sich eine CNV, die zu Beginn von minimal-klassischen Anteilen geprägt war, durch Veränderungen in der Gefäßsituation in eine klassische oder überwiegend-klassische Läsion umwandeln.

Das Risiko, bei anfänglich minimal-klassischen Läsionen eine überwiegend-klassische CNV zu entwickeln, erscheint größer als bei okkulten CNV ohne jegliche klassische Anteile (SCHNEIDER et al. 2005).

So könnte schließlich ein Monitoring eventueller Veränderungen in der Art der CNV bei zu Beginn minimal-klassischen CNV sinnvoll sein, da dadurch die Entwicklung in eine überwiegend-klassische Läsion dokumentiert wird und so auch diese Läsionen

einer optimalen Behandlung mit der PDT zugeführt werden könnten (BRESSLER et al. 2004).

#### d) Ort der CNV

Auch die Lage der CNV auf der Netzhaut kann einen deutlichen Einfluss auf den Verlauf der feuchten AMD vor und nach Photodynamischer Therapie haben. Gute Ergebnisse zeigen v.a. die juxtafoveal gelegenen Läsionen. In sehr vielen Fällen kann bei dieser Lokalisation der CNV von einer deutlichen Stabilisierung der Sehschärfe ausgegangen werden (FRENNESSON et al. 2004). Oft wird zudem eine überdurchschnittliche Verbesserung des Visus und eine übermäßige Anzahl von erfolgreich verschlossenen Leckagen erreicht (HARIPRASAD et al. 2005).

Darüber hinaus können bei juxtafoveal gelegenen Läsionen nach PDT signifikant bessere Visusverläufe erwartet werden als bei subfovealen CNV (WACHTLIN et al. 2005).

Bei den an der Universitäts-Augenklinik in Homburg dokumentierten CNV konnten in Bezug auf die Lokalisation aufgrund geringer Fallzahlen keine klaren signifikanten Unterschiede bezüglich des Visus-Verlaufs herausgearbeitet werden. Allerdings zeigte sich auch hier eine leicht bessere Prognose bei den Läsionen, die juxtafoveal lagen.

Von der gemeinsamen Makula-Kommission, bestehend aus dem Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA) und der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG), wird in den von ihnen empfohlenen Richtlinien ebenfalls nahegelegt, subfoveale und juxtafoveale Läsionen als mindestens gleichwertig bezüglich der Therapieindikation und des Therapieerfolges einzustufen (Makula-Kommission, 2005).

### e) Anamnesendauer

Eine CNV kann bereits im Frühstadium mit einer ausgeprägten Symptomatik wie einer starken Verminderung des zentralen Sehens einhergehen und dadurch eine nicht zu unterschätzende Einschränkung der Lebensqualität mit sich bringen (siehe auch 5.6).

Das Sehvermögen wird heutzutage von vielen Menschen als wichtigster Sinneseindruck gewertet und eine rapide Sehverschlechterung stellt möglicherweise einen größeren Antrieb dar, einen Arzt zu konsultieren, als das vielleicht bei anderen Erkrankungen der Fall ist. So überrascht auch nicht, dass die meisten der Homburger Patienten innerhalb eines recht kurzen Zeitraums von nur drei Monaten nach Erstmanifestation von Symptomen ihren Arzt aufsuchten. Allerdings fanden sich auch Patienten, die hiermit bis zu einem Jahr warteten. Sie hatten einen signifikant schlechteren Ausgangsvisus und somit auch eine tendenziell geringere Aussicht auf einen stabilen und hohen Visus nach der Behandlung. Wesentliche Voraussetzung für einen Therapieerfolg stellt also ein möglichst frühes Erkennen und Behandeln der CNV dar (SMITH et al. 2004).

Da die Prävalenz der Erkrankung in den nächsten Jahren und Jahrzehnten aufgrund der Altersentwicklung deutlich zunehmen wird, besteht weiterhin ein hoher Bedarf an rechtzeitiger Patientenaufklärung. Dies könnte zum Beispiel sowohl durch Auslegen von Informationsbroschüren beim Hausarzt als auch durch ein eventuell generelles augenärztliches Früh-Screening ab einer gewissen Altersgrenze verwirklicht werden.

### f) Alter bei erster PDT

Das Lebensalter ist der nachweislich größte Risikofaktor für die Entwicklung einer CNV (VINGERLING et al. 1995). Im Durchschnitt liegt die Prävalenz für die AMD

in der Altersgruppe 75 bis 84 Jahre bei bis zu 35% (VINDING 1989, HOLZ et PAULEIKHOFF (Hrsg.) 1997).

Es scheint bei der feuchten AMD besonders wichtig zu sein, bereits in jungen Jahren mit der Behandlung zu beginnen. Aufgrund der großen Streuung einzelner Werte konnte in dieser Arbeit jedoch kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den Parametern Alter und Visus vor PDT bzw. Alter und Differenz Endvisus minus Startvisus nachgewiesen werden. Es zeigte sich allerdings eine leicht negative Tendenz zwischen Startvisus und Lebensalter des Patienten. Der Visus vor Behandlungsbeginn war also im höheren Lebensalter tendenziell eher etwas schlechter. Dies ist zum einen damit zu erklären, dass sich unabhängig von einer feuchten AMD im Alter die Sehschärfe verschlechtern kann. Zum anderen kann man dieses Ergebnis so interpretieren, dass die Krankheit selbst den Startvisus negativ beeinflusst und natürlich bei älteren Menschen, die tendenziell länger unbemerkt an der Erkrankung leiden, auch mehr Zeit hat, verschlechternde Einflüsse auf das Auge und die Sehkraft zu entfalten.

Welcher dieser beiden Effekte hier überwiegt, ist prinzipiell nicht leicht zu entscheiden, zumal der multifaktorielle Einfluss von Erkrankungsalter, -dauer und schließlich auch Lebensalter auf das Auge nicht zu unterschätzen ist.

Zwischen Alter und Visusverlauf 12 Monate nach Therapiebeginn fand sich keine Korrelation. Im Gegenteil zeigte sich sogar eine annähernde Konstanz der mittleren Visus-Verschlechterung zum Zeitpunkt jedes Behandlungsalters. Es scheint also bei jedem Auge unabhängig vom Ausgangsstatus eine ähnliche Entwicklung bezüglich des Visusverlaufs zu bestehen. Dies besagt, dass sich jeder Visus unabhängig von seinem Ausgangswert und dem Alter bei Therapiebeginn im statistischen Mittel gleich veränderte.

Der Grund hierfür liegt wohl zum einen an der Leistungsfähigkeit des momentan verwendeten Lasers bzw. Farbmittels, könnte aber auch an den noch nicht gänzlich geklärten und der Krankheit innewohnenden pathophysiologischen Mechanismen liegen. So bleibt auch weiterhin ein bedeutender Forschungsauftrag hinsichtlich des

pathophysiologischen Verständnisses dieser Krankheit, um sowohl den Verlauf der Erkrankung besser einschätzen als auch mehr beeinflussen zu können.

### g) Anzahl der PDTs

Das Hauptaugenmerk bei der Photodynamischen Therapie einer CNV liegt auf dem Verschluss der neugebildeten pathologischen Gefäße. Dies wird in regelmäßigen Abständen fluoreszenzangiographisch kontrolliert. In klinischen Studien konnte dokumentiert werden, dass in der Regel zwischen zwei und drei Photodynamischen Therapien notwendig sind, um eine Leckage erfolgreich zu verschließen (Treatment of age-related macular degeneration with Photodynamic Therapy Study Group; TAP Report 2; 2001). Allerdings kann bereits eine Behandlungssitzung mit der PDT den Verschluss einer Leckage bewirken und so die weitere Progression einer Visus-Verschlechterung verlangsamen oder sogar aufhalten (JIN et al. 2004, TAYANITHI et al. 2004).

Auch in dieser Arbeit ergab sich eine durchschnittliche Anzahl von Therapiesitzungen von 2,2 (n=260) bzw. 3,1 (n=104) PDTs pro Auge. Ebenso fanden sich Läsionen, bei denen bereits nach der ersten Behandlung ein Verschluss der Leckage bewirkt werden konnte.

Zwischen der Anzahl an PDTs und dem Visusverlauf im 12-monatigen Kontrollzeitraum konnte eine schwach negative Korrelation errechnet werden. Eine mehrfache Wiederholung der Behandlung führte also nicht unbedingt zu einer deutlichen Verbesserung des Visus im 12-monatigen Kontrollzeitraum, sondern war unter Umständen sogar mit einer Verschlechterung des Visus assoziiert. Es scheint also keinen direkt nachweisbaren Zusammenhang zwischen erfolgreicher PDT im Sinne des erwünschten Gefäßverschlusses und einer positiven/verbessernden Visus-Entwicklung zu geben.

Dies kann zum einen daran liegen, dass sich der Visus unabhängig von der Anzahl der PDTs im Durchschnitt über den Beobachtungszeitraum hin verschlechterte. Zum anderen ist wohl bei den Augen, die häufiger therapiert werden mussten, von einer komplexeren Läsionssituation mit persistierender Leckage auszugehen, die auch nach mehrmaliger Behandlung nicht zu durchbrechen war und deswegen einen erheblich schlechteren Verlauf nahm als die CNV, bei denen schon nach geringerer Anzahl an PDTs ein Erfolg zu verbuchen war.

Ob und ab welchem Zeitpunkt häufige Therapiewiederholungen eine Verschlechterung der Sehschärfe bewirken, konnte in der derzeitigen Studienlage nicht nachgewiesen werden und erfordert daher möglicherweise weitere Forschungsansätze.

Es bleibt zu beachten, dass die Läsion an sich v.a. in ihrer Größe und Persistenz einen wesentlichen Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung zu haben scheint. So stellt ein erfolgreiches Verschließen der CNV zwar keinen Garant für einen guten Visusverlauf dar, aber bei persistierender Leckage ist von einem weiteren, möglicherweise rapiden und dramatischen Visus-Verlust auszugehen (YOO et al. 2005).

## h) Blutungen

Retinale Blutungen stellen ernste und schwerwiegende Ereignisse im Rahmen einer feuchten Makuladegeneration dar.

Im Vergleich zu den Läsionen, bei denen keine Blutungen nachweisbar waren, zeigte sich bei den Homburger Augen-Patienten eine signifikante Beeinträchtigung des Visusverlaufs durch alle Blutungstypen.

Der schlechteste Visusverlauf aller möglicher Blutungen konnte bei den flächigen Blutungen dokumentiert werden. Im Gegensatz zu den anderen Blutungstypen fand sich hier auch bei dem Vertretern, der den besten Verlauf bezüglich des Visus nahm,

ein negativer Wert und somit eine deutliche Visus-Verschlechterung. So ist bei Vorhandensein einer flächigen Blutung von einem besonders aggressiven Krankheitsverlauf auszugehen. Der genaue Einfluss verschiedener retinaler Blutungen sollte daher möglicherweise weiterhin hinterfragt werden.

Bei großflächigen retinalen Blutungen sollte der Patient darüber hinaus auf eine eventuell im Laufe der Behandlung auftretende schwerwiegende Sehverschlechterung hingewiesen werden. Dennoch könnte durch eine feinmaschigere Kontrolle in kürzeren Zeitabständen eventuell eine Optimierung der Therapie erreicht und so eine verbesserte Sehleistung angestrebt werden.

#### 5.4 Verlauf der Läsionsgröße in der 12-Monats-Kontrolle

Bezüglich des Behandlungserfolges spielt neben dem Visusverlauf auch der Verlauf der Läsionsgröße vor bzw. nach Photodynamischer Therapie eine wesentliche Rolle. Solange kein Verschluss einer Leckage der Läsion erreicht werden kann, besteht weiterhin die Indikation zur Wiederholung der Therapie.

Im folgenden werden daher die Ergebnisse dieser Arbeit bezüglich der Läsionsgröße hinsichtlich des Krankheitsverlaufes und eines möglichen Zusammenhangs mit dem Erkrankungsalter und der Anzahl der PDTs diskutiert.

##### a) Veränderung der Läsionsgröße

Das Ausmaß und die Art der Seheinschränkung bei der feuchten AMD ist in der Regel weitgehend abhängig von der Lokalisation und der Ausdehnung der Choroidalen Neovaskularisationen (PAULEIKHOFF 2005).

Die größte und wesentlichste Einschränkung in der Sehtüchtigkeit ist das Zentralskotom, welches in der Mehrheit der Fälle bei der feuchten AMD auftritt. Die PDT konnte ihren Nutzen in der Verminderung einer solchen Seheinschränkung, die analog mit einer Verkleinerung des Läsionsareals einhergeht, placebokontrolliert darstellen (SCHMIDT-ERFURTH et al. 2003).

Bei den Homburger Augen-Patienten fand sich zum Zeitpunkt jeder Kontrolluntersuchung eine verringerte durchschnittliche Läsionsgröße. Genauso stieg der prozentuale Anteil der Läsionen an, die erfolgreich verschlossen werden konnten und so als Größe „null“ definiert wurden.

Auffällig hierbei war, dass die Läsionen sowohl mit einer gewissen Konstanz kleiner wurden (0,39 mm bis 0,58 mm) als auch der Anteil der erfolgreich verschlossenen

Läsionen konstant zunahm (bei erster und letzter Kontrolluntersuchung jeweils plus 18,3%).

Dies beschreibt allerdings nur den Verlauf der Läsionsgröße zum Zeitpunkt der einzelnen Kontrolluntersuchungen und trifft keine Aussage über die Anzahl der benötigten Therapiesitzungen. So gab es Patienten, die zwar zu jeder Kontrolluntersuchung erschienen, aber aufgrund der Läsionssituation nur einmal mit der PDT behandelt wurden. Auch sie flossen in die Datenauswertung mit ein und beeinflussten durch ihr „Größe gleich null“ den statistischen Verlauf aller CNV.

Dennoch scheint jede einzelne PDT für sich eine große und im statistischen Mittel konstante Chance darzustellen, eine weiterhin bestehende Leckage im Läsionsbereich erfolgreich zu verschließen.

## b) Läsionsgröße vor erster PDT und Erkrankungsalter

Der größte, wissenschaftlich nachgewiesene und vom Patienten nicht beeinflussbare Risikofaktor für eine feuchte AMD ist das Alter (FRASER-BELL et al. 2005). Bei den untersuchten Patienten der Universitätsaugenklinik in Homburg bestand ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Läsionsgröße und dem Erkrankungsalter des Patienten. Die Wahrscheinlichkeit, eine größere Läsion zu entwickeln, stieg mit zunehmendem Alter an.

Es ist also nicht nur davon auszugehen, dass mit dem Älterwerden das Risiko zunimmt, an einer feuchten AMD zu erkranken, sondern dass in höherem Alter auch von einer komplexeren Läsionssituation mit größerem Läsionsdurchmesser auszugehen ist.

Dies verhält sich somit analog zur Situation des Visusverlaufs und erhärtet noch einmal die Forderung nach möglichst frühem Erkennen und Therapieren der Erkrankung.

### c) Läsionsgröße und Anzahl der PDTs

Bei der Darstellung der Ergebnisse bezüglich der Beziehung zwischen Läsionsgröße und Anzahl an PDTs ließen sich unter den untersuchten Augen Unterschiede im Verlauf dokumentieren. So war der größte Erfolg bei der Verkleinerung des Läsionsareals bei den Augen zu erwarten, bei denen bereits nach einer Behandlung die Leckage erfolgreich verschlossen werden konnte.

Es konnte festgestellt werden, dass bei mehrfach notwendiger Therapiewiederholung die erreichbare Größenminderung pro Sitzung geringer zu werden schien.

Bei Läsionen, die von der Zusammensetzung und Größe schon initial eher günstig sind, kann demnach bereits eine einmalige Behandlung zum Erfolg und somit zu einer effektiven Größenminderung führen. Komplexere Läsionssituationen scheinen hingegen auch bei mehrfacher Behandlung eine geringere Größenminderung zu erlauben.

### 5.5 Visus vor erster PDT und Läsionsgröße vor erster PDT

Die initiale Größe der Läsion vor erster Photodynamischer Therapie hat einen entscheidenden Einfluss auf die Visuentwicklung und so auf den Behandlungserfolg (ARIAS et al. 2005). So ist von einer im Vergleich schlechteren Entwicklung der Sehschärfe auszugehen, wenn der Durchmesser der Läsion überdurchschnittlich groß ist (SIVAPRASAD et al. 2005). Darüber hinaus ergibt sich eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit, eine Leckage im Laufe einer PDT verschließen zu können, wenn der Durchmesser der Läsion kleiner ist (FRENNESSON et al. 2004).

Auch bei den in Homburg mit der PDT behandelten Patienten fand sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Startvisus und der Läsionsgröße vor Therapiebeginn. Bei größerem Durchmesser der Läsion zu Therapiebeginn war mit einem schlechteren Ausgangsvisus zu rechnen. Das gleiche konnte auch umgekehrt gedeutet werden: Wenn ein schlechterer Startvisus vorlag, konnte auch ein größerer Läsionsdurchmesser angenommen werden.

Da die Ausdehnung einer CNV die Netzhautfunktion direkt beeinträchtigt, erklärt sich auch ihr Einfluss auf die Sehschärfe. Dies könnte vor allem dann von klinischem Interesse sein, wenn bereits vor Therapiebeginn eine Aussage über den wahrscheinlichen Verlauf der Erkrankung und der Sehkraft getätigt werden soll.

Darüber hinaus sollte bei Vorliegen eines schon stark eingeschränkten Ausgangsvisus ein besonderes klinisches Augenmerk auf die Läsionsgröße gelegt werden.

## 5.6 Subjektive Veränderung und objektiver Verlauf des Visus

Bei der nützlichen Objektivierung des Therapieerfolges mit Hilfe der Visus-Prüfung sollte nicht die persönliche Einschätzung des Patienten bezüglich seiner Sehfähigkeit vernachlässigt werden. Dies besonders, da selbst eine subjektive – objektiv nicht nachvollziehbare - Verbesserung des Visus auch eine mögliche Verbesserung der Lebensqualität und ein besseres Zurechtkommen im Alltag mit sich bringt.

In der Literatur konnte bereits gezeigt werden, dass mit dem messbaren Erfolg der PDT auch eine deutliche Verbesserung der subjektiven Einschätzung der Sehschärfe einhergeht (KRUMMENAUER et al. 2004). Bei sehr vielen Patienten ist allerdings trotz Behandlung mit der Photodynamischen Therapie von einer weiteren Verschlechterung des Visus auszugehen.

Trotzdem scheint die PDT eine vom Patienten ängstlich beobachtete Abnahme der Sehschärfe in den meisten Fällen zu verlangsamen und ihm so zum einen die Sorge über eine mögliche Erblindung zu nehmen und zum anderen eine größere persönliche Unabhängigkeit zu vermitteln (ARMBRECHT et al. 2004).

Auch bei den in dieser Arbeit untersuchten Fällen konnten die bereits publizierten Studien bestätigt werden. Es fanden sich signifikante Korrelationen zwischen messbarem Therapieerfolg und patienteneigener Zufriedenheit. So zeigten die geringste durchschnittliche Verschlechterung diejenigen Patienten, die auch subjektiv am zufriedensten waren. Hingegen beklagten die Patienten mit der schlechtesten Entwicklung des Visus im 12-monatigen Kontrollzeitraum auch subjektiv den schlechtesten Verlauf der Erkrankung. Es konnte also anhand der Patientenaussagen ein direkter Einfluss eines objektivierbaren Therapieerfolges auf die subjektive Verbesserung der Sehfähigkeit nachgewiesen werden.

Da die Erkrankung an einer AMD mit einem deutlich erhöhten Risiko einhergeht, an einer schweren Depression zu erkranken (SLAKTER et al. 2005), sollte auch weiterhin versucht werden, bereits im Frühstadium mit einer Therapie zu beginnen

und so eine für den Patienten stabile Sehfähigkeit zu erhalten. Dies umsomehr, da ein stabiler Visus und ein gutes subjektives Sehvermögen dem Patienten die Möglichkeit geben, weiterhin für sich selbst sorgen zu können und so unabhängig von der Hilfe anderer zu leben (STEVENSON et al. 2004).

## 5.7 Ausblick auf neue Therapieoptionen

Die Altersabhängige Makuladegeneration stellt eine ernste und schwerwiegende Erkrankung dar, die bis zur Erblindung führen kann.

Die Prävalenz dieser Erkrankung nimmt im höheren Alter stark zu. Es ist daher davon auszugehen, dass aufgrund der sich verändernden Alterspyramide auch immer mehr Menschen hiervon betroffen sein werden (BONASTRE et al. 2002). Daraus ergibt sich ein wesentlicher Forschungsauftrag, um die momentanen Therapiemöglichkeiten zu verbessern und durch neue Optionen zu ergänzen.

Die Photodynamische Therapie (PDT) stellt weiterhin die derzeit beste Therapiemöglichkeit der CNV dar. Sie ermöglicht in den meisten Fällen eine Stabilisierung der Sehfähigkeit (PALMOWSKI et al. 2002) und kann auch zu einer Verbesserung der Lesefähigkeit führen (THÖLEN et al. 2003). Ebenso wird durch die PDT die Kontrast-Empfindlichkeit des Auges verbessert (MONES et al. 2005). Sie hat bereits in zahlreichen Studien ihre nebenwirkungsarme und gute Verträglichkeit unter Beweis gestellt (GAYNES et al. 2004, BESSLER et al. 2004, SCHNURRBUSCH et al. 2005, SHYONG et al. 2005).

Da sich allein die nicht-medizinischen Kosten in Deutschland bei stark sehbehinderten (d.h. rechtlich den Blinden gleichgestellten) Patienten auf über neun Milliarden Euro jährlich belaufen (LAFUMA et al. 2006), gilt die PDT auch unter ökonomischen Aspekten als eine sehr effiziente Therapiemöglichkeit der feuchten Altersabhängigen Makuladegeneration (GREINER et al. 2001, BROWN et al. 2005). Darüber hinaus konnte in aktuellen Studien dargestellt werden, dass die PDT bei den meisten Läsionssituationen der CNV anwendbar ist und somit über ein extrem breites Spektrum an Anwendungsindikationen verfügt (ZAWINKA et al. 2005, SILVA et al. 2005).

Weitere Studien, speziell über die noch nicht abschätzbaren Langzeitwirkungen der PDT, erscheinen trotzdem angebracht (WORMALD et al. 2005). Auch ein Ersatz des

bei der PDT applizierten photosensiblen Wirkstoffes Visudyne® (Verteporfin) durch einen potentiell besseren Wirkstoff Talaporfin-Natrium wird diskutiert (CULHAM 2006).

Trotz all der deutlichen Vorzüge dieses Behandlungsverfahrens erweist es sich als problematisch, dass die PDT erst in einem eher späten Krankheitsstadium, in dem bereits Symptome auftreten, in den Krankheitsprozess eingreift. Das Ziel der momentanen Forschung hingegen ist es, bereits den Entstehungsprozess der Erkrankung zu beeinflussen. Am bedeutendsten scheint hierbei zu sein, die Prozesse, die zu Neovaskularisationen und so zu Leckagen führen, schon zu Beginn der Erkrankung zu unterdrücken.

Einen schematischen Überblick über die verschiedenen therapeutischen Ansatzpunkte gibt die am Anschluss an dieses Kapitel angefügte Grafik (Abbildung 36).

Der erste Ansatzpunkt einer alternativen Therapie stellt bereits an der Endothelzelle der sogenannte VEGF-Rezeptor (Vascular Endothelial Growth Factor) dar. Er löst mit seiner Aktivierung durch körpereigene Stoffe eine intrazelluläre Signalkaskade aus, die ihrerseits die Angiogenese aktiviert und die Proliferation von neuen Gefäßen fördert (ISHIBASHI et al. 1997, SPILSBURY et al. 2000). Dies wird durch die sogenannten Anti-VEGF-Antikörper Ranibizumab (Lucentis™) und Pegaptanib (Macugen®) unterdrückt. Sie blockieren den VEGF-Rezeptor an der Endothelzelle und hemmen somit direkt die intrazellulären Signal-Transduktionswege (SCHACHAT 2005).

Erste Untersuchungen attestieren den VEGF-Hemmern bereits einen therapeutischen Effekt bei geringen Nebenwirkungen (ROSENFELD 2004). Darüber hinaus ergibt sich durch die Applikation von VEGF-Hemmern über einen Zeitraum von 48 Wochen eine signifikante Verbesserung der Sehschärfe im Vergleich zur Placebo-Gruppe (LARSEN et al. 2005).

Die intrazelluläre Hemmung dieser Signal-Transduktionskaskaden, die durch die Aktivierung der VEGF-Rezeptoren in Gang gesetzt werden, bietet eine weitere Möglichkeit zur therapeutischen Beeinflussung der Erkrankung im Frühstadium. Dies

wird durch die modifizierten Steroide Triamcinolon (Volon®) und Anecortave Acetat (Retaane®) bewirkt.

Bei Triamcinolon handelt es sich um ein in der Augenheilkunde gängiges Steroid, welches zur Behandlung von okulären Entzündungen benutzt wird. Es unterdrückt die Progression von Reizen, die zur Neubildung und zum Aussprossen von Gefäßen führen. Bei okkulten CNV ist eine deutliche Verbesserung der individuellen Sehleistung zu erwarten, wenn Triamcinolon® appliziert wurde (KAISER 2004, NICOLO et al. 2006). Auch bei einer CNV anderer Genese wie z.B. bei pathologischer Myopie wurden bereits einzelne Erfolge in der Therapie mit Triamcinolonen beschrieben (POTTER et al. 2005).

Allerdings scheint die alleinige Injektion von Triamcinolonen keine Alternative zur PDT zu sein, sondern nur in Ergänzung zu anderen Behandlungen einen wirklich nachweisbaren positiven Einfluss auf die Sehleistung entfalten zu können (DANIS 2004). Nur die Kombination aus PDT und intravitrealer Applikation von Triamcinolon® führt zu einer im Vergleich deutlich positiveren Beeinflussung des Visusverlaufs (RECHTMAN et al. 2004, CHAN et al. 2006). Auch eine deutliche Verkleinerung des Läsionsdurchmessers durch eine die PDT ergänzende Applikation von Triamcinolonen konnte bereits nachgewiesen werden (VAN De MOERE et al. 2005).

Der momentane wissenschaftliche Standpunkt sieht demnach den größten zukünftigen Nutzen in einer Kombinationstherapie aus PDT und einem Hemmstoff, der an einer anderen Stelle als die PDT in den Krankheitsprozess eingreifen kann. Die gegenwärtigen Befunde sprechen für Triamcinolon® als geeigneten Wirkstoff (JONES et al. 2005). Der Erfolg dieser Kombinationstherapie gibt Hoffnung auf zusätzliche Therapiemöglichkeiten und bedarf weiterer beobachtender Studien (SPAIDE et al. 2005).

Nach derzeitiger Studienlage ist die einzige mögliche prophylaktische Therapie der Altersabhängigen Makuladegeneration bei familiär besonders disponierten Menschen auch die vorbeugende Gabe von hochdosierten antioxidativen Medikamenten wie

Ascorbinsäure, Tocopherol und Beta-Karotinen in Kombination mit Kupfer und Zink (COMER et al. 2005). Daneben scheint auch die Implantation einer Gelbfilter-Linse, die das energiereiche blaue Licht herausfiltern kann, bei Katarakt-Patienten die Entstehung einer feuchten AMD zu verhindern (BINDER et al. 2005).

Trotz zahlreicher Fortschritte in der Behandlung können die therapeutischen Optionen bei Altersabhängiger Makuladegeneration bzw. bei Choroidaler Neovaskularisation noch nicht als befriedigend gelten. Neben der Forschung an neuartigen Behandlungsmöglichkeiten bleibt daher weiterhin die Klärung der Pathophysiologie dieser Erkrankung wichtig, um geeignete Ansatzpunkte zur Prävention identifizieren zu können (FINE et al. 2005, FIGURSKA et al. 2005).

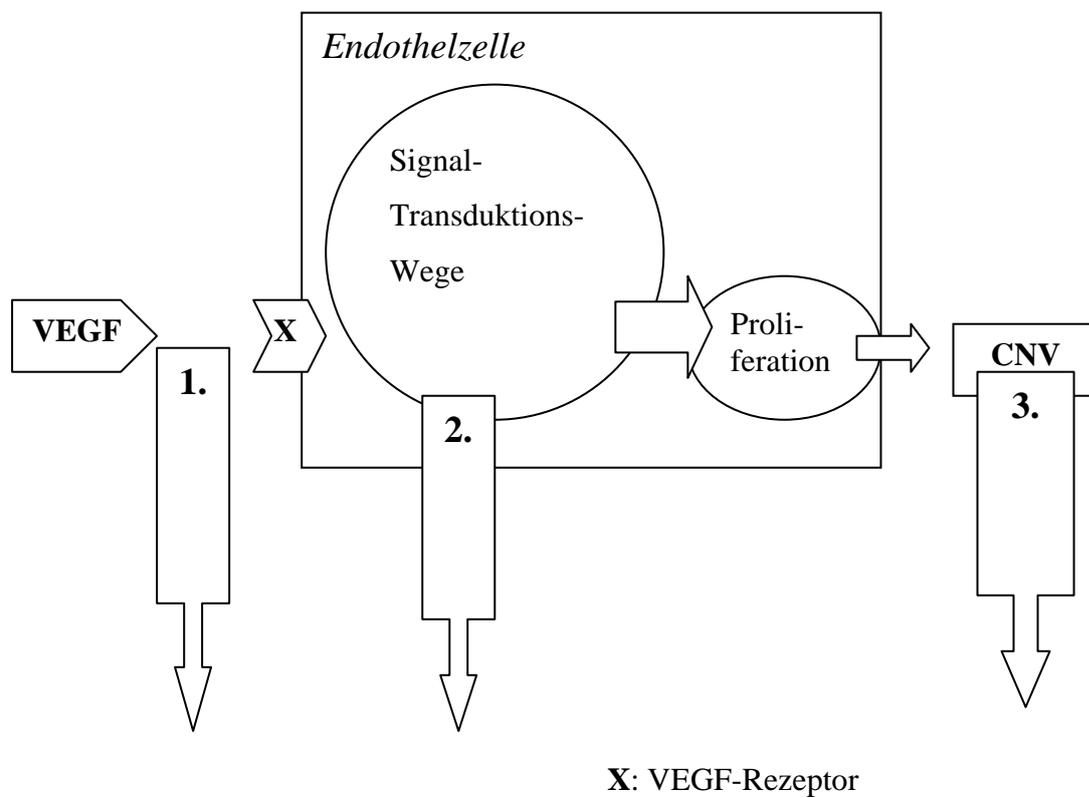


Abbildung 36: Schematische Darstellung neuer Therapieoptionen

1. Hemmung der Neovaskularisation durch Anti-VEGF-Antikörper am VEGF-Rezeptor (Lucentis® und Macugen®)
2. Hemmung durch Beeinflussung der intrazellulären Signal-Transduktionskaskaden (Anecortave und Triamcinolon)
3. Hemmung durch direktes Angreifen am neugebildeten Gefäß durch die PDT mit Verteporfin (Visudyne®)

## 6. Praktische Schlussfolgerungen

Die PDT konnte sich nun schon seit einigen Jahren als erfolgreiches Therapeutikum zur Behandlung von Choroidalen Neovaskularisationen etablieren.

Der Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA) und die Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) schlagen in ihrer gemeinsamen Makula-Kommission Richtlinien zur Therapie der CNV vor, die auf neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen aus internationalen Studien beruhen.

Ziel dieser Arbeit war es, aus den an der Universitäts-Augen- und Poliklinik Homburg gewonnenen Daten Erkenntnisse über den Therapieerfolg der PDT zu gewinnen und mit den Richtlinien der Makula-Kommission zu vergleichen. Anhand der in dieser Arbeit gewonnenen Ergebnisse können folgende klinische Leitlinien zur PDT vorgeschlagen werden:

1. Trotz Photodynamischer Therapie ist in den meisten Fällen von einer weiteren Verschlechterung des Visus auszugehen. Dennoch scheint das Fortschreiten der Erkrankung durch die PDT gemildert zu werden.
2. Neben der Altersabhängigen Makuladegeneration als Hauptindikation für die PDT können auch die pathologische Myopie und retinale Entzündungen in ausgewählten Fällen von einer Behandlung mit der PDT profitieren.
3. Im Vergleich zu den okkulten CNV scheinen vor allem die klassischen und überwiegend-klassischen CNV Aussicht auf Erfolg zu versprechen. Ein Monitoring der einzelnen Läsionsarten bezüglich eventueller Änderungen in der Zusammensetzung erscheint sinnvoll.

4. Die Lokalisation der CNV kann einen Einfluss auf die Prognose haben. Subfoveale und juxtafoveale Läsionen sind bezüglich des Therapieerfolges als gleichwertig einzustufen.
5. Da mit steigender Anamnesendauer und höherem Alter der Ausgangsvisus schlechter und der Läsionsdurchmesser größer zu werden scheint, sollte möglichst wenig Zeit zwischen erstem Manifestieren der Erkrankung durch Symptome und der Erstbehandlung vergehen. Patienten sollten, wenn möglich, bereits in jüngeren Lebensjahren therapiert werden, um so die Regenerationskraft des noch jungen Auges zu nutzen. Die augenärztliche Aufklärung bezüglich der Erkrankung, ihrer Symptome und Behandlungsmöglichkeiten könnte möglicherweise intensiviert werden.
6. Abgelaufene Katarakt-Operationen scheinen durch den dann weggefallenen Filtereffekt der natürlichen Linse die Entstehung von CNV zu fördern. Die Indikation zur Behandlung des grauen Stars sollte bei bereits bestehender CNV äußerst streng gestellt werden und über die Implantation einer speziellen Gelbfilter-Linse, die das Licht mit der für die Makula schädigenden Wellenlänge herausfiltert, nachgedacht werden.
7. Beim Vorliegen von großen, flächigen Blutungen kann es zu einer schlechteren Entwicklung nach der Behandlung des Visus kommen und so sollte dies bei Behandlungsbeginn bereits einkalkuliert werden und mit dem Patienten diskutiert werden.
8. Der Läsionsdurchmesser der CNV wird in den meisten Fällen durch die PDT verkleinert. Ein Großteil der Leckagen kann hierbei erfolgreich verschlossen werden.

9. Kleine CNV sind einfacher therapierbar und die Leckage kann hier auch schneller verschlossen werden. Größere Läsionen zeigen sich eher schwieriger behandelbar und bieten so auch tendenziell einen schlechteren Verlauf bezüglich der weiteren Sehfähigkeit. Kleinere Läsionen beeinflussen den Ausgangsvisus weniger als größere.
  
10. Von extrem häufigen Wiederholungen der Therapie ist abzuraten, da dadurch nicht automatisch von einer Verbesserung des Visus und einer Verkleinerung der Läsionsgröße auszugehen ist, sondern es sogar zu einer deutlichen Verschlechterung der Gesamtsituation kommen kann.
  
11. Bei sehr vielen Patienten findet sich trotz objektiver Visus-Verschlechterung eine subjektive Verbesserung, was mit einer Verbesserung der Lebensqualität gleichgesetzt werden kann.

Vor Behandlungsbeginn müssen laut BVA und DOG die zu therapierenden Choroidalen Neovaskularisationen fluoreszenzangiographisch eindeutig nachgewiesen werden, um die Läsionssituation umfassend einschätzen zu können und so die Behandlung optimal planen zu können. Der Laserspot muss die Läsion sicher erfassen. Auf einen zusätzlichen Sicherheitsabstand von 1000µm kann hingegen laut BVA und DOG verzichtet werden.

Änderungen der Standard-Behandlungsstrategie wie Medikamenten-Applikation oder Bestrahlungsparameter sollten weiterführenden Studien vorbehalten bleiben.

So bleibt zusammenzufassen, dass bei exakter Indikationsstellung, strengem Therapieschema und genauer Verlaufskontrolle die Photodynamische Therapie weiterhin die augenblicklich beste Therapieoption für Choroidale Neovaskularisationen darstellt.

## 7. Literatur

1. Alexiades-Armenakas M;  
Laser-mediated photodynamic therapy.  
Clin Dermatol 2006; 24: 16-25
2. Arias L, Pujol O, Berniell J, Rubio M, Roca G, Castillo L, Acebes E;  
Impact of lesion size on photodynamic therapy with verteporfin of  
predominantly classic lesions in age-related macular degeneration.  
Br J Ophthalmol 2005; 89: 312-315
3. Armbrecht AM, Aspinall PA, Dhillon B;  
A prospective study of visual function and quality of life following PDT in  
patients with wet age-related macular degeneration.  
Br J Ophthalmol 2004; 88: 1270-1273
4. Baumgartner R;  
Die Photodynamische Therapie humaner Neologismen.  
Forschungsbericht 1995-2000,  
Laser Forschungslabor, Klinikum Großhadern,  
Ludwig-Maximilians-Universität München
5. Bessler NM;  
Vam Study Writing Committee.  
Verteporfin therapy in age-related macular degeneration (VAM): an open-  
label multicenter photodynamic therapy study of 4435 patients.  
Retina 2004; 24: 990
6. Binder S, Welt R, Gerste RD (Hrsg.);  
Hydrophobe Acryl-Intraokularlinsen mit und ohne Blaulichtfilter.  
Germering/München 2005, Verlag für Medizin und Naturwissenschaften
- 7: Bonastre J, Le Pen C, Anderson P, Ganz A, Berto P, Berdeaux G;  
The epidemiology, economics and quality of life burden of age-related  
macular degeneration in France, Germany, Italy and the United Kingdom.  
Eur J Health Econ 2002; 3: 94-102
8. Bora NS, Gobleman CL, Atkinson JP, Pepose JS, Kaplan HJ;  
Differential expression of the compliment regulatory proteins in the  
human eye.  
Invest Ophthalmol Vis Sci 1993; 34: 3579-3584

9. Bressler SB, Pieramici DJ, Koester JM, Bressler NM;  
Natural history of minimally classic choroidal neovascular lesions in the treatment of age-related macular degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Investigation.  
Arch Ophthalmolog 2004; 122: 35-329
10. Brown GC, Brown MM, Campanella J, Beauchamp GR;  
The cost-utility of photodynamic therapy in eyes with neovascular macular degeneration - a value-based reappraisal with 5-year data.  
Am J Ophthalmol 2005; 140: 679-687
11. Bylsma GW, Guymer RH;  
Treatment of age-related macular degeneration.  
Clin Exp Optom 2005; 88: 322-334
12. Chan WM, Lai TY, Wong AL, Tong JP, Liu DT, Lam DS;  
Combined photodynamic therapy and intravitreal triamcinolone injection for the treatment of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: a comparative study.  
Br J Ophthalmol 2006; 90: 337-341
13. Cohen SY, Laroche A, Leguen Y, Soubrane G, Coscas GJ;  
Etiology of choroidal neovascularization in young patients.  
Ophthalmology 1996; 103: 1241-1244
14. Comer GM, Ciulla TA, Heier JS, Criswell MH;  
Future pharmacological treatment options for nonexudative and exudative age-related macular degeneration.  
Expert Opin Emerg Drugs 2005; 10: 119-135
15. Culham L;  
Current trends in photodynamic therapy.  
Ophthalmic Physiol Opt 2006; 26: 215
16. Danis RP;  
Triamcinolone Acetonide for choroidal neovascularization due to AMD.  
5th ISOPT Monte Carlo, Monaco, Mar 2004
17. Dissemond J, Grabbe S;  
Nicht-chirurgische Therapie des Basalioms der Gesicht-Nacken-Region.  
Laryngorhinootologie 2006; 85: 133-141

18. Donoso LA, Kim D, Frost A, Callahan A, Hageman G;  
The role of inflammation in the pathogenesis of age-related macular degeneration.  
*Surv Ophthalmol* 2006; 51: 137-152
19. Edwards AO, Ritter R, Abel KJ, Manning A, Panhuysen C, Farrer LA;  
Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration.  
*Science* 2005; 308: 421-424
20. Eye-Disease-Prevalence-Research-Group;  
Prevalence of age-related macular degeneration in the United States.  
*Arch Ophthalmol* 2004; 122: 564-572
21. Ferris FL 3rd, Fine SL, Hyman L;  
Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy.  
*Arch Ophthalmol* 1984; 102: 1640-1642
22. Figurska M, Stankiewicz A;  
Therapy of the wet form of age-related macular disease: the present state and perspectives.  
*Klin Oczna* 2005; 107: 334-339
23. Fine SL;  
Age-related macular degeneration 1969-2004: a 35-year personal perspective.  
*Am J Ophthalmol* 2005; 139: 405-420
24. Fraser-Bell, Donofrio J, Wu J, Klein R, Azen SP, Varma R;  
Los Angeles Latino Eye Study Group.  
Sociodemographic factors and age-related macular degeneration in Latinos:  
The Los Angeles Latino Eye Study.  
*Am J Ophthalmol* 2005; 139: 30-38
25. Frennesson CI;  
Photodynamic therapy with verteporfin in patients with age-related macular degeneration and juxtafoveal choroidal neovascularization.  
*Acta Ophthalmol Scand* 2004; 82: 651-655
26. Frennesson CI, Nilsson SE;  
Encouraging results of photodynamic therapy with Visudyne in a clinical patient material of age-related macular degeneration.  
*Acta Ophthalmol Scand* 2004; 82: 645-650

27. Gardlo K, Ruzicka T;  
Metvix PhotoCure.  
Investigational Drugs 2002; 3:1672-1678
28. Gaynes BI, Fiscella RG;  
Safety of verteporfin for treatment of subfoveal choroidal neovascular membranes associated with age-related macular degeneration.  
Expert Opin Saf 2004; 3: 345-361
- 29: Gelisken F, Inhoffen W, Hermann A, Grisanti S, Bartz-Schmidt KU;  
Verteporfin photodynamic therapy for extrafoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia.  
Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2004; 242: 926-930
30. Gerth C, Spital G, Lommatzsch A, Heiligenhaus A, Pauleikhoff D;  
Photodynamic therapy for choroidal neovascularization in patients with multifocal choroiditis and panuveitis.  
Eur J Ophthalmol 2006; 16: 111-118
31. Gibson J;  
Photodynamic therapy with verteporfin for juxtafoveal choroidal neovascularization secondary to pathological myopia.  
Eye 2005; 19: 829-830
32. Goethe, J.W. von;  
Die zahmen Xenien.  
Werke, Kommentare und Register. Hamburger Ausgabe in 14 Bänden.  
Band 1, Gedichte und Epen.  
C.H. Beck, München, 1989, S. 367
33. Gold B, Merriam JE, Zernant J, Hancox LS, Taiber J, Gehrs K, Cramer K, Neel J, Bergeron J, Barile GR, Smith RT, Hageman GS, Dean M, Allikmets R, Chang S, Yannuzzi LA, Merriam JC, Barbazetto I, Lerner LE, Russell S, Hoballah J, Hageman J, Stockman H;  
Variation in factor B(BF) and complement component 2 (C2) genes is associated with age-related macular degeneration.  
Nat Genet 2006; [Epub ahead of print]
34. Gorin MB, Breitner JC, De Jong PT, Hageman GS, Klaver CC, Kuehn MH;  
The genetics of age-related macular degeneration.  
Mol Vis 1999; 5: 29

35. Greiner RA;  
Cost of care for patients with age-related macular degeneration in Switzerland and cost-effectiveness of treatment with verteporfin therapy.  
Semin Ophthalmol 2001; 16: 218-222
  
36. Haines JL, Hauser MA, Schmidt S;  
Compliment factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration.  
Science 2005; 308: 419-421
  
37. Hariprasad SM, Shah GK  
Treatment of juxtafoveal choroidal neovascularization with photodynamic therapy using verteporfin in eyes with age-related macular degeneration.  
Ophthalmic Surg Lasers Imaging 2005; 36: 258-260
  
38. Holz FG, Helb HM, Bindewald-Wittich A, Scholl HP;  
Modern pharmacotherapy of age-related macular degeneration.  
Internist (Berl) 2006; 47: 192-198
  
39. Holz FG, Pauleikhoff D (Hrsg.);  
Altersabhängige Makuladegeneration  
Springer Verlag 1997; 5-7
  
40. Ishibashi T, Hata Y, Yoshikawa H, Nakagawa K, Sueishi K, Inomata H;  
Epression of vascular endothelial growth factor in experimental choroidal neovascularization.  
Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1997; 235: 159-167
  
- 41: Issa PC, Scholl HPN, Holz FG, Knolle P, Kurts C;  
Das Komplementsystem und dessen mögliche Beteiligung an der Pathogenese der Altersabhängigen Makuladegeneration (AMD).  
Ophthalmologe 2005; 102: 1036-1042
  
42. Jin C, Ge J, Zhou S, Chen H, Zhong X, Jiang R, Chen L, Chen L;  
Photodynamic therapy for age-related macular degeneration.  
Yan Ke Xue Bao 2004; 20: 158-162
  
43. Jonas JB, Kreissig I, Degenring R;  
Intravitreal triamcinolone acetone for treatment of intraocular proliferative, exudative and neovascular diseases.  
Prog Retin Eye Res 2005; 24: 587-611

44. Kaiser PK;  
Continuing innovation with Visudyne combination with Triamcinolone:  
interesting insight.  
5th ISOPT Monte Carlo, Monaco, Mar 2004
45. Khan JC, Thurlby DA, Shahid H, Clayton DG, Yates JR, Bradley M, Moore AT,  
Bird AC : Genetic Factors in AMD Study.  
Smoking and age-related macular degeneration: the number of pack years of  
cigarette smoking is a major determinant of risk for both geographic atrophy  
and choroidal neovascularization.  
Br J Ophthalmol 2006; 90: 75-80
46. Klaver CC, Assink JJ, Vingerling JR, Hofman A, De Jong PT;  
Smoking is also associated with age-related macular degeneration in persons  
aged 85 and older: the Rotterdam-Study.  
Arch Ophthalmol 1997; 115: 945
47. Klein ML, Mauldin WM, Stoumbos VD;  
Heredity and age-related macular degeneration. Observations in monozygotic  
twins.  
Arch Ophthalmol 1994; 112: 932-937
48. Klein R, Klein BE, Knudtson MD, Wong TY, Cotch MF, Liu K, Burke G,  
Saad MF, Jacobs DR Jr. ;  
Prevalence of age-related macular degeneration in 4 racial/ethnic groups in the  
multi-ethnic study of atherosclerosis.  
Ophthalmology 2006; 113: 373-380
49. Klein R, Klein BEK, Linton KLP;  
Prevalence of age-related maculopathy.  
The Beaver-Dam Eye Study.  
Ophthalmology 1992; 99: 933-943
50. Klein R, Wang Q, Klein BE, Moss SE, Meuer SM;  
The relationship of age-related maculopathy, cataract and glaucoma to visual  
acuity.  
Invest Ophthalmol Vis Sci 1995; 36: 182-191
51. Klein RJ, Zeiss C, Chew EY;  
Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration.  
Science 2005; 308: 385-389

52. Kliffen M, Sharma HS, Mooy CM, Kerkvliet S, De Jong PT;  
Increased expression of angiogenic growth factors in age-related maculopathy.  
BR J Ophthalmol 1997; 81: 154-162
53. Krebs I, Binder S, Stolba U, Abri A;  
Photodynamic Therapy for severe myopia.  
Ophthalmologie 2004; 101: 25-32
54. Krishnaiah S, Das T, Nirmalan PK, Nutheti R, Shamanna BR, Rao GN,  
Thomas R;  
Risk factors for age-related macular degeneration: findings from the Andhra  
Pradesh Eye Disease Study in South India.  
Invest Ophthalmol Vis Sci 2005; 46: 4442-4449
55. Krummenauer F, Braun M, Dick HB;  
Visusverlauf, Lebensqualität und subjektive Zufriedenheit von AMD-  
Patienten nach Abschluss einer PDT-Behandlung.  
Ophthalmologie 2004; 101: 23-41
56. Kudlien A;  
Herodotos.  
Anderson et al. (Hrsg.), Lexikon der alten Welt,  
Zürich/München 1990, Artemis-Verlag
57. Kulkarni AD, Kuppermann BD;  
Wet age-related macular degeneration.  
Adv Drug Deliv Rev 2005; 57: 1994-2009
58. Lafuna A, Brezin A, Lopatriello S, Hieke K, Hutchinson J, Mimaud V,  
Berdeaux G;  
Evaluation of non-medical costs associated with visual impairment in four  
european countries: France, Italy, Germany and the UK.  
Pharmacoeconomics 2006; 24: 193-205
59. Lam DSC, Liu DTL, Fan DSP, Lai WW, So SF, Chan W-M;  
Photodynamic therapy with verteporfin for juxtafoveal choroidal  
neovascularization secondary to pathological myopia – 1-year results of a  
prospective series.  
Eye 2005; 19: 834-840
60. Larsen M, Sander B, Villumsen JE, Haamann PH, la Cour M, Lund-  
Andersen H;  
VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group;

- Treatment of neovascular age-related macular degeneration with intravitreal vascular endothelial growth factor inhibitor-secondary publication.  
Ugeskr Laeger 2005; 167: 3301-3305
61. Larsson J, Gillies MC;  
Severe loss of vision after removal of cataract caused by intravitreal triamcinolone in combination with photodynamic therapy for exudativ age-related macular degeneration.  
Clin Experiment Ophthalmol 2005; 33: 544-545
62. Liu H;  
Photodynamic therapy of multiple nonmelanoma skin cancers with verteporfin and red light-emitting diodes: two-year results evaluating tumor response and cosmetic outcomes.  
Arch of dermatol 2004; 140: 26-32
63. Makula-Kommission, die; bestehend aus:  
Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA),  
Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG);  
Richtlinien zur Photodynamischen Therapie.  
[www.augeninfo.de](http://www.augeninfo.de) (Oktober 2005)
64. Macular Photocoagulation Study (MPS) Group;  
Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Guidelines for evaluation and treatment in the Macular Photocoagulation Study.  
Arch Ophthalmolog 1991; 109: 1242-1257
65. Marcus SL, McIntyre WR;  
Photodynamic therapy systems and applications.  
Expert Opin Emerg Drugs 2002; 7: 321-334
66. Michels S, Wachtlin J, Gamulescu MA, Heimann H, Prunte C, Inhoffen W, Krebs I, Schmidt-Erfurth U;  
Comparison of early retreatment with the standard regimen in Verteporfin therapy of neovascular age-related macular degeneration.  
Ophthalmology 2005; 112: 2070-2075
67. Mones J, Rubin GS;  
Contrast sensitivity as an outcome measure in patients with subfoveal choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration.  
Eye 2005; 19: 1142-1150

68. Morton CA;  
Photodynamic therapy for large or multiple patches of Bowen disease and basal cell carcinoma.  
Arch of dermatol 2001; 137: 319-324
69. Nicolo M, Ghigliione D, Lai S, Nasciuti F, Cicinelli S, Calabria G;  
Occult with no classic choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration treated by intravitreal triamcinolone and photodynamic therapy with verteporfin.  
Retina 2006; 26: 58-64
70. Noske UM, Schmidt-Erfurth U, Meyer C, Diddens H;  
Lipid metabolism in retinal pigment epithelium (RPE): a possible role of LDL receptors.  
Ophthalmologie 1998; 95: 814-819
71. Nouri K, Ballard CJ;  
Laser therapy for acne.  
Clin Dermatol 2006; 24: 26-32
72. Novartis (Hrsg.)  
Die Geschichte von Visudyne.  
Ausgabe Juni 2002
73. Nozaki M, Raisler BJ, Sakurai E, Sarma JV, Barnum SR, Lambris JD, Chen Y, Zhang K, Ambati BK, Baffi JZ, Ambati J;  
Drusen complement components C3a and C5a promote choroidal neovascularization.  
Proc Natl Acad Sci USA 2006; 103: 2328-2333
74. Oz O, Aras Ates N, Tamer L, Yildirim O, Adiguzel U;  
Glutathione s-transferase m1, t1 and p1 gene polymorphism in exudativ age-related macular degeneration: a preliminary report.  
Eur J Ophthalmol 2006; 16: 105-110
75. Palmowski AM, Allgayer R, Heinemann-Vernaleken B, Ruprecht KW;  
Influence of photodynamic therapy in choroidal neovascularization on focal retinal function assessed with the multifocal electroretinogram and perimetry.  
Ophthalmology, 2002; 109: 1788-1792
76. Parodi MB, Iacono P, Spasse S, Ravalico G;  
Photodynamic therapy for juxtafoveal choroidal neovascularization associated with multifocal choroiditis.

- Am J Ophthalmol 2006; 141: 12-128
77. Pauleikhoff D, Bornfeld N, Gabel VP, Holz F, Roeder H;  
German Ophthalmological Society, Retinological Society, Professional  
Association of Ophthalmologists.  
The position of the retinological society, the german ophthalmological society  
and the professional association of ophthalmologists-comments on the current  
therapy for neovascular AMD.  
Klin Monatsbl Augenheilkd 2005; 222: 381-388
78. Pauleikhoff D;  
Neovascular age-related macular degeneration: Natural history and treatment  
outcomes.  
Retina 2005; 25: 1065-1084
79. Perez Olivan S, Torron Fernandez-Blanco C, Ferrer Novella E, Ruiz-Moreno O,  
Honrubia FM;  
Photodynamic therapy for treatment of choroidal neovascularization.  
Arch Soc Esp Oftalmol 2004; 79: 609-615
80. Potter MJ, Szabo SM, Ho T;  
Combined photodynamic therapy and intravitreal triamcinolone for the  
treatment of myopic choroidal neovascularization in a 13-year old girl.  
Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2005; 21: 1-3
81. Rechtman E, Danis RP, Pratt LM, Harris A;  
Intravitreal triamcinolone with Photodynamic Therapy for subfoveal choroidal  
neovascularization in age-related macular degeneration.  
Br J Ophthalmolog 2004; 88: 344-347
82. Rosenfeld PJ;  
Review of Lucentis Phase I/II trial results: 6-month treatment of exudative  
AMD.  
ARVO-Abstracts 2004
83. Sachsenweger M, Klauß V, Nasemann J, Ugi I;  
Augenheilkunde.  
München 2003, Thieme-Verlag
84. Schachat AP;  
New treatments for age-related macular degeneration.  
Ophthalmology 2005; 112: 531-532

85. Schmidt-Erfurth UM, Elsner H, Terai N, Benecke AD, Ahmen G, Michels SM;  
Effects of Verteporfin therapy on central visual field function.  
*Ophthalmology* 2003; 111: 931-939
86. Schneider U, Gelisken F, Inhoffen W;  
Natural course of occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: development of classic lesions in fluorescein angiography.  
*Acta Ophthalmol Scand* 2005; 83: 141-147
87. Schnurrbusch UE, Jochmann C, Einbock W, Wolf S;  
Complications after photodynamic therapy.  
*Arch Ophthalmol* 2005; 123: 1347-1350
88. Seddon JM, Cote J, Page WF, Aggen SH, Neale MC;  
The US twin study of age-related macular degeneration: relative roles of genetic and environmental influences.  
*Arch Ophthalmol* 2005; 123: 321-327
89. Sepp T, Khan JC, Thurlby DA, Shahid H, Clayton DG, Moore AT, Bird AC, Yates JR;  
Complement factor H variant Y402H is a major risk determinant for geographic atrophy and choroidal neovascularization in smokers and nonsmokers.  
*Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 536-540
90. Shyong MP, Lee FL, Chen SJ, Tung TH, Tsai DC, Hsu WM;  
Photodynamic therapy for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration.  
*J Chin Med Assoc* 2005; 68: 419-424
91. Silva RM, Figueira J, Cachulo ML, Duarte L, Faria de Abreu JR, Cunha-Vaz JG;  
Polypoidal choroidal vasculopathy and photodynamic therapy with Verteporfin.  
*Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005; 243: 973-979
92. Silvestri TG, Johnson PB, Hughes AE;  
Is genetic predisposition an important risk factor in age-related macular disease?  
*Eye* 1994; 8: 564-568

93. Sivaprasad S, Saleh GM, Jackson H;  
Does lesion size determine the success rate of photodynamic therapy for age-related macular degeneration?  
Eye 2005; Eye advance online publication, 15th of april 2005
94. Slakter JS, Stur M;  
Quality of life in patients with age-related macular degeneration: impact of the condition and benefits of treatment.  
Surv Ophthalmol 2005; 50: 263-273
95. Smith DH, Fenn P, Drummond M;  
Cost effectiveness of photodynamic therapy with verteporfin for age-related macular degeneration: the UK case.  
Br J Ophthalmol 2004; 88: 1107-1112
96. Smith W, Assink J, Klein R, Mitchell P, Klaver CC, Klein BE;  
Risk factors for age-related macular degeneration: pooled findings from three continents.  
Ophthalmology 2001; 108: 697-704
97. Spaide RF, Sorenson J, Maranan L;  
Photodynamic Therapy with Verteporfin combined with intravitreal injection of Triamcinolone acetonide for choroidal neovascularization.  
Ophthalmology 2005; 112: 301-304
98. Spilsbury K, Garrett KL, Shen WY, Constable IJ, Rakoczy PE;  
Overexpression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the retinal pigment epithelium leads to the development of choroidal neovascularization.  
Am J Pathol 2000; 157: 135-144
99. Stevenson MR, Hart PM, Montgomery A-M, McCulloch DW, Chakravarthy U;  
Reduced vision in older adults with age-related macular degeneration interferes with ability to care for self and impairs role as carer.  
Br J Ophthalmol 2004; 88: 1125-1130
100. Suner IJ, Espinosa-Heidmann DG, Marin-Castano ME, Hernandez EP, Pereira-Simon S, Cousins SW;  
Nicotine increases size and severity of experimental choroidal neovascularization.  
Invest Ophthalmol Vis Sci 2004; 45: 311-317

101. Tayanithi P, Pisankosakul P, Laksakapuk P;  
Treatment of subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration with single treatment of verteporfin photodynamic therapy: a safety and short-term outcome.  
J Med Assoc Thai 2004; 87: 78-82
  
102. Thölen AM, Bernasconi PP, Fierz AB, Messmer EP;  
Lesefähigkeit nach photodynamischer Therapie (PDT) für Altersabhängige Makuladegeneration (AMD) und für hohe Myopie.  
Ophthalmologie 2003; 100: 28-32
  
103. Thölen AM, Bernasconi PP, Buser F, Fierz AB, Messmer EP;  
Magnification requirement after photodynamic therapy with verteporfin for subfoveal predominantly classic choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration.  
Eur J Ophthalmol 2005; 15: 768-773
  
104. Thylefors B, Negrel AD, Pararajasegaram R, Dadzie KY;  
Global data on blindness.  
Bull World Health Organ 1995; 73: 115-121
  
105. Treatment of age-related macular degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group;  
Photodynamic Therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with Verteporfin.  
One-year results of two randomized clinical trials.  
TAP Report 1, Arch Ophthalmolog 1999; 117: 1329-1345
  
106. Treatment of age-related macular degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group;  
Photodynamic Therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with Verteporfin.  
Two-year results of two randomized clinical trials.  
TAP Report 2; Arch Ophthalmolog 2001; 119: 198-207
  
107. Van de Moere A, Sandhu SS, Kak R, Mitchell KW, Talks SJ;  
Effect of posterior juxtасlеral triamcinolone acetate on choroidal neovascular growth after photodynamic therapy with verteporfin.  
Ophthalmology 2005; 112: 1896-1903
  
108. Verteporfin in Photodynamic Therapy (VIP) Study Group;  
Photodynamic Therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia with Verteporfin.

- One-Year Results of a Randomized Clinical Trial.  
VIP Report No. 1; Am J Ophthalmolog 2001; 108: 841-852
109. Verteporfin in Photodynamic Therapy (VIP) Study Group;  
Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: Two year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization.  
VIP Report No.2; Am J Ophthalmolog 2001; 131: 541-560
110. Vinding T;  
Age-related macular degeneration. Macular changes, prevalence and sex ratio. An epidemiological study of 1000 aged individuals.  
Acta Ophthalmol (Copenh) 1989; 67: 609-616
111. Vingerling JR, Klaver CCW, Hofman A, De Jong PTVM;  
Epidemiology of age-related maculopathy.  
Epidemiol Rev 1995; 17: 347-360
112. Voelker M, Gelisken F, Ziemssen F, Wachtlin J, Grisanti S;  
Verteporfin photodynamic therapy for extrafoveal choroidal neovascularisation secondary to age-related macular degeneration.  
Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2005; 243: 1241-1246
113. Wachtlin J, Stroux A, Wehner A, Heimann H, Foerster MH;  
Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularizations in clinical routine outside the TAP-study. One- and two-year results including juxtafoveal and extrafoveal CNV.  
Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2005; 243: 438-445
114. Wachtlin J, Wehner A, Heimann H, Foerster MH;  
Photodynamic treatment with Verteporfin for patients with idiopathic choroidal neovascularization: Two-year results.  
Ophthalmologie 2004; 101: 489-495
115. Wormald R, Evans J, Smeeth L, Henshaw K;  
Photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration.  
Cochrane Database Syst Rev, 2005; CD002030
116. Yoo MH, Boo HD, Kim HK;  
Result of photodynamic therapy for idiopathic subfoveal choroidal neovascularization.  
Korean J Ophthalmol 2005; 19: 264-268

117. Zawinka C, Ergun E, Stur M;  
Prevalence of patients presenting with neovascular age-related macular  
degeneration in an urban population.  
Retina 2005; 25: 324-331

## 8. Veröffentlichungen

### Vorträge:

1. 48. HAF (Homburger Augenärztliche Fortbildung) am 12.05.2005 an der Universitäts-Augenklinik und Poliklinik  
Oberärztin Dr. C. Weich  
„Die Photodynamische Therapie: aktuelle Ergebnisse von 2000 bis 2005“
2. Tag des Sehens am 14.10.2005 an der Universitäts-Augenklinik und Poliklinik  
Oberärztin Dr. C. Weich  
„Die Photodynamische Therapie: Behandlungsmöglichkeit bei Altersabhängiger Makuladegeneration“

### Publikationen:

1. J. P. Eisenack, C. Weich, K. W. Ruprecht:  
Therapieergebnisse der Photodynamischen Therapie in einer Fünf-Jahresstudie.  
Klin. Mbl. Augenheilkunde  
Zur Veröffentlichung eingereicht.

## 9. Danksagung

Herzlich bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. Klaus W. Ruprecht, Direktor der Augenklinik und Poliklinik der Universität des Saarlandes, für die Möglichkeit, diese Dissertation an der von ihm geleiteten Klinik erstellen zu können und für sein stetes Interesse am Vorankommen dieser Arbeit.

Frau Dr. Corina Weich, Oberärztin an der Augenklinik und Poliklinik der Universität des Saarlandes, danke ich für Ihre kompetente Unterstützung und Ihre zahlreichen Hilfestellungen.

Ebenso danke ich Schwester Dorothea Raffael für Ihre große Hilfe beim Erfassen der Patientendaten.

Ein besonderer Dank geht an Herrn Dr. Thomas Georg aus dem Institut für medizinische Biometrie der Universität des Saarlandes (Direktor: Prof. Dr. U. Feldmann) für seine geduldige Unterstützung bei der Auswertung und Interpretation der Daten.

Herrn Dr. Thorsten Leise von Novartis Pharma, Nürnberg sei für die freundliche Bereitstellung von Literatur herzlich gedankt.

Das größte und herzlichste Dankeschön gilt jedoch meinen lieben Eltern, meinem Bruder Hubert und meiner Tante Granny, die mich während meines gesamten Studiums immer tatkräftig und liebevoll unterstützt haben.

Meinem Julchen danke ich für all die Liebe und Kraft, die sie mir jeden Tag gibt.

## 10. Lebenslauf

Johannes Peter Thorsten Eisenack

### Persönliche Daten:

Geburtsdatum: 31.03.1979  
Geburtsort: Altötting  
Nationalität: deutsch  
Familienstand: ledig  
Eltern: Dipl.-Psych. Dr. phil. Peter Eisenack, Psychologe  
Gabriele Eisenack, geb. Niedermayer, Lehrerin

### Schulbildung:

1985-1990: Grund- und Hauptschule Windach  
1990-1999: Rhabanus-Maurus-Gymnasium St. Ottilien  
Juni 1999: Allgemeine Hochschulreife  
  
August 99  
bis Juni 2000: Zivildienst an der Psychosomatischen Klinik in  
Windach

Studium:

- 2000-2005: Studium der Humanmedizin an der Universität des Saarlandes
- 2003-2004: Studien-Jahr am Karolinska Institut Stockholm/Schweden
- September 2002: Ärztliche Vorprüfung
- September 2003: Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
- September 2005: Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Fremdsprachen: Latein, Englisch, Französisch, Schwedisch

## 11. Anhang

ID	<input type="text" value="AutoV"/>	Name	<input type="text"/>	Geschl	<input type="text" value="0"/>	Geb-D	<input type="text"/>	Medikation: ASS	<input type="checkbox"/>	Medikation: Herz	<input type="checkbox"/>	Auge	<input type="text" value="0"/>
Allg Erkr: KHK	<input type="checkbox"/>	Allg Erkr: Hypertonie	<input type="checkbox"/>	Allg Erkr: DM	<input type="checkbox"/>	Anamnesedauer	<input type="text" value="0"/>	Anderes Auge	<input type="text" value="0"/>				
Blutung	<input type="text" value="0"/>	Harte Exudate	<input type="checkbox"/>	Makulaödem	<input type="checkbox"/>	Angioid streaks	<input type="checkbox"/>	PEV	<input type="checkbox"/>	PED	<input type="checkbox"/>	PE-Hypertrophie	<input type="checkbox"/>
RPE-Abhebung	<input type="checkbox"/>	Narben/Fibrose	<input type="checkbox"/>	Makulachirurgie	<input type="text" value="0"/>								
Linsenstatus	<input type="text" value="0"/>	Hornhaut	<input type="text" value="0"/>	Glaukom	<input type="checkbox"/>								
Indikation	<input type="text" value="0"/>	Art der CNV	<input type="text" value="0"/>	Ort der CNV	<input type="text" value="0"/>								
Datum PDT1	<input type="text"/>	Datum letzte PDT	<input type="text"/>	Anzahl PDTs	<input type="text" value="0"/>	Datum letzte Untersuchung	<input type="text"/>	Nebenwirkungen	<input type="text"/>				
Visus prä PDT1	<input type="text"/>	Größe prä PDT1	<input type="text" value="0"/>										
Visus post 3 Monate	<input type="text"/>	Größe post 3 Monate	<input type="text" value="0"/>	Amsler prä	<input type="text" value="0"/>								
Visus post 6 Monate	<input type="text"/>	Größe post 6 Monate	<input type="text" value="0"/>	Amsler post	<input type="text" value="0"/>	Besonderheiten	<input type="text"/>						
Visus post 9 Monate	<input type="text"/>	Größe post 9 Monate	<input type="text" value="0"/>										
Visus post 12 Monate	<input type="text"/>	Größe post 12 Monate	<input type="text" value="0"/>	Subj Visus-Veränderung	<input type="text" value="0"/>								
Letzter Visus	<input type="text"/>	Letzte Größe	<input type="text" value="0"/>										

Datensatz:        von 261

Formularansicht