

Aus der Augenklinik und Poliklinik
der Universität Würzburg
Direktor: Prof. Dr. med. F. Grehn

Kurz- und Langzeitergebnisse der Photodynamischen Therapie mit Verteporfin
bei altersbedingter Makuladegeneration

INAUGURAL-DISSERTATION

zur
Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Sebastian Karl Beisel

aus Bad Wimpfen

Würzburg, September 2008

Referent: Priv.-Doz Dr. med. Wolfgang Schrader

Koreferent: Univ.-Prof. Dr. med Franz Grehn

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 23.01.2009

Der Promovend ist Zahnarzt

Meinen lieben Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

1	Einleitung	1
1.1	Ätiologie und Epidemiologie der AMD	1
1.2	Pathomorphologie der AMD	4
1.3	Trockene AMD	6
1.4	Feuchte AMD	7
1.5	Therapiemöglichkeiten	10
1.6	PDT-Indikation	16
1.7	Fragestellung	17
2	Material und Methoden	20
2.1	Patienten	20
2.2	Untersuchungsmethoden und PDT-Verfahren	20
2.3	Datenerhebung und Auswertung	22
2.4	Statistische Methoden	23
3	Ergebnisse	25
3.1	Demographie	25
3.2	Augenfarbe und Rauchgewohnheiten	26
3.3	Membrantyp und Anamnesedauer	28
3.4	Augenvergleich	29
	3.4.1 Augenvergleich innerhalb der Gruppen	29
	3.4.2 Augenvergleich in Abhängigkeit vom Patientenalter	29
3.5	Therapiehäufigkeit	30
	3.5.1 Therapiehäufigkeit in den Gruppen	30
	3.5.2 Therapiehäufigkeit nach Beobachtungsdauer	30
	3.5.3 Therapiehäufigkeit nach potentiellen Einflussfaktoren	31

3.6	Visusverlauf	32
3.6.1	Kontinuierlicher Visusverlauf	32
3.6.2	Klassifikation des Visusverlaufs nach EDTRS-Kriterien	35
3.6.3	Visusverlauf in Abhängigkeit vom Patientenalter	36
3.6.4	Visusverlauf in Abhängigkeit vom Membrantyp	38
3.7	Visusverlauf des Partnerauges	42
3.7.1	Visusverlauf des Partnerauges in der Gesamt- bzw. Langzeitgruppe	42
3.7.2	Visusverlauf des Partnerauges im Vergleich zum therapierten Auge	45
3.8	Befundverlauf	46
3.8.1	Befundverlauf hinsichtlich potentieller Risiken	48
3.8.2	Sehfunktion (Unabhängig von EDTRS-Definition) und Befundverlauf	48
3.8.3	Visusverlauf in Abhängigkeit vom Befundverlauf	49
4	Diskussion der Ergebnisse	52
4.1	Allgemeines	52
4.2	Diskussion der 1-Jahresergebnisse	53
4.3	Diskussion der 3-Jahresergebnisse	59
4.4	Zusammenfassung der Einflussfaktoren	63
5	Zusammenfassung	69
6	Abkürzungsverzeichnis	72
7	Literaturverzeichnis	73

1 Einleitung

Dank des medizinischen Fortschrittes erfahren wir einen ständigen Anstieg der Lebenserwartung, welcher jedoch das Risiko mit sich bringt, dass sich Zellen aufgrund ihres zunehmend höheren Alters Veränderungen unterziehen, welche sich in typischen Alterserkrankungen manifestieren. In der westlichen Welt ist die altersbedingte Makuladegeneration (AMD) die häufigste Ursache für eine Erblindung im gesetzlichen Sinne bei Personen über 50 Jahre [Leibowitz et al. 1980]. Zur Behandlung der altersbedingten Makuladegeneration (AMD) steht seit wenigen Jahren eine neue Therapiemöglichkeit zur Verfügung: die Photodynamische Therapie mit Verteporfin, auch PDT genannt. Ihre Aufgabe besteht darin, bestimmte Ausprägungen der exsudativen, visusbeeinträchtigenden Form der AMD zu behandeln und den Patienten ihre Sehfunktion über diese degenerative Erkrankung hinaus zu erhalten.

Der Zulassung der Photodynamischen Therapie zur Behandlung der altersbedingten Makuladegeneration liegen die Ergebnisse der TAP-Studie (Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy Study Group 1999) zugrunde.

Die Indikation und Fragestellung unserer Studie richtet sich im Wesentlichen nach den gleichen Aspekten der TAP-Studie und soll in diesem Sinne auch als Vergleichsstudie dienen.

1.1 Ätiologie und Epidemiologie der AMD

Die AMD ist eine progrediente Erkrankung des zentralen Netzhaut-/Pigmentepithel-/Aderhaut-Komplexes. Hierbei kommt es durch eine Störung des zellulären Stoffwechsels des retinalen Pigmentepithels (RPE) zu einer unzureichenden Phagozytose, Abbau und Entsorgung von distalen Photorezeptor-Außensegmentanteilen (Rezeptorscheibchen). Dadurch kommt es zu einer Ablagerung der Stoffwechselreste im RPE selbst (residual bodies), welche sich mit zunehmendem Alter vergrößern und zu Drusenbildung im Bereich des RPE's und der Bruch'schen Membran führen. Diese Überlastung

und der daraus resultierende Untergang des RPE's führen zu einer areolären Pigmentepithelatrophy (trockene Makuladegeneration) oder zu einer serösen Abhebung des Pigmentepithels mit anschließenden choroidalen (subretinalen) Neovaskularisationen, die dann in die verschiedenen Formen der visusbedrohenden exsudativen (feuchten) Makuladegeneration führen.

Alle Manifestationen der Frühstadien einer AMD, wie weiche, unscharf begrenzte oder retikuläre Drusen, alle weichen Drusen mit RPE-Hypo- oder Hyperpigmentationen, werden als altersabhängige Makulopathie (age-related maculopathy, ARM) klassifiziert. Die Endstadien (atrophische oder neovaskuläre Makuladegeneration) werden als AMD klassifiziert. Diese internationale Klassifikation entspricht dem „Wisconsin Age-Related Maculopathy Grading System“ (WARMGS) [Klein et al. 1991]. Die Prävalenz der Endstadien der AMD liegt bei Personen in einem Alter von 65-74 bei 1%, bei Personen im Alter von 75-84 bei 5% und bei Personen älter als 85 Jahre bei bis zu 13% [Klein et al. 1992]. Berechnungen in allen Studien zeigen eine exponentielle Zunahme nach dem 70. Lebensjahr. Welchen Einfluss das Alter auf die beiden Subtypen der AMD hat, wurde von 3 Studien mit sehr ähnlichen diagnostischen Kriterien zusammengefasst: bei der Beaver Dam Eye Study, der Rotterdam Study und der Blue Mountain Eye Study [Klein et al. 1992, Vingerling et al. 1995 und Mitchell et al. 1995]. Die Untersucher einigten sich auf ein einheitliches Einteilungssystem der Spätstadien und berechneten die individuellen Häufigkeiten einer ausschließlich geographischen Atrophie, einer neovaskulären Makuladegeneration und aller Mischtypen.

Die feuchte Form der Spät-AMD überwiegt etwa in einer 2:1 Relation gegenüber der atrophischen Form der Spät-AMD in allen oben genannten Studienpopulationen [Mitchell et al. 1995].

Studien ergaben, dass 20% der Senioren über 65 Jahre und 35% der über 75-Jährigen eine trockene AMD bekommen werden [Kahn et al. 1977], wobei die Wahrscheinlichkeit, an einer feuchten (neovaskulären) AMD zu erkranken, bei

65-74-Jährigen bei 1% und der über 75%-Jährigen bei 5% liegen [Vingerling et al. 1995].

Der Verlust der Sehschärfe und des zentralen Gesichtsfeldes sind die Hauptprobleme, der an AMD erkrankten Patienten. Symptomatisch kann mit Beginn des Visusabfalls ein Verzerrtsehen auftreten (Dinge erscheinen größer/kleiner als gewohnt, Linien haben Wellen = Metamorphopsien). Im Gegensatz zur atrophischen Spätform der AMD führen choroidale Neovaskularisationen häufiger zu akuten bzw. subakuten Symptomen wie Metamorphismen und Verschwommensehen. Am häufigsten wird ein erheblicher Visusverlust durch choroidale Neovaskularisation verursacht, gefolgt von der zentralen Atrophie des RPE's [Gass et al. 1973]. Das kumulative Fünfjahresrisiko eines Visusverlustes aufgrund einer neovaskulären Erkrankung beträgt 12,7% [Smiddy u. Fine et al. 1984]. Jedoch hängt der Visusverlust der betroffenen Augen sowohl bei der neovaskulären- als auch bei der geographisch atrophischen Form der AMD im Wesentlichen von der Lokalisation der Veränderung ab. Hier spielt die Beteiligung der Fovea eine wesentliche Rolle: In einer Studie mit 40 an geographischer Atrophie erkrankten Augen verloren innerhalb von 2 Jahren die Hälfte 3 oder mehr Zeilen an Sehschärfe und ein Viertel sogar 6 oder mehr Zeilen [Sunness et al. 1997].

Da es sich bei der AMD um eine multifaktorielle Erkrankung handelt, sind hierbei sowohl neben dem Alter und der familiären Komponente (genetische Faktoren) auch systemische Erkrankungen und Umwelteinflüsse als potenzielle Risikofaktoren zu diskutieren [Hyman et al. 1983, Seddon et al. 1997].

Wie bereits oben schon erwähnt, ist das **Alter** sicherlich der stärkste Risikofaktor.

Die Rotterdam Studie zeigte, dass Plaques der Karotisbifurkation sowie Plaques in der A. carotis communis mit prävalenter später AMD assoziiert sein können [Vingerling et al. 1995c]. Somit stellt die **Arteriosklerose** als systemische Erkrankung einen Risikofaktor für die Entwicklung einer AMD dar. Zahlreiche Studien belegten, dass bei **Rauchern** ein erhöhtes Risiko vorliegt

eine AMD zu entwickeln [Kahn et al. 1977, McCarthy et al. 2001, Paektau et al. 1978], insbesondere bei der neovaskulären AMD war der Zusammenhang deutlich ausgeprägt [Vingerling et al. 1996]. Der Pathomechanismus ist noch unklar. Plausibel erscheint eine durch das Rauchen bedingte Reduktion von Serumantioxidantien, die die Makula vor Sauerstoff-Radikalen schützen.

Lichtexposition hat einen schädigenden Einfluss auf Photorezeptoren und das retinale Pigmentepithel, jedoch konnte in den meisten Studien kein signifikanter Zusammenhang bei Menschen mit erhöhter Lichtexposition und der Entwicklung einer AMD hergestellt werden [Hyman et al. 1983].

Ein Zusammenhang zwischen persönlicher Medikation und AMD wurde nur bei **Antikoagulanzen** und intraokulärer Blutung bei AMD festgestellt [Tilanus et al. 2000]. Keine Korrelation konnte jedoch bei Aspirin festgestellt werden.

In einer Studie von Bressler [Bressler et al. 1995a] wurden als gesicherte Risikofaktoren beschrieben: Patientenalter über 60 Jahre, positive Familienanamnese, Rauchen, Antioxidantien/ Zinkmangel sowie Hellhäutigkeit. Als weitere Risikofaktoren wurden ebenso weibliches Geschlecht, helle Farbe der Iris, KHK und hohe Sonnenlichtexposition [Bressler et al. 1995a, Fine et al. 2000].

1.2 Pathomorphologie der AMD

Eine AMD liegt vor, wenn eine oder mehrere der nachgenannten Veränderungen im Bereich der Makula vorliegen:

- Weiche Drusen
- Hyper- oder Hypopigmentationen des retinalen Pigmentepithels
- Geographische Atrophie des retinalen Pigmentepithels
- Neovaskuläre Makulardegenerationen

Zur erheblichen Sehminderung bei der altersbedingten Makuladegeneration kommt es durch choroidale Neovaskularisationen, Abhebung des retinalen Pigmentepithels oder geographischen Atrophie des retinalen Pigmentepithels. Hierbei handelt es sich aber mehr um sekundäre Phänomene als Reaktion auf

Funktionsstörungen des RPE's und Veränderungen der Bruch-Membran, im Sinne einer gemeinsamen pathologischen Endstrecke. Der primäre Schadensmechanismus der Pathogenese einer AMD ist bis heute noch nicht wirklich geklärt. Mehrere Beobachtungen legen jedoch nahe, dass das retinale Pigmentepithel bei allen Formen der AMD, einschließlich der Biogenese von Drusen, eine zentrale Rolle spielt. So werden in der Literatur als Kriterien für eine schlechte Prognose hinsichtlich der Entwicklung einer AMD mehr als 5 Drusen, große Drusen ($\geq 63\mu\text{m}$) und Pigmentablagerungen genannt [Kanski et al. 1996].

Das RPE liegt als einlagige Zellschicht streng polarisierter hexagonaler Zellen zwischen Bruch-Membran und neurosensorischer Netzhaut. Eine Vielzahl von Funktionen wie die Synthese von Melanin und Extrazellulärer Matrix, Teilnahme am Vitamin-A-Kreislauf und die permanente Phagocytose, Abbau und Entsorgung von distalen Photorezeptor-Außensegmentanteilen sind von essentieller Bedeutung für eine normale Funktion der Photorezeptoren. Die Zellen des RPE's sind postmitotische Zellen (keine Zellteilung unter physiologischen Bedingungen) und leisten ihre Arbeit über die gesamte Lebensspanne. Da der Zelltod ein integraler Bestandteil jeden Gewebes ist, verringert sich mit zunehmendem Alter die Zahl und somit die Dichte der RPE-Zellen und spielt damit eine wesentliche Rolle bei degenerativen und proliferativen Erkrankungen, insbesondere im Falle der AMD. Die metabolische Belastung nimmt somit für die verbleibenden RPE-Zellen zu, was Störungen bei der Bewältigung der normalen Aufgaben begünstigt. Unphysiologische mitotische Aktivität der RPE-Zellen kann als Antwort auf pathologische Prozesse beobachtet werden, z.B. bei Netzhautablösungen oder choroidalen Neovaskularisationen.

1.3 Trockene AMD

Die trockene Form der altersbedingten Makuladegeneration geht vor allem mit fokaler Hyperpigmentation oder Depigmentation des retinalen Pigmentepithels einher. Eine weitere Erscheinungsform der Pigmentveränderungen ist die Atrophie: „Geographische Atrophie“ (stark ausgeprägt, in scharf begrenzten Arealen) oder „nichtgeographische Atrophie“ (minderstark ausgeprägt, in unscharf begrenzten, granulären Regionen) sind zu unterscheiden. Atrophie der Choriokapillaris und das Auftreten von Drusen sind ebenfalls Charakteristika dieser Form der AMD. Drusen entstehen durch Störungen und Überlastungen im Bereich des Stoffwechsels der RPE-Zellen. Daraus resultierende Kalzifikationen entstehen v.a. in der elastären Schicht der Bruch-Membran. Biochemisch handelt es sich bei diesen Einlagerungen u.a. um Lipide, Glykoproteine und Proteine [Pauleikhoff et al. 1990, 1992]. Für diese lipoidalen Substanzen, auch Lipofuszingranula genannt, konnte ein exponentieller Anstieg der Konzentrationen in der Bruch-Membran mit dem Alter, besonders jenseits des 40. Lebensjahres, nachgewiesen werden, wobei die Zunahme im Bereich der Makula stärker als in der Peripherie ausgeprägt ist [Shereidah et al. 1993]. Die Zusammensetzung der einzelnen Granula kann jedoch große interindividuelle Unterschiede aufweisen, ebenso in ihrer Größe. Biomikroskopisch unterscheidet man zwischen harten/nodulären Drusen (gelblich, rund und scharf begrenzt) und weichen/diffusen Drusen (größere gelbliche Herde, häufig konfluierend). Funktionell beeinträchtigen diese Ablagerungen offensichtlich die Elastizität und den Diffusionswiderstand der Bruch-Membran, welcher von wesentlicher Bedeutung für die Funktion der Photorezeptoren ist. Biomikroskopisch sind Drusen bei Personen, die älter als 65 Jahre sind, sehr häufig zu sehen [Coffey und Braunstein et al. 1986]. Die direkte sehbeeinträchtigende Wirkung durch Drusen ist zu vernachlässigen, jedoch müssen sie als Vorstufen der Entstehung einer späten altersabhängigen Makuladegeneration angesehen werden und sind klinisch-ophthalmoskopisch bei 15-30% aller Untersuchten zu finden [Coffey und Braunstein et al. 1986].

Eine Depigmentierung des RPE's tritt vor allem zentral, im Bereich der Makula auf, was als areoläre Pigmentepithelatrophie bezeichnet wird.

Während des Prozesses der geographischen Atrophie vollzieht sich die Degeneration der darüber liegenden Photorezeptoren, verglichen mit der feuchten (neovaskulären) Form der AMD, meist langsamer. Visuseinbußen sind eher selten; falls sie jedoch auftreten, sind 2 prinzipielle Formen zu unterscheiden: parazentraler Gesichtsfeldverlust durch multiple atrophische Areale um die zentrale Fovea oder zentraler Gesichtsfeldverlust bei primärer fovealer Beteiligung.

1.4 Feuchte AMD

Die feuchte AMD ist charakterisiert durch die Einsprossung von Aderhautkapillaren durch die Bruch-Membran unter das RPE. Die Gefäßwände dieser Neovaskularisationen sind undicht und es kommt zu Flüssigkeitsaustritten. Diese stellen die häufigste Ursache für einen erheblichen zentralen Visusverlust im Rahmen der AMD dar [Ferris et al. 1984]. Entzündungsähnliche Veränderungen in der Bruch-Membran sowie eine Diffusionsänderung in der Bruch-Membran für Wachstumsfaktoren werden pathogenetisch als ursächlich angesehen. Unter anderem durch insuffiziente interzelluläre Verbindungen (tight junctions) zwischen den Endothelzellen der einsprossenden Kapillaren kommt es zu Flüssigkeitsaustritten und Ansammlungen von sub- und intraretinaler Flüssigkeit: Das kann sich äußern in Form von Makulaödem, harten Exsudaten, Sub-/intraretinalen Blutungen oder Abhebungen des retinalen Pigmentepithels.

Anhand der Entfernung choroidaler Neovaskularisationsmembranen vom Zentrum der Foveola (angiographisch als Mittelpunkt der foveolären avaskulären Zone (FAZ), zu identifizieren) werden CNV's unterschieden in [Kanski et al. 1996, MPSgroup 1991]:

Extrafoveale CNV: mehr als 200 μm vom Zentrum der FAZ entfernt
Juxtafoveale CNV: näher als 200 μm vom Zentrum der FAZ entfernt,
aber ohne Beteiligung dieses Zentrums.

Subfoveale CNV: das Zentrum der FAZ einbeziehend/ unterminierend

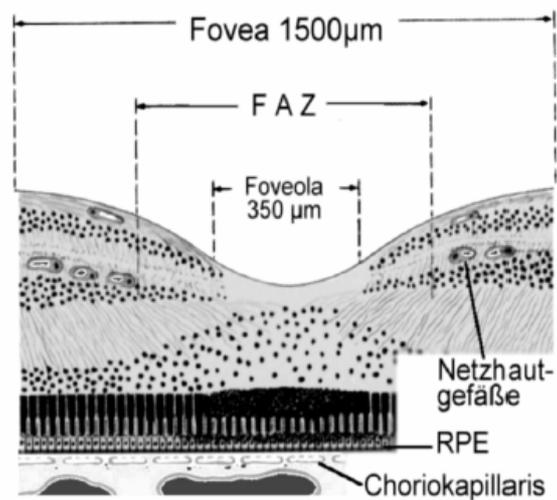
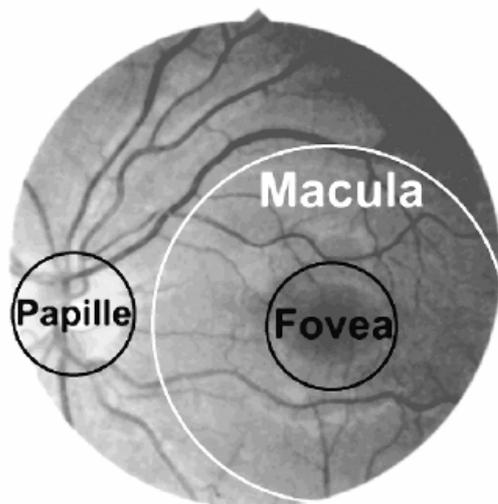


Abb. 1) Augenhintergrund, Aufsicht

Abb. 2) Fovearegion, Querschnitt

Schaubilder aus: Photodynamische Therapie bei AMD [Zusammenfassender Bericht des Arbeitsausschusses „Ärztliche Behandlung“ des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Beratung gemäß §135 Abs.1 SGB V 2001].

Es werden „okkulte“ CNV`s von „klassischen“ CNV`s unterschieden. Klassische Membranen sind in der Frühphase des Fluoreszein-Angiogramms als helles, hyperfluoreszentes Areal mit umschriebenen Grenzen erkennbar. Sie zeigen oft ein rascheres Wachstum und können unbehandelt, nach Ausdehnung unter die Fovea innerhalb kürzester Zeit zu einem massiven zentralen Sehverlust führen. Okkulte Membranen weisen im Angiogramm meist unscharfe Grenzen auf und zeigen ein irreguläres hyperfluoreszentes Muster.

Angiographisch ist auch manchmal eine Kombination aus okkulten und klassischer choroidaler Neovaskularisation zu finden. Eine klinische Einteilung der Läsionen mit choroidalen Neovaskularisationen anhand

fluoreszenzangiographischer Kriterien wurde wie folgt festgelegt [MPSgroup 1991, Kanski et al. 1996]:

- klassische CNV: klass. Anteil $\geq 80\%$
- überwiegend klassische CNV: klass. Anteil $\geq 50\%$
- minimal klassische CNV: klass. Anteil $\leq 50\%$ und $\geq 1\%$
- okkulte CNV: kein klass. Anteil

Ebenso ist es möglich, dass sich im Laufe der Zeit aus einer okkulten eine klassische Membran entwickelt. Eine sorgfältige angiographische Untersuchung ist daher für die Abgrenzung dieser beiden Typen von größter Bedeutung, v.a. in Bezug auf Indikation und Nutzen der Photodynamischen Therapie: je größer der Anteil der klass. Komponente in der CNV, umso größer ist die Wirksamkeit der PDT [TAP-Studygroup 1999].

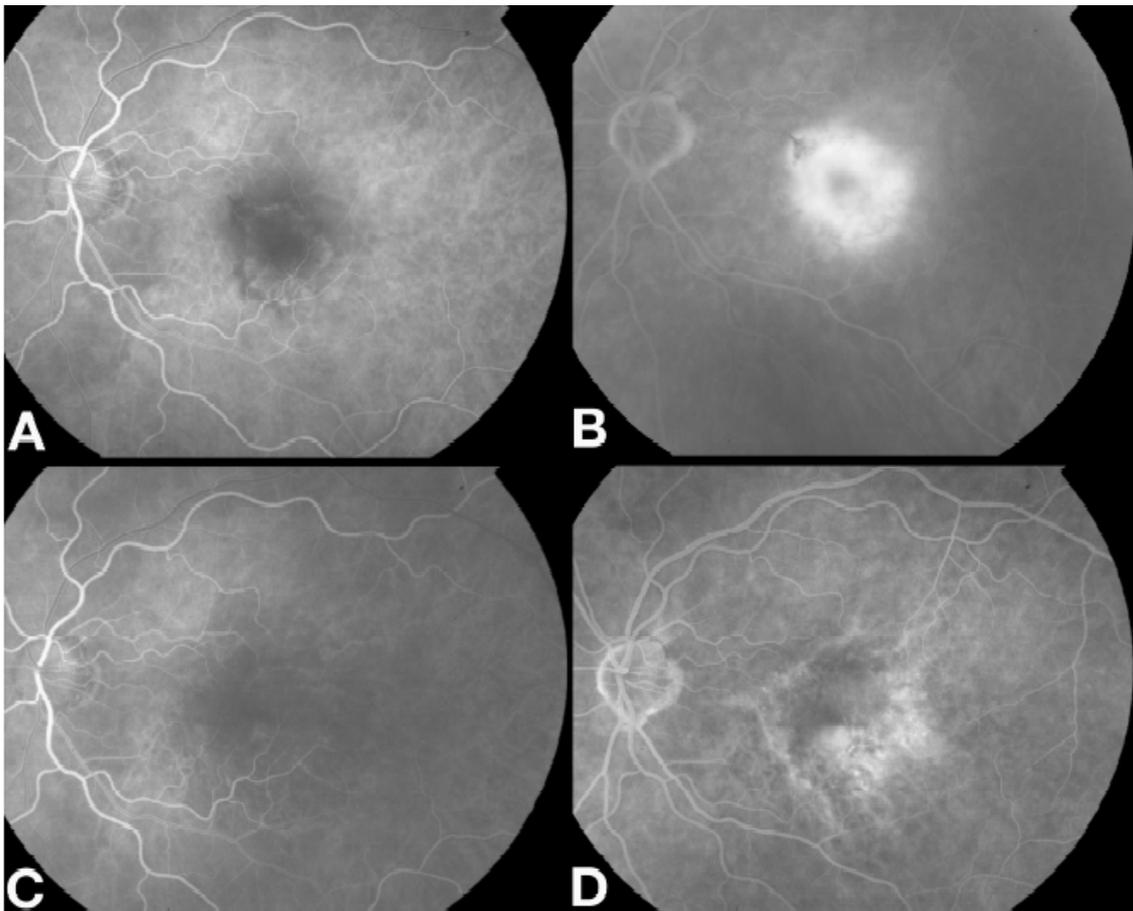


Abb. 3) Ein 79-jähriger Patient mit einer subfovealen CNV. Das Fluorescein-Angiogramm vor Beginn der Photodynamischen Therapie zeigt eine überwiegend klassische Läsion in der Frühphase (A) und in der Spätphase (B). Der derzeitige Visus betrug 0,32. Nach 12 Monaten verbesserte sich der Visus auf 0,5 und das Angiogramm zeigt keine Leckage mehr in der Frühphase (C) und in der Spätphase (D) [Frenesson et al. 2004].

20% der AMD's verlaufen als prognostisch ungünstige neovaskuläre (feuchte) Form. Hier ist bei fast allen Betroffenen mit einer schweren Sehverschlechterung zu rechnen, die in der Regel ab dem 70. Lebensjahr am ersten Auge auftritt. Wenn im Verlauf der feuchten Spät-AMD subfoveoläre CNV's auftreten, ist die Gefahr einer Erblindung innerhalb der nächsten 2 Jahre sehr hoch. 80% der Erblindungen von AMD Patienten werden in dieser Gruppe beschrieben [Bressler et al. 1982]. Patienten, die initial am Partnerauge keine Neovaskularisation aufweisen, entwickeln diese in 13% der Fälle innerhalb von einem Jahr und in 29% innerhalb von 3 Jahren auch am 2. Auge [Bressler et al. 1982]. Eine völlige Blindheit ist jedoch extrem selten, da das periphere Gesichtsfeld fast immer erhalten bleibt. Eine disziforme Narbe charakterisiert das Endstadium der AMD und wird als Junius-Kuhnt-Makulopathie bezeichnet.

1.5 Therapiemöglichkeiten

Die Geschichte der Therapie der visusbedrohenden Form der AMD ist noch relativ jung. In der letzten Zeit sind zwar, dank fortschrittlicher gewordenen Ursachenforschung und Technik, eine Vielzahl neuer Erkenntnisse und Möglichkeiten erbracht worden, jedoch ist das Resultat der Behandlung bislang recht unbefriedigend geblieben. Ebenso sind die bisher gebräuchlichen Therapieversuche rein symptomatischer Natur. Eine kausale Therapie der AMD ist bis heute noch nicht möglich gewesen. Hier sollen kurz die bislang gebräuchlichen Therapiemöglichkeiten vorgestellt werden:

- **Laserkoagulation:** Die Umwandlung der Laserstrahlung in thermische Energie ist die Grundlage jeder therapeutischen Photokoagulation. Verschiedene Wellenlängen und unterschiedliche Arten der Laserbehandlung können gezielt zur Therapie einer CNV eingesetzt werden. Bei choroidaler Neovaskularisation stellt die Photokoagulation durch thermische Destruktion der gesamten angiographisch darstellbaren klassischen Anteile der CNV das Ziel der Behandlung dar. Seit den Studienergebnissen der Macular Photocoagulation Study Group wurde jedoch festgestellt, dass neben der Eliminierung der pathologischen Neovaskularisation auch benachbarte Photorezeptoren, die Pigmentepithelschicht sowie physiologische Aderhaut irreversibel geschädigt werden [MPSgroup 1991, Wu et al. 1999]. Entsprechend war der klinische Nutzen der koagulativen Laserbehandlung außerordentlich eingeschränkt. Die Behandlung okkultter Membranen durch Augenlaserkoagulation erwies sich als nicht sinnvoll [Soubrane et al. 1990].

- **Transpupillare Thermotherapie (TTT):** Hierbei wird ein Diodenlaser mit einer Wellenlänge von 810 nm verwendet, der durch die Pupille auf das Zielgewebe gerichtet wird. Das Melanin der RPE-Zellen und der Melanocyten nimmt die Laserenergie auf und wandelt diese in Wärme um [Mainster und Reichel et al. 2000]. Im Bereich der Neovaskularisationsmembran wird die Energie so dosiert, dass keine oder nur geringe weißliche Verfärbungen auftreten und der induzierte Temperaturanstieg auf ca. 10°C geschätzt wird [Mainster und Raichel et al. 2000]. Der genaue Wirkungsmechanismus der TTT bei CNV's ist derzeit unklar. Es gibt jedoch Hinweise, dass die Aderhautzirkulation beeinflusst wird, ebenso dass Apoptose und Heat-shock-Proteine (HSPS) bei der TTT eine Rolle spielen. In einer Studie im Jahre 1999 hatten 75% der Patienten mit okkultter CNV nach einem Jahr eine Visusverbesserung oder –stabilisierung, bei 94% wurde ein Rückgang der Leckage festgestellt [Reichel et al. 1999]. Die Problematik bei der

TTT ist jedoch die korrekte Dosierung der Energie: Visusverlust und Ausbildung eines Zentralskotsoms wurden bei Überdosierungen beschrieben [Benner et al. 2001]. Aktuellere Studien konnten jedoch keinen positiven Nutzen in Bezug auf die Behandlung der AMD herausstellen und somit findet diese Therapieform heute keine Verwendung mehr in der AMD-Behandlung [Reichel et al. 2005].

- **Subretinale Chirurgie:** Nach einer Vitrektomie wird in der Raphe neben der eigentlichen Fovea eine kleine Retinotomie angelegt und die zentrale Netzhaut durch eine subretinale Injektion einer Irrigationslösung etwas hochgespült. In dem so erweiterten subretinalen Spaltraum kann die neovaskuläre Membran mobilisiert und entfernt werden. Funktionelle Ergebnisse zeigen, dass nach der Entfernung der CNV keine foveale Fixation erhofft werden kann. Die Fernsehschärfe liegt nur selten über 0,1, meistens um 0,05 [Walter et al. 2002]. Es gelingt jedoch die Umwandlung der feuchten progressiven Form der AMD in eine trockene, inaktive Form. Dies gelingt zwar auch durch die Laserkoagulation [MPSgroup 1991], jedoch ist bei der Membranextraktion die Rezidivneigung äußerst gering [Walter et al. 2002]. Die Indikationsgruppe betrifft also hierbei Patienten, bei denen der Visus schon 0,1 oder weniger ist, und die sehr durch Metamorphosen leiden. Bei Patienten mit noch relativ guter Sehschärfe wird von einer subretinalen Chirurgie eher abgeraten.

- **Strahlentherapie:** Ionisierende Strahlung kann mature und neu entstehende Gefäße beeinflussen. Bei der Bestrahlung choroidaler Neovaskularisationen erfordert es spezielle Bestrahlungstechniken, die eine kleinvolumige Bestrahlung unter Schonung der ipsilateralen Linse und anderer strahlenempfindlichen Strukturen des Partnerauges ermöglichen. Bei einer perkutanen Radiatio zur gezielten Behandlung einer subretinalen Neovaskularisationsmembran (SRNV) bei AMD wiesen in einer Studie 70% der Patienten nach einem Jahr einen stabilen

Visus und eine Regression der Membran auf [Chakravarthy et al. 1993]. Andere Studien wiesen jedoch recht unterschiedliche Ergebnisse auf: Bei einer Studie von Bergink et al. im Jahre 1994 wurde keine signifikante Regression der Neovaskularisation und eine nur teilweise Hemmung der Membranprogression beobachtet. In der deutschen Studie im Jahre 1999 konnten 49,4% der Augen den Visus halten oder verbessern. Jedoch verschlechterten sich 50% der bestrahlten Augen bereits nach einem Jahr um 3 Linien oder mehr und ebenso 52,6% aus der Kontrollgruppe, die den Spontanverlauf darstellte [Holz et al. 1999]. Dies spricht gegen die Radiatio: Nach einem Jahr sehen die bestrahlten Augen genauso schlecht wie die unbestrahlten Augen der Kontrollgruppe. Nur 6% konnten ihren präoperativen Visus verbessern. Obwohl das Konzept einer Strahlenbehandlung choroidaler Neovaskularisationen schlüssig und attraktiv erscheint, fehlt bislang ein eindeutiger Wirksamkeitsnachweis in Bezug auf CNV's bei AMD und wird heute somit nicht mehr angewandt.

- **Photodynamische Therapie (PDT):** Ziel der Photodynamischen Therapie in der Augenheilkunde ist die Zerstörung von fibrovaskulären choroidalen Membranen ohne Schädigung der Photorezeptoren. Das Prinzip der Photodynamischen Therapie erfordert ein "binäres System" [Rosenthal et al. 1994] aus Photosensitizer und Licht entsprechender Wellenlänge. Der durch Licht angeregte Photosensibilisator (Verteporfin) interagiert mit dem molekularen Sauerstoff, wobei zytotoxischer Sauerstoff ($^3\text{O}_2$), freie Radikale und Singulett-Sauerstoff ($^1\text{O}_2$) entstehen [Rosenthal et al. 1994]. Zielstrukturen der zytotoxischen freien Radikale sind die biologischen Membranen der Zellen und Mitochondrien sowie Lysosomen und Bestandteile des Zellkerns [Scott et al. 2000]. Neben der direkten zytotoxischen Endothelschädigung wird eine Thromozytenaktivierung und eine Aktivierung der Gerinnungskaskade beschrieben [Henderson et al. 1992, 1992a]. Das Ziel der PDT liegt somit in der Inaktivierung der CNV, indem sowohl die weitere

Ausdehnung der CNV, als auch die Exsudation von Flüssigkeit in die umgebenden sensorischen Netzhautschichten reduziert wird. Der intravenös applizierte, lichtaktivierbare Farbstoff (hier Verteporfin), reichert sich in der CNV an und führt nach Lichtbestrahlung mit einer adäquaten Wellenlänge zu einem lokalisierten Gefäßwandschaden [Schmid-Erfurth et al. 1994]. Diese Destruktion der vaskulären Endothelzellen führt teilweise zu einer unmittelbaren Thrombosierung der neovaskulären Gefäße. Sekundär auftretende Reparaturvorgänge an den geschädigten Gefäßwänden führen zu einer Stabilisierung der Barrierefunktion und einem Sistieren der CNV typischen Leckagen. Die verabreichte Laserenergie ist isoliert nicht ausreichend stark, um eine Erwärmung und Hitzedestruktion im Gewebe zu erzeugen. Dies ist der wesentliche Vorteil der PDT gegenüber der Laserkoagulation. Die physikalische Lichtenergie dient lediglich der Aktivierung chemischer Prozesse innerhalb der verwendeten Farbstoffmoleküle und deren unmittelbarer struktureller Umgebung, z.B. Oberflächen von Gefäßendothelien [Fingar et al. 1992].

Die Photodynamische Therapie mit Verteporfin wird an der Augenklinik der Julius Maximilians-Universität, nach internationalem Standardverfahren [Ciba Vision 1999], wie folgt durchgeführt:

1. Verteporfin Infusion über 10 min (6mg/Körperoberfläche in qm gelöst in 30ml Glukose)
2. Lichtapplikation 15 min nach dem Start der Infusion
3. Lichtapplikation für 83 sec: Wellenlänge 689nm
Lichtintensität 600 mW/qm
Lichtdosis: 50 J/qm

Aufgrund erhöhter Photosensibilisierung nach dem Abschluss der Therapie müssen Haut und vor allem die Augen der Patienten für 2 Tage besonders geschützt werden [CIBA Vision 1999]: Dies wird durch das Tragen einer

speziellen Sonnenbrille, Meidung von hellem Licht und durch langärmelige Kleidung gewährleistet.

- **Kombination von PDT und intravitrealer Applikation von Triamcinolon:** Eine erst seit kurzem praktizierte Ergänzung der Photodynamischen Therapie stellt die Kombinationsbehandlung der PDT mit einer intravitrealen Gabe von Triamcinolon dar. Dabei wird Triamcinolon einige Tage vor oder unmittelbar nach einer PDT injiziert. Der optimale Zeitpunkt zwischen PDT und Triamcinolongabe ist zurzeit ungeklärt. Durch die Gabe von Triamcinolon wird vermutlich die einer PDT Behandlung folgende Expression von Wachstumsfaktoren (vor allem VEGF) unterdrückt. Es werden meist 4 mg Triamcinolon in 0,1 ml appliziert [Spaide et al. 2003, Spaide et al. 2005], aber auch höhere Dosierungen bis 25 mg wurden verwendet [Augustin et al. 2006]. Durch diese Kombinationstherapie scheint eine geringere Anzahl an Wiederholungsbehandlungen notwendig zu sein. Ob der Visusverlauf im Sinne eines geringeren Visusverlustes positiv beeinflusst werden kann, ist offen. Die bisherigen klinischen Erfahrungen beruhen lediglich auf mehr oder weniger großen Fallserien mit inhomogener Zusammensetzung von unterschiedlichen Subtypen der neovaskulären AMD [Spaide et al. 2003, Spaide et al. 2005, Augustin et al. 2006, Spaide et al.2006].

- **Intraokuläre Injektion eines VEGF-Hemmers (Pegaptanib):** Seit einigen Jahren ist bekannt, dass die Neovaskularisation durch die Freisetzung von Wachstumsfaktoren verursacht wird. Einer dieser Wachstumsfaktoren ist VEGF (vascular endothelial growth factor). Diese Erkenntnis führte zur Entwicklung des Medikamentes Pegaptanib, das jetzt als Macugen® in den USA zugelassen wurde. Pegaptanib ist ein so genanntes Aptamer: Ein künstliches Molekül, das genau an VEGF passt und dadurch die Bindung von VEGF an seinen Rezeptor verhindert. Pegaptanib muss dazu direkt in den Glaskörper injiziert werden. Studien

konnten belegen, dass Patienten, welche mit einer intraokulären Pegaptanibinjektion therapiert wurden, deutlich im Vergleich zur Placebogruppe ihre Sehschärfe bewahren konnten: Fast 70% der Patienten in der Pegaptanibgruppe verloren über 2 Jahre weniger als 3 EDTRS Linien ihrer Sehschärfe [Gragoudas et al. 2004]. Diese Therapie stellt heute, neben der PDT, eine der größten Hoffnungen, in der effektiveren Bekämpfung der AMD dar [Ferris et al. 2004].

- **Intravitreale Injektion von VEGF-Antikörpern:** Die Wirkstoffe Ranibizumab (Lucentis®) und Bevacizumab (Avastin®) sind Antikörper gegen den Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). Sie können an VEGF binden und hemmen und sind somit in der Lage wirksam im Kampf gegen die AMD eingesetzt zu werden. Bei der intravitrealen Injektion wird eine geringe Menge des Wirkstoffes in den Glaskörper injiziert, wodurch eine vorübergehende Hemmung des Gefäßwachstums bewirkt wird (Rosenfeld et al. 2006). Ein Fortschreiten der Neovaskularisierung bei der AMD kann somit verzögert werden und vielfach sogar die Sehschärfe verbessern (Rosenfeld et al. 2006, Brown et al. 2006). Nach neuesten Studien ist die intravitreale Gabe von Ranibizumab der PDT mit Verteporfin überlegen (Brown et al. 2006) und bedeutet somit eine revolutionäre Therapieform im Kampf gegen die AMD.

1.6 PDT-Indikation

Um eine erfolgreiche Therapie durchführen zu können, ist es vorab äußerst wichtig, eine genaue Identifikation der adäquaten Patientengruppe und eine sachgerechte Indikation für die Art der Therapie zu eruieren. Die Kriterien für eine Behandlungsindikation sind im Falle einer PDT klar definierbar und bedienen sich objektivierbarer diagnostischer Kriterien. In erster Linie handelt es sich um die Grunderkrankung AMD, wobei abzuklären ist, um welchen Neovaskularisationstypus es sich handelt.

Die Erfolgswahrscheinlichkeit der Therapie steigt mit dem prozentualen Anteil klassischer Anteile der Neovaskularisationsmembran [TAP-Studygroup 1999]. Die Größe der Membran ist in der Regel ebenso ein entscheidender Faktor für die Indikation zur Behandlung sowie die Lokalisation der CNV (siehe TAP-Kriterien). Es sollten ausschließlich Membranen mit subfovealer Lage behandelt werden. Bei juxtafoveolärer, nah an die avaskuläre Zone heranreichende Lage der Membran ist damit zu rechnen, dass eine thermische Laserbehandlung die avaskuläre Zone und damit das Zentrum der Fovea und die zentrale Sehschärfe negativ beeinflussen würde [TAP-Studygroup 1999]. Kontraindikationen stellen chorioretinale Anastomosen und fibrovaskuläre Pigmentepithelabhebungen mit deutlich seröser Komponente dar. Im Falle einer choroidalen Anastomose kommt es primär zu keiner Thrombosierung der CNV durch die PDT, da die Perfusion von retinaler Seite entweder den Farbstoff aus der CNV auswäscht oder zu einer erhöhten Perfusion der choroidalen Membran beiträgt. Bei der fibrovaskulären Pigmentepithelabhebung kann es durch die Therapie zu einer Ruptur des RPE's mit entsprechend ausgeprägten Visusabfall kommen (RIP-Syndrom).

1.7 Fragestellung

Die TAP-Studie war die erste klinische Anwendungsstudie zur Behandlung der AMD durch die Photodynamischen Therapie mit Verteporfin. Bis heute wurde die TAP-Studie unterschiedlichen Fragestellungen unterworfen und nach verschiedenen Kriterien ausgewertet, sodass mittlerweile 8 verschiedene TAP-Reports in der Literatur erschienen sind. Die Indikation und Fragestellung unserer Studie richtet sich im Wesentlichen nach den gleichen Aspekten und Kriterien jener Reports und soll in diesem Sinne auch als klinische Vergleichsstudie dienen.

Folgende Fragestellung sollte in dieser retrospektiven Studie bearbeitet werden:

- Inwieweit beeinflusst die Zusammensetzung der Läsion den Erfolg der Photodynamischen Therapie bei den 1-Jahres- und den 3-Jahresverläufen?
- Welchen Einfluss hat die initiale Membrangröße auf den Therapieerfolg der PDT?
- Welche Auswirkung hat der Ausgangsvisus auf den Visusverlauf während und nach der Therapie?
- Welche Rolle spielt das Alter, in dem sich die Patienten zu Beginn der Behandlung befinden?
- Beeinflusst die Anamnesedauer, vor Beginn der Therapie, den Erfolg der PDT?
- Beeinflusst die Anzahl der PDT's die Visusentwicklung?
- Stellt Rauchen ein Risiko für den Erfolg der Behandlung dar?
- Gibt es einen Zusammenhang zwischen unterschiedlichen Augenfarben und unterschiedlichen Therapieerläufen?

- Ist das behandelte Auge das bessere oder schlechtere und welche Auswirkungen hat diese Ausgangssituation auf den Visusverlauf im Allgemeinen?
- War das behandelte Auge das bessere oder schlechtere und wie veränderte sich der Visus am Partnerauge?

2 Material und Methoden

2.1 Patienten

Die Patienten dieser Studie kamen aus eigenem Antrieb oder aufgrund einer Überweisung ihres Hausaugenarztes in die Augenklinik der Julius-Maximilians-Universität. Grund für diesen Besuch war ein recht schneller Visusverlust oder das Sehen von Metamorphopsien, was die Patienten in ihrem alltäglichen Leben stark beeinträchtigte, vor allem beim Lesen ergaben sich vermehrte Schwierigkeiten. Bei allen Patienten wurde eine choroidale Neovaskularisation aufgrund von altersbedingter Makuladegeneration festgestellt.

Unsere Studie umfasst eine retrospektive Auswertung der Verläufe von 203 Patienten. Von allen 203 Patienten konnten Verläufe über mindestens ein Jahr ausgewertet werden, von 101 dieser Patienten konnten noch zusätzlich Daten über einen Zeitraum von mindestens 3 Jahren erhoben werden. Insgesamt wurden in dem Erhebungszeitraum (2000-2004) 434 PDT`s, an allen 203 Patienten in unserer Klinik durchgeführt.

2.2 Untersuchungsmethoden und PDT-Verfahren

Nach einer allgemeinmedizinischen und augenärztlichen Anamnese wurde nach der ausführlichen ophtalmologischen Untersuchung eine Angiographie zur Bestätigung, Klassifizierung und Lokalisation der neovaskulären Membran durchgeführt. Zu Beginn der Behandlung wurde bei allen Patienten der Studie die Neovaskularisationsmembran als mindestens überwiegend klassisch eingestuft, jedoch bei späterer Reevaluation durch unterschiedliche Behandler unserer Klinik, aufgrund des individuellen Bewertungsspielraums vier verschiedenen Läsionszusammensetzungen zugeteilt: klassisch, überwiegend klassisch, minimal klassisch und okkult.

Der Visus sollte bevorzugt nach EDTRS-Prinzip ermittelt werden: Die EDTRS-Tafeln (Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study Group) dienen der Bestimmung der Sehschärfe. Jeweils 5 Buchstaben gleicher Größe bilden eine Zeile. Bei AMD-Patienten wurde eine Visusstabilisierung definiert als Verlust von weniger als 3 Zeilen (15 Buchstaben).

Der Visusverlust von 3 Zeilen bedeutet eine Halbierung der Sehschärfe und somit eine Visusverschlechterung [TAP-Studygroup 1999]. Je nach Behandler wurde auch alternativ der Visus durch Buchstabentafeln nach Snellen bestimmt.



Abb. 4). EDTRS-Tafel

Bei Diagnose einer klassischen CNV bei AMD wurde den Patienten die Therapie durch die Photodynamische Therapie (PDT) empfohlen und durchgeführt. Durch ein engmaschiges Recallsystem wurden die Patienten nach 3, 6, 12 und wenn möglich nach 36 Monaten einer opthalmologischen und angiographischen Untersuchung unterzogen. Bei Rezidivfeststellung (persistierende oder erneute Leckage) wurde eine erneute PDT durchgeführt.

2.3 Datenerhebung und Auswertung

Die erhobenen Daten wurden aus den Krankenakten der Patienten entnommen. Bei Patienten, die zu ihren Nachuntersuchungen nicht in die Augenklinik der Julius-Maximilians-Universität kamen, konnte der Visusverlauf und die Befunde mittels Hilfe der behandelnden, niedergelassenen Augenärzte in Erfahrung gebracht werden. Bei Patienten, welche an beiden Augen an AMD erkrankt waren, wurde nur ein Auge, das schlechtere, ausgewertet. Folgende Daten wurden erhoben:

- Zeitpunkt der ersten PDT-Behandlung
- Alter und Geschlecht des Patienten
- Befunde des PDT-Auges und des Partnerauges
- Membrantyp
- Anamnese der Sehverschlechterung
- Augenfarbe
- Nikotinkonsum (ja/nein, wie lange, bzw. wie lange nicht mehr)
- Drusen
- Visus bei Indikationsstellung des PDT- und des Partnerauges, Feststellung, ob zum PDT-Zeitpunkt das PDT-Auge besser, gleich oder schlechter als das Partnerauge war
- Visus nach 12, 24, 52 Wochen und ggf. 3 Jahren inklusive Befundung (CNV-Staining/ keine Re-PDT, Rezidiv/ RePDT vereinbart, Netzhaut anliegend/ Makula trocken, Rezidiv/ keine RePDT/ subretinale Chirurgie, sonstige OP oder keine Chirurgie)
- Angio/Foto prä und/ oder post und Vorliegen einer Histologie ja/nein
- Sehfunktion seit Beginn der PDT (besser, stabil oder schlechter)

2.4 Statistische Methoden

Zur Beschreibung der Ergebnisse dieser retrospektiven Studie werden folgende Tests verwendet:

- Der **Chi-Quadrat-Test** beschreibt die Abhängigkeiten zwischen zwei klassifizierten Variablen. Gewöhnlich wird der Chi-Quadrat-Test nach der Maximum-Likelihood-Methode berechnet. Bei geringer Feldbesetzung, genauer gesagt bei geringen Erwartungswerten, wird stattdessen der **exakte Test nach Mehta und Patel** berechnet.
- Der **Mittelwert**, das arithmetische Mittel, wird berechnet als

$$MW = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n}$$

wobei n die Zahl der Werte ist. Die Standardabweichung wird berechnet als

$$ST = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - MW)^2}{n-1}}$$

Der Median ist der $(n+1)/2$ – te Wert bei ungeradem n und der zwischen dem $n/2$ -ten und dem $(n/2+1)$ -ten Wert interpolierte für gerade n. Das a%-Konfidenzintervall wird begrenzt von den $(50 - a/2) \times (n+1)/100$ – ten Wert und dem $(50 + a/2) \times (n+1)/100$ – ten Wert.

- Mit dem **U-Test nach Mann und Whitney** vergleicht man einen Messwert zwischen zwei Gruppen.
- Die einfaktorielle **Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis** ersetzt den U-Test, wenn zwischen drei oder mehr Gruppen zu vergleichen ist.

- Der **Wilcoxon-Test** für verbundene Stichproben vergleicht zwei Messungen beim gleichen Individuum. In der vorliegenden Arbeit wird er zur Prüfung der Unterschiede zwischen je zwei Phasen verwendet. Bei groben Stufen, wenn einzelne Werte sehr häufig vorkommen, wurde stattdessen der Vorzeichentest berechnet.
- Die **Rangkorrelation nach Kendall** beschreibt die Abhängigkeit von zwei Messwerten. Die Kendallsche Korrelation setzt keine Gauß'sche Normalverteilung voraus. Wegen der Unempfindlichkeit gegenüber Rangbindungen kann man diese Korrelation auch für Schweregrad-Einteilungen verwenden.
- Die **serielle Korrelation nach JONES und BOADI-BOATENG** [Jones und Boadi-Boateng et al. 1991] berechnet Korrelationen, wenn mehrere pro Patient unterschiedlich viele Messungen eines Patienten möglicherweise noch zu verschiedenen Zeitpunkten vorliegen. Das Verfahren kann auch auf den Vergleich der Korrelation zwischen mehrere Gruppen erweitert werden. Da diese serielle Korrelation eine GAUß'sche Normalverteilung voraussetzt, muss eine geeignete Transformation die Werte zuvor an eine GAUß-Verteilung annähern.
- Zur Überprüfung auf eine Gauß'sche Normalverteilung wurde die Probitdarstellung mit den Grenzen nach **Lillefors** verwendet.

Um die Testergebnisse quantitativ vergleichen zu können, werden p-Werte berechnet. Ein p-Wert $< 0,05$ wird als signifikant bezeichnet und das Ergebnis wird als wesentlich interpretiert. Die p-Werte werden mit Stern-Symbolen gekennzeichnet:

$$p < 0,05 \text{ mit } *, p < 0,01 \text{ mit } ** \text{ und } p < 0,001 \text{ mit } *** .$$

3 Ergebnisse

Die Gesamtgruppe von 203 Patienten umfasst 101 Patienten mit Langzeituntersuchungen bis drei Jahre nach der Behandlung. Somit stehen also 203 Patienten für die Gruppe der 1-Jahresergebnisse (Gesamtgruppe) und 101 Patienten für die Gruppe der 3-Jahresergebnisse (Langzeitgruppe) zur Verfügung. Als Kurzzeitgruppe werden jene 102 Patienten bezeichnet, welche zwar 1-Jahresergebnisse, jedoch keine 3-Jahresergebnisse aufweisen: Diese Gruppe wird lediglich zum statistischen Vergleich mit der Langzeitgruppe gebildet und herangezogen.

3.1 Demographie

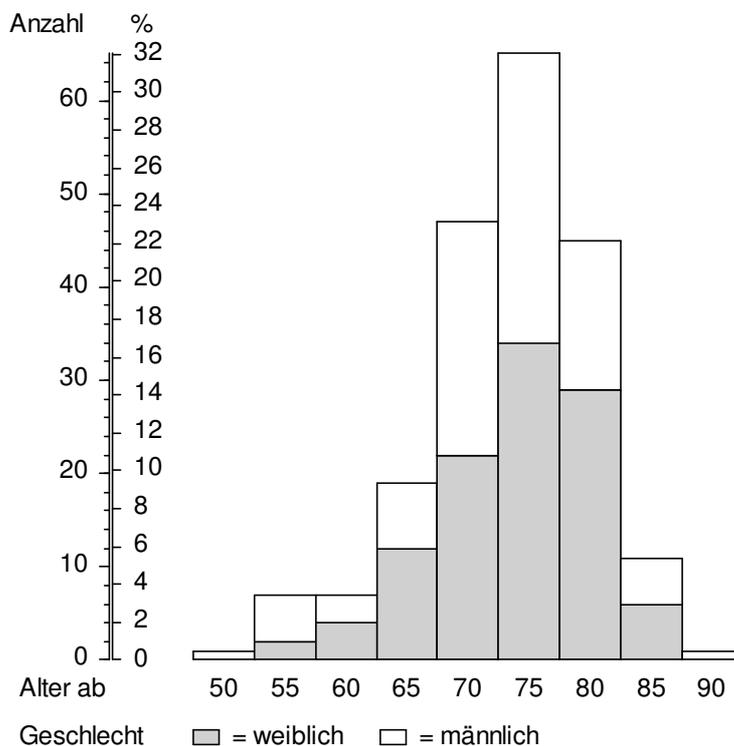


Abbildung 5. Alter und Geschlecht im der Gesamtgruppe. Die Säulen stellen die Anzahl der Patienten in den Altersgruppen dar. 50 bedeutet 50 bis 54 Jahre, 55 = 55 bis 59 Jahre usw. Jede Säule ist nach Geschlecht unterteilt.

Die 203 Patienten dieser Studie waren im Mittel 75.8 ± 6.8 Jahre alt, der jüngste Patient war 53 Jahre, der älteste Patient war 90 Jahre alt. Da das Alter der Patienten rechtsschief von einer Gaußverteilung abweicht, sei hier auch noch der Median angegeben. Dieser beträgt 76.3 Jahre mit einem 68%-CI von 69.4 bis 81.7 Jahren. Die Untergruppe der Langzeituntersuchten war im Mittel 75.6 ± 7.3 Jahre alt, der Median betrug 76.9 Jahre mit einem 68%-CI von 70.1 bis 81.7 Jahren. Zwischen den Geschlechtern war kein signifikanter Altersunterschied zu erkennen, und zwischen der Langzeit- und der Kurzzeit-Gruppe fand sich ebenfalls keinerlei Altersunterschied.

Die Gesamtgruppe umfasste 94 männliche Patienten (46.3%) und 109 (53.7%) Patientinnen. In der Untergruppe der Langzeituntersuchten waren 50 Patienten männlich (49.5%) und 51 (50.5%) weiblich. Der Unterschied in der Geschlechtsverteilung zwischen der Gruppe der 102 Kurzzeit- und der 101 Langzeituntersuchten war nicht signifikant ($p = 0.36$ im Chi-Quadrat-Test). Bei 108 Patienten (53%) der Gesamtgruppe wurde das linke Auge und bei 95 Patienten das rechte behandelt. In der Gruppe der Langzeitbehandelten wurden 52 Patienten (51%) am linken und 49 am rechten Auge behandelt.

3.2 Augenfarbe und Rauchgewohnheiten

		Gesamtgruppe (n = 203)		Langzeitpatienten (n = 101)	
		n	%	n	%
Augenfarbe	blau	94	46.31 %	48	47.52 %
	blaugrau	34	16.75 %	22	21.78 %
	grün	14	6.90 %	7	6.93 %
	braun	61	30.05 %	24	23.76 %
Rauchgewohnheit	Nichtraucher	117	57.64 %	56	55.45 %
	Langzeit-Exraucher	59	29.06 %	32	31.68 %
	Kurzzeit-Exraucher	11	5.42 %	5	4.95 %
	Raucher	16	7.88 %	8	7.92 %

Tabelle 1. Augenfarbe und Rauchgewohnheit. Nichtraucher = länger als 40 Jahre nicht geraucht, Langzeit-Exraucher = vor mindestens 10 Jahren mit Rauchen aufgehört, Kurzzeit-Exraucher = vor weniger als 10 Jahren mit dem Rauchen aufgehört, Raucher = raucht gegenwärtig 2 bis 19 Zigaretten pro Tag.

Der überwiegende Teil der Patienten in beiden Gruppen hatten eine helle Augenfarbe. Braune Augen waren nur zu 30% in der Gesamtgruppe und zu 24% in der Langzeitgruppe zu finden (s. Tabelle 1).

Über die Hälfte der Patienten waren Nichtraucher oder hatten länger als 40 Jahre nicht geraucht und nur weniger als 10% rauchten zur Zeit der Untersuchung.

Die überwiegende Anzahl, fast $\frac{3}{4}$, der weiblichen Patienten rauchte nicht (s. Tabelle 2). Die männlichen Patienten waren zur Hälfte Nichtraucher, die vor mehr als 10 Jahren aufgehört hatten zu rauchen. Der Anteil der Nicht- oder Langzeit-Ex-Raucher war bei beiden Geschlechtern jedoch gleich und betrug ca. 85%. Zur Zeit der Behandlung rauchten noch 11% der Frauen, aber nur 6% der Männer.

In der Langzeitgruppe waren nur 36% der männlichen Patienten Nichtraucher und 8% der Männer in dieser Gruppe rauchten noch zum Zeitpunkt der Therapie. Fast die Hälfte der männlichen Patienten in der Langzeitgruppe hatte seit mindestens 10 Jahren mit dem Rauchen aufgehört. Die weiblichen Patienten waren zu 75% Nichtraucher. Nur 8% rauchten zum Zeitpunkt der Therapie noch (s. Tabelle 3).

Rauchgewohnheiten	Geschlecht				p
	männlich		weiblich		
	n	%	n	%	
Nichtraucher	34	36.17%	83	76.15%	
Langzeit-Exraucher	47	50.00%	12	11.01%	<0.00000005***
Kurzzeit-Exraucher	7	7.45%	4	3.67%	
Raucher	6	6.38%	10	9.17%	

Tabelle 2. Geschlecht und Rauchgewohnheiten in der Gesamtgruppe. Nichtraucher = länger als 40 Jahre nicht geraucht, Langzeit-ExR = vor mindestens 10 Jahren mit Rauchen aufgehört, Kurzzeit-ExR = vor weniger als 10 Jahren mit dem Rauchen aufgehört, Raucher = raucht gegenwärtig 2 bis 19 Zigaretten pro Tag. p aus dem Chi-Quadrat-Test.

Rauchgewohnheiten	Geschlecht				p
	männlich		weiblich		
	n	%	n	%	
Nichtraucher	18	36.00%	38	74.51%	
Langzeit-Exraucher	24	48.00%	8	15.69%	0.00053***
Kurzzeit-Exraucher	4	8.00%	1	1.96%	
Raucher	4	8.00%	4	7.84%	

Table 3. *Geschlecht und Rauchgewohnheiten in der Langzeitgruppe. Nichtraucher = länger als 40 Jahre nicht geraucht, Langzeit-ExR = vor mindestens 10 Jahren mit Rauchen aufgehört, Kurzzeit-ExR = vor weniger als 10 Jahren mit dem Rauchen aufgehört, Raucher = raucht gegenwärtig 2 bis 19 Zigaretten pro Tag. p aus dem Chi-Quadrat-Test.*

3.3 Membrantyp und Anamnesedauer

		Gesamtgruppe		Langzeitpatienten	
		(n = 203)		(n = 101)	
		n	%	n	%
Membrantyp	rein okkult	9	4.43%	6	5.94%
	minimal klassisch (<50%)	21	10.34%	10	9.91%
	überwiegend klassisch (> 50%)	85	41.87%	41	40.59%
	klassisch (> 80%)	88	43.36%	44	43.56%
Anamnesedauer	weniger als 1 Monat	96	47.29%	51	50.50%
	1 – 3 Monate	56	27.59%	26	25.74%
	über 3 Monate	51	25.12%	24	23.76%
Drusen	ja	62	30.54%	32	31.68%
	nein	141	69.46%	69	68.32%

Table 4. *Anamnese und Diagnose des behandelten Auges für die Gesamtgruppe und für die Untergruppe der Langzeitpatienten. Anzahl und Prozentsatz der Patienten.*

Rein okkulte Membranen waren mit unter 4% sehr selten. Die Läsionszusammensetzung der meisten Patienten in unserer Studie setzte sich aus mindestens 50% klassischen Anteilen zusammen: Sowohl in der Gesamtgruppe, als auch in der Langzeitgruppe hatten 84% der Patienten mindestens 50% klassische Anteile in der Läsion. Die Anamnesedauer betrug bei fast der Hälfte der Patienten einen Monat oder kürzer (s. Tabelle 4).

3.4 Augenvergleich

3.4.1 Augenvergleich innerhalb der Gruppen

Augenvergleich	Gesamtgruppe		Langzeitpatienten	
	Anzahl	%	Anzahl	%
behandeltes Auge ist besser	87	42.86 %	37	36.63 %
Augen sind gleich	7	3.45 %	3	2.97 %
behandeltes Auge schlechter	109	53.69 %	61	60.40 %

Tabelle 5. Vergleich des behandelten Auges mit dem Partnerauge für die Gesamtgruppe und die Langzeitpatienten. Aufgeführt sind Anzahl und Prozentsatz der Patienten. Der Unterschied zwischen Langzeit- und Kurzzeitpatienten war nicht signifikant ($p = 0.16$ im Chi-Quadrat-Test).

Im direkten Vergleich war bei 54% der Patienten in der Gesamtgruppe und bei 60% der Patienten in der Langzeitgruppe das therapierte Auge bei Indikationsstellung das schlechtere Auge (s. Tabelle 5). Bei nur ca. 3% der Augen war in beiden Gruppen die Sehstärke zu Anfang der Therapie gleich.

3.4.2 Augenvergleich in Abhängigkeit vom Patientenalter

Augenvergleich	n	Alter		p
		MW	ST	
Alle Patienten (n = 203)				
behandeltes Auge besser	87	77.14	6.15	0.064
beide Augen gleich	7	76.99	5.75	
behandeltes Auge schlechter	109	74.57	7.22	
Langzeitpatienten (n = 101)				
behandeltes Auge besser	37	76.83	6.80	0.31
beide Augen gleich	3	75.20	4.43	
behandeltes Auge schlechter	61	74.79	7.67	

Tabelle 6. Befund am Partnerauge in Abhängigkeit vom Patientenalter in der Gesamtgruppe und der Langzeitpatienten. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis.

In der Gesamtgruppe waren die Patienten, bei denen das schlechtere Auge behandelt wurde, jünger, aber nicht signifikant jünger. Somit wurde bei älteren Patienten meist das bessere Auge therapiert (s. Tabelle 6).

3.5 Therapiehäufigkeit

3.5.1 Therapiehäufigkeit in den Gruppen

		Gesamtgruppe		Langzeitpatienten	
		Anzahl	%	Anzahl	%
Anzahl PDT's	1	64	31.53 %	26	25.74 %
	2	72	35.47 %	30	29.70 %
	3	42	20.69 %	24	23.76 %
	4 oder mehr	25	12.32 %	21	20.79 %

Tabelle 7. Anzahl und Prozentsatz der Patienten der Gesamtgruppe sowie der Langzeitpatienten nach Anzahl der PDT-Behandlungen.

32% der Patienten der Gesamtgruppe bekamen während der einjährigen Beobachtungsdauer eine PDT, 35% wurden in diesem Zeitraum zweimal behandelt. Im Schnitt wurden in der Gesamtgruppe im ersten Jahr 2,1 Therapien durchgeführt. Die Patienten mit Langzeitergebnissen erhielten im Mittel insgesamt 2,4 Behandlungen über den Zeitraum von 3 Jahren (s. Tabelle 7).

3.5.2 Therapiehäufigkeit nach Beobachtungsdauer

Anzahl PDT	Beobachtungsdauer				
	1 Jahr		3 Jahre		
	n	%	n	%	
1	38	59.38%	26	40.63%	0.00048***
2	42	58.33%	30	41.67%	
3	18	42.86%	24	57.14%	
4 und mehr	4	16.00%	21	84.00%	

Tabelle 8. Anzahl und Prozentsatz der Patienten dargestellt hinsichtlich Beobachtungsdauer und Anzahl der PDT's. p aus dem Chi-Quadrat-Test.

Bei Patienten mit einer Beobachtungszeit über drei Jahren wurden signifikant mehr PDT-Therapien durchgeführt als bei Patienten, die nur ein Jahr beobachtet wurden. 84% der Patienten, die 4 oder mehr PDT's erhielten, wurden über drei Jahre beobachtet, befanden sich somit in der Gruppe der Langzeitpatienten (s. Tabelle 8).

3.5.3 Therapiehäufigkeit nach potentiellen Einflussfaktoren

Die dunkeläugigen Patienten hatten signifikant mehr PDT's als helläugige Patienten. Ebenso erhielten die Raucher signifikant mehr PDT's als die Nichtraucher ($\tau = 0.11$, $p = 0.022^*$ und $\tau = 0.11$, $p = 0.021^*$). Dies gilt aber nur für die Gesamtgruppe. In der Langzeitgruppe besteht keinerlei Signifikanz hinsichtlich der Augenfarbe ($\tau = 0.03$, $p = 0.67$) und des Rauchverhaltens ($\tau = 0.13$, $p = 0.052$).

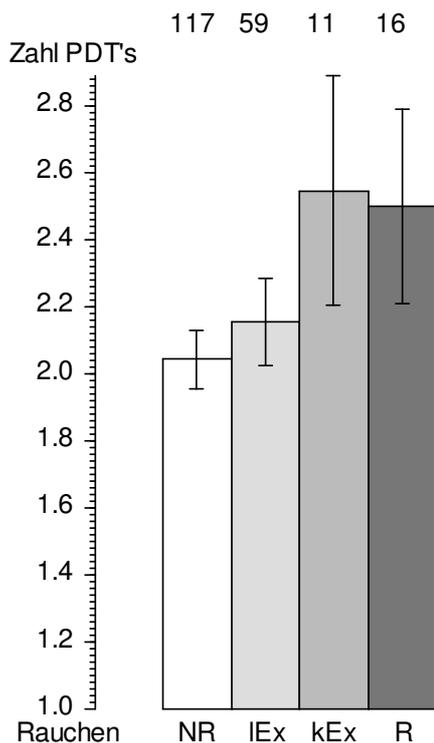


Abbildung 6. Verteilung der Anzahl der PDT's nach Rauchgewohnheiten: Nichtraucher (NR), Langzeitexraucher (IEx), Kurzzeitexraucher (kEx) und Raucher (R).

Abbildung 6 zeigt, dass Kurzzeitexraucher und Raucher deutlich über den durchschnittlichen 2,1 PDT's für die Gesamtgruppe und den 2,4 PDT's in der Langzeitgruppe liegen.

3.6 Visusverlauf

3.6.1 Kontinuierlicher Visusverlauf

Tabelle 9 gibt die mittleren Visuswerte zum Zeitpunkt der Untersuchungen an, sowie den Anteil der Messungen, die nach dem EDTRS-Verfahren gewonnen wurden.

Messzeitpunkt	Visus logMAR			EDTRS	
	n	MW	ST	n	%
Alle Patienten (n = 203)					
Indikationsstellung	203	0.613	0.297	189	93.1%
12 Wochen	203	0.699	0.386	183	90.1%
24 Wochen	203	0.815	0.443	174	85.7%
52 Wochen	203	0.990	0.502	162	79.8%
Langzeitpatienten (n = 101)					
Indikationsstellung	101	0.623	0.316	90	89.1%
12 Wochen	101	0.643	0.336	91	90.1%
24 Wochen	101	0.730	0.403	89	88.1%
52 Wochen	101	0.908	0.478	88	87.1%
3 Jahre	101	1.166	0.548	83	82.2%

Tabelle 9. Visus [logMAR] zu den verschiedenen Untersuchungsterminen nach der Indikationsstellung und Anzahl und Anteil der EDTRS-Messungen. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung.

Die Patienten der Gesamtgruppe hatten bei Indikationsstellung einen durchschnittlichen Anfangsvisus von 0,613 in LogMar (entspricht einem umgerechneten Visus von 0,244). Bei den Patienten der Langzeitgruppe lag der Anfangsvisus zur Zeit der Indikationsstellung im Mittel bei 0,623 in LogMar (entspricht einem umgerechneten Visus von 0,283). Zum Ende der Beobachtungsdauer fiel der Visus in der Gesamtgruppe auf einen mittleren Visuswert von 0,99 in LogMar (umgerechnet 0,102) und in der Langzeitgruppe auf 1,166 in LogMar (umgerechnet 0,068).

Abbildungen 7 und 8 veranschaulichen den Visusverlauf beider Gruppen.

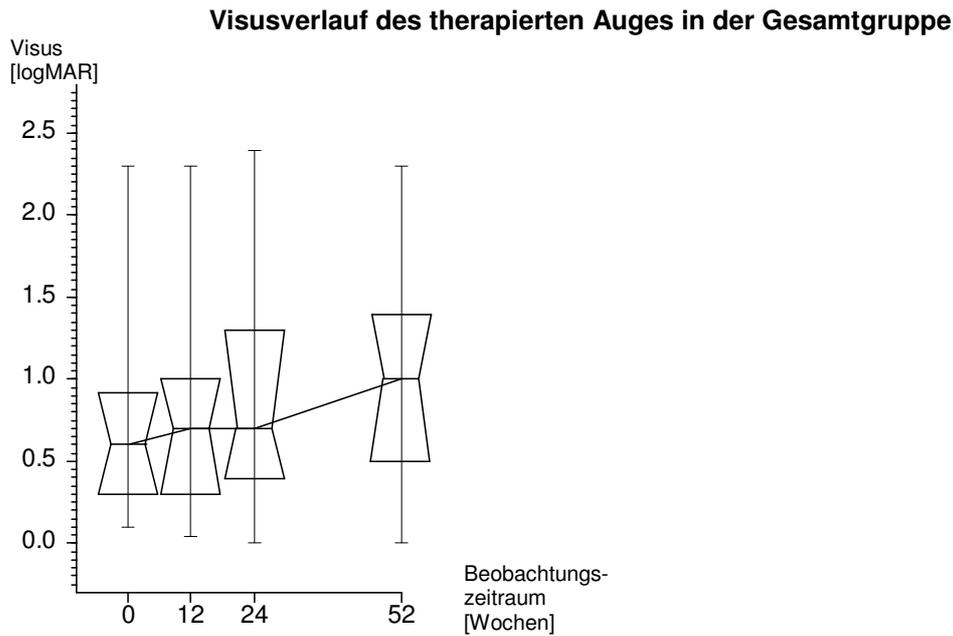


Abbildung 7. Visus des therapierten Auges als logMAR zu den genannten Zeitpunkten in Wochen seit Indikationsstellung. Gesamtgruppe von $n = 203$ Patienten. Dargestellt ist der Median, wobei die Boxen den 68%-Bereich der Werte umfassen und die Whiskers die Spanne der Werte zeigen.

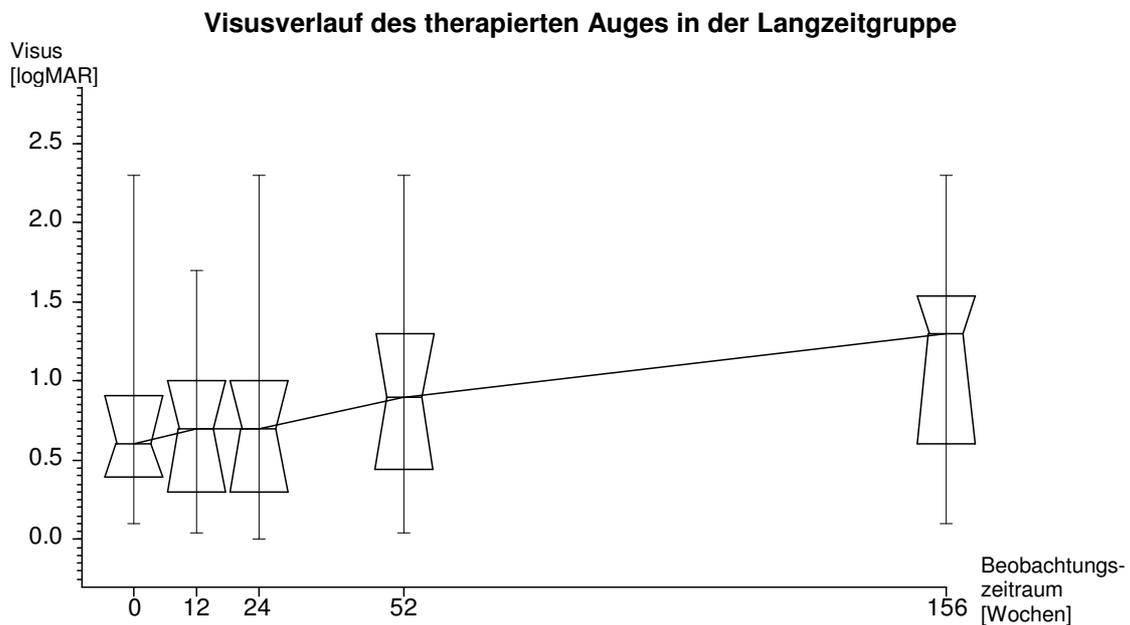


Abbildung 8. Visus des therapierten Auges als logMAR zu den genannten Zeitpunkten in Wochen seit Indikationsstellung. $n = 101$ Langzeitpatienten. Dargestellt ist der Median, wobei die Boxen den 68%-Bereich der Werte umfassen und die Whiskers die Spanne der Werte zeigen.

Messzeit	Beobachtungsgruppe	n	Visus, logMAR		
			MW	ST	p(U)
Indikationsstellung	Kurzzeit	102	0.604	0.278	0.98
	Langzeit	101	0.623	0.316	
12 Wochen	Kurzzeit	102	0.753	0.425	0.094
	Langzeit	101	0.643	0.336	
24 Wochen	Kurzzeit	102	0.900	0.466	0.0082**
	Langzeit	101	0.730	0.403	
52 Wochen	Kurzzeit	102	1.072	0.514	0.020*
	Langzeit	101	0.908	0.478	

Tabelle 10. Visus [logMAR] und Beobachtungsgruppe. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, p aus dem U-Test nach Mann und Whitney.

Eine zweifaktorielle Rangvarianzanalyse mit Messwiederholungen auf einem Faktor nach Puri und Sen ergibt einen signifikanten Niveau-Unterschied der beiden Beobachtungsgruppen ($p = 0.028^*$), einen signifikanten Anstieg des Visus (logMAR) ($p < 0.000005^{***}$) und einen signifikanten Unterschied im Verlauf (0.011^*). Die Gruppe der Langzeitpatienten lässt einen signifikant flacheren Anstieg des logMAR erkennen, somit einen gemäßigeren Visusverlust.

Die Langzeitpatienten, die nach 3 Jahren noch nachuntersucht werden konnten, unterschieden sich von denjenigen, die zuletzt nach einem Jahr untersucht wurden in den Visuswerten des behandelten Auges und speziell im Visusverlauf (s. Tabelle 10): Bei den Patienten der Gesamtgruppe war nach 24 Wochen eine Verbesserung des Visus zu erkennen, bei den Langzeitpatienten zu diesem Zeitpunkt jedoch eine Verschlechterung.

3.6.2 Klassifikation des Visusverlaufs nach EDTRS-Kriterien

	Visus-Veränderung						
	verschlechtert			stabil		gebessert	
	n	n	%	n	%	n	%
Gesamtgruppe							
12 Wochen	203	34	16.75%	153	75.37%	16	7.88%
24 Wochen	203	63	31.03%	129	63.55%	11	5.42%
52 Wochen	203	98	48.28%	98	48.28%	7	3.44%
Langzeitpatienten							
12 Wochen	101	13	12.87%	76	75.25%	12	11.88%
24 Wochen	101	22	21.78%	69	68.32%	10	9.90%
52 Wochen	101	41	40.59%	53	52.48%	7	6.93%
3 Jahre	101	62	61.39%	36	35.64%	3	2.97%

Tabelle 11. Besserung des Visus zur angegebenen Zeit bezogen auf die Messung bei Indikationsstellung. Tabelliert sind Anzahl und Prozentsatz der Patienten für die Gesamtgruppe und für die Langzeitpatienten. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung.

In der Gesamtgruppe konnte durch die Photodynamische Therapie bei 52% der Patienten eine Visusverschlechterung im Sinne der **EDTRS-Definition** verhindert werden. Bei 3% der Patienten verbesserte sich sogar der Visus. Im Falle der Langzeitpatienten konnte die PDT eine Visusverschlechterung nur noch in 39% der Fälle verhindern. 3% der Langzeitpatienten konnten ihren Visus über die Dauer von drei Jahren jedoch verbessern (s. Tabelle 11).

3.6.3 Visusverlauf in Abhängigkeit vom Patientenalter

Zeit seit Indikationsstellung	Korrelation Visus mit dem Lebensalter		
	n	tau	p
Gesamtgruppe			
0	203	0.0872	0.065
12 Wochen	203	0.1459	0.0020**
24 Wochen	203	0.1202	0.011 *
52 Wochen	203	0.1617	0.0006***
Langzeitpatienten			
0	101	0.0758	0.26
12 Wochen	101	0.1521	0.024 *
24 Wochen	101	0.1314	0.052
52 Wochen	101	0.1512	0.025 *
3 Jahre	101	0.1770	0.0087**

Tabelle 12. Korrelation des Visus mit dem Lebensalter während der Zeit seit Indikationsstellung. tau und p aus der Kendallschen Rangkorrelation.

Während zur Zeit der Indikationsstellung der Visus des therapierten Auges eine Altersunabhängigkeit aufwies, wurden im Verlauf der Therapie deutlich schlechtere Visuswerte bei älteren Patienten festgestellt (s.Tabelle 12).

Die Altersabhängigkeit blieb auch erhalten, wenn man die Visusveränderung, **unabhängig von der EDTRS-Definition**, nur als besser / stabil / schlechter erfasste. Die Patienten, die zur Einjahresuntersuchung einen besseren Visus als zum Zeitpunkt der Indikationsstellung hatten, waren signifikant jünger als Patienten, deren Visus unverändert (stabil) blieb oder sich verschlechterte (s. Tabelle 13).

– Ergebnisse –

Zeit nach Indikationsstellung		n	Alter		
			MW	ST	
Alle Patienten (n = 203)					
12 Wochen	Visus besser	16	72.2715	9.34101	0.26
	Visus stabil	153	75.7985	6.42752	
	Visus verschlechtert	34	77.1981	6.86724	
24 Wochen	Visus besser	11	70.6925	9.89145	0.19
	Visus stabil	129	75.7559	6.82595	
	Visus verschlechtert	63	76.6369	5.87036	
52 Wochen	Visus besser	7	68.3875	9.55282	0.042 *
	Visus stabil	98	75.2143	7.23044	
	Visus verschlechtert	98	76.8218	5.80713	
Langzeitpatienten (n = 101)					
12 Wochen	Visus besser	12	69.9097	9.60809	0.11
	Visus stabil	76	76.1716	6.83389	
	Visus verschlechtert	13	77.1456	5.50960	
24 Wochen	Visus besser	10	69.9399	10.0891	0.099
	Visus stabil	69	75.7498	7.2524	
	Visus verschlechtert	22	77.4872	4.5451	
52 Wochen	Visus besser	7	68.3875	9.55282	0.062
	Visus stabil	53	75.1298	7.78533	
	Visus verschlechtert	41	77.3235	5.31476	
3 Jahre	Visus besser	3	80.6300	4.38984	0.034 *
	Visus stabil	36	72.8541	8.89966	
	Visus verschlechtert	62	76.8745	5.82268	

Tabelle 13. Alter und Visusänderung. MW = Mittelwert und ST = Standardabweichung des Alters der Patienten vor der Therapie, im Vergleich derer mit Visuszunahme von, unverändertem Visus und Visusabnahme zwischen Therapiebeginn und dem genannten Zeitpunkt nach Therapie. p aus der Rangkorrelation nach Kruskal und Wallis.

3.6.4 Visusverlauf in Abhängigkeit vom Membrantyp

3.6.4.1 Kontinuierliche Visus-Werte in Abhängigkeit vom Membrantyp

Für die Langzeitpatienten, nicht aber für die Gesamtgruppe galt: Je größer der klassische Anteil der Membranen war, desto schlechter war der Visus bei der Indikationsstellung und ein bzw. drei Jahre danach (s. Abbildung 9).

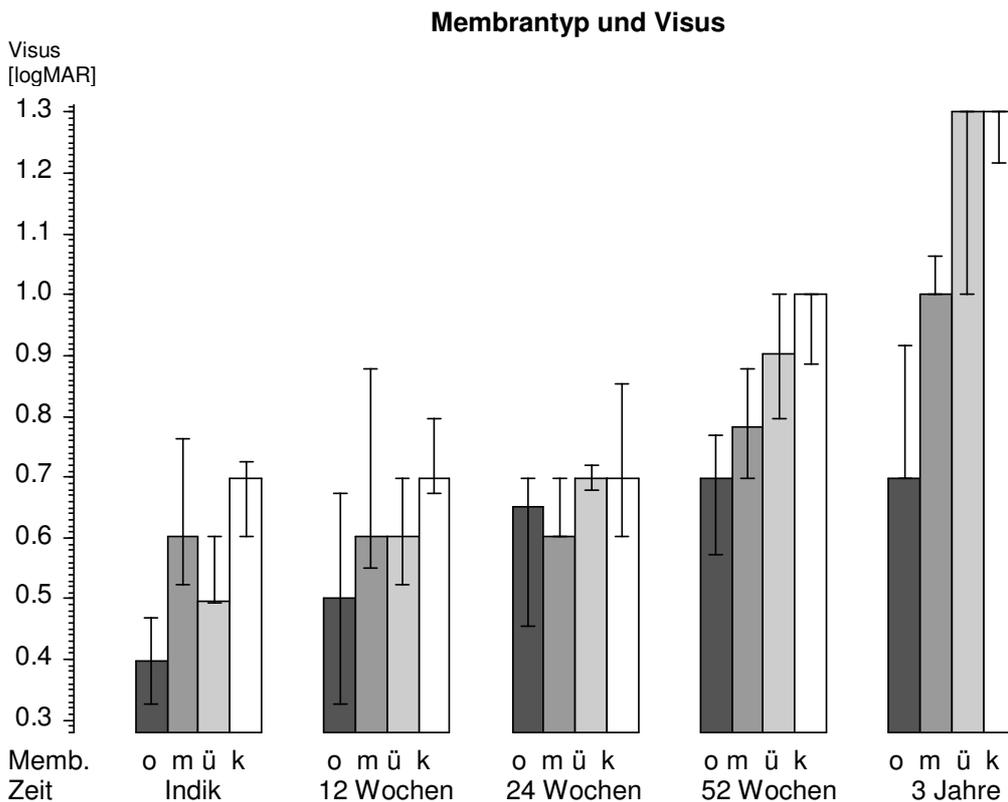


Abbildung 9. Membrantyp und Visus [logMAR] der Langzeitpatienten. Die Säulen stellen Median mit 68%-CI der Mediane dar. o = okkult, m = minimal klassisch, ü = überwiegend klassisch, k = klassisch.

Es wurde festgestellt, dass der Visus bei Patienten mit okkulten Membranen sowohl bei Indikationsstellung als auch nach einem bzw. drei Jahren besser war.

3.6.4.2 Klassifikation des Visusverlaufs nach EDTRS- Kriterien in
Abhängigkeit vom Membrantyp

Visusänderung		Membrantyp							
		rein okkult		minimal klassisch		überwiegend klassisch		klassisch	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Alle Patienten (n = 203)									
12W	gebessert	0	0.00%	1	4.76%	6	7.06%	9	10.23%
	stabil	9	100.00%	17	80.95%	66	77.65%	61	69.32%
	verschlechtert	0	0.00%	3	14.29%	13	15.29%	18	20.45%
24W	gebessert	0	0.00%	0	0.00%	3	3.53%	8	9.09%
	stabil	8	89.00%	13	61.91%	56	65.88%	52	59.09%
	verschlechtert	1	11.00%	8	38.09%	26	30.59%	28	31.82%
52W	gebessert	0	0.00%	0	0.00%	1	1.18%	6	6.82%
	stabil	6	67.00%	11	52.38%	43	50.59%	38	43.18%
	verschlechtert	3	33.00%	10	47.62%	41	48.24%	44	50.00%
Langzeitpatienten (n = 101)									
12W	gebessert	0	0.00%	0	0.00%	4	9.76%	8	18.18%
	stabil	6	100.00%	10	100.00%	32	78.05%	28	63.64%
	verschlechtert	0	0.00%	0	0.00%	5	12.20%	8	18.18%
24W	gebessert	0	0.00%	0	0.00%	3	7.32%	7	15.91%
	stabil	5	83.33%	8	80.00%	28	68.29%	28	63.64%
	verschlechtert	1	16.67%	2	20.00%	10	24.39%	9	20.45%
52W	gebessert	0	0.00%	0	0.00%	1	2.44%	6	13.64%
	stabil	4	66.67%	8	80.00%	24	58.54%	17	38.64%
	verschlechtert	2	33.33%	2	20.00%	16	39.02%	21	47.72%
3J	gebessert	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	3	6.82%
	stabil	2	33.33%	5	50.00%	14	34.15%	15	34.09%
	verschlechtert	4	66.67%	5	50.00%	27	65.85%	26	59.09%

Tabelle 14. Veränderung des Visus bei der Gesamtgruppe und bei den Langzeitpatienten (Anzahl und Prozentsatz der Patienten) in Abhängigkeit vom Membrantyp gegenüber dem Wert bei Indikationsstellung zu 3 bzw. 4 Untersuchungszeitpunkten. Die Prozente beziehen sich auf die Spalte (Membrantyp). Minimal klassisch = unter 50%, überwiegend klassisch = über 50%, klassisch = über 80%. $p = 0.91, 0.44, 0.52$ und $0.55, 0.77, 0.24, 0.70$ im exakten Chi-Quadrat-Test nach Mehta und Patel.

Die Subgruppenunterteilung nach der Läsionszusammensetzung zeigte gemäß der **EDTRS-Definition** hinsichtlich Verbesserung, Stabilität und Verschlechterung folgende Ergebnisse:

In der Subgruppe mit klassischen Läsionszusammensetzungen war in der **Gesamtgruppe** nach einem Jahr der Visus bei 7% der Patienten verbessert, bei 43% stabil und bei 50% der Patienten verschlechtert. Bei Patienten mit überwiegend klassischen Läsionsanteilen konnte eine Visusverschlechterung noch in 52%, mit okkulten Läsionen in 67% und mit minimal klassischen Läsionszusammensetzungen in 52% der Fälle durch die PDT verhindert werden.

In der **Langzeitgruppe** wurde in Folge der PDT über einen Zeitraum von drei Jahren bei 41% der Patienten mit klassischen Läsionszusammensetzungen keine Visusverschlechterung verzeichnet. Bei Patienten mit überwiegend klassischen Membranen war dies bei 34%, mit minimal klassischen bei 50% und mit okkulten Membranen bei 33% der Patienten der Fall (s. Tabelle 14).

Messzeitpunkt	Korrelation mit Membrantyp					
	Gesamtgruppe			Langzeitgruppe		
	zn	tau	p	n	tau	p
12 Wochen	203	0.0593	0.21	101	0.0517	0.44
24 Wochen	203	0.0947	0.045 *	101	-0.0047	0.94
52 Wochen	203	0.1137	0.016 *	101	0.1054	0.12
3 Jahre	-	-	-	101	0.1512	0.025 *

Tabelle 15. Membrantyp und Visusänderung zur genannten Zeit nach Therapie. Die Visusänderung ist dargestellt als -1 = verschlechtert, 0 = stabil, 1 = gebessert gegenüber dem Visus vor der Therapie. tau und p aus der Kendallschen Rangkorrelation.

Je größer der klassische Anteil der Membran war, desto häufiger trat eine Besserung des Visus ein. In der Gesamtgruppe war am Untersuchungstermin nach 24 Wochen und nach 52 Wochen hierfür ein signifikanter Unterschied zu erkennen. In der Langzeitgruppe war aufgrund der geringen Patientenzahl der Zusammenhang jedoch nur nach 3 Jahren signifikant (s. Tabelle 14).

Je höher der Anteil des klassischen Membrantyps war, desto niedriger war der Anteil der Visusverschlechterungen (s. Tabelle 15).

3.6.4.3 Klassifikation des Visusverlaufs nach EDTRS- Kriterien in
Abhängigkeit von der Anamnesedauer

Bei einer Dauer der Symptome unter einem Monat besserte sich der Visus bei 5% der Patienten in der Gesamtgruppe zum Zeitpunkt der 1-Jahres-Kontrolle. Bei einer Dauer über 3 Monate fanden keine Besserungen statt (s. Tabelle 16).

Visusänderung		Anamnesedauer					
		unter 1 Monat		1 – 3 Monate		über 3 Monate	
		n	%	n	%	n	%
Alle Patienten (n = 203)							
12 W	gebessert	9	9.38%	6	10.71%	1	1.96%
	stabil	65	67.71%	44	78.57%	44	86.27% 0.043*
	verschlechtert	22	22.92%	6	10.71%	6	11.76%
24 W	gebessert	6	6.25%	4	7.14%	1	1.96%
	stabil	53	55.21%	39	69.64%	37	72.55% 0.12
	verschlechtert	37	38.54%	13	23.21%	13	25.49%
52 W	gebessert	5	5.21%	2	3.57%	0	0.00%
	stabil	37	38.54%	30	53.57%	31	60.78% 0.031*
	verschlechtert	54	56.25%	24	42.86%	20	39.22%
Langzeitpatienten (n = 101)							
12 W	gebessert	7	13.73%	4	15.38%	1	4.17%
	stabil	34	66.67%	21	80.77%	21	87.50% 0.12
	verschlechtert	10	19.61%	1	3.85%	2	8.33%
24 W	gebessert	6	11.76%	4	15.38%	0	0.00%
	stabil	32	62.75%	18	69.23%	19	79.17% 0.13
	verschlechtert	13	25.49%	4	15.38%	5	20.83%
52 W	gebessert	5	9.80%	2	7.69%	0	0.00%
	stabil	21	41.18%	15	57.69%	17	70.83% 0.070
	verschlechtert	25	49.02%	9	34.62%	7	29.17%
3J	gebessert	0	0.00%	2	7.69%	1	4.17%
	stabil	17	33.33%	7	26.92%	12	50.00% 0.010
	verschlechtert	34	66.67%	17	65.38%	11	45.83%

Tabelle 16. Anamnesedauer und Veränderung des Visus (Anzahl und Prozentsatz der Patienten) gegenüber dem Wert bei Indikationsstellung zu 3 bzw. 4 Untersuchungszeitpunkten. Die Prozente beziehen sich auf die Spalte (Anamnesedauer). p aus dem Chi-Quadrat-Test bzw. (mp) exakten Chi-Quadrat-Test nach Mehta und Patel.

3.7 Visusverlauf des Partnerauges

3.7.1 Visusverlauf des Partnerauges in der Gesamt- bzw. Langzeitgruppe

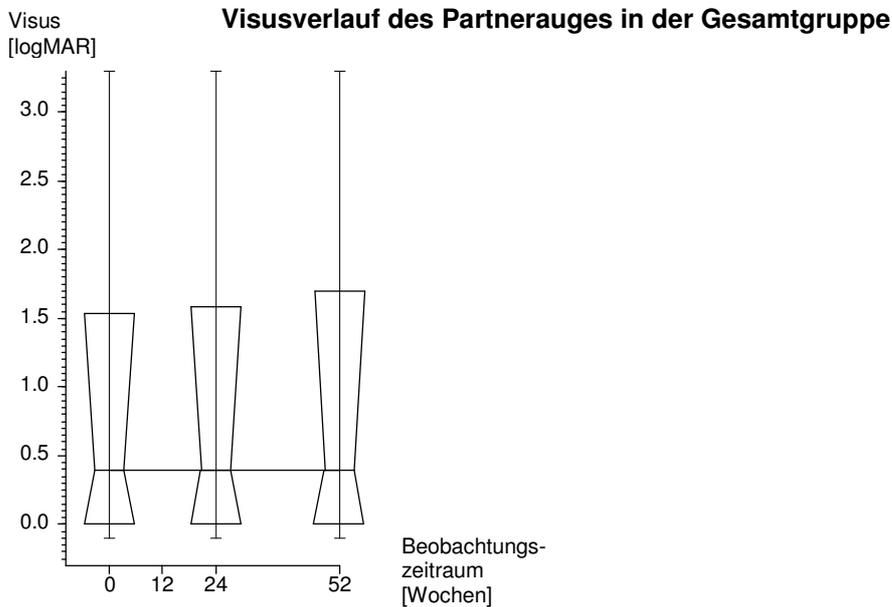


Abbildung 10. Visus des Partnerauges als logMAR zu den genannten Zeitpunkten (in Wochen) seit Indikationsstellung. Gesamtgruppe von $n = 203$ Patienten. Dargestellt ist der Median, wobei die Boxen den 68%-Bereich der Werte umfassen und die Whiskers die Spanne der Werte zeigen.

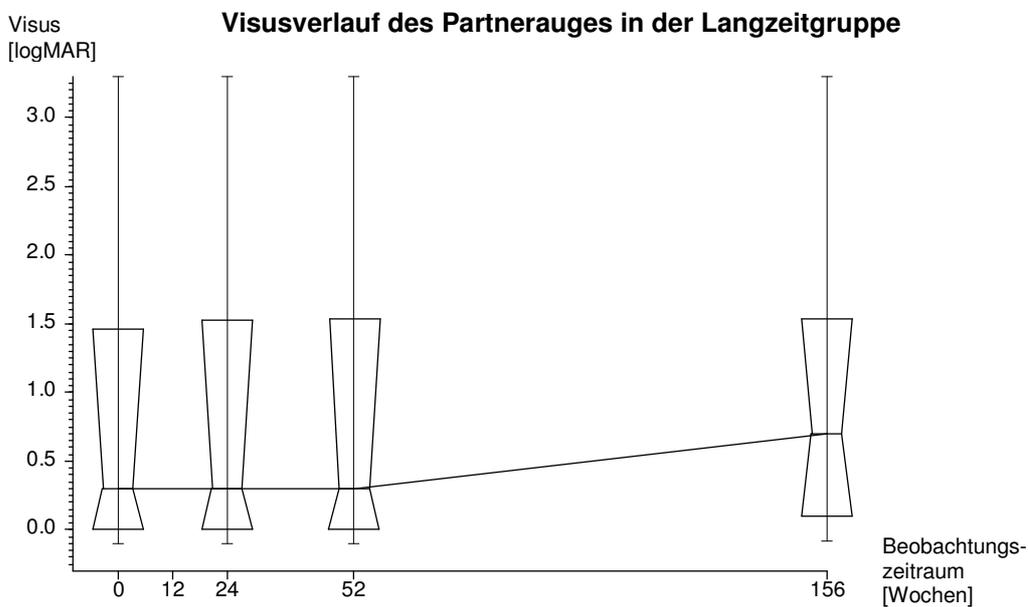


Abbildung 11. Visus des Partnerauges zu den genannten Zeitpunkten (in Wochen) seit Indikationsstellung. $n = 101$ Langzeitpatienten. Dargestellt ist der Median, wobei die Boxen den 68%-Bereich der Werte umfassen und die Whiskers die Spanne der Werte zeigen.

Der Median des Visus des Partnerauges veränderte sich bis zu einem Jahr nach der Behandlung nicht, weder in der Gesamtgruppe noch in der Langzeitgruppe. In der Langzeitgruppe war zwischen einem Jahr und drei Jahren nach PDT eine Verschlechterung zu erkennen (s. Abbildung 10 bzw. 11).

Auch beim nicht therapierten Partnerauge verschlechterte sich der Visus in der Gesamtgruppe, im ersten Jahr nach der Therapie jedoch nicht signifikant (s. Tabelle 17). Innerhalb der Langzeitgruppe waren jedoch die Verschlechterungen des Partnerauges von den Messzeitpunkten des ersten Jahres bis zur Kontrolle im dritten Jahr signifikant.

– Ergebnisse –

Zeitpunkt	n	Visus [logMAR]		Visusänderung			p
		MW	ST	Abn	=	Zun	
Gesamtgruppe							
Indikationsst.	203	0.765	0.875	61	69	73	0.34 _s
24 Wochen	203	0.782	0.868				
0	203	0.765	0.875	63	58	82	0.13 _s
52 Wochen	203	0.823	0.873				
24 Wochen	203	0.782	0.868	51	80	72	0.071 _s
52 Wochen	203	0.823	0.873				
Langzeitgruppe							
0	101	0.684	0.834	35	30	36	1.00 _s
24 Wochen	101	0.718	0.850				
0	101	0.684	0.834	38	25	38	0.50
52 Wochen	101	0.761	0.886				
0	101	0.684	0.834	30	17	54	0.00082 ^{***}
3 Jahre	101	0.880	0.804				
24 Wochen	101	0.718	0.850	30	35	36	0.54 _s
52 Wochen	101	0.761	0.886				
24 Wochen	101	0.718	0.850	23	21	57	0.00088 ^{***}
3 Jahre	101	0.880	0.804				
52 Wochen	101	0.761	0.886	21	28	52	0.00045 ^{***} _s
3 Jahre	101	0.880	0.804				

Tabelle 17. logMAR-Visusverlauf des nicht therapierten Partnerauges. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, Abn = Abnahme, Zun = Zunahme. p aus dem Wilcoxon-Test bzw. (_s) dem Vorzeichen-Test.

3.7.2 Visusverlauf des Partnerauges im Vergleich zum therapierten Auge

Zeitpunkt		n	Visus [logMar]		
			MW	ST	p
Gesamtgruppe					
Indikationsstellung	PDT-Auge	203	0.618	0.294	<0.000005***
	Partnerauge	203	0.745	0.870	
24 Wochen	PDT-Auge	203	0.803	0.442	<0.000005***
	Partnerauge	203	0.761	0.863	
52 Wochen	PDT-Auge	203	0.973	0.503	<0.000005***
	Partnerauge	203	0.803	0.870	
Langzeitgruppe					
Indikationsstellung	PDT-Auge	101	0.290	0.166	0.00004***
	Partnerauge	101	0.489	0.386	
24 Wochen	PDT-Auge	101	0.259	0.198	0.00001***
	Partnerauge	101	0.484	0.399	
52 Wochen	PDT-Auge	101	0.201	0.196	<0.000005***
	Partnerauge	101	0.481	0.414	
3 Jahre	PDT-Auge	101	0.133	0.162	<0.000005***
	Partnerauge	101	0.363	0.367	

Tabelle 18. Visus-Unterschied zwischen dem behandelten und dem anderen Auge. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung. p aus dem Wilcoxon-Test.

Sowohl in der Gesamt- als auch Langzeitgruppe wies das behandelte Auge im Vergleich zum Partnerauge zu Beginn der Behandlung einen durchschnittlich besseren Visus, bzw. einen kleineren Logmar auf (s. Tabelle 18). Im Mittel wird der durchschnittliche Visus des PDT-Auges in der Gesamtgruppe über den Zeitraum des Therapieverlaufs schlechter als der Visus des Partnerauges. In der Langzeitgruppe bleibt er im Mittel besser.

3.8 Befundverlauf

Zeit nach PDT	Befund	Anzahl	%
12 Wochen	Netzhaut anliegend, Makula trocken	4	1.97 %
	CNV-Staining, keine Re-PDT	93	45.81 %
	Rezidiv, Re-PDT vereinbart	98	48.28 %
	Rezidiv, keine Re-PDT, subretinale Chirurgie	4	1.97 %
	Rezidiv, keine Re-PDT, sonstige Chirurgie	0	0.00 %
	Rezidiv, keine Re-PDT, keine Chirurgie	4	1.97 %
24 Wochen	Netzhaut anliegend, Makula trocken	36	17.73 %
	CNV-Staining, keine Re-PDT	99	48.77 %
	Rezidiv, Re-PDT vereinbart	56	27.49 %
	Rezidiv, keine Re-PDT, subretinale Chirurgie	3	1.48 %
	Rezidiv, keine Re-PDT, sonstige Chirurgie	2	0.99 %
	Rezidiv, keine Re-PDT, keine Chirurgie	7	3.45 %
52 Wochen	Netzhaut anliegend, Makula trocken	132	65.02 %
	CNV-Staining, keine Re-PDT	27	13.30 %
	Rezidiv, Re-PDT vereinbart	27	13.30 %
	Rezidiv, keine Re-PDT, subretinale Chirurgie	6	2.96 %
	Rezidiv, keine Re-PDT, sonstige Chirurgie	2	0.99 %
	Rezidiv, keine Re-PDT, keine Chirurgie	9	4.43 %

Tabelle 19. Netzhautbefund der Gesamtgruppe zu den Nachbeobachtungszeitpunkten. Anzahl und Prozentsatz der Patienten.

Bei 141 der 203 phototherapierten Patienten der Gesamtgruppe (69.5%) traten ein oder mehrere Rezidive auf. Es waren jedoch ein Jahr nach der ersten Behandlung 78.3% der Patienten rezidivfrei, meist mit anliegender Netzhaut und trockener Makula (s. Tabelle 19). 12 Wochen nach der Therapie zeigten erst 4 Patienten eine anliegende Netzhaut mit trockener Makula und weitere 93 ließen ein CNV-Staining, aber kein Rezidiv erkennen. Nach 6 Monaten hatten schon 36 Patienten (17.7%) eine trockene Makula.

Zwischendurch hatten die Befunde jedoch häufig gewechselt, es waren Rezidive und auch wieder Besserungen aufgetreten. In Tabelle 18 sind alle Veränderungen der Gesamtgruppe bis zu einem Jahr aufgelistet. Nur 4 Patienten hatten ab dem Zeitpunkt drei Monate nach Therapie bis zur Untersuchung nach einem Jahr immer eine trockene Makula.

– Ergebnisse –

Zeit nach PDT	Befund	Anzahl	%
12 Wochen	Netzhaut anliegend, Makula trocken	0	0.00 %
	CNV-Staining, keine Re-PDT	50	49.50 %
	Rezidiv, Re-PDT vereinbart	48	47.52 %
	Rezidiv, keine Re-PDT, subretinale Chirurgie	1	0.99 %
	Rezidiv, keine Re-PDT, sonstige Chirurgie	0	0.00 %
	Rezidiv, keine Re-PDT, keine Chirurgie	2	1.98 %
24 Wochen	Netzhaut anliegend, Makula trocken	11	10.89 %
	CNV-Staining, keine Re-PDT	50	49.50 %
	Rezidiv, Re-PDT vereinbart	35	34.65 %
	Rezidiv, keine Re-PDT, subretinale Chirurgie	1	0.99 %
	Rezidiv, keine Re-PDT, sonstige Chirurgie	1	0.99 %
	Rezidiv, keine Re-PDT, keine Chirurgie	3	2.97 %
52 Wochen	Netzhaut anliegend, Makula trocken	52	51.49 %
	CNV-Staining, keine Re-PDT	17	16.83 %
	Rezidiv, Re-PDT vereinbart	21	20.79 %
	Rezidiv, keine Re-PDT, subretinale Chirurgie	6	5.94 %
	Rezidiv, keine Re-PDT, sonstige Chirurgie	1	0.99 %
	Rezidiv, keine Re-PDT, keine Chirurgie	4	3.96 %
3 Jahre	Netzhaut anliegend, Makula trocken	89	88.12 %
	CNV-Staining, keine Re-PDT	10	9.90 %
	Rezidiv, Re-PDT vereinbart	2	1.90 %
	Rezidiv, keine Re-PDT, subretinale Chirurgie	0	0.00 %
	Rezidiv, keine Re-PDT, sonstige Chirurgie	0	0.00 %
	Rezidiv, keine Re-PDT, keine Chirurgie	0	0.00 %

Tabelle 20. Netzhautbefund der Langzeitpatienten zu den Nachbeobachtungszeitpunkten. Anzahl und Prozentsatz der Patienten.

Bei 76 der 101 phototherapierten Patienten der Langzeitgruppe (75.2%) traten ein oder mehrere Rezidive auf. Es waren jedoch ein Jahr nach der ersten Behandlung 68.3% der Patienten rezidivfrei, meist mit anliegender Netzhaut und trockener Makula (s. Tabelle 20). 12 Wochen nach der Therapie zeigten erst vier Patienten eine anliegende Netzhaut mit trockener Makula und weitere 99 ließen ein CNV-Staining erkennen. Nach sechs Monaten hatten 11 Patienten (10.9%) eine trockene Makula. Nach drei Jahren war bei 89 Patienten (88.1%) die Makula trocken und nur bei zwei Patienten zeigte sich ein Rezidiv.

Zwischenzeitlich hatten die Befunde jedoch ebenfalls häufig gewechselt, es waren Rezidive und auch wieder Besserungen aufgetreten. In Tabelle 19 sind alle Veränderungen bis zu 3 Jahren aufgelistet. Keiner der 101 Patienten hatte ab dem Zeitpunkt 3 Monate nach Therapie bis zur letzten Untersuchung nach drei Jahren immer eine trockene Makula. Durchgehend Rezidive hatte kein Patient, 10 Patienten hatten in den Befunden des ersten Jahres jedes Mal ein Rezidiv, nach 3 Jahren aber eine trockene Makula.

In der Langzeitgruppe hatten aber am Ende ihrer Beobachtungszeit von 3 Jahren nur noch 10/101 Patienten am Ende der Beobachtungszeit ein CNV-Staining und nur 2 zeigten noch ein Rezidiv (s. Tabelle 20).

3.8.1 Befundverlauf hinsichtlich potentieller Risiken

Bei den braun- und grünäugigen Patienten traten 59/75 Mal (78.7%) ein oder mehrere Rezidive auf, bei den blau- oder grauäugigen aber nur 82/128 mal (64.1%). Dies ist mit $p = 0.027^*$ signifikant im Chi-Quadrat-Test.

3.8.2 Sehfunktion (Unabhängig von EDTRS-Definition) und Befundverlauf

Bei Patienten ohne Rezidiv zeigte sich bei der 1-Jahres-Untersuchung mit 71% eine höhere Rate von Besserungen oder von Stabilität, als bei den Patienten, die Rezidive erlitten hatten. Hier waren nur 50% nicht in ihrer Sehfunktion verschlechtert (s. Tabelle 21).

Sehfunktion (Unabhängig von EDTRS-Definition)							
Rezidiv	gebessert		stabil		verschlechtert		p
	n	%	n	%	n	%	
Gesamtgruppe (n = 203)							
ja	6	4.26%	64	45.39%	71	50.35%	0.011 *
nein	1	1.61%	42	67.74%	19	30.65%	
Langzeitgruppe (n = 101)							
ja	6	7.89%	37	48.68%	33	43.42%	0.12
nein	1	4.00%	18	72.00%	6	24.00%	

Tabelle 21. Sehfunktion und Rezidiv. Rezidiv = ja bedeutet, dass der Patient ein oder mehrere Rezidive innerhalb der Beobachtungszeit bekam. Anzahl und Prozentsatz der Patienten, die Prozentsätze beziehen sich auf die Zeile. p aus dem Chi-Quadrat-Test. Wenn man „gebessert“ und „stabil“ zusammenfasst wird die Signifikanz sogar zu $p = 0.0085^{**}$ und 0.076.

3.8.3 Visusverlauf in Abhängigkeit vom Befundverlauf

3.8.3.1 Kontinuierliche Visus-Werte in Abhängigkeit vom Befundverlauf

Befund nach 12 Wochen	Visus [logMAR] nach 12 Wochen			
	n	MW	ST	
Gesamtgruppe (n = 203)				
Netzhaut anliegend, Makula trocken	4	0.476	0.261	
CNV-Staining, keine Re-PDT	93	0.616	0.380	0.00058***
Rezidiv, Re-PDT vereinbart	98	0.747	0.352	
Rezidiv endgültig	8	1.181	0.492	
Langzeitgruppe (n = 101)				
Netzhaut anliegend, Makula trocken	0	-	-	
CNV-Staining, keine Re-PDT	50	0.533	0.282	0.0024**
Rezidiv, Re-PDT vereinbart	48	0.727	0.335	
Rezidiv endgültig	3	1.139	0.489	

Tabelle 22. Visus als logMAR und Befund nach 12 Wochen. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, Rezidiv endgültig = keine Re-PDT sondern subretinale Chirurgie, sonstige Operation oder keine Chirurgie. p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis.

12 Wochen nach der Ersttherapie erkennt man einen Zusammenhang zwischen Netzhautbefund und Visus (s. Tabelle 22). Die endgültig nicht weiter photodynamisch therapierten Patienten mit Rezidiv hatten einen signifikant schlechteren Visus und die Patienten mit trockener Makula einen signifikant besseren. Zu späteren Zeitpunkten ist ein solcher Zusammenhang nicht mehr zu erkennen. Die Abhängigkeit des Visusverlaufs vom Befundverlauf am therapierten Auge wird für die Gesamtgruppe in Abbildung 12 und für die Langzeitgruppe in Abbildung 13 graphisch dargestellt.

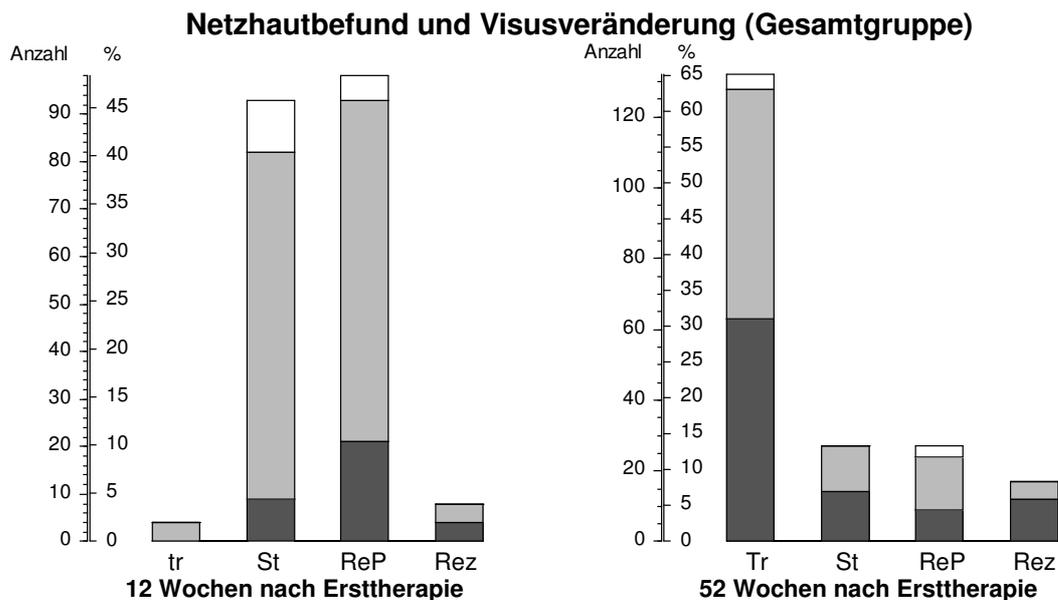


Abbildung 12. Netzhautbefund und Visusveränderung 12 und 52 Wochen nach Ersttherapie für die Gesamtgruppe (n = 203). Die Säulen stellen Anzahl und Prozentsatz der Patienten in den Befundgruppen dar und sind nach der Visusveränderung gegenüber der Untersuchung vor der PDT eingeteilt. Dunkel = Visusabnahme, grau = Visus unverändert, weiß = Visuszunahme. tr = Netzhaut anliegend, Makula trocken, St = CNV-Staining, keine Re-PDT, ReP = Rezidiv, Re-PDT vereinbart, Rez = Rezidiv, keine Re-PDT, subretinale oder sonstige oder keine Chirurgie.

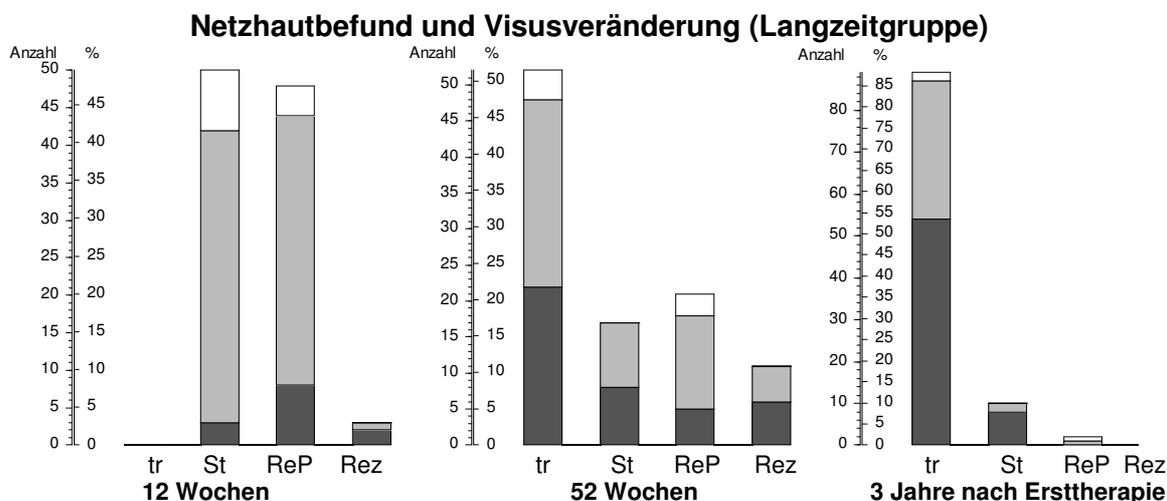


Abbildung 13. Netzhautbefund und Visusveränderung 12., 52 Wochen bzw. 3 Jahren nach Ersttherapie für die Langzeitgruppe (n = 101). Die Säulen stellen Anzahl und Prozentsatz der Patienten in den Befundgruppen dar und sind nach der Visusveränderung gegenüber der Untersuchung vor der PDT eingeteilt. Dunkel = Visusabnahme, grau = Visus unverändert, weiß = Visuszunahme. tr = Netzhaut anliegend, Makula trocken, St = CNV-Staining, keine Re-PDT, ReP = Rezidiv, Re-PADT vereinbart, Rez = Rezidiv, keine Re-PDT, subretinale oder sonstige oder keine Chirurgie.

3.8.3.2 Klassifikation des Visusverlaufs nach EDTRS-Kriterien in
Abhängigkeit vom Befundverlauf

Befund	Visus 12 Wochen nach Therapie					
	besser		gleich		schlechter	
	n	%	n	%	n	%
Gesamtgruppe						
Netzhaut anliegend, Makula trocken	0	0.00%	4	100.00%	0	0.00%
CNV-Staining, keine Re-PDT	11	11.83%	73	78.49%	9	9.68%
Rezidiv, Re-PDT vereinbart	5	5.10%	72	73.47%	21	21.43%
Rezidiv endgültig	0	0.00%	4	50.00%	4	50.00%
Langzeitgruppe						
Netzhaut anliegend, Makula trocken	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%
CNV-Staining, keine Re-PDT	8	16.00%	39	78.00%	3	6.00%
Rezidiv, Re-PDT vereinbart	4	8.33%	36	75.00%	8	16.67%
Rezidiv endgültig	0	0.00%	1	33.33%	2	66.67%

Tabelle 23. Vergleich des Befundes und der Visusveränderung 12 Wochen nach der PDT für die Gesamtgruppe (n = 203). Anzahl und Prozentsatz der Patienten, die Prozente beziehen sich auf die Zeile, d.h. auf den Befund. Rezidiv endgültig = keine Re-PDT sondern subretinale Chirurgie, sonstige Operation oder keine Chirurgie. $p = 0.033^*$ (Gesamtgruppe) und $p = 0.048^*$ (Langzeitgruppe) im exakten Chi-Quadrat-Test nach Metha und Patel.

Die 4 Patienten der Gesamtgruppe, die ein viertel Jahr nach der Therapie eine trockene Makula mit anliegender Netzhaut zeigten, hatten den anfänglichen Visus erhalten können. Von den 93 Patienten, die keine weitere Exsudation der CNV zeigten, hatten über 75% einen stabilen Visus und mehr als 10% wiesen sogar eine Besserung auf. Von den 98 Patienten mit therapierbarem Rezidiv fand sich dagegen nur bei 5% eine Besserung des Visus, und bei über 20% eine Verschlechterung. Alle Patienten (8/101) mit endgültigem Rezidiv hatten eine Verschlechterung des Visus.

4 Diskussion der Ergebnisse

4.1 Allgemeines

Die Auswertung der Resultate der Zulassungsstudie für die PDT mit Verteporfin [TAP-Studygroup 1999] hat primär einen Wirkungsnachweis der PDT bei überwiegend klassischen choroidalen Neovaskularisationen bei AMD im Vergleich zur Placebo-Kontrollgruppe gezeigt. Unter der Fragestellung, ob eine PDT mit Verteporfin bei Patienten mit feuchter AMD und subfovealen choroidalen Neovaskularisationen (CNV) ohne Nebenwirkungen die Gefahr eines Sehverlustes verringern kann, wurden im Rekrutierungszeitraum von Dezember 1996 bis September 1997 insgesamt 609 Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 auf die Verum oder Placebogruppe randomisiert. Primärer Wirksamkeitsnachweis war die Stabilisierung der Sehschärfe. Alle Studienteilnehmer stellten sich in 3-monatigen Intervallen in den behandelnden Zentren vor, in welchen jeweils ein standardisierter Visustest (nach EDTRS-Kriterien), eine Dokumentation des Kontrastsehens und eine Fluoreszeinangiographie durchgeführt wurden.

Die Auswertung der Resultate zunächst nach einem 1-jährigen, später nach einem 2-jährigen Behandlungs- und Beobachtungsintervall ergab einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Nutzen der PDT in der Verumgruppe im Vergleich zur Placebogruppe [TAP-Studygroup 1999, Bressler et al.2001].

Die Auswertungen der Subgruppen ergaben, dass bei Läsionszusammensetzungen mit ausschließlich klassischen Anteilen es zu einer 70%-igen, bei vorwiegend klassischen Anteilen zu einer 59%-igen und bei minimal klassischen Anteilen es zu keiner Visusstabilisierung kam [TAP-Studygroup 1999]. Bei AMD-Patienten wurde eine Visusstabilisierung definiert als Verlust von weniger als 3 Zeilen (15 Buchstaben). Der Visusverlust von mehr als 3 Zeilen bedeutet eine Halbierung der Sehschärfe und somit eine Visusverschlechterung [TAP-Studygroup 1999]. Fazit der Studie war, dass die

Photodynamische Therapie mit Verteporfin signifikant das Risiko moderater und starker Visuseinbußen reduzieren kann bei Patienten mit altersbedingter Makuladegeneration, deren CNV sich aus überwiegend klassischen Anteilen zusammensetzt. Aufgrund dieser Erkenntnisse wird die heutige Indikation der Photodynamischen Therapie zur Behandlung der altersbedingten feuchten Makuladegeneration klar, jedoch eingeschränkt: Bezüglich der Eignung eines Patienten zur PDT verlangen die TAP-Kriterien eine bestkorrigierte Sehschärfe zwischen 0,5 bis 0,1, subfoveale Lokalisation der CNV auf dem Boden einer AMD, den Nachweis klassischer CNV-Anteile und eine maximale CNV-Ausdehnung von 5400 µm [TAP-Studygroup 1999].

Diese Studie war die erste große klinische Anwendungsstudie zur Photodynamischen Therapie überhaupt, sodass noch keine vorhandenen klinischen Erfahrungen oder Vergleichsmöglichkeiten bestanden.

Bis heute wurde die TAP-Studie unterschiedlichen Fragestellungen unterworfen und nach verschiedenen Kriterien ausgewertet, sodass mittlerweile 8 verschiedene TAP-Reports entstanden sind. In Bezug auf unsere Studie ist davon besonders der TAP-Report No.5 relevant: Ziel dieser offenen, nicht kontrollierten Ergänzungsstudie war es, die Visusentwicklung zwischen der 2-Jahresuntersuchung und der 3-Jahresuntersuchung zu beobachten und zu bewerten bei PDT-Patienten mit überwiegend klassischen Läsionsanteilen der CNV [Blumenkranz et al. 2002]. Hier konnte bei 8,6% der Patienten eine moderate Visusverbesserung von ≥ 3 Zeilen, im Vergleich zur Anfangsuntersuchung festgestellt werden. 41,9% der Patienten mussten einen Visusverlust von mindestens 3 Zeilen (13% davon mit mehr als 6 Zeilen) in Kauf nehmen [Blumenkranz et al. 2002].

4.2 Diskussion der 1-Jahresergebnisse

Aufgrund der diagnostischen Unsicherheit in Bezug auf die Membranklassifikation wurde in unserer Studie zu Beginn der Behandlung bei allen Patienten die Neovaskularisationsmembran als mindestens überwiegend klassisch eingestuft, jedoch retrospektiv durch unabhängige Behandler

aufgrund des individuellen Betrachtungsspielraums differierter eingeteilt: So wurde in der vorliegenden Untersuchung über diese Untergruppe (mindestens überwiegend klassische CNV) hinaus alle Formen der CNV (klassisch, überwiegend klassisch, minimal klassisch und okkult) untersucht und auf funktionelle Kriterien und potentielle Einflussfaktoren hin ausgewertet. Abbildung 14 zeigt ein typisches Beispiel einer Fluoreszeinangiographie, die eine Neovaskularisation bei AMD darstellt, welche bei individuellem Betrachtungsspielraum unterschiedlicher Behandler sowohl minimal klassisch, als auch überwiegend klassisch eingestuft werden kann:



Abb. 14) Fluoreszeinangiographie einer unserer Patienten: Die CNV des Patienten wurde, wie bei allen Teilnehmern unserer Studie, bei Zulassung zur PDT als überwiegend klassisch eingestuft, retrospektiv jedoch in die Gruppe der minimal klassischen Läsionen eingeteilt.

In unserer Studie hat sich der Visus bei allen Patienten entsprechend der TAP-Subgruppenunterteilung wie folgt entwickelt: Bei Patienten, die Läsionszusammensetzungen mit ausschließlich klassischen Anteilen aufwiesen, konnte bei 50% (44/88) eine Visusverschlechterung verhindert werden. Es kam sogar bei 7% (6/88) in dieser Subgruppe zu einer Visusverbesserung. Patienten mit überwiegend klassischen Anteilen konnten ebenfalls zu 52% (44/85) ihren Visus stabilisieren. In den Subgruppen mit Läsionszusammensetzungen mit minimal klassischen Anteilen konnte ein schwerer Visusverlust bei 52% (11/21), bei rein okkulten Membranen sogar in 67% (6/9) aller Fälle verhindert werden. Dies ist ein eher unbefriedigendes Ergebnis, wenn wir unsere Ergebnisse mit denen der TAP-Studie vergleichen: Hier kam es bei Läsionszusammensetzungen mit ausschließlich klassischen Anteilen zu einer 70% -igen und bei überwiegend klassischen Anteilen zu einer 59%-igen Visusstabilisierung. Im Gegensatz zu unserer Studie konnte hier jedoch bei minimal klassischen Membranen keine Visusstabilisierung registriert werden [TAP-Studygroup 1999]. Um unsere vermeintlich schlechteren Ergebnisse im Vergleich zur TAP-Studie zu relativieren, muss man die unterschiedlichen Ausgangsbefunde und Therapieverläufe beachten und diese diskutieren.

Ein wichtiger Bestandteil unserer Fragestellung war hierbei, inwieweit der Ausgangsvisus den Visusverlauf während und nach der Therapie beeinflusst. In unserer Studie hatten alle Patienten zum Zeitpunkt der Therapie einen Durchschnittsvisus von 0,243. Die Auswertungen der Ergebnisse der TAP-Studie belegten, dass ein geringerer Ausgangsvisus von der Therapie mehr profitieren konnte als ein höherer bzw. dass ein ursprünglich höherer Visus am Ende der Therapie schlechtere Endergebnisse erzielte [TAP-Studygroup 1999]. Diese Erkenntnis diente sogar bei der späteren Extensionsstudie als Zulassungskriterium, so dass Patienten mit ursprünglich hohem Ausgangsvisus erst gar nicht für die Extensionsstudie zugelassen wurden [Blumenkranz et al. 2002]. Die Feststellung, dass der funktionelle Verlauf bei niedrigem Ausgangsvisus besser war, hört sich zunächst kontrovers an. Das ist jedoch dadurch zu erklären, dass bei einem hohen Ausgangsvisus das

Verlustpotenzial entsprechend größer ist als bei einem bereits schlechten Visus. Von diesem kann nicht mehr so viel verloren gehen. Der Patientenstamm der TAP-Studie zeichnete sich im Mittel durch einen relativ niedrigen Ausgangsvisus von 0,125 aus [TAP-Studygroup 1999]. Eine mögliche Erklärung für das vergleichsweise schlechtere Abschneiden unserer Studie.

Ein weiterer Bestandteil unserer Fragestellung befasste sich mit dem Zusammenhang, ob die Anzahl der PDT`s einen Einfluss auf die Visusentwicklung haben könnte. Bei der Erzielung unserer Ergebnisse wurden interessanterweise im ersten Jahr im Schnitt nur 2,1 Behandlungen durchgeführt, wogegen in der TAP-Studie im Mittel 3,4 PDT`s zur Anwendung kamen. Eine Erklärung für die vergleichsweise geringere Anzahl von PDT`s ist die Tatsache, dass in unserer Studie bereits nach der 12 Wochenuntersuchung 48% der behandelten Augen kein Rezidiv aufwiesen und somit keine erneute PDT indiziert war. Allerdings wurde die Indikation zur erneuten PDT strenger als in den TAP-Studien gestellt: Nicht jedes Staining und nicht jede minimale Leckage wurde gleich wieder behandelt, sondern oft zunächst noch 3 Monate beobachtet. Diese positive Entwicklung spiegelte sich ebenso im weiteren Verlauf wider: Nach 24 Wochen waren 67% und nach einem Jahr 78% rezidivfrei (insgesamt 65% mit trockener Makula). Bei der TAP-Studie waren hingegen nur 19% aller behandelten Augen nach einem Jahr leckagefrei [TAP-Studygroup 1999]. Eine weitere Erklärung für die geringere Therapieanzahl in unserer Studie könnte auch folgenden Grund haben: Es bestehen gewisse diagnostische Schwierigkeiten das absolute Vorhandensein oder die explizite Abwesenheit einer Leckage im Angiogramm zu bestimmen, da keine objektiven Bezugsmaße zur Verfügung stehen und eine individuelle Varianz möglich ist [Frennesson et al. 2004]. So könnte es sein, dass nicht jede minimale Leckage, streng nach TAP-Kriterien mit einer erneuten PDT behandelt wurde. Die Fragestellung, ob die Anzahl der Behandlungen Einfluss auf die Visusentwicklung hat, ist nicht klar zu beantworten. Die besseren Ergebnisse der TAP-Studie geben aber im direkten Vergleich dieser Vermutung zunächst Recht. Jedoch unterlegte ebenso eine andere Studie, dass sich durch eine Intervallverkürzung und daraus resultierenden zahlreicheren Behandlungen

keine Vorteile erzielen lassen: Nach der ersten PDT blieb in diesem Fall die CNV nur in 14% der Augen dauerhaft verschlossen. Eine Wiederholungsbehandlung nach 6 Wochen führte weder zu einem dauerhaften Verschluss weiterer CNV's, noch zu einer Verkleinerung des CNV-Durchmessers, 3 Monate nach Therapiebeginn [Eter et al. 2003].

Ebenso ist belegt, dass keine Korrelation zwischen Behandlungshäufigkeit und dem funktionellen Ergebnis bei Behandlung der AMD mit der PDT besteht [TAP-Studygroup 1999]. Diese Feststellung wird ebenfalls durch eine schwedische Studie im Jahre 2004 bestätigt: Hier wurden mit der TAP-Studie vergleichbare Ergebnisse mit nur durchschnittlich 2,9 Behandlungen erzielt: 61% der Patienten mit überwiegend klassischen Läsionen konnten ihren Visus innerhalb des ersten Jahres stabilisieren [Frennesson et al. 2004]. Dies soll aber keinesfalls implizieren, dass das Auftreten von Rezidiven nicht Auswirkungen auf den Behandlungserfolg hat: In unserer Studie zeigte sich, dass Patienten ohne Rezidive bei der 1-Jahresuntersuchung mit 71% eine höhere Rate von Besserungen oder Stabilität in Bezug auf ihrer Sehfunktion aufwiesen als Patienten, die Rezidive erlitten hatten. Von Letzterem waren nur 50% nicht in ihrer Sehfunktion verschlechtert (Tabelle 21).

Der Wirkungsmechanismus der PDT bewirkt zunächst eine Okklusion der CNV, und im Verlauf von etwa 6 Wochen tritt häufig eine Reperfusion der CNV auf, die dann weitere Behandlungen erforderlich macht [Michels et al. 2003]. Somit scheint eine gewisse Rezidivrate unvermeidlich bei der Behandlung durch die PDT. Jedoch scheint eine erneute Behandlung keinerlei direkte Auswirkungen auf Veränderungen des Sehvermögens zu haben [Eter et al. 2003], und eine Behandlung der Rezidive zeigt ähnliche Ergebnisse wie die Behandlung der primären CNV [Gabel-Pfisterer et al. 2004]. Eine mögliche, positivere Visusentwicklung durch Mehrbehandlungen bleibt eine Hypothese. Die besseren Ergebnisse der TAP-Studie sprechen jedoch dafür.

Eine weitere Ursache für unsere weniger guten Ergebnisse im Vergleich zu denen der TAP-Studie ist, dass unser Patientenstamm älter war, jedoch nicht signifikant älter. Unsere Patienten waren zu Anfang der Therapie im Mittel 75,8 Jahre alt, also durchschnittlich ein Jahr älter als der Patientenstamm der TAP-

Studie, der zu Anfang der Therapie einen Altersdurchschnitt von 74,9 Jahre aufwies. Dass das Alter der größte Risikofaktor für die Entwicklung einer altersbedingten Makulardegeneration ist, wurde bereits in zahlreichen Studien belegt und bestätigt [Klein et al. 1992, Mainster et al. 1995, Vingerling et al. 1995]. Dass das Ausgangsalter zu Anfang der Therapie auch Auswirkungen auf die funktionellen Ergebnisse der Therapie hat, wurde erstmals durch die TAP-Studie festgestellt [TAP-Studygroup 1999, Blumenkranz et al. 2002]. Unsere Ergebnisse bestätigen ebenfalls diese Feststellung: Alle Patienten, die nach der 1-Jahresuntersuchung eine Visusverbesserung verbuchen konnten, waren zu Beginn der Indikationsstellung signifikant jünger als Patienten, bei denen sich der Visus stabilisierte oder verschlechterte (Tabelle 13).

Mögliche Ursache ist das verminderte Regenerationspotenzial des gealterten RPE's und der Aderhaut. Ein höheres Lebensalter birgt ein höheres Risiko für das Auftreten von Vorstufen der feuchten AMD, was ganz wesentlich auf Alterungsprozesse im RPE, der Bruch'schen Membran und der Choriokapillaris zurückgeht [Pauleikhoff et al. 1996]. Degenerative Veränderungen sind somit im höheren Alter häufiger anzutreffen und nehmen im zunehmenden Alter auch bei Gesunden zu [Sarks et al. 1976, Sarks et al. 1999]. Diese degenerativen Veränderungen können somit das Regenerationspotenzial nach primär erfolgreicher PDT mit Okklusion der CNV vermindern. Ein jüngerer RPE hat dementsprechend ein höheres Potenzial dem Wachstum der CNV entgegenzuwirken und die Läsion zu begrenzen [Ambati et al. 2003].

Somit könnte eine etwas ältere Studienpopulation, wie die unsere, eine geringfügig verminderte Regenerationsfähigkeit nach durchgeführter Therapie haben, was einen ungünstigeren Visusverlauf im Vergleich zur TAP-Studie erklären könnte.

Unsere Ergebnisse sind zwar nicht so zufrieden stellend im Vergleich zu denen der TAP-Studie, dennoch können sie Patienten, die an altersbedingter Makuladegeneration erkrankt sind, Hoffnung geben: In der Kontrollgruppe der TAP-Studie konnten nur 23% der Patienten ihren Visus stabilisieren [TAP-Studygroup 1999]. In unserer klinischen Studie konnte zumindest bei 52% der Patienten zum Zeitpunkt der 1-Jahresuntersuchung durch die Photodynamische

Therapie eine Visusverschlechterung verhindert werden. Knapp 3% konnten ihren Visus, Dank der Therapie, sogar verbessern.

4.3 Diskussion der 3-Jahresergebnisse

Bei den 101 Patienten, die zu einer Langzeituntersuchung zur Verfügung standen, konnte zum Zeitpunkt der 3-Jahresuntersuchung bei 39% der Patienten eine Visusverschlechterung durch die Photodynamische Therapie verhindert werden. Insgesamt konnten 3% der Patienten ihren Visus über die Dauer der 3 Jahre verbessern. Bevor man nun einen Vergleich mit der Ergänzungsstudie der TAP-Studie zieht, auch als TAP-Report No. 5 bezeichnet, muss man anmerken, dass in jener Studie nur Patienten mit mindestens überwiegend klassischen Läsionszusammensetzungen zugelassen wurden: Hier konnte bei 58,1% der zugelassenen Patienten eine schwere Visusverschlechterung, im Sinne der EDTRS-Definition, verhindert werden. 8,6% der Patienten konnten ihren Visus sogar verbessern [Blumenkranz et al. 2002]. Diese Ergebnisse decken sich, wie nach Kenntnis unserer 1-Jahresergebnisse zu erwarten war, nicht in dem Maße, wie es durch die TAP-Ergänzungsstudie zu erwarten gewesen wäre. Aufgrund der unterschiedlichen Studienpopulationen müssen wir unsere Ergebnisse jedoch differenzierter darstellen, um einen realistischen Vergleich der gemeinsamen Ergebnisse erzielen und diskutieren zu können:

Entsprechend der TAP-Subgruppenunterteilung, konnte sich der Visus in unserer Studie bei Patienten, deren Läsionszusammensetzung sich zu Anfang der Therapie ausschließlich klassisch darstellte, bei 34% (15/44) der Patienten stabilisieren. Bei 7% (3/44) der Patienten kam es in dieser Subgruppe sogar zu einer Visusverbesserung. In der Subgruppe mit überwiegend klassischen Membranen kam es bei 34% (14/41) der Patienten zu einer Visusstabilisierung. Um einen direkten Vergleich mit der TAP-Ergänzungsstudie stellen zu können, müssen wir diese beiden Gruppen zusammenfassen, da in der Ergänzungsstudie nur angegeben wurde, dass die teilnehmenden Patienten eine Läsionszusammensetzung von mindestens überwiegend klassisch hatten,

also keine Unterscheidung zwischen den Subgruppen rein klassisch und überwiegend klassisch [Blumenkranz et al. 2002]. Bei Patienten mit mindestens überwiegend klassischen Läsionen kam es in unserer Studie somit in 3% (3/85) zu einer Visusverbesserung und in 33% (29/85) zu einer Visusstabilisierung (Tabelle 14). Diese Ergebnisse sind im Vergleich zu denen der TAP-Ergänzungsstudie eher unbefriedigend.

Interessanterweise wurden zum Erreichen dieser Ergebnisse im Mittel nur 2,4 Behandlungen über einen Zeitraum von 3 Jahren durchgeführt, wogegen in der TAP-Ergänzungsstudie insgesamt 7,3 Behandlungen durchgeführt wurden: 3,6 im ersten Jahr, 2,4 im zweiten Jahr und 1,3 Behandlungen zwischen dem zweiten und dritten Jahr [Blumenkranz et al 2002]. Zwar wurde unter 4.2 darauf hingewiesen, dass in diversen Studien die Anzahl der Behandlungen nicht mit dem funktionellen Ergebnis korrelierte [TAP-Studygroup 1999, Eter et al. 2003, Frennesson et al. 2004], dennoch sprechen die Ergebnisse der TAP-Studie für sich. Die überdurchschnittlich geringe Behandlungszahl in unserer Studie ist auch dadurch zu erklären, dass zwischen dem ersten Jahr und der 3-Jahresuntersuchung keine engmaschigen Kontrollen wie im ersten Jahr erfolgten. Andererseits waren 68% unserer Langzeitpatienten zum Zeitpunkt der 1-Jahresuntersuchung rezidivfrei, also fast dreimal so viel Patienten wie in unserer Vergleichsstudie. Hier waren es nur 27% zum Zeitpunkt der 1-Jahresuntersuchung [TAP-Studygroup 1999], jedoch 53% zum Zeitpunkt der 2-Jahresuntersuchung [Blumenkranz et al 2002]. Das sind zwar deutlich bessere Ergebnisse in Bezug auf die angiographischen Befunde, dennoch konnte sich bei unserem Patientengut der Visus über diesen Zeitraum nicht derart stabilisieren, wie es bei der TAP-Ergänzungsstudie der Fall war. Bei uns kam es auch ohne Progression der CNV zu einem weiteren signifikanten Abfall des Visus zwischen dem ersten und dem dritten Jahr (Tabelle 17).

Die Frage, ob das Alter Auswirkungen auf den funktionellen Verlauf der Therapie hat, muss hier erneut bejaht werden: Unsere Patienten waren im Mittel mit 76 Jahren fast 3 Jahre älter als die Patienten der Extensionsstudie, die zu Beginn der 2-Jahresuntersuchung ein Durchschnittsalter von 75 Jahren hatten, also zu Beginn der Indikationsstellung 73 Jahre alt gewesen sein

mussten. In Anbetracht der Tatsache, dass das jüngere RPE ein höheres Potenzial hat, dem Wachstum der CNV entgegenzuwirken und die Läsion zu begrenzen [Ambati et al. 2003] und dass bei jüngeren Patienten die Erfolgswahrscheinlichkeit der PDT bei AMD höher ist als bei älteren [TAP-Studygroup 1999, Bressler et al 2001, Blumenkranz et al. 2002], sind unsere schlechteren Ergebnisse keine Überraschung. Somit hat eine ältere Studienpopulation wie die unsere nach durchgeführter Therapie eine verminderte Regenerationsfähigkeit, was einen ungünstigeren Visusverlauf im Vergleich zur TAP-Studie erklärt.

Die Resultate der TAP-Ergänzungsstudie sind jedoch ebenfalls mit äußerster Vorsicht zu interpretieren, denn es standen nur noch ca. ein Drittel der ursprünglichen 602 Patienten für die 3-Jahresuntersuchung zur Verfügung, es gab keine Kontrollgruppe, 84% der zu Verfügung stehenden Patienten hatten mindestens überwiegend klassische Membranzusammensetzungen und die Patienten waren im Schnitt jünger als das Patientengut der ersten Studie. Außerdem waren die Auswahlkriterien für diese 3-Jahres-Extensionsstudie differenzierter: Es wurden nur noch Patienten zugelassen, bei denen man sicher war, dass sie von einer weiteren Therapie profitieren würden [Blumenkranz et al. 2002]. So wurden Patienten ausgeschlossen, welche große Läsionen mit niedrigen Visuswerten aufwiesen, ebenso Patienten mit persistierender Leckage oder starker Progression der klassischen CNV bei der 2-Jahresuntersuchung [Blumenkranz et al. 2002]. Man muss hier also von einer absoluten Positivauswahl sprechen. Somit ist es nicht verwunderlich, dass unsere Ergebnisse, im Vergleich zu einer Studie mit einem optimierten Patientenselektiv, nicht konkurrieren können.

Ein weiterer Ansatz unsere Ergebnisse zu verifizieren, ist die Annahme, dass die Membrangröße der Patienten der Ergänzungsstudie insgesamt kleiner war als jene unserer Patienten. Ein genauer Vergleich ist nicht möglich, da die genaue Vermessung der Membrangröße nicht Bestandteil unserer Untersuchungen war. Aus kürzlich publizierten, retrospektiven explorativen Untersuchungen der Ergebnisse der TAP-Studie [Blinder et al. 2003] ist bekannt, dass kleinere Membranen einen signifikant besseren Visusverlauf als

große Gefäßmembranen zeigen. Kleinere Membranen müssten zu Beginn der Behandlung aufgrund einer geringeren morphologischen Schädigung einen besseren Visus haben als größere Membranen. Die Tatsache, dass zur Ergänzungsstudie nur Patienten zugelassen wurden, die einen besseren Visus aufwiesen [Blumenkranz et al. 2002], bestätigt die Vermutung, dass es sich hierbei um besonders kleine Läsionen gehandelt haben könnte. Da aber in der TAP-Ergänzungsstudie nicht der Visus bei Indikationsstellung erwähnt wird, sondern nur der Visus zum Zeitpunkt der 2-Jahresuntersuchung, dieser aber in unserer Studie nicht kontrolliert wurde, bleibt diese Annahme eine Hypothese und kann nicht mit entsprechenden Ergebnissen unterlegt werden.

Bemerkenswert ist, dass jene Subgruppen (minimal klassische und rein okkulte Läsionszusammensetzungen), die zu der Ergänzungsstudie der TAP-Studie erst gar nicht zugelassen wurden [Blumenkranz et al. 2002], sich in unserer Studie mit besonders guten Ergebnissen auszeichneten: Hier konnte in der Gruppe mit minimal klassischen Läsionszusammensetzungen bei 50% (5/10) , und in der Gruppe mit rein okkulten Läsionszusammensetzungen bei 33% (2/6) der Patienten über einen Zeitraum von drei Jahren eine Visusverschlechterung durch die Photodynamische Therapie verhindert werden (Tabelle 14). Diese Tatsache bestätigt eine Erkenntnis, die aus den Ergebnissen einer weiteren Auswertungsreihe der TAP-Studie (TAP-Report No.6) gefolgert wurde: Es ist wichtig, auch initial minimal klassische Läsionen einer Behandlung oder wenigstens engen Kontrollen zu unterziehen, da sich 40% der minimal klassischen Läsionen in überwiegend klassische Läsionen entwickelten (21% sogar bereits nach drei Monaten) und somit von einer Behandlung profitieren können [Bressler et al. 2004]. Neueste Versuche eine Läsion mit minimal klassischen Anteilen erfolgreicher zu behandeln, beinhalten die Gabe von Pegaptanip (Macugen). Die Wirksamkeit dieser Therapie ist bisher für eine Therapiedauer von 24 Monaten in Phase III-Studien dargestellt: Ein Visusverlust von unter 3 Zeilen trat in der Pegaptanib-Gruppe in 76% der Fälle und in der Kontrollgruppe in 50% der Fälle auf [Gonzales et al. 2005, Gragoudas et al. 2004]. Unsere guten Ergebnisse in der Subgruppe mit rein okkulten Neovaskularisationen werden jedoch ebenso in der Literatur bestätigt:

Die 2-Jahresergebnisse der VIP-Studie zeigen einen Effekt, der belegt, dass auch bei subfovealen okkulten Neovaskularisationen ein signifikanter Vorteil gegenüber der Plazebogruppe besteht [VIP-Studygroup 2001].

4.4 Zusammenfassung der Einflussfaktoren

Schon die ersten Ergebnisse der TAP-Studie haben gezeigt, dass einer der wichtigsten Einflussfaktoren für den Therapieerfolg mit der Zusammensetzung der Läsion korreliert [TAP-Studygroup 1999]. In der Subgruppe mit ausschließlich klassischer Neovaskularisation waren die Behandlungsergebnisse mit Abstand am günstigsten, sodass bei 70% der Augen in der PDT-Gruppe über 2 Jahre eine Visusstabilisierung erzielt werden konnte, die im Spontanverlauf in der Kontrollgruppe lediglich bei 29% aller Patienten dokumentiert war. Patienten mit überwiegend klassischen Neovaskularisationen konnten ihren Visus in 59% der Fälle durch die PDT stabilisieren (31% in der Kontrollgruppe). Lag der Anteil unter 50% (minimal klassisch oder rein okkult), konnte kein nachhaltiger Behandlungsgewinn festgestellt werden, allerdings auch kein negativer Einfluss [TAP-Study 1999, Bressler et al. 2001]. Dass die funktionelle Wirksamkeit der PDT offensichtlich auf den unmittelbaren Effekt auf den klassischen Membrananteil zurückzuführen ist, bestätigen auch unsere Ergebnisse: Je größer der klassische Anteil der Membran war, desto häufiger fand eine Besserung des Visus statt (Tabelle 14). In der Gesamtgruppe war für den Untersuchungstermin nach 12 Wochen, nach 24 Wochen und nach 52 Wochen ein signifikanter Unterschied zu erkennen. In der Langzeitgruppe war bei nur 101 Patienten der Zusammenhang nur noch nach 24 Wochen signifikant (Tabelle 14). Der große Nutzen der PDT, in Bezug auf die Behandlung klassischer Membranen, wird deutlich, wenn man sich die Spontanverläufe von Patienten vor Augen führt, die an einer AMD mit klassischen Neovaskularisationen, die mindestens 200µm von der Fovea entfernt, erkrankt sind: 80% dieser Patienten müssen davon ausgehen, dass sie, unbehandelt, innerhalb der nächsten 5 Jahre das zentrale Sehvermögen im betroffenen Auge verlieren [MPSgroup 1991a]. Wenn die

Gefäßmembran die Fovea mit einbezieht, liegt das Risiko sogar bei 100% [MPSgroup 1991b, Bressler et al. 1982, 1983]. Dies verhält sich bei okkulten Membranen anders: Zwar wurde gezeigt, dass sich die Behandlung durch die PDT bei Patienten mit okkulten Läsionszusammensetzungen als ineffizient herausstellte [TAP-Studygroup 1999], jedoch diese Patienten auch ohne Behandlung mit einem relativ moderatem Visusverlust zu rechnen hätten [Soubrane et al. 1990]. Soubrane ermittelte in diesem Fall, dass nach einer Nachbeobachtungszeit von weniger als 3 Jahren 40% der Patienten mit okkulten Neovaskularisationen einen Visus von 0,1 oder schlechter und 26,8% keine Visusverschlechterung zeigten. Das zeigen auch unsere Ergebnisse: Der Visus bei Patienten mit okkulten Membranen war im Vergleich zu jenen mit klassischen Läsionsanteilen zu Beginn, nach einem und nach drei Jahren besser (Abbildung 9).

Ganz schlechte Prognosen sind demzufolge Patienten mit minimal klassischen Anteilen der Läsion zuzusprechen, da sie Läsionsanteile besitzen, die zum einen nicht auf die Therapie reagieren (okkulte Anteile) und zum anderen kleine aggressive klassische Anteile besitzen, die nur bei großem prozentualen Anteil in der Läsion Erfolg versprechend therapiert werden können [TAP-Studygroup 1999]. Trotz dieser Tatsache ist es jedoch wichtig, Patienten mit initial minimal klassischen Läsionen laufend zu beobachten. In einem anderen Report der TAP-Studie (TAP-Report No.6) stellte sich heraus, dass eine erhöhte Wahrscheinlichkeit besteht, dass sich solch eine Läsion in eine gut behandelbare überwiegend klassische Membran entwickeln kann: Hier entwickelten sich 40% der ursprünglich minimal klassischen Läsionen zu einer überwiegend klassischen Läsion, 21% sogar bereits nach der 3-Monatsuntersuchung [Bressler et al.2004].

In zahlreichen Veröffentlichungen wird ausgiebig diskutiert, welchen Einfluss die initiale Läsionsgröße der Neovaskularisation auf den Erfolg der PDT hat. Zwar war die Messung der Läsionsgröße nicht Bestandteil unserer Untersuchungen, jedoch wird der Zusammenhang der Läsionsgröße in zahlreichen Veröffentlichungen dargestellt und diskutiert. Die erste Studie, die zu diesem Aspekt Ergebnisse veröffentlichte, war die TAP-Studie: Es stellte sich heraus,

dass nach einem Jahr kleinere Läsionen (≤ 4 da) stärker von der Therapie profitierten als größere. Bemerkenswert war, dass sich dieser Effekt unabhängig von der Läsionszusammensetzung bemerkbar machte: Bei kleinen minimal klassischen Läsionen konnte sich der Visus, ebenso wie bei kleinen klassischen Läsionen, signifikant verbessern [TAP-Studygroup 1999]. Eine Erklärung für dieses Phänomen liegt sicherlich in der geringeren morphologischen Schädigung der Netzhaut als bei großen Läsionen. Dieser Vorteil wurde ebenso für Verläufe über 2 und 3 Jahre bestätigt [Bressler et al. 2001, Blumenkranz et al. 2002]. Dadurch wird das Wirkungsspektrum der PDT entscheidend vergrößert, da nun auch minimal klassische und rein okkulte Membranen, vorausgesetzt dass sie eine kleine Läsionsfläche aufweisen, von der PDT profitieren können [Blinder et al. 2003].

Dass der Ausgangsvisus und das Patientenalter zu Beginn der Behandlung eine große Rolle in Bezug auf die Therapieverläufe spielen, wurde in 4.2 und 4.3 schon ausführlich diskutiert. Zusammenfassend wird an dieser Stelle erwähnt, dass von einem umso besseren Therapieverlauf ausgegangen werden kann, je jünger die Patienten zu Anfang der Therapie sind und je geringer der initiale Ausgangsvisus ist.

Die Frage, ob die Anzahl der PDT's die Visusentwicklung beeinflusst wird kontrovers diskutiert und bleibt offen (siehe 4.2 und 4.3). Zwar sprechen im Vergleich zu unserer Studie die besseren Ergebnisse der TAP-Studie für mehr PDT's, jedoch haben auch andere Studien mit durchschnittlich weniger PDT's ähnliche Ergebnisse wie die TAP-Studie erzielt [Frennesson et al. 2004].

Ein weiterer Bestandteil unserer Fragestellung war, inwieweit die Anamnesedauer bzw. die Zeit von Beginn der ersten Symptome bis zum Therapiebeginn Einfluss auf den Verlauf der Therapie hat. Unsere Ergebnisse ergaben: Bei einer Symptombdauer von unter einem Monat zeigten 5% der Patienten bei der 1-Jahres-Kontrolle Besserung, während bei einer Dauer über 3 Monate überhaupt keine Besserung stattgefunden hat (Tabelle 16). Hier kann man einen Zusammenhang zu der initialen Läsionsbeschaffenheit herstellen: Die klassische Komponente der Membran wird als die weitgehend aggressivere angesehen und führt innerhalb kurzer Zeit zu einer drastischen

Sehverschlechterung in Begleitung mit verstärkt auftretender Symptomatik (Metamorphopsien etc.) [Bressler et al. 1995]. Diese Tatsache erklärt zum einem, dass Patienten frühzeitiger ihren Augenarzt aufsuchen, zum anderen erklärt sie die oben erwähnten niedrigeren Visuswerte bei überwiegend klassischen Läsionsanteilen. Dadurch wird eine schnellere Diagnosestellung und Therapieeinleitung ermöglicht als bei Patienten mit schleichender Sehverschlechterung. Als Folge ist eine raschere Einschränkung der CNV-Größenausdehnung durch die PDT erreichbar. Somit wird die Tatsache, dass klassische Membranen in allen Studien ursprünglich kleiner waren als minimal klassische oder okkulte Membranen [TAP-Studygroup 1999, Bressler et al. 2001] verständlich. Eine schwedische Studie konnte in diesem Zusammenhang ähnliche Ergebnisse liefern: Hier führte eine längere Anamnesedauer im Schnitt zu größeren Läsionen und eine, zu Beginn der Therapie, größere CNV resultierte im Mittel zu einem größeren Visusverlust [Frennesson et al. 2004]. Dadurch wird klar, wie wichtig es ist, dass Patienten mit Verdacht auf eine CNV eine möglichst schnelle Untersuchung und Therapieeinleitung erfahren, um von einer Photodynamischen Therapie profitieren zu können.

Zahlreiche Studien belegen, dass bei Rauchern ein erhöhtes Risiko vorliegt eine AMD zu entwickeln [Kahn et al. 1977, Mc Carthy et al. 2001, Paektau et al. 1978]; insbesondere bei der neovaskulären AMD ist der Zusammenhang deutlich ausgeprägt [Vingerling et al. 1996]. Eine weitere Studie belegt, dass es einen direkten Zusammenhang zwischen Rauchen und der altersbedingten Makuladegeneration gibt: Eine längere Rauchvergangenheit korrespondiert somit mit einem erhöhten Risiko für Komplikationen bei der AMD [Thornton et al. 2005]. Wir stellten uns die Frage, ob Rauchen auch den Erfolg der Therapie beeinflusst. Signifikant war nur, dass in unserer Studie Raucher mehr PDT`s erfahren und somit mehr Rezidive hatten. Dies war jedoch nur für die Gesamtgruppe (1-Jahresergebnisse), nicht jedoch für die Langzeitgruppe signifikant (3.5.3). Da Patienten ohne Rezidive in unserer Studie mit 71% eine höhere Rate an Visusverbesserungen oder Visusstabilität hatten, implizieren diese Ergebnisse, dass Raucher (erhöhte Rezidivgefahr) mit ungünstigeren

Therapieverläufen zu rechnen haben. Das ist jedoch nur eine Hypothese und kann nicht durch unsere Ergebnisse bestätigt werden.

Ebenso konnte kein Zusammenhang zwischen unterschiedlichen Augenfarben und unterschiedlichen Therapieverläufen in unserer Studie festgestellt werden. Die einzige Signifikanz in Bezug auf die Augenfarbe konnte, wie beim Einflussfaktor Rauchen, bei der Rezidivhäufigkeit gefunden werden: Blau- und grauäugige Patienten hatten nur zu 63,4% ein oder mehrere Rezidive im Gegensatz zu braun- und grünäugigen (78,5%), somit auch signifikant mehr PDT`s. Demnach kann, wie bei Rauchern, die Vermutung aufgestellt werden, dass aufgrund geringerer Rezidive, helläugige Patienten von einem besseren Therapieverlauf ausgehen könnten. Wobei jedoch in der Literatur eine hellere Irisfarbe als stärkerer Risikofaktor zur Entwicklung einer AMD gewertet wird als das Vorhandensein einer dunklen Iris (Bressler1995, Fine et al. 2000).

Sowohl in der in der Kurzzeitgruppe als auch in der Langzeitgruppe wurde meist das schlechtere Auge behandelt: Bei 54% (109/203) der Patienten in der Kurzzeitgruppe und bei 60% (61/101) der Patienten in der Langzeitgruppe hatte das zu behandelnde Auge, im direkten Vergleich, anfänglich einen schlechteren Visus (Tab.5). Im Mittel wurde jedoch der durchschnittliche Visus des PDT-Auges in der Gesamtgruppe über den Zeitraum des Therapieverlaufs schlechter als der Visus des Partnerauges. In der Langzeitgruppe wurde er im Mittel besser. Der Visusverlauf des Partnerauges verhielt sich innerhalb des ersten Jahres in beiden Gruppen relativ konstant und veränderte sich kaum (Abbildungen 10 und 11). Bemerkenswert war jedoch, dass sich der Visus des Partnerauges in der Langzeitgruppe in dem Zeitraum zwischen der 1-Jahres- und der 3-Jahresuntersuchung signifikant verschlechterte (Tabelle 17, Abbildung11). Diese Tatsache ist wahrscheinlich dadurch zu erklären, dass durch das fortschreitende Alter das anfänglich gesunde Partnerauge ebenfalls an degenerativen Veränderungen erkrankte und somit ebenfalls an Sehschärfe einbüßte. Eine weitere Erklärung für diesen Visusverlust am Partnerauge ist die Tatsache, dass Patienten, die initial am Partnerauge keine Neovaskularisation aufweisen, diese in 13% der Fälle innerhalb von eines Jahres und in 29% innerhalb von 3 Jahren auch am 2. Auge entwickeln [Bressler et al. 1982].

Zusammenfassend kann man demnach sagen, dass je jünger die Patienten, je größer der klassische Anteil der Läsion, je kleiner die CNV, je geringer der Ausgangsvisus und je kürzer die Anamnesedauer, desto größer wird der Erfolg der Photodynamischen Therapie mit Verteporfin bei der Behandlung der alterbedingten Makuladegeneration zu erwarten sein.

5 Zusammenfassung

Die Photodynamische Therapie mit Verteporfin stellte bis 2006 die einzige Möglichkeit dar, das Risiko eines moderaten und raschen Visusverlustes bei Patienten mit einer neovaskulären, exsudativen Form der altersbedingten Makuladegeneration zu reduzieren. Die klinischen Erfahrungen basieren momentan auf den Ergebnissen der großen Studien, vor allem der TAP-Studie. Die photodynamische Therapie ist an der Würzburger Augenklinik seit etwa 5 Jahren im Einsatz. Über Langzeitergebnisse gibt es bislang nur wenige Daten.

Unsere Studie sollte daher den klinischen Nutzen der Photodynamischen Therapie in Abhängigkeit verschiedener Ausgangsbefunde zeigen: Wie Zusammensetzung der Läsion, Anamnesedauer der Sehverschlechterung, Anfangsvisus, Alter und Augenfarbe. Ferner sollte die Auswirkung der Therapiefrequenz auf die 1-Jahres und die 3-Jahresverläufe untersucht werden. Alle 203 AMD-Patienten der Studie hatten zu Beginn der Therapie eine fluoreszeinangiographisch nachgewiesene Exsudation. Zu Beginn der Behandlung wurde bei allen Patienten der Studie die Neovaskularisationsmembran als mindestens überwiegend klassisch eingestuft, jedoch retrospektiv durch unabhängige Behandler aufgrund des individuellen Betrachtungsspielraums differierter eingeteilt: So kamen wir zu einem Patientenkollektiv mit unterschiedlichen Läsionszusammensetzungen. 43% der Patienten hatten klassische (klassischer Anteil der Läsion >80%), 42% überwiegend klassische (kl.Anteil >50%), 10% minimal klassische (kl.Anteil <50% und >0) Anteile der Läsion und 4% besaßen rein okkulte Läsionen.

Nach erfolgter Therapie wurden die Patienten in einem engmaschigen Recallsystem (12, 24, 52 Wochen und bei 101 Patienten zusätzlich 3 Jahre) augenärztlich befundet und der Visus bestimmt (wenn möglich nach dem EDTRS-Verfahren). Bei einem Rezidiv erfolgte eine erneute PDT.

Die 1-Jahresverläufe ergaben, dass sich der Visus bei 52% (105/203) der Patienten nicht verschlechtert hatte. Bei 3% (7/203) trat sogar eine

Visusverbesserung auf. 65% (132/203) der Patienten hatten bereits nach einem Jahr eine trockene Makula mit anliegender Netzhaut, bei 13% (27/203) konnte angeographisch keine Leckage der CNV mehr festgestellt werden und lediglich 13% (27/203) hatten zu diesem Zeitpunkt ein Rezidiv. Hierbei stellte sich heraus, dass die Erfolgswahrscheinlichkeit der Therapie hinsichtlich Visusverlauf umso höher war, je jünger der Patient, je größer der klassische Anteil der Läsionszusammensetzung und je niedriger der Anfangsvisus war.

Die Auswertung der 3-Jahresergebnisse ergab ein wenig differenzierteres Bild. Hier konnte ein Verlust der Sehschärfe bei 39% (39/101) der Patienten, 3% (3/102) konnten eine Visusverbesserung aufweisen, jedoch verschlechterte sich der Visus bei 61% (62/102) der Patienten nach mindestens 3 Jahren. Es war in 99 von 101 Fällen gelungen die Progression der Läsion zu stoppen: 89 Patienten hatten nach mindestens 3 Jahren eine trockene Makula mit anliegender Netzhaut.

Im Großen und Ganzen decken sich unsere Erkenntnisse mit denen der TAP-Studie, konnten aber in dem Maß nicht bestätigt werden. Ursache hierfür liegt in einer, im Vergleich zur TAP-Studie, ungünstigeren Patientenpopulation. Trotzdem konnte sich die Photodynamische Therapie wiederholt als Therapie der Wahl bei der Risikoreduzierung moderater und starker Visusverluste bei Patienten erweisen, welche an der exsudativen Form der altersbedingten Makuladegeneration leiden.

Die geringe Invasivität, gute Verträglichkeit und Nebenwirkungsfreiheit machen die Photodynamische Therapie für die Anwendung an einem außerordentlich großen Patientenkollektiv, das zudem meistens älter und teilweise auch multimorbide ist, zu einer medizinisch vertretbaren Therapiemöglichkeit der altersbedingten Makuladegeneration. Neueste Studien versuchen die Wirksamkeit der Photodynamischen Therapie durch eine intravitreale Triamcinoloninjektion zu verbessern. Die bisherigen klinischen Erfahrungen beruhen lediglich auf mehr oder weniger großen Fallserien mit inhomogener Zusammensetzung von unterschiedlichen Subtypen der neovaskulären AMD,

geben jedoch Hoffnung, die Behandlung der altersbedingten Makuladegeneration noch erfolgreicher zu gestalten. Auf der intravitrealen Gabe der VEGF-Antikörper Lucentis und Avastin ruhen bis zum heutigen Tage die größten Hoffnungen, das Fortschreiten der Neovaskularisation bei der altersbedingten Makuladegeneration zu verzögern und die Sehkraft der erkrankten Patienten zu erhalten.

6 Abkürzungsverzeichnis

AMD	altersbedingte Makuladegeneration
PDT	Photodynamische Therapie
CNV	choroidale Neovaskularisation
RPE	retinales Pigmentepithel
WARMGS	Wisconsin Age-Related Maculopathy Grading System
TAP-Studie	Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy Study Group
KHK	koronare Herzkrankheit
MSP	Macular Photocoagulation Study Group
TTT	Transpupilläre Thermotherapie
EDTRS	Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study Group
VIP-Study- Group	Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group
FAZ	foveoläre avaskuläre Zone

7 Literaturverzeichnis

Ambati J, Ambati BK, Yoo SH, Ianchulev S, Adamis AP (2003)

Age-related macular degeneration: etiology, pathogenesis, and therapeutic strategies.

Surv Ophthalmol: 48(3): 257-93

Augustin AJ, Schmidt-Erfurth U (2006)

Verteporfin therapy combined with intravitreal triamcinolon in all types of choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration.

Ophthalmology 2006; 113: 14-22

Benner JD, Ahuja RM, Schwarz JC, Butler JM, Scott SM (2001)

Macular infarction after transpupillary thermotherapy (ttt) in the treatment of occult subfoveal choroidal neovascular membranes.

Invest Ophthalmol Vis Sci 42: s. 444

Blinder KJ, Bradley S, Bressler NM, Bressler SB, Donati G (2003)

Effect of lesion size, visual acuity, and lesion composition on visual acuity change and without verteporfin therapy for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: TAP and VIP report no. 1.

Am J Ophthalmol 2003; 136(3): 407-418

Blumenkranz M, Bressler NM, Bressler SB, Donati G, Fish GE (2002)

Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularisation in age-related macular degeneration with verteporfin: Three-years results of an open-label extension of 2 randomized clinical trials – TAP Report #5. Treatment of age – related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group.

Arch Ophthalmol 2002; 120(10): 1307-1314

Bressler SB, Bressler NM, Fine SL, Hillis A, Murphy RP (1982)

Natural course of choroidal neovascular membranes within the foveal avascular zone in senile macular degeneration.

Am J Ophthalmol 1982; 93(2): 157-163

Bressler SB, Pieramici DJ, Koester JM, Bressler NM, (2004)

Natural history of minimal classic subfoveal choroidal neovascular lesions in the treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) investigation.

Arch Ophthalmol 2004; 122: 325-329

Bressler NM, Bressler SB (1995)

Preventative ophthalmology. Age-related macular degeneration.
Ophthalmology 1995; 102(8): 1206-1211

Bressler NM, Arnold J, Barbezetto I, Birnguber R, Bressler SB (2001)

Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularisation in age-related macular degeneration with verteporfin: two-year results of 2 randomized clinical trials – TAP Report #2. Treatment of age –related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group.
Arch Ophthalmol 2001; 119(2): 198-207

Bressler NM, Bressler SB, Haynes LA, Hao Y, Kaiser PK (2005a)

Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularisation in age-related macular degeneration with verteporfin: Four-year results of an open-label extension of 2 randomized clinical trials – TAP Report #7. Treatment of age –related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group.
Arch Ophthalmol 2005; 123(9): 1283-1285

Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS (2006)

Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration: Anchor-study.
NEJM 2006; 355: 1432-1444

Chakvarthy U, Housten RF, Archer DB (1993)

Treatment of age-related subfoveal neovaskular membranes by teletherapy: a pilot study.
Br J Ophtalmol 1993; 77(5): 265-273

Ciba Vision (1999)

Visudyne Produktinformation
Ciba Vision AG. 2-12-1999

Eter N, Vogel A, Inhetvin-Hutter C, Spitznas M (2003)

Intervallverkürzung der photodynamischen Therapie (PDT) bei altersbedingter Makuladegeneration (AMD) bringt keine Vorteile
Ophtalmologe 2003; 100: 314-317

Ferris FL, Fine SL, Hyman L (1984)

Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy.
Arch Ophthalmol 1984; 102(11): 1640-1642

Ferris FL, Davis MD, Aiello LM (2004)

A new treatment for ocular neovascularization.
NEJM 2004; 351: 2863-65

Fine SL, Berger JW, Maguire MG, Ho AC (2000)

Age-related macular degeneration.
N Engl J Med 2000; 342(7): 483-492

Fingar VH, Wieman TJ, Wiehle SA, Cerrito PB (1992)

The role of microvascular damage in photodynamic therapy action on choroidal neovascularization.
Cancer Res. 1992; 52(18): 4914-21

Frenesson C, Nilsson S (2004)

Encouraging results of photodynamic therapy with Visudyne in a clinical patient material of age-related macular degeneration.
Acta Ophthalmologica Scandinavica 82 (6), 645–650

Gabel-Pfisterer A, Wehner A, Heimann H, Foerster MH, Wachtlin J (2004)

Photodynamische Therapie mit Verteporfin bei Rezidiven choroidaler Neovaskularisationen (CNV) nach primärer Argonlaserkoagulation.
Ophthalmologe: DOI 10.1007/s00347-004-1146-6

Gass JD (1973)

Drusen and disciform detachment and degeneration.
Arch Ophthalmol 1973; 90(3): 206-217

Gonzales CR (2005)

Enhanced efficacy associated with early treatment of neovascular age-related macular degeneration with pegaptanib sodium: an exploratory analysis.
Retina 2005;25:815-27

Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET, Feinsod M, Guyer DR (2004)

Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration.
N Engl J Med 2004;351:2805-16

Hyman LG, Lilienfeld AM, Ferris FL, Fine SL (1983)

Senile macular degeneration: a case-control-study.
AM J Epidemiol 1983; 118(2): 213-227

Jones RH, Boadi-Boateng F (1991)

Unequally Spaced Longitudinal Data with AR(1) Serial Correlation.
Biometrics 47 (1991) 161--175.

Kahn HA, Leibowitz HM, Ganley JP, Kini MM, Colton T (1972)

The Framingham Eye Study II. Association of ophthalmic pathology with single variables previously measured in the Framingham Heart Study.

Am J Epidemiol 1972; 106(1): 17-32

Kanski JJ, Spitznas M (1996)

Lehrbuch der klinischen Ophthalmologie. 6. Auflage ed. Thieme, 1996

Klein R, Davis MD, Magli YL, Segal P, Klein BE (1991)

The Wisconsin age related-maculopathy grading System.
Ophthalmology 1991; 98(7): 1128-1134

Klein R, Klein BE, Linton KL (1992)

Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study.
Ophthalmology 1992; 99(6): 933-943

Leibowitz HM, Krueger DE, Maunder LR, Milton RC, Kini MM (1980)

An ophthalmological and epidemiological of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration and visual acuity in a general population of 2631 adults.

Surv. Ophthalmol 1980; 24: 335-610

MacCarthy CA, Mukesh BN, Fu CL, Mitchell P, Wang JJ (2001)

Risk factors for age-related maculopathy: The Visual Impairment Project.
Arch Ophthalmol 2001; 119(10): 1455-1462

Mainster MA, Reichel E (2000)

Transpupillar thermotherapy for age-related macular degeneration: long-pulse photo-coagulation, apoptosis, and heat shock proteins.

Ophthalmic Surg Laser 2000; 31(5): 359-373

Mitchell P, Smith W, Attebo K, Wang JJ (1995)

Prevalence of age-related maculopathy in Australia. The Blue Mountains Eye Study.

Ophthalmology 1995; 102(10): 1450-1460

Michels S, Barbazetto I, Schmidt-Erfurth U (2000)

Choroidal changes after photodynamic therapy (PDT). A two-year follow-up study of 38 patients

Klin Monatsbl Augenheilkd: 217(2): 94-9

MPS- Group (1991)

Laser photocoagulation of subfoveal lesions in age-related macular degeneration. Results of an randomized clinical trial. Macular Photocoagulation Study Group.

Arch Ophthalmol 1991; 109(9): 1232-1231

Müller H (1856)

Anatomische Beiträge zur Ophtalmologie. 1. Untersuchungen über Glashäute des Auges, insbesondere die Glaslamelle der Choroidea und ihre senilen Veränderungen.

Arch Ophtalmol: 2: 1-64

Paektau ME, Boyd TA, Grace M, Bach-Mills J, Winship B (1978)

Senile disciform macular degeneration and smoking.

Can J Ophtalmol 1978; 13(2) : 67-71

Pauleikhoff D, Harper CA, Marshall J, Bird AC (1990)

Aging changes in Bruch Membrane. A histochemical and morphologic study.

Ophthalmology 1990; 97(2): 171-178

Pauleikhoff D, Holz FG (1996)

Age-related makular degeneration. 1. epidemilogy, pathogenesis and differential diagnosis.

Ophthalmologe 1996: 93(3); 299-315

Holz FG, Unnebrink K, Engenhardt-Cabillic R, Bellman C, Pritsch M, for the German RAD Study Group (1999)

A prospective, randomized, double-masked trial on radiation therapy for neovascular age-related macular degeneration (RAD Study). Radiation Therapy for Age-related Macular Degeneration.

Ophthalmology 1999; 106(12): 2239-47

Reichel E, Berrocul AM, Ip M, Kroll AJ, Desai V (1999)

Transpupillary thermotherapy of occult choroideal neovascularization in patients with age-related macular degeneration.

Ophthalmology 1999; 106(10): 1908-14

Reichel E, Musch DC, Blodi BA, Mainster MA (2005)

TTT4CNV Study Group

ARVO Annual Meeting; 2005 May 1-5; Fort Lauderdale (FL)

Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK (2006)

Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: Marina-Study.

NEJM 2006; 355: 1419-1431

Rosenthal DI, Glatstein E (1994)

Clinical applications of photodynamic therapy.

Ann Med 1994; 26(6): 405-409

Sarks SH (1976)

Ageing and degeneration in the macular region: a clinico-pathological study.

Br J Ophthalmol 1976; 60(5): 324-341

Sarks SH, Arnold JJ, Killingsworth MC, Sarks JP (1999)

Early drusen formation in the normal and aging eye and their relation to age related maculopathy: a clinicopathological study.

Br J Ophthalmol 1999; 83(3): 358-68

Schmidt-Erfurth U, Hasan T, Gragoudas E, Michaud N, Flotte TJ (1994)

Vascular targeting in photodynamic therapy of subfoveal CNV.

Ophthalmology 1994; 101(12): 1953-61

Scott LJ, Goa KL (2000)

Verteporfin (In Process Citation).
Drugs Aging 2000; 16(2): 139-146

Seddon IM, Ajani UA, Mitchel BD (1997)

Familial aggregation of age-related maculopathy.
AM J Ophthalmol 1997; 123(6): 199-203

Shereidah G, Steinmetz R, Maguire J, Pauleikhoff D, Marshall J (1993)

Correlation between lipids extracted from Bruchs Membrane and age.
Ophthalmology 1993; 100(1): 47-51

Soubrane G, Coscus G, Francais C, Koenig F (1990)

Occult subretinal new vessels in age-related macular degeneration.
Ophthalmology 1990; 97(5): 649-57

Spaide RF, Sorenson J, Maranan L (2003)

Combined photodynamic therapy with verteporfin and intravitreal triamcinolone
acetone for choroidal neovascularization.
Ophthalmology 2003;110:1517-25

Spaide RF, Sorenson J, Maranan L (2005)

Combined photodynamic therapy and intravitreal triamcinolone for nonsubfoveal
choroidal neovascularization.
Retina 2005; 25: 685-90

Spaide RF (2006)

Rationale for combination therapies for choroidal neovascularization.
Am J Ophthalmol 2006; 141: 149-56

Sunness JS, Rubin GS, Applegate CA, Bressler NM, Marsh MJ (1997)

Visual function abnormalities and prognosis in eyes with age-related geographic
atrophy of the macula and good visual acuity.
Ophthalmology 1997; 104(10): 1677-1691

TAP-Studygroup (1999)

Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials – TAP report #1. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group.

Arch Ophthalmol 1999; 117(10): 1329-1345

Taylor HR, Munoz B, West S, Bressler NM, Bressler SB (1990)

Visible light and risk of age-related-macular degeneration.

Trans Am Ophthalmol Soc 1990; 88: 163-173

Tilanus MA, Vaandrager W, Cuypers MH, VerbeekAM, Hoyng CB (2000)

Relationship between anticoagulant medication and massive intraocular hemorrhage in age-related-macular degeneration.

Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2000; 238(6): 482-485

Thornton J, Edwards R, Mitchell P, Harrison RA, Buchan I (2005),

Smoking and age-related macular degeneration: a review of association.

Eye. 2005;19:935-944

Augustin AJ, Schmidt-Erfurth U (2006)

Verteporfin therapy combined with intravitreal triamcinolone in all types of choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration.

Ophthalmology 2006; 113: 14-22

Vingerling JR, Dielemans J, Bots ML, Hofman A, Grobbee DE (1995)

The prevalence of age-related maculopathy in the Rotterdam Study.

Ophthalmology 1995; 102(2): 205-210

VIP-Studygroup (2001)

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--verteporfin in photodynamic therapy report 2.

Am J Ophthalmol: 131(5): 541-60

Walter P (2002)

Chirurgische Verfahren zur Behandlung der altersbedingten Makuladegeneration.

Ophthalmologie 2002, 99(3): 150-155

Danksagung

Herrn Priv.-Doz. Dr. W. Schrader danke ich für die Überlassung des Themas, seine Unterstützung und Betreuung der Arbeit sowie die Übernahme des Referates.

Bei Herrn Professor Dr. F. Grehn bedanke ich mich für die Übernahme des Koreferats.

Herrn Priv.-Doz. Dr. W. Göbel danke ich für das Korrekturlesen meiner Arbeit.

Curriculum Vitae

Persönliche Daten

Name: Beisel
Vorname: Sebastian Karl
Geburtsdatum: 8. Mai. 1980 in Bad Friedrichshall
Anschrift: Uhlandstraße 39
71522 Backnang
Familienstand: ledig

Schulbildung

1986 - 1990 Grundschole, Bad Wimpfen
1990 - 1999 Hohenstauffen-Gymnasium, Bad Wimpfen
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Zivildienst

10/99 - 08/200 Rettungsdienst beim Deutschen Roten Kreuz
Heilbronn

Hochschulbildung

10/2000 - ... Studium der Zahnmedizin an der Julius-
Maximilians- Universität Würzburg
10/2001 Naturwissenschaftliche Vorprüfung
03/2003 Zahnärztliche Vorprüfung
11/2005 Zahnärztliche Prüfung

Assistenzstellen

01/2006 - 08/2007 Assistenz Zahnarzt in niedergelassener
zahnärztlichen Praxis
08/2007 - ... Weiterbildungsassistent Oralchirurgie

