

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

---

**Größenänderung der subretinalen Membran / der Makulanarbe  
nach subretinaler Chirurgie bei altersabhängiger  
Makuladegeneration, im Vergleich zum Verlauf nach  
Laserbehandlung und ohne Therapie**

**Inaugural-Dissertation**

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

vorgelegt von

**Sibylle Mieck**

aus Radebeul

**Würzburg, Januar 2009**

Referent: **Priv.-Doz. Dr. med. W. Schrader**

Koreferent: **Prof. Dr. med. Dr. h. c. F. Grehn**

Dekan: **Prof. Dr. med. M. Frosch**

Tag der mündlichen Prüfung: 17. Oktober 2009

Die Promovendin ist Zahnärztin.

**In großer Dankbarkeit meiner lieben Familie gewidmet**

## Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung .....	1
1.1. Epidemiologie der AMD .....	1
1.2. Pathologie der AMD mit klinischen Auswirkungen .....	4
1.2.1. Physiologische Prozesse .....	4
1.2.2. Pathologische Prozesse .....	4
1.3. Therapeutische Konzepte .....	7
1.4. Fragestellung .....	10
2. Material und Methoden .....	12
2.1. Patientenauswahl .....	12
2.2. Behandlungsmethoden .....	14
2.2.1. Laserkoagulation .....	14
2.2.2. Subretinale Chirurgie .....	14
2.2.3. Zuwarten .....	15
2.3. Auswertung .....	15
2.3.1. Fundusfotografie .....	15
2.3.2. Fluoreszenzangiographie .....	15
2.4. Statistische Methoden .....	17
3. Ergebnisse .....	20
3.1. Demographie .....	20
3.2. Therapie .....	20
3.2.1. Therapie und Demographie .....	21
3.2.2. Therapie und Diagnose .....	22
3.3. Defektmessung mittels Fotografie .....	23
3.3.1. Foto-Defekt und Demographie .....	23
3.3.2. Foto-Defekt und Therapie .....	23
3.3.3. Fotografie und Spontanverlauf .....	27
3.4. Defektmessung mittels Fluoreszenz-Angiographie .....	29
3.4.1. Angiographie-Defekt und Demographie .....	29
3.4.2. Angiographie-Defekt und Therapie .....	29
3.4.3. Angiographie und Spontanverlauf .....	33
3.5. Vergleich der Defektausmessung bei Fotografie und Angiographie .....	35
3.6. Fragebogen-Auswertung .....	39
3.6.1. Überlebensstatistik .....	39
3.6.2. Subjektiver Verlauf .....	46
3.6.3. Vergleich von Subjektivität und Objektivität .....	46
4. Diskussion .....	47
4.1. Aufstellung der wichtigsten Ergebnisse .....	47
4.2. Fehlerquellen der Studie .....	49
4.3. Literaturvergleich .....	50
4.3.1. Ergebnisse der Laserkoagulation .....	50
4.3.2. Ergebnisse der subretinalen Chirurgie .....	53
4.3.3. Ergebnisse des Spontanverlaufs .....	56
4.3.4. Vergleich mit der photodynamischen Therapie .....	57
4.3.5. Vergleich mit der medikamentösen Therapie durch VEGF-Hemmer .....	58
4.3.6. Vergleich mit der Strahlentherapie .....	62
4.3.7. Vergleich von Fundusfotografie und Fluoreszenzangiographie .....	63
4.3.8. Subjektive Veränderungen durch die Therapien .....	64
5. Zusammenfassung .....	68

6. Anhang .....	72
6.1. Fragebogen .....	72
6.2. Zusätzliche Ergebnisse .....	75
6.3. Verzeichnis der Abkürzungen .....	87
7. Literaturverzeichnis .....	88

# 1. Einleitung

## 1.1. Epidemiologie der AMD

Die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) ist neben der diabetischen Makulopathie und dem Glaukom die häufigste Ursache für den irreversiblen Verlust der Lesefähigkeit und Erblindung bei älteren Menschen in den westlichen Industrieländern. Nach dem Bundessozialhilfegesetz gelten Personen mit einem Visus von nicht mehr als 1/50 auf dem besseren Auge als erblindet (42). Bei dieser Erkrankung geht das zentrale Sehen verloren, was erhebliche Konsequenzen für die Lebensqualität der Patienten und ihrer Angehörigen hat. In vielen Fällen aber verbleibt das periphere Sehvermögen. Dadurch ist es vielen Patienten möglich, sich weiterhin zu mindest in bekannter Umgebung relativ gut zu orientieren.

AMD wird durch entsprechende Symptome wie eben zum Beispiel durch verschlechtertes Lesevermögen oder durch das Auftreten von Skotomen oder Metamorphopsien bemerkt. Die sichere Diagnose wird dann meistens durch ophthalmoskopische Untersuchungen gestellt. Durch entsprechende Befunde aus Ophthalmoskopie und Fluoreszenzangiographie wird eine Einteilung in zwei verschiedenen Formen möglich. Die AMD wird klinisch in die atrophische und in die exsudative (neovaskuläre) Form unterteilt, die zusammengenommen einen starken Anstieg der Prävalenz mit dem Alter zeigen. Die Prävalenz beider Formen wird bei den Endstadien für die Altersgruppe der 65-74-jährigen mit 1,4 %, für die Altersgruppe der 75-84-jährigen mit 6,9 % angegeben (55).

Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Prävalenz sind unter anderem bei der Beaver-Dam-Studie erwähnt, in welcher von einer 2,5fach höheren Prävalenz bei Frauen als bei Männern gesprochen wird (55).

Neben dem bereits erwähnten Alter der Patienten als gesicherten Risikofaktor gibt es zahlreiche Studien über weitere Faktoren, die eine AMD eventuell begünstigen können. Man kann diese in vier große Hauptgruppen einteilen:

1. Kardiovaskuläre Risikofaktoren: Rauchen (24)(94)  
Bluthochdruck (52)(56)  
erhöhter Cholesterinspiegel (48)  
Arteriosklerose (112)
2. Umweltfaktoren: intensive UV-Einstrahlung (71)  
antioxidativer Status (93)(116)
3. Okuläre Merkmale: Irisfarbe  
Hyperopie
4. Genetische Faktoren: Familiär (46)  
Rasse (46)

Es wurde festgestellt, dass das Risiko, eine exsudative Makuladegeneration zu entwickeln, bei Rauchern dreimal höher liegt als bei Nichtrauchern (29).

In Bezug auf die genetischen Ursachen werden weitere Untersuchungen notwendig sein, um die Lokalisation entsprechender Gene und deren Mutationen bestimmen zu können und aus diesen Erkenntnissen heraus ein besseres Verständnis der zugrunde liegenden Ursachen der AMD zu gewinnen. Es gibt bereits Untersuchungen zu dem Komplementfaktor H, dessen Mutationen mit AMD in Verbindung gebracht werden. Die Aufgabe des Faktors H besteht unter anderem in der Verhinderung pathologischer Aktivierungen des Komplementsystems auf körpereigene Strukturen. Durch verschiedene Studien konnte unter anderem ein signifikantes Risikoallel, Y402H, im Faktor-H-Gen identifiziert werden (27)(41).

Mutationen des Gens TLR3 führen sogar zu einer Hemmung des Gefäßwachstums und zeigen bei Patienten mit trockener AMD ein verringertes Risiko für die fortgeschrittene Form der Atrophie (57).

Die genauen Konsequenzen der für die AMD bedeutsamen Mutationen müssen in weiteren Untersuchungen geklärt werden.

Aus der großen Gesamtpopulation der Patienten mit Symptomen einer altersabhängigen Makuladegeneration sind keineswegs alle Betroffenen von einem rasch fortlaufenden, irreversiblen Verlust der zentralen Sehschärfe bis zur Erblindung nach gesetzlichen Vorgaben bedroht. Schwerste Einschränkungen der Sehfähigkeit zeigen sich im Laufe

der Zeit nur bei ca. 10 % der Erkrankten. Bei 90 % dieser schwerstbetroffenen Patienten liegt die bereits erwähnte exsudative Form der Erkrankung zu Grunde (15). Für den außerordentlich schlechten Verlauf ist eine invasiv und destruktiv wachsende chorioidale Neovaskularisationsmembran verantwortlich.

An diesem Punkt greifen viele Therapieformen wie die Laserkoagulation (60)-(65), die photodynamische Therapie (90), die Makularotation (2) (105), die chirurgische Exzision der Membran (101)(102) und die Radiatio (4) an. Ganz neue Möglichkeiten eröffnen sich seit 2005 in der Behandlung der feuchten Makuladegeneration durch die Anwendung von vaskulären endothelialen Wachstumsfaktoren(VEGF)- Hemmstoffen (17)(81). Durch die sehr guten Ergebnisse in Form von Stabilisierung und zum Teil Verbesserung der Sehkraft werden die oben angesprochenen Behandlungsarten in den Hintergrund treten.

Für die trockene Form der Makuladegeneration haben sich noch keine Erfolg versprechenden Behandlungsansätze gefunden.

Die Erforschung und das mögliche therapeutische Eingreifen bei den primären, histologischen Veränderungen, die am Anfang dieser Erkrankungen stehen, rücken immer mehr in den Vordergrund.

Die visuelle Rehabilitation der Patienten durch vergrößernde Sehhilfen sollte begleitend zu den einzelnen Therapien erfolgen. Diese können den Patienten psychisch motivieren, weiterhin aktiv und selbständig zu sein. Denn das nicht mehr mögliche Lesen der täglichen Post, der Rechnungen und Bankauszüge und das unmögliche Ausfüllen von Formularen erschwert das tägliche Leben außerordentlich. Hinzu kommen Einschränkungen beim Einkaufen, beim Führen des eigenen Haushaltes und beim Ausüben von Hobbys.

Vorteil ist, dass ein vielfältiges Angebot an optischen und elektronischen Hilfsmitteln zur Verfügung steht, wie zum Beispiel Fernrohre, Lupen, Kepler-Ferngläser, Bildschirmlesegeräte und elektronische Vorlesegeräte.



## 1.2. Pathologie der AMD mit klinischen Auswirkungen

### 1.2.1. Physiologische Prozesse

Die retinalen Pigmentepithelzellen stehen über kurze Mikrovilli mit den Photorezeptoren in Kontakt und phagozytieren verbrauchte Rezeptorscheiben, die von den Photorezeptoren periodisch abgegeben werden. Diese aufgenommenen Scheiben werden in den RPE-Zellen verstoffwechselt. Die Abbauprodukte werden an der basalen Zellseite ausgeschieden und diffundieren durch die Bruch-Membran zu den Aderhautgefäßen, von denen sie abtransportiert werden.

### 1.2.2. Pathologische Prozesse

Durch eine im fortgeschrittenen Alter auftretende Abnahme der Zellen des Pigmentepithels kommt es dazu, dass weniger Zellen für den Stoffwechsel zur Verfügung stehen und diese durch Überbelastung in ihrer physiologischen Funktion eingeschränkt werden (46). Somit kommt es zum Verbleib von Resten des Rezeptorenabbaus im Pigmentepithel als sogenannte „Residual Bodies“, die sich im Laufe der Zeit anhäufen und zu entsprechenden Ablagerungen im Pigmentepithel und der Bruch-Membran führen (42). Biochemisch handelt es sich unter anderem um Lipide, Glykoproteine und Proteine (72).

Diskutiert wird auch die toxische Wirkung von kurzwelligem Licht auf Photorezeptoren (11), das durch die Erzeugung von freien Radikalen wie Superperoxid oder Hydroxylradikale Zellstrukturen oxidativ angreift. Hierdurch entstehen Konfigurationsänderungen an Molekülen, die eine veränderte Funktion verursachen und dadurch ihren Abbau bedingen. In den meisten Fällen greifen jedoch Schutzmechanismen, die entstehende Radikale eliminieren. Diese Funktion übernehmen so genannte Elektronenfänger wie die Enzyme Katalase, Glutathion-Peroxidase und Vitamin C und E (11).

Durch diesen veränderten bzw. gestörten Abbau der Rezeptoren kommt es zu Ablagerungen in der Bruch-Membran, die man Drusen nennt. Sie stellen häufig auch das erste klinische Zeichen einer sich entwickelnden Makuladegeneration dar.

### Drusen:

Drusen treten als asymptomatische, gelbe Ablagerungen unter dem Pigmentepithel klinisch in Erscheinung und können in Anzahl, Größe, Form, Grad der Elevation und Ausmaß der assoziierten Veränderungen des RPE variieren. Sie werden ab dem Alter von 45 Jahren sichtbar und nehmen dann im Laufe der Zeit an Größe und Zahl zu.

Nach ihrem histologischen und klinischen Erscheinungsbild werden sie in harte, weiche und flächige Drusen unterteilt (38).

Harte Drusen sind ophthalmoskopisch als kleine, runde, scharf begrenzte, gelbliche Punkte erscheinende Veränderungen, die aus Phospholipiden bestehen. Sie sind mit einer lokalisierten Dysfunktion des RPE assoziiert, und sind typisch für trockene Verlaufsformen. Gelegentlich zeigen Drusen auch einen Übergang von lokalisierten harten zu ausgedehnteren weichen Drusen oder einer Zwischenform beider Typen (37).

Weiche Drusen sind größere, unscharf begrenzte, gelbliche Herde mit oft konfluierenden Grenzen und enthalten neutrale Lipide. Sie sind wie die flächigen Drusen mit einer diffusen, alle Zellen des RPE betreffenden Dysfunktion verbunden (37).

Flächige Drusen können fast ausschließlich nur histologisch identifiziert werden und bestehen aus Kollagenfibrillen und Basalmembrangrundsubstanz.

Weiche und flächige Drusen unterliegen einem erhöhten Risiko, eine exsudative AMD zu entwickeln (37).

Jede Drusenform kann auch dystrophische Verkalkungen aufweisen und dadurch ein glitzerndes Erscheinungsbild annehmen.

### Nicht exsudative AMD:

Die trockene AMD ist mit Abstand die häufigste Form und umfasst ungefähr 80 % der Fälle (51). Durch vorhandene Drusen wird die sowieso schon verminderte Versorgung der Pigmentepithelzellen aus der Aderhaut in solchem Maß eingeschränkt, dass Pigmentepithelzellen daran zugrunde gehen und ein depigmentiertes Areal zurücklassen

(85). Auch in den Photorezeptoren über dem atrophischen Gebiet zeigen sich degenerative Veränderungen und vereinzelt gehen Netzhautzellen zugrunde. Die Ränder solcher Areale treten dagegen hyperpigmentiert in Erscheinung, da es hier zu Zellproliferationen und zur Phagozytose von freigesetzter Melanin- und Lipofuszingranula kommt (73). Während der späten Phasen werden die großen chorioidalen Gefäße innerhalb der Atrophie prominenter und vorher vorhandener Drusen verschwinden.

Die klinische Manifestation erfolgt mit einer allmählichen, geringeren bis mittelgradigen, seltener hochgradigen Sehverschlechterung über mehrere Monate und Jahre.

#### Exsudative AMD:

Sie tritt seltener auf als die trockene Form, aber ihre Auswirkungen auf die Sehschärfe sind gravierender und der Visusverlust kann sich in einer wesentlich kürzen Zeitspanne abspielen. Etwa 85% der Patienten, die durch AMD das Lesevermögen verlieren, leiden an der exsudativen Form (30).

Es kommt bei dieser Form zu einer Flüssigkeitsansammlung unter dem Pigmentepithel, und somit zur serösen Netzhautablösung. Dadurch auftretende Metamorphopsien und gleichzeitiger Visusverlust weisen auf die Erkrankung hin. Häufig sind Pigmentepithelabhebungen mit der Entstehung von subretinalen Neovaskularisationen verbunden, die dann innerhalb kürzester Zeit zu einem drastischen Visusabfall führen können.

Histologisch sind dabei kleine Kapillaren zu erkennen, die der Choriokapillaris entstammen und durch altersbedingte Defekte in der Bruchschens Membran unter das Pigmentepithel wachsen, sich dort in Arteriolen und Venolen differenzieren und durch weitere Proliferation eine fibrovaskuläre Membran bilden. Ein Teil der Membranen kann teilweise ruhen, ohne ein weiteres Wachstum zu zeigen. Andere sind durch eine rasch fortschreitende Ausdehnung mit subretinalen Exsudationen und Blutungen gekennzeichnet. Diese bilden eine fibröse, disziforme Narbe, die den Verlust des zentralen Sehens bedingt (13).

Durch die sich in der Fluoreszenzangiographie darstellenden Grenzen solcher Membranen kann man nochmals eine Einteilung in klassische und okkulte Formen vornehmen, die jeweils einen unterschiedlichen Verlauf bedingen und auf

unterschiedliche Therapieformen ansprechen. Wenn eine SRNV klinisch und angiographisch schwer abgrenzbar ist, und eventuell die Randbereiche durch Pigmentepithel und Blutungen bedeckt sind, spricht man von einer okkulten SRNV (14). Diese Art tritt häufiger auf, zeigt schwächere Symptome und einen weniger aggressiven Verlauf. Die klassische Form dagegen zeigt sich angiographisch gut abgrenzbar. Sie ist aber im Spontanverlauf mit einer schlechteren Prognose des Visus verbunden.

### 1.3. Therapeutische Konzepte

Effektive Behandlungsmethoden existieren lediglich nur für die feuchte Makuladegeneration.

Prophylaktische Ansätze sind zurzeit noch in Erforschung und bringen noch keine Erfolge.

In Tierexperimenten wurde ein schützender Effekt mit der Gabe von Antioxidantien wie Vitamin C und E, sowie mit  $\alpha$ -Tokoferol und oder  $\beta$ -Karotin erreicht (78). In der Age-Related Eye Disease Study (AREDS), die eine durchschnittliche Beobachtungszeit von 6,3 Jahren beinhaltet, stellte man dann 2001 einen positiven Effekt einer Hochdosistherapie mit Vitamin C, E, Zink, Kupfer und  $\beta$ -Carotin bei Patienten mit AMD fest (1). In einer Kombination aus allen verabreichten Präparaten konnte am ehesten die Progression der Erkrankung verlangsamt werden.

Mit der subretinalen Chirurgie ist es möglich, chorioidale Neovaskularisationen mittels einer Pars-Plana-Vitrektomie zu exzidieren, die Indikationsstellung sollte aber eng gefasst sein. Bei kleinen subfovealen Membranen mit kurzer Anamnese und juxtafoveolären SRNVen, oder evt. auch bei den Membranrand überdeckenden Blutungen kann man die Chirurgie rechtfertigen. Man kann eine Verkleinerung der relativen Skotome durch Resorption subretinaler Flüssigkeit und Wiederanlage der Netzhaut erreichen, sowie eine Stabilisierung des Visus.

Die Makulatranslokation stellt eine weitere chirurgische Möglichkeit dar, bei der die Makula abgelöst wird und von einem degenerierten Gebiet des Pigmentepithels zu

einem weniger zerstörten Teil bewegt wird. Oft konnte dadurch der Lesevisus wieder erreicht werden. Es existieren jedoch nur wenige Berichte darüber in der Literatur, und die durchgeführten Studien beziehen sich oft auf nur sehr geringe Patientenzahlen mit einem hohen Prozentsatz an Komplikationen (2)(70)(105). Eine ernsthafte Komplikation stellt die Abhebung der Netzhaut dar.

Transplantationen von autologem Irispigmentepithel nach der Entfernung einer Neovaskularisation (104) oder von gezüchtetem retinalen Pigmentepithel jugendlicher Spender (12) sind noch in der Erforschung.

Auch die Lasertherapie ist nur begrenzt einsetzbar. Bei Pigmentepithelabhebungen ist die Laserkoagulation so gut wie unwirksam und der Visusverlauf kann nicht verbessert werden. Nur bei kleinen extrafoveolären Abhebungen erreicht man Besserungen. Indiziert für die Laserbehandlung waren ferner klassische subfoveoläre Neovaskularisationen. Diese Indikationsgruppe ist jedoch inzwischen durch die photodynamische Therapie verdrängt worden.

Im Rahmen der MPS-Group wurden Kriterien zur Laserbehandlung von SRNV-Membranen erarbeitet, die im dieser Arbeit zugrunde liegenden Erfassungszeitraum im klinischen Alltag Anwendung fanden. Laut dieser Studie galten klassische Neovaskularisationen mit juxta- oder extrafoveolärer Lage als indiziert (60) (62).

Durch die notwendige Laserung über den Rand der Membran hinaus und die zusätzliche Koagulation von Randblutungen kommt es bei dieser Therapieform jedoch zu größeren Schädigungen der Netzhaut und zu einem initialen Visusverlust.

Experimentelle Studien haben gezeigt, dass durch Bestrahlung Gefäßendothelzellen in ihrer Proliferation in vitro gehemmt und Gefäßneubildungen in vivo verhindert werden können (5). Chakravarthy konnte 2000 jedoch selbst keine stichhaltigen Beweise mehr finden, dass die Strahlentherapie vor dem Visusverlust einer SRNV schützen kann (20). In einer anderen Studie wurden Patienten mit okkulten exsudativen AMD mit einer Dosis von 5x2 Gy bestrahlt. Auf die Gefäßneubildungen und den Visusverlauf konnte jedoch kein positiver Effekt nachgewiesen werden (114). Auch bei weiteren zahlreichen Studien, die zum Teil klassische Membranen mit einbezogen, konnten keine Erfolge erzielt werden (79) (88). Die prospektive, plazebokontrollierte, randomisierte RAD-Studie hat einen therapeutischen Effekt der Radiatio ebenfalls nicht nachweisen können (77).

Die photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin wurde bei verschiedenen Subtypen der subfovealen SRNV in mehreren prospektiven Studien eingehend untersucht und galt von 1999 bis 2004 im Vergleich mit den anderen Behandlungsverfahren als das komplikationsärmste Verfahren. Bei dieser Therapie wird der Photosensibilisator Verteporfin über eine periphere Vene gespritzt. Dieser lagert sich dann an die Gefäßendothelien an und reagiert mit Sauerstoff bei gezielter Lichtexposition zu hochreaktiven Radikalen. Diese führen dann zur Oxidation von Zellsubstanzen und damit zum Umbau der Endothelmembranen mit nachfolgender Thrombozytenaggregation und thrombotischem Verschluss der bestrahlten Gefäße.

Ein großer Vorteil dieses Verfahrens besteht in der Schonung des umgebenden Gewebes und der erhaltenbleibenden Netzhautfunktion, was für die Anwendung dieses Verfahrens bei zentral gelegenen, aktiven SRNVen spricht (89). Außerdem scheint es, dass klassische SRNVen besser auf die PDT ansprechen als okkulte (107).

Mit diesem Verfahren kann man in einem relativ kurzen Nachuntersuchungszeitraum eine Visusstabilisierung sowie eine Stabilisierung/ Reduktion des zentralen Skotoms erreichen (40).

Die Erfolge in einem Zeitraum von 2 Jahren können durch die randomisierte, plazebokontrollierte Phase-III-TAP-Studie belegt werden. Bei 159 Patienten mit überwiegend klassischer SRNV konnte eine Visusstabilisierung bei fast 60 % erreicht werden (108). Langzeitbeobachtungen über mindestens 5 Jahre haben inzwischen gezeigt, dass auch über 2 Jahre hinaus eine langfristige Stabilisierung der Funktion mit nur sehr wenigen Nachbehandlungen möglich ist (96).

Mit zunehmendem Verständnis der Pathogenese der altersbedingten neovaskulären Makuladegeneration sind medikamentöse Therapien vorangetrieben worden, bei denen gezielt spezifische Antagonisten des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) eingesetzt werden.

Drei VEGF-Hemmer sind in der Erprobung oder stehen bereits zur Verfügung. Bevacizumab (Avastin®) wird schon seit längerem in der Therapie des fortgeschrittenen Kolonkarzinoms als Angiogenese-Hemmer verwendet. Der erste für die Indikation zugelassene VEGF-Hemmstoff ist Pegaptanib (Macugen®), ein sogenannter Adaptamer, ein kurzer Nukleotidstrang, der spezifisch an VEGF bindet und damit seine Funktion blockiert. Speziell für die Anwendung im Auge wurde

Ranibizumab (Lucentis®) als ein mit Bevacizumab verwandtes Antikörper-Derivat entwickelt, das durch die geringere Größe besser die Netzhaut durchdringen kann.

Durch intravitreale Injektionen alle vier Wochen bei Lucentis und alle 6 Wochen bei Macugen konnten bereits über einen Zeitraum von einem Jahr Visusstabilisierungen von 95% (Lucentis)(81) und 70% (Macugen)(36) erreicht werden und durch die Weiterbehandlung über ein zweites Jahr hinaus gehalten werden.

Durch die häufigen Injektionen treten Störwirkungen wie Schmerzen, seltener Glaskörpertrübung und Entzündungen auf.

#### 1.4. Fragestellung

Bei den oben genannten Therapien wie subretinale Chirurgie, Laserkoagulation oder PDT erreicht man oftmals nach Zerstörung oder Entfernung der Membran als positives Behandlungsergebnis eine Narbe. In vielen Studien wurden nun im posttherapeutischen Verlauf die funktionellen Ergebnisse untersucht, wobei man trotz der Narbe jedoch selten eine konstante Sehfunktion beobachten konnte. Es wäre nun interessant zu wissen, wie sich durch die unterschiedlichen Behandlungen die Narbe bzw. der RPE-Defekt in ihrem Ausmaß darstellt und welche morphologischen Veränderungen sich über die Zeit hinweg ergeben. Die vorliegende Arbeit versucht, Antworten auf diese Fragen zu erarbeiten.

Folgende Fragestellungen sollen in dieser Studie bearbeitet werden.

- Welcher Unterschied ist zwischen der präoperativen, fluoreszenzangiographisch / fotografisch festgestellten Membrangröße und dem RPE-Defekt nach subretinaler Chirurgie im Verlauf von 2 Jahren zu beobachten?
- Welche Unterschiede bezüglich der Größendifferenz kann man zwischen subretinaler Chirurgie und der Laserkoagulation erkennen?
- Wie unterscheidet sich die Entwicklung der Membranen über 2 Jahre hinweg von nicht therapierten Patienten zu denen nach Therapie?
- Welche subjektiven Veränderungen im alltäglichen Leben ergaben sich im Verlauf für die Patienten mit Lasertherapie bzw. ohne Therapie, und wie unterschiedlich stellen sich subjektives Empfinden und klinische sowie morphologische Ergebnisse dar?



## 2. Material und Methoden

### 2.1. Patientenauswahl

Bei ca. 150 Patienten wurden zwischen 1996 und 1998 in der Universitäts-Augenklinik Würzburg wegen altersabhängiger Makuladegeneration mit subretinaler Neovaskularisation eine Vitrektomie mit Exzision der subretinalen Membran vorgenommen. Ausgewertet wurden die Ergebnisse von 109 dieser Patienten. Die anderen Patienten konnten hauptsächlich wegen ungenügender oder nicht vorhandener Fotodokumentation, zu einem geringen Anteil auch wegen weiterer Nebenfunden der Netzhaut nicht in die Studie mit aufgenommen werden.

Ihnen gegenüber gestellt wurden Patienten mit der gleichen Diagnose, jedoch mit der Laserkoagulation als Therapieform. Diese Patienten wurden erfasst, indem die Laserbücher von 1996 bis 1998 nach der Diagnose subretinale Neovaskularisation wegen AMD durchgesehen wurden. Es konnten 11 Patienten für die Studie gefunden werden. Ausschlusskriterien waren hier unter anderem nicht erfolgte Nachuntersuchungen sowie kurz nach der Laserung erfolgte Radiatio. Patienten, bei denen im Beobachtungszeitraum beide Augen operiert oder gelasert worden waren, wurden für die Studie nur mit dem geringer erkrankten Auge berücksichtigt.

Als Vergleichsgruppe wurden aus der Angiographie- und Fotodokumentation Patienten herangezogen, die mit der gleichen Diagnose keiner Therapie unterzogen wurden. Diese Gruppe wurde dann nochmals anhand der Art ihrer Membran aufgeteilt in klassische und okkulte Neovaskularisationen. Der Gruppe der klassischen Membranen konnten 7 Patienten zugeordnet werden und der Gruppe der okkulten Membranen 18 Patienten.

Der Therapieerfolg sollte anhand der Größenänderung der subretinalen Membran bzw. der Makulanarbe aufgezeigt werden, wozu für alle Patienten aus der Angiographie- und Fotodokumentation die entsprechenden Angiographien und Fundusfotographien herausgesucht wurden.

Diese wurden dann mit Hilfe von Schablonen vermessen, die aus Kreisen mit unterschiedlichen Durchmessern bestanden. Dabei wurde der Papille und der Membran/Narbe durch die im Umfang entsprechenden Kreise jeweils eine Fläche zugeordnet, die

dann mit einander ins Verhältnis gesetzt werden konnten. Dadurch bekommt die Größe der Membran und der Narbe als Flächeneinheit die Bezeichnung „Papillenfläche = Disc Area = DA“.

Vor der Operation bzw. der Laserkoagulation wurden verschiedene Daten erhoben:

- Alter und Geschlecht
- Größe der zu therapierenden Neovaskularisationsmembran auf Fluoreszenzangiographien und Fundusfotografien
- Vergleich des Visus des zu therapierenden Auges und des Partnerauges → Wurde das Auge mit dem besseren/schlechteren Visus therapiert?
- Netzhautdiagnose des Partnerauges

Nach der erfolgten Operation bzw. Laserkoagulation wurden jeweils nach 6, 12 und 24 Monaten erneut Angiographien und Fundusfotografien angefertigt, um eine Größenbestimmung der Membran bzw. Membrannarbe durchführen zu können.

In der Gruppe der Spontanverläufe verwendete man die erste, in der Universitätsklinik Würzburg durchgeführte Fluoreszenzangiographie/Fundusfotografie als Referenz zu den präoperativen/ präkoagulativen Bildern.

In einem weiteren Teil der Studie wurde den Patienten ein Fragebogen zugesandt, mit dessen Hilfe das subjektive Empfinden der Patienten und ihr Zurechtfinden im Alltag nach der erfolgten Therapie erfasst werden sollte. Die Befragung bezog sich auf den Zeitpunkt unmittelbar vor Therapie und auf mehrere Monate danach.

Als Beispiel ist im Anhang der Fragebogen der Gruppe der operierten Patienten einzusehen (6.1.).

## 2.2. Behandlungsmethoden

### 2.2.1. Laserkoagulation

An Hand eines vorher angefertigten Fluoreszenzangiogramms markiert man mit einem Argon-Grün-Laser zunächst mit Einzelspots von 100 µm Durchmesser die Außengrenzen der Neovaskularisationsmembran. Der foveale Rand der Membranbegrenzung sollte leicht außerhalb mit kräftigen 200 µm großen Herden gelasert werden. Anschließend lasert man auch knapp über den peripheren Rand hinaus mit 200 µm großen Herden. Zum Schluss wird das Innere des sich so ergebenden Koagulationsrings mit 200-500 µm großen Herden aufgefüllt. Die Intensität sollte so gewählt werden, dass sich eine kräftige Weißfärbung ergibt. Ziel der Behandlung ist es, die fluoreszenzangiographisch sichtbare Gefäßmembran vollständig mit Laserkoagulationsherden zu bedecken und somit eine uniforme weiße Läsion vorliegen zu haben.

Die durchgeführte Laserkoagulation führt zu einem Verschuß der subretinalen Neovaskularisation, dabei werden auch Anteile der neurosensorischen Netzhaut zerstört.

### 2.2.2. Subretinale Chirurgie

Zunächst werden bei der Pars Plana Vitrektomie drei Sklerotomien im Bereich der Pars Plana angelegt, die als Zugang für eine Kaltlichtquelle, die Dauerinfusion und die Operationsinstrumente dienen. Es folgt eine möglichst vollständige Entfernung des Glaskörpers, wobei auf die Induktion einer hinteren Glaskörperabhebung Wert gelegt wird. Danach wird temporal der Makula eine Retinotomie angelegt, um einen Zugang zum subretinalen Raum zu schaffen. Anschließend wird etwas Balanced Salt Solution (BSS) mit einer Injektionsnadel in den subretinalen Raum gegeben, um Platz für den Einsatz von Instrumenten zu schaffen. Nach der Mobilisierung der Membran mit Spateln wird diese mit einer Pinzette durch die Retinotomie und anschließend aus dem Auge entfernt. Mit einem Flüssigkeits-Gas-Austausch wird die Operation beendet.

### **2.2.3. Zuwarten**

Bei einer Reihe von Patienten mit der Diagnose exsudative AMD kann man oftmals nur noch zuwarten, wenn sich zum Beispiel die Membran zu sehr vergrößert hat oder der Visus schon stark reduziert ist. Diese Patienten werden meist durch ihre Hausaugenärzte weiter betreut und eventuell durch angepasste Sehhilfen unterstützt.

## 2.3. Auswertung

### **2.3.1. Fundusfotografie**

Die Fundusfotografie dient der Dokumentation von Augenhintergrundbefunden sowie deren Verlaufskontrolle. Die Aufnahmen werden mit einer speziellen Funduskamera gemacht, die aus einer Blitzlampe, einem lichtstarken Linsensystem und einer Spiegelreflexkamera besteht. Bis auf die äußere Peripherie können so fast alle Bereiche der Netzhaut dargestellt werden, und es lässt sich zum Beispiel das zunehmende Wachstum subretinaler Membranen über einen gewissen Zeitraum hinweg gut verfolgen.

### **2.3.2. Fluoreszenzangiographie**

Die altersbedingte Makuladegeneration stellt eine der Hauptdomänen für die Fluoreszenzangiographie dar. Der bei diesem diagnostischen Verfahren benötigte Farbstoff Fluoreszein wurde bereits 1881 von Paul Ehrlich in der experimentellen Ophthalmologie angewendet (115). In Tierversuchen an Katzen wurde dann 1959 erstmals von Flocks, Miller und Chao der Fluoreszeinfluß an Fundusgefäßen gefilmt (31). Aber erst 1960 fand er erstmals Anwendung am Menschen in der neuentwickelten Fundusangiographie von Harold Novotny und David Alvis aus der Arbeitsgruppe von J.B.Hickam in Indianapolis/ USA (115).

Das Fluoreszein wird in die Blutbahn eingebracht, bindet sich zu 75-85% an Serumproteine und gelangt mit dem Blutstrom über die Arteria ophthalmica in die

chorioidale und die retinale Zirkulation. Da der Weg zu den chorioidalen Gefäßen etwas kürzer ist als zu den retinalen Gefäßen, werden letztere ca. 1 Sekunde nach den ersten gefüllt. In der chorioidalen Zirkulation tritt das ungebundene Fluoreszein sehr schnell aus den Kapillaren aus, so dass keine präzisen Details dargestellt werden. Im eigentlichen Fundusbild werden nur retinale Gefäße dargestellt.

Man kann den zeitlichen Ablauf des Angiogramms in 4 Phasen einteilen:

Phase 1 = Präarterielle Phase: Die chorioidale Zirkulation füllt sich, während in den retinalen Gefäßen noch kein Farbstoff vorhanden ist.

Phase 2 = Arterielle Phase: Diese folgt 1 Sekunde später mit der Füllung der Arterien.

Phase 3 = Kapilläre Phase: Es ist eine vollständige Füllung der Arterien und Kapillaren zu erkennen mit einem beginnenden Fluss in den Venen.

Phase 4 = Venöse Phase: Diese wird je nach Ausmaß der venösen Füllung und dem Verlassen der Arterien in frühe, mittlere und späte Stadien eingeteilt.

Nach 3-5 Minuten kommt es zur Rezirkulation des Farbstoffs.

Das Fluoreszein reichert sich während der Untersuchung auch in der Haut an, was sich in einer Gelbfärbung des Patienten äußert. Nach 24 Stunden ist der größte Teil über die Leber und Niere ausgeschieden.

Um nun die mit dem Farbstoff gefüllten Gefäße für die Funduskamera sichtbar zu machen, wird der Strahlengang der Kamera durch einen zwischengelegten Erreger- und Sperrfilter verändert. Der Erregerfilter lässt lediglich blaues Licht der Wellenlänge 465 bis 490 nm auf die Netzhaut fallen, welches dem Absorptionsmaximum des injizierten Natriumfluoreszeins entspricht und diese dadurch in den retinalen Gefäßen zur Fluoreszenz anregt. Es entsteht ein gelbgrünes Fluoreszenzbild, das auf einen Kleinbildfilm oder einen digitalen CD-Chip fokussiert wird. Blaues Reflektionslicht wird vor der Filmebene durch den gelben Sperrfilter zurückgehalten. Dieser Aufbau der Funduskamera wurde bereits damals von Novotny und Alvis entwickelt.

Es kann durch die intravenöse Injektion des Fluoreszeins zum Auftreten von Nebenwirkungen kommen: Übelkeit und Erbrechen sowie Schwindel bei etwa 5-10%

der Patienten, seltener allergische Reaktionen in Form von Hautrötung und Blasenbildung oder sogar von Bronchospasmus und Kreislaufkollaps.

## 2.4. Statistische Methoden

Zur Beschreibung der Ergebnisse dieser retrospektiven, deskriptiv aufgebauten Studie wurden folgende Tests verwendet:

- Zur Beschreibung der Abhängigkeit zwischen zwei klassifizierten Variablen berechnet man gewöhnlich den **Chi-Quadrat-Test** nach der Maximum-Likelihood-Methode.
- Mit dem **U-Test nach Mann und Whitney** wurde ein Messwert zwischen zwei Gruppen verglichen, da keine Gaußsche Normalverteilung der Messwerte angenommen werden kann. Bei kleinen Gruppen,  $n < 20$ , wurde stattdessen der exakte U-Test berechnet.
- Die einfaktorielle **Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis** ersetzt den U-Test, wenn zwischen drei oder mehr Gruppen zu vergleichen ist.
- Der **Vorzeichentest** für verbundene Stichproben vergleicht zwei Messungen beim gleichen Individuum, wenn einzelne Werte sehr häufig vorkommen, wenn also die Messungen in groben Stufen oder nur als ja/nein vorliegen.
- Eine Korrelation beschreibt die Abhängigkeit zweier Messungen. Angegeben wird neben dem Korrelationskoeffizienten der p-Wert. Je näher der Korrelationskoeffizient an 1 oder -1 ist, desto enger ist die Abhängigkeit der beiden Messungen; wenn der Korrelationskoeffizient negativ ist, dann handelt es sich um eine gegensinnige Abhängigkeit. Bei Gaußverteilten Werten wird die **Produkt-Moment-Korrelation nach PEARSON** mit dem Korrelationskoeffizienten  $r$  benutzt, was in dieser Studie zur Gewinnung einer

Umrechnungsformel der angiographischen und der fotografischen Messungen dient.

- Die **Rangkorrelation nach KENDALL** beschreibt ebenfalls die Abhängigkeit von zwei Messwerten und ersetzt die Pearson-Korrelation, wenn keine Gaußsche Normalverteilung angenommen werden kann. Wegen der Unempfindlichkeit gegenüber Rangbindungen kann man diese Korrelation auch verwenden, wenn viele Messwerte mehrfach vorkommen, also grob gestuft sind.
- Zur Überprüfung auf eine Gaußsche 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 wie gewohnt mit Stern-Symbolen gekennzeichnet:  $p < 0,05$  mit \*,  $p < 0,01$  mit \*\* und  $p < 0,001$  mit \*\*\* .

Die Bezeichnung „Signifikanz“ wird im Rahmen dieser Arbeit im engeren statistischen Sinn verwendet, um einen niedrigen p-Wert zu kennzeichnen.

Bei der Mittelwertbildung (MW) wurde der Durchschnitt der jeweils vorhandenen Daten gebildet und mit der Standardabweichung (ST), ein Maß für die Streuung der Einzelwerte, näher charakterisiert.

Bei der Auswertung des Visus werden 22 Stufen unterschieden. Als funktioneller Erfolg wird die Verbesserung des Visus um mindestens zwei Stufen gewertet. Als funktioneller Misserfolg gilt die Verschlechterung des Visus um mindestens zwei Stufen.

Visus-Stufen: 1= NL (Nulla lux)	12= 0,125
2= LS (Lichtscheinwahrnehmung)	13= 0,16
3= LSP (Lichtscheinprojektion intakt)	14= 0,2
4= HBW (Handbewegungen)	15= 0,25
5= FZ (Fingerzählen)	16= 0,32
	17= 0,4
6= 1/50	18= 0,5
7= 1/35	19= 0,63
8= 1/20	20= 0,8
9= 0,063	21= 1,0
10= 0,08	22= 1,25
11= 0,1	



### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Demographie

Unter den gesamten Patienten dieser Arbeit befinden sich 96 Frauen (66,2%) und 49 (33,8%) Männer. Das Überwiegen der weiblichen Patienten ist signifikant (95%-Konfidenzintervall = 57,8% - 73,7%). Das mittlere Alter der Patienten liegt bei 73,76 Jahren, wobei die Frauen (MW 75,84 Jahre) signifikant älter als die Männer (MW 69,67 Jahre) sind, im Durchschnitt mehr als 5 Jahre.

Vergleicht man nun den Befund des Partnerauges mit dem Alter, so stellt man fest, dass die Patienten ohne pathologischen Befund am anderen, unbehandelten Auge signifikant jünger sind (s. Tab. 1). Der Unterschied besteht nur zwischen Patienten mit und ohne Erkrankung des anderen Auges. Zwischen den drei pathologischen Diagnosen ist der Unterschied nicht signifikant ( $p = 0.31$  in der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis).

Befund des anderen Auges	n	Alter		p
		MW	ST	
keine Vorerkrankung	46	68.85	11.80	0.0042 **
trockene AMD	47	76.60	7.48	
SRNV	32	74.38	8.35	
Narbe nach SRNV	20	77.40	8.48	
Gesamt	145	73.76	9.91	—

***Tabelle 1.** Alter der Patienten mit verschiedenen Befunden des nichtbehandelten Auges. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung. p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis.*

#### 3.2. Therapie

Für die Studie konnte aus der OP-Liste für die Gruppe der subretinalen Chirurgie die größte Anzahl an Patienten herangezogen werden. Sie umfasst etwa drei Viertel des Patientengutes. Die Patienten für die Gruppe der Laserkoagulation wurden anhand des Laserbuches erfasst und bilden die kleinste Patientengruppe mit ca. 7% (s. Tab. 2). Als

Referenzgruppe wurden Patienten herangezogen, bei denen keine Therapie erfolgte, sondern der reine Spontanverlauf verfolgt wurde. Diese Patienten wurden aus der Liste der Fundusfotografien herausgesucht.

<b>Therapie</b>	n	%
Operiert	109	75.2 %
Laser	11	7.6 %
Spontanverlauf	25	17.2 %

***Tabelle 2.** Anzahl und Prozentsatz der Patienten in den drei Therapiegruppen.*

### 3.2.1. Therapie und Demographie

Zwischen den drei Therapien findet sich keinerlei Geschlechtsunterschied.

Wenn man sich das Alter betrachtet, stellt man fest, dass die 11 Patienten mit Laser-Therapie etwa vier Jahre jünger als die operierten und die spontan verlaufenden sind; dies ist jedoch nicht signifikant (s. Tab. 3).

<b>Therapie</b>	N	<b>Alter</b>		p
		MW	ST	
operativ	109	74.37	9.54	0.20
Lasertherapie	11	68.91	9.70	
Spontanverlauf	25	73.24	11.29	
Gesamt	145	73.76	9.91	

***Tabelle 3.** Alter der Patienten mit den verschiedenen Therapien. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung. P aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis.*

### 3.2.2. Therapie und Diagnose

Es werden ebenfalls die Befunde des Partnerauges mit einbezogen, um diese mit dem zu therapierenden/ zu beobachtenden Auge vergleichen zu können.

Therapie	Visus des behandelten Auges im Vergleich zum Partnerauge						p
	gleich		schlechter		besser		
	n	%	n	%	n	%	
Operation	9	90.0%	85	80.2%	15	51.7%	0.012 **
Lasertherapie	0	0.0%	7	6.6%	4	13.8%	
Spontanverlauf	1	10.0%	14	13.2%	10	34.5%	
Gesamt	10	100.0%	106	100.0%	29	100.0%	

**Tabelle 4.** Befund des behandelten Auges im Vergleich zum Partnerauge, aufgeteilt nach Art der Behandlung. p aus dem Chi-Quadrat-Test. Der Test bezieht sich nur auf Augenpaare mit unterschiedlichem Schweregrad, die erste Spalte wurde nicht in den Test einbezogen.

Je nachdem, ob das schwerer oder das weniger schwer erkrankte Auge zu behandeln war, wurde eine andere Therapie angewandt. Die Augen mit dem schlechteren Visus wurden häufiger operiert und signifikant seltener mit Laser oder konservativ behandelt. Auch der Netzhautbefund des Partnerauges ist interessant, da sich oftmals eine Makuladegeneration beidseitig entwickelt.

Partnerauge	Behandlung						p
	Operation		Laser		Spontanverlauf		
	n	%	n	%	n	%	
ohne Befund	36	33.03%	8	72.73%	2	8.00%	0.0038 **
trockene AMD	36	33.03%	2	18.18%	9	36.00%	
SRNV	23	21.10%	0	0.00%	9	36.00%	
SRNV-Narbe	14	12.84%	1	9.09%	5	20.00%	
Gesamt	109	100.00%	11	100.00%	25	100.00%	

**Tabelle 5.** Behandlungsart des Auges, aufgeteilt nach Befund des Partnerauges. AMD = Altersabhängige Makuladegeneration, SRNV = Subretinale Neovaskularisation. p aus dem Chi-Quadrat-Test.

Bei Patienten mit operiertem Auge zeigte das andere Auge zu ungefähr einem Drittel keinen pathologischen Befund, bei denen mit Lasertherapie dagegen zu 72%, während

bei den Spontanverläufen ein gesundes Partnerauge selten war (unter 10%). Bei den operierten Patienten kam etwa gleich häufig, bei je einem Drittel, eine trockene AMD oder eine SRNV bzw. eine Narbe nach SRNV am anderen Auge vor. Bei über der Hälfte der Spontanverläufe war am anderen Auge eine SRNV oder eine Narbe nach SRNV diagnostiziert worden, eine trockene Makuladegeneration bei einem Drittel der Partneraugen.

### 3.3. Defektmessung mittels Fotografie

Kurz vor der Behandlung wurden von den zu therapierenden Augen Fundusfotografien aufgenommen, ebenso zur Verlaufskontrolle bei weiteren Nachuntersuchungen, die etwa 6, 12 und 24 Monate nach Therapie erfolgten. Aus der Gruppe der Spontanverläufe wurden Fotografien in entsprechenden Abständen zur Auswertung herangezogen.

#### 3.3.1. Foto-Defekt und Demographie

Die Membranen der Patientinnen waren zu allen Messzeitpunkten größer als die der männlichen Patienten. Sechs Wochen nach der Operation war dieser Unterschied sogar signifikant. Die 7 männlichen Patienten hatten eine mittlere Membrangröße von  $1.7 \pm 1.6$  DA, die 19 Patientinnen dagegen hatten im Mittel  $4.6 \pm 3.4$  DA ( $p = 0.0084^{**}$  im U-Test nach Mann und Whitney).

#### 3.3.2. Foto-Defekt und Therapie

Ein Vergleich der letzten Nachbeobachtungszeiten (2 Jahre nach Therapie) zeigt zwischen den beiden Therapien Operation und Laserkoagulation sowie dem Spontanverlauf kaum einen Unterschied. Bei 61,3% der operierten Patienten mit durchgeführten Verlaufskontrollen stehen Fotografien nach 2 Jahren zur Verfügung. Bei den gelaserten Patienten sind es 71,4% und bei den Spontanverläufen 69,2 %.

Es fällt aber deutlich auf, dass aus der Gesamtmenge der operierten Patienten 71,5% kein oder nur ein Fundusfoto aufweisen; im Gegensatz zu 36,4% der Koagulationen und 48% der Spontanverläufe. Diese Patientenmenge muss aus den folgenden Bewertungen ausgeschlossen werden, da sie keine Verlaufsbeschreibung ermöglicht.

Zeitpunkt				Therapie							
				Spontan		Operation		Laser		Gesamt	
prä	6M	1 J	2 J	n	%	n	%	n	%	n	%
+	+	+	+	3	12.0%	4	3.7%	2	18.2%	9	6.2%
+	+	-	+	3	12.0%	2	1.8%	1	9.1%	6	4.1%
+	-	+	+	1	4.0%	3	2.8%	2	18.2%	6	4.1%
+	-	-	+	2	8.0%	10	9.2%	0	0.0%	12	8.3%
+	+	+	-	2	8.0%	2	1.8%	0	0.0%	4	2.8%
+	-	+	-	2	8.0%	4	3.7%	2	18.2%	8	5.5%
+	+	-	-	0	0.0%	6	5.5%	0	0.0%	6	4.1%
Auswertbare Fälle				13	52.0%	31	28.5%	7	63.7%	51	35.1%
+	-	-	-	9	36.0%	46	42.2%	4	36.3%	59	40.7%
-	-	+	-	0	0.0%	1	0.9%	0	0.0%	1	0.7%
-	+	-	-	1	4.0%	0	0.0%	0	0.0%	1	0.7%
-	-	-	-	2	8.0%	31	28.4%	0	0.0%	33	22.8%
Gesamt				25	100.0%	109	100.0%	11	100.0%	145	100.0%

**Tabelle 6.** Vorhandene Fotografien für die vier Zeiten, Aufgeteilt nach der Therapie; Anzahl und Prozentsatz der Patienten. + = Foto liegt vor, - = kein Foto vorhanden.

Bei Laserkoagulation wurde vor der Behandlung immer fotografiert, bei Operation wurde seltener zu allen Zeiten fotografiert.

Betrachtet man nun die fotografisch gemessenen, durchschnittlichen Membrangrößen vor Beginn der Therapien, zeigt sich, dass sich die Therapiegruppen signifikant unterscheiden. Laserkoagulation wurde bei Membranen mit durchschnittlicher Größe von 1,0 DA durchgeführt, die subretinale Chirurgie bei größeren Membranen von 3,3 DA. Nach zwei Jahren bleibt der durchschnittliche Defekt nach Laserung am kleinsten (1,4 DA), und nach Operation liegt er bei 5,0 DA. Unter Spontanverlauf erfahren die Membranen jedoch den größten Zuwachs von durchschnittlich 2,5 DA auf 7,6 DA.

Inwieweit sich zwischen den Therapien Unterschiede in der Zunahme der Defekte zeigen, sieht man in Tabelle 7.

Signifikant ist dann immer noch die Zunahme der Defekte von 6 Monaten nach der Behandlung bis 2 Jahre danach. Die Unterschiede von 6 bis 12 und von 12 bis 24 Monate nach Behandlung sind nicht mehr signifikant, jedoch zeigen sich immer der geringste Anstieg bei Laser-Therapie und der größte bei Spontanverlauf.

Bei den drei Patienten, die  $\frac{1}{2}$  Jahr nach der Laserkoagulation fotografiert wurden, sind der Defekt und die Membran gleich groß ( $St = 0$ ), nach subretinaler Chirurgie kommt es zu einem knapp 50%igen Anstieg.

Betrachtet man nun aber den Zeitabschnitt 6 Monate bis 12 Monate nach Therapie und filtert damit die therapiebedingte Defektvergrößerung heraus, kommt es bei den chirurgischen Narben zu keiner weiteren Vergrößerung und bei den Koagulationsnarben zu einem Anstieg von nur 7 %.

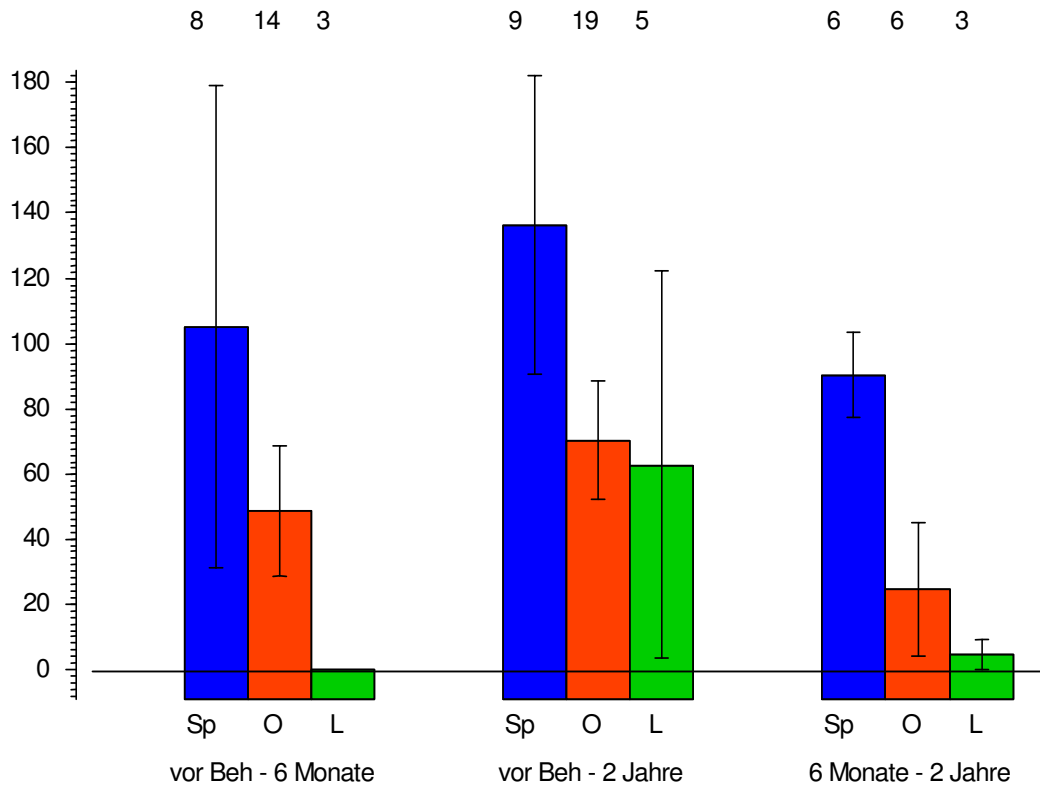
Im zweiten Jahr zeigen die chirurgischen Narben eine Größenzunahme von 3% und die koagulativ bedingten Narben von 14%.

Bei den Spontanverläufen tritt insgesamt nach 2 Jahren ein Zuwachs von 136% auf.

Zeitabstand	Anzahl gleichbleibender und vergrößerter Defekte				Prozentuale Zunahme der Membran-Defektgröße			
	Art der Therapie	n	n=	n+	%	MW	ST	p
vor Therapie – 6 Monate								
	Spontanverlauf	8	3	5	38%	104.982	208.81	
	operativ	14	6	8	43%	48.617	75.33	0.22
	Laser	3	3	0	100%	0.000	0.00	
vor Therapie – 12 Monate								
	Spontanverlauf	8	2	6	25%	249.848	413.4	
	operativ	13	5	8	38%	42.795	49.9	0.52
	Laser	6	2	4	33%	80.296	83.1	
vor Therapie – 24 Monate								
	Spontanverlauf	9	1	8	11%	136.254	136.50	
	operativ	19	6	13	32%	70.235	79.91	0.19
	Laser	5	3	2	60%	62.756	132.76	
6 Monate – 12 Monate								
	Spontanverlauf	5	2	3	40%	36.939	41.055	
	operativ	6	6	0	100%	0.000	0.000	0.091
	Laser	2	1	1	50%	6.889	9.742	
6 Monate – 24 Monate								
	Spontanverlauf	6	0	6	0%	90.305	31.834	
	operativ	6	4	2	67%	24.724	49.959	0.025 *
	Laser	3	2	1	67%	4.593	7.955	
12 Monate – 24 Monate								
	Spontanverlauf	4	1	3	25%	54.517	44.796	
	operativ	7	6	1	86%	3.351	8.866	0.071
	Laser	4	3	1	75%	14.063	28.125	

**Tabelle 7.** Anzahl der vergrößerten und der gleichgebliebenen Defekte und prozentuale Zunahme der Membran-/Defektgröße auf einer fotografischen Aufnahme bezogen auf einen Zeitpunkt vor Behandlung und drei Zeitpunkten nach Therapie im Vergleich der drei Therapien. n= = Anzahl der Patienten mit gleichgebliebener Defektgröße, n+ = Anzahl der Patienten mit vergrößertem Defekt, % = Prozentsatz der Patienten mit gleichgebliebenem Defekt. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis. Im Chi-Quadrat-Test ist ebenfalls nur der vorletzte Abschnitt signifikant (p = 0.013\*).

Die wichtigsten prozentualen Defektveränderungen sind in Abbildung 1 nochmals graphisch dargestellt.



**Abbildung 1.** Prozentuale Zunahme der Membran-/Defektgröße gegenüber dem Befund vor Behandlung und zwischen den verschiedenen postoperativen Foto-Zeitpunkten. Sp = Spontanverlauf, O = Operation, L = Laserkoagulation, vor Beh = vor der Behandlung, 6Mon = 6 Monate nach Behandlung, 2 Jahre = 2 Jahre nach Behandlung.

### 3.3.3. Fotografie und Spontanverlauf

Bei den Patienten ohne Therapie unterscheidet man anhand ihrer Membranen zusätzlich noch zwei Gruppen: Patienten mit

- Klassischer Membran
- Okkulter Membran



Von den 25 unbehandelten Patienten liegt bei 7 (28 %) eine klassische Membran vor, bei 18 (72 %) eine okkulte Membran. Zwischen den beiden Gruppen findet sich keinerlei Altersunterschied ( $p = 0.42$  im U-Test nach Mann und Whitney).

Zeitpunkt				Membran					
				klassisch		okkult		Gesamt	
1.Unt	6M	1 J	2 J	n	%	n	%	n	%
+	+	+	+	1	14.3%	2	11.1%	3	12.0%
+	+	-	+	0	0.0%	3	16.6%	3	12.0%
+	-	+	+	0	0.0%	1	5.6%	1	4.0%
+	-	-	+	1	14.3%	1	5.6%	2	8.0%
+	+	+	-	0	0.0%	2	11.1%	2	8.0%
+	-	+	-	0	0.0%	2	11.1%	2	8.0%
Auswertbare Fälle				2	28.6%	11	61.1%	13	52.0%
+	-	-	-	4	57.1%	5	27.7%	9	36.0%
-	+	-	-	0	0.0%	1	5.6%	1	4.0%
-	-	-	-	1	14.3%	1	5.6%	2	8.0%
Gesamt				7	100.0%	18	100.0%	25	100.0%

**Tabelle 8.** Vorhandene Fotografien für die vier Zeiten aufgeteilt nach klassischer und okkulten Membran, Anzahl und Prozentsatz der Patienten. + = Foto liegt vor, - = kein Foto vorhanden.

Von den 7 Patienten mit klassischer Membran bleiben zum Vergleich der Defektgröße nur 2 Patienten, die mindestens zwei Aufnahmen vorweisen. Von den 18 Patienten mit okkulten Membran bleiben 11 mit ausreichenden fotografischen Aufnahmen.

Zeitpunkt	Membrangröße						
	Klassisch			okkult			p
	n	MW	ST	n	MW	ST	
1. Untersuchung	6	1.602	1.327	16	2.828	2.787	0.31
2 Jahre nach 1. U.	2	7.105	7.276	7	7.779	8.683	0.013*
prozentuale Zunahme	2	270.222	246.387	7	97.978	83.862	0.34

**Tabelle 9.** Unterschied der Membrangröße nach 2 Jahren im Vergleich von klassischer mit okkulten Membran. Die Membrangröße ist als  $DA = \text{Disc Area} = \text{Papillengröße}$  angegeben. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, p aus dem U-Test nach Mann und Whitney.

Nach zwei Jahren ohne Behandlung scheinen die klassischen Membranen kleiner als die okkulten zu sein. Die klassischen Membranen sind aber bereits vor der Behandlung kleiner, besonders die beiden über zwei Jahre nachverfolgten. Wenn man die relativen Zunahmen der Membrangröße untersucht, dann ist die Zunahme der klassischen Membranen sogar stärker, wenn auch nicht signifikant stärker.

### 3.4. Defektmessung mittels Fluoreszenz-Angiographie

Kurz vor der Behandlung wurden von den zu therapierenden Augen ebenfalls Fluoreszenzangiographien aufgenommen, ebenso zur Verlaufskontrolle bei weiteren Nachuntersuchungen, die etwa 6, 12 und 24 Monate nach Therapie erfolgten. Aus der Gruppe der Spontanverläufe wurden Fluoreszenzangiographien in entsprechenden Abständen zur Auswertung herangezogen.

#### 3.4.1. Angiographie-Defekt und Demographie

Mit steigendem Alter der Patienten nimmt die Zeit bis zur letzten Untersuchung signifikant ab ( $\tau = -0.22$ ,  $p = 0.0001^{***}$  in der Kendallschen Rangkorrelation).

#### 3.4.2. Angiographie-Defekt und Therapie

Ein Vergleich der Beobachtungszeit, d.h. des letzten Untersuchungszeitpunktes zwischen den drei Therapien, dem Spontanverlauf, der Operation und der Lasertherapie, zeigt einen geringen Unterschied. Bei 76,9% der operierten Patienten mit durchgeführten Verlaufskontrollen stehen Angiographien nach 2 Jahren zur Verfügung. Bei den gelaserten Patienten sind es nur 57,2% und bei den Spontanverläufen 57,1%. Es fällt aber auf, dass aus der Gesamtmenge der operierten Patienten 76,9% keine oder nur eine Angiographie aufweisen; im Gegensatz zu 36,4% der Koagulationen und 44% der Spontanverläufe. Diese Patientenmenge muss ebenso wie bei den Fundusfotografien

aus den folgenden Bewertungen ausgeschlossen werden, da sie keine Verlaufsbeschreibung ermöglicht.

Zeitpunkt				Therapie							
				Spontan		Operation		Laser		Gesamt	
prä	6M	1 J	2 J	n	%	n	%	n	%	n	%
+	+	+	+	2	8.0%	2	1.8%	2	18.2%	6	4.2%
+	+	-	+	3	12.0%	1	0.9%	1	9.1%	5	3.4%
+	-	+	+	1	4.0%	3	2.8%	1	9.1%	5	3.4%
+	-	-	+	2	8.0%	14	12.8%	0	0.0%	16	11.0%
+	+	+	-	3	12.0%	0	0.0%	0	0.0%	3	2.1%
+	-	+	-	2	8.0%	4	3.7%	2	18.2%	8	5.5%
+	+	-	-	1	4.0%	2	1.8%	1	9.1%	4	2.8%
Auswertbare Fälle				14	56.0%	26	23.8%	7	63.7%	47	32.4%
+	-	-	-	10	40.0%	46	42.2%	4	36.3%	60	41.4%
-	-	-	-	1	4.0%	37	34.0%	0	0.0%	38	26.2%
Gesamt				25	100.0%	109	100.0%	11	100.0%	145	100.0%

**Table 10.** Vorhandene Fluoreszenz-Angiogramme für die vier Untersuchungszeiten, Anzahl und Prozentsatz der Patienten. + = Angiogramm liegt vor, - = kein Angiogramm vorhanden.

Bei der Lasertherapie wurde vor der Behandlung immer angiographiert, bei der Operation wurde seltener zu allen Zeiten angiographiert.

Schaut man sich nun die angiographisch gemessenen, durchschnittlichen Membrangrößen vor Beginn der jeweils gewählten Therapie an, so sieht man, dass sich die Therapiegruppen signifikant unterscheiden. Laserkoagulation wurde, wie schon bei den Fundusfotografien festgestellt, bei kleinen Membranen (1,4 DA) durchgeführt, subretinale Chirurgie bei größeren Membranen (3,9 DA). Zum Zeitpunkt 2 Jahre nach Therapie sind die Defekte der Laser-Patienten mit durchschnittlich 2.6 DA am kleinsten, nach Operation liegen sie bei 6,3 DA. Bei den Spontanverläufen sind die Membranen zu Beginn geringfügig kleiner als bei operierten Patienten (3,1 DA), nehmen jedoch im Verlauf stärker zu (10,8 DA).

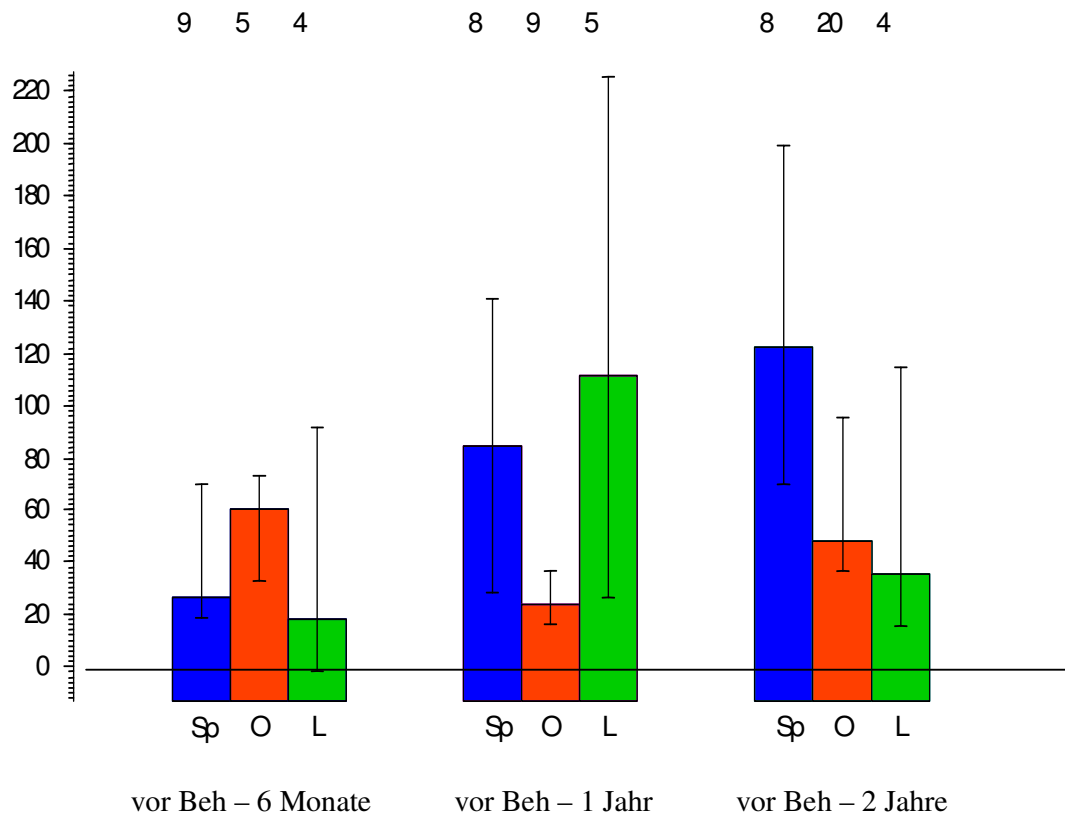
Viel interessanter ist nun aber zu untersuchen, wie stark sich prozentual die Defektgrößen über die Monate hinweg verändern.

Bei der Größenzunahme der Narben finden sich zwischen Laserkoagulation und subretinaler Chirurgie nur geringe Unterschiede. 6 Monate nach der erfolgten Therapie zeigen die Lasernarben eine Vergrößerung von 45% zu der vorherigen Membran, die chirurgischen Defekte von 59%. Im Verlauf stabilisiert sich dies aber bei beiden Therapiegruppen wieder und zeigt zwischen 6 Monaten und 12 Monaten einen Zuwachs von 4% (subretinale Chirurgie) und 15% (Laserung). Im zweiten Jahr ist bei der Chirurgie ein Zuwachs von 3% und bei der Laserung von 14% zu erkennen. Bei den unbehandelten Patienten zeigt sich aber immer die stärkste Zunahme, nach 2 Jahren von 154%.

Zeitabstand	Anzahl gleichbleibender und vergrößerter Defekte					Prozentuale Zunahme der Membran-Defektgröße			
	Art der Therapie	n	n-	n=	n+	%	MW	ST	p
vor Therapie – 6 Monate									
	Spontanverlauf	9	0	2	7	22%	84.791	130.56	0.63
	operativ	5	0	1	4	20%	59.273	49.26	
	Laser	4	1	1	2	50%	45.152	70.90	
vor Therapie – 12 Monate									
	Spontanverlauf	8	0	1	7	12%	202.196	346.2	0.23
	operativ	9	1	1	7	22%	39.017	59.9	
	Laser	5	1	0	4	20%	119.379	108.6	
vor Therapie – 24 Monate									
	Spontanverlauf	8	0	1	7	12%	154.302	136.26	0.24
	operativ	20	0	2	18	10%	92.745	92.71	
	Laser	4	1	0	3	25%	65.083	87.77	
6 Monate – 12 Monate									
	Spontanverlauf	5	0	1	4	20%	60.400	59.920	0.39
	operativ	2	0	1	1	50%	3.728	5.273	
	Laser	2	0	1	1	50%	15.298	21.634	
6 Monate – 24 Monate									
	Spontanverlauf	5	0	0	5	0%	114.637	85.208	0.066
	operativ	3	0	1	2	33%	53.382	73.093	
	Laser	3	0	2	1	67%	11.295	19.563	
12 Monate – 24 Monate									
	Spontanverlauf	3	0	1	2	33%	44.675	40.159	0.14
	operativ	5	0	4	1	80%	2.978	6.659	
	Laser	3	0	1	2	33%	13.803	21.762	

**Tabelle 11.** Anzahl der verkleinerten, gleichgebliebenen und vergrößerten Defekte und prozentuale Zunahme der Membran-/Defektgröße mittels Fluoreszenzangiogramm bezogen auf einen Zeitpunkt vor Behandlung und drei Zeitpunkten nach Therapie im Vergleich der drei Therapien. n- = Anzahl der Patienten mit verkleinerter Defektgröße, n= = Anzahl der Patienten mit gleichgebliebener Defektgröße, n+ = Anzahl der Patienten mit vergrößertem Defekt, % = Prozentsatz der Patienten mit verkleinertem oder gleichgebliebenem Defekt. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis. Im Chi-Quadrat-Test ist ebenfalls nur der vorletzte Abschnitt signifikant (p = 0.013\*).

Die wichtigsten prozentualen Defektveränderungen sind in Abbildung 2 nochmals graphisch dargestellt.



**Abbildung 2.** Prozentuale Zunahme der Membran-/Defektgröße gegenüber dem Befund vor Behandlung und zwischen den verschiedenen postoperativen Angiographie-Zeitpunkten. Dargestellt ist der Median mit dem 68%-Vertrauensintervall (das dem 1s-Bereich entspricht). Sp = Spontanverlauf, O = Operation, L = Laserung, vor Beh = vor der Behandlung, 6Mon = 6 Monate nach Behandlung, 2 Jahre = 2 Jahre nach Behandlung.

### 3.4.3. Angiographie und Spontanverlauf

Bei den Patienten ohne Therapie unterscheidet man anhand ihrer Membranen auch bei den Angiographien zusätzlich noch zwei Gruppen: Patienten mit

- Klassischer Membran
- Okkulter Membran.

Zeitpunkt				Membran					
				klassisch		okkult		Gesamt	
1. Unt.	6M	1 J	2 J	n	%	n	%	n	%
+	+	+	+	1	14.3%	1	5.9%	2	8.3%
+	+	-	+	0	0.0%	3	17.6%	3	12.5%
+	-	+	+	0	0.0%	1	5.9%	1	4.2%
+	-	-	+	1	14.3%	1	5.9%	2	8.3%
+	+	+	-	0	0.0%	3	17.6%	3	12.5%
+	-	+	-	0	0.0%	2	11.8%	2	8.3%
Auswertbare Fälle				2	28.6%	11	64.7%	13	54.1%
+	-	-	-	0	0.0%	1	5.9%	1	4.2%
-	+	-	-	5	71.4%	5	29.4%	10	41.7%
Gesamt				7	100.0%	17	100.0%	24	100.0%

**Tabelle 12.** Vorhandene Fluoreszenz-Angiogramme für die vier Zeiten aufgeteilt nach klassischer und okkulten Membran, Anzahl und Prozentsatz der Patienten. + = Angiogramm liegt vor, - = kein Angiogramm vorhanden.

Von den 7 Patienten mit klassischer Membran bleiben nur 2 zum Vergleich des Verlaufs mittels Fluoreszenz-Angiografie, die mindestens zwei Aufnahmen vorweisen. Von den 17 Patienten mit okkulten Membran bleiben nach 2 Jahren 6 mit Fluoreszenzangiogrammen.

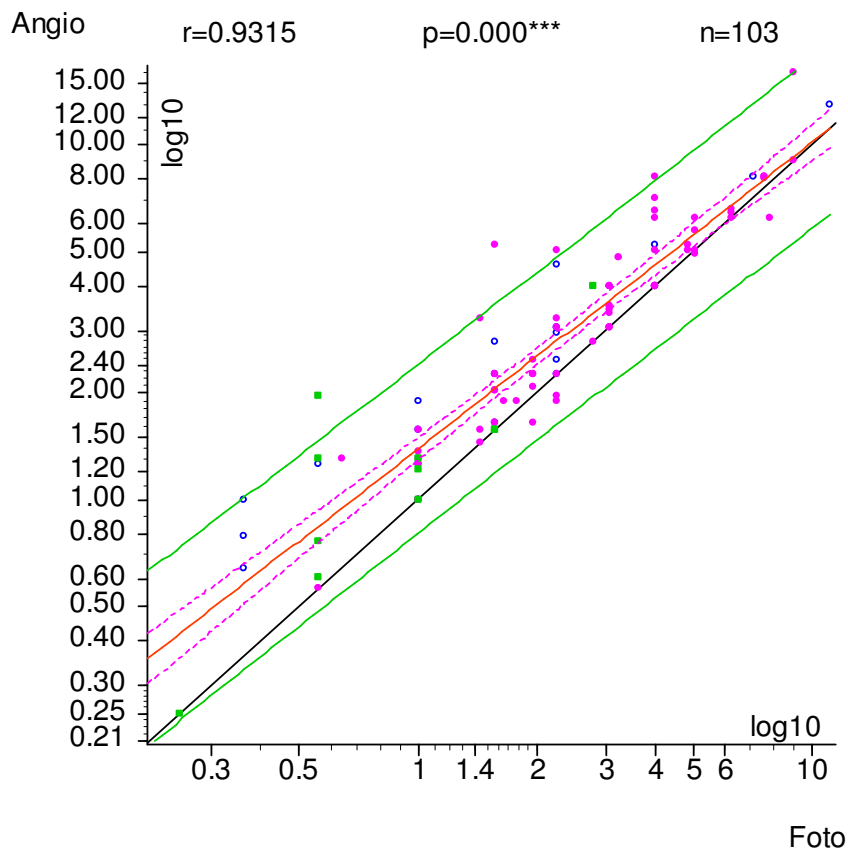
Zeitpunkt	Membrangröße						
	klassisch			Okkult			p
	n	MW	ST	n	MW	ST	
1. Untersuchung	2	1.888	1.197	12	3.675	3.062	0.12
2 Jahre nach 1. U.	2	9.758	8.828	6	11.094	10.033	0.13
prozentuale Zunahme	2	337.004	120.837	6	93.401	72.600	0.036*

**Tabelle 13.** Unterschied der Membrangröße mittels Fluoreszenz-Angiographie im Vergleich von klassischer und okkulten Membran. Die Membrangröße ist als DA = Disc Area = Papillengröße angegeben. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, p aus dem exakten (!) U-Test nach Mann und Whitney.

Zwei Jahre nach der ersten Untersuchung sind die Werte der klassischen Membranen niedriger als die der okkulten. Die klassischen Membranen sind aber bereits vor der Behandlung kleiner. Wenn man die relativen Zunahmen der Membrangröße untersucht, dann ist die Zunahme der klassischen Membranen sogar signifikant stärker.

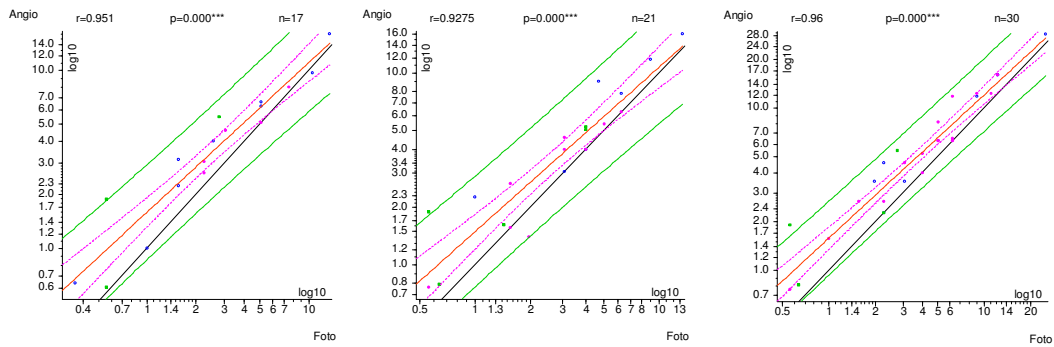
### 3.5. Vergleich der Defektausmessung bei Fotografie und Angiographie

Zwischen den Membran- bzw. Defektgrößen aus der Foto-Vermessung und der Fluoreszenz-Angiographie erwartet man keine Gleichheit, vielmehr liefern die Angiographie-Messungen größere Flächen (s. Abb. 3 und 4).



**Abbildung 3.** Abhängigkeit zwischen der Foto-Vermessung und der Fluoreszenz-Angiographischen Messung der Membran der Patienten vor der Behandlung. Jeder Punkt entspricht einem Patienten. Dessen Membran-Größe mittels Foto wird auf der x-Achse und mittels Angiographie wird auf der y-Achse abgelesen. Wegen der annähernd log-normalen Verteilung sind beide Achsen logarithmisch eingeteilt. Die Membran-/Defektgröße ist als  $da = \text{disc area} = \text{Papillengröße}$  angegeben. Die schwarze Linie ist die Linie der Gleichheit, Punkte auf dieser Linie stellen Patienten dar, bei denen die fotografisch vermessene Membrangröße mit der angiographisch gewonnenen übereinstimmt. Liegt der Punkt oberhalb dieser Linie, dann ist bei diesem Patienten die angiographisch gemessene Membrangröße größer als die fotografisch gewonnene. Die mittlere rote Linie ist die Regressionsgerade, an der man zu einem beliebigen Foto-Wert auf der x-Achse den optimal geschätzten Angiographie-Wert auf der y-Achse ablesen kann. Die gestrichelten Linien umfassen den 95%-Vertrauensbereich dieser Geraden und die äußeren durchgezogenen Linien den 95%-Bereich der Einzelwerte.





*1/2 Jahr nach Behandlung    1 Jahr nach Behandlung    2 Jahre nach Behandlung*

**Abbildung 4.** *Abhängigkeit zwischen der Foto-Vermessung und der Fluoreszenz-Angiographischen Messung der Membran der Patienten nach der Behandlung.*

In der Tabelle 14 wird nun dargestellt, um wieviel Prozent sich die Defektfläche in der Angiographie größer darstellt als in der entsprechenden Fundusfotografie. Bei den gelaserten Membranen zeigt sich auf Grund der geringen Fallzahl und der großen Streuung der Werte ein hoher prozentualer Unterschied zwischen der Defektgröße in der Fotografie und in der Angiographie. Bei den Spontanverläufen liegt der Größenunterschied zwischen 37% und 48%. Bei den chirurgisch entfernten Membranen liegt er zwischen 22% und 31%.

Beobachtet man das Verhältnis der Angiographiefächen zu den Fotografiefächen der operierten Fälle, so zeigt sich erst nach 2 Jahren eine Vergrößerung des Verhältnisses. Die Defekte in der Angiographie wachsen zu diesem Zeitpunkt demnach stärker als in der Fotografie. Bei den gelaserten Defekten und den Spontanverläufen ist solch ein Effekt nicht zu beobachten.

Zeitpunkt der Untersuchung	Prozentuale Erhöhung der Defektgröße von Fotografie zu Angiographie				
	Art der Therapie	n	MW	ST	p
vor Therapie					
	Spontanverlauf	22	47,80	48,19	
	Operativ	71	24,91	54,76	0.13
	Laser	10	47,27	77,01	
6 Monate					
	Spontanverlauf	9	37,16	34,04	
	Operativ	5	23,77	19,33	0.22
	Laser	3	113,21	115,25	
12 Monate					
	Spontanverlauf	7	39,79	44,76	
	Operativ	9	22,20	25,45	0.073
	Laser	5	70,86	86,23	
24 Monate					
	Spontanverlauf	8	38,03	31,86	
	Operativ	18	31,11	25,54	0.17
	Laser	4	89,66	88,42	

**Tabelle 14.** Prozentuale Erhöhung der Membran-/Defektgröße in der Vermessung der Angiographie im Vergleich zur Vermessung der entsprechenden Fundusfotografie vor Behandlung und an drei Zeitpunkten nach Therapie im Vergleich der drei Therapien. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis.

Ein Grund für die geringen Fallzahlen in Tabelle 14 ist oftmals die Durchführung nur der Fundusfotografie oder nur der Angiographie, so dass zum Beispiel mit der vorliegenden Fotografie keine genaue Aussage über die tatsächliche Defektgröße getroffen werden kann, da die Angiographie durch die Darstellung kleinster Gefäße und Leckagen oftmals exakter den Umfang aufzeichnet.

Deshalb ist es wünschenswert, eine Formel zu gewinnen, mit der man aus einer Fotomessung die zugehörige Angiographie-Messung schätzen kann und umgekehrt (s. Tab.15). Dazu verwendete man die Werte aus den Diagrammen der Abbildungen 3 und 4, und erstellte für jeden der vier Zeitpunkte eine eigene Regressionsgleichung.

n	Regressionsgleichung	r
vor Behandlung		
103	$\log(\text{Foto}) = 1.0062427752 \times \log(\text{Angio}) - 0.101012394$ $\log(\text{Angio}) = 0.8623958841 \times \log(\text{Foto}) + 0.1435937602$	0.9315
½ Jahr nach Behandlung		
17	$\log(\text{Foto}) = 1.0769321598 \times \log(\text{Angio}) - 0.182555614$ $\log(\text{Angio}) = 0.8398094945 \times \log(\text{Foto}) + 0.2041309074$	0.9510
1 Jahr nach Behandlung		
21	$\log(\text{Foto}) = 1.0038475943 \times \log(\text{Angio}) - 0.114074612$ $\log(\text{Angio}) = 0.8570234446 \times \log(\text{Foto}) + 0.1736787423$	0.9275
2 Jahre nach Behandlung		
30	$\log(\text{Foto}) = 1.0462194441 \times \log(\text{Angio}) - 0.163981684$ $\log(\text{Angio}) = 0.8808273119 \times \log(\text{Foto}) + 0.2003306658$	0.9600

***Tabelle 15.*** Regressionsgleichung zur Berechnung der zugehörigen Foto-Messung aus einer angiographischen und der zugehörigen Angiographischen Messung aus einer vorhandenen Foto-Messung.  $r < 0.00005^{***}$

Zur Umrechnung der beiden Messungen wählt man die erste Formel aus den Werten vor der Behandlung (Abb. 3), da diese aus den meisten Messwerten berechnet ist.

## 3.6. Fragebogen-Auswertung

### 3.6.1. Überlebensstatistik

Ebenso wichtig für diese Studie war es zu erfahren, welches subjektive Empfinden sich über den Behandlungserfolg bei den Patienten nach ihrer Therapie einstellt, und wie sie Alltagsprobleme danach bewältigen können.

Dazu wurden über 70 Patienten aus allen drei Therapiegruppen von 1999 bis 2001 angeschrieben und gebeten, einen Fragebogen zu beantworten. Darin wurden Fähigkeiten wie das Unterscheiden von Banknoten, das Lesen, die Haushaltsführung und das sich Orientieren in unterschiedlichen Umgebungen erfragt, wobei man den Verlauf von 6 Monaten vor Therapie bis 2 Jahre nach Therapie dokumentieren wollte. Der Patient konnte ebenso sein subjektives Empfinden zum Therapieerfolg ausdrücken und Angaben zum Bezug von Blinden- oder Pflegegeld oder zur Anerkennung einer Schwerbehinderung machen.

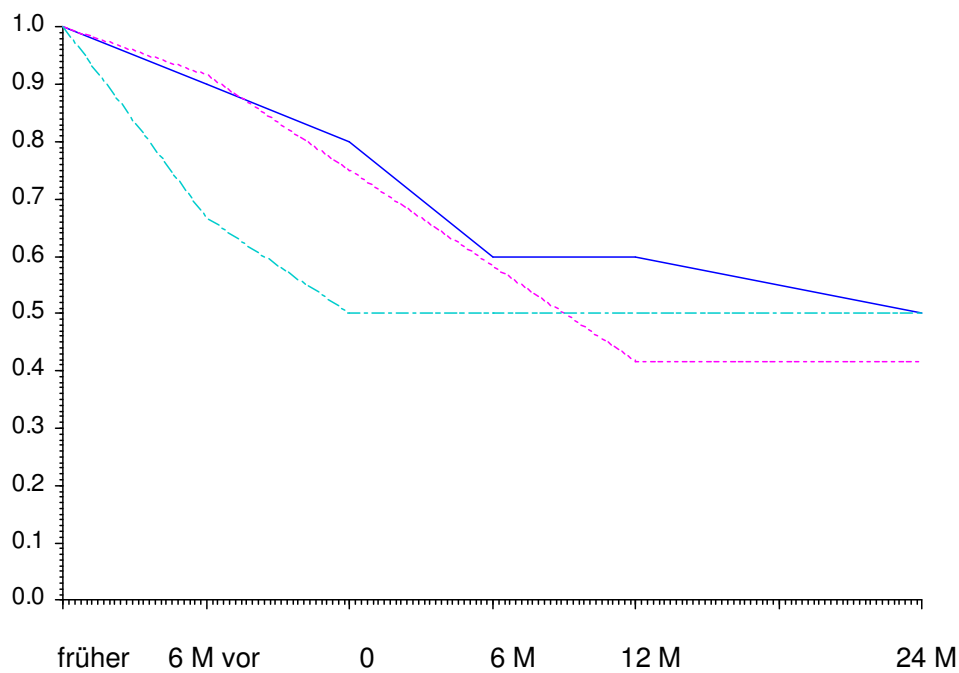
Der Fragebogen der operierten Patienten ist als Beispiel im Anhang einsehbar.

38 Rückmeldungen an die Klinik waren zu verzeichnen, von denen wiederum nur 28 in der Studie zur Auswertung herangezogen werden konnten. Diese verteilen sich auf die einzelnen Gruppen wie folgt: 12 operierte und 6 gelaserte Patienten und 10 Patienten mit Spontanverlauf. Die anderen 10 Patienten hatten bereits weitere Therapien an der Netzhaut erfahren, waren durch andere Krankheiten stark beeinträchtigt oder waren verstorben.

Bei der Erstellung der Fragebögen für die Therapiegruppe mit Spontanverlauf wurde als Zeitpunkt 0 bzw. Zeitpunkt des Therapiebeginns der erste Untersuchungstermin in der Augenklinik Würzburg gewählt.

Bei der Unterscheidungsfähigkeit von Banknoten oder Münzen kann man beim Spontanverlauf ein stetes Abnehmen über die Jahre hinweg beobachten, wobei die Patienten nach Laserkoagulation eine sofortige Stabilisierung dieser Fähigkeit über 2 Jahre hinweg aufweisen. Bei den operierten Patienten kommt es erst nach 1 Jahr nach subretinaler Chirurgie zu keinem weiteren Fähigkeitsverlust.

Rate Münzen erkennen

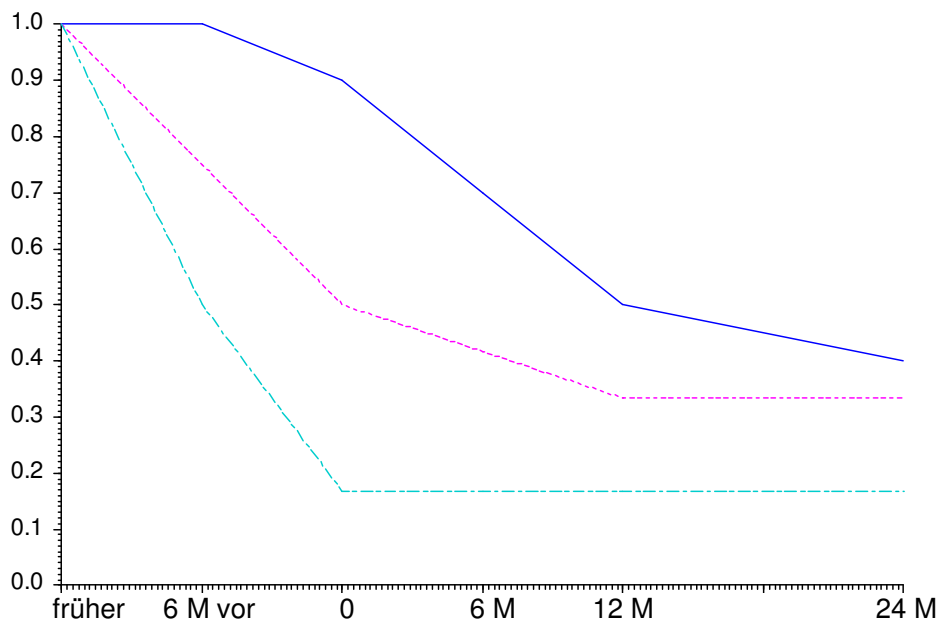


Therapie: — = Spontanverlauf, ..... = Operation, - - - = Laser

**Abbildung 5.** Prozentuale Angabe der Patienten, die zu bestimmten Zeitpunkten noch die Fähigkeit besitzen, Münzen zu erkennen. 6 M vor = 6 Monate vor Therapie, 0 = direkt vor Therapie, 6 M = 6 Monate nach Therapie, 12 M = 12 Monate nach Therapie, 24 M = 24 Monate nach Therapie.

Beim Zeitunglesen kommt es bei 60 % der Gruppe der Spontanverläufe zu einem Verlust der Fähigkeit im Zeitraum 6 Monate vor Erstvorstellung in der Klinik und 2 Jahr nachfolgend. Von den 6 gelaserten Patienten geben zwar 5 (83,3%) einen Verlust des Lesevermögens vor der Therapie an, aber die eine verbleibende Person (16,7%) kann diese Fähigkeit über die folgenden 2 Jahre bewahren. Bei den operierten Patienten kommt es nach der OP zu einem verlangsamteten Abfall und nach einem folgenden Jahr zur Stabilisierung.

Rate Zeitung lesen

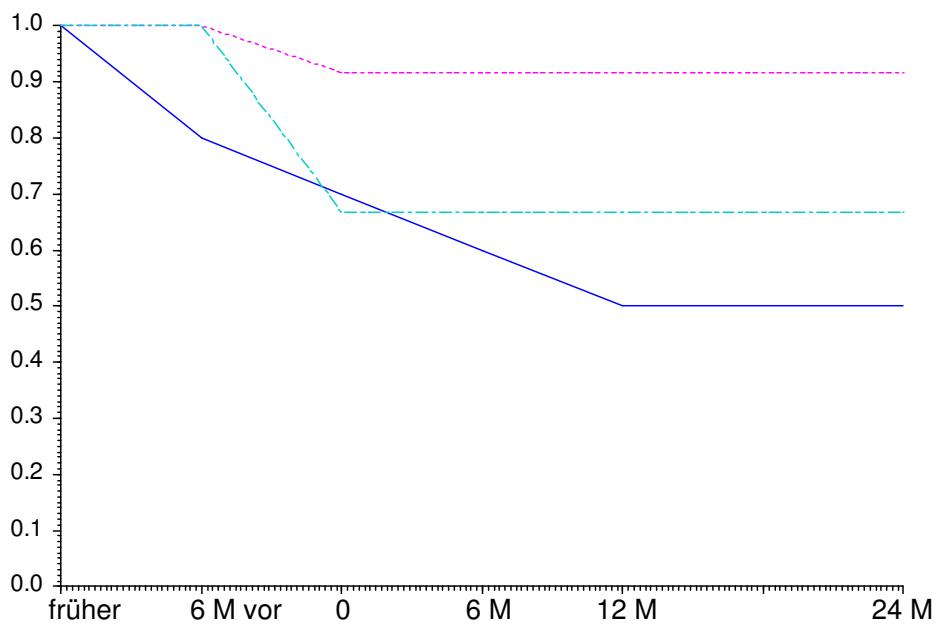


Therapie: — = Spontanverlauf, ..... = Operation, - - - = Laser

**Abbildung 6.** Prozentuale Angabe der Patienten, die zu bestimmten Zeitpunkten noch die Fähigkeit besitzen, Zeitung zu lesen. 6 M vor = 6 Monate vor Therapie, 0 = direkt vor Therapie, 6 M = 6 Monate nach Therapie, 12 M = 12 Monate nach Therapie, 24 M = 24 Monate nach Therapie.

In der Führung des Haushaltes ist bei der Gruppe der Spontanverläufe seit der Erkrankung ein kontinuierlicher Abfall bis auf 50 % zu erkennen, wogegen es direkt nach Laserkoagulation bzw. subretinaler Chirurgie zu keinem weiteren Fähigkeitsverlust kommt.

Rate Haushaltstätigkeit

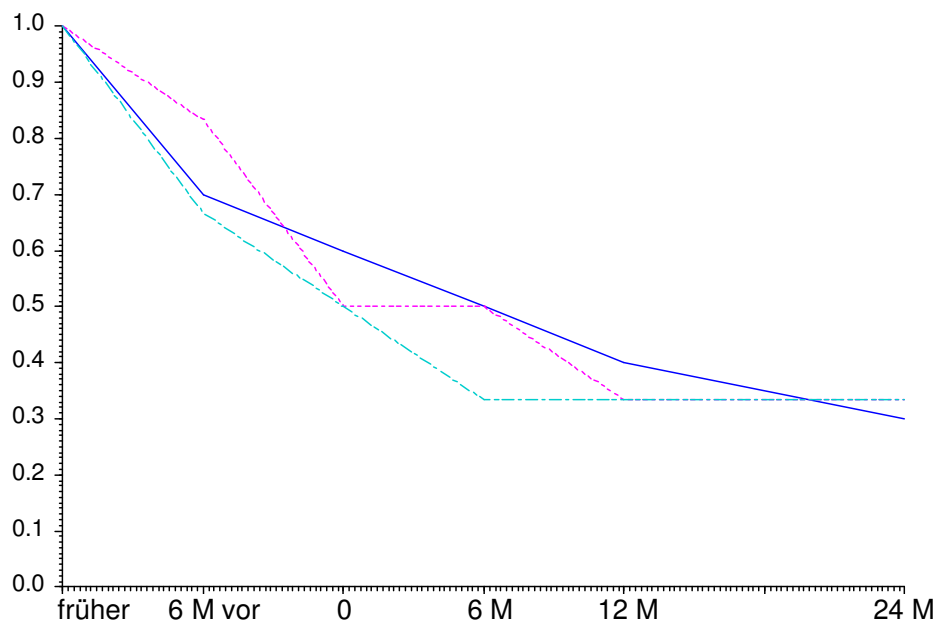


Therapie: — = Spontanverlauf, ..... = Operation, - - - = Laser

**Abbildung 7.** Prozentuale Angabe der Patienten, die zu bestimmten Zeitpunkten noch die Fähigkeit besitzen, ihren Haushalt zu führen. 6 M vor = 6 Monate vor Therapie, 0 = direkt vor Therapie, 6 M = 6 Monate nach Therapie, 12 M = 12 Monate nach Therapie, 24 M = 24 Monate nach Therapie.

Die Orientierungsfähigkeit in unbekannter Umgebung verlieren in allen drei Gruppen ein Großteil der Patienten, und zwar jeweils ca. 2/3. 6 Monate nach Laserung zeigt sich jedoch bei den verbleibenden 2 Patienten (33%) ein Zurechtfinden in unbekannter Umgebung über die folgenden 18 Monate hinweg.

Rate Orientierung in unbekannter Umgebung



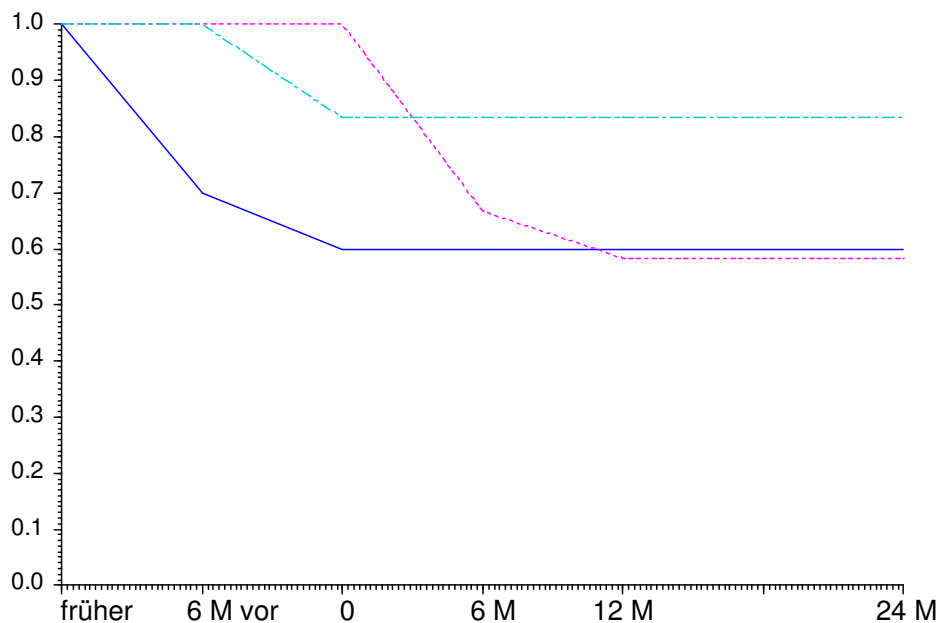
Therapie: — = Spontanverlauf, ..... = Operation, - - - = Laser

**Abbildung 8.** Prozentuale Angabe der Patienten, die zu bestimmten Zeitpunkten noch die Fähigkeit besitzen, sich in unbekannter Umgebung zu orientieren. 6 M vor = 6 Monate vor Therapie, 0 = direkt vor Therapie, 6 M = 6 Monate nach Therapie, 12 M = 12 Monate nach Therapie, 24 M = 24 Monate nach Therapie.



Generell finden sich die Patienten in ihrer gewohnten Umgebung auch mit einer subretinalen Neovaskularisation noch für lange Zeit zurecht. In den ersten Monaten der Erkrankung verlieren einige Patienten ihre Orientierungsfähigkeit. Beim Spontanverlauf zeigt sich nach einer gewissen Zeit jedoch eine Stabilisierung, ebenso bei den gelaserten Patienten, die direkt nach der Koagulation keine Verluste mehr vorweisen. Nur bei den operierten Patienten kommt es noch nach dem chirurgischen Eingriff für ein Jahr lang zu einem Absinken der Orientierung.

Rate Orientierung in bekannter Umgebung

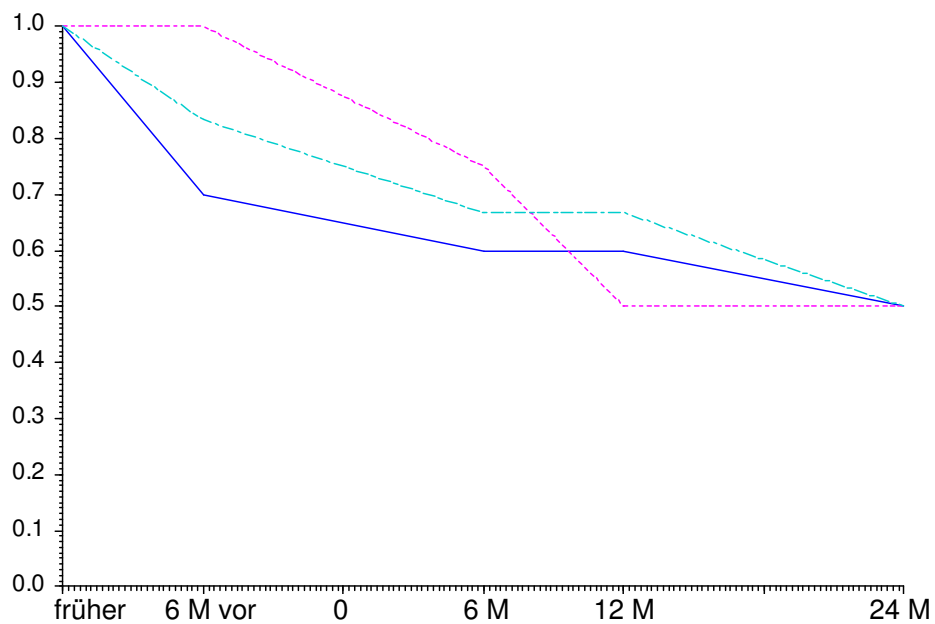


Therapie: — = Spontanverlauf, ····· = Operation, - - - = Laser

**Abbildung 9.** Prozentuale Angabe der Patienten, die zu bestimmten Zeitpunkten noch die Fähigkeit besitzen, sich in bekannter Umgebung zu orientieren. 6 M vor = 6 Monate vor Therapie, 0 = direkt vor Therapie, 6 M = 6 Monate nach Therapie, 12 M = 12 Monate nach Therapie, 24 M = 24 Monate nach Therapie.

Bei der Frage nach Anerkennung einer Schwerbehinderung oder dem Bezug von Pflege- oder Blindengeld zeigt sich in allen drei Therapiegruppen eine ähnliche Antwort, denn nach zwei Jahren erhalten jeweils die Hälfte der Patienten das entsprechende Sozialgeld oder ihre Anerkennung einer Schwerbehinderung.

Rate Sozialgeld-Empfänger



Therapie: — = Spontanverlauf, ..... = Operation, - - - = Laser

**Abbildung 10.** Prozentuale Angabe der Patienten, die zu bestimmten Zeitpunkten noch keine Sozialgelder wie Pflege- oder Blindengeld beziehen oder keine Schwerbehinderung anerkannt bekommen. 6 M vor = 6 Monate vor Therapie, 0 = direkt vor Therapie, 6 M = 6 Monate nach Therapie, 12 M = 12 Monate nach Therapie, 24 M = 24 Monate nach Therapie.

### 3.6.2. Subjektiver Verlauf

Um sich ein Bild vom subjektiven Empfinden des Sehvermögens und damit eventuell auch von der Toleranz der entsprechenden Therapie machen zu können, wurden alle Patienten auch nach ihrer empfundenen Visusveränderung befragt.

Subjektiv	Therapie							
	Spontanverlauf		Operation		Laser		Gesamt	
	n		n	n		n		
besser	0	0.00%	2	16.67%	2	28.57%	4	13.33%
stabil	2	18.18%	9	75.00%	4	57.14%	15	50.00%
schlechter	9	81.82%	1	8.33%	1	14.29%	11	36.67%
Gesamt	11	100.00%	12	100.00%	7	100.00%	30	100.00%

*Tabelle 16. Der exakte Test nach Mehta und Patel ergibt  $p = 0.0011$  \*\**

Beim Spontanverlauf beurteilen 82% der Patienten ihre Sehschärfe nach 2 Jahren als verschlechtert. Nach Laserkoagulation geben jedoch nur 14% eine Verschlechterung an und nach subretinaler Chirurgie nur 8 %, sodass man davon ausgehen kann, dass die beiden gewählten Therapieformen von den Patienten meist als erfolgreich beurteilt wurden.

### 3.6.3. Vergleich von Subjektivität und Objektivität

Zwischen der Veränderung der Defekte und der subjektiven Besserung kann man keinerlei Zusammenhang erkennen, weder graphisch noch rechnerisch.

## 4. Diskussion

### 4.1. Aufstellung der wichtigsten Ergebnisse

In dieser Studie wurden insgesamt 145 Patienten mit AMD nachuntersucht, von denen 75,2% mit subretinaler Chirurgie und 7,6% mit Laserkoagulation therapiert wurden. 17,2% der Patienten mit reinem Spontanverlauf dienen als Referenzgruppe.

Nach 6, 12 und 24 Monaten wurden fotografisch und angiographisch die Defekt- bzw. Membrangrößen erhoben und mit den Bildern verglichen, die vor der gewählten Therapie aufgenommen wurden.

Leider konnten von den insgesamt 145 Patienten nur 51 in die fotografische Auswertung und 47 in die angiographische Auswertung einbezogen werden, da nur bei diesen Patienten ein Ausgangsbefund sowie mindestens ein Verlaufsbild vorlagen (siehe Tab. 6 und 10). Diese geringe Patientenzahl bei weiterer Unterteilung in drei Therapiegruppen, subretinale Chirurgie, Laserung und Spontanverlauf, erschwert die Darstellung der Läsionsentwicklung in dieser Arbeit.

Fotografie:

Nach 6 Monaten stellte man bei den operierten Augen eine Vergrößerung der Defektfläche um 48,62% (MW) fest, bei den gelaserten Augen eine Stabilisierung des Defekts und bei den Spontanverläufen einen Anstieg der Membranfläche um 104,98% (MW). Bei dem Wert der Operationsnarben sind die chirurgisch bedingten Beschädigungen der Netzhaut mit inbegriffen. Bei den Laserkoagulationen kam es, nach dem vorliegenden Wert zu urteilen, zu keinem laserbedingten Schaden.

In den darauf folgenden 6 Monaten stabilisierten sich die Narben in den operierten Augen und es kam zu keinem Rezidiv. Bei den beiden zur Verfügung stehenden Lasernarben kam es in diesem Zeitraum an einem Auge zu einem 6,89% Anstieg. Im zweiten Jahr zeigte auch bei den operierten Patienten nur ein Auge (14%) einen Zuwachs um 3,35%, bei den gelaserten Patienten ebenso ein Auge (25%) um 14,06%. Die Spontanverläufe entwickelten über die zwei Jahre hinweg eine 136,25%ige (MW) Membranvergrößerung.

Insgesamt ist festzustellen, dass die Narben nach chirurgischer Membranexzision, laut der Fotografiebefunde, länger rezidivfrei blieben und somit eine Stabilisierung des Netzhautbefundes erkennen lassen.

#### Angiographie:

Nach 6 Monaten registrierte man bei den operierten Augen eine Vergrößerung der Defektfläche um 59,27% (MW), bei den gelaserten Augen um 45,15% (MW) und bei den Spontanverläufen um 84,79% (MW). Bei den Werten der Operations- und Lasernarben sind die therapiebedingten Schädigungen der Netzhaut sowie eventuelle, direkte Rezidive inbegriffen.

In den folgenden 6 Monaten kam es bei den zwei angiographisch vorliegenden chirurgischen Defekten in einem Auge zu einem 3,73%igen Zuwachs. Auch von den beiden Laserdefekten zeigt ein Auge einen Flächenanstieg um 15,30%. Im zweiten Jahr kam es bei den Operationsnarben in einem Fall (20%) zu einem Anstieg um 3,0% und bei den Lasernarben in zwei Fällen (66%) zu einem durchschnittlichen Anstieg um 13,80%. Die Spontanverläufe entwickelten über die zwei Jahre hinweg eine 154,30%ige (MW) Membranvergrößerung.

Auch bei den Angiographien ist festzustellen, dass die Netzhautbefunde nach chirurgischer Membranexzision weniger häufig und weniger ausgeprägte Rezidive aufzeigen.

Subjektiv geben nach 2 Jahren 8,33% der operierten Patienten eine weitere Verschlechterung ihres Sehvermögens an. Von den gelaserten Patienten sind es 14,29% und von den Spontanverläufen 81,82%.

## 4.2. Fehlerquellen der Studie

Ein großes Problem dieser Studie stellt die stark variierende Anzahl der Patienten der einzelnen Therapiegruppen dar.

Ein Grund könnte das schwierige Auffinden von Patienten aus der Gruppe der Laserkoagulation sein. Die Laserbücher sind chronologisch geordnet und bieten keine direkte Sortierung nach Diagnosen.

Bei der Patientengruppe der Spontanverläufe liegt das Problem eher bei den seltenen Nachuntersuchungen mit oftmals nicht erfolgter Fundusfotografie oder Angiographie. Wurde keine Therapie eingeleitet, suchten die Patienten sehr oft die Klinik für weitere Kontrollen nicht mehr auf. Meist wurden die weiteren Verlaufskontrollen durch die Hausaugenärzte ohne zusätzliche Angiographien oder Fotos durchgeführt, denn auch durch Korrespondenz mit diesen konnten keine weiteren Makulabilder erfasst werden.

Selbst die während der Studie veranlassten Nachuntersuchungen konnten von den Patienten oftmals nicht wahrgenommen werden, da sich durch den weiteren Krankheitsverlauf ihre Orientierungsfähigkeit in fremder Umgebung, und damit ihre Mobilität stark eingeschränkt hatte.

Generell ist in allen drei Gruppen festzustellen, dass die durch diese Studie geforderten Nachuntersuchungen mit entsprechenden Fundusfotografien und Angiographien nicht regelmäßig nach 6, 12 und 24 Monaten durchgeführt wurden.

Eine weitere Schwierigkeit dieser Studie stellt das genaue Ausmessen der Membranen und Narben mit Hilfe von Schablonen aus der Roche-Studie dar, die als standardisierte Kreise nicht immer exakt der Membran-/Narbengröße zugeordnet werden können. Um die Fehlerrate aber so gering wie möglich zu halten, wurden die Messungen immer am selben Arbeitsplatz zu den gleichen Bedingungen durchgeführt.

### 4.3. Literaturvergleich

#### 4.3.1. Ergebnisse der Laserkoagulation

Für einige Jahre nahm die Laserkoagulation in der Behandlung der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration einen hohen Stellenwert ein. Zum jetzigen Zeitpunkt ist sie jedoch durch die PDT und vor allem durch die intravitreale Injektion von VEGF-Inhibitoren verdrängt. Bei der Indikationsstellung zur Koagulationstherapie stellte die klinische Vielfalt des Erscheinungsbilds der choroidalen Neovaskularisationen stets ein zentrales Problem dar. Im Rahmen der MPS-Group (62)(63)(65) wurden dann entsprechende Indikationen und Kriterien zur Behandlungsabfolge erarbeitet. Die Eignungskriterien waren: klassische SRNV-Anteile, die ganze SRNV muss gut abgrenzbar sein, unbehandelte SRNV nicht größer als 3,5 DA (entspricht 6,2 mm<sup>2</sup>), bereits gelaserte SRNV nicht größer als 6 DA (entspricht 10,6 mm<sup>2</sup>).

Die durch die MPS-Group empfohlene Indikationsgruppe der extrafoveolär gelegenen klassischen, gut abgrenzbaren choroidalen Neovaskularisationen fand Pauleikhoff jedoch nur bei 5,8% seiner Patienten mit symptomatischer AMD (74).

Nach einer erfolgreichen Laserkoagulation trotz kompletter Zerstörung der subretinalen Neovaskularisation entstehen relativ häufig Rezidive. Die MPS-Group beziffert diese Rezidivrate mit 47% über den Zeitraum von 5 Jahren (61). Jedoch zeigte die Gruppe der Spontanverläufe bei bis zu 80% der Patienten eine Visusminderung über die Jahre. In unserer Studie zeigten nach 2 Jahren 40% (2 von 5) der Patienten einen größeren Defekt in den Fundusfotografien und 75% (3 von 4) der Patienten in den Angiogrammen. Hierbei kann man aber nicht zwischen Rezidiven und koagulationsbedingter Zunahme unterscheiden. Schaut man sich jedoch die Zahlen zwischen einem halben Jahr und 2 Jahren nach Koagulation an, entwickelten 33% (1 von 3) in diesem Zeitraum eine Defektzunahme und somit ein Rezidiv. Die Rezidive des ersten halben Jahres sind somit nicht eindeutig erfasst.

Am häufigsten bildeten sich Rezidive am fovealen Rand der Koagulationsnarbe und dies meistens im ersten Jahr nach der Koagulation (23)(60). Danach schien sich eine gewisse Stabilisierung einzustellen, was auch wir in unserer Studie feststellen konnten.

Von 4 gelaserten Patienten zeigten 3 Personen (75%) auf den Fundusfotografien im zweiten postkoagulativen Jahr keine Vergrößerung der Narbe.

Wenn es aber zur unvollständigen Zerstörung der Membran kam, konnte man über die Zeit hinweg ein aggressives Wachstum der restlichen Membran mit foudroyantem Verlauf und schlechter Prognose beobachten (23). Die MPS-Group stellte bei solchen unvollständig abgedeckten Membranen eine erhöhte Rezidivrate von 67% fest (60). Dass oftmals die foveale Seite der Neovaskularisation nicht vollständig durch Laserherde abgedeckt wurde (61), zeigt die Schwierigkeit, in der Fovea zu lasern.

Es wurde in der MPS-Group ebenfalls der Nutzen der Laserkoagulation von subfovealen Membranen untersucht (62)(64), und die Einschlusskriterien waren ähnlich wie bei extrafovealen Membranen. Der Visus war während der ersten Monate durch die Koagulation signifikant schlechter als bei der Vergleichsgruppe der unbehandelten Augen. Langfristig führte aber die Laserkoagulation zu einer Stabilisierung des Sehvermögens. Nach 4 Jahren zeigte die Mehrheit der behandelten Augen (68,8%) einen Visus besser als 0,05, während die Mehrheit der unbehandelten Augen (60,2%) einen Endvisus schlechter als 0,05 hatte. Außerdem spielte die Größe der Membran eine Rolle. So zeigten nur Augen mit Membranen kleiner als 2 DA über Jahre einen Vorteil einer Laserkoagulation. Die angiographisch bestimmte Ausgangsgröße bei unseren gelaserten Patienten lag bei durchschnittlich 1,41 DA und damit deutlich unter der Größe der operierten SRNVen (3.95 DA).

Somit ergab sich für Augen mit bereits eingetretener Visusminderung auf Visuswerte  $<0,2$  und bei einer nur kleinen klassischen, subfovealen Neovaskularisation ( $<1$  DA) eine Indikationsgruppe für zentrale Laserkoagulation. Klassische choroidale Neovaskularisationen mit subfovealer Lage und einer Größe  $<1$  DA findet Pauleikhoff bei 10,2% der AMD-Patienten (74).

Soubrane untersuchte die Laserkoagulation von okkulten choroidalen Neovaskularisationen mit extrafoveolärer Lage und fand nach einer Beobachtungszeit von 3 Jahren keinen positiven Einfluss auf den Spontanverlauf (95). Dazu muss erwähnt werden, dass okkulte Membranen von vornherein ein langsames Wachstum mit weniger dramatischem Ausmaß als klassische Membranen aufweisen, und dass zudem durch ihre unscharfen Grenzen eine komplette Abdeckung mit Laserherden kaum realisierbar ist. Dadurch erhöht sich das Risiko von Rezidivbildungen. Deshalb eignen



sich nur okkulte Neovaskularisationen mit überwiegend klassischen Membrananteilen zur Laserkoagulation (63).

Janknecht bestimmte bei 8 gelaserten Patienten die Lasernarbenentwicklung anhand von Angiogrammen zu den durchschnittlichen Zeitpunkten von 107 und 409 Tagen nach Laserkoagulation, wobei die ermittelten Flächen mit dem Angiogramm von durchschnittlich 30 Tagen nach Laserung verglichen wurden. Nicht mehr behandelbare Rezidive, die sich kurz nach der Laserung entwickelten, wurden bei dieser Studie von vornherein ausgeschlossen. Nach 107 bzw. 409 Tagen wuchsen die Narben nach Laserbehandlung um 23% (MW) bzw. um 32% (MW) (49).

Vergleicht man unsere gemessenen Narbengrößen zu den Zeitpunkten 1 Jahr und 2 Jahre nach Laserung mit den Flächen zum Zeitpunkt 6 Monate nach Behandlung, so ergeben sich prozentuale Zunahmen von durchschnittlich 15,3% und 11,3%. Bei uns wird damit nach 2 Jahren eine Stabilisierung der Narbenflächen erkennbar.

Funktionell war dieses Narbenwachstum bei Janknecht aber nicht von Bedeutung, denn die Gesichtsfelder verschlechterten sich in diesem Zeitraum nicht. Er formuliert deshalb auch die Hypothese, dass die zunehmende Manifestierung des durch die Laserbehandlung verursachten Schadens an der Netz- und Aderhaut über die Zeit hinweg dieses Narbenwachstum verursacht. Weinberg beschreibt diesen Effekt, bei dem der subklinische Schaden an der Netzhaut nach einer Laserung größer als die Weißfärbung unmittelbar nach dem Eingriff ist (113).

Interessanter wird die Beobachtung der Narbenentwicklung in den Angiographien sicher erst über einen längeren Zeitpunkt hinweg, denn bei unseren Werten scheint sich auch erst nach 2 Jahren eine Stabilisierung einzustellen. Leider hat unsere geringe Patientenzahl einen zu ungenauen Aussagewert.

Dies stellt auch die besondere Bedeutung dieser Arbeit dar, den Erfolg von invasiven Behandlungsformen nicht allein über den Visus zu definieren, sondern ebenfalls die Größe der Narbenfläche und damit ihre mögliche Stabilisierung über die Monate hinweg mit einzubeziehen. Dieses grundsätzliche Problem des Narbenwachstums nach einem therapeutischen Eingriff, der das retinale Pigmentepithel zerstört, stellte nicht nur in der Behandlung der feuchten altersabhängigen Makuladegeneration einen wichtigen Ansatzpunkt dar, sondern trifft auch z.B. für die Laserkoagulation der diabetischen Retinopathie zu.

Bedingung dafür wäre aber eine engmaschige Verlaufskontrolle auch durch Fundusfotografien und Fluoreszenzangiographien, die ebenso in der Universitätsaugenklinik Würzburg noch intensiviert werden müsste.

#### **4.3.2. Ergebnisse der subretinalen Chirurgie**

Nachdem Lasertherapie, medikamentöse und Strahlentherapie nur einen limitierten Erfolg (8)(69)(75) zeigten, wurde versucht, diese subretinalen Neovaskularisationsmembranen operativ zu entfernen. Durch die Entwicklung von neuen Operationsverfahren und entsprechenden Instrumenten wurde es möglich, Erkrankungen der Makula auch operativ anzugehen. Die Technik der subretinalen Exzision von SRNVen hat sich seit der anfänglich beschriebenen Methode von deJuan und Machemer 1988 (50) beträchtlich verändert. Seit Beginn der 90er-Jahre gewann die Exzision über eine kleine Retinotomie temporal der Fovea breite Beachtung.

Thomas zeigte 1994 als einer der ersten in einer Studie die Möglichkeiten der subretinalen Chirurgie auf. Seine Rate an rezidivierenden SRNVen liegt bei 60 Patienten mit AMD bei 32% (103). Scheider stellte fest, dass die Rezidivrate bei der gut abgrenzbaren SRNV, bei ihm nach einem halben Jahr fast 30%, am höchsten zu sein scheint (86). Bei unseren Patienten zeigte sich nach einem Jahr keine weitere Größenzunahme im Vergleich zu den Fundusfotografien und Angiographien 6 Monate postoperativ. Vergleicht man die Bilder von 6 Monaten und 24 Monaten postoperativ, kann man bei den Fotografien einen Größenzuwachs um 24,7% und bei den Angiographien um 53,4% beobachten, wobei nur 3 Angiographien zur Verfügung standen. Vergleicht man dagegen die Angiographien von 5 Patienten zwischen dem ersten und zweiten Jahr, kommt es zu keiner nennenswerten Vergrößerung. Daraus könnte man ableiten, dass die Wahrheit wohl dazwischen liegt, was auch weiter unten im Kapitel die sehr unterschiedlichen Ergebnisse anderer Studien belegen.

Eine weitere postoperative Komplikation stellte die Atrophie der Choriokapillaris dar, da durch die Membranexzision das subfoveale retinale Pigmentepithel mit beschädigt oder zerstört wird (47)(76). Diese mehr oder weniger ausgedehnten RPE-Defekte behindern neben anderen Faktoren eine befriedigende Visuserholung. Man konnte aber bereits beobachten, dass nach der Operation RPE-Zellen vom Rand des Defekts in

diesen hineinwandern und das Gebiet wieder zum Teil bedecken (45)(58). Wir konnten selbst in einigen Fällen beobachten, dass aus diesem Grunde die Funktion nach subretinaler Chirurgie über einen längeren Zeitraum hinweg zunahm und sich auf hohem Niveau hielt (39).

Zusätzlich kam der Gedanke, diese Defekte mit gesunden RPE-Zellen decken zu können. Algvere beschreibt die Transplantation von fetalen homologen RPE-Zellen und deren Überleben über einige Wochen hinweg (3). Außerdem konnte man feststellen, dass die transplantierten Zellen die sensorische Netzhaut in ihrer Funktion erhalten und Gefäßneubildungen der Choriokapillaris, und damit Rezidiven subretinaler Neovaskularisation entgegenwirken (35). Nach einer gewissen Zeit stellt sich aber eine Immunreaktion mit der Ausbildung eines Makulaödems ein.

Mit autologem Zellmaterial würde man diese Abstoßungsreaktion umgehen können, auch wenn das verwendete retinale Pigmentepithel selbst gealtert ist. Van Meurs konnte nun 2004 ein Überleben der autologen Transplantate von bis zu 2 Jahren nach Translokation mit guten funktionellen Ergebnissen vorweisen (110). Mit der Transplantation von autologem Irispigmentepithel (IPE) nach SRNV-Exzision hatte Thumann gute Ergebnisse (104). Die transplantierten Zellen wurden gut angenommen und behinderten die Funktion der Photorezeptoren nicht. Von 20 Patienten, die sich einer SRNV-Exzision mit Transplantation von autologem IPE unterzogen hatten, konnten 18 Patienten ihren Visus über einen Beobachtungszeitraum von 12 Monaten stabilisieren oder sogar verbessern.

Die Makulatranslokation stellt eine weitere Möglichkeit dar, die entstehenden RPE-Defekte zu kompensieren, und scheint dazu gute Visusergebnisse zu erzielen (70). Hierbei wird die gesamte Netzhaut abgelöst und rotiert und die Makula an einer Stelle weniger vorgeschädigter RPE-Zellen wieder angelagert. Machemer und Steinhorst berichteten 1993 als erste von der Technik der Translokation (59). Seit dem wurde die Technik oft modifiziert, auch um die hohe Komplikationsrate an Netzhautablösungen, proliferativen Vitreoretinopathien (PVR) und submakulären Blutungen zu verringern. Die Indikation zur Membranexzision mit Makulatranslokation sollte aber bei gutem Ausgangsvisus und erst vor kurzem eingetretener Visusverschlechterung gestellt werden (26)(118). Dies steht aber im Gegensatz zu der Feststellung, dass man bei frühzeitiger subretinaler Chirurgie (ohne Makulatranslokation) ein höheres Risiko eines Visusverlustes eingeht als bei späterer Indikationsstellung (7). Somit verliert auch diese

Therapieform im Hinblick auf die aktuell möglichen Behandlungsmethoden mit ihren besseren klinischen Ergebnissen bei geringer Invasivität ihre Bedeutung.

Über den Zusammenhang von der Ausgangsgröße der SRNV und der funktionellen Besserung nach subretinaler Chirurgie existierten sehr unterschiedliche Meinungen. Merrill gab eine signifikant bessere Visuserholung an, wenn die Membran größer als 2 DA war und nur kleine Blutungen aufwies (68). Dem entgegengesetzt meinte Bottoni: je kleiner die SRNV umso größer die funktionelle Besserung (10). Man kann vermuten, dass SRNVen, die nicht mit Läsionen wie Drusen, RPE- Hyper- oder Hypopigmentationen verbunden sind, eine bessere Prognose nach OP hatten (16). Außerdem kann man feststellen, dass vor allem klassische Membranen mit hauptsächlich extrafoveolärer Lage eine Visusstabilisierung aufwiesen (25).

Trotz fehlendem Visusanstieg gaben viele Patienten postoperativ eine subjektive Besserung an, da störende Metamorphopsien nicht mehr nachweisbar waren. Das subjektive Gefühl der Funktionsbesserung war somit günstiger als das objektiv erreichte Ergebnis (83). Auch knapp 92% unserer operierten Patienten empfinden nach 2 Jahren noch eine Stabilisierung oder sogar Verbesserung ihrer Erkrankung.

In der Studie von Scheider zeigten die drei Augen mit einer kleinen, klassischen SRNV nach subretinaler Chirurgie jeweils einen RPE-Defekt, der in seiner Ausdehnung der ursprünglichen Membrangröße entsprach. Die RPE-Defekte bei den 8 Augen mit okkulten SRNV zeigten eine Vergrößerung um 40%-230%, im Mittel um 95% (87). Die Größe der RPE-Defekte bei den okkulten Membranen ließ sich erst vorhersagen, wenn man die Größe der SRNV und ihrer Randblutungen addierte. In einer anderen Studie erhielt man eine 2,5-fache Vergrößerung des Defekts im Gegensatz zur präoperativen Membran (16). In unserer Studie zeigten 6 Monate nach der subretinalen Chirurgie 43% (6 von 14) der Patienten eine Narbe, die auf der Fundusfotografie der Größe der Membran vor der OP entsprach. Im Mittel beträgt die Vergrößerung 48,6%, womit wir am unteren Rand der anderen Studien liegen. Eventuell haben wir weniger SRNVen mit Begleitblutungen operiert. Im Gegensatz zur Fundusfotografie stellten wir nach Auswertung der FLA nur bei einem von 5 auswertbaren Verläufen (20%) keinen Größenunterschied fest. Im Mittel beträgt hier die Größenzunahme 59,3%.

### 4.3.3. Ergebnisse des Spontanverlaufs

Es ist von entscheidender Bedeutung, den Spontanverlauf dieser Erkrankung zu kennen, um sowohl die Prognose ohne Behandlung abschätzen zu können als auch Ergebnisse unterschiedlicher therapeutischer Verfahren richtig bewerten zu können.

Bei klassischen Membranen konnte Bressler zeigen, dass von 58 Patienten 69% eine funktionelle Verschlechterung nach 2 Jahren aufwiesen (15). Zum gleichen Ergebnis von 69% nach 2 Jahren kommt die aktuelle TAP-Studie in ihrer Placebogruppe (108). In der Studie von Elsner sind es ca. 63% der Patienten mit klassischer SRNV, die eine deutliche Sehverschlechterung von gemittelten 4 Zeilen zeigen (28). Diese Patientengruppe hatte aber auch einen deutlich schlechteren Ausgangsvisus ( $<0,16$ ) als die Gruppe der Visusstabilisierung/-verbesserung ( $>0,2$ ). Bei scharf begrenzten, subfovealen Membranen hatten bei der MPS-Group nach 4 Jahren nahezu 50% einen Visusverlust von mehr als 6 Linien (64). Nur 18% konnten ihre Sehstärke erhalten (Verlust  $<2$  Linien).

In unserer Studie zeigte die Gruppe der Spontanverläufe nach 2 Jahren in den Fotografien bei 89% und in den Angiographien bei 88% ein weiteres Wachstum der Membran.

Die Mehrzahl der SRNV (87% (34)) im Rahmen der AMD ist jedoch leider nicht scharf begrenzt, sondern okkult. Soubrane bemerkte einen günstigeren Visusverlauf bei okkulten als bei klassischen Membranen (95). Bei okkulten Membranen fand Stevensen nach einem Jahr auf Fundusfotografien bei 32% der Augen mehr als eine Verdopplung ihrer Ausgangsgröße (99). Die mittlere Visusverschlechterung betrug 1,9 Linien, bei Membranen mit subretinalen Blutungen 3,2 Linien.

Wir konnten bei den Spontanverläufen nur 6 Patienten mit einer klassischen Membran finden, von denen leider nur 2 Personen ein Vergleichsbild nach 2 Jahren aufweisen. Aber tendenziell ist auch hier bei der klassischen Form ein fulminanterer 2-Jahres-Verlauf als bei den okkulten Membranen zu erkennen: 270% Zunahme versus 98% in der Fotografie und 337% Zunahme versus 93% in der Angiographie.

Erkrankt ein Patient an einem Auge an exsudativer AMD, geht dies mit einer großen Einschränkung des Sehvermögens einher. Deshalb ist es für den Patienten sehr wichtig

zu erfahren, inwieweit das Partnerauge ein Erkrankungsrisiko trägt. In verschiedenen Studien wurde dieser Aspekt auch beleuchtet (15)(84)(100). Weist demnach ein Auge bereits eine choroidale Neovaskularisation auf, so liegt das Risiko für das Partnerauge bei etwa 7-12% pro Jahr.

Auch bei unseren Patienten, die keinen pathologischen Befund am Partnerauge erkennen ließen, lag das durchschnittliche Alter mit etwa 69 Jahren deutlich unter dem der beidseitig Erkrankten. Zeigte das andere Auge ebenfalls eine SRNV, lag das Alter durchschnittlich bei 74 Jahren; bei einer narbigen SRNV oder einer trockenen Makuladegeneration lag das Durchschnittsalter bei 77 Jahren.

#### **4.3.4. Vergleich mit der photodynamischen Therapie**

Die Einführung der photodynamischen Therapie (PDT) mit Verteporfin stellte eine kleine Revolution in der Behandlung von Netzhauterkrankungen dar. Sie machte eine sinnvolle Behandlung der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration erstmals möglich, während es vorher nur destruktive Methoden wie die subretinale Chirurgie und die Laserkoagulation gab.

Die erste prospektive und randomisierte klinische Studie zur PDT bei Patienten mit AMD war die TAP-Studie (Treatment of Age-related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy), die 609 Patienten über einen Zeitraum von einem Jahr erfasste. Die Einjahresergebnisse der TAP-Studie belegen, dass es bei 61% der Patienten zu einer Stabilisierung oder Verbesserung der Sehkraft kommt (107). 54% der Augen mit klassischer SRNV zeigen nach 12 Monaten auf den Angiographien eine Stabilisierung ihrer Läsionsgröße, wogegen es in der Placebogruppe nur 29% sind. Außerdem bemerkt man in der Studie, dass je größer der klassische Anteil der Membran ist, umso höher der Anteil der stabilisierten Läsionen ist. Nimmt die klassische Komponente weniger als die Hälfte der Gesamtgröße ein, sind mit 28% in der PDT vs. 20% in der entsprechenden Kontrollgruppe die Stabilisierungen nicht mehr mit einem statistisch signifikanten oder klinisch relevanten Vorteil belegt.

Nach 24 Monaten zeigen die klassischen SRNV in den Angiographien ebenfalls eine signifikant höhere Stabilisierungsrate in der Verteporfingruppe als in der Placebogruppe: 76,9% versus 46,4% (108).

Die Dreijahresergebnisse zeigen zwischen den Kontrollen nach 24 Monaten (-1,9 Linien im Mittel) und nach 32 Monaten (-2,0 Linien im Mittel) eine geringe Veränderung der Visusresultate (109), was aber den Behandlungserfolg im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht mindert.

Die VIP-Studie (Verteporfin in photodynamic therapy) befasst sich mit Patienten, die ausschließlich okkulte Membranen aufweisen (111). Hier sind nach 1 Jahr bei 49% in der PDT versus 45% in der Kontrollgruppe Stabilisierungen erreichbar. Die Ergebnisse nach 2 Jahren sind entsprechend, sodass man nur empfehlen kann, rein okkulte Membranen von der Behandlung auszuschließen.

In der TAP-Studie ist sowohl für kleine als auch für große Neovaskularisationen ein gleicher Behandlungserfolg erkennbar, was dafür spricht, dass die Größe der Membran in der Regel kein entscheidender Faktor für die Indikation zur Behandlung ist (107).

Die Ergebnisse der Studien für PDT sind sehr eindrücklich, da bei dieser Patientengruppe der klassischen choroidalen Neovaskularisationen die Form mit dem aggressivsten Spontanverlauf vorliegt. Die PDT ist zurzeit das Verfahren, das durch seine zahlreichen klinischen Studien über lange Beobachtungszeiträume hinweg die längsten Erfahrungen aufweisen kann, und dabei die wenigsten Komplikationen vorliegen.

#### **4.3.5. Vergleich mit der medikamentösen Therapie durch VEGF-Hemmer**

Die Anwendung eines spezifischen Antagonisten eines angiogenen Faktors als Strategie zur Krankheitsbehandlung wurde bereits vor mehr als 35 Jahren vorgeschlagen (33). Seither spricht vieles für eine ursächliche Rolle des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) bei subretinaler Neovaskularisation (92).

Gragoudas et al berichteten 2004 erstmals über den Einsatz von Pegaptanib (Macugen®) in einer Studie (36), in der schon nach 6 Wochen verbesserte Ergebnisse zu verzeichnen waren. Dies beruht zu dem frühen Zeitpunkt sicher auf der Verringerung der Gefäßpermeabilität. Nach 54 Wochen waren immer noch bei 70% der Patienten

versus 55% bei den Scheininjektionen Visusstabilisierungen zu erkennen, was nach dem Ablauf eines Jahres auf relevante Veränderungen der choroidalen Neovaskularisation hindeutet. Die Ergebnisse wurden deshalb auch durch angiographische Messungen untermauert, sodass man nach 54 Wochen einen Größenzuwachs der Läsionen von 49% versus 59% bei den Scheininjektionen erhielt, was auf eine Verlangsamung des SRNV-Wachstums hindeutet.

Die wichtigsten Erkenntnisse über den Einsatz von Pegaptanib über den Verlauf von 2 Jahren hinweg liefern die V.I.S.I.O.N.-Studien, deren Ergebnisse nach Re-Randomisierung 2006 veröffentlicht wurden (21). Dabei zeigte sich, dass bei Patienten mit intravitrealer Pegaptanib-Therapie nur für ein Jahr keine besseren Ergebnisse als bei den Patienten mit Scheininjektion zu erzielen waren. Nur wenn die Therapie über 2 Jahre fortgeführt wurde, konnte ein therapeutischer Effekt aufrechterhalten werden. Die notwendige Dauer der Behandlung ist aber noch unklar. Bei den V.I.S.I.O.N.-Studien zeigten in der Studie 1003 die Patienten mit der Pegaptanib-Therapie über 102 Wochen hinweg einen Anstieg der Läsionsgröße von 60% versus 66% bei den Patienten, die nur ein Jahr mit Pegaptanib behandelt wurden. In der Studie 1004 lagen die Werte mit 55% versus 89% noch deutlicher auseinander. Bei den Scheininjektionen stiegen die Läsionsgrößen um 67% (1003) und 79% (1004) innerhalb des Untersuchungszeitraums von 102 Wochen.

Wenn man bei unseren Untersuchungen die Läsionsgröße vor der entsprechenden Therapie mit der Läsionsgröße nach 24 Monaten vergleicht, kommt es bei der chirurgischen Membranexzision zu einer durchschnittlichen Flächenvergrößerung um 93% und bei der Laserkoagulation um 65%. Hierbei sind aber die therapiebedingten Schäden durch die beiden invasiven Methoden noch mit enthalten.

Über die Behandlung mit Ranibizumab (Lucentis®) liefert die MARINA-Studie sehr interessante Ergebnisse über 2 Jahre hinweg (81). In dieser klinischen Phase-III-Studie an 716 Patienten mit minimal klassischer oder okkult feuchter AMD zeigen etwa 90% nach 24 Monaten eine Stabilisierung oder Verbesserung ihres Visus, im Vergleich zu lediglich 53% in der Kontrollgruppe der Scheininjektionen. Eine Verbesserung der Sehkraft konnte sogar bei 25% der Patienten, die mit 0,3 mg Ranibizumab behandelt wurden, erreicht werden. Bei den Patienten mit 0,5 mg Ranibizumab-Therapie waren es 34% versus 5% in der Kontrollgruppe.



In der ANCHOR-Studie, die 423 Patienten mit vorwiegend klassischer SRNV enthielt, wurden Patienten unter Ranibizumab-Therapie mit Patienten unter photodynamischer Therapie (PDT) verglichen (17). Hier zeigten nach einem Jahr 36% (0,3 mg) und 40% (0,5 mg) versus 6% der PDT-Gruppe eine Visusverbesserung.

Die noch nicht vollständig veröffentlichten Ergebnisse der PIER-Studie (18)(91) lassen erkennen, dass eine generelle Streckung der Injektionsintervalle zu einem durchschnittlichen Visusabfall führt. Somit wird gerechnet, dass bei den meisten Patienten mehr als 3 Injektionen in monatlichen Abständen notwendig sind. Eventuell liefert die gerade laufende prospektive PrONTO-Studie interessante Ergebnisse über die Möglichkeit der Verlängerung der Behandlungsintervalle (82).

Die FOCUS-Studie untersucht die eventuellen Erfolge einer kombinierten Therapie aus Ranibizumab und Verteporfin über 23 Monate hinweg im Vergleich mit alleiniger PDT (44). Die Ergebnisse des ersten Jahres wurden bereits veröffentlicht und erscheinen viel versprechend. Nach 12 Monaten liegen bei 90% der Patienten mit Kombinationstherapie stabile oder verbesserte Visuswerte vor, im Gegensatz zu 68% bei der alleinigen PDT. 24% der Patienten zeigen sogar eine Verbesserung der Sehkraft versus 5% in der Kontrollgruppe.

Rosenfeld untersuchte 2005 in einer Phase-1 Studie erstmals die Wirkung von Bevacizumab am Auge einer 63-jährigen Patientin (80), ein Medikament, das ursprünglich aus der Onkologie kommt und für die Behandlung des metastasierenden Kolonkarzinoms zugelassen ist. Bevacizumab ist mit dem Ranibizumab verwandt, besitzt aber ein höheres Molekulargewicht und eine zweifache Bindungsdomäne, was Bevacizumab eine längere Halbwertszeit sichert. Inzwischen wurde nachgewiesen, dass das größere Molekül nach intravitrealer Injektion in die Netzhaut und Aderhaut von Primaten vollständig penetriert (43). In wie weit die längere Halbwertszeit und die größere Stabilität des größeren Moleküls eventuell Einfluss auf längere Behandlungsintervalle und damit weniger Wiederbehandlungen als bei Ranibizumab haben, muss noch in Studien untersucht werden.

Ein großer Vorteil von Bevacizumab wären auch die wesentlich geringeren Therapiekosten im Vergleich zu Ranibizumab. Dem gegenüber stehen jedoch erhebliche Wissenslücken, die durch die doch positiven Ergebnisse von einzelnen Fallstudien (6)(22) mit relativ kurzen Beobachtungszeiträumen und ohne Kontrollgruppe noch nicht ausreichend gedeckt werden können. Bevacizumab ist deshalb weder für die

intravitreale Anwendung noch für die Behandlung der AMD zugelassen, denn auch über die Nebenwirkungen wie z.B. thromboembolische Ereignisse liegen noch nicht genügend Erkenntnisse vor. Die systemische Konzentration von Bevacizumab scheint relevante Veränderungen in Geweben außerhalb des eigentlichen Injektionsortes hervorzurufen, wie man an biologischen Effekten des Partnerauges feststellen konnte (67). Aber die möglichen systemischen Komplikationen scheinen bis zum jetzigen Zeitpunkt nicht höher als bei Ranibizumab zu sein (53). Kernt et al untersuchten die mögliche toxische Wirkung von Bevacizumab auf humane retinale Pigmentepithelzellen und fanden erst bei einer die therapeutische Dosierung um ein 10faches übersteigenden Konzentration eine deutliche Reduktion der Zellvitalität und vermehrten Zelltod (54).

Diese ganzen Daten über die neuen VEGF-Hemmer zeigen eine völlig neue Perspektive in der Therapie der feuchten altersabhängigen Makuladegeneration auf, weil es zum ersten Mal eine Therapieform gibt, die das Fortschreiten des Visusverlustes bei feuchter AMD nicht nur verlangsamt sondern sogar den Visus verbessern kann. Mit dieser erfolgreichen neuen Therapieform rutschen die subretinale Chirurgie und die Laserkoagulation bei der Behandlung der SRNV völlig in den Hintergrund und verlieren ihre Bedeutung. Aus der vorliegenden Arbeit kann aber im aktuellen Zusammenhang auf jeden Fall die Betrachtungsweise des Narbenwachstums nach invasiven Eingriffen hervorgehoben werden, die für vergleichbare Therapieformen bei anderen Netzhauterkrankungen wie z.B. der diabetischen Retinopathie weiterhin von Bedeutung sein können. Es sollte weiterhin darauf hingewiesen werden, dass es bei allen Erkrankungen der Netzhaut wesentlich ist, anhand von Fundusfotografien und Fluoreszenzangiographien den Verlaufsprozess richtig beurteilen zu können, und es sich deshalb als notwendig erweist, in regelmäßigen Abständen diese Diagnostikmethoden anzuwenden.

#### 4.3.6. Vergleich mit der Strahlentherapie

Chakravarthy et al berichteten 1993 erstmals von der erfolgreichen Behandlung okkulten choroidaler Neovaskularisationen durch Strahlentherapie (19). Von 19 bestrahlten Patienten zeigten 78% nach 6 Monaten und 63% nach 12 Monaten eine Visusstabilisierung oder sogar Verbesserung. Bei 63% (nach 6 Monaten) bzw. 77% (nach 12 Monaten) war eine Rückbildung der Membran zu erkennen.

Chakravarthy nennt die okkulten SRNV als sehr gut zugänglich für die Strahlentherapie, da sie für die Frühphase der Neovaskularisation stehen und somit eine höhere Mitoserate der Endothelzellen aufweisen als die klassischen Membranen (20). Denn sich schnell teilende Zellen reagieren sensibler auf ionisierende Strahlung.

Die Erwartungen an die Strahlentherapie konnten in der Studie von Weinberger nicht wirklich erfüllt werden (114). Die Visusverläufe zeigen bei einem durchschnittlichen Nachbeobachtungszeitraum von 14,5 Monaten keine signifikanten Unterschiede zu den natürlichen Verläufen. Auch in der RAD-Studie (Radiation therapy for age-related macular degeneration) konnten nach einem Jahr keine besseren Ergebnisse als in der Kontrollgruppe vermerkt werden (77).

Bergink untersuchte in seiner Studie zusätzlich die Veränderungen der Läsionsgröße auf Angiographien und fand ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen der Gruppe der bestrahlten Patienten und der Kontrollgruppe (9). Die Größe der SRNV verdoppelte sich innerhalb von 12 Monaten bei 20,0% der behandelten Augen und bei 25,2% der Augen, die nur beobachtet wurden.

Es gibt noch keine stichhaltigen Beweise, dass man mit der Strahlentherapie den Visusverlust bei Patienten mit SRNV bei AMD aufhalten kann.

#### **4.3.7. Vergleich von Fundusfotografie und Fluoreszenzangiographie**

In unserer Studie verwendeten wir für die Beurteilung der Verlaufskontrollen von gelaserten oder exzidierten SRNV die Bilder der Fundusfotografie und der Fluoreszenzangiographie. Dabei stellte sich heraus, dass die gemessenen Flächen der Fotografien im Vergleich zu den Angiographien kleiner waren. Da oftmals nur Fotografien zur Auswertung zur Verfügung standen, suchten wir nach einer Abhängigkeit zwischen beiden Messungen und stellten für jeden Kontrolltermin eine Regressionsgleichung auf. Mit deren Hilfe kann man aus einer Fundusfotografie die mögliche Größe eines entsprechenden Angiographiebefundes abschätzen.

Die pathologischen Veränderungen bei einer choroidalen Neovaskularisation lassen sich mit der Fluoreszenzangiographie sehr präzise darstellen (32). Bei dieser Untersuchung zeigen manifeste SRNVen eine frühe deutliche Anfärbung, bei der sich oftmals ein zentrales, größeres versorgendes Gefäß von der am Rand gelegenen, vorwachsenden Kapillarfront abgrenzen lässt. Da diese Gefäße aus der Choroidea stammen und ein fenestriertes Endothel aufweisen, kommt es im Verlaufe des Angiogramms zu einer Leckage. An Hand des Angiogramms lässt sich somit der Charakter der pathologischen Veränderung und insbesondere ihre Lage und genaue Ausdehnung festlegen.

Wir haben bei unseren Untersuchungen festgestellt, dass bei den Fundusfotografien oftmals die Membranen nicht in ihrer gesamten Ausdehnung erfassbar waren. Zum Beispiel zeigen die Angiographien der Patienten vor subretinaler Chirurgie eine um ca. 25% (MW) größere Fläche als die Fundusfotografien zum selben Zeitpunkt. Bis zum Zeitpunkt 1 Jahr postoperativ ändert sich an den Prozentzahlen nichts wesentlich. Nach 2 Jahren postoperativ wachsen jedoch die Angiographieflächen stärker als die Fotografien, was sich in dem prozentualen Verhältnis von 31% (MW) widerspiegelt. Vermutlich kann man bei den Angiographien viel eindeutiger neue Rezidive mit Gefäßeinsprossungen und Leckagen erkennen.

Die Prozentzahlen bei den gelaserten Patienten zu allen vier Untersuchungszeitpunkten mit zum Teil 113% größerer Fläche in der Angiographie sind sicher als überhöht einzustufen, da die Fallzahlen mit zum Teil nur 3 Patienten viel zu gering für eine Aussage sind, und diese durch die große Streuung der Werte verfälscht wird.

Man kann außerdem mit Hilfe der Angiographie die Membranen anhand ihrer Ränder in „klassische“ (gut begrenzte) und „okkulte“ (schlecht begrenzte) Membranen unterteilen, was für die Indikationsstellung der verschiedenen Therapien von enormer Bedeutung ist (63)(107).

Zur besseren Beurteilung von Fluoreszenzangiographien sollte man trotzdem eine zeitgleiche Fundusfotografie hinzuziehen.

Indozyanin-Grün (ICG)-Angiographie ermöglicht besonders die Darstellung der Aderhaut. Die Abgrenzung von choroidalen Neovaskularisationen durch einen schwarzen Randsaum ist oft besser möglich als bei Fluoreszenzangiographien.

#### **4.3.8. Subjektive Veränderungen durch die Therapien**

Die Anzahl älterer Sehbehinderter sowie Blinder zeigt in den letzten Jahren eine stetig steigende Tendenz trotz der vermehrten Therapieansätze (97). Bei Patienten mit AMD kommt es meist nicht zur vollständigen Erblindung, da das periphere Gesichtsfeld zum Teil erhalten bleibt. Dieses dient der räumlichen Orientierung und der Bewegungswahrnehmung, sodass den Patienten ein freies Bewegen in der eigenen Wohnung oder in bekannter Umgebung erhalten bleibt.

Oftmals führt der plötzlich eintretende Sehverlust zu einer Isolation der Betroffenen und über längere Zeit hin möglicherweise auch zur Ausprägung einer Depression. Die Anpassungsfähigkeit an diese einschneidende Erkrankung ist sehr individuell. Eine gute Aufklärung über die Diagnose und deren Auswirkungen auf die Sehfähigkeit, die gezielte Beratung über Therapiemöglichkeiten und deren Erfolge und Misserfolge sowie der Hinweis auf verfügbare Sehhilfen sind dabei von immenser Bedeutung.

Es existieren verschiedene Methoden, die Lebensqualität des Patienten in der Augenheilkunde zu messen, denn die Visusbestimmung allein ist dafür nicht ausreichend. Standardisierte Fragebögen messen speziell die visuelle Lebensqualität und ermöglichen dadurch eine bessere Beurteilung der erfolgten Therapie und ihrer resultierenden visuell-funktionellen Beeinträchtigungen. Etablierte, in vielen Studien angewendete Fragebögen sind der Visual-Function-14-Test (VF-14) (98) und der National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire, der mittlerweile in der gekürzten und 25 Fragen umfassenden Form vorliegt (NEI-VFQ 25) (66). Der

eindimensional VF-14 besteht aus 14 Fragen, die den Schwierigkeitsgrad verschiedener, von der visuellen Funktion abhängiger Tätigkeiten des täglichen Lebens messen. Der in dieser Arbeit verwendete Fragebogen basiert auf den Fragen des VF-14. Der NEI-VFQ 25 hingegen ist ein multidimensionaler Fragebogen; aus 25 Einzelfragen zur Abbildung der visuellen Funktion lassen sich 12 Dimensionen darstellen.

### Lesefähigkeit:

Der Verlust der Lesefähigkeit wird von den Patienten als sehr gravierend angesehen, da dies eine große Einschränkung bei vielen alltäglichen Dingen bedeutet. Abgesehen vom Unvermögen, eine Zeitung oder ein Buch zu lesen, stellen sich Probleme ein beim Erledigen der privaten Post, dem Lesen von Bankauszügen, Telefonbüchern oder Fahrplänen. Dies drängt die Betroffenen oft in eine Unselbständigkeit. Die ophthalmologische Rehabilitation durch entsprechende Sehbehindertenambulanzen, wie an den Universitätskliniken Tübingen, Heidelberg und München, bedeutet dabei für viele Patienten ein Rückgewinn ihrer Selbständigkeit.

Ein wichtiger Anpassungsmechanismus stellt das Erlernen einer exzentrischen Fixation dar, um den Funktionsausfall an der Fovea auszugleichen. Trauzettel-Klosinski konnte bei ihrem Patientengut mit Makulopathie bei ca. 80 % einen Erfolg durch vergrößernde Sehhilfen aufzeigen, wenn ein bevorzugter Fixationsort von ausreichendem Auflösungsvermögen und ausreichender Größe des Lesegesichtsfelds gefunden werden konnte (106).

Bei unserer Befragung der Patienten über die Fähigkeit des Zeitungslesens nahm der Anteil der Lesefähigen unter den Patienten ohne Therapie ständig ab, sodass nach 2 Jahren nur noch 40% von ihnen lesen konnten. Bei der Gruppe der gelaserten Patienten gab uns zum Zeitpunkt der Laserkoagulation nur noch einer von 6 eine Lesefähigkeit an, die sich jedoch über die 2 Jahr Nachbeobachtungszeit hin stabilisierte. In der Chirurgiegruppe gab einer von 6 Patienten einen Verlust der Lesefähigkeit direkt nach der OP an, nach einem Jahr ein weiterer. Sicherlich kann man auch in dieser Gruppe von einer Stabilisierung reden.

Bei den Patienten unserer Klinik wurde kein spezielles Training der exzentrischen Fixation durchgeführt, wodurch man eventuell eine Verbesserung der Lesefähigkeit hätte erreichen können.

### Orientierungsfähigkeit

Die Orientierung im eigenen Haushalt und in bekannter Umgebung bleibt für die Patienten oftmals erhalten, da ihnen das periphere Gesichtsfeld zur räumlichen Orientierung erhalten bleibt. In unbekannter Umgebung beeinträchtigt die Unsicherheit der Patienten oftmals die Orientierung, die aber durch spezielle Trainingskurse an Sehbehinderten-Ambulanzen wieder gefördert werden kann.

Unsere Gruppe der gelaserten Patienten gab direkt nach der erfolgten Therapie eine Stabilisierung ihrer Orientierungsfähigkeit in bekannter Umgebung an. Dagegen sprachen 33% der operierten Patienten direkt nach der OP von einer Verschlechterung. Dies ist sicher auf die hohe Invasivität dieses Verfahrens sowie auf die schlechtere Ausgangslage im Gegensatz zur Laserkoagulation zurückzuführen. Nach den ersten Monaten kam es aber auch bei dieser Gruppe zu einer Stabilisierung. In der Gruppe der Spontanverläufe gab es nur zu Beginn der ersten Symptome Schwierigkeiten bei der Orientierung.

Dagegen zeigten die beiden Therapiegruppen bei der Orientierung in unbekannter Umgebung nur eine Verzögerung des Verlustes.

### Sozialgelder oder Schwerbehinderungsanerkennung:

In allen drei Untersuchungsgruppen kam es über die Monate hinweg zu einem ständigen Anstieg der genehmigten Pflege- oder Blindengelder und der Anerkennungen der Schwerbehinderung, und nach 2 Jahren erhalten in den drei Gruppen jeweils 50% der Patienten das entsprechende Sozialgeld oder die Anerkennung einer Schwerbehinderung.

SehSchädigung wird allgemein als der übergeordnete Begriff für jede Beeinträchtigung der Sehfunktion des Auges nach bestmöglicher Korrektur mit Brillengläsern oder Kontaktlinsen verstanden. Nach § 24 des Bundessozialhilfegesetzes (BSHG) gilt ein Patient bei einer Herabsetzung der Sehschärfe auf 0,02 auf dem besseren Auge als blind und erhält damit Anspruch auf Blindengeld.

### Subjektives Verlaufsempfinden:

Eine Studie von Williams befasste sich mit der Frage, wie stark der durch AMD bedingte Visusverlust die Psyche der Patienten und damit ihre Lebensqualität beeinflusst. Es wurden 86 Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 79 Jahren und mindestens einem blinden Auge in die Studie aufgenommen und über die Bewältigung ihrer täglichen Aufgaben, der emotionalen Belastung sowie ihrer empfundenen Lebensqualität befragt. Sie gaben einen vergleichbaren Verlust ihrer Lebensqualität an wie Patienten mit anderen schweren chronischen Erkrankungen (z. B. Arthritis, chronisch obstruktive Pulmonalerkrankung) und benötigen Hilfe und professionelle Anleitung im alltäglichen Leben (117).

Nach zwei Jahren gaben in der Gruppe der Spontanverläufe etwa 80% unserer Patienten eine Verschlechterung ihres Sehvermögens an. Das Empfinden der Patienten nach erfolgter Therapie war wesentlich besser: zwei Jahre nach OP nur 8% Verschlechterung und nach Laserung nur 14% Verschlechterung. Die Patienten sprachen damit zum größten Teil von einem positiven Effekt der Laserkoagulation bzw. der Membranexzision auf ihre Sehfähigkeit.



## 5. Zusammenfassung

### Hintergrund

Auch wenn es früher gelang, eine subretinale Neovaskularisation durch chirurgische Membranexzision, Laserkoagulation oder eine photodynamische Therapie in eine trockene Form oder eine Narbe zu überführen, so blieb der Visus über die Monate hinweg nur selten konstant. Verbesserungen können beispielsweise durch trainierte exzentrische Fixation an einer unversehrten Netzhautstelle erreicht werden. Die meisten Studien untersuchen deshalb den Visusverlauf nach erfolgter Therapie, um eine Aussage über den Therapieerfolg treffen zu können.

Ebenso kann sich aber das Ausmaß eines chirurgisch bedingten Pigmentepitheldefekts oder einer Lasernarbe mit der Zeit verändern. Ziel dieser Arbeit war es nun, wiederum abhängig vom Behandlungsweg, die Größe des postoperativen PE-Defekts beziehungsweise der Narbe anhand von Fundusfotografien und Fluoreszenzangiographien zu bestimmen und über einen Zeitraum von zwei Jahren zu verfolgen. Zu klären waren die Fragen, inwieweit die beiden Therapieverfahren Laserkoagulation und subretinale Chirurgie die Größe der Narben beeinflussen und über welchen Zeitraum hinweg sie eine Größenstabilisierung ermöglichen. Außerdem sollte anhand von Fragebögen geklärt werden, ob die Patienten nach der jeweiligen Behandlung eine subjektive Veränderung in ihrem alltäglichen Leben erfahren hatten.

### Patienten und Methoden

Dazu wurden aus der Angiographie- und Fotodokumentation für 109 operierte und 11 gelaserte Patienten die entsprechenden Bilder herausgesucht, wobei nur 31 operierte und 7 gelaserte Patienten mit mindestens zwei Aufnahmen einer Verlaufskontrolle zur Verfügung standen. Um eine Defektstabilisierung über eine bestimmte Zeit hinweg als Erfolg beurteilen zu können, wurden die Fundusbilder von 25 nicht therapierten Patienten als Referenzgruppe herangezogen, von denen ebenfalls nur 13 Patienten mehr als eine Aufnahme aufwiesen.

Auf diesen gesammelten Angiographien und Fotografien wurden die Neovaskularisationsmembranen kurz vor der Therapie und die späteren Narben zu den Zeitpunkten 6, 12 und 24 Monate nach erfolgter Therapie vermessen.

Im zweiten Teil der Studie wurden die Patienten der beiden Therapiegruppen sowie der Gruppe der Spontanverläufe angeschrieben und über ihre subjektive Einschätzung ihrer alltäglichen Aufgabenbewältigung im Verlauf von 24 Monaten befragt.

## Ergebnisse

Die Ausgangsgrößen der behandelten Membranen unterscheiden sich deutlich in den einzelnen Therapiegruppen. Die gelaserten Membranen wiesen vor dem Eingriff eine durchschnittliche Größe von 1,0 DA in der Fotografie und 1,4 DA in der Angiographie auf. Bei den chirurgisch entfernten Membranen lag die durchschnittliche Ausgangsgröße bei 3,3 DA in der Fotografie und 3,9 DA in der Angiographie.

Betrachtet man angiographisch das Narbenwachstum direkt nach dem Eingriff, so kann man besser eine Aussage über die Invasivität der Therapieform und die behandlungsbedingten Schäden der Netzhaut treffen. Vergleicht man also die Ausgangsgröße der Membranen mit der Narbengröße nach 6 Monaten, so zeigen die chirurgisch verursachten Narben ein Wachstum von 59% und die Lasernarben von 45%. Beim Vergleichen des morphologischen Ausmaßes der Lasernarben und der chirurgisch verursachten Pigmentepitheldefekte zu den Zeitpunkte 6, 12 und 24 Monate nach der Behandlung kann man auf den Angiographien erkennen, dass es innerhalb des ersten Jahres bei den beiden auswertbaren Patienten nach Chirurgie nur bei einem zu einer absolut minimalen Narbenvergrößerung von 4% kommt. Bei den beiden gelaserten Patienten weist zwischen dem 6. und 12. Monat nach Therapie ebenfalls einer eine Vergrößerung von 15% auf, wogegen die Spontanverläufe im Mittel einen 60%igen Größenzuwachs haben. Im zweiten Jahr zeigt 1 von 5 chirurgischen Narben eine 3%ige Zunahme und 2 von 3 Lasernarben eine 14%ige Zunahme. 2 von 3 der unbehandelten Augen vergrößern sich in diesem Zeitraum weiterhin um durchschnittlich 45%.

Die chirurgisch behandelten Patienten geben subjektiv nach zwei Jahren nur zu 8% eine Verschlechterung ihres Sehvermögens an; bei den gelaserten Patienten sind es 14% und bei den Spontanverläufen über 80%. Die therapierten Patienten beurteilen ihre alltäglichen Aufgaben wie Lesen und Orientierungsfähigkeit über die zwei Jahre hinweg

als relativ stabilisiert, wogegen die unbehandelten Patienten einen stetigen Verlust dieser Fähigkeiten angeben.

### Schlussfolgerungen

Die Arbeit beschäftigt sich mit dem grundsätzlichen Problem des Narbenwachstums nach subretinaler Chirurgie und Laserkoagulation der Netzhaut, bei denen das retinale Pigmentepithel zerstört wird. Dieses Phänomen tritt auch bei Behandlungen anderer Netzhauterkrankungen wie z.B. der Laserkoagulation der diabetischen Retinopathie auf. Durch die chirurgische Membranexzision tritt in dieser Arbeit mit einem Zuwachs von knapp 60% ein höheres Narbenwachstum innerhalb der ersten 6 Monate auf als bei der Laserkoagulation mit 45%. In beiden Therapieformen kommt es aber im Verlauf des zweiten Jahres zu einer Stabilisierung der Narben im Vergleich zu den Spontanverläufen.

In der Behandlung der neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration hat man zum jetzigen Zeitpunkt jedoch den Weg der chirurgischen Membranexzision und der Laserkoagulation bereits verlassen, und andere Therapieformen sind in den Vordergrund gerückt. Die photodynamische Therapie nimmt dabei mit ihren geringen Komplikationen und den langen Erfahrungen aus klinischen Studien einen hohen Stellenwert ein. Die erst seit 2005 angewandte Therapie mit VEGF-Inhibitoren zeigt jedoch bessere Ergebnisse und ermöglicht als einzige Behandlungsart zum ersten Mal eine Sehkraftverbesserung.

Das Phänomen des Narbenwachstums sollte bei allen Therapieformen der Netzhaut durch fotografische und angiographische Aufnahmen beobachtet und beurteilt werden, um den Behandlungserfolg besser definieren zu können und sich nicht allein auf den Visus verlassen zu müssen.

Die altersbedingte Makuladegeneration führt nicht zum vollständigen Erblinden, sondern ermöglicht oftmals noch eine räumliche Orientierung zu mindest in bekannter Umgebung. Aber der gravierende zentrale Fixationsverlust behindert die Patienten im alltäglichen Leben außerordentlich und kann zu einer stark verringerten Lebensqualität führen. Es wäre deshalb wünschenswert, dass Beratungsstellen für Sehbehinderte an

Augenkliniken etabliert werden, um so neben Diagnostik und Therapieangeboten ein Beratungsgespräch sowie eine umfassende Versorgung mit Hilfsmitteln zu ermöglichen. Es sollte in gleichem Maße auf Alternativen zum verloren gegangenen Lesevermögen hingewiesen werden, wie die Anwendung von akustischen Medien wie Radio, elektronische Vorlesegeräte oder die in vielen Städten angebotenen Hörbüchereien. Oft können diese Möglichkeiten dem Patienten helfen, das gesellschaftliche Geschehen weiter zu verfolgen, sich nicht zu isolieren und sich intellektuell weiterhin zu fordern.

## 6. Anhang

### 6.1. Fragebogen

#### **Situation 6 Monate vor Laserbehandlung:**

Versuchen Sie sich bitte an die Situation 6 Monate vor der Laserung zu erinnern.

Haben Sie damals

noch Banknoten und Münzen unterscheiden können?  ja  nein

noch Zeitung, Kontoauszüge, Preisschilder lesen können?  ja  nein

selbst den Haushalt führen können?  ja  nein

sich noch orientieren können?  gar nicht  nur in bekannter Umgebung

nur in der Wohnung  auch in unbekannter Umgebung

Haben Sie 6 Monate vor der Laserung eine Schwerbehinderung anerkannt bekommen?

Wieviel Prozent?  0-30%  35-50%  55-65%  70-100%

Pflegegeld erhalten?  nein  ja, Pflegeklasse

Blindengeld bezogen?  nein  ja

#### **Situation unmittelbar vor der Laserbehandlung:**

Versuchen Sie sich bitte an die Situation wenige Tage vor der Laserung zu erinnern.

Haben Sie damals

noch Banknoten und Münzen unterscheiden können?  ja  nein

noch Zeitung, Kontoauszüge, Preisschilder lesen können?  ja  nein

selbst den Haushalt führen können?  ja  nein

sich noch orientieren können?  gar nicht  nur in bekannter Umgebung

nur in der Wohnung  auch in unbekannter Umgebung

Haben Sie unmittelbar vor der Laserung eine Schwerbehinderung anerkannt bekommen?

Wieviel Prozent?  0-30%  35-50%  55-65%  70-100%

Pflegegeld erhalten?  nein  ja, Pflegeklasse

Blindengeld bezogen?  nein  ja

### **Situation 6 Monate nach der Laserbehandlung:**

Versuchen Sie sich bitte an die Situation 6 Monate nach der Laserung zu erinnern.

Haben Sie damals

noch Banknoten und Münzen unterscheiden können?  ja  nein

noch Zeitung, Kontoauszüge, Preisschilder lesen können?  ja  nein

selbst den Haushalt führen können?  ja  nein

sich noch orientieren können?  gar nicht  nur in bekannter Umgebung

nur in der Wohnung  auch in unbekannter Umgebung

Haben Sie 6 Monate nach der Laserung eine Schwerbehinderung anerkannt bekommen?

Wieviel Prozent?  0-30%  35-50%  55-65%  70-100%

Pflegegeld erhalten?  nein  ja, Pflegeklasse

Blindengeld bezogen?  nein  ja

### **Situation 1 Jahr nach der Laserbehandlung:**

Versuchen Sie sich bitte an die Situation 1 Jahr nach der Laserung zu erinnern.

Haben Sie damals

noch Banknoten und Münzen unterscheiden können?  ja  nein

noch Zeitung, Kontoauszüge, Preisschilder lesen können?  ja  nein

selbst den Haushalt führen können?  ja  nein

sich noch orientieren können?  gar nicht  nur in bekannter Umgebung

nur in der Wohnung  auch in unbekannter Umgebung

Haben Sie 1 Jahr nach der Laserung eine Schwerbehinderung anerkannt bekommen?

Wieviel Prozent?  0-30%  35-50%  55-65%  70-100%

Pflegegeld erhalten?  nein  ja, Pflegeklasse

Blindengeld bezogen?  nein  ja

**Situation 2 Jahre nach der Laserbehandlung:**

Versuchen Sie sich bitte an die Situation 2 Jahre nach der Laserung zu erinnern.

Haben Sie damals

noch Banknoten und Münzen unterscheiden können?  ja  nein

noch Zeitung, Kontoauszüge, Preisschilder lesen können?  ja  nein

selbst den Haushalt führen können?  ja  nein

sich noch orientieren können?  gar nicht  nur in bekannter Umgebung

nur in der Wohnung  auch in unbekannter Umgebung

Haben Sie 2 Jahre nach der Laserung eine Schwerbehinderung anerkannt bekommen?

Wieviel Prozent?  0-30%  35-50%  55-65%  70-100%

Pflegegeld erhalten?  nein  ja, Pflegeklasse

Blindengeld bezogen?  nein  ja

**Hat sich Ihrer Meinung nach das Sehvermögen am gelaserten Auge seit dieser  
Behandlung**

verbessert?  eher stabilisiert?  verschlechtert?

## 6.2. Zusätzliche Ergebnisse

<b>Geschlecht</b>	<b>Alter</b>			
	n	MW	ST	p
weiblich	96	75.84	8.86	0.00022 ***
männlich	49	69.67	10.64	
Gesamt	145	73.76	9.91	—

**Table 1a.** Alter der Patienten insgesamt und aufgeteilt nach Geschlecht. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung. p aus dem U-Test nach Mann und Whitney.

	n	%
Diagnose beider Augen		
Visus-Unterschiede der Augen		
gleich	10	6.90 %
behandeltes/beobachtetes Auge schlechter	106	73.10 %
Behandeltes/beobachtetes Auge besser	29	20.00 %
Befund des anderen Auges		
keine Vorerkrankung	46	31.72 %
trockene AMD	47	32.41 %
SRNV	32	22.07 %
Narbe nach SRNV	20	13.79 %

**Table 2a.** Anzahl und Prozentsatz der Patienten, deren behandeltes/beobachtetes Auge gleich, schlechter oder besser ist als das unbehandelte Auge, sowie der Befunde des anderen Auges.

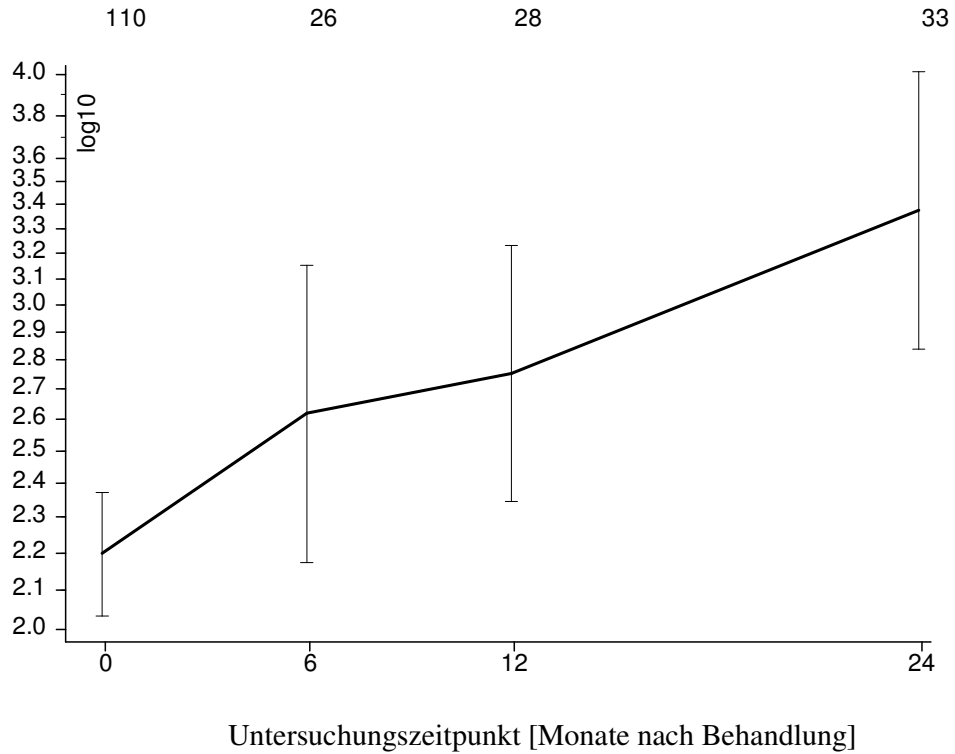
<b>Therapie</b>	<b>Geschlecht</b>				p
	weiblich		männlich		
	n	%	n	%	
Operativ	74	77.08%	35	71.43%	0.74
Lasertherapie	7	7.29%	4	8.16%	
Spontanverlauf	15	15.63%	10	20.41%	
Gesamt	96	100.00%	49	100.00%	

**Table 3a.** Vergleich der Therapie zwischen den Geschlechtern. p aus dem Chi-Quadrat-Test.



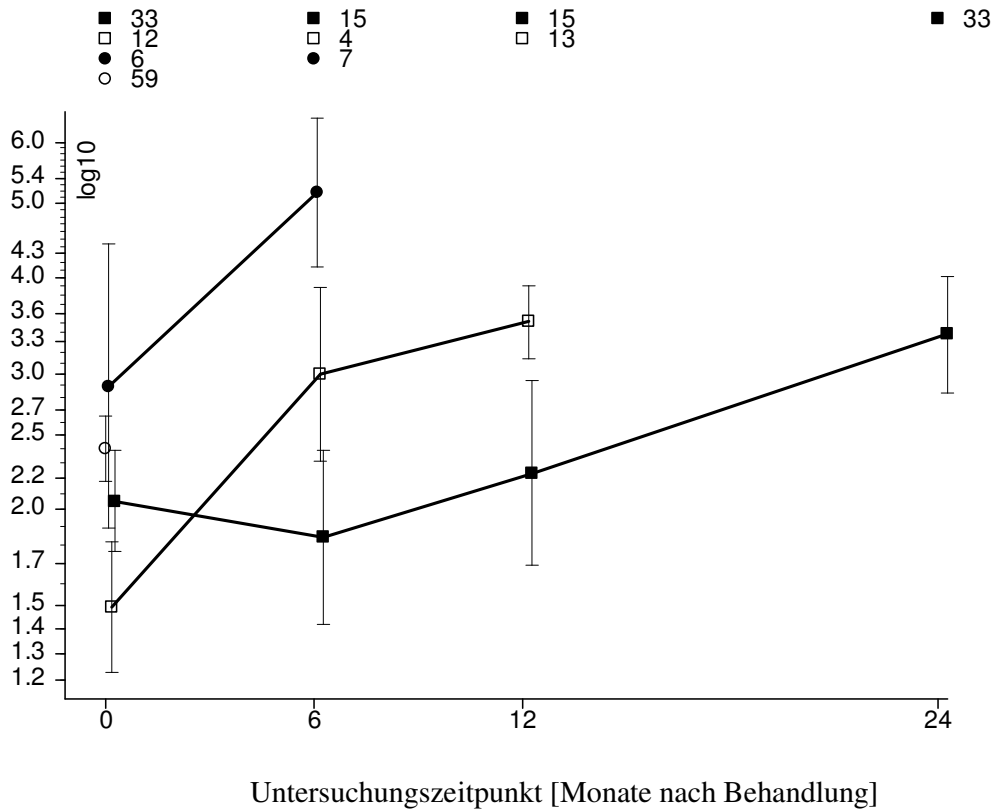
## Fotografie

Defektgröße [DA]



**Abbildung 1a.** Membrangröße und postoperative Defektgröße von allen Patienten mittels Fotografie zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten. Die Defekt- bzw. Membrangröße ist als DA (Disc Area = Papillengröße) angegeben. Dargestellt sind Mittelwert und Standardabweichung des Mittelwertes für alle Patienten, bei denen Fotografien vorlagen. Die Untersuchungszeitpunkte wurden auf 0, 6, 12 und 24 Monate gerundet. Über der Graphik ist die Anzahl der Patienten angegeben, bei denen zu dem jeweiligen Messzeitpunkt Werte erhoben wurden.

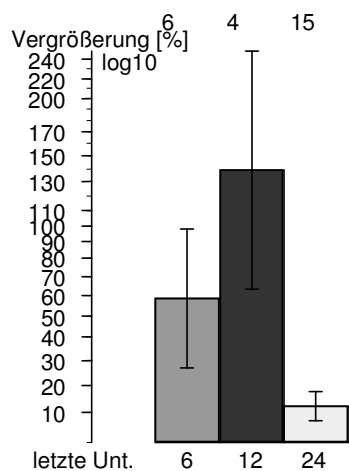
Defektgröße [DA]



**Abbildung 2a.** Membrangröße bzw. postoperative Defektgröße mittels Fotografie zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten. Die Defekt- bzw. Membrangröße ist in DA = Disc Area angegeben. Dargestellt sind Mittelwert und Standardabweichung für Patienten, die nach der Behandlung nie (○), nach 6 Monaten (●), nach 12 Monaten (□) und nach 2 Jahren (■) zum letzten Mal nachuntersucht werden konnten. Die Untersuchungszeitpunkte wurden auf 0, 6, 12 und 24 Monate gerundet. Über der Graphik ist die Anzahl der Patienten angegeben, bei denen zu dem jeweiligen Messzeitpunkt Werte erhoben wurden.

	n	MW	ST	Vergleich			p
				Ab	Gl	Zu	
Membran vor Behandlung	25	2.755	2.650	0	12	13	0.00087***
Defekt nach 6 Monaten		3.532	3.011				
Membran vor Behandlung	27	2.328	2.321	0	9	18	0.00006***
Defekt nach 12 Monaten		3.687	3.022				
Membran vor Behandlung	33	2.865	2.450	0	10	23	<0.000005***
Defekt nach 24 Monaten		5.197	5.059				
Defekt nach 6 Monaten	13	3.442	3.475	0	9	4	0.12
Defekt nach 12 Monaten		4.007	3.815				
Defekt nach 6 Monaten	15	2.939	3.302	0	6	9	0.0039**
Defekt nach 24 Monaten		4.689	6.369				
Defekt nach 12 Monaten	15	3.760	3.962	0	10	5	0.063
Defekt nach 24 Monaten		4.944	6.534				

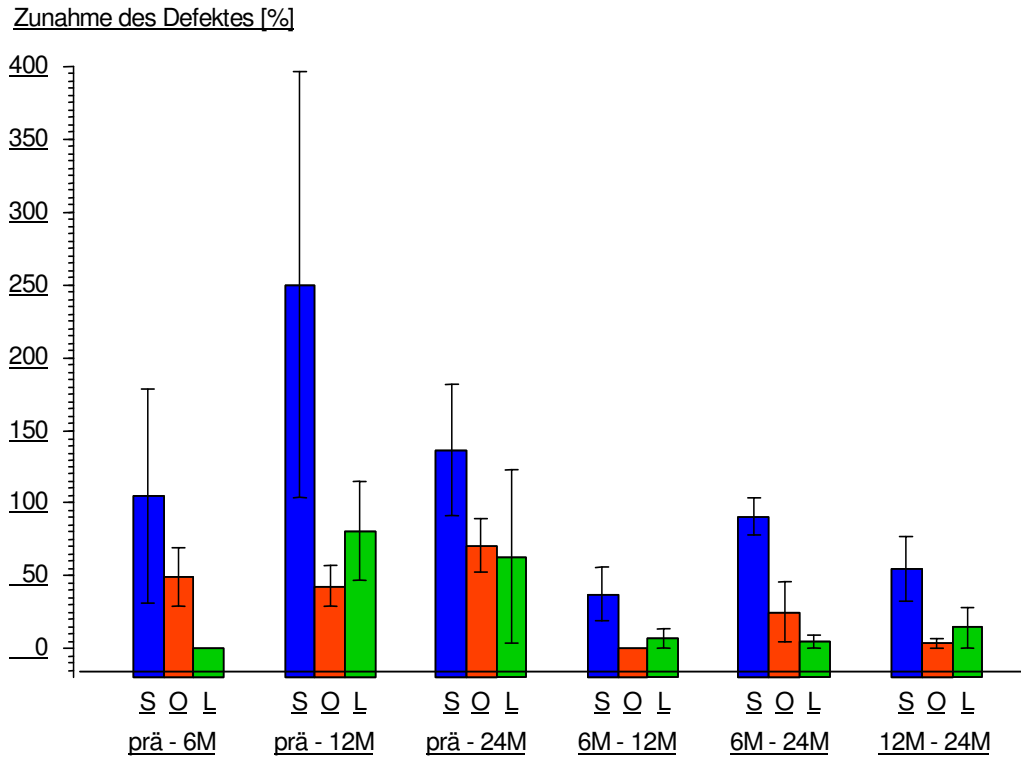
**Table 4a.** Auf einem Foto ausgemessene Membrangröße vor der Behandlung und Defektgröße 6, 12 und 24 Monate nach Behandlung im Vergleich. Die Zeitpunkte wurden gerundet. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, Ab = Zahl der Abnahmen, Gl = Anzahl der gleichen Messungen, Zu = Zahl der Zunahmen. p aus dem Vorzeichentest.



**Abbildung 3a.** Prozentuale Zunahme des Defektes 6 Monate nach Behandlung, aufgeteilt nach Patienten, die 6, 12 und 24 Monate nach der Behandlung letztmalig fotografiert wurden. Vergrößerung = prozentuale Größenzunahme des Defektes 6 Monaten nach Behandlung, bezogen auf die präoperative Membrangröße. Letzte Unt. = Ungefährer Zeitpunkt der letzten Untersuchung mit Fotografie.

Zeitpunkt der Untersuchung	Größe der Membran oder des Defektes				
	Art der Therapie	n	MW	ST	p
vor Therapie					
	Spontanverlauf	22	2.49373	2.506328	
	operativ	77	3.31034	2.069831	0.00003 ***
	Laser	11	1.03664	0.714665	
6 Monate					
	Spontanverlauf	9	4.57489	4.57902	
	operativ	14	3.84175	2.31836	0.22
	Laser	3	1.30100	1.27912	
12 Monate					
	Spontanverlauf	8	6.30636	4.00104	
	operativ	14	3.06411	1.68017	0.024 *
	Laser	6	1.94042	1.62532	
24 Monate					
	Spontanverlauf	9	7.62917	7.95332	
	operativ	19	5.03201	3.20433	0.047 *
	Laser	5	1.44610	1.00620	

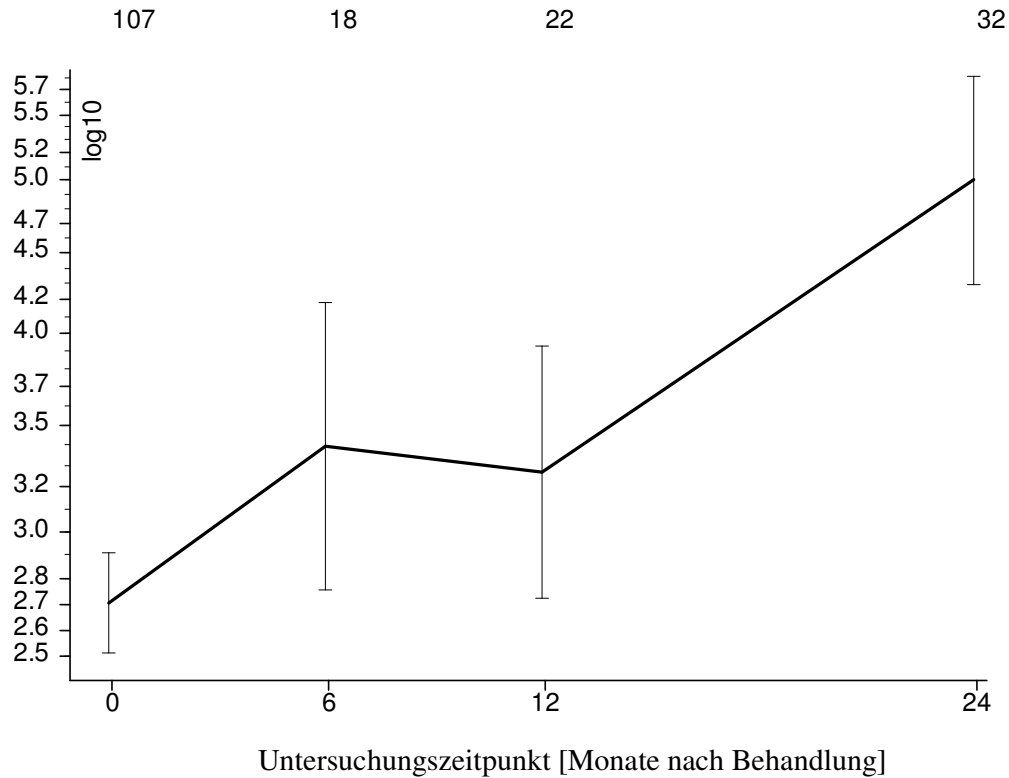
**Tabelle 5a.** Membran-/Defektgröße mittels fotografischer Aufnahme vor Behandlung und an drei Zeitpunkten nach Therapie im Vergleich der drei Therapien. Die Membran-/Defektgröße ist als DA = Disc Area = Papillengröße angegeben. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis.



**Abbildung 4a.** Prozentuale Zunahme der Membran- bzw. Defektgröße gegenüber dem Befund vor Behandlung und zwischen den verschiedenen postoperativen Foto-Zeitpunkten. S = Spontanverlauf, O = Operation, L = Lasertherapie, prä = vor der Behandlung, 6M, 12M, 24M = 6, 12, 24 Monate nach Therapie.

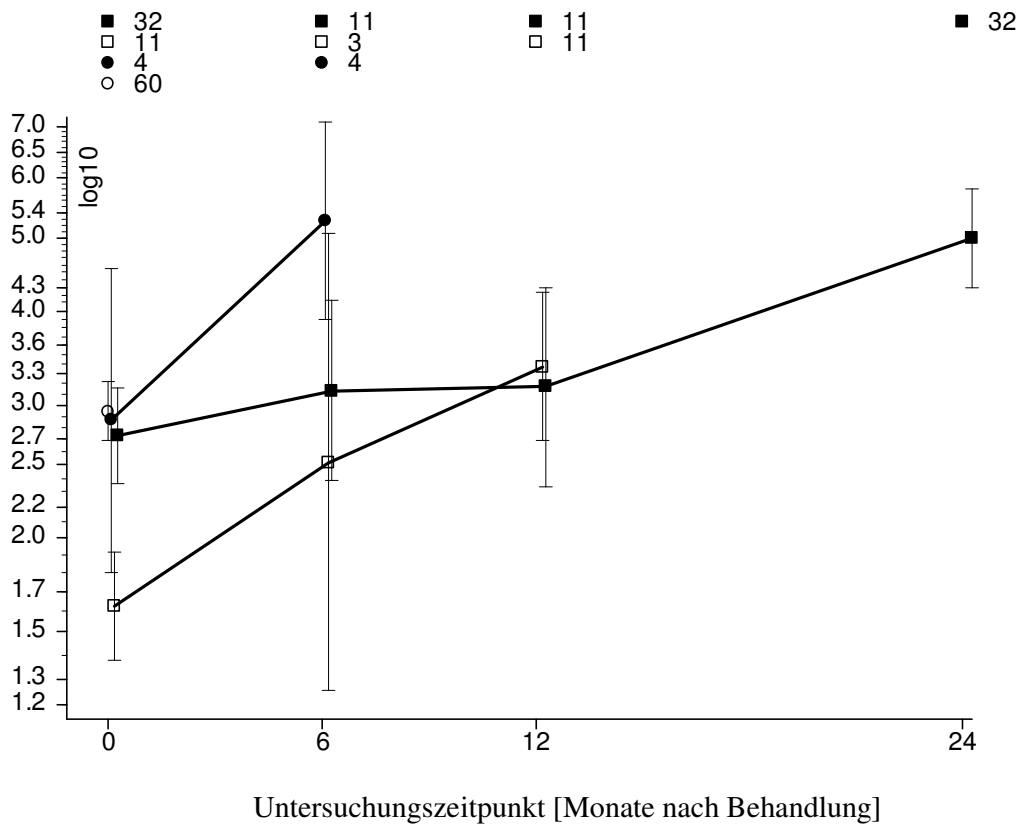
## Fluoreszenzangiographie

Defektgröße [DA]



**Abbildung 5a.** Membrangröße und postoperative Defektgröße mittels Fluoreszenz-Angiographie zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten. Dargestellt sind Mittelwert und Standardabweichung des Mittelwertes, wobei die y-Achse logarithmisch eingeteilt ist. Die Defekt- bzw. Membrangröße ist in DA = Disc Area angegeben. Die Untersuchungszeitpunkte wurden auf 0, 6, 12 und 24 Monate gerundet. Über der Graphik ist die Anzahl der Patienten angegeben, bei denen zu dem jeweiligen Messzeitpunkt Werte erhoben wurden.

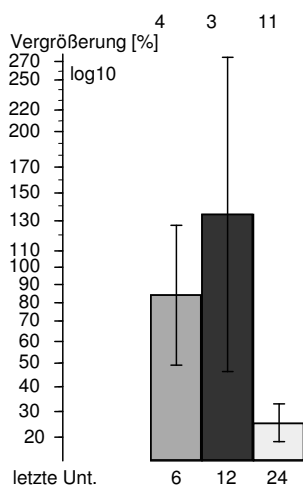
Defektgröße [DA]



**Abbildung 6a.** Membrangröße bzw. postoperative Defektgröße mittels Fluoreszenz-Angiographie zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten. Die Defekt- bzw. Membrangröße ist als DA = Disc Area angegeben. Dargestellt sind Mittelwert und Standardabweichung für Patienten, die nach der Behandlung nie (○), nach 6 Monaten (●), nach 12 Monaten (□) und nach 2 Jahren (■) zum letzten Mal nachuntersucht werden konnten. Die Untersuchungszeitpunkte wurden auf 0, 6, 12 und 24 Monate gerundet. Über der Graphik ist die Anzahl der Patienten angegeben, bei denen zu dem jeweiligen Messzeitpunkt Werte erhoben wurden.

	n	MW	ST	Vergleich			p
				Ab	Gl	Zu	
Membran vor Behandlung	18	3.201	3.110	1	4	13	0.00099***
Defekt nach 6 Monaten		4.674	3.780				
Membran vor Behandlung	22	2.789	2.949	2	2	18	0.00080***
Defekt nach 12 Monaten		4.544	3.824				
Membran vor Behandlung	32	3.782	3.423	1	3	28	<0.000005***
Defekt nach 24 Monaten		6.952	5.967				
Defekt nach 6 Monaten	9	4.450	4.809	0	3	6	0.031*
Defekt nach 12 Monaten		5.402	4.956				
Defekt nach 6 Monaten	11	4.478	4.272	0	3	8	0.0078**
Defekt nach 24 Monaten		7.393	8.018				
Defekt nach 12 Monaten	11	4.909	4.882	0	6	5	0.063
Defekt nach 24 Monaten		6.288	8.005				

**Tabelle 6a.** Mittels Fluoreszenz-Angiogramm gemessene Membrangröße vor der Behandlung und Defektgröße 6, 12 und 24 Monate nach Behandlung im Vergleich. Die Membran- bzw. Defektgröße ist in DA = Disc Area angegeben. Die Zeitpunkte wurden gerundet. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, Ab = Zahl der Abnahmen, Gl = Anzahl der gleichen Messungen, Zu = Zahl der Zunahmen. p aus dem Vorzeichentest.



**Abbildung 7a.** Prozentuale Zunahme des Defektes 6 Monate nach Behandlung, aufgeteilt nach Patienten, die 6, 12 und 24 Monate nach der Behandlung letztmalig angiographiert wurden. Vergrößerung = prozentuale Größenzunahme des Defektes 6 Monaten nach Behandlung, bezogen auf die präoperative Membrangröße. Letzte Unt. = Ungefährer Zeitpunkt der letzten Untersuchung mit Fluoreszenz-Angiographie.



Zeitpunkt	Art der Therapie	Größe der Membran oder des Defektes			
		n	MW	ST	p
vor Therapie					
	Spontanverlauf	24	3.15376	2.754074	
	operativ	72	3.95576	2.656655	0.00019 ***
	Laser	11	1.41164	0.984663	
6 Monate					
	Spontanverlauf	9	5.51007	4.89478	
	operativ	5	4.67312	2.11839	0.50
	Laser	4	2.79490	2.06795	
12 Monate					
	Spontanverlauf	8	6.83975	5.25761	
	operativ	9	3.40652	1.91497	0.28
	Laser	5	2.91714	2.07236	
24 Monate					
	Spontanverlauf	8	10.7601	9.13360	
	operativ	20	6.3002	4.02434	0.078
	Laser	4	2.5986	1.99317	

**Tabelle 7a.** Membran-/Defektgröße mittels Fluoreszenz-Angiographie vor Behandlung und an drei Zeitpunkten nach Therapie im Vergleich der drei Therapien. Die Membran-/Defektgröße ist als DA = Disc Area = Papillengröße angegeben. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis.

Rate Münzen erkennen:

Zeit	n	Alle n=28			Spontan n = 10			OP n = 12			Laser n = 6				
		T	L	ÜRate	Anz.	T	L	ÜRate	Anz.	T	L	ÜRate			
6 Mon prä	28	4	0	10	1	0	90.0	12	1	0	91.7	6	2	0	66.7
vor Op	24	4	0	9	1	0	80.0	11	2	0	75.0	4	1	0	50.0
6 Mon post	20	4	0	8	2	0	60.0	9	2	0	58.3	3	0	0	50.0
1 Jahr post	16	2	5	6	0	0	60.0	7	2	5	41.7	3	0	0	50.0
2 Jahre post	9	1	8	6	1	5	50.0	0	0	0	41.7	3	0	3	50.0

**Tabelle 8a.**

Paarweiser Gruppenvergleich: log-rank-Test

Gruppe 1 mit 2 ergibt p = 0.53

Gruppe 1 mit 3 ergibt p = 0.78

Gruppe 2 mit 3 ergibt p = 0.95

Rate Zeitung lesen:

Zeit	n	Alle n=28			Spontan n = 10			OP n = 12			Laser n = 6					
		T	L	ÜRate	Anz.	T	L	ÜRate	Anz.	T	L	ÜRate				
6 Mon prä	28	6	0	100.0	10	0	0	100.0	12	3	0	75.0	6	3	0	50.0
vor Op	22	6	0	90.0	10	1	0	90.0	9	3	0	50.0	3	2	0	16.7
6 Mon post	16	3	0	70.0	9	2	0	70.0	6	1	0	41.7	1	0	0	16.7
1 Jahr post	13	3	4	50.0	7	2	0	50.0	5	1	4	33.3	1	0	0	16.7
2 Jahre post	6	1	5	40.0	5	1	4	40.0	0	0	0	33.3	1	0	1	16.7

**Tabelle 9a.**

Paarweiser Gruppenvergleich: log-rank-Test

Gruppe 1 mit 2 ergibt p = 0.28

Gruppe 1 mit 3 ergibt p = 0.069

Gruppe 2 mit 3 ergibt p = 0.40

Rate Haushaltstätigkeit:

Zeit	n	Alle n=28			Spontan n = 10			OP n = 12			Laser n = 6					
		T	L	ÜRate	Anz.	T	L	ÜRate	Anz.	T	L	ÜRate				
6 Mon prä	28	2	0	80.0	10	2	0	80.0	12	0	0	100.0	6	0	0	100.0
vor Op	26	4	0	70.0	8	1	0	70.0	12	1	0	91.7	6	2	0	66.7
6 Mon post	22	1	0	60.0	7	1	0	60.0	11	0	0	91.7	4	0	0	66.7
1 Jahr post	21	1	11	50.0	6	1	0	50.0	11	0	11	91.7	4	0	0	66.7
2 Jahre post	9	0	9	50.0	5	0	5	50.0	0	0	0	91.7	4	0	4	66.7

**Tabelle 10a.**

Paarweiser Gruppenvergleich: log-rank-Test

Gruppe 1 mit 2 ergibt p = 0.039\*

Gruppe 1 mit 3 ergibt p = 0.56

Gruppe 2 mit 3 ergibt p = 0.24

Rate Orientierung in unbekannter Umgebung:

Zeit	n	Alle n=28			Spontan n = 10			OP n = 12			Laser n = 6					
		T	L	ÜRate	Anz.	T	L	ÜRate	Anz.	T	L	ÜRate				
6 Mon prä	28	7	0	70.0	10	3	0	70.0	12	2	0	83.3	6	2	0	66.7
vor Op	21	6	0	60.0	7	1	0	60.0	10	4	0	50.0	4	1	0	50.0
6 Mon post	15	2	0	50.0	6	1	0	50.0	6	0	0	50.0	3	1	0	33.3
1 Jahr post	13	3	4	40.0	5	1	0	40.0	6	2	4	33.3	2	0	0	33.3
2 Jahre post	6	1	5	30.0	4	1	3	30.0	0	0	0	33.3	2	0	2	33.3

**Tabelle 11a.**

Paarweiser Gruppenvergleich: log-rank-Test

Gruppe 1 mit 2 ergibt  $p = 0.92$

Gruppe 1 mit 3 ergibt  $p = 0.95$

Gruppe 2 mit 3 ergibt  $p = 0.81$

Rate Orientierung in bekannter Umgebung:

Zeit	n	Alle n=28			Spontan n = 10			OP n = 12			Laser n = 6					
		T	L	ÜRate	Anz.	T	L	ÜRate	Anz.	T	L	ÜRate	Anz.	T	L	ÜRate
6 Mon prä	28	3	0	70.0	10	3	0	70.0	12	0	0	100.0	6	0	0	100.0
vor Op	25	2	0	60.0	7	1	0	60.0	12	0	0	100.0	6	1	0	83.3
6 Mon post	23	4	0	60.0	6	0	0	60.0	12	4	0	66.7	5	0	0	83.3
1 Jahr post	19	1	7	60.0	6	0	0	60.0	8	1	7	58.3	5	0	0	83.3
2 Jahre post	11	0	11	60.0	6	0	6	60.0	0	0	0	58.3	5	0	5	83.3

**Tabelle 12a.**

Paarweiser Gruppenvergleich: log-rank-Test

Gruppe 1 mit 2 ergibt  $p = 0.74$

Gruppe 1 mit 3 ergibt  $p = 0.36$

Gruppe 2 mit 3 ergibt  $p = 0.45$

Rate Sozialgeld-Empfänger:

Zeit	n	Alle n=28			Spontan n = 10			OP n = 12			Laser n = 6					
		T	L	ÜRate	Anz.	T	L	ÜRate	Anz.	T	L	ÜRate	Anz.	T	L	ÜRate
6 Mon prä	28	4	0	70.0	10	3	0	70.0	12	0	0	100.0	6	1	0	83.3
vor Op	28	4	0	70.0	10	3	0	70.0	12	0	0	100.0	6	1	0	83.3
6 Mon post	24	5	0	60.0	7	1	0	60.0	12	3	0	75.0	5	1	0	66.7
1 Jahr post	19	3	6	60.0	6	0	0	60.0	9	3	6	50.0	4	0	0	66.7
2 Jahre post	10	2	8	50.0	6	1	5	50.0	0	0	0	50.0	4	1	3	50.0

**Tabelle 13a.**

Paarweiser Gruppenvergleich: log-rank-Test

Gruppe 1 mit 2 ergibt  $p = 0.98$

Gruppe 1 mit 3 ergibt  $p = 0.93$

Gruppe 2 mit 3 ergibt  $p = 0.75$

### 6.3. Verzeichnis der Abkürzungen

- AMD Altersabhängige Makuladegeneration
- BSHG Bundessozialhilfegesetz
- BSS Balanced Salt Solution
- DA Disc Area
- ICG Indozyanin-Grün
- MPS Macular Photocoagulation Study
- MW Mittelwert
- n Anzahl
- PD Papillenfläche
- PDT Photodynamische Therapie
- PPV Pars Plana Vitrektomie
- PVR Proliferative Vitreoretinopathie
- RAD Radiation therapy for age-related macular degeneration
- RPE Retinales Pigmentepithel
- SRNV Subretinale Neovaskularisation
- ST Standardabweichung
- TAP Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy
- VEGF Vascular endothelial growth factor
- VIP Verteporfin in photodynamic therapy

## 7. Literaturverzeichnis

- (1) **AGE-RELATED EYE DISEASE STUDY RESEARCH GROUP (2001)**  
A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene and zinc for age-related macular degeneration and vision loss.  
Arch Ophthalmol 119: 1417-1436
- (2) **AISENBREY, S.; LAFAUT, B.; SZURMAN, P.; GRISANTI, S.; FRICKE, J.; NEUGEBAUER, A.; HILGERS, R.D.; ESSER, P.; WALTER, P.; BARTZ-SCHMIDT, K.U. (2002)**  
Makulatranslokation mit 360°-Retinotomie zur Behandlung der exsudativen Makuladegeneration.  
Ophthalmologie 99: 164-170
- (3) **ALGVERE, P.V.; BERGLIN, L.; GOURAS, P.; SHENG, Y. (1994)**  
Transplantation of fetal retinal pigment epithelium in age-related macular degeneration with subfoveal neovascularization.  
Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 232: 707-716
- (4) **ANDERS, N.; STAHL, H.; DORN, A.; WALKOW, T.; HOSTEN, N.; WUST, P.; HARTMANN, C.; WOLLENSAK, J. (1998)**  
Strahlentherapie der exsudativen altersabhängigen Makuladegeneration.  
Ophthalmologie 95: 760-764
- (5) **ARLETT, C.; HARCOURT, F. (1980)**  
Survey of radiosensitivity in a variety of human cell strains.  
Cancer Res 40: 926-32
- (6) **AVERY, R.L.; PIERAMICI, D.J.; RABENA, M.D. et al (2006)**  
Intravitreal bevacizumab (Avastin®) for neovascular age-related macular degeneration.  
Ophthalmology 113: 363-372

- (7) **BENSON, M.T.; CALLEAR, A.; TSALOUMAS, M.; CHINA, J.; BEATTY, S. (1998)**  
Surgical excision of subfoveal neovascular membranes.  
Eye 12: 768-774
- (8) **BERGINK, G.J.; DEUTMAN, A.F. et al (1995)**  
Radiation therapy for age-related subfoveal choroidal neovascular membranes:  
a pilot study.  
Doc Ophthalmol 90: 67-74
- (9) **BERGINK, G.J.; HOYNG, C.B.; VAN DER MAAZEN, R.W.M.; VINGERLING, J.R.; VAN DAAL, W.A.J.; DEUTMAN, A.F. (1998)**  
A randomized controlled clinical trial on the efficacy of radiation therapy in  
the control of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular  
degeneration: radiation versus observation.  
Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 236: 321-325
- (10) **BOTTONI, F.; AIRAGHI, P.; PEREGO, F.; ORTOLINA, S.; CARLEVARO, G.; DE MOLFETTA, V. (1996)**  
Surgical removal of idiopathic, myopic and age-related subfoveal  
neovascularization.  
Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 234: 42-50
- (11) **BOULTON, M.; CABRAL, L.; MARSHALL, J.; PAULEIKHOFF, D.; UNGER, W. (1989)**  
Light and aging as co-factors in retinal pigment epithelial disease.  
In: Zingirian, M., Piccolino, F.C. (edc): Retinal pigment epithelium.  
Kugler&Ghedini, Amsterdam, Mailand, New York: 159-167
- (12) **BOULTON, M.; MC KECHNIE, N.M.; BREDA, J.; BAYLY, M.; MARSHALL, J. (1989)**  
The formation of autofluorescent granules in cultured human RPE.  
Invest Ophthalmol Vis Sci 30: 82-89

- (13) **BRESSLER, N.M.; BRESSLER, S.B.; FINE, S.L. (1988)**  
Age-related macular degeneration.  
Surv Ophthalmol 32: 375-413
- (14) **BRESSLER, N.M.; FROST, L.A.; BRESSLER, S.B.; MURPHY, R.P.;  
FINE, S.L. (1988)**  
Natural course of poorly defined choroidal neovascularization associated with  
macular degeneration.  
Arch Ophthalmol 106: 1537-1542
- (15) **BRESSLER, S.B.; BRESSLER, N.M.; FINE, S.L. et al. (1982)**  
Natural course of choroidal neovascular membranes within the foveal  
avascular zone in senile macular degeneration.  
Am J Ophthalmol 93: 157-163
- (16) **BRINDEAU, A.; GLACET-BERNARD, A. et al (2001)**  
Surgical removal of subfoveal choroidal neovascularization: visual outcome  
and prognostic value of fluorescein angiography and optical coherence  
tomography.  
Eur J of Ophthalmol 11: 287-295
- (17) **BROWN, D.M. et al (2006)**  
Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular  
degeneration.  
N Engl J Med 355: 1432-1444
- (18) **BROWN, D.M.; YUE, H.; SHAMS, N. (2007)**  
Ranibizumab (Lucentis®) in neovascular age-related macular degeneration  
(AMD): subgroup analysis of year 1 PIER efficacy data (abstract no.  
4540/B221).  
Annual Meeting of the Association for Research in Vision and  
Ophthalmology; 2007 May 6-10; Fort Lauderdale

- (19) **CHAKRAVARTHY, U.; HOUSTON, R.F.; ARCHER, D.B. (1993)**  
Treatment of age-related subfoveal neovascular membranes by teletherapy: a pilot study.  
Br J Ophthalmol 77: 265-273
- (20) **CHAKRAVARTHY, U. (2000)**  
Radiotherapy for choroidal neovascularization of age-related macular degeneration: a fresh perspective.  
Eye 14: 151-154
- (21) **CHAKRAVARTHY, U.; ADAMIS, A.P.; CUNNINGHAM, E.T. et al (2006)**  
Year 2 efficacy results of 2 randomized controlled clinical trials of pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration.  
Ophthalmology 113: 1508-1521
- (22) **CHEN, C.Y.; WONG, T.Y.; HERIOT, W.J. (2007)**  
Intravitreal bevacizumab (Avastin®) for neovascular age-related macular degeneration: a short-term study.  
Am J Ophthalmol 143: 510-512
- (23) **CHISHOLM, I.H. (1983)**  
The recurrence of neovascularization and late visual failure in senile disciform lesions.  
Trans Ophthalmol Soc UK 103: 354-359
- (24) **CHRISTEN, W.G.; GLYNN, R.J.; MANSON, J.E.; AJANI, U.A.; BURING, J.E. (1996)**  
A prospective study of cigarette smoking and risk of age-related macular degeneration in men.  
JAMA 276: 1147-51



- (25) **CONNOR, T.B.; WOLF, M.D.; ARRINDELL, E.L.; MIELER, W.F. (1994)**  
Surgical removal of an extrafoveal fibrotic choroidal neovascular membrane with foveal serous detachment in age-related macular degeneration.  
Retina 14: 125-129
- (26) **ECKARDT, C.; ECKARDT, U.; CONRAD, H.-G. (1999)**  
Macular rotation with and without counter-rotation of the globe in patients with age-related macular degeneration.  
Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 237: 313-325
- (27) **EDWARDS, A.O.; RITTER, R.; ABEL, K.J.; MANNING, A.; PANHYSEN, C.; FARRER, L.A. (2005)**  
Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration.  
Science 308: 421-424
- (28) **ELSNER, H.; BARBAZETTO, I.; SCHMIDT-ERFURTH, U. (2001)**  
Spontanverlauf bei klassischer, subfovealer chorioidaler Neovaskularisation bei AMD.  
Ophthalmologie 98: 665-670
- (29) **EYE DISEASE CASE-CONTROL STUDY GROUP (1992)**  
Risk factors for neovascular age-related macular degeneration.  
Arch Ophthalmol 110: 1701-1708
- (30) **FERRIS III, F.L. (1983)**  
Senile macular degeneration: review of epidemiologic features.  
Am J Epidemiol 118: 132-151
- (31) **FLOCKS, M.; MILLER, J.; CHAO, P. (1959)**  
Retinal circulation time with the aid of fundus cinephotography.  
Am J Ophthalmol 48: 3-6

- (32) **FOLK, J.C. (1985)**  
Aging macular degeneration. Clinical features of treatable disease.  
Ophthalmology 92: 594-602
- (33) **FOLKMAN, J. (1971)**  
Tumor angiogenesis: therapeutic implications.  
New Engl J Med 285: 1182-1186
- (34) **FREUND, K.B.; YANNUZZI; L.A.; SORENSON, J.A. (1993)**  
Age-related macular degeneration and choroidal neovascularization.  
Am J Ophthalmol 115: 786-791
- (35) **GLASER, B.M.; CAMPOCHIARO, P.A.; DAVIS, J.L.; SATO, M. (1985)**  
Retinal pigment epithelial cell release an inhibitor of neovascularization.  
Arch Ophthalmol 103: 1870
- (36) **GRAGOUDAS, E.S. et al (2004)**  
Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration.  
New Engl J Med 351: 2805-2816
- (37) **GREEN, W.R.; MC DONNELL, P.J.; YEO, J.H. (1985)**  
Pathologic features of senile macular degeneration.  
Ophthalmology 92: 615-627
- (38) **GREEN, W.R.; ENGER, C. (1993)**  
Age-related macular degeneration histopathologic studies (The 1992 Lorenz E.  
Zimmermann Lecture).  
Ophthalmology 100: 1519-1535
- (39) **GUTHOFF, R.; SCHRADER, W.F. (2004):**  
Longterm results in surgical removal of subfoveal choroidal  
neovascularization in age-related macular degeneration.  
Acta Ophthalmol Scand 82: 686-690

- (40) **HAGER, A.; SCHMIDT-ERFURTH, U.; BARBAZETTO, I.; MICHELS, S.; LAQUA, H. (1999)**  
Photodynamische Therapie: ICG-angiographische Befunde.  
Ophthalmologie 96: 291-299
- (41) **HAINES, J.L.; HAUSER, M.A.; SCHMIDT, S. et al (2005)**  
Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration.  
Science 308: 419-421
- (42) **HANSEN, L. (1997)**  
Augenheilkunde  
UNI-MED Verlag
- (43) **HEIDUSCHKA, P.; FIETZ, H.; HOFMEISTER, S. et al. (2007)**  
Penetration of bevacizumab through the retina after intravitreal injection in the monkey.  
Invest Ophthalmol Vis Sci 48: 2814-2823
- (44) **HEIER, J.S.; BOYER, D.S.; CIULLA, T.A. et al. (2006)**  
Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration: year 1 results of the FOCUS study.  
Arch Ophthalmol 124: 1532-1542
- (45) **HERIOT, W.J.; MACHEMER, R. (1992)**  
Pigment epithelial repair.  
Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 230: 91-100
- (46) **HOLZ, F.G.; PAULEIKHOFF, D. (1997)**  
Altersabhängige Makuladegeneration  
Springer Verlag

- (47) **HUDSON, H.L.; FRAMBACH, D.A.; LOPEZ, P.F. (1995)**  
Relation of the functional and structural fundus changes after submacular surgery for neovascularization age-related macular degeneration.  
Br J Ophthalmol 79: 417-423
- (48) **HYMAN, L.; SCHACHAT, A.P.; HE, Q.; LESKE, M.C. (2000)**  
Hypertension, cardiovascular disease and age-related macular degeneration.  
Arch Ophthalmol 118: 351-358
- (49) **JANKNECHT, P.; SORIANO, J.M.; FUNK, J.; HANSEN, L.L. (1993)**  
Wachsen Narben trotz erfolgreicher Laserkoagulation einer subretinalen Neovaskularisation (SRNV)?  
Ophthalmologie 90: 463-467
- (50) **JUAN, E. DE; MACHEMER, R. (1988)**  
Vitreous surgery for hemorrhagic and fibrous complications of age-related macular degeneration.  
Am J Ophthalmol 105: 25-29
- (51) **KAHN, H.A.; LEIBOWITZ, H.M.; GANLEY, J.P. et al. THE FRAMINGHAM EYE STUDY I (1977)**  
Outline and major prevalence findings.  
Am J Epidemiol 106: 17-32
- (52) **KAHN, H.A.; LEIBOWITZ, H.M.; GANLEY, J.P. et al. THE FRAMINGHAM EYE STUDY II (1977)**  
Association of ophthalmic pathology with single variables previously measured in the Framingham Heart Study.  
Am J Epidemiol 106: 33-41
- (53) **KERNT, M.; NEUBAUER, A.S.; KAMPIK, A. (2007)**  
Intravitreal bevacizumab (Avastin®) treatment is safe in terms of intraocular and blood pressure.  
Acta Ophthalmol Scand 85: 119-120

- (54) **KERNT, M.; WELGE-LÜBEN, U.; YU, A.; NEUBAUER, A.S.; KAMPIK, A. (2007)**  
Bevacizumab wirkt nicht toxisch auf Zellen des menschlichen Auges.  
Ophthalmologie Online publiziert: 25.Juli 2007
- (55) **KLEIN, R.; KLEIN, B.E.K.; LINTON, K.L.P. (1992)**  
Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study.  
Ophthalmology 99: 933
- (56) **KLEIN, R.; KLEIN, B.E.K.; JENSEN, S.C. (1997)**  
The relation of cardiovascular disease and risk factors to the 5-year incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study.  
Ophthalmology 104: 1804-1812
- (57) **KLEINMAN, M.E.; YAMADA, K.; TAKEDA, A. et al (2008)**  
Sequence- and target-independent angiogenesis suppression by siRNA via TLR3.  
Nature 452: 591-597
- (58) **LOPEZ, P.F.; YAN, Q.; KOHEN, L. et al (1995)**  
Retinal pigment epithelial wound healing in vivo.  
Arch Ophthalmol 113: 1437-1446
- (59) **MACHEMER, R.; STEINHORST, U.H. (1993)**  
Retinal separation, retinotomy and macular relocation. II. A surgical approach for age-related macular degeneration?  
Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 231: 635-641
- (60) **MACULAR PHOTOCOAGULATION STUDY GROUP (1986)**  
Recurrent choroidal neovascularization after argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy.  
Arch Ophthalmol 104: 503-12

- (61) **MACULAR PHOTOCOAGULATION STUDY GROUP (1990)**  
Persistent and recurrent neovascularization after krypton laser photocoagulation for neovascular lesions of age-related macular degeneration.  
Arch Ophthalmol 108: 825-831
- (62) **MACULAR PHOTOCOAGULATION STUDY GROUP (1991)**  
Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Results of a randomized clinical trial.  
Arch Ophthalmol 109: 1220-31
- (63) **MACULAR PHOTOCOAGULATION STUDY GROUP (1991)**  
Subfoveal neovascular lesions in age related macular degeneration. Guidelines for evaluation and treatment in Macular Photocoagulation Study.  
Arch Ophthalmol 109: 1242-1257
- (64) **MACULAR PHOTOCOAGULATION STUDY GROUP (1993)**  
Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions of age-related macular degeneration, updated findings from two clinical trial.  
Arch Ophthalmol 111:1200-1209
- (65) **MACULAR PHOTOCOAGULATION STUDY GROUP (1994)**  
Visual outcome after laser coagulation for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: the influence of initial lesion size and initial visual acuity.  
Arch Ophthalmol 112: 480-488
- (66) **MANGIONE, C.M.; BERRY, S.; SPRITZER, K. (1998)**  
Identifying the content area for the 51-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire: results from focus groups with visually impaired persons.  
Arch Ophthalmol 116: 227-233

- (67) **MENNEL, S.; CALLIZO, J.; SCHMIDT, J.C.; MEYER, C.H. (2007)**  
Acute retinal pigment epithelial tear in the untreated fellow eye following repeated bevacizumab (Avastin®) injection.  
Acta Ophthalmol Scand 85: 689-690
- (68) **MERRILL, P.T.; LO RUSSO, F.J.; LOMEIO, M.D.; SAXE, S.J.; KHAN, M.; LAMBERT, H.M. (1999)**  
Surgical removal of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration.  
Ophthalmology 106: 782-789
- (69) **MOISSEIEV, J.; ALHALEL, A.; MASURI, R.; TREISTER, G. (1995)**  
The impact of the macular photocoagulation study results on the treatment of exudative age related macular degeneration.  
Arch Ophthalmol 113: 185-189
- (70) **NINOMIYA, Y.; LEWIS, J.M.; HASEGAWA, T.; TANOI, Y. (1996)**  
Retinotomy and foveal translocation for surgical management of subfoveal choroidal neovascular membranes.  
Am J Ophthalmol 122: 613-621
- (71) **NOELL, W.K. (1980)**  
Possible mechanisms of photoreceptor damage by light in mammalian eyes.  
Vis Res 20: 1163
- (72) **PAULEIKHOFF, D.; HARPER, C.A.; MARSHALL, J.; BIRD, A.C. (1990)**  
Aging changes in Bruch`s membrane. A histochemical and morphologic study.  
Ophthalmology 97: 171-178
- (73) **PAULEIKHOFF, D. (1992)**  
Drusen in der Bruchschen Membran.  
Ophthalmologie 89: 363-386

- (74) **PAULEIKHOFF, D.; KNEBEL, C.; PEUSER, M.; SCHRENK, M.; WESSING, A. (1996)**  
Die fluoreszenzangiographische Differenzierung der altersabhängigen Makuladegeneration. Studie zur Häufigkeit koagulativ behandelbarer Läsionen.  
Klin Mbl Augenheilk 209: 309-314
- (75) **POLINER, L.S.; TORNAMBE, P.E.; MICHELSON, P.E.; HEITZMANN, G.J. (1993)**  
Interferon alpha-2a for subfoveal neovascularization in age-related macular degeneration.  
Ophthalmology 100: 1417
- (76) **POLLACK, J.; DEL PRIORE, L.; SMITH, M. et al (1996)**  
Postoperative abnormalities of the choriocapillaris in exudative age-related macular degeneration.  
Br J Ophthalmol 80: 314-318
- (77) **RADIATION THERAPY FOR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION STUDY GROUP (1999)**  
A prospective, randomized, double-masked trial on radiation therapy for neovascular age-related macular degeneration (RAD-Study).  
Ophthalmology 106: 2239-2247
- (78) **REME, C. (1991)**  
Interaction of lithium and light in causing acute retinal damage. 9<sup>th</sup> International congress of eye research, Helsinki, Finland, August 1990.  
Proc Int Soc Eye Res 6: 146
- (79) **ROESEN, B.; SCHEIDER, A.; KIRALY, A.; GOFFERJE, M.A.; FELDMANN, H.J. (1998)**  
Choroidale Neovaskularisationen bei altersbezogener Makuladegeneration. Einjahresergebnisse nach Strahlentherapie.  
Ophthalmologie 95: 461-465



- (80) **ROSENFELD, P.J.; MOSHFEGHI, A.A.; PULIAFITO, C.A. (2005)**  
Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin®) for neovascular age-related macular degeneration.  
Ophthalmic Surg Lasers Imaging 36: 331-335
- (81) **ROSENFELD, P.J.; BROWN, D.M.; HEIER, J.S.; BOYER, D.S. et al (2006)**  
Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration.  
N Engl J Med 355: 1419-1431
- (82) **ROSENFELD, P.J.; FUNG, A.E.; LALWAN, G.A. (2006)**  
Visual acuity outcomes following a variable-dosing regimen for ranibizumab (Luzentis®) in neovascular AMD: the PrONTO study.  
Invest Ophthalmol Vis Sci 47: ARVO E-Abstract 2958
- (83) **ROTH, D.B.; DOWNIE, A.A.; CHARLES, S.T. (1997)**  
Visual results after submacular surgery for neovascularization in age-related macular degeneration.  
Ophthalmic Surgery and Lasers 28: 920-925
- (84) **ROY, M.; KAISER-KUPFER, M. (1990)**  
Second eye involvement in age-related macular degeneration: a four-year prospective study.  
Eye 4: 813
- (85) **SARKS, J.P.; SARKS, S.H.; KILLINGSWORTH, M.C. (1988)**  
Evolution of geographic atrophy of the retinal pigment epithelium.  
Eye 2: 552-577
- (86) **SCHEIDER, A.; GÜNDISCH, O.; KAMPIK, A. (1999)**  
Surgical extraction of subfoveal choroidal new vessels and submacular haemorrhage in age-related macular degeneration: results of a prospective study.  
Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 237: 10-15

- (87) SCHEIDER, A.; GANDORFER, A. (2000)**  
Morphometric comparison of subfoveal neovascular membranes and postoperative retinal pigment epithelial defects in age-related macular degeneration.  
Retina 20: 99-102
- (88) SCHITTKOWSKI, M.P.; SCHNEIDER, H.; ZIEGLER, P.G.; VOGEL, S.; GUTHOFF, R. (1998)**  
Niedrig dosierte, fraktionierte, perkutane Strahlentherapie bei subfovealen choroidalen Neovaskularisationen.  
Ophthalmologie 95: 466-72
- (89) SCHMIDT-ERFURTH, U. (1998)**  
Photodynamische Therapie. Minimal invasive Behandlung choroidaler Neovaskularisationen.  
Ophthalmologie 95: 725-731
- (90) SCHMIDT-ERFURTH, U.; LAQUA, H. (2001)**  
Photodynamische Therapie. Empfehlungen für Indikation und Behandlung.  
Ophthalmologie 98: 216-230
- (91) SCHMIDT-ERFURTH, U. (2006)**  
The PIER study: twelve month efficacy and safety results from a phase III study of ranibizumab 0,3mg and 0,5mg administered initially monthly and then every 3 months for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. PIER study group (abstract no. F1116).  
Asian J Ophthalmol 8: 176
- (92) SCHWESINGER, C.; YEE, C.; ROHAN, R.M. et al (2001)**  
Intrachoroidal neovascularization in transgenic mice overexpressing vascular endothelial growth factor in the retinal pigment epithelium.  
Am J Pathol 158: 1161-1172

- (93) **SEDDON, J.M.; AJANI, U.A.; SPERDUTO, R. et al. (1994)**  
Dietary carotinoids vitamins A, C and E and advanced age-related macular degeneration.  
JAMA 272: 1413-1420
- (94) **SEDDON, J.M.; WILLETT W.C.; SPEIZER, F.E.; HANKINSON, S.E. (1996)**  
A prospectiv study of cigarette smoking and age-related macular degeneration in women.  
JAMA 276: 1141-1146
- (95) **SOUBRANE, G.; COSCAS, C.; FRANCAIS, C. et al (1990)**  
Occult subretinal new vessels in age-related macular degeneration. Natural history and early treatment.  
Ophthalmology 97: 649-657
- (96) **SOUBRANE, G.; KUHN, D.; COSCAS, G. (2004)**  
Indications courantes de la photothérapie dynamique dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge.  
Journal Fran d'Ophthalm 27: 79-80
- (97) **STATISTISCHES BUNDESAMT (1995)**  
Blindengeld in Deutschland.  
Dtsch Ärzteblatt 92: B795
- (98) **STEINBERG, E.P.; TIELSCH, J.M.; SCHEIN, O.D. et al (1994)**  
The VF-14: an index of functional impairment in cataract patients.  
Arch Ophthalmol 112: 630-638
- (99) **STEVENS, T.S.; BRESSLER, N.M.; MAGUIRE, M.G.; BRESSLER, S.B. et al (1997)**  
Occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. A natural history study.  
Arch Ophthalmol 115: 345-350

- (100) **STRAHLMAN, E.R.; FINE, S.L.; HILLIS, A. (1983)**  
The second eye of patients with senile macular degeneration.  
Arch Ophthalmol 101: 1191
- (101) **SUBMACULAR SURGERY TRIALS PILOT STUDY (2000)**  
Submacular surgery trials randomized pilot trial of laser photocoagulation versus surgery for recurrent choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. Report 1. Ophthalmic outcomes.  
Am J Ophthalmol 130: 387-407
- (102) **SUBMACULAR SURGERY TRIALS PILOT STUDY (2004)**  
Surgery for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. Report 11. Ophthalmic findings.  
Am J Ophthalmol 111: 1967-1980
- (103) **THOMAS, M.A.; DICKINSON, J.D.; MELBERG, N.S.; IBANEZ, H.E.; DHALIWAL, R.S. (1994)**  
Visual results after surgical removal of subfoveal choroidal neovascular membranes.  
Ophthalmology 101:1384-1396
- (104) **THUMANN, G.; AISENBREY, S.; SCHRAERMAYER, U.; LAFAUT, B.; ESSER, P.; WALTER, P.; BARTZ-SCHMIDT, K.U. (2000)**  
Transplantation of autologous iris pigment epithelium after removal of choroidal neovascular membranes.  
Arch Ophthalmol 118: 1350-1355
- (105) **TOTH, C.A.; LAPOLICE, D.J.; BANKS, A.D.; STINNETT, S.S. (2004)**  
Improvement in near visual function after macular translocation surgery with 360-degree peripheral retinectomy.  
Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 242: 541-548

- (106) **TRAUZETTEL-KLOSINSKI, S.; TORNOW, R.P. (1996)**  
Fixation behaviour and reading in macular scotoma-assessed by Tübingen Manual Perimetry and SLO.  
Neuro-Ophthalmol 16: 241-254
- (107) **TREATMENT OF AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION WITH PHOTODYNAMIC THERAPY (TAP) STUDY GROUP (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.  
Arch Ophthalmol 117: 1329-1345
- (108) **TREATMENT OF AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION WITH PHOTODYNAMIC THERAPY (TAP) STUDY GROUP (2001)**  
Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: two-year results of 2 randomized clinical trials - TAP Report 2.  
Arch Ophthalmol 119: 198-207
- (109) **TREATMENT OF AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION WITH PHOTODYNAMIC THERAPY (TAP) STUDY GROUP (2002)**  
Verteporfin therapy for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: three-year results of an open-label extension of 2 randomised clinical trials – TAP report no. 5  
Arch Ophthalmol 120: 1307-1314
- (110) **VAN MEURS, J.C.; MAAIJWEE, K.; VAN DEN BIESEN, P.R. et al. (2004)**  
Translocation of autologous retinal pigment epithelium and choroid in patients with exudative age-related macular degeneration: further follow-up.  
ARVO #4628

- (111) **VERTEPORFIN IN PHOTODYNAMIC THERAPY STUDY GROUP (2001)**  
Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two-year results of a randomised clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization-Verteporfin in photodynamic therapy report 2.  
Am J Ophthalmol 131: 541-560
- (112) **VINGERLING, J.R.; DIELEMANS, I.; BOTS, M.L. et al. (1995)**  
Age-related macular degeneration is associated with atherosclerosis: the Rotterdam Study.  
Am J Epidemiol 142: 404-409
- (113) **WEINBERG, W.; GABEL, V-P.; BIRNGRUBER, R.; LORENZ, B.; MÜLLER, W. (1981)**  
Die zeitliche Entwicklung der Weißfärbung in Korrelation zur Schadensausdehnung bei der Photokoagulation der Netzhaut.  
Sitzungsbericht DOG 78: 603-606
- (114) **WEINBERGER, A.W.A.; WOLF, S.; KUBE, T.; SOLBACH, U.; DOBBERSTEIN, H.; SCHLEICHER, U.M.; KIRCHHOF, B. (1999)**  
Strahlentherapie okkultor choroidaler Neovaskularisationen bei altersabhängiger Makuladegeneration.  
Klin Monatsbl Augenheilkd 214: 96-99
- (115) **WESSING, A. (1968)**  
Fluoreszenzangiographie der Retina  
Georg Thieme Verlag Stuttgart
- (116) **WEST, S.; VITALE, S.; HALLFRISH, J. et al. (1994)**  
Are antioxidants or supplements protective for age-related macular degeneration?  
Arch Ophthalmol 112: 222-227

- (117) WILLIAMS, R.A.; BRODY, B.L.; THOMAS, R.G.; KAPLAN, R.M.;  
BROWN, S.I. (1998)**

The psychosocial impact of macular degeneration.

Arch Ophthalmol 116: 514-520

- (118) WOLF, S.; LAPPAS, A.; WEINBERGER, A.W.A.; KIRCHHOF, B.  
(1999)**

Macular translocation for surgical management of subfoveal choroidal neovascularizations in patients with AMD: first results.

Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 237: 51-57





## **Danksagung**

Herrn Privatdozent Dr. med. W. Schrader möchte ich meinen herzlichen Dank für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas, die sehr gute Betreuung und die wertvollen Ratschläge während dieser Arbeit aussprechen.

Herrn Prof. Dr. med. Dr. h. c. F. Grehn danke ich vielmals für die Übernahme des Koreferates.

Herrn Privatdozent Dr. rer. nat. Dipl.-Phys. Th. Meigen danke ich ebenfalls vielmals für seine Tätigkeit als mündlicher Prüfer bei meiner Dissertation.

Bei den Mitarbeitern der Augenklinik möchte ich mich für ihre ständige zuvorkommende Hilfsbereitschaft beim Auffinden der Patientenunterlagen bedanken.

Dabei gilt den Mitarbeitern der Fotografie- und Angiographie-Abteilungen mein besonderer Dank für ihre Unterstützung.

# Lebenslauf

## Persönliche Daten

Name Sibylle Mieck, geb. Schumann  
Anschrift Neckarhölde 19  
69412 Eberbach  
Geboren am 16.04.1975, in Radebeul/Dresden  
Familienstand verheiratet, 1 Kind  
Staatsangehörigkeit deutsch  
Eltern Dr. Hubert Schumann, Zahnarzt  
Annette Schumann, geb. Mählert, Physiotherapeutin

## Schulbildung

09/81- 03/89 Gesamtschule in Radebeul  
04/89- 07/89 Hauptschule in Aglasterhausen  
09/89- 07/95 Gymnasium in Mosbach/ Neckarelz

## Studium

10/95- 09/98 Humboldt-Universität Berlin  
10/98- 07/00 Julius-Maximilian-Universität Würzburg  
08/00- 12/00 Zahnärztliche Prüfung, Approbation

## Beruf

01/01- 05/01 Vorbereitungsassistentin in Aglasterhausen,  
Praxis Dr. H. Schumann  
06/01- 03/03 Vorbereitungsassistentin in Wertheim,  
Praxis Dr. O. Biber  
06/03- 09/03 Weiterbildungsassistentin in Mörlenbach,  
Hr. Klingler  
Seit 10/03 selbständig tätig als Zahnärztin in Gemeinschaftspraxis  
Dr. Novakovic und Mieck in Speyer