

1. Einleitung

1.1 Choroidale Neovaskularisationen (CNV)

1.1.1 Übersicht

Als choroidale Neovaskularisation (CNV) werden neu gebildete pathologische Gefäße unterhalb der Netzhaut bezeichnet. Erstmals wurde diese Form der Angiogenese im Auge 1929 von Holloway und Verhoeff histologisch beschrieben. Die Assoziation zur altersbedingten Makuladegeneration wurde erstmals von Gass hergestellt [70]. Es handelt sich hierbei um pathologische Gefäße zwischen Neuroretina und dem retinalen Pigmentepithel (RPE) oder zwischen RPE und der Choriokapillaris. Wegen ihrer Lage werden CNV auch als subretinale Neovaskularisation (SRN) bezeichnet.

Das Auftreten von CNV führt wegen des Flüssigkeits-Ausstroms durch die neovaskulären Endothelien in die Umgebung zu einer exsudativen Makulopathie, die mit einem retinalen und subretinalen Ödem, Blutungen wie auch der Ablagerung von harten Lipidexsudaten einhergeht.

Vorzugsweise, aber nicht ausschließlich, treten diese Neovaskularisationen im Bereich der Makula oder der Fovea auf, wodurch die begleitende Symptomatik mit Verzerrtsehen (Metamorphopsien), Leseschwierigkeiten, Schwierigkeiten beim Erkennen von Gesichtern, einem zentralen Gesichtsfeldausfall (zentrales Skotom) und einem starken Abfall der zentralen Sehschärfe hervorgerufen wird.

Choroidale Neovaskularisationen können bei fast allen Erkrankungen des hinteren Augenpols auftreten und bilden somit eine gemeinsame pathophysiologische Endstrecke bei Erkrankungen die zu einer Desintegration der normalen Architektur von Netzhaut, retinalem Pigmentepithel, Bruch'scher Membran und Aderhaut bzw. Choriokapillaris führen [29] [131] [130] [79] [102]. Histologisch (nach chirurgischer Entfernung) betrachtet, bestehen diese CNV-Membranen hauptsächlich aus zellulären Bestandteilen wie RPE Zellen, Gefäßendothelien, Fibrozyten, Makrophagen und Photorezeptoren sowie aus extrazellulären Bestandteilen wie Kollagen, Fibrin und sogenannten Basal Lamina Deposits [102] [170].

Letztlich allen choroidalen Neovaskularisationen gemeinsam ist die durch verschiedene angiogene Stimuli, deren wichtigster Vertreter der vascular endothelial growth factor (VEGF) ist, induzierte Angiogenese mit Ausbildung einer fibrovaskulären

Gefäßmembran. Diese fibrovaskuläre CNV wächst aus der Choriokapillaris durch die Bruch'sche Membran in den subretinalen Raum und führt hierdurch zur Ausbildung einer exsudativen Makulopathie mit den typischen oben beschriebenen Symptomen. Bei länger bestehender Exsudation kommt es zum Umbau bzw. zur Degeneration und zum Untergang der Photorezeptor-Aussenglieder und des RPE [31] [30] mit entsprechender Funktionseinschränkung.

1.1.2 Ursachen einer CNV

Die häufigste Ursache einer CNV ist zweifelsohne die altersbedingte Makuladegeneration (AMD), die auch die häufigste Ursache einer schweren Sehverschlechterung in den westlichen Industrienationen im höheren Lebensalter darstellt [94].

An zweiter Stelle steht die hohe Kurzsichtigkeit (Myopia magna), gefolgt von anderen Ursachen wie post-inflammatorischer CNV, CNV idiopathischer Genese, CNV bei Angioid streaks und vielen anderen seltenen Erkrankungen, die, wie bereits erwähnt, alle zur Ausbildung einer CNV mit exsudativer Makulopathie führen können. Tabelle 1 zeigt eine Aufstellung der möglichen Ursachen.

Tabelle 1	
Mögliche Ursachen einer CNV mit exsudativer Makulopathie.	
sehr häufig	AMD
relativ häufig	Myopia magna Zn. Uveitis posterior Zn. Entzündungen (z.B. POHS, PIC, multifokale Chorioiditis) Zn. Laserkoagulation Zn. chorioretinalen Narben
weniger häufig	idiopathische Genese Angioid streaks Trauma mit Aderhautruptur RPE Abhebung
seltene (Auswahl)	Vogt Koyanagi Harada Syndrom (VKH) Retinopathia centralis serosa AH Naevus Drusenpapille

selten (Auswahl)	AHMM AH Hämangiom M. Best Sorsby Fundusdystrophie Rötelnembryopathie serpingiöse Chorioidopathie APMPPE Birdshot Retinopathie M. Stargard RPE Hamartom
-------------------------	--

In den folgenden Kapiteln werden die Besonderheiten der CNV bei den verschiedenen Grunderkrankungen erläutert. Die Darstellung der Pathogenese erfolgt bei der AMD am detailliertesten, weil hierfür die meisten Erkenntnisse vorliegen und teilweise diese grundlegenden Mechanismen auch auf die anderen Ursachen einer CNV übertragbar sind.

1.1.2.1. CNV bei altersbedingter Makuladegeneration (AMD)

Bei der altersbedingten Makuladegeneration (AMD) handelt es sich um eine Erkrankung, die im höheren Alter stark zunimmt. Man unterscheidet ein Frühstadium, die s.g. altersbedingte Makulopathie (ARM), und ein Spätstadium, die altersbedingte Makuladegeneration (AMD). Bei der AMD wird zwischen der nicht exsudativen, umgangssprachlich auch „trockenen“ Form der AMD, und der exsudativen „feuchten“ Form unterschieden. Bei der nicht exsudativen Form liegen Drusen und eine geographische Atrophie des RPE vor. Beim Auftreten von choroidalen Neovaskularisationen, RPE-Abhebung und Blutungen liegt die exsudative Form der AMD vor. Detailliert wird die klinische Ausprägung der ARM und der AMD in der internationalen Klassifizierung [41] beschrieben, die die Grundlage für viele multizentrische Therapiestudien darstellt und im Kapitel Methoden genauer erläutert wird.

In Assoziation mit einer CNV wird die Diagnose AMD gestellt, wenn zusätzlich zur CNV entweder Drusen und/oder Pigmentepithelveränderungen im Bereich der Makula vorliegen. Generell liegt die untere Altersgrenze beim 50ten Lebensjahr.

Epidemiologie

Die Prävalenz der exsudativen AMD mit CNV steigt mit zunehmendem Alter sehr stark an [131]. So werden in den großen epidemiologischen Studien wie der Beaver Dam, Blue Mountain und Rotterdam Eye Study [179] [91] [94] [64] [117] Prävalenzen zwischen 0,2% bei den 55 bis 64-jährigen und dann stark ansteigende Werte bis zu 11% bei den über 85-jährigen genannt. Die Frühform (ARM) ist entsprechend etwa 4 bis 10-mal häufiger als die AMD [180]. Generell haben Frauen ein höheres Risiko als Männer [167]. Etwa 85% der Betroffenen leiden an der nicht exsudativen Form der AMD und ca. 15% an der exsudativen AMD mit CNV. Die exsudative AMD mit CNV ist die häufigste Erblindungsursache im höheren Alter in den westlichen Industrienationen [94] [64].

Risikofaktoren

Viele potenzielle Risikofaktoren wurden auf ihren Einfluss bei der Entstehung der AMD hin untersucht. Zur Zeit bestehen gesicherte Erkenntnisse nur für das Rauchen, zunehmendes Alter, Geschlecht und das Vorhandensein von Drusen [185] [118] [131] [167] [165] [99]. Fragliche Risikofaktoren umfassen eine genetische Prädisposition [166] [160], den Einfluss von Licht, den Linsenstatus des Auges, Hautfarbe, Begleiterkrankungen (Herz-Kreislaufkrankungen) und Ernährungsgewohnheiten (Aufnahme von Spurenelementen wie Zink, Kupfer, Vitaminen oder Lutein) [29].

Das zunehmende Alter ist der wichtigste Risikofaktor, der sowohl die Inzidenz als auch die Prävalenz und die Progression der AMD begünstigt [97] [95] [117] [165]. Beim Geschlecht zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede in der Prävalenz der AMD an sich, allerdings ist die 5-Jahres-Inzidenz für die exsudative neovaskuläre Form der AMD mit CNV bei Frauen mit 1,2% doppelt so hoch wie bei Männern mit 0,6% [117].

Rauchen konnte als klarer Risikofaktor für eine CNV identifiziert werden. Es besteht ein etwa 2-fach höheres Risiko für die Entstehung einer CNV bei Rauchern [162] [53]. Eine mögliche Erklärung ist die Tatsache, dass Nikotin das CNV-Wachstum über eine verstärkte Endothelzellproliferation fördert [83].

Generell kann für Patienten, bei denen beidseits weiche Drusen bzw. auch einseitig konfluierende Drusen mit Pigmentierungen oder aber auch eine Abhebung des Pigmentepithels vorliegt, ein höheres Risiko für die Entstehung einer exsudativen AMD angenommen werden [47]. So liegt z.B. das 5-Jahres-Risiko am Partnerauge eines Auges, welches bereits wegen einer AMD einen Visusverlust erlitten hat, eine CNV zu entwickeln bei ca.12% [13]. Bei beidseitigen Drusen und gutem Visus besteht ein

kumulatives Risiko von ca. 14,5% im Zeitraum von 4 Jahren eine CNV zu entwickeln [164].

Der Einfluss von Licht wird kontrovers diskutiert. Es ist möglich, dass eine erhöhte Lichtexposition, wie sie nach durchgeführter Cataract-Operation stattfindet, zu einem erhöhten oxidativen Stress durch hoch-reaktive Verbindungen führt, was wiederum die Entstehung der CNV fördern kann [136] [96] [33] [98] [32] [111].

Ernährungsgewohnheiten und die Aufnahme von Spurenelementen und Vitaminen spielen möglicherweise eine Rolle bei der Entstehung einer CNV, auch wenn hier noch keine abschließende Beurteilung möglich ist [39] [116]. Es konnte z.B. in einer Fall-Kontroll-Studie gezeigt werden, dass eine höhere Zufuhr von s.g. Ω -3-Fettsäuren und Fisch mit einem niedrigeren Risiko für eine neovaskuläre AMD verbunden ist [161]. Hinsichtlich des protektiven Effekts auf das Fortschreiten einer nicht exsudativen AMD in eine AMD mit CNV wurde die Supplementierung von hohen Dosen an Zink, Vitamin C, Vit. E und β -Karotin in der AREDS (Age-Related Eye Disease Study) untersucht. Hier konnte ein positiver Effekt für diese Patientensubgruppe gefunden werden [18, 19].

Die exsudative AMD mit CNV ist in bestimmten Bevölkerungsgruppen häufiger als in anderen, so haben z.B. weiße Amerikaner ein etwa 4,4 mal höheres Risiko als schwarze Amerikaner an einer CNV zu erkranken [66] [135]. Bei Japanern sind Veränderungen im Sinne einer ARM histologisch weit seltener als bei Europäern [88].

Pathogenese

Bevor sich eine CNV ausbildet, bestehen Drusen als Zeichen einer ARM. Hierbei handelt es sich um Ablagerungen von abnormem, eiweiß- und lipidhaltigem amorphem Material, welches sich zwischen retinalem Pigmentepithel und der Bruch'schen Membran anreichert. Man unterscheidet zwischen weichen (größeren und unscharf begrenzten, teilweise konfluierenden) und harten (scharf begrenzten und kleineren) [134] [129] Drusen. Zusätzlich zu den Drusen bestehen Atrophien oder Verklumpungen des RPE [132], ohne dass zunächst eine Exsudation vorliegt.

Aus diesen Frühformen kann sich entweder das Endstadium der nicht-exsudativen Makuladegeneration, die geographische Atrophie mit zentraler Atrophie des [146] [144] Pigmentepithels, entwickeln, oder aber bei entsprechendem angiogenem Stimulus eine Exsudation mit der Ausbildung einer CNV [148] und eventuell auch einer Abhebung des retinalen Pigmentepithels und Blutungen [145] [133].

Es besteht letztlich ein multifaktoriell beeinflusster Alterungsprozess, der die funktionelle Einheit von Photorezeptoren, RPE und Bruch'scher Membran zerstört. Im folgenden werden einige Aspekte der noch nicht vollständig geklärten pathophysiologischen Prozesse dargestellt.

Grundsätzlich bestehen CNV aus neovaskulären Gefäßen, die aus der Aderhaut bzw. Choriokapillaris entspringen und durch Defekte in der Bruch'schen Membran in den subretinalen Raum und teilweise durch das RPE hindurch wachsen [77] [102].

Ein wesentlicher Stimulus ist die im Verlauf der degenerativen Prozesse erhöhte Ausschüttung von VEGF als einem der wesentlichen pro-angiogenen [127] [186] [87] Wachstumsfaktoren. Die Ausschüttung wird durch Hypoxie getriggert. Im transgenen Mausmodell konnte interessanterweise gezeigt werden, dass nur eine ektopische VEGF-Produktion zur Ausbildung einer CNV führt und somit möglicherweise eine intakte regelrechte anatomische Architektur des funktionellen Komplexes aus Photorezeptoren, RPE, Bruch'scher Membran und Choriokapillaris eine CNV-Entstehung verhindert bzw. hemmt [51]. Ähnliche Befunde wurden von anderen Arbeitsgruppen beschrieben [175] [124] [187].

Andere Wachstumsfaktoren, die eine Rolle bei der Ausbildung einer CNV spielen, sind unter anderem der PEDF (pigment epithelium derived growth factor) als Hauptvertreter der Anti-Angiogenese, sowie einige andere Wachstumsfaktoren wie FGF2 (basic fibroblast growth factor), TGF β (transforming growth factor β) und TNF α (tumor necrosis factor α) [87] [29].

Durch die Ausschüttung von VEGF kommt es durch die damit verbundene Hochregulation von Plasminogen-Aktivatoren und Metalloproteinasen zu einem Aufweichen der extrazellulären Matrix. Dieser Vorgang unterstützt dann die der VEGF-Wirkung entsprechenden Prozesse wie Endothelzellproliferation, -migration und -überleben und führt zu einer erhöhten Gefäßpermeabilität und somit zur Ausbildung von Neovaskularisationen bzw. CNV [29].

Dass VEGF tatsächlich beim Vorliegen einer CNV verstärkt exprimiert ist, konnte in histologischen Untersuchungen nach chirurgischer CNV-Extraktion gezeigt werden [150] [106] [65].

Dieses Konzept wurde in verschiedenen tierexperimentellen Untersuchungen bestätigt, die einerseits eine VEGF-induzierte Endothelzellproliferation, andererseits auch eine

Hemmung der Ausbildung von CNV nach Gabe eines VEGF-Antagonisten [36] [101] zeigen konnten.

Die Tatsache, dass in der nicht pathologisch veränderten Netzhaut VEGF durch RPE-Zellen gebildet wird und Rezeptoren sowohl in der Choriokapillaris, den Photorezeptoren als auch im RPE selbst zu finden sind, zeigt, dass es sich bei der basalen VEGF-Produktion um einen physiologischen Prozess handelt und andere bereits erwähnte Faktoren hinzukommen müssen um eine Angiogenese mit Ausbildung einer choroidalen Neovaskularisation zu induzieren.

Hier kommt als weiterer zusätzliche Mechanismus neben Veränderungen in der extrazellulären Matrix und den entsprechenden Integrinen und Zell-Adhäsions-Molekülen wie Metalloproteinasen (MMPs) [29] z.B. eine subklinische Entzündung in Betracht. Inflammatorische Umbauprozesse wurden bereits 1875 histologisch an Autopsieaugen mit AMD festgestellt [128]. Durch neuere Untersuchungen an exzidierten CNV konnte dies durch den Nachweis von Leukozyten und Makrophagen in den Neovaskularisations-Membranen bestätigt werden [79] [127]. Insgesamt handelt es sich um ein multifaktorielles Geschehen, das nur langsam Stück für Stück besser verstanden wird.

Symptomatik

Meist werden die ersten Symptome der exsudativen AMD zufällig bemerkt, wenn z.B. das noch gesunde Partnerauge abgedeckt wird. Das gesunde Auge kann zu Beginn der Erkrankung die Veränderungen noch kompensieren.

Zunächst werden Metamorphosien und eine Sehverschlechterung wahrgenommen, das Lesen wird zunehmend schwieriger bis unmöglich, und der zentrale Gesichtsfeldefekt erschwert die täglichen Verrichtungen. Weitere Beschreibungen der Symptome finden sich in Kapitel (1.1.3 klinische Symptomatik).

1.1.2.2 CNV bei Myopie

Neben der AMD ist die pathologische Myopie die häufigste Ursache [181] für die Entstehung einer exsudativen Makulopathie mit CNV. Von pathologischer Myopie spricht man beim Vorliegen eines Brechungsfehlers von mindestens -6 Dioptrien oder einer Bulbusachsenlänge von mehr als 26,5 mm. Dies führt zu erheblichen Veränderungen an Netz- und Aderhaut. Grund ist ein übermäßiges axiales Bulbuswachstum, welches zur Dehnung der Netzhaut, der Aderhaut und des Pigmentepithels am hinteren Augenpol führt. Es treten Lacksprünge auf, die sich als feine gelbliche, verzweigte Linien darstellen und morphologisch einem Riss in der Bruch'schen Membran und einem Defekt im RPE entsprechen. Häufig gehen diese Veränderungen mit einer subretinalen Blutung einher. Diese Blutung wiederum ist oft auf eine CNV zurückzuführen, da Risse in der Bruch'schen Membran eine Prädilektionsstelle für die Ausbildung von choroidalen Neovaskularisationen darstellen. Das Endstadium der Läsion ist schließlich der Fuch'sche Fleck (eine leicht erhabene, pigmentierte Narbe in der Fovea), der funktionell mit einem deutlich reduzierten Visus einhergeht [34].

Es handelt sich hierbei meist um überwiegend klassische CNV [181].

Im Gegensatz zur altersbedingten Makuladegeneration führt die pathologische Myopie meist schon bei jüngeren Patienten zur Entstehung von CNV. Klinisch zeigt sich eine Sehverschlechterung mit Metamorphopsien, der eine funduskopisch sichtbare subretinale Blutung und ein begleitendes NH-Ödem zu Grunde liegt.

Fluoreszenzangiographisch besteht meist eine gut abgrenzbare, relativ kleine und zentral gelegene CNV ähnlich der AMD. Die Leckage in der Spätphase der Angiographie ist jedoch häufig geringer ausgeprägt. Weiterhin fehlen die bei der AMD typischen Veränderungen wie Defekte des RPE, Drusen und Exsudate, obwohl auch Mischformen (Myopie und AMD) vorkommen können. Wichtig ist es, den Aktivitätsgrad der Leckage zu beurteilen, da so das Stadium der Erkrankung bestimmt werden kann.

1.1.2.3 CNV post-entzündlich

Als post-entzündliche CNV werden choroidale Neovaskularisationen bezeichnet, die sich nach stattgehabter Entzündung am hinteren Augenpol, meist im Bereich der post-inflammatorischen Narben, aber auch de novo ausbilden.

Es kann angenommen werden, dass die Narben, ähnlich wie bei der Myopie die Lacksprünge, zu einer veränderten Architektur in der funktionellen Einheit RPE, NH und Aderhaut führen und so eine Prädilektionsstelle für das Wachstum von CNV aus der Aderhaut darstellen.

Das oculare (OHS) bzw. das presumed ocular histoplasmosis Syndrom (POHS) ist eine häufige Ursache von CNV. Das POHS ist dem OHS sehr ähnlich. Ursache für das OHS ist der Pilz *Histoplasma capsulatum*, der in Europa nicht vorkommt, jedoch z.B. in den USA im Mississippi und Missouri-Gebiet endemisch ist und nach systemischer Infektion zur Ausbildung des okulären Histoplasmosis-Syndroms führen kann [92]. Beide Krankheitsbilder weisen den selben klinischen Befund auf. Das typische Bild zeigt am hinteren Pol gelegene mehrere s.g. Histospots, die kleine, runde, ausgestanzte atrophische Narben nach Entzündung darstellen. Oft kommt es zur Ausbildung von CNV, die sub-, juxta- und extrafoveolär gelegen sein können. In der Fluoreszenz-Angiographie stellen sich die Histospots als deutlich hyperfluoreszente Narben ohne Leckage und die CNV mit typischen Leckagezeichen dar. Zum klinischen Bild gehört weiterhin noch eine peripapilläre Atrophie und das Fehlen einer zellulären Entzündungsreaktion [50].

Der Unterschied zwischen POHS und OHS besteht darin, dass das POHS bei Patienten auftritt, die nicht mit dem Erreger in Kontakt waren, klinisch aber einen sehr ähnlichen Fundusbefund aufweisen [126].

Verschiedene Erkrankungen wie Multifokale Chorioiditis mit Panuveitis (MCP) oder die Punctate inner choriodopathy (PIC) [49] führen ebenfalls häufiger zur Ausbildung einer CNV.

Weitere Ursachen für post-entzündliche CNV sind chorioretinitische Entzündungen wie z.B. Toxoplasmose oder posteriore Uveitis, in deren Verlauf sich eine CNV ausbilden kann. Oft lässt sich die ursächliche Erkrankung trotz ausgedehnter diagnostischer Bemühungen nicht eindeutig definieren. Eine CNV kann sich in diesen Fällen auch nach Abklingen der Entzündung aus den entstandenen Narben entwickeln. Ähnlich wie bei der Myopie und auch bei den im folgenden Kapitel dargestellten idiopathischen CNV, stellen sich die post-entzündlichen CNV angiographisch meist als klassische Form dar.

1.1.2.4 CNV idiopathisch

Die Diagnose einer idiopathischen CNV wird dann gestellt, wenn neben einer in der Fluoreszenzangiographie darstellbaren exsudativen Makulopathie mit CNV und Leckage keine andere erkennbare ophthalmologische Grunderkrankung als Ursache der CNV vorliegt und das Alter der Patienten unter 50 Jahre liegt. Insbesondere dürfen keine Drusen oder andere Zeichen einer AMD oder Zeichen einer pathologischen Myopie (Myopie > 6,5 dpt, oder Bulbusachsenlänge > 26,5 mm) vorhanden sein.

Obwohl idiopathische CNV eine bessere Visusprognose haben als choroidale Neovaskularisationen bei AMD [181], kommt es ohne Therapie, wie bei allen anderen Ursachen einer CNV auch, zu einer deutlichen Sehverschlechterung [54] [6] durch die exsudativen Veränderungen mit nachfolgender Degeneration der Photorezeptoren.

1.1.2.5 CNV bei seltenen Ursachen

Neben den häufigeren Ursachen einer CNV gibt es, wie bereits erwähnt, praktisch bei jeder Erkrankung des hinteren Augenpols die Möglichkeit, dass sich als Komplikation eine CNV im Verlauf ausbildet. Stellvertretend sollen hier nur zwei Diagnosen (CNV bei Angioid streaks und CNV bei Aderhautruptur) kurz erläutert werden.

Bei Angioid streaks handelt es sich um „gefäßähnliche Streifen“, die irregulär, radiär von der Papille ausstrahlen. Sie treten häufig beidseits auf und haben eine bräunlich-rötliche Farbe, und das anatomische Korrelat sind Defekte oder Brüche in der abnorm verdickten Bruch'schen Membran. Bei der Hälfte dieser Patienten bestehen systemische Erkrankungen wie Pseudoxanthoma elasticum (PXE), Morbus Paget oder Hämoglobinopathien [110]. CNV sind meist vom klassischen Typ und gehen meist von den „streaks“ aus und sind die häufigste Ursache für eine Visusverschlechterung bei Patienten mit Angioid streaks.

Bei der Ruptur der Aderhaut handelt es sich um eine mechanische Zerreißung der Aderhaut und des retinalen Pigmentepithels meist nach stumpfem Bulbustrau­ma, selten auch nach penetrierender Augenverletzung [25]. Akut kommt es dabei oft zu Blutungen, im Verlauf zeigt sich nach Resorption der Blutung eine sichelförmige, am hinteren Augenpol gelegene Rupturlinie, die sich als gelblich-bräunlich pigmentierte Narbe darstellt. Die visuelle Funktion hängt ganz wesentlich von der Lage der Ruptur im Verhältnis zur Fovea ab [159]. Als Komplikation kann sich an der Rupturlinie eine choroidale Neovaskularisation mit Leckage und Blutung ausbilden. Meist handelt es sich um klassische CNV.

1.1.3 Klinische Symptomatik

Die klinische Symptomatik der exsudativen Makulopathie auf Grund einer CNV ist bei den aufgeführten Grunderkrankungen sehr ähnlich. Subjektive Beschwerden sind zunächst Metamorphopsien, die häufig am ersten betroffenen Auge nur zufällig bemerkt werden und sich in der Wahrnehmung von Wellenlinien und Metamorphopsien, vor allem beim Lesen darstellen. Mit Weiterbestehen der Exsudation fallen zunehmend zentrale Skotome mit daraus resultierenden Problemen beim Lesen, Gesichter Erkennen und einem Visusabfall etc. auf.

Klinisch zeigt sich bei der Untersuchung ein bei der binokularen Funduskopie feststellbares Makulaödem, welches teilweise mit intraretinalen und subretinalen Blutungen oder aber auch harten Exsudaten einhergehen kann. Zudem sind je nach Grunderkrankung weitere Auffälligkeiten wie z.B. Drusen bei der AMD feststellbar.

Der Verdacht auf eine CNV kann in manchen Fällen bei der Fundusuntersuchung durch das Vorhandensein einer gräulichen Verdickung, einem Netzhautödem und subretinalem Blut im Bereich der Makula erhärtet werden.

Letztlich erlaubt aber nur die Fluoreszenz-Angiographie die sichere Diagnose einer CNV. Durch die Angiographie kann die Neovaskularisation weiter differenziert werden.

Hierbei wird zwischen sogenannten klassischen und okkulten CNV und Abhebungen des RPE unterschieden. Auf die genaue Definition wird in Kapitel Untersuchungsmethoden/ Einteilung und Klassifikation der CNV (1.2.4) eingegangen.

Histologische Untersuchungen von Lafaut und [170] [102] [85] haben gezeigt, dass bei klassischen CNV die Gefäßmembran überwiegend oberhalb des retinalen Pigmentepithels, also zwischen RPE und neurosensorischer Netzhaut ausgebildet sind, während okkulte CNV sich unterhalb des RPE ausbreiten. Dieses Wachstumsmuster erklärt das unterschiedliche fluoreszenzangiographische Erscheinungsbild. Klassische CNV lassen sich gut und früh in der Angiographie abgrenzen, während okkulte CNV erst spät eine Anfärbung zeigen, was durch die darüberliegende Schicht des melaninhaltigen RPE bedingt ist, welches die von der CNV ausgehende Fluoreszenz blockiert, die Neovaskularisation „versteckt“ und als „okkulte“ CNV erscheinen lässt.

Neben den klassischen und okkulten CNV, die auch als Mischformen vorkommen können, gibt es die fibrovaskuläre Abhebung des retinalen Pigmentepithels, die per se zu den okkulten CNV gehört. Hierbei wölbt sich das RPE kuppelartig durch die darunterliegende Flüssigkeitsansammlung vor.

Diese fibrovaskulären Pigmentepithelabhebungen werden außerdem von den rein serösen RPE-Abhebungen, bei denen keine CNV vorhanden ist, abgegrenzt.

Die Untersuchungsmethoden, die bei der vorliegenden Arbeit eingesetzt wurden, werden im folgenden Kapitel 1.2 detailliert erläutert.

1.2 Untersuchungsmethoden

1.2.1 Visus

Die Prüfung der Sehschärfe für die Ferne mittels Einzeloptotypen ist die wichtigste funktionelle Untersuchung beim Vorliegen einer Makulopathie. In der Regel ist beim Auftreten von Symptomen, die vom Patienten bemerkt werden, bereits eine Visusverschlechterung festzustellen, die unterschiedlich stark ausgeprägt sein kann. Beim Befall des ersten Auges ist die Sehschärfe zum Zeitpunkt der augenärztlichen Erstuntersuchung meist schon deutlich reduziert, während beim Auftreten von Symptomen am zweiten Auge häufig noch ein besserer Visus feststellbar ist.

Neben dem Fernvisus kann zur Beurteilung des Auflösungsvermögens und der Funktion im Verlauf der Erkrankung und nach Therapie auch der Nahvisus herangezogen werden [173]. Im Gegensatz zum ETDRS-System beim Fernvisus existieren hier aber wenige standardisierte Untersuchungsmethoden, die in kontrollierten Studien verwendet werden. Beim ETDRS-System handelt es sich um retrograd illuminierte Projektionskästen für Sehzeichen, die seit der Verwendung in den großen klinischen Studien zur frühen Behandlung der diabetischen Retinopathie (early treatment of diabetic retinopathy study) [2] als Standardverfahren zur Prüfung des Fernvisus innerhalb kontrollierter Studien gelten.

Die Abstufungen sind so ausgeführt, dass jeweils drei Stufen einer Verdopplung des Seh winkels gleichkommen. Dieses Prüfverfahren ist standardisiert, und somit lassen sich bei der Anwendung dieser ETDRS-Charts Ergebnisse zwischen verschiedenen Studien gut vergleichen.

Eine weitere Möglichkeit, eine Aussage über die visuelle Funktion vor und nach der Therapie wie auch im natürlichen Verlauf zu erhalten, stellt die Prüfung des Kontrast-Sehvermögens mittels Pelly-Robsen-Charts [10] dar.

Die in dieser Studie durchgeführten Visusprüfungen werden im Abschnitt Material und Methoden (3.3) detailliert erläutert.

1.2.2 Biomikroskopie

Bei der Biomikroskopie handelt es sich um die binokulare stereoskopische Fundusuntersuchung. Sie ist essenziell um eine dreidimensionale Vorstellung von der Ausdehnung der exsudativen Makulopathie und dem bestehenden Netzhautödem oder

einer eventuell vorhandenen Pigmentepithelabhebung zu bekommen. Sie dient auch immer dazu, eine bessere Interpretation der zweidimensionalen Fluoreszenz-Angiographie zu ermöglichen. Grundsätzlich kann die binokulare Ophthalmoskopie mittels Spaltlampe und entsprechenden Lupensystemen oder mittels eines indirekten Ophthalmoskops (z.B. nach Foerster) durchgeführt werden. Um bei der indirekten Technik eine der Kontaktglas- oder Spaltlampenuntersuchung vergleichbare Auflösung und dreidimensionale Darstellung der Makularegion zu erhalten, sind hier spezielle Lupensysteme (z.B. Macula Plus 5.5, Volk, USA) erforderlich.

1.2.3. Fluoreszenz-Angiographie

Das Prinzip der Fluoreszenz-Angiographie zur Darstellung der okulären Gefäßsysteme geht auf Flocks und Novotny [84] zurück.

Bei der Fluoreszenz-Angiographie wird über einen i.v. Zugang ein fluoreszierender Farbstoff (Natriumfluoreszein) appliziert, der sich über das Gefäßsystem verteilt und dann kurze Zeit später das choroidale und retinale Gefäßsystem des Auges füllt. Durch Anregung mit Licht der Wellenlänge von 465 nm wird das Natriumfluoreszein zur Fluoreszenz bei 525 nm angeregt. Dieses emittierte Licht wird dann mittels eines speziellen Filters und einer Funduskamera zur Darstellung des Augenhintergrundes detektiert und entweder konventionell auf einen Negativfilm oder digital im zeitlichen Verlauf gespeichert [84].

Die Fluoreszenz-Angiographie ermöglicht somit eine Darstellung der verschiedenen Gefäßsysteme des Auges (NH und AH) im zeitlichen Ablauf entsprechend ihrer Füllung. Weiterhin können besondere Phänomene wie Leckage (= Austritt von Flüssigkeit und somit auch des wasserlöslichen Fluoreszein aus den Gefäßen) oder Blockaden der Fluoreszenz durch vorgelagerte pigmentierte Strukturen dargestellt werden.

Die Fluoreszenz-Angiographie stellt neben der ophthalmologischen klinischen Untersuchung die wichtigste Untersuchung zur Erkennung und Differenzierung einer CNV dar. Die gesamte Einteilung und Klassifikation der CNV beruht weitestgehend auf angiographischen Befunden, die im nächsten Kapitel im einzelnen dargestellt werden.

1.2.4 Einteilung und Klassifikation der CNV

Die Einteilung der choroidalen Neovaskularisationen geht im Wesentlichen auf das Einteilungsprinzip von Bird [41] und der Macular Photocoagulation Study (MPS) [9] zurück. Hierbei handelt es sich um die ersten kontrollierten prospektiven Therapiestudien, die sich mit der CNV befassten. Diese Klassifizierung und die Definitionen im Zusammenhang mit CNV wurden in leicht abgewandelter Form auch in der TAP -Studie verwendet (guidelines for the use of Verteporfin derived from the TAP and VIP- studies) [37].

Im Folgenden werden die wichtigsten Definitionen dargestellt, wie sie auch in der vorliegenden Arbeit verwendet wurden:

- Läsion
 - Gesamtheit der neovaskulären Veränderung, bestehend aus allen möglichen Läsionsbestandteilen. Dies können sein:
 - CNV mit klassischem und/oder okkultem Anteil
 - Strukturen, die die Identifizierung der CNV-Grenzen erschweren/verdecken
z.B. Blut, RPE-Verklumpungen, Narbe, Fibrose, seröse RPE-Abhebung
- Läsionsbestandteile
 - Läsionsbestandteile sind Netzhautgebiete, die angiographisch von der CNV betroffen sind. Hierzu gehören:
 - CNV (klassisch, okkult oder gemischt)
 - Blut
 - Geblockte Hyperfluoreszenz (z.B. durch Pigment oder eine Narbe)
 - Seröse Abhebungen des RPE
- Klassische CNV
 - Fluoreszenzangiographisches Muster einer CNV mit einer gut abgrenzbaren, deutlich sichtbaren Hyperfluoreszenz in der Frühphase des Angiogramms, gefolgt von einer Leckage in der Mittel- und Spätphase, die über die in der Frühphase bestehenden Grenzen hinausgeht und diese verwischt.
- Okkulte CNV
 - fibrovaskuläre RPE-Abhebung
irreguläre Erhebung des RPE mit unregelmäßiger Hyperfluoreszenz nach 1-2 min, die Grenzen sind scharf oder unscharf begrenzt, es besteht eine persistierende

Hyperfluoreszenz nach 5 und 10 min

- Leckage in der Spätphase mit unklarer Herkunft

Die Ursache der späten Hyperfluoreszenz kann in der Frühphase nicht eindeutig abgegrenzt oder zugeordnet werden. Die Leckage entspricht nicht klassischen Anteilen oder einer RPE-Abhebung.

- Rein klassische CNV

Läsion, die nur einen CNV-Anteil besitzt, der klassisch ist und auch keine weiteren anderen Bestandteile wie z.B. Blut oder andere Anteile, die die Bestimmung der CNV-Grenzen erschweren, enthält.

- Klassische CNV ohne okkulte CNV

Der CNV-Anteil ist rein klassisch, es können aber auch andere Läsionsbestandteile wie z.B. Blut vorhanden sein.

- Überwiegend klassische CNV

Der klassische Anteil der Läsion beträgt mehr als 50% der Läsion.

- Minimal klassische CNV

Der klassische Anteil der CNV an der Gesamtfläche der Läsion beträgt zwischen 1 und 49%.

- Rein okkulte CNV

Läsion, die nur einen CNV-Anteil besitzt, der okkult ist und auch keine weiteren anderen Bestandteile wie z.B. Blut oder andere Anteile, die die Bestimmung der CNV Grenzen erschweren, enthält.

- Okkulte CNV ohne klassische CNV

Der CNV Anteil ist rein okkult. Es können aber auch andere Läsionsbestandteile wie z.B. Blut vorhanden sein.

- Seröse Abhebung des Pigmentepithels

Einheitliche, bereits früh sichtbare aber im Verlauf zunehmende Hyperfluoreszenz im Bereich der kuppelförmigen Abhebung des RPE. Häufig nierenförmig konfiguriert.

Eine einfache seröse RPE-Abhebung ist keine CNV-Läsion.

- Subfoveale Läsionen

Die Läsion erfasst das avaskuläre Zentrum der Fovea.

- Juxtafoveale Läsion

Die Läsion reicht minimal 1 μm bis maximal 199 μm an das avaskuläre Zentrum der Fovea heran.

- Extrafoveale Läsion

Die Läsion liegt 200 μm oder mehr vom avaskulären Zentrum der Fovea entfernt.

1.2.5 Weitere diagnostische Möglichkeiten

Indocyaningrün-Angiographie (ICG)

Die ICG-Angiographie ist ein weiteres diagnostisches Instrument zur Darstellung und Differenzierung von vaskulären Pathologien am Augenhintergrund. Vom Prinzip her entspricht sie der Fluoreszenz-Angiographie mit dem Unterschied, dass die Exzitation und Emission im Infrarotbereich (780-810 nm) liegt [72]. Ein weiterer Unterschied besteht darin, dass das ICG mit einer ca. 98%-Bindung an Plasmaproteine stärker in den Gefäßen persistiert und kein Austritt des Farbstoffs mit Leckage wie beim Natriumfluoreszein entsteht. Durch die zusätzliche Verwendung eines Scanning-Lasersystems erhöht sich die Auflösung.

Die größere Wellenlänge ermöglicht ein tieferes Eindringen des Lichts, was wiederum die Darstellung von tiefer gelegenen Schichten als bei der konventionellen Fluoreszenz-Angiographie erleichtert.

Wegen der beschriebenen Unterschiede eignet sich die ICG-Angiographie besonders zur Darstellung der Gefäße der Choriokapillaris und der Choroidea bzw. von Kurzschlußverbindungen und Anastomosen zwischen retinalen und choroidalen Gefäßen. Ein weiterer Vorteil besteht in der Möglichkeit okkulte CNV bei einer vorhandenen Abhebung des retinalen Pigmentepithels besser darzustellen. Das ICG ist in Einzelfällen eine sinnvolle Zusatzuntersuchung bei der Differentialdiagnose der CNV, die Basisdiagnostik erfolgt jedoch nach wie vor mittels Fluoreszenz-Angiographie. Im Rahmen dieser Arbeit wurden in einzelnen Fällen zur Diagnosesicherung ICG-Angiographien durchgeführt, jedoch keine Evaluation der Methode im Zusammenhang mit der Fragestellung durchgeführt.

Optische Kohärenz-Tomographie (OCT)

Die OCT Untersuchung stellt eine neue Qualität an diagnostischen Möglichkeiten bei Erkrankungen der Makula dar, da es erstmals hiermit möglich ist einen optischen Querschnitt von hoher Auflösung ($< 10 \mu\text{m}$) durch die verschiedenen Netzhautschichten zu legen. Somit kann neben der zweidimensionalen Darstellung bei der Angiographie (x,y-Richtung) eine dritte Ebene (z-Richtung) dargestellt und beurteilt werden.

Die Entwicklung dieser Methode geht auf Huang im Jahr 1991 zurück [89] und steht seit 1996 in der klinischen Anwendung zur Verfügung. Das technische Prinzip beruht auf der Michelson Interferometrie. Bei der OCT-Untersuchung wird ein Infrarotlicht verwendet, und die Darstellung der Netzhaut mit ihren verschiedenen Schichten resultiert letztlich auf deren unterschiedlichen Reflektivitätsmustern. Die Untersuchung mit dem OCT erlaubt sowohl eine qualitative Darstellung der verschiedenen NH Schichten und des vitreoretinalen Interface, als auch eine quantitative Analyse der NH-Dicke [61].

Die OCT-Untersuchung stellt eine neue, sehr interessante, nützliche zusätzliche diagnostische Möglichkeit bei Erkrankungen der Makula dar, die jedoch noch der genaueren klinischen Evaluation bedarf. Dies ist auch der Grund, dass sie im Rahmen dieser Untersuchung nur in Einzelfällen angewandt wurde.

1.3 Natürlicher Verlauf und Behandlungsmöglichkeiten der CNV

1.3.1 Natürlicher Verlauf

Da die Ausbildung einer CNV bereits das fortgeschrittene Stadium einer Makulopathie darstellt, ist der natürliche Verlauf beim Vorhandensein einer CNV schlecht. Dies ist gleichermaßen und unabhängig von der zu Grunde liegenden Diagnose der Fall, obwohl bezüglich Geschwindigkeit und Schwere der Einschränkungen je nach Pathologie Unterschiede in den Verläufen existieren.

Ein spontanes Sistieren der progressiven Erkrankung ist äußerst selten und in Einzelfällen am ehesten bei idopathischer oder post-entzündlicher Genese der CNV zu beobachten.

Generell kommt es zur Progression des Krankheitsgeschehens mit nachfolgender Photorezeptordegeneration und Veränderungen im RPE, die um so stärker ausgeprägt sind, je länger die Veränderungen bestehen. Ähnlich wie bei einer Netzhautablösung entsteht durch das Makulaödem eine Abhebung der neurosensorischen Netzhaut. Hier konnte bei Netzhautablösungen tierexperimentell [31] gezeigt werden, dass die Photorezeptordegeneration und die Veränderungen im RPE um so stärker ausgeprägt waren, je länger die Ablösung bestanden hat. Weiterhin ist das funktionelle Erholungspotential nach Wiederanlage der Netzhaut mit zunehmender Dauer der bestehenden Ablösung um so geringer. Dies bedeutet, dass selbst bei einem Sistieren der Exsudation aus der CNV ein bleibender Schaden zu erwarten ist. Studien haben zeigen können, dass klassische CNV bei AMD bis zu 10 $\mu\text{m}/\text{Tag}$ wachsen können [163]. Die nicht behandelten Kontrollgruppen aus den Therapiestudien (TAP und VIP) zeigen, dass der stärkste Funktionsverlust innerhalb der ersten 3 bis 6 Monate nach Diagnose der Erkrankung auftritt [14] [20].

Grundsätzlich ist auch, unabhängig von der zu Grunde liegenden Pathologie davon auszugehen, dass eine initial bei Diagnosestellung juxta- oder extrafoveal gelegene CNV in aller Regel unbehandelt nach zentral (subfoveal) in das Zentrum der Fovea fortschreitet und somit zur Zerstörung des zentralen Sehens führt.

Neben diesen allgemeinen, im Prinzip für alle CNV gültigen Charakteristika gibt es für die verschiedenen Diagnosen und Formen der CNV noch einige Besonderheiten hinsichtlich des natürlichen Verlaufs.

CNV bei AMD

Bei den CNV bei AMD besteht für die CNV-Zusammensetzung ein Unterschied dahingehend, dass die überwiegend klassischen CNV einen aggressiveren und protrahierteren Verlauf mit stärkerer Funktionseinbuße zeigen als die minimal klassischen und okkulten CNV.

Von der unbehandelten Kontrollgruppe der MPS-Studie existieren Daten über den mittleren Visusverlust bei subfovealen klassischen CNV bei AMD. Hier zeigt sich 3 Monate nach Krankheitsbeginn bereits ein Verlust von im Mittel 2 Linien und nach 2 Jahren im Mittel von 4,3 Linien [8]. Aus anderen Studien [56] [178] ist bekannt, dass unbehandelt nach einem Jahr 69,4% und nach zwei Jahren 75,9 bis 86% aller Patienten mit extrafovealer CNV einen deutlich schlechteren Visus aufweisen.

Als Endstadium tritt bei der AMD häufig ein fibrotischer Umbau zu einer fibrovaskulären Narbenplatte auf, die sehr prominent, von Exsudaten durchsetzt und unter Umständen sogar verkalkt sein kann und auch als Junius Kuhnt'sche Makulopathie bezeichnet wird. Zu diesem Zeitpunkt ist der zentrale Visus in der Regel schon seit längerem auf Tafelvisus abgefallen und keine zentrale Fixation vorhanden. Das Sehen wird dann vom Auflösungsvermögen der peripheren Netzhaut bestimmt.

CNV bei Myopie

Auch bei den CNV bei Myopie ist der natürliche Verlauf auf lange Sicht schlecht. Als Besonderheit ist hier die relativ geringe Aktivität zu nennen, die teilweise die Beurteilung des Krankheitsgeschehens bzw. der Leckageaktivität der CNV erschwert. Dies tritt besonders bei hoher Myopie mit stark verdünnter neurosensorischer Netzhaut auf.

Bei geringer Aktivität besteht eine gewisse Chance auf eine Spontanheilung, jedoch ist bei nachgewiesener Leckage die Prognose sehr schlecht [34] [158].

Häufig sind die CNV bei Myopie zu Beginn der Erkrankung klein und juxtafoveal gelegen, schreiten aber wie bei allen anderen CNV im Verlauf nach zentral fort und führen unbehandelt zu einem narbig atrophischen pigmentierten Umbau, dem Fuchs'schen Fleck, der ähnlich wie die Junius Kuhnt'sche Narbe bei der AMD mit einem Verlust des zentralen Sehens einhergeht und das Endstadium der Erkrankung darstellt.

Die Pigmentierung deutet den Versuch einer regenerativen Gegenregulierung bei den im Vergleich zu den AMD Patienten im Mittel jüngeren Patienten mit Myopie an. Das RPE versucht die CNV zu ummanteln und somit einen Flüssigkeits-Ausstrom aus den weiterhin bestehenden CNV mit ihren fenestrierten Endothelien zu unterbinden [29].

Häufig kann jedoch das RPE dem Wachstum der CNV-Membranen nur kurzfristig Einhalt gebieten, und es kommt zu rezidivierenden Wachstumsschüben mit konsekutiven Umbauprozessen und Funktionseinschränkungen bei diesen CNV. Grundsätzlich ist aber die Prognose etwas besser als bei AMD-Patienten.

CNV bei post-entzündlicher Genese

Post-entzündliche CNV treten ebenso wie CNV bei Myopie in der Regel bei Patienten mit einem mittleren Alter von etwa 30 bis 40 Jahren auf [183]. Dementsprechend ist auch hier die Prognose im natürlichen Verlauf besser als bei CNV auf Grund einer AMD.

Unbehandelt ist jedoch in einem Zeitraum von etwa 3 Jahren bei der Mehrzahl der Patienten (69% bis 77 % je nach Studie) [49] [125] [100] mit einer CNV auf Grund verschiedener Pathologien wie (P)OHS, PIC oder MFCP mit einer Sehverschlechterung auf unter 20/100 zu rechnen.

Auch hier besteht ähnlich wie bei den myopen CNV auf Grund des geringeren mittleren Lebensalters der Patienten und einem weitestgehend intakten RPE außerhalb der chorioretinalen Narben beim Sistieren der Leckage ein größeres Regenerationspotential. Dies kann teilweise eine Abgrenzung und Abkapselung der CNV durch proliferierendes RPE mit pigmentierter Vernarbung ermöglichen.

Die CNV können jedoch bei den vorhandenen multiplen Veränderung am hinteren Augenpol nicht nur am Rande der ehemals aktiven CNV rezidivieren, sondern auch einen neuen Fokus im Bereich einer alten vorbestehenden chorioretinitischen Narbe oder in einem bisher intakten Netzhautareal ausbilden.

CNV bei idiopathischer Genese

In der Kontrollgruppe der MPS-Studie zeigte sich nach 3 Jahren bei 37% der juxta- bzw. extrafoveal gelegenen idiopathischen CNV [6] eine starke Sehverschlechterung von 6 oder mehr Linien. Der natürliche Verlauf und die Reaktionsmuster sind ähnlich wie bei post-entzündlichen Veränderungen. In einigen Studien werden deswegen die Verläufe der beiden Krankheitsbilder auch zusammen analysiert [141]. In der vorliegenden Untersuchung werden zunächst die post-entzündlichen und idiopathischen CNV getrennt und anschließend wegen der ähnlichen Verläufe zusammen analysiert um so mit der grösseren Fallzahl genauere Aussagen über Einflußfaktoren auf das funktionelle Ergebnis treffen zu können.

1.3.1 Thermische Laserkoagulation

Als eine der am besten untersuchten Therapieoptionen bei der Behandlung der CNV gilt die thermische Laserkoagulation, die in verschiedenen groß angelegten, prospektiven, randomisierten und kontrollierten Multizenterstudien, die s.g. macular photocoagulation studies (MPS), untersucht wurde [6] [8] [12] [11]. Diese Studien haben ganz wesentlich zu einer einheitlichen Nomenklatur und Klassifizierung der CNV- und auch AMD-typischen Befunde beigetragen. Es wurde erstmals in kontrollierten Studien der Vorteil der Behandlung bestimmter CNV Typen mit Laserkoagulation nachgewiesen.

Bei der Laserkoagulation wird mit einem Argon-, Krypton- oder einem Diodenlaser eine thermische Zerstörung der CNV induziert. Die thermische Energie des Lasers wird hauptsächlich vom RPE absorbiert, was zu einer Erwärmung des Gewebes mit nachfolgender Nekrose führt. Durch entsprechende Behandlungsparameter (längere Expositionszeit, niedrigere Energie), kann die sogenannte Weißbremse, die das Eindringen des Laserlichtes in tiefere Schichten und somit bis zur CNV verhindert, umgangen werden und eine Zerstörung der CNV erreicht werden.

Die Induktion einer Nekrose mittels thermischen Lasers ist sehr effektiv. Das grundsätzliche Problem besteht aber darin, dass die notwendige Energie auf dem Weg zu den neovaskulären Gefäßen die Nervenfasern und Photorezeptoren durchdringen muss und auch dort eine Nekrose mit Funktionsverlust induziert. Dies bedeutet bei subfovealer Lage einer CNV einen akuten Visusabfall direkt nach der Behandlung, so dass erst im Verlauf von 2 Jahren nach der Therapie ein Vorteil gegenüber der Nichtbehandlung besteht. Ein weiteres Problem sind die in 30- 50% der Fälle auftretenden, vom Rande der Lasernarbe ausgehenden nach zentral gerichteten CNV-Rezidive.

So konnten die verschiedenen Studien letztlich einen klaren Vorteil der thermischen Laserkoagulation bei juxta- bzw. extrafovealen CNV gegenüber der Nichtbehandlung hinsichtlich des Kriteriums einer Vermeidung einer Sehverschlechterung zeigen. Dieser Vorteil besteht ungeachtet der Genese der CNV, wobei die CNV ohne AMD generell einen besseren Verlauf zeigen [1] [6] [11]. Bei subfovealer Lage einer CNV ist die thermische Laserkoagulation nur in seltenen Einzelfällen als Therapieoption anzusehen. Somit sind trotz des prinzipiellen Wirkungsnachweises der thermischen Laserkoagulation bei der Behandlung der CNV die meisten CNV nicht behandelbar, da sie subfoveal gelegen sind und der akute Visusabfall sowie die hohe Rezidivrate von der

überwiegenden Mehrzahl der Patienten und Ärzte für einen potenziellen leichten Vorteil auf lange Sicht nicht in Kauf genommen wird.

1.3.2 Chirurgische Optionen

Bei der chirurgischen Therapie der exsudativen Makulopathie können prinzipiell zwei Ansätze unterschieden werden:

- Alleinige chirurgische Entfernung der CNV (PPV und CNV ex.)
- Verfahren, bei denen die Fovea auf nicht erkranktes RPE verschoben wird (Makulatranslokation)

Bei der reinen chirurgischen CNV-Extraktion via PPV kann in den meisten Fällen die CNV gut entfernt werden, der damit verbundene Defekt des RPE ist aber meist deutlich größer als das ursprüngliche CNV-Areal. In verschiedenen Studien zeigt sich ein Visus von schlechter als 0,1 in 80%-90% der Fälle [68] [46] [82] [174] [149]. Begleitet ist dieses Verfahren von einer beträchtlichen Nebenwirkungsrate durch den subretinalen chirurgischen Eingriff (90 % Cataractentstehung, Netzhautablösung in bis zu 20 %) [68]. Die chirurgische CNV-Extraktion bleibt somit dem Stabilisierungsversuch im Einzelfall vorbehalten. Bei CNV auf Grund anderer Genese als AMD sind die Ergebnisse etwas besser, was daran liegt, dass das RPE als Duplikatur die CNV ummantelt und somit bei der Extraktion der CNV der RPE-Defekt kleiner ist als bei einer CNV bei AMD. Aber auch in diesen Fällen ist die Therapie nur in Einzelfällen meist mit juxta- oder extrafovealer CNV Lage indiziert .

Die Verfahren der Makulatranslokation gehen letztlich auf erste Vorschläge von Machemer und Steinhorst zurück [107, 108]. Es existieren verschiedene Abwandlungen der Technik, so z.B. die 360-Grad-Makularotation oder die limitierte Makularotation [58] [177] [40] [59]. Allen Verfahren gemeinsam ist jedoch, dass die Photorezeptoren des Foveabereichs auf eine andere, noch nicht pathologisch veränderte Region des RPE rotiert werden und somit wieder eine bessere Versorgung erfahren. Ein wesentliches Problem sind die Nebenwirkungen und Komplikationen, die es beispielsweise erforderlich machen auch eine Operation der Augenmuskeln durchzuführen, um so durch die Gegenrotation des Bulbus ein verkippertes Doppelsehen zu vermeiden [122]. Auf Grund der hohen chirurgischen Anforderungen und der damit verbundenen hohen Komplikations- und Nebenwirkungsrate wie z.B. PVR-Ablatio ist die Makularotation im

Wesentlichen als Therapieversuch bei einzigen Augen und kurzer Anamnese indiziert [74]. Das Verfahren bietet allerdings trotz der erheblichen Risiken selbst bei subfovealer CNV-Lage in 30% - 50% der Fälle eine bei anderen Therapien nicht erreichte Rate an Visusverbesserung [26] [59] [188] [123] [67]. Grundsätzlich kann die Makulrotation unabhängig von der Genese der CNV durchgeführt werden. Zur Zeit sind kontrollierte, prospektive vergleichende Studien zur Evaluation der Makulatranslokation im Gang, abschließende Ergebnisse liegen jedoch noch nicht vor.

1.3.3 Photodynamische Therapie (PDT)

Prinzip der Methode

Bei der Photodynamischen Therapie (PDT) mit Verteporfin handelt es sich um ein kombiniertes Therapieverfahren, bei dem der liposomal verkapselte Photosensibilisator Verteporfin (Visudyne®), ein Benzoporphyrin (BPD-MA (benzoporphyrin derivative monoacidring)) durch einen speziellen Laser der Wellenlänge 698nm mit niedriger Energie aktiviert wird. Durch diese Aktivierung entstehen durch eine Typ II-Reaktion freie Radikale und Singletsauerstoff, was zur Zerstörung von Endothelien und letztlich zur Thrombose der Gefäße führt. Der Photosensibilisator alleine hat keine Potenz, und auch der Laser für sich ohne Photosensibilisator hat kein Wirkpotential [115] [152].

Das Verteporfin wird i.v. appliziert, und nach einem Intervall reichert es sich in den neovaskulären Endothelien der CNV an. Mehrere Faktoren spielen bei dieser Anreicherung eine Rolle. Zum einen kommt es durch die langsame i.v. Applikation des Farbstoffes und dem Intervall zwischen Infusion und Beleuchtung durch den Laser zu einem pooling des Verteporfins in der langsam perfundierten CNV und gleichzeitig zu einem wash-out-Phänomen in den NH- und Aderhautgefäßen, so dass dort weniger Sensibilisator vorhanden ist und wenig Wirkung bzw. wenig Nebenwirkung entfaltet wird [153] [81]. Ein weiterer Grund für die Anreicherung und damit auch für die angenommene CNV-Selektivität ist die postulierte hohe Affinität des liposomal verkapselten Verteporfins zu den in neovaskulären Endothelien verstärkt exprimierten LDL-Rezeptoren, die das Medikament besonders gut binden könnten [28].

Nachdem sich das der Farbstoff in der CNV angereichert hat, wird unter Sicht (Kontaktglas und Spaltlampe) der Laserstrahl genau auf das Areal der CNV gerichtet, aktiviert dort den Photosensibilisator und führt zum Verschluss der CNV und somit zum Rückgang der Exsudation [153] [155] [113].

Der Vorteil der PDT gegenüber anderen Behandlungsformen der CNV liegt darin, dass erstmals die unterhalb der Netzhaut gelegenen choroidalen Neoavaskularisationen verschlossen werden können, ohne die darüberliegende Netzhaut und die Photorezeptoren zu zerstören oder wesentlich zu schädigen, wie es bei der herkömmlichen Laserkoagulation mit einem thermisch wirksamen Laser der Fall ist. Auch die unterhalb der CNV liegenden Schichten wie RPE, Choriokapillaris und Aderhaut werden nur minimal geschädigt [151]. Das Behandlungsprinzip PDT besitzt somit eine hohe Selektivität und wenig Nebenwirkungen. Im Verlauf nach der Behandlung zeigt sich in praktisch allen Fällen ein primärer Verschluss der CNV, es kommt jedoch etwa 6 Wochen nach der Therapie zu einer Reperfusion der CNV, was weitere Behandlungen erforderlich macht [14] [112]. Die Dosierung und das Wirkprinzip der PDT wurden in tierexperimentellen [115] [140] und klinischen Phase 1-, 2- und Phase 3-Studien [114] [156] [14] [45] an Patienten mit CNV bei AMD überprüft. In der Regel sind im ersten Jahr ca. 3-4 Behandlungen notwendig, und auch im Folgejahr können weitere Behandlungen erforderlich werden

1.3.4 Experimentelle Therapieoptionen

Neben den bereits angesprochenen Therapieoptionen gibt es unzählige weitere Anstrengungen und Versuche der Behandlung der exsudativen Makulopathie mit CNV. Exemplarisch soll hier auf einige Ansätze kurz eingegangen werden.

Versuche, durch eine perkutane, niedrig dosierte Bestrahlung die CNV-Entwicklung aufzuhalten, waren bisher nicht erfolgreich [15]. Unter Umständen besteht aber durch andere Bestrahlungsformen (Protonen) bzw. eine andere Fraktionierung noch Potential für diese Therapiemodalität.

Die Transpupilläre Thermotheapie (TTT) ist ein Verfahren aus der Tumorbehandlung, wobei mittels eines Diodenlasers der Wellenlänge 890 nm eine leichte Erwärmung des Gewebes auf etwa 45 bis 60 Grad durchgeführt wird, ohne eine direkte Koagulationen zu erreichen. Diese Hyperthermie führt dann über Apoptose und andere Mechanismen zur Zellzerstörung [109]. Durch die grössere Wellenlänge und die geringere Absorption in der NH sollen weniger Kollateralschäden als bei der Argonlaserkoagulation entstehen. Grundsätzlich ist die Wirksamkeit der Methode bei der Tumorbehandlung nachgewiesen [93], jedoch die Anwendbarkeit bei der exsudativen Makulopathie sehr umstritten [27] [80], da es nicht möglich ist eine standardisierte Energie im Bereich der CNV zu

applizieren [90]. Bereits vor mehreren Jahren begonnene kontrollierte Studien haben bisher zu keinen publizierten Ergebnissen geführt [171] [139].

Auf der chirurgischen Seite ist die Entwicklung eines Retinachips als großes langfristiges Projekt seit mehreren Jahren Gegenstand ausgiebiger Forschung, jedoch trotz erster Implantationsversuche an freiwilligen Patienten noch weit von der breiten klinischen Anwendung entfernt.

Neuere Ansätze beschäftigen sich mit der Modulation der bei der CNV-Entstehung beteiligten Angiogenese. Hier sind spezifische Anti-VEGF-Antikörper [22] [101] [23] [76], wie auch unspezifische Methoden (intravitreales Triamcinolon oder parabolbäre Cortisongabe (Anecortave)) [138] [169] [57] derzeit Gegenstand von mehreren klinischen Phase II- und III-Studien [86]. Erste Ergebnisse sind sehr vielversprechend. Die Daten der großen kontrollierten Studien sind jedoch abzuwarten.

Ein weiterer Ansatz ist die Kombination der PDT mit der Modulation der Angiogenese. Hier hat die Kombination mit der intravitrealen Triamcinolon Injektion als sogenannte „off label Anwendung“ eine bereits breite klinische Anwendung erfahren, ohne dass hierzu grössere Studien vorliegen. Vorstellbar ist natürlich auch eine Kombination aus PDT und gezielter Anti-Angiogenese.