

Aus der Klinik für Augenheilkunde  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Funktionelle Ergebnisse und Nebenwirkungen der  
Photodynamischen Therapie mit Verteporfin bei der Behandlung des  
Hämangioms der Aderhaut

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Marina Spyridaki  
aus Thessaloniki, Griechenland

Gutachter/in: 1. Priv.-Doz. Dr. med. J. Wachtlin

2. Prof. Dr. med. M. H. Foerster

3. Priv.-Doz. Dr. med. W. Noske

Datum der Promotion: 03.06.2012

## **Danksagung**

Ich danke meinem akademischen Lehrer und Doktorvater für die freundliche Überlassung des Themas und die hervorragende und intensive Betreuung der Arbeit.

---

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>8</b>
1.1	<b>Vorwort.....</b>	<b>8</b>
1.2	<b>Das Aderhauthämangiom .....</b>	<b>8</b>
1.2.1	Diffuses Aderhauthämangiom beim Sturge-Weber-Syndrom (Phakomatose) .....	8
1.2.2	Umschriebenes Aderhauthämangiom .....	10
1.3	<b>Historischer Überblick .....</b>	<b>11</b>
1.4	<b>Diagnose .....</b>	<b>12</b>
1.4.1	Ophthalmoskopie.....	12
1.4.2	Fluoreszenzangiographie .....	13
1.4.3	Ultraschall .....	14
1.4.4	Gesichtsfeld .....	15
1.4.5	Weitere Untersuchungsmethoden .....	15
1.5	<b>Differentialdiagnose .....</b>	<b>16</b>
1.6	<b>Pathologie .....</b>	<b>16</b>
1.7	<b>Therapie.....</b>	<b>17</b>
1.7.1	Diathermie .....	17
1.7.2	Kryotherapie .....	18
1.7.3	Photokoagulation/Laserkoagulation .....	18
1.7.4	Transpupilläre Thermotherapie (TTT) .....	19
1.7.5	Brachytherapie.....	20
1.7.6	Bestrahlung mit Photonen oder Protonen .....	21
1.7.7	Photodynamische Therapie (PDT) .....	23
<b>2</b>	<b>Fragestellung.....</b>	<b>26</b>
<b>3</b>	<b>Patienten und Methoden.....</b>	<b>27</b>
3.1	<b>Patienten .....</b>	<b>27</b>
3.2	<b>Untersuchungsmethoden und Datenerhebung .....</b>	<b>27</b>

---

<b>3.3</b>	<b>Therapieindikation.....</b>	<b>31</b>
<b>3.4</b>	<b>Behandlung.....</b>	<b>31</b>
3.4.1	Parameter der Behandlung und Technik.....	33
3.4.2	Wiederholung der Behandlung.....	33
<b>3.5</b>	<b>Nachbeobachtung.....</b>	<b>33</b>
<b>3.6</b>	<b>Statistische Auswertung.....</b>	<b>34</b>
<b>4</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>36</b>
<b>4.1</b>	<b>Ausgangsdaten aller Patienten.....</b>	<b>36</b>
4.1.1	Lage und Ausdehnung der Aderhauthämangiome.....	36
4.1.2	Ausgangsvisus.....	38
4.1.3	Beschwerden und Begleitbefunde.....	38
<b>4.2</b>	<b>Visus.....</b>	<b>38</b>
<b>4.3</b>	<b>Tumorprominenz.....</b>	<b>41</b>
<b>4.4</b>	<b>Peripapilläre Hämangiome.....</b>	<b>44</b>
4.4.1	Visusverlauf (peripapilläre Hämangiome).....	46
4.4.2	Prominenzverlauf (peripapilläre Hämangiome).....	48
<b>4.5</b>	<b>„Paint-Brush-Technik“.....</b>	<b>51</b>
4.5.1	Visusverlauf („Paint-Brush-Technik“.....)	53
4.5.2	Prominenzverlauf („Paint-Brush-Technik“.....)	57
<b>4.6</b>	<b>Einfluss verschiedener Behandlungsparameter auf die Veränderung von Prominenz und Visus nach der PDT.....</b>	<b>61</b>
4.6.1	Lichtexposition.....	61
4.6.2	Einfluss der „Paint-Brush-Technik“ auf die Prominenzreduktion.....	67
<b>4.7</b>	<b>Tumorage als Einflussfaktor bezüglich der Prominenz- und Visusentwicklung.....</b>	<b>68</b>
4.7.1	Peripapilläre Lage als Einflussfaktor.....	68
4.7.2	Tumorage (oben-unten, temporal-nasal) als Einflussfaktor.....	68
<b>4.8</b>	<b>Ausgangsvisus als Einflussfaktor für Prominenz- und Visusverlauf.....</b>	<b>71</b>

---

<b>4.9</b>	<b>Ausgangsprominenz als Einflussfaktor für Prominenz- und Visusverlauf.....</b>	<b>71</b>
<b>4.10</b>	<b>Beschwerdedauer als Einflussfaktor für Prominenz- und Visusverlauf .....</b>	<b>71</b>
<b>4.11</b>	<b>Komplikationen und Nebenwirkungen .....</b>	<b>71</b>
<b>4.12</b>	<b>Rezidiv und notwendige Nachbehandlungen .....</b>	<b>72</b>
<b>5</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>74</b>
<b>5.1</b>	<b>Epidemiologische und spezielle Tumorcharakteristika beim Aderhauthämangiom .....</b>	<b>74</b>
<b>5.2</b>	<b>Wirksamkeit der PDT und Verlauf hinsichtlich funktioneller Parameter .....</b>	<b>74</b>
<b>5.3</b>	<b>Ansprechen des Tumors hinsichtlich anatomischer und angiographischer Parameter (Prominenz, Exsudation, Aktivität) .....</b>	<b>75</b>
<b>5.4</b>	<b>Auftreten von Nebenwirkungen (Narben, Pigmentepithelveränderungen) .....</b>	<b>76</b>
<b>5.5</b>	<b>Analyse der Verläufe bei Untergruppen (Peripapilläre Angiome).....</b>	<b>77</b>
<b>5.6</b>	<b>Vergleich der „Paint-Brush-Technik“ mit konventioneller PDT Behandlung.....</b>	<b>77</b>
<b>5.7</b>	<b>Ermittlung des Einflusses anderer Parameter (Lichtexposition, Dauer oder Kurzinfusion, Lage) .....</b>	<b>78</b>
<b>5.8</b>	<b>Vergleich der Ergebnisse mit der Literatur.....</b>	<b>79</b>
<b>5.9</b>	<b>Vergleich der Ergebnisse mit anderen Therapien, Photonen- und Protonentherapie .....</b>	<b>85</b>
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>88</b>
	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>90</b>
	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>91</b>

---

<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>93</b>
<b>Erklärung.....</b>	<b>104</b>
<b>Lebenslauf.....</b>	<b>105</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Vorwort

Beim Aderhauthämangiom handelt es sich um einen benignen und relativ seltenen intraokularen Tumor, der als diskrete und diffuse Form auftreten kann. Es sind verschiedene therapeutische Möglichkeiten beschrieben, dazu zählt auch die photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin. Diese Therapie zeigt zurzeit die besten klinischen Ergebnisse. In der Augenklinik Charité, Campus Benjamin Franklin wurden ab Juli 2002 Patienten mit Aderhauthämangiom mit dieser Methode behandelt. Durch die Aktivierung des Farbstoffs Verteporfin mit einem speziellen Laser, kommt es zu einer Thrombosierung und Nekrose des Hämangioms. Mittels einer neuen speziellen PDT Methode („Paint-Brush-Technik“) wurde, unter Schonung der Papille, ein Teil der peripapillären Hämangiome, sowie große Hämangiome behandelt. Nach der Photodynamischen Therapie erwartet man weniger Nebenwirkungen als bei anderen Therapiemethoden und einen Visusanstieg bei Reduktion der subretinalen Flüssigkeit, sowie einen Rückgang der Prominenz des Tumors.

Ziel dieser Studie ist es die funktionellen Ergebnisse sowie Nebenwirkungen der Photodynamischen Therapie bei Patienten mit Aderhauthämangiom, zu analysieren.

## 1.2 Das Aderhauthämangiom

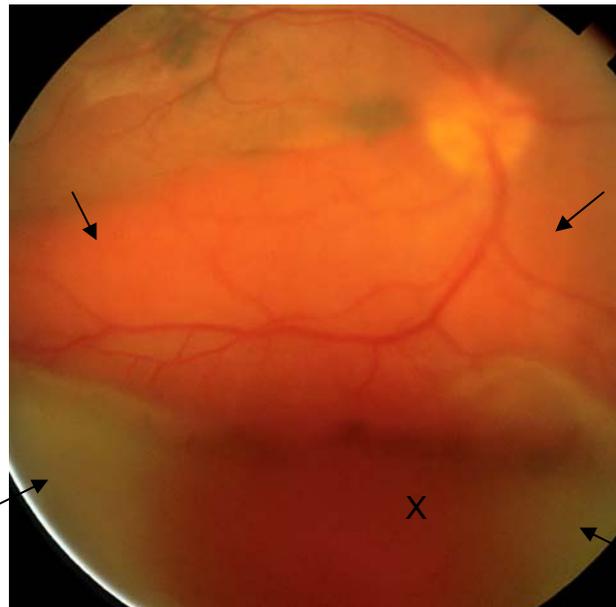
Choroidale Hämangiome sind seltene gutartige, vaskuläre Hamartome, die sich überwiegend als solitäre, umschriebene, orange-rötliche Prominenz des hinteren Augenpols präsentieren. In selteneren Fällen treten sie jedoch im Rahmen eines Sturge-Weber-Syndroms als diffuse choroidale Angiomatosis auf [1] [2] [3]. Bei histopathologischer Untersuchung nach Enukleation zeigte sich ein Verhältnis von umschriebenen zu diffusen Hämangiomen von ca. 2,5:1 [4].

### 1.2.1 Diffuses Aderhauthämangiom beim Sturge-Weber-Syndrom (Phakomatose)

Das Sturge-Weber-Syndrom, auch als Sturge-Weber-Krabbe-Syndrom, meningo-faciale Angiomatose oder encephalo-trigeminal Angiomatose bekannt, ist eine angeborene

Erkrankung aus der Gruppe der Phakomatosen. Charakteristisch ist das gleichzeitige Auftreten von Hämangiomen in der Aderhaut, der Gesichtshaut und auch der Meningen.

Ein diffuses Aderhauthämangiom tritt in ca. 40% der Fälle des Sturge-Weber-Syndroms auf und wird häufig bereits in der Kindheit symptomatisch. Typisch sind die „Tomatenketchupfärbung“, das diffuse, flache Ausbreitungsmuster und die großflächige Ausdehnung (Abbildung 1). Infolge der Aderhautverdickung um die Papille kann diese glaukomatös verändert erscheinen. Beim diffusen Aderhauthämangiom assoziiert mit dem Sturge Weber Syndrom entwickelt sich häufig ein Sekundärglaukom [3]. Bei etwa 30% der Patienten kommt es kongenital zu einem kollateral zum Naevus flammeus gelegenen Glaukom, welches einen Buphthalmus verursachen kann. Die Ursache liegt entweder im erhöhten Druck des episkleralen bzw. orbitalen Venenplexus oder in einer Malformation des Kammerwinkels. Seltener zeigt sich ein bilaterales Glaukom [5] [6] [7].



**Abbildung 1 – Tomatenketchupfärbung**

*Erläuterung: Die Pfeile zeigen die ungefähre Grenze des diffusen Aderhauthämangioms und mit X ist die Tomatenketchupfärbung markiert*

Das klassische Bild des Syndroms wird durch Gefäßfehlbildungen der Haut und im Gehirn bestimmt. Es kommt häufig zu epileptischen Anfällen, angiomatösen Veränderungen im Bereich der Meningen sowie intrakraniellen Verkalkungen. Äußerlich

erkennbar sind meist einseitige, rötliche bis portweinfarbene Naevus flammeus im Gesicht (Abbildung 2), in der Regel im Ausbreitungsgebiet des ersten und zweiten Astes des N. trigeminus, der das obere Augenlid mit einbeziehen kann [8] [9] [10] [11]. Weiterhin sind prominente, dünnwandige und geschlängelte episklerale und konjunktivale Blutgefäße auf der Seite des Gesichtshämangioms beschrieben [4].



Abbildung 2 – Naevus flammeus

### 1.2.2 Umschriebenes Aderhauthämangiom

Die Ätiologie und Pathogenese der solitären Aderhauthämangiome ist weitestgehend unklar. Es wird davon ausgegangen, dass es sich um eine angeborene bzw. um eine sehr früh nach der Geburt entstandene Fehl- oder Neubildung der Gefäßanlagen handelt. Sie kommen fast ausschließlich einseitig vor, beidseitig auftretende Angiome der Aderhaut sind extrem selten.

Umschriebene Aderhauthämangiome sind selten, über die Inzidenz liegen keine Zahlen vor und eine spezielle Geschlechterpräferenz existiert nicht. Jarrett et al. (1976) [12] haben ein umschriebenes choroidales Hämangiom auf 15 choroidale Melanome diagnostiziert, Shields et al. (1992), ein Hämangiom auf 40 Melanome der Aderhaut [13].

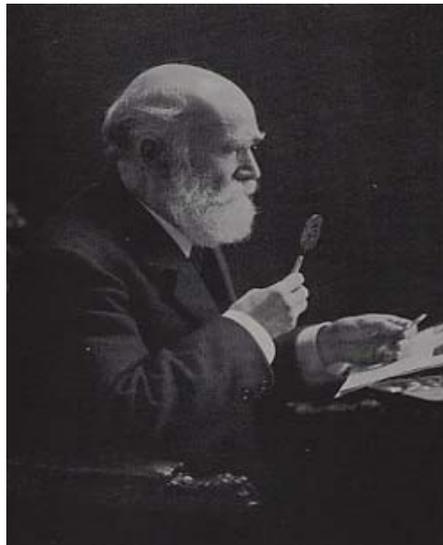
In vielen Fällen handelt es sich bei solitären, choroidalen Hämangiomen um asymptotische Tumore, die nur zufällig bei einer Augenuntersuchung diagnostiziert werden. Besonders extramakulär gelegene Tumore sind Zufallsbefunde und bleiben langfristig asymptotisch. Oft werden kongenitale choroidale Hämangiome erst beim Auftreten von Exsudation und dadurch bedingten Beschwerden diagnostiziert. Dies kann zu einem signifikanten Funktionsverlust bei Beteiligung der Makula durch den

Tumor selbst oder durch eine exsudative Begleitmotio führen. Auch ein zentrales Makulaödem, häufig mit zystischen Veränderungen, kann zu signifikanter Sehverschlechterung führen.

Wenn bei länger bestehenden Veränderungen eine exsudative Reaktion eingetreten ist, kommt es ohne Therapie zu sekundären Umbauprozessen mit RPE-Veränderungen, Pigmentverschiebungen, Zystenbildungen, Fibrose, Fotorezeptorendegeneration oder einer Retinoschisis und damit einhergehendem Visusverlust. Da sich viele solitäre Aderhauthämangiome am hinteren Pol und vorwiegend temporal der Papille befinden, kommt es oft zu einem fortschreitenden zentralen Visusverlust oder einer zentralen Gesichtsfeldeinschränkung. Die seröse Ablatio retinae und die zystischen Makulaveränderungen führen zu Metamorphopsien mit relativem Zentralskotom [1] [3] [12] [13] [14]. Erste Symptome treten meist mit etwa 40 Jahren auf [14] [15].

### ***1.3 Historischer Überblick***

Das Aderhauthämangiom wurde bereits vor über hundert Jahren erstmals beschrieben. Theodor Karl Gustav von Leber (Abbildung 3) hat 1868 erstmals über den Fall eines Sarkoms der Aderhaut berichtet, und klassifizierte es als spindelzelliges Sarkom von kaverneröser Struktur [16].



**Abbildung 3 – Theodor Karl Gustav von Leber**

Der erste Fall eines Aderhauthämangioms wurde von Panas und Ramey (1879) in Frankreich beschrieben und es folgten weitere Publikationen von Millers (1884) in UK, Fehr (1905) und Reis (1911) in Deutschland [17] [18] [19] [20] [21] [22]. Cushing und Bailey haben im Jahr 1928 Fälle mit cerebralen und retinalen Hämangiomen publiziert [23]. Stout (1943), Forrest (1949) und Icken (1955) berichteten über Hämangioendotheliome im Bereich der Orbita und Souders (1949) im Bereich der Retina [24] [25] [26] [27]. Arthur Lister und Gwyn Morgan (1963) publizieren den Fall eines 3 Monate alten Kindes mit choroidalem Hämangiom-Endotheliom und beschreiben diese histologische Form als maligne oder benigne [22]. Carelli und Cangelosi (1948) haben den Fall eines Mädchens mit malignem Angiosarkom der Orbita beschrieben [28]. Über Fälle mit choroidalen Hämangiomen wurde von Rosen (1950), Jones und Cleasby (1959) sowie Danis (1952) berichtet [29] [30] [31]. MacLean und Maumenee (1959) publizierten 8 Fälle, wovon bei dreien das betroffene Auge, wegen Verdacht auf malignes Melanom, enukleiert wurde [21].

Bis Mitte der 50er Jahre war bei Auftreten von Spätfolgen, wie schmerzhaftem Sekundärglaukom oder Erblindung durch Netzhautablösung, meistens eine Enukeation erforderlich, oft aber auch wegen des Verdachts auf Malignität [19] [21] [22] [32].

## **1.4 Diagnose**

### **1.4.1 Ophthalmoskopie**

Ophthalmoskopisch haben choroidale Hämangiome eine charakteristische Farbe, die als grau-gelblich, orange-rötlich oder auch rosa beschrieben ist. Sie sind meistens hervorgehoben rund oder oval und amelanotisch (Abbildung 4). Pigmentflecken, gelbe oder orange Pigmente, können auf der Oberfläche des Tumors sichtbar sein. Die Ränder sind meist unscharf begrenzt und oft befinden sich dilatierte retinale oder choroidale Gefäße neben dem Tumor [1] [12] [13] [14] [33] [34].



**Abbildung 4 – choroidales Hämangiom**

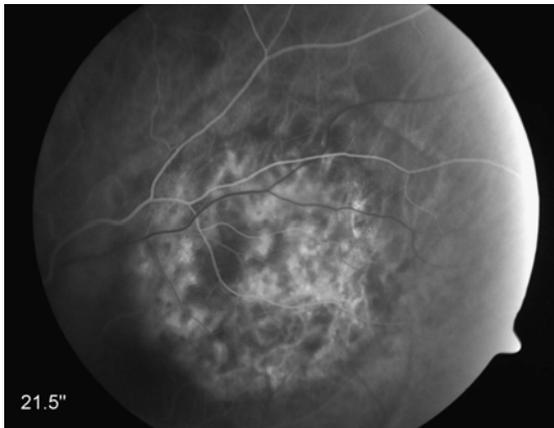
*Erläuterung: Die Ränder des choroidalen Hämangioms sind durch die Pfeile gekennzeichnet.*

Vermehrte Pigmentierung oder graue, sowie atrophische Areale, können sich auch nach Behandlung mit Photokoagulation oder Bestrahlung entwickeln [4]. An der Netzhaut treten zystoide Degenerationen, Exsudation im Bereich der Makula, harte Exsudate, Pigmentepithelverschiebungen, epiretinale Gliose, seröse Amotio retinae oder auch eine sekundäre Retinoschisis auf. Eine Netzhautverdickung mit zystischen Veränderungen um den Tumor kommt sehr häufig vor [1] [34] [35].

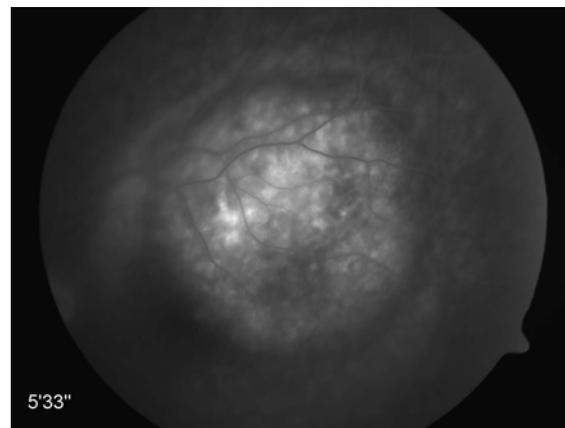
#### **1.4.2 Fluoreszenzangiographie**

Die Fluoreszenzangiographie (FAG) (Abbildungen 5 und 6) zeigt charakteristischerweise eine irreguläre Hyperfluoreszenz der choroidalen Gefäße schon vor der Füllung der retinalen Arterien. Eine Differenzierung gegenüber dem Aderhautmelanom ist hiermit vor allem in der Frühphase möglich. Hier erscheint beim Aderhauthämangiom das lakunenartige Anfärbungsmuster der Aderhaut im Bereich des Tumors. Diese charakteristische Darstellung der choroidalen Gefäße ist aber nicht bei allen Fällen sichtbar, so dass eine Fluoreszenzangiographie für die sichere Diagnosestellung nicht ausreicht. Andere Tumore haben auch ein eigenes Gefäßsystem, aber eine nicht so frühe Anfärbung in der Fluoreszenzangiographie. In der Spätphase der Untersuchung kommt es zur Exsudation mit Farbstoffaustritt aus den Gefäßen, was sich als

hyperfluoreszente Fläche darstellt, häufig mit sichtbarem Makulaödem [1] [4] [13] [34] [36].



**Abbildung 5 – FAG Frühphase**

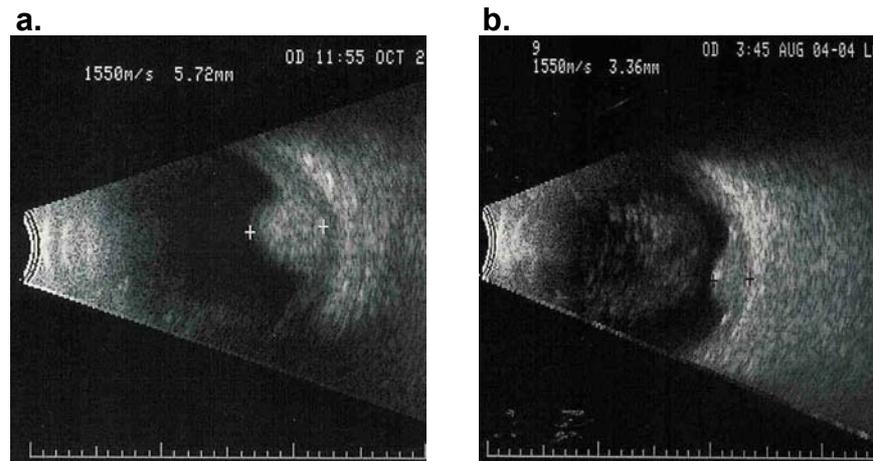


**Abbildung 6 – FAG Spätphase**

*Erläuterung: In der Frühphase der Fluoreszenzangiographie ist das lakunenartige Anfarbungsmuster der Aderhaut im Bereich des Hämangioms sichtbar. In der Spätphase tritt Farbstoff aus den Gefäßen aus und es kommt zur Exsudation.*

### 1.4.3 Ultraschall

Die charakteristischen Bilder der Ultraschalluntersuchung können zu einer höheren diagnostischen Sicherheit beitragen. Im A-Bild zeigt das Aderhauthämangiom ein hohes Anfangsecho, entsprechend der vorderen Tumorrofläche, und ein hochreflektives homogenes Binnenecho. Es folgen mehrere Zacken, mit einer Reflektivität zwischen 50% und 100%, durch die multiplen, pulsierenden Tumorgefäße. Im B-Bild stellt sich eine Verbreiterung der Bulbusrückwand ohne Aderhautexkavation dar (Abbildung 7). Das Tumorgewebe hat eine hohe Reflektivität. Die Echographie dient insbesondere der Therapie und Verlaufskontrolle [13] [1] [37].



**Abbildung 7 – Messung der Tumorprominenz mit Ultraschall B-Bild**

*Erläuterung: Mittels Ultraschall-B-Bild kann die Tumorprominenz gemessen werden. Die Abbildung 7a. zeigt ein Aderhauthämangiom mit einer Prominenz von 5,72 mm und die Abbildung 7b. ein kleineres mit einer Prominenz von 3,36 mm.*

#### **1.4.4 Gesichtsfeld**

Im Gesichtsfeld bestehen teilweise relative Skotome, die der Tumorgröße entsprechen, aber auch kleiner oder größer sein können. Die Ursachen des Gesichtsfeldausfalls sind die sekundären Veränderungen der Netzhaut oder eine Netzhautablösung. Die Gesichtsfelduntersuchung liefert keine zusätzlichen Informationen über die Art des Tumors oder zur Differentialdiagnose [1] [4] [21].

#### **1.4.5 Weitere Untersuchungsmethoden**

Die Angiographie mit Indozyanin grün (ICG) wird oft zusätzlich zu einer Fluoreszenzangiographie durchgeführt. Durch die ICG Angiographie und der auf Grund der verwendeten Farbstoffe und der Wellenlänge verbesserten Eindringtiefe, kann ein Aderhauthämangiom teilweise besser erkannt werden.

Mit der Optischen Kohärenz Tomographie (OCT) können teilweise geringe Mengen an subretinaler Flüssigkeit dargestellt werden.

Der P-32 Test ist ein diagnostisches Verfahren zur Differenzierung der malignen und benignen Aderhauttumore, welcher mittlerweile der Vergangenheit angehört. Er nutzte die selektive Anreicherung des radioaktiven Phosphor-Isotops  $^{32}\text{P}$  in dem Tumor. Die Sensitivität des P-32 Tests war eingeschränkt und nach der Entwicklung von

modernerer Verfahren, wie Sonographie, spielt er heute kaum eine Rolle für therapeutische Entscheidungen.

Durch eine Bildgebung mit Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) kann das Hämangiom von einem Melanom nicht mit Sicherheit unterschieden werden [1] [12] [38] [39] [40] [41].

### **1.5 Differentialdiagnose**

Differentialdiagnostisch ist vor allem das maligne Melanom der Aderhaut auszuschließen, besonders die amelanotische Form, da die therapeutischen Konsequenzen und die Prognose für den Patienten sehr unterschiedlich sind. Amelanotische Melanome sind generell gelblicher und im Ultraschall wird ein hyporeflektives Binnenecho als charakteristisch für ein Aderhautmelanom angesehen.

Metastasen in die Choroidea sind häufiger als Hämangiome der Aderhaut, daher sollte bei einem solchen Tumor differentialdiagnostisch immer eine Metastase durch ein Screening ausgeschlossen werden. Besonders sind Metastasen eines Nierenzellkarzinoms, Schilddrüsenkarzinoms und von Karzinoiden oder auch eines Hautmelanoms auszuschließen. Diese Metastasen in der Aderhaut haben eine ähnliche Färbung und können vom klinischen Befund allein leicht mit dem Aderhauthämangiom verwechselt werden. Es befinden sich nicht selten multiple oder bilaterale metastatische Läsionen.

Desweiteren kommen das Retinoblastom, eine Pigmentepithelabhebung, ein Choroidales Osteom, ein Granulom, die Chorioretinopathia centralis serosa und andere entzündliche Prozesse in Frage [1] [2] [13] [34] [38] [42].

### **1.6 Pathologie**

Choroidale Hämangiome sind vaskuläre Hamartome, am ehesten kongenital. Sie sind aber aus unklaren Gründen oft erst bei Erwachsenen symptomatisch [1] [4].

Es werden entsprechend der Gefäße des Tumors kavernöse, kapilläre oder gemischte Formen unterschieden.

Solitäre Hämangiome der Aderhaut sind histologisch gut abgegrenzte Hämangiome, die die benachbarten choroidalen Lamellen und Melanoyzten komprimieren [35].

Bei der kapillären Form besteht der Tumor aus zahlreichen kleinen, überwiegend neu gebildeten Blutgefäßen, die von sehr dünnem Bindegewebe getrennt werden.

Die häufigere kavernöse Form besteht aus weiten, dünnwandigen, blutgefüllten Gefäßen, die durch feine fibrovaskuläre Septen voneinander abgegrenzt werden.

Eine Mischung aus kapillären und kavernösen Blutgefäßen entspricht dem gemischten Aderhauthämangiom. Diese Form tritt vorzugsweise bei diffusen Hämangiomen auf.

Bei den solitären Hämangiomen sind kavernöse und gemischte Formen in etwa gleicher Häufigkeit vertreten [35] [4] [32] [30].

Aderhauthämangiome verursachen eine sekundäre Obliteration der Choriokapillaris und eine Atrophie sowie fokale Proliferation des retinalen Pigmentepithels mit fibröser und ossärer Metaplasie. Die dilatierten Blutgefäße sind nur teilweise von einer muskulären Wand umgeben und enthalten oft Anhäufungen von neutrophilen und eosinophilen Granulozyten. Durch Ablagerung pathologischer Stoffwechselprodukte, bedingt durch verlangsamte Blutströmungsgeschwindigkeit in den Tumorgefäßen, entstehen homogene, hyaline Bänder zwischen den Bluträumen bis hin zur Verknöcherung.

Erst im Laufe der Zeit kommt es zu einer Zunahme der exsudativen Aktivität mit damit verbundener klinischer Symptomatik, sodass die meisten Patienten erst ab der 3.-4. Lebensdekade Beschwerden entwickeln. An der Netzhaut treten zystoide Degeneration, sekundäre Retinoschisis sowie eine kollaterale Amotio retinae auf [1] [4] [32] [35].

## **1.7 Therapie**

Da Aderhauthämangiome benigne Tumore ohne Malignität sind, sollte eine Therapie bei Eintreten von Visusminderung, sekundärer Netzhautabhebung, Glaukom oder anderen Komplikationen durchgeführt werden.

Potentielle therapeutische Möglichkeiten sind die thermische Laserkoagulation, die Transpupilläre Thermotheapie (TTT), die Brachytherapie mit episkleralen radioaktiven Applikatoren, die Photonen- oder Protonenbestrahlung und die Photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin.

Eine Enukleation kommt nur bei blinden und schmerzhaften Augen, sowie fehlendem Einblick oder unklarer Diagnose in Frage [1] [43].

### **1.7.1 Diathermie**

In der Literatur gibt es nur einzelne ältere Fallberichte über diese Therapie. Bei der transskleralen Diathermie wird der Tumor mit Elektroden koaguliert. Durch hochfrequente elektrische Ströme wird elektrische Energie im Tumorgewebe in

Wärmeenergie umgewandelt. Diese führt zu einem Verkochen und Verdampfen der Zellflüssigkeit und es kommt zur einer Nekrose der Tumorzellen [21] [44] [45].

MacLean (1959) berichtete über zwei Fälle die mittels Diathermie behandelt wurden. In einem der Fälle kam es zur einer Visusverbesserung von 20/400 auf 20/30. Im zweiten Fall wurden kein brauchbarer Visus und keine Tumorrückbildung erreicht. In beiden Fällen wurde zusätzlich eine Brachytherapie durchgeführt [21]. Schepens (1958) hat bei einem Fall eine Verbesserung der Sehschärfe von 20/400 auf 20/200 nach Diathermie beschrieben und im Fallbericht von Hallermann (1955) konnte keine Verbesserung bzw Rückbildung festgestellt werden [44] [45].

### **1.7.2 Kryotherapie**

Bei der Kryotherapie wird der Tumor transskleral durch kurzfristige Vereisung auf etwa  $-70^{\circ}$  behandelt [1]. Über die Kälteanwendung von Aderhauthämangiomen wurde in einer Veröffentlichung von Humphrey (1979) berichtet. Ein Aderhauthämangiom wurde in 8 Sitzungen mit einer Kryotherapie behandelt. Nach drei Monaten bildete sich die Exsudation zurück und die Sehschärfe verbesserte sich von 20/300 auf 20/20 [46].

### **1.7.3 Photokoagulation/Laserkoagulation**

Bis in die achtziger Jahre, war die Photokoagulation die einzige empfohlene Therapieoption. Das Tumorgewebe kann mit Licht oder Laserstrahl koaguliert und zerstört werden (Argon- oder/und Xenonkoagulation).

Die gesamte Tumoroberfläche wird konfluierend koaguliert, mit resultierender Nekrose und gleichzeitiger Schonung der großen Netzhautgefäße. Ziel dieser Therapie ist eine Reduktion der subretinalen Flüssigkeit und nicht die komplette Zerstörung des Tumors. In vielen Fällen sind mehrfache Behandlungen notwendig und der funktionelle Erfolg ist durch die Zerstörung der Photorezeptoren und des Pigmentepithels im Behandlungsareal sehr begrenzt und abhängig von der Lage des Hämangioms. Die Photokoagulation wird durch eine exsudative Begleitablato behindert bis teilweise unmöglich. Ein grundsätzliches Problem besteht in der geringen Eindringtiefe [1] [47] [14] [48] [49].

In einer Studie von Anand et al. (1989) hat sich nach Behandlung mit Laserphotokoagulation bei 20,3% der Augen mit Aderhauthämangiom die Sehschärfe verbessert, 53,2% hatten weiterhin einen stabilen Visus und bei 26,5% verschlechterte

sich der Visus. Nach 1-5 Behandlungen konnte bei allen Augen ein Rückgang der subretinalen Exsudation festgestellt werden [14].

Mackensen (1980) präsentiert die Ergebnisse nach Behandlung von 14 Fällen mit Lichtkoagulation. Bei 28,5% der Patienten verbesserte sich der Visus, bei 7,1% blieb er stabil und bei 64,2% kam es zu einer Verschlechterung [47].

#### **1.7.4 Transpupilläre Thermotherapie (TTT)**

In den letzten Jahren ist die transpupilläre Thermotherapie (TTT) eine therapeutische Option mit dem Ziel der Reduktion der Exsudation und Förderung der Resorption von subretinaler Flüssigkeit, und letztlich dem Ziel der funktionellen Verbesserung, hinzugekommen. Bei dieser Therapie wird der Tumor durch Überwärmung mit Laser (Hyperthermie), zerstört.

Mit einem Diodenlaser im Infrarotbereich (810 nm) und der Absorption des Lasers im Tumor wird durch die erweiterte Pupille eine Hyperthermie des Tumorgewebes zwischen 45° und 60°C erzeugt. Der Strahldurchmesser beträgt 1,2 bis 3,0 mm und die Expositionszeit mehrere Minuten. Die lokale Temperaturerhöhung erfolgt in bis zu 4mm Tiefe [1] [50] [51].

Garcia-Arumi et al. (2000) behandelten 8 Aderhauthämangiome mit exsudativer Netzhautamotio mittels TTT. Hämangiome über 3,5 mm wurden ausgeschlossen. Bei allen Patienten zeigten sich eine vollständige Rückbildung der subretinalen Flüssigkeit und eine Regression der Tumorprominenz. 50% der Fälle zeigten eine Visusverbesserung und 50% eine Stabilisierung [43].

In der Studie von Kamal et al. (2000) kam es in allen 6 Fällen zu einem Rückgang der Tumorprominenz [52]. Gill und Simpson (2005) behandelten 11 Patienten mit juxtapapillären oder parafovealen Aderhauthämangiomen mittels TTT. Bei 9 Fällen wurde eine Stabilisierung oder Regression des Tumors beobachtet bei zweien zeigte sich eine Progression. 6 Patienten (55%) hatten nach der Behandlung einen Visusanstieg, 3 eine Stabilisierung und 2 eine Verschlechterung der Sehschärfe [53].

Gunduz (2004) wertete in seiner Arbeit insgesamt 38 Fälle aus. Davon zeigte sich bei 42% eine komplette Tumorregression, bei 53% eine partielle Regression und bei 5% eine unveränderte Tumorprominenz [54].

Das Problem der Methode ist die schlechte Dosierbarkeit und die Narbenbildung im Langzeitverlauf.

### 1.7.5 Brachytherapie

Diese Bestrahlung wird mit temporärer Aufnähung eines radioaktiven Strahlenträger durchgeführt. Als episklerale radioaktive Applikatoren werden Ruthenium-106, Iod-125, Cobalt-60 oder Palladium-103 verwendet. Diese Applikatoren sind in verschiedenen Größen und Formen erhältlich und bestrahlen hauptsächlich das Tumorgewebe unter weitgehender Schonung des umliegenden gesunden Gewebes. Der Applikator wird mit einem operativen Eingriff, nach Eröffnung der Konjunktiva, auf dem entsprechenden Bereich der Sklera aufgebracht und aufgenäht. Nach einer genau berechneten Zeit und der damit festgelegten Behandlungsdosis, ist ein erneuter operativer Eingriff zur Entfernung des Strahlenträgers erforderlich.

Diese Behandlung wurde für große Aderhauthämangiome oder Hämangiome im Makulabereich bzw mit Begleitamoio empfohlen. Die Dosisverteilung innerhalb des bestrahlten Tumors ist sehr inhomogen. An der Spitze des Tumors ist die Dosis deutlich niedriger und an der Basis höher [1] [55] [56].

Alle Hämangiome in der Studie von Zografos (1989) und von Madreperla (1997) zeigten eine Rückbildung der subretinalen Flüssigkeit und der Netzhautablösung nach Brachytherapie mit Applikator. Madreperla hat in seiner Arbeit 8 Patienten eingeschlossen die mit einer Brachytherapie wegen eines umschriebenen Aderhauthämangioms behandelt wurden. Eine komplette Rückbildung der subretinalen Flüssigkeit zeigte sich in allen Fällen [55] [57].

Die größte Studie zur Brachytherapie beim Aderhauthämangiom wurde von Zografos (1996) publiziert. Insgesamt 41 Patienten wurden mittels Cobalt-60 Applikatoren behandelt, davon hatten 2 Patienten ein diffuses und 39 Patienten ein umschriebenes Aderhauthämangiom. Die Dosis der Bestrahlung war 40-60 Gray an der Tumorspitze und 90-240 Gray an der Tumorbasis. Alle Fälle zeigten eine Rückbildung der Begleitamoio mit Abflachung des Tumors. Größere Komplikationen durch die Bestrahlung traten nicht auf [56].

Aizman et al. (2004) haben 5 Patienten mit Palladium-103 Applikatoren und einer Dosis von 2900 cGy behandelt. Nach der Therapie zeigte sich bei allen Patienten eine komplette Resorption der subretinalen Flüssigkeit und eine Tumorprominenzregression. Bei 3 Patienten konnte ein Visusanstieg verzeichnet werden, bei einem Patienten blieb der Visus stabil und bei einem weiteren Fall wurde eine Strahlenmakulopathie mit Visusabfall beschrieben [58].

Fujimoto (2000) publizierte den Fall eines mit Iodine-125 Applikator erfolgreich behandelten Aderhauthämangioms. Der Visus stieg an und der Tumor wurde kleiner [59].

Die Probleme bei der Durchführung der Brachytherapie sind die Notwendigkeit von zwei operativen Eingriffen, sowie radiogene Kataraktbildung, Retinopathie oder Optikusneuropathie.

### **1.7.6 Bestrahlung mit Photonen oder Protonen**

Die Protonen- oder Photonenbestrahlung stellen ebenfalls therapeutische Optionen mit dem Ziel der Reduktion der Exsudation und Resorption der subretinaler Flüssigkeit, dar. Der Tumor wird unter Nutzung eines Beschleunigers mit Protonen oder Photonen bestrahlt. Eine Strahlentherapie wurde bei Aderhauthämangiomen mit ungünstiger Lage, wie Papillen- oder Makulanähe oder bei überlagernder exsudativer Ablatio oder schweren Komplikationen empfohlen [1] [55] [60] [61] [62].

#### **PHOTONENBESTRAHLUNG:**

Die Ergebnisse nach Bestrahlung mit hochenergetischen Photonen sind unterschiedlich. Greber und Alberti haben 1985 und 1983 die ersten größeren wissenschaftlichen Arbeiten von Photonenbestrahlung beim Aderhauthämangiom publiziert. Der größte Teil der Patienten in Albertis Behandlungsgruppe wurde kombiniert mit der Bestrahlung auch mit einer Photokoagulation behandelt. Greber et al. (1985) behandelten 20 Patienten mit einer Gesamtdosis zwischen 20 und 30 Gray und in einen Fall mit 42 Gray. Die Netzhautablösung bildete sich in allen Fällen zurück und die Sehschärfe verbesserte sich bei 40% der Augen. Bei 25% der Augen zeigte sich ein stabiler Visus und bei 35% eine Visusverschlechterung [63] [64].

Schilling hat 1997 Langzeitergebnisse nach Photonenbestrahlung von 36 soliden Aderhauthämangiomen veröffentlicht. Es wurde eine standardisierte Bestrahlung mit 20 Gray durchgeführt. In 23 Fällen hat sich die Exsudation komplett zurückgebildet und in den übrigen Fällen verblieb eine Restexsudation, 14 Fälle zeigten eine Visusverbesserung, weitere 14 Augen zeigten einen stabilen Visus und die restlichen 8 Fälle eine Visusverschlechterung [65].

Die Arbeitsgruppe von Ritland (2001) behandelte 10 Patienten mit einer Gesamtdosis zwischen 20 und 25 Gray. Ein Patient erhielt zusätzlich einen Ruthenium-Applikator. In

allen Fällen kam es zu einer Resorption der subretinalen Flüssigkeit sowie zu einer Tumorregression. In 8 Fällen wurde eine Visusverbesserung festgestellt [66].

In der Arbeit von Höcht (2006) wurden 19 Patienten mit einem Aderhauthämangiom mit einer Gesamtdosis zwischen 16 und 30 Gray bestrahlt. In 18 Fällen kam es zu einer Verringerung der Tumorprominenz, in 13 Fällen kam es zu einer vollständigen Exsudationsrückbildung und in 17 von 19 Fällen trat eine Visusstabilisierung ein [67].

#### PROTONENBESTRAHLUNG:

Die Bestrahlung mit Protonen hat den Vorteil der sehr guten Tiefendosisverteilung und der geringen seitlichen Streuung. Damit lässt sich unter Berücksichtigung der funktionell wichtigen und sehr sensiblen Strukturen wie Papille und Fovea eine schonende Bestrahlungsplanung durchführen und bietet therapeutische Vorteile gegenüber der Bestrahlung mit Photonen. Die Dosis der Bestrahlung mit Protonen steigt mit zunehmender Eindringtiefe nichtlinear und fällt nach dem Energiemaximum (Bragg-Peak) steil ab. Das Energiemaximum und die Tiefe, bzw. Lage des Bragg-Peak kann genau festgelegt werden. Allerdings ist die Behandlung sehr aufwendig und benötigt eine operative Aufnähung von Tantalclips vor der Bestrahlung um das Ziel präzise lokalisieren zu können [1] [60] [61].

Studien von Zografos und Hannouche (1998 und 1997) zeigen gute Ergebnisse bezüglich der Resorption der subretinalen Flüssigkeit, aber auch enttäuschende Ergebnisse von Lee und Hungerford mit persistierender Netzhautabhebung und Komplikationen durch die Bestrahlung mit Protonen sind publiziert [60] [61].

Zografos (1998) publizierte eine Arbeit mit 54 Augen, die wegen eines Aderhauthämangioms eine Protonbestrahlung erhielten. Die gesamte Dosis lag zwischen 16,4 Gray und 27,3 Gray in 4 Fraktionen. Die Begleitablatio hat sich in allen Fällen zurückgebildet. Die mit höherer Dosis behandelten Hämangiome hatten eine schnellere Tumorregression, aber alle mit 27,3 Gray bestrahlten Augen entwickelten eine Strahlenoptikusneuropathie. Alle mit 16,4 bis 18,2 Gray bestrahlten Augen zeigten eine Visusstabilisierung oder eine Visusverbesserung [60].

Hannouche (1997) behandelte 13 Aderhauthämangiome mit einer Gesamtdosis von 30 cobalt-Gray-Equivalent (CGE). Bei allen Fällen konnte eine Rückbildung der Begleitamotio und eine Regression des Tumors beobachtet werden. Bei 8 von 13 Fällen konnte ein Visusanstieg verzeichnet werden. Allerdings wurden 4 Patienten dieser Studie mit Laser ohne Erfolg vorbehandelt [61].

Lee und Hungerford (1998) präsentierten 3 Fälle, von denen 2, nach Protonbestrahlung mit 18 Gray CGE, eine Opticusneuropathie sowie eine Makulopathie entwickelten [68]. Levy-Gabriel et al. (2009) publizierten eine Studie mit 71 Patienten, die mit einer gesamten Dosis von 20 CGE behandelt wurden. Eine Tumorabflachung und eine Rückbildung der subretinalen Flüssigkeit wurden in allen Fällen beschrieben. Etwa die Hälfte hatte einen Visusanstieg. Bei 28% der Augen entwickelte sich eine Katarakt und bei 8% eine Strahlenmakulopathie [69]. Auch in der Arbeit von Frau et. al (2004) wurde eine Gesamtdosis von 20 CGE verwendet und bei 100% der Patienten wurde eine Tumorrückbildung beobachtet. In einem Fall war eine zweite Behandlung erforderlich, 94% hatten ein Visusanstieg [70]. In der Studie von Höcht et al. erhielten 25 Patienten eine Protonenbestrahlung von 20-22,5 CGE. Bei 23 der Fälle blieb der Visus stabil. In 24 von 25 Fällen konnte eine Tumoregression beobachtet werden. Bei allen Patienten kam es zu einer vollständige Rückbildung der Netzhautablösung [67].

Die Probleme der Bestrahlungen mit hochenergetischen Photonen als auch mit Protonen sind hauptsächlich die strahleninduzierten Nebenwirkungen. Auch bei niedriger Dosierung können eine Optikusneuropathie, eine Retinopathie oder eine sekundäre Katarakt auftreten und dadurch sind die Erwartungen einer großen Funktionsverbesserung eher eingeschränkt [67] [71].

### **1.7.7 Photodynamische Therapie (PDT)**

Die photodynamische Therapie mit Verteporfin wurde als schnelle und leicht anwendbare Behandlungsmethode für kleine bis mittelgroße Hämangiome beschrieben, auch bei einer Lokalisation in oder neben der Fovea [1] [3] [72] [73] [74].

Die PDT ist ein Verfahren zur Behandlung von Tumoren und anderen vaskulären Gewebeeränderungen. Hierbei wird Licht in Kombination mit einer lichtempfindlichen Substanz, ein sogenannter Photosensibilisator, verwendet. Der Sensibilisator wird dem Patienten i.v. verabreicht und nach einer gewissen Wartezeit und Einlagerung des Farbstoffes in das Zielgewebe, wird dieses mit Licht geeigneter Wellenlänge lokalisiert bestrahlt. Durch hierbei erzeugte toxische Substanzen, wie zum Beispiel freie Radikale, wird der Tumor oder die Gewebeeränderung geschädigt. Ursprünglich wurde die Photodynamische Therapie zur Behandlung von Tumoren im Bereich der Dermatologie und der Onkologie entwickelt, aber auch in der HNO und Urologie verwendet. [75] [76] [77] [78].

Die photodynamische Therapie am Auge wurde als neue Therapie für die exsudative altersabhängige Makuladegeneration (AMD) und für choroidale Neovaskularisationen (CNV) bei pathologischer Myopie Ende der 90er Jahre eingeführt. Sie wurde 1999 in der Schweiz und 2000 in den USA, Kanada und Europa zugelassen.

Die Therapiempfehlungen basieren auf den Ergebnissen zweier großer, prospektiver, multizentrischer, randomisierter klinischer Studien, der TAP- und VIP-Studie. Zugelassen ist die PDT derzeit für die klassischen CNV im Rahmen einer altersbezogenen Makuladegeneration und bestimmten sekundären choroidalen Neovaskularisationen bei pathologischer Myopie.

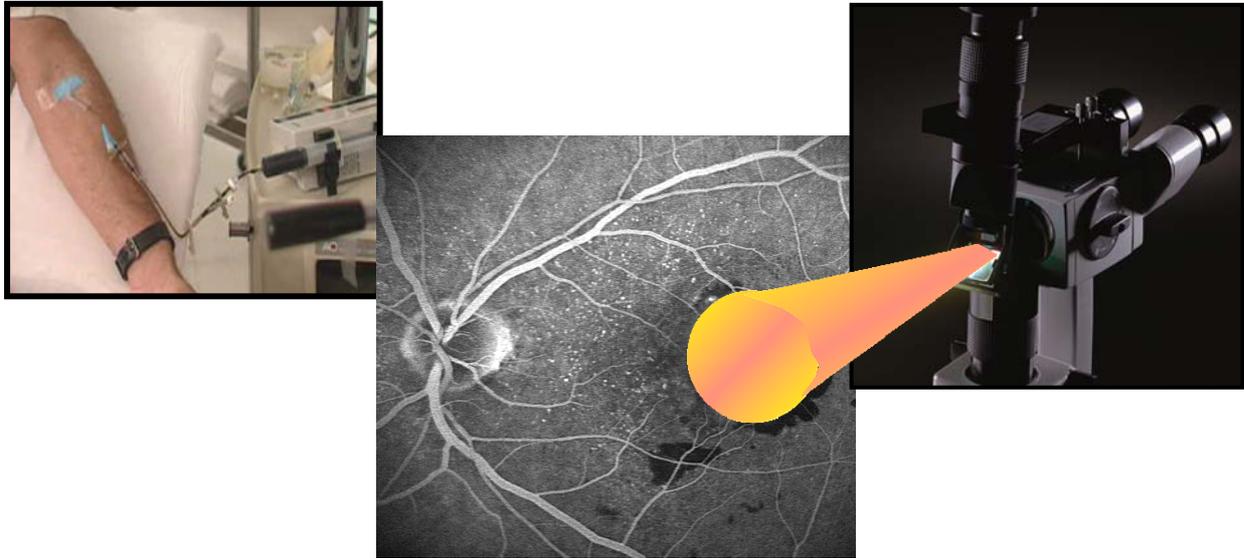
Bei weiteren zahlreichen seltenen Erkrankungen wird die PDT off-label durchgeführt, zum Beispiel bei idiopathischen choroidalen Neovaskularisationen, Tumoren, Chorioretinopathia centralis serosa und choroidalen Hämangiomen [78] [79] [80].

Für die PDT in der Augenheilkunde wird der Photosensibilisator Verteporfin (Visudyne®, Novartis, Bülach, CH) verwendet. Die PDT stellt ein selektives, vasookklusives, biochemisch-pharmakologisches Verfahren mit gleichzeitigem Erhalt der neuroretinalen Strukturen dar. Die Wirkung der PDT ist an einen Photosensibilisator, einen licht-aktivierbaren Farbstoff, gebunden. Der Sensibilisator ist eine Substanz mit einem charakteristischen Absorptionsspektrum für Licht. Er absorbiert Licht einer spezifischen Wellenlänge, die im Absorptionsmaximum des Farbstoffes liegt (689nm) besonders intensiv, was bei der Aktivierung durch Licht ausgenutzt wird.

Die PDT ist eine 2-Phasen-Therapie (Abbildung 8). In der ersten Phase wird das in 30 ml Flüssigkeit gelöste photoaktive Medikament Verteporfin (Visudyne®, Novartis, Bülach, CH) über 10 Minuten mit einem Infusomaten injiziert. Schnell proliferierende Gefäße, wie bei der choroidalen Neovaskularisation, exprimieren eine höhere Anzahl LDL-Rezeptoren. Der lipophile Photosensibilisator Verteporfin, ein Benzoporphyrin, soll überwiegend an LDL-Rezeptoren von Endothelzellen binden [78] [79] [80].

In der zweiten Phase wird 5 Minuten nach Infusionsende mit einem nicht-thermisch wirksamen Laserlicht der erkrankte Bereich unter Sicht mit Spaltlampe und Kontaktglas bestrahlt und dadurch das Verteporfin lokal aktiviert. Der Laser hat eine Wellenlänge von 690 nm. Verteporfin besitzt zwei Aktivitätsmaxima, nämlich bei ca. 430 und 690 nm. Durch eine Typ-II-Reaktion entstehen Sauerstoffradikale die eine Zerstörung der Endothelien induzieren. Sekundär kommt es zur Plättchenadhäsion und Degranulation, was letztlich die Thrombose der Gefäße und den Rückgang der Exsudation bewirkt. Bei

entsprechender Intensität kann dieser photochemische Effekt auch durch normales Tageslicht ausgelöst werden. Kontraindikationen gibt es kaum, nur bei schweren Leberfunktionsstörungen darf das Medikament nicht gegeben werden, es ist aber für zwei Tage ein entsprechender Lichtschutz zu beachten [1] [15] [78].



**Abbildung 8 – Schritte der Photodynamischen Therapie**

*Erläuterung: Zuerst wird das photoaktive Medikament Verteporfin injiziert. In der zweiten Phase wird mit einem Laser der erkrankte Bereich bestrahlt und dadurch das Verteporfin lokal aktiviert*

Seltene Indikationen für die PDT, die nicht durch ausreichend große Studien belegt sind, stellen choroidale Hämangiome dar [81] [73] [82] [83].

Es gibt einige Arbeiten, die über Ergebnisse der Photodynamischen Therapie bei Aderhauthämangiomen berichten. In den meisten Studien, (Jurklies et al., Landau, Michels und Porrini et al.) zeigte sich eine Visusverbesserung und Resorption der subretinalen Flüssigkeit nach PDT. Es kam zu einem Rückgang der Tumorprominenz und Rückbildung der Ablatio retinae. Zur Zeit erbringt die Behandlung von Aderhauthämangiomen mittels Photodynamischer Therapie die besten klinischen Ergebnisse besonders bei bestehender serösen Netzhautabhebung [72] [74] [81] [84] [85] [86] [87] [88].

## 2 Fragestellung

Ziel dieser Studie ist es, die funktionellen Ergebnisse und Nebenwirkungen der Photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin bei der Behandlung symptomatischer Aderhauthämangiome darzustellen. Insbesondere sollen dabei folgende Fragen beantwortet werden:

- 1) Epidemiologische Fragestellungen: Alters- und Geschlechtsverteilung von Patienten mit Aderhauthämangiom
- 2) Spezielle Tumorcharakteristika: Hämangiomgröße, Prominenz, Lage und Begleitbefunde bei Erstvorstellung
- 3) Wirksamkeit der PDT und Verlauf hinsichtlich funktioneller Parameter (Visusverbesserung, Stabilisierung oder Verschlechterung)
- 4) Ansprechen des Tumors hinsichtlich anatomischer und angiographischer Parameter (Prominenz, Exsudation)
- 5) Auftreten von Nebenwirkungen (Narben, Pigmentepithelveränderungen)
- 6) Analyse der Verläufe bei Untergruppen (Peripapilläre Angiome)
- 7) Ermittlung vom Einfluss anderer Parameter (Lichtexposition, Dauer oder Kurzinfusion, „Paint-Brush-Technik“) auf den funktionellen Verlauf der Gesamtgruppe und Untergruppen.
- 8) Vergleich der Ergebnisse mit anderen Therapien, vor allem Photonen- und Protonentherapie

## **3 Patienten und Methoden**

### **3.1 Patienten**

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie wurden der Verlauf und die Ergebnisse nach Behandlung mittels PDT bei Patienten mit umschriebenen Choroidalen Hämangiomen untersucht.

Die Datenerhebung erfolgte über eine bereits vorhandene Datenbank, aus Krankenakten, Operationsberichten und Arztbriefen, die von der Universitätsaugenklinik Charité, Campus Benjamin Franklin zur Verfügung gestellt wurde.

Aus dieser Datenbank wurden alle Patienten ausgewählt, die zwischen Juli 2002 und August 2006 aufgrund eines Aderhauthämangioms mit der Photodynamischen Therapie behandelt wurden. Für die Arbeit wurden insgesamt 31 Augen von 31 Patienten aufgenommen und ausgewertet.

### **3.2 Untersuchungsmethoden und Datenerhebung**

Analysiert wurden demographische Daten wie Name, Vorname, Geschlecht und Geburtsdatum der Patienten. Klinische Daten wurden der Patientenakte, den zugehörigen Arztbriefen und Operationsberichten entnommen.

Über die Anamnese konnten Informationen wie Art und Dauer der Beschwerden, Allgemeinerkrankungen, andere Augenerkrankungen oder frühere Augenoperationen erfasst werden. Vor der Behandlung wurden folgende Untersuchungen routinemäßig, zur Diagnosestellung, Befunderhebung und Therapieindikation durchgeführt:

Präoperative Diagnostik:

- Bestimmung des bestkorrigierten Visus
- Spaltlampenmikroskopische Untersuchung
- Augendruckmessung mittels Goldmann Applanationstonometrie
- Indirekte Ophthalmoskopie
- Fotodokumentation des Augenhintergrunds und Fluoreszenzangiographie
- B-Scan Sonographie
- ggf. Optische Kohärenztomographie (OCT)

Folgende Befunde wurden erfasst und dokumentiert:

- Betroffenes Auge: rechtes Auge  
linkes Auge
- Datum der Therapieindikation bzw. Erhebung des Ausgangsbefundes
- Allgemeinerkrankungen: vor der ersten Behandlung wurden wichtige Allgemeinerkrankungen abgefragt und dokumentiert. Diese wurden in drei Gruppen kategorisiert:
  - keine wichtigen Allgemeinerkrankungen
  - Herz-Kreislauf- und Gefäßerkrankungen
  - andere Allgemeinerkrankungen
- Bei der ophthalmologischen Anamnese wurden andere ophthalmologische Begleiterkrankungen, Operationen oder lokale Medikation mit Augentropfen erfasst: (Tabelle 1)

**Tab. 1 – Erfassung der Augenanamnese (Augenerkrankungen und lokale Medikation)**

Andere Augenerkrankungen	Keine andere Augenerkrankungen Katarakt Myopie Hyperopie Glaukom Sonstige
Andere Augenoperationen	Keine Augenoperationen Zustand nach Kataraktoperation Zustand nach Laserkoagulation Sonstige
Lokale Medikation (Augentropfen)	Keine Augentropfen Antiglaukomatöse Augentropfen Antiinflammatorische Augentropfen Tränenersatzmittel

Die subjektiven Symptome der Patienten bezüglich einer Sehverschlechterung oder anderen Sehbeschwerden und deren Dauer wurden wie folgt dokumentiert (Tabelle 2).

**Tab. 2 – Erfassung der Sehbeschwerden und deren Dauer**

Visusminderung	keine subjektive Visusminderung subjektive Visusminderung
Andere Beschwerden	keine weitere Beschwerden Metamorphopsien-Flimmern-Druckgefühl Schatten-Gesichtsfeldeinschränkung
Dauer der Beschwerden	keine Beschwerden 0-3 Monate bestehende Beschwerden >3-12 Monate bestehende Beschwerden über 12 Monate bestehende Beschwerden

Bezüglich der funktionellen Parameter wurde der Visus untersucht. Der Visus wurde als Dezimalvisus erhoben und angegeben. Dieser Wert wurde in eine Skala von 0-21 Linien umgerechnet, so dass jeweils nach 3 Stufen eine Verdopplung des Sehwinkels resultiert und die Stufen miteinander vergleichbar und auswertbar sind.

- Visus, als Dezimalvisus und Linien (Tabelle 3)

**Tab. 3 – Der Visus als Dezimalvisus und Linien**

Dezimalvisus		Linien		Dezimalvisus		Linien
1,0	20/20	21		0,08	20/250	10
0,8	20/25	20		0,06	20/320	9
0,7	20/32	19		0,05	1/20 20/400	8
0,5	20/40	18		0,04	1/25 20/500	7
0,4	20/50	17		0,03	1/35 20/640	6
0,3	20/63	16		0,02	1/50 20/800	5
0,25	20/80	15		Fingerzählen	FZ	4
0,2	20/100	14		Handbewegungen	HBW	3
0,16	20/125	13		Intakte Lichtprojektion	LP	2
0,12	20/160	12		Defekte Lichtprojektion	LS	1
0,1	20/200	11		Amaurose	Amaurose	0

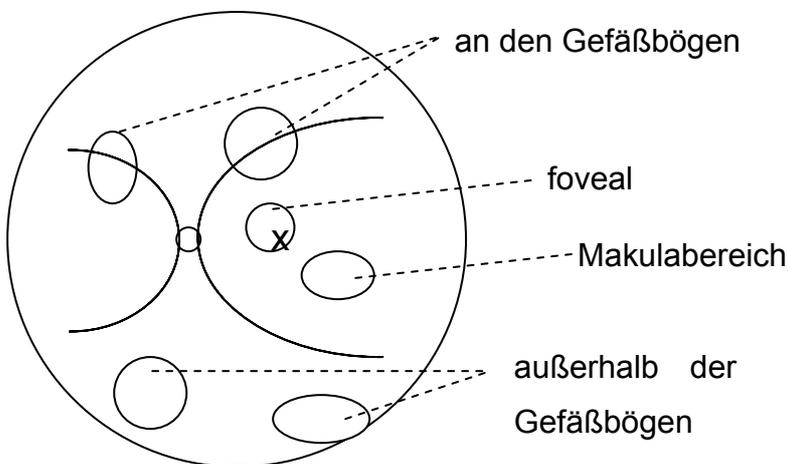
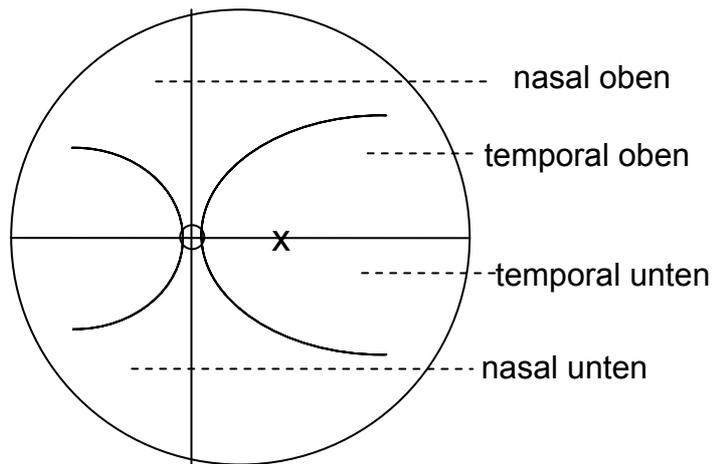
Folgende klinische Befunde wurden vor der Therapie erhoben und dokumentiert

- Tumorage (Tabelle 4 und Abbildungen 9 und 10)

**Tab. 4 – Lage und Ausdehnung des Hämangioms**

Abstand des Hämangioms von der Papille	nicht peripapillär peripapillär (bis an den Papillenrand)
Hämangiomlage (Abbildung 9)	nasal oberer Quadrant nasal unterer Quadrant temporal unterer Quadrant temporal oberer Quadrant
Ausdehnung des Hämangioms (Abbildung 10)	foveal oder juxtafoveal bis an der Makula reichend an den Gefäßbögen außerhalb der Gefäßbögen

**Abbildung 9 –  
Hämangiomlage: Darstellung  
der 4 Quadranten mit Beispiel  
eines linken Auges**



**Abbildung 10 –  
Beispiele für die  
Ausdehnung eines  
Hämangioms in  
einem linken Auge**

- 
- Augeninnendruck in mmHg
  - maximale Tumorprominenz in mm (Ultraschall B-Bild)
  - maximale Tumorbasis in mm (Ultraschall B-Bild)
  - maximaler und minimaler Tumordurchmesser in mm (anhand der Fluoreszenzangiographischen Bilder (von der gleichen Person gemessen))
  - Tumorfläche in mm<sup>2</sup> (anhand der Fluoreszenzangiographischen Bilder (von der gleichen Person gemessen))
  - minimaler Abstand des Aderhauthämangioms von der Fovea in mm (anhand der Fluoreszenzangiographischen Bilder (von der gleichen Person gemessen))
  - minimaler Abstand des Aderhauthämangioms von der Papille in mm (anhand der Fluoreszenzangiographischen Bilder (von der gleichen Person gemessen))
  - Begleitbefunde: - keine Begleitbefunde
    - Ablatio retinae
    - Makulaödem
    - Netzhautödem
    - subretinales Ödem
    - retinale Gefäßproliferationen
    - Glaskörpertrübungen
    - epiretinale Gliose
    - Zyste
    - Drusen
    - Exsudate

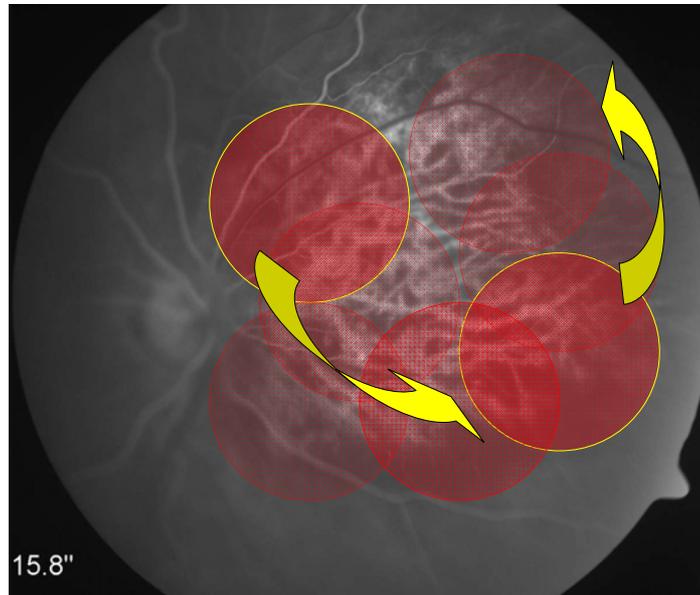
### **3.3 Therapieindikation**

Die Indikation zur Durchführung einer Photodynamischen Therapie wurde aufgrund von subjektiven Beschwerden wie Visusminderung und Metamorphopsien, aufgrund eines Visusabfalls oder aufgrund einer angiographisch gesicherten Exsudation, subretinaler Flüssigkeit oder auch Begleitablatio im Rahmen des Aderhauthämangioms gestellt.

### **3.4 Behandlung**

Die Photodynamische Therapie erfolgte mittels Verteporfin (Visudyne®, Novartis, Bülach, CH) und bei medikamentöser Mydriasis. Ausschlusskriterien waren Schwangerschaft oder Stillzeit, sowie alle bekannten Kontraindikationen dieser

Therapie, wie Porphyrrie, Leberfunktionsstörung und Photosensibilität. Die Behandlung erfolgte nach entsprechender Aufklärung und schriftlichem Einverständnis der Patienten. Durch eine Kurzinfusion oder Dauerinfusion (Parameter der Behandlung, Kapitel 3.4.1) erhielt der Patient 6 mg/ m<sup>2</sup> Körperoberfläche Verteporfin intravenös. Nach der Infusion erfolgte die Behandlung mit Diodenlaserlicht, der Wellenlänge 689 nm, über eine Belichtungszeit von 83, 125 oder 166 sec. So entstehen drei Gruppen mit unterschiedlichen Lichtexpositionen die im Kapitel 3.4.1. dargestellt sind. Über einen an der Spaltlampe adaptierten Diodenlaser und unter Verwendung eines Quadraspheric (Volk, USA) Kontaktglases wurde der Tumor bestrahlt. Bei einigen Patienten mit sehr großen oder peripapillären Tumoren wurde das Aderhauthämangiom mit einer speziellen neuartigen Technik bestrahlt („Paint-Brush-Technik“). Hierbei wird der Laserspot über die Tumorfäche verschoben, so dass der gesamte Tumor unter visueller Kontrolle zum Beispiel mit Schonung der Papille bestrahlt wird (Abbildung 11). Die Bestrahlungsdauer ist von 83 sec auf 125 sec angehoben, so dass alle Areale eine ausreichende Beleuchtung erhalten. In den zentralen prominenten Anteilen des Tumors ist somit die Beleuchtungsdauer länger als in den peripheren flacheren Anteilen [89].



**Abbildung 11 – „Paint-Brush-Technik“**

*Erläuterung: Bei der PDT mit „Paint-Brush-Technik“ wird der Laserstrahl mit konstanter Geschwindigkeit in einer kreisenden Bewegung über die Fläche des Tumors, in diesem Fall eines großen peripapillär gelegenen Aderhauthämangioms, geführt.*

### 3.4.1 Parameter der Behandlung und Technik

Folgende Parameter der Photodynamischen Therapie (Tabelle 5) wurden dokumentiert.

**Tab. 5 – Parameter bei der Durchführung der PDT**

Spotgröße	in $\mu\text{m}$
„Paint-Brush-Technik“	ohne mit „Paint-Brush-Technik“
Lichtexposition	83 sec (Lichtdosis 50J/cm <sup>2</sup> ) 125 sec (Lichtdosis 75J/cm <sup>2</sup> ) 166 sec (Lichtdosis 100J/cm <sup>2</sup> )
Infusionsdauer	Bolusinfusion (Infusion bis 5 Minuten) Kurzinfusion (Infusion über 5 Minuten)

Durch die unterschiedlichen Parameter der durchgeführten PDT wird das gesammte Patientenkollektiv in kleinere Gruppen geteilt, zum Beispiel Fälle mit „Paint-Brush-Technik“ behandelt oder ohne und Fälle mit Lichtexposition 83 sec, 125 sec oder 166 sec.

### 3.4.2 Wiederholung der Behandlung

Eine erneute PDT wurde durchgeführt bei weiterhin bestehender Netzhautverdickung oder subretinaler Flüssigkeit mit fluoreszenzangiographisch gesicherter Leckage.

## 3.5 Nachbeobachtung

Nach der Therapie wurden bei den Nachkontrollen folgende Untersuchungen durchgeführt:

- Visuserhebung
- Spaltlampenmikroskopische Kontrolle
- binokulare opthalmoskopische Kontrolle
- Fundusphotographie
- Ultraschall B Bild
- Fluoreszenzangiographie
- ggf. OCT-Untersuchung

---

Bei den Nachbeobachtungsterminen wurden folgende Befunde erhoben:

- Bestkorrigierter Visus (Dezimalvisus, Tabelle 3)
- Augendruck in mmHg
- Tumorprominenz im mm (Ultraschall)
- Leckage/Exsudation (Fluoreszenzangiographie)
- Komplikationen (klinischer und fluoreszenzangiographischer Befund)
- Weitere Augenoperationen oder Medikation

Es wurden Nachkontrollen 6 Wochen nach der ersten Behandlung durchgeführt um den frühen Effekt der Photodynamischen Therapie zu dokumentieren. Weitere Kontrolltermine waren in 3 Monats-Abständen bis Ende des ersten Jahres nach der Behandlung. Bei weiterhin stabilem Befund erfolgt die Nachbeobachtung dann im 6 Monats-Intervall. Erfolgskriterien bei den Nachkontrollen waren eine Visusstabilisierung oder Verbesserung, Rückgang der Hämangiomprominenz und der Exsudation oder der Ablatio retinae. Im gesamten Verlauf wurden zusätzliche Augenoperationen oder Lokalmedikationen dokumentiert.

### **3.6 Statistische Auswertung**

Die Deskription umfasst absolute und relative Häufigkeiten für kategorielle, sowie Mittelwert, Standardabweichung, Median und Range für quantitative Variablen.

Für konfirmatorische Gruppenvergleiche wurden der Chi-Quadrat-Test (bzw. der exakte Fisher-Test, wenn mehr als 25% der Zellen eine erwartete Häufigkeit < 5 hatten) für kategorielle und für quantitative Variablen der t-Test bzw. der Mann-Whitney-U-Test bei Verletzung der Normalverteilungsannahme verwendet. Für gepaarte Vergleiche wurde der Wilcoxon-Test verwendet.

Fehlende Werte bei Visus und Tumorprominenz wurden mittels LOCF (*last observation carried forward*) Methode eingesetzt.

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe des Computerprogramms SPSS 15.0 für Windows. Die datenschutzrechtlichen Bestimmungen wurden eingehalten. Mit diesem Statistikprogramm war es möglich alle Informationen und Messwerte der Patienten in eine Datenbank einzutragen.

---

Es wurde der mögliche Einfluss der PDT-Parameter auf die funktionellen Ergebnisse (Visus) und auf den Prominenzverlauf des Tumors nach Behandlung untersucht. Geprüft wurden der Visusverlauf und der Verlauf der Hämangiomprominenz nach unterschiedlicher Lichtexposition oder Infusionsdauer. Diese Analyse wurde separat für die Untergruppen ohne „Paint-Brush-Technik“, mit „Paint-Brush-Technik“ und für die Gesamtgruppe durchgeführt.

Für die Gesamtgruppe und unter Berücksichtigung der Parametergruppen wurde außerdem die Anzahl von Augen mit Visusstabilisierung, Visusverbesserung oder Visusverschlechterung in bestimmten Nachbeobachtungsterminen geprüft. Als Visusstabilisierung wird ein Unterschied bis zu einer Linie definiert. Eine Visusverbesserung bedeutet einen Anstieg der Sehschärfe von mindestens 2 Linien und eine Visusverschlechterung einen Verlust von mindestens 2 Linien.

Einzelne Tests zur Beurteilung der Einflussfaktoren auf eine Visusveränderung wurden zusätzlich für den Parameter Visusanstieg oder Visusabfall von 3 oder mehr Zeilen durchgeführt. Die Anzahl der Augen mit Reduktion der Prominenz um 25% oder mehr und um 50% vom Ausgangswert wurde bei der Gesamtgruppe, bei jeder Untergruppe separat und zu verschiedenen Nachbeobachtungszeitpunkten ausgewertet.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Ausgangsdaten aller Patienten

An dieser Arbeit wurden 31 Augen von 31 Patienten analysiert, die aufgrund eines solitären Aderhauthämangioms zwischen Juli 2002 und November 2006 in der Universitätsaugenklinik der Charité, Campus Benjamin Franklin mittels Photodynamischer Therapie (PDT) behandelt wurden. Davon waren 11 Frauen (35,5%) und 20 Männer (64,5%), 16 rechte (51,6%) und 15 linke Augen (48,4%). Das mittlere Therapiealter aller Patienten lag bei 52,4 Jahren ( $\pm 10,6$ ). Der jüngste Patient war 27,8 und der älteste 69,5 Jahre alt. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit betrug 25,5 Monate  $\pm 15,8$  (Median 24,4; 1,4 – 53,1). Die Allgemeinen Ausgangsbefunde des gesamten Patientenkollektivs werden in der Tabelle 6 dargestellt.

#### 4.1.1 Lage und Ausdehnung der Aderhauthämangiome

Die Tumorage befand sich bei 5 Fällen (16,1%) nasal-oben, bei 4 Fällen (12,9%) nasal-unten, bei 13 Fällen (41,9%) temporal-unten und bei 9 Fällen (29%) temporal-oben. Bei 12 Patienten, was 38,7% der Fälle entspricht, war das Hämangiom peripapillär lokalisiert. Die zentrale Ausdehnung des Tumors erreichte bei 10 Patienten die Fovea, bei 9 Patienten die Makula, bei 5 Patienten den Bereich der Gefäßbögen und bei 7 Patienten erreichte der zentral gelegene Tumorrand bis außerhalb der Gefäßbögen.

Die Hämangiomfläche wies einen Mittelwert von 33,23 mm<sup>2</sup> auf (Median 25,13 mm<sup>2</sup>). Das kleinste Angiom hatte eine Fläche von 8,37 mm<sup>2</sup> und das größte 102,71 mm<sup>2</sup>. Der durchschnittliche Durchmesser betrug 6,89 mm (von 3,47 bis 12,12 mm). Bei allen Fluoreszenzangiographien wurde eine Aktivität im Bereich des Tumors, im Sinne einer Leckage, nachgewiesen. Die vor der Behandlung mit Ultraschall gemessene Tumorprominenz (B-Bild) lag zwischen 2,42 mm bis 6,30 mm. Der Mittelwert des gesamten Patientenkollektivs betrug  $3,67 \pm 0,91$  mm.

**Tab. 6 – Ausgangsdaten aller Patienten**

Geschlecht*	Frauen	11 (35,5%)
	Männer	20 (64,5%)
Auge*	rechts	16 (51,6%)
	links	15 (48,4%)
Alter in Jahren**		52,4 ± 10,6 [50,2; 27,8 - 69,5]
Nachbeobachtungszeit (Monate)**		25,5 ± 15,8 [24,4; 1,4 - 53,1]
Beschwerdedauer*	< 3 Monate	14 (45,2%)
	3 - 12 Monate	6 (19,4%)
	> 12 Monate	8 (25,8%)
	Keine Beschwerden	3 (9,7%)
Visus umgerechnet in Snellen Linien***		20/80+2 [20/50; HBW - 20/20]
Prominenz (mm)**		3,67 ± 0,92 [3,41; 2,42 - 6,30]
Tumorage*	nasal oben	5 (16,1%)
	nasal unten	4 (12,9%)
	temporal unten	13 (41,9%)
	temporal oben	9 (29,0%)
Peripapilläre Lage*		12 (38,7%)
Nicht peripapilläre Lage*		19 (61,3%)
Ausdehnung*	Foveal	10 (32,3%)
	Makula	9 (29,0%)
	Gefäßbögen (GFB)	5 (16,1%)
	außerhalb der GFB	7 (22,6%)
Durchmesser (mm)**	große	6,89 ± 1,99 [6,40; 3,47 - 12,12]
	kleine	5,68 ± 1,87 [5,32; 2,30 - 9,83]
Hämangiomfläche (mm <sup>2</sup> )**		33,23 ± 21,67 [25,13; 8,37- 102,71]

Erläuterung: \*) Angaben als Absolutwerte und (Prozentwerte); \*\*) Angaben als Mittelwert ± Standardabweichung, [Median; min-max]; \*\*\*) Angaben als Mittelwert [Median; min-max]

### 4.1.2 Ausgangsvisus

Der Visus vor Behandlung lag zwischen Handbewegungen und 20/20, mit einem Mittelwert von 20/80+2 (Median 20/50). Als Visusverbesserung im Verlauf, wurde gewertet, wenn die Differenz zwischen dem Visus vor der Behandlung und dem Visus zum jeweiligen Nachbeobachtungszeitpunkt >1 Linie betrug. Ein Unterschied von einer Linie oder gleichgebliebener Visus wurden als Stabilisierung betrachtet und der Abfall von mehr als einer Linie als Visusverschlechterung.

### 4.1.3 Beschwerden und Begleitbefunde

Bei der Erstvorstellung klagten 28 von den 31 Patienten (90,3%) über eine Visusminderung. Zusätzlich gaben 5 Patienten (16,1%) Metamorphopsien an und 7 Patienten (22,6%) eine Gesichtsfeldeinschränkung. Ein Patient (3,2%) hat ohne Verschlechterung des Sehvermögens, eine Gesichtsfeldeinschränkung bemerkt. Die Dauer der Beschwerden betrug bei 14 Patienten (45,2%) weniger als 3 Monate, bei 6 Patienten (19,4 %) 3-12 Monate und 8 Patienten (25,8%) hatten eine Beschwerdedauer bei der Erstvorstellung von über 12 Monaten. Bei 2 Patienten (6,5%) war das Hämangiom ein Zufallsbefund, da keine subjektive Sehstörung bestand.

Die Erstuntersuchung zeigte bei 11 Patienten (35,5%) eine exsudative Amotio retinae. 5 Patienten (16,1%) hatten ein Netzhaut- oder Makulaödem und bei 2 Patienten (6,5%) waren Drusen sichtbar.

## 4.2 Visus

Im gesamten Verlauf kam es bei 16 Patienten (51,6%) zu einer Visusverbesserung (mindestens 2 Linien) und bei 13 Patienten (41,9%) zu einer Visusstabilisierung ( $\pm 1$  Linie) und bei 2 Patienten (6,5%) zu einer Verschlechterung der Sehschärfe (mindestens 2 Linien). Der Visusverlauf des gesamten Patientenkollektivs wird in der Tabelle 7 dargestellt.

Bereits bei der ersten Nachkontrolle, 6 Wochen nach der Photodynamischen Therapie, ist der Mittelwert der Sehschärfe von 20/80+2 präoperativ auf 20/63+3 angestiegen (Median 20/40). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ( $P=0,001$ , Wilcoxon Signed Ranks Test). Der Unterschied des Visus ist bei jedem Nachbeobachtungszeitpunkt statistisch signifikant im Vergleich zum Ausgangsbefund.

**Tab. 7 – Visusverlauf des gesamten Patientenkollektivs nach PDT**

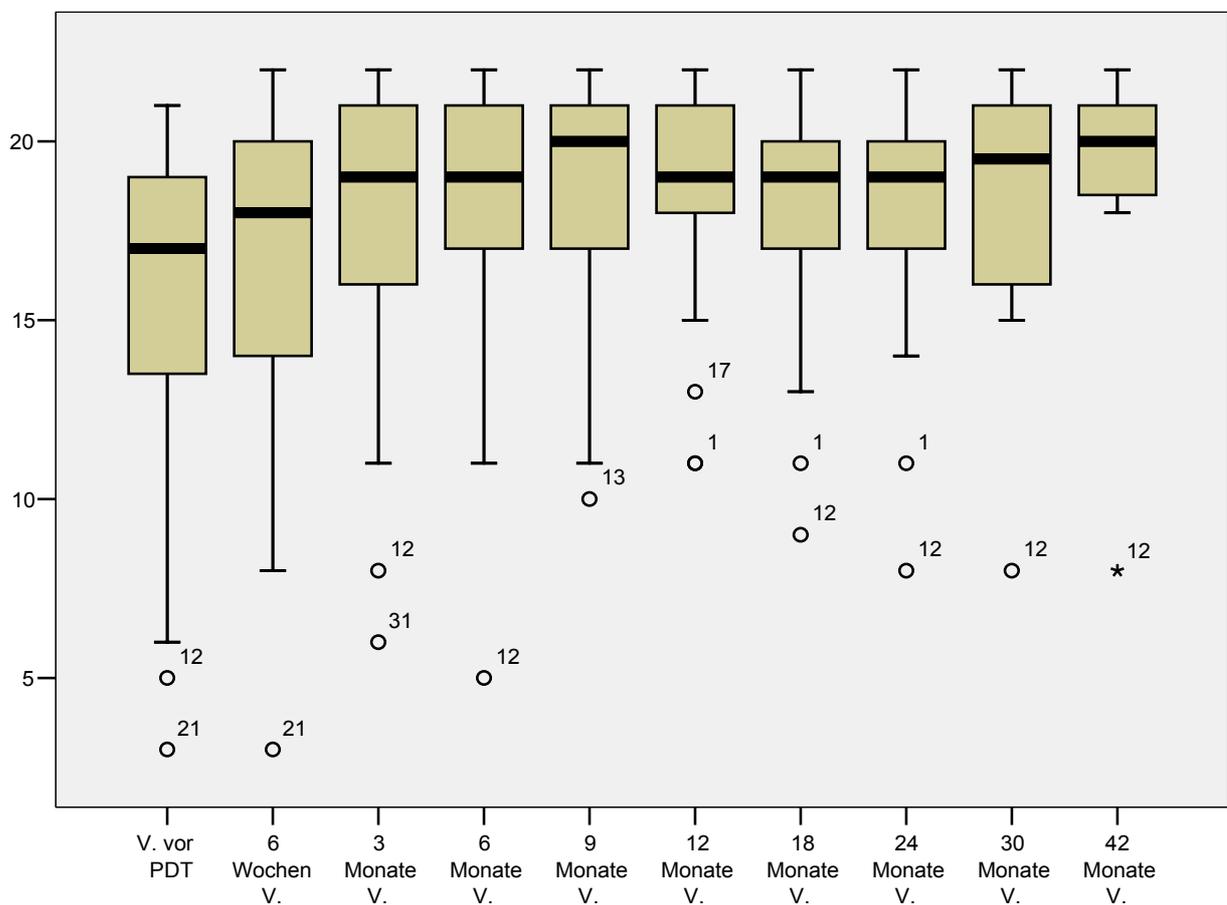
Zeit	Vor PDT (n = 31)	6 Wochen (n = 24)	3 Monate (n = 29)	6 Monate (n = 26)	9 Monate (n = 26)	12 Monate (n = 25)	18 Monate (n = 22)	24 Monate (n = 19)	30 Monate (n = 12)	42 Monate (n = 8)
Visus	20/80+2 [20/50; HBW-20/20]	20/63+3 [20/40; HBW-20/16]	20/50+3 [20/32; 20/640-20/16]	20/40 [20/32; 20/800-20/16]	20/40+1 [20/25; 20/250-20/16]	20/40+3 [20/32; 20/200-20/16]	20/40 [20/32; 20/320-20/16]	20/40 [20/32; 20/400-20/16]	20/40 [20/32+3; 20/400-20/16]	20/40+3 [20/25; 20/400-20/16]
Signifikanz		0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,001	<0,001	0,016	0,016
Differenz		1,22	2,26	2,60	2,87	3,20	2,68	2,62	2,76	3,30

*Erläuterung: Visus umgerechnet in Snellen Linien, Angaben als Mittelwert [Median; min-max]  
Signifikanz beim Vergleich mit dem Ausgangswert  
Differenz zum Ausgangswert, in Linien*

Die Differenz der mittleren Sehschärfe 6 Wochen nach Behandlung beträgt 1,22 Linien im Vergleich zum Ausgangswert und steigt bis auf 3,20 Linien 1 Jahr nach der Photodynamischen Therapie an.

Die 3 Monats- und 6 Monatskontrollen zeigen einen weiteren Anstieg der durchschnittlichen Sehschärfe auf 20/50+3 nach 3 und 20/40 nach 6 Monaten. Der weitere Anstieg des mittleren Visus nach 3 und 6 Monaten gegenüber dem Visus 6 Wochen nach der Behandlung ist jedoch nicht mehr signifikant. Das bedeutet, dass der wesentliche Visusanstieg in den ersten Wochen nach Behandlung eintritt. Der Visusanstieg nach einem Jahr (Mittelwert 20/40+3) und nach zwei Jahren (Mittelwert 20/40) ist statistisch signifikant zum Ausgangsvisus (Mittelwert 20/80+2). (Signifikanz mit Wilcoxon Test: <0,001).

Der gesamte Visusverlauf ist mit Box Plot Grafiken in Abbildung 12 dargestellt.



**Abbildung 12 – Visusverlauf des gesamten Patientenkollektivs nach PDT**

*Erläuterung: V. = Visus in Linien: 5 = 20/800, 10 = 20/250, 15 = 20/80, 20 = 20/25*

### **4.3 Tumorprominenz**

Der Mittelwert der Prominenz vor Behandlung beträgt 3,67 mm (2,42 mm – 6,30 mm, Median: 3,41 mm). 12 Monate nach der Behandlung ist der Mittelwert mit 1,97 mm (0,72 mm – 3,50 mm, Median: 2,03 mm) um 1,7 mm abgefallen (Tabelle 8). In allen Fällen kam es bereits bei den ersten Kontrollen nach der Photodynamischen Therapie zu einem Rückgang der Hämangiomprominenz. Sechs Wochen nach der Behandlung betrug die durchschnittliche Prominenz 61% der Ausgangsprominenz, nach 6 Monate ca. 54,5% und nach 1 Jahr 54% der Ausgangsprominenz.

Die Hämangiomprominenz 1 Jahr nach Behandlung hat sich deutlich reduziert. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ).

Der Effekt der Photodynamischen Therapie auf die Prominenz der Tumore ist bereits bei der 6 Wochen Untersuchung sichtbar. Von der durchschnittlichen Prominenz 3,67 mm vor Behandlung (2,42 mm – 6,30 mm, Median: 3,41 mm) hat sich der Mittelwert auf 2,24 mm reduziert (1,07 mm - 3,68 mm, Median: 2,24 mm). Dies entspricht 61% der durchschnittlichen Ausgangstumorprominenz. Der Unterschied ist statistisch signifikant, mit  $p < 0,05$  (Wilcoxon Test für zwei verbundene Stichproben).

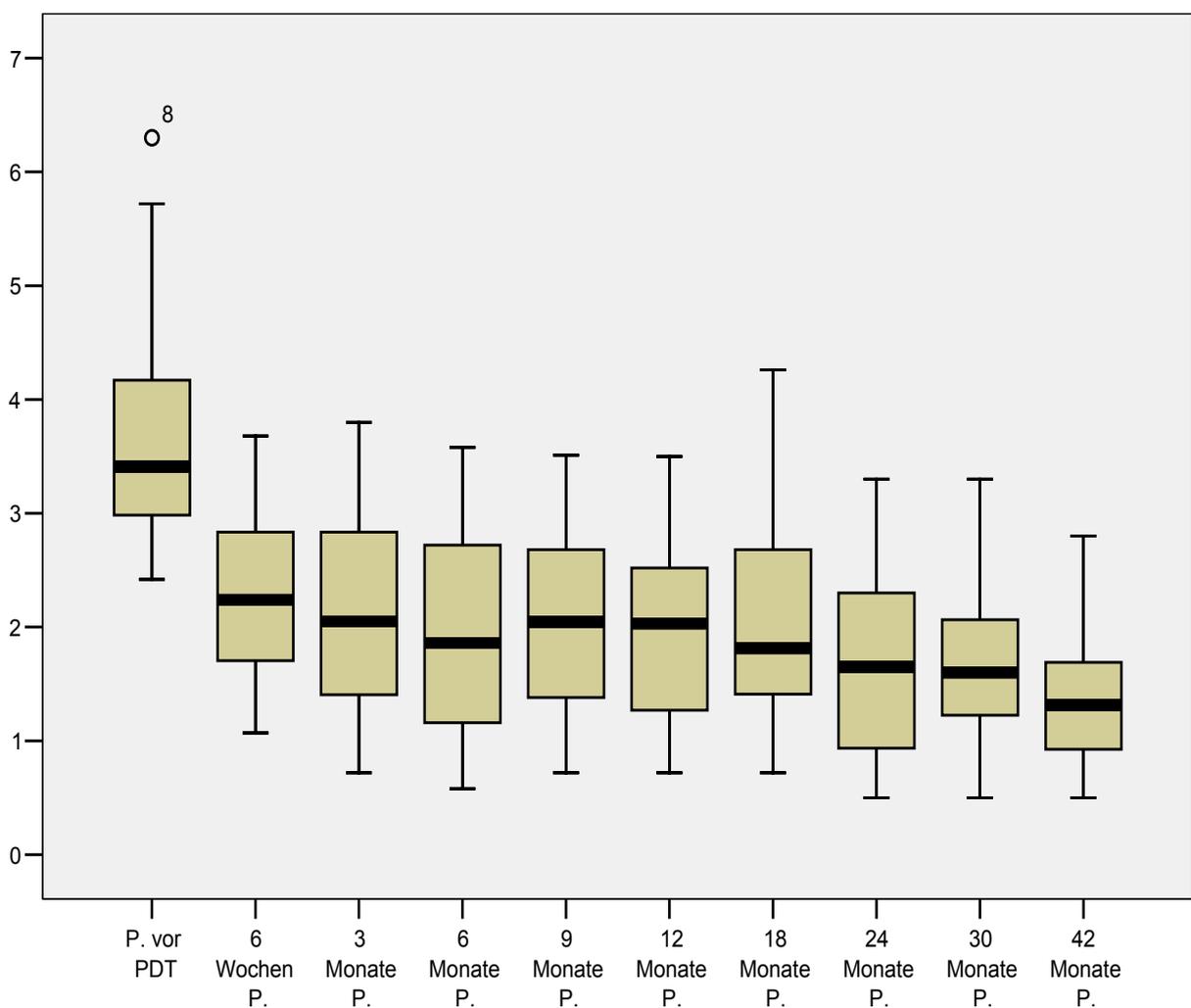
**Tab. 8 – Prominenzverlauf des gesamten Patientenkollektivs nach PDT**

Zeit	Vor PDT (n = 31)	6 Wochen (n = 23)	3 Monate (n = 27)	6 Monate (n = 26)	9 Monate (n = 26)	12 Monate (n = 25)	18 Monate (n = 22)	24 Monate (n = 19)	30 Monate (n = 11)	42 Monate (n = 8)
Prominenz	3,67±0,92 [3,41;2,42-6,30]	2,24±0,77 [2,24;1,07-3,68]	2,14±0,88 [2,05;0,72-3,80]	2,00±0,91 [1,86;0,58-3,58]	2,05±0,81 [2,04;0,72-3,51]	1,97±0,83 [2,03;0,72-3,50]	2,06±0,93 [1,81;0,72-4,26]	1,75±0,89 [1,65;0,50-3,30]	1,72±0,81 [1,60;0,50-3,30]	1,39±0,72 [1,31;0,50-2,80]
Signifikanz	-	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,001	0,008
Differenz	-	1,43	1,53	1,67	1,62	1,70	1,61	1,92	1,95	2,28

*Erläuterung: Prominenz in mm, Angaben als Mittelwert ± Standardabweichung [Median; min-max]  
Signifikanz beim Vergleich mit dem Ausgangswert  
Differenz zum Ausgangswert, in mm*

Ein gesamtter Verlauf der Tumorprominenz bis zum 42ten Monat nach Behandlung, gemessen mit Ultraschall B-Bild, ist in der Abbildung 13 mit Boxplots zum visuellen Vergleich dargestellt.

6 Wochen nach Behandlung hat sich bei 30,4% der untersuchten Fälle die Prominenz um über 50% vom Ausgangsbefund reduziert und bei 78,3% der Fälle um über 25%. Nach einem Jahr betrug die mittlere Reduktion der Prominenz mehr als 50% des Ausgangsbefundes bei 48% der untersuchten Fälle und mehr als 25% bei 80% der Augen.



**Abbildung 13 – Prominenzverlauf des gesamten Patientenkollektivs nach PDT**

*Erläuterung: P. = Prominenz in mm, gemessen mit Ultraschall, B-Bild*

Die Prominenz der Hämangiome hat sich vor Behandlung und bei den 6 Wochen-, 3 Monats- sowie bei jeweils der letzten Untersuchung statistisch signifikant reduziert ( $p < 0,05$ ). Durchschnittlich betrug diese vor Behandlung 3,67 mm (Median: 3,41 mm) und bei den letzten Untersuchungen 2,07 mm (Median 2,0 mm), was der Tabelle 9 entnommen werden kann.

**Tab. 9 – Vergleich der Prominenz vor Behandlung und bei jeweils der letzten Untersuchung**

Prominenz vor Behandlung *	Prominenz der letzten Echographie*
n=31	n=31
3,67 ± 0,92 [3,41; 2,42-6,30]	2,07 ± 0,96 [2,00; 0,50-3,80]

Anmerkungen: \*) Prominenz in mm, Angaben als Mittelwert ± Standardabweichung, [Median; min-max]

#### **4.4 Peripapilläre Hämangiome**

Bei 12 der 31 Fälle (38,7%) hatte das Hämangiom eine peripapilläre Lage. Diese Untergruppe wurde separat betrachtet. Es handelt sich hier um 6 Frauen (50%) und 6 Männer (50%), hierbei waren 9 rechte (75%) und 3 linke Augen (25%) betroffen. Das Alter der Patienten mit peripapillären Hämangiomen lag durchschnittlich bei 56,6 Jahren (43,4 – 69,5 Jahre, Median 58,2 Jahre).

Bei 4 Augen lag das Hämangiom am nasal oberen Rand der Papille, bei 4 Augen am nasal unteren. Am temporal oberen und unteren Rand lag der Tumor bei jeweils 2 betroffenen Augen. Die Ausdehnung war in 2 Fällen bis in den Bereich der Fovea oder juxtafoveal reichend, in 3 Fällen bis in den Bereich der Makula, in 3 bis zu den großen Gefäßbögen und in 4 Fällen außerhalb davon.

Die Fläche dieser Hämangiome betrug 8,37 mm<sup>2</sup> bis 70,32 mm<sup>2</sup> mit einem Mittelwert von 28,39 mm<sup>2</sup> (Median 21,54 mm<sup>2</sup>). Die Durchmesser wiesen Werte von 2,3 mm (kleinster gemessene Durchmesser) bis 9,85 mm (größter gemessene Durchmesser) auf. Die wichtigsten Ausgangsbefunde dieser Untergruppe sind in der Tabelle 10 dargestellt.

**Tab. 10 – Ausgangsbefunde der peripapillären Hämangiome (n=12)**

Geschlecht*	Frauen	6 (50,0%)
	Männer	6 (50,0%)
Auge*	rechts	9 (75,0%)
	links	3 (25,0%)
Alter in Jahren**		56,6 ± 9,4 [58,2; 43,4 - 69,5]
Nachbeobachtungszeit (Monate)**		31,0 ± 14,5 [28,3; 2,1 – 51,5]
Beschwerdedauer*	< 3 Monate	5 (41,7%)
	3 – 12 Monate	3 (25,0%)
	> 12 Monate	2 (16,7%)
	Keine Beschwerden	2 (16,7%)
Visus umgerechnet in Snellen Linien***		20/80+1 [20/63+3; HBW – 20/25]
Prominenz (mm)**		3,45 ± 1,03 [3,10; 2,52 - 6,30]
Tumorlage*	nasal oben	4 (33,3%)
	nasal unten	4 (33,3%)
	temporal unten	2 (16,7%)
	temporal oben	2 (16,7%)
Ausdehnung*	Fovea-juxtafoveal	2 (16,7%)
	Makula	3 (25,0%)
	Gefäßbögen (GFB)	3 (25,0%)
	außerhalb der GFB	4 (33,3%)
Durchmesser (mm)**	große	6,39 ± 1,71 [6,08; 3,47 - 9,85]
	kleine	5,36 ± 1,74 [5,07; 2,30 - 8,75]
Hämangiomfläche (mm <sup>2</sup> )**		28,39 ± 18,43 [21,54; 8,37 - 70,32]

Erläuterung: \*) Angaben als Absolutwerte und (Prozentwerte); \*\*) Angaben als Mittelwert ± Standardabweichung, [Median; min-max]; \*\*\*) Angaben als Mittelwert [Median; min-max]

Bei 10 von 12 Patienten (83,3%) mit einem peripapilläre Hämangiom ist es vor der Behandlung zu einer subjektiven Visusminderung gekommen, welche zur Untersuchung und dann auch zur Diagnosestellung geführt hat. Zwei davon (16,7%) hatten zusätzlich Metamorphopsien und 3 (25%) eine Gesichtsfeldeinschränkung. Die Dauer der Beschwerden betrug bei 5 Patienten (41,7%) weniger als 3 Monate, bei 3 Patienten (25%) 3 bis 12 Monate und 2 Patienten (16,7%) hatten bereits über 1 Jahr bestehende Beschwerden.

Drei Fälle der Gruppe (25%) hatten zusätzlich eine Begleitablatio und 3 Patienten (25%) ein Makula- oder Netzhautödem.

#### **4.4.1 Visusverlauf (peripapilläre Hämangiome)**

Der durchschnittliche Visus lag vor der PDT bei 20/80+1 (SD  $\pm 5,7$  in Linien, Median 20/63+3, Minimum HBW und Maximum 20/25) und bei der Kontrolle 6 Wochen nach Behandlung bei 20/63+1 (Median 20/40, Minimum HBW und Maximum 20/16). Im weiteren Verlauf (3, 6, 9 und 12 Monate) steigt der durchschnittliche Visuswert auf 20/40 (Tabelle 11).

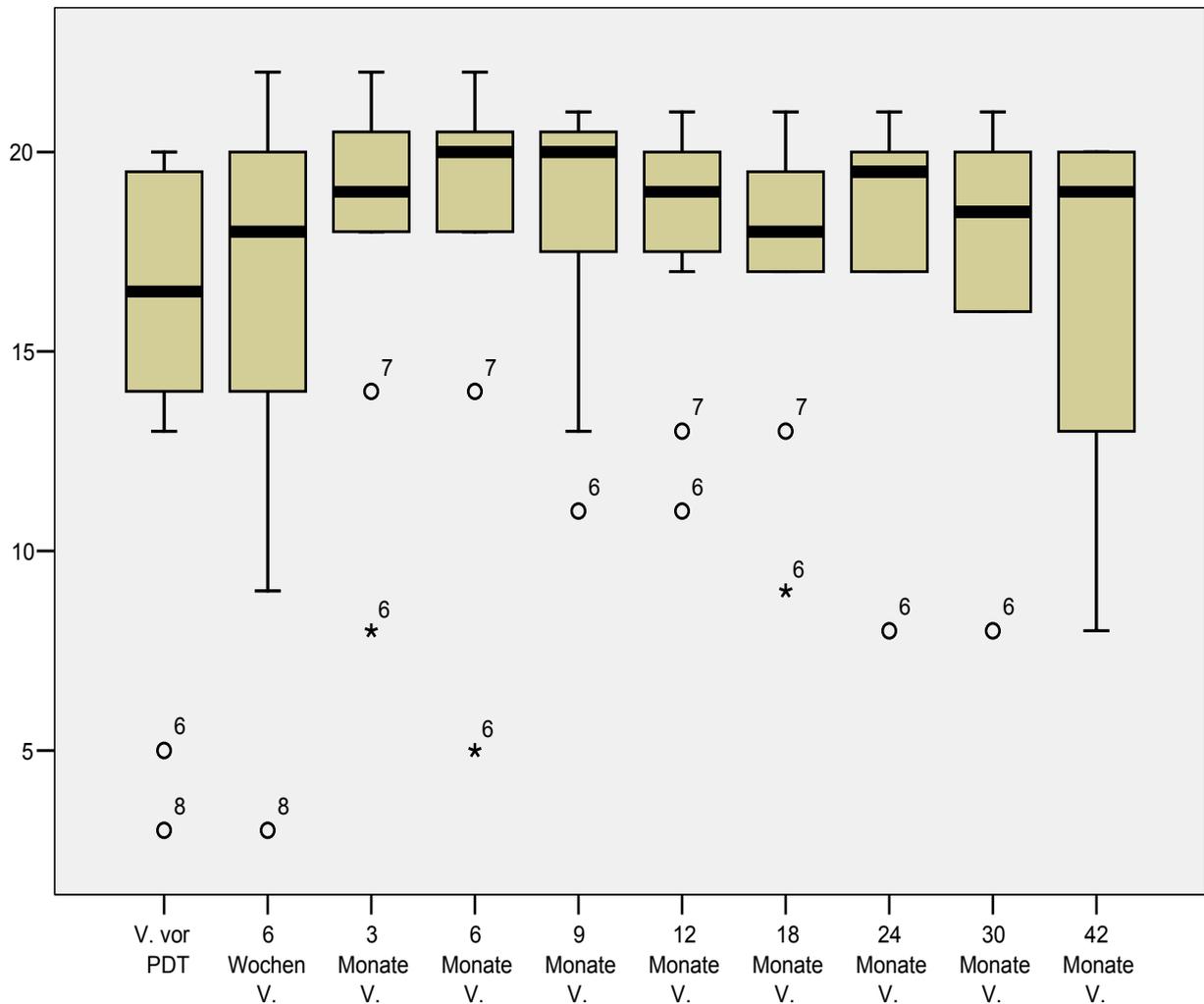
Nach der Photodynamischen Therapie kommt es zu einem Anstieg des durchschnittlichen Visus. Der Unterschied des präoperativen Visus zum Visus der 6 Wochen Kontrolle ist mit  $P=0,031$  statistisch signifikant (Wilcoxon Signed Ranks Test). Auch im Vergleich mit den 3, 6 und 9 Monatskontrollen ist der Unterschied statistisch signifikant, allerdings nicht mehr bei den 12 und 18 Monatskontrollen, wegen der geringen Fallzahl.

**Tab. 11 – Visusverlauf der peripapillären Hämangiome nach PDT**

Zeit	Vor PDT (n = 12)	6 Wochen (n = 10)	3 Monate (n = 11)	6 Monate (n = 11)	9 Monate (n = 11)	12 Monate (n = 11)	18 Monate (n = 11)	24 Monate (n = 10)	30 Monate (n = 6)	42 Monate (n = 4)
Visus	20/80+1 [20/63+3; HBW-20/25]	20/63+1 [20/40; HBW-20/16]	20/40 [20/32;20/ 400-20/16]	20/40 [20/25;20/ 800-20/16]	20/40+1 [20/25;20/ 200-20/20]	20/40-1 [20/32;20/ 200-20/20]	20/50+2 [20/40;20/ 320-20/20]	20/40 [20/32+3;20/ 400-20/20]	20/50 [20/40+3;20/ 400-20/20]	20/63+3 [20/32;20/ 400-20/25]
Signifikanz	-	0,031	0,016	0,031	0,023	0,063	0,137	0,047	0,438	0,250
Differenz	-	0,85	2,84	2,75	3,02	2,56	2,11	2,65	1,75	1,25

*Erläuterung: Visus umgerechnet in Snellen Linien, Angaben als Mittelwert [Median; min-max]  
Signifikanz beim Vergleich mit dem Ausgangswert  
Differenz zum Ausgangswert, in Linien*

Der Visusverlauf zum visuellen Vergleich in verschiedenen Zeitpunkten ist in der Abbildung 14 mit Boxplots dargestellt.



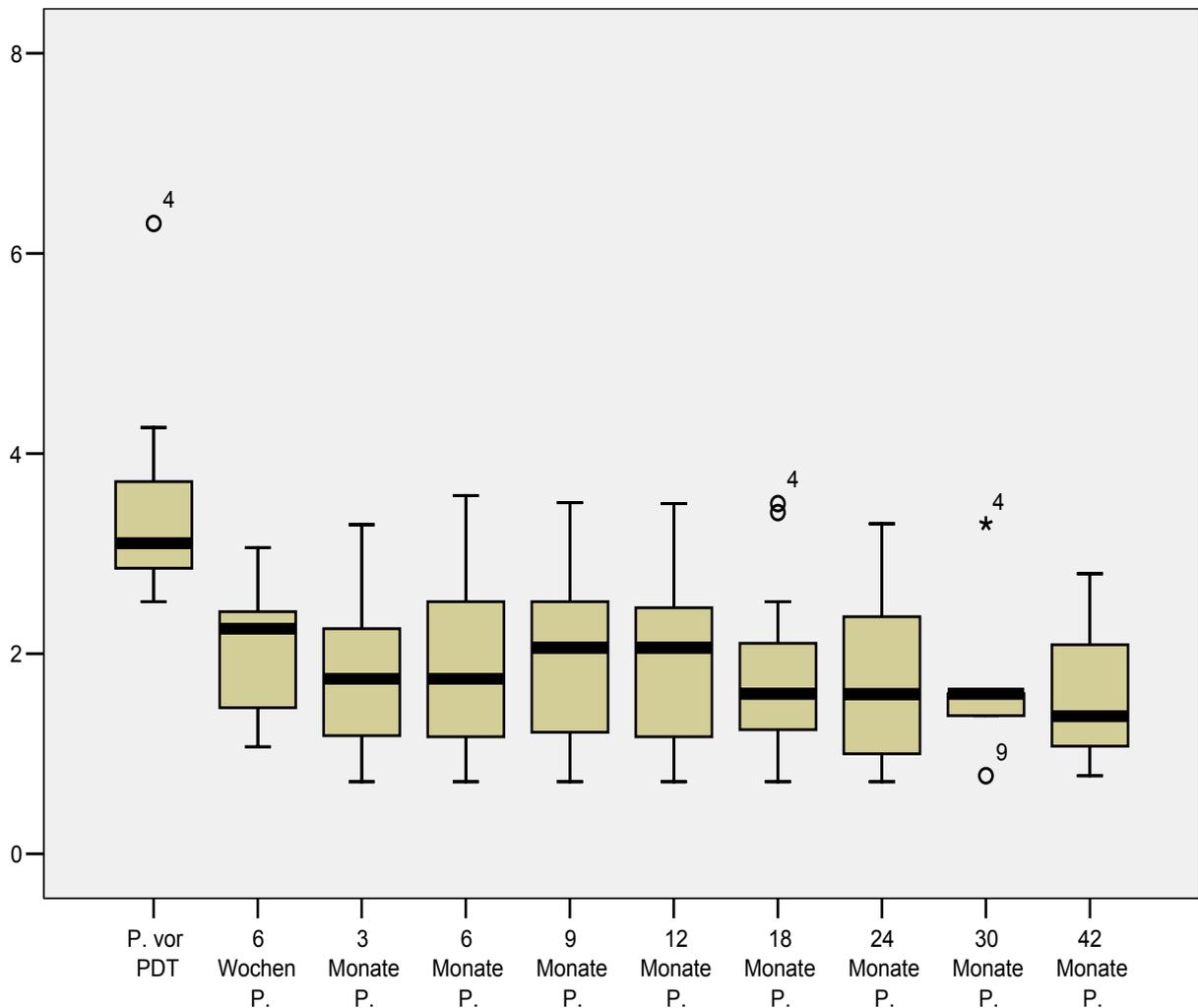
**Abbildung 14 – Visusverlauf der peripapillären Hämangiome nach PDT**

Erläuterung: V. = Visus in Linien: 5 = 20/800, 10 = 20/250, 15 = 20/80, 20 = 20/25

#### 4.4.2 Prominenzverlauf (peripapilläre Hämangiome)

Bei den 12 peripapillären Aderhauthämangiomen beträgt der Mittelwert der Tumorprominenz 3,45 mm (2,52 mm bis 6,30 mm, Mediane 3,10 mm). 6 Wochen nach Behandlung mit Photodynamischer Therapie haben sich die Prominenzwerte statistisch signifikant reduziert ( $P=0,004$  Wilcoxon Signed Ranks Test). In allen Nachkontrollen, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30 und 42 Monate nach Behandlung ist der Mittelwert der

Tumorprominenz nicht über 2,01 mm. Die größte gemessene Prominenz nach Behandlung lag bei 3,58 mm. Vor Behandlung betrug die größte Prominenz 6,30 mm. Bis auf die 30 und 42 Monatskontrollen (Fallzahl gering) ist der Unterschied der Prominenz zu alle Zeitpunkten im Vergleich mit dem präoperativen Wert, statistisch signifikant. Der Prominenzverlauf ist in der Tabelle 12 und graphisch mit Boxplots in Abbildung 15 dargestellt.



**Abbildung 15 – Prominenzverlauf der peripapillären Hämangiome nach PDT**

*Erläuterung: P. = Prominenz in mm, gemessen mit Ultraschall, B-Bild*

**Tab. 12 – Prominenzverlauf der peripapillären Hämangiome nach PDT**

Zeit	Vor PDT (n = 12)	6 Wochen (n = 9)	3 Monate (n = 9)	6 Monate (n = 11)	9 Monate (n = 11)	12 Monate (n = 11)	18 Monate (n = 11)	24 Monate (n = 10)	30 Monate (n = 5)	42 Monate (n = 4)
Prominenz	3,45±1,03 [3,10;2,52-6,30]	2,03±0,67 [2,25;1,07-3,06]	1,81±0,79 [1,75;0,72-3,29]	1,94±0,96 [1,75;0,72-3,58]	2,01±0,94 [2,06;0,72-3,51]	1,97±0,95 [2,06;0,72-3,50]	1,83±0,92 [1,60;0,72-3,50]	1,68±0,85 [1,59;0,72-3,30]	1,73±0,93 [1,60;0,78-3,30]	1,58±0,85 [1,37;0,78-2,80]
Signifikanz	-	0,004	0,004	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,063	0,125
Differenz	-	1,42	1,64	1,51	1,44	1,48	1,62	1,77	1,72	1,87

*Erläuterung: Prominenz in mm, Angaben als Mittelwert ± Standardabweichung [Median; min-max]  
 Signifikanz beim Vergleich mit dem Ausgangswert  
 Differenz zum Ausgangswert, in mm*

#### **4.5 „Paint-Brush-Technik“**

Die mit der „Paint-Brush-Technik“ behandelten Patienten wurden als Untergruppe separat ausgewertet. Insgesamt wurde diese Technik bei 13 Fällen verwendet, 6 (46,1%) Hämangiome hatten eine peripapilläre Lage und 7 (53,9%) waren große Hämangiome, ohne peripapilläre Lage. Diese beiden Untergruppen der mit „Paint-Brush-Technik“ behandelten Tumore werden dann nochmal separat analysiert. In der gesamten „Paint-Brush-Technik“-Gruppe waren 6 Frauen (46,1%) und 7 Männer (53,9%), 8 rechte (61,5%) und 5 linke (38,5%) Augen. Das Alter dieser Patienten betrug im Mittel 55,1 Jahre (42,1 bis 69,2 Jahre, Mediane 54,2 Jahre). Die Tumorumlage war in 3 Fällen nasal oben, 2 nasal unten, 4 temporal unten und 4 temporal oben. Die Lage und die Ausdehnung werden in der folgenden Tabelle dargestellt (Tabelle 13).

Die durchschnittliche Fläche der Angiome in dieser Gruppe lag bei  $32,04 \pm 17,4 \text{ mm}^2$  (10,82 bis 73,81  $\text{mm}^2$ , Median 24,6  $\text{mm}^2$ ).

**Tab. 13 – Ausgangsbefunde der mit „Paint-Brush-Technik“ behandelten Hämangiome**

	Alle (n=13)	Peripapillär (n=6)	Groß (n=7)
Geschlecht* Frauen	6 (46,1%)	4	2
Männer	7 (53,9%)	2	5
Auge* rechts	8 (61,5%)	6	2
links	5 (38,5%)	0	5
Alter in Jahren**	55,1 ± 9,8 [54,2; 42,1-69,2]	58,1 ± 10,0 [60,4; 43,4-69,2]	52,6 ± 9,7 [48,8; 42,1-66,4]
Nachbeobachtungszeit (Monate)**	19,7 ± 12,7 [22,1; 3,2-46,3]	25,8 ± 4,2 [26,8; 18,9-30,1]	14,5 ± 15,6 [10,5; 3,2-46,3]
Beschwerdedauer*			
< 3 Monate	9 (69,2%)	4	5
3 – 12 Monate	2 (15,4%)	1	1
> 12 Monate	1 (7,7%)	0	1
Keine Beschwerden	1 (7,7%)	1	0
Visus umgerechnet in Snellen Linien***	20/50+1 [20/32;20/640 – 20/20]	20/40-1 [20/32;20/125 – 20/25]	20/50-1 [20/32;20/640 – 20/20]
Prominenz (mm)**	3,81 ± 0,82 [3,41; 2,92 – 5,72]	3,28 ± 0,42 [3,18; 2,92 – 4,03]	4,27 ± 0,82 [4,27; 3,3 – 5,72]
Tumorlage*			
nasal oben	3 (23,1%)	2	1
nasal unten	2 (15,4%)	2	0
temporal unten	4 (30,8%)	0	4
temporal oben	4 (30,8%)	2	2
Ausdehnung*			
Fovea-juxtafoveal	3 (23,1%)	1	2
Makula	3 (23,1%)	1	2
Gefäßbögen (GFB)	2 (15,4%)	1	1
außerhalb der GFB	5 (38,4%)	3	2
Durchmesser (mm)**			
große	6,9 ± 1,8 [6,4; 4,7 – 11,8]	6,2 ± 1,1 [5,7; 5,4 – 8,3]	7,5 ± 2,2 [7,3; 4,7 – 11,8]
kleine	5,6 ± 1,4 [5,3; 4,0 – 8,4]	5,0 ± 0,9 [4,8; 4,0 – 6,2]	6,0 ± 1,6 [6,1; 4,2 – 8,4]
Hämangiomfläche (mm <sup>2</sup> )**	32,0 ± 17,4 [24,6; 10,8 – 73,8]	24,8 ± 12,3 [21,5; 10,8 – 46,5]	38,2 ± 19,5 [39,6;17,4 – 73,8]

Erläuterung: \*) Angaben als Absolutwerte und (Prozentwerte); \*\*) Angaben als Mittelwert ± Standardabweichung, [Median; min-max]; \*\*\*) Angaben als Mittelwert [Median; min-max]

#### **4.5.1 Visusverlauf („Paint-Brush-Technik“)**

Der Visusverlauf ist in der Tabelle 14 und Abbildung 16 dargestellt. Es kommt zu einem statistisch signifikanten Visusanstieg bei den ersten Nachkontrollen (6 Wochen und 6 Monate). Im weiteren Verlauf sind die Visusmittelwerte weiterhin höher als der Ausgangswert, der Unterschied ist statistisch nicht signifikant. Die Tabellen 15 und 16 und die Abbildungen 17 und 18 zeigen den Visusverlauf für peripapilläre und große Hämangiome separat. Signifikante Unterschiede bei der kleineren Fallzahl dieser Untergruppen der großen und peripapillären Hämangiome gibt es nicht.

**Tab. 14 – Visusverlauf der mit „Paint-Brush-Technik“ behandelten Hämangiome**

Zeit	Vor PDT (n = 13)	6 Wochen (n = 10)	3 Monate (n = 13)	6 Monate (n = 10)	9 Monate (n = 10)	12 Monate (n = 10)	18 Monate (n = 8)	24 Monate (n = 7)	30 Monate (n = 3)	42 Monate (n = 1)
Visus	20/50+1 [20/32; 20/640-20/20]	20/32+1 [20/32+3; 20/100-20/20]	20/40+2 [20/25; 20/640-20/20]	20/32+1 [20/25; 20/100-20/20]	20/32+2 [20/25; 20/125-20/16]	20/32+2 [20/25; 20/125-20/16]	20/40+3 [20/40+3; 20/125-20/16]	20/32+1 [20/25; 20/50-20/16]	20/32+2 [20/25; 20/63-20/16]	20/16
Signifikanz	-	0,031	0,031	0,039	0,063	0,125	0,563	0,375	1,00	-
Differenz	-	1,9	1,15	1,97	2,17	2,07	1,27	2,05	2,1	4,77

*Erläuterung: Visus umgerechnet in Snellen Linien, Angaben als Mittelwert [Median; min-max]  
Signifikanz beim Vergleich mit dem Ausgangswert  
Differenz zum Ausgangswert, in Linien*

**Tab. 15 – Visusverlauf der mit „Paint-Brush-Technik“ behandelten peripapillären Hämangiome**

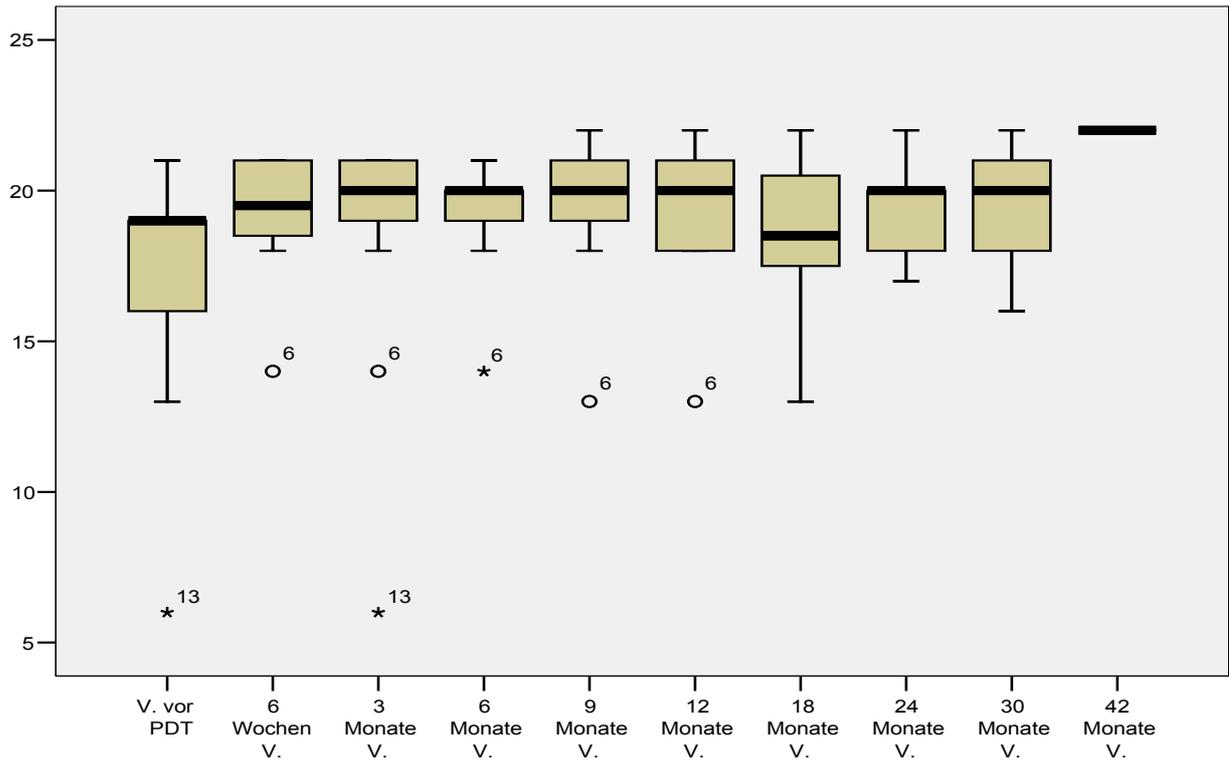
Zeit	Vor PDT (n = 6)	6 Wochen (n = 4)	3 Monate (n = 6)	6 Monate (n = 6)	9 Monate (n = 6)	12 Monate (n = 6)	18 Monate (n = 6)	24 Monate (n = 5)	30 Monate (n = 2)	42 Monate (n = 0)
Visus	20/40-1 [20/32; 20/125-20/25]	20/40 [20/40+3; 20/100-20/20]	20/40+3 [20/32+3; 20/100-20/20]	20/40+3 [20/32+3; 20/100-20/20]	20/40+3 [20/32+3; 20/125-20/20]	20/40 [20/40+3; 20/125-20/25]	20/50+3 [20/40; 20/125-20/25]	20/32-1 [20/25; 20/50-20/25]	20/40 [20/40; 20/63-20/25]	-
Signifikanz	-	0,37	0,37	0,37	0,50	1,0	0,87	0,75	1,0	-
Differenz	-	0,17	0,83	0,83	0,67	0,17	-0,33	0,97	0,17	-

*Erläuterung: siehe Tab. 14*

**Tab. 16 – Visusverlauf der mit „Paint-Brush-Technik“ behandelten großen Hämangiome**

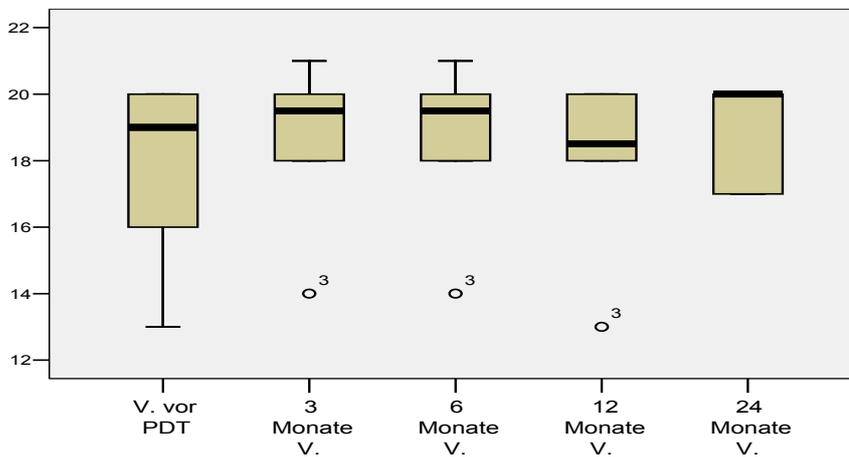
Zeit	Vor PDT (n = 7)	6 Wochen (n = 4)	3 Monate (n = 7)	6 Monate (n = 4)	9 Monate (n = 4)	12 Monate (n = 4)	18 Monate (n = 2)	24 Monate (n = 2)	30 Monate (n = 1)	42 Monate (n = 1)
Visus	20/50-1 [20/32; 20/640-20/20]	20/25+1 [20/25+3; 20/32-20/20]	20/40+1 [20/25; 20/640-20/20]	20/25 [20/25; 20/32-20/20]	20/20-1 [20/25+3; 20/25-20/16]	20/20+1 [20/20+3; 20/25-20/16]	20/20+3 [20/20+3; 20/20-20/16]	20/25+3 [20/32 - 20/16]	20/16	22
Signifikanz	-	0,125	0,125	0,125	0,125	0,125	0,50	1,0	-	-
Differenz	-	3,54	1,43	3,29	4,04	4,54	4,79	3,79	-	-

*Erläuterung: siehe Tab. 14*



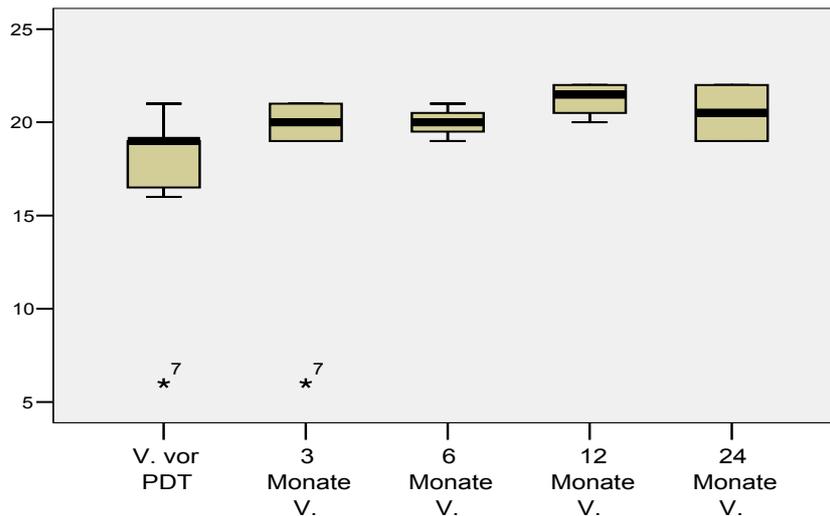
**Abbildung 16 – Visusverlauf der mit „Paint-Brush-Technik“ behandelten Hämangiome**

Erläuterung: V. = Visus in Linien: 5 = 20/800, 10 = 20/250, 15 = 20/80, 20 = 20/25



**Abbildung 17 – Visusverlauf der mit „Paint-Brush-Technik“ behandelten peripapillären Hämangiome**

Erläuterung: V. = Visus in Linien: 12=20/160, 14=20/100, 16=20/63, 18=20/40, 20=20/25, 22=20/16



**Abbildung 18 – Visusverlauf der mit „Paint-Brush-Technik“ behandelten großen Hämangiome**

*Erläuterung: V. = Visus in Linien: 5=20/800, 10=20/250, 15=20/80, 20=20/25*

#### 4.5.2 Prominenzverlauf („Paint-Brush-Technik“)

Es zeigt sich bei der Gruppe der „Paint-Brush-Technik“ eine statistisch signifikante Reduktion der Prominenz nach Behandlung mit PDT bis zum zweiten Nachbeobachtungsjahr. Die durchschnittliche Prominenz ist 6 Wochen nach Behandlung 1,39 mm geringer als der Ausgangswert, 3 Monate nach Behandlung 1,33 mm geringer, 1 Jahr nach Behandlung 1,77 mm geringer und 2 Jahre nach Behandlung 2,03 mm geringer. Im weiteren Verlauf standen zu wenige Fälle zur Verfügung um einen signifikanten Unterschied zu ermitteln. Dieser Verlauf ist in der Tabelle 17 als auch in der Boxplotgrafik (Abbildung 19) dargestellt. Der Prominenzverlauf der Untergruppen der peripapillären und großen Hämangiome ist separat in den Tabellen 18 und 19 und den Abbildungen 20 und 21 dargestellt. Eine deutliche Prominenzreduktion ist hier sichtbar, allerdings ohne signifikante Unterschiede zum jeweiligen Ausgangsbefund.

**Tab. 17 – Prominenzverlauf der mit „Paint-Brush-Technik“ behandelten Hämangiome**

Zeit	Vor PDT (n = 13)	6 Wochen (n = 7)	3 Monate (n = 11)	6 Monate (n = 10)	9 Monate (n = 10)	12 Monate (n = 10)	18 Monate (n = 8)	24 Monate (n = 7)	30 Monate (n = 2)	42 Monate (n = 1)
Prominenz	3,81±0,82 [3,41;2,92-5,72]	2,42±0,88 [2,42;1,07-3,68]	2,48±1,03 [2,42;0,72-3,80]	2,16±0,97 [2,24;0,72-3,41]	2,10±0,93 [2,24;0,72-3,41]	2,04±0,98 [2,14;0,72-3,43]	2,16±1,26 [2,08;0,72-4,26]	1,78±0,92 [1,65;0,72-3,25]	1,80±0,28 [1,80;1,6-2,0]	2,00
Signifikanz	-	0,016	0,001	0,004	0,004	0,004	0,016	0,016	0,50	-
Differenz	-	1,39	1,33	1,65	1,71	1,77	1,65	2,03	2,01	1,81

*Erläuterung: Prominenz in mm, Angaben als Mittelwert ± Standardabweichung [Median; min-max]  
Signifikanz beim Vergleich mit dem Ausgangswert  
Differenz zum Ausgangswert, in mm*

**Tab. 18 – Prominenzverlauf der mit „Paint-Brush-Technik“ behandelten peripapillären Hämangiome**

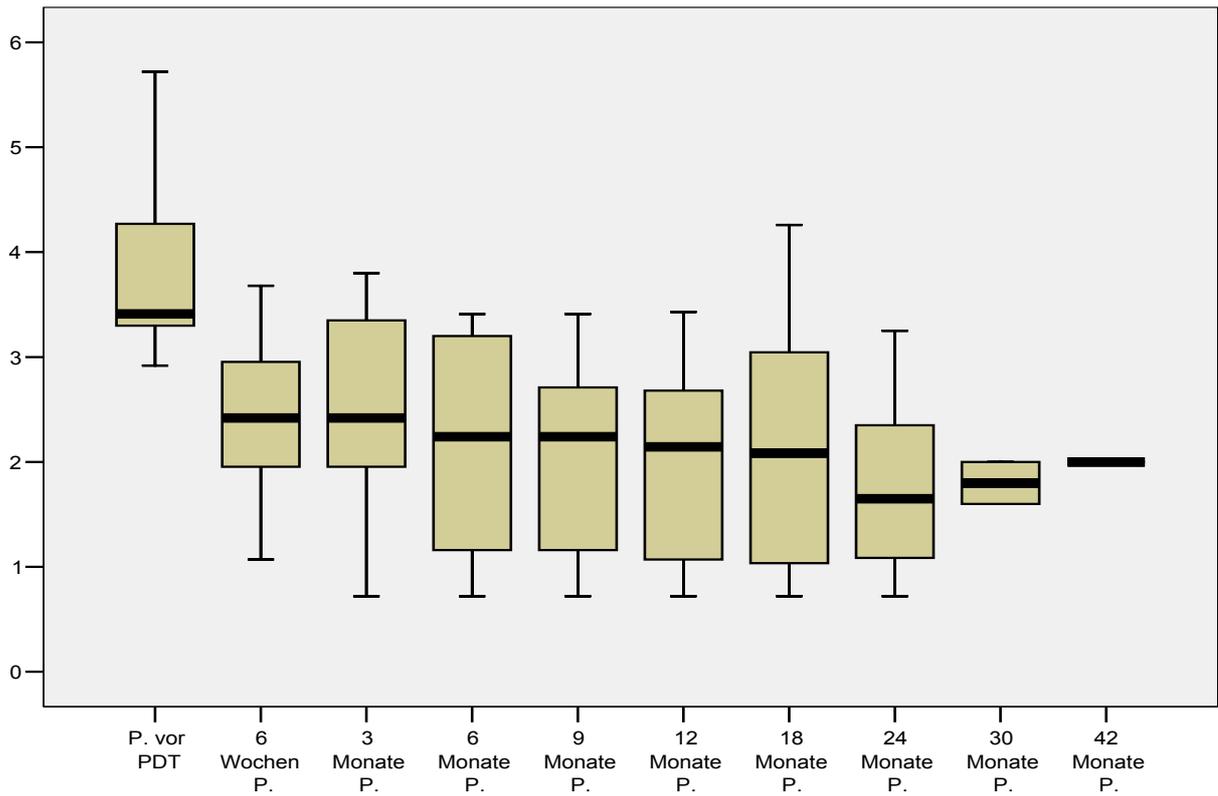
Zeit	Vor PDT (n = 6)	6 Wochen (n = 3)	3 Monate (n = 4)	6 Monate (n = 6)	9 Monate (n = 6)	12 Monate (n = 6)	18 Monate (n = 6)	24 Monate (n = 5)	30 Monate (n = 1)	42 Monate (n = 0)
Prominenz	3,28±0,42 [3,18;2,92-4,03]	1,91±0,73 [2,25;1,07-2,42]	1,61±0,84 [1,66;0,72-2,42]	1,80±1,01 [1,61;0,72-3,41]	1,80±1,01 [1,61;0,72-3,41]	1,79±1,05 [1,56;0,72-3,41]	1,72±1,04 [1,36;0,72-3,41]	1,44±0,77 [1,17;0,72-2,70]	1,60	
Signifikanz	-	0,25	0,125	0,063	0,063	0,063	0,063	0,063	-	-
Differenz	-	1,37	1,67	1,48	1,48	1,49	1,56	1,84	1,68	

*Erläuterung: siehe Tab. 17*

**Tab. 19 – Prominenzverlauf der mit „Paint-Brush-Technik“ behandelten großen Hämangiome**

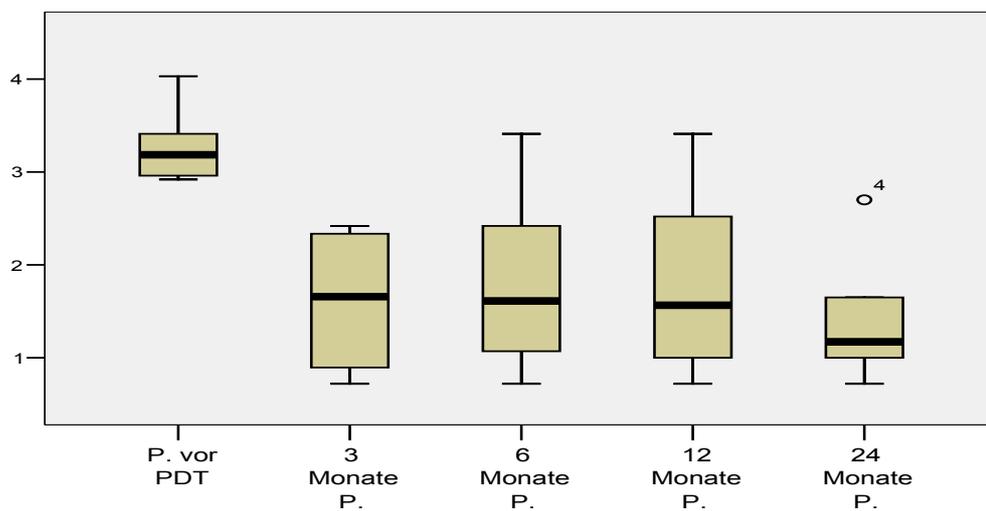
Zeit	Vor PDT (n = 7)	6 Wochen (n = 4)	3 Monate (n = 7)	6 Monate (n = 4)	9 Monate (n = 4)	12 Monate (n = 4)	18 Monate (n = 2)	24 Monate (n = 2)	30 Monate (n = 1)	42 Monate (n = 1)
Prominenz	4,27±0,82 [4,27;3,30-5,72]	2,81±0,86 [2,95;1,66-3,68]	2,97±0,79 [3,20;1,66-3,80]	2,69±0,73 [2,95;1,65-3,20]	2,56±0,65 [2,69;1,65-3,20]	2,42±0,86 [2,45;1,36-3,43]	3,47±1,11 [3,47;2,68-4,26]	2,62±0,88 [2,62;2,0-3,25]	2,00	2,00
Signifikanz	-	0,125	0,016	0,125	0,125	0,125	0,50	0,50	-	-
Differenz	-	1,46	1,3	1,58	1,71	1,85	0,8	1,65	-	-

*Erläuterung: siehe Tab. 17*



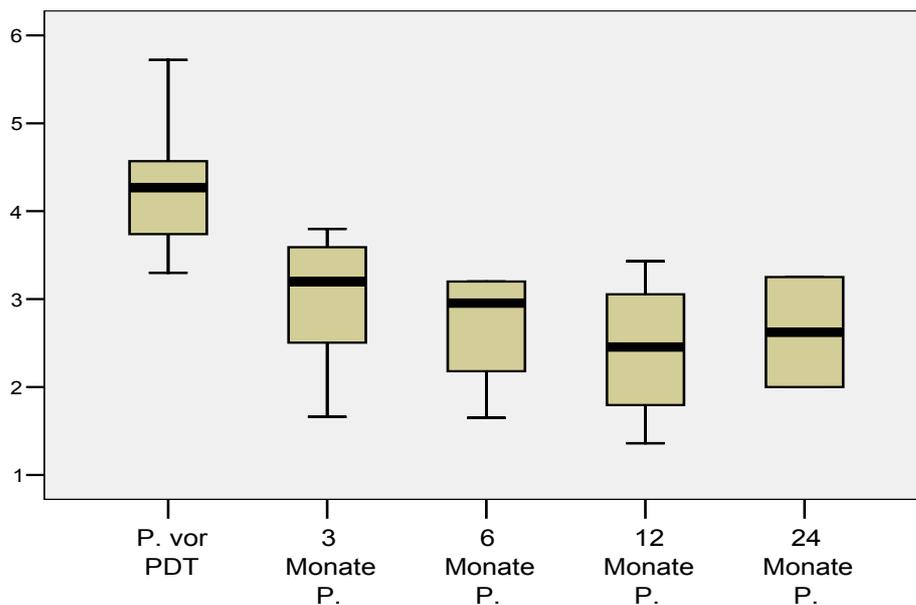
**Abbildung 19 – Prominenzverlauf der mit „Paint-Brush-Technik“ behandelten Hämangiome**

*Erläuterung: P. = Prominenz in mm, gemessen mit Ultraschall, B-Bild*



**Abbildung 20 – Prominenzverlauf der mit „Paint-Brush-Technik“ behandelten peripapillären Hämangiome**

*Erläuterung: P. = Prominenz in mm, gemessen mit Ultraschall, B-Bild*



**Abbildung 21 – Prominenzverlauf der mit „Paint-Brush-Technik“ behandelten großen Hämangiome**

*Erläuterung: P. = Prominenz in mm, gemessen mit Ultraschall, B-Bild*

#### **4.6 Einfluss verschiedener Behandlungsparameter auf die Veränderung von Prominenz und Visus nach der PDT**

Der Einfluss von verschiedenen Parametern der Photodynamischen Therapie, zum Beispiel Lichtexposition und Lichtdosis, oder anderen Parameter wie Tumortalage, auf die Reduktion der Tumorprominenz und auf die Visusentwicklung, wurden mit dem Exakte-Fischer-Test (Chi-Quadrat), dem Kruskal-Wallis-Test und dem U-Test von Mann Whitney untersucht.

##### **4.6.1 Lichtexposition**

Die Photodynamische Therapie wurde mit 3 verschiedenen Parametern, bezüglich der Lichtexposition, durchgeführt. Eine Patientengruppe erhielt 50 J/cm<sup>2</sup> Lichtdosis mit einer Applikationszeit von 83 Sekunden. Eine Gruppe erhielt 75 J/cm<sup>2</sup> Lichtdosis bei 125 Sekunden Applikationszeit und eine Gruppe 100 J/cm<sup>2</sup> Lichtdosis bei einer Applikationszeit von 166 Sekunden (Tabelle 20).

**Tab. 20 – Anzahl der Patienten bei jeweiliger Lichtexposition bzw. Lichtdosis bei der PDT**

Lichtexposition und Lichtdosis	Zahl der Patienten (Absolutwerte und Prozentwerte)
Lichtexposition 83 s Lichtdosis 50J/cm <sup>2</sup>	5 (16,1%)
Lichtexposition 125 s Lichtdosis 75 J/cm <sup>2</sup>	15 (48,4%)
Lichtexposition 166 s Lichtdosis 100 J/cm <sup>2</sup>	11 (35,5%)

#### 4.6.1.1 Einfluss der Lichtexposition bei der PDT auf den Prominenzverlauf nach Therapie

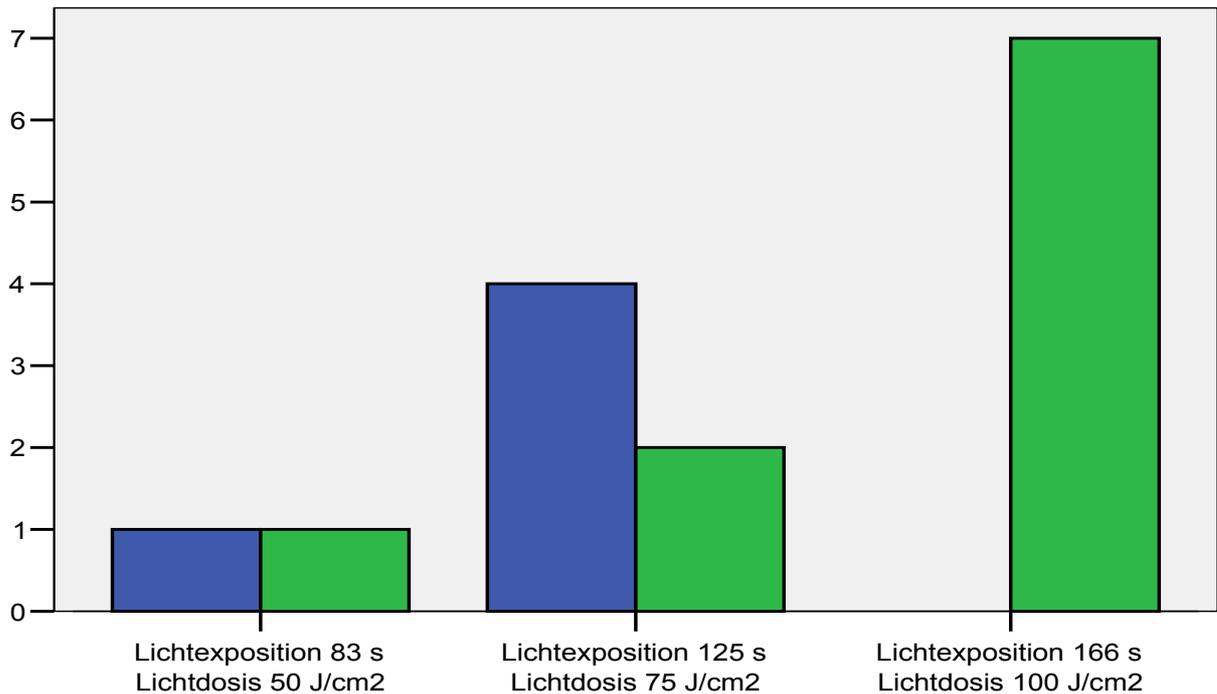
Um den Einfluss der Lichtexposition und der Lichtdosis auf die Tumorprominenz zu beurteilen wurden die drei verschiedenen Bestrahlungsgruppen hinsichtlich des Parameters einer 33%-igen Tumorreduktion jeweils 3 Monate, ein Jahr und zwei Jahre nach Behandlung untersucht.

Drei Monate nach der Behandlung hatten 75% der mit 50 J/cm<sup>2</sup> Lichtdosis bestrahlten Hämangiome eine über 33%-ige Regression der Tumorprominenz. In der Gruppe der mit 75 J/cm<sup>2</sup> bestrahlten Tumore, hatten 53,8% der Fälle über 33% Prominenzregression und in der Gruppe mit 100 J/cm<sup>2</sup> Lichtdosis, 100% der Fälle. Diese Ergebnisse sind statistisch signifikant ( $p=0,042$ ). (Tabelle 21 und Abbildung 22)

**Tab. 21 – 33%-ige Prominenzreduktion der 3 Lichtdosisgruppen nach 3 Monaten**

Lichtexpositionsgruppen	Anzahl der Patienten mit Prominenzreduktion < oder > 33% nach 3 Monaten	
	<33%	>33%
Lichtexposition 83 s / Lichtdosis 50J/cm <sup>2</sup>	1 (25%)	3 (75%)
Lichtexposition 125 s / Lichtdosis 75 J/cm <sup>2</sup>	6 (46,2%)	7 (53,8%)
Lichtexposition 166 s / Lichtdosis 100 J/cm <sup>2</sup>	0 (0%)	10 (100%)
Gesamtgruppe	7 (25,9%)	20 (74,1%)

*Erläuterung: Angaben als Absolutwerte der Patientenzahl und (Prozentwerte); Signifikanz = 0,042*



**Abbildung 22 – 33%-ige Prominenzreduktion der 3 Lichtdosisgruppen nach 3 Monaten**

*Erläuterung: Anzahl der Fälle (Y Achse) mit einer Prominenzreduktion von weniger als 33% des Ausgangsbefundes (blau) und über 33% des Ausgangsbefundes (grün) in den 3 Lichtdosisgruppen*

Nach einem Jahr hatten 60% der Fälle von der 50 J/cm<sup>2</sup> und 63,6% von der 75 J/cm<sup>2</sup> Gruppe eine Prominenzreduktion von mehr als 33% des Ausgangswertes und 100% der Fälle in der 100 J/cm<sup>2</sup> Gruppe. Diese Ergebnisse sind statistisch nicht signifikant ( $p=0,15$ ). (Tabelle 22). Dieser Unterschied ist auch nach Zusammenberechnung der zwei niedrigeren Lichtexpositionsgruppen gegenüber der Gruppe mit hoher Dosis von 100 J/cm<sup>2</sup> nicht signifikant ( $p=0,057$ ).

**Tab. 22 – 33%-ige Prominenzreduktion der 3 Lichtdosisgruppen nach 1 Jahr**

Lichtexpositionsgruppen	Anzahl der Patienten mit Prominenzreduktion < oder > 33% nach 1 Jahr	
	<33%	>33%
Lichtexposition 83 s / Lichtdosis 50J/cm <sup>2</sup>	2 (40%)	3 (60%)
Lichtexposition 125 s / Lichtdosis 75 J/cm <sup>2</sup>	4 (36,4%)	7 (63,6%)
Lichtexposition 166 s / Lichtdosis 100 J/cm <sup>2</sup>	0 (0%)	9 (100%)
Gesamtgruppe	6 (24%)	19 (76%)

Erläuterung: Angaben als Absolutwerte der Patientenzahl und (Prozentwerte); Signifikanz = 0,015

Eine Reduktion der Tumorprominenz von über 33% zeigte sich nach zwei Jahren bei insgesamt 84,6% der Fälle. In der 50 J/cm<sup>2</sup> Gruppe waren es 75%, in der 75 J/cm<sup>2</sup> Gruppe 77,8% und in der 100 J/cm<sup>2</sup> Gruppe 100%. Diese Ergebnisse sind statistisch nicht signifikant (p=0,55). (Tabelle 23)

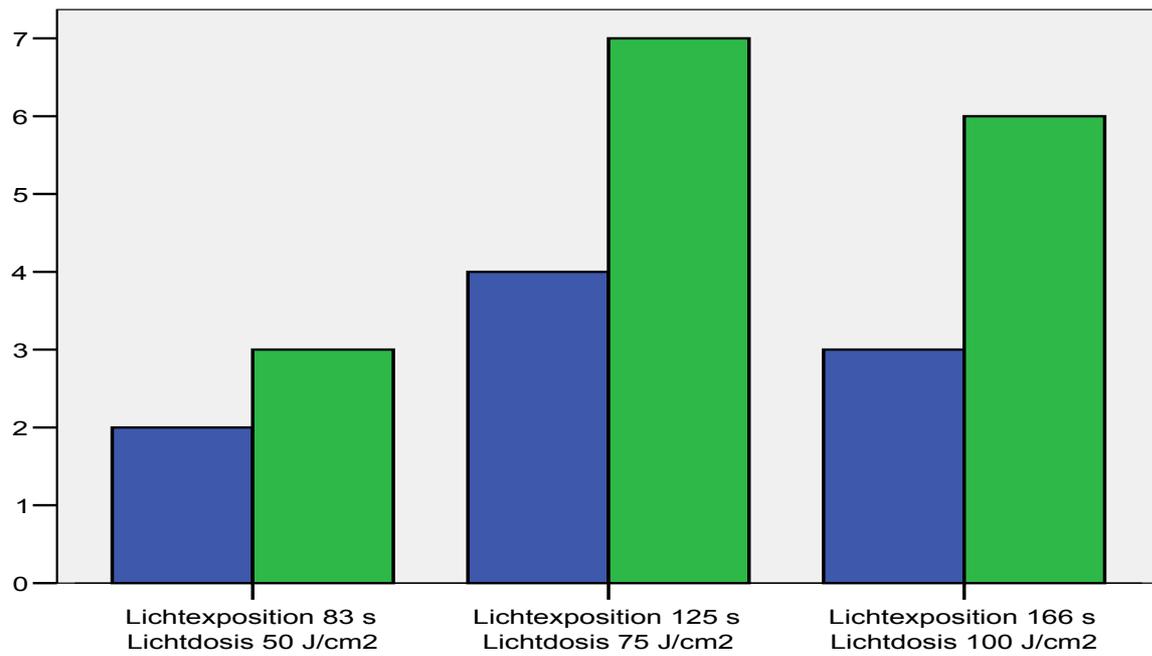
**Tab. 23 – 33%-ige Prominenzreduktion der 3 Lichtdosisgruppen nach 2 Jahre**

Lichtexpositionsgruppen	Anzahl der Patienten mit Prominenzreduktion < oder > 33% nach 2 Jahr	
	<33%	>33%
Lichtexposition 83 s / Lichtdosis 50J/cm <sup>2</sup>	1 (25%)	3 (75%)
Lichtexposition 125 s / Lichtdosis 75 J/cm <sup>2</sup>	2 (22,2%)	7 (77,8%)
Lichtexposition 166 s / Lichtdosis 100 J/cm <sup>2</sup>	0 (0%)	6 (100%)
Gesamtgruppe	3 (15,8%)	16 (84,2%)

Erläuterung: Angaben als Absolutwerte der Patientenzahl und (Prozentwerte); Signifikanz = 0,55

#### 4.6.1.2 Einfluss der Lichtexposition auf den Visus

Die Lichtexposition wurde auch auf einen möglichen Einfluss auf den Visus getestet. Die drei Beleuchtungsgruppen zeigten keinen signifikant unterschiedlichen Einfluss auf eine Visusverbesserung nach 6 Wochen oder nach einem Jahr. Ein Beispiel mit Balkendiagramm bezüglich einer Visusverbesserung nach einem Jahr ist in Abbildung 23 dargestellt.



**Abbildung 23 – Visusverbesserung nach 1 Jahr in den 3 Lichtdosisgruppen**

*Erläuterung: Anzahl der Fälle (Y Achse) mit einem Visuanstieg von mehr als einer Linie des Ausgangsvisus (grün) und ohne Visuanstieg (blau) in den 3 Lichtdosisgruppen, 1 Jahr nach PDT*

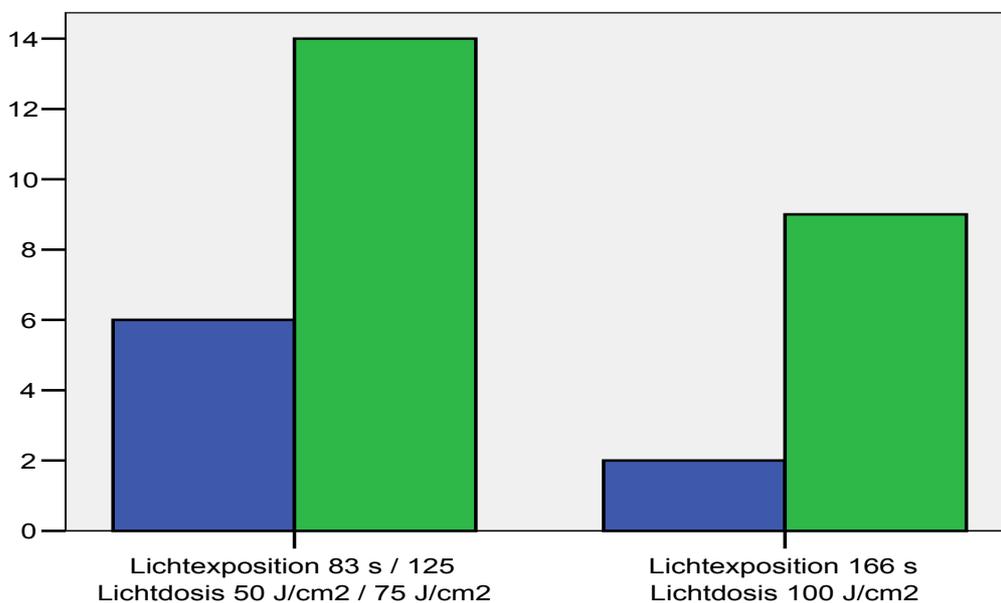
#### 4.6.1.3 Einfluss der Lichtexposition auf potentielle Nebenwirkungen

Die Gruppe der niedrigen Lichtexpositionen bzw. Lichtdosis 50J/cm<sup>2</sup> oder 75J/cm<sup>2</sup> zeigte nach der gesamten Nachbeobachtungszeit eine Narbenentwicklung oder Pigmentepithelveränderungen im Bereich des Hämangioms bei 70% der Fälle, was in Tabelle 25 und Abbildung 24 verdeutlicht wird. Von der 100J/cm<sup>2</sup> Gruppe hatten 81,8% der Fälle Narben bzw Pigmentveränderungen. Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant (p=0,47).

**Tab. 24 – Einfluss der Lichtdosis auf Nebenwirkungen (Pigmentepithelverschiebungen,Narbe)**

Lichtexpositionsgruppen	keine Nebenwirkungen	Nebenwirkungen
Lichtexposition 83 s oder 125 s / Lichtdosis 50 oder 75 J/cm <sup>2</sup>	6 (30,0%)	14 (70,0%)
Lichtexposition 166 s / Lichtdosis 100J/cm <sup>2</sup>	2 (18,2%)	9 (81,8%)
Gesamtgruppe	8 (25,8%)	23 (74,2%)

*Erläuterung: Angaben als Absolutwerte der Patientenzahl und (Prozentwerte), Signifikanz = 0,47*



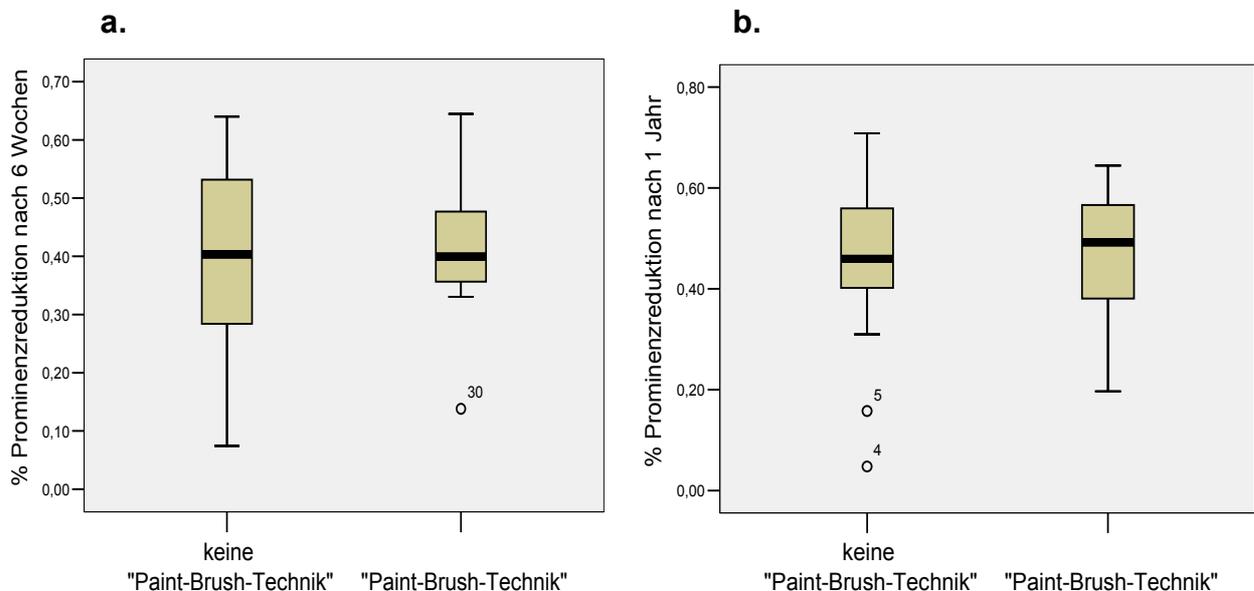
**Abbildung 24 – Einfluss der Lichtdosis auf Nebenwirkungen**

*Erläuterung: Anzahl der Fälle (Y Achse) mit Nebenwirkungen im Sinne von Pigmentepithel-verschiebungen oder Narbenbildung (grün) und ohne Nebenwirkungen (blau) in 2 Lichtdosisgruppen nach der gesamten Nachbeobachtungszeit (Mittelwert 25,5 Monate), Signifikanz = 0,6*

Bezüglich der Restexsudation in der Fluoreszenzangiographie konnte bei der letzten Nachuntersuchung (nach durchschnittlich 25,5 Monaten) kein Unterschied zwischen den 3 Behandlungsgruppen nachgewiesen werden.

#### 4.6.2 Einfluss der „Paint-Brush-Technik“ auf die Prominenzreduktion

Bei 13 von den 31 Fällen (41,9%) wurde eine „Paint-Brush-Technik“ verwendet. Die Untergruppen mit und ohne „Paint-Brush-Technik“ wurden bezüglich der Prominenzreduktion nach 6 Wochen und nach 1 Jahr verglichen (Mann-Whitney Test). Es kam hier zu keinem statistisch signifikanten Unterschied. Ein Vergleich der Prominenzreduktion nach 6 Wochen und einem Jahr ist in der Abbildung 25 dargestellt.



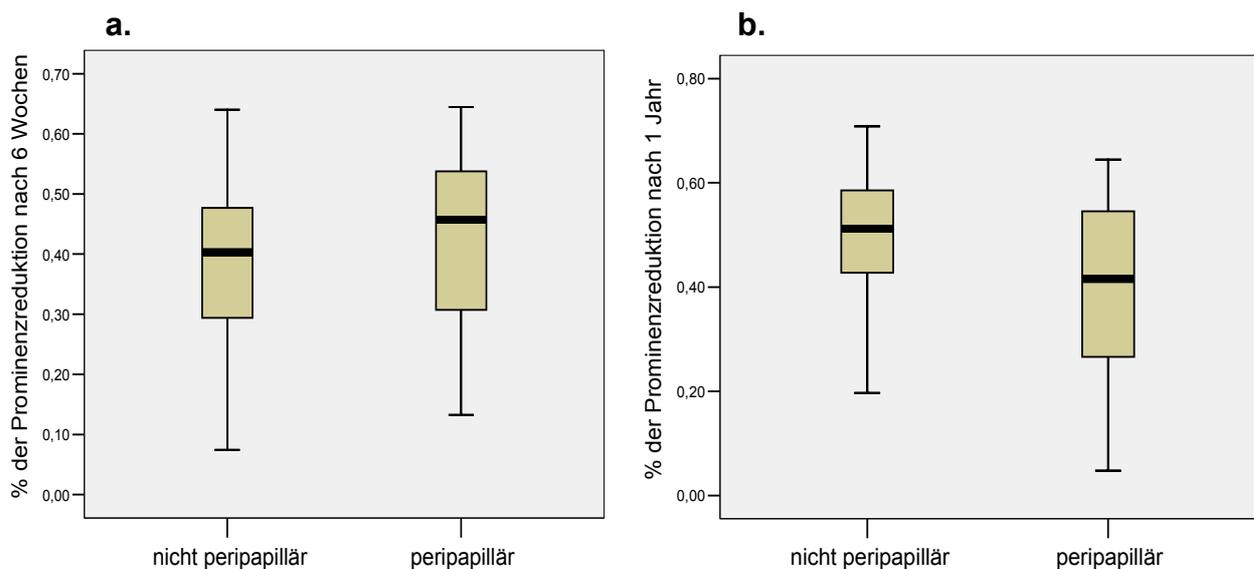
**Abbildung 25 – Prominenzreduktion mit oder ohne „Paint-Brush-Technik“ nach 6 Wochen und 1 Jahr**

*Erläuterung: Darstellung mit Boxplotgrafiken der prozentualen Prominenzreduktion mit oder ohne „Paint-Brush-Technik“ 6 Wochen (Abbildung 25a.) und 1 Jahr (Abbildung 25b.) nach PDT, Signifikanz 1,0 und 0,6*

## 4.7 Tumorage als Einflussfaktor bezüglich der Prominenz- und Visusentwicklung

### 4.7.1 Peripapilläre Lage als Einflussfaktor

Die peripapilläre oder nicht peripapilläre Lage zeigte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Tumorprominenz 6 Wochen oder ein Jahr nach Behandlung (Abbildung 26).

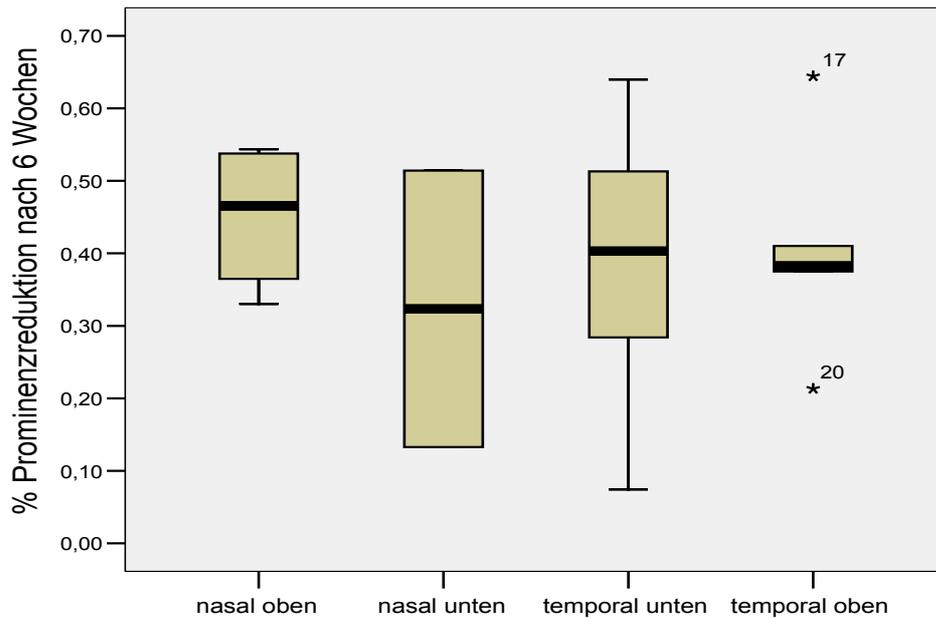


**Abbildung 26 – Prominenzreduktion bei peripapillärer oder nicht peripapillärer Lage nach 6 Wochen und 1 Jahr**

*Erläuterung: Darstellung mit Boxplotgrafiken der prozentualen Prominenzreduktion bei peripapillärer oder nicht peripapillärer Lage 6 Wochen (Abbildung 26a.) und 1 Jahr (Abbildung 26b.) nach PDT, Signifikanz 0,5 und 0,6*

### 4.7.2 Tumorage (oben-unten, temporal-nasal) als Einflussfaktor

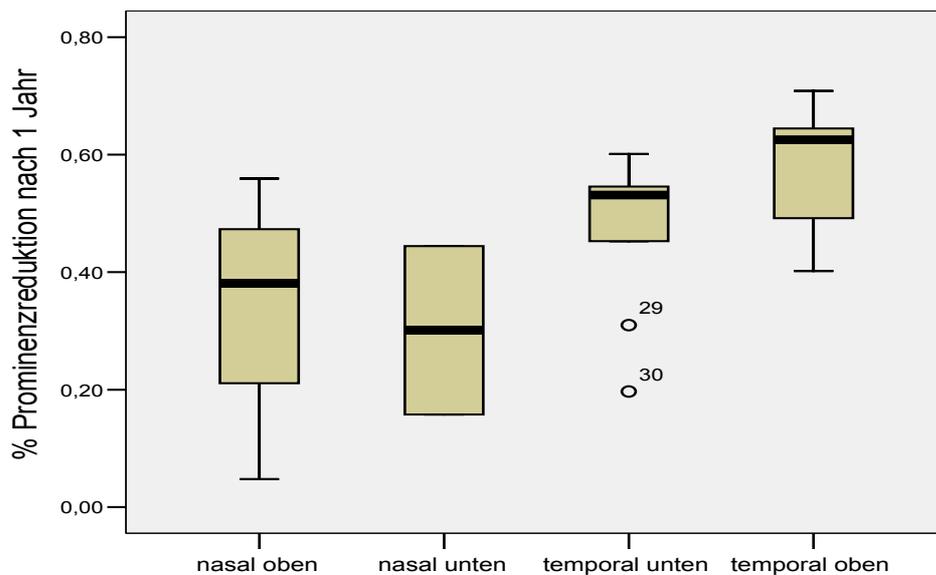
Die Häufigkeit der Hämangiome in den 4 Quadranten des Augenhintergrundes wurde bereits im Punkt 4.1 beschrieben. Am häufigsten sind die Hämangiome temporal unten gelegen, gefolgt von der Lage temporal oben. Es wurde der Einfluss der Tumorage auf den Prominenzverlauf nach Therapie untersucht. Nach 6 Wochen zeigt sich kein signifikanter Unterschied (Abbildung 27).



**Abbildung 27 – Prominenzreduktion der 4 Lagegruppen nach 6 Wochen**

*Erläuterung:* Darstellung mit Boxplotgrafiken der prozentualen Prominenzreduktion der 4 Lagegruppen 6 Monate nach PDT, Signifikanz = 0,8

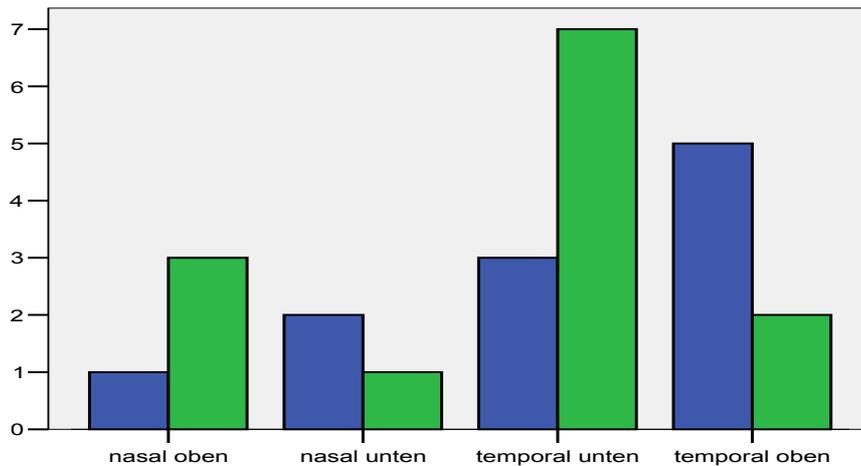
Nach einem Jahr zeigt sich eine größere Prominenzreduktion der Tumore die sich am temporal oberen und temporal unteren Bereich befinden. Dieses Ergebnis ist statistisch jedoch nicht signifikant, mit  $p=0,09$ . (Abbildung 28)



**Abbildung 28 – Prominenzreduktion der 4 Lagegruppen nach 1 Wochen**

*Erläuterung:* Darstellung mit Boxplotgrafiken der prozentualen Prominenzreduktion der 4 Lagegruppen 1 Jahr nach PDT, Signifikanz = 0,09

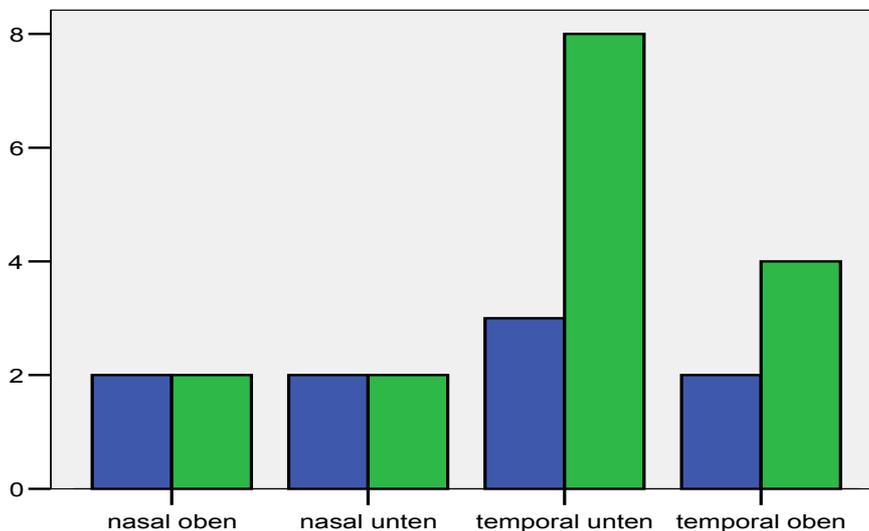
Bezüglich der Visusverbesserung in den Gruppen mit verschiedener Lage, zeigte sich nach 6 Wochen kein signifikanter Unterschied. (Abbildung 29)



**Abbildung 29 – Visusverbesserung in den 4 Lagegruppen 6 Wochen nach PDT**

*Erläuterung: Darstellung mit Balkendiagramm der Fälle mit (grün) und ohne (blau) Visusverbesserung von mindestens einer Linie in den Gruppen mit verschiedener Lage, 6 Wochen nach PDT, Signifikanz = 0,3*

Nach einem Jahr zeigte sich häufiger eine Visusverbesserung bei Angiomen mit temporal unterer und temporal oberer Lage. Die Ergebnisse sind statistisch jedoch nicht signifikant ( $p=0,78$ ). (Abbildung 30)



**Abbildung 30 – Visusverbesserung in den 4 Lagegruppen 1 Jahr nach PDT**

*Erläuterung: Darstellung mit Balkendiagramm der Fälle mit (grün) und ohne (blau) Visusverbesserung von mindestens einer Linie in den Gruppen mit verschiedener Lage, 1 Jahr nach PDT, Signifikanz = 0,78*

#### **4.8 Ausgangsvisus als Einflussfaktor für Prominenz- und Visusverlauf**

Eine Verbesserung der Sehschärfe von mindestens 3 Zeilen trat häufiger bei etwas schlechteren Ausgangsvisus auf (Mittelwert 13,2 Linien) und eine Stabilisierung bei einer Ausgangssehschärfe von im Mittel 15,7 Linien auf. Diese Ergebnisse sind mit  $p=0,11$  statistisch nicht signifikant. Auch eine Verbesserung von mindestens einer Zeile kam häufiger wenn der Ausgangsvisus unter 17 war. Bei 2 Patienten mit sehr schlechten Ausgangsvisus (3 und 5 Linien) war keine Veränderung nachweisbar. Ein Einfluss des Ausgangsvisus auf den Prominenzverlauf konnte nicht festgestellt werden.

#### **4.9 Ausgangsprominenz als Einflussfaktor für Prominenz- und Visusverlauf**

Es wurde der Einfluss der Ausgangsprominenz auf eine Visusverbesserung, bzw. Visusverschlechterung oder Stabilisierung von  $\pm 1$  Zeile oder  $\pm 3$  Zeilen getestet. Die durchschnittliche Ausgangsprominenz der Fälle mit Visusanstieg von mindestens 1 Linie war mit 3,43 mm kleiner als die durchschnittliche Ausgangsprominenz der Fälle mit Verschlechterung von mindestens 1 Linie oder Stabilisierung (3,93 mm). Diese Unterschiede waren aber statistisch nicht signifikant. Ein Einfluss der Ausgangsprominenz auf die Prominenzreduktion wurde nicht festgestellt.

#### **4.10 Beschwerdedauer als Einflussfaktor für Prominenz- und Visusverlauf**

Ein Einfluss der Beschwerdedauer von über 1 Jahr oder weniger als 1 Jahr auf die Prominenzreduktion konnte nicht festgestellt werden. Die Beschwerdedauer von 0-3 Monate, 3-12 Monate oder über 12 Monate sowie unter oder über 1 Jahr hat keinen signifikanten Effekt auf eine Visusverbesserung oder Verschlechterung nach der Behandlung gezeigt.

#### **4.11 Komplikationen und Nebenwirkungen**

Bei einer Patientin kam es während der Behandlung zu einer Unverträglichkeitsreaktion. Nach Ende der Infusion mit der Verteporfin Lösung sind Übelkeit, Hautrötung und Engegefühl aufgetreten. Wegen dieser Reaktion wurde die Bestrahlung nicht wie

geplant 5 Minuten nach Infusionsende durchgeführt, sondern erst 12 Minuten nach Infusionsende. Die Unverträglichkeitsreaktion hatte nur eine kurz anhaltende Symptomatik. Bei einer weiteren Behandlung dieser Patientin wegen eines Rezidivs ist keine Komplikation aufgetreten. Die Photodynamische Therapie verlief bei den 30 anderen Patienten komplikationsfrei, so dass es sich um eine Unverträglichkeitsreaktion von 3,3% in unserem Patientenkollektiv handelt.

Im weiteren Verlauf nach der Behandlung haben die meisten Patienten eine leichte Narbe oder Pigmentepithelveränderungen im Bereich des Hämangioms entwickelt. Nach der gesamten Nachbeobachtungszeit (im Mittel 25,5 Monate) hatten 24 Augen eine Vernarbung oder Pigmentepithelveränderungen (77,4%). Andere Nebenwirkungen oder Komplikationen wurden nicht beobachtet.

Die Tendenz zur Narbenentwicklung bei geringeren Lichtdosis ist etwas niedriger (70% bei 50 oder 75J/cm<sup>2</sup>) als bei einer Lichtdosis von 100J/cm<sup>2</sup> (81,8%), allerdings ohne signifikanten Unterschied.

Die „Paint-Brush-Technik“ Gruppe zeigte weniger Nebenwirkungen hinsichtlich Narbenbildungen und Pigmentepithelverschiebungen (61,5%) als die Gruppe ohne „Paint-Brush-Technik“ (83,3%). Diese Unterschiede waren jedoch mit  $p=0,22$  statistisch nicht signifikant.

#### **4.12 Rezidiv und notwendige Nachbehandlungen**

Alle Hämangiome zeigten vor der Photodynamischen Therapie eine Leckage und Exsudation in der Fluoreszenzangiographie. Eine Restexsudation ist am Ende der gesamten Nachbeobachtungszeit noch in 6 Fällen nachweisbar (19,4%). Es handelt sich aber hier um nicht therapiebedürftige Befunde mit Verbesserung im Vergleich zu den Ausgangsbefunden und einer Regression der Hämangiome.

Bei 4 Patienten (12,9%) war innerhalb der Nachbeobachtung eine zweite Photodynamische Therapie erforderlich. Einer der 4 Patienten hatte 3 Monate nach der ersten Behandlung trotz Verbesserung des Befundes noch eine deutliche Leckage, daher wurde die Therapie wiederholt. Eine Patientin hatte ein Rezidiv des Hämangioms und eine zweite Photodynamische Therapie wurde 3 Jahre nach der ersten durchgeführt. Ein weiterer Patient erhielt eine zweite Behandlung 7 Monate nach der ersten, wegen einer persistierenden Leckage am Rand des Tumors. Bei einer Patientin mit erneuter Verschlechterung des klinischen Befundes und des Seheindrucks, 1 1/2

---

Jahre nach der ersten Photodynamischen Therapie wurde eine zweite PDT durchgeführt. Es handelte sich hier um eine erneute Verschlechterung bei fehlender deutlicher Tumorregression nach der ersten Behandlung.

## **5 Diskussion**

### ***5.1 Epidemiologische und spezielle Tumorcharakteristika beim Aderhauthämangiom***

In dieser Studie war das Aderhauthämangiom häufiger bei Männern als bei Frauen aufgetreten. Das Verhältnis betrug 13/7. Auch in anderen Studien überwogen männliche Patienten mit etwa 70% [49] [14]. Nach Angaben aus anderen Arbeiten sind aber Männer und Frauen etwa gleich häufig betroffen [4]. Das Alter der Patienten mit aktiven Aderhauthämangiomen lag durchschnittlich bei 52 Jahren. In der Literatur liegt bei den größeren Studien das mittlere Alter der Patienten mit Aderhauthämangiom meist zwischen etwa 45 und 53 Jahren [14] [15] [73] [85] [90] [70] [71].

45,2% der Fälle hatten Beschwerden im Sinne von Sehverschlechterung, Gesichtsfeldeinschränkung oder Metamorphopsien seit weniger als 3 Monaten, 19,4% seit 3-12 Monaten und 25,8% schon länger als 1 Jahr. 9,7% der behandelten Patienten hatten keine subjektiven Sehstörungen. Die mit Ultraschall gemessene Tumorprominenz lag zwischen 2,42 und 6,30 mm, und im Durchschnitt bei 3,67 mm. Das Sehvermögen war teilweise stark bis auf Handbewegung herabgesetzt bzw. voll erhalten mit einer Sehschärfe von 20/20. Der Durchschnittliche Visus lag bei 20/80+2 (in Linien 15,3±5). Mehr als die Hälfte der Aderhauthämangiome (61,3%), bei einem mittleren Durchmesser von 6,89 mm, haben eine Ausdehnung bis an die Makula oder bis an die Fovea reichend. 71% haben eine Lage im temporalen Bereich des Augenhintergrundes und 38,7% der Aderhauthämangiome reichen bis an der Papille. Die Fläche der Aderhauthämangiome variierte zwischen 8,37 mm<sup>2</sup> bis 102,71 mm<sup>2</sup>, durchschnittlich lag dieser Wert bei 33,23 mm<sup>2</sup>.

### ***5.2 Wirksamkeit der PDT und Verlauf hinsichtlich funktioneller Parameter***

Der Visusverlauf wird in der Literatur meist als wichtiger Parameter für einen Therapieerfolg betrachtet. Eine Visusverbesserung von > 1 Linie nach der mittleren Nachbeobachtungszeit von 25,5 Monaten des gesamten Patientenkollektivs wurde bei 16 von 31 Fällen festgestellt (51,6%). Bei 13 Patienten (41,9%) wurde eine

Visusstabilisierung erreicht und eine Visusverschlechterung von  $> 1$  Linie ist bei 2 Fällen (6,5%) aufgetreten. Der Mittelwert der Sehschärfe vor Behandlung lag bei 20/80+2. Das entspricht einen Dezimalvisus von 0,25. Bereits 6 Wochen nach Behandlung kommt es zu einem statistisch signifikanten Anstieg der Sehschärfe auf im Mittel 20/63+3 (Dezimalvisus von 0,32-0,4). Im Verlauf nach Behandlung steigt der mittlere Visus nach einem Jahr bis auf 20/40+3 (Dezimalvisus von 0,5-0,63) an.

Die funktionellen Ergebnisse nach Behandlung sind auch vom Ausgangsvisus abhängig, welcher durch die Lage des Tumors beeinflusst wird, allerdings war der Einfluss des Ausgangsvisus auf den Visusanstieg statistisch nicht signifikant. Eine gute Visusprognose besteht bei einer nasalen Tumurlage und eine Ausdehnung die nicht die Makula betrifft. Bei temporaler oder zentraler Hämangiomlage ergeben sich bei dieser Studie etwas schlechtere Visusresultate.

Die publizierten Ergebnisse der größeren mit PDT behandelten Fallserien, bezüglich des Visusanstieges, variieren, sind aber zum Teil vergleichbar mit unseren Ergebnissen. Singh et al. und Zhang et al. beschreiben einen Visusanstieg bei 40% bzw. 44% der Fälle und damit etwas schlechtere Visusverläufe als in dieser Arbeit [85] [91]. Boixadera hat einen Visusanstieg in 69% seiner Fälle ermittelt [92], Blasi et al. in 76% [93], Jurklies et al. in 73,3% [72], Verbraak in 84,6% [90] und Porrini in 100% der behandelten Augen [94]. Insgesamt wurden in dieser Untersuchung vergleichbar gute Visusergebnisse erreicht.

### ***5.3 Ansprechen des Tumors hinsichtlich anatomischer und angiographischer Parameter (Prominenz, Exsudation, Aktivität)***

Die Prominenz der Aderhauthämangiome hat bei jedem einzelnen Fall abgenommen. Der Effekt der Behandlung ist bereits nach 6 Wochen, mit einer statistisch signifikanten Reduktion der Prominenz, nachweisbar. Bei 78,3% der Fälle bestand eine Reduktion der Prominenz von über 25% und bei 30,4% der Fälle von über 50% des Ausgangswertes auf. Die Reduktion der Prominenz ist weiterhin auch bei der 3, 6 und 9 Monatskontrolle, sowie nach einem Jahr und nach zwei Jahren statistisch signifikant. Auch bei der Untergruppe der Peripapillären Hämangiome ist die Reduktion signifikant. Auch beim angiographischen Befund ist es bei 80,6% zu einem kompletten Rückgang der Exsudation gekommen. Vor der Therapie ist eine Exsudation im Bereich des Tumors in allen Fluoreszenzangiographien sichtbar. Eine Reduktion der Exsudation ist

bei allen Augen festgestellt worden, jedoch ohne vollständige Rückbildung bei 19,4% der Fälle. Bei 3 Patienten wurde eine zweite Photodynamische Therapie, wegen persistierender Leckage, durchgeführt. Eine dieser Patienten hatte eine erneute Verschlechterung des Visus vor der zweiten Behandlung. In diesem Fall war nach der ersten Behandlung keine wesentliche Tumorreduktion beobachtet worden. Es handelt sich hier also nicht um ein Rezidiv, sondern um eine weitere Verschlechterung. Eine weitere Patientin hat eine zweite Photodynamische Therapie, wegen eines Hämangiomrezidivs erhalten.

Eine Prominenzabnahme sowie Reduktion der subretinalen Flüssigkeit wurde genau wie in dieser Arbeit bei allen Fällen der bis jetzt großen publizierten Studien beschrieben [72] [85] [90] [92] [93] [95]. Eine Restexsudation in 20% der behandelten Augen beschreibt Porrini [94], was sich unseren Ergebnissen (19,4%) annähert, in den Arbeiten von Boixadera [92] und von Jurklies [72] waren mit 7% bzw. 5,2% die Fälle mit Restexsudation in der Angiographie geringer.

#### **5.4 Auftreten von Nebenwirkungen (Narben, Pigmentepithelveränderungen)**

Als langfristige Nebenwirkungen nach Photodynamischer Therapie beim Aderhauthämangiom wurden in dieser Untersuchung Narbenentwicklung oder Veränderungen und Verschiebungen des Pigmentepithels im Bereich des Behandlungsareals festgestellt. Von den 31 Patienten sind bei 24 (77,4%) diese Nebenwirkungen aufgetreten. Bei einem Fall (3,2%) wurde ein afferentes Pupillendefizit beschrieben. Es handelt sich um einen Fall mit einem Hämangiom in zentraler Lage und seit längerer Zeit (über 1 Jahr) bestehender starker Visusreduktion.

Die publizierten Studien zeigten ebenfalls in seltenen Fällen Nebenwirkungen. Landau beschreibt bei einem Fall eine choroidale Effusion mit Blutung und Visusabfall [74]. In der Arbeit von Singh et al. kam es in 2 Fällen zur einer Visusverschlechterung bei choroidalen Atrophie und Atrophie des retinalen Pigmentepithels [85]. In der Studie von Verbraak (2003) wurden Veränderungen des retinalen Pigmentepithels in vielen Fällen, trotz unterschiedlicher Lichtdosis, festgestellt (eine genaue Zahl wird nicht angegeben) [90] und Porrini beschreibt eine Zunahme dieser Veränderungen bei mehr als 2 PDT Sitzungen [94]. In unserer Arbeit konnte bestätigt werden, wie Jurklies [72], Bosch [96] und Michels [15] beschreiben, dass eine gewisse Vernarbung mit

Pigmentepithelveränderungen oder choroidale Atrophie zu den typischen Veränderungen nach der PDT gehören. Inwieweit die Narbenbildung eine funktionelle Relevanz hat ist nicht eindeutig abzuschätzen. Da die Narben im Laufe der Zeit größer und tiefer werden, ist eine möglichst geringe Narbenbildung anzustreben.

### **5.5 Analyse der Verläufe bei Untergruppen (Peripapilläre Angiome)**

Die Untergruppe der peripapillären Hämangiome der Aderhaut zeigt einen ähnlichen Verlauf hinsichtlich Visus und Prominenz wie das gesamte Patientenkollektiv. Es kommt zu einem statistisch signifikanten Visusanstieg 6 Wochen nach Behandlung ( $p=0,031$ ), 3 Monate nach Behandlung ( $p=0,019$ ), 6 Monate nach Behandlung ( $p=0,031$ ) und 9 Monate nach Behandlung ( $p=0,023$ ). Die Prominenzreduktion ist bis zum zweiten Nachbeobachtungsjahr, wie bei der gesamten Patientengruppe, statistisch signifikant ( $p=0,002$ ). In der gesamten Patientengruppe bleiben diese Unterschiede bis zur letzten Kontrolle statistisch signifikant (42 Monate), allerdings ist die Patientenzahl zu Beginn mit 31 Fällen deutlich höher als die Fälle der peripapillären Gruppe ( $n=12$ ).

In den publizierten Studien sind einzelne Fälle von Hämangiomen mit peripapillärer Lage inkludiert, diese wurden jedoch nicht separat analysiert [15] [85] [97]. Die vorliegende Arbeit zeigt dass auch Hämangiome mit peripapillärer Lage erfolgreich mittels PDT behandelt werden können.

### **5.6 Vergleich der „Paint-Brush-Technik“ mit konventioneller PDT Behandlung**

Die „Paint-Brush-Technik“ wurde entweder bei peripapillären Hämangiomen zur Schonung der Papille oder bei größeren Hämangiomen durchgeführt. Auch bei dieser Technik kommt es zu einer statistisch signifikanten Visusverbesserung und zu einer signifikanten Prominenzabnahme nach Behandlung. Die Reduktion der Tumorprominenz innerhalb von 3 Monaten bei peripapillären Hämangiomen beträgt im Mittel 1,7 mm, bzw. 52% und bei großen Aderhauthämangiomen 1,3 mm, bzw. 30%. Dieser Effekt bleibt über die gesamte Nachbeobachtungszeit von im Mittel 25,8 bei peripapillären und 14,5 Monaten bei großen Hämangiomen erhalten. Im gesamten Verlauf besteht eine Visusverbesserung von im Mittel 0,84 Linien bei peripapillären und 1,86 Linien bei großen Aderhauthämangiomen. Diese Ergebnisse sind hinsichtlich Tumorreduktion und Visusverlauf vergleichbar mit den Ergebnissen anderer Arbeiten,

bei denen Aderhauthämangiome mit Photodynamischer Therapie ohne „Paint-Brush-Technik“ behandelt wurden [15] [72] [73]. Von den 13 mit „Paint-Brush-Technik“ behandelten Fällen war die Wiederholung der Behandlung bei einer Patientin erforderlich (7,7%). Diese Nachbehandlungsrate ist nicht signifikant höher als die Nachbehandlungsrate der gesamten Studie (12,9%). In 2 Fällen aus der Paint-Brush Gruppe (15,4%) zeigte sich eine Restexsudation, dies ist ebenfalls vergleichbar mit der Gesamtgruppe (19,4%). Eine Optikusatrophie trat, trotz der peripapillären Lage von 6 Hämangiomen, nicht auf. Andere Nebenwirkungen, wie Visusabfall, Neovaskularisationen oder starke Narbenbildung sind ebenfalls nicht zu verzeichnen. Es handelt sich bei der „Paint-Brush-Technik“ um eine Technik der Photodynamischen Therapie die den gleichen Effekt und Therapieerfolg wie die konventionellen PDT zeigt. Durch die „Paint-Brush-Technik“ ist jedoch erstmal eine komplette und effektive Behandlung des gesamten Tumors unter visueller Kontrolle mit Aussparung der sensiblen Strukturen wie Papille und Fovea möglich. Die Anwendung dieser Technik stellt eine sichere und wirkungsvolle Ergänzung der Photodynamischen Therapie dar und ermöglicht eine komplette Behandlung von Aderhauthämangiomen ohne Doppelbehandlung, besonders bei peripapillären Lage und großen Tumorflächen. Die Ergebnisse bezüglich Visusverlauf und Prominenzreduktion sind gut und vergleichbar mit denen der konventionellen PDT, bieten aber zusätzliche Sicherheit.

### ***5.7 Ermittlung des Einflusses anderer Parameter (Lichtexposition, Dauer oder Kurzinfusion, Lage)***

Der Einfluss der Lichtexposition auf die Prominenzreduktion der Aderhauthämangiome besteht teilweise bei höherer Lichtdosis von 100 J/cm<sup>2</sup>. Dies zeigt sich am deutlichsten bei den 3-Monats Ergebnissen. Hier ist die Prominenzreduktion von mehr als 33% nach höherer Lichtdosis (100 J/cm<sup>2</sup>) bei 100% der behandelten Augen erreicht worden, bei einer Lichtdosis von 50 J/cm<sup>2</sup> oder 75 J/cm<sup>2</sup> jedoch nur 58,8% der Fälle. Diese Ergebnisse sind statistisch signifikant, allerdings ist dies nach 1 Jahr nicht mehr der Fall. Ein Einfluss der Lichtdosis auf die Sehschärfe wurde nicht festgestellt, so dass für das funktionelle Ergebniss die Lichtdosis keinen positiven Einfluss hat, lediglich die Tumorregression erfolgt schneller. Dies ist jedoch nicht primäres Ziel der Behandlung. Die verlängerte Infusionsdauer zeigte keinen Einfluss auf die Prominenzreduktion.

Bezüglich der Lage der Hämangiome zeigte sich kein Unterschied im Visus- oder Prominenzverlauf bei peripapillären oder nicht peripapillären Fällen. Die Visusverläufe der Hämangiome in Abhängigkeit der Lage in den 4 verschiedenen Quadranten zeigten keine signifikanten Unterschiede. Ein Jahr nach Behandlung zeigte sich eine stärkere Reduktion der Prominez bei Tumoren im temporal oberen und unteren Quadranten. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant.

### ***5.8 Vergleich der Ergebnisse mit der Literatur***

Wie bereits in der Einleitung erwähnt wurde, berichten einige Arbeiten über die Wirksamkeit der Photodynamischen Therapie beim solitären Aderhauthämangiom. Seit der Erstbeschreibung, im Jahr 2000, von Barbazetto und Schmidt-Erfurth [98] wird sie als Therapie der ersten Wahl bei symptomatischen solitären choroidalen Hämangiomen angewendet [72] [84] [15] [95]. Über größere Fallserien berichten die Studien von Jurkles und Mitarbeiter mit 19 Augen und eine durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 10,6 Monaten [72] und von Michels und Schmidt-Erfurth mit 15 Patienten und 19 Monaten Nachbeobachtungszeit [73], sowie eine andere Arbeit der gleichen Autoren mit 8 Patienten und 46 Monaten Nachbeobachtungszeit [15] und mit 15 Patienten und 36,6 Monaten Nachbeobachtungszeit [95]. Es existieren weitere Studien wie z.B. von Guagnini et al. mit 8 Fällen und einem Follow up von 24,2 Monaten [99], von Landau et al. mit 8 Fällen und einem Follow up von 7 Monaten [74], von Porrini et al. mit 10 Fällen und einem Follow up von 7-16 Monaten [94] und von Singh et al. mit 10 Fällen und einem Follow up von 1-13 Monaten [85]. Diese Arbeiten und andere mit kleineren Fallserien oder einzelnen Fallberichten sind in der Tabelle 26 zusammengefasst. Die vorliegende Studie hat mit 31 Patienten eine große Fallzahl und mit im Mittel 25,5 Monaten eine lange Nachbeobachtungszeit.

**Tab. 25 – Literatur über Photodynamische Therapie beim Aderhauthämangiom**

Autoren	n	Art der Studie	Lichtdosis	Visusveränderung	Prominenzveränderung	SRF, NHA	Follow-up
Barbazetto 2000 [98]	2	prospektiv	100	2/2 ↑	2/2 totale Regression	2/2 Ödemresorption	9-12 (10,5)
Blasi 2010 [93]	25	prospektiv	100 oder 50 + 100	19/25 ↑	Alle: Reduktion	Alle: komplette Resorption	60
Boixadera 2009 [92]	31	prospektiv	50	69%↑,27,5%↔, 3,5%↓	Alle Abnahme der Prominenz	Alle Makulaödem-Regression, 93% keine Exsudation mehr	12
Bosch 2005 [96]	1	Fallbericht	50	1/1 ↑	Abflachung	Atrophie	2
Guagnini 2006 [99]	8	prospektiv	100	5/8 ↑, 1/8 ↔, 2/8 ↓	100% Regression, 87,5 % Abflachung	Komplete Resorption der SRF	17-29 (24,2)
Gupta 2004 [100]	3	Fallberichte	50	2/3 ↑, 1/3 ↔	3/3 Regression	Komplete Resorption der SRF	3-6 Wochen ?
Hussain 2006 [101]	1	Fallbericht	50	↔	Regression aber noch Verdickung	k.A.	16
Jurklics 2003 [72]	19	prospektiv	100	73,3% ↑, 5,2% ↓ 21,1% ↔	Alle: Höheregression	94,8% kompletter Rückgang der Exsudation	2-24 (10,6)
Kjeka 2002 [102]	1	Fallbericht	100, 50 (2.,3.PDT)	1/1 ↑	Abflachung	Komplete Resorption	18
Kubicka 2006 [103]	4	Fallberichte	k.A.	3/4 ↑,1/4 ↔	Alle: Abnahme	k.A.	3-14 (5,7)
Landau 2002 [74]	8	prospektiv	50	6/8 ↑, 1/8 ↔, 1/8 ↓	Alle: Abnahme	Alle: keine SRF mehr	3-15
Madreperla 2001 [104]	3	Fallberichte	50	3/3 ↑	Alle: Abflachung	Alle: kompletter Rückgang der SRF	3-9 (5,3)
Michels 2004 [15]	8	prospektiv	100	7/8 ↑, 1/8 ↔	Alle: Abnahme	Alle: Rückgang der Exsudation	33-65 (46)
Michels 2005 [95]	15	prospektiv	100	13/15 ↑, 2/15 ↔	Alle: Regression	Alle: Rückgang der SRF	12-66 (36,6)
Nicolo 2003 [105]	1	Fallbericht	50	1/1 ↑	k.A.	Keine SRF mehr	12

*Erläuterung: n=Anzahl der Patienten, Lichtdosis in J/cm<sup>2</sup>, Visusveränderungen: ↓ = Verschlechterung, ↔ = Stabilisierung, ↑ = Verbesserung, SRF = subretinale Flüssigkeit, NHA = Netzhautabhebung, Follow-up: in Monaten, Minimum-Maximum (Mittelwert), k.A. = keine Angaben.*

Autoren	n	Art der Studie	Lichtdosis	Visusveränderung	Prominenzveränderung	SRF, NHA	Follow-up
Porrini 2003 [94]	10	prospektiv	100 oder 75	10/10 ↑	Alle: Abnahme, 60%:Abflachung	Alle Rückgang der SRF, bei 2/10 Restödem	7-16
Robertson 2002 [86]	3	Fallberichte	50	3/3 ↑	Alle: Abflachung	Alle: keine seröse Abhebung mehr	11-16
Schmidt-Erfurth 2002 [73]	15	prospektiv	100	13/15 ↑, 2/15 ↔	Alle: Regression	Alle: Rückgang der SRF	12-50 (19)
Scott 2004 [106]	5	retrospektiv	50	4/5 ↑, 1/5 ↔	k.A.	Alle: Rückgang der SRF	3-12 (9)
Sheidow (2002) [107]	1	Fallbericht	50	1/1 ↑	Regression	k.A.	5
Shields 2005 [108]	1	retrospektiv	50	1/1 ↑	k.A.	Resorbtion des Makulaödems	1
Singh 2004 [85]	10	prospektiv	50	4/10 ↑, 4/10 ↔ 2/10 ↓	Alle: Abnahme	Alle: Resorbtion der SRF	1-13 (7,25)
Soucek 2004 [109]	9	k.A.	50	9/9 ↑	Alle: Abnahme	Alle: Resorbtion der SRF	3-18 (8)
Verbraak 2003 [90]	13	k.A.	100 oder 50	11/13 ↑, 2/13 ↔	Alle: Abnahme	Alle: Rückgang der serösen Abhebung	3-22 (12)
Verbraak 2006 [110]	6	k.A.	50	5/6 ↑, 1/6 ↔	Alle: Abnahme	Alle: Rückbildung der Exsudation	18-29 (20,8)
Vicuna-Kojchen 2006 [97]	9	prospektiv	50	5/9 ↑, 3/9 ↔, 1/9 ↓	Alle: Abnahme	k.A.	6-24 (12)
Xiong 2007 [111]	5	k.A.	k.A.	↑ oder ↔	k.A.	Alle: Rückgang der serösen Abhebung	3-12
Zhang 2010 [91]	25	retrospektiv	50 und 75	11/25 ↑, 14/25 ↔	28% komplette Regression	k.A.	35,5

Erläuterung: n=Anzahl der Patienten, Lichtdosis in J/cm<sup>2</sup>, Visusveränderungen: ↓ = Verschlechterung, ↔ = Stabilisierung, ↑ = Verbesserung, SRF = subretinale Flüssigkeit, NHA = Netzhautabhebung, Follow-up: in Monaten, Minimum-Maximum (Mittelwert), k.A. = keine Angaben.

Es ist schwierig alle Ergebnisse dieser Arbeit mit denen anderer Studien zu vergleichen, da es insgesamt eine begrenzte Zahl an Veröffentlichungen mit großen Patientenkollektiven über dieses Thema gibt und kaum Auswertungen unter Berücksichtigung von verschiedenen Faktoren, zum Beispiel Lichtdosis oder Tumorage. Dies ist darauf zurückzuführen, dass es sich beim choroidalen Hämangiom um ein seltenes Krankheitsbild handelt und die Bildung von homogenen Vergleichsgruppen schwierig ist. Außerdem ist die Photodynamische Therapie eine neue Therapieoption für die Behandlung dieser Tumore.

Zunächst werden die wichtigsten Ergebnisse der größten Fallserien mit unserer Studie verglichen.

In der vorliegenden Studie konnte bei einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 25,5 Monaten (1,4-53,1, Median 24,4 Monate) eine Verbesserung der Sehschärfe von mindestens 2 Linien in 16 von 31 Fällen (51,6%), und in 22 Fällen (71%) eine Verbesserung von mindestens 1 Linie, erreicht werden. 13 Patienten (41,9%) hatten eine Visusstabilisierung und 2 Patienten (6,5%) eine Verschlechterung von mindestens 2 Linien. Bei allen Patienten konnte eine Abnahme der Tumorprominenz verzeichnet werden und der Mittelwert ist von 3,67 mm (2,42-6,30 mm, median 3,42 mm) auf 2,03 mm (0-3,80 mm, median 2,0 mm) gesunken. Eine Rückbildung der subretinalen Flüssigkeit oder des Netzhautödems wurde bei allen Fällen beschrieben. Diese Rückbildung war in 80,6% der Fälle komplett und bei 6 Patienten (19,4%) war noch eine Restexsudation vorhanden.

Jurklies et al. haben 2003 eine Serie von 19, mit 100J/cm<sup>2</sup> Lichtdosis, behandelte Augen publiziert [72]. Die Sehschärfe verbesserte sich bei 14 Augen (73,7%), wobei bei 8 (42,1%) eine Verbesserung über 2 Linien verzeichnet wurde. Alle Fälle hatten eine Tumorrhöheregression. Die durchschnittliche Tumorprominenz war 2,63 mm vor Behandlung und 1,33 mm nach der letzten Kontrolle. Bei 94,8% der Fälle wurde ein kompletter Rückgang der Exsudation beschrieben. Der Visusverlauf bezüglich einer Verbesserung, Stabilisierung oder Verschlechterung ist sehr vergleichbar mit unserer Arbeit. Die Mittelwerte der Tumorprominenz vor und nach Behandlung sind ebenfalls vergleichbar, allerdings sind diese Werte in unserer Studie sowohl vor wie auch nach Behandlung höher. In beiden Arbeiten ist dieser Mittelwert um über 1 mm gesunken. Der Anteil der Fälle mit kompletter Exsudationsrückbildung ist mit 94,8% in der Arbeit von Jurklies etwas höher als bei unserer Arbeit (80,6%). Allerdings muss hier auch die

Anzahl der Wiederholung einer Photodynamischen Therapie erwähnt werden. In Jurklies Arbeit wurde die Behandlung durchschnittlich 2,15-mal wiederholt (1 bis 5 Behandlungen). Unsere mittlere Behandlungsrate lag bei 1,13. Ansonsten beschrieb Jurklies eine fehlende Visusverbesserung bei den Augen mit Ausgangsvisus von 0,1 (20/200) oder schlechter, bei Augen mit einer Beschwerdedauer von über 30 Monaten, sowie bei Vorbehandlungen des Hämangioms mit anderen Theapiemethoden. In der hier vorliegenden Arbeit konnte ein Einfluss der Beschwerdedauer auf die Visusverbesserung nicht festgestellt werden. Fast alle Patienten mit einer Dauer der Symptome von über 1 Jahr, hatten einen Ausgangsvisus von  $\leq 20/200$ .

Michels et al. [95] berichteten 2005 über Langzeitergebnisse der Photodynamischen Therapie an 15 Augen mit solitären Aderhauthämangiomen. 2002 wurden Ergebnisse dieser 15 Patienten von Schmidt-Erfurth publiziert [73] [78]. Hier lag die mittlere Nachbeobachtungszeit bei 19 Monaten und in der Arbeit von Michels bei 36,6 Monaten. 13 der 15 Patienten (86,7%) hatten eine Visusverbesserung, 10 davon (66,7%) von mindestens 2 Linien, und 2 von 15 (13,3%) hatten eine Visusstabilisierung. Diese Ergebnisse sind etwas besser als die hier vorgestellten. Nach einer bis vier Behandlungen (Durchschnittlich 2,3) kam es bei allen Patienten zu einer kompletten Resorption der subretinalen Flüssigkeit und zu einem Rückgang der Tumorprominenz. Narbenbildungen und Pigmentepitheldefekte wurden besonders bei größeren Tumoren, die mit 3 oder 4 Therapien behandelt wurden, beobachtet. Ähnliche Ergebnisse von 8 Patienten aus dieser Arbeit und nach 46 Monaten Nachbeobachtungszeit (Tabelle 26) wurden 2004 von Michels veröffentlicht [15]. Diese Langzeitbeobachtungen zeigen stabile Ergebnisse hinsichtlich Visus und Tumorregression im Verlauf über eine längere Nachbeobachtungszeit nach Photodynamischer Therapie [78]. Rezidive wurden nicht beschrieben.

Porrini publizierte 2003 eine Arbeit mit 10 Augen und beschrieb eine Visusverbesserung von einer bis sechs Linien und Prominenzabnahme in allen Fällen. Nach einer Nachbeobachtungszeit von 7 – 16 Monaten hatten 2 von 10 Fällen ein Restödem und 60% hatten eine komplette Abflachung der Tumorprominenz [94]. In zwei Veröffentlichungen von Verbraak von 2003 und 2006 wurden 13 bzw. 6 Patienten mit 100 oder 50 J/cm<sup>2</sup> in einer ersten und 50 J/cm<sup>2</sup> in einer zweiten Serie behandelt. Alle Hämangiome hatten eine Prominenzabnahme und Rückbildung der serösen Abhebung

und Exsudation. Bei 11/13 (85%) bzw. 5/6 (83%) Augen wurde eine Visusverbesserung beschrieben [90].

2004 wurde eine Studie von Singh mit 10 Augen veröffentlicht. Eine Abnahme der Prominenz und Resorption der subretinalen Flüssigkeit wurde in allen Fällen festgestellt, 2 Augen (20%) hatten eine Sehverschlechterung [85]. In der Arbeit von Boixadera wurden 31 Augen mit 50 J/cm<sup>2</sup> behandelt, ein Teil der Hämangiome (24,1%) hatte bereits früher eine Therapie mit Laser, Transpupillare Thermotherapie oder beides erhalten. Fast 70% der Fälle hatten eine Visusverbesserung. Alle hatten eine Abnahme der Prominenz und Regression des Makulaödems nach einer (bei 82,8%), zwei (bei 13,8%) oder drei (bei 3,4%) Photodynamische Therapien. Nur eine leichte oder auch keine Visusverbesserung wurde bei Patienten mit Ausgangsvisus von  $\leq 20/200$  beschrieben, sowie bei lange bestehender subfovealer Läsion [92]. Die Fälle aus unserer Arbeit mit einem Ausgangsvisus von  $\leq 20/200$  hatten alle eine Beschwerdedauer von über 12 Monaten, ca. 70% davon hatten einen Visusanstieg von über einer Linie.

Zhang et al. haben 2010 die Ergebnisse von 25 Patienten mit Aderhauthämangiom im Bereich der Makula und Behandlung mit PDT publiziert. Subfoveale Hämangiome wurden mit 50 J/cm<sup>2</sup> behandelt und perifoveale mit 75 J/cm<sup>2</sup>. 11 Augen (44%) hatten ein Visusanstieg von über 4 Linien und 14 Augen (56%) eine Visusstabilisierung [91]. In der vorliegenden Studie hat sich der Visus bei 51,6% der Augen um mindestens 2 Linien verbessert. Betrachtet man nur die perifovealen und subfovealen Hämangiome, zeigt sich bei 57,9% der Augen ein Visusanstieg von mindestens 2 Linien und bei 26,3% ein Visusanstieg von mindestens 4 Linien und damit weniger als in der Arbeit von Zhang.

Die Arbeit von Blasi et al. (2010) zeigte gute Ergebnisse nach Behandlung von 25 Aderhauthämangiomen mit PDT. 22 Augen erhielten 100J/cm<sup>2</sup> und 3 Augen 50 J/cm<sup>2</sup> und anschließend 100 J/cm<sup>2</sup>. Ein Visusanstieg von mindestens 2 Linien wurde in 76% der Fälle dokumentiert und eine Resorption der subretinalen Flüssigkeit sowie Prominenzabnahme in alle Fällen [93].

Die oben beschriebenen Resultate sind vergleichbar mit unseren Ergebnissen. Es zeigt sich, dass mittels PDT eine zum größten Teil vollständige Regression der Aderhauthämangiome erreicht werden kann. Gute funktionelle Ergebnisse können langfristig, bis zu 60 Monate [93], stabilisiert werden. Größere Komplikationen oder Nebenwirkungen sind selten.

## **5.9 Vergleich der Ergebnisse mit anderen Therapien, Photonen- und Protonentherapie**

Aufgrund der unterschiedlichen Patientenzahl und Nachbeobachtungszeiten ist der Vergleich unserer Ergebnisse mit diesen anderer Therapiemethoden sehr schwierig. Weitere Probleme beim Vergleich der Ergebnisse kommen dadurch, dass viele Autoren bei der Darstellung des Visusverlaufs die Visusverbesserung oder Verschlechterung nicht genau definieren. Die Ergebnisse nach Behandlung mit Transpupillärer Thermotherapie sind sehr unterschiedlich. Gill und Simpson beschreiben eine Regression der mittleren Prominenz um 7% 18 Monate nach Behandlung, bei 36% der Fälle kam es zur partiellen Regression des Tumors und bei 45% zur Stabilisierung [53]. Die prozentuale Reduktion der mittleren Prominenz war in der vorliegenden Arbeit 18 Monate nach Behandlung 43,8%. In der Arbeit von Gunduz et. al zeigte sich nach 2 bis 44 Monaten Nachbeobachtungszeit bei 42% der Fälle eine komplette Regression und bei 53% eine partielle Regression [54]. In unserer Arbeit wurde eine Prominenzreduktion fast in allen Fällen beobachtet (97%) und eine Regression der Exsudation in allen Fällen. Bei 19% war diese nicht komplett. Ein Teil der Veröffentlichungen über Transpupilläre Thermotherapie beschreiben Komplikationen wie Aderhautatrophie [43], retinalen Venenastverschluß [52] oder chronische zystische Makulaveränderungen [53]. Ähnliche Komplikationen wurden in unserer Arbeit nicht beobachtet.

Mittels der Behandlung des Aderhauthämangioms durch Brachytherapie mit radioaktivem Strahlenträger (Ruthenium-106, Iod-125, Cobalt-60 oder Palladium-103) ist eine deutliche Abflachung des Tumors mit Rückbildung der Begleitamotio und Resorption der subretinalen Flüssigkeit beschrieben worden. In der Studie von Zografos hat sich die Sehschärfe bei 66,67% der Fälle verbessert. Nach einer Nachbeobachtung von 2 bis 10 Jahren hatten 37,5% der Fälle eine Sehschärfe von 6/7,5, 25% zwischen 6/60 und 6/7,5 und 37,5% unter 6/60. Madraperla berichtet über eine Verbesserung der Sehschärfe bei 75% der Fälle, 1 Jahr nach Behandlung. In der Arbeit von Aizman wurde ein Fall mit Strahlenmakulopathie und starker Visusreduktion beschrieben [55] [56] [58] [58]. Fälle mit starkem Visusabfall als Folge der Behandlung hatten wir in dieser Arbeit nicht. Wichtiger Parameter für den Vergleich von zwei Methoden ist der Aufwand der jeweiligen Behandlung mit den entsprechenden Risiken sowie Kosten. Eine Brachytherapie benötigt zwei operative Eingriffe am Auge zum Aufbringen und

Entfernen des Strahlenträgers. Strahleninduzierte Komplikationen wie eine Strahlenmakulopathie oder Veränderungen der Netzhautgefäße sind selten, werden aber beschrieben.

Es gibt in der Literatur eine sehr begrenzte Zahl an Veröffentlichungen über Bestrahlung mit hochenergetischen Photonen beim Aderhauthämangiom. Mit etwas unterschiedlicher Bestrahlungsdosis von 16, 20, 25, 30 oder 42 Gray ist in allen Arbeiten ein Rückgang der Exsudation beschrieben. Ein kompletter Rückgang der Exsudation konnte in der Arbeit von Schilling in 63,8% der Fälle bis 4,5 Jahre nach Behandlung erreicht werden und in der Arbeit von Höcht lag diese Rate bei 86,7% und bei 94,7% der Fälle wurde eine Prominenzabnahme beschrieben [65] [67]. Eine Visusverbesserung von mindestens 2 Linien kam in der Studie von Schilling bei 38,9% der Fälle, eine Stabilisierung bei 38,9% und eine Verschlechterung bei 22,2%. In der Studie von Greber verbesserte sich die Sehschärfe bei 40% der Augen, blieb stabil bei 25% und verschlechterte sich bei 35%. Ritland beschrieb eine Verbesserung von mindestens 2 Linien bei 8 von 10 Augen und Höcht eine Stabilisierung ( $\pm 2$  Linien) bei 93,2% der Augen, die mit Photonen oder Protonen bestrahlt wurden [63] [65] [66] [67]. In der Arbeit von Höcht et al. wurde ein afferentes Pupillendefizit bei 6/19 der Patienten ohne wesentliche Optikusneuropathie im Sinne von Papillenabblassung beschrieben [67]. In den Arbeiten von Greber, Ritland und Schilling wurde kein Fall einer radiogenen Optikusatrophie beschrieben, allerdings ist nicht bekannt ob hier auch bereits ein afferentes Pupillendefizit als Optikusatrophie gewertet wurde. In der vorliegenden Studie ist es bei 93,5% der Fälle zur Visusverbesserung oder Stabilisierung gekommen und bei 6,5% zu einer Visusverschlechterung. Eine Optikusneuropathie wurde in keinem der Fälle festgestellt.

Bei den größten Studien zur Protonenbestrahlung beim Aderhauthämangiom ist es in allen Fällen zu einer Resorption der subretinalen Flüssigkeit und Tumorregression gekommen. Bei allen Augen die mit einer höheren Gesamtdosis (27,3 Gray) behandelt wurden, zeigte sich in der Veröffentlichung von Zografos eine strahlenbedingte Optikusatrophie. Der zuletzt gemessene Visus lag bei unter 20/200. Bei den Patienten, die mit einer Dosis zwischen 16,4 und 18,2 Gray behandelt wurden kam es zu einer Visusanstieg (70,9%) oder einer Visusstabilisierung nach einer Nachbeobachtungszeit von über 1 Jahr [60]. In der Arbeit von Lee und Hungerford hatten 2 von den 3 mit 18 Gray (CGE) bestrahlte Augen (66,7%) eine Optikusatrophie und Makulopathie [68]. Die Studie von Levy-Gabriel zeigte nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 52

---

Monaten einen Visusanstieg von mindestens 2 Linien bei 52% der Patienten, was vergleichbar mit unseren Ergebnissen nach PDT ist (51,6% Visusanstieg). Allerdings hatten 8% der Augen eine Strahlenmakulopathie und 28% eine Kataraktbildung [69]. Von Hannouche wurden gute Ergebnisse mit 62% Visusanstieg von mindestens 2 Linien, nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 26 Monaten, und Tumorregression in alle 13 behandelte Augen publiziert [61]. Die Studien von Frau et. al und von Höcht zeigten gute Ergebnisse mit Visusstabilisierung oder Anstieg nach der Behandlung an fast alle Augen, und Tumorregression an alle Augen [67] [70]. Frau et. al beschreibt einen Visusanstieg von mindestens 2 Linien nach 52 Monaten mittlerer Nachbeobachtungszeit bei 94% der Fälle. Strahleninduzierte Komplikationen traten nicht auf [70]. Vor der Protonenbestrahlung ist eine Operation mit Aufbringen von episkleralen Tantalclips erforderlich. Beim Vergleich dieser Methode mit der Photodynamischen Therapie kann die Notwendigkeit einer Operation mit allen dazugehörigen Risiken als Nachteil gesehen werden. Auch wenn die Ergebnisse an einzelnen Studien gut sind, gibt es insgesamt betrachtet einige Fälle mit einer Strahlenoptikopathie oder Strahlenmakulopathie. Diese Komplikation ist meist mit der Höhe der Gesamtdosis einer Behandlung verbunden.

Insgesamt erscheinen die funktionellen Ergebnisse in der Literaturübersicht bei der PDT besser als nach Bestrahlung. Die Nebenwirkungsrate der Bestrahlung ist ebenso wie der Aufwand höher.

Momentan ist die PDT die derzeit am besten geeignete Behandlungsmethode bei Aderhauthämangiomen. Sie ist für den Patienten gut verträglich, zeigt gute und lang anhaltende funktionelle Ergebnisse, niedrige Rezidivraten und kaum schwerwiegende Komplikationen oder therapiebedingte Gewebeschäden.

## 6 Zusammenfassung

Die Behandlung der Aderhauthämangiome mittels Photodynamischer Therapie mit Verteporfin (Visudyne®, Novartis, Bülach, CH) zeigte in unserer Arbeit insgesamt gute Ergebnisse im Hinblick auf die Reduktion der Tumorprominenz, den Visusverlauf und die Rückbildung der subretinalen Flüssigkeit sowie der Exsudation.

Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 25,5 Monaten ist es zu einem statistisch signifikanten Visusanstieg von durchschnittlich 1,87 Linien ( $\pm 2,36$ ) und einer Reduktion der Prominenz im Mittel 1,63 mm ( $\pm 0,84$  mm) gekommen. Eine Regression der Exsudation wurde in allen Fällen festgestellt, 19,4% hatten noch eine Restleckage. Nur bei 2 der insgesamt 31 Patienten wurde eine Visusverschlechterung während der Nachbeobachtungszeit beobachtet. Schwerwiegende Komplikationen mit großem Visusabfall sind in keinem der Fälle aufgetreten.

Der Einfluss der Lichtexposition auf die Prominenzreduktion der Hämangiome zeigte eine etwas schnellere Wirkung der höheren Lichtdosis von 75 J/cm<sup>2</sup> und 100 J/cm<sup>2</sup>. Ein funktioneller Einfluss auf die Sehschärfe wurde nicht festgestellt und bezüglich der Nebenwirkungen (Narbenbildung und Pigmentepithelverschiebungen) war die Rate bei höherer Lichtdosis höher, jedoch ohne signifikanten Unterschied. Dies bedeutet dass auch mit niedrigerer Lichtdosis eine funktionelle Verbesserung nach Therapie erreicht werden kann.

Die mit „Paint-Brush-Technik“ behandelte Untergruppe zeigte ebenfalls eine signifikante und effektive Reduktion der Tumorprominenz und Verbesserung der mittleren Sehschärfe, vergleichbar mit den Resultaten der gesamten Gruppe. Die Anwendung dieser Technik bei der PDT ermöglicht unter visueller Kontrolle und unter Aussparung von sensiblen Strukturen, wie Papille und Fovea, eine komplette Behandlung von Aderhauthämangiomen ohne Doppelbehandlung, mit guten anatomischen und funktionellen Ergebnissen. Sie stellt eine sichere und wirkungsvolle Ergänzung der Therapie dar.

Zusammenfassend konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass die Photodynamische Therapie und die Photodynamische Therapie mit „Paint-Brush-Technik“ eine sichere und wirksame Methode für die Therapie von symptomatischen Aderhauthämangiomen ist. Die guten funktionellen Ergebnisse sowie die langfristige Tumorregression sind mit Resultaten von anderen Autoren vergleichbar. Im Vergleich zu anderen

---

Therapiemethoden zeigt die Behandlung des Aderhauthämangioms mit PDT und insbesondere mit „Paint-Brush-Technik“ bei speziellen Indikationen wie peripapillärer Lage, bessere funktionelle Ergebnisse und keine schwerwiegenden Komplikationen. Die „Paint-Brush-Technik“ bietet zusätzliche Sicherheit, da sie die selektive Behandlung der erkrankten Strukturen unter Schonung sensibler Bereiche wie z.B. Nervus Opticus ermöglicht. Weitere Studien mit größeren Fallzahlen und längeren Nachbeobachtungszeiten zur Behandlung des seltenen Krankheitsbildes des Aderhauthämangioms mit Photodynamischer Therapie sind für die weitere Evaluation der Behandlungsoptionen sinnvoll.

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 – Tomatenketchupfärbung .....	9
Abbildung 2 – Naevus flammeus .....	10
Abbildung 3 – Theodor Karl Gustav von Leber .....	11
Abbildung 4 – choroidales Hämangiom .....	13
Abbildung 5 – FAG Frühphase / Abbildung 6 – FAG Spätphase .....	14
Abbildung 7 – Messung der Tumorprominenz mit Ultraschall B-Bild .....	15
Abbildung 8 – Schritte der Photodynamischen Therapie .....	25
Abbildung 9 – Hämangiomlage: Darstellung der 4 Quadranten mit Beispiel eines linken Auges .....	30
Abbildung 10 – Beispiele für die Ausdehnung eines Hämangioms in einem linken Auge .....	30
Abbildung 11 – „Paint-Brush-Technik“ .....	32
Abbildung 12 – Visusverlauf des gesamten Patientenkollektivs nach PDT .....	40
Abbildung 13 – Prominenzverlauf des gesamten Patientenkollektivs nach PDT .....	43
Abbildung 14 – Visusverlauf der peripapillären Hämangiome nach PDT .....	48
Abbildung 15 – Prominenzverlauf der peripapillären Hämangiome nach PDT .....	49
Abbildung 16 – Visusverlauf der mit „Paint-Brush-Technik“ behandelten Hämangiome .....	56
Abbildung 17 – Visusverlauf der mit „Paint-Brush-Technik“ behandelten peripapillären Hämangiome .....	56
Abbildung 18 – Visusverlauf der mit „Paint-Brush-Technik“ behandelten großen Hämangiome .....	57
Abbildung 19 – Prominenzverlauf der mit „Paint-Brush-Technik“ behandelten Hämangiome .....	60
Abbildung 20 – Prominenzverlauf der mit „Paint-Brush-Technik“ behandelten peripapillären Hämangiome .....	60
Abbildung 21 – Prominenzverlauf der mit „Paint-Brush-Technik“ behandelten großen Hämangiome .....	61
Abbildung 22 – 33%-ige Prominenzreduktion der 3 Lichtdosisgruppen nach 3 Monaten .....	63
Abbildung 23 – Visusverbesserung nach 1 Jahr in den 3 Lichtdosisgruppen .....	65

Abbildung 24 – Einfluss der Lichtdosis auf Nebenwirkungen .....	66
Abbildung 25 – Prominenzreduktion mit oder ohne „Paint-Brush-Technik“ nach 6 Wochen und 1 Jahr .....	67
Abbildung 26 – Prominenzreduktion bei peripapillärer oder nicht peripapillärer Lage nach 6 Wochen und 1 Jahr .....	68
Abbildung 27 – Prominenzreduktion der 4 Lagegruppen nach 6 Wochen .....	69
Abbildung 28 – Prominenzreduktion der 4 Lagegruppen nach 1 Wochen .....	69
Abbildung 29 – Visusverbesserung in den 4 Lagegruppen 6 Wochen nach PDT .....	70
Abbildung 30 – Visusverbesserung in den 4 Lagegruppen 1 Jahr nach PDT .....	70

## Tabellenverzeichnis

Tab. 1 – Erfassung der Augenanamnese (Augenerkrankungen und lokale Medikation) .....	28
Tab. 2 – Erfassung der Sehbeschwerden und deren Dauer .....	29
Tab. 3 – Der Visus als Dezimalvisus und Linien .....	29
Tab. 4 – Lage und Ausdehnung des Hämangioms .....	30
Tab. 5 – Parameter bei der Durchführung der PDT .....	33
Tab. 6 – Ausgangsdaten aller Patienten .....	37
Tab. 7 – Visusverlauf des gesamten Patientenkollektivs nach PDT .....	39
Tab. 8 – Prominenzverlauf des gesamten Patientenkollektivs nach PDT .....	42
Tab. 9 – Vergleich der Prominenz vor Behandlung und bei jeweils der letzten Untersuchung .....	44
Tab. 10 – Ausgangsbefunde der peripapillären Hämangiome (n=12) .....	45
Tab. 11 – Visusverlauf der peripapillären Hämangiome nach PDT .....	47
Tab. 12 – Prominenzverlauf der peripapillären Hämangiome nach PDT .....	50
Tab. 13 – Ausgangsbefunde der mit „Paint-Brush-Technik“ behandelten Hämangiome .....	52
Tab. 14 – Visusverlauf der mit „Paint-Brush-Technik“ behandelten Hämangiome .....	54
Tab. 15 – Visusverlauf der mit „Paint-Brush-Technik“ behandelten peripapillären Hämangiome .....	54
Tab. 16 – Visusverlauf der mit „Paint-Brush-Technik“ behandelten großen Hämangiome .....	55

---

Tab. 17 – Prominenzverlauf der mit „Paint-Brush-Technik“ behandelten Hämangiome .....	58
Tab. 18 – Prominenzverlauf der mit „Paint-Brush-Technik“ behandelten peripapillären Hämangiome.....	58
Tab. 19 – Prominenzverlauf der mit „Paint-Brush-Technik“ behandelten großen Hämangiome .....	59
Tab. 20 – Anzahl der Patienten bei jeweiliger Lichtexposition bzw. Lichtdosis bei der PDT .....	62
Tab. 21 – 33%-ige Prominenzreduktion der 3 Lichtdosisgruppen nach 3 Monaten.....	62
Tab. 22 – 33%-ige Prominenzreduktion der 3 Lichtdosisgruppen nach 1 Jahr.....	64
Tab. 23 – 33%-ige Prominenzreduktion der 3 Lichtdosisgruppen nach 2 Jahre.....	64
Tab. 25 – Einfluss der Lichtdosis auf Nebenwirkungen (Pigmentepithelverschiebungen,Narbe) .....	66
Tab. 26 – Literatur über Photodynamische Therapie beim Aderhauthämangiom.....	80

---

## Literaturverzeichnis

1. Ryan S.J., *Circumscribed Choroidal Hemangioma*, in *Retina*. 1996, Elsevier Mosby. p. 829-842.
2. Yanoff M., Duker J.S., Augsburger J.J., *Choroidal Hemangiomas*, in *Ophthalmology*. 2003, Mosby. p. 1098-1101.
3. Augustin A.J., *Intraokulare Tumoren*, in *Augenheilkunde 2. Auflage*. 2001, Springer Verlag. p. 450-451.
4. Witschel H., Font R.L., *Hemangioma of the choroid. A clinicopathologic study of 71 cases and a review of the literature*. *Surv Ophthalmol*, 1976. 20(6): p. 415-31.
5. Budenz D.L., Sakamoto D., Eliezer R., Varma R., Heuer D.K., *Two-staged Baerveldt glaucoma implant for childhood glaucoma associated with Sturge-Weber syndrome*. *Ophthalmology*, 2000. 107(11): p. 2105-10.
6. Cibis G.W., Tripathi R.C., Tripathi B.J., *Glaucoma in Sturge-Weber syndrome*. *Ophthalmology*, 1984. 91(9): p. 1061-71.
7. Schlote T., Rohrbach J.M., *Sekundärglaukome, Komplizierte Glaukome in Theorie und Praxis*. 2004, Stuttgart: Schattauer. 213-214.
8. Wiswell G.B., Marshall C.S., Metcalfe D.C., *The Sturge-Weber syndrome*. *Can Med Assoc J*, 1949. 61(6): p. 623, illust.
9. Sturge W.A., *A case of partial epilepsy, apparently due to lesion of one of the vasomotor centres of brain*. *Trans Clin Soc Lond*, 1879(12): p. 162-167.
10. Weber F.P., *Right-sided hemi-hypertrophy resulting from right-sided congenital spastic hemiplegia, with a morbid condition of the left side of the brain, revealed by radiograms*. *Journal of Neurology and Psychopathology*, 1922(3): p. 134-139.
11. Bolcs S., Bajnok G., *Über die meningo-okulo-faziale Angiomatose*. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 1967. 150(5): p. 702-6.

12. Jarrett W.H., 2nd, Hagler W.S., Larose J.H., Shields J.A., *Clinical experience with presumed hemangioma of the choroid: radioactive phosphorus uptake studies as an aid in differential diagnosis*. Trans Sect Ophthalmol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol, 1976. 81(5): p. 862-70.
13. Shields J.A., Shields C.L., *Intraocular tumor: a text and atlas*. 1992, Philadelphia: WB Saunders Company. p. 239-59, 528-39.
14. Anand R., Augsburger J.J., Shields J.A., *Circumscribed choroidal hemangiomas*. Arch Ophthalmol, 1989. 107(9): p. 1338-42.
15. Michels S., Michels R., Beckendorf A., Schmidt-Erfurth U., *Photodynamische Therapie bei chorioidalen Hämangiomen. Langzeitergebnisse*. Ophthalmologe, 2004. 101(6): p. 569-75.
16. Leber T., *Fall von cavernösem Sarkom der Aderhaut*. Arch Ophthalmol, 1868(14): p. 221-7.
17. Panas F., Ramey A., *Anatomie pathologique de l'oeil*. 1879, Paris.
18. Millers W.J., Trans. ophthal. Soc., 1884(4): p. 168.
19. Fehr I., *Über das Angiom der Aderhaut*. Zentralblatt für praktische Augenheilkunde, 1905(29): p. 161-75.
20. Reis W., *Clinical diagnosis of angioma of the choroid*. Ztschr. Augenh., 1911(26): p. 308-317.
21. Maclean A.L., Maumenee A.E., *Hemangioma of the Choroid*. Trans Am Ophthalmol Soc, 1959. 57: p. 171-94.
22. Lister A., Morgan G., *Choroidal Haemangio-Endothelioma*. Br J Ophthalmol, 1963. 47: p. 215-21.
23. Cushing H., Bailey P., *Hemangiomas of Cerebellum and Retina (Lindau's Disease): With the Report of a Case*. Trans Am Ophthalmol Soc, 1928. 26: p. 182-202.

24. Stout A.P., *Hemangio-Endothelioma: a Tumor of Blood Vessels Featuring Vascular Endothelial Cells*. Ann Surg, 1943. 118(3): p. 445-64.
25. Forrest A.W., *Intraorbital tumors*. Arch Ophthal, 1949. 41(2): p. 198-232.
26. Icken E., *Über einen Fall von Hämangio-Endotheliom der Orbita*. Klin Monatsblätter Augenheilkd Augenarztl Fortbild, 1955. 127(4): p. 472-3.
27. Souders B.F., *Juxtapapillary hemangioendothelioma of the retina; report of a case*. Arch Ophthal, 1949. 41(2): p. 178-82.
28. Carelli P.V., Cangelosi J.P., *Angiosarcoma of the orbit*. Am J Ophthalmol, 1948. 31(4): p. 453-6.
29. Rosen E., *Hemangioma of the choroid*. Ophthalmologica, 1950. 120(3): p. 127-49.
30. Jones I.S., Cleasby G.W., *Hemangioma of the choroid: a clinicopathologic analysis*. Am J Ophthalmol, 1959. 48: p. 612-28.
31. Danis P., *[Angioma of the choroid.]*. Arch Ophtalmol Rev Gen Ophtalmol, 1952. 12(5): p. 487-509.
32. Gareis R., *Klinische und pathologischanatomische Studien über das Angioma cavernosum chorioideae*. Klin Monatsblätter Augenheilkd Augenarztl Fortbild, 1956. 129(6): p. 782-93.
33. Shields J.A., Rodrigues M.M., Sarin L.K., Tasman W.S., Annesley W.H., *Lipofuscin pigment over benign and malignant choroidal tumors*. Trans Sect Ophthalmol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol, 1976. 81(5): p. 871-81.
34. Kellner U., Wachtlin J., *Retina, Diagnostik und Therapie der Erkrankungen des hinteren Augenabschnitts*. 2008, Stuttgart: Georg Thieme Verlag. 385-388.
35. Naumann G.O.H., *Pathologie des Auges*. Springer Verlag ed. Vol. I. 1997. 789-793.
36. Wessing A., *Fluorescein-angiography and the differential diagnosis of choroidal tumors*. Bull Soc Belge Ophtalmol, 1977. 175: p. 5-14.

37. Goes F., Benozzi J., *Ultrasonographic aid in the diagnosis of choroidal hemangioma*. Bull Soc Belge Ophtalmol, 1980. 191: p. 97-111.
38. Mashayekhi A., Shields C., *Circumscribed choroidal hemangioma*. Curr Opin Ophthalmol, 2003. 14(3): p. 142-9.
39. Oosterhuis J.A., Pauwels E.K., de Wolff-Rouendaal D., Jelles I.G., *Phosphorus uptake test in choroidal melanomas, naevi and haemangiomas*. Doc Ophthalmol, 1980. 50(1): p. 9-19.
40. Overkleeft E.N., Zuidervaart W., Hurks H.M., Eilers P.H., de Wolff-Rouendaal D., Jager M.J., *Prognostic value of the disodium phosphate <sup>32</sup>P uptake test in uveal melanoma: a long-term study*. Arch Ophthalmol, 2003. 121(10): p. 1398-403.
41. Thomas C.I., Storaasli J.P., Friedell H.L., *Radioactive phosphorus in the detection of intraocular neoplasms. A report of 150 cases*. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med, 1965. 95(4): p. 935-41.
42. Holz F.G., Bellmann C., Steffen H., *Karzinomassoziierte Retinopathie (CAR) bei Mammakarzinom und Karzinoid*. Ophthalmologe, 1997. 94(5): p. 337-42.
43. Garcia-Arumi J., Ramsay L.S., Guraya B.C., *Transpupillary thermotherapy for circumscribed choroidal hemangiomas*. Ophthalmology, 2000. 107(2): p. 351-6; discussion 357.
44. Schepens C.L., Schwartz A., *Intraocular tumors. I. Bilateral hemangioma of the choroid*. AMA Arch Ophthalmol, 1958. 60(1): p. 72-83.
45. Hallermann W., *Zur Diagnose und Behandlung des Aderhautangioms, histologischer Befund eines elektrokoagulierten Tumors*. Klin Monatsblätter Augenheilkd Augenarztl Fortbild, 1955. 127(6): p. 694-701.
46. Humphrey W.T., *Choroidal hemangioma: Response to cryotherapy*. Ann Ophthalmol, 1979. 11(1): p. 100-4.
47. Mackensen D., Meyer-Schwickerath G., *Diagnostik und Therapie des Aderhauthämangioms*. Klin Monatsbl Augenheilkd, 1980. 177(1): p. 16-23.

48. Augsburger J.J., Shields J.A., Moffat K.P., *Circumscribed choroidal hemangiomas: long-term visual prognosis*. Retina, 1981. 1(1): p. 56-61.
49. Sanborn G.E., Augsburger J.J., Shields J.A., *Treatment of circumscribed choroidal hemangiomas*. Ophthalmology, 1982. 89(12): p. 1374-80.
50. Oosterhuis J.A., Journee-de Korver H.G., Kakebeeke-Kemme H.M., Bleeker J.C., *Transpupillary thermotherapy in choroidal melanomas*. Arch Ophthalmol, 1995. 113(3): p. 315-21.
51. Shields C.L., Shields J.A., Perez N., Singh A.D., Cater J., *Primary transpupillary thermotherapy for small choroidal melanoma in 256 consecutive cases: outcomes and limitations*. Ophthalmology, 2002. 109(2): p. 225-34.
52. Kamal A., Watts A.R., Rennie I.G., *Indocyanine green enhanced transpupillary thermotherapy of circumscribed choroidal haemangioma*. Eye, 2000. 14 Pt 5: p. 701-5.
53. Gill H.S., Simpson R., *Transpupillary thermotherapy in the management of juxtapapillary and parafoveal circumscribed choroidal hemangioma*. Can J Ophthalmol, 2005. 40(6): p. 729-33.
54. Gunduz K., *Transpupillary thermotherapy in the management of circumscribed choroidal hemangioma*. Surv Ophthalmol, 2004. 49(3): p. 316-27.
55. Zografos L., Gailloud C., Bercher L., *[Irradiation treatment of choroidal hemangiomas]*. J Fr Ophtalmol, 1989. 12(11): p. 797-807.
56. Zografos L., Bercher L., Chamot L., Gailloud C., Raimondi S., Egger E. *Cobalt-60 treatment of choroidal hemangiomas*. Am J Ophthalmol, 1996. 121(2): p. 190-9.
57. Madreperla S.A., Hungerford J.L., Plowman P.N., Laganowski H.C., Gregory P.T., *Choroidal hemangiomas: visual and anatomic results of treatment by photocoagulation or radiation therapy*. Ophthalmology, 1997. 104(11): p. 1773-8; discussion 1779.

58. Aizman A., Finger P.T., Shabto U., Szechter A., Berson A., *Palladium 103 (103Pd) plaque radiation therapy for circumscribed choroidal hemangioma with retinal detachment*. Arch Ophthalmol, 2004. 122(11): p. 1652-6.
59. Fujimoto L.T., Anderson S.F., *Iodine-125 plaque radiotherapy of choroidal hemangioma*. Optometry, 2000. 71(7): p. 431-8.
60. Zografos L., Egger E., Bercher L., Chamot L., Munkel G., *Proton beam irradiation of choroidal hemangiomas*. Am J Ophthalmol, 1998. 126(2): p. 261-8.
61. Hannouche D., Frau E., Desjardins L., Cassoux N., Habrand J.L., Offret H., *Efficacy of proton therapy in circumscribed choroidal hemangiomas associated with serious retinal detachment*. Ophthalmology, 1997. 104(11): p. 1780-4.
62. Schilling H., Sauerwein W., Friedrichs W., Brylak S., Bornfeld N., Wessing A., *Langzeitresultate der Strahlentherapie von Aderhauthämangiomen*. Ophthalmologe, 1996. 93(2): p. 154-7.
63. Greber H., Alberti W., Scherer E., *Strahlentherapie der Aderhauthämangiome*. Fortschr Ophthalmol, 1985. 82(5): p. 450-2.
64. Alberti W., Greber H., John V., Wessing A., Scherer E., *Zur Strahlentherapie des Aderhauthämangioms*. Strahlentherapie, 1983. 159(3): p. 160-7.
65. Schilling H., Sauerwein W., Lommatzsch A., et al., *Long-term results after low dose ocular irradiation for choroidal haemangiomas*. Br J Ophthalmol, 1997. 81(4): p. 267-73.
66. Ritland J.S., Eide N., Tausjo J., *External beam irradiation therapy for choroidal haemangiomas. Visual and anatomical results after a dose of 20 to 25 Gy*. Acta Ophthalmol Scand, 2001. 79(2): p. 184-6.
67. Höcht S., Wachtlin J., Bechrakis N.E., et al. *Proton or photon irradiation for hemangiomas of the choroid? A retrospective comparison*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. 66(2): p. 345-51.
68. Lee V., Hungerford J.L., *Proton beam therapy for posterior pole circumscribed choroidal haemangioma*. Eye, 1998. 12 ( Pt 6): p. 925-8.

- 
69. Levy-Gabriel C., Rouic L.L., Plancher C., et al. *Long-term results of low-dose proton beam therapy for circumscribed choroidal hemangiomas*. *Retina*, 2009. 29(2): p. 170-5.
  70. Frau E., Rumen F., Noel G., Delacroix S., Habrand J.L., Offret H., *Low-dose proton beam therapy for circumscribed choroidal hemangiomas*. *Arch Ophthalmol*, 2004. 122(10): p. 1471-5.
  71. Shields C.L., Honavar S.G., Shields J.A., Cater J., Demirci H., *Circumscribed choroidal hemangioma: clinical manifestations and factors predictive of visual outcome in 200 consecutive cases*. *Ophthalmology*, 2001. 108(12): p. 2237-48.
  72. Jurklies B., Anastassiou G., Ortmans S., et al. *Photodynamic therapy using verteporfin in circumscribed choroidal haemangioma*. *Br J Ophthalmol*, 2003. 87(1): p. 84-9.
  73. Schmidt-Erfurth U.M., Michels S., Kusserow C., Jurklies B., Augustin A.J., *Photodynamic therapy for symptomatic choroidal hemangioma: visual and anatomic results*. *Ophthalmology*, 2002. 109(12): p. 2284-94.
  74. Landau I.M., Steen B., Seregard S., *Photodynamic therapy for circumscribed choroidal haemangioma*. *Acta Ophthalmol Scand*, 2002. 80(5): p. 531-6.
  75. Klein A., Babilas P., Karrer S., Landthaler M., Szeimies R.M., *Photodynamic therapy in dermatology--an update 2008*. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2008. 6(10): p. 839-45, 839-46.
  76. Lorenz K.J., Maier H., *Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich. Photodynamische Therapie mit Foscan*. *Hno*, 2008. 56(4): p. 402-9.
  77. Stepp H., Waidelich R., *Fluoreszenzdiagnostik und photodynamische Therapie in der Urologie*. *Aktuelle Urol*, 2007. 38(6): p. 455-64.
  78. Lang G.E., Mennel S., Spital G, et al. *Die photodynamische Therapie in der Augenheilkunde - Verschiedene Indikationen*. 2008: Springer. 29-45.
  79. *Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical*

- 
- trials--TAP report. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group. Arch Ophthalmol, 1999. 117(10): p. 1329-45.*
80. *Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia with verteporfin. 1-year results of a randomized clinical trial--VIP report no. 1. Ophthalmology, 2001. 108(5): p. 841-52.*
81. Michels S., Schmidt-Erfurth U., *Photodynamic therapy with verteporfin: a new treatment in ophthalmology. Semin Ophthalmol, 2001. 16(4): p. 201-6.*
82. Müller-Velten R., Michels S., Schmidt-Erfurth U., Laqua H., *Photodynamische Therapie: erweiterte Indikationen. Ophthalmologe, 2003. 100(5): p. 384-90.*
83. Lang G.E., Mennel S., Spital G., et al. *Verschiedene Indikationen der photodynamischen Therapie in der Augenheilkunde. Klin Monbl Augenheilkd, 2009. 226(9): p. 725-39.*
84. Jurklies B., Bornfeld N., *The role of photodynamic therapy in the treatment of symptomatic choroidal hemangioma. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2005. 243(5): p. 393-6.*
85. Singh A.D., Kaiser P.K., Sears J.E., Gupta M., Rundle P.A., Rennie I.G., *Photodynamic therapy of circumscribed choroidal haemangioma. Br J Ophthalmol, 2004. 88(11): p. 1414-8.*
86. Robertson D.M., *Photodynamic therapy for choroidal hemangioma associated with serous retinal detachment. Arch Ophthalmol, 2002. 120(9): p. 1155-61.*
87. Andonegui J., Perez de Arcelus M., Jimenez-Lasanta L., *[Treatment with photodynamic therapy of circumscribed choroidal hemangioma.]. Arch Soc Esp Oftalmol, 2010. 85(10): p. 337-340.*
88. Gambrelle J., Graswill C., Mauget-Faysse M., Kodjikian L., Cochener B., Grange J.D., *[Treatment of circumscribed choroidal haemangiomas by photodynamic therapy: a review]. J Fr Ophtalmol, 2010. 33(7): p. 497-504.*

- 
89. Wachtlin J., Spyridaki M., Stroux A., Bechrakis N.E., Foerster M., *Behandlung peripapillärer und großer Aderhauthämangiome mittels PDT-"Paint-Brush-Technik"*. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2009. 226(11): p. 933-8.
  90. Verbraak F.D., Schlingemann R.O., Keunen J.E., de Smet M.D., *Longstanding symptomatic choroidal hemangioma managed with limited PDT as initial or salvage therapy*. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2003. 241(11): p. 891-8.
  91. Zhang Y., Liu W., Fang Y., et al., *Photodynamic therapy for symptomatic circumscribed macular choroidal hemangioma in Chinese patients*. *Am J Ophthalmol*, 2010. 150(5): p. 710-715 e1.
  92. Boixadera A., Garcia-Arumi J., Martinez-Castillo V., et al., *Prospective clinical trial evaluating the efficacy of photodynamic therapy for symptomatic circumscribed choroidal hemangioma*. *Ophthalmology*, 2009. 116(1): p. 100-105 e1.
  93. Blasi M.A., Tiberti A.C., Scupola A., et al. *Photodynamic therapy with verteporfin for symptomatic circumscribed choroidal hemangioma: five-year outcomes*. *Ophthalmology*, 2010. 117(8): p. 1630-7.
  94. Porrini G., Giovannini A., Amato G., Ioni A., Pantanetti M., *Photodynamic therapy of circumscribed choroidal hemangioma*. *Ophthalmology*, 2003. 110(4): p. 674-80.
  95. Michels S., Michels R., Simader C., Schmidt-Erfurth U., *Verteporfin therapy for choroidal hemangioma: a long-term follow-up*. *Retina*, 2005. 25(6): p. 697-703.
  96. Bosch M.M., Helbig H., *Blackening of a choroidal hemangioma after photodynamic therapy*. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 2005. 222(3): p. 258-60.
  97. Vicuna-Kojchen J., Banin E., Averbukh E., et al. *Application of the standard photodynamic treatment protocol for symptomatic circumscribed choroidal hemangioma*. *Ophthalmologica*, 2006. 220(6): p. 351-5.

98. Barbazetto I., Schmidt-Erfurth U., *Photodynamic therapy of choroidal hemangioma: two case reports*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2000. 238(3): p. 214-21.
99. Guagnini A.P., De Potter P., Levecq L., *[Photodynamic therapy of circumscribed choroidal hemangiomas]*. J Fr Ophthalmol, 2006. 29(9): p. 1013-7.
100. Gupta M., Singh A.D., Rundle P.A., Rennie I.G., *Efficacy of photodynamic therapy in circumscribed choroidal haemangioma*. Eye, 2004. 18(2): p. 139-42.
101. Hussain N., Das T., Ram L.S., Sumasri K., *Persistent choroidal thickening despite photodynamic therapy for circumscribed choroidal hemangioma*. Ophthalmic Surg Lasers Imaging, 2006. 37(1): p. 76-8.
102. Kjeka O., Krohn J., *Photodynamic therapy of circumscribed choroidal haemangioma*. Acta Ophthalmol Scand, 2002. 80(5): p. 557-8.
103. Kubicka-Trzaska A., Romanowska-Dixon B., *[Photodynamic therapy of circumscribed choroidal hemangioma]*. Klin Oczna, 2006. 108(4-6): p. 209-13.
104. Madreperla S.A., *Choroidal hemangioma treated with photodynamic therapy using verteporfin*. Arch Ophthalmol, 2001. 119(11): p. 1606-10.
105. Nicolo M., Ghiglione D., Polizzi A., Calabria G, *Choroidal hemangioma treated with photodynamic therapy using verteporfin: report of a case*. Eur J Ophthalmol, 2003. 13(7): p. 656-61.
106. Scott I.U., Gorscak J., Gass J.D., Feuer W.J., Murray T.G., *Anatomic and visual acuity outcomes following thermal laser photocoagulation or photodynamic therapy for symptomatic circumscribed choroidal hemangioma with associated serous retinal detachment*. Ophthalmic Surg Lasers Imaging, 2004. 35(4): p. 281-91.
107. Sheidow T.G., Harbour J.W., *Photodynamic therapy for circumscribed choroidal hemangioma*. Can J Ophthalmol, 2002. 37(5): p. 314-7.

- 
108. Shields C.L., Materin M.A., Marr B.P., Mashayekhi A., Shields J.A., *Resolution of advanced cystoid macular edema following photodynamic therapy for choroidal hemangioma*. Ophthalmic Surg Lasers Imaging, 2005. 36(3): p. 237-9.
  109. Soucek P., Cihelkova I., *Evaluation of subretinal fluid absorption by optical coherence tomography in circumscribed choroidal hemangioma after photodynamic therapy with Verteporfin*. Neuro Endocrinol Lett, 2004. 25(1-2): p. 109-14.
  110. Verbraak F.D., Schlingemann R.O., de Smet M.D., Keunen J.E., *Single spot PDT in patients with circumscribed choroidal haemangioma and near normal visual acuity*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2006. 244(9): p. 1178-82.
  111. Xiong Y., Zhang F., *[Photodynamic therapy for circumscribed choroidal hemangioma]*. Zhonghua Yan Ke Za Zhi, 2007. 43(12): p. 1085-8.

## Erklärung

„Ich, Marina Spyridaki, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem

Thema: Funktionelle Ergebnisse und Nebenwirkungen der Photodynamischen  
Therapie mit Verteporfin bei der Behandlung des Hämangioms der  
Aderhaut

selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt,  
ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer  
Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.