

Jahrbuch der
Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

Heinrich Heine
HEINRICH HEINE
UNIVERSITÄT
DÜSSELDORF

2006/2007

Heinrich Heine

**Jahrbuch der
Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf
2006/2007**

**Jahrbuch der
Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf
2006/2007**

**Herausgegeben vom Rektor
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Univ.-Prof. Dr. Dr. Alfons Labisch**

**Konzeption und Redaktion:
Univ.-Prof. em. Dr. Hans Süßmuth**

© Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf 2007
Einbandgestaltung: Wiedemeier & Martin, Düsseldorf
Titelbild: Schloss Mickeln, Tagungszentrum der Universität
Redaktionsassistentz: Georg Stüttgen
Beratung: Friedrich-K. Unterweg
Satz: Friedhelm Sowa, L^AT_EX
Herstellung: WAZ-Druck GmbH & Co. KG, Duisburg
Gesetzt aus der Adobe Times
ISBN 3-9808514-5-1

Inhalt

Vorwort des Rektors	11
Gedenken	17
Rektorat	19
ANNIKA MORCHNER, RAIMUND SCHIRMEISTER und ALFONS LABISCH (Rektor) Der Corporate-Identity-Prozess an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	21
ULF PALLME KÖNIG (Kanzler) Grundsätzliche Überlegungen zu Perspektiven der Zentralen Universitäts- verwaltung der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf im Zuge des Hoch- schulfreiheitsgesetzes	29
Medizinische Fakultät	
<i>Dekanat</i>	53
<i>Neu berufene Professorinnen und Professoren</i>	55
BERND NÜRNBERG (Dekan) Chancen und Herausforderungen einer sich wandelnden Hochschulmedizin	63
ANTONIA M. JOUSSEN Wieder lesen können? Möglichkeiten und Grenzen in der Therapie der altersbedingten Makuladegeneration	69
MICHAEL SCHÄDEL-HÖPFNER und JOACHIM WINDOLF Handchirurgie – Ein neues Fachgebiet am Universitätsklinikum Düsseldorf	83
UTE SPIEKERKÖTTER und ERTAN MAYATEPEK Angeborene Störungen der Fettsäureoxidation – Erfolge des Neugeborenen Screenings, Mausmodelle und Pathogenese	93
RÜDIGER E. SCHARF, ANDREA GERHARDT, VOLKER R. STOLDT und RAINER B. ZOTZ Klinische und experimentelle Thromboseforschung – Genetische Deter- minanten, molekulare Mechanismen und therapeutische Strategien bei thrombotischen Komplikationen	105

STEPHAN ROTH, HANS GEORG BENDER, WILFRIED BUDACH, PETER FEINDT, HELMUT ERICH GABBERT, RAINER HAAS, DIETER HÄUSINGER, WOLFRAM TRUDO KNOEFEL, CAROLIN NESTLE-KRÄMLING, HANS-JAKOB STEIGER, JÖRG SCHIPPER und KLAUS-WERNER SCHULTE	
Aktuelle Entwicklungen der interdisziplinären Krebstherapie	127
NORBERT GATTERMANN	
Eröffnung der Universitätstumorambulanz	155
Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät	
<i>Dekanat</i>	163
<i>Neu berufene Professorinnen und Professoren</i>	165
PETER WESTHOFF (Dekan)	
Die Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät und die Herausforderungen der Zukunft	179
DETLEV RIESNER	
Infektiöse Moleküle: Viroide und Prionen	183
GEORG GROTH	
Strukturbestimmung von Proteinen als Schlüssel zum molekularen Mechanismus	215
THOMAS J. J. MÜLLER	
Multikomponenten- und Dominoreaktionen in der diversitätsorientierten Organischen Synthese	227
BETTINA M. PAUSE	
Emotionale Kommunikation mittels chemischer Signale	245
Philosophische Fakultät	
<i>Dekanat</i>	255
<i>Neu berufene Professorinnen und Professoren</i>	257
ULRICH VON ALEMANN (Dekan)	
Die Zukunft der Düsseldorfer Geistes- und Sozialwissenschaften: Zwischen Humboldt und Henkel, Heine und Heute	261
DIETRICH BUSSE	
Sprache – Kognition – Kultur	
Der Beitrag einer linguistischen Epistemologie zur Kognitions- und Kulturwissenschaft	267
PETER MATUSSEK	
Stille Blicke. Zur Naturlyrik des ‚vorkritischen‘ Goethe	281

GERHARD VOWE	
Mediatisierung? Mediendemokratie? Mediokratie?	
Ein theoretischer Ansatz auf dem Prüfstand	295
PETER H. HARTMANN und INGA HÖHNE	
Freizeitmuster und soziale Strukturen in Düsseldorf –	
Ein Weg zur Bestimmung neuer Zielgruppen.....	311
RALPH WEISS	
Nach dem „Deutschen Sommermärchen“ zurück im alltäglichen Politik-	
verdruss – Wie Medien politische Stimmungslagen beeinflussen und von	
welchen Kontexten der Medieneinfluss abhängt	333
Gastbeitrag	
ULRICH VON ALEMANN	
Vorwort zum Gastbeitrag von Lothar Schröder	349
LOTHAR SCHRÖDER	
Heinrich Heine: „Die Pragueise“ (1824) oder:	
Rekonstruktion eines spektakulären Handschriftenfonds	351
Wirtschaftswissenschaftliche Fakultät	
<i>Dekanat</i>	361
<i>Neu berufene Professorinnen und Professoren</i>	363
CHRISTOPH J. BÖRNER (Dekan)	
Strategische Positionierung und Profilierung von Universitäten	
und Fakultäten aus betriebswirtschaftlicher Sicht	365
H. JÖRG THIEME	
Soziale Marktwirtschaft – Denkfehler oder Gestaltungsdefekte?	381
GUIDO FÖRSTER	
Steuerliche Probleme bei der Abfindung von Pensionszusagen an	
Gesellschafter-Geschäftsführer einer GmbH	391
Juristische Fakultät	
<i>Dekanat</i>	407
<i>Neu berufene Professorinnen und Professoren</i>	409
JOHANNES DIETLEIN (Dekan)	
Die Düsseldorf Law School – Innovation im Zeichen des Hochschulfrei-	
heitsgesetzes	413
DIRK OLZEN	
Das Dr. med. Micheline Radzyner-Institut für Rechtsfragen der Medizin....	419

KARSTEN ALTENHAIN und MICHAEL HAIMERL Die Praxis der Urteilsabsprachen in Wirtschaftsstrafverfahren – Ergebnisse eines drittmittelfinanzierten juristischen Forschungsprojekts	421
DIRK LOOSCHELDERS und LOTHAR MICHAEL Zur Gründung eines Instituts für Versicherungsrecht	437
JOHANNES DIETLEIN Interessenkonflikte bei der Besetzung von Sparkassengremien	443
Gesellschaft von Freunden und Förderern der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf e.V.	
OTHMAR KALTHOFF Jahresbericht 2006	469
Forscherverbünde der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	
ANDREA VON HÜLSEN-ESCH, MONIKA GOMILLE, HENRIETTE HERWIG, CHRISTOPH AUF DER HORST, HANS-GEORG POTT, JOHANNES SIEGRIST und JÖRG VÖGELE Kulturelle Variationen und Repräsentationen des Alter(n)s	473
Nachwuchsforscherguppen an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	
ANNETTE M. SCHMIDT Magnetoaktive weiche Materie – Von der Kombination magnetischer Zwerge mit flexiblen Kettenmolekülen	491
Institute an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	
<i>Das Düsseldorfer Institut für Außen- und Sicherheitspolitik</i>	
RALPH ALEXANDER LORZ und RAINER WINKLER Das Düsseldorfer Institut für Außen- und Sicherheitspolitik – Ein unabhängiges interdisziplinäres Forum an der Heinrich-Heine-Universität	505
<i>Institut „Moderne im Rheinland“</i>	
GERTRUDE CEPL-KAUFMANN Der „Arbeitskreis zur Erforschung der Moderne im Rheinland“ als An-Institut an der Heinrich-Heine-Universität	515
Kooperationen der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	
<i>Konfuzius-Institut Düsseldorf</i>	
PETER HACHENBERG und LI XUETAO Das Konfuzius-Institut Düsseldorf an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf e.V. – Gründung, Programm und Perspektiven	533

Ausgründungen aus der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

KARL-ERICH JAEGER, WERNER HUMMEL und THORSTEN EGGERT evocatal GmbH – Eine neue Biotech-Firma aus der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	545
--	-----

Zentrale Einrichtungen der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Universitäts- und Landesbibliothek

IRMGARD SIEBERT Die Universitäts- und Landesbibliothek Düsseldorf als Teil der Landesbibliotheksstruktur in Nordrhein-Westfalen	555
---	-----

Zentrum für Informations- und Medientechnologie

STEPHAN OLBRICH und SEBASTIAN MANTEN Hochleistungsrechnen und parallele Programmierung: Service für sowie Gegenstand von Forschung und Lehre	575
--	-----

Geschichte der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

MAX PLASSMANN <i>Public Private Partnership</i> in der Nachkriegszeit – Das Rheinisch-Westfälische Institut für Übermikroskopie und die Medizinische Akademie Düsseldorf	593
---	-----

Forum Kunst

ANDREA VON HÜLSEN-ESCH Zum Sterben schön! Alter, Totentanz und Sterbekunst von 1500 bis heute – Eine Ausstellungsreihe in Nordrhein-Westfalen von September 2006 bis April 2007	605
--	-----

Chronik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

ROLF WILLHARDT Chronik 2006/2007	635
---	-----

Campus-Orientierungsplan	653
---------------------------------------	-----

Daten und Abbildungen aus dem Zahlenspiegel der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	659
--	-----

Autorinnen und Autoren	673
-------------------------------------	-----

ANTONIA M. JOUSSEN

Wieder lesen können? Möglichkeiten und Grenzen in der Therapie der altersbedingten Makuladegeneration

Kennen Sie das? Plötzlich erscheinen gerade Linien krumm, oder Buchstaben verschwimmen beim Lesen. Solche Anzeichen können mehr als eine Altersfehl­sichtigkeit bedeuten und auf eine ernsthafte Erkrankung hinweisen: die altersbedingte Makuladegeneration (AMD). Sie ist für rund 30 Prozent aller Neuerblindungen verantwortlich und damit die häufigste Erblindungsursache in den westlichen Industrienationen. Bei der AMD handelt es sich um eine Augenerkrankung, die zum Verlust der Sehkraft im Bereich des schärfsten Sehens, der Makula (auch „gelber Fleck“ genannt) führt. Alltagsbeschäftigungen wie Lesen, Fernsehen, Autofahren oder das Erkennen von Gesichtern werden mit fortschreitender Erkrankung immer weniger möglich. Nur das äußere Gesichtsfeld – und damit die Orientierungsmöglichkeit des Patienten – bleibt erhalten. Das Risiko, an AMD zu erkranken, steigt mit dem Alter stetig an.

Bei der AMD werden die „trockene“ und die „feuchte“ Verlaufsform unterschieden. Mit ca. 85 Prozent weitaus häufiger ist die trockene AMD. Bei dieser Form kommt es über Jahre zum Verlust von lichtempfindlichen Zellen der Netzhaut des Auges und somit zu einer langsamen Sehverschlechterung bei meist lang erhaltener Lesefähigkeit. Wirksame Behandlungsmöglichkeiten sind derzeit noch nicht bekannt.

Bei der selteneren, aber wesentlich aggressiveren feuchten Form der Makuladegeneration wachsen krankhafte Blutgefäße in die Netzhaut ein. Die Gefäßwände sind undicht, so dass Flüssigkeit und Blutbestandteile austreten.

Als Folge kommt es zu einer fortschreitenden Vernarbung mit Zerstörung der empfindlichen Nervenschicht der Netzhaut. Bei dieser Verlaufsform kann innerhalb kurzer Zeit ein massiver Sehverlust eintreten. Die altersbedingte Makuladegeneration (AMD) verursacht keinerlei Schmerzen. Erstes Anzeichen kann verzerrtes Sehen sein: Gerade Linien erscheinen krumm oder gebogen, Konturen verzerren, Farben werden schwächer. Bald kommen Ausfälle in Form von Flecken hinzu, die sich ausdehnen und fast das ganze Gesichtsfeld, bis auf einen äußeren Kreis, einnehmen können. Die schnell verlaufende feuchte AMD ist die häufigste Ursache für Erblindung jenseits des 60. Lebensjahres. Meist wird die Erkrankung erst bemerkt, wenn auch das zweite Auge schon betroffen ist.

In den letzten Jahren ist es durch intensive weltweite Forschungsaktivitäten gelungen, die Pathophysiologie der Erkrankung und ihrer verschiedenen Formen besser zu verstehen und darauf aufbauend neue therapeutische Verfahren zu entwickeln. Im Folgenden werden laufende Forschungsschwerpunkte sowie Möglichkeiten und Limitationen verschiedener aktueller Therapieverfahren diskutiert.

Pathologie und Epidemiologie der altersbedingten Makuladegeneration

Die Diagnose einer AMD beruht auf einer Kombination von funduskopischen Veränderungen und Visusverlust. Hierbei sind die frühen Formen charakterisiert durch Drusen sowie kleine Hyper- und Hypopigmentierungen. Je größer die von diesen Läsionen bedeckte Fläche, desto höher das Risiko der Entstehung einer späten Form der Degeneration, die sich entweder als feuchte Form oder trockene Degeneration mit großflächiger Atrophie manifestieren kann. Eine langsame Vergrößerung der Atrophiebereiche bei der trockenen Form, die zumeist bilateral ausgeprägt sind, kann zu einer signifikanten Visusminderung führen.¹ Obwohl etwa 80 Prozent der Patienten mit neovaskulärer (feuchter) Makuladegeneration, aber nur 20 Prozent der Patienten mit trockener Makuladegeneration das Stadium der gesetzlichen Blindheit erreichen, ist die Gesamtzahl der Patienten mit trockener AMD fünfmal höher als die der Patienten mit neovaskulärer Erkrankung.²

Die retinalen Pigmentepithelzellen (RPE-Zellen) spielen hierbei eine zentrale Rolle in der Pathogenese der AMD.³ Die RPE-Zellen sind für ein „Bleichen“ der Sehpigmente sowie für die Entstehung und den Erhalt der extrazellulären Matrix, der Photorezeptormatrix und der Bruch'schen Membran verantwortlich. Darüber hinaus sind sie für den Ionen- und Flüssigkeitstransport zwischen Photorezeptoren und Choroidea und zuletzt für die Phagozytose der Photorezeptoraußensegmente zuständig. Ist die Funktion dieser Zellen eingeschränkt, kommt es zu einer Anhäufung von Lipiden und Fetten im Bereich der Bruch'schen Membran mit der Ausbildung von Drusen. Ein Fehlen der Wachstumsfaktorfreisetzung der RPE-Zellen in Richtung Choroidea wird als Ursache für eine progrediente Aderhautatrophie gesehen.⁴ RPE-Zellen weisen durch Einlagerung von Lipiden eine Autofluoreszenz auf, die man klinisch nachweisen kann. Interessanterweise zeigen sich genau in den Randbereichen der Atrophiezone Bereiche mit einer erhöhten Fundusautofluoreszenz, die mit einem entsprechenden Verlust der retinalen Sensitivität einhergehen.⁵ Dieser Hyperfluoreszenz geht eine Erweiterung der Atrophiezone voraus.⁶

Neben den RPE-Zellen spielt die Bruch'sche Membran eine entscheidende Rolle bei der Entstehung der AMD (Abb. 1).

Die Bruch'sche Membran besteht aus elastischen und kollagenen Fasern, die von der Basalmembran der RPE-Zellen und von der Choriokapillaris gesäumt werden. Veränderungen der Bruch'schen Membran erfolgen relativ früh im Krankheitsprozess. Während des Alterungsprozesses erfolgt eine lineare Verdickung durch Einlagerungen von Kollagen und Lipiden, die zu einer drastischen Reduktion des Flüssigkeits- und Nährstoffausstausches führt.

Derzeit stehen gegen diese Veränderungen der Basalmembran noch keine therapeutischen Ansätze zur Verfügung. Strukturelle Änderungen in Basalmembranen könnten aber in Zukunft ein wesentlicher Angriffspunkt für eine Therapie der trockenen Makuladegeneration werden.

¹ Vgl. Bellmann *et al.* (2002) sowie Sunness *et al.* (1999).

² Vgl. Owen *et al.* (2003).

³ Vgl. Schatz und Mc Donald (1989).

⁴ Vgl. Schatz und Mc Donald (1989).

⁵ Vgl. Schmitz-Valkenberg *et al.* (2004).

⁶ Vgl. Schatz und Mc Donald (1989).

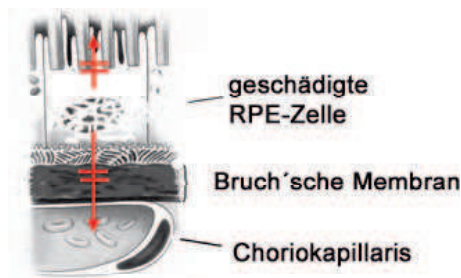


Abb. 1: Pathologie der AMD: Durch geschädigte RPE-Zellen unter der Netzhaut kommt es zu Ablagerungen auf der Bruch'schen Membran. Diese führen schließlich zu einem Brüchigwerden dieser Basalmembran mit dem möglichen Einwachsen von Gefäßen aus der Aderhaut.

Entzündungsfaktoren führen zu einem Einströmen von Zellen

Insbesondere beim Übergang zur feuchten Formen der AMD scheinen inflammatorische Prozesse eine wichtige Rolle zu spielen. RPE-Zellen, Makrophagen und dendritische Zellen setzen in der Folge inflammatorische Zytokine und Wachstumsfaktoren frei, die wiederum einen chronischen Entzündungsprozess anstoßen. Zytokine wie der Tumornekrosefaktor Alpha ($TNF\alpha$) spielen nicht nur bei der Migration von Makrophagen und Entzündungszellen eine Rolle, sondern auch bei der Entstehung von Neovaskularisationen, also der feuchten Form der Makuladegeneration. Wir konnten kürzlich zeigen, dass die Hemmung von $TNF\alpha$ in einem Mausmodell der AMD die Ausbildung von choroidalen Neovaskularisationen, also neuen Gefäßen, die aus der Aderhaut unter die Netzhaut wachsen, zu vermindern vermag (Abb. 2).⁷

Klinisch könnte das spontane Verschwinden von Drusen vor der Manifestation einer feuchten AMD einer erhöhten Aktivität von Makrophagen aus der Choriokapillaris zugeschrieben werden.

In den vergangenen Jahren ist die intravitreale Gabe von Triamzinolone für die AMD untersucht worden. Als alleinige Therapie ist Triamzinolone nicht überzeugend. Die Studien von Kombinationstherapien von Photodynamischer Therapie (PDT) mit Triamzinolone werden bei Patienten mit bereits manifester feuchter AMD durchgeführt, wobei bislang keine randomisierten Studien vorliegen, die einen überzeugenden klinischen Vorteil zeigen konnten, obwohl Fallberichte erste positive Ergebnisse in Aussicht gestellt haben. Die fehlenden randomisierten Studien mögen auch im Zusammenhang damit stehen, dass von industrieller Seite wenig Interesse besteht, einen *off-label use* von Triamzinolone zu fördern.

Sinnvoll wäre eine antientzündliche Therapie ohnehin am ehesten in früheren Stadien der Makuladegeneration. Die inflammatorischen Mechanismen, die sich während der Frühphase oder im Übergang zur feuchten AMD abspielen, finden derzeit jedoch keinen Niederschlag in Therapieoptionen.

Die unterschiedlichen „späten“ Manifestationen der feuchten Makuladegeneration sind im Zusammenhang mit einem Wachstum von Neovaskularisationen aus der Chorioidea

⁷ Vgl. Shi *et al.* (2006).

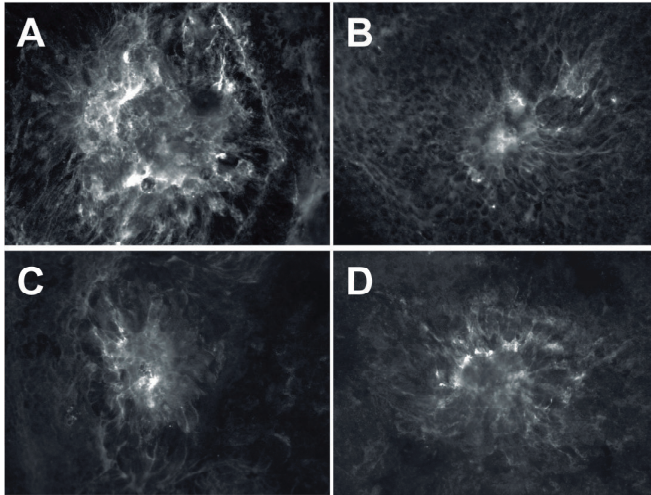


Abb. 2: $\text{TNF}\alpha$ -Antagonisten können experimentell erzeugte choroidale Neovaskularisationen verkleinern. **A:** Lasernarbe in einer Kontrollmaus zeigt wuchernde Endothelzellen. **B–D:** Verschiedene Antagonisten gegen $\text{TNF}\alpha$ können die Ausbildung der laserinduzierten choroidalen Neovaskularisationen hemmen. **B:** Etanercept-Behandlung; **C:** Infliximab-Behandlung. **D:** Behandlung mit einem Anti- $\text{TNF}\alpha$ -Antikörper.

in den subretinalen Raum zu sehen. Klinisch lassen sich mit Hilfe einer Gefäßdarstellung (Angiographie) verschiedene Formen unterscheiden, die histologisch mit einem Wachstum unter- oder oberhalb der Bruch'schen Membran einhergehen. Spezielle Formen sind als choroidale Anastomosen abzugrenzen.

Die Therapie choroidaler Neovaskularisationen ist seit mehr als zwei Jahrzehnten in der Diskussion. Mitte der 1980er Jahre schnitten in der Makula-Photokoagulation Study die mit der thermischen Laserkoagulation behandelten Personen im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe besser ab. Mit diesem Therapieverfahren war jedoch eine recht hohe Rezidivquote von fast 50 Prozent verbunden, und nur wenige Patienten mit gut abgrenzbaren Membranen, die etwas außerhalb des makulären Zentrums lagen, konnten in die Therapie einbezogen werden.

Photosensibilisatoren in der photodynamischen Therapie erlauben es, die notwendige Energie für die Laserkoagulation zu senken. Trotz der großen Hoffnungen in dieses Therapieverfahren ist jedoch insgesamt nur eine Verlangsamung des natürlichen Verlaufes erzielt worden.

Spezifischere Therapieverfahren gegen choroidale Neovaskularisationen sind jetzt verfügbar. Bereits in den frühen 1970er Jahren belegte Judah Folkman in Boston in ersten Arbeiten, dass das Wachstum von Tumoren eng mit dem von Gefäßen verbunden ist und von der Expression spezieller Wachstumsfaktoren abhängig ist.

Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)

Als ursächlich für das letztendliche Auswachsen choroidaler Neovaskularisationen wird eine Überexpression des Wachstumsfaktors *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) angesehen. Dieser Wachstumsfaktor beeinflusst selektiv das Wachstum von Endothelzellen und ist insbesondere für die Gefäßleckage, also den pathologischen Flüssigkeitsaustritt aus Gefäßen, verantwortlich.⁸

VEGF wird an der basolateralen Membran (der Aderhaut zugewandt) des retinalen Pigmentepithels (RPE) auch unter physiologischen Bedingungen sezerniert.⁹ Diese basale Sekretion könnte wichtig für eine normale Aderhaut sein. Kommt es zu Störungen im RPE, dann gerät das System, sowohl was die Höhe als auch die Polarität der Expression betrifft, aus dem Gleichgewicht.

In die gleiche Richtung deuten Untersuchungen an genetisch veränderten Mäusen mit einer Überexpression von VEGF in den Photorezeptoren. Diese Tiere zeigen sowohl subretinale als auch intraretinale Neovaskularisationen.¹⁰ Bei der AMD fehlen retinale Neovaskularisationen jedoch fast vollständig – wiederum ein Hinweis darauf, wie wichtig hier offenbar die örtliche Ausrichtung der VEGF-Expression ist. Eine Verdickung der Bruch'schen Membran beispielsweise könnte verhindern, dass VEGF die Choriokapillaris erreicht, also eine Atrophie derselbigen verursacht, die wiederum einen reduzierten Abtransport von Stoffwechselendprodukten von der Bruch'schen Membran bewirken würde. Diese Kaskade würde möglicherweise VEGF im Subretinalraum kumulieren und zu einer Bildung von Choroidalen Neovaskularisationen (CNV) führen.

VEGF kann zudem endotheliale Fenestrations induzieren, wie sie in der Choriokapillaris zu finden sind. Eigene Untersuchungen konnten zeigen, dass eine VEGF-Überexpression in den RPE-Zellen allein nicht ausreicht, um eine CNV-Bildung zu bewirken; es muss eine weitere Schädigung, wie z. B. experimentell eine laserinduzierte Zerstörung der Bruch'schen Membran, hinzukommen (Abb. 3).¹¹

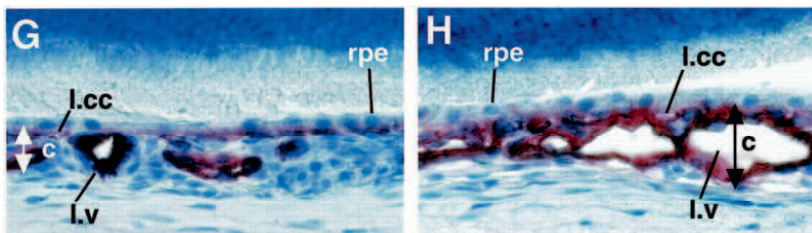


Abb. 3: Mausmodell einer VEGF-Überexpression in RPE-Zellen. **G:** Wildtyp-Maus. **H:** Transgene Maus mit deutlich erweiterten Aderhautkapillaren, jedoch ohne choroidale Neovaskularisationen (aus: Schwesinger *et al.* 2001).

⁸ Vgl. Miller *et al.* (1994) sowie Adamis *et al.* (1996).

⁹ Vgl. Blauweegers *et al.* (1999).

¹⁰ Vgl. Holash *et al.* (1999).

¹¹ Vgl. Schwesinger *et al.* (2001).

Klinische Therapie der feuchten Makuladegeneration mit VEGF-Inhibitoren

Seit wenigen Monaten stehen nun Anti-VEGF-Präparate für die klinische Therapie zur Verfügung. Es besteht erstmals die Möglichkeit, choroidale Neovaskularisationen in direkter Weise zu behandeln und selektiv zu hemmen. Für jeden behandelnden Augenarzt, der viele Jahre mit photodynamischer Therapie oder Laserverfahren versucht hat, das Wachstum der pathologischen Gefäße zu begrenzen, sind diese Therapieverfahren ein Meilenstein im therapeutischen Spektrum.

Drei Präparate stehen derzeit zur Verfügung. Avastin™ (Bevacicumab), Lucentis™ (Ranibizumab) sowie Macugen™ (Pegaptanib natrium).

Macugen™ (Pegaptanib natrium) war die erste Substanz, die auch in Deutschland eine Zulassung zur Therapie der AMD erhielt. Klinische Phase-III-Studien, an denen wir teilnehmen konnten, haben gezeigt, dass die Therapie mit Macugen™ bei verschiedenen Formen der feuchten AMD wirksam ist. Macugen™ kann hierbei die Sehschärfe stabilisieren.¹²

Nach den bisher erschienenen Studien scheint aber Ranibizumab in der Wirkung überlegen. Ranibizumab ist ein Fragment eines rekombinanten monoklonalen Antikörpers, der an alle Isoformen von VEGF bindet und diese inhibiert. Wie die anderen Substanzen wird Ranibizumab durch eine intravitreale Injektion in den Glaskörper appliziert und kann einen Sehschärfeverlust durch choroidale Neovaskularisationen bei wenigen schweren Nebenwirkungen verhindern.¹³ Seit Februar 2007 ist Ranibizumab (Lucentis™) jetzt auch in Deutschland zur Therapie der feuchten Makuladegeneration zugelassen.

Ganz ähnlich wie Ranibizumab wirkt Bevacicumab (Avastin™). Dieses Präparat ist das gleiche Antikörpermolekül, jedoch in voller Größe, wohingegen Ranibizumab nur das antigenbindende Fragment darstellt. Bevacicumab ist für die intravenöse adjuvante Therapie bei kolorektalen Karzinomen zugelassen. Das Präparat ist im Vergleich zu Ranibizumab wesentlich günstiger, hat aber den Nachteil des *off-label use*.

Theoretisch ist vorstellbar, dass Bevacicumab, das als vollständiger Antikörper zwei Anti-VEGF-Bindungsstellen hat, während Ranibizumab jedoch nur eine aufweist, eine bessere Wirksamkeit haben könnte. Im Gegensatz hierzu scheint Ranibizumab eine größere Affinität zum VEGF zu haben und ist speziell für die intraokulare Verwendung hergestellt. Pharmakokinetische Daten sind jedoch derzeit nicht verfügbar. Vergleichende klinische Studien müssten beide Präparate untersuchen. Ein Zulassungsverfahren für Bevacicumab (Avastin™) zur intraokularen Injektion wäre jedoch entsprechend kostspielig, so dass der finanzielle Rahmen für beide Präparate sich entsprechend angleichen würde.

Anti-VEGF-Therapien werden derzeit als neues „Wundermittel“ zum Teil recht wahllos eingesetzt. Es muss verstanden werden, dass eine Anti-VEGF-Therapie nicht der primär ursächlichen Hypoxie oder der Schädigung der Bruch'schen Membran entgegenwirkt, sondern lediglich die Folgeerscheinung, nämlich die Neovaskularisation, beeinflussen kann.

Erste Untersuchungen zeigen jetzt auch Grenzen der Anti-VEGF-Therapien bei AMD (Abb. 4 und 5). Sie versuchen Ursachen zu identifizieren, warum manche Patienten auf die Therapie nicht wie erwartet ansprechen. Hier ist eine klare Klassifizierung der Läsionen

¹² Vgl. Gragoudas *et al.* (2004).

¹³ Vgl. Rosenfeld *et al.* (2006) sowie Brown *et al.* (2006).

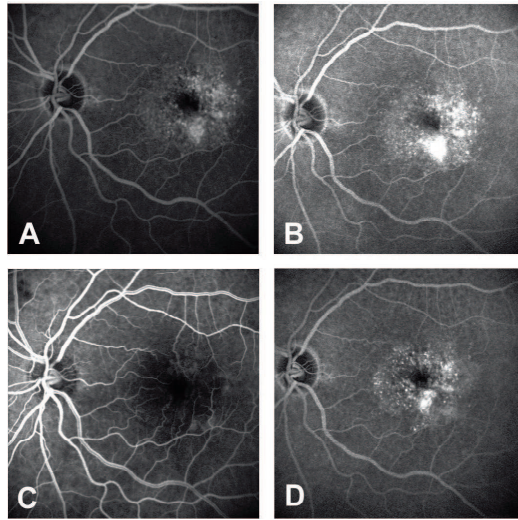


Abb. 4: Behandlung einer langsam wachsenden Veränderung mit Anti-VEGF-Präparaten. Erfolgreiche Behandlung einer okkulten CNV mit Avastin™. Visus vor Injektion 0,4 (A), Nahvisus 0,5 (B) – vier Wochen nach Injektion Fernvisus 0,8 (C), Nahvisus 0,7 (D).

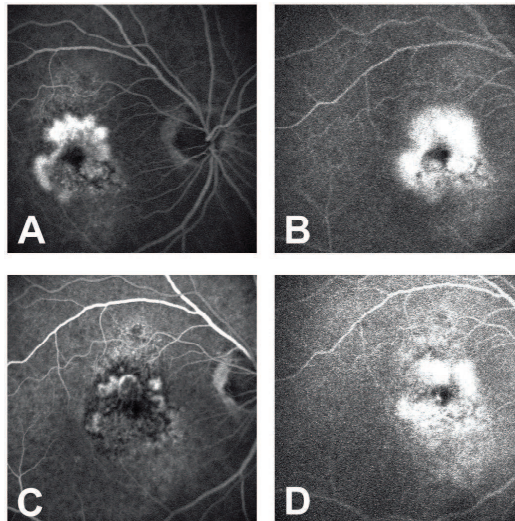


Abb. 5: Behandlung einer schnell wachsenden Veränderung mit Anti-VEGF-Präparaten. Überwiegend klassische Membran mit nur geringer Visusbesserung nach Injektion. Vor Injektion Fernvisus 0,25 (A), Nahvisus 0,16 (B) – vier Wochen nach Injektion Fernvisus 0,16 (C), Nahvisus 0,125 (D).

erforderlich. Nicht jede Spätleckage in der Angiographie ist – eingeteilt als okkulte Membran – erfolgreich mit Anti-VEGF-Präparaten zu behandeln. Beispielsweise bleiben chorioretinale Anastomosen nach einer Therapie mit Bevacizumab bestehen, jedoch kann die umgebende Gefäßleckage gemildert werden.¹⁴ Es wird also Aufgabe der nächsten Jahre bleiben, klare Richtlinien für eine erfolgreiche und wirtschaftlich vertretbare Therapie zu etablieren.

Chirurgische Möglichkeiten der AMD-Therapie

Betrachtet man die derzeitigen Möglichkeiten mit Anti-VEGF-Verfahren, so fragt man sich, ob z. B. chirurgische Verfahren überhaupt noch in Betracht kommen. Vergleicht man die Ergebnisse der reinen Membranextraktion (*Submacular Surgery Trial – SST*)¹⁵ oder die Ergebnisse der Rotation oder Patch-Translokation (Transplantation der Aderhaut und des Pigmentepithels) mit den jüngsten Publikationen zu medikamentösen Verfahren, so wird deutlich, dass die medikamentösen Verfahren bezüglich der Visusprognose weit überlegen sind. Als Domäne der Chirurgie werden aber z. B. Augen mit großen subretinalen Massenblutungen bleiben, die medikamentös nicht zu beherrschen sind.

Das „einfachste“ chirurgische Verfahren ist eine Entfernung der neuen Gefäße (Membranextraktion) unter der Netzhaut. Hiermit können zwar große Blutungen verhindert werden, aber es kommt im Bereich der entfernten Gefäßmembran zu einem Defekt in den Pigmentzellen. Nachfolgend geht die Aderhaut in diesem Bereich unter. Die Folge ist also eine doch sehr schlechte zentrale Sehschärfe, die sicher nicht zum Lesen reicht.¹⁶

Der Versuch, neue Pigmentzellen unter die Netzhaut zu transplantieren, ist bislang daran gescheitert, dass diese neuen Zellen, wenn man sie im Anschluss an die Entfernung der Gefäßmembran unter die zentrale Netzhaut spritzt, eben keinen homogenen Zellrasen bilden, sondern sich in Klumpen zusammenlagern und keine funktionelle Besserung ermöglichen.¹⁷

Wie schwierig die Therapie insbesondere der trockenen Form der Makuladegeneration mit geographischer Atrophie ist, zeigen die Ergebnisse nach einer 360°-Translokation der Makula. Bei diesem Verfahren wird die Netzhaut chirurgisch zirkulär vom Pigmentepithel abgehoben, um dann um den Sehnervenkopf herum ca 40° gedreht zu werden. Damit kommen die Sinneszellen der Makula auf einer „neuen Unterlage“ zu liegen. Anschließend müssen die Augenmuskeln in die entgegengesetzte Richtung gedreht werden, damit das empfundene Bild wieder aufrecht ist. Dieses Verfahren ist sehr aufwändig und auch von einem hohen Komplikationsprofil begleitet. Bei Patienten mit einer trockenen Degeneration und einer zentralen Atrophiezone wurden initial gute Erfolge mit diesem Verfahren beobachtet, jedoch traten sehr früh Rezidive der Atrophie im neuen Zentrum auf.¹⁸ Möglicherweise fehlen den RPE-Zellen in der neuen Fovea die Möglichkeit zur Phagozytose der Photorezeptorausensegmente oder andere Charakteristika der ursprünglich fovealen RPE-

¹⁴ Vgl. Lux *et al.* (im Druck).

¹⁵ Vgl. Hawkins *et al.* (2004).

¹⁶ Vgl. Hawkins *et al.* (2004).

¹⁷ Vgl. Lappas *et al.* (2000), Lappas *et al.* (2004) sowie Thumann *et al.* (2000).

¹⁸ Vgl. Cahill *et al.* (2005), Eckardt und Eckardt (2002) sowie Khurana *et al.* (2005).

Zellen.¹⁹ Wahrscheinlicher ist sogar, dass die RPE-Zellen, die die der Makula ersetzen sollen, zu nah am krankhaften Geschehen liegen und bereits vorgeschädigt sein könnten.

Im Rahmen einer klinischen Pilotstudie (Pigmentepithel-Aderhaut-Translokation – PATCH), haben wir ein neues chirurgisches Verfahren für die Makuladegeneration untersucht.²⁰

Hier wird – anders als bei der Makularotation – ein Stück Aderhaut mit den darüberliegenden Pigmentzellen aus der Peripherie der Netzhaut zentral unter die Makula verpflanzt (Abb. 6). Dieses Verfahren wurde zuerst von Golam Peymann vorgeschlagen und später klinisch von Dr. Jan van Meurs aus Rotterdam eingeführt.²¹ Wir haben die Methode in Zusammenarbeit mit der Klinik in Rotterdam auch experimentell untersucht. Die klinische Erfahrung zeigt, dass das Stückchen Aderhaut, das unter die Makula verpflanzt wird, Anschluss an die eigenen Gefäße findet.²² Bislang sind mehr als 100 Patienten mit diesem Verfahren operiert worden. Bei den ersten Patienten konnte eine Revaskularisation des freien Transplantats nur drei Wochen nach der Operation festgestellt werden.²³ Langzeitergebnisse haben jetzt gezeigt, dass die Transplantate, die initial einen guten Anschluss an das Gefäßsystem zeigen und keine postoperativen Komplikationen aufwiesen, auch über einen Zeitraum von einem Jahr funktionell erhalten bleiben.²⁴

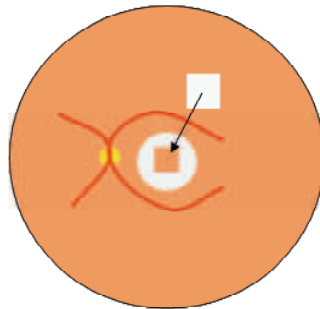


Abb. 6: Autologe Aderhaut-Pigmentepitheltranslokation. Von peripher wird ein Stückchen Aderhaut mit Pigmentepithel ausgeschnitten und unter das Sehzentrum transplantiert.

Die bisherigen Ergebnisse stimmen uns zuversichtlich, dass dieses Verfahren gegebenenfalls auch für bestimmte Formen der trockenen Makuladegeneration Erfolg versprechend sein könnte. Bei zwölf Patienten mit geographischer Atrophie und kürzlichem Verlust der Lesesehschärfe wurde eine autologe Translokation des RPE und der Choroidea durchgeführt. Die Patienten wurden nach sechs Wochen, drei Monaten und sechs Monaten hinsichtlich ihrer bestkorrigierten Sehschärfe in Ferne und Nähe, der Autofluoreszenz des Transplantats sowie mittels Fluoreszenzangiographie hinsichtlich der Durchblutung des Transplantats untersucht.

¹⁹ Vgl. Khurana *et al.* (2005).

²⁰ Vgl. Joussen *et al.* (2006) sowie Joussen *et al.* (2007).

²¹ Vgl. Cahill *et al.* (2005), van Meurs und Van Den Biesen (2003) sowie van Meurs *et al.* (2004).

²² Vgl. Majjwee *et al.* (2006).

²³ Vgl. Joussen *et al.* (2006).

²⁴ Vgl. Heussen *et al.* (2007).

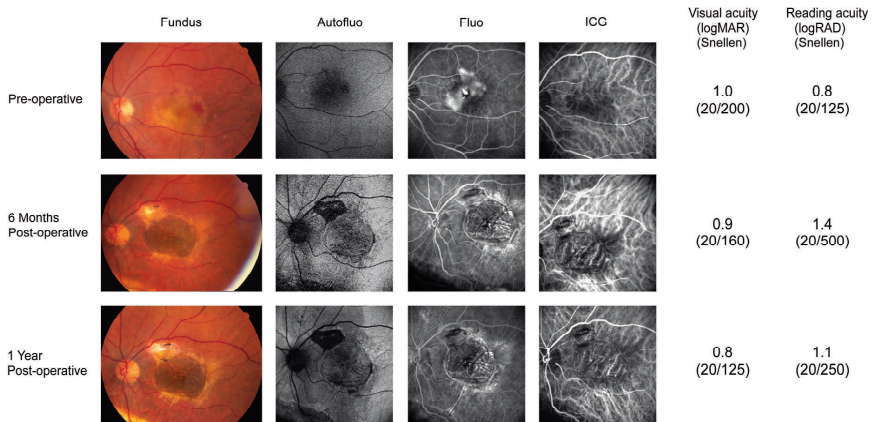


Abb. 7: Autologe Aderhaut-Pigmentepitheltranslokation bei trockener AMD. Dieser Patient stellte sich mit einer geographischen Atrophie vor, die gerade die verbliebene Rest-Pigmentepithelinsel betraf. Postoperativ blieb die Sehschärfe stabil. Die Lesesehschärfe verminderte sich leicht. Es wurde eine vollständige Revaskularisation erreicht. Die Autofluoreszenz des Aderhaut-Pigmentepitheltransplantats blieb über den Beobachtungszeitraum stabil. Nach sechs Monaten hatten sich Nah- und Fernvisus verbessert.

Bei allen zwölf Patienten konnte die Aderhauttranslokation erfolgreich durchgeführt werden. Postoperative Komplikationen beinhalteten periphere Netzhautforamina oder Oradialysen, die intraoperativ mit Laser- oder Kryotherapie versorgt werden konnten. Eine Vernarbungssituation im Rahmen einer proliferativen Vitreoretinopathie entstand bei fünf Patienten. Sekundäre Pigmentepithelatrophien entwickelten sich nicht, und die Autofluoreszenz der Transplantate blieb über den gesamten Beobachtungszeitraum intakt. Interessanterweise fand das freie Transplantat jedoch nur Anschluss an das Gefäßsystem bei Patienten, bei denen intraoperativ die Bruch'sche Membran verletzt worden war. Ein Patient, bei dem die Operation sehr atraumatisch verlaufen und die Bruch'sche Membran intakt geblieben war, zeigte postoperativ keinen Anschluss an das Gefäßbett. Es ist vorstellbar, dass eine gezielte Störung der Bruch'schen Membran deren Barrierefunktion zerstört und eine unkontrollierte Wucherung von Neovaskularisationen aus der Aderhaut ermöglicht. In unserer Studie entwickelte jedoch keines der behandelten Augen eine Neovaskularisation an der Stelle des Aderhautpatches.²⁵

Funktionell lag die Sehschärfe drei Monate nach der Operation zwischen 0,01 und 0,4. Obwohl Patienten mit einer Ausgangssehschärfe von 0,4 oder besser zunächst eine Visusminderung erlitten, stabilisierte sich die Sehschärfe im Verlauf und stieg gerade im Nahbereich an. Bei 27 Prozent der Patienten kam es zu einer signifikanten Visusminderung nach einem Beobachtungszeitraum von drei Monaten. Neun von zwölf Patienten erlangten postoperativ eine Lesefähigkeit, die über den Beobachtungszeitraum stabil blieb.

Der präoperativ fundusperimetrisch ermittelte Fixationspunkt blieb postoperativ erhalten, wobei die Sensibilität einer verbliebenen Restinsel stabilisiert wurde, Areale mit

²⁵ Vgl. Joussea *et al.* (2007).

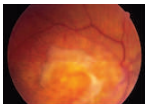
schwächerer Sensibilität im Bereich ehemaliger Atrophiezonen jedoch keine Verbesserung erfuhren.

Die Aderhautpatch-Translokation ist frei vom Risiko einer immunologischen Abstoßung, da das Gewebe aus dem gleichen Auge entnommen wird.

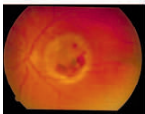
Nach derzeitigem Kenntnisstand können wir sagen, dass die freie Translokation eines Aderhaut-Pigmentepithel-Stückchens die zentrale Sehfunktion der meisten Patienten stabilisieren und in einigen Fällen die Lesesehschärfe verbessern kann. Dennoch ist es weiterhin ein Verfahren, das auch mit chirurgischen und postoperativen Komplikationen assoziiert ist. Langzeituntersuchungen müssen das Überleben solcher Transplantate und vor allem die Relevanz der Autofluoreszenz bestätigen.

Zusammenfassung

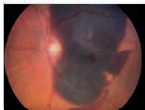
- Die AMD ist die häufigste Ursache für eine Blindheit im höheren Lebensalter. Während die trockene Form langsamer voranschreitet, aber die Mehrheit der Patienten mit Makuladegeneration betrifft, ist die feuchte Form durch einen schnellen Visusverlust charakterisiert.
- Experimentelle Untersuchungen an verschiedenen Tiermodellen haben ein besseres Verständnis der Entstehungsmechanismen choroidaler Neovaskularisationen im Rahmen der feuchten AMD ermöglicht.
- Neben Entzündungsmechanismen, die gerade die initialen Veränderungen im Rahmen der AMD anstoßen, spielt der Wachstumsfaktor VEGF eine zentrale Rolle bei der Entstehung der feuchten Makuladegeneration.



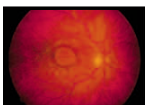
- submakuläre Fibrose (Junius Kuhnt)- keine Therapie



- Exsudative AMD – VEGF Inhibitoren



- Submakuläre Blutung – Chirurgie, ggf PATCH



- Geographische Atrophie, AMD – ggf PATCH

Abb. 8: Therapieempfehlungen für verschiedene Formen der AMD.

- Inhibitoren des Wachstumsfaktors VEGF sind jetzt auch klinisch verfügbar und haben die Therapie der Makuladegeneration entscheidend verbessert. Erstmals ist eine Verbesserung der Sehschärfe bei der feuchten Makuladegeneration möglich.
- Die chirurgische Therapie ist weiterhin komplikationsträchtig. Sie ist jedoch in Fällen großer subretinaler Blutungen oder bei der trockenen Makuladegeneration die einzig mögliche Therapie. Die Translokation eines freien Transplantats aus Aderhaut und RPE-Zellen kann die Lesefähigkeit stabilisieren.

Literatur

- ADAMIS, A. P., D. T. SHIMA, M. J. TOLENTINO, E. S. GRAGODAS, N. FERRARA, J. FOLKMAN, P. A. D'AMORE und J. W. MILLER (1996). „Inhibition of vascular endothelial growth factor prevents retinal ischemia-associated iris neovascularization in a nonhuman primate“, *Archives of Ophthalmology* 114(1), 66–71.
- BELLMANN, C., J. JORZIK, G. SPITAL, K. UNNEBRINK, D. PAULEIKHOFF und F. G. HOLZ (2002). „Symmetry of bilateral lesions in geographic atrophy in patients with age-related macular degeneration“, *Archives of Ophthalmology* 120, 579–584.
- BLAUWGEERS, H. G., G. M. HOLTkamp, H. RUTTEN, A. N. WITMER, P. KOOLWIJK, T. A. PARTANEN, K. ALITALO, M. E. KROON, A. KIJLSTRA, V. W. VAN HINSBERGH und R. O. SCHLINGEMANN (1999). „Polarized vascular endothelial growth factor secretion by human retinal pigment epithelium and localization of vascular endothelial growth factor receptors on the inner choriocapillaris. Evidence for a trophic paracrine relation“, *American Journal of Pathology* 155(2), 421–428.
- BROWN, D. M., P. K. KAISER, M. MICHELS, G. SOUBRANE, J. S. HEIER, R. Y. KIM, J. P. SY und S. SCHNEIDER [ANCHOR Study Group] (2006). „Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration“, *New English Journal of Medicine* 355(14), 1432–1444.
- CAHILL, M. T., P. MRUTHYUNJAYA, C. BOWES RICKMAN und C. A. TOTH (2005). „Recurrence of retinal pigment epithelial changes after macular translocation with 360 degrees peripheral retinectomy for geographic atrophy“, *Archives of Ophthalmology* 123, 935–938.
- ECKARDT, C. und U. ECKARDT (2002). „Macular translocation in non-exudative age-related macular degeneration“, *Retina* 22, 786–794.
- GRAGODAS, E. S., A. P. ADAMIS, E. T. CUNNINGHAM JR., M. FEINSOD und D. R. GUYER [VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group] (2004). „Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration“, *New English Journal of Medicine* 351(27), 2805–2816.
- HAWKINS, B. S., N. M. BRESSLER, S. B. BRESSLER, F. H. DAVIDORF, J. C. HOSKINS, M. J. MARSH, P. H. MISKALA, M. REDFORD, P. STERNBERG JR., M. A. THOMAS und C. A. TOTH [Submacular Surgery Trials Research Group] (2004). „Surgical removal vs observation for subfoveal choroidal neovascularization, either associated with the ocular histoplasmosis syndrome or idiopathic: I. Ophthalmic findings from a randomized clinical trial: Submacular Surgery Trials (SST) Group H Trial: SST Report No. 9“, *Archives of Ophthalmology* 122(11), 1597–1611.
- HOLASH, J., P. C. MAISONPIERRE, D. COMPTON, P. BOLAND, C. R. ALEXANDER, D. ZAGZAG, G. D. YANCOPOULOS und S. J. WIEGAND (1999). „Vessel cooption, regression, and growth in tumors mediated by angiopoietins and VEGF“, *Science* 284, 1994–1998.
- JOUSSEN, A. M., F. M. A. HEUSSEN, S. JOERES, H. LLACER, B. PRINZ, K. ROHRSCHEIDER, K. J. M. MAAIJWEE, J. VAN MEURS und B. KIRCHHOF (2006). „Autologous Translocation of the

- Choroid and RPE in Age Related Macular Degeneration“, *American Journal of Ophthalmology* 142, 17–30.
- JOUSSEN, A. M., S. JOERES, N. FAWZY, F. M. HEUSSEN, H. LLACER, J. C. VAN MEURS und B. KIRCHHOF (2007). „Autologous translocation of the choroid and retinal pigment epithelium in patients with geographic atrophy“, *Ophthalmology* 114(3), 551–560.
- KHURANA, R. N., G. Y. FUJII, A. C. WALSH, M. S. HUMAYUN, E. DE JUAN JR. und S. R. SADDA (2005). „Rapid recurrence of geographic atrophy after full macular translocation for nonexudative age-related macular degeneration“, *Ophthalmology* 112, 1586–1591.
- LAPPAS, A., A. W. A. WEINBERGER, A. M. H. FOERSTER, Th. KUBE und B. KIRCHHOF (2000). „Iris pigment epithelium translocation in age related macular degeneration“, *Graefes Archives of Experimental and Clinical Ophthalmology* 238, 631–641.
- LAPPAS, A., A. M. FOERSTER, A. W. WEINBERGER, S. COBURGER, N. F. SCHRAGE und B. KIRCHHOF (2004). „Translocation of iris pigment epithelium in patients with exudative age-related macular degeneration: long-term results“, *Graefes Archives of Experimental and Clinical Ophthalmology* 242, 638–647.
- LUX, A., H. LLACER, A. M. H. HEUSSEN und A. M. JOUSSEN (2007). „‘Non-responders’ to Bevacizumab (Avastin™) therapy of choroidal neovascular lesions“, *British Journal of Ophthalmology* 91, 1268–1272.
- MILLER, J. W., A. P. ADAMIS, D. T. SHIMA, P. A. D’AMORE, R. S. MOULTON, M. S. O’REILLY, J. FOLKMAN, H. F. DVORAK, L. F. BROWN, B. BERSE *et al.* (1994). „Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor is temporally and spatially correlated with ocular angiogenesis in a primate model“, *American Journal of Pathology* 145(3), 574–584.
- OWEN, C. G., A. E. FLETCHER, M. DONOGHUE und A. R. RUDNICKA (2003). „How big is the burden of visual loss caused by age related macular degeneration in the United Kingdom?“, *British Journal of Ophthalmology* 87, 312–317.
- ROSENFELD, P. J., D. M. BROWN, J. S. HEIER, D. S. BOYER, P. K. KAISER, C. Y. CHUNG und R. Y. KIM [MARINA Study Group] (2006). „Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration“, *New English Journal of Medicine* 355(14), 1419–1431.
- SCHATZ, H. und R. MC DONALD (1989). „Atrophic macular degeneration: rate of spread of geographic atrophy and visual loss“, *Ophthalmology* 96, 1541–1551.
- SCHMITZ-VALCKENBERG, S., S. BULTMANN, J. DREYHAUPT, A. BINDEWALD, F. G. HOLZ und K. ROHRSCHEIDER (2004). „Fundus autofluorescence and fundus perimetry in the junctional zone of geographic atrophy in patients with age-related macular degeneration“, *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 45, 4470–4476.
- SCHWESINGER, C., C. YEE, R. M. ROHAN, A. M. JOUSSEN, A. FERNANDEZ, T. N. MEYER, V. POULAKI, J. J. MA, T. M. REDMOND, S. LIU, A. P. ADAMIS und R. J. D’AMATO (2001). „Intrachoroidal neovascularization in transgenic mice overexpressing vascular endothelial growth factor in the retinal pigment epithelium“, *American Journal of Pathology* 158, 1161–1172.
- SHI, X., I. SEMKOVA, P. S. MUTHER, S. DELL, N. KOCIOK und A. M. JOUSSEN (2006). „Inhibition of TNF-alpha reduces laser-induced choroidal neovascularization“, *Experimental Eye Research* 83(6), 1325–1334. Epub 2006 Sep 7.
- SUNNESS, J. S., J. GONZALES-BARON, C. A. APPLGATE *et al.* (1999). „Enlargement of atrophy and visual acuity loss in the geographic atrophy form of age-related macular degeneration“, *Ophthalmology* 106, 1768–1779.
- THUMANN, G., S. AISENBREY, U. SCHRAERMAYER *et al.* (2000). „Transplantation of autologous iris pigment epithelium after removal of choroidal neovascular membranes“, *Archives of Ophthalmology* 118, 1350–1355.

- VAN MEURS, J. C. und P. R. VAN DEN BIESEN (2003). „Autologous retinal pigment epithelium and choroid translocation in patients with exudative age-related macular degeneration: short-term follow-up“, *American Journal of Ophthalmology* 136, 688–695.
- VAN MEURS, J. C. (2004). „Retinal pigment epithelium and choroid translocation in patients with exudative age-related macular degeneration“, in: B. KIRCHHOF und D. WONG (Hrsg.). *Essentials of Ophthalmology: Vitreoretinal Surgery*. 73–87.

