

**Die Anwendung von recombinant tissue plasminogen
activator (rt-PA) in der Augenheilkunde**

**Inauguraldissertation zur Erlangung
des Doktorgrades
der Zahnheilkunde**

**der Medizinischen Fakultät der
Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Arslan-Öztürk, geb. Öztürk, Öznur

2014

Dekan:

Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter:

Professor Dr. K.U. Bartz-Schmidt

2. Berichterstatter:

Professor Dr. H. Wilhelm

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	3
1.1. Blutgerinnung und Fibrinolyse.....	3
1.2. Physiologische Fibrinolyse.....	6
1.3. Medikamentöse Fibrinolyse.....	6
1.4. Actilyse.....	7
1.4.1. Wirkungsmechanismus.....	7
1.4.2. Akute Toxizität.....	8
1.4.3. Mutagenität.....	9
1.4.4. Karzinogenität.....	9
1.5. Indikation von Actilyse.....	9
1.6. rt-PA in der Augenheilkunde.....	9
1.7. Altersbedingte Makuladegeneration (AMD).....	10
1.7.1. Definition und Klinik.....	10
1.7.2. Anatomie.....	11
1.7.3. Formen der AMD.....	12
1.7.4. Anwendung von Actilyse bei Makulablutung im Rahmen einer AMD.....	13
1.8. Ziel der Arbeit.....	13
2. Patienten und Methoden	14
2.1. Patienten.....	14
2.2. Zusammensetzung der Gruppen.....	14
2.3. Zusammensetzung der Daten.....	15
2.3.1. Analyse des Krankenblatts.....	15
2.3.2. Bildauswertung.....	17
2.3.3. Verlagerung der Blutung.....	19
2.4. Datensicherung, Datenschutz, Statistik.....	20
3. Ergebnisse	21
3.1. Ergebnisse der Gruppe 1.....	21
3.1.1. Indikation.....	22
3.1.2. Alter der Blutung.....	22
3.1.3. Verlagerung der Blutung.....	26
3.1.4. Visus.....	28
3.2. Ergebnisse der Gruppe 2.....	31
3.2.1. Indikation.....	31
3.2.2. Alter der Blutung.....	32
3.2.3. Verlagerung der Blutung.....	32
3.2.4. Visus.....	32
3.2.5. Blutungsgröße.....	33
3.3. Ergebnisse der Gruppe 3.....	33
4. Diskussion	35
4.1. Einsatz von rt-PA/Gas bei submakulärer Blutung im Rahmen einer altersbedingten Makuladegeneration.....	36

4.2. Einsatz von rt-PA/Gas bei Patienten mit submakulärer Blutung (nicht bei altersbedingter Makuladegeneration).....	40
4.3. Anwendung von rt-PA im vorderen Augenabschnitt	42
5. Zusammenfassung.....	45
6. Abkürzungsverzeichnis.....	47
7. Literaturverzeichnis.....	49
8. Danksagung	53
9. Lebenslauf.....	54
10. Anhang.....	55

1. Einleitung

1.1. Blutgerinnung und Fibrinolyse

Zwei im Gleichgewicht stehende komplementäre Systeme schützen den Organismus sowohl vor Blutverlust als auch vor Thrombosen. Es handelt sich um das Blutgerinnungssystem und das fibrinolytische System. Die beiden Systeme gewährleisten, dass zunächst im Laufe der Blutstillung unlösliche Fibrinpolymere entstehen, die dann während der Wundheilung durch den Vorgang der Fibrinolyse wieder abgebaut werden. Bei der Blutstillung wird initial ein Thrombozytenthrampus gebildet, der nicht sehr stabil ist und droht, weggeschwemmt zu werden. Der Gefahr einer erneuten Blutung wird vorgebeugt durch ein Maschenwerk aus Fibrinfäden, in das auch Erythrozyten eingelagert sind (roter Thrombus). Diese sekundäre Hämostase ist gekennzeichnet durch die Bildung von mechanischem, stabilem Fibrin. Die Bildung des roten Thrombus verläuft in drei Phasen:

- Aktivierungsphase: Entstehung von Thrombin durch enzymatische Spaltung aus seiner inaktiven Vorstufe, dem Faktor II (= Prothrombin).
- Koagulationsphase: Durch Mitwirken von Faktor XIII entsteht aus Fibrinogen das vernetzte Fibrin.
- Retraktionsphase: Verfestigung des Blutgerinnsels.

Ohne Mitwirken von zahlreichen Faktoren, wie dem Faktor Xa (aktive Form des Faktors X) zusammen mit Faktor V, Phospholipiden und Ca^{2+} sowie dem Enzymkomplex Prothrombinase könnte die Blutgerinnung nicht ablaufen (s. Abb. 1).

Bei der Fibrinolyse, d. h. beim Auflösen des Blutgerinnsels (also des vernetzten, stabilen Fibrins), wird das Endprodukt der Blutgerinnung, das Fibrin, angegriffen. Das Plasmin, welches eine Protease ist, spaltet das unlösliche Fibrin in lösliche Fibrinopeptide.

Zuvor wird die inaktive Vorstufe des Plasmins, das Plasminogen, durch Mitwirken von Plasminogenaktivatoren des Blutes, wie z. B. Faktor XIIa, in Plasmin umgewandelt (Klinke und Silbernagl 1996).

Solche Plasminogenaktivatoren werden auch therapeutisch zur Auflösung von Blutgerinnseln eingesetzt (s. 1.3.).

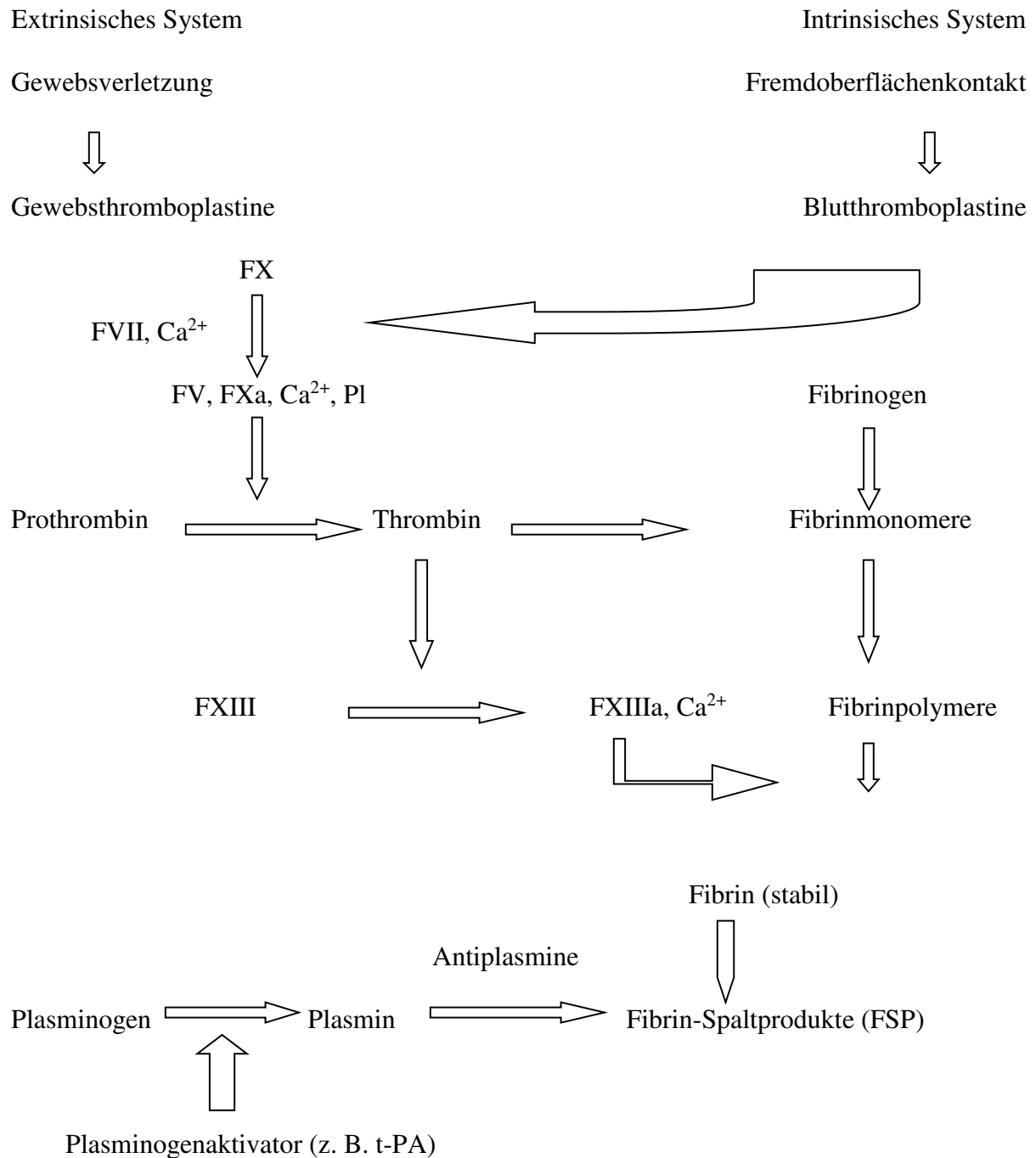


Abbildung 1: Skizze der Gerinnungskaskade: FX = Stuart-Power-Faktor, FVII = Proconvertin, Ca²⁺ = Kalzium, FV = Proaccelerin, FXa = aktivierte Form von FX, PI = Phospholipide, FXIII = fibrinstabilisierender Faktor, FXIIIa = aktivierte Form von FXIII (Klinke und Silbernagl 1996).

1.2. Physiologische Fibrinolyse

Für die Aktivierung von Plasminogen zu Plasmin stehen viele endogene (körpereigene) Substanzen zur Verfügung. Diese sind z. B. Urokinase und Pro-Urokinase und auch der Gewebeplasminogenaktivator (englisch *tissue-type plasminogen activator*, t-PA, Alteplase).

Er ist in vielen menschlichen Organen, Geweben und Sekreten enthalten, so werden physiologisch relativ hohe Konzentrationen von Alteplase im Uterus, im Skelettmuskel, ferner im Herz, im Ovar und in der Lunge gefunden (Albrechtsen 1957).

Er wird von Endothelzellen synthetisiert und kann, auf verschiedene Stimulationen hin, in das Blut freigesetzt werden. Diese Freisetzung kann z. B. durch psychischen oder physischen Stress (Marsh und Gaffney 1980), durch Infusion vasoaktiver Substanzen (Prowse und Cash 1984) sowie durch eine venöse Stauung erfolgen.

1.3. Medikamentöse Fibrinolyse

Die Fibrinolyse, also die Auflösung von Fibringerinnseln, kann auch medikamentös beeinflusst werden. Als medikamentöse Fibrinolytika stehen sogenannte exogene, teils gentechnisch hergestellte Plasminogenaktivatoren zur Verfügung, welche bei verschiedenen Indikationen für eine Fibrinolyse eingesetzt werden. Beispiele hierfür sind: Urokinase, Streptokinase, Reteplase, Saruplase, Tenecteplase, Lanoteplase, Staphylokinase und rt-PA (= *recombinant tissue-type plasminogen activator*). Sie unterscheiden sich in den Eigenschaften wie Plasminogenaktivierung und Fibrinspezifität. Manche Fibrinolytika wie Streptokinase und Staphylokinase aktivieren den Plasminogenaktivator nicht direkt, sondern es kommt zu einer Bindung eines Plasminogenaktivator-Komplexes. Andere Fibrinolytika lösen über Bindung mit Plasminogen die Fibrinolyse direkt aus, das heißt, sie bewirken direkt eine Umwandlung von Plasminogen in Plasmin (Beyer und Schellong 2005).

Da Fibrinolytika meist systemisch angewendet werden, dürfen sie bei Erkrankungen mit erhöhtem Blutungsrisiko nicht angewendet werden, oder es bedarf einer Abklärung des Risiko-Nutzen-Verhältnisses. Diese Erkrankungen sind z. B.:

- bekannte hämorrhagischer Diathese;
- orale Antikoagulantientherapie (z. B. Phenprocoumon);
- manifeste oder kurz zurückliegende schwere Blutung;
- Schlaganfall oder Schädigung des Zentralnervensystems in der Anamnese;
- hämorrhagische Retinopathie, z. B. bei Diabetes;
- unkontrollierbare schwere Hypertonie;
- bakterielle Endokarditis, Perikarditis;
- akute Pankreatitis.

Fibrinolytika sollten von einem mit der Thrombolyse erfahrenen Arzt angewendet und auch entsprechend überwacht werden (Herstellerinformation Actilyse Boehringer Ingelheim).

1.4. Actilyse

Es handelt sich bei dieser Substanz um einen gentechnologisch hergestellten humanen Plasminogenaktivator (*recombinant tissue plasminogen activator* = Gewebeplasminogenaktivator = rt-PA) von der Firma Boehringer Ingelheim, welcher auch in der vorliegenden Arbeit untersucht wurde.

1.4.1. Wirkungsmechanismus

Actilyse leitet durch Umwandlung des Proenzym Plasminogen in das aktive Plasmin die Fibrinolyse ein. Dabei wird durch limitierte Proteolyse die Peptidbindung zwischen Arginin 560 und Valin 561 gespalten. Aufgrund der spezifischen Affinität von t-PA bzw. dem hier wirkungsgleichen rt-PA (t-PA bezeichnet die natürlich im Menschen vorkommende Form

und rt-PA die gentechnisch, also rekombinant hergestellte Form) zu Fibrin erfolgt dieser Schritt in Abwesenheit von Fibrin sehr langsam und in geringem Ausmaß. Das Vorhandensein von Fibrin führt somit zu einer Beschleunigung der Aktivierung von fibrin gebundenem Plasminogen durch t-PA/rt-PA um einen Faktor von mehreren Hundert. Die Bildung eines Komplexes von t-PA/rt-PA mit Plasminogen auf der Fibrinoberfläche kann als Ursache für die beschleunigte Aktivierung angenommen werden. Die hohe Affinität von t-PA/rt-PA für fibrin gebundenes Plasminogen und die Beschleunigung der Plasminogenaktivierung durch Fibrin führen zu einer selektiven lytischen Aktivität am Fibrin, ohne dass es zu einer effizienten Plasminogenaktivierung im Plasma kommt (Herstellerinformation Actilyse Boehringer Ingelheim).

1.4.2. Akute Toxizität

Die Toxizität von Actilyse nach Einmalgabe wurde an Affen und Ratten als intravenöse Bolusinjektion bzw. als einstündige Infusion überprüft. Unter diesen Versuchsbedingungen bekamen die Tiere ein Vielfaches der humantherapeutischen Dosis pro Kilogramm Körpergewicht und Zeit, ohne dass substanzbelastende Effekte bzw. Toxizität auffielen. In der Herstellerinformation werden die systemischen Dosen für den Einsatz bei Herzinfarkt, Lungenembolie und für den akuten ischämischen Schlaganfall angegeben. Für die Behandlung am Auge liegt keine Zulassung vor. Es gibt lediglich dosisabhängige Studien, die auch statistisch ausgewertet wurden, bei denen die Dosis als wichtiger Parameter angesehen wird, z. B. bei Hesse und Kollegen. Sie dokumentierten bei lokalem Einsatz von rt-PA am Auge (Injektion ins Auginnere) toxische Nebenwirkungen wie Hyperpigmentierung der Netzhaut bei einer Dosierung von 100 µg (Hesse et al. 1999b).

1.4.3. Mutagenität

Mutagenitätstests in vivo und in vitro von Actilyse erbrachten keinerlei Hinweise auf genotoxische Effekte (Herstellerinformation Actilyse Boehringer Ingelheim).

1.4.4. Karzinogenität

In Ergänzung zu den Mutagenitätstests wurden methodisch aufwendige Versuche an immundefizienten Tieren durchgeführt. Diese Untersuchungen zeigten, dass Actilyse kein karzinogenes Potenzial besitzt (Herstellerinformation Actilyse Boehringer Ingelheim).

1.5. Indikation von Actilyse

Actilyse bzw. rt-PA ist zur systemischen Anwendung unter anderem bei akutem Herzinfarkt (Braunwald et al. 1987, Bleich et al. 1990, Bouten et al. 1992,), bei akuter massiver Lungenembolie mit hämodynamischer Instabilität (Collon et al. 1983, Collon et al. 1986, Collon et al. 1989) und bei terminaler Niereninsuffizienz (Brommer et al. 1984) indiziert. Dieses Medikament wird in geringen Dosierungen auch für die Lyse von intraokularem Fibrin und/oder Blut eingesetzt.

1.6. rt-PA in der Augenheilkunde

In der Augenheilkunde wird vorwiegend *recombinant tissue plasminogen activator* rt-PA (Actilyse, Boehringer Ingelheim 2003) verwendet, und zwar bei intraokularen Blutungen (z. B. Makroaneurysma, s. Abb. 2) und Fibrinreaktionen in Vorder- und Hinterabschnitt sowie bei subretinaler Blutung im Zusammenhang mit altersbedingter Makuladegeneration. Das Medikament ist für die Behandlung am Auge nicht zugelassen und wird daher im Off-label-Bereich eingesetzt.



Abbildung 2: Hinterabschnittsfotografie einer intraretinalen Blutung im Zusammenhang mit einem arteriellen Makroaneurysma der Netzhaut

1.7. Altersbedingte Makuladegeneration (AMD)

1.7.1. Definition und Klinik

Die altersbedingte Makuladegeneration ist eine degenerative Erkrankung, bei welcher das Pigmentepithel und in Folge das Sinnesepithel der zentralen Netzhaut durch Alterungsvorgänge zugrunde geht.

Die altersbedingte Makuladegeneration kommt in zwei verschiedenen Formen vor, zum einen in der feuchten und zum anderen in der trockenen Form. Sie geht meist mit einer deutlichen Beeinträchtigung der zentralen Sehschärfe einher. Dies bedeutet, dass betroffene Patienten meist die Lesefähigkeit verlieren und keine Gesichter mehr erkennen können. Da das periphere Gesichtsfeld erhalten bleibt, sind betroffene Patienten noch orientierungsfähig (Grehn und Leydhecker 1995).

1.7.2. Anatomie

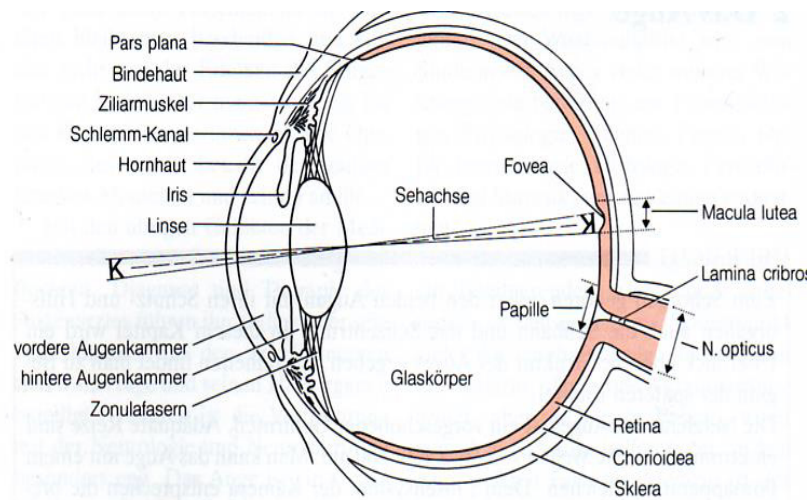


Abbildung 3: Waagerechter schematischer Schnitt durch den rechten Augapfel. Hinter der Hornhaut und vor dem Iris-Linsen-Diaphragma liegt die vordere Augenkammer. Hinter der Linse beginnt der Glaskörperraum. Die Stelle des schärfsten Sehens (Macula lutea) befindet sich im hinteren Augenabschnitt. (Grehn und Leydhecker 1995)

Die Makula (lat. Macula lutea) ist ein kleiner Bereich der Netzhaut (= Retina), welcher aber den zentralen Teil der Netzhaut ausmacht (s. Abb. 3). In der Makula sind die Sinneszellen besonders dicht angeordnet. Die Endglieder der Sinneszellen (Stäbchen und Zapfen) nehmen die einfallenden Lichtreize der Netzhaut auf und wandeln sie in elektrische Signale um. Diese Endglieder werden im Rahmen des Sehprozesses abgenutzt, abgestoßen, zerlegt und abtransportiert. Hierbei spielt das unter der Netzhaut gelegene Pigmentepithel eine wichtige Rolle. In diesem Bereich herrscht also ein hoher Stoffwechsel, der viel Sauerstoff benötigt. Bei der Verbindung von Sauerstoff und Licht ist die oxidative Zerstörung organischer Substanzen jedoch vorprogrammiert. Der sogenannte oxidative Stress ist neben Durchblutungsstörungen, längeren Sonnenbädern, Ernährung, genetischen Faktoren usw. der Hauptgrund für das Entstehen einer AMD (Grehn und Leydhecker 1995).

1.7.3. Formen der AMD

Eine fortgeschrittene AMD wird in eine feuchte und in eine trockene Form unterteilt (s. Abb.

4). Bei der trockenen Form handelt es sich um eine Veränderung des Sehentrums durch Ablagerung von Alterspigment (Lipofuszin), was beim Abbau der Endglieder der Sinnesrezeptoren entsteht und die Zerstörung des Pigmentepithels und der Sinnesepithelien zur Folge hat. Bei der feuchten Form hingegen werden abnorme, zerbrechliche und zusätzliche Blutgefäße unter der Netzhaut gebildet (choroidale Neovaskularisation), die zusätzlich eine Flüssigkeit absondern (Exsudation), welche die Netzhaut anschwellen lässt (Ödembildung), was letztendlich die Sehzellen zerstört. Im Rahmen dieser Veränderungen kann es als Komplikation aus den brüchigen Gefäßen zu Blutungen verschiedener Größe und Lage (Glaskörper, subretinal, unter dem Pigmentepithel) kommen. Werden diese Blutungen dem natürlichen Verlauf überlassen, resultiert eine fibröse Umwandlung (Narbenbildung) mit entsprechendem dauerhaftem Sehverlust.



Abbildung 4: Hinterabschnittsfotografie, welche eine Blutung im Rahmen einer choroidalen Neovaskularisation zeigt.

1.7.4. Anwendung von Actilyse bei Makulablutung im Rahmen einer AMD

Bei ausgeprägten subretinalen Blutungen kann eine medikamentöse Fibrinolyse durchgeführt werden. In der Augenheilkunde wird hierbei meist Actilyse (Boehringer Ingelheim) in den Glaskörperraum oder in den subretinalen Raum des Auges gegeben. Hierdurch soll die Blutung verflüssigt werden. Durch anschließendes Einbringen einer Gasblase und entsprechende Lagerung der Patienten kann die verflüssigte Blutung nach unten weggedrückt werden. So wird das Sehzentrum frei und eine Narbenbildung minimiert bzw. die Option auf weiterführende Therapien eröffnet.

1.8. Ziel der Arbeit

Die medikamentöse Beeinflussung der Fibrinolyse mit rt-PA wird in der Augenheilkunde bei verschiedenen Krankheitsbildern im Off-label-Bereich eingesetzt. Die Behandlung besteht in der Injektion des Medikamentes in den zu behandelnden Bereich des Auges. Dabei können fibrinöse Entzündungszustände oder Blutungen beeinflusst werden. Vor allem bei der Behandlung submakulärer Blutungen spielt zumindest in der Erstbehandlung die Injektion von rt-PA und Gas eine bedeutende Rolle. Da alle behandelten Krankheitsbilder eher uneinheitlich und eher selten sind, gibt es in der Literatur hauptsächlich Fallserien zur Anwendung von rt-PA am Auge. Das Ziel dieser Arbeit ist es daher, den Einsatz von rt-PA im Hinblick auf Indikation, Durchführbarkeit und deren Erfolgsaussichten an der Universitäts-Augenklinik Tübingen in einem möglichst großen Kollektiv auszuwerten.

2. Patienten und Methoden

2.1. Patienten

Mittels eines Suchlaufs mit den Operationscodes 5-159.x6 (Medikamenteneingabe hinterer Augenabschnitt) und 5-154.3 (Endotamponade [Gas]) wurden alle Patienten, welche eine Behandlung mit rt-PA bekommen hatten, retrospektiv aus dem Computerprogramm AIS (Arzt-Informationssystem) der Universitäts-Augenklinik Tübingen ausgewählt und deren Daten in eine Excel-Datei übertragen (Version 10-0 Microsoft Corporation). Anschließend wurden alle ausgewählten Patienten auf das Zutreffen der Einschlusskriterien per Hand mittels der Computerakte durchgesehen.

Die Einschlusskriterien umfassten alle Patienten mit Eingabe von rt-PA in das vordere oder hintere Augensegment in einem Zeitraum von 1/2001 bis 10/2005 an der Universitäts-Augenklinik Tübingen.

2.2. Zusammensetzung der Gruppen

Die Patienten wurden anhand ihrer Grunderkrankung für die Auswertung in 3 Hauptgruppen unterteilt.

Gruppe 1 umfasst solche Patienten, welche eine intravitreale Gabe von rt-PA aufgrund einer subretinalen Blutung bei altersbezogener Makuladegeneration erhalten hatten.

Gruppe 2 schließt alle Patienten ein, bei denen eine intravitreale Gabe von rt-PA erfolgte, jedoch nicht bei AMD, sondern aufgrund unterschiedlicher anderer Erkrankungen.

Gruppe 3 beinhaltet solche Patienten, bei welchen rt-PA in die Vorderkammer appliziert wurde, und Sonderfälle, bei welchen die Eingabe von rt-PA zusätzlich in den Glaskörper erfolgte.

2.3. Zusammensetzung der Daten

Für die Datensammlung wurde zum einen das Krankenblatt analysiert und zum anderen eine Bildauswertung durchgeführt (s. u.).

2.3.1. Analyse des Krankenblatts

Von allen Patienten, die in die retrospektive Studie gingen, wurden folgende Daten aus dem Krankenblatt aufgenommen:

- Name und Vorname;
- Geburtsdatum;
- Operationsdatum;
- Alter bei der Operation (= OP);
- Augenanamnese;
- internistische Vorerkrankungen;
- Einnahme von blutgerinnungshemmenden Substanzen (z. B. Acetylsalicylsäure, Phenprocoumon);
- Menge von rt-PA und Art des verwendeten Gases;
- eventuelle Folgeoperationen;
- Diagnose für den Einsatz von rt-PA;
- Alter der Blutung bei Erstvorstellung in Tagen:

Hierzu wurden anamnestische Angaben der Patienten in Gruppe 1 und 2 aus dem Krankenblatt ausgewertet. Das Alter der Blutung wurde in 4 Gruppen unterteilt:

- Alter der Blutung 0–3 Tage (Bltg-A/a);
- Alter der Blutung 4–7 Tage (Bltg-A/b);
- Alter der Blutung 8–14 Tage (Bltg-A/c);
- Alter der Blutung > 14 Tage (Bltg-A/d).

- Visus: Für die statistische Auswertung wurden die in der Akte dokumentierten Visuswerte in logMAR-Einheiten umgewandelt.

Gruppen 1 und 2:

- a. Bei allen Patienten wurde der präoperative Visus in logMAR aus der Akte übernommen (präop-Visus).
- b. Postoperativ wurde der bestkorrigierte Visus in logMAR einmal im Zeitraum von 1 Tag bis 1 Monat nach rt-PA Eingabe dokumentiert (1 Tag – 1 Monat).
- c. Zuletzt hielt man den bestkorrigierten Visus in logMAR fest, bei der letzten Vorstellung (= lastvisit) samt Zeitpunkt.
- d. Visuslast-prä bezeichnet die Visusentwicklung präoperativ (a.) im Vergleich zu Endvisus (c.).
- e. Visusdiff bezeichnet die Visusentwicklung präoperativ (a.) im Vergleich zu 1 Tag bis 1 Monat (b.) nach OP.

Gruppe 3:

- a. Bei allen Patienten wurde der präoperative Visus in logMAR erhoben (präop-Visus).
- b. Postoperativ wurde der bestkorrigierte Visus in logMAR einmal im Zeitraum von 1 Tag bis 1 Woche nach rt-PA Eingabe festgehalten (Visus 1 Tag – 1 Woche).
- c. Im Falle einer anschließenden Vorderkammerspülung wurde der Visus in logMAR auch nach der Spülung gemessen.

2.3.2. Bildauswertung

Mithilfe des Bildprogramms VISUPAC (Version Zeiss, Jena) durchsuchten wir zunächst alle Patientendaten nach prä- und postoperativen Bildern. Wo keine digitalen Bilder vorlagen, wurde die Patientenakte auf das Vorliegen von Dias überprüft, welche dann gegebenenfalls eingescannt und wie die digitalen Bilder ausgewertet wurden.

Von jedem Patienten übertrugen wir repräsentative Bilder zu allen Zeitpunkten in eine PowerPoint-Datei (Office 2007, Microsoft Corporation).

a. Blutungsgröße:

Von jedem Patienten wurde im unmittelbar präoperativen Bild die Blutungsfläche durch Umfahren der Blutungsränder mit der Software des Bildprogrammes VISUPAC ausgemessen (s. Abb. 5). Anschließend rechnete man die absolute Fläche durch Zugrundelegen einer Standard-Papillenfläche von $2,54 \text{ mm}^2$ in Anzahl an Papillenflächen um.

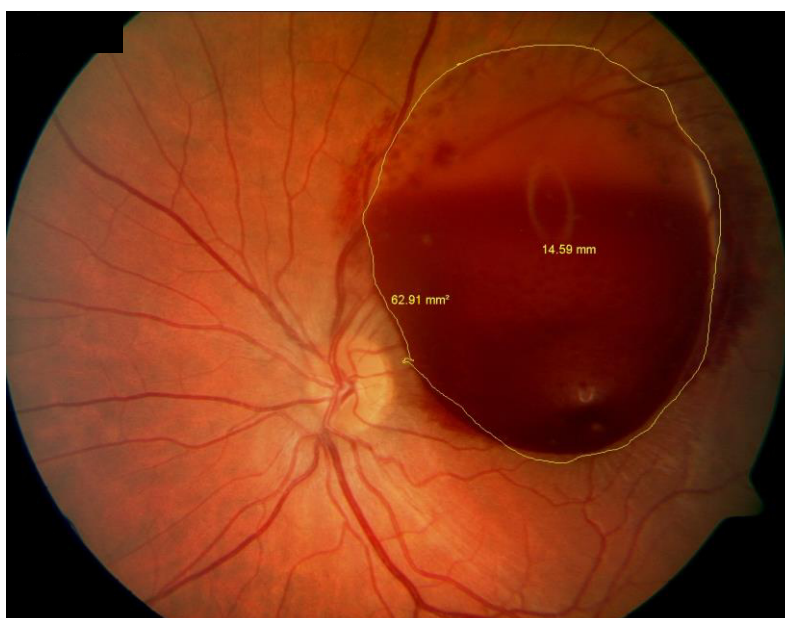


Abbildung 5: Beispiel für die Messung einer Blutungsgröße

b. Lage der Blutung:

Der Untersucher teilte die Lage der Blutung nach eigenem Ermessen ein in entweder als subretinal oder als unter dem retinalen Pigmentepithel (RPE) gelegen. Als retinale Blutungen wurden solche Blutungen eingestuft, die eher flach, hellrot und mit gefiederten Rändern waren (s. Abb. 6). Als unter dem RPE gelegene (sub-RPE) Blutungen wurden eher dickere, dunkle Läsionen mit scharfen Rändern bewertet (s. Abb. 7).

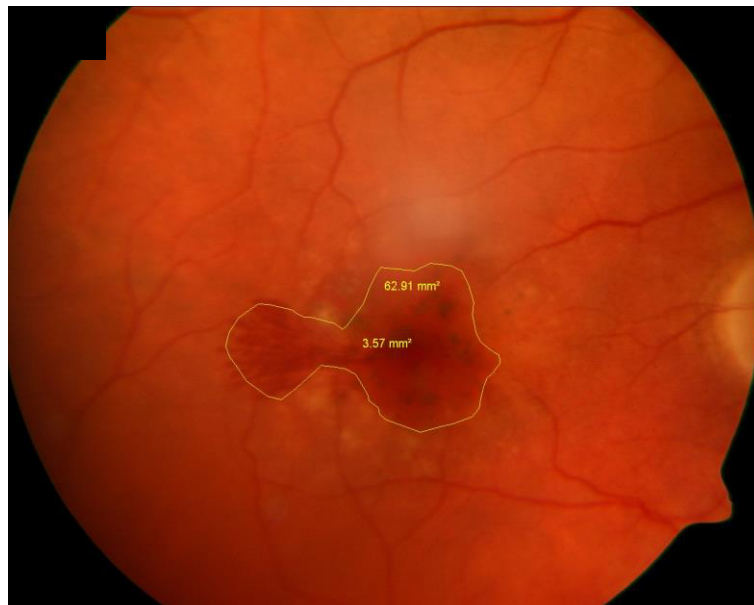


Abbildung 6: Beispiel für eine subretinale Blutung

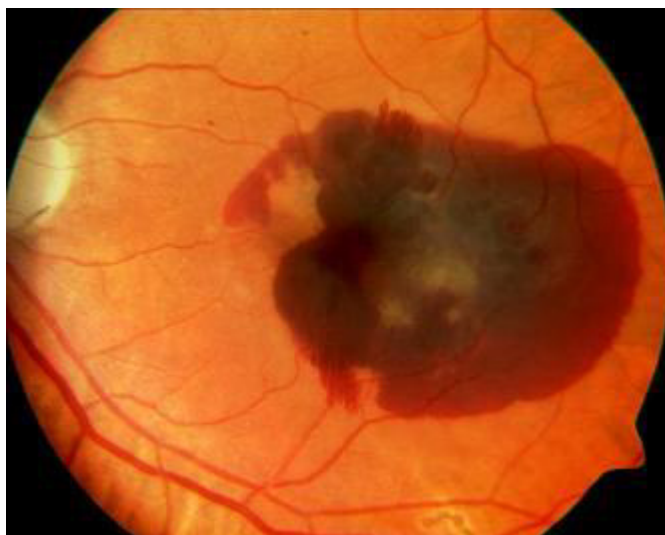


Abbildung 7: Beispiel für eine unter dem retinalen Pigmentepithel gelegene (sub-RPE) Blutung

In Gruppe 3 standen keine Bilder zur Verfügung, es wurden nur retrospektive Daten erhoben und der Effekt der Injektion anhand des klinischen Verlaufs (aus der Krankenakte ersichtlich) bewertet.

2.3.3. Verlagerung der Blutung

Bei allen Patienten wurde überprüft, ob durch die Injektion eine vollständige, unvollständige oder keine Verlagerung der Blutung stattgefunden hatte. Als vollständige Verlagerung wurde definiert, wenn die Makula frei von Blut war. Als unvollständige Verlagerung wurde bezeichnet, wenn eine Verlagerung bestimmter Blutungsanteile zwar zu erkennen war, die Makula jedoch nicht frei war. Die notwendige Information erhielten wir entweder aus der Bilddokumentation oder aus den Aufzeichnungen der Krankenakte, wenn diese eine Einteilung nach obigen Kriterien erlaubten.

2.4. Datensicherung, Datenschutz, Statistik

Die patientenbezogenen Daten wurden nach Pseudonymisierung, in eine Excel-Datenbank (Version 10-0) eingegeben und bearbeitet. Entsprechend der Zielsetzung der vorliegenden Arbeit erstellten wir anhand der gewonnenen Daten aus dem Excel-Programm Tabellen für die einzelnen Behandlungsgruppen.

Die Tabelle 1 (Fälle mit AMD) wurde dann schließlich auf das Statistikprogramm des Softwarepakets JMP Version 7 übertragen. Mithilfe dieses Programms konnten wir verschiedene Analysen bzw. Tests durchführen, z. B. Kontingenztafelanalysen (meist 4 Feldertafel), Fisher's Exakter Test, t-Test, lineare Regression, logistische Regression und Korrelationen.

Ein p-Wert kleiner als das gewählte Signifikanzniveau von 5 % bedeutet in unserer Arbeit ein statistisch signifikantes Ergebnis.

3. Ergebnisse

Der computergestützte Suchlauf ergab 197 Patienten, von denen durch manuelle Überprüfung 168 Patienten die Kriterien für diese Arbeit erfüllten.

3.1. Ergebnisse der Gruppe 1

Gruppe 1 umfasste insgesamt 130 Augen von 128 Patienten, 2 Patienten wurden an beiden Augen zu unterschiedlichen Zeitpunkten behandelt. In allen Fällen wurde die rt-PA-Injektion mit einer Gastamponade (Octafluorpropan) kombiniert. Davon erhielten 79 nur eine rt-PA/Gas-Eingabe. In 51 Fällen wurde im Anschluss an die rt-PA-Injektion noch ein Folgeeingriff durchgeführt, wie Pars-plana-Vitrektomie (= ppV), full macular translocation (= FMT= Makulatranslokation), photodynamische Therapie (= PDT) und choroidale Neovaskularisation-Extraktion (= CNV-Extraktion).

In 19 Fällen war der zweite Eingriff nach vorangegangener rt-PA/Gas-Eingabe eine Makulatranslokation, davon 2 Fälle nach einer zweiten rt-PA-Injektion und 1 Fall mit anschließender Laserkoagulation und viermaliger PDT bei Membranrezidiv. In 12 Fällen wurde eine chirurgische Extraktion der choroidalen Neovaskularisation (CNV) durchgeführt, wobei 1 mit einer intravitrealen Triamcinoloneingabe kombiniert war. Hierzu gehören auch 2 Fälle, bei denen es nach der rt-PA-Injektion zu einer rhegmatogenen Netzhautablösung kam, welche in 1 Fall mit einer Plombe versorgt wurde und anschließend eine Vitrektomie mit CNV-Extraktion durchgeführt wurde. Im zweiten Fall waren insgesamt 4 Vitrektomien mit Öltamponade notwendig, in deren Rahmen auch eine CNV-Extraktion durchgeführt wurde. In 8 Fällen wurde im Anschluss an die rt-PA-Injektion eine PDT durchgeführt. Dies beinhaltet 4 Fälle mit 1× PDT (hiervon 1 Fall mit nochmaliger rt-PA- und Gaseingabe), 2 Fälle mit 3× PDT, 1 Fall mit 2× PDT und 1 Fall mit 5× PDT.

Bei 7 Fällen wurde eine dichte Glaskörperblutung mittels ppV abgesaugt und die subretinale Blutung wegen schon bestehender Organisation belassen. Weitere Zweiteingriffe umfassten eine reine intravitreale Injektion von Triamcinolon (2 Fälle) und eine erneute Eingabe von rt-PA/Gas (2 Fälle). In 1 Fall konnte aus der Dokumentation in der Patientenakte kein sicherer Rückschluss auf die Operationen gezogen werden, sodass dieser nicht berücksichtigt wurde. Von den insgesamt 128 Patienten waren 52 Männer und 76 Frauen.

Das Durchschnittsalter betrug $78,3 \pm 8$ Jahre (Minimum 52, Maximum 94). Der Nachbeobachtungszeitraum nach der ersten Injektion betrug im Median 3 Monate (Minimum 1 Tag, Maximum 35 Monate). 41 Patienten nahmen Acetylsalicylsäure, 9 Phenprocoumon und 78 nahmen keine Antikoagulantien. Die mediane Blutungsgröße in Papillenfläche war 6 (Minimum 0,74, Maximum 35; $n = 62$).

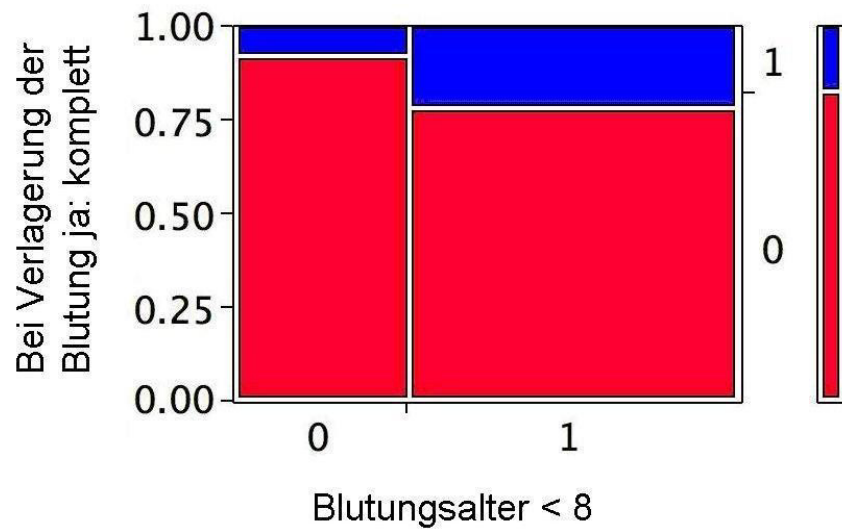
3.1.1. Indikation

Grund für die rt-PA-Gabe war bei allen 130 Fällen eine altersbedingte Makuladegeneration (AMD).

3.1.2. Alter der Blutung

Blutungsalter – Verlagerung der Blutung:

Es zeigte sich eine Tendenz einer stärkeren Verlagerung der Blutung je frischer die Blutung war. Der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,1935$; Abb. 8).



Blutungsalter < 8 bei Verlagerung der Blutung ja: komplett

Count	0	1	
Row %			
0	22 91.67	2 8.33	24
1	35 77.78	10 22.22	45
	57	12	69

Abbildung 8: Kontingenzanalyse. Zusammenhang zwischen der kompletten Verlagerung der Blutung mit Blutungsalter $p = 0,1935$.

Blutungsalter – Visusentwicklung:

Es zeigte sich ein Trend für einen Visusanstieg durch die Behandlung sowohl im Zeitintervall von 1 Tag bis 1 Monat ($p = 0,1427$; Abb. 9) als auch bezüglich des Endvisus bei letzter Vorstellung ($p = 0,1696$; Abb. 10) mit kürzerem Bestehen der Blutung. Der Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant.

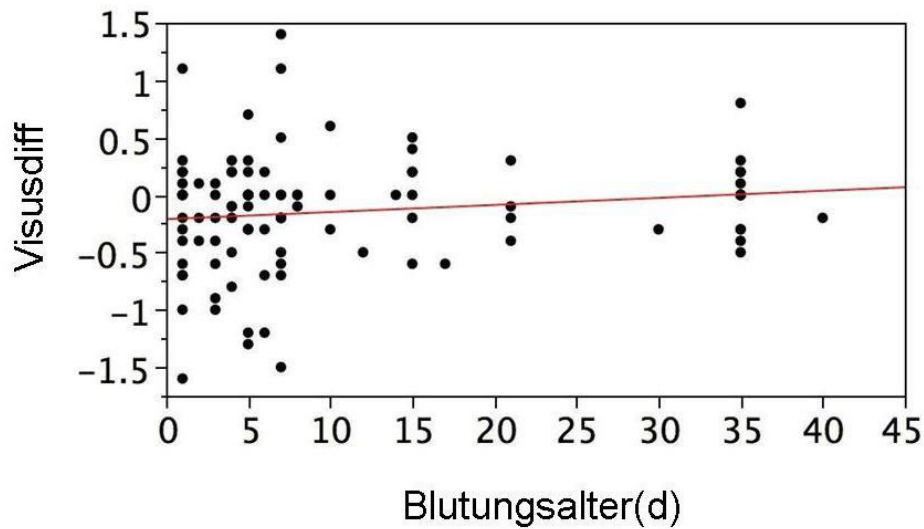


Abbildung 9: Bivariate Regressionsanalyse des Zusammenhangs zwischen Visusanstieg bis zu 1 Monat nach Behandlung im Vergleich zu präoperativ (Visusdiff, d. h. die Visuentwicklung präoperativ im Vergleich zu 1 Tag bis 1 Monat nach Eingabe von rt-PA/Gas) und dem Alter der Blutung in Tagen (= d), $p=0,1427$.

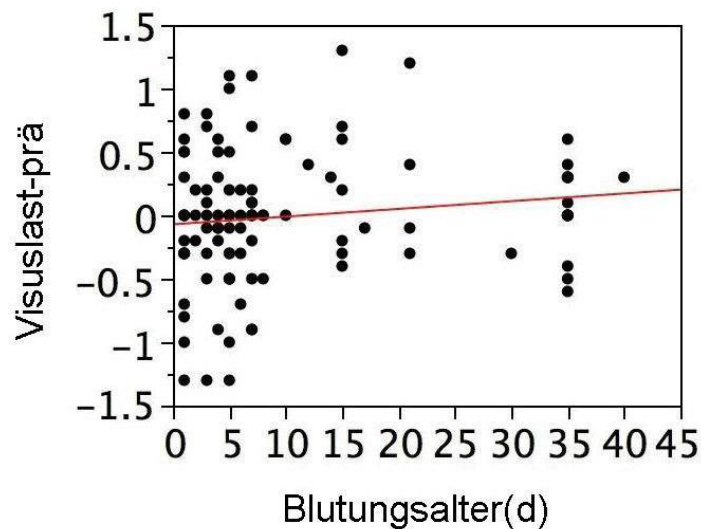


Abbildung 10: Bivariate Regressionsanalyse des Zusammenhangs zwischen Visusanstieg bei letzter Vorstellung im Vergleich zu präoperativ (Visuslast-prä, d. h. Visuentwicklung präoperativ im Vergleich zum Endvisus) und dem Alter der Blutung in Tagen (= d), $p=0,1696$.

Für die Gruppe der frischen Blutung (< 8 Tage) konnte allerdings für den Endvisus ($p = 0,0361$; Abb. 11) ein statistisch signifikanter Visusanstieg gegenüber den späteren behandelten Blutungen festgestellt werden, wobei der Anstieg zum Zeitpunkt 1 Tag bis

Monat nicht signifikant besser war ($p = 0,093$; Abb. 12). Der mittlere Visusanstieg für den Endvisus war in der Gruppe < 8 Tage $-0,083 \pm 0,06$ logMAR-Einheiten im Gegensatz zu $0,14 \pm 0,08$ logMAR-Einheiten in der Gruppe, welche erst nach 8 Tagen behandelt wurde.

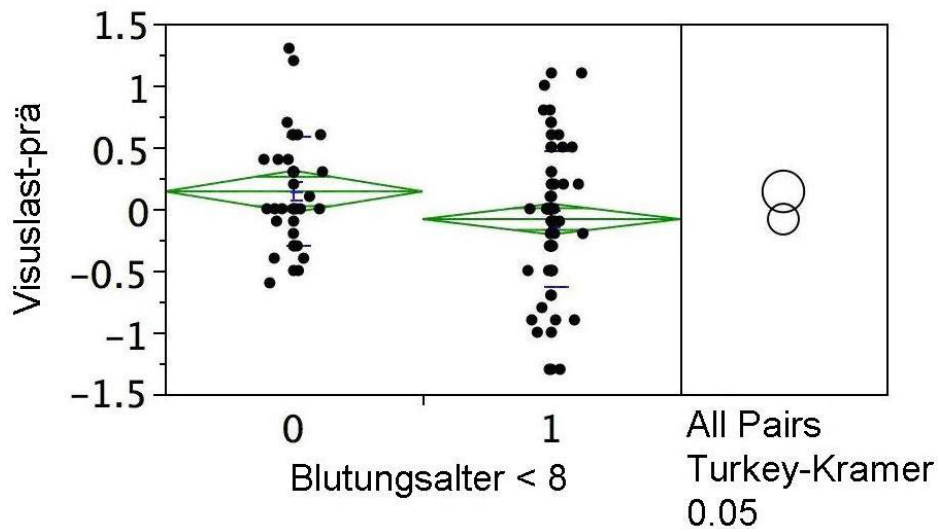


Abbildung 11: Bivalente Regressionsanalyse des Zusammenhangs von Visusanstieg bei letzter Vorstellung und präoperativ (Visuslast-prä, d. h. Visusentwicklung präoperativ im Vergleich zum Endvisus) und Blutungsalter kleiner als 8 Tage, $p = 0,0361$.

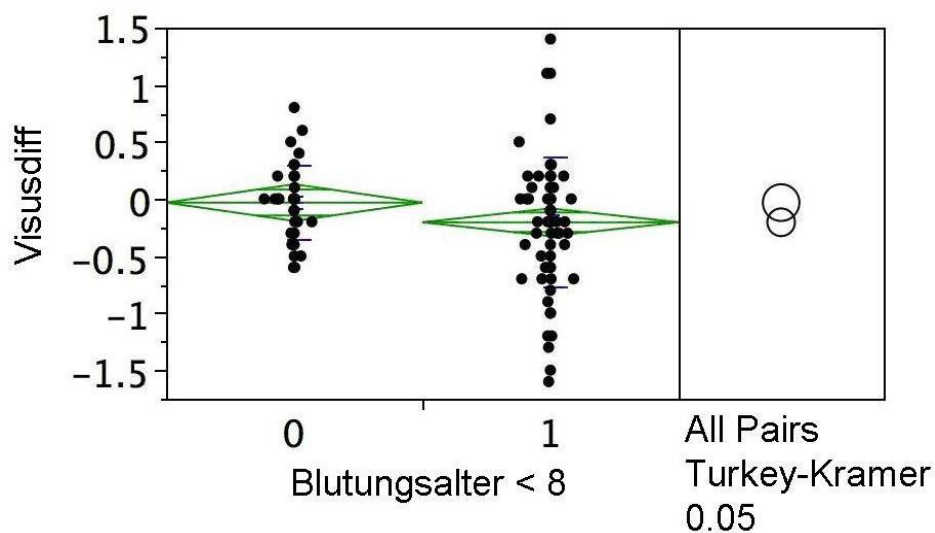


Abbildung 12: Bivalente Regressionsanalyse des Zusammenhangs von Visusentwicklung präoperativ im Vergleich zu 1 Tag bis 1 Monat nach Behandlung (Visusdiff, d. h. Visusentwicklung präoperativ im Vergleich zu 1 Tag bis 1 Monat nach Eingabe von rt-PA/Gas) und Blutungsalter kleiner als 8 Tage, $p = 0,093$.

3.1.3. Verlagerung der Blutung

Bei 78 von 130 Augen kam es nach der rt-PA-Injektion zu einer Verlagerung der Blutung. 13 dieser 78 hatten eine komplette und 65 eine inkomplette Verlagerung. Bei 46 Patienten wurde die Blutung nicht verlagert, und 6 Patienten wurden unvollständig dokumentiert.

Antikoagulantien - Blutungsgröße/Verlagerung:

Die Antikoagulantientherapie hatte keinen Einfluss auf die Blutungsgröße ($p = 0,6783$; Abb. 13) und die Rate an Verlagerung ($p = 0,1267$; Abb. 14). Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten ist die Aussagekraft dieser Ergebnisse jedoch eingeschränkt.

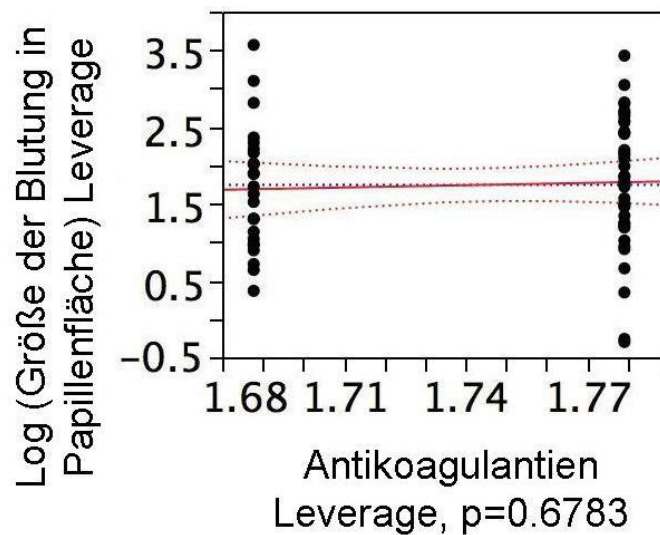
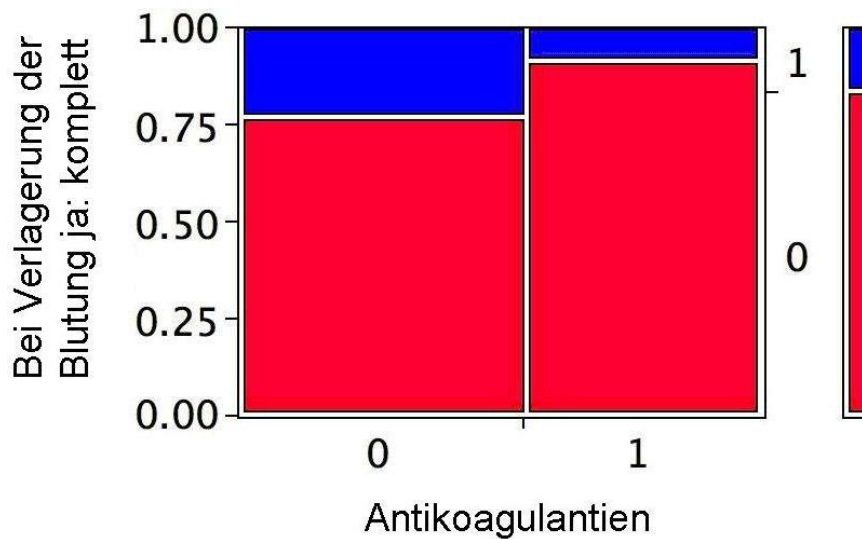


Abbildung 13: Kontingenzanalyse. Abhängigkeit der Größe der Blutung in Papillenflächen von der Antikoagulantienaufnahme, $p = 0,6783$.



Antikoagulantien bei Verlagerung der Blutung ja oder nein

Count	0	1	
Row %			
0	33 76.74	10 23.26	43
1	32 91.43	3 8.57	35
	65	13	78

Abbildung 14: Kontingenzanalyse. Zusammenhang bei Verlagerung der Blutung ja: komplett mit Antikoagulantieneinnahme, $p = 0,1267$.

Blutungsgröße – Verlagerung:

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Blutungsgröße und einer Verlagerung ($p = 0,08031$; Abb. 15).

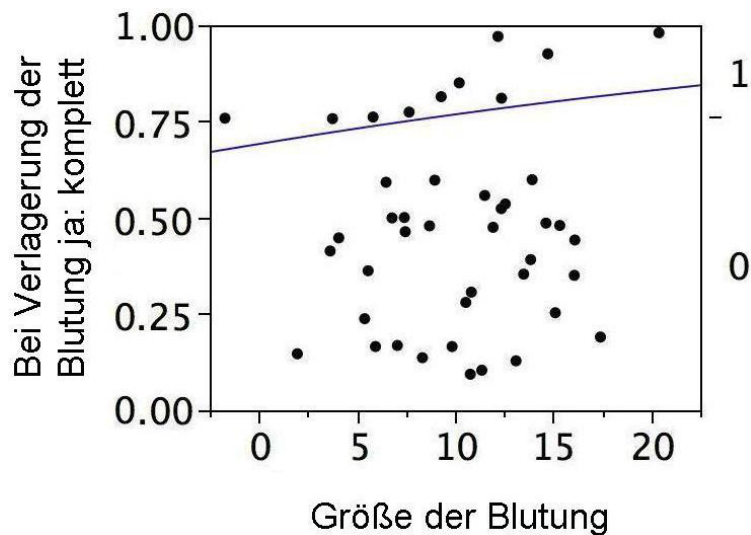


Abbildung 15: Logistische Regressionsanalyse; zeigt den Zusammenhang zwischen einer kompletten Verlagerung der Blutung und der Blutungsgröße in Papillenfläche, $p = 0,08031$.

3.1.4. Visus

Der mittlere Visusanstieg lag bei $-0,21$ für den Zeitraum 1 Tag bis 1 Monat und bei $-0,07$ für den Endvisus in logMAR-Einheiten. 50 von 130 Patienten (38,46 %) zeigten eine Visusverbesserung.

Visus – Blutungsalter:

Unter den 50 Patienten mit Visusverbesserung waren 15 Patienten (30 %) mit einer frischen Blutung (Alter der Blutung 0–3 Tage = Bltg-A/a; s. 2.3.1.) und 18 (36 %) mit einer 4–7 Tage alten Blutung. 12 dieser 50 Patienten (24 %) hatten eine alte Blutung. Bei 5 Patienten mit Visusverbesserung lagen keine ausreichenden Daten bezüglich des Alters der Blutung vor (s. auch 3.1.2. Blutungsalter – Visusentwicklung).

Blutungsgröße – Visusentwicklung:

Weder für den Visus (1 Tag – 1 Monat) noch für den Endvisus konnte eine statistisch signifikante Abhängigkeit von der Blutungsgröße gezeigt werden ($p = 0,95$; Abb. 16).

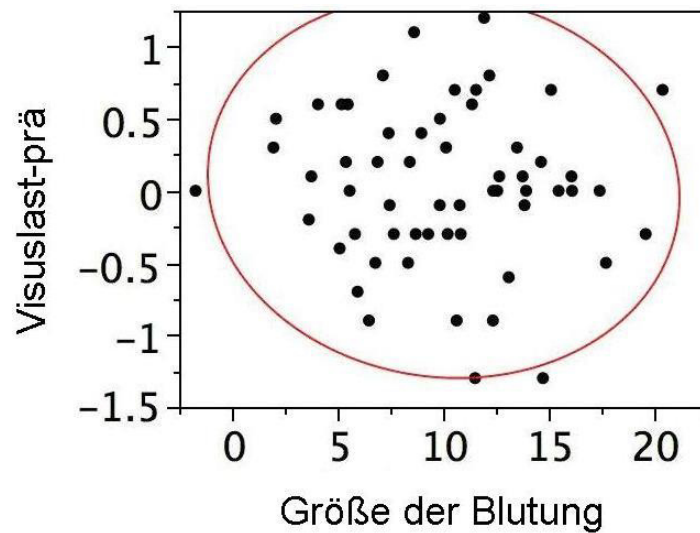


Abbildung 16: Bivariate Regressionsanalyse des Zusammenhangs zwischen Visusanstieg bei letzter Vorstellung im Vergleich zu präoperativ (Visuslast-prä) und der Größe der Blutung in Papillenfläche, $p = 0,95$.

Alter – Visusentwicklung:

Die mittlere Visusentwicklung war nicht vom Patientenalter bei OP abhängig

($p = 0,95$; Abb. 17).

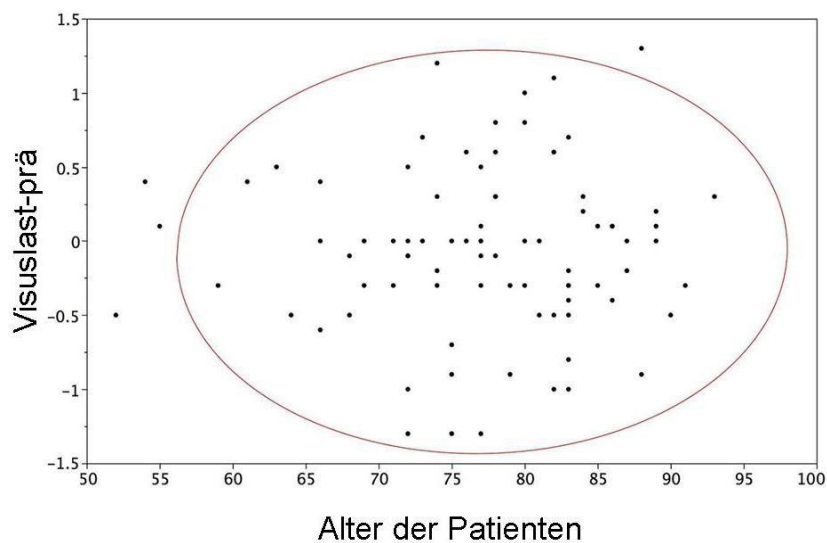


Abbildung 17: Zusammenhang zwischen Visusanstieg bei letzter Vorstellung im Vergleich zu präoperativ (Visuslast-prä) und dem Alter der Patienten (in Jahren), $p = 0,95$.

Zusätzliche Maßnahme – Visusentwicklung:

Patienten mit einem Zweiteingriff (s. 3.1.) zeigten keinen signifikanten Anstieg des mittleren Visus im Vergleich zu solchen Patienten, welche nur eine rt-PA/Gas-Eingabe hatten. Weder für solche Patienten ohne Zweitmaßnahme noch für solche mit Folgeeingriffen konnte eine statistisch signifikante Visusverbesserung durch die Behandlung gezeigt werden ($p = 0,1723$; Abb. 18).

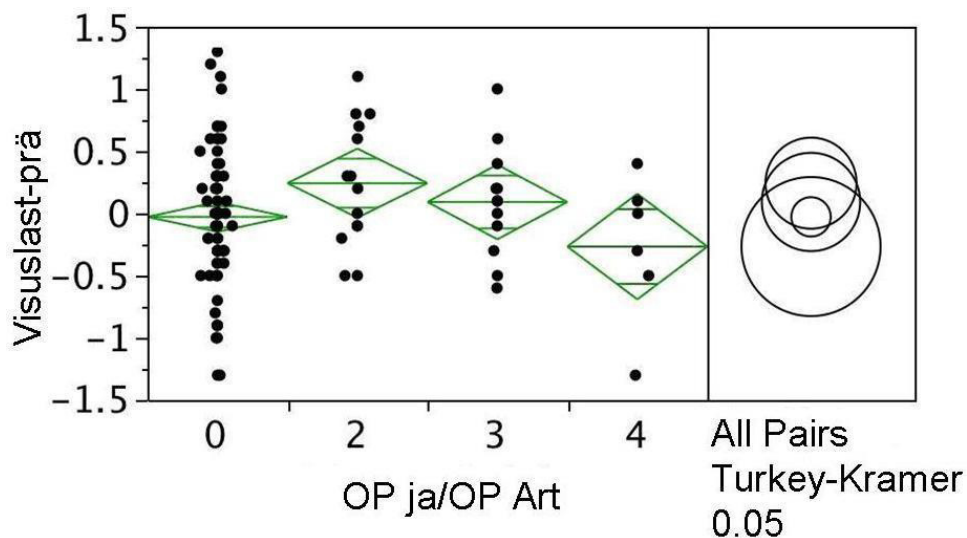


Abbildung 18: Bivalente Regressionsanalyse des Zusammenhangs des Visus (in logMAR) bei Patienten nach rt-PA/Gas mit Folge-OP und Patienten mit alleiniger rt-PA/Gas-Gabe, $p = 0,1723$.

Blutungslage – Visusverbesserung:

Der Endvisus war für subretinale Blutungen signifikant besser als bei unter dem RPE gelegenen Blutungen ($p = 0,01$; Abb. 19).

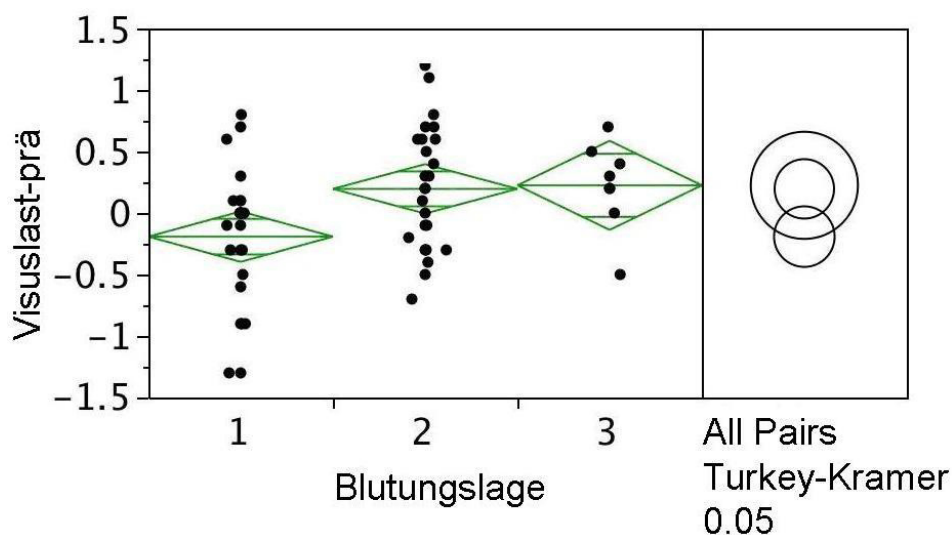


Abbildung 19: Bivalente Regressionsanalyse des Zusammenhangs des Visuslast-prä (in logMAR) mit unterschiedlicher Blutungslage, $p = 0,01$.

3.2. Ergebnisse der Gruppe 2

An der Auswertung nahmen 25 Patienten teil (s. Anhang Tabelle 1). 12 Frauen und 13 Männer aus unterschiedlichen Altersgruppen mit einem Durchschnittsalter von $61,2 \pm 19$ Jahren (Minimum 23, Maximum 94) wurden analysiert. In dieser Gruppe zeigten 9 von 12 Frauen und 8 von 13 Männern eine Visusverbesserung, wobei das Alter der Patienten keinen Einfluss auf das Ergebnis zu haben scheint.

21 von 25 Patienten bekamen rt-PA (50 μg) und C_3F_8 -Gas (0,5 ml), 3 bekamen nur 20 μg rt-PA ohne Gas, und 1 Patient bekam 50 μg rt-PA mit Xenon (Gas). 68 % der Patienten in dieser Gruppe profitierten von der Behandlung.

3.2.1. Indikation

Grund für die rt-PA-Gabe war bei 8 Patienten ein retinales Makroaneurysma. 6 Patienten hatten eine Valsalva-Retinopathie. Bei 3 Patienten kam es zu einer Blutung im Rahmen eines venösen Gefäßverschlusses. 2 Patienten hatten eine Gefäßmissbildung, und bei 2 Patienten kam es zu einer subretinalen Blutung im Rahmen einer Contusio bulbi. 4 weitere Patienten

hatten Blutungen unterschiedlicher Ursache (Thrombozytopenie, Blutung bei Diabetes, Nachblutung nach Makularotation, Nachblutung nach ppV bei diabetischer Retinopathie).

3.2.2. Alter der Blutung

Nach Alter der Blutung wurden die Patienten in 4 Gruppen eingeteilt:

- Bltg-A/a (0–3 Tage): 12 Patienten;
- Bltg-A/b (4–7 Tage): 2 Patienten;
- Bltg-A/c (8–14 Tage): 3 Patienten;
- Bltg-A/d (> 14 Tage): 4 Patienten;
- keine Angaben: 4 Patienten.

3.2.3. Verlagerung der Blutung

9 von 25 Patienten zeigten nach der rt-PA-Injektion eine Verlagerung der Blutung. Bei 8 der 9 Patienten mit Verlagerung der Blutung bestand die Blutung im Vorfeld weniger als 14 Tage. Bei 3 von 9 Patienten kam es zu einer kompletten Verlagerung und bei 6 von 9 Patienten zu einer inkompletten Verlagerung der Blutung. 13 von 25 Patienten zeigten keine Veränderung (= keine Blutungsverlagerung). Bei 3 von 25 Patienten konnte die Verlagerung mangels Dokumentation nicht beurteilt werden.

3.2.4. Visus

Die Visuswerte wurden wie in Gruppe 1 bestimmt und ausgewertet. 17 von 25 Patienten zeigten bei der letzten Vorstellung eine Visusverbesserung, davon hatten 10 Patienten ursprünglich eine frische Blutung (Bltg-A/a), ein Patient hatte eine 7 Tage alte Blutung (Bltg-A/b), bei 3 Patienten bestand ursprünglich eine Blutung der Gruppe Bltg-A/c, bei 2 Patienten eine Blutung der Gruppe Bltg-A/d (> 14 Tage), und bei einem Patienten gab es keine Angabe

zum Alter der Blutung. Bei 2 von 25 Patienten blieb der Visus unverändert. Bei 3 von 25 Patienten sah man eine Verschlechterung. Dieses Ergebnis scheint jedoch nicht im Zusammenhang mit dem Alter der Blutung zu stehen, da dieses zwischen 1 Tag und älter als 4 Wochen lag. Bei 3 von 25 Patienten waren keine Visusangaben verfügbar.

3.2.5. Blutungsgröße

Bei 11 von 25 Patienten bestand eine vollständige prä- und postoperative Fotodokumentation. Die mediane Blutungsgröße dieser Fälle war $7,09 \pm 4,27$ Papillenfläche (Minimum 0,72, Maximum 16,02).

Die größte Blutung trat bei 1 Patienten mit einer Zentralvenenthrombose auf (s. Tabelle 1, Zeile 11). Sie war bei Erstvorstellung 1 Tag alt, und der Patient nahm keine blutgerinnungshemmenden Medikamente. Es kam durch die Behandlung zu einer kompletten Blutungsverlagerung und einer Visusverbesserung.

Die kleinste Blutung trat bei einer Valsalva-Retinopathie auf (s. Tabelle 1, Zeile 3). Sie war bei der Erstvorstellung 8 Tage alt, und der Patient nahm keine blutgerinnungshemmenden Medikamente ein. Bei diesem Patienten war der Nachbeobachtungszeitraum jedoch auf 1 Tag postoperativ begrenzt, sodass keine weiteren Aussagen gemacht werden konnten.

3.3. Ergebnisse der Gruppe 3

Diese Gruppe umfasste am 01. Juli 2006 14 Patienten mit 15 Augen die eine Fibrinreaktion bzw. eine Blutung in der Vorderkammer zeigten: bei 9 Fällen mit ppV, in 5 Fällen mit Trauma und 1 Fall mit unvollständiger Anamnese.

In die Auswertung gingen 5 Frauen und 9 Männer aus unterschiedlichen Altersgruppen ein. 3 von 15 Augen bekamen 10 μg rt-PA, 7 bekamen 20 μg rt-PA, 3 bekamen 25 μg rt-PA, 1 Patient bekam 50 μg rt-PA, und bei 1 Patienten haben wir keine Angaben. Grund für die rt-

PA-Injektion war bei 10 Patienten eine postoperative Fibrinreaktion, 2 Patienten hatten eine postoperative Vorderkammerblutung, und bei 2 Patienten wurde rt-PA in der Primärversorgung nach einem Trauma eingesetzt. 3 von 15 Augen sind zu Sonderfällen zusammengefasst, weil bei ihnen rt-PA sowohl in die Vorderkammer wie auch in den Glaskörper aus unterschiedlichen Gründen appliziert wurde. Bei 7 von 15 Augen sah man eine Visusverbesserung, das entspricht 46 %. 5 Augen zeigten keine Veränderung, und bei 3 Augen sahen wir eine fragliche Verschlechterung aufgrund der schlechten Ausgangssehstärke (s. Tabelle 2). Klinisch sah man bei 6 Patienten eine komplette Fibrinresorption und bei 3 eine deutliche Fibrinauflösung. 3 Patienten wiesen eine Rest- bzw. eine Nachblutung auf. Bei 1 weiteren Patienten verblieb bei klarem Einblick eine pigmentierte Fibrosemembran, bei einem weiteren Patienten, der zu den Sonderfällen zählte, zeigte sich ebenfalls ein Erfolg, und bei 1 Patienten ist die klinische Auswertung nicht dokumentiert. Der Erfolg war so definiert, dass aufgrund der präoperativen Behandlung mit rt-PA vor einer geplanten ppV bei Ablatio bei Chorioretinitis der Eingriff komplikationslos abläuft.

4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde der Behandlungsverlauf von 167 Patienten, die wegen eines ophthalmologischen Krankheitsbildes an der Universitäts-Augenklinik Tübingen mit rt-PA mit oder ohne zusätzliche Gasinjektion behandelt wurden, untersucht.

Wegen heterogener Krankengeschichte/Behandlungsindikation und anschließendem Behandlungsablauf wurden alle Patienten in 3 Gruppen unterteilt. Die einzelnen Gruppen wurden getrennt voneinander ausgewertet. Die Gruppe 1 umfasst alle Patienten mit intravitrealer Eingabe bei subretinaler und sub-RPE-Blutung bei altersbedingter Makuladegeneration, und die Gruppe 2 beinhaltet alle Patienten mit intravitrealer Eingabe bei sub- oder epiretinaler Blutung unterschiedlicher Genese. In der Gruppe 3 sind Patienten mit rt-PA-Eingabe in die Vorderkammer und Sonderfälle, die sowohl rt-PA in die Vorderkammer als auch in den Glaskörper bekamen, zusammengefasst. Es wurde untersucht, ob die Behandlung mit rt-PA (mit oder ohne Gasinjektion) tatsächlich eine Visusverbesserung bewirken kann und ob verschiedene Faktoren, wie z. B. Blutungsdauer, Blutungsgröße und Antikoagulantien, einen Einfluss auf das Endergebnis haben.

In der größten Gruppe („rt-PA/Gas bei submakulärer Blutung im Rahmen einer altersbedingten Makuladegeneration“), welche als einzige statistisch ausgewertet wurde, waren die meisten getesteten Parameter nicht signifikant. Lediglich eine Blutungsdauer kleiner als 8 Tage und das Vorliegen einer subretinalen Blutung waren mit einem signifikant besseren Endvisus assoziiert.

In der zweitgrößten Gruppe („rt-PA/Gas bei Patienten mit submakulärer Blutung (nicht bei altersbedingter Makuladegeneration)“) waren die Ergebnisse insgesamt besser, wobei es sich aufgrund der heterogenen Vorgeschichte nur um eine deskriptive Auswertung handelt.

Im vorderen Augenabschnitt (die dritte und letzte Gruppe) war rt-PA eine wirksame Therapie bei Fibrinreaktion ohne schwerwiegende Nebenwirkungen.

4.1. Einsatz von rt-PA/Gas bei submakulärer Blutung im Rahmen einer altersbedingten Makuladegeneration

Es gibt zahlreiche Studien über die Anwendung von rt-PA/Gas bei submakulären Blutungen im Rahmen einer altersbedingten Makuladegeneration (Meier et al. 1999, Kamei et al. 1999). Diese stellen, wie auch in der vorliegenden Studie (Gruppe 1), die häufigste Indikation für eine intraokulare rt-PA-Gabe dar, welche üblicherweise, wie auch in allen unseren Fällen, mit einer zusätzlichen Gasinjektion kombiniert wird. Hierbei soll durch das rt-PA eine Lyse des Blutes erreicht werden, welches dann durch die Gasblase und die entsprechende Lagerung aus der Netzhautmitte verlagert werden soll (Bennett et al. 1990, Berrocal et al. 1996, Humayun et al. 1998, Ohji et al. 1998, Buhl et al. 1999, Hassan et al. 1999, Hesse et al. 1999a, Hesse et al. 1999b, Kamei et al. 1999, Meier et al. 1999, Scupola et al. 1999, Krepler et al. 2000, Chen et al. 2001, Hattenbach et al. 2002, Reyders et al. 2002, Schulze und Hesse 2002, Ratanasukon und Kittantong 2005, Wu und Sheu 2005). Weiterhin wird diskutiert, ob die lytische Aktivität von rt-PA überhaupt notwendig ist und eine reine Verdrängung des Blutes nicht auch durch die Gasblase alleine erreicht werden kann. Bis Studien mit größeren Fallzahlen vorliegen, muss diese Frage als ungeklärt angesehen werden (Buhl et al. 1999). Unabhängig vom Wirkungsmechanismus soll diese Behandlung also durch eine schnelle symptomatische Therapie die Möglichkeit einer rascheren Visusrehabilitation und damit eine Verbesserung der Lebensqualität ermöglichen (Hattenbach et al. 2002).

Insgesamt zeigte sich bei unserer Studie in 38,46 % der behandelten Augen in der Gruppe 1 nach einem mittleren Nachbeobachtungszeitraum von 6,49 Monaten eine Visusverbesserung (s. 3.1.4.). Diese retrospektive Beurteilung deckt sich mit denen anderer Untersucher, die

ebenfalls einen günstigen Einfluss der Behandlung subfovealer Blutungen mit einer rt-PA-Injektion erzielt haben (Buhl et al. 1999).

In verschiedenen Studien wurde auch der Einfluss bestimmter prognostischer Faktoren auf das Endergebnis untersucht. So ist z. B. die Blutungslage ausschlaggebend für das Ergebnis, denn es hat sich gezeigt, dass oberflächliche (subretinale) Blutungen besser mit rt-PA/Gas behandelt werden können als tiefer gelegene (sub-RPE) Blutungen (Krepler et al. 2000, Hattenbach et al. 2002).

Nicht nur die Blutungslage, sondern auch die Blutungsdicke war Gegenstand verschiedener Studien. Es zeigte sich, dass sogenannte dünne Blutungen besser behandelbar sind als dicke (Bennett et al. 1990, Scupola et al. 1999, Schulze und Hesse 2002). In unserer Studie gab es jedoch keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Blutungsdicke und Visusverbesserung. Der Grund für unser abweichendes Ergebnis könnte in unserer niedrigen Patientenzahl begründet sein, die die statistische Aussagekraft erschwert. Jedoch wurden in der Arbeit von Bennett et al. ebenfalls lediglich 29 Patienten untersucht. Weshalb andere Studien trotz niedrigerer Fallzahlen eine statistische Aussage treffen können, ist uns nicht klar.

Obwohl sich nur in der Gegenüberstellung von den frischen Blutungen (< 8 Tage) zu den älteren Blutungen (> 8 Tage) in Bezug auf den Endvisus in unserer Studie ein signifikanter Einfluss einer frühen Behandlung gezeigt hat, ist von einer besseren Prognose für eine frühe Behandlung auszugehen. Je früher eine submakuläre Blutung behandelt wurde, desto positiver also der Erfolg. Auch in manchen vorherigen Studien wird das Alter der Blutung ausgewertet, wie bei Hattenbach et al. 2002, die bei Blutungen, welche kürzer als 14 Tage alt sind, einen signifikant besseren Visus erzielen konnten. Manche andere Autoren erwähnen lediglich, dass beim längeren Bestehen einer Blutung eine adjuvante rt-PA-Applikation

erfolgen muss, um eine Lyse des Blutkoagels zu induzieren, konnten aber keinen eindeutigen Einfluss einer schnellen Behandlung auf den Endvisus zeigen (Bennett et al. 1990, Berrocal et al. 1996, Ohji et al. 1998, Meier et al. 1999, Scupola et al. 1999, Chen et al. 2001, Reynders et al. 2002).

In der vorliegenden Studie gab es keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Blutungsgröße und einer Verlagerung der Blutung sowie zwischen der Blutungsgröße und der Visusentwicklung. Dieses Ergebnis steht nicht im Einklang mit den Untersuchungen anderer Autoren. Bei Hassan et al. 1999, die in einer retrospektiven Fallserie die Wirksamkeit von rt-PA/Gas bei großflächigen submakulären Hämorrhagien untersuchten, stellte sich heraus, dass bei allen behandelten Patienten eine vollständige Verdrängung der Blutung beobachtet wurde. Ein Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse könnte die kleine Patientenzahl und ein weiterer könnten unterschiedliche Einschlusskriterien dieser Studie sein. Weiterhin wurde hier nur ein subjektiver Eindruck wiedergegeben, ohne, wie in unserem Fall, eine statistische Auswertung.

So werden in manchen Studien, wie z. B. bei Buhl et al. 1999, Patienten mit großen subretinalen Blutungen, die zum Teil über die Gefäßarkaden hinausreichten, nicht in die Studie aufgenommen. Buhl und Kollegen waren der Meinung, dass eine rt-PA und Gaseingabe eine massive Blutung nicht beeinflussen kann. In unserer Studie sind sowohl große als auch kleine subretinale Blutungen vorhanden, da wir die Wirkung von rt-PA/Gas auf unterschiedliche Blutungsgrößen beurteilen wollten. Es gab bei uns jedoch keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Verlagerung der Blutung und Blutungsgröße.

In unserer Studie gab es auch keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich des Endvisus zwischen den Patienten, die nur mit rt-PA/Gas behandelt wurden, und denen, die nach der rt-PA/Gas-Injektion noch verschiedene Operationen bekamen. Weil es keine

vergleichbare Studie mit entsprechend statistischer Auswertung gibt, kann man zum Vergleich nur auf andere retrospektive Studien zurückgreifen, bei denen es aber keine Gegenüberstellung der Operierten und Nichtoperierten gibt (Bennett et al. 1990, Hattenbach et al. 2002, Ratanasukon und Kittantong 2005). Bei diesen Studien waren im Patientenkollektiv zwar Patienten, welche an altersbedingter Makuladegeneration, Trauma, choroidaler Neovaskularisation und Valsalva-Retinopathie operiert wurden und zuvor rt-PA/Gas bekamen, aber ein möglicher Einfluss der nachfolgenden Operationen wurde nicht als Parameter ausgewertet. Man beurteilte nur die rt-PA/Gas-Injektion im Hinblick auf die generelle Visusverbesserung. In unserer Studie hingegen untersuchten wir, ob Patienten mit rt-PA/Gas und anschließender Operation gegenüber Patienten mit alleiniger Gabe von rt-PA/Gas ohne Operation eine stärkere Visusverbesserung zeigten. Es konnte aber kein Zusammenhang festgestellt werden.

In unserer Studie zeigten Patienten, die Antikoagulantien wie Acetylsalicylsäure und Phenprocoumon nahmen, keine signifikante Veränderung bezüglich Blutungsgröße und Verlagerung der Blutung. Es liegen keine systematischen Studien über den Einfluss von Antikoagulantien bezüglich dieses Krankheitsbildes und seiner Behandlung vor.

In der Literatur herrscht eine weitgehende Einigkeit über die fibrinolytische Wirkung von rt-PA am Patienten und im Tierexperiment. Die rt-PA-Dosierungen für intravitreale Injektionen sind sehr unterschiedlich, empfohlen werden 10 bis weniger als 100 µg rt-PA (Meier et al. 1999, Hesse et al. 1999b). Bei allen Patienten der Gruppe 1 in unserer Studie wurde 50 µg rt-PA angewendet, weil es guten lytischen Effekt erzielt und keine toxischen Wirkungen zu erwarten sind (Meier et al. 1999).

Auch wenn unser Studiendesign nur geringfügige Aussagen zulässt, gibt es aus unseren Daten keinen Anhaltspunkt dafür, dass durch die verwendete Dosierung Komplikationen entstanden sind.

In verschiedenen Studien wird der natürliche Verlauf bei subretinaler Blutung im Rahmen einer altersbedingten Makuladegeneration, d. h. ohne Behandlung mit rt-PA/Gas, mit einer schlechten Prognose verbunden. In einer retrospektiven Studie untersuchten Bennett und Kollegen den Verlauf nicht behandelter subfovealer Blutungen. Es zeigte sich, dass Patienten mit altersbedingter Makuladegeneration mit subretinaler Blutung nach Resorption häufig einen beträchtlichen Visusverlust aufwiesen. Auch Berrocal et al. 1996 berichteten über eine allgemein schlechtere Prognose nach submakulären Blutungen bei altersbedingter Makuladegeneration, wobei sie auch spontane Visusverbesserungen beobachteten. In unserer Studie wurde der spontane Verlauf nicht untersucht. Jedoch kann in der Gegenüberstellung zu den genannten Studien gezeigt werden, dass der mittlere Visus sich durch die Behandlung nicht verschlechtert, wie es dem natürlichen Verlauf entspräche, sondern gleich bleibt, sodass von einem positiven Einfluss der Behandlung ausgegangen werden kann. Auch haben viele andere Studien gezeigt, dass sich durch eine rt-PA/Gas-Injektion, welche ein schneller und unkomplizierter Eingriff ist, eine Visusverbesserung oder zumindest eine Verzögerung einer weiteren Visusverschlechterung bei kleinflächigen subfovealer Blutungen im Rahmen einer altersbedingten Makuladegeneration über einen Zeitraum von mehreren Monaten erreichen lässt (Meier et al. 1999, Krepler et al. 2000, Hattenbach et al. 2002).

4.2. Einsatz von rt-PA/Gas bei Patienten mit submakulärer Blutung (nicht bei altersbedingter Makuladegeneration)

In dieser Gruppe, welche nur 25 Patienten umfasste, wurden aufgrund der heterogenen Ätiologie keine statistischen Tests durchgeführt. Im Ganzen zeigten 17 von 25 Patienten eine deutliche Visusverbesserung. Alter und Geschlecht scheinen keinen Einfluss auf die Wirkung der Behandlung zu haben.

3 von 25 Patienten nahmen Antikoagulantien (100 mg Acetylsalicylsäure), bei 2 dieser Patienten sah man eine Visusverbesserung, und 1 Patient blieb unverändert. Aus dieser kleinen Serie kann man also folgern, dass die Einnahme von Antikoagulantien keinen Einfluss auf den Erfolg der Behandlung zu haben scheint.

11 von 13 Patienten aus der Gruppe 2, welche eine frische Blutung (1–7 Tage) hatten, zeigten eine deutliche Visusverbesserung. Daraus folgt, dass gerade bei dieser Indikationsstellung bei frischen Blutungen bessere Ergebnisse erzielt werden. Für diese positiven Ergebnisse gibt es mehrere Gründe. Ein Hauptgrund scheint, dass es sich hier um noch weitgehend nicht vorgeschädigte Netzhäute handelt (z. B. durch altersbedingte Makuladegeneration). Ein weiterer Grund könnte auch sein, dass in der Gruppe 2 der Altersdurchschnitt der Patienten bei 61,22 Jahren liegt im Vergleich zu 78,84 Jahren in Gruppe 1, was auf weniger internistische Begleiterkrankungen und damit ein intakteres Gefäßsystem und Reparaturmechanismen schließen lässt. Wie schon im Methodenteil erwähnt, wurde die Blutungsgröße in Papillenfläche gemessen. Da nur 11 von 25 Patienten bildgebend volldokumentiert sind, konnten nur diese Blutungsgrößen ausgemessen werden. Die mittlere Größe liegt bei 7,09, also etwas kleiner als in Gruppe 1 mit 7,91. Die Größe der Blutung könnte also auch mit ein Grund für den besseren Visus sein.

Die Gruppe 2 umfasste als größte Entität insgesamt 8 Patienten mit Makroaneurysma. 5 von ihnen zeigten nach der rt-PA-Injektion eine deutliche Visusverbesserung, was Ergebnissen anderer Studien entspricht (Humayun et al. 1998, Buhl et al. 1999).

Abschließend sei erwähnt, dass in der Literatur unabhängig von der Indikation diskutiert wird (z. B. bei Buhl et al. 1999), ob rt-PA/Gas überhaupt in den subretinalen Raum zu diffundieren vermag und der positive Effekt der Behandlung nicht vorwiegend auf die intraokulare Gasblase zurückzuführen ist. Man könnte auch denken, dass eine Verdrängung der

subretinalen Blutung durch die Gasblase alleine möglich ist, wobei hier Blutungsgröße, Blutungsalter und Blutungslage auch eine Rolle spielen könnten. Dieser Effekt wird in der Studie von Ohji et al. 1998 erwähnt, wo allein durch eine Gasinjektion eine Visusverbesserung erzielt werden konnte. Aus den Ergebnissen unserer Studie können wir zu dieser Diskussion nichts beisteuern. Um diesen Punkt endgültig zu klären, wäre eine prospektive randomisierte Vergleichstudie mit großer Fallzahl notwendig, welche bei der Seltenheit und Heterogenität dieses Krankheitsbildes nicht leicht durchzuführen sein dürfte.

4.3. Anwendung von rt-PA im vorderen Augenabschnitt

Der Effekt der intracameralen rt-PA-Injektion ist sehr wichtig, da postoperativ gebildetes Fibrin bei Patienten zu einer Visusverschlechterung führt. Es wird häufig beobachtet, dass Fibrinreaktionen in der Augenvorderkammer nach kombinierten Katarakt-Glaukom-Operationen vorkommen können, wie dies auch bei einem Patienten in unserer Studie (s. Anhang Tabelle 2, Zeile 10) der Fall war.

Es existieren zahlreiche Publikationen über die Anwendung von rt-PA in der Augenvorderkammer (Wedrich et al. 1997, Hesse et al. 1999a, Rehfeldt et al. 1999, Erol et al. 2003). Gründe für die rt-PA-Injektion sind z. B. Traumata (Holland et al. 2004, Heras-Mulero et al. 2007), zum anderen die Behandlung von postoperativen Fibrinmembranen/-reaktionen (Wedrich et al. 1997, Erol et al. 2003, Chiselita et al. 2006) und auch eine prophylaktische Gabe bei bestimmten Operationen (Rehfeldt und Höh 1999, Erol et al. 2003).

In unserer Studie war die Indikation für eine reine rt-PA-Eingabe in die Vorderkammer meistens eine postoperative Fibrinreaktion. Wie andere Studien zu diesem Thema erzielten auch wir eine gute fibrinolytische Wirkung bei postoperativer Fibrinreaktion (Erol et al. 2003, Rehfeldt et al. 1999).

Als Besonderheit wurde in der Studie von Rehfeldt und Kollegen eine Behandlung mit prophylaktischer intracameraler rt-PA Gabe nach bestimmten Operationen mit hohem Risiko für eine Fibrinreaktion mit gutem Erfolg durchgeführt. Das Patientengut unserer Studie beinhaltet keine solchen Behandlungen, weshalb wir keine eigenen Erfahrungen zu dieser Indikation beisteuern können.

Die Dosierung von rt-PA ist in der Gruppe 3 nicht einheitlich, sie variiert zwischen 10 µg und 50 µg. Diese Variation ist in unserer Studie auf unterschiedliche Augenanamnesen zurückzuführen, wie z. B. Traumata, Zustand nach Ablatio-OP oder ppV. In der Literatur sind in dieser Hinsicht keine Grenzen festgelegt worden, es wird lediglich auf die Gefahr der Toxizität bei Überdosierung hingewiesen (Meier et al. 1999).

Bei Heras-Mulero et al. 2007 wurde auch der toxische Effekt bei Behandlung von Traumata mit intravitrealem rt-PA und Gas, in diesem Fall SF₆, diskutiert. Sie postulieren, dass die toxische Wirkung von rt-PA in manchen Fällen zu schlechteren Ergebnissen führen kann. In unserer Studie hatten wir 5 Traumafälle (s. Anhang Tabelle 1, Zeile 7 und 17; s. Tabelle 2, Zeile 14-16), von diesen bekamen 2 rt-PA und Gas in den Glaskörperraum und 3 sowohl in die Vorder- als auch in die Hinterkammer. Alle Fälle verliefen ohne Hinweis auf toxische Effekte.

Trotz oder auch gerade aufgrund der rt-PA-Injektionen kann es zu Komplikationen, z. B. zu Nachblutungen, kommen. In unserer Studie kam es bei 1 Patienten zu einer Nachblutung, bei 1 weiteren Patienten bestand eine nicht durch das rt-PA ausgelöste Restblutung, und bei 1 weiteren Patienten war der Fundus durch fehlende Resorption von Blut nicht einsehbar. Diese Komplikationen werden auch in anderen Studien erwähnt (Wedrich et al. 1997, Hattenbach et al. 2002, Krepler et al. 2000, Chen et al. 2001).

In einer anderen Studie wird eine weitere Komplikation diskutiert, und zwar, dass rt-PA-Injektionen in die Vorderkammer zu kornealen Trübungen führen (Hesse et al. 1999a). Ursache hierfür kann eine akute Kalzifizierung der Hornhaut sein. Als Ursache kommt eine temporäre Endothelstörung in Frage. Der Heilungsprozess beinhaltet die Rückbildung der Endothelstörung mit anschließender Entquellung der Hornhaut, wodurch es zu einer Ausfällung von Kalziumphosphat kommt. Bei unserer Studie wurde keine korneale Trübung festgestellt, dieses Ergebnis könnte mit der kleinen Fallzahl zusammenhängen.

Aus den Ergebnissen unserer Studie folgt, dass die rt-PA-Injektion in die Vorderkammer eine wirksame Therapie bei schwerer Fibrinreaktion darstellt. Sie ist ein relativ kleiner Eingriff, nicht stark belastend für den Patienten, und man erzielt im Gegenzug eine gute Visusverbesserung und eine schnellere Rehabilitation durch die Fibrinolyse.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde der Behandlungsverlauf von 167 Patienten, welche wegen eines ophthalmologischen Krankheitsbildes an der Universitäts- Augenklinik Tübingen mit rt-PA mit oder ohne Gasinjektion behandelt wurden, untersucht. Aufgrund heterogener Krankengeschichten, Behandlungsindikationen und anschließendem Behandlungsablauf wurden die Patienten in 3 Gruppen unterteilt.

Die Ergebnisse der größten Patientengruppe, Gruppe 1 (intravitreale Behandlung mit rt-PA/Gas bei subretinaler oder sub-RPE-Blutung bei altersbedingter Makuladegeneration), wurden statistisch ausgewertet. Es zeigte sich eine signifikant bessere Visusentwicklung im Fall einer frühen Behandlung und für subretinal gelegene Blutungen. Alle weiteren getesteten Parameter (Einnahme von Antikoagulantien, Blutungsgröße, Blutungslage usw.) zeigten keinen statistisch signifikanten Einfluss auf den Endvisus oder eine Verlagerung der Blutung. Gegenüber dem in der Literatur beschriebenen natürlichen Verlauf, bei dem im Mittel eine Verschlechterung auftrat, wird der Visus durch die untersuchte Behandlung auf seinem Ausgangsniveau stabilisiert.

In der Gruppe 2 (intravitreale Behandlung mit rt-PA/Gas bei epi- oder subretinaler Blutung nicht im Rahmen einer AMD) profitierten 68 % der Patienten von der Behandlung. Hier zeigte sich ein positiver Einfluss bei früher Behandlung und bei Patienten mit bestimmten Grunderkrankungen (arterielles Makroaneurysma der Netzhaut), was mit den Ergebnissen der Literatur übereinstimmt. Durch die weniger vorgeschädigte Netzhaut ist insgesamt von einer besseren Prognose auszugehen.

Auch in der Gruppe 3 (Eingabe von rt-PA in die Vorderkammer) profitierten die Patienten von der rt-PA Gabe in die Vorderkammer, denn durch die komplette und teilweise Auflösung des Fibrins bzw. des Blutes in der Vorderkammer kam es bei 50 % der Behandelten zu einer

deutlichen Visusverbesserung. Unser Ergebnis stimmt mit den Berichten in der Literatur überein.

Die intraokulare Eingabe von rt-PA mit oder ohne Gasinjektion stellt also eine nützliche Behandlungsoption dar, welche mit einer relativ geringen Belastung für den Patienten verbunden ist. Da die Behandlung die Grunderkrankung nicht beeinflusst, hängt das Ergebnis maßgeblich von dieser ab.

6. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AIS	Arzt-Informationen-System
AMD	altersbedingte Makuladegeneration
ASS	Acetylsalicylsäure
Bltg	Blutung
bzw.	Beziehungsweise
Ca ²⁺	Kalzium
CNV	choroidale Neovaskularisation
C ₃ F ₈	Octafluorpropan, Perfluorpropan (ein Perfluorcarbon)
d. h.	das heißt
F	Faktor
Faktor II	Prothrombin
Faktor V	Proaccelerin
Faktor VII	Proconvertin
Faktor X	Stuart-Power-Faktor
Faktor Xa	aktivierte Form von Faktor X
Faktor XIIa	aktivierte Form von Faktor XII (= Hageman-Faktor)
Faktor XIII	fibrinstabilisierender Faktor
Faktor XIIIa	aktivierte Form von Faktor XIII
FMT	full macular translocation (Makulatranslokation)
Glu	Glutaminsäure
Kg	Kilogramm
Log	Logarithmus
MAR	Minimum Angle of Resolution
Mg	Milligramm
µg	Mikrogramm
OP	Operation
PDT	photodynamische Therapie
Pl	Phospholipide
postop-Visus	postoperativer Visus

ppV	Pars-plana-Vitrektomie
präop-Visus	präoperativer Visus
p-Wert	statistisch signifikanter Wert
RPE	retinales Pigmentepithel
rt-PA	recombinant tissue plasminogen activator
s.	Siehe
Sec	Sekunde
s. u.	siehe unten
sub-RPE	unter dem retinalen Pigmentepithel gelegen
T.	Tag
t-PA	tissue-type plasminogen activator
usw.	und so weiter
Visusdiff	Visusdifferenz
Visuslast-prä	Visusanstieg bei letzter Vorstellung im Vergleich zu präoperativ
z. B.	zum Beispiel

7. Literaturverzeichnis

Albrechtsen O. K.

The fibrinolytic activity of human tissues
Br J Haematol 1957; 3: 284-291

Bennett S. R., Folk J. C., Blodi C. F., Klugman M.,

Factors prognostic of visual outcome in patients with subretinal hemorrhage
Am J Ophthalmol 1990; 109: 33-37

Berrocal M. H., Lewis M. L., Flynn H. W. Jr.

Variations in the clinical course of submacular hemorrhage
Am J Ophthalmol 1996; 122: 486-493

Beyer J., Schellong S.

Fibrinolytische Therapie
Hämostaseologie 2005; 25: 345-355

Bleich S. D., Nichols T. C., Schumacher R. R., Cooke D. H., Tate D. A., Teichman S. L.

Effect of heparin on coronary arterial patency after thrombolysis with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction
Am J Cardiol 1990; 66: 1412-1417

Bouten M. J. M., Simoons M. L., Hartman J. A. M., Mitenburg A. J. M. van, Does E. van der, Pool J.

Prehospital thrombolysis with alteplase (rt-PA) in acute myocardial infarction
Eur Heart J 1992; 13: 925-931

Braunwald E., Knatterud G. L., Passamani E., Robertson T. L., Solomon R.

Update from the thrombolysis in myocardial infarction trial
J Am Coll Cardiol 1987; 10: 970

Brommer E. J. P., Schicht I., Wijngaards G., Verheijen J. H., Rijken D. C.

Fibrinolytic activators and inhibitors in terminal renal insufficiency and in anephric patients
Thromb Haemost 1984; 52: 311-314

Buhl M., Scheider A., Schönfeld C.-L., Kampik A.

Intravitreale rt-PA- und Gaseingabe bei submakulärer Blutung
Ophtalmologie 1999; 96: 792-796

Chen S. N., Ho C. L., Kuo Y. H., Ho J. D.

Intravitreal tissue plasminogen activator injection and pneumatic displacement in the management of submacular hemorrhage complicating scleral buckling procedures
Retina 2001; 21: 460-463

- Chiselita D., Antohi I., Cionca D., Medvichi R., Cimpoesu D.
The use of tissue plasminogen activator in the post-operative treatment of fibrinoid uveitis
Oftalmologia 2006; 50: 68-72
- Collen D., Lijnen H. R.
Tissue-type plasminogen activator: Mechanisms of action and thrombolytic properties
Haemostasis 1986; 16: 25-32
- Collen D., Lijnen H. R., Todd P. A., Goa K. L.
Tissue-type plasminogen activator. A review of its pharmacology and therapeutic use as a thrombolytic agent
Drugs 1989; 38: 346-388
- Collen D., Stassen J. M., Verstraete M.
Thrombolysis with human extrinsic (tissue-type) plasminogen activator in rabbits with experimental jugular vein thrombosis. Effect of molecular form and dose of activator, age of the thrombus, and route of administration
J Clin Invest 1983; 71: 368-376
- Erol N., Ozer A., Topbas S., Yildirim N., Yurdakul S.
Treatment of intracameral fibrinous membranes with tissue plasminogen activator
Ophthalmic Surg Lasers Imaging 2003; 34: 451-456
- Grehn F., Leydhecker W.
Augenheilkunde
26. Auflage, Springer-Verlag, 1995
- Hassan A. S., Johnson M. W., Schneiderman T. E., Regillo C. D., Tornambe P. E., Poliner L. S., Blodi B. A., Elnor S. G.
Management of submacular hemorrhage with intravitreal tissue plasminogen activator injection and pneumatic displacement
Ophthalmology 1999; 106: 1900-1907
- Hattenbach L. O., Brieden M., Koch F., Gumbel H.
Intravitreale Gabe von rt-PA und Gas zur Behandlung kleinflächiger subfovealer Blutungen bei altersbezogener Makuladegeneration
Klin Monbl Augenheilkd 2002; 219: 512-518
- Heras-Mulero H., García Gómez P.J., Sádaba-Echarri L.M., Salinas-Alamán A., García-Layana A.
Traumatic submacular hemorrhage treated with rt-PA and SF6
Arch Soc Esp Ophthalmol 2007; 82: 517-520
- Herstellerinformation Actilyse Boehringer Ingelheim
Boehringer Ingelheim Pharma KG, 55216 Ingelheim am Rhein

- Hesse L., Nebeling B., Kauffmann T. (= Hesse et al. 1999a)
Zur Ursache kornealer Trübungen nach Gewebefibrinolyse-induzierter Fibrinolyse in der Vorderkammer
Ophthalmologie 1999; 96: 448-452
- Hesse L., Schmidt J., Kroll P. (= Hesse et al. 1999b)
Management of acute submacular hemorrhage using recombinant tissue plasminogen activator and gas
Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1999; 237: 273-277
- Holland D., Wiechens B.
Intravitreal rt-PA and gas injection in traumatic submacular hemorrhage
Ophthalmologica 2004; 218: 64-69
- Humayun M., Lewis H., Flynn H. W. Jr, Sternberg P. Jr, Blumenkranz M. S.
Management of submacular hemorrhage associated with retinal arterial macroaneurysms
Am J Ophthalmol 1998; 126: 358-361
- Kamei M., Misono K., Lewis H.
A study of the ability of tissue plasminogen activator to diffuse into the subretinal space after intravitreal injection in rabbits
Am J Ophthalmol 1999; 128: 739-746
- Klinke R., Silbernagl S. (Hrsg.)
Lehrbuch der Physiologie
2. Auflage, Georg Thieme Verlag, 1996
- Krepler K., Kruger A., Tittl M., Stur M., Wedrich A.
Intravitreal injection of tissue plasminogen activator and gas in subretinal hemorrhage caused by age-related macular degeneration
Retina 2000; 20: 251-256
- Marsh N., Gaffney P.
Some observations on the release of extrinsic and intrinsic plasminogen activators during exercise in man
Haemostasis 1980; 9: 238-247
- Meier P., Zeumer C., Jochmann C., Wiedemann P.
Submakuläre Blutungen, Therapie mit Gewebe-Plasminogen-Aktivator und SF6-Gas
Ophthalmologie 1999; 96: 643-647
- Ohji M., Saito Y., Hayashi A., Lewis J. M., Tano Y.
Pneumatic displacement of subretinal hemorrhage without tissue plasminogen activator
Arch Ophthalmol 1998; 116: 1326-1332
- Prowse C. V., Cash J. D.
Physiologic and pharmacologic enhancement of fibrinolysis
Semin Thromb Hemost 1984; 10: 51-60

Ratanasukon M., Kittantong A.

Results of intravitreal tissue plasminogen activator and expansile gas injection for submacular haemorrhage in Thais

Eye (Lond) 2005; 19: 1328-1332

Rehfeldt K., Höh H.

Zur therapeutischen und prophylaktischen Anwendung von rt-PA in der Augenheilkunde

Ophthalmologie 1999; 96: 587-593

Reynders S., Lafaut B. A., Aisenbrey S., Van den Broecke C., Lucke K., Walter P., Kirchhof B., Bartz-Schmidt K. U.

Clinicopathologic correlation in hemorrhagic age-related macular degeneration

Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2002; 240: 279-285

Schulze S. D., Hesse L.

Tissue plasminogen activator plus gas injection in patients with subretinal hemorrhage caused by age-related macular degeneration: predictive variables for visual outcome

Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2002; 240: 717-720

Scupola A., Coscas G., Soubrane G., Balestrazzi E.

Natural history of macular subretinal hemorrhage in age-related macular degeneration

Ophthalmologica 1999; 213: 97-102

Wedrich A., Menapace R., Ries E., Polzer I.

Intracameral tissue plasminogen activator to treat severe fibrinous effusion after cataract surgery

J Cataract Refract Surg 1997; 23: 873-877

Wu T. T., Sheu S. J.

Intravitreal tissue plasminogen activator and pneumatic displacement of submacular hemorrhage secondary to retinal artery macroaneurysm

J Ocul Pharmacol Ther 2005; 21: 62-67

8. Danksagung

Bei der Anfertigung der vorliegenden Arbeit wurde mir von verschiedener Seite Hilfe zuteil.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. K. U. Bartz-Schmidt und Dr. F. Gelissen für die Überlassung des Themas sowie ihre tatkräftige Unterstützung bei der Entstehung der Arbeit. Mit dieser Arbeit gaben Sie mir die Möglichkeit zur Promotion.

Ich möchte mich aufrichtig bei Frau Dr. I. Neuhann für die liebevolle, unermüdliche, geduldige und freundliche Betreuung bedanken und außerdem möchte ich meinen Dank für die zahlreichen und hilfreichen Tipps und die wertvollen Korrekturen aussprechen.

Für die Bereitstellung der Patientendaten und eines Arbeitsplatzes möchte ich mich ganz herzlich bei allen Mitarbeitern der Universitäts-Augenklinik Tübingen bedanken.

Für die hilfreiche Beratung und statistische Betreuung danke ich Herrn Professor K. Dietz vom Institut für Medizinische Biometrie Tübingen.

Nicht zuletzt gilt mein herzlicher Dank auch meinen Eltern und meinem Ehemann für die beständige Unterstützung und Motivation. Meine Eltern haben sowohl mein Studium als auch die weitere Arbeit ermöglicht, und ich konnte mich immer auf ihre Hilfe verlassen.

9. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Öznur Arslan-Öztürk
 Geburtsdatum: 19. 10. 1978
 Geburtsort: Marbach am Neckar

Ausbildung und Berufserfahrung

1984 – 1986	Grundschule in Samsun / Türkei
1986 – 1988	Pestalozzischule, Grundschule, Ludwigsburg
1988 – 1991	Justinus-Kerner-Werkrealschule, Hauptschule, Ludwigsburg
1991 – 1995	Elly-Heuss-Knapp-Realschule, Ludwigsburg
1995 – 1998	Mathilde-Planck-Schule, Ernährungswissenschaftliches Gymnasium (EG), Ludwigsburg
10/1998 – 11/1998	Pflegepraktikum AWO Würzburg Pflegepraktikum Missionsärztliche Klinik Würzburg
04/1999 – 10/1999	Freiwilliges Soziales Jahr Würzburg
05/2000 – 12/2005	Julius-Maximilians-Universität Würzburg Studium der Zahnmedizin
17.11.2005	Staatsexamen
01.02.2006	Beginn der Doktorarbeit an der Universitäts-Augenklinik in Tübingen
06/2006	Beginn als Vorbereitungsassistentin in Ludwigsburg
01/2009	Beginn der Selbstständigkeit als Zahnärztin in einer Gemeinschaftspraxis in Ludwigsburg

10. Anhang