

Selektive Retina Therapie – SRT

Die Laserkoagulation stellt heute bei zahlreichen Netzhauterkrankungen ein Behandlungsverfahren dar, das aus der täglichen Routine nicht mehr wegzudenken ist. Üblicherweise wird die retinale Laserkoagulation mit einem Laser im sichtbaren Wellenlängenbereich (meistens im Grünen zwischen 514 nm und 532 nm) durchgeführt; die Expositionszeiten variieren zwischen 50 ms und 500 ms, die Leistungen werden so gewählt, dass die Läsionen klinisch sichtbar sind. Dabei kommt es histologisch immer zu einer thermischen Nekrose des Pigmentepithels, der Choriokapillaris, Teile der Chorioidea, der Photorezeptoren und ggf. Teilen der inneren Netzhautschicht. Der therapeutische Effekt scheint weniger durch die direkte Lasernarbe als vielmehr durch die biologische Reaktion verursacht zu sein. Es ist überraschend, dass die genauen Wirkmechanismen, die zu einem klinischen, therapeutischen Effekt führen – von der Narbenwirkung nach der Behandlung eines Foramens einmal abgesehen – trotz der nun fast 40-jährigen Anwendung des Lasers nur wenig verstanden werden. Andererseits ist es offensichtlich, dass der Wirkmechanismus einer retinalen Laserbehandlung bei proliferativen Erkrankungen der Netzhaut ein anderer ist wie bei der Behandlung eines diabetischen Makulaödems oder bei der Retinopathia centralis serosa.

Schon früh wurde angenommen, dass eine Fernwirkung des Lasereffekts auftritt und der therapeutische Effekt über Wachstumsfaktoren vermittelt wird. Das retinale Pigmentepithel (RPE) nimmt dabei eine Schlüsselrolle ein. Rund 60% der grünen Laserenergie werden dort absorbiert. Das RPE ist eine monozelluläre Schicht, bestehend aus epithelialen Zellen, die sich

nach der Geburt üblicherweise nicht mehr teilen und somit durch ihre hohe metabolische Aktivität besonders vom Alterungsprozess der Netzhaut betroffen ist. Ein tieferes Verständnis über den Wirkmechanismus der Laserkoagulation liefern aktuelle In-vitro- und In-vivo-Arbeiten, die auf zellulärem Niveau die Wirkung nach Laserkoagulation untersuchen. Wilson et al. konnten zeigen, dass nach Laserkoagulation von 256 untersuchten Genen eine erhöhte Expression von Angiotensin-II-Rezeptoren zu finden sind, welche für die Inhibition der Vascular-Endothelium-Growth-Factor- (VEGF-)Expression verantwortlich gemacht werden [13]. Ogata et al. konnten zeigen, dass es nach Laserkoagulation im RPE zu einer Hochregulierung von PEDF („pigment epithelium derived factor“), einem potenten Angiogeneseinhibitor und Gegenspieler zu VEGF, kommt [6, 7]. Zahlreiche weitere aktuelle experimentelle Untersuchungen des RPE nach Laserkoagulation zeigen, dass es einen komplexen, zeitabhängigen Verlauf mit Freisetzung unterschiedlicher Wachstumsfaktoren gibt, der für den therapeutischen Verlauf verantwortlich gemacht wird.

■ **Ein genereller Nachteil der konventionellen Laserkoagulation ist dabei immer die Zerstörung der Photorezeptoren, die sich bei Verwendung mit üblichen Expositionszeiten von mehr als 50 ms auch bei noch so vorsichtiger Verwendung der Laserleistung nie vermeiden lässt.**

Die selektive Retinatherapie (SRT) ist ein Laserverfahren, welches versucht, die Photorezeptoren zu schonen und bei dem

gleichzeitig das RPE die zelluläre Antwort auf eine Laserbehandlung beibehält. Durch die Verwendung von Expositionszeiten von ca. 1 µs (10.000-mal kürzer als eine 100-ms-Exposition) bleibt die Laserenergie auf dem RPE beschränkt. Verwendet man statt eines Einzelpulses viele schnell aufeinander folgende applizierte Laserpulse, so gelingt es bei geeigneter Dosierung Effekte zu erzeugen, die denen einer konventionellen Laserkoagulation entsprechen, ohne jedoch die Netzhaut zu schädigen [10]. Histologisch konnte in Tierexperimenten gezeigt werden, dass nach einer SRT Laserbehandlung das RPE auch in der weiteren Umgebung mitreagiert und das zerstörte RPE durch eine neue Zellpopulation von RPE-Zellen ersetzt wird [11]. In dem nachfolgendem Übersichtsartikel zeigen Brinkmann et al. die wesentlichen Grundlagen der SRT-Methodik und -Technik. Da die Lasereffekte wegen ihres auf das RPE begrenzten Schadensareals nicht sichtbar sind, erfordert es neue optoakustische Techniken zur Visualisierung von Laserexpositionen. Untersuchungen zum intrazellulären Wirkmechanismus konnten überzeugend zeigen, dass Mikrosekunden-Pulse im RPE zu einer intrazellulären Blasenbildung (Kavitationen) führen, die akustisch detektiert werden können [1, 12]. Dass die Nichtsichtbarkeit von SRT-Lasereffekten nicht nur ein klinisches Problem ist, sondern auch zu einem juristischen Problem werden kann, zeigen die inzwischen in den USA mehrmals aufgetretenen Gerichtsprozesse wegen nicht stattgefundenen, aber postulierten und abgerechneten Laserbehandlungen [4].

Erste Versuche zu diesem Konzept wurden 1992 und 1993 mit einem großen Laser (50-W-Argonionen-Laser) publiziert

[10, 11]. Leider war damals die technische Realisierung von schnell aufeinanderfolgenden Mikrosekundenpulsen technisch extrem schwierig, da ein stimulierter Photonenübergang in einem Lasermedium sich in wesentlich kürzeren Zeiten als Mikrosekunden abspielt. Erst seit kurzem stehen stabile Prototypen eines Lasers (frequenzverdoppelter Nd:YLF-Laser; [5]) zur Verfügung, sodass kontrollierte Studien durchgeführt werden können.

Schon in den ersten Pilotstudien konnte mittels Mikroperimetrie gezeigt werden, dass auch in klinischen Situationen die Netzhaut geschont werden kann [9]. Einen klaren Vorteil bietet die SRT bei Retinopathia centralis serosa (RCS), da Nebeneffekte sicher vermieden werden können [2, 8]. So lassen sich sogar iuxta- und subfoveale Pathologien therapeutisch schon frühzeitig angehen. Klatt et al. zeigen in dem nachfolgendem Artikel, dass sogar Sonderformen der RCS, die mit RPE Abhebungen assoziiert sind, komplikationslos behandelt werden können, ohne dass eine RPE-Ruptur auftritt. Elsner et al. zeigen anschließend, dass Patienten mit einer fokalen diabetischen Makulopathie von einer SRT Behandlung profitieren können.

Zum jetzigen Zeitpunkt handelt es sich bei der SRT noch um ein Therapieverfahren, welches sich bei den Behandlungskriterien an der konventionellen Photokoagulation orientiert und bisher – von der Behandlung bei RCS abgesehen – überwiegend als experimentell eingestuft werden muss. Die bisherigen Ergebnisse berechtigen jedoch zu der Hoffnung, dass Krankheitsprozesse wie z. B. diabetische Makulopathien früher therapeutisch behandelt werden können. Neuere Ergebnisse von Friberg zur unterschwelligeren Drusenkoagulation von Patienten mit bilateralen Befunden zeigen im Vergleich zum Spontanverlauf einen Vorteil einer prophylaktischen Behandlung, was das Sehvermögen betrifft [3]. Die SRT wird sicher nicht die konventionelle Laserbehandlung komplett ersetzen. Zukünftige Studien müssen die Indikationsbereiche und die Vergleichbarkeit mit der konventionellen Lasertherapie noch klar aufzeigen. Es ist aber jetzt schon abzusehen, dass es Indikationen geben wird, wo die SRT-Lasertherapie die Methode der Wahl sein wird. Ziel dieser Serie von Artikeln ist es, einen Überblick über die po-

tenziellen Möglichkeiten der SRT in der Netzhauttherapie zu geben und damit die-
ser neuen Lasertherapie den Weg in die klinische Praxis zu ebnen.



J. Roeder

Korrespondierender Autor

Prof. Dr. J. Roeder

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein,
Campus Kiel
Hegewischstraße 2, 24105 Kiel
roeder@ophthalmol.uni-kiel.de

Literatur

1. Brinkmann R, Huttman G, Rogener J et al. (2000) Origin of retinal pigment epithelium cell damage by pulsed laser irradiance in the nanosecond to microsecond time regimen. *Lasers Surg Med* 27: 451–464
2. Elsner H, Porsken E, Klatt C et al. (2006) Selective retina therapy in patients with central serous chorioretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* (Epub ahead of print)
3. Friberg TR, PTAMD Study Group (2006) The prophylactic Treatment of AMD Multi-Centered Trial (PTMD): results From the Bilateral Study Arm. *IOVS* 47, E-abstract 3538. Ref Type: Generic
4. Friberg TR, Roeder J (2003) Subthreshold laser photocoagulation and criminal fraud. *Arch Ophthalmol* 121: 1343
5. Kracht D, Brinkmann R (2004) Green Q-switched microsecond laser pulses by overcoupled intracavity second harmonic generation. *Optics communication* 231: 319–324
6. Ogata N, Ando A, Uyama M et al. (2001) Expression of cytokines and transcription factors in photo-coagulated human retinal pigment epithelial cells. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 239: 87–95
7. Ogata N, Tombran-Tink J, Jo N et al. (2001) Upregulation of pigment epithelium-derived factor after laser photocoagulation. *Am J Ophthalmol* 132: 427–429
8. Roeder J, Brinkmann R, Birngruber R (2003) Selective retinal pigment epithelium laser treatment – Theoretical and clinical aspects. In: Fankhauser F, Kwasniewska S (eds) *Lasers in Ophthalmology – Basic, Diagnostic and Surgical Aspects*. Kugler Publications, The Hague, pp 119–129
9. Roeder J, Brinkmann R, Wirbelauer C et al. (1999) Retinal sparing by selective retinal pigment epithelial photocoagulation. *Arch Ophthalmol* 117: 1028–1034
10. Roeder J, Hillenkamp F, Flotte T et al. (1993) Microphotocoagulation: selective effects of repetitive short laser pulses. *Proc Natl Acad Sci USA* 90: 8643–8647
11. Roeder J, Michaud NA, Flotte TJ et al. (1992) Response of the retinal pigment epithelium to selective photocoagulation. *Arch Ophthalmol* 110: 1786–1792
12. Schule G, Huttman G, Framme C et al. (2004) Noninvasive optoacoustic temperature determination at the fundus of the eye during laser irradiation. *J Biomed Opt* 9: 173–179
13. Wilson AS, Hobbs BG, Shen WY et al. (2003) Argon laser photocoagulation-induced modification of gene expression in the retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44: 1426–1434