

Christina Frennesson, med dr, överläkare, ögonkliniken, Universitetssjukhuset, Linköping (*Christina.Frennesson@lio.se*)
Sven Erik G Nilsson, professor emeritus, avdelningen för oftalmologi, INR, Linköpings universitet

Åldersrelaterad makuladegeneration – nya möjligheter för profylax och terapi

|| Näthinnan (retina) har generellt dålig synskärpa utom i den centralt belägna gula fläcken (makula), som alltså är vital för vår läsförmåga. Åldersrelaterad makuladegeneration (AMD) är den vanligaste orsaken till förlust av den centrala synskärpan och lässynen hos äldre människor i västvärlden. Det perifera synfältet är däremot bevarat. En avancerad AMD med uttalad och irreversibel ärrbildning ses i Figur 1.

Tillståndet är givetvis på flera sätt mycket bekymmersamt för den enskilde individen, som till exempel inte kan läsa tidningar och böcker och inte kan hantera sina post- och bankärenden. Dessa patienter kommer dessutom ofta och av flera skäl att behöva samhällets resurser. Det är därför angeläget att nya metoder för profylax och terapi utvecklas. Glädjande nog har vi nu flera möjligheter att med behandling påverka förloppet i vissa bestämda faser av sjukdomens utveckling, innan ärrbildning skett.

|| Prevalens och incidens

Tidiga stadier av åldersrelaterade makulaförändringar med helt eller till största delen bevarad synskärpa benämns åldersrelaterad makulopati (ARM), medan sena/svåra stadier med degeneration och allvarlig synförlust kallas åldersrelaterad makuladegeneration (AMD). Prevalensen för ARM och AMD tillsammans har i en stor australisk studie angetts vara 9 procent i åldrarna 65–74 år, 21 procent i åldrarna 75–84 år samt 47 procent i åldrarna ≥ 85 år [1].

Vad gäller enbart sena stadier skulle vi, om man utgår från de sammantagna prevalenssiffrorna från studier i USA, Holland och Australien [2], ha cirka 44 000 fall i Sverige. AMD indelas i en torr, mera långsamt progredierande form (ca 14 500 fall) och en våt eller exsudativ form (ca 29 500 fall), ofta med ett snabbt förlopp (se nedan). Om man i stället ser på incidensen av makuladegeneration i Sverige kan vi relatera till en stor holländsk studie, Rotterdamstudien [3], varvid motsvarande siffror skulle bli cirka 3 250 för AMD totalt, 1 100 för torr AMD och 2 150 för våt AMD. Det kan noteras att incidenssiffrorna för AMD var betydligt högre i USA och i Australien än i Holland, trots att de tre studierna använder samma diagnoskriterier. Sannolikt krävs en längre uppföljningsperiod för att säkerställa skillnaderna.

|| Patogenes

Även om patogenesen för AMD ännu inte till alla delar har klarlagts finns det ändå en omfattande kunskap inom områ-

SAMMANFATTAT

Åldersrelaterad makuladegeneration (AMD) är den vanligaste orsaken till svår synnedsättning i västvärlden.

Den tidigare enda etablerade behandlingsmetoden, termisk laserfotokoagulation av koroidala kärlnybildningar, har stora begränsningar.

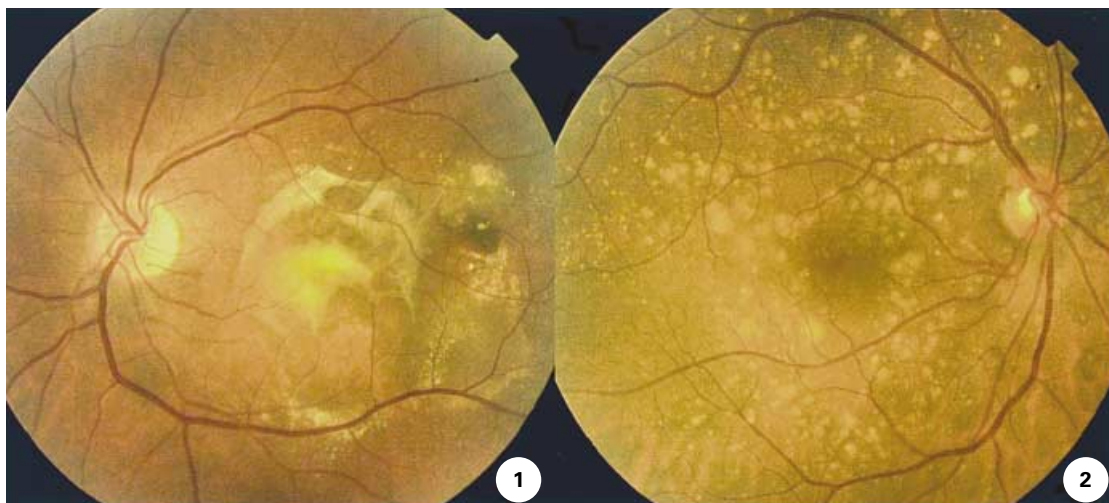
Under de senaste åren har nya metoder för profylax och terapi blivit tillgängliga, och ytterligare metoder är under utveckling.

En svensk pilotstudie har visat att profylaktisk laserbehandling av mjuka drusen signifikant minskade risken för exsudativ AMD under det att en amerikansk studie inte kunde bekräfta detta.

En stor randomiserad, placebokontrollerad studie visade nyligen att antioxidanter plus zink/koppar reducerade risken för svår AMD med 25 procent.

Stora randomiserade, placebokontrollerade studier har visat att fotodynamisk behandling av vissa former av koroidal kärlnybildning signifikant minskar risken för svår synförlust.

det. Fotoreceptorerna – stavarna och tapparna – har ett yttersegment som innehåller de membranbundna makromolekyler (bland annat rodopsin) som fångar ljusets fotoner och förstärker och omvandlar den absorberade energin till nervsignaler. Yttersegmentet är fyllt av membraner, som inte är stabila mer än en kort tid. Därför omsätts yttersegmentet kontinuerligt genom nybildning av membraner vid basen [4] och genom att toppen dagligen fagocyteras av en bakomliggande »servicestation«, retinas pigmentepitel (RPE) [5]. Det encelliga skiktet RPE ligger strategiskt mellan fotoreceptorerna och deras kärlförsörjning, de koroidala kapillärerna. Mellan RPE och kapillärerna finns det gemensamma, fibrösa Bruchs membran. I yngre år förmår pigmentepitelet att i sitt lysosomala system degradera allt fagocyterat material, men från cirka 30 års



Figur 1. Ögonbottenfoto av slutstadiet av våt makuladegeneration: ett diskformigt ärr.

Figur 2. Ögonbottenfoto av makulopati med mjuka drusen.

ålder börjar lipofuscin ackumuleras. Vi har i Linköping i experimentella undersökningar på odlade RPE-celler visat att oxidativa reaktioner är involverade i lipofuscinbildningen, varvid också reaktiva syreföreningar bildas [6]. Man skall ha i minnet att utgångsmaterialet är yttersegmentmembraner, till stor del bestående av fleromättade fettsyror, som lätt peroxideras i en miljö med ett mycket högt syretryck och en daglig exponering för ljus. Vi har dessutom visat att lipofuscinfyllda RPE-celler är mycket känsliga för kortvågigt, blåviolettlätt ljus, vilket dessa celler dagligen utsätts för [7]. Vid sådan exponering bildas ytterligare reaktiva syreföreningar, populärt kallade »fria radikaler«, som attackerar lysosommembranet, varvid dessa »radikaler« samt lysosomala enzymer läcker ut i cytoplasmat med cellskada eller celldöd som följd. Dessutom reduceras RPE-cellernas kapacitet att fortsatt fagocytera fotoreceptorernas yttersegment signifikant på grund av ackumuleringen av lipofuscin [8].

II Utveckling av ARM/AMD

Akkumulering av lipofuscin är ett tidigt steg i utvecklingen av ARM/AMD. Lipofuscinladdade RPE-celler tycks exocytosera stora mängder membranöst och vesikulärt material till Bruchs membran, vilket där ger upphov till så kallad drusen [9, 10], först mindre hårda, och senare större diffust avgränsade mjuka. Mjuka drusen (Figur 2) – det kanske viktigaste kännetecknet på ARM – medför stor risk för övergång till AMD.

Den vanligaste formen är våt eller exsudativ AMD med vätskeläckage, oftast karaktäriserad av koroidal neovaskularisering (CNV), då även blödningar är vanliga. Bruchs membran skadas av depositioner i form av drusen. Sannolikt attraheras då makrofager, som i sin tur frisätter kärlproliferativa faktorer, främst vascular endothelial growth factor (VEGF), med CNV som följd. Även andra skador i Bruchs membran, till exempel bristningar vid grav myopi, angioid streaks eller »presumed ocular histoplasmosis syndrome«, kan ge kärlnybildningar. Man räknar med att risken för övergång från ARM till AMD är 25 procent inom en treårsperiod om stora eller sammanflytande mjuka drusen föreligger [11]. CNV kan ligga huvudsakligen bakom pigmentepitelet (s k ockult CNV), väsentligen mellan pigmentepitelet och retina (s k klassisk CNV) eller som en blandform.

Diagnos och typdifferentiering av CNV sker främst genom intravenös fluoresceinangiografi. Minst hälften av alla kärlnybildningar är redan vid upptäckten belägna i makulacentrum (fovea), det vill säga att den är subfoveal. CNV leder som regel till ärrbildning, oftast resulterande i ett blint, diskformigt ärr (Figur 1). Exsudativ AMD kan även föreligga utan

CNV, nämligen som en vätskeblåsa bakom RPE; en pigmentepitelavlossning (PED). Torr AMD är en mera långsam och mindre dramatisk utveckling av AMD, varvid atrofi efter successivt uppkommer, först av RPE och sedan av fotoreceptorerna, i början som mindre öar och senare ibland även inom större områden (geografisk atrofi).

II Genetiska förhållanden och riskfaktorer

Större undersökningar av närstående till AMD-patienter pekar på att 23 procent av AMD har genetisk grund [12]. De viktigaste riskfaktorerna för AMD, utöver ålder, är rökning, okontrollerat högt blodtryck, högt kolesterolintag och med stor sannolikhet även långvarig exponering för starkt solljus (främst den blå-violetta komponenten) [13-18].

II Profylaktiska och terapeutiska möjligheter

Termisk laserfotokoagulation

Vi har tidigare inte haft några attraktiva och effektiva metoder för vare sig profylax mot eller terapi för AMD. Termisk laserfotokoagulation av CNV var vad som fanns att tillgå. Denna metod har emellertid stora begränsningar [19]. Endast 10–15 procent av all CNV är tillräckligt liten och välvärdad samt av rätt typ (klassisk) för att kunna behandlas på detta sätt. Mer än 50 procent av all CNV är primärt subfoveal, och fotokoagulation inom detta område ger omedelbar förlust av den centrala synskärpan. Juxtafoveal CNV reciderar i >50 procent efter fotokoagulation, som regel in under fovea.

Profylaktisk laserbehandling av mjuka drusen

Profylaktisk laserbehandling av ARM med mjuka drusen är under utprovning. Man använder sig då av laserljus med låg energi som inte koagulerar vävnaden. Det finns indikationer på att RPE-cellerna, som är postmitotiska, då åter börjar dela sig, varvid de till exempel delar på lipofuscinbördan och därmed blir »föryngrade« [20, 21]. Drusen minskar eller försvinner helt [22-24]. Än viktigare är att vi i en prospektiv och randomiserad pilotstudie visat att risken för exsudativa komplikationer, främst i form av CNV, var signifikant ($P < 0,05$) lägre i behandlingsgruppen än i den obehandlade kontrollgruppen både vid treårsuppföljningen [23] och vid den ännu inte publicerade åttaårsuppföljningen.

En amerikansk studie som också fann minskad drusenytta efter profylaktisk laserbehandling rapporterade emellertid initialt högre incidens av CNV i behandlingsgruppen hos patienter som redan förlorat synen på ett öga i senstadiet av sjukdomen [24]. Efter 2,5 år förelåg emellertid inte längre någon skillnad mellan grupperna [25]. Förekomst av CNV var asso-

cerad med högre intensitet av laserljuset. Någon högre incidens av CNV i behandlingsgruppen sågs inte hos patienter med bilaterala drusen [26]. Större, randomiserade studier pågår i Sverige/Norden och i USA, och tills vidare bör denna behandling ske inom studiernas ram.

Antioxidanter och zink

Eftersom oxidativa reaktioner med produktion av reaktiva syreföreningar (»fria radikaler«) är involverade i bildningen av lipofuscin [6], och eftersom lipofuscinfyllda celler tycks vara ett tidigt steg i utvecklingen av AMD [9], borde effekten av antioxidanter testas. Vi genomförde sådana försök på odlade RPE-celler och kunde visa att lipofuscinsbildningen i RPE-celler matade med fotoreceptoryttersegment minskade signifikant ($P < 0,001$) om odlingsmediet kompletterades med antioxidanter: alfa-tokoferol (vitamin E), lykopen (en karotenoid i tomat), lutein eller zeaxantin (de båda senare karotenoider som utgör det gula makulapigmentet) [27].

Det är mot denna bakgrund intressant att en nyligen publicerad stor prospektiv, randomiserad och placebokontrollerad studie i USA kunnat visa att antioxidanter kunde reducera risken för svår AMD signifikant [28]. Studien omfattade cirka 3 600 personer som var i åldrarna 55–80 år och som följdes i snitt 6,3 år. Testsubstanserna var: vitamin C 500 mg, vitamin E 400 IE, betakaroten 15 mg, zink 80 mg (som zinkoxid) samt koppar 2 mg (som kopparoxid). Den främsta anledningen till att inkludera zink torde vara att superoxiddismutas i pigmentepitelet är zinkberoende. Vid högt zinkintag tilläggs koppar för undvikande av anemi.

Hos patienter som hade ARM i form av stora mjuka drusen i ena eller i båda ögonen eller avancerad AMD i kontralaterala ögat, och som fick kombinationen antioxidanter och zink/koppar, reducerades risken för svår AMD (CNV eller avancerad torr AMD) med 25 procent och risken för måttlig eller svår synförlust med 19 procent under studieperioden, vilket är ett imponerande resultat. Antioxidanter ensamt eller zink/koppar ensamt reducerade också risken för svår AMD i lägre grad, men signifikant. Störst risk för avancerad AMD förelåg med placebo. Någon effekt mot utveckling av katarakt kunde inte ses. Den aktuella kombinationen av substanser finns tillgänglig på marknaden i USA men ännu inte i Europa.

Fotodynamisk behandling av CNV

Numera finns även möjlighet att behandla vissa former av CNV. Fotodynamisk terapi (PDT) har i stora randomiserade och placebokontrollerade studier [29, 30] visat sig ha positiv effekt och har fått FDA- respektive CE-godkännande. Metoden bygger på användning av en »photosensitizer«: ett porfyrinderivat (verteporfin) utsätts för ett speciellt, svagt laserljus och bildar då reaktiva syreföreningar som skadar eller förstör de celler som anrikat ämnet. Verteporfin, som är kopplat till »low density lipoprotein« (LDL), infunderas långsamt intravenöst, varvid det binds till LDL-receptorer. Eftersom endotelet i nybildade blodkärl är mycket rikt på dessa receptorer binds verteporfin främst till endotelet i CNV och i liten utsträckning till permanenta kärl, som har få LDL-receptorer. Verteporfin ensamt eller laserljuset ensamt har ingen effekt, men när området med CNV i ögonbotten belyses med lasern kommer de bildade »fria radikaler« att skada endotelet i CNV så att trombotisering uppstår. Eftersom rekanalisering ofta sker måste behandlingen i de flesta fall upprepas ett antal gånger. Studierna har visat positiv effekt på CNV som till största delen (>50 procent) är klassisk eller till 100 procent okult.

Även vid CNV av andra orsaker, till exempel vid grav myopi, har metoden positiv effekt. Behandlingen kunde i jämförelse med placebo signifikant bromsa en påbörjad försämring

och signifikant minska risken för svår synförlust. Förbättrad synskärpa sågs vad gäller den övervägande klassiska typen av CNV i 13 procent.

Det är viktigt att poängtera att det är de tidiga stadierna av CNV, innan ärrbildning skett, som kan behandlas med denna metod. De typiska symtomen på en begynnande CNV är så kallade metamorfopsier, då raka linjer plötsligt blir krokiga på grund av att läckage från CNV bildar en liten central pigmentepitel-/retinalblåsa. Då är det bråttom. Patienten måste snabbt komma till ögonundersökning med fluoresceinangiografi för diagnostik och, då så är lämpligt, behandling. Patienter som haft betydande synnedsättning på grund av AMD under längre tid är inte aktuella för fotodynamisk terapi.

Transpupillär termoterapi

Transpupillär termoterapi (TTT) är en annan metod, som är under utprovning, att påverka CNV. Avsikten är att med en svag infraröd laser öka temperaturen i CNV med omgivning till 43–47° C, det vill säga 5–10 grader över den normala kroppstemperaturen, och härigenom stänga CNV, som tydligen är mera temperaturkänslig än annan vävnad. Det är inte helt lätt att dosera laserenergin korrekt på grund av olikheter i pigmenteringen av ögonbotten. Pilotstudier har givit lovande resultat [31], men tills vidare kommer denna metod att användas i första hand inom ramen för randomiserade studier.

Kirurgisk behandling

Kirurgisk behandling kan i vissa fall ske i tidiga stadier av CNV med mycket begränsad utbredning genom så kallad makulär translokation. Om näthinnan i makulacentrum fortfarande är intakt över ett område med skadat RPE och CNV kan man försiktigt lossa centrala delen av näthinnan och förskjuta (rotera) denna cirka 1–1 1/2 mm så att fovea hamnar på ett område med friskt RPE, utan CNV. Hela ögat måste i vissa fall roteras åt motsatt håll genom muskelförflyttningar, så att en roterad bild vrids rätt. Små pilotstudier genomförda av erfarna kirurger har givit lovande resultat [32, 33]. Metoden är inte i allmänt bruk.

Farmakologisk behandling

Farmakologisk behandling av främst tidig CNV är under utveckling, så kallad antiangiogenes. Olika antiangiogenetiska preparat har testats experimentellt och kliniskt för att reducera kärlnybildning i tumörer och numera även vid CNV. Modifierade steroider utgör en grupp. Anecortave acetate, ett långverkande preparat för injektion under Tenons kapsel hade god inhibitorisk effekt utan toxicitet i en djurexperimentell studie [34]. En randomiserad, placebokontrollerad studie på patienter pågår, delvis i kombination med fotodynamisk behandling med verteporfin. Antikroppar mot den kärnproliferativa faktorn vascular endo-thelial growth factor (VEGF) eller mot dess receptor testas också. Aptamer, en antikropp mot VEGF för intravitreal injektion, visade mycket god effekt i en pilotstudie, särskilt beträffande synskärpan [35]. Den testas nu ytterligare, även i kombination med fotodynamisk terapi. De kromoperna antiangiogenetiska substanserna angiostatins och somatostatins [36] är även under utprovning mot CNV. Det torde dröja ytterligare några år innan farmakologisk terapi mot CNV finns i klinisk praxis.

Transplantation

Forskning beträffande transplantation av RPE-celler respektive fotoreceptorer eller retina har pågått under en följd av år, bland annat i Sverige. Transplanterade RPE-celler överlevde primärt hos patienter med AMD, men en sen immunologisk reaktion uppträdde [37]. En kombination av subfoveal kirurgi för borttagande av ett CNV-membran och transplantation

av autologt RPE gav lovande resultat i en pilotstudie, där över hälften av patienterna hade förbättrad synskärpa vid uppföljning efter cirka 1 1/2 år [38]. Försök på patienter har även gjorts med autolog transplantation av irispigmentepitelceller [39]. Vad gäller transplantation av fotoreceptorer/retina har man likaså visat experimentellt att cellerna överlever [40]. Försök på patienter har skett i mycket liten skala med hittills något svårtydda resultat [41, 42].

Synrehabilitering med excentrisk fixation

Synrehabilitering kan vara mycket framgångsrik vid AMD, även om absolut centralskotom föreligger. En randomiserad studie från Linköping beträffande patienter med AMD, som före rehabilitering inte kunde läsa rottext, visade att starka optiska hjälpmedel, kort läsvstånd och synpedagogisk träning av excentrisk fixation resulterade i en läshastighet av i snitt 75 ord/min [43].

Sammanfattning

Vi har således numera flera möjligheter att påverka sjukdomsförloppet vid åldersrelaterad makuladegeneration, såväl dess förstadium som de tidiga faserna av koroidal kärlnybildning. Det är emellertid viktigt att aktuella patienter kommer till diagnostik och behandling snabbt. Dessa möjligheter kan ensamma eller tillsammans med synrehabiliterande åtgärder avsevärt förbättra patientens livskvalitet och sociala funktion. Det skall samtidigt poängteras att patienter som sedan länge haft betydande synnedsättning på grund av AMD inte kan hjälpas med de nytillkomna metoderna.

Referenser

- Smith W, Assink J, Klein R, Mitchell P, Klaver CC, Klein BE, et al. Risk factors for age-related macular degeneration. Pooled findings from three continents. *Ophthalmology* 2001;108:697-704.
- Klaver CC, Assink JJ, van Leeuwen R, Wolfs RC, Vingerling JR, Stijnen T, et al. Incidence and progression rates of age-related maculopathy: the Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:2237-41.
- Wihlmark U, Wrigstad A, Roberg K, Brunk UT, Nilsson SE. Lipofuscin formation in cultured retinal pigment epithelial cells exposed to photoreceptor outer segment material under different oxygen concentrations. *APMIS* 1996;104:265-71.
- Wihlmark U, Wrigstad A, Roberg K, Nilsson SE, Brunk UT. Lipofuscin accumulation in cultured retinal pigment epithelial cells causes enhanced sensitivity to blue light irradiation. *Free Radic Biol Med* 1997;22:1229-34.
- Feeney-Burns L, Ellersieck MR. Age-related changes in the ultrastructure of Bruch's membrane. *Am J Ophthalmol* 1985;100:686-97.
- Klaver CC, Wolfs RC, Assink JJ, van Duijn CM, Hofman A, de Jong PT. Genetic risk of age-related maculopathy. Population-based familial aggregation study. *Arch Ophthalmol* 1998;116:1646-51.
- Evans JR. Risk factors for age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res* 2001;20:227-53.
- Cruickshanks KJ, Klein R, Klein BE, Nondahl DM. Sunlight and the 5-year incidence of early age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 2001;119:246-50.
- Frennesson C, Nilsson SE. Prophylactic laser treatment in early age related maculopathy reduced the incidence of exudative complications. *Br J Ophthalmol* 1998;82:1169-74.
- Sundelin S, Nilsson SE. Lipofuscin-formation in retinal pigment epithelium is reduced by antioxidants. *Free Radic Biol Med* 2001;31:217-25.
- Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomised, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss. AREDS Report No. 8. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1417-36.
- Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with Verteporfin. Two-year results of 2 randomized clinical trials – TAP report 2. *Arch Ophthalmol* 2001;119:198-207.
- Reichel E, Berrocal AM, Ip M, Kroll AJ, Desai V, Duker JS, et al. Transpupillary thermotherapy of occult subfoveal choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1999;106:1908-14.
- Pieramici DJ, De Juan E Jr, Fujii GY, Reynolds SM, Melia M, Humayun MS, et al. Limited inferior macular translocation for the treatment of subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2000;130:419-28.
- Robertson SM, Dahlin DC, Clark AF. Local delivery of Anecortave acetate to reduce CNV. *Ophthalmic Research* 2000;32 Suppl 2:91.
- Guyer DR, Martin DM, Klein M, Haller J. The EyeTech Study Group. Anti-VEGF therapy in patients with exudative age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:S522.
- Algvere PV, Gouras P, Dalfgard Kopp E. Long-term outcome of RPE allografts in non-immunosuppressed patients with AMD. *Eur J Ophthalmol* 1999;9:217-30.
- Binder S, Stolba U, Krebs I, Kellner L, Jahn C, Feichtinger H, et al. Transplantation of autologous retinal pigment epithelium in eyes with foveal neovascularization resulting from age-related macular degeneration: A pilot study. *Am J Ophthalmol* 2002;133:215-25.
- Sharma RK, Bergstrom A, Zucker CL, Adolph AR, Ehinger B. Survival of long-term retinal transplants. *Acta Ophthalmol Scand* 2000;78:396-402.
- Nilsson UL. Visual rehabilitation with and without educational training in the use of optical aids and residual vision. A prospective study of patients with advanced age-related macular degeneration. *Clinical Vision Sciences* 1990;6:3-10.

I Läkartidningens elektroniska arkiv
<http://tarkiv.lakartidningen.se>
är artikeln kompletterad med fullständig referenslista.

SUMMARY

Age-related macular degeneration – new possibilities for prophylactic measures and treatment

Christina Frennesson, Sven Erik G Nilsson

Läkartidningen 2002;99:3194-7

Age-related macular degeneration (AMD) is the most common cause of severely reduced vision in the Western World. The only treatment method previously available, thermal laser photocoagulation of choroidal neovascularization (CNV), has considerable limitations. More recently, new methods for prophylactic measures and therapy have been developed. A randomised pilot study has shown that prophylactic laser treatment of soft drusen maculopathy reduced the risk of exudative AMD significantly. Larger studies are in progress. A randomised and placebo controlled study of 3.600 patients for six years showed recently that a combination of antioxidants and zinc reduced the risk of severe AMD in patients with soft drusen maculopathy by 25%. Large, randomised and placebo controlled studies showed that photodynamic treatment of certain forms of CNV significantly reduced the risk of severe vision loss. Other methods, such as transpupillary thermotherapy, surgical treatment and pharmacological treatment are being further developed. Visual rehabilitation, using eccentric viewing, has been found successful.

Correspondence: Christina Frennesson, Division of Ophthalmology, Linköpings universitet, SE-58185 Linköping, Sweden (Christina.Frennesson@lio.se)