

Neue Therapiemöglichkeiten bei feuchter Altersbedingter Makuladegeneration (AMD)

Bereits in Optometrie 4/2005 wurde ausführlich auf die interdisziplinäre augenärztliche Rehabilitation bei Patienten mit Altersbedingter Makuladegeneration (AMD) eingegangen. Dabei wurden die Bedeutung der Versorgung mit vergrößernden Sehhilfen, Aspekte der beruflichen und sozialen Rehabilitation sowie Epidemiologie, Diagnostik und Therapie beim Krankheitsbild der AMD vorgestellt. Neue Therapiekonzepte, die sich gerade in den letzten beiden Jahren zu etablieren begannen, wurden zwar angedeutet, aber aufgrund noch fehlender Erfahrung nicht genauer beleuchtet. Dies soll im Rahmen dieses Artikels nachgeholt werden.

Generell gilt, dass die meisten derzeit zur Verfügung stehenden Therapiemöglichkeiten sich ausschließlich auf die feuchte Form der AMD beschränken. Die trockene AMD ist nach wie vor nicht gezielt zu behandeln, im Vordergrund stehen der Versuch der Befundstabilisierung mit Nahrungsergänzungsmitteln sowie das Vermeiden der Exposition mit weiteren Risikofaktoren wie z. B. Rauchen und starker Lichteinfall. Bei der Behandlung der feuchten AMD gibt es einige wenige chirurgische Ansätze, die bisher allerdings zu eher ernüchternden Ergebnissen geführt haben und noch keine breite Anwendung finden. Im Vordergrund bei der Behandlung der feuchten AMD stehen verschiedene Möglichkeiten der Laserbehandlung und v. a. pharmakologische Therapieansätze.

Eine seit langer Zeit bekannte Möglichkeit in der Therapie der feuchten AMD ist die direkte Beeinflussung der Gefäßmembran (choroidale Neovaskularisation, CNV) mit dem heißen Laser, die sog. **Laserkoagulation**. Sie ist möglich, wenn die Gefäßmembran nicht exakt an der absoluten Stelle des schärfsten Sehens, der Fovea, gelegen ist. Es kommt zu einer Verbrennung des Gewebes und somit Verödung der aktiven Gefäßmembran. Ein evtl. vorhandenes

Makulaödem kann sich nach einer derartigen Behandlung zurückbilden, die Sehschärfe des Auges sich verbessern. Rezidive können nach einer Laserbehandlung allerdings nicht selten beobachtet werden. Die Konstellation einer extrafovealen Lage der Gefäßmembran liegt allerdings nur selten vor, so dass die Laserkoagulation in den meisten Fällen nicht in Frage kommt. Würde sie bei direkt in der Fovea gelegenen choroidalen Neovaskularisationen eingesetzt werden, so käme es sofort zu einer Zerstörung der zentralen Netzhaut und somit zu einer entsprechenden Verschlechterung der Funktion am betroffenen Auge.

Die Einführung der **Photodynamischen Therapie (PDT)** vor etwa sechs Jahren brachte eine Revolution in der Behandlung der feuchten AMD. Es war erstmals möglich, zentrales Netzhautgewebe auf schonende Weise direkt zu behandeln. Durchführung und Verlauf der PDT wurden ebenfalls bereits in Optometrie 4/2005 vorgestellt. Langzeiterfahrungen haben allerdings gezeigt, dass durch die PDT nicht nur das pathologische Gefäßsystem

beeinflusst wird, sondern auch das gesunde. Dies hat zur Folge, dass es in der Regel zu keiner Verbesserung der Sehschärfe kommt, sondern lediglich eine Stabilisierung bzw. ein Aufhalten oder eine Verlangsamung der Verschlechterung erreicht werden kann. Ein weiterer Nachteil der PDT besteht darin, dass lediglich nur bestimmte Unterformen der feuchten AMD erfolgsversprechend auf die Therapie anspringen. Durch die zunehmenden Alternativen zur PDT, die unten beschrieben werden, ist die Bedeutung der PDT deutlich zurückgegangen. Sie spielt derzeit v. a. als Kombinationstherapie mit anderen Präparaten noch eine Rolle.

Derzeit zum Einsatz kommende und immer wichtiger werdende innovative Behandlungsstrategien beinhalten den Einsatz von **antiangiogenetischen Faktoren**. Grundlage zum Verständnis dieser Therapieformen ist die Kenntnis der Pathophysiologie der feuchten AMD, die in Optometrie 4/2005 bereits skizziert wurde. Dabei sei nochmals der Wachstumsfaktor VEGF erwähnt. VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) ist ein Botenstoff, welcher die Angiogenese, also die Bildung von Gefäßen vermittelt. Er ist für die Entstehung der choroidalen Neovaskularisationen und damit für das entscheidende morphologische Korrelat der feuchten



Dr. med. Stephan J. Fröhlich
Oberarzt, Leiter der
Sehbehindertenambulanz
Augenklinik der Ludwig-
Maximilians-Universität
Mathildenstr. 8
80336 München
Stephan.Froehlich@
med.uni-muenchen.de

AMD verantwortlich. Des Weiteren löst VEGF auch die Erhöhung der Gefäßpermeabilität aus, wodurch sich ein Makulödem verstärkt. Das Konzept zu den therapeutischen Ansätzen liegt in der Hemmung von VEGF, um die Entstehung der pathologischen Gefäßmembranen zu verhindern, diese wieder zurückzudrängen bzw. die Gefäße abzudichten. Derartige VEGF-Hemmer oder VEGF-Inhibitoren werden direkt in den Glaskörper des Auges injiziert. Von dort aus diffundieren sie durch die Netzhautschichten und blockieren den Wachstumsfaktor VEGF. Im Gegensatz zur PDT, bei der die Indikationsstellung und die Erfolgsrate sehr vom vorliegenden Subtyp abhängt, besteht bei den antiangiogenetischen Substanzen kein derartiger Zusammenhang. Drei VEGF-Hemmer stehen bereits zur Verfügung.

Pegaptanib (Macugen®) ist in Deutschland seit dem zweiten Quartal 2006 zugelassen. Es zeichnet sich dadurch aus, dass es ganz spezifisch die pathologisch bedeutsame Isoform VEGF 165 blockiert. Diese spezifische Bindung lässt andere Isoformen des Proteins, die möglicherweise für die normale Funktion des Auges eine Rolle spielen können, unbeeinflusst. Die Wirkung von Pegaptanib (Macugen®) wurde im Rahmen der V.I.S.I.O.N-Studie gezeigt. Der Wirkstoff wurde alle sechs Wochen injiziert über einen Zeitraum von zwei Jahren. Nach dieser Zeit betrug der durchschnittliche Funktionsverlust unter der Behandlung acht Buchstaben, bei Patienten ohne Pegaptanib-(Macugen®)-Therapie dagegen 17 Buchstaben. Es zeigen sich also deutliche Vorteile durch diese Therapie, wenn gleich es im Studienzeitraum dennoch eher zu einer Verschlechterung der Sehschärfe kam. Die Behandlung wird nach gezielter augenärztlicher Stellungnahme und Verordnung von den Krankenkassen in der Regel übernommen.

Ein anderer VEGF-Hemmer, **Ranibizumab (Lucentis®)**, muss in vierwöchigem Abstand appliziert werden. Auch er führte gegenüber einer Kontrollgruppe zu einer eindeutigen Stabilisierung der Sehschärfe. Die zugrunde liegenden MARINA-, FOCUS- und ANCHOR-

Studien zeigen sogar, dass es erstmals auch zu Verbesserungen der Sehschärfe kommen kann. Bei Ranibizumab (Lucentis®) handelt es sich um ein Antikörperfragment, das rekombinant hergestellt wird und wegen seiner kleinen Molekülgröße leicht durch die Netzhaut penetrieren kann. Ranibizumab (Lucentis®) wird voraussichtlich im Verlauf des ersten Quartals 2007 in Deutschland zugelassen werden. Die Kosten einer einmaligen Injektion sind erheblich, die Situation der Kostenübernahme durch die Krankenkassen ist noch nicht geklärt. Derzeit laufen Studien, welche die Wirksamkeit von Ranibizumab (Lucentis®) nach nur etwa drei Injektionen prüfen und die insgesamt zur Befundstabilisierung erforderliche Gesamtanzahl der Re-Injektionen evaluieren.

Ein weiterer Wirkstoff, **Bevacizumab (Avastin®)**, ist für den Einsatz in der Augenheilkunde nicht zugelassen, sondern wird als Angiogenese-Hemmer beim metastasierenden Darmkrebs eingesetzt. In den USA und in Deutschland wird das Präparat allerdings außerhalb der zugelassenen Indikation und ohne das Vorliegen valider klinischer Studien für die Behandlung der feuchten AMD in großer Anzahl und mit sehr guten Ergebnissen (ebenfalls Verläufe mit Visusverbesserung) eingesetzt. Die Kosten von Bevacizumab (Avastin®) sind im Vergleich zu den von Pegaptanib (Macugen®) und Ranibizumab (Lucentis®) erheblich niedriger, die Verfügbarkeit ist sehr gut. Wie sich die Bedeutung der Behandlung mit Bevacizumab (Avastin®), für das noch keine klinische Zulassung in Aussicht ist, in Zukunft darstellen wird, ist noch unklar.

Von der **intravitrealen Eingabe von Steroiden** bei feuchter AMD, die in der Vergangenheit in großer Anzahl praktiziert wurde, ist man in der Zwischenzeit nahezu wieder abgekommen. Es gibt keine Hinweise dafür, dass die alleinige Gabe von Steroiden wirklich effektiv sei. Dies mag bei der Gabe als Bestandteil einer Kombinationstherapie z. B. mit einer PDT oder mit VEGF-Hemmern anders sein, dafür fehlen aber noch valide Studiendaten. Fest steht, dass die Gabe von Steroiden in den Glaskörper

mit einem größeren Spektrum an möglichen Nebenwirkungen und Risiken verbunden ist. Neben der gefürchteten Entzündung des Auginneren (Endophthalmitis) muss v. a. an eine Steigerung des Augendruckes und an eine Begünstigung der Entstehung einer Katarakt gedacht werden.

Komplikationen, die bei der intravitrealen Applikation eines Medikamentes grundsätzlich befürchtet werden müssen, sind die eben genannten Probleme wie Endophthalmitis, Erhöhung des Augeninnendruckes (Glaukom) und Bildung eines Grauen Stars (Katarakt). Des Weiteren können Glaskörpereinnblutungen und Netzhautablösung auftreten. Dadurch, dass der Eingriff unter sterilen Bedingungen im Operationssaal durchgeführt und der Patient engmaschig nachkontrolliert wird, können Komplikationen erheblich minimiert werden, so dass es sich derzeit um ein äußerst sicheres Verfahren handelt.

Mit der gezielten VEGF-Hemmung beginnt ein neuer Abschnitt in der Therapie der feuchten AMD. Auf die Augenärzte in Klinik und Praxis kommt die Herausforderung zu, rechtzeitig die Indikation für diesen neuartigen Therapieansatz zu stellen. Besonders effektiv ist die Behandlung bei frühen Läsionen, rechtzeitige therapeutische Intervention geht deshalb mit einer deutlich besseren Prognose einher als ein Eingreifen bei einem weit fortgeschrittenen Krankheitsbild. Nicht jedes Stadium der feuchten AMD ist einer erfolgsversprechenden Behandlung zugänglich. Patienten, bei denen bereits das Endstadium einer feuchten AMD mit ausgeprägten Vernarbungen vorliegt, können oft auch von einer antiangiogenetischen Behandlung nicht mehr profitieren.

Die dargestellten Zusammenhänge machen deutlich, wie differenziert Patienten mit Altersbedingter Makuladegeneration derzeit betreut werden müssen. Obwohl Therapiemöglichkeiten zunehmen, stellt die AMD auch in Zukunft die weitaus häufigste Ursache für Sehbehinderung und Blindheit im Sinne des Gesetzes dar. Auch wenn viele Patienten einer der oben aufgeführten Therapieoptionen zugeführt werden

können, bleiben sie oft sehbehindert mit all den damit einhergehenden Problemen. Eine zusätzliche Versorgung mit vergrößernden Sehhilfen bzw. die Beratung hinsichtlich weiterer Rehabilitationsmöglichkeiten sollte auf keinen Fall aus dem Auge verloren werden. Für den Fall, dass Sehhilfen angepasst werden, ist auf jeden Fall die vorherige Konsultation des Augenarztes notwendig. Im Idealfall findet die Anpassung von Sehhilfen in einer Sehbehindertenambulanz einer größeren Augenklinik statt, wo garantiert werden kann, dass die Versorgung unter Kenntnis des augenärztlichen Befundes und der damit verbundenen Prognose stattfindet. Die feuchte AMD stellt mehr denn je ein beeinflussbares und damit dynamisches Krankheitsbild dar, so dass individuell angepasste Brillen oder andere Sehhilfen im Falle einer Befundverbesserung oder auch Befundverschlechterung schnell ihre Gültigkeit verlieren können. Der rechtzeitige Kontakt des Optikers oder

Hilfsmittelherstellers mit dem Augenarzt ist somit auch aus wirtschaftlichen Gründen sinnvoll und erforderlich. Ein verantwortliches Handeln im Sinne des Patienten ist nur dann aufrecht zu erhalten, wenn alle im »Low Vision«-Netzwerk beteiligten Institutionen an einem Strang ziehen. Ein Vorgehen ohne Dialog mit anderen Berufsgruppen führt schnell zu Lücken in der Versorgung des Patienten und somit auch zu dessen Unzufriedenheit, aber auch zu einer weiteren Kostenexplosion im Gesundheitswesen. **Stephan J. Fröhlich ■**

Literaturhinweise:

1. BROWN, D. M.; KAISER, P. K.; MICHELS, M.; SOUBRANE, G.; HEIER, J. S.; KIM, R. Y., SY, J. P.; SCHNEIDER, S.: ANCHOR Study Group (2006) Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 355 (14): 1432–44.
2. FRÖHLICH, S. J. (2004): Der Augenarzt als Koordinator im Netzwerk der Rehabilitation sehbehinderter Patienten. *Z prakt Augenheilkd* 25: 87–94.
3. FRÖHLICH, S. J. (2005): Augenärztliche Rehabilitation bei Patienten mit Altersbeding-

ter Makuladegeneration (AMD). *Optometrie* 4: 34–40.

4. FRÖHLICH, S. J. (2005): Weiterführende Rehabilitationsmaßnahmen bei sehbehinderten Patienten. In: Kampik, A., Grehn, F. (Herausgeber) *Augenärztliche Rehabilitation*. Thieme Verlag Stuttgart, 1. Auflage, pp 46–56.
5. GRAGOUDAS, E. S.; ADAMIS, A. P.; CUNNINGHAM, E. T. Jr.; FEINSOD, M.; GUYER, D. R.: VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group (2004) Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 351 (27): 2805–16.
6. GERSTE, R. D. (2006): Die Zukunft in der Therapie der feuchten altersabhängigen Makuladegeneration. *Der Augenarzt Supplement* 2: 1–4.
7. HEIER, J. S.; BOYER, D. S.; CIULLA, T. A.; FERRONE, P. J.; JUMPER, J. M.; GENTILE, R. C.; KOTLOVKER, D.; CHUNG, C. Y.; KIM, R. Y.: FOCUS Study Group (2006) Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration: year 1 results of the FOCUS Study. *Arch Ophthalmol* 124 (11): 1532–42.
8. ROSENFELD, P. J.; BROWN, D. M.; HEIER, J. S.; BOYER, D. S.; KAISER, P. K.; CHUNG, C. Y.; KIM, R. Y.: MARINA Study Group (2006) Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 355 (14): 1419–31.

EYE, EYE SHE THOUGHT

Das Auge ist ein Highlight der Evolution. Ein Blickfang durch die Jahrhunderte. Pop Art.

Das Auge ist ein Highlight der Evolution. Ein Blickfang durch die Jahrhunderte.

„Stylisches“ Bild, welches das menschliche Auge in einer ungewöhnlichen, ästhetischen Weise darstellt. Sie sind ein Blickfang durch die Jahrhunderte.

EVELAND DESIGN NETWORK

ANATOMIE DES AUGES

ART EDITION

FASZINATION AUGES:
DIE WVAO ART EDITION BIETET IHNEN IN ZUSAMMENARBEIT MIT EYE!LAND IN LOSER FOLGE NEUE KUNSTDRUCKE, DIE UNGEWÖHNLICHE ANSICHTEN UND PERSPEKTIVEN DES AUGES ZUM THEMA HABEN. SO HABEN SIE DIE MÖGLICHKEIT, NACH UND NACH EINE FASZINIERENDE UND ÄSTHETISCHE SAMMLUNG MIT EXKLUSSIVEN MOTIVEN ZU ERWERBEN.

Die Sicht der Augen



OB FÜR PRIVAT, IM BETRIEB ODER PRÄSENT - DIE REPRÄSENTATION KUNSTDRUCKE SIND EIN EXKLUSSIVER, ÄSTHETISCHER BEFANG, DER JEDEM SEINEN BANN ZIEHT.

Die Kunstwerke von EVELAND DESIGN NETWORK sind in Zusammenarbeit mit dem Künstler, Bildhauer, Bildgestalter, Schriftsetzer, Druckereibesitzer und Fotografen in der Druckerei, Berlin, im 18. - 19. - 20. - 21. - 22. - 23. - 24. - 25. - 26. - 27. - 28. - 29. - 30. - 31. - 32. - 33. - 34. - 35. - 36. - 37. - 38. - 39. - 40. - 41. - 42. - 43. - 44. - 45. - 46. - 47. - 48. - 49. - 50. - 51. - 52. - 53. - 54. - 55. - 56. - 57. - 58. - 59. - 60. - 61. - 62. - 63. - 64. - 65. - 66. - 67. - 68. - 69. - 70. - 71. - 72. - 73. - 74. - 75. - 76. - 77. - 78. - 79. - 80. - 81. - 82. - 83. - 84. - 85. - 86. - 87. - 88. - 89. - 90. - 91. - 92. - 93. - 94. - 95. - 96. - 97. - 98. - 99. - 100. - 101. - 102. - 103. - 104. - 105. - 106. - 107. - 108. - 109. - 110. - 111. - 112. - 113. - 114. - 115. - 116. - 117. - 118. - 119. - 120. - 121. - 122. - 123. - 124. - 125. - 126. - 127. - 128. - 129. - 130. - 131. - 132. - 133. - 134. - 135. - 136. - 137. - 138. - 139. - 140. - 141. - 142. - 143. - 144. - 145. - 146. - 147. - 148. - 149. - 150. - 151. - 152. - 153. - 154. - 155. - 156. - 157. - 158. - 159. - 160. - 161. - 162. - 163. - 164. - 165. - 166. - 167. - 168. - 169. - 170. - 171. - 172. - 173. - 174. - 175. - 176. - 177. - 178. - 179. - 180. - 181. - 182. - 183. - 184. - 185. - 186. - 187. - 188. - 189. - 190. - 191. - 192. - 193. - 194. - 195. - 196. - 197. - 198. - 199. - 200. - 201. - 202. - 203. - 204. - 205. - 206. - 207. - 208. - 209. - 210. - 211. - 212. - 213. - 214. - 215. - 216. - 217. - 218. - 219. - 220. - 221. - 222. - 223. - 224. - 225. - 226. - 227. - 228. - 229. - 230. - 231. - 232. - 233. - 234. - 235. - 236. - 237. - 238. - 239. - 240. - 241. - 242. - 243. - 244. - 245. - 246. - 247. - 248. - 249. - 250. - 251. - 252. - 253. - 254. - 255. - 256. - 257. - 258. - 259. - 260. - 261. - 262. - 263. - 264. - 265. - 266. - 267. - 268. - 269. - 270. - 271. - 272. - 273. - 274. - 275. - 276. - 277. - 278. - 279. - 280. - 281. - 282. - 283. - 284. - 285. - 286. - 287. - 288. - 289. - 290. - 291. - 292. - 293. - 294. - 295. - 296. - 297. - 298. - 299. - 300. - 301. - 302. - 303. - 304. - 305. - 306. - 307. - 308. - 309. - 310. - 311. - 312. - 313. - 314. - 315. - 316. - 317. - 318. - 319. - 320. - 321. - 322. - 323. - 324. - 325. - 326. - 327. - 328. - 329. - 330. - 331. - 332. - 333. - 334. - 335. - 336. - 337. - 338. - 339. - 340. - 341. - 342. - 343. - 344. - 345. - 346. - 347. - 348. - 349. - 350. - 351. - 352. - 353. - 354. - 355. - 356. - 357. - 358. - 359. - 360. - 361. - 362. - 363. - 364. - 365. - 366. - 367. - 368. - 369. - 370. - 371. - 372. - 373. - 374. - 375. - 376. - 377. - 378. - 379. - 380. - 381. - 382. - 383. - 384. - 385. - 386. - 387. - 388. - 389. - 390. - 391. - 392. - 393. - 394. - 395. - 396. - 397. - 398. - 399. - 400. - 401. - 402. - 403. - 404. - 405. - 406. - 407. - 408. - 409. - 410. - 411. - 412. - 413. - 414. - 415. - 416. - 417. - 418. - 419. - 420. - 421. - 422. - 423. - 424. - 425. - 426. - 427. - 428. - 429. - 430. - 431. - 432. - 433. - 434. - 435. - 436. - 437. - 438. - 439. - 440. - 441. - 442. - 443. - 444. - 445. - 446. - 447. - 448. - 449. - 450. - 451. - 452. - 453. - 454. - 455. - 456. - 457. - 458. - 459. - 460. - 461. - 462. - 463. - 464. - 465. - 466. - 467. - 468. - 469. - 470. - 471. - 472. - 473. - 474. - 475. - 476. - 477. - 478. - 479. - 480. - 481. - 482. - 483. - 484. - 485. - 486. - 487. - 488. - 489. - 490. - 491. - 492. - 493. - 494. - 495. - 496. - 497. - 498. - 499. - 500. - 501. - 502. - 503. - 504. - 505. - 506. - 507. - 508. - 509. - 510. - 511. - 512. - 513. - 514. - 515. - 516. - 517. - 518. - 519. - 520. - 521. - 522. - 523. - 524. - 525. - 526. - 527. - 528. - 529. - 530. - 531. - 532. - 533. - 534. - 535. - 536. - 537. - 538. - 539. - 540. - 541. - 542. - 543. - 544. - 545. - 546. - 547. - 548. - 549. - 550. - 551. - 552. - 553. - 554. - 555. - 556. - 557. - 558. - 559. - 560. - 561. - 562. - 563. - 564. - 565. - 566. - 567. - 568. - 569. - 570. - 571. - 572. - 573. - 574. - 575. - 576. - 577. - 578. - 579. - 580. - 581. - 582. - 583. - 584. - 585. - 586. - 587. - 588. - 589. - 590. - 591. - 592. - 593. - 594. - 595. - 596. - 597. - 598. - 599. - 600. - 601. - 602. - 603. - 604. - 605. - 606. - 607. - 608. - 609. - 610. - 611. - 612. - 613. - 614. - 615. - 616. - 617. - 618. - 619. - 620. - 621. - 622. - 623. - 624. - 625. - 626. - 627. - 628. - 629. - 630. - 631. - 632. - 633. - 634. - 635. - 636. - 637. - 638. - 639. - 640. - 641. - 642. - 643. - 644. - 645. - 646. - 647. - 648. - 649. - 650. - 651. - 652. - 653. - 654. - 655. - 656. - 657. - 658. - 659. - 660. - 661. - 662. - 663. - 664. - 665. - 666. - 667. - 668. - 669. - 670. - 671. - 672. - 673. - 674. - 675. - 676. - 677. - 678. - 679. - 680. - 681. - 682. - 683. - 684. - 685. - 686. - 687. - 688. - 689. - 690. - 691. - 692. - 693. - 694. - 695. - 696. - 697. - 698. - 699. - 700. - 701. - 702. - 703. - 704. - 705. - 706. - 707. - 708. - 709. - 710. - 711. - 712. - 713. - 714. - 715. - 716. - 717. - 718. - 719. - 720. - 721. - 722. - 723. - 724. - 725. - 726. - 727. - 728. - 729. - 730. - 731. - 732. - 733. - 734. - 735. - 736. - 737. - 738. - 739. - 740. - 741. - 742. - 743. - 744. - 745. - 746. - 747. - 748. - 749. - 750. - 751. - 752. - 753. - 754. - 755. - 756. - 757. - 758. - 759. - 760. - 761. - 762. - 763. - 764. - 765. - 766. - 767. - 768. - 769. - 770. - 771. - 772. - 773. - 774. - 775. - 776. - 777. - 778. - 779. - 780. - 781. - 782. - 783. - 784. - 785. - 786. - 787. - 788. - 789. - 790. - 791. - 792. - 793. - 794. - 795. - 796. - 797. - 798. - 799. - 800. - 801. - 802. - 803. - 804. - 805. - 806. - 807. - 808. - 809. - 810. - 811. - 812. - 813. - 814. - 815. - 816. - 817. - 818. - 819. - 820. - 821. - 822. - 823. - 824. - 825. - 826. - 827. - 828. - 829. - 830. - 831. - 832. - 833. - 834. - 835. - 836. - 837. - 838. - 839. - 840. - 841. - 842. - 843. - 844. - 845. - 846. - 847. - 848. - 849. - 850. - 851. - 852. - 853. - 854. - 855. - 856. - 857. - 858. - 859. - 860. - 861. - 862. - 863. - 864. - 865. - 866. - 867. - 868. - 869. - 870. - 871. - 872. - 873. - 874. - 875. - 876. - 877. - 878. - 879. - 880. - 881. - 882. - 883. - 884. - 885. - 886. - 887. - 888. - 889. - 890. - 891. - 892. - 893. - 894. - 895. - 896. - 897. - 898. - 899. - 900. - 901. - 902. - 903. - 904. - 905. - 906. - 907. - 908. - 909. - 910. - 911. - 912. - 913. - 914. - 915. - 916. - 917. - 918. - 919. - 920. - 921. - 922. - 923. - 924. - 925. - 926. - 927. - 928. - 929. - 930. - 931. - 932. - 933. - 934. - 935. - 936. - 937. - 938. - 939. - 940. - 941. - 942. - 943. - 944. - 945. - 946. - 947. - 948. - 949. - 950. - 951. - 952. - 953. - 954. - 955. - 956. - 957. - 958. - 959. - 960. - 961. - 962. - 963. - 964. - 965. - 966. - 967. - 968. - 969. - 970. - 971. - 972. - 973. - 974. - 975. - 976. - 977. - 978. - 979. - 980. - 981. - 982. - 983. - 984. - 985. - 986. - 987. - 988. - 989. - 990. - 991. - 992. - 993. - 994. - 995. - 996. - 997. - 998. - 999. - 1000. - 1001. - 1002. - 1003. - 1004. - 1005. - 1006. - 1007. - 1008. - 1009. - 1010. - 1011. - 1012. - 1013. - 1014. - 1015. - 1016. - 1017. - 1018. - 1019. - 1020. - 1021. - 1022. - 1023. - 1024. - 1025. - 1026. - 1027. - 1028. - 1029. - 1030. - 1031. - 1032. - 1033. - 1034. - 1035. - 1036. - 1037. - 1038. - 1039. - 1040. - 1041. - 1042. - 1043. - 1044. - 1045. - 1046. - 1047. - 1048. - 1049. - 1050. - 1051. - 1052. - 1053. - 1054. - 1055. - 1056. - 1057. - 1058. - 1059. - 1060. - 1061. - 1062. - 1063. - 1064. - 1065. - 1066. - 1067. - 1068. - 1069. - 1070. - 1071. - 1072. - 1073. - 1074. - 1075. - 1076. - 1077. - 1078. - 1079. - 1080. - 1081. - 1082. - 1083. - 1084. - 1085. - 1086. - 1087. - 1088. - 1089. - 1090. - 1091. - 1092. - 1093. - 1094. - 1095. - 1096. - 1097. - 1098. - 1099. - 1100. - 1101. - 1102. - 1103. - 1104. - 1105. - 1106. - 1107. - 1108. - 1109. - 1110. - 1111. - 1112. - 1113. - 1114. - 1115. - 1116. - 1117. - 1118. - 1119. - 1120. - 1121. - 1122. - 1123. - 1124. - 1125. - 1126. - 1127. - 1128. - 1129. - 1130. - 1131. - 1132. - 1133. - 1134. - 1135. - 1136. - 1137. - 1138. - 1139. - 1140. - 1141. - 1142. - 1143. - 1144. - 1145. - 1146. - 1147. - 1148. - 1149. - 1150. - 1151. - 1152. - 1153. - 1154. - 1155. - 1156. - 1157. - 1158. - 1159. - 1160. - 1161. - 1162. - 1163. - 1164. - 1165. - 1166. - 1167. - 1168. - 1169. - 1170. - 1171. - 1172. - 1173. - 1174. - 1175. - 1176. - 1177. - 1178. - 1179. - 1180. - 1181. - 1182. - 1183. - 1184. - 1185. - 1186. - 1187. - 1188. - 1189. - 1190. - 1191. - 1192. - 1193. - 1194. - 1195. - 1196. - 1197. - 1198. - 1199. - 1200. - 1201. - 1202. - 1203. - 1204. - 1205. - 1206. - 1207. - 1208. - 1209. - 1210. - 1211. - 1212. - 1213. - 1214. - 1215. - 1216. - 1217. - 1218. - 1219. - 1220. - 1221. - 1222. - 1223. - 1224. - 1225. - 1226. - 1227. - 1228. - 1229. - 1230. - 1231. - 1232. - 1233. - 1234. - 1235. - 1236. - 1237. - 1238. - 1239. - 1240. - 1241. - 1242. - 1243. - 1244. - 1245. - 1246. - 1247. - 1248. - 1249. - 1250. - 1251. - 1252. - 1253. - 1254. - 1255. - 1256. - 1257. - 1258. - 1259. - 1260. - 1261. - 1262. - 1263. - 1264. - 1265. - 1266. - 1267. - 1268. - 1269. - 1270. - 1271. - 1272. - 1273. - 1274. - 1275. - 1276. - 1277. - 1278. - 1279. - 1280. - 1281. - 1282. - 1283. - 1284. - 1285. - 1286. - 1287. - 1288. - 1289. - 1290. - 1291. - 1292. - 1293. - 1294. - 1295. - 1296. - 1297. - 1298. - 1299. - 1300. - 1301. - 1302. - 1303. - 1304. - 1305. - 1306. - 1307. - 1308. - 1309. - 1310. - 1311. - 1312. - 1313. - 1314. - 1315. - 1316. - 1317. - 1318. - 1319. - 1320. - 1321. - 1322. - 1323. - 1324. - 1325. - 1326. - 1327. - 1328. - 1329. - 1330. - 1331. - 1332. - 1333. - 1334. - 1335. - 1336. - 1337. - 1338. - 1339. - 1340. - 1341. - 1342. - 1343. - 1344. - 1345. - 1346. - 1347. - 1348. - 1349. - 1350. - 1351. - 1352. - 1353. - 1354. - 1355. - 1356. - 1357. - 1358. - 1359. - 1360. - 1361. - 1362. - 1363. - 1364. - 1365. - 1366. - 1367. - 1368. - 1369. - 1370. - 1371. - 1372. - 1373. - 1374. - 1375. - 1376. - 1377. - 1378. - 1379. - 1380. - 1381. - 1382. - 1383. - 1384. - 1385. - 1386. - 1387. - 1388. - 1389. - 1390. - 1391. - 1392. - 1393. - 1394. - 1395. - 1396. - 1397. - 1398. - 1399. - 1400. - 1401. - 1402. - 1403. - 1404. - 1405. - 1406. - 1407. - 1408. - 1409. - 1410. - 1411. - 1412. - 1413. - 1414. - 1415. - 1416. - 1417. - 1418. - 1419. - 1420. - 1421. - 1422. - 1423. - 1424. - 1425. - 1426. - 1427. - 1428. - 1429. - 1430. - 1431. - 1432. - 1433. - 1434. - 1435. - 1436. - 1437. - 1438. - 1439. - 1440. - 1441. - 1442. - 1443. - 1444. - 1445. - 1446. - 1447. - 1448. - 1449. - 1450. - 1451. - 1452. - 1453. - 1454. - 1455. - 1456. - 1457. - 1458. - 1459. - 1460. - 1461. - 1462. - 1463. - 1464. - 1465. - 1466. - 1467. - 1468. - 1469. - 1470. - 1471. - 1472. - 1473. - 1474. - 1475. - 1476. - 1477. - 1478. - 1479. - 1480. - 1481. - 1482. - 1483. - 1484. - 1485. - 1486. - 1487. - 1488. - 1489. - 1490. - 1491. - 1492. - 1493. - 1494. - 1495. - 1496. - 1497. - 1498. - 1499. - 1500. - 1501. - 1502. - 1503. - 1504. - 1505. - 1506. - 1507. - 1508. - 1509. - 1510. - 1511. - 1512. - 1513. - 1514. - 1515. - 1516. - 1517. - 1518. - 1519. - 1520. - 1521. - 1522. - 1523. - 1524. - 1525. - 1526. - 1527. - 1528. - 1529. - 1530. - 1531. - 1532. - 1533. - 1534. - 1535. - 1536. - 1537. - 1538. - 1539. - 1540. - 1541. - 1542. - 1543. - 1544. - 1545. - 1546. - 1547. - 1548. - 1549. - 1550. - 1551. - 1552. - 1553. - 1554. - 1555. - 1556. - 1557. - 1558. - 1559. - 1560. - 1561. - 1562. - 1563. - 1564. - 1565. - 1566. - 1567. - 1568. - 1569. - 1570. - 1571. - 1572. - 1573. - 1574. - 1575. - 1576. - 1577. - 1578. - 1579. - 1580. - 1581. - 1582. - 1583. - 1584. - 1585. - 1586. - 1587. - 1588. - 1589. - 1590. - 1591. - 1592. - 1593. - 1594. - 1595. - 1596. - 1597. - 1598. - 1599. - 1600. - 1601. - 1602. - 1603. - 1604. - 1605. - 1606. - 1607. - 1608. - 1609. - 1610. - 1611. - 1612. - 1613. - 1614. - 1615. - 1616. - 1617. - 1618. - 1619. - 1620. - 1621. - 1622. - 1623. - 1624. - 1625. - 1626. - 1627. - 1628. - 1629. - 1630. - 1631. - 1632. - 1633. - 1634. - 1635. - 1636. - 1637. - 1638. - 1639. - 1640. - 1641. - 1642. - 1643. - 1644. - 1645. - 1