

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde
Direktor: Univ.-Prof. Dr.H.Busse
Abteilung für Experimentelle Ophthalmologie
-Leiter:Univ.- Prof. Dr. Dr. S. Thanos-

Stand der Forschung in der Okulo- und Neuroprothetik

INAUGURAL – DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae dentium
der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Hähnel, Torsten

aus Bünde

2008

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. V. Arolt

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Dr. S.Thanos
2. Berichterstatter: Prof. Dr. S. Evers

Tag der mündlichen Prüfung: 22.03.2008

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde
Direktor: Univ.-Prof. Dr.H.Busse
Abteilung für Experimentelle Ophthalmologie
-Leiter:Univ.- Prof. Dr. Dr. S. Thanos-
Referent: Univ.-Prof. Dr. Dr. S. Thanos
Koreferent: Prof. Dr. S. Evers

ZUSAMMENFASSUNG

Stand der Forschung in der Okulo- und Neuroprothetik

Torsten Hähnel

Diese Arbeit beschäftigt sich mit dem derzeitigen Stand der Forschung in der Okulo- und Neuroprothetik und gibt einen möglichen Ausblick auf kommende Entwicklungen.

Im Bereich der Okuloprothetik werden mit der Kontaktlinse und der Intraokularlinse zwei Systeme dargestellt, die sich schon seit mehreren Jahrzehnten in der klinischen Anwendung befinden und etabliert haben. Mit beiden werden Refraktionsanomalien unterschiedlicher Ausprägung therapiert, wobei die nachgeschalteten neuronalen Ebenen und Verarbeitungszentren intakt sind. Fortschritte bei der Kontaktlinse sind vorwiegend auf dem Gebiet der Materialentwicklung zu erwarten, wodurch eine verlängerte Tragezeit ermöglicht werden kann. Als einzige non-operative Therapieform dient sie hauptsächlich der Therapie milderer Formen der Refraktionsanomalien. Schwerere Refraktions- und Linsenanomalien werden mit Hilfe der Intraokularlinse therapiert. Neuere Forschungen konzentrieren sich auf die Materialentwicklung, wobei die Tendenz weg von rigiden Materialien (PMMA) hin zu faltbaren Linsenmaterialien (Hydrogele, Acrylate, Silikone der zweiten Generation) geht. Im Bereich der Neuroprothetik werden mit dem Retina-Implant, dem Nervus-opticus-Implantat und dem kortikalen Implantat, verschiedene Ansätze präsentiert, die jeder für sich eine eigene Indikationsstellung hat. Beim Retina-Implant werden derzeit zwei Ansätze diskutiert und weiter erforscht (epiretinaler und subretinaler Ansatz). Beim epiretinalen Ansatz wird ein Mikroimplantat durch einen Pars-Plana-Zugang auf die Netzhaut im direkten Kontakt zur Ganglienzellschicht gebracht. Ein subretinales Implantat hingegen wird zwischen Aderhaut bzw. Pigmentepithel und Retina platziert. Als Vorteilhaft erweist sich jedoch die Lage in direkter Nachbarschaft zu den Bipolarzellen, wodurch die retinale Signalverarbeitung im vollem Umfang genutzt werden kann. Mit beiden Ansätzen sind jedoch nur degenerative Erkrankungen, wie Retinitis pigmentosa und Makuladegeneration therapierbar, sofern die nachgeschaltete Informationsverarbeitung intakt ist. Das Nervus-opticus-Implantat wird direkt um den N. opticus herum implantiert, im direkten Kontakt zu den Axonen der Ganglienzellen. Der operative Zugang erfolgt durch die Hirnhäute. Forschungen beschäftigen sich mit der Biokompatibilität von Materialien, sowie mit der Generierung langlebiger Phosphene. Mit dem kortikalen Implantat sollen Patienten therapiert werden können, die ihr Augenlicht durch Erkrankungen oder Traumata auf höheren Ebenen der Sehbahn verloren haben. Über einen Untersuchungszeitraum von mehr als 20 Jahre konnte die Langzeitstabilität und -verträglichkeit, sowie die dauerhafte Funktionstüchtigkeit eines kortikalen Implantats, bewiesen werden. Forschungen beschäftigen sich schwerpunktmäßig mit der Entwicklung von Mikrochips zur Generierung einer ausreichend großen Zahl an Phosphenen. Als problematisch stellt sich der operative Zugang, sowie fehlende Verarbeitung und Prozessierung der Bildinformation, durch vorgeschaltete neuronale Zentren dar. Das letzte Kapitel beschäftigt sich mit einer non-prothetischen Therapie zur Behandlung der kortikalen Erblindung (Rindenblindheit). Hier werden mit dem Einsatz der „repetitive photic stimulation therapy“, sowie der begleitenden Amphetamin-Gabe, gute Resultate erzielt.

Tag der mündlichen Prüfung: 22.03.2008

...Meinen Eltern, durch deren Unterstützung und Liebe erst alles möglich war.

...Meiner geliebten Frau Maureen, für einfach alles...

...Meinem Sonnenschein Mia Julie, die mir zeigt was wirklich zählt im Leben.

Inhaltsverzeichnis

1. Einführung	S.1
2. Aufbau des Auges als dioptrischer Apparat	S.4
2.1 <u>Vereinfachte Darstellung der Retinalen Verarbeitung und der Sehbahn</u>	S.5
3. Erkrankungen des Auges	S.7
3.1 <u>Mögliche Schädigungen im Bereich der Sehbahn</u>	S.7
3.1.1 <i>Klassifikation der Optikusneuropathien</i>	S.7
3.1.1.1 Neuritis nervi optici	S.7
3.1.1.1.1 Demyelinisierende Erkrankungen	S.8
3.1.1.1.2 Parainfektiöse Optikusneuritis	S.10
3.1.1.1.3 Infektiöse Optikusneuritis	S.10
3.1.1.2 Nicht arteriitische anteriore ischämische Optikusneuropathie	S.11
3.1.1.3 Arteriitische anteriore ischämische Optikusneuropathie	S.12
3.1.1.3.1 Klinische Veränderungen der arteriitischen AION	S.13
3.1.1.4 Diabetische Papillopathie	S.14
3.1.1.5 Hereditäre Leber-Optikusatrophie	S.14
3.1.1.6 Hereditäre Optikusatrophien	S.15
3.1.1.7 Toxische Optikusneuropathien	S.16
3.1.1.8 Medikamenten induzierte Optikusneuropathien	S.16
3.1.2 <i>Optikushypoplasie</i>	S.17
3.1.3 <i>Chiasma-Schädigung</i>	S.18
3.1.3.1 Ursachen für Chiasmaerkrankungen	S.19
3.1.3.1.1 Hypophysenadenome	S.19
3.1.3.1.2 Kraniopharyngeom	S.21
3.1.3.1.3 Meningeome	S.21

<u>3.2 Erkrankungen der retrochiasmalen Sehbahn und des visuellen Cortex</u>	S.22
3.2.1 <i>Tactus opticus</i>	S.22
3.2.1.1 Inkongruente homonyme Hemianopie	S.22
3.2.1.2 Hemianopische Pupille Wernicke	S.23
3.2.1.3 Optikusatrophie	S.23
3.2.2 <i>Sehstrahlung</i>	S.23
3.2.3 <i>Area striate</i>	S.25
<u>3.3 Pathologische Veränderungen des Auges</u>	S. 26
3.3.1 <i>Glaukom</i>	S.26
3.3.1.1 Kongenitales Glaukom	S.26
3.3.1.2 Primär chronisches Offenwinkelglaukom	S.26
3.3.1.3 Chronisches Winkelblockglaukom	S.26
3.3.1.4 Akutes Winkelblockglaukom	S.27
3.3.1.5 Sekundärglaukom	S.27
3.3.1.6 Normal- oder Niederglaukom	S.27
3.3.2 <i>Katarakt – Grauer Star</i>	S.27
3.3.3 <i>Diabetische Retinopathie</i>	S.27
3.3.4 <i>Makuladegeneration</i>	S.28
<u>3.4 Ametropien</u>	S.28
3.4.1 <i>Myopie</i>	S.29
3.4.2 <i>Hyperopie</i>	S.29
3.4.3 <i>Astigmatismus</i>	S.29
3.4.4 <i>Aphakie</i>	S.29
3.4.5 <i>Presbyopie</i>	S.29
3.4.6 <i>Anisometrie</i>	S.30

4. Korrekturmöglichkeiten	S.31
4.1 <u>Kontaktlinsen</u>	S.31
4.1.1 <i>Geschichte der Kontaktlinsen</i>	S.31
4.1.2 <i>Kontaktlinsentypen</i>	S.32
4.1.3 <i>Unterschiede</i>	S.32
4.1.4 <i>Anwendungsmöglichkeiten</i>	S.34
4.1.5 <i>Mögliche Risiken</i>	S.34
4.1.5.1 <i>Gesundheitsrisiken durch Kontaktlinsengebrauch</i>	S.34
4.1.5.1.1 <i>Overwear-Syndrom</i>	S.35
4.1.5.1.2 <i>Tight-Lens-Syndrom</i>	S.35
4.1.5.1.3 <i>Veränderung der Hornhautbrechkraft</i>	S.36
4.1.6 <i>Kontaktlinsenhygiene</i>	S.36
4.2 <u>Intraokularlinsen (IOL)</u>	S.38
4.2.1 <i>Geschichte und Entwicklung der IOL</i>	S.38
4.2.2 <i>Linsenmaterialien</i>	S.38
4.2.2.1 <i>PMMA</i>	S.39
4.2.2.2 <i>Silikon der zweiten Generation</i>	S.39
4.2.2.3 <i>Hydrogel und Acrylat</i>	S.40
4.2.3 <i>Haptikmaterialien</i>	S.41
4.2.3.1 <i>Polypropylen</i>	S.42
4.2.3.2 <i>PMMA</i>	S.42
4.2.3.3 <i>PVDF; Polyvinylidenfluorid</i>	S.42
4.2.3.4 <i>Polyimid</i>	S.43
4.2.3.5 <i>Weitere Haptikmaterialien</i>	S.43

<i>4.2.4 Vergleich der verschiedenen IOL im klinischen Gebrauch</i>	S.44
4.2.4.1 Nachstarinzidenz	S.44
4.2.4.2 Lichtsensationen	S.46
4.2.4.3 Glistenings und Linsentrübungen	S.47
4.2.4.4 Zellablagerungen	S.48
4.2.4.5 Oberflächenmodifikationen	S.49
4.2.4.6 Inzisionsbreite zur Implantation	S.50
4.2.4.7 Implantationstechnik bei faltbaren Linsen	S.51
4.2.4.7.1 Pinzettenimplantation	S.51
4.2.4.7.2 Implantation mittels Injektorsysteme	S.51
4.2.4.8 Materialveränderungen bei Nd:YAG-Kapsulotomie	S.52
4.2.4.8.1 PMMA – IOL	S.52
4.2.4.8.2 Silikon – IOL	S.53
4.2.4.8.3 Poly – HEMA – IOL	S.53
4.2.4.8.4 Individuelle Strategien zur Laserkapsulotomie	S.53
4.2.4.9 Silikonölanheftung	S.54
<i>4.2.5 Explantationskriterien – Beispiele</i>	S.54
4.2.5.1 Explantationsgründe von faltbaren Intraokularlinsen	S.54
4.2.5.1.1 PMMA-Linse: Snowflake-Degeration	S.56
4.2.5.1.2 Hydrophile Acryllinse SC60B-OUV von MDR	S.59
4.2.5.1.3 Hydrogellinse Hydroview von Bausch&Lomb	S.61
4.2.5.1.4 Hydrophobe Acryllinse AcrySof von Alcon	S.64
<i>4.2.6 Zusammenfassung</i>	S.65

4.3 <u>Retina Implantat</u>	S.66
4.3.1 <i>Historische Entwicklung</i>	S.66
4.3.2 <i>Verschiedene Ansätze für retinale Implantate</i>	S.67
4.3.2.1 EPI–RET–Projekt	S.67
4.3.2.1.1 Implantation und RS – Befestigung	S.68
4.3.2.2 Das Subret–Projekt	S.69
4.3.2.2.1 Prinzip der subretinal implantierbaren Mikrophotodioden	S.69
4.3.3 <i>Detaillierte Betrachtungen und Problemstellungen von retinalen Implantaten</i>	S.71
4.3.3.1 Biokompatibilität und Lagestabilität MPDA	S.72
4.3.3.2 Optimierte Reizung der Sehnervzellen	S.73
4.3.3.3 Operative Verfahren	S.74
4.3.3.3.1 Klassischer Zugang (Ab-interno-Zugang)	S.74
4.3.3.3.2 Ab – externo – Zugang	S.75
4.3.3.4 Vermittelter Seheindruck durch implantierte Chips	S.75
4.3.3.5 Nötige Modifikationen	S.78
4.3.4 <i>Mögliche Komplikationen und Risiken von Retina Implantaten</i>	S.78
4.3.5 <i>Vorteile und Nachteile der subretinalen und epiretinalen Implantate im Vergleich</i>	S.79
4.3.6 <i>Anwendung von Retina Implantaten in der Praxis</i>	S.81

4.4 <u>Kortikale Implantate</u>	S.82
4.4.1 <i>Historische Entwicklung</i>	S.82
4.4.2 <i>Entwicklung des kortikalen Implantats</i>	S.83
4.4.2.1 Kortikale Oberflächenelektroden	S.83
4.4.2.2 Intrakortikale Microstimulaion	S.85
4.4.2.2.1 Biokompatibilität	S.87
4.4.2.2.2 Gewebeschäden durch elektrische Ströme	S.88
4.4.2.2.3 Gewebeschäden durch Hitzeentwicklung	S.88
4.4.2.2.4 Infektion und Entzündungsreaktionen	S.89
4.4.3 <i>Anwendung von kortikalen Implantaten in der klinischen Praxis</i>	S.90
4.5 <u>Nervus-opticus-Implantat</u>	S.92
4.5.1 <i>Grundlagen</i>	S.92
4.5.2 <i>Die implantierbare Nervus-opticus-Prothese</i>	S.93
4.5.3 <i>Vergleich zwischen Nervus-opticus-Implantat und retinaler Stimulation</i>	S.95
4.5.4 <i>Zusammenfassung</i>	S.96
5. Therapie der kortikalen Erblindung	S.97
5.1 <u>Grundlagen der Therapie</u>	S.97
5.2 <u>Therapie</u>	S.98
6. Diskussion	S.102
7. Literaturverzeichnis	S.107
8. Bildnachweis	S. 125

Lebenslauf

Danksagung

1. Einführung

Das Sehen gilt allgemein als der wichtigste Sinn des Menschen. Ein Verlust der Sehkraft bis hin zur völligen Erblindung, bedeutet somit einen tiefgreifenden Einschnitt in das Leben der Betroffenen. Dabei sind die Ursachen, die zu einem Visusverlust oder gar zur Erblindung führen können, ganz unterschiedlicher Natur, genauso wie die möglichen Therapien, die heute zur Verfügung stehen bzw. in der Zukunft zur Verfügung stehen könnten.

Zu Beginn meiner Arbeit stelle ich das visuelle System mit seinen einzelnen Komponenten und deren Aufgaben zur Informationsverarbeitung dar. Anschließend beschreibe ich die Sehbahn mit ihren wichtigsten Stationen. Dies ist wichtig, um ein Verständnis für die Komplexität der neuronalen Verarbeitung visueller Informationen zu vermitteln und um zu verstehen, welchen Schwierigkeiten sich die moderne Okulo- und Neuroprothetik gegenüber sieht.

Die moderne Ophthalmologie ist heute in der Lage, im Bereich der Okulo- und Neuroprothetik, die Lebensqualität der Patienten zu verbessern. In der Okuloprothetik steht mit der Kontaktlinse eine Therapieform zur Verfügung, die sich seit Jahrzehnten zur Therapie von Refraktionsanomalien bewährt hat. Weiterentwicklungen finden vorwiegend auf dem Gebiet der Materialforschung statt, sowie der Kontaktlinsenhygiene. Da die Kontaktlinse als Therapie einen großen Stellenwert im Rahmen der Okuloprothetik besitzt, wird ihr im Rahmen dieser Arbeit ein eigenes Kapitel gewidmet. Dabei betrachte ich auch die geschichtliche Entwicklung der Kontaktlinse.

Im Anschluss daran wird mit der Intraokularlinse eine ebenfalls seit langem etablierte prothetische Therapie genauer betrachtet. Besonderes Augenmerk liegt dabei auf den unterschiedlichen Materialien, aus denen moderne Intraokularlinsen bestehen. Vor- und Nachteile einzelner Materialien werden herausgearbeitet. Des Weiteren erfolgt eine Vorstellung neuer Implantationstechniken. In einem abschließenden Teil werden mögliche Risiken und Komplikationen einer Intraokularlinsen-Implantation ausführlich diskutiert.

Auch hierbei werden vor allem materialspezifische Risiken und Komplikationen beleuchtet. Da die Intraokularlinse seit mehreren Jahrzehnten eine etablierte Therapieform darstellt, sind in der Literatur eine Reihe von Langzeitstudien beschrieben, aus denen Gründe für etwaige Explantationen hervorgehen. Auch diese Ergebnisse sollen kurz zusammengefasst werden, um im Anschluss daran mögliche Modifikationen und Verbesserungen zu untersuchen, die das Explantationsrisiko minimieren sollen.

Neben der Okuloprothetik nimmt vor allem die Neuroprothetik einen großen Bereich innerhalb dieser Arbeit ein. Hier spielen vor allem die Forschungen auf den Gebieten des Retina-Implant, der Nervus-opticus-Implantate und der Corticalen Implantaten eine große Rolle. Mit ihnen soll es möglich sein, Patienten, die in Folge von Erkrankungen oder Traumata auf unterschiedlichen Ebenen der neuronalen Verarbeitung und Weiterleitung innerhalb der Sehbahn, große Visusverluste bis hin zur Erblindung erlitten haben, erfolgreich zu therapieren.

Dabei setzt jeder der oben genannten Korrekturmöglichkeiten auf einer anderen Ebene innerhalb der Sehbahn an.

Auf dem Gebiet des Retina Implantat werden zwei mögliche Ansätze, der epiretinaler- und subretinaler Ansatz, verfolgt. Beide bieten spezifische Vor- und Nachteile. Diese genauer zu beschreiben und zu erarbeiten, ist Teil der Arbeit. Dabei gehe ich sowohl auf mögliche Risiken durch die Implantation bzw. nötige Operationstechniken und Wege aber auch auf die technischen Voraussetzungen der einzelnen Ansätze ein. Anforderungen an die zu verwendenden Materialien in Bezug auf die Biokompatibilität, sowie Ergebnisse erster Tierversuche sollen präsentiert und Aussichten auf mögliche Weiterentwicklungen gegeben werden.

Auf dem Gebiet des Nervus-opticus-Implantat, bemüht sich zur Zeit eine belgische Forschungsgruppe um Prof. Veraart aus Brüssel um eine Etablierung dieser Technik. Über erste Ergebnisse dieses Ansatzes soll ein zusätzliches Kapitel informieren, wobei auch Ergebnisse an Versuchen mit Menschen vorgestellt werden.

Ein anderer Ansatz der Neuroprothetik im Bereich der Sehbahn wird mit der Implantation von kortikalen Prothesen verfolgt. Dabei wird dem Kapitel eine geschichtliche Betrachtung vorangestellt, aus der hervorgeht, dass sich hier erste Versuche mit kortikalen Oberflächenelektroden nicht durchsetzen konnten. Der Schwerpunkt der Forschung hat sich zu Gunsten einer intrakortikalen Implantatverankerung verschoben. Der aktuelle Stand auf diesem Gebiet der Forschung wird präsentiert. Technische Möglichkeiten im Bereich der Mikroelektronik werden vorgestellt. Risiken und Komplikationen im Zusammenhang mit kortikalen Implantaten werden gesondert betrachtet und nötige Verbesserungen präsentiert.

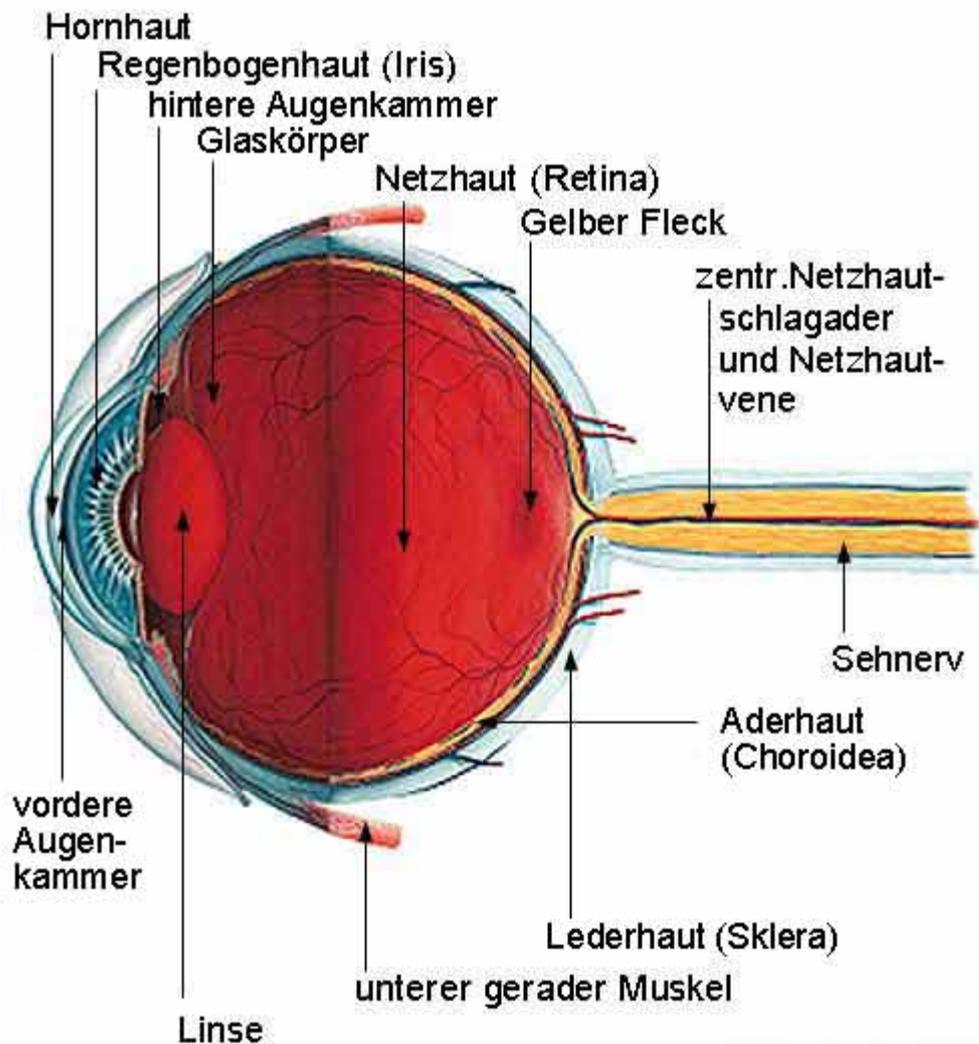
Ein gesondertes Kapitel wird der Therapie der kortikalen Erblindung, auch Rindenblindheit, gewidmet. Auf diesem Gebiet gibt es nur sehr wenig Informationen bezüglich verschiedener Therapieformen. Gute Erfolge verspricht die Therapie mittels visueller Stimulationstherapie. Der Ablauf einer solchen Therapie wird anhand eines Patientenbeispiels veranschaulicht und erzielte Erfolge aufgezeigt.

Diese Arbeit beschäftigt sich dabei vor allem mit den möglichen Einsatzgebieten der oben genannten Korrekturmöglichkeiten. Mögliche Indikationen und Kontraindikationen sollen dargestellt werden. Der derzeitige Stand im Bereich der Forschung auf diesem Gebiet soll ausführlich besprochen werden. An dieser Stelle wird vor allem auch auf Fortschritte im Bereich der Mikroelektronik sowie im Bereich der Materialforschung eingegangen.

Abschließend erfolgt eine Diskussion der erarbeiteten Ergebnisse, wobei gesondert auf Stärken und Schwächen der einzelnen Korrekturmöglichkeiten eingegangen werden soll. In diesem Kapitel erfolgt auch eine Darstellung möglicher Weiterentwicklungen.

2. Aufbau des Auges als dioptrischer Apparat

Das Auge kann nach anatomischen und morphologischen Gesichtspunkten in zwei Abschnitte unterteilt werden, den vorderen Augenabschnitt und den hinteren Augenabschnitt. Der vordere Augenabschnitt umfasst die Lederhaut, Bindehaut, Hornhaut, Iris, Corpus ciliare, Linse, Vorder- und Hinterkammer mit dem Kammerwasser. Der hintere Augenabschnitt umfasst den Glaskörper, Aderhaut, Netzhaut und Sehnervenpapille. Vorderer und hinterer Augenabschnitt zusammen bilden den dioptrischen Apparat.



Copyright by 3B Scientific

Der dioptrische Apparat hat die Funktion, eine optische Abbildung der Umwelt auf die Retina zu projizieren. Die dabei entstehende Abbildung ist ein verkleinertes, umgekehrtes Bild, welches bei der zentralnervösen Weiterverarbeitung in die aufrechte Sehwelt umgewandelt wird. Zum Einstellen der Sehschärfe beim Nah- und Fernsehen erfolgt eine Änderung der Linsenform, die sogenannte Akkomodation. Die Oberflächenkrümmung der Linse hängt von deren Elastizität und von den auf die Linsenkapsel einwirkenden Kräften ab. Dabei spielt vor allem die passive Linsenspannung sowie der Einfluss des Ziliarmuskels und der Zonulafasern eine entscheidende Rolle. Kontrahiert sich der parasympathisch innervierte Ziliarmuskel, so kommt es zu einer Entspannung der Zonulafasern, die Spannung der Linsenkapsel nimmt ab. Die Linsenoberfläche, vor allem die Vorderfläche, krümmt sich stärker. Dadurch nimmt die Brechkraft der Linse zu (Nahakkomodation). Erschlafft der Ziliarmuskel, so wird die Linse flacher, ihre Brechkraft nimmt ab (Fernakkomodation). Die Akkomodationsbreite im jugendlichen Auge beträgt maximal 15 dpt. Mit dem Alter wird die Linse infolge von Wasserverlust immer weniger elastisch, die Akkomodationsbreite nimmt ab (Presbyopie s. 1.2.5.5). Das so auf die Retina projizierte Bild wird nun auf neuronaler Ebene weiterverarbeitet und über die Sehbahn in die Area Striata des Cortex „transportiert“.

2.1 Vereinfachte Darstellung der retinalen Verarbeitung und der Sehbahn

Die retinale Verarbeitung ist ein komplizierter neuronaler Vorgang auf mehreren Ebenen. Die Retina enthält neben den Photorezeptoren weitere Neurone, die mit den Photorezeptoren in Form eines vertikalen und eines horizontalen Systems verbunden sind. Der zentripetale Informationsfluss vom Auge in Richtung Sehbahn ist dabei vertikal organisiert. Dabei werden die Rezeptorpotentiale der Photorezeptoren an die Bipolarzellen als zweites Neuron weitergeleitet. Von dort folgt die Weiterleitung auf die Ganglienzellen. Die Axone dieser Ganglienzellen bilden den N. opticus. Über die Fasern des N. opticus erfolgt nun die Informationsübermittlung an den Cortex.

Im Chiasma opticum treffen sich die Nervi optici beider Seiten, wobei die temporalen Bündel ungekreuzt auf der gleichen Seite, die nasalen Fasern gekreuzt auf der Gegenseite weiterlaufen. Der Tractus opticus führt die ungekreuzten Fasern der gleichen Seite sowie die gekreuzten Fasern der Gegenseite zum Corpus geniculatum laterale ins Zwischenhirn. Das Corpus geniculatum laterale ist das 4.

Neuron und ein erstes Integrationszentrum der Sehbahn. Seine Aufgabe besteht in der Weiterleitung und der Filterung der eingehenden optischen Informationen. Von hier aus verläuft die Radiatio optica zu den Nervenzellen des primären visuellen Cortex (Area striata).

3. Erkrankungen des Auges

3.1 Mögliche Störungen auf der neuronalen Ebene im Bereich der Sehbahn

3.1.1 Klassifikation der Optikusneuropathien

Klinische Veränderungen bei Erkrankungen des N. opticus

Die Papille ist der Austrittsort aller retinalen Nervenfasern (papillomakuläres Bündel). Durch Läsionen des N. opticus werden bevorzugt die Funktionen der Fovea beeinträchtigt, da das papillomakuläre Bündel kleinkalibrige Nervenfasern, die dem Zapfensystem der Fovea dienen, enthält. Folgende klinische Veränderungen können beobachtet werden:

1. Verminderte Sehschärfe
2. Gesichtsfelddefekte
3. Herabgesetzte Lichtreaktion der Pupille
4. Beeinträchtigung des Farbsehens
5. Herabgesetztes Helligkeitsempfinden

3.1.1.1 Neuritis nervi optici

Unter einer Neuritis nervi optici wird eine entzündliche oder demyelinisierende Erkrankung des N. opticus verstanden. Ophthalmoskopisch können drei Formen unterschieden werden:

1. Retrobulbärneuritis

Charakteristisch ist eine normale Papille und eine normale Nervenfaserschicht. Bei Erwachsenen ist dies die am häufigsten vorkommende Form. Sie ist oft mit einer Demyelinisierung assoziiert (z.B. Multiple Sklerose).

2. Papillitis

Die Papillitis wird durch eine Papillenschwellung, Obliteration der physiologischen Exkavation und der Glaskörperzellen charakterisiert. Sie ist die bei Kindern am häufigsten vorkommende Form und kann auch bei Erwachsenen auftreten.

3. Neuroretinitis

Eine Neuroretinitis wird durch eine Papillitis und einen Makulastern charakterisiert. Sie ist von allen drei Formen die Seltenste und wird am häufigsten mit Virusinfektionen und der Katzenkratzkrankheit assoziiert. Andere mögliche

Ursachen sind Syphilis und Borreliose. In vielen Fällen manifestiert sich eine Neuroretinitis als eine selbstlimitierende Erkrankung, die sich innerhalb von 6-12 Monaten zurückbildet.

Ätiologisch kann die Optikusneuritis in drei Gruppen unterteilt werden:

1. Demylinisierung

Als häufigste Ursache.

2. Parainfektios

Nach Virusinfektionen oder nach einer Immunisierung.

3. Infektios

Bei einer Sinusitis oder in Assoziation mit der Katzenkratzkrankheit, Syphilis, Borreliose, Herpes zoster, Kryptokokken- Meningitis und bei Patienten mit AIDS.

3.1.1.1 Demylinisierende Erkrankungen

Bei dem Prozess der Demylinisierung verlieren Nervenfasern ihre isolierende Myelinschicht. Das Myelin wird dabei von der Mikroglia und von Makrophagen phagozytiert und anschließend durch fibröses Gewebe der Astrozyten ersetzt (Plaque). Durch eine demylinisierende Erkrankung wird die Nervenleitung innerhalb der weißen Substanz im Großhirn, Hirnstamm und Rückenmark unterbrochen. Periphere Nerven sind nicht betroffen. Im Folgenden werden verschiedene demylinisierende Erkrankungen vorgestellt, die zu okulären Veränderungen führen.

1. Isolierte Optikusneuritis ohne klinischen Anhaltspunkt für eine generalisierte Demylinisierung.

Bei dieser Erkrankung entwickelt sich sehr häufig im Verlauf eine Demylinisierung.

2. Multiple Sklerose (MS)

Die MS ist eine häufige, idiopathische Demylinisierungskrankheit des ZNS. Charakteristisch sind intermittierende Störungen der Nervenfunktion, die nicht das periphere Nervensystem betreffen.

Klinisch sind bei einer Multiplen Sklerose folgende Veränderungen zu beobachten:

1. Rückenmarksläsionen

führen zu Schwäche, Steifheit, Muskelspasmen, sensorische Störungen der Extremitäten, Müdigkeit, Störungen der Blase, der Sexual- und Darmfunktion.

2. Hirnstammläsionen

können Diplopie, Nystagmus, Ataxie, Dysarthrie und Dysphagie verursachen.

3. Hemisphärenläsionen

Mögliche Folgen sind eine Beeinträchtigung der Intelligenz, Depression, Euphorie und Demenz. Große Plaques können eine plötzliche Hemiparese, Hemianopie und Dysphasie zur Folge haben.

4. Transiente Phänomene

Diese umfassen Epilepsie, Lhermitte-Zeichen (elektrische Sensation bei Halsbeugung), das transiente Dysarthrie-Dysäquilibrium-Diplopie-Syndrom, tonische Spasmen, Trigeminalneuralgie, kinesiogene Dyskinesie und Uhthoff-Phänomen. Das Uhthoff-Phänomen ist durch eine plötzliche, temporäre Beeinträchtigung der Sehschärfe oder andere Symptome bei einer physischen Übung oder einem Anstieg der Körpertemperatur charakterisiert.

In Assoziation mit einer Multiplen Sklerose finden sich häufig eine Neuritis nervi optici (meistens retrobulbär), internukleäre Ophthalmoplegie und Nystagmus. Gelegentlich wird eine Skew deviation, Augenmuskellähmung und Hemianopsie vorgefunden. In seltenen Fällen kann es zu einer Uveitis intermedia und retinaler Periphlebitis kommen.

3. Devic-Krankheit (Neuromyelitis optica)

Sie ist eine seltene Erkrankung, die in jedem Alter auftreten kann. Charakterisiert ist sie durch eine bilaterale Optikusneuritis und die Entwicklung einer transversen Myelitis (Demyelinisierung des Rückenmarks) innerhalb von Tagen und Wochen.

4. Schilder-Krankheit

Eine sehr seltene, unaufhaltsam progrediente, generalisierte Erkrankung mit Beginn vor dem 10. Lebensjahr. Sie führt innerhalb von 1-2 Jahren zum Tode. Eine bilaterale Optikusneuritis ohne Besserungstendenz kann vorkommen.

5. Demyelinisierende Optikusneuritis

Der Krankheitsbeginn ist gekennzeichnet durch eine subakute, monokuläre Sehverschlechterung, die selten beide Augen gleichzeitig betrifft. Häufig klagen die Patienten über Bulbusschmerzen, die durch Augenbewegungen verstärkt werden (Augenbewegungsschmerz). Der Bulbusschmerz kann der Visusverschlechterung

vorausgehen oder sie begleiten und dauert meistens ein paar Tage. Bei den meisten Patienten finden sich Stirnkopfschmerzen und eine Berührungsempfindlichkeit des Bulbus. Die Sehschärfe liegt meistens zwischen 0,1 und 0,3. In seltenen Fällen kann sie auf Lichtwahrnehmung reduziert sein. Meistens ist die Papille normal (Retrobulbärneuritis), in den restlichen Fällen findet sich eine Papillitis. Im Partnerauge kann eine temporale Blässe entdeckt werden, was für eine frühere Optikusneuritis spricht. Eine Farbsinnstörung ist im Allgemeinen vorhanden und häufig ausgeprägter als es die Visusverschlechterung erwarten lässt.

3.1.1.1.2 Parainfektöse Optikusneuritis

Eine Optikusneuritis kann mit verschiedenen Virusinfektionen wie Masern, Mumps, Windpocken, Röteln, Keuchhusten und Pfeiffer'schen Drüsenfieber assoziiert sein. Sie kann auch nach einer Immunisierung beobachtet werden. In der Regel sind Kinder häufiger betroffen als Erwachsene. Eine parainfektöse Optikusneuritis beginnt meistens 1-3 Wochen nach einer Virusinfektion mit einem akuten schweren Visusverlust. Der Visusverlust kann bilateral sein. Andere neurologische Veränderungen wie Kopfschmerzen, Krämpfe oder Ataxie (Meningoenzephalitis) können eintreten. Häufig ist eine beidseitige Papillitis. Seltener werden eine Neuroretinitis oder normale Papillen beobachtet.

3.1.1.1.3 Infektöse Optikusneuritis

Eine infektöse Optikusneuritis kann mit verschiedenen Infektionskrankheiten assoziiert sein:

1. Sinusitis

Eine Sinusitis, die in Assoziation mit einer Optikusneuritis steht, ist eine seltene Erkrankung. Charakterisiert ist sie durch rezidivierende Attacken von unilateralem Visusverlust, der mit schweren Kopfschmerzen und einer sphenoethmoidalen Sinusitis einhergeht. Als mögliche Ursachen werden eine direkte Ausbreitung der Infektion, eine okklusive Vaskulitis und knöcherne Defekte in der Sinuswand diskutiert.

2. Katzenkratzkrankheit (benigne Lymphoretikulose)

Die Katzenkrankheit ist eine selbstlimitierende, systemische Infektion. Sie ist charakterisiert durch eine regionale Lymphadenopathie, der eine Kratzverletzung durch eine Katze vorausgeht. Verursacht wird die Erkrankung durch Bartonella

henselae. Gelegentlich wird eine Neuroretinitis beobachtet, seltener leiden die Patienten unter einem okuloglandulärem Parinaud-Syndrom, Uveitis intermedia, akuter multifokaler Retinitis, retinaler Periphlebitis und exsudativer Netzhautablösung.

3. Syphilis

Verursacht wird diese Infektionskrankheit durch *Treponema pallidum*. Während der primären oder sekundären Stadien ist das Auftreten einer Papillitis oder Neuroretinitis möglich. Eine Beteiligung kann uni- oder bilateral sein und ist häufig mit einer geringen Vitritis assoziiert.

4. Borreliose (Lyme-Krankheit)

Die Borreliose ist eine durch Zeckenbiss übertragende Spirochäten-Infektion. Sie kann eine Neuroretinitis und selten eine Retrobulbärneuritis verursachen. Die Borreliose ist mit anderen neurologischen Manifestationen assoziiert, die eine MS imitieren können.

5. Kryptokokken-Meningitis

Eine Kryptokokken-Meningitis kann bei Patienten mit AIDS mit einer akuten, eventuell bilateralen Optikusneuritis assoziiert sein.

6. Varizella-zoster-Virus

Das Varizella-zoster-Virus kann durch die kontinuierliche Ausbreitung einer Retinitis (z.B. akute retinale Nekrose, progressive äußere retinale Nekrose) eine Papillitis verursachen.

3.1.1.2 Nicht arteriitische anteriore ischämische Optikusneuropathie

Die nicht arteriitische ischämische Optikusneuropathie (NAION), bezeichnet einen partiellen oder totalen Infarkt der Papille, durch einen Verschluss der kurzen posterioren Ziliararterien. Patienten zwischen dem 45. und 65 Lebensjahr, die zu dem eine „crowded disc“ („gefüllte Papille“) haben, sind besonders gefährdet. Durch die sog. „crowded disc“ ist die physiologische Exkavation entweder klein oder fehlt ganz. Weitere prädisponierende Risikofaktoren sind: Hypertonie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Kollagen-Gefäßerkrankungen, Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom, plötzliche Hypotonien und Kataraktchirurgie. Klinisch findet sich bei Patienten mit NAION ein plötzlicher, schmerzloser, monokulärer Visusverlust. Die Beeinträchtigung der Sehschärfe wird häufig beim Aufwachen bemerkt, ein Indiz dafür, dass die nächtliche Hypotonie eine Rolle spielen könnte.

Folgende Befunde sind zu beobachten:

1. Die Sehschärfe ist mittelgradig bis stark beeinträchtigt. Lediglich bei ca. 30% der Betroffenen ist die Sehschärfe normal oder nur geringgradig beeinträchtigt.
2. Typische Gesichtsfelddefekte sind inferior altudinal. Zentrale, parazentrale, quadratische und bogenförmige Defekte können auch beobachtet werden.
3. Die Farbsinnstörung entspricht dem Visusverlust.
4. Die Papille erscheint blass mit einem diffusen oder auf einen Sektor begrenzten Ödem, welches von Splitter-förmigen Blutungen umgeben sein kann. Mit der Zeit geht das Ödem zurück und eine Abblassung folgt.

Zur Zeit steht noch keine definitive Therapie zur Verfügung. Die meisten Patienten erleiden keinen weiteren Visusverlust. Bei einem kleinen Prozentsatz setzt sich jedoch die Abnahme der Sehschärfe für etwa 6 Wochen fort.

Zwischen 30% und 50% der Patienten entwickeln innerhalb von Monaten oder Jahren ein NAION des Partnerauges. In diesem Fall können eine Optikusatrophie und ein Papillenödem im anderen Auge zu einem Pseudo-Foster-Kennedy-Syndrom führen. Bleibt noch anzumerken, dass eine NAION niemals dasselbe Auge zweimal befällt.

3.1.1.3 Arteriitische anteriore ischämische Optikusneuropathie

Unter einer anterioren ischämischen Optikusneuropathie (AION) versteht man einen segmentalen oder generalisierten Infarkt im prälaminiären oder laminären Anteil des N. opticus. Dieser Infarkt tritt infolge einer Okklusion der kurzen posterioren Ziliararterien auf. Tritt die AION verbunden mit einer Riesenzellarteriitis auf, bezeichnet man sie als arteriitische AION. Die Riesenzellarteriitis ist eine idiopathische Vaskulitis, die typischerweise ältere Personen betrifft. Prädilektionen sind große und mittlere Arterien, insbesondere A. temporalis superficialis, A. ophthalmica, hintere Ziliararterien und proximaler Anteil der A. vertebralis. Schweregrad und Ausdehnung sind mit der Menge elastischen Gewebes in der Media und Adventitia der Arterie assoziiert. Dies ist der Grund dafür, dass die intrakraniellen Arterien, die wenig elastisches Gewebe enthalten, in der Regel nicht betroffen werden.

3.1.1.3.1 Klinische Veränderungen der arteriitischen AION

Die anteriore ischämische Optikusneuropathie betrifft ca. 25% der unbehandelten Patienten mit Riesenzellarteriitis. Klinisch wird typischerweise ein plötzlicher, einseitiger und ausgeprägter Sehverlust beobachtet, der von periokulären Schmerzen begleitet werden kann. Transiente Sehstörungen und Lichtblitze können vorausgehen. Eine AION tritt üblicherweise innerhalb der ersten Wochen nach Beginn einer Riesenzellarteriitis auf. Sie ist ein sehr seltenes Ereignis, wenn die Riesenzellarteriitis älter als neun Monate ist. Eine simultane bilaterale Beteiligung ist selten, trotzdem erblinden ca. 65% der unbehandelten Patienten innerhalb weniger Wochen.

Ophthalmoskopisch ist während des akuten Stadiums eine blasse und geschwollene Papille zu sehen, die von splitterförmigen Blutungen umgeben sein kann. Innerhalb von 1-2 Monaten bildet sich das Ödem zurück und die Papille wird atrophisch. Die Sehschärfe ist stark reduziert (Handbewegungen bis keine Lichtwahrnehmung) wie alle anderen Funktionen des N. opticus. Die Prognose der AAION ist sehr schlecht, da der Visusverlust irreversibel ist.

Andere okuläre Veränderungen der Riesenzellarteriitis:

1. Transiente ischämische Attacken (Amaurosis fugax). Können einem Papillenininfarkt vorausgehen.
2. Zentralarterienverschluss. Ist meistens mit einem Verschluss der hinteren Ziliararterie assoziiert. Der Grund hierfür liegt darin, dass die Zentralarterie häufig mit einem gemeinsamen Stamm mit einer oder mehrerer Ziliararterien aus der A. ophthalmica entspringt
3. Posteriore ischämische Optikusneuropathie, bei welcher der Fundus initial normal ist, da der ischämische Prozess retrobulbär liegt.
4. Kortikale Erblindung
5. Extraokuläre Nervenlähmung
6. Zilioretinaler Arterienverschluss
7. Diplopie. Kann transient oder konstant sein und durch eine Ischämie der Augenmuskelnerven oder der extraokulären Muskeln entstehen.

3.1 .1. 4 Diabetische Papillopathie

Bei der diabetischen Papillopathie handelt es sich um eine seltene Erkrankung, die durch eine transiente Visusverschlechterung in Assoziation mit einer Papillenschwellung charakterisiert ist. Sie kann sowohl bei Typ-I-Diabetikern als auch bei Typ-II-Diabetikern beobachtet werden. Klinisch ist eine Optikusfunktionsstörung mit langsamer Progression zu beobachten. Der Verlauf und die Ausprägung ist allerdings langsamer und geringer als bei einer NAION oder Optikusneuritis. Der Visus beträgt meist 0,5 oder besser. Unilaterale oder bilaterale Papillenschwellung und –hyperämie sind zu beobachten. Häufig tritt eine Teleangiectasie der Papillenoberfläche auf.

Gesichtsfelddefekte sind in Form einer generalisierten Einengung oder eines Zentralskotoms nachweisbar. Eine relativ afferente Pupillenstörung kann bei unilateraler/asymmetrischer Erkrankung sichtbar werden. Der Farbsinn kann gestört sein. Die Prognose ist trotz fehlender definitiver Therapiemöglichkeiten relativ gut, da sich die Veränderungen in den meisten Fällen innerhalb von mehreren Monaten spontan zurückbildet. Die Sehschärfe stabilisiert oder bessert sich, allerdings kann sich eine geringe Optikusatrophie entwickeln

3.1. 1. 5 Hereditäre Leber-Optikusatrophie

Dies ist eine seltene Erkrankung, die durch eine mütterliche mitochondriale DNS-Mutation entsteht. Die Mehrheit der Patienten sind Männer mit der 11778 Mutation in der zweiten Lebensdekade. Patienten mit dieser Erkrankung haben häufig asymptotische Herzanomalien, welche die akzessorische atrioventrikuläre Überleitung des Herzmuskels betreffen (Wolff-Parkinson-White- und Lown-Ganong-Levin-Syndrome). Die klinische Manifestation liegt zwischen dem 10. und 60. Lebensjahr. Typischerweise erfolgt bei heranwachsenden Männern eine unilaterale, akute, schwere, schmerzlose Neuritis nervi optici. Innerhalb von Wochen ist das Partnerauge ebenfalls mitbetroffen. In atypischen Fällen kann die Erkrankung auch Frauen betreffen und klinisch zwischen dem 7. und 65. Lebensjahr beginnen. Bei allen Patienten mit bilateraler Neuritis nervi optici sollte, unabhängig von Alter und Geschlecht, an diese Erkrankung gedacht werden. Ophthalmoskopisch zeigt die Papille während des akuten Stadiums nur sehr leichte Veränderungen. Bei einigen Patienten kann die Papille völlig normal sein. In typischen Fällen weist die Papille

eine geringe Hyperämie und Schwellung mit unregelmäßiger Dilatation der peripapillären Kapillaren (teleangiektatische Mikroangiopathie) auf. Die retinalen Nervenfasern um die Papille herum sind geschwollen und haben ein glitzerndes Erscheinungsbild. Im weiteren Verlauf bilden sich die teleangiektatischen Gefäße zurück, und es entsteht eine ausgeprägte Optikusatrophie. Trotz des schweren Sehverlustes bleibt die Reaktion der Pupillen auf Lichtreize einigermaßen prompt erhalten.

Die Prognose ist schlecht. Bei einer Minderheit der Patienten kann eine Erholung eintreten, die meisten Patienten erleiden jedoch einen schweren, bilateralen und permanenten Visusverlust.

3.1. 1. 6 Hereditäre Optikusatrophien

Die hereditären Optikusatrophien (Neuropathien) sind eine sehr seltene heterogene Gruppe von Erkrankungen, die primär durch eine bilaterale Optikusatrophie charakterisiert sind. In diese Gruppe fallen eine Reihe von Syndromen, die im Folgenden kurz beschrieben werden sollen:

1. Kjer-Syndrom

Ist eine Erkrankung, die autosomal dominant vererbt wird. Die Krankheit beginnt meist in der ersten Lebensdekade (meist vor dem 4. Lebensjahr) mit schleichenden Sehverlusten. Die Papille ist sehr blass mit engen Arteriolen. Zudem finden sich temporale oder diffuse Optikusatrophien. Der Endvisus liegt in der Regel zwischen 0,1 und 0,5. Systemische Anomalien sind nicht zu finden.

2. Behr-Syndrom

Ist eine komplizierte hereditäre Optikusatrophie. Sie ist mit neurologischen Anomalien, einschließlich spastischer Gang, Nystagmus, Ataxie und mentaler Behinderung assoziiert. Die Vererbung erfolgt autosomal rezessiv. Die Krankheit beginnt in der ersten Lebensdekade, im Alter von 1-9 Jahren mit einem Sehverlust. Nach einem unterschiedlichen Zeitraum der Progression stabilisiert sie sich. Die Papillen sind temporal blaß, die Optikusatrophie ist diffus. Nystagmus und Strabismus sind häufig assoziiert. Die Prognose ist variabel mit einem mittelgradigen bis ausgeprägten Sehverlust und Nystagmus.

3. Wolfram-Syndrom

Wird auch als **DIDMOAD** = **D**iabetes insipidus, **D**iabetes mellitus, **O**ptikusatrophie und **T**aubheit (**d**eafness) bezeichnet. Die Vererbung erfolgt autosomal rezessiv. Der Krankheitsbeginn ist zwischen dem 5. und 21. Lebensjahr. Systemisch finden sich außer von DIDMOAD noch Anosmie, Ataxie, Krämpfe, mentale Behinderung, Kleinwuchs, endokrine Anomalien und ein erhöhtes Liquorprotein. Die Optikusatrophie ist diffus. Die Prognose sehr schlecht (Endvisus < 0,1).

3.1. 1. 7 Toxische Optikusneuropathien (Toxische Amblyopie)

Typischerweise sind Patienten betroffen, die einen erheblichen Alkoholkonsum aufweisen und Pfeifenraucher, denen Proteine und B-Vitamine fehlen. Die meisten Patienten essen sehr unzureichend und beziehen ihre Kalorien vorwiegend aus dem Alkohol. Klinisch wird die Toxische Amblyopie durch einen schleichenden, langsam progressiven Verlauf, bilateralem Sehverlust in Assoziation mit einem Verlust des Farbsehens auffällig. Einige Patienten weisen einen asymmetrischen Schweregrad der Beteiligung auf. Initial ist der ophthalmoskopische Befund in den meisten Fällen normal. Bei einigen wenigen Patienten findet sich jedoch entweder eine splitterförmige Blutung auf der Papille oder um die Papille herum, oder es zeigt sich ein geringes Papillenödem. Charakteristische Gesichtsfelddefekte bestehen in bilateralen, relativ symmetrischen, zentrozökalen Skotomen. Bei einem frühen Therapiebeginn ist die Prognose gut, obwohl die Erholung der Sehschärfe langsam erfolgen kann. In fortgeschrittenen und auf die Therapie nicht ansprechenden Fällen entwickelt sich eine Optikusatrophie. In diesen Fällen ist der Visusverlust permanent.

3.1. 1. 8 Medikamenten-induzierte-Optikusneuropathien

Ethambutol, Amiodaron und Vigabatrin sind Medikamente, deren Verabreichung eine Optikusneuropathie induzieren kann.

1. Ethambutol

Ethambutol steht als Präparat zur Therapie der Tuberkulose zur Verfügung. Eine toxische Reaktion ist ungewöhnlich und kann nach 2 Therapiemonaten auftreten (Durchschnitt 7 Monate). Das Risiko nimmt mit höheren Dosen zu, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Klinisch lässt sich eine schleichende Visusverschlechterung mit Farbsinnstörung beobachten. Die Ophthalmoskopie zeigt eine normale oder leicht geschwollene Papille mit Splitter-

förmigen Blutungen. Gesichtsfelddefekte sind meist Zentral- oder Zentrozökalskotome. Es werden auch bitemporale Defekte oder periphere Konstriktionen beobachtet. Nach Absetzen der Therapie ist die Prognose gut, wenngleich die Erholung bis zu 12 Monate dauern kann.

Ein geringer Prozentsatz der Patienten entwickelt eine permanente Sehverschlechterung durch eine Optikusatrophie.

2. Amiodaron

Amiodaron wird zur Behandlung kardialer Arrhythmien eingesetzt. Die harmlose Vortex-Keratopathie tritt nahezu immer auf, eine Optikusneuropathie nur in 1-2% der Fälle. Sie ist Dosisabhängig. Symptome sind eine schleichende, uni- oder bilaterale Visusverschlechterung. Ophthalmoskopisch zeigt sich eine bilaterale Papillenschwellung, die sich innerhalb von einigen Monaten nach Absetzen stabilisiert. Gesichtsfelddefekte können gering und reversibel oder ausgeprägt und permanent sein. Da das Absetzen der Therapie keine Verbesserung zur Folge haben muss, ist die Prognose variabel.

3. Vigabatrin

Vigabatrin ist ein Antiepileptikum, das außer bei infantilen Spasmen (West-Syndrom) meist als Medikament zweiter Wahl angewendet wird. Bei einer totalen Dosis von 1500g oder mehr, entwickelt ein signifikant hoher Prozentsatz von Patienten eine Farbsinnstörung und eine Gesichtsfeldkonstriktion. Der Defekt tritt innerhalb von 1 Monat bis zu mehreren Jahren nach Therapiebeginn auf und ist trotz Absetzen der Therapie permanent. Aus diesem Grund sollten alle 6 Monate Gesichtsfeldkontrollen durchgeführt werden.

3.1.2 Optikushypoplasie

Eine Optikushypoplasie, uni- oder bilateral, ist durch eine verminderte Anzahl von Nervenfasern gekennzeichnet. Sie kann als isolierte Anomalie in einem sonst normalen oder einem stark fehlgebildeten Auge in Assoziation mit einer heterogenen Gruppe von Erkrankungen, die am häufigsten die Mittellinienstrukturen des Gehirns betreffen, beobachtet werden. Bestimmte Wirkstoffe, während der Schwangerschaft eingenommen, sind mit einer Optikushypoplasie assoziiert: Alkohol, LSD, Chinin, Protamin-Zinksulfit, Steroide, Diuretika, Medikamente gegen Erkältung und Antikonvulsiva. Eine Hypoplasie des superioren Segments kann mit mütterlichem

Diabetes mellitus verbunden sein. Klinisch kann der Visus von normal bis fehlender Lichtwahrnehmung variieren.

Die Papille ist klein und grau und von einem gelben, hypopigmentierten Halo umgeben, der durch eine konzentrische chorioretinale Atrophie entsteht (Doppelring-Zeichen). Der äußere Ring würde den normalen Papillenaußengrenzen entsprechen. Der Abstand zwischen Fovea und temporalem Rand der Papille entspricht oder übertrifft den dreifachen Papillendurchmesser. Ein deutliches Indiz für eine Papillenhypoplasie. Die Gefäße haben trotz der kleinen Größe der Papille ein normales Kaliber, obwohl sie auch gewunden sein können. Es sind auch Fälle bekannt, in denen nur ein Teil der Papille hypoplastisch ist.

3.1.3 Chiasma-Schädigung

Im Os sphenoidale befindet sich eine knöcherne Höhle, die sogenannte Selle turcica. Hier befindet sich die Hypophyse. Das Dach der Sella wird durch eine Falte der Dura mater gebildet, die sich von der anterioren bis zu den posterioren Klinoidfortsätzen ausdehnt (Diaphragma sellae). Der Sehnerv und das Chiasma liegen oberhalb des Diaphragma sellae. Posterior geht das Chiasma in die Tractus optici über und bildet die vordere Wand des 3. Ventrikels. Verschiedene Nervenfasern des N. opticus durchlaufen das Chiasma und sind folgendermaßen angeordnet:

1. Untere nasale Fasern

Sie durchkreuzen das Chiasma unten und anterior. Aus diesem Grund sind sie durch expandierende, intraselläre Läsionen am leichtesten zu schädigen. Bei einer Schädigung sind die oberen temporalen Quadranten des Gesichtsfeldes zuerst betroffen.

2. Obere nasale Fasern

Sie durchkreuzen das Chiasma oben und posterior und werden deshalb zuerst durch Läsionen, die sich von oberhalb des Chiasmas aus ausdehnen, (z.B. Kraniopharyngeome) geschädigt.

3. Makulafasern

Kreuzen im ganzen Chiasma

Es kommen eine Reihe von Lagevariationen des Chiasmas vor, was eine bedeutende klinische Signifikanz haben kann.

1. Zentrales Chiasma

Trifft bei ca. 80% der Normalbevölkerung zu. Hier liegt das Chiasma direkt oberhalb der Sella. In diesem Fall können expandierende Hypophysentumore das Chiasma zuerst involvieren.

2. Präfixiertes Chiasma

Kommt mit einer Häufigkeit von etwa 10% der Normalbevölkerung vor. Es liegt etwas mehr anterior über dem Tuberculum sellae, so dass Hypophysentumore zuerst die Tractus optici schädigen können.

3. Postfixiertes Chiasma

In diesem Fall liegt das Chiasma weiter posterior über dem Dorsum sellae. Dies kommt mit einer Häufigkeit von ca. 10% bei der Normalbevölkerung als Lagevariation vor. Hypophysentumore können hierbei zuerst den Sehnerv schädigen.

3.1.3.1 Ursachen für Chiasmaerkrankungen

1. Tumore

Unter diese Gruppe fallen z. B. Hypophysenadenome, Kraniopharyngeome, Meningeome, Gliome, Chordome, Dysgerminome, Nasopharynxtumore und Metastasen.

2. Nicht neoplastische Raumforderungen

Als Beispiele hierfür kommen z.B. Aneurysmen, Zysten der Rathke-Tasche, fibröse Dysplasien, Mukozelen des Sinus sphenoidalis und Arachnoideazysten in Betracht.

3. Verschiedene Ursachen

Wie z.B. Demyelinisierung, Entzündungen, Trauma, Bestrahlungs-induzierte Nekrose und Vaskulitis.

Im Folgenden soll nun etwas genauer auf einzelne Krankheitsbilder und ihre Beziehung zu einer Chiasmaschädigung eingegangen werden.

3.1.3.1.1 Hypophysenadenome

Das chromophobe Adenom ist der häufigste primäre, intrakranielle Tumor, der neuroophthalmologische Veränderungen hervorruft. Man unterscheidet zwischen sezernierenden und nicht-sezernierenden Tumoren. Besonders nicht-sezernierende Tumore werden häufig zuerst dem Ophthalmologen vorgestellt. Ein

Hypophysenadenom entwickelt sich typischerweise bei jungen Erwachsenen oder Patienten mittleren Alters, gelegentlich auch bei älteren Patienten. Die Patienten leiden vornehmlich unter folgenden Symptomen.

1. Kopfschmerzen

Entstehen durch die Beteiligung der schmerzempfindlichen Fasern im Diaphragma sellae. Wenn der Tumor sich nach oben ausdehnt und das Diaphragma durchbricht, können die Kopfschmerzen aufhören.

2. Visuelle Symptome

Haben einen ganz allmählichen Beginn und können vom Patienten erst spät bemerkt werden. Sie treten in Assoziation mit bitemporalen Gesichtsfelddefekten auf. Bei allen Patienten mit Kopfschmerzen und endokrinen Störungen sollte die Sehfunktion überprüft werden.

Die Gesichtsfelddefekte hängen von der anatomischen Lagebeziehung zwischen Hypophyse und Chiasma ab. Bei einer zentralen Lage des Chiasmas, sind beide supratemporalen Gesichtsfelder zuerst betroffen, da der Tumor nach oben wächst, den anterioren Chiasmaknoten spreizt und kreuzende inferonasale Fasern komprimiert. Die Defekte setzen sich dann in den unteren temporalen Quadranten fort. Durch eine asymmetrische Wachstumsrate des Tumors ist das Ausmaß der Gesichtsfelddefekte meist auf beiden Seiten unterschiedlich. Viele Patienten kommen erst, wenn die zentrale Sehschärfe durch Druck auf Fasern, welche die Makula versorgen, beeinträchtigt ist. Das Fehlen von Gesichtsfelddefekten schließt einen Hypophysentumor nicht aus, da Tumore, die auf die Sella beschränkt sind, häufig keine Auswirkung auf die Sehfunktion haben. Azidophile Adenome dehnen sich nicht so häufig über die Sella hinaus aus wie chromophobe Adenome. Basophile Adenome sind meistens klein und komprimieren selten das Chiasma. Eine Farbentsättigung jenseits der Mittellinie ist das früheste Zeichen eines Chiasma-Gesichtsfelddefektes. Eine Überprüfung erfolgt mittels eines kleinen roten Objektes.

Der Patient wird aufgefordert, die Farbe und Intensität des Zielobjekts zu vergleichen, während es vom nasalen in das temporale Gesichtsfeld geführt wird. Bei ca. 50% der Patienten mit Gesichtsfelddefekten durch eine Hypophysenläsion, liegt eine Optikusatrophie vor. Weitere Veränderungen können Diplopie, als Folge einer lateralen Expansion in den Sinus cavernosus und einer Beteiligung der okulomotorischen Nerven, und selten ein See-saw-Nystagmus sein. Durch eine

plötzliche Tumorvergrößerung, oft infolge einer Blutung, kann es zu einem Hypophysenapoplex kommen. Dieses seltene Ereignis geht mit ausgeprägten Kopfschmerzen, Diplopie, Sehverlust und Photophobie einher. Als Befunde fallen eine Ophthalmoplegie, verminderte Sensibilität im Versorgungsbereich des ersten und zweiten Astes des N. trigeminus und eine variable Visusminderung auf.

3.1.3.1.2 Kraniopharyngeom

Kraniopharyngeome sind langsam wachsende Tumore, die aus rudimentären Überresten der Rathke-Tasche entlang des Hypophysenstiels entstehen. Die klinische Manifestation hängt vom Alter des Patienten ab. Kinder zeigen Störungen der Hypothalamusfunktion, die Zwergwuchs, verzögerte Sexualentwicklung und Fettsucht verursachen. Erwachsene werden durch Störungen der Sehschärfe und des Gesichtsfeldes klinisch auffällig. Gesichtsfelddefekte sind komplex. Sie können durch die Beteiligung des N. opticus, des Chiasmas oder der Tractus optici entstehen. Im initialen Stadium führen Störungen häufig zu beidseitigen inferotemporalen Defekten, da der Tumor das Chiasma von oben und hinten komprimiert und dabei die oberen nasalen Fasern schädigt. Im späteren Verlauf dehnen sich die Defekte dann auf die oberen temporalen Gesichtsfelder aus. Als weitere Befunde tritt bei etwa 50-70% der Fälle eine supraselläre Verkalkung auf.

3.1.3.1.3 Meningeome

Typische Patientengruppe mit intrakraniellen Meningeomen, sind Frauen mittleren Alters. Klinisch manifestieren sich Visusverluste, Gesichtsfelddefekte oder Exophthalmus, die mit der Lage des Tumors variieren können. Im Folgenden sollen nun einige Meningeome kurz besprochen werden.

1. Tuberculum-sellae-Meningeome

Sie komprimieren typischerweise die Verbindung des Chiasmas mit den Sehnerven. Dabei setzt sich ein ipsilaterales Zentralskotom durch Optikuskompression und ein kontralateraler Defekt im oberen temporalen Quadranten (Anterior-junction-Syndrom) fest, der durch die Schädigung des vorderen Wilbrand-Knies (Schädigung der Schleife der kontralateralen inferonasalen Fasern, die in den Sehnerv hineinreicht, bevor sie nach posterior weiter verläuft) entsteht.

2. Keilbeinmeningeome

Keilbeinmeningeome fallen durch einen Exophthalmus und einer reaktiven Hyperostose auf. Wenn der Tumor medial lokalisiert ist, stellt die Kompression des N. opticus eine frühe Veränderung dar. Betrifft der Tumor den lateralen Anteil des Os sphenoidale und die mittlere Schädelgrube, so stellt die Kompression des N. opticus eine Spätfolge dar. Hierbei findet sich klassischerweise eine gefüllte Fossa temporalis infolge einer Hyperostose.

3. Meningeom im Olfaktoriussulkus

Dieses Meningeom kann neben einer Kompression des N. opticus, einen Verlust des Geruchsinns zur Folge haben.

3.2. Erkrankungen der retrochiasmalen Sehbahn und des visuellen Cortex

3.2.1 Tractus opticus

Der Tractus opticus verlässt das Chiasma durch den posterioren Anteil, divergiert und verläuft nach posterior um den Pedunculus cerebri und endet im Corpus geniculatum laterale. Bei einer Läsion, die den Tractus opticus schädigt, kann deshalb der ipsilaterale Pedunculus cerebri mit betroffen sein. Dies kann zu geringen kontralateralen Pyramidenzeichen führen.

Weitere klinische Veränderungen können sein:

1. Inkongruente homonyme Hemianopie
2. Hemianopische Pupille Wernicke
3. Optikusatrophie
- 4.

3.2.1.1 Inkongruente homonyme Hemianopie

In jedem Tractus opticus befinden sich gekreuzte nasale Fasern aus der kontralateralen nasalen Hemiretina und ungekreuzte temporale Fasern aus der ipsilateralen temporalen Hemiretina. Die Nervenfasern mit Ursprung in korrespondierenden Netzhautelementen liegen jedoch nicht nah nebeneinander. Aus diesem Grund sind homonyme Hemianopien durch Läsionen des Tractus opticus charakteristischerweise inkongruent. Läsionen des Corpus geniculatum produzieren asymmetrische hemianopische Defekte.

3.2.1.2 Hemianopische Pupille Wernicke

Neben visuellen Nervenfasern enthält der Tractus opticus auch pupillomotorische Fasern. Die Sehnervenfasern enden am Corpus geniculatum laterale, die pupillomotorischen Fasern jedoch verlassen den Tractus opticus anterior des Corpus geniculatum laterale. Sie verlaufen anschließend durch das Brachium des Colliculus superior, um im prätektalen Nukleus zu enden. Infolgedessen kann eine Läsion des Tractus opticus zu einem afferenten Pupillendefekt führen. Der Pupillenreflex ist charakteristischerweise normal, wenn die nicht betroffene Hemiretina stimuliert wird. Bei einer Stimulation der betroffenen Hemiretina fehlt der Pupillenreflex jedoch.

3.2.1.3 Optikusatrophie

Eine Optikusatrophie kann als Folge einer Tractus opticus-Läsion auftreten, da die Zellkörper aller Fasern im Tractus opticus retinale Ganglienzellen sind. Die Ursachen für die Erkrankung des Tractus opticus sind dieselben, die auch das Chiasma betreffen (siehe oben). Der Tractus opticus ist immer dann besonders verletzlich, wenn das Chiasma präfixiert ist.

3.2.2 Sehstrahlung

Die Sehstrahlung verläuft vom Corpus geniculatum laterale bis zur Sehrinde, die im medialen Bereich des Okzipitallappens oberhalb und unterhalb der Fissura calcarina, lokalisiert ist. Die Sehstrahlung und die Sehrinde haben eine duale Blutversorgung aus den mittleren und posterioren Zerebralarterien über die A. carotis beziehungsweise die A. basilaris. Beim Verlauf der Sehstrahlung nach posterior liegen Fasern von korrespondierenden Netzhautarealen zunehmend näher beieinander. Dies führt dazu, dass durch Schädigungen der hinteren Sehstrahlung inkomplette Hemianopien kongruenter sind als diejenigen der anterioren Sehstrahlung. Eine vollständige Hemianopie hat jedoch keinen lokalisierenden Wert, weil das Ausmaß der Kongruenz nicht bestimmt werden kann. Eine Optikusatrophie wird bei Läsionen der Sehstrahlung nicht beobachtet, da die Sehnervenfasern ihre Synapsen im Corpus geniculatum laterale haben.

Klinische Veränderungen

Klinische Veränderungen können verschiedene Areale der Sehstrahlung betreffen.

1. Temporale Sehstrahlung
2. Anteriore parietale Sehstrahlung
3. Hauptsehstrahlung

1. Temporale Sehstrahlung

Bei Läsionen der temporalen Sehstrahlung bestehen Gesichtsfelddefekte in einer oberen Quadrantenanopie (pie in the sky), da die inferioren Fasern der Sehstrahlung, welche die oberen Gesichtsfelder versorgen, zuerst in der Meyer-Schleife nach antero-inferior um die Spitze des temporalen Horns des Seitenventrikels verlaufen und anschließend in den Temporallappen hinein. Eine kontralaterale hemisensorische Störung sowie eine milde Hemiparese können mit einer Läsion der temporalen Sehstrahlung assoziiert sein, da die inferioren Fasern sehr nah an den sensorischen und motorischen Fasern der Capsula interna entlang verlaufen, bevor sie ihren Weg nach posterior nehmen, um sich wieder mit den superioren Fasern zu verbinden. Weitere Veränderungen, die bei einer Temporallappenerkrankung beobachtet werden können, sind:

1. paroxysmale olfaktorische und gustatorische Halluzinationen (Unkus-Anfälle)
2. gestaltete visuelle Halluzinationen
3. Krämpfe
4. rezepptive Dysphasie

2. Anteriore parietale Sehstrahlung

Hierbei bestehen Gesichtsfelddefekte in einer inferioren Quadrantenanopie (pie on the floor). Grund hierfür ist, dass die superioren Fasern der Sehstrahlung, welche die inferioren Gesichtsfelder versorgen, sich direkt posterior durch den Parietallappen in die okzipitale Rinde fortsetzen. Bei einer sehr seltenen Läsion nur des anterioren Anteils der Sehstrahlung wird eine inferiore Quadrantenanopie verursacht. Bei Hemianopien durch Läsionen des Parietallappens wird fast immer eine Hemianopie beobachtet, die relativ kongruent und entweder komplett oder inferior dichter ist.

Als assoziierte Veränderungen der Parietallappenerkrankung werden sichtbar:

1. Agnosie
2. Schwierigkeiten der visuellen Perzeption (insbesondere bei rechten parietalen Läsionen)
3. Rechts-links Konfusionen
4. Akalkulien (insbesondere bei linken parietalen Läsionen)

3. Hauptsehstrahlung

In der Tiefe der Parietallappen liegen die Sehstrahlungen direkt extern des Trigonums und des okzipitalen Horns des Seitenventrikels. Bei einer Läsion dieser Region folgt in der Regel eine vollständige homonyme Hemianopie.

3.2.3 Area striate (visueller Cortex)

In der Sehrinde sind die peripheren Gesichtsfelder anterior repräsentiert. Die vaskuläre Versorgung dieser Region des Okzipitallappens erfolgt durch einen Ast der A. cerebri posterior. Die Repräsentation der zentralen Makulasehschärfe erfolgt posterior, direkt seitlich der Spitze des kalkaninen Cortex, der hauptsächlich von einem Ast der A. cerebralis media versorgt wird. Eine Okklusion der A. cerebri posterior führt infolgedessen zu einer, die Makula aussparenden, kongruenten homonymen Hemianopie. Eine Schädigung der Spitze der Okzipitalrinde, wie z. B. bei einem Schädeltrauma, resultiert in der Regel in einem kongruenten homonymen Makuladefekt, obwohl eine asymmetrische Makulaaussparung manchmal bei vaskulären Läsionen des Okzipitallappens entstehen kann. Bei einer Erkrankung der Sehrinde finden sich häufig folgende assoziierte Veränderungen:

1. gestaltete visuelle Halluzinationen, besonders im hemianopen Feld
2. Verneinung der Blindheit (Anton-Syndrom)
3. Riddoch-Phänomen. Ist dadurch gekennzeichnet, dass nur kinetische, aber keine statischen Objekte wahrgenommen werden.

Vaskuläre Läsionen im Gebiet der A. cerebri posterior sind für mehr als 90% der isolierten homonymen Hemianopien ohne begleitende neurologische Störungen verantwortlich. Andere Ursachen sind Migräne, Trauma und Tumore, sowohl primär als auch metastatisch.

3.3 Pathologische Veränderungen des Auges

3.3.1 Glaukom

Unter einem Glaukom versteht man den Untergang von Nervenzellen an der Netzhaut mitsamt ihrer Nervenfasern. Als Folge kommt es zu Ausfällen im Gesichtsfeld. Für die Entstehung eines Glaukoms sind mehrere Faktoren entscheidend. Neben einer gestörten Durchblutung des N. opticus ist sicherlich ein erhöhter Augeninnendruck der wichtigste Risikofaktor für ein Glaukomschaden. Im gesunden Auge besteht ein Gleichgewicht zwischen der Produktion und dem Abfluss von Kammerwasser. Dies führt zu einem relativ konstanten Augeninnendruck.

Beim Glaukom ist dieses Gleichgewicht gestört. Die Ursache liegt meist in einem verminderten Abfluss des Kammerwassers durch das Trabekelwerk, wodurch der Augeninnendruck ansteigt. Der ständig erhöhte Druck auf den N. opticus kann zu einer Schädigung der Nerven führen. Zudem kann der erhöhte Druck auch die Durchblutung vermindern. Das Krankheitsbild des Glaukoms wird in mehrere Glaukomfamilien aufgeteilt.

3.3.1.1 Kongenitales Glaukom

Eine relativ seltene Variante in der Glaukomfamilie. Aufgrund einer angeborenen ungenügenden Entwicklung des Kammerwinkels bzw. des Trabekelmaschenwerkes, kommt es zu einer Abflussstörung des Kammerwassers. Als Folge hieraus resultiert ein erhöhter Augeninnendruck als ein typisches Glaukomsymptom.

Primär chronisches Offenwinkelglaukom

Bei diesem Typus der Glaukomfamilie kommt es trotz eines offenen Kammerwinkels zu einem erhöhten Augeninnendruck von Werten zw. 25 und 40 mmHg. Als Ursache gilt eine Abflussstörung des Kammerwassers durch das Trabekelwerk als wahrscheinlichste Ursache.

3.3.1.3 Chronisches Winkelblockglaukom

Ein zu enger Kammerwinkel oder Verklebungen und Verwachsungen im Kammerwinkel führen zu einer Abflussstörung für das Kammerwasser.

3.3.1.4 Akutes Winkelblockglaukom (Glaukomanfall)

Bei dieser Variante aus der Glaukomfamilie kommt es zu einem sehr raschen Anstieg des Augeninnendruckes auf massiv erhöhte Werte. Die Druckwerte liegen in der Regel über 60 mmHg. Begleitend treten heftige Schmerzen auf.

Zudem wird eine Sehverschlechterung in Form von Nebelsehen oder Farbringen um Lichter bei Dunkelheit von den Patienten beschrieben. Das betroffene Auge ist meist gerötet. Allgemeinsymptomatisch treten Übelkeit oder Erbrechen auf. Das akute Winkelblockglaukom ist als Notfall einzustufen und bedarf der sofortigen Behandlung durch einen Augenarzt.

3.3.1.5 Sekundärglaukom

Hierbei lässt sich die Glaukomerkrankung auf eine bestimmte Ursache zurückführen (z.B. Verletzung, Tumor, Entzündung, bestimmte Medikamente).

3.3.1.6 Normal- oder Niederdruckglaukom

Neben dem erhöhten Augeninnendruck spielen auch andere Faktoren eine entscheidende Rolle. So können Patienten mit normalen Augeninnendrücken (ca. 20 mmHg) trotzdem glaukomtypische Schäden haben.

3.3.2 Katarakt (Grauer Star)

Undurchsichtigkeit der Augenlinse infolge einer Trübung des Linseneiweißes.

Die häufigste Form ist der sogenannte Altersstar (Cataract senilis). Des Weiteren wird noch zwischen einer kongenitalen und einer erworbenen Form unterschieden (z.B. infolge eines Traumas oder eines Diabetes). Allen Formen ist die Trübung der Linse gemeinsam. Der Kataraktpatient hat den Eindruck, ständig durch einen Nebelfilm zu gucken. Zudem nimmt die Blendungsempfindlichkeit stark zu. Eine Therapie ist nur durch eine Operation möglich, bei der die getrübte Linse durch eine Kunstlinse ersetzt wird.

3.3.3 Diabetische Retinopathie

Infolge eines lange bestehenden Diabetes mellitus Typ I oder II kann es zu Veränderungen der kleinen Blutgefäße im Auge kommen. Auch können die Gefäße der Retina von Veränderungen betroffen sein. In diesem Fall wird von einer

diabetischen Retinopathie gesprochen. Bei diesem Krankheitsbild kommt es einerseits zu kleinen Gefäßverschlüssen, andererseits aber auch zu Aussackungen der Retinakapillaren (Augenhintergrund-Retinopathie). Im weiteren Verlauf der Krankheit bilden sich pathologisch neue Gefäße, die aus der Retina in den Glaskörper wuchern (fortgeschrittene proliferative Vitreo-Retinopathie). In diesem Stadium ist das Sehvermögen bereits beeinträchtigt. Aus den pathologischen Gefäßwucherungen treten Blutungen in den Glaskörper ein, die die Sehachse verlegen. Zudem kann es zu Effekten kommen, in deren Folge sich die Retina von der sie ernährenden Aderhaut ablöst. Dies alles führt ohne Therapie zur Erblindung des Patienten. Als mögliche Therapie kommt eine Laserkoagulation der sich proliferierenden Kapillaren in Frage oder eine Vitrektomie (in schweren Fällen).

3.3.4 Makuladegeneration

Bei einer Makuladegeneration geht die zentrale Sehschärfe eines Auges ganz oder teilweise verloren. Es wird zwischen einer hereditären und einer altersbedingten Makuladegeneration unterschieden, die jeweils in eine trockene und in eine feuchte Verlaufsform unterteilt werden. In der gesunden Makula gibt es keine Blutgefäße. Es herrscht trotzdem ein reger Stoffwechsel, dessen Abbauprodukte von der darunter liegenden Gewebsschicht, dem Pigmentepithel entsorgt werden. Ist dieser Ablauf gestört, so wird in der Mitte des Gesichtsfeldes verschwommen gesehen. Die trockene Makuladegeneration ist die am häufigsten beobachtete Form. In ihrem Verlauf bilden sich zunächst kleine Ablagerungen unter der Retina, später gehen Sinneszellen zugrunde. Das zentrale Sehen verschlechtert sich erheblich. Bei der feuchten Makuladegeneration hingegen kommt es zu einem abnormen Gefäßwachstum im Bereich der Makula. Aus diesen Gefäßen tritt Flüssigkeit in die Retina aus, die daraufhin anschwillt. Der Sehverlust kann schnell voranschreiten. Am Ende bildet sich eine umschriebene Narbe aus.

3.4 Ametropien (Refraktionsanomalien)

Fehlsichtigkeiten, bei denen der optische Apparat nicht in der Lage ist, eine scharfe Abbildung auf der Retina zu erzielen, nennt man Refraktionsanomalien oder Ametropien.

Folgende Formen werden unterschieden:

- 3.4.1 Myopie
- 3.4.2 Hyperopie
- 3.4.3 Astigmatismus
- 3.4.4 Aphakie
- 3.4.5 Presbyopie
- 3.4.6 Anisometrie

3.4.1 Myopie (Kurzsichtigkeit)

Parallel einfallende Strahlen werden vor der Retina vereinigt, weil die Brechung der Strahlen im Auge zu stark (Brechungsmyopie, z.B. bei Diabetes mellitus oder manchen Medikamenten) oder der Bulbus zu lang ist (Achsenmyopie). Differenziert wird die benigne Myopie ohne Augenhintergrundsveränderung, und die progressiv fortschreitende, maligne Myopie mit Augenhintergrundsveränderungen. Bei der malignen Form kommt es zur Degeneration der Aderhaut.

3.4.2 Hyperopie

Parallel einfallende Strahlen werden hinter der Retina vereinigt. Es wird auch hier zwischen einer Brechungshyperopie und einer Achsenhyperopie (häufigere Form) unterschieden.

3.4.3 Astigmatismus

„Nicht punktförmige Abbildung“.

Die auf das Auge fallenden Strahlen werden infolge abnormer Wölbungen der Hornhaut nicht auf einem Brennpunkt vereinigt. Es kann in keiner Entfernung scharf gesehen werden.

3.4.4 Aphakie

Fehlen der Linse im Auge.

3.4.5 Presbyopie

Altersbedingte Weitsichtigkeit. Erschwerung des Nahsehens durch Elastizitätsverlust (Sklerosierung) der Linse und Nachlassen des M. ciliares. Der Nahpunkt rückt immer weiter in die Ferne.

3.4.6 Anisometrie

Ungleiche Brechkraft beider Augen. Es liegen verschiedene oder unterschiedlich ausgeprägte Refraktionsanomalien an beiden Augen vor.

4. Korrekturmöglichkeiten

In der heutigen Medizin gibt es eine Fülle von Möglichkeiten, die oben bereits kurz beschriebenen Störungen der Sehkraft zu lindern oder gar zu heilen.

Diese Arbeit möchte sich mit den derzeitigen Möglichkeiten, die dem Augenarzt in der Okulo- und Neuroprothetik gegeben sind, kritisch auseinandersetzen. Diskutiert werden sollen der derzeitige Stand der Forschung, sowie sich daraus vor allem für den betroffenen Patienten ergebende neue Perspektiven, aber auch Nachteile und Risiken der einzelnen Verfahren und Therapieformen, die sich laufend weiter entwickeln. Im Folgenden werden nun die einzelnen derzeit verbreitetsten Korrekturmöglichkeiten präsentiert und wie beschrieben diskutiert.

4.1 Kontaktlinsen

4.1.1 Geschichte der Kontaktlinsen

Die Geschichte der Kontaktlinsen begann schon im 16. Jahrhundert. Bereits im Jahr 1508 zeichnete Leonardo da Vinci ein Modell eines Glasbehälters, mit dem eine Flüssigkeit vor dem Auge festgehalten werden konnte. Die Vorläufer der ersten Kontaktlinsen wurden dann erst in den Jahren 1827 bis 1886 zur Korrektur von Sehfehlern oder zur Behandlung von Staroperationen entwickelt. Es handelte sich meist um Gelatineplättchen oder tierische Gallertkapseln, die in eine gläserne Kapsel auf die Hornhaut gesetzt wurden. In Europa wurden um 1887 von August Müller in Kiel und von Adolf Eugen Fick in Zürich die ersten Versuche mit aus Glas geblasenen „Kontaktschalen“ unternommen. Im Jahr 1899 beschrieb dann der deutsche Arzt August Müller seine Eigenversuche mit geschliffenen Glaslinsen. Er führte den Begriff Hornhautlinsen ein, später setzte sich der Begriff Sklerallinse durch. Die schlechte Verträglichkeit und die teure Herstellung der Glaslinsen stoppte dann jedoch weitere Versuche. Erst zwischen 1915 und 1920 wurden dann von Carl Zeiss Jena und diversen anderen Firmen Glasschalen mit verbesserten optischen Eigenschaften und verbesserter Verträglichkeit hergestellt. Die Bruchgefahr und die damit große Verletzungsgefahr am Auge, durch die recht großen Sklerallinsen, verhinderte jedoch einen echten Durchbruch.

Erst mit der Erfindung und der Weiterentwicklung im Bereich der Polymerchemie, insbesondere der Polyacrylatproduktion in den USA, führte auch zu Fortschritten im Bereich der Kontaktlinsenentwicklung. Etwa im Jahr 1928 war es zum ersten Mal möglich fast beliebig dünne, durchsichtige Linsen mit sehr guter Verträglichkeit und guten optischen Eigenschaften bei Patienten einzusetzen.

Nun beginnt eine Zeit in der die Entdeckung und Weiterentwicklung neuer Materialien auch im Bereich der Kontaktlinsenforschung enorme Fortschritte bringt. Aus der Flugzeugindustrie stammen Materialien wie die PMMA-Kunststoffe, die noch heute Verwendung finden. Zudem wurde Silikonkautschuk als Kontaktlinsenmaterial entdeckt. Parallel zu den Materialien wurden auch Bemühungen zur Verbesserung der optischen Möglichkeiten vorgenommen. So entstand 1955 die Konturlinse als Prototyp der mehrkurvigen Korneallinse. Seit 1959 begann dann durch W.P. Söhniges in Deutschland die Entwicklung der Multifokallinsen. Seit dieser Zeit entwickelt sich die Forschung über den Kunststoffeinsatz als Kontaktlinsen auf zwei parallelen Wegen. Die eine Richtung beschäftigt sich mit der Weiterentwicklung von flexiblen Hartlinsenmaterialien, die eine möglichst hohe Gasdurchlässigkeit haben sollen. Die andere Richtung entwickelt die wasserhaltigen, weichen Hydrogellinsen weiter.

4.1.2 Kontaktlinsentypen

Wie sich schon aus der Geschichte der Kontaktlinsen hervorgeht, gibt es Kontaktlinsen in zwei unterschiedlichen Grundtypen. Man unterscheidet hierbei zwischen harten und weichen Linsentypen. Beide Varianten gibt es in verschiedenen Untergruppen, wobei man zwischen Monofokal-, Bifokal- und Multifokallinsen differenziert. Die Bi- und Multifokallinsen sind Linsentypen, die die Bereiche für die Fern- und Nahsicht auf der Linse kombinieren. Es gibt verschiedene technische Ausführungen für Kontaktlinsen.

4.1.3 Unterschiede

Wie schon oben erwähnt, gibt es zwei Grundtypen von Kontaktlinsen. Man unterscheidet hierbei zwischen harten, oder auch formstabilen, und weichen Kontaktlinsen. Harte Kontaktlinsen bestehen aus PMMA und Copolymeren.

Sie besitzen in der Regel einen Durchmesser von 8-10 mm und sind somit kleiner als die Kornea. Optimalerweise sitzen sie zentrisch, sie sollen aber so beweglich

bleiben, dass sie beim Lidschlag hochgezogen werden und anschließend wieder in die ursprüngliche Position zurückgleiten. Auf diese Weise, wird der Tränenfilm zwischen Kontaktlinse und Kornea jedes Mal erneuert, was die Sauerstoffversorgung des Hornhautepithels garantieren soll. Durch die Variation des Durchmessers, kann der Sitz der Kontaktlinse verändert werden. Bei kleinem Durchmesser ist der Sitz beweglicher als bei großem Durchmesser. Der Linsensitz kann ebenfalls durch die Wahl der Rückfläche verändert werden. Eine stärker als die Hornhaut gekrümmte Rückfläche bewirkt einen festen, eine flachere Rückfläche einen lockeren Sitz. Als weitere Kennwerte für harte Kontaktlinsen, aber auch für weiche Kontaktlinsen, sind noch die Sauerstoffdurchlässigkeit, Geometrie der Rückfläche (sphärisch, asphärisch, torisch, bitorisch) und die optische Stärke (dpt.) zu nennen. Als Vorteil der harten Kontaktlinsen gegenüber den weichen, ist ihre Widerstandsfähigkeit zu nennen.

Ein Hornhautastigmatismus kann nur mit ihnen ausgeglichen werden. Ihre Pflege ist sehr einfach, zudem fallen sie nicht so leicht heraus. Als Nachteilig ist zu werten, dass für das Wechseln der Linsen eine größere manuelle Geschicklichkeit erforderlich ist, als weiterer Nachteil kommt hinzu, dass für die Eingewöhnungsphase mehr Zeit veranschlagt werden muss, der Patient unter Umständen größere Schwierigkeiten hat, die Linsen zu tolerieren. Weiche Kontaktlinsen bestehen in der Regel aus HEMA, Silikon und Copolymeren. Nach dem Einbringen in das Auge, nehmen sie die Form der Hornhaut an. Ihr Durchmesser beträgt zwischen 12,5 – 16 mm. Sie sind somit größer als die Kornea und sitzen korneoskleral. Ihre Sauerstoffdurchlässigkeit ist größer als bei harten Kontaktlinsen. Seit Kürzerem sind weiche Kontaktlinsen auf dem Markt, die es aufgrund ihrer hohen Sauerstoffdurchlässigkeit, ihrem Träger ermöglichen, sie über mehrere Tage hinweg im Auge zu belassen. Vorteile weicher Kontaktlinsen bestehen, neben der besseren Sauerstoffdurchlässigkeit, in ihrer einfacheren Handhabung und festeren Sitz. Zudem werden sie von den Patienten in der Regel schneller toleriert. Als Nachteil ist ein deutlich erhöhter Pflegeaufwand zu nennen. Hornhautgeschwüre sind bei Trägern weicher Kontaktlinsen häufiger.

Bifokale Kontaktlinsen besitzen zwei verschiedene Brennweiten. Beim Blick nach unten schiebt sich dann der Nahteil vor die Pupille. Multifokale Kontaktlinsen besitzen mehrere Brennweiten. Mit beiden Systemen, soll eine scharfe Abbildung im Nah- und Fernbereich möglich werden.

4.1.4 Anwendungsmöglichkeiten

Kontaktlinsen finden heute bei vielen Indikationen eine therapeutische Anwendung. Im Wesentlichen finden Kontaktlinsen immer dann Anwendung, wenn sie der Brille bezüglich der erreichbaren Sehschärfe eindeutig überlegen sind. Als „Kassenleistung“ gelten sie zudem bei Kutzsichtigkeit ab -8 dpt., Weitsichtigkeit ab $+8$ dpt, Anisometropie ab 2 dpt. Unterschied zwischen beiden Augen, bei Aphakie und Aniseikonie. Bei irregulärem Astigmatismus (Keratokonius, Hornhautnarben), sind harte Kontaktlinsen die Therapie der Wahl, da hierdurch eine gleichmäßig gewölbte vordere Grenzschicht des optischen Systems erreicht wird. Generell können Kontaktlinsen oberflächliche Hornhautunregelmäßigkeiten durch eine glatte, optisch perfekte Oberfläche ersetzen. Dadurch wird die Sehschärfe verbessert. Bei persistierenden Hornhautdefekten können hilfreich eingesetzt werden, da durch sie das Hornhautepithel vor dem ständigen Reiben der Lider geschützt wird und so die Heilung beschleunigt wird. Auch bei rezidivierenden Hornhauterosionen, bullöser Keratopathie, Deszemetozele, etc. können Kontaktlinsen als Verband eingesetzt werden. Auf diese Weise wird das geschädigte Hornhautepithel geschützt und der Schmerz gelindert.

Es lassen sich als grob zwei Indikationen zusammenfassen. Zum einen werden Kontaktlinsen zur Therapie verschiedener Ametropieformen eingesetzt. Neben der Schaffung einer perfekten Oberfläche für das optische System, kann mit ihrer Hilfe die Brechkraft des Auges korrigiert werden, dies geschieht durch Variationen in der optischen Stärke der Kontaktlinse. Durch Änderungen der optischen Rückfläche, lässt sich der Therapiebereich noch erweitern. Zum anderen dienen Kontaktlinsen als eine Art Verband, bei verschiedenen Erkrankungen, die die Hornhaut befallen. Dabei schützen sie die Hornhaut vor weiteren Reizungen durch die Lider und führen zu einer Schmerzlinderung. Es ist auch möglich mit ihrer Hilfe Medikamente zu transportieren.

4.1.5 Mögliche Risiken

4.1.5.1 Gesundheitsrisiken durch Kontaktlinsengebrauch

Durch die Verwendung moderner, bruchsicherer und gut verträglicher Kunststoffe bei der Kontaktlinsenherstellung ist ein mögliches gesundheitliches Risiko für den Patienten minimal. Probleme treten meist in Zusammenhang mit einer

unsachgemäßen Handhabung auf. Dabei sind den Tragegewohnheiten der Patienten, ein besonderes Augenmerk zu schenken.

Einige Hydrogellinsen werden heute mit einem sogenannten „extended wear“ beworben. Dies bedeutet, dass es mit ihnen möglich sein soll, Kontaktlinsen über einen langen Zeitraum, z.T. bis zu 30 Tagen im Auge zu belassen. Für neuartige Silikon-Hydrogellinsen mit einer sehr hohen Gasdurchlässigkeit soll dies nach Angaben der deutschen augenärztlichen Kontaktlinsengesellschaft und nach einer Studie von Dr. H. Dwight Cavanagh von der Universität von Texas in Dallas (siehe Januarausgabe 2002 „Ophthalmology“) zutreffend sein. Für die meisten anderen Linsen ergeben sich hieraus jedoch Gefahren. Auch falsch angepasste Linsen bergen ein nicht zu unterschätzendes Risiko für den Patienten.

Mögliche Risiken sind:

4.1.5.1.1 Overwear-Syndrom

4.1.5.1.2 Tight-lense-Syndrom

4.1.5.1.3 Veränderung der Hornhautbrechkraft

4.1.5.1.1 Overwear-Syndrom

Werden Kontaktlinsen zu lange vom Patienten im Auge belassen (overwear), kann es zu einer zu einer Sauerstoffunterversorgung und einer beeinträchtigten Epithelregeneration des Hornhautepithels kommen. Bei einer späteren Entfernung der Linse aus dem Auge kann es dann passieren, dass Hornhautepithel von der Kontaktlinse mitgenommen wird. Es entstehen dann Erosionen mit unscharf begrenzten und aufgequollenen Rändern, sowie auch eventuell zentrale Fältelungen der Descementmembran. In schweren Fällen kann begleitend eine Iritis entstehen. In der Regel heilen die Defekte unter Augentropfen und –salben schnell wieder aus.

4.1.5.1.2 Tight-Lens-Syndrom

Verläuft dramatischer als das Overwear-Syndrom. Bei der Verwendung von hydrophilen Weichlinsen mit verlängerter Tragedauer kann es zu einem Festsaugen der Linse am Auge kommen. Dabei erscheint anfänglich die Linsenmobilität gegenüber der Anpassphase deutlich vermindert. An den Linsenrändern kommt es zu einer Stauung der Limbus- und Skleragefäße, in dessen Folge eine Bindehautverfärbung entsteht. Klinisch klagt der Patient über Brennen oder Reiben, einem geringfügig reduzierten Visus sowie eine erhöhte Blendungsempfindlichkeit. Wird die Linse weiterhin im Auge belassen, kommt es zu einem akuten

Schmerzzustand. Die Hornhaut weist Stippungen und Epithel- sowie Stromaödeme auf. Im schlimmsten Fall kommt es zu einem Hypopyom. Grund für diesen Mechanismus ist , dass durch die verlängerte Tragezeit die Linsen- und Hornhautoberfläche zunehmend hydrophob werden. Bei einer gleichzeitigen Verdünnung des Tränenfilms können sich beide hydrophoben Flächen schließlich berühren und eine chemische Bindung eingehen. Es kommt zu einem förmlichen Festsaugen der Linse auf der Hornhaut.

4.1.5.1.3 Veränderung der Hornhautbrechkraft

Dies entsteht bei einer falschen Anpassung der Linsen. Wobei zwischen einer zu steilen und zu flachen Anpassung unterschieden wird. Bei einer zu steilen Anpassung wird Druck von der Linse auf die Peripherie der Hornhaut ausgeübt. Dabei kommt es im Zentrum der Hornhaut selbst zu einer Aufsteilung. Als Folge kommt es zu Erhöhung der zentralen Hornhautbrechkraft. Eine bestehende Hyperopie wird dadurch abgeschwächt, eine bestehende Myopie verstärkt. Bei einer zu flachen Anpassung wird Druck auf das Zentrum der Hornhaut ausgeübt, welche sich dadurch tendenziell abflacht. Es kommt zu den gegenteiligen Effekten. Die zentrale Brechkraft wird verringert. Eine Hyperopie wird verstärkt, eine Myopie verringert. Diese Effekte sind teilweise im Rahmen einer orthokeratologischen Behandlung beabsichtigt, wobei es bei einer Abflachung oder Aufsteilung des Hornhautzentrums um 0,1 mm zu einer Brechkraftänderung von ca. 0,5 dpt. kommt.

4.1.6 Kontaktlinsenhygiene

Sicherlich einer der wichtigsten Aspekte im Zusammenhang mit der Verordnung von Kontaktlinsen durch den Augenarzt ist das Problem der Hygiene. Vor allem weiche Hydrogellinsen bergen ein relativ hohes Infektionsrisiko, da an ihnen häufiger Ablagerungen haften bleiben, die Bakterien als mögliche Nahrung dienen könnten. Das Keimspektrum enthält dabei hauptsächlich Gramm-negative-Keime wie etwa Pseudomonas, Serratia und Parasiten wie Akanthamoeben. Daraus ergibt sich, dass gerade der Hygiene ein hoher Stellenwert bei der Vermeidung von Infektionen zukommt. Das Prinzip der Kontaktlinsenhygiene umfasst Regeln für eine sachgerechte Aufbewahrung der Linsen genauso wie Regeln für die Reinigung und Desinfektion der Linsen. Gerade Aufbewahrungsbehälter stellen eine wichtige Infektionsquelle dar. Sie sollten in sechswöchigen Intervallen gewechselt werden. In der Zwischenzeit ist eine Desinfektion mit einer Desinfektionslösung wie sie auch für

die Kontaktlinsen verwandt wird unbedingt erforderlich. Zudem sollte ein solcher Behälter ein paar Mindestanforderungen genügen:

1. Er sollte leicht zu reinigen sein.
2. Aus kochfestem Material bestehen, um eine Hitzedesinfektion zu ermöglichen.
3. Zudem sollte das Material chemisch inert sein, damit es nicht mit dem Aufbewahrungsmedium reagieren kann.
4. Die Kammern für rechte und linke Linse sollten getrennt sein.

Für die Reinigung und Desinfektion von Kontaktlinsen gibt es verschiedene Reinigungssysteme. Dabei hat sich eine Desinfektion der Linsen mit 3%-iger Peroxydlösung als effizienteste Möglichkeit herausgestellt. Laut einer Pressemitteilung der deutschen augenärztlichen Kontaktlinsengesellschaft reicht eine dreistündige Desinfektion mit 3%-iger Peroxydlösung aus, um eine Infektion mit Bakterien, Pilzen und Einzellern wie der Akanthamoeba zu minimieren. Einige dünne Linsen lassen sich allerdings mit Peroxyd nicht desinfizieren. Für sie gibt es auf dem Markt einige sehr leistungsstarke All-in-one-Präparate. Weitere Möglichkeiten einer Infektion vorzubeugen, ist das Berücksichtigen einiger allgemeiner Verhaltensregeln. Dabei ist insbesondere darauf zu achten, dass die Hände vor jedem Kontakt mit den Kontaktlinsen gewaschen werden. Außerdem sollten die Linsen nur mit Kochsalzlösung abgespült werden, nicht mit Leitungswasser, dies ist ohnehin weltweiter Standard. Einmal infizierte Linsen müssen sofort weggeworfen werden.

Zusammenfassend lassen sich folgende Hygieneregeln festhalten:

1. Es sollten nur korrekt angepasste Linsen getragen werden, die nicht drücken
2. Hände sind vor dem Kontakt mit den Linsen zu waschen.
3. Zur Desinfektion der Kontaktlinsen hat sich 3%-ige Peroxydlösung als effektivstes Mittel zur Infektionsminimierung herausgestellt. Für dünne Linsen sind leistungsstarke All-in-one-Präparate erhältlich.
4. Den Hygienevorschriften der Hersteller sind exakt einzuhalten (Dosierung und Einwirkzeit).
5. Kontaktlinsen nur mit Kochsalzlösung abspülen.
6. Der Aufbewahrungsbehälter sollte alle sechs Wochen erneuert werden.
7. Zur Desinfektion muss der Behälter kochfest und chemisch inert sein.

4.2 Intraokularlinsen (IOL)

4.2.1 Geschichte und Entwicklung der IOL

Die erste IOL wurde 1949 durch H. Ridley implantiert.

Diese Linsen bestanden aus Polymethylmethacrylat (PMMA). Dieses Material war bis 1996 das am meisten implantierte IOL-Material. Sein Nachteil ist jedoch eine hohe Rigidität, was eine Kleinschnittchirurgie mit Inzisionen von 3 bis 3,5 mm nicht erlaubt. In der Regel müssen Inzisionen auf ca. 6mm erweitert werden. Im Laufe der Zeit wurden Linsen erforderlich, die die Vorteile einer Kleinschnittkataraktchirurgie voll nutzen konnten. Aus diesem Grund wurden Materialien entwickelt, die es ermöglichten faltbare IOL zu implantieren. Erste Materialien waren hierfür das Hydrogel und Silikon der ersten Generation. Die ersten Hydrogele erwiesen sich jedoch als ungeeignet, da sie aufgrund ihrer Fragilität dem hohen Kompressionsdruck bei der Faltung und Implantation durch eine schmale Inzision nicht standhielten. Silikon (Dimethylsiloxan) der ersten Generation war somit das erste verwendete Faltlinsenmaterial. Mit ihnen war eine Erweiterung der Inzision auf lediglich 4mm statt der üblichen 6mm möglich. Nachteile waren bei diesen frühen Faltlinsen eine mögliche gelbe Verfärbung der implantierten Linse. Auch von verstärkten postoperativen Entzündungsreaktionen wurde berichtet.

Trotzdem konnten sich die faltbaren IOL durch weitere Materialverbesserungen und –modifikationen durchsetzen und besitzen zur Zeit den größten Marktanteil.

Derzeit sind eine Reihe verschiedener faltbarer und rigider IOL auf dem Markt erhältlich. Vor- und Nachteile der derzeit verfügbaren IOL in Bezug auf den postoperativen Verlauf und Erscheinungen wie Nachstar, Linsensensationen, Glistenings, Linsentrübungen, Zellbeschläge, Oberflächenmodifikationen, Inzisionsbreite und Implantationstechniken, Materialveränderungen bei Nd:YAG-Kapsulotomie und Silikonölanheftung auf der IOL sollen im Folgenden beschrieben werden. Diese Arbeit stützt sich dabei vor allem auf Erkenntnisse von H. Burkhard Dick und Albert J. Augustin an der Universitäts-Augenklinik Mainz. **(33-37)**

4.2.2 Linsenmaterialien

Derzeit sind im Wesentlichen vier Linsenmaterialien auf dem Markt erhältlich.

4.2.2.1 PMMA

4.2.2.2 Silikon der zweiten Generation

4.2.2.3 Hydrogel und Acrylat

4.2.2.1 PMMA

Wie schon oben beschrieben, war das Polymethylmethacrylat (PMMA) das Standardlinsenmaterial bei der ersten Linsenherstellung und ist seit seiner Einführung durch Ridley, das am längsten implantierte Biomaterial. Es gehört zur Familie der additionsvernetzenden Acrylat-Methacrylat-Polymere. Das Material nimmt 0,2 bis 0,5% Wasser auf und gehört zur Gruppe der Thermoplaste. Bei Raumtemperatur liegt es im harten Zustand vor. IOL aus diesem Material sind deshalb rigide. Ihr Vorteil liegt in der hohen Oberflächenqualität und die hohe optische Durchlässigkeit. Eine Tendenz zur Ausbildung mikrokristaliner Bereiche liegt praktisch nicht vor, die optische Transparenz bleibt daher auch nach langer Implantationszeit erhalten. Linsen aus PMMA besitzen aufgrund des unpolaren Charakters des PMMA, eine schlechte Benetzbarkeit und sind daher hydrophob.

PMMA-IOL besitzen in der Regel einen UV-Adsorberzusatz. Als Zusatz wird Benzotriazol (Tinuvin R) verwendet. Die Konzentration in der IOL beträgt ca. 0,5%.

Ein weiterer Nachteil von PMMA ist die Tatsache, dass IOL aus diesem Material, aufgrund ihrer geringen Hitzebeständigkeit (bis ca. 80°C), zur Sterilisierung mit Ethylenoxid begast werden müssen. Dies hat eine lange Entgasungszeit zur Folge um toxische Rückstände zu entfernen. Zudem steht die Ethylenoxid-Sterilisation aufgrund der damit verbundenen Umweltbelastung in der Kritik. Eine Modifikation des PMMA-Moleküls derart, dass es einen hohen Grad an Quervernetzungen enthält, würde die Hitzebeständigkeit wesentlich verbessern. Derartige Polymere ließen sich bei 121°C und Standardbedingungen der Autoklavierung sterilisieren. Mit der Herstellung solcher PMMA-IOL sollte bald gerechnet werden.

4.2.2.2 Silikon der zweiten Generation

Silikon-IOL bestehen aus Polydiorganosiloxan. Dieses Material ist ein echtes Elastomer. Es besitzt eine hohe Elastizität und verliert diese Eigenschaft auch nicht über die Anwendungszeit. Die Silikone der zweiten Generation besitzen im Gegensatz zu ihren Vorgängern einen hohen Brechungsindex auf und ihre Rückstellelastizität ist geringer, zudem besitzen sie einen akzeptablen UV-Schutz. Der derzeit höchste Brechungsindex liegt bei $n=146$, dies ermöglicht eine geringere Mittendicke. Mit diesen neuen und verbesserten Eigenschaften sind sie den

Silikonem der ersten Generation weit überlegen und überdies ein interessantes Material für die Herstellung von faltbaren IOL.

4.2.2.3 Hydrogele und Acrylate

Faltbare IOL auf der Basis von Acrylaten werden prinzipiell auf drei verschiedene Arten hergestellt.

1. durch innere Weichmachung
2. durch Wasseraufnahme des IOL-Materials (Hydrogellinsen)
3. durch eine Kombination von 1. und 2.

Zu 1.) Innere Weichmachung, Beispiel: - AcrySof -

Bei AcrySof werden zwei Substanzen verwendet, die unterschiedliche Glasübergangstemperaturen besitzen:

Phenylethylacrylat (PEA), Glasübergangstemp. -3°C

Phenylethylmethacrylat (PEMA), Glasübergangstemp. 26°C .

So kann je nach Mischung ein Kunststoff erzeugt werden, der z.B. 10°C noch hart ist und bei 15°C elastisch ist. Acrylate wie in AcrySof erhöhen den Brechungsindex gegenüber Acrylaten ohne Phenylgruppen. Als UV-Adsorber wird Tinuvin P eingesetzt. Er ist nicht chemisch gebunden, sondern lediglich physikalisch gelöst.

Zu 2.) Wasseraufnahme des IOL-Materials, Wasser als Weichmacher:

hydrophile Acrylate („Hydrogele“)

Hydrogellinsen bestehen in der Regel aus zwei Polymeren.

Ein Polymer ist in der Lage Wasser aufzunehmen, das andere Polymer besitzt diese Fähigkeit nicht. Eine der gebräuchlichsten Zusammensetzungen ist:

2-Hydroxyethylmethacrylat (HEMA)

Methylmethacrylat (MMA)

HEMA ist ein Monomer, welches durch Wasser hydratisiert werden kann und somit eine weiche Konsistenz bekommt. Hydratisierte HEMA-Polymere nennt man deshalb Hydrogele. Die hohe Wasseraufnahmefähigkeit beruht auf der speziellen chemischen Struktur des Moleküls, wobei die freien Hydroxyethylgruppen ursächlich für die Wasseraufnahme verantwortlich sind. Die Höhe der Wasseraufnahme ist somit direkt proportional zur Anzahl der frei vorliegenden Hydroxyethylgruppen, und damit vom Vernetzungsgrad. Bei ca. 1% Quervernetzung, nimmt HEMA ca. 38% Wasser auf, bei 0,1% Quervernetzung ca. 45%. Eine Abnahme der Quervernetzung

reduziert jedoch die mechanische Stabilität. Aus diesem Grund wird HEMA meist MMA beigemischt. MMA ist nicht in der Lage Wasser aufzunehmen. Der Wassergehalt des Polymers verringert sich somit. Das Polymer bewirkt für eine IOL eine ideale Flexibilität sowie Stabilisierung. Durch den verringerten Wassergehalt, wird eine Erhöhung des Brechungsindex erreicht. Der Wassergehalt der meisten verwendeten hydrophilen Acrylatlinsen liegt zwischen 18% (Storz Hydroview) und 28% (Aquacryl etc.) Klinische Ergebnisse haben gezeigt, dass Linsen mit niedrigerem Wassergehalt eine erhöhte Tendenz aufweisen, einen Nachstar zu entwickeln als Linsen mit einem höheren Wassergehalt.

Allerdings sind Materialien mit einem höheren Wassergehalt, z.B. 38% oder 43% schlechter verträglich. Auf diese Ergebnisse gehe ich im Folgenden noch gesondert ein. Als UV-Absorber kann Tinuvin P nicht eingesetzt werden, da er durch die Wasserquellung herausgespült würde. Es werden deshalb Substanzen eingesetzt, die die gleichen funktionellen Gruppen besitzen wie HEMA, PMMA oder EGDMA. Dadurch ist eine direkte chemische Verbindung mit dem jeweils anderen Monomer möglich.

Zu 3.) Kombination innere Weichmachung und Wasseraufnahme, Beispiel Memory Lens

Die Inhaltsstoffe dieser Linsenklasse ist analog den beschriebenen Hydrogellinsen. Das Mischungsverhältnis von MMA/HEMA ist jedoch so eingestellt, dass die Linse bei einer Temperatur unterhalb von 37°C nicht flexibel ist. Erst nach der Implantation der Linse im Auge entfaltet sich die Linse, wenn sie über die Glasübergangstemperatur erwärmt wird.

4.2.3 Haptikmaterialien

Als Haptikmaterialien kommen mehrere Materialien in Betracht:

- 4.2.3.1 Polypropylen
- 4.2.3.2 PMMA
- 4.2.3.3 PVDF, Polyvinylidenfluorid
- 4.2.3.4 Polyimid
- 4.2.3.5 Weitere Materialien

4.2.3.1 Polypropylen

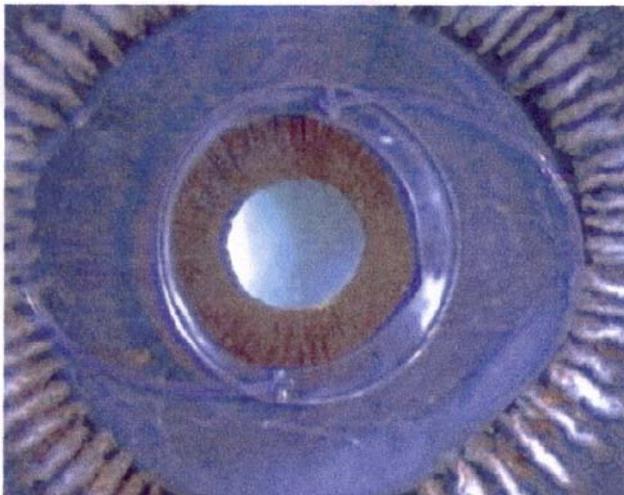
Dieses Material war über lange Zeit hinweg das ausschließlich eingesetzte Haptikmaterial für dreiteilige PMMA-Linsen. Es weist zu 90% Kristallinität auf und besitzt eine hohe mechanische Stabilität. Es kann mittels Dampfsterilisation oder Etylenoxid-Begasung sterilisiert werden.

4.2.3.2 PMMA

Die mechanische Stabilität dieses Polymers ist höher als die des Polypropylen. Deshalb weist es eine höhere Formstabilität im Kapselsack auf. PMMA-Monofilamenthaptiken können nicht autoklaviert werden.

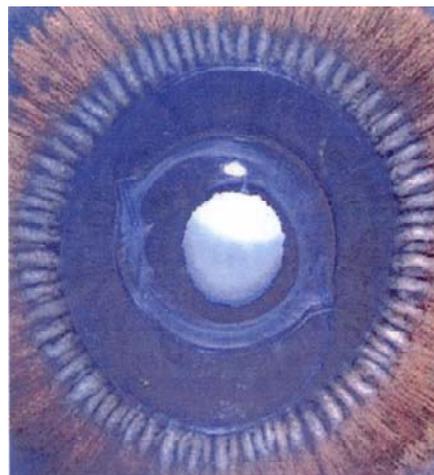
Haptiken aus quervernetztem PMMA können ohne Formveränderung autoklaviert werden. Sie bieten aber mehr Widerstand beim Implantieren.

Abb. 1 Schmidtbauer J.M., 2001



3-piece-Acryl-Optik-PMMA-Haptik (Acrysof)

Abb. 2 Schmidtbauer J.M., 2001



3-piece-Silikon-Optik-PMMA-Haptik (Allergan SI 40 NB)

4.2.3.3 PVDF, Polyvinylidenfluorid

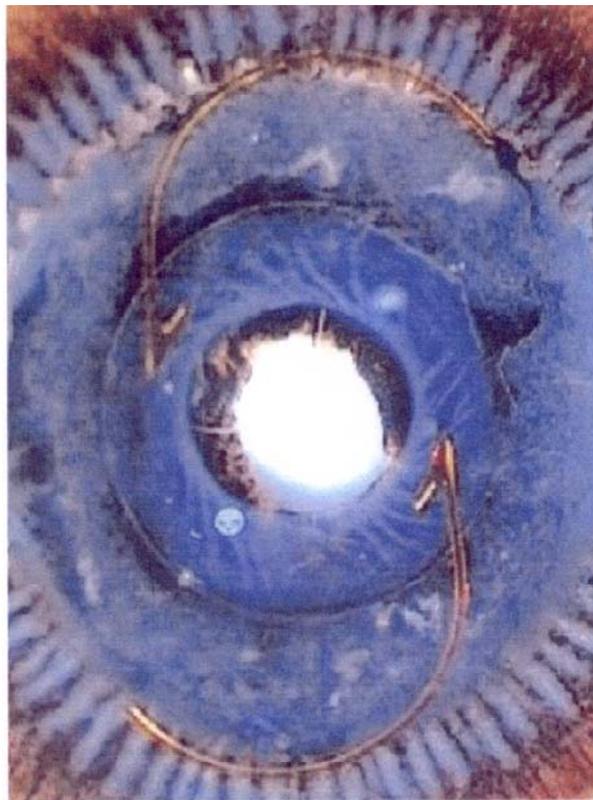
Dieses Material wurde erst vor wenigen Jahren in die IOL-Technologie eingeführt. Es zeichnet sich durch eine hohe Flexibilität und Hitzestabilität aus. Seinen Einsatz findet es vor allem bei hydrophilen, dreiteiligen Acrylat- sowie dreiteiligen Silikonlinsen. PVDF besitzt ein stärkeres Strukturgedächtnis im Vergleich zu Polypropylen und PMMA, wodurch diese Haptiken einen stärkeren Druck auf den Kapselsack ausüben.

4.2.3.4 Polyimid

Polypropolyn, PMMA und PVDF werden als Monofilamente eingesetzt und durch Wärme geformt. Im Gegensatz dazu wird Polyimid fototechnisch aus Folien in der gewünschten Form hergestellt.

Sie zeichnen sich durch ihre hohe Rigidität aus und verlieren nur wenig an Strukturgedächtnis.

Abb. 3 Schmidtbauer J.M., 2001



3-piece-Silikon-Optik-Polyimid-Haptik (Staar)

4.2.3.5 Weitere Haptikmaterialien

Zur Zeit werden noch Haptiken aus Teflon, Terpolymere aus Tetrafluorethylen, Hexafluorpropylen, Vinylidenfluorid und Polystyren klinisch getestet. Eine Aussage zur Biokompatibilität, Stabilität und Bearbeitbarkeit kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht abschließend getroffen werden.

4.2.4 Vergleich der verschiedenen IOL im klinischen Gebrauch

Wie schon in der Einführung zu diesem Thema erläutert, unterteilen sich die IOL grundsätzlich in zwei Hauptgruppen, den rigiden vorwiegend PMMA-Linsen und den faltbaren Linsen.

Des weitern sind die unterschiedlichen Linsen, die sich vorwiegend durch ihre verschiedenen Linsenmaterialien unterscheiden bezüglich ihrer Vor- und Nachteile nach Implantation zu beurteilen.

Dabei werden folgende Aspekte beleuchtet:

- 4.2.4.1 Nachstarinzidenz
- 4.2.4.2 Lichtsensationen
- 4.2.4.3 Glistenings und Linsentrübung
- 4.2.4.4 Zellablagerung
- 4.2.4.5 Oberflächenmodifikation
- 4.2.4.6 Inzisionsbreite zur Implantation
- 4.2.4.7 Implantationstechnik bei faltbaren Linsen
- 4.2.4.8 Materialveränderung bei Nd:YAG-Kapsulotomie
- 4.2.4.9 Silikonölanheftung

Der Vorteil der faltbaren IOL besteht in der geringeren Inzisionsbreite, die für die Implantation der Linsen benötigt wird. Durch eine schmalere Inzision wird z.B. der chirurgisch induzierte Astigmatismus sowie die Alteration der Blutkammerwasserschranke positiv beeinflusst. **(34,35)** Nach einer Studie von T. Kohnen **(77)** beeinflusst die Inzisionsbreite den kornealen Astigmatismus in Bezug auf die Stabilität. Es ist aber falsch zu behaupten, dass faltbare IOL generell einen Vorteil gegenüber PMMA-IOL aufweisen.

Im Folgenden werden nun Vor- und Nachteile der einzelnen IOL-Modelle im Bezug auf mögliche klinische Komplikationen diskutiert.

4.2.4.1 Nachstarinzidenz

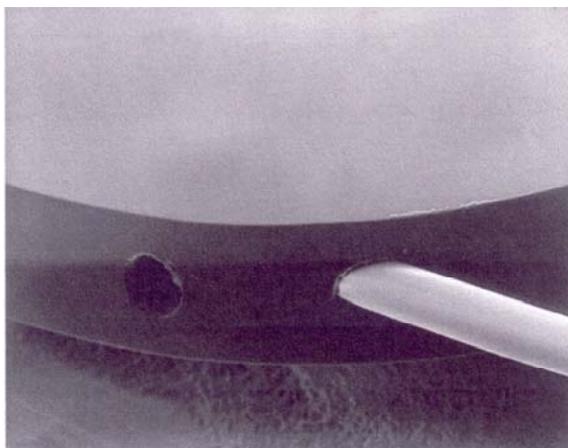
Bei verschiedenen klinischen Studien **(57)**, wurden Acrylat-IOL (am Beispiel der Acrysof-IOL, Fa. Alcon, Fort Worth, Texas), Silikon-IOL der zweiten Generation (SLM-2) und PMMA-IOL miteinander, im Hinblick auf ihre nachstarinhibierenden Effekte verglichen. Es zeigt sich dabei, dass ein nachstarpräventiver Effekt im besonderen Maße von den biomechanischen Faktoren der diversen Linsen abhängig ist. Dabei sind vor allem das Kantendesign ein wichtiger Faktor bei der Nachstarprävention. Es stellt sich heraus, dass Linsen mit scharfen, rechteckigen

Kanten einen signifikant besseren nachstarinhibitorischen Effekt aufweisen als Linsen mit abgerundeten Kanten. Bei Acrysof-IOL mit abgerundeten Kanten war dieser Effekt aufgehoben.

Auch bei PMMA-IOL mit scharfen Kanten konnte ein positiver Effekt im Hinblick auf die Nachstarprävention nachgewiesen werden. SLM-2-IOL sind bis auf einige Ausnahmen weitestgehend mit runden Optikkanten versehen (außer z.B. 911-IOL, Pharmacia, Erlangen; Microsil Typ 612, Fa. Dr.-Schmidt-Intraokularlinsen, St. Augustin). Trotz dieses Umstandes weisen SLM-2-IOL Vorteile gegenüber PMMA-IOL auf. Dies führt zu der Vermutung, dass neben dem Kantendesign weitere Faktoren bei der Nachstarprävention von Bedeutung sind. Der Grund liegt in der unterschiedlichen Affinität gegenüber Wasser.

Hydrophobe Materialien sind günstiger bei der Nachstarprävention, da sie kein signifikantes Linsenepithelwachstum auf dem Linsenmaterial zu lassen. Daraus lässt sich schließen, dass hydrophile Acrylate hier mit Schwächen behaftet sind und eher nachteilig bei der Nachstarprävention sind. Neben dem Linsendesign und dem – material spielen unter anderem verschiedene Faktoren, wie z.B. Diabetes mellitus, Retinitis pigmentosa, Alter und Pseudoexfoliationes lentis eine Rolle im Zusammenhang mit dem Nachstar. Es lässt sich also zusammenfassend sagen, dass es bei der Nachstarprävention, nach dem jetzigen Erkenntnisstand, im Wesentlichen auf das Kantendesign ankommt. Linsen mit rechteckigen Kanten erwiesen sich dabei als vorteilhaft.

Abb. 4 Dick H.B., 2001



Acrysof-IOL mit scharfem Optikranddesign

Silikon-IOL der zweiten Generation sind überwiegend mit runden Kanten versehen (Ausnahmen siehe oben), was als nachteilig zu bewerten ist.

Als weiterer wichtiger Faktor ist der hydrophile/hydrophobe Charakter der verschiedenen Materialien einzustufen. Materialien mit hydrophilen Charakter (hydrophile Acrylate) erwiesen sich als nachteilig in der Nachstarprävention, da sie das Linsenepithelwachstum auf dem Linsenmaterial nicht inhibieren. Hydrophobe Materialien (z.B. SLM-2) ließen in Versuchen kein signifikantes Linsenepithelwachstum zu. Was als Vorteil gewertet werden muss. Alles in allem haben also hydrophobe Acrylate mit rechteckiger Kantengestaltung einen Vorteil gegenüber SLM-2-IOL, da sie in den allermeisten Fällen mit abgerundeten Kanten geliefert werden. PMMA-IOL nehmen im Hinblick auf die Nachstarprävention eine Mittelstellung ein.

4.2.4.2 Lichtsensationen

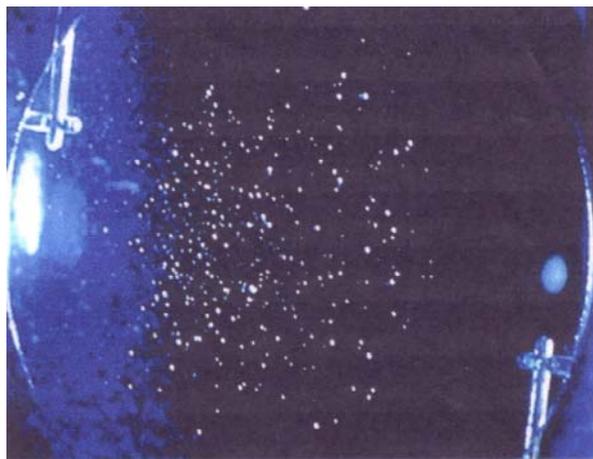
Lichtsensationen können grundsätzlich nach Implantation von IOL auftreten. Diese Sensationen sind Folgen innerer Reflexe bei einfallendem Licht. Gehäuft wurde dieses Phänomen bei Acrysof-IOL beobachtet (**122**). Der Grund für ein gehäuftes Vorkommen von Lichtsensationen bei implantierten Acrysof-IOL liegt in der Gestaltung der Optikkanten. Durch das extrem scharfkantige Design wirken die Kanten wie ein Spiegel. Schräg einfallendes Licht kann so einen nach zentral gerichteten Lichtstrahl erzeugen (**61**). Dies ist besonders unter Nachtfahrbedingungen problematisch. In einigen Fällen waren diese Sensationen Grund für die Explantation der IOL, die anschließend durch eine Linse mit abgerundeter Optik-Gestaltung ersetzt wurde, wodurch eine Besserung erzielt werden konnte. Nach einer Umfrage der Arbeitsgemeinschaft für faltbare IOL der DOC waren unerwünschte Blendungen und Lichtsensationen in den Jahren 1999/2000 der häufigste Explantationsgrund nach Acrysof-IOL-Implantation. Lichtsensationen sind ebenfalls bei implantierten bifokalen diffraktiven und multifokalen progressiv-asphärischen IOL (811E, Pharmacia; SA-40N, Allergan) beschrieben worden. Grund hier sind die unterschiedlichen refraktiven Zonen der IOL, die unerwünschte Bilder bei Nacht hervorrufen können. Eine Lösung der Problematik, scheint zum jetzigen Zeitpunkt schwierig zu sein. Das Auftreten von Lichtsensationen ist vorwiegend ein Problem bei Acrysof-IOL. Der Grund ist, wie oben beschrieben, die extrem scharfkantige Optikgestaltung.

Diese Gestaltung erwies sich bei der Nachstarprävention als positiver Effekt. Im Hinblick auf mögliche Lichtsensationen kann es jedoch derart problematisch werden, dass die Explantation der IOL und der Ersatz durch eine IOL mit abgerundeten Kanten die einzige Lösung ist. Lichtsensationen waren im Zeitraum 1999/2000 der häufigste Explantationsgrund für Acrysof-IOL. Es sind deshalb vor Implantation einer Acrysof-IOL deren nachgewiesene Vorteile bei der Nachstarprävention gegenüber den möglichen Komplikationen bei unerwünschten Lichtsensationen gegeneinander abzuwägen.

4.2.4.3 Glistenings und Linsentrübungen

Glistenings sind Wassereinschlüsse in Mikrovakuolen innerhalb der Intraokularlinsenoptik.

Abb. 5 Schmidtbauer J.M., 2001



Acrysof-Linse mit Mikrovakuolen

Diese Glistenings werden nur bei Acrysof-IOL angetroffen, ein Materialeffekt ist daher als sicher anzunehmen. 1999 berichteten Mitooka und Mitarbeiter **(85)**, dass Glistenings erst nach längerer Implantation entstehen. Sie stellten einen direkten Zusammenhang zwischen dem Auftreten dieses Phänomens und der Augen fest, die an einer chronischen Alteration der Blut-Kammerwasser-Schrankenstörung leiden (z.B. bei der diabetischen Retinopathie). Bei solchen Patienten kommt es als Folge der Glistenings zu einem Visusabfall und zu einer Reduktion der Kontrastempfindlichkeit.

Weitere Untersuchungen, z.B. durch Christiansen und Mitarbeiter **(28)**, kamen zu dem Schluss, dass dieses Phänomen über die Zeit zunimmt. Die genauen

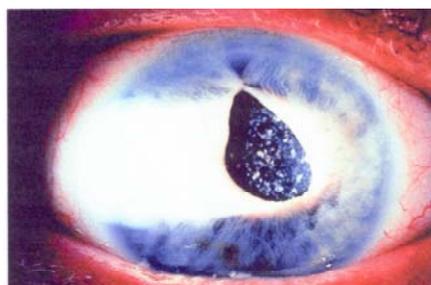
Entstehungsmechanismen von Glistenings werden zur Zeit noch untersucht. Es scheint jedoch sicher zu sein, wie bereits oben erwähnt, dass es sich hierbei um einen Materialeffekt bei Acrysof-IOL handelt, da bei anderen Acrylat-IOL keine Einschlussphänomene beobachtet werden konnten. Es ist weiterhin wichtig darauf hinzuweisen, dass es bei Acrysof-IOL abhängig von der Linsensterilisation zu Glistenings kommt. Es ist bekannt, dass es bei den Acrypak-Aufbewahrungssystemen zu einem akuten Auftreten von Glistenings gekommen ist. Mit dem Wechsel zum Wagon-wheel-Verpackungssystem ist dieses Problem jedoch vollständig verschwunden. Trübungen der IOL-Optik können grundsätzlich bei jedem IOL-Material vorkommen. In diesem Zusammenhang wird davon ausgegangen, dass die UV-Absorberzusätze ursächlich für die Eintrübung verantwortlich sind. **(50)**

Als Beispiel hierfür sei die wasserhaltige Acrylat-IOL SC-600UV (Fa. MDR, St. Petersburg, USA) genannt, bei der eine Eintrübung der Optik mit Aussparung des Optikrandbereichs und der Haptiken beobachtet wurde. Sie war in den Jahren 1999/2000 die am häufigsten explantierte IOL in Deutschland. Ihre Herstellung ist mittlerweile eingestellt worden. Seltener ist eine Eintrübung der Hydroview-IOL beobachtet worden, die auf Kalziumablagerungen an der Linsenoberfläche beruht. **(6)** Linseneintrübungen sind ein häufiges Phänomen bei IOL-Materialien. Da sie bei jedem Material auftreten können, unterstreicht die Wichtigkeit langfristiger klinischer Studien vor Einführung von neuen IOL.

4.2.4.4 Zellablagerungen

Zellablagerungen sind ein Problem, welches bei jeder implantierten Linse auftreten kann. Besonders problematisch in diesem Zusammenhang sind sogenannte Riesenzellablagerungen auf dem Linsenmaterial, die von den Patienten zum Teil als visuelle Beeinträchtigung wahrgenommen werden.

Abb. 6 Dick H.B., 2001



Zellablagerung auf IOL-Vorderfläche

Die Adhäsion von kleinzelligen Entzündungszellen ist klinisch weniger problematisch. In verschiedenen Untersuchungen, wurden die diversen Linsenmaterialien auf ihre Fähigkeit hin geprüft Zellablagerungen, vor allem gigantozelluläre Ablagerungen, zu vermeiden oder zumindest signifikant zu verringern. In diesen Untersuchungen wurden wasserhaltige Acrylat-IOL (am Beispiel der Hydroview-IOL, Bausch & Lomb, Claremont, Claifornien), Acrysof-IOL, Standard PMMA-IOL, heparin-oberflächenbeschichtete PMMA-IOL, Silikon-IOL der ersten Generation und der zweiten Generation (z.B. Allergan SI-30, SI-40) miteinander verglichen. Nach Hollick erzielten wasserhaltige Acrylat-IOL (z.B. Hydroview-IOL) die besten Ergebnisse. **(62-64)** Andere Studien **(102, 112)** bestätigten diese Ergebnisse, zeigten aber auch, das Silikonlinsen der zweiten Generation ebenso gute Ergebnisse wie wasserhaltige Acrylat-IOL erzielten. Heparin-oberflächenbeschichtete PMMA-IOL erwiesen sich als vorteilhaft gegenüber unbeschichteten Standard-PMMA-IOL. Konnten aber die Ergebnisse der wasserhaltigen Acrylat-IOL und der Silikonlinsen der zweiten Generation nicht erreichen. Bei Vergleichen zwischen Silikonlinsen der zweiten und ersten Generation mit Acrysof-IOL (Untersuchung durch Samuelson) zeigte sich eine statistisch signifikante Überlegenheit der Silikonlinsen der zweiten Generation noch vor den Acrysof-IOL und Silikonlinsen der ersten Generation.

Samuelson **(112)** kam zu dem Ergebnis, dass ca. 6% der Silikonlinsen der zweiten Generation mit Riesenzellablagerungen belegt waren und 15% der Acrysof-IOL. Mit 33% abgeschlagen fanden sich Silikon-IOL der ersten Generation. Im Hinblick auf die Vermeidung von Zelladhäsionen, vor allem von gigantozellulären Zellbelägen, zeigten sowohl wasserhaltige Acrylat-IOL wie auch Silikon-IOL der zweiten Generation gute Ergebnisse. Acrysof-IOL auf diesem Gebiet Silikonlinsen der zweiten Generation unterlegen. Es zeigt sich auch, dass die Heparin-Oberflächenbeschichtung einen positiven Effekt auf die Prävention von Zellablagerungen hat. Silikonlinsen der ersten Generation erwiesen sich als weniger biokompatibel als Silikonlinsen der zweiten Generation und gehen mit einer stärkeren Zellablagerung einher.

4.2.4.5 Oberflächenmodifikation

Das Konzept der Oberflächenmodifikation geht auf die Ära vor der Verfügbarkeit von Viskoelastischen Linsenmaterialien zurück. Damals stellte man fest, dass es aufgrund der Endotheltoxizität der IOL bei einem direktem Kontakt zwischen IOL und

Hornhautendothel zu schlimmen Folgen kommen konnte. **(48, 128)** Man versuchte die Oberfläche so zu modifizieren, dass es durch eine hydrophile Beschichtung zu einer Reduzierung des Schadens an dem Hornhautendothel kam. Heutzutage findet das Konzept der Oberflächenmodifikation Anwendung vor allem bei PMMA-IOL. Durch eine Heparin-Oberflächenbeschichtung wird die Hydrophilie des Linsenmaterials gesteigert, eine bessere Biokompatibilität ist die Folge **(10, 129)**. Das Heparin ist bei einer solchen Beschichtung monomolekular und kovalent an der PMMA-Oberfläche gebunden. Eine mögliche Weiterentwicklung besteht in der hydrophilen Beschichtung der Linsenvorderfläche, wie bereits praktiziert, und einer gleichzeitigen hydrophoben Beschichtung der Linsenrückfläche zur Nachstarprävention.

Alles in allem lässt sich sagen, dass die Oberflächenmodifikation eine gute Möglichkeit darstellt, um die Biokompatibilität von Standard-PMMA-IOL zu steigern. Mit der Heparin-Oberflächenbeschichtung konnten so gute Fortschritte gemacht werden. Trotzdem sind sie zum gegenwärtigen Zeitpunkt Acrysof-IOL, wasserhaltigen Acrylat-IOL sowie Silikon-IOL der zweiten Generation in ihrer Biokompatibilität unterlegen (siehe oben).

Interessante Ergebnisse sind bei doppelt modifizierten Linsen zu erwarten, bei denen wie oben beschrieben, die Vorderfläche zur Steigerung der Biokompatibilität hydrophil und die Rückfläche zur Nachstarprävention hydrophob beschichtet wird.

4.2.4.6 Inzisionsbreite zur Implantation

Die treibende Kraft hinter der Entwicklung der verschiedenen viskoelastischen Faltlinsen bestand in dem Bestreben, im Rahmen einer Phakoemulsifikation, die schmale Inzision nicht oder nur geringfügig zu erweitern. Trotzdem gibt es für die erforderliche Inzisionsbreite bei der Implantation der verschiedenen Linsentypen große Unterschiede. **(77, 122)** Endgültige Inzisionsbreiten rangieren zwischen 2,65 mm für die SI-55-IOL bei der Implantation mit einem Unfolder-System und 3,9 mm für die MA-60BM Acrysof-IOL, die mit einer Faltpinzette implantiert wird. **(88)** Nach einer Untersuchung von Dick und Augustin wird gezeigt, dass eine 3,2 mm breite Hornhauttunnelinzision sowohl klinisch als auch statistisch signifikant bessere Ergebnisse zum Beispiel hinsichtlich des chirurgisch induzierten Astigmatismus liefert als eine 5 mm breite Inzision. Sie vertreten die Meinung, dass

Inzisionserweiterungen auf über 3,5 mm vermieden werden sollten, da es sonst zu instabilen Wunden kommen kann.

4.2.4.7 Implantationstechnik bei faltbaren Linsen

Grundsätzlich gibt es zwei verschiedene Methoden eine faltbare Linse im Auge zu implantieren. Man unterscheidet dabei zwischen der Pinzettenimplantation und der Implantation mit einem Injektorsystem. Beide Methoden bieten sowohl Vorteile, wie auch spezifische Nachteile.

4.2.4.7.1 Pinzettenimplantation

Geeignet ist diese Methode vor allem zur Implantation von Silikon-IOL, da sie als echte Elastomere eine sehr stabile Oberfläche haben und gegen mechanische Belastung, wie sie beim Fassen der Linse mit der Pinzette entstehen, weitgehend unempfindlich sind.

Sie können allerdings nur im trockenen Zustand gefaltet werden, da sie im feuchten Zustand sehr schlecht fassbar sind und somit üblicherweise aus der Pinzette springen. Für trockene Acrylate oder Hydrogel-Linsen ist die Implantation mittels Pinzetten, aufgrund der weichen Oberfläche dieser Materialien problematischer, da so leicht Abdrücke auf der Oberfläche entstehen können.

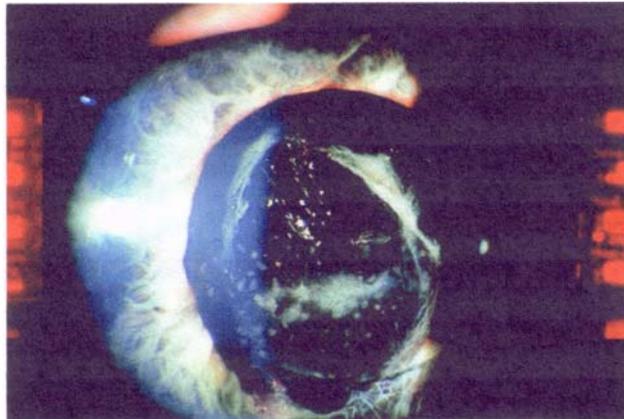
4.2.4.7.2 Implantation mittels Injektorsystemen

Die Implantation mittels Injektorsystemen zeichnet sich gegenüber der Pinzettenimplantation durch folgende Vorteile aus. Zur Implantation sind mit dieser Methode geringere Inzisionsbreiten nötig. Ein weiterer Vorteil liegt in einem geringeren Kontaminationsrisiko beim Implantieren, da die Linse nicht mit extraokularem Gewebe in Berührung kommt, zudem ist Implantationsvorgang besser standardisierbar. Ein Nachteil in dieser Methode liegt in einer möglichen Beschädigung der Linse und im Besonderen der Haptiken, falls die Linse nicht sehr genau in der Kartusche positioniert wird. Derzeit sind auf dem Markt sowohl bimanuelle Injektorsysteme als auch Einhandsysteme vorhanden.

4.2.4.8 Materialveränderungen bei Nd:YAG-Kapsulotomie

Bei dieser Therapie kann es zur Beschädigung der implantierten IOL kommen, die zur Blendung, Lichtstreuung, Visusabfall, und Doppelbildwahrnehmung führen kann (11). Bei stark ausgeprägten Beschwerden kann die Explantation der IOL erforderlich werden.

Abb. 7 H.B. Dick, 2001



Sichtbare Defekte in einer IOL nach Nd:YAG-Kapsulotomie

Im Folgenden sollen das mögliche Schadensausmaß und die Schadensmorphologie, bei unterschiedlicher Laserenergie an verschiedenen Expositionsorten, für die diversen IOL-Materialien, nach einer Untersuchung von Dick und Augustin, beschrieben werden. Die Untersucher fanden für jedes Linsenmaterial eine typische Defektform und Schadensausmaß.

4.2.4.8.1 PMMA-IOL

Bei diesem Linsenmaterial treten Defekte auf, die als radiär auslaufende Materialrisse erkennbar waren. Es kam zu Herauslösung teilweise größerer Partikel aus dem Linsenmaterial. Linsen aus diesem Material erwiesen sich als deformationsempfindlicher gegenüber akustischen Schockwellen aufgrund ihres rigiden Charakters. An der Linsenrückfläche kam es nach Nd:YAG-Laser Anwendung aufgrund der großen Hitzeeinwirkung zu einem geschmolzenen und erhabenen Rand. Alle faltbaren Optikmaterialien erwiesen sich als resistenter.

Defekte an Heparin-Oberflächenbeschichtete PMMA-IOL unterschieden sich weder in der Form noch im Ausmaß von denen an Standard-PMMA-IOL. Eine Heparinbeschichtung reicht demzufolge nicht aus, um die Lasereinwirkung auf das IOL-Material abzuschwächen.

4.2.4.8.2 Silikon-IOL

Bei Laserexposition bildeten sich kleine weißliche Sternchen. Auch bei diesem IOL-Material kam es zum teilweisen Herauslösen größerer Partikel, welches ebenfalls auf die größere Deformationsempfindlichkeit gegenüber akustischen Schockwellen zurückzuführen ist. Des Weiteren kam es durch Lasereinwirkung zum Auftreten rundlicher intralentaler Trübungen, sogenannte „pittings“. Über eine größere klinische Bedeutung von pittings oder sternförmigen IOL-Frakturdefekten in PMMA-IOL wird derzeit noch diskutiert.

4.2.4.8.3 Poly-HEMA-IOL (wasserhaltige IOL)

Nach der Lasereinwirkung entstanden in diesem Material sehr kleine, lokalisierte, gut abgrenzbare Aufhellungen im Linsenmaterial. Im Vergleich zu den anderen Linsenmaterialien, lässt dieses Ergebnis darauf schließen, dass weiche wasserhaltige faltbare IOL weniger anfällig gegenüber der einwirkenden Laserenergie sind, als wasserarme und vor allem rigide Linsen. Dieser Effekt ist vorrangig auf den Wasseranteil zurückzuführen, da Wasser die akustischen Schockwellen dämpfen und entstehende Hitze ableiten kann. Dennoch wurden auch in Hydrogel-IOL das Entstehen von pittings beobachtet.

4.2.4.8.4 Individuelle Strategie zur Laserkapsulotomie

Eine individuelle Strategie in Abhängigkeit vom vorliegenden IOL-Material ist notwendig um die Behandlungseffizienz zu optimieren und mögliche Defekte am Material zu minimieren. **(35)**Die initiale Expositionsenergie sollte die individuelle IOL-Materialempfindlichkeit berücksichtigen. So scheint es vorteilhaft, bei faltbaren IOL die Impulszahl auf wenige Expositionen mit dafür erhöhter Energie zu reduzieren. Eine gesteigerte Impulsenergie zeigte bei wasserhaltigen Acrylat-IOL und Silikon-IOL keine signifikante Zunahme der Defektgröße.

Durch korrekte Fokussierung und gleichzeitiger Defokussierung, kann nach Dick und Augustin eine IOL-Beschädigung um bis zu 50% signifikant reduziert werden. Eine angepasste Nd:YAG-Kapsulotomie ist die Voraussetzung um das Ausmaß der IOL-Beschädigung zu minimieren.

4.2.4.9 Silikonölanheftung

Die Problematik der Silikonölanheftung betrifft alle Linsenmaterialien. Sie steigert sich dabei mit zunehmender Hydrophobie des Materials. Es kann so zu einem sehr festen Verbund zwischen Linse und Silikonöl kommen, der nur der dann nicht oder nur noch sehr schwer mittels Spülung zu entfernen ist. Neben dem Material an sich spielt auch der Phospholipidgehalt im Kammerwasser eine wichtige Rolle. **(36)** So kann es vermittelt durch die Lipide auch bei hydrophilen IOL zu einem kräftigen Anheften zwischen Linse und Silikonöl kommen. Eine vollständige Entfernung ist auch dann nicht mehr möglich. Silikonölanheftungen verschlechtern klinisch die optischen Eigenschaften der IOL und erschweren den Einblick auf die Retina. Um die Silikonölpartikel gezielt von der Linsenoberfläche zu entfernen, eignet sich eine Spülung mit BSS durch eine dünne Kanüle mit hohem Druck, gegebenenfalls unter Anwendung von F6H8 oder auch O44. **(60)**

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei Augen mit Silikonölinstillation oder nach Kataraktbildung infolge einer Silikonölschirurgie die Implantation einer hydrophilen IOL, z.B. Hydrogel- oder heparinbeschichtete IOL zu empfehlen ist, da aufgrund ihrer Hydrophilie eine Silikonölanheftung bei gleichem Phospholipidgehalt im Kammerwasser, im Vergleich zu hydrophoben oder gar Silikon-IOL, stark vermindert ist. Silikon-IOL sind von einer Silikonölanheftung im besonderen Maße betroffen. Im oben genannten Fall sollte auf ihre Implantation ganz verzichtet werden.

4.2.5 Explantationskriterien - Beispiele

Nach Implantation von Intraokularlinsen kann es in Abhängigkeit vom Linsentyp und dem Linsenmaterial zu verschiedenen Komplikationen mit der Folge der Explantation kommen. Im Folgenden werden die verschiedenen Explantationskriterien für faltbare und rigide Intraokularlinsen dargestellt.

Für rigide IOL sind dies insbesondere die falsche Brechkraft und Dislokation. Bei faltbaren IOL kommen als weitere Gründe für eine Explantation Trübungen, Lichtsensationen und Blendungen hinzu.

4.2.5.1 Explantationsgründe von faltbaren Intraokularlinsen

Als Hauptgründe für eine Explantation einer faltbaren Intraokularlinse werden vor allem Dezentrierung und Linsentrübung (Nachstar) genannt. In einer Studie von

Schmidbauer, Apple et al. (116), wurden sechs geläufige faltbare Intraokularlinsen miteinander verglichen. Als Vergleichsgruppe diente eine rigide 1-piece-PMMA-Linse. Insgesamt gingen 1221 pseudophake Autopsieaugen in die Studie ein. In Bezug auf die Nachstarrate schnitt die Alcon-AcrySof-IOL als beste Linse ab. Vermutet wird, dass dieses gute Abschneiden auf das veränderte Design des Optikrandes zurückzuführen ist. Die Alcon-AcrySof-IOL ist mit einem Optikrand in Form einer scharfen Kante versehen, die vermutlich das Vorwachsen von Linsenepithel erschwert. Die Linsen mit der niedrigsten Kapsulotomie- und Nachstarrate waren in dieser Studie allesamt Linsen neueren Designs, die zumeist erst nach 1992 implantiert wurden. Ältere Linsentypen, z.B. 1-piece-PMMA-PMMA-Design und 3-piece-Silikon-Optik-Prolene-Haptik-Design IOL wiesen höhere Nachstarraten auf. Eine mögliche Erklärung sehen die Autoren in der verbesserten Implantationstechnik. Des Weiteren kommt die Studie zu folgenden Ergebnissen: Faltbare Intraokularlinsen zeigten eine niedrigere Nachstarrate als die Vergleichsgruppe des 1-piece-PMMA-Typs. Die Nachstarrate ist abhängig von der Art der Fixation. Asymmetrisch fixierte Linsen wiesen allgemein höhere Nachstarraten auf als kapselsackfixierte Linsen. Eine Erklärung ist, dass bei endokapsulärer Implantation beider Haptiken der Kapselsack die Linsenoptik nicht umschließen und die Hinterkapsel nicht gegen das Einwachsen proliferierender Epithelien versiegeln kann. Im Dezentrierungsverhalten zeigten Linsen-haptiken aus rigideren Materialien wie PMMA und Polyimid niedrigere Dezentrierungswerte als Linsen mit weichen Prolenehaptiken. Single-piece-PMMA-IOL schnitten im Vergleich generell nicht schlechter ab als faltbare Linsen. Wichtiger noch als das Linsenmaterial ist die Implantationsform. Kapselsackimplantierte Linsen zeigten im Vergleich zu asymmetrisch implantierten Linsen niedrigere Dezentrierungswerte. Die Dezentrierungswerte bei Kapselsackfixation lag bei allen Linsentypen im Mittel unter 0,5 mm.

Die Alcon-AcrySof-IOL hatte mit Dezentrierungswerten unter 0,1 mm die besten Werte. Zurückzuführen ist dies möglicherweise auf das Zusammenspiel zweier Mechanismen. Zum einen verfügt die Alcon-AcrySof-IOL über rigide PMMA-Haptiken und zum anderen hat die hohe Adhäsivität des Linsenmaterials zur Hinterkapsel einen positiven Effekt. Ein weiteres Ergebnis dieser Studie ist, dass Linsen mit Plattenhaptiken und large-hole-Design geringere Dezentrierungswerte aufweisen als Plattenhaptiklinsen mit small-hole-Design. Größere Positionierungsöffnungen scheinen

eine Art Druckknopfeffekt im Bereich der Öffnungen zu erzeugen, da es hier zu einer Adhäsion des Vorderkapsel- und des Hinterkapselblattes kommt. Dieser Effekt ist bei Linsenhaptiken im large-hole-Design ausgeprägter als bei Linsenhaptiken im small-hole-Design. Eine weitere Studie von Schmidbauer, Apple et al. (115) beschäftigt sich mit der postoperativen Trübung von Hinterkammerlinsen. Durch diese Trübungen kommt es in der Folge zu einer Visusreduktion, welches dann eine Explantation nötig macht. Diese Studie zeigt, dass es neben linsenuntypischen Trübungen, z.B. durch proliferierendes Linsenepithel, linsentypische Trübungen gibt. Diese Trübungen sind unter anderem material- und/oder herstellungsbedingt, können aber auch Folge von verwendeten Verpackungen oder intraoperativ benutzter Spüllösungen sein. Die Autoren untersuchten vier unterschiedliche Linsen aus unterschiedlichen Materialien mit typischen Trübungen.

4.2.5.1.1 PMMA-Linse: Snowflake-Degeneration

4.2.5.1.2 Hydrophile Acryllinse SC60B-OUV von MDR: Kalzifikation und Degeneration des UV-Absorbers

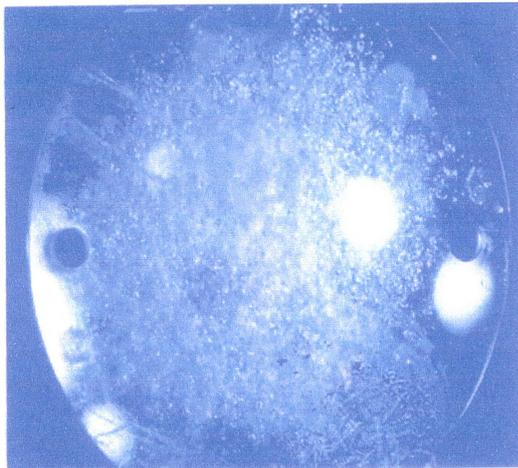
4.2.5.1.3 Hydrogel-Linse Hydroview von Bausch und Lomb: Kalzifikation

4.2.5.1.4 Hydrophobe Acryllinse AcrySof von Alcon: Glistening

4.2.5.1.1 PMMA-Linse: Snowflake-Degeneration

PMMA (Polymethyl-methacrylat) wird seit ca. 50 Jahren als Material für implantierbare Intraokularlinsen verwendet. (03) In den Industrieländern wurde es im Zuge der Kleinschnitt-Chirurgie weitestgehend durch faltbare Linsenmaterialien verdrängt. In den Ländern der dritten Welt findet PMMA als Linsenmaterial aber immer noch einen hohen Verbreitungsgrad. Die Snowflake-Degeneration bei PMMA-Linsen ist eine Komplikation die 8 bis 15 Jahre postoperativ auftritt. Die Veränderungen sind spaltmikroskopisch in der Anfangsphase als kleine weiß-braune Flecken in der Linsenoptik zu erkennen.

Abb. 8 Schmidtbauer J.M., 2001



Snowflake Degeneration mit zentralen Opazifikationen

Abb. 9 Schmidtbauer J.M., 2001

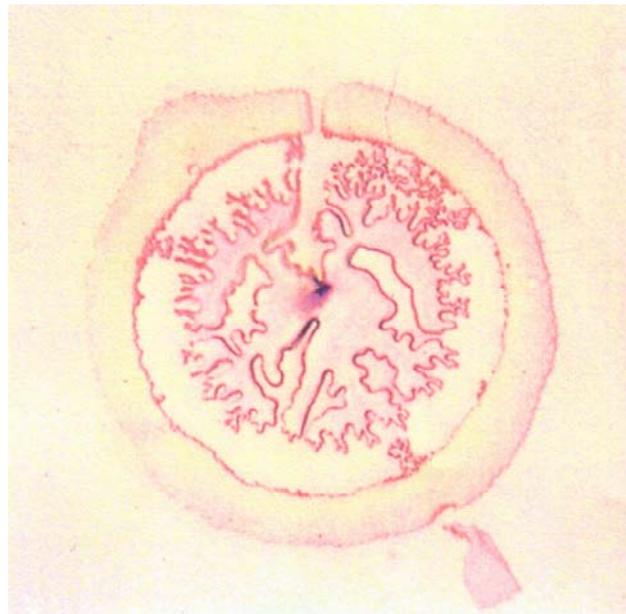


Multiple zentrale Snowflake Trübungen

Erste Symptome sind erhöhte Blendungsempfindlichkeit, reduzierte Kontrastsensivität und langsam progredienter Visusverlust. Den Autoren standen insgesamt 25 PMMA-Linsen zur Verfügung. Alle Linsen waren dreistückige PMMA-Optik-Linsen mit Prolene- oder PMMA-Haptiken. Sie wurden in den frühen 80er bis zu den frühen 90er Jahren implantiert. Die Veränderungen waren an allen Linsen morphologisch gleich. Die Veränderungen wurden vor allem zentral und in der mittleren Peripherie gefunden. In der äußeren Peripherie befand sich meist ein ca. 1mm breiter freier Randsaum. Lichtmikroskopisch stellte sich die Veränderung als bläschenartige, rundliche, unregelmäßig begrenzte Läsionen dar. Die Anzahl und Dicke nimmt mit der Zeitdauer der Implantation zu. Bei einer stärkeren Vergrößerung zeigte sich eine gemeinsame Struktur dieser Bläschen. Zentral befindet sich ein annähernd runder Bereich der bis auf einzelne Materialfragmente optisch leer wirkt. Um diesen Bereich herum befindet sich ein Ring aus dichterem Material. Histochemische und bakteriologische Untersuchungen ergaben keinen Hinweis für Infiltrationen oder Fremdmaterial. Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen bestätigten, dass sich die Veränderungen im Linsenmaterial befinden, wobei nur das vordere Drittel der Optik Alterationen aufweist, der hintere Teil jedoch weitestgehend unauffällig bleibt.

Bei genauere Betrachtung ist zu erkennen, dass die Snowflake-Degeneration von einer Art Pseudokapsel umgeben ist, bei der es sich nach Annahme der Autoren um komprimiertes PMMA handelt.

Abb. 10 Schmidtbauer J.M., 2001

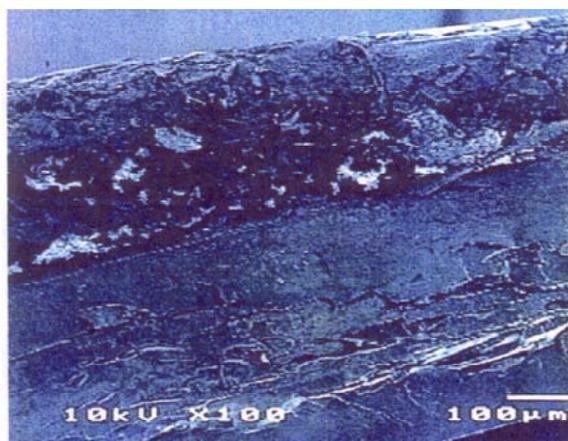


Explantat mit Snowflake Degeneration: Bläschen mit Hohlraum, in dem sich fragmentierte PMMA-Anteile befinden. Umgeben sind die Bläschen von einer Pseudokapsel aus degradiertem PMMA

Als Ursache für diese Veränderung wird ein Herstellungsproblem einzelner Linsentypen angenommen. Besonders betroffen sind Linsen, die zwischen 1980 und den frühen 90er Jahren hergestellt wurden.

Da sich die Läsionen vorwiegend im zentralen, anteriorem Drittel, also dem lichtexponiertem Teil der Linse befinden, legt die Beteiligung des UV-Lichtes nahe **(05, 91)**.

Abb. 11 Schmidtbauer J.M., 2001



Rasterelektronenmikroskopische Darstellung eines Explantats. Im anterioren Linsendrittel sind Veränderungen zu erkennen

PMMA wird durch Polymerisation von MMA gewonnen. Zum Starten des Polymerisationsprozesses wird eine Initiatorsubstanz angeregt. In dem oben genannten Zeitraum wurden unter anderem stickstoffhaltige Initiatoren, z.B. Azo-bis-isobutyryl Nitril (ABIN) als Starter verwendet. Während des Polymerisationsprozesses wird der Stickstoff durch Hitzeeinwirkung freigesetzt und verflüchtigt sich. Bei einem fehlerhaftem Herstellungsprozess, z.B. unter Einsatz zu großer Mengen des Initiators, kann es zur Einlagerung im PMMA kommen. Unter längeres UV-Licht-Exposition können die Stickstoff-Doppelbindungen aufbrechen und Stickstoff freigesetzt werden. Auf diese Weise entsteht gasförmiger Stickstoff innerhalb der Linse. Da das gasförmige Stickstoff aus dem Linsematerial nicht flüchten kann, entstehen kleine gasgefüllte Hohlräume mit komprimierten PMMA an den Rändern.

Da ein Teil der betroffenen Linsen jedoch ohne stickstoffhaltigen Initiator produziert wurden, kommen weitere Erklärungen in Betracht:

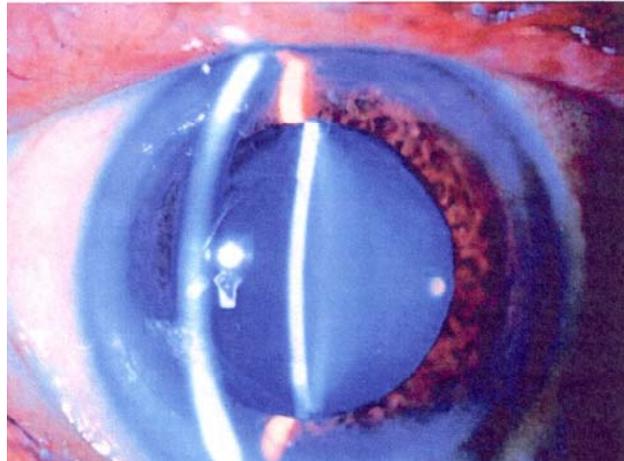
1. Ungenügende Filtration der Monomerkomponenten (MMA, UV-Blocker, thermische Initiatoren)
2. Inhomogene Dispersion der UV-Chromatophoren oder des Initiators in die Polymerkette
3. Zu starke Erwärmung während des Herstellungsprozesses mit Bildung von Spalträumen in der Matrix

Der genaue Mechanismus zur Entstehung von Snowflake-Degenerationen ist noch nicht geklärt. Es scheint jedoch ein Zusammenhang zwischen dem Herstellungsprozess und der UV-Exposition zu bestehen.

4.2.5.1.2 Hydrophile Acryllinse SC60B-OUV von MDR

Bei Linsen dieses Typs kommt es durchschnittlich nach 24 Monaten postoperativ, zu einer Eintrübung mit deutlichem Visusverlust.

Abb. 12 Schmidtbauer J.M., 2001



Milchige Trübung einer SC60B-OUV-Linse durch Kalzifikation und Degeneration des UV-Absorbers

Den Autoren standen 32 Linsen zur Verfügung, die 14 bis 29 Monate postoperativ explantiert wurden. Es sind bislang mehrere Hundert Fälle von Trübungen dieser Linse bekannt. **(07)** Die hydrophile faltbare Linsen vom Typ SC60B-OUV von MDR ist eine einstückige Linse, bestehend aus 28% hydrophilem Material.

Die Trübungen sind schon seit längerem als Komplikation bekannt und Bestandteil mehrerer wissenschaftlicher Studien, z.B. durch Chang et al.**(22)**, sowie durch Frohn**(50, 49)**. Alle berichten über multiple kleine Strukturen in den zentralen ca. 5mm der Optik, die ursächlich für die Trübung sind.

Abb. 13 Schmidtbauer J.M., 2001

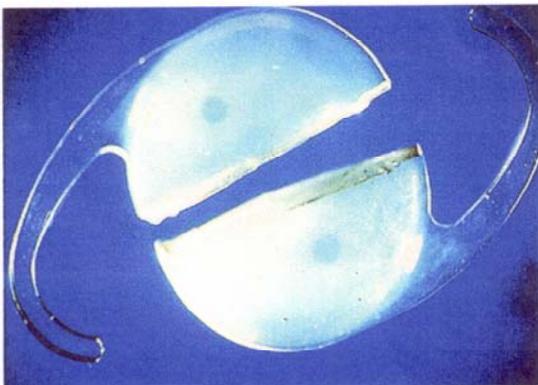
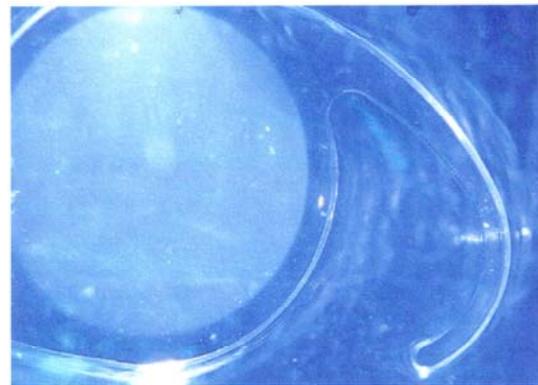


Abb. 14 Dick H.B., 2001



Milchige Trübung in der Optik, die Haptiken sind in typischerweise frei

Diese Veränderungen befinden sich im Inneren der Linse. Es sind granuläre Elemente, die parallel zur Vorder- und Hinterfläche der Optik verteilt sind. Durch Färbung mit Alizarin-Rot und nach von-Kossa erfolgt eine positive Reaktion die eine

Beteiligung von Kalzium nahe legt. Die EDS- Rasterelektronenmikroskopie spricht für das Vorhandensein von Kalziumphosphat. Bei der Verteilung der Granula ist möglicherweise durch Diffusion aus dem Kammerwasser zu erklären. Eine vollständige Erklärung für die postoperative Trübung ist zu diesem Zeitpunkt noch nicht möglich.

Zwei mögliche Ursachen werden derzeit diskutiert:

1. Degeneration des UV-Absorbermaterials **(50)**
2. Kalziemeinlagerungen unter der Linsenoberfläche **(07)**

Ein direkter Zusammenhang mit intraoperativ verwendeten Substanzen (z.B. Spülflüssigkeiten) scheint nicht zu bestehen.

4.2.5.1.3 Hydrogellinse Hydroview von Bausch & Lomb

Die Veränderungen an der Linse wurden meist in einem Zeitraum von 12 bis 25 Monaten postoperativ beobachtet. Als Folge traten erhöhte Blendungsempfindlichkeit und Visusreduktion auf.

Klinisch werden kleine braune bis graue Granula oder kleine rötliche Korpuskel außen auf der Linsenoberfläche beschrieben. Eine Politur mit dem Nd:YAG-Laser ist nicht möglich. Den Autoren standen 12 explantierte Linsen zur Verfügung. Die Hydrogel-Linse Hydroview von Bausch & Lomb ist eine faltbare Hinterkammerlinse. Sie besteht aus einem Kopolymer von 2-Hydroxyethyl-Methacrylat und 6-Hydroxyethyl-Methacrylat mit einem gebundenen UV-Absorber. Die Haptiken bestehen aus PMMA und sind mit der Optik über ein Polymernetzwerk verbunden.

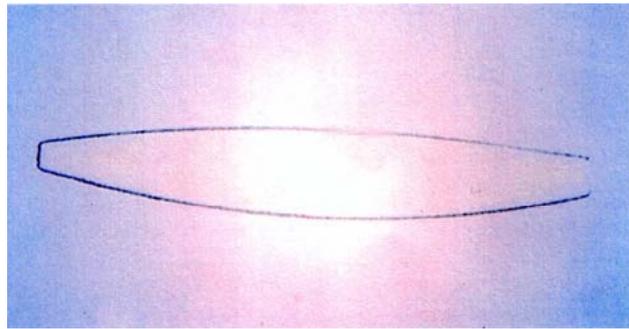
An den explantierten Linsen waren Auflagerungen feiner, irregulärer, granulärer, glasiger Partikel zu erkennen. Sie waren sowohl auf der Vorder- als auch auf der Rückseite der Linse zu finden. Die Haptiken waren frei.

Abb. 15 Schmidtbauer J.M., 2001



Eingetrübte explantierte Hydroview-Linse

Abb. 16 Schmidtbauer J.M., 2001



Kossa-Silber-gefärbtes Explantat. Schwarze Färbung zeigt an, dass Kalzifikationen nur auf der auf der Linsenoberfläche befinden

Bei einer Färbung mit Alizarin-Rot und mit von-Kossa-Silber ergibt sich eine positive Reaktion, was die Beteiligung von Kalzium an den Granula vermuten lässt.

Abb. 17 Schmidtbauer J.M., 2001



Alizarin-Rot-gefärbtes Explantat. Kalzium wird rot eingefärbt

Somit besteht die Vermutung, dass die Auflagerungen auf der Linse durch Kalziumphosphat entstanden sind **(01,02,89,90)**. Eine mögliche Erklärung geht von der Beteiligung des Kammerwassers an der Entstehung der Granula aus.

Der Kalziumgehalt im Kammerwasser beträgt ca. 50% der Serumkonzentration. Entzündungszustände oder die Anwendung intraokularer Substanzen können zum Ausfällen von Kalziumphosphat führen. Es ist bekannt, dass es zu Kalziumphosphat-Präzipitaten nach Anwendung von phosphat-pufferhaltigen Viscoat kommt.**(132)** Zwischenzeitlich wurde die Konzentration des Phosphatpuffers gesenkt. Andere

potentielle Phosphatquellen können die natürliche Linse und Linsenreste nach Kataraktoperation sein. Als Kalziumquellen kommen das Kammerwasser, Spüllösungen und Reste der natürlichen Linse in Frage. In einer hauseigenen Studie von Bausch & Lomb wurden die Auflagerungen als eine Mischung aus Oktalkalzium-Phosphat, Fettsäuren, Salzen und geringen Silikonanteilen beschrieben. **(56)** Als Ursache wurde eine gestörte Blut-Kammerwasserschranke vermutet. Eine zweite Möglichkeit schien in der verwendeten Verpackung zu bestehen. Diese Verpackung enthielt teilweise Silikon, das möglicherweise im Kontakt zur Linsenoberfläche Kalziumpräzipitationen katalysiert. Eine Untersuchung zu postoperativen Eintrübungen an Hydroview-Linsen von der Universitätsklinik Erlangen-Nürnberg **(53)** konnte an 12 Linsenexplantaten kristalline Auflagerungen und kristallinen Einschlüssen unmittelbar unter der gewellten Oberfläche der Linse.

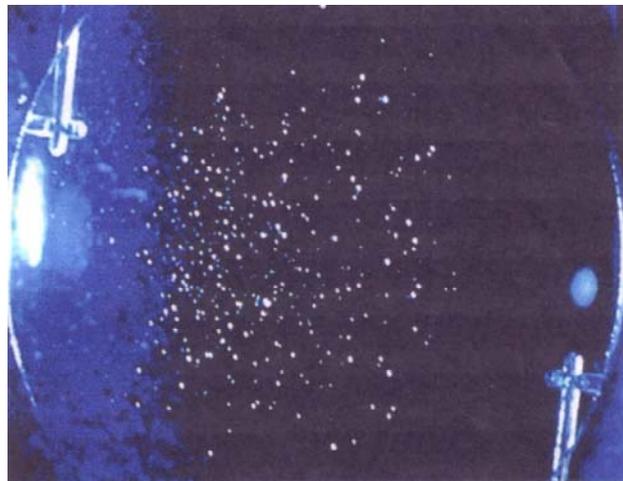
Die globulären Aggregate hatten einen Durchmesser von 0,3 bis 2 μm , akkumulierten in einer Tiefe von bis zu 5 μm unter der Linsenoberfläche und setzten sich aus elektronendichten nadelförmigen Strukturen zusammen. Durchmesser und Dichte nahm in der Regel von oben nach unten zu. Bei Explantaten mit längerer postoperativer Verweildauer wurden auch tiefer gelegene Einschlüsse gefunden (5-10 μm unter der Linsenoberfläche). Die Rückfläche aller untersuchten Linsen waren frei von Einschlüssen. Über postoperative Trübungen bei Hydrogel-Linsen wurde bislang vielfach berichtet. Über ihre Ursache und ihre Entstehung gibt es mehrere unterschiedliche Theorien. Amon und Mitarbeiter **(01, 02)** beschrieben Ablagerungen auf der Oberfläche der Linsen. Als Ursache sehen sie in der Hauptsache fibroblastenartige Zellen. Apple et al. **(04, 06)** beschrieben Präzipitate von Kalzium auf der Oberfläche von Hydrogel-Linsen. Gleiche Ergebnisse lieferten auch Studien von Bucher et al. **(17)**, Olson und Mitarbeiter **(90)** und von Werner et al **(139,140)**. Die Studie der Universitätsklinik Erlangen-Nürnberg von Groh und Mitarbeiter **(53)** kommt jedoch zu dem Ergebnis, dass die postoperative Eintrübung von Hydrogel-Linsen auf kristalline Einschlüsse im Linsenkörper beruhen. Diese Ergebnisse decken sich mit den Ergebnissen von Yu und Shek. **(145)** Es wird vermutet, dass eine Affinität von Kammerwasserbestandteilen, im Wesentlichen Kalzium und Phosphor, zum Linsenmaterial (2-Hydroxyethylmethacrylat/6-hydroxyethylmethacrylate) besteht. In derselben Studie kam es ebenfalls zu einer relativen Häufung von postoperativen Trübungen bei Patienten mit Diabetes mellitus (6 Patienten von 12). Mögliche Veränderungen im Stoffwechsel des Kammerwasser könnten ursächlich mitbeteiligt

sein an der postoperativen Trübung. Eine eindeutige Korrelation zwischen Schwere und Dauer des Diabetes mellitus und der Trübung oder dem Zeitintervall bis zum Auftreten der Trübung konnte bislang nicht bestätigt werden. Schlussfolgernd sollte jedoch die Verwendung von Hydrogel-Linsen bei Patienten mit Diabetes mellitus vermieden werden.

4.2.5.1.4 Hydrophobe Acryllinse AcrySof von Alcon

Bei diesem speziellen Linsentyp kam es in einer sehr variablen Zeitspanne zum Auftreten sogenannter Glistenings.

Abb. 18 Schmidtbauer J.M., 2001



Glistenings in einer Acrysof-Linse. Diese Mikrovakuolen bedeuten i.d.R. keine Visusreduktion

Eine Vermutung zum Auftreten von Glistenings besteht in Temperaturschwankungen denen die Linse direkt vor oder bei der Implantation ausgesetzt ist. Diese Temperaturschwankungen könnten Mikrovakuolen im Acryl-Polymer formen.

Zu den Glistenings kommt es dann durch einströmendes Kammerwasser in die gebildeten Mikrovakuolen. Diese Veränderungen führen meist nicht zu einer Visusreduktion, die Kontrastsensitivität kann jedoch beeinträchtigt sein (32). Wie oben schon erwähnt ist das Auftreten von Glistenings sehr variabel. Glistenings wurden bereits schon eine Woche postoperativ beobachtet. Spaltnmikroskopisch sind im Inneren der Optik kleine glitzernde Bläschen zu finden. Experimentelle Studien, zum Beispiel von Apple DJ, konnten zeigen, dass ein Zusammenhang mit Temperaturschwankungen besteht. Danach führen kurzzeitige Temperaturschwankungen zur Ausbildung von Vakuolen im Acryl-Polymer. Diese

Temperaturschwankungen können zum Beispiel durch Erwärmen der Linse und anschließendes Abkühlen auf Zimmertemperatur kurz vor der Implantation auftreten.

Durch einströmendes Kammerwasser in diese Mikrovakuolen kommt es dann zur Ausbildung der Glistenings. Glistenings sind also ,im Gegensatz zu der oben schon beschriebenen Snowflake-Degeneration bei PMMA-Linsen, flüssigkeitsgefüllte Hohlräume (91,05). Eine weitere Vermutung zur Entstehung von Glistenings bezieht die Verpackung AcryPak und die Sterilisationstechnik, die mit diesem System verwendet wurde, mit ein. Durch sie sollte die Anfälligkeit der Linsen für Glistenings erhöht werden. Auch nach Wechseln des Verpackungssystems zum älteren Wagon-Wheel traten Glistenings auf (29). Experimentelle Untersuchungen haben gezeigt, dass Lagerungs- und Transporttemperatur der trocken gelagerten Linse keinen Einfluss auf die Glisteningsbildung hat. Alles in allem bleibt auch hier die genaue Pathogenese bislang ungeklärt. Fest steht jedoch, dass das Glisteningsphänomen eine relativ häufig zu beobachtende Komplikation darstellt. Ihre Inzidenz wird mit 30% bis 60% angegeben (85). Einschränkungen der zentralen Sehschärfe sind nur im Einzelfall beschrieben worden. Von Einschränkungen in der Kontrastsensitivität wurde des öfteren berichtet.

4.2.6 Zusammenfassung

Derzeit sind verschiedene Linsen aus diversen Materialien auf dem Markt erhältlich. Deren Vor- und Nachteile sollte hier dargestellt werden. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Faltilinsen einen Vorteil gegenüber rigiden PMMA-IOL haben. Ihre Stärken liegen vor allem in einer geringeren Inzisionsbreite, was Vorteile hinsichtlich der Wundstabilität und einem chirurgisch induziertem Astigmatismus bietet. In Bezug auf die Nachstarprävention zeigten sich Acrysof-IOL aufgrund ihres Design und ihres hydrophoben Charakters als überlegen gegenüber PMMA-IOL. Silikon-IOL der zweiten Generation erwiesen sich, im Hinblick auf die Nachstarprävention als signifikant besser als Silikon-IOL der ersten Generation. Da ein rechteckiges Kantendesign als ein wichtiger Faktor zur Nachstarprävention angesehen werden muss, sind Silikon-IOL der zweiten Generation, bis auf wenige Ausnahmen (siehe oben), aufgrund ihrer abgerundeten Kanten als schwächer einzustufen gegenüber PMMA-IOL und vor allem Acrysof-IOL.

Was bei der Nachstarprävention noch als Vorteil zu bewerten war, die scharfkantige Optikgestaltung nämlich, ist in Bezug auf mögliche Lichtsensationen nach Linsenimplantation als klarer Nachteil zu sehen. Rechteckig gestaltete Optikkanten können wie ein Spiegel wirken und einfallende Lichtstrahlen nach zentral lenken, was in einigen Fällen die Explantation der IOL zu Folge hatte. Besonders betroffen hiervon waren Acrysof-IOL.

4.3 Retina Implantat

Unter dem Begriff des Retina Implantat, versteht man das Einbringen von elektrischen Stimulatoren, zum Ersatz verlorengegangener sensorischer Funktionen, in das menschliche Auge. Mit ihnen soll es möglich werden Seheindrücke in den visuellen Cortex zu übermitteln. Im Folgenden soll kurz die historische Entwicklung, sowie der aktuelle Stand der Forschung im Bereich des Retina Implantat dargestellt werden.

4.3.1 Historische Entwicklung

Die erste Patentschrift über eine kleine lichtempfindliche Siliziumscheibe, die einem blinden Patienten zwischen Aderhaut und Sklera implantiert wurde, stammt aus dem Jahr 1956, und wurde von Tassicker beschrieben. Mit ihr sollte es möglich gewesen sein, einem blinden Patienten einen Lichtschein zu vermitteln. Seit Anfang 1990 werden, vor allem durch die Fortschritte in der Mikroelektronik, verstärkt Forschungen unternommen, Seheindrücke durch Retinaimplantate zu realisieren. Diverse Forschungsgruppen beschäftigen sich seither mit diesem Prinzip. So initiierte zum Beispiel eine belgische Forschungsgruppe ca. 1999, ein Projekt zur Ankopplung von Implantaten an den N. opticus. **(30,31,133-135)** Eine japanische Gruppe versucht derzeit, ein sogenanntes retinales Implantat-Hybrid zu entwickeln, bei dem Neurone mit einem mikroelektronischen Substrat in vitro verbunden werden sollen.**(144)** In Deutschland werden seit Mitte der Neunziger, Anstrengungen unternommen, eine Ankopplung an das visuelle System über retinale Neurone zu erreichen. Ein wesentlicher Grund für diesen Ansatz, liegt darin, dass so die Vermittlung eines retinotop korrekten Bildes am ehesten möglich erscheint.

Probleme, wie Toxizität, Materialstabilität, Biokompatibilität der Implantate, Langzeitstabilität, Funktionsfähigkeit, Befestigung im Auge sowie die Bestimmung der elektrischen Reizparameter zur Stimulation retinaler Nervenzellen und die Anpassung der Stimulationselektronik an die großen Helligkeits- und Kontrastsprünge, sind zentrale Fragen, die Mittelpunkt weiterer Forschungen sind. Prinzipiell werden heute zwei Lösungsansätze diskutiert und weiter erforscht, die einen Einsatz am Menschen möglich machen sollen. Der erste Weg beschäftigt sich mit einem epiretinalen Ansatz, der Zweite mit einem subretinalen Ansatz. **(44,67,99,100,152,153)**

4.3.2 Verschieden Ansätze für retinale Implantate

Wie schon oben erwähnt, werden derzeit zwei unterschiedliche Ansätze diskutiert und gefördert:

1. Epiretinaler Ansatz **(42-44,51,65-68,99-101,104-106)**
2. Subretinaler Ansatz **(25,27,94,95,108,110,111,119,120,123,131,151-154)**

4.3.2.1 EPI-RET-Projekt

Das geplante Retina-Implantat soll aus einem Retina-Encoder (RE) einem Retina-Stimulator (RS) und einem drahtlosen Signal- und Energieübertragungssystem (SE) bestehen. Die Aufgabe des RE besteht in der Überbrückung der defekten Retina mit Hilfe „lernfähiger, dynamischer Ortsfilter und neuronaler Netze“. Er soll außerhalb des Auges, z.B. im Brillengestell oder später in einer Kontaktlinse positioniert sein. Der RE übergibt erzeugte Stimulations-Pulsfolgen an das SE. **(42-44)** Das SE codiert nun seinerseits die empfangenen Signale und sendet sie an das epiretinal gelegene, implantierte RS. Die empfangenen Signale werden vom RS decodiert und als entsprechende Stimulations-Pulsfolgen über einzelne Mikrokontakte an die angrenzende Ganglienzellschicht weitergeleitet. Der implantierte Retina-Stimulator ist eine weiche Mikrokontaktfolie, die in Verbindung zu noch intakten Ganglienzellen steht und diese stimulieren kann. In der Planung sind zur Zeit epiretinale Retina-Implantate mit mehr als 100 Ganglienzell-Kontakten und mehr als 10.000, über den lernfähigen RE zugeordneten Photosensoren.

Mit ihnen soll eine bescheidene visuelle Sinneswahrnehmung in den Bereich des Möglichen liegen. Mit ersten Einsätzen von ausgereiften Prototypen am Patienten wird bis zum Jahr 2008 gerechnet.

4.3.2.1.1 Implantation und RS-Befestigung

Die Implantation des RS kann nur nach vorheriger Vitrektomie durchgeführt werden. Dabei kann auf die Pars-plana-Vitrektomie zurückgegriffen werden. Bei dieser Methode, wird eine 0,9mm große Öffnung im Bereich der Pars-plana, das ist der nicht mehr lichtempfindliche Teil der Retina, hergestellt. Über diese Öffnung wird ein Zugang geschaffen, um den Glaskörper zu entfernen. Der dabei freiwerdende Raum wird kontinuierlich mit Flüssigkeit, die der natürlichen Augeninnenflüssigkeit angepasst ist, aufgefüllt. Für das Einbringen des RS wird nun eine der zuvor gesetzten Inzisionen erweitert, so dass der RS mit einem schützenden Trägerwerkzeug in das Augennere implantiert werden kann. Der RS, eine Mikrokontaktfolie, wird als abschließender Schritt der Innenraumfläche der Netzhaut angeschmiegt, um eine anschließende Befestigung auszuführen. Für eine störungsfreie Funktion des RS, bei dem eine optimale Lagestabilität, von 0,01 – 0,02 mm, auf der Retinaoberfläche erzielt werden muss, ist eine Befestigung des RS notwendig. Zur Befestigung werden derzeit verschiedene Methoden erprobt (z.B. mechanische Verankerung in der Lederhaut oder biologische Klebetechnik). Da es sich bei der Implantation um einen operativen Eingriff handelt, bei dem zudem ein körperfremdes, nicht biologisches Implantat eingebracht wird, ist immer mit Komplikationen und Problemen zu rechnen, die eine einwandfreie Funktion beeinträchtigen können.

Zu diesen zu erwartenden Problemen zählen:

1. Fremdkörperreaktionen auf den RS
2. Vernarbungsvorgänge
3. Mechanische Verlagerung des RS
4. Ummantelung der Reizelektroden durch Narbengewebe

Eine Studie von Walter und Mitarbeiter untersucht die Langzeitstabilität und Biokompatibilität von epiretinal befestigten Implantaten, mittels Retina-tacks. **(137)**

Diese Studie wurde an 10 Kaninchen durchgeführt.

Die epiretinalen Implantate wurden mittels Vitrektomie und anschließender Laserkoagulation implantiert. Anschließend wurden die eingebrachten Implantate über einen Zeitraum von sechs Monaten beobachtet. Neun von zehn Kaninchen konnten ohne größere Komplikationen implantiert werden. Lichtmikroskopisch blieb die retinale Struktur unterhalb des Implantats unverändert. In drei Fällen wurde ein milder postoperativer Katarakt beobachtet, in einem Fall kam es zu einer totalen Retinaablösung. Alle anderen Implantate zeigten sich lagestabil. Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass die epiretinale Fixation mittels Retina-tacks eine Möglichkeit zur Langzeitimplantation von epiretinalen Implantaten darstellt. Durch weitergehende Untersuchungen wurde die Biokompatibilität dieser Retina-tacks belegt.

4.3.2.2 Das Subret-Projekt

Hinter diesem Projekt verbirgt sich der Ansatz, ein retinales Implantat in den subretinalen Raum zu implantieren. Diese subretinalen Implantate sollen aus einer Vielzahl winziger Mikrophotodioden bestehen, die wie Solarzellen funktionieren. Dabei ist denkbar, sie entweder auf einem sehr kleinen Chip aufzubringen, dem sogenannten Array („MPD-Array“), oder sie vereinzelt in den subretinalen Raum zu implantieren. **(25-27,151-154)**

4.3.2.2.1 Prinzip der subretinal implantierbaren Mikrophotodioden (MPD)

Bei diesem Ansatz wird das Retina Implantat an die Stelle der Photorezeptoren in den subretinalen Raum implantiert.

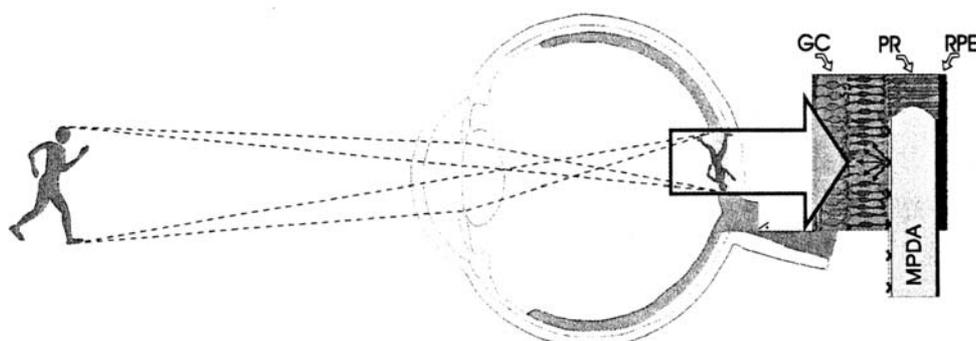
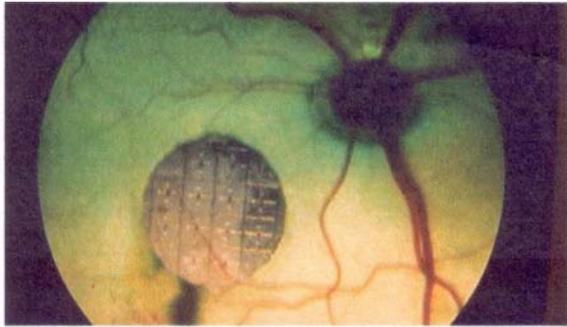


Abb. 19 Zrenner E., 2001

Funktionsprinzip eines subretinal implantierten Mikrophotodioden-Arrays (MPDA). Es wird in subretinalen Raum implantiert. Bei Beleuchtung stimuliert es die verbliebenen Netzhautzellen

Bei Belichtung entwickeln die Mikrophotodioden einen intensitätsabhängigen Photostrom, mit dem nachgeschaltete Nervenzellen gereizt werden sollen. So soll ein Seheindruck vermittelt werden.

Abb. 20 Fichter C., 2002

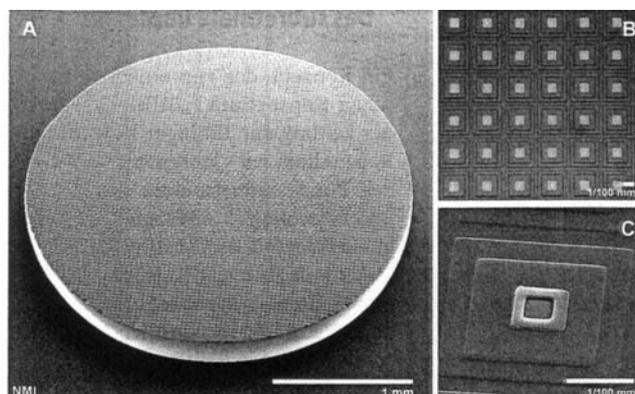


Katzenauge mit subretinalem Implantat

Erste Untersuchungen begannen im März 1996 mit der Fertigung eines ersten Prototyps. Dieser enthielt 7000 schachbrettartig angeordnete Mikrophotodioden, auf einem Chip von 3mm Durchmesser und 50 μm Dicke. Jede Mikrophotodiode ist 20 x 20 μm groß, so dass eine Packungsdichte erreicht wird, die mit der der Photorezeptoren in der Peripherie der Retina vergleichbar ist.

Über Stimulationselektroden, die an jeder Mikrophotodiode angebracht ist, werden die Nervenzellen gereizt. **(151)**

Abb. 21 Zrenner E., 2001



- a. früher Prototyp eines subretinalen Implantats. Das Implantat hat einen Durchmesser von ca. 2,5 mm. b. Ausschnitt aus dem MPDA mit vielen Mikrophotodioden. c. Vergrößerung einer einzelnen Mikrophotodiode

Die Stimulationselektroden besitzen eine Kantenlänge von 10 µm und bestehen aus Gold, Iridium oder Titannitrit. Die Oberfläche besteht aus Siliziumoxid, das lichtdurchlässig und elektrisch isolierend ist. Die MPD selber sind aus Silizium hergestellt, welches negativ oder positiv dotiert werden kann. Die erste Generation ist PIN-dotiert, d.h. das die zum Licht hin orientierten oberen MPD bei Lichteinfall positiv geladen werden. Kommt es nun zu einem Lichteinfall, so fließt für einen Bruchteil einer Sekunde ein Stimulationsstrom von der Vorderseite zur Rückseite der MPD. Als Folge kommt zu einer kurzzeitigen positiven Polarisierung von Zellmembranen angrenzender Nervenzellen. Bei einem so erzeugten Stromimpuls ausreichender Größe, kann es zur Ausschüttung von Neurotransmittern durch die Nervenzelle kommen, womit eine Signalweiterleitung erzeugt wird. Je nach angrenzendem Zelltyp kann ein positiver (PIN) oder negativer (NIP) Stimulationsstrom zur Transmitterausschüttung führen. Wichtig dabei ist, dass eine elektrische Ladung, die von den MPD erzeugt wird, ausreicht, das Potential der angrenzenden Nervenzellen um mehr als ein Hundertstel Volt zu verändern. In der zweiten Generation werden nun NIP- und PIN-Mikrophotodioden auf ein MPD-Array aufgebracht. Es können so angrenzende Nervenzellen sowohl positiv als auch negativ polarisiert werden. Dadurch soll eine differenzierte Stimulation von on/off-Bipolarzellen möglich werden.

4.3.3 Detaillierte Betrachtung und Problemstellungen von retinalen Implantaten

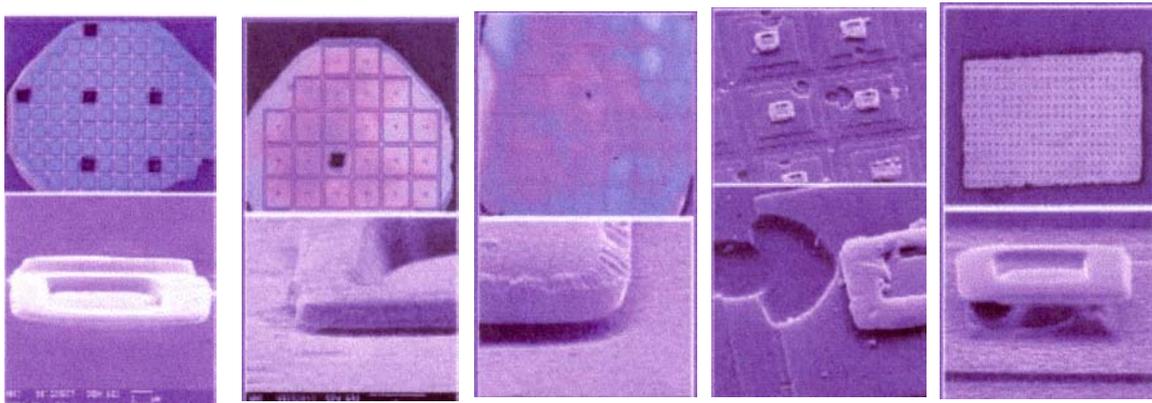
Wie schon erwähnt, dienen subretinale Mikrophotodioden zum Ersatz der Photorezeptoren. Der Vorteil daran liegt darin, dass verbliebende neuronale Netzwerke der Retina für die Signalverarbeitung nutzbar gemacht werden kann. Untersuchungen, z.B. von Humayun und Mitarbeiter, zeigen das Horizontalzellen, Bipolarzellen und Amacrinzellen, auch nach jahrelanger Blindheit erhalten bleiben. Es kommt lediglich zu einer geringgradigen Reduktion der Ganglienzellzahl. **(65)** Wie schon zuvor erwähnt, beschäftigt sich die Forschung derzeit verstärkt mit den Fragen nach:

- 4.3.3.1 Biokompatibilität und Lagestabilität von MPDA
- 4.3.3.2 Optimierte Reizung der Sehnervenzellen
- 4.3.3.3 Operative Verfahren
- 4.3.3.4 Vermittelter Seheindruck durch implantierte Chips
- 4.3.3.5 Nötige Modifikationen

4.3.3.1 Biokompatibilität und Lagestabilität MPDA

Die Zelladhäsion konnte durch zusätzliche Peptidschichten deutlich verbessert werden. Durch Versuche mit implantierten Chips in lebendes, feuchtes Gewebe, konnte gezeigt werden, dass diese Chips auch nach einer Liegezeit von 14 Monaten noch funktionsfähig waren. Gleichzeitig zeigte sich eine mit der Zeit zunehmende Korrosion im Bereich der Passivierungsschicht der Chips.

Abb. 22 Zrenner E., 2001

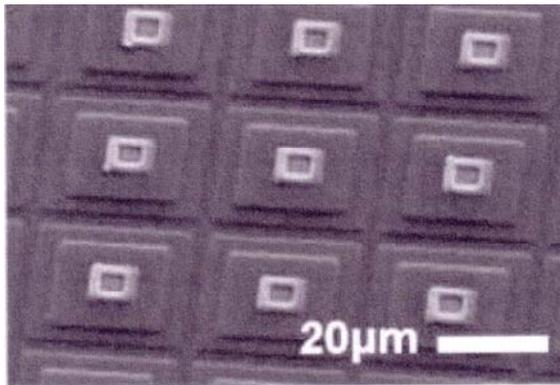


Darstellung der Biostabilität eines MPDA in vivo. Die Bilder zeigen die Veränderungen an den MPDAs innerhalb eines Zeitraums von ca. 3 Wochen, 3 Monate, 6 Monate, 9-12 Monate und bis zu 18 Monaten Liegedauer. Deutlich sind Korrosionsschäden am MPDA zu erkennen, die nach 18 Monaten zu einer völligen Auflösung der Siliziumoxidschicht führen. Die Stimulationselektroden aus Titannitrid zeigen während des gesamten Beobachtungszeitraum keine Zeichen von Korrosion

Nach ca. drei Monaten kommt es zu einer beginnenden Auflösung der Passivierungsschicht, erkennbar an der Entstehung eines Spaltes zwischen dem unteren Rand der Stimulationselektroden und der Passivierungsschicht.

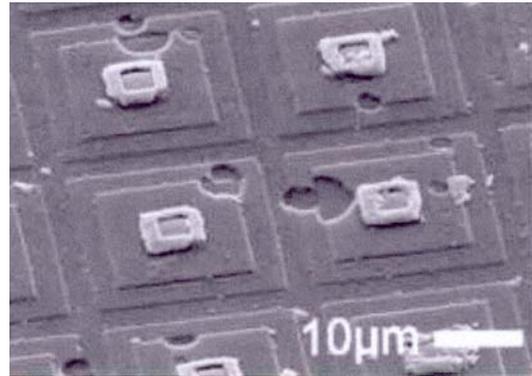
Nach ca. neun bis zwölf Monaten ist die Passivierungsschicht vollständig aufgelöst und die Korrosion der darunter liegenden Siliziumschicht beginnt, erkennbar an sogenannten Lochfraßspuren und der zunehmenden Rauigkeit. **(55)**

Abb. 23 Fichter C., 2002



Intakter neuer Sensorchip mit Photodioden

Abb. 24 Fichter C., 2002



Selber Chip nach 10 Monaten im Auge eines Hasen. Deutlich sind die Korrosionsspuren Oxidschicht zu erkennen.

An den Stimulationselektroden aus Titannitrid konnten auch nach einer Liegedauer von 18 Monaten keine Spuren einer Korrosion erkannt werden. Sie können daher als langzeitbiostabil angesehen werden. Mehrere Studien beschäftigen sich mit der Langzeitstabilität verschiedener Elektrodenmaterialien. Nachdem man feststellte, dass Goldelektroden nach subretinaler Implantation zur partiellen Korrosion neigten, wurden Iridium/Iridium-Oxid und Platin-Elektroden auf ihre Langzeitstabilität im subretinalen Raum untersucht. In einem Untersuchungszeitraum von 12 Monaten zeigten beide Elektrodenmaterialien folgende Ergebnisse: Nach 12 Monaten zeigte sich eine geringe Veränderung in der Magnitude der elektrischen Antwort, sowohl der Iridium-Oxid- als auch der Platin-Elektroden-MPAs, auf einen standardisierten IR-Licht-Stimulus. In der inneren Retinaschicht unterhalb der Implantate kam es zu leichten Strukturveränderungen. In der Peripherie waren keine Veränderungen zu beobachten. Alles in allem kann man diesen Untersuchungen das Ergebnis entnehmen, das Iridium-Oxid und Platin-Elektroden eine verbesserte Langzeitstabilität gegenüber den vorher gebräuchlichen Gold-Elektroden aufweisen und zudem eine gute Biokompatibilität besitzen.

4.3.3.2 Optimierte Reizung der Sehnervenzellen

Die Frage nach der optimalen Reizung der Sehnervenzellen, ist ein zentrales Problem in der Entwicklung funktionstüchtiger retinaler Implantate. Durch mehrere Versuche bestimmte man den Reizstrom und die Ladungsdichte für die fokale Nervenzellreizung in der Netzhaut. Mit fokalen Stromstärken zwischen 10 und 100 μA bzw. Ladungsmengen zwischen 1 und 10 nC pro Elektrode ist es möglich reizstärkeabhängige Ganglienzellaktivitäten hervorzurufen.(126) Dies gilt sowohl für

intakte Netzhäute von Hühnchen, als auch für Netzhäute von RCS-Ratten mit komplett degenerierten Photorezeptoren.(152) Räumlich getrennte Aktivitätsmuster in der Ganglienzellschicht kann mit Elektrodenabständen oberhalb von 50 μm erreicht werden. Eine weitere große Bedeutung für die optimierte Ladungs- und Signalübermittlung auf die Nervenzellen, spielt die Oberfläche der Photodioden. Es ist eine Beschichtung nötig, die es den Nervenzellen möglich macht, sich sehr dicht an das Implantat anzulagern. Ist es den Zellen nicht möglich sich sehr dicht anzulagern können Spalten entstehen.

Schon ein Spalt von weniger als 1 μm führt dazu, dass soviel Strom in die Umgebung abfließt, dass die Zilien der Sehnervenzellen nicht mehr stimuliert werden können. Eiweißmoleküle chemisch an die Oberfläche der MPD gebunden, sollen ein Mikromuster entstehen lassen, mit dem die Nervenzelladhäsion gezielt gesteuert werden kann. Durch eine weitere lokale Strukturierung der Beschichtung der Oberfläche, sollen die Sehnervenzellen veranlasst werden, bevorzugt auf den Stimulationselektroden anzuwachsen.

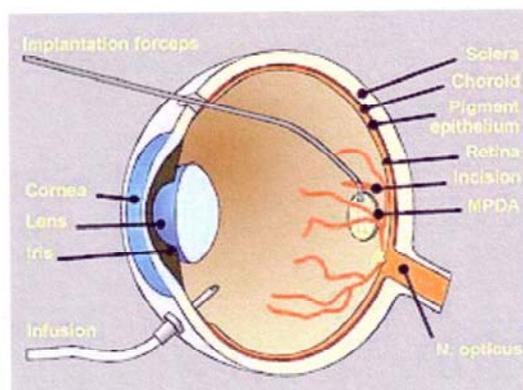
4.3.3.3 Operative Verfahren

Hier sind derzeit zwei Verfahren denkbar. Man unterscheidet zwischen einem klassischen und einem „ab-externo“-Zugang.

4.3.3.3.1 Klassischer Zugang (Ab-interno-Zugang)

Der klassische Zugang gelingt über eine Sklerainzision, Vitrektomie und Retinomie in den subretinalen Raum.(109)

Abb. 25 Fichter C., 2002

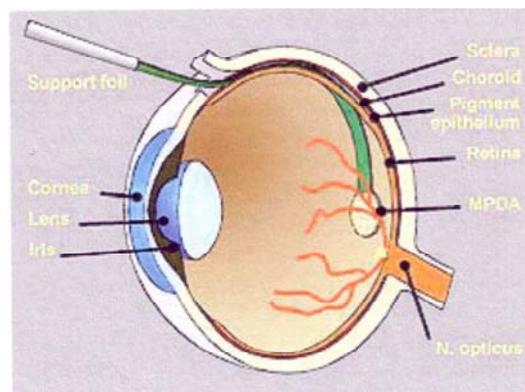


Ab-interno-Zugang durch den Glaskörper

4.3.3.2 Ab-externo-Zugang

Hierbei wird in die Sklera ein kleines Fenster präpariert. Durch dieses Fenster wird mittels eines Plastikstreifens bestimmter Steifigkeit ein dünner Kanal zwischen der Aderhaut bzw. dem Pigmentepithel und der Netzhaut geschaffen. In die Netzhaut wird dann anschließend der kleine, runde Chip eingeschoben. Bei dieser Methode muss kein Schlitz in die Retina präpariert werden.(75)

Abb. 26, Fichter C., 2002



Ab-externo-Zugang seitlich am Glaskörper vorbei, mittels eines flexiblen Werkzeugs

Beide Operationsmethoden werden erfolgreich bei Versuchstieren angewandt.

4.3.3.4 Vermittelter Seheindruck durch implantierte Chips

Erwiesenermaßen können elektrische Reize im subretinalen Raum durch technische Implantate einen Lichteindruck an das Gehirn übermitteln. Doch wie kann ein solcher Seheindruck aussehen? Dazu ein paar Überlegungen, wie sie von Prof. Zrenner angestellt wurden. Ein subretinales Implantat von 3mm Durchmesser besitzt ein Gesichtsfeld von 12°. Durch entsprechende Augenbewegungen ist es jedoch möglich, ein so eingeschränktes Gesichtsfeld auszugleichen. Durch die Elektrodenan Kopplung an die Bipolarzellen oder an andere verbliebene Zellen der inneren Netzhautschichten, ist eine räumliche Auflösung möglich bei der die retinotopie Verteilung erhalten bleibt. Probleme die durch die Reizung von Ganglienzellfasern, die zu sehr entfernten rezeptiven Feldern gehören, entstehen, wie z.B. beim Einsatz eines epiretinalen Implantats, entstehen nachweislich nicht mit einem subretinalen Implantat.(126)

Die örtliche Auflösung eines subretinalen Elektrodenarrays beträgt zwischen 70 und 140 µm. Stellt man sich einen Idealzustand vor, bei dem jede Elektrode funktionell an nachgeschaltete Ganglienzellen angekoppelt ist, könnte ein „pixeliertes“ Bild entstehen.



Bei schwächerer Reizung ist jedes der durch die einzelnen Elektroden ausgelösten Phosphene getrennt von seinem Nachbarphosphen zu sehen.



Erhöht man Reizstärke, z.B. durch Erhöhung der Lichtstärke, kommt es zu einem Verschwimmen der durch die Elektroden ausgelösten Phosphene. Die Pixelierung wird aufgehoben, das Bild wird unschärfer und kontrastärmer, aber räumlich zusammenhängend.



Bei einer weiteren Steigerung der Reizstärke, kommt es zu einem weiteren Verschwimmen der einzelnen Phosphene ineinander. Eine Verstärkung der Unschärfe und eine weiterer Kontrastverlust ist die Folge.(129)

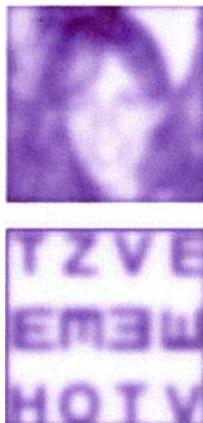


Abb 27-30 Zrenner E., 2002

In einer weiteren Studie aus Genf (08), geht man einer ähnlichen Fragestellung nach. Hier wird untersucht, wie hoch der minimale, durch ein Retina Implant übermittelte Informationsgehalt sein müsste, um ein elementares Lesen zu gewährleisten. Es wurde hierbei speziell die Fragmentation (Pixelierung) des übermittelten Bildes und dessen Position im Sehfeld untersucht. Die Fragmentation entspricht in der Praxis, der Anzahl der benötigten Elektrodenkontakte. Die Position im Sehfeld entspricht der Position eines Retina Implant in der Netzhaut. Die Studie kommt zu folgenden Ergebnissen:

1. Ein starker Leistungsabfall im Erkennen von Worten oder einzelnen Buchstaben kann ab einem bestimmten Pixelisations-Grenzwert beobachtet

werden. Dieser Pixelisations-Grenzwert hängt von der Exzentrizität des gezeigten Bildes ab.

2. Im zentralen Gesichtsfeld ist es möglich mit ca. 400 Pixeln, das entspricht 20 x 20 Elektrodenkontakten, 80% der 4-Buchstaben-Worte zu erkennen. Bei einer Exzentrizität von 10° sind hierfür 1225 Pixel notwendig (35 x 35 Elektrodenkontakte).
3. Ab einer Exzentrizität von mehr als 10°, ist ein elementares Lesen mit Verstehen des Textes nicht mehr möglich.
4. Zum Erkennen einzelner Buchstaben, sind unabhängig von der Exzentrizität, 50 Pixel ausreichend.

Um ein Minimum an Texterkennung und Textverständnis bei einem Patienten mit Retina Implant zu gewährleisten, ist somit eine minimale Auflösung von 400 Pixeln (20 x 20 Elektrodenkontakten) nötig, sofern sich das Implantat im zentralen Gesichtsfeld befindet. Weicht die Position des Implantats um ca. 10° vom zentralen Gesichtsfeld ab, sind 1225 Pixel (35 x 35 Elektrodenkontakte) nötig. Bei einer Exzentrizität die um mehr als 10° vom zentralen Gesichtsfeld abweicht, ist textverstehendes Lesen mehr möglich, da die meisten Wörter nicht mehr erkannt werden.

4.3.3.5 Nötige Modifikationen

Einfallendes Licht wird in den natürlichen Lichtsinneszellen verstärkt. Photodioden auf implantierten Chips besitzen diese Möglichkeit nicht. Zur Reizung der Neurone sind Ladungsdichten notwendig, die der hellen Mittagssonne im Sommer entspricht. Aus diesem Grund sind Modifikationen nötig, wie sich zusätzliche Energie nutzen lässt. Eine Möglichkeit besteht in der Integration einer Infrarotdiode im Brillengestell. Mit dieser Infrarotdiode soll ständig unsichtbare Strahlung in das Auge geworfen werden, die durch eine infrarotempfindliche Solarzelle im Retinaimplantat in elektrische Energie umgewandelt wird.

4.3.4 Mögliche Komplikationen und Risiken

Wie oben schon beschrieben, ist die Therapie mit einem Retina Implant nicht frei von Problemen. Probleme können aus einer mangelnden Lagestabilität entstehen. Bei einem geringfügigen Abweichen des Implantats vom vorgesehenen Platz, kann es zu Funktionsbeeinträchtigungen kommen. Eine Explantation wäre die mögliche Folge. Um dieses Problem zu minimieren wird derzeit an verschiedenen Möglichkeiten, wie

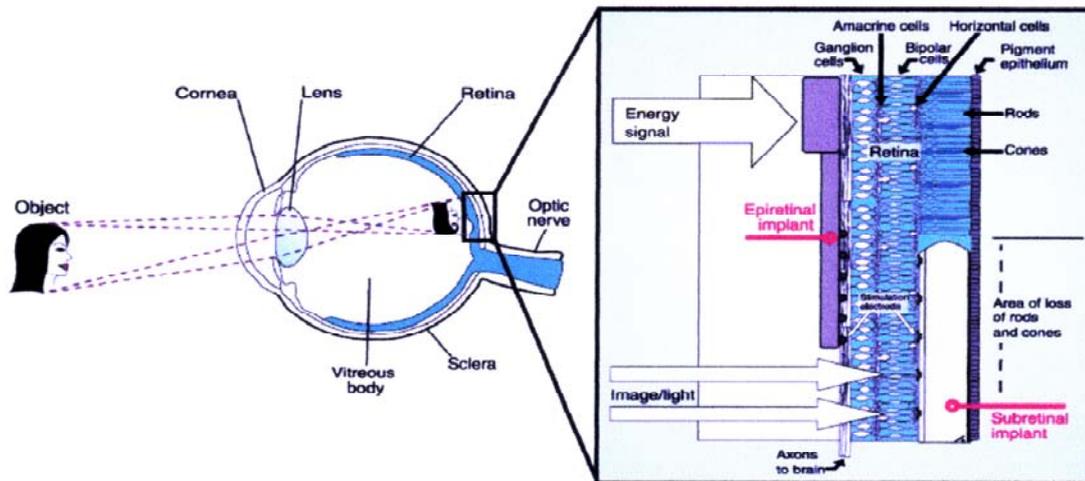
z.B. der Klebetechnik oder der mechanischen Verankerung, gearbeitet die eingebrachten Implantate lagestabil zu verankern. Ein weiteres Problem liegt in der Verbindung zwischen Implantat und Sehnervenzellschicht. Es ist eine möglichst innige und spaltfreie Verbindung nötig, damit nicht zuviel elektrischer Reizstrom in die Umgebung abfließt und so die Zilien nicht mehr stimuliert werden. Um dieses Risiko zu minimieren werden Oberflächenbeschichtungen erprobt, die den Kontakt zwischen Implantat und Nervenzellschicht verbessern sollen. In Betracht kommt z.B. eine chemische Bindung zwischen Eiweißmolekülen und der Oberfläche des Implantats. Auf diese Weise soll ein Mikromuster erzeugt werden, das die Nervenzelladhäsion gezielt steuert. Eine weitere Möglichkeit besteht in einer gezielten Strukturierung der Oberflächenbeschichtung.

So sollen die Nervenzellen veranlasst werden, bevorzugt auf den Stimulationselektroden anzuwachsen. Weitere Komplikationen sind direkt dadurch bedingt, das es sich bei der Implantation um einen chirurgischen Eingriff handelt. Wie bei jedem operativem Eingriff kann es zu Bildung von Narbengewebe kommen, das die Implantate ummantelt und so in ihrer Funktion beeinträchtigt, was gegebenenfalls die Explantation zur Folge hätte. Sollte eine Explantation des Retina Implant nötig werden, dann ist davon auszugehen, das dies aufgrund der Lage bei einem epiretinalen Implantat schonender und problemfreier möglich ist, als bei einem subretinalen Implantat.

4.3.5 Vorteile und Nachteile der subretinalen und epiretinalen Implantate im Vergleich

Der Vorteil und gleichzeitig der Nachteil eines möglichen subretinalen Implantat liegt sicher in seiner Lage im Auge. Da es an die Stelle der Photorezeptoren im subretinalen Raum implantiert wird, ist eine bessere Anbindung an das neuronale Netzwerk zur Verarbeitung visueller Reize möglich.

Abb. 31 Zrenner E., 2002



Ein Objekt wird durch die Cornea und die Linse auf die Retina projiziert. Dabei entsteht ein kopfstehendes Bild. Dieser Sinneseindruck wird durch die Photozellen der äußeren Retina (Zapfen und Stäbchen) in ein „elektrisches Bild“ transformiert. Beim subretinalen Implantat werden die Zapfen und Stäbchen durch ein MPDA ersetzt. Dabei werden die Photodioden direkt durch ins Auge fallendes Licht eines beliebigen Objektes stimuliert, worauf hin die Photodioden schwache elektrische Impulse an die verbliebenen Zellen in der inneren Retinaschicht (Horizontalzellen, Bipolarzellen, Amakrinzellen und Ganglionzellen) ab. Im Gegensatz dazu besitzt das epiretinale Implantat keine lichtsensitiven Bereiche. Durch eine externe Kamera und Verarbeitungseinheit, empfängt das Implantat elektrische Signale. Dem Signal entsprechend stimuliert das Implantat direkt die Axone der Ganglionzellen der inneren Ganglionzellschicht, die den Nervus-opticus bilden.

Es kann ein direkter Kontakt zwischen dem Implantat und der Ganglionzellschicht hergestellt werden, was die Qualität der Bildverarbeitung positiv beeinflusst, da eine retinotopie Weiterleitung der eingehenden Bildinformationen möglich ist. Der Nachteil dieser Methode ist ebenfalls in der Lage des Implantats zu sehen, da das operative Einbringen sich komplizierter gestaltet als bei einem epiretinalem Implantat, da ein Zugang in den subretinalen Raum geschaffen werden muss, was sehr vorsichtig geschehen muss, um die Retina nicht zu verletzen. Eine mögliche Explantation gestaltet sich genau aus diesem Grund ebenfalls komplizierter.

Ein weiterer Unterschied zwischen dem subretinalen Implantat und der epiretinalem Variante besteht in der Bildverarbeitung. Bei einem epiretinalem Implantat muss zur Bildgewinnung ein externer Sensor-Chip außerhalb des Auges angebracht werden. Diese kann in einem Brillengestell oder in einer Kontaktlinse untergebracht werden. Der Vorteil dieses Systems besteht darin, dass das bildgewinnende Element außerhalb des Auges untergebracht wird. Bei Störungen ist so ein leichter Zugang möglich. Eine abschließende Bewertung, die sich für oder gegen einen der oben genannten Ansätze ausspricht fällt schwer, da die Studien zu beiden Versionen noch nicht abgeschlossen sind, und so noch mit weiteren Änderungen und Modifikationen

zu rechnen ist. Erst am Ende dieser Untersuchungen wird sich zeigen, welcher Ansatz sich durchsetzen kann oder ob sich sogar beide Ansätze durchsetzen können. Es bleibt also weiter spannend, die Fortschritte und Erkenntnisse auf diesem interessanten Gebiet zu verfolgen. Bleibt zu hoffen, dass die Anstrengungen die auf diesem Gebiet unternommen werden auch den nötigen Erfolg haben werden. Bei zirka 17.000 Neuerblindungen, allein in Deutschland, pro Jahr bleibt die Retina Implant-Forschung sicherlich ein lohnendes Feld.

4.3.6 Anwendung von Retina Implantaten in der Praxis

Bevor es zu einer Anwendung am Patienten kommt, werden noch einige Jahre der Forschung nötig sein. Verschiedene Autoren rechnen damit, dass klinisch anwendbare Retinaimplantate bis 2010 verfügbar sein könnten.

Das Retina Implantat ist eine Therapieform für Patienten die unter einer Erblindungen aufgrund eines Funktionsverlustes der lichtempfindlichen Zellen, also der Stäbchen und Zapfen, leiden.

Eine Grundvoraussetzung für den Einsatz von Retina Implantat, dass das neuronale Netzwerk zur Verarbeitung visueller Reize, mit Ausnahme der Photorezeptoren, funktionsfähig sind. Mögliche Erkrankungen bei denen ein Retina Implantat zum Einsatz kommen könnte, sind in erster Linie die Retinitis pigmentosa und die altersbedingte Makuladegeneration. Erblindungen durch Glaukom, durch Erkrankungen des zentralen Nervensystems oder auch angeborene Erblindungen sind durch ein Retina Implantat nicht therapierbar.

4.4 Kortikale Implantate

4.4.1 Historische Entwicklung

Die ersten Versuche zur elektrischen Stimulation des visuellen Systems wurden im 18. Jahrhundert an Tieren durchgeführt. Etwa im Jahr 1755 sind der französische Chemiker und Physiker Le Roy, sowie der englische Chirurg Froye aus Dorchester die Ersten, die einen akut erblindeten Patienten durch elektrische Reizungen zu heilen versuchen. Es wird berichtet, dass der Patient nach wiederholter elektrischer Reizung für einen Moment Phosphene wahrgenommen habe. Eine Verbesserung des Sehvermögens ist jedoch nicht eingetreten. Im späten 19. Jahrhundert folgten Versuche mittels elektromagnetischer Felder. Hier sind vor allem D'Arsonval und Thompson zu nennen. D'Arsonval gelang es, unter Zuhilfenahme elektromagnetischer Induktion, Phosphene zu generieren. Dazu wurden Magnetspulen in Kopfnähe angeschaltet. Bis zum heutigen Tag ist ein therapeutischer Einsatz elektromagnetischer Felder zur Stimulation des visuellen Systems jedoch nicht umgesetzt worden, da eine ausreichende visuelle Auflösung mittels einer Magnetfeldfokussierung nicht erreicht werden konnte. Um 1960 fanden erste Versuche von Meyer-Schwickenraths und Maguns statt, mit dem Ziel, elektrische Stimulationen am visuellen System medizinisch nutzbar zu machen. Sie befestigten 4 cm² große Elektroden am Oberlid ihrer Probanden. Durch elektrische Reizung mit variabler Frequenz und Stromstärke (bis zu 2,7mA) gelang es ihnen, Phosphene auszulösen. Sie stellten eine Beziehung zwischen der Phosphenlokalisierung und den verwendeten Stromstärken und Frequenzen fest. Diese Versuche können als die Anfänge in der Nutzbarmachung von elektrischen Stimulatoren zur Bildgenerierung angesehen werden. Potts et al.(98) belegten in ihren Versuchen, dass eine Korrelation zwischen der Lokalisation der Phosphene im Gesichtsfeld und der jeweiligen Lage der Reizelektroden besteht. Die Untersuchungen von Hirose et al. führten zu ähnlichen Ergebnissen wie die von Potts. Sie kamen zu der Erkenntnis, dass durch eine elektrophysiologische Reizung afferenter neuronaler Strukturen jenseits der Rezeptorebene (Ganglienzellfasern, amakrine Zellen, Bipolar- oder Horizontalzellen), Phosphenwahrnehmungen hervorgerufen werden können. Dies gilt als Grundlage zur Konzeption von retinalen Prothesen.

All diese Versuche führten in der Folge zu Bemühungen, die es sich zum Ziel setzen, Phosphene gezielt durch Elektrostimulation auszulösen, um Blinden eine visuell verwertbare Bildinformation zu vermitteln.

4.4.2 Entwicklung des kortikalen Implantats

Brindley und Lewin (**15**) führten 1968 als Erste Versuche mit einem Implantatsystem durch, das auf dem visuellen Kortex implantiert wurde. Dieses erste kortikale Implantat bestand aus 80 individuell und simultan ansteuerbaren, aktiven Elektroden. Sie implantierten dieses Implantat bei einer 52-jährigen Patientin, die durch ein Glaukom und Amotio retinae nahezu vollständig erblindete. Es gelang ihnen wiederholt ortsstabile und umschriebene Phosphene zu generieren. Durch die gleichzeitige Ansteuerung mehrerer Elektroden konnten sie eine komplexe Formwahrnehmung generieren. Zur Zeit arbeiten drei Forschungsgruppen weltweit an der Entwicklung eines kortikalen Implantates, das es ermöglichen soll, blinden Personen einen Seheindruck zu vermitteln.

1. W.H. Dobelle et al., USA (**38-40**)
2. R.A. Normann et al., USA (**87**)
3. E.M. Schmidt et al., USA (**118**)

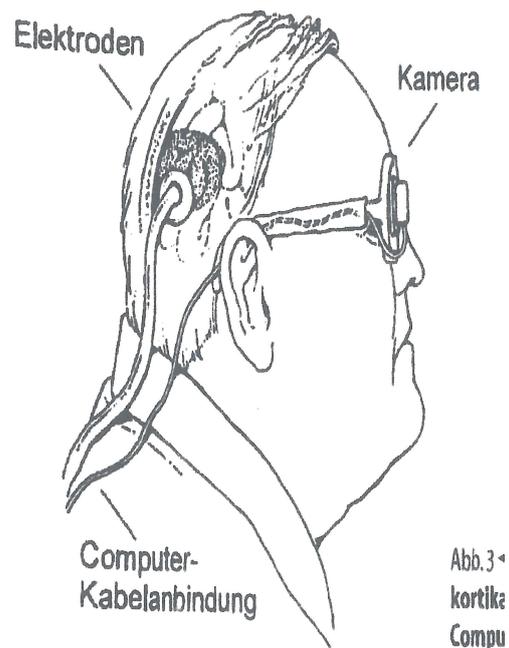
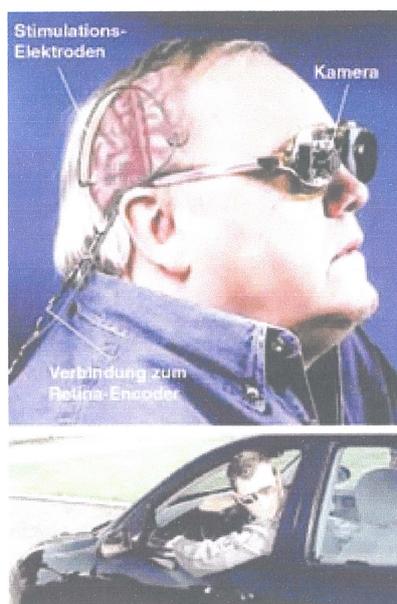
Die Entwicklung eines kortikalen Implantats lässt sich in zwei unterschiedliche Ansätze unterteilen. Zum einen wird versucht, mittels Elektroden, die auf der Oberfläche des visuellen Kortex befestigt werden, einen Seheindruck zu vermitteln (**38-40**). Zum anderen werden Anstrengungen unternommen, ein kortikales Implantat zu entwickeln, welches in den visuellen Kortex implantiert wird, z.B. (**87**).

4.4.2.1 Kortikale Oberflächenelektroden

Wie schon beschrieben, waren Brindley und Lewin die Ersten, die einer Patientin ein Implantat auf der Oberfläche des visuellen Kortex befestigten. Dieses Implantat bestand aus 80 Elektroden. Über Drähte war das Implantat mit einem Empfänger auf der knöchernen Oberfläche des Schädels verbunden. Wie schon dargestellt, gelang es so ortsstabile und umschriebene Phosphene zu generieren.

Bei diesen ersten Versuchen mit oberflächlich applizierten kortikalen Elektroden, stellten sich alsbald mehrere Probleme dar. Dies waren Interaktionen der einzelnen Phosphene untereinander, die Generierung von mehreren Phosphenen durch eine einzelne Elektrode, zu dem waren auf Grund des relativ großen Abstandes zwischen

den Elektroden und den zu reizenden Zellen, große Stromstärken nötig. Außerdem kam es gelegentlich zu meningealen Schmerzempfindungen durch den Reizstrom. In späteren Versuchen (1978) wurde eine Prothese, bestehend aus 64 Elektroden auf den visuellen Kortex implantiert (38-40). Über eine am Brillengestell des Patienten befestigte Kamera wurden vorgegebene Muster (Buchstaben in zufälliger Reihenfolge) an einen Computer, der am Gürtel des Patienten befestigt war, weitergeleitet und von diesem als elektrisches Reizmuster an die kortikalen Elektroden übermittelt.



Komponenten eines kortikalen Implantats.
Patient mit kortikalem Implantat als Autofahrer

Abb. 32 Weiler R., 2004

Abb. 33 Uhlig C.E., 2001

Abb. 34 Hoier N., Szal P., 2003

Dabei wurden immer nur sechs der 64 Elektroden aktiviert. Die vom Patienten wahrgenommenen Einzelphosphene wurden als farblos beschrieben. Die Ausdehnung des Phosphenmusters im Gesichtsfeld wurde mit 20x7 cm angegeben. Die implantierten Elektroden wurden über 20 Jahre belassen. Während des gesamten Beobachtungszeitraum sollen die Phosphenlokalisierung bei Ansteuerung

derselben Elektroden, sowie die Stimulationsparameter konstant geblieben sein. Sehzeichen, wie zum Beispiel 15 cm große Landolt-Ringe in 1,5 m Distanz, seien erkannt worden. Für die Zukunft stellt Dobelle Prothesen mit 512 Elektroden für die klinische Anwendung in Aussicht. Weitere Ergebnisse müssen abgewartet werden.

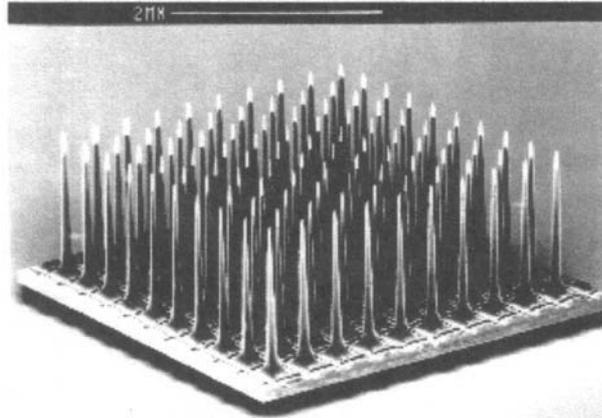
4.4.2.2 Intrakortikale Microstimulation

Zur intrakortikalen Mikrostimulation werden Elektroden verwendet, die um einiges kleiner sind als jene für die oberflächliche Stimulation. Durch das Implantieren der Elektroden direkt in den visuellen Kortex kommen die Elektroden in einen engen Kontakt zu den zu reizenden Zellen. Dies bringt den Vorteil mit sich, dass die Zellen sehr gezielt und direkt stimuliert werden können, was wiederum eine starke Verringerung der benötigten Stromstärken mit sich bringt. Die gezielte Stimulation kann theoretisch die Interaktion zwischen einzelnen Phosphenen sowie die Induktion von mehreren Phosphenen durch einzelne Elektroden reduzieren. Bak et al.(09) zeigte, dass der benötigte Strom zur Stimulierung von Phosphenen bei intrakortikalen Elektroden etwa 10-100 mal kleiner ist als bei Oberflächenelektroden. Dieselbe Gruppe entwickelte ein System mit 38 Mikroelektroden von der Größe 40,8 x 19,2mm, die in den visuellen Kortex implantiert wurden. Die Elektroden wurden für 4 Monate implantiert. Hierbei gelang es der Gruppe Phosphene zu generieren, die vorhersagbar und in ihrer Lokalisation im visuellen Raum reproduzierbar waren. Zudem konnte belegt werden, dass eine einfache Mustererkennung durch eine Aktivierung von kleinen Gruppen der Elektroden möglich ist. Dabei generierten Elektroden, mit Abständen von mehr als 500µm, separate Phosphene. Die Forschungsgruppe von Normann et al.(87) implantierte ein Multielektroden-Implantat auf Siliziumbasis. Dieses Elektrodenarray (Utah electrode array, UEA) besteht aus 100 nadelförmigen Siliziumelektroden, mit einem Abstand von 400µm, auf einem quadratischen Grundriss. Die Spitze jeder Elektrode besteht aus Platin. Die Länge der einzelnen Elektroden betrug zwischen 1,5 und 1,0mm.

An der Basis hatten sie einen Durchmesser von 80-100µm und an der Spitze von 2-3µm. Zur Implantation entwickelten sie ein Gerät zur pneumatischen Hochgeschwindigkeitsinsertion. Durch dieses Gerät ist es möglich, das Elektrodenarray innerhalb von 200µs in das kortikale Gewebe zu implantieren. Für den gesamten operativen Eingriff wurde eine Zeitdauer von etwa 4 Stunden angegeben. Versuche an Menschen wurden noch nicht unternommen.

Untersuchungen an Tieren sind jedoch dokumentiert und die Funktionstüchtigkeit des UEA in vivo belegt.

Abb. 35 Normann R.A., 1999



Utah Elektroden Array zur kortikalen Implantation

Wie oben beschrieben, hat die direkte intrakortikale Implantation von Elektrodenarrays große Vorteile gegenüber den Oberflächenelektroden. Zum einen ist der um ein vielfaches niedrigere Reizstrom zu nennen, zum anderen sind die erzeugten Formen der Phosphene vorhersagbarer. Als weitere Vorteile sind das Fehlen des „Flicker-Phänomens“, die Reduzierung der Phospheninteraktion, die Möglichkeit die Anzahl der Elektroden, in Folge der mikrotechnologischen Fortschritte, zu erhöhen, sowie der reduzierte Gesamtenergiebedarf zu nennen. All diese Vorteile haben im Laufe der Jahre dazu geführt, das sich die Forschung im Bereich der kortikalen Implantate ganz auf das Gebiet der intrakortikalen Mikrostimulation beschränkt hat. Der Versuch der kortikalen Stimulation mittels Oberflächenelektroden wurde aufgegeben.

Um den Erfolg eines klinisch anwendbaren kortikalen Implantats und auch anderer Implantate innerhalb der Sehbahn in der Zukunft zu gewährleisten, müssen noch einige generelle Aspekte beleuchtet werden:

4.4.2.2.1 Biokompatibilität

4.4.2.2.2 Gewebeschäden durch elektrische Stöße

4.4.2.2.3 Gewebeschäden durch Hitzeentwicklung

4.4.2.2.4 Infektion und Entzündungsreaktionen

4.4.2.2.1 Biokompatibilität

Die Biokompatibilität wurde anhand des Utah electrodes array (UEA) in der Literatur ausführlich untersucht. Im Folgenden sollen die Ergebnisse dieser Untersuchungen für die Betrachtung der Biokompatibilität von implantierbaren kortikalen Prothesen näher betrachtet werden. Grundsätzlich ist zu sagen, dass ein neuroprothetisches System, welches in die Sehbahn implantiert wird, dort für eine lange Zeit funktionstüchtig bleiben muss. Dies eventuell über einen Zeitraum von mehreren Jahrzehnten. Dabei darf das Implantat keine schädigenden Auswirkungen auf das umgebende Gewebe haben. Es muss lagestabil und korrosionsbeständig sein. Zudem soll es verlässlich seine Aufgabe erfüllen, ohne dass Folgeoperationen von Nöten sind. Um dies zu beurteilen, sind vor dem Einsatz am Menschen umfangreiche Untersuchungen an Tieren unabdingbar. Vor allem histologische Untersuchungen geben Aufschluss über die Verträglichkeit der verwendeten Materialien und Techniken. In Bezug auf das UEA lassen sich folgende Feststellungen treffen: Die verwendeten Materialien (z.B. Silizium, Silizium-Dioxid, Platin, Titan) sind bekannt dafür, dass sie vom ZNS bestens toleriert werden **(45,117,123)**. Nach einem Zeitraum von sechs Monaten, in denen das UEA implantiert war, wurde es histologisch untersucht. Dabei wurde an den explantierten Elektroden eine dünne Kapsel von 2-5µm Dicke gefunden. Nervenzellkörper in direkter Nähe zu den Elektroden zeigten keine Veränderungen, was für eine gute Verträglichkeit des UEA spricht. Einige wenige Explantate zeigten bei der histologischen Untersuchung Zeichen einer Gliose, Fibrose zwischen den Elektroden und dem umgebenden Gewebe, sowie Blutungen in der Nähe der Nadelelektroden. Es wurden auch Fälle beobachtet, in denen das UEA nicht ortstabil geblieben ist.

Aus diesem Grund sind weitere Untersuchungen nötig, um diese unerwünschten Veränderungen zu minimieren **(81)**. Eine weitere gute Möglichkeit, neben der histologischen Untersuchung, die Biokompatibilität zu beurteilen, ist die Ableitung der neuronalen Aktivität (single und multi-unit response) in unmittelbarer Nähe zu den Elektroden. Bei der Verwendung von nicht biokompatiblen Materialien, kommt es zur Zelldegeneration in der Nachbarschaft zu den Elektroden. Aus diesem Grund wurden Kurzzeit- und Langzeitstudien an Tieren mit dem UEA durchgeführt. Für die Kurzzeitstudien, wurden UEA in den visuellen Kortex von Katzen implantiert. Direkt nach der Implantation konnten im Mittel single und multi-unit-responses von 36% der Elektroden abgeleitet werden. Im besten Fall bis 68%. Zur Beurteilung der

Langzeitbiokompatibilität des UEA, wurde das Elektrodenarray in den visuellen und auditoren Kortex der Katze, sowie in den Motorkortex des Affen implantiert. Innerhalb eines Zeitraums von bis zu 3 Jahren, waren die Autoren in der Lage single und multi-unit-responses abzuleiten. Dies wird von den Autoren als einer der aussagefähigsten Beweise für die Biokompatibilität des UEA angesehen.

4.4.2.2.2 Gewebeschäden durch elektrische Ströme

Bei jedem Gebrauch von elektrischem Strom zur Zellstimulierung ist immer darauf zu achten, dass die verwendeten Ströme keine Schäden hervorrufen **(99-101)**. Schon in frühen Untersuchungen wurde dargelegt, dass Gleichstrom zu irreversiblen elektrolytischen Reaktionen führt. Im Gegenzug konnte ebenfalls bewiesen werden, dass Wechselstrom zur Reizung von neuronalem Gewebe sicherer ist, da es zu keinem irreversiblen Elektronentransfer kommt, und somit eine Elektrolyse mit O² und H²-Freisetzung verhindert werden kann **(10)**. Ferner konnte gezeigt werden, dass der Grad der Schädigung neuraler Strukturen, im direkten Zusammenhang mit der Strom-Amplitude und der Frequenz, aber mehr noch mit der Ladungsdichte und der Ladung pro Phase zusammenhängt **(82,83,84)**. Es wurde auch gezeigt, dass sehr kleine Elektroden zwar sehr kleine Reizströme erzeugen, gleichzeitig aber in der Lage sind, Ladungsdichten zu erzeugen, die außerhalb der Toleranzgrenzen liegen. Es besteht also ein direkter Zusammenhang zwischen Elektrodengröße und Ladungsdichte.

Da gerade die Ladungsdichte Verantwortung für Schäden am neuralen Gewebe trägt, gibt es eine theoretische Grenze für die Minimalisierung kortikaler Elektroden **(16,129)**. Gleichzeitig spielt die Gesamt-Ladungsmenge, die auf das Gewebe übertragen wird eine wichtige Rolle, auch wenn sich die Ladungsdichte innerhalb tolerabler Parameter bewegt. Bei chronischen Stimulationen ist die noch tolerable Ladungsdichte von dem Elektrodenmaterial abhängig. Für Platin-Elektroden beträgt sie 100µC/cm² **(82)**, für aktivierte Iridium-Oxid-Elektroden 1 mC/cm² **(12)**.

4.4.2.2.3 Gewebeschäden durch Hitzeentwicklung

Die verschiedenen Komponenten der visuellen Prothese sind in der Lage, Hitze zu entwickeln und damit das Gewebe irreversibel zu schädigen. Viele Studien haben sich mit der Hitzeentwicklung und der sich daraus ergebenden Gewebeschädigung durch Mikrowellen und elektromagnetische Felder beschäftigt. Dabei wurden

Grenzwerte für die absorbierte Energie festgelegt, die mit 0,4 W/kg Körpergewicht beziffert werden **(103)**. Die Fähigkeit der Retina Hitze zu tolerieren wurde an 16 Hunden experimentell erprobt. Dabei stellte sich heraus, dass nicht mehr als 50 mW in einer Sekunde auf ein retinales Gebiet von 1,4mm² übertragen werden kann, ohne Schäden an der Retina hervorzurufen. Eine Energieübertragung von 500mW über zwei Stunden, auf die Mitte des Glaskörpers, hatte keine histologischen Schäden zur Folge **(96)**. Die Ergebnisse beziehen sich zwar nur auf die Energieübertragung auf die Retina, da es sich bei der Retina aber um Gewebe des ZNS handelt, sind die Ergebnisse auch auf den visuellen Kortex übertragbar. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es entscheidend darauf ankommt, elektronische Komponenten, die Hitze produzieren, nicht in direkten Kontakt zu neuronalen Strukturen zu bringen. Sie sollten so weit wie möglich vom neuronalen Gewebe entfernt befestigt werden, wie dies möglich ist.

4.4.2.2.4 Infektion und Entzündungsreaktion

Infektionen und Entzündungsreaktionen können durch chirurgische Manipulationen, Biodegeneration oder der Freisetzung toxischer Substanzen aus dem Implantat hervorgerufen werden. Entzündungsreaktionen laufen dann nach demselben Schema ab, wie an jeder anderen Stelle des Körpers.

Quellen für toxische Substanzen, die Entzündungsreaktionen auslösen können, sind Antioxidantien, Katalysatoren, Kontaminationen während des Herstellungsprozesses u.s.w. Gewebereaktionen auf das Implantat können folgendermaßen unterteilt werden **(142)**.

1. Schwer (z.B. steriler Abszess)
2. Mittel (z.B. dichte fibrotische Kapsel, mit toten und nekrotischen Zellen)
3. leicht (z.B. locker vaskularisiertes fibrotisches Gewebe).

Des Weiteren kann die Korrosion von Polymeren und Metallen zu einem negativen Effekt auf umgebende Gewebe führen. Durch Kapselbildung kann es zu einem Loslösen des Implantats kommen, was wiederum eine Beschädigung des Implantats zur Folge haben kann. **(146)**.

4.4.3 Anwendung von kortikalen Implantaten in der klinischen Praxis

Zum jetzigen Zeitpunkt befindet sich das kortikale Implantat noch in einer experimentellen Phase. Die Anwendung am blinden Menschen wird allgemein als machbar beurteilt. Viele Versuche und Studien zur Anwendbarkeit sind und werden gemacht. Auch erste Implantationen am Menschen, zum Teil für einen Zeitraum von 20 Jahren(38-40), sind erfolgreich verlaufen. Dabei konnte bewiesen werden, dass es generell möglich ist, ein kortikales Implantat sicher zu implantieren und über einen längeren Zeitraum funktionstüchtig zu halten. Der dabei vermittelte Seheindruck beschränkte sich jedoch auf die Wahrnehmung von Phosphenen in unterschiedlicher Ausprägung. Teilweise wurden sie als farbig, teilweise als farblos beschrieben. Es erscheint jedoch möglich, sie innerhalb des visuellen Raumes ortstabil und vorhersagbar zu generieren. Durch die bis heute zur Anwendung gekommenen 64-Kanal Elektrodenarrays war es Probanden möglich, einfache Muster zu erkennen, etwa die Lage eines Landolt-Ringes. Der dabei erzielte Visus entsprach dabei 1/60. Durch eine weitere Verbesserung im Bereich der Mikroelektronik scheinen Elektrodenarrays mit 512 oder mehr Elektroden schon bald für die Implantation zur Verfügung zu stehen. Hiermit sollen Pixelierungen erreicht werden, die es ermöglichen, einen „sinnvollen“ Seheindruck zu vermitteln, zumindest in der Theorie.

Da die Verarbeitung und Prozessierung von Bildinformationen durch vorgeschaltete neuronale Zentren bei einem kortikalem Implantat nicht gegeben ist, besteht die Gefahr, dass ein wirklich verwertbarer Bildeindruck nicht zu generieren ist. Ein selbständiges Bewegen im Raum wäre dann unmöglich. Es bleibt also abzuwarten, ob es möglich sein wird, die Prozessierung innerhalb der Sehbahn auf elektronischer Ebene zu „ersetzen“. Eine weitere Schwierigkeit besteht in der Einbeziehung weiterer visueller Zentren, z.B. sekundärer visueller Kortex zur Informationsverarbeitung. Sollten diese und weitere Schwierigkeiten überwunden werden, steht mit dem kortikalen Implantat ein Hilfsmittel zur Verfügung, welches einer Vielzahl von erblindeten Patienten von großem Nutzen sein kann. Hiermit könnten auch Patienten therapiert werden, die nicht nur durch periphere Degenerationserkrankungen (Retinitis pigmentosa, altersbedingte Makuladegeneration) erblindet sind, sondern auch diejenigen deren Blindheit eine zentralere Ursache hat (z.B. Trauma, Tumore innerhalb der Sehbahn etc.). Alles in allem wird von den Autoren die Verwirklichung eines solchen Implantats in den Bereich des Möglichen gerückt. Bleibt die Frage offen, ob dies in den nächsten Jahren oder doch erst in den nächsten Jahrzehnten

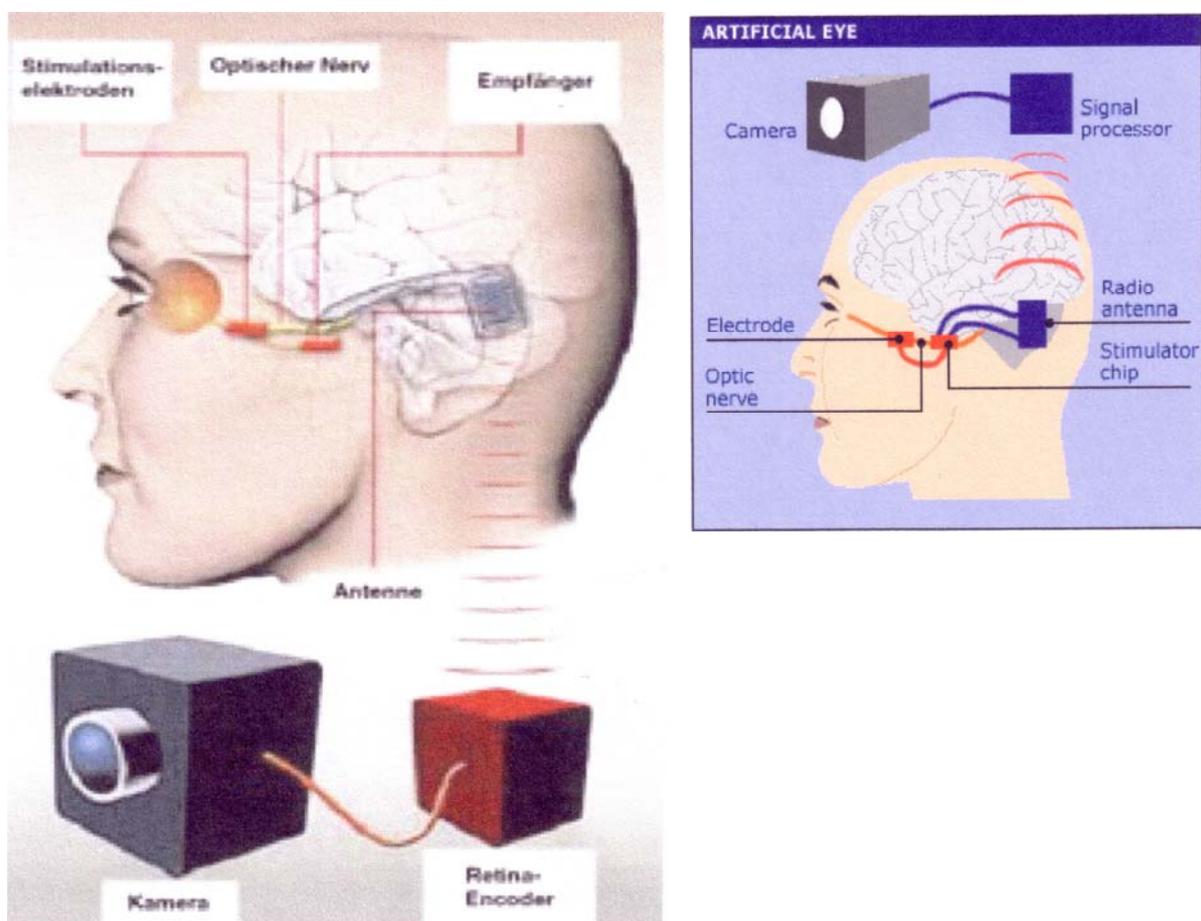
der Fall sein wird. Als letztes bleibt noch anzumerken, dass der operative Zugang zum Kortex kritisch zu bewerten ist. Zwar wird allgemein die kortikale Implantation als einfacher im Vergleich zur Nervus-opticus-Implantation beurteilt, doch besteht auch hier die Möglichkeit einer vitalen Gefährdung.

4.5 Nervus-opticus-Implantat

4.5.1 Grundlagen

Das Grundprinzip des Nervus-opticus-Implantat besteht in der Stimulierung der Ganglienzellen. Im Gegensatz zum Retina Implantat werden hierbei jedoch nicht die Zellkörper, sondern die Axone stimuliert. Dies geschieht auf einem ähnlichen Weg wie bei einem epiretinalen Implantat. Auch bei einem Nervus-opticus-Implantat wird eine Videokamera, ein Encoder, sowie eine Stimulationseinheit benötigt. Die Stimulationseinheit wird dabei direkt am Sehnerv platziert.

Abb. 36 Weiler R., 2004



Komponenten eines Nervus-opticus-Implantat

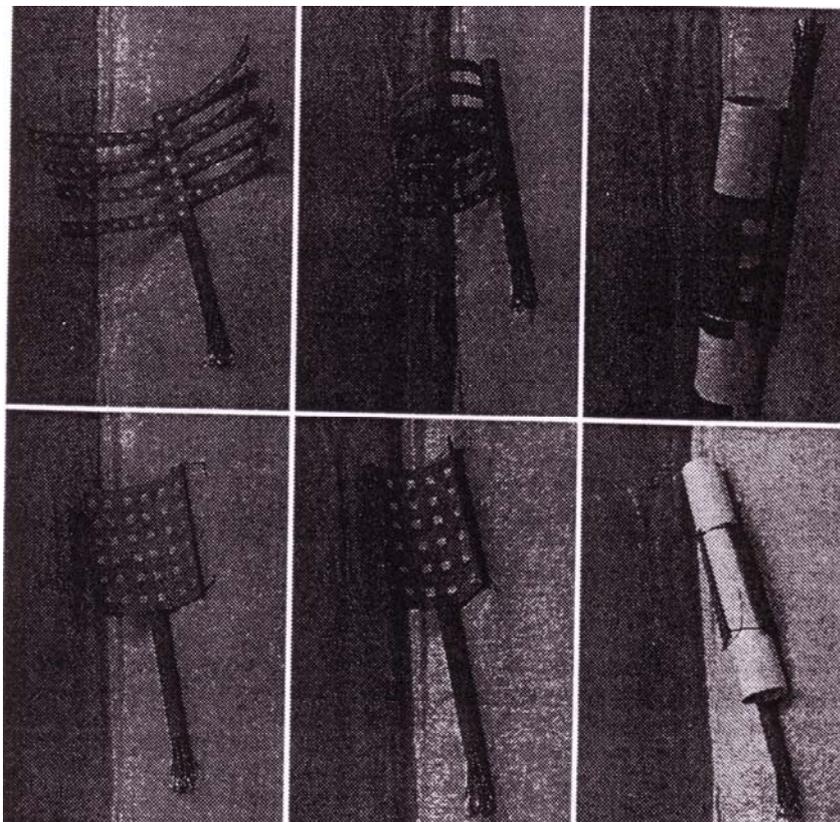
Dieser Ansatz wird gegenwärtig nur von einem Forschungsteam in Belgien (OPTIVIP, Prof. Veraart) verfolgt. **(133-135)** Im Folgenden soll der derzeitige Stand der Forschung im Bereich des Nervus-opticus-Implantats dargestellt werden.

Grundvoraussetzung für die Anwendung eines Nervus-opticus-Implantat ist die Entwicklung der Sehbahn. Das heißt, der Einsatz dieses Implantat kann nur bei Patienten zum Einsatz kommen, die auf Grund einer Retinopathie (z.B. Retinitis pigmentosa, Makuladegeneration) erblindet, und bei denen eine signifikante Anzahl von Ganglienzellen noch funktionsfähig sind. Bei Patienten, die von Geburt an blind oder zu einem sehr frühen Zeitpunkt erblindet sind, kann das Nervus-opticus-Implantat nicht zur Anwendung kommen, da das visuelle System nicht normal entwickelt ist, und Kortexareale, die normalerweise für die Informationsverarbeitung zuständig sind, funktionell stark unterentwickelt sind.

4.5.2 Die implantierbare Nervus-opticus-Prothese

Das „Neural Rehabilitation Engeneering Laboratory“ ist zur Zeit das einzige Entwicklungslabor weltweit, das sich mit der Entwicklung eines implantierbaren Nervus-opticus-Implantats beschäftigt. Es ist gelungen, eine Elektrode, die sogenannte „self-sizing spiral cuff nerve electrode“ zu entwickeln. Versuche zur selektiven Aktivierung und zur Biokompatibilität sind positiv verlaufen (107, 58), so dass schon erste klinische Tests erfolgen konnten.

Abb. 37 Heiduschka P., 1998



Darstellung zweier unterschiedlicher „cuff electrodes“

In einem klinischen Test, wurde einer 59-jährigen Patientin, die auf Grund einer Retinitis pigmentosa Erkrankung im Alter von 57 Jahren komplett erblindete, ein Nervus-opticus-Implantat um den rechten N. opticus implantiert **(30)**. Die Ganglienzellen waren noch funktionsfähig. Die chirurgische Implantation wurde folgendermaßen durchgeführt.

Eine 4-Kontakt „self-sizing spiral cuff nerve electrode“ wurde intrakraniell implantiert, und um den rechten N. opticus herum befestigt. Als nächstes wurde ein Neurostimulator zusammen mit einer Antenne implantiert und mit der Elektrode verbunden. Die Signalübertragung und Stromzufuhr erfolgte telemetrisch. Dabei übertrug ein externer Prozessor die Daten einer Kamera per Funk auf die Antenne des Neurostimulators. Die Patientin kam zweimal wöchentlich zu einer Stimulationstherapie. Dabei wurden ihr 45 Grundmuster auf einen 1x1m großen Bildschirm projiziert. Die Muster erschienen dabei als schwarze Balken auf hellem Grund, wobei entweder einzelne Balken oder mehrere Balken in verschiedenen Anordnungen projiziert wurden. Die Patientin wurde, wie erwähnt, mit einer miniaturisierten Kopfkamera ausgestattet und 50 cm vor dem Bildschirm platziert.

Die Kamera war mit einem elektronischem Autofokus ausgestattet. Die aufgenommenen Muster wurden in Echtzeit digitalisiert und verarbeitet.

Anschließend wurden sie mittels Telemetrie auf den implantierten Neurostimulator übertragen. Die empfangenen Daten wurden in Stimulationsmuster übersetzt. Durch die Stimulation des N. opticus, wurden bei der Patientin Phosphene ausgelöst, wobei eine Beziehung zwischen dem Stimulationsmuster und der räumlichen Wahrnehmung der Phosphene bestand. Im Vorfeld wurden Hauptorte für Phosphene innerhalb des Gesichtsfeldes der Patientin festgelegt. Jeder dieser Hauptorte (von der Patientin als Fenster bezeichnet) stand in Abhängigkeit zu einem bestimmten Reiz. Als erstes wurden mit der Patientin Versuche zur Mustererkennung durchgeführt, wobei zunächst nur mit vier Fenstern, später mit 24 Fenstern gearbeitet wurde. Durch Abgleichung von Übereinstimmungen zwischen projizierten Pixeln und Fenster lernte die Patientin, die Muster zu erkennen. Durch die erzeugten Phosphene wurde es ihr möglich, diese Übereinstimmungen zu erkennen und letztlich, die einzelnen Elemente als Muster im Raum zu identifizieren. Durch regelmäßiges Training gelang es der Patientin, ihre Trefferquote im 4-Fenster-Modus von 33 auf 58% zu steigern. Die zur Identifizierung eines Musters benötigte Zeit verbesserte sich von 112 sek. auf 90 sek. Im 24-Fenster-Modus, erreichte die

Patientin eine Treffergenauigkeit von 64%. Die Zeit zur Identifizierung konnte von 102 sek. auf 60 sek. verbessert werden. Die Ergebnisse zeigen eine signifikante Verbesserung in der zur Identifizierung der projizierten Muster benötigten Zeit. Dies liegt zum einen an dem Lerneffekt, den die Patientin durch das regelmäßige Training erzielen konnte.

Zum anderen belegen die verbesserten Ergebnisse im 24-Fenster-Modus, im Vergleich zum 4-Fenster-Modus, dass es im 24-Fenster-Modus zu einer größeren Anzahl von Phosphenen kommt. Gleichzeitig verringert sich der Freiraum zwischen den einzelnen Phosphenen. Eine Identifizierung der Muster, anhand von Pixel/Phosphen-Übereinstimmungen, wird dadurch erleichtert. In weiteren Studien **(134,135)** konnte bewiesen werden, dass Patienten mit Nervus-opticus-Implantaten in der Lage sind, Muster in ihrer Orientierung (anhand von gedrehten Buchstaben) zu unterscheiden, und zwar mit einer Erfolgsquote von 100%. Die dafür benötigte Zeit lag im Durchschnitt bei etwa 8 sek. Zurzeit arbeitet die Forschungsgruppe um Prof. Veraart an der Verfeinerung der Nervenstimulation.

Da beobachtet wurde, dass unterschiedliche Reizmuster zu unterschiedlichen Phosphenkombinationen führen, stehen derzeit Bemühungen an ein Nervus-opticus-Implantat zu entwickeln, das diese Erkenntnisse effizienter nutzt. Dem Patienten soll es dadurch ermöglicht werden, die Mustererkennung zu steigern und besser mit seiner Umwelt zu interagieren.

4.5.3 Vergleich zwischen Nervus-opticus-Implantat und retinaler Stimulation

Beide Ansätze verfolgen das Ziel, die verbliebenen und funktionell intakten Ganglienzellen zu stimulieren. Bei den Nervus-opticus-Implantaten erfolgt diese Stimulation an den Axonen der Ganglienzellen, bei den Retina Implantaten entweder direkt an den Ganglienzellen (epiretinal) oder über die Bipolarzellen (subretinal). Wird z.B. der epiretinale Ansatz **(68)** betrachtet, so besteht ein wesentlicher Unterschied zum Nervus-opticus-Implantat darin, dass hier ein Elektroden Array mit 16 Kontakten implantiert wird. Jeder einzelne Kontakt ist dabei in der Lage, ein Phosphen zu generieren. Bei einem Nervus-opticus-Implantat wird eine sogenannte „4-contact spiral cuff“ Elektrode implantiert. Durch eine räumlich selektive Stimulation **(31)** können mehr als 100 Phosphene generiert werden. In der Entwicklung stehen derzeit 8-Kontakt Elektroden. Hierdurch wird erhofft, die Anzahl der generierten Phosphene weiter zu erhöhen. Weitere Studien der OPTIVIP-Forschungsgruppe aus Belgien

belegen die Biokompatibilität der implantierten Stimulatoren **(107,133)**. Als weiteren Vorteil stellen sie heraus, dass die operative Implantation relativ unkompliziert und gefahrlos erfolgen kann.

4.5.4 Zusammenfassung

Studien belegen, dass mit einem implantierten Neurostimulator, der seine Daten durch Telemetrie erhält, eine befriedigende Mustererkennung möglich ist. Als nachteilig ist die lange Verarbeitungszeit zu nennen. Je nach Versuchsaufbau benötigten die Probanden für die Erkennung eines Musters mehr als 100 sek. Durch weitere Verfeinerung der Stimulationsmuster, sowie durch die Entwicklung von 8-Kontakt Elektroden, welche die Generierung von mehreren Hundert Phosphenen erhoffen lassen, soll sowohl die Zuverlässigkeit der Mustererkennung für die Patienten als auch die benötigte Zeit signifikant verbessert werden.

Erste Erfolge werden bereits dokumentiert **(78)**. Hier wird beschrieben, dass es ersten Patienten nun möglich ist, Objekte zu lokalisieren, zu unterscheiden und Gegenstände in ihrer Umgebung relativ sicher zu greifen. Andere Studien beweisen, dass die implantierten Materialien biokompatibel sind und eine Datenübertragung, sowie eine Stromversorgung via Telemetrie möglich ist. Die implantierten Komponenten bleiben ortsstabil und über einen Zeitraum von mehreren Jahren funktionsfähig. Der benötigte Strom zur Stimulierung des N. opticus liegt unterhalb des Sicherheitslimits, so dass keine Schädigungen des Gewebes zu erwarten sind. Kritisch bleibt anzumerken, dass der N. opticus operativ relativ schwierig zugänglich ist. Da durch die Hirnhäute hindurch präpariert werden muss, besteht die Gefahr von Blutungen mit vitaler Gefährdung des Patienten.

5. Therapie der kortikalen Erblindung

Die kortikale Erblindung ist meist traumatisch oder ischämisch bedingt. Die meisten Patienten leiden in der Folge unter Hemianopie oder schwerer kortikaler Erblindung, wobei ein rudimentärer Sinneseindruck erhalten bleiben kann. Die Therapie von Patienten, die unter diesem Krankheitsbild leiden, ist schwierig. In der Literatur sind zudem nur wenige Therapieansätze beschrieben worden. Einige Studien und Veröffentlichungen berichten über Erfolge, bei der sogenannten „repetitive photic stimulation therapy“. Im Folgenden soll nun dieser Ansatz näher betrachtet werden.

5.1 Grundlagen der Therapie

Schon in den 40iger Jahren des vergangenen Jahrhunderts machte Klüver **(73)** in seinen Experimenten mit Affen die Beobachtung, dass es nach experimentell herbeigeführten bioccipitalen Verletzungen möglich war, durch intensives Training eine beträchtliche Verbesserung der visuellen Perception zu erlangen. Mohler et al.**(85)** beschrieb, dass es zur visuellen Verbesserung nur in Arealen des visuellen Feldes kommt, die durch spezifisches Training stimuliert wurden. In nicht trainierten Arealen kam es zu keinen Veränderungen. Chow et al. **(24)** belegte in seinen Experimenten mit Katzen die erstaunliche Fähigkeit zur funktionellen Reorganisation von Zellpopulationen in der Area striata.

Alle weiteren Versuche bestärken die Vermutung, dass es möglich ist, durch ein tägliches Training der visuellen Stimulationstherapie, dass visuelle Feld der betroffenen Patienten positiv zu beeinflussen **(14,46,146-147)**. Dabei kommt es in periläsionalen Zellpopulationen mit erhaltener synaptischer Verschaltung zur Erhöhung der neuronalen Aktivität. Diese Aktivitätssteigerung ist mit dem MRT darstellbar und dem BOLD-Gradienten (Blood-oxygen-level-dependent) beweisbar **(96)**. Zu erwähnen ist noch, dass dieser Prozess einen Zeitraum von mehreren Monaten in Anspruch nimmt. In dieser Phase findet ein zweistündiges Training an fünf Tagen in der Woche statt. In mehreren Versuchen ist es dabei gelungen, den betroffenen Patienten eine deutliche Verbesserung ihrer visuellen Wahrnehmung zu ermöglichen.

Es wurde beschrieben, dass es Patienten, denen es zuvor nur möglich war zwischen hell und dunkel zu unterscheiden, nun gelang nach Beendigung der Therapie über einen Zeitraum von 6 Monaten, zwischen Formen und Farben zu unterscheiden, sich

in ihrer Umwelt zum Teil ohne fremde Hilfe zu orientieren, Buchstaben zu erkennen oder gar zu lesen. Die beschriebenen Fortschritte sind dabei vom individuellen Grad der Schädigung abhängig und unterliegen somit starken individuellen Schwankungen. Allen gemein ist jedoch, die deutliche Verbesserung der visuellen Wahrnehmung.

5.2 Therapie

In der Literatur finden sich zum derzeitigen Zeitpunkt nur sehr wenig Veröffentlichungen mit detaillierten Therapiebeschreibungen. Langzeitergebnisse liegen nicht vor. Aus diesem Grund beschäftigt sich diese Arbeit ausschließlich mit der visuellen-Stimulationstherapie, da es zu diesem Therapieansatz die ausführlichsten Veröffentlichungen gibt. Zudem liegen erste Therapieerfolge vor. Die visuelle Stimulationstherapie ist in mehrere Therapieblöcke unterteilt, wobei die Komplexität der Stimulation jeweils gesteigert wird. Zu Beginn der Therapie wird der Ist-Status ermittelt, d.h. es wird festgestellt wie stark die individuelle visuelle Beeinträchtigung ist. Dies geschieht durch Bestimmung der Größe des verbliebenen visuellen Feldes. Eine Bestimmung des BOLD-Gradienten, vor und nach der Therapie, durch eine funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie, ist zur Objektivierung des Therapieerfolges ein sinnvolles Instrument. **(96)**

Im Folgenden werden die Therapieversuche dargestellt, wie sie von Widdig et al.**(140)**, sowie von Pleger et al.**(96)** beschrieben wurden. Widdig stellt in seiner Veröffentlichung den Fall eines 58 Jahre alten Mannes (GZ) vor, der im November 1998 einen bioccipitalen Infarkt, nach beidseitigem Verschluss der A. cerebri posterior, erlitt. Als Folge litt er an kompletter kortikaler Blindheit, schweren Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen, Verlust der Raum-/Zeit-Orientierung, jedoch ohne jegliche motorische Defizite. Nach drei Monaten ohne spezifische Therapie der kortikalen Erblindung und Zeichen spontaner Besserung, begann die Visuelle-Stimulationstherapie. VEP's nach Blitzlicht-Stimulation zeigten eine Antwort auf beiden Kortexseiten mit schwerer Reduzierung der Amplitude und in pathologischer Konfiguration.

Zur Therapie wurden ein Tachistoskop und zwei Projektoren (Leica Pradovit P600) eingesetzt. Die Projektoren wurden über ein Computerprogramm, welches speziell für tachistoskopische Untersuchungsmethoden entwickelt wurde, gesteuert. Der

Patient musste für die Therapie in eine sogenannte „Black box“. Dies ist ein absolut lichtgeschützter Raum mit schwarzen Wänden, in dem jegliche Lichtreflexionen vermieden werden, so dass die einzige Lichtquelle die zwei Projektoren darstellen. Der Patient befand sich in 37,5 cm Abstand zu den Projektoren. Der Kopf wurde mittels einer Kinnstütze genau mittig und im richtigen Abstand fixiert. Die Objekte wurden dem linken und dem rechten visuellen Halbfeld in einem Winkel von 45° zu den Augen präsentiert. Die Therapie wurde an fünf Tagen pro Woche durchgeführt, wobei die Behandlung an jedem Tag jeweils zweimal eine Stunde in Anspruch nahm. In der ersten Phase der Therapie wurden dem Patienten weiße Lichtblitze präsentiert. Diese Lichtblitze wurden abwechselnd dem rechten und dem linken visuellen Halbfeld, für eine Zeitdauer von 100 – 150 ms präsentiert. 140 Lichtblitze (jeweils 10 aufeinanderfolgende, mit einer anschließenden Pause von 15 sek.) bildeten eine Stimulationsphase. Bevor die nächste Stimulationsphase einsetzte, gab es eine dreiminütige Pause mit absoluter Dunkelheit. Eine Behandlungseinheit bestand aus vier bis sechs Stimulationsphasen. Nach zwei Wochen endete die erste Therapiephase. In der nun folgenden Phase wurden die Behandlungseinheiten verändert. Dem Patienten wurden nun nur noch zu Anfang jeder Behandlungseinheit weiße Lichtblitze präsentiert. Im Anschluss daran folgte eine Phase, in der der Patient zwischen fünf relevanten und sieben nicht-relevanten Objekten unterscheiden musste. Die Projektion der Objekte erfolgte per Zufallsgenerator. Die Aufgabe des Patienten bestand darin, einen Knopf zu drücken, sobald eines der fünf relevanten Objekte erschien. Jedes Objekt wurde abwechselnd fünfmal dem rechten und dem linken Halbfeld präsentiert. Bevor das nächste Objekt präsentiert wurde, erfolgte eine Pause von 30 Sekunden. Nach zwei Stimulationsblöcken erfolgte eine Pause für eine Minute. Nachdem es dem Patienten gelungen war, eine Quote von 90% richtiger Reaktionen zu erreichen, wurde die Aufgabenstellung weiter verändert. In der nun folgenden Therapieblock hatte der Patient die Aufgabe, Objekte anhand ihrer Formen zu erkennen. Hierbei musste er in der ersten Phase zwischen einfachen geometrischen Formen (Kreis, Dreieck und Viereck) unterscheiden.

In einer zweiten Phase sollte der Patient einfache Muster differenzieren (diagonale von senkrechten oder horizontalen Balken, einen Kreis von zwei oder drei Kreisen, komplexe geometrische Formen von irregulären Fantasieformen). Die dritte Phase hatte zur Aufgabe, die Farberkennung zu fördern. Hierbei sollte der Patient zwischen

den Farben rot, blau, gelb, grün und weiß unterschieden. In der letzten Phase, am Ende der Stimultionstherapie, fand eine Verknüpfung aller bisherigen Aufgaben statt. Hierbei wurden Farb- und Formerkennung kombiniert. Der Patient hatte zum Beispiel die Aufgabe, einen roten Kreis von einem roten Dreieck oder einem blauen Kreis zu unterscheiden. Das Ziel der Therapie, wie sie oben beschrieben wurde, bestand darin, die neurale Zellaktivität zu steigern. Um dies zu erreichen, musste ein hoher Grad an Aufmerksamkeit seitens des Patienten gewährleistet werden. Diese wurde dadurch erreicht, in dem zum Beispiel mögliche relevante Objekte durch ein spezielles Tonsignal angekündigt wurden, wobei aber nur in $\frac{3}{4}$ der Fälle auch wirklich ein relevantes Objekt folgte. Des Weiteren wurde der Patient aufgefordert, einen Knopf zu drücken, wann immer er ein relevantes Objekt wahrnimmt. Durch die Positionierung des Kopfes wurden die Objekte so präsentiert, dass ihre Konturen weniger scharf wirkten. Dies zwang den Patienten dazu, ständig einen hohen Konzentrationsgrad aufrecht zu erhalten. Zusätzlich wurden falsche Antworten durch ein bestimmtes Tonsignal angezeigt. Dies diente dazu, die Motivation zu steigern und ein gewisses Maß an Stress zu provozieren. Zur Verbesserung des Therapieerfolges wurde die oben beschriebene Behandlung nach vier Monaten durch zusätzliche Gabe von Amphetaminen modifiziert. Hierdurch lässt sich die gesamte tachistoskopische Stimulations-Therapie in drei Perioden aufteilen:

1. Periode: 139 Behandlungstage ohne zusätzliche Amphetamin-Applikation
2. Periode: 41 Behandlungstage mit zusätzlicher Amphetamin-Applikation
25 Tage Pause; keine Amphetamin-Applikation
3. Periode: 44 Behandlungstage mit zusätzlicher Amphetamin-Applikation

Da der Amphetamin-Serum-Level etwa 3 bis 3,5 Stunden nach Applikation sein Maximum erreicht, wurden dem Patienten initial 10mg Amphetaminsulfat appliziert. In kleinen Gaben wurde die Gesamtapplikation auf 20mg erhöht, wobei die letzte Gabe 3 Stunden vor Behandlungsbeginn verabreicht wurde.

Durch die oben beschriebene Therapie konnte der Patient seine visuelle Wahrnehmungsfähigkeit signifikant steigern. Unter Amphetamin-Applikation konnten die Fortschritte beschleunigt und die Ergebnisse signifikant verbessert werden.**(18)** Eine Steigerung konnte vor allem in der Form- und Farbwahrnehmung erreicht werden. Dies hatte zur Folge, dass sich der Patient im Alltag besser zurecht fand. Am Ende der Therapie war er in der Lage, die Konturen seiner Umgebung

wahrzunehmen, Personen zu erkennen, Gesichter zu identifizieren und sich im Raum zu bewegen. Zudem war es ihm möglich seine Lesefähigkeiten stark zu verbessern. Auch Hurwitz et al. **(68)** konnte in seinen Studien einen positiven Effekt durch Amphetamin-Applikation, bei der Regenerierung von motorischen und sensorischen Fähigkeiten, belegen. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass selbst Patienten mit schlechten prognostischen Voraussetzungen in der Lage sind, durch die Tachistoskopische Stimulations-Therapie, statistisch signifikante Verbesserungen in ihrer visuellen Wahrnehmung zu erreichen. Grundlage hierfür ist die generellen Lernfähigkeit von menschlichen Neuronen des visuellen Systems, sowie die „synaptische Plastizität“ in perilesionalen Regionen unter spezifischen und funktionellen Reizen. Durch das spezifische Training der gestörten visuellen Informationsverarbeitung sollen verbliebene noch intakte Zellpopulationen angeregt werden, neue synaptische Verbindungen aufzubauen, um so die Informationsverarbeitung auf neuen neuronalen Bahnen zu lernen. Die selektive Aktivierung von Zellpopulationen in verschiedenen funktionellen Regionen des visuellen Kortex wird durch eine repetitive spezifische Lichtstimulation erreicht. Dabei werden vor allem Zellenregionen stimuliert, die für die Informationsverarbeitung von hell/dunkel-Reizen, Formen, Mustern, Farben oder semantischen Prozessen verantwortlich sind. Durch die Anwendung eines Tachistoskop, zur Stimulation von beiden visuellen Halbfeldern, sollte es ermöglicht werden, den zellaktivierenden Effekt im visuellen Kortex in beiden Hemisphären zu maximieren. Den Forschungsergebnissen von Celesia et al.**(19-21)** zur Folge führt die Tachistoskopische Stimulation zu einer aufgabenspezifischen (reizspezifischen) Aktivierung von erhaltenen Zellpopulationen. Dies führt zu einem Lernprozess auf neuronaler Ebene, von den Neuronen, die für die Informationsverarbeitung des trainierten visuellen Reizes verantwortlich sind.

Des Weiteren kommen die Autoren zu dem Schluss, dass der Erfolg der Therapie in großem Maß von der Defektausdehnung im Gehirn, sowie von der Lage der Läsion innerhalb der Sehbahn abhängig ist. Damit ist die Stimulationstherapie zur Zeit die einzige Möglichkeit, die kortikale Erblindung zu therapieren. Eine Verbesserung der Therapieerfolge ist durch eine Computer-unterstützte Therapie denkbar, die es dem Patienten erlaubt, die Therapie zu Hause durchzuführen und damit zusätzlich die immensen Kosten der Therapie zu senken. **(69,70)**

6. Diskussion

Das Feld der Okulo- und Neuroprothetik bietet auf dem jetzigen Stand eine Vielzahl von Perspektiven und Möglichkeiten. Dabei kann Patienten, die durch unterschiedliche Ursachen, sei es durch Refraktionsanomalien unterschiedlicher Ausprägung, degenerativen Prozessen, wie der Retinitis pigmentosa oder Makuladegeneration, durch Traumen, raumfordernden Prozessen oder Ischämien einen mehr oder minder starken Visusverlust bis hin zur Erblindung erleiden mussten, mittels verschiedenen Therapien geholfen werden. Die Palette reicht dabei von etablierten Therapieformen, wie der Kontaktlinse oder der Intraokularlinse über neu entwickelte Therapien, wie zum Beispiel der visuellen Stimulationstherapie bei Rindenblindheit bis hin zu neuroprothetischen Therapien, die noch in der Forschungsphase stehen. Dabei hat jede Therapie ihr ganz spezifisches Einsatzgebiet. Aus diesem Grund fällt eine abschließende vergleichende Diskussion der dargestellten Korrekturmöglichkeiten schwer, da sie nahezu allesamt nicht direkt mit einander vergleichbar sind. Die Kontaktlinse ist zusammen mit der Intraokularlinse eine mögliche Therapie von Refraktionsanomalien unterschiedlicher Ausprägung, wobei die nachgeschalteten neuronalen Ebenen und Verarbeitungszentren intakt sind. Fortschritte auf dem Gebiet der Kontaktlinse sind auf dem Gebiet der Materialentwicklung zu erwarten. Neue Materialien sollen eine verlängerte Tragezeit ermöglichen, ohne das Auge zu belasten. Außerdem werden derzeit vermehrt bifokale und multifokale Linsen entwickelt. Im Vergleich zur Intraokularlinse bleibt ihr hauptsächlich die Therapie milderer Formen von Refraktionsanomalien vorbehalten. Sie ist darüber hinaus die einzige hier präsentierte non-operative Therapieform und seit Jahrzehnten praktiziert und etabliert. Mit der Intraokularlinsen steht eine Therapie zur Verfügung, mit der vor allem schwerere Refraktions- und Linsenanomalien therapierbar sind. Als operative Therapie hat sich die Forschung in diesem Bereich vermehrt auf die Entwicklung von Materialien konzentriert, mit denen es möglich ist, die nötige Inzisionsbreite zur Implantation zu minimieren. Was mit einer nachweislichen Reduktion der Nachstarrate einhergeht. Die Tendenz geht hier weg von den seit langen in Gebrauch befindlichen rigiden PMMA-IOL hin zu faltbaren Linsenmaterialien (Hydrogele, Acrylate, Silikone der zweiten Generation).

Der zweite Teil dieser Arbeit beschäftigt sich mit dem Bereich der Neuroprothetik im Bereich der Sehbahn, Retina Implantat, Nervus-opticus-Implantat und kortikale Prothese. Auch hier fällt ein Vergleich der einzelnen Ansätze untereinander schwer, da jeder Ansatz für sich eine eigene Indikationsstellung hat. Beim Retina Implantat werden derzeit zwei Ansätze diskutiert und weiter erforscht. Der erste, epiretinale Ansatz, beschäftigt sich mit dem Einbringen einer Mikroimplantats auf die Netzhaut, im direkten Kontakt zur Ganglienzellschicht. Der Vorteil hier liegt darin in einem operativ einfachen Zugang, sowohl bei der Implantation als auch bei der möglichen Explantation. Hier wird in der Regel der Pars-Plana-Zugang gewählt. Im Gegenteil hierzu, ist für den subretinalen Ansatz ein operativ aufwendiger und schwieriger Zugang erforderlich, der zusätzlich mehr Risiken birgt. Hier sind zwei operative Zugänge denkbar. Als erstes der klassische Zugang (ab interno), bei dem in die Retina inzidiert werden muss, und als zweites der ab-externo Zugang, bei dem der Chip vorsichtig zwischen Aderhaut bzw. Pigmentepithel und Retina platziert wird. Dabei kommt der Chip in direkter Nachbarschaft zu den Bipolarzellen zu liegen. Als Vorteil daraus ergibt sich, dass die retinale Signalverarbeitung im vollem Umfang genutzt werden kann. Dabei ist eine bessere Anbindung an das neuronale Netzwerk gegeben. Beide Ansätze haben gemeinsam, dass zur Vermittlung eines Seheindrucks, die Lagestabilität des implantierten Chip gewährleistet sein muss, da der Pixelisations-Grenzwert direkt von der Lage des Chips im zentralen Gesichtsfeld abhängig ist. Bei einer Platzierung des Chips im zentralen Gesichtsfeld sind 400 Pixel (20 x 20 Elektrodenkontakte) ausreichend, um 80% der 4-Buchstaben-Worte zu erkennen. Bei einer Exzentrizität von 10° sind hierfür 1225 Pixel nötig. Ab einer Exzentrizität von mehr als 10° ist ein textverstehendes, elementares Lesen nicht mehr möglich. Der größte Vorteil des Retina Implantat gegenüber den noch dargestellten neuroprothetischen Möglichkeiten besteht in dem einfachsten operativen Zugang, da nicht durch die Hirnhäute hindurch präpariert werden muss und so eine vitale Bedrohung minimiert werden kann. Nachteilig ist zu sehen, dass mit dem Retina Implantat „nur“ degenerative Erkrankungen, wie Retinitis pigmentosa und Makuladegeneration zu therapieren sind, sofern die nachgeschaltete Informationsverarbeitung intakt ist.

Im Gegensatz zum Retina Implantat greift das Nervus-opticus-Implantat auf einer höheren Ebene der Informationsverarbeitung ein. Es wird direkt um den Nervus opticus herum implantiert und liegt damit im direkten Kontakt zu den Axonen der Ganglienzellen. Grundvoraussetzung für die Nutzung eines Nervus-opticus-Implantats, ist die Entwicklung der Sehbahn. Damit kann das Nervus-opticus-Implantat nur bei Patienten zum Einsatz kommen, die auf Grund einer Retinopathie, wie z.B. Retinitis pigmentosa oder Makuladegeneration, erblindet sind. Zudem müssen eine große Anzahl der Ganglienzellen funktionsfähig sein. Versuche zur Biokompatibilität der verwendeten Materialien sind positiv verlaufen, so dass schon erste Implantate implantiert werden konnten. Bei diesen Versuchen, bei dem ein Implantat mit vier Elektroden Verwendung fand, konnten bis zu 100 Phosphene stabil generiert werden. Damit waren die Patienten in der Lage, einfache Muster mit einer Genauigkeit von bis zu 100% zu erkennen. Als nachteilig erwies sich lediglich, dass die benötigte Zeit, um ein Muster zu erkennen mit bis zu 112 Sekunden als zu lang zu bezeichnen ist. Ein effizienter Gebrauch für den Alltag scheint damit noch nicht realistisch zu sein. Die Forschungsgruppe, die sich zur Zeit mit der Weiterentwicklung des Nervus-opticus-Implantat beschäftigt, stellt für die nahe Zukunft die Entwicklung eines Implantats mit acht Elektroden in Aussicht. Damit sollen weit mehr als 100 ortsstabile Phosphene generiert werden können, was eine wesentliche Verbesserung in der Mustererkennung möglich erscheinen lässt. Als einen wesentlichen Nachteil eines Nervus-opticus-Implantat sehe ich, im Vergleich zum Retina-Implantat, ein weitaus größeres operatives Risiko. Auch wenn die Autoren den operativen Zugang zum Nervus opticus als sicher bezeichnen, so bleibt jedoch festzuhalten, dass zum Erreichen des Nervus opticus durch die Hirnhäute hindurch präpariert werden muss mit dem Risiko vital bedrohender Blutungen. Sollte es mit dem Retina Implantat möglich werden, eine visuelle Wahrnehmung wiederherzustellen, wenn auch nur auf elementarer Ebene, so ist meiner Meinung nach das Retina Implantat dem Nervus-opticus-Implantat überlegen. Da zum einen, wie schon erwähnt, ein operativer Zugang einfacher und risikoärmer zu gestalten ist, und zum anderen, dies trifft zumindest auf ein subretinales Implantat zu, durch die Anbindung an die Bipolarzellen, die neurale Informationsverarbeitung durch nachgeschaltete Zellen und Zentren mitgenutzt werden kann.

Da in diversen Versuchen und Studien die Bioverträglichkeit der implantierten Materialien und die Langzeitstabilität belegt werden konnte, zudem beide Implantate, das Retina Implantat als auch das Nervus-opticus-Implantat für die gleiche Patientengruppe in Aussicht gestellt werden kann, sehe ich für das Retina Implantat in der Zukunft die größeren Chancen. Vorausgesetzt, dass es gelingt, mit den implantierten Elektroden, ortsstabile und reproduzierbare Phosphene zu generieren, die eine Wiederherstellung der visuellen Wahrnehmung, wenn auch vorerst auf elementarer Basis ermöglichen. Das kortikale Implantat ist eine Neuroprothese, die bei einer Vielzahl von Patienten zur Anwendung kommen könnte. Da sie direkt in den visuellen Kortex implantiert wird, könnten mit ihr auch Patienten therapiert werden, die nicht nur auf Grund von Retinopathien erblindet sind. Es stellt auch eine Möglichkeit dar, Patienten, die durch andere Umstände (Traumen, Tumore etc.) auf höheren Ebenen der Sehbahn ihr Augenlicht verloren haben, erfolgreich zu therapieren. Erste Veröffentlichungen zeigen gute Ergebnisse im Hinblick auf die Bioverträglichkeit der implantierten Materialien. Über einen Untersuchungszeitraum von 20 Jahren konnte die Langzeitstabilität und –verträglichkeit, sowie die dauerhafte Funktionstüchtigkeit bewiesen werden. Phosphene konnten ortsstabil und reproduzierbar generiert werden. Mit der stetigen Weiterentwicklung auf dem Gebiet der Mikroelektronik wird es möglich sein, Chips zu produzieren, mit deren Hilfe Phosphene in ausreichend großer Zahl zu generieren, um elementare visuelle Wahrnehmung zu gewährleisten. Als problematisch bleibt auch hier anzumerken, dass bei einem operativen Zugang durch die Hirnhäute hindurch präpariert werden muss, mit dem Risiko lebensbedrohlicher Blutungen. Zudem besteht das Problem, dass durch die fehlende Verarbeitung und Prozessierung der Bildinformation durch vorgeschaltete neuronale Zentren, ein sinnvoller Bildeindruck nicht zu erreichen ist. Alles in allem wird auf dem Gebiet der Neuroprothetik im Bereich der Sehbahn noch sehr viel Forschungsarbeit von Nöten sein, um eines Tages ein Implantat herzustellen, das es ermöglicht, ein verloren gegangenes Sehvermögen wieder herzustellen. Alle Autoren die für diese Arbeit benannt wurden, bewerten diese Möglichkeit als jedoch durchaus realistisch.

Vor allem die Fortschritte auf dem Gebiet der Materialentwicklung und Mikroelektronik, sowie ein sich stetig verbesserndes Verständnis der neuronalen Abläufe innerhalb der Sehbahn, geben Grund zu der Hoffnung, dass ein solches Implantat, wenn auch vorerst nur zur Wiederherstellung einfacher visueller Funktionen, Mustererkennung, Lesefunktion, mehr oder weniger selbständiges Bewegen im Raum, in einigen Jahren zur Verfügung stehen könnte. Welche Variante sich dabei letztendlich durchzusetzen vermag, bleibt abzuwarten.

Meiner Meinung nach scheinen sich aber mit dem Retina Implantat und dem kortikalen Implantat zwei Möglichkeiten aufzutun, die aus den beschriebenen Gründen optimistisch betrachtet werden sollten. Das letzte Kapitel dieser Arbeit beschäftigt sich mit der Therapie der kortikalen Erblindung (Rindenblindheit). Hierbei wurde ein Ansatz zur Therapie genauer betrachtet. Im Gegensatz zu den vorangegangenen Kapiteln, spielt hierbei die Okulo- oder Neuroprothetik keine Rolle. Der Therapieansatz begründet sich vielmehr auf den Einsatz der „repetitive photic stimulation therapy“. Aus diesem Grund, ist diesem Abschnitt der Arbeit ein nur kleiner Teil gewidmet, da sie in keinem direkten Zusammenhang zum Hauptteil der Arbeit steht. Da aber mit diesem Ansatz ebenfalls ein Beitrag zur Therapie der Erblindung geleistet wird, komplettiert sie die vorgelegte Arbeit. Es wurde anhand eines Patientenbeispiels gezeigt, dass durch die oben genannte Stimulationstherapie eine deutliche Verbesserung der Symptome bei kortikaler Erblindung, erreicht werden kann. In einem zweiten Patientenbeispiel, wurde und begleitender Amphetamin-Gabe eine weitere Verbesserung für den Patienten zu erreichen.

7. Literaturverzeichnis

01 Amon M., Menapace R. Cellular invasion on hydrogel and poly-(methyl methacrylate) implants: An in vivo study. J Cataract Refract Surg 1991; 17:: 774-779.

02 Amon M., Menapace R. In vivo observation of surface precipitates of 200 consecutive hydrogel intraocular lenses. Ophthalmologica 1992;; 204::13-18.

03 Apple D.J., Sims J.C. Harold Ridley and the invention of the intraocular lens. Surv Ophthalmol, 1995; 40: 279-292.

04 Apple D.J, Werner L., Pandey S.K. Opacification of hydrophilic acrylic intraocular lenses. EyeWorld 2002; 9:: 1-4.

05 Apple D.J., Peng Q., Arthur S.N. et al. Snowflake Degeneration of Poly (methyl methacrylate) (PMMA) Posterior Chamber Intraocular Lens (PC IOL) Optic Material. A new described clinical condition caused by an unexpected late opacification of PMMA. Ophthalmology 2001; in press.:

06 Apple D. J., Werner L., Escobar-Gomez M., Pandey S. K.. Deposits on the optical surfaces of a hydroview intraocular lenses. J Cataract Refract Surg 2000; 26: 796-797

07 Apple D.J., Werner L., Pandey S.K. Newly recognized complications of posterior chamber intraocular lenses (editorial). Arch Ophthalmol 2001; 119: 581-582

08 Bagnoud M., Sommerhalder J., Pelizzone M., Safran A.B. Information visuelle nécessaire à la restauration d'une lecture au moyen d'un implant rétinien chez un aveugle par dégénérescence massive des photorécepteurs. Klin. Monatsblätter Augenheilkunde, 2001 ; 218 : 360-362

09 Bak M., Girvin J.P., Hambrecht F.T., et al. Visual sensations produced by intracortical microstimulation of the human occipital cortex. *Med Biol Eng Comput*, 28; 1990: 257-259

10 Bard A.J., Faulkner L.R. *Electrochemical Methods: Fundamentals and Applications*. New York, John Wiley & Sons, 1980: 213-248

11 Bath P.E., Boerner C.F., Dang Y. Pathology and physics of Nd:YAG-laser intraocular lens damage. *J Cataract Refract Surg*, 1989; 13: 47-49

12 Beebe X., Rose T.L. Charge injection limits of activated iridium oxide electrodes with 0,2 ms pulses in bicarbonate buffered saline. *IEEE Trans Biomed Eng*, 1988; 35: 494-5

13 Borgioli M., Coster D.J., Fan R.F., et al. Effect of heparin surface modification of polymethylmethacrylate intraocular lenses on signs of postoperative inflammation after extracapsular cataract extraction. One-year results of a double masked multicenter study. *Ophthalmology*, 1992; 99: 1248-1254; discussion 1254-1255

14 Braun C., Weber J., Schiefer U., Skalej M., Dietrich T. Hyperexcitatory activity in visual cortex in homonymous hemianopia after stroke. *Clinical Neurophysiology*, 2001; 112: 336-343

15 Brindley G.-S., Lewin W.-S. The sensations produced by electrical stimulation of the visual cortex. *J Physiol-London*, 1968; 196: 479-493

16 Brown W.J., Babb T.L., Soper H.V., et al. Tissue reactions to long-term electrical stimulation of the cerebellum in monkeys. *J Neurosurg*, 1977; 47: 366-379

17 Bucher P.J.M., Buchi E.R., Daicker B.C. Dystrophic calcification of an implanted hydroxyethylmethacrylate intraocular lens. *Arch Ophthalmol*, 1995; 113: 1431-1435

18 Bütefisch C.M., Davis C.D., Sawaki L., Waldvogel D., Classen J., Kopylev L., Cohen L.G. Modulation of Use-Dependent Plasticity by D-Amphetamine. *Annal of Neurology*, 2002; 51: 59-68

19 Celesia G.G., Bushnell D., Toleikis S.C., Brigell M.G. Cortical blindness and residual vision: Is the second visual system in humans capable of more than rudimentary visual perception? *Neurology*, 1991; 41: 862-869

20 Celesia G.G., Brigell M.G. Cortical visual processing. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology Suppl*, 1999; 50: 202-209

21 Celesia G.G., Brigell M.G. Cortical blindness and visual processing. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology Suppl*, 1999; 49: 133-141

22 Chang B.Y., Davey K.G., Gupta M., Hutchinson C. Late clouding of an acrylic intraocular lens following routine phacoemulsification. *Eye* 1999; 13: 807-808

23 Chehade M., Elder M. J. Intraocular lens materials and styles: a review. *Aust N J Z, Ophthalmology*. 1997; 25: 255-263

24 Chow K.L., Stewart D.L. Reversal of structural and functional effects of long-term visual deprivation in cats. *Experimental Neurology*, 1972; 34: 409-433

25 Chow A.Y.. Electrical stimulation of the rabbit retina with subretinal electrodes and high density microphotodiode array implants. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1993; 34 (Suppl.): 835

26 Chow A.Y., Chow V.Y.. Subretinal electrical stimulation of the rabbit retina. *Neurosci Lett*, 1997; 225: 13-16

27 Chow A.Y., Chow V.Y., Pardue M.T., Perlman J.I., Peachey N.S.. Retinal and cortical potentials induced by subretinally implanted microphotodiode arrays. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 1998; 39: S 565

28 Christiansen G, Durcan F.J., Olson R.J., Christiansen K. Prevalence, severity, and visual significance of glistenings seen in the AcrySof intraocular lens one to four years from implantation. Submitted to J Cataract Refract Surg, 1999

29 Christiansen G., Durcan J., Olson R.J., Christiansen K. Glistenings in the AcrySof intraocular lens: Pilot study. J Cataract Refract Surg, 2001 ; 27 : 728-733

30 Delbeke J., Pins D., Michaux G., Wanet-Defalque M.-C., Parrini S., Veraart C. Electrical stimulation of anterior visual pathways in retinitis pigmentosa. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 2001 ; 42 : 291-297

31 Delbeke J., Oozeer M., Veraart C. Position, size and luminosity of phosphenes generated by direct optic nerve stimulation. Vision Research, 2003; 43: 1091-1102

32 Dhaliwal D.K., Mamalis N., Olson R.J., et al. Visual significance of glistenings seen in the AcrySof intraocular lens. J Cataract Refract Surg, 1996; 22: 452-457

33 Dick H.B., Tehrani M., Brauweiler P., Haefliger E., Neuhann Th., Scharrer A. Komplikationen faltbarer Intraokularlinsen mit der Folge der Explantation von 1998 und 1999. Der Ophthalmologe, Abstract Volume 99, Issue 6 (2002), pp. 438-443

34 Dick H.B., Kohnen T., Jacobi F.K., Jacobi K.W. Langzeitergebnisse nach Implantation verschiedener Intraokularlinsen über einen Hornhauttunnel. Klin Monatsbl Augenheilkd, 1997; 211: 106-112

35 Dick H.B., Schwenn O., Stoffelns B., Pfeiffer N. Schadensausmaß bei verschiedenen Intraokularlinsenmaterialien durch die Neodymium:YAG-Laser Kapsulotomie. Klin Monatsbl Augenheilkd. 1997; 211: 263-271

36 Dick H.B., Stoffelns B., Pavlovic S., Schwenn O., Pfeiffer N. Interaktion von Silikonöl mit verschiedenen Intraokularlinsenmaterialien: Eine licht- und rasterelektronenmikroskopische Untersuchung. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 1997; 211: 192-206

37 Dick H.B., Schwenn O., Krummenauer F., Krist R., Pfeiffer N. Inflammation after sclerocorneal versus clear corneal tunnel phacoemulsification. *Ophthalmology*, 2000; 107: 241-247

38 Dobbelle W.H. , Mladejovski M.G.. Phosphenes produced by electrical stimulation of human optical cortex, and their application to the development of a prosthesis for the blind. *J Physiol (London)*, 1974; 243: 553-576

39 Dobbelle W.H., Mladejovski M.G., Evans J.R., Roberts T.S., Girvin J.P.. « Braille » reading by a blind volunteer by visual cortex stimulation. *Nature*, 1976; 259: 111-112

40 Dobbelle W.H.. Artificial vision for the blind by connecting a television camera to the visual cortex. *ASAIO-J-46*, 2000; 1: 1-7

41 Eckhorn R., Stett A., Schanze T., Gekeler F., Schwahn H., Zrenner E., Wilms M., Eger M., Hesse L. Physiologische Funktionsprüfungen von Retinaimplantaten an Tiermodellen. *Der Ophthalmologe*, 2001; 98: 369-375

42 Eckmiller R. Learning retina implants with epiretinal contacts. *Ophthalmic Res.*, 1997; 29: 281-289

43 Eckmiller R., Hünermann R., Becker M. Dialog-based tuning of retinal encoder for retina implants. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1998 ; 39 : S990

44 Eckmiller R. Goals, Concepts and current state of the retina implant project : EPI-RET. In: Hollyfield, Anderson, La Vail (eds.) *Retinal degenerative diseases and experimental therapy*, Plenum Publication Corp., 1999

- 45 Edell D.J., Toi V.V., McNeil V.M., Clarke L.D. Factors influencing the biocompatibility of insertable silicone microshafts in cerebral cortex. IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 1992; 41(12): 1136-1146
- 46 Eysel U.T. Repetitive optical stimulation elicits fast receptive field changes in mature visual cortex. NeuroReport, 1998; 9: 949-954
- 47 Eysel U.T., Schweigart G., Mittmann T., Eyding D., Qu J., Vandesande F., Orban G., Arckens L. Reorganization of the visual cortex after retinal and cortical damage. Restorative Neurology and Neuroscience, 1999; 15: 1-12
- 48 Forstot S.L., Blackwell W.L., Jaffe N.S., Kaufmann H.E. The effect of intraocular lens implantation on the corneal endothelium. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol, 1977; 83: 195-203
- 49 Frohn A. Cloudiness of hydrophilic acrylic lenses. Presentes at the ASCRS Symposium on Cataract, IOL and Refractive Surgery. May 20-24, 2000, Boston, MA, USA
- 50 Frohn A., Dick H.B., Augustin A.J., Grus F.H.. Late opacification of the foldable hydrophilic acrylic lens SC60B-OUV. Ophthalmology 2001; 108: 1999-2004
- 51 Greenberg R. J., Humayun M.S., Dagnelie G., Rader R.S., de Juan jr. E. Electrical stimulation of the human retina: An update. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. Suppl., vol. 36, no. 4, p. S234, 1995, Abstract.
- 52 Greenberg R.J. et al. A computational Model of electrical Stimulation of a retinal ganglion cell. IEEE Transactions on Biomedical engineering, Vol. 46, No. 5, May 1999; 505-514
- 53 Groh M.J., Schlötzer-Schrehardt U., Rummelt C., v. Below H., Kühle M. Postoperative Kunstlinsen-Eintrübungen bei 12 Hydrogel-Intraokularlinsen (Hydroview). Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde 2001; 218: 645-648

54 Grumet A.E., Wyatt jr. J.L., Rizzo J.F. Multi-electrode stimulation and recording in the isolated retina. *Journal of Neuroscience Methods*, 2000; 101: 31-42

55 Guenther E., Troeger B., Schlosshauer B., Zrenner E.. Long-term survival of retinal cell cultures on retinal implant materials. *Vis Res*, 1999; 39: 3988-3994

56 Guttman C. Hydroview calcification resolved. *Ophthalmology Times*, 2001; 4: 26

57 Hayashi H., Hayashi K., Nakao B. Quantitative comparison of posterior capsule opacification after polymethylmethacrylat, silicone, and soft acrylic intraocular lens implantation. *Arch Ophthalmol*, 1998; 116: 1579-1582

58 Heiduschka P., Thanos S. Implantable bioelectronic interfaces for lost nerve functions. *Progress in Neurobiology*, 1998, 55: 1-29

59 Hesse L., Schanze T., Wilms M., Eger M. Implantation of retina stimulation electrodes and recording of electrical stimulation responses in the visual cortex of the cat. *Graefes Arch Clin Exp Ophthal*, 2000; 238: 840-845

60 Hoerauf H., Menz D.H., Dresch J., Laqua H. Use of O44 as a solvent for silicone oil adhesions on intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg*, 1999 ; 25 : 1392-1393

61 Holladay J.T., Lang A., Portney V. Analysis of edge glare phenomena in intraocular lens edge designs. *J Cataract Refract Surg*, 1999; 25: 748-752

62 Hollick E.J., Spalton D.J., Ursell P.G., Pande M.V. Biocompatibility of poly(methylmethacrylate), silicone, and AcrySof intraocular lenses: randomized comparison of the cellular reaction on the anterior lens surface. *J Cataract Refract Surg*, 1998; 24: 361-366

63 Hollick E.J., Spalton D.J., Ursell P.G., et al. The effect of polymethylenmethacrylate, silicone, and polyacrylic intraocular lenses on posterior capsular opacification 3 years after cataract surgery. *Ophthalmology*, 1999; 106: 49-54; discussion 54-55

64 Hollick E.J., Spalton D.J., Ursell P.G. Surface cytologic features on intraocular lenses: can increased biocompatibility have disadvantages? *Arch Ophthalmol*, 1999; 117: 872-878

65 Humayun M.S., de Juan jr E., Dagnelie G., Greenberg R.J., Propst R., Philips D.H.. Visual perceptions elicited by electrical stimulation of retina in blind humans. *Arch. Ophthalmol.*, vol. 114, pp 40-46, 1996

66 Humayun M.S., de Juan jr. E., Weiland J.D., Greenberg R. An implantable neuro-stimulator device for a retinal prosthesis. *IEEE International Solid-State Circuits TP 12.7*, 1999

67 Humayun M.S.. Intraocular retinal prosthesis. *Tr. Am. Ophth. Soc. Vol. 99*, 2001: pp. 271-300

68 Humayun M.-S., Weiland J.-D., Fujii G.-Y., Greenberg R., Williamson R., Little J., Mech B., Cimmarusti V., Van Boemel G., Dagnelie G., de Juan E. Visual perception in a blind subject with a chronic microelectronic retinal prosthesis. *Vis. Res.*, 2003; 43: 2573-2581

69 Hurwitz B.E., Dietrich W.D., McCabe P.M., Alonson O., Watson B.D. Amphetamine promotes recovery from sensory-motor integration deficit after thrombotic infarcation of the primary somatosensory rat cortex. *Stroke*, 1991; 22: 648-654

70 Kasten E., Sabel B.A. Visual field enlargement after computer training in brain-damaged patients with homonymous deficits: an open pilot trial. *Retorative Neurology and Neuroscience*, 1995; 8: 113-127

71 Kasten E., Sabel B.A., Wüst S., Behrens-Baumann W. Computer-based training for the treatment of parial blindness. Nature medicine, 1998; 4: 1083-1087

72 Katsipris J.M., Koliakou K., Petropoulos I.K., Kostas A.G.. Opacification of hydrophilic acrylic intraocular lenses: A clinical and ultrastructural analaysis of three explanted lenses. Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde 2003; 165-169

73 Keuch R., Schnoy N., Bleckmann H. Katarakt: Rasterelektronenmikroskopische und immunhistochemische Untersuchungen einer explantierten phaken Hinterkammerlinse (ICL-M, STAAR). Der Ophthalmologe, Abstract Volume 98, Issue 5 (2001), pp. 482-486

74 Klüver H. Functional significance of the geniculo-striate system. Biological symposia, 1942; 7: 253-299

75 Kobuch K., Sachs H., Zrenner E., Gabel V.P.. An ab externo transchoroidal access to the subretinal implantation of microphotodiodes. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1998; 39: S903

76 Kohler K., Hartmann J.A., Werts D., Zrenner E. Histologische Untersuchungen zur Netzhautdegeneration und zur Gewebeverträglichkeit subretinaler Implantate. Der Ophthalmologe, 2001; 98: 364-368

77 Kohnen T., Lambert R.J., Koch D.D. Incision sizes for folderable intraocular lenses. Ophthalmology, 1997; 104: 1277-1286

78 Lambert V., Laloyaux C., Schmitt C., Gérard B., Delbeke J., Veraart C. Localisation, discrimination, and grasping of daily life objects with an implanted optic nerve prosthesis. IOVS 2003, 03-A-3585

79 Leaming D.V. Practice styles and preferences of ASCRS-members-1999 survey. J Cataract Refract Surg, 2000; 26: 913-921

80 Marmalis N. Explantation of intraocular lenses. *Curr Opin Ophthalmology* 2000; 11: 289-295

81 Maynard E.M., Fernandez E., Normann R.A. Improving the recording stability of chronically implanted electrode arrays, 1999

82 McCreery D.B., Agnew W.F., Yuen T.G.H, Bullara L.A. Comparison of neural damage induced by electrical stimulation with faradaic and capacitor electrodes. *Ann Biomed Eng*, 1988; 16: 463-481

83 McCreery D.B., Agnew W.F., Yuen T.G.H., Bullara L.A. Charge density and charge per phase as cofactors in neural injury induced by electrical stimulation. *IEEE Trans Biomed Eng*, 1990; 37: 996-1001

84 McCreery D.B., Yuen T.G.H, Agnew W.F., Bullara L.A. A characterization of the effects on neuronal excitability due to prolonged microstimulation with chronically implanted microelectrodes. *IEEE Trans Biomed Eng*, 1997; 44: 931-939

85 Mitooka K., Hiroshi T., Takuya S. Glistenings in acrylic IOLs. ASCRS Symposium on cataract, IOL, and refractive surgery, Seattle, Washington 1999.

86 Mohler C.W., Wurtz R.H. Role of the striate cortex and superior colliculus in visual guidance of saccadic eye movements. *Journal of Neurophysiology*, 1977; 40: 74-94

87 Normann R.A., Maynard E.M., Rousche P.J., Warren D.J. A neural interface for a cortical vision prosthesis. *Vision Res.* 39; 1999: 2577-2587

88 Olson R., Cameron R., Hovis T., et al. Clinical evaluation of the unfold. *J Cataract Refract Surg*, 1997; 23: 1384-1389

89 Olson R.J. New cases of crystalline deposits on intraocular lenses not related to any specific viscoelastic (letter). *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 1229

- 90 Olson R.J., Caldwell K.D., Crandall A.S., et al. Intraoperative crystallization on the intraocular lens surface. *Am J Ophthalmol*, 1998; 126: 177-184
- 91 Omar O., Piresh A., Mamalis N., Olson R.J. In vitro analysis of AcrySof intraocular lens glistenings in AcryPak and Wagon Wheel packaging. *J Cataract Refract Surg*, 1998; 24: 107-113
- 92 Oner H.F., Durak I., Saatci O. Late postoperative opacification of hydrophilic acrylic intraocular lenses. *Ophthalmic Surg Lasers* 2002; 33: 304-308
- 93 Peng Q, Apple D.J., Arthur S., Merrit J., Escobar Gomez M., Hoddinott D. "Snowflake" or "crystalline" opacification of poly(methyl methacrylate) (PMMA) intraocular lens optic biomaterial: a newly described syndrome caused by an unexpected late biodegradation of PMMA. *Int Ophth Clinics*, 2001
- 94 Perlman J. I., Chow A.Y., Peachey N.S.. Subretinal implantation of a high density microphotodiode array in the cat retina. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. Suppl.*, Vol. 37, no. 3, p. S96, 1996, Abstract
- 95 Peyman G., Chow A.Y., Liang C., Chow V.Y., Perlman J.I., Peachey N.S.. Subretinal semiconductor microphotodiode array. *Ophthalmic Surg Lasers*, 1998; 29: 234-241
- 96 Piyathaisere D.V., Margalit E., Chen S.J., et al. Effects of short-term exposure to heat on the retina (abstract). *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2001; 42 (Suppl): S814
- 97 Pleger B., Foerster A.-F., Widdig W., Henschel M., Nicolas V., Jansen A., Frank A., Knecht S., Schwenkreis P., Tegenthoff M. Functional magnetic resonance imaging mirrors recovery of visual perception after repetitive tachistoscopic stimulation in patients with partial cortical blindness. *Neuroscience Letters*, 2003; 335: 192-196

98 Potts A.M., Inoue J., Buffum D. The electrically evoked response of the visual system (EER). Invest. Ophthalmol., vol. 7, pp. 269-278, 1968

99 Pudenz R.H., Bullara L.A., Talalla A. Electrical stimulation of the brain. I. Electrodes and electrode arrays. Surg Neurol, 1975; 4: 37-42

100 Pudenz R.H., Bullara L.A., Dru D., Talalla A. Electrical stimulation of the brain. II. Effects on the blood-brain barrier. Surg Neurol, 1975; 4: 265-270

101 Pudenz R.H., Bullara L.A., Jacques S., Hambrecht F.T. Electrical stimulation of the brain. III. The neural damage model. Surg Neurol, 1975; 4: 389-400

102 Ravalico G., Baccara F., Lovisato A., Tognetto D. Postoperative cellular reaction on various intraocular lens materials. Ophthalmology, 1997; 104: 1084-1091

103 Riu P.J., Foster K.R. Heating of tissue by near-field exposure to a dipole: a model analysis. IEEE Trans Biomed Eng, 1999; 46: 911-917

104 Rizzo J.F., Wyatt J.L.. Prospects for a visual prosthesis. Neuroscientist, 1997; 3: 251-262

105 Rizzo J.F., Loewenstein J., Wyatt J.L. Development of an epiretinal electronic visual prosthesis: the Harvard Medical School – Massachusetts Institute of Technology Research Program. In: Hollyfield et al. (eds) Degenerative diseases and experimental therapy. Kluwer Academic/Plenum Publishers New York, 1999: p. 463ff.

106 Rizzo J.F., Loewenstein J., Kelly S., Shire D., Herndon T., Wyatt J.L.. Electrical stimulation of human retina with a microfabricated electrode array. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1999 ; 40 : S783

107 Romero E., Deneff J.-F., Delbeke J., Robert A., Veraart C. Neural morphological effects of long term implantation of the self-sizing spiral cuff nerve electrode. *Med. Biol. Eng. Comput.*, 2001; 39: 90-100

108 Sachs H.G., Kobuch K., Miliczek K.-D., Zrenner E., Gabel V.-P.. Implantation von subretinalen Mikrophotodioden am Tiermodell. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 1998; 213: S13

109 Sachs H.G., Kobuch K., Zrenner E., Gabel V.-P.. Ab interno implantation of subretinal microphotodiodes in rabbit and micropig. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1998; 39: S903

110 Sachs H.G., Kobuch K., Miliczek K. D., Kohler K., Zrenner E., Gabel V.-P. The Yucatan Micropig Model for Implantation of Subretinal Microphotodiode Arrays (MPDA) in visual prosthetic research. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1999; 40: 734

111 Sachs H.G., Kobuch K., Köhler M. et al. Subretinal implantation of electrodes for acute stimulation of the retina to evoke cortical responses in minipig. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000; 41: S102

112 Samuelson T.W., Chu Y.R., Kreiger R.A. Evaluations of giant-cell deposits on foldable intraocular lenses after combined cataract and glaucoma surgery. *J Cataract Refract Surg*, 2000; 26: 817-823

113 Schlosshauer B., Hof A., Guenther E., Zrenner E., Haemmerle H. Retina prosthesis model: optoelectronic stimulation of neurons on micro-photodiode arrays in-vitro. *Biomed Microdev*, 1999; 2: 61-72

114 Schmidbauer J.M., Apple D.J., Auffahrt G.U., Peng Q., Pandey S.K., Werner L., Escobar-Gomez M., Vargas L.G.. Komplikationsprofile von Hinterkammerlinsen. Eine Analyse 586 faltbarer und 2.077 rigider (PMMA-) explantierter Intraokularlinsen. *Der Ophthalmologe*, Abstract Volume 98, Issue 11 (2001), pp. 1029-1035

115 Schmidbauer J.M., Werner L., Apple D.J. Postoperative Trübung von Hinterkammerlinsen – eine Übersicht. Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde 2001; 586-594.

116 Schmidbauer J.M., Vargas L.G., Apple D.J., Auffahrt G.U., Peng Q., Arthur S.N., Escobar-Gomez M. Nachstarrate, Zentrierverhalten, Biokompatibilität und Fixation intraokularer Faltlinsen – eine Millenniums-Analyse 1221 pseudophaker Autopsieaugen. Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde 2002; 649-657.

117 Schmidt S., Bak M.J., Hambrecht F.T., Kufra C.V., O'Rourke K., Schmidt E.M., Horch K., Normann R.A. Biocompatibility of silicon-based electrode arrays implanted in feline cortical tissue. Journal of Biomedical Materials Research, 1993; 27: 1393-1399

118 Schmidt E.M., Bak M.J., Hambrecht F.T., et al. Feasibility of a visual prosthesis for the blind based on a intracortical microstimulation of the visual cortex. Brain 1996; 119: 507-522

119 Schubert M.B., Stelzle M., Graf M., Stett A., Nisch W., Graf H.G., Haemmerle H., Gabel V.-P., Hoefflinger B., Zrenner E. Subretinal implants for the recovery of vision. Proceed. IEEE Int. Conf. on Systems, Man, and Cybernetics (SMC'99, IEEE-Catalog No. 99CH37028C), Tokyo, Japan, 1999

120 Schwahn H.N., Gekeler F., Sachs H. et al. Evoked cortical responses following multifocal electrical stimulation in the subretinal space of rabbit and micropig. Invest Vis Sci, 2000; 41: S102

121 Seward H.C.. Folding intraocular lenses: materials and methods. Br J Ophthalmology 1997; 81: 340-341

122 Steinert R.F., Deacon J. Enlargement of incision width during phacoemulsification and folded intraocular lens implant surgery. Ophthalmology, 1996; 103: 220-225

123 Stensaas S.S., Stensaas L.J. Histopathological evaluation of materials implanted in the cerebral cortex. *Acta Neuropathologica*, 41(2); 1978: 145-155

124 Stett A., Weiss S., Gnauck P., Stelzle M., Nisch W., Haemmerle H Zrenner E. Towards a subretinal implant: Investigations of the chip/retina interface. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1997; 38: S41

125 Stett A., Kohler K., Weiss S., Haemmerle H., Zrenner E. Electrical stimulation of degenerated retina of RCS rats by distally applied spatial voltage patterns. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1998 ; 39 : S902

126 Stett A., Barth W., Weiss S., Haemmerle H., Zrenner E. Electrical multisite stimulation of the isolated chicken retina. *Vis Res*, 2000; 40: 1785-1795

127 Stett A, Hermann T. Assessment of the quality of seeing achievable by subretinal prosthesis. Abstract Nr. 4569, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000; 41: S859

128 Sugar J., Mitchelson J., Kraff M. Endothelial trauma and cell loss from intraocular lens insertion. *Arch Ophthalmol*, 1978; 96: 449-450

129 Tehovnik E. Electrical stimulation of enural tissue to evoke behavioral responses. *J Neurosci Methods*, 1996; 65: 1-17

130 Trocme S.D., Hung-ir L., the heparin-surface-modified lens study group. Effect of heparin-surface-modified intraocular lenses on postoperative inflammation after phacoemulsification. *Ophthalmology*, 2000; 107: 1031-1037

131 Troeger B., Guenther E., Schlosshauer B., Hoff A., Zrenner E. Biocompatibility and long-term stability of components of a multiphotodiode array intended for subretinal implantation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1997; 38: S40f

132 Ullmann S., Lichtenstein S.B., Heerlein K. Corneal opacities secondary to Viscoat. *J Cataract Refract Surg*, 1986; 12: 1116-1120

133 Veraart C., Grill W.-M., Mortimer J.-T. Selective control of muscle activation with a multipolar nerve cuff electrode. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 1993; 40: 640-653

134 Veraart C, Raftopoulos C., Mortimer J.-T., Delbeke J., Pins D., Michaux G., Vanlierde A., Parrini S., Wanet-Defalque M.-C. Visual sensations produced by optic nerve stimulation using an implanted self-sizing spiral cuff electrode. *Brain Research*, 1998; 813: 181-186

135 Veraart C., Wanet-Defalque M.-C., Gérard B., Vanlierde A, Delbeke J., Pattern recognition with the optic nerve visual prosthesis. *Artificial Organs*, 2003, 27; 996-1004

136 Walkow T., Anders N., Pham D.T., Wollensack J. Clinical investigation: Causes of severe decentration and subluxation of intraocular lenses. *Graefe's Archive for clinical and experimental Ophthalmology*. Abstract Volume 236, Issue 1 (1997), pp. 9-12

137 Walter P., Szurman P., Vobig M., et al. Successful long-term implantation of electrically inactive epiretinal microelectrode arrays in rabbits. *Retina*, 1999; 19: 546-552

138 Weiss S., Herrmann T., Stett A., Zrenner E., Haemmerle H. Analysis of field potentials and spike patterns evoked by local electrical stimulation of the chicken retina. In: Hollyfield et al. (eds) *Degenerative diseases and experimental therapy*. Kluwer Academic/Plenum Publishers New York, 1999, pp. 407-416

139 Werner L., Apple D. J., Escobar-Gomez M., Ohrstrom A., Crayford B. B., Bianchi R. et al. Postoperative deposition of calcium on the surfaces of a hydrogel intraocular lens. *Ophthalmology* 2000; 107: 2179-2185

140 Werner L., Apple D.J., Kaskaloglu M., Pandey S.K.. Dense opacification of the optical component of a hydrophilic acrylic intraocular lens. A clinicopathological analysis of 9 explanted lenses. J Cataract Refract Surg 2001; 27: 1485-1492

141 Widdig W., Pleger B., Rommel O., Malin J.-P., Tegenthoff M. Repetitive visual stimulation: A neuropsychological approach to the treatment of cortical blindness. Neuro Rehabilitation, 2003; 18: 227-237

142 Winter G., Leray J., de Groot K. Evaluation of biomaterials. New York, Wiley & Sons, 1980

143 Wyatt J., Rizzo J. Ocular implants for the blind. IEEE Spectrum, Mag. pp. 47-53, 1996

144 Yagi H. Efficient stimulation inducing neural activity in retinal implant. IEEE, 1999; 409-413

145 Yu A.K.F., Shek T.W.H. Hydroxyapatite formation on implanted intraocular lenses. Arch Ophthalmol, 2001; 119: 611-614

146 Yuen T., Agnew W.F., Bullara L., McCreery D.B. Biocompatibility of electrodes and materials in the central nervous system, in Agnew W.F., McCreery D.B. (eds): Neural Prostheses, Fundamental studies. New Jersey, Prentice-Hall, 1990; 197-223

147 Zihl J., von Cramon D. Restitution of visual function in patients with cerebral blindness. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 1979; 42: 312-322

148 Zihl J. Recovery of visual functions in patients with cerebral blindness. Experimental Brain Research, 1981; 44: 159-169

149 Zihl J. Zentrale Sehstörungen. Nervenheilkunde, 1998; 17: 336-343

150 Zihl J. Rehabilitation of visual disorders after brain injury. Psychology Press, Hove, UK 2000

151 Zrenner E., Miliczek K.D., Gabel V.-P. et al. The development of subretinal microphotodiodes for replacement of degenerated photoreceptors (see comments). Ophthalmic Res, 1997; 29: 269-280

152 Zrenner E., Stett A., Weiss S. et al. Can subretinal microphotodiodes successfully replace degenerated photoreceptors? Vis Res, 1999; 39: 2555-2567

153 Zrenner E. "Retina-Implantate"-Ersatz von Retinafunktionen durch technische Implantate: Ein gangbarer Weg zur Wiederherstellung des Sehens? Der Ophthalmologe 2001; 98: 353-356

154 Zrenner E. Will retinal implants restore vision? Science, 2002; 295: 1022-1025.

8. Bildnachweis

01 Schmidbauer J.M., Postoperative Trübung von Hinterkammerlinsen – eine Übersicht. Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde 2001

02 Schmidbauer J.M., Postoperative Trübung von Hinterkammerlinsen – eine Übersicht. Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde 2001

03 Schmidbauer J.M., Postoperative Trübung von Hinterkammerlinsen – eine Übersicht. Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde 2001

04 Dick H.B., Aktueller Vergleich von Intraokularlinsen. Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde 2001

05 Schmidbauer J.M., Postoperative Trübung von Hinterkammerlinsen – eine Übersicht. Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde 2001

06 Dick H.B., Aktueller Vergleich von Intraokularlinsen. Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde 2001

07 Dick H.B., Aktueller Vergleich von Intraokularlinsen. Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde 2001

08 Schmidbauer J.M., Postoperative Trübung von Hinterkammerlinsen – eine Übersicht. Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde 2001

09 Schmidbauer J.M., Postoperative Trübung von Hinterkammerlinsen – eine Übersicht. Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde 2001

10 Schmidbauer J.M., Postoperative Trübung von Hinterkammerlinsen – eine Übersicht. Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde 2001

11 Schmidbauer J.M., Postoperative Trübung von Hinterkammerlinsen – eine Übersicht. Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde 2001

12 Schmidbauer J.M., Postoperative Trübung von Hinterkammerlinsen – eine Übersicht. Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde 2001

13 Schmidbauer J.M., Postoperative Trübung von Hinterkammerlinsen – eine Übersicht. Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde 2001

14 Dick H.B., Aktueller Vergleich von Intraokularlinsen. Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde 2001

15 Schmidbauer J.M., Postoperative Trübung von Hinterkammerlinsen – eine Übersicht. Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde 2001

16 Schmidbauer J.M., Postoperative Trübung von Hinterkammerlinsen – eine Übersicht. Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde 2001

17 Schmidbauer J.M., Postoperative Trübung von Hinterkammerlinsen – eine Übersicht. Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde 2001

18 Schmidbauer J.M., Postoperative Trübung von Hinterkammerlinsen – eine Übersicht. Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde 2001

19 Zrenner E., Subretinal microphotodiode arrays to replace degenerated photoreceptors, Vis Res 1999

20 Fichter C., Brain-Computer-Interfaces, 2002

21 Zrenner E., Subretinal microphotodiode arrays to replace degenerated photoreceptors, Vis Res 1999

22 Zrenner E., Subretinal microphotodiode arrays to replace degenerated photoreceptors, Vis Res 1999

23 Fichter C., Brain-Computer-Interfaces, 2002

24 Fichter C., Brain-Computer-Interfaces, 2002

25 Fichter C., Brain-Computer-Interfaces, 2002

26 Fichter C., Brain-Computer-Interfaces, 2002

27 Zrenner E., Will Retinal Implants Restore Vision?, Science Vol. 295, 2002

28 Zrenner E., Will Retinal Implants Restore Vision?, Science Vol. 295, 2002

29 Zrenner E., Will Retinal Implants Restore Vision?, Science Vol. 295, 2002

30 Zrenner E., Will Retinal Implants Restore Vision?, Science Vol. 295, 2002

31 Zrenner E., Will Retinal Implants Restore Vision?, Science Vol. 295, 2002

32 Weiler R., Der Chip im Auge, Einblicke 39, 2004

33 Uhlig C.E., Elektrostimulation des visuellen Systems, Der Ophthalmologe 11, 2001

34 Hoier N., Szal P., Neuroprothetik, Uni Hamburg, 2003

35 Normann R.A., A neural interface for a cortical vision prosthesis. Vision Res. 39; 1999

36 Weiler R., Der Chip im Auge, Einblicke 39, 2004

37 Heiduschka P., Implantable bioelectronic interfaces for lost nerve functions. Progress in Neurobiology, 1998

Lebenslauf

Geboren	am 29. August 1972, in Bünde
Eltern	Siegfried Hähnel, Abteilungsleiter Marietta Hähnel, geb. Vogelsang, Näherin
Familienstand	verheiratet, 1 Tochter
Schulbildung	1979 – 1983 Grundschule Belke-Steinbeck 1983 – 1992 Widukind-Gymnasim Enger
Schulabschluß	Abitur, 5. Juni 1992
Berufsausbildung	Ausbildung zum Industriekaufmann, 1994 - 1997
Studium Zahnmedizin	Sommersemester 1997 bis Wintersemester 2003/2004 Westfälische Wilhelms Universität Münster
Naturwissenschaftliche Vorprüfung	26. März 1999 Westfälische Wilhelms Universität Münster
Zahnärztliche Vorprüfung	26. September 2000 Westfälische Wilhelms Universität Münster
Zahnärztliche Prüfung	20. Januar 2004 Westfälische Wilhelms Universität Münster
Approbation als Zahnarzt	02. Februar 2004 Bezirksregierung Münster
Berufliche Tätigkeit	01. April 2004 – 31. Januar 2007, Vorbereitungsassistent seit 01. Februar 2007, angestellter Zahnarzt

Danksagung

Zum Abschluss meiner Dissertation möchte ich allen denjenigen Menschen herzlich danken, die mich bei meiner wissenschaftlichen Arbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gebührt...

...an erster Stelle Herrn Prof. Dr. Dr. Solon Thanos, Leiter der Experimentellen Ophthalmologie der Universitäts-Augenklinik Münster, für die hilfreiche Unterstützung während dieser Arbeit. Durch seine verständnisvolle Art ist diese Arbeit erst möglich geworden.

... meiner Frau Maureen, für die große Unterstützung während der gesamten Zeit

...Katja Pittelkow, für die große Hilfe grammatikalische und sprachliche Hilfe.

...sowie allen Freunden, die es an manchen Tagen nicht einfach hatten mit mir.

Vlotho, im April 2007