

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde  
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Holger Busse -

**Vorklinische Testung neu entwickelter, elektronischer  
Netzhautimplantate am Tiermodell nicht-humaner  
Primat**

**INAUGURAL - DISSERTATION**

ZUR

Erlangung des doctor rerum medicinalium

der Medizinischen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von:

Niggemann, Birgit; geb. Hülskötter  
aus Münster/Westfalen

2007

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Volker Arolt

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. Holger Busse

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Heinrich Gerding

Tag der mündlichen Prüfung: 13.7.2007

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde  
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Holger Busse –  
Referent: Univ.-Prof. Dr. Holger Busse  
Koreferent: Prof. Dr. Heinrich Gerding

### **ZUSAMMENFASSUNG**

Vorklinische Testung neu entwickelter, elektronischer Netzhautimplantate  
am Tiermodell nicht-humaner Primat  
Niggemann, Birgit

**Ziel der Arbeit:** Das Ziel der Arbeit war die vorklinische Testung eines neu entwickelten Netzhautimplantates zur Wiederherstellung des Sehens bei Patienten mit Netzhautdegenerationen. Die Auswirkungen des chirurgischen Eingriffes und die Biokompatibilität des Implantates wurden überprüft.

**Methode:** Bei 6 nicht-humanen Primaten wurden Implantate mit 2, 5, 8, 10 oder 100 Elektroden auf die Sklera aufgenäht, um eine Penetration der Elektroden durch Sklera, Aderhaut und Netzhaut zu ermöglichen. Die Verträglichkeit über einen Zeitraum von bis zu 6 Monaten wurde mit Hilfe von klinischer Pathologie, Ophthalmoskopie, Fundus Fotografie, Fluoreszenzangiographie, Augeninnendruckmessung, Elektretinographie, visuell evozierter Potentiale und Histologie überprüft.

**Ergebnisse:** Während der 6 Monate wurden weder Netzhautablösungen, noch Neovaskularisationen oder größere Blutungen beobachtet. Bei den meisten Implantaten penetrierten die Elektroden vollständig. Eine proliferative Vitreoretinopathie im Bereich der Elektrodenpenetration trat im Nachbeobachtungszeitraum nicht auf. Die Fluoreszenzangiographien zeigten nur einen lokal sehr begrenzten Austritt von Fluoreszein im Bereich direkt um die Elektroden. Die Messungen des Augeninnendrucks, die Elektretinogrammergebnisse und die Daten der visuell evozierten Potentiale zeigten keine wesentlichen Veränderungen, die auf das Implantat zurückzuführen waren. Histologisch kam es zur Bildung einer bindegewebsartigen Kapsel um das Implantat, zu Entzündungsreaktionen und einer Störung der Schichtung der Retina mit degenerierter innerer und äußerer Körnerschicht im Bereich einiger Penetrationsstellen. Beim 100-Elektroden-Implantat zeigte sich im Bereich des Implantats eine deutliche Veränderung der Sklera und in den Bereichen der Penetration eine deutliche Gewebereaktion der Netzhaut.

**Schlussfolgerung:** Die Ergebnisse zeigen, dass die Implantation auf die Sklera mit anschließender Penetration der Elektroden bis zur Netzhaut oder zum Glaskörper sehr gut vertragen wurde und eine neue Alternative als ein elektronisches Netzhautimplantat darstellt.

Für diese tierexperimentelle Arbeit liegt eine Genehmigung vom 27.2.2003 mit Aktenzeichen 50.0835.1.0. (G 11/2003) vor.

Tag der mündlichen Prüfung: 13.7.2007



Für meine Eltern

## INHALTSVERZEICHNIS

Seite

### ZUSAMMENFASSUNG

INHALTSVERZEICHNIS ..... 1

ABKÜRZUNGEN ..... 4

<b>1.</b>	<b>EINLEITUNG.....</b>	<b>5</b>
1.1.	Hintergrund.....	5
1.2.	Bisherige Forschungsansätze.....	6
1.2.1.	Kortikale Anbindung.....	6
1.2.2.	Anbindung an den Sehnerv.....	7
1.2.3.	Intrasklerale Anbindung (suprachorodiale, transretinale Stimulation)..	7
1.2.4.	Retinale Anbindung.....	7
	Das subretinale Implantat.....	8
	Das epiretinale Implantat.....	10
1.3.	Das neu entwickelte Implantat.....	12
<b>2.</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>14</b>
2.1.	Angaben zu den Tieren.....	14
2.1.1.	Spezies und Herkunft.....	14
2.1.2.	Quarantäne, Akklimatisierung und Gesundheitsüberprüfung.....	14
2.1.3.	Geburtsdatum und Körpergewicht.....	15
2.1.4.	Haltung.....	15
2.2.	Implantation.....	16
2.2.1.	Tier Nummer 22080M.....	16
2.2.2.	Tier Nummer 22083M.....	17
2.2.3.	Tier Nummer 22093M.....	17
2.2.4.	Tier Nummer 21043F.....	18
2.2.5.	Tier Nummer 22104M.....	18
2.2.6.	Tier Nummer 22096M.....	19
2.3.	Postoperative Behandlung.....	19
2.4.	Untersuchungen.....	21
2.4.1.	Klinische Beobachtung.....	21
2.4.2.	Klinische Pathologie.....	21
	Hämatologie.....	22
	Klinische Chemie.....	22
2.4.3.	Ophthalmoskopie.....	24
2.4.4.	Fundusphotographie und Fluoreszenz angiographie.....	24
2.4.5.	Augeninnendruck (IOP) Messungen.....	25
2.4.6.	Elektroretinographie (ERG).....	25
2.4.7.	Visuell Evozierte Potentiale (VEPs).....	28
2.4.8.	Übersicht über die durchgeführten Untersuchungen.....	29
2.5.	Sektion und Histologie.....	31
2.5.1.	Färbungen.....	39
2.6.	Statistik.....	43

3.	<b>ERGEBNISSE</b> .....	44
3.1.	Tier Nummer 22083M (2 Elektroden) .....	44
3.1.1.	Klinische Beobachtung .....	44
3.1.2.	Klinische Pathologie .....	44
3.1.3.	Ophthalmoskopie, Fundusfotographie und Fluoreszenzangiographie .....	45
3.1.4.	Augeninnendruck Messungen .....	49
3.1.5.	Elektroretinographie (ERG) .....	50
3.1.6.	Visuell Evozierte Potentiale (VEPs) .....	69
3.1.7.	Histologie .....	71
3.2.	Tier Nummer 22080M (2 Elektroden) .....	75
3.2.2.	Klinische Beobachtung .....	75
3.2.3.	Klinische Pathologie .....	75
3.2.4.	Ophthalmoskopie, Fundusfotographie und Fluoreszenzangiographie .....	76
3.2.5.	Augeninnendruck Messungen .....	80
3.2.6.	Elektroretinographie (ERG) .....	81
3.2.7.	Visuell Evozierte Potentiale (VEPs) .....	102
3.2.8.	Histologie .....	103
3.3.	Tier Nummer 22093M (5 Elektroden) .....	105
3.3.2.	Klinische Beobachtung .....	105
3.3.3.	Klinische Pathologie .....	105
3.3.4.	Ophthalmoskopie, Fundusfotographie und Fluoreszenzangiographie .....	105
3.3.5.	Augeninnendruck Messungen .....	108
3.3.6.	Elektroretinographie (ERG) .....	109
3.3.7.	Visuell Evozierte Potentiale (VEPs) .....	129
3.3.8.	Histologie .....	130
3.4.	Tier Nummer 21043F (8 Elektroden) .....	134
3.4.1.	Klinische Beobachtung .....	134
3.4.2.	Klinische Pathologie .....	134
3.4.3.	Ophthalmoskopie, Fundusfotographie und Fluoreszenzangiographie .....	134
3.4.4.	Augeninnendruck Messungen .....	140
3.4.5.	Elektroretinographie (ERG) .....	140
3.4.6.	Visuell Evozierte Potentiale (VEPs) .....	160
3.4.7.	Histologie .....	162
3.5.	Tier Nummer 22104M (10 Elektroden) .....	165
3.5.1.	Klinische Beobachtung .....	165
3.5.2.	Klinische Pathologie .....	165
3.5.3.	Ophthalmoskopie, Fundusfotographie und Fluoreszenzangiographie .....	165
3.5.4.	Augeninnendruck Messungen .....	168
3.5.5.	Elektroretinographie (ERG) .....	169
3.5.6.	Visuell Evozierte Potentiale (VEPs) .....	189
3.5.7.	Histologie .....	190
3.6.	Tier Nummer 22096M (100 Elektroden) .....	193
3.6.1.	Klinische Beobachtung .....	193
3.6.2.	Klinische Pathologie .....	193
3.6.3.	Ophthalmoskopie, Fundusfotographie und Fluoreszenzangiographie .....	193
3.6.4.	Augeninnendruck Messungen .....	197
3.6.5.	Elektroretinographie (ERG) .....	199
3.6.6.	Visuell Evozierte Potentiale (VEPs) .....	220
3.6.7.	Histologie .....	222

4.	DISKUSSION.....	226
4.1.	Allgemein.....	226
4.2.	Ausblick.....	231
5.	LITERATURVERZEICHNIS.....	232
6.	DANKSAGUNG.....	237
7.	LEBENS LAUF.....	238
8.	ANHANG.....	I
8.1.	Individuelle Daten.....	I
8.2.	Tierversuchsgenehmigung.....	LXVIII

**Abkürzungen**

Abb.	Abbildung
AMD	altersabhängige Makula Degeneration
ca.	cirka
ERG	Elektroretinogramm
EEU	externe elektronische Einheit
EvG	Elastika-van-Gieson
HE	Hämatoxylin und Eosin
IEU	interne elektronische Einheit
IOP	Augeninnendruck
LA	linkes Auge
mc <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>	Millicandela Sekunde / Quadratmeter
MPDA	Mikrophotodioden - Array
miRI	minimal invasives Retina Implantat
ms	Millisekunde
PAS	Periodic Acid Schiff
PMMA	Polymethylmethacrylat
RA	rechtes Auge
RP	Retinitis pigmentosa
SB	Standardblitz
Stabw.	Standardabweichung
Tab.	Tabelle
VEP	Visuell evozierte Potentiale
μV	Mikrovolt

# 1. Einleitung

## 1.1. Hintergrund

Die drei häufigsten nicht infektiösen Ursachen der Erblindung sind die Linsentrübung, das Glaukom („Grüner Star“) und die Netzhautdegeneration. Die Linsentrübung und das Glaukom sind mit operativen und medikamentösen Methoden der Augenheilkunde soweit zu behandeln, dass in der Regel eine Erblindung zu vermeiden ist und diese Erkrankungen epidemiologisch als Erblindungsursache an Bedeutung verloren haben. Für die Netzhautdegenerationen, denen unter den aktuellen Bedingungen die größte Bedeutung als Erblindungsursache zukommt, konnte bisher noch kein wirksamer therapeutischer Ansatz gefunden werden. Derzeit sind in Deutschland etwa 17.000 Menschen pro Jahr neu von einer Erblindung betroffen. In mehr als der Hälfte aller Fälle geht die Ursache der Erblindung auf eine Netzhauterkrankung zurück (39, 63). Der größte Anteil davon entfällt auf distale Netzhauterkrankungen mit primärer Lokalisation des Krankheitsgeschehens im Bereich der Photorezeptoren oder dem damit assoziierten Pigmentepithel. Die beiden häufigsten Erblindungsursachen dieser Gruppe sind die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) und die Retinitis pigmentosa (RP). Weltweit leiden etwa drei Millionen Menschen – in der Bundesrepublik Deutschland etwa 30.000 bis 40.000 – an einer der verschiedenen Formen der Retinitis pigmentosa (45). In der Vergangenheit wurde eine Reihe von Therapieversuchen durchgeführt. Keine dieser Therapien konnte überzeugend nachweisen, dass es zu einer Besserung des Visus oder des Gesichtsfeldes kommt (58). Es handelte sich dabei um die Immunstimulation (59), Vitamingabe (5), Sauerstofftherapie (51), Skleraresektion und Kombinationen dieser Verfahren und andere (4, 44).

Die altersbedingte Makuladegeneration ist die häufigste Ursache von irreversibler Erblindung bei Menschen über 65 Jahren in den USA, Westeuropa, Australien und Japan (2).

Alle zurzeit vorhandenen medikamentösen Behandlungen der altersabhängigen Makuladegeneration zielen weitestgehend auf das Stoppen der Neovaskularisierung hin (6, 11, 27, 38, 56). Es handelt sich bei der Behandlung nicht um eine Heilung, sondern um das Aufhalten einer weiteren Verschlechterung. Für Menschen in einem späten Stadium ist diese Therapie daher nicht von Nutzen.

Als eine Chance zur Rehabilitation von Menschen, die aufgrund einer Netzhautdegeneration erblindet sind, bietet sich die Möglichkeit, die verlorengegangene Funktion zumindest teilweise durch implantierbare elektronische Systeme zu ersetzen bzw. zu ergänzen. Dabei soll mit Hilfe von Implantaten durch Elektrostimulation des visuellen Systems Bildinformationen auf noch funktionierende Nervenzellen des visuellen Systems übertragen werden.

## **1.2. Bisherige Forschungsansätze**

An diesem Ziel, mit Hilfe von elektrischer Stimulierung eine Verbesserung der Wahrnehmung für blinde Patienten zu erreichen, arbeiten mehrere international tätige Arbeitsgruppen. Es bestehen zur Zeit vier verschiedene Konzepte, durch welche die Arbeitsgruppen diesem Ziel näher kommen wollen.

### **1.2.1. Kortikale Anbindung**

Das Konzept der kortikalen Anbindung wurde von Brindley und anderen (7, 10, 21, 23, 24) in den späten 60-iger Jahren angewendet. Hierbei wurde die direkte elektrische Stimulation des visuellen Kortex untersucht. Die Stimulationsversuche zeigten einige Schwierigkeiten wie z.B. das Weiterbestehen der visuellen Eindrücke, obwohl die Stimulierung schon gestoppt war. Weiterhin waren sehr starke elektrische Ströme zur Stimulierung notwendig (8, 9).

Dobelle veröffentlichte im Jahr 2000 neuere Daten eines epikortikalen Implantats. Dabei verwendet er eine externe Kamera und einen Ultraschalldetektor für Entfernungen und Hindernisse, die beide in einem Brillengestell untergebracht sind. Diese beiden Systeme senden ihre Informationen an einen visuellen Prozessor. Hier werden die Reize für die Reizelektrodenmatrix berechnet, die über dem visuellen Kortex implantiert ist. Die Elektroden haben eine Kabelverbindung, die durch den Schädelknochen geht (21, 22). Ein besonderes Problem liegt hierbei in der sehr invasiven Operationstechnik.

Die Idee eines kortikalen Implantats wurde durch Norman (42) wieder aufgegriffen, der eine intrakortikale Stimulation mit Hilfe von penetrierenden Elektroden verwendet. Diese Anwendung hat den Vorteil, dass eine höhere spatiale Auflösung nachgewiesen

werden konnte und der Schwellenwert der Stimulation niedriger liegt als beim epikortikalen Implantat (33).

### **1.2.2. Anbindung an den Sehnerv**

Bei der Anbindung an den Sehnerv wird das eigentliche Implantat mit den Elektroden mantelartig um den Sehnerv angebracht. Dabei werden die überlebenden Ganglienzellen stimuliert. Das Prinzip basiert auf einer Kamera, einem externen Prozessor und dem eigentlichen Implantat, welches über ein Kabel mit dem Prozessor verbunden ist. Bei einem blinden Patienten konnten dadurch Sehnehmungen hervorgerufen werden (19, 20, 57). Allerdings scheinen die anatomischen und physiologischen Parameter (geringe Anzahl an Elektroden, topographische Relation der Elektroden und die Anatomie der Axone) das System bezüglich der zu erreichenden Auflösung des übertragenen Bildes stark einzuschränken (32).

### **1.2.3. Intrasklerale Anbindung (suprachoroidale, transretinale Stimulation)**

Eine weitere Forschungsgruppe arbeitet zusammen mit der Firma Nidek an einem intraskleralen Implantat (43). Hierbei wird in die Sklera eine Tasche geschnitten, in welche die stimulierenden Elektroden eingebracht werden. Die Stimulation erfolgt somit durch die Choroidea und die Netzhaut hindurch. Ein Nachteil dieser Methode ist, dass die Elektroden keinen direkten Kontakt zu den Netzhautzellen haben, die stimuliert werden sollen.

### **1.2.4. Retinale Anbindung**

Das vierte Konzept zur Verbesserung der Wahrnehmung für blinde Patienten basiert auf einer retinalen Anbindung der Implantate zur elektrischen Stimulation der Netzhaut. Für die erfolgreiche Entwicklung und Anwendung einer Netzhautprothese müssen generell vier Voraussetzungen erfüllt werden (29):

1. Eine ausreichende Anzahl an Ganglienzellen muss weiterhin zur Verfügung stehen.
2. Eine ausreichende Qualität der visuellen Wahrnehmung durch elektrische Stimulation muss gegeben sein.



3. Die technischen Möglichkeiten der Implantation, Fixierung und Explantation des Systems mit einem akzeptablen Risiko müssen überprüft worden sein und als geeignet gelten.
4. Die Verträglichkeit des Systems muss gegeben sein, sodass die verbliebene Netzhaut intakt bleibt und die visuelle Wahrnehmung über einen längeren Zeitraum gewährleistet ist.

Bei der retinalen Anbindung gibt es noch einmal zwei verschiedene Ansatzpunkte:

1. das subretinale Implantat und 2. das epiretinale Implantat.

### **Das subretinale Implantat**

Das Prinzip des subretinalen Implantats wurde von Chow und Mitarbeitern bereits in den 1990er Jahren etabliert (12-18) und wird ebenfalls in Deutschland von der SUB-RET-Gruppe unter der Leitung von Prof. Zrenner verfolgt (28, 48-50, 61-65).

Das subretinale Implantat wird zwischen das retinale Pigmentepithel und die Netzhaut implantiert (Abb. 1). Es soll das vom optischen Apparat des Auges auf die Retina abgebildete Bild in ein Muster von elektrischen Reizströmen umsetzen. Dafür wird ein Mikrophotodioden-Array (MPDA) verwendet, welches Licht in Strom umwandelt und diesen über Mikroelektroden an die Netzhaut weitergibt (28). Die notwendige Energie zur Erzeugung der Ladung sollte ausschließlich vom einfallenden Licht erzeugt werden, welches sich allerdings als zu schwach darstellte. Daher muss auf externe Energie, entweder elektromagnetischer Art oder durch Infrarotbeleuchtung, zurückgegriffen werden (61). Chow et al. verzichtet aber weiterhin auf diese zusätzliche Energiequelle. Die von seinen Patienten beschriebenen Seheindrücke stammen zum großen Teil gar nicht aus dem Netzhautbereich des Implantats und werden daher eher auf andere Ursachen als das Implantat zurückgeführt (17).

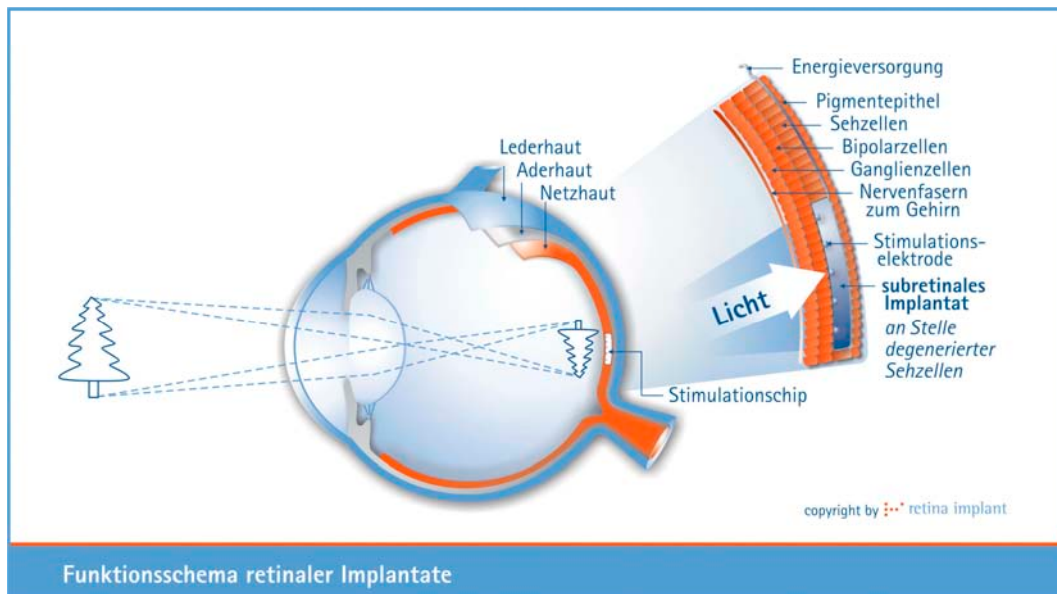


Abbildung 1: Prinzip des subretinalen Implantats (46)

Beim subretinalen Ansatz ist das Ziel, die Neurone der distalen Netzhaut (verbliebene Photorezeptoren, Bipolar-, Horizontal- und Amakrinzellen) zu stimulieren und somit die sensorische Funktion der Photorezeptoren durch elektrische Stimulation der Netzhaut zu ersetzen (52). Bei diesem Prinzip wird das retinale Netzwerk zur Informationsverarbeitung weiterhin genutzt. Daher ist es bei dem subretinalen System notwendig, dass das optische Medium ausreichend klar ist, um ein Bild im Inneren des Auges zu produzieren (62).

Zur Implantation der subretinalen Sehprothese sind zwei Zugänge entwickelt worden: ab interno und ab externo. Bei der ab-interno-Methode wird zunächst der Glaskörper entfernt. Danach wird mit einer scharfen Kanüle ein kleiner Schlitz in die Netzhaut geritzt (Retinotomie), durch den das Implantat dann von vorne in den Zwischenraum zwischen Pigmentepithel und Netzhaut geschoben wird. Bei der ab-externo-Methode wird der Chip von außen durch die Aderhaut in den Zwischenraum geschoben. Der Vorteil dieser weniger invasiven Methode besteht darin, dass der Glaskörper nicht entfernt werden muss und auch keine Retinotomie erfolgen muss (52).

Ein Problem des subretinalen Implantats stellt dar, dass das Implantat eine Barriere für den essentiellen Diffusionsprozess zwischen Choroidea und retinalem Pigmentepithel

darstellt (32). Daraus resultiert, dass eine Degeneration der darüberliegenden Netzhaut nicht ganz auszuschließen ist (66).

### Das epiretinale Implantat

Der größere Teil der internationalen Forschungsgruppen beschäftigt sich mit dem epiretinalen Implantat. Eine Gruppe verwendet dabei einen elektromagnetischen Transfer (34-37), eine andere Gruppe einen optischen Transfer (47, 60) und eine dritte Gruppe arbeitet an beidem (25, 26). Die Stimulationselektrodenfolie wird dabei auf der inneren Netzhautoberfläche platziert, sodass eine Stimulation der Ganglienzellen erfolgt (Abb. 2).

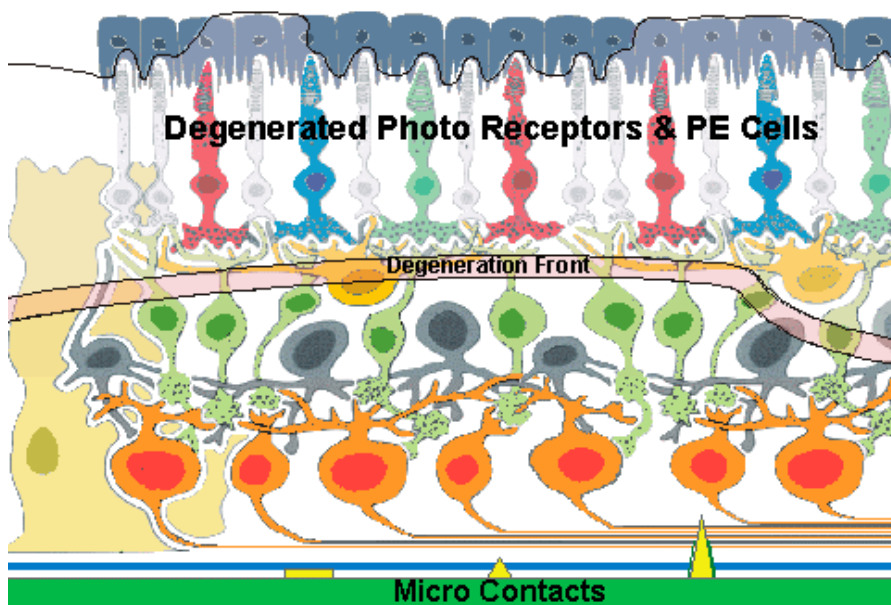


Abbildung 2: Schematischer Schnitt durch eine Vertebraten Netzhaut mit partieller Degeneration; die „Micro Contacts“ zeigen schematisch den Ort der Mikrokontaktfolie des epiretinalen Konzeptes (55)

Energie und Daten werden zu dem Implantat über induktive Kopplung oder optoelektronisch gesendet. Das Bild wird mit Hilfe einer Kamera außerhalb des Auges aufgenommen und diese Information an einen sogenannten Sehprozessor oder Retina Encoder weitergegeben. Dieser wandelt die Information des Bildes um und simuliert damit die natürliche retinale Signalverarbeitung. Das Ergebnis ist eine Stimulationspulssequenz. Die Daten, an welcher Elektrode zu welcher Zeit Pulssequenzen

abgegeben werden sollen, werden mittels eines Hochfrequenzfeldes von außen an den Empfänger gesendet. Der Empfänger ist in einer Intraokularlinse untergebracht. Von einem Sender außerhalb des Auges erhält es Energie und Daten drahtlos auf elektromagnetischem Weg und gibt diese mittels Mikrokabelverbindung an den Stimulator weiter. Der Stimulator besteht aus einer weichen Mikrokontaktfolie, die 100 und mehr Kontakte zu intakten Ganglienzellen herstellt (26), und einer Stimulationselektronik, die die Informationen vom Empfänger umsetzt. Nur bei der Gruppe um Eckmiller enthält der sogenannte Retina-Encoder die Möglichkeit, die Receptive Field Filter Parameter zu verändern und kann damit auch nach der Implantation an Eindrücke des Patienten angepasst werden. Abbildung 3 zeigt schematisch die Bestandteile des epiretinalen Grundprinzips.

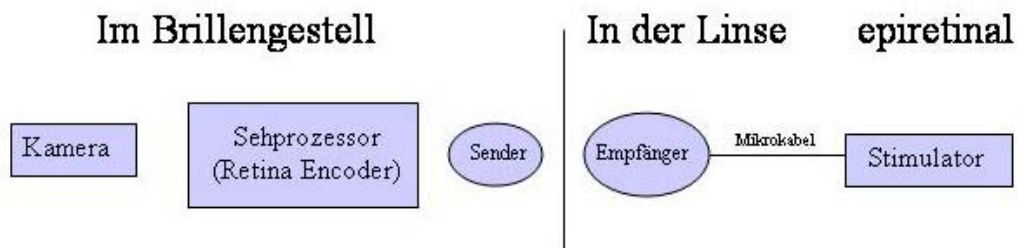


Abbildung 3: Diagramm des epiretinalen Grundprinzips

### 1.3. Das neu entwickelte Implantat

Die Grundlage des neuen Ansatzes besteht darin, Teile des epiretinalen Ansatzes mit einer neuen Implantationstechnik zu verbinden (30). Wie beim epiretinalen System wird eine Kamera in ein Brillengestell integriert. Eine externe, elektronische Einheit (EEU) enthält die Energiequelle, den Bildprozessor, den Encoder und den Transmitter. Weiterhin wird eine Spule (T-Spule) im Brillengestell integriert. Das Implantat selbst besteht aus einer empfangenden Spule (R-Spule), der internen elektronischen Einheit (IEU) und den stimulierenden Elektroden. Die schematische Darstellung dieses Systems ist in Abbildung 4 dargestellt.

Das Implantat wird auf die Sklera aufgedrückt und befestigt, sodass die Elektroden durch Sklera, Aderhaut und Netzhaut penetrieren können. Damit sind die Elektroden in Kontakt mit den Ganglienzellen und können diese stimulieren, wie es auch beim epiretinalen Ansatz der Fall ist. Ein Vorteil dieser Methode ist, dass keine Vitrektomie notwendig ist und das Implantat angenähert werden kann, wodurch keine Probleme einer instabilen Fixation auftreten.

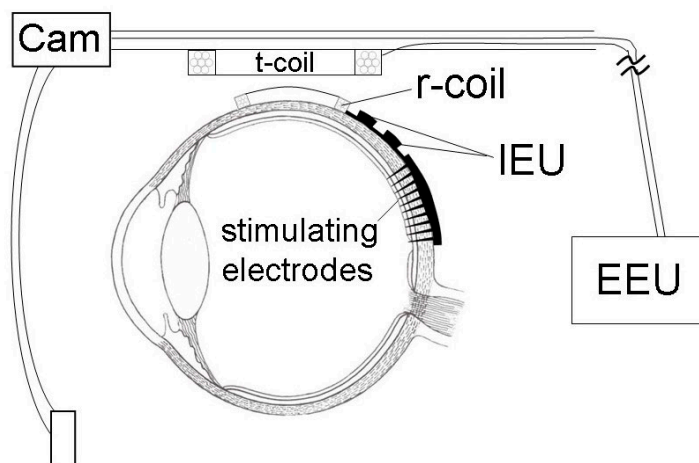


Abbildung 4: Das minimal invasive Retina Implantat (miRI) System nach Gerding (30); Cam = Kamera, t-coil = sendende Spule, r-coil = empfangende Spule, IEU = interne elektronische Einheit; EEU = externe elektronische Einheit)

## 1.4. Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit sollte die chirurgische Methode des minimal invasiven Retina Implantats (miRI) etabliert werden. Weiterhin wurde die Biokompatibilität des elektrisch inaktiven Implantats (ausschließlich die auf einem Kunststoff fixierten Elektroden) über einen Zeitraum von bis zu 6 Monaten überprüft. Die Testung der Machbarkeit des Ansatzes und der Bioverträglichkeit dient der Vorbereitung von Funktionsuntersuchungen mit elektrisch aktiven Implantaten bei derselben Spezies und auf längere Sicht der Vorbereitung von Humanstudien.

Für diese Fragestellung wurden nicht-humane Primaten als Versuchstiere ausgewählt, da das Primatenauge zwei entscheidende Grundbedingungen mitbringt:

- a) die geeigneten neurophysiologischen Eigenschaften der Netzhaut und
- b) die anatomische Besonderheit der Gefäßversorgung der Primatennetzhaut.

Zu a): Die Anordnung und Struktur rezeptiver Felder der Netzhaut und die Typisierung von Ganglienzellen der Primatenebene unterscheidet sich wesentlich von allen Netzhautstrukturen anderer Entwicklungsstufen. Die erforderlichen Stimulationsdaten der Netzhaut sind für die Entwicklung human anzuwendender Implantate daher nicht auf der Ebene anderer Spezies, die häufig für neurophysiologische Untersuchungen des visuellen Systems eingesetzt werden (z.B. Katze), mit der ausreichenden Genauigkeit zu gewinnen.

Zu b): Die Primatennetzhaut verfügt über eine doppelte Gefäßversorgung: das Gefäßsystem der Aderhaut (Versorgung der Photorezeptoren) sowie das innere retinale Gefäßnetz (Versorgung der inneren Netzhautschichten). In der Netzhautmitte geht diese gemischte Versorgung in eine ausschließliche Aderhautversorgung über; zentral ist kein retinales Gefäßnetz mehr vorhanden. Eine vergleichbare Gefäßsituation findet sich nicht unterhalb der Entwicklungsebene des Primatenauges. Die Gefäßsituation ist für die Erprobungen des Systems von entscheidender Bedeutung.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1. Angaben zu den Tieren**

Für den in dieser Arbeit durchgeführten Tierversuch liegt eine Tierversuchsgenehmigung vom 27.2.2003 mit Aktenzeichen 50.0835.1.0. (G 11/2003) vor. Sie ist im Anhang beigelegt.

#### **2.1.1. Spezies und Herkunft**

Für diese Arbeit wurden gezüchtete Javaner Affen (*Macaca fascicularis*) aus Mauritius verwendet. Das National Primate Research Center, University of Wisconsin, Madison (41) gibt für den Javaner Affen (*Macaca fascicularis*) folgende Taxonomie an:

Klasse: Mamalia

Ordnung: Primates

Unterordnung: Catarrhini

Überfamilie: Cercopithecoidea

Familie: Cercopithecidae

Unterfamilie: Cercopithecinae

Gattung: *Macaca*

Art: *M. fascicularis*

Der Javaner Affe, der zu den Alt-Welt-Affen zählt, lebt in Südostasien. Das Verbreitungsgebiet erstreckt sich von Myanmar und Thailand über Malaysia bis nach Indonesien und auf die Philippinen. Auf Mauritius wurden Sie eingeführt. Die Tiere leben üblicherweise in größeren Gruppen zwischen 20 bis 60 Individuen. Die hier eingesetzten Tiere stammen aus Mauritius von folgenden Lieferanten: Bioculture Mauritius Ltd., Rivière des Anguilles, Senneville und C.R.P. Ltd., Ferney S.E. Mahebourg. Die Tiere wurden zuvor für Studien zur Arzneimittelverträglichkeit eingesetzt.

#### **2.1.2. Quarantäne, Akklimatisierung und Gesundheitsüberprüfung**

Bei Ankunft wurden alle Tiere auf ihren Gesundheitszustand untersucht und eine antihelminthische Behandlung durchgeführt, die nach ca. 2 Wochen wiederholt wurde. Zusätzlich wurden 2 - 3 Tuberkulose Tests durchgeführt, die in 6-monatigen Intervallen wiederholt wurden. Die Tiere wurden für mindestens 6 Wochen quarantänisiert. Jedes Tier wurde laparoskopisch und äußerlich vom Tierarzt untersucht und vor der Implantation für den Eingriff freigegeben. Da die Tiere 22080M, 22083M, 22093M,

22104M und 22096M nicht bei Covance, sondern bei Bioculture Mauritius Ltd., Rivière des Anguilles, Senneville, Mauritius, quarantänisiert wurden, wurde nach ihrer Ankunft am 01. November 2003 bei Covance noch zusätzlich eine 2-wöchige Akklimatisierung durchgeführt. Das Tier 21043F traf am 13. Dezember 2001 bei Covance ein und wurde für ca. 6 Wochen quarantänisiert.

### 2.1.3. Geburtsdatum und Körpergewicht

Der Gewichtsbereich der Tiere lag zu Beginn der Untersuchungen bei 4 bis 8 kg bei einem Alter von 4 bis 6 Jahren (Tabelle 1)

Tab. 1: Tierspezifikationen

Tiernummer	Geburtsdatum	Körpergewicht vor Implantation
22080M	04.12.2000	6,6 kg
22083M	12.03.2000	5,3 kg
22093M	04.03.2000	4,8 kg
22096M	29.05.2000	5,1 kg
22104M	10.02.2000	4,8 kg
21043F	20.10.1998	7,8 kg

### 2.1.4. Haltung

Die Tiere waren in Einzelhaltung in einem klimatisierten Raum mit minimal 10 Luftumsätzen/Std. untergebracht. Die Temperatur und relative Luftfeuchte lagen zwischen 19 bis 25°C and 30 bis 70%. Über Kunstlicht wurde ein 12 Stunden hell/dunkel Rhythmus gehalten. Die Käfige waren mit Spielzeug wie Spiegeln, Plastikbällen oder Holz ausgerüstet. Jedes Tier erhielt zweimal täglich kommerzielles Pellet Futter für Primaten (Ssniff P10, Ssniff Spezialdiäten GmbH). Zusätzlich erhielten die Tiere frisches Obst und Brot. Leitungswasser wurde *ad libitum* mit Hilfe eines automatischen Trinkwassersystems oder mit Flaschen zur Verfügung gestellt. Am Abend vor den Implantationen und vor allen Sedierungen wurden die Tiere nüchtern gesetzt. Vor den Fluoreszenzangiographien wurde auch die Wasserzufuhr unterbrochen.

Futter und Wasser wurden periodisch auf spezifische Verunreinigungen untersucht.



## 2.2. Implantation

Bei den verwendeten Implantaten mit 2 bis 10 Elektroden handelte es sich um manuell hergestellte Implantate. Als Trägermaterial wurde Polymethylmethacrylat (PMMA) verwendet. Die Elektroden hatten eine Länge von 550–650  $\mu\text{m}$  und eine Dicke von 90–250  $\mu\text{m}$ . Bei dem Tier 22096M wurde ein Utah Array der Firma Bionic Technologies Inc. mit zusätzlich isolierter Hinterseite verwendet. Es handelte sich um einen Silikon Chip mit 100 Elektroden. Die Elektroden hatten eine Länge von bis zu 1,5 mm. Die Sedierung, Muskelrelaxation und Analgesie erfolgte mit ca. 10 mg/kg Ketamin (Ketavet<sup>®</sup>, Pharmacia GmbH/Pharmacia Upjohn) und 0,3 bis 0,4 mg/kg Xylazin (Rompun<sup>®</sup>, Bayer Vital GmbH). Je nach Bedarf wurden diese Medikamente im Verlauf der Implantation nachdosiert.

Zuerst wurde das Tier 22080M implantiert. Aufgrund der dort gesammelten Erfahrungen wurden bei dem Tier 22083M leichte Modifikationen vorgenommen. Der generelle Ablauf war dann bei allen anderen Tieren sehr ähnlich. Daher diente die Beschreibung der Implantation von Tier 22083M als Vorlage und lediglich Abweichungen davon wurden für die anderen Tiere im folgenden Abschnitt beschrieben.

### 2.2.1. Tier Nummer 22080M

#### *Implantat: 2 Elektroden*

Das narkotisierte und analgesierte Tier wurde auf einer Heizmatte mit darüber liegender Stützmatte in die richtige Lage gebracht. Zunächst erfolgte eine milde Spülung des Bindehautsackes durch Jod-PVP-Lösung (Betaisodona) 0.5% in 0.9%iger Kochsalzlösung. Ein Nachspülen des Bindehautsackes erfolgte mit 0.9%iger Kochsalzlösung. Das Tier wurde mit Hilfe eines Lochtuches mit integrierter Kunststoffolie (OP-Set Vitrektomie Typ „Tübingen“ der Fa. Alcon) abgedeckt. Die Folie wurde eröffnet und ein Barraquer Lidsperrer (Kindergröße) eingesetzt. Die Bindehaut wurde temporal durch einen horizontalen Schnitt nach hinten eröffnet. Anschließend erfolgte eine limbusnahe Eröffnung nach oben und unten bis zur Hälfte der nasalen Quadranten. Es wurde eine stumpfe Präparation der Tenon'schen Kapsel durchgeführt und die Sehnenansätze des M. rectus superior und M. rectus inferior wurden stumpf präpariert und auf einem 4-0 Seidenfaden angeschlungen. Der M. rectus

lateralis wurde von beiden Kanten her mit einem Vicryl 5-0 Faden angeschlungen und verknotet und schließlich abgehängt. In der Tiefe wurden die lateralen Ansätze des M. obliquus superior und des M. obliquus inferior dargestellt. Mit einem durch einen Farbstift markierten Zirkel (Einstellung von 3,5 mm) wurde eine Markierung auf der Sklera nahe den Ansätzen der schrägen Augenmuskeln gesetzt. Zwei Befestigungsfäden (Ethilon 7-0, GS 8) wurden vorgelegt und das Implantat aufgeschlungen. Die Knoten wurden vorgelegt (3fach) und die Fadenschlaufe verengt. Dann wurde das Implantat mit einer Pinzette gefasst und in die entgültige Position gebracht und der Sklera, mit dem Ziel einer Elektrodenpenetration, angepresst. Anschließend wurden die Befestigungsfäden angezogen und doppelt nachgeknotet. An der zentralen Kante des Implantats wurde die Tenon, die sich zwischen Implantat und Sklera geschoben hatte, vorsichtig entfernt. Danach erfolgte die Überspannung des Implantats mit Tenon. Der Muskel wurde durch Vernähung mit den Muskelansätzen durch die noch liegenden Vicryl 5-0 Fäden wieder angehängt. Der Bindehautsack wurde anschließend mit Gentamicin Lösung (Refobacin<sup>®</sup>, Merck KG) gespült. Die Readaptation von Tenon und Bindehaut erfolgte durch 7-0 Vicryl Einzelknopfnähte.

### **2.2.2. Tier Nummer 22083M**

*Implantat: 2 Elektroden*

Die Implantation wurde wie bei dem Tier 22080M, allerdings mit den folgenden Änderungen, durchgeführt:

Die Sehnenansätze des M. rectus superior und inferior wurden stumpf präpariert und auf einem 2-0 Seidenfaden (anstelle des 4-0 Fadens) angeschlungen. Zur Erleichterung des Einblicks und Zuganges zum hinteren Pol wurden bei dieser Implantation und allen weiteren in den Tenonraum zwei Watteträger (Q-Tips) eingelegt. Der Ansatz des M. obliquus inferior wurde in seinen lateralen Ausläufern um ca. 1-1,5 mm abgehängt.

### **2.2.3. Tier Nummer 22093M**

*Implantat: 5 Elektroden*

Die Implantation wurde wie bei dem Tier 22083M, allerdings mit den folgenden Änderungen, durchgeführt:

Ein durch einen Farbstift markierter Zirkel wurde auf ca. 2,7 mm eingestellt und die Markierung auf der Sklera nahe den Ansätzen der schrägen Augenmuskeln gesetzt.

Beim Vorlegen der 2 Befestigungsfäden (Ethilon 7-0, GS 8) wurde der untere der beiden Befestigungsfäden 2x umgelegt. Die intrasklerale Tiefe der Fäden war nur schwer zu beurteilen. Die Penetration gelang nicht vollständig. Das Implantat zeigte die Neigung, noch einen leichten Abstand zur Sklera zu behalten. Hier wurde aber chirurgisch nicht weiter eingegriffen.

#### **2.2.4. Tier Nummer 21043F**

*Implantat: 8 Elektroden*

Die Implantation wurde wie bei dem Tier 22083M, allerdings mit den folgenden Änderungen, durchgeführt:

Der laterale Lidwinkel wurde radiär nach hinten eröffnet. Eine limbusnahe Bindehautoffnung wurde mit radiärem Einschnitt temporal durchgeführt und eine Fortsetzung erfolgte bis nach hinten weit in die nasalen Quadranten. Das Zielgebiet der Implantation lag leicht nach oben versetzt. Die Markierung der Zielfixationspunkte erfolgte mit einem farbmarkierten Zirkel in 4,0 mm Abstand. Es wurde das 8 Elektrodenimplantat (maximaler Elektrodendurchmesser bis 250 µm im Schaft – im effektiven Bereich kontinuierlich dünner) aufgenäht.

#### **2.2.5. Tier Nummer 22104M**

*Implantat: 10 Elektroden*

Die Implantation wurde wie bei dem Tier 22083M, allerdings mit den folgenden Änderungen, durchgeführt:

Eine Desinfektion der Haut und der Bindehaut erfolgte mit einer 5%igen Jod Lösung und der Bindehautsack wurde ebenfalls gespült. Der laterale Lidwinkel wurde radiär nach hinten eröffnet. Eine limbusnahe Bindehautoffnung wurde mit radiärem Einschnitt temporal durchgeführt und eine Fortsetzung erfolgte bis nach hinten weit in die nasalen Quadranten. Das Zielgebiet der Implantation lag leicht nach oben versetzt. Die Markierung der Zielfixationspunkte erfolgte mit einem farbmarkierten Zirkel in 4,5 mm Abstand. Es wurde das 10 Elektroden Implantat (maximaler Elektrodendurchmesser 120 µm) aufgenäht.

### 2.2.6. Tier Nummer 22096M

*Implantat: geplante 100 Elektroden (real 99)*

Da sich das 100 Elektroden Implantat deutlich von den anderen Implantaten unterschied, musste die Implantationstechnik daran angepasst werden. Die Implantation wurde wie bei dem Tier 22083M, aber mit den folgenden Änderungen, durchgeführt:

In der OP-Vorbereitung des Implantats fiel auf, dass die Aussparung für den Elektrodenarray kleiner als die Arraybasis war. Es wurde die Aussparung mit einem Skalpell nachgearbeitet, dann wurde der Array per Tübingen-Faden (Nylon 10-0) mit der Rückenbasis verbunden. Der laterale Lidwinkel wurde radiär nach hinten eröffnet. Eine limbusnahe Bindehautoffnung wurde mit radiärem Einschnitt temporal durchgeführt und eine Fortsetzung erfolgte bis nach hinten weit in die nasalen Quadranten. Das Zielgebiet der Implantation lag leicht nach oben versetzt. Die Markierung der Zielfixationspunkte wurde mit einem farbmarkierten Zirkel in 5 mm Abstand durchgeführt. Der obere der beiden Fixationsfäden wurde perforiert und über der Penetrationsstelle entlud sich etwas Glaskörper. Dann wurde das Implantat in den Befestigungslöchern aufgefädelt. Anschließend wurde das Implantat mit einer Ballon-Plombe nach Lincoff/Kreissig angedrückt und so für ca. 10 Minuten belassen. Zwischenzeitlich wurden die Befestigungsfäden angezogen und subkonjunktival mit Gentamicin-Lösung gespült.

### 2.3. Postoperative Behandlung

Die Tiere wurden am Tag der Operation und an den anschließenden Tagen, wie in der folgenden Tabelle beschrieben, medikamentös behandelt.

Tab. 2: medikamentöse Behandlung der Tiere nach Implantation

Tier Nr.	Wirkstoff/Handelsname	Dosierungsmenge	Applikationsart	Zeitpunkt
22080M	Atropin Augentropfen	ein Tropfen	auf die Hornhaut	Tag 1
	Isopto-Max Salbe	./.	auf die Hornhaut	Tag 1
	Flunixin	10 mg/kg	subkutan	Tag 1, 2, 3, 4
	Penicillin/Streptomycin	0,1 ml/kg	intramuskulär	Tag 1, 4, 5

Tab. 2 (Fortsetzung): medikamentöse Behandlung der Tiere nach Implantation

Tier Nr.	Wirkstoff/Handelsname	Dosierungsmenge	Applikationsart	Zeitpunkt
22083M	Atropin Augentropfen Isopto-Max Salbe Flunixin Penicillin/Streptomycin	ein Tropfen ./. 10 mg/kg 0,1 ml/kg	auf die Hornhaut auf die Hornhaut subkutan intramuskulär	Tag 1 Tag 1 Tag 1, 2, 3, 4 Tag 1, 4, 5
22093M	Atropin Augentropfen Isopto-Max Salbe Flunixin Penicillin/Streptomycin	ein Tropfen ./. 10 mg/kg 0,1 ml/kg	auf die Hornhaut auf die Hornhaut subkutan intramuskulär	Tag 1 Tag 1 Tag 1, 2, 3, 4 Tag 1, 3, 5
21043F	Atropin Augentropfen Isopto-Max Salbe Flunixin Penicillin/Streptomycin Dexamethason	ein Tropfen ./. 10 mg/kg 0,1 ml/kg 0,1 ml/kg	auf die Hornhaut auf die Hornhaut intramuskulär subkutan intramuskulär	Tag 1 Tag 1, 2 Tag 1, 2, 3 Tag 1, 3, 4 Tag 2
22104M	Atropin Augentropfen Isopto-Max Salbe Flunixin Penicillin/Streptomycin Dexamethason	ein Tropfen ./. 10 mg/kg 0,1 ml/kg 0,1 ml/kg	auf die Hornhaut auf die Hornhaut intramuskulär subkutan intramuskulär	Tag 1 Tag 1 Tag 1, 2, 3 Tag 1, 3, 4 Tag 2
22096M	Atropin Augentropfen Isopto-Max Salbe Flunixin Penicillin/Streptomycin Dexamethason	ein Tropfen ./. 10 mg/kg 0,1 ml/kg 0,1 ml/kg	auf die Hornhaut auf die Hornhaut intramuskulär subkutan intramuskulär	Tag 1 Tag 1, 2, 3 Tag 1, 2, 3 Tag 1, 3, 4 Tag 2

Erläuterungen zu Wirkstoff, Handelsnamen, Hersteller und Indikation:

- Flunixin (Finadyne, 1%ig, Essex Tierarzney): Analgetikum
- Penicillin/Streptomycin (48.000 I.E Penicillin, 120.000 I.E. Streptomycin; Veracin<sup>®</sup> compositum, A. Albrecht GmbH + Co. KG): Antibiotikum
- Dexamethason (Hexadreson<sup>®</sup>, Intervet Deutschland GmbH): Antibiotikum
- Isopto-Max Augensalbe (Dexamethason, Neomycinsulfat 3500 I.E., Polymyxin-B-sulfat 6000 I.E., Alcon Pharma GmbH): Antibiotikum
- Atropin Augentropfen (0.5 %, Atropin-POS<sup>®</sup>, Ursapharm): Mydriatikum

## **2.4. Untersuchungen**

Das Tier 22083M wurde über 3 Monate nach Implantation beobachtet und im Anschluss daran sezirt. Die Tiere 22080M, 22093M, 21043F, 22104F und 22096M wurden über einen Zeitraum von 6 Monaten beobachtet und dann ebenfalls sezirt. Der Tag der Implantation wurde als Tag 1 bezeichnet. Die exakten Untersuchungstermine für jedes Tier sind am Ende dieses Abschnitts aufgeführt.

### **2.4.1. Klinische Beobachtung**

Um einen möglichen Einfluss durch die Operation oder das Implantat auf die Tiere zu überprüfen, wurden alle Tiere täglich auf Veränderungen beobachtet.

### **2.4.2. Klinische Pathologie**

Der allgemeine Gesundheitszustand der Tiere nach der Implantation wurde durch die Bestimmung der Hämatologie, klinischen Chemie und der Gerinnungsparameter überprüft. Dafür wurde allen Tieren vor Implantation und jeweils innerhalb der Wochen 1-2, 7, 12-13 und 25-26 nach Implantation ca. 6 ml Blut entnommen. Die Blutentnahme erfolgte bei den nüchternen Tieren aus der *Vena saphena*, *V. cubitalis* oder *Vena femoralis*.

**Hämatologie**

Die folgenden Parameter wurden aus EDTA Blut bestimmt:

Tabelle 3: Hämatologie

<b>Parameter</b>	<b>Abkürzung</b>	<b>Einheit</b>	<b>Analytische Methode</b>
Leukozytenzahl	WBC	10 <sup>9</sup> /L	Electronic resistance detection Sysmex K-4500
Erythrozytenzahl	RBC	10 <sup>12</sup> /L	Electronic resistance detection Sysmex K-4500
Hämoglobin Konzentration	HGB	mmol/L	Cyanmet Hämoglobin Methode (JCSH) Sysmex K-4500
Hämatokrit	PCV	%	Errechnet aus PCV und Erythrozytenzahl, Sysmex K-4500
Mittleres Erythrozytenvolumen	MCV	fL	Sysmex K-4500
Mittlerer Hämoglobingehalt der Erythrozyten	MCH	fmol	errechnet aus Hämoglobin und Erythrozytenzahl Sysmex K-4500
Mittlere Hämoglobinkonzentration	MCHC	mmol/L	errechnet aus Hämoglobin und Hämatokrit Sysmex K-4500
Thrombozyten	PLT	10 <sup>9</sup> /L	Electronic resistance detection Sysmex K-4500
Retikulozytenzahl	RETI	‰	Durchfluss Zytometrie Sysmex R-2000

Zusätzlich wurde das Differenzialblutbild mikroskopisch bestimmt.

Die folgenden Gerinnungsparameter wurden im Blut bestimmt, welches in Trisodium Citrat Antikoagulanz gesammelt wurde:

Tabelle 4: Gerinnungsparameter

<b>Parameter</b>	<b>Abkürzung</b>	<b>Einheit</b>	<b>Analytische Methode</b>
Thromboplastinzeit	PT	s (Sekunden)	Amax 190 Plus Sigma Diagnostics
Partielle Thromboplastinzeit	APTT	s (Sekunden)	Amax 190 Plus Sigma Diagnostics

**Klinische Chemie**

Die folgenden Parameter wurden im Serum bestimmt:

Tabelle 5: Klinische Chemie

<b>Parameter</b>	<b>Abkürzung</b>	<b>Einheit</b>	<b>Analytische Methode</b>
Aspartat Aminotransferase	AST	U/L	Kinetischer UV-Test Cobas Mira Plus, Roche
Alkalische Phosphatase	ALP	U/L	Optimierte Standard Methode DGKC/IFCC Cobas Mira Plus, Roche
Alanin Aminotransferase	ALT	U/L	Kinetischer UV-Test Cobas Mira Plus, Roche
Glutamat Dehydrogenase	GLDH	U/L	Optimierte Standard Methode DGKC Cobas Mira Plus, Roche
Albumin	ALB	g/L	Methode: Bromcresol Grün- Lösung Cobas Mira Plus, Roche
Harnstoff	BU	mmol/L	Enzymatischer UV-Test mit Urease/GLDH Methode Cobas Mira Plus, Roche
Kalzium	CA	mmol/L	Arsenazo III Complexes Cobas Mira Plus, Roche
Chlorid	CL	mmol/L	Direkte Potentiometrie Cobas Mira Plus, Roche
C-reaktives Protein	CRP	mg/L	Particle-intensified-immun- turbometric test Cobas Mira Plus, Roche
Kreatinin	CREA	µmol/L	Kolorimetrische Bestimmung Methode: Jaffé Cobas Mira Plus, Roche
Glukose	GLU	mmol/L	Enzymatischer UV-Test mit Glukose-Dehydrogenase / Hexokinase Cobas Mira Plus, Roche
Nicht-organisches Phosphat	PHOS	mmol/L	Phospho-Molybdat UV-Test Cobas Mira Plus, Roche
Kalium	K	mmol/L	Direkte Potentiometrie Cobas Mira Plus, Roche
Natrium	NA	mmol/L	Direkte Potentiometrie Cobas Mira Plus, Roche
Gesamtes Bilirubin	TBIL	µmol/L	Modifizierte Malloy-Evelyn Method e Cobas Mira Plus, Roche
Cholesterin	CHOL	mmol/L	Enzymatisch kolorimetrischer Test, Cobas Mira Plus, Roche
Gesamtes Protein	TP	g/L	kolorimetrischer Test (Copper Ions) Cobas Mira Plus, Roche



Tabelle 6: Klinische Chemie – kalkulierte Parameter

**Kalkulierte Parameter:**

<b>Parameter</b>	<b>Abkürzung</b>	<b>Einheit</b>	<b>Berechnung</b>
Albumin/Globulin Ratio	A:G, AGR		ALB/(TP - ALB)
Globulin	GLOB	g/L	TP - ALB

**2.4.3. Ophthalmoskopie**

Um den Einfluss der Operation und des Implantats auf das vordere, mittlere und hintere Segment des Auges festzustellen, wurde eine Ophthalmoskopie und Spaltlampenuntersuchung vor Implantation und innerhalb der Wochen 2-3, 7-8, 12-14 und 25-26 nach Implantation durchgeführt. Für die Beurteilung von Konjunktiva, Kornea, vorderer Kammer, Iris, Linse und Glaskörper wurde eine Spaltlampe der Firma Zeiss (Zeiss SL 120) verwendet.

**2.4.4. Fundusphotographie und Fluoreszenz angiographie**

Zur Darstellung und Dokumentation von Veränderungen des hinteren Augensegments wurden Fundusfotos und Angiographien durchgeführt. Fundusfotos wurden direkt im Anschluss an die Implantation gemacht. Weiterhin wurden Fundusfotos und Angiographien einmal vor Implantation, innerhalb der 2. Woche nach Implantation und während der Wochen 7-8, 12-13 und 26 nach Implantation durchgeführt. Da während der Augenuntersuchungen der Tiere 22093M (an Tag 11) und 22096M (an Tag 15) Befunde auftraten, die bis dahin nicht oder nicht ausreichend auf den Fundusfotos erfasst waren, wurden bei diesen Tieren zusätzlich im Anschluss an die Augenuntersuchungen Fundusfotos gemacht. Die Tiere wurden mit Ketamin (10 bis maximal 20 mg/kg insgesamt; Ketavet<sup>®</sup>, Pharmacia GmbH/Pharmacia & Upjohn) sediert und die Pupillen ca. 15 bis 30 Minuten vor Untersuchungsbeginn mit 1%igem Tropicamid (VisuMidriatic, 1%, Visufarma S.r.l.) weitgestellt. Ein lokales Anästhetikum (Proxymetakain-Hydrochlorid, Proparakain POS 0.5%, Ursapharma Arzneimittel GmbH & Co. KG) wurde in jedes Auge getropft. Danach wurde ein Lidsperrerr eingesetzt, welcher das Auge während der Aufnahmen geöffnet hielt. Für die Aufnahmen wurde eine digitale Fundus Kamera von der Firma Topcon verwendet (TRC-50 EX). Um ein Austrocknen der Augen während der Aufnahmen zu verhindern,

wurden bei Bedarf Vidisept Augentropfen (Povidon, Dr. Gerhard Mann chem.-pharm. Fabrik GmbH) getropft. Zunächst wurden Aufnahmen des Fundus im Bereich des Implantats gemacht. Danach erfolgte die Verabreichung des Fluoreszeins (10%ig, Alcon Pharma GmbH) in Abhängigkeit vom Körpergewicht. Tiere mit einem Körpergewicht bis 5 kg erhielten eine Lösung aus 0,5 ml 10%igem Fluoreszein und 3,5 ml 0,9%iger NaCl-Lösung. Alle Tiere, die schwerer als 5 kg waren, bekamen die doppelte Menge. Aufgrund der relativ dunklen Bilder wurde die Menge des Fluoreszeins am 11.3.05 und 10.6.05 (also für die Tiere 21043F, 22104M und 22096M innerhalb der Wochen 12-13 und 26) um 0,5 ml erhöht. Direkt nach Injektion des Fluoreszeins wurde ca. ein Bild pro Sekunde gemacht, bis die Menge des Fluoreszeins in den Gefäßen nachließ. Dann wurde, wenn möglich, abschließend ein Foto ca. 5-10 Minuten nach Applikation des Fluoreszeins gemacht.

#### **2.4.5. Augeninnendruck (IOP) Messungen**

Zur Überprüfung eines möglichen Einflusses des Implantats auf den Augeninnendruck wurden vor Implantation und innerhalb der Wochen 2-3, 7-8, 12-14 und 25-26 nach Implantation Augeninnendruckmessungen durchgeführt. Die Messungen wurden im Anschluss an die ophthalmoskopischen Untersuchungen am sedierten Tier durchgeführt. Ein lokales Anästhetikum (Proxymetakain-Hydrochlorid, Proparakain POS 0.5%, Ursapharma Arzneimittel GmbH & Co. KG) und Fluoreszein (Fluorescein SE Thilo, Alcon) wurden vor Beginn der Messungen in jedes Auge getropft. Die Augeninnendruckmessungen wurden mit einem Goldmann Applanations-Tonometer (Modell 870 für CZ Spaltlampe SL 120) bestimmt.

#### **2.4.6. Elektroretinographie (ERG)**

Das Elektroretinogramm dient der Funktionsüberprüfung der Netzhaut. Die Netzhaut wird durch Lichtblitze stimuliert, wobei es in den Photorezeptoren zu einer Hyperpolarisierung des Membranpotentials kommt. Mit Hilfe von Kontaktlinsenelektroden können elektrische Feldpotentiale von der Kornea abgeleitet werden, welche die Summe der lichtreizabhängigen neuronalen Aktivität widerspiegeln.

Nach einer 30-minütigen Dunkeladaptation wurde zunächst die Reaktion der Stäbchen aufgezeichnet. Lichtblitze mit ansteigender Intensität erzeugen eine positive Antwort,

die b-Welle. Die b-Welle entsteht im postrezeptoralen Netzwerk, insbesondere in der inneren Körnerschicht (1). Dabei steigen die Amplituden mit steigenden Lichtintensitäten an, während sich die Latenzen verkürzen. Bei Stimulierung mit hoher Lichtintensität (hier 2570 mcDs/m<sup>2</sup>) kann zusätzlich eine negative, sogenannte a-Welle aufgezeichnet werden, welche in der Photorezeptorschicht entsteht. Bei dieser sogenannten maximalen Antwort wird jedoch bereits eine Kombination von Stäbchen- und Zapfenantwort erfasst. Das oszillatorische Potential spiegelt die Funktion der inneren plexiformen Schicht der Netzhaut wieder. Das Flicker ERG wird ausschließlich von Zapfen erzeugt, da die Stäbchen die hohe Frequenz des Stimulus nicht auflösen können. Weiterhin werden die Stäbchen durch die Hintergrundbeleuchtung unterdrückt. Die Zapfenantwort wird im hell-adaptierten Auge mit roten Blitzen stimuliert, während die Stäbchen wiederum durch die Hintergrundbeleuchtung unterdrückt werden (3). Die maximale Antwort im hell-adaptierten Auge wird mit einem weißen Blitz erzeugt.

Die Elektroretinographien wurden vor Implantation und innerhalb der Wochen 1-2, 7, 12-13 und 25-26 nach Implantation durchgeführt.

Zur Sedierung und Muskelrelaxation wurden initial 9-13 mg Ketamin/kg Körpergewicht (Ketavet<sup>®</sup>, Pharmacia GmbH/Pharmacia Upjohn) und 0,02-0,03 mg Diazepam/kg Körpergewicht (Diazepam-ratiopharm<sup>®</sup> 10 Injektionslösung, Ratiopharm GmbH) gegeben. Es wurde ein Kurzzeitmydriatikum (1%iges Tropicamid, VisuMidriatic, 1%, Visufarma S.r.l.) und ein Langzeitmydriatikum (Homatropin-POS 1%, Ursapharma Arzneimittel GmbH & Co. KG) in jedes Auge getropft, um eine maximal weitgestellte Pupille für den gesamten Messzeitraum zu gewährleisten. Für diese Messungen wurde das ERG Gerät Nicolet Compact Visual mit einem Ganzfeld Stimulator verwendet. Während der 30-minütigen Dunkeladaptation wurde das lokale Anästhetikum Proxymetakain (Proparacain POS 0.5%, Ursapharma Arzneimittel GmbH & Co. KG) in jedes Auge getropft. Die subkutanen Elektroden aus Platin/Iridium (Nicolet Biomedical Inc.) wurden an der Schläfe und am Ohr angebracht und eine Kontrollmessung wurde durchgeführt, um den korrekten Sitz der Elektroden zu überprüfen. Als korneale Elektroden wurden Jet Elektroden (Nicolet Biomedical Inc.) mit Goldring verwendet. Die folgenden Filter wurden im Ganzfeld Stimulator verwendet: Kodak Neutral Filter,

Nr. 96 Dichte 4 (NF2); Neutral Filter Dichte 3 (NF1); Neutral Filter Dichte 2 (W); Kodak Rot Filter (R), Nr. 26 und der Neutral Filter Dichte 1 (B). Die folgenden Messungen wurden durchgeführt:

Skotopisches ERG:

Stäbchenantwort und maximale Antwort des dunkel-adaptierten Auges:

- sieben Messungen (weißer Blitz) mit ansteigenden Blitzintensitäten ( $0,64 \text{ mcDs/m}^2$ ,  $2,57 \text{ mcDs/m}^2$ ,  $6,43 \text{ mcDs/m}^2$ ,  $17 \text{ mcDs/m}^2$ ,  $25 \text{ mcDs/m}^2$ ,  $257 \text{ mcDs/m}^2$ ,  $2570 \text{ mcDs/m}^2$ ) bis zu einer Blitzintensität von  $2570 \text{ mcDs/m}^2$  (Standardblitz - SB)
- Anzahl der gemittelten Antworten: 6
- Optische Filter und Blitzintensitäten:  
Messung 1: NF2 (Blitz 1,5)  
Messung 2: NF1 (Blitz 1,0)  
Messung 3: NF1 (Blitz 1,5)  
Messung 4: W (Blitz 0,75)  
Messung 5: W (Blitz 1,0)  
Messung 6: B (Blitz 1,0)  
Messung 7: kein Filter (Blitz 1,0)
- Amplifier: High Pass Filter: 1 Hz, Low Pass Filter: 250 Hz

Oszillatorisches Potential:

- $6430 \text{ mcDs/m}^2$
- Anzahl der gemittelten Antworten: 4
- Optische Filter und Blitzintensitäten: kein Filter, Blitz 1,5
- Amplifier: High Pass Filter: 100 Hz, Low Pass Filter: 250 Hz

Photopisches ERG:

30 Hz Flicker:

- direkt nach Einschalten des Lichtes zur Lichtadaptation und 10 Minuten später
- 30.1 Hz,  $2570 \text{ mcDs/m}^2$
- Hintergrundbeleuchtung:  $35 \text{ mcd/m}^2$
- Anzahl der gemittelten Antworten: 50
- Optische Filter und Blitzintensitäten: kein Filter, Blitz 1,0
- Amplifier: High Pass Filter: 1 Hz, Low Pass Filter: 250 Hz

Zapfenantwort und maximale Antwort im hell-adaptierten Auge:

- drei Messungen (roter Blitz) mit ansteigenden Blitzintensitäten ( $415 \text{ mcDs/m}^2$ ,  $664 \text{ mcDs/m}^2$ ,  $1038 \text{ mcDs/m}^2$ ) und weißer Blitz zur Bestimmung der maximalen Antwort (Standardblitz -  $2570 \text{ mcDs/m}^2$ )
- Anzahl der gemittelten Antworten: 30
- Optische Filter und Blitzintensitäten:  
Messung 1: R (Blitz 1,0)  
Messung 2: R (Blitz 1,25)  
Messung 3: R (Blitz 1,5)  
Weißer Blitz: kein Filter (Blitz 1,0)
- Amplifier: High Pass Filter: 1 Hz, Low Pass Filter: 250 Hz

Die Einstellungen und das Messprotokoll folgen dem „International Standard for Clinical Electroretinography“ (40) und wurden in der Vergangenheit beim Primaten etabliert und durchgeführt (3).

#### **2.4.7. Visuell Evozierte Potentiale (VEPs)**

Bei den visuell evozierten Potentialen wird die Nervenleitungsqualität des Sehnervs und der zentralen Sehbahn zwischen Retina und Sehrinde überprüft. Um zu klären, ob die Operation oder das Implantat selbst einen Einfluss auf die Nervenleitungsqualität hatte, wurden visuell evozierte Potentiale vor Implantation und innerhalb der Wochen 2-3, 7-8, 12-14 und 25-26 nach Implantation durchgeführt. Es wurden 2 subkutane Elektroden aus Platin/Iridium (Nicolet Biomedical Inc.) etwas oberhalb der Protuberancia occipitalis befestigt, und zwei weitere subkutane Elektroden wurden als Referenz- und Erdungselektroden an der Schläfe und am Ohr befestigt.

Die Blitzintensität betrug  $6430 \text{ mcDs/m}^2$  und 100 Antworten wurden gemittelt. Das linke, nicht implantierte, Auge wurde bei den Messungen abgedeckt. Die Tiere wurden insgesamt mit ca. 10 - 20 mg/kg Ketamin (Ketavet<sup>®</sup>, Pharmacia GmbH/Pharmacia & Upjohn) für die Ophthalmoskopie, visuell evozierten Potentiale und Augeninnendruckmessungen sediert und die Pupillen ca. 15 bis 30 Minuten vor Untersuchungsbeginn mit 1%igem Tropicamid (VisuMidriatic, 1%, Visufarma S.r.l.) weitgestellt.

### 2.4.8. Übersicht über die durchgeführten Untersuchungen

Die exakten Zeitpunkte der Untersuchungen der Tiere sind in den unten dargestellten Übersichtstabellen wiedergegeben. Dabei wurde der Tag der Implantation als Tag 1 festgelegt.

Tab. 7: Untersuchungszeitpunkte des Tieres 22083M

**Tier Nummer:** *22083M*

**Tag der Implantation:** 27.07.04 (inklusive Fundusfoto)

**Sektion:** 25.10.04 (**3 Monate nach Implantation**)

Art der Untersuchung	Tag der Studie	Woche der Studie	Datum d. Untersuchung
Klinische Pathologie	Vor Implantation	Vor Implantation	01.07.04
	4	1	30.07.04
	43	7	07.09.04
	81	12	15.10.04
Elektroretinogramm	Vor Implantation	Vor Implantation	08.06.04
	7	1	02.08.04
	45	7	09.09.04
	84	12	18.10.04
Fundusfotographie Angiographie	Vor Implantation	Vor Implantation	14.07.04
	9	2	04.08.04
	49	7	13.09.04
	86	13	20.10.04
Visuell evozierte Potentiale Ophthalmoskopie Augeninnendruckmessung	Vor Implantation	Vor Implantation	12.07.04
	11	2	06.08.04
	51	8	15.09.04
	91	13	25.10.04

Tab. 8: Untersuchungszeitpunkte des Tieres 22080M

**Tier Nummer:** **22080M**  
**Tag der Implantation:** 23.07.04 (inklusive Fundusfoto)  
**Sektion:** 21.01.05 (6 Monate nach Implantation)

Art der Untersuchung	Tag der Studie	Woche der Studie	Datum d. Untersuchung
Klinische Pathologie	Vor Implantation	Vor Implantation	01.07.04
	8	2	30.07.04
	47	7	07.09.04
	85	13	15.10.04
	176	26	14.01.05
Elektroretinogramm	Vor Implantation	Vor Implantation	08.06.04
	11	2	02.08.04
	49	7	09.09.04
	88	13	18.10.04
	176	26	14.01.05
Fundusfotographie Angiographie	Vor Implantation	Vor Implantation	14.07.04
	13	2	04.08.04
	53	8	13.09.04
	90	13	20.10.04
	181	26	19.01.05
Visuell evozierte Potentiale Ophthalmoskopie Augeninnendruckmessung	Vor Implantation	Vor Implantation	12.07.04
	15	3	06.08.04
	55	8	15.09.04
	95	14	25.10.04
	179	26	17.01.05

Tab. 9: Untersuchungszeitpunkte des Tieres 22093M

**Tier Nummer:** **22093M**  
**Tag der Implantation:** 09.08.04 (inklusive Fundusfoto)  
**Sektion:** 07.02.05 (6 Monate nach Implantation)

Art der Untersuchung	Tag der Studie	Woche der Studie	Datum d. Untersuchung
Klinische Pathologie	Vor Implantation	Vor Implantation	01.07.04
	8	2	16.08.04
	43	7	20.09.04
	80	12	27.10.04
	178	26	02.02.05
Elektroretinogramm	Vor Implantation	Vor Implantation	08.06.04
	10	2	18.08.04
	45	7	22.09.04
	80	12	27.10.04
	178	26	02.02.05
Fundusfotographie Angiographie	Vor Implantation	Vor Implantation	14.07.04
	8	2	16.08.04
	51	8	28.09.04
	82	12	29.10.04
	179	26	03.02.05
Visuell evozierte Potentiale Ophthalmoskopie (mit Fundusfoto am 19.8.) Augeninnendruckmessung	Vor Implantation	Vor Implantation	12.07.04
	11	2	19.08.04
	54	8	01.10.04
	78	12	25.10.04
	176	26	31.01.05

Tab. 10: Untersuchungszeitpunkte der Tiere 21043F, 22104M, 22096M

**Tier Nummern:** 21043F, 22104M, 22096M**Tag der Implantation:** 16.12.04 (inklusive Fundusfoto)**Sektion:** 23.06.05 (6 Monate nach Implantation)

Art der Untersuchung	Tag der Studie	Woche der Studie	Datum d. Untersuchung
Klinische Pathologie * 21043F	Vor Implantation	Vor Implantation	30.7.04/15.12.04*
	7	1	22.12.04
	49	7	02.02.05
	78	12	03.03.05
	175	25	08.06.05
Elektroretinogramm * 21043F; #Wiederholung: 22104M am 24.12.04 (Tag 9, Wo. 2), 5.3.05 (Tag 80, Wo. 12); 22096M am 9.2.05 (Tag 56, Wo. 8)	Vor Implantation	Vor Implantation	02.08.04/14.12.04*
	7	1	22.12.04#
	49	7	02.02.05#
	78	12	03.03.05#
	175	25	08.06.05
Fundusfotographie Angiographie * 21043F	Vor Implantation	Vor Implantation	04.08./15.12.04*
	12	2	27.12.04
	54	8	07.02.05
	86	13	11.03.05
	177	26	10.06.05
Visuell evozierte Potentiale #Wiederholung: 21043F am 21.6.05 (Tag 88, Wo. 13), Ophthalmoskopie (*mit Foto bei 22096M) Augeninnendruckmessung	Vor Implantation	Vor Implantation	16.12.04
	15*	3*	30.12.04*
	47	7	31.01.05
	84	12	09.03.05
	170	25#	03.06.05#

## 2.5. Sektion und Histologie

Alle Tiere wurden am Ende der Studie eingeschläfert. Dazu wurden die Tiere mit 10 mg/kg Ketamin (Ketavet, Pharmacia GmbH/Pharmacia Upjohn) betäubt. Dann erhielten die Tiere 50 – 150 mg/kg Natrium Pentobarbiton, Eutha<sup>®</sup>, Essex Tierarzney). Danach wurden alle Tiere durch Eröffnen der femoralen Arterien/Venen ausgeblutet. Die Augen inklusive Sehnerv wurden entnommen und in Davidson fixiert. Die Davidson Fixierlösung setzte sich wie folgt zusammen: 2400 ml Ethanol, 1440 ml Formaldehydlösung (37%ig), 800 ml Essigsäure (100%ig) und 2560 ml Aqua dest.). Ein Stück vom Sehnerv wurde zusätzlich in 4%igem Paraformaldehyd fixiert. Die Implantate wurden vor Fixierung nicht entfernt. Lediglich bei dem Tier 22096M wurde die Gewebshülle aufgeschnitten und das Utah Array vorsichtig entfernt. Nach der Fixierung wurde das vordere Augensegment und der Teilbereich der Netzhaut, welcher das Implantat enthielt (beim linken Auge ein vergleichbarer Bereich) inklusive Sehnerv und Makulabereich, aufgearbeitet. Nach dem Zuschnitt wurden die Netzhautgewebe-



proben in Paraffin eingegossen und von den implantierten Augen wurden Schnitte der verschiedenen Netzhautebenen angefertigt. Die verschiedenen Schnittebenen sollten, wenn möglich, Bereiche außerhalb des Implantats, den Bereich des Implantats mit Nahtmaterial, die Penetrationsstellen der Elektroden und das Ende des Implantats enthalten. Die Schnittdicke betrug 5  $\mu\text{m}$ . Während der Entwässerung im Toluolschritt löste sich der Träger der Elektroden, das Polymethylmethacrylat, auf. Bevor das Paraffin aushärtete, wurden die Elektroden vorsichtig entfernt. Die für jedes Tier individuell gewählten Schnittebenen sind in den folgenden Abbildungen dargestellt. Dabei handelt es sich um Übersichtsskizzen, die keine Größenverhältnisse wiedergeben. Die Abbildungen 5 – 10 zeigen die histologischen Schnittebenen der 6 implantierten Tiere.

Vom hinteren Abschnitt des linken Auges und von der Linse wurden jeweils 3 Schnitte erstellt, die als Referenzschnitte zum implantierten Auge dienten.

In den Abbildungen 5 – 10 sind die histologischen Schnittebenen und deren topographische Korrelate für alle Versuchstiere dargestellt.

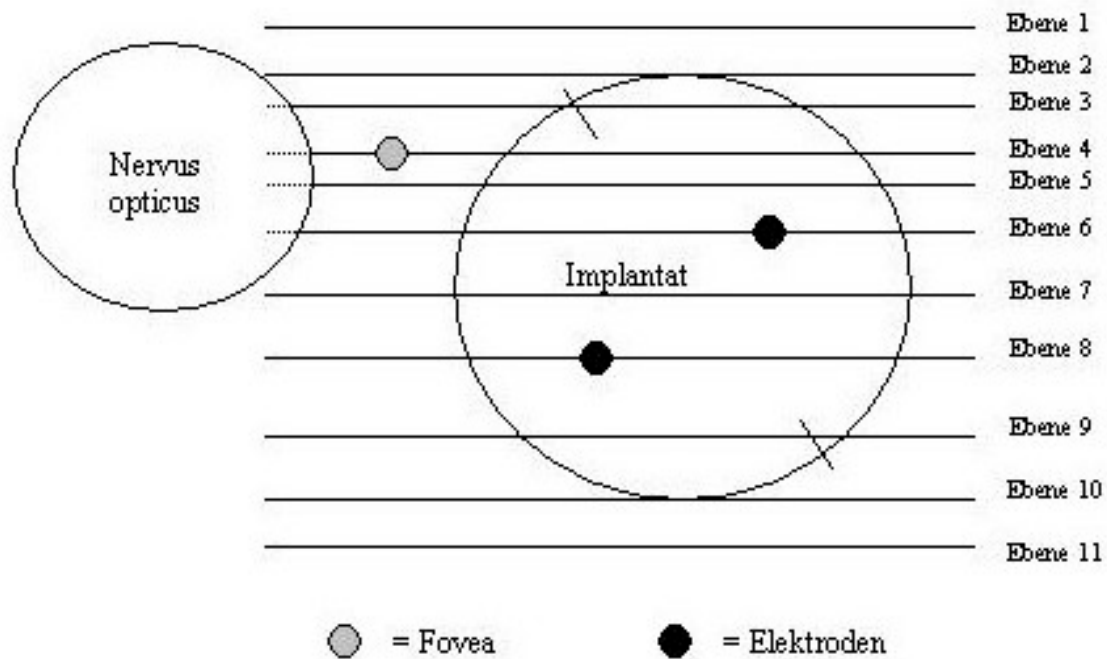


Abbildung 5: histologische Schnittebenen bei Tier 22083M

Erläuterungen Tier 22083M:

- Ebene 1: Bereich außerhalb des Implantats
- Ebene 2: Beginn des Implantats
- Ebene 3: Implantatbereich mit Nahtmaterial
- Ebene 4: Bereich der Fovea
- Ebene 5: Bereich des Implantats
- Ebene 6: 1. Penetrationsstelle
- Ebene 7: Bereich zwischen den Elektroden
- Ebene 8: 2. Penetrationsstelle
- Ebene 9: Implantatbereich mit Nahtmaterial
- Ebene 10: Ende des Implantats
- Ebene 11: Bereich außerhalb des Implantats

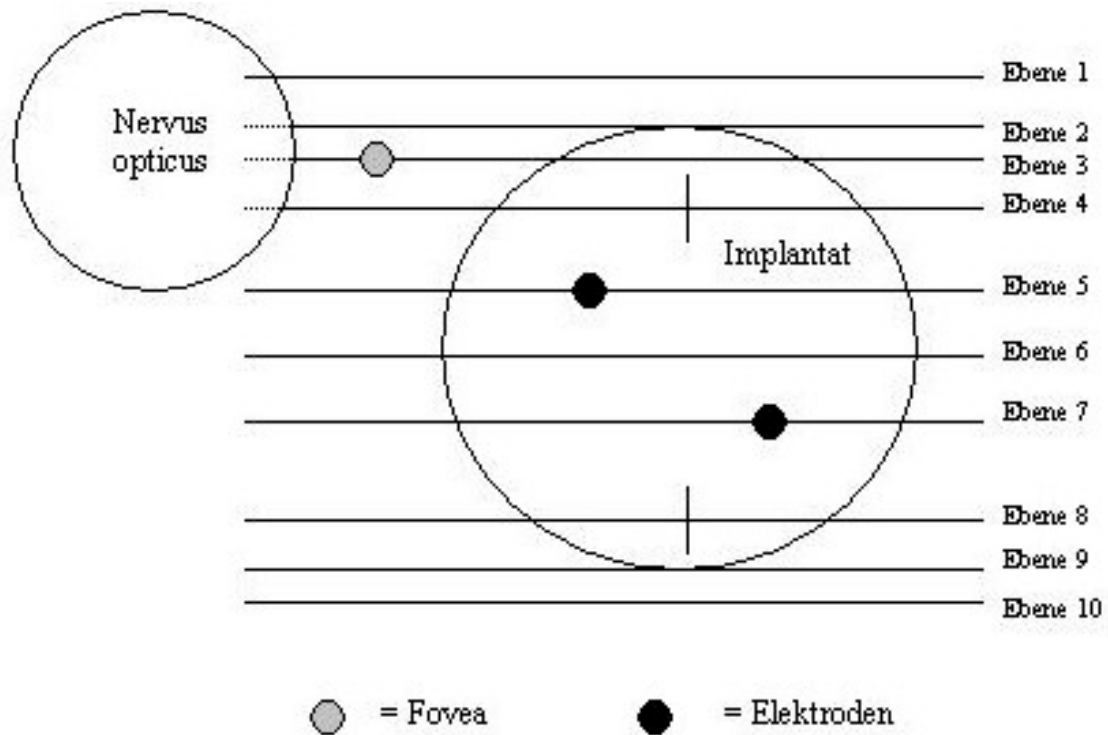


Abbildung 6: histologische Schnittebenen bei Tier 22080M

Erläuterungen Tier Nummer 22080M:

- Ebene 1: Bereich außerhalb des Implantats
- Ebene 2: Beginn des Implantats
- Ebene 3: Bereich der Fovea
- Ebene 4: Implantatbereich mit Nahtmaterial
- Ebene 5: 1. Penetrationsstelle
- Ebene 6: Bereich zwischen den Elektroden
- Ebene 7: 2. Penetrationsstelle
- Ebene 8: Implantatbereich mit Nahtmaterial
- Ebene 9: Ende des Implantats
- Ebene 10: Bereich außerhalb des Implantats

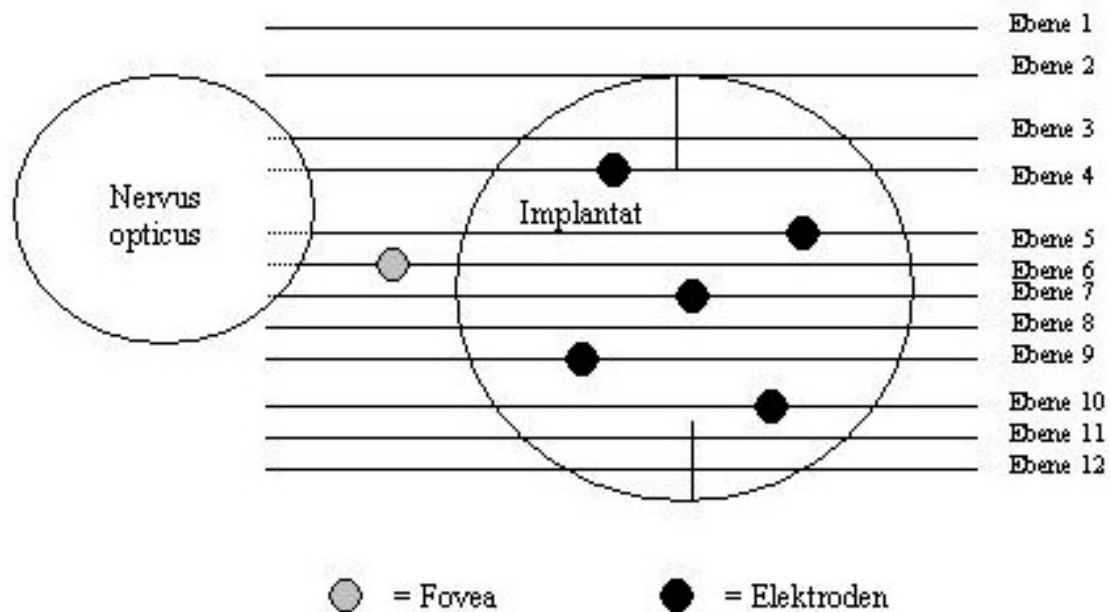


Abbildung 7: histologische Schnittebenen bei Tier 22093M

Erläuterungen Tier 22093M:

- Ebene 1: Bereich außerhalb des Implantats
- Ebene 2: Beginn des Implantats
- Ebene 3: Implantatbereich mit Nahtmaterial
- Ebene 4: 1. Penetrationsstelle
- Ebene 5: 2. Penetrationsstelle
- Ebene 6: Bereich der Fovea
- Ebene 7: 3. Penetrationsstelle
- Ebene 8: Bereich zwischen den Penetrationsstellen
- Ebene 9: 4. Penetrationsstelle
- Ebene 10: 5. Penetrationsstelle
- Ebene 11: Implantatbereich mit Nahtmaterial
- Ebene 12: Bereich der Naht bis Ende des Implantats

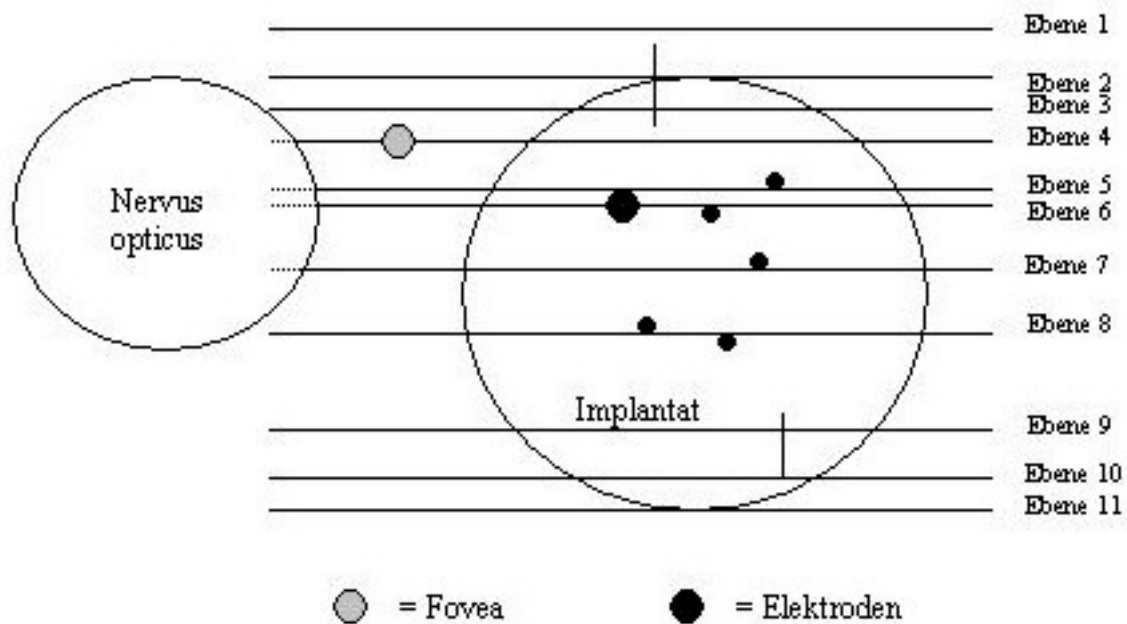


Abbildung 8: histologische Schnittebenen bei Tier 21043F

Erläuterungen Tier Nummer 21043F:

- Ebene 1: Bereich außerhalb des Implantats
- Ebene 2: Beginn des Implantats
- Ebene 3: Implantatbereich mit Nahtmaterial
- Ebene 4: Bereich der Fovea
- Ebene 5: 1. Penetrationsstelle
- Ebene 6: 2. und 3. Penetrationsstelle
- Ebene 7: 4. Penetrationsstelle
- Ebene 8: 5. und 6. Penetrationsstelle
- Ebene 9: Implantatbereich mit Nahtmaterial
- Ebene 10: Implantatbereich mit Nahtmaterial
- Ebene 11: Ende des Implantats

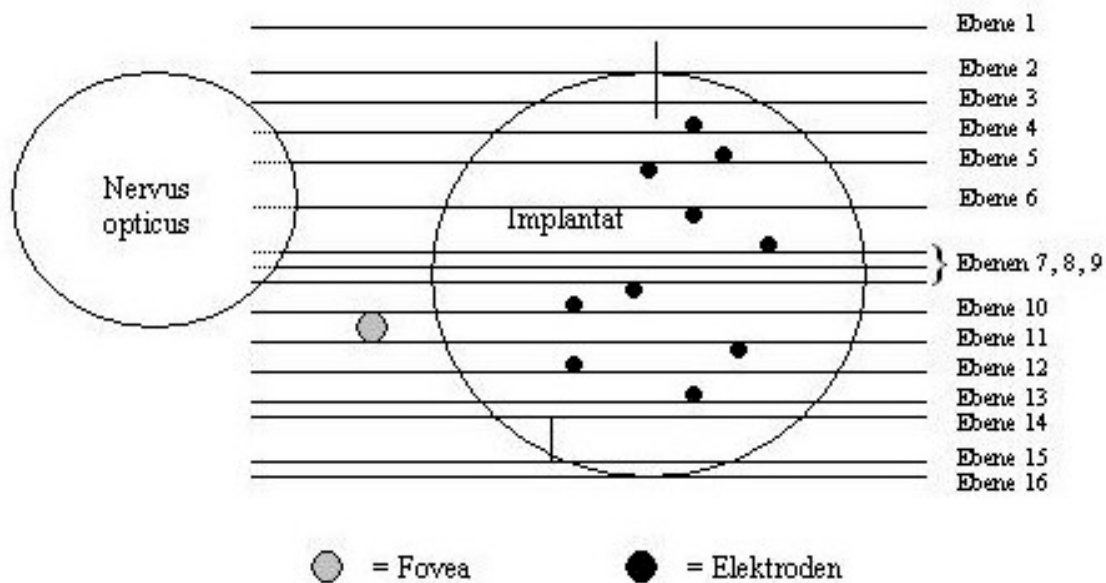


Abbildung 9: histologische Schnittebenen bei Tier 22104M

Erläuterungen Tier Nummer 22104M:

- Ebene 1: Bereich außerhalb des Implantats
- Ebene 2: Beginn des Implantats
- Ebene 3: Implantatbereich mit Nahtmaterial
- Ebene 4: 1. Penetrationsstelle
- Ebene 5: 2. und 3. Penetrationsstelle
- Ebene 6: 4. Penetrationsstelle
- Ebene 7: 5. Penetrationsstelle
- Ebene 8: zwischen den Penetrationsstellen
- Ebene 9: 6. Penetrationsstelle
- Ebene 10: 7. Penetrationsstelle
- Ebene 11: 8. Penetrationsstelle
- Ebene 12: 9. Penetrationsstelle
- Ebene 13: 10. Penetrationsstelle
- Ebene 14: Beginn mit Nahtmaterial
- Ebene 15: Ende des Nahtmaterials
- Ebene 16: Ende des Implantats

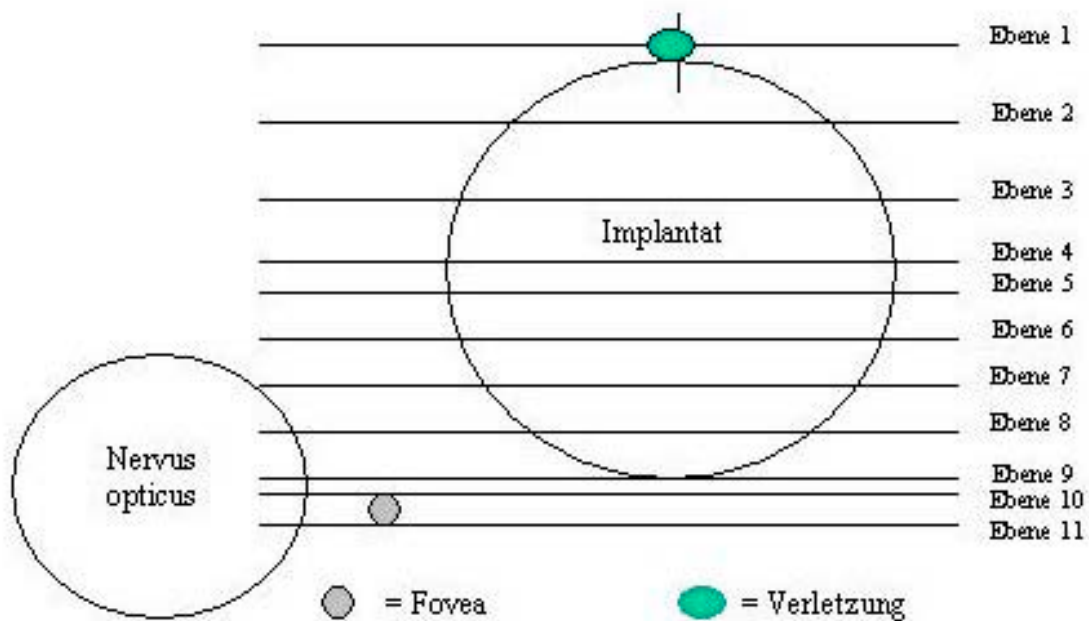


Abbildung 10: histologische Schnittebenen bei Tier 22096M; Darstellung der 100 Elektroden nicht möglich

Erläuterungen Tier Nummer 22096M:

- Ebene 1: Verletzung und Nahtbereich
- Ebene 2: Bereich des Implantats mit möglichen Penetrationsstellen
- Ebene 3: Bereich des Implantats mit möglichen Penetrationsstellen
- Ebene 4: Bereich des Implantats mit möglichen Penetrationsstellen
- Ebene 5: Bereich des Implantats mit möglichen Penetrationsstellen
- Ebene 6: Bereich des Implantats mit möglichen Penetrationsstellen
- Ebene 7: Bereich des Implantats mit möglichen Penetrationsstellen
- Ebene 8: Bereich des Implantats mit möglichen Penetrationsstellen
- Ebene 9: Ende des Implantats
- Ebene 10: außerhalb des Implantats
- Ebene 11: Bereich der Fovea

### 2.5.1. Färbungen

Als Grundlage für die histologische Beurteilung der Schnitte wurde eine Standard Hämatoxylin-Eosin-Färbung (HE Färbung) durchgeführt.

Zusätzlich zur HE Färbung wurde eine PAS (**P**eriodic **A**cid **S**chiff) Färbung durchgeführt, um die Schichten der Retina noch deutlicher sehen zu können. Die Durchführung der PAS Reaktion erfolgte per Hand, die Gegenfärbung im Leica Autostainer XL.

Färbelösungen (PAS Färbung):

a) 0,5%ige Perjodsäure

0,5 g Perjodsäure wurde in 100 ml Aqua dest. gelöst

b) Schiff'sches Reagenz nach Graumann

von Sigma Aldrich, Lagerung dunkel und bei ca. 4°C

c) SO<sub>2</sub>-Wasser

3 g Natriumpyrosulfit (oder Kaliumpyrosulfit) in

30 Aqua dest. gelöst

25 ml HCl (1N) hinzufügt und mit 500 ml Aqua dest. aufgefüllt

d) Hämatoxylin

750 ml Aqua dest.

250 ml Ethylenglykol

20 ml Eisessig

3 g Hämatoxylin (Ci 75290)

0,2 g Natriumjodat

35 g Aluminiumsulfat

Das Hämatoxylin wurde 30 Minuten auf dem Rührer gerührt und anschließend filtriert.

Der Färbevorgang wurde wie folgt durchgeführt:



Entparaffinierung: ( <i>Handfärbung</i> )	3x Xylolersatz	je 5 min.
	2x Ethanol abs.	je 2 min.
	1x Ethanol 70%	2 min.
	1x Aqua dest.	2 min.
PAS-Reaktion ( <i>Handfärbung</i> ):	Perjodsäure, 0,5%ig	5 min.
	Leitungswasser	10 min.
	Aqua dest.	kurz spülen
	Schiff'sches Reagenz	ca. 20 min.
	3x SO <sub>2</sub> Wasser	je 3 min.
	Leitungswasser fließend	10 min.
	Aqua dest.	5 min.
Gegenfärbung ( <i>Automatenfärbung</i> ):	Aqua dest. (Load)	
	Hämatoxylin	2 min. 50 sek.
	Hämatoxylin	3 min.
	Hämatoxylin	3 min. 10 sek.
	Aqua dest.	1 min.
	Leitungswasser	5 min. 30 sek.
	Leitungswasser	9 min. 30 sek.
	Aqua dest.	30 sek.
	2x Ethanol 70%	je 5 sek.
	2x Ethanol 96%	je 2 min.
	2x Ethanol abs.	je 2 min.
	2x Xylolersatz	je 2 min.
	Xylolersatz bis zum Eindecken	

Weiterhin wurde eine Elastika-van-Gieson-Färbung durchgeführt, um das Bindegewebe deutlicher darzustellen.

Lösungen (Elastika-van-Gieson-Färbung)A) Hämatoxylin nach Weigert**Stammlösung A**

5 g Hämatoxylin krist. in

500 ml 96%igem Ethanol gelöst

Die Lösung musste vor Gebrauch mindestens eine Woche reifen.

**Stammlösung B**

1,5 g Eisen-III-chlorid in

100 ml Aqua dest. gelöst und

1 ml 37%ige Salzsäure dazugegeben

**Gebrauchslösung**

Stammlösung A und Stammlösung B wurden kurz vor Gebrauch zu gleichen Teilen gemischt. Um Verunreinigungen zu vermeiden, wurde die Lösung vor Gebrauch filtriert.

B) Pikrofuchsinlösung

0,3 g Säurefuchsin in

30 ml Aqua dest. gelöst und mit

300 ml gesättigter Pikrinsäure gemischt

C) HCl-Alkohol

4 ml 37%ige Salzsäure mit

70%igem Ethanol auf 200 ml auffüllt

D) Resorcin-Fuchsin nach Weigert

Gebrauchsfertig von der Firma VWR-international

Färbevorgang

Entparaffinierung:	3x Xylolersatz	je 5 min.
	2x Ethanol abs.	je 2 min.
	1x Ethanol 70%	2 min.
	1x Aqua dest.	2 min.

Nachweis elastischer Fasern:	Resorcin-Fuchsin nach Weigert	15 min.
	Aqua dest.	spülen
	Ethanol 96% differenzieren	
	bis keine Farbwolken mehr abgehen	
	Ethanol 70%	spülen
	Aqua dest.	spülen
van Gieson-Färbung:	Hämatoxylin nach Weigert	5 min.
	Aqua dest.	spülen
	HCl-Alkohol	differenzieren
	Aqua dest.	spülen
	Leitungswasser	10 min. bläuen
	Pikrofuchsin	30-60 sek.
Entwässerung:	2x Ethanol 70%	kurz spülen
	2x Ethanol 96%	je 2 min.
	2x Ethanol abs.	je 2 min.
	2x Xylolersatz	je 2 min.
	Xylolersatz	bis zum Eindecken

Die in Davidson und in 4%igem Paraformaldehyd fixierten Stücke des Sehnervs wurden in Paraffin und Methylmethacrylat eingebettet. Die Paraffinblöcke wurden in einer Dicke von 5  $\mu\text{m}$ , das Methylmethacrylat in 0,5  $\mu\text{m}$  Dicke geschnitten.

## 2.6. Statistik

Für die Beurteilung der Elektroretinogrammergebnisse wurden die Werte des nicht implantierten, linken Auges vor Implantation und aus Woche 25/26 von allen Tieren gemittelt. Da es sich um 6 Tiere handelte und die Messungen von 2 verschiedenen Zeitpunkten (vor Implantation und in Woche 25/26) berücksichtigt wurden, ergab sich ein Mittelwert aus 12 Einzelwerten. Von diesem Mittelwert wurde die Standardabweichung in Prozent berechnet. Der Bereich des Mittelwertes  $\pm$  2-facher Standardabweichung wurde als Normbereich definiert. Von jedem individuellen Wert wurde die prozentuale Abweichung zum oben erwähnten Mittelwert berechnet und mit dem Normbereich (Mittelwert  $\pm$  2-facher Standardabweichung) verglichen. Eine permanente Abweichung vom Normbereich wurde als kritische Veränderung angesehen. Abweichungen, welche größer als die 2-fache Standardabweichung waren, sind im Datenanhang durch Unterstreichung und Fettdruck dargestellt.

Weiterhin wurde der Quotient rechtes (implantiertes) Auge / linkes (nicht implantiertes) Auge gebildet, um Unterschiede zwischen beiden Augen zu verdeutlichen.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Tier Nummer 22083M (2 Elektroden)

##### 3.1.1. Klinische Beobachtung

Bei Tier 22083M zeigten sich während der gesamten Untersuchungsdauer keine auffälligen klinischen Befunde.

##### 3.1.2. Klinische Pathologie

Die klinische Chemie zeigte an Tag 4 nach Implantation einen leichten Anstieg des C-reaktiven Proteins, welches ein akute Phase Protein bei Entzündungen darstellt, und eine Erniedrigung des Albumins (anti-akute Phase Protein). Weiterhin konnte zu diesem Zeitpunkt eine leichte Erhöhung der Aspartat Aminotransferase festgestellt werden. Bei den beiden darauffolgenden Untersuchungen (Woche 7 und 12 nach Implantation) waren die Werte wieder im Bereich der Werte vor Implantation. Die Abbildungen 11-13 zeigen den Verlauf dieser drei Parameter von Tier 22083M im Verlauf des Untersuchungszeitraumes.

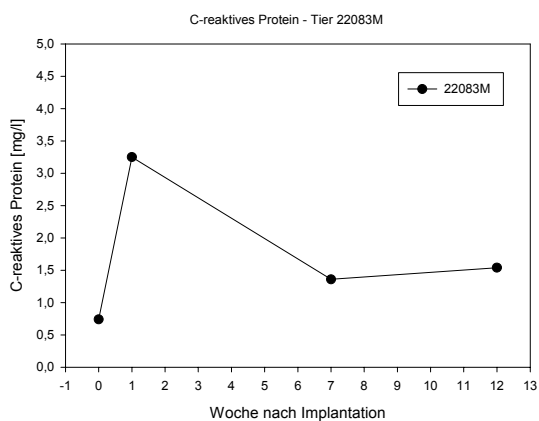


Abbildung 11: C-reaktives Protein (mg/l) vor Implantation und in Woche 1, 7 und 12 nach Implantation

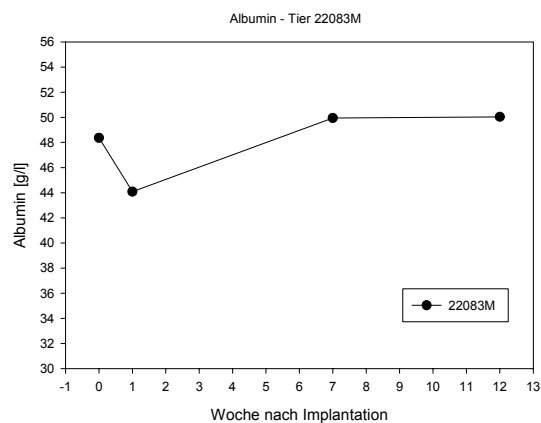


Abbildung 12: Albumin (g/l) vor Implantation und in Woche 1, 7 und 12 nach Implantation

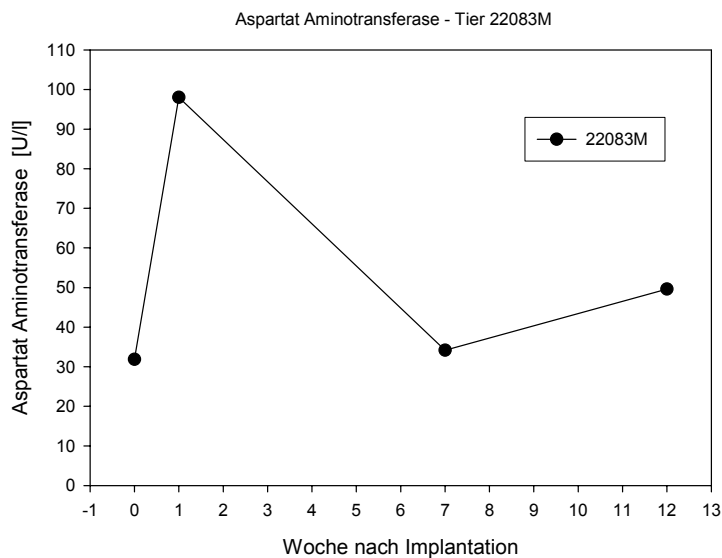


Abbildung 13: Aspartat Aminotransferase (U/l) von Tier 22083M vor Implantation und in Woche 1, 7 und 12 nach Implantation

### 3.1.3. Ophthalmoskopie, Fundusfotographie und Fluoreszenzangiographie

Abbildung 14 zeigt das Fundusfoto von Tier 22083M direkt nach der Implantation mit einer planmäßigen Penetration der beiden Elektroden (1 und 2 in Abb. 14). Entsprechend der Planlänge sind Sklera, Aderhaut und Netzhaut komplett penetriert worden. Die zentralere der beiden Elektroden (2 in Abb. 14) hatte ein sehr kleines Gefäß getroffen. Die daraus resultierende Blutung war sehr beschränkt. Aderhautblutungen sind dabei nicht aufgetreten. Die Netzhaut wies außer den Penetrationen keine Verletzungen auf und lag in der Elektrodenumgebung vollständig an.

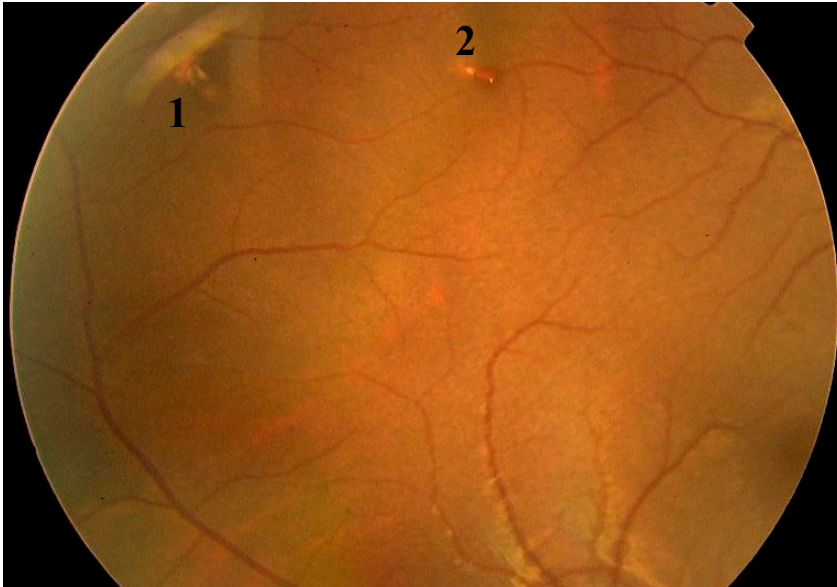


Abbildung 14: Fundusfoto von Tier 22083M direkt nach Implantation

In der zweiten Woche nach der Implantation war keine Blutung mehr im Bereich der zentraleren Elektrode (2 in Abb. 15) zu sehen, aber um diese Elektrode herum war ein rötlich-brauner Bereich direkt um die Elektrode sichtbar, den Abbildung 15 zeigt. Weiterhin wies der Bereich um die zentralere Elektrode eine leichte Wölbung auf. Um beide Elektroden (1 und 2 in Abb. 15) herum kam es zu einer Depigmentierung. Ansonsten wies die Retina keine Veränderungen auf.



Abbildung 15: Fundusfoto von Tier 22083M in Woche 2

Abbildung 16 zeigt die Fluoreszenzangiographie in Woche 2 nach Implantation mit einem geringen Austritt von Fluoreszein im engen Bereich um die Elektroden (←→). Veränderungen der Gefäße waren nicht zu sehen.

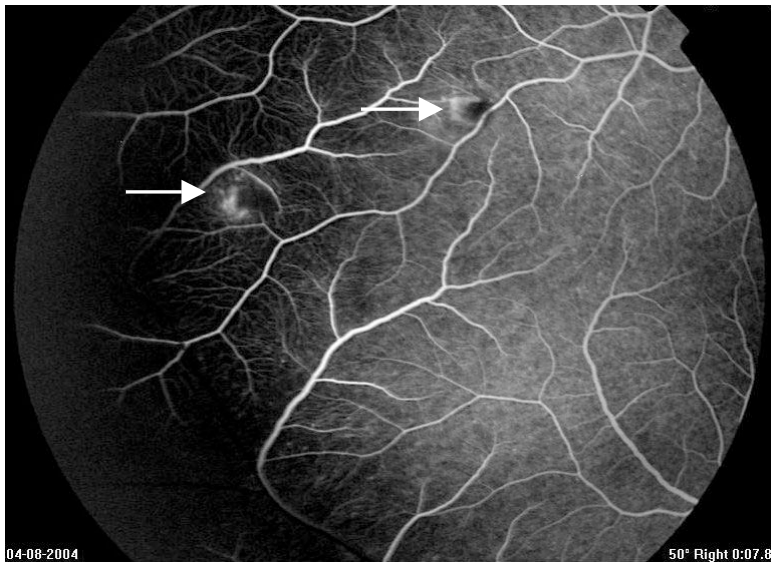


Abbildung 16: Fluoreszenzangiographie von Tier 22083M in Woche 2 nach Implantation ca. 7 Sekunden nach Injektion von Fluoreszein

In Woche 7 nach der Implantation zeigte sich bei der Augenuntersuchung an der zentraler gelegenen Elektrode eine deutliche Reaktion. Die kreisförmige Veränderung um die Elektrode wies einen Befund auf, der dem eines klinischen Umbaus des retinalen Pigmentepithels entspricht. Die Netzhaut lag weiterhin an. Abbildung 17 zeigt, dass dieser Befund ( → ) in Woche 13 nach Implantation unverändert war.



Abbildung 17: Fundusfoto von Tier 22083M in Woche 13 nach Implantation



Die Fluoreszenzangiographie in Woche 7 nach der Implantation wies ebenfalls einen geringen Austritt von Fluoreszein im Bereich um die Elektroden auf. Dieser Befund war unverändert auch in Woche 13 nach der Implantation zu sehen. Abbildung 18 zeigt das Foto der Fluoreszenzangiographie ca. 7 Sekunden nach Injektion des Fluoreszeins. Es wurden keine Veränderungen von Gefäßen oder Anzeichen einer Neovaskularisation festgestellt.



Abbildung 18: Fluoreszenzangiographie von Tier 22083M in Woche 13 nach Implantation ca. 17 Sekunden nach Injektion von Fluoreszein

Abbildung 19 zeigt das Foto der Fluoreszenzangiographie ca. 10 Minuten nach Injektion des Fluoreszeins in Woche 13 nach der Implantation. Im unmittelbaren Bereich um die Elektroden war weiterhin ein geringfügiger Austriff von Fluoreszein sichtbar.

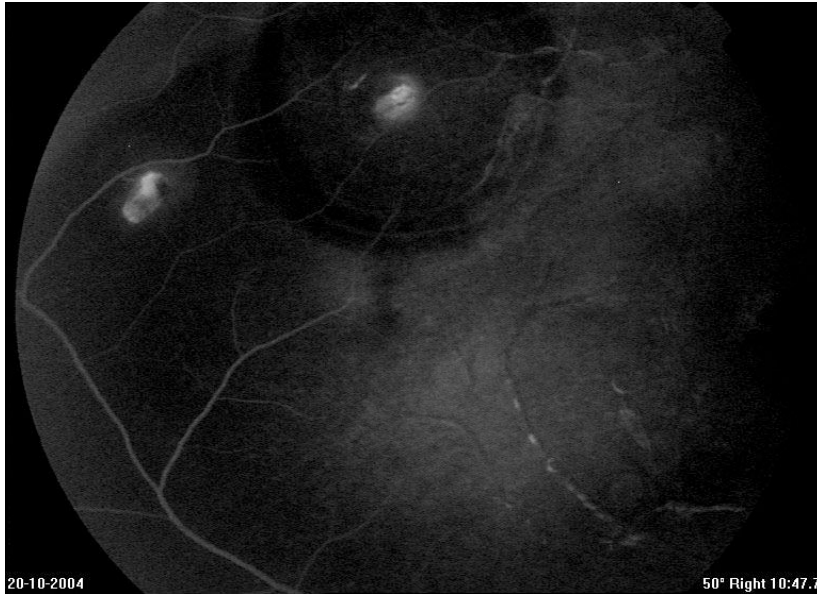


Abbildung 19: Fluoreszenzangiographie von Tier 22083M in Woche 13 nach Implantation ca. 10 Minuten und 47 Sekunden nach Injektion von Fluoreszein

### 3.1.4. Augeninnendruck Messungen

Der Augeninnendruck (IOP) des rechten, implantierten Auges zeigte nahezu keine Unterschiede im Vergleich zum linken, nicht implantierten Auge. Leichte Unterschiede im Augeninnendruck traten in beiden Augen an den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten auf. Abbildung 20 zeigt den Verlauf des Augeninnendruckes von Tier 22083M über 3 Monate.

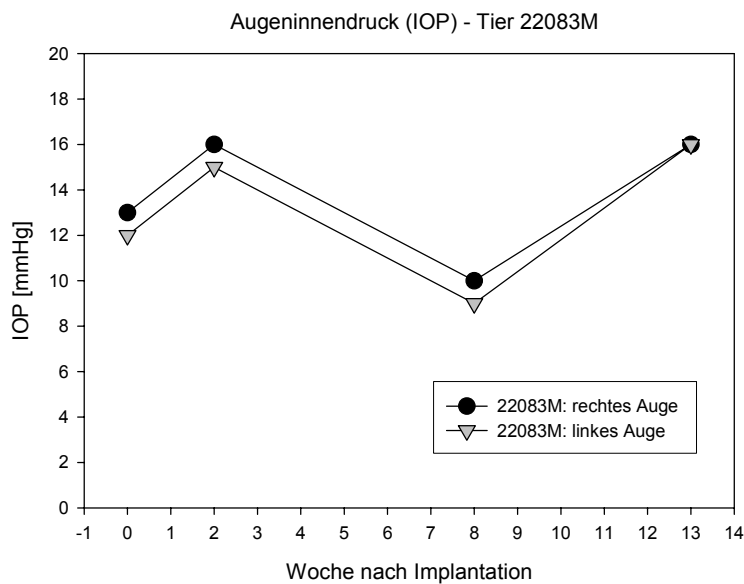


Abbildung 20: Augeninnendruck (mmHg) des rechten und linken Auges von Tier 22083M vor Implantation und in Woche 2, 8 und 13 nach Implantation

### 3.1.5. Elektretinographie (ERG)

Das Elektretinogramm zeigte während der ersten Untersuchung in Woche 1 nach Implantation in beiden Augen leicht reduzierte Amplituden der b-Welle des skotopischen ERGs im Vergleich zu den Werten vor Implantation (Abb. 21). Diese Reduktion war im rechten Auge geringfügig stärker als im linken. Bei allen weiteren Messungen wurden Ergebnisse vergleichbar mit den Werten vor der Implantation erzielt.

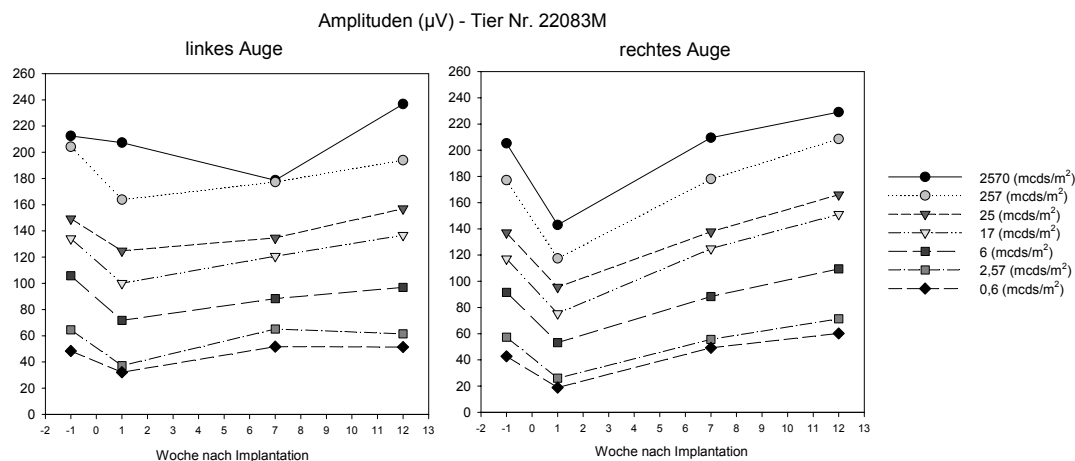


Abbildung 21: Amplituden ( $\mu\text{V}$ ) der b-Welle des skotopischen ERGs mit 7 ansteigenden Blitzintensitäten (0,6; 2,57; 6; 17; 25; 257 und 2570  $\text{mcDs/m}^2$ , weißer Blitz) von Tier 22083M (linkes und rechtes Auge) vor Implantation und in Woche 1, 7 und 12 nach Implantation

Im rechten Auge zeigte sich bei Tier 22083M in Woche 12 nach Implantation, dass der Wert geringfügig höher lag als der definierte Normbereich (Mittelwert  $\pm$  2-fache Standardabweichung; Definition Normbereich: Material und Methoden Teil, Seite 43).

Der gebildete Quotient rechtes/linkes Auge, der in Abb. 22 dargestellt ist, bestätigt die geringfügig stärkere Reduktion der Amplitude im rechten Auge in Woche 1 nach Implantation. In Woche 7 und 12 nach Implantation lagen die Werte des Quotienten ähnlich wie vor Implantation.

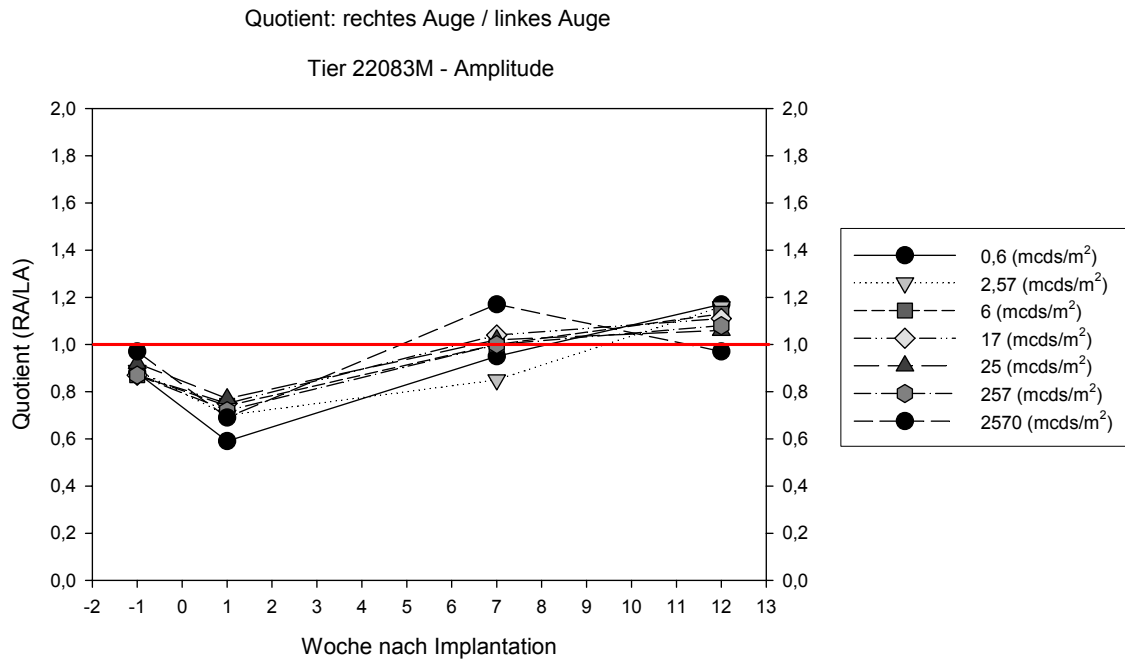


Abbildung 22: Quotient (rechtes/linkes Auge) der Amplituden der b-Welle des skotopischen ERGs mit 7 ansteigenden Blitzintensitäten (0,6; 2,57; 6; 17; 25; 257 und 2570 mcDs/m<sup>2</sup>, weißer Blitz) von Tier 22083M vor Implantation und in Woche 1, 7 und 12 nach Implantation

Bei den Latenzen der b-Welle des skotopischen ERGs (Abb. 23) kam es zu sehr geringen Unterschieden im Verlauf des Untersuchungszeitraumes. Lediglich in Woche 7 nach Implantation wiesen die Latenzen beider Augen höhere Werte auf als vor der Implantation. Die Werte in Woche 12 nach Implantation entsprachen wieder nahezu den Werten vor Implantation und den Werten in Woche 1 nach Implantation.

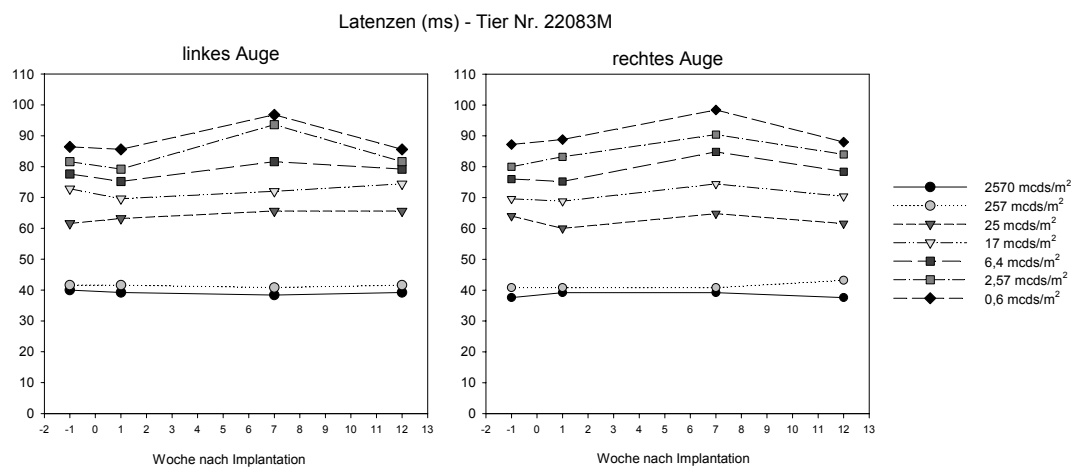


Abbildung 23: Latenzen (ms) der b-Welle des skotopischen ERGs mit 7 ansteigenden Blitzintensitäten (0,6; 2,57; 6; 17; 25; 257 und 2570 mcDs/m<sup>2</sup>, weißer Blitz) von Tier 22083M (linkes und rechtes Auge) vor Implantation und in Woche 1, 7 und 12 nach Implantation

Alle Latenzen der b-Welle des skotopischen ERGs lagen im definierten Normbereich (Mittelwert  $\pm$  2-fache Standardabweichung).

Bei dem gebildeten Quotienten rechtes/linkes Auge in Abb. 24 wird ersichtlich, dass die Latenzen des rechten und linken Auge während des gesamten Untersuchungszeitraumes nahezu gleich waren.

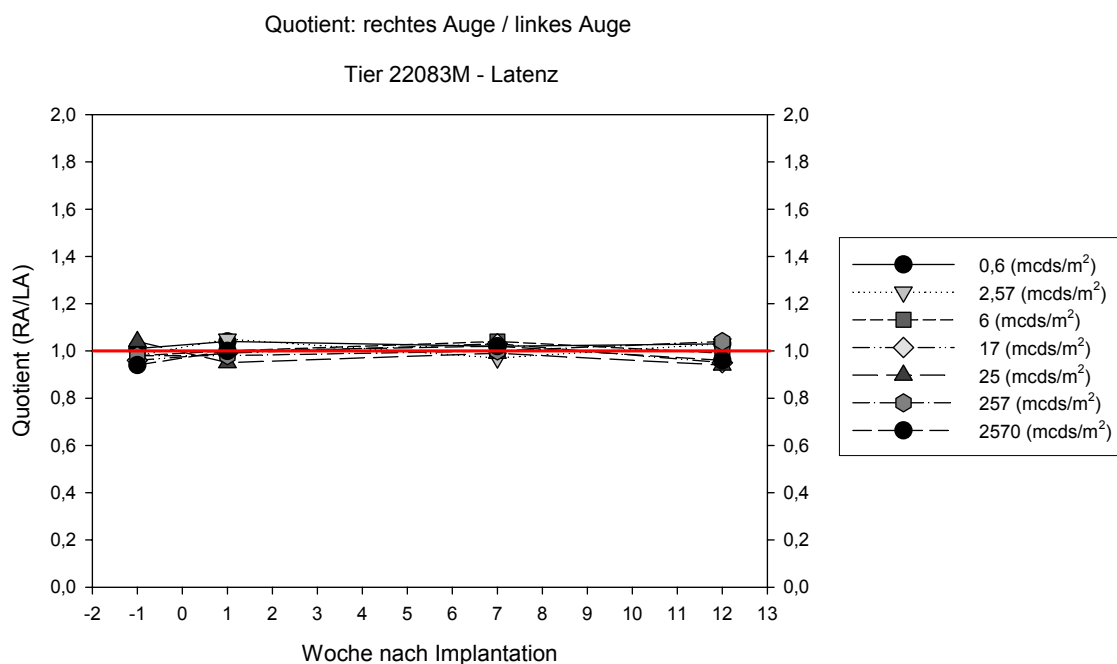


Abbildung 24: Quotient (rechtes/linkes Auge) der Latenzen der b-Welle des skotopischen ERGs mit 7 ansteigenden Blitzintensitäten (0,6; 2,57; 6; 17; 25; 257 und 2570 mcDs/m<sup>2</sup>, weißer Blitz) von Tier 22083M vor Implantation und in Woche 1, 7 und 12 nach Implantation

Die Amplituden der a-Welle des skotopischen ERGs (Abb. 25) waren im Verlauf des Untersuchungszeitraumes in beiden Augen relativ konstant. Dabei lagen die Werte im linken Auge zwischen 86 und 102  $\mu$ V und im rechten Auge zwischen 88 und 103  $\mu$ V. Lediglich in der 1. Woche nach der Implantation war der Wert der Amplitude im rechten Auge mit 67  $\mu$ V etwas geringer.

Alle Werte lagen im definierten Normbereich (Mittelwert  $\pm$  2-fache Standardabweichung).

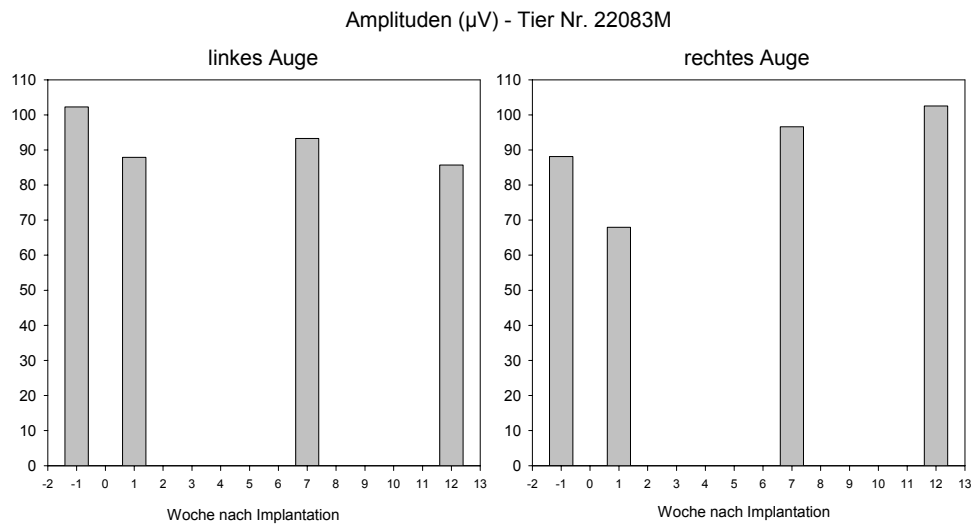


Abbildung 25: Amplituden ( $\mu\text{V}$ ) der a-Welle des skotopischen ERGs (Blitzintensität  $2570 \text{ mcds/m}^2$ , weißer Blitz) von Tier 22083M (linkes und rechtes Auge) vor Implantation und in Woche 1, 7 und 12 nach Implantation

Bei dem gebildeten Quotienten rechtes/linkes Auge in Abb. 26 zeigt sich, dass bereits vor Implantation der Amplitudenwert im rechten Auge geringer war als im linken Auge und somit der Quotient in Woche 1 nach Implantation minimal von dem vor Implantation abwich. In Woche 12 nach Implantation lag der Amplitudenwert im rechten Auge etwas über dem des linken Auges und somit war auch der Quotient mit 1,2 etwas größer.

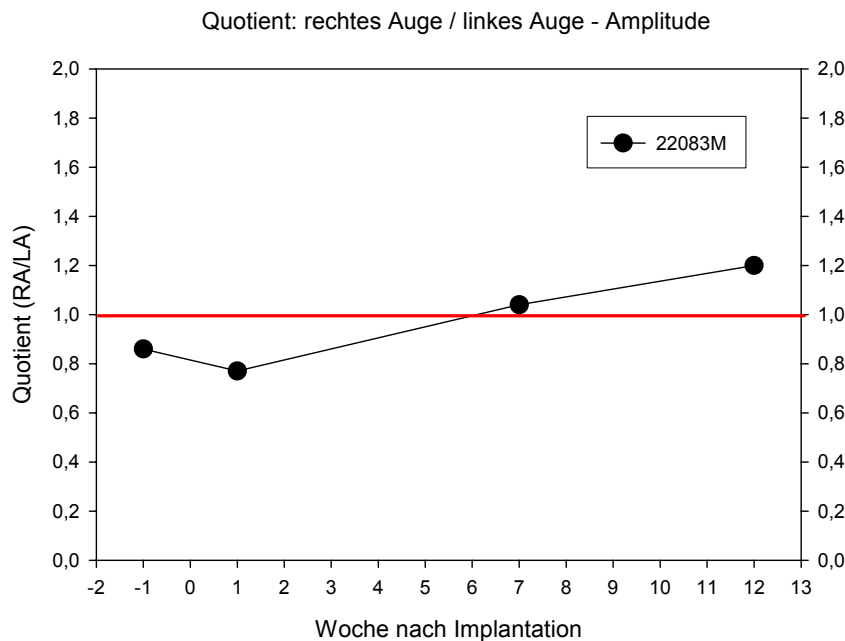


Abbildung 26: Quotient (rechtes/linkes Auge) der Amplituden der a-Welle des skotopischen ERGs (Blitzintensität  $2570 \text{ mcds/m}^2$ , weißer Blitz) von Tier 22083M vor Implantation und in Woche 1, 7 und 12 nach Implantation

Die Latenzen der a-Welle (Abb. 27) zeigten während des gesamten Untersuchungszeitraumes in beiden Augen relativ konstante Werte. Die Werte lagen im linken Auge zwischen 13,6 und 15,2 ms und im rechten Auge zwischen 13,6 und 15,2 ms.

Alle Werte lagen im definierten Normbereich (Mittelwert  $\pm$  2-fache Standardabweichung).

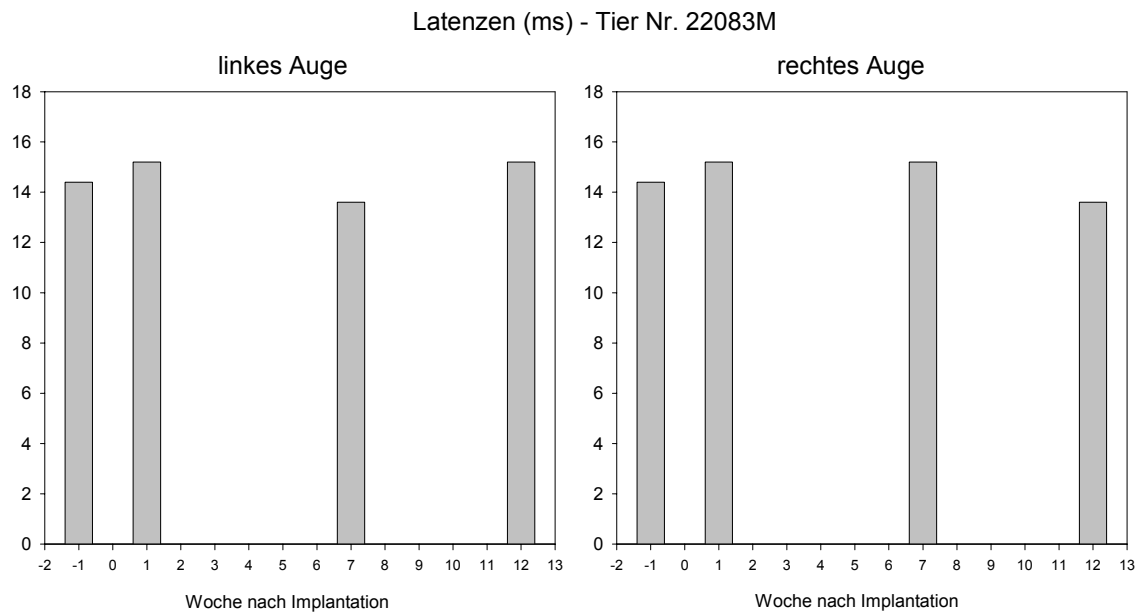


Abbildung 27: Latenzen (ms) der a-Welle des skotopischen ERGs (Blitzintensität 2570 mcds/m<sup>2</sup>, weißer Blitz) von Tier 22083M (linkes und rechtes Auge) vor Implantation und in Woche 1, 7 und 12 nach Implantation

Der Quotient rechtes/linkes Auge zeigt, dass die Schwankungen der Latenzen in beiden Augen sehr ähnlich waren (Abb. 28).

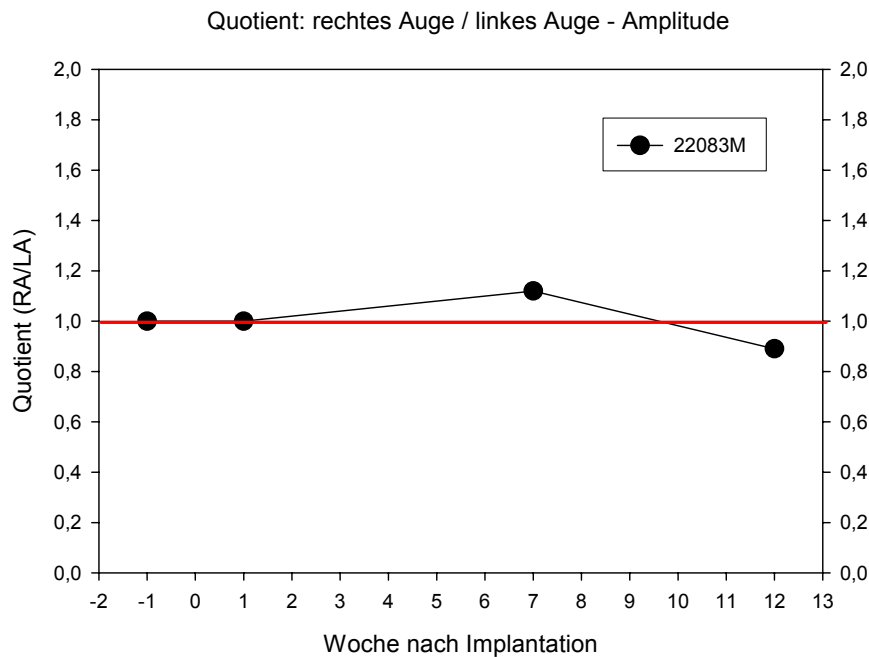


Abbildung 28: Quotient (rechtes/linkes Auge) der Latenzen der a-Welle des skotopischen ERGs (Blitzintensität  $2570 \text{ mcds/m}^2$ , weißer Blitz) von Tier 22083M vor Implantation und in Woche 1, 7 und 12 nach Implantation

Die Amplituden des 2. oszillatorischen Potentials (Abb. 29) zeigten keine größeren Veränderungen während des Untersuchungszeitraumes und die Werte waren im linken und rechten Auge nahezu identisch. Die Werte lagen im linken Auge zwischen 25 und  $31 \mu\text{V}$  und im rechten Auge zwischen 26 und  $32 \mu\text{V}$ . Die höchsten Amplitudenwerte wurden in beiden Augen in Woche 12 nach Implantation gemessen.

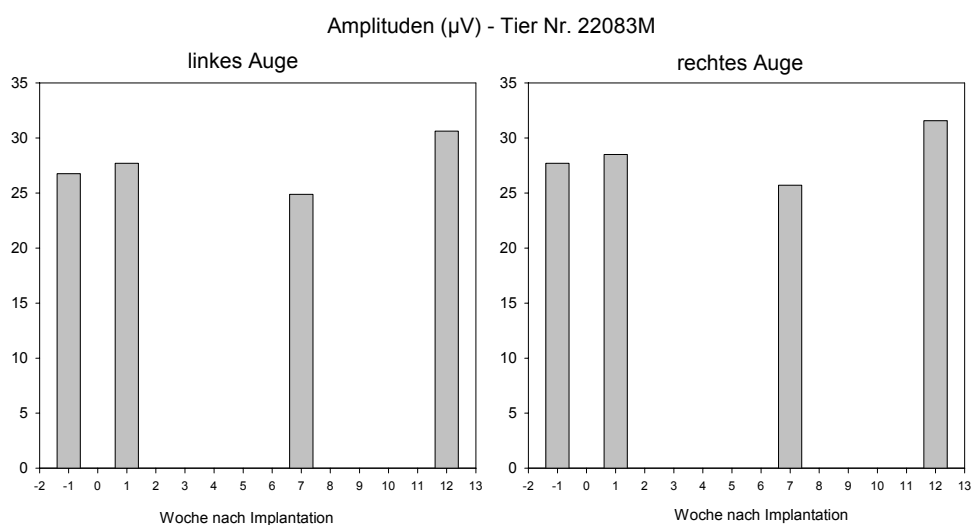


Abbildung 29: Amplituden ( $\mu\text{V}$ ) des oszillatorischen Potentials (Blitzintensität  $6430 \text{ mcds/m}^2$ , weißer Blitz) von Tier 22083M (linkes und rechtes Auge) vor Implantation und in Woche 1, 7 und 12 nach Implantation



Alle Werte lagen im definierten Normbereich (Mittelwert  $\pm$  2-fache Standardabweichung).

Bei dem gebildeten Quotienten rechtes/linkes Auge in Abb. 30 wird ersichtlich, dass die Amplituden des oszillatorischen Potentials in beiden Augen nahezu gleich waren.

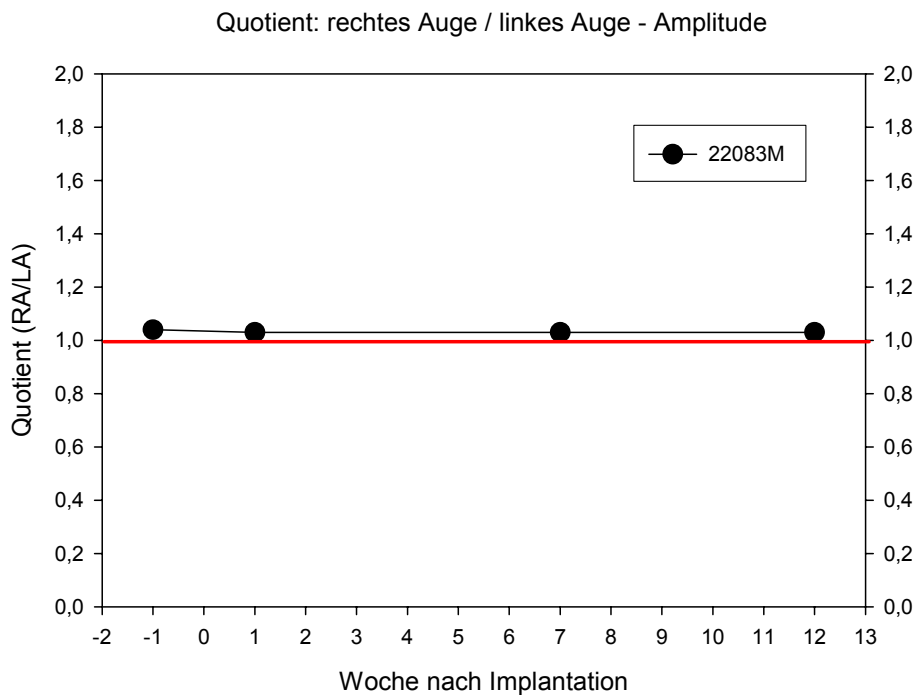


Abbildung 30: Quotient (rechtes/linkes Auge) der Amplituden des oszillatorischen Potentials (Blitzintensität  $6430 \text{ mcds/m}^2$ , weißer Blitz) von Tier 22083M vor Implantation und in Woche 1, 7 und 12 nach Implantation

Die Latenzen des oszillatorischen Potentials (Abb. 31) zeigten im Verlauf des Untersuchungszeitraumes und im Vergleich zwischen linkem und rechtem Auge sehr ähnliche Werte. Die Werte lagen bei allen Untersuchungen in beiden Augen zwischen 20,0 und 21,4 ms.

Alle Werte lagen im definierten Normbereich (Mittelwert  $\pm$  2-fache Standardabweichung).

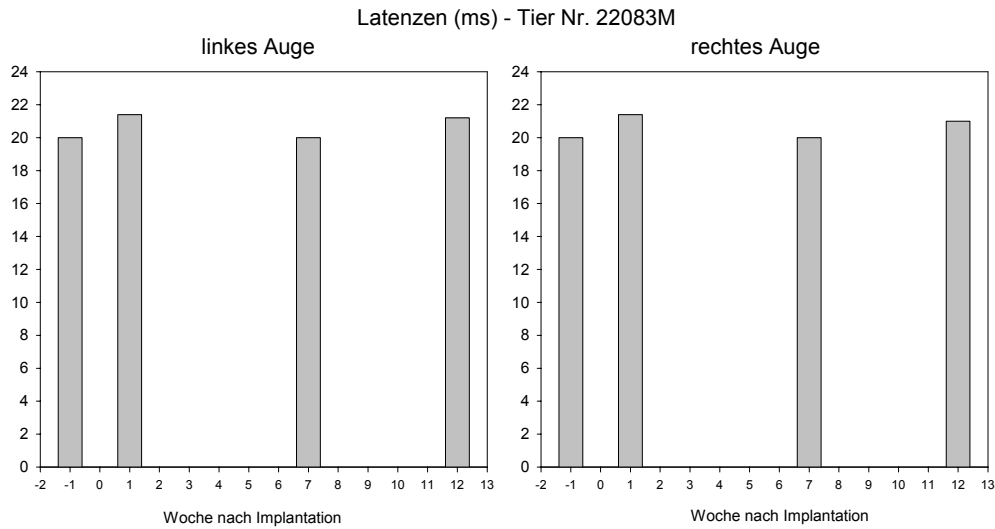


Abbildung 31: Latenzen (ms) des oszillatorischen Potentials (Blitzintensität  $6430 \text{ mcds/m}^2$ , weißer Blitz) von Tier 22083M (linkes und rechtes Auge) vor Implantation und in Woche 1, 7 und 12 nach Implantation

Der gebildete Quotient aus rechtem/linkem Auge in Abb. 32 bestätigt, dass nahezu keine Unterschiede zwischen den Latenzen der beiden Augen auftraten.

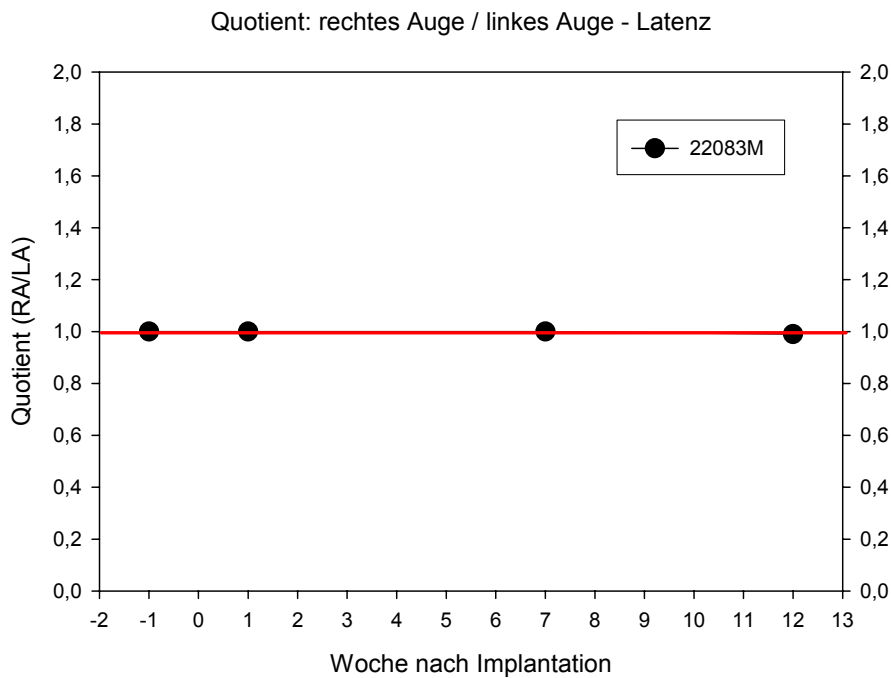


Abbildung 32: Quotient (rechtes/linkes Auge) der Latenzen des oszillatorischen Potentials (Blitzintensität  $6430 \text{ mcds/m}^2$ , weißer Blitz) von Tier 22083M vor Implantation und in Woche 1, 7 und 12 nach Implantation

Die Werte der Amplituden des Flicker ERGs (Abb. 33) lagen in beiden Augen in Woche 1 nach Implantation unten den Werten vor Implantation. Dies war beim rechten Auge etwas deutlicher ausgeprägt als beim linken. Bei den anschließenden Untersuchungen in Woche 7 und 12 nach Implantation lagen die Amplitudenwerte wieder im Bereich der Vorwerte. Insgesamt lagen die Werte des linken Auges zwischen 44 und 50  $\mu\text{V}$  beim 1. Flicker (direkt nach Einsetzen der Hintergrundsbeleuchtung) und zwischen 64 und 79  $\mu\text{V}$  beim 2. Flicker (10 Minuten nach Einsetzen der Hintergrundsbeleuchtung). Die Werte des rechten Auges lagen zwischen 31 und 55  $\mu\text{V}$  beim 1. Flicker und zwischen 48 und 86  $\mu\text{V}$  beim 2. Flicker.

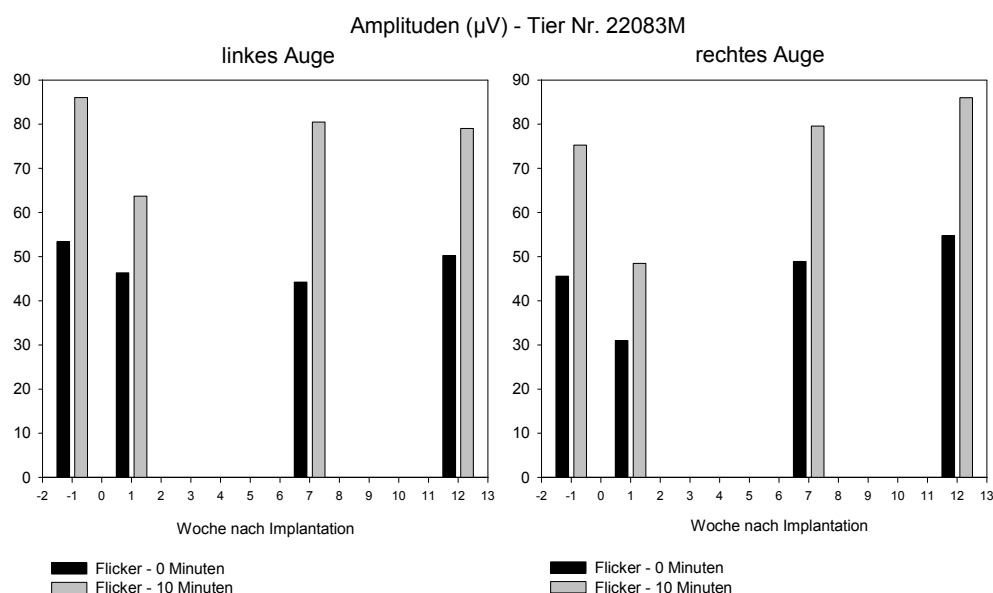


Abbildung 33: Amplituden ( $\mu\text{V}$ ) des Flicker ERGs (Blitzintensität  $2570 \text{ mcds/m}^2$ ,  $30.1 \text{ Hz}$ ) von Tier 22083M (linkes und rechtes Auge) 0 und 10 Minuten nach Einsetzen der Hintergrundsbeleuchtung vor Implantation und in Woche 1, 7 und 12 nach Implantation

Alle Werte lagen im definierten Normbereich (Mittelwert  $\pm$  2-fache Standardabweichung).

Bei dem gebildeten Quotienten rechtes/linkes Auge in Abb. 34 wird ersichtlich, dass die Unterschiede zwischen rechtem und linkem Auge in Woche 1 nach Implantation geringfügig größer waren als vor Implantation. In den Wochen 7 und 12 nach Implantation waren die Werte der Amplituden in beiden Augen wieder sehr ähnlich.

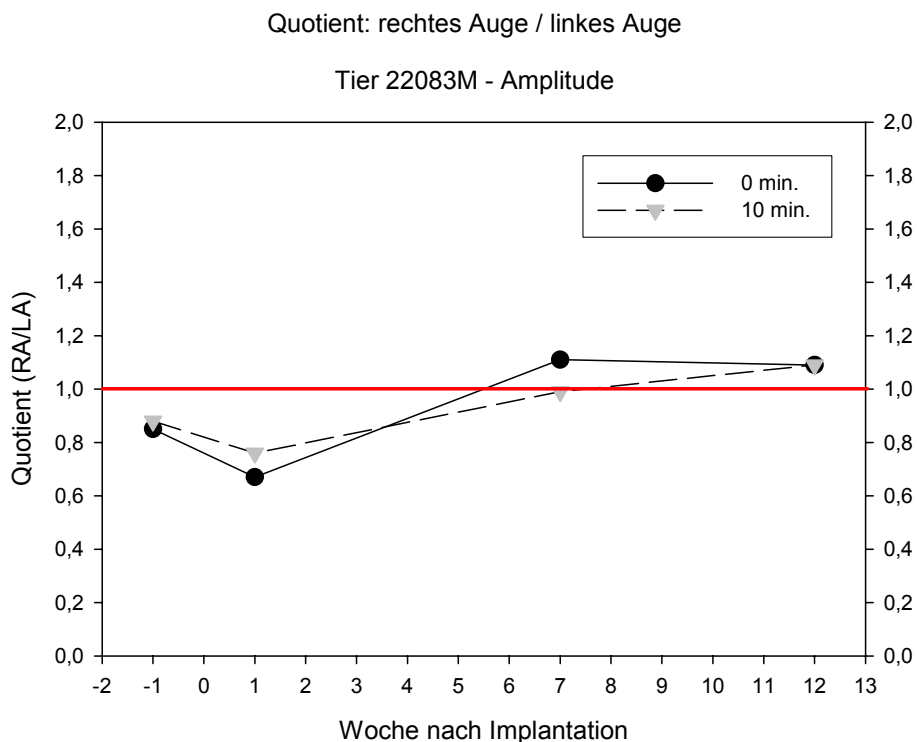


Abbildung 34: Quotient (rechtes/linkes Auge) der Amplituden des Flicker ERGs (Blitzintensität 2570 mcDs/m<sup>2</sup>, 30.1 Hz) von Tier 22083M 0 und 10 Minuten nach Einsetzen der Hintergrundbeleuchtung vor Implantation und in Woche 1, 7 und 12 nach Implantation

Die Latenzen des Flicker ERGs (Abb. 35) waren während des gesamten Beobachtungszeitraumes stabil und zeigten nahezu keine Veränderungen. Die Werte lagen beim 1. Flicker im linken Auge zwischen 58,2 und 60,6 ms und beim 2. Flicker zwischen 57,6 und 58,2 ms. Im rechten Auge waren die Unterschiede noch geringer und die Werte lagen beim 1. Flicker zwischen 58,2 und 59,4 ms und beim 2. Flicker zwischen 57,6 und 58,2 ms.

Alle Werte lagen im definierten Normbereich (Mittelwert  $\pm$  2-fache Standardabweichung).

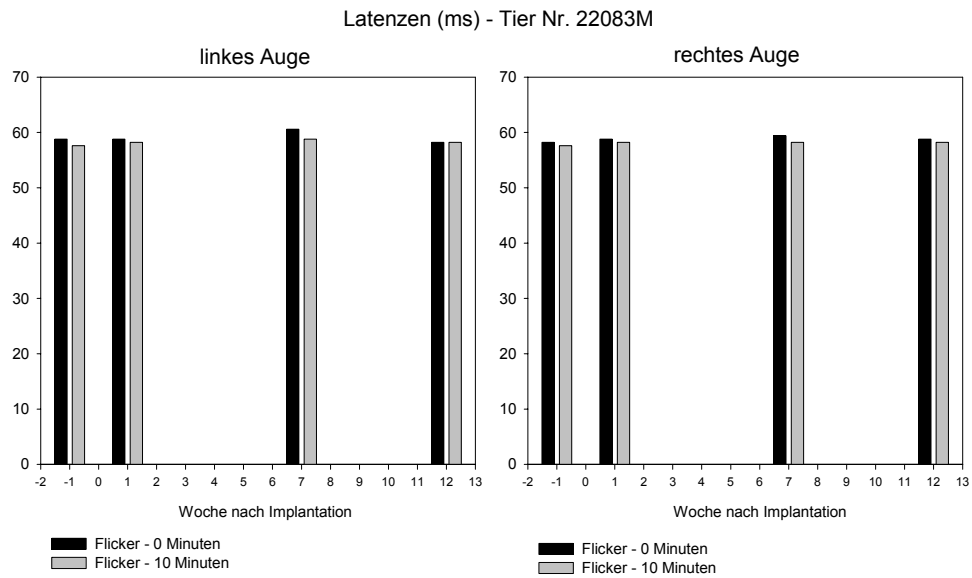


Abbildung 35: Latenzen (ms) des Flicker ERGs (Blitzintensität 2570 mc<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>, 30.1 Hz) von Tier 22083M (linkes und rechtes Auge) 0 und 10 Minuten nach Einsetzen der Hintergrundsbeleuchtung vor Implantation und in Woche 1, 7 und 12 nach Implantation

Der gebildete Quotient (rechtes/linkes Auge) in Abb. 36 bestätigt die fast identischen Latenzen im rechten und linken Auge.

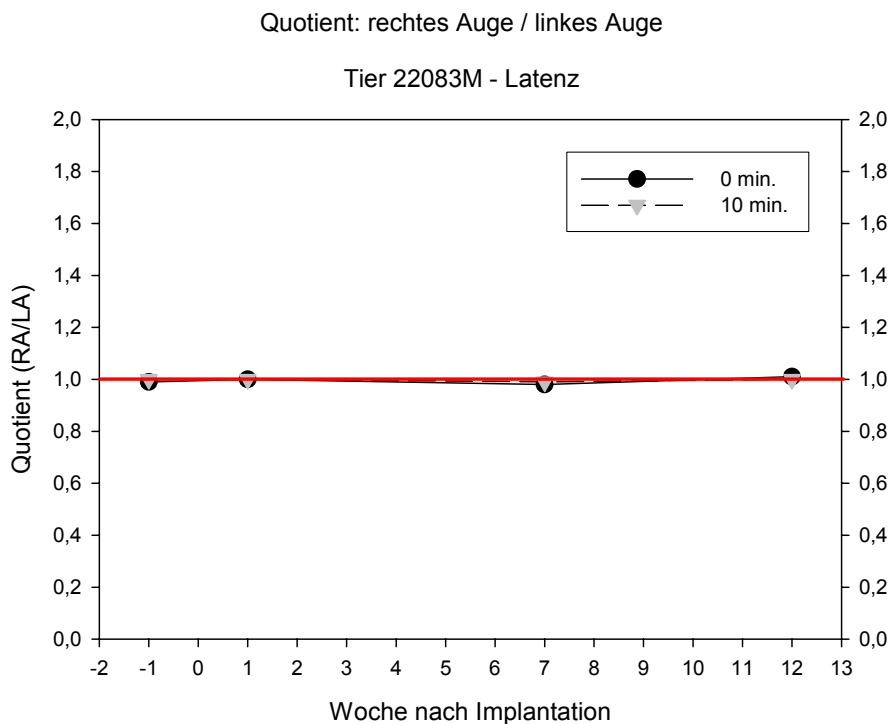


Abbildung 36: Quotient (rechtes/linkes Auge) der Latenzen des Flicker ERGs (Blitzintensität 2570 mc<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>, 30.1 Hz) von Tier 22083M 0 und 10 Minuten nach Einsetzen der Hintergrundsbeleuchtung vor Implantation und in Woche 1, 7 und 12 nach Implantation

Die Amplituden des photopischen ERGs (Abb. 37) verhielten sich im linken und rechten Auge sehr ähnlich. Die geringsten Werte wurden in beiden Augen in Woche 1 nach der Implantation gemessen, wobei die Werte des rechten Auges geringer waren als die des linken Auges. Die Ergebnisse von Woche 7 und 12 nach Implantation lagen wieder im Bereich der Werte vor der Implantation bzw. überstiegen diese noch. Im linken Auge lagen die Werte zwischen 17 und 27  $\mu\text{V}$  bei Stimulation mit 415  $\text{mcds}/\text{m}^2$ , zwischen 26 und 42  $\mu\text{V}$  bei Stimulation mit 664  $\text{mcds}/\text{m}^2$  und zwischen 34 und 48  $\mu\text{V}$  bei Stimulation mit 1038  $\text{mcds}/\text{m}^2$ . Im rechten Auge lagen die Werte zwischen 14 und 27  $\mu\text{V}$  bei Stimulation mit 415  $\text{mcds}/\text{m}^2$ , zwischen 21 und 44  $\mu\text{V}$  bei Stimulation mit 664  $\text{mcds}/\text{m}^2$  und zwischen 26 und 50  $\mu\text{V}$  bei Stimulation mit 1038  $\text{mcds}/\text{m}^2$ .

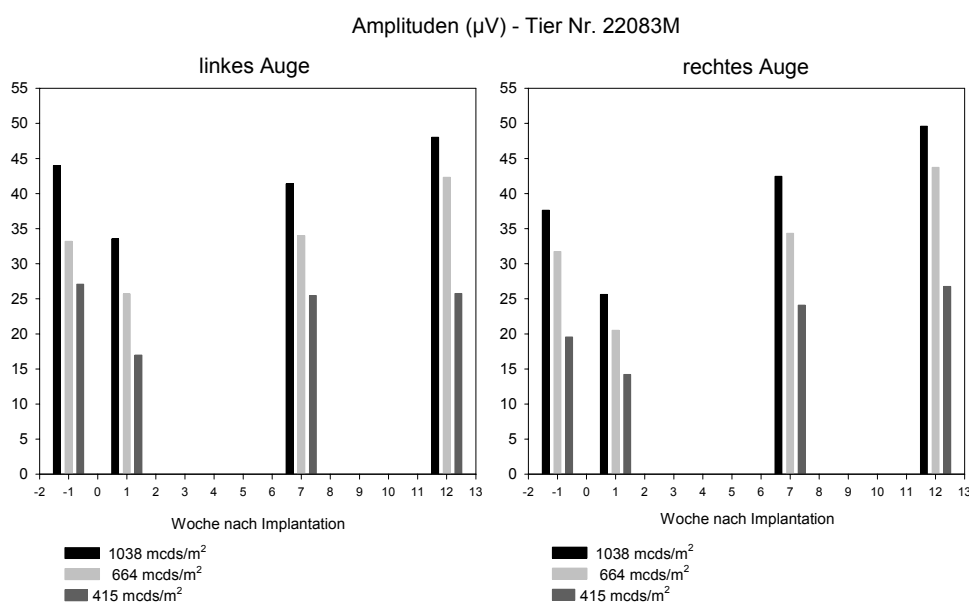


Abbildung 37: Amplituden ( $\mu\text{V}$ ) der b-Welle des photopischen ERGs mit 3 ansteigenden Blitzintensitäten (415, 664 und 1038  $\text{mcds}/\text{m}^2$ , roter Blitz) von Tier 22083M (linkes und rechtes Auge) vor Implantation und in Woche 1, 7 und 12 nach Implantation

Alle Werte lagen im definierten Normbereich (Mittelwert  $\pm$  2-fache Standardabweichung).

Bei dem gebildeten Quotienten rechtes/linkes Auge in Abb. 38 wird ersichtlich, dass eine größere Streuung der Werte vor Implantation auftrat und die Werte in Woche 1 nach Implantation gering davon abwichen. In Woche 7 und 12 nach Implantation waren die Amplituden im linken und rechten Auge nahezu gleich.

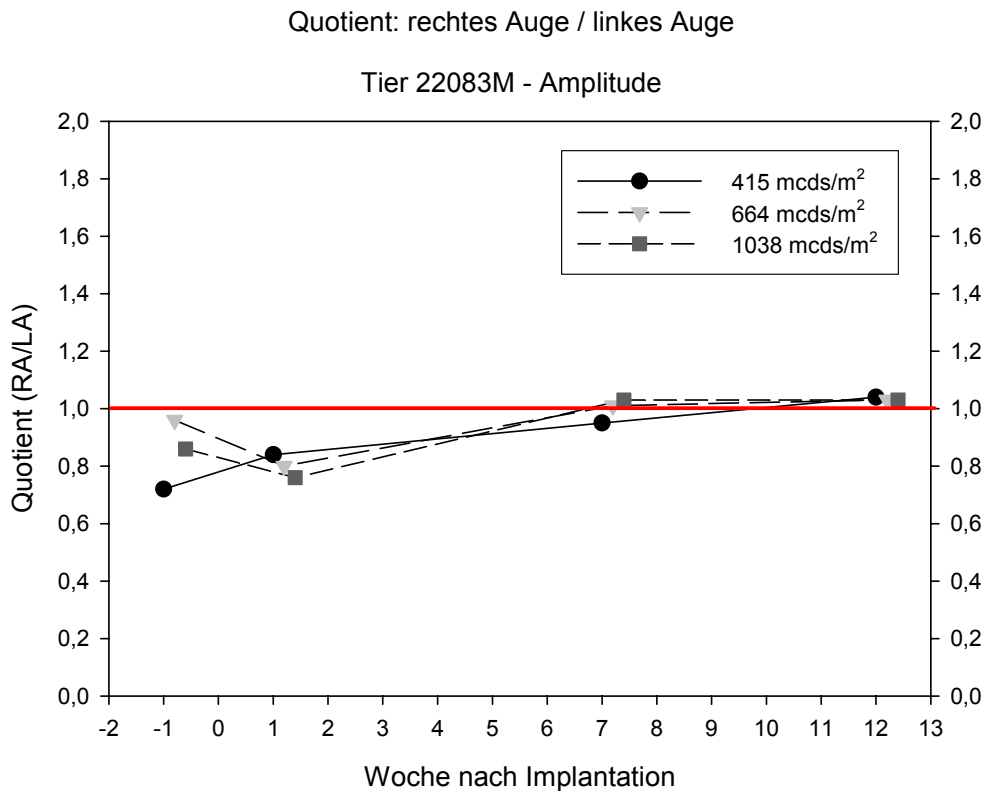


Abbildung 38: Quotient (rechtes/linkes Auge) der Amplituden der b-Welle des photopischen ERGs mit 3 ansteigenden Blitzintensitäten (415, 664 und 1038 mcDs/m<sup>2</sup>, roter Blitz) von Tier 22083M vor Implantation und in Woche 1, 7 und 12 nach Implantation

Die Latenzen des photopischen ERGs (Abb. 39) zeigten geringe Änderungen während des gesamten Untersuchungszeitraumes. In Woche 12 nach der Implantation zeigten die Latenzen des rechten Auges die höchsten Werte. Im linken Auge bewegten sich die Werte zwischen 25,2 und 26,0 ms bei Stimulation mit 415 mcDs/m<sup>2</sup>, zwischen 24,8 und 26,4 ms bei Stimulation mit 664 mcDs/m<sup>2</sup> und zwischen 26,0 und 26,8 ms bei Stimulation mit 1038 mcDs/m<sup>2</sup>. Die Werte der Latenzen des rechten Auges lagen zwischen 24,0 und 25,6 ms bei Stimulation mit 415 mcDs/m<sup>2</sup>, zwischen 26,0 und 26,4 ms bei Stimulation mit 664 mcDs/m<sup>2</sup> und zwischen 26,8 und 28,8 ms bei Stimulation mit 1038 mcDs/m<sup>2</sup>.

Alle Werte lagen im definierten Normbereich (Mittelwert  $\pm$  2-fache Standardabweichung).

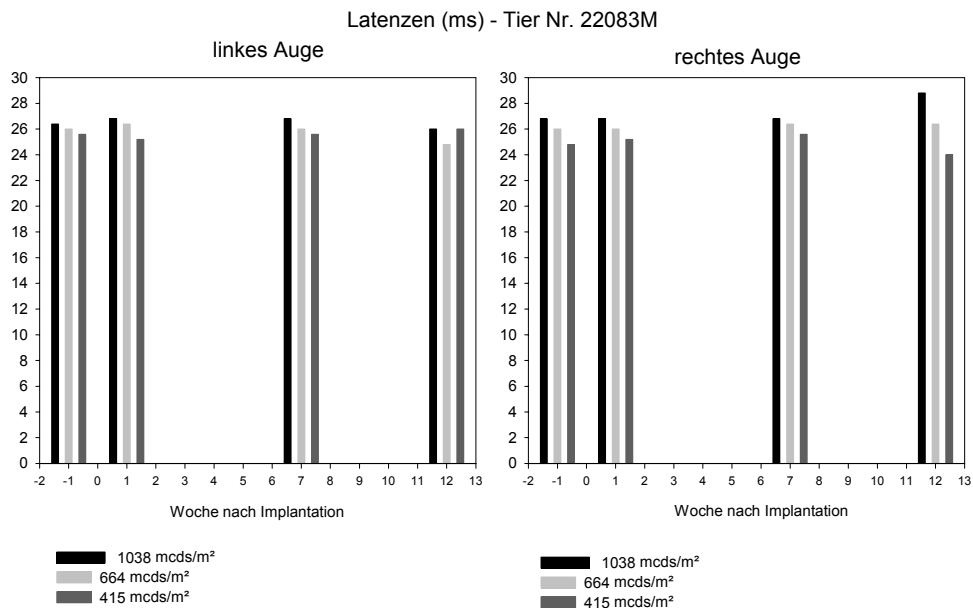


Abbildung 39: Latenzen (ms) der b-Welle des photopischen ERGs mit 3 ansteigenden Blitzintensitäten (415, 664 und 1038 mcDs/m<sup>2</sup>, roter Blitz) von Tier 22083M (linkes und rechtes Auge) vor Implantation und in Woche 1, 7 und 12 nach Implantation

Bei dem gebildeten Quotienten rechtes/linkes Auge in Abb. 40 zeigt sich, dass die Latenzen in beiden Augen nahezu gleich waren. Lediglich in Woche 12 nach Implantation kam es zu leichten Unterschieden zwischen den beiden Augen bei den unterschiedlichen Lichtintensitäten.

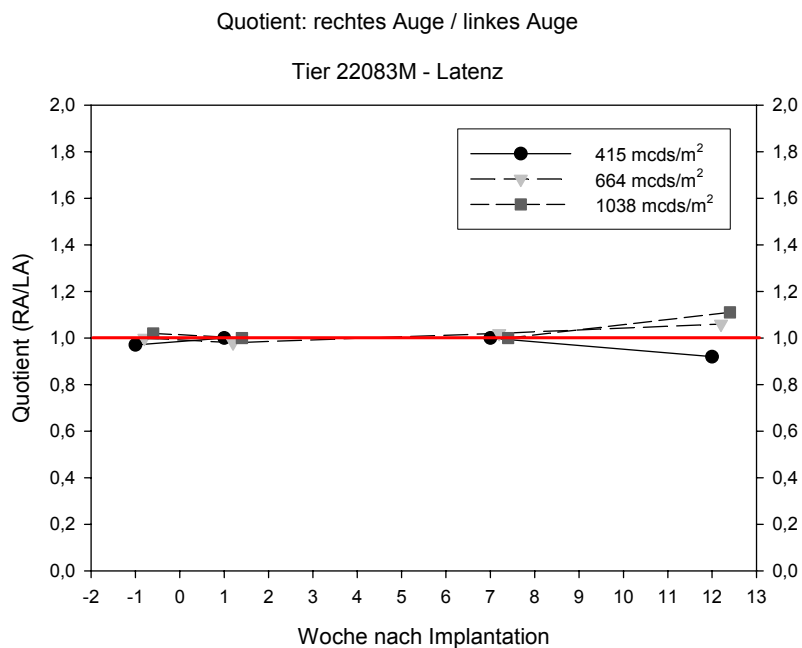


Abbildung 40: Quotient (rechtes/linkes Auge) der Latenzen der b-Welle des photopischen ERGs mit 3 ansteigenden Blitzintensitäten (415, 664 und 1038 mcDs/m<sup>2</sup>, roter Blitz) von Tier 22083M vor Implantation und in Woche 1, 7 und 12 nach Implantation



Die Amplitude der b-Welle des rechten Auges bei der Stimulation der maximalen Antwort im hell adaptierten Auge (Abb. 41) war in Woche 1 nach der Implantation im Vergleich zum linken Auge (90  $\mu\text{V}$ ) und im Vergleich zu dem Wert vor Implantation (89  $\mu\text{V}$ ) relativ gering (61  $\mu\text{V}$ ). In den Wochen 7 und 12 nach Implantation waren die Amplituden des rechten Auges höher als die Werte vor Implantation und die Werte des linken Auges. Die Amplituden des linken Auges waren während des gesamten Untersuchungszeitraumes relativ stabil und lagen zwischen 90 und 109  $\mu\text{V}$ .

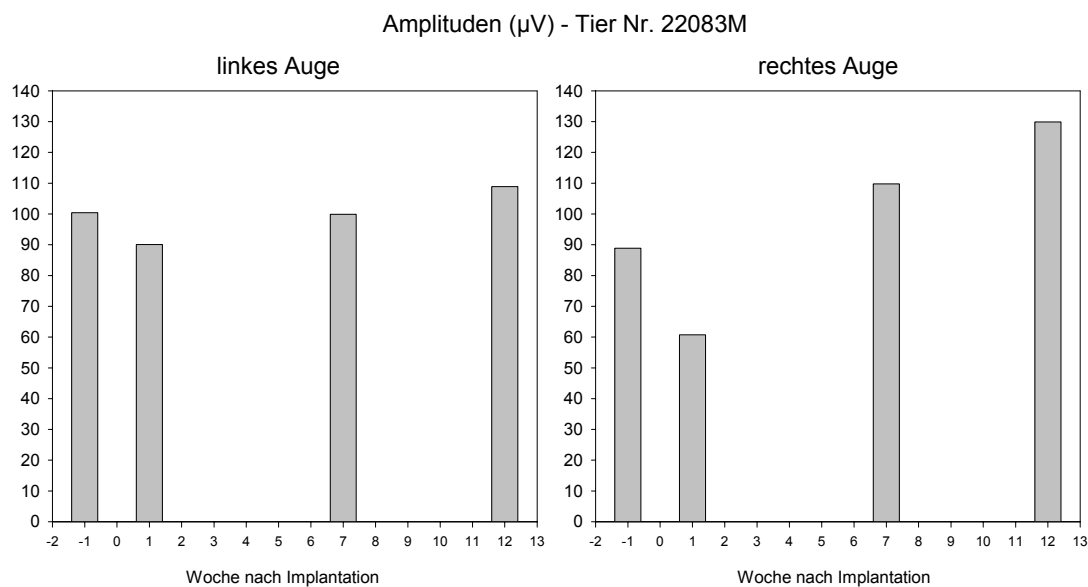


Abbildung 41: Amplituden ( $\mu\text{V}$ ) der b-Welle des photopischen ERGs, stimuliert durch weiße Blitze ( $2570 \text{ mcds/m}^2$ ), von Tier 22083M (linkes und rechtes Auge) vor Implantation und in Woche 1, 7 und 12 nach Implantation

Alle Werte lagen im definierten Normbereich (Mittelwert  $\pm$  2-fache Standardabweichung).

Der gebildete Quotient (rechtes/linkes Auge) in Abb. 42 bestätigt, dass die Werte des rechten Auges in Woche 1 im Vergleich zum linken Auge geringfügig niedriger waren als bei den Werten vor Implantation.

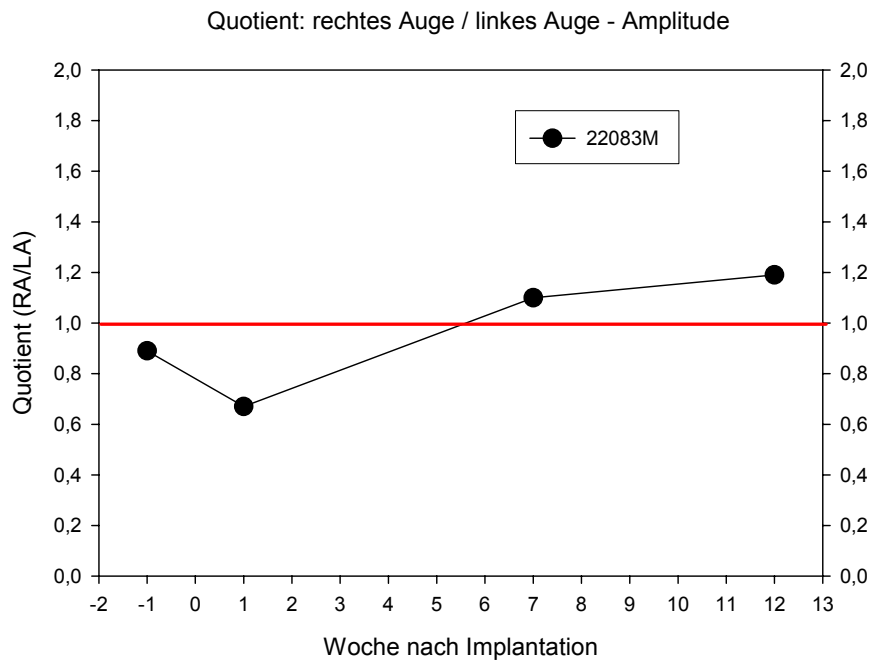


Abbildung 42: Quotient (rechtes/linkes Auge) der Amplituden der b-Welle des photopischen ERGs, stimuliert durch weiße Blitze ( $2570 \text{ mcDs/m}^2$ ), von Tier 22083M vor Implantation und in Woche 1, 7 und 12 nach Implantation

Abbildung 43 zeigt die Latenzen der b-Welle bei der Stimulation der maximalen Antwort im hell adaptierten Auge. Bei dieser Messung wurden in beiden Augen annähernd gleiche Werte gemessen, die im Verlauf des Untersuchungszeitraumes konstant blieben. Die Werte lagen beim linken Auge zwischen 27,6 und 28,8 ms und im rechten Auge zwischen 27,0 und 28,2 ms.

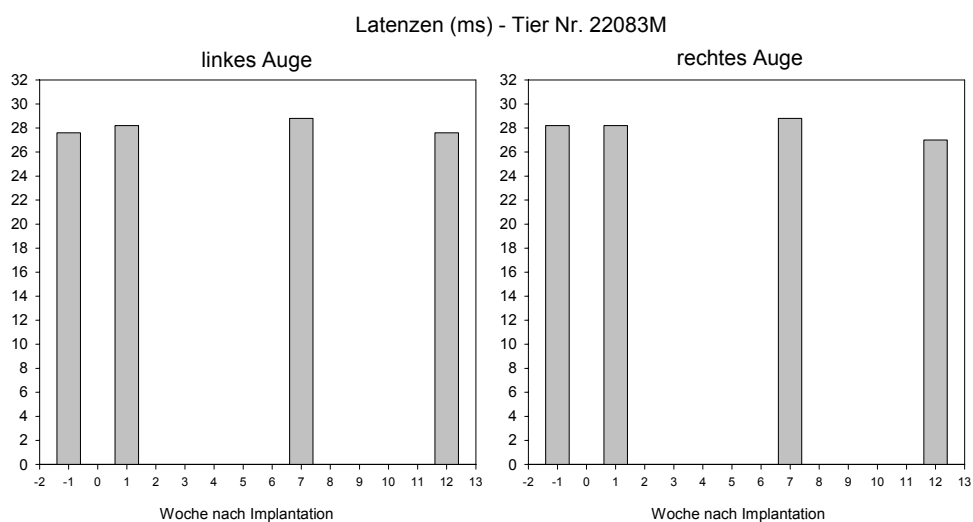


Abbildung 43: Latenzen (ms) der b-Welle des photopischen ERGs, stimuliert durch weiße Blitze ( $2570 \text{ mcDs/m}^2$ ), von Tier 22083M (linkes und rechtes Auge) vor Implantation und in Woche 1, 7 und 12 nach Implantation

Alle Werte lagen im definierten Normbereich (Mittelwert  $\pm$  2-fache Standardabweichung).

Bei dem gebildeten Quotienten rechtes/linkes Auge in Abb. 44 wird ersichtlich, dass die Latenzen im linken und rechten Auge nahezu identisch waren.

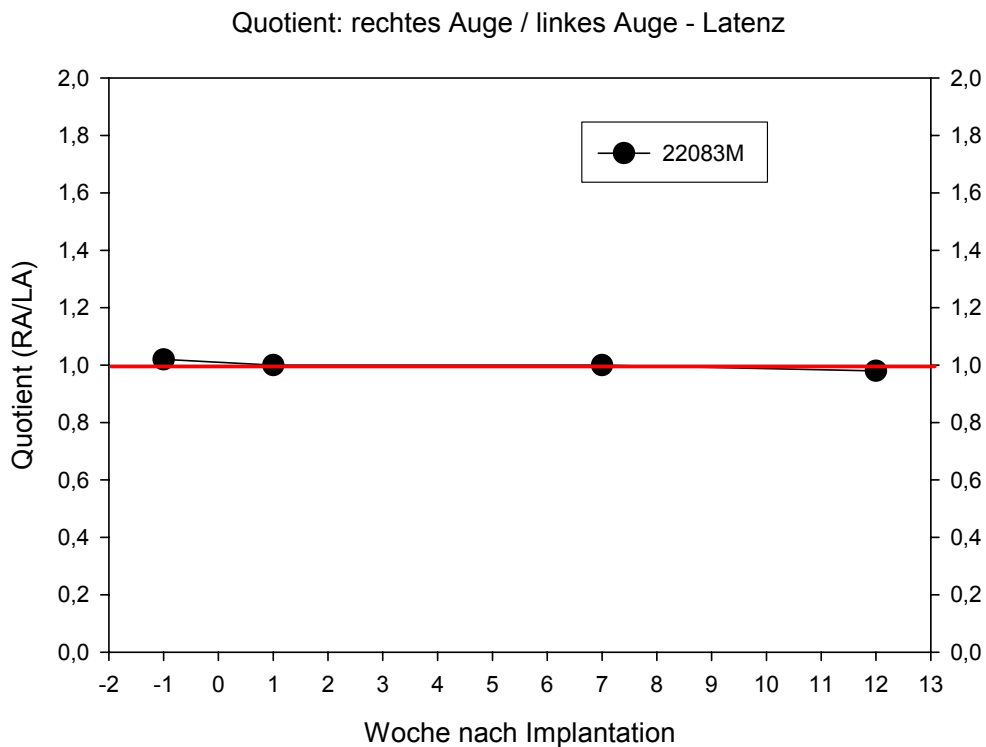


Abbildung 44: Quotient (rechtes/linkes Auge) der Latenzen der b-Welle des photopischen ERGs, stimuliert durch weiße Blitze ( $2570 \text{ mcds/m}^2$ ), von Tier 22083M vor Implantation und in Woche 1, 7 und 12 nach Implantation

Die Amplituden der a-Welle des photopischen ERGs (Abb. 45) zeigten im Verlaufe des Untersuchungszeitraumes sehr unterschiedliche Werte. Die niedrigsten Werte wurden bei beiden Augen in Woche 1 nach Implantation gemessen und die höchsten Werte im linken Auge vor Implantation und im rechten Auge in Woche 12 nach Implantation. Die Werte des linken Auges lagen zwischen 11 und 21  $\mu\text{V}$  und die des rechten Auges zwischen 11 und 24  $\mu\text{V}$ .

Mit Ausnahme von Woche 1 (rechtes und linkes Auge) lagen alle Werte im definierten Normbereich (Mittelwert  $\pm$  2-fache Standardabweichung).

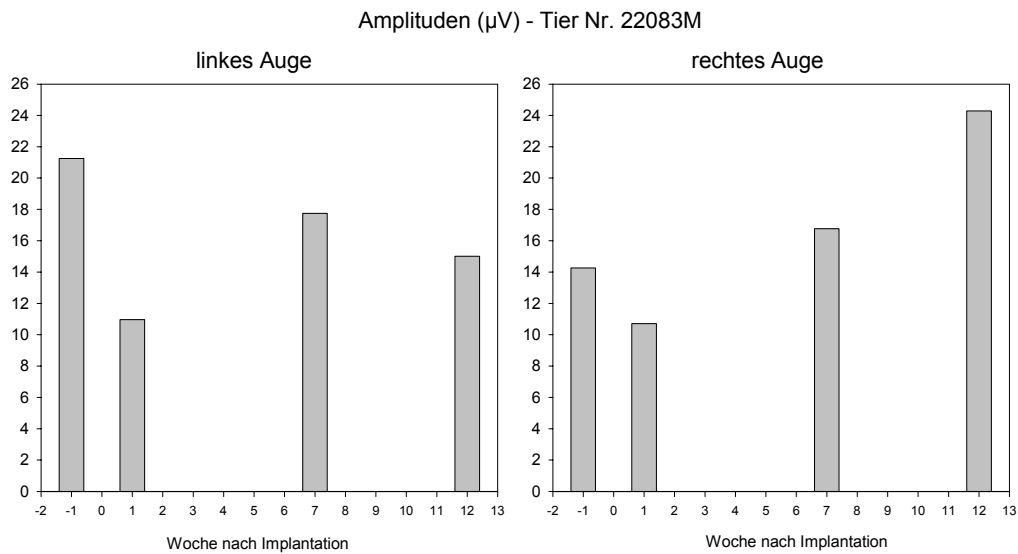


Abbildung 45: Amplituden ( $\mu\text{V}$ ) der a-Welle des photopischen ERGs, stimuliert durch weiße Blitze ( $2570 \text{ mcds/m}^2$ ), von Tier 22083M (linkes und rechtes Auge) vor Implantation und in Woche 1, 7 und 12 nach Implantation

Bei dem gebildeten Quotienten rechtes/linkes Auge in Abb. 46 sieht man, dass die Amplitude des rechten Auges vor Implantation unter dem Wert des linken Auges lag und in Woche 12 deutlich darüber.

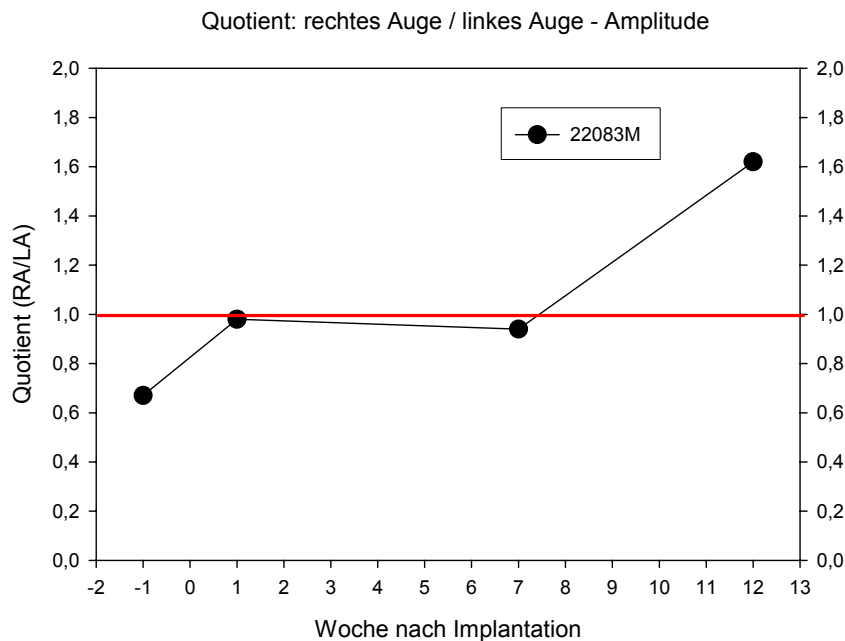


Abbildung 46: Quotient (rechtes/linkes Auge) der Amplituden der a-Welle des photopischen ERGs, stimuliert durch weiße Blitze ( $2570 \text{ mcds/m}^2$ ), von Tier 22083M vor Implantation und in Woche 1, 7 und 12 nach Implantation

Die Latenzen der a-Welle des photopischen ERGs (Abb. 47) zeigten in beiden Augen einen sehr ähnlichen Verlauf. Es zeigten sich leichte Unterschiede während des gesamten Untersuchungszeitraumes, wobei die kürzesten Latenzen in Woche 12 nach Implantation gemessen wurden. Die Werte lagen beim linken Auge zwischen 13,8 und 15,6 ms und beim rechten Auge zwischen 12,0 und 15,0 ms.

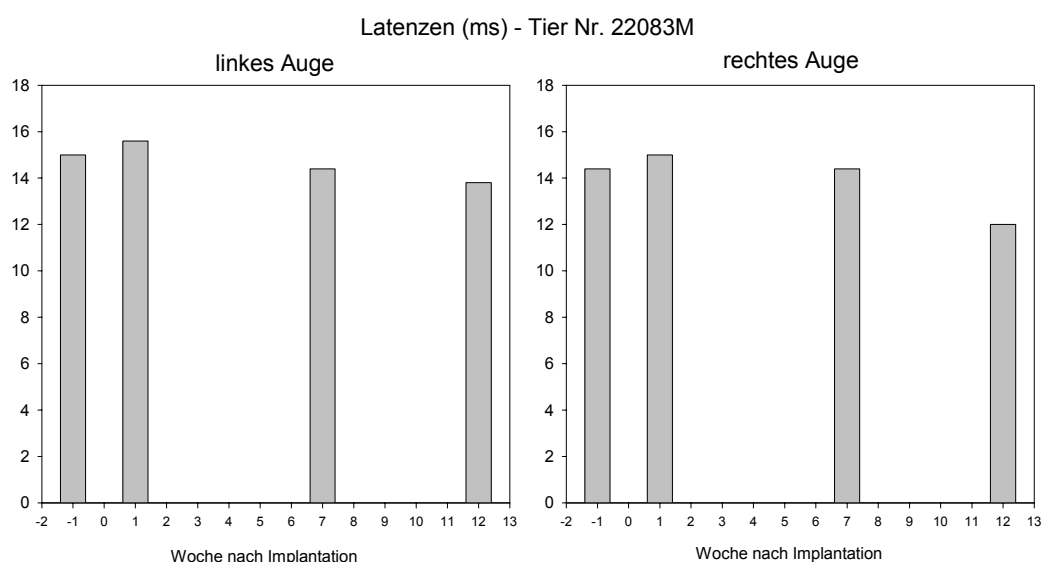


Abbildung 47: Latenzen (ms) der a-Welle des photopischen ERGs, stimuliert durch weiße Blitze ( $2570 \text{ mcds/m}^2$ ), von Tier 22083M (linkes und rechtes Auge) vor Implantation und in Woche 1, 7 und 12 nach Implantation

Mit Ausnahme des Wertes in Woche 12 (rechtes Auge) lagen alle Werte im definierten Normbereich (Mittelwert  $\pm$  2-fache Standardabweichung).

Bei dem gebildeten Quotienten rechtes/linkes Auge in Abb. 48 wird ersichtlich, dass die Latenzen des rechten und linken Auges sehr ähnlich waren. In Woche 12 nach Implantation war die Latenz des rechten Auges geringfügig kürzer als im linken Auge.

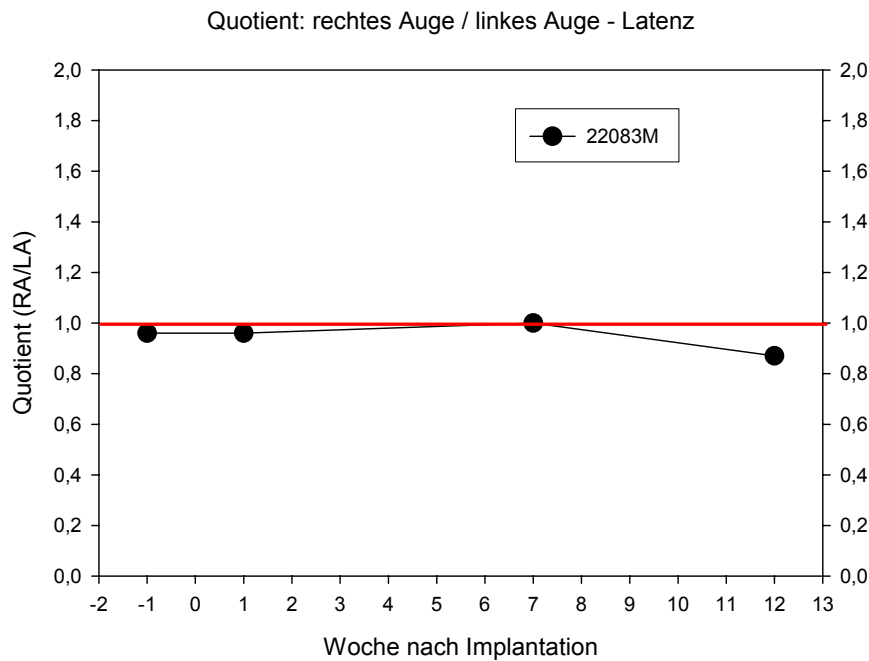


Abbildung 48: Quotient (rechtes/linkes Auge) der Latenzen der a-Welle des photopischen ERGs, stimuliert durch weiße Blitze ( $2570 \text{ mcds/m}^2$ ), von Tier 22083M vor Implantation und in Woche 1, 7 und 12 nach Implantation

### 3.1.6. Visuell Evozierte Potentiale (VEPs)

Die Amplituden der visuell evozierten Potentiale (Abb. 49) waren in Woche 2 und 8 nach der Implantation deutlich geringer als vor Implantation, während in Woche 13 nach Implantation die Basalwerte nahezu erreicht wurden. Die Werte der visuell evozierten Potentiale lagen während des gesamten Untersuchungszeitraumes auf beiden Seiten zwischen  $38$  und  $79 \mu\text{V}$ .

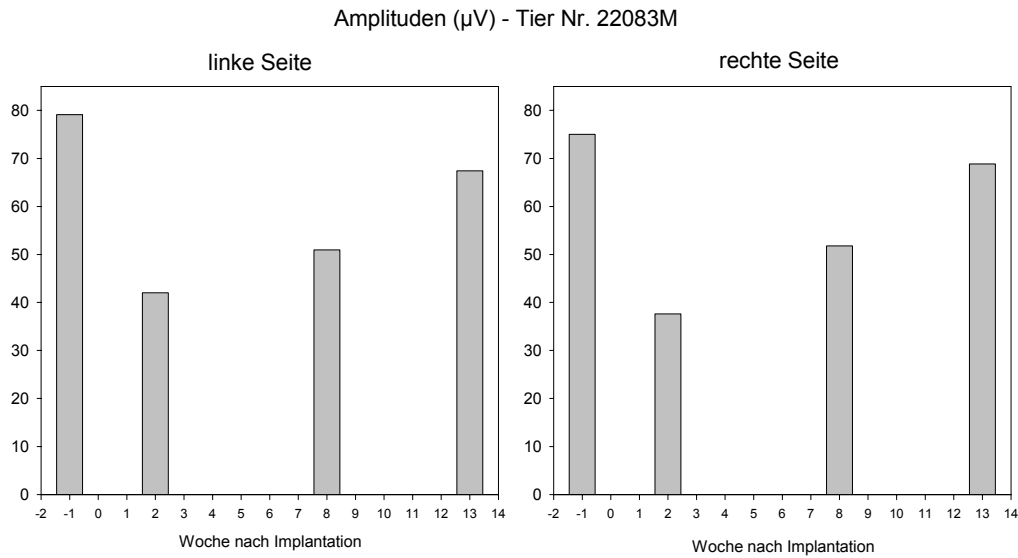


Abbildung 49: Amplituden ( $\mu\text{V}$ ) der visuell evozierten Potentiale (stimuliert mit einer Blitzintensität von  $6430 \text{ mcds/m}^2$ , weißer Blitz) von Tier 22083M (rechte und linke Seite) vor Implantation und in Woche 2, 8 und 13 nach Implantation

Die Latenzen der visuell evozierten Potentiale zeigten geringe Unterschiede im Verlauf des Untersuchungszeitraumes (Abb. 50). Die Werte lagen auf beiden Seiten zwischen 64 und 76 ms.

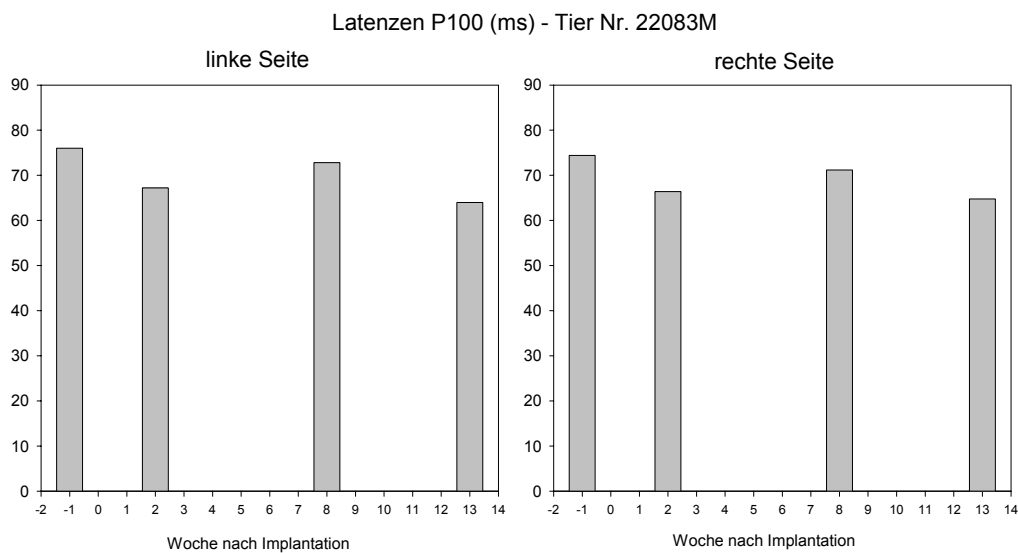


Abbildung 50: Latenzen P100 (ms) der visuell evozierten Potentiale (stimuliert mit einer Blitzintensität von  $6430 \text{ mcds/m}^2$ , weißer Blitz) von Tier 22083M (rechte und linke Seite) vor Implantation und in Woche 2, 8 und 13 nach Implantation

### 3.1.7. Histologie

Um das Implantat hatte sich eine sehr dünne, bindegewebige Kapsel gebildet, welche ebenfalls im Bereich um den Nahtfaden zu sehen war. Der Bereich der Kapsel sowie weitere Bereiche des Implantats blieben nahezu reaktionsfrei und zeigten minimale, fokale Entzündungsherde. Um die Naht und das Implantat waren wenige Fremdkörperriesenzellen und Granulationsgewebe sichtbar. Abbildung 51 zeigt den Bereich der Kapsel und des Nahtfadens, der durch ein Befestigungsloch in dem Hüllkörper verlief.

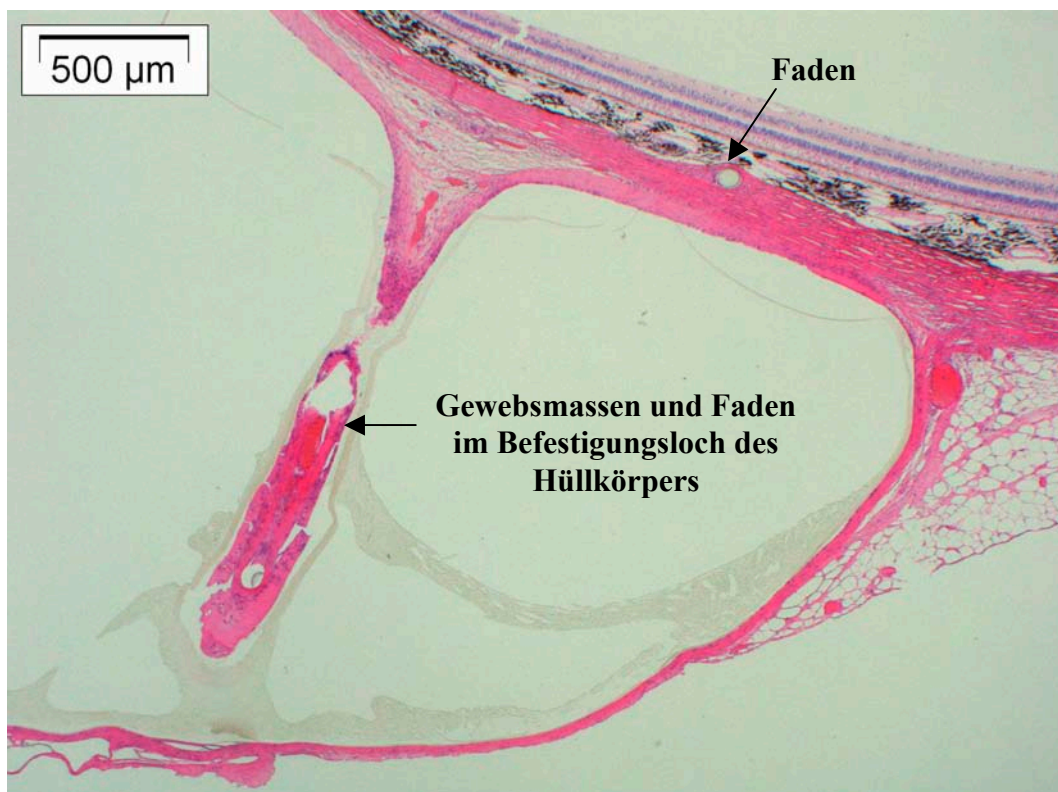


Abbildung 51: histologischer Schnitt im Bereich des Nahtmaterials von Tier 22083M (HE Färbung, Vergr. 20fach)

Beide Elektroden penetrierten die Retina vollständig. Im Bereich der 1. Penetrationsstelle war Granulationsgewebe und eine Narbenbildung mit Fibrose zu erkennen. Abbildung 52 zeigt den Bereich der 1. Penetrationsstelle.



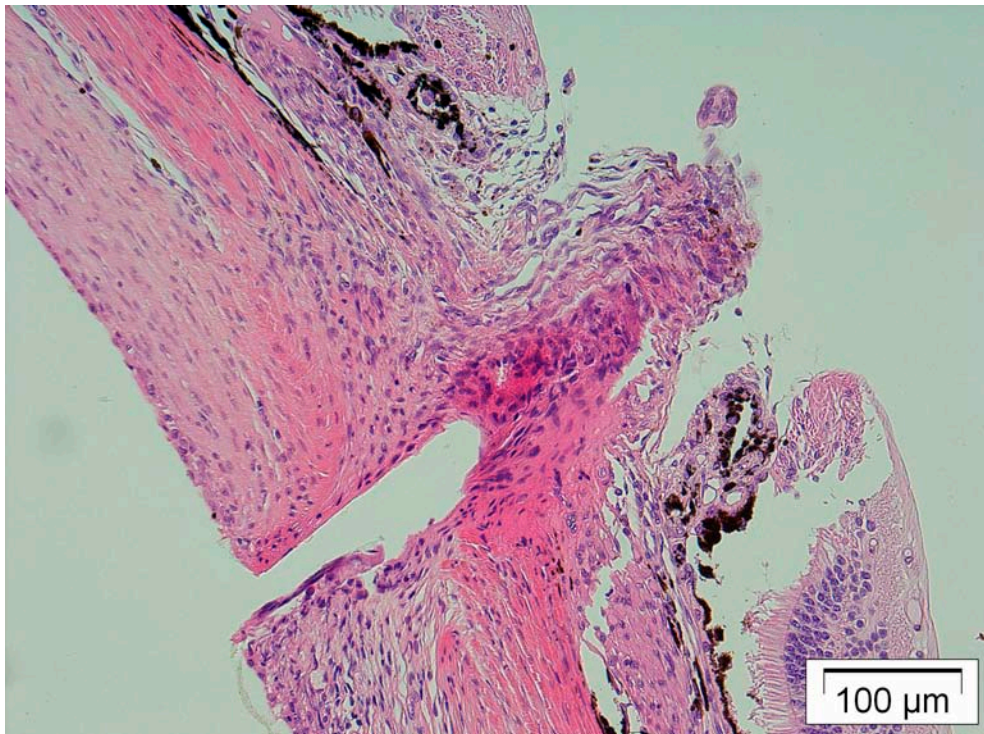


Abbildung 52: histologischer Schnitt im Bereich der 1. Penetrationsstelle von Tier 22083M (HE Färbung, Vergr. 100fach)

An der 2. Penetrationsstelle (zentralere Elektrode) war lokal eine deutliche Disorganisation der retinalen Struktur (\*\* in Abb. 53) und eine basale Proliferation, die der Aderhaut aufliegt und mit pigmentierten Zellen durchsetzt ist, sowie eine fibroglöse Proliferation/Transformation im Bereich der Netzhaut, zu erkennen (## in Abbildung 53).



Abbildung 53: histologischer Schnitt im Bereich der 2. Penetrationsstelle des Tieres 22083M: zerstörte Schichtung der Retina (HE Färbung, Vergr. 100fach)

Es zeigte sich eine deutliche Verdünnung der Schicht der Photorezeptor-Außensegmente (X in Abb. 54) und der äußeren Körnerschicht (\*\*\*) in Abb. 54).

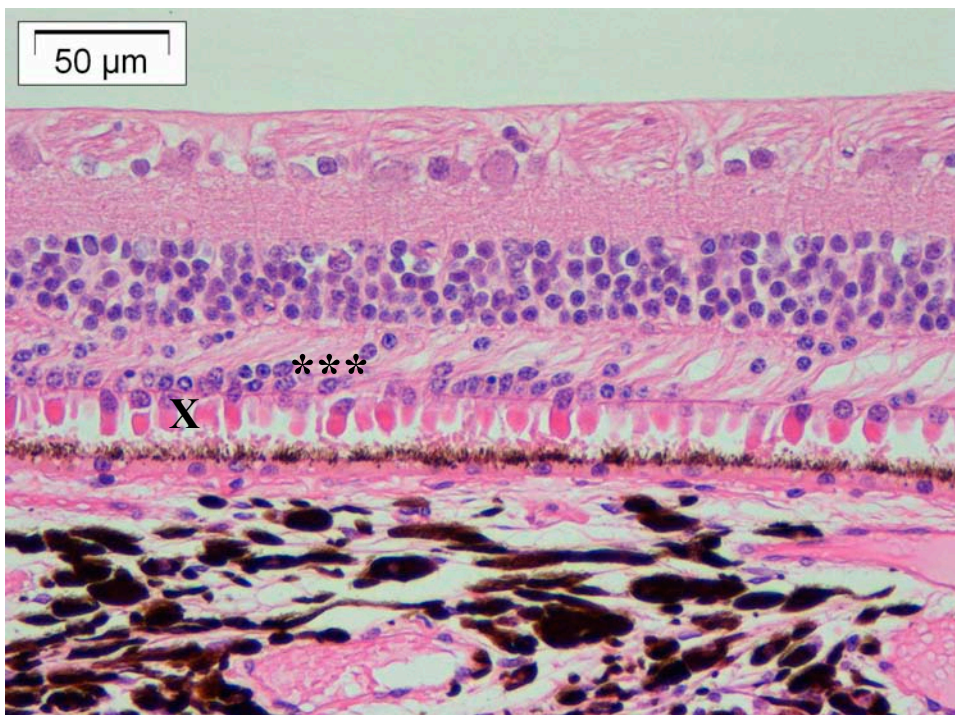


Abbildung 54: histologischer Schnitt im Bereich der 2. Penetrationsstelle des Tieres 22083M (HE Färbung, Vergr. 200fach)

In der Umgebung der 2. Penetrationsstelle (zentralere Elektrode) wurde eine Anreicherung pigmentierter Zellen der Choroidea festgestellt (Abb. 55, ←) zu sehen ist.

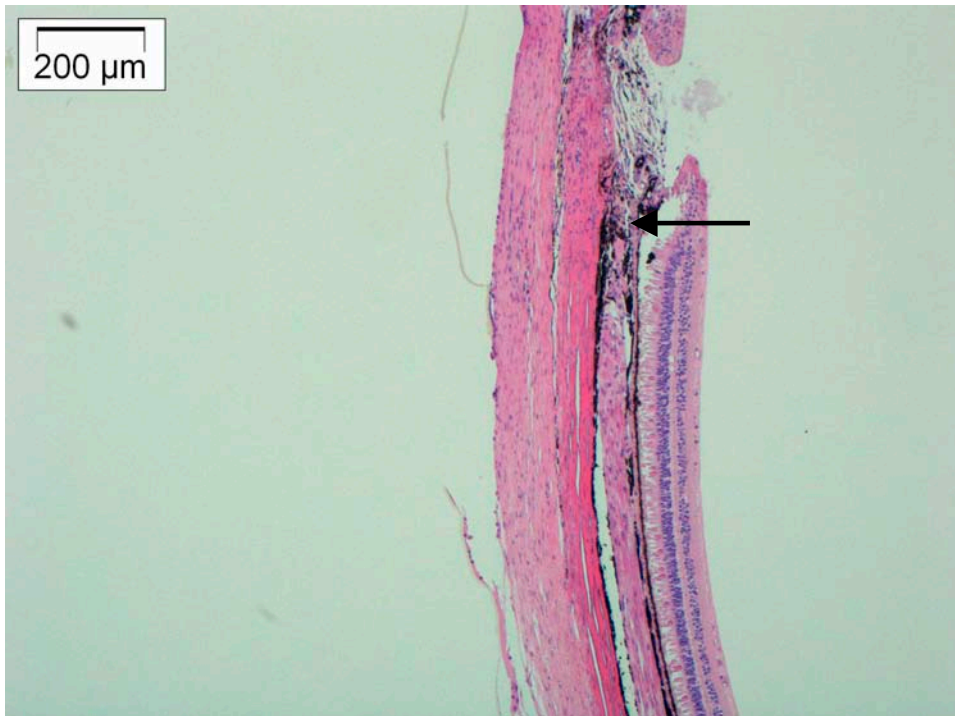


Abbildung 55: histologischer Schnitt von Tier 22083M im Bereich der 2. Penetrationsstelle mit depigmentiertem Bereich (HE Färbung, Vergr. 40fach)

Histologisch ergaben keine auffälligen Befunde bei dem Tier 22083M nach einer Verweildauer des Implantates von 3 Monaten.

### 3.2. Tier Nummer 22080M (2 Elektroden)

#### 3.2.2. Klinische Beobachtung

Bei Tier 22080M zeigten sich während der gesamten Dauer der klinischen Beobachtung keine auffälligen Befunde.

#### 3.2.3. Klinische Pathologie

Es zeigte sich ein geringer Anstieg des C-reaktiven Proteins bei dem Tier 22080M in Woche 2 nach Implantation (Abb. 56). Bei den anschließenden Bestimmungen in Woche 7 und 13 nach Implantation waren die Werte des C-reaktiven Proteins wieder niedriger, gefolgt von einem Anstieg in Woche 26 nach Implantation.

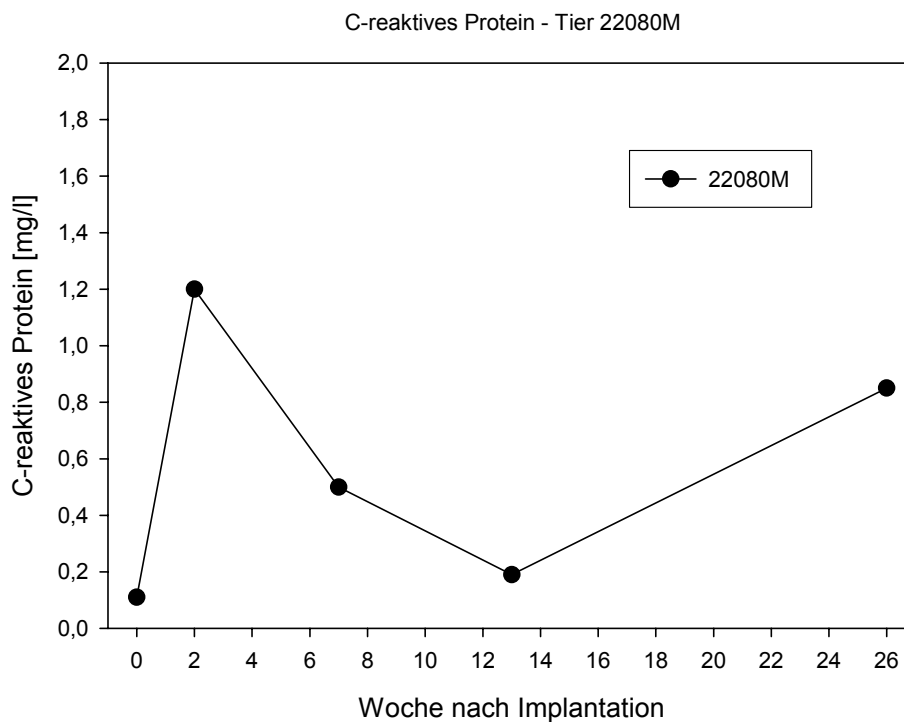


Abbildung 56: C-reaktives Protein (mg/l) vor Implantation und in Woche 2, 7, 13 und 26 nach Implantation



### 3.2.4. Ophthalmoskopie, Fundusfotographie und Fluoreszenzangiographie

Direkt nach der Implantation ließ die Funduskopie eine Elektrodenposition im temporal oberen Bereich der Makula erkennen. Es zeigte sich eine zeltförmige Vorwölbung im Bereich der zentraleren Elektrode (Abb. 57).

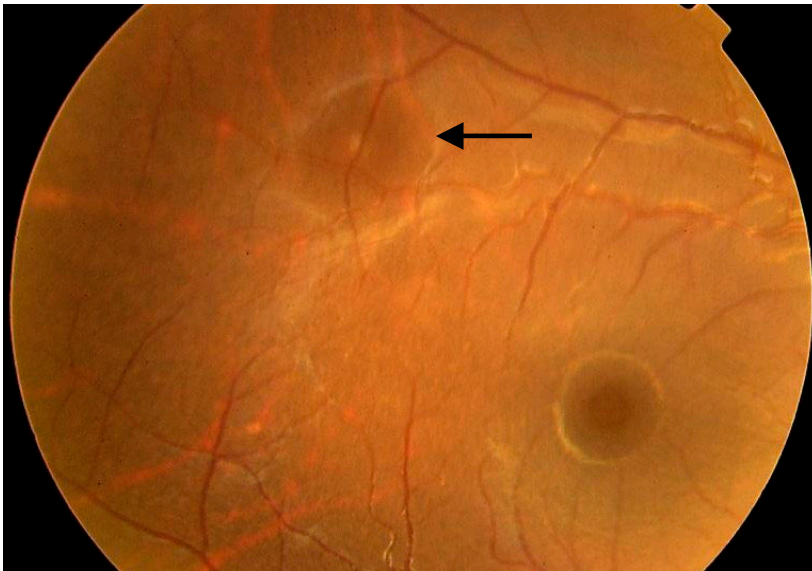


Abbildung 57: Fundusfoto von Tier 22080M direkt nach Implantation

Während Woche 2 nach Implantation konnte die vollständige Penetration der Elektroden festgestellt werden (1 und 2 in Abb. 58). Die Netzhaut lag komplett an. Um beide Elektroden zeigte sich sehr begrenzt ein depigmentierter Bereich.



Abbildung 58: Fundusfoto von Tier 22080M in Woche 2 nach Implantation

Die Fluoreszenzangiographie zeigte einen geringen Austritt von Fluoreszein im Bereich der zentraleren Elektrode (Abb. 59).

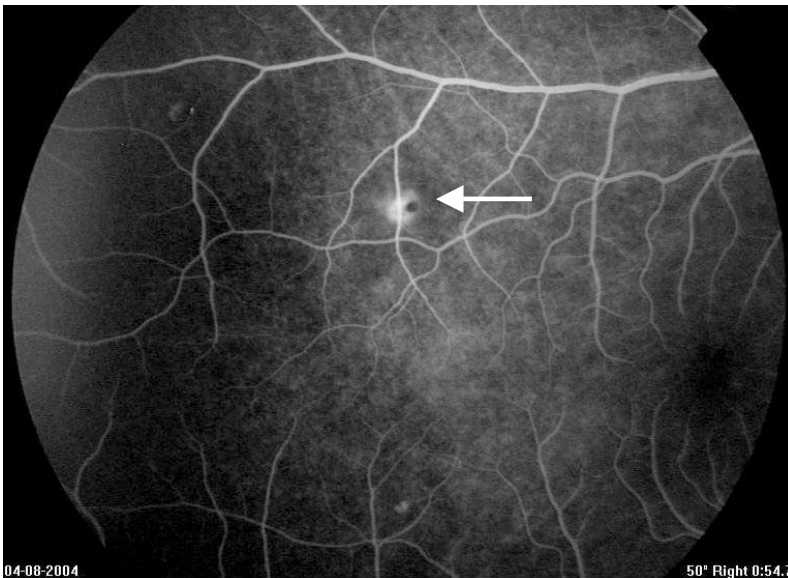


Abbildung 59: Fluoreszenzangiographie von Tier 22080M in Woche 2 nach Implantation ca. 54 Sekunden nach Injektion von Fluoreszein

Während Woche 8 nach Implantation zeigte sich eine deutliche Reaktion an der zentraler gelegenen Elektrode (Abb. 60). Die Elektrode war umgeben von einem kleinen, weißlichen Herd. Darum war ein ringförmiges, dunkel pigmentiertes, Areal zu erkennen. Bei der temporal gelegenen Elektrode kam es zu keinen Veränderungen mit Ausnahme einer äußerst begrenzten Depigmentierung direkt im Bereich um die Elektrode.

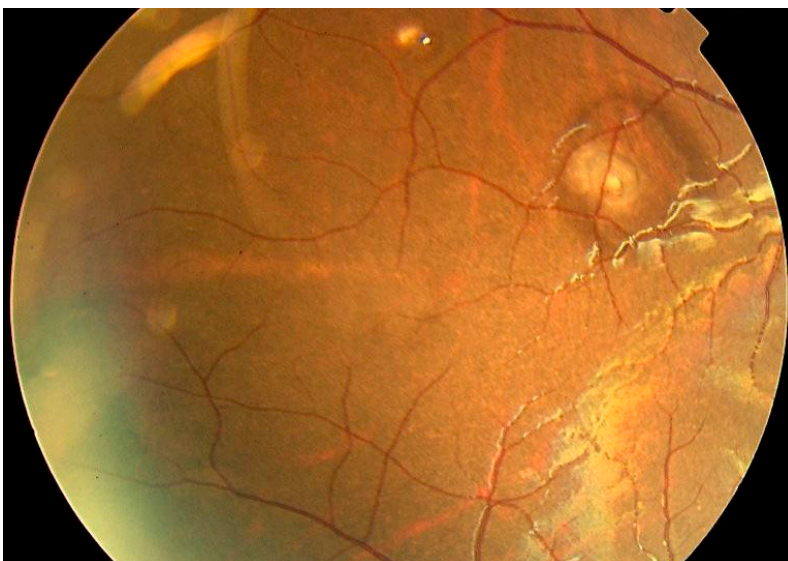


Abbildung 60: Fundusfoto von Tier 22080M in Woche 8 nach Implantation

Die Fluoreszenzangiographie in Woche 8 nach Implantation zeigte einen leichten Austritt von Fluoreszein um die zentralere Elektrode (Abb. 61) und einen minimalen Austritt um die 2. Elektrode. Das Fluoreszein war auch ca. 7 Minuten nach Injektion noch an den Austrittsbereichen zu sehen (Abb. 62). In anderen Bereichen kam es zu keinem Fluoreszeinaustritt und es konnten auch keine Veränderungen der Gefäße festgestellt werden.

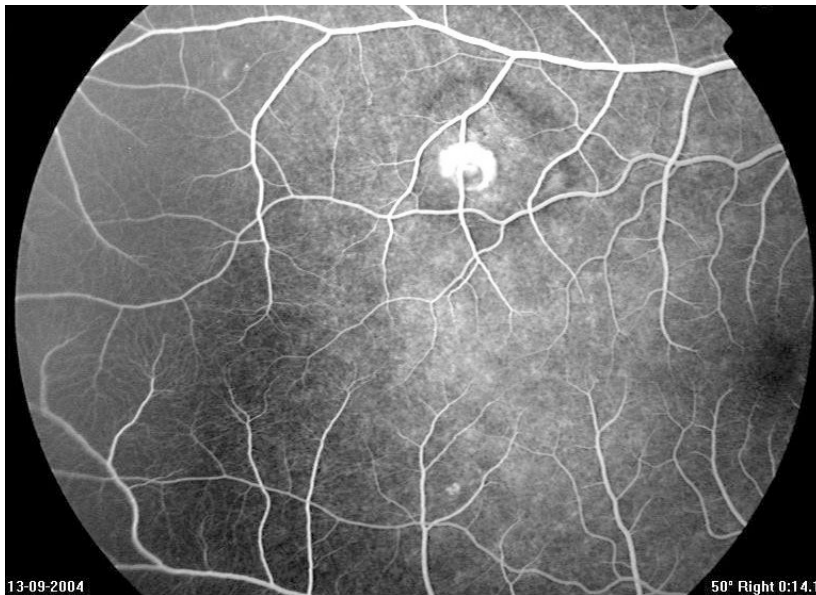


Abbildung 61: Fluoreszenzangiographie von Tier 22080M in Woche 8 nach Implantation ca. 14 Sekunden nach Injektion von Fluoreszein

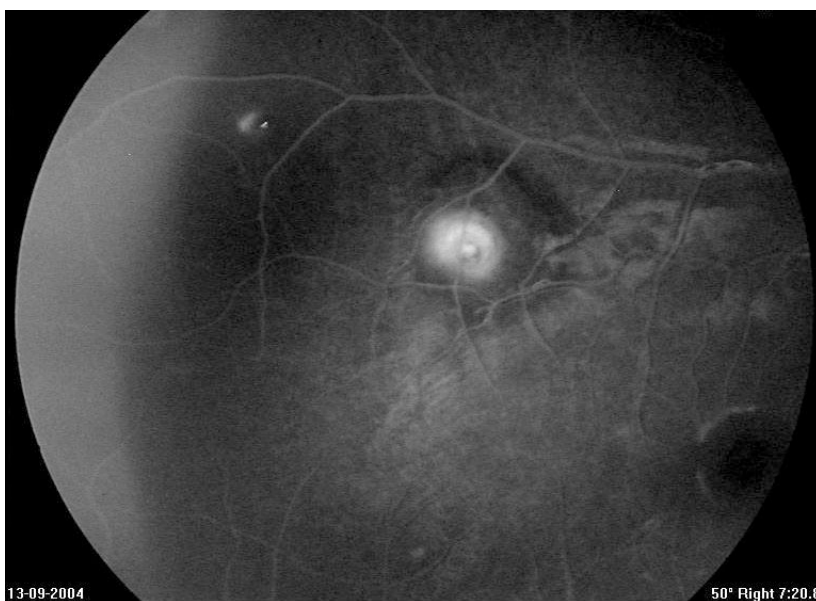


Abbildung 62: Fluoreszenzangiographie von Tier 22080M in Woche 8 nach Implantation ca. 7 Minuten und 20 Sekunden nach Injektion von Fluoreszein



Der Zustand der Netzhaut in allen anderen Bereichen blieb unverändert und es zeigten sich im Bereich der Elektroden keine weiteren Veränderungen während Woche 13 und 26 nach Implantation. Abbildung 63 zeigt das Fundusfoto der Abschlussuntersuchung in Woche 26 nach Implantation.

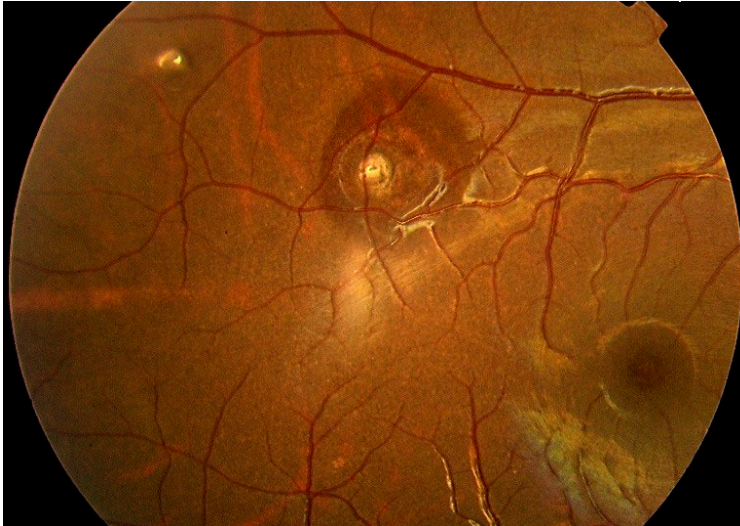


Abbildung 63: Fundusfoto von Tier 22080M in Woche 26 nach Implantation

Auch die Fluoreszenzangiographie zeigte keine weiteren Veränderungen während der Wochen 13 und 26 nach Implantation. Die Austrittsstelle des Fluoreszeins an den Elektroden erschien in den Wochen 13 und 26 nach Implantation noch begrenzter als zuvor in Woche 8 nach Implantation (Abb. 64 und 65). Hinweise auf eine Neovaskularisation waren nicht feststellbar.

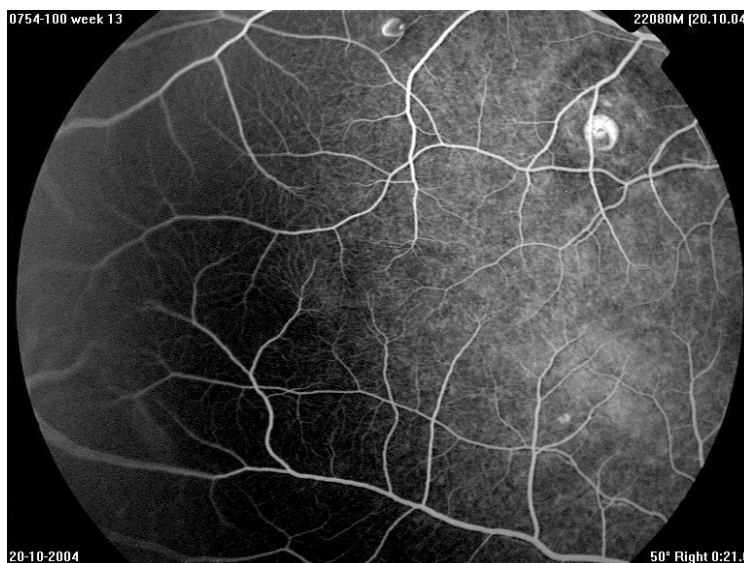


Abbildung 64: Fluoreszenzangiographie von Tier 22080M in Woche 13 nach Implantation ca. 21 Sekunden nach Injektion von Fluoreszein



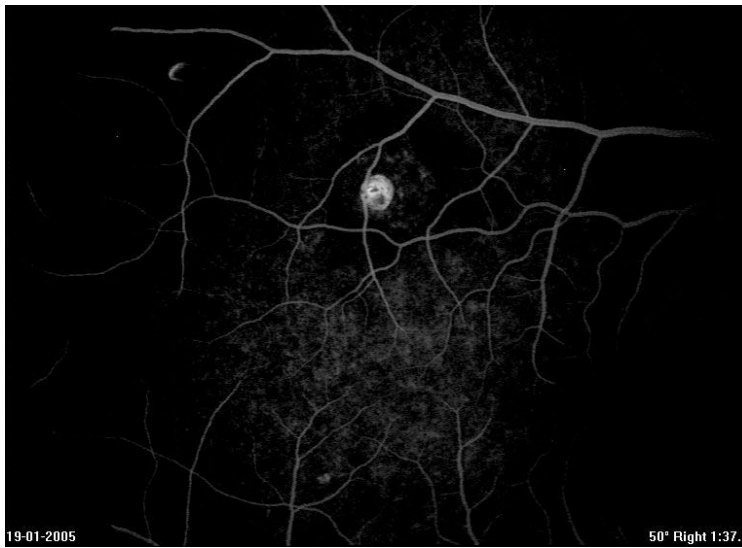


Abbildung 65: Fluoreszenzangiographie von Tier 22080M in Woche 26 nach Implantation ca. 1 Minute und 37 Sekunden nach Injektion von Fluoreszein

### 3.2.5. Augeninnendruck Messungen

Der Augeninnendruck des implantierten, rechten Auges von Tier 22080M zeigte sehr ähnliche Werte wie das nicht implantierte, linke Auge. Lediglich in Woche 26 nach Implantation gab es zwischen dem rechten und linken Auge einen geringfügigen Unterschied, wobei der Augeninnendruck des rechten Auges leicht unter dem des linken Auges lag (Abb. 66). Die Werte des linken Auges lagen zwischen 9 und 13 mmHg und die des rechten Auges zwischen 9 und 14 mmHg.

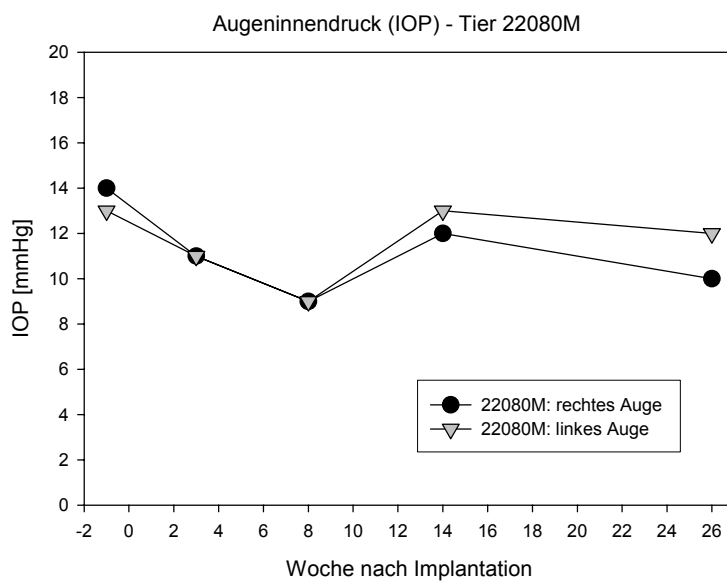


Abbildung 66: Augeninnendruck (mmHg) des rechten und linken Auges von Tier 22080M vor Implantation und in Woche 3, 8, 14 und 26 nach Implantation

### 3.2.6. Elektretinographie (ERG)

Die Amplituden der b-Welle des skotopischen ERGs (Abb. 67) des Tieres 22080M zeigten während des gesamten Untersuchungszeitraumes im linken und im rechten Auge ähnliche Werte. Dabei lagen die Werte in den Untersuchungswochen 2, 7 und 13 nach Implantation bei fast allen Blitzintensitäten unter den Werten vor Implantation. In Woche 26 nach Implantation waren die Amplitudenwerte beider Augen wieder im Bereich der Werte vor der Implantation.

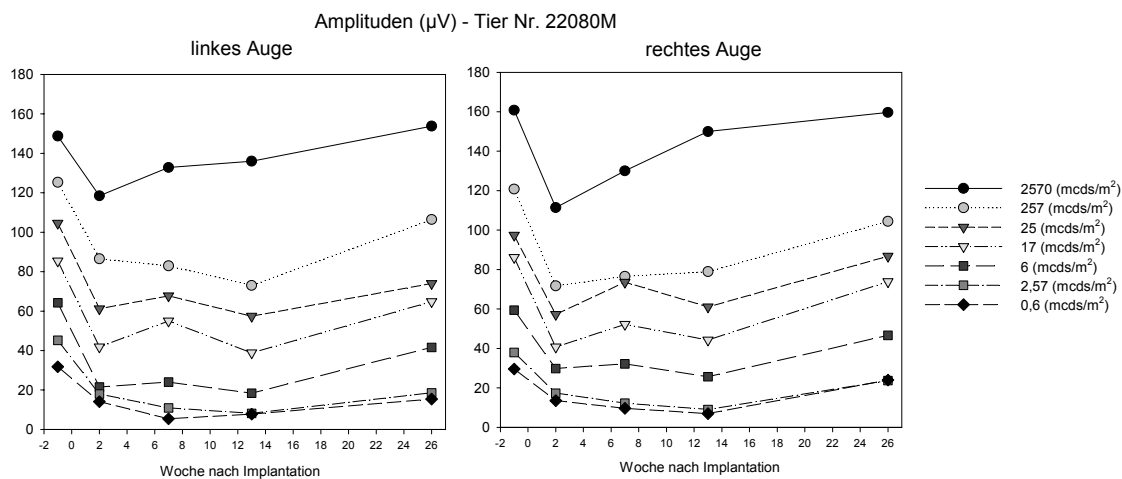


Abbildung 67: Amplituden ( $\mu\text{V}$ ) der b-Welle des skotopischen ERGs mit 7 ansteigenden Blitzintensitäten (0,6; 2,57; 6; 17; 25; 257 und 2570 mcDs/m<sup>2</sup>, weißer Blitz) von Tier 22080M (linkes und rechtes Auge) vor Implantation und in Woche 2, 7, 13 und 26 nach Implantation

Mit Ausnahme von Woche 1 nach Implantation, wo die Werte des rechten Auges bei den beiden höchsten Lichtintensitäten größer waren, lagen alle Werte im definierten Normbereich (Mittelwert  $\pm$  2-fache Standardabweichung).

Der Quotient in Abb. 68 bestätigt, dass es geringe Unterschiede zwischen dem rechten und linken Auge gab. Lediglich die Amplituden, welche bei der Lichtintensität von 0,6 und 6 mcDs/m<sup>2</sup> gemessen wurden, zeigten Unterschiede zwischen dem linken und rechten Auge.

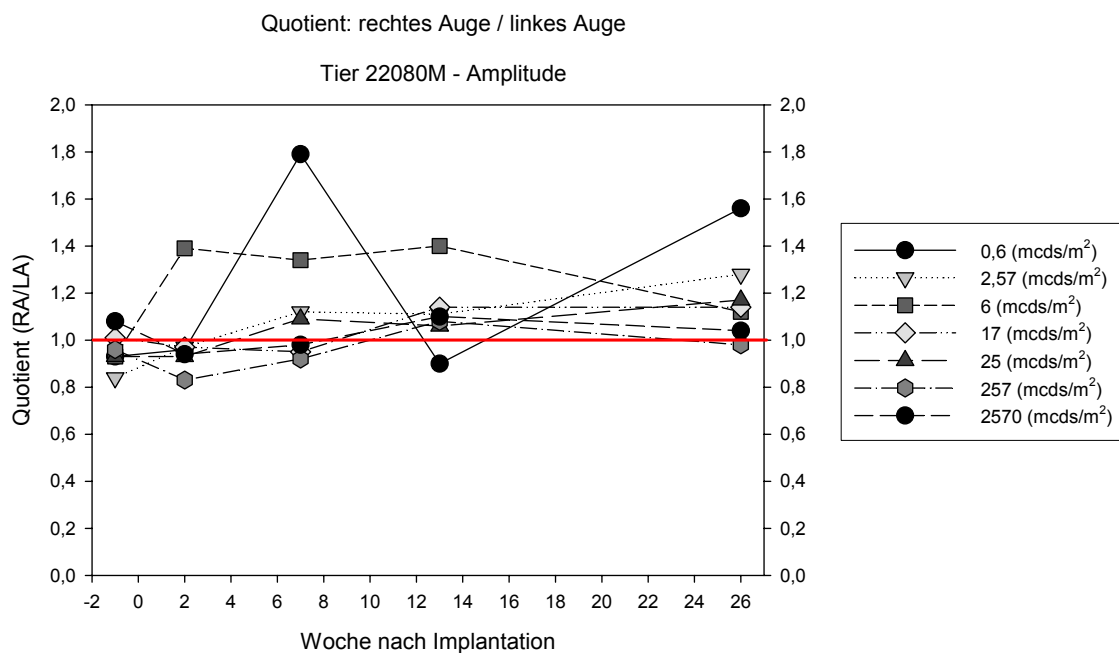


Abbildung 68: Quotient (rechtes/linkes Auge) der Amplituden der b-Welle des skotopischen ERGs mit 7 ansteigenden Blitzintensitäten (0,6; 2,57; 6; 17; 25; 257 und 2570 mc<sub>ds</sub>/m<sup>2</sup>, weißer Blitz) von Tier 22080M vor Implantation und in Woche 2, 7, 13 und 26 nach Implantation

Die Latenzen der b-Welle des skotopischen ERGs (Abb. 69) zeigten sehr geringe Unterschiede zwischen dem rechten, implantierten, und dem linken, nicht implantierten, Auge. Insgesamt waren die Latenzzeiten in den Untersuchungswochen 2, 13 und 26 nach der Implantation geringfügig länger als vor Implantation und in Woche 7 nach Implantation.

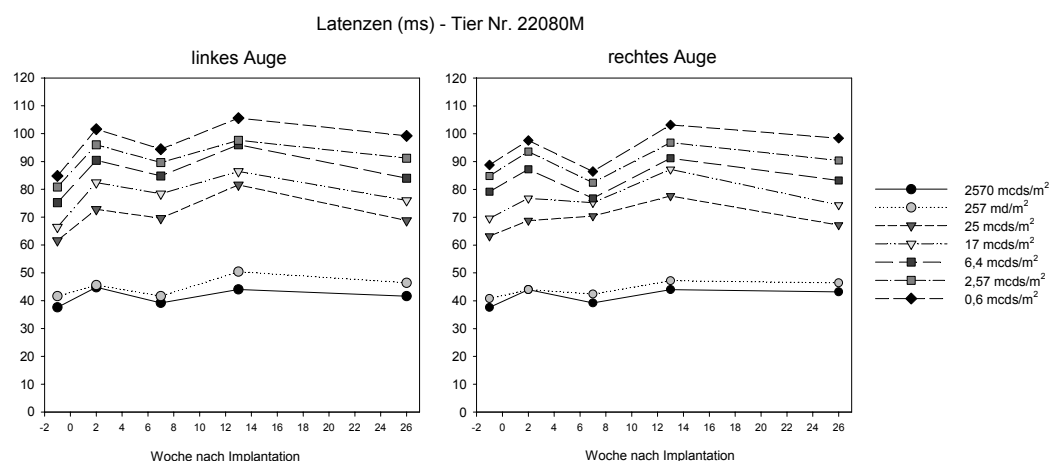


Abbildung 69: Amplituden (μV) der b-Welle des skotopischen ERGs mit 7 ansteigenden Blitzintensitäten (0,6; 2,57; 6; 17; 25; 257 und 2570 mc<sub>ds</sub>/m<sup>2</sup>, weißer Blitz) von Tier 22080M (linkes und rechtes Auge) vor Implantation und in Woche 2, 7, 13 und 26 nach Implantation

Mit Ausnahme von Woche 13, wo die Werte des linken Auges bei zwei Lichtintensitäten größer waren, lagen alle Werte im definierten Normbereich (Mittelwert  $\pm$  2-fache Standardabweichung).

Der Quotient rechtes/linkes Auge in Abb. 70 bestätigt, dass es nahezu keine Unterschiede während des Untersuchungszeitraumes zwischen dem rechten und linken Auge gegeben hat.

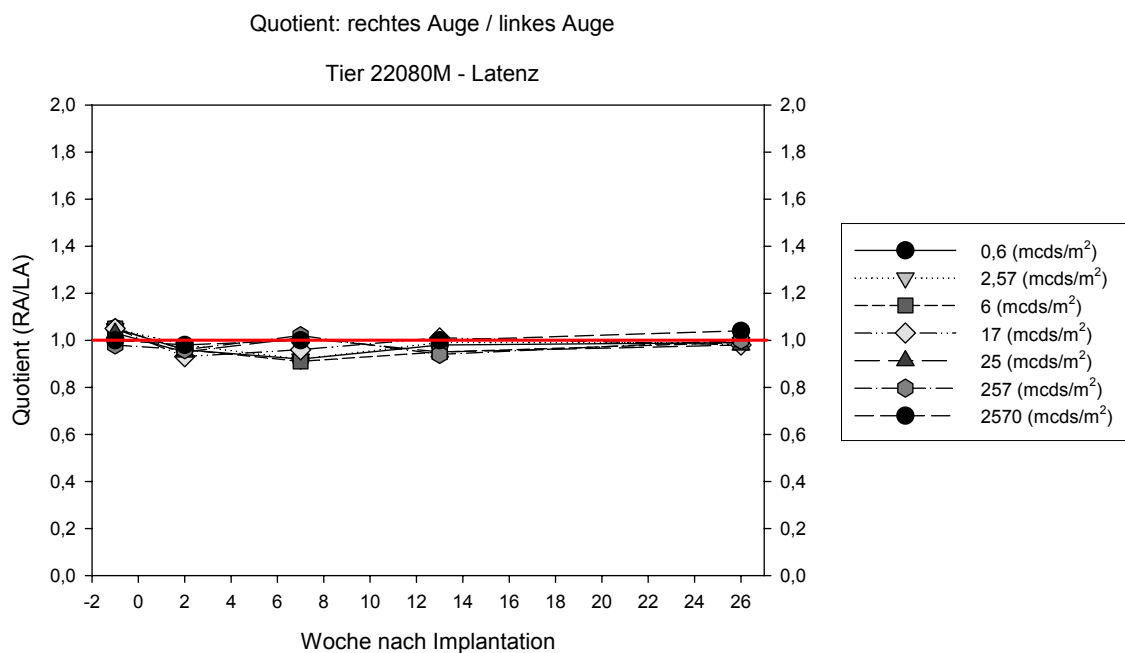


Abbildung 70: Quotient (rechtes/linkes Auge) der Latenzen der b-Welle des skotopischen ERGs mit 7 ansteigenden Blitzintensitäten (0,6; 2,57; 6; 17; 25; 257 und 2570 mcDs/m<sup>2</sup>, weißer Blitz) von Tier 22080M vor Implantation und in Woche 2, 7, 13 und 26 nach Implantation

Die Amplituden der a-Welle des skotopischen ERGs (Abb. 71) zeigten im linken Auge Werte zwischen 79 und 119  $\mu$ V und im rechten Auge Werte zwischen 75 und 131  $\mu$ V. Dabei wurden die höchsten Amplituden während der Abschlussuntersuchung in Woche 26 nach Implantation gemessen.

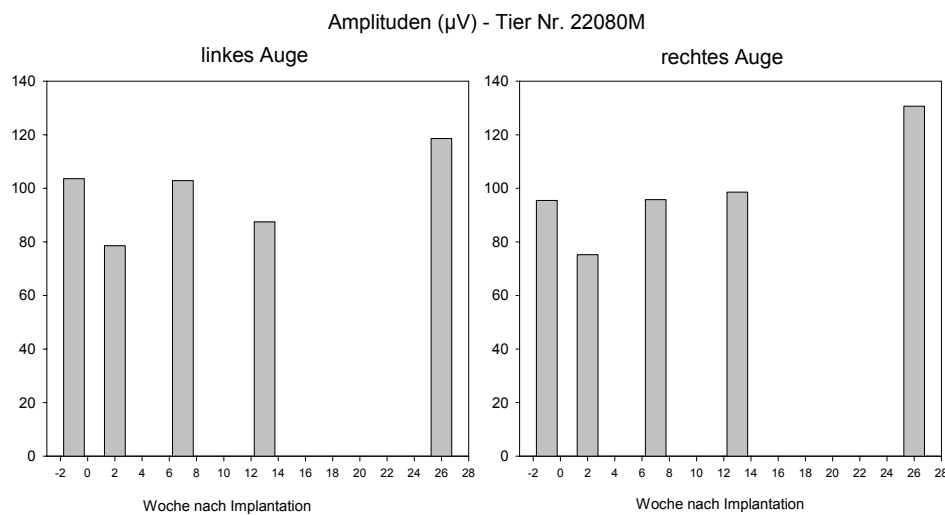


Abbildung 71: Amplituden ( $\mu\text{V}$ ) der a-Welle des skotopischen ERGs (Blitzintensität  $2570 \text{ mcds/m}^2$ , weißer Blitz) von Tier 22080M (linkes und rechtes Auge) vor Implantation und in Woche 2, 7, 13 und 26 nach Implantation

Alle Werte lagen im definierten Normbereich (Mittelwert  $\pm$  2-fache Standardabweichung). Der Quotient rechtes/linkes Auge in Abb. 72 zeigt geringfügige Unterschiede zwischen dem rechten und linken Auge.

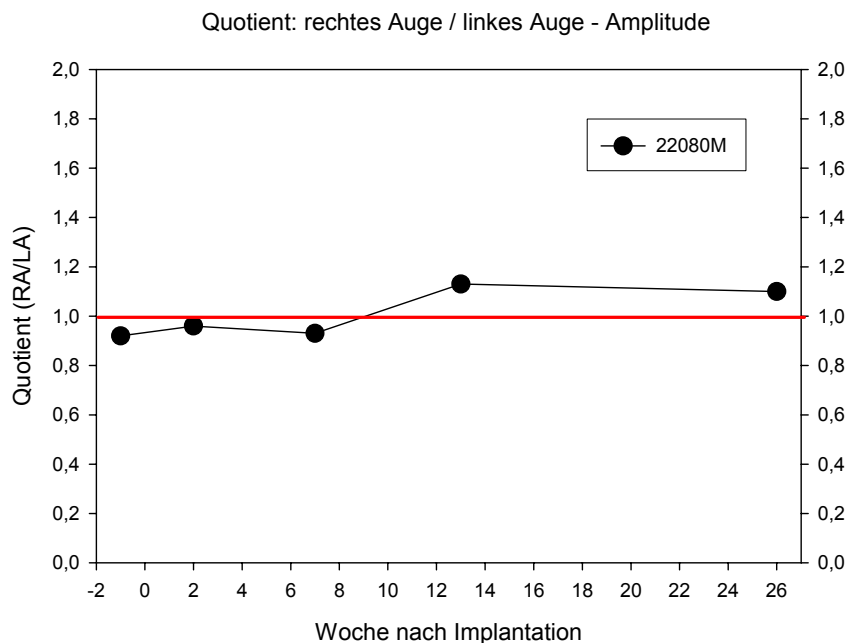


Abbildung 72: Quotient (rechtes/linkes Auge) der Amplituden der a-Welle des skotopischen ERGs (Blitzintensität  $2570 \text{ mcds/m}^2$ , weißer Blitz) von Tier 22080M vor Implantation und in Woche 2, 7, 13 und 26 nach Implantation

Die Latenzen der a-Welle des skotopischen ERGs (Abb. 73) zeigten im rechten wie im linken Auge ähnliche Werte. Es kam zu leichten Veränderungen während des Beobachtungszeitraumes. Die Werte lagen im linken Auge zwischen 15,2 und 19,2 ms und im rechten Auge zwischen 14,4 und 19,2 ms. Dabei wurden die längsten Latenzwerte in den Untersuchungswochen 2 und 13 nach Implantation festgestellt.

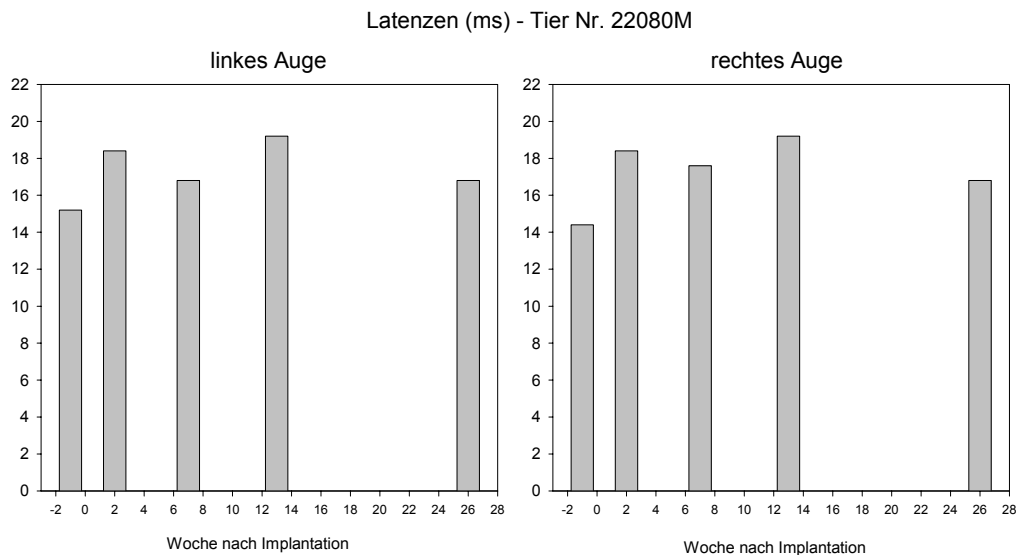


Abbildung 73: Latenzen (ms) der a-Welle des skotopischen ERGs (Blitzintensität 2570 mcDs/m<sup>2</sup>, weißer Blitz) von Tier 22080M (linkes und rechtes Auge) vor Implantation und in Woche 2, 7, 13 und 26 nach Implantation

Alle Werte lagen im definierten Normbereich (Mittelwert  $\pm$  2-fache Standardabweichung).

Durch den gebildeten Quotienten rechtes/linkes Auge in Abb. 74 wird bestätigt, dass die Latenzen der a-Welle des skotopischen ERGs im rechten und im linken Auge nahezu identisch waren.

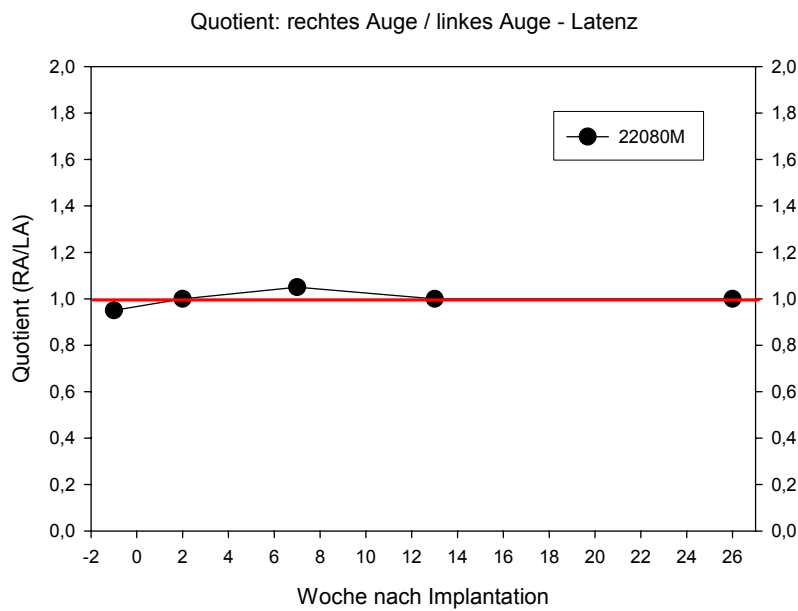


Abbildung 74: Quotient (rechtes/linkes Auge) der Latenzen der a-Welle des skotopischen ERGs (Blitzintensität  $2570 \text{ mcds/m}^2$ , weißer Blitz) von Tier 22080M vor Implantation und in Woche 2, 7, 13 und 26 nach Implantation

Die Amplituden des oszillatorischen Potentials (Abb. 75) zeigten während des gesamten Untersuchungszeitraumes im linken und rechten Auge sehr ähnliche Werte. Dabei wurden die höchsten Amplituden vor Implantation gemessen und deutlich geringere Werte in den Untersuchungswochen 7 und 26 nach Implantation. Im linken Auge lag der Amplitudenwert vor Implantation bei  $26 \mu\text{V}$  und am Ende der Untersuchungsdauer bei  $14 \mu\text{V}$ . Im rechten Auge lagen die Werte vor Implantation bei  $27 \mu\text{V}$  und am Ende der Untersuchungsdauer bei  $14 \mu\text{V}$ .

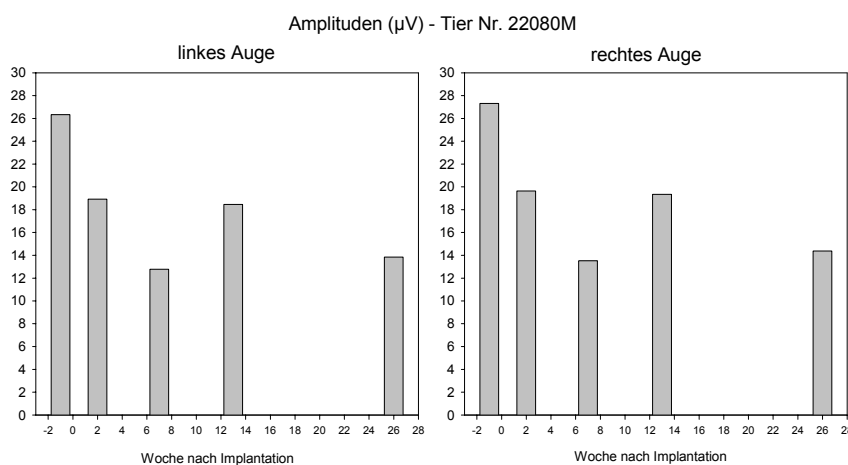


Abbildung 75: Amplituden ( $\mu\text{V}$ ) des oszillatorischen Potentials (Blitzintensität  $6430 \text{ mcds/m}^2$ , weißer Blitz) von Tier 22080M (linkes und rechtes Auge) vor Implantation und in Woche 2, 7, 13 und 26 nach Implantation

Die Werte der Amplituden des oszillatorischen Potentials lagen in Woche 7 und 26 nach Implantation bei beiden Augen außerhalb des definierten Normbereiches (Mittelwert  $\pm$  2-fache Standard-abweichung).

Der Quotient rechtes/linkes Auge in Abb. 76 bestätigt, dass es bei den Amplituden des oszillatorischen Potentials nahezu keine Unterschiede zwischen dem rechten und linken Auge gegeben hat.

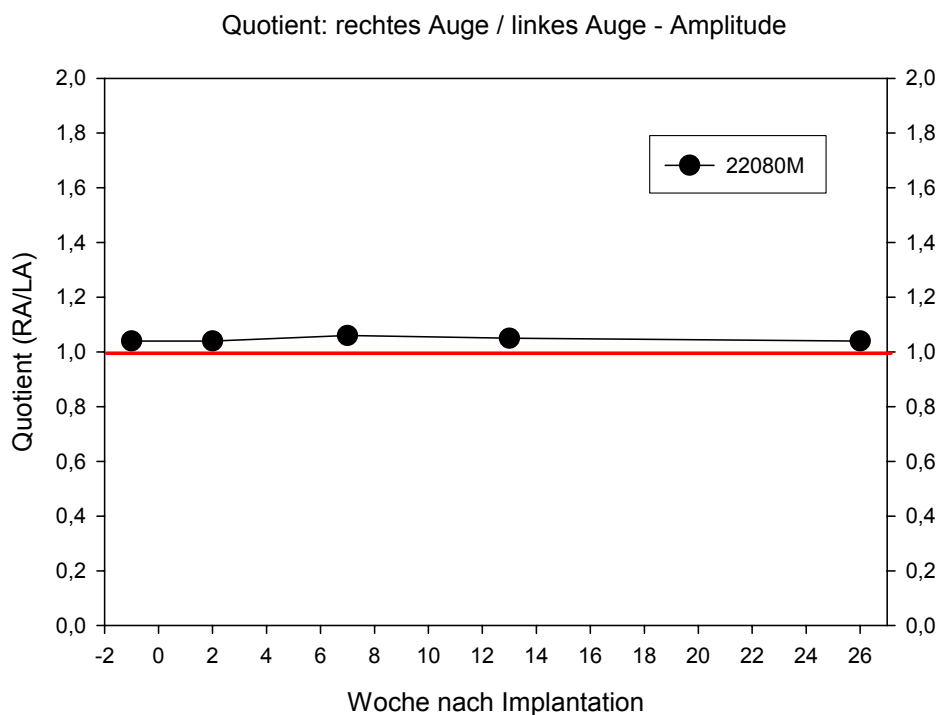


Abbildung 76: Quotient (rechtes/linkes Auge) der Amplituden des oszillatorischen Potentials (Blitzintensität  $6430 \text{ mcDs/m}^2$ , weißer Blitz) von Tier 22080M vor Implantation und in Woche 2, 7, 13 und 26 nach Implantation

Die Latenzen des oszillatorischen Potentials (Abb. 77) waren während des gesamten Untersuchungszeitraumes im linken und rechten Auge sehr ähnlich. Die Werte lagen bei beiden Augen zwischen 20,4 ms (vor Implantation) und 23,8 ms (in Woche 2 nach Implantation). In Woche 26 nach Implantation lag der Wert der Latenz des oszillatorischen Potentials im linken Auge bei 22,6 ms und im rechten Auge bei 22,8 ms.



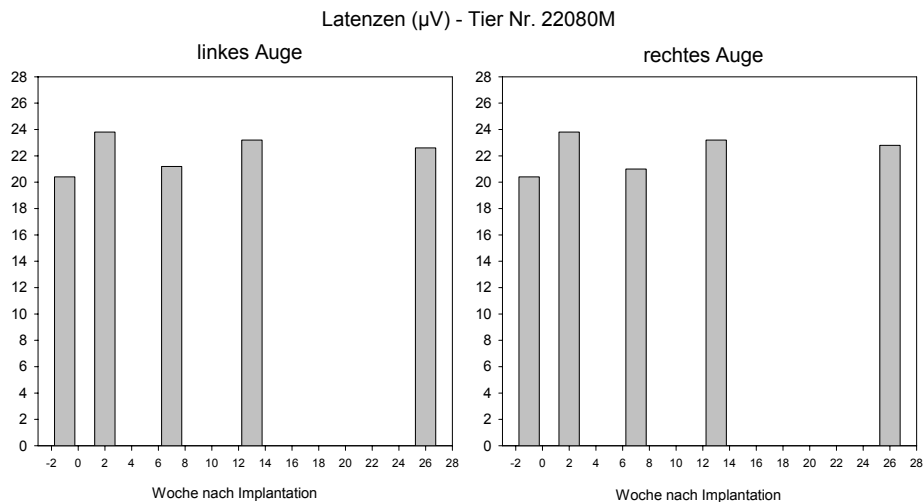


Abbildung 77: Latenzen (ms) des oszillatorischen Potentials (Blitzintensität  $6430 \text{ mcds/m}^2$ , weißer Blitz) von Tier 22080M (linkes und rechtes Auge) vor Implantation und in Woche 2, 7, 13 und 26 nach Implantation

Die Werte der Latenzen des oszillatorischen Potentials lagen in Woche 1 bei beiden Augen außerhalb des definierten Normbereiches (Mittelwert  $\pm$  2-fache Standardabweichung).

Der Quotient rechtes/linkes Auge in Abb. 78 bestätigt, dass es auch bei den Latenzen des oszillatorischen Potentials nahezu keine Unterschiede zwischen dem rechten und linken Auge gegeben hat.

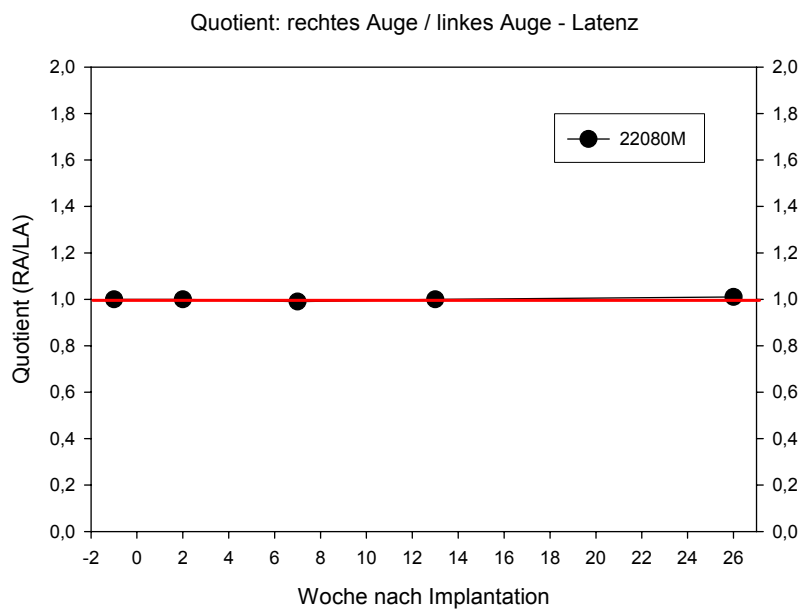


Abbildung 78: Quotient (rechtes/linkes Auge) der Latenzen des oszillatorischen Potentials (Blitzintensität  $6430 \text{ mcds/m}^2$ , weißer Blitz) von Tier 22080M vor Implantation und in Woche 2, 7, 13 und 26 nach Implantation

Die höchsten Amplitudenwerte des Flicker ERGs direkt nach Einsetzen der Hintergrundsbeleuchtung wurden in beiden Augen mit Werten um 50  $\mu\text{V}$  vor Implantation und die geringsten Werte mit ca. 25  $\mu\text{V}$  in Woche 7 nach Implantation gemessen. Während der Abschlussuntersuchung in Woche 26 nach Implantation wurden Werte um 43  $\mu\text{V}$  bestimmt, welche damit wieder im Bereich der Werte vor Implantation lagen. Das Flicker ERG 10 Minuten nach Einsetzen der Hintergrundsbeleuchtung zeigte Amplitudenwerte zwischen 57 und 83  $\mu\text{V}$  im linken Auge und zwischen 56 und 78  $\mu\text{V}$  im rechten Auge, wobei die höchsten Amplitudenwerte im linken Auge vor Implantation und im rechten Auge in Woche 26 nach Implantation gemessen wurden. Die Amplitudenwerte des Flicker ERGs sind in Abbildung 79 dargestellt.

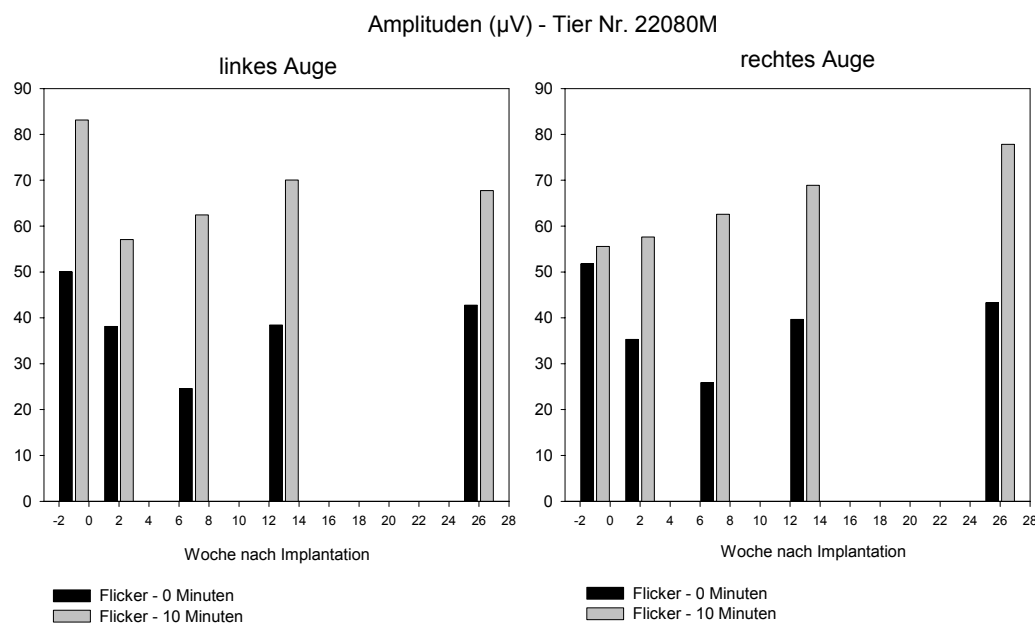


Abbildung 79: Amplituden ( $\mu\text{V}$ ) des Flicker ERGs (Blitzintensität  $2570 \text{ mcds/m}^2$ , 30.1 Hz) von Tier 22080M (linkes und rechtes Auge) 0 und 10 Minuten nach Einsetzen der Hintergrundsbeleuchtung vor Implantation und in Woche 2, 7, 13 und 26 nach Implantation

Die Werte der Amplituden der Flicker ERGs direkt nach Einsetzen der Hintergrundsbeleuchtung lagen in Woche 7 nach Implantation (beide Augen) und im rechten Auge vor Implantation 10 Minuten nach Einsetzen der Hintergrundsbeleuchtung außerhalb des definierten Normbereiches (Mittelwert  $\pm$  2-fache Standardabweichung).

Bei dem gebildeten Quotienten rechtes/linkes Auge in Abb. 80 wird ersichtlich, dass die Schwankungen der Amplituden mit Ausnahme der Werte vor Implantation (10 Minuten nach Einsetzen der Hintergrundsbeleuchtung) in beiden Augen sehr ähnlich waren.

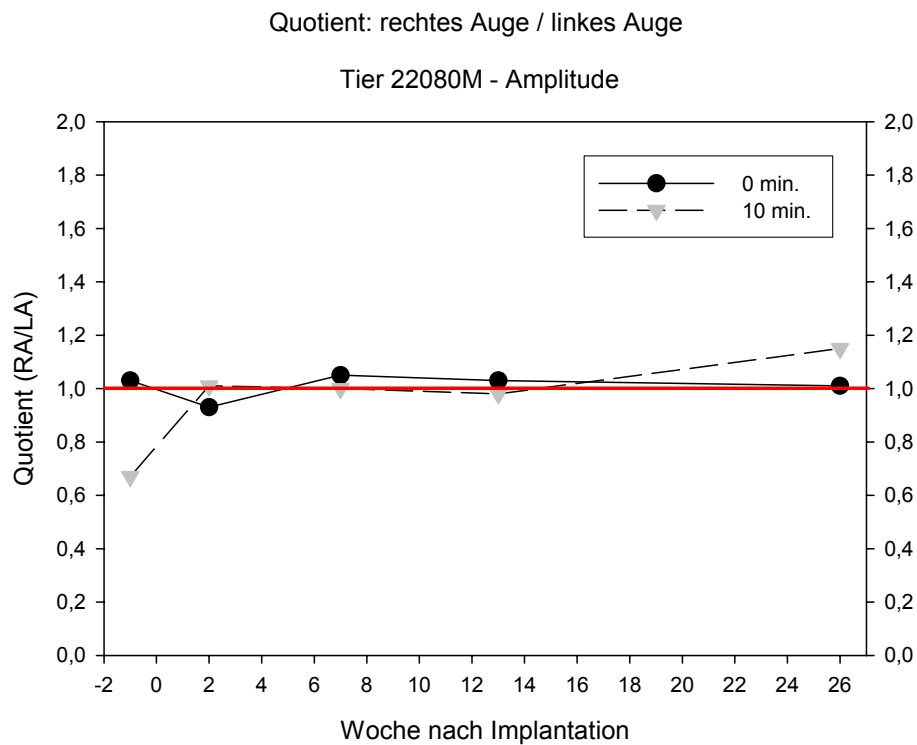


Abbildung 80: Quotient (rechtes/linkes Auge) der Amplituden des Flicker ERGs (Blitzintensität  $2570 \text{ mcds/m}^2$ ,  $30.1 \text{ Hz}$ ) von Tier 22080M 0 und 10 Minuten nach Einsetzen der Hintergrundsbeleuchtung vor Implantation und in Woche 2, 7, 13 und 26 nach Implantation

Die Latenzen des Flicker ERGs (Abb. 81) blieben während des Untersuchungszeitraumes direkt nach Einsetzen der Hintergrundsbeleuchtung (1. Flicker) und auch 10 Minuten nach Einsetzen der Hintergrundsbeleuchtung (2. Flicker) sehr stabil. Im linken Auge lagen die Latenzen beim 1. Flicker zwischen  $58,8$  und  $63,0 \text{ ms}$  und beim 2. Flicker zwischen  $57,6$  und  $59,4 \text{ ms}$ . Im rechten Auge lagen die Latenzen direkt nach Einsetzen der Hintergrundsbeleuchtung zwischen  $58,8$  und  $61,8 \text{ ms}$  und 10 Minuten nach Einsetzen der Hintergrundsbeleuchtung zwischen  $57,0$  und  $59,4 \text{ ms}$ .

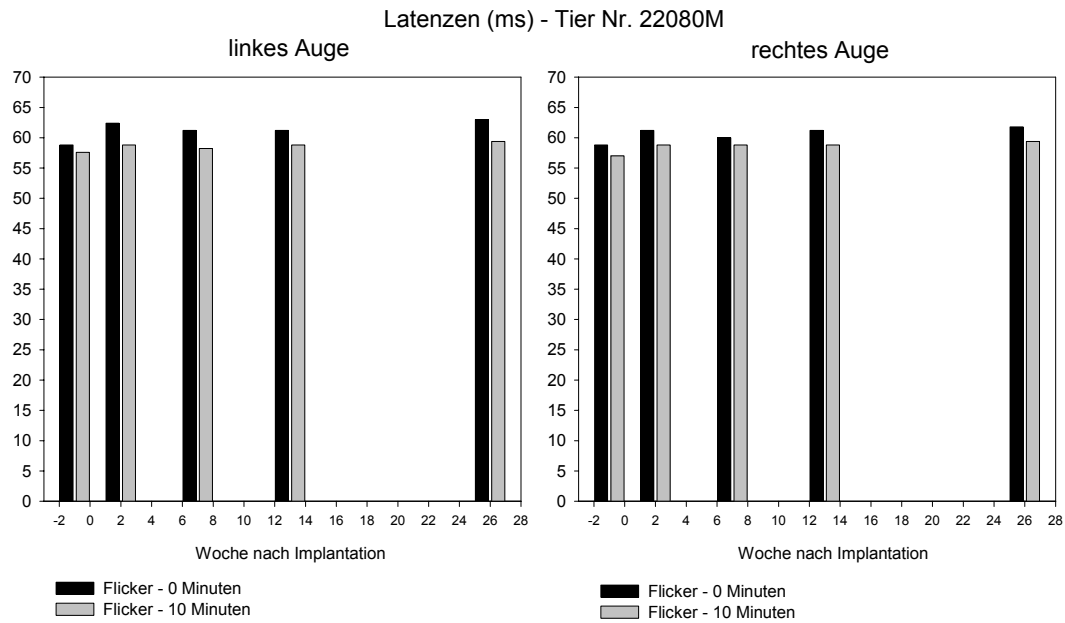


Abbildung 81: Latenzen (ms) des Flicker ERGs (Blitzintensität  $2570 \text{ mcds/m}^2$ , 30.1 Hz) von Tier 22080M (linkes und rechtes Auge) 0 und 10 Minuten nach Einsetzen der Hintergrundbeleuchtung vor Implantation und in Woche 2, 7, 13 und 26 nach Implantation

Alle Werte der Latenzen des Flicker ERGs lagen innerhalb des definierten Normbereichs (Mittelwert  $\pm$  2-fache Standardabweichung).

Bei dem gebildeten Quotienten rechtes/linkes Auge in Abb. 82 wird ersichtlich, dass es bei den Latenzen nahezu keine Unterschiede zwischen dem rechten und linken Auge gegeben hat.

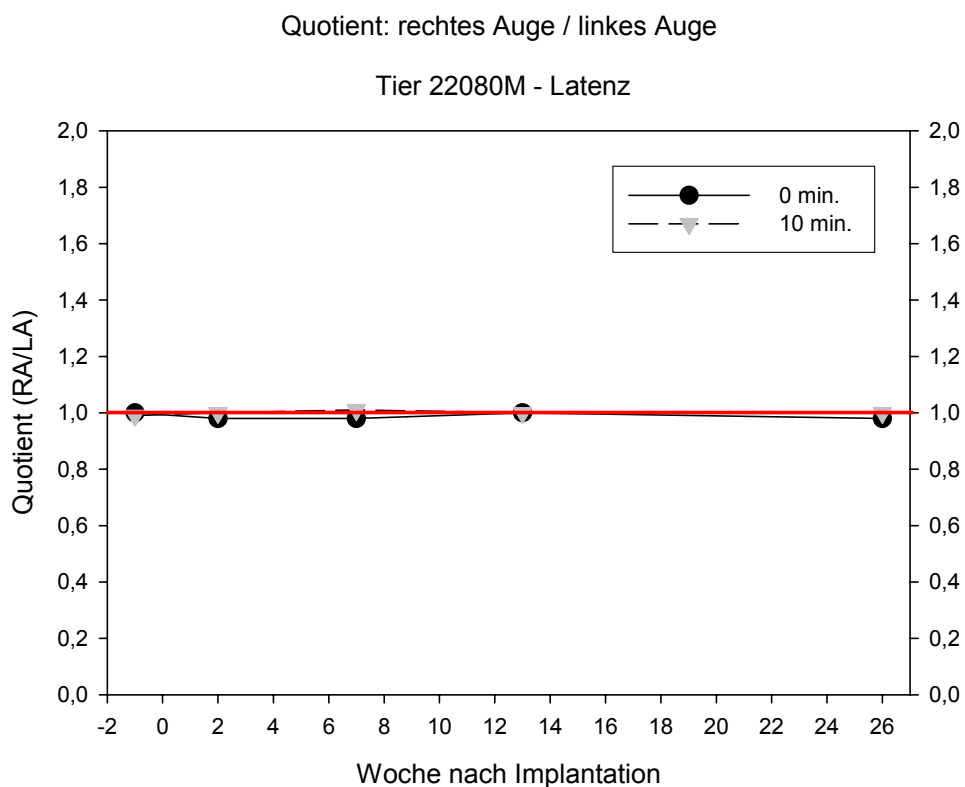


Abbildung 82: Quotient (rechtes/linkes Auge) der Latenzen des Flicker ERGs (Blitzintensität  $2570 \text{ mcds/m}^2$ ,  $30.1 \text{ Hz}$ ) von Tier 22080M 0 und 10 Minuten nach Einsetzen der Hintergrundbeleuchtung vor Implantation und in Woche 2, 7, 13 und 26 nach Implantation

Die Amplituden des photopischen ERGs (Abb. 83) zeigten sowohl im Verlauf des Untersuchungszeitraumes als auch zwischen dem linken und rechten Auge größere Unterschiede. Vergleicht man alle Werte des Untersuchungszeitraumes zwischen linkem und rechtem Auge, zeigt sich, dass die Ergebnisse annähernd im gleichen Bereich lagen. Im linken Auge lagen die Werte zwischen  $8$  und  $18 \mu\text{V}$  bei Stimulation mit  $415 \text{ mcds/m}^2$ , zwischen  $17$  und  $24 \mu\text{V}$  bei Stimulation mit  $664 \text{ mcds/m}^2$  und zwischen  $22$  und  $26 \mu\text{V}$  bei Stimulation mit  $1038 \text{ mcds/m}^2$ . Im rechten Auge lagen die Werte zwischen  $9$  und  $13 \mu\text{V}$  bei Stimulation mit  $415 \text{ mcds/m}^2$ , zwischen  $17$  und  $24 \mu\text{V}$  bei Stimulation mit  $664 \text{ mcds/m}^2$  und zwischen  $22$  und  $27 \mu\text{V}$  bei Stimulation mit  $1038 \text{ mcds/m}^2$ .

Die Werte der Amplituden des photopischen ERGs lagen vor Implantation bei höchster Blitzintensität (rechtes Auge) und in Woche 13 nach Implantation bei niedrigster Blitzintensität (linkes Auge) außerhalb des definierten Normbereichs (Mittelwert  $\pm$  2-fache Standardabweichung).

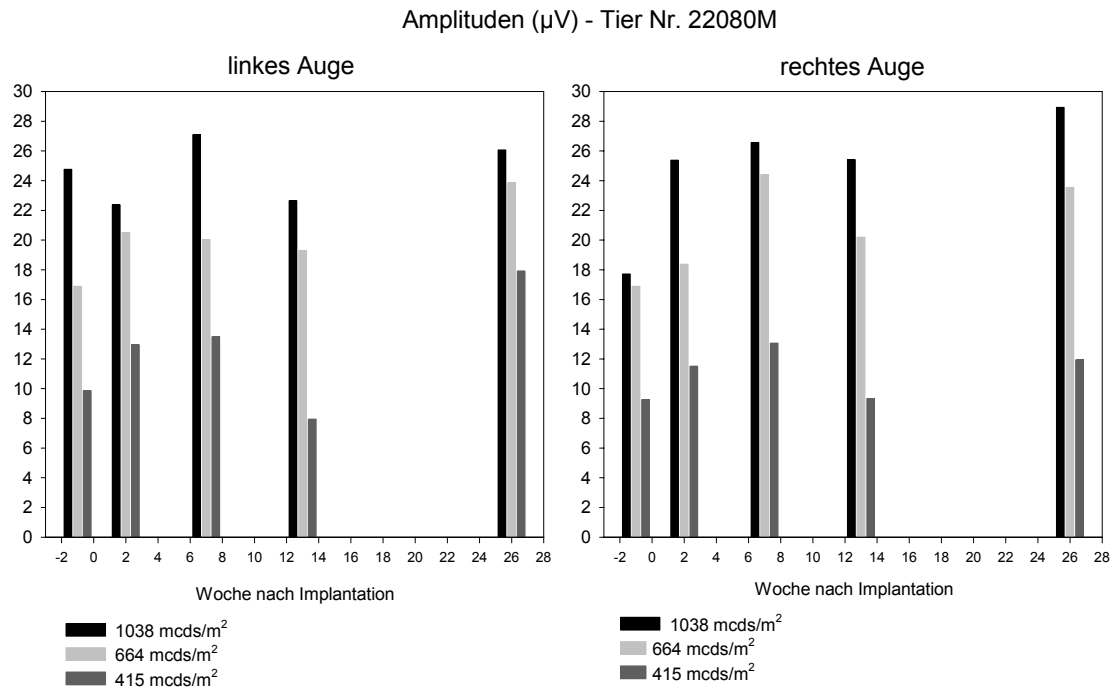


Abbildung 83: Amplituden ( $\mu\text{V}$ ) der b-Welle des photopischen ERGs mit 3 ansteigenden Blitzintensitäten (415, 664 und 1038 mcDs/m<sup>2</sup>, roter Blitz) von Tier 22080M (linkes und rechtes Auge) vor Implantation und in Woche 2, 7, 13 und 26 nach Implantation

Der Quotient rechtes/linkes Auge in Abb. 84 zeigt, dass es geringe Unterschiede zwischen dem rechten und linken Auge bei den Amplituden gegeben hat. Die Messung vor Implantation war im rechten Auge bei einer Blitzstärke von 1038 mcDs/m<sup>2</sup>, ebenso wie die Messung in Woche 25 nach Implantation bei einer Lichtstärke von 415 mcDs/m<sup>2</sup>, geringer als im linken.

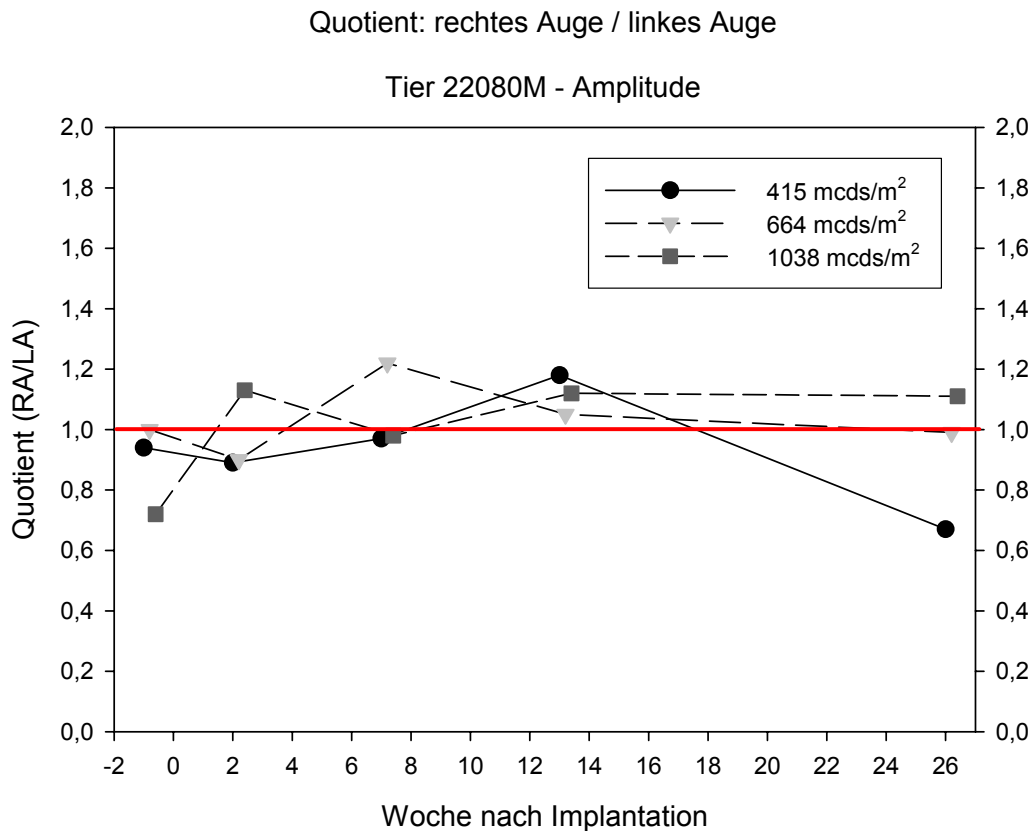


Abbildung 84: Quotient (rechtes/linkes Auge) der Amplituden der b-Welle des photopischen ERGs mit 3 ansteigenden Blitzintensitäten (415, 664 und 1038 mcDs/m<sup>2</sup>, roter Blitz) von Tier 22080M vor Implantation und in Woche 2, 7, 13 und 26 nach Implantation

Die Latenzen der b-Welle des photopischen ERGs zeigten im rechten und linken Auge einen sehr ähnlichen Verlauf (Abb. 85). Die kürzesten Latenzen wurden vor Implantation gemessen und die längsten Latenzen in Woche 2 und 26 nach Implantation. Im linken Auge bewegten sich die Werte zwischen 24,8 und 28,4 ms bei Stimulation mit 415 mcDs/m<sup>2</sup>, zwischen 25,2 und 28,4 ms bei Stimulation mit 664 mcDs/m<sup>2</sup> und zwischen 25,6 und 28,8 ms bei Stimulation mit 1038 mcDs/m<sup>2</sup>. Die Werte der Latenzen des rechten Auges lagen zwischen 25,2 und 27,2 ms bei Stimulation mit 415 mcDs/m<sup>2</sup>, zwischen 25,6 und 28,0 ms bei Stimulation mit 664 mcDs/m<sup>2</sup> und zwischen 25,6 und 28,8 ms bei Stimulation mit 1038 mcDs/m<sup>2</sup>.

Alle Werte lagen innerhalb des definierten Normbereichs (Mittelwert  $\pm$  2-fache Standardabweichung).

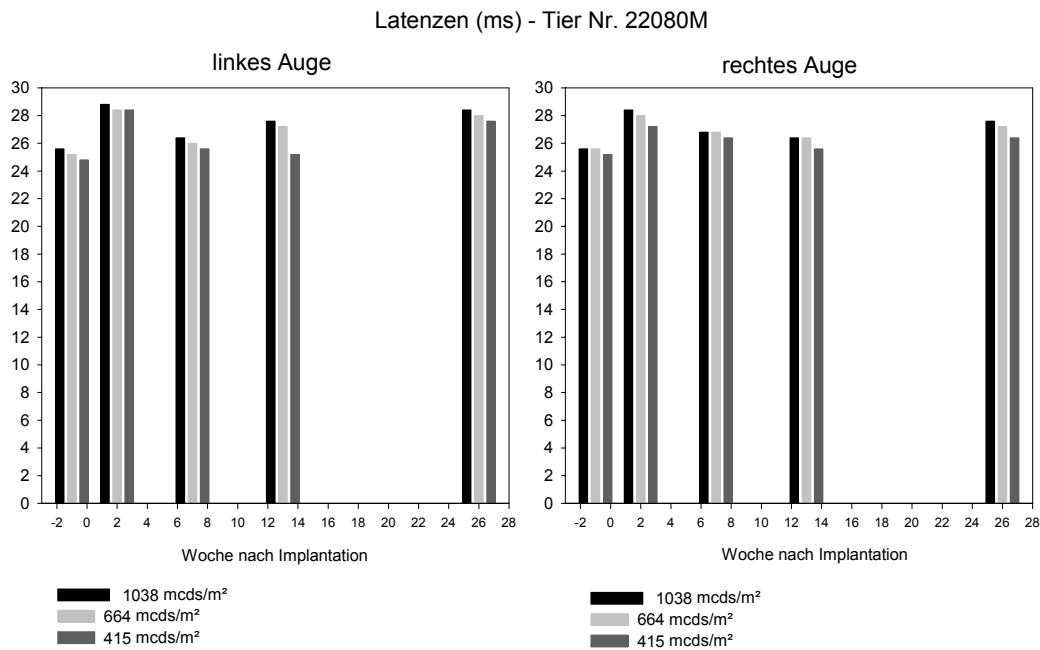


Abbildung 85: Latenzen (ms) der b-Welle des photopischen ERGs mit 3 ansteigenden Blitzintensitäten (415, 664 und 1038 mcDs/m<sup>2</sup>, roter Blitz) von Tier 22080M (linkes und rechtes Auge) vor Implantation und in Woche 2, 7, 13 und 26 nach Implantation

Der Quotient rechtes/linkes Auge zeigt, dass die Latenzen bei allen Lichtintensitäten im rechten und linken Auge nahezu identisch waren (Abb. 86).

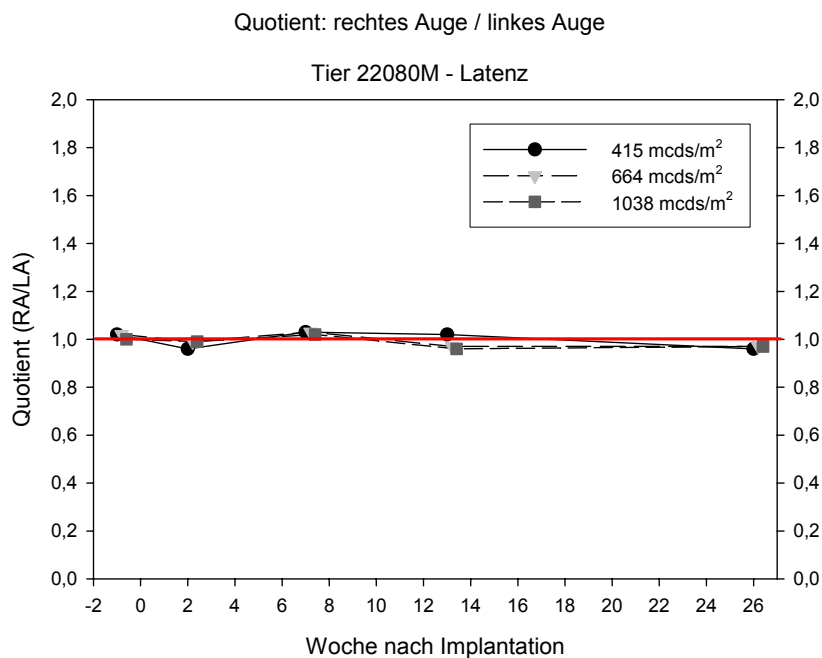


Abbildung 86: Quotient (rechtes/linkes Auge) der Latenzen der b-Welle des photopischen ERGs mit 3 ansteigenden Blitzintensitäten (415, 664 und 1038 mcDs/m<sup>2</sup>, roter Blitz) von Tier 22080M vor Implantation und in Woche 2, 7, 13 und 26 nach Implantation



Die Amplituden der b-Welle bei der Stimulation der maximalen Antwort im hell adaptierten Auge (Abb. 87) zeigten im rechten und linken Auge sehr ähnliche Werte. Dabei lagen die Werte des linken Auges zwischen 71 und 95  $\mu\text{V}$  und die Werte des rechten Auge zwischen 69 und 89  $\mu\text{V}$  im Verlauf des Untersuchungszeitraumes. Die höchsten Amplituden wurden im linken Auge in Woche 13 und im rechten Auge in Woche 26 nach Implantation gemessen.

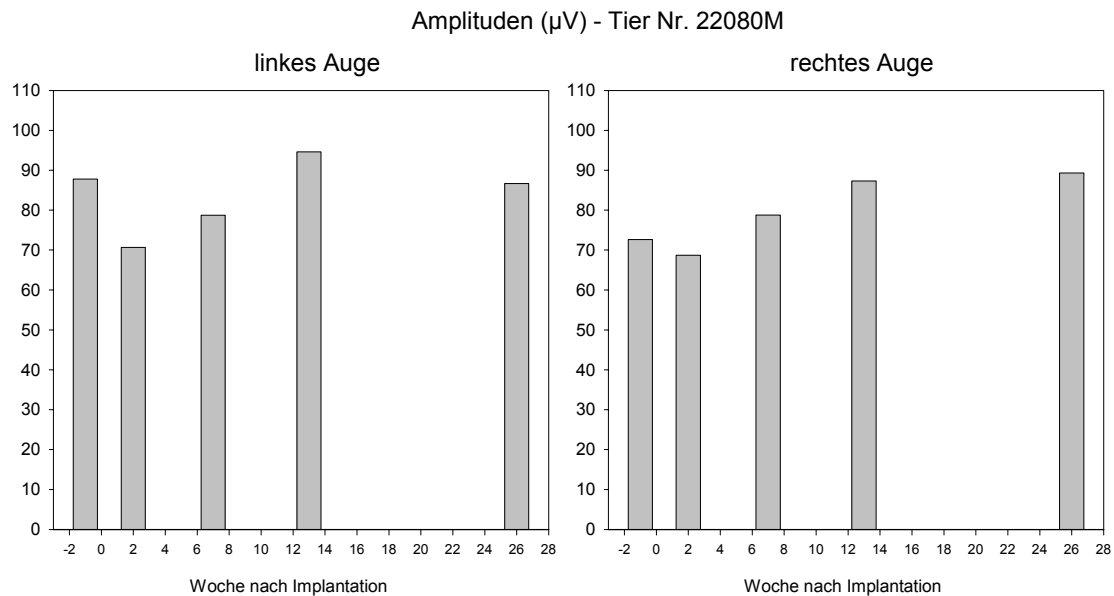


Abbildung 87: Amplituden ( $\mu\text{V}$ ) der b-Welle des photopischen ERGs, stimuliert durch weiße Blitze ( $2570 \text{ mcds/m}^2$ ), von Tier 22080M (linkes und rechtes Auge) vor Implantation und in Woche 2, 7, 13 und 26 nach Implantation

Alle Werte lagen innerhalb des definierten Normbereichs (Mittelwert  $\pm$  2-fache Standardabweichung).

Der Quotient rechtes/linkes Auge in Abb. 88 zeigt, dass die Amplituden der b-Welle im rechten und linken Auge sehr ähnlich waren. Lediglich vor Implantation war der Wert im rechten Auge niedriger als im linken Auge.

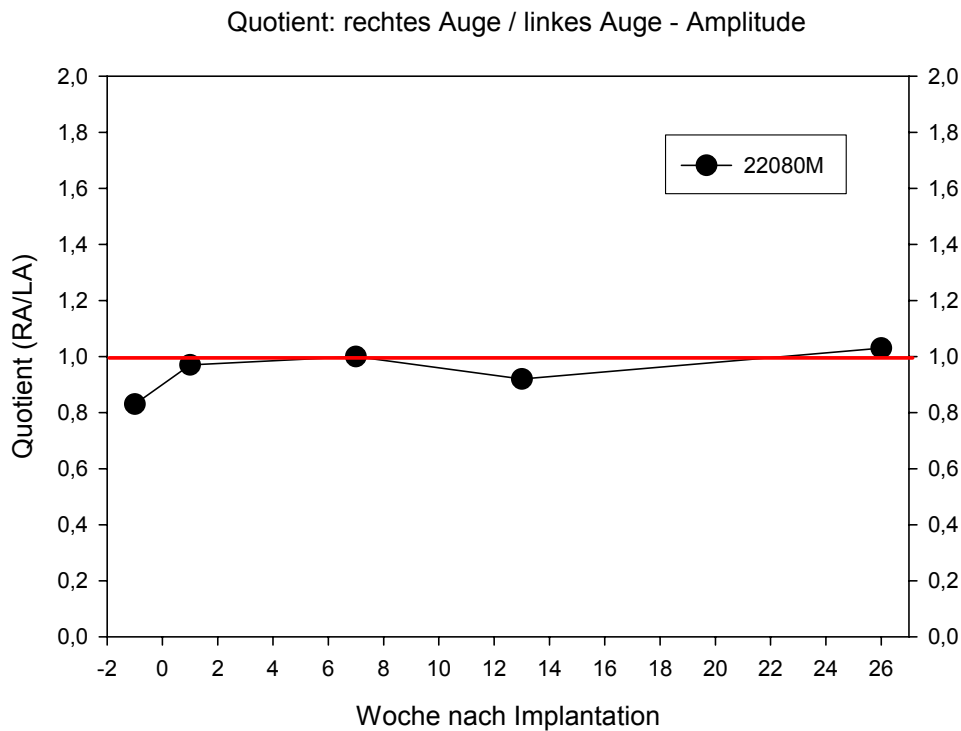


Abbildung 88: Quotient (rechtes/linkes Auge) der Amplituden der b-Welle des photopischen ERGs, stimuliert durch weiße Blitze ( $2570 \text{ mcds/m}^2$ ), von Tier 22080M vor Implantation und in Woche 2, 7, 13 und 26 nach Implantation

Die Latenzen der b-Welle bei der Stimulation der maximalen Antwort im helladaptierten Auge (Abb. 89) zeigten im linken und im rechten Auge nahezu identische Werte. Abweichungen zwischen den Werten des linken und rechten Auges gab es lediglich in Woche 2 und 8 nach Implantation, wobei es sich um Unterschiede von 0,6 ms handelte. Während der gesamten Untersuchungsdauer lagen die Werte bei beiden Augen zwischen 25,8 und 30,0 ms.

Alle Werte lagen innerhalb des definierten Normbereichs (Mittelwert  $\pm$  2-fache Standardabweichung).

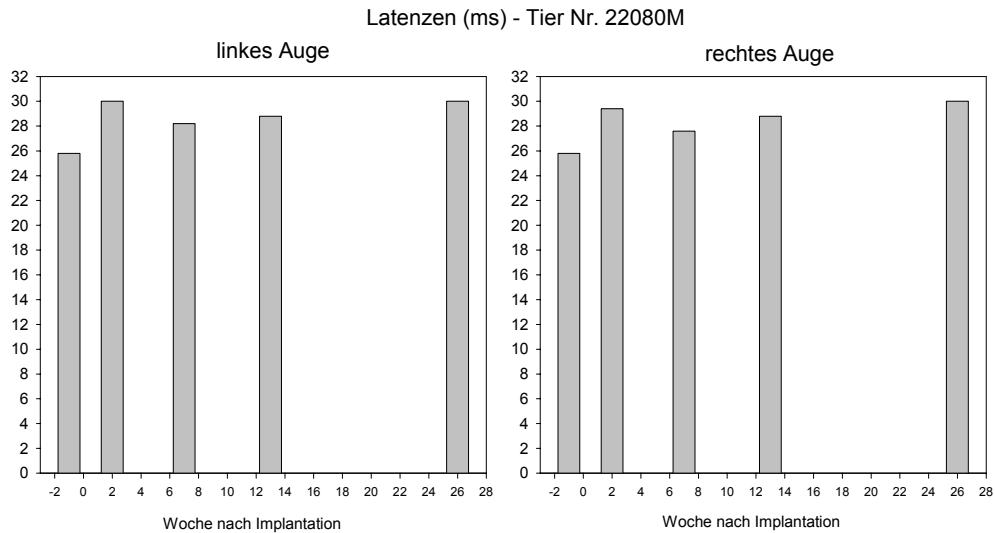


Abbildung 89: Latenzen (ms) der b-Welle des photopischen ERGs, stimuliert durch weiße Blitze ( $2570 \text{ mcds/m}^2$ ), von Tier 22080M (linkes und rechtes Auge) vor Implantation und in Woche 2, 7, 13 und 26 nach Implantation

Bei dem gebildeten Quotienten rechtes/linkes Auge in Abb. 90 wird ersichtlich, dass die Latenzen im rechten und linken Auge nahezu identisch waren.

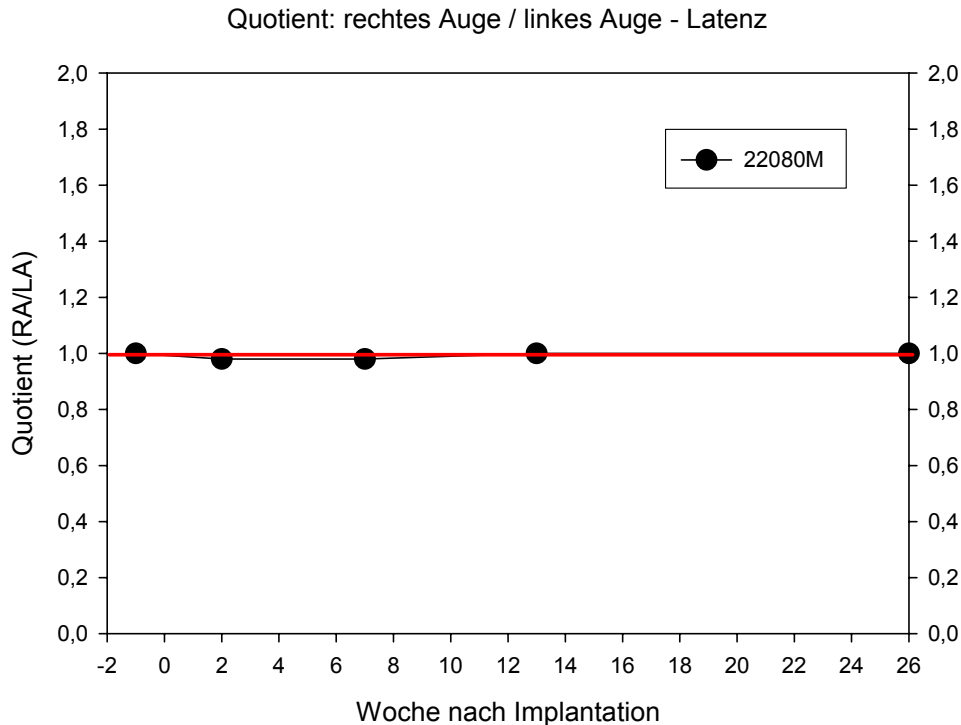


Abbildung 90: Quotient (rechtes/linkes Auge) der Latenzen der b-Welle des photopischen ERGs, stimuliert durch weiße Blitze ( $2570 \text{ mcds/m}^2$ ), von Tier vor Implantation und in Woche 2, 7, 13 und 26 nach Implantation

Die Amplituden der a-Welle im hell adaptierten Auge (Abb. 91) zeigten besonders im rechten Auge starke Unterschiede sowohl zwischen den einzelnen Messzeitpunkten als auch im Vergleich zum linken Auge. Die niedrigste Amplitude wurde im rechten Auge vor Implantation gemessen und die höchste Amplitude in Woche 13 nach Implantation. Insgesamt lagen die Werte beim rechten Auge während des gesamten Untersuchungszeitraumes zwischen 11 und 25  $\mu\text{V}$ . Die Amplituden des linken Auges waren relativ stabil und lagen bei Werten zwischen 18 und 21  $\mu\text{V}$ .

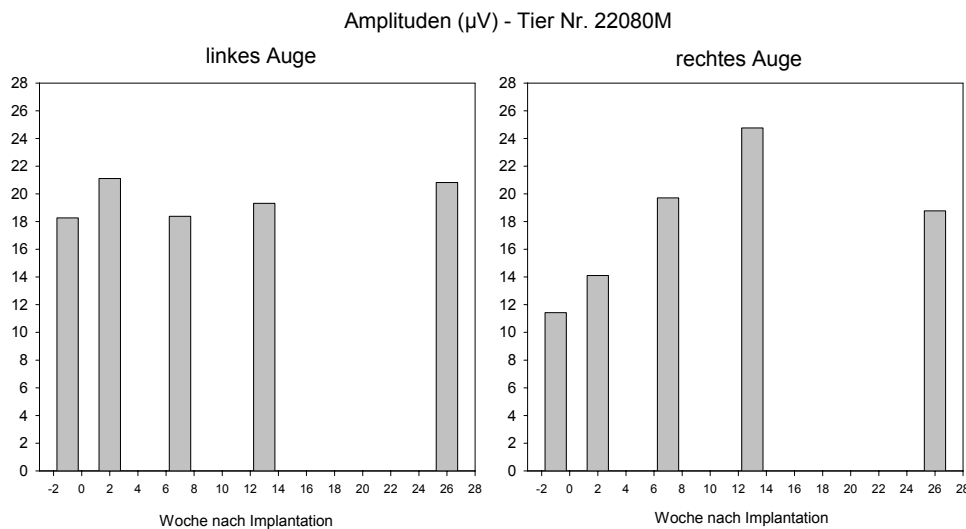


Abbildung 91: Amplituden ( $\mu\text{V}$ ) der a-Welle des photopischen ERGs, stimuliert durch weiße Blitze ( $2570 \text{ mcds/m}^2$ ), von Tier 22080M (linkes und rechtes Auge) vor Implantation und in Woche 2, 7, 13 und 26 nach Implantation

Alle Werte lagen innerhalb des definierten Normbereichs (Mittelwert  $\pm$  2-fache Standardabweichung).

Der gebildete Quotient rechtes/linkes Auge in Abb. 92 zeigt, dass die Amplituden der a-Welle des rechten Auges vor Implantation und in Woche 1 nach Implantation niedriger waren als im linken Auge. In Woche 13 nach Implantation war die Amplitude im rechten Auge dann größer als im linken.

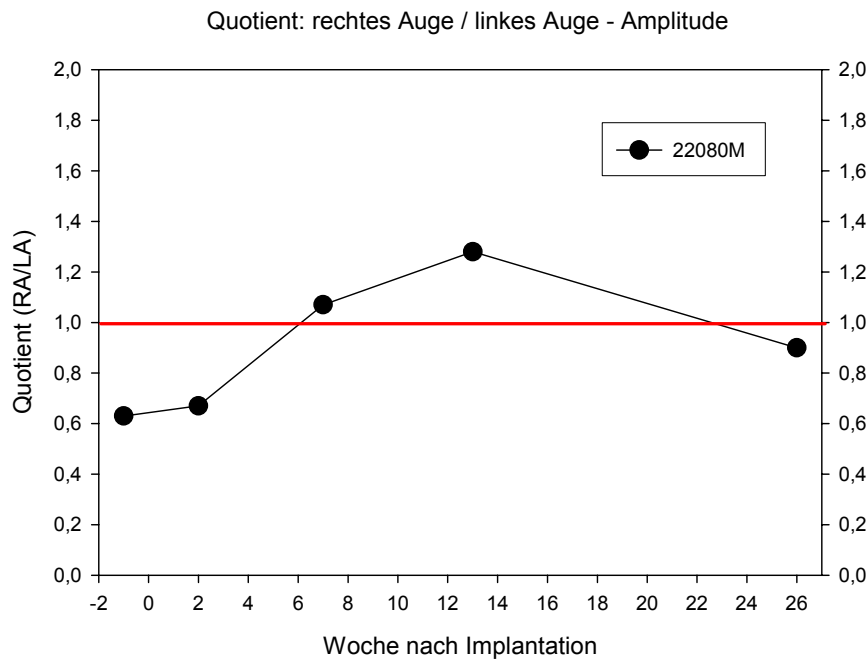


Abbildung 92: Quotient (rechtes/linkes Auge) der Amplituden der a-Welle des photopischen ERGs, stimuliert durch weiße Blitze ( $2570 \text{ mcds/m}^2$ ), von Tier 22080M vor Implantation und in Woche 2, 7, 13 und 26 nach Implantation

Die Latenzen der a-Welle der maximalen Antwort im hell adaptierten Auge (Abb. 93) zeigten im linken Auge größere Unterschiede zwischen den einzelnen Messzeitpunkten auf als dies im rechten Auge der Fall war. Dabei lagen die Werte des linken Auges zwischen 12,6 und 16,2 ms und die des rechten Auges zwischen 13,8 und 15,6 ms.

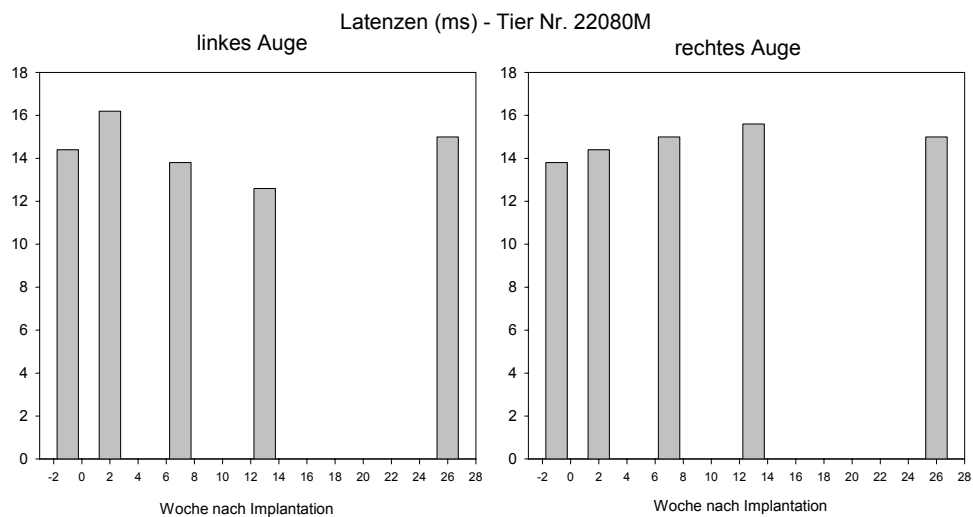


Abbildung 93: Latenzen (ms) der a-Welle des photopischen ERGs, stimuliert durch weiße Blitze ( $2570 \text{ mcds/m}^2$ ), von Tier 22080M (linkes und rechtes Auge) vor Implantation und in Woche 2, 7, 13 und 26 nach Implantation

Alle Werte lagen innerhalb des definierten Normbereichs (Mittelwert  $\pm$  2-fache Standardabweichung).

Bei dem gebildeten Quotienten rechtes/linkes Auge in Abb. 94 wird ersichtlich, dass die Latenzen des rechten Auges in Woche 13 nach Implantation länger waren als im linken Auge. In Woche 26 nach Implantation waren die Latenzen dann im rechten und linken Auge genau gleich (Quotient 1.0).

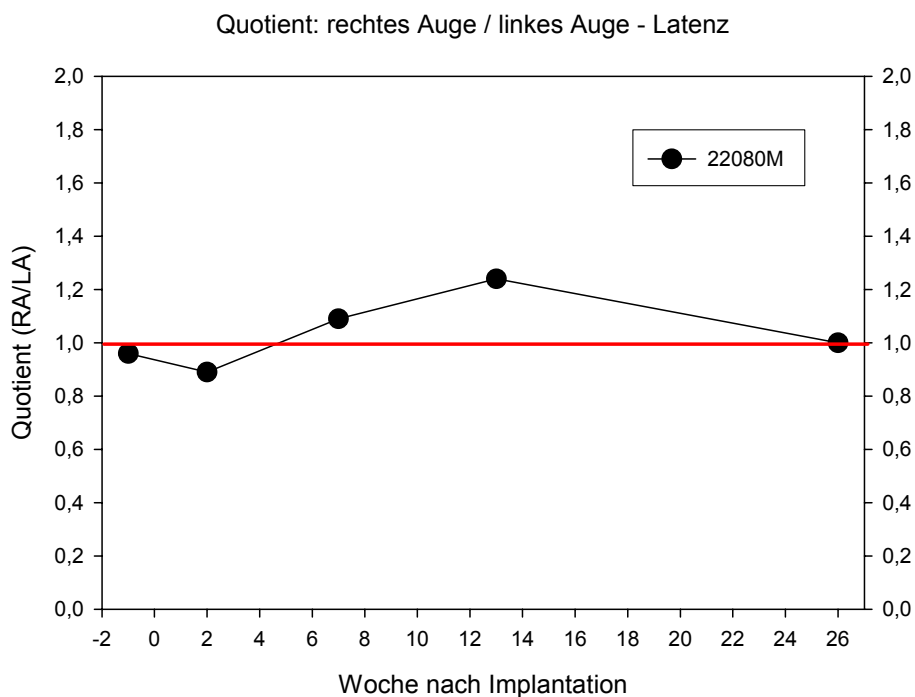


Abbildung 94: Quotient (rechtes/linkes Auge) der Latenzen der a-Welle des photopischen ERGs, stimuliert durch weiße Blitze ( $2570\text{mcds/m}^2$ ), von Tier 22080M vor Implantation und in Woche 2, 7, 13 und 26 nach Implantation

### 3.2.7. Visuell Evozierte Potentiale (VEPs)

Die Amplituden der visuell evozierten Potentiale (Abb. 95) lagen auf beiden Seiten während des Untersuchungszeitraumes zwischen 41 und 57  $\mu\text{V}$ . Dabei wurden die niedrigsten Werte in Woche 8 nach Implantation (29 und 31  $\mu\text{V}$ ) und die höchsten Werte in Woche 3 und 26 nach Implantation (zwischen 55 und 57  $\mu\text{V}$ ) gemessen.

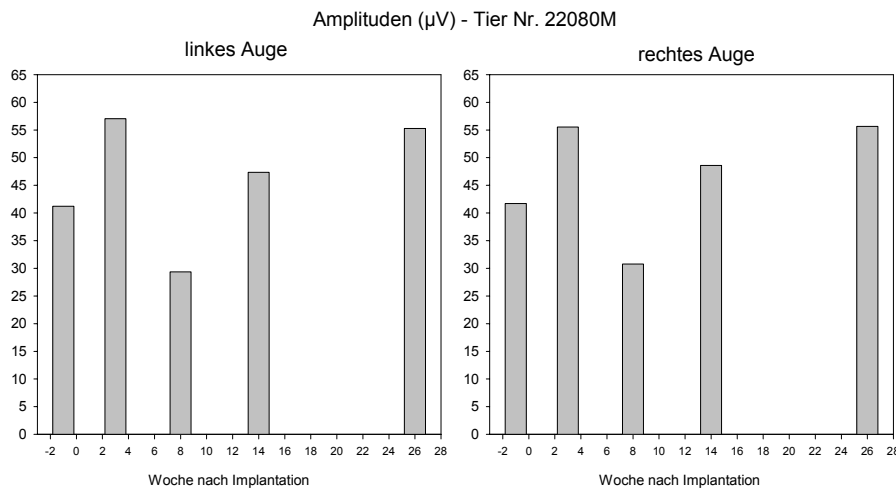


Abbildung 95 Amplituden ( $\mu\text{V}$ ) der visuell evozierten Potentiale (stimuliert mit einer Blitzintensität von  $6430 \text{ mcds/m}^2$ , weißer Blitz) von Tier 22080M (rechte und linke Seite) vor Implantation und in Woche 3, 8, 14 und 26 nach Implantation

Die Latenzen der visuell evozierten Potentiale blieben beim Tier 22080M während der gesamten Untersuchungsdauer nahezu unverändert (Abb. 96). Die Werte lagen während des gesamten Zeitraumes zwischen 78 und 84 ms.

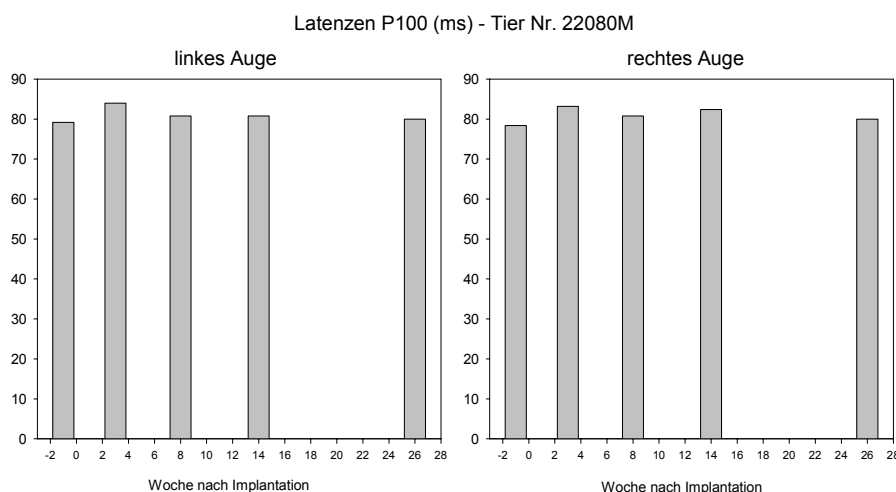


Abbildung 96 Latenzen P100 (ms) der visuell evozierten Potentiale (stimuliert mit einer Blitzintensität von  $6430 \text{ mcds/m}^2$ , weißer Blitz) von Tier 22080M (rechte und linke Seite) vor Implantation und in Woche 3, 8, 14 und 26 nach Implantation

### 3.2.8. Histologie

Im Bereich des Nahtmaterials (\*\* in Abb. 97) und der sich um das Implantat gebildeten, dünnen, bindegewebigen Kapsel, waren minimale, multifokale Entzündungsherde sichtbar. Die Kapsel um den Hüllkörper (#) mit dem Nahtmaterial ist ebenfalls in Abbildung 97 zu sehen.



Abbildung 97: histologischer Schnitt im Bereich des Nahtmaterials und der Kapsel von Tier 22080M (HE Färbung, Vergr. 20fach)

Beide Elektroden penetrierten vollständig durch die Retina. Eine kleine, reaktive Gewebsreaktion lag auf der Sklera im Bereich der 1. Penetrationsstelle. Weiterhin fehlte die äußere Körnerschicht in dem angrenzenden Gebiet (\* in Abb. 98).





Abbildung 98: histologischer Schnitt im Bereich der ersten Penetrationsstelle vom Tier 22080M: fehlende, äußere Körnerschicht (HE Färbung, Vergr. 100fach)

An der 2. Penetrationsstelle (zentralere Elektrode) zeigte sich eine minimale reaktive Proliferation fokal an der Penetration ( ← in Abbildung 99). Weiterhin zog Gewebe von subretinalen Schichten mit Bindegewebe in die Retina hinein. Dies ist ebenfalls in Abbildung 99 zu sehen.

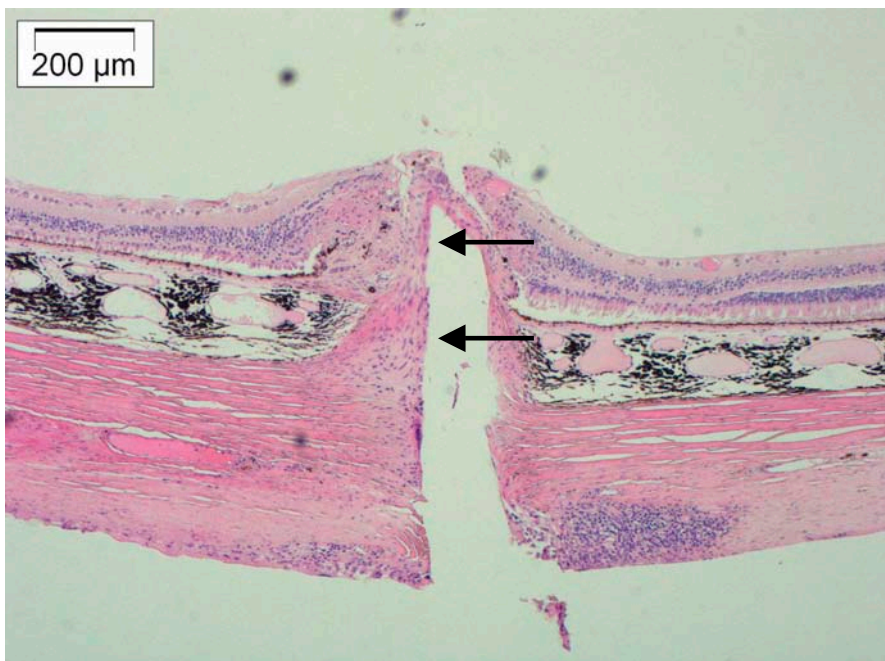


Abbildung 99: histologischer Schnitt im Bereich der 2. Elektrodenpenetration von Tier 22080M (HE Färbung, Vergr. 40fach)

Ansonsten gab es keine weiteren, auffälligen histologischen Befunde nach einer Verweildauer des Implantates von 6 Monaten.

### 3.3. Tier Nummer 22093M (5 Elektroden)

#### 3.3.2. Klinische Beobachtung

Bei Tier 22093M zeigten sich während der gesamten Beobachtungsdauer keine klinischen Befunde.

#### 3.3.3. Klinische Pathologie

In Woche 26 nach der Implantation war das C-reaktive Protein leicht erhöht und in Woche 1 und 7 nach Implantation das Albumin geringfügig erniedrigt.

#### 3.3.4. Ophthalmoskopie, Fundusfotographie und Fluoreszenzangiographie

Die Funduskopie direkt im Anschluss an die Implantation zeigte eine Penetration aller 5 Elektroden. Die Penetration überschritt noch nicht die Ebene der Lamina limitans interna. Oberhalb der 5 Elektroden war eine Aderhautblutung eingetreten (← in Abb. 100). Die Aderhautblutung erstreckte sich nicht ins Zentrum, deckte aber den Bereich der Elektroden ab. Aufgrund der Elektrodenposition war zu erkennen, dass die Aderhautblutung ca. eine Größe von 1000 bis maximal 1500  $\mu\text{m}$  einnahm. Die Netzhaut lag vollständig an. Abbildung 100 zeigt das Fundusfoto von Tier 22093M direkt nach Implantation. Die Verletzungsstelle entstand durch eine Penetration der Nadel beim Legen der Fixationsfäden.

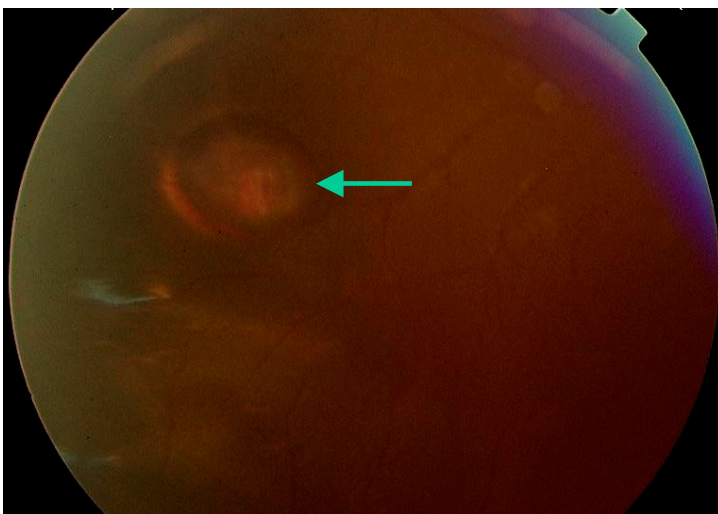


Abbildung 100: Fundusfoto von Tier 22093M direkt nach Implantation

Während der Untersuchungen in Woche 5 nach Implantation waren die 4 äußeren Elektroden (gekennzeichnet mit 1-4 in Abb. 101) bereits gut zu erkennen, während die mittlere Elektrode (5) nur ansatzweise sichtbar war. Die Verletzung oberhalb der Elektroden zeigte keine Blutungen mehr. Die Netzhaut lag in allen Bereichen an.

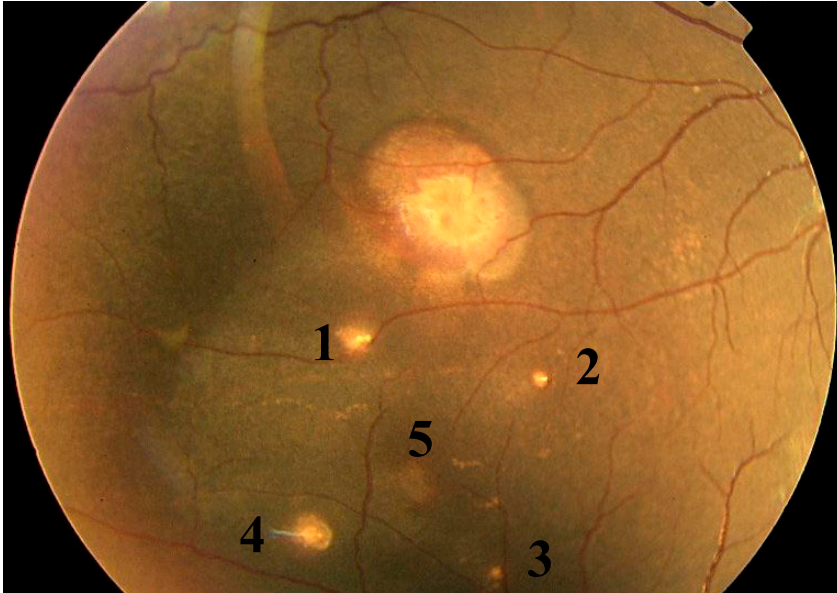


Abbildung 101: Fundusfoto von Tier 22093M in Woche 2 nach Implantation

In Woche 8 nach Implantation waren alle 5 Elektroden nun deutlich zu sehen (Abb. 102). Lokal um die Elektroden zeigten sich geringfügige Veränderungen des Pigmentepithels. Die Verletzung oberhalb der Elektroden war nun gut verheilt. Im Zentrum zeigte sich ein heller Bereich. Dieser Zustand blieb unverändert während des gesamten Untersuchungszeitraumes (Untersuchungen in Woche 12 und 26 nach Implantation).



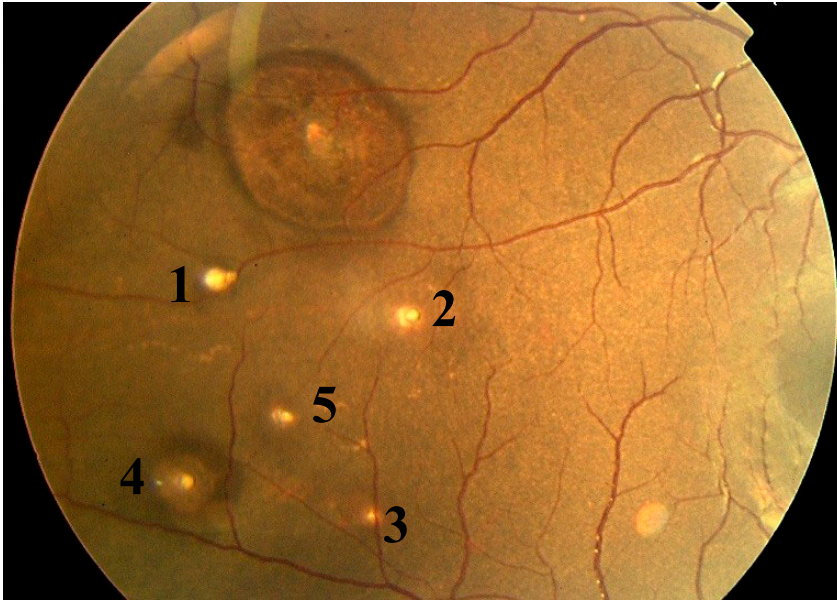


Abbildung 102: Fundusfoto von Tier 22093M in Woche 12 nach Implantation

Die Fluoreszenzangiographie zeigte einen minimalen Austritt von Fluoreszein im Bereich um die Elektroden und im Bereich der Aderhautverletzung (  $\longrightarrow$  in Abb. 103). Es gab keine Veränderungen der Gefäße im Bereich des Implantats. Dieser Zustand blieb unverändert bis zum Ende des Untersuchungszeitraumes. Die Abbildungen 103 und 104 zeigen die Fluoreszenzangiographie von Woche 12 nach Implantation in einem frühen und einem späten Stadium.

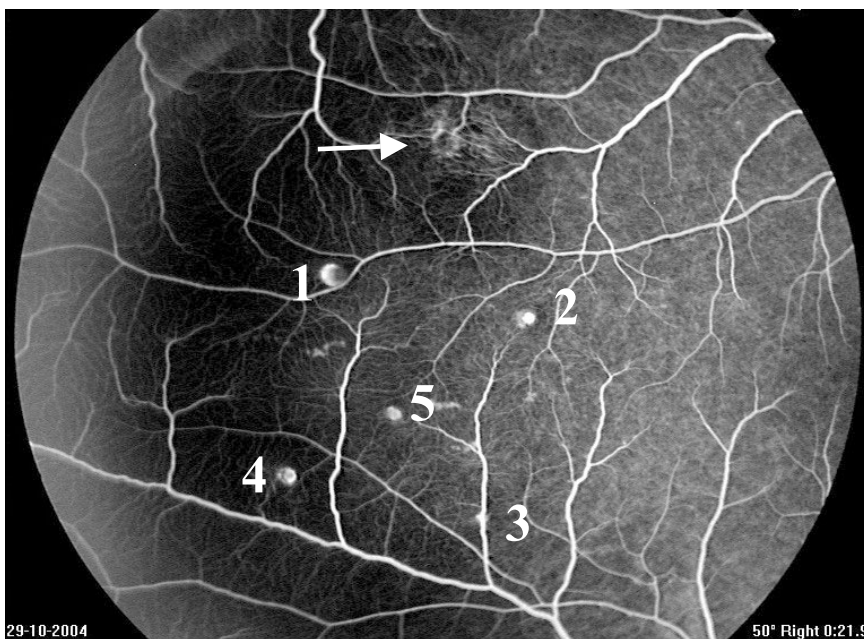


Abbildung 103: Fluoreszenzangiographie von Tier 22093M in Woche 12 nach Implantation ca. 21 Sekunden nach Injektion von Fluoreszein

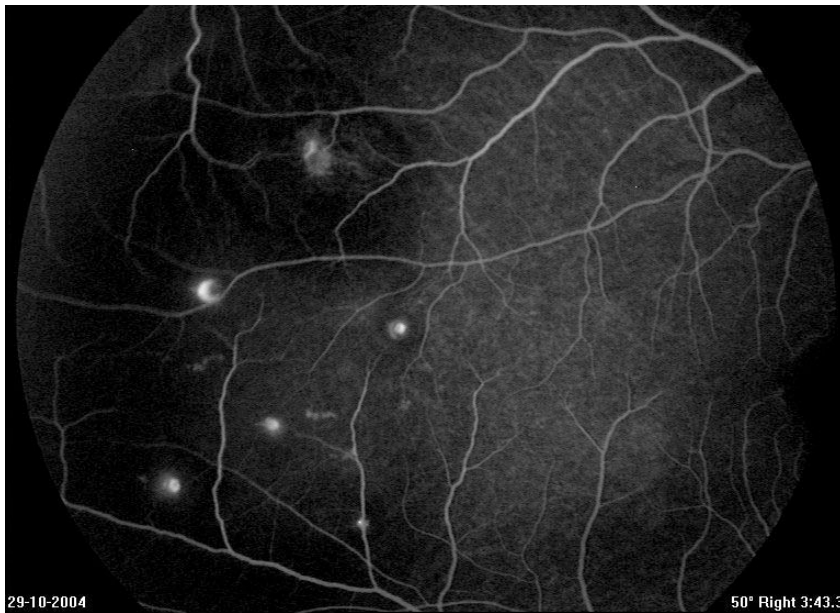


Abbildung 104: Fluoreszenzangiographie von Tier 22093M in Woche 12 nach Implantation ca. 3 Minuten und 43 Sekunden nach Injektion von Fluoreszein

### 3.3.5. Augeninnendruck Messungen

Der Augeninnendruck (IOP) des linken und rechten Auges zeigte während des gesamten Untersuchungszeitraumes ähnliche Werte. Dabei lagen die Werte im linken Auge zwischen 8 und 11 mmHg und im rechten Auge zwischen 9 und 12 mmHg. Die folgende Graphik (Abb. 105) zeigt den Verlauf über 6 Monate.

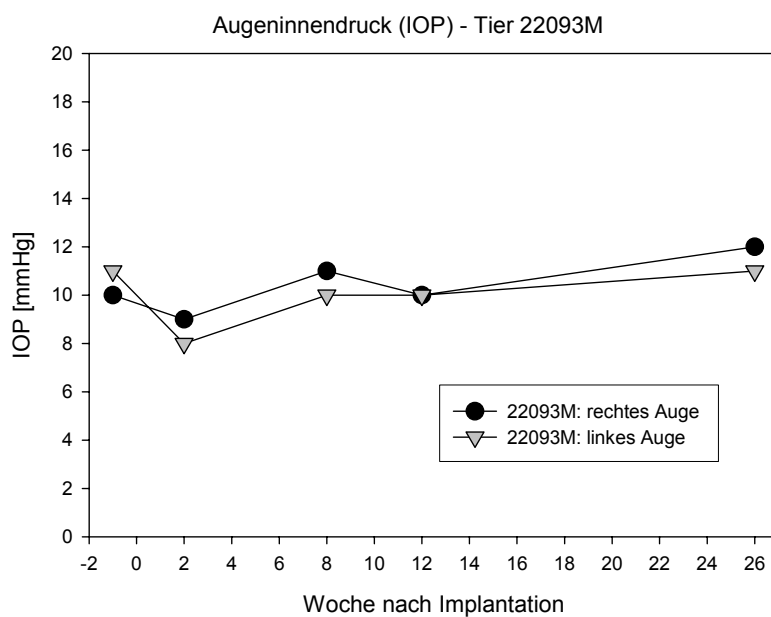


Abbildung 105: Augeninnendruck des rechten und linken Auges von Tier 22093M vor Implantation und in Woche 2, 8, 12 und 26 nach Implantation

### 3.3.6. Elektroretinographie (ERG)

Die Amplituden der b-Welle des skotopischen ERGs (Abb. 106) des Tieres 22093M zeigten während des gesamten Untersuchungszeitraumes im linken und im rechten Auge ähnliche Werte. Dabei wurden die höchsten Amplituden in Woche 7 nach Implantation gemessen.

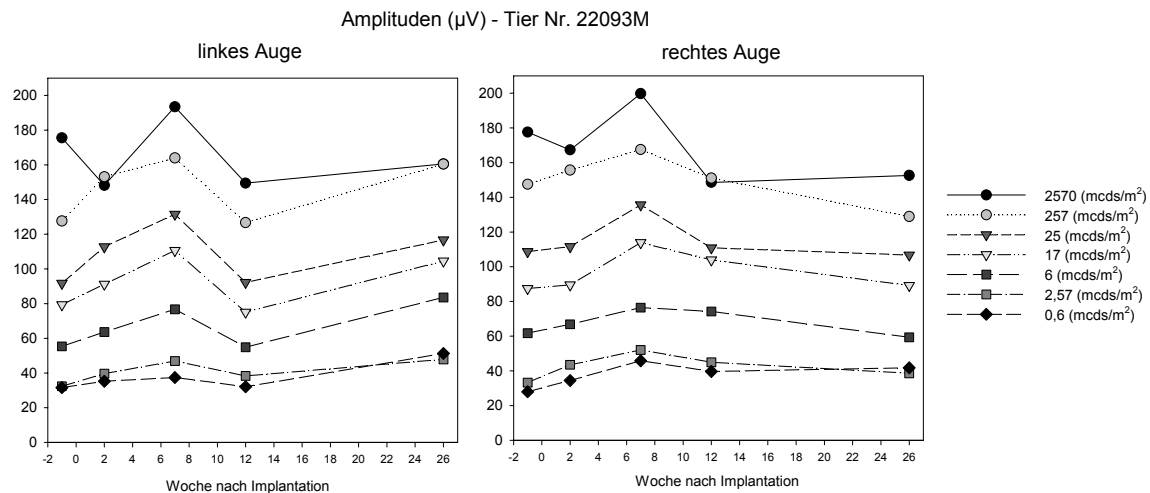


Abbildung 106: Amplituden ( $\mu\text{V}$ ) der b-Welle des skotopischen ERGs mit 7 ansteigenden Blitzintensitäten (0,6; 2,57; 6; 17; 25; 257 und 2570  $\text{mcds/m}^2$ , weißer Blitz) von Tier 22093M (linkes und rechtes Auge) vor Implantation und in Woche 2, 7, 12 und 26 nach Implantation

Mit Ausnahme eines Wertes (linkes Auge während der Woche 26 nach Implantation; Blitzintensität 6,4  $\text{mcds/m}^2$ ) lagen alle Werte innerhalb des definierten Normbereichs (Mittelwert  $\pm$  2-fache Standardabweichung).

Der Quotient rechtes/linkes Auge in Abb. 107 macht deutlich, dass die Amplituden des rechten und linken Auges sehr ähnlich waren. In Woche 12 nach Implantation waren die Amplituden des rechten Auges geringfügig größer, während in Woche 26 nach Implantation die Amplituden des linken Auges geringfügig größer waren.

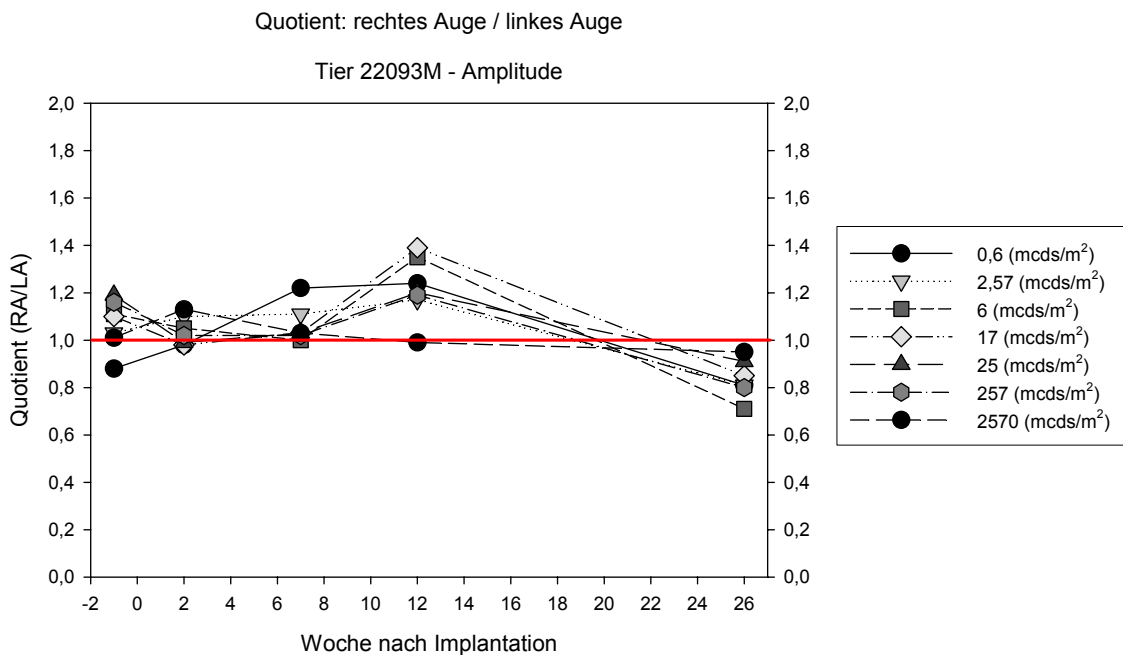


Abbildung 107: Quotient (rechtes/linkes Auge) der Amplituden der b-Welle des skotopischen ERGs mit 7 ansteigenden Blitzintensitäten (0,6; 2,57; 6; 17; 25; 257 und 2570 mcDs/m<sup>2</sup>, weißer Blitz) von Tier 22093M vor Implantation und in Woche 2, 7, 12 und 26 nach Implantation

Die Latenzen der b-Welle des skotopischen ERGs (Abb. 108) verhielten sich im linken und rechten Auge bei hohen Lichtintensitäten sehr ähnlich. Bei den niedrigeren Lichtintensitäten stiegen die Latenzen im rechten Auge im Verlauf des Untersuchungszeitraumes an, während sie im linken Auge relativ stabil blieben.

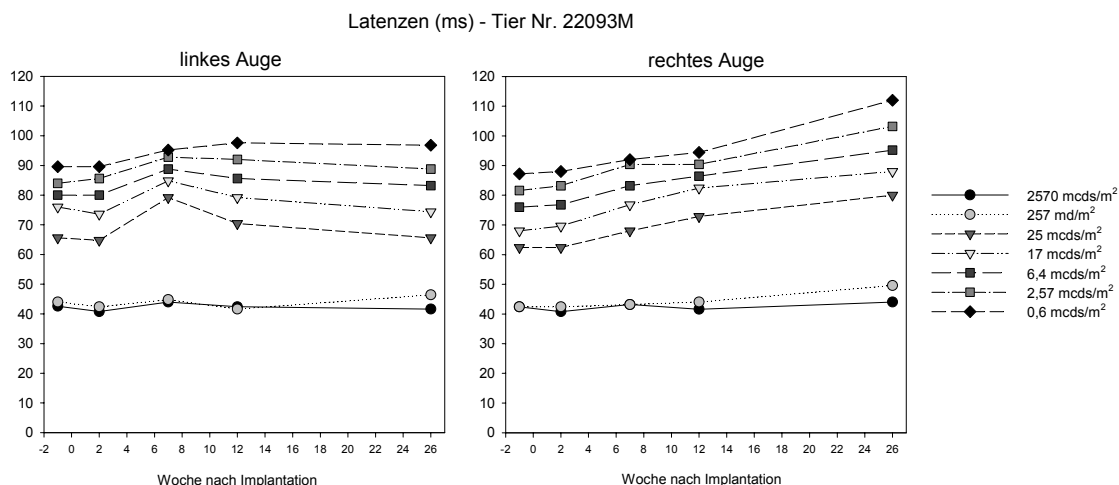


Abbildung 108: Latenzen (ms) der b-Welle des skotopischen ERGs mit 7 ansteigenden Blitzintensitäten (0,6; 2,57; 6; 17; 25; 257 und 2570 mcDs/m<sup>2</sup>, weißer Blitz) von Tier 22093M (linkes und rechtes Auge) vor Implantation und in Woche 2, 7, 12 und 26 nach Implantation

Mit Ausnahme der Werte in Woche 26 nach Implantation (rechtes Auge bei 4 Blitzintensitäten) lagen alle Werte innerhalb des definierten Normbereichs (Mittelwert  $\pm$  2-fache Standardabweichung).

Bei dem gebildeten Quotienten rechtes/linkes Auge in Abb. 109 wird ersichtlich, dass die Latenzen des rechten und linken Auges während des Untersuchungszeitraumes sehr ähnlich war und nur ein geringfügiger Anstieg der Latenzen des rechten Auges in Woche 26 nach Implantation zu sehen war.

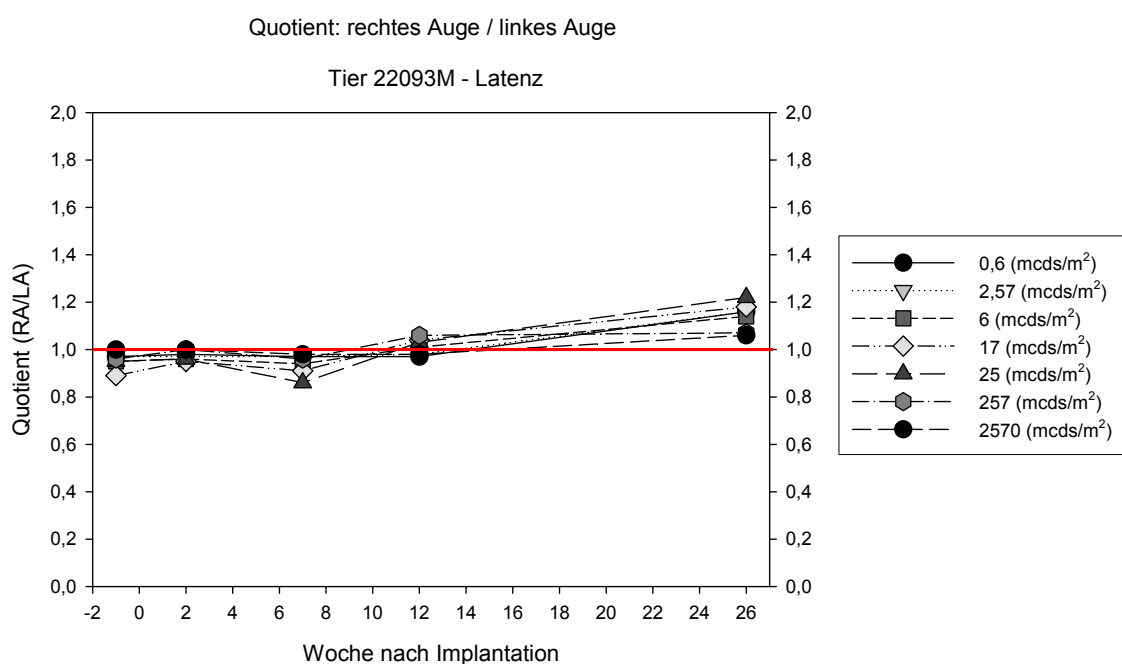


Abbildung 109: Quotient (rechtes/linkes Auge) der Latenzen der b-Welle des skotopischen ERGs mit 7 ansteigenden Blitzintensitäten (0,6; 2,57; 6; 17; 25; 257 und 2570 mc<sub>ds</sub>/m<sup>2</sup>, weißer Blitz) von Tier 22093M vor Implantation und in Woche 2, 7, 12 und 26 nach Implantation

Die Amplituden der a-Welle des skotopischen ERGs (Abb. 110) lagen im linken Auge zwischen 63 und 107  $\mu$ V und die Werte des rechten Auges zwischen 61 und 101  $\mu$ V.

Alle Werte lagen innerhalb des definierten Normbereichs (Mittelwert  $\pm$  2-fache Standardabweichung).



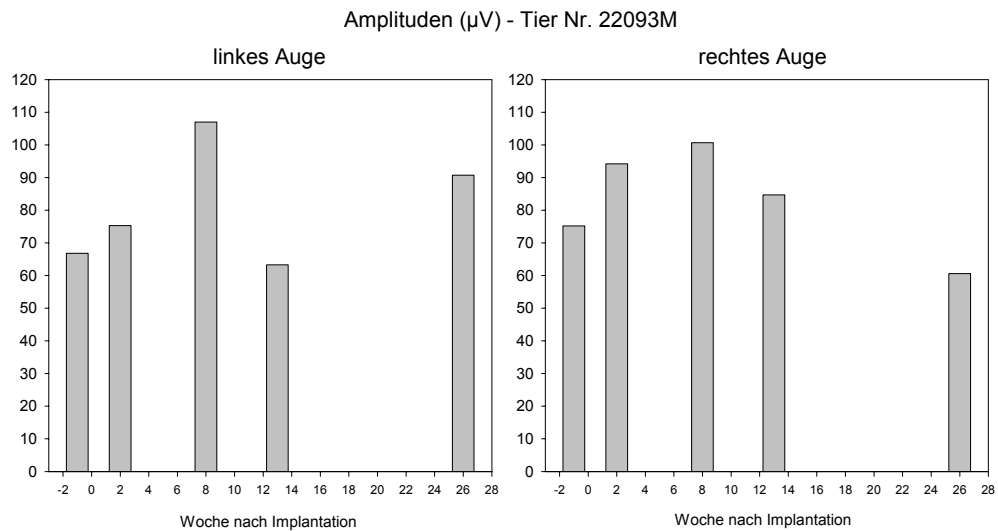


Abbildung 110: Amplituden ( $\mu\text{V}$ ) der a-Welle des skotopischen ERGs (Blitzintensität  $2570 \text{ mcds/m}^2$ , weißer Blitz) von Tier 22093M (linkes und rechtes Auge) vor Implantation und in Woche 2, 7, 12 und 26 nach Implantation

Der Quotient rechtes/linkes Auge in Abb. 111 zeigt, dass die Amplituden der a-Welle etwas größere Schwankungen zeigten, die sich überwiegend oberhalb des Quotienten von 1 befinden, was eine höhere Amplitude des rechten Auges bedeutet. In Woche 26 nach Implantation liegt der Quotient allerdings bei 0,67.

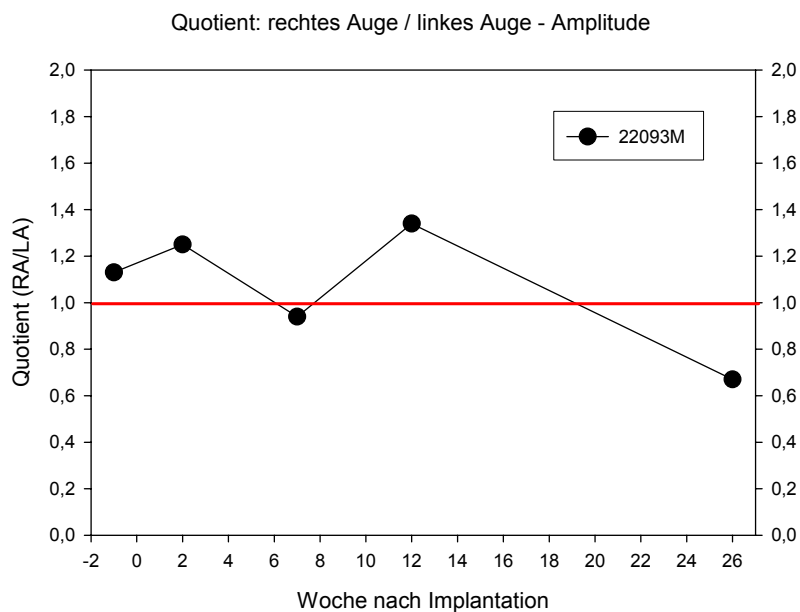


Abbildung 111: Quotient (rechtes/linkes Auge) der Amplituden der a-Welle des skotopischen ERGs (Blitzintensität  $2570 \text{ mcds/m}^2$ , weißer Blitz) von Tier 22093M vor Implantation und in Woche 2, 7, 12 und 26 nach Implantation

Die Latenzen des skotopischen ERGs (Abb. 112) blieben während des gesamten Untersuchungszeitraumes stabil und zeigten Werte zwischen 13,6 und 16,0 ms im linken Auge und Werte zwischen 14,4 und 16,0 ms im rechten Auge.

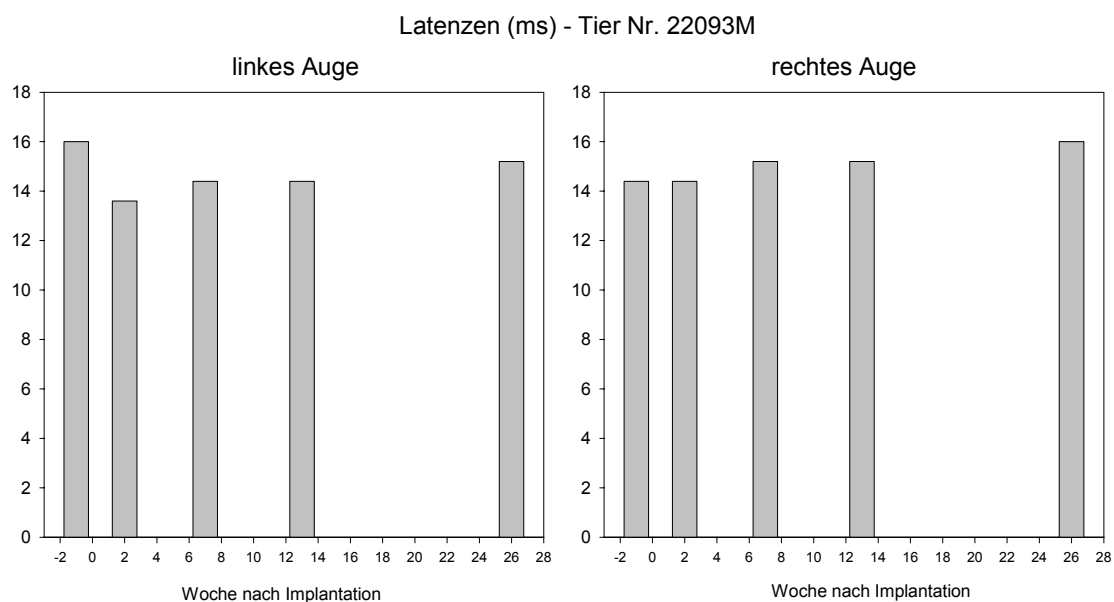


Abbildung 112: Latenzen (ms) der a-Welle des skotopischen ERGs (Blitzintensität 2570 mcds/m<sup>2</sup>, weißer Blitz) von Tier 22093M (linkes und rechtes Auge) vor Implantation und in Woche 2, 7, 13 und 26 nach Implantation

Alle Werte lagen innerhalb des definierten Normbereichs (Mittelwert  $\pm$  2-fache Standardabweichung).

Anhand des gebildeten Quotienten rechtes/linkes Auge in Abb. 113 wird ersichtlich, dass die Latenzen der a-Welle im rechten und linken Auge sehr ähnlich waren. Lediglich vor Implantation war der Wert des rechten Auges niedriger als im linken Auge.

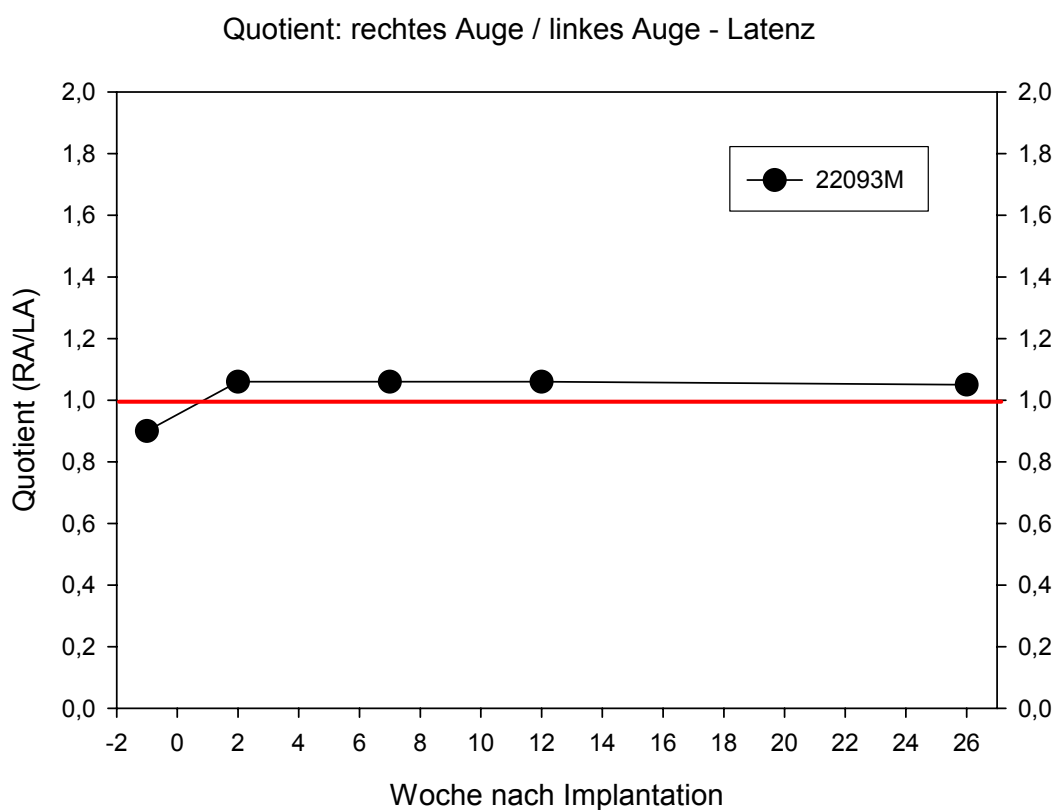


Abbildung 113: Quotient (rechtes/linkes Auge) der Latenzen der a-Welle des skotopischen ERGs (Blitzintensität 2570 mcDs/m<sup>2</sup>, weißer Blitz) von Tier 22093M vor Implantation und in Woche 2, 7, 13 und 26 nach Implantation

Die Amplituden des oszillatorischen Potentials zeigten an jedem Untersuchungszeitpunkt im rechten und linken Auge einen fast identischen Verlauf (Abb. 114). Allerdings kam es zu Unterschieden zwischen den Untersuchungszeiträumen, wobei die geringsten Amplituden in beiden Augen in Woche 12 nach Implantation gemessen wurden und die Variation in beiden Augen gleich ausfiel. Die Werte lagen im linken Auge zwischen 14 und 23  $\mu\text{V}$  und im rechten Auge zwischen 14 und 24  $\mu\text{V}$ .

Mit Ausnahme der Woche 26 (beide Augen) lagen alle Werte innerhalb des definierten Normbereichs (Mittelwert  $\pm$  2-fache Standardabweichung).

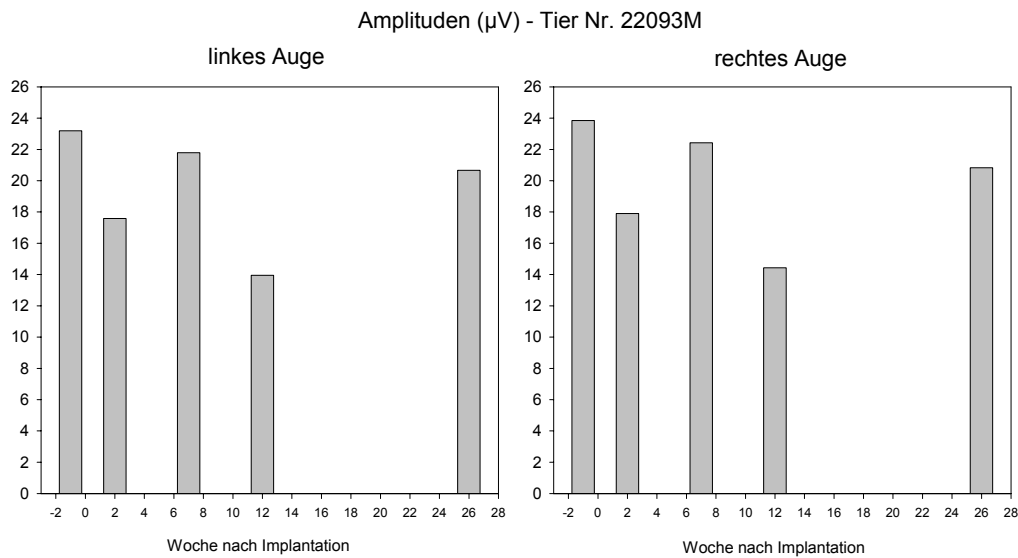


Abbildung 114: Amplituden ( $\mu\text{V}$ ) des oszillatorischen Potentials (Blitzintensität  $6430 \text{ mcds/m}^2$ , weißer Blitz) von Tier 22093M (linkes und rechtes Auge) vor Implantation und in Woche 2, 7, 12 und 26 nach Implantation

Der Quotient rechtes/linkes Auge in Abb. 115 zeigt, dass die Amplituden des oszillatorischen Potentials im rechten und linken Auge nahezu gleich waren.

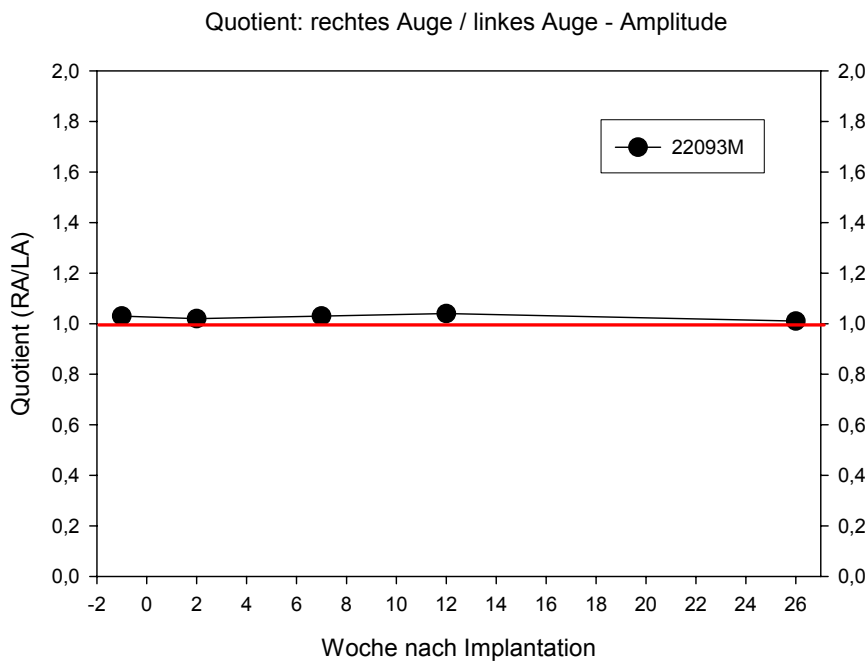


Abbildung 115: Quotient (rechtes/linkes Auge) der Amplituden des oszillatorischen Potentials (Blitzintensität  $6430 \text{ mcds/m}^2$ , weißer Blitz) von Tier 22093M vor Implantation und in Woche 2, 7, 12 und 26 nach Implantation

Die längsten Latenzen wurden beim oszillatorischen Potential des Tieres 22093M vor Implantation und in Woche 26 nach Implantation gemessen (Abb.116). In den Untersuchungswochen 2, 7 und 12 nach Implantation wichen die Werte geringfügig davon ab und lagen bei beiden Augen während des gesamten Untersuchungszeitraumes zwischen 20,4 und 22,4 ms.

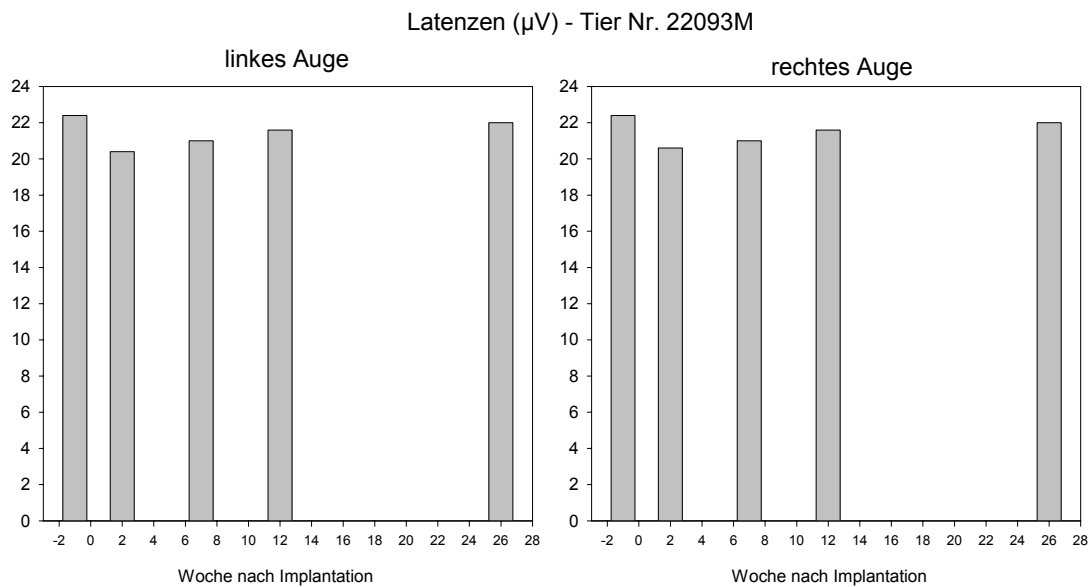


Abbildung 112: Latenzen (ms) des oszillatorischen Potentials (Blitzintensität  $6430 \text{ mcds/m}^2$ , weißer Blitz) von Tier 22093M (linkes und rechtes Auge) vor Implantation und in Woche 2, 7, 12 und 26 nach Implantation

Mit Ausnahme der Woche 2 (rechtes Auge) lagen alle Werte innerhalb des definierten Normbereichs (Mittelwert  $\pm$  2-fache Standardabweichung).

Der Quotient rechtes/linkes Auge in Abb. 117 zeigt, dass die Latenzen des oszillatorischen Potentials im rechten und linken Auge nahezu identisch waren.

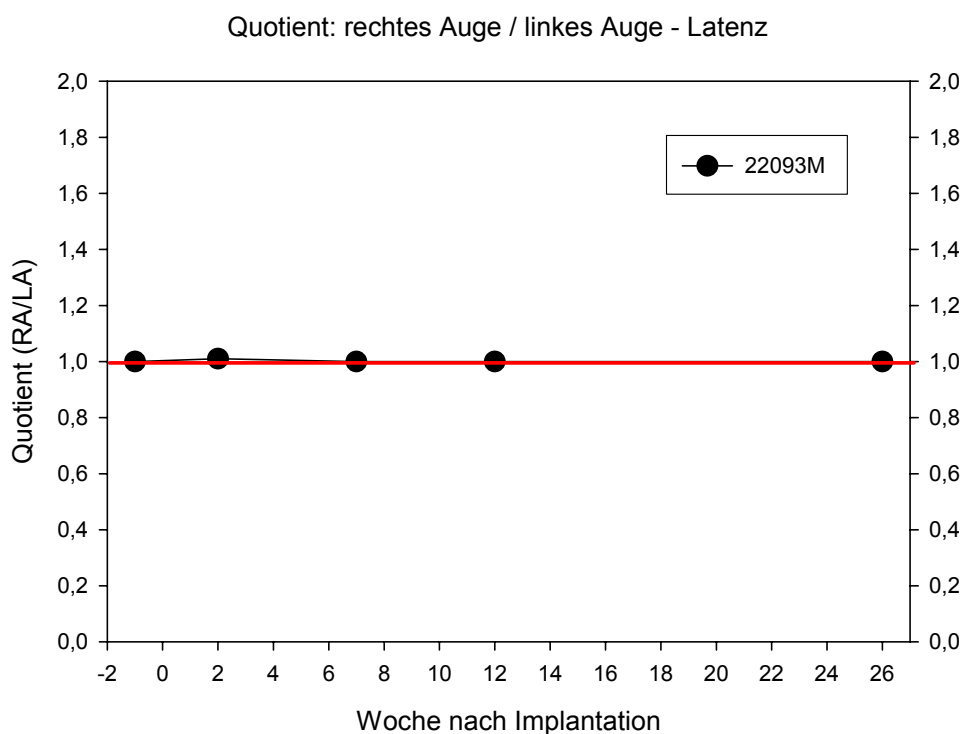


Abbildung 117: Quotient (rechtes/linkes Auge) der Latenzen des oszillatorischen Potentials (Blitzintensität  $6430 \text{ mcds/m}^2$ , weißer Blitz) von Tier 22093M vor Implantation und in Woche 2, 7, 12 und 26 nach Implantation

Die Amplitudenwerte des Flicker ERGs direkt nach Einsetzen der Hintergrundbeleuchtung (1. Flicker) lagen im linken Auge zwischen  $35$  und  $55 \mu\text{V}$  und im rechten Auge zwischen  $42$  und  $52 \mu\text{V}$ . Die geringsten Amplituden wurden in beiden Augen in Woche 12 nach Implantation gemessen. Das Flicker ERG 10 Minuten nach Einsetzen der Hintergrundbeleuchtung (2. Flicker) zeigte Amplitudenwerte zwischen  $50$  und  $96 \mu\text{V}$  beim linken Auge und  $49$  und  $91 \mu\text{V}$  im rechten Auge. Die geringsten Amplitudenwerte wurden im linken Auge ebenfalls in Woche 12 nach Implantation gemessen und beim rechten Auge in Woche 26 nach Implantation. Der Verlauf der Amplituden ist in Abbildung 118 dargestellt.

Nur in Woche 12 (linkes Auge, 2. Flicker) und in Woche 26 nach Implantation (rechtes Auge, 2. Flicker) lagen die Werte außerhalb des definierten Normbereichs (Mittelwert  $\pm$  2-fache Standardabweichung).

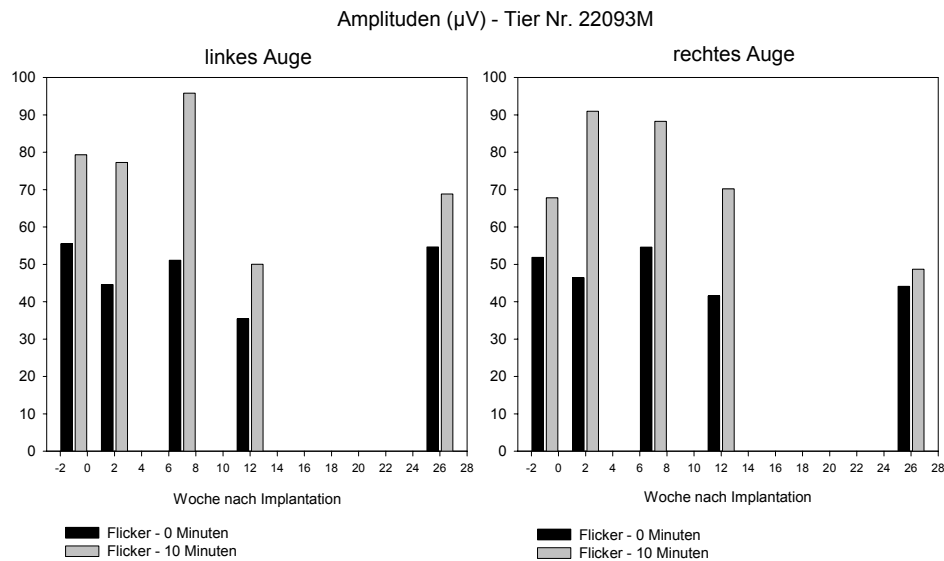


Abbildung 118: Amplituden ( $\mu\text{V}$ ) des Flicker ERGs (Blitzintensität  $2570 \text{ mcDs}/\text{m}^2$ ,  $30.1 \text{ Hz}$ ) von Tier 22093M (linkes und rechtes Auge) 0 und 10 Minuten nach Einsetzen der Hintergrundbeleuchtung vor Implantation und in Woche 2, 7, 12 und 26 nach Implantation

Aus dem gebildeten Quotienten rechtes/linkes Auge in Abb. 119 wird ersichtlich, dass die Amplituden des Flicker ERGs leicht schwankten. Die Werte des rechten und linken Auges waren vor Implantation und in Woche 2 und 7 nach Implantation sehr ähnlich. In Woche 12 waren die Amplituden des rechten Auges höher, in Woche 26 nach Implantation die des linken.

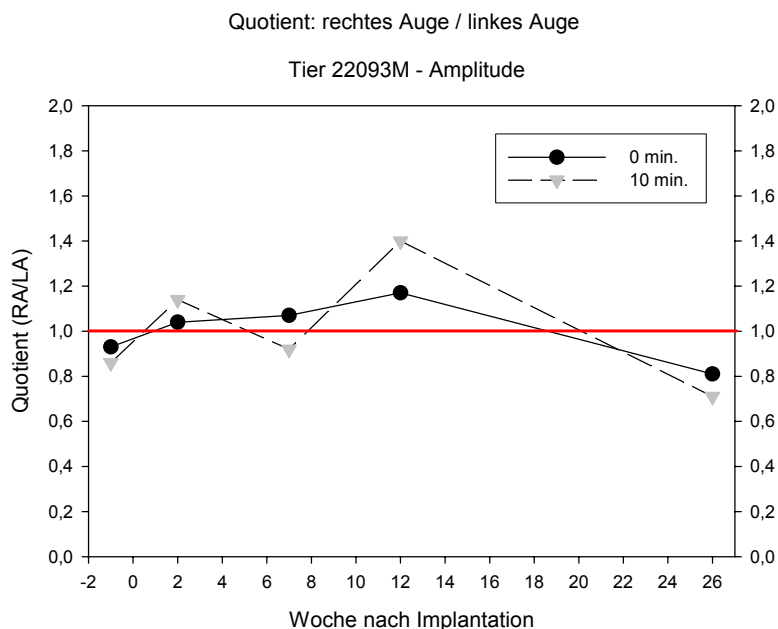


Abbildung 119: Quotient (rechtes/linkes Auge) der Amplituden des Flicker ERGs (Blitzintensität  $2570 \text{ mcDs}/\text{m}^2$ ,  $30.1 \text{ Hz}$ ) von Tier 22093M 0 und 10 Minuten nach Einsetzen der Hintergrundbeleuchtung vor Implantation und in Woche 2, 7, 12 und 26 nach Implantation

Die Latenzen des Flicker ERGs (Abb. 120) zeigten während des gesamten Untersuchungszeitraumes sowohl im linken als auch im rechten Auge ähnliche Werte. Die Werte lagen bei beiden Augen zwischen 60,0 und 63,6 ms beim 1. Flicker (direkt nach Einsetzen der Hintergrundbeleuchtung) und zwischen 58,2 und 60,6 ms beim 2. Flicker (10 Minuten nach Einsetzen der Hintergrundbeleuchtung).

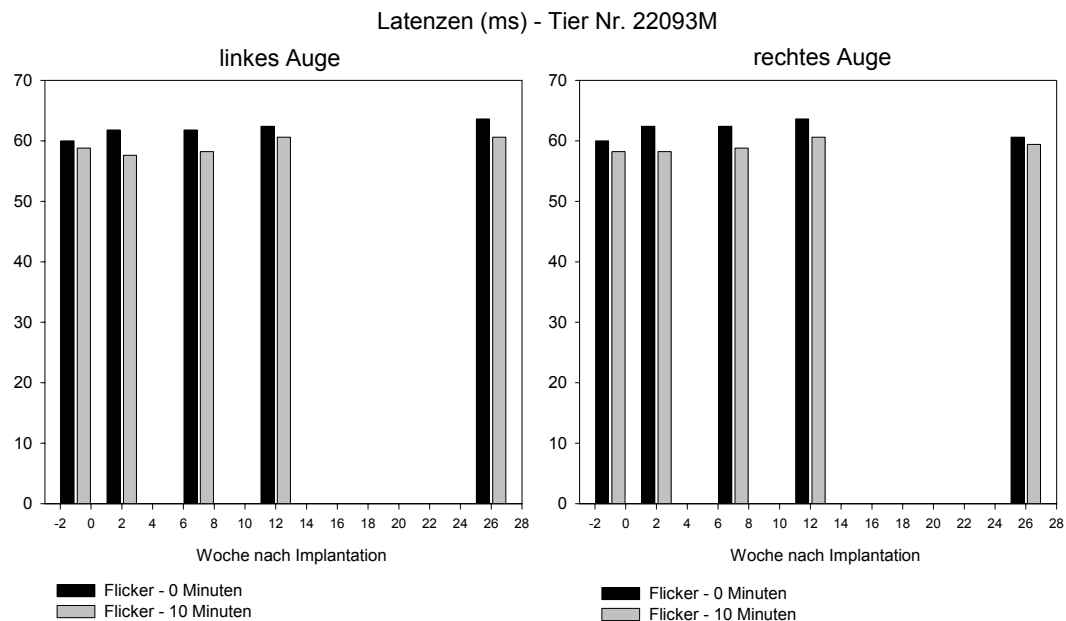


Abbildung 120: Latenzen (ms) des Flicker ERGs (Blitzintensität 2570 mcds/m<sup>2</sup>, 30.1 Hz) von Tier 22093M (linkes und rechtes Auge) 0 und 10 Minuten nach Einsetzen der Hinter-grundsbeleuchtung vor Implantation und in Woche 2, 7, 12 und 26 nach Implantation

Alle Werte lagen innerhalb des definierten Normbereichs (Mittelwert  $\pm$  2-fache Standardabweichung).

Der Quotient rechtes/linkes Auge in Abb. 121 bestätigt, dass die Latenzen der Flicker ERGs in beiden Augen sehr ähnlich waren.



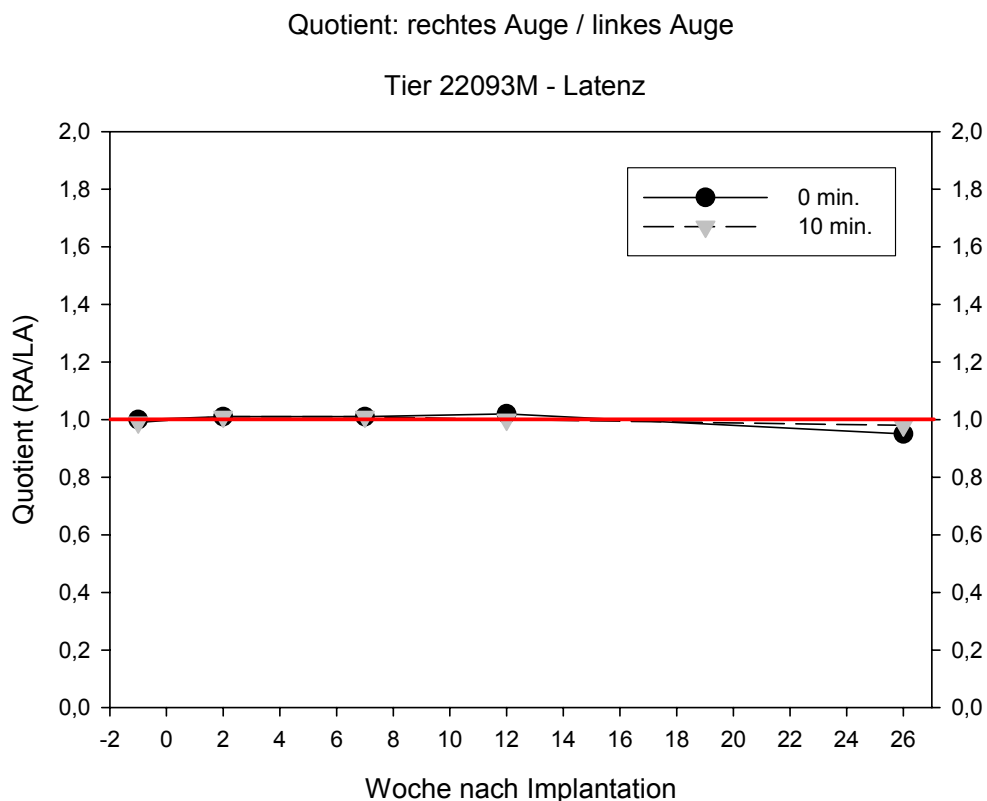


Abbildung 121: Quotient (rechtes/linkes Auge) der Latenzen des Flicker ERGs (Blitzintensität  $2570 \text{ mcDs/m}^2$ ,  $30.1 \text{ Hz}$ ) von Tier 22093M 0 und 10 Minuten nach Einsetzen der Hintergrundbeleuchtung vor Implantation und in Woche 2, 7, 12 und 26 nach Implantation

Die Amplituden des photopischen ERGs (Abb. 122) verhielten sich im linken und rechten Auge relativ ähnlich, mit Ausnahme von Woche 12 nach Implantation, in der die Antworten im linken Auge geringer und im rechten Auge höher als an den anderen Untersuchungszeitpunkten waren. Beim linken Auge lagen die Werte zwischen  $19$  und  $37 \mu\text{V}$  bei Stimulation mit  $415 \text{ mcDs/m}^2$ , zwischen  $32$  und  $44 \mu\text{V}$  bei Stimulation mit  $664 \text{ mcDs/m}^2$  und zwischen  $39$  und  $52 \mu\text{V}$  bei Stimulation mit  $1038 \text{ mcDs/m}^2$ . Im rechten Auge lagen die Werte zwischen  $15$  und  $32 \mu\text{V}$  bei Stimulation mit  $415 \text{ mcDs/m}^2$ , zwischen  $29$  und  $45 \mu\text{V}$  bei Stimulation mit  $664 \text{ mcDs/m}^2$  und zwischen  $40$  und  $56 \mu\text{V}$  bei Stimulation mit  $1038 \text{ mcDs/m}^2$ .

Alle Werte lagen innerhalb des definierten Normbereichs (Mittelwert  $\pm$  2-fache Standardabweichung).

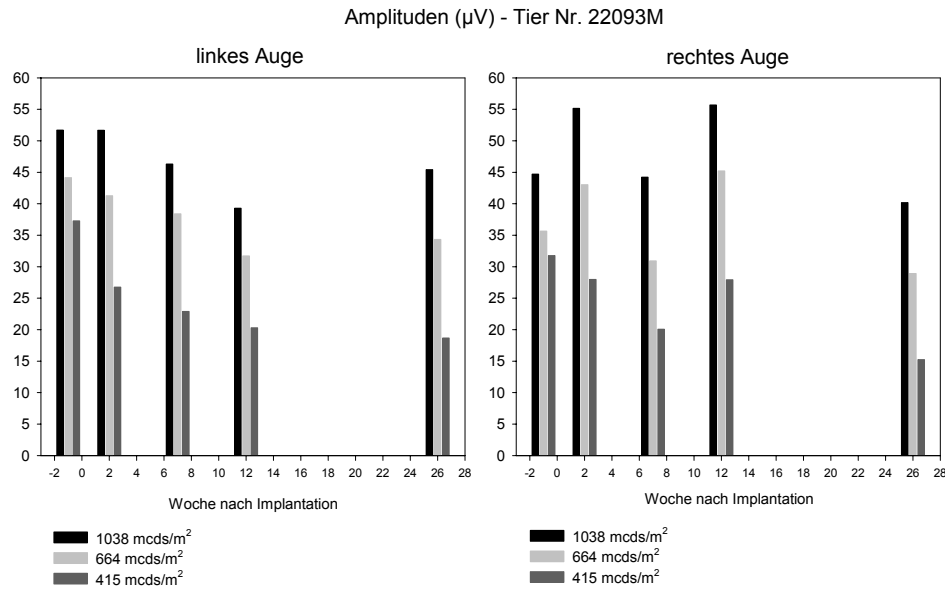


Abbildung 122: Amplituden ( $\mu\text{V}$ ) der b-Welle des photopischen ERGs mit 3 ansteigenden Blitzintensitäten (415, 664 und 1038 mcDs/m<sup>2</sup>, roter Blitz) von Tier 22093M (linkes und rechtes Auge) vor Implantation und in Woche 2, 7, 12 und 26 nach Implantation

Aus dem Quotienten rechtes/linkes Auge in Abb. 123 wird ersichtlich, dass die Amplituden des photopischen ERGs beim rechten und linken Auge sehr ähnlich waren. Lediglich in Woche 12 nach Implantation waren die Amplituden im rechten Auge größer als im linken Auge.

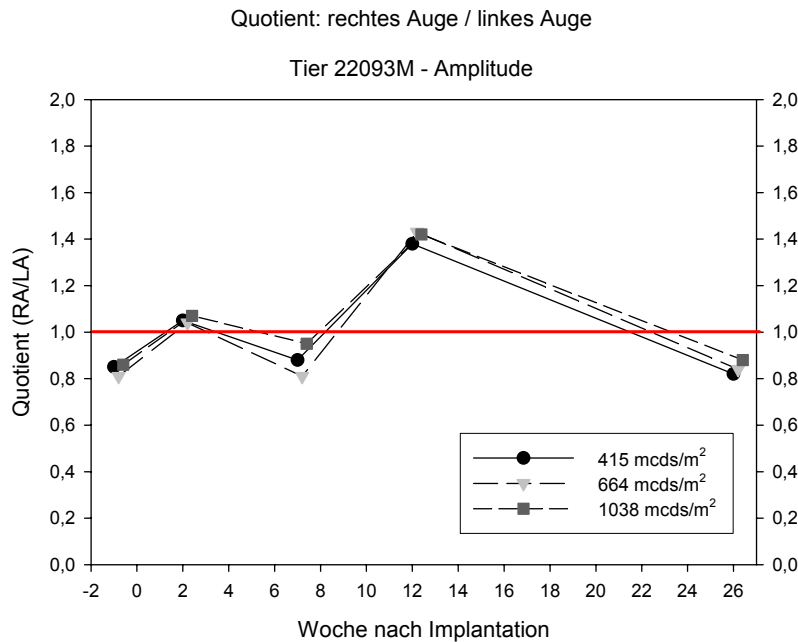


Abbildung 123: Quotient (rechtes/linkes Auge) der Amplituden der b-Welle des photopischen ERGs mit 3 ansteigenden Blitzintensitäten (415, 664 und 1038 mcDs/m<sup>2</sup>, roter Blitz) von Tier 22093M vor Implantation und in Woche 2, 7, 12 und 26 nach Implantation

Die Latenzen der b-Welle des photopischen ERGs waren im rechten und linken Auge bei allen Untersuchungszeitpunkten sehr ähnlich, aber zeigten leichte Unterschiede im Verlauf der Untersuchungen (Abb.124). Die Werte lagen beim linken Auge zwischen 27,2 und 28,4 ms bei Stimulation mit 415 mcDs/m<sup>2</sup>, zwischen 27,6 und 28,8 ms bei Stimulation mit 664 mcDs/m<sup>2</sup> und zwischen 27,2 und 29,2 ms bei Stimulation mit 1038 mcDs/m<sup>2</sup>. Im rechten Auge lagen die Werte zwischen 26,4 und 28,8 ms bei Stimulation mit 415 mcDs/m<sup>2</sup>, zwischen 27,6 und 30,0 ms bei Stimulation mit 664 mcDs/m<sup>2</sup> und zwischen 27,6 und 30,4 ms bei Stimulation mit 1038 mcDs/m<sup>2</sup>.

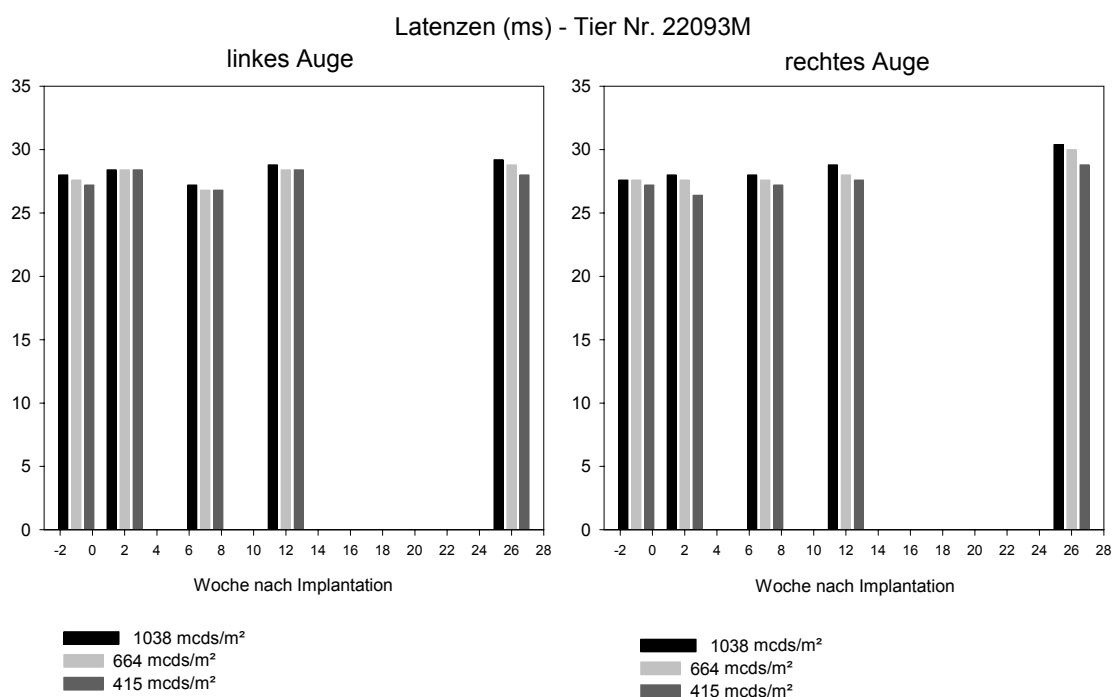


Abbildung 124: Latenzen (ms) der b-Welle des photopischen ERGs mit 3 ansteigenden Blitzintensitäten (415, 664 und 1038 mcDs/m<sup>2</sup>, roter Blitz) von Tier 22093M (linkes und rechtes Auge) vor Implantation und in Woche 2, 7, 12 und 26 nach Implantation

Die Werte der Latenzen lagen im rechten Auge in Woche 26 nach Implantation bei einer Blitzstärke von 664 und 1038 mcDs/m<sup>2</sup> geringfügig oberhalb des definierten Normbereichs (Mittelwert  $\pm$  2-fache Standardabweichung).

Der Quotient rechtes/linkes Auge in Abb. 125 zeigt, dass die Latenzen im rechten und linken Auge während des gesamten Untersuchungszeitraumes sehr ähnlich waren.

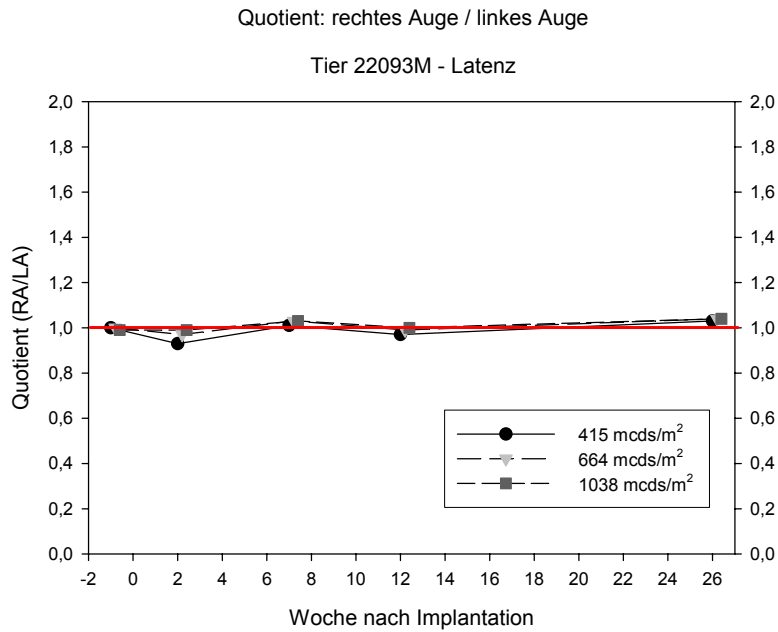


Abbildung 125: Quotient (rechtes/linkes Auge der Latenzen) der b-Welle des photopischen ERGs mit 3 ansteigenden Blitzintensitäten (415, 664 und 1038 mcDs/m<sup>2</sup>, roter Blitz) von Tier 22093M vor Implantation und in Woche 2, 7, 12 und 26 nach Implantation

Die Amplituden des mit weißem Blitz stimulierten photopischen ERGs (Maximalantwort) zeigten in beiden Augen Werte zwischen 80 und 120  $\mu\text{V}$ . Der relativ niedrige Wert des rechten Auges in Woche 26 nach Implantation (84  $\mu\text{V}$ ) ist vergleichbar mit dem Wert vor Implantation (88  $\mu\text{V}$ ) und mit dem Ergebnis des linken Auges in Woche 12 nach Implantation (80  $\mu\text{V}$ ). Abbildung 126 zeigt den Amplitudenverlauf während des gesamten Untersuchungszeitraumes.

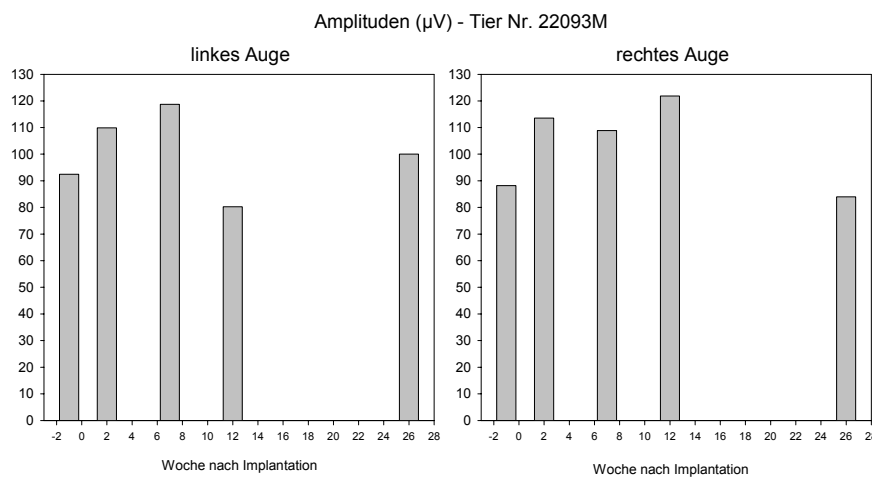


Abbildung 126: Amplituden ( $\mu\text{V}$ ) der b-Welle des photopischen ERGs, stimuliert durch weiße Blitze (2570 mcDs/m<sup>2</sup>), von Tier 22093M (linkes und rechtes Auge) vor Implantation und in Woche 2, 7, 12 und 26 nach Implantation

Alle Werte lagen innerhalb des definierten Normbereichs (Mittelwert  $\pm$  2-fache Standardabweichung).

Aus dem Quotienten rechtes/linkes Auge in Abb. 127 wird ersichtlich, dass die Amplituden des photopischen ERGs beim rechten und linken Auge sehr ähnlich waren. Lediglich in Woche 12 nach Implantation waren die Amplituden im rechten Auge größer als im linken Auge.

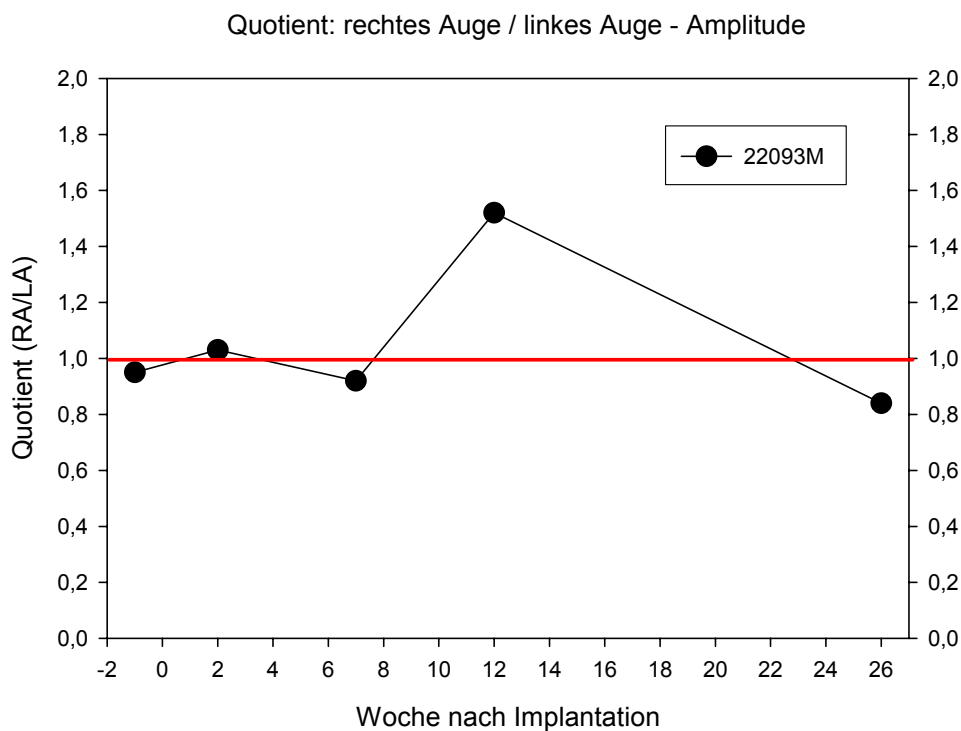


Abbildung 127: Quotient (rechtes/linkes Auge) der Amplituden der b-Welle des photopischen ERGs, stimuliert durch weiße Blitze ( $2570 \text{ mcds/m}^2$ ), von Tier 22093M vor Implantation und in Woche 2, 7, 12 und 26 nach Implantation

Die Latenzen der b-Welle des photopischen ERGs, stimuliert durch weiße Blitze, waren während des gesamten Untersuchungszeitraumes relativ stabil. Lediglich in Woche 12 (rechtes Auge) und Woche 26 nach Implantation (beide Augen) waren sie im Vergleich zu den Werten vor Implantation leicht verlängert. Während der gesamten Beobachtungsphase lagen die Werte in beiden Augen zwischen 27,6 und 30 ms. Die Latenzen sind in Abbildung 128 dargestellt.

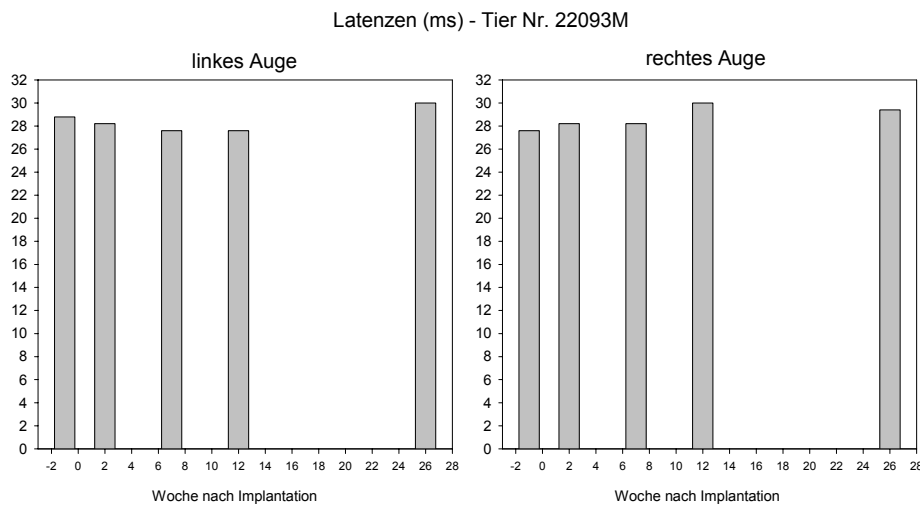


Abbildung 128: Latenzen (ms) der b-Welle des photopischen ERGs, stimuliert durch weiße Blitze ( $2570\text{mcds/m}^2$ ), von Tier 22093M (linkes und rechtes Auge) vor Implantation und in Woche 2, 7, 12 und 26 nach Implantation

Alle Werte lagen innerhalb des definierten Normbereichs (Mittelwert  $\pm$  2-fache Standardabweichung).

Der Quotient rechtes/linkes Auge in Abb. 129 zeigt, dass die Latenzen des rechten und linken Auges vor Implantation und in Woche 2, 7 und 26 nach Implantation nahezu identisch und in Woche 12 nach Implantation nur geringfügig unterschiedlich waren.

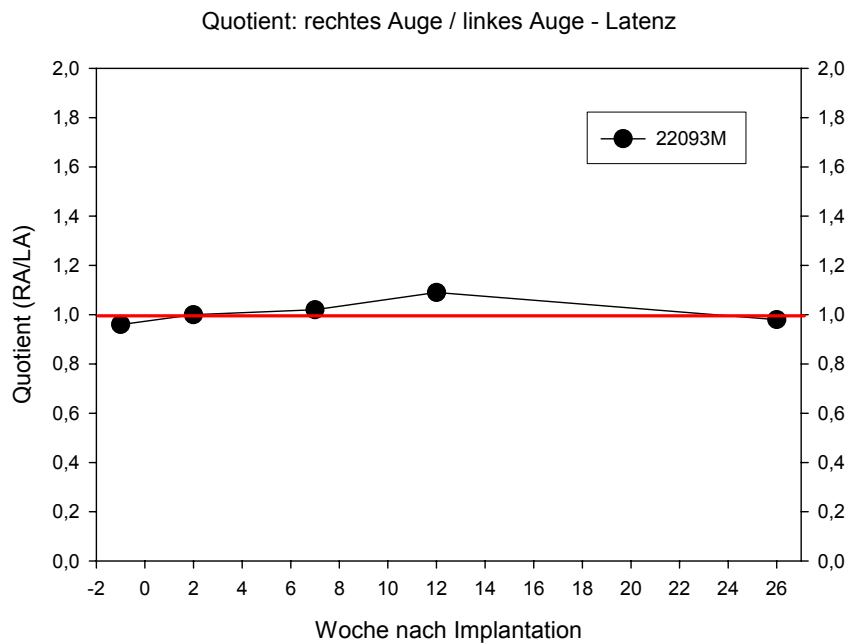


Abbildung 129: Quotient (rechtes/linkes Auge) der Latenzen der b-Welle des photopischen ERGs, stimuliert durch weiße Blitze ( $2570\text{mcds/m}^2$ ), von Tier 22093M vor Implantation und in Woche 2, 7, 12 und 26 nach Implantation

Die Amplituden der a-Welle des photopischen ERGs zeigten im linken Auge in Woche 2 und 7 nach Implantation höhere Werte (20 und 21  $\mu\text{V}$ ) im Vergleich zum Wert vor Implantation. Ansonsten waren die Amplituden in beiden Augen relativ stabil und lagen im linken Auge zwischen 13 und 21  $\mu\text{V}$  und im rechten Auge zwischen 15 und 19  $\mu\text{V}$ . Der genaue Verlauf der Amplituden der a-Welle ist in Abbildung 130 dargestellt.

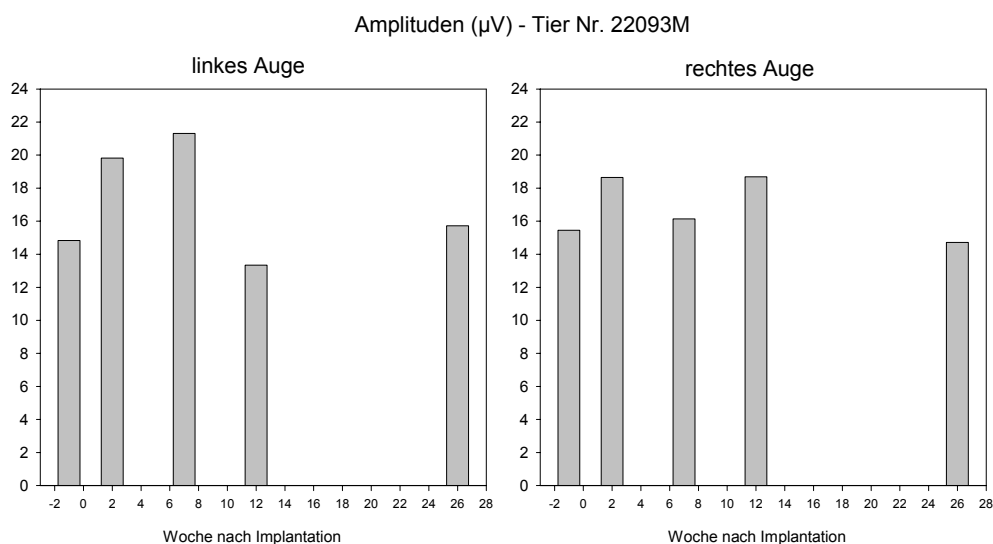


Abbildung 130: Amplituden ( $\mu\text{V}$ ) der a-Welle des photopischen ERGs, stimuliert durch weiße Blitze ( $2570 \text{ mcds/m}^2$ ), von Tier 22093M (linkes und rechtes Auge) vor Implantation und in Woche 2, 7, 12 und 26 nach Implantation

Alle Werte lagen innerhalb des definierten Normbereichs (Mittelwert  $\pm$  2-fache Standardabweichung).

Aus dem Quotienten rechtes/linkes Auge in Abb. 131 wird ersichtlich, dass die Amplituden des photopischen ERGs beim rechten und linken Auge vor Implantation und in Woche 2 und 26 nach Implantation sehr ähnlich waren. In Woche 7 nach Implantation waren die Amplituden im linken Auge größer als im rechten und in Woche 12 war dies umgekehrt der Fall.

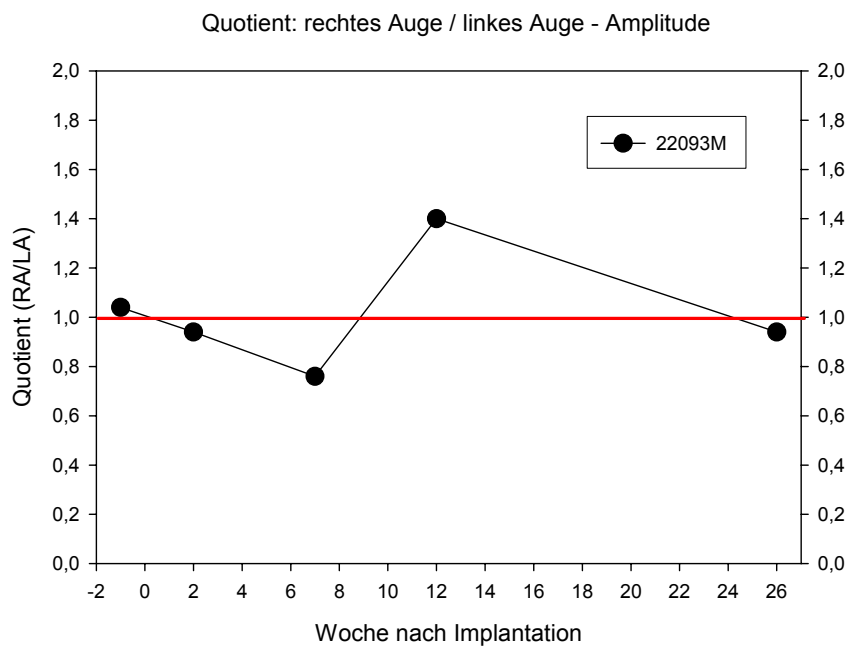


Abbildung 131: Quotient (rechtes/linkes Auge) der Amplituden der a-Welle des photopischen ERGs, stimuliert durch weiße Blitze ( $2570 \text{ mcds/m}^2$ ), von Tier 22093M vor Implantation und in Woche 2, 7, 12 und 26 nach Implantation

Die Latenzen der a-Welle des photopischen ERGs zeigten bei allen Untersuchungen Werte zwischen 14,4 und 15,6 ms im linken Auge und zwischen 12,0 und 16,2 ms im rechten Auge. Dabei wurden die längsten Latenzen in beiden Augen in Woche 26 nach Implantation gemessen. Abbildung 132 zeigt den Verlauf der Latenzen über den Untersuchungszeitraum von 6 Monaten.

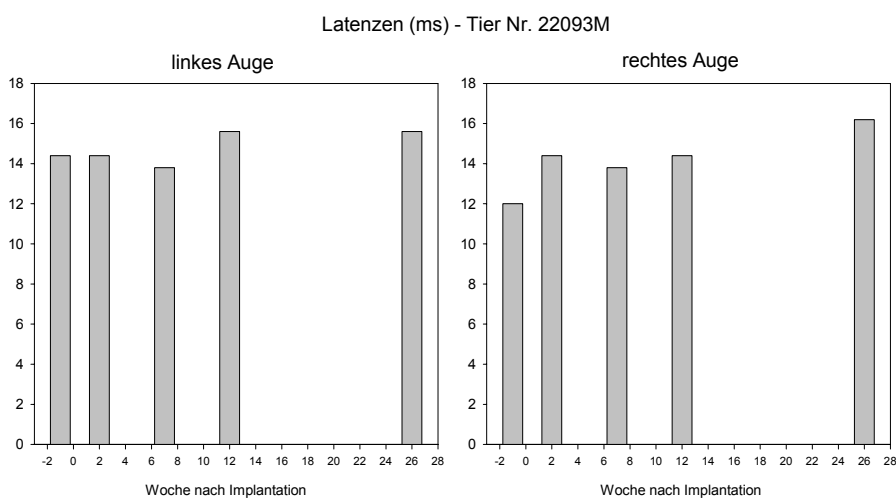


Abbildung 132: Latenzen (ms) der a-Welle des photopischen ERGs, stimuliert durch weiße Blitze ( $2570 \text{ mcds/m}^2$ ), von Tier 22093M (linkes und rechtes Auge) vor Implantation und in Woche 2, 7, 12 und 26 nach Implantation



Die Werte der Latenzen der a-Welle lagen mit Ausnahme des rechten Auges vor Implantation alle innerhalb des definierten Normbereichs (Mittelwert  $\pm$  2-fache Standardabweichung).

Aus dem gebildeten Quotienten rechtes/linkes Auge in Abb. 133 wird ersichtlich, dass die Latenzen der a-Welle im rechten und linken Auge sehr ähnlich waren. Lediglich vor Implantation war die Latenz im rechten Auge kürzer als im linken Auge.

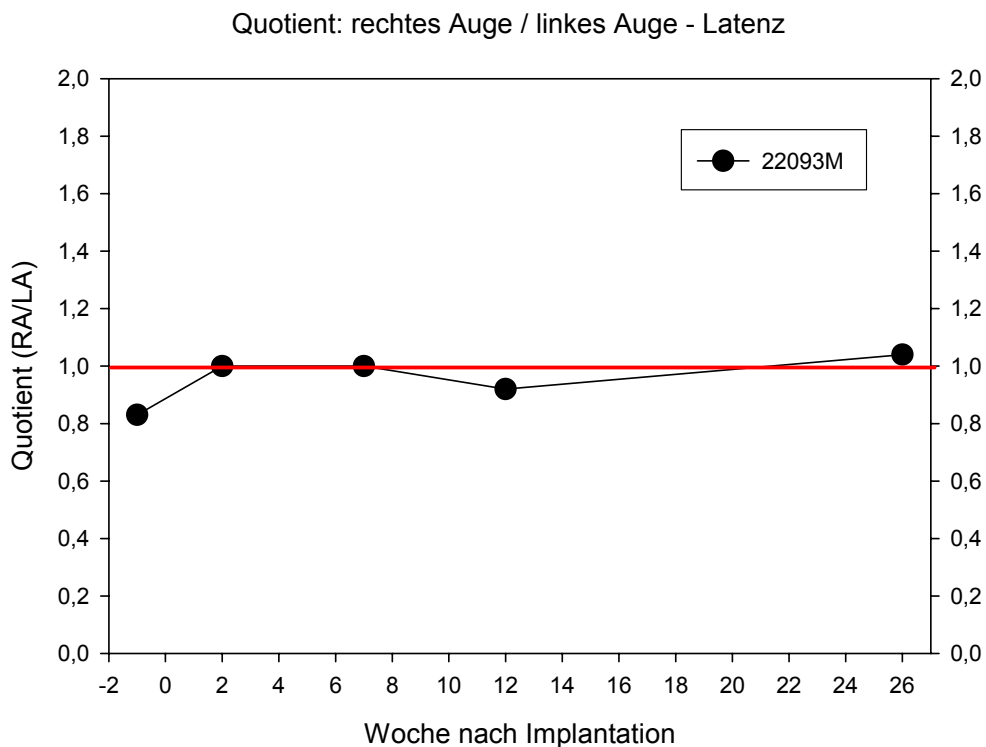


Abbildung 133: Quotient (rechtes/linkes Auge) der Latenzen der a-Welle des photopischen ERGs, stimuliert durch weiße Blitze ( $2570 \text{ mcds/m}^2$ ), von Tier 22093M vor Implantation und in Woche 2, 7, 12 und 26 nach Implantation

### 3.3.7. Visuell Evozierte Potentiale (VEPs)

Die Amplituden der visuell evozierten Potentiale waren auf beiden Seiten vor Implantation (links: 54  $\mu\text{V}$ , rechts: 52  $\mu\text{V}$ ) und in Woche 8 (links: 52  $\mu\text{V}$ , rechts: 53  $\mu\text{V}$ ) und Woche 12 nach Implantation (links: 52  $\mu\text{V}$ , rechts: 55  $\mu\text{V}$ ) sehr ähnlich. In der Woche 2 (links: 34  $\mu\text{V}$ , rechts: 33  $\mu\text{V}$ ) und Woche 26 nach Implantation (links: 30  $\mu\text{V}$ , rechts: 29  $\mu\text{V}$ ) lagen die Werte deutlich darunter. Abbildung 134 zeigt die Werte über 6 Monate.

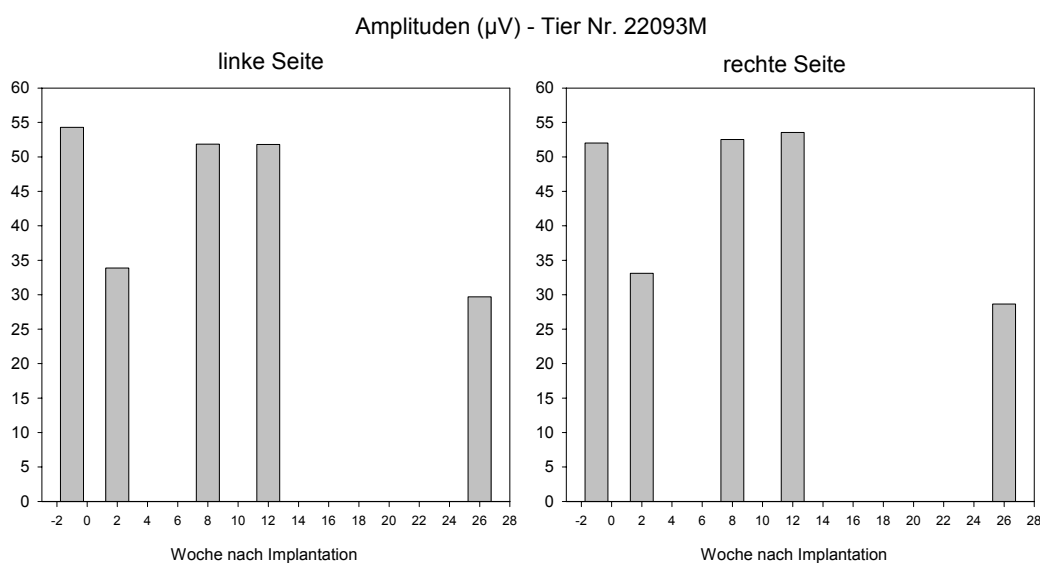


Abbildung 134: Amplituden ( $\mu\text{V}$ ) der visuell evozierten Potentiale (stimuliert mit einer Blitzintensität von  $6430 \text{ mcds/m}^2$ , weißer Blitz) von Tier 22093M (rechte und linke Seite) vor Implantation und in Woche 2, 8, 12 und 26 nach Implantation

Die Latenzen der visuell evozierten Potentiale von Tier 22093M blieben im gesamten Untersuchungszeitraum sehr konstant (Abb. 135). Lediglich in Woche 12 nach Implantation waren sie geringfügig länger als zu den anderen Zeitpunkten. Die Werte lagen auf beiden Seiten zwischen 68,8 und 72,8 ms.

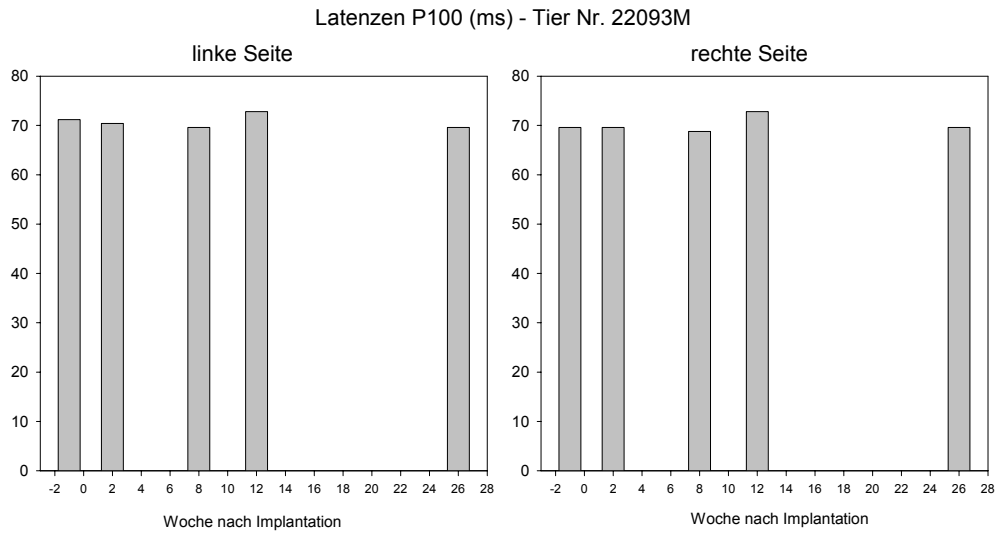


Abbildung 135: Latenzen P100 (ms) der visuell evozierten Potentiale (stimuliert mit einer Blitzintensität von  $6430 \text{ mcds/m}^2$ , weißer Blitz) von Tier 22093M (rechte und linke Seite) vor Implantation und in Woche 2, 8, 12 und 26 nach Implantation

### 3.3.8. Histologie

Bei Tier 22093M hatte sich ebenfalls eine bindegewebige Kapsel um das Implantat gebildet. Die Kapsel war leicht und der Bereich um die Nahtfäden leicht bis moderat zellulär infiltriert (## in Abb. 136).

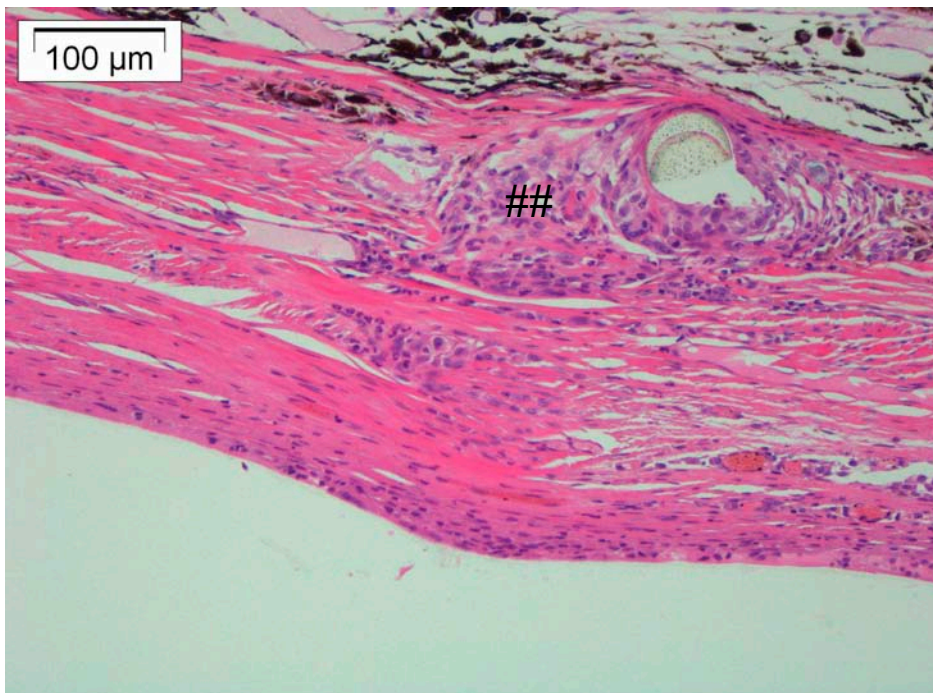


Abbildung 136: histologischer Schnitt im Bereich des Nahtmaterials von Tier 22093M (HE Färbung, Vergr. 100fach)

Die Penetration der 1., 3. und 5. Elektrode war histologisch unvollständig zu sehen. Die 1. Penetrationsstelle (\*\* in Abb. 137) zeigte eine moderate, zelluläre Reaktion, während die Penetrationsstellen der 2., 4. und 5. Elektrode minimale Reaktionen erkennen ließen.

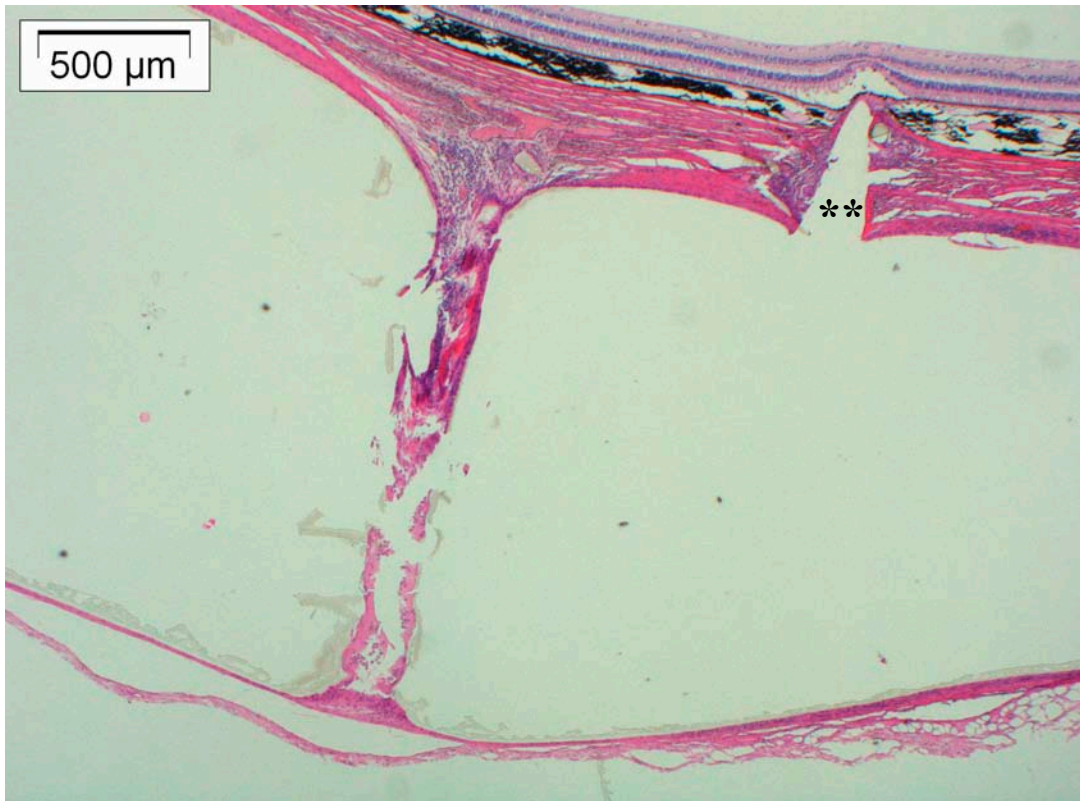


Abbildung 137: histologischer Schnitt im Bereich der 1. Penetrationsstelle und des Nahtmaterials von Tier 22093M (HE Färbung, Vergr. 20fach)

Abbildung 138 zeigt die 3. Penetrationsstelle mit unvollständiger Penetration.



Abbildung 138: histologischer Schnitt im Bereich der 3. Penetrationsstelle und des Nahtmaterials von Tier 22093M (HE Färbung, Vergr. 40fach)

Die vollständige Penetration der 2. und 4. Elektrode konnte histologisch nachgewiesen werden. Abbildung 139 zeigt den Bereich der 2. Penetrationsstelle.

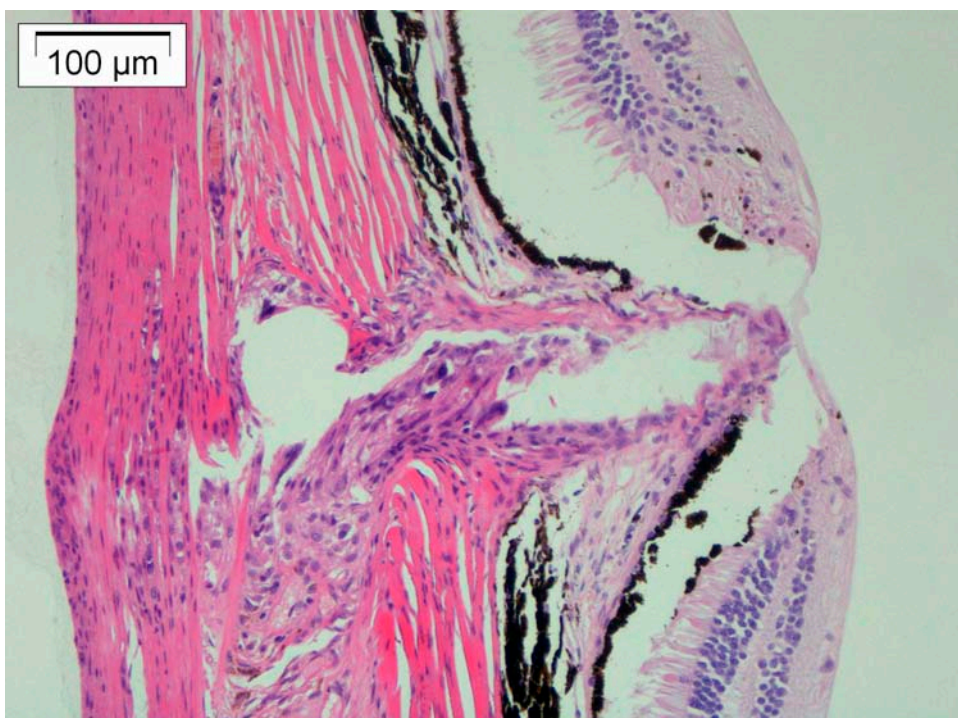


Abbildung 139: histologischer Schnitt im Bereich der 2. Penetrationsstelle von Tier 22093M (HE Färbung, Vergr. 100fach)



Bei dem Tier 22093M wurde eine leichte Entzündung einer der Augenmuskeln festgestellt. Dieser Befund ist in Abbildung 140 dargestellt.

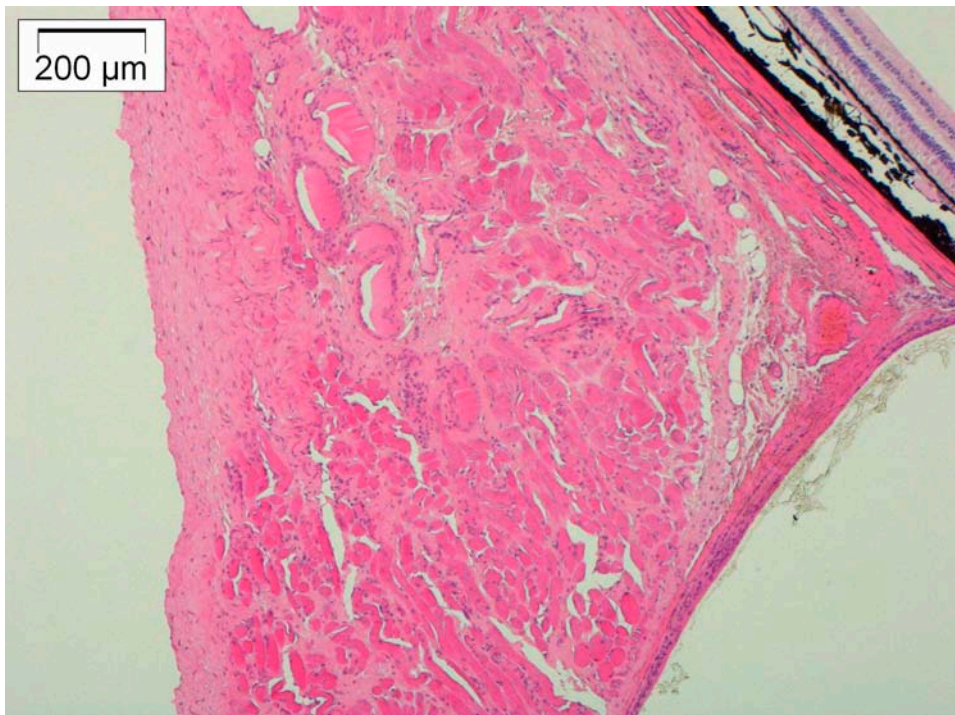


Abbildung 140: histologischer Schnitt im Bereich eines Augenmuskels von Tier 22093M (HE Färbung, Vergr. 40fach)

### 3.4. Tier Nummer 21043F (8 Elektroden)

#### 3.4.1. Klinische Beobachtung

Die Lider des rechten, implantierten Auges zeigten am Tag nach der Operation und an den darauf folgenden 4 Tagen eine leichte Schwellung. Während der weiteren Dauer der Beobachtungen gab es keine Auffälligkeiten mehr.

#### 3.4.2. Klinische Pathologie

Bei Tier 21043F wurde bereits vor Implantation ein hoher Wert für das C-reaktive Protein (4,24 mg/l) gemessen. In Woche 1 nach Implantation blieb der Wert ebenfalls noch in diesem Bereich (3,82 mg/l) und fiel dann auf Werte zwischen 1,0 und 1,5 mg/l ab. Abbildung 141 zeigt den Verlauf des C-reaktiven Proteins über 26 Wochen.

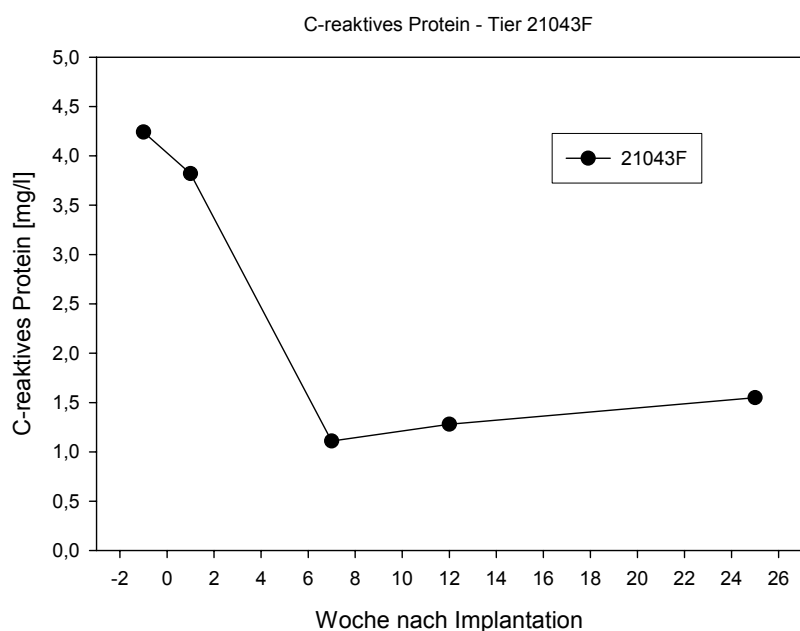


Abbildung 141: C-reaktives Protein von Tier 21043F vor Implantation und in Woche 1, 7, 12 und 26 nach Implantation

#### 3.4.3. Ophthalmoskopie, Fundusfotographie und Fluoreszenzangiographie

Direkt nach Implantation war funduskopisch noch keine Elektrode sichtbar. In Woche 2 nach Implantation konnte dann anhand des Fundusfotos eine Elektrode unterhalb eines Gefäßes gezeigt werden ( ← in Abb. 142). Diese Elektrode war mit einem kleinen, hellen Hof umgeben).

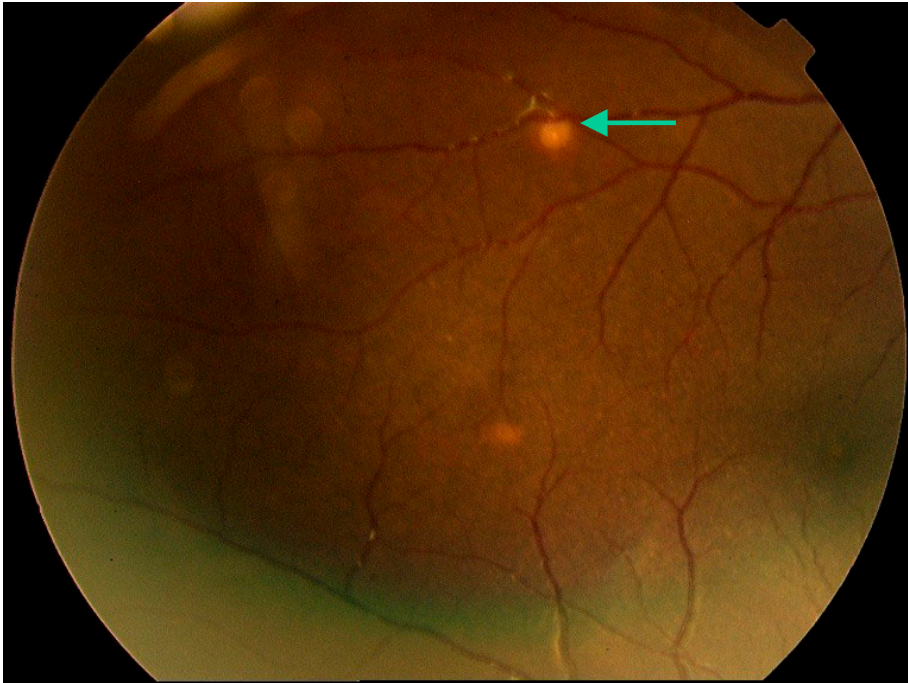


Abbildung 142: Fundusfoto von Tier 21043F in Woche 2 nach Implantation

Die Fluoreszenzangiographie (Abb. 143) zeigte, dass das naheliegende Gefäß durch die Elektrode nicht verletzt wurde. Ansonsten war ein leichter, unspezifischer Austritt von Fluoreszein im Bereich um die Elektrode zu sehen (← in Abb. 143).

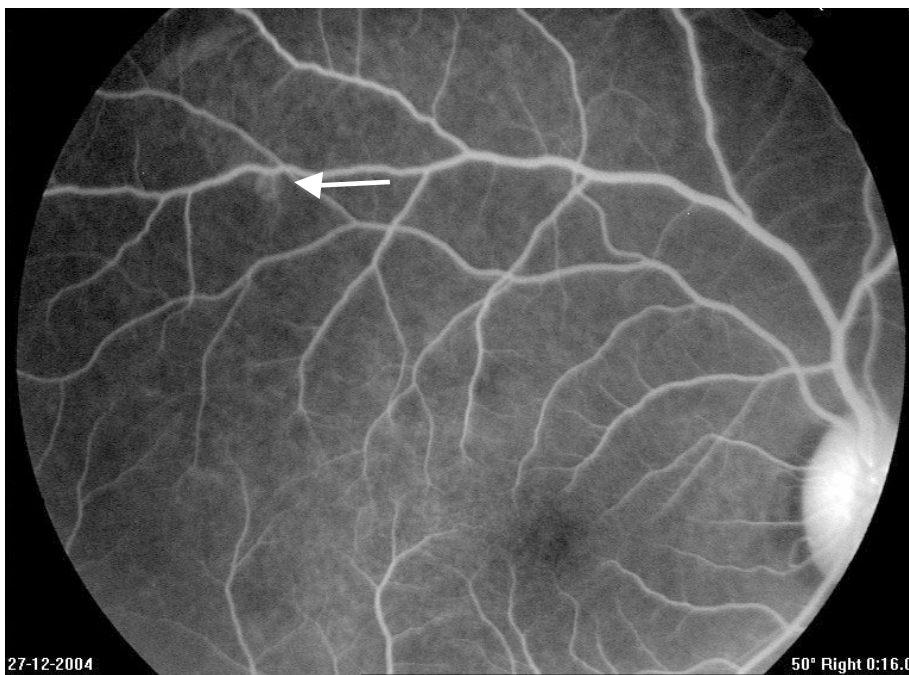


Abbildung 143: Fluoreszenzangiographie von Tier 21043F in Woche 2 nach Implantation ca. 16 Sekunden nach Injektion von Fluoreszein



In Woche 8 nach Implantation waren bei der Fundusfotographie 3 Elektroden eindeutig sichtbar (mit 1, 2 und 3 in Abb. 144 gekennzeichnet), welche keine Reizzustände oder Blutungen verursachten. Die Retina lag in allen Bereichen an.

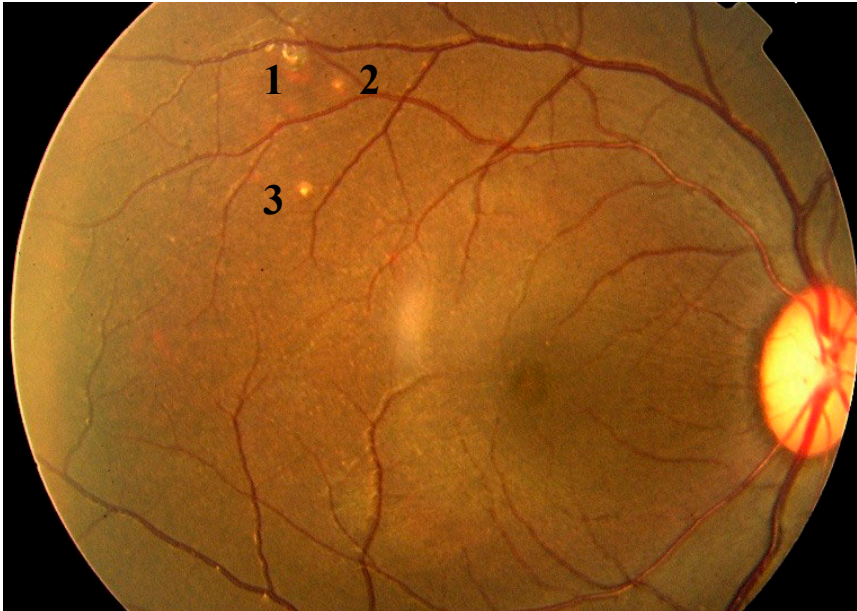


Abbildung 144: Fundusfoto von Tier 21043F in Woche 8 nach Implantation

Die Fluoreszenzangiographie zeigte einen minimalen Austritt von Fluoreszein im Bereich um die zuerst penetrierte Elektrode ( → in Abb. 145 und 146). Die beiden weiteren Elektroden waren bei der Fluoreszenzangiographie im frühen Stadium als kleine, dunkle Punkte zu erkennen ( ← in Abb. 145), da sich in diesem Bereich keine Fluoreszein Leckage in der Aderhaut zeigte. Im späteren Stadium der Fluoreszenzangiographie waren diese beiden Elektroden nicht mehr zu sehen. Um die zuerst penetrierte Elektrode war weiterhin eine geringe Fluoreszein Leckage zu erkennen.

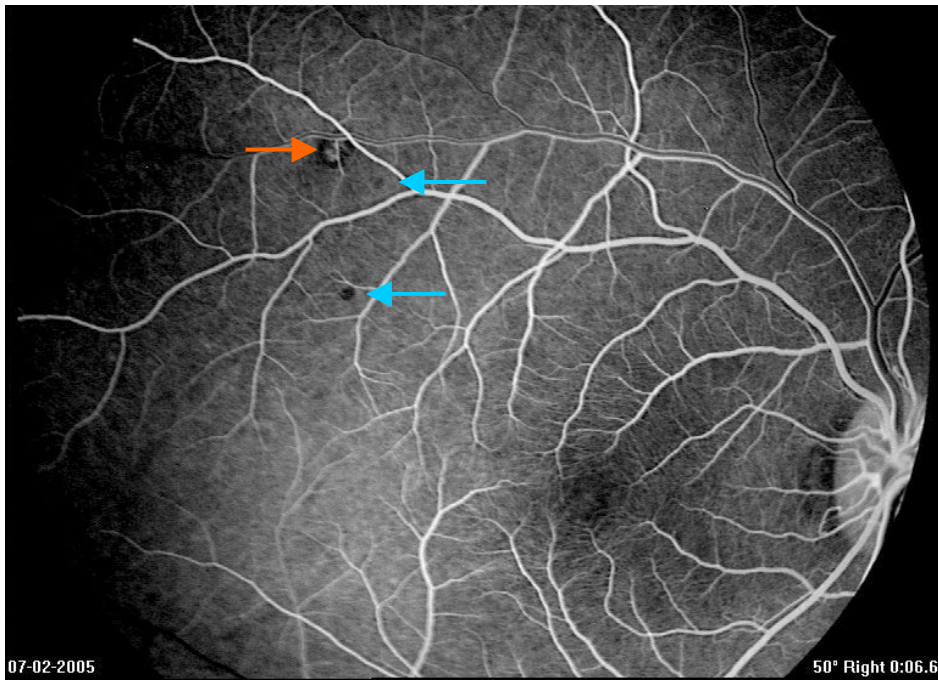


Abbildung 145: Fluoreszenzangiographie von Tier 21043F in Woche 8 nach Implantation ca. 6 Sekunden nach Injektion von Fluoreszein

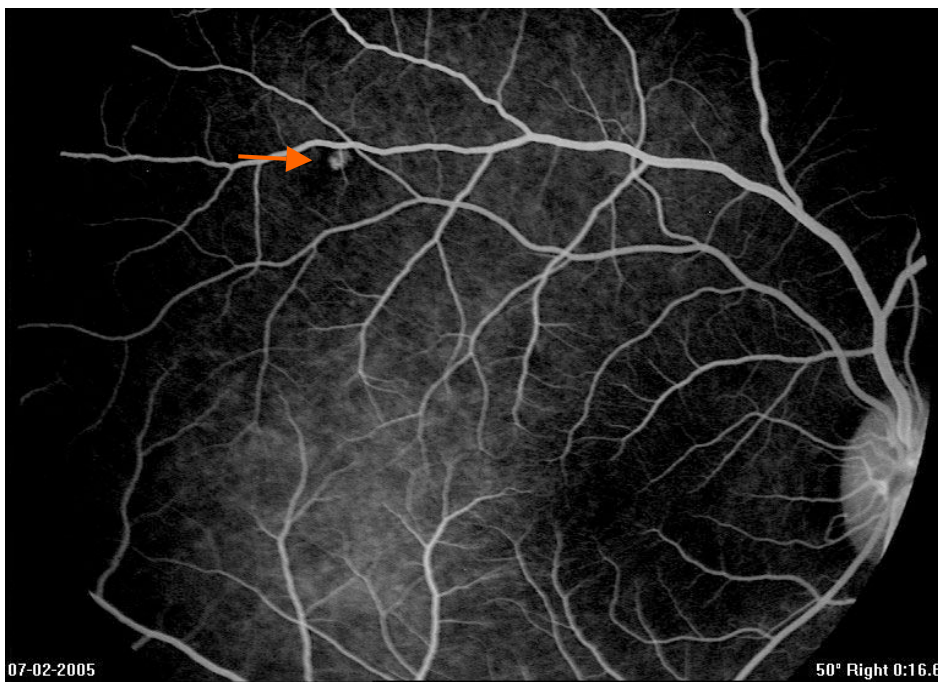


Abbildung 146: Fluoreszenzangiographie von Tier 21043F in Woche 8 nach Implantation ca. 16 Sekunden nach Injektion von Fluoreszein

Das Fundusfoto in Woche 13 nach Implantation zeigt nun auch die vierte Elektrode ( —▶ in Abb. 147). Um die erste Elektrode war nun ein hyperpigmentierter Bereich zu sehen.

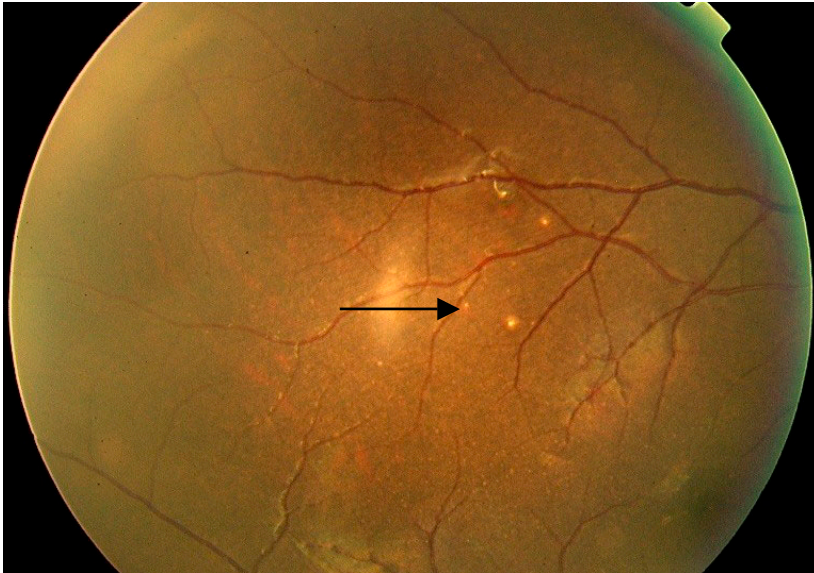


Abbildung 147: Fundusfoto von Tier 21043F in Woche 13 nach Implantation

Bei der Fluoreszenzangiographie kam es zu einem geringen Austritt von Fluoreszein im Bereich der oberen und der unteren Elektrode (\* in Abb. 148). Weitere Elektroden waren bei der Fluoreszenzangiographie nur zu erahnen, aber nicht eindeutig als solche zu identifizieren.

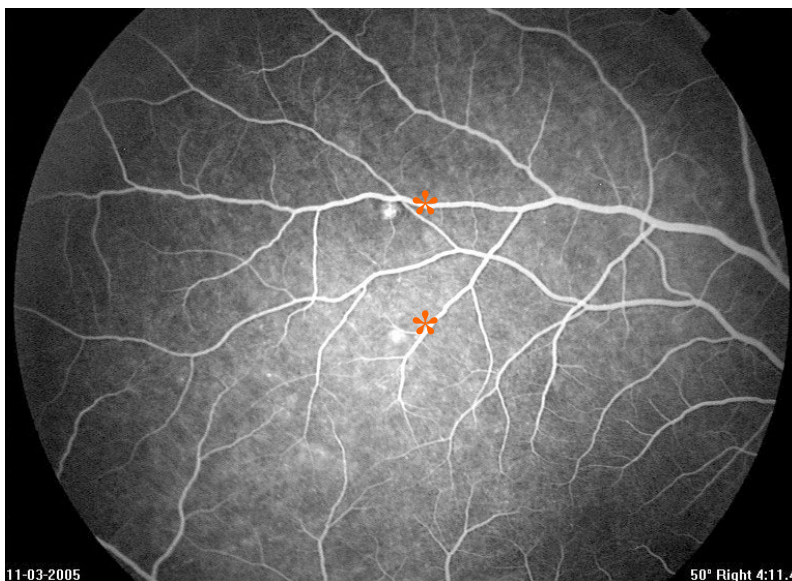


Abbildung 148: Fluoreszenzangiographie von Tier 21043F in Woche 13 nach Implantation ca. 4 Minuten und 11 Sekunden nach Injektion von Fluoreszein



In Woche 26 nach Implantation waren 4 Elektroden auf dem Fundusfoto deutlich zu erkennen (mit 1, 2, 3, 4 gekennzeichnet in Abb. 149) und die mittlere Elektrode nur zu erahnen (\* in Abb. 149). Bei der Funduskopie konnten alle 5 Elektroden erkannt werden. Die sehr umgrenzte Hyperpigmentierung in dem Bereich um die erste Elektrode zeigte keine Veränderungen im Vergleich zu Woche 13 nach Implantation.

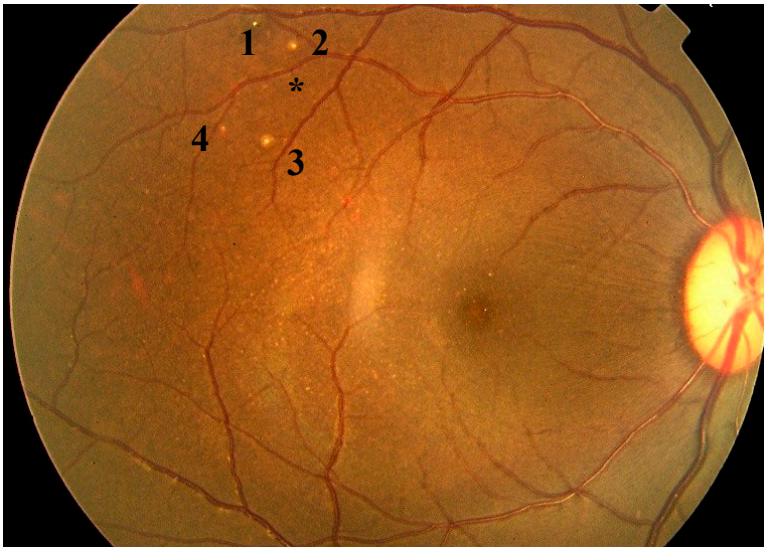


Abbildung 149: Fundusfoto von Tier 21043F in Woche 26 nach Implantation

Die Fluoreszenzangiographie zeigte im späteren Stadium im Bereich von 3 Elektroden minimalen Fluoreszeinaustritt (Abb. 150).

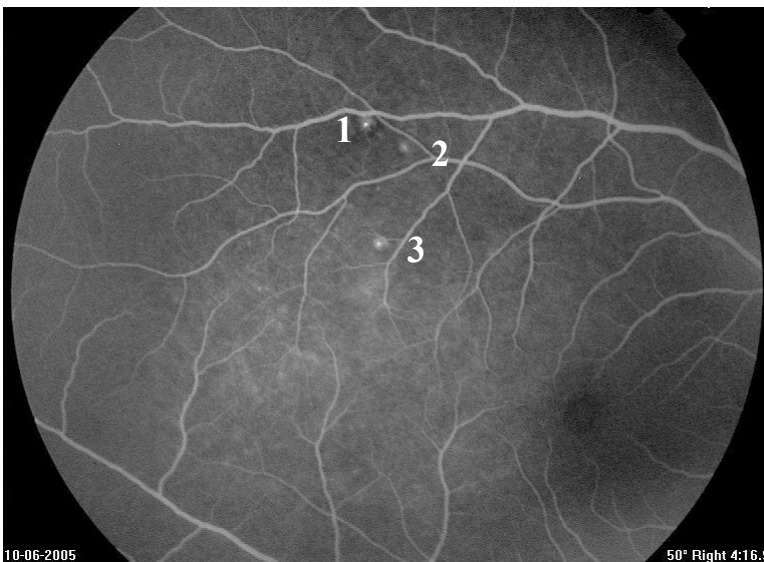


Abbildung 150: Fluoreszenzangiographie von Tier 21043F in Woche 26 nach Implantation ca. 4 Minuten und 17 Sekunden nach Injektion von Fluoreszein

### 3.4.4. Augeninnendruck Messungen

Der Augeninnendruck des implantierten, rechten Auges zeigte Werte zwischen 9,0 und 13,5 mmHg, während der Augeninnendruck des nicht implantierten, linken Auges zwischen 10,5 und 11,0 mmHg lag. In Woche 7 und 12 nach Implantation war der Augeninnendruck des rechten Auges leicht höher als im linken Auge und in Woche 2 und 25 nach Implantation geringfügig geringer als im linken Auge. Die folgende Graphik (Abb. 151) zeigt den Verlauf über 6 Monate.

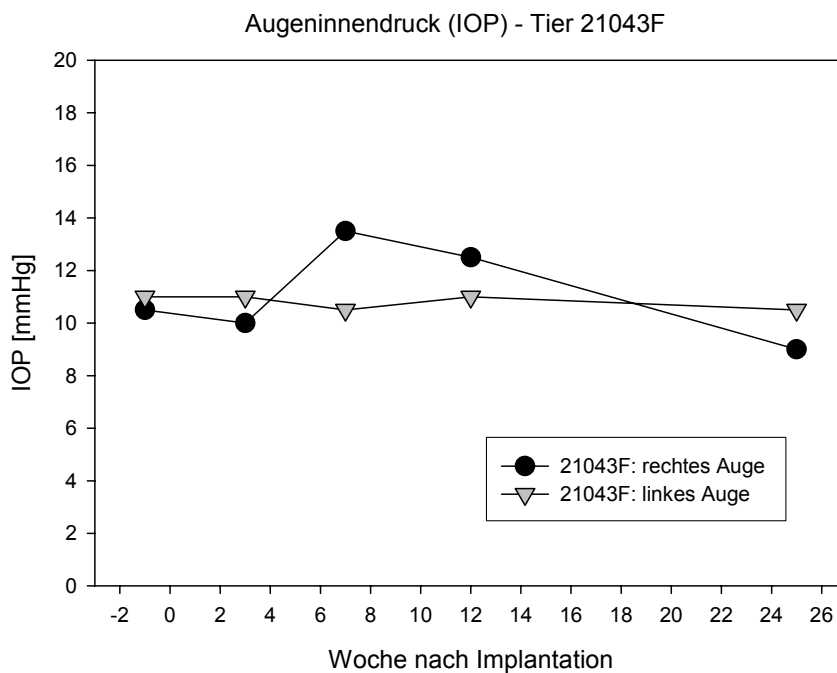


Abbildung 151: Augeninnendruck des rechtes und linken Auges von Tier 21043F vor Implantation und in Woche 3, 7, 12 und 25 nach Implantation

### 3.4.5. Elektroretinographie (ERG)

Mit Ausnahme von Woche 1 nach Implantation, wo die Amplituden des rechten Auges deutlich geringer waren als im linken Auge, zeigten die Amplituden des skotopischen ERGs (Abb. 152) im linken und im rechten Auge ähnliche Verläufe. In beiden Augen lagen die Amplitudenwerte bei allen Untersuchungszeitpunkten unter den Werten vor der Implantation.

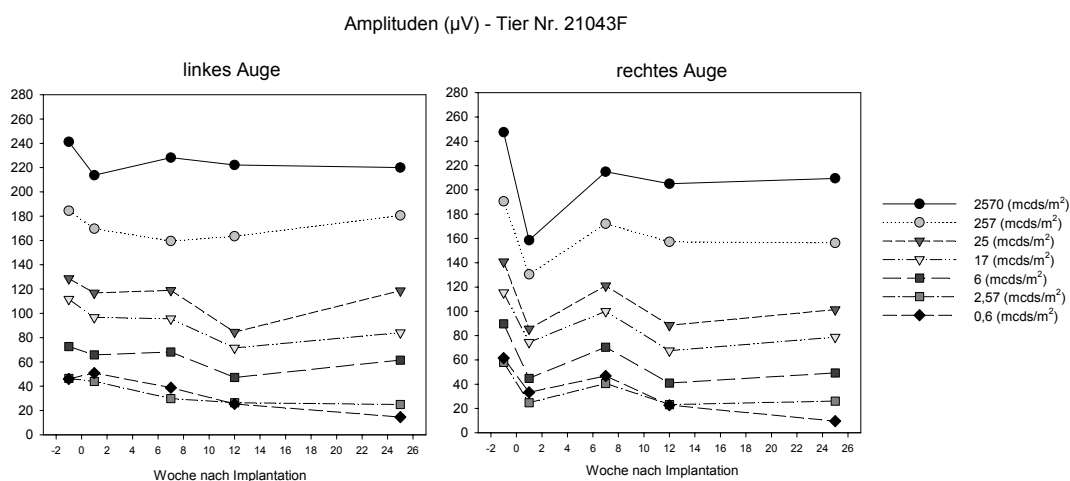


Abbildung 152: Amplituden ( $\mu\text{V}$ ) der b-Welle des skotopischen ERGs mit 7 ansteigenden Blitzintensitäten (0,6; 2,57; 6; 17; 25; 257 und 2570  $\text{mcDs}/\text{m}^2$ , weißer Blitz) von Tier 21043F (linkes und rechtes Auge) vor Implantation und in Woche 1, 7, 12 und 25 nach Implantation

Mit Ausnahme der Werte im rechten Auge vor Implantation (Blitzintensität 0,6 und 2570  $\text{mcDs}/\text{m}^2$ ) lagen alle Werte im definierten Normbereich (Mittelwert  $\pm$  2-fache Standardabweichung).

Der Quotient rechtes/linkes Auge in Abb. 153 zeigt, dass die Amplituden im rechten Auge in Woche 1 nach Implantation geringfügig niedriger waren als im linken Auge.

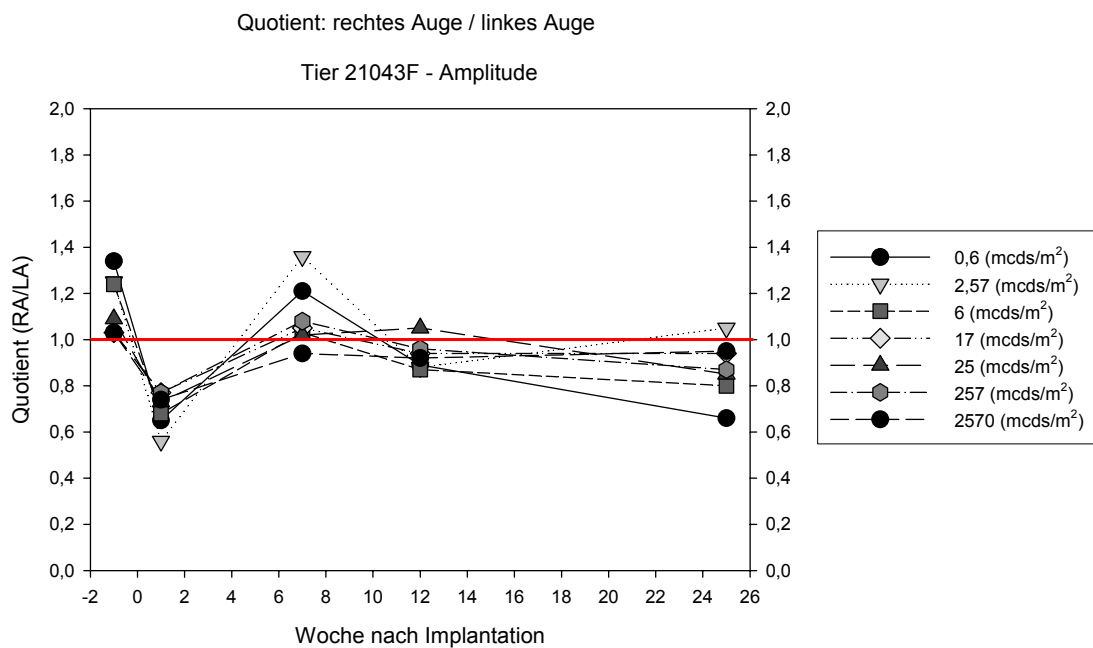


Abbildung 153: Quotient (rechtes/linkes Auge) der Amplituden der b-Welle des skotopischen ERGs mit 7 ansteigenden Blitzintensitäten (0,6; 2,57; 6; 17; 25; 257 und 2570  $\text{mcDs}/\text{m}^2$ , weißer Blitz) von Tier 21043F vor Implantation und in Woche 1, 7, 12 und 25 nach Implantation

Die Werte der Latenzen des skotopischen ERGs (Abb. 154) waren im linken und im rechten Auge sehr ähnlich. Die längsten Latenzen wurden in beiden Augen in Woche 12 nach Implantation gemessen. In Woche 25 nach Implantation wurden wieder ähnliche Werte wie vor der Implantation erreicht.

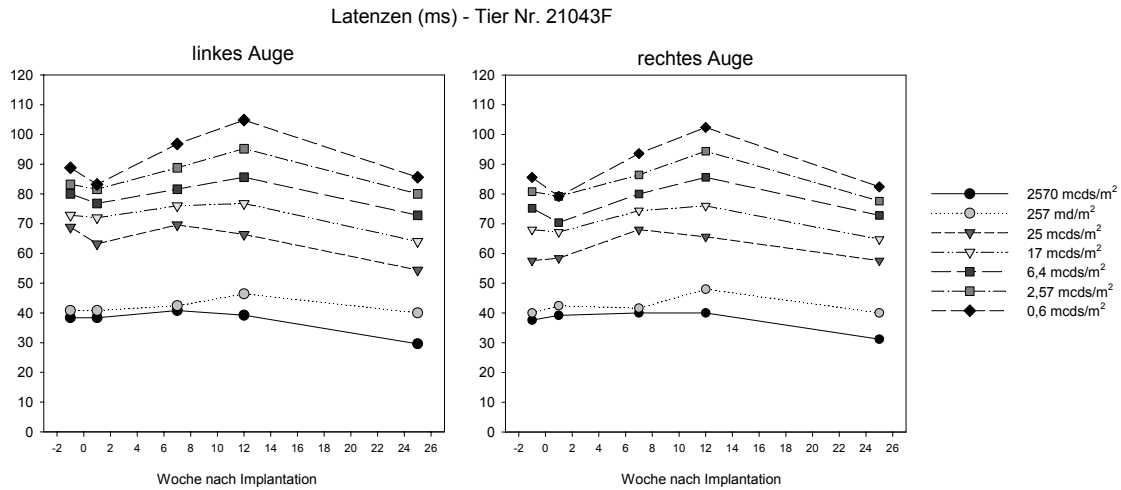


Abbildung 154: Latenzen (ms) der b-Welle des skotopischen ERGs mit 7 ansteigenden Blitzintensitäten (0,6; 2,57; 6; 17; 25; 257 und 2570 mcds/m<sup>2</sup>, weißer Blitz) von Tier 21043F (linkes und rechtes Auge) vor Implantation und in Woche 1, 7, 12 und 25 nach Implantation

Mit Ausnahme des Wertes im linken Auge in Woche 25 nach Implantation bei einer Blitzintensität von 2570 mcds/m<sup>2</sup> lagen alle Werte im definierten Normbereich (Mittelwert  $\pm$  2-fache Standardabweichung).

Aus dem Quotienten rechtes/linkes Auge in Abb. 155 wird ersichtlich, dass die Latenzen im rechten und linken Auge sehr ähnlich waren.

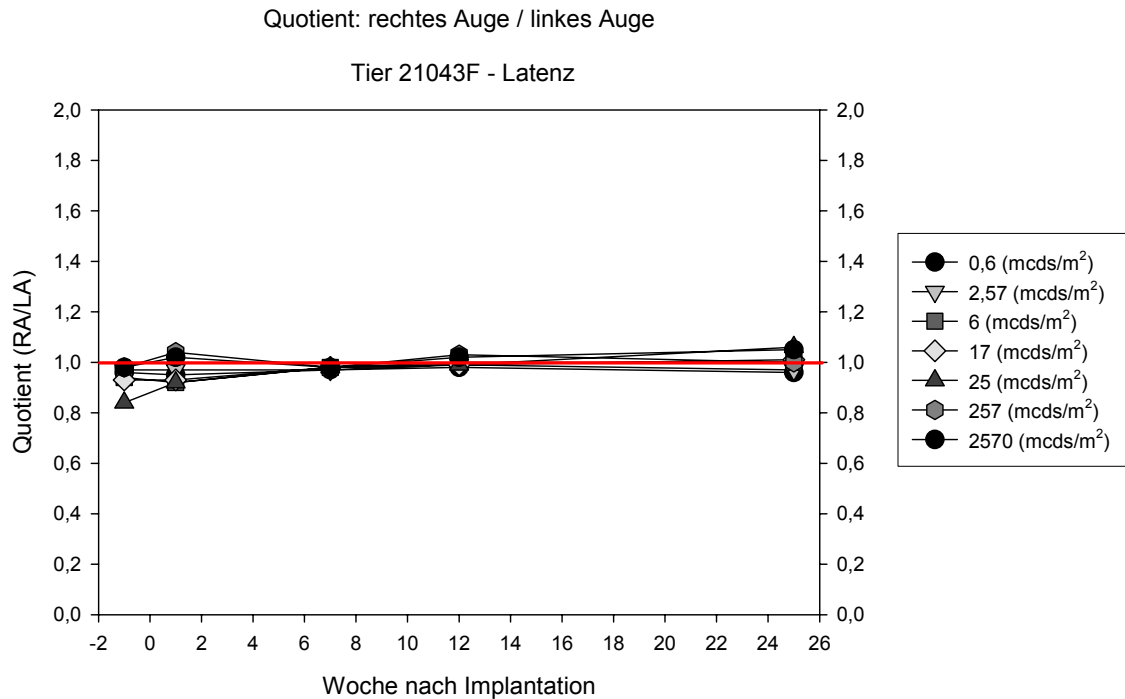


Abbildung 155: Quotient (rechtes/linkes Auge) der Latenzen der b-Welle des skotopischen ERGs mit 7 ansteigenden Blitzintensitäten (0,6; 2,57; 6; 17; 25; 257 und 2570 mcds/m<sup>2</sup>, weißer Blitz) von Tier 21043F vor Implantation und in Woche 1, 7, 12 und 25 nach Implantation

Mit Ausnahme von Woche 1 nach der Implantation, in der die Amplitude des linken Auges 101  $\mu$ V betrug und die des rechten Auges 79  $\mu$ V, zeigten die Amplituden der a-Welle (Abb. 156) in beiden Augen Werte zwischen 113 und 148  $\mu$ V.

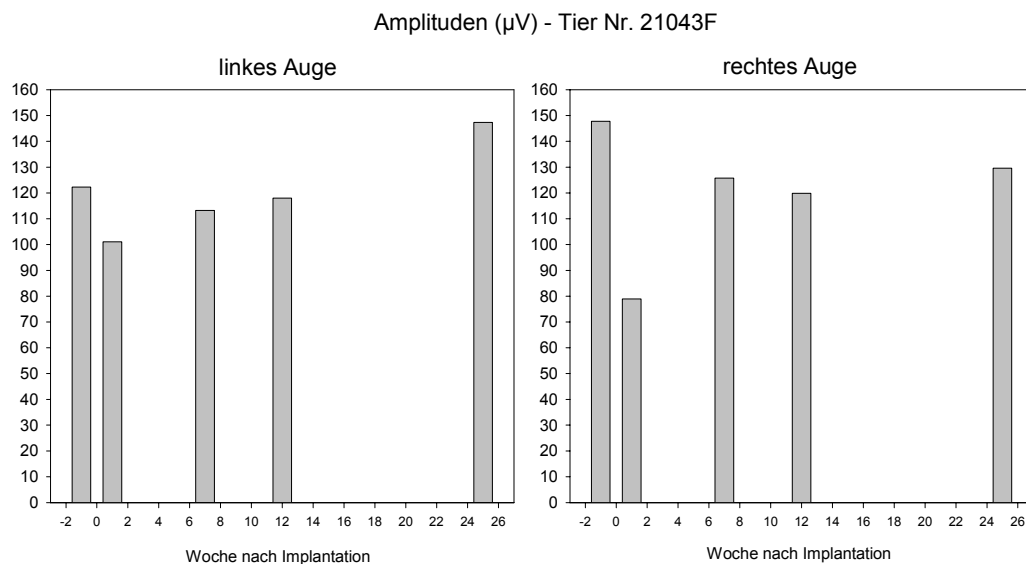


Abbildung 156: Amplituden ( $\mu$ V) der a-Welle des skotopischen ERGs (Blitzintensität 2570 mcds/m<sup>2</sup>, weißer Blitz) von Tier 21043F (linkes und rechtes Auge) vor Implantation und in Woche 1, 7, 12 und 25 nach Implantation



Alle Werte der Amplituden der a-Welle lagen im definierten Normbereich (Mittelwert  $\pm$  2-fache Standardabweichung).

Der Quotient rechtes/linkes Auge in Abb. 157 zeigt, dass es leichte Schwankungen der Latenzen zwischen dem rechten und linken Auge vor Implantation und in Woche 1 nach Implantation gab.

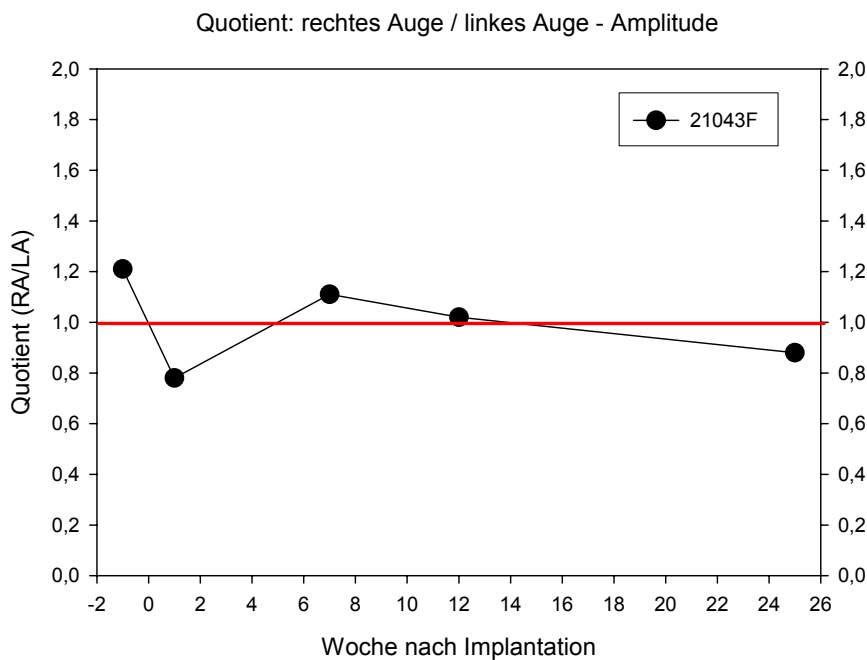


Abbildung 157: Quotient (rechtes/linkes Auge) der Amplituden der a-Welle des skotopischen ERGs (Blitzintensität 2570 mcds/m<sup>2</sup>, weißer Blitz) von Tier 21043F vor Implantation und in Woche 1, 7, 12 und 25 nach Implantation

Die Werte der Latenzen der a-Welle (Abb. 158) lagen im Laufe des Untersuchungszeitraumes in beiden Augen zwischen 14,4 und 16,0 ms. Dabei wurden die längsten Latenzen in den Wochen 7 und 12 nach Implantation gemessen. In Woche 25 nach Implantation lagen die Werte wieder im Bereich der Werte vor Implantation, bzw. leicht darunter.

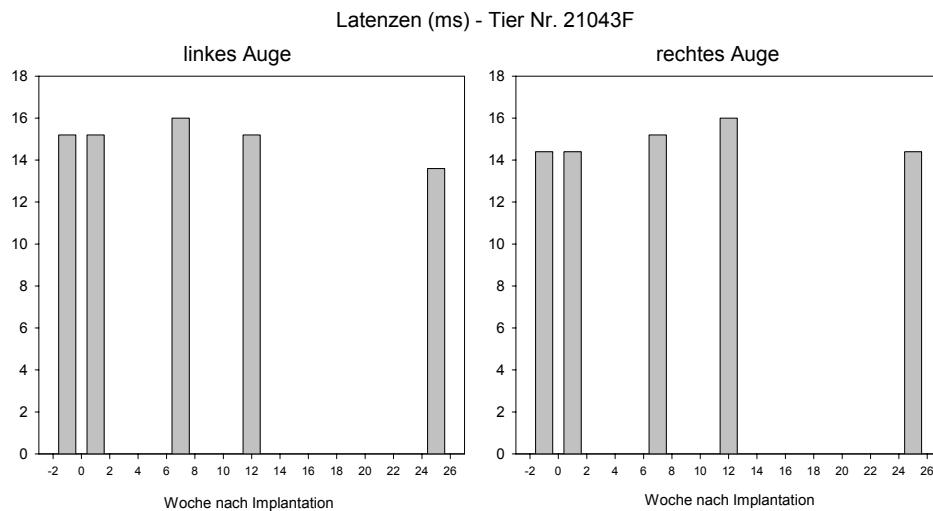


Abbildung 157: Latenzen (ms) der a-Welle des skotopischen ERGs (Blitzintensität  $2570 \text{ mcds/m}^2$ , weißer Blitz) von Tier 21043F (linkes und rechtes Auge) vor Implantation und in Woche 1, 7, 12 und 25 nach Implantation

Alle Werte der Amplituden der a-Welle lagen im definierten Normbereich (Mittelwert  $\pm$  2-fache Standardabweichung).

Der Quotient rechtes/linkes Auge in Abb. 159 zeigt, dass die Latenzen im rechten und linken Auge sehr ähnlich waren.

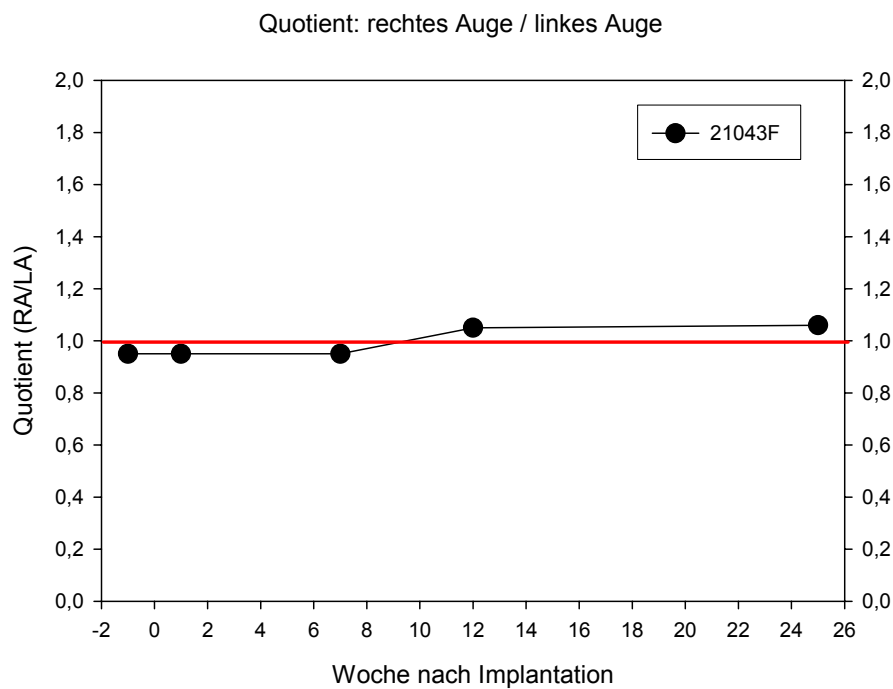


Abbildung 159: Quotient (rechtes/linkes Auge) der Latenzen der a-Welle des skotopischen ERGs (Blitzintensität  $2570 \text{ mcds/m}^2$ , weißer Blitz) von Tier 21043F vor Implantation und in Woche 1, 7, 12 und 25 nach Implantation

Die Amplituden des oszillatorischen Potentials (Abb. 160) verhielten sich im Verlauf des Untersuchungszeitraumes im linken und rechten Auge sehr ähnlich und lagen bei Werten zwischen 21 und 35  $\mu\text{V}$ . Die niedrigsten Amplituden wurden in Woche 1 und 12 nach Implantation gemessen. In Woche 25 nach Implantation lagen die Werte leicht unter den Werten vor der Implantation.

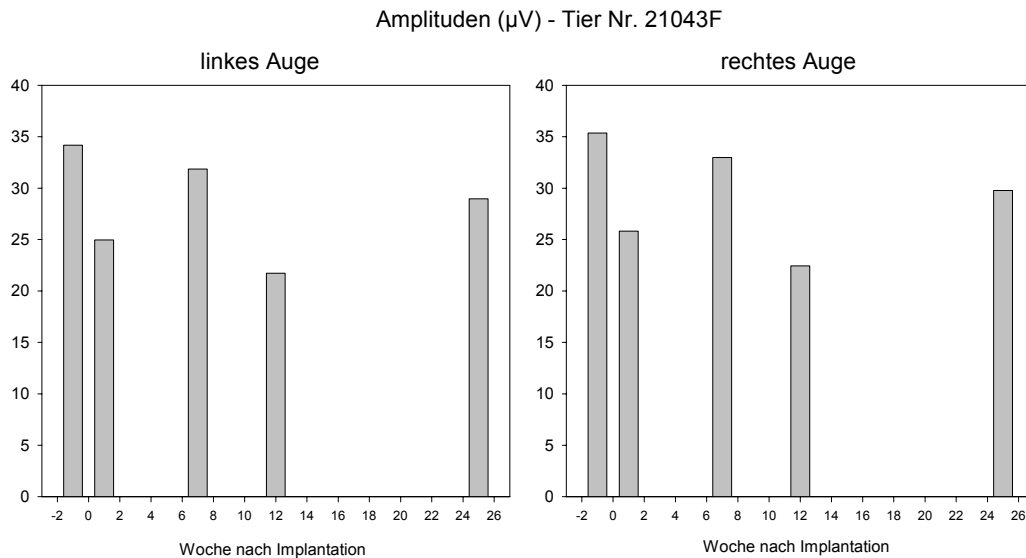


Abbildung 160: Amplituden ( $\mu\text{V}$ ) des oszillatorischen Potentials (Blitzintensität  $6430 \text{ mcds/m}^2$ , weißer Blitz) von Tier 21043F (linkes und rechtes Auge) vor Implantation und in Woche 1, 7, 12 und 25 nach Implantation

Alle Werte der Amplituden des oszillatorischen Potentials lagen im definierten Normbereich (Mittelwert  $\pm$  2-fache Standardabweichung).

Bei dem gebildeten Quotienten rechtes/linkes Auge in Abb. 161 wird ersichtlich, dass die Amplituden im rechten und linken Auge nahezu identisch waren.

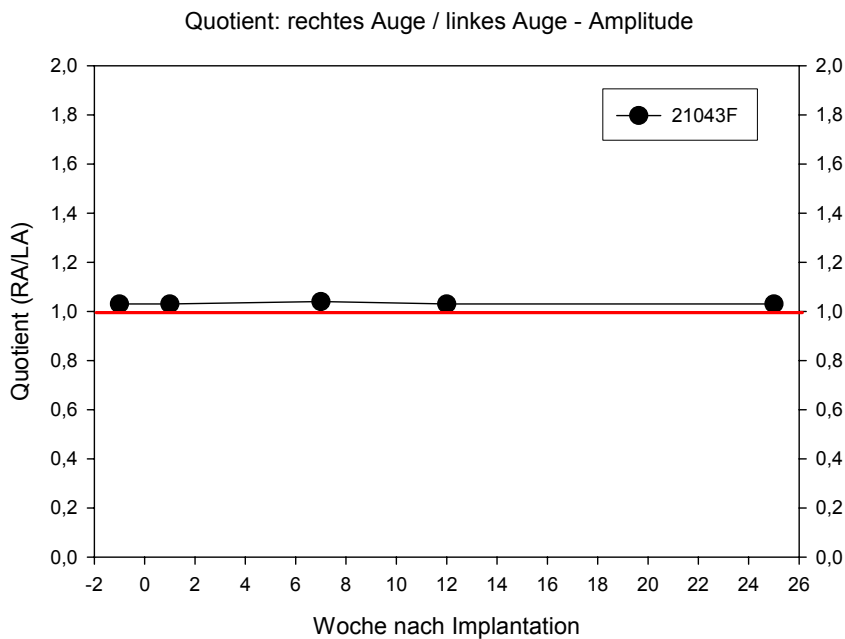


Abbildung 161: Quotient (rechtes/linkes Auge) der Amplituden des oszillatorischen Potentials (Blitzintensität  $6430 \text{ mcds/m}^2$ , weißer Blitz) von Tier 21043F vor Implantation und in Woche 1, 7, 12 und 25 nach Implantation

Auch die Latenzen des oszillatorischen Potentials (Abb. 162) waren im Verlauf des Untersuchungszeitraumes im linken und rechten Auge sehr ähnlich. Die Werte waren stabil und lagen bei beiden Augen zwischen 21,2 und 22,8 ms. Die kürzesten Latenzen wurden dabei zum Abschluss der Untersuchungen in Woche 25 nach Implantation gemessen.

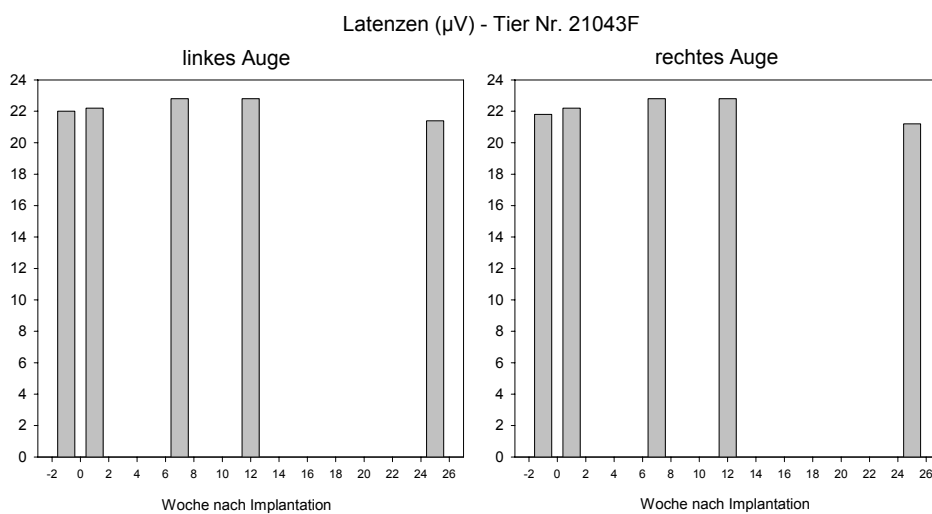


Abbildung 162: Latenzen (ms) des oszillatorischen Potentials (Blitzintensität  $6430 \text{ mcds/m}^2$ , weißer Blitz) von Tier 21043F (linkes und rechtes Auge) vor Implantation und in Woche 1, 7, 12 und 25 nach Implantation

Alle Werte der Latenzen des oszillatorischen Potentials lagen im definierten Normbereich (Mittelwert  $\pm$  2-fache Standardabweichung).

Aus dem gebildeten Quotienten rechtes/linkes Auge in Abb. 163 wird ersichtlich, dass die Latenzen des oszillatorischen Potentials im rechten und linken Auge nahezu identisch waren.

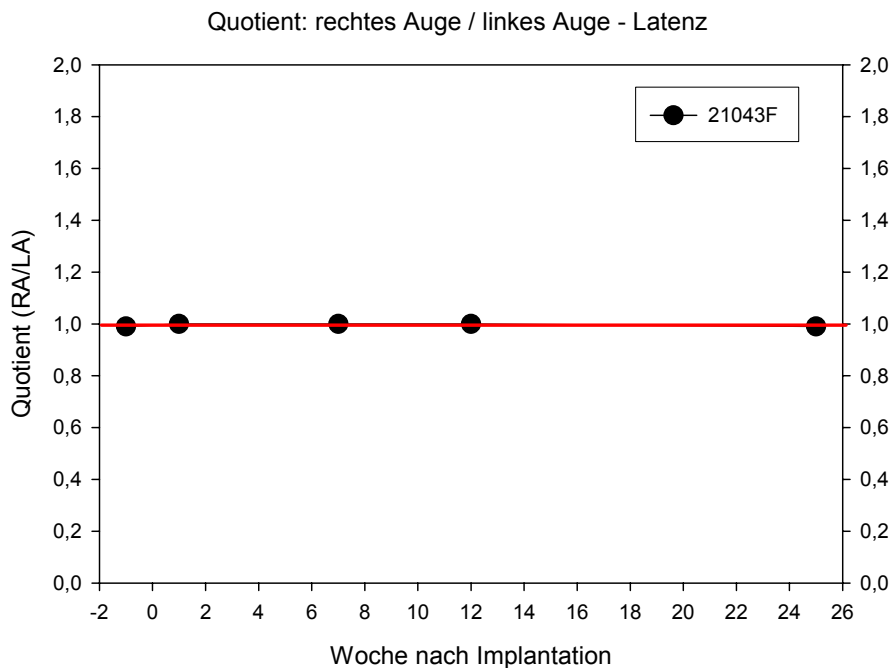


Abbildung 163: Quotient (rechtes/linkes Auge) der Latenzen des oszillatorischen Potentials (Blitzintensität 6430 mcDs/m<sup>2</sup>, weißer Blitz) von Tier 21043F vor Implantation und in Woche 1, 7, 12 und 25 nach Implantation

Die Amplituden des Flicker ERGs zeigten beim Tier 21043F deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Untersuchungszeiträumen (Abb. 164). Diese Unterschiede waren in beiden Augen zu beobachten. Im linken Auge lagen die Amplitudenwerte des 1. Flicker ERGs zwischen 33 und 53  $\mu$ V, während die Werte des rechten Auges zwischen 25 und 55  $\mu$ V lagen. Beim 2. Flicker ERG (10 Minuten später) lagen die Werte des linken Auges zwischen 54 und 109  $\mu$ V und die des rechten Auges zwischen 57 und 99  $\mu$ V. Die niedrigsten Amplituden wurden beim 1. Flicker in Woche 25 nach Implantation gemessen, die höchsten in der selben Woche beim 2. Flicker.

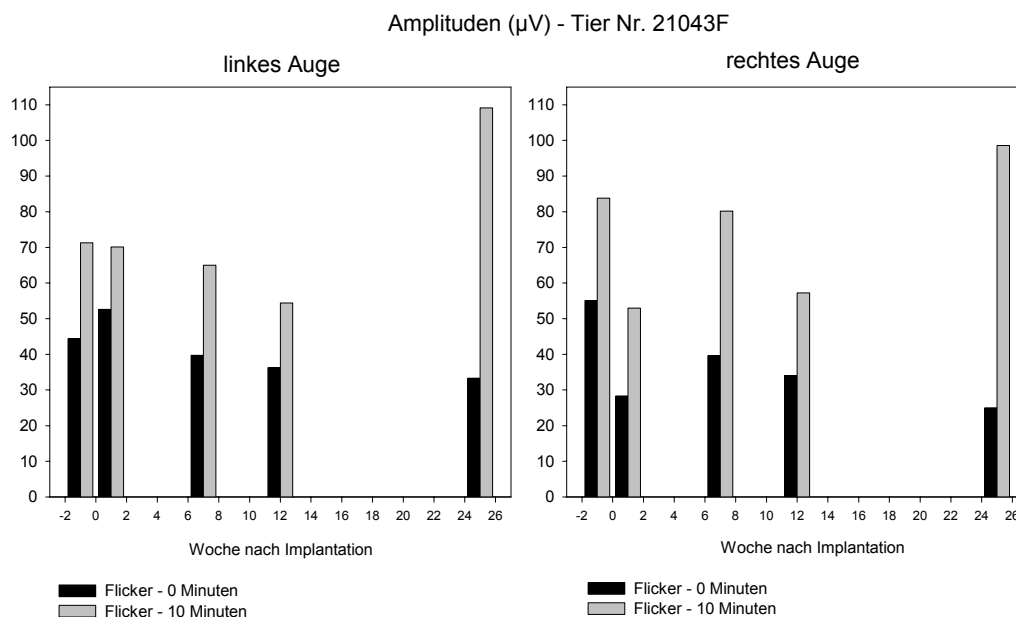


Abbildung 164: Amplituden ( $\mu\text{V}$ ) des Flicker ERGs (Blitzintensität  $2570 \text{ mcd}/\text{m}^2$ ,  $30.1 \text{ Hz}$ ) von Tier 21043F (linkes und rechtes Auge) 0 und 10 Minuten nach Einsetzen der Hintergrundbeleuchtung vor Implantation und in Woche 1, 7, 12 und 25 nach Implantation

Beim Flicker ERG lagen folgende Amplitudenwerte außerhalb des definierten Normbereichs (Mittelwert  $\pm$  2-fache Standardabweichung).

1. Flicker: rechtes Auge in Woche 1 und 12 und in beiden Augen in Woche 25 nach Implantation.
2. Flicker: rechtes Auge in Woche 1 und linkes Auge in Woche 12 und 25 nach Implantation.

Der Quotient rechtes/linkes Auge in Abb. 165 zeigt, dass die Amplituden der Flicker ERGs um den Quotienten 1 herum schwanken. Lediglich in Woche 1 nach Implantation ist beim 1. Flicker ein etwas größerer Unterschied zwischen dem rechten und linken Auge zu sehen.

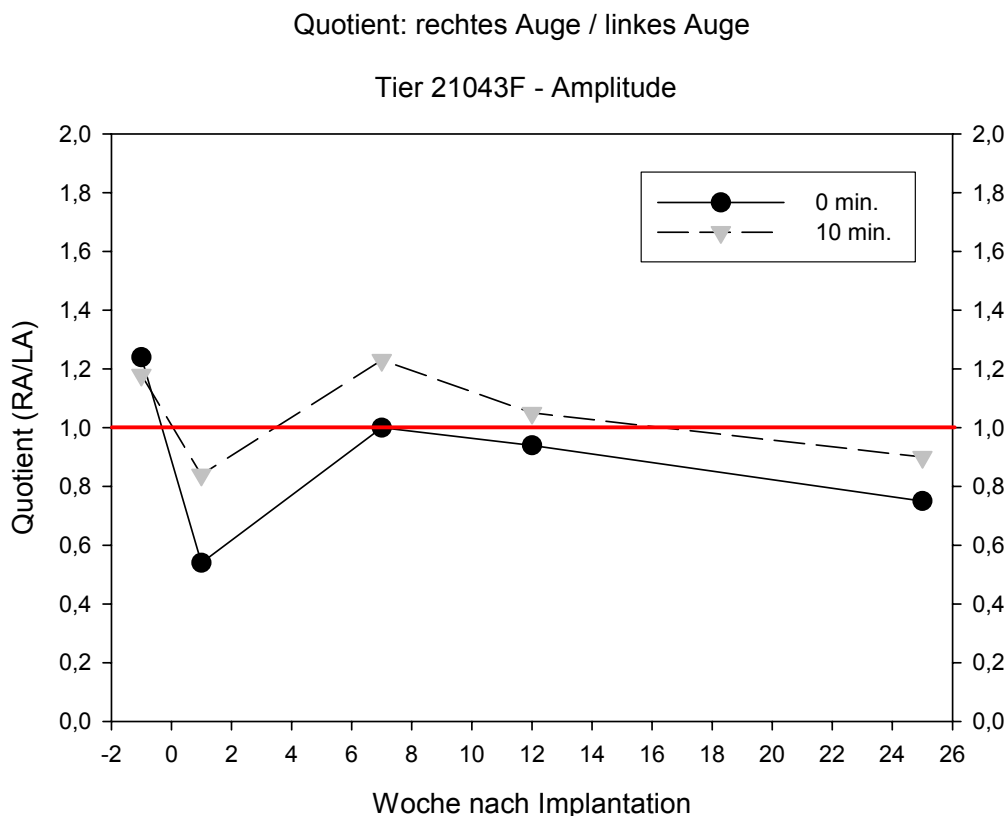


Abbildung 165: Quotient (rechtes/linkes Auge) der Amplituden des Flicker ERGs (Blitzintensität  $2570 \text{ mcds/m}^2$ ,  $30.1 \text{ Hz}$ ) von Tier 21043F 0 und 10 Minuten nach Einsetzen der intergrundbeleuchtung vor Implantation und in Woche 1, 7, 12 und 25 nach Implantation

Die Latenzen der Flicker ERGs (Abb. 162) blieben während des gesamten Untersuchungszeitraumes stabil und lagen beim 1. Flicker ERG im linken Auge zwischen  $58,2$  und  $63,0 \text{ ms}$  und im rechten Auge zwischen  $59,4$  und  $61,2 \text{ ms}$ . Dabei wurden die längsten Latenzen in Woche 25 nach Implantation gemessen. Beim 2. Flicker gab es kaum Unterschiede während des Behandlungszeitraumes. Die Werte lagen im linken Auge zwischen  $57,6$  und  $58,2 \text{ ms}$  und im rechten Auge zwischen  $57,6$  und  $58,8 \text{ ms}$ .

Die Werte der Latenzen der Flicker ERGs lagen alle im definierten Normbereich (Mittelwert  $\pm$  2-fache Standardabweichung).

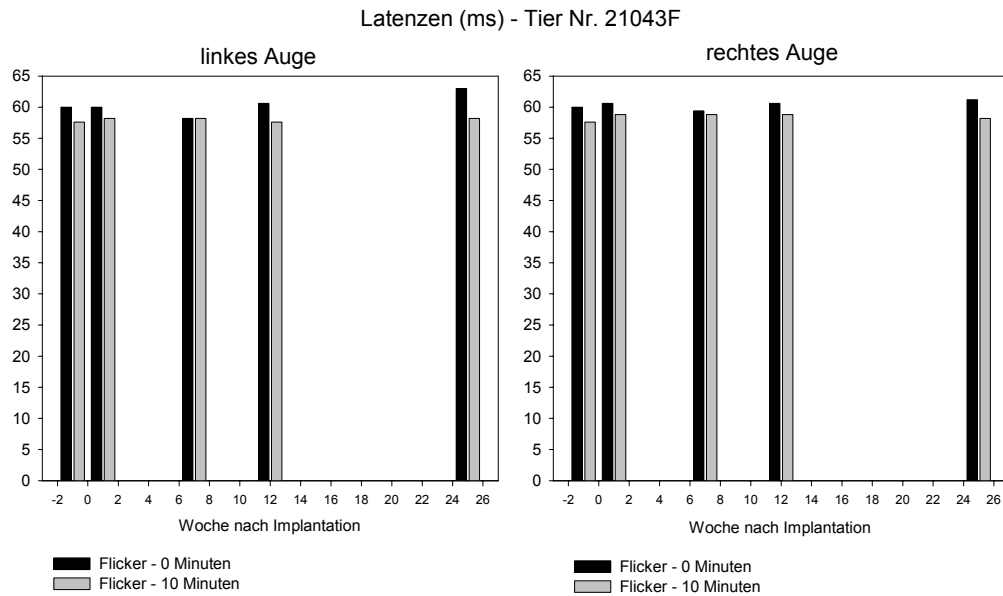


Abbildung 166: Latenzen (ms) des Flicker ERGs (Blitzintensität  $2570 \text{ mcds/m}^2$ , 30.1 Hz) von Tier 21043F (linkes und rechtes Auge) 0 und 10 Minuten nach Einsetzen der Hintergrundbeleuchtung vor Implantation und in Woche 1, 7, 12 und 25 nach Implantation

Aus dem gebildeten Quotienten rechtes/linkes Auge in Abb. 167 wird ersichtlich, dass die Latenzen des Flicker ERGs im rechten und linken Auge nahezu identisch waren.

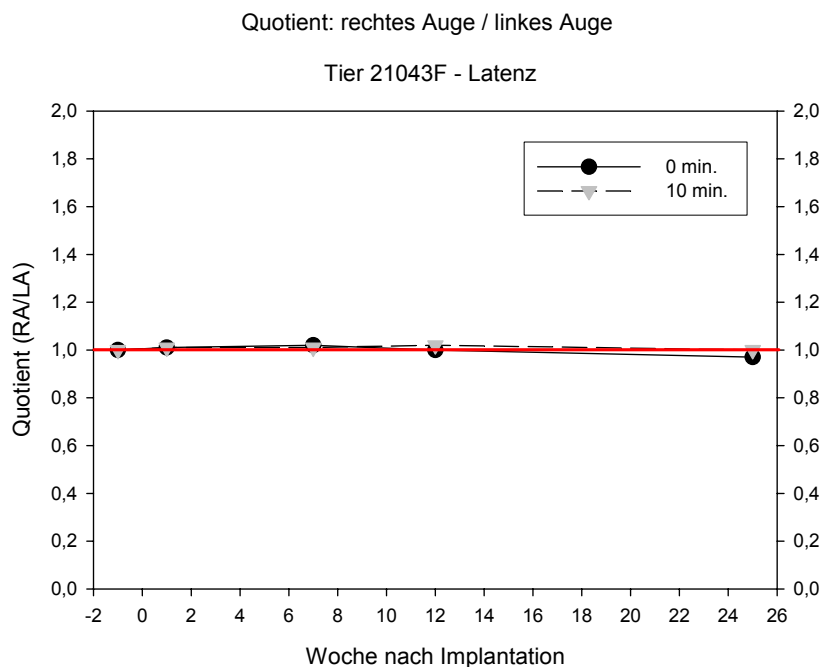


Abbildung 167: Quotient (rechtes/linkes Auge) der Latenzen des Flicker ERGs (Blitzintensität  $2570 \text{ mcds/m}^2$ , 30.1 Hz) von Tier 21043F 0 und 10 Minuten nach Einsetzen der Hintergrundbeleuchtung vor Implantation und in Woche 1, 7, 12 und 25 nach Implantation



Die Amplituden des photopischen ERGs (Stimulation mit roten Blitzen, Abb. 168) lagen während des gesamten Untersuchungszeitraumes im linken Auge zwischen 16 und 33  $\mu\text{V}$  bei einer Stimulation mit  $415 \text{ mcds/m}^2$ , zwischen 24 und 44  $\mu\text{V}$  bei einer Stimulation mit  $664 \text{ mcds/m}^2$  und zwischen 34 und 58  $\mu\text{V}$  bei einer Stimulation mit  $1038 \text{ mcds/m}^2$ . Die Amplitudenwerte des rechten Auges verhielten sich sehr ähnlich und lagen zwischen 15 und 26  $\mu\text{V}$  bei einer Stimulation mit  $415 \text{ mcds/m}^2$ , zwischen 16 und 40  $\mu\text{V}$  bei einer Stimulation mit  $664 \text{ mcds/m}^2$  und zwischen 28 und 57  $\mu\text{V}$  bei einer Stimulation mit  $1038 \text{ mcds/m}^2$ . Die niedrigsten Werte wurden in Woche 1 und 12 nach Implantation gemessen, während die Amplituden in Woche 25 nach Implantation noch über denen der Werte vor Implantation lagen.

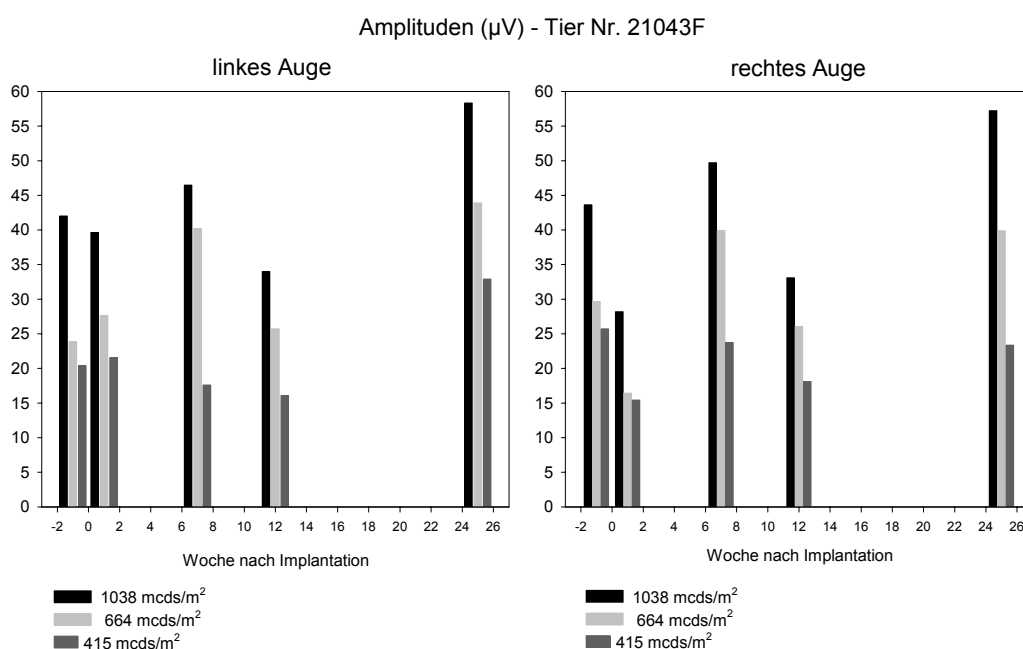


Abbildung 168: Amplituden ( $\mu\text{V}$ ) der b-Welle des photopischen ERGs mit 3 ansteigenden Blitzintensitäten ( $415$ ,  $664$  und  $1038 \text{ mcds/m}^2$ , roter Blitz) von Tier 21043F (linkes und rechtes Auge) vor Implantation und in Woche 1, 7, 12 und 25 nach Implantation

Die Amplitudenwerte des photopischen ERGs (b-Welle) lagen alle im definierten Normbereich (Mittelwert  $\pm$  2-fache Standardabweichung).

Der Quotient rechtes/linkes Auge in Abb. 169 zeigt geringfügig niedrigere Amplituden des rechten Auges in Woche 1 nach Implantation und Schwankungen um den Quotienten 1 herum in beide Richtungen bei der niedrigsten Lichtintensität von  $415 \text{ mcds/m}^2$ .

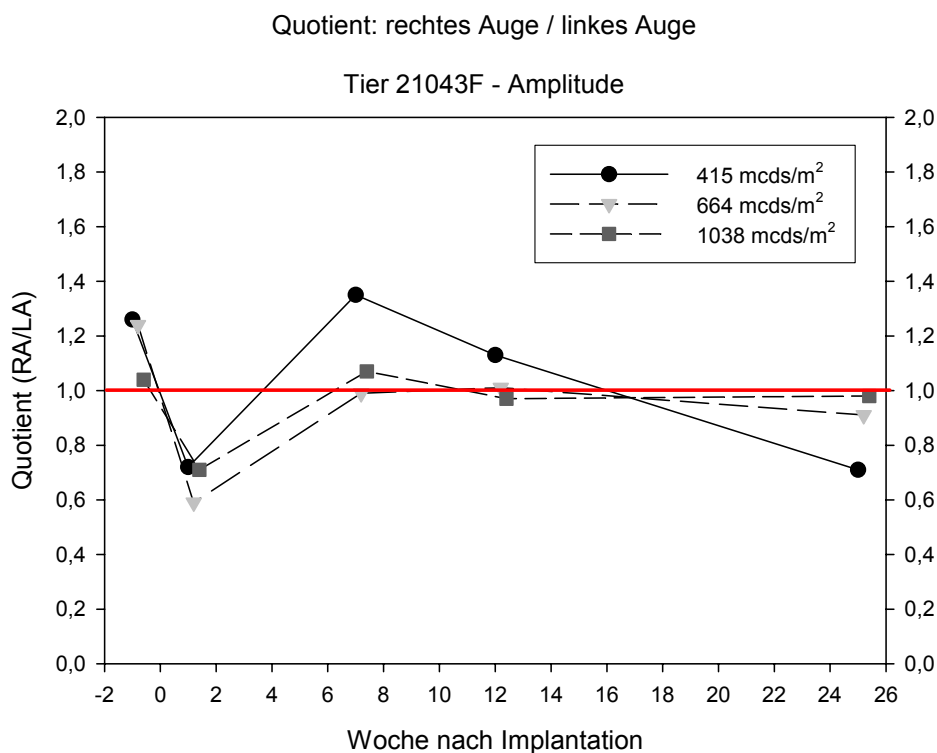


Abbildung 169 Quotient (rechtes/linkes Auge) der Amplituden der b-Welle des photopischen ERGs mit 3 ansteigenden Blitzintensitäten (415, 664 und 1038 mcDs/m<sup>2</sup>, roter Blitz) von Tier 21043F vor Implantation und in Woche 1, 7, 12 und 25 nach Implantation

Die Latenzen des photopischen ERGs (Stimulation mit roten Blitzen, Abb. 170) waren während des gesamten Untersuchungszeitraumes sehr stabil und zeigten im linken und rechten Auge nahezu gleiche Werte. Die Werte im linken Auge lagen zwischen 26,8 und 28,4 ms bei einer Stimulation mit 415 mcDs/m<sup>2</sup>, zwischen 27,6 und 28,8 ms bei einer Stimulation mit 664 mcDs/m<sup>2</sup> und zwischen 27,2 und 29,2 ms bei einer Stimulation mit 1038 mcDs/m<sup>2</sup>. Die Latenzen des rechten Auges lagen zwischen 26,4 und 28,8 ms bei einer Stimulation mit 415 mcDs/m<sup>2</sup>, zwischen 27,6 und 30,0 ms bei einer Stimulation mit 664 mcDs/m<sup>2</sup> und zwischen 27,6 und 30,4  $\mu$ V bei einer Stimulation mit 1038 mcDs/m<sup>2</sup>. Dabei wurden die längsten Latenzen in beiden Augen in Woche 25 nach Implantation gemessen.

Im rechten Auge lagen die Latenzen des photopischen ERGs vor Implantation und in Woche 26 nach Implantation bei einer Blitzintensität von 415 mcDs/m<sup>2</sup> geringfügig außerhalb des definierten Normbereichs (Mittelwert  $\pm$  2-fache Standardabweichung).

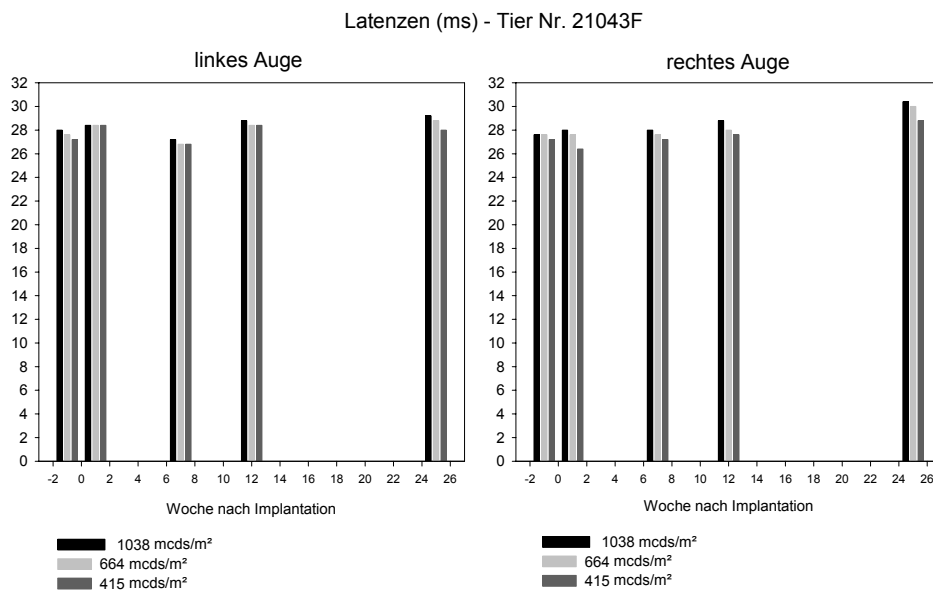


Abbildung 170: Latenzen (ms) der b-Welle des photopischen ERGs mit 3 ansteigenden Blitzintensitäten (415, 664 und 1038 mcDs/m<sup>2</sup>, roter Blitz) von Tier 21043F (linkes und rechtes Auge) vor Implantation und in Woche 1, 7, 12 und 25 nach Implantation

Aus dem gebildeten Quotienten rechtes/linkes Auge in Abb. 171 wird ersichtlich, dass die Latenzen im rechten und linken Auge nahezu identisch waren.

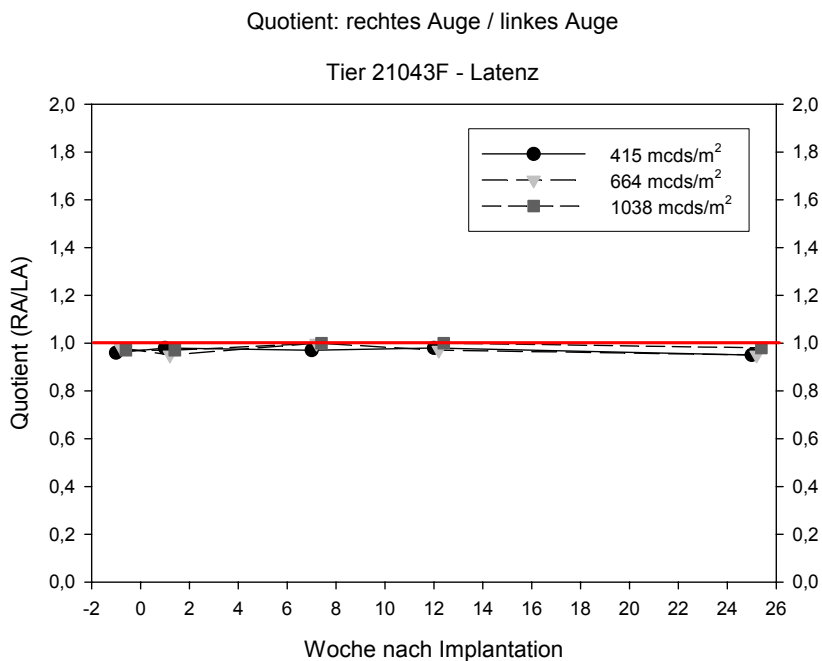


Abbildung 171: Quotient (rechtes/linkes Auge) der Latenzen der b-Welle des photopischen ERGs mit 3 ansteigenden Blitzintensitäten (415, 664 und 1038 mcDs/m<sup>2</sup>, roter Blitz) von Tier 21043F vor Implantation und in Woche 1, 7, 12 und 25 nach Implantation

Die Amplituden der b-Welle des photopischen ERGs (Stimulation mit einem weißen Blitz, Abb. 172) zeigten während der Untersuchungsdauer größere Schwankungen. Diese Schwankungen zeigten sich auch im Vergleich vom linken zum rechten Auge. Die höchste Amplitude wurde in beiden Augen in der Abschlussuntersuchung in Woche 25 nach Implantation gemessen. Die Werte des linken Auges lagen zwischen 69 und 112  $\mu\text{V}$ , die des rechten Auges zwischen 66 und 103  $\mu\text{V}$ .

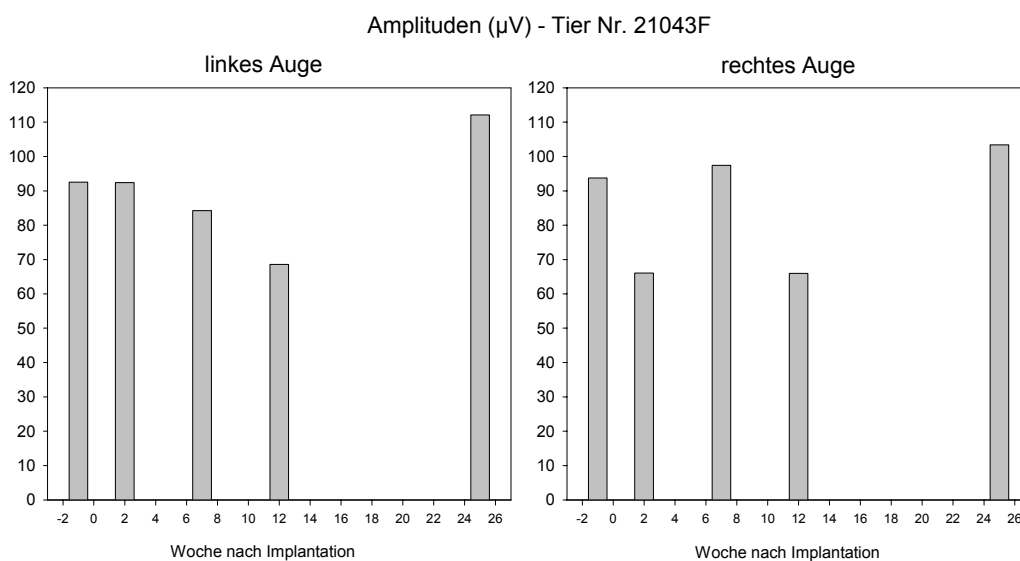


Abbildung 172: Amplituden ( $\mu\text{V}$ ) der b-Welle des photopischen ERGs, stimuliert durch weiße Blitze ( $2570 \text{ mcds/m}^2$ ), von Tier 21043F (linkes und rechtes Auge) vor Implantation und in Woche 1, 7, 12 und 25 nach Implantation

Lediglich in Woche 1 und 12 nach Implantation lagen die Amplituden der b-Welle im rechten Auge außerhalb des definierten Normbereichs (Mittelwert  $\pm$  2-fache Standardabweichung).

Der Quotient rechtes/linkes Auge in Abb. 173 zeigt, dass die Amplitude der b-Welle im rechten Auge in Woche 1 nach Implantation geringfügig unter dem Wert des linken Auges lag.

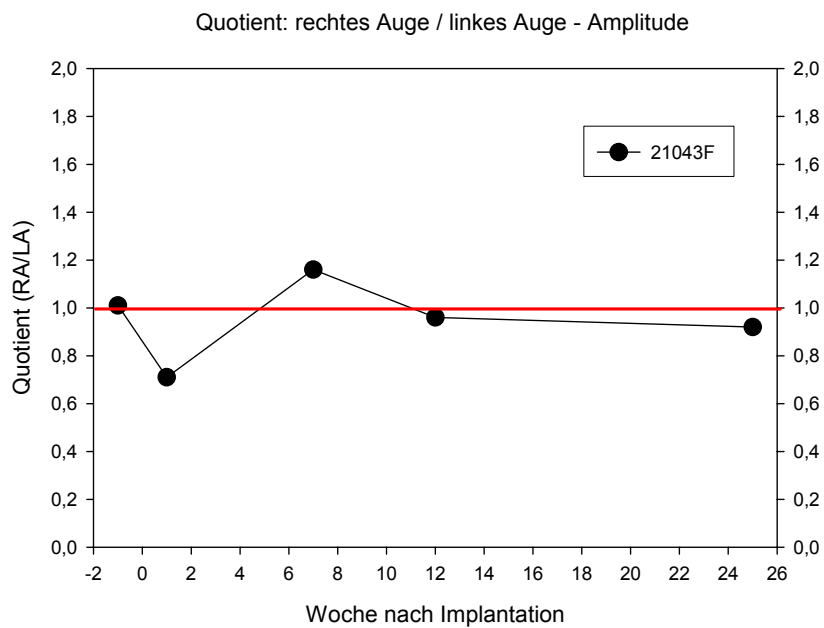


Abbildung 173: Quotient (rechtes/linkes Auge) der Amplituden der b-Welle des photopischen ERGs, stimuliert durch weiße Blitze ( $2570 \text{ mcds/m}^2$ ), von Tier 21043F vor Implantation und in Woche 1, 7, 12 und 25 nach Implantation

Die Latenzen der b-Welle des photopischen ERGs (Stimulation mit weißem Blitz, Abb. 174) waren in beiden Augen nahezu gleich und blieben während des gesamten Untersuchungszeitraumes sehr konstant. Die Werte lagen beim linken Auge zwischen 25,8 und 27,6 ms und beim rechten Auge zwischen 26,4 und 28,2 ms. Die längsten Latenzen wurden in beiden Augen in Woche 1 nach Implantation gemessen.

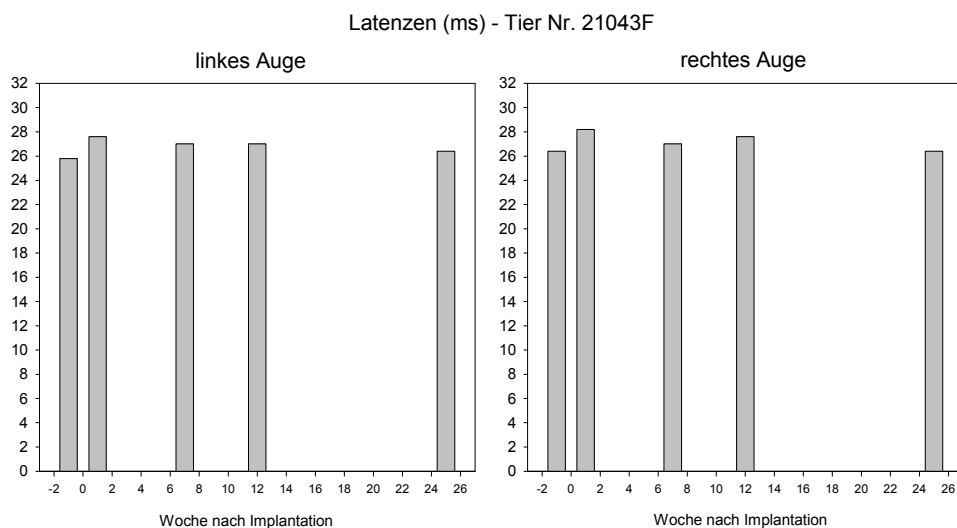


Abbildung 174: Latenzen ( $\mu\text{V}$ ) der b-Welle des photopischen ERGs, stimuliert durch weiße Blitze ( $2570 \text{ mcds/m}^2$ ), von Tier 21043F (linkes und rechtes Auge) vor Implantation und in Woche 1, 7, 12 und 25 nach Implantation

Die Latenzen der b-Welle lagen alle im definierten Normbereich (Mittelwert  $\pm$  2-fache Standardabweichung).

Aus dem gebildeten Quotienten rechtes/linkes Auge in Abb. 175 wird ersichtlich, dass die Latenzen im rechten und linken Auge nahezu identisch waren.

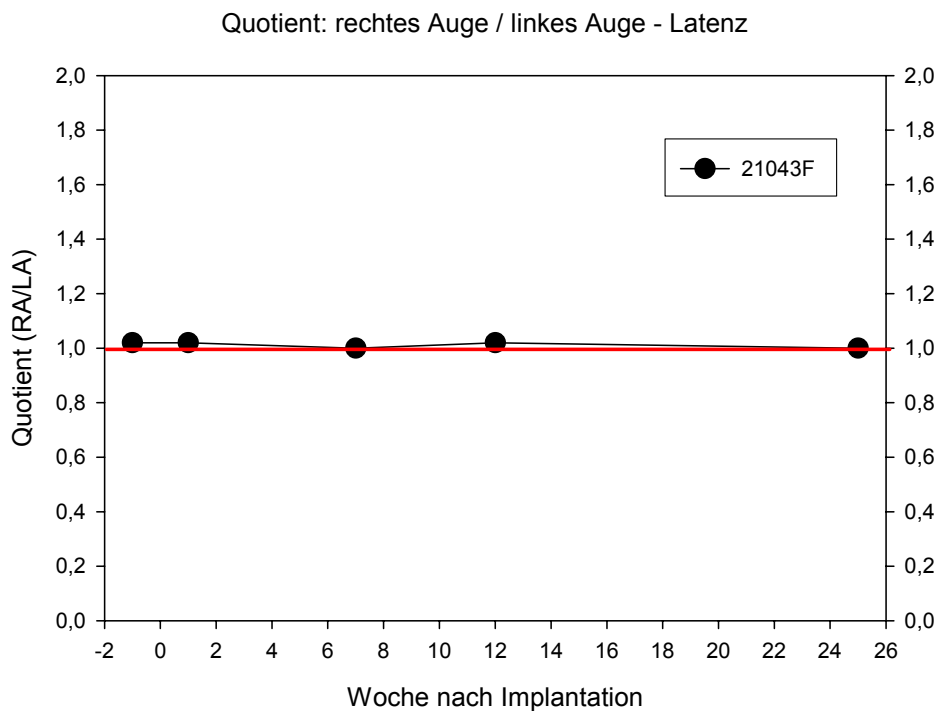


Abbildung 175: Quotient (rechtes/linkes Auge) der Latenzen der b-Welle des photopischen ERGs, stimuliert durch weiße Blitze ( $2570 \text{ mcds/m}^2$ ), von Tier 21043F vor Implantation und in Woche 1, 7, 12 und 25 nach Implantation

Die Amplituden der a-Welle des photopischen ERGs (Stimulation mit einem weißen Blitz, Abb. 176) zeigten größere Unterschiede während der Untersuchungsdauer. Diese Unterschiede zeigten sich auch im Vergleich vom linken und rechten Auge. Die Werte des linken Auges lagen zwischen 18 und  $26 \mu\text{V}$ , die des rechten Auges zwischen 13 und  $25 \mu\text{V}$ . Die geringsten Amplituden wurden im linken Auge in Woche 12 nach Implantation gemessen und im rechten Auge in Woche 1 und 12 nach Implantation.

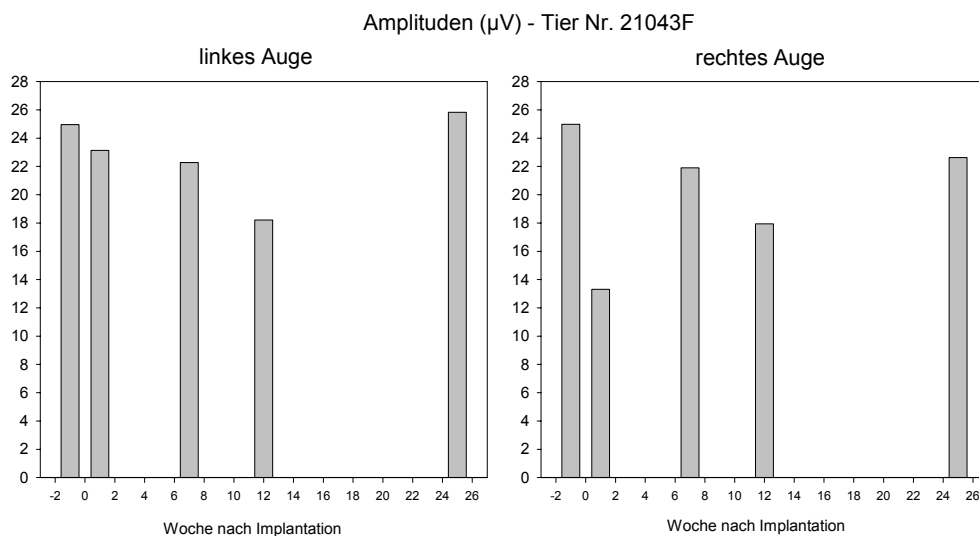


Abbildung 176: Amplituden ( $\mu\text{V}$ ) der a-Welle des photopischen ERGs, stimuliert durch weiße Blitze ( $2570 \text{ mcds/m}^2$ ), von Tier 21043F (linkes und rechtes Auge) vor Implantation und in Woche 1, 7, 12 und 25 nach Implantation

Die Amplituden der a-Welle lagen alle im definierten Normbereich (Mittelwert  $\pm$  2-fache Standardabweichung).

Der Quotient rechtes/linkes Auge in Abb. 177 zeigt, dass auch die Amplitude der a-Welle im rechten Auge in Woche 1 nach Implantation unter dem Wert des linken Auges lag.

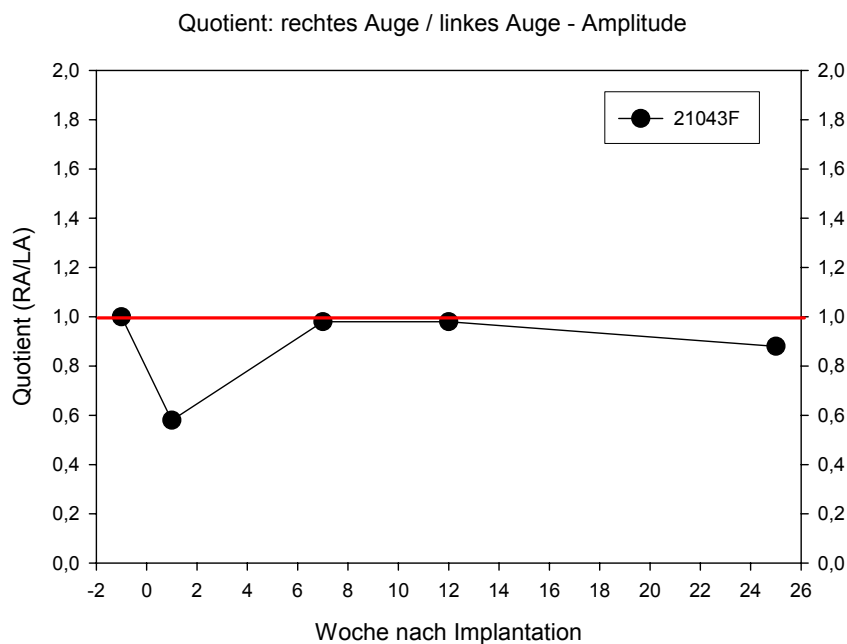


Abbildung 177: Quotient (rechtes/linkes Auge) der Amplituden der a-Welle des photopischen ERGs, stimuliert durch weiße Blitze ( $2570 \text{ mcds/m}^2$ ), von Tier 21043F vor Implantation und in Woche 1, 7, 12 und 25 nach Implantation

Die Latenzen der a-Welle des photopischen ERGs (Stimulation mit weißem Blitz, Abb. 178) zeigten zwischen dem linken und rechten Auge bzw. an den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten geringe Unterschiede. Die Werte beider Augen lagen zwischen 13,2 und 15,0 ms. Die längsten Latenzen wurden in beiden Augen in Woche 1 nach Implantation festgestellt.

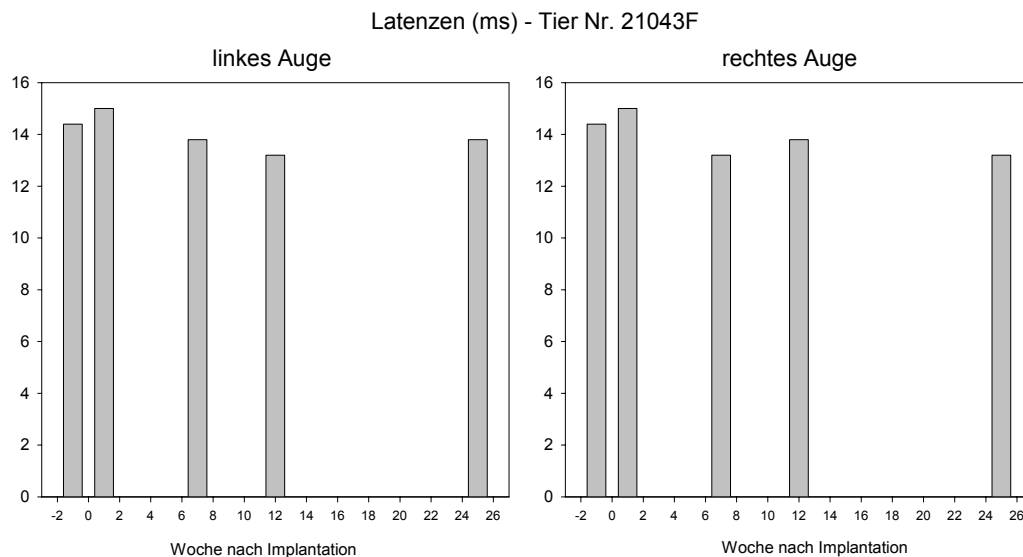


Abbildung 178: Latenzen (ms) der a-Welle des photopischen ERGs, stimuliert durch weiße Blitze ( $2570 \text{ mcds/m}^2$ ), von Tier 21043F (linkes und rechtes Auge) vor Implantation und in Woche 1, 7, 12 und 25 nach Implantation

Im rechten Auge lagen die Amplitudenwerte in Woche 7 und 25 nach Implantation und im linken Auge in Woche 12 nach Implantation außerhalb des definierten Normbereichs (Mittelwert  $\pm$  2-fache Standardabweichung).

Aus dem gebildeten Quotienten rechtes/linkes Auge in Abb. 179 wird ersichtlich, dass die Latenzen im rechten und linken Auge während des gesamten Untersuchungszeitraumes sehr ähnlich waren.



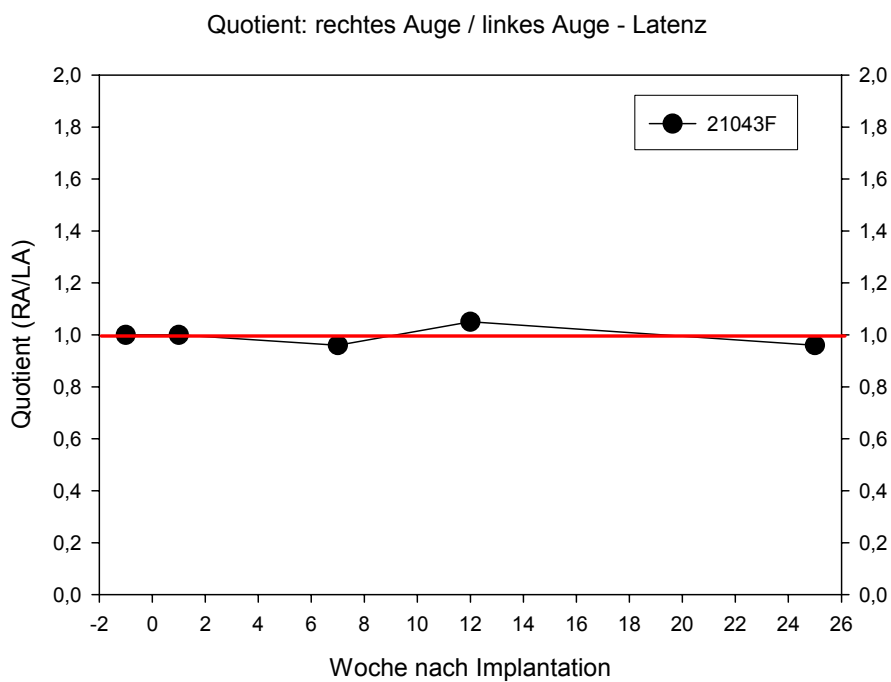


Abbildung 179: Quotient (rechtes/linkes Auge) der Latenzen der a-Welle des photopischen ERGs, stimuliert durch weiße Blitze ( $2570 \text{ mcds/m}^2$ ), von Tier 21043F vor Implantation und in Woche 1, 7, 12 und 25 nach Implantation

### 3.4.6. Visuell Evozierte Potentiale (VEPs)

Die Amplituden der visuell evozierten Potentiale (Abb. 180) waren in Woche 3 und 25 nach Implantation deutlich geringer im Vergleich zu den Werten vor Implantation oder den Ergebnissen in Woche 7 und 12 nach Implantation. Die Amplituden lagen während des gesamten Untersuchungszeitraumes bei Werten zwischen 46 und 69  $\mu\text{V}$ . Die anschließende Abbildung zeigt die Werte über 6 Monate.

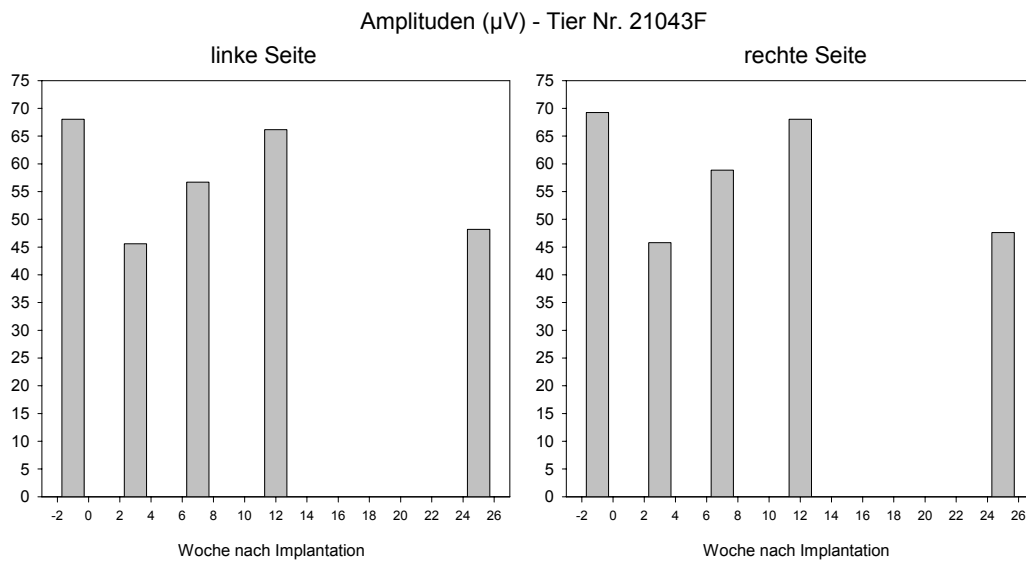


Abbildung 180: Amplituden ( $\mu\text{V}$ ) der visuell evozierten Potentiale (stimuliert mit einer Blitzintensität von  $6430 \text{ mcds/m}^2$ , weißer Blitz) von Tier 21043F (rechte und linke Seite) vor Implantation und in Woche 3, 7, 12 und 25 nach Implantation

Die längsten Latenzen der visuell evozierten Potentiale von Tier 21043F (Abb. 181) wurden vor der Implantation festgestellt (links:  $79,2 \text{ ms}$ ; rechts  $80,0 \text{ ms}$ ). An den darauffolgenden 3 Untersuchungszeitpunkten lagen die Werte sehr konstant zwischen  $64,8$  und  $67,2 \text{ ms}$  mit einem leichten Anstieg der Latenzen in Woche 25 nach Implantation ( $71,2 \text{ ms}$  auf beiden Seiten).

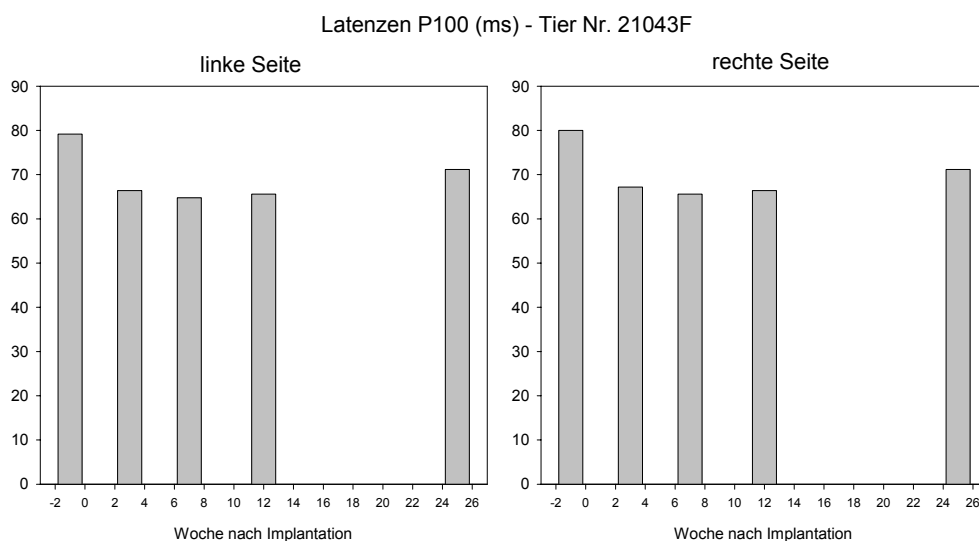


Abbildung 181: Latenzen P100 (ms) der visuell evozierten Potentiale (stimuliert mit einer Blitzintensität von  $6430 \text{ mcds/m}^2$ , weißer Blitz) von Tier 21043F (rechte und linke Seite) vor Implantation und in Woche 3, 7, 12 und 25 nach Implantation

### 3.4.7. Histologie

Auch bei Tier 21043F hatte sich eine Bindegewebshülle um das Implantat und um den Bereich der Fäden gebildet (Abb. 182). Diese Bereiche zeigten minimale zelluläre und proliferative Reaktionen (Abb. 183).

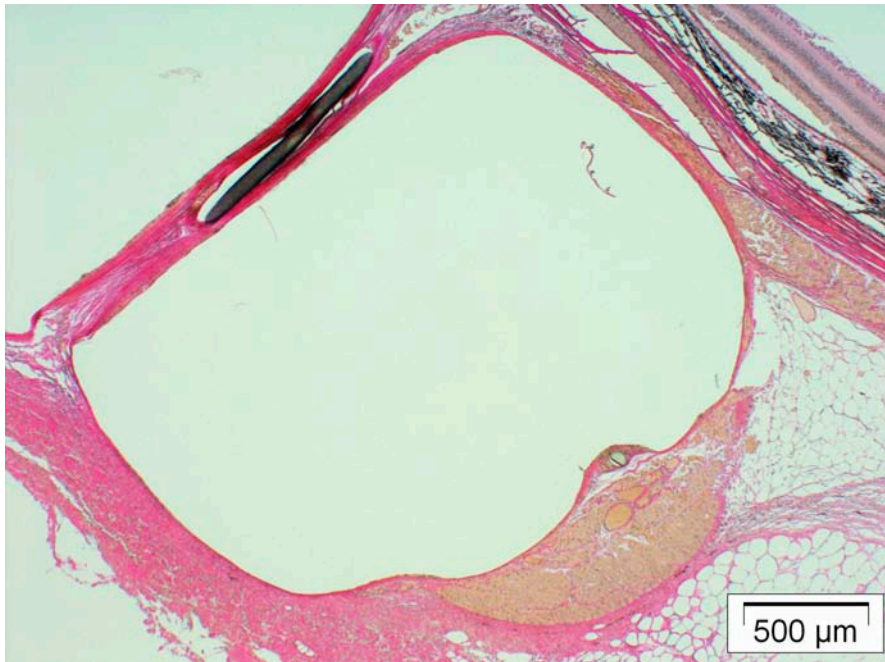


Abbildung 182: histologischer Schnitt im Bereich der Bindegewebskapsel von Tier 21043F (EvG Färbung, Vergr. 20fach)

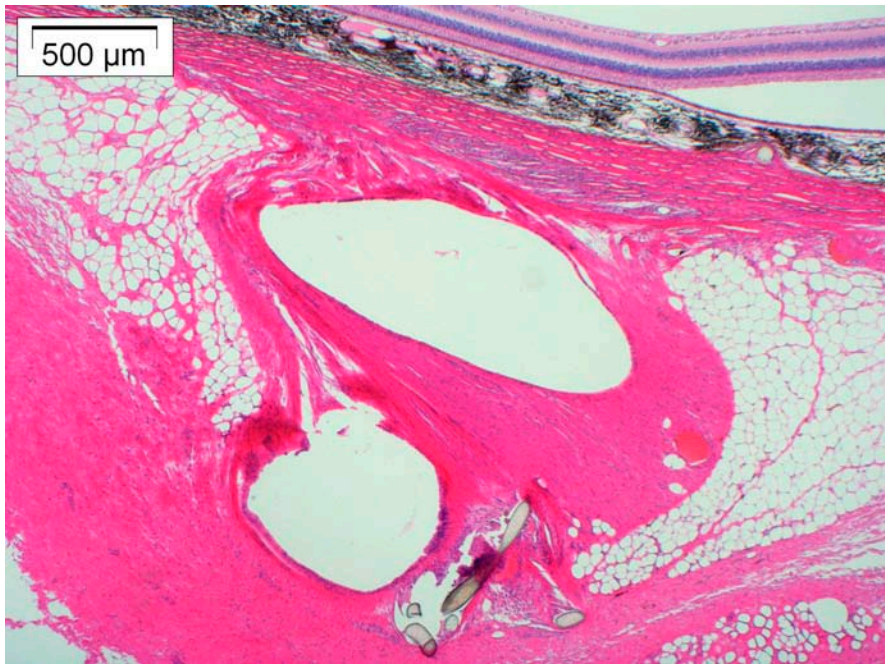


Abbildung 183: histologischer Schnitt im Bereich des Nahtmaterials von Tier 21043F (HE Färbung, Vergr. 20fach)

Auf den histologischen Schnitten konnte nur die Penetration der Sklera, nicht aber der gesamten Retina gezeigt werden. Zentral ist als Aussparung die Position der Elektrode zu erkennen (\*\* in Abb. 184). Die Penetrationsstellen zeigten minimale bis leichte Entzündungsherde. Abbildung 184 zeigt den Bereich der 1. Penetrationsstelle und Abb. 185 den der 2. und 3. Penetrationsstelle.

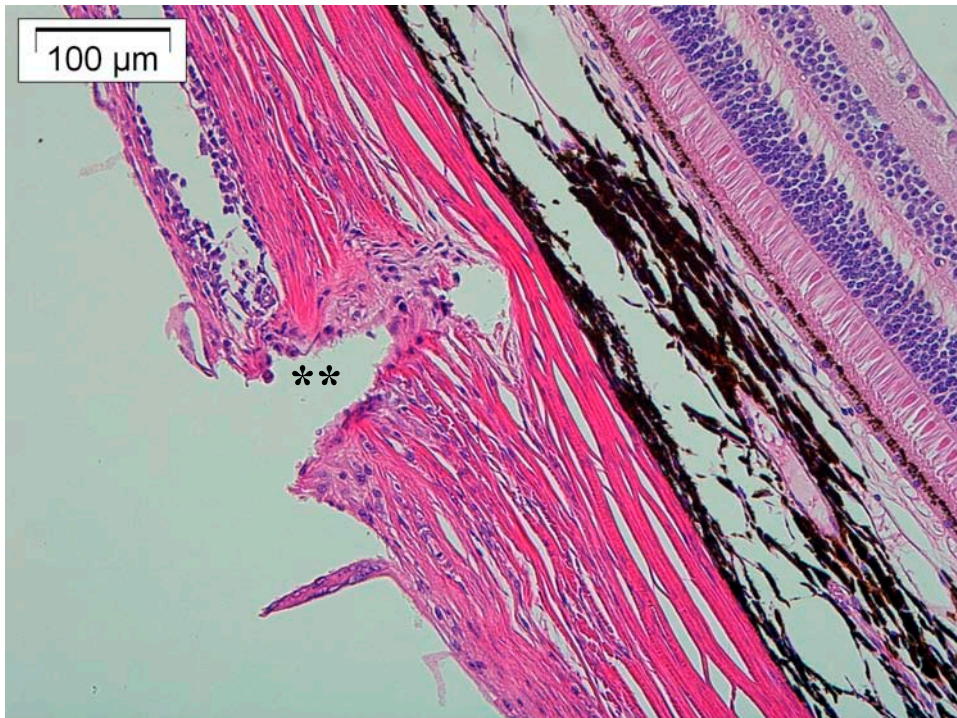


Abbildung 184: histologischer Schnitt im Bereich der 1. Penetrationsstelle von Tier 21043F (HE Färbung, Vergr. 100fach)

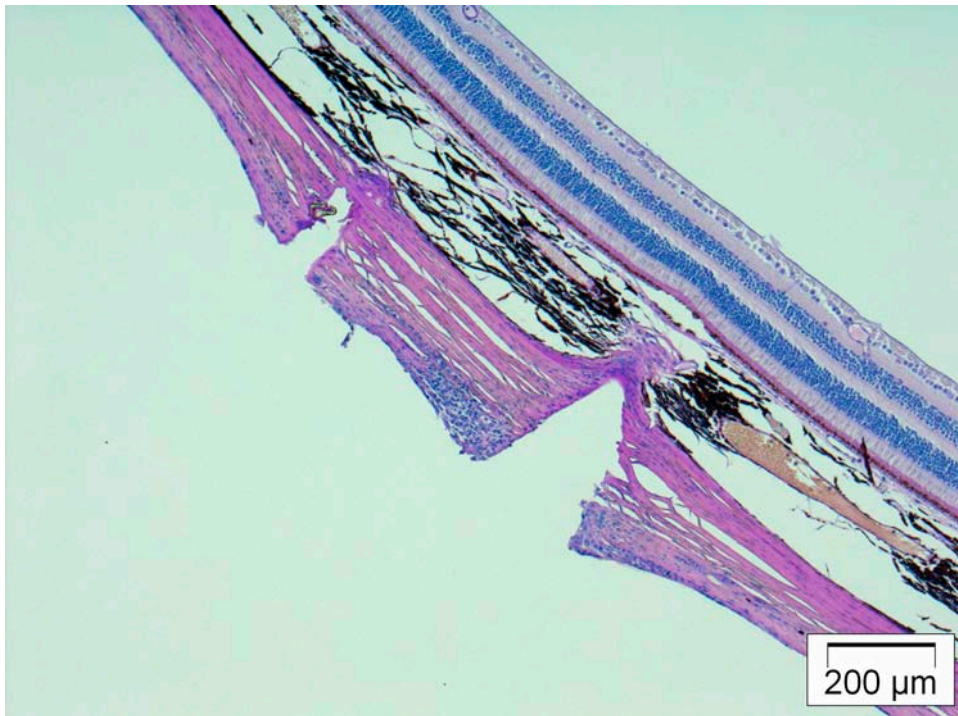


Abbildung 185: histologischer Schnitt im Bereich der 2. und 3. Penetrationsstelle von Tier 21043F (PAS Färbung, Vergr. 40fach)



### 3.5. Tier Nummer 22104M (10 Elektroden)

#### 3.5.1. Klinische Beobachtung

Bei Tier 22104M zeigte das rechte, implantierte Auge am Tag nach der Operation und an den darauf folgenden 3 Tagen eine leichte Schwellung. Während der weiteren Dauer der Beobachtung gab es keine auffälligen klinischen Befunde mehr.

#### 3.5.2. Klinische Pathologie

Das C-reaktive Protein stieg nach Implantation in Woche 1 nach Implantation auf 1,6 mg/l an. In den Wochen 7, 12 und 25 nach Implantation lagen die Werte dann zwischen 0 und 0,33 mg/l. Den graphischen Verlauf der Werte des C-reaktiven Proteins zeigt Abbildung 186.

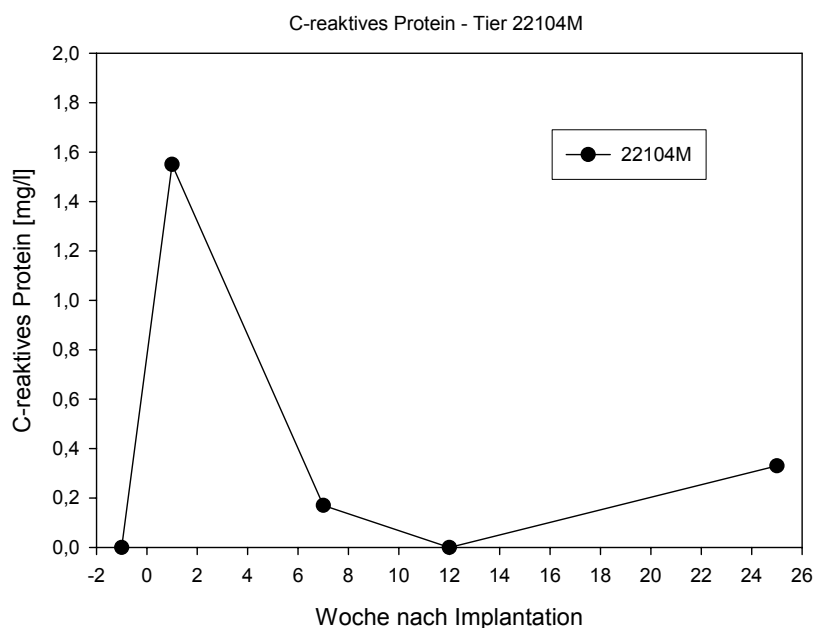


Abbildung 186: C-reaktives Protein (mg/l) des Tieres 22104M vor Implantation und in Woche 1, 7, 12 und 25 nach Implantation

#### 3.5.3. Ophthalmoskopie, Fundusfotographie und Fluoreszenzangiographie

Direkt nach Implantation war funduskopisch bereits zu erkennen, dass eine Elektrode penetriert hatte (← Abb. 187). Diese Elektrode hatte ein Gefäß getroffen, doch es kam nicht zu einer Blutung. Weitere fünf Elektroden waren in Form einer Impression anhand des Reflexverhaltens des Augenhintergrundes auszumachen.

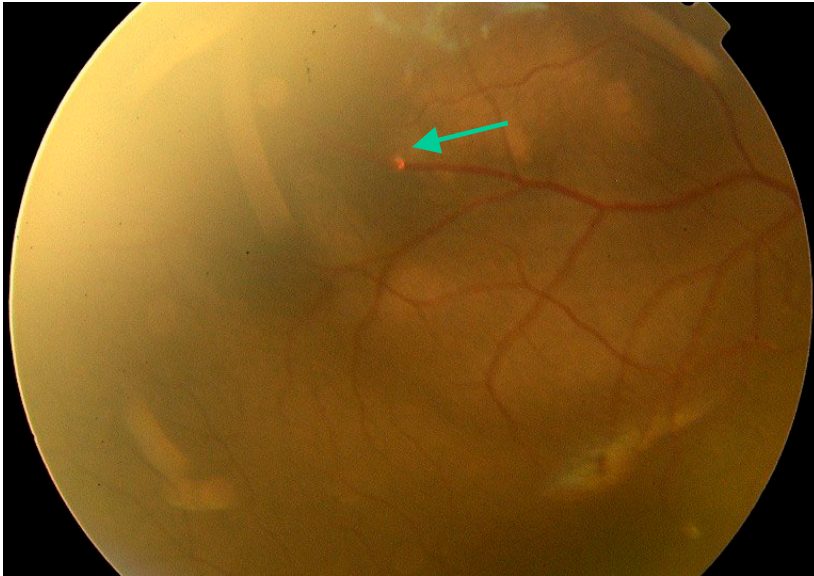


Abbildung 187: Fundusfoto von Tier 22104M direkt nach Implantation

Während der Woche 2 nach Implantation waren alle Elektroden (1-10 in Abb. 188) auf dem Fundusfoto sichtbar, aber noch nicht alle vollständig penetriert. Es wurden keinerlei Reizzustände oder andere Veränderungen festgestellt. Die Netzhaut lag in allen Bereichen an.

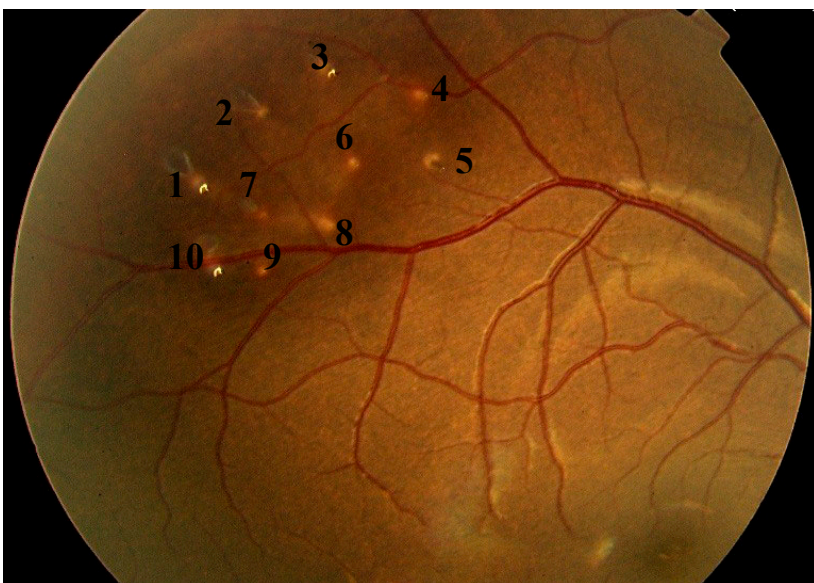


Abbildung 188: Fundusfoto von Tier 22104M in Woche 2 nach Implantation

In Woche 13 nach Implantation waren dann alle Elektroden eindeutig komplett penetriert (Abb. 189). Es wurden ebenfalls keine anderen Veränderungen festgestellt

und die Netzhaut lag in allen Bereichen an. Dieser Zustand blieb während des gesamten Untersuchungszeitraumes stabil.

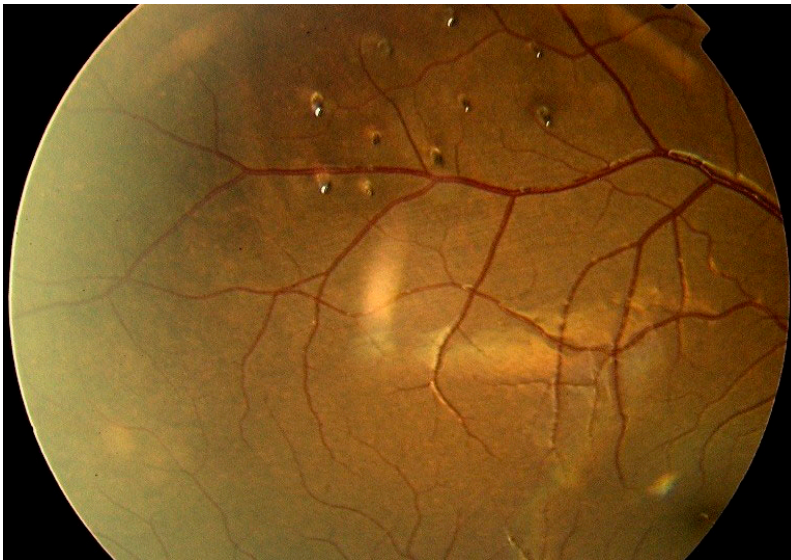


Abbildung 189: Fundusfoto von Tier 22104M in Woche 13 nach Implantation

Die Fluoreszenzangiographie zeigte, sowohl im frühen Stadium (12 Sekunden nach Injektion, Abb. 190) als auch im späten Stadium (ca. 10 Minuten nach Injektion, Abb. 191), einen minimalen Fluoreszeinaustritt in einem sehr engen Bereich um die Elektroden herum. Ansonsten wurden keine Veränderungen während des gesamten Untersuchungszeitraumes bei der Fluoreszenzangiographie festgestellt.

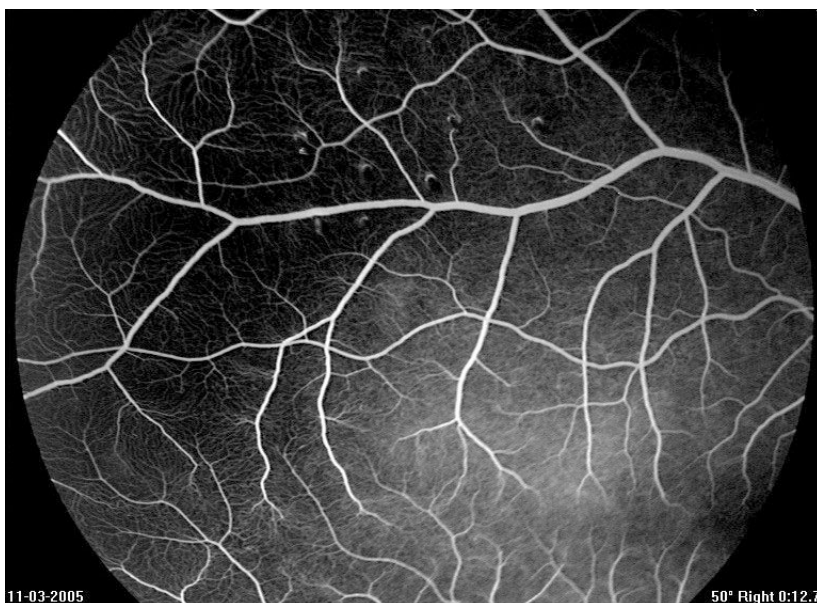


Abbildung 190: Fluoreszenzangiographie (1) von Tier 22104M in Woche 13 nach Implantation ca. 12 Sekunden nach Injektion von Fluoreszein





Abbildung 191: Fluoreszenzangiographie (2) von Tier 22104M in Woche 13 nach Implantation ca. 9 Minuten und 26 Sekunden nach Injektion von Fluoreszein

#### **3.5.4. Augeninnendruck Messungen**

Der Augeninnendruck des implantierten Auges zeigte in Woche 3 nach Implantation (10 mmHg) einen deutlichen Unterschied im Vergleich zum nicht implantierten Auge (14 mmHg), wobei der Augeninnendruck des rechten Auges deutlich niedriger war als der des linken Auges. Bei allen anderen Messungen wurden für das rechte und linke Auge ähnliche Werte gemessen. Die Werte lagen vor der Implantation bei 13 mmHg im linken und bei 15 mmHg im rechten Auge und in Woche 26 nach Implantation bei 12 mmHg im linken und bei 13 mmHg im rechten Auge. Abbildung 192 zeigt den Verlauf über 6 Monate.

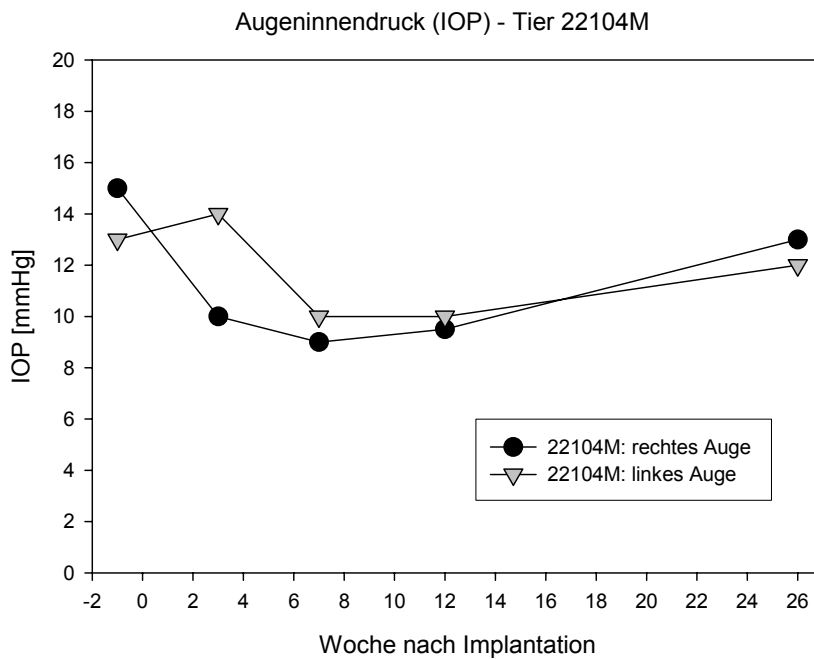


Abbildung 192: Augeninnendruck des rechten und linken Auges von Tier 22104M vor Implantation und in Woche 3, 7, 12 und 26 nach Implantation

### 3.5.5. Elektroretinographie (ERG)

Die Amplituden der b-Welle des skotopischen ERGs zeigten in beiden Augen einen ähnlichen Verlauf (Abb. 193). In Woche 12 nach Implantation waren die Werte der Amplituden im linken Auge niedriger als die im rechten Auge.

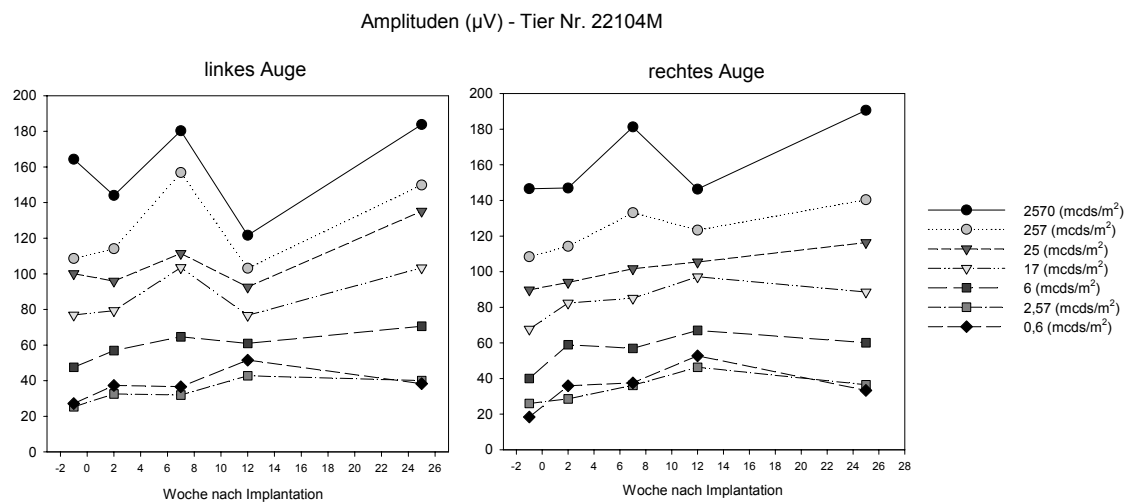


Abbildung 193: Amplituden (µV) der b-Welle des skotopischen ERGs mit 7 ansteigenden Blitzintensitäten (0,6; 2,57; 6; 17; 25; 257 und 2570 mcDs/m<sup>2</sup>, weißer Blitz) von Tier 22104M (linkes und rechtes Auge) vor Implantation und in Woche 2, 7, 12 und 25 nach Implantation

Die Amplituden der b-Welle des skotopischen ERGs lagen alle im definierten Normbereich (Mittelwert  $\pm$  2-fache Standardabweichung).

Der Quotient rechtes/linkes Auge in Abb. 194 zeigt, dass es leichte Unterschiede zwischen dem rechten und linken Auge während des Untersuchungszeitraumes gab, aber keine eindeutigen Tendenzen zu erkennen sind.

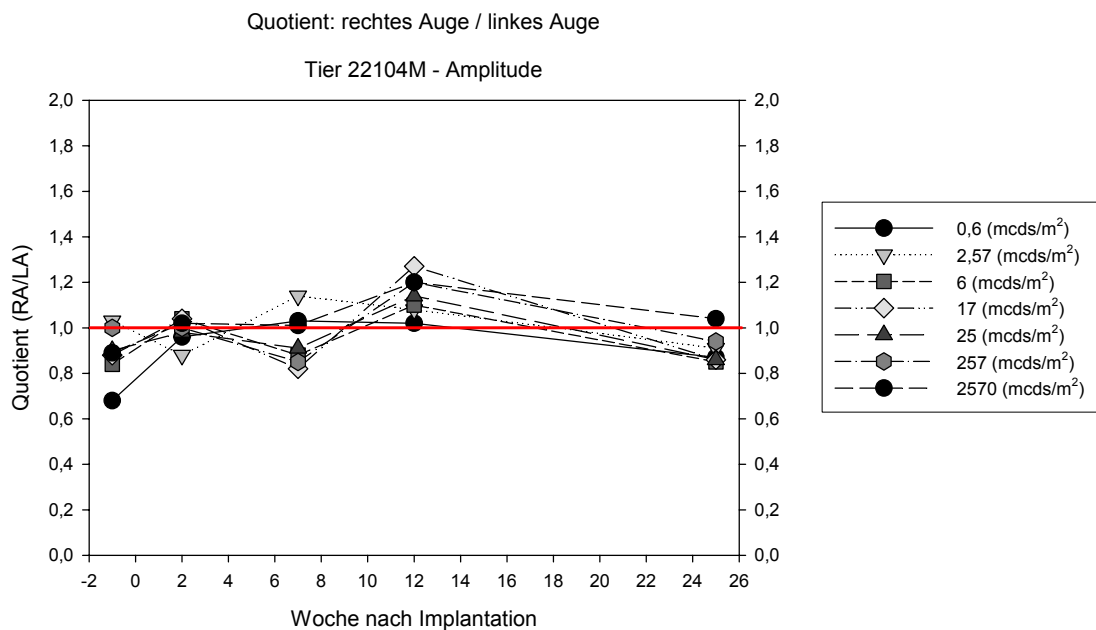


Abbildung 194: Quotient (rechtes/linkes Auge) der Amplituden der b-Welle des skotopischen ERGs mit 7 ansteigenden Blitzintensitäten (0,6; 2,57; 6; 17; 25; 257 und 2570 mcds/m<sup>2</sup>, weißer Blitz) von Tier 22104M vor Implantation und in Woche 2, 7, 12 und 25 nach Implantation

Auch die Latenzen verliefen bei beiden Augen sehr ähnlich (Abb. 195). Lediglich bei den Werten vor Implantation waren die Latenzen des rechten Auges kürzer als die des linken. In Woche 2 nach Implantation wurden in beiden Augen die längsten Latenzen gemessen. Ansonsten blieben die Werte im Laufe des Untersuchungszeitraumes relativ konstant.

In Woche 2 lagen die Werte der Latenzen in beiden Augen bei den Blitzintensitäten 0,64; 2,57 und 6 mcds/m<sup>2</sup> außerhalb des definierten Normbereichs (Mittelwert  $\pm$  2-fache Standardabweichung) und im linken Auge war dies in Woche 25 nach Implantation bei einer Blitzintensität von 2570 mcds/m<sup>2</sup> der Fall.

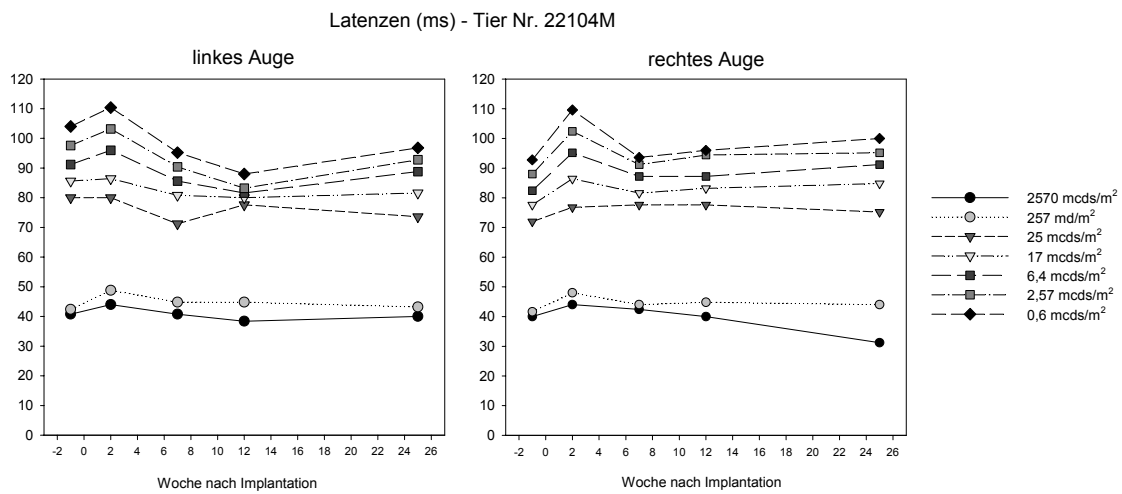


Abbildung 195: Latenzen (ms) der b-Welle des skotopischen ERGs mit 7 ansteigenden Blitzintensitäten (0,6; 2,57; 6; 17; 25; 257 und 2570 mcDs/m<sup>2</sup>, weißer Blitz) von Tier 22104M (linkes und rechtes Auge) vor Implantation und in Woche 2, 7, 12 und 25 nach Implantation

Aus dem gebildeten Quotienten rechtes/linkes Auge in Abb. 196 wird ersichtlich, dass die Latenzen im rechten und linken Auge sehr ähnlich waren.

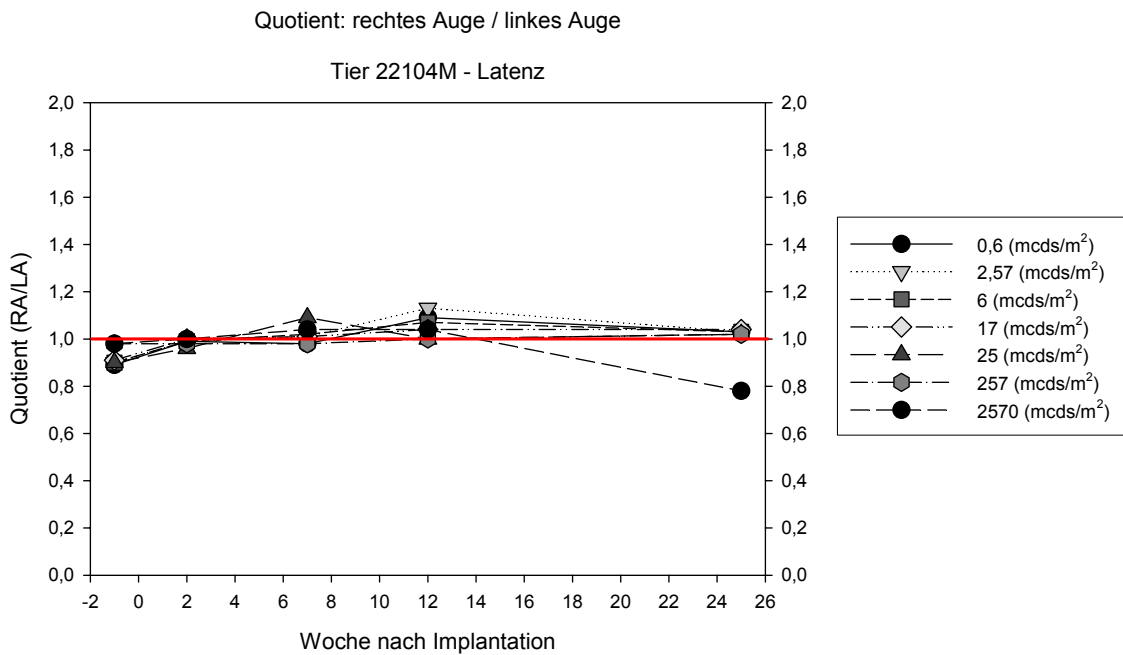


Abbildung 196: Quotient (rechtes/linkes Auge) der Latenzen der b-Welle des skotopischen ERGs mit 7 ansteigenden Blitzintensitäten (0,6; 2,57; 6; 17; 25; 257 und 2570 mcDs/m<sup>2</sup>, weißer Blitz) von Tier 22104M vor Implantation und in Woche 2, 7, 12 und 25 nach Implantation

Die Amplituden der a-Welle des skotopischen ERGs lagen im linken Auge zwischen 76 und 119  $\mu\text{V}$  und im rechten Auge zwischen 68 und 106  $\mu\text{V}$  (Abb. 197). Dabei wurden die niedrigsten Amplituden vor Implantation und in Woche 2 nach Implantation gemessen.

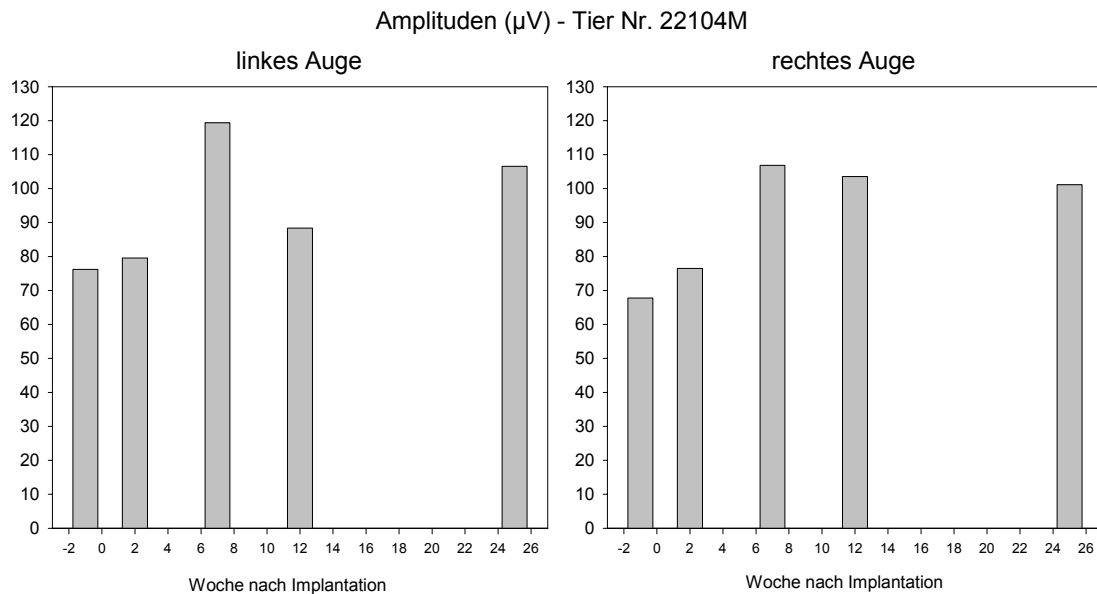


Abbildung 197: Amplituden ( $\mu\text{V}$ ) der a-Welle des skotopischen ERGs (Blitzintensität  $2570 \text{ mcds/m}^2$ , weißer Blitz) von Tier 22104M (linkes und rechtes Auge) vor Implantation und in Woche 2, 7, 12 und 25 nach Implantation

Die Amplituden der a-Welle des skotopischen ERGs lagen alle im definierten Normbereich (Mittelwert  $\pm$  2-fache Standardabweichung).

Der Quotient rechtes/linkes Auge in Abb. 198 zeigt, dass die Amplituden der a-Welle im rechten und linken Auge sehr ähnlich waren. Eine geringfügig größere Amplitude des rechten Auges ist in Woche 12 nach Implantation gemessen worden.

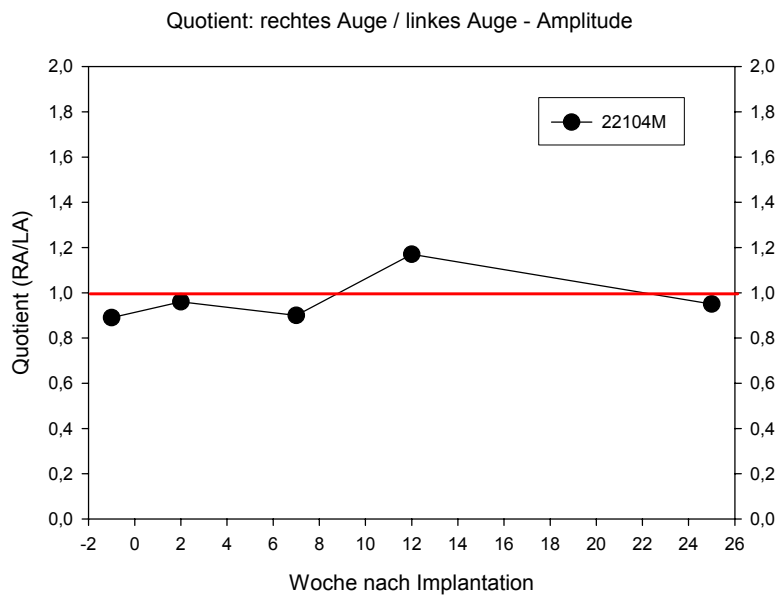


Abbildung 198: Quotient (rechtes/linkes Auge) der Amplituden der a-Welle des skotopischen ERGs (Blitzintensität  $2570 \text{ mcds/m}^2$ , weißer Blitz) von Tier 22104M vor Implantation und in Woche 2, 7, 12 und 25 nach Implantation

Die Latenzen der a-Welle des skotopischen ERGs lagen im linken Auge zwischen 15,2 und 20,0 ms, wobei die längsten Latenzen vor Implantation und in Woche 26 nach Implantation (20,0 ms) gemessen wurden. Die Werte des rechten Auges lagen zwischen 15,2 und 18,4 ms. Auch hier wurden die längsten Latenzen vor Implantation (18,4 ms) und in Woche 26 nach Implantation (17,6 ms) gemessen. Abbildung 199 zeigt den Verlauf über 6 Monate.

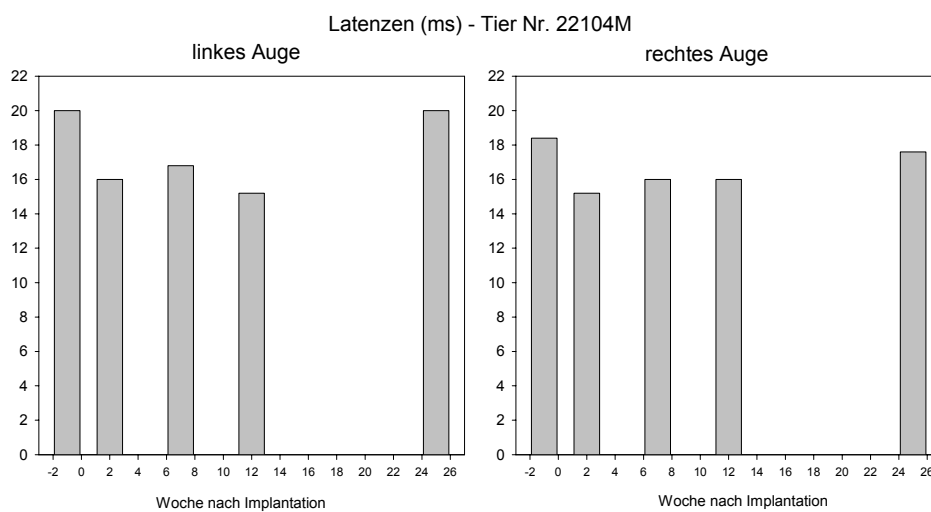


Abbildung 199: Latenzen (ms) der a-Welle des skotopischen ERGs (Blitzintensität  $2570 \text{ mcds/m}^2$ , weißer Blitz) von Tier 22104M (linkes und rechtes Auge) vor Implantation und in Woche 2, 7, 12 und 25 nach Implantation

Die Latenzen der a-Welle des skotopischen ERGs lagen alle im definierten Normbereich (Mittelwert  $\pm$  2-fache Standardabweichung).

Aus dem gebildeten Quotienten rechtes/linkes Auge in Abb. 200 wird ersichtlich, dass die Latenzen im rechten und linken Auge sehr ähnlich waren.

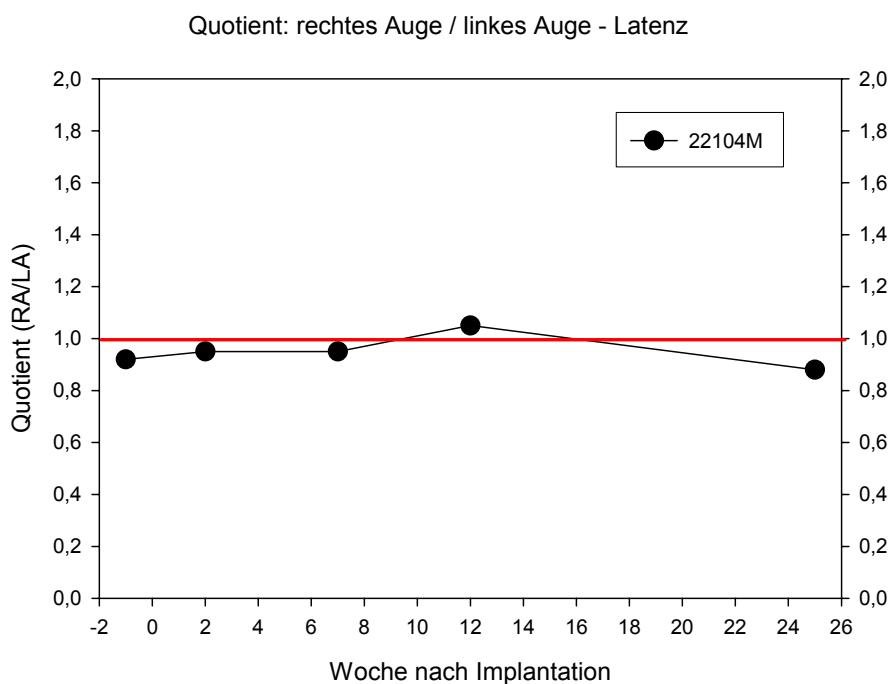


Abbildung 200: Quotient (rechtes/linkes Auge) der Latenzen der a-Welle des skotopischen ERGs (Blitzintensität 2570 mcDs/m<sup>2</sup>, weißer Blitz) von Tier 22104M vor Implantation und in Woche 2, 7, 12 und 25 nach Implantation

Die Amplituden des oszillatorischen Potentials verhielten sich im linken und rechten Auge sehr ähnlich (Abb. 201). Die höchsten Werte wurden in beiden Augen vor Implantation und in Woche 26 nach Implantation gemessen. Im linken Auge betragen die Werte 27 mV vor Implantation und 29  $\mu$ V in Woche 26 nach Implantation. Im rechten Auge lagen die Werte bei 28  $\mu$ V vor Implantation und bei 30  $\mu$ V in Woche 26 nach Implantation.

Die Amplituden lagen alle im definierten Normbereich (Mittelwert  $\pm$  2-fache Standardabweichung).

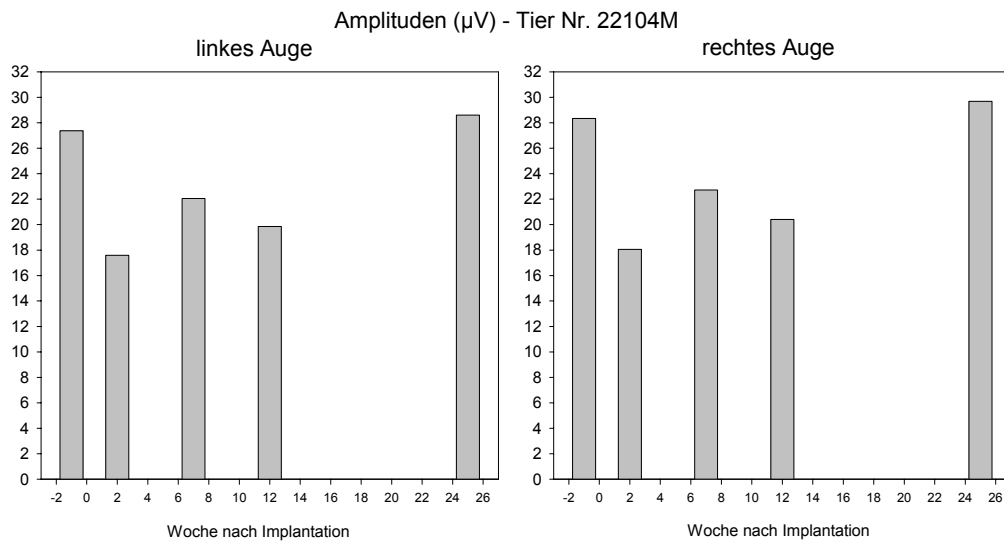


Abbildung 202: Amplituden ( $\mu\text{V}$ ) des oszillatorischen Potentials (Blitzintensität  $6430 \text{ mcds/m}^2$ , weißer Blitz) von Tier 22104M (linkes und rechtes Auge) vor Implantation und in Woche 2, 7, 12 und 25 nach Implantation

Der Quotient rechtes/linkes Auge in Abb. 202 zeigt, dass die Amplituden des oszillatorischen Potentials im rechten und linken Auge nahezu identisch waren.

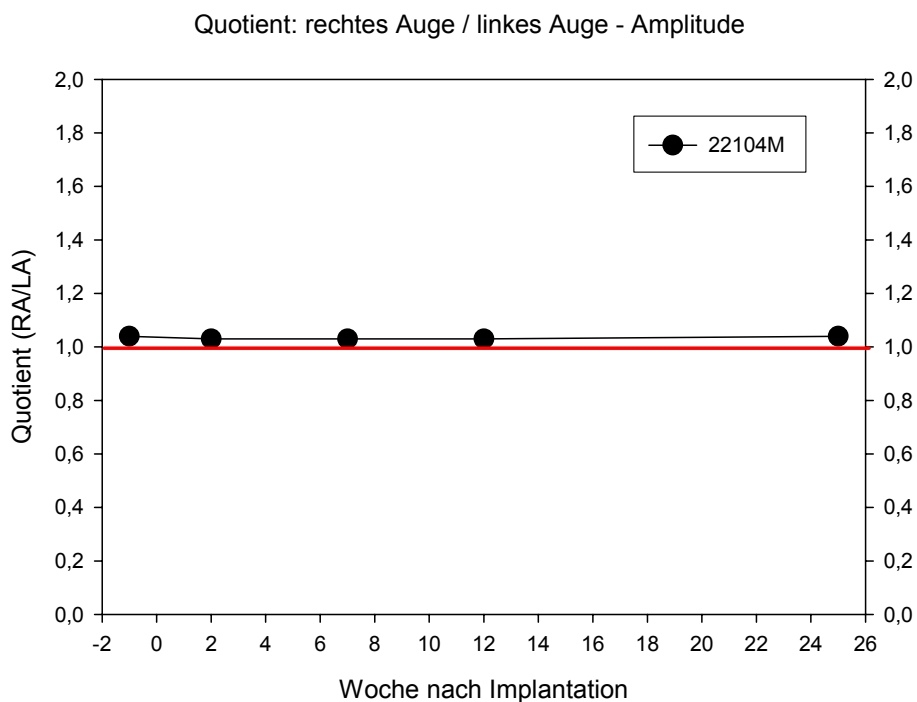


Abbildung 202: Quotient (rechtes/linkes Auge) der Amplituden des oszillatorischen Potentials (Blitzintensität  $6430 \text{ mcds/m}^2$ , weißer Blitz) von Tier 22104M vor Implantation und in Woche 2, 7, 12 und 25 nach Implantation



Die Latenzen des oszillatorischen Potentials zeigten im linken und rechten Auge nahezu identische Werte (Abb. 203). In beiden Augen lagen die Werte zwischen 21,6 und 22,8 ms, wobei die längsten Latenzen in beiden Augen in Woche 2 nach Implantation gemessen wurden.

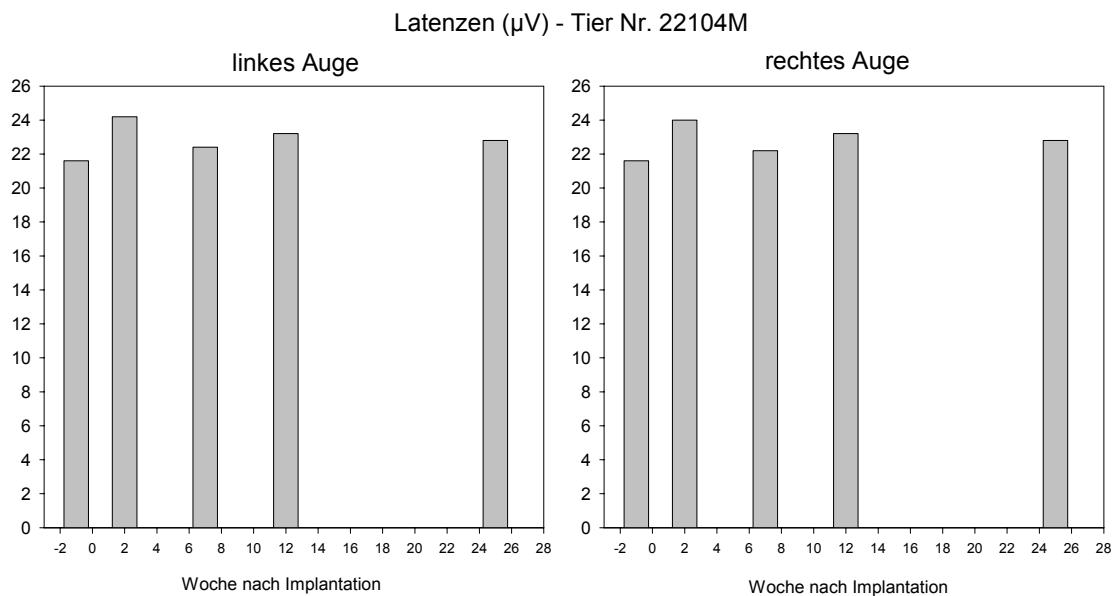


Abbildung 203: Latenzen (ms) des oszillatorischen Potentials (Blitzintensität  $6430 \text{ mcds/m}^2$ , weißer Blitz) von Tier 22104M (linkes und rechtes Auge) vor Implantation und in Woche 2, 7, 12 und 25 nach Implantation

Mit Ausnahme der Woche 1 (beide Augen) lagen alle Latenzen innerhalb des definierten Normbereichs (Mittelwert  $\pm$  2-fache Standardabweichung).

Aus dem gebildeten Quotienten rechtes/linkes Auge in Abb. 204 wird ersichtlich, dass die Latenzen im rechten und linken Auge nahezu identisch waren.

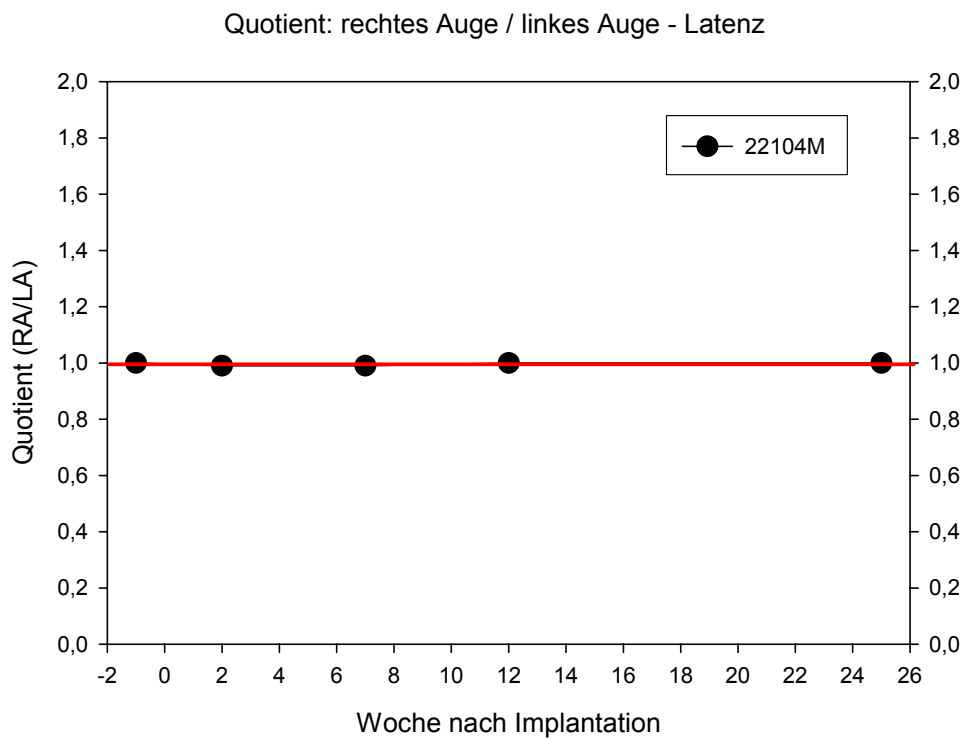


Abbildung 204: Quotient (rechtes/linkes Auge) der Latenzen des oszillatorischen Potentials (Blitzintensität  $6430 \text{ mcds/m}^2$ , weißer Blitz) von Tier 22104M vor Implantation und in Woche 2, 7, 12 und 25 nach Implantation

Die Amplituden des Flicker ERGs direkt nach Einsetzen der Hintergrundbeleuchtung (1. Flicker) waren während des gesamten Untersuchungszeitraumes relativ konstant. Im linken Auge lagen die Werte zwischen  $42$  und  $56 \mu\text{V}$  und im rechten Auge zwischen  $45$  und  $51 \mu\text{V}$ . Die höchsten Amplituden wurden in beiden Augen in Woche 26 nach Implantation gemessen. Beim Flicker 10 Minuten nach Einsetzen der Hintergrundbeleuchtung (2. Flicker) lagen die Werte des linken Auges zwischen  $62$  und  $86 \mu\text{V}$  und die des rechten Auges zwischen  $61$  und  $80 \mu\text{V}$ . In beiden Augen wurden die höchsten Amplituden ebenfalls in Woche 26 nach Implantation gemessen. Abb. 205 zeigt das 1. und 2. Flicker ERG über den gesamten Untersuchungszeitraum.

Die Amplituden des Flicker ERGs lagen alle im definierten Normbereich (Mittelwert  $\pm$  2-fache Standardabweichung).

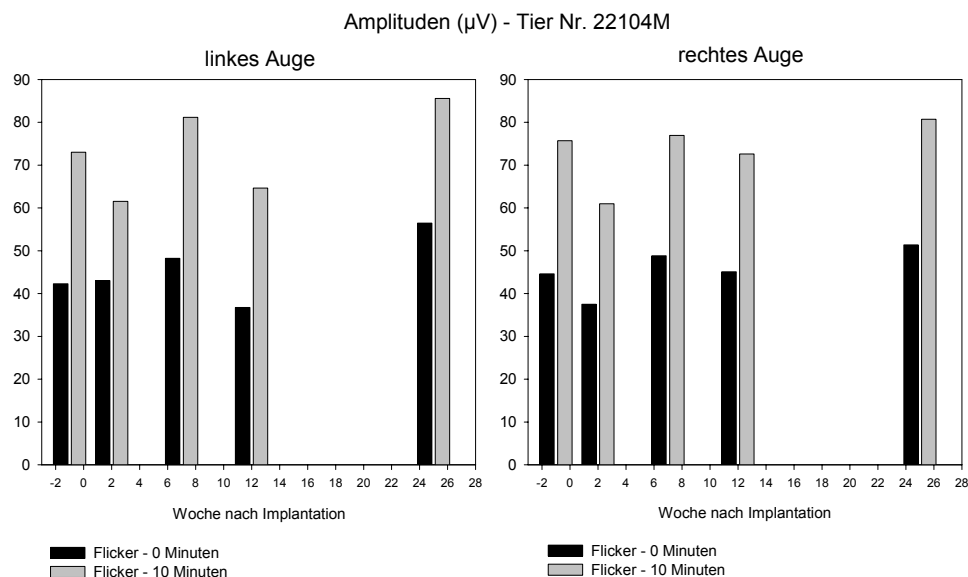


Abbildung 205: Amplituden ( $\mu\text{V}$ ) des Flicker ERGs (Blitzintensität  $2570 \text{ mcds/m}^2$ ,  $30.1 \text{ Hz}$ ) von Tier 22104M (linkes und rechtes Auge) 0 und 10 Minuten nach Einsetzen der Hintergrundbeleuchtung vor Implantation und in Woche 2, 7, 12 und 25 nach Implantation

Der Quotient rechtes/linkes Auge in Abb. 206 zeigt, dass die Amplituden im rechten und linken Auge sehr ähnlich waren. In Woche 1 waren die Amplituden des rechten Auges geringfügig niedriger, in Woche 12 die des linken Auges.

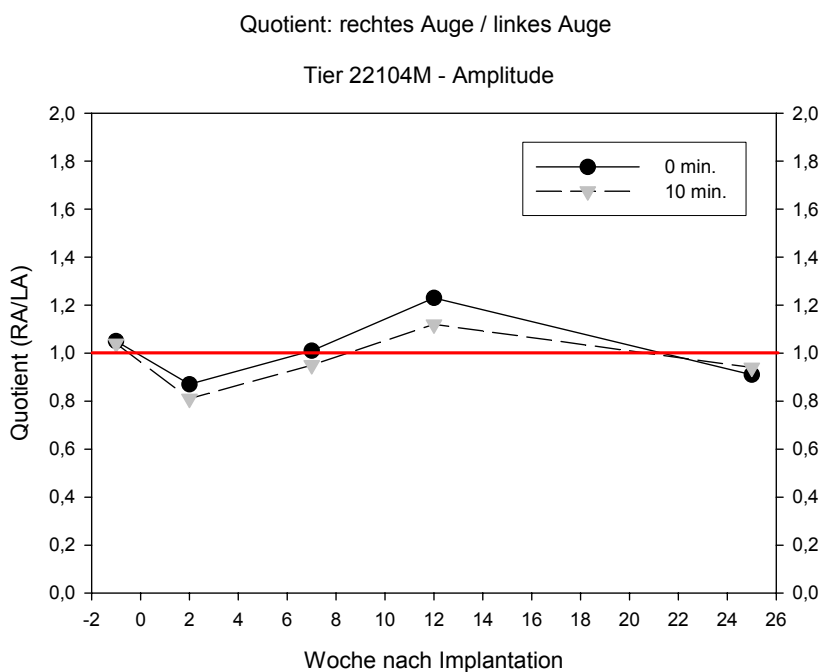


Abbildung 206: Quotient (rechtes/linkes Auge) der Amplituden des Flicker ERGs (Blitzintensität  $2570 \text{ mcds/m}^2$ ,  $30.1 \text{ Hz}$ ) von Tier 22104M 0 und 10 Minuten nach Einsetzen der Hintergrundbeleuchtung vor Implantation und in Woche 2, 7, 12 und 25 nach Implantation

Die Latenzen beider Flicker ERGs blieben im gesamten Untersuchungszeitraum nahezu unverändert. Die Werte des 1. Flicker ERGs lagen im linken Auge zwischen 61,2 und 63,6 ms und im rechten Auge zwischen 61,2 und 65,8 ms. Die längsten Latenzen wurden in beiden Augen in Woche 2 nach Implantation gemessen. Der Verlauf über den gesamten Untersuchungszeitraum ist in Abbildung 207 dargestellt.

Die Latenzen des Flicker ERGs lagen alle im definierten Normbereich (Mittelwert  $\pm$  2-fache Standardabweichung).

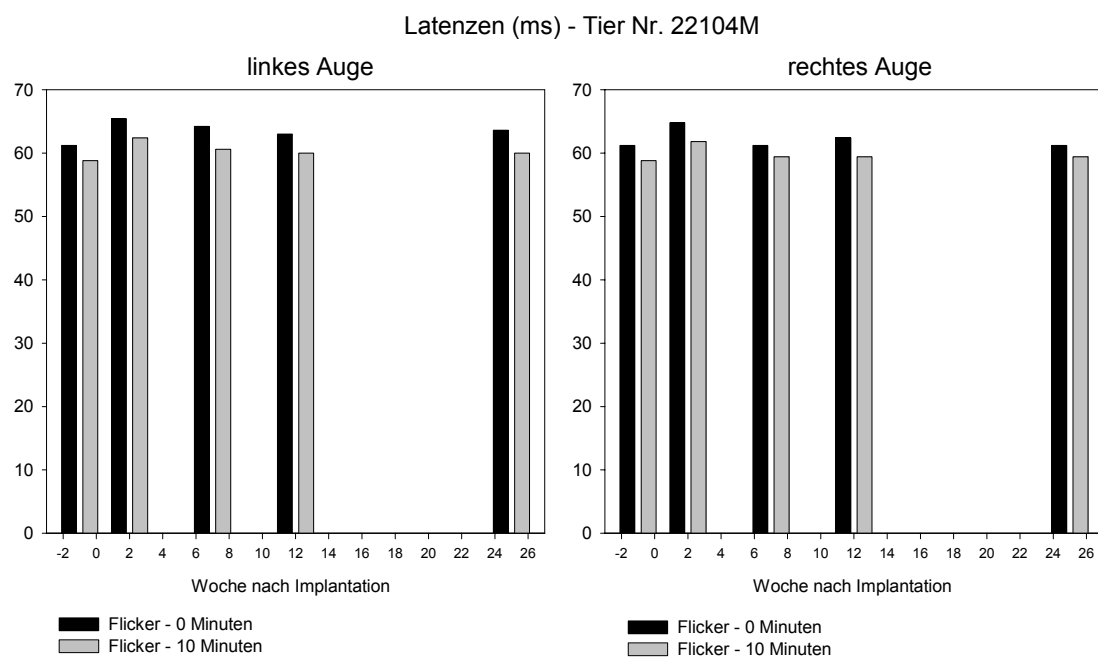


Abbildung 207: Latenzen (ms) des Flicker ERGs (Blitzintensität  $2570 \text{ mcDs/m}^2$ , 30.1 Hz) von Tier 22104M (linkes und rechtes Auge) 0 und 10 Minuten nach Einsetzen der Hintergrundbeleuchtung vor Implantation und in Woche 2, 7, 12 und 25 nach Implantation

Aus dem gebildeten Quotienten rechtes/linkes Auge in Abb. 208 wird ersichtlich, dass die Latenzen im rechten und linken Auge sehr ähnlich waren.

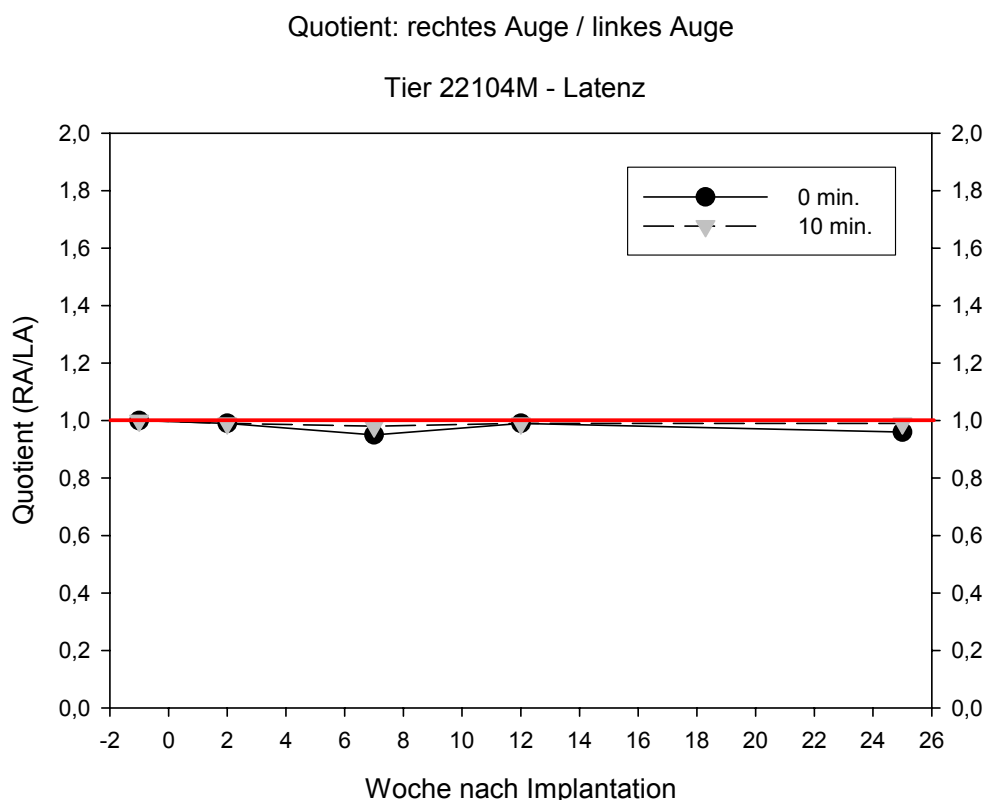


Abbildung 208: Quotient (rechtes/linkes Auge) der Latenzen des Flicker ERGs (Blitzintensität 2570 mcDs/m<sup>2</sup>, 30.1 Hz) von Tier 22104M 0 und 10 Minuten nach Einsetzen der Hintergrundbeleuchtung vor Implantation und in Woche 2, 7, 12 und 25 nach Implantation

Die Amplituden des photopischen ERGs (Abb. 209) verhielten sich im linken und rechten Auge sehr ähnlich. Im linken Auge lagen die Werte zwischen 16 und 33  $\mu\text{V}$  bei Stimulation mit 415 mcDs/m<sup>2</sup>, zwischen 29 und 47  $\mu\text{V}$  bei Stimulation mit 664 mcDs/m<sup>2</sup> und zwischen 37 und 61  $\mu\text{V}$  bei Stimulation mit 1038 mcDs/m<sup>2</sup>. Im rechten Auge lagen die Werte zwischen 17 und 27  $\mu\text{V}$  bei Stimulation mit 415 mcDs/m<sup>2</sup>, zwischen 27 und 41  $\mu\text{V}$  bei Stimulation mit 664 mcDs/m<sup>2</sup> und zwischen 40 und 54  $\mu\text{V}$  bei Stimulation mit 1038 mcDs/m<sup>2</sup>. Die höchsten Amplituden wurden bei beiden Augen in Woche 25 nach Implantation gemessen. Die niedrigsten Werte zeigten sich beim linken Auge in Woche 2 und beim rechten Auge in Woche 12 nach Implantation.

Die Amplituden der b-Welle des photopischen ERGs lagen alle im definierten Normbereich (Mittelwert  $\pm$  2-fache Standardabweichung).

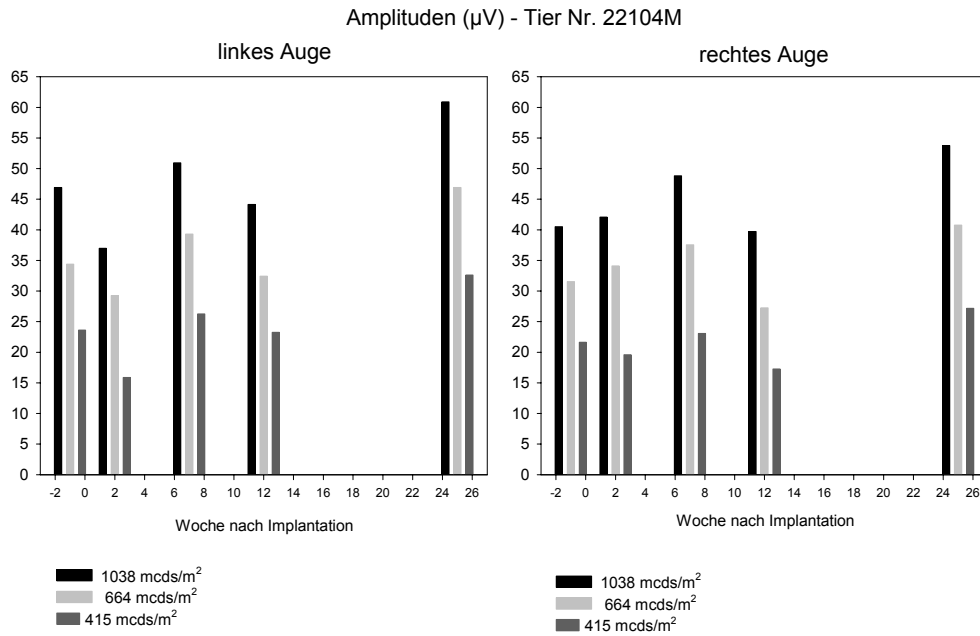


Abbildung 209: Amplituden ( $\mu\text{V}$ ) der b-Welle des photopischen ERGs mit 3 ansteigenden Blitzintensitäten (415, 664 und 1038 mcDs/m<sup>2</sup>, roter Blitz) von Tier 22104M (linkes und rechtes Auge) vor Implantation und in Woche 2, 7, 12 und 25 nach Implantation

Der Quotient rechtes/linkes Auge in Abb. 210 war in Woche leicht höher als 1, an den folgenden Zeitpunkten geringfügig unter 1. Die Werte in Woche 26 nach Implantation lagen etwa wieder bei den Werten vor Implantation.

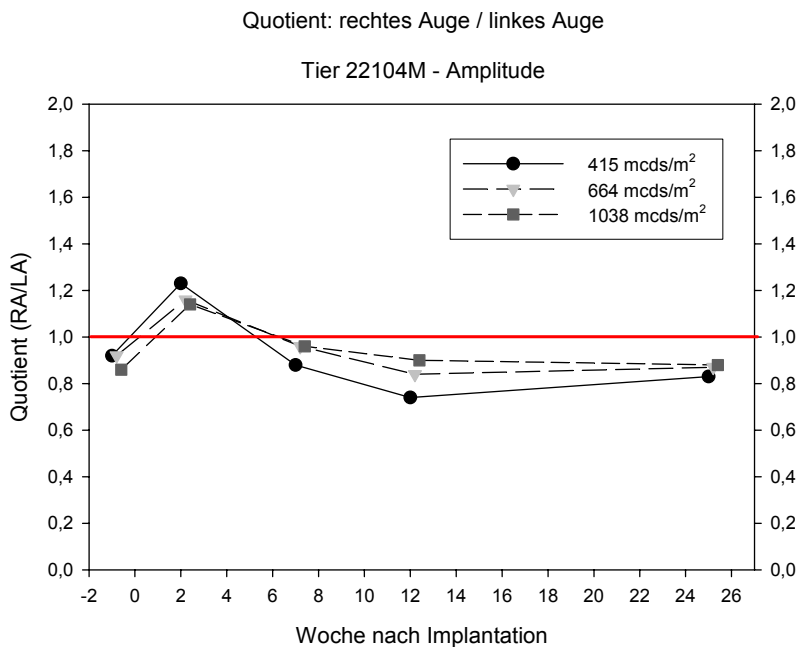


Abbildung 210: Quotient (rechtes/linkes Auge) der Amplituden der b-Welle des photopischen ERGs mit 3 ansteigenden Blitzintensitäten (415, 664 und 1038 mcDs/m<sup>2</sup>, roter Blitz) von Tier 22104M vor Implantation und in Woche 2, 7, 12 und 25 nach Implantation

Die Latenzen der b-Welle des photopischen ERGs (Abb. 211) blieben während des gesamten Untersuchungszeitraumes sehr konstant. Lediglich in Woche 2 nach Implantation wurden in beiden Augen geringfügig längere Latenzen festgestellt. Die Werte des linken Auges lagen zwischen 27,2 und 28,8 ms bei Stimulation mit 415 mcDs/m<sup>2</sup>, zwischen 28,0 und 30,8 ms bei Stimulation mit 664 mcDs/m<sup>2</sup> und zwischen 28,8 und 31,2 ms bei Stimulation mit 1038 mcDs/m<sup>2</sup>. Im rechten Auge lagen die Werte zwischen 25,2 und 30,0 ms bei Stimulation mit 415 mcDs/m<sup>2</sup>, zwischen 27,6 und 31,2 ms bei Stimulation mit 664 mcDs/m<sup>2</sup> und zwischen 28,4 und 31,6 ms bei Stimulation mit 1038 mcDs/m<sup>2</sup>.

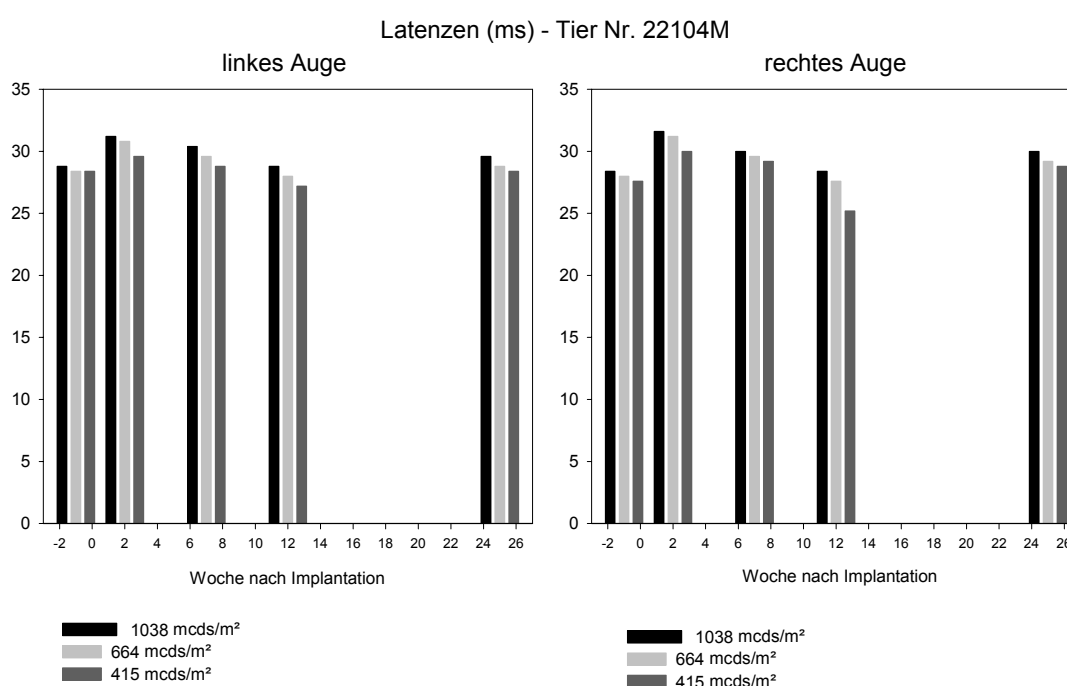


Abbildung 211: Latenzen (ms) der b-Welle des photopischen ERGs mit 3 ansteigenden Blitzintensitäten (415, 664 und 1038 mcDs/m<sup>2</sup>, roter Blitz) von Tier 22104M (linkes und rechtes Auge) vor Implantation und in Woche 2, 7, 12 und 25 nach Implantation

Die Latenzen der b-Welle lagen in beiden Augen in Woche 1 bei den Blitzintensitäten von 664 und 1038 mcDs/m<sup>2</sup> außerhalb des definierten Normbereichs (Mittelwert  $\pm$  2-fache Standardabweichung) und im linken Auge in Woche 7 bei einer Blitzintensität von 1038 mcDs/m<sup>2</sup>.

Bei dem gebildeten Quotienten rechtes/linkes Auge in Abb. 212 wird ersichtlich, dass die Schwankungen der Latenzen im rechten und linken Auge nahezu identisch waren.

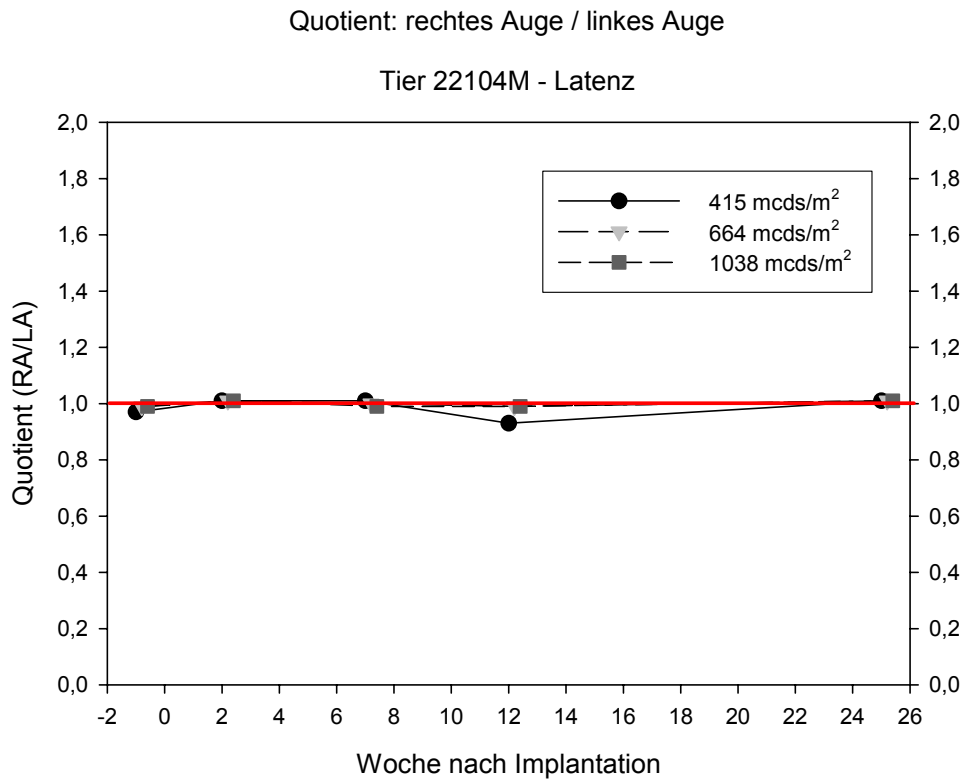


Abbildung 212: Quotient (rechtes/linkes Auge) der Latenzen der b-Welle des photopischen ERGs mit 3 ansteigenden Blitzintensitäten (415, 664 und 1038 mcds/m<sup>2</sup>, roter Blitz) von Tier 22104M vor Implantation und in Woche 2, 7, 12 und 25 nach Implantation

Die Amplituden der b-Welle des photopischen ERGs (Abb. 213; Stimulation mit weißem Blitz) lagen im linken Auge zwischen 83  $\mu$ V und 128  $\mu$ V und im rechten Auge zwischen 86 und 122  $\mu$ V. Dabei wurden die niedrigsten Amplitudenwerte in Woche 2 nach Implantation und die höchsten Werte in Woche 25 nach Implantation gemessen.

Die Amplituden der b-Welle lagen alle im definierten Normbereich (Mittelwert  $\pm$  2-fache Standardabweichung).



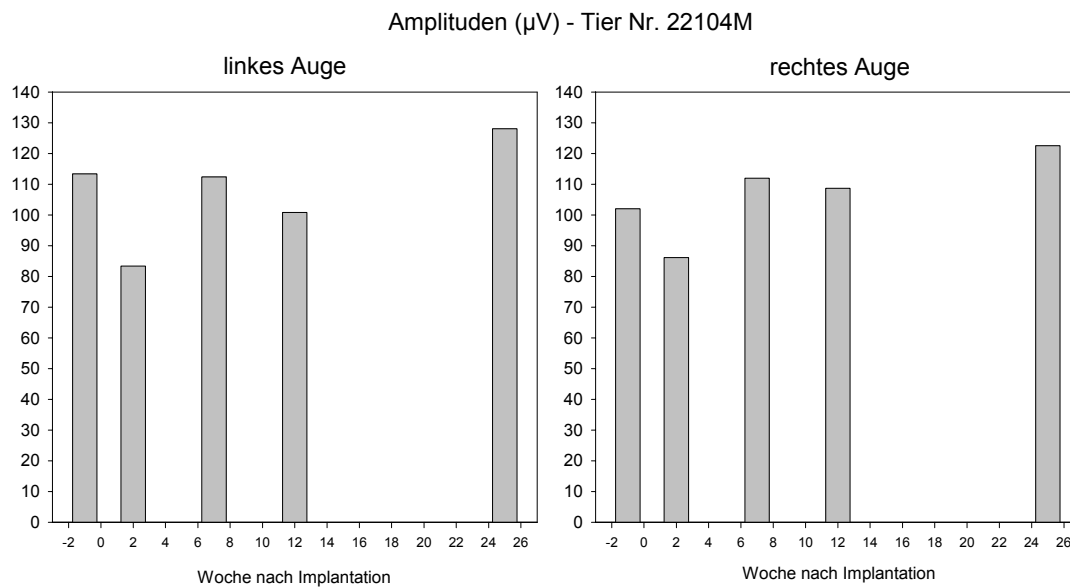


Abbildung 213: Amplituden ( $\mu\text{V}$ ) der b-Welle des photopischen ERGs, stimuliert durch weiße Blitze ( $2570 \text{ mcds/m}^2$ ), von Tier 22104M (linkes und rechtes Auge) vor Implantation und in Woche 2, 7, 12 und 25 nach Implantation

Der Quotient rechtes/linkes Auge in Abb. 214 zeigt, dass die Amplituden der b-Welle im rechten und linken Auge sehr ähnlich waren.

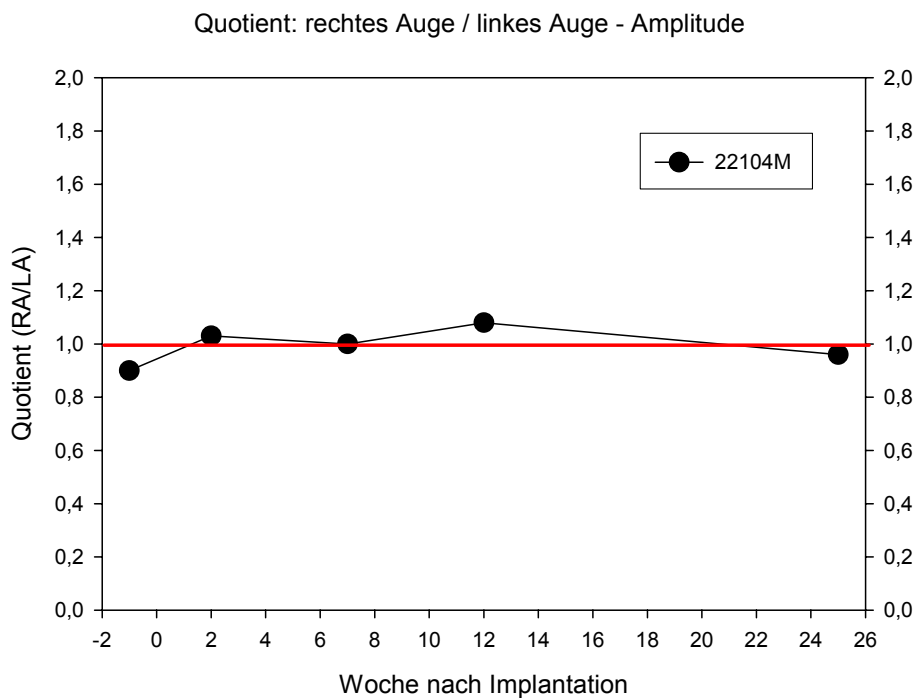


Abbildung 214: Quotient (rechtes/linkes Auge) der Amplituden der b-Welle des photopischen ERGs, stimuliert durch weiße Blitze ( $2570 \text{ mcds/m}^2$ ), von Tier 22104M vor Implantation und in Woche 2, 7, 12 und 25 nach Implantation

Die Latenzen des photopischen ERGs (Abb. 215) waren während des gesamten Untersuchungszeitraumes in beiden Augen sehr stabil. Lediglich in Woche 2 nach Implantation waren die Latenzen bei beiden Augen geringfügig länger. Die Werte lagen während des gesamten Untersuchungszeitraumes in beiden Augen zwischen 28,8 und 32,4 ms.

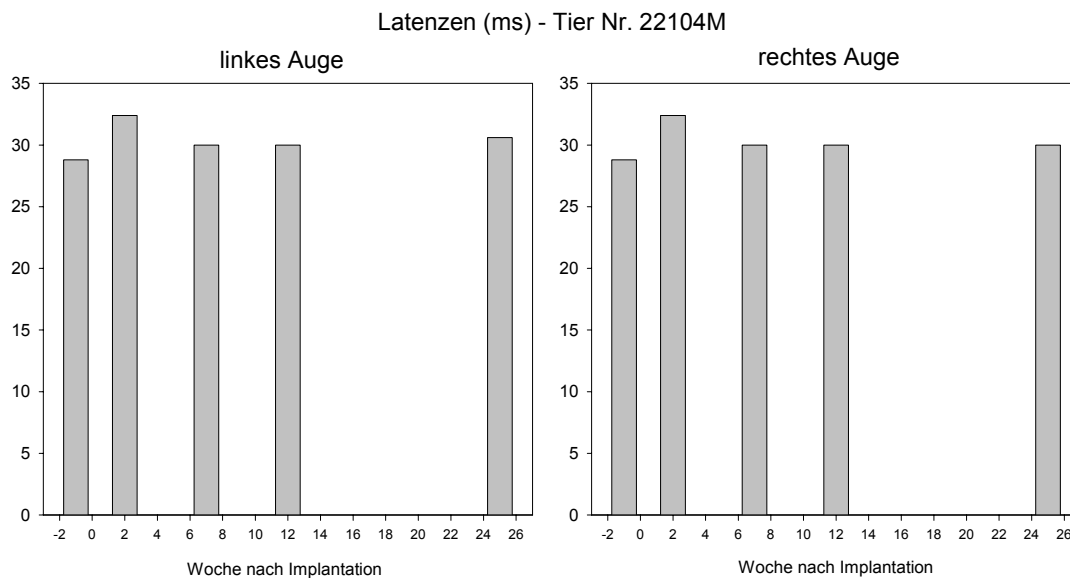


Abbildung 215 Latenzen (ms) der b-Welle des photopischen ERGs, stimuliert durch weiße Blitze ( $2570 \text{ mcds/m}^2$ ), von Tier 22104M (linkes und rechtes Auge) vor Implantation und in Woche 2, 7, 12 und 25 nach Implantation

Mit Ausnahme der Latenzen in Woche 1 (beide Augen), lagen alle Werte im definierten Normbereich (Mittelwert  $\pm$  2-fache Standardabweichung).

Der Quotient rechtes/linkes Auge in Abb. 216 bestätigt die nahezu identischen Latenzen im rechten und linken Auge.

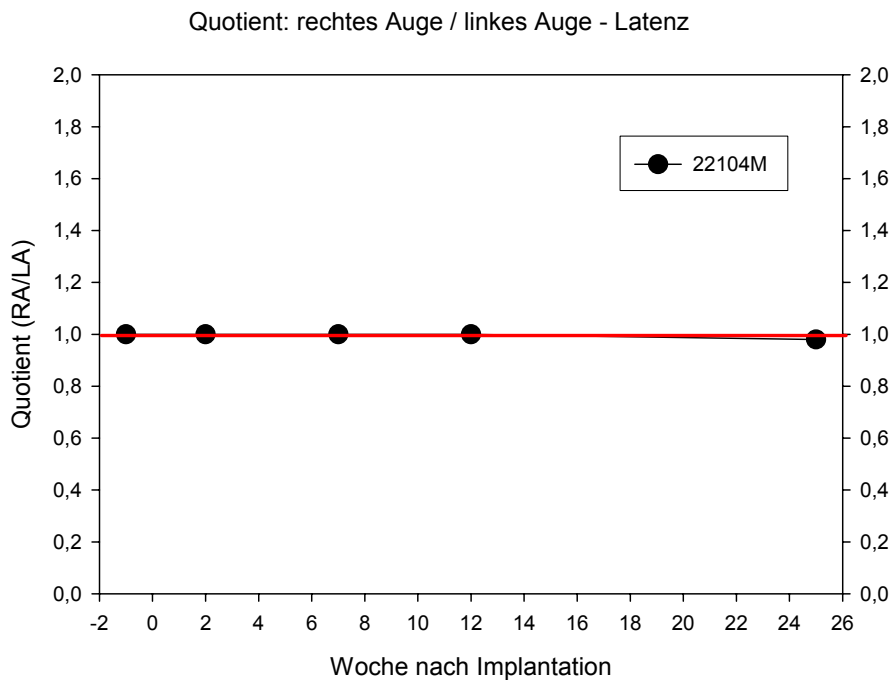


Abbildung 216: Latenzen (ms) der b-Welle des photopischen ERGs, stimuliert durch weiße Blitze ( $2570 \text{ mcds/m}^2$ ), von Tier 22104M (linkes und rechtes Auge) vor Implantation und in Woche 2, 7, 12 und 25 nach Implantation

Die Amplituden Werte der a-Welle des photopischen ERGs (Abb. 217) lagen im linken Auge zwischen 14 und 26  $\mu\text{V}$  und im rechten Auge zwischen 15 und 23  $\mu\text{V}$ . Die niedrigsten Werte wurden in beiden Augen in Woche 2 und 12, die höchsten Werte in Woche 26 nach Implantation, gemessen.

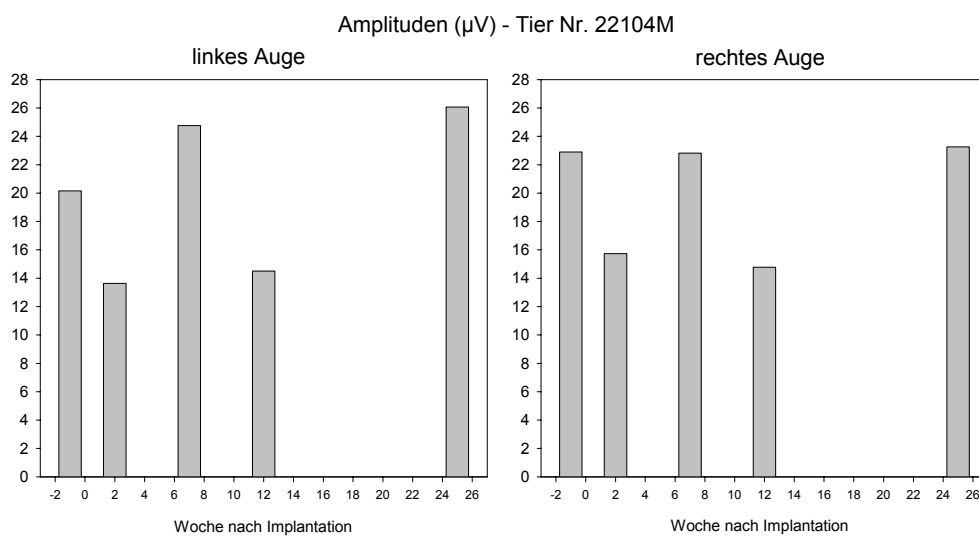


Abbildung 217: Amplituden ( $\mu\text{V}$ ) der a-Welle des photopischen ERGs, stimuliert durch weiße Blitze ( $2570 \text{ mcds/m}^2$ ), von Tier 22104M (linkes und rechtes Auge) und in Woche 2, 7, 12 und 25 nach Implantation

Die Amplituden der a-Welle des photopischen ERGs lagen alle im definierten Normbereich (Mittelwert  $\pm$  2-fache Standardabweichung).

Der Quotient rechtes/linkes Auge in Abb. 218 zeigt, dass die Amplituden der a-Welle im rechten und linken Auge sehr ähnlich waren.

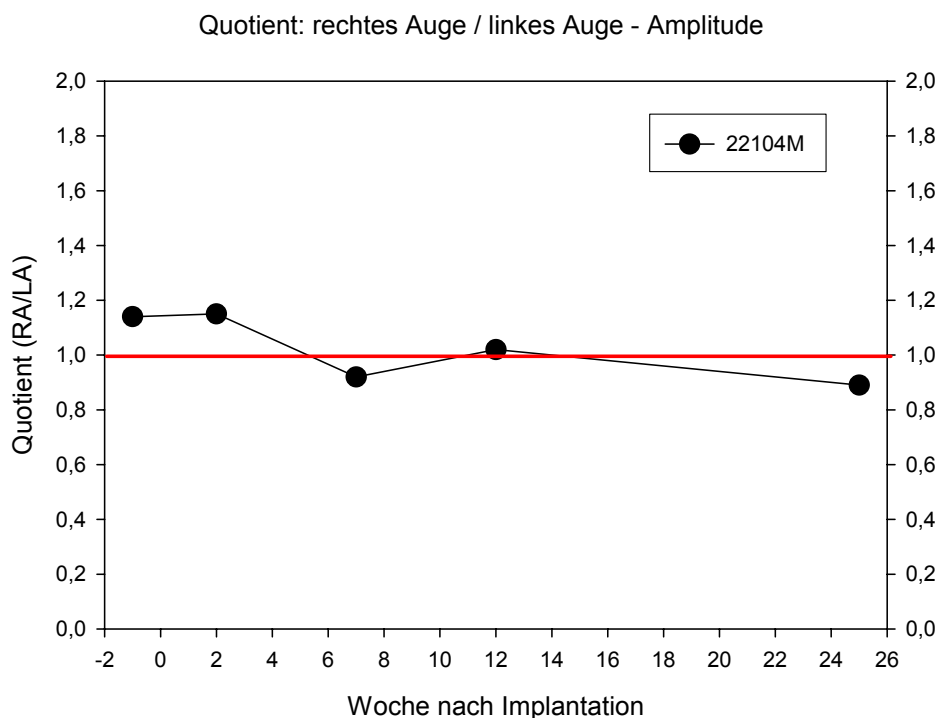


Abbildung 218: Quotient (rechtes/linkes Auge) der Amplituden der a-Welle des photopischen ERGs, stimuliert durch weiße Blitze ( $2570 \text{ mcds/m}^2$ ), von Tier 22104M vor Implantation und in Woche 2, 7, 12 und 25 nach Implantation

Die Latenzen der a-Welle des photopischen ERGs (Abb. 219) zeigten geringfügige Änderungen im Laufe des Untersuchungszeitraumes und lagen in beiden Augen zwischen 15,6 und 16,8 ms. Die längsten Latenzen wurden in beiden Augen in Woche 2 nach Implantation gemessen (16,8 ms) und ebenfalls im rechten Auge in Woche 25 nach Implantation.

In Woche 1 (beide Augen) und in Woche 25 (rechtes Auge) lagen die Werte der Latenzen außerhalb des definierten Normbereichs (Mittelwert  $\pm$  2-fache Standardabweichung).

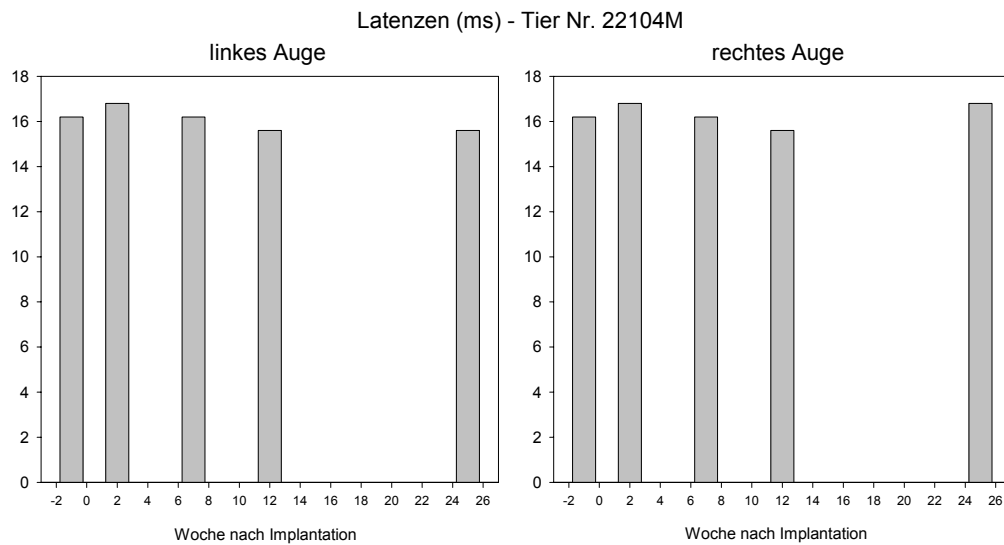


Abbildung 219: Latenzen (ms) der a-Welle des photopischen ERGs, stimuliert durch weiße Blitze ( $2570 \text{ mcds/m}^2$ ), von Tier 22104M (linkes und rechtes Auge) vor Implantation und in Woche 2, 7, 12 und 25 nach Implantation

Aus dem gebildeten Quotienten rechtes/linkes Auge in Abb. 220 wird ersichtlich, dass die Latenzen im rechten und linken Auge sehr ähnlich waren.

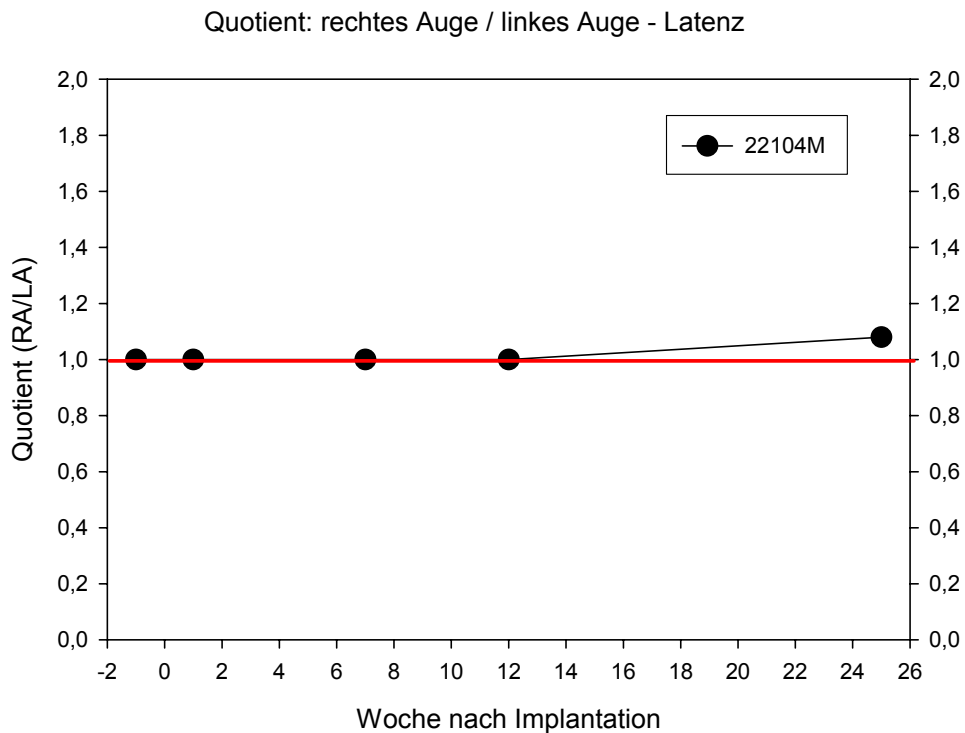


Abbildung 220: Quotient (rechtes/linkes Auge) der Latenzen der a-Welle des photopischen ERGs, stimuliert durch weiße Blitze ( $2570 \text{ mcds/m}^2$ ), von Tier 22104M vor Implantation und in Woche 2, 7, 12 und 25 nach Implantation

### 3.5.6. Visuell Evozierte Potentiale (VEPs)

Die Amplituden der visuell evozierten Potentiale (Abb. 221) lagen vor Implantation bei 116 ( $\mu\text{V}$ , links) und 114 ( $\mu\text{V}$ , rechts). Nach Implantation lagen die Werte während des gesamten Untersuchungszeitraumes zwischen 65 und 80  $\mu\text{V}$ . Die höchsten Amplitudenwerte nach Implantation wurden in Woche 2 und 25 nach Implantation gemessen.

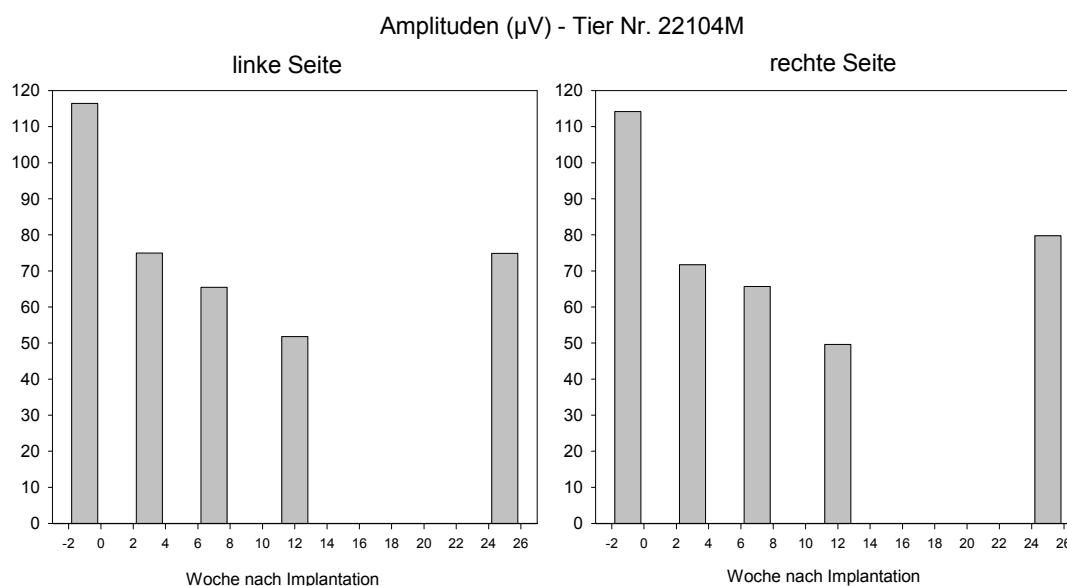


Abbildung 217: Amplituden ( $\mu\text{V}$ ) der visuell evozierten Potentiale (stimuliert mit einer Blitzintensität von  $6430 \text{ mcds/m}^2$ , weißer Blitz) von Tier 22104M (rechte und linke Seite) vor Implantation und in Woche 3, 7, 12 und 25 nach Implantation

Die Latenzen der visuell evozierten Potentiale (Abb. 222) waren während des gesamten Untersuchungszeitraumes sehr stabil und lagen auf der linken Seite zwischen 69,6 und 77,6 ms und auf der rechten Seite zwischen 69,6 und 78,4 ms. Die längsten Latenzwerte wurden auf beiden Seiten in Woche 3 und 7 nach Implantation gemessen. Die Werte in Woche 12 und 25 nach Implantation lagen wiederum im Bereich der Werte vor Implantation.

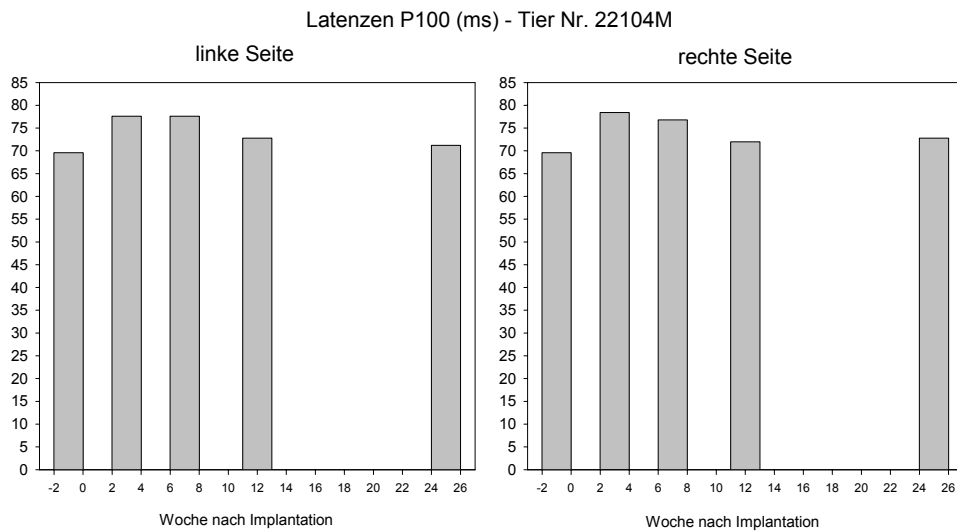


Abbildung 222: Latenzen P100 (ms) der visuell evozierten Potentiale (stimuliert mit einer Blitzintensität von  $6430 \text{ mcds/m}^2$ , weißer Blitz) von Tier 22093M (rechte und linke Seite) vor Implantation und in Woche 3, 7, 12 und 25 nach Implantation

### 3.5.7. Histologie

Abbildung 223 zeigt die dünne Bindegewebskapsel, welche sich um das Implantat gebildet hatte, und deren neugebildete Gefäße, bei der Sektion.

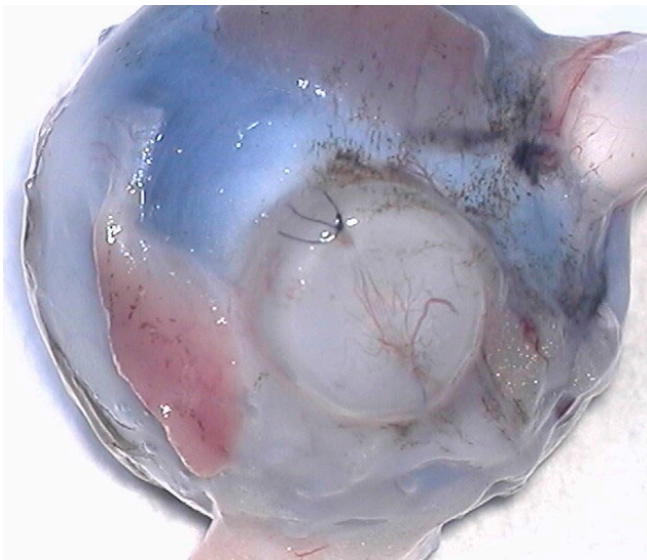


Abbildung 223: Implantat am explantierten Auge 6 Monate nach Implantation (Tier Nr. 22104M)

Histologisch zeigte sich, dass die Kapsel und der Bereich um den Nahtfaden eine moderat fibrozelluläre Reaktion ausgebildet hatte (Abb. 224). Weiterhin war auch einer der Augenmuskeln leicht entzündet.

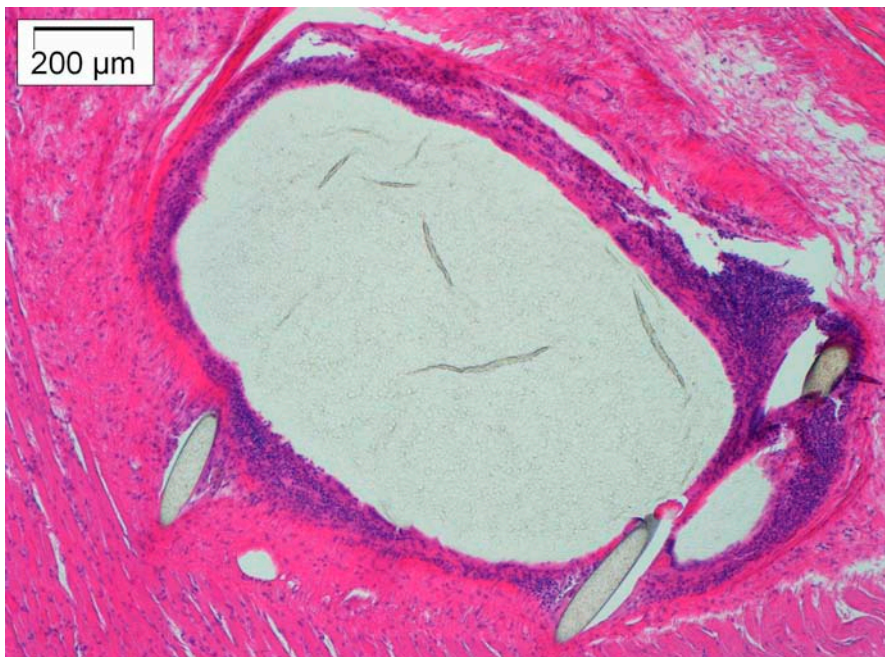


Abbildung 224: histologischer Schnitt im Bereich des Nahtmaterials von Tier 22104M (HE Färbung, Vergr. 20fach)

Die vollständige Penetration von 9 Elektroden konnte histologisch gezeigt werden. Lediglich bei der 5. Elektrode war histologisch keine vollständige Penetration zu erkennen. Abbildung 225 zeigt die 2. Penetrationsstelle mit sehr geringen Gewebsreaktionen und Abb. 226 die 7. Penetrationsstelle.

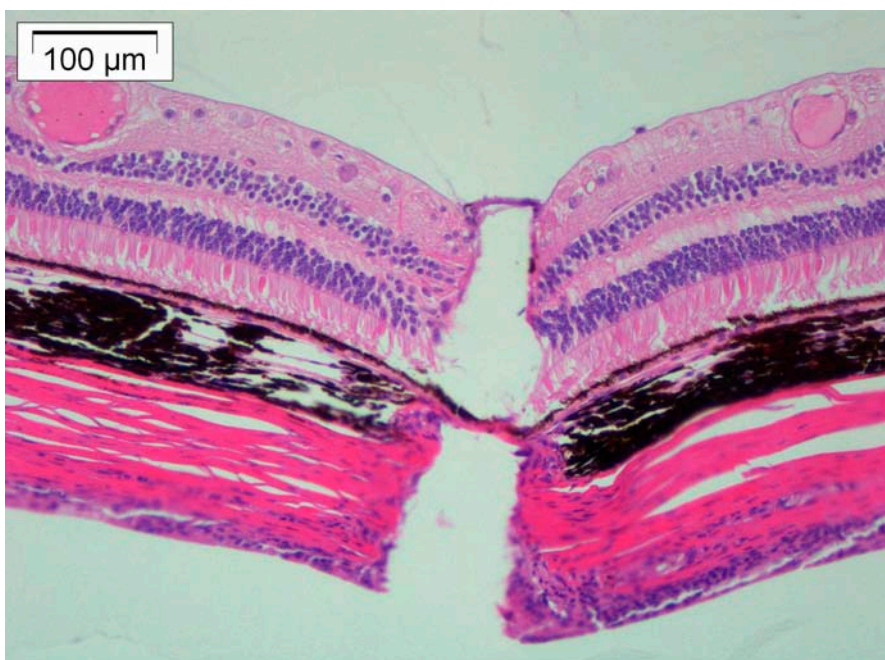


Abbildung 225: histologischer Schnitt im Bereich der 2. Penetrationsstelle von Tier 22104M (HE Färbung, Vergr. 20fach)





Abbildung 226: histologischer Schnitt im Bereich der 7. Penetrationsstelle von Tier 22104M (HE Färbung, Vergr. 20fach)

Ein fokales Granulom wurde im Bereich der 3. und 4. Penetrationsstelle festgestellt und ein weiteres im Bereich der 8. und 9. Penetrationsstelle (\*\* in Abb. 227).

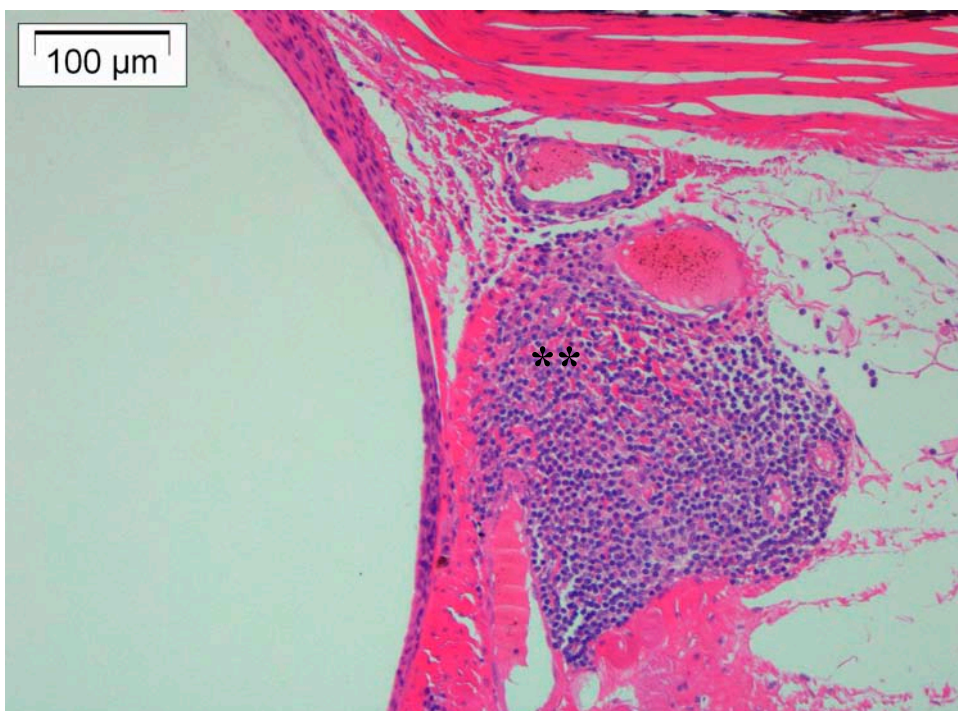


Abbildung 227: histologischer Schnitt im Bereich der 8. und 9. Penetrationsstelle mit Granulom (HE Färbung, Vergr. 100fach)

### 3.6. Tier Nummer 22096M (100 Elektroden)

#### 3.6.1. Klinische Beobachtung

Die Lider des rechten, implantierten Auges zeigten am Tag nach der Operation und an den darauf folgenden 2 Tagen eine starke Schwellung. Diese war am 6. – 8. Tag nach der Operation noch schwach vorhanden und anschließend nicht mehr erkennbar. Während der weiteren Dauer der Beobachtung gab es keinerlei Veränderungen mehr.

#### 3.6.2. Klinische Pathologie

Das C-reaktive Protein zeigte in Woche 1 nach Implantation mit 3,46 mg/l einen deutlich höheren Wert als zu allen anderen Untersuchungszeitpunkten, bei denen die Werte zwischen 0,09 und 0,44 mg/l lagen. Abbildung 228 zeigt den Verlauf über 6 Monate.

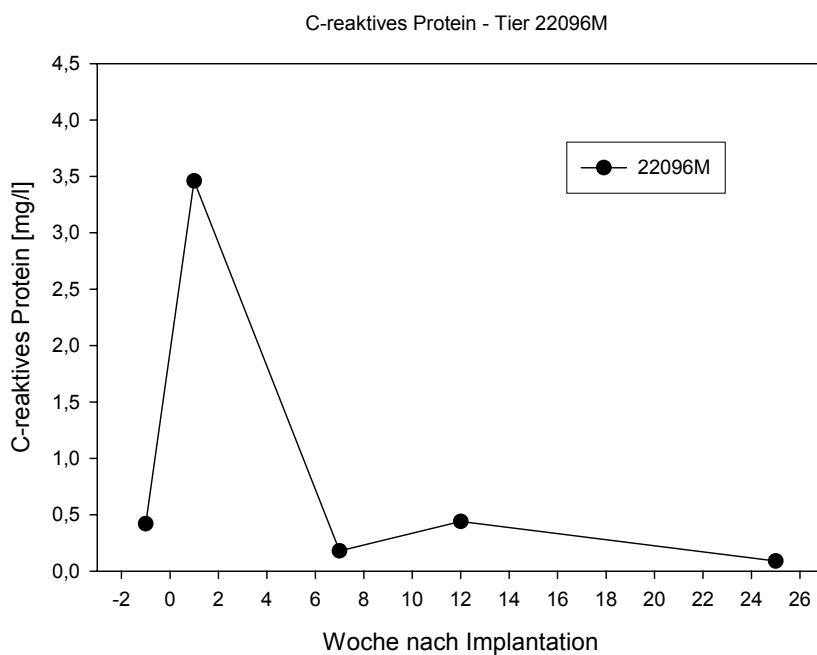


Abb. 228: C-reaktives Protein (mg/l) von Tier 22096M vor Implantation und in Woche 1, 7, 12 und 25 nach Implantation

#### 3.6.3. Ophthalmoskopie, Fundusfotographie und Fluoreszenzangiographie

Am Tag der Implantation zeigte sich bei der Funduskopie noch keine Elektrodenpenetration. Im oberen Bereich des Fundusfotos (← in Abb. 229) war der Bereich einer Verletzung, welche durch das Legen der Fixationsfäden bei der Implantation entstanden war, ansatzweise zu erkennen.

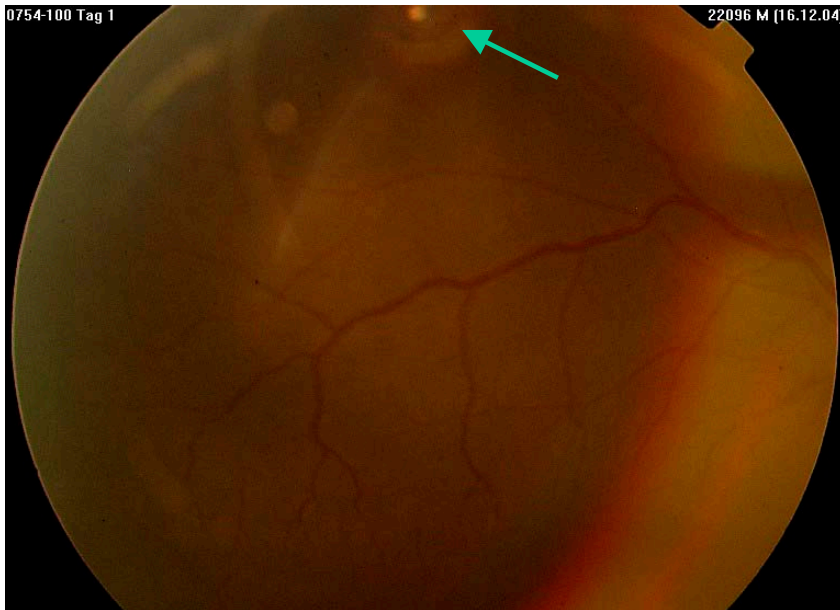


Abbildung 229: Fundusfoto von Tier 22096M direkt nach Implantation

In Woche 3 nach Implantation war im Bereich der Verletzung oberhalb der Elektroden ein großer Rundherd mit Sanguinatio zu sehen und daneben ein Herd mit blasenförmig angehobener Netzhaut. Einzelne Elektroden waren deutlich unterhalb der Verletzung sichtbar. In Woche 7 nach Implantation war ein weißlicher Rundherd mit fester bindegewebiger Narbe sichtbar. Abbildung 230 zeigt den Bereich der Elektroden in Woche 8 nach Implantation ( ← ) und in Abbildung 231 ist der Bereich der Verletzung zu sehen.

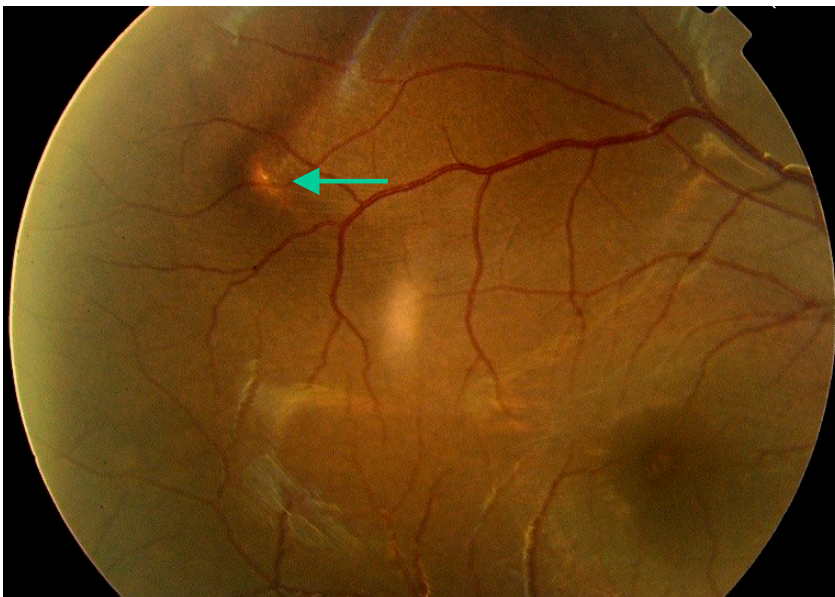


Abbildung 230: Fundusfoto (1) von Tier 22096M in Woche 8 nach Implantation



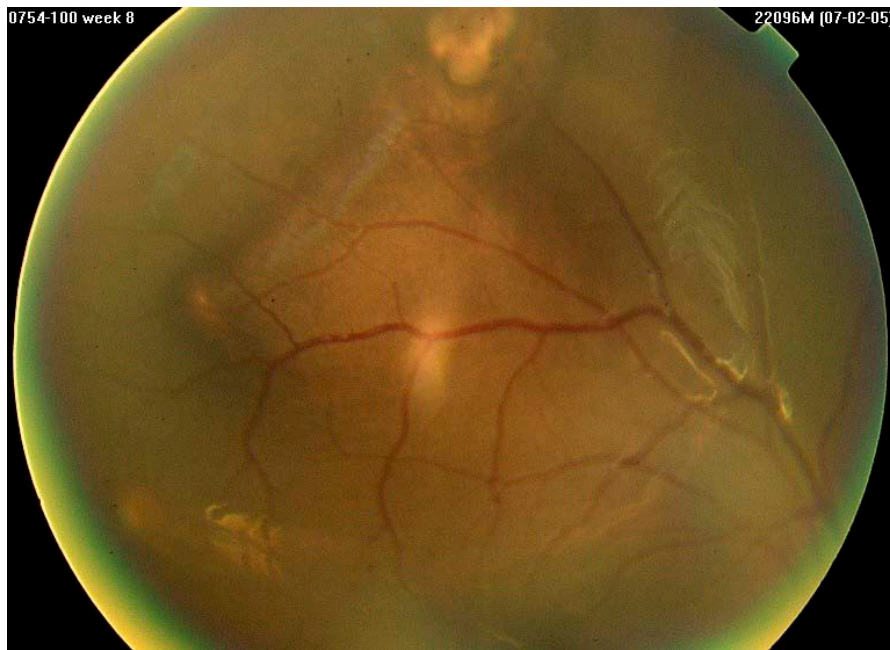


Abbildung 231: Fundusfoto (2) von Tier 22096M in Woche 8 nach Implantation

In Woche 13 nach Implantation (Abb. 232) war der weißliche Rundherd weiterhin zu sehen. Die Netzhautränder waren zirkulär gewölbt. Von hier ausgehend zeigte sich ein dunkler Bezirk, an dessen Ende ein heller, blitzender Punkt sichtbar war.

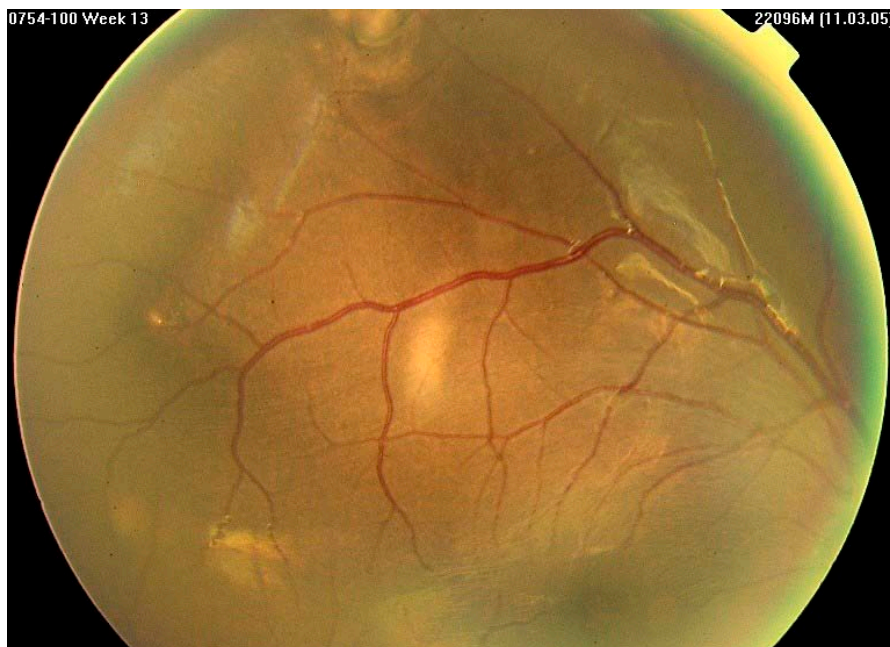


Abbildung 232: Fundusfoto von Tier 22096M in Woche 13 nach Implantation

Bei der späten Fluoreszenzangiographie in Woche 13 nach Implantation war ein deutlicher Austritt von Fluoreszein im Bereich der Verletzung zu erkennen. Weiterhin erschien ein kleiner weißlicher Bereich an der Stelle, an der einzelne Elektroden penetriert hatten. Abbildung 233 zeigt ein Foto der Angiographie ca. 8 Minuten und 35 Sekunden nach Injektion des Fluoreszeins. Ansonsten waren keine weiteren Veränderungen im Laufe des Untersuchungszeitraumes bei der Fluoreszenzangiographie zu sehen.

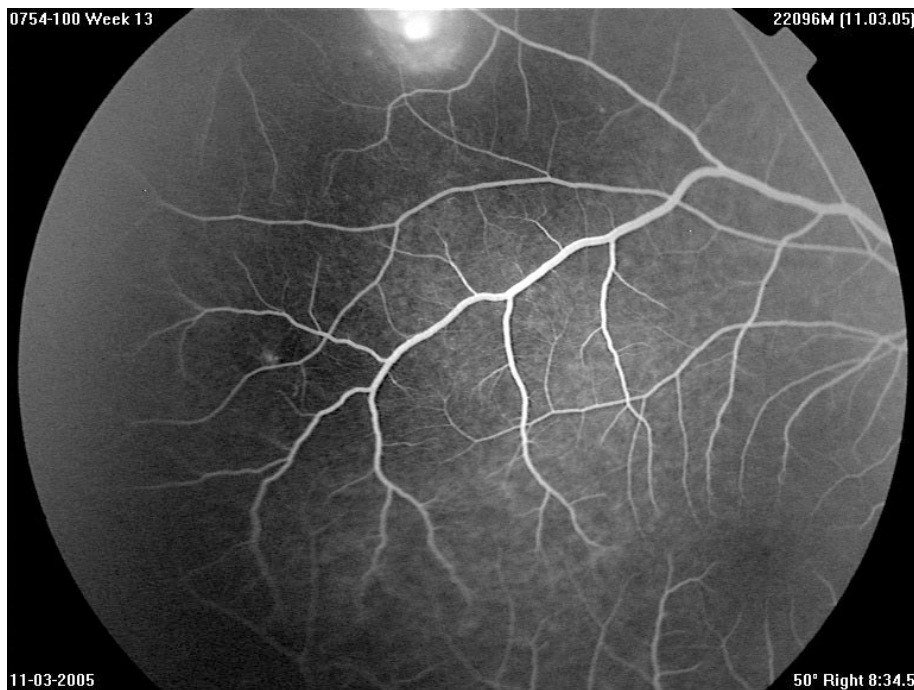


Abbildung 233: Fluoreszenzangiographie (2) von Tier 22096M in Woche 13 nach Implantation ca. 8 Minuten und 35 Sekunden nach Injektion von Fluoreszein

In Woche 26 nach Implantation waren 4 Elektroden im Bereich des Implantatrandes auf dem Fundusfoto sichtbar (Abb. 234). Im Bereich der Verletzung oberhalb der Elektroden hatte sich ein depigmentierter, aderhautatrophischer Narbenherd gebildet.

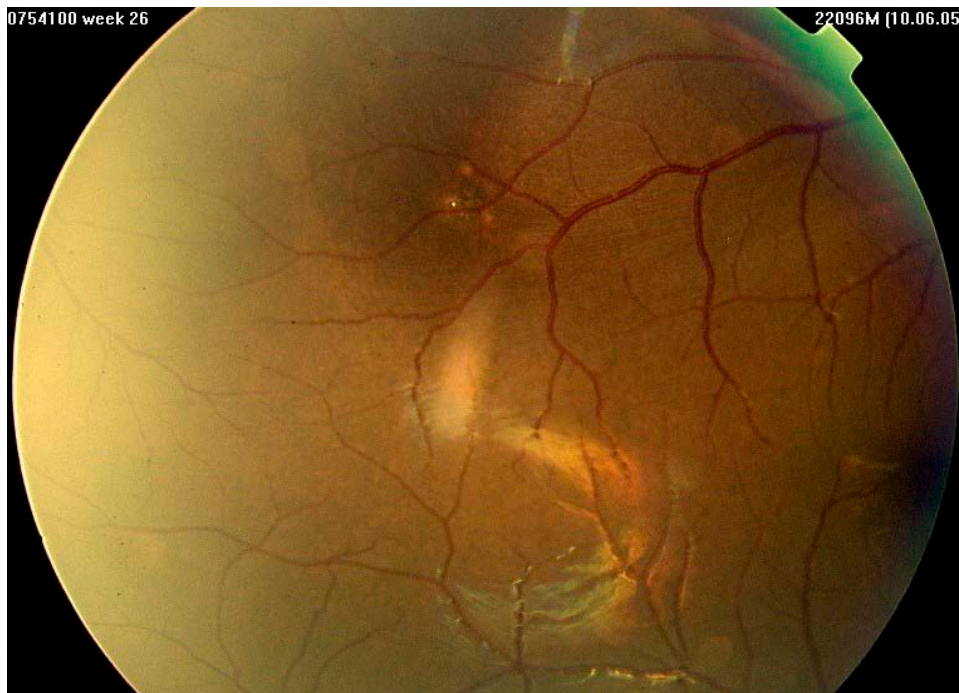


Abbildung 234: Fundusfoto von Tier 22096M in Woche 26 nach Implantation im Bereich der penetrierten Elektroden

#### 3.6.4. Augeninnendruck Messungen

Der Augeninnendruck (IOP) des linken und rechten Auges zeigten ähnliche Werte während des gesamten Untersuchungszeitraumes. Dabei lagen die Werte im rechten Auge zwischen 9 und 13 mmHg und im linken Auge zwischen 11 und 14 mmHg. Der größte Druckunterschied zwischen den beiden Augen wurde in Woche 3 nach Implantation gemessen. Die folgende Graphik (Abb. 235) zeigt den Verlauf über 6 Monate.

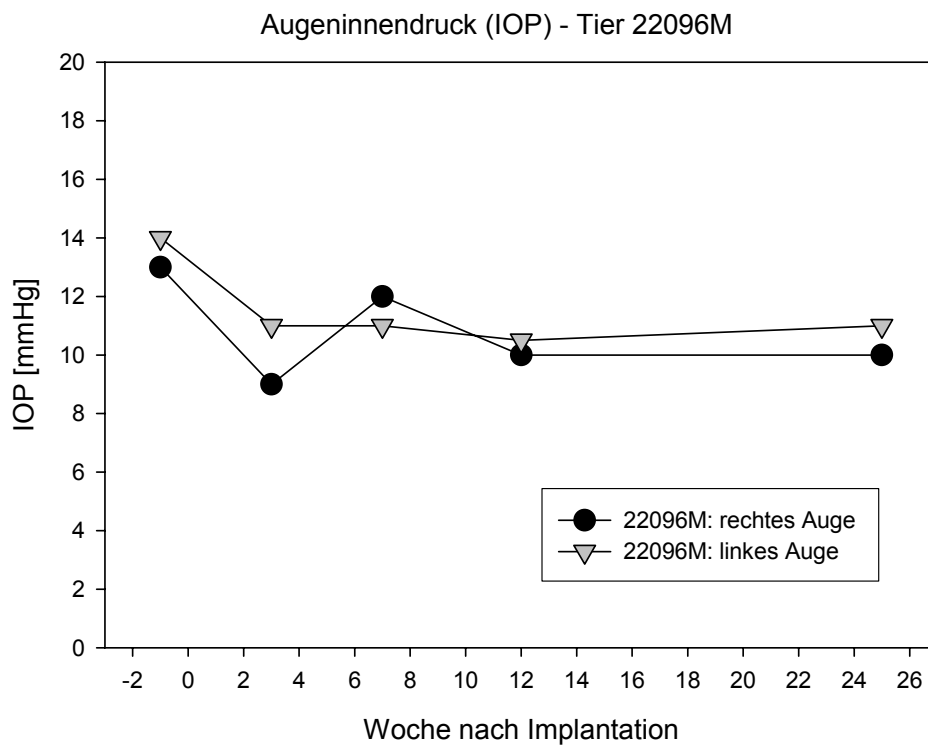


Abbildung 232: Augeninnendruck des rechten und linken Auges von Tier 22096M vor Implantation und in Woche 3, 7, 12 und 25 nach Implantation

### 3.6.5. Elektoretinographie (ERG)

Die Amplituden des skotopischen ERGs zeigten bei Tier 22096M starke Schwankungen (Abb. 236). Dabei lagen die Werte vor Implantation im rechten Auge deutlich über den des linken Auges. In Woche 1 nach Implantation hingegen waren die Amplitudenwerte des rechten Auges deutlich geringer als vor Implantation und stiegen im linken Auge, im Vergleich zu den Werten vor Implantation, an. In Woche 25 nach Implantation waren die Werte des linken und rechten Auges dann sehr ähnlich.

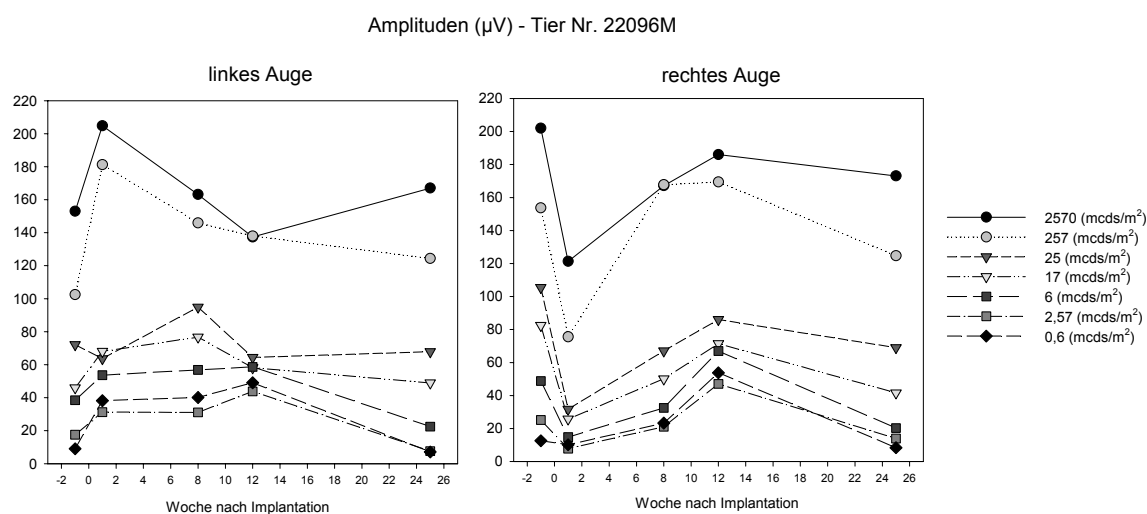


Abbildung 236: Amplituden ( $\mu\text{V}$ ) der b-Welle des skotopischen ERGs mit 7 ansteigenden Blitzintensitäten (0,6; 2,57; 6; 17; 25; 257 und 2570  $\text{mcDs/m}^2$ , weißer Blitz) von Tier 22096M (linkes und rechtes Auge) vor Implantation und in Woche 1, 8, 12 und 25 nach Implantation

In Woche 1 lagen die Werte der Amplituden im rechten Auge bei den Blitzintensitäten von 17, 25 und 257  $\text{mcDs/m}^2$  außerhalb des definierten Normbereichs (Mittelwert  $\pm$  2-fache Standardabweichung).

Der Quotient rechtes/linkes Auge in Abb. 237 zeigt, dass die Amplituden im rechten Auge in Woche 1 und 8 geringer als im linken Auge waren. In Woche 12 und 25 nach Implantation waren die Amplituden in beiden Augen wieder sehr ähnlich.



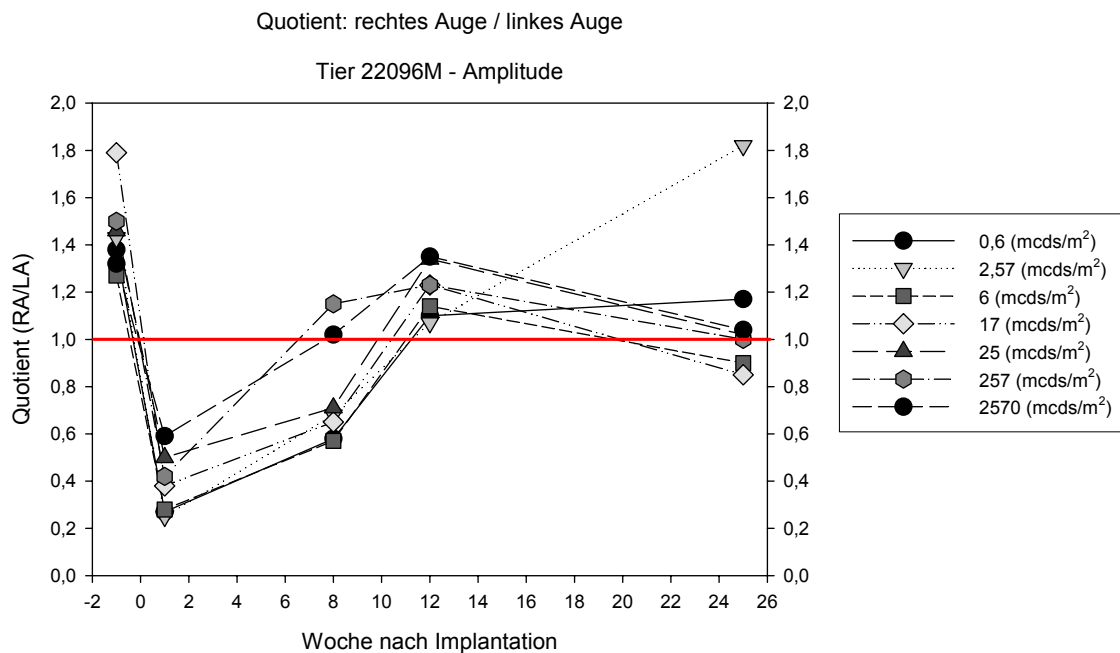


Abbildung 237: Quotient (rechtes/linkes Auge) Amplituden der b-Welle des skotopsichen ERGs mit 7 ansteigenden Blitzintensitäten (0,6; 2,57; 6; 17; 25; 257 und 2570 mcDs/m<sup>2</sup>, weißer Blitz) von Tier 22096M vor Implantation und in Woche 1, 8, 12 und 25 nach Implantation

Bei der b-Welle des skotopsichen ERGs waren im linken Auge vor Implantation die längsten Latenzen zu sehen (Abb. 238). Im Laufe der Untersuchungsdauer nahmen diese dann geringfügig ab. Beim rechten Auge war ein ähnlicher Trend zu sehen. Allerdings zeigten sich in Woche 1 nach Implantation verlängerte Latenzen. In Woche 8 nach Implantation lagen die Latenzen wieder im Bereich der Werte vor Implantation.

Die Latenzen lagen mit Ausnahme der Woche 26 im rechten Auge bei Blitzintensitäten von 2,57 - 6,43 - 17 und 257 alle im definierten Normbereich (Mittelwert  $\pm$  2-fache Standardabweichung).

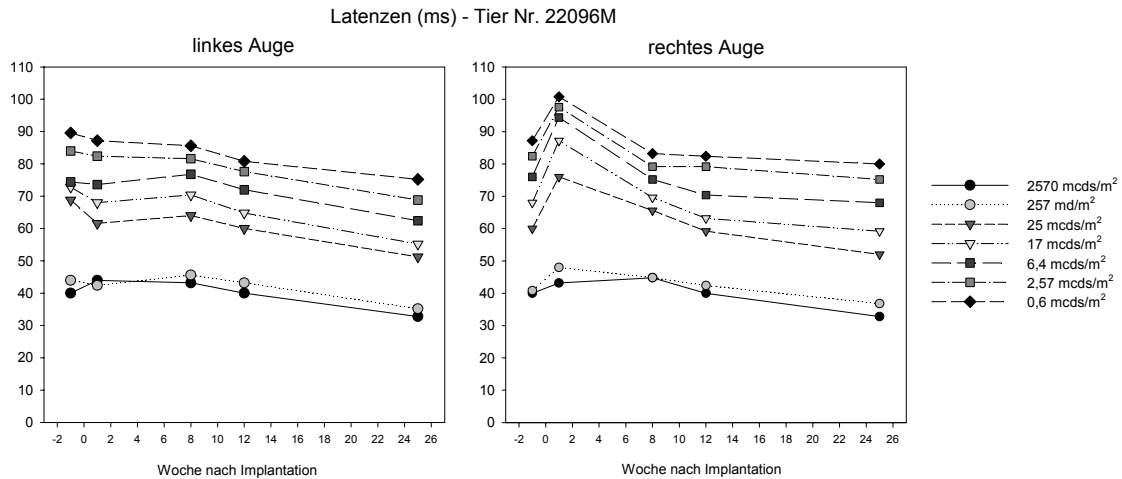


Abbildung 238: Latenzen (ms) der b-Welle des skotopischen ERGs mit 7 ansteigenden Blitzintensitäten (0,6; 2,57; 6; 17; 25; 257 und 2570 mcDs/m<sup>2</sup>, weißer Blitz) von Tier 22096M (linkes und rechtes Auge) vor Implantation und in Woche 1, 8, 12 und 25 nach Implantation

Der Quotient rechtes/linkes Auge in Abb. 239 zeigt, dass die Latenz im rechten Auge in Woche 1 nach Implantation leicht verlängert war im Vergleich zu dem linken Auge. Zu allen anderen Zeitpunkten waren die Latenzen in beiden Augen sehr ähnlich.



Abbildung 239: Quotient (rechtes/links Auge) der Latenzen der b-Welle des skotopischen ERGs mit 7 ansteigenden Blitzintensitäten (0,6; 2,57; 6; 17; 25; 257 und 2570 mcDs/m<sup>2</sup>, weißer Blitz) von Tier 22096M vor Implantation und in Woche 1, 8, 12 und 25 nach Implantation

Die Amplituden der a-Welle des skotopischen ERGs zeigten im linken Auge Werte zwischen 53 und 117  $\mu\text{V}$  und im rechten Auge zwischen 53 und 115  $\mu\text{V}$ . Dabei wurden die geringsten Amplitudenwerte im linken Auge vor Implantation und im rechten Auge in Woche 1 nach Implantation gemessen. Im rechten Auge erreichten die Amplituden in Woche 25 einen Wert (101  $\mu\text{V}$ ) im Bereich des Wertes vor Implantation (103  $\mu\text{V}$ ). Im linken Auge war der Wert in Woche 25 nach Implantation (108  $\mu\text{V}$ ) vergleichbar mit dem Wert des rechten Auges. Der geringste Amplitudenwert des linken Auges wurde vor Implantation gemessen. Den gesamten Verlauf der Amplituden der a-Welle zeigt Abbildung 240. Alle Werte lagen im definierten Normbereich (Mittelwert  $\pm$  2-fache Standardabweichung).

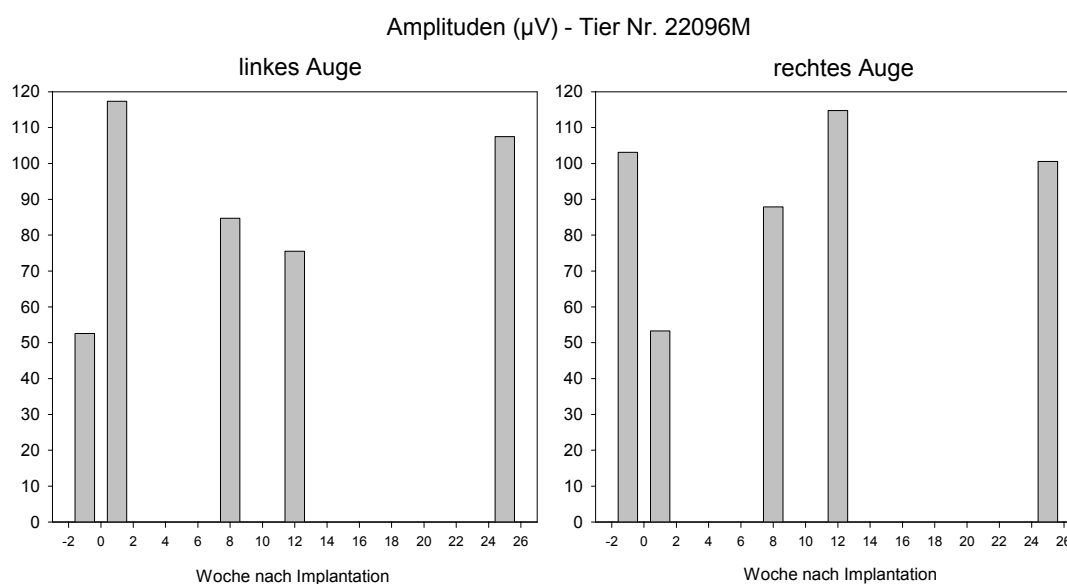


Abbildung 240: Amplituden ( $\mu\text{V}$ ) der a-Welle des skotopischen ERGs (Blitzintensität 2570  $\text{mcds}/\text{m}^2$ , weißer Blitz) von Tier 22096M (linkes und rechtes Auge) vor Implantation und in Woche 1, 8, 12 und 25 nach Implantation

Der Quotient rechtes/linkes Auge der Amplituden der a-Welle zeigt größere Unterschiede zwischen dem linken und rechten Auge (Abb. 241). Am größten sind die Unterschiede vor Implantation und in Woche 1 und 12. In Woche 8 und 25 waren die Werte im rechten und linken Auge nahezu gleich.

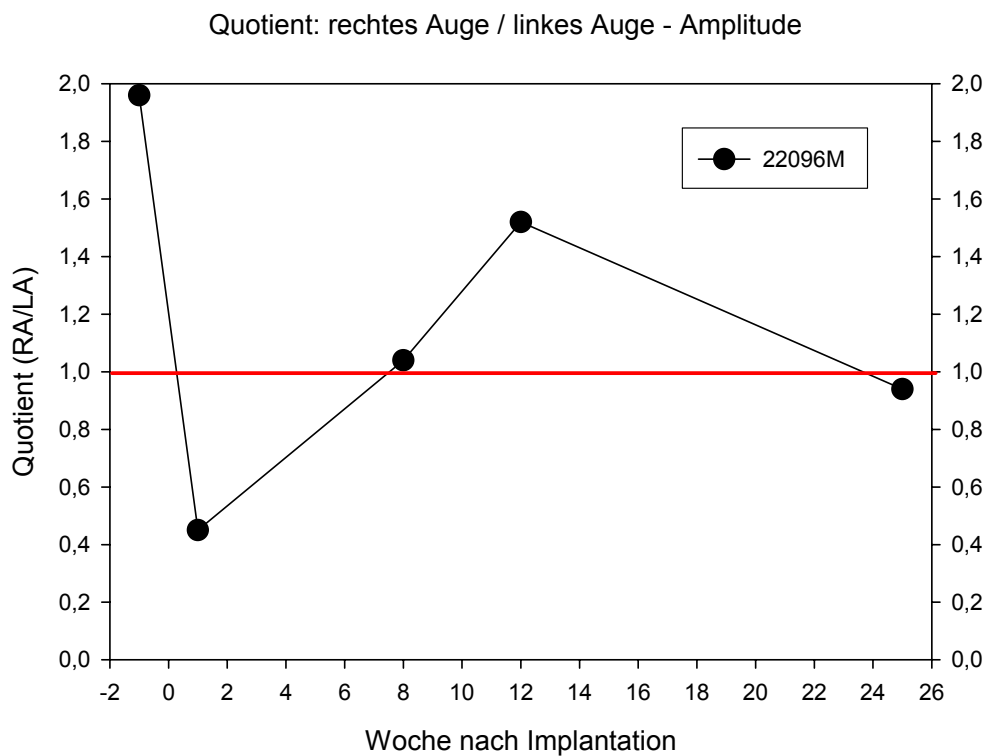


Abbildung 241: Quotient (rechtes/linkes Auge) der Amplituden der a-Welle des skotopischen ERGs (Blitzintensität 2570 mcds/m<sup>2</sup>, weißer Blitz) von Tier 22096M vor Implantation und in Woche 1, 8, 12 und 25 nach Implantation

Die Latenzen der a-Welle des skotopischen ERGs (Abb. 242) zeigten im linken Auge Werte zwischen 14,4 und 20,8 ms und im rechten Auge zwischen 14,4 und 19,2 ms. Dabei wurden die längsten Latenzen im linken Auge vor Implantation und im rechten Auge in Woche 1 nach Implantation gemessen. An diesen Untersuchungszeitpunkten sind auch die geringsten Amplituden gemessen worden. Zu allen anderen Zeitpunkten lagen die Latenzen in beiden Augen zwischen 14,4 und 16,0 ms.

Die Latenzen der a-Welle des skotopischen ERGs lagen alle innerhalb des definierten Normbereichs (Mittelwert  $\pm$  2-fache Standardabweichung).

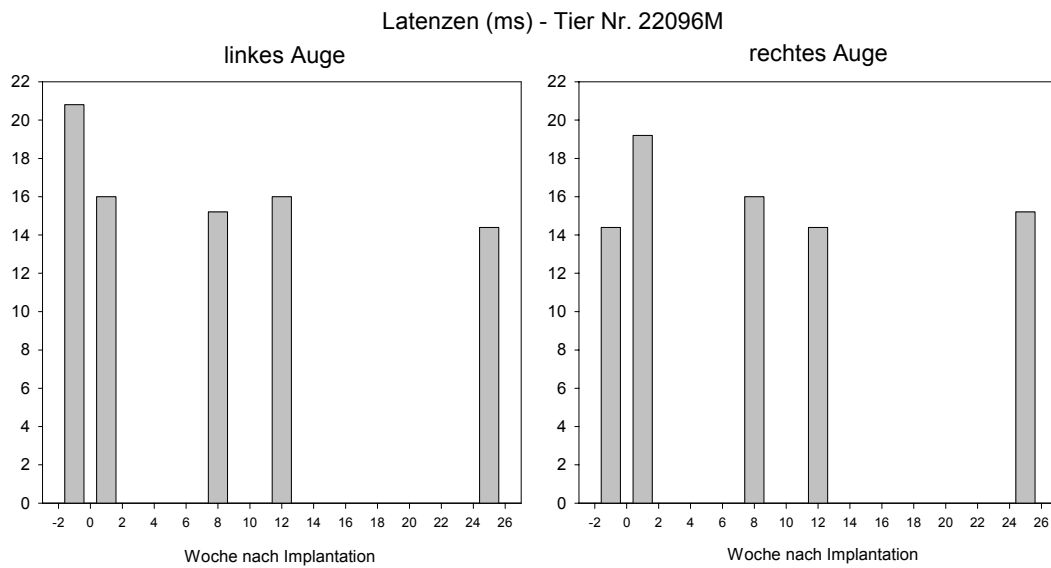


Abbildung 242: Latenzen (ms) der a-Welle des skotopischen ERGs (Blitzintensität 2570 mcds/m<sup>2</sup>, weißer Blitz) von Tier 22096M (linkes und rechtes Auge) vor Implantation und in Woche 1, 8, 12 und 25 nach Implantation

Der Quotient rechtes/linkes Auge in Abb. 243 zeigt, dass die Latenz der a-Welle im rechten Auge vor Implantation geringer als im linken Auge war. An den anderen Zeitpunkten waren die Latenzen in beiden Augen sehr ähnlich.

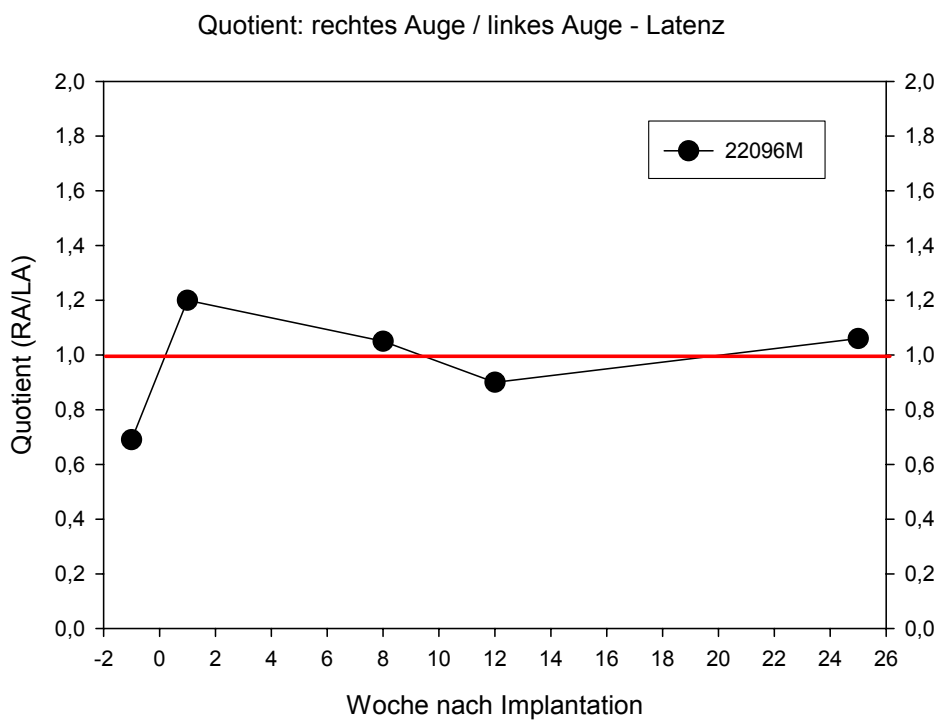


Abbildung 243: Quotient (rechtes/linkes Auge) der Latenzen der a-Welle des skotopischen ERGs (Blitzintensität 2570 mcds/m<sup>2</sup>, weißer Blitz) von Tier 22096M vor Implantation und in Woche 1, 8, 12 und 25 nach Implantation

Die Amplituden des oszillatorischen Potentials zeigten in beiden Augen die höchsten Werte vor Implantation (34 und 35  $\mu\text{V}$ ) und in der Untersuchungswoche 25 nach Implantation (27 und 28  $\mu\text{V}$ ). Bei den dazwischen liegenden Untersuchungen (Woche 1, 8 und 12 nach Implantation) wurden Werte zwischen 17 und 22  $\mu\text{V}$  gemessen. Abbildung 244 zeigt den Verlauf während des gesamten Untersuchungszeitraumes.

Die Amplituden des oszillatorischen Potentials lagen alle innerhalb des definierten Normbereichs (Mittelwert  $\pm$  2-fache Standardabweichung).

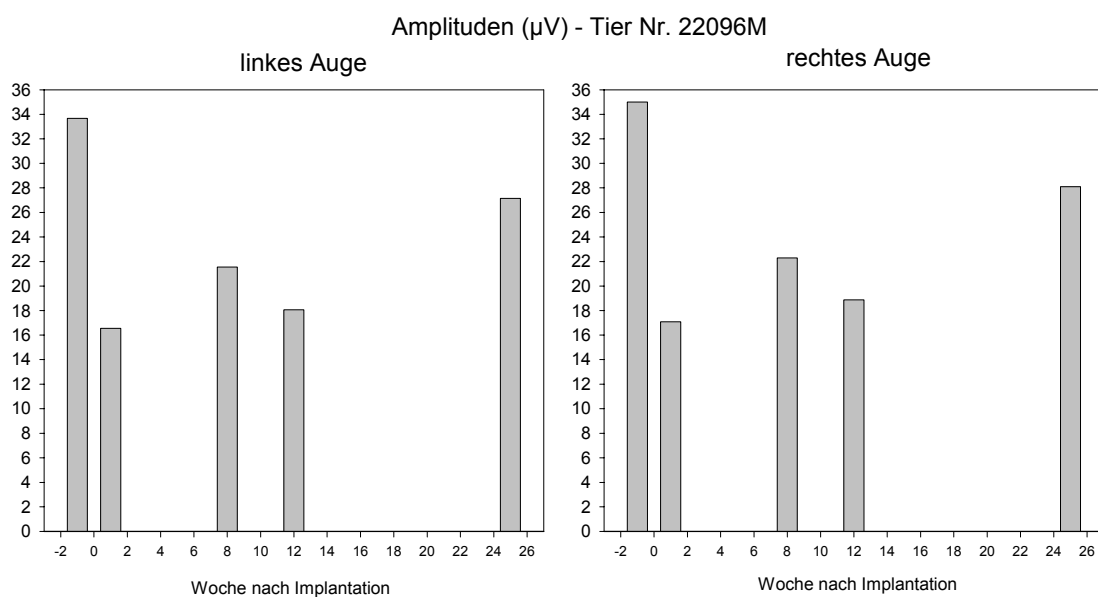


Abbildung 244: Amplituden ( $\mu\text{V}$ ) des oszillatorischen Potentials (Blitzintensität  $6430 \text{ mcds/m}^2$ , weißer Blitz) von Tier 22096M (linkes und rechtes Auge) vor Implantation und in Woche 1, 8, 12 und 25 nach Implantation

Aus dem Quotienten rechtes/linkes Auge in Abb. 245 wird ersichtlich, dass die Amplituden des oszillatorischen Potentials im rechten und linken Auge nahezu identisch waren.

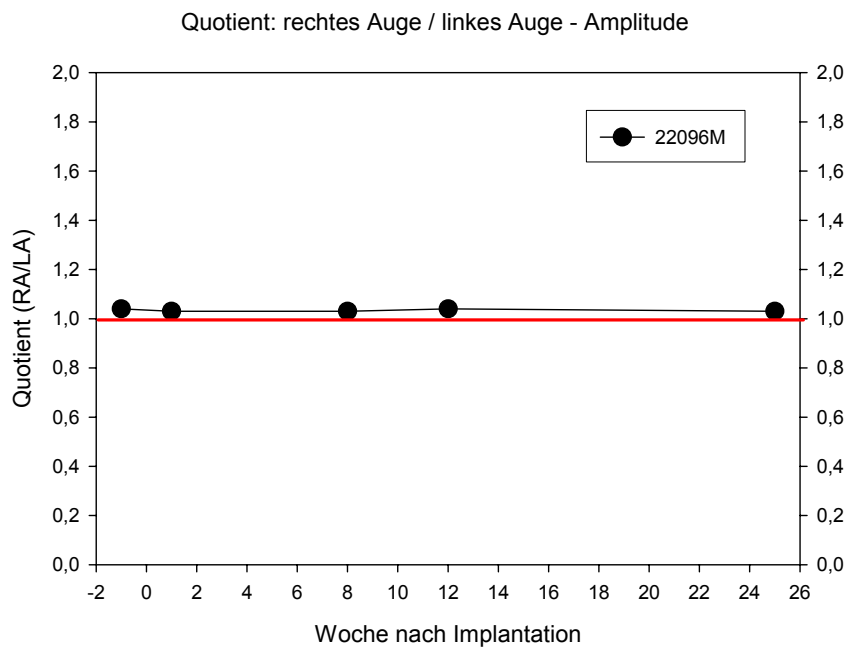


Abbildung 245: Quotient (rechtes/linkes Auge) der Amplituden des oszillatorischen Potentials (Blitzintensität  $6430 \text{ mcDs/m}^2$ , weißer Blitz) von Tier 22096M vor Implantation und in Woche 1, 8, 12 und 25 nach Implantation

Die Latenzen des oszillatorischen Potentials verhielten sich im linken und rechten Auge nahezu gleich und zeigten während des gesamten Untersuchungszeitraumes Werte zwischen 21,0 und 22,4 ms (Abb. 246). Alle Werte lagen innerhalb des definierten Normbereichs (Mittelwert  $\pm$  2-fache Standardabweichung).

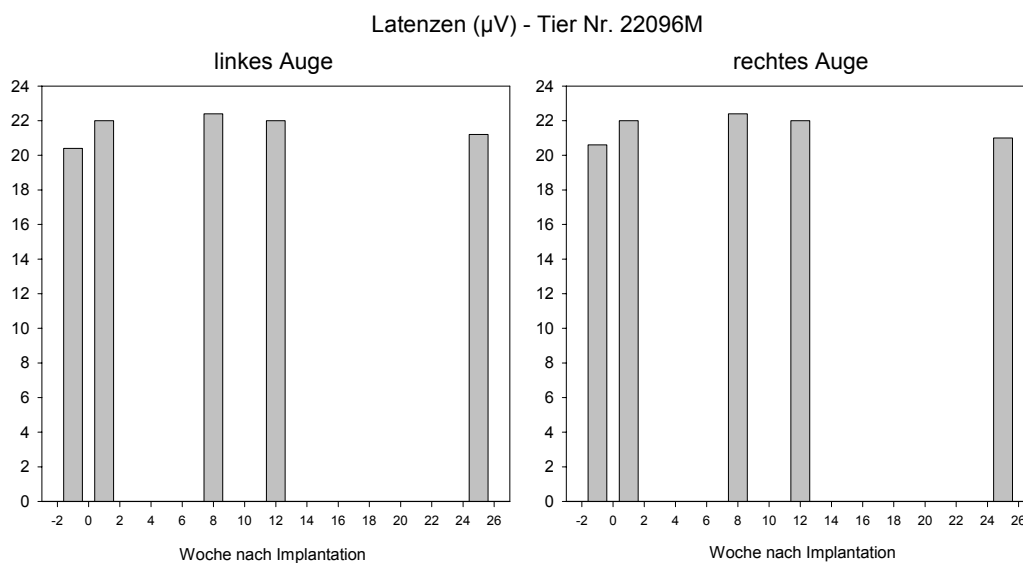


Abbildung 246: Latenzen (ms) des oszillatorischen Potentials (Blitzintensität  $6430 \text{ mcDs/m}^2$ , weißer Blitz) von Tier 22096M (linkes und rechtes Auge) vor Implantation und in Woche 1, 8, 12 und 25 nach Implantation

Der Quotient rechtes/linkes Auge in Abb. 247 zeigt, dass die Latenzen des oszillatorischen Potentials im rechten und linken Auge nahezu identisch waren.

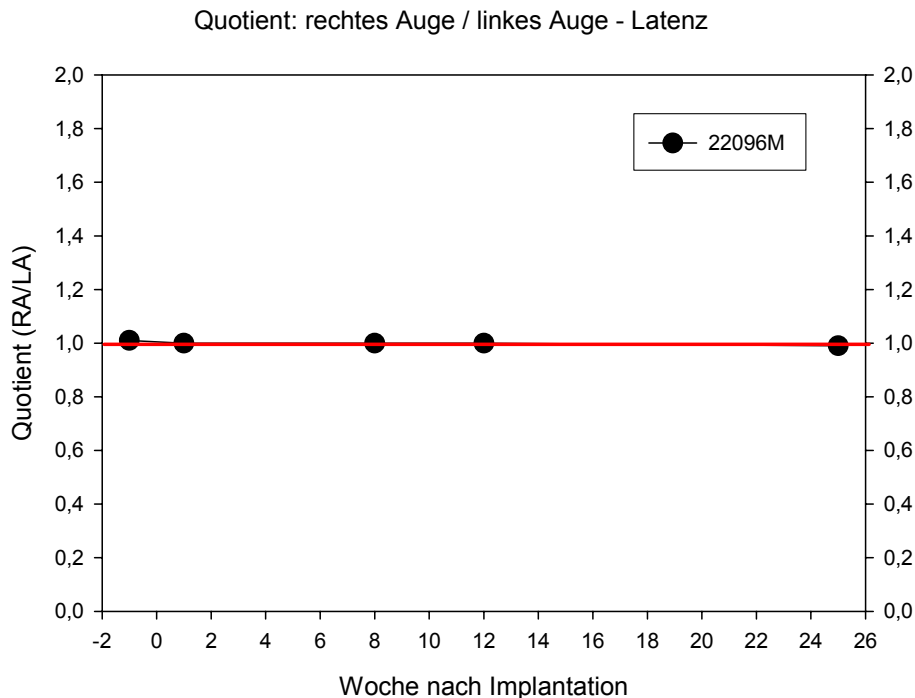


Abbildung 247: Quotient (rechtes/linkes Auge) der Latenzen des oszillatorischen Potentials (Blitzintensität  $6430 \text{ mcDs/m}^2$ , weißer Blitz) von Tier 22096M vor Implantation und in Woche 1, 8, 12 und 25 nach Implantation

Die Amplituden des 1. Flicker ERGs lagen im linken Auge zwischen  $29$  und  $51 \mu\text{V}$  und im rechten Auge zwischen  $22$  und  $62 \mu\text{V}$ . Die niedrigsten Werte wurden im linken Auge in Woche 12 nach Implantation und im rechten Auge in Woche 1 nach Implantation gemessen. Zu allen anderen Zeitpunkten lagen die Werte im linken Auge zwischen  $47$  und  $52 \mu\text{V}$  und im rechten Auge zwischen  $42$  und  $62 \mu\text{V}$ . Die Amplituden des 2. Flicker ERGs lagen im linken Auge zwischen  $72$  und  $100 \mu\text{V}$  und im rechten Auge zwischen  $42$  und  $89 \mu\text{V}$ . Die niedrigsten Werte wurden dabei im linken Auge in Woche 8 nach Implantation und im rechten Auge in Woche 1 und 8 nach Implantation gemessen. Abbildung 248 zeigt den Verlauf des 1. und 2. Flicker ERGs über 6 Monate.

Beim 1. Flicker lagen die Werte im rechten Auge in Woche 1 nach Implantation außerhalb des definierten Normbereichs (Mittelwert  $\pm$  2-fache Standardabweichung) und im linken Auge in Woche 12 nach Implantation. Beim 2. Flicker lag lediglich der



Wert im rechten Auge in Woche 1 nach Implantation außerhalb des definierten Normbereichs.

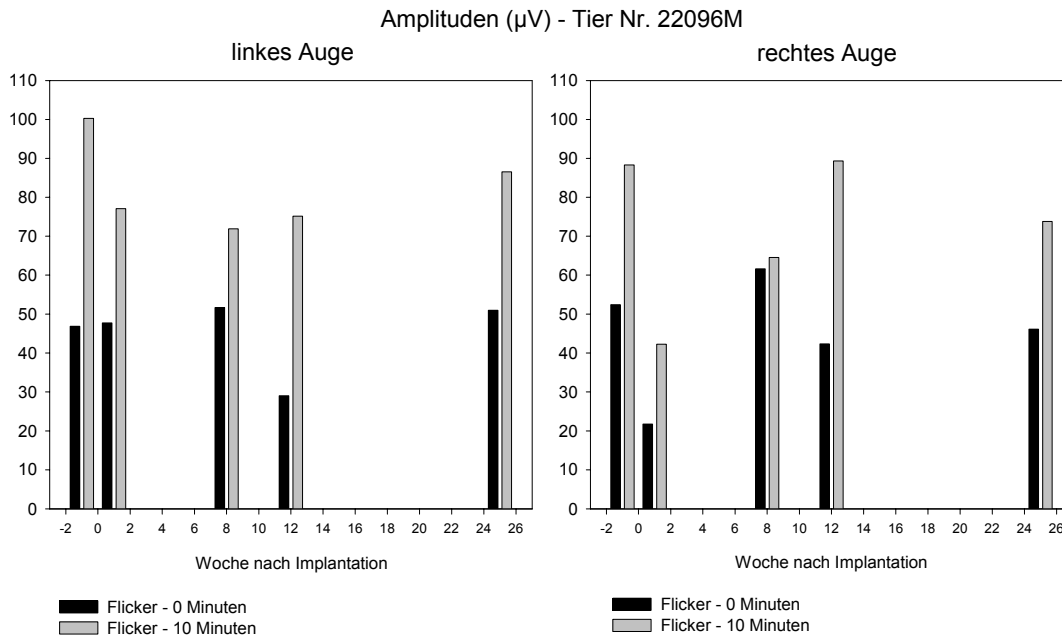


Abbildung 248: Amplituden ( $\mu\text{V}$ ) des Flicker ERGs (Blitzintensität  $2570 \text{ mcds/m}^2$ ,  $30.1 \text{ Hz}$ ) von Tier 22096M (linkes und rechtes Auge) 0 und 10 Minuten nach Einsetzen der Hintergrundbeleuchtung vor Implantation und in Woche 1, 8, 12 und 25 nach Implantation

Aus dem Quotienten rechtes/linkes Auge in Abb. 249 wird ersichtlich, dass die Amplitude des rechten Auges beim 1. Flicker in Woche 1 nach Implantation reduziert und in Woche 8 und 12 nach Implantation höher als im linken Auge war.

Quotient: rechtes Auge / linkes Auge

Tier 22096M - Amplitude

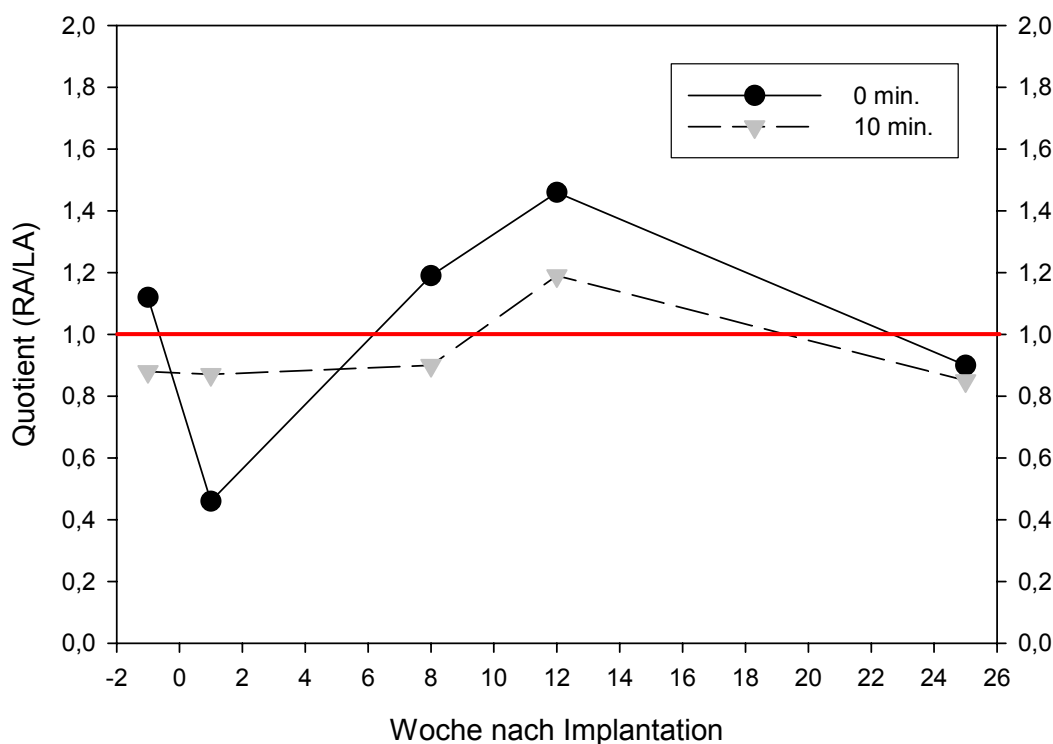


Abbildung 249: Quotient (rechtes/linkes Auge) der Amplituden des Flicker ERGs (Blitzintensität 2570 mcds/m<sup>2</sup>, 30.1 Hz) von Tier 22096M 0 und 10 Minuten nach Einsetzen der Hintergrundbeleuchtung vor Implantation und in Woche 1, 8, 12 und 25 nach Implantation

Die Latenzen der Flicker ERGs (Abb. 250) waren bei beiden Augen während des gesamten Untersuchungszeitraumes sehr ähnlich und lagen beim 1. Flicker im linken Auge zwischen 59,4 und 62,4 ms und im rechten Auge zwischen 58,8 und 61,8 ms. Die längsten Latenzen wurden beim 1. Flicker in beiden Augen in Woche 8 nach Implantation gemessen. Beim 2. Flicker lagen die Werte im linken Auge zwischen 57,6 und 60,0 ms und im rechten Auge zwischen 57,6 und 59,4 ms. Die längsten Latenzen wurden beim 2. Flicker im linken Auge in Woche 8 und 25 nach Implantation und im rechten Auge in Woche 1 und 8 nach Implantation bestimmt. Alle Werte lagen innerhalb des definierten Normbereichs (Mittelwert  $\pm$  2-fache Standardabweichung).

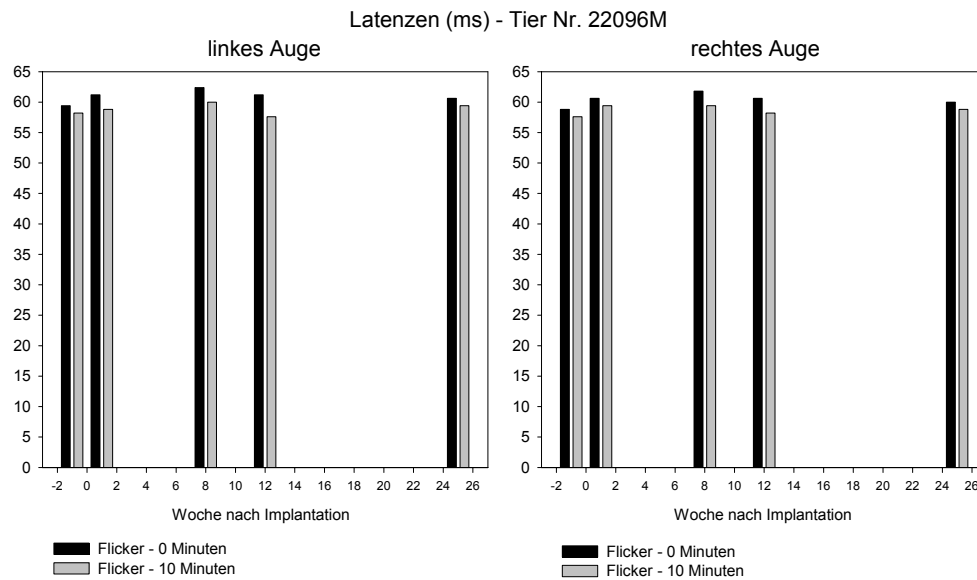


Abbildung 250: Latenzen (ms) des Flicker ERGs (Blitzintensität 2570 mcDs/m<sup>2</sup>, 30.1 Hz) von Tier 22096M (linkes und rechtes Auge) 0 und 10 Minuten nach Einsetzen der Hintergrundbeleuchtung vor Implantation und in Woche 1, 8, 12 und 25 nach Implantation

Der Quotient rechtes/linkes Auge in Abb. 251 bestätigt, dass es nahezu keine Unterschiede bei den Latenzen des Flicker ERG zwischen dem rechten und linken Auge gegeben hat.

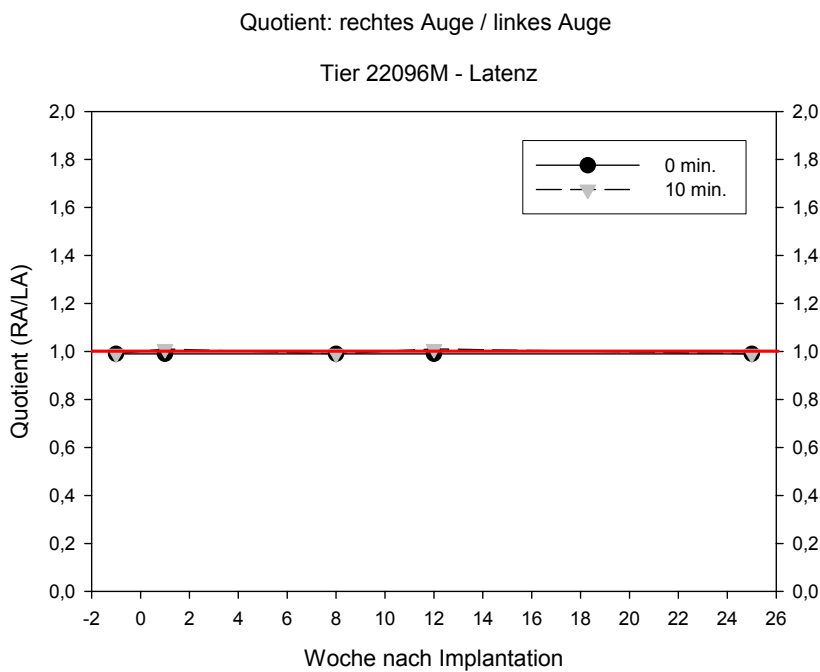


Abbildung 251: Quotient (rechtes/linkes Auge) der Latenzen des Flicker ERGs (Blitzintensität 2570 mcDs/m<sup>2</sup>, 30.1 Hz) von Tier 22096M 0 und 10 Minuten nach Einsetzen der Hintergrundbeleuchtung vor Implantation und in Woche 1, 8, 12 und 25 nach Implantation

Die Amplituden des photopischen ERGs zeigten während des Untersuchungszeitraumes deutliche Unterschiede zwischen dem linken und rechten Auge (Abb. 252). Dabei wurden die niedrigsten Amplituden im linken Auge in Woche 12 nach Implantation gemessen, während im rechten Auge die Amplituden in Woche 1 nach Implantation am Geringsten waren. Die Werte lagen im linken Auge zwischen 18 und 36  $\mu\text{V}$  bei Stimulation mit 415  $\text{mcds}/\text{m}^2$ , zwischen 35 und 47  $\mu\text{V}$  bei Stimulation mit 664  $\text{mcds}/\text{m}^2$  und zwischen 31 und 62  $\mu\text{V}$  bei Stimulation mit 1038  $\text{mcds}/\text{m}^2$ . Im rechten Auge lagen die Werte zwischen 19 und 31  $\mu\text{V}$  bei Stimulation mit 415  $\text{mcds}/\text{m}^2$ , zwischen 29 und 45  $\mu\text{V}$  bei Stimulation mit 664  $\text{mcds}/\text{m}^2$  und zwischen 38 und 52  $\mu\text{V}$  bei Stimulation mit 1038  $\text{mcds}/\text{m}^2$ . In Woche 25 nach Implantation waren die Amplituden im linken und rechten Auge sehr ähnlich. Alle Werte lagen innerhalb des definierten Normbereichs (Mittelwert  $\pm$  2-fache Standardabweichung).

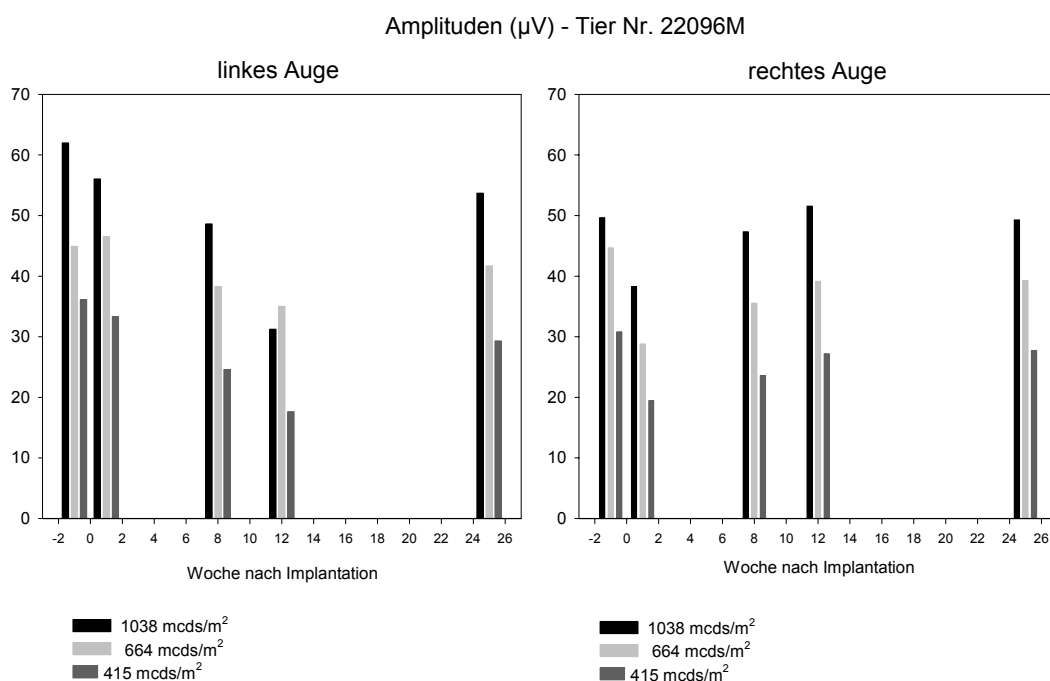


Abbildung 252: Amplituden ( $\mu\text{V}$ ) der b-Welle des photopischen ERGs mit 3 ansteigenden Blitzintensitäten (415, 664 und 1038  $\text{mcds}/\text{m}^2$ , roter Blitz) von Tier 22096M (linkes und rechtes Auge) vor Implantation und in Woche 1, 8, 12 und 25 nach Implantation

Aus dem Quotienten rechtes/linkes Auge in Abb. 253 wird ersichtlich, dass die Amplituden der b-Welle in Woche 1 nach Implantation im rechten Auge geringfügig geringer und in Woche 12 nach Implantation größer als im linken Auge waren.

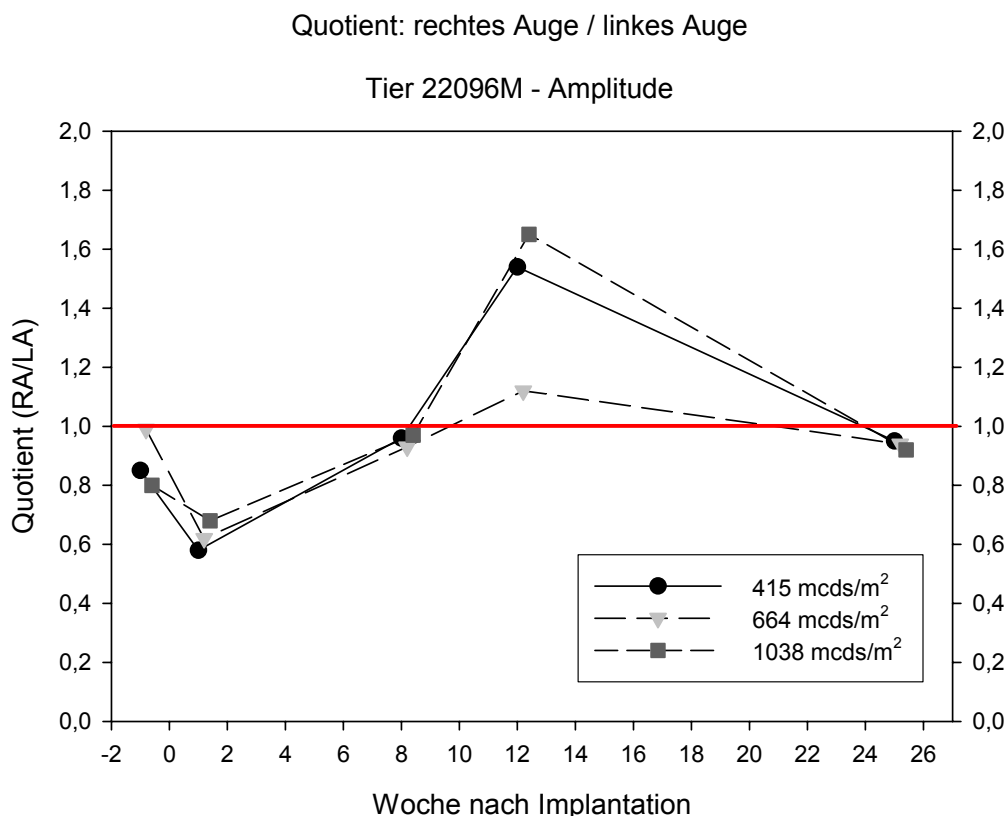


Abbildung 253: Quotient (rechtes/linkes Auge) der Amplituden der b-Welle des photopischen ERGs mit 3 ansteigenden Blitzintensitäten (415, 664 und 1038 mcDs/m<sup>2</sup>, roter Blitz) von Tier 22096M vor Implantation und in Woche 1, 8, 12 und 25 nach Implantation

Die Latenzen der b-Welle des photopischen ERGs blieben während des gesamten Untersuchungszeitraumes relativ konstant (Abb. 254). Lediglich in Woche 1 und 8 nach Implantation wurden, besonders im rechten Auge, geringfügig längere Latenzen festgestellt. Die Werte lagen im linken Auge zwischen 25,6 und 28,0 ms bei Stimulation mit 415 mcDs/m<sup>2</sup>, zwischen 25,6 und 28,4 ms bei Stimulation mit 664 mcDs/m<sup>2</sup> und zwischen 26,4 und 28,8 ms bei Stimulation mit 1038 mcDs/m<sup>2</sup>. Im rechten Auge lagen die Werte zwischen 24,4 und 30,4 ms bei Stimulation mit 415 mcDs/m<sup>2</sup>, zwischen 25,6 und 30,8 ms bei Stimulation mit 664 mcDs/m<sup>2</sup> und zwischen 26,8 und 32,0 ms bei Stimulation mit 1038 mcDs/m<sup>2</sup>.

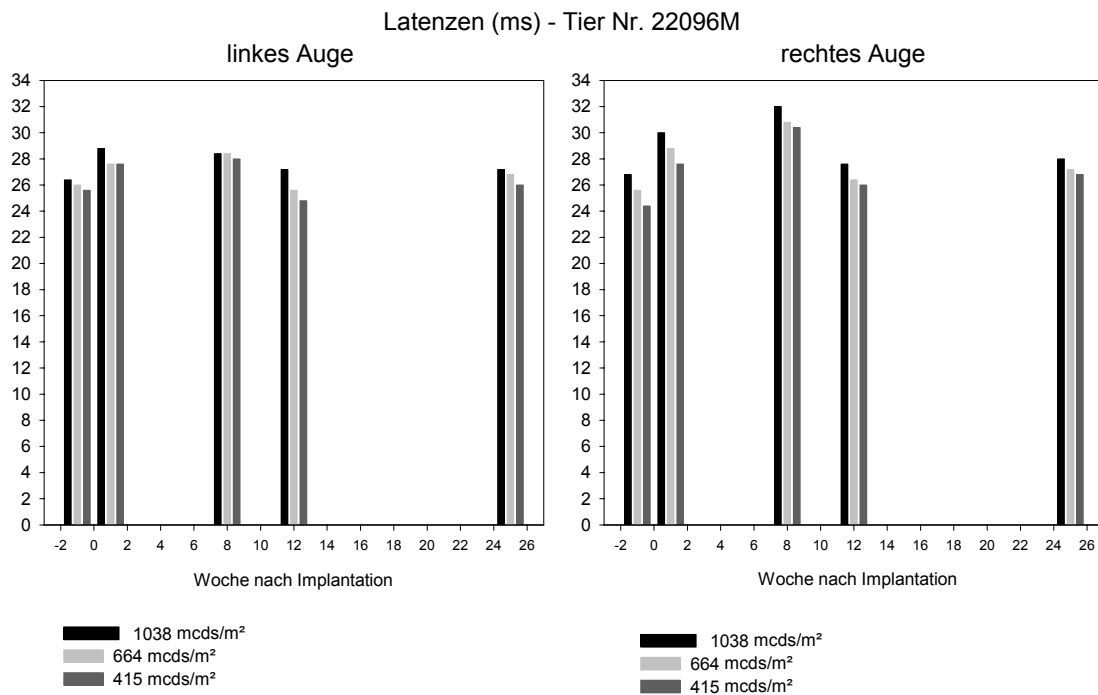


Abbildung 254: Latenzen (ms) der b-Welle des photopischen ERGs mit 3 ansteigenden Blitzintensitäten (415, 664 und 1038 mcDs/m<sup>2</sup>, roter Blitz) von Tier 22096M (linkes und rechtes Auge) vor Implantation und in Woche 1, 8, 12 und 25 nach Implantation

Die Latenzen lagen mit Ausnahme von Woche 7 nach Implantation (rechtes Auge, alle Blitzintensitäten) innerhalb des definierten Normbereichs (Mittelwert  $\pm$  2-fache Standardabweichung).

Der Quotient rechtes/linkes Auge in Abb. 255 zeigt, dass es geringe Unterschiede zwischen dem rechten und linken Auge gegeben hat.

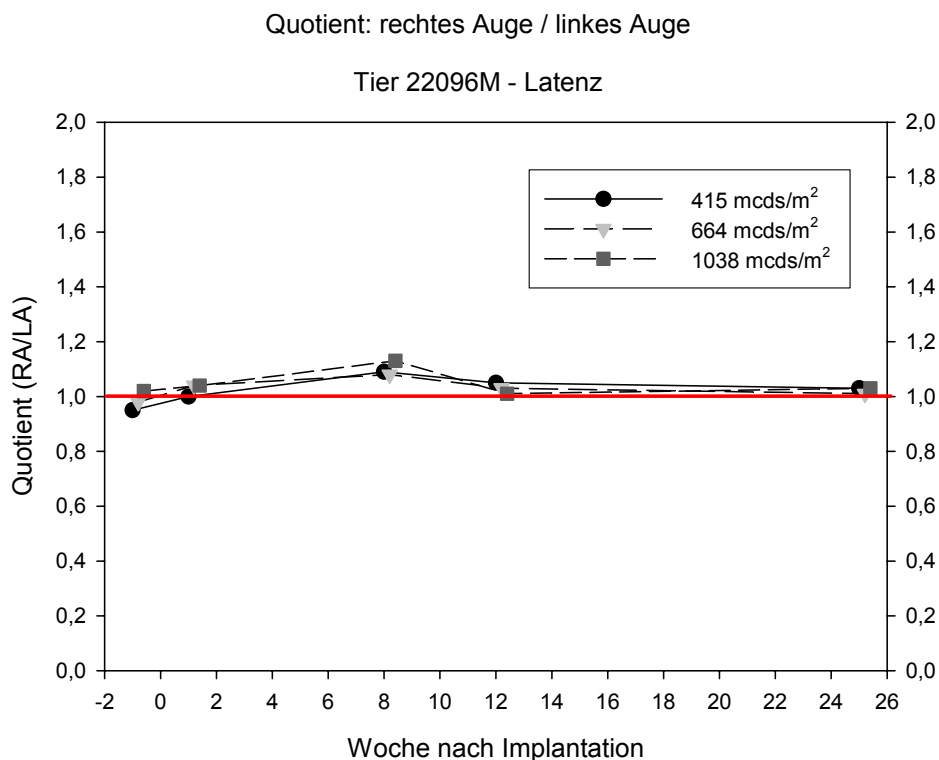


Abbildung 255: Quotient (rechtes/linkes Auge) der Latenzen der b-Welle des photopischen ERGs mit 3 ansteigenden Blitzintensitäten (415, 664 und 1038 mcDs/m<sup>2</sup>, roter Blitz) von Tier 22096M vor Implantation und in Woche 1, 8, 12 und 25 nach Implantation

Die Amplituden der b-Welle des photopischen ERGs nach Reizung mit weißem Blitz lagen im linken Auge zwischen 98 und 148  $\mu\text{V}$  und im rechten Auge zwischen 91 und 130  $\mu\text{V}$ . Dabei wurden im linken Auge die geringsten Werte in Woche 8 und 12 nach Implantation gemessen und im rechten Auge in Woche 1 und 8 nach Implantation. Abbildung 256 zeigt den Verlauf der Amplituden während des gesamten Untersuchungszeitraumes. Alle Werte lagen innerhalb der 2-fachen Standard-abweichung vom Mittelwert.

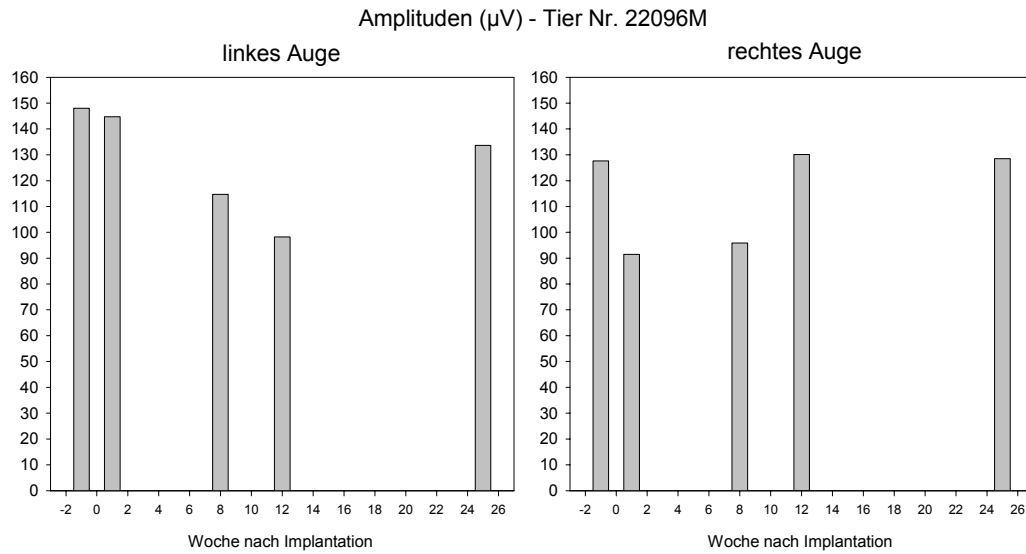


Abbildung 256: Amplituden ( $\mu\text{V}$ ) der b-Welle des photopischen ERGs, stimuliert durch weiße Blitze ( $2570 \text{ mcds/m}^2$ ), von Tier 22096M (linkes und rechtes Auge) vor Implantation und in Woche 1, 8, 12 und 25 nach Implantation

Aus dem Quotienten rechtes/linkes Auge in Abb. 257 wird ersichtlich, dass die Amplitude im rechten Auge in Woche 1 nach Implantation etwas geringer und in Woche 12 nach Implantation etwas größer als im linken Auge war. Zu allen anderen Zeitpunkten waren die Werte im rechten und linken Auge ähnlich wie der Wert vor Implantation.

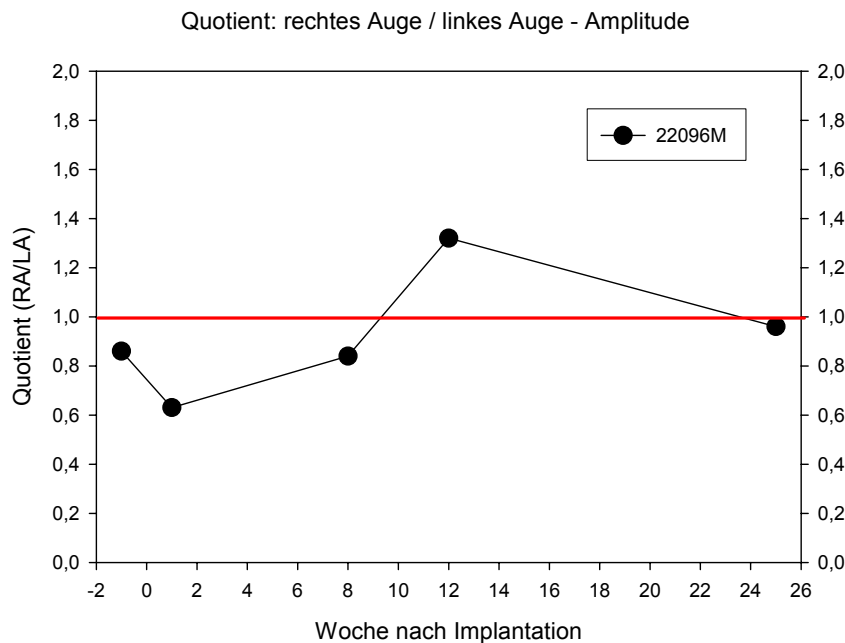


Abbildung 257: Quotient (rechtes/linkes Auge) der Amplituden der b-Welle des photopischen ERGs, stimuliert durch weiße Blitze ( $2570 \text{ mcds/m}^2$ ), von Tier 22096M vor Implantation und in Woche 1, 8, 12 und 25 nach Implantation



Die Latenzen der b-Welle des photopischen ERGs zeigten nach Reizung mit weißem Blitz im linken und rechten Auge einen sehr ähnlichen Verlauf. Dabei lagen die Werte im linken Auge zwischen 27,6 und 31,2 ms und im rechten Auge zwischen 27,0 und 30,6 ms. Die längsten Latenzen wurden im linken Auge in Woche 8 nach Implantation gemessen und im rechten Auge in Woche 1 und 8 nach Implantation. Abbildung 255 zeigt den Verlauf der Latenzen während des gesamten Untersuchungszeitraumes. Alle Werte lagen innerhalb des definierten Normbereichs (Mittelwert  $\pm$  2-fache Standardabweichung).

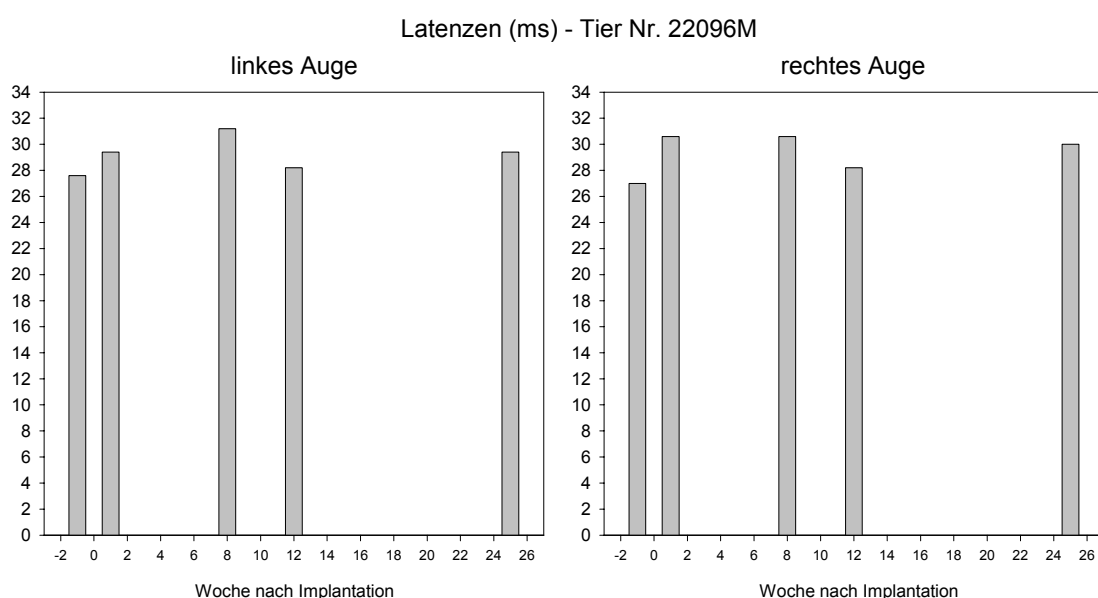


Abbildung 255: Latenzen (ms) der b-Welle des photopischen ERGs, stimuliert durch weiße Blitze ( $2570 \text{ mcDs/m}^2$ ), von Tier 22096M (linkes und rechtes Auge) vor Implantation und in Woche 1, 8, 12 und 25 nach Implantation

Der Quotient rechtes/linkes Auge in Abb. 259 zeigt, dass die Latenzen der b-Welle im rechten und linken Auge nahezu gleich waren.

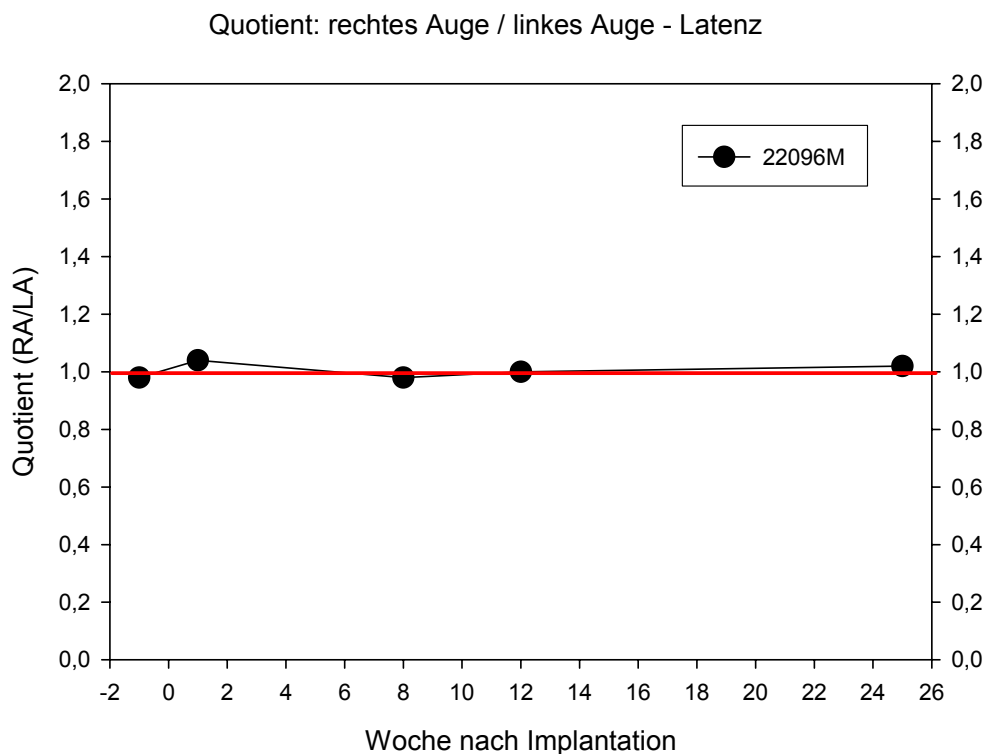


Abbildung 259: Quotient (rechtes/linkes Auge) der Latenzen der b-Welle des photopischen ERGs, stimuliert durch weiße Blitze ( $2570 \text{ mcds/m}^2$ ), von Tier 22096M vor Implantation und in Woche 1, 8, 12 und 25 nach Implantation

Die Amplituden der a-Welle des photopischen ERGs nach Reizung mit weißem Blitz (Abb. 260) zeigten während des Untersuchungszeitraumes im linken und rechten Auge einen unterschiedlichen Verlauf. Dabei lagen die Werte im linken Auge zwischen 12 und  $23 \mu\text{V}$  und im rechten Auge zwischen 13 und  $19 \mu\text{V}$ . Im linken Auge wurde der geringste Amplitudenwert in Woche 12 nach Implantation gemessen, im rechten Auge in Woche 8 nach Implantation.

In Woche 7 nach Implantation lag der Wert des rechten Auges außerhalb des definierten Normbereichs (Mittelwert  $\pm$  2-fache Standardabweichung).

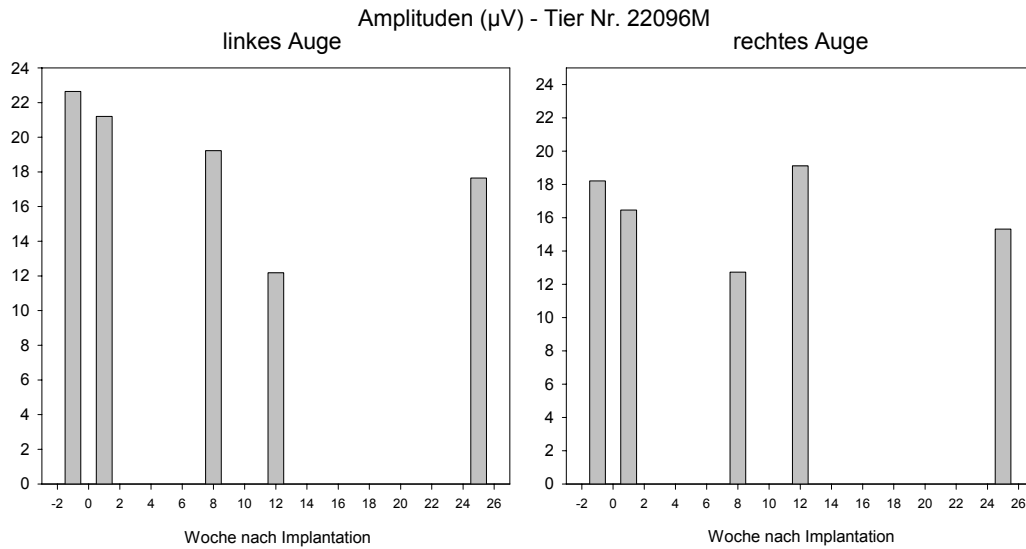


Abbildung 260: Amplituden ( $\mu\text{V}$ ) der a-Welle des photopischen ERGs, stimuliert durch weiße Blitze ( $2570\text{mcds/m}^2$ ), von Tier 22096M (linkes und rechtes Auge) vor Implantation und in Woche 1, 8, 12 und 25 nach Implantation

Der Quotient rechtes/linkes Auge in Abb. 261 zeigt, dass die Amplitude der a-Welle im rechten Auge in Woche 12 nach Implantation größer als im linken Auge war. Zu allen anderen Zeitpunkten war der Quotient aus rechtem/linkem Auge konstant.

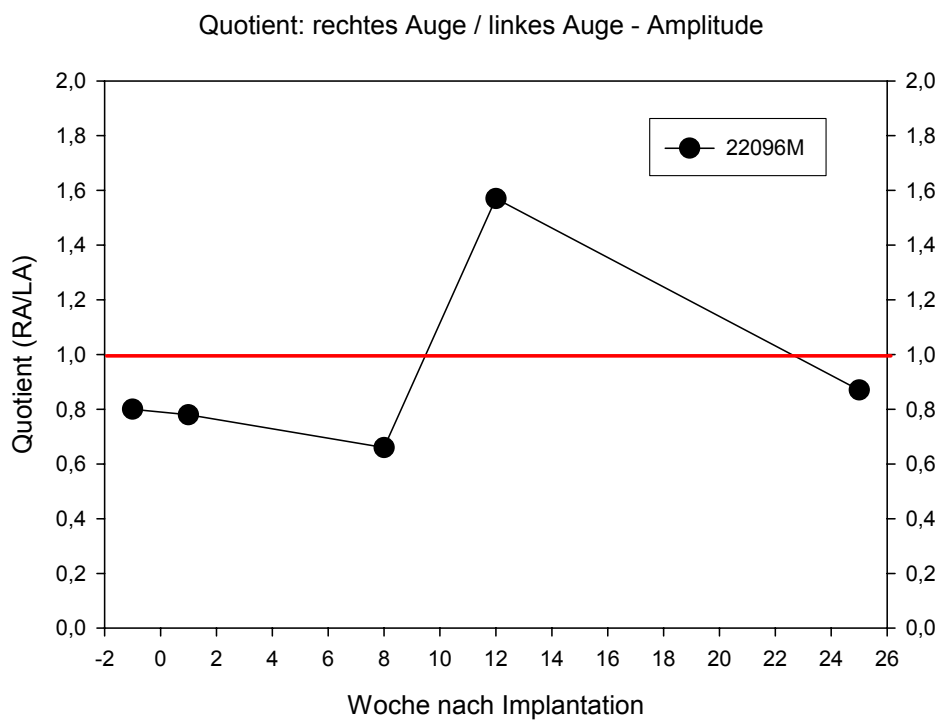


Abbildung 261: Quotient (rechtes/linkes Auge) der Amplituden der a-Welle des photopischen ERGs, stimuliert durch weiße Blitze ( $2570\text{mcds/m}^2$ ), von Tier 22096M vor Implantation und in Woche 1, 8, 12 und 25 nach Implantation

Die Latenzen der a-Welle des photopischen ERGs zeigten nach Stimulierung mit weißem Blitz (Abb. 262) während des Untersuchungszeitraumes ebenfalls einen unterschiedlichen Verlauf im linken und rechten Auge. Die Werte lagen im linken Auge zwischen 14,4 und 20,8 ms und im rechten Auge zwischen 14,4 und 19,2 ms. Dabei wurde im linken Auge die längste Latenz vor Implantation, im rechten Auge in Woche 1 nach Implantation, gemessen. Alle Werte lagen innerhalb des definierten Normbereichs (Mittelwert  $\pm$  2-fache Standardabweichung).

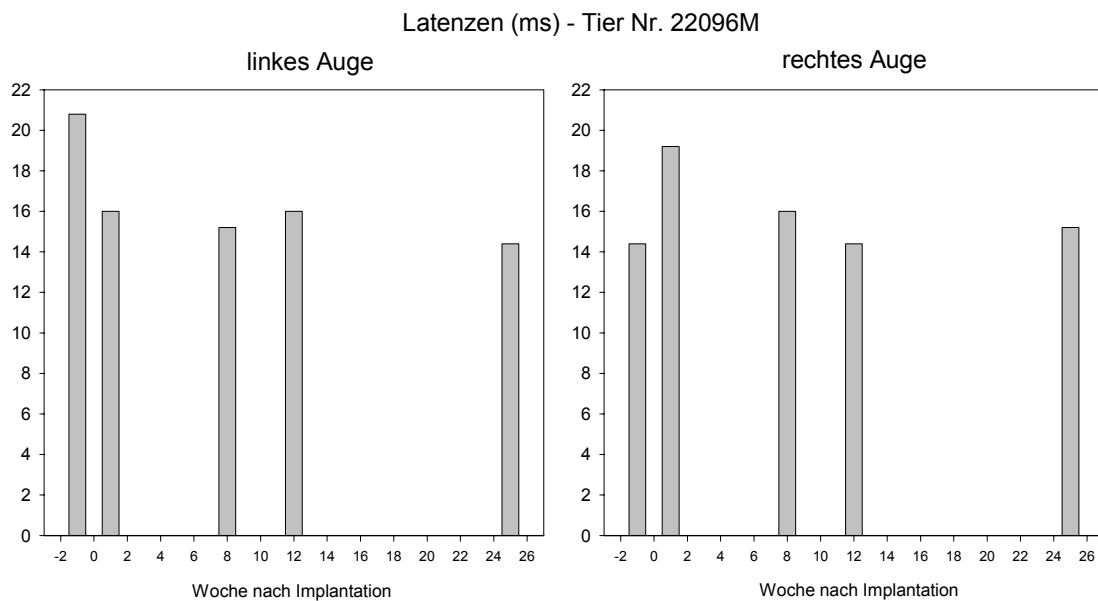


Abbildung 262: Latenzen (ms) der a-Welle des photopischen ERGs, stimuliert durch weiße Blitze ( $2570 \text{ mcds/m}^2$ ), von Tier 22096M (linkes und rechtes Auge) vor Implantation und in Woche 1, 8, 12 und 25 nach Implantation

Aus dem Quotient rechtes/linkes Auge in Abb. 263 wird ersichtlich, dass die Latenzen der a-Welle sehr ähnlich zwischen dem rechten und linken Auge waren mit Ausnahme von Woche 1 nach Implantation, wo die Latenz im rechten Auge geringfügig verlängert war.

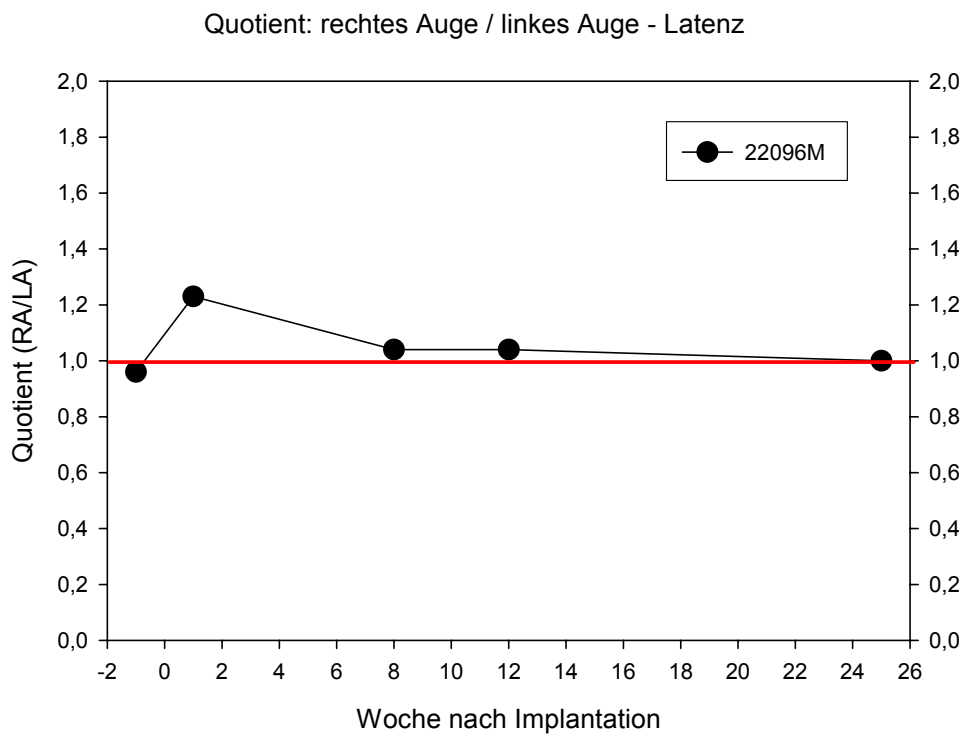


Abbildung 263: Quotient (rechtes/linkes Auge) der Latenzen der a-Welle des photopischen ERGs, stimuliert durch weiße Blitze ( $2570 \text{ mcfs/m}^2$ ), von Tier 22096M vor Implantation und in Woche 1, 8, 12 und 25 nach Implantation

### 3.6.6. Visuell Evozierte Potentiale (VEPs)

Die Amplituden der visuell evozierten Potentiale waren auf beiden Seiten in den Wochen 7, 12 und 25 nach Implantation deutlich niedriger als vor der Implantation und als in Woche 3 nach Implantation (Abb. 261). Vor Implantation und in Woche 3 nach Implantation lagen die Amplitudenwerte auf beiden Seiten zwischen  $64$  und  $69 \mu\text{V}$  und in den Wochen 7, 12 und 25 nach Implantation zwischen  $33$  und  $38 \mu\text{V}$ .

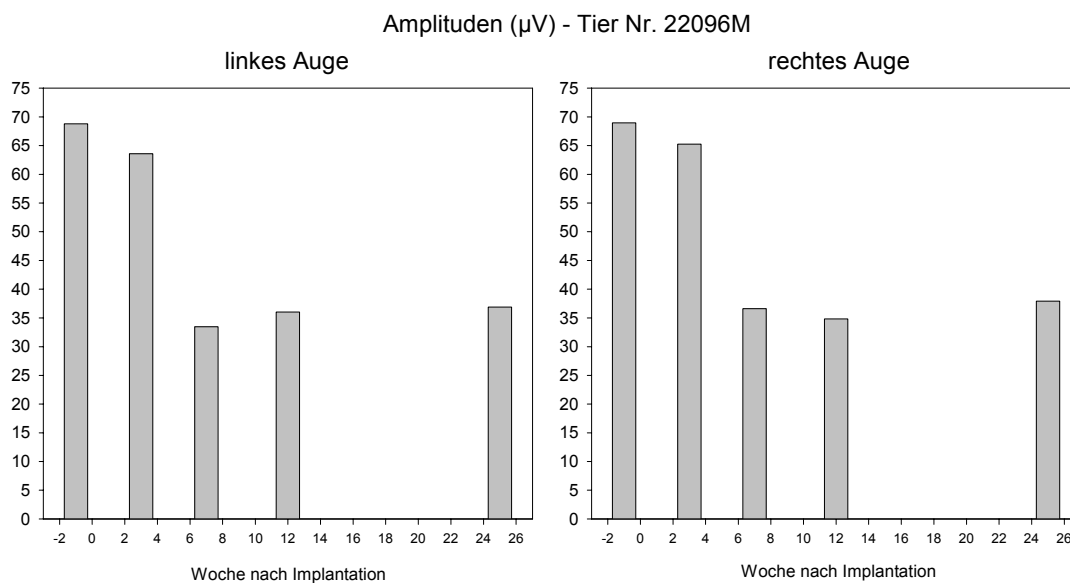


Abbildung 264: Amplituden ( $\mu\text{V}$ ) der visuell evozierten Potentiale (stimuliert mit einer Blitzintensität von  $6430 \text{ mcds/m}^2$ , weißer Blitz) von Tier 22096M (rechte und linke Seite) vor Implantation und in Woche 3, 7, 12 und 25 nach Implantation

Die Latenzen der visuell evozierten Potentiale von Tier 22096M waren in Woche 7 nach Implantation auf beiden Seiten geringfügig verlängert (Abb. 265). Ansonsten waren sie während des gesamten Untersuchungszeitraumes im Bereich der Werte vor Implantation. Die Werte lagen mit Ausnahme von Woche 7 nach Implantation (links:  $89,6 \text{ ms}$ ; rechts  $88,8 \text{ ms}$ ) auf beiden Seiten zwischen  $80,0$  und  $84,8 \text{ ms}$ .

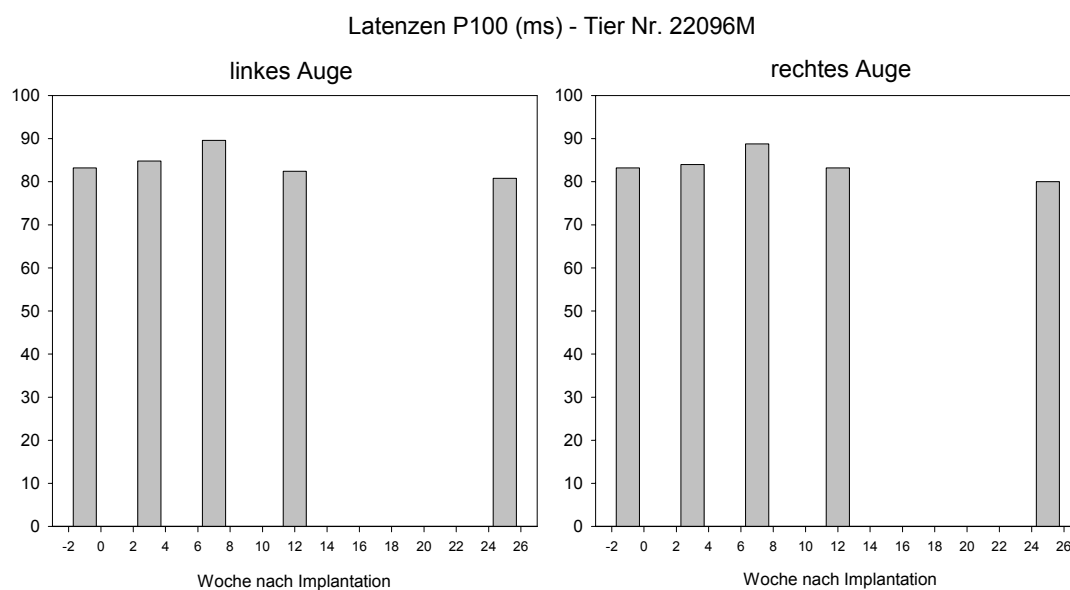


Abbildung 265: Latenzen (ms) der visuell evozierten Potentiale (stimuliert mit einer Blitz-intensität von  $6430 \text{ mcds/m}^2$ , weißer Blitz) von Tier 22096M (rechte und linke Seite) vor Implantation und in Woche 3, 7, 12 und 25 nach Implantation

### 3.6.7. Histologie

Bei Explantation des Auge zeigte sich, dass sich eine Gewebshülle um das Implantat gebildet hatte. Aufgrund der hohen Anzahl an Elektroden musste die Gewebshülle vorsichtig eröffnet und das Implantat vor der Fixierung des Auges entnommen werden. Die Abbildungen 266 und 267 zeigen das Auge vor und nach Entfernung des Implantats.

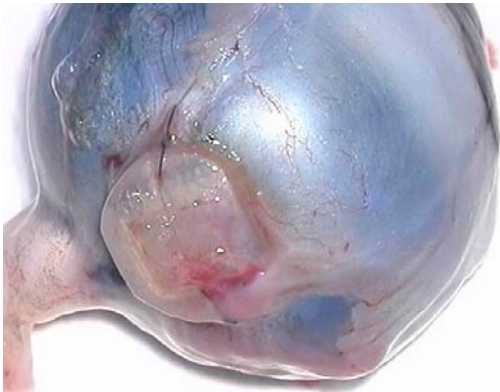


Abbildung 266: Auge des Tieres 22096M mit Implantat und Gewebshülle

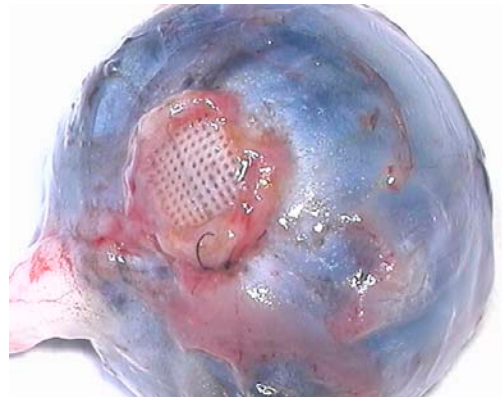


Abbildung 267: Auge des Tieres 22096M nach Entfernung des Implantats

Histologisch konnte bei dem Tier 22096M nur eine Penetration der Sklera, nicht aber der gesamten Netzhaut nachgewiesen werden (Abb. 268).



Abbildung 268: histologischer Schnitt im Bereich einzelner Penetrationsstellen von Tier 22096M (PAS Färbung, Vergr. 20fach)

Die Retina zeigte im Bereich des Implantates eine deutliche Destruktion in der inneren und äußeren Körnerschicht und ebenfalls Degenerationen in der Ganglienschicht. Weiterhin wurde eine reaktive Veränderung des Pigmentepithels beobachtet. Diese Befunde sind in Abbildung 269 zu sehen.



Abbildung 269: histologischer Schnitt im Bereich des Implantates mit degenerierten Zellen von Tier 22096M (HE Färbung, Vergr. 100fach)

Im Bereich des Nahtmaterials war die Sklera zerstört und es zeigte sich verdicktes Binde- und Muskelgewebe mit Pigment (Abb. 270).



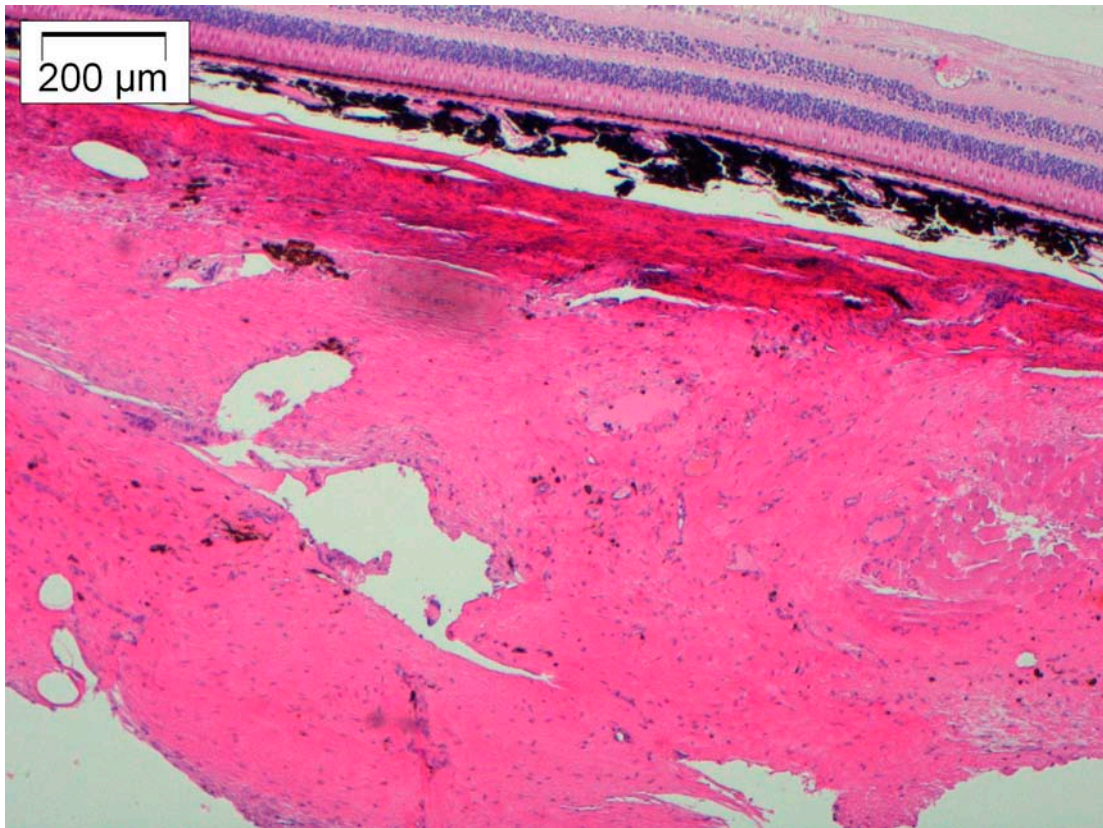


Abbildung 270: histologischer Schnitt im Bereich einzelner Penetrationsstellen von Tier 22096M (HE Färbung, Vergr. 20fach)

Im Bereich der Verletzung war die Struktur der Netzhaut zerstört. Dieser Befund war allerdings auf einen kleinen Bereich begrenzt.

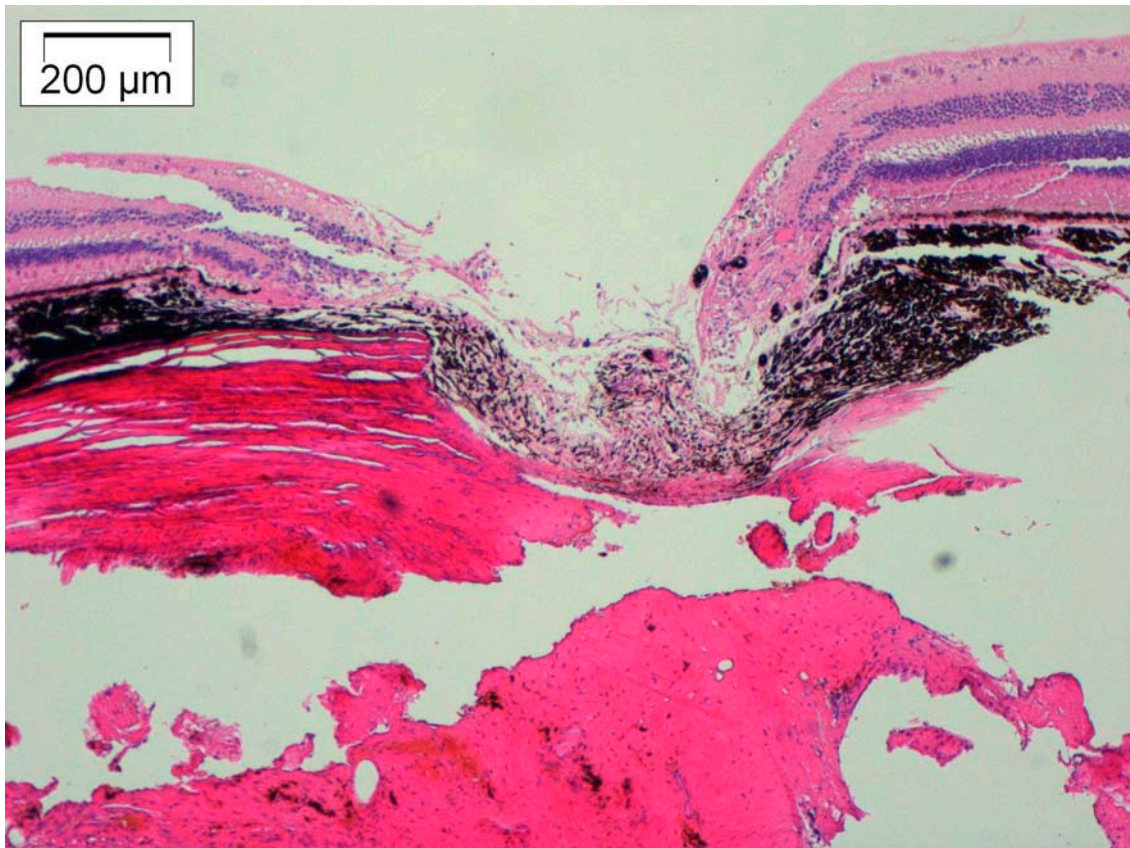


Abbildung 271: histologischer Schnitt im Bereich der Netzhautverletzung von Tier 22096M (HE Färbung, Vergr. 20fach)

Weiterhin waren Fremdkörperriesenzellen vorhanden und leichte Entzündungsherde zu sehen. Auf der Sklera war teilweise Muskel- und Bindegewebe mit eosinophilem Material durchsetzt, welches wenig zellulär organisiert war.

## 4. Diskussion

### 4.1. Allgemein

Die neue Methode eines episkleralen Implantates konnte in diesem Projekt erfolgreich untersucht werden. Die Implantationstechnik wurde erstmals beim Primaten in vivo angewendet. Zur Vorbereitung der Implantation wurden in vitro Untersuchungen mit Augen von Kaninchen, Affe und Mensch durchgeführt (53). Die Untersuchungen zeigten, dass die Elektroden durch die Skera penetrierten und das Implantat mechanisch fixiert werden konnte. Bei den in vivo Implantationen aller 6 Affen zeigte sich, dass der Eingriff ohne Probleme durchzuführen war. Bei den Tieren (22093M und 22096M) kam es zu einer Verletzung, welche durch die Penetration der Nadel bei der Fixierung des Implantats hervorgerufen wurde. Die Angiographien zeigten einen deutlichen Austritt von Fluoreszein bei diesen Tieren im Bereich der Verletzung. Im Verlauf des Untersuchungszeitraumes kam es aber zu keinen weiteren Komplikationen. Drei von sechs Tieren zeigten eine leicht bis starke Schwellung des Augenlides bis zu 8 Tagen nach der Operation. Die klinische Pathologie zeigte bei den meisten der Tiere (22083M, 22080M, 22104M und 22096M) in der ersten Woche nach Implantation einen Anstieg des C-reaktiven Proteins. In Woche 7 nach Implantation waren die Werte aber wieder in den Bereich der Werte vor Implantation zurückgekehrt. Bei dem Tier 22083M war in der ersten Woche nach Implantation Albumin geringfügig erniedrigt, was ebenfalls in Woche 7 nach Implantation wieder Werte vergleichbar mit den Werten vor Implantation erreichte. Diese Werte bestätigen damit eine schnelle Heilung nach der Operation, die ohne Komplikationen verlief. Ansonsten wurden die Implantate von allen Tieren sehr gut vertragen und die Tiere zeigten äußerlich keine Beeinflussung durch das Implantat. Dieser, minimal invasive, Eingriff stellt einen sehr großen Vorteil im Vergleich zu den bisher getesteten Netzhautimplantaten dar. Der Eingriff ist aus dem Grund so minimal invasiv, da lediglich die Elektroden ins Augeninnere penetrieren. Alle anderen Strukturen des Implantats können außerhalb des Auges positioniert werden. Beim epiretinalen Implantat muss der Empfänger in der Linse untergebracht werden und dieser dann mit einem Mikrokabel mit der Mikrokontaktfolie im posterioren Segment des Auges verbunden werden. Dieser Eingriff muss bereits als komplexe, extensive Operationsprozedur beschrieben werden (33). Eine weitere Schwierigkeit stellt die Fixierung der Mikrofolie auf der Netzhaut dar, welche entweder durch intrasklerale

Nagelstrukturen oder durch epiretinale Bioadhäsive erfolgt (31, 33, 54). Dies ist beim episkleralen Implantat einfach zu lösen, da das Implantat auf der Sklera festgenäht werden kann. Beim subretinalen Implantat ist durch den ab externo Zugang die Invasivität der Operation bereits verringert worden, da keine Vitrektomie mehr notwendig ist. Die Nachteile dieser Methode sind die Blutungsgefahr beim Aderhautdurchtritt und die mögliche Verletzung der Netzhaut an dieser Stelle (28). Lediglich der Ansatz des intraskleralen Implantates der Gruppe um die Firma Nidek ist ebenfalls weniger invasiv als das epi- und subretinale Verfahren. Allerdings hat dieser Ansatz den großen Nachteil, dass die stimulierenden Elektroden relativ weit von den zu stimulierenden Zellstrukturen entfernt liegen, sodass eine hohe Energie für die Stimulation notwendig ist. Dies ist bei dem hier getesteten episkleralen Implantat nicht der Fall, da die Elektroden durch die Netzhaut zu den zu stimulierenden Ganglienzellen penetrieren.

Die meisten der Elektroden, welche unterschiedliche Längen und Durchmesser besaßen, penetrierten im Verlauf des Untersuchungszeitraumes. Eine Ausnahme dazu bildeten die Elektroden des 100 Elektroden-Implantates, bei dem nur einzelne der Elektroden penetriert hatten. Der Vorgang der Penetration vollzog sich unterschiedlich schnell. Einige Elektroden waren bereits direkt nach Implantation penetriert, bei anderen dauerte dieser Vorgang einige Wochen. Anhand der Fundusfotos und auch der Histologie kann man schließen, dass Elektroden, welche sehr langsam penetrierten, weniger starke Reaktionen des Gewebes hervorriefen als solche, welche zum Beispiel sofort nach der Implantation penetrierten. Bei den Tieren 22083M und 22080M kam es jeweils bei einer der Elektroden zu einer stärkeren Reaktion. Hier waren die Elektroden sehr schnell penetriert. Histologisch zeigte sich in diesem Bereich eine Veränderung der Pigmentierung. Bei allen anderen Tieren war diese Veränderung auf einen sehr kleinen Bereich direkt um die Elektroden beschränkt. Bei der Fluoreszenzangiographie zeigte sich nur ein sehr geringer Austritt von Fluoreszein im Bereich um die Elektroden herum. Im Unterschied dazu waren bei dem Tier 22104M mit 10 Elektroden keine Reaktionen zu sehen und auch die Histologie zeigte mit Ausnahme der Penetrationsstellen keine Veränderungen. Dieses Ergebnis macht deutlich, dass die Penetration der Elektroden keine größeren Verletzungen hervorrief. Weiterhin zeigen die Ergebnisse, dass der Zustand der Netzhaut nach einigen Wochen stabil blieb und

keine Veränderungen mehr im Verlauf der Untersuchungsdauer auftraten. Dies lässt vermuten, dass das Implantat auch über einen längeren Zeitraum gut vertragen würde. Weiterhin zeigten die Fundusfotos, die Nachuntersuchungen und histologischen Befunde, dass es bei keinem der Tiere zu Netzhautablösungen gekommen war und dass das retinale Gefäßsystem nicht von den penetrierten Elektroden beschädigt wurde. Es wurden keinerlei größere Blutungen festgestellt. Dies ist ein sehr wichtiges Ergebnis dieses Projektes, da die Elektroden zum einen die stark durchblutete Choroidea durchdringen mussten und zum anderen auch die Gefäße der Retina nicht verletzen durften. Lediglich ein kleineres Gefäß des retinalen Blutgefäßsystems wurde durch eine Elektrode getroffen, wodurch es zu einer geringfügigen Blutung kam, die bereits 2 Wochen später nicht mehr zu sehen war.

Bei den ERG Untersuchungen zeigte sich bei einigen Tieren im skotopischen ERG eine verringerte Amplitude 1-2 Wochen nach Implantation. Dieser Befund war zum Teil im rechten, implantierten, Auge stärker ausgeprägt als im linken, nicht implantierten Auge. Bei den späteren Untersuchungen waren diese Unterschiede dann nicht mehr zu sehen und die Amplitudenwerte lagen wieder im Bereich der Werte vor Implantation. Somit ist diese vorübergehende Veränderung der Amplituden eher auf einen direkten, reversiblen Einfluss der Operation (Operationstrauma) selbst zurückzuführen, als auf einen chronisch-toxischen Einfluss des Implantates.

Bei den Werten des Augeninnendrucks kam es im Verlauf der Untersuchungsdauer zu leichten Schwankungen, aber es konnte gezeigt werden, dass es zu keinen permanenten Unterschieden im Augeninnendruck zwischen dem rechten, implantierten und dem linken, nicht implantierten Auge kam, welche durch die Implantation begründet wäre. Somit wurde bewiesen, dass das aufgenähte Implantat keine Leckage des Auges verursachte, die den Augeninnendruck verändert hätte. Da dieser Zustand über einen Zeitraum von 6 Monaten stabil blieb, ist davon auszugehen, dass auch bei einer längeren Verweildauer des Implantats keine Veränderung des Augeninnendrucks zu erwarten ist.

Die Amplituden der visuell evozierten Potentiale lagen beim Mittelwert nach Implantation unter den Werten vor Implantation. Allerdings muss hier berücksichtigt werden, dass Schwankungen der Amplituden von bis zu 30% aufgrund der

Messmethode durchaus im Normbereich liegen. Aussagekräftiger sind die Latenzen, welche generell wesentlich geringe Schwankungen aufzeigen. Bei den hier durchgeführten Untersuchungen gab es keine Veränderungen der Latenzen, die man auf die Implantation zurückführen könnte.

Histologisch konnte gezeigt werden, dass die Implantate generell gut vertragen wurden und die meisten der Elektroden die Netzhaut penetrierten, mit Ausnahme des 100 Elektrodenimplantates, bei dem nur einzelne Elektroden penetrierten. Es kam lediglich zu leichten, fokalen Entzündungen im Bereich der gebildeten Kapsel, des Nahtmaterials oder der Penetrationsstelle. Strukturelle Veränderungen der Netzhaut wurden ebenfalls nur lokal im Bereich der penetrierten Elektroden festgestellt. Ansonsten blieb die Struktur der Netzhaut erhalten.

Das Implantat mit 100 Elektroden wird an dieser Stelle gesondert diskutiert, da es sich am deutlichsten von den anderen Implantaten unterschied. Es handelt sich dabei um das Utah Array, welches nur leicht modifiziert wurde. Um das Implantat fest auf die Sklera zu bringen, wurde bei diesem Implantat eine Ballonplombe verwendet. Trotzdem musste am Ende des Versuchs festgestellt werden, dass nur ein sehr geringer Teil der Elektroden penetrierte (histologisch konnte gar keine komplette Penetration nachgewiesen werden). Weiterhin zeigte die Histologie, dass die Elektroden deutlich größere Effekte auf das Gewebe ausgeübt hatten, als dies bei den anderen Implantaten der Fall war. Es kam dabei zu einer Atrophie der Sklera, Veränderungen des Pigmentepithels und Degenerationen der inneren und äußeren Körnerschicht. Obwohl die Elektroden nur die Sklera penetrierten, konnte die Pigmentepithelveränderung überall im Bereich des Implantates beobachtet werden. Dies lässt darauf schließen, dass die Elektroden eine toxische Wirkung auf die Netzhaut ausübten.

Implantate mit 2 bis 10 Elektroden wurden sehr gut vertragen und riefen nur lokal geringe Gewebsveränderungen hervor. Permanente Veränderungen auf das ERG, den Augeninnendruck und die VEPs wurden dabei nicht festgestellt. Ebenso wurden keine Netzhautablösungen oder Neovaskularisierungen gesehen. Das Implantat mit 100 Elektroden induzierte eine deutlich stärkere Reaktion des Gewebes, welches durch eine stärkere Schädigung der Netzhaut histologisch gezeigt werden konnte. Der Einfluss des Implantates ist vermutlich sowohl auf das Material der Elektroden, als auch auf die hohe Anzahl an Elektroden und den dadurch erhöhten Druck auf das Gewebe zurückzuführen.

## **4.2. Ausblick**

Nachdem die Implantationstechnik etabliert werden konnte und die Verträglichkeit des Implantates sehr gut ist, muss als nächster Schritt die Stimulierung der Elektroden erfolgen. Während der Stimulation werden visuell evozierte Potentiale gemessen, um die Effektivität des Implantates zu überprüfen. Sobald eine akzeptable Stimulierung nachgewiesen werden kann, müssen im Anschluss daran Verträglichkeitsstudien mit dem aktiven Implantat durchgeführt werden. Dies beinhaltet sowohl Kurzzeit-, als auch Langzeitstudien.



## 5. Literaturverzeichnis

1. **Alexandridis E and Krastel H.** *Elektrodiagnostik in der Ophthalmologie: ein Kompendium für den Augenarzt.* Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokio: Springer, 1986.
2. **Ambati J, Ambati BK, Yoo SH, Ianchulev S, and Adamis AP.** Age-related macular degeneration: etiology, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Surv Ophthalmol* 48: 257-293, 2003.
3. **Bee WH, Vogel F, and Korte R.** Electroretinography in safety assessment: the primate model. In: *Proceedings 17th Annual Conference Japan Society Comparative Ophthalmology*, 1997, p. 23-25.
4. **Berson EL, Remulla JF, Rosner B, Sandberg MA, and Weigel-DiFranco C.** Evaluation of patients with retinitis pigmentosa receiving electric stimulation, ozonated blood, and ocular surgery in Cuba. *Arch Ophthalmol* 114: 560-563, 1996.
5. **Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, Hayes KC, Nicholson BW, Weigel-DiFranco C, and Willett W.** Vitamin A supplementation for retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 111: 1456-1459, 1993.
6. **Boscia F, Parodi MB, Furino C, Reibaldi M, and Sborgia C.** Photodynamic therapy with verteporfin for retinal angiomatous proliferation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2006.
7. **Brindley GS.** Sensations produced by electrical stimulation of the occipital poles of the cerebral hemispheres, and their use in constructing visual prostheses. *Ann R Coll Surg Engl* 47: 106-108, 1970.
8. **Brindley GS.** Sensory effects of electrical stimulation of the visual and paravisual cortex in man. In: *Handbook of sensory physiology*, edited by Jung R. New York: Springer, 1973, p. 583-594.
9. **Brindley GS.** Visual prostheses. *Human neurobiol* 1: 281-283, 1982.
10. **Brindley GS and Lewin WS.** The sensations produced by electrical stimulation of the visual cortex. *J Physiol* 196: 479-493, 1968.
11. **Chan WM, Lai TY, Wong AL, Tong JP, Liu DT, and Lam DS.** Combined photodynamic therapy and intravitreal triamcinolone injection for the treatment of subfoveal choroidal neovascularisation in age related macular degeneration: a comparative study. *Br J Ophthalmol* 90: 337-341, 2006.
12. **Chow AY.** Artificial retina device, patent number 5,016,633. United States, 1991.
13. **Chow AY.** Artificial retina device, patent number 5,024,233. United states, 1991a.
14. **Chow AY and Chow VY.** Subretinal electrical stimulation of the rabbit retina. *Neurosci Lett* 225: 13-16, 1997.

15. **Chow AY, Chow VY, Packo KH, Pollack JS, Peyman GA, and Schuchard R.** The artificial silicon retina microchip for the treatment of vision loss from retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 122: 460-469, 2004.
16. **Chow AY, Pardue MT, Chow VY, Peyman GA, Liang C, Perlman JI, and Peachey NS.** Implantation of silicon chip microphotodiode arrays into the cat subretinal space. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* 9: 86-95, 2001.
17. **Chow AY, Pardue MT, Perlman JI, Ball SL, Chow VY, Hetling JR, Peyman GA, Liang C, Stubbs EB, Jr., and Peachey NS.** Subretinal implantation of semiconductor-based photodiodes: durability of novel implant designs. *J Rehabil Res Dev* 39: 313-321, 2002.
18. **Chow AY, Pardue MT, Perlman JI, Ball SL, Chow VY, Hetling JR, Peyman GA, Liang C, Stubbs EB, and Peachey NS.** Subretinal implantation of semiconductor-based photodiodes: Durability of novel implant designs. *Journal of Rehabilitation Research and Development* 39: 313-322, 2002.
19. **Delbeke J, Oozeer M, and Veraart C.** Position, size and luminosity of phosphenes generated by direct optic nerve stimulation. *Vision Res* 43: 1091-1102, 2003.
20. **Delbeke J, Wanet-Defalque MC, Gerard B, Troosters M, Michaux G, and Veraart C.** The microsystems based visual prosthesis for optic nerve stimulation. *Artif Organs* 26: 232-234, 2002.
21. **Dobelle WH.** Artificial Vision for the Blind by Connecting a Television Camera to the Visual Cortex. *Asaio J* 46: 3-9, 2000.
22. **Dobelle WH.** Artificial vision for the blind. The summit may be closer than you think. *Asaio J* 40: 919-922, 1994.
23. **Dobelle WH and Mladejovsky MG.** Phosphenes produced by electrical stimulation of human occipital cortex, and their application to the development of a prosthesis for the blind. *J Physiol* 243: 553-576, 1974.
24. **Dobelle WH, Mladejovsky MG, Evans JR, Roberts TS, and Girvin JP.** "Braille" reading by a blind volunteer by visual cortex stimulation. *Nature* 259: 111-112, 1976.
25. **Eckmiller R.** Learning retina implants with epiretinal contacts. *Ophthalmic Res* 29: 281-289, 1997.
26. **Eckmiller R, Neumann D, and Baruth O.** Tunable retina encoders for retina implants: why and how. *J Neural Eng* 2: S91-S104, 2005.
27. **Feigl B, Brown B, Lovie-Kitchin J, and Lee L.** Dynamics of retinal function after multiple photodynamic therapies in age-related macular degeneration: a report of cases. *Doc Ophthalmol* 111: 135-148, 2005.
28. **Gekeler F and Zrenner E.** Status of the subretinal implant project. An overview. *Ophthalmologe* 102: 941-949, 2005.
29. **Gerding H.** Artificial Human Vision. *MEJO* 11: 22 - 33, 2003.

30. **Gerding H, Ezelius H, and Niggemann B.** The Minimal Invasive Retinal Implant (miRI) Project: A Novel Approach Towards the Restoration of Vision in Patients with Degenerative Retinal Diseases. *ARVO*, Fort Lauderdale, Florida, USA. Poster #3214, 2006.
31. **Gerding H, Taneri S, Benner FP, Reichelt R, Thelen U, and Uhlig CE.** Successful long-term evaluation of intraocular titanium tacks for the mechanical stabilization of posterior segment ocular implants. *Mat-wissuWerkstofftech* 32: 903-912, 2001.
32. **Gerding H, Taneri S, Uhlig C, and Krause K.** Development of microelectronic visual implants. In: *Age-related macular degeneration: current treatment concepts*, edited by Alberti W, G R and RH S. Berlin, Heidelberg, New York, Tokio: Springer, 2000: 55-63.
33. **Gerding H, Taneri S, Uhlig CE, and Krause K.** Development of microelectronic visual implants. In: *Age-related macular degeneration: current treatment concepts*, edited by Alberti W, Richard G and RH S. Berlin, Heidelberg, New York, Tokio: 2000: 55-63.
34. **Humayun M, Sato Y, Propst R, and de Juan E, Jr.** Can potentials from the visual cortex be elicited electrically despite severe retinal degeneration and a markedly reduced electroretinogram? *Ger J Ophthalmol* 4: 57-64, 1995.
35. **Humayun MS and de Juan E, Jr.** Artificial vision. *Eye* 12 (Pt 3b): 605-607, 1998.
36. **Humayun MS, de Juan E, Jr., Dagnelie G, Greenberg RJ, Propst RH, and Phillips DH.** Visual perception elicited by electrical stimulation of retina in blind humans. *Arch Ophthalmol* 114: 40-46, 1996.
37. **Humayun MS, Prince M, de Juan E, Jr., Barron Y, Moskowitz M, Klock IB, and Milam AH.** Morphometric analysis of the extramacular retina from postmortem eyes with retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 40: 143-148, 1999.
38. **Kim A, Gomi F, Sakaguchi H, Oshima Y, Ikuno Y, Kamei M, Oji M, and Tano Y.** Sub-Tenon's injection of triamcinolone acetonide for choroidal neovascularization. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 110: 19-24, 2006.
39. **Krumpaszky HG and Klauss V.** Epidemiology of blindness and eye disease. *Ophthalmologica* 210: 1-84, 1996.
40. **Marmor MF, Holder GE, Seeliger MW, and Yamamoto S.** Standard for clinical electroretinography (2004 update). *Doc Ophthalmol* 108: 107-114, 2004.
41. **National Primate Research Center W.** Primate Info Net. In: [www.pin.primate.wisc.edu/factsheets](http://www.pin.primate.wisc.edu/factsheets), 2006.
42. **Norman R, EM M, KS G, and DJ W.** Cortical implants for the blind. *IEEE Spectrum* 33: 54-59, 1996.
43. **Ohta J, Tokuda T, Kagawa K, Uehara A, Terasawa Y, Shodo K, Fujikado T, and Tano Y.** Large-scale Electrode Array Based on Distributed

- Microchip Architecture for suprachoroidal transretinal Stimulation. *ARVO*, Fort Lauderdale, Florida, USA. Poster #3182, 2006.
44. **Pelaez O.** Evaluation of patients with retinitis pigmentosa receiving electric stimulation, ozonated blood, and ocular surgery in Cuba. *Arch Ophthalmol* 115: 133-134, 1997.
  45. **Pro Retina DG.** Retinitis Pigmentose (RP) - Was ist das? *Pro Retina Infoserie Nr. 0* 12, 2004.
  46. **Retina Implant A.** Schema des Chips: [www.retinaimplant.de/de/patients/technology.html](http://www.retinaimplant.de/de/patients/technology.html), 2006.
  47. **Rizzo JF and Wyatt J.** Prospectus for a visual prosthesis. *The Neuroscientist* 3: 251-262, 1997.
  48. **Sachs HG and Gabel VP.** Retinal replacement--the development of microelectronic retinal prostheses--experience with subretinal implants and new aspects. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 242: 717-723, 2004.
  49. **Sachs HG, Gekeler F, Schwahn H, Jakob W, Kohler M, Schulmeyer F, Marienhagen J, Brunner U, and Framme C.** Implantation of stimulation electrodes in the subretinal space to demonstrate cortical responses in Yucatan minipig in the course of visual prosthesis development. *Eur J Ophthalmol* 15: 493-499, 2005.
  50. **Sachs HG, Schanze T, Wilms M, Rentzos A, Brunner U, Gekeler F, and Hesse L.** Subretinal implantation and testing of polyimide film electrodes in cats. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 243: 464-468, 2005.
  51. **Skogstad M, Bast-Pettersen R, Tynes T, Bjornsen D, and Aaserud O.** Treatment with hyperbaric oxygen. Illustrated by the treatment of a patient with retinitis pigmentosa. *Tidsskr Nor Laegeforen* 114: 2480-2483, 1994.
  52. **Stett A and Haemmerle H.** Subretinale Sehprothesen für Blinde. *Bull SEV/VSE* 3: 11-19, 1999.
  53. **Stupp N, Niggemann B, and Gerding H.** The Minimal Invasive Retinal Implant (miRI) Project: Development of Surgical Techniques and Experimental Testing in a Series of Primate Implantation. *ARVO*, Fort Lauderdale, Florida, USA. Poster #3191, 2006.
  54. **Taneri S and Gerding H.** Quantitative Analysis of Biomechanical Properties of Intraocular Tacks for the Fixation of Intraocular Implants. *MEJO* 10: 43-44, 2002.
  55. **University of Bonn.** retina implant: [www.nero.uni-bonn.de](http://www.nero.uni-bonn.de), 2006.
  56. **Valmaggia C.** Photodynamic therapy for choroidal neovascularizations in age-related macular degeneration. *Schweiz Rundsch Med Prax* 95: 238-240, 2006.
  57. **Veraart C, Raftopoulos C, Mortimer JT, Delbeke J, Pins D, Michaux G, Vanlierde A, Parrini S, and Wanet-Defalque MC.** Visual sensations produced by optic nerve stimulation using an implanted self-sizing spiral cuff electrode. *Brain Res* 813: 181-186, 1998.

58. **Walter P.** Electronic visual prostheses. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 222: 471-479, 2005.
59. **Williams LL, Shannon BT, Chambers RB, Leguire LE, and Davidorf FH.** Systemic immunostimulation after retinal laser treatment in retinitis pigmentosa. *Clin Immunol Immunopathol* 64: 78-83, 1992.
60. **Wyatt J and Rizzo JF.** Ocular implants for the blind. *IEEE Spectrum* 33: 47-53, 1996.
61. **Zrenner E.** "Retinal implants"--replacement of retinal functions by technical implants: a feasible way to replace vision? *Ophthalmologe* 98: 353-356, 2001.
62. **Zrenner E.** The subretinal implant: can microphotodiode arrays replace degenerated retinal photoreceptors to restore vision? *Ophthalmologica* 216 Suppl 1: 8-20; discussion 52-23, 2002.
63. **Zrenner E.** Will retinal implants restore vision? *Science* 295: 1022-1025, 2002.
64. **Zrenner E, Gekeler F, Gabel VP, Graf HG, Graf M, Guenther E, Haemmerle H, Hoefflinger B, Kobuch K, Kohler K, Nisch W, Sachs H, Schlosshauer B, Schubert M, Schwahn H, Stelzle M, Stett A, Troeger B, and Weiss S.** Subretinal microphotodiode array as replacement for degenerated photoreceptors? *Ophthalmologe* 98: 357-363, 2001.
65. **Zrenner E and Ruther K.** Administration of vitamin A derivatives in hereditary retinal degeneration. Status of recommendations. *Ophthalmologe* 98: 526-528, 2001.
66. **Zrenner E, Stett A, Weiss S, Aramant RB, Guenther E, Kohler K, Miliczek KD, Seiler MJ, and Haemmerle H.** Can subretinal microphotodiodes successfully replace degenerated photoreceptors? *Vision Res* 39: 2555-2567, 1999.

## **6. Danksagung**

Herrn Prof. Dr. Heinrich Gerding, danke ich für die Überlassung des vorliegenden Dissertationsthemas und seine freundliche und intensive Beratung und Betreuung.

Weiterhin danke ich Herrn Dr. Friedhelm Vogel, Geschäftsführer der Firma Covance, der mir ermöglicht hat, dieses Projekt im Rahmen meiner Tätigkeit bei Covance durchzuführen.

Herrn Prof. Dr. Gerhard F. Weinbauer möchte ich danken für seine Unterstützung und Beratung.

Mein Dank gilt Herrn Dr. Reinhard Korte, ehemaliger Geschäftsführer der Firma Covance, der den Gedanken einer Promotion angestoßen und mich immer wieder dazu ermuntert hat.

Ganz herzlich möchte ich allen Mitarbeitern der Firma Covance danken, die mich durch ihre Mithilfe und Beratung unterstützt haben. Besonders erwähnen möchte ich Frau Martina Böckenberg und Frau Bettina Buchholz, die bei Planung und Durchführung einen ganz wesentlichen Anteil zum Gelingen des Projektes beigetragen haben. Weiterhin danke ich Frau Dr. Stephanie Friderichs-Gromoll für die Hilfe bei histopathologischen Fragen und Frau Silke Hülskötter für die Unterstützung bezüglich sprachlicher und inhaltlicher Stimmigkeit der Arbeit.

Ganz besonders danke ich meinen Eltern, die durch ihre Erziehung und Förderung der Ausbildung den Grundstein für die Möglichkeit zur Promotion gelegt und mich bei meinem Lebensweg immer unterstützt haben.

## **7. Lebenslauf**

- Angaben zur Person:** Birgit Niggemann, geb. Hülskötter  
geboren am 16.10.1967 in Münster
- Familienstand:** Heirat am 24.4.1992 mit Christian Niggemann  
Scheidung von Christian Niggemann am 17.8.2004
- Eltern:** Josef Franz Paul Hülskötter;  
Maria Hülskötter, geb. Beitz
- Schulische Ausbildung:**
- 1974 – 1978 Ludgerus-Grundschule Hiltrup
- 1978 – 1987 Kardinal-von-Galen Gymnasium Hiltrup
- Universitäre Ausbildung:**
- 05.10.1987 Immatrikulation für den Studiengang Biologie  
(Diplom) an der Westfälischen Wilhelms-Universität  
Münster
- 12.06.1994 Abschluss des Studienganges Diplom-Biologie
- Berufstätigkeit:**
- 1993 – 1994 wissenschaftliche Assistentin im  
Zoophysiologischen Institut der Westfälischen  
Wilhelms-Universität
- seit 1994 Mitarbeiterin der Firma Covance Laboratories  
GmbH
16. März 2001 Beginn der Dissertation

## 8. Anhang

### 8.1. Individuelle Daten

#### 8.1.1. Hämatologie

##### Hämatologie

##### a) Retikulozyten Zahl (‰)

Tier Nr.	vor Implantation	Zeitpunkt			
		Woche 1/2	Woche 7	Woche 12/13	Woche 25/26
22083M	2,2	2,8	3,5	3,0	./.
22080M	4,3	4,8	3,9	3,5	4,5
22093M	2,8	2,5	2,7	3,0	1,3
21043F	10,4	46,4 #	15,8	17,1	8,5
22104M	2,9	1,6	1,8	2,5	1,7
22096M	3,1	2,3	1,7	2,6	1,8

# Menstruationsblutung

##### Hämatologie

##### b) Erythrozyten Zahl (10 E12/L)

Tier Nr.	vor Implantation	Zeitpunkt			
		Woche 1/2	Woche 7	Woche 12/13	Woche 25/26
22083M	7,10	6,42	6,96	6,79	./.
22080M	6,44	6,44	6,62	6,40	6,40
22093M	5,81	5,67	5,81	5,89	5,95
21043F	6,55	5,51 #	6,60	6,09	5,82
22104M	6,64	5,99	6,27	6,41	6,47
22096M	7,19	7,04	6,59	7,16	7,25

# Menstruationsblutung



## Hämatologie

## c) Hämoglobin Konzentration (mmol/L)

Tier Nr.	Zeitpunkt				
	vor Implantation	Woche 1/2	Woche 7	Woche 12/13	Woche 25/26
22083M	9,9	8,8	9,6	9,5	./.
22080M	9,0	9,0	9,2	8,8	8,7
22093M	8,2	8,0	8,5	8,5	8,5
21043F	8,4	6,9 #	8,4	7,8	7,5
22104M	9,4	8,4	9,0	9,2	9,1
22096M	9,0	9,0	8,5	9,4	9,3

# Menstruationsblutung

## Hämatologie

## d) Hämatokrit (%)

Tier Nr.	Zeitpunkt				
	vor Implantation	Woche 1/2	Woche 7	Woche 12/13	Woche 25/26
22083M	52,5	48,7	53,7	51,8	./.
22080M	47,7	48,0	49,5	47,6	47,4
22093M	43,1	43,0	43,8	45,2	46,1
21043F	46,0	39,9 #	48,8	45,0	42,2
22104M	50,6	46,0	48,4	49,5	49,9
22096M	48,6	47,4	45,5	48,7	48,6

# Menstruationsblutung

## Hämatologie

## e) Färbekoeffizient (fmol)

Tier Nr.	vor Implantation	Zeitpunkt			
		Woche 1/2	Woche 7	Woche 12/13	Woche 25/26
22083M	1,394	1,371	1,379	1,399	./.
22080M	1,398	1,398	1,390	1,375	1,359
22093M	1,411	1,411	1,463	1,443	1,429
21043F	1,282	1,252 #	1,273	1,281	1,289
22104M	1,416	1,402	1,435	1,435	1,406
22096M	1,252	1,278	1,290	1,313	1,283

# Menstruationsblutung

## Hämatologie

## f) Mittlere Hämoglobin Konzentration (mmol/L)

Tier Nr.	vor Implantation	Zeitpunkt			
		Woche 1/2	Woche 7	Woche 12/13	Woche 25/26
22083M	18,9	18,1	17,9	18,3	./.
22080M	18,9	18,8	18,6	18,5	18,4
22093M	19,0	18,6	19,4	18,8	18,4
21043F	18,3	17,3 #	17,2	17,3	17,8
22104M	18,6	18,3	18,6	18,6	18,2
22096M	18,5	19,0	18,7	19,3	19,1

# Menstruationsblutung

## Hämatologie

## g) Mittleres Erythrozyten Volumen (fL)

Tier Nr.	Zeitpunkt				
	vor Implantation	Woche 1/2	Woche 7	Woche 12/13	Woche 25/26
22083M	73,9	75,9	77,2	76,3	./.
22080M	74,1	74,5	74,8	74,4	74,1
22093M	74,2	75,8	75,4	76,7	77,5
21043F	70,2	72,4 #	73,9	73,9	72,5
22104M	76,2	76,8	77,2	77,2	77,1
22096M	67,6	67,3	69,0	68,0	67,0

# Menstruationsblutung

## Hämatologie

## h) Thromboplastin Zeit (s)

Tier Nr.	Zeitpunkt				
	vor Implantation	Woche 1/2	Woche 7	Woche 12/13	Woche 25/26
22083M	15,1	14,3	14,0	14,5	./.
22080M	13,4	13,7	13,1	13,3	12,4
22093M	12,9	14,0	13,1	12,4	12,5
21043F	14,2	13,4 #	13,5	14,5	14,5
22104M	12,4	13,5	12,1	12,4	13,5
22096M	15,0	13,8	13,0	14,0	14,5

# Menstruationsblutung

## Hämatologie

## i) Partielle Thromoplastin Zeit (s)

Tier Nr.	vor Implantation	Zeitpunkt			
		Woche 1/2	Woche 7	Woche 12/13	Woche 25/26
22083M	21,9	21,1	22,2	20,8	./.
22080M	21,3	22,1	22,0	21,8	22,0
22093M	22,1	22,5	22,9	21,6	21,0
21043F	19,6	21,8 #	21,2	22,7	22,3
22104M	22,9	22,7	21,4	21,3	22,0
22096M	22,9	22,7	21,6	23,4	22,2

# Menstruationsblutung

## Hämatologie

## j) Thrombozyten Zahl (10 E9/L)

Tier Nr.	vor Implantation	Zeitpunkt			
		Woche 1/2	Woche 7	Woche 12/13	Woche 25/26
22083M	268	322	365	304	./.
22080M	379	413	287	300	308
22093M	330	335	325	335	373
21043F	257	337 #	246	249	239
22104M	386	485	423	307	383
22096M	354	397	336	341	400

# Menstruationsblutung

## Hämatologie

k) Gesamte Leukozyten Zahl (10 E9/L)

Tier Nr.	Zeitpunkt				
	vor Implantation	Woche 1/2	Woche 7	Woche 12/13	Woche 25/26
22083M	6,2	12,0	13,5	9,1	./.
22080M	8,8	9,1	13,3	13,2	9,7
22093M	8,7	7,6	8,3	8,6	10,4
21043F	12,8	18,0 #	10,9	8,1	16,6
22104M	14,2	13,8	11,8	9,1	24,3
22096M	13,2	11,7	12,1	8,8	12,3

# Menstruationsblutung

## Hämatologie

l) Leukozytenzahl - Neutrophile juvenile Zellen (%)

Tier Nr.	Zeitpunkt				
	vor Implantation	Woche 1/2	Woche 7	Woche 12/13	Woche 25/26
22083M	0	0	0	0	./.
22080M	0	0	0	0	0
22093M	0	0	0	0	0
21043F	0	0 #	0	0	0
22104M	0	0	0	0	0
22096M	0	0	0	0	0

# Menstruationsblutung

## Hämatologie

m) Leukozytenzahl - Neutrophile Band Zellen (%)

Tier Nr.	Zeitpunkt				
	vor Implantation	Woche 1/2	Woche 7	Woche 12/13	Woche 25/26
22083M	0	0	0	0	./.
22080M	0	0	1	1	0
22093M	0	0	0	0	0
21043F	1	0 #	0	0	1
22104M	2	0	0	1	6
22096M	0	0	0	0	0

# Menstruationsblutung

## Hämatologie

n) Leukozytenzahl - Neutrophile segmentierte Zellen (%)

Tier Nr.	Zeitpunkt				
	vor Implantation	Woche 1/2	Woche 7	Woche 12/13	Woche 25/26
22083M	21	60	49	30	./.
22080M	28	49	26	48	24
22093M	18	23	17	19	24
21043F	55	47 #	22	29	46
22104M	30	40	43	31	59
22096M	54	46	37	28	44

# Menstruationsblutung

## Hämatologie

o) Leukozytenzahl - Basophile Zellen (%)

Tier Nr.	Zeitpunkt				
	vor Implantation	Woche 1/2	Woche 7	Woche 12/13	Woche 25/26
22083M	1	0	0	0	./.
22080M	1	0	0	0	0
22093M	0	0	1	0	0
21043F	0	1 #	1	2	0
22104M	0	1	0	0	0
22096M	0	1	1	2	1

# Menstruationsblutung

## Hämatologie

p) Leukozytenzahl - Eosinophile Zellen (%)

Tier Nr.	Zeitpunkt				
	vor Implantation	Woche 1/2	Woche 7	Woche 12/13	Woche 25/26
22083M	4	1	3	11	./.
22080M	2	1	5	1	3
22093M	3	3	2	5	0
21043F	2	2 #	5	2	1
22104M	5	5	4	0	1
22096M	2	5	4	2	4

# Menstruationsblutung

## Hämatologie

q) Leukozytenzahl - Lymphozyten (%)

Tier Nr.	vor Implantation	Zeitpunkt			
		Woche 1/2	Woche 7	Woche 12/13	Woche 25/26
22083M	73	39	48	59	./.
22080M	69	50	68	49	72
22093M	79	74	80	76	76
21043F	41	50 #	70	67	52
22104M	63	54	53	66	34
22096M	44	48	58	67	51

# Menstruationsblutung

## Hämatologie

r) Leukozytenzahl - Monozyten (%)

Tier Nr.	vor Implantation	Zeitpunkt			
		Woche 1/2	Woche 7	Woche 12/13	Woche 25/26
22083M	1	0	0	0	./.
22080M	0	0	0	1	1
22093M	0	0	0	0	0
21043F	1	0 #	2	0	0
22104M	0	0	0	2	0
22096M	0	0	0	1	0

# Menstruationsblutung



## Hämatologie

s) Leukozytenzahl - Blasten Zellen (%)

Tier Nr.	Zeitpunkt				
	vor Implantation	Woche 1/2	Woche 7	Woche 12/13	Woche 25/26
22083M	0	0	0	0	./.
22080M	0	0	0	0	0
22093M	0	0	0	0	0
21043F	0	0 #	0	0	0
22104M	0	0	0	0	0
22096M	0	0	0	0	0

# Menstruationsblutung

## Hämatologie

t) Diverse Zellen: Normoblasten (Zellen/Auswertungsbereich)

Tier Nr.	Zeitpunkt				
	vor Implantation	Woche 1/2	Woche 7	Woche 12/13	Woche 25/26
22083M	0	0	0	0	./.
22080M	0	0	0	0	0
22093M	0	0	0	0	0
21043F	0	1 #	0	0	0
22104M	0	0	0	0	0
22096M	0	0	0	0	0

# Menstruationsblutung

## 8.1.2. Klinische Chemie

## Klinische Chemie

a) Gesamtes Bilirubin ( $\mu\text{mol/L}$ )

Tier Nr.	Zeitpunkt				
	vor Implantation	Woche 1/2	Woche 7	Woche 12/13	Woche 25/26
22083M	2,78	3,41	2,16	2,74	./.
22080M	2,93	4,08	3,17	4,74	3,81
22093M	1,73	2,92	5,37	5,25	5,32
21043F	3,76	4,68	5,32	2,62	3,48
22104M	5,58	5,53	5,32	3,93	4,99
22096M	4,75	5,82	4,83	3,19	4,45

## Klinische Chemie

b) Kreatinin ( $\mu\text{mol/L}$ )

Tier Nr.	Zeitpunkt				
	vor Implantation	Woche 1/2	Woche 7	Woche 12/13	Woche 25/26
22083M	80,96	77,44	78,93	73,30	./.
22080M	93,91	94,74	97,14	84,09	87,23
22093M	71,24	73,51	68,36	73,24	74,43
21043F	87,91	75,68	84,47	80,18	82,51
22104M	99,69	90,99	84,47	99,38	109,44
22096M	70,85	59,52	67,74	67,65	68,62

## Klinische Chemie

## c) Harnstoff (mmol/L)

Tier Nr.	vor Implantation	Zeitpunkt			
		Woche 1/2	Woche 7	Woche 12/13	Woche 25/26
22083M	6,14	4,79	7,77	5,11	./.
22080M	7,57	5,84	7,95	5,67	7,34
22093M	7,20	6,66	5,15	5,25	5,40
21043F	7,48	6,55	6,14	5,73	7,90
22104M	5,88	7,62	7,12	9,28	8,25
22096M	3,82	5,83	5,51	5,26	4,20

## Klinische Chemie

## d) Glutamat Dehydrogenase (U/L)

Tier Nr.	vor Implantation	Zeitpunkt			
		Woche 1/2	Woche 7	Woche 12/13	Woche 25/26
22083M	13,06	26,28	14,28	11,68	./.
22080M	11,74	12,57	14,96	12,56	16,06
22093M	11,90	26,10	11,62	18,70	15,24
21043F	10,74	11,51	7,70	11,96	9,50
22104M	14,38	9,36	21,62	9,81	13,83
22096M	22,28	62,24	38,73	23,56	26,34

## Klinische Chemie

## e) Aspartat Aminotransferase (U/L)

Tier Nr.	vor Implantation	Zeitpunkt			
		Woche 1/2	Woche 7	Woche 12/13	Woche 25/26
22083M	31,87	98,02	34,19	49,61	./.
22080M	22,90	28,23	31,73	30,59	28,97
22093M	25,92	26,88	23,89	32,74	41,22
21043F	97,33	31,64	41,53	28,74	26,50
22104M	36,11	26,88	40,20	30,45	26,59
22096M	28,21	25,34	36,34	25,57	38,90

## Klinische Chemie

## f) Alanin Aminotransferase (U/L)

Tier Nr.	vor Implantation	Zeitpunkt			
		Woche 1/2	Woche 7	Woche 12/13	Woche 25/26
22083M	25,52	51,81	31,25	26,15	./.
22080M	25,64	27,59	43,00	22,88	35,03
22093M	27,13	53,29	30,32	50,34	62,37
21043F	54,05	33,29	28,46	38,88	31,49
22104M	25,22	33,21	57,47	35,10	27,77
22096M	44,74	81,97	70,64	50,19	48,92

## Klinische Chemie

## g) Alkalische Phosphatase (U/L)

Tier Nr.	vor Implantation	Zeitpunkt			
		Woche 1/2	Woche 7	Woche 12/13	Woche 25/26
22083M	546,35	484,18	399,43	460,73	./.
22080M	352,21	323,37	255,55	315,11	226,30
22093M	553,41	406,45	426,47	455,60	279,21
21043F	148,19	147,15	187,41	203,01	152,68
22104M	311,75	224,91	290,31	262,58	261,27
22096M	284,37	337,88	229,74	263,64	274,13

## Klinische Chemie

## h) Glukose (mmol/L)

Tier Nr.	vor Implantation	Zeitpunkt			
		Woche 1/2	Woche 7	Woche 12/13	Woche 25/26
22083M	2,80	3,25	3,37	3,03	./.
22080M	3,27	3,69	4,15	3,51	3,13
22093M	2,51	2,81	2,63	3,12	4,45
21043F	4,50	3,87	3,86	2,83	4,73
22104M	3,93	6,01	3,96	4,79	3,91
22096M	2,51	3,58	6,10	3,16	4,14

## Klinische Chemie

## i) Gesamtes Cholesterin (mmol/L)

Tier Nr.	vor Implantation	Zeitpunkt			
		Woche 1/2	Woche 7	Woche 12/13	Woche 25/26
22083M	1,96	1,84	2,16	1,97	./.
22080M	1,79	2,15	2,14	1,94	2,04
22093M	2,20	2,81	2,81	2,41	2,11
21043F	2,33	1,78	2,44	2,42	2,34
22104M	3,21	2,85	3,29	2,62	2,49
22096M	2,15	2,20	1,96	2,42	2,37

## Klinische Chemie

## j) nicht-organischer Phosphat (mmol/L)

Tier Nr.	vor Implantation	Zeitpunkt			
		Woche 1/2	Woche 7	Woche 12/13	Woche 25/26
22083M	1,80	1,75	1,76	2,31	./.
22080M	1,74	1,50	1,82	1,79	1,72
22093M	1,46	1,56	1,92	1,86	1,55
21043F	1,14	1,26	1,61	1,59	1,5
22104M	2,26	1,83	1,73	2,00	2,04
22096M	2,15	1,92	1,89	2,25	2,21

## Klinische Chemie

## k) Kalzium (mmol/L)

Tier Nr.	vor Implantation	Zeitpunkt			
		Woche 1/2	Woche 7	Woche 12/13	Woche 25/26
22083M	2,69	2,79	2,93	3,00	./.
22080M	2,58	2,82	2,72	2,90	2,93
22093M	2,44	2,49	2,34	2,91	2,77
21043F	2,71	2,66	2,67	2,67	2,63
22104M	3,07	3,00	2,93	2,92	2,93
22096M	2,71	2,72	2,62	2,70	2,79

## Klinische Chemie

## l) Natrium (mmol/L)

Tier Nr.	vor Implantation	Zeitpunkt			
		Woche 1/2	Woche 7	Woche 12/13	Woche 25/26
22083M	162,10	156,87	159,06	158,81	./.
22080M	157,82	154,79	155,87	155,69	154,41
22093M	152,47	153,38	147,49	155,92	153,26
21043F	160,45	151,84	152,87	154,53	150,07
22104M	166,42	159,32	161,19	159,46	160,89
22096M	159,11	153,82	153,90	158,41	160,64

## Klinische Chemie

m) Kalium (mmol/L)

Tier Nr.	vor Implantation	Zeitpunkt			
		Woche 1/2	Woche 7	Woche 12/13	Woche 25/26
22083M	5,58	5,46	6,65	6,43	./.
22080M	5,60	5,27	6,47	5,53	5,97
22093M	5,45	5,08	5,41	5,96	5,56
21043F	4,78	5,43	5,16	5,56	5,47
22104M	8,59	6,81	6,93	7,25	6,58
22096M	5,24	5,52	5,50	5,90	5,92

## Klinische Chemie

n) Chlorid (mmol/L)

Tier Nr.	vor Implantation	Zeitpunkt			
		Woche 1/2	Woche 7	Woche 12/13	Woche 25/26
22083M	107,47	105,25	99,09	104,94	./.
22080M	106,77	103,95	107,15	103,70	105,71
22093M	105,10	106,14	106,94	104,85	104,71
21043F	114,68	104,74	102,66	105,57	104,66
22104M	108,20	104,92	103,40	104,26	105,68
22096M	107,89	103,22	101,29	103,27	108,13



## Klinische Chemie

## o) Gesamtes Protein (g/L)

Tier Nr.	Zeitpunkt				
	vor Implantation	Woche 1/2	Woche 7	Woche 12/13	Woche 25/26
22083M	91,30	88,73	98,76	96,69	./.
22080M	87,86	90,02	90,01	86,13	91,28
22093M	83,15	79,23	78,47	84,03	85,96
21043F	90,36	82,26	91,67	87,08	84,39
22104M	102,89	97,10	99,16	97,24	101,50
22096M	85,96	89,28	87,30	88,17	92,05

## Klinische Chemie

## p) C-reaktives Protein (mg/L)

Tier Nr.	Zeitpunkt				
	vor Implantation	Woche 1/2	Woche 7	Woche 12/13	Woche 25/26
22083M*	0,74	3,25	1,36	1,54	./.
22080M	0,11	1,20	0,50	0,19	0,85
22093M	0,47	0,48	0,50	0,60	1,28
21043F	4,24	3,82	1,11	1,28	1,55
22104M	#	1,55	0,17	#	0,33
22096M**	0,42	3,46	0,18	0,44	0,09

# Wert unterhalb der Nachweisgrenze

## Klinische Chemie

## q) Albumin (g/L)

Tier Nr.	Zeitpunkt				
	vor Implantation	Woche 1/2	Woche 7	Woche 12/13	Woche 25/26
22083M	48,36	44,08	49,94	50,04	./.
22080M	46,92	47,44	46,06	46,63	46,04
22093M	45,09	42,74	41,74	46,02	44,81
21043F	40,70	37,53	40,02	38,40	37,76
22104M	52,21	47,14	47,79	50,30	50,92
22096M	46,76	45,38	46,47	47,43	50,35

## Klinische Chemie

## r) Globulin (g/L)

Tier Nr.	Zeitpunkt				
	vor Implantation	Woche 1/2	Woche 7	Woche 12/13	Woche 25/26
22083M	42,94	44,65	48,82	46,65	./.
22080M	40,94	42,58	43,95	39,50	45,24
22093M	38,06	36,49	36,73	38,01	41,15
21043F	49,66	44,73	51,65	48,68	46,63
22104M	50,68	49,96	51,37	46,94	50,58
22096M	39,20	43,90	40,83	40,74	41,70

## Klinische Chemie

## s) Albumin/Globulin Verhältnis

Tier Nr.	vor Implantation	Zeitpunkt			
		Woche 1/2	Woche 7	Woche 12/13	Woche 25/26
22083M	1,13	0,99	1,02	1,07	<i>J.</i>
22080M	1,15	1,11	1,05	1,18	1,02
22093M	1,18	1,17	1,14	1,21	1,09
21043F	0,82	0,84	0,77	0,79	0,81
22104M	1,03	0,94	0,93	1,07	1,01
22096M	1,19	1,03	1,14	1,16	1,21

## 8.1.3. Augeninnendruck (IOP)

Augeninnendruck (IOP)  
[mmHg]

linkes Auge					
Tier Nr.	vor Implantation	Woche 2/3	Woche 7/8	Woche 12-14	Woche 25/26
22083M	12,0	15,0	9,0	16,0	./.
22080M	13,0	11,0	9,0	13,0	12,0
22093M	11,0	8,0	10,0	10,0	11,0
21043F	11,0	11,0	10,5	11,0	10,5
22104M	13,0	14,0	10,0	10,0	12,0
22096M	14,0	11,0	11,0	10,5	11,0

rechtes Auge					
Tier Nr.	vor Implantation	Woche 2/3	Woche 7/8	Woche 12-14	Woche 25/26
22083M	13,0	16,0	10,0	16,0	./.
22080M	14,0	11,0	9,0	12,0	10,0
22093M	10,0	9,0	11,0	10,0	12,0
21043F	10,5	10,0	13,5	12,5	9,0
22104M	15,0	10,0	9,0	9,5	13,0
22096M	13,0	9,0	12,0	10,0	10,0

## 8.1.4. Elektroretinogramm: Rohdaten

## Elektroretinogramm

a) Skotopisches ERG - b-Welle - Amplitude ( $\mu\text{V}$ )

Tier Nr. 22083M - Amplitude ( $\mu\text{V}$ ) Linkes Auge							
Zeitpunkt	0,64 ( $\text{mcds}/\text{m}^2$ )	2,57 ( $\text{mcds}/\text{m}^2$ )	6,43 ( $\text{mcds}/\text{m}^2$ )	17 ( $\text{mcds}/\text{m}^2$ )	25 ( $\text{mcds}/\text{m}^2$ )	257 ( $\text{mcds}/\text{m}^2$ )	2570 ( $\text{mcds}/\text{m}^2$ )
vor Implantation	48,42	64,53	105,71	134,03	149,25	204,18	212,48
Woche 1	32,15	37,19	71,70	100,02	124,76	163,82	207,36
Woche 7	51,68	65,10	88,30	120,69	134,68	177,25	178,71
Woche 12	51,35	61,44	96,92	136,72	156,90	193,93	236,82

Tier Nr. 22083M - Amplitude ( $\mu\text{V}$ ) Rechtes Auge							
Zeitpunkt	0,64 ( $\text{mcds}/\text{m}^2$ )	2,57 ( $\text{mcds}/\text{m}^2$ )	6,43 ( $\text{mcds}/\text{m}^2$ )	17 ( $\text{mcds}/\text{m}^2$ )	25 ( $\text{mcds}/\text{m}^2$ )	257 ( $\text{mcds}/\text{m}^2$ )	2570 ( $\text{mcds}/\text{m}^2$ )
vor Implantation	42,72	57,29	91,55	117,19	137,04	177,16	205,32
Woche 1	18,88	26,04	53,22	75,44	95,46	117,51	142,98
Woche 7	49,23	55,66	88,38	124,92	137,78	178,06	209,55
Woche 12	60,22	71,37	109,46	151,12	166,10	208,58	229,09

a) Skotopisches ERG - b-Welle - Amplitude ( $\mu\text{V}$ )

Tier Nr. 22080M - Amplitude ( $\mu\text{V}$ ) Linkes Auge							
Zeitpunkt	0,64 ( $\text{mcds}/\text{m}^2$ )	2,57 ( $\text{mcds}/\text{m}^2$ )	6,43 ( $\text{mcds}/\text{m}^2$ )	17 ( $\text{mcds}/\text{m}^2$ )	25 ( $\text{mcds}/\text{m}^2$ )	257 ( $\text{mcds}/\text{m}^2$ )	2570 ( $\text{mcds}/\text{m}^2$ )
vor Implantation	31,74	45,17	64,21	85,45	104,57	125,33	148,76
Woche 2	14,08	17,90	21,48	41,83	61,20	86,51	118,49
Woche 7	5,37	10,90	24,01	54,93	67,71	82,93	132,81
Woche 13	7,73	8,14	18,31	38,82	57,37	73,00	135,99
Woche 26	15,38	18,55	41,59	64,78	73,97	106,45	153,81

Tier Nr. 22080M - Amplitude ( $\mu\text{V}$ ) Rechtes Auge							
Zeitpunkt	0,64 ( $\text{mcds}/\text{m}^2$ )	2,57 ( $\text{mcds}/\text{m}^2$ )	6,43 ( $\text{mcds}/\text{m}^2$ )	17 ( $\text{mcds}/\text{m}^2$ )	25 ( $\text{mcds}/\text{m}^2$ )	257 ( $\text{mcds}/\text{m}^2$ )	2570 ( $\text{mcds}/\text{m}^2$ )
vor Implantation	29,54	37,92	59,41	86,10	97,41	120,77	160,81
Woche 2	13,51	17,33	29,79	40,69	57,21	71,70	111,41
Woche 7	9,60	12,21	32,15	52,16	73,57	76,50	130,05
Woche 13	6,92	9,03	25,63	44,27	61,04	78,94	149,98
Woche 26	23,93	23,68	46,63	73,81	86,75	104,41	159,67

## Elektroretinogramm

a) Skotopisches ERG - b-Welle - Amplitude ( $\mu\text{V}$ )

Tier Nr. 22093M - Amplitude ( $\mu\text{V}$ ) Linkes Auge							
Zeitpunkt	0,64 (mcds/m <sup>2</sup> )	2,57 (mcds/m <sup>2</sup> )	6,43 (mcds/m <sup>2</sup> )	17 (mcds/m <sup>2</sup> )	25 (mcds/m <sup>2</sup> )	257 (mcds/m <sup>2</sup> )	2570 (mcds/m <sup>2</sup> )
vor Implantation	31,17	32,39	55,34	79,35	91,72	127,60	175,54
Woche 2	35,24	39,63	63,64	91,15	112,71	153,08	148,19
Woche 7	37,43	46,87	76,74	110,60	131,51	163,98	193,44
Woche 12	32,06	38,33	54,85	75,03	92,20	126,71	149,41
Woche 26	51,27	47,85	83,58	104,49	116,70	160,40	160,48

Tier Nr. 22093M - Amplitude ( $\mu\text{V}$ ) Rechtes Auge							
Zeitpunkt	0,64 (mcds/m <sup>2</sup> )	2,57 (mcds/m <sup>2</sup> )	6,43 (mcds/m <sup>2</sup> )	17 (mcds/m <sup>2</sup> )	25 (mcds/m <sup>2</sup> )	257 (mcds/m <sup>2</sup> )	2570 (mcds/m <sup>2</sup> )
vor Implantation	27,91	33,20	61,69	87,48	108,72	147,54	177,57
Woche 2	34,42	43,46	66,81	89,52	111,57	155,68	167,32
Woche 7	45,82	52,00	76,42	113,85	135,66	167,56	199,79
Woche 12	39,63	44,92	74,22	103,92	110,84	151,04	148,60
Woche 26	41,75	38,57	59,33	89,19	106,69	128,91	152,59

a) Skotopisches ERG - b-Welle - Amplitude ( $\mu\text{V}$ )

Tier Nr. 21043F - Amplitude ( $\mu\text{V}$ ) Linkes Auge							
Zeitpunkt	0,64 (mcds/m <sup>2</sup> )	2,57 (mcds/m <sup>2</sup> )	6,43 (mcds/m <sup>2</sup> )	17 (mcds/m <sup>2</sup> )	25 (mcds/m <sup>2</sup> )	257 (mcds/m <sup>2</sup> )	2570 (mcds/m <sup>2</sup> )
vor Implantation	45,98	46,39	72,67	111,65	128,58	184,41	241,13
Woche 1	50,86	43,95	65,76	96,60	116,78	169,68	213,62
Woche 7	38,74	29,79	68,12	95,46	118,90	159,51	228,11
Woche 12	25,39	26,37	47,20	71,45	84,55	163,49	222,09
Woche 25	14,49	24,90	61,52	84,07	118,57	180,50	219,97

Tier Nr. 21043F - Amplitude ( $\mu\text{V}$ ) Rechtes Auge							
Zeitpunkt	0,64 (mcds/m <sup>2</sup> )	2,57 (mcds/m <sup>2</sup> )	6,43 (mcds/m <sup>2</sup> )	17 (mcds/m <sup>2</sup> )	25 (mcds/m <sup>2</sup> )	257 (mcds/m <sup>2</sup> )	2570 (mcds/m <sup>2</sup> )
vor Implantation	61,52	57,94	89,76	115,32	140,79	190,43	247,40
Woche 1	33,28	24,74	44,76	74,46	85,45	130,45	158,45
Woche 7	46,79	40,53	70,48	99,93	121,01	172,04	214,84
Woche 12	22,70	23,19	40,85	67,46	88,46	157,15	205,00
Woche 25	9,60	26,04	49,23	78,69	101,32	156,25	209,39

## Elektroretinogramm

a) Skotopisches ERG - b-Welle - Amplitude ( $\mu\text{V}$ )

Tier Nr. 22104M - Amplitude ( $\mu\text{V}$ )							
Linkes Auge							
Zeitpunkt	0,64 (mcDs/m <sup>2</sup> )	2,57 (mcDs/m <sup>2</sup> )	6,43 (mcDs/m <sup>2</sup> )	17 (mcDs/m <sup>2</sup> )	25 (mcDs/m <sup>2</sup> )	257 (mcDs/m <sup>2</sup> )	2570 (mcDs/m <sup>2</sup> )
vor Implantation	27,10	25,31	47,53	76,82	100,02	108,56	164,31
Woche 2	37,27	32,55	56,88	79,26	95,87	114,01	143,96
Woche 7	36,62	31,90	64,62	103,43	111,41	156,82	180,26
Woche 12	51,51	42,72	60,87	76,66	92,53	103,11	121,58
Woche 25	38,25	40,04	70,56	103,35	135,09	149,82	183,76

Tier Nr. 22104M - Amplitude ( $\mu\text{V}$ )							
Rechtes Auge							
Zeitpunkt	0,64 (mcDs/m <sup>2</sup> )	2,57 (mcDs/m <sup>2</sup> )	6,43 (mcDs/m <sup>2</sup> )	17 (mcDs/m <sup>2</sup> )	25 (mcDs/m <sup>2</sup> )	257 (mcDs/m <sup>2</sup> )	2570 (mcDs/m <sup>2</sup> )
vor Implantation	18,39	25,96	40,04	67,71	89,76	108,40	146,57
Woche 2	35,89	28,56	58,92	82,36	93,99	114,18	146,97
Woche 7	37,60	36,21	56,88	85,04	101,64	133,06	181,23
Woche 12	52,73	46,31	66,98	97,09	105,39	123,29	146,32
Woche 25	33,28	36,46	60,06	88,54	116,29	140,38	190,59

a) Skotopisches ERG - b-Welle - Amplitude ( $\mu\text{V}$ )

Tier Nr. 22096M - Amplitude ( $\mu\text{V}$ )							
Linkes Auge							
Zeitpunkt	0,64 (mcDs/m <sup>2</sup> )	2,57 (mcDs/m <sup>2</sup> )	6,43 (mcDs/m <sup>2</sup> )	17 (mcDs/m <sup>2</sup> )	25 (mcDs/m <sup>2</sup> )	257 (mcDs/m <sup>2</sup> )	2570 (mcDs/m <sup>2</sup> )
vor Implantation	9,11	17,58	38,49	45,98	72,10	102,46	152,99
Woche 1	38,17	31,25	53,63	68,03	63,64	181,23	204,83
Woche 8	40,12	31,09	56,88	76,74	94,89	145,91	163,17
Woche 12	49,07	43,86	58,68	58,19	64,37	138,02	137,45
Woche 25	7,16	7,65	22,46	48,91	67,87	124,35	167,07

Tier Nr. 22096M - Amplitude ( $\mu\text{V}$ )							
Rechtes Auge							
Zeitpunkt	0,64 (mcDs/m <sup>2</sup> )	2,57 (mcDs/m <sup>2</sup> )	6,43 (mcDs/m <sup>2</sup> )	17 (mcDs/m <sup>2</sup> )	25 (mcDs/m <sup>2</sup> )	257 (mcDs/m <sup>2</sup> )	2570 (mcDs/m <sup>2</sup> )
vor Implantation	12,61	25,15	48,83	82,44	105,47	153,73	201,99
Woche 1	10,17	7,81	14,81	25,72	31,66	75,60	121,26
Woche 8	23,27	21,08	32,55	50,05	67,06	167,72	167,15
Woche 12	53,79	47,04	66,98	71,45	86,02	169,43	186,04
Woche 25	8,38	13,92	20,26	41,59	69,01	124,67	173,10

## Elektroretinogramm

## b) Skotopisches ERG - b-Welle - Latenz (ms)

Tier Nr. 22083M - Latenz (ms)							
L i n k e s A u g e							
Zeitpunkt	0,64 (mcds/m <sup>2</sup> )	2,57 (mcds/m <sup>2</sup> )	6,43 (mcds/m <sup>2</sup> )	17 (mcds/m <sup>2</sup> )	25 (mcds/m <sup>2</sup> )	257 (mcds/m <sup>2</sup> )	2570 (mcds/m <sup>2</sup> )
vor Implantation	86,4	81,6	77,6	72,8	61,6	41,6	40,0
Woche 1	85,6	79,2	75,2	69,6	63,2	41,6	39,2
Woche 7	96,8	93,6	81,6	72,0	65,6	40,8	38,4
Woche 12	85,6	81,6	79,2	74,4	65,6	41,6	39,2

Tier Nr. 22083M - Latenz (ms)							
R e c h t e s A u g e							
Zeitpunkt	0,64 (mcds/m <sup>2</sup> )	2,57 (mcds/m <sup>2</sup> )	6,43 (mcds/m <sup>2</sup> )	17 (mcds/m <sup>2</sup> )	25 (mcds/m <sup>2</sup> )	257 (mcds/m <sup>2</sup> )	2570 (mcds/m <sup>2</sup> )
vor Implantation	87,2	80,0	76,0	69,6	64,0	40,8	37,6
Woche 1	88,8	83,2	75,2	68,8	60,0	40,8	39,2
Woche 7	98,4	90,4	84,8	74,4	64,8	40,8	39,2
Woche 12	88,0	84,0	78,4	70,4	61,6	43,2	37,6

## b) Skotopisches ERG - b-Welle - Latenz (ms)

Tier Nr. 22080M - Latenz (ms)							
L i n k e s A u g e							
Zeitpunkt	0,64 (mcds/m <sup>2</sup> )	2,57 (mcds/m <sup>2</sup> )	6,43 (mcds/m <sup>2</sup> )	17 (mcds/m <sup>2</sup> )	25 (mcds/m <sup>2</sup> )	257 (mcds/m <sup>2</sup> )	2570 (mcds/m <sup>2</sup> )
vor Implantation	84,8	80,8	75,2	66,4	61,6	41,6	37,6
Woche 26	101,6	96,0	90,4	82,4	72,8	45,6	44,8
Woche 7	94,4	89,6	84,8	78,4	69,6	41,6	39,2
Woche 13	105,6	97,6	96,0	86,4	81,6	50,4	44,0
Woche 26	99,2	91,2	84,0	76,0	68,8	46,4	41,6

Tier Nr. 22080M - Latenz (ms)							
R e c h t e s A u g e							
Zeitpunkt	0,64 (mcds/m <sup>2</sup> )	2,57 (mcds/m <sup>2</sup> )	6,43 (mcds/m <sup>2</sup> )	17 (mcds/m <sup>2</sup> )	25 (mcds/m <sup>2</sup> )	257 (mcds/m <sup>2</sup> )	2570 (mcds/m <sup>2</sup> )
vor Implantation	88,8	84,8	79,2	69,6	63,2	40,8	37,6
Woche 2	97,6	93,6	87,2	76,8	68,8	44,0	44,0
Woche 7	86,4	82,4	76,8	75,2	70,4	42,4	39,2
Woche 13	103,2	96,8	91,2	87,2	77,6	47,2	44,0
Woche 26	98,4	90,4	83,2	74,4	67,2	46,4	43,2



## Elektroretinogramm

## b) Skotopisches ERG - b-Welle - Latenz (ms)

Tier Nr. 22093M - Latenz (ms)							
Linkes Auge							
Zeitpunkt	0,64 (mcds/m <sup>2</sup> )	2,57 (mcds/m <sup>2</sup> )	6,43 (mcds/m <sup>2</sup> )	17 (mcds/m <sup>2</sup> )	25 (mcds/m <sup>2</sup> )	257 (mcds/m <sup>2</sup> )	2570 (mcds/m <sup>2</sup> )
vor Implantation	89,6	84,0	80,0	76,0	65,6	44,0	42,6
Woche 1	89,6	85,6	80,0	73,6	64,8	42,4	40,8
Woche 7	95,2	92,8	88,8	84,8	79,2	44,8	44,0
Woche 12	97,6	92,0	85,6	79,2	70,4	41,6	42,4
Woche 26	96,8	88,8	83,2	74,4	65,6	46,4	41,6

Tier Nr. 22093M - Latenz (ms)							
Rechtes Auge							
Zeitpunkt	0,64 (mcds/m <sup>2</sup> )	2,57 (mcds/m <sup>2</sup> )	6,43 (mcds/m <sup>2</sup> )	17 (mcds/m <sup>2</sup> )	25 (mcds/m <sup>2</sup> )	257 (mcds/m <sup>2</sup> )	2570 (mcds/m <sup>2</sup> )
vor Implantation	87,2	81,6	76,0	68,0	62,4	42,4	42,4
Woche 1	88,0	83,2	76,8	69,6	62,4	42,4	40,8
Woche 7	92,0	90,4	83,2	76,8	68,0	43,2	43,2
Woche 12	94,4	90,4	86,4	82,4	72,8	44,0	41,6
Woche 26	112,0	103,2	95,2	88,0	80,0	49,6	44,0

## b) Skotopisches ERG - b-Welle - Latenz (ms)

Tier Nr. 21043F - Latenz (ms)							
Linkes Auge							
Zeitpunkt	0,64 (mcds/m <sup>2</sup> )	2,57 (mcds/m <sup>2</sup> )	6,43 (mcds/m <sup>2</sup> )	17 (mcds/m <sup>2</sup> )	25 (mcds/m <sup>2</sup> )	257 (mcds/m <sup>2</sup> )	2570 (mcds/m <sup>2</sup> )
vor Implantation	88,8	83,2	80,0	72,8	68,8	40,8	38,4
Woche 1	83,2	81,6	76,8	72,0	63,2	40,8	38,4
Woche 7	96,8	88,8	81,6	76,0	69,6	42,4	40,8
Woche 12	104,8	95,2	85,6	76,8	66,4	46,4	39,2
Woche 25	85,6	80,0	72,8	64,0	54,4	40,0	29,6

Tier Nr. 21043F - Latenz (ms)							
Rechtes Auge							
Zeitpunkt	0,64 (mcds/m <sup>2</sup> )	2,57 (mcds/m <sup>2</sup> )	6,43 (mcds/m <sup>2</sup> )	17 (mcds/m <sup>2</sup> )	25 (mcds/m <sup>2</sup> )	257 (mcds/m <sup>2</sup> )	2570 (mcds/m <sup>2</sup> )
vor Implantation	85,6	80,8	75,2	68,0	57,6	40,0	37,6
Woche 1	79,2	79,2	70,4	67,2	58,4	42,4	39,2
Woche 7	93,6	86,4	80,0	74,4	68,0	41,6	40,0
Woche 12	102,4	94,4	85,6	76,0	65,6	48,0	40,0
Woche 25	82,4	77,6	72,8	64,8	57,6	40,0	31,2

## Elektroretinogramm

## b) Skotopisches ERG - b-Welle - Latenz (ms)

Tier Nr. 22104M - Latenz (ms)							
Linkes Auge							
Zeitpunkt	0,64 (mcds/m <sup>2</sup> )	2,57 (mcds/m <sup>2</sup> )	6,43 (mcds/m <sup>2</sup> )	17 (mcds/m <sup>2</sup> )	25 (mcds/m <sup>2</sup> )	257 (mcds/m <sup>2</sup> )	2570 (mcds/m <sup>2</sup> )
vor Implantation	104,0	97,6	91,2	85,6	80,0	42,4	40,8
Woche 2	110,4	103,2	96,0	86,4	80,0	48,8	44,0
Woche 7	95,2	90,4	85,6	80,8	71,2	44,8	40,8
Woche 12	88,0	83,2	81,6	80,0	77,6	44,8	38,4
Woche 25	96,8	92,8	88,8	81,6	73,6	43,2	40,0

Tier Nr. 22104M - Latenz (ms)							
Rechtes Auge							
Zeitpunkt	0,64 (mcds/m <sup>2</sup> )	2,57 (mcds/m <sup>2</sup> )	6,43 (mcds/m <sup>2</sup> )	17 (mcds/m <sup>2</sup> )	25 (mcds/m <sup>2</sup> )	257 (mcds/m <sup>2</sup> )	2570 (mcds/m <sup>2</sup> )
vor Implantation	92,8	88,0	82,4	77,6	72,0	41,6	40,0
Woche 2	109,6	102,4	95,2	86,4	76,8	48,0	44,0
Woche 7	93,6	91,2	87,2	81,6	77,6	44,0	42,4
Woche 12	96,0	94,4	87,2	83,2	77,6	44,8	40,0
Woche 25	100,0	95,2	91,2	84,8	75,2	44,0	31,2

## b) Skotopisches ERG - b-Welle - Latenz (ms)

Tier Nr. 22096M - Latenz (ms)							
Linkes Auge							
Zeitpunkt	0,64 (mcds/m <sup>2</sup> )	2,57 (mcds/m <sup>2</sup> )	6,43 (mcds/m <sup>2</sup> )	17 (mcds/m <sup>2</sup> )	25 (mcds/m <sup>2</sup> )	257 (mcds/m <sup>2</sup> )	2570 (mcds/m <sup>2</sup> )
vor Implantation	89,6	84,0	74,4	72,8	68,8	44,0	40,0
Woche 1	87,2	82,4	73,6	68,0	61,6	42,4	44,0
Woche 8	85,6	81,6	76,8	70,4	64,0	45,6	43,2
Woche 12	80,8	77,6	72,0	64,8	60,0	43,2	40,0
Woche 25	75,2	68,8	62,4	55,2	51,2	35,2	32,8

Tier Nr. 22096M - Latenz (ms)							
Rechtes Auge							
Zeitpunkt	0,64 (mcds/m <sup>2</sup> )	2,57 (mcds/m <sup>2</sup> )	6,43 (mcds/m <sup>2</sup> )	17 (mcds/m <sup>2</sup> )	25 (mcds/m <sup>2</sup> )	257 (mcds/m <sup>2</sup> )	2570 (mcds/m <sup>2</sup> )
vor Implantation	87,2	82,4	76,0	68,0	60,0	40,8	40,0
Woche 1	100,8	97,6	94,4	87,2	76,0	48,0	43,2
Woche 8	83,2	79,2	75,2	69,6	65,6	44,8	44,8
Woche 12	82,4	79,2	70,4	63,2	59,2	42,4	40,0
Woche 25	80,0	75,2	68,0	59,2	52,0	36,8	32,8

## Elektroretinogramm

c) Skotopisches ERG - a-Welle (2570 mcds/m<sup>2</sup>)

Amplitude (µV)										
Tier Nr.	vor Implantation		Woche 1/2		Woche 7/8		Woche 12/13		Woche 25/26	
	LA	RA	LA	RA	LA	RA	LA	RA	LA	RA
22083M	102,29	88,13	87,89	67,95	93,26	96,60	85,69	102,54	.J.	.J.
22080M	103,60	95,46	78,53	75,20	102,86	95,78	87,48	98,55	118,57	130,62
22093M	66,81	75,20	75,28	94,24	107,01	100,67	63,31	84,72	90,74	60,55
21043F	122,31	147,79	101,07	78,94	113,20	125,73	118,00	119,87	147,30	129,64
22104M	76,25	67,79	79,59	76,50	119,38	106,85	88,38	103,52	106,53	101,16
22096M	52,57	103,11	117,35	53,30	84,72	87,89	75,52	114,75	107,50	100,59

Latenz (ms)										
Tier Nr.	vor Implantation		Woche 1/2		Woche 7/8		Woche 12/13		Woche 25/26	
	LA	RA	LA	RA	LA	RA	LA	RA	LA	RA
22083M	14,4	14,4	15,2	15,2	13,6	15,2	15,2	13,6	.J.	.J.
22080M	15,2	14,4	18,4	18,4	16,8	17,6	19,2	19,2	16,8	16,8
22093M	16,0	14,4	13,6	14,4	14,4	15,2	14,4	15,2	15,2	16,0
21043F	15,2	14,4	15,2	14,4	16,0	15,2	15,2	16,0	13,6	14,4
22104M	20,0	18,4	16,0	15,2	16,8	16,0	15,2	16,0	20,0	17,6
22096M	20,8	14,4	16,0	19,2	15,2	16,0	16,0	14,4	14,4	15,2

LA = linkes Auge  
 RA = rechtes Auge

## Elektroretinogramm

d) Skotopisches ERG - Oszillatorisches Potential (6430 mcDs/m<sup>2</sup>)

Amplitude ( $\mu$ V)										
Tier Nr.	vor Implantation		Woche 1/2		Woche 7/8		Woche 12/13		Woche 25/26	
	LA	RA	LA	RA	LA	RA	LA	RA	LA	RA
22083M	26,76	27,70	27,70	28,50	24,88	25,72	30,63	31,58	./.	./.
22080M	26,33	27,31	18,92	19,64	12,78	13,51	18,46	19,34	13,84	14,38
22093M	23,19	23,85	17,59	17,90	21,79	22,42	13,95	14,44	20,67	20,83
21043F	34,18	35,35	24,96	25,82	31,86	32,98	21,73	22,44	28,96	29,77
22104M	27,37	28,34	17,60	18,05	22,06	22,72	19,85	20,41	28,60	29,68
22096M	33,67	35,00	16,55	17,09	21,55	22,29	18,07	18,87	27,15	28,10

Latenz (ms)										
Tier Nr.	vor Implantation		Woche 1/2		Woche 7/8		Woche 12/13		Woche 25/26	
	LA	RA	LA	RA	LA	RA	LA	RA	LA	RA
22083M	20,0	20,0	21,4	21,4	20,0	20,0	21,2	21,0	./.	./.
22080M	20,4	20,4	23,8	23,8	21,2	21,0	23,2	23,2	22,6	22,8
22093M	22,4	22,4	20,4	20,6	21,0	21,0	21,6	21,6	22,0	22,0
21043F	22,0	21,8	22,2	22,2	22,8	22,8	22,8	22,8	21,4	21,2
22104M	21,6	21,6	24,2	24,0	22,4	22,2	23,2	23,2	22,8	22,8
22096M	20,4	20,6	22,0	22,0	22,4	22,4	22,0	22,0	21,2	21,0

LA = linkes Auge  
RA = rechtes Auge

## Elektroretinogramm

## e) Photopisches Flicker ERG

Amplitude ( $\mu$ V) - 0 Minuten										
Tier Nr.	vor Implantation		Woche 1/2		Woche 7/8		Woche 12/13		Woche 25/26	
	LA	RA	LA	RA	LA	RA	LA	RA	LA	RA
22083M	53,42	45,58	46,35	30,98	44,24	48,91	50,26	54,75	./.	./.
22080M	50,04	51,78	38,12	35,29	24,58	25,87	38,43	39,63	42,77	43,28
22093M	55,49	51,86	44,59	46,41	51,09	54,58	35,41	41,53	54,63	44,10
21043F	44,37	55,08	52,62	28,31	39,70	39,63	36,28	34,02	33,30	25,00
22104M	42,29	44,60	43,04	37,50	48,24	48,81	36,73	45,08	56,45	51,39
22096M	46,87	52,41	47,77	21,75	51,69	61,66	29,04	42,35	50,98	46,11

Amplitude ( $\mu$ V) - 10 Minuten										
Tier Nr.	vor Implantation		Woche 1/2		Woche 7/8		Woche 12/13		Woche 25/26	
	LA	RA	LA	RA	LA	RA	LA	RA	LA	RA
22083M	86,04	75,29	63,71	48,45	80,51	79,58	79,06	85,99	./.	./.
22080M	83,14	55,58	57,07	57,62	62,44	62,60	70,05	68,89	67,74	77,83
22093M	79,30	67,82	77,23	90,99	95,80	88,26	50,05	70,21	68,83	48,71
21043F	71,27	83,81	70,10	52,97	65,00	80,19	54,41	57,21	109,15	98,60
22104M	73,04	75,71	61,55	60,99	81,16	76,96	64,66	72,64	85,58	80,74
22096M	100,26	88,32	77,11	42,26	71,92	64,58	75,17	89,33	86,54	73,80

LA = linkes Auge  
RA = rechtes Auge

## Elektroretinogramm

## e) Photopisches Flicker ERG

Latenz (ms) - 0 Minuten										
Tier Nr.	vor Implantation		Woche 1/2		Woche 7/8		Woche 12/13		Woche 25/26	
	LA	RA	LA	RA	LA	RA	LA	RA	LA	RA
22083M	58,8	58,2	58,8	58,8	60,6	59,4	58,2	58,8	.j.	.j.
22080M	58,8	58,8	62,4	61,2	61,2	60,0	61,2	61,2	63,0	61,8
22093M	60,0	60,0	61,8	62,4	61,8	62,4	62,4	63,6	63,6	60,6
21043F	60,0	60,0	60,0	60,6	58,2	59,4	60,6	60,6	63,0	61,2
22104M	61,2	61,2	65,4	64,8	64,2	61,2	63,0	62,4	63,6	61,2
22096M	59,4	58,8	61,2	60,6	62,4	61,8	61,2	60,6	60,6	60,0

Latenz (ms) - 10 Minuten										
Tier Nr.	vor Implantation		Woche 1/2		Woche 7/8		Woche 12/13		Woche 25/26	
	LA	RA	LA	RA	LA	RA	LA	RA	LA	RA
22083M	57,6	57,6	58,2	58,2	58,8	58,2	58,2	58,2	.j.	.j.
22080M	57,6	57,0	58,8	58,8	58,2	58,8	58,8	58,8	59,4	59,4
22093M	58,8	58,2	57,6	58,2	58,2	58,8	60,6	60,6	60,6	59,4
21043F	57,6	57,6	58,2	58,8	58,2	58,8	57,6	58,8	58,2	58,2
22104M	58,8	58,8	62,4	61,8	60,6	59,4	60,0	59,4	60,0	59,4
22096M	58,2	57,6	58,8	59,4	60,0	59,4	57,6	58,2	59,4	58,8

LA = linkes Auge  
RA = rechtes Auge

## Elektroretinogramm

f) Photopisches ERG - b-Welle - roter Blitz - Amplitude ( $\mu\text{V}$ )

Tier Nr. 22083M						
Zeitpunkt	Linkes Auge			Rechtes Auge		
	415 (mcds/m <sup>2</sup> )	664 (mcds/m <sup>2</sup> )	1038 (mcds/m <sup>2</sup> )	415 (mcds/m <sup>2</sup> )	664 (mcds/m <sup>2</sup> )	1038 (mcds/m <sup>2</sup> )
vor Implantation	27,09	33,19	44,00	19,55	31,74	37,62
Woche 1	16,96	25,68	33,54	14,21	20,51	25,63
Woche 7	25,46	33,98	41,39	24,08	34,34	42,46
Woche 12	25,75	42,31	48,02	26,77	43,72	49,58

f) Photopisches ERG - b-Welle - roter Blitz - Amplitude ( $\mu\text{V}$ )

Tier Nr. 22080M						
Zeitpunkt	Linkes Auge			Rechtes Auge		
	415 (mcds/m <sup>2</sup> )	664 (mcds/m <sup>2</sup> )	1038 (mcds/m <sup>2</sup> )	415 (mcds/m <sup>2</sup> )	664 (mcds/m <sup>2</sup> )	1038 (mcds/m <sup>2</sup> )
vor Implantation	9,85	16,89	24,76	9,26	16,89	17,72
Woche 2	12,95	20,49	22,37	11,52	18,37	25,38
Woche 7	13,48	20,03	27,09	13,07	24,41	26,56
Woche 13	7,94	19,30	22,65	9,33	20,20	25,41
Woche 26	17,92	23,85	26,06	11,94	23,54	28,93

f) Photopisches ERG - b-Welle - roter Blitz - Amplitude ( $\mu\text{V}$ )

Tier Nr. 22093M						
Zeitpunkt	Linkes Auge			Rechtes Auge		
	415 (mcds/m <sup>2</sup> )	664 (mcds/m <sup>2</sup> )	1038 (mcds/m <sup>2</sup> )	415 (mcds/m <sup>2</sup> )	664 (mcds/m <sup>2</sup> )	1038 (mcds/m <sup>2</sup> )
vor Implantation	37,27	44,15	51,70	31,77	35,65	44,72
Woche 2	26,75	41,27	51,67	27,98	43,02	55,15
Woche 7	22,89	38,40	46,31	20,09	30,93	44,22
Woche 12	20,30	31,72	39,28	27,93	45,22	55,69
Woche 26	18,68	34,35	45,42	15,24	28,91	40,19

## Elektroretinogramm

f) Photopisches ERG - b-Welle - roter Blitz - Amplitude ( $\mu\text{V}$ )

Tier Nr. 21043F						
Zeitpunkt	Linkes Auge			Rechtes Auge		
	415 (mcds/m <sup>2</sup> )	664 (mcds/m <sup>2</sup> )	1038 (mcds/m <sup>2</sup> )	415 (mcds/m <sup>2</sup> )	664 (mcds/m <sup>2</sup> )	1038 (mcds/m <sup>2</sup> )
vor Implantation	20,39	23,88	42,01	25,70	29,65	43,62
Woche 1	21,55	27,66	39,65	15,42	16,42	28,19
Woche 7	17,60	40,20	46,48	23,74	39,93	49,70
Woche 12	16,07	25,72	33,99	18,12	26,03	33,09
Woche 25	32,91	43,91	58,35	23,36	39,88	57,23

f) Photopisches ERG - b-Welle - roter Blitz - Amplitude ( $\mu\text{V}$ )

Tier Nr. 22104M						
Zeitpunkt	Linkes Auge			Rechtes Auge		
	415 (mcds/m <sup>2</sup> )	664 (mcds/m <sup>2</sup> )	1038 (mcds/m <sup>2</sup> )	415 (mcds/m <sup>2</sup> )	664 (mcds/m <sup>2</sup> )	1038 (mcds/m <sup>2</sup> )
vor Implantation	23,63	34,40	46,92	21,63	31,54	40,49
Woche 2	15,89	29,28	36,98	19,60	34,10	42,07
Woche 7	26,25	39,30	50,94	23,07	37,57	48,84
Woche 12	23,25	32,44	44,13	17,27	27,25	39,71
Woche 25	32,62	46,92	60,90	27,18	40,77	53,78

f) Photopisches ERG - b-Welle - roter Blitz - Amplitude ( $\mu\text{V}$ )

Tier Nr. 22096M						
Zeitpunkt	Linkes Auge			Rechtes Auge		
	415 (mcds/m <sup>2</sup> )	664 (mcds/m <sup>2</sup> )	1038 (mcds/m <sup>2</sup> )	415 (mcds/m <sup>2</sup> )	664 (mcds/m <sup>2</sup> )	1038 (mcds/m <sup>2</sup> )
vor Implantation	36,14	44,94	62,00	30,82	44,69	49,66
Woche 1	33,34	46,54	56,03	19,46	28,82	38,30
Woche 8	24,58	38,30	48,61	23,62	35,55	47,31
Woche 12	17,63	35,01	31,25	27,20	39,14	51,55
Woche 25	29,32	41,70	53,69	27,73	39,28	49,29



## Elektroretinogramm

f) Photopisches ERG - b-Welle - roter Blitz - Amplitude ( $\mu\text{V}$ )

Tier Nr. 21043F						
Zeitpunkt	Linkes Auge			Rechtes Auge		
	415 (mcds/m <sup>2</sup> )	664 (mcds/m <sup>2</sup> )	1038 (mcds/m <sup>2</sup> )	415 (mcds/m <sup>2</sup> )	664 (mcds/m <sup>2</sup> )	1038 (mcds/m <sup>2</sup> )
vor Implantation	20,39	23,88	42,01	25,70	29,65	43,62
Woche 1	21,55	27,66	39,65	15,42	16,42	28,19
Woche 7	17,60	40,20	46,48	23,74	39,93	49,70
Woche 12	16,07	25,72	33,99	18,12	26,03	33,09
Woche 25	32,91	43,91	58,35	23,36	39,88	57,23

f) Photopisches ERG - b-Welle - roter Blitz - Amplitude ( $\mu\text{V}$ )

Tier Nr. 22104M						
Zeitpunkt	Linkes Auge			Rechtes Auge		
	415 (mcds/m <sup>2</sup> )	664 (mcds/m <sup>2</sup> )	1038 (mcds/m <sup>2</sup> )	415 (mcds/m <sup>2</sup> )	664 (mcds/m <sup>2</sup> )	1038 (mcds/m <sup>2</sup> )
vor Implantation	23,63	34,40	46,92	21,63	31,54	40,49
Woche 2	15,89	29,28	36,98	19,60	34,10	42,07
Woche 7	26,25	39,30	50,94	23,07	37,57	48,84
Woche 12	23,25	32,44	44,13	17,27	27,25	39,71
Woche 25	32,62	46,92	60,90	27,18	40,77	53,78

f) Photopisches ERG - b-Welle - roter Blitz - Amplitude ( $\mu\text{V}$ )

Tier Nr. 22096M						
Zeitpunkt	Linkes Auge			Rechtes Auge		
	415 (mcds/m <sup>2</sup> )	664 (mcds/m <sup>2</sup> )	1038 (mcds/m <sup>2</sup> )	415 (mcds/m <sup>2</sup> )	664 (mcds/m <sup>2</sup> )	1038 (mcds/m <sup>2</sup> )
vor Implantation	36,14	44,94	62,00	30,82	44,69	49,66
Woche 1	33,34	46,54	56,03	19,46	28,82	38,30
Woche 8	24,58	38,30	48,61	23,62	35,55	47,31
Woche 12	17,63	35,01	31,25	27,20	39,14	51,55
Woche 25	29,32	41,70	53,69	27,73	39,28	49,29

## Elektroretinogramm

g) Photopisches ERG - b-Welle - roter Blitz - Latenz (ms)

Tier Nr. 22083M						
Zeitpunkt	Linkes Auge			Rechtes Auge		
	415 (mcDs/m <sup>2</sup> )	664 (mcDs/m <sup>2</sup> )	1038 (mcDs/m <sup>2</sup> )	415 (mcDs/m <sup>2</sup> )	664 (mcDs/m <sup>2</sup> )	1038 (mcDs/m <sup>2</sup> )
vor Implantation	25,6	26,0	26,4	24,8	26,0	26,8
Woche 1	25,2	26,4	26,8	25,2	26,0	26,8
Woche 7	25,6	26,0	26,8	25,6	26,4	26,8
Woche 12	26,0	24,8	26,0	24,0	26,4	28,8

g) Photopisches ERG - b-Welle - roter Blitz - Latenz (ms)

Tier Nr. 22080M						
Zeitpunkt	Linkes Auge			Rechtes Auge		
	415 (mcDs/m <sup>2</sup> )	664 (mcDs/m <sup>2</sup> )	1038 (mcDs/m <sup>2</sup> )	415 (mcDs/m <sup>2</sup> )	664 (mcDs/m <sup>2</sup> )	1038 (mcDs/m <sup>2</sup> )
vor Implantation	24,8	25,2	25,6	25,2	25,6	25,6
Woche 2	28,4	28,4	28,8	27,2	28,0	28,4
Woche 7	25,6	26,0	26,4	26,4	26,8	26,8
Woche 13	25,2	27,2	27,6	25,6	26,4	26,4
Woche 26	27,6	28,0	28,4	26,4	27,2	27,6

g) Photopisches ERG - b-Welle - roter Blitz - Latenz (ms)

Tier Nr. 22093M						
Zeitpunkt	Linkes Auge			Rechtes Auge		
	415 (mcDs/m <sup>2</sup> )	664 (mcDs/m <sup>2</sup> )	1038 (mcDs/m <sup>2</sup> )	415 (mcDs/m <sup>2</sup> )	664 (mcDs/m <sup>2</sup> )	1038 (mcDs/m <sup>2</sup> )
vor Implantation	27,2	27,6	28,0	27,2	27,6	27,6
Woche 26	28,4	28,4	28,4	26,4	27,6	28,0
Woche 7	26,8	26,8	27,2	27,2	27,6	28,0
Woche 12	28,4	28,4	28,8	27,6	28,0	28,8
Woche 26	28,0	28,8	29,2	28,8	30,0	30,4

## Elektroretinogramm

g) Photopisches ERG - b-Welle - roter Blitz - Latenz (ms)

Tier Nr. 22083M						
Zeitpunkt	Linkes Auge			Rechtes Auge		
	415 (mcDs/m <sup>2</sup> )	664 (mcDs/m <sup>2</sup> )	1038 (mcDs/m <sup>2</sup> )	415 (mcDs/m <sup>2</sup> )	664 (mcDs/m <sup>2</sup> )	1038 (mcDs/m <sup>2</sup> )
vor Implantation	25,6	26,0	26,4	24,8	26,0	26,8
Woche 1	25,2	26,4	26,8	25,2	26,0	26,8
Woche 7	25,6	26,0	26,8	25,6	26,4	26,8
Woche 12	26,0	24,8	26,0	24,0	26,4	28,8

g) Photopisches ERG - b-Welle - roter Blitz - Latenz (ms)

Tier Nr. 22080M						
Zeitpunkt	Linkes Auge			Rechtes Auge		
	415 (mcDs/m <sup>2</sup> )	664 (mcDs/m <sup>2</sup> )	1038 (mcDs/m <sup>2</sup> )	415 (mcDs/m <sup>2</sup> )	664 (mcDs/m <sup>2</sup> )	1038 (mcDs/m <sup>2</sup> )
vor Implantation	24,8	25,2	25,6	25,2	25,6	25,6
Woche 2	28,4	28,4	28,8	27,2	28,0	28,4
Woche 7	25,6	26,0	26,4	26,4	26,8	26,8
Woche 13	25,2	27,2	27,6	25,6	26,4	26,4
Woche 26	27,6	28,0	28,4	26,4	27,2	27,6

g) Photopisches ERG - b-Welle - roter Blitz - Latenz (ms)

Tier Nr. 22093M						
Zeitpunkt	Linkes Auge			Rechtes Auge		
	415 (mcDs/m <sup>2</sup> )	664 (mcDs/m <sup>2</sup> )	1038 (mcDs/m <sup>2</sup> )	415 (mcDs/m <sup>2</sup> )	664 (mcDs/m <sup>2</sup> )	1038 (mcDs/m <sup>2</sup> )
vor Implantation	27,2	27,6	28,0	27,2	27,6	27,6
Woche 26	28,4	28,4	28,4	26,4	27,6	28,0
Woche 7	26,8	26,8	27,2	27,2	27,6	28,0
Woche 12	28,4	28,4	28,8	27,6	28,0	28,8
Woche 26	28,0	28,8	29,2	28,8	30,0	30,4

## Elektroretinogramm

g) Photopisches ERG - b-Welle - roter Blitz - Latenz (ms)

Tier Nr. 21043F						
Zeitpunkt	Linkes Auge			Rechtes Auge		
	415 (mcds/m <sup>2</sup> )	664 (mcds/m <sup>2</sup> )	1038 (mcds/m <sup>2</sup> )	415 (mcds/m <sup>2</sup> )	664 (mcds/m <sup>2</sup> )	1038 (mcds/m <sup>2</sup> )
vor Implantation	22,4	26,0	26,8	21,6	25,6	26,0
Woche 1	23,6	26,4	28,0	23,2	25,2	27,2
Woche 7	26,4	27,2	27,6	25,6	27,2	27,6
Woche 12	24,0	26,4	27,2	23,6	25,6	27,2
Woche 25	22,8	25,6	26,0	21,6	24,4	25,6

g) Photopisches ERG - b-Welle - roter Blitz - Latenz (ms)

Tier Nr. 22104M						
Zeitpunkt	Linkes Auge			Rechtes Auge		
	415 (mcds/m <sup>2</sup> )	664 (mcds/m <sup>2</sup> )	1038 (mcds/m <sup>2</sup> )	415 (mcds/m <sup>2</sup> )	664 (mcds/m <sup>2</sup> )	1038 (mcds/m <sup>2</sup> )
vor Implantation	28,4	28,4	28,8	27,6	28,0	28,4
Woche 26	29,6	30,8	31,2	30,0	31,2	31,6
Woche 7	28,8	29,6	30,4	29,2	29,6	30,0
Woche 12	27,2	28,0	28,8	25,2	27,6	28,4
Woche 25	28,4	28,8	29,6	28,8	29,2	30,0

g) Photopisches ERG - b-Welle - roter Blitz - Latenz (ms)

Tier Nr. 22096M						
Zeitpunkt	Linkes Auge			Rechtes Auge		
	415 (mcds/m <sup>2</sup> )	664 (mcds/m <sup>2</sup> )	1038 (mcds/m <sup>2</sup> )	415 (mcds/m <sup>2</sup> )	664 (mcds/m <sup>2</sup> )	1038 (mcds/m <sup>2</sup> )
vor Implantation	25,6	26,0	26,4	24,4	25,6	26,8
Woche 1	27,6	27,6	28,8	27,6	28,8	30,0
Woche 8	28,0	28,4	28,4	30,4	30,8	32,0
Woche 12	24,8	25,6	27,2	26,0	26,4	27,6
Woche 25	26,0	26,8	27,2	26,8	27,2	28,0

## Elektroretinogramm

h) Photopisches ERG - b-Welle - weißer Blitz (2570 mcDs/m<sup>2</sup>)

Amplitude (µV)										
Tier Nr.	vor Implantation		Woche 1/2		Woche 7/8		Woche 12/13		Woche 25/26	
	LA	RA	LA	RA	LA	RA	LA	RA	LA	RA
22083M	100,38	88,88	90,04	60,71	99,88	109,74	108,85	129,91	/.	/.
22080M	87,81	72,62	70,68	68,70	78,71	78,77	94,63	87,34	86,66	89,31
22093M	92,48	88,21	109,90	113,53	118,74	108,90	80,26	121,85	100,02	83,95
21043F	92,55	93,75	92,42	66,06	84,27	97,41	68,59	65,95	112,10	103,39
22104M	113,34	102,01	83,35	86,14	112,38	112,00	100,81	108,68	128,06	122,56
22096M	147,99	127,60	144,75	91,44	114,72	95,85	98,22	130,14	133,63	128,53

Latenz (ms)										
Tier Nr.	vor Implantation		Woche 1/2		Woche 7/8		Woche 12/13		Woche 25/26	
	LA	RA	LA	RA	LA	RA	LA	RA	LA	RA
22083M	27,6	28,2	28,2	28,2	28,8	28,8	27,6	27,0	/.	/.
22080M	25,8	25,8	30,0	29,4	28,2	27,6	28,8	28,8	30,0	30,0
22093M	28,8	27,6	28,2	28,2	27,6	28,2	27,6	30,0	30,0	29,4
21043F	25,8	26,4	27,6	28,2	27,0	27,0	27,0	27,6	26,4	26,4
22104M	28,8	28,8	32,4	32,4	30,0	30,0	30,0	30,0	30,6	30,0
22096M	27,6	27,0	29,4	30,6	31,2	30,6	28,2	28,2	29,4	30,0

LA = linkes Auge  
RA = rechtes Auge

## Elektroretinogramm

i) Photopisches ERG - a-Welle - weißer Blitz (2570 mcds/m<sup>2</sup>)

Amplitude ( $\mu$ V)											
Tier Nr.	vor Implantation		Woche 1/2		Woche 7/8		Woche 12/13		Woche 25/26		
	LA	RA	LA	RA	LA	RA	LA	RA	LA	RA	
22083M	21,25	14,27	10,96	10,71	17,74	16,76	15,01	24,29	.	.	
22080M	18,27	11,43	21,11	14,11	18,38	19,71	19,32	24,76	20,81	18,77	
22093M	14,83	15,45	19,82	18,65	21,31	16,14	13,34	18,68	15,72	14,71	
21043F	24,96	24,98	23,13	13,31	22,27	21,90	18,21	17,93	25,82	22,62	
22104M	20,15	22,90	13,64	15,73	24,76	22,81	14,50	14,77	26,07	23,25	
22096M	22,64	18,21	21,20	16,46	19,23	12,73	12,18	19,12	17,65	15,32	

Latenz (ms)											
Tier Nr.	vor Implantation		Woche 1/2		Woche 7/8		Woche 12/13		Woche 25/26		
	LA	RA	LA	RA	LA	RA	LA	RA	LA	RA	
22083M	15,0	14,4	15,6	15,0	14,4	14,4	13,8	12,0	.	.	
22080M	14,4	13,8	16,2	14,4	13,8	15,0	12,6	15,6	15,0	15,0	
22093M	14,4	12,0	14,4	14,4	13,8	13,8	15,6	14,4	15,6	16,2	
21043F	14,4	14,4	15,0	15,0	13,8	13,2	13,2	13,8	13,8	13,2	
22104M	16,2	16,2	16,8	16,8	16,2	16,2	15,6	15,6	15,6	16,8	
22096M	14,4	13,8	13,2	16,2	15,6	16,2	13,8	14,4	15,0	15,0	

LA = linkes Auge  
RA = rechtes Auge

## 8.1.5. Elektroretinogramm: prozentuale Abweichung vom Mittelwert

## Elektroretinogramm

a) Skotopisches ERG - b-Welle - Amplitude - Berechnung Mittelwert und Standardabweichung

Amplitude:	0,64 (mcds/m <sup>2</sup> )	2,57 (mcds/m <sup>2</sup> )	6,43 (mcds/m <sup>2</sup> )	17 (mcds/m <sup>2</sup> )	25 (mcds/m <sup>2</sup> )	257 (mcds/m <sup>2</sup> )	2570 (mcds/m <sup>2</sup> )
Mittelwert LA							
vor Implantation und Woche 25/26	29,14	33,67	60,33	85,35	105,31	143,10	180,03
Stabw	15,92	16,74	23,07	26,76	27,14	35,04	31,00
Abweichung (%)	54,6	49,7	38,2	31,4	25,8	24,5	17,2
2 x Stabw (%)	109,3	99,4	76,5	62,7	51,5	49,0	34,4

## Elektroretinogramm

## a) Skotopisches ERG - b-Welle - Amplitude - prozentuale Abweichung vom Mittelwert

Tier Nr. 22083M - Amplitude - prozentuale Abweichung (%)							
L i n k e s A u g e							
Zeitpunkt	0,64 (mcds/m <sup>2</sup> )	2,57 (mcds/m <sup>2</sup> )	6,43 (mcds/m <sup>2</sup> )	17 (mcds/m <sup>2</sup> )	25 (mcds/m <sup>2</sup> )	257 (mcds/m <sup>2</sup> )	2570 (mcds/m <sup>2</sup> )
vor Implantation	66,2	91,7	75,2	57,0	41,7	42,7	18,0
Woche 1	10,3	10,5	18,8	17,2	18,5	14,5	15,2
Woche 7	77,4	93,3	46,4	41,4	27,9	23,9	-0,7
Woche 12	76,2	82,5	60,6	60,2	49,0	35,5	31,5

Tier Nr. 22083M - Amplitude (µV) - prozentuale Abweichung (%)							
R e c h t e s A u g e							
Zeitpunkt	0,64 (mcds/m <sup>2</sup> )	2,57 (mcds/m <sup>2</sup> )	6,43 (mcds/m <sup>2</sup> )	17 (mcds/m <sup>2</sup> )	25 (mcds/m <sup>2</sup> )	257 (mcds/m <sup>2</sup> )	2570 (mcds/m <sup>2</sup> )
vor Implantation	46,6	70,2	51,7	37,3	30,1	23,8	14,0
Woche 1	-35,2	-22,7	-11,8	-11,6	-9,4	-17,9	-20,6
Woche 7	68,9	65,3	46,5	46,4	30,8	24,4	16,4
Woche 12	106,7	<u>112,0</u>	<u>81,4</u>	<u>77,1</u>	<u>57,7</u>	45,8	27,3

## Skotopisches ERG - b-Welle - Amplitude - prozentuale Abweichung vom Mittelwert

Tier Nr. 22080M - Amplitude - prozentuale Abweichung (%)							
L i n k e s A u g e							
Zeitpunkt	0,64 (mcds/m <sup>2</sup> )	2,57 (mcds/m <sup>2</sup> )	6,43 (mcds/m <sup>2</sup> )	17 (mcds/m <sup>2</sup> )	25 (mcds/m <sup>2</sup> )	257 (mcds/m <sup>2</sup> )	2570 (mcds/m <sup>2</sup> )
vor Implantation	8,9	34,2	6,4	0,1	-0,7	-12,4	-17,4
Woche 1	-51,7	-46,8	-64,4	-51,0	-41,9	-39,5	-34,2
Woche 7	-81,6	-67,6	-60,2	-35,6	-35,7	-42,0	-26,2
Woche 13	-73,5	-75,8	-69,7	-54,5	-45,5	-49,0	-24,5
Woche 26	-47,2	-44,9	-31,1	-24,1	-29,8	-25,6	-14,6

Tier Nr. 22080M - Amplitude - prozentuale Abweichung (%)							
R e c h t e s A u g e							
Zeitpunkt	0,64 (mcds/m <sup>2</sup> )	2,57 (mcds/m <sup>2</sup> )	6,43 (mcds/m <sup>2</sup> )	17 (mcds/m <sup>2</sup> )	25 (mcds/m <sup>2</sup> )	257 (mcds/m <sup>2</sup> )	2570 (mcds/m <sup>2</sup> )
vor Implantation	1,4	12,6	-1,5	0,9	-7,5	-15,6	-10,7
Woche 1	-53,6	-48,5	-50,6	-52,3	-45,7	<u>-49,9</u>	<u>-38,1</u>
Woche 7	-67,1	-63,7	-46,7	-38,9	-30,1	-46,5	-27,8
Woche 13	-76,3	-73,2	-57,5	-48,1	-42,0	-44,8	-16,7
Woche 26	-17,9	-29,7	-22,7	-13,5	-17,6	-27,0	-11,3



## a) Skotopisches ERG - b-Welle - Amplitude - prozentuale Abweichung vom Mittelwert

Tier Nr. 22093M - Amplitude - prozentuale Abweichung (%)							
L i n k e s A u g e							
Zeitpunkt	0,64 (mcDs/m <sup>2</sup> )	2,57 (mcDs/m <sup>2</sup> )	6,43 (mcDs/m <sup>2</sup> )	17 (mcDs/m <sup>2</sup> )	25 (mcDs/m <sup>2</sup> )	257 (mcDs/m <sup>2</sup> )	2570 (mcDs/m <sup>2</sup> )
vor Implantation	7,0	-3,8	-8,3	-7,0	-12,9	-10,8	-2,5
Woche 1	20,9	17,7	5,5	6,8	7,0	7,0	-17,7
Woche 7	28,4	39,2	27,2	29,6	24,9	14,6	7,4
Woche 13	10,0	13,8	-9,1	-12,1	-12,4	-11,5	-17,0
Woche 26	75,9	42,1	38,5	22,4	10,8	12,1	-10,9

Tier Nr. 22093M - Amplitude - prozentuale Abweichung (%)							
R e c h t e s A u g e							
Zeitpunkt	0,64 (mcDs/m <sup>2</sup> )	2,57 (mcDs/m <sup>2</sup> )	6,43 (mcDs/m <sup>2</sup> )	17 (mcDs/m <sup>2</sup> )	25 (mcDs/m <sup>2</sup> )	257 (mcDs/m <sup>2</sup> )	2570 (mcDs/m <sup>2</sup> )
vor Implantation	-4,2	-1,4	2,3	2,5	3,2	3,1	-1,4
Woche 1	18,1	29,1	10,7	4,9	5,9	8,8	-7,1
Woche 7	57,2	54,4	26,7	33,4	28,8	17,1	11,0
Woche 13	36,0	33,4	23,0	21,8	5,3	5,5	-17,5
Woche 26	43,3	14,6	-1,7	4,5	1,3	-9,9	-15,2

## Skotopisches ERG - b-Welle - Amplitude - prozentuale Abweichung vom Mittelwert

Tier Nr. 21043F - Amplitude - prozentuale Abweichung (%)							
L i n k e s A u g e							
Zeitpunkt	0,64 (mcDs/m <sup>2</sup> )	2,57 (mcDs/m <sup>2</sup> )	6,43 (mcDs/m <sup>2</sup> )	17 (mcDs/m <sup>2</sup> )	25 (mcDs/m <sup>2</sup> )	257 (mcDs/m <sup>2</sup> )	2570 (mcDs/m <sup>2</sup> )
vor Implantation	57,8	37,8	20,5	30,8	22,1	28,9	33,9
Woche 1	74,5	30,5	9,0	13,2	10,9	18,6	18,7
Woche 7	32,9	-11,5	12,9	11,8	12,9	11,5	26,7
Woche 13	-12,9	-21,7	-21,8	-16,3	-19,7	14,2	23,4
Woche 26	-50,3	-26,0	2,0	-1,5	12,6	26,1	22,2

Tier Nr. 21043F - Amplitude - prozentuale Abweichung (%)							
R e c h t e s A u g e							
Zeitpunkt	0,64 (mcDs/m <sup>2</sup> )	2,57 (mcDs/m <sup>2</sup> )	6,43 (mcDs/m <sup>2</sup> )	17 (mcDs/m <sup>2</sup> )	25 (mcDs/m <sup>2</sup> )	257 (mcDs/m <sup>2</sup> )	2570 (mcDs/m <sup>2</sup> )
vor Implantation	<b>111,1</b>	72,1	48,8	35,1	33,7	33,1	<b>37,4</b>
Woche 1	14,2	-26,5	-25,8	-12,8	-18,9	-8,8	-12,0
Woche 7	60,6	20,4	16,8	17,1	14,9	20,2	19,3
Woche 13	-22,1	-31,1	-32,3	-21,0	-16,0	9,8	13,9
Woche 26	-67,1	-22,7	-18,4	-7,8	-3,8	9,2	16,3

## a) Skotopisches ERG - b-Welle - Amplitude - prozentuale Abweichung vom Mittelwert

Tier Nr. 22104M - Amplitude - prozentuale Abweichung (%)							
L i n k e s A u g e							
Zeitpunkt	0,64 (mcds/m <sup>2</sup> )	2,57 (mcds/m <sup>2</sup> )	6,43 (mcds/m <sup>2</sup> )	17 (mcds/m <sup>2</sup> )	25 (mcds/m <sup>2</sup> )	257 (mcds/m <sup>2</sup> )	2570 (mcds/m <sup>2</sup> )
vor Implantation	-7,0	-24,8	-21,2	-10,0	-5,0	-24,1	-8,7
Woche 2	27,9	-3,3	-5,7	-7,1	-9,0	-20,3	-20,0
Woche 7	25,7	-5,3	7,1	21,2	5,8	9,6	0,1
Woche 13	76,8	26,9	0,9	-10,2	-12,1	-27,9	-32,5
Woche 26	31,3	18,9	17,0	21,1	28,3	4,7	2,1

Tier Nr. 22104M - Amplitude - prozentuale Abweichung (%)							
R e c h t e s A u g e							
Zeitpunkt	0,64 (mcds/m <sup>2</sup> )	2,57 (mcds/m <sup>2</sup> )	6,43 (mcds/m <sup>2</sup> )	17 (mcds/m <sup>2</sup> )	25 (mcds/m <sup>2</sup> )	257 (mcds/m <sup>2</sup> )	2570 (mcds/m <sup>2</sup> )
vor Implantation	-36,9	-22,9	-33,6	-20,7	-14,8	-24,2	-18,6
Woche 2	23,2	-15,2	-2,3	-3,5	-10,7	-20,2	-18,4
Woche 7	29,0	7,5	-5,7	-0,4	-3,5	-7,0	0,7
Woche 13	81,0	37,5	11,0	13,8	0,1	-13,8	-18,7
Woche 26	14,2	8,3	-0,4	3,7	10,4	-1,9	5,9

## Skotopisches ERG - b-Welle - Amplitude - prozentuale Abweichung vom Mittelwert

Tier Nr. 22096M - Amplitude - prozentuale Abweichung (%)							
L i n k e s A u g e							
Zeitpunkt	0,64 (mcds/m <sup>2</sup> )	2,57 (mcds/m <sup>2</sup> )	6,43 (mcds/m <sup>2</sup> )	17 (mcds/m <sup>2</sup> )	25 (mcds/m <sup>2</sup> )	257 (mcds/m <sup>2</sup> )	2570 (mcds/m <sup>2</sup> )
vor Implantation	-68,7	-47,8	-36,2	-46,1	-31,5	-28,4	-15,02
Woche 1	31,0	-7,2	-11,1	-20,3	-39,6	26,6	13,78
Woche 7	37,7	-7,7	-5,7	-10,1	-9,9	2,0	-9,37
Woche 13	68,4	30,3	-2,7	-31,8	-38,9	-3,5	-23,65
Woche 26	-75,4	-77,3	-62,8	-42,7	-35,6	-13,1	-7,20

Tier Nr. 22096M - Amplitude - prozentuale Abweichung (%)							
R e c h t e s A u g e							
Zeitpunkt	0,64 (mcds/m <sup>2</sup> )	2,57 (mcds/m <sup>2</sup> )	6,43 (mcds/m <sup>2</sup> )	17 (mcds/m <sup>2</sup> )	25 (mcds/m <sup>2</sup> )	257 (mcds/m <sup>2</sup> )	2570 (mcds/m <sup>2</sup> )
vor Implantation	-56,7	-25,3	-19,1	-3,4	0,2	7,4	12,2
Woche 1	-65,1	-76,8	-75,5	<del>-69,9</del>	<del>-69,9</del>	<del>-47,2</del>	-32,6
Woche 7	-20,1	-37,4	-46,0	-41,4	-36,3	17,2	-7,2
Woche 13	84,6	39,7	11,0	-16,3	-18,3	18,4	3,3
Woche 26	-71,2	-58,7	-66,4	-51,3	-34,5	-12,9	-3,8

## Elektroretinogramm

## b) Skotopisches ERG - b-Welle - Latenz - Berechnung Mittelwert und Standardabweichung

Latenz (ms):	0,64 (mcds/m <sup>2</sup> )	2,57 (mcds/m <sup>2</sup> )	6,43 (mcds/m <sup>2</sup> )	17 (mcds/m <sup>2</sup> )	25 (mcds/m <sup>2</sup> )	257 (mcds/m <sup>2</sup> )	2570 (mcds/m <sup>2</sup> )
Mittelwert LA							
vor Implantation und Woche 25/26	90,62	84,80	79,05	72,51	65,45	42,33	38,64
Stabw	8,06	7,71	8,01	8,32	8,16	3,15	4,00
Abweichung (%)	8,9	9,1	10,1	11,5	12,5	7,4	10,4
2 x Stabw (%)	17,8	18,2	20,3	22,9	24,9	14,9	20,7

## Elektroretinogramm

b) Skotopisches ERG - b-Welle - Latenz - prozentuale Abweichung vom Mittelwert

Tier Nr. 22083M - Latenz - prozentuale Abweichung (%)							
Linkes Auge							
Zeitpunkt	0,64 (mcDs/m <sup>2</sup> )	2,57 (mcDs/m <sup>2</sup> )	6,43 (mcDs/m <sup>2</sup> )	17 (mcDs/m <sup>2</sup> )	25 (mcDs/m <sup>2</sup> )	257 (mcDs/m <sup>2</sup> )	2570 (mcDs/m <sup>2</sup> )
vor Implantation	-4,7	-3,8	-1,8	0,4	-5,9	-1,7	3,5
Woche 1	-5,5	-6,6	-4,9	-4,0	-3,4	-1,7	1,4
Woche 7	6,8	10,4	3,2	-0,7	0,2	-3,6	-0,6
Woche 13	-5,5	-3,8	0,2	2,6	0,2	-1,7	1,4

Tier Nr. 22083M - Latenz - prozentuale Abweichung (%)							
Rechtes Auge							
Zeitpunkt	0,64 (mcDs/m <sup>2</sup> )	2,57 (mcDs/m <sup>2</sup> )	6,43 (mcDs/m <sup>2</sup> )	17 (mcDs/m <sup>2</sup> )	25 (mcDs/m <sup>2</sup> )	257 (mcDs/m <sup>2</sup> )	2570 (mcDs/m <sup>2</sup> )
vor Implantation	-3,8	-5,7	-3,9	-4,0	-2,2	-3,6	-2,7
Woche 1	-2,0	-1,9	-4,9	-5,1	-8,3	-3,6	1,4
Woche 7	8,6	6,6	7,3	2,6	-1,0	-3,6	1,4
Woche 13	-2,9	-0,9	-0,8	-2,9	-5,9	2,1	-2,7

Skotopisches ERG - b-Welle - Latenz - prozentuale Abweichung vom Mittelwert

Tier Nr. 22080M - Latenz - prozentuale Abweichung (%)							
Linkes Auge							
Zeitpunkt	0,64 (mcDs/m <sup>2</sup> )	2,57 (mcDs/m <sup>2</sup> )	6,43 (mcDs/m <sup>2</sup> )	17 (mcDs/m <sup>2</sup> )	25 (mcDs/m <sup>2</sup> )	257 (mcDs/m <sup>2</sup> )	2570 (mcDs/m <sup>2</sup> )
vor Implantation	-6,4	-4,7	-4,9	-8,4	-5,9	-1,7	-2,7
Woche 1	12,1	13,2	14,4	13,6	11,2	7,7	15,9
Woche 7	4,2	5,7	7,3	8,1	6,3	-1,7	1,4
Woche 13	16,5	15,1	<b>21,4</b>	19,2	24,7	<b>19,1</b>	13,9
Woche 26	9,5	7,5	6,3	4,8	5,1	9,6	7,7

Tier Nr. 22080M - Latenz - prozentuale Abweichung (%)							
Rechtes Auge							
Zeitpunkt	0,64 (mcDs/m <sup>2</sup> )	2,57 (mcDs/m <sup>2</sup> )	6,43 (mcDs/m <sup>2</sup> )	17 (mcDs/m <sup>2</sup> )	25 (mcDs/m <sup>2</sup> )	257 (mcDs/m <sup>2</sup> )	2570 (mcDs/m <sup>2</sup> )
vor Implantation	-2,0	0,0	0,2	-4,0	-3,4	-3,6	-2,7
Woche 1	7,7	10,4	10,3	5,9	5,1	3,9	13,9
Woche 7	-4,7	-2,8	-2,8	3,7	7,6	0,2	1,4
Woche 13	13,9	14,2	15,4	20,3	18,6	11,5	13,9
Woche 26	8,6	6,6	5,2	2,6	2,7	9,6	11,8

## b) Skotopisches ERG - b-Welle - Latenz - prozentuale Abweichung vom Mittelwert

Tier Nr. 22093M - Latenz - prozentuale Abweichung (%)							
Linkes Auge							
Zeitpunkt	0,64 (mcds/m <sup>2</sup> )	2,57 (mcds/m <sup>2</sup> )	6,43 (mcds/m <sup>2</sup> )	17 (mcds/m <sup>2</sup> )	25 (mcds/m <sup>2</sup> )	257 (mcds/m <sup>2</sup> )	2570 (mcds/m <sup>2</sup> )
vor Implantation	-1,1	-0,9	1,2	4,8	0,2	3,9	10,2
Woche 1	-1,1	0,9	1,2	1,5	-1,0	0,2	5,6
Woche 7	5,1	9,4	12,3	16,9	21,0	5,8	13,9
Woche 13	7,7	8,5	8,3	9,2	7,6	-1,7	9,7
Woche 26	6,8	4,7	5,2	2,6	0,2	9,6	7,7

Tier Nr. 22093M - Latenz - prozentuale Abweichung (%)							
Rechtes Auge							
Zeitpunkt	0,64 (mcds/m <sup>2</sup> )	2,57 (mcds/m <sup>2</sup> )	6,43 (mcds/m <sup>2</sup> )	17 (mcds/m <sup>2</sup> )	25 (mcds/m <sup>2</sup> )	257 (mcds/m <sup>2</sup> )	2570 (mcds/m <sup>2</sup> )
vor Implantation	-3,8	-3,8	-3,9	-6,2	-4,7	0,2	9,7
Woche 1	-2,9	-1,9	-2,8	-4,0	-4,7	0,2	5,6
Woche 7	1,5	6,6	5,2	5,9	3,9	2,1	11,8
Woche 13	4,2	6,6	9,3	13,6	11,2	3,9	7,7
Woche 26	<u>23,6</u>	<u>21,7</u>	<u>20,4</u>	21,4	22,2	<u>17,2</u>	13,9

## Skotopisches ERG - b-Welle - Latenz - prozentuale Abweichung vom Mittelwert

Tier Nr. 21043F - Latenz - prozentuale Abweichung (%)							
Linkes Auge							
Zeitpunkt	0,64 (mcds/m <sup>2</sup> )	2,57 (mcds/m <sup>2</sup> )	6,43 (mcds/m <sup>2</sup> )	17 (mcds/m <sup>2</sup> )	25 (mcds/m <sup>2</sup> )	257 (mcds/m <sup>2</sup> )	2570 (mcds/m <sup>2</sup> )
vor Implantation	-2,0	-1,9	1,2	0,4	5,1	-3,6	-0,6
Woche 1	-8,2	-3,8	-2,8	-0,7	-3,4	-3,6	-0,6
Woche 7	6,8	4,7	3,2	4,8	6,3	0,2	5,6
Woche 13	15,6	12,3	8,3	5,9	1,5	9,6	1,4
Woche 26	-5,5	-5,7	-7,9	-11,7	-16,9	-5,5	<u>-23,4</u>

Tier Nr. 21043F - Latenz - prozentuale Abweichung (%)							
Rechtes Auge							
Zeitpunkt	0,64 (mcds/m <sup>2</sup> )	2,57 (mcds/m <sup>2</sup> )	6,43 (mcds/m <sup>2</sup> )	17 (mcds/m <sup>2</sup> )	25 (mcds/m <sup>2</sup> )	257 (mcds/m <sup>2</sup> )	2570 (mcds/m <sup>2</sup> )
vor Implantation	-5,5	-4,7	-4,9	-6,2	-12,0	-5,5	-2,7
Woche 1	-12,6	-6,6	-10,9	-7,3	-10,8	0,2	1,4
Woche 7	3,3	1,9	1,2	2,6	3,9	-1,7	3,5
Woche 13	13,0	11,3	8,3	4,8	0,2	13,4	3,5
Woche 26	-9,1	-8,5	-7,9	-10,6	-12,0	-5,5	-19,3

## b) Skotopisches ERG - b-Welle - Latenz - prozentuale Abweichung vom Mittelwert

Tier Nr. 22104M - Latenz - prozentuale Abweichung (%)							
Linkes Auge							
Zeitpunkt	0,64 (mcDs/m <sup>2</sup> )	2,57 (mcDs/m <sup>2</sup> )	6,43 (mcDs/m <sup>2</sup> )	17 (mcDs/m <sup>2</sup> )	25 (mcDs/m <sup>2</sup> )	257 (mcDs/m <sup>2</sup> )	2570 (mcDs/m <sup>2</sup> )
vor Implantation	14,8	15,1	15,4	18,1	22,2	0,2	5,6
Woche 2	<u>21,8</u>	<u>21,7</u>	<u>21,4</u>	19,2	22,2	<u>15,3</u>	13,9
Woche 7	5,1	6,6	8,3	11,4	8,8	5,8	5,6
Woche 13	-2,9	-1,9	3,2	10,3	18,6	5,8	-0,6
Woche 26	6,8	9,4	12,3	12,5	12,5	2,1	3,5

Tier Nr. 22104M - Latenz - prozentuale Abweichung (%)							
Rechtes Auge							
Zeitpunkt	0,64 (mcDs/m <sup>2</sup> )	2,57 (mcDs/m <sup>2</sup> )	6,43 (mcDs/m <sup>2</sup> )	17 (mcDs/m <sup>2</sup> )	25 (mcDs/m <sup>2</sup> )	257 (mcDs/m <sup>2</sup> )	2570 (mcDs/m <sup>2</sup> )
vor Implantation	2,4	3,8	4,2	7,0	10,0	-1,7	3,5
Woche 2	<u>20,9</u>	<u>20,8</u>	<u>20,4</u>	19,2	17,3	13,4	13,9
Woche 7	3,3	7,5	10,3	12,5	18,6	3,9	9,7
Woche 13	5,9	11,3	10,3	14,7	18,6	5,8	3,5
Woche 26	10,4	12,3	15,4	16,9	14,9	3,9	-19,3

## Skotopisches ERG - b-Welle - Latenz - prozentuale Abweichung vom Mittelwert

Tier Nr. 22096M - Latenz - prozentuale Abweichung (%)							
Linkes Auge							
Zeitpunkt	0,64 (mcDs/m <sup>2</sup> )	2,57 (mcDs/m <sup>2</sup> )	6,43 (mcDs/m <sup>2</sup> )	17 (mcDs/m <sup>2</sup> )	25 (mcDs/m <sup>2</sup> )	257 (mcDs/m <sup>2</sup> )	2570 (mcDs/m <sup>2</sup> )
vor Implantation	-1,1	-0,9	-5,9	0,4	5,1	3,9	3,5
Woche 1	-3,8	-2,8	-6,9	-6,2	-5,9	0,2	13,9
Woche 7	-5,5	-3,8	-2,8	-2,9	-2,2	7,7	11,8
Woche 13	-10,8	-8,5	-8,9	-10,6	-8,3	2,1	3,5
Woche 26	-17,0	<u>-18,9</u>	<u>-21,1</u>	<u>-23,9</u>	-21,8	<u>-16,8</u>	-15,1

Tier Nr. 22096M - Latenz - prozentuale Abweichung (%)							
Rechtes Auge							
Zeitpunkt	0,64 (mcDs/m <sup>2</sup> )	2,57 (mcDs/m <sup>2</sup> )	6,43 (mcDs/m <sup>2</sup> )	17 (mcDs/m <sup>2</sup> )	25 (mcDs/m <sup>2</sup> )	257 (mcDs/m <sup>2</sup> )	2570 (mcDs/m <sup>2</sup> )
vor Implantation	-3,8	-2,8	-3,9	-6,2	-8,3	-3,6	3,5
Woche 1	11,2	15,1	19,4	20,3	16,1	13,4	11,8
Woche 7	-8,2	-6,6	-4,9	-4,0	0,2	5,8	15,9
Woche 13	-9,1	-6,6	-10,9	-12,8	-9,5	0,2	3,5
Woche 26	-11,7	-11,3	-14,0	-18,4	-20,6	-13,1	-15,1

## Elektroretinogramm

c) Skotopisches ERG - a-Welle (2570 mcds/m<sup>2</sup>) - Berechnung Mittelwert und Standardabweichung

---

---

**Amplitude (µV):**

---

---

Mittelwert LA	
vor Implantation und Woche 25/26	99,50
Stabw	26,82
Abweichung (%)	27,0
2 x Stabw (%)	53,9

---

Skotopisches ERG - a-Welle (2570 mcds/m<sup>2</sup>) - Berechnung Mittelwert und Standardabweichung

---

---

**Latenz (ms):**

---

---

Mittelwert LA	
vor Implantation und Woche 25/26	16,51
Stabw	2,56
Abweichung (%)	15,5
2 x Stabw (%)	31,0

---

## Elektroretinogramm

c) Skotopisches ERG - a-Welle (2570 mc/ds/m<sup>2</sup>) - prozentuale Abweichung vom Mittelwert

Amplitude											
Tier Nr.	vor Implantation		Woche 1/2		Woche 7		Woche 12/13		Woche 25/26		
	LA	RA	LA	RA	LA	RA	LA	RA	LA	RA	
22083M	2,8	-11,4	-11,7	-31,7	-6,3	-2,9	-13,9	3,1	./.	./.	
22080M	4,1	-4,1	-21,1	-24,4	3,4	-3,7	-12,1	-1,0	19,2	31,3	
22093M	-32,9	-24,4	-24,3	-5,3	7,5	1,2	-36,4	-14,9	-8,8	-39,1	
21043F	22,9	48,5	1,6	-20,7	13,8	26,4	18,6	20,5	48,0	30,3	
22104M	-23,4	-31,9	-20,0	-23,1	20,0	7,4	-11,2	4,0	7,1	1,7	
22096M	-47,2	3,6	17,9	-46,4	-14,9	-11,7	-24,1	15,3	8,0	1,1	

Latenz											
Tier Nr.	vor Implantation		Woche 1/2		Woche 7		Woche 12/13		Woche 25/26		
	LA	RA	LA	RA	LA	RA	LA	RA	LA	RA	
22083M	-12,8	-12,8	-7,9	-7,9	-17,6	-7,9	-7,9	-17,6	./.	./.	
22080M	-7,9	-12,8	11,4	11,4	1,8	6,6	16,3	16,3	1,8	1,8	
22093M	-3,1	-12,8	-17,6	-12,8	-12,8	-7,9	-12,8	-7,9	-7,9	-3,1	
21043F	-7,9	-12,8	-7,9	-12,8	-3,1	-7,9	-7,9	-3,1	-17,6	-12,8	
22104M	21,1	11,4	-3,1	-7,9	1,8	-3,1	-7,9	-3,1	21,1	6,6	
22096M	26,0	-12,8	-3,1	16,3	-7,9	-3,1	-3,1	-12,8	-12,8	-7,9	

LA = linkes Auge  
RA = rechtes Auge



## Elektroretinogramm

d) Skotopisches ERG - Oszillatorisches Potential (6430 mcDs/m<sup>2</sup>) - Berechnung Mittelwert und Standardabweichung

---

---

**Amplitude (µV):**

---

---

Mittelwert LA	
vor Implantation und Woche 25/26	26,43
Stabw	5,72
Abweichung (%)	21,6
2 x Stabw (%)	43,3

---

Skotopisches ERG - Oszillatorisches Potential (6430 mcDs/m<sup>2</sup>) - Berechnung Mittelwert und Standardabweichung

---

---

**Latenz (ms):**

---

---

Mittelwert LA	
vor Implantation und Woche 25/26	21,53
Stabw	0,95
Abweichung (%)	4,4
2 x Stabw (%)	8,8

---

## Elektroretinogramm

d) Skotopisches ERG - Oszillatorisches Potential (6430 mcds/m<sup>2</sup>) - prozentuale Abweichung vom Mittelwert

Amplitude											
Tier Nr.	vor Implantation		Woche 1/2		Woche 7		Woche 12/13		Woche 25/26		
	LA	RA	LA	RA	LA	RA	LA	RA	LA	RA	
22083M	1,2	4,8	4,8	7,8	-5,9	-2,7	15,9	19,5	/.	/.	
22080M	-0,4	3,3	-28,4	-25,7	<u>-51,6</u>	<u>-48,9</u>	-30,2	-26,8	<u>-47,6</u>	<u>-45,6</u>	
22093M	-12,3	-9,8	-33,4	-32,3	-17,6	-15,2	<u>-47,2</u>	<u>-45,4</u>	-21,8	-21,2	
21043F	29,3	33,7	-5,6	-2,3	20,5	24,8	-17,8	-15,1	9,6	12,6	
22104M	3,6	7,2	-33,4	-31,7	-16,5	-14,0	-24,9	-22,8	8,2	12,3	
22096M	27,4	32,4	-37,4	-35,3	-18,5	-15,7	-31,6	-28,6	2,7	6,3	

Latenz											
Tier Nr.	vor Implantation		Woche 1/2		Woche 7		Woche 12/13		Woche 25/26		
	LA	RA	LA	RA	LA	RA	LA	RA	LA	RA	
22083M	-7,1	-7,1	-0,6	-0,6	-7,1	-7,1	-1,5	-2,5	/.	/.	
22080M	-5,2	-5,2	<u>10,5</u>	<u>10,5</u>	-1,5	-2,5	7,8	7,8	5,0	5,9	
22093M	4,0	4,0	-5,2	-4,3	-2,5	-2,5	0,3	0,3	2,2	2,2	
21043F	2,2	1,3	3,1	3,1	5,9	5,9	5,9	5,9	-0,6	-1,5	
22104M	0,3	0,3	<u>12,4</u>	<u>11,6</u>	4,0	3,1	7,8	7,8	5,9	5,9	
22096M	-5,2	-4,3	2,2	2,2	4,0	4,0	2,2	2,2	-1,5	-2,5	

LA = linkes Auge  
RA = rechtes Auge

## Elektroretinogramm

## e) Photopisches Flicker ERG - Berechnung Mittelwert und Standardabweichung

---

---

**Amplitude ( $\mu\text{V}$ ) - 0 Minuten:**

---

---

Mittelwert LA	
vor Implantation und Woche 25/26	48,24
Stabw	7,10
Abweichung (%)	14,7
2 x Stabw (%)	29,4

---

## Photopisches Flicker ERG - Berechnung Mittelwert und Standardabweichung

---

---

**Amplitude ( $\mu\text{V}$ ) - 10 Minuten:**

---

---

Mittelwert LA	
vor Implantation und Woche 25/26	82,81
Stabw	13,02
Abweichung (%)	15,7
2 x Stabw (%)	31,4

---

## Elektroretinogramm

## e) Photopisches Flicker ERG - prozentuale Abweichung vom Mittelwert

Amplitude - 0 Minuten										
Tier Nr.	vor Implantation		Woche 1/2		Woche 7		Woche 12/13		Woche 25/26	
	LA	RA	LA	RA	LA	RA	LA	RA	LA	RA
22083M	10,7	-5,5	-3,9	<u>-35,8</u>	-8,3	1,4	4,2	13,5	./.	./.
22080M	3,7	7,3	-21,0	<u>-26,8</u>	<u>-49,0</u>	<u>-46,4</u>	-20,3	-17,8	-11,3	-10,3
22093M	15,0	7,5	-7,6	-3,8	5,9	13,1	-26,6	-13,9	13,2	-8,6
21043F	-8,0	14,2	9,1	<u>-41,3</u>	-17,7	-17,8	-24,8	<u>-29,5</u>	<u>-31,0</u>	<u>-48,2</u>
22104M	-12,3	-7,5	-10,8	-22,3	0,0	1,2	-23,9	-6,6	17,0	6,5
22096M	-2,8	8,6	-1,0	<u>-54,9</u>	7,2	27,8	<u>-39,8</u>	-12,2	5,7	-4,4

Amplitude - 10 Minuten										
Tier Nr.	vor Implantation		Woche 1/2		Woche 7		Woche 12/13		Woche 25/26	
	LA	RA	LA	RA	LA	RA	LA	RA	LA	RA
22083M	3,9	-9,1	-23,1	<u>-41,5</u>	-2,8	-3,9	-4,5	3,8	./.	./.
22080M	0,4	<u>-32,9</u>	-31,1	-30,4	-24,6	-24,4	-15,4	-16,8	-18,2	-6,0
22093M	-4,2	-18,1	-6,7	9,9	15,7	6,6	<u>-39,6</u>	-15,2	-16,9	<u>-41,2</u>
21043F	-13,9	1,2	-15,3	<u>-36,0</u>	-21,5	-3,2	<u>-34,3</u>	-30,9	<u>31,8</u>	19,1
22104M	-11,8	-8,6	-25,7	-26,3	-2,0	-7,1	-21,9	-12,3	3,3	-2,5
22096M	21,1	6,7	-6,9	<u>-49,0</u>	-13,2	-22,0	-9,2	7,9	4,5	-10,9

LA = linkes Auge  
RA = rechtes Auge

## e) Photopisches Flicker ERG - Berechnung Mittelwert und Standardabweichung

---

---

**Latenz - 0 Minuten (ms):**

---

---

Mittelwert LA	
vor Implantation und Woche 25/26	61,09
Stabw	1,89
Abweichung (%)	3,1
2 x Stabw (%)	6,2

---

## Photopisches Flicker ERG - Berechnung Mittelwert und Standardabweichung

---

---

**Latenz - 10 Minuten (ms):**

---

---

Mittelwert LA	
vor Implantation und Woche 25/26	58,75
Stabw	1,02
Abweichung (%)	1,7
2 x Stabw (%)	3,5

---

## e) Photopisches Flicker ERG - prozentuale Abweichung vom Mittelwert

Latenz - 0 Minuten										
Tier Nr.	vor Implantation		Woche 1/2		Woche 7		Woche 12/13		Woche 25/26	
	LA	RA	LA	RA	LA	RA	LA	RA	LA	RA
22083M	-3,7	-4,7	-3,7	-3,7	-0,8	-2,8	-4,7	-3,7	/.	/.
22080M	-3,7	-3,7	2,1	0,2	0,2	-1,8	0,2	0,2	3,1	1,2
22093M	-1,8	-1,8	1,2	2,1	1,2	2,1	2,1	4,1	4,1	-0,8
21043F	-1,8	-1,8	-1,8	-0,8	-4,7	-2,8	-0,8	-0,8	3,1	0,2
22104M	0,2	0,2	7,1	6,1	5,1	0,2	3,1	2,1	4,1	0,2
22096M	-2,8	-3,7	0,2	-0,8	2,1	1,2	0,2	-0,8	-0,8	-1,8

Latenz - 10 Minuten										
Tier Nr.	vor Implantation		Woche 1/2		Woche 7		Woche 12/13		Woche 25/26	
	LA	RA	LA	RA	LA	RA	LA	RA	LA	RA
22083M	-2,0	-2,0	-0,9	-0,9	0,1	-0,9	-0,9	-0,9	/.	/.
22080M	-2,0	-3,0	0,1	0,1	-0,9	0,1	0,1	0,1	1,1	1,1
22093M	0,1	-0,9	-2,0	-0,9	-0,9	0,1	3,1	3,1	3,1	1,1
21043F	-2,0	-2,0	-0,9	0,1	-0,9	0,1	-2,0	0,1	-0,9	-0,9
22104M	0,1	0,1	6,2	5,2	3,1	1,1	2,1	1,1	2,1	1,1
22096M	-0,9	-2,0	0,1	1,1	2,1	1,1	-2,0	-0,9	1,1	0,1

LA = linkes Auge  
RA = rechtes Auge

## Elektroretinogramm

f) Photopisches ERG - b-Welle - roter Blitz - Amplitude - Berechnung Mittelwert und Standardabweichung

Amplitude ( $\mu\text{V}$ ):	415 ( $\text{mcds}/\text{m}^2$ )	664 ( $\text{mcds}/\text{m}^2$ )	1038 ( $\text{mcds}/\text{m}^2$ )
Mittelwert LA vor Implantation und Woche 25/26	25,98	35,29	46,89
Stabw	8,66	10,14	12,58
Abweichung (%)	33,3	28,7	26,8
2 x Stabw (%)	66,7	57,5	53,7

## Elektroretinogramm

f) Photopisches ERG - b-Welle - roter Blitz - Amplitude - prozentuale Abweichung vom Mittelwert

Tier Nr. 22083M						
Zeitpunkt	Linkes Auge			Rechtes Auge		
	415 (mcds/m <sup>2</sup> )	664 (mcds/m <sup>2</sup> )	1038 (mcds/m <sup>2</sup> )	415 (mcds/m <sup>2</sup> )	664 (mcds/m <sup>2</sup> )	1038 (mcds/m <sup>2</sup> )
vor Implantation	4,3	-6,0	-6,2	-24,7	-10,1	-19,8
Woche 1	-34,7	-27,2	-28,5	-45,3	-41,9	-45,3
Woche 7	-2,0	-3,7	-11,7	-7,3	-2,7	-9,4
Woche 13	-0,9	19,9	2,4	3,0	23,9	5,7

f) Photopisches ERG - b-Welle - roter Blitz - Amplitude - prozentuale Abweichung vom Mittelwert

Tier Nr. 22080M						
Zeitpunkt	Linkes Auge			Rechtes Auge		
	415 (mcds/m <sup>2</sup> )	664 (mcds/m <sup>2</sup> )	1038 (mcds/m <sup>2</sup> )	415 (mcds/m <sup>2</sup> )	664 (mcds/m <sup>2</sup> )	1038 (mcds/m <sup>2</sup> )
vor Implantation	-62,1	-52,1	-47,2	-64,4	-52,1	<b>-62,2</b>
Woche 1	-50,2	-41,9	-52,3	-55,7	-47,9	-45,9
Woche 7	-48,1	-43,2	-42,2	-49,7	-30,8	-43,4
Woche 13	<b>-69,4</b>	-45,3	-51,7	-64,1	-42,8	-45,8
Woche 26	-31,0	-32,4	-44,4	-54,0	-33,3	-38,3

f) Photopisches ERG - b-Welle - roter Blitz - Amplitude - prozentuale Abweichung vom Mittelwert

Tier Nr. 22093M						
Zeitpunkt	Linkes Auge			Rechtes Auge		
	415 (mcds/m <sup>2</sup> )	664 (mcds/m <sup>2</sup> )	1038 (mcds/m <sup>2</sup> )	415 (mcds/m <sup>2</sup> )	664 (mcds/m <sup>2</sup> )	1038 (mcds/m <sup>2</sup> )
vor Implantation	43,5	25,1	10,3	22,3	1,0	-4,6
Woche 1	3,0	16,9	10,2	7,7	21,9	17,6
Woche 7	-11,9	8,8	-1,2	-22,7	-12,4	-5,7
Woche 13	-21,9	-10,1	-16,2	7,5	28,1	18,8
Woche 26	-28,1	-2,7	-3,1	-41,3	-18,1	-14,3



## f) Photopisches ERG - b-Welle - roter Blitz - Amplitude - prozentuale Abweichung vom Mittelwert

Tier Nr. 21043F						
Zeitpunkt	Linkes Auge			Rechtes Auge		
	415 (mcDs/m <sup>2</sup> )	664 (mcDs/m <sup>2</sup> )	1038 (mcDs/m <sup>2</sup> )	415 (mcDs/m <sup>2</sup> )	664 (mcDs/m <sup>2</sup> )	1038 (mcDs/m <sup>2</sup> )
vor Implantation	-21,5	-32,3	-10,4	-1,1	-16,0	-7,0
Woche 1	-17,1	-21,6	-15,4	-40,6	-53,5	-39,9
Woche 7	-32,3	13,9	-0,9	-8,6	13,1	6,0
Woche 13	-38,1	-27,1	-27,5	-30,3	-26,2	-29,4
Woche 26	26,7	24,4	24,4	-10,1	13,0	22,1

## f) Photopisches ERG - b-Welle - roter Blitz - Amplitude - prozentuale Abweichung vom Mittelwert

Tier Nr. 22104M						
Zeitpunkt	Linkes Auge			Rechtes Auge		
	415 (mcDs/m <sup>2</sup> )	664 (mcDs/m <sup>2</sup> )	1038 (mcDs/m <sup>2</sup> )	415 (mcDs/m <sup>2</sup> )	664 (mcDs/m <sup>2</sup> )	1038 (mcDs/m <sup>2</sup> )
vor Implantation	-9,0	-2,5	0,1	-16,7	-10,6	-13,6
Woche 1	-38,8	-17,0	-21,1	-24,6	-3,4	-10,3
Woche 7	1,0	11,4	8,6	-11,2	6,5	4,2
Woche 13	-10,5	-8,1	-5,9	-33,5	-22,8	-15,3
Woche 26	25,6	33,0	29,9	4,6	15,5	14,7

## f) Photopisches ERG - b-Welle - roter Blitz - Amplitude - prozentuale Abweichung vom Mittelwert

Tier Nr. 22096M						
Zeitpunkt	Linkes Auge			Rechtes Auge		
	415 (mcDs/m <sup>2</sup> )	664 (mcDs/m <sup>2</sup> )	1038 (mcDs/m <sup>2</sup> )	415 (mcDs/m <sup>2</sup> )	664 (mcDs/m <sup>2</sup> )	1038 (mcDs/m <sup>2</sup> )
vor Implantation	39,1	27,3	32,2	18,6	26,6	5,9
Woche 1	28,3	31,9	19,5	-25,1	-18,3	-18,3
Woche 7	-5,4	8,5	3,7	-9,1	0,7	0,9
Woche 13	-32,1	-0,8	-33,4	4,7	10,9	9,9
Woche 26	12,9	18,2	14,5	6,7	11,3	5,1

## Elektroretinogramm

g) Photopisches ERG - b-Welle - roter Blitz - Latenz - Berechnung Mittelwert und Standardabweichung

Latenz (ms):	415 (mcds/m <sup>2</sup> )	664 (mcds/m <sup>2</sup> )	1038 (mcds/m <sup>2</sup> )
Mittelwert LA vor Implantation und Woche 25/26	26,07	27,02	27,49
Stabw	2,11	1,34	1,38
Abweichung (%)	8,1	5,0	5,0
2 x Stabw (%)	16,2	9,9	10,0

## Elektroretinogramm

g) Photopisches ERG - b-Welle - roter Blitz - Latenz - prozentuale Abweichung vom Mittelwert

Tier Nr. 22083M						
Zeitpunkt	Linkes Auge			Rechtes Auge		
	415 (mcDs/m <sup>2</sup> )	664 (mcDs/m <sup>2</sup> )	1038 (mcDs/m <sup>2</sup> )	415 (mcDs/m <sup>2</sup> )	664 (mcDs/m <sup>2</sup> )	1038 (mcDs/m <sup>2</sup> )
vor Implantation	-1,8	-3,8	-4,0	-4,9	-3,8	-2,5
Woche 1	-3,3	-2,3	-2,5	-3,3	-3,8	-2,5
Woche 7	-1,8	-3,8	-2,5	-1,8	-2,3	-2,5
Woche 13	-0,3	-8,2	-5,4	-7,9	-2,3	4,8

g) Photopisches ERG - b-Welle - roter Blitz - Latenz - prozentuale Abweichung vom Mittelwert

Tier Nr. 22080M						
Zeitpunkt	Linkes Auge			Rechtes Auge		
	415 (mcDs/m <sup>2</sup> )	664 (mcDs/m <sup>2</sup> )	1038 (mcDs/m <sup>2</sup> )	415 (mcDs/m <sup>2</sup> )	664 (mcDs/m <sup>2</sup> )	1038 (mcDs/m <sup>2</sup> )
vor Implantation	-4,9	-6,7	-6,9	-3,3	-5,3	-6,9
Woche 1	8,9	5,1	4,8	4,3	3,6	3,3
Woche 7	-1,8	-3,8	-4,0	1,3	-0,8	-2,5
Woche 13	-3,3	0,7	0,4	-1,8	-2,3	-4,0
Woche 26	5,9	3,6	3,3	1,3	0,7	0,4

g) Photopisches ERG - b-Welle - roter Blitz - Latenz - prozentuale Abweichung vom Mittelwert

Tier Nr. 22093M						
Zeitpunkt	Linkes Auge			Rechtes Auge		
	415 (mcDs/m <sup>2</sup> )	664 (mcDs/m <sup>2</sup> )	1038 (mcDs/m <sup>2</sup> )	415 (mcDs/m <sup>2</sup> )	664 (mcDs/m <sup>2</sup> )	1038 (mcDs/m <sup>2</sup> )
vor Implantation	4,3	2,1	1,9	4,3	2,1	0,4
Woche 1	8,9	5,1	3,3	1,3	2,1	1,9
Woche 7	2,8	-0,8	-1,1	4,3	2,1	1,9
Woche 13	8,9	5,1	4,8	5,9	3,6	4,8
Woche 26	7,4	6,6	6,2	10,5	<b>11,0</b>	<b>10,6</b>

## g) Photopisches ERG - b-Welle - roter Blitz - Latenz - prozentuale Abweichung vom Mittelwert

Tier Nr. 21043F						
Zeitpunkt	Linkes Auge			Rechtes Auge		
	415 (mcDs/m <sup>2</sup> )	664 (mcDs/m <sup>2</sup> )	1038 (mcDs/m <sup>2</sup> )	415 (mcDs/m <sup>2</sup> )	664 (mcDs/m <sup>2</sup> )	1038 (mcDs/m <sup>2</sup> )
vor Implantation	-14,1	-3,8	-2,5	<u>-17,1</u>	-5,3	-5,4
Woche 1	-9,5	-2,3	1,9	-11,0	-6,7	-1,1
Woche 7	1,3	0,7	0,4	-1,8	0,7	0,4
Woche 13	-7,9	-2,3	-1,1	-9,5	-5,3	-1,1
Woche 26	-12,5	-5,3	-5,4	<u>-17,1</u>	-9,7	-6,9

## g) Photopisches ERG - b-Welle - roter Blitz - Latenz - prozentuale Abweichung vom Mittelwert

Tier Nr. 22104M						
Zeitpunkt	Linkes Auge			Rechtes Auge		
	415 (mcDs/m <sup>2</sup> )	664 (mcDs/m <sup>2</sup> )	1038 (mcDs/m <sup>2</sup> )	415 (mcDs/m <sup>2</sup> )	664 (mcDs/m <sup>2</sup> )	1038 (mcDs/m <sup>2</sup> )
vor Implantation	8,9	5,1	4,8	5,9	3,6	3,3
Woche 1	13,5	<u>14,0</u>	<u>13,5</u>	15,1	<u>15,5</u>	<u>15,0</u>
Woche 7	10,5	9,5	<u>10,6</u>	12,0	9,5	9,1
Woche 13	4,3	3,6	4,8	-3,3	2,1	3,3
Woche 26	8,9	6,6	7,7	10,5	8,1	9,1

## g) Photopisches ERG - b-Welle - roter Blitz - Latenz - prozentuale Abweichung vom Mittelwert

Tier Nr. 22096M						
Zeitpunkt	Linkes Auge			Rechtes Auge		
	415 (mcDs/m <sup>2</sup> )	664 (mcDs/m <sup>2</sup> )	1038 (mcDs/m <sup>2</sup> )	415 (mcDs/m <sup>2</sup> )	664 (mcDs/m <sup>2</sup> )	1038 (mcDs/m <sup>2</sup> )
vor Implantation	-1,8	-3,8	-4,0	-6,4	-5,3	-2,5
Woche 1	5,9	2,1	4,8	5,9	6,6	9,1
Woche 7	7,4	5,1	3,3	<u>16,6</u>	<u>14,0</u>	<u>16,4</u>
Woche 13	-4,9	-5,3	-1,1	-0,3	-2,3	0,4
Woche 26	-0,3	-0,8	-1,1	2,8	0,7	1,9

## Elektroretinogramm

h) Photopisches ERG - b-Welle - weißer Blitz (2570 mc<sub>ds</sub>/m<sup>2</sup>) - Berechnung Mittelwert und Standardabweichung

---

---

Amplitude (µV):

---

---

Mittelwert LA	
vor Implantation und Woche 25/26	108,64
Stabw	20,41
Abweichung (%)	18,8
2 x Stabw (%)	37,6

---

Photopisches ERG - b-Welle - weißer Blitz (2570 mc<sub>ds</sub>/m<sup>2</sup>) - Berechnung Mittelwert und Standardabweichung

---

---

Latenz (ms):

---

---

Mittelwert LA	
vor Implantation und Woche 25/26	28,25
Stabw	1,73
Abweichung (%)	6,1
2 x Stabw (%)	12,2

---

## Elektroretinogramm

h) Photopisches ERG - b-Welle - weißer Blitz (2570 mcds/m<sup>2</sup>) - prozentuale Abweichung vom Mittelwert

Amplitude										
Tier Nr.	vor Implantation		Woche 1/2		Woche 7		Woche 12/13		Woche 25/26	
	LA	RA	LA	RA	LA	RA	LA	RA	LA	RA
22083M	-7,6	-18,2	-17,1	-44,1	-8,1	1,0	0,2	19,6	./.	./.
22080M	-19,2	-33,2	-34,9	-36,8	-27,5	-27,5	-12,9	-19,6	-20,2	-17,8
22093M	-14,9	-18,8	1,2	4,5	9,3	0,2	-26,1	12,2	-7,9	-22,7
21043F	-14,8	-13,7	-14,9	<u>-39,2</u>	-22,4	-10,3	-36,9	<u>-39,3</u>	3,2	-4,8
22104M	4,3	-6,1	-23,3	-20,7	3,4	3,1	-7,2	0,0	17,9	12,8
22096M	36,2	17,5	33,2	-15,8	5,6	-11,8	-9,6	19,8	23,0	18,3

Latenz										
Tier Nr.	vor Implantation		Woche 1/2		Woche 7		Woche 12/13		Woche 25/26	
	LA	RA	LA	RA	LA	RA	LA	RA	LA	RA
22083M	-2,3	-0,2	-0,2	-0,2	1,9	1,9	-2,3	-4,4	./.	./.
22080M	-8,7	-8,7	6,2	4,1	-0,2	-2,3	1,9	1,9	6,2	6,2
22093M	1,9	-2,3	-0,2	-0,2	-2,3	-0,2	-2,3	6,2	6,2	4,1
21043F	-8,7	-6,5	-2,3	-0,2	-4,4	-4,4	-4,4	-2,3	-6,5	-6,5
22104M	1,9	1,9	<u>14,7</u>	<u>14,7</u>	6,2	6,2	6,2	6,2	8,3	6,2
22096M	-2,3	-4,4	4,1	8,3	10,4	8,3	-0,2	-0,2	4,1	6,2

LA = linkes Auge  
RA = rechtes Auge

## Elektroretinogramm

i) Photopisches ERG - a-Welle - weißer Blitz (2570 mc<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>) - Berechnung Mittelwert und Standardabweichung

---

---

Amplitude (µV):

---

---

Mittelwert LA	
vor Implantation und Woche 25/26	20,74
Stabw	3,90
Abweichung (%)	18,8
2 x Stabw (%)	37,6

---

---

Photopisches ERG - a-Welle - weißer Blitz (2570 mc<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>) - Berechnung Mittelwert und Standardabweichung

---

---

Latenz (ms):

---

---

Mittelwert LA	
vor Implantation und Woche 25/26	14,89
Stabw	0,70
Abweichung (%)	4,7
2 x Stabw (%)	9,4

---

---

## Elektroretinogramm

i) Photopisches ERG - a-Welle - weißer Blitz (2570 mcds/m<sup>2</sup>) - prozentuale Abweichung vom Mittelwert

Amplitude											
Tier Nr.	vor Implantation		Woche 1/2		Woche 7		Woche 12/13		Woche 25/26		
	LA	RA	LA	RA	LA	RA	LA	RA	LA	RA	
22083M	2,5	-31,2	<u>-47,2</u>	<u>-48,4</u>	-14,5	-19,2	-27,6	17,1	./.	./.	
22080M	-11,9	-44,9	1,8	-32,0	-11,4	-5,0	-6,8	19,4	0,3	-9,5	
22093M	-28,5	-25,5	-4,4	-10,1	2,7	-22,2	-35,7	-9,9	-24,2	-29,1	
21043F	20,3	20,4	11,5	-35,8	7,4	5,6	-12,2	-13,5	24,5	9,1	
22104M	-2,8	10,4	-34,2	-24,2	19,4	10,0	-30,1	-28,8	25,7	12,1	
22096M	9,2	-12,2	2,2	-20,6	-7,3	<u>-38,6</u>	<u>-41,3</u>	-7,8	-14,9	-26,1	

Latenz											
Tier Nr.	vor Implantation		Woche 1/2		Woche 7		Woche 12/13		Woche 25/26		
	LA	RA	LA	RA	LA	RA	LA	RA	LA	RA	
22083M	0,7	-3,3	4,8	0,7	-3,3	-3,3	-7,3	<u>-19,4</u>	./.	./.	
22080M	-3,3	-7,3	8,8	-3,3	-7,3	0,7	-15,4	4,8	0,7	0,7	
22093M	-3,3	<u>-19,4</u>	-3,3	-3,3	-7,3	-7,3	4,8	-3,3	4,8	8,8	
21043F	-3,3	-3,3	0,7	0,7	-7,3	<u>-11,3</u>	<u>-11,3</u>	-7,3	-7,3	<u>-11,3</u>	
22104M	8,8	8,8	<u>12,8</u>	<u>12,8</u>	8,8	8,8	4,8	4,8	4,8	<u>12,8</u>	
22096M	-3,3	-7,3	-11,3	8,8	4,8	8,8	-7,3	-3,3	0,7	0,7	

LA = linkes Auge  
RA = rechtes Auge



## 8.1.6. Visuell evozierte Potentiale (VEPs)

## Visuell Evozierte Potentiale (VEP)

Amplitude ( $\mu$ V) - linke Seite					
Tier Nr.	vor Implantation	Woche 2/3	Woche 7/8	Woche 12/13/14	Woche 25/26
22083M	79,11	42,02	50,93	67,42	./.
22080M	41,22	57,06	29,36	47,36	55,28
22093M	54,28	33,86	51,84	51,79	29,69
21043F	68,03	45,62	56,71	66,15	48,21
22104M	116,44	74,98	65,42	51,80	74,86
22096M	68,77	63,58	33,47	36,03	36,90

Amplitude ( $\mu$ V) - rechte Seite					
Tier Nr.	vor Implantation	Woche 2/3	Woche 7/8	Woche 12/13/14	Woche 25/26
22083M	75,04	37,60	51,80	68,83	./.
22080M	41,71	55,54	30,78	48,62	55,66
22093M	52,01	33,12	52,52	53,55	28,63
21043F	69,24	45,81	58,85	68,05	47,60
22104M	114,15	71,70	65,67	49,60	79,74
22096M	68,96	65,26	36,61	34,84	37,91

## Visuell Evozierte Potentiale (VEP)

Latenz (ms) - linke Seite					
Tier Nr.	vor Implantation	Woche 2/3	Woche 7/8	Woche 12/13/14	Woche 25/26
22083M	76,0	67,2	72,8	64,0	./.
22080M	79,2	84,0	80,8	80,8	80,0
22093M	71,2	70,4	69,6	72,8	69,6
21043F	79,2	66,4	64,8	65,6	71,2
22104M	69,6	77,6	77,6	72,8	71,2
22096M	83,2	84,8	89,6	82,4	80,8

Latenz ( $\mu$ V) - rechte Seite					
Tier Nr.	vor Implantation	Woche 2/3	Woche 7/8	Woche 12/13/14	Woche 25/26
22083M	74,4	66,4	71,2	64,8	./.
22080M	78,4	83,2	80,8	82,4	80,0
22093M	69,6	69,6	68,8	72,8	69,6
21043F	80,0	67,2	65,6	66,4	71,2
22104M	69,6	78,4	76,8	72,0	72,8
22096M	83,2	84,0	88,8	83,2	80,0

## 8.2. Tierversuchsgenehmigung



### Bezirksregierung Münster

Bezirksregierung Münster • 48128 Münster

An die  
Tierschutzbeauftragte  
Covance Laboratories GmbH  
Kesselfeld 29

48163 Münster

Dienstgebäude:  
Domplatz 1-3  
Telefon: (0251) 411-0  
Durchwahl: 2104  
Telefax: 2115  
Raum: 423  
Auskunft erteilt:  
Frau Stichling  
E-Mail:  
Kerstin.stichling@bezreg-muenster.nrw.de  
Aktenzeichen:  
50.0835.1.0 ( G 11/2003 )

27. Februar 2003

#### **Tierschutz; Durchführung von Versuchen an Wirbeltieren**

Sehr geehrte Frau Dr. Fröhlke,

anliegende Durchschrift meines Genehmigungsbescheides vom heutigen Tage übersende ich zu ihrem Schreiben vom 31.01.2003 mit der Bitte um Kenntnisnahme.

Mit freundlichen Grüßen  
Im Auftrag

Dr. Piontkowski

**Grünes Umweltschutztelefon: (0251) 411-3300**  
E-Mail: [poststelle@bezreg-muenster.nrw.de](mailto:poststelle@bezreg-muenster.nrw.de) • Internet: [www.bezreg-muenster.nrw.de](http://www.bezreg-muenster.nrw.de)  
zentrale Telefaxnummer: (0251) 411-2525  
Konten der Landeskasse Münster:  
Deutsche Bundesbank - Filiale Münster - BLZ: 400 000 00 Konto: 40001 520  
Westdeutsche Landesbank Girozentrale Münster BLZ: 400 500 00 Konto: 61820  
OPNV ab Hbf: Linien 14 • 20 bis Haltestelle Domplatz, Linien 2 • 10 • 11 • 12 bis  
Haltestelle Windthorststraße (Haus K), Linie 7 bis Haltestelle Wiener Str. (Haus W).





## Bezirksregierung Münster

Bezirksregierung Münster • 48128 Münster

**Gegen Empfangsbekanntnis**

Herrn  
 Prof. Dr. med. Heinrich Gerding  
 Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde  
 Universitätsklinikum Münster  
 Domagkstr. 15

48149 Münster

Dienstgebäude:  
 Domplatz 1-3  
 Telefon: (0251) 411-0  
 Durchwahl: 2104  
 Telefax: 2115  
 Raum: 423  
 Auskunft erteilt:  
 Frau Stichling  
 E-Mail:  
 Kerstin.stichling@bezreg-muenster.nrw.de  
 Aktenzeichen:  
 50.0835.1.0 ( G 11/2003 )

. Februar 2003

**Tierschutz;  
 Durchführung von Versuchen an Wirbeltieren**

Ihr Antrag vom 31.01.2003

**G e n e h m i g u n g s b e s c h e i d**

Sehr geehrter Herr Prof. Dr. Gerding,

gemäß § 8 Tierschutzgesetz (TierSchG) in der zur Zeit gültigen Fassung (BGBl. I S. 1105, 1818) wird Ihnen die Genehmigung zur Durchführung des nachstehenden Versuchsvorhabens erteilt:

**"Entwicklung elektronische Netzhautimplantate und deren vorklinische Testung am Primatenmodell"**

Leiter des Versuchsvorhabens und seine Stellvertreterin sind:

Herr  
 Prof. Dr. med. Heinrich Gerding  
 Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde  
 Universitätsklinikum Münster  
 Domagkstr. 15  
 48149 Münster

Frau  
 Dipl. Biol. Birgit Niggemann  
 Covance Laboratories GmbH  
 Kesselfeld 29

48163 Münster

Grünes Umweltschutztelefon: (0251) 411-3300  
 E-Mail: poststelle@bezreg-muenster.nrw.de • Internet: www.bezreg-muenster.nrw.de  
 zentrale Telefaxnummer: (0251) 411-2525  
 Konten der Landeskasse Münster:  
 Deutsche Bundesbank - Filiale Münster - BLZ: 400 000 00 Konto: 40001 520  
 Westdeutsche Landesbank Girozentrale Münster BLZ: 400 500 00 Konto: 61820  
 ÖPNV ab Hbf: Linien 14 • 20 bis Haltestelle Domplatz, Linien 2 • 10 • 11 • 12 bis  
 Haltestelle Windthorststraße (Haus K), Linie 7 bis Haltestelle Wiener Str. (Haus W).

1/2



Diese Genehmigung gilt bis zum **28.02.2006**.

Zur Durchführung des Versuchsvorhabens dürfen folgende Tiere verwendet werden:

**18 Cynomolgen.**

Mit dem Versuchsvorhaben darf erst nach Vorliegen dieser Genehmigung begonnen werden.

Sofern der Leiter des Versuchsvorhabens oder seine Stellvertreterin wechselt, ist mir dieser Wechsel unverzüglich anzuzeigen.

Diese Genehmigung wird zurückgenommen, wenn bei der Erteilung die Voraussetzungen nach § 8 Abs. 3 TierSchG nicht gegeben waren.

Sie wird widerrufen, wenn die Voraussetzungen nach § 8 Abs. 3 TierSchG nicht mehr gegeben sind und dem Mangel nicht innerhalb einer von mir zu bestimmenden Frist abgeholfen wird; sie kann widerrufen werden, wenn ihre Bedingungen und Auflagen nicht erfüllt werden oder den Vorschriften des § 9 Abs. 2 TierSchG wiederholt oder grob zuwidergehandelt worden ist.

Ein Antrag auf Verlängerung der Genehmigung ist rechtzeitig vor Ablauf der Frist bei mir zu stellen.

Da das Versuchsvorhaben überwiegend im öffentlichen Interesse erfolgt, wird von der Erhebung einer Verwaltungsgebühr Abstand genommen.

#### **Rechtsbehelfsbelehrung**

Gegen diesen Bescheid kann innerhalb eines Monats nach Bekanntgabe Widerspruch erhoben werden. Der Widerspruch ist bei mir unter der oben genannten Anschrift schriftlich oder zur Niederschrift einzureichen.

Sollte die Frist durch das Verschulden eines von Ihnen Bevollmächtigten versäumt werden, so würde dessen Verschulden Ihnen zugerechnet werden.

**Ich bitte um umgehende Rückgabe des beiliegenden Empfangsbekanntnisses.**

Mit freundlichen Grüßen  
Im Auftrag  
gez. Dr. Piontkowski



## Bezirksregierung Münster

Bezirksregierung Münster • 48128 Münster

Herrn  
 Prof. Dr. med. Heinrich Gerding  
 Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde  
 Universitätsklinikum Münster  
 Domagkstr. 15

48149 Münster

Dienstgebäude:  
 Domplatz 1-3  
 Telefon: (0251) 411-0  
 Durchwahl: 411-2104  
 Telefax: 411-2115  
 Raum: 431  
 Auskunft erteilt:  
 Kerstin Stichling  
 E-Mail:  
 dez50@bezreg-muenster.nrw.de  
 Aktenzeichen:  
 50.0835.1.0 (G 11/2003)

28. Juni 2004

**Tierschutz**

Durchführung von Versuchen an Wirbeltieren

Versuchsvorhaben: „Entwicklung elektronischer Netzhautimplantate und deren vorklinische Testung am Primatenmodell“

Ihr Antrag vom 14. Juni 2004

Sehr geehrter Herr Prof. Dr. Gerding,

die in Ihrem Antrag vom 14. Juni 2004 beantragte Erweiterung der Genehmigung des o.g. Versuchsvorhabens wird hiermit genehmigt.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag

*P. U. I.*  
 Dr. Piontkowski

Universitätsklinikum Münster  
 Klinik u. Poliklinik für Augenheilkunde  
 Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. Busse  
 Domagkstrasse 15 - D-48149 Münster

*Kopie des Originals**1.7.04**Busse*

Grünes Umweltschutztelefon: (0251) 411-3300  
 E-Mail: poststelle@bezreg-muenster.nrw.de • Internet: www.bezreg-muenster.nrw.de  
 zentrale Telefaxnummer: (0251) 411-2525  
 Konten der Landeskasse Münster:  
 Deutsche Bundesbank - Filiale Münster - BLZ: 400 000 00 Konto: 40001 520  
 WestLB AG Münster BLZ: 400 500 00 Konto: 61820  
 ÖPNV ab Hbf: Linien 14 • 20 bis Haltestelle Domplatz, Linien 2 • 10 • 11 • 12 bis Haltestelle Windthorstraße (Haus K), Linie 7 bis Haltestelle Wiener Str. (Haus W).

PROF. DR. H. GERDING  
 AUGENKLINIK UNI MÜNSTER  
 DOMAGKSTRASSE 15  
 48129 MÜNSTER

2003 BEZIRKS  
 REGIERUNG  
 JAHR MÜNSTER