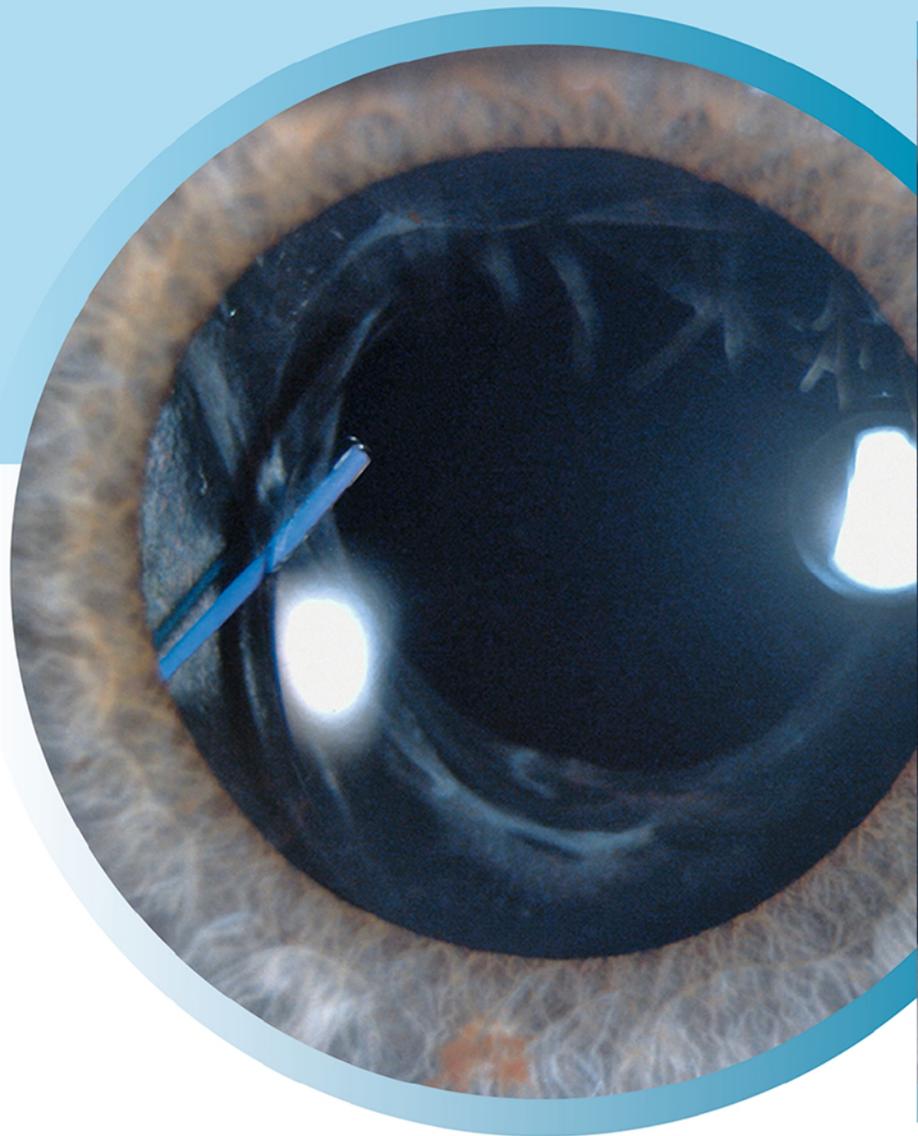


Schlaglicht Augenheilkunde

Herausgegeben von
Gerhard K. Lang und Gabriele E. Lang

Linse, Katarakt und refraktive Chirurgie

Herausgegeben von
Thomas Kohnen



Online-Version in der eRef



Thieme

Schlaglicht Augenheilkunde: Linse, Katarakt und refraktive Chirurgie

Herausgegeben von
Gerhard K. Lang
Gabriele E. Lang
Thomas Kohnen

Mit Beiträgen von

Al Dwairi R.	Gonnermann J.	Küchle M.	Schmidt-Bacher A. E.
Amiri S.	Guth H.	Lackerbauer C.-A.	Scholt S. K.
Attia M.	Guthoff R.	Langenbacher A.	Schweiger B.
Auffarth G. U.	Hagen P.	Liebing S.	Seidensticker F.
Augustin A. J.	Haritoglou C.	Linz K.	Seitz B.
Aurich H.	Harms H.	Lischka T.	Singh P.
Bartz-Schmidt K. U.	Hassenstein A.	Lohmann C. P.	Son H.
Baumeister M.	Heinzelmann S.	Ludwig K.	Spitzer M. S.
Beck C.	Hengerer F. H.	Maier A.-K. B.	Spyridaki M.
Bertelmann E.	Hirsch J.	Maier M. M.	Stachs O.
Böhringer D.	Höh H.	Maier P. C.	Stiller P.
Brandlhuber U.	Höhn F.	Mayer W. J.	Stoffelns B. M.
Bretthauer G.	Hütz W. W.	Mueller M.	Szurman P.
Breyer D. R. H.	Joussen A. M.	Nagel J. A.	Tandogan T.
Buschschlüter S.	Kahlert C.	Ohrloff C.	Thaler S.
Castello R.	Kampik A.	Petermeier K.	Titke C.
Conrad-Hengerer I.	Kaymak H.	Pham D.-T.	Torun N.
Deuter C.	Khoramnia R.	Rabsilber T. M.	Ulbig M.
Dex A. K.	Klabe K.	Reinhard T.	Viestenz A.
Dick B.	Klamann M.	Remy M.	Wahl B.
Eicken J. von	Klaproth O. K.	Reznicek L.	Walter S.
Eppig T.	Knippschild S.	Rheinschmitt L.	Werschik C.
Erb C.	Koch F.	Rieck P. W.	Wetterwald N.
Fabian E.	Körper N.	Rüping J.	Wilhelm F.
Feucht N.	Kohnen T.	Ryseck I.	Winkler von Mohrenfels C.
Gekeler F.	Kolling G.	Salgado J. P.	Wirbelauer C.
Gengenbach U.	Kook D.	Sanders A.	Wojdat B.
Gerl M.	Koss M. J.	Saygili O.	Wolter-Roessler M.
Gerstmeyer K.	Kotliar K.	Schaefer H.	Wünscher M.
Gieselmann S.	Kretz F.	Schaumberger M.	Yoeruek E.
Gillner M.	Krott R.	Schlötzer-Schrehardt U.	Zimmermann N.
Goetz H.	Krummenauer F.	Schlüter R.	

311 Abbildungen

Georg Thieme Verlag
Stuttgart · New York

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek
Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation
in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliogra-
fische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Ihre Meinung ist uns wichtig! Bitte schreiben Sie uns unter

www.thieme.de/service/feedback.html



Wichtiger Hinweis: Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Werk eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angabe dem Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes entspricht.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. **Jeder Benutzer ist angehalten**, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und gegebenenfalls nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Buch abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. **Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.** Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm etwa auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen.

© 2016 Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstr. 14
70469 Stuttgart
Deutschland
www.thieme.de

Printed in Germany

Umschlaggestaltung: Thieme Verlagsgruppe
Satz: Ziegler und Müller, Kirchentellinsfurt
Druck: aprinta druck GmbH, Wemding

DOI 10.1055/b-004-132220

ISBN 978-3-13-203101-2

1 2 3 4 5 6

Auch erhältlich als E-Book:
eISBN (PDF) 978-3-13-203111-1
eISBN (epub) 978-3-13-203121-0

Geschützte Warennamen (Warenzeichen ®) werden nicht immer besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk, einschließlich aller seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwendung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen oder die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Vorwort

Der Ersatz der menschlichen Linse nach Linsenentfernung (refraktiver Linsenaustausch) beschränkt sich heute nicht nur einfach auf die Korrektur der Aphakie, sondern korrigiert gleichzeitig Refraktionsfehler. Folgerichtig macht man sich beim Stellen der Diagnose „Katarakt“ immer mehr auch Gedanken zum Ausgleich des Refraktionsfehlers. Strebt man mit der Kunstlinsenimplantation neben der Fernkorrektur (Defokus und Astigmatismus) auch eine Korrektur der Alterssichtigkeit an, ist die richtige Auswahl der Kunstlinse und die postoperative Erhebung der Lesefähigkeit von immenser Bedeutung. Wie bei jedem chirurgischen Eingriff werden nach der Vorbereitung zur Operation auch die Betäubungsmöglichkeiten evaluiert. Nachdem noch in den beiden letzten Dekaden die retro- bzw. später die peribulbäre Anästhesie die Methoden der Wahl waren, hat sich bei vielen Ophthalmochirurgen die topische und intrakamerale Anästhesie als Methode der Wahl für den Linseneingriff durchgesetzt. Das pseudophakiebedingte zystoide Makulaödem und die End-

ophthalmitis sind Krankheitsbilder mit aktueller klinischer Bedeutung. Bei der zunehmenden Anzahl von Kunstlinsenimplantationen (in Deutschland mehr als 800 000-mal pro Jahr) und einer deutlich höheren Lebenserwartung steht auch die Langzeitstabilität der IOL im Fokus der Forschung. Dies sind nur einige Themen, die in dem Schlaglicht „Linse, Katarakt und refraktive Chirurgie“ zusammengestellt wurden. Zum Abschluss werden in diesem Werk auch unterschiedliche Möglichkeiten der Refraktionskorrektur, nämlich keratorefraktive und Linsenverfahren, vorgestellt und bewertet.

Ich bin sicher, dass die Lektüre dieser Zusammenstellung im Schlaglicht „Linse, Katarakt und refraktive Chirurgie“ dem Leser neue und aktuelle Erkenntnisse bieten wird.

Frankfurt, im Juli 2016
Thomas Kohnen

Anschriften

Herausgeber

Prof. Dr. med. Gerhard K. **Lang**
Universitätsklinikum Ulm
Klinik für Augenheilkunde
Prittwitzstr. 43
89075 Ulm

Prof. Dr. med. Gabriele E. **Lang**
Universitätsklinikum Ulm
Klinik für Augenheilkunde
Abteilung für Konservative Retinologie
Prittwitzstr. 43
89075 Ulm

Prof. Dr. med. Thomas **Kohnen**
Universitätsklinikum der Johann-Wolfgang-von-Goethe
Universität
Klinik für Augenheilkunde
Theodor-Stern-Kai 7
60596 Frankfurt

Korrespondierende Autoren

Prof. Dr. Albert J. **Augustin**
Städtisches Klinikum Karlsruhe
Augenklinik
Moltkestr. 90
76133 Karlsruhe

Dr. Henning **Aurich**
Vivantes Klinikum Neukölln
Klinik für Augenheilkunde
Rudower Str. 48
12351 Berlin

Prof. Dr. Georg **Bretthauer**
Karlsruher Institut für Technologie
Institut für angewandte Informatik
Kaiserstr. 12
76131 Karlsruhe

PD Dr. med. Alois K. **Dexl**
Universitätsklinikum Salzburg
Klinik für Augenheilkunde
Müllner Hauptstraße 48
5020 SalzburgSa
Österreich

Dr. Timo **Eppig**
Universität des Saarlandes
Institut für experimentelle Ophthalmologie
Kirrberger Str. 100
66424 Homburg

PD Dr. med. Katrin **Gekeler**
Klinikum Stuttgart
Augenklinik am Katharinenhospital
Kriegsbergstr. 60
70174 Stuttgart

Dr. med. Kristian **Gerstmeyer**
Augen-Praxisklinik Minden
Königstr. 120
32427 Minden

PD Dr. med. Johannes **Gonnermann**
Charité - Universitätsmedizin Berlin
Campus Virchow-Klinikum
Klinik für Augenheilkunde
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

Prof. Dr. med. Rudolf **Guthoff**
Universitätsmedizin Rostock
Institut für Biomedizinische Technik
Friedrich-Barnewitz-Str. 4
18119 Rostock

PD Dr. med. habil. Fritz H. **Hengerer**
Universitätsklinikum der Johann-Wolfgang-von-Goethe
Universität
Klinik für Augenheilkunde
Theodor-Stern-Kai 7
60596 Frankfurt

Prof. Dr. med. Helmut **Höh**
Dietrich-Bonhoeffer-Klinikum
Klinik für Augenheilkunde
Salvador-Allende-Str. 30
17036 Neubrandenburg

Dr. Christian **Koch**
Physikalisch-Technische Bundesanstalt
Fachbereich Ultraschall
Bundesallee 100
38116 Braunschweig

Dr. Stephanie **Knippschild**
 Universität Witten/Herdecke
 Fakultät für Gesundheit
 Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie
 Alfred-Herrhausen-Str. 50
 58455 Witten

PD Dr. med. Daniel **Kook**
 Smart Eyes :)
 Lenbachplatz 2a
 80333 München

Dr. med. Florian **Kretz**
 Augenpraxis/-klinik Rheine
 Osnabrücker Str. 233–235
 48429 Rheine

Dr. med. Mathias **Maier**
 Klinikum rechts der Isar
 Augenklinik
 Ismaninger Str. 22
 81675 München

PD Dr. med. Philip Christian **Maier**
 Universitätsklinikum Freiburg
 Klinik für Augenheilkunde
 Killianstr. 5
 79106 Freiburg

PD Dr. med. Wolfgang Johann **Mayer**
 Klinikum der LMU München
 Augenklinik
 Mathildenstr. 8
 80336 München

Jörg André **Nagel**
 Karlsruher Institut für Technologie
 Institut für angewandte Informatik
 Kaiserstr. 12
 76131 Karlsruhe

Dr. med. Katrin **Petermeier**
 Universitätsklinikum Tübingen
 Universitäts-Augenklinik
 Schleichstr. 12–16
 72076 Tübingen

Prof. Dr. med. Duy-Thoai **Pham**
 Vivantes Klinikum Neukölln
 Klinik für Augenheilkunde
 Rudower Str. 48
 12351 Berlin

Prof. Dr. med. Tanja M. **Rabsilber**
 Universitätsklinikum
 Heidelberg Augenklinik
 Im Neuenheimer Feld 400
 69120 Heidelberg

Dr. med. Matthias **Remy**
 Universitätsklinikum der
 Johann-Wolfgang-von-Goethe-Universität
 Klinik für Augenheilkunde
 Theodor-Stern-Kai 7
 60596 Frankfurt

Dipl.-Ing. Liane **Rheinschmitt**
 Hermann-von-Helmholtz-Platz 1
 76344 Eggenstein-Leopoldshafen

Dr. med. Ilona **Ryseck**
 Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
 Hör-, Stimm- und Sprachheilkunde
 Martinistr. 52
 20251 Hamburg

Dr. med. Josefina **Salgado**
 Klinikum rechts der Isar
 Augenklinik
 Ismaninger Str. 22
 81675 München

Dr. Henrik **Schäfer**
 Universitätsklinikum der
 Johann-Wolfgang-von-Goethe-Universität
 Klinik für Augenheilkunde
 Theodor-Stern-Kai 7
 60596 Frankfurt

Dr. med. Annette Elisabeth **Schmidt-Bacher**
 St. Vincentius Krankenhaus
 Augenklinik
 Steinhäuserstr. 18
 76135 Karlsruhe

Dr. med. Florian **Seidensticker**
 Augenärzte Zollenkofen
 Märitgasse 1
 3052 Zollikofen
 Schweiz

PD Dr. med. Bernhard M. **Stoffelns**
 Johannes-Gutenberg-Universität
 Klinik für Augenheilkunde
 Langenbeckstr. 1
 55131 Mainz

Dr. med. Nicolas **Wetterwald**
Augenarztpraxis eyec
Marktgasse 6–8
3011 Bern
Schweiz

Dr. med. Christopher **Wirbelauer**
Vivantes Klinikum Neukölln
Klinik für Neurologie
Rudower Str. 48
12351 Berlin

Barbara **Wojdat**
Waßmannsdorfer Chaussee 1
12355 Berlin

Dr. med. Michael **Wolter-Roessler**
Gemeinschaftspraxis
Bergstr. 2
91207 Lauf

Prof. Dr. med. Efdal **Yörük**
Eberhard-Karls-Universität
Uniklinik Augenheilkunde I
Hornhautbank
Schleichstr. 12–16
72076 Tübingen

Dr. med. Nicole **Zimmermann**
Augenklinik am Wittenbergplatz
Kleiststr. 23-26
10787 Berlin

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	16			
1.1	Was ist oxidativer Stress?	16	1.4	Topische Anästhesie in der Kataraktchirurgie	35
	<i>A. J. Augustin</i>			<i>D.-T. Pham, R. Castello</i>	
1.1.1	Einleitung und Definition.	16	1.4.1	Entwicklung der topischen Anästhesie ...	36
1.1.2	Die Sauerstoffaktivierung und ihre Enzymkatalyse.	17	1.4.2	Pharmakologie und Pharmakokinetik der Lokalanästhetika am vorderen Augenabschnitt.	36
1.1.3	Schutz- und Reparaturmechanismen der Zelle	19	1.4.3	Applikation der topischen, subkonjunktivalen und intrakameralen Anästhesie ...	37
1.1.4	Niedermolekulare Antioxidantien	19	1.4.4	Wirksamkeit und Sicherheit der topischen und intrakameralen Anästhesie	37
1.1.5	Kooperative und synergistische Funktionen von Antioxidantien	20	1.4.5	Konzept und praktische Anwendung der kombinierten topischen plus intrakameraler Anästhesie mit Analgosedierung.	38
1.1.6	Relevante oxidative und antioxidative Prozesse im Sehorgan (ohne Glaukom) ...	21	1.5	Einfluss der Okulopression auf die Vorderkammerdimensionen vor der Kataraktoperation in topischer Anästhesie	42
1.1.7	Ischämie	21		<i>C. Wirbelauer, D. T. Pham</i>	
1.1.8	Diabetische Retinopathie	23	1.5.1	Abkürzung	43
1.1.9	Die altersbedingte Makuladegeneration (AMD)	24	1.5.2	Einleitung	43
1.2	Vorderabschnittsbildgebung – Gegenwart und Zukunft	27	1.5.3	Patienten und Methoden	43
	<i>S. Knippschild, J. Hirsch, F. Krummenauer</i>		1.5.4	Ergebnisse	44
1.3	Metaanalyse zur Schätzung der in klinischen Studien zur Kataraktchirurgie zu erwartenden drop out-Rate	28	1.5.5	Diskussion	45
	<i>S. Knippschild, J. Hirsch, F. Krummenauer</i>				
1.3.1	Einleitung	29			
1.3.2	Material und Methoden	29			
1.3.3	Ergebnisse	30			
1.3.4	Diskussion	31			
1.3.5	Schlussfolgerung	33			
2	Akkommodation	49			
2.1	IOL-Implantation unter dem Aspekt von Presbyopiekorrektur und refraktivem Ergebnis	49	2.3	Individualisierte Presbyopiekorrektur bei der Kataraktoperation: Monovision und Multifokallinsen	61
	<i>O. K. Klaproth, C. Titke, M. Baumeister, T. Kohnen</i>			<i>H. Aurich, D. T. Pham</i>	
2.2	Akkommodative Intraokularlinsen – Grundlagen der klinischen Evaluation und aktuelle Ergebnisse	50	2.3.1	Multifokallinsen	62
	<i>O. K. Klaproth, C. Titke, M. Baumeister, T. Kohnen</i>		2.3.2	Monovision als Alternative	63
2.2.1	Einleitung	51	2.3.3	Aspekte der Patientenauswahl für Multifokallinsen und Monovision; Neuroadaptation	64
2.2.2	Grundlegende Aspekte	51	2.3.4	Dominanz/Suppression	64
2.2.3	Akkommodative Intraokularlinsen.	54	2.3.5	Zusammenfassung	65
2.2.4	Schwierigkeiten und Komplikationen ...	58			
2.2.5	Zusammenfassung	59			

2.4	Energie- und speichereffiziente Berechnung des Akkommodationsbedarfs im Künstlichen Akkommodationssystem	66	2.6	Kapselung eines mechatronischen Systems zur Wiederherstellung der Akkommodationsfähigkeit	78
	<i>J. A. Nagel, C. Beck, H. Harms, P. Stiller, H. Guth, O. Stachs, G. Bretthauer</i>			<i>L. Rheinschmitt, U. Gengenbach, G. Bretthauer</i>	
2.4.1	Einleitung	67	2.6.1	Einleitung	78
2.4.2	Material und Methoden	67	2.6.2	Kapselung des Künstlichen Akkommodationssystems	79
2.4.3	Ergebnisse	70	2.6.3	Diskussion	81
2.4.4	Diskussion	70	2.6.4	Schlussfolgerung	81
2.4.5	Schlussfolgerung	70			
2.5	Ein neues mechatronisches System zur Wiederherstellung der Akkommodationsfähigkeit des menschlichen Auges	72	2.7	Einsatz des Salzburg Reading Desk für die Presbyopie- und Akkommodationsforschung	82
	<i>G. Bretthauer, U. Gengenbach, O. Stachs, R. Guthoff</i>			<i>A. K. Dextl</i>	
2.5.1	Einleitung	72	2.7.1	Einleitung	83
2.5.2	Konzept des künstlichen Akkommodationssystems	72	2.7.2	Logarithmisch skalierte Lesetafeln	83
2.5.3	Ergebnisse	73	2.7.3	Lesedistanz	84
2.5.4	Diskussion	76	2.7.4	Das Salzburg Reading Desk	84
2.5.5	Schlussfolgerung	76	2.7.5	Studienergebnisse	86
			2.7.6	Schlussfolgerung	86
3	Intraokularlinsen	91			
3.1	IOL-Kalkulation nach refraktiver Chirurgie	91	3.3	Berechnung pseudophaker torischer Intraokularlinsen	107
	<i>T. M. Rabsilber, G. U. Auffarth</i>			<i>T. Eppig, A. Viestenz, B. Seitz, A. Langenbacher</i>	
3.1.1	Einleitung	91	3.3.1	Einleitung	108
3.1.2	Möglichkeiten der IOL Berechnung nach Excimer-Laser-Chirurgie der Hornhaut ..	92	3.3.2	Methoden	112
3.1.3	Allgemeine Empfehlungen und Zusammenfassung	95	3.3.3	Ergebnisse	113
			3.3.4	Beispiel 1: Berechnung einer dünnen T-IOL	113
3.2	Berechnung phaker Intraokularlinsen ..	98	3.3.5	Diskussion	114
	<i>T. Eppig, M. Gillner, S. Walter, A. Viestenz, A. Langenbacher</i>		3.3.6	Schlussfolgerung	115
3.2.1	Einleitung	98	3.4	Zuverlässiger UV-Schutz durch Intraokularlinsen – Rationale und Qualitätsanforderungen	117
3.2.2	Typen phaker Intraokularlinsen (pIOL) ...	99		<i>A. J. Augustin</i>	
3.2.3	Messgrößen: Keratometrie, Biometrie und Refraktion	101	3.4.1	Einleitung	118
3.2.4	Präoperative Berechnung einer pIOL für die refraktive Chirurgie	101	3.4.2	Definition der Spektralbereiche des Lichtes	118
3.2.5	Kommerzielle Berechnungshilfen	104	3.4.3	Strahlenbelastung des Auges	118
3.2.6	Diskussion	105	3.4.4	Mechanismen oxidativer Schädigung durch UV-Licht	120
3.2.7	Zusammenfassung	106	3.4.5	Okuläre Schutzmechanismen	121
			3.4.6	Folgen der Kataraktchirurgie und Anforderungen an Intraokularlinsen – theoretische Erwägungen	121

3.4.7	Experimentelle Vergleichsdaten und Belege aus der klinischen Praxis zur Schutzwirkung von UV-Blocker-IOL	122			
3.4.8	Fazit.	123			
3.5	Blaufilter-Intraokularlinsen – derzeitige Datenlage	125			
	<i>A. J. Augustin</i>				
3.5.1	Einführung	126			
3.5.2	Relevante epidemiologische Daten, die gegen die Implantation von Blaufilterlinsen sprechen	129			
3.5.3	Blaufilterlinsen und zirkadianer Rhythmus	129			
3.6	Adjustierung von sphärozyklischen Refraktionsfehlern bei hyperopen Augen: 6 Monatsergebnisse nach Kataraktchirurgie und Implantation einer lichtadjustierbaren Intraokularlinse	134			
	<i>F. H. Hengerer, I. Conrad-Hengerer, W. W. Hütz, B. Dick</i>				
3.6.1	Einleitung	135			
3.6.2	Patienten, Material und Methoden.	135			
3.6.3	Ergebnisse	136			
3.6.4	Diskussion	137			
3.6.5	Schlussfolgerung	139			
3.7	Klinische 6-Monats-Ergebnisse einer Licht-adjustierbaren Linse	140			
	<i>J. P. Salgado, R. Khoramnia, B. Schweiger, C. Lohmann, C. Winkler von Mohrenfels</i>				
3.7.1	Einleitung	141			
3.7.2	Material und Methode	141			
3.7.3	Ergebnisse	143			
3.7.4	Diskussion	144			
3.8	A New IOL with Labeled Accurate Dioptric Powers Reduces the Postoperative Refractive Error	146			
	<i>N. Wetterwald</i>				
3.8.1	Background	146			
3.8.2	Patients and Methods	147			
3.8.3	Results.	147			
3.8.4	Discussion.	149			
3.9	Nahtlose Cerclage mit Skleratunnelfixation	150			
	<i>M. M. Maier, N. Feucht, C. Winkler von Mohrenfels, K. Kotliar, E. Fabian, C. P. Lohmann</i>				
3.9.1	Hintergrund	151			
3.9.2	Material und Methode	151			
3.9.3	Ergebnisse	151			
3.9.4	Diskussion	153			
3.10	Implantation multifokaler Add-on-Intraokularlinsen simultan mit Katarakt-Operation: Ergebnisse einer prospektiven Studie	154			
	<i>M. Wolter-Roessler, M. Kühle</i>				
3.10.1	Einleitung	155			
3.10.2	Patienten und Methoden	155			
3.10.3	Ergebnisse	156			
3.10.4	Diskussion	158			
3.11	Implantation einer additiven Intraokularlinse in den Sulcus ciliaris zur Korrektur eines hochgradigen Astigmatismus nach Triple Procedure	159			
	<i>K. Linz, G. U. Auffarth, F. T. A. Kretz</i>				
3.11.1	Einleitung	160			
3.11.2	Kasuistik	161			
3.11.3	Diskussion	163			
3.11.4	Fazit	163			
3.12	Untersuchung von Zentrierung und Positionsstabilität bei modernen Intraokularlinsen nach Kataraktchirurgie.	165			
	<i>M. Baumeister, T. Kohnen</i>				
3.12.1	Einleitung	165			
3.12.2	Positionierung von Intraokularlinsen.	165			
3.12.3	Methoden zur Bestimmung von Intraokularlinsenzentrierung und -Verkipfung	166			
3.12.4	Ergebnisse von Studien.	167			
3.13	Eintrübung einer hydrophilen Intraokularlinse durch Kalzifikation nach Silikonölchirurgie	171			
	<i>B. M. Stoffelns, H. Goetz</i>				
3.13.1	Hintergrund	171			
3.13.2	Anamnese und Befund	171			
3.13.3	Therapie und Verlauf	172			
3.13.4	Schlussfolgerung	173			
3.14	Vergleich von 4 MICS-Intraokularlinsen im Hinblick auf ihre Neodym:YAG-Laser-Kapsulotomieraten	174			
	<i>M. Spyridaki, H. Höh</i>				
3.14.1	Einleitung	175			
3.14.2	Patienten und Methoden	176			
3.14.3	Ergebnisse	177			
3.14.4	Diskussion	178			

3.15	Refraktiver Linsenaustausch mit Multifokallinse: Gut operiert, und doch unzufrieden	182	3.20	Richtiges Refraktionieren nach Implantation von Multifokal- und presbyopiekorrigierenden Intraokularlinsen	207
	<i>L. Reznicek, A. Kampik, D. Kook, W. J. Mayer</i>			<i>F. T. A. Kretz, K. Linz, M. Mueller, M. Gerl, M. J. Koss, R. H. Gerl, G. U. Auffarth</i>	
3.15.1	Anamnese	182	3.20.1	Einleitung	207
3.15.2	Klinik	183	3.20.2	Defokuskurve	208
3.15.3	Therapie	183	3.20.3	Objektive Refraktionsmessung: Skiaskopie, Autorefraktometrie und Keratometrie	208
3.16	Phake Intraokularlinsenimplantation bei großem Weiß-zu-Weiß-Abstand	184	3.20.4	Subjektive Refraktion: Bichromatischer Test, Jackson-Kreuzzylinder und Sphärenabgleich	209
	<i>U. Brandlhuber, J. Rüping, W. J. Mayer, D. Kook</i>		3.20.5	Wie Fokusfehler vermieden werden	209
3.16.1	Kasuistik	184	3.20.6	Krankheitsbilder, die die Refraktion beeinflussen können	209
3.16.2	Diskussion	186	3.20.7	Schlussfolgerungen	210
3.17	Einfluss einer asphärischen, aberrationskorrigierenden, monofokalen IOL auf die Patientenzufriedenheit im Rahmen der alltäglichen Tätigkeiten: Heidelberger „Daily-Tasks-Evaluation“-Fragebogen	187	3.21	Erstbeschreibung einer nahtfixierten Hinterkammerlinse im Jahre 1954	211
	<i>F. T. A. Kretz, H. Son, S. Liebing, T. Tandogan, G. U. Auffarth</i>			<i>K. Gerstmeyer, S. K. Scholtz, G. U. Auffarth</i>	
3.17.1	Einführung	188	3.21.1	Einleitung	211
3.17.2	Patienten und Methoden	188	3.21.2	Intra- oder extrakapsuläre Operation?	212
3.17.3	Ergebnisse	190	3.21.3	Erstbeschreibung einer nahtfixierten Ridley-Hinterkammerlinse	212
3.17.4	Diskussion	193	3.21.4	Kritische Aspekte aus heutiger Sicht	214
3.17.5	Schlussfolgerung	193	3.21.5	Den operativen Behandlungsoptionen seiner Zeit voraus	214
3.18	Grad der binokularen Pseudoakkommodation mit einer apodisierten, diffraktiven und trifokalen Multifokallinse	195	3.22	Kunstlinsenrübungen nach hinterer lamelläer Keratoplastik	215
	<i>F. T. A. Kretz, M. A. S. Attia, K. Linz, G. U. Auffarth</i>			<i>P. C. Maier, S. Heinzlmann, D. Böhringer, T. Reinhard</i>	
3.18.1	Einleitung	196	3.22.1	Einleitung	216
3.18.2	Methoden	196	3.22.2	Patienten und Methoden	216
3.18.3	Ergebnisse	197	3.22.3	Ergebnisse	217
3.18.4	Diskussion	199	3.22.4	Diskussion	219
3.18.5	Schlussfolgerung	200	3.23	Sekundäre Linsenimplantation	222
3.19	Funktionelle Ergebnisse 1 Jahr nach Implantation einer bitorischen, trifokalen Intraokularlinse	201		<i>K. Gekeler, F. Gekeler</i>	
	<i>F. Höhn, T. Tandogan, D. R. H. Breyer, H. Kaymak, P. Hagen, K. Klabe, M. J. Koss, M. Gerl, G. U. Auffarth, F. T. A. Kretz,</i>		3.23.1	Einleitung	222
3.19.1	Einführung	202	3.23.2	Implantation einer Intraokularlinse in den Sulcus	223
3.19.2	Methoden	202	3.23.3	Implantation einer Vorderkammerlinse	223
3.19.3	Ergebnisse	203	3.23.4	Retropupilläre Implantation einer Irisklauenlinse	224
3.19.4	Diskussion	204	3.23.5	Irisnahtfixierte IOL	225
3.19.5	Schlussfolgerung	205	3.23.6	Sklerale nahtfixierte IOL	227
			3.23.7	Intraskleral fixierte Intraokularlinse	235
			3.23.8	Zusammenfassung	235

4	Hinterkammerlinse	240		
4.1	Langzeiterfahrung mit einer pseudo-akkommodativen Hinterkammerlinse .	240	4.1.3	Ergebnisse
	<i>F. Seidensticker, M. Schaumberger, M. Ulbig, K. Ludwig, A. Kampik, C.-A. Lackerbauer</i>		4.1.4	Diskussion
4.1.1	Einleitung	240		
4.1.2	Methode	241		
5	Irisklauenlinse	248		
5.1	Endothelzellverlust nach retropupillar fixierter Irisklauen-Linse	248	5.1.3	Methoden
	<i>J. Gonnermann, S. Amiri, M. Klamann, A.-K. B. Maier, A. M. Jousseen, P. W. Rieck, N. Torun, E. Bertelmann</i>		5.1.4	Ergebnisse
			5.1.5	Diskussion
			5.1.6	Schlussfolgerung
5.1.1	Einleitung	249		
5.1.2	Patienten	249		
6	Katarakt	254		
6.1	Pathophysiologie der Katarakt-Entwicklung nach Vitrektomie	254	6.3	Kann ein intrasklerales Implantat und/oder die kombinierte Katarakt-OP die Langzeitprognose der Viskokanalostomie beim Glaukom verbessern?
	<i>K. Petermeier, P. Szurman, U. K. Bartz-Schmidt, F. Gekeler</i>			270
6.1.1	Einleitung	255	6.3.1	Einleitung
6.1.2	Häufigkeit und Risikofaktoren	255	6.3.2	Patienten und Methoden
6.1.3	Physiologie und Pathophysiologie der kristallinen Linse	256	6.3.3	Auswertung
6.1.4	Pathophysiologie der Katarakt nach Vitrektomie	258	6.3.4	Ergebnisse
6.1.5	Ansätze zur Prävention	259	6.3.5	Diskussion
6.2	Kombinierte Katarakt- und vitreoretinale Chirurgie	261	6.4	Zusammenhang zwischen der Temperatursteigerung bei der Phakoemulsifikation und den auftretenden Zellschäden am Hornhautendothel
	<i>D. Kook, C. Haritoglou, A. Kampik, T. Kohnen</i>			277
6.2.1	Einleitung	261	6.4.1	Einleitung
6.2.2	Methodik	262	6.4.2	Material und Methoden
6.2.3	Biometrie und Auswahl der Intraokularlinse	262	6.4.3	Ergebnisse
6.2.4	Funktionelle Ergebnisse nach kombinierter versus sequenzieller Chirurgie	263	6.4.4	Diskussion
6.2.5	Intraoperative Komplikationen	263	6.4.5	Schlussfolgerung
6.2.6	Postoperative Komplikationen	264		
6.2.7	Entscheidung über die Vorgehensweise im Einzelfall	266		
6.2.8	Schlussfolgerung	267		

6.5	Rezidivierende Vorderkammer- und Glaskörperblutung nach Kataraktoperation	287	6.7	Kann eine postoperativ beschleunigte Linsentrübung nach einer Pars-plana-Vitrektomie mit Gas als Tamponade durch eine konsequente „Gesicht-nach-unten-Lagerung“ vermieden werden?	295
	<i>M. Remy, A. Sanders, F. H. Hengerer, T. Kohnen</i>			<i>H. Schaefer, R. Al Dwairi, P. Singh, C. Ohrloff, T. Kohnen, F. Koch</i>	
6.5.1	Anamnese	287	6.7.1	Einleitung	296
6.5.2	Befund und Diagnostik	287	6.7.2	Methoden	297
6.5.3	Diagnose	287	6.7.3	Ergebnisse	298
6.5.4	Therapie und Verlauf	287	6.7.4	Diskussion	304
6.5.5	Diskussion	288	6.7.5	Zusammenfassung	304
6.6	Ergebnisse nach Kataraktchirurgie bei Patienten mit Behçet-Erkrankung. ..	290	6.7.6	Ausblick	304
	<i>O. Saygili, P. Szurman, S. Gieselmann, C. Deuter, M. S. Spitzer, S. Thaler, K. U. Bartz-Schmidt, E. Yoeruek</i>		6.8	Hornhautendothelzellichte in Abhängigkeit vom Schweregrad der Pseudoexfoliation	306
6.6.1	Einleitung	290		<i>N. Zimmermann, M. Wünscher, U. Schlötzer-Schrehardt, C. Erb</i>	
6.6.2	Patienten und Methoden	291	6.8.1	Einleitung	307
6.6.3	Ergebnisse	292	6.8.2	Material und Methoden	307
6.6.4	Diskussion	293	6.8.3	Ergebnisse	309
			6.8.4	Diskussion	310
7	Refraktive Chirurgie im Kindesalter	315			
7.1	Pseudophakie bei Kindern – Refraktionsentwicklung nach primärer und sekundärer Intraokularlinsen-Implantation	315	7.2	Zur Messung der objektiven Refraktion in Zykloplegie im Kindesalter mit Skioskopie und automatischer Refraktometrie mit dem Pediatric Autorefractor und dem Retinomax . . .	320
	<i>I. Ryseck, B. Wahl, T. Lischka, A. Hassenstein</i>			<i>A. E. Schmidt-Bacher, C. Kahlert, G. Kolling</i>	
7.1.1	Einleitung	315	7.2.1	Hintergrund	321
7.1.2	Patienten/Material und Methoden	316	7.2.2	Patienten und Methoden	321
7.1.3	Ergebnisse	317	7.2.3	Ergebnisse	322
7.1.4	Diskussion	318	7.2.4	Diskussion	324

Kapitel 1

Einleitung

1.1	Was ist oxidativer Stress?	16
1.2	Vorderabschnittsbildgebung – Gegenwart und Zukunft	27
1.3	Metaanalyse zur Schätzung der in klinischen Studien zur Kataraktchirurgie zu erwartenden drop out-Rate	28
1.4	Topische Anästhesie in der Kataraktchirurgie	35
1.5	Einfluss der Okulopression auf die Vorderkammerdimensionen vor der Kataraktoperation in topischer Anästhesie	42

1 Einleitung

1.1 Was ist oxidativer Stress?

Oxidative Tissue Damage

A. J. Augustin

Augenklinik, Klinikum Karlsruhe

Zusammenfassung

Oxidativer Stress im chemischen Sinne beschreibt den Zustand der oxidativen Überflutung. Heute wird häufig als oxidativer Stress auch jeder Zustand bezeichnet, der mit einer Erhöhung an Oxidantien oder auch einem Mangel an Antioxidantien sowohl im Gesamtorganismus als auch in einem Organkompartiment einhergeht. Vom molekularen Sauerstoff ausgehend werden in entsprechender Umgebung hochreaktive Metabolite generiert, die entweder direkt schädigend wirken oder die Bildung von Sekundärreaktionen ermöglichen, die schließlich zu oxidativen Prozessen führen. Die Zelle hat zahlreiche Mechanismen und Strategien entwickelt, die potenziell toxische Sauerstoffspezies auf verschiedenen Stufen ihrer Entstehung oder ihrer Reaktion mit Biomolekülen hemmen oder blockieren sollen. Zahlreiche Krankheitsbilder werden mit oxidativem Stress in Verbindung gebracht. Das Auge ist im Vergleich zu anderen Organen insofern vermehrt gefährdet, oxidative Schäden zu erleiden, da es permanent mit oxidativen Stimuli umgehen muss. Die biochemische Zusammensetzung der okulären Strukturen ist ein weiterer Faktor, der diese im Vergleich zu anderen Organen vermehrte oxidative Gefährdung ausmacht. Insbesondere die okuläre bzw. die Netzhautischämie, die diabetische Retinopathie sowie die altersbedingte Makuladegeneration und auch das Glaukom werden mit oxidativen Prozessen in Verbindung gebracht. Während bei der Netzhautischämie die klassischen Generierungsmechanismen von Oxidantien von Relevanz sind, gelten diese bei der diabetischen Retinopathie im Hinblick auf die Generierung oxidativer Metabolite mittlerweile eher als Sekundärreaktionen. Hier stehen heute Glykosylierungsprodukte (AGE's) und die auch oxidativ induzierbare Expression von Wachstumsfaktoren im Mittelpunkt. Bei der altersbedingten Makuladegeneration scheinen photodynamische Prozesse (v. a. Typ-2-Reaktion), die von Kindheit an ablaufen und auch durch sichtbares, v. a. blaues Licht unterhalten werden, mitverantwortlich für die Entstehung des Krankheitsbilds zu sein. Zusätzlich kann die Induktion des Gefäßwachstums bzw. die Expression von Wachstumsfaktoren über Entzündungsreaktionen aber auch oxidativ erfolgen.

Abstract

Oxidative stress is defined as an overflow of oxidative metabolites either in the human body or in a compartment of the body. Today this chemical definition has been slightly modified and encompasses an elevation of oxidative metabolites or a relative deficiency of antioxidants. Molecular oxygen is the basis of many highly reactive oxidative species which are able to directly damage or lead to the generation of secondary reactions which then initiate oxidative processes. The cell has established numerous mechanisms and strategies to antagonise those oxidative processes at different steps. Many diseases have been shown to be either related to or even be initiated by oxidative processes. The eye is at high risk to be damaged by oxidative mechanisms. One major reason is its permanent exposition to oxidative stimuli. The biochemical composition of ocular structures, especially that of the retina (unsaturated fatty acids), is an important factor making the eye more susceptible as compared to other organs. Ocular ischaemia, ischaemia or hypoxia of the retina, diabetic retinopathy and glaucoma are important disease entities that are initiated or propagated by oxidative processes. Ischaemic processes lead to classical reactions of the oxidative pathway. This is no longer believed to be the case in diabetic retinopathy. Here, advanced glycation end products (AGE's) and related species are able to induce oxidative reactions and the expression of growth factors. In age-related macular degeneration, photodynamic processes that already occur in childhood are believed to be a major factor contributing to the pathogenesis of the disease process. In addition, the expression of growth factors and new vessel growth can be initiated via inflammatory reactions or oxidative metabolites.

1.1.1 Einleitung und Definition

Oxidativer Stress ist ein heute etwas missverständlich gebrauchter Begriff, der vor etwa 20 Jahren geprägt wurde, um einen Zustand der oxidativen Überflutung zu bezeichnen. Heute wird häufig als oxidativer Stress jeder Zustand bezeichnet, der mit einer Erhöhung an Oxidantien oder auch einem Mangel an Antioxidantien sowohl im Gesamtorganismus als auch in einem Organkompartiment einhergeht.

In den letzten Jahren sind zahlreiche Krankheitsbilder als oxidativ induziert bzw. als mit Oxidationsprozessen zusammenhängend identifiziert worden [40], [48]. Insbesondere gelang es, Zusammenhänge zwischen Entzündungsstoffwechsel, immunologischen Phänomenen und Oxidationsprozessen herzustellen [1], [7]. Hierbei ist die

in ► Tab. 1.1 dargestellte Unterteilung in wesentliche Teilbereiche für das Verständnis sehr hilfreich (► Tab. 1.1).

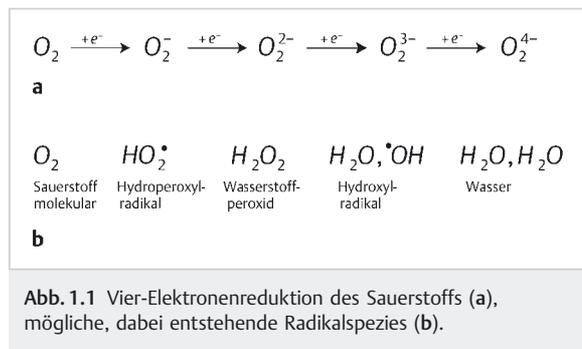
Tab. 1.1 Krankheitsbilder und expositionsbedingte Körperreaktionen, bei denen oxidative Prozesse nachweislich und relevant beteiligt sind.

inadäquate Sauerstoffspannung
– Hyperoxie
– Hypoxie
Gifte und Chemikalien
Drogen
Hypo- und Hypervitaminosen
Seneszenzphänomene
akute Entzündungen
chronische Entzündungen
immunologische Prozesse
Strahlung
Umweltphänomene (z. B. Ozonexposition)

Die Flut an Publikationen zum Thema oxidativer Stress bzw. sauerstoffinduzierte oxidative Phänomene ist nicht mehr zu überblicken, dies insbesondere deswegen, weil ein Großteil an pathogenetischen Prozessen mit oxidativen Phänomenen einhergeht. Die in zahlreichen Publikationen angesprochene Sauerstoffproblematik beruht im Grunde darauf, dass der Sauerstoff als ein für Aerobier lebensnotwendiges Element in seiner originären Form sehr wenig reaktiv ist. Da der Sauerstoff jedoch mit Biomolekülen reagieren muss, ist eine Aktivierung erforderlich. Bei dieser Sauerstoffaktivierung entstehen reaktive Sauerstoffspezies, die nicht nur in der gewünschten Form reaktiv sind, sondern durchaus auch aggressiv oder toxisch sein können. Dies bedeutet, dass die biologische Nutzung des Sauerstoffs im aeroben Organismus eine Gratwanderung darstellt zwischen der Notwendigkeit der Sauerstoffaktivierung und der potenziellen Toxizität dieses Moleküls. Damit wird es klar, dass bestimmte Kompartimente des Körpers stärker und andere weniger stark betroffen sind. Das Verteilersystem (Blutgefäßsystem) ist ebenso stark betroffen wie beispielsweise das Auge, das sowohl mit einem potenziellen sauerstoffaktivierenden Phänomen arbeiten muss (Licht) als auch eine extrem hohe metabolische Aktivität im Lipidstoffwechselfereich an den Tag legt.

1.1.2 Die Sauerstoffaktivierung und ihre Enzymkatalyse

Der Sauerstoff kann in 4 Reduktionsschritten bis zum Wasser reduziert werden (► Abb. 1.1). Dabei entstehen formal einfach-, zweifach-, dreifach- und vierfachreduzierte Sauerstoffmoleküle. Diese Sauerstoffmoleküle sind biophysikalisch in dieser Form in der Regel nicht existent, sondern zu einem großen Teil als Hydroperoxyl-Radikal, als Wasserstoffperoxid, als OH-Radikal oder als Wasser



vorzufinden (► Abb. 1.1). Die gesamte Redoxspanne vom Sauerstoff bis zum Wasser umfasst 815 mV. Vereinfacht dargestellt lässt sich somit sagen, dass eine beträchtliche Energiefreisetzung stattfindet. Typische Enzyme, die die Sauerstoffreduktion katalysieren, sind die Cytochromoxidasen, die 4 Elektronen gleichzeitig auf den Sauerstoff unter Wasserbildung übertragen können. Zahlreiche Oxidasen, die Flavinmononukleotid (FMN) oder Flavin-Adenin-Dinukleotid (FAD) als Coenzyme enthalten, und auch die Xanthinoxidase (XOD) gehören zu den Enzymen, die entweder 1 oder 2 Elektronen auf den Sauerstoff übertragen können. Dabei entsteht Superoxid oder Wasserstoffperoxid. Auf der anderen Seite gibt es Enzyme, die mit Zwischenprodukten der Sauerstoffreduktion durchaus adäquat reagieren können und dabei zur Entgiftung dieser reaktiven Sauerstoffspezies beitragen. Erwähnt werden sollen hier typische Enzyme, die dieser Katalyse nachkommen, wie z. B. die Superoxiddismutasen (SOD), die Katalase und zahlreiche Peroxidasen [6], [37].

Gerade bei der Betrachtung des Sehorgans ist es wichtig zu wissen, dass es neben der chemisch reduktiven Aktivierung des Sauerstoffs auch ein physikalisches Prinzip der Sauerstoffaktivierung gibt: In Anwesenheit bestimmter Farbstoffe (Fotosensibilisatoren) und Licht kann aus dem nahezu unreaktiven Grundzustand des Sauerstoffs (Triplet-Zustand) der sehr reaktive Singulett-Sauerstoff ($^1\Delta G O_2$) entstehen (► Abb. 1.2).

Dieser Singulett-Sauerstoff ist von einer ähnlichen Reaktivität und von einem ähnlichen Schädigungspotenzial wie das oben bereits erwähnte OH-Radikal. Die Prinzipien der Sauerstoffaktivierung kann man demnach wie folgt zusammenfassen:

1. Physikalische Aktivierung zu Singulett-Sauerstoff.
2. Chemisch reduktive Sauerstoffaktivierung unter Bildung von Superoxid (► Abb. 1.2), welches bei saurem pH zum ebenfalls sehr reaktiven Hydroperoxid-Radikal umgewandelt werden kann.

Wasserstoffperoxid kann auf der anderen Seite durch bestimmte Oxidasen oder auch durch Dismutation von Superoxid entstehen. Ferner kann aus dem Wasserstoffperoxid durch katalysierte Ein-Elektronenübertragung das reaktive Hydroxyl-Radikal entstehen. Diese Elektronen-

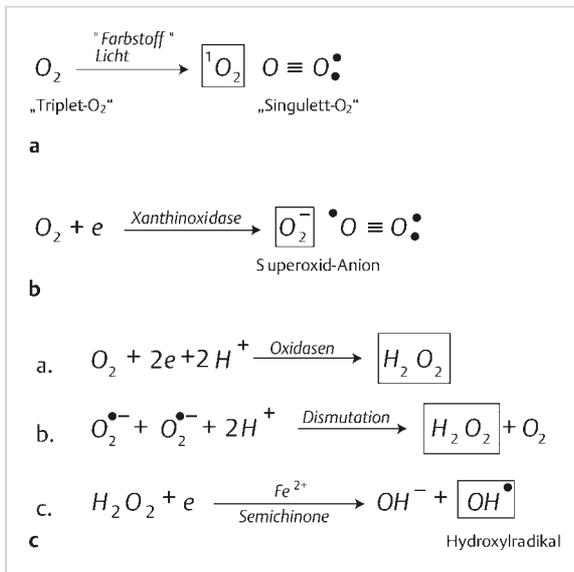


Abb. 1.2 Prinzipien der Sauerstoffaktivierung.

übertragung auf Wasserstoffperoxid wird vor allem durch Übergangsmetallionen und Semichinone katalysiert (► Abb. 1.2).

► Tab. 1.2 gibt die wesentlichen reaktiven Sauerstoffspezies wieder (► Tab. 1.2, nach [17]).

Tab. 1.2 Wichtige reaktive Sauerstoffspezies.

Spezies	Name
O ₂ ⁻	Superoxid oder Hyperoxid
HO ₂ ⁻	Hydroperoxyl
H ₂ O ₂	Wasserstoffperoxid
HO·	Hydroxyl
RO·	R-Oxyl, z. B. Alkoxy
ROO·	R-Dioxy, z. B. Alkyldioxy (Hydroperoxyl)
ROOH	R-Hydroperoxid
¹ ΔgO ₂ (auch ¹ O ₂)	Singulett-Sauerstoff

Um die Ursprungsorte einer oxidativen Überflutung identifizieren zu können, ist es von absoluter Relevanz, die wesentlichen Orte der Sauerstoffaktivierung im Körper zu kennen. Hier sind vor allem mikrosomale und mitochondriale Elektronentransportsysteme zu nennen. Das mikrosomale Elektronentransportsystem hat die Aufgabe, bestimmte aromatische und nicht aromatische Moleküle zu hydroxylieren (P-450-System). Dieses mikrosomale System gilt als besonders kritisch, da es mit zahlreichen toxischen Metaboliten im Stoffwechselweg einhergeht. Die Bedeutung der Sauerstoffaktivierung in den Mitochondrien dient im Wesentlichen der Energiegewinnung. Ohne an dieser Stelle weitere Details zu nennen, soll dennoch erwähnt werden, dass sich toxische Sauerstoffmetabolite über 2 Ebenen auswirken können:

1. direkt durch die Schädigung lebenswichtiger Moleküle, Enzyme und Strukturen,
2. über die Schädigung von Regulatormolekülen.

Gerade die Schädigung von Regulatormolekülen schränkt die Reparaturleistungen der Zelle unter Umständen so dramatisch ein, dass oxidative Prozesse nicht nur Stoffwechselwege beeinflussen, sondern auch die Reparaturleistung von veränderten DNA-Molekülen in der Weise beeinflussen können, dass Entartungen möglich werden [20].

Auf diese eingeschränkten Reparaturleistungen der lebenden aeroben Zelle hat der Organismus reagiert und Mechanismen entwickelt, die dieser eingeschränkten Reparaturleistung entgegenwirken sollen. So werden unter oxidativen Bedingungen (oxidativer Stress) bestimmte Enzyme aktiviert, die die schädigenden Mechanismen außer Kraft setzen sollen.

Im Folgenden soll zunächst die Sauerstoffaktivierung und ihre Interaktion mit anderen Stoffwechselwegen noch etwas genauer beleuchtet werden.

Zu erwähnen sind Leukozyten und Makrophagen ebenso wie bakterielle Elektronentransportketten, die ebenfalls an der Sauerstoffaktivierung beteiligt sind.

Des Weiteren muss unbedingt hervorgehoben werden, dass das Superoxid-Anion-Radikal eine ganz besondere Rolle für die Toxizität von Sauerstoffderivaten spielt. Manche Autoren bezeichnen das Superoxid-Anion-Radikal sogar als Zentralpunkt des oxidativen Stresses. Es entsteht aus der monovalenten Reduktion des Tripletgrundzustands und der anschließenden Dismutation zum Wasserstoff. Interessanterweise dismutiert dieses Molekül spontan zum Wasserstoffperoxid. Unter Enzymkatalyse kann aus dem Superoxid und dem Wasserstoffperoxid auch das Hydroxyl-Radikal entstehen. Unter anderen Bedingungen, z. B. über die Reaktion von unterchloriger Säure und Wasserstoffperoxid, kann Singulett-Sauerstoff als reaktive Spezies entstehen. All diese intermediären Sauerstoffspezies sind zu irgendeinem Zeitpunkt einmal aus dem Superoxid entstanden, oder sie wurden durch Superoxid reduktiv oder oxidativ gebildet. Die Spezies Wasserstoffperoxid, OH-Radikal, Superoxid und Singulett-Sauerstoff sind, wie man heute weiß, beteiligt an Veränderungen der DNA, an Veränderungen von Proteinen und an Veränderungen von Lipiden. Demzufolge können Mutagenität, Karzinogenität, Enzymschädigungen, Membranschädigungen und die Schädigung wesentlicher Organellen letztlich auf diese reaktiven Sauerstoffspezies zurückgeführt werden (► Abb. 1.3, nach [17]).

Die oben erwähnten Regulatormoleküle sind selbst nicht direkt von einer nicht toxischen in eine toxische Form überführt worden. Vielmehr existiert bei einer Schädigung dieser Moleküle ein eingeschränktes Operationsniveau der betroffenen, zu regulierenden Stoffwechselwege. Wie im Folgenden darzustellen sein wird, ist bei oxidativen Schädigungen die Reparaturleistung der Zelle

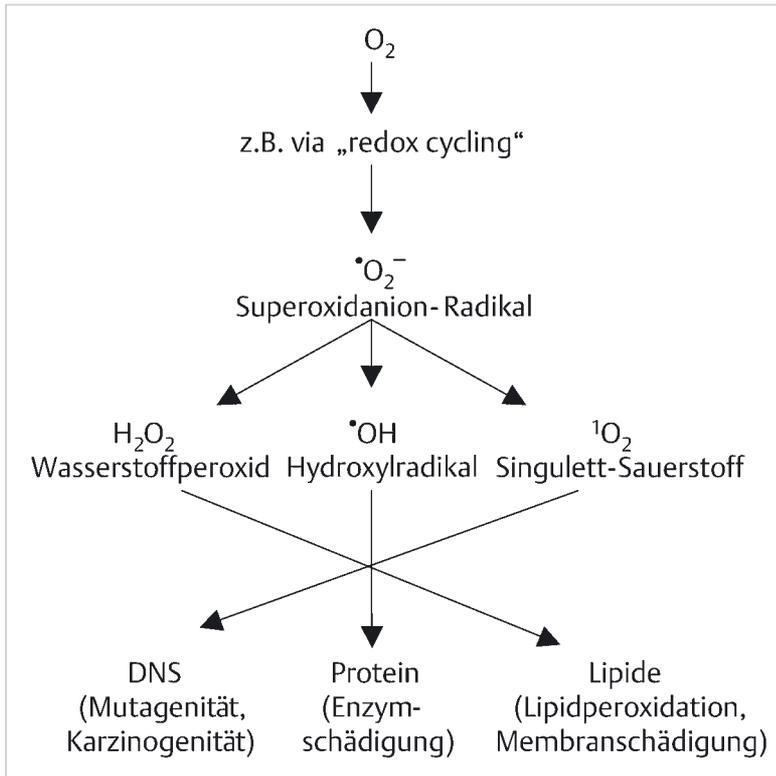


Abb. 1.3 Superoxidationionradikal als Ausgangspunkt und Zentrum oxidativer Schädigungen (nach [17]).

besonderen Herausforderungen ausgesetzt. Ist diese Reparaturleistung über die Veränderung von Regulatormolekülen eingeschränkt, kann es ebenfalls zu den oben angesprochenen Veränderungen kommen.

1.1.3 Schutz- und Reparaturmechanismen der Zelle

Die Zelle hat Mechanismen und Strategien entwickelt, die potenziell toxische Sauerstoffspezies auf verschiedenen Stufen ihrer Entstehung oder ihrer Reaktion mit Biomolekülen hemmen oder blockieren sollen.

Eine solche antioxidative Strategie kann man unterteilen:

1. Kleine Moleküle, die als Radikalfänger fungieren [38], [46].
2. Enzyme, die mit bestimmten aktivierten Sauerstoffspezies reagieren und diese in weniger toxische Verbindungen überführen.
3. Rekonstitutionssysteme (Elektronentransportketten), die Sauerstoffradikalfänger reaktivieren [47].
4. Reparatursysteme, die nach bereits vollzogener Schadenssetzung die Schadstellen reorganisieren (reparieren) und geschädigte Moleküle aus dem Organismus entfernen.

Unter verschiedenen physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen und damit natürlich auch zu ver-

schiedenen Zeitpunkten sind die unterschiedlichen Mechanismen des Oxidationsschutzes wirksam. Folgende wichtige Kriterien werden für eine effektive Schutzwirkung genannt [13]:

1. Der Radikalfänger muss seinen Wirkort bzw. das betreffende zelluläre Kompartiment, in dem freie Radikale produziert werden, permeieren können.
2. Der Radikalfänger muss zur richtigen Zeit an der richtigen Stelle sein, denn die Halblebenszeiten der reaktiven Sauerstoffspezies sind relativ kurz.
3. Das Radikalfängersystem bzw. die Antioxidantien müssen eine im Vergleich zur Schädigungswirkung günstige Reaktionskonstante zweiter Ordnung mit dem freien Radikal aufweisen, um mit der Schädigung in Konkurrenz treten zu können.
4. Der Radikalfänger muss zur richtigen Zeit am richtigen Ort eine geeignete Konzentration erreichen, um eben in der unter drittens aufgeführten Reaktion zweiter Ordnung einen Großteil der schädigenden Radikale abfangen zu können.

1.1.4 Niedermolekulare Antioxidantien

Man kann die oben bereits erwähnten niedermolekularen Antioxidantien einteilen in Tokopherole, Flavonoide, Phenolsäuren und andere pflanzliche Inhaltsstoffe, synthetische phenolische Antioxidantien, aromatische Ami-

ne und Heterozyklen und andere niedermolekulare, besonders für den Säugetierorganismus wichtige Verbindungen. Bei Letzterem ist hervorzuheben, dass unter dieser Rubrik Ascorbinsäure, Glutathion, Harnsäure und Retinsäure zusammengefasst werden. Es ist in dieser kurzen Zusammenfassung nicht möglich, auf alle Antioxidantien im Detail einzugehen. Daher werden exemplarisch einzelne Moleküle etwas detaillierter besprochen. Ein hochinteressantes Molekül im Antioxidationsstoffwechsel ist die Ascorbinsäure, die nicht nur über ihre direkten Radikalfängereigenschaften Bedeutung erlangt hat. Sie dient des Weiteren der Stabilisierung von Eisen, das in zelluläres Ferritin eingebaut wird. Darüber hinaus erhöht sie die Verfügbarkeit von abgelagertem Eisen gegenüber verschiedenen Chelatoren. In einem anderen Zusammenhang ist die Haupteigenschaft der Ascorbinsäure zu nennen: Es werden freie Radikale geradezu ausgelöscht oder oxidierte Metaboliten, wie z. B. Glutathion oder Tokopherol über Ascorbinsäure wieder reduziert.

Bei der Regenerierung von Tocopherol kommt der Ascorbinsäure eine zentrale Funktion zu, wie sie im intermediären Metabolismus für das NADH oder NADPH bekannt ist. Oxidative zelluläre Schädigungen treten letztlich erst dann auf, wenn der Ascorbinsäurepool zu einem beachtlichen Prozentsatz über die Dehydroascorbinsäurestufe hinaus oxidiert worden ist. Somit gehört Ascorbinsäure nicht nur zu den kleinen Molekülen (siehe oben), sondern auch zu den Rekonstitutionssystemen. Im Gegensatz zur Ascorbinsäure, die vor allem im wasserlöslichen, plasmatischen Raum sowohl als direktes Antioxidans als auch als Regenerationsmolekül wirkt, ist das Alpha-Tocopherol ein Radikalfänger, dessen Wirkung im Wesentlichen auf lipophile Membranbereiche beschränkt ist. Das Alpha-Tocopherol durchläuft ähnlich wie Ascorbinsäure mehrere Redoxstufen, wobei diese Redoxstufen bei der Interaktion mit Lipidhydroperoxid und Alkoxy-Radikalen auftreten können. Um ausreichend reagieren zu können, muss Tocopherol sterisch günstig in die Membran eingebaut werden. Es stellt also ein Präventivum dar; nur nach Einbau in die Membran können die ungesättigten Fettsäuren vor einer oxidativen Attacke geschützt werden.

Ein weiteres, für die menschliche Zelle durchaus wichtiges und sehr effektives Antioxidans ist die Harnsäure, die ein guter Quencher („Fänger“) von Singulett-Sauerstoff ist [21]. Mit Ascorbinsäure, Alpha-Tocopherol und Harnsäure (bzw. Urat) steht ein vielseitig verwendbares und beinahe ubiquitär aufzufindendes oxidatives System zur Verfügung, das über die Ascorbinsäure-Dehydrogenase mit dem NADPH- und dem NADH-Pool in Verbindung steht. Die Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase fungiert hier als Schlüsselenzym.

Der Vollständigkeit halber und auch weil diese Moleküle als Nahrungsergänzungsmittel angeboten werden, sollen kurz die Flavonoide besprochen werden. Flavonoide gehören zur Gruppe der Polyphenole und können

ausgezeichnete bzw., abhängig von der Anzahl der Hydroxylgruppen, mittelmäßige Radikalfänger sein. Verschiedene Arbeitsgruppen [28] haben die Wirkungsweise von Flavonoiden auf Xanthinoxidase-abhängige Destruktionseffekte näher studiert. Hierbei konnte die Relevanz dieser Moleküle für den Organismus sehr schön gezeigt werden. Es handelt sich hierbei sowohl um Radikalfängereigenschaften als auch um die direkte Hemmwirkung auf Enzyme. Somit stellen die Flavonoide neben der Tatsache, dass sie zu den niedermolekularen Antioxidantien gehören, auch einen wesentlichen Bestandteil der antioxidativen Strategie in dem Sinne dar, dass sie in den Enzymstoffwechsel (► Abb. 1.4) auf verschiedenste Weise eingreifen können.

Interessanterweise spielen sie auch eine Rolle bei der Hemmung verschiedener Lipoxigenasesysteme, die wiederum eine ganz wesentliche Verbindung zwischen immunologischen Effekten, Entzündungsstoffwechsel und oxidativen Prozessen darstellen (► Abb. 1.5).

In diesem Zusammenhang und der Vollständigkeit halber sind bereits in den 80er-Jahren des letzten Jahrhunderts entdeckte, interessante Phänomene der Tetrazykline zu berichten [62]. Sie scheinen sich nicht nur zur Behandlung verschiedener Formen der Arthritis zu eignen, sondern wirken auch bei verschiedenen anderen infektiös-entzündlichen Erkrankungen hocheffizient. Diese Effekte korrelieren nicht direkt mit dem Keimpektrum. Der Effekt der Tetrazykline wird einem schützenden Effekt der Alpha-1-Antiproteinase zugeschrieben. Dieser Effekt scheint über eine Hemmung der unterchlorigen Säure, eines der stärksten Oxidantien des menschlichen Körpers, bewerkstelligt zu werden (► Abb. 1.5).

1.1.5 Kooperative und synergistische Funktionen von Antioxidantien

Als hochrelevantes, integriertes System, das Bestandteil zahlreicher radikalischer Reparaturmechanismen ist, ist das System aus Vitamin E, Vitamin C und NADH zu nennen. Hier findet man eine Elektronenschaukel vom geschädigten Molekül zu Vitamin E (es entsteht radikalisiertes Vitamin E), zu Vitamin C (es entsteht radikalisiertes Vitamin C), zu NADH (es entsteht NAD.).

NAD wird dann über die bekannten Wege regeneriert. Dieses System spielt insbesondere bei der Lipidperoxidation bzw. deren Antagonisierung eine ganz wichtige Rolle [14].

In ähnlicher Weise wie das Alpha-Tocopherol durch die Ascorbinsäure geschützt wird, wird die Ascorbinsäure wiederum durch Glutathion geschützt.

Als weitere wesentliche Säule der antioxidativen Strategie wurde bereits oben die Enzymkatalyse erwähnt. Diese wesentliche Säule der Entgiftung von reaktiven Sauerstoffspezies wurde im Zusammenhang mit den kleinen Antioxidantien bereits mehrfach angesprochen.

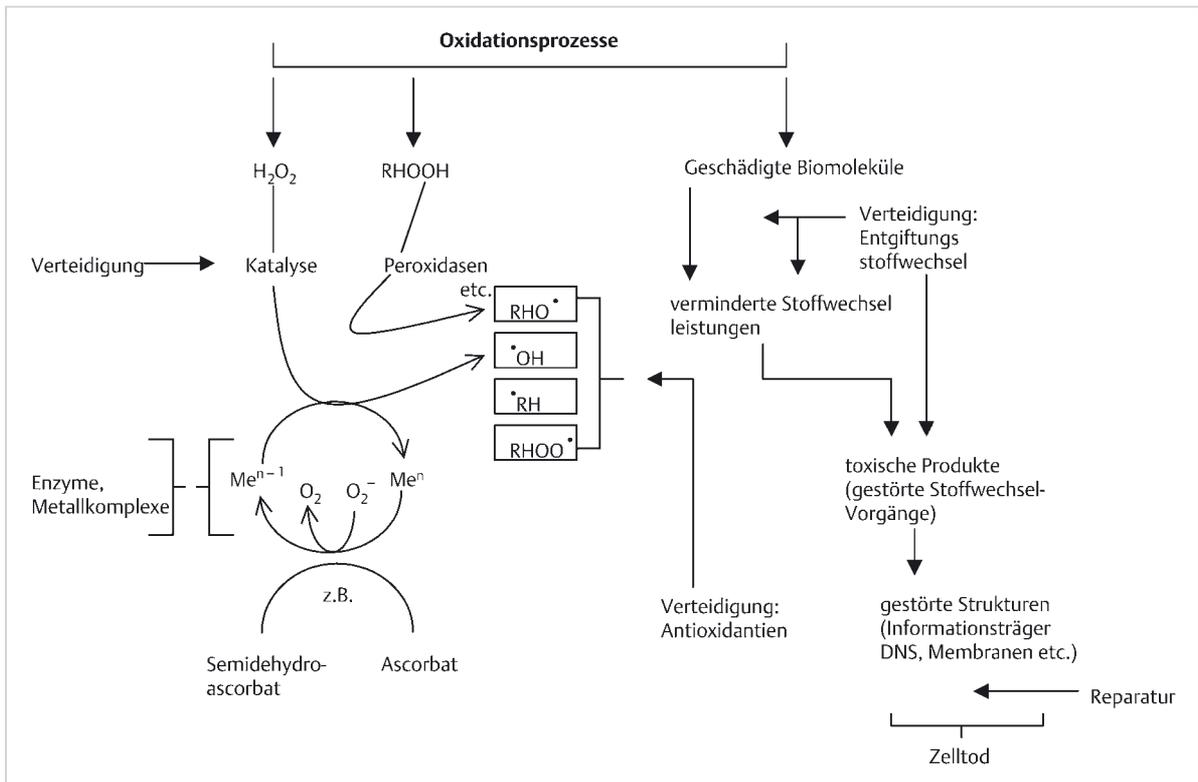


Abb. 1.4 Das antioxidative Entgiftungssystem (nach [17]).

► Abb. 1.6 gibt eine Übersicht über die „einfache“ antioxidative Strategie des Organismus (► Abb. 1.6, nach [17]).

Das sekundäre Sauerstoffentgiftungssystem, also der Abbau geschädigter Moleküle und die Regeneration von Schadstellen ist sicher der komplexeste Teil der antioxidativen Strategie. Er beinhaltet Neusynthesen von irreversibel geschädigten Molekülen sowie die DNA-Reparatur. Während der Abbau und die Reparatur peroxidasegeschädigter Lipidmembranen noch einleuchtend und molekularbiologisch leichter vorstellbar sind, stellt der hochkomplexe Vorgang der DNA-Reparatur den Organismus vor enorme Herausforderungen [58]. Hier stehen wir erst am Anfang der Aufklärung der Reparaturmechanismen, sodass im Rahmen dieser Arbeit nicht detailliert darauf eingegangen werden soll. ► Abb. 1.4 gibt einen schematischen Überblick über das antioxidative Entgiftungssystem (► Abb. 1.4, nach [17]).

1.1.6 Relevante oxidative und antioxidative Prozesse im Sehorgan (ohne Glaukom)

Im Folgenden sollen exemplarisch 3 retinologische Krankheitskomplexe besprochen werden, bei denen oxidativer Stress eine wichtige Rolle spielt. Die Auswahl erfolgte insbesondere auch wegen der Phänomene, die bei

oxidativen Prozessen im Zusammenhang mit dem Glaukom als relevant erachtet werden. Die lichtinduzierten photodynamischen Prozesse bei der Kataraktentstehung sind ausführlich an anderer Stelle besprochen [5].

1.1.7 Ischämie

Oxidative Schäden spielen auch bei akutischämischen Erkrankungen der Netzhaut eine wichtige Rolle [4]. Die bei Verschlüssen des arteriellen Schenkels identifizierten Radikalquellen sind denen der kardialen Ischämie ähnlich (z.B. Xanthinoxidase, eisenabhängige Reaktionen, Entzündungsreaktionen etc.). Wegen der nur extrem kurzen Zeit, in der die Netzhaut eine Sauerstoffminderversorgung toleriert, ist die Erhöhung des Sauerstoffangebots ein sinnvoller therapeutischer Ansatz. Man geht zwar davon aus, dass die Netzhaut nach ischämischen Ereignissen ohnehin meist relativ schnell reperfundiert ist, jedoch aufgrund des sogenannten postischämischen No-reflow-Phänomens (vereinfacht: Vasospastik nach Gefäßverschluss) [52] nur unzureichend mit Sauerstoff versorgt wird. Es existieren bisher keine umfassenderen Arbeiten zur Beteiligung von Sauerstoffradikalen oder zur antioxidativen Therapie bei retinalen Venenverschlüssen, wenngleich die Beteiligung von Entzündungsprozessen bei diesem mehr chronischen Krankheitsbild mittlerweile als er-

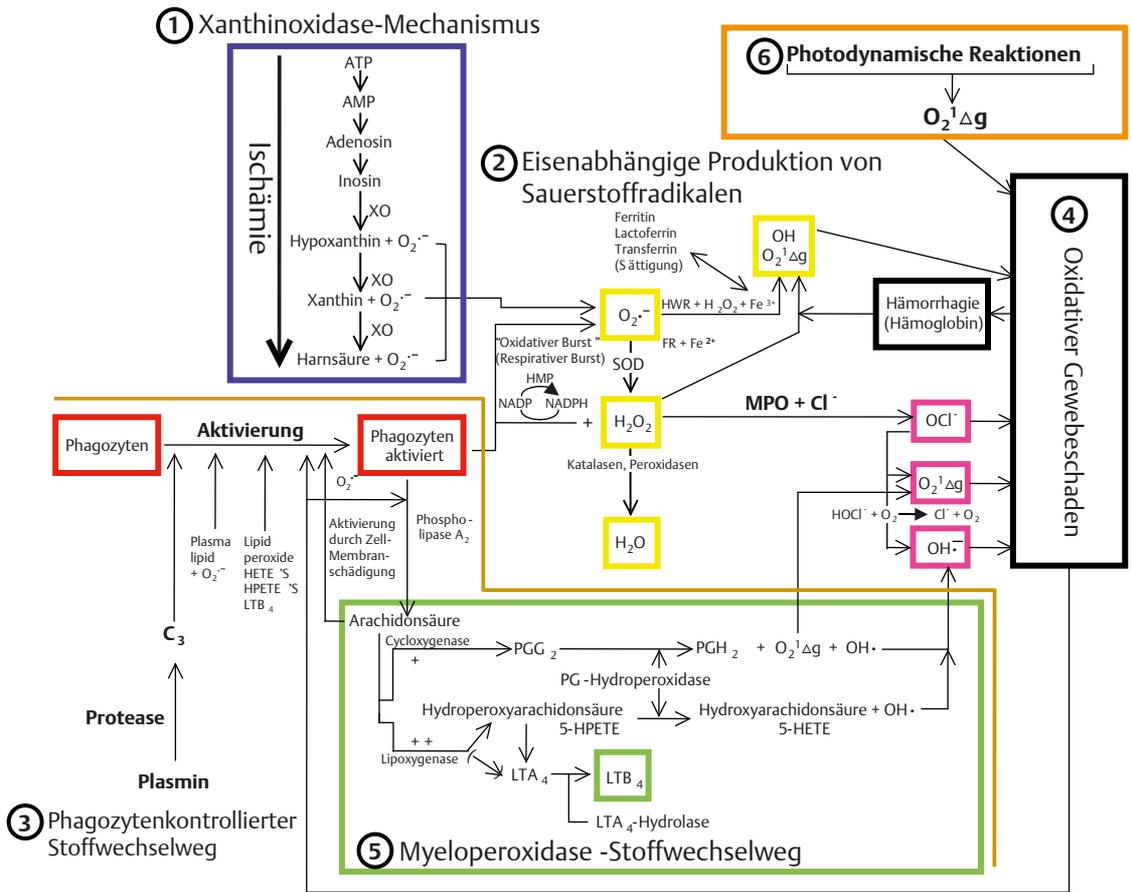
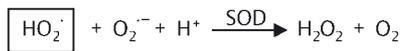


Abb. 1.5 Biochemische Reaktionen, die zu oxidativen Schäden führen können. (1) Ischämie (XO = Xanthinoxidase), hier entstehen freie Radikale beim Abbau energiereicherer Phosphate, da das Enzym XO keine Reduktionsäquivalente, sondern molekularen Sauerstoff reduziert; (2) eisenabhängige Reaktionen (FR = Fenton-Reaktion; HWR = Haber-Weiss-Reaktion) bei einem Eisenüberangebot fungieren auch die Eisenspeicherenzyme als Promotoren eisenabhängiger oxidativer Prozesse; (3) Phagozytenaktivierung (C3 = Komplement C3), durch eine „Feedbackschleife“ wird dieser Prozess selbstunterhaltend; (4) Myeloperoxidasereaktion (MPO = Myeloperoxidase), das Enzym Myeloperoxidase formiert die unterchlorige Säure, das stärkste Oxidans des menschlichen Körpers; (5) Arachidonsäurestoffwechselweg (PG = Prostaglandin; LT = Leukotrien), unter bestimmten Umständen läuft der Cyclooxygenaseweg bevorzugt ab, verschiedene Zwischenprodukte dieses Stoffwechselwegs sind zur Oxidation körpereigener Moleküle befähigt; (6) Photodynamische Reaktionen.

Die Superoxiddismutase (SOD) beschleunigt die Dismutation von O₂⁻ 10 000fach



Die Katalase beseitigt H₂O₂



Die Glutathionperoxidase beseitigt auch org. Peroxide

Kleine „Schutzmoleküle“ wie α-Tocopherol (Vit.E) oder Ascorbinsäure (Vit.C) „fangen“ Sauerstoffradikale

Abb. 1.6 Die einfache antioxidative Strategie. Mittels Superoxiddismutase (SOD) und Katalase (KAT) wird der notwendige Elektronentransfer katalysiert.

wiesen gilt und auch therapeutisch genutzt wird. So bestehen auch gewisse Ähnlichkeiten zu den biochemischen Spät-Veränderungen der proliferativen diabetischen Retinopathie (siehe dort). Neben der Ischämie ist sicherlich auch Eisen (intraretinale Blutungen) ein wesentlicher Schädigungsfaktor.

1.1.8 Diabetische Retinopathie

Die Bedeutung oxidativer Mechanismen bei der Pathogenese der diabetischen Retinopathie gilt als erwiesen. Allerdings ist es bislang nicht gelungen, ein antioxidatives Konzept zu entwickeln. Einerseits wird die Erkrankung wegen der Mangelperfusion zu den chronischen ischämischen Erkrankungen gezählt, andererseits werden Stoffwechselprodukte generiert, die oxidative Reaktionen initiieren bzw. unterhalten können. Hinzu kommt noch der neovaskuläre Stimulus. Man kann also nur wenige Befunde/Erkenntnisse von anderen Organen ableiten. Wichtig bei der Betrachtung ist auch die Erkenntnis, dass oxidative Metabolite direkt und indirekt auch als neovaskulärer Stimulus fungieren können. Seit mehr als 25 Jahren geht man davon aus, dass oxidative Prozesse an der Pathogenese zahlreicher diabetischer Gefäßveränderungen beteiligt sind. Bei den früheren Untersuchungen war es aufgrund des lückenhaften Kenntnisstands nicht möglich, zwischen Ursache und Folge zu unterscheiden [8], [11], [12], [29], [39], [51]. Den Schwerpunkt dieser Betrachtung stellen v.a. diabetische Netzhautveränderungen dar, und hier der mögliche Zusammenhang zwischen oxidativen Prozessen und der Produktion wachstumsfördernder Zytokine, der als Kandidaten für den von Michelson 1948 geforderten Faktor X angesehen wird [42]. Ein weiterer Hinweis auf oxidative Reaktionen im Rahmen des Diabetes mellitus [25], [30], [31], [33], [54] ist die Aktivierung von Thrombozyten mit der Freisetzung von Vasokonstriktoren und konsekutiver Hypoxie und der Initiierung oxidativer Prozesse.

Eine wichtige Rolle spielt auch die Aktivierung von Monozyten mit der Freisetzung der Zytokine Interleukin-1 und Tumor-Nekrose-Faktor-Alpha, die auf Endothelien zytotoxisch wirken. TNF-alpha ist in Proliferationen abhängig von der Aktivität der Erkrankung nachweisbar [2]. Monozyten können außerdem Oxidationsreaktionen initiieren.

Das Ausmaß der Produktion von Peroxidationsprodukten im Rahmen des Diabetes mellitus korreliert positiv mit der Blutzuckereinstellung (glykosyliertes Hämoglobin, HbA_{1c}) [27], [61]. Das bereits erwähnte Ursache-Folge-Problem existiert immer noch. Ist der oxidative Stress beim Diabetes mellitus das Ergebnis einer vermehrten Produktion reaktiver Sauerstoffspezies im Rahmen der Erkrankung, oder resultiert der oxidative Stress zumindest teilweise aus einer verminderten Fähigkeit des Organismus, den oxidativen Stress zu antagonisieren? Für beide Ansätze existieren zahlreiche Hinweise. Eine zentrale

Stellung nimmt die Bildung von Produkten der nicht-enzymatischen Glykosylierung ein. Dies ist ein Stoffwechselweg, dessen Bedeutung erst in jüngster Zeit geklärt wurde. Heute wird zwischen reversiblen, sog. frühen Glykosylierungsprodukten, die zunächst als Schiff-Basen, später als etwas stabilere Ketoamine, sog. Amadori-Produkte, vorliegen und den irreversiblen sog. „advanced Glykosylierungs-Endprodukten“ (AGE) unterschieden. Nur am Rande sei erwähnt, dass AGE auch bei der Pathogenese der altersbedingten Makuladegeneration zunehmend untersucht werden und auch hier eine nicht unwesentliche Bedeutung zu haben scheinen. Da die frühen Glykosylierungsprodukte mit dem Blutzuckerspiegel korrelieren, erreichen sie bei guter Blutzuckereinstellung Normalwerte. Die AGE entstehen durch Dehydratation, Kondensation und molekulare Umlagerungen. Sie binden irreversibel an Proteine und akkumulieren bevorzugt in den Gefäßwänden. Die AGE sind verantwortlich für die Aktivierung von Makrophagen mittels zahlreicher Zytokine, können selbst oxidative Reaktionen induzieren [12], [24] und die Produktion von VEGF steigern [26].

Bei Diabetikern sind einige antioxidative Schutzsysteme vermindert [8], [29], [51]. Die unter hyperglykämischen Bedingungen vermehrt ablaufende Sorbitproduktion mit dem Verbrauch von Reduktionsäquivalenten, die für die Funktion von antioxidativen Schutzmechanismen gebraucht werden, spielt in diesem Zusammenhang eine wichtige Rolle. In einer Pilotuntersuchung konnte gezeigt werden, dass sich bei Diabetikern das Risiko der Entwicklung einer Retinopathie durch eine Vitamin-E-Einnahme statistisch signifikant reduzieren lässt. Zwischen dem antioxidativen Defizit und den erhöhten Blutzuckerspiegeln zeigte sich eine eindeutige Korrelation. Von dieser Arbeitsgruppe wurde ein Antioxidationscore vorgeschlagen, der bei Gesunden 2,7, bei Patienten mit Mikroalbuminurie 1,4 und solchen ohne Nierensymptome 1,7 betrug [19]. In anderen Untersuchungen konnten keine bzw. sogar negative Effekte der Antioxidation gezeigt werden, ein Problem, das grundsätzlich immer auftreten kann. Viele Antioxidantien können unter bestimmten Umständen oder bei entsprechender Dosierung eine prooxidative Wirkung entfalten [41].

Eine wesentliche Frage bleibt: Üben beide Faktoren, VEGF und oxidative Metabolite, oder nur einer von beiden eine Regulationsfunktion aus? Oxidativer Stress reguliert die VEGF-Expression [10], [53], [64]. Dies gilt auch für Glykosylierungsprodukte, die bei Diabetes mellitus vermehrt gebildet werden [26]. Die oxidativ induzierte vermehrte VEGF-Expression kann auch durch Antioxidantien verhindert werden [35]. Auf der anderen Seite existieren zahlreiche Hinweise auf die mögliche Induktion eines oxidativen Schadens durch VEGF. So kann VEGF die Anlagerung von aktivierten Monozyten und Granulozyten an das Gefäßendothel über sog. Adhäsionsmoleküle fördern [59] und möglicherweise über entzündungsabhängige Stoffwechselwege einen oxidativen Schaden

hervorrufen. Zusätzlich besteht die Möglichkeit, dass über aktivierte Granulozyten und Monozyten Kapillarverschlüsse verursacht werden.

Weitere Untersuchungen müssen nun zeigen, welche therapeutischen Ansätze neben der guten Stoffwechselkontrolle, der direkten Beeinflussung durch Angiogenesehemmer und/oder die Antioxidation, sinnvoll sind. Beide Ansätze können sicherlich noch durch eine konsequente Antiinflammation unterstützt werden.

1.1.9 Die altersbedingte Makuladegeneration (AMD)

Exemplarisch soll hier nur der chronische Lichtschaden besprochen werden. Hier spielen photodynamische Reaktionen eine wichtige Rolle. Die bei chronischer Lichtexposition praktisch ausschließlich die Makula betreffende Schädigung erklärt man heute u.a. dadurch, dass das Auge einfallendes Licht immer auf ein Netzhautzentrum fokussiert. Dies geschieht unabhängig davon, ob sich dort auch die Makula befindet oder nicht [67]. Außerdem unterhalten die Pigmente von Zapfen und Stäbchen selbst bestimmte photodynamische Prozesse über die Absorption von Photonenenergie [55], [67]. Für die Rezeptoren der Netzhautperipherie liegen hierzu ausführliche experimentelle Untersuchungen vor. Das Retinal fungiert dort als Photosensibilisator [43], [44], während im Bereich der Makula dem Lipofuszin (s. u.) die wesentliche Bedeutung als Photosensibilisator zukommt. Bei längerer Belichtung kommt es über die bereits angesprochene (s.o.) Typ-2-Reaktion zur Singulett-Sauerstoffbildung [22], [56]. Nach Beleuchtung der Netzhaut mit starken Lichtquellen lassen sich bereits nach relativ kurzer Zeit sowohl histologisch als auch biochemisch Schäden nachweisen [63], [65]. Es existieren neben der Beaver Dam Study weitere fundierte epidemiologische Hinweise, die diesen Sachverhalt untermauern helfen. Eine Übersicht gibt die Arbeit von Evans [18].

Im Linsenkern konnte die lichtinduzierte Produktion von lipofuszinähnlichen Pigmenten zweifelsfrei nachgewiesen werden. Lipofuszinablagerungen finden sich ebenfalls im retinalen Pigmentepithel und sind bereits beim jungen Menschen nachweisbar [66]. Das Fortschreiten der altersbedingten Makuladegeneration (AMD) könnte somit davon abhängen, wie viel Lichtenergie im Laufe des Lebens zum einen für die weitere Lipofuszinproduktion und zum anderen für das Lipofuszin zur direkten Sauerstoffaktivierung zur Verfügung gestellt wird. Für das bessere Verständnis der Pathogenese der AMD durch photodynamische Prozesse sind 4 Faktoren im Zusammenhang zu sehen: Lipofuszin, Melanin, biochemische Adaptation und das Makulapigment [5]. Lipofuszin ist ein potenter Photosensibilisator, der im Laufe des Lebens zunimmt, Melanin und Makulapigment sind Abwehrmechanismen der Netzhaut, die im Laufe des Lebens abnehmen. Das Phänomen der biochemischen Adaptation

beschreibt die Tatsache, dass bei jüngeren Menschen im Bereich der Makula eine erhöhte Konzentration an Antioxidantien und eine erniedrigte Konzentration an einer bestimmten Fettsäure (jeweils im Vergleich zu älteren Menschen) vorliegt. Diese Fettsäure ist aufgrund ihrer Molekularstruktur (vermehrt ungesättigte Bindungen) besonders gefährdet, oxidativ geschädigt zu werden. Die angesprochenen Konzentrationsverschiebungen sind die Grundlage der biochemischen Lichtadaptation [15], [16], [34]. Als physiologische Schutzeinrichtung tauscht der Organismus die anfälligste aus der Gruppe dieser Fettsäuren gegen eine „widerstandsfähigere“ aus. Im Alter sind in diesem besonders lichtexponierten Netzhautbereich die beiden Schutzeinrichtungen (erhöhte Antioxidantienkonzentration, veränderte Fettsäurezusammensetzung) nicht mehr nachweisbar. Allerdings hat sich die Transmissionseigenschaft der Linse im Erwachsenenalter dahingehend verändert, dass energiereiches Licht vermehrt absorbiert wird (s.o.). Der weggefallene Schutzmechanismus wird also durch einen anderen ersetzt [9]. Ein weiterer in diesem Zusammenhang zu sehender Mechanismus ist die inverse Beziehung zwischen Lutein/Zeaxanthin und Linsendichte [23]. Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die altersbedingten Veränderungen der Faktoren Lipofuszin, Melanin, biochemische Adaptation und Makulapigment in das Konzept der Pathogenese der AMD über oxidative Mechanismen passen. Im Folgenden soll kurz auf weitere antioxidative Schutzmechanismen und mögliche therapeutische Ansätze eingegangen werden.

Die relevanten Sauerstoffradikalfänger der menschlichen Netzhaut sollen hier nur kurz erwähnt werden: Superoxiddismutase liegt in höchster Konzentration in den Außensegmenten der Stäbchen vor [50]. Glutathionperoxidase findet sich in der Netzhaut und im retinalen Pigmentepithel [3], während Ascorbatperoxidase, die H_2O_2 reduziert, im retinalen Pigmentepithel und in der Aderhaut nachgewiesen werden konnte [32]. Die Katalaseaktivität im retinalen Pigmentepithel ist im Vergleich zu anderen okulären Geweben am höchsten und nimmt mit zunehmendem Alter deutlich ab [36]. Die Vitamine C und E sind im Glaskörper und in den Lipidmembranen der Photorezeptoraußensegmente in hohen Konzentrationen vorhanden [45], [49], [57], [60]. Offenbar können die genannten Schutzmechanismen trotz ihrer hohen Konzentration einen über das physiologische Maß hinausgehenden bzw. lang dauernden oxidativen Schaden nicht verhindern [67] und stellen vermutlich, wie bei den Pflanzen, den adäquaten Schutzmechanismus eines Organs dar, dessen physiologischer Stimulus – Licht – eine schädigende Wirkung ausübt. Eine Supplementierung ist daher nicht nur wegen der bereits vorliegenden hohen Spiegel problematisch, sondern birgt auch das Risiko nicht genau vorhersehbarer systemischer Nebenwirkungen.

► Abb. 1.5 versucht einen sicherlich unvollständigen Überblick über den derzeitigen Kenntnisstand und die wesentlichen Zusammenhänge verschiedener Reaktionswege bei oxidativen Schäden des Auges zu geben (► Abb. 1.5, nach [5]).

Interessenkonflikt

Nein.

Literatur

- [1] *Albano E, Vidali M.* Immune mechanisms in alcoholic liver disease. *Genes Nutr* 2009; Oct 7: Epub ahead of print
- [2] *Armstrong D, Augustin AJ, Spengler R et al.* Detection of vascular endothelial growth factor (VEGF) and tumor necrosis factor alpha (TNF α) in epiretinal membranes of proliferative diabetic retinopathy, proliferative vitreoretinopathy and macular pucker. *Ophthalmologica* 1998; 212: 410–414
- [3] *Atalla LR, Sevastian A, Rao NA.* Immunohistochemical localization of glutathione peroxidase in ocular tissue. *Curr Eye Res* 1988; 7: 1023–1027
- [4] *Augustin AJ, Spitznas M, Koch F et al.* Effects of artificial blood substitutes and vitamin E on ischemia induced retinal oxidative tissue damage. *Exp Eye Res* 1998; 66: 19–24
- [5] *Augustin AJ, Dick HB, Offermann I et al.* Bedeutung oxidativer Mechanismen bei Erkrankungen der Netzhaut. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2002; 219: 631–643
- [6] *Battin EE, Brumaghim JL.* Antioxidant activity of sulfur and selenium: a review of reactive oxygen species scavenging, glutathione peroxidase, and metal-binding antioxidant mechanisms. *Cell Biochem Biophys* 2009; 55: 1–23
- [7] *Baur A, Harrer T, Peukert M et al.* Alphalipoic acid is an effective inhibitor of human immunodeficiency virus (HIV-1) replication. *Klin Wochenschr* 1991; 69: 722–724
- [8] *Baynes JW.* Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes* 1991; 40: 405–412
- [9] *Boulton M, Rozanowska M, Rozanowski B.* Retinal photodamage. *J Photochem Photobiol* 2001; 64: 144–161
- [10] *Brauchle M, Funk JO, Kind P et al.* Ultraviolet B and H₂O₂ are potent inducers of vascular endothelial growth factor expression in cultured keratinocytes. *J Biol Chem* 1996; 271: 21 793–21 797
- [11] *Brownlee M, Lerman A.* The biochemistry of the complications of diabetes mellitus. *Ann Rev Biochem* 1981; 50: 385–432
- [12] *Brownlee M, Ceramie A, Vlassara H.* Advanced glycosylation end-products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med* 1988; 318: 1315–1321
- [13] *Cheeseman KH, Slater TF.* An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull* 1993; 49: 481–93
- [14] *Costagliola C, Menzione M.* Effect of vitamin E on the oxidative state of glutathione in plasma. *Clin Physiol Biochem* 1990; 8: 140–143
- [15] *De La Paz MA, Anderson RE.* Lipid peroxidation in rod outer segments. *Invest Ophthalm Vis Sci* 1992a; 33: 2091–2096
- [16] *De La Paz MA, Anderson RE.* Region and age dependent variation in susceptibility of the human retina to lipid peroxidation. *Invest Ophthalm Vis Sci* 1992b; 33: 3 497–3 499
- [17] *Elstner EF.* Der Sauerstoff. Biochemie, Biologie, Medizin. BI-Wissenschaftsverlag, 1990
- [18] *Evans JR.* Risk factors for age-related macular degeneration. *Progress Ret and Eye Res* 2001; 20: 227–253
- [19] *FASEB Meeting Report.* Anti-oxidants may reduce retinopathy risk for diabetes. *Cataract & Refractive Surgery Euro Times* 1998; May–June: 29
- [20] *Forte A, Finicelli M, Grossi M et al.* DNA damage and repair in a model of rat vascular injury. *Clin Sci* 2009; Oct 5: Epub ahead of print
- [21] *Grootveld M, Halliwell B, Moorhouse CP.* Action of uric acid, allopurinol and oxypurinol on the myeloperoxidase-derived oxidant hypochlorous acid. *Free Rad Res Comms* 1987; 4: 69–76
- [22] *Ham WT, Mueller HA, Ruffolo JJ et al.* Basic mechanisms underlying the production of photochemical lesions in the mammalian retina. *Curr Eye Res* 1984; 3: 165–174
- [23] *Hammond BR, Wooten BR, Snodderly DM.* Density of the human crystalline lens is related to the macular pigment carotenoids, lutein and zeaxanthin. *Optom Vis Sci* 1997; 74: 499–504
- [24] *Handa JT, Reiser KM, Matsunaga H et al.* The advanced glycation end-product pentosidine induces the expression of PDGF-B in human retinal pigment epithelial cells. *Exp Eye Res* 1998; 66: 411–419
- [25] *Hiramatsu K, Arimori S.* Increased superoxide production by mononuclear cells of patients with hypertriglyceridemia and diabetes. *Diabetes* 1988; 37: 832–837
- [26] *Hirata C, Nakano K, Nakamura N.* Advanced glycation end products induce expression of vascular endothelial growth factor by retinal Muller cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 236: 712–715
- [27] *Jain SK.* Hyperglycemia can cause membrane lipid peroxidation and osmotic fragility in human and red blood cells. *J Biol Chem* 1989; 264: 21 340–21 345
- [28] *Janisch KM, Milde J, Schempp H et al.* Vitamin C, vitamin E and flavonoids. *Dev Ophthalmol* 2005; 38: 59–69
- [29] *Jennings PE, Barnett AH.* New approaches to the pathogenesis and treatment of diabetic microangiopathy. *Diabet Med* 1988; 5: 111–117
- [30] *Karpen CW, Pritchard KA, Arnold JH.* Restoration of prostacyclin/thromboxane A balance in the diabetic rat. Influence of dietary vitamin E. *Diabetes* 1982; 31: 947–951
- [31] *Karpen CW, Cataland S, D'Doriso TM et al.* Production of 12-HETE and vitamin E status in patients of type I human diabetic subjects. *Diabetes* 1985; 34: 526–531
- [32] *Kaul K, Lamm KW, Fong T et al.* Ascorbate peroxidase in bovine retinal pigment epithelium and choroid. *Curr Eye Res* 1988; 7: 675–679
- [33] *Kitahara L, Eyre HJ, Lynch R et al.* Metabolic activity of diabetic monocytes. *Diabetes* 1980; 29: 251–256
- [34] *van Kuijk FJGM, Buck P.* Fatty acid composition of the human macula and peripheral retina. *Invest Ophthalm Vis Sci* 1992; 33: 3 493–3 496
- [35] *Kuroki M, Voest EE, Amano S et al.* Reactive oxygen intermediates increase vascular endothelial growth factor expression in vitro and in vivo. *J Clin Invest* 1996; 98: 1667–1675
- [36] *Liles MR, Newsome DA, Oliver PD.* Antioxidant enzymes in the aging human retinal pigment epithelium. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 1285–1288
- [37] *Loscalzo J, Voetsch B, Liao R et al.* Genetic determinants of vascular oxidant stress and endothelial dysfunction. *Congest Heart Fail* 2005; 11: 73–79
- [38] *Lynch MA.* Lipoic acid confers protection against oxidative injury in non-neuronal and neuronal tissue. *Nutritional Neuroscience* 2001; 4: 4419–438
- [39] *Lyons TJ.* Oxidised low density lipoproteins: a role in the pathogenesis of atherosclerosis in diabetes. *Diabet Med* 1991; 8: 411–419
- [40] *Maritim AC, Sanders RA, Watkins 3rd JB.* Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review. *J Biochem Mol Toxicol* 2003; 17: 24–38
- [41] *Mayer-Davis EJ, Bell RA, Reboussin BA et al.* Antioxidant nutrient intake and diabetic retinopathy. The San Luis Valley diabetes study. *Ophthalmology* 1998; 105: 2264–2270
- [42] *Michelson IC.* The mode of development of the vascular system of the retina, with some observations on its significance for certain retinal disease. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1948; 68: 137–180
- [43] *Noell WK, Albrecht R.* Irreversible effects of visible light on the retina: Role of vitamin A. *Science* 1971; 172: 76–80
- [44] *Noell WK.* Possible mechanisms of photoreceptor damage by light in mammalian eyes. *Vision Res* 1980; 20: 1163–1171
- [45] *Organisciak DT, Wang HM, Kou AL.* Ascorbate and glutathione levels in the developing normal and dystrophic rat retina: effect of intense light exposure. *Curr Eye Res* 1984; 3: 257–267

- [46] Packer L, Tritschler HJ, Wessel K. Neuroprotection by the metabolic antioxidant α -lipoic acid. *Free Radical Biology & Medicine* 1997; 22: 359–378
- [47] Packer L, Colman C. The Antioxidant Miracle, In: John Wiley and Sons (Hrsg). New York, 1999
- [48] Perez-Gracia E, Blanco R, Carmona M et al. Oxidative stress damage and oxidative stress responses in the choroid plexus in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 2009; 118: 497–504
- [49] Persad S, Menon IA, Basu PK et al. Phototoxicity of chlorpromazine on retinal pigment epithelial cells. *Curr Eye Res* 1988; 7: 1–9
- [50] Rao NA, Thaete LG, Delmage JM et al. Superoxide dismutase in ocular structures. *Invest Ophth Vis Sci* 1985; 26: 1778–1781
- [51] Rösen P, Oestreich R, Tschöpe D. Vitamin and diabetes. *Fat Science and Technology* 1991; 93: 425–431
- [52] Rolfsen ML, Davis WR. Cerebral function during cardiac arrest. *Crit Care Med* 1989; 17: 183–292
- [53] Ruef J, Hu ZY, Yin LY et al. Induction of vascular endothelial growth factor in balloon injured baboon arteries. A novel role for reactive oxygen species in atherosclerosis. *Circ Res* 1997; 81: 24–33
- [54] Schroder S, Palinski W, Schmid-Schonbein GW. Activated monocytes and granulocytes, capillary nonperfusion, and neovascularization in diabetic retinopathy. *Am J Pathol* 1991; 139: 81–100
- [55] Shaban H, Richter C. A2E and blue light in the retina: The paradigm of age-related macular degeneration. *Biol Chem* 2002; 383: 537–545
- [56] Shvedova AA, Alekseeva OM, Kuliev LY et al. Damage of photoreceptor membrane lipids and proteins induced by photosensitized generation of singlet oxygen. *Curr Eye Res* 1982; 2: 683–689
- [57] Stephens RJ, Negi DS, Short SM et al. Vitamin E distribution in ocular tissues following longterm dietary depletion and supplementation as determined by microdissection and gas chromatography mass spectrometry. *Exp Eye Res* 1988; 47: 237–245
- [58] Szaflik JP, Janik-Papis K, Synowiec E et al. DNA damage and repair in age-related macular degeneration. *Mutat Res* 2009; 669: 169–176
- [59] Tolentino MJ, Miller JW, Gragoudas ES et al. Intravitreal injections of vascular endothelial growth factor produce retinal ischemia and microangiopathy in an adult primate. *Ophthalmology* 1996; 103: 1820–1828
- [60] Tso MOM, Woodford BJ, Lamm KW. Distribution of ascorbate in normal primate retina and after photic injury: a biochemical, morphological correlated study. *Curr Eye Res* 1984; 3: 181–191
- [61] Uzel N, Sivas A, Uysal M et al. Erythrocyte lipid peroxidation and glutathione peroxidase activities in patients with diabetes mellitus. *Horm Metab Res* 1987; 19: 89–90
- [62] Wasil M, Halliwell B, Moorhouse CP. Scavenging of hypochlorous acid by tetracycline, rifampicin and some other antibiotics: a possible antioxidant action of rifampicin and tetracycline? *Biochem Pharmacol* 1988; 37: 775–778
- [63] Wiegand RD, Giusto NM, Rapp LM et al. Evidence for rod outer segment lipid peroxidation following constant illumination of the rat retina. *Invest Ophth Vis Sci* 1983; 24: 1433–1435
- [64] Wright PS, Loudy DE, Cross Doersen DE et al. Quantitation of vascular endothelial growth factor mRNA levels in human breast tumors and metastatic lymph nodes. *Exp Mol Pathol* 1997; 64: 41–51
- [65] Yamashita H, Horie K, Yamamoto T et al. Light induced retinal damage in mice. *Retina* 1992; 12: 59–66
- [66] Young RW. Pathophysiology of age related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 1987; 31: 291–306
- [67] Young RW. Solar radiation and age related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 1988; 32: 252–269

eingereicht 3.11.2009
akzeptiert 25.12.2009

Schlüsselwörter

- oxidativer Gewebeschaden
- Sauerstoff
- Antioxidantien
- Diabetes mellitus
- altersbedingte Makuladegeneration

Key words

- oxidative tissue damage
- oxygen
- anti-oxidants
- diabetes
- age-related macular degeneration

Quellenangaben

DOI <http://doi.org/10.1055/s-0029-1245125>
Klin Monatsbl Augenheilkd 2010; 227: 90–98
© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York ·
ISSN 0023-2165

Die PDF-Dateien der Originalpublikationen finden Sie unter diesem Link: eref.thieme.de/9783132031012. Bitte schalten Sie das Buch in der eRef zuvor mit dem Zugangscode frei, den Sie im vorderen Buchdeckel finden. Rufen Sie dann die PDFs über die Druckfunktion ab. Beachten Sie außerdem die Originalpublikationen in den jeweiligen Fachzeitschriften.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Albert J. Augustin
Augenklinik, Klinikum Karlsruhe
Moltkestraße 90
76133 Karlsruhe
Tel.: + + 49/7 21/9 74 20 01
Fax: + + 49/7 21/9 74 20 09

1.2 Vorderabschnittsbildgebung – Gegenwart und Zukunft

Anterior Segment Imaging – Present and Future

Nachdem wir im letzten Themenheft „Neue Technologien“ im Dezember 2010 aus dem Bereich der Mikrosystemtechnik über neue intelligente Implantate in der Augenheilkunde berichteten, stellen wir in dieser Ausgabe innovative Entwicklungen aus der Vorderabschnittsbildgebung vor. Wie auch in der Mikrosystemtechnik basieren die vorliegenden Arbeiten auf einer intensiven Zusammenarbeit mehrerer wissenschaftlicher Fachrichtungen, denn Multidisziplinarität bildet eine wesentliche Grundlage zur Innovation. Ausgehend von etablierten Methoden der klinischen Praxis werden in diesem Themenheft einige zukunftssträchtige Lösungsansätze für die Vorderabschnittsbildgebung in ihrer Komplexität aufgezeigt.

Die Scheimpflugfotografie leistet bereits seit den 90er-Jahren wertvolle Dienste in der klinischen Diagnostik. Zunehmend etabliert sich hier das Vorderabschnitts-OCT als laserbasierte Technologie. Inwieweit diese Technologien als komplementär oder konkurrierend anzusehen sind, wird im Beitrag von A. Langenbacher und Kollegen anhand anschaulicher Beispiele dargestellt.

Die konfokale Laserscanning-Mikroskopie ermöglicht eine In-vivo-Hornhautmikroskopie über die Auflösung der konventionellen Spaltlampenmikroskopie hinaus. Die zunehmende Verbreitung dieser relativ spezialisierten Technologie hat zu einem breiten Anwendungsspektrum in der experimentellen Augenheilkunde geführt. Die Beiträge von B. Köhler vom Karlsruher Institut für Technologie und A. Zhivov aus der Universitätsaugenklinik Rostock zeigen Entwicklungsschritte und die Anwendung dieser jungen Technologie bei der quantitativen Analyse der kornealen Nervenfaserverstrukturen auf. Hier scheint sich herauszukristallisieren, dass dieses Fenster zum peripheren Nervensystem zukünftig als nicht invasive Methode für eine Analyse verschiedenster neurodegenerativer Erkrankungen genutzt werden kann.

Die Magnetresonanztomografie ist ein seit Jahren etabliertes Verfahren in der medizinischen Bildgebung mit den Vorteilen eines sehr hohen Weichteilkontrasts ohne Strahlenbelastung. Im Novemberheft der Klinischen Monatsblätter für Augenheilkunde wurde bereits über den Nutzen der Magnetresonanztomografie in der neuroophthalmologischen Diagnostik berichtet. Weiterhin findet die Magnetresonanztomografie aktuell Anwendung bei der Beurteilung der Orbita und im Rahmen der Sehbahndiagnostik. Die zunehmende Verfügbarkeit von Ultrahochfeldscannern legt jedoch auch eine intraokulare Anwendung dieser Methode nahe. S. Langner und Kollegen vom Institut für Diagnostische Radiologie und Neuroradiologie der Universität Greifswald zeigen in ihrem Beitrag die Möglichkeiten der intraokularen MR-Mikroskopie auf.

Im Beitrag der Arbeitsgruppe von Prof. H. Stolz vom Institut für Physik der Universität Rostock wird die Anwendung der sogenannten Brillouin-Spektroskopie in der Augenheilkunde vorgestellt. Hierbei handelt es sich um ein nicht invasives Verfahren zur Bestimmung der rheologischen Eigenschaften von Gewebe. Auch wenn sich dieses Verfahren noch in einem frühen experimentellen Stadium befindet, scheint dies ein vielversprechender Ansatz zu sein, biomechanische Eigenschaften nicht invasiv optisch bestimmen zu können. Hinsichtlich der aktuellen Presbyopieforschung eröffnen sich damit neue Möglichkeiten, die biomechanischen Eigenschaften intraokularer Kompartimente insbesondere der Schichten der menschlichen Linse zu bestimmen.

Bildgebende Diagnostik hat das Ziel, die mit den „Sinnen“ wahrnehmbaren Informationen über einen Befund oder ein Krankheitsbild zu erweitern. Dabei werden nicht sicht- oder tastbare Befunde durch die Anwendung physikalischer Methoden erfasst. Die Augenheilkunde verfügt gegenwärtig bereits über ein breites apparatives Spektrum dieser Technologien. Aufgrund der raschen Entwicklung von neuen physikalischen Methoden, beispielsweise in der Biophotonik, werden Bildgebungsmethoden in der Zukunft immer sensitiver werden und einen noch höheren Stellenwert sowohl in der Wissenschaft als auch im klinischen Alltag einnehmen. Dabei können diese Methoden dem Arzt nicht die klinische Entscheidung abnehmen, sie jedoch zunehmend erleichtern. Inwieweit diese Methoden aus dem wissenschaftlichen Status heraus eine Verbreitung in der klinischen Routinediagnostik erfahren, bleibt abzuwarten.

Quellenangaben

DOI <http://doi.org/10.1055/s-0031-1281948>

Klin Monatsbl Augenheilkd 2011; 228: 1051

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York ·

ISSN 0023-2165

Die PDF-Dateien der Originalpublikationen finden Sie unter diesem Link: eref.thieme.de/9783132031012.

Bitte schalten Sie das Buch in der eRef zuvor mit dem Zugangscode frei, den Sie im vorderen Buchdeckel finden. Rufen Sie dann die PDFs über die Druckfunktion ab. Beachten Sie außerdem die Originalpublikationen in den jeweiligen Fachzeitschriften.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Rudolf F. Guthoff

Universität Rostock

Medizinische Fakultät

Augenklinik

Doberaner Str. 140

18057 Rostock

Tel.: ++49/3 81/49 4 85 01

Fax: ++49/3 81/49 4 85 02

PD Dr. rer. nat. Oliver Stachs

Universität Rostock
Medizinische Fakultät
Augenklinik
Doberaner Str. 140
18057 Rostock
Tel.: + + 49/381/4 94 85 66
Fax: + + 49/381/4 94 85 02

1.3 Metaanalyse zur Schätzung der in klinischen Studien zur Kataraktchirurgie zu erwartenden Drop-out-Rate

Metaanalysis to Estimate the Expected Drop Out-Rates Reported in Clinical Trials on Cataract Surgery

S. Knippschild, J. Hirsch, F. Krummenauer

Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie,
Fakultät für Gesundheit der Universität Witten/Herdecke

Zusammenfassung

Zielsetzung: Eine realistische Fallzahlplanung ist die Grundlage für signifikante Ergebnisse in klinischen Studien und beinhaltet den Einbezug der zu erwartenden drop out-Rate. Diese muss in Anlehnung an bereits durchgeführte Studien geschätzt werden, wodurch über- oder unterschätzte Fallzahlen entstehen können. In dieser Metaanalyse wurden drop out-Raten aus Studienberichten zur Kataraktchirurgie geschätzt, um diese als Grundlage für zukünftige Studienplanungen zur Verfügung zu stellen.

Methode: Die Datensammlung erfolgte als Vollerhebung aller prospektiven und auch retrospektiven Studienberichte aus 5 Fachzeitschriften der Jahrgänge 2002–2012. Hierbei wurde die Anzahl der Studienteilnehmer bei Nachuntersuchungen 3, 6, 12 und 24 Monate nach Rekrutierung dokumentiert. Als primärer Endpunkt der Metaanalyse wurde die berichtete drop out-Rate nach 6 Monaten festgelegt und mittels Studien-weiser 95 % Konfidenzintervalle zur jeweils berichteten Rate sowie über alle Studien hinweg mittels eines 95 %-Konfidenzintervalls zur medianen Rate geschätzt. Die Schätzung der drop out-Raten erfolgte ferner stratifiziert nach Designspezifika der berichteten Studien.

Ergebnisse: Es zeigte sich ein Anstieg der medianen drop out-Rate innerhalb von 24 Monaten in prospektiven randomisierten Studien zur Kataraktchirurgie von im Median 4 % nach 3 Monaten auf 17 % nach 24 Monaten; für die

6-monatige drop out-Rate ergab sich eine mediane berichtete Rate von 3 % (95 %-Konfidenzintervall 0 %; 14 %).

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass in randomisierten klinischen Studien zur Kataraktchirurgie die angenommene drop out-Rate im Rahmen der Fallzahlplanung nicht selten als zu hoch erwartet wird, die resultierenden Studien also nicht selten zu groß dimensioniert werden mit entsprechenden ethischen und ökonomischen Konsequenzen. Die drop out-Rate ist bei einer halbjährigen Nachbeobachtungsdauer in randomisierten Studien zur Kataraktchirurgie im Median mit 5 % und entlang des hier sondierten Publikationsspektrums geringer als 15 % zu erwarten.

Abstract

Background: A realistic sample size calculation is crucial to achieve significant results in clinical trials. As an expected drop out-rate has to be included in the sample size calculation, current practice consists in the presumption of drop out-rates published in previous similar investigations. This approach may, however, result in severely over- or under-estimated sample sizes. Therefore this meta-analysis sought to aggregate the drop out-rates from published clinical trial reports on cataract surgery to derive a quantitative suggestion for the planning of future clinical trials.

Methods: The data collection was a complete review of all prospective and retrospective studies in five journals of the years 2002–2012; trial-wise recall rates of subjects at follow-up 3, 6, 12, and 24 months after recruitment were documented. The primary endpoint of the meta-analysis was the reported drop out-rates after 6 months. 95 % confidence intervals were calculated for each trial, respectively; a median drop out-rate was estimated including its 95 % confidence interval. The dropoutrate estimates were furthermore stratified by design characteristics of the reported studies.

Results: For randomised clinical trials on cataract surgery, the median drop out-rate increased during the follow-up period of 24 months from 4 % at three months to 17 % at 24 months after recruitment; for the six-month drop out-rate a median drop-out rate of 3 % (95 % CI 0 %; 14 %) was estimated.

Conclusion: Drop out-rates in sample size calculations for clinical trials on cataract surgery were found to be over-estimated in general, ending up in the calculation of overly large patient numbers and thereby in both ethical and economic consequences. For randomised clinical trials on cataract surgery the median drop out-rate can

be expected to be 5 % during a six-month follow-up and may rise up to 15 % during a 12-month trial period.

1.3.1 Einleitung

Klinische Studien sind ein wichtiges Instrument, um den medizinischen Erkenntnisgewinn voran zu bringen. Deren Planung, Durchführung, Dokumentation und Berichterstattung unterliegt dabei der „Verordnung über die Anwendung der Guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen“ („Good Clinical Practice“ [GCP-V]) (vgl. GCP-V [2004]) [1]. In den Richtlinien „Guideline For Good Clinical Practice“ E6 (vgl. CPMP/ICH/135/95) 89 [2] und E9 „Statistical Principles for Clinical Trials“ [3] wird dabei insbesondere die Vorgehensweise bei der Planung und Auswertung einer klinischen Studie aus statistischer Sicht konkretisiert und eine genaue Dokumentation über die Anzahl im Verlauf einbezogener Studienteilnehmer gefordert.

Hierbei wird auf die Notwendigkeit einer realistischen Fallzahlplanung hingewiesen, sodass Teilnehmerzahlen eingeschlossen werden, die einerseits groß genug sind, um die gestellte Frage zum primären Endpunkt als statistisch signifikant beantworten zu können, zugleich aber auch nicht mehr Patienten als notwendig zu dieser Signifikanzprüfung rekrutieren müssen. Hierbei ist die zu rekrutierende Fallzahl als Summe der berechneten Fallzahl und dem Anteil der Patienten, die erwartbar im Studienverlauf für die Auswertung entfallen, zu kalkulieren: Selbst bei stringenter Studienführung und exzellenter Betreuung der Studienpatienten durch Prüfärzte und Studienassistenten ist ein gewisser Anteil von Drop-outs, z. B. durch Versterben der Patienten während der Nachbeobachtungsdauer, durch Umzüge oder auch schlichtweg studienspezifische Vorkommnisse wie schwerwiegende Erkrankungen jenseits der Studienindikation, niemals auszuschließen. Die Fallzahlplanung – und damit die Grundlage ihrer Votierung durch Ethikkommissionen und Überwachungsbehörden – muss also im Vorfeld Informationen zum erwartbaren Raster von Drop-outs einbringen können [4].

Zusätzlich besteht neben der GCP-Verordnung und den geltenden Leitlinien durch das CONSORT-Statement („Consolidated Standards of Reporting Trials“: Gemeinsame Standards für die Beschreibung von Studien) eine Empfehlung zur Dokumentation von Daten in Studienberichten) als inzwischen faktisch verbindliche Grundlage zur Berichterstattung von klinischen Studien. Hierdurch soll die Qualität der Berichterstattung in klinischen, randomisierten Studien verbessert werden (Moher et al., 2004), indem Transparenz zur Genese der faktisch ausgewerteten Patientenzahl gegenüber der Zahl initial zur Rekrutierung angesprochener respektive eingeschlossener Patientenzahl gewährt wird [5]. Mithilfe einer Check-

liste und eines Flussdiagramms, in dem die Anzahl der Studienteilnehmer im Verlauf darzustellen sind, wird zur lückenlosen Dokumentation angeleitet.

Trotz der geltenden Leitlinien und der Empfehlung durch das CONSORT-Statement sind der Literatur jedoch bis zum heutigen Zeitpunkt keine Angaben zur erwartenden drop out-Rate für klinische Studien verschiedener Indikationsbereiche zu entnehmen, sodass die zu addierende drop out-Rate geschätzt werden muss. Hierfür orientieren sich die Studienleitungen meist an bereits durchgeführten Untersuchungen mit ähnlicher Fragestellung und ähnlichem Studiendesign, womit das Risiko massiver Über- oder Unterschätzungen der zu erwartenden Drop-outs im Verlauf einer klinischen Studie zwangsläufig gegeben ist. Die Folge kann eine sowohl aus ethischer als auch ökonomischer Perspektive kritische Fallzahlvorgabe sein: Werden unnötig viele Patienten in einer Studie randomisiert, wird ein gewisser Anteil der Studienpatienten der unterlegenen Therapieoption zugeführt, obwohl diese schon hätte als signifikant belegt werden können. Werden zu wenige Patienten eingeschlossen, kann die Studie einen möglicherweise relevanten Unterschied zwischen Therapien nicht als signifikant belegen. In beiden Fällen müsste sowohl aus ethischer als auch ökonomischer Perspektive der Studienleitung der Vorwurf nicht sachgerechter Planung bereitet werden.

Vor diesem Hintergrund war es das Ziel der vorliegenden Untersuchung, auf Basis bereits publizierter Studienberichte für die Modellindikation „Kataraktchirurgie“ mittels einer Metaanalyse die Größenordnung der im Studienverlauf zu erwartenden drop out-Raten zu schätzen und der ophthalmologischen Kommunität für künftige Studienplanungen bereitzustellen.

1.3.2 Material und Methoden

Für die Schätzung der drop out-Raten in klinischen Studien zur Kataraktchirurgie wurde eine quantitative Metaanalyse durchgeführt. Die Datenerhebung erfolgte als Vollerhebung in sämtlichen publizierten Studienberichten aus 5 ophthalmologischen Fachzeitschriften (Ophthalmology, Archives of Ophthalmology, Cataract & Refractive Surgery, British Journal of Ophthalmology, American Journal of Ophthalmology) jeweils in den Jahrgängen 2002 bis 2012. Die obigen 5 Zeitschriften wurden im Vorfeld der Untersuchung im Konsens einer Arbeitsgruppe zweier methodisch und zweier augenärztlich berufserfahrener Ansprechpartner ausgewählt, um eine hinreichende Bandbreite klinischer Studien zur Kataraktchirurgie in der Metaanalyse sicherstellen zu können. Zugleich wurde vom üblichen methodischen Vorgehen einer Metaanalyse – der elektronisch oder händisch basierten Suche von Artikeln entlang vordefinierter Stichworte – abgewichen, um eine Suchstrategie nach einem methodischen Studiencharakteristikum, hier der drop out-Rate, zu ermöglichen. Die händische Vollerhebung in Zeit-

schriften mit relevantem Impact-Faktor im betrachteten 10-jährigen Publikationszeitraum schien somit als Strategie zielgerichteter und offensichtlich für die Auffindung relevanter Artikel sensitiver.

Grundlage der Datensammlung bildeten alle Studienberichte, die mindestens eine Nachbeobachtungsdauer von 3 Monaten berichteten und prospektiv randomisiert durchgeführt waren; dokumentiert wurden berichtete oder aus den berichteten Angaben ableitbare drop out-Raten zu den Zeitpunkten 3, 6, 12 und 24 Monate nach Studieneinschluss.

Die in die Metaanalyse eingeschlossenen Studien wurden ferner entlang ihres Designs klassiert (prospektiv/retrospektiv sowie randomisiert/nicht randomisiert). Hierbei wurde das Kollektiv der „methodisch hochwertigen Studien“ definiert, welches ausschließlich prospektive randomisierte Publikationen einschließt, denen ein Patientengut ohne ophthalmologische Komorbidität mit prognostischer Relevanz für das Operationsergebnis (etwa einer simultanen Glaukomerkrankung neben der Studienindikation „Katarakt“) zugrunde lag. Diese Studien wurden bei Konzeption der Metaanalyse als besonders aussagekräftig für die angestrebte Zielsetzung angesehen.

Als primärer Endpunkt der Metaanalyse wurde die berichtete drop out-Rate nach 6 Monaten festgelegt und mittels Studienweiser 95%-Konfidenzintervalle zur jeweils berichteten Rate sowie über alle Studien hinweg mittels eines 95%-Konfidenzintervalle zur medianen Rate geschätzt. Die Schätzung der drop out-Raten erfolgte ferner stratifiziert nach Designspezifika der berichteten Studien. Sämtliche Auswertungen erfolgten mittels der Software SPSS® (Version 21.0 für Windows®).

1.3.3 Ergebnisse

Die Vollerhebung bot ein Gesamtkollektiv von 1045 Studienberichten aus den 5 sondierten Zeitschriften. Konkret ergab die Recherche 275 (27%) retrospektive und 735 (73%) prospektive Studien, wobei 348 (35%) prospektiv randomisiert und 387 (38%) prospektiv nicht randomisiert vorlagen. Hierbei ergaben sich auch 11 randomisier-

te Studien, deren Design für die vorliegende Fragestellung jedoch als retrospektiv implementiert klassiert wurde, da in diesen Studien aus einer initial prospektiv randomisiert implementierten Studie a posteriori eine unabhängige 2. Fragestellung auf Basis eines Teilkollektivs der zuvor randomisierten Studienpatienten generiert wurde. Dem oben eingeführten „methodisch hochwertigen“ Studienkollektiv konnten aus dieser Berichtmenge insgesamt 188 Studien (19% des Gesamtkollektivs) zugeordnet werden (► Tab. 1.3).

Primäre Fragestellung

Es zeigte sich ein Anstieg der medianen drop out-Rate innerhalb von 24 Monaten in prospektiven randomisierten Studien zur Kataraktchirurgie von im Median 4% nach 3 Monaten auf 17% nach 24 Monaten. Für den primären Endpunkt der Metaanalyse, die 6-monatige drop out-Rate in Studien zur Kataraktchirurgie, ergab sich für prospektive randomisierte klinische Studien eine mediane berichtete Rate von 3% (95%-Konfidenzintervall 0%; 14%). ► Abb. 1.7 zeigt die entsprechende Verteilung der berichteten 6-monatigen drop out-Raten.

Abhängigkeit vom Studiendesign

► Tab. 1.4 zeigt die medianen 6-monatigen drop out-Raten der jeweiligen Teilkollektive retrospektiver, prospektiver randomisierter, prospektiver nicht randomisierter und im oben eingeführten Sinne für die Fragestellung „methodisch hochwertiger“ Studien. Hier zeigte sich in retrospektiven Studien eine mediane drop out-Rate von 0% (Quartilspanne 0–10%) mit 95%-Konfidenzintervall von 0–9%. Für prospektive nicht randomisierte Studien lag diese bei 0% (Quartilspanne 0–7%, 95%-Konfidenzintervall 0–0%). Für das Kollektiv „methodisch hochwertiger“ Studien zeigte sich hingegen nach 6-monatiger Studienlaufzeit eine mediane drop out-Rate von 5% mit einer Quartilspanne von 0–17% und einem 95%-Konfidenzintervall von 2–11%.

Tab. 1.3 Absolute und relative Häufigkeiten der in die Metaanalyse zur drop out-Rate nach Kataraktchirurgie einbezogenen Studienberichte, stratifiziert nach deren Studiendesign (prospektive/retrospektive Studie, bei prospektiven Studien zudem randomisiert/nicht randomisiert).

	Studiendesign	randomisiert	nicht randomisiert	gesamt
Kataraktchirurgie	prospektiv	348	387	735 (73%)
	retrospektiv	11	264	275 (27%)

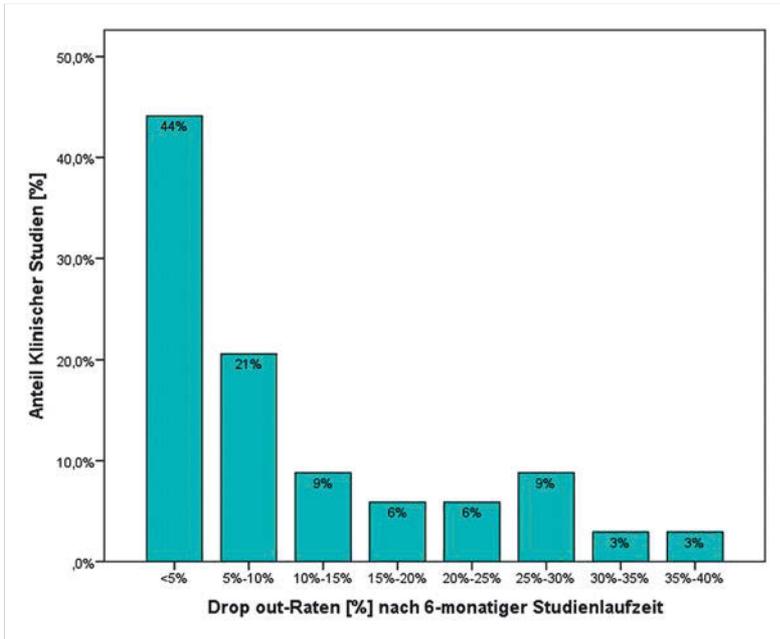


Abb. 1.7 Verteilung von in randomisierten klinischen Studien zur Kataraktchirurgie berichteten 6-monatigen drop out-Raten in Klassen von jeweils 5% (Publikationszeitraum 2002–2012 in 5 ausgewählten anglo-amerikanischen Fachzeitschriften).

Tab. 1.4 Charakteristika der Verteilung in Studienberichten zur Kataraktchirurgie berichteter drop out-Raten [%] (Mediane sowie Quartile [%] nebst 95 %-Konfidenzintervall [%] der medianen berichteten Rate) für prospektive randomisierte (RCT), prospektive nicht randomisierte (N-RCT), retrospektive und als „methodisch hochwertig“ klassierte Studien (prospektive RCTs mit Rekrutierungsschemata unter Ausschluss von Komorbiditäten mit prognostischer Relevanz für das Operationsergebnis), stratifiziert nach 3-, 6-, 12- und 24-monatiger Nachbeobachtungsdauer.

Studiendesign		Anzahl der Studien	3 Monate [%] Median (Q 1–Q 3) [KI 95 %]	6 Monate [%] Median (Q 1–Q 3) [KI 95 %]	12 Monate [%] Median (Q 1–Q 3) [KI 95 %]	24 Monate [%] Median (Q 1–Q 3) [KI 95 %]
prospektiv	RCT	87/46/52/28	4 (0; 9) [0; 7]	3 (0; 14) [0; 6]	15 (5; 23) [11; 20]	17 (8; 28) [10; 25]
	N-RCT	68/62/40/9	0 (0; 10) [0; 0]	0 (0; 7) [0; 0]	1 (0; 12) [0; 8]	28 (6; 50) [0; 61]
retrospektiv		26/24/31/8	0 (0; 0) [0; 0]	0 (0; 10) [0; 9]	0 (0; 8) [0; 13]	42 (8; 55) [7; 57]
„methodisch hochwertig“		75/34/43/21	5 (0; 12) [2; 8]	5 (0; 17) [2; 11]	19 (11; 24) [13; 22]	22 (10; 32) [11; 29]

Zeitlicher Verlauf der drop out-Rate

Weiterhin ist ▶ Tab. 1.4 der Verlauf der medianen drop out-Raten nach 3-, 6-, 12- und 24-monatiger Nachbeobachtungsdauer in Studien zur Kataraktchirurgie zu entnehmen. Für retrospektive Studien zeigte sich ein Anstieg der medianen drop out-Rate von 0% nach 3 Monaten auf 42% nach 2 Jahren (95%-Konfidenzintervalle [0–0%] respektive [7–57%]), für prospektive randomisierte Studien von 4 auf 17% (95%-Konfidenzintervalle [0–7%] respektive [10–25%]). Im Kollektiv der für diese Fragestellung als „methodisch hochwertig“ definierten Studien ergab sich ferner ein Anstieg der medianen berichteten drop

out-Rate von 5% nach 3 Monaten auf 22% nach 2 Jahren (95%-Konfidenzintervalle [2–8%] respektive [11–29%]).

1.3.4 Diskussion

Nicht nur für die Darstellung der Ergebnisse, sondern auch für die Methodik einer klinischen Studie wird in der GCP-Verordnung, den Leitlinien E6 und E9 der ICH-GCP ICH und dem CONSORT-Statement eine qualitativ hochwertige Dokumentation gefordert. Dies erfordert nicht zuletzt auch eine transparente Legitimation zur zugrunde liegenden Fallzahl einer Studie. Dabei basiert die Kalkula-

tion der notwendigen Patientenzahl insbesondere auf den zuvor in die Studienplanung eingebrachten Angaben zur Effektstärke (etwa dem Inzidenzunterschied zwischen 2 Therapiealternativen im primären klinischen Endpunkt der Studie). Erst nach einer möglichst exakten Planung dieser in die Auswertung einzubringenden „Netto-Patientenzahl“ erfolgt in einem weiteren Schritt die Addition der zu erwartenden drop out-Rate, um einer ungewollten Reduktion der auswertbaren Patientenzahl während der Studienlaufzeit Rechnung zu tragen. Hierbei ist freilich zu unterstellen, dass die in den ersten Planungsschritt eingebrachten Annahmen über die Effektstärke sinnvoll gewählt sind; nur unter dieser Voraussetzung ist eine Patientenrekrutierung entlang der angestrebten Fallzahl und der darauf basierenden Drop-out-Korrektur legitim.

Üblicherweise sollte im Methodikabschnitt einer jeden publizierten Studie eine entsprechende Information zur Fallzahlplanung und der darin enthaltenen, angenommenen drop out-Rate dokumentiert werden. Es zeigte sich jedoch im Verlauf der Literatursichtung, dass lediglich in 2% aller sondierten Volltextpublikationen eine vor Studienbeginn angenommene zu erwartende drop out-Rate im Rahmen der Fallzahlplanung dokumentiert wurde. Hierbei lagen die von den Autoren berichteten angenommenen Studienabbruchraten zwischen 3% [6] und 52% [7]. Die faktisch in diesen beiden Studien erzielten drop out-Raten betragen hingegen 15% respektive 7% (nach einer Studienlaufzeit von 6 Wochen). Die Vorgabe der erwarteten drop out-Rate erfolgt also offensichtlich nicht entlang einheitlicher Standards und entbehrt nicht selten eines Realitätsbezugs mit offenkundiger ökonomischer und ethischer Konsequenz für Studienpatienten und -leitung. Um eine konkrete und evidenzbasierte Empfehlung für Fallzahlplanungen in klinischen Studien zur Kataraktchirurgie zu geben, wurde in dieser Metaanalyse eine Schätzung der drop out-Rate für prospektive und retrospektive Studien vorgenommen. Hierbei stellten Studien, die im retrospektiven Design durchgeführt wurden, einen Sonderfall im Hinblick auf die zu erwartende drop out-Rate dar, denn die Studienteilnehmer werden „retrospektiv“ rekrutiert, weshalb per Konzeption eine Vollständigkeit von 100% über eine definierte Studienlaufzeit erzielt wurde (irrespektive der Frage, wie viele Patienten im Vorfeld hierfür sondiert und erfolglos kontaktiert werden mussten).

Für prospektive randomisierte Studien konnte eine mediane drop out-Rate von 3% nach einer Studienlaufzeit von 6 Monaten ermittelt werden, während sich eine geringere drop out-Rate von 0% für prospektive nicht randomisierte Studien ergab: Möglicherweise besteht in nicht randomisierten klinischen Studien patientenseitig durch das Wissen um die in jedem Fall sichere („vermeintlich“) aktive Therapiegabe eine höhere Compliance gegenüber Patienten in randomisierten Studien, die – im offenen Studiendesign – wissen oder – im maskierten

Studiendesign – befürchten müssen, einer nicht wirk-samen Placebotherapie zugeführt worden zu sein.

Im Kollektiv der für die vorliegende Fragestellung als „methodisch hochwertig“ klassierten Studien zeigte sich nach einer Laufzeit von 6 Monaten eine mediane drop out-Rate von 5%. Analog zu den Ergebnissen des Kollektivs aller prospektiven randomisierten Studien zeigte sich ein Anstieg der medianen drop out-Rate im zeitlichen Verlauf von 5 auf 22% innerhalb einer 2-jährigen Nachuntersuchungsdauer. Zu allen Studienlaufzeiten zeigte sich für diese Studien im Median eine höhere drop out-Rate als im Kollektiv sämtlicher prospektiver randomisierter Studien (vgl. auch ► Abb. 1.7 und ► Abb. 1.8). Es kann also hypothetisiert werden, dass frühere respektive häufigere Studienabbrüche auf der Auswahl der Studienteilnehmer ohne Vorerkrankungen in diesem Kollektiv beruhen: Die Kataraktchirurgie ist inzwischen ein Routineeingriff, mit geringem Risikoprofil und sehr zeitnaher Wahrnehmung der Wirksamkeit für den Patienten – üblicherweise schon wenige Tage nach dem Eingriff. Folglich könnte die kontinuierliche Teilnahme an mehrmonatig nachbeobachtenden Studien einer reduzierten Motivation unterliegen, wenn ausschließlich eine Katarakt vorlag. Der gänzlich wiederhergestellte Gesundheitszustand des Patienten suggeriert, dass eine augenärztliche Kontrolle über mehrere Termine hinweg im Langzeitverlauf nicht mehr notwendig sei, wodurch die Motivation für die Belange der Studie auch bei initial hoher Teilnahmebereitschaft schwinden wird. Lag jedoch neben der initialen Indikation zur Kataraktchirurgie eine parallele Erkrankung vor, wie ein Glaukom oder eine altersbedingte Makuladegeneration, wird alleine durch das Wissen um deren weiteres Bestehen und mögliches Fortschreiten die Bereitschaft zur Wahrnehmung angebotener Untersuchungstermine in einem Studienzentrum in hohem Maße vorliegen. Die deutlich höheren medianen drop out-Raten im Kollektiv der vor diesem Hintergrund als methodisch hochwertig und aussagefähig klassierten Studien, welche nur Patienten ohne solche Komorbiditäts-raster berichten, gegenüber dem Gesamtkollektiv aller prospektiven randomisierten Studien erscheint also durchaus plausibel, die gesonderte Beleuchtung dieser Studien legitimiert.

Methodische Limitationen der Metaanalyse

Wie schon motiviert wurde für die vorliegende Fragestellung eine händische Recherche und Vollerhebung durch Volltextsichtung statt einer in Metaanalysen sonst etablierten Recherche entlang vorab konsentierter Suchbegriffe vorgenommen. Die Präzision dieser Recherche kann hierdurch – für den sondierten Zeitraum und die sondierten Zeitschriften – als maximal angesehen werden, da keine Auswahl von Suchbegriffen vorgeschaltet werden musste. Zugleich muss aufgrund der Auswahl der