

1. Einleitung und Fragestellung

1.1. Einführung in die Problemstellung

Die Entwicklung eines Nachstars ist eine wesentliche Komplikation nach erfolgreicher Kataraktoperation. Die Nachstarentfernung kann chirurgisch erfolgen, am häufigsten wird sie als eine hintere Kapsulotomie mittels Neodymium:Yttrium-Aluminium-Garnet(Nd:YAG)-Laser durchgeführt. Statistiken aus den USA geben für das Jahr 1998 bei 1,6 Millionen Katarakt-Operationen eine Anzahl von 573.000 durchgeführten Nd:YAG-Kapsulotomien an (the Health Care Financing Administration 2000). Das amerikanische Gesundheitswesen weist in Verbindung mit Katarakt-Operationen neben den Operationskosten die größten Kosten für die YAG-Kapsulotomie auf (Steinberg et al. 1993). Entsprechende Daten liegen für Deutschland nicht vor.

Die Häufigkeit einer Nd:YAG-Kapsulotomie ist von verschiedenen Faktoren abhängig, unter anderem von der bei der Operation verwendeten Intraokularlinse (IOL). So liegen die Kapsulotomie-Raten bei Studien mit Nachbeobachtungszeiten von mindestens drei Jahren zwischen 50% und 55% für Polymethylmethakrylat(PMMA)-IOLs (mit oder ohne Heparin-Beschichtung) (Khan et al. 1999, Winther-Nielsen et al. 1998), zwischen 24% und 40,6% für Silikon-Linsen (Olson et al. 1998, Milazzo et al. 1996), bei 22,2% für eine IOL aus einem Copolymer von Methylmethakrylat, 2-Hydroxyethylmethakrylat und 4-Methakryloxy-2-Hydroxybenzophenon (Pötzsch et al. 1996) und zwischen 0% und 8,7% für weiche hydrophobe Akrylat-IOLs (Hollick et al. 1999b, Akahoshi 1999, Oner et al. 2000, Apple et al. 2001, Schmidbauer et al. 2001, Davison 2002). Der Eingriff der Nd:YAG-Kapsulotomie ist in der Regel unkompliziert und ambulant möglich. Dennoch ist er nicht frei von Komplikationen. So berichten Shah et al. (1986) über IOL-Beschädigung (12%), vorübergehende intraokulare Drucksteigerung (8,5%), zystoides Makulaödem (0,68%), Netzhautablösung (0,17%), Hyphäma (0,15%), Iritis (0,1%) und IOL-Dezentrierung (0,1%) nach Nd:YAG-Kapsulotomie. Außerdem verbraucht die Behandlung des Nachstars personelle und finanzielle Ressourcen, was nicht nur in den Entwicklungsländern, sondern auch zunehmend in den Industriestaaten von Bedeutung ist.

Trotz Reduktion der Nachstarraten durch verbesserte Operationstechniken und IOL-Designs ist eine komplette Vermeidung eines Nachstars bisher nicht möglich, weshalb bei weltweit zunehmender Zahl von Katarakt-Operationen Forschungen auf diesem Gebiet weiterhin erforderlich bleiben. Einerseits müssen weiterhin Faktoren, die den Nachstar beeinflussen, und Mittel, die den Nachstar verhindern, gefunden werden. Andererseits fehlen nach wie vor optimale Modelle, die der in-vivo-Situation am Menschen so nahe wie möglich kommen, ohne auf klinische Beobachtungen angewiesen zu sein, um neue Ansätze zur Nachstarinhibition auf ihre Wirkung testen zu können.

Die vorliegende Arbeit stellt ein Modell vor, das diesen Anforderungen sehr nahe kommt und prüft es durch Vergleiche mit klinischen Untersuchungen auf seine Übertragbarkeit und Zuverlässigkeit. Eigene Ergebnisse mit Versuchen an diesem Modell werden präsentiert.

1.2. Anatomie und Chirurgie der Linse

1.2.1. Anatomie und Embryologie der Linse

Die Linse des menschlichen Auges ist ektodermalen Ursprungs. Während der Trennung des Linsenbläschens vom Ektoderm stülpen sich die Apices der Zellen nach innen, so dass die ursprüngliche Basalmembran des Ektoderms die äußere Begrenzung der Linse, also die Linsenkapsel darstellt. Die Zellen unter der vorderen Kapsel verbleiben als einschichtige zylindrische Zellen und bilden die Linsenepithelzellen, die sich teilen und in horizontale Richtung bewegen. Die primären Linsenfasern bilden sich durch Elongation der Zellen der posterioren Region, bis sie die vorderen Zellen erreichen. Die sekundären Linsenfasern bilden sich durch Proliferation der äquatorialen Zellen. Der Durchmesser der menschlichen Linse beträgt beim Neugeborenen ca. 6,5 mm, beim Erwachsenen ca. 9,0 mm. Die Dicke der Linse beträgt beim Neugeborenen ca. 3,5 mm, beim Erwachsenen ca. 5,0 mm (*Olson 1989*).

Die Linsenkapsel ist eine transparente, PAS-positive Basalmembran. Der vordere Anteil ist 14-21 µm, der hintere Anteil zentral ca. 4 µm dünn. Die dünne Membran nimmt bis zum 35. Lebensjahr an Dicke zu, dann verdünnen sich die äquatoriale

und posteriore Region wieder gering, während der anteriore Anteil konstant in seiner Dicke bleibt (*Olson* 1989). Verschiedene Bestandteile der Linsenkapsel lassen sich immunhistochemisch nachweisen. Die hintere Linsenkapsel zeigt Immunreaktivität für Laminin und Kollagen Typ IV (*Saika et al.* 1998a). Der äußere Anteil der vorderen Linsenkapsel ist immunhistochemisch positiv für Kollagen Typen IV und V, der innere Anteil für Kollagen Typ IV (*Saika et al.* 1998a).

Die normale Linse eines Erwachsenen enthält ca. 65% Wasser. In diesem relativ dehydrierten Zustand hat die Linse einen refraktiven Index, der sich sowohl von dem des Kammerwassers, als auch von dem des Glaskörpers unterscheidet. Es herrscht ein Ionen-Konzentrations-Gradient zwischen Linseninnerem und Kammerwasser. Er wird durch eine aktive Kalium-Pumpe, die sich vor allem in der Membran der Linsenepithelzellen befindet, aufrechterhalten. Dabei wird aktiv Kalium in die Zellen und Natrium aus ihnen heraus gepumpt. Glukose im Kammerwasser dient primär der Energiezufuhr bei diesem Vorgang, außerdem dient es dem Zellwachstum der Linsenzellen (*Olson* 1989).

Als Katarakt wird jegliche Trübung der Linse bezeichnet. Die Therapie der Katarakt besteht in der operativen Entfernung der getrübbten Linse und deren künstlichem Ersatz.

1.2.2. Historie der Kataraktchirurgie und der Intraokularlinsen

In der heutigen modernen Kataraktchirurgie wird die Linse nicht komplett entfernt, sondern nach runder, zentraler Eröffnung (Rhexis) der vorderen Linsenkapsel nur deren Inhalt. Es verbleibt also die Linsenkapsel mit Öffnung, so dass ein Kapselsack entsteht, in den die künstliche Linse implantiert wird. Nach Zerkleinerung der Linse mittels Ultraschall (Phakoemulsifikation) und Absaugung des Linseninhaltes wird die verbleibende Linsenkapsel gründlich poliert, so dass möglichst wenige Linsenepithelzellen (LEC) an der Kapsel zurückbleiben, bevor die Kunstlinse eingesetzt wird.

Der erste künstliche Linsenersatz nach operativer Entfernung der natürlichen Linse aufgrund einer Katarakt wurde von dem Engländer Sir Harold Ridley im November 1949 vorgenommen. Diese IOL bestand aus Plexiglas, also PMMA, und war bikonvex gestaltet (*Rosen* 1997). Dieses Material hatte Ridley gewählt,

weil er im zweiten Weltkrieg beobachtet hatte, dass die Augen von Piloten, die durch eingesprengte Plexiglas-Fragmente verletzt waren, quasi keine Reaktion auf das Material zeigten. Ridley wurde damit Vorreiter für das über Jahrzehnte einzige und bis in die heutige Zeit weitest verbreitete Linsenmaterial (*Ridley* 1951). Durch die Einführung der sogenannten Phakoemulsifikation mittels Ultraschall in die Kataraktchirurgie durch *Charles Kelman* (1967) wurde eine Operation durch einen wesentlich kleineren Schnitt möglich. Dadurch ergab sich der Bedarf nach neuen, nicht mehr starren, sondern faltbaren Linsenmaterialien, die bei der Implantation eine Faltung ermöglichten und daher in der Kleinschnitt-Chirurgie eingesetzt werden können. Gleichzeitig begann damit auch die Suche nach Materialien, die weniger Nachstar als die bisherigen PMMA-Linsen verursachen sollten.

1.3. Nachstar - Definition, Entstehungstheorien und pathophysiologische Zusammenhänge

1.3.1. Definition und zellulärer Ursprung des Nachstars

Unter einem Nachstar versteht man prinzipiell eine sekundäre Eintrübung von Linsenmaterial nach erfolgter Kataraktextraktion, weshalb auch die lateinische Bezeichnung „*Cataracta secundaria*“ lautet. Es handelt sich bei der getrübten Struktur um die Linsenkapsel oder die mit ihr eng verbundenen Linsenepithelzellen und ihren Abkömmlingen.

Klinisch relevant kann der Nachstar in zweierlei Hinsicht sein. Erstens werden die Sehfunktionen des Patienten, wie Sehschärfe, Kontrastsehen, Farbwahrnehmung, Blendung usw. beeinträchtigt, sobald die Kapseltrübung die Sehachse erreicht (*Buehl et al. 2005a, Jose et al. 2005*). Zweitens kann durch eine starke Kapsel- und -schrumpfung, vor allem durch die der anterioren Kapsel, eine Dezentrierung der IOL verursacht werden, was bei dem Patienten funktionelle Beschwerden wie Doppelbilder oder Sehverschlechterung hervorrufen kann.

Beim klinisch relevanten Nachstar mit deutlicher Visusreduktion geht man davon aus, dass er durch eine Besiedelung der Hinterkapsel mit bei der Operation zurückgebliebenen LECs verursacht ist (*Apple et al. 1992, Ohadi et al. 1991*).

Apple und *Rabb* (1998) differenzieren fünf verschiedenen Zelltypen, die einen Nachstar verursachen können: 1) epitheliale Zellen, die sich unter der vorderen Kapsel und im äquatorialen Bereich befinden, oder solche, die in den posterioren Kapselbereich migrieren; 2) verbliebene Linsenfasern als die Verlängerung der Linsenepithelzellen; 3) Wedl-Zellen, die histopathologisch den klinisch sichtbaren Hirschberg-Elschnig-Perlen entsprechen; diese sind auch für die Bildung des sogenannten Soemmering-Rings, der zuerst in Verbindung mit Augentraumata beschrieben wurde (*Apple* u. *Rabb* 1998, *Apple* et al. 1992), verantwortlich; 4) Fibrozyten-ähnliche Zellen, die durch Metaplasie der Linsenepithelzellen entstehen; 5) myoepitheliale Zellen, die kontraktile glatte Muskelfaserelemente enthalten und aus transformierten Linsenepithelzellen entstehen. Für den klassischen Nachstar der Hinterkapsel werden in erster Linie die LECs verantwortlich gemacht, die im Äquatorialbereich der Linsenkapsel sitzen und mitotisch aktiv sind (sogenannte E-Zellen), während die sogenannten A-Zellen, die als Monolayer an der Vorderkapsel haften, weniger zur Proliferation neigen (*Peng* et al. 2000a, *Auffarth* u. *Völcker* 2001).

Welche Mechanismen auf zellulärer, vor allem auf molekularer Ebene im Einzelnen für die Proliferation und Transdifferenzierung der LECs verantwortlich sind, ist nicht im Detail geklärt. Vermutlich spielen exogene Faktoren (*Reid* 1994) sowie autokrine Wachstumsfaktoren der LECs eine Rolle. So konnte speziell nachgewiesen werden, dass LECs Hepatozyten-Wachstumsfaktoren (HGF) und Fibroblasten-Wachstumsfaktoren (FGF) produzieren (*Wormstone* et al. 2000, *Wormstone* et al. 2001). Dies scheint interessant, da diese Wachstumsfaktoren die Proliferation und Migration von epithelialen Zellen fördern (*McAvoy* u. *Chamberlain* 1989). Dies wäre auch ein Erklärungsansatz, weshalb LECs im Kapselsack ohne Zusätze zum Medium ein Wachstum zeigen und über 100 Tage überleben (*Wormstone* et al. 2001).

1.3.2. Linsenepithelzellen und die Blut-Kammerwasser-Schranke

In Zell-Kultur-Versuchen konnte nachgewiesen werden, dass Linsenepithelzellen Prostaglandin E₂ und verschiedene Zytokine wie Interleukin-1 und Interleukin-6 synthetisieren können (*Nishi* et al. 1996a, 1996b). Die Produktion von Interleukin-1 und Interleukin-6 scheint durch den Kontakt mit der IOL induziert zu werden. Durch

diese Interleukine wiederum wird die Synthese von Prostaglandin E₂ angeregt. Bei einer Oberflächen-Beschichtung der IOL mit Heparin fällt diese Synthese geringer aus (*Nishi et al. 1996a, 1996b*). Nach *Nishis* Hypothese, die modifiziert auch von *Miyake* (1996a) vertreten wird, ist die Reaktionskette über die Linsenepithelzell-Prostaglandin-Produktion ein Weg, der Störungen in der Blut-Kammerwasser-Schranke hervorruft. Dies wiederum führt zu inflammatorischer Reaktion inklusive Fibrin-Bildung. Entsprechend bewirkt eine Inhibition der Prostaglandin E₂-Synthese durch Indomethacin eine signifikant geringere intraokulare Entzündungsreaktion, wie sie sich durch eine geringere Zell-Flare-Messung nachweisen lässt (*Nishi 1996c*). Eine Reduktion der Nachstarbildung durch Indomethacin konnte *Nishi* (1996c) jedoch im Kaninchen-Versuch nicht nachweisen.

1.3.3. Extrazelluläre Matrix-Proteine im Zusammenhang mit Nachstarbildung

Die folgenden extrazellulären Matrix-Proteine sind bisher an IOLs oder im fibrozellulären Gewebe, verantwortlich für die Nachstarbildung, gefunden worden (*Linnola et al. 2000a, Linnola et al. 2000b, Saika et al. 1998b*): Fibronectin, Vitronectin, Laminin, Hyaluronan und Kollagen.

Fibronectin ist ein Glykoprotein der extrazellulären Matrix, das vor allem dort gefunden wird, wo feste Bindungen benötigt werden, wie z.B. zwischen den Kollagenfasern von Knochen- oder Muskel-Sehnen-Verbindungen (*Kannus et al. 1998*). Es wird auch von LECs produziert, die in Fibroblasten transformiert sind (*Saika et al. 1995*). Generell ist Fibronectin im Blut vorhanden. Ebenso ist es auch im Kammerwasser vorhanden, wie es durch Untersuchungen vor Katarakt-Operation gezeigt wurde (*Kim et al. 1992, Vesaluoma et al. 1998*). *Olivero und Furcht* (1993) konnten nachweisen, dass Fibronectin die Adhäsion und Migration von LECs in Zellkulturen vom Kaninchen begünstigt. *Linnola et al.* (2000a, 2000b) vermuten, dass durch das Fibronectin bei besonders bioaktiven Intraokularlinsen eine feste Verbindung zwischen IOL und Hinterkapsel hergestellt und ein Nachstar verhindert wird.

Vitronectin ist ebenfalls ein wesentliches Glykoprotein, das der Zelladhäsion dient. Es ist in der Lage, die Kollagen-Typen I, II, III, IV und V zu binden. Die im Blut zirkulierende Form ist inaktiv, wird aber im Bereich einer Gewebsverletzung zur aktiven Form transformiert (*Seiffert und Smith 1997*).

Laminin begünstigt Zellhaftung, -ausbreitung, -motilität, sowie –proliferation und –differenzierung (*Engvall et al. 1990*). Auch für Laminin konnte in den Versuchen von *Olivero und Furcht (1993)* eine fördernde Wirkung auf die Adhäsion und Migration von Kaninchen-LECs nachgewiesen werden.

Hyaluronan ist ein Glykosaminoglykan. Es bindet an Zelloberflächen-Moleküle und an das Zell-Adhäsions-Molekül CD44 (*Saika et al. 1998b*). CD44 wurde in LECs der Vorderkapsel (*Nishi et al. 1997*) und der Hinterkapsel, die zusammen mit einer IOL entfernt wurde (*Saika et al. 1998b*), nachgewiesen. Dennoch ist das Vorhandensein von CD44 kein Beweis dafür, dass das Gewebe Hyaluronan beinhaltet, da CD44-Moleküle auch an verschiedene Kollagene und an Fibronectin binden (*Nishi et al. 1997*). An Exzidaten von humanen fibrotischen Vorderkapseln 11 bis 45 Monate nach erfolgter Kataraktoperation mit Implantation einer IOL in den Kapselsack konnten jedoch Glykosaminoglykane direkt nachgewiesen werden (*Azuma et al. 1998*).

Kollagen ist der Hauptbestandteil von Bindegewebe und bildet ein extrazelluläres Gerüst für das jeweilige Gewebe. Von den 19 bekannten Kollagen-Typen sind die Typen I, III, IV, V und VI in der extrazellulären Matrix von fibrotischem Nachstar-Gewebe gefunden worden. Die Linsenkapsel besteht hauptsächlich aus Kollagen Typ IV (*Saika et al. 1998b*). Nach Transformation der LECs in myofibroblastische Phänotypen exprimieren sie prolyl-4-Hydroxylase und α -smooth-muscle-actin (*Saika et al. 1998c, 1998d*). Prolyl-4-Hydroxylase wiederum wird für den Aufbau von Kollagen-Molekülen benötigt (*Pihlajaniemi et al. 1991*).

Es wurden außerdem Isoformen des TGF β (transforming growth factor β) (*Gordon-Thomson et al. 1998, Saika et al. 2000*), sowie „latent TGF β binding protein-1“ (LTBP-1) und Fibrillin-1 in bovinen LEC-Kulturen und humanen Nachstar-Kapsel-Exzidaten nachgewiesen (*Saika et al. 2001*). Diesen Proteinen werden modulatorische Eigenschaften in Hinblick auf die postoperative Proliferation der LECs und damit auf den Nachstar zugeschrieben (*Saika et al. 2001, Kurosaka u. Nagamoto 1994*).

1.4. Differenzierung und Inzidenz des Nachstars

1.4.1. Formen des Nachstars

Unterscheiden kann man den Nachstar anatomisch in einen hinteren oder vorderen Nachstar, abhängig von der Lokalisation der Trübung an der posterioren oder anterioren Linsenkapsel. Weiter kann man im histologischen Sinne die Arten des Nachstars differenzieren, ob es sich um eine Fibrose (Abb. 1.1.) der Linsenkapsel oder um regeneratorische Proliferationen (Abb. 1.2.) der verbliebenen Linsenepithelzellen handelt.

Pathogenetisch unterscheidet *Naumann* (1997) die Cataracta secundaria simplex und die Cataracta secundaria accreta, wobei letztere nach Blutungen oder bei Entzündungen auftritt.

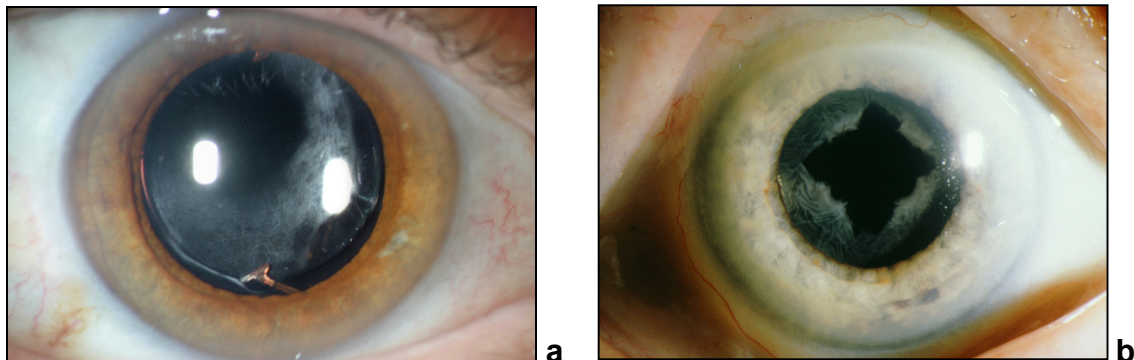


Abb. 1.1.: Klinischer Aspekt eines fibrotischen Nachstars der Hinterkapsel (a). b: Stark ausgeprägte Kapsel­fibrose, durch Behandlung mit dem Nd:YAG-Laser zentral eröffnet.

Der fibrotische Nachstar zeichnet sich durch Proliferation der an der Linsenkapsel adhären­ten Epithelzellen und ihrer Transformation zu Myofibroblasten im Rahmen einer fibrösen Pseudometaplasie aus (*Schmitt-Graff* et al. 1990). Es entsteht eine fibröse Matrix mit Kollagenfasern, Basalmembranneubildung und Hyaluronsäure-Produktion. Diese Zellproliferation nimmt ihren Ausgang von den Verbindungsstellen zwischen Vorder- und Hinterkapsel (Äquator) und dehnt sich auf der Innenseite der Hinterkapsel Richtung Zentrum, zur optischen Achse hin, aus.

Auch eine Faltenbildung der Hinterkapsel durch die Kontraktion der Myofibroblasten ist möglich.

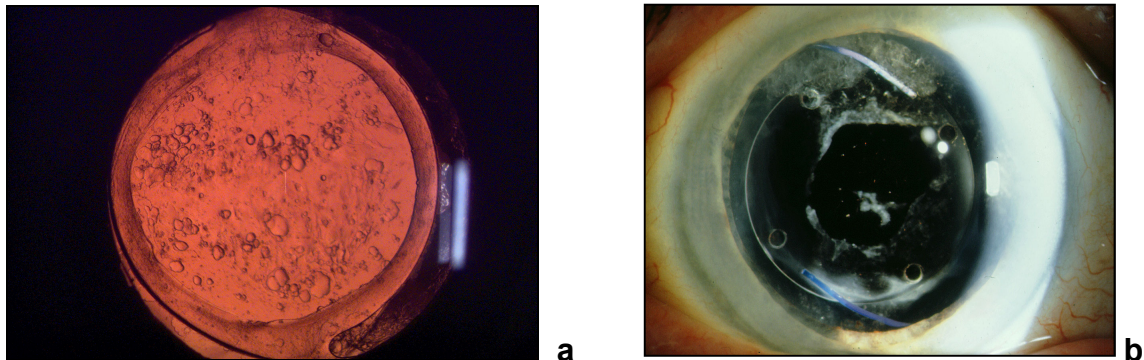


Abb. 1.1.: Klinischer Aspekt eines regenerativen Nachstars der Hinterkapsel mit sogenannten Wedl-Blasenzellen im regredienten Licht. (a).
b: Regeneratorischer Nachstar, durch Behandlung mit dem Nd:YAG-Laser zentral eröffnet.

Die Epithelzellproliferation kann des Weiteren zum Verschluss der vorderen Kapsulotomie mit Kontraktion und Fältelung der Vorderkapsel führen. Die vordere Kapsel­fibrose nach Kataraktextraktion und IOL-Implantation ist der hinteren Kapsel­fibrose sehr ähnlich, inklusive der LEC-Proliferation und der Formation einer extrazellulären Matrix mit Kollagen (Hara et al. 1992). In histologischen Schnitten von humanen vorderen Kapsel­fibrosen zeigten sich dichtes Fibrose-Gewebe und zahlreiche aktivierte Fibroblasten mit kontraktile Kapazität in Form von α -smooth-muscle-actin im Zytoplasma dieser Zellen (Caporossi et al. 1998). Dem regenerativen Nachstar liegt ebenfalls ein Transformationsprozess von LECs zugrunde. Die im Äquatorbereich verbliebenen proliferierenden und auf die Hinterkapsel migrierenden Epithelzellen werden zu sogenannten Wedl-Blasenzellen (Abb. 1.2.). Dabei handelt es sich um abnorme globuläre Faserzellen, die ein kernhaltiges und vakuolisiertes Plasma aufweisen. Diese Zellen bilden Konglomerate auf der Vorderfläche der Hinterkapsel, wo sie zu einer Trübung in der optischen Achse führen. Diese Gebilde werden als Elschnig-Perlen bezeichnet. Kommt es ausschließlich im Bereich des Äquators zu einer Epithelproliferation, spricht man von einer Soemmerring-Ringkatarakt. Eine Cataracta secundaria accreta entsteht am häufigsten nach einer extrakapsulären Kataraktextraktion bei Iridozyklitis. Hier besteht der Nachstar neben den LECs und der Kapsel auch aus Entzündungszellen und Zellen

benachbarter okulärer Strukturen. Es kommt zur Bildung einzelner Synechien oder gar solider bindegewebiger Plaques (*Naumann* 1997).

1.4.2. Inzidenz

Der Nachstar ist nach wie vor eine der wesentlichen Spät komplikationen nach Katarakt-Extraktion mit einhergehender Visusreduktion. Die Inzidenz ist in der Literatur mit einer extrem breiten Schwankung angegeben, sie liegt bei Werten zwischen 0% und 50% innerhalb von ein bis fünf Jahren postoperativ (*Apple* et al. 1992, *Hollick* et al. 1999b, *Moisseiev* et al. 1989, *Schmidbauer* et al. 2001, *Sundelin* und *Sjöstrand*, 1999). Dies deutet auf wesentliche und unterschiedliche Einflussfaktoren hin. Außerdem basieren die verschiedenen Arbeiten auf unterschiedlichen Dokumentationssystemen für den Nachstar, wobei vor allem die weit verbreitete Vergleichsgröße der YAG-Kapsulotomie-Rate eher ungenau ist (*Bertelmann* u. *Kojetinsky* 2001, *Aslam* et al. 2002).

In einer Meta-Analyse fanden *Schaumberg* et al. (1998) eine durchschnittliche Inzidenz von 11,8% nach einem Jahr, 20,7% nach drei Jahren und 28,4% nach fünf Jahren.

Insgesamt lässt sich eine sinkende Tendenz der Nachstar-Inzidenz über die letzten Jahre und Jahrzehnte verzeichnen (*Apple* et al. 2001, *Auffarth* et al. 2002, *Buehl* et al. 2002, *Hayashi* et al. 2001, *Meacock* et al. 2001). Das lässt auf eine wesentliche Verbesserung der Operationstechniken sowie der verwendeten Intraokularlinsen schließen.

1.5. Bekannte Einflussfaktoren

Eine Abhängigkeit der Schnelligkeit und der Schwere einer Nachstarentwicklung von Operationstechniken, verwendeten Intraokularlinsen und auch von der Konstitution und dem Alter der Patienten ist bekannt (*Tetz* et al. 1999).

1.5.1. Patientenabhängige Faktoren

1.5.1.1. Systemische Faktoren

Der wesentlichste patientenabhängige Faktor für die Inzidenz eines Nachstars ist das Alter des Patienten zur Zeit der Operation. Eine Altersabhängigkeit ist in vielen Arbeiten gezeigt worden, wobei die Nachstarhäufigkeit mit zunehmendem Alter abnimmt. Besonders Kinder sind einem hohen Risiko einer Nachstarbildung ausgesetzt. *Tetz* (1999) zeigte eine dreifach erhöhte Geschwindigkeit der Nachstarentwicklung bei einem 10-Jährigen im Vergleich zu einem 70-Jährigen. Die Nachstarraten bei Kindern werden mit zwischen 50% und 95% angegeben (*Eckstein et al. 1998, Krishnamachary et al. 1997, Zwaan et al. 1998, Knight-Nanan et al. 1996, Bakunowicz-Lazarczyk et al. 1996, Malukiewicz-Wisniewska et al. 1999, Brady et al. 1995*), auch wenn moderne IOLs und Schnitttechniken angewendet werden (*Stager et al. 2002*). In Zellkultur-Studien konnte ein deutlich höheres Wachstumspotential für LECs von jungen Patienten im Vergleich zu älteren Patienten gezeigt werden (*Majima 1995, Wormstone et al. 1997, Tassin et al. 1979*).

Eine entscheidende Rolle spielt auch ein manifester Diabetes mellitus, wobei unterschiedliche Nachstarinzidenzen je nach Beteiligung der Netzhaut im Sinne einer proliferativen Retinopathie gefunden wurden. So zeigten *Dureau et al. (1997)* erhöhte Nachstarraten für Patienten mit schwerer proliferativer diabetischer Retinopathie. Bei weniger schwerer Augenbeteiligung zeigen einige Autoren allerdings eine deutliche Reduktion der Nachstarrate für Patienten mit Diabetes (*Knorz et al. 1991, Tetz et al. 1994, Zaczek u. Zetterström 1999, Küchle et al. 1997*). Aber auch höhere Nachstarraten bei Patienten ohne proliferative diabetische Retinopathie wurden gezeigt (*Ionides et al. 1994, Hayashi et al. 2002, Dureau et al. 1997*), ebenso eine erhöhte Inzidenz von Vorderkapselkontraktionen (*Hayashi et al. 1998a, Kato et al. 2001*). Insgesamt scheint die Erkrankung Diabetes mellitus eine Einflussgröße für die Nachstarentwicklung darzustellen, eine genaue Korrelation oder zugrundeliegenden Mechanismen sind allerdings derzeit noch nicht geklärt.

1.5.1.2. Okuläre Faktoren

Obwohl *Hass et al.* (1995) morphologische Veränderungen des Linsenepithels bei unterschiedlichen Kataraktformen zeigen konnten, ist ein Zusammenhang zwischen präoperativer Kataraktform und postoperativer Nachstarausprägung bisher nicht belegt (*Tetz et al.* 1996a u. 1996b).

Eine positive Korrelation zur Nachstarrate ist jedoch für Augen mit Retinitis pigmentosa (*Auffarth et al.* 1997a u. 1997b) und Exfoliatio lentis (*Küchle et al.* 1997) gezeigt. Nachstarraten von über 50% zeigen Augen mit vorangegangener Uveitis (*Krishna et al.* 1998, *Dana et al.* 1997). Wenn man jedoch die Daten von *Dana* und Mitarbeitern alterskorrigiert, sind die Daten nicht mehr statistisch signifikant, so dass vielmehr das geringere Patientenalter in der Gruppe der Augen mit Uveitis für die höhere Nachstarrate verantwortlich zu sein scheint.

Von einigen Autoren wird postuliert, dass auch eine extreme axiale Augenlänge bei hoher Myopie oder – Hyperopie die Nachstarrate erhöht. Vor allem für die hohe Myopie werden hohe Nachstarinzidenzen angegeben (*Ignjatovic* 1998, *Jimenez-Alfaro et al.* 1998, *Malukiewicz-Wisniewska et al.* 1996, *Ceschi u. Artaria* 1998), *Izák* und Ko-Autoren (1996) fanden bei 284 myopen Augen eine Inzidenz von 26,76%. Besonders hohe Nachstarraten von bis zu über 50% zeigen sich nach Lensektomie der klaren Linse als refraktiver Eingriff bei Hyperopen (*Siganos u. Pallikaris* 1998) und Myopen (*Kohnen u. Brauweiler* 1996, *Lyle u. Jin* 1996). Vermutlich ist aber auch in diesen Arbeiten das geringe Patientenalter ein wesentlicherer Faktor. Denn *Lee* und *Lee* fanden eine signifikant geringere Inzidenz (1996).

1.5.2. Operationsabhängige Faktoren

Schmidbauer et al. (2002a) konnten drei wesentliche operationsabhängige Faktoren zur Reduktion einer Trübung der Hinterkapsel herausarbeiten: gründliche intraoperative Kapselpolitur, Platzierung der IOL komplett im Kapselsack, leicht geringerer Rhexisdurchmesser als der IOL-Optikdurchmesser mit kompletter Überlappung des Optikrandes.

Vor allem die intrakapsuläre IOL-Platzierung ist bei vielen Autoren unumstritten, verantwortlich für den Nachstar-inhibitorischen Effekt ist dabei die Barrieren-

funktion der Optik für die Linsenepithelzellen (*Peng et al. 2000b, Ram et al. 2001a*).

Die Abhängigkeit der Nachstarentwicklung von der Rhexisgröße konnte von anderen Autoren in gleicher Weise bestätigt werden (*Ravalico et al. 1996, Hollick et al. 1999a*). Es gibt jedoch Kontroversen darüber, ob die Rhexis insgesamt eher möglichst klein (*Jacob et al. 1987*) oder groß (*Green u. McDonnell 1985*) gestaltet werden soll. Eindeutig ist hingegen, dass die heute übliche CCC (continuous curvilinear capsulorhexis)-Rhexis (*Neuhann 1987*) hinsichtlich der Nachstarentwicklung der Can-opener-Methode vorzuziehen ist (*Ayed et al. 2002*). In diesen Zusammenhang kann man sicher auch die Ergebnisse von *Aron-Rosa* und *Aron* (1992) einordnen, die mit einer präoperativ durchgeführten vorderen YAG-Kapsulotomie weniger Nachstar beobachteten als mit der manuellen Can-opener-Methode.

Der von der Arbeitsgruppe um *Apple* festgestellte günstige Einfluss einer gründlichen Kapselpolitur soll durch die intraoperative Prozedur der Hydrodissektion erreicht werden (*Apple et al. 2000, Peng et al. 2000a*). Andererseits hatte eine intraoperative Hinterkapselpolitur mit dem „Tennessee-Freeman-Polisher“ bei *Khalifa* (1992) an 412 Augen keinen inhibitorischen Effekt. Nicht auszuschließen ist auch ein Einfluß des Viskoelastikums auf die Nachstarbildung. So konnten zumindest *Budo et al.* (2003) durch ein Viskoelastikum morphologische Veränderungen von LECs nachweisen.

1.5.3. Intraokularlinsen-assoziierte Faktoren

Unstrittig ist, dass zur Inhibition des Nachstars generell eine Intraokularlinse, möglichst in den Kapselsack (*Auffarth et al. 1999*), implantiert werden sollte (*Sabasinski et al. 1996, Nasisse et al. 1995*). Das Design der Intraokularlinse ist entscheidend für die Inhibition des Nachstars. *Nishi* hat in vielen Untersuchungen herausgearbeitet, dass eine scharfe Kante am hinteren Optikrand maßgeblich zur Nachstarhemmung beiträgt. Es zeigt sich ein gradueller Unterschied je nach Schärfe der Kante, d.h. je schärfer die IOL-Kante, desto geringer der Nachstar (*Nishi u. Nishi 2002*). Ferner hält *Nishi* diesen Effekt für vollkommen Material-unabhängig, bei entsprechender Gestaltung gilt dies also für PMMA-, Silikon- und Akryl-Linsen gleichermaßen (*Nishi et al. 2001, Nishi et al. 2000, Nishi et al.*

1998a, *Nishi* u. *Nishi* 1999b). *Nishi* führt diesen Effekt auf einen scharfen Knick, den die Hinterkapsel an der Optikkante anliegend bildet, zurück, wodurch eine Barriere für die LECs entsteht. Diese Beobachtungen veranlassten ihn auch zur Entwicklung eines Kapsel-Knick-Ringes zur Nachstarprävention (*Nishi* et al. 1998b). *Nagata* und *Watanabe* (1996) führen die Nachstarhemmung der scharfen Optikkante auf einen vermeintlich höheren Druck, der dadurch auf die Hinterkapsel ausgeübt wird, zurück. Den inhibitorischen Effekt der scharfen Kante zeigen auch andere Arbeitsgruppen, vor allem die um *Menapace* herum, für verschiedene IOLs (*Kruger* et al. 2000, *Buehl* et al. 2002b, *Sacu* et al. 2004a, *Sacu* et al. 2004b, *Buehl* et al. 2005, *Findl* et al. 2005, *Sacu* et al. 2005). Hinsichtlich der Bildung einer Vorderkapsel-fibrose zeigen jedoch *Sacu* et al. (2004b) einen negativen Effekt der scharfen Kante. Auch Ansätze mit gefurchten IOL-Randgestaltungen wurden zur Nachstarhemmung versucht (*Hütz* et al. 1990), waren aber nicht überzeugend im Ergebnis.

Ein weiterer Faktor für die Nachstarhemmung ist die Größe der IOL-Optik. So konnte für eine hydrophobe Akryllinse mit 6,0 mm Optikdurchmesser nach einem Jahr statistisch signifikant weniger Nachstar als für die gleiche Linse mit 5,5 mm Optikdurchmesser anhand von Retroilluminations-Aufnahmen gezeigt werden (*Meacock* et al. 2001). Allerdings wird für die Gesamtgröße der IOL anhand einer retrospektiven Auswertung von 437 Augen hinsichtlich der YAG-Kapsulotomie-Rate ein umgekehrtes Verhältnis gezeigt: Für Linsen mit einem Gesamtdurchmesser von 13,5 mm oder mehr ist die YAG-Rate 38% im Vergleich zu 16% für IOLs mit einem Durchmesser von weniger als 13,5 mm (*Mamalis* et al. 1995).

Ebenso kann die Konvexität der IOL-Optik die Nachstarentwicklung beeinflussen. So zeigen an Kaninchenaugen plan-konvexe IOLs weniger Nachstar als bikonvexe IOLs, was die Autoren auf einen festeren Kontakt der IOL-Rückfläche zur Hinterkapsel zurückführen (*Nagamoto* u. *Eguchi* 1997). Andererseits zeigten klinische Daten geringere YAG-Kapsulotomie-Raten für IOLs mit konvexer Rückfläche im Vergleich zu solchen mit planer Rückfläche (*Born* u. *Ryan* 1990), was ebenso für Meniskus-Linsen gilt (*Hansen T.E.* et al. 1988).

Aus dem gleichen Grunde, nämlich um einen maximalen Kontakt von der IOL zur Hinterkapsel zu erreichen, ist auch der Winkel der Haptik zur IOL entscheidend. Dabei scheint eine Abwinklung von über 10° am effektivsten (*Wesendahl* et al.

1994). Mehrere Autoren konnten einen positiven Effekt der Haptikabwinkelung hinsichtlich einer Nachstarinhibition zeigen (*Apple et al.* 1992 u. 2001, *Hansen S.O. et al.* 1988, *Sterling u. Wood* 1986, *Davis u. Hill* 1989). In einer Vergleichsstudie an Kaninchenaugen konnte allerdings bei drei verschiedenen Haptikabwinkelungen für eine hydrophile scharfkantige Akryl-IOL kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Nachstarbildung beobachtet werden (*Schmidbauer et al.* 2002b). Hierbei war vermutlich die scharfe Optikkante der dominierende Faktor. Ähnliches gilt wohl für die Untersuchungen von *Bender et al.* (2004), die für eine hydrophobe scharfkantige Akryllinse hinsichtlich der Hinterkapseltrübung nach einem Jahr keinen signifikanten Unterschied zwischen dem einstückigen Modell ohne abgewinkelte Haptiken und dem dreistückigen mit 5° abgewinkelten Haptiken fanden.

Aber auch das Design der Haptiken kann eine Rolle spielen. So beschrieben *Tetz und Mitarbeiter* (1988) einen günstigeren Effekt für eine flexible Disc-IOL im Vergleich zu IOLs mit J-Haptiken.

Als sich nach Einführung der hydrophoben Akryllinsen AcrySof® im Jahre 1994 eine deutliche Reduktion der Nachstarraten für diesen Linsentyp zeigte (*Ursell et al.* 1998, *Hayashi et al.* 1998b, *Hollick et al.* 1999b, *Hollick et al.* 1998b, *Oshika et al.* 1996, *Ram et al.* 2001b), wurde zunächst das Material als wesentlicher Faktor dafür verantwortlich gemacht. Bei allen Arbeiten wurde jedoch nicht bedacht, dass die Vergleichslinsen runde Kanten aufwiesen – im Gegensatz zu der scharfkantigen AcrySof®-Linse. So konnten auch in einer vergleichenden Untersuchung für scharfkantige Silikonlinsen ebenso gute Nachstarwerte wie für die scharfkantigen AcrySof®-Linsen erreicht werden (*Abela-Formanek et al.* 2002). Wenn der starke Einfluss der scharfen Kante jedoch wegfällt, bewirkt das Material der IOL wiederum einen Unterschied zumindest für das Wachstum von LECs auf der Linsenoberfläche (*Schauersberger et al.* 2001). Hinsichtlich der YAG-Kapsulotomie-Raten zeigten *Javdani und Mitarbeiter* (2002) bei Vorliegen einer scharfen Kante signifikant höhere Werte bei einer hydrophilen Akryllinse im Vergleich zu einer hydrophoben Akryllinse.

1.6. Therapie des Nachstars

1.6.1. Neodymium:YAG-Laser-Kapsulotomie

Die am häufigsten eingesetzte Methode der Nachstarentfernung ist die Nd:YAG-Kapsulotomie. Dabei wird die hintere Linsenkapsel mit dem Nd:YAG-Laser zentral eröffnet. Dies wird durch eine Photodisruption auf extrem hohem Energieniveau erreicht, wobei eine Desintegration des Gewebes bewirkt wird (*Aron-Rosa et al. 1981, Barnes und Rieckhoff 1968, Bell und Landt 1967, Ficker und Steele 1985, Fradin et al. 1973*). Das Zielgewebe im Laser-Fokus absorbiert Energie und wird in einen gasförmigen Zustand ionisiert. Dabei entsteht ein plötzlicher Temperaturanstieg auf ca. 10.000 C°, woraus eine schnelle Expansion mit explosiver Kraft und heftiger Schockwelle resultiert.

Die YAG-Kapsulotomie ist eine relativ einfach und schnell durchzuführende Methode, bei der der Bulbus nicht eröffnet wird. Es konnte durch ihren Einsatz eine signifikante Verbesserung von Visus, Kontrastempfindlichkeit und Blendungserscheinungen erreicht werden (*Magno et al. 1997*). Dennoch ist diese Methode nicht frei von Risiken.

1.6.1.1. Komplikationen

Nach einer Analyse von 3000 Nd:YAG-Laser-Kapsulotomien haben die Autoren *Shah et al. (1986)* die folgenden Komplikationen beschrieben: Beschädigung der IOL durch den Laser (12%), vorübergehender intraokularer Druckerhöhung (8,5%), zystoides Makulaödem (0,68%), Netzhautablösung (0,17%), Hyphäma (0,15%), Iritis (0,10%) und IOL-Dislokation (0,10%).

Prinzipiell kann jedes IOL-Material durch den Laser beschädigt werden, wobei es Unterschiede hinsichtlich Energie-Schwellenwert und Laser-Einschlagtiefe bzw. Durchmesser des Einschlags gibt. So konnten *Dick et al. (1997)* bei einem Vergleich von 17 verschiedenen IOL-Typen die höchste Resistenz gegen einen Laserschaden bei Silikon-, polyHEMA - und HEMA enthaltenden Akryl-IOLs im Vergleich zu PMMA-IOLs feststellen, gleichzeitig war der Gesamtbereich von defekter IOL-Hinterfläche kleiner als bei den PMMA-Linsen. In einer Arbeit von *Newland et al. (1999)* dagegen, die PMMA-, Silikon- und weiche hydrophobe

Akryl-Linsen verglichen, zeigte Silikon die niedrigste Toleranz gegenüber Laserschäden und die größte Ausdehnung von geschädigtem Material im Vergleich zu PMMA- und Akryl-Material. Diese Diskrepanz in den Ergebnissen lässt sich durch die unterschiedlichen Auswertungskriterien erklären: *Dick* und Mitarbeiter haben die beschädigte Fläche bemessen, während *Newland* und Mitarbeiter (1994, 1999) die Tiefe des Schadens in die IOL bewertet haben. Vereinzelt mussten bereits IOLs aufgrund ausgeprägter Laserschäden und damit einhergehender Blinderhöhung ausgetauscht werden (*Bath et al.* 1987).

Ein erhöhter Augeninnendruck nach Nd:YAG-Laserbehandlung kann vorübergehend (*Shah et al.* 1986), aber auch langfristig (*Fourman* u. *Apisson* 1991, *Steinert et al.* 1991, *Jahn* u. *Emke* 1996) bestehen. Außerdem ist das Risiko für die Verschlechterung eines vorbestehenden Glaukoms erhöht (*Steinert et al.* 1991).

Ein zystoides Makulaödem ist in 0,68% bis 1,23% nach YAG-Laser-Kapsulotomie beschrieben (*Shah et al.* 1986, *Steinert et al.* 1991). Im Einzelfall ist auch das Auftreten eines bilateralen Makulaforamens nach unkomplizierter extrakapsulärer Kataraktextraktion und Nd:YAG-Kapsulotomie beschrieben (*Blacharski* u. *Newsome* 1988).

Die Inzidenz einer Netzhautablösung nach Phakoemulsifikation, IOL-Implantation und Nd:YAG-Kapsulotomie ist mit 0% bis 1,59% angegeben (*Dardenne et al.* 1989, *Powell* u. *Olson* 1995, *Olsen* u. *Olson* 2000). Ähnliche Inzidenz-Angaben existieren auch für die extrakapsuläre Kataraktextraktion, IOL-Implantation und Nd:YAG-Kapsulotomie mit 0,17% bis 1,64% (*Shah et al.* 1986, *Ambler* u. *Constable* 1988, *Dardenne et al.* 1989, *Steinert et al.* 1991), während die Inzidenz für hoch myope Augen bei 6% liegt (*Nissen et al.* 1998). Das Risiko einer Netzhautablösung nach alleiniger Phakoemulsifikation mit IOL-Implantation liegt dagegen bei 0,4% bis 0,75% (*Powell* u. *Olson* 1995, *Olsen* u. *Olson* 2000) bzw. bei 1,9% für hoch myope Augen (*Colin* u. *Robinet* 1997). Allerdings gibt es auch Arbeiten, die nach extrakapsulärer Kataraktextraktion und IOL-Implantation ein Netzhautablösungs-Risiko von 1,4% bei Emmetropen und bis zu 9,9% bei hoch Myopen angeben (*Clayman et al.* 1981, *Percival et al.* 1983, *Coonan et al.* 1985, *Lindstrom et al.* 1988, *Javitt et al.* 1991), womit verglichen dann kein erhöhtes Risiko nach zusätzlicher YAG-Kapsulotomie vorläge. Eine Korrelation mit Laser-

Parametern, wie Energie und Anzahl der Herde, konnte nicht gefunden werden (*Dardenne et al. 1989, Steinert et al. 1991*).

Eine IOL-Luxation in den Glaskörperraum nach Nd:YAG-Kapsulotomie wurde sowohl bei Hydrogel- als auch bei Silikon-IOLs mit Plattenhaptik beschrieben (*Levy et al. 1990, Lowe u. Easty 1992, Chehade u. Elder 1997, Schneidermann et al. 1997, Dahlhauser et al. 1998, Dick et al. 1998*). Eine Positionsverschiebung der IOL nach posterior konnte auch für andere IOLs (PMMA, polyHEMA, hydrophobe Akrylate) nach YAG-Kapsulotomie beobachtet werden (*Findl et al. 1999*).

Außerdem ist eine Exazerbation einer intraokularen Infektion nach YAG-Kapsulotomie in einem vorher reizfreien Auge beschrieben (*Tetz et al. 1987*).

1.6.2. Chirurgische Nachstarentfernung

Die Eröffnung der Hinterkapsel zur Entfernung eines Nachstars kann nicht nur durch den Laser, sondern auch chirurgisch, also durch eine bulbuseröffnende Operation erfolgen. Die Nachstardiszission kann am besten via pars plana erfolgen. *Shah et al. (1986)* fanden bei der chirurgischen Nachstardiszission im Vergleich zur Nachstarentfernung mit dem YAG-Laser eine erhöhte Inzidenz an Komplikationen. Das Risiko einer Netzhautablösung betrug 3% im Vergleich zu 0,17% bei einer YAG-Kapsulotomie, das eines zystoiden Makulaödems 2% im Vergleich zu 0,68%.

Alternativ kann eine Nachstarabsaugung erfolgen, ohne die Hinterkapsel zu eröffnen, indem die Hinterkapsel durch Politur vom hauptsächlich regenerativen Nachstar befreit wird. Für diese Methode konnte in derselben Untersuchung ein ebenso geringes Komplikations-Risiko wie für die YAG-Kapsulotomie gefunden werden (*Shah et al. 1986*). Da es sich jedoch bei der Nachstarabsaugung um ein bulbuseröffnendes Verfahren handelt, birgt dieser Eingriff prinzipiell das Risiko einer intraokularen Blutung oder – Entzündung. Natürlich kann bei der Manipulation an der Hinterkapsel auch eine Kapselruptur entstehen, womit die Situation einer Nachstardiszission und den damit verbundenen Risiken entspricht. Bei Erhalt der Hinterkapsel muss außerdem nach Absaugung des Nachstars von einem Rezidiv ausgegangen werden, da

weiterhin Linsenepithelzellen im Kapselsack verbleiben werden, die erneut einen regenerativen Nachstar bewirken können.

1.7. Prävention des Nachstars

1.7.1. Chirurgischer Ansatz

In erster Linie sollten bei der Operation die unter 1.5.2. genannten Faktoren berücksichtigt werden, um den Nachstar zu minimieren. Neben der bereits erwähnten Hydrodissektion empfehlen *Rentsch* und *Bauer* (1996) eine effektive LEC-Entfernung über 360° mit einer speziellen Kürette. Nach einer entsprechenden Politur der Kapsel fanden sie erniedrigte Nd:YAG-Kapsulotomie-Raten.

Auf eine möglichst komplette, dabei aber selektive Entfernung aller LECs aus dem Kapselsack zielt auch eine jüngst beschriebene Methode, deren klinischer Einsatz noch erprobt wird: *Malooof* und Mitarbeiter (2003) haben ein Instrument entwickelt, mit dem unter dichtem Verschluss die Linsenkapsel gespült werden kann, ohne dass dabei andere intraokuläre Strukturen mit der Spülflüssigkeit in Kontakt kommen (sogenanntes „sealed-capsule irrigation system“). Vor allem in Hinblick auf eine intraoperative Anwendung eventueller toxischer Substanzen zur LEC-Hemmung scheint dieser Ansatz wegweisend.

1.7.2. Mechanisch-physikalischer Ansatz

Bei der Wahl der IOL sollten die unter 1.5.3. genannten Faktoren berücksichtigt werden, vor allem aber eine scharfe Optikkante muss heute als Standard gefordert werden, um die Nachstarraten langfristig zu senken. Zusätzlich oder bei IOLs, die diese Kriterien nicht erfüllen, scheint der Ansatz von *Nishi* et al. (1998b) mit einem Kapsel-Knick-Ring sinnvoll, die klinischen Ergebnisse legen eine Nachstar-inhibitorische Wirkung nahe (*Menapace* et al. 1999, *Dick* 2005, *Nishi* et al. 2001a).

Physikalische Ansätze werden in einigen experimentellen Arbeiten verfolgt. So erzeugten *Crowston* und Mitarbeiter (2004) die Lyse von LECs durch die

Behandlung mit destilliertem entionisiertem Wasser, ein Ansatz, der vor allem in Verbindung mit dem von *Malooof* (2003) beschriebenen „sealed-capsule irrigation system“ einen klinischen Einsatz verspricht. In tierexperimentellen Studien zeigen *Bretton et al.* (2002) einen Nachstar-inhibitorischen Effekt für den Einsatz von bipolarer Diathermie, *Joussen et al.* (2001) für eine niedrigdosierte β -Bestrahlung. Letzter Ansatz stimmt mit der Beobachtung von niedriger Nachstarinzidenz bei Patienten mit erfolgter Ganzkörper-Bestrahlung überein (*Belkacemi et al.* 1996).

1.7.3. Pharmakologischer Ansatz

Jeder pharmakologische Ansatz zur Nachstarinhibition muss vor allem auch ohne Gefahr für andere intraokuläre Strukturen sein. Aus diesem Grunde sind gerade die pharmakologischen Ansätze eher noch im experimentellen als klinischen Erprobungsstadium, was vor allem für den Einsatz von zytotoxischen Substanzen, die bisher am besten untersucht sind (*Nishi* 1999a), zutrifft.

Hartmann und Mitarbeiter (1990a u. 1990b) waren unter den ersten, die systematisch den Nachstar-inhibitorischen Effekt von Antimetaboliten, speziell Daunomycin zeigten. Dies bestätigten auch *Power et al.* (1994). Auch für Colchicin wurde bei Kaninchen ein Nachstar-inhibitorischer Effekt nachgewiesen, aufgrund starker intraokularer Nebenwirkungen scheint es aber für einen klinischen Einsatz nicht geeignet (*Legler et al.* 1993). Ebenso zeigen sich inhibitorische Wirkungen für die Antimetaboliten Daunorubicin (*Tetz et al.* 1996d), 5-Fluorouracil (*Pearson et al.* 1991, *Ismail et al.* 1996, *Ruiz et al.* 1990), Methotrexat (*Hansen et al.* 1987) und Mitomycin (*McDonell et al.* 1988, *Haus u. Galand* 1996, *Chung et al.* 2000). Bei klinischem Einsatz des Antimetaboliten Mitomycin-C im Rahmen von Glaukom-Operationen konnten einige Autoren als Nebeneffekt eine Nachstarreduktion beschreiben (*Yang et al.* 1997, *Shin et al.* 1998). Außerdem berichten *Lureau et al.* (1996) über eine niedrige Nachstarrate bei Patienten mit systemischer zytotoxischer Medikation nach Knochenmarks-Transplantation.

Aber auch weniger toxische Substanzen haben eine Nachstar-inhibitorische Wirkung. Als LEC-Wachstums-hemmend zeigten sich in vitro die Substanzen Suramin (*Rieck et al.* 2004) und ein zyklisches RGD-Peptid (*Kojetinsky et al.* 2001). LEC-selektiv zeigt ein Immunotoxin sowohl experimentell als auch klinisch

eine inhibitorische Wirkung (*Crosson et al. 1992, Tarsio et al. 1997, Clark et al. 1998*).

Ein weiterer Ansatz ist die Induktion der Apoptose zur LEC-Inhibition, was *Geissler et al. (2001)* in Zellkultur-Versuchen durch Calcimycin erreichten.

Mit Tranilast-Augentropfen konnten *Tobari et al. (1999)* frühpostoperativ an einer kleinen Patientengruppe eine verzögernde Wirkung auf die Bildung einer Hinterkapselneubildung zeigen. An einer dagegen großen Patientengruppe mit 200 Patienten untersuchten *Mastropasqua et al. (1997)* prospektiv Heparin-Augentropfen und stellten in den ersten 24 Monaten postoperativ eine signifikant niedrigere YAG-Kapsulotomie-Rate und weniger Hinterkapselneubildung fest. Auch für Heparin-beschichtete IOLs finden einige Untersuchungen einen präventiven Einfluss auf den Nachstar (*Winter-Nielson et al. 1998, Zetterström 1993*), während *Löw und Mester (1997)* das nicht belegen konnten. Eine Beschichtung der IOL mit Polyfluorocarbon zeigte klinisch keinen Vorteil (*Auffarth et al. 1997c*). Thapsigargin-beschichtete IOLs bewirkten in vitro eine Hemmung des LEC-Wachstums (*Duncan et al. 1997*).

In vitro zeigten LECs ein geringeres Wachstum auf substituierten PMMA-Copolymeren im Vergleich zu PMMA-Homopolymeren (*Latz et al. 2000*). Dies könnte der Ansatz für die Entwicklung neuer IOL-Materialien, die eine Nachstar-inhibitorische Wirkung besitzen, sein. Die gleiche Arbeitsgruppe konnte entsprechende Copolymere an Silikonlinsen binden und auch hier eine anti-proliferative Wirkung nachweisen (*Yammine et al. 2005*).

1.8. Bisherige Untersuchungsmethoden zur Nachstarevaluierung

1.8.1. in vivo

Ein negativer Effekt durch den Nachstar auf die Funktionen Visus, Kontrastsehen und Blendung ist klinisch bekannt (*Magno et al. 1997, Wilkins et al. 1996, Sunderraj et al. 1992, Knighton et al. 1985, Tan et al. 1998, Claesson et al. 1994, LeClaire et al. 1982, Westheimer u. Liang 1994*). Allerdings können viele andere Faktoren neben der Hinterkapseltrübung ebenfalls zu einer Veränderung der obigen Funktionen führen, so dass diese Funktionsänderungen nicht zu einer

Nachstar-Beurteilung geeignet sind (*Tetz et al. 1997*). Auch die YAG-Kapsulotomie-Rate ist kein idealer Maßstab für den Nachstars, da die Entscheidung zu einem solchen Eingriff durch Faktoren wie subjektive Beeinträchtigung des Patienten, Einstellung des Operateurs und ökonomische Überlegungen beeinflusst werden kann (*Tetz et al. 1997*). Dennoch basierten bis 2001 die klinischen Untersuchungen zur Nachstarentwicklung im Wesentlichen auf dieser Größe (*Oner et al. 2000, Scaramuzza 2001*).

Verschiedene Autoren beurteilen den Nachstar durch subjektive Evaluierung an der Spaltlampe. *Kruger et al. (2000)* benutzen eine Einteilungsskala von 0-3, differenzieren zwischen der zentralen 3mm-Zone und der Peripherie, sowie zwischen Fibrose und Elschnig-Perlen. *Sellman und Lindstrom (1988)* verwendeten eine ähnliche 4-Punkte-Skala, an denen sich andere Autoren orientierten (*Oner et al. 2000, Winther-Nielson et al. 1998, Kucuksumer et al. 2000, Ober et al. 2000, Westling u. Calissendorf 1991, Legler et al. 1993, Malecaze et al. 1999, Hepsen et al. 1997, Odrich et al. 1985*).

Einige Autoren benutzen den Grad der Funduseinsicht als Anhalt für die Nachstar-Intensität (*Legler et al. 1993, Prajna et al. 2000*).

Um die Nachstarbeurteilung stärker zu objektivieren und Untersucher-unabhängiger zu machen, bedienen sich inzwischen viele Arbeiten einer Methodik, die auf reproduzierbaren Bildern beruht. So wurde von einigen Autoren die Scheimpflug-Fotografie eingesetzt (*Lasa et al. 1995, K. Hayashi 1998*) und als zuverlässige Methode beurteilt (*Hayashi et al. 1998b, Hayashi et al. 1998c*). Allerdings wird an der Methode kritisiert, dass bisher nicht nachgewiesen wurde, dass sie auch zur Beurteilung der Nachstar-Progression geeignet sei (*Friedman et al. 1999*).

Jüngere Methoden nutzen digitale Bilder, die anschließend mit Computer-Software-Programmen ausgewertet werden können. *Wang und Woung (2000)* benutzen ein System, das auf einer Helligkeits-Analyse von digitalen Graustufen-Bildern beruht, wobei durch die Festlegung einer bestimmten Helligkeitsgrenze die einzelnen Pixel als Nachstar- oder Nicht-Nachstar-Region klassifiziert werden. Die Messungen sind allerdings aufgrund verschiedener möglicher Störfaktoren, wie unterschiedliche Beleuchtungsverhältnisse, Funduspigmentierung oder Pupillenweite eher unzuverlässig, und die Methode konnte sich nicht durchsetzen.

Friedman und Mitarbeiter (1999) stellten ein Verfahren vor, bei dem das Areal des Nachstars gekennzeichnet wurde und mit dem durchschnittlichen Dichtigkeitsgrad des Nachstars dieses Areals auf einer Graustufen-Skala von 0 bis 4 versehen wurde. Nachteilig ist, dass die Dichtigkeit innerhalb des gesamten Nachstar-Areals nicht differenziert werden kann, so dass eine Progression des Nachstars unterschätzt werden könnte.

Tetz und Mitarbeiter (1997) erarbeiteten daher ein System, bei dem an digitalisierten Retroilluminations-Fotos die jeweiligen Areale unterschiedlicher Nachstardichte auf einer Skala von 0 bis 4 markiert werden; anschließend wird computerisiert ein Gesamtwert errechnet, der durch Multiplikation des Dichtegrades mit dem jeweils markierten Areal innerhalb der IOL-Optik und dann einer Summation der einzelnen Arealwerte entsteht. Dieses EPCO-System zeigt eine sehr gute Reproduzierbarkeit und Reliabilität (*Tetz et al.* 1996c, *Nimsgern et al.* 1999, *Findl et al.* 2003), obwohl es sich um ein subjektives Verfahren handelt, da die Dichte-Einteilung durch den Betrachter der Bilder erfolgt. Es ist inzwischen zur Nachstar-Bewertung weit verbreitet und gilt als Standard (*Aslam et al.* 2002).

Rein objektive Verfahren sind solche, die mit einer automatisierten Struktur-Analyse speziell angefertigter digitaler Retroilluminations-Bilder arbeiten. Dabei handelt es sich um sehr aufwendige Verfahren. Das erste dieser Art hat die Arbeitsgruppe um *Spalton* herum vorgestellt (*Barman et al.* 2000). Ein ähnliches System haben *Buehl* und Mitarbeiter erarbeitet (2002a), das eine gute Reproduzierbarkeit und Reliabilität zeigt (*Findl et al.* 2003). Da diese Systeme nicht kommerziell erhältlich und eine sehr aufwendige Ausstattung erfordern, haben sie sich bisher für die Routine nicht durchgesetzt. Aus dem gleichen Grund haben *Aslam* und Mitarbeiter (2005) ein für alle frei zugängliches, objektives, computergestütztes System entwickelt.

Ein neuer objektiver Ansatz ist die Quantifizierung des Nachstars mittels OCT (Optical Coherence Tomography) (*Moreno-Montañés et al.* 2005).

1.8.2. post mortem

Eine Art Sonderform der klinischen Nachstar-Untersuchung stellt die Untersuchung von Autopsie-Augen dar. Wenn die Anzahl an Autopsie-Augen repräsentativ und groß genug ist, kann eine Aussage über Nachstar-Inzidenzen

verschiedener Linsentypen gemacht werden. Hierbei wird in der Regel auch die Nachstar-Rate als Maß zugrunde gelegt. Die entsprechenden Nachteile sind bereits unter 1.8.1. diskutiert. Zusätzlich können allerdings auch morphologische und histologische Untersuchungen an den Augen durchgeführt werden. Die untersuchten Linsentypen sind jedoch in der Regel ältere Modelle, da die Katarakt-Operation der Verstorbenen meistens mehrere Jahre zurückliegt.

Eine entsprechende Anzahl an postmortem-Augen steht vor allem dem amerikanischen Institut von *Apple* und Mitarbeitern zur Verfügung, weshalb diese Arbeitsgruppe kürzlich eine Untersuchung an 5416 pseudophaken Augen veröffentlichte (*Apple et al. 2001*).

1.8.3. tierexperimentell

Um prospektive Aussagen bezüglich der Nachstarentwicklung für bisher nicht zugelassene IOLs oder Pharmakologika machen zu können, kommen klinische Untersuchungen an Patienten nicht in Frage. Eine Möglichkeit sind tierexperimentelle Studien, die in der Regel an Kaninchen durchgeführt werden. Hier zeigen sich bereits nach drei Wochen signifikante Nachstarentwicklungen und eine eventuell inhibitorische Wirkung für ein bestimmtes Linsen-Modell (*Pandey et al. 2002, Nishi et al. 2001*). Zur Nachstarbeurteilung werden sowohl Spaltlampen-Fotos im Verlauf durchgeführt, als auch nach Eukleation mit einer speziellen Technik Fotos von retroiridal (*Apple et al. 1990*). Außerdem erfolgt eine histopathologische Aufarbeitung der Bulbi.

Mehrere moderne Intraokularlinsen wurden an einem solchen Kaninchen-Modell untersucht (*Vargas et al. 2002, Vargas et al. 2003*).

Nagamoto und *Eguchi* (1997) empfehlen bei IOL-Implantationen an Kaninchen-Augen die Verwendung von 20-Wochen-alten Tieren mit einem Gewicht von ca. 2,2 kg, da bei diesen Tieren die Kapselsack-Größe am ehesten der beim humanen erwachsenen Auge entspricht.

1.8.4. in vitro

1.8.4.1. Zellkultur

Es können sowohl humane Linsenepithelzellen als auch tierische, am besten bovine LECs gewonnen und kultiviert werden. Da die äquatorialen LECs proliferativ am aktivsten sind, gelingt eine Zellkultur am leichtesten, wenn die komplette Linse bzw. die komplette Linsenkapsel zur Verfügung steht (*Rieck et al. 2004*). Allerdings gelingt auch eine Zellkultur an während der Kataraktoperation gewonnen Vorderkapsel-Exzidaten (*Ohara et al. 1992, Kojetinsky et al. 2001*). Dies ist vor allem für die humane Zellkultur von Vorteil, da dadurch kein Material von Spenderbulbi benötigt wird.

Zellkultur-Untersuchungen eignen sich besonders für pharmakologische Substanzen, weniger für IOL-abhängige Untersuchungen.

Sinnvoll sind sie auch für die Erarbeitung von molekularen Mechanismen der LEC-Transdifferenzierung (*Kim et al. 2004*).

Durch unterschiedliche geometrische Gestaltung der Kulturschalen, kann auch bedingt eine Aussage über die Barrierenfunktion von scharfen Kanten für das LEC-Wachstum gemacht werden (*Bhermi et al. 2002*).

1.8.4.2. Modelle

Um nicht nur die LEC-Proliferationsprozesse, sondern auch die morphologischen Veränderungen der Linsenkapsel selber, sowie Zellwachstumsprozesse in Abhängigkeit einer IOL beurteilen zu können, haben einige Autoren Modelle entwickelt, an denen dies möglich ist.

So präparieren *McDonnell* und Mitarbeiter (1985) den vorderen Anteil einer bovinen Linsenkapsel, um darauf Kaninchen-LEC wachsen zu lassen und sowohl den Zellrasen als auch die Linsenkapsel morphologisch zu beurteilen.

Um auf der anderen Seite aber auch durch Zellkultur-Untersuchungen IOLs hinsichtlich einer möglichen Nachstarinhibition zu beurteilen, haben *Linnola et al.* (1999) eine Methode entwickelt, bei der ein epithelial-stromales Hornhaut-Exzidat des Kaninchens auf einer IOL kultiviert wird, um die Bioaktivität der

entsprechenden IOL anhand des Anwachsens des Hornhautgewebes zu beurteilen.

Um die Adhäsionskraft verschiedener IOLs an die Linsenkapsel zu simulieren, entwickelten *Oshika et al.* (1998) ein Modell mit bovinen Kollagen-Typ-I-Platten.

Für kontrollierte quantitative Untersuchungen der LEC-Migration in Abhängigkeit des IOL-Typs stellen *Kurosaka et al.* (2002) ein Modell vor, an dem die Migration von porcinen LECs unter verschiedenen IOL-Typen, die in einer Kulturkammer mit boviner Kollagen-Membran fixiert werden, beurteilt und quantifiziert werden kann.

Eine weiterer Ansatz, der der klinischen Situation recht nahe kommt, beinhaltet die Kultivierung und Beobachtung von kompletten Kapselsäcken mit oder ohne vorher implantierter IOL. *Nagamoto* und Mitarbeiter (*Nagamoto u. Hara* 1996, *Nagamoto et al.* 1996, *Nagamoto u. Eguchi* 1997) kultivierten Kaninchen-Kapselsäcke nach Implantation von Kapselspannring und IOL über eine definierte Zeit, um sie anschließend histopathologisch aufzuarbeiten und zu untersuchen. Einen ähnlichen Ansatz verfolgen *Saxby* und Mitarbeiter (1998), indem sie in humane Kapselsäcke von Spenderbulbi nach Kapsulorhexis und Extraktion des intrakapsulären Linseninhaltes Silikonringe implantieren, um die kompletten Kapselsäcke nach Exzision aus den Spenderbulbi zu kultivieren und hinsichtlich der LEC-Entwicklung zu beobachten. *El-Osta* und Mitarbeiter (2003) entwickelten eine Methode, bei der aus Spenderbulbi gewonnene humane Linsen in einer Halterung mit Gewebekleber fixiert werden. Anschließend wird eine Kapsulorhexis durchgeführt, eine Hydroexpression des Nukleus, und gegebenenfalls wird eine IOL in den Kapselsack implantiert. Zur Auswertung des Versuchs wird das Wachstumsverhalten der LECs bis zur Ausbreitung eines LEC-Monolayers dokumentiert.

Liu und Mitarbeiter (1996) präparieren und kultivieren ebenfalls den kompletten Kapselsack, um das LEC-Wachstum zu beobachten. Sie führen allerdings die Linsenoperation noch vor Durchtrennung der Zonulafasern durch und implantieren gegebenenfalls eine IOL. Das gesamte Kapsel-IOL-System wird dann in einer Petrischale mit kleinen Metallnadelchen fixiert. In diesem Modell werden die bei der Präparation verbliebenen LECs beobachtet.

1.9. Anforderungen an ein ideales System zur Nachstaruntersuchung

Da der Nachstar ein klinisches Problem für die Patienten nach Katarakt-Operation darstellt, sollte ein Nachstar-Bewertungssystem dieser Situation möglichst nahe kommen. Dennoch haben aber die klinischen Studien mit in-vivo-Untersuchungen einige generelle Nachteile. So sind in der Regel längere Beobachtungszeiträume von bis zu mehreren Jahren nötig, um Aussagen hinsichtlich einer Nachstarinzidenz machen zu können, obwohl Experten der Meinung sind, dass mit sensibleren Untersuchungsmethoden, wie z.B. dem EPCO-System, bereits nach 3 bis 6 Monaten Tendenzen abgeschätzt werden können (*Aslam et al. 2002*). Auf jeden Fall aber sind große Patientenzahlen für eine aussagekräftige Studie nötig. Die Beurteilung von morphologischen Details des Zellwachstums sind nur in engen Grenzen möglich, histopathologische Untersuchungen können nicht erfolgen. Ferner sind noch nicht zugelassene IOLs oder vor allem Pharmaka einer klinischen Untersuchung nur schwer zugänglich.

Auch die post-mortem-Studien erfassen – zwar retrospektiv – gut die klinische Situation, ebenso sind aber für eine Aussage große Patientenzahlen nötig, Details des Zellwachstums, zumindest histopathologische und morphologische Beobachtungen sind im postoperativen Zustand möglich (*Marcantonio et al. 2000, Linnola et al. 2000*). Neue IOL-Designs oder Pharmaka können nicht untersucht werden. Die Untersucher sind abhängig von den bereits implantierten IOL-Typen und können keine prospektiven Vergleiche für IOL-Modelle ihrer Wahl durchführen.

Tierexperimentelle Studien bedeuten generell einen sehr hohen Aufwand. Gleichzeitig sind die Ergebnisse nicht unbedingt auf humane Verhältnisse übertragbar. So zeigen sich z.B. für Kaninchen, an denen die meisten tierexperimentellen Nachstar-Studien durchgeführt werden, nicht vergleichbare Kapselsackverhältnisse (*Kyu et al. 1991, Galand et al. 1984, Nagamoto u. Eguchi 1997*).

Handelt es sich bei den in-vitro-Versuchen mit LECs um reine Zellkulturen, so sind Untersuchungen der Nachstar-beeinflussenden Funktion von IOL-Designs nicht möglich. Pharmakologische Untersuchungen hingegen sind hinsichtlich aller für die Kapseltrübung verantwortlicher LEC-Prozesse (Adhäsion, Migration, Proliferation, Differenzierung) möglich (*Kojetinsky et al. 2001, Rieck et al. 2004*).

Durch verschiedene Modelle, die das komplette System der Linsenkapsel und implantierter IOL mit einbeziehen, sind die in-vitro-Versuche auch für Untersuchungen von IOL-abhängigen Faktoren geeignet. Die unterschiedlichen bisher vorgestellten Modelle sind mehr oder weniger aufwendig, mehr oder weniger der klinischen Situation nachempfunden (siehe 1.8.4.2.).

Insgesamt wäre ein System zur Nachstarbeurteilung unter den folgenden Bedingungen ideal:

- Klinik-nahe Situation,
- geringer zeitlicher Aufwand,
- geringer Material-Aufwand, geringe Anzahl von Augen,
- prospektive Untersuchungsmöglichkeit,
- vergleichende Untersuchungsmöglichkeit,
- Möglichkeit zur Untersuchung von neuen (evtl. nicht zugelassenen) IOLs,
- Möglichkeit zur Untersuchung von Pharmaka (auch nicht zugelassene),
- Möglichkeit zur Untersuchung von chirurgisch-mechanischen Prozeduren,
- selektive Untersuchungsmöglichkeit einzelner Variablen,
- Möglichkeit zu morphologischen und histopathologischen Beobachtungen,
- gute Reproduzierbarkeit