



## **Stellungnahme**

**des Arbeitskreises Klinische Fragen der pro Retina e.V. ,  
Retinologischen Gesellschaft,  
des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands**

**„Elektrostimulation als Therapiemöglichkeit bei degenerativen  
Netzhauterkrankungen“**

**Stand: 28.12.2011**

Bereits vor mehr als hundert Jahren wurde die Elektrostimulation als Therapiemöglichkeit bei verschiedenen Augenerkrankungen propagiert (Dor, Graefe 1873). Vor einigen Jahren wurde das Interesse durch Berichte von Patienten mit fortgeschrittener Retinitis pigmentosa (RP) nach Implantation einer Sehprothese unter die Netzhaut neu geweckt (Chow et al., 2005). Das passive Implantat konnte zwar keine Lichtwahrnehmung durch direkte elektrische Netzhautreizung auslösen, die Patienten berichteten jedoch über Verbesserungen ihrer Sehfunktion – auch in Netzhautarealen, die nicht direkt über der Prothese lagen. Als Mechanismus wurde die Ausschüttung neurotropher Faktoren durch die unterschwellige elektrische Stimulation vorgeschlagen (Pardue et al., 2005). Mehrere Forschergruppen weltweit bemühten sich in der Folge um Nachweise der Wirksamkeit elektrischer Stimulation und um die Entschlüsselung der Wirkmechanismen am Auge. Als ursächlich wurde u.a. die Regulation der körpereigenen Faktoren IGF-1 (Morimoto et al., 2005), BDNF, CNTF, Bcl-2 (Ni et al., 2009) und Fgf-2 (Ciavatta et al., 2009) angesehen. Auch hierzu konkordante Genexpressionsanalysen sind veröffentlicht worden (Willmann et al., 2011). Eine mögliche Wirksamkeit bei Patienten wurde in den darauf folgenden Jahren in kleinen und nicht-kontrollierten Fallstudien für Patienten mit nicht-arteriitischer anteriorer ischämischer Optikusneuropathie (nAION), traumatischer Optikusneuropathie (Fujikado et al., 2006) und Zentralarterienverschluss gefunden (Inomata et al., 2007). Die erste placebo-kontrollierte, teil-verblindete Studie zur Elektrostimulation bei Retinitis Pigmentosa wurde kürzlich publiziert (Schatz et al., 2011). 24 RP-Patienten erhielten über sehr feine Faserelektroden (DTL-Elektroden), die auf die Bindehaut-Hornhautgrenze aufgelegt wurden, 6 Wochen lang wöchentlich eine 30-minütige Stimulation. Jeweils 8 Patienten wurden mit dem 0.6-fachen oder dem 1.5-fachen ihrer individuell ermittelten Wahrnehmungsschwelle für elektrische Phosphene stimuliert; eine weitere Gruppe erhielt eine Scheinstimulation. Am Ende der Studie zeigte sich eine positive Tendenz vieler Parameter in der überschwellig stimulierten Gruppe, insbesondere wurden die Gesichtsfeldfläche und die b-Wellen-Amplitude der Stäbchen nach der Stimulation signifikant größer. Hinsichtlich subjektiver Untersuchungsmethoden wie der Gesichtsfelduntersuchung kann eingewandt werden, dass keine vollständige Verblindung möglich war: Patienten mit der überschwellig stimulierten Gruppe könnten eventuell erahnt haben, dass sie tatsächlich

eine Elektrostimulation erhalten haben, und somit z.B. bei der Gesichtsfelduntersuchung besonders aufmerksam gewesen sein.

Dennoch sind die Ergebnisse dieser ersten nach wissenschaftlichen Kriterien durchgeführten Studie bei Retinitis Pigmentosa Patienten ermutigend, aber in ihrer Aussagekraft begrenzt, auch, da die positiven Ergebnisse nur bei 8 Patienten und nach nur 6-wöchiger Stimulation gefunden wurden. Zudem waren die Einschlusskriterien der Studie eng, so dass nur Patienten mit wenig fortgeschrittener RP eingeschlossen werden konnten. Obwohl bei der mehrmonatigen Pilotstudie von Schatz et al. bei RP-Patienten keine Sicherheitsbedenken auftraten, kann zur Sicherheit und Wirksamkeit der Elektrostimulation bei Langzeitanwendung oder bei anderen Stadien einer RP noch keine Aussage gemacht werden. Zur Anwendung der Elektrostimulation bei anderen Formen einer Netzhautdegeneration, z.B. der trockenen altersabhängigen Makuladegeneration (AMD), liegen bisher keine aussagekräftigen wissenschaftlichen Studien vor.

Dennoch sind mittlerweile mehrere Geräte, die die Elektrostimulation am Auge ermöglichen sollen, kommerziell erhältlich; sie unterscheiden sich jedoch in ihrer Anwendung:

- 1.) ScyFIX 700<sup>®</sup> ([www.scyfix.org](http://www.scyfix.org)) aus den USA; das Gerät stimuliert über Elektrodenpads, die auf beide Augenlider aufgeklebt werden; es wird für die Therapie bei trockener AMD und RP geworben; Einzelheiten zu den Stimulationsparametern werden nicht genannt; das Gerät hat in Europa eine CE-Kennzeichnung, der Preis liegt bei 4.490 €
- 2.) V-RES<sup>®</sup> (von Acuity Medical International, USA); angeboten für trockene AMD; stimuliert wird mittels eines Elektrodenstiftes, der vom Patienten selbst an verschiedenen Positionen auf das geschlossene Lid gehalten wird; die Stromstärke soll im Mittel >150 µA, die Frequenz 5-80 Hz betragen; das Gerät besitzt eine CE-Kennzeichnung, jedoch keine FDA-Zulassung; Preis unbekannt.
- 3.) OkuStim<sup>®</sup> (Okuvision GmbH, Reutlingen, Deutschland); angeboten für RP; stimuliert wird mittels eines individuell anpassbaren Brillengestells, welches eine DTL-Elektrode trägt die direkt auf die Bindehaut/Hornhaut auflegt wird; die Stromstärke zur Stimulation wird individuell vom behandelnden Arzt entsprechend

der Wahrnehmungsschwelle des Patienten eingestellt (bis zu 770  $\mu$ A; 20 Hz); das Gerät besitzt eine CE-Kennzeichnung; Preis ca. 5000 €

Hinzu kommen bei allen Geräten die laufenden Kosten für die einfach oder mehrfach verwendbaren Elektroden und evtl. für Batterien.

Grundsätzlich können die mit einer CE-Kennzeichnung versehenen Geräte in Europa zur Behandlung von Patienten eingesetzt werden, eine Abrechnungsmöglichkeit der ärztlichen Leistung oder eine Verordnungsfähigkeit des Hilfsmittels zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) ist damit jedoch nicht gegeben. Es muss darauf hingewiesen werden, dass durch eine CE-Kennzeichnung des Gerätes weder die Wirksamkeit noch die Unbedenklichkeit der Anwendung bei Patienten mit Netzhauterkrankungen garantiert wird. Die Verantwortung hierfür trägt der verordnende Arzt. Für keines der kommerziell verfügbaren Geräte sind die Sicherheit und Risiken einer Anwendung über einen längeren Zeitraum (mehr als 6 Wochen) geklärt. Ebenso ist unklar, ob die drei unterschiedlichen Verfahren der Elektrostimulation die Wirkung beeinflussen und mit unterschiedlichen Risiken verbunden sind. Studienergebnisse, die mit einem Gerät erhoben werden, können daher nicht ohne weiteres auf andere Geräte übertragen werden.

### **Empfehlung zur Anwendung bei Retinitis pigmentosa**

Trotz ermutigender erster Studienergebnisse kann aufgrund bisher fehlender verlässlicher Daten zur Langzeitsicherheit und –wirksamkeit die Verordnung und/oder Anwendung von Geräten zur Elektrostimulation bei Retinitis pigmentosa außerhalb von Studien NICHT empfohlen werden. Gefordert werden zunächst weiterführende Studien, die die Sicherheit und die Wirksamkeit dieser Therapieform bei RP unter längerer Anwendung und bei einer ausreichend großen Patientengruppe untersuchen. In Deutschland hat bereits eine Langzeitstudie zur Sicherheit und Wirksamkeit der transkornealen Elektrostimulation bei RP (EST2) an der Universitätsaugenklinik Tübingen begonnen. Eine weitere ergänzende multizentrische Anwendungsstudie ist in Vorbereitung, um diese Lücke zu schließen. Betroffenen Patienten wird aus oben genannten Gründen empfohlen, die Elektrostimulation zunächst nur im Rahmen dieser Studien anzuwenden. Die

unterzeichnenden Organisationen sind bei entsprechendem Interesse bereit, Patienten bei der Vermittlung zu einem der Studienzentren behilflich zu sein.

### **Keine Empfehlung zur Anwendung bei altersabhängiger Makuladegeneration:**

Aufgrund fehlender, belastbarer Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit der Elektrostimulation bei trockener altersabhängiger Makuladegeneration wird die Elektrostimulation bei dieser Erkrankung NICHT empfohlen. Hier müssen zunächst wissenschaftlichen Kriterien genügende Studien durchgeführt und nach Veröffentlichung in Fachjournalen kritisch beurteilt werden.

### **Keine Empfehlung zur Anwendung bei anderen Netzhaut- und Sehnervenkrankungen**

Aufgrund fehlender, belastbarer Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit der Elektrostimulation bei Gefäßerkrankungen der Netzhaut oder des Sehnerven wird die Elektrostimulation bei diesen Erkrankungen NICHT empfohlen. Hier müssen zunächst wissenschaftlichen Kriterien genügende Studien durchgeführt und nach Veröffentlichung in Fachjournalen kritisch beurteilt werden.

### **Redaktionskomitee**

(Offenlegung von Interessenkonflikten: Kategorie 1: Unterstützung von Forschungsprojekten und klinischen Studien; Kategorie 2: Beratung, Honorare, Reisekosten)

Prof. Dr. med. Ulrich **Kellner**, Siegburg (**federführend**)

Kat. 1: Novartis

Kat. 2: Grünenthal, Novartis

## Literatur:

- CHOW, A. Y., POLLACK, J. S., PACKO, K. H. & SCHUCHARD, R. A. 2005. The Artificial Silicon Retina Microchip for the Treatment of Retinitis Pigmentosa: 2 to 4 1/2 Year Update. *ARVO Meeting Abstracts*, 46, 1140.
- CIAVATTA, V. T., KIM, M., WONG, P., NICKERSON, J. M., SHULER, R. K., JR., MCLEAN, G. Y. & PARDUE, M. T. 2009. Retinal expression of Fgf2 in RCS rats with subretinal microphotodiode array. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 50, 4523-30.
- FUJIKADO, T., MORIMOTO, T., MATSUSHITA, K., SHIMOJO, H., OKAWA, Y. & TANO, Y. 2006. Effect of transcorneal electrical stimulation in patients with nonarteritic ischemic optic neuropathy or traumatic optic neuropathy. *Jpn.J.Ophthalmol.*, 50, 266-273.
- INOMATA, K., SHINODA, K., OHDE, H., TSUNODA, K., HANAZONO, G., KIMURA, I., YUZAWA, M., TSUBOTA, K. & MIYAKE, Y. 2007. Transcorneal electrical stimulation of retina to treat longstanding retinal artery occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 245, 1773-80.
- MORIMOTO, T., MIYOSHI, T., MATSUDA, S., TANO, Y., FUJIKADO, T. & FUKUDA, Y. 2005. Transcorneal electrical stimulation rescues axotomized retinal ganglion cells by activating endogenous retinal IGF-1 system. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 46, 2147-55.
- NI, Y. Q., GAN, D. K., XU, H. D., XU, G. Z. & DA, C. D. 2009. Neuroprotective effect of transcorneal electrical stimulation on light-induced photoreceptor degeneration. *Exp Neurol*, 219, 439-52.
- PARDUE, M. T., PHILLIPS, M. J., YIN, H., FERNANDES, A., CHENG, Y., CHOW, A. Y. & BALL, S. L. 2005. Possible sources of neuroprotection following subretinal silicon chip implantation in RCS rats. *J Neural Eng*, 2, S39-47.
- SCHATZ, A., ROCK, T., NAYCHEVA, L., WILLMANN, G., WILHELM, B., PETERS, T., BARTZ-SCHMIDT, K. U., ZRENNER, E., MESSIAS, A. & GEKELER, F. 2011. Transcorneal Electrical Stimulation for Patients with Retinitis Pigmentosa -- a Prospective, Randomized, Sham-Controlled Exploratory Study. *Investigative ophthalmology & visual science*.
- WILLMANN, G., SCHAFFERHOFF, K., FISCHER, M. D., ARANGO-GONZALEZ, B., BOLZ, S., NAYCHEVA, L., ROCK, T., BONIN, M., BARTZ-SCHMIDT, K. U., ZRENNER, E., SCHATZ, A. & GEKELER, F. 2011. Gene Expression Profiling of the Retina after Transcorneal Electrical Stimulation in Wild-type Brown Norway Rats. *Investigative ophthalmology & visual science*, 52, 7529-37.