

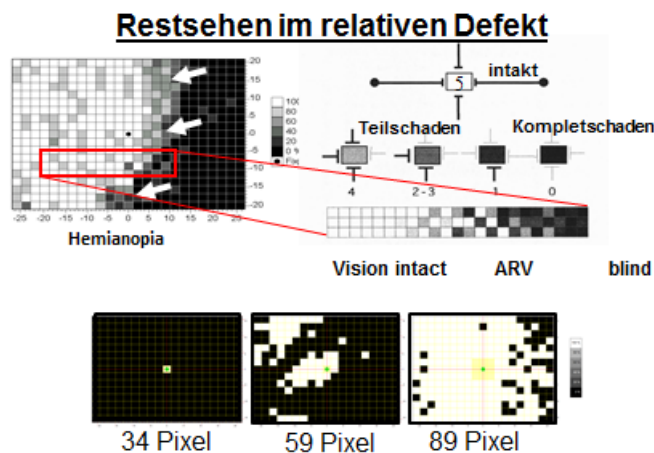
Sind Gesichtsfeld-Defekte doch reversibel?

Wechselstrom zur Re-Synchronisation von Hirnnetzwerken verbessert Gesichtsfeld-Defekte: update nach 110 Jahren

Von Prof. Dr. Bernhard Sabel

Gesichtsfeld-Defekte treten bei den unterschiedlichsten Erkrankungen auf wie Glaukom, Retina- und Sehnervschädigungen jeder Art (Trauma, Retinopathie, Optikusneuropathien, Makuladegeneration), und bei kortikaler Blindheit (Schlaganfall, Schädelhirntrauma). Mit der Perimetrie werden nicht nur komplett blinde Skotoma identifiziert, sondern es gibt auch teilgeschädigte Areale („relative Defekte“) (Abb. 1). Da es sich bei solchen Erkrankungen um Schädigung des zentralen Nervensystems handelt (Netzhaut, Nervus opticus, Gehirn), gab es aber, im Gegensatz zur refraktiven Behandlungsmöglichkeiten des vorderen Augenabschnitts, bisher kaum Möglichkeiten, Gesichtsfeld-Defekte zu verbessern. Das ist keine gute Nachricht für Patienten. Nach wie vor gilt die Lehrmeinung: „blind bleibt blind“.

Abbildung 1



Das Ausmaß des relativen Sehverlustes hängt direkt ab von der Zahl überlebender Zellen. Gebiete des „Residualsehens“ sind daher Ausdruck einer Teilschädigung. Beachte: das Perimetrie-Ergebnis hängt von der Sehreiz-Leuchtdichte und -größe ab. Mit leichten Aufgaben (größere Punkte weil mehr Pixel) kann das Residualsehen leichter gemessen werden.

Dieses traditionelle Dogma der irreversiblen Gesichtsfeld-Defekte muss aber nun infrage gestellt werden, denn die Neurowissenschaften haben in den letzten Jahren erstaunliche Fortschritte gemacht, die auch für die Ophthalmologie relevant sind. Inzwischen ist nämlich nachgewiesen, dass das Gehirn, und damit auch sein Sehsystem, über eine enorme neuronale Plastizität verfügt, d.h. eine Fähigkeit zur Veränderungen seiner Struktur und Funktion⁸. Es ist an der Zeit, die Neuroplastizität, die nicht nur in frühen Lebensjahren sondern bis ins hohe Alter funktioniert, für die Ophthalmologie nutzbar zu machen. Wäre es

etwa möglich, über die Hirnplastizität eine Stärkung von Restsehen im Gesichtsfeld-Defekten zu erzielen, so dass die Verluste vielleicht doch (zumindest teilweise) reversibel sind?

Die Plastizität des Sehsystems ist in der Tat schon seit ca. 1980 tierexperimentell gut erforscht und Ulf Eysel (Uni Bochum) sowie der Nobelpreisträger Torsten Wiesel (Rockefeller Univ., New York) haben dafür überzeugende Beweise geliefert (siehe Übersichtsartikel⁸). Auch in der Klinik werden immer wieder z.T. Beobachtungen der Plastizität gemacht; nämlich die manchmal erstaunliche Spontanerholungen der Sehleistung, etwa nach Schlaganfall oder traumatischer Opticusneuropathie.

Nun ist es in den letzten Jahren klar geworden, dass sogar in der chronischen Phase, also nach Abschluss der Spontanerholung, zusätzliche Sehleistungsverbesserungen durch den Einsatz von Trainings-Verfahren erzielt werden können. Wir haben Studien zum Sehtraining von Gesichtsfeld-Defekten publiziert, die zunächst trotz hochrangiger Publikationen in NATURE MEDICINE³ oder JAMA OPHTHALMOLOGY⁹ sehr skeptisch aufgenommen wurden. Um aber den Einfluss der Plastizität auf die Erholung von Teilerblindungen besser zu verstehen, muss man sich der überragenden Bedeutung des Gehirns für die visuelle Verarbeitung bewusst werden. Das Gehirn ist nämlich gerade *kein* Appendix der Retina.

Vergleichen wir zunächst einmal das Gewicht der Retina (~1 gr) mit dem des Sehsystems im Gehirn (~300 gr) und erinnern uns daran, dass mehr als die Hälfte des menschlichen Cortex an der Verarbeitung der Sehleistung beteiligt ist. Sofort drängt sich die Frage auf, ob es nicht lohnenswert sein könnte herauszufinden, welche Funktionen diese 300 gr haben, wenn Retina oder Sehnerv, zB bei Glaukom, teilgeschädigt sind? Denn ob ein Patient Sehreize subjektiv erkennen kann ist nicht alleine eine Angelegenheit der Informationsaufnahme (Sensorik), sondern es ist ebenfalls eine Angelegenheit des Gehirns, das diese Information verarbeiten und interpretieren muss.

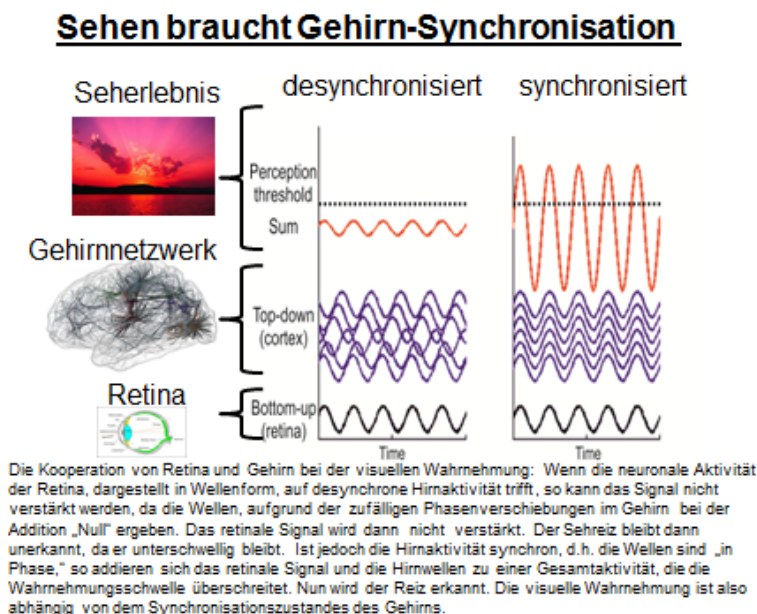
Wir können das Gehirn als eine Art „Verstärker“ betrachten, der neuronale Impulse der Retina erst extrahieren und „übersetzen“ muss, bevor sie für das Bewusstsein einen Sinn ergeben. Dies ist nicht nur bei normalem Sehen wichtig, sondern gerade bei Teilerblindungen ist die optimale Verarbeitung der reduzierten Restsehleistungen entscheidend. So wie ein Nachsichtgerät auch die geringsten Leuchtdichten amplifiziert – und übrigens auch nur gebraucht wird, wenn es recht dunkel ist - so könnte das Gehirn sein besonderes Verstärkertalent gerade dann unter Beweis stellen, wenn residuale Sehleistung verbessert werden müssen.

Betrachten wir einmal das Gehirn als eine Art „Supertalent“ der Signal-Auswertung feinsten Impulse. Es hat für diese Aufgabe der Informationsverarbeitung eine Vielzahl komplexer neuronaler Netzwerke zur Verfügung, die unterschiedliche Teilfunktionen unterstützen und die über zeitliche Taktung und räumliche Vernetzung koordiniert (oder synchronisiert) werden wollen. Nur mit einer gut funktionierenden Synchronisation kann das Gehirn sicherstellen, dass die Kohärenz der elektrischen Impulse (neuronale Aktionspotentiale) aller

seiner Teile zusammenwirken können und so ein subjektives Wahrnehmungserlebnis zu erzeugen (Abb. 2).

Diese Synchronisation ist von entscheidender Bedeutung, denn es ist eine große Vielfalt von Hirnfunktionen am Sehen beteiligt, die im „Internet“ unseres Gehirn, einem komplexen Informationsnetzwerk neuronaler Schaltkreise, koordiniert werden müssen. Nehmen wir zB einen sehr rudimentären Sehreiz: den Punkt in der statischen Perimetrie. Damit der Patient nach der Reizpräsentation (des Punktes) zur Bestätigung einen Knopf drücken kann, bedarf es (mindestens) folgender Teilfunktionen: der sensorischen Aufnahme (durch die Retina), einer ausreichenden Vigilanz („hinreichend wach“), der Motivation („ich will den Test mitmachen“), der Aufmerksamkeit auf die Aufgabe („drücke wenn was kommt“), das Abrufen von visuellen Gedächtnisinhalten („bewerte die Form des Reizes“) und, zum Schluss, der Koordination und Exekution einer motorischen Reaktion („bewege meinen Finger“). All diese neuropsychologischen Funktionen müssen von unterschiedlichen Schaltkreisen im komplexen Hirnnetzwerk koordiniert werden, damit sie miteinander zeitlich und räumlich exakt verbunden sind, sprich: synchronisiert werden können. Funktioniert das Netzwerk wegen einer Desynchronisation nicht (etwa bei Aufmerksamkeitsablenkung oder bei einer organischen Schädigung), dann nützt auch das schönste retinale Signal nichts. Gerade bei der Wahrnehmung in den relativen Defekten (Abb. 1) ist daher eine optimal Synchronisation von besonderer Bedeutung.

Abbildung 2



Die Rolle der Hirnnetzwerke bei Sehschädigungen

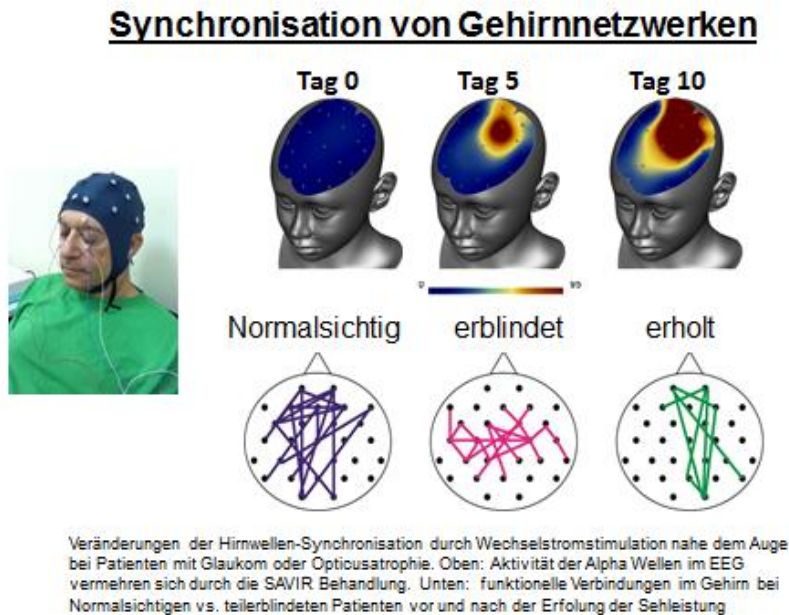
Aus alledem folgt: es kommt nicht nur darauf an, wie stark das sensorische Signal nach einer Sehnerv-Schädigung ist, sondern es kommt auch darauf an, wie gut das Hirnnetzwerk

synchronisiert ist, damit weit voneinander entfernt liegende Hirnareale „im gleichen Takt“ zusammenarbeiten. Wie macht das Hirnnetzwerk das?

Bei normalsichtigen Personen gibt es starke funktionelle Verbindungsbahnen zwischen den verschiedenen Hirnarealen. Besonders wichtig für das subjektive Sehen ist natürlich der visuelle Cortex im Hinterhauptlappen, aber auch der Frontalcortex, der Aufmerksamkeit und höhere kognitive (exekutive) Funktionen steuert, ist von Bedeutung. Wie unsere jüngsten Arbeiten zeigen fällt aber bei Teilerblindung nach N. opticus Schädigung genau diese Verbindungsbahn aus, und zwar nicht infolge einer direkten Gehirnläsion, sondern weil zu wenig visuelle Signal im Gehirn ankommt^{1,2}. Der Patient hat dann das Problem, dass nicht zu wenig sensorischer Input vorhanden ist, sondern zusätzlich ist auch noch der Gehirn-Verstärker gestört, denn die verschiedenen Hirnareale arbeiten dann nicht mehr reibungslos aufeinander abgestimmt zusammen. Diese Netzwerkstörung des Gehirn haben wir in folgender Studie entdeckt: Bei Patienten mit Sehnervschädigung wurde mittels EEG die elektrophysiologische Aktivität des Gehirns gemessen, um Netzwerke (funktionelle Konnektivitäten) zwischen verschiedenen Hirnareale zu vermessen^{1,2}, um so deren räumliche und zeitliche Synchronisation kartieren zu können. Dabei fand sich bei Patienten mit *peripheren* N. opticus-Schädigungen ein massives, *zentrales* Synchronisationsproblem der funktionellen Hirn-Netzwerke: sowohl die räumliche Struktur des Hirnnetzwerkes als auch dessen zeitliche Verarbeitung war drastisch verändert. Das Netzwerk was „desynchronisiert“ (siehe Abb. 3). Es gingen die funktionellen Verbindungsbahnen zwischen okzipitalen und frontal Hirnarealen verloren, was die Kommunikation vom visuellen Kortex mit dem Aufmerksamkeitszentrum im Frontalkortex „funktionell“ unterbrach, auch wenn das Gehirn morphologisch nicht geschädigt war.

Wie gut ein Sehbehinderter tatsächlich sehen kann, hängt also nicht nur davon ab, wie viel Information von der Retina im Gehirn ankommt, sondern auch davon, wie effizient diese (reduzierte) Informationen vom Gehirn verarbeitet wird.

Abbildung 3



Hirnnetzwerk-Modulation durch Wechselstrom-Therapie verbessert Sehleistung

Um die Synchronisation neuronaler Netzwerke von teilerblindeten Menschen zu verbessern, haben wir deshalb ein Resynchronisations-Verfahren entwickelt, die wir SAVIR-Therapie nennen. Mittels Wechselstrom, der nahe dem Auge nicht-invasiv appliziert wird, werden die Hirnnetzwerke durch rhythmische Pulse wieder zu synchronisierter Aktivität angeregt und die funktionellen Verbindungen kommen zurück (siehe Abb. 3). Da das Gehirn, wie beim normalen Lernen auch, repetitive Aktivität abspeichert, kann es auch synchrone Rhythmen wiedererlernen, die auch über die Stimulationszeit hinaus aufrechterhalten werden⁸, der sog. „after-effect“. Diese Re-Synchronisation ist dann in der Lage, die schwachen Impulse des Residualsehens leichter zu erkennen (Abb. 2, 3). So werden die unterschwellig Impulse in den relativen Defekten des Gesichtsfeldes vom „Gehirnverstärker“ wieder erkannt. Die Sehleistung kann sich verbessern, auch wenn das Signal von der Netzhaut selbst nicht stärker geworden ist.

Klinische Studienlage

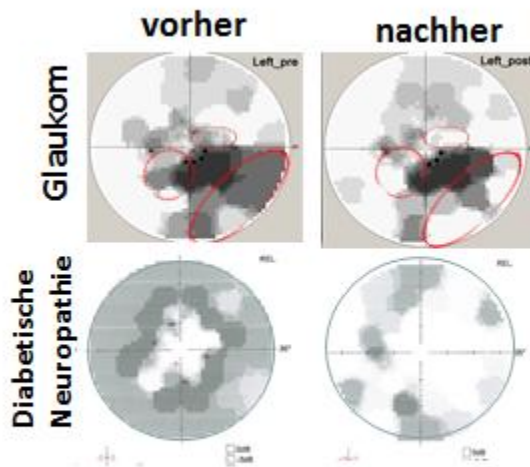
In verschiedenen, klinischen Studien⁵⁻⁷ wurden Glaukom- und Nervus opticus- Patienten für 10 Tage mit der Wechselstrom-Therapie – oder Scheintherapie – behandelt. Dazu wurden Stimulationselektroden auf der Stirn platziert und täglich für 20-40 Minuten sehr schwache Stromimpulse nahe dem Auge verabreicht (siehe Video: <http://www.youtube.com/watch?v=g8p3mWsLvAI>)

Durch die Therapie verbesserte sich die Detektionsleistung und die Reaktionszeit in der überschwelligen Perimetrie um 20-40% (ref), was die sehbedingte Lebensqualität steigert

(ref). Insbesondere Sehnervschädigungen reagieren gut auf die SAVIR-Therapie und selbst manche Patienten mit sehr starken Beeinträchtigungen haben zT gut Erfolge. Je größer die relativen Defekte sind (grau dargestellt, Abb. 1), desto höher ist das Erholungspotential. Dennoch können wir nicht exakt voraussagen, wie gut die Therapie bei einzelnen Patienten wirkt; statistisch profitieren aber 70% der Patienten schon beim ersten Behandlungszyklus von 10 Tagen.

Abbildung 4

Wechselstrom verbessert Gesichtsfeld-Defekte



Beispiele von Gesichtsfeldverbesserungen nach der SAVIR Therapie. Schwarz gebiete zeigen keine Sehleistung in der Perimetrie, grau: Gebiete mit Teilleistung (Residualsehen), weiß: normal. Die roten Kreise zeigen in einem Patienten mit Glaukom die erhaltenen Gesichtsfeldsektoren. Durch die Aufklärung zentral konnte diese Patient wieder lesen.

Folgende subjektiven Sehverbesserungen werden regelmäßig berichtet: bessere Reaktionszeiten und Lesefähigkeit; bessere Sehschärfe (schwächere Brillen erforderlich!), weniger Blendeffekte, Aufklaren des "Nebel" oder des verschwommenen Sehens, Erweiterung des Gesichtsfeldes (bei 60%), verbessertes Sicherheitsgefühl bei sehbedingter Mobilität und Orientierung im Raum, und erhöhte Farbsättigung^{5,6}. Aber etwa 1/3 der Patienten erleben nur minimale oder keine Verbesserungen, objektiv oder subjektiv und die Wiederherstellung der Normalsichtigkeit ist nicht realistisch.

Die Therapiewirkung ist unabhängig von der Ursache und Dauer des Sehverlustes und unabhängig vom Alter des Patienten. Einmal erzielte Sehverbesserungen sind über viele Monate und gar Jahre stabil.

Wie EEG Ableitungen zeigen arbeitet das neuronale Netzwerk im Gehirn nach der Behandlung wieder synchroner, denn der visuelle Cortex wieder funktionell wieder mit dem Frontalcortex verbunden¹. Je erfolgreicher das neuronale Netz wieder synchronisiert, desto stärker wird die Sehkraft. **Auch wenn die Schädigung des Sehnervs selbst irreversibel sein sollte, so ist doch der Gesichtsfeld-Defekt durch Hirnsynchronisation (teilweise) reversibel.**

Nebenwirkungen der Stimulation sind minimal: gelegentliches Kribbeln unter der Stimulationselektrode und bei wenigen Patienten treten kurzzeitige Blutdruckschwankungen auf. Ernste Nebenwirkungen sind bei keinem einzigen Fall der über 150 Behandlungen aufgetreten.

Die Wechselstrom-Therapie ist jetzt auch in der klinischen Praxis angekommen. In Magdeburg bietet das SAVIR-Center die Therapie ambulant für Selbstzahler an (www.savir-center.com). Krankenkassen haben auf Einzelantrag die Kosten teilweise oder ganz getragen (noch keine GKV Leistung). Voraussetzung für die Therapie ist in jedem Fall das Vorhandensein von Residualsehen, denn komplette Erblindung kann nicht behandelt werden. Dennoch: auch wenn perimetrisch das Auge mit schwelennaher Perimetrie definiert „komplett blind“ erscheint, so sind doch meist noch Residualleistungen messbar, wenn man mit hellen und großen Reizen testet (siehe Abb. 1) und wenn Patienten subjektiv von Restsehen berichten.

Auch wenn die Therapie mit Wechselstrom bereits recht erfolgreich eingesetzt wird, wird die zukünftige Forschung weitere Potentiale der Plastizität aufdecken. Da ist definitiv mehr Licht am Ende des Tunnels.

Auch andere haben den Wert der „Stromtherapie“ bei Optikusatrophie erkannt. Zitat: „Die Elektrotherapie der Optikus-Erkrankungen ist in den letzten Jahrzehnten so gut wie vollständig unbearbeitet geblieben. Sowohl die Neurologen, wie die Ophthalmologen, haben in der letzten Zeit vollkommen darauf verzichtet ... konsequente Versuche mit elektrischer Behandlung anzustellen.... Einen ganz anderen Standpunkt sehen wir in der Literatur vor etwa 20-30 Jahren..., in welcher die Elektrotherapie...ein größeres Vertrauen genoss als heutzutage. Damals finden wir, sowohl in den elektrotherapeutischen Lehrbüchern als auch in Einzelpublikationen, die günstigsten Erfolge von der Elektrotherapie bei ...(Optikusatrophien)“. So berichtet von dem Augenarzt PD Dr. Ludwig Mann, aus der Königlichen Universitätsaugenklinik zu Breslau im Jahre 1904⁴.

Die Verbesserung von Gesichtsfeld-Defekten durch elektrischen Strom ist wiederentdeckt – nach 110 Jahren.

Autor:

Prof. Dr. med. habil. Bernhard A. Sabel, PhD

Institut für Medizinische Psychologie

Medizinische Fakultät

Otto-v.-Guericke Universität Magdeburg

39120 Magdeburg/Germany

Tel: +49-391-672-1800

E-Mail: Bernhard.Sabel@med.ovgu.de

Literatur

1. Bola et al. (2014) Neurology 83 (6): 542-551
2. Bola et al. (2015) Cortex 67: 134-146
3. Kasten et al. (1998) Nature med 4: 1083-1087.
4. Mann, L. (1904) Z. f. Diät. phys Therapie Bd 8,
5. Gall et al. (2011). Brain Stim 4: 175-188.
6. Gall et al. (2013) Graefe's Arch Clin Exp Ophthal 251: 1041-1043.
7. Sabel et al. (2011). Rest Neurol Neurosci 29, 497-510.
8. Sabel et al. (2011) Prog Brain Res 192: 199-262.
9. Sabel, Gudlin (2014). JAMA Ophthal 132: 381-389