

Die «gelbe Linse», die Blaufilterlinse revisited

Charlotte E. Remé, Zürich

Schutzfunktion der «gelben Linse» nach Katarakt-Operation

Obwohl bereits seit den 90er Jahren vielfach verwendet, bietet die «gelbe Linse» (Blaufilter-Linse, BFIOL) immer noch Anlass zu Kontroversen – im Gegensatz zur UV-Filterlinse (UVFIOL), die seit den 80er Jahren routinemässig nach Kataraktoperationen eingesetzt wird. Beide Linsentypen schützen ein durch die Entfernung der getrübten Linse wieder «jugendlich» gewordenes Auge vor schädlichen UV-Strahlen. Nur Augen von Kindern und Jugendlichen haben eine praktisch 100%ige Transmission aller sichtbaren Wellenlängen sowie ein kleines «Transmissionsfenster» im UVA-Bereich (Abb. 1). Bereits ab ca. dem 30. Lebensjahr beginnt die Linse zunehmend ein gelbes Pigment zu bilden, ein O-Glucosid von 3-Hydroxycynurenin gebunden an Linsenproteine,¹ das damit einen physiologischen Filter von kurzwelligem Licht darstellt.

Dieser Filter soll durch die «gelbe Linse» nach einer Katarakt-Operation ersetzt werden und vor kurzwelligem Licht schützen. Kurzwelliges Licht umfasst Vi-

olett bis 420 nm und Blau bis 480 nm. Es folgt Cyan bis 500 nm, Grün bis 550 nm, Gelb-Orange bis 600 nm gefolgt von Rot bis 700 nm und Infrarot.

Kurzwelliges Licht von 400 nm bis ca. 450 nm weist ein signifikant höheres Schadenspotenzial auf als die übrigen Wellenlängen des sichtbaren Lichts, aufgrund seiner hohen Quantum-Energie und der steigenden Anzahl von Molekülen, die im kurzwelligen Licht phototoxische Reaktionen in Netzhaut und Pigmentepithel auslösen können.^{3–5} Eine umfassende Metaanalyse re-evaluiert die Daten von allen quantitativen experimentellen Studien zu Lichtschäden und zeigt, dass die maximale Empfindlichkeit der Netzhaut im UVA- und kurzwelligen sichtbaren Licht bis ca. 450 nm liegt.⁶ Neben einer Schädigung der Netzhaut durch eine akute, starke Lichtbelastung ist es besonders auch die chronische Exposition, die als potenziell die Netzhaut gefährdend angesehen wird.⁷

AMD und Blaufilter

Zahlreiche epidemiologische Studien gehen der Frage nach, ob eine altersbeding-

te Makuladegeneration (AMD) durch eine lebenslange starke Lichtbelastung ausgelöst oder beschleunigt werden könnte. Im Hinblick auf die Komplexität solcher Studien und deren Interpretation erstaunt es nicht, dass zahlreiche Befunde sowohl für als auch gegen diese Hypothese vorliegen.⁸

Eine relevante Frage in diesem Zusammenhang ist, ob eine bereits bestehende AMD längerfristig in operierten Augen ohne den schützenden Blaufilter exazerbieren könnte. Experimentelle Untersuchungen an Tiermodellen bestimmter genetischer Formen der Retinitis pigmentosa-Mutationen im Rhodopsin-Gen zeigen eine eindeutige Verlaufsbeschleunigung nach Lichtbelastung,^{9,10} sodass ein ähnlicher Mechanismus auch für die AMD vorstellbar ist, besonders bei Trägern von Risikoallelen und anderen, exogenen Risikofaktoren.

Einwände gegen BFIOL

Die Einwände gegen die Implantation einer BFIOL konzentrieren sich im Wesentlichen auf drei Bereiche: →

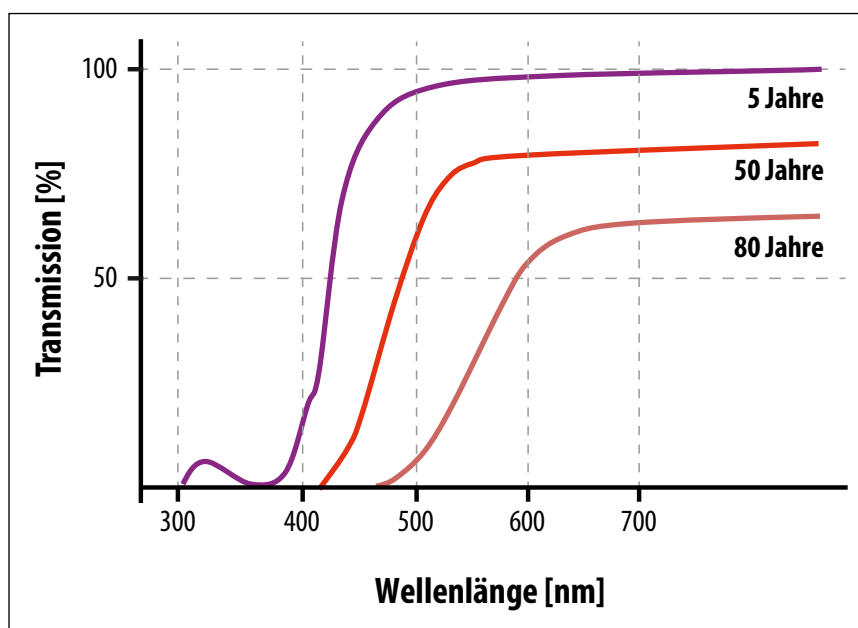


Abb. 1 Linsentransmission in Abhängigkeit vom Lebensalter. Aus verschiedenen Publikationen zusammengetragene Transmissionsdaten isolierter Augenlinsen sowie nach [2]. Mit zunehmendem Lebensalter steigt auch die Variabilität der Transmission. Im Vergleich mit dem spektralen Empfindlichkeitspeak von Melanopsin bei 480 nm (Abb. 2, S. 156) wird deutlich, dass die Transmission älterer Linsen im kurzwelligen Bereich deutlich geringer ist als nach Implantation einer BFIOL.

- Eine Reduktion von Sehleistungen
- Eine Beeinträchtigung endogener zirkadianer Rhythmen, besonders des Schlaf-Wach-Rhythmus
- Ein nicht nachgewiesener Nutzen des Blaufilters.¹¹

Zu den drei genannten Einwänden liegen jetzt zahlreiche klinische und experimentelle Studien vor, die diese Bedenken entkräften.¹²

Keine Reduktion von Sehleistungen in UVFIOL und BFIOL

Eine umfassende Metaanalyse¹³ sowie Original- und Übersichtsarbeiten belegen, dass im Vergleich zu UVFIOL die BFIOL keine Reduktion der Sehschärfe herbeiführt.^{12,14} Da im Alter ein Verlust von parafovealen Stäbchen eintritt¹⁵ und die Stäbchen-Dunkeladaptation verlangsamter ist, könnte die BFIOL die skotopische und mesopische Sehschärfe beeinträchtigen. Da andererseits die maximale skotopische Empfindlichkeit bei 500 nm liegt und die BFIOL die Transmission in diesem Bereich nicht reduzieren, ist eine Beeinträchtigung nicht sehr wahrscheinlich. So zeigen denn auch klinische Studien keine Unterschiede zwischen UVFIOL und BFIOL.^{16–18}

Andererseits gibt es unterschiedliche Berechnungen darüber, wie hoch der Verlust an skotopischer Empfindlichkeit sein könnte, diskutiert bei [19]. Auch war die Blendungsempfindlichkeit in einer simulierten Autofahrsituation reduziert.²⁰ Farbsehen und Kontrastempfindlichkeit erfuhren keine Beeinträchtigung mit Ausnahme einer milden Farbsinnstörung im mesopischen Bereich im Blaulichtspektrum, was auf eine gewisse Beeinträchtigung der Blauzapfen hindeutet.^{12–14,21,22} Weitere Studien untersuchten Gesichtsfeld, VEP und OCT bei beiden Linsentypen und fanden keine signifikanten Unterschiede.¹²

Keine Beeinträchtigung von Melatoninsuppression und Regulation zirkadianer Rhythmen bei UVFIOL und BFIOL

Lichtexposition der Netzhaut ist der wichtigste Zeitgeber für die innere Meisteruhr im Nucleus suprachiasmaticus (SCN), die die endogenen Rhythmen den jahreszeitlich wechselnden Tageslängen anpasst («die richtige Funktion zur richtigen Zeit»). Die Sekretion des Pinealhormons (Mela-

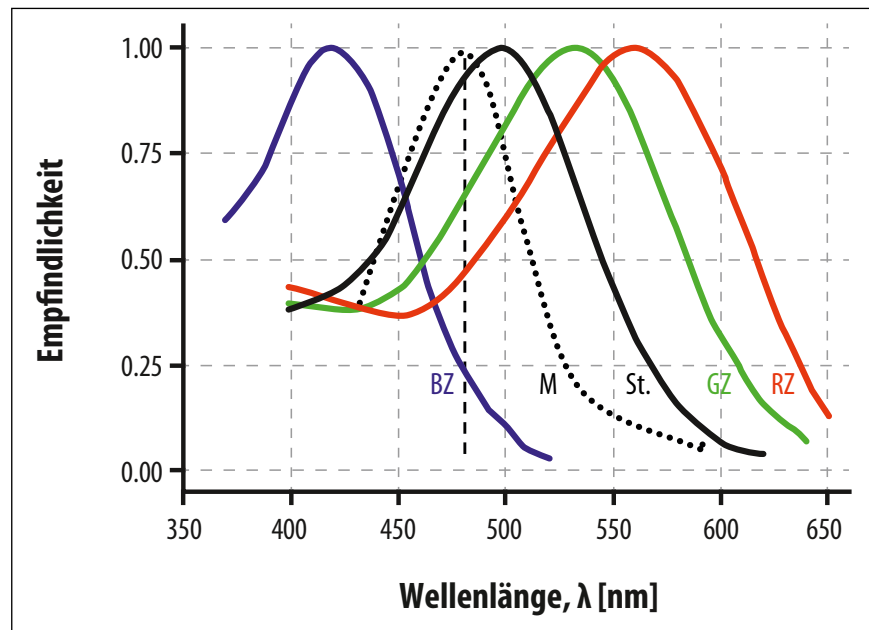


Abb. 2 Spektrale Empfindlichkeit von Stäbchen, Zapfen und Melanopsin. BZ: Blauzapfen, GZ: Grünzapfen, RZ: Rotzapfen, St.: Stäbchen, M: Melanopsin.

tonin) wird durch Licht unterdrückt. Hierdurch wird dem Körper Tagesaktivität signalisiert. Umgekehrt wird mit Einsetzen der Dämmerung und später von Dunkelheit ein «Nachtsignal» vermittelt, indem der Melatoninspiegel im Blut signifikant ansteigt. Da Melatoninspiegel in Plasma, Speichel oder als Metabolit im Urin bestimmt werden können, wird dieses Signal zur Messung individueller zirkadianer Rhythmizität verwendet.

Aber nicht nur die morgendliche Unterdrückung der Melatoninsekretion durch Tageslicht ist relevant für die Rhythmusregulation, sondern auch die Lichtdosis, die über den ganzen Tag von der Retina aufgenommen und als Signal weitergegeben wird. Diese Tagesdosis des gesamten sichtbaren Spektrums wird durch den relativ geringen Blaufilter nicht beeinträchtigt.

Im Gegensatz dazu stellt ein in der Forschung verwendetes monochromatisches Aktionsspektrum zur Analyse der Melatoninunterdrückung einen zwar wissenschaftlich sehr aufschlussreichen, aber im Kontext der Wirkung der gelben Linse auf zirkadiane Rhythmen nicht wirklichen Parameter dar.

Monochromatische Aktionsspektren haben ergeben, dass ein neues Photopigment, Melanopsin, mit höchster Empfindlichkeit im Blaulicht²³ das Lichtsignal an die Meis-

teruhr im SCN vermittelt (und damit die Melatoninsuppression).^{28–31} Aber auch Vollspektrum-weisses Licht ist völlig geeignet zur Melatoninsuppression, besonders dann, wenn es als Langzeitsignal über den Tag verteilt ist.^{24,25} Abendliches Arbeiten an LED-beleuchteten Computermonitoren oder Tablets, die einen hohen Blauanteil aufweisen, unterdrückt den Anstieg von Melatonin, bewirkt daher Einschlafstörungen, erhöht aber andererseits die Aufmerksamkeit.^{26,27} Computerprogramme zur Reduktion des Blauanteils sowie Filterbrillen können hier Abhilfe schaffen.

Seit der bahnbrechenden Entdeckung der intrinsisch lichtempfindlichen retinalen Ganglienzellen (ipRGZ) und deren Photopigment Melanopsin und ihrer Rolle bei der Vermittlung des Lichtsignals an die Meisteruhr im SCN^{28–31} spricht man von zwei photorezeptiven Systemen in der Netzhaut:

- dem klassischen bildformenden System der Stäbchen und Zapfen
- dem nicht-bildformenden System der ipRGZ.

Jedes Photopigment weist seine spezifische spektrale Empfindlichkeit auf, deren Peaks mit der Transmission der gelben Linse verglichen zeigen, dass die gelbe Linse keine signifikante Unterdrückung eines Peaks zur Folge haben kann (Abb. 2).

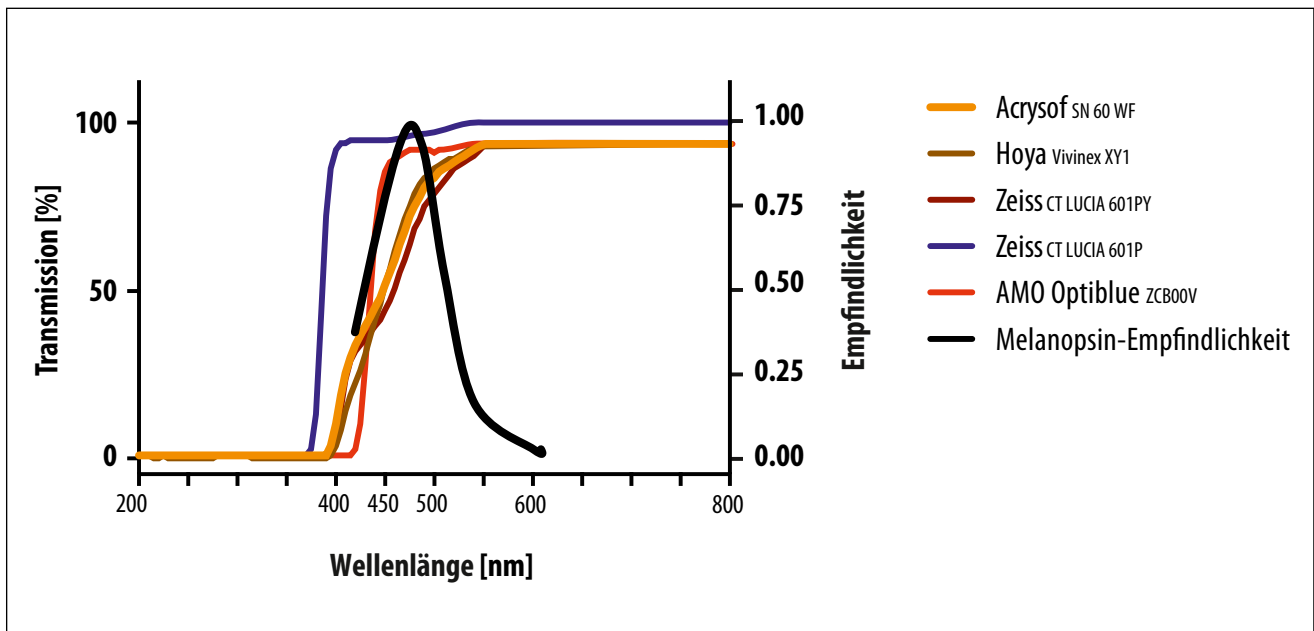


Abb. 3 Transmission von UV-Filter-Linsen (UVFIOL) und Blaufilter-Linsen (BFIOL) sowie die spektrale Empfindlichkeit von Melanopsin. Die Spektren der gezeigten BFIOL zeigen einen ähnlichen Verlauf mit 50 % Transmission bei 450 nm und um 80 % Transmission bei 480 nm, sodass sowohl ein ausreichender Schutz vor dem potenziell schädigenden kurzwelligeren Licht als auch ausreichende Transmission im Bereich der zirkadianen Rhythmusregulation vorliegt. Die violett-blockierende Linse AMO Optibluie bietet sehr guten Schutz vor violetterem Licht bis 420 nm und hat eine hohe Transmission im Bereich der Melanopsin-Empfindlichkeit.

Wesentliche Anteile der Pupillarreaktion werden über die ipRGZ vermittelt, sodass die Pupillarreaktion auch zur Messung der Aktivität der ipRGZ bzw. deren Signalgebung herangezogen wird.³² Je nach dem Kontext überwiegt der Anteil der ipRGZ oder der klassischen Photorezeptoren bei der Regulation der Pupillenreaktion. Unter anderem bedeutet dies, dass das Pupillarkapitel in den Lehrbüchern der Ophthalmologie und Neurologie um das neuere Wissen ergänzt werden sollte!

Eine wichtige Funktion der klassischen Photorezeptoren bei der Regulation zirkadianer Rhythmen besteht in einer Erweiterung des Empfindlichkeitsbereiches der ipRGZ. Stäbchen und Zapfen geben über Bipolar- und Amacrin-Zellen entsprechende Signale an die ipRGZ, sodass ein über einen weiten Bereich integriertes Signal an das ZNS vermittelt wird.^{31,33} Diese Verschaltung erweitert das Reaktionsspektrum der ipRGZ wesentlich, sodass sie sowohl auf akute, rasche Beleuchtungsänderungen reagieren können als auch eine höhere Empfindlichkeit gewinnen. Ist es doch die Funktion der relativ unempfindlichen ipRGZ, ein anhaltendes Lichtsignal in einem breiten Empfindlichkeitsbereich wahrnehmen zu können.

Diese Befunde zeigen, dass beide photorezeptiven Systeme an der Regulation zirkadianer Rhythmen beteiligt sein können,³⁴ sodass selbst bei einer potenziellen Reduktion des kurzwelligen Spektrums durch gelbe Linsen die klassischen Photorezeptoren ein wenn auch reduziertes zirkadianes Signal vermitteln.⁷

Wie auch bei der Analyse von Sehleistungen nach Implantation von UVFIOL oder BFIOL belegen zahlreiche Studien und Übersichtsarbeiten, dass keine Beeinträchtigung zirkadianer Rhythmen, der Melatonin-suppression und besonders des häufig analysierten Schlaf-Wach-Rhythmus vorliegt.^{12,13,21,32,35–37} Beide Patientengruppen (UVFIOL und BFIOL) zeigten einen verbesserten Schlaf gegenüber der präoperativen Situation.

Eine kleinere, elegante Studie modelliert sozusagen die BFIOL, indem eine Gruppe junger Personen mit klarer Linse mit einer Gruppe älterer Probanden, die keine Katarakt, aber eine physiologische gelbe Linse aufweisen, verglichen wird. Trotz reduzierter Linsentransmission im kurzwelligen Bereich bei der älteren Gruppe ist die Melatonin-suppression nicht reduziert, der spektrale Empfindlichkeitspeak ist von 480 nm nach 494 nm verschoben, sodass die Autoren einen Adaptationsme-

chanismus diskutieren,³⁸ ein Phänomen, das z. B. bei Fischen bekannt ist (zitiert nach [12]). So wurde auch beobachtet, dass Stäbchen und Zapfen die mRNA von Melanopsin regulieren können.³⁹

Mögliche Schutzfunktion der gelben Linse

Zwei Studien mit relativ kleinen Probandengruppen untersuchen die Progression von degenerativen Fundusveränderungen im Vergleich der beiden Linsentypen, UVFIOL und BFIOL. Abnormale Fundusautofluoreszenz, neue Drusen, geographische Atrophie und choroidale Neovaskularisation wurden vorwiegend in UVFIOL beobachtet.⁴⁰ Der Vergleich beider Linsentypen in Patienten mit geographischer Atrophie ergab eine signifikante Reduktion im Fortschreiten der Pathologie in BFIOL-Augen.⁴¹

Diese Studien stellen sinnvolle Fragen nach einer Protektion von bereits vorhandener Pathologie bzw. deren Vorstufen. Im Gegensatz dazu lässt sich eine Prävention von AMD durch eine BFIOL in gesunden Augen kaum nachweisen, wie es von den Kritikern der gelben Linse verlangt wird, da die zur möglichen Erkrankung füh-

renden Faktoren bereits in der Kindheit und Jugend angelegt werden (z. B. Lipofuszin-Akkumulation im Pigmentepithel, Genetik) und nicht erst zur Zeit einer Linsenimplantation entstehen.

Eine verlässliche retrospektive Erhebung der Lebensformen geschweige denn ophthalmologischer Befunde seit der Jugend in älteren Patienten mit oder ohne AMD birgt eine Fülle von Fehlerquellen. Daher erscheint der Einwand, dass eine Schutzfunktion der BFIOL vor einer AMD nicht nachgewiesen wurde, nicht gut begründet. Hingegen könnte die Untersuchung eines Fortschreitens vorhandener Veränderungen im Vergleich beider Linsentypen aussagekräftige Daten liefern. Zusätzlich zu den vorhandenen beiden Studien mit relativ geringer Patientenzahl wären Studien mit einem grossen Kollektiv von Patienten sehr aufschlussreich.

Schlussfolgerung

Für die bisher publizierten klinischen Studien wurden überwiegend UVFIOL von Abbott, Alcon, Hoya und Zeiss sowie BFIOL von Alcon und Hoya verwendet (Abb. 3.). Praktisch alle BFIOL und auch solche, deren Spektrum hier nicht dargestellt ist, zeigen bei 480 nm, dem Empfindlichkeitspeak des Photopigments Melanopsin der ipRGZ, eine Transmission um 80 %, ein ausreichendes Signal für die Regulation zirkadianer Rhythmen, dies umso mehr, als neben dem morgendlichen Lichtsignal zur akuten Melatoninsuppression auch die Lichtaufnahme über den ganzen Tag ein essenzielles Signal darstellt.²⁵

Im Bereich des kurzwelligeren Lichts von 400 nm bis 450 nm zeigen die einzelnen Linsentypen einen grösseren Unterschied in der Transmission, die neben anderen Faktoren auch von der Brechkraft abhängen kann. Im Hinblick auf praktisch alle publizierten experimentellen Lichtschaden-Studien sollte die Transmission im kurzwelligeren Bereich bis ca. 450 nm nicht mehr als 40 % betragen, s. auch [6,7]. Wir haben gesehen, dass die Blaufilterlinsen keine Reduktion von wichtigen Sehleistungen verursachen und dass eine Störung zirkadianer Rhythmen, besonders des Schlaf-Wach-Rhythmus, bisher nicht beobachtet wurde. Der Nachweis eines primären Schutzes vor einer AMD ist per se nicht durchführbar, da die potenziell pathologischen Faktoren bereits in der Ju-

gend angelegt werden, wie die Lipofuszin-Akkumulation im Pigmentepithel, das Vorliegen von Risikoallelen nicht bekannt ist und exogene Risikofaktoren wie Rauchen oder chronische hochdosierte Lichtexposition kaum zuverlässig retrospektiv ermittelt werden können, wenn ein älterer Patient zur Kataraktextraktion kommt.

Dagegen scheint es sinnvoll zu sein, in grösseren prospektiven Studien das Fortschreiten einer bestehenden AMD bei den unterschiedlichen Linsentypen zu evaluieren. Lipofuszin als ein Risikofaktor akkumuliert zunehmend mit dem Alter, es absorbiert Licht praktisch über das gesamte sichtbare Spektrum, besonders im kurzwelligeren Bereich, mit der Bildung phototoxischer Radikale, deren schädigender Effekt vielfach gezeigt wurde, so dass ein Schutz vor Radikalbildung sinnvoll ist.⁴²

Die Auswahl einer optimalen Linse ist sicherlich nicht immer eine einfache Aufgabe, jedoch sollten die deutlichen Vorteile einer Blaufilterlinse immer mit bedacht werden, auch im Hinblick darauf, dass die postulierten Nachteile durch zahlreiche Studien im Wesentlichen widerlegt werden konnten.¹² So sollte bei der Auswahl einer geeigneten BFIOL auch auf die ausreichende Schutzfunktion im kurzwelligeren Transmissionsbereich geachtet werden (neben der Transmission im Bereich von 480 nm). Dies gilt besonders für Patienten mit bestehenden Netzhauterkrankungen wie RP, AMD, diabetischer Retinopathie und anderen.

Ein wichtiger Aspekt ist, dass gerade ältere Menschen mit und ohne Blaufilterlinse über den Tag eine genügende Lichtdosis erhalten. So sollte man diese Patienten dahingehend beraten, dass sie zu Hause eine ausreichend helle Beleuchtung installieren und so viel als möglich dem Tageslicht ausgesetzt sind, z. B. durch einen täglichen Spaziergang. Dies gilt ganz besonders für Alters- und Pflegeheime, die oft eine unzureichende Beleuchtung aufweisen – mit den entsprechenden Komplikationen wie nächtliche Unruhe, Schlafstörungen, Verwirrtheit und allgemeiner Desynchronisation der zirkadianen Rhythmen.

Im Übrigen sollten alle Bevölkerungsgruppen das für Gesundheit und psychisches Wohlbefinden so essenzielle Wissen der Chronobiologie beherzigen, wie es in einem für Laien geschriebenen, gut lesbaren Buch anschaulich erläutert wird.⁴³ •

Korrespondenz

Prof. em. Dr. med. Charlotte E. Remé



Zürichbergstrasse 127
CH-8044 Zürich

chreme@ophth.uzh.ch
charlotte.reme@uzh.ch

Danksagung

Mein herzlicher Dank geht an Prof. Christian Grimm, Labor für Zellbiologie der Netzhaut, Universitäts-Augenklinik Zürich, für die Hilfe bei den Linsen-Transmissionsmessungen.

Referenzen

1. Dillon J, Skonieczna M, Mandal K, Paik D: The photochemical attachment of the O-glucoside of 3-hydroxykynurenine to alpha-crystallin: a model for lenticular aging. *Photochem Photobiol* 1999, 69:248-253.
2. Artigas JM, Felipe A, Navea A, Fandiño A, Artigas C: Spectral transmission of the human crystalline lens in adult and elderly persons: color and total transmission of visible light. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012, 53:4076-4084.
3. Grimm C, Remé CE: Light damage as a model of retinal degeneration. *Methods Mol Biol* 2013, 935:87-97.
4. Maeda A, Maeda T, Golczak M, Chou S, Desai A, Hoppel CL, Matsuyama S, Palczewski K: Involvement of all-trans-retinal in acute light-induced retinopathy of mice. *J Biol Chem* 2009, 284:15173-15183.
5. Rózanowska M, Handzel K, Boulton ME, Rózanowski B: Cytotoxicity of all-trans-retinal increases upon photodegradation. *Photochem Photobiol* 2012, 88:1362-1372.
6. van Norren D, Gorgels TG: The action spectrum of photochemical damage to the retina: a review of monochromatic threshold data. *Photochem Photobiol* 2011, 87:747-753.
7. Tosini G, Ferguson I, Tsubota K: Effects of blue light on the circadian system and eye physiology. *Mol Vis* 2016, 22:61-72.
8. Sui GY, Liu GC, Liu GY, Gao YY, Deng Y, Wang WY, Tong SH, Wang L: Is sunlight exposure a risk factor for age-related macular degeneration? A systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol* 2013, 97:389-394.
9. Cideciyan AV, Jacobson SG, Aleman TS, Gu D, Pearce-Kelling SE, Sumaroka A, Acland GM, Aguirre GD: In vivo dynamics of retinal injury and repair in the rhodopsin mutant dog model of human retinitis pigmentosa. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005, 102:5233-5238.
10. Komáromy AM, Acland GM, Aguirre GD: Operating in the dark: a night-vision system for surgery in retinas susceptible to light damage. *Arch Ophthalmol* 2008, 126:714-717.
11. Mainster MA, Turner PL: Blue-blocking IOLs decrease photoreception without providing significant photoprotection. *Surv Ophthalmol* 2010, 55:272-289.
12. Downes SM: Ultraviolet or blue-filtering intraocular lenses: what is the evidence. *Eye (Lond)* 2016, 30:215-221.



13. Zhu XF, Zou HD, Yu YF, Sun Q, Zhao NQ: Comparison of blue light-filtering IOLs and UV light-filtering IOLs for cataract surgery: a meta-analysis. *PLoS One* 2012, 7:e33013.
14. Davison JA, Patel AS, Cunha JP, Schwiegerling J, Muftuoglu O: Recent studies provide an updated clinical perspective on blue light-filtering IOLs. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011, 249:957-968.
15. Curcio CA, Millican CL, Allen KA, Kalina RE: Aging of the human photoreceptor mosaic: evidence for selective vulnerability of rods in central retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993, 34:3278-3296.
16. Greenstein VC, Chiosi F, Baker P, Seiple W, Holopigian K, Braunstein RE, Sparrow JR: Scotopic sensitivity and color vision with a blue-light-absorbing intraocular lens. *J Cataract Refract Surg* 2007, 33:667-672.
17. Hayashi K, Hayashi H: Visual function in patients with yellow tinted intraocular lenses compared with vision in patients with non-tinted intraocular lenses. *Br J Ophthalmol* 2006, 90:1019-1023.
18. Schwiegerling J: Blue-light-absorbing lenses and their effect on scotopic vision. *J Cataract Refract Surg* 2006, 32:141-144.
19. Schwiegerling J: Blue light-filtering intraocular lenses and scotopic sensitivity. *J Cataract Refract Surg* 2009, 35:2032; author reply 2032.
20. Gray R, Hill W, Neuman B, Houtman D, Potvin R: Effects of a blue light-filtering intraocular lens on driving safety in glare conditions. *J Cataract Refract Surg* 2012, 38:816-822.
21. Henderson BA, Grimes KJ: Blue-blocking IOLs: a complete review of the literature. *Surv Ophthalmol* 2010, 55:284-289.
22. Lavric A, Pompe MT: Do blue-light filtering intraocular lenses affect visual function. *Optom Vis Sci* 2014, 91:1348-1354.
23. Bailes HJ, Lucas RJ: Human melanopsin forms a pigment maximally sensitive to blue light ($\lambda_{max} \approx 479$ nm) supporting activation of G(q/11) and G(i/o) signalling cascades. *Proc Biol Sci* 2013, 280:20122987.
24. Brainard GC, Hanifin JP, Warfield B, Stone MK, James ME, Ayers M, Kubey A, Byrne B, Rollag M: Short-wavelength enrichment of polychromatic light enhances human melatonin suppression potency. *J Pineal Res* 2015, 58:352-361.
25. Wirz-Justice A, Benedetti F, Berger M, Lam RW, Martiny K, Terman M, Wu JC: Chronotherapeutics (light and wake therapy) in affective disorders. *Psychol Med* 2005, 35:939-944.
26. Cajochen C, Frey S, Anders D, Späti J, Bues M, Pross A, Mager R, Wirz-Justice A, Stefani O: Evening exposure to a light-emitting diodes (LED)-backlit computer screen affects circadian physiology and cognitive performance. *J Appl Physiol* (1985) 2011, 110:1432-1438.
27. Chang AM, Aeschbach D, Duffy JF, Czeisler CA: Evening use of light-emitting eReaders negatively affects sleep, circadian timing, and next-morning alertness. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015, 112:1232-1237.
28. Berson DM, Dunn FA, Takao M: Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science* 2002, 295:1070-1073.
29. Foster RG, Provencio I, Hudson D, Fiske S, De Grip W, Menaker M: Circadian photoreception in the retinally degenerate mouse (rd/rd). *J Comp Physiol A* 1991, 169:39-50.
30. Hattar S, Liao HW, Takao M, Berson DM, Yau KW: Melanopsin-containing retinal ganglion cells: architecture, projections, and intrinsic photosensitivity. *Science* 2002, 295:1065-1070.
31. Lucas RJ, Peirson SN, Berson DM, Brown TM, Cooper HM, Czeisler CA, Figueiro MG, Gamlin PD, Lockley SW, O'Hagan JB, Price LL, Provencio I, Skene DJ, Brainard GC: Measuring and using light in the melanopsin age. *Trends Neurosci* 2014, 37:1-9.
32. Brøndsted AE, Sander B, Haargaard B, Lund-Andersen H, Jennum P, Gammeltoft S, Kessel L: The Effect of Cataract Surgery on Circadian Photoentrainment: A Randomized Trial of Blue-Blocking versus Neutral Intraocular Lenses. *Ophthalmology* 2015, 122:2115-2124.
33. Schmidt TM, Kofuji P: Functional and morphological differences among intrinsically photosensitive retinal ganglion cells. *J Neurosci* 2009, 29:476-482.
34. Lucas RJ, Lall GS, Allen AE, Brown TM: How rod, cone, and melanopsin photoreceptors come together to enlighten the mammalian circadian clock. *Prog Brain Res* 2012, 199:1-18.
35. Alexander I, Cuthbertson FM, Ratnarajan G, Safa R, Mellington FE, Foster RG, Downes SM, Wulff K: Impact of cataract surgery on sleep in patients receiving either ultraviolet-blocking or blue-filtering intraocular lens implants. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014, 55:4999-5004.
36. Landers JA, Tambllyn D, Perriam D: Effect of a blue-light-blocking intraocular lens on the quality of sleep. *J Cataract Refract Surg* 2009, 35:83-88.
37. Patel AS, Dacey DM: Relative effectiveness of a blue light-filtering intraocular lens for photoentrainment of the circadian rhythm. *J Cataract Refract Surg* 2009, 35:529-539.
38. Najjar RP, Chiquet C, Teikari P, Cornut PL, Claustrat B, Denis P, Cooper HM, Gronfier C: Aging of non-visual spectral sensitivity to light in humans: compensatory mechanisms. *PLoS One* 2014, 9:e85837.
39. Sakamoto K, Liu C, Tosini G: Classical photoreceptors regulate melanopsin mRNA levels in the rat retina. *J Neurosci* 2004, 24:9693-9697.
40. Nagai H, Hirano Y, Yasukawa T, Morita H, Nozaki M, Wolf-Schnurrbusch U, Wolf S, Ogura Y: Prevention of increased abnormal fundus autofluorescence with blue light-filtering intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg* 2015, 41:1855-1859.
41. Pipis A, Toliou E, Pillunat LE, Augustin AJ: Effect of the blue filter intraocular lens on the progression of geographic atrophy. *Eur J Ophthalmol* 2015, 25:128-133.
42. Sparrow JR, Duncker T: Fundus Autofluorescence and RPE Lipofuscin in Age-Related Macular Degeneration. *J Clin Med* 2014, 3:1302-1321.
43. Terman M, McMahan I: Chronotherapy. Resetting your inner clock to boost mood, alertness, and quality of sleep. New York, Penguin Group Inc, 2012.