

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Augenheilkunde  
(Direktor: Prof. Dr. med. habil. Gernot I.W. Duncker)  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg



**Lichtmikroskopische Untersuchungen  
zur Rolle des Linsenepithels bei der Kataraktogenese  
sowie  
Scheimpflugdokumentation der Linsentrübungsformen  
bei Typ-II-Diabetikern und Nichtdiabetikern**

**Dissertation**

Zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt  
der Medizinischen Fakultät  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von: Claudia Schäfer  
geb. am: 11. Juli 1975 in Neuwied

Betreuer: Prof. Dr. med. Struck

Gutachter:

1. Prof. Dr. H. G. Struck
2. Prof. Dr. U. Schneyer
3. PD Dr. A. Wegener (Bonn)

eingereicht am: 05.10.2004, verteidigt am: 04.05.2005

**urn:nbn:de:gbv:3-000008525**

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000008525>]

Die Linse ähnelt einem Baum,  
bei dem die Jahresringe seine Lebensgeschichte erzählen.  
(François 1981)

meinen Eltern

## **Referat und bibliographische Beschreibung**

Eine Visusminderung oder gar der Verlust des Augenlichtes stellen eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität dar. Eine der führenden Ursachen dafür liegt bei einer Katarakt. Im Rahmen der multifaktoriellen Kataraktogenese kommt dem Diabetes mellitus als Zivilisationserkrankung eine tragende Rolle zu. Seine zunehmende Inzidenz sowie die Problematik der immer älter werdenden Menschen hinterlassen vermehrt Spuren an der Augenlinse. Besondere Bedeutung kommt dem physiologisch aktivsten Teil der Linse, dem Linsenkapselepithel, zu. Dort können bereits vor Auftreten einer Linsentrübung frühzeitige Veränderungen festgestellt werden.

Das Ziel dieser Arbeit war es, Diabetiker hinsichtlich der Kataraktausbildung und den damit verbundenen morphologischen Auswirkungen auf das Linsenkapselepithel mit Nichtdiabetikern zu vergleichen und somit die kataraktogene Potenz der Stoffwechselerkrankung aufzuzeigen.

Es wurden Patienten, die sich einer Kataraktextraktion unterzogen oder denen in Verbindung mit einer Vitrektomie eine Linse entfernt wurde, in die Studie eingeschlossen. Letzte Gruppe lieferte die weitgehend klaren Linsen, an denen wir das Verhalten des Linsenepithels vor einer sichtbaren Linsentrübung untersuchten. Mit der Topcon-Scheimpflugkamera und anschließender mikrodensitometrischer Bildanalyse benutzten wir ein objektives System zur Klassifizierung von Katarakten. Das HE-gefärbte Epithel wurde lichtmikroskopisch auf morphologische Veränderungen hin untersucht. Um das Vorhandensein eines Diabetes mellitus zu verifizieren, griffen wir auf die Parameter NBZ und HbA1c zurück und bestimmten zusätzlich den Glukosegehalt im Kammerwasser. Die Tyndallometrie lieferte uns Informationen über den Zustand der Blut-Kammerwasserschranke.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass der Diabetes mellitus kataraktogene Eigenschaften besitzt. Als Beleg hierfür eignet sich am besten die Konzentration der Kammerwasserglukose gefolgt vom Langzeitparameter HbA1c. Zu den ersten Zeichen einer schädigenden Wirkung einer Hyperglykämie zählt die gestörte Blut-Kammerwasserschranke. Während sich frühzeitige Veränderungen am Linsenepithel in einer Schrumpfung des Kernes und der gesamten Zelle äußern, kommt es im folgenden zu einer Zellschwellung, was sich in einer erniedrigten Kern-Plasma-Relation äußert. Desweiteren konnten wir keine Korrelation zwischen der Linsendicke und der Epithelzelldicke feststellen. Damit konnten wir beweisen, dass die reduzierte Epithelzelldicke bei Diabetikern kein Resultat einer Volumenzunahme der alternden Linse darstellt.

Für die Zukunft sind zur weiteren Klärung präkataraktogener Einflüsse des Diabetes mellitus weitere Studien notwendig. Die eigene Arbeit zeigt erneut, dass gerade die Prävention der Wohlstandserkrankung und eine optimale Einstellung des Diabetes mellitus durch suffiziente Medikamente positive Auswirkungen auf Linsenveränderungen haben.

Schäfer, Claudia: Lichtmikroskopische Untersuchungen zur Rolle des vorderen zentralen Linsenepithels bei der Kataraktogenese sowie Scheimpflugdokumentation der Linsentrübungsformen bei Typ-II-Diabetikern und Nichtdiabetikern. Halle, Univ., Med. Fak., Diss., 80 Seiten, 2004

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>1. Einleitung</b>	1
<b>2. Literaturüberblick</b>	2
<b>2.1. Die menschliche Linse</b>	2
2.1.1. Embryologie der Linse	2
2.1.2. Anatomie und Physiologie der Linse	3
2.1.3. Chemische Zusammensetzung der Linse	5
2.1.4. Ernährung und Metabolismus	7
2.1.4.1. Kammerwasser	7
2.1.4.2. Energiegewinnung	8
2.1.5. Alterungsprozeß	9
<b>2.2. Katarakt</b>	12
2.2.1. Definition der Katarakt	12
2.2.2. Kataraktogenese	12
2.2.3. Besondere Bedeutung des Linsenepithels bei der Kataraktentstehung	14
2.2.4. Veränderungen der menschlichen Linse bei Katarakt	15
2.2.5. Kataraktklassifikationen	17
<b>2.3. Diabetes mellitus</b>	19
2.3.1. Definition des Diabetes mellitus	19
2.3.2. Veränderungen der menschlichen Linse bei Diabetes mellitus	20
2.3.3. Katarakt und Diabetes mellitus	21
<b>2.4. Scheimpflug-Fotografie des vorderen Augenabschnittes und mikrodensitometrische Bildanalyse</b>	22
<b>3. Material und Methoden</b>	25
<b>3.1. Patientenkollektiv</b>	25
<b>3.2. Prüfkriterien</b>	26
<b>3.3. Anamneseerhebung</b>	26
<b>3.4. Ophthalmologische Untersuchungen</b>	27
<b>3.5. Scheimpflug-Fotografie und mikrodensitometrische Bildanalyse</b>	27
<b>3.6. Bestimmung der Blutzuckerparameter</b>	28
<b>3.7. Operation und Entnahmetechnik des Untersuchungsmaterials sowie Gewinnung von Kammerwasser</b>	28
<b>3.8. Aufbereitung des Linsenkapselfragmentes</b>	28

<b>3.9.</b>	<b>Morphometrische Untersuchungen des Linsenkapselepthels</b>	29
3.9.1.	Bestimmung der Zelldichte	29
3.9.2.	Bestimmung des Kerndurchmessers, Kernflächeninhaltes und Kernvolumens	30
3.9.3.	Bestimmung des Zellflächeninhaltes	30
3.9.4.	Bestimmung des Schädigungsgrades	30
<b>3.10.</b>	<b>Statistische Auswertung</b>	31
<b>4.</b>	<b>Ergebnisse</b>	31
<b>4.1.</b>	<b>Patientenkollektiv</b>	31
<b>4.2.</b>	<b>Linsentrübungsform</b>	32
<b>4.3.</b>	<b>Linsendichte</b>	33
<b>4.4.</b>	<b>Epithelzelldichte</b>	38
<b>4.5.</b>	<b>Kernflächeninhalt und -volumen</b>	42
<b>4.6.</b>	<b>Zellflächeninhalt</b>	44
<b>4.7.</b>	<b>Kern-Plasma-Relation</b>	47
<b>4.8.</b>	<b>Nüchternblutzucker, glykosyliertes Hämoglobin und Glukose im Kammerwasser</b>	49
<b>4.9.</b>	<b>Linsendicke</b>	53
<b>5.</b>	<b>Diskussion</b>	54
<b>5.1.</b>	<b>Linsentrübungsform</b>	54
<b>5.2.</b>	<b>Linsendichte</b>	54
<b>5.3.</b>	<b>Morphometrische Parameter</b>	57
5.3.1.	Epithelzelldichte	57
5.3.2.	Kernflächeninhalt und -volumen, Zellflächeninhalt, Kern-Plasma-Relation	59
<b>5.4.</b>	<b>Linsendicke</b>	61
<b>5.5.</b>	<b>Nüchternblutzucker, HbA1c, Glukose im Kammerwasser</b>	61
<b>5.6.</b>	<b>Methodenkritik</b>	62
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung und Schlußfolgerung</b>	63
<b>7.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	67
<b>8.</b>	<b>Thesen</b>	78

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ADP	Adenosindiphosphat
ANOVA	einfaktorielle Varianzanalyse
AREDS	Age-Related Eye Disease Study
ATBC	$\alpha$ -tocopherol $\beta$ -carotene
ATP	Adenosintriphosphat
BMI	Body Mass Index
bzw.	beziehungsweise
d.h.	das heißt
DNA	Desoxyribonukleinsäure
dpt	Dioptrin
etc.	et cetera
ggf.	gegebenenfalls
Gr.	Gruppe
GSH	reduziertes Glutathion
GSSG	oxidiertes Glutathion
HbA1c	Glykohämoglobin A
HE	Haematoxilin-Eosin
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Wasserstoffperoxid
i.v.	intravenös
LDH	Lactatdehydrogenase
Lig.	Ligamentum
LOCS	Lens Opacities Classification System
mean	Mittelwert
MLU	Martin-Luther-Universität
n	Anzahl
NADH	reduziertes Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid
NADPH	reduziertes Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat
Nr.	Nummer
o.g.	oben genannt
Pat.	Patient
PBS	Polyvalent Buffer Solution
PHS	Physicians' Health Study
REACT	Roche European American Cataract Trial
RNA	Ribonukleinsäure

SD	Standardabweichung
sog.	sogenannt
s.u.	siehe unten
Tab.	Tabelle
TGF- $\beta$	Transforming growth factor-beta
u.a.	unter anderem
u.v.m.	und viele mehr
UV-	Ultraviolett-
v.a.	vor allem
VECAT	Vitamin E, Cataract and Age-related Macular Degeneration
WHO	World Health Organisation
z.B.	zum Beispiel

## 1. Einleitung

Weltweit wird die Zahl blinder Menschen auf 50 Millionen geschätzt [91]. Darüber hinaus leiden etwa 110 Millionen Menschen an einer deutlichen Visusminderung mit der Gefahr der Erblindung [175]. Dafür wird in 41,8% die Katarakt als Ursache verantwortlich gemacht [167]. In den Entwicklungsländern stellt diese mit bis zu 80% die Haupterblindungsursache überhaupt dar [160]. Aufgrund der veränderten Alterspyramide rechnet man in den nächsten 50 Jahren mit einer Verdoppelung an Kataraktpatienten [116]. Für den Patienten bedeutet dies eine deutliche Beeinträchtigung der Lebensqualität [142].

Der Diabetes mellitus, der als sog. Wohlstandserkrankung in den Industriestaaten in seiner Inzidenz zunimmt, stellt ein erhöhtes Risiko des Visusverlustes dar, u.a. verursacht durch eine Katarakt. So wird diese Stoffwechselerkrankung bei amerikanischen Erwachsenen unter 65 Jahren als eine der führenden Ursachen für eine Erblindung angesehen [61].

Die Therapie der Wahl einer Katarakt stellt heutzutage die operative Entfernung der getrübbten Linse mit Implantation einer intraokularen Kunstlinse dar. In den USA unterziehen sich jährlich etwa 1,7 Millionen Menschen einer solchen Operation mit steigender Tendenz. 1999 lag der Anteil an Diabetikern bei 110.000, d.h. 6-7% [113]. In Deutschland stellt die Kataraktoperation mit etwa 600.000 Operationen im Jahr einen der häufigsten operativen Eingriffe überhaupt dar [102]. Aufgrund der erfolgreichen chirurgischen Intervention entstand bei vielen Klinikern die Meinung, dass eine weitere Linsen- und Kataraktforschung zur Prävention der Erblindung durch eine Linsentrübung nicht mehr notwendig sei [79]. Dies mag für hochindustrialisierte Länder scheinbar zutreffen, in der Dritten Welt jedoch stellen sowohl die hohen Kosten für eine solche Operation als auch die mangelnde ärztliche Versorgung schwierige Probleme dar [142]. Daneben ist die Kataraktextraktion mit Risiken und postoperativen Komplikationen verbunden. Bei extrakapsulärer Operation z.B. entwickeln mehr als 50% aller und nahezu 100% der jungen Patienten im Laufe der Zeit eine hintere Kapseltrübung [58]. Aufgrund der o.g. Gründe ist es wünschenswert, eine Kataraktprävention zu entwickeln. Möglichkeiten bestehen zum einen in der Elimination von kataraktogenen Risikofaktoren, zum anderen im Einschreiten bei einer fortschreitenden, bereits vorhandenen Transparenzstörung mit Hilfe von Antikataraktika [66, 67, 74, 142, 57, 89].

Hinsichtlich der Risikofaktoren muss bei einem Diabetes mellitus zwischen einem Typ I und Typ II unterschieden werden, denn der juvenile Diabetes (Typ I) stellt primär oft nur den alleinigen Auslöser zur Ausbildung einer Katarakt dar, bei später einsetzender Stoffwechselerkrankung (Typ II) hingegen kommt zusätzlich der Risikofaktor Alter hinzu [166]. Besondere Aufmerksamkeit bei der Kataraktogenese kommt dem Linsenepithel zu, da hier bereits vor Sichtbarwerden einer Linsentrübung frühzeitig Veränderungen festgestellt werden können [177].

Diese Studie soll die kataraktogene Bedeutung des Diabetes mellitus auf den zellulären Stoffwechsel der Linsenepithelzellen näher beleuchten und die damit verbundenen frühen Auswirkungen auf den physiologisch aktivsten Teil der Linse aufzeigen.

## 2. Literaturüberblick

### 2.1 Die menschliche Linse

Nicht nur innerhalb des Auges, sondern auch im Gesamtorganismus nimmt das Linsengewebe eine Sonderstellung ein. So ist die Linse einerseits ein wesentlicher Bestandteil des dioptrischen Apparates mit der Fähigkeit zur Akkommodation, andererseits ist sie einzigartig im Körper isoliert. Von der 3. embryonalen Lebenswoche an ist sie durch eine Basalmembran vom übrigen Organismus abgekapselt [122]. Eine direkte Versorgung mit Nerven und Blutgefäßen besteht ebenso wenig wie ein unmittelbarer Kontakt mit mesenchymalen Zellen. Daraus ergibt sich eine Reihe von Besonderheiten, die für die Linsenpathologie bedeutsam sind [122, 50]:

1. Entzündungen und Schmerzen kommen nicht vor.
2. Primäre Neoplasien sind unbekannt.
3. Aufgrund des lebenslangen appositionellen Wachstums findet eine Kernsklerose statt, wobei der Einfluß des Lebensalters auf die Morphologie und auf verschiedene Stoffwechselfvorgänge von innen nach außen verfolgt werden kann.
4. Die Linse ist das eiweißreichste Organ des menschlichen Körpers.
5. Es besteht eine organ- und speziesspezifische Antigenizität der Linsenproteine.

#### 2.1.1. Embryologie der Linse

Die Linse ist ausschließlich ektodermalen Ursprungs, was ihre Beteiligung an generalisierten Hauterkrankungen erklärt [121, 50]. Durch Induktion verdickt sich das über der Augenblase gelegene Oberflächenektoderm zur Linsenplatte, die sich über ein Zwischenstadium, die Linsenrinne, zum Linsenbläschen entwickelt. Dieses senkt sich in den Augenbecher ein, verliert seinen Kontakt zur Oberfläche und füllt diesen zunächst fast völlig aus. Gegen das umgebende Mesenchym entwickelt das Linsenbläschen eine später recht dicke Grenzmembran, die Linsenkapsel. Die der Augenbecherwand gegenüber liegenden Zellen des Linsenepithels werden durch Längenwachstum zu den sog. primären Linsenfasern [157]. Sie füllen schließlich das Linsenbläschen aus, was zur soliden Linse führt, dem zukünftigen Embryonalkern (s. Abb.1) [121].

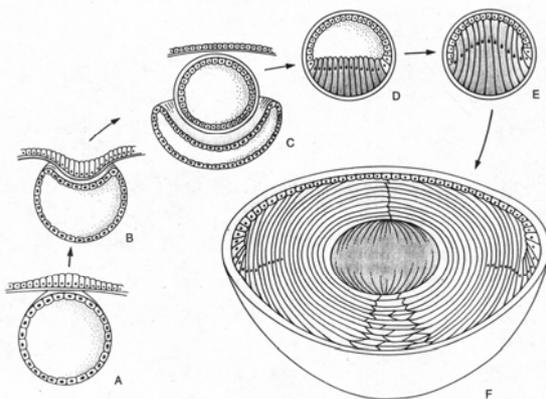


Abb. 1: Strukturelle Schlüsselereignisse in der Linsenentwicklung [82, S.1.2]

Die am Äquator stets nachwachsenden sekundären Linsenfasern legen sich schalenförmig um die früher ausgebildeten primären Fasern herum, die durch Wasserabgabe mit der Zeit dünner werden und den Linsenkern bilden [50]. Dieses appositionelle Wachstum ohne Abstoßung der alten Epithel- oder Faserzellen bleibt das ganze Leben über erhalten, wenn auch später in stark verlangsamtem Tempo, so daß die Linse ständig an Größe und Gewicht zunimmt [121, 45]. Bei der Untersuchung an der Spaltlampe lässt sich diese komplexe Struktur in Form von verschiedenen Diskontinuitätszonen erkennen.

### 2.1.2. Anatomie und Physiologie der Linse

Die Linse ist ein transparentes, avaskuläres, bikonvexes Organ, wobei die Hinterfläche konvex und die Vorderfläche abgeflacht erscheint [45]. Der äquatoriale Durchmesser einer erwachsenen Linse beträgt 8,8 bis 12,25 mm. Die axialen Maße schwanken zwischen 3,45 und 5,0 mm, wobei eine deutliche Zunahme mit dem Lebensalter stattfindet und der Akkommodationszustand von Bedeutung ist [121, 45, 82, 30]. Das Gewicht nimmt von 65 mg bei einem Neugeborenen bis zum 90. Lebensjahr auf 260 mg zu [30, 121].

Die Linse befindet sich in der hinteren Augenkammer hinter der Iris, ist am Linsenäquator über die Zonulafasern am 0,5 mm entfernten Processus ciliaris aufgehängt und wird so in Stellung gehalten [45, 157]. Die Linsenrückseite liegt in der Fossa patellaris der Vorderfläche des Glaskörpers an und ist dort nur locker an das Lig. hyaloideocapsulare, dem sog. Wieger-Ligament angeheftet [45] (s. Abb. 2). Neben Cornea, Kammerwasser und Glaskörper zählt auch die Linse zum optischen Apparat des Auges. Läßt durch Kontraktion des Ziliarmuskels der Zug der Zonulafasern auf die Linse nach, dann nimmt diese infolge ihrer Eigenelastizität mehr eine Kugelform ein, womit ihre Brechkraft zunimmt. Diese wird in Dioptrien angegeben und variiert je nach Akkommodationsgrad zwischen 19,1 und 33,6 dpt [140].

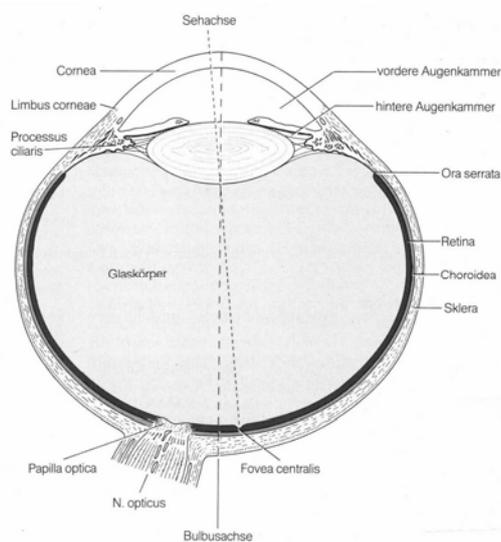


Abb. 2: Übersicht über den Aufbau des Augapfels [157, S. 693]

## Linsenkapsel

Die Linsenkapsel ist eine lichtmikroskopisch strukturlose und durchsichtige Membran, die die Linse komplett umgibt. Aufgrund ihrer Elastizität spielt sie eine bedeutende Rolle in der Linsenverformung bei der Akkommodation. Mit einer Dicke von etwa 17  $\mu\text{m}$  im vorderen zentralen Bereich repräsentiert sie die dickste aller Basalmembranen des menschlichen Körpers überhaupt. Am hinteren Linsenpol erreicht sie mit 4  $\mu\text{m}$  ihre dünnste Stelle. Die Hauptfunktionen der Linsenkapsel bestehen einerseits in einer Permeabilitätsbarriere andererseits dient sie als Insertionsstruktur der Zonulafasern. Elektronenmikroskopisch läßt die Kapsel eine filamentöse Struktur erkennen [82, 45, 121, 122].

## Linsenepithel

Das Linsenepithel erstreckt sich subkapsulär vom vorderen Pol bis zum Äquator. Es besteht aus einer einschichtigen Reihe kubischer Zellen von 11-17  $\mu\text{m}$  Breite und 5-8  $\mu\text{m}$  Höhe, die zur Peripherie hin schmaler und mehr zylindrisch werden. Karim et al. [86] konnten eine Zelldichtezunahme vom Zentrum zur Peripherie hin nachweisen. Im Flachpräparat weisen die Zellen meist eine hexagonale Form auf. Das Linsenepithel scheint bei Frauen eine höhere Zellzahl zu haben als das von Männern, ohne dass eine Erklärung hierfür gefunden werden konnte [179, 51, 101, 168].

Das Epithel gliedert sich in zwei verschiedene Zonen:

1. Die zentralen Zellen am vorderen Linsenpol befinden sich unter physiologischen Bedingungen im Ruhezustand und proliferieren nur unter pathologischen Umständen.
2. Die prääquatoriale Linsenepithelzone weist einen intensiven Eiweißstoffwechsel sowie zahlreiche mitotische Teilungen auf. Man bezeichnet diesen Bereich als germinativen Bezirk des Epithels, da er eine hohe Konzentration an DNA, RNA und Methylierungsenzymen enthält. Im Übergang vom germinativen zum äquatorialen Bereich ordnen sich die Epithelzellen reihenförmig an und bilden die Columnae radiatae, an deren Enden die Zellen sich zu Faserzellen differenzieren. Die Äquatorzellen bilden sich in langgestreckte Linsenfasern um und führen so, wie oben bereits erwähnt, durch Apposition zum Linsenwachstum. Die Zellkerne der äquatorialen Linsenfasern verlaufen in einer wirbelförmigen Figur im Meridianschnitt, dem sog. Kernbogen [45, 121, 122].

## Linsenfasern

Etwa 2000 Linsenfasern bilden die eigentliche Substanz der Linse. Die regelmäßige räumliche Anordnung dieser kern- und organellenfreien Zellen sowie die Organisation ihrer Strukturproteine sind verantwortlich für die transparenten Eigenschaften der Linse [7]. Wo die auswachsenden Faserzellen aufeinandertreffen, bilden sie komplexe Nahtsysteme aus. Das appositionelle Wachstum führt dazu, daß der Linsenkern die ältesten und die Rinde die jüngsten Faserzellen enthält [122, 82]. Nach Wachstumsende kommt es zum Verlust der Zellkerne und der zytoplasmatischen Organellen [5]. Die ausdifferenzierte Linsenfaser besitzt nur noch ein in der Längsachse ausgerichtetes Zytoskelett,

welches mit dem der Epithelzellen gemein ist, sowie Strukturproteine, die zu 90% aus Kristallinen bestehen und 95% des Trockengewichtes ausmachen [122, 82].

### 2.1.3. Chemische Zusammensetzung der Linse

Neben der hochgeordneten symmetrischen Anordnung der hexagonalen Linsenfasern und einem ausreichenden Energiestoffwechsel (s.u.) hängt die Transparenz der Linse von der chemischen Zusammensetzung ab. Die Hauptbestandteile der Linse sind Wasser und Proteine. Im Gegensatz zu den übrigen Geweben in unserem Körper verfügt die Linse jedoch über einen geringen Wassergehalt von 65% bei sehr hohem Proteinanteil von 34% [121, 45].

#### Proteine

In der Linse ist die Menge an DNA und RNA erstaunlich gering zu ihrer hohen Proteinkonzentration. Offenbar ist die Zahl der kernhaltigen Fasern klein. Die Proteinsynthese findet während der Elongation der Epithelzellen zu Linsenfasern statt und endet, wenn die Faser ihre maximale Länge erreicht und der Kernverlust eintritt. Dies geschieht im sog. Keimbezirk, wo mitotische Kernteilungen zu sehen sind und die Konzentration an DNA, RNA und methylierenden Enzymen hoch ist [45].

Schon um 1894 beschrieb Mörners 4 Fraktionen der Linsenproteine. Es handelt sich um die wasserlöslichen  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Kristalline und das wasserunlösliche Albuminoid, in welches alle 3 Fraktionen zu entsprechenden Anteilen eingebaut sind [45]. Prozentual verteilen sich die Proteinfaktionen wie folgt [140]:

$\alpha$ -Kristallin	31%	$\gamma$ -Kristallin	1,5%
$\beta$ -Kristallin	55%	Albuminoid	12,5%

Die Kristalline der Linse werden als Strukturproteine angesehen. Das  $\alpha$ -Kristallin ist mit einem Molekulargewicht von durchschnittlich 800.000 Dalton das größte der löslichen Proteine [13]. Mit zunehmendem Alter nimmt sein Gehalt ab, wohingegen der des Albuminoids zunimmt. Die  $\beta$ -Kristallin-Fraktion ist sehr heterogen und nimmt hinsichtlich des Molekulargewichtes eine Mittelstellung ein. Während der Gehalt an  $\gamma$ -Kristallin in der jungen Linse am höchsten ist, reduziert er sich im Alter [45, 82].

#### Mineralstoffe

In der Linse findet man praktisch alle Mineralien, die auch im übrigen Organismus vorkommen. Im Vergleich zu Kammerwasser und Glaskörper mit einer hohen Konzentration an Natrium und Chlorid sowie einer niedrigen an Kalium und Schwefel herrscht in der Linse das umgekehrte Verhältnis.

Der hohe Kaliumgehalt stellt ein Maß der Linsenvitalität dar. Um das Ionengleichgewicht aufrechtzuerhalten und den Transport von Mineralien, Nährstoffen und Wasser in die Linse zu

gewährleisten, sind verschiedene Transportsysteme im Linsenepithel lokalisiert. Zu unterscheiden ist das aktive vom passiven Transportsystem [45, 82]. Aktiv werden auch mit Hilfe der  $\text{Ca}^{++}$ -ATPase Calciumionen aus der Linse heraus und Aminosäuren durch einen gemeinsamen Träger mit  $\text{Na}^+$  in die Linse hinein transportiert (s. Abb. 3) [82]. Im Gegensatz dazu diffundieren die Kationen passiv durch die hintere und zu einem gewissen Teil auch durch die vordere Kapsel. Dieser Prozess, bei dem einem aktiven Transport die passive Diffusion folgt, wird als „pump-and-leak“ Theorie des Kationentransportes bezeichnet [90].

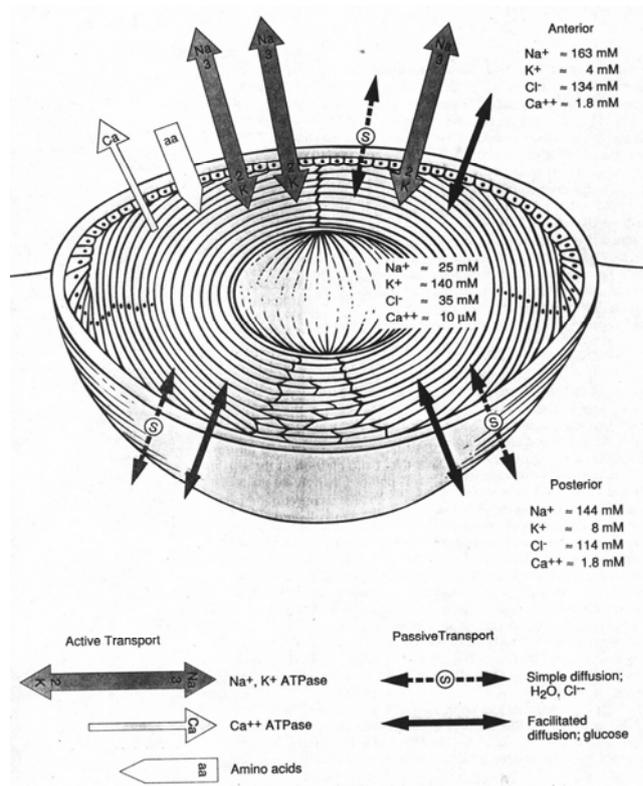


Abb. 3: Transportprozesse in der Linse [82, S. 3.4]

## Lipide

Die Linsenzellen sind in der Lage, Lipide zu synthetisieren, ab- und umzubauen [195]. Diese werden zur Membranbildung benötigt, die wiederum die Voraussetzung für die Linsentransparenz darstellen [75]. Den größten Anteil machen Cholesterin und Phospholipide aus. Ersteres repräsentiert etwa 40% des Lipidgehaltes der Linse [196].

## Oligopeptide

Das Tripeptid Glutathion, bestehend aus Glycin, Cystein und Glutaminsäure, ist mit 4-6 mmol in der Linse im Gegensatz zu 2 mmol im Erythrozyten in hoher Konzentration vorhanden [112, 103]. Es wird in der Linsenrinde sowohl synthetisiert als auch wieder regeneriert [169]. Seine physiologische Bedeutung beruht auf der Eigenschaft als Redoxsystem, das nach dem Prinzip der reversiblen Bindung

zweier Glutathionmoleküle über eine Disulfidbrücke fungiert [19]. In der Linse liegt der überwiegende Teil in reduzierter Form vor (GSH), wohingegen der oxidierte Anteil (GSSG) nur 2-5% ausmacht.

Die Hauptfunktionen des Glutathions sind folgende [82]:

1. Zusammen mit der Ascorbinsäure sorgt es als Redoxsystem dafür, dass Proteine in ihrem reduzierten Zustand bleiben, indem es selbst oxidiert wird. Somit stellt es eine Prävention bei der Bildung von Proteinaggregaten mit hohem Molekulargewicht dar, die u.a. als Ursache vermehrter Lichtstreuung und Linsentrübung angesehen werden [139].
2. Es schützt Thiolgruppen, die im Kationentransport in den Membranen einbezogen sind.
3. Glutathion bietet Schutz vor oxidativen Schäden. Hier ist als Oxidationsmittel v.a. Wasserstoffperoxid zu nennen, welches im Kammerwasser sowohl gebildet als auch abgebaut wird [161, 82]. Die Beseitigung des  $H_2O_2$  erfolgt mit Hilfe der Glutathionperoxidase, -reduktase und Superoxiddismutase [19] (s.Abb. 4).

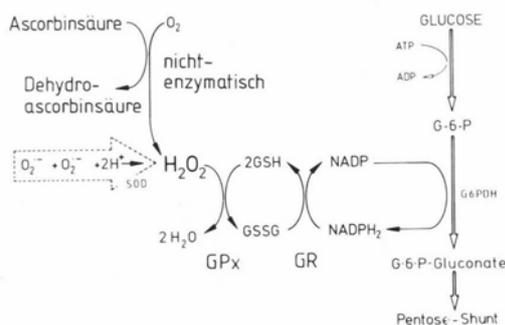


Abb. 4: Die detoxifizierenden Enzyme der Linse [144, S. 101]

(SOD = Superoxiddismutase, GP<sub>x</sub> = Glutathionperoxidase, GR = Glutathionreduktase)

Die Glutathionkonzentration variiert innerhalb der Linse. So findet sich der höchste Gehalt in der Epithelschicht, ein etwas geringerer Anteil in der Rindenregion und eine relativ niedrige Konzentration im Kern. Folglich ist besonders die Kernregion empfindlich gegenüber Oxidationsstress [47].

## Kohlenhydrate

Diese machen etwa 0,04% der Zusammensetzung der Linse aus. Hier ist vor allem Glukose als maßgebliche Quelle der Energiegewinnung über den Kohlenhydratabbau zu nennen [133]. Daneben finden sich gewisse Mengen an Glykogen, Fruktose und Abbauprodukte der genannten Stoffe.

### 2.1.4. Ernährung und Metabolismus

#### 2.1.4.1. Kammerwasser

Die embryonale Linse wird über das Hyaloidgefäßsystem ernährt. Im Laufe der Entwicklung atrophiert dieses, so dass beim Neugeborenen nur noch Reste vorhanden sind. Danach stellt die Linse schließlich ein gefäßloses Gebilde dar. Die Ernährung muss also auf anderem Wege gewährleistet sein. Daher erhält die Linse aus dem umgebenden Kammerwasser Sauerstoff, Glukose, Aminosäuren, Mineralien und andere für Energie und Wachstum unentbehrliche Stoffe. Endprodukte des

Stoffwechsels werden wiederum in das Kammerwasser abgegeben und darin abtransportiert. Diese Stoffwechselaktivität sorgt für die Erhaltung der Linsentransparenz und des Wachstums sowie für verschiedene Reparationsmechanismen [45, 82].

Das Kammerwasser entsteht durch Ultrafiltration und aktive Sekretion aus dem Ziliarepithel, fließt von der Hinter- in die Vorderkammer, um dort das Auge über den Schlemm-Kanal in die Blutbahn zu verlassen. Neben der Formerhaltung des Bulbus dient es der Ernährung von Hornhaut und Linse [50]. Das Ziliarepithel bildet durch Zonulae occludentes eine Diffusionsbarriere, die sog. Blut-Kammerwasser-Schranke, zwischen dem extrazellulären Raum bzw. den Ziliarkörperkapillaren [140]. Kommt es zu einer Störung oder einem Zusammenbruch dieser Schranke, dann verändert sich die chemische Zusammensetzung des Kammerwassers. Typisch dafür ist der Anstieg des Proteingehaltes, was man am Tyndall-Phänomen erkennen kann. Andererseits sinkt der Ascorbinspiegel ab [140].

Bei einem Vergleich der chemischen Zusammensetzung von Kammerwasser eines Kaninchens, welches demjenigen des Menschen ähnlich ist, mit humanem Blutplasma, finden sich folgende Konzentrationen [140]:

		Plasma	Kammerwasser
Protein	g/l	6,0 - 7,0	0,01 - 0,05
Na <sup>+</sup>	mmol/l	151	144
K <sup>+</sup>	mmol/l	4,7	4,6
Ca <sup>2+</sup>	mmol/l	2,6	1,7
Mg <sup>2+</sup>	mmol/l	1	0,08
Cl <sup>-</sup>	mmol/l	118	109
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	mmol/l	27	34

		Plasma	Kammerwasser
Laktat	mmol/l	2,0 - 4,0	7,2
Pyruvat	mmol/l	0,2	0,6
Glukose	mmol/l	7,0 - 8,0	6,6 - 6,9
Fruktose	mmol/l	0,07	0,2
Ascorbin-			
säure	mmol/l	0,02	1,5
Harnstoff	mmol/l	9	7

Tab. 1: Zusammensetzung von Kammerwasser im Vergleich zu Plasma beim Kaninchen

#### 2.1.4.2. Energiegewinnung

Wie für die meisten anderen Zellen in unserem Organismus stellt die Glukose auch für die Augenlinse den Hauptenergielieferanten dar. Die Energie in Form von ATP ist nötig für die Proteinsynthese und für den aktiven Transport von Aminosäuren und Ionen sowie zur Erhaltung des „pump-leak“-Systems. Die höchste Konzentration an ATP und ADP befindet sich in den Epithelzellen. Sie nimmt in den tiefer gelegenen Zellen ab [45, 82].

Der größte Teil der Energie, die in der Linse gebildet wird, stammt aus der anaeroben Glykolyse. Über diesen Weg werden etwa 78% der bereitstehenden Glukose zur ATP-Produktion genutzt. Weitere 14% werden unter aeroben Verhältnissen über den Pentosephosphatweg oxidiert. Ein anderer Weg des Glukosestoffwechsels stellt der Sorbitweg dar, über den 5% der Glukose umgewandelt werden. Obwohl der Zitratzyklus nur 3% der Glukose verstoffwechselt, werden darüber 20-30% der gesamten ATP-Menge produziert [82] (s. Abb. 5). Daneben ist in der Linse Glykogen enthalten, dessen höchste

Konzentration in der Kernregion zu finden ist, d.h. in dem Bereich, der am weitesten von der direkten Versorgung durch das Kammerwasser entfernt ist [130]. Dort stellt es ein Depot für Kohlenhydrate und somit eine Energiereserve dar.

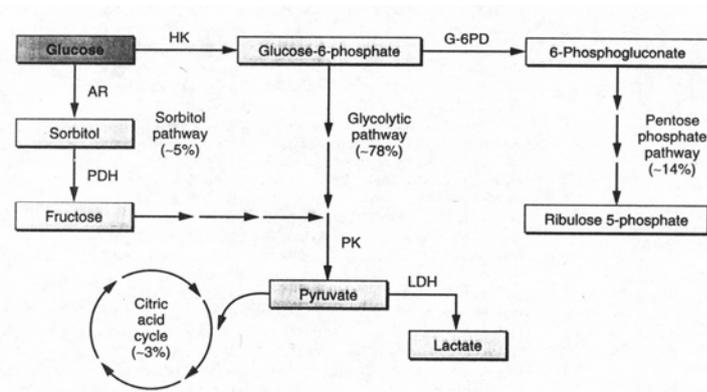


Abb.5: Glukosemetabolismus in der Linse [82, S. 4.2]

HK=Hexokinase

G-6PD=Glukose-6-Phosphatdehydrogenase

AR=Aldosereduktase

PDH=Polyoldehydrogenase

PK=Pyruvatkinase

LDH=Lactatdehydrogenase

### 2.1.5. Alterungsprozeß

Da die Linse normalerweise keinen physiologischen Zelltod erfährt und keine Fasern in die Umgebung abgestoßen werden, sind in der Linse Zellen und Fasern sämtlicher Altersstufen repräsentiert. Der Embryonalkern entspricht somit dem jeweiligen Alter des Individuums [70]. Physiologisches Altern findet man in folgenden Strukturen und Funktionen der Linse [122, 15]:

- Es kommt zur Abnahme der Elastizität und der Akkommodationsbreite von 14 dpt auf bis zu 0 dpt im 60. Lebensjahr. Klinisch führt dies zur Erscheinung der Presbyopie.
- Mit zunehmendem Alter sklerosiert der Linsenkern, was zu einer erhöhten Brechkraft führt und sich klinisch als Myopisierung äußert. Gleichzeitig resultiert daraus eine Transmissions-einschränkung im UV-Bereich zwischen 300 und 400 nm.
- Die Lichtstreuung, die v.a. die tiefe vordere Rinde betrifft, nimmt zu [41, 150].
- Mit dem Älterwerden kommt es zum Anstieg der Linsenfluoreszenz, die im Bereich der tiefen vorderen Rinde besonders stark ausgeprägt ist [72].

Diese physiologischen Altersveränderungen sind mit folgenden morphologischen und biochemischen Vorgängen verbunden:

#### Gewicht- und Volumenzunahme

Das Linsengewicht kann sich im Laufe des Lebens vervierfachen. Neben der Kernsklerosierung hängt dies vom Linsenwachstum ab. Die Zunahme der Linsendicke mit dem Alter konnte von Sasaki et al. an klaren Linsen und von Klein et al. an getrübbten Linsen gezeigt werden [150, 95]. So nimmt der äquatoriale Durchmesser von 6 mm bei der Geburt auf 9-10 mm im 80. Lebensjahr zu, der axiale von 3,5 mm auf 5 mm [122].

### Veränderungen der Linsenkapsel

Durch kontinuierliche Verdickung der Linsenkapsel um etwa 0,08 µm pro Jahr nimmt deren Elastizität und Permeabilität stetig ab [12]. Dies betrifft v.a. den vorderen Bereich und die Äquatorregion [122].

### Veränderungen der Linsenepithelzellen

Wie vorangegangene Studien zeigen konnten, tritt mit zunehmendem Lebensalter eine Reduktion des mittleren Kernflächeninhaltes und -volumens bei gleichzeitiger Zunahme des mittleren Zellflächeninhaltes auf [8, 168]. Zusätzlich nimmt die Epithelzellendichte ab [50]. In anderen Studien konnte dies nicht bestätigt werden [86, 43]. Je älter die Linse ist, umso mehr ist die Proliferationskapazität der Linsenepithelzellen gemindert. Häufig finden sich dann auch Epithelzellen im posterioren Teil der Linse, was zeigt, dass diese Zellen ihre Fähigkeit zur Elongation verloren haben [194].

Elektronenmikroskopisch erkennbar sind eine reduzierte Anzahl an zytoplasmatischen Organellen sowie degenerative Veränderungen, wie abnormale Mitochondrien, multilamelläre Einschlüsse und Vakuolisierung mit steigendem Lebensalter [122].

### Veränderungen der Linsenfasern

Aufgrund des appositionellen Linsenwachstums kommt es zur Komprimierung der Linsenfasern im Kern, wo sie ihre Zellgrenzen verlieren. Diese physiologische Verdichtung, verbunden mit einer Dehydratation sowie Schrumpfung des Linsenkerns, wird als Kernsklerose bezeichnet, die fließend in eine Kerntrübung übergeht [122].

Strukturell fanden Vrensen et al. folgende drei charakteristische Veränderungen in den Linsenfasern: Membranrupturen, Vakuolenbildung sowie multilamelläre Körper [181].

### Biochemische Veränderungen

Der Wassergehalt der Linse fällt mit dem Alter von 70% auf 65% ab [45].

Die Proteinzusammensetzung in den verschiedenen Linsenbereichen ändert sich deutlich mit dem Alter. Es kommt zu einer allmählichen Akkumulation hochmolekularer, unlöslicher Proteinaggregate bei Abnahme des wasserlöslichen Anteils. Darüber hinaus sind noch folgende Prozesse mit den Altersveränderungen der Linsenproteine, v.a. der Kristalline verbunden [72, 82, 144, 186]:

- Deamidierungsreaktionen von Asparagin- und Glutaminresten sowie Kettenbrüche
- Zunahme von Disulfidbrücken
- Zunahme kovalenter Bindungen („cross-links“)
- Racemisierung von Asparaginsäure
- Nichtenzymatische Glykosylierung
- Photooxidation von Tryptophan und Methionin

Das  $\alpha$ -Kristallin als das größte Strukturprotein der Linse ist in der Lage, vor Präzipitation denaturierter Proteine zu schützen, und nimmt somit eine sehr wichtige Rolle bei der Erhaltung der Linsentransparenz ein. Es kommt jedoch zu einem Aktivitätsverlust mit steigendem Alter, was bereits an der reduzierten protektiven Fähigkeit innerhalb der Linse von der Rinde zum Kern zu sehen ist [2, 38]. Dahingegen fanden Bours et al. an Rattenlinsen eine Zunahme der  $\alpha$ -Kristallin-Konzentration mit zunehmendem Alter [14]. Der  $\gamma$ -Kristallingehalt der Linse ist am höchsten in der Jugend, fällt im Alter jedoch rapide ab [45], was durch verschiedene Studien bestätigt werden konnte [176, 14].

Altersveränderungen betreffen jedoch neben den Strukturproteinen auch die Enzymproteine. Es treten sog. Metazyme auf, die eine Verringerung der Substrataffinität aufweisen [72, 131]. Die Enzymaktivität der meisten Linsenenzyme nimmt mit steigendem Alter ab. Dies wurde ausführlich an den Enzymen des Kohlenhydratstoffwechsels der Linse beschrieben [132, 44]. Eine entsprechende Abnahme findet sich auch beim Übergang von der Linsenrinde zum Linsenkern. Am Beispiel der Kethexokinase konnte gezeigt werden, dass sich ihre Aktivität am Linsenäquator steigert, an der vorderen und hinteren Rinde annähernd konstant bleibt und nur im Kern mit dem Alter abfällt [129].

Mit dem Alter lässt die Effektivität des Linsenstoffwechsels nach [72]. An Rinderlinsen konnte gezeigt werden, dass die Substanzen Glukose, Sorbit und Fruktose, die zur Energiegewinnung über den Sorbitweg miteinander in Verbindung stehen, eine Verschiebung hinsichtlich ihrer Konzentration innerhalb der Linse während des Alterungsprozesses erfahren. In der Jugend überwiegt ihr Gehalt im Kern, im Alter liegt dies deutlich zugunsten des Äquators [80]. Wie oben bereits erwähnt, sinkt zusätzlich die Aktivität der Enzyme, die zur Energiegewinnung aus der Glykolyse unentbehrlich sind. Dies bedeutet eine verminderte Bereitstellung von ATP sowie NADH und NADPH, woraus sich insgesamt eine Verschiebung des Redoxpotentials in den Bereich höherer Oxidationsbereitschaft ergibt [144].

Die Linse ist ihr Leben lang Licht und UV-Strahlung ausgesetzt, die zu Photooxidationsreaktionen und Bildung aggressiver Radikale führen. Im Mittelpunkt der Abwehr stehen die Enzyme Glutathionreduktase und Glutathionperoxidase, die ebenfalls mit zunehmendem Alter ihre Aktivität verlieren [144]. Spector et al. konnten an Mäusen zeigen, dass die Linse unter normalen Bedingungen zu keinem Zeitpunkt auf die Anwesenheit von Glutathionperoxidase angewiesen ist, dass dieses Enzym aber abhängig von der Art des oxidativen Stresses signifikant zur Abwehr beiträgt und diese Abhängigkeit mit dem Alter ansteigt [162]. Desweiteren sinkt die Konzentration an GSH mit zunehmendem Lebensalter [112]. Daneben nimmt die Aktivität der Enzyme Superoxid-Dismutase und Katalase ab. Die Wirkung erstgenannter wird durch Vitamin C unterstützt, welches zusätzlich direkt mit Lipidperoxyradikalen reagiert. Damit wird die Kettenreaktion der Lipidperoxidation unterbrochen. Außerdem ist Vitamin C verantwortlich für die Regeneration von Vitamin E, einem ebenfalls potenten Antioxidans, aus dem Tocopherolradikal [102].

Der Gehalt an  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  und  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen, die zur Aufrechterhaltung der Membranfunktionen wichtig sind, variiert ebenfalls mit dem Alter [128]. Da die Energiegewinnung im Alter eingeschränkt ist,

vermindert sich auch die Pumpleistung der Epithelzellen. Dies äußert sich in einem Anstieg der  $\text{Na}^+$ - und  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration in der Linse bei etwa gleichbleibendem  $\text{K}^+$ -Gehalt (s. Abb. 6). Interessanterweise korreliert die altersabhängige Zunahme o.g. Ionen mit dem Anstieg der Linsendichte im Alter [82, 45, 144]. Bei steigender  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration konnte die Induktion von wasserunlöslichen Linsenproteinen zur Aggregation festgestellt werden [154].

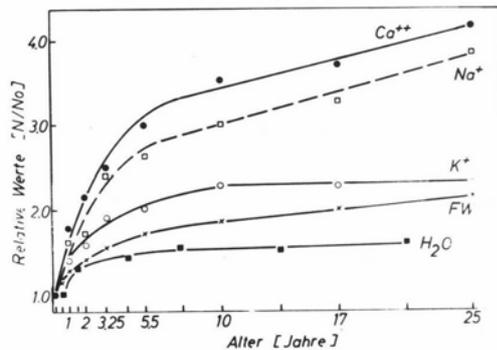


Abb. 6: Veränderung von Frischgewicht, Trockengewicht, Wassergehalt,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  und  $\text{Ca}^{2+}$ -Gehalt ganzer Rinderlinsen während des Alterns [144, S.104]

## 2.2. Katarakt

### 2.2.1. Definition der Katarakt

Als Katarakt bezeichnet man Linsentrübungen jeglicher Art. Im allgemeinen Sprachgebrauch wird für eine Katarakt auch der Begriff „grauer Star“ verwendet. Subjektiv wird durch die Trübung der Linse das Bild unscharf, matt und verschleiert oder gar nicht mehr wahrgenommen. Die Patienten klagen über ein Blendungsgefühl bis hin zur Lichtscheu [140].

### 2.2.2. Kataraktogenese

Die Kataraktiologie ist sehr vielfältig.

Cataracta connata	hereditär [189], kongenital (Viren, Parasiten, Mißbildungssyndrome)
Katarakte bei Allgemeinerkrankungen	Stoffwechselerkrankungen (Diabetes mellitus, Galaktosämie [123], Morbus Wilson, Hypokalzämie, u.a.); Ernährungsmangelzustände (z.B. Kachexie, Anorexia nervosa, u.a. [33]); Cataracta syndermatotica (z.B. Neurodermitis, Vitiligo, u.a.)
Cataracta traumatica	Augapfelprellung, Perforation, Penetration
Katarakte durch Strahlen	ionisierende Strahlen, Infrarot, Ultraviolett
Cataracta complicata	Augenerkrankungen (hohe Myopie, Uveitis anterior, Retinopathia pigmentosa, vitreoretinale Erkrankungen, etc.)
medikamentös induzierte Katarakte	Glukokortikosteroide, Miotika, Phenothiazine, metallhaltige Medikamente, u.v.m.
Sonstige	Elektrizität, Kälte, etc. [122]

Tab. 2: Ursachen der Kataraktentwicklung

Auch wenn wir uns in der vorliegenden Arbeit auf senile und präsenile sowie diabetische Linsentrübungen beschränkt haben, sollen die übrigen Katarakte in obiger Tabelle (s. Tab. 2) erwähnt werden [133].

### Senile Katarakt

Darunter werden diejenigen Trübungsformen zusammengefasst, die ohne ersichtliche Ursache aufgrund einer multifaktoriellen Genese bei Personen ab dem 60. Lebensjahr auftreten. Dieser Prozeß, der auf vielfältige physikalische, biochemische, metabolische und strukturelle Veränderungen der Linsensubstanz zurückzuführen ist, ist eng mit normalen Altersveränderungen verknüpft [122]. Da mit steigendem Lebensalter zunehmend postsynthetische Veränderungen der Linsenproteine auftreten, findet sich dies v.a. im Kern als dem ältesten Linsenteil [133]. Klinische Erfahrungen zeigen demgegenüber jedoch bei Patienten mit seniler Katarakt auch Transparenzveränderungen in der jüngeren Linsenrinde. Diese Beobachtungen sowie variierende Trübungsausprägungen und ein unterschiedliches Manifestationsalter deuten auf ein Zusammentreffen kataraktogener Risikofaktoren hin. Daneben beeinflusst die gegenseitige Wechselwirkung verschiedener Linsennoxen die Linsentransparenz über die Mechanismen der Ko- und Synkataraktogenese. Bei der Kokataraktogenese steigert eine scheinbar nicht linsenschädigende Substanz die Wirkung einer direkten Kataraktnoxen und führt so zu einer beschleunigten oder verstärkten Trübung. Bei der Synkataraktogenese kommt es erst durch die Kombination zweier unterschwelliger, schädigender Substanzen zur Katarakt (s. Abb. 7) [66, 69, 70, 78, 133].

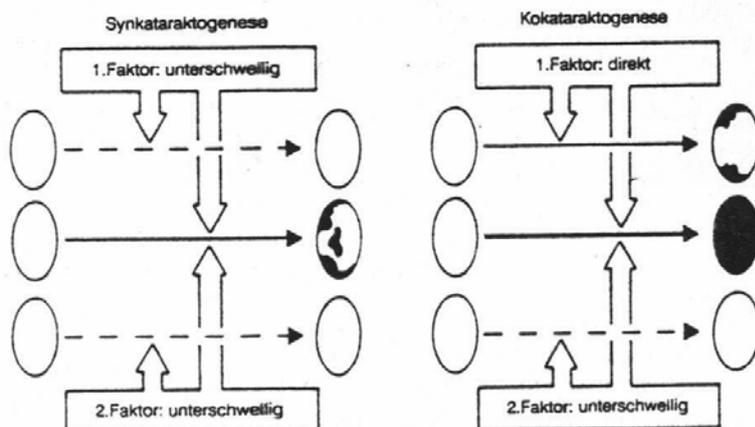


Abb.7: Schematische Darstellung der Syn- und Kokataraktogenese [133, S. 170]

Mittlerweile wurden in mehreren Studien verschiedene kataraktassoziierte bzw. kataraktogene Risikofaktoren identifiziert [3, 69, 78]:

- Zunehmendes Lebensalter [88, 115, 108]
- UV-Strahlung, v.a. UV-B [184, 88, 37, 79, 115, 188, 93]
- Ernährung und Körpergewicht [185, 178, 99, 172, 46, 98, 114, 35, 17, 109, 110, 63, 146, 118]
- Zigaretten- und Alkoholkonsum [25, 23, 55, 98, 108, 31, 62, 187]
- Augenfarbe [56, 34, 115]

- Kataraktogen wirkende Medikamente (Steroide, etc.) [83, 99, 88, 115, 32, 118]
- Kataraktassoziierte Allgemeinerkrankungen wie Diabetes mellitus [147, 110, 96, 118], kardiovaskuläre Erkrankungen [49, 110, 94], Diarrhoe [173, 81]
- Erkrankungen des ophthalmologischen Formenkreises (Cataracta complicata) [115]
- Endokrine Störungen [190, 92]
- Geographische und klimatische Einflüsse [151, 153]
- Genetische und ethnische Faktoren [143]
- Erbliche Disposition [108]

Einige Risikofaktoren verursachen bestimmte Trübungen in der Linse. Das Auftreten einer Dichtezunahme im Bereich der Kapsel findet sich bei verstärkter Sonnenlichtexposition [185]. Charakteristisch für die hintere subkapsuläre Trübung ist das Vorhandensein eines Diabetes mellitus, einer Glukokortikoidmedikation, eines Mangels an Carotin sowie Östrogen, eines erhöhten BMI, einer Hypertonie etc. [83, 111, 147, 63, 190, 94]. Kerntrübungen finden sich u.a. bei postmenopausalem Östrogenmangel, Zigaretten- und Alkoholkonsum [190, 97, 108, 62, 187]. Patienten mit Trübungen im Rindbereich zeigen Assoziationen zu erhöhter UV-B-Exposition, Vitamin-C- und -E-Mangel, Diabetes mellitus, Medikation mit Betablockern und Glukokortikoiden, Hypertonie, Stammfettsucht, erhöhtem BMI u.a. [190, 88, 151, 36, 115, 110, 188, 63, 32, 146]. Bei allen Trübungsarten lassen sich die Risikofaktoren Alter, Myopie und kardiovaskuläre Erkrankungen finden [115, 95].

### 2.2.3. Besondere Bedeutung des Linsenepithels bei der Kataraktentstehung

Das Linsenepithel spielt eine entscheidende Rolle bei der Pathogenese der Kataraktentstehung, wobei die Veränderungen zum Teil einen fließenden Übergang aus den bereits oben genannten Altersveränderungen darstellen. Sind die physiologischen Funktionen der Linsenepithelzellen eingeschränkt, dann bricht sowohl das osmotische als auch das Ionengleichgewicht zusammen und der Hydratations- und Aggregatzustand der Linsenproteine verändern sich, was in einem Verlust der Linsentransparenz endet [24]. In mehreren tierexperimentellen Studien ließen sich bereits in den Anfangsstadien der Kataraktentwicklung degenerative Veränderungen der Epithelzellen beobachten [177]. Aufgrund eines osmotischen Ungleichgewichtes oder einer veränderten Linsenkapselpermeabilität kommt es bei der Rindenkatarakt zu einer vermehrten intrazellulären Flüssigkeitsaufnahme in Form von Quellung, subkapsulärer Vakuolenbildung und vakuoliger Degeneration der Linsenfaser. Frühe Stadien sind bis zu einem gewissen Grad noch reversibel. Druckatrophie und sekundäre Ernährungsstörungen führen zum Übergreifen der Degeneration auf das benachbarte Linsengewebe. Durch den Zerfall von Linsenfaser entstehen letztendlich multilamelläre Membrankörper oder die sog. Morgagni-Kugeln. Sie stellen eine Mischung aus Lipiden, Eiweiß, koagulierten Calciumverbindungen und organischen Substanzen dar [122, 45].

In vorangegangenen Studien an der Augenklinik der MLU wurde bereits mehrfach die Rolle des Linsenepithels bei der Kataraktentwicklung untersucht. Man fand einen signifikant niedrigeren Gehalt an Phosphor im Linsenkapselepithel bei der *Cataracta praesenilis*, was auf eine Reduktion der für die Energieversorgung nötigen intrazellulären organischen Phosphorverbindungen (z.B. ATP, NADP) hindeutet und damit für einen schlechteren energetischen Zustand der Linsenepithelzellen bei einer präsenilen Linsentrübung spricht. Im Vergleich dazu deutete ein erhöhter Phosphorgehalt in den Zellen bei einer *Cataracta senilis* auf einen gesteigerten Stoffwechsel der Epithelzellen bei reduzierter Anzahl hin [165]. Auch konnte in den unteren Altersklassen eine bevorzugte Ausprägung an pathologischen Veränderungen wie Unregelmäßigkeiten des Epithelverbandes und Strukturveränderungen der Zellkerne, rasterelektronenmikroskopisch festgestellt werden [164]. Aus diesem Grund ist anzunehmen, dass dem Linsenepithel auch für die Linsentrübung in jüngeren Jahren eine ursächliche Bedeutung zukommt [159]. Fagerholm et al. [43] fanden generell eine reduzierte Epithelzellichte bei Kataraktpatienten. Desweiteren beobachteten sie ein mäßig ausgeprägtes subkapsuläres Linsenödem, was auf eine insuffiziente Transportfunktion des Epithels hinweist. Choun-Ki et al. kamen hinsichtlich verschiedener Katarakttypen zu einer interessanten Entdeckung [24]: Demnach zeigen die Linsenepithelzellen bei vorderem Polstar einen bipotenten Charakter und sind in der Lage, sich zu Mesenchymalzellen zu differenzieren, während die Zellen bei Kernkatarakt degenerieren, was sich in einem elektronendichten Zytoplasma mit inkorporierten Vakuolen und Kernzerfall äußert. Diese degenerativen Veränderungen wurden schon früher histologisch beobachtet [180, 12].

#### 2.2.4. Veränderungen der menschlichen Linse bei Katarakt

Trübung und Lichtstreuung in der Kataraktlinse sind das Ergebnis des Zusammenbruchs der Architektur der Linse. Die Basis der Linsentransparenz beruht auf der strukturellen Unversehrtheit der Linsenfasern und der Beschaffenheit der Kristalline [82]. Als wichtiger Initialmechanismus werden photooxidative Schädigungen der Linsenfasermembranen und der Linsenproteine durch freie Radikale angesehen. Die Folge ist einerseits eine Quervernetzung der Proteine, v.a. der  $\gamma$ -Kristalline, wodurch hochmolekulare unlösliche Proteinaggregate entstehen, die die Lichtstreuung erhöhen [3, 7]. Andererseits kommt es durch die oxidative Schädigung zur Funktionsstörung der Membranionenpumpen und zu Veränderungen in der Membranpermeabilität, was das osmotische Gleichgewicht zwischen Kammerwasser und intrakapsulärem Linsenraum stört. Daraus resultiert eine Flüssigkeitsaufnahme mit nachfolgender Hydratation und Quellung der Linsenfasern. Begünstigt werden diese Prozesse durch die mit dem Alter und der Kataraktentwicklung einhergehende Abnahme von Antioxidantien (z.B. Ascorbinsäure, Glutathion) und von antioxidativen Schutzenzymen (z.B. Glutathion-Peroxidase, Katalase, Superoxid-Dismutase) [122, 102]. Was die Veränderungen des humanen Linsenkapselepithels bei einer Katarakt betrifft, so wurde oben bereits darüber berichtet.

Durch Oxidation von Zellmembranlipiden kann es zu Störungen des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes sowie zur Schädigung membrangebundener Transportsysteme kommen [102].

Mehrere groß angelegte epidemiologische Studien untersuchten den Einfluß der antioxidativen Mikronährstoffe Vitamin C, Vitamin E und Carotinoide (Lutein, Zeaxanthin,  $\beta$ -Carotin) auf eine Risikoreduktion einer altersbedingten Katarakt hin [102]. Hier sind v.a. die „ARED“-Studie und die „REACT“-Studie zu nennen [1, 29]. Bei vergleichbarer Teststärke beider Studien zeigte sich in der „ARED“-Studie kein signifikanter Behandlungseffekt, während sich in der „REACT“-Studie statistisch signifikante positive Effekte auf die Entstehung bzw. Progression einer Alterskatarakt bei täglicher Einnahme einer Kombination der Antioxidanzien Vitamin C, E und  $\beta$ -Carotin ergaben [155]. Die typische Cataracta corticalis findet sich häufiger in der vorderen Linsenrinde. Zu den senilen Rindentrübungen zählen flächenhafte subkapsuläre Vakuolen und Trübungen, Wasserspalten und Speichen, lamelläre Zerklüftung sowie kuneiforme Trübungen [122]. Histologisch sind zunächst intra- und interzelluläre Vakuolen zu erkennen, die mit der Zeit zu Wasserspalten konfluieren und schließlich in einer degenerativen Verflüssigung der Linsensubstanz enden [193]. Dieses Prinzip scheint allen senilen Rindentrübungen zugrunde zu liegen.

Nach dem Entwicklungsstadium kann man folgende Katarakte unterscheiden (s. Tab. 3) [54, 20, 50]:

Cataracta	Merkmal
incipiens	beginnende Trübung in einzelnen Schichten Fundus-Rotreflex deutlich vorhanden keine Sehstörung
progrediens	Kombination aus Rinden-, Kern- und Kapseltrübung Fundus-Rotreflex nachweisbar, aber abgeschattet Visusreduktion, Blendungsgefühl möglich evtl. Myopisierung
matura	völlig getrübe Linse kein roter Fundusreflex vorhanden deutliche Visusreduktion

Tab. 3: Reifegrade der (prä-)senilen Katarakt

Von einer Cataracta intumescens spricht man bei starker Wasseraufnahme der gesamten Rinde, was zu einer Vergrößerung des Linsenvolumens führt. Desweiteren geht sie mit einer Opaleszenz der gesamten Linse einher. Das Bild einer Cataracta matura entsteht bei Trübung der gesamten Rinde aufgrund einer kompletten Degeneration und Verflüssigung der Rindenfasern. Sinkt der sklerotische Linsenkern nach unten, spricht man von einer Cataracta hypermatura. Diese ist weiterhin durch Diffusion verflüssigter Linsenproteine durch die abnormal permeable Linsenkapsel hindurch mit

nachfolgender Vertiefung der Vorderkammer, Verdünnung der Rinde und Fältelung der Kapsel gekennzeichnet [122].

Die typische Cataracta nuclearis unterliegt einem langsamen Entwicklungsprozess und zeigt oft eine klare Rinde. Sehr schwierig ist die Abgrenzung zu normalen Altersveränderungen, die bekanntlich zu einer Kernsklerose führen. Hauptsächlich fallen jedoch im gesamten Kern variierende Zytoplasmadichten auf, was auf Veränderungen der Faserproteine auf molekularer Ebene hinweist [122]. In Verbindung mit einem Kernstar steht die durch Photooxidation erzeugte Pigmentierung des Linsenkernes, welche man je nach Ausprägung als Cataracta brunescens oder nigra bezeichnet.

Unterschiede zeigen sich auch in der Enzymaktivität (LDH) und dem Verhalten der Stoffwechselfparameter (ATP, Glutathion und Kationenpumpe). Wie im Alter bleibt auch bei einer supranukleären Katarakt und einem primären Kernstar der Gehalt an Enzymen, ATP und Glutathion in den oberflächlichen Linsenschichten hoch und die Kationenpumpe intakt. Bei einer subkapsulären Trübung hingegen nimmt der ATP- und der Glutathiongehalt ab, da die Kationenpumpe geschädigt ist [138].

#### 2.2.5. Kataraktklassifikationen

Die Dokumentation von Linsentrübungen war lange Zeit problematisch. Das Auge stellt ein räumliches Gebilde dar, in dem Trübungen auf bestimmte Linsenregionen begrenzt sein können oder sich räumlich ausdehnen [77]. Die Einteilung der verschiedenen Kataraktformen kann nach mehreren Gesichtspunkten erfolgen. So kann eine Klassifizierung nach dem Zeitpunkt ihrer Entstehung, nach der Lokalisation der Trübung, nach der Trübungsform oder in primäre und sekundäre Linsenveränderungen vorgenommen werden [122].

Zur Zeit stehen dem Untersucher mehrere Methoden zur Kataraktklassifikation zur Verfügung. Die beiden gebräuchlichsten sind das an dem Spaltlampenmikroskop anzuwendende LOCS und die Spaltlicht-Fotografie nach dem Scheimpflug-Prinzip. Daneben existieren noch das Oxford- [16], das Wilmer- und das System der Japanese Cooperative Cataract Epidemiology Study Group [152].

#### **A** The Lens Opacities Classification System (LOCS)

Basierend auf dem primären LOCS I entwickelten Chylack et al. über das LOCS II schließlich das zur Zeit gültige LOCS III. In diesem sind Defizite der beiden Vorgängermodelle korrigiert worden. Hier werden Standardfotos für die Farbe (NC) und die Trübung (NO) des Kernes, die an der Spaltlampe fotografiert wurden, in den Ausprägungen 1-6 angeboten und ggf. anhand einer Skala mit Dezimalstellen genauer eingeteilt. Gleiches gilt bei der Zuordnung einer Rinden- oder hinteren subkapsulären Katarakt in die Stadien 1-5 anhand von Retroilluminationsfotos. Diese Art der Klassifikation stellt ein subjektives Verfahren dar. Es ist nicht zu standardisieren, was einen weltweiten Vergleich epidemiologischer Kataraktstudien nicht zulässt [77, 152, 26, 27].

## B Spaltlampenmikroskopie nach dem Scheimpflug - Prinzip

Die Einführung dieses Systems ermöglichte eine objektive, reproduzierbare Messung und Dokumentation der Linsentransparenz sowie der exakten Lokalisation, Ausdehnung und „Dichte“ der Trübung [122]. 1986 wurden von Eckerskorn et al. anhand dieses Systems 12 Kataraktklassen definiert (s. Abb. 8) [105, 152]:

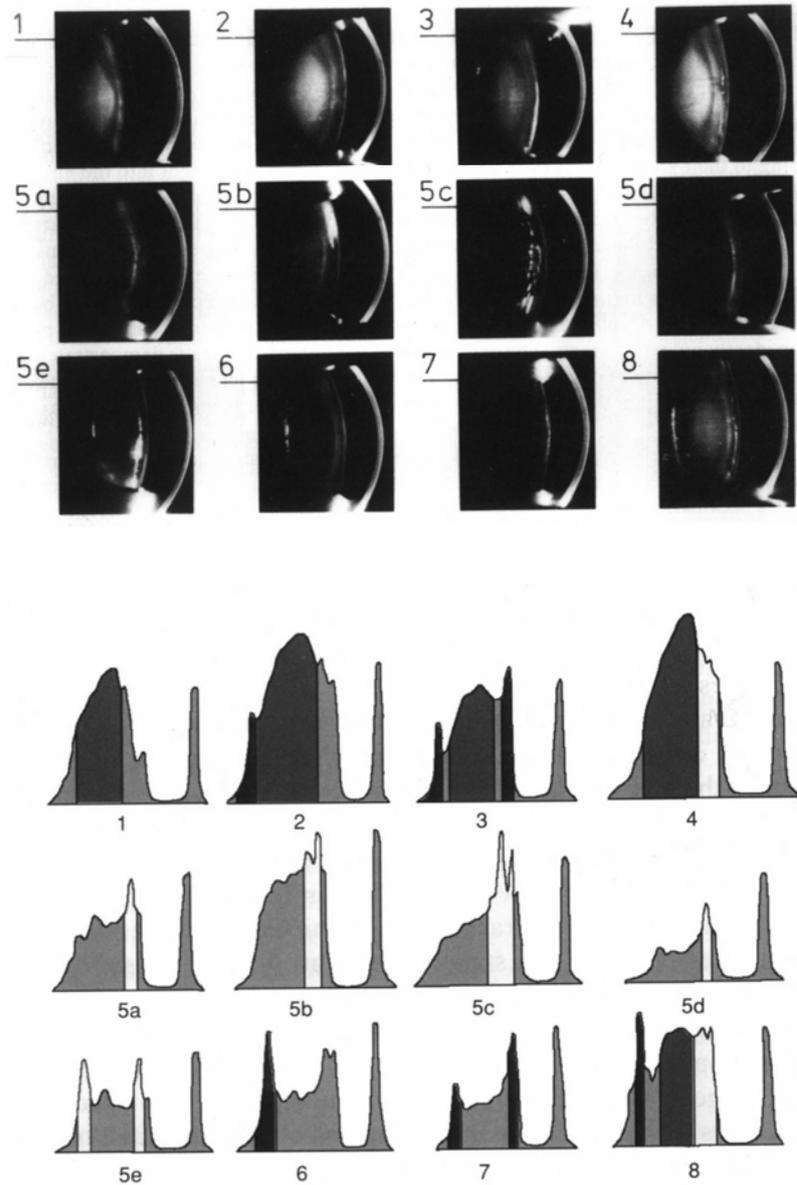


Abb. 8: Das Bonner Kataraktklassifikationssystem.

Scheimpflugaufnahmen und dazugehörige Densitogramme [78, S. 40]

1. Kerntrübung
2. Trübung des Kernes und der hinteren Kapsel
3. Trübung des Kernes, der vorderen und hinteren Kapsel
4. Trübung des Kernes und der vorderen Rinde

- 5a Wasserspalten- und Speichenkatarakt
- 5b Keiltrübung
- 5c Cataracta coronaria
- 5d Trübung der tiefen vorderen Rinde
- 5e Trübung der vorderen und hinteren Rinde
- 6. Trübung der hinteren Kapsel
- 7. Trübung der vorderen und hinteren Kapsel
- 8. Totale Linsentrübung

Mit Hilfe der mikrodensitometrischen Bildanalyse zur Ausmessung der Linsentransparenz eignet sich dieses System besonders gut für Langzeitverlaufsstudien [65].

Chylack et al. kamen beim Vergleich von objektiven und subjektiven Methoden zu dem Ergebnis, dass zwar beide hoch reproduzierbar sind, dass jedoch das objektive System sowohl in der Lage ist, bereits diskrete Linsenveränderungen aufzudecken und quantitativ auszuwerten, als auch in klinischen Studien eine kleinere Population benötigt [28].

## **2.3. Diabetes mellitus**

### 2.3.1. Definition des Diabetes mellitus

Der Diabetes mellitus ist als eine Glukosestoffwechselstörung definiert, die mit einer Hyperglykämie einhergeht. Die Prävalenz in der Gesamtbevölkerung beträgt etwa 3%, in den USA und den westeuropäischen Ländern jedoch 5%.

Von einer Hyperglykämie spricht man, wenn die Blutglukosekonzentration im Nüchternzustand 6,7 mmol/l oder postprandial Werte über 10,0 mmol/l überschreitet.

Die klinische Klassifikation des Diabetes mellitus als multifaktoriell verursachte Krankheit erfolgt nach den Empfehlungen der WHO. Diese teilt folgende Formen ein [141, 174]:

#### **A** Typ-I-Diabetes mit 4,5% aller Diabetesformen

Es handelt sich um eine Autoimmunerkrankung, bei der es durch Zerstörung der B-Zellen des Pankreas zu einem Insulinmangel und Glukagonüberschuß kommt. Betroffen sind Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene, die einer sofortigen Insulinsubstitution bedürfen. Die Patienten fallen klinisch durch Hyperglykämie, Glukosurie, Ketonurie bzw. Ketoazidose und Normalgewichtigkeit auf.

#### **B** Typ-II-Diabetes mit 95% aller Diabetesformen

Diese Form beruht auf einer genetischen Prädisposition und einer B-Zell-Funktionsstörung mit begleitender Insulinresistenz in der Peripherie. Meist sind ältere und häufig übergewichtige Personen betroffen [156].

**C** Sekundärer Diabetes mellitus

Er beruht entweder auf einer Pankreasstörung (z.B. chronische Pankeatitis) oder auf einem hormonellen Überfunktionszustand mit insulinantagonistischer Wirkung und folgender Glukoseintoleranz (z.B. bei Phäochromozytom, Hyperthyreose, Cushing-Syndrom, u.a.) bzw. ist iatrogen verursacht durch eine Glukokortikoidtherapie.

**D** Gestationsdiabetes

Diese Form manifestiert sich erstmals in der Schwangerschaft. Meist normalisiert sich postpartal die verminderte Glukosetoleranz wieder. Generell besteht bei diesen Frauen ein erhöhtes Risiko, in den folgenden Jahren einen manifesten Diabetes mellitus zu entwickeln.

2.3.2. Veränderungen der menschlichen Linse bei Diabetes mellitus

Bei Diabetikern kommen häufig Augenveränderungen vor. Neben einer Katarakt sollen hier nur kurz das Auftreten einer Retinopathia diabetica, von Muskelparesen, Iritis, Rubeosis iridis und einem Sekundärglaukom genannt werden [45].

Wie oben bereits erwähnt stehen das Kammerwasser und die Linse in enger metabolischer Beziehung. Die bei Diabetes mellitus auftretende Hyperglykämie führt zu einer signifikanten Erhöhung der Glukosekonzentration im Kammerwasser und zu einer gesteigerten Aufnahme von Glukose in die Linse [57]. Dort kommt es zu einem gesteigerten Glukosemetabolismus über den Sorbitweg. Folge dieser intrazellulären Akkumulation von Sorbit ist ein Anstieg des osmotischen Druckes mit konsekutivem Einstrom von Wasser und  $\text{Na}^+$ -Ionen bei verstärktem Austritt von  $\text{K}^+$ -Ionen [135], was erklärt, dass bereits ungetrübte Diabetikerlinsen einen erhöhten Wassergehalt aufweisen, verglichen mit normalen Linsen [9]. Die Elektrolytverschiebung beruht auf einer Glykosylierung und damit auf einem Aktivitätsverlust der  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -ATPase-abhängigen Ionenpumpen. Das nachfolgende Versagen der Osmoregulation führt zur Quellung und schließlich zum Platzen der Linsenfasern [163, 135, 142]. Zusätzlich kommt es zu proteinchemischen Veränderungen durch nichtenzymatische Glykosylierung, was zur Quervernetzung und Aggregation der Linsenproteine führt und über eine Linsenfaserverdegeneration in einer irreversiblen Linsentrübung endet [122].

Neben diesen osmotischen Veränderungen konnte in tierexperimentellen Studien gezeigt werden, dass bei Diabetes mellitus der vermehrte Abbau der Glukose über den Sorbitweg die Entstehung einer Cataracta diabetica durch Oxidationsstress beschleunigt. Beide Enzyme dieses Abbauweges, die Aldosereduktase und die Sorbitdehydrogenase, sind deutlich in ihrer Aktivität erhöht. Bei der Umwandlung von Glukose zu Sorbit durch das Enzym Aldosereduktase wird NADPH verbraucht, was u.a. zur Regeneration von GSH benötigt wird. Folglich sinkt der Schutz gegenüber Oxidationsstress. Schmidt et al. beobachteten sogar, dass eine Abnahme im GSH-Gehalt der früheste Indikator einer beginnenden Linsentrübung darstellt, lange bevor Visusveränderungen auftreten [158]. Die Sorbitdehydrogenase als zweites Enzym des Sorbitweges katalysiert unter dem Verbrauch des

Cofaktors  $\text{NAD}^+$  die Umbildung von Sorbit zu Fruktose, was dazu führt, dass wiederum mehr Glukose verstoffwechselt werden kann. Dies trägt ebenfalls zum oxidativen Stress bei [107, 10, 104].

Kashiwagi et al. [87] untersuchten den Zusammenhang zwischen der Glukosekonzentration und dem Oxidationsstress an Endothelzellen. Sie fanden heraus, dass der Abbau von  $\text{H}_2\text{O}_2$  bei Zellen, die 33 mmol/l Glukose ausgesetzt waren gegenüber solchen mit 5,5 mmol/l um 48% reduziert war. Diese Beeinträchtigung war assoziiert mit einer Abnahme des intrazellulären NADPH-Gehaltes um 42%. Zusätzlich stimulierten sie durch  $\text{H}_2\text{O}_2$  das Glutathion-Redoxsystem und den Pentosephosphatweg und beobachteten bei den mit hoher Glukosekonzentration behandelten Zellen eine Aktivitätsabnahme des Pentosephosphatweges um 50%, was mit einem niedrigeren Gehalt an NADPH einherging. Basierend auf o.g. Beobachtungen wurden Studien an Tiermodellen durchgeführt, die zu dem Ergebnis kamen, dass eine Kataraktentstehung durch Hemmung der Aldosereduktase unterdrückt werden kann [85, 4]. Aufgrund aufgetretener Nebenwirkungen kam es nicht bis zur klinischen Prüfung [186]. Histologische Veränderungen bei Diabetes mellitus treten zuerst im zentralen Linsenepithel auf, wo der höchste Gehalt an Aldosereduktase zu finden ist, und erst später in der Äquatorregion. Die Veränderungen umfassen inter- und intrazelluläre Vakuolisierung bis hin zur Ausbildung von Zysten, Quellung der Linsenfäsern, reduzierte und später vergrößerte Interzellularräume, defekte Zellkontakte sowie Membranaggregate als Folge von Membranrupturen [122, 145].

### 2.3.3. Katarakt und Diabetes mellitus

Meist wird bei Patienten über 40 Jahren ein Diabetes festgestellt, was eine Unterscheidung zwischen präsenilen oder senilen Linsenveränderungen von einer Cataracta diabetica erschwert oder gar unmöglich macht. Bis maximal zum 35. Lebensjahr kann man mit Sicherheit von einer Katarakt aufgrund eines Diabetes mellitus sprechen. Während der Diabetes mellitus Typ I zur charakteristischen Cataracta diabetica vera führen kann, was heute aufgrund effizienter Insulintherapie jedoch selten geworden ist, kommt es bei einem Diabetes mellitus Typ II offensichtlich zu einem früheren Auftreten und schnellerem Fortschreiten einer altersassoziierten Linsentrübung [133].

Neben einem erniedrigten GSH-Gehalt im Blut bei Kataraktpatienten gegenüber Probanden mit ungetrübten Linsen fanden Donma et al. [40] heraus, dass der GSH-Spiegel sowohl im Blut als auch in der Linse selbst bei Patienten mit diabetischer Katarakt unter dem von Patienten mit seniler Katarakt liegt.

Sabasinski et al. konnten im Kern von Kataraktlinsen einen durchschnittlich höheren Gehalt an Glukose, Sorbit und Fruktose bei Diabetikern im Vergleich zu Nichtdiabetikern feststellen [148].

Die o.g. Veränderungen der Linse bei Diabetes mellitus führen schließlich zur Manifestation einer Katarakt. In mehreren Studien konnte eine positive Assoziation zwischen dem Vorhandensein eines Diabetes mellitus und dem Risiko einer hinteren subkapsulären Trübung bzw. einer Rindenatarakt festgestellt werden [110, 96, 36].

In vorangegangenen klinischen Studien von Struck et al. [168] wurde die kataraktogene Wirkung des Diabetes mellitus Typ II untersucht. Hier war die signifikant niedrigere mittlere Epithelzellichte des zentralen Linsenkapsel­epithels der Diabetiker gegenüber Stoffwechselgesunden sowie bei hinterer subkapsulärer Linsentrübung im Vergleich zur Kern- und Rindentrübung auffällig, was für eine linsene­pithelschädigende Wirkung des Diabetes mellitus spricht. Desweiteren weisen Diabetiker gegenüber Nichtdiabetikern signifikant größere mittlere Kernflächeninhalte und -volumina auf. Dies trifft auch auf die hintere subkapsuläre Trübung zu, wohingegen die kleinsten mittleren Kernflächeninhalte und -volumina die Kern­trübung betreffen [168]. Hinsichtlich des Phosphorgehaltes stellte sich heraus, dass bei Diabetikern ein niedrigeres Peak-Background-Verhältnis als bei Nichtdiabetikern auftrat, was auf die Abnahme der biologischen Zellaktivität hinweist [166].

Die Therapie einer Cataracta diabetica stellt in erster Linie die sorgfältige Einstellung des Diabetes dar. Wird die Behandlung frühzeitig begonnen, dann kann die Trübung verzögert, aufgehalten oder gar zur Rückbildung gebracht werden. Handelt es sich jedoch bereits um eine fortgeschrittene Trübung, dann bleibt nur der chirurgische Eingriff [45].

#### 2.4. Scheimpflug-Fotografie des vorderen Augenabschnittes und mikrodensitometrische Bildanalyse

Mit Einführung des Scheimpflug-Prinzips in die Ophthalmofotografie war eine tiefenscharfe Darstellung des vorderen Augenabschnittes das erste Mal möglich geworden. Die Scheimpflug-Fotografie basiert auf der von Theodor Scheimpflug 1906 formulierten geometrischen Anordnung, die besagt, dass ein zur Objektiv­ebene geneigter, flächiger Gegenstand tiefenscharf und unverzerrt abgebildet werden kann, wenn die Abbildungsebene und die Objektiv­ebene jeweils um den gleichen Winkel zur Objektiv­haupt­ebene geneigt sind und sich alle 3 Ebenen in einer Linie schneiden [73] (s. Abb. 9).

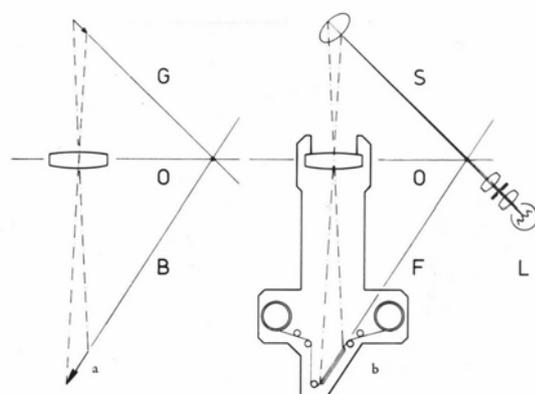


Abb. 9a): Scheimpflug-Prinzip zur verzerrungsfreien und scharfen Darstellung eines schräg stehenden Objektes. G = Gegenstandsebene, O = Objektiv­ebene, B = Bildebene

Abb. 9b): Anwendung von a) auf die Spaltlichtfotografie eines optischen Schnittes durch die Linse. L=Lichtquelle, S=Spaltlicht, F=Filmebene [73]

Erste Geräte, die nach diesem Prinzip entwickelt wurden, stammen von Niesel [124] und Brown [18]. Mit Hilfe weiterer technischer Verbesserungen durch Dragomirescu und Hockwin entstand der Bonner-Prototyp einer kompakten rotationsfähigen Scheimpflug-Spaltlampenkamera [120].

In Zusammenarbeit des Institutes für experimentelle Ophthalmologie der Universität Bonn mit dem Department of Ophthalmology of Kanazawa Medical University in Japan und mit der Firma Topcon wurde 1977 nach den Vorlagen des Bonner-Prototyps die Kamera Topcon-SL-45 [64, 73] entwickelt, mit der auch in dieser Studie die zu untersuchenden Linsen fotografiert wurden (s. Abb. 10):

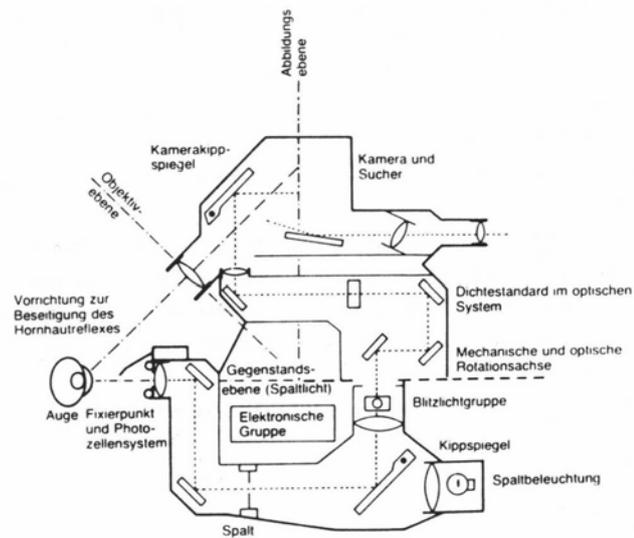
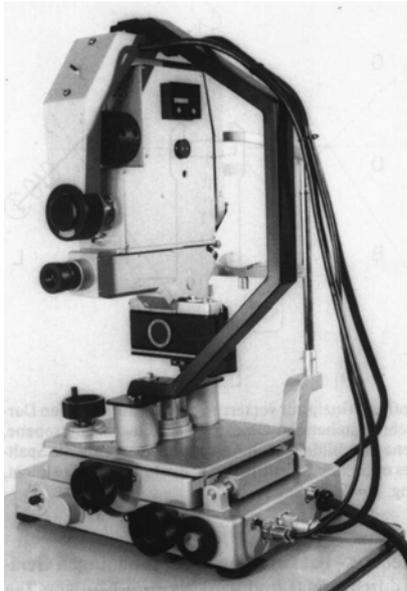


Abb. 10: Scheimpflugkamera Topcon SL 45 [73]

Diese Kamera erlaubt eine 180°-Rotation um die optische Achse des Auges, was eine Darstellung jedes gewünschten Meridians ermöglicht. Um die hohe Reproduzierbarkeit der Scheimpflugfotos zu gewährleisten, erfolgen die Aufnahmen in der optischen Achse des Auges. Deshalb muss der Patient einen Fixationspunkt fixieren, der aufgrund seiner Lage die Winkelabweichung zwischen optischer und anatomischer Achse des Auges berücksichtigt. Als Hilfe für den Untersucher bietet die Kamera eine beleuchtete Anlegekante für die Hornhaut sowie ein akustisches Signal mit Intensitätsmaximum bei korrekter Kameraposition in der optischen Achse [184].

Zur Befunddokumentation werden die Filmnegative densitometrisch ausgewertet, was eine Umsetzung der Filmschwärzung in Messdaten bedeutet. Dies kann auf verschiedene Art und Weise erfolgen [119]. Die Methode der Wahl zur Erhebung harter Daten stellt die multilineare Mikrodensitometrie mit Peakhöhen und Abstandsmessung dar [184]. Es hat sich erwiesen, dass der Hornhautpeak, gemeint ist die Schulter der Hornhaut, als externer Standard gegenüber anderen Korrektionsmethoden sehr gut geeignet ist [106]. In Y-Richtung wird die Intensität der Linsendichte als sog. Peak aufgetragen, die X-Achse gibt die Dicke der jeweiligen Struktur an. Es entsteht also eine Kurve, bei der sich abhängig

vom Pupillendurchmesser und dem Dichterelief maximal 10 Linsenschichten identifizieren lassen (s. Abb. 11):

- |    |                               |     |                               |
|----|-------------------------------|-----|-------------------------------|
| 1. | vordere Linsenkapsel          | 6.  | vordere Kernschale            |
| 2. | Abspaltungstreifen            | 7.  | hintere Kernschale            |
| 3. | oberflächliche vordere Rinde  | 8.  | hintere supranukleäre Schicht |
| 4. | tiefe vordere Rinde           | 9.  | hintere Rinde                 |
| 5. | vordere supranukleäre Schicht | 10. | hintere Kapsel                |

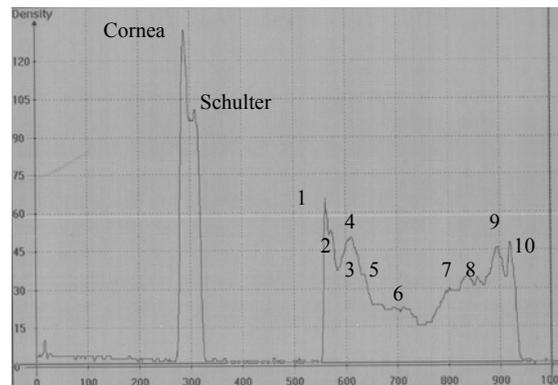
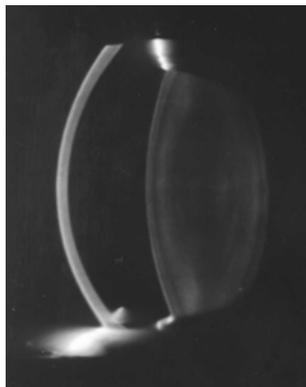


Abb. 11: Scheimpflugfoto einer normalen Linse mit Densitogramm (25 Jahre, weiblich)

Diese multilineare Mikrodensitometrie erlaubt es, auch periphere Linsentrübungen zu erfassen, indem, orientierend an der optischen Achse, Densitogramme parallel zu dieser Linie angefertigt werden [68]. Die Scheimpflug-Fotografie hat als nichtinvasives Verfahren in der Ophthalmologie eine vielfältige Anwendung gefunden. Neben der allgemeinen Vermessung des vorderen Augenabschnittes ist es möglich, biometrische Daten einzelner Linsenschichten zu erheben, sowie die Vermessung des Kammerwinkels oder des Vorderkammervolumens durchzuführen [6]. Von großer Wichtigkeit ist ebenfalls, dass dieses Verfahren eine objektive Klassifizierungsmethode mit hoher Reproduzierbarkeit von Trübungslokalisationen sowohl für ein und denselben als auch zwischen mehreren Untersuchern darstellt [22] und dabei selbst diskrete Linsendichteunterschiede erkennt, wobei die Bestimmung der Peaks eine höhere Präzision aufweist als die Berechnung der Fläche unter der Kurve [71]. Diese Eigenschaften sind besonders bedeutend bei Langzeitbeobachtungen, im Rahmen von Arzneimittelprüfungen sowie in der experimentellen Kataraktforschung [73]. Mittlerweile sind 4 verschiedene Spezialkameras nach dem Scheimpflug-Prinzip entwickelt worden: Topcon SL-45, Zeiss SLC, Oxford CASE 2000, Nidek EAS 1000. Davon kamen in klinischen und experimentellen Untersuchungen jedoch nur die SL-45 und die EAS 1000 zum Einsatz [184]. In klinischer Erprobung an der Augenklinik der MLU ist derzeit die Pentacam der Firma Oculus.

### 3. Material und Methoden

Vor Beginn unserer klinischen Studie holten wir die Meinung und Erlaubnis der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg ein. Wir beachteten die Richtlinien von „Good clinical practice“ sowie die Deklaration von Helsinki [170].

#### 3.1. Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv umfaßt fortlaufend all diejenigen Personen, die im Zeitraum April 2000 bis März 2002 in der Augenklinik der MLU Halle-Wittenberg stationär aufgenommen waren und denen im Rahmen einer Kataraktoperation eine getrübte oder in Verbindung mit einer Vitrektomie (wegen Makulaforamen etc.) eine weitgehend klare Linse entnommen wurde.

Es erfolgte eine Gruppeneinteilung in Stoffwechselgesunde und Diabetiker, wobei die Nichtdiabetiker der Gruppe I und die Diabetiker der Gruppe II zugeteilt wurden. Eine weitere Gruppeneinteilung beruhte auf dem Vorhandensein einer Katarakt bzw. eines Makulaforamens ohne Katarakt oder zusätzlich einer Cataracta incipiens.

Folgende Einschlußkriterien wurden zu Beginn der Studie festgelegt:

- Es sollten alle weiblichen und männlichen Patienten, die zu einer Linsenentnahme bei Kataraktoperation durch Phakoemulsifikation oder extrakapsulärer Kataraktextraktion bzw. bei Vitrektomie vorgesehen waren, in die Studie aufgenommen werden.
- Das Alter wurde begrenzt auf  $\geq 40$  bis  $\leq 100$  Jahre.
- Die Ausschlußkriterien, die ebenfalls vor Beginn festgesetzt wurden (s.u.), durften nicht bestehen.
- Eine schriftliche Einverständniserklärung der Patienten zur Teilnahme an der Studie nach ausführlicher Aufklärung mußte vorliegen.

Folgende Ausschlußkriterien fanden Beachtung [54]:

- bekanntes okuläres Trauma
- vorangegangene intraokulare Operation
- bekannte abgelaufene intraokulare Entzündung einschließlich Infektion
- bekanntes Glaukom
- mit der Kataraktogenese assoziierte Einflüsse und Erkrankungen:  
Radiatio im Gesicht, Infrarotstrahlung, Medikation (Steroide, Anticholinesterase, Phentiazinen), Myotonische Dystrophie Curschmann-Steinert, Morbus Wilson, Morbus Langdon-Down, Alport-Syndrom, Lowe-Syndrom, Heterochromie, Parathyreoprive Tetanie, Galaktosämie, Hauterkrankungen (Neurodermitis, Sklerodermie, Poikilodermie, chronisches Ekzem)
- begleitende intraokulare Erkrankungen bzw. degenerative Prozesse:  
chronische Iridozyklitis, Retinitis pigmentosa, rhegmatogene Ablatio retinae, Tumore, exzessive Myopie ( $\geq 20$  dpt)

- fehlende Eignung für eine Untersuchung an der Scheimpflugkamera:  
Kontaktlinsenträger, individuelle Pupillengröße nach medikamentös erreichter Mydriasis nicht ausreichend ( $\leq 6$  mm)

### **3.2. Prüfkriterien**

Es sollte bei Patienten mit Diabetes mellitus ohne nachgewiesene Katarakt der Anteil von primären Schädigungen des Linsenepithels gefunden werden, wobei das Hauptaugenmerk auf der Zellkern-Plasma-Relation und den mittleren Zelldichtedifferenzen lag. Dieser Anteil sollte dann mit entsprechenden Schädigungshäufigkeiten bei Kataraktpatienten und Nichtdiabetikern verglichen werden.

Als weitgehend klare Linsen definierten wir solche, bei denen an der Spaltlampe keine Trübung oder eine Cataracta incipiens festgestellt wurde (Erklärung s. Tab. 3). Es handelt sich hier um Linsen, die im Rahmen einer Vitrektomie entfernt wurden.

Weiterhin sollten der Einfluß eines Diabetes mellitus sowie Zusammenhänge der Linsentrübungsform mit den morphologischen Zellveränderungen des Linsenepithels untersucht werden. Dabei sollte die Degeneration der humanen Linsenepithelzellen dokumentiert werden.

Das Hauptprüfkriterium ist dabei das Vorliegen einer Katarakt im Vergleich von Diabetikern zu Nichtdiabetikern in Abhängigkeit von folgenden Untersuchungsparametern:

- mittlere Zelldichte
- Kerndurchmesser und Kernvolumen
- Kern-Plasma-Relation
- Kataraktklassifikation nach dem Scheimpflugprinzip
- Schädigungsgrad (I-III) der Epithelzellen
- Nüchternblutzucker und HbA1c
- Glukosegehalt des Kammerwassers
- Proteingehalt der vorderen Augenkammer

### **3.3. Anamneseerhebung**

Die Erhebung der Anamnese erfolgte am Tag der stationären Aufnahme in der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde der MLU. Die Anamnese lehnte sich an die in der Augenklinik gängigen Fragebögen an. So wurde neben Geschlecht, Alter und zu operierendes Auge des Patienten besonderer Wert auf dessen Begleiterkrankungen und regelmäßige Medikamenteneinnahme gelegt. Bei Diabetikern war es wichtig, die Dauer der Stoffwechselerkrankung zu erfragen.

### **3.4. Ophthalmologische Untersuchungen**

Präoperativ erfolgte die Bestimmung des Visus mit dem Visusprojektor NIDEK SCP 660 (Firma Nidek). Eine spaltlampenmikroskopische Untersuchung an der Spaltleuchte Haag-Streit 900 (Firma Haag-Streit) wurde einerseits zur Beurteilung des vorderen Augenabschnittes und des Augenhintergrundes sowie zur klinischen Erfassung einer Katarakt durchgeführt. Hierzu griffen wir auf die genaue Dokumentation der Routineuntersuchungen zurück, die vor jeder Operation durchgeführt werden. Die medikamentöse Mydriasis wurde durch Applikation von Mydrum<sup>®</sup> Augentropfen (ankerpharm GmbH) erzeugt. Vorher erfolgte die Messung der Laser-Flare-Tyndallometrie-Werte der Augenvorderkammer am Laser-Flare-Meter 500 (Firma KOWA) zur Erfassung einer stoffwechselbedingten Störung der Blut-Kammerwasser-Barriere. Um eine Aussage über den Durchmesser der Linse treffen zu können, wurde dieser sonographisch am Sonographiegerät I III, Ophthasonic Mentor (Firma Innovative Imaging INC, USA, California) vermessen. Abschließend erfolgte die fotografische Dokumentation mit der Scheimflug-Kamera (s.u.).

### **3.5. Scheimflug-Fotografie und mikrodensitometrische Bildanalyse**

Bei maximaler Mydriasis wurde die zu operierende Augenlinse der Patienten in einem abgedunkelten Raum an der Scheimflug-Kamera (Modell Topcon SL 45 B, Firma TOPCON) fotografiert. Dazu musste der Patient einen blinkenden Punkt fixieren, so dass die Rotationsachse der Kamera mit der optischen Achse des Auges übereinstimmt und der Zentralstrahl auf die Macula lutea traf. Es wurden jeweils 4 Aufnahmen angefertigt, 2 Fotos in einem Aufnahmewinkel von 0°, d.h. die Kamera befindet sich temporal der Linse, und 2 in 180°, d.h. von nasal aus. Dem Untersucher wird hierbei ein optoakustisches Signal angeboten, welches zur Orientierung der korrekten Kameraadjustierung dient. Für die Aufnahmen verwendeten wir Filmmaterial der Firma Kodak (T-max 400 ASA pro, TMY 135-36). Diese Filme wurden im Fotolabor der Augenklinik mit dem Entwickler Tmax von Kodak im Ansatz 1+4 bei 24°C entwickelt. Die Entwicklungszeit betrug 6 Minuten. Nach einer 1 minütigen Unterbrechung und Fixierung in AGEFIX B&W Fixer von AGFA im Ansatz 1+7 bei 20°C für 8 Minuten erfolgte die Trocknung bei Raumtemperatur. Anschließend wurde pro Aufnahmewinkel ein Positivbild abgezogen, das später bei der Densitometrie eine unverzichtbare Orientierungshilfe darstellte.

Die Bildauswertung erfolgte elektronisch am Joyce-Loebl 3 CS Mikrodensitometer (Firma Joyce-Loebl) in der Augenklinik der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität in Bonn nach dem dort gängigen Verfahren [182] mit dem Computerprogramm LD 5. Dieses Programm benutzt die Hornhautschulter eines jeden Negativs als externen Standard, so dass ein Vergleich von Augenlinsen verschiedener Aufnahmen möglich ist. Je nach Pupillenweite und dem Dichterelief der einzelnen Linse können, wie oben beschrieben, maximal 10 Linsenschichten identifiziert werden. In einem Messfenster von 50 x 500 µm wurden pro Linse und Aufnahmewinkel 3 Linsenebenen vermessen, wobei eine Ebene manuell genau in die optische Achse und die anderen beiden vom Programm

automatisch ober- und unterhalb gelegt wurden. Im Idealfall erhielt man somit von jedem Patienten 6 Densitometriekurven. Schließlich wurden die Scheimpflug-Fotografien mit ihren Densitogrammen einer der 12 Kataraktformen (s.o.) zugeordnet.

### 3.6. Bestimmung der Blutzuckerparameter

Bei allen Patienten wurde präoperativ aus einer i.v.-Blutprobe der Langzeitparameter HbA1c bestimmt. Lagen Laborparameter, die vom Hausarzt vor nicht mehr als 14 Tagen erhoben worden sind, vor, dann wurde dieser Wert aus den Unterlagen entnommen. Desweiteren wurde am Operationstag morgens zwischen 6 und 8 Uhr der Nüchternblutzucker aus Kapillarblut bestimmt.

Die Auswertung beider Blutproben erfolgte im Zentrallabor des Klinikums der MLU.

### 3.7. Operation und Entnahmetechnik des Untersuchungsmaterials sowie Gewinnung von Kammerwasser

Durch kreisförmige Kapsulorhexis während der Phakoemulsifikation oder extrakapsulärer Kataraktextraktion bzw. in Verbindung mit der Vitrektomie wurde das zentrale Fragment der vorderen Linsenkapsel gewonnen. Der Durchmesser betrug etwa 4-5 mm. Die Fixierung der Linsenkapselfragmente erfolgte in 4%igem Formalin in PBS-Puffer (Firma DAKO) für bis zu 14 Tage.

Nach Parazentese der vorderen Augenkammer konnten zu Beginn der Operation mit Hilfe einer Kapillare bis zu 100 µl Kammerwasser gewonnen werden, welches ebenfalls im Zentrallabor des Klinikums der MLU auf den Glukosegehalt untersucht wurde.

	Methode	Analyseautomat
NBZ	Glukoseoxidase	Super G
HbA1c	Turbidimetrie	Hitachi
Glukose im Kammerwasser	Glukoseoxidase	Super G

Tab. 4: Methode und Analyseautomat zur Bestimmung der Parameter NBZ, HbA1c und Glukose im Kammerwasser

### 3.8. Aufbereitung des Linsenkapselfragmentes

Zur lichtmikroskopischen Untersuchung der intraoperativ gewonnenen Linsenkapselfragmente wurden diese mit Hämatoxylin-Eosin angefärbt. Hierbei werden alle basophilen Zell- und Gewebsstrukturen (z.B. Chromatin der Zellkerne und manche Zytoplasmabestandteile) blau und alle azidophilen Bestandteile (z.B. Zytoplasma und die meisten Interzellulärsubstanzen) rot angefärbt. Diese Färbemethode ermöglicht eine gute Abgrenzbarkeit von Zellkern, Zytoplasma und Zellgrenzen bei der lichtmikroskopischen Untersuchung [84].

Zuerst wurde das Linsenkapselfragment mit Hilfe einer Pinzette vorsichtig aus der Fixierlösung genommen und flach auf einem Objektträger ausgebreitet. Um das Formaldehyd zu entfernen, wurde mit Aqua bidestillata gespült und dieses danach mit einem saugfähigen Zellulosestreifen wieder abgesaugt. Anschließend kam bei allen Fragmenten folgende Färbemethode zur Anwendung:

- Auftropfen von gefilterter Hämatoxylin-Lösung, Einwirkzeit: 5 Minuten
- Absaugen der Lösung
- Spülung mit Leitungswasser und Absaugung
- Spülung mit Aqua bidestillata und Absaugung
- Auftropfen von 1%iger Eosin-Natrium-Lösung, Einwirkzeit: 5 Minuten
- Absaugen der Lösung
- Spülung mit Aqua bidestillata und Absaugung
- Aufbringen von Immersionsöl und Deckgläschen

### 3.9. Morphometrische Untersuchungen des Linsenepithels

Die morphometrische Untersuchung des HE-gefärbten Linsenkapselfragmentes (s. Abb. 12) erfolgte bei 400facher Vergrößerung am Lichtmikroskop Jenamed 2 (Firma Carl-Zeiss-Jena). Damit entspricht 1 Skaleneinheit des von uns benutzten Okulars 2,5 µm. Als Untersuchungsparameter wurden mittlere Zelldichte, Kerndurchmesser, Kernvolumen, Zellflächeninhalt und Schädigungsgrad des Epithelverbandes erfasst. Zur Dokumentation wurden die Epithelien fotografisch festgehalten. Hierzu verwendeten wir den Film Ektachrome 320 T professional 5 EPJ 135-36 der Firma Kodak.

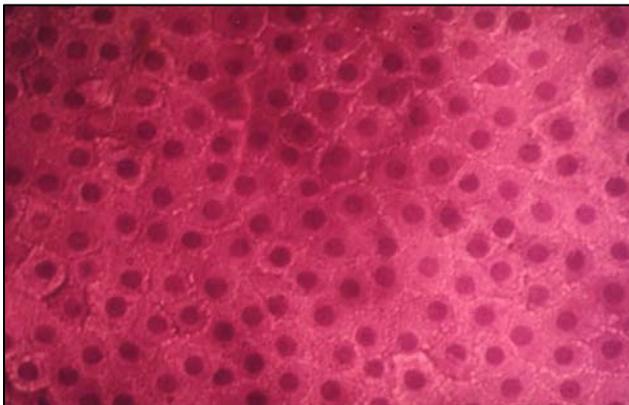


Abb. 12: Lichtmikroskopisches Foto eines HE-gefärbten Linsenkapsel-epithels

#### 3.9.1. Bestimmung der Zelldichte

Zur Bestimmung der Zelldichte wurden 4 zentrale bzw. zentrumnahe Felder des Linsenkapsel-fragmentes, welche jeweils eine Fläche von 0,0314 mm<sup>2</sup> aufwiesen, ausgezählt und wie folgt berechnet:

$$\frac{\text{Summe}(S)}{4 \times 0,031415} = \frac{\text{Zelldichte}}{\text{mm}^2}$$

### 3.9.2. Bestimmung des Kerndurchmessers, Kernflächeninhaltes und Kernvolumens

Mit Hilfe einer Skaleneinheit am Okular kann der Kerndurchmesser leicht bestimmt und daraus wiederum der Kernflächeninhalt und das Kernvolumen nach den Formeln von Palkovitz und Fischer [136] berechnet werden:

Kernflächeninhalt A		Kernvolumen V	
Kreis	$A = d^2 \times \frac{\pi}{4}$	Kugel	$V = d^3 \times \frac{\pi}{6}$
Ellipsoid	$A = a \times b \times \frac{\pi}{4}$	Rotationsellipsoid	$V = a \times b^2 \times \frac{\pi}{6}$
a = größerer Ellipsoiddurchmesser		b = kleinerer Ellipsoiddurchmesser	d = Durchmesser

### 3.9.3. Bestimmung des Zellflächeninhaltes

Zuerst mußte unterschieden werden, ob die Zelle vier-, fünf- oder sechseckig ist. Nach Messung der Seitenlänge konnte dann der Zellflächeninhalt nach den Formeln für regelmäßige Polygone bestimmt werden [48]:

Viereck	$A = 2 \times r^2$	$r \approx 0,07071 \times a$
Fünfeck	$A = 2,3777 \times r^2$	$r \approx 0,8506 \times a$
Sechseck	$A = 2,5981 \times r^2$	$r = a$
a = Seitenlänge	r = Radius	

### 3.9.4. Bestimmung des Schädigungsgrades

Die Linseneptelien wurden in die Schädigungsgrade I bis III eingeteilt [54]:

- I keine Schädigung
  - regelmäßiger vollständiger Zellverband ohne lokale Zellverminderung
  - Zellkerne ohne pathologische Veränderungen
- II geringe oder mittelgradige Schädigung
  - Einzelne Zellen sind aus dem Zellverband herausgelöst, der selbst aufgelockert erscheint, aber insgesamt als zusammenhängend erkennbar ist.
  - Vereinzelt treten Kernpyknosen bzw. angeschwollene Zellkerne auf, die jedoch noch gut anfärbbar und gegenüber dem Zytoplasma abgrenzbar sind.
- III starke Schädigung
  - Der Zellverband ist aufgelöst, d.h. es ist kein erkennbarer Zusammenhang zwischen den Zellen vorhanden.
  - Die Zellkerne unterscheiden sich in ihrer Größe und Anfärbbarkeit. Teilweise tritt Karyorhexis auf.

### **3.10. Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung dieser prospektiven klinischen Beobachtungsstudie erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Medizinische Informatik der MLU. Zur Berechnung der Mittelwerte der einzelnen Peaks aus den verschiedenen Densitogrammebenen und Bilder einer Linse verwendeten wir das Programm Microsoft Excel 97. Die übrige Auswertung wurde mit dem Statistikprogramm SPSS 10.0 erstellt.

Folgende Schritte beinhaltete die Auswertung:

1. Deskription aller in die Studie einbezogener Faktoren, wobei die Gruppe der Kataraktpatienten derjenigen ohne Linsentrübung gegenübergestellt wurde
2. Bewertung des Risikos für das Vorliegen einer Katarakt in Abhängigkeit klinischer Parameter im Vergleich zwischen Diabetikern und Nichtdiabetikern
3. Untersuchung der Beziehung zwischen Degeneration der Linsenepithelzellen und einer bestimmten Kataraktform

Als statistische Verfahren kamen der T-Test bei unabhängigen Stichproben und die einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) für Mittelwertvergleiche, Chi-Quadrat-Tests zum Vergleich von Prozentzahlen, die Prozedur „allgemein lineares Modell – univariat“ zu Regressions- und Varianzanalysen für Wechselwirkungen zwischen mehreren Faktoren sowie die lineare Regressionsanalyse für die Berechnung einer Beziehung zweier metrischer Variablen zur Anwendung. Im Folgenden werden zur deskriptiven Statistik sowie zur Beschreibung des Zusammenhanges zwischen einem kategorialen und einem metrischen Merkmal als Lagemaß der Mittelwert und als Streuungsmaß die einfache Standardabweichung angegeben. Ihre graphische Darstellung erfolgt mittels Fehlerbalken. Die Beschreibung der Abhängigkeit zweier metrischer Merkmale beruht auf der linearen Regression mit Darstellung in einer Punktwolke mit Regressionsgeraden. Als Maß für die Güte des linearen Modells wird der Wert R-Quadrat angegeben.

Den Berechnungen liegt ein Konfidenzintervall von 95% zugrunde.

## **4. Ergebnisse**

### **4.1. Patientenkollektiv**

In die Studie wurden insgesamt 179 Patienten einbezogen, deren Alter sich zwischen 40 und 100 Jahren bewegte. Von diesem Gesamtkollektiv war der Anteil an Frauen mit 126 gegenüber 53 männlichen Teilnehmern deutlich größer. Den Stoffwechselgesunden und somit der Gruppe I gehörten 111 Personen an, wohingegen die Gruppe II 68 Diabetiker umfasste (s. Abb. 13). Es litten 156 Patienten an einer reinen Katarakt, 9 hatten eine klare Linse bei Makulaforamen und 14 Personen boten das Bild einer Cataracta incipiens (Merkmale s. Tab. 3). Die beiden zuletzt genannten ergeben das Kollektiv „klare Linse ± Cataracta incipiens“.

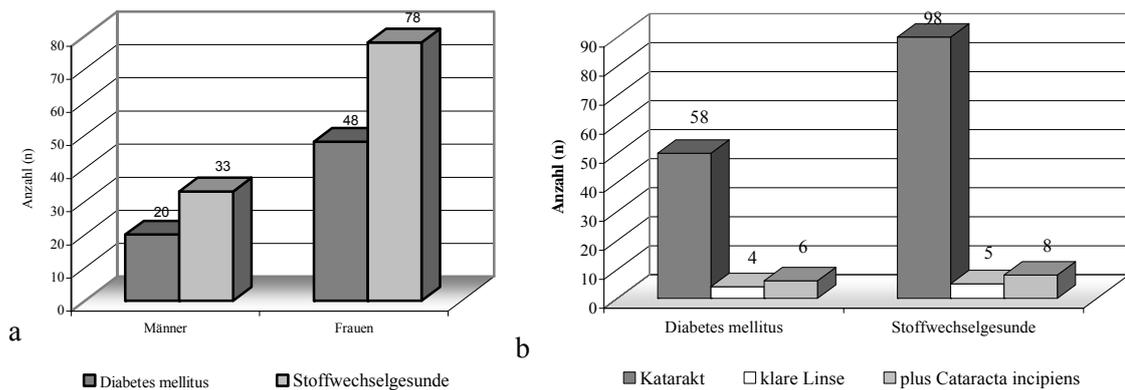


Abb. 13: Anzahl (n) an Männern und Frauen je nach Stoffwechsellage (a) bzw. Anzahl (n) an Diabetikern und Nichtdiabetikern innerhalb der Gruppen mit und ohne Katarakt und der Gruppe „+“ Cataracta incipiens (b).

Zum Vergleich zwischen getrübtter und ungetrübtter Linse (Match) bezüglich der einzelnen Untersuchungsparameter suchten wir passende Partner innerhalb der Kataraktpopulation, die denen mit weitgehend klarer Linse in Alter, Geschlecht und Stoffwechsellage am besten entsprachen. Die Verteilung von Diabetikern und Nichtdiabetikern sowie Männern und Frauen in den jeweiligen Subpopulationen ist Tabelle 5 zu entnehmen.

	Katarakt			Makulaforamen			Match		
	männlich	weiblich	Σ	männlich	weiblich	Σ	männlich	weiblich	Σ
Diabetiker	13	45	58	7	3	10	13	6	19
Nichtdiabetiker	30	68	98	3	10	13	8	19	27
Σ	43	113	156	10	13	23	21	25	46

Tab. 5: Patientenkollektiv und dessen Verteilung in den einzelnen Subpopulationen

#### 4.2. Linsentrübungsform

27 Patienten gingen aufgrund schlechter Qualität der Scheimpflugnegative nicht zur Bestimmung einer Linsentrübungsform ein. Im Folgenden sprechen wir in Anlehnung an Eckerskorn et al. [41] u.a. von einer Trübung der Linsenkapsel, was klinisch auch als subkapsuläre Katarakt bezeichnet wird. In der Gruppe der Kataraktpatienten fällt auf, dass der prozentuale Anteil der kompletten Linsentrübung (8) am größten ist, gefolgt von der Trübung im Bereich des Kernes und der vorderen Rinde (4). Während nur sehr wenige Patienten an einer Keiltrübung (5b), einer Cataracta coronaria (5c) bzw. einer Trübung der vorderen und hinteren Kapsel (7) leiden, sind eine Trübung allein der hinteren Kapsel (6) sowie der Kombination aus Kern und hinterer subkapsulärer Trübung (2) überhaupt nicht zu beobachten.

## Linsentrübungsform / Stoffwechsel

Die Verteilung der Linsentrübungsform in Bezug auf die Stoffwechsellage weist keine signifikanten Unterschiede auf ( $p=0,395$ ). Auffallend ist jedoch das prozentual häufigere Auftreten einer Trübung der tiefen vorderen sowie der vorderen und hinteren Rinde bei Diabetikern im Vergleich zu Nichtdiabetikern (s. Tab. 6).

Trübungsform	Diabetiker		Nichtdiabetiker		Gesamtkollektiv	
	n	%	n	%	n	%
(1) Kerntrübung (Abb. 1)	1	2,2%	3	3,6%	4	3,1%
(2) Kerntrübung + hintere subkapsuläre Trübung						
(3) Kerntrübung + vordere + hintere subkapsuläre Trübung (Abb. 2)	2	4,3%	5	6,0%	7	5,4%
(4) Trübung von Kern + vordere Rinde (Abb. 3)	13	28,3%	24	28,9%	37	28,7%
(5a) Wasserspalten + Speichen - Katarakt	2	4,3%	7	8,4%	9	7,0%
(5b) Keiltrübung	1	2,2%			1	0,8%
(5c) Cataracta coronaria (Abb. 4)	2	4,3%			2	1,6%
(5d) Trübung der tiefen vorderen Rinde (Abb. 5)	<b>4</b>	<b>8,7%</b>	<b>3</b>	<b>3,6%</b>	7	5,4%
(5e) Trübung der vorderen + hinteren Rinde (Abb. 6)	<b>6</b>	<b>13,0%</b>	<b>7</b>	<b>8,4%</b>	13	10,1%
(6) hintere subkapsuläre Trübung						
(7) vordere + hintere subkapsuläre Trübung (Abb. 7)			1	1,2%	1	0,8%
(8) komplette Trübung (Abb. 8)	15	32,6%	33	39,8%	48	37,2%

*Tab. 6: Anzahl und prozentualer Anteil der verschiedenen Linsentrübungsformen bei Diabetikern und Nichtdiabetikern*

### 4.3. Linsendichte

Da bei einigen Densitogrammen nicht alle Linsenschichten klar zu erkennen waren, fällt die Probandenzahl pro Schicht unterschiedlich aus. Im Folgenden werden die mittleren Dichtewerte angegeben (s. Tab. 7).

	Gesamtpopulation		Kataraktpopulation		klare Linsen ± Cat. incip.	
	n	mean ± SD	n	mean ± SD	n	mean ± SD
vordere Linsenkapsel	146	145,92 ± 19,46	126	146,56 ± 20,33	20	141,89 ± 12,34
Abspaltungstreifen	94	118,78 ± 23,09	80	118,76 ± 23,86	14	118,88 ± 18,81
oberflächliche vordere Rinde	112	131,95 ± 24,43	96	133,83 ± 25,28	16	120,65 ± 14,42
tiefe vordere Rinde	146	144,46 ± 16,60	126	144,76 ± 16,87	20	142,58 ± 15,10
vordere supranukleare Region	140	135,09 ± 20,49	120	137,39 ± 20,88	20	121,30 ± 10,44
vorderer Kern	139	132,11 ± 22,95	119	134,44 ± 23,49	20	118,31 ± 12,79
hinterer Kern	121	123,14 ± 20,83	102	124,59 ± 21,91	19	115,37 ± 11,15
hintere supranukleare Region	87	110,45 ± 18,15	72	111,76 ± 19,22	15	104,18 ± 9,98
hintere Rinde	84	98,05 ± 17,36	68	97,50 ± 18,06	16	100,39 ± 14,32
hintere Linsenkapsel	35	85,56 ± 27,76	29	87,46 ± 27,96	6	76,38 ± 27,25

Tab. 7: Dichte der verschiedenen Linsenschichten in Abhängigkeit einer getrüben bzw. ungetrüben Linse

#### Linsendichte / getrübe versus ungetrübe Linse

Vergleicht man die Dichte der einzelnen Schichten zwischen Patienten mit Katarakt und solchen ohne Linsentrübung, so findet sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen. Außer in der oberflächlichen vorderen Rinde, wo Kataraktpatienten mit einer mittleren Dichte von  $137,61 \pm 31,50$  deutlich über derjenigen der Gruppe ohne Linsentrübung ( $120,65 \pm 14,42$ ;  $p=0,067$ ) liegen, unterscheiden sich beide Gruppen nur gering voneinander (s. Tab. 8).

Schicht	Schicht-Nr.	Kataraktpatienten		klare Linsen ± Cat. incip.	
		n	mean ± SD	n	mean ± SD
vordere Linsenkapsel	1	17	140,79 ± 21,26	20	141,89 ± 12,34
vorderer Abspaltungstreifen	2	10	121,17 ± 25,28	14	118,88 ± 18,81
oberflächliche vordere Rinde	3	12	137,61 ± 31,50	16	120,65 ± 14,42
tiefe vordere Rinde	4	17	140,57 ± 18,60	20	142,58 ± 15,10
vordere supranukleare Region	5	15	125,26 ± 19,53	20	121,30 ± 10,44
vorderer Kern	6	15	120,75 ± 22,86	20	118,31 ± 12,79
hinterer Kern	7	14	112,12 ± 20,45	19	115,37 ± 11,15
hintere supranukleare Region	8	11	100,36 ± 17,48	15	104,18 ± 9,98
hintere Rinde	9	10	94,87 ± 19,08	16	100,39 ± 14,32
hintere Linsenkapsel	10	6	75,24 ± 29,35	6	76,38 ± 27,25

Tab. 8: Linsenschichtdichte ± SD im Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Katarakt

### Linsendichte / Stoffwechsel

Innerhalb der Kataraktpopulation sind die Dichte der vorderen Linsenkapsel (1) sowie des vorderen Abspaltungstreifens (2) unabhängig von der Stoffwechsellage. Alle anderen Schichten sind bei Nichtdiabetikern dichter als bei Diabetikern, wobei signifikante Unterschiede sowohl in der vorderen supranuklearen Region (5) ( $p=0,015$ ), dem vorderen (6) ( $p=0,002$ ) und hinteren Kern (7) ( $p=0,005$ ), als auch in der hinteren supranuklearen Region (8) ( $p=0,003$ ) und der hinteren Rinde (9) ( $p=0,03$ ) bestehen. Betrachtet man hier nur das männliche Kollektiv, so treten signifikante Unterschiede zwischen Diabetikern und Stoffwechselgesunden in den Schichten 5, 6 und 8 auf, bei den Frauen sind es die Schichten 6, 7, 8 und 9 mit höheren Dichtewerten bei den Stoffwechselgesunden (s. Tab. 9).

Innerhalb der Subpopulation ohne Katarakt unterscheiden sich Diabetiker und Nichtdiabetiker bezüglich der Dichte der einzelnen Linsenschichten nicht signifikant voneinander.

a	männliche Kataraktpopulation				
	n	Diabetiker	n	Nichtdiabetiker	p
vordere supranukleare Region (5)	7	116,73 ± 15,21	22	137,40 ± 21,64	0,014
vorderer Kern (6)	7	111,34 ± 20,51	22	136,82 ± 23,36	0,018
hintere supranukleare Region (8)	6	94,15 ± 12,32	13	117,49 ± 18	0,005

b	weibliche Kataraktpatienten				
	n	Diabetiker	n	Nichtdiabetiker	p
vorderer Kern (6)	35	128,73 ± 20,68	55	140,05 ± 23,51	0,019
hinterer Kern (7)	31	119,19 ± 17,72	47	130,44 ± 21,84	0,015
hintere supranukleare Region (8)	21	105,74 ± 18,74	32	116,69 ± 18,61	0,043
hintere Rinde (9)	18	91,69 ± 13,63	32	102,71 ± 20,88	0,029

Tab. 9: Dichte der Schichten ± SD in der männlichen (a) bzw. weiblichen (b) Kataraktpopulation im Vergleich Diabetiker zu Nichtdiabetikern

### Linsendichte / Diabetesdauer

Das gesamte Kollektiv der Diabetiker betreffend hat die Dauer der Stoffwechselerkrankung nur in den Schichten 5, 6 und 7 signifikante Auswirkungen. Hier kommt es bei Zunahme an Krankheitsjahren zu einer Dichteabnahme ohne gesonderten Geschlechtsunterschied (Schicht 5:  $n=50$ ;  $p=0,048$ ; Schicht 6:  $n=49$ ;  $p=0,010$ ; Schicht 7:  $n=44$ ;  $p=0,025$ ).

Die gleiche Auswirkung hat die Diabetesdauer innerhalb der Kataraktpopulation (Schicht 5:  $n=43$ ;  $p=0,012$ ; Schicht 6:  $n=42$ ;  $p=0,001$ ; Schicht 7:  $n=38$ ;  $p=0,004$ ).

In der Gruppe ohne Katarakt kommt es in den Schichten 4-7 zu einer signifikanten Zunahme der Linsendichte bei länger andauerndem Diabetes mellitus (Schicht 4:  $n=7$ ;  $p=0,007$ ; Schicht 5:  $n=7$ ;  $p=0,009$ ; Schicht 6:  $n=7$ ;  $p=0,030$ ; Schicht 7:  $n=6$ ;  $p=0,004$ ) (s. Abb. 14 und 15).

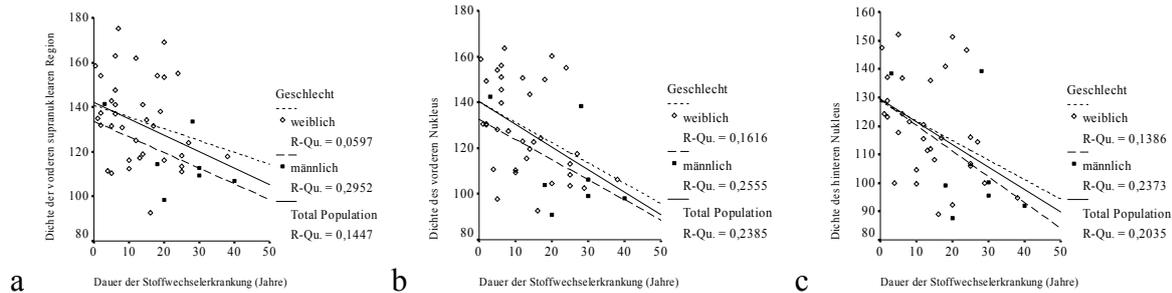


Abb. 14: Abhängigkeit der Dichte (mm) der Schichten 5-7 (a-c) von der Diabetesdauer bei Männern und Frauen innerhalb der Kataraktpopulation

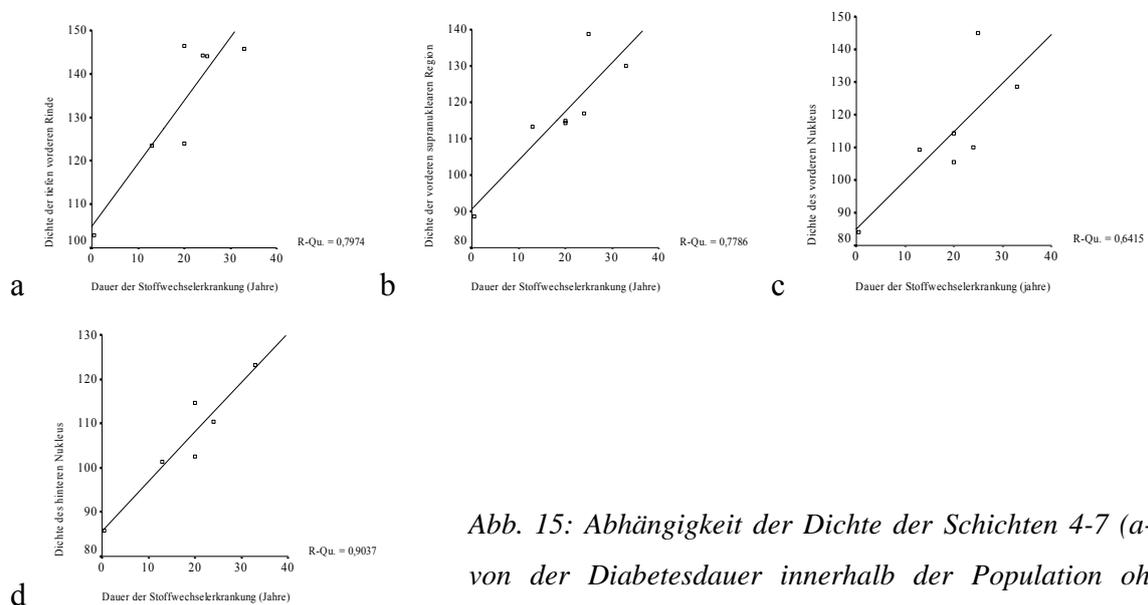


Abb. 15: Abhängigkeit der Dichte der Schichten 4-7 (a-d) von der Diabetesdauer innerhalb der Population ohne Katarakt

### Linsendichte / Geschlecht

Frauen weisen in allen Linsenschichten eine höhere mittlere Dichte auf als Männer. Ein signifikanter Unterschied findet sich im vorderen Abspaltungstreifen (2) ( $p=0,005$ ), in der oberflächlichen vorderen Rinde (3) ( $p=0,004$ ), der tiefen vorderen Rinde (4) ( $p=0,004$ ) und der vorderen supranuklearen Region (5) ( $p=0,039$ ). Unterschiede bezüglich des Stoffwechsels bestehen in diesem Zusammenhang nicht.

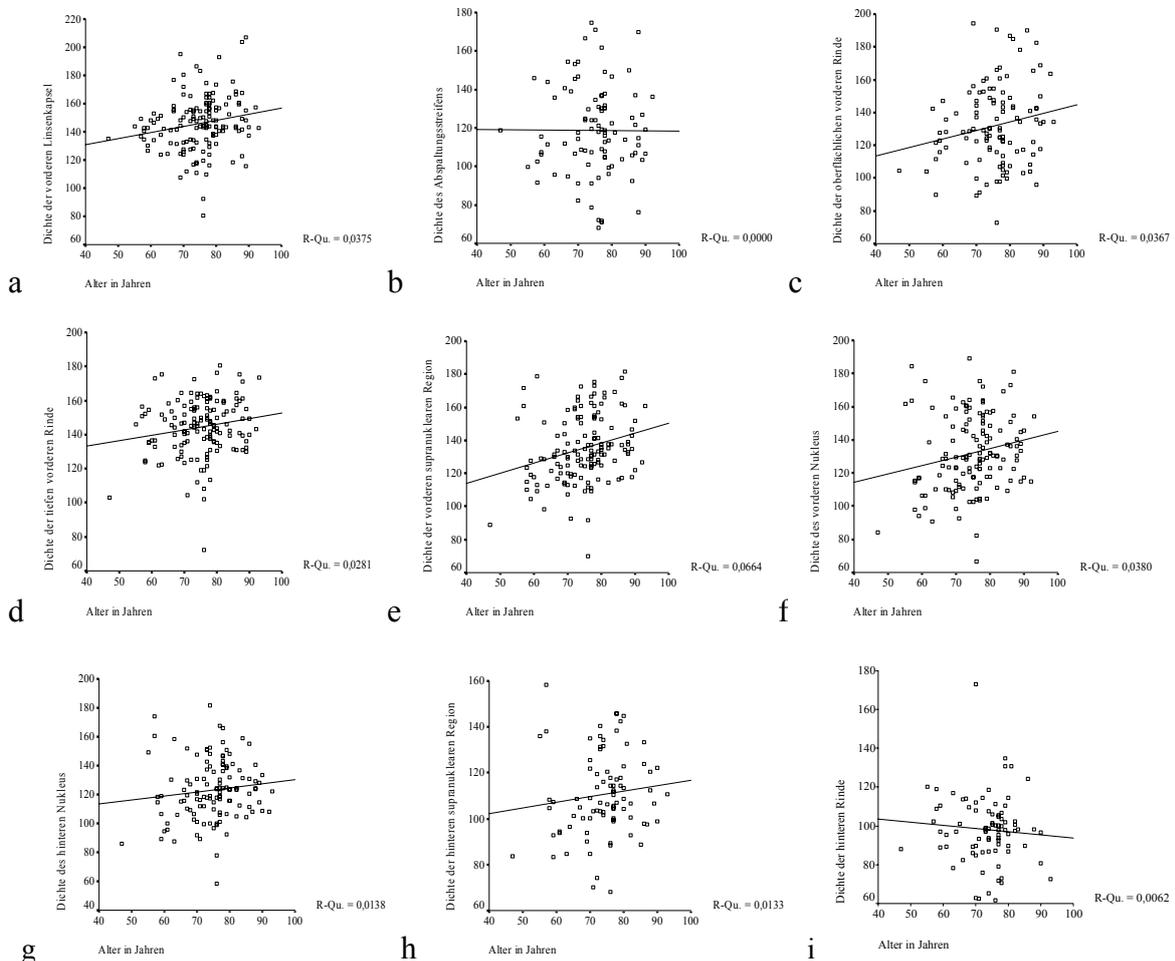
In der Kataraktpopulation treten bei der oben erwähnten höheren Dichte dieser Schichten bei den weiblichen Probanden Signifikanzen in den Schichten 2 ( $p=0,027$ ), 3 ( $p=0,031$ ) und 4 ( $p=0,045$ ) auf. Weibliche Diabetiker mit Katarakt liegen auch separat betrachtet in den Schichten 2 ( $p=0,032$ ), 4 ( $p=0,030$ ) und 5 ( $p=0,024$ ) bezüglich der Dichte über den Männern (Schicht 2:  $122,60 \pm 22,35$  mm zu  $101,34 \pm 15,23$  mm; Schicht 4:  $144,53 \pm 14,95$  mm zu  $135,94 \pm 7,23$  mm; Schicht 5:  $134,13 \pm 19,46$  mm zu  $116,73 \pm 15,21$  mm). In der Gruppe der Nichtdiabetiker mit Katarakt findet sich nur in der

oberflächlichen vorderen Rinde (3) mit  $p=0,04$  ein signifikanter Unterschied zwischen Männern ( $125,00\pm 27,82$  mm) und Frauen ( $140,29\pm 23,88$ ).

Auch in der Gruppe ohne Katarakt liegt die mittlere Dichte in den Schichten 2 ( $p=0,043$ ), 3 ( $p=0,015$ ) und 4 ( $p=0,007$ ) bei Frauen signifikant höher. Männliche Diabetiker ( $n=5$ ) weisen in dieser Subpopulation gegenüber weiblichen Diabetikern ( $n=3$ ) eine erhöhte Dichte in der vorderen Kapsel (1) auf ( $139,62\pm 10,80$  mm zu  $120,59\pm 5,37$  mm;  $p=0,035$ ). Für Nichtdiabetiker zeigen sich signifikante Unterschiede in den Schichten 2 und 4. Hier jedoch wieder mit erhöhten Werten die Frauen betreffend (Schicht 2:  $132,48\pm 14,11$  mm zu  $107,44\pm 1,96$  mm;  $p=0,007$ ; Schicht 4:  $151,16\pm 11,23$  mm zu  $136,36\pm 3,98$  mm;  $p=0,006$ ).

### Linsendichte / Alter

Bezogen auf die Gesamtpopulation nimmt die Linsendichte mit dem Alter zu. Dies gilt signifikant für die vordere Linsenkapsel (1) ( $p=0,019$ ), die oberflächliche vordere Rinde (3) ( $p=0,043$ ), die tiefe vordere Rinde (4) ( $p=0,043$ ), die vordere supranukleare Region (5) ( $p=0,002$ ) und den vorderen Kern (6) ( $p=0,021$ ). Allein der vordere Abspaltungstreifen (2) zeigt im Laufe des Alterns eine nahezu unveränderte Dichte. In der hinteren Rinde (9) konnte eine diskrete Dichteabnahme beobachtet werden (s. Abb. 16).



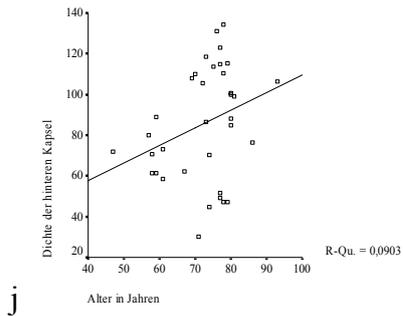


Abb. 16: Korrelation zwischen Linsendichte und Alter in allen 10 Linsenschichten in der Gesamtpopulation; (a) vordere Linsenkapsel; (b) Abspaltungstreifen; (c) vordere ober-flächliche Rinde; (d) tiefe vordere Rinde; (e) vordere supranukleare Region; (f) vorderer Nukleus; (g) hinterer Nukleus; (h) hintere supranukleare Region; (i) hintere Rinde; (j) hintere Kapsel

Gleiche Tendenz hinsichtlich Linsendichte und Alter gilt auch für die Untergruppe der Kataraktpatienten, wobei nur die vordere Linsenkapsel (1) einen signifikanten Verlauf zeigt ( $p=0,047$ ). In der tiefen vorderen Rinde (4) sowie im vorderen Kern (6) fällt eine signifikant verstärkte Dichtezunahme mit dem Alter bei Diabetikern im Gegensatz zu Nichtdiabetikern auf (Schicht 4:  $p=0,05$ ; Schicht 6:  $p=0,028$ ) (s. Abb. 17). Betrachtet man nur die Diabetiker, so finden sich statistisch gesicherte Dichtezunahmen mit dem Lebensalter in den Schichten 4 ( $p=0,004$ ), 5 ( $p=0,008$ ) und 6 ( $p=0,013$ ), während innerhalb der stoffwechselgesunden Gruppe keine Signifikanzen auftreten. Das Geschlecht spielt keine Rolle.

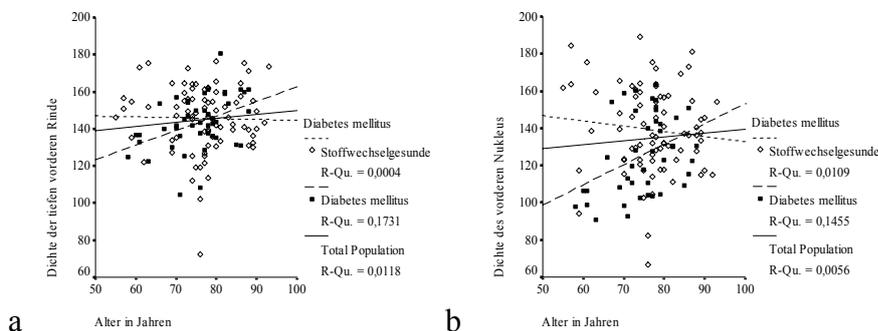


Abb. 17: Dichte der tiefen vorderen Rinde (a) und des vorderen Nukleus (b) in Abhängigkeit vom Alter und der Stoffwechsellage bei Patienten mit getrüübter Linse

In der Patientengruppe ohne Katarakt kommt es mit Ausnahme der hinteren Rinde (9) ebenfalls zu einer Dichtezunahme mit steigendem Alter. Signifikanzen werden verzeichnet für die tiefe vordere Rinde (4) ( $p=0,019$ ), die vordere supranukleare Region (5) ( $p=0,016$ ), den vorderen Kern (6) ( $p=0,026$ ) und die hintere Linsenkapsel (10) ( $p=0,038$ ). Dies ist unabhängig vom Geschlecht und der Stoffwechsellage.

#### 4.4. Epithelzelldichte

Zur Bestimmung der Epithelzelldichte gingen 117 Kapselhäutchen in die Auswertung ein. Die übrigen Linsenkapselfragmente konnten während der Operation nicht gewonnen werden. Im Gesamtkollektiv beträgt die mittlere Epithelzelldichte  $4826 \pm 1030$  Zellen/ $\text{mm}^2$ , bei den Kataraktpatienten  $4810 \pm 1063$  Zellen/ $\text{mm}^2$  und in der Population mit klaren Linsen  $5002 \pm 564$  Zellen/ $\text{mm}^2$ .

#### Epithelzelldichte / getrübte versus ungetrübte Linse

Auch wenn Kataraktpatienten ( $n=19$ ;  $4675\pm 794$  Zellen/mm<sup>2</sup>) eine geringere Epithelzelldichte aufweisen als solche ohne Linsentrübung ( $n=10$ ;  $5002\pm 564$  Zellen/mm<sup>2</sup>), ist dennoch keine Signifikanz feststellbar ( $p=0,212$ ). Betrachtet man in diesem Zusammenhang zusätzlich Unterschiede bezüglich Stoffwechsel oder Geschlecht, so kann auch hier keine Abhängigkeit gezeigt werden. Die größte Differenz wird in der Untergruppe der Männer beobachtet (Katarakte:  $n=9$ ;  $4293\pm 737$  Zellen/mm<sup>2</sup>; klare Linsen:  $n=6$ ;  $4957\pm 507$  Zellen/mm<sup>2</sup>;  $p=0,059$ ).

#### Epithelzelldichte / Stoffwechsel

In der Gruppe der Nichtdiabetiker ( $n=72$ ) beträgt die mittlere Epithelzelldichte  $4950\pm 1093$  Zellen/mm<sup>2</sup>. Bei Diabetikern ( $n=45$ ) ist diese Menge auf  $4628\pm 896$  Zellen/mm<sup>2</sup> reduziert, wobei jedoch kein signifikanter Unterschied feststellbar ist. In diesem Zusammenhang spielt das Geschlecht keine signifikante Rolle.

In der Kataraktpopulation zeigt sich bezüglich der Stoffwechselerkrankung (Gruppe I:  $n=67$ ; Gruppe II:  $n=40$ ) ebenfalls kein signifikanter Unterschied bei erniedrigter mittlerer Epithelzelldichte der Diabetiker ( $4584\pm 924$  Zellen/mm<sup>2</sup> zu  $4945\pm 1123$  Zellen/mm<sup>2</sup>). Am deutlichsten ist diese Differenz bei den Frauen ausgeprägt (Diabetiker:  $n=30$ ;  $4665\pm 963$  Zellen/mm<sup>2</sup>; Nichtdiabetiker:  $n=45$ ;  $5070\pm 955$  Zellen/mm<sup>2</sup>;  $p=0,078$ ).

Die Gruppe ohne Katarakt weist fast keinen Unterschied in der mittleren Epithelzelldichte bei Diabetikern ( $n=5$ ;  $4983\pm 562$  Zellen/mm<sup>2</sup>) im Vergleich zu Nichtdiabetikern ( $n=5$ ;  $5020\pm 632$  Zellen/mm<sup>2</sup>) auf.

#### Epithelzelldichte / Geschlecht

Die Männer ( $n=38$ ) haben eine geringere mittlere Epithelzelldichte als Frauen ( $n=79$ ) ( $4640\pm 1155$  zu  $4916\pm 959$  Zellen/mm<sup>2</sup>), jedoch ohne signifikanten Unterschied ( $p=0,206$ ). Die gleiche Tendenz findet sich in den beiden Untergruppen, wobei der Unterschied zwischen beiden Geschlechtern in der Gruppe der Kataraktpatienten größer ist (Männer ( $n=32$ )  $4581\pm 1236$  Zellen/mm<sup>2</sup>, Frauen ( $n=75$ )  $4908\pm 973$  Zellen/mm<sup>2</sup>,  $p=0,189$ ) als in der Population klarer Linsen (Männer ( $n=6$ )  $4956\pm 507$  Zellen/mm<sup>2</sup>, Frauen ( $n=4$ )  $5069\pm 718$  Zellen/mm<sup>2</sup>,  $p=0,797$ ). Der zusätzliche Einfluss der Stoffwechselerkrankung auf geschlechtsabhängige Epithelzelldichteunterschiede zeigt keine Signifikanz.

#### Epithelzelldichte / Lebensalter

Die Gesamtpopulation weist keine signifikanten Veränderungen der Epithelzelldichte mit steigendem Lebensalter auf ( $p=0,973$ ). Während die Diabetiker mit dem Alter eine statistisch nicht gesicherte Reduktion der mittleren Zelldichte erfahren ( $p=0,136$ ), kommt es bei den Nichtdiabetikern zu keinen nennenswerten Veränderungen ( $p=0,555$ ).

Die Kataraktpatienten (n=107) spiegeln das Verhalten des Gesamtkollektives wider (p=0,939), was auch für den Einfluss der Stoffwechselerkrankung gilt (Gruppe I: p=0,487; Gruppe II: p=0,127). Auch in den Untergruppen Männer bzw. Frauen finden sich keine Signifikanzen.

Während in der Subpopulation „Makulaforamen“ (n=10) bezüglich der Epithelzellichte ebenfalls keine nennenswerten Veränderungen mit dem Alter auftreten, kehrt sich in dieser Gruppe das Korrelationsverhältnis bei Diabetikern und Nichtdiabetikern um (Gruppe I: p=0,051; Gruppe II: p=0,259). Frauen zeigen in dieser Gruppe einen deutlichen Zellverlust mit dem Alter (p=0,055).

### Epithelzellichte / Schädigungsgrad

Im Gesamtkollektiv weisen 25 Patienten keine Schädigung der Epithelzellen auf. Diese Gruppe hat auch mit  $5215 \pm 836$  Zellen/mm<sup>2</sup> die höchste Epithelzellichte. Hinsichtlich der mittleren Zellichte unterscheiden sich die Kapselhäutchen mit geringer Schädigung (n=64;  $4704 \pm 964$ ) nur wenig von denen mit starker Schädigung (n=28;  $4761 \pm 1260$ ). Innerhalb der Gruppen treten keine Signifikanzen auf. Zusätzliche geschlechts- oder stoffwechselabhängige Unterschiede kommen diesbezüglich nicht vor.

In der Gruppe der Katarakte weisen 22 Kapselhäutchen bei im Mittel  $5216 \pm 868$  Zellen/mm<sup>2</sup> keine Schädigung auf, 58 Probanden haben eine geringe Schädigung mit einer mittleren Epithelzellichte von  $4700 \pm 1010$  Zellen/mm<sup>2</sup> und die übrigen 27 mit starker Schädigung von  $4716 \pm 1260$  Zellen/mm<sup>2</sup>. Zwischen den Gruppen bestehen keine Signifikanzen. Anders verhält es sich bei separater Betrachtung der Diabetiker. Hier findet man einen signifikanten Unterschied zwischen keiner (n=8;  $5302 \pm 830$  Zellen/mm<sup>2</sup>) und einer geringen Epithelschädigung (n=23;  $4328 \pm 835$  Zellen/mm<sup>2</sup>; p=0,028).

Weder in der Gruppe ungetrübter Linsen noch bei einer zusätzlichen geschlechtlichen Unterscheidung in den beiden Untergruppen mit und ohne Katarakt treten bezüglich der Epithelzellichte bei Betrachtung der verschiedenen Schädigungsgrade Signifikanzen auf.

### Epithelzellichte / Linsendicke

Die mittlere Epithelzellichte verändert sich mit zunehmender Linsendicke nicht wesentlich (p=0,595). Stoffwechsel und Geschlecht führen auch hier weder im Gesamtkollektiv noch in den beiden Subpopulationen mit und ohne Katarakt zu signifikanten Auswirkungen (s. Abb. 18).

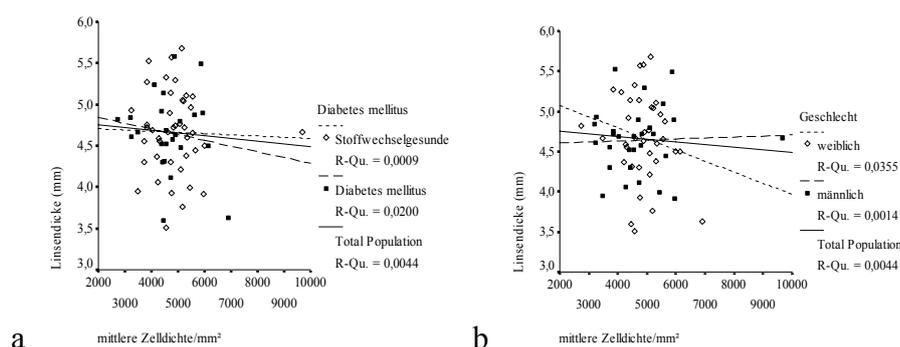


Abb. 18: Korrelation zwischen Linsendicke und mittlerer Zellichte in der Gesamtpopulation in Abhängigkeit von Stoffwechsel (a) bzw. Geschlecht (b)

## Epithelzellichte / Linsentrübungsform

Die mittleren Epithelzellichten für die einzelnen Trübungsformen sind Tabelle 10 zu entnehmen.

Außer bei der Trübungsform 5e haben die Diabetiker bei allen anderen Linsentrübungsformen eine geringere mittlere Epithelzellichte ohne signifikante Unterschiede ( $p=0,222$ ). Das Geschlecht spielt keine Rolle.

	Gesamtkollektiv		Diabetiker		Nichtdiabetiker	
	n	mean $\pm$ SD	n	mean $\pm$ SD	n	mean $\pm$ SD
Kerntrübung (1)	3	5075 $\pm$ 1310	1	3860	2	5682 $\pm$ 1103
Trübung von Kern und hinterer Kapsel (2)	0		0		0	
Trübung von Kern + vorderer + hinterer Kapsel (3)	5	4930 $\pm$ 1309	2	4568 $\pm$ 158	3	5173 $\pm$ 1614
Trübung von Kern + vorderer Rinde (4)	27	5017 $\pm$ 1045	10	4663 $\pm$ 874	17	5227 $\pm$ 1105
Wasserspalten + Speichen (5a)	7	4764 $\pm$ 703	2	4254 $\pm$ 1030	5	4969 $\pm$ 541
Keiltrübung (5b)	0		0		0	
Cataracta coronaria (5c)	2	5550 $\pm$ 827	2	5551 $\pm$ 827	0	
Trübung der tiefen vorderen Rinde (5d)	5	5987 $\pm$ 2077	3	5051 $\pm$ 687	2	7393 $\pm$ 3230
Trübung von vorderer + hinterer Rinde (5e)	10	4968 $\pm$ 644	5	5050 $\pm$ 687	5	4888 $\pm$ 666
Trübung der hinteren Kapsel (6)	0		0		0	
Trübung von vorderer + hinterer Kapsel (7)	1	3478	0		1	3478
komplette Trübung (8)	31	4443 $\pm$ 1019	10	4264 $\pm$ 1221	21	4530 $\pm$ 930

Tab. 10: Epithelzellichte der einzelnen Linsentrübungsformen bei Diabetikern und Nichtdiabetikern

## Epithelzellichte / Linsendichte

In der Gesamtpopulation kommt es in der vorderen Linsenkapsel bei Reduktion der Epithelzellichte/mm<sup>2</sup> zur Erhöhung der Linsendichte in dieser Schicht ( $p=0,042$ ). Signifikante Unterschiede im Geschlecht ( $p=0,199$ ) oder der Stoffwechsellage ( $p=0,083$ ) treten nicht auf (s. Abb. 19). Die gleiche Korrelation findet sich bei diabetischen ( $p=0,001$ ) und weiblichen ( $p=0,005$ ) Kataraktpatienten (s. Abb. 20) sowie bei Stoffwechselgesunden ( $p=0,009$ ) und Frauen ( $p=0,038$ ) ohne Linsentrübung (s. Abb. 21).

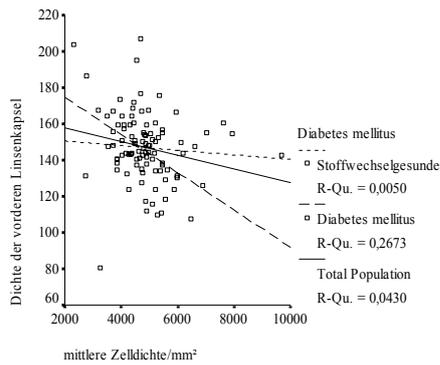
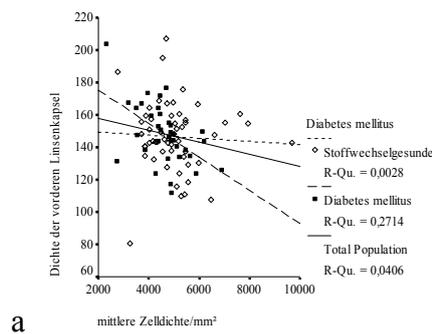
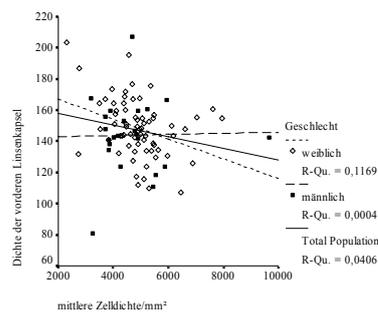


Abb. 19: Dichte der vorderen Linsenkapsel in Abhängigkeit der Zelldichte /  $\text{mm}^2$  bei Diabetikern und Stoffwechselgesunden innerhalb der Gesamtpopulation

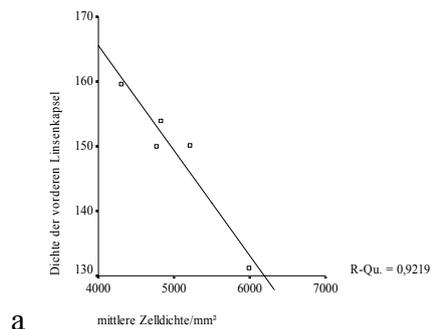


a

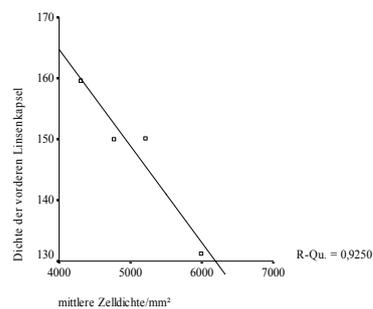


b

Abb. 20: Dichte der vorderen Linsenkapsel in Abhängigkeit der mittlern Zelldichte/ $\text{mm}^2$  sowie von Stoffwechsellage (a) und Geschlecht (b) innerhalb der Kataraktpopulation



a



b

Abb. 21: Dichte der vorderen Linsenkapsel in Abhängigkeit der mittleren Zelldichte/ $\text{mm}^2$  bei Nichtdiabetikern (a) bzw. Frauen (b) ohne Katarakt

#### 4.5. Kernflächeninhalt und -volumen

Der mittlere Kernflächeninhalt der Gesamtpopulation ( $n=117$ ) beträgt  $54,46 \pm 7,35 \mu\text{m}^2$ , das -volumen  $305,98 \pm 66,54 \mu\text{m}^3$ . Der Kernflächeninhalt und das Kernvolumen der Kataraktpatienten ( $n=107$ ) spiegeln mit  $54,22 \pm 7,47 \mu\text{m}^2$  bzw. mit  $303,81 \pm 67,77 \mu\text{m}^3$  die Werte des Gesamtkollektives wider. Dahingegen sind die Werte der Patienten mit klaren Linsen ( $n=10$ ) mit  $57,0 \pm 5,67 \mu\text{m}^2$  bzw.  $329,17 \pm 48,22 \mu\text{m}^3$  erhöht.

Kernflächeninhalt und -volumen / getrübe versus ungetrübe Linse

Die Kataraktpatienten ( $n=19$ ) zeigen kleinere nicht signifikante Kernflächeninhalte ( $54,82 \pm 5,31 \mu\text{m}^2$ ) und Kernvolumina ( $310,57 \pm 45,50 \mu\text{m}^3$ ) als diejenigen mit ungetrühten Linsen ( $n=10$ ;  $57,00 \pm 5,67 \mu\text{m}^2$  bzw.  $327,17 \pm 48,22 \mu\text{m}^3$ ). Geschlecht und Diabetes haben darauf keine Auswirkung.

### Kernflächeninhalt und -volumen / Stoffwechsel

Unabhängig davon, ob die Patienten an einer Katarakt leiden oder nicht, weisen Diabetiker einen größeren mittleren Kernflächeninhalt und ein größeres -volumen auf als Stoffwechselgesunde, ohne dass dieser Unterschied signifikant ist (s. Tab. 11).

a	n	mittlerer Kernflächeninhalt in $\mu\text{m}^2 \pm \text{SD}$	
		Diabetiker	Nichtdiabetiker
Gesamtkollektiv	117	55,20 $\pm$ 6,36	54,00 $\pm$ 7,92
Katarakt	107	54,77 $\pm$ 6,47	53,90 $\pm$ 8,04
klare Linsen $\pm$ Cat. incip.	10	58,67 $\pm$ 4,47	55,33 $\pm$ 6,73

b	n	mittleres Kernvolumen in $\mu\text{m}^3 \pm \text{SD}$	
		Diabetiker	Nichtdiabetiker
Gesamtkollektiv	117	313,95 $\pm$ 54,81	301,00 $\pm$ 8,59
Katarakt	107	310,41 $\pm$ 55,93	299,88 $\pm$ 74,07
klare Linsen $\pm$ Cat. incip.	10	342,24 $\pm$ 37,79	316,09 $\pm$ 58,11

Tab. 11: mittlerer Kernflächeninhalt (a) und mittleres Kernvolumen (b) bei Diabetikern und Nichtdiabetikern

### Kernflächeninhalt und -volumen / Geschlecht

Bei beiden Parametern weisen Männer und Frauen keine nennenswerten Unterschiede auf.

### Kernflächeninhalt und -volumen / Lebensalter

Mit steigendem Lebensalter nehmen Kernflächeninhalt und -volumen ab. Signifikant ist dies jedoch nur für den Parameter Kernflächeninhalt in der Gesamtpopulation ( $p=0,048$ ) (s. Abb. 22). Ein Zusammenhang mit dem Geschlecht oder der Stoffwechselerkrankung besteht nicht.

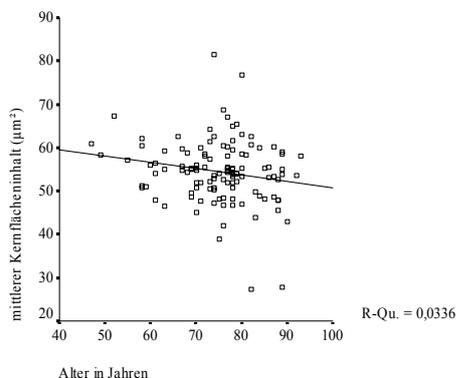


Abb. 22: mittlerer Kernflächeninhalt in Abhängigkeit vom Alter in der Gesamtpopulation

### Kernflächeninhalt und -volumen / Schädigungsgrad

Hinsichtlich dieser beiden Parameter besteht zwischen den Gruppen des Schädigungsgrades keine Signifikanz. Dies gilt sowohl für das Gesamtkollektiv als auch für die beiden Untergruppen mit und

ohne Katarakt. Betrachtet man die Kataraktgruppe für sich allein, kann bei Diabetikern sowohl eine Zunahme des mittleren Kernflächeninhaltes als auch des -volumens mit steigender Ausprägung der Schädigung festgestellt werden. Die Gruppe klarer Linsen läßt zwar auch eine solche Tendenz erkennen, jedoch ist die Fallzahl deutlich geringer. Diabetiker mit starker Schädigung gibt es in dieser Population nicht. Die Nichtdiabetiker zeigen in beiden Untergruppen keine erkennbare Ausrichtung (s. Tab. 12).

Grad der Schädigung	n		mittlerer Kernflächeninhalt ( $\mu\text{m}^2 \pm \text{SD}$ )		mittleres Kernvolumen ( $\mu\text{m}^3 \pm \text{SD}$ )	
			Diabetiker	Nichtdiabetiker	Diabetiker	Nichtdiabetiker
I	22	Katarakt- population	51,96 $\pm$ 5,84	53,65 $\pm$ 9,12	286,16 $\pm$ 47,83	300,67 $\pm$ 81,1
II	58		54,92 $\pm$ 6,64	55,05 $\pm$ 5,53	311,73 $\pm$ 56,57	313,08 $\pm$ 47,62
III	27		56,88 $\pm$ 6,79	51,85 $\pm$ 10,9	328,59 $\pm$ 59,0	273,59 $\pm$ 103,16
I	3	klare Linsen $\pm$	56,57 $\pm$ 4,77		324,37 $\pm$ 39,4	
II	6		61,81 $\pm$ 1,16	55,57 $\pm$ 7,75	369,04 $\pm$ 14,61	318,97 $\pm$ 66,69
III	1			54,36		304,58

Tab. 12: mittlerer Kernflächeninhalt und mittleres Kernvolumen in Abhängigkeit des Schädigungsgrades des Epithels bei Diabetikern und Nichtdiabetikern mit und ohne Katarakt

#### Kernflächeninhalt und -volumen / Linsentrübungsform

In der Gruppe der Kataraktpatienten kommen die niedrigsten mittleren Kernflächeninhalte und -volumina mit  $45,04 \pm 10,39 \mu\text{m}^2$  bzw.  $233,18 \pm 72,75 \mu\text{m}^3$  bei Trübung der tiefen vorderen Rinde (4) ( $n=5$ ) vor, die größten mit  $62,10 \mu\text{m}^2$  bzw.  $375,18 \mu\text{m}^3$  in der vorderen (1) und hinteren Kapsel (10) ( $n=1$ ). Betrachtet man hier die Auswirkung des Diabetes mellitus, so findet sich auch bei Diabetikern in der tiefen vorderen Rinde (4) ( $n=3$ ) der niedrigste Kernflächeninhalt und das geringste -volumen ( $50,52 \pm 3,38 \mu\text{m}^2$  bzw.  $271,58 \pm 27,71 \mu\text{m}^3$ ), der größte jedoch bei der Kerntrübung ( $n=1$ ;  $64,45 \mu\text{m}^2$  bzw.  $404,02 \mu\text{m}^3$ ). Bei Nichtdiabetikern weist die tiefe vordere Rinde (4) ( $n=2$ ) mit einem mittleren Kernflächeninhalt von  $36,82 \pm 13,54 \mu\text{m}^2$  und einem mittleren Kernvolumen von  $175,59 \pm 92,60 \mu\text{m}^3$  die niedrigsten Werte auf, wohingegen die Trübung der vorderen (1) und hinteren Kapsel (10) ( $n=1$ ) die höchsten zeigt ( $62,10 \mu\text{m}^2$  bzw.  $375,18 \mu\text{m}^3$ ). Aufgrund der niedrigen Fallzahlen kann eine statistische Bewertung nicht erfolgen.

#### 4.6. Zellflächeninhalt

Der mittlere Zellflächeninhalt der Gesamtpopulation ( $n=117$ ) liegt bei  $188,79 \pm 49,76 \mu\text{m}^2$ . Während die Gruppe der Kataraktpatienten ( $n=107$ ) diesen Wert reflektiert ( $189,34 \pm 51,20 \mu\text{m}^2$ ), ist der mittlere Zellflächeninhalt bei den Patienten ohne Katarakt ( $n=10$ ) auf  $182,86 \pm 31,50 \mu\text{m}^2$  reduziert.

### Zellflächeninhalt / getrübte versus ungetrübte Linse

Auch wenn die Kataraktpopulation (n=19) mit einem mittleren Zellflächeninhalt von  $202,57 \pm 49,30 \mu\text{m}^2$  oberhalb dessen der Nichtkataraktpatienten (n=10;  $182,86 \pm 31,50 \mu\text{m}^2$ ) liegt, ist dieser Unterschied statistisch nicht gesichert ( $p=0,203$ ). Anders sieht es aus, wenn man die Gruppe der Männer allein betrachtet. So weisen männliche Kataraktpatienten (n=9) einen signifikant höheren Zellflächeninhalt ( $228,29 \pm 43,49 \mu\text{m}^2$ ) auf als solche ohne Trübung (n=6;  $167,25 \pm 14,51 \mu\text{m}^2$ ;  $p=0,003$ ). Intergeschlechtliche Unterschiede sind nicht nachweisbar.

### Zellflächeninhalt / Stoffwechsel

Diabetiker (n=45) und Nichtdiabetiker (n=72) unterscheiden sich bezüglich ihres mittleren Zellflächeninhaltes nicht. Dies gilt sowohl für das Gesamtkollektiv als auch für die Kataraktpopulation. Diabetische Patienten ohne Katarakt (n=5) zeigen einen signifikant niedrigeren Zellflächeninhalt ( $162,44 \pm 9,47 \mu\text{m}^2$ ) als Stoffwechselgesunde derselben Gruppe (n=5;  $203,27 \pm 33,19 \mu\text{m}^2$ ;  $p=0,049$ ) (s. Abb. 23). Das Geschlecht spielt in diesem Zusammenhang keine Rolle.

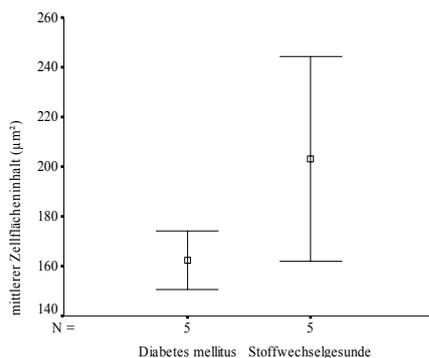


Abb. 23: mittlerer Zellflächeninhalt in  $\mu\text{m}^2 \pm \text{SD}$  in Abhängigkeit von der Stoffwechsellage in der Gruppe ohne Katarakt

### Zellflächeninhalt / Geschlecht

Männer weisen in der Kataraktpopulation größere Zellflächeninhalte auf als Frauen. Dieses Verhältnis kehrt sich in der Gruppe ohne Linsentrübung um, ohne dass Signifikanzen bezüglich des Geschlechtes auftreten. Auch die Stoffwechsellage spielt in diesem Zusammenhang keine Rolle.

### Zellflächeninhalt / Lebensalter

Der mittlere Zellflächeninhalt nimmt in beiden Untergruppen bis zur Altersklasse der 71-80jährigen stetig zu und fällt danach wieder ab. Dies ist statistisch nicht signifikant. Während die Diabetiker mit Katarakt den Verlauf dieser Gesamtgruppe widerspiegeln, findet sich bei den Nichtdiabetikern derselben Gruppe ein eher unruhiger Verlauf (s. Tab. 13). Ein Zusammenhang mit dem Geschlecht ist nicht zu erkennen.

a	Kataraktpatienten					
	Altersklassen	Gesamt	n	Diabetiker	n	Nichtdiabetiker
	40-60 Jahre	291,83 ± 125,21	2	142,89 ± 24,30	5	231,99 ± 68,91
	61-70 Jahre	300,73 ± 35,60	8	178,54 ± 31,13	11	183,84 ± 49,45
	71-80 Jahre	316,21 ± 66,40	22	202,94 ± 55,14	32	187,76 ± 51,11
	81-100 Jahre	284,29 ± 66,94	8	182,86 ± 24,09	19	180,37 ± 56,49

b	Makulaforamen					
	Altersklassen	Gesamt	n	Diabetiker	n	Nichtdiabetiker
	40-60 Jahre	162,85 ± 11,96	3	162,85 ± 11,96	0	
	61-70 Jahre	182,67 ± 36,18	1	155,86	2	196,08 ± 39,24
	71-80 Jahre	198,00 ± 31,50	1	167,78	3	208,07 ± 36,69

Tab. 13: Zellflächeninhalt in  $\mu\text{m}^2 \pm \text{SD}$  in Abhängigkeit von der Altersklasse bei Diabetikern und Nichtdiabetikern in der Gruppe mit (a) und ohne (b) Katarakt

#### Zellflächeninhalt / Schädigungsgrad

In der Gesamtpopulation nimmt mit zunehmendem Schädigungsgrad der mittlere Zellflächeninhalt zu. Statistische Signifikanzen bestehen zwischen keiner (n=25;  $161,80 \pm 48,78 \mu\text{m}^2$ ) und einer geringen (n=64;  $193,19 \pm 44,14 \mu\text{m}^2$ ;  $p=0,018$ ) sowie zwischen keiner und einer starken Schädigung des Kapselepthels (n=28;  $202,82 \pm 55,23 \mu\text{m}^2$ ;  $p=0,007$ ) (s. Abb. 24). Es gibt in diesem Zusammenhang keine geschlechts- oder stoffwechselspezifischen Unterschiede.

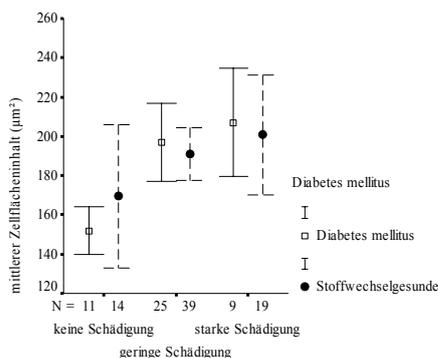


Abb. 24: mittlerer Zellflächeninhalt in  $\mu\text{m}^2 \pm \text{SD}$  in Abhängigkeit vom Schädigungsgrad und der Stoffwechsellage bezüglich der Gesamtpopulation

Auch innerhalb der Kataraktpopulation kommt es zu einem signifikant zunehmendem mittleren Zellflächeninhalt mit steigendem Schädigungsgrad. Dies betrifft hier jedoch nur die Untergruppe der Diabetiker. Patienten ohne Schädigung (n=8;  $149,06 \pm 20,67 \mu\text{m}^2$ ) haben einen geringeren Zellflächeninhalt als solche mit geringer (n=23;  $199,39 \pm 49,32 \mu\text{m}^2$ ;  $p=0,019$ ) bzw. starker Epithelzellschädigung (n=9;  $207,02 \pm 35,95 \mu\text{m}^2$ ;  $p=0,024$ ).

Signifikanzen innerhalb der Gruppe ohne Katarakt sind nicht feststellbar.

#### Zellflächeninhalt / Linsentrübungsform

Der geringste mittlere Zellflächeninhalt findet sich mit  $233,18 \pm 72,75 \mu\text{m}^2$  in der Kataraktpopulation bei der Trübung der tiefen vorderen Rinde (n=5), der höchste mit 375,18 bei einer Trübung der vorderen und hinteren Kapsel (n=1) ohne signifikanten Unterschied.

Der Diabetes mellitus hat keine Auswirkung auf die Abhängigkeit zwischen Zellflächeninhalt und Linsentrübungsform.

#### 4.7. Kern-Plasma-Relation

Die mittlere Kern-Plasma-Relation der 117 in die Berechnung eingegangenen Linsenkapselhäutchen liegt bei  $0,30 \pm 0,05$ . In der Kataraktpopulation (n=107) ist dieser Wert identisch und in der Gruppe ohne Linsentrübung liegt er bei  $0,32 \pm 0,05$ .

#### Kern-Plasma-Relation / getrübe versus ungetrübe Linse

Kataraktpatienten haben gegenüber Patienten ohne Katarakt eine geringere mittlere Kern-Plasma-Relation ( $0,28 \pm 0,06$  gegenüber  $0,32 \pm 0,05$ ). Ein signifikanter Unterschied liegt jedoch nicht vor ( $p=0,106$ ). Betrachtet man nur die Gruppe der Diabetiker, so findet sich eine signifikant niedrigere Kern-Plasma-Relation bei Kataraktpatienten (n=7;  $0,27 \pm 0,05$ ) gegenüber der Gruppe mit klarer Linse (n=5;  $0,36 \pm 0,03$ ;  $p=0,002$ ). Signifikante Unterschiede zwischen Männern und Frauen bzw. zu Stoffwechselgesunden bestehen nicht.

#### Kern-Plasma-Relation / Stoffwechsel

Das Gesamtkollektiv betreffend unterscheiden sich Diabetiker hinsichtlich der Kern-Plasma-Relation nicht von Stoffwechselgesunden. Dies trifft auch für die Patienten mit getrübler Linse zu. Anders verhält es sich hingegen bei Patienten ohne Trübung. In dieser Gruppe haben Diabetiker (n=5;  $0,36 \pm 0,03$ ) eine signifikant höhere mittlere Kern-Plasma-Relation als Stoffwechselgesunde (n=5;  $0,27 \pm 0,02$ ;  $p=0,001$ ). Dieses Verhältnis findet sich auch in der Altersklasse der 71-80jährigen ohne Katarakt wieder (Diabetiker n=1; 0,35; Nichtdiabetiker n=3;  $0,28 \pm 0,01$ ;  $p=0,032$ ). Betrachtet man Männer und Frauen separat voneinander, dann weisen innerhalb der Gesamtpopulation ( $p=0,050$ ) und der Gruppe der Nichtkataraktpatienten ( $p=0,040$ ) diabetische Männer eine signifikant größere Kern-Plasma-Relation auf als Nichtdiabetiker (s. Tab. 14).

	Kern-Plasma-Relation bei Männern $\pm$ SD			
	n	Diabetiker	n	Nichtdiabetiker
Gesamtkollektiv	15	$0,32 \pm 0,05$	23	$0,28 \pm 0,05$
Katarakt	10	$0,29 \pm 0,05$	22	$0,28 \pm 0,05$
klare Linse	5	$0,36 \pm 0,03$	1	0,27

Tab. 14: Kern-Plasma-Relation bei Männern bezüglich der Stoffwechsellaage in der Gruppe der Katarakte bzw. ohne Trübung

### Kern-Plasma-Relation / Geschlecht

Innerhalb der Gruppe ohne Katarakt haben Frauen mit  $0,28 \pm 0,03$  eine statistisch signifikant geringere Kern-Plasma-Relation als Männer mit  $0,35 \pm 0,05$  (s. Abb. 25a). Ein umgekehrtes Verhältnis findet sich in der Kataraktpopulation in der Altersklasse der 40-60jährigen, wo die Frauen eine höhere mittlere Relation von  $0,37 \pm 0,03$  gegenüber den Männern ( $0,25 \pm 0,03$ ;  $p=0,002$ ) zeigen (s. Abb. 25b).

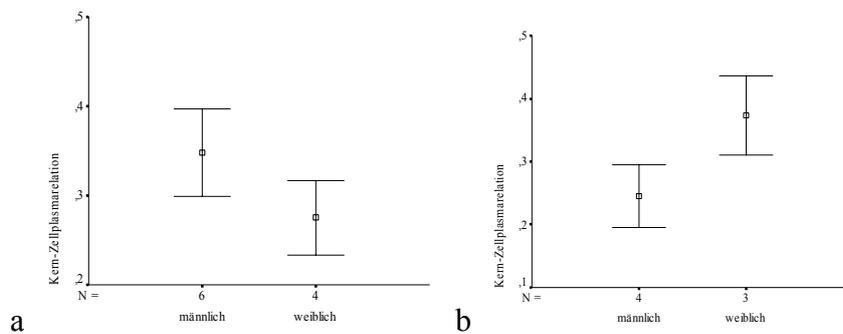


Abb. 25: geschlechtsabhängige mittlere Kern-Plasma-Relation ( $\pm$  SD) in der Gruppe ohne Trübung (a) und bei Katarakt-patienten im Alter von 40-60 Jahren (b)

### Kern-Plasma-Relation / Lebensalter

Mit zunehmendem Alter kommt es sowohl in der Gesamtpopulation als auch in den Gruppen mit und ohne Katarakt zu keinen nennenswerten Veränderungen in der Kern-Plasma-Relation. Auffällig ist jedoch eine Reduktion dieser Relation in der Kataraktpopulation bei Frauen und Diabetikern bis zur Altersgruppe der 71-80jährigen, um dann auf etwa gleichem Niveau zu bleiben. Ein aufgrund der geringen Fallzahl fraglich signifikanter Unterschied lässt sich hier jedoch nur innerhalb der Gruppe der Diabetiker zwischen den 40-60jährigen ( $n=2$ ;  $0,38 \pm 0,04$ ) zu den 71-80jährigen ( $n=22$ ;  $0,28 \pm 0,04$ ;  $p=0,032$ ) finden. In der Population mit klaren Linsen sind solche Differenzen nicht zu verzeichnen.

### Kern-Plasma-Relation / Schädigungsgrad

Sowohl in der Gesamtpopulation als auch in den beiden Untergruppen mit und ohne Linsentrübung nimmt die mittlere Kern-Plasma-Relation mit zunehmendem Schädigungsgrad ab. Signifikanzen treten jedoch nur innerhalb des Gesamtkollektives und der Kataraktpopulation zwischen den Graden keine und geringe (Gesamtkollektiv:  $p<0,001$ ; Kataraktpopulation:  $p=0,001$ ) bzw. starke Schädigung auf (Gesamtkollektiv:  $p<0,001$ ; Kataraktpopulation:  $p<0,001$ ; s. Tab. 15).

Schädigungsgrad	mittlere Kern-Plasma-Relation $\pm$ SD		
	Gesamtkollektiv	Katarakt	klare Linsen
kein	$0,34 \pm 0,05$	$0,34 \pm 0,06$	$0,36 \pm 0,03$
gering	$0,30 \pm 0,05$	$0,34 \pm 0,05$	$0,31 \pm 0,05$
stark	$0,27 \pm 0,04$	$0,34 \pm 0,04$	0,24

Tab. 15: mittlere Kern-Plasma-Relation  $\pm$  SD in Abhängigkeit des Schädigungsgrades

Innerhalb der beiden Unterpopulationen mit und ohne Katarakt finden sich bezüglich dieses Vergleiches weder Unterschiede zwischen den Geschlechtern noch der Stoffwechsellage. Betrachtet man in der Kataraktgruppe allerdings Diabetiker und Nichtdiabetiker getrennt, so finden sich auch hier signifikante Unterschiede zwischen den Schädigungsgraden 1 und 2 ( $0,35 \pm 0,03$  und  $0,28 \pm 0,05$ ;  $p=0,001$ ) bzw. 1 und 3 ( $0,28 \pm 0,02$ ;  $p=0,001$ ) bei Diabetikern, bei Stoffwechselgesunden nur zwischen den Graden 1 und 3 ( $0,33 \pm 0,07$  und  $0,27 \pm 0,05$ ;  $p=0,004$ ).

#### Kern-Plasma-Relation / Linsentrübungsform

In der Kataraktpopulation tritt die niedrigste mittlere Kern-Plasma-Relation mit 0,23 bei einer Trübung der vorderen und hinteren Kapsel auf ( $n=1$ ), der höchste Wert findet sich bei der sog. Cataracta coronaria ( $n=2$ ; 0,35). Die übrigen Relationen siedeln sich im Bereich zwischen 0,29 und 0,31 an. Das Geschlecht sowie die Stoffwechsellage spielen in diesem Zusammenhang keine Rolle.

#### 4.8. Nüchternblutzucker, glykosyliertes Hämoglobin und Glukose im Kammerwasser

a	Katarakt						
	n	Gesamt	n	Diabetiker	n	Nichtdiabetiker	p
NBZ (mmol/l)	133	$6,3 \pm 2,6$	56	$8,0 \pm 3,2$	77	$5,1 \pm 0,9$	< 0,001
HbA1c (rel %)	114	$6,9 \pm 1,3$	46	$7,9 \pm 1,4$	68	$6,2 \pm 0,5$	< 0,001
Glukose im Kammerwasser (mmol/l)	91	$6,8 \pm 2,5$	34	$8,6 \pm 2,8$	57	$5,7 \pm 1,4$	< 0,001

b	klare Linsen						
	n	Gesamt	n	Diabetiker	n	Nichtdiabetiker	p
NBZ (mmol/l)	22	$7,3 \pm 3,6$	10	$9,8 \pm 4,2$	12	$5,2 \pm 0,9$	0,007
HbA1c (rel %)	21	$7,2 \pm 2,0$	10	$8,2 \pm 2,5$	11	$6,3 \pm 0,5$	0,033
Glukose im Kammerwasser (mmol/l)	9	$6,1 \pm 1,2$	4	$6,4 \pm 1,6$	5	$5,9 \pm 0,9$	0,589

Tab. 16: NBZ (mmol/l), HbA1c (rel%) und Glukose im Kammerwasser (mmol/l)  $\pm$  SD in Abhängigkeit der Stoffwechsellage in der Gruppe mit (a) bzw. ohne (b) Katarakt

Insgesamt gingen 155 Blutproben zur Bestimmung des Nüchternblutzuckers, 135 Proben zur Erfassung von HbA1c und 100 Proben zur Bestimmung des Glukosespiegels im Kammerwasser in die Untersuchung ein. Fehlende Werte lassen sich durch zu geringes Probenmaterial erklären (s. Tab. 16).

#### NBZ / HbA1c / Glukose im Kammerwasser / getrübe versus ungetrübe Linse

Die Werte der beiden Blutzuckerparameter NBZ und HbA1c sind bei Patienten ohne Katarakt höher (NBZ:  $n=22$ ;  $7,3 \pm 3,6$  mmol/l; HbA1c:  $n=21$ ;  $7,2 \pm 2,0$  rel%) als in der Kataraktpopulation (NBZ:

n=20;  $6,9 \pm 3,6$  mmol/l; HbA1c: n=18;  $6,8 \pm 1,4$  rel%). Dieses Verhältnis kehrt sich bezüglich der Glukose im Kammerwasser (n=9;  $6,1 \pm 1,2$  mmol/l zu n=15;  $7,1 \pm 3,2$  mmol/l) um. Signifikanzen treten jedoch nicht auf.

Auffällig ist ein deutlich erhöhter Glukosewert im Kammerwasser bei diabetischen Kataraktpatienten (n=5;  $9,8 \pm 3,6$  mmol/l) im Gegensatz zur Gruppe mit klaren Linsen (n=4;  $6,4 \pm 1,6$ ; p=0,113).

#### NBZ / HbA1c / Glukose im Kammerwasser / Stoffwechsel

Alle drei Parameter sind sowohl in der Population mit als auch ohne Katarakt mit Ausnahme der Glukose im Kammerwasser bei Diabetikern ohne Linsentrübung signifikant erhöht (s.Tab.16 und Abb. 26 + 27).

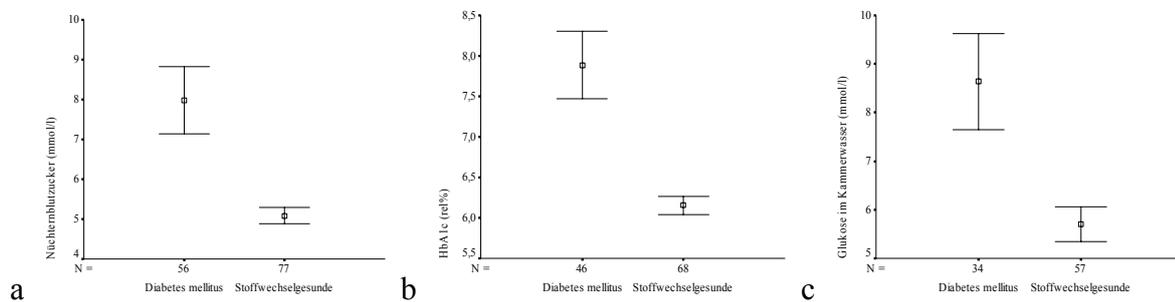


Abb. 26: Mittelwerte  $\pm$  SD von NBZ (mmol/l) (a), HbA1c (rel%) (b) und Glukose im Kammerwasser (mmol/l) (c) in Abhängigkeit der Stoffwechsellage in der Kataraktpopulation

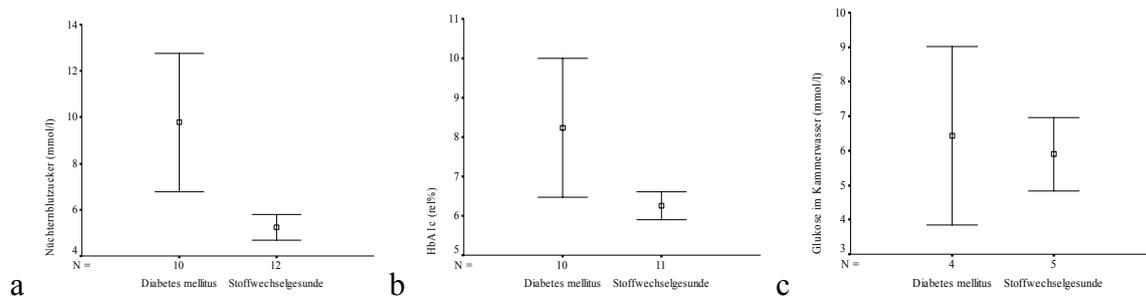


Abb. 27: Mittelwerte  $\pm$  SD von NBZ (mmol/l) (a), HbA1c (rel%) (b) und Glukose im Kammerwasser (mmol/l) (c) in Abhängigkeit der Stoffwechsellage in der Gruppe ohne Trübung

#### NBZ / HbA1c / Glukose im Kammerwasser / Epithelzellparameter

Die mittlere Epithelzelldicke korreliert in keiner der beiden Subpopulationen mit dem Nüchternblutzucker, dem HbA1c oder der Glukose im Kammerwasser. Gleiches gilt für eine separate Unterteilung in Diabetiker und Nichtdiabetiker. Hinsichtlich des mittleren Kernvolumens (n=5) und Kernflächeninhaltes (n=5) kommt es in der Gruppe der Diabetiker ohne Linsentrübung zu einer Abnahme bei steigendem HbA1c (p=0,023 bzw. 0,024; s. Abb. 28).

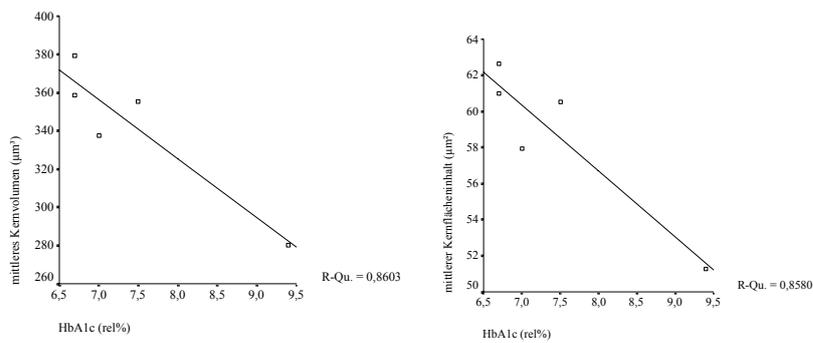


Abb. 28: Korrelation von HbA1c und mittlerem Kernvolumen bzw. Kernflächeninhalt bei Diabetikern ohne Linsentrübung

In der Kataraktpopulation kommt es mit steigendem Glukosewert im Kammerwasser zu einer Zunahme des mittleren Zellflächeninhaltes. Dies ist jedoch nur bei den Diabetikern signifikant (n=26; p=0,026; s. Abb. 29).

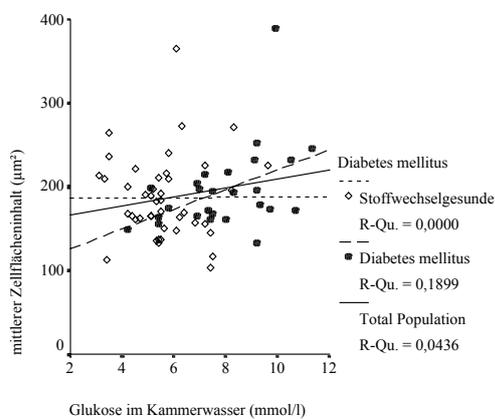


Abb. 29: Korrelation von mittlerem Zellflächeninhalt und Glukose im Kammerwasser innerhalb der Kataraktpopulation

In der stoffwechselgesunden Population ohne Trübung (n=3) kommt es zu einer signifikanten Zunahme des mittleren Zellflächeninhaltes mit steigender Glukosekonzentration im Kammerwasser (p=0,019).

Mit erhöhter Konzentrationen von HbA1c im Blut (n=75) bzw. Glukose im Kammerwasser (n=69) kommt es zu einer Abnahme der Kern-Plasma-Relation innerhalb der Population mit getrübter Linse. Signifikant ist dies jedoch nur bezüglich der Glukose im Kammerwasser innerhalb der Kataraktgruppe (p=0,019) bzw. bei Diabetikern der gleichen Gruppe (n=26; p=0,016). Die Korrelation zwischen Kern-Plasma-Relation und Glukose im Kammerwasser ist bei Diabetikern signifikant stärker ausgeprägt als bei Stoffwechselgesunden (p=0,047; s. Abb. 30).

Die Gruppe der Nichtkataraktpatienten zeigt keine signifikanten Unterschiede.

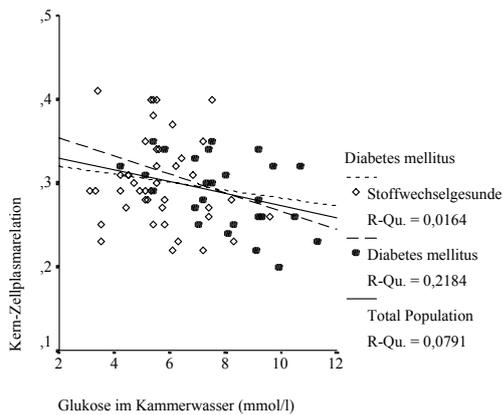


Abb. 30: Korrelation zwischen Kern-Plasma-Relation und Glukose im Kammerwasser bei Kataraktpatienten

### NBZ / HbA1c / Glukose im Kammerwasser / Linsentrübungsform

Bei einer Trübung der vorderen und hinteren Kapsel findet man die niedrigsten Werte für NBZ und HbA1c, während dort die höchsten Glukosewerte im Kammerwasser auftreten. Die höchsten Werte für NBZ und HbA1c kommen bei der sog. Cataracta coronaria vor. Dort wiederum ist der Wert für Glukose im Kammerwasser am niedrigsten. Es sind allerdings keine signifikanten Unterschiede festzustellen (s. Tab. 17).

	n	NBZ	n	HbA1c	n	Glukose im Kammerwasser
Kerntrübung	4	5,3 ± 1,6	2	6,1 ± 0,07	2	7,4 ± 2,6
Trübung von Kern + vorderer + hinterer Kapsel	7	5,3 ± 1,2	2	6,6 ± 0,4	3	7,4 ± 2,2
Trübung von Kern + vorderer Rinde	27	6,4 ± 2,9	27	6,9 ± 1,3	21	6,8 ± 1,7
Wasserspalt + Speichen	9	5,9 ± 1,8	9	6,9 ± 1,6	6	5,9 ± 2,4
Keiltrübung	1	4,9	0		0	
Cataracta coronaria	2	6,7 ± 2,3	2	7,2 ± 0,4	1	5,4
Trübung der tiefen vorderen Rinde	6	6,2 ± 1,8	6	6,9 ± 1,5	6	7,5 ± 2,3
Trübung von vorderer und hinterer Rinde	11	6,2 ± 1,6	8	6,8 ± 1,1	7	5,8 ± 1,6
Trübung von vorderer und hinterer Kapsel	1	4,4	1	5,7	1	8,3
komplette Trübung	40	6,5 ± 2,8	37	6,8 ± 1,3	27	6,7 ± 2,8

Tab. 17: Beziehung von mittlerem NBZ (mmol/l), HbA1c (rel%) und Glukose im Kammerwasser (mmol/l) ± SD zur Linsentrübungsform innerhalb der Kataraktpopulation

### NBZ / HbA1c / Glukose im Kammerwasser / Laserflare

Innerhalb der Gruppe ohne Katarakt steigt der Laserflarewert signifikant an mit steigendem NBZ (n=18; p=0,017) bzw. HbA1c (n=17; p=0,003) (s. Abb. 31). Dies ist stoffwechselunabhängig.

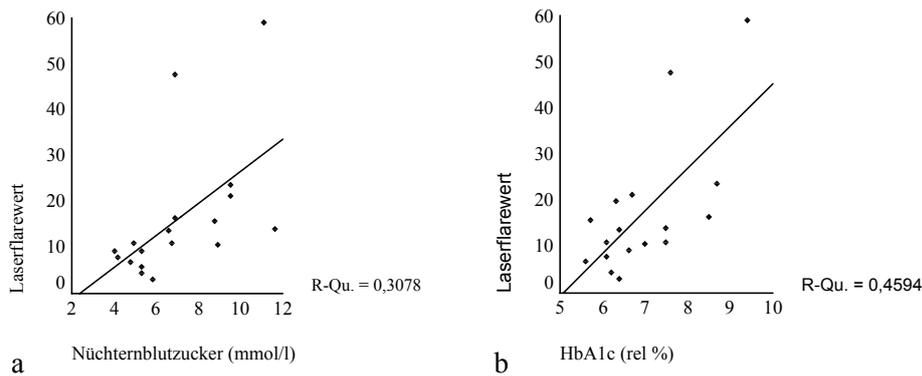


Abb. 31: Laserflarewert in Abhängigkeit von Nüchternblutzucker (mmol/l) (a) und HbA1c (rel%) (b) bei Pat. ohne Linsentrübung

#### 4.9. Linsendicke

94 Linsen gingen zur Erhebung der Linsendicke in die Studie ein. Fehlende Werte sind auf messtechnische Fehler oder mangelnde Kooperation des Patienten zurückzuführen.

Die mittlere Linsendicke der Gesamtpopulation liegt bei  $4,64 \pm 0,46$  mm, die der Kataraktgruppe bei  $4,63 \pm 0,48$  mm und der Gruppe „Makulaforamen“ bei  $4,68 \pm 0,34$  mm.

##### Linsendicke / getrübe versus ungetrübe Linse

Diabetiker (n=10) und Nichtdiabetiker (n=21) unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Linsendicke nicht voneinander. In diesem Zusammenhang treten intergeschlechtliche bzw. stoffwechselabhängige Unterschiede nicht auf.

##### Linsendicke / Stoffwechsel / Geschlecht

Die Linsendicke ist innerhalb jeder Subpopulation unabhängig vom Stoffwechsel und Geschlecht.

##### Linsendicke / Alter

In der Gesamtpopulation nimmt mit steigendem Alter die Linsendicke signifikant zu ( $p=0,002$ ). Diese Linsenverdickung ist bei Nichtdiabetikern stärker ausgeprägt als bei Diabetikern ( $p=0,031$ ; s. Abb. 32). Zusätzliche geschlechtliche Unterschiede bestehen nicht.

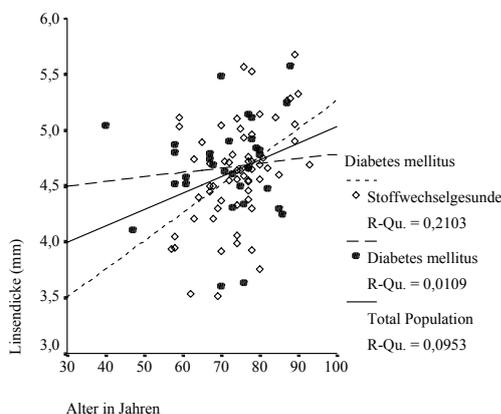


Abb. 32: Linsendicke (mm) in Abhängigkeit vom Alter und der Stoffwechsellage innerhalb der Gesamtpopulation

Eine signifikante Linsendickenzunahme mit steigendem Alter findet sich in der Subpopulation mit Katarakt ( $p < 0,001$ ). Hier gibt es bezüglich der Stoffwechselerkrankung ebenso wie zwischen Männern und Frauen jedoch keine statistisch gesicherten Unterschiede. Diabetiker und Nichtdiabetiker separat betrachtet weisen ebenfalls signifikante Dickenzunahmen auf ( $p < 0,001$  in beiden Gruppen). Innerhalb der Gruppe ohne Katarakt treten keine Signifikanzen auf.

## **5. Diskussion**

Das Ziel dieser Studie ist es, weitere Zusammenhänge zwischen der Stoffwechselerkrankung Diabetes mellitus und verschiedenen Veränderungen an Linse und Linsenkapselendothel vor dem klinischen Auftreten bzw. bei Bestehen einer Katarakt aufzudecken.

### **5.1. Linsentrübungsform**

Einige Erkrankungen führen zu Trübungen in ganz bestimmten Linsenbereichen. Positive Assoziationen bestehen zwischen dem Vorhandensein eines Diabetes mellitus Typ II und einer Rindenkatarakt sowie einer hinteren subkapsulären Trübung [110, 36, 96, 166, 168]. Wir konnten bei Diabetikern eine prozentual häufigere Trübung der tiefen vorderen Rinde sowie der vorderen und hinteren Rinde gegenüber Nichtdiabetikern nachweisen. Aufgrund der geringen Fallzahl in den einzelnen Untergruppen erfolgte nur eine Deskription. Wir konnten in unserer Studie keine reine hintere subkapsuläre Linsentrübung erfassen, was wir damit erklären, dass bei vielen Patienten der hintere Linsenanteil im Scheimpflugfoto aufgrund von Schattengebung nicht mehr auswertbar war. Dies ist bei zu gering dilatierter Pupille bzw. einem sehr großen axialen Linsendurchmesser möglich (s. auch 5.6). Rowe et al. zeigte, dass das Beanspruchen einer höheren Therapiestufe bei Diabetikern zur hinteren subkapsulären Trübung führt [147]. Bezüglich unserer Untersuchung stellt sich also die Frage, inwieweit eine differenziertere Betrachtung des Diabetikerkollektives zu deutlicheren Aussagen führen kann. Dies sollte in hieran anschließenden Studien berücksichtigt werden.

### **5.2. Linsendichte**

Bei der Auswertung der densitometrischen Daten bezüglich der Linsendichte in den einzelnen Schichten kommt es zu einem Informationsverlust bei den weiter hinten liegenden Linsenbereichen. Dies ist darauf zurückzuführen, dass das einfallende Blitzlicht während einer Scheimpflug-Aufnahme zum Teil bereits in den vorderen Linsenbereichen absorbiert wird und folglich quantitativ abnimmt. Ausgeprägt ist dies besonders bei zunehmendem Trübungsgrad der vorderen Linsenschichten und je weiter hinten die betroffenen Bereiche liegen.

Man hätte erwarten können, dass sich signifikante Unterschiede in der Dichte der einzelnen Schichten bei Kataraktpatienten im Gegensatz zu der Population ohne Katarakt finden lassen. Beide Gruppen unterscheiden sich jedoch nur gering voneinander. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass

innerhalb der gematchten Kataraktpopulation nicht alle Linsenbereiche getrübt und somit denjenigen der Nichtkataraktpatienten ähnlich sind. In nachfolgenden Studien wäre es bezüglich dieser Fragestellung daher sinnvoll, Paare für die einzelnen Linsenschichten zu bilden. Dass ab der Region des hinteren Kernes bis zur hinteren Linsenkapsel die mittlere Dichte bei klinisch ungetrübtter Linse sogar etwas oberhalb derjenigen mit Katarakt liegt, führen wir auf oben bereits erwähnte Tatsache zurück, dass bei verstärkter Trübung weiter vorne liegender Linsenanteile, wie dies hier z.B. in der oberflächlichen vorderen Rinde der Fall ist, ein Informationsverlust für den hinteren Linsenbereich eintritt. Hockwin et al. berechneten in einer Verlaufsstudie für ein und denselben Linsenbereich den Quotient der Linsendichte zwischen zweiter und erster bzw. dritter und erster Untersuchung. Ein Quotient = 1 bedeutete keine Veränderung in dieser Linsenschicht, wohingegen einer > 1 eine Zunahme der Lichtstreuung in diesem Bereich gleichkam. Ein Quotient < 1 würde eine Dichteabnahme bedeuten, was einem methodischen Fehler entsprach. Dennoch fiel auf, dass gerade in tiefer liegenden Linsenschichten dieses Phänomen auftrat. Dies fand sich dann, wenn Bereiche vor besagter Schicht einen Quotient » 1 aufwiesen. In der gleichen Studie wurde eine Kalkulation des methodischen Fehlers vorgenommen. Der Variationskoeffizient für einen Fehler in der Densitometrie betrug 7,52%, der für die Streuung in den einzelnen Linsenschichten lag bei 5,53% [65].

Bei einem Vergleich zwischen Diabetikern und Nichtdiabetikern innerhalb der Kataraktpopulation kamen wir zu dem Ergebnis, dass die vordere Linsenkapsel (1) sowie der Abspaltungstreifen (2) unabhängig von der Stoffwechsellage sind, dass jedoch die Bereiche der Kernregion (5-8) und die hintere Rinde (9) signifikant erhöhte Dichtewerte bei Stoffwechselgesunden aufweisen. Daraus läßt sich schließen, dass diabetische Veränderungen in diesen Linsenbereichen nicht erkennbar sind.

Sasaki et al. konnten zeigen, dass die Lichtstreuung bei Diabetikern mit klarer Linse signifikant höher liegt als bei gesunden Probanden gleichen Alters und ebenfalls ungetrübtter Linse [150].

Olbert et al. [134, 135] stellten in einer Langzeitverlaufsbeobachtung an klinisch klaren Linsen von Diabetikern eine altersunabhängige vermehrte Lichtstreuung im Bereich der vorderen Kapsel (1), dem Abspaltungstreifen (2) und in der vorderen Rinde (3+4) fest, was in Beziehung mit der Diabetesdauer und dem Nüchternblutzucker stand. Die ausgeprägteste Dichtezunahme fand sich in den Bereichen 1 und 2 und somit in Linsenabschnitten mit dem höchsten Stoffwechselgrad. Die geringste Zunahme trat im Kern auf. In der Population ohne Katarakt fanden sich in unserer Studie zum Zeitpunkt der Untersuchung keine statistisch gesicherten Unterschiede zwischen Diabetikern und Nichtdiabetikern. Allein weibliche Diabetiker zeigen in der vorderen Linsenkapsel eine geringere Dichte als Stoffwechselgesunde. Ob sich dieses Verhältnis im Laufe der Krankheitsjahre umkehrt, müsste durch eine Langzeitstudie geklärt werden.

Xia et al. [191] untersuchten die Kataraktinzidenz bei Typ-II-Diabetikern ohne Insulinmedikation. Sie fanden heraus, dass diese Patienten zu 62,37 % an einer Linsentrübung erkrankten. Auch sie konnten eine signifikante Beziehung zwischen dem Auftreten einer Katarakt und der Dauer der Stoffwechselerkrankung feststellen.

Bezüglich der Auswirkung der Diabetesdauer auf die Linsendichte kommt es in unserer Studie innerhalb der Kataraktpopulation, und hier vorwiegend bei Frauen, zu einer Dichteabnahme mit steigender Krankheitsdauer in der vorderen und hinteren Kernregion. Genau das umgekehrte Bild zeigt sich in der Population klinisch klarer Linsen, wo bei Männern in der tiefen vorderen Rinde, der vorderen supranuklearen Region bis hin zum hinteren Kern eine erhöhte Lichtstreuung bei längerer Diabetesdauer zu verzeichnen ist. Ersteres lässt sich, wie auch bereits Olbert et al. [135] bei noch klaren Linsen gefunden haben, damit erklären, dass es nicht etwa zu einer Aufhellung im Bereich des Linsenkernes kommt, sondern dieses Phänomen durch eine erhöhte Lichtstreuung in den vor dem Kern gelegenen Schichten begründet ist. Das zweite Ergebnis könnte auf primäre Altersveränderungen zurückzuführen sein.

Die Frauen weisen in allen Linsenschichten eine höhere mittlere Dichte auf als die Männer, wobei in den beiden Subpopulationen mit und ohne Katarakt signifikante Unterschiede im vorderen Abspaltungstreifen sowie der oberflächlichen und tiefen vorderen Rinde auftreten. Dies deutet darauf hin, dass Frauen häufiger an einem Verlust der Linsentransparenz leiden. Allein die Tatsache, dass 72,4 % in der Kataraktpopulation weibliche Teilnehmer waren, bestätigt diese These. Ähnliche Geschlechtsverteilungen finden sich auch in anderen Studien [6, 12, 126]. Hockwin et al. [76] konnten ebenfalls feststellen, dass weibliche Diabetiker ein erhöhtes Risiko haben, an einer Katarakt zu erkranken. Dass Frauen dazu prädisponiert sind [102], könnte damit erklärt werden, dass ein Östrogenmangel, wie er ab der Menopause beim weiblichen Geschlecht auftritt, als einer der Risikofaktoren für die Ausbildung einer Katarakt gesehen wird. Postmenopausal eingenommene Östrogenpräparaten kommt ein präventiver Effekt gegen die Ausbildung einer Linsentrübung zu [52, 11].

In fast allen Linsenschichten zeigt sich sowohl im Gesamtkollektiv als auch in den Subpopulationen mit und ohne Katarakt eine Dichtezunahme mit steigendem Lebensalter. Signifikanzen treten innerhalb der Gesamtpopulation in der vorderen Linsenkapsel (1), der oberflächlichen und tiefen vorderen Rinde sowie in der vorderen supranuklearen Region und im vorderen Kern (3-6) auf. Die dahinter liegenden Bereiche sind also vermehrt dem o.g. Informationsverlust unterlegen, so dass die diskrete Dichteabnahme in der hinteren Rinde (9) eher darauf als auf eine organische Veränderung zurückzuführen ist. Kokkas [100] fand eine solche Transparenzabnahme im Bereich der hinteren Linsenkapsel. Allein der vordere Abspaltungstreifen zeigt nahezu keine altersbedingten Veränderungen. Auch dies ist ein bekanntes Phänomen dieser Zone. 1976 veröffentlichten Niesel et al. [125] eine Studie über den Abspaltungstreifen des alternden Auges mittels Scheimpflugfotografie. Darin beschreiben sie, dass sich weder die Dichte noch der Abstand des Abspaltungstreifens zur vorderen Kapsel mit zunehmendem Lebensalter ändern. Das zeigt ein altersunabhängiges Verhalten dieser Schicht.

In der Kataraktpopulation kommt es bei Diabetikern im Gegensatz zu Nichtdiabetikern sowohl in der tiefen vorderen Rinde als auch im vorderen Kern zu einer verstärkten Dichtezunahme mit dem Alter.

Dies weist neben altersbedingten Veränderungen auf den zusätzlichen Risikofaktor Diabetes bei der Ausbildung einer Katarakt hin. Ungewöhnlich erscheint hier, dass auch ein Teil des Kernes betroffen ist. Patienten mit klinisch klarer Linse zeigen unabhängig vom Geschlecht oder der Stoffwechsellage signifikante Altersveränderungen in den Schichten 4-6 und 10.

### **5.3. Morphometrische Parameter**

Zur morphometrischen Auswertung wurden die Parameter Epithelzelldichte, Kernflächeninhalt und -volumen, Zellflächeninhalt sowie die Kern-Plasma-Relation herangezogen.

#### **5.3.1. Epithelzelldichte**

Die Epithelzelldichte liegt bei Kataraktpatienten unterhalb derjenigen der Probanden ohne Linsentrübung, wenn auch dieser Unterschied nicht signifikant ist. Zur eindeutigen Klärung wäre eine größere klinische Studie anzusetzen. Dennoch weist dies auf eine deutliche Schädigung des Epithels bei einer Katarakt hin. Auch Fagerholm et al. beobachteten 1981 [43] an klinisch klaren Linsen eine höhere und weniger streuende Epithelzelldichte als bei getrübbten Linsen. Die niedrige Zellzahl bei Kataraktpatienten versuchten sie mit folgenden Ansätzen zu erklären: 1) eine erblich reduzierte Zellzahl, 2) Zelldegeneration und Zelltod, 3) reduzierte mitotische Aktivität oder 4) eine Kombination aus 1)-3). Mehrere Autoren beschrieben eine Abnahme der mittleren Epithelzelldichte mit steigender Kataraktausprägung, was sie als Folge des generell dekompenzierten Linsenstoffwechsels deuten [126, 165, 137, 127].

Hinsichtlich der Geschlechtsverteilung fanden wir bei Männern eine reduzierte Zelldichte gegenüber den Frauen. Während in der Subpopulation ohne Katarakt dieser Unterschied nur minimal ausgeprägt ist, zeigt er sich stärker in der Gruppe mit getrübbter Linse, ohne dass die Stoffwechsellage Einfluß nimmt. Statistisch konnte diese Tendenz nicht gesichert werden. Unsere Beobachtungen werden durch verschiedene Studien [101, 149, 180] bestätigt, wo die Epithelzelldichte weiblicher Probanden mit Linsentrübung signifikant höhere Werte aufweist als die männlicher Patienten. Gleiche Tendenzen fanden sich auch bei ungetrübbten Linsen [51].

Dem Diabetes mellitus wird schon seit langem eine kataraktogene Bedeutung zugeschrieben. Während wir in der Gruppe ohne Katarakt bezüglich der Zelldichte kaum einen Unterschied zwischen Diabetikern und Nichtdiabetikern feststellen konnten, erhöht sich die Differenz innerhalb der Kataraktpopulation zugunsten der Nichtdiabetiker. Am stärksten ist dies bei den weiblichen Probanden ausgeprägt. Der Unterschied konnte jedoch statistisch nicht gesichert werden. Desweiteren lässt sich jedoch erkennen, dass das Linsenkapselepitheel bei Diabetikern stärkeren Veränderungen unterworfen ist als bei Stoffwechselgesunden, was in vorangegangenen Studien von Struck et al. [168] bereits beschrieben wurde. Hier war die signifikant niedrigere mittlere Zelldichte des zentralen Linsenkapselepitheels der Diabetiker sowie bei hinterer subkapsulärer Linsentrübung im Vergleich zur

Kern- und Rindentrübung auffällig. Auch Saitoh et al. [149] fanden eine signifikant erniedrigte Epithelzellichte bei getrübbten Diabetikerlinsen gegenüber Stoffwechselgesunden.

Die Ergebnisse hinsichtlich der Trübungsform in unserer Studie erlaubt nur eine deskriptive Aussage, da die Probandenzahl in den verschiedenen Trübungsarten zum Teil sehr klein ist bzw. manche nicht beobachtet wurden und die Streuung der mittleren Epithelzellichte stark variiert. Diabetiker weisen gegenüber Nichtdiabetikern bei allen Trübungsformen mit Ausnahme der Kombination von vorderer und hinterer Rindentrübung eine geringere Zellichte auf. Die größte vergleichbare Differenz findet sich bei der Trübung der tiefen vorderen Rinde (Diabetiker:  $n=3$ ,  $5051\pm 687/\text{mm}^2$ ; Nichtdiabetiker:  $n=2$ ,  $7393\pm 3230/\text{mm}^2$ ).

Bei Betrachtung der Linsendichte in den einzelnen Schichten innerhalb der Gesamtpopulation tritt in der vorderen Linsenkapsel bei Reduktion der Epithelzellichte eine signifikante Transparenzabnahme in dieser Zone auf, ohne dass zusätzliche Unterschiede bezüglich des Geschlechtes oder der Stoffwechsellage eine Auswirkung darauf haben. Die gleiche Korrelation findet sich bei diabetischen und weiblichen Kataraktpatienten sowie bei nichtdiabetischen und weiblichen Probanden mit klinisch klarer Linse. Dies bedeutet, dass der Diabetes mellitus zu Veränderungen am Linsenkapselepithel führt und dann in Korrelation zur Transparenz der vorderen Linsenkapsel steht.

In der Gruppe der klaren Linsen konnten wir entgegen anderer Autoren [51], die eine Abnahme der Zellichte mit steigendem Alter beschreiben, diesbezüglich keine Veränderungen zeigen. Betrachtet man jedoch die beiden Subpopulationen von Diabetikern und Nichtdiabetikern separat, dann zeigen die Stoffwechselgesunden einen deutlichen Zellichteabfall. Diabetiker könnten eventuell bereits in jüngeren Lebensjahren, also zu einem Zeitpunkt vor unserer Untersuchung, eine Epithelzellschädigung erfahren haben. Ein Zellichteabfall mit steigendem Lebensalter trifft auch für das weibliche Geschlecht zu, was wir in der Literatur bestätigt finden [51].

Innerhalb der Kataraktpopulation tritt ebenfalls keine Korrelation zwischen der Epithelzellichte und steigendem Lebensalter auf, was im Gegensatz zu Erkenntnissen anderer Untersucher [60, 101, 149] steht. Andererseits zeigt sich in dieser Gruppe zwar eine statistisch nicht gesicherte, aber tendenziell auffällige Reduktion der Epithelzellichte bei Diabetikern mit steigendem Lebensalter, während Stoffwechselgesunde kaum eine Änderung erfahren. Struck et al. [166, 168] konnten in verschiedenen Studien bei an einer Katarakt leidenden Typ-II-Diabetikern keinen Abfall der Zellichte mit steigendem Lebensalter beobachten, jedoch bei Nichtdiabetikern, was genau das umgekehrte Verhältnis zu unseren Beobachtungen darstellt und mit der von uns untersuchten Patientengruppe ohne Linsentrübung korreliert. Nishi et al. [126] führten die Abnahme der Zellichte mit dem Alter auf eine niedrigere Mitoserate sowie auf degenerative Veränderungen bei Kataraktlinsen zurück.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass die beiden kataraktogenen Risikofaktoren Alter und Diabetes mellitus im Sinne der Addition mehrerer Schadensereignisse verstärkte Auswirkungen auf das Linsenkapselepithel haben. Da bei den ungetrübbten Linsen die Nichtdiabetiker einen altersabhängigen Abfall der Epithelzellichte zeigen, in diesem Maße jedoch nicht die Diabetiker, die andererseits wie oben

erwähnt aber stärkere Zunahmen in der Linsendichte mit dem Alter aufweisen, könnte eine Transparenzminderung bei Stoffwechselerkrankten vor einer Reduktion der Epithelzell-dichte nachweisbar sein.

Während in vorangegangenen Studien an der Augenklinik der MLU [166, 168] besonders in den niedrigeren Altersklassen der 40-60jährigen der Typ-II-Diabetiker mit Katarakt eine niedrigere mittlere Zelldichte bei erhöhtem morphologischen Schädigungsgrad im Vergleich zu Nichtdiabetikern nachgewiesen wurde, konnten wir zwar einen Zellverlust bei Epithelien ohne Schädigung zu solchen mit geringer oder starker Schädigung feststellen, aber keine signifikanten Unterschiede zwischen Diabetikern zu Nichtdiabetikern zeigen. Die Einteilung in die drei verschiedenen Schädigungsgrade erfolgte nur grob anhand lichtmikroskopischer Veränderungen. Der Einsatz eines Elektronenmikroskopes würde diffizilere Ergebnisse bringen und evtl. die Frage klären, ob Diabetiker im Linsenkapsel-epithel vermehrt Apoptosen zeigen. Diese Art der Zellnekrose als unmittelbares Resultat eines zelleigenen Selbstzerstörungsprozesses ist für alle diejenigen Atrophieformen typisch, die mit einem numerischen Zellverlust einhergehen. Eine solche Tendenz läßt sich aus den o.g. Studien erkennen und wurde auch bereits am Tiermodell immunhistochemisch erfasst [171]. Der Wachstumsfaktor TGF- $\beta$ , der verschiedene Zellfunktionen wie Proliferation, Differenzierung, Apoptose etc. reguliert und dessen Rezeptor u.a. auf dem Linsenepithel exprimiert ist, könnte als einer der Schlüsselmediatoren für den Zelluntergang angesehen werden [192]. So konnte an menschlichen Endothelzellen gezeigt werden, dass die Sekretion von TGF- $\beta$  durch erhöhte Glukosespiegel und Hyperosmolarität gesteigert wird und dass die Hyperglykämie positiv mit einer reduzierten Zellzahl und vermehrt auftretenden Apoptosen assoziiert ist [117]. Desweiteren wurde an Rattenlinsen nachgewiesen, dass eine TGF- $\beta$ -Exposition zu kataraktogenen Veränderungen führt und dass ältere Tiere stärkere Ausprägungen zeigen [53].

Die Frage, ob die reduzierte Epithelzell-dichte bei Diabetikern das Resultat einer Volumenzunahme der Linse ist, welche sich in einem erhöhten axialen Durchmesser densitometrisch bzw. sonographisch darstellt, können wir negieren. Wir stellten fest, dass in allen Subpopulationen keine Korrelation zwischen der Linsendicke und der mittleren Zelldichte besteht.

### 5.3.2. Kernflächeninhalt und -volumen, Zellflächeninhalt, Kern-Plasma-Relation

Die morphometrischen Veränderungen bei Diabetes mellitus und/oder Katarakt am Linsenkapsel-epithel, wie sie bereits oben für die Epithelzell-dichte diskutiert wurden, spiegeln sich auch im Kernflächeninhalt und -volumen, dem Zellflächeninhalt und der Kern-Plasma-Relation wider. Die erniedrigte Epithelzell-dichte bei getrübter Linse im Vergleich zur klaren geht mit einem kleineren Kernflächeninhalt und -volumen sowie einem größeren Zellflächeninhalt einher. Statistisch konnten wir dies nur für das letzte Merkmal beweisen. Die degenerativen Veränderungen der Epithelzellen in den Anfangsstadien der Kataraktentwicklung sind auch in tierexperimentellen Studien beschrieben worden [177]. Karim et al. [86] beobachteten bei der hinteren subkapsulären Trübung und der

Rindenkatarakt pathologische Veränderungen wie vergrößerte polymorphe Zellen und Interzellularspalten. Vakuolenbildung und Zellkernschrumpfung fanden sich bei der Kerntrübung [180]. Verglichen mit einer Sekundärkatarakt wurden bei Patienten mit altersbedingter Katarakt sowohl ein kleinerer mittlerer Zellflächeninhalt als auch ein niedrigerer Kernflächeninhalt sowie ein reduziertes mittleres Kernvolumen ermittelt [60].

Neben der reduzierten Zelldichte bei Diabetikern, die wir in der Kataraktpopulation festgestellt haben, finden sich unabhängig von der Linsentransparenz größere Kernflächeninhalte und -volumina im Gegensatz zu Nichtdiabetikern. Diese Zellkernveränderungen könnten als Anpassung an die verminderte Zelldichte oder als direkte Folge der Stoffwechselschädigung gedeutet werden [168]. Nur in der Gruppe ohne Linsentrübung war ein kleinerer Zellflächeninhalt bei Diabetikern gegenüber Stoffwechselgesunden nachweisbar. Dieses Phänomen könnte man mit einer primären Reaktion auf die erhöhte Glukosekonzentration im Kammerwasser erklären. Das osmotische Gefälle führt zu einem Flüssigkeitsausstrom aus der Zelle, die infolgedessen schrumpft. Dass von diesen Veränderungen das Zellplasma offensichtlich stärker betroffen ist, zeigt die erhöhte Kern-Plasma-Relation in dieser Subpopulation. Im Folgenden würde man mit einer gesteigerten Aufnahme von Glukose in die Zelle rechnen [57]. Dort kommt es zu einem gesteigerten Glukosemetabolismus über den Sorbitweg, dessen Akkumulation einen Anstieg des osmotischen Druckes in der Zelle bewirkt und einen konsekutiven Einstrom von Wasser und Natrium-Ionen bei verstärktem Austritt von Kalium-Ionen nach sich zieht [135]. Bettelheim et al. [9] erklären so den erhöhten Wassergehalt in ungetrübten Diabetikerlinsen. Dies können wir durch eine signifikant niedrigere Kern-Plasma-Relation bei Kataraktpatienten mit Diabetes mellitus bestätigen.

Bei getrübten Diabetikerlinsen stellten wir eine Reduktion der Kern-Plasma-Relation mit steigendem Alter fest. Signifikanzen konnten wir zwischen den Altersgruppen der 40-60jährigen und den 71-80jährigen finden. Dies führen wir auf den mitotischen Aktivitätsverlust im Alter und die diabetisch bedingte Zellquellung zurück. Statistisch gesichert ist in dieser Studie jedoch nur die Abnahme des Kernflächeninhaltes mit steigendem Lebensalter innerhalb der Gesamtpopulation. Gestützt wird unsere Interpretation durch die signifikante Zunahme des Zellflächeninhaltes mit steigendem Schädigungsgrad in der Gruppe der Diabetiker mit Katarakt.

Aufgrund der geringen Fallzahlen in den einzelnen Trübungsformen sind folgende Ergebnisse kritisch zu betrachten, so dass an dieser Stelle nur eine Deskription erfolgt. Die niedrigsten Kernflächeninhalte und -volumina bei Diabetikern beobachten wir bei vorwiegender Trübung der tiefen vorderen Rinde, wo sich der Literatur zufolge neben einer hinteren subkapsulären Linsentrübung eine Katarakt bei Zugrundeliegen der Stoffwechselerkrankung Diabetes mellitus häufiger manifestiert [36, 110, 96]. Die Trübung der vorderen und hinteren Kapsel weist innerhalb der Kataraktpopulation den höchsten Kern- und Zellflächeninhalt sowie das größte Kernvolumen bei niedrigster Kern-Plasma-Relation auf.

#### **5.4. Linsendicke**

Beim Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Linsentrübung fanden wir bezüglich der Linsendicke keine signifikanten Unterschiede. Auch das Geschlecht und die Stoffwechsellage spielen dabei keine Rolle. Sasaki et al. [150] fanden im Gegensatz zu unseren Beobachtungen, dass die Linsendicke bei Diabetikern mit klaren Linsen signifikant höher liegt als bei stoffwechselgesunden Probanden gleichen Alters. Wir konnten lediglich mit steigendem Alter in der Kataraktpopulation eine signifikante Zunahme der Linsendicke feststellen. 1976 beschrieben Niesel et al. [125] bereits eine Dickenzunahme der alternden Linse, was sie mit einer Zunahme der Rinde begründeten. Die Kernregion ändert sich im Alter bei zunehmender Dichte in ihrer Dicke nicht, der Abspaltungstreifen nimmt sogar in seinem Durchmesser ab.

#### **5.5. Nüchternblutzucker, HbA1c, Glukose im Kammerwasser**

Die Hyperglykämie ist der labormedizinische Beweis für das Vorliegen eines Diabetes mellitus. Sie äußert sich in erhöhten Werten von Nüchternblutzucker und in dem Langzeitparameter HbA1c, was zu einer Erhöhung der Glukose im Kammerwasser führt. Dies konnten wir statistisch sowohl in der Kataraktpopulation als auch in der Gruppe mit klaren Linsen beweisen, wo Diabetiker erhöhte Werte für alle drei Parameter aufweisen. Keine Signifikanz fanden wir bezüglich der Glukose im Kammerwasser bei ungetrübten Linsen.

Beim Vergleich der beiden Subpopulationen mit und ohne Katarakt fällt ein deutlich erhöhter Glukosewert im Kammerwasser bei diabetischen Kataraktpatienten auf. Auch wenn wir diese Tendenz statistisch nicht sichern konnten, kann man daraus eine potentielle Ursache in der Kataraktogenese schließen.

Wir konnten frühzeitige Veränderungen am Epithel ungetrübter Diabetikerlinsen nachweisen. So fanden wir bei steigendem HbA1c eine Abnahme des mittleren Kernflächeninhaltes und -volumens. Nichtdiabetiker dieser Subpopulation zeigen mit steigender Glukosekonzentration im Kammerwasser eine Abnahme des mittleren Zellflächeninhaltes. Bei diabetischen Kataraktpatienten korreliert der Zellflächeninhalt signifikant positiv mit den Glukosewerten im Kammerwasser. Gleichzeitig findet sich eine erniedrigte Kern-Plasma-Relation. Dass diese Veränderungen bei Diabetikern stärker ausgeprägt sind als bei Stoffwechselgesunden spricht ebenfalls für ein erhöhtes Risiko, bei Vorhandensein dieser Stoffwechselkrankheit eine Katarakt zu entwickeln. Unsere Beobachtungen werden durch Untersuchungen von Struck et al. bestätigt, wo bei Kataraktpatienten mit erhöhtem HbA1c eine signifikant niedrigere Kern-Plasma-Relation festgestellt werden konnte [168].

Zusammenhänge zwischen den Konzentrationen der einzelnen Glukoseparameter und der mittleren Epithelzellichte konnten wir nicht feststellen.

Die Interpretation der einzelnen Glukoseparameter innerhalb der verschiedenen Linsentrübungsformen muss auch an dieser Stelle aus bereits oben genannten Gründen mit Vorsicht betrachtet werden.

Dennoch finden sich gerade bei Trübungen der vorderen und hinteren Kapsel sowie der tiefen vorderen Rinde die höchsten Konzentrationen an Glukose im Kammerwasser.

Desweiteren konnten wir bei Patienten ohne Katarakt bei steigenden Konzentrationen des Nüchternblutzuckers bzw. erhöhten HbA1c-Werten einen signifikanten Anstieg im Proteingehalt des Kammerwassers feststellen. Dieses Tyndall-Phänomen spricht für die schädigenden Einflüsse eines Diabetes mellitus auf die Blut-Kammerwasserschranke ähnlich einer Entzündung.

Unsere Erkenntnisse zeigen, dass der Diabetes mellitus kataraktogene Eigenschaften besitzt. Zum Beweis eignet sich am besten die Konzentration der Kammerwasserglukose gefolgt vom Langzeitparameter HbA1c. Dahingegen ließ der Nüchternblutzucker diesbezüglich nur wenige Aussagen zu. Zu den ersten Zeichen einer schädigenden Wirkung einer Hyperglykämie zählt die gestörte Blut-Kammerwasserschranke. Während sich frühzeitige Veränderungen in einer Schrumpfung des Kernes und der gesamten Zelle äußern, kommt es im folgenden zu einer Zellschwellung, was sich in einer erniedrigten Kern-Plasma-Relation präsentiert.

Auch Harding et al. [57] beschreiben bei Diabetikern eine Erhöhung der Glukosekonzentration im Kammerwasser und einer damit verbundenen gesteigerten Aufnahme von Glukose in die Linse.

Während Xia et al. [191] ein höheres Auftreten einer Katarakt bei steigendem HbA1c nachweisen konnten, fanden Di Benedetto et al. [39] in diesem Zusammenhang eine Korrelation zwischen dem Parameter HbA1c und dem Grad der Linsentrübung.

In einer Langzeitverlaufsbeobachtung an Diabetikerlinsen durch Olbert et al. [134] wurde der Zusammenhang zwischen der Zunahme der Linsendichte und einem Diabetes mellitus beschrieben. Hier fand sich bei erhöhtem HbA1c und steigender Konzentration des Nüchternblutzuckers besonders in der Region der vorderen Kapsel und weniger in der vorderen Rinde eine Zunahme der Lichtstreuung. Auf den Linsenkern hatten beide Parameter keine Auswirkung.

## **5.6. Methodenkritik**

Unabhängig von jeder klinischen Fragestellung können verschiedene Einflussfaktoren die Aussagekraft der Ergebnisse abschwächen. Zurückblickend auf den Verlauf unserer Arbeit und mit den in dieser Zeit gewonnenen Erfahrungen finden sich einige Kritikpunkte in der Durchführung, die es zu erwähnen und nach Möglichkeit in Zukunft zu verbessern gilt.

Erste Probleme können bei mangelnder Kooperationsfähigkeit des Patienten auftreten, der z.B. aufgrund einer zu starken Linsentrübung nicht mehr in der Lage ist, den in der Scheimpflugkamera befindlichen Fixationspunkt korrekt zu fixieren. Fällt dann das Licht diagonal ein, so kann es zur Reflexion auf der Hinterkapsel kommen und angrenzende Rindenbereiche überbelichtet werden [184]. Solche Effekte lassen sich nur schwer identifizieren und bedürfen eines geübten Untersuchers.

Bei der Interpretation der Trübungswerte für die hinteren Linsenbereiche ist der Einfluß der Pupillenweite von Wichtigkeit. Wir haben, wie es von Cheeks et al. [21] angegeben wurde, eine minimale Mydriasis von 6 mm gefordert. Wie sich herausstellte, ist dieser Durchmesser in vielen

Fällen zu gering, was sich in einer Abschattung bes. im Bereich der hinteren Rinde und Kapsel äußerte. Mit zunehmendem Alter der Patienten nimmt die Linsendicke zu und entsprechend weit muß die Pupille sein, um hintere Linsenbereiche beurteilen zu können. Egner ermittelte am Modellauge, wie groß die Pupillenöffnung sein muß, um den hinteren Pol der Linse ohne Abschattung abbilden zu können. Somit konnte er zeigen, dass bei einer Linsendicke von 6 mm, wie man sie etwa im Alter von 70 Jahren antrifft, die Pupille einen optimalen Durchmesser von 10,0 mm haben sollte [42]. Von Vorteil sind in einem solchen Fall Kameras mit Scheimpflugprinzip, die eine elektronische Aufzeichnung des Bildes mit nachfolgender digitaler Verarbeitung besitzen. Fehlerhafte Fotografien können somit gleich identifiziert und die Linse erneut dokumentiert werden.

Nicht nur bei der bildanalytischen Auswertung sondern auch bereits bei der Datenerhebung sind die schon oben erwähnte Erfahrung sowie die Anzahl derjenigen, die den Patienten untersuchen, von Bedeutung. Bei der Einteilung der Patienten in solche mit und ohne Katarakt haben wir auf die Dokumentationsbögen der präoperativen Routineuntersuchungen an der Spaltlampe zurückgegriffen, die von allen Ärzten der Augenklinik durchgeführt wurden. Dadurch erhöht sich der subjektive Fehler.

## **6. Zusammenfassung und Schlußfolgerung**

Die vorliegende klinisch prospektive Beobachtungsstudie sollte weitere Zusammenhänge zwischen der Stoffwechselerkrankung Diabetes mellitus und verschiedenen Linsenveränderungen vor dem Auftreten bzw. bei einer Katarakt aufdecken.

Es wurden die Linsen von 179 Patienten, denen diese entweder aufgrund einer Katarakt oder im Rahmen einer Vitrektomie entfernt wurden, untersucht. Das Gesamtkollektiv umfaßt die Subpopulationen „mit“ (n = 156) und „ohne“ Katarakt (n = 23) und ist je in Diabetiker und Nichtdiabetiker unterteilt. Zum Vergleich der beiden Gruppen mit und ohne Linsentrübung suchten wir innerhalb der Kataraktpopulation geeignete Partner, die denen mit weitgehend klarer Linse in Alter, Geschlecht und Stoffwechsellage am besten entsprachen. Das Alter der Patienten liegt zwischen 40 und 93 Jahren.

Nach Prüfung von Ein- und Ausschlußkriterien sowie einer schriftlichen Einverständniserklärung der Patienten folgten die präoperativen Untersuchungen. Zuerst wurde die Visusbestimmung vorgenommen. Daran schloß sich eine spaltlampenmikroskopische Untersuchung mit indirekter Ophthalmoskopie zur Beurteilung des vorderen Augenabschnittes und des Augenhintergrundes sowie zur klinischen Erfassung einer Katarakt. Zusätzlich wurden Störungen in der Blut-Kammerwasser-Barriere durch die Laser-Flare-Tyndallometrie erfaßt und die Linsendicke sonographisch bestimmt. Zuletzt wurden die Linsen in maximaler Mydriasis mit der Scheimpflugkamera fotografiert und die Negative am Mikrodensitometer ausgewertet. Dieses System ermöglicht eine objektive und reproduzierbare Messung sowie Dokumentation der Linsentransparenz mit der exakten Lokalisation, Ausdehnung und „Dichte“ der Trübung. Somit erfolgte einerseits die densitometrische Messung der 10 definierten Linsenschichten und andererseits die Einordnung in 12 Kataraktformen (s. Tab. 18)

<b>Linsenschicht</b>	1	vordere Linsenkapsel	6	vorderer Kern
	2	Abspaltungstreifen	7	hinterer Kern
	3	oberflächliche vordere Rinde	8	hintere supranukleäre Schicht
	4	tiefe vordere Rinde	9	hintere Rinde
	5	vordere supranukleäre Schicht	10	hintere Kapsel
<b>Kataraktform</b>	1	Kerntrübung	5c	Cataracta coronaria
	2	Trübung Kern + hintere Kapsel	5d	Trübung tiefe vordere Rinde
	3	Trübung Kern, vordere + hintere Kapsel	5e	Trübung vordere + hintere Rinde
	4	Trübung Kern + vordere Rinde	6	Trübung hintere Kapsel
	5a	Wasserspaltens- und Speichenkatarakt	7	Trübung vordere + hintere Kapsel
	5b	Keiltrübung	8	totale Linsentrübung

Tab. 18: Linsenschichten und Kataraktformen

Desweiteren bestimmten wir präoperativ bei allen Patienten die Laborparameter HbA1c und den Nüchternblutzucker am Tag der Operation. Intraoperativ gewannen wir bei Eröffnung der vorderen Augenkammer bis zu 100 µl Kammerwasser, welches auf seinen Glukosegehalt hin untersucht wurde. Durch kreisförmige Kapsulorhexis erhielten wir das im Durchmesser 4-5 mm große zentrale Fragment der vorderen Linsenkapsel. Dieses wurde zunächst fixiert und später zur lichtmikroskopischen Untersuchung aufbereitet. Zur morphometrischen Beurteilung färbten wir die Fragmente nach der Methode mit HE. Wir bestimmten die Zelldichte/mm<sup>2</sup>, den Kernflächeninhalt (µm<sup>2</sup>), das Kernvolumen (µm<sup>3</sup>), den Zellflächeninhalt (µm<sup>2</sup>) sowie die Kern-Plasma-Relation. Zusätzlich wurde die Schädigung der Linsenepithelien in die Grade I-III eingeteilt (I=keine, II=geringe, III=starke Schädigung).

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Statistikprogrammes SPSS 10.0.

Aufgrund der kleinen Fallzahlen konnten wir bezüglich der Linsentrübungsform nur deskriptive und statistisch nicht gesicherte Aussagen machen. Dennoch fällt auf, dass Diabetiker eine prozentual häufigere Trübung der tiefen vorderen Rinde aufweisen. Zusätzlich beobachteten wir bei Diabetikern gegenüber Nichtdiabetikern eine geringere Epithelzellichte mit der größten Differenz bei einer Trübung der tiefen vorderen Rinde. Dort finden sich auch die niedrigsten Kernflächeninhalte und -volumina. Desweiteren traten bei Trübungen der vorderen und hinteren Kapsel sowie der tiefen vorderen Rinde die höchsten Konzentrationen an Glukose im Kammerwasser auf.

Frauen weisen in allen Linsenschichten eine höhere mittlere Dichte auf als Männer, signifikant für den vorderen Abspaltungstreifen sowie die oberflächliche und tiefe vordere Rinde. Dies könnte darauf hinweisen, dass Frauen eine größere Tendenz zu einem Verlust der Linsentransparenz haben, und u.a. auf den postmenopausalen Östrogenmangel zurückzuführen sein.

Bezüglich der Veränderungen mit steigendem Lebensalter fanden wir, dass im Bereich des Abspaltungstreifens keine Dichtezunahme im Alter in allen Subpopulationen auftritt. Damit konnten wir ein alt bekanntes Phänomen bestätigen. Innerhalb der Kataraktpopulation zeigen Diabetiker im

Gegensatz zu Nichtdiabetikern sowohl in der tiefen vorderen Rinde als auch im vorderen Kern eine verstärkte Dichtezunahme mit steigendem Alter. Dies weist neben altersbedingten Veränderungen auf den zusätzlichen Risikofaktor Diabetes bei der Ausbildung einer Katarakt hin.

Mit steigender Diabetesdauer nimmt in der Kataraktpopulation die Linsendichte im vorderen und hinteren Kern ab, was wir mit einer erhöhten Lichtstreuung in den vor dem Kern gelegenen Schichten und damit mit einer Abnahme in der Quantität erklären. In der gleichen Population fanden wir heraus, dass die vordere Linsenkapsel und der Abspaltungsstreifen unabhängig von der Stoffwechsellage sind, wohingegen die Kernregion (Zonen 5-8) und die hintere Rinde bei Stoffwechselgesunden signifikant erhöhte Dichtewerte aufweist. Daraus schließen wir, dass diabetische Veränderungen in diesen Linsenbereichen geringer nachzuweisen sind.

Die morphometrischen Untersuchungen am Linsenkapselepithel brachten neue und festigten bekannte Zusammenhänge zwischen einem Diabetes und Veränderungen bei der Kataraktentwicklung. So fanden wir neben einer verminderten Epithelzelldichte/mm<sup>2</sup> kleinere Kernflächeninhalte und -volumina sowie größere Zellflächeninhalte bei Kataraktlinsen im Vergleich zu ungetrübten Linsen. Die Epithelzelldichte in der Gruppe ohne Katarakt unterscheidet sich bei Diabetikern kaum von derjenigen der Stoffwechselgesunden. Innerhalb der Kataraktpopulation haben Nichtdiabetiker eine höhere Epithelzelldichte, jedoch ohne signifikanten Unterschied. Unsere Beobachtungen lassen vermuten, dass die gravierendsten Auswirkungen der Stoffwechselerkrankung auf die Epithelzelldichte zu einem späteren Zeitpunkt als zu dem von uns untersuchten stattfinden, dass aber das Linsenkapselepithel dennoch stärkeren Veränderungen bei Diabetikern als bei Nichtdiabetikern unterworfen ist. Unabhängig von der Linsentransparenz finden sich bei Diabetikern größere Kernflächeninhalte und -volumina im Vergleich zu Nichtdiabetikern. Diese Zellkernveränderungen können als Anpassung an die verminderte Zelldichte oder als direkte Folge der Stoffwechselschädigung gedeutet werden.

Ungetrübte Diabetikerlinsen weisen gegenüber ungetrübten Linsen von Stoffwechselgesunden einen kleineren Zellflächeninhalt auf, was wir auf primäre zelluläre Veränderungen bei steigender Glukosekonzentration im Kammerwasser zurückführen. Dass davon das Plasma stärker betroffen ist als der Kern, zeigt die erhöhte Kern-Plasma-Relation in dieser Subpopulation.

In der vorderen Linsenkapsel tritt bei Reduktion der Epithelzelldichte ein Transparenzverlust dieser Zone auf. Diese Korrelation findet sich bei diabetischen Kataraktpatienten sowie bei Stoffwechselgesunden mit klarer Linse und deutet darauf hin, dass ein Diabetes zu Veränderungen am Linsenkapselepithel führt.

Getrübte Diabetikerlinsen weisen eine reduzierte Kern-Plasma-Relation mit steigendem Alter auf. Dies führen wir auf den mitotischen Aktivitätsverlust im Alter und die diabetisch bedingte Zellquellung zurück.

Während wir mit steigendem Alter eine Zunahme im axialen Durchmesser der Linse zeigen konnten, was mit dem appositionellen Wachstum zusammenhängt, fanden wir keinerlei Korrelation zwischen

der Linsendicke und der Epithelzellichte. Damit konnten wir beweisen, dass die reduzierte Epithelzellichte bei Diabetikern kein Resultat einer Volumenzunahme der Linse darstellt.

Diese o.g. morphometrischen Veränderungen bei Diabetes mellitus werden bei zusätzlicher Betrachtung der dabei erhöhten Glukosekonzentrationen in Blut und Kammerwasser sowie des Langzeitparameters HbA1c bekräftigt. Gerade damit konnten wir frühzeitige Veränderungen bei noch ungetrübten Diabetikerlinsen am Linsenepithel nachweisen. So nahmen mittlere Kernflächeninhalt und -volumen bei steigenden HbA1c-Konzentrationen ab. Während bei Stoffwechselgesunden ohne Linsentrübung eine Abnahme des mittleren Zellflächeninhaltes bei steigender Glukosekonzentration im Kammerwasser zu sehen war, nahm dieses Kriterium in der Gruppe der diabetischen Kataraktpatienten zu, einhergehend mit einer erniedrigten Kern-Plasma-Relation. Schädigende Einflüsse des Diabetes machen sich auch an der Blut-Kammerwasserschranke bemerkbar. So wiesen Patienten ohne Katarakt bei erhöhten Konzentrationen an NBZ bzw. HbA1c ein verstärktes Tyndall-Phänomen auf.

Unsere Erkenntnisse zeigen, dass der Diabetes mellitus kataraktogene Eigenschaften besitzt. Als Beleg hierfür eignet sich am besten die Konzentration der Kammerwasserglukose gefolgt vom Langzeitparameter HbA1c. Dahingegen ließ der Nüchternblutzucker diesbezüglich nur wenige Aussagen zu. Zu den ersten Zeichen einer schädigenden Wirkung einer Hyperglykämie zählt die gestörte Blut-Kammerwasserschranke. Während sich frühzeitige Veränderungen des Linsenepithels in einer Schrumpfung des Kernes und der gesamten Zelle äußern, kommt es im folgenden zu einer Zellschwellung, was sich in einer erniedrigten Kern-Plasma-Relation äußert.

Für die Zukunft sind zur weiteren Klärung präkataraktogener Einflüsse des Diabetes mellitus fortführende Studien notwendig. Zusammen mit der Scheimpflugfotografie und der mikrodensitometrischen Datenanalyse eignet sich der Langzeitparameter HbA1c sehr gut für Verlaufsbeobachtungen an noch ungetrübten Diabetikerlinsen. Wünschenswert sind multizentrische prospektive Studien, um ein Bild der Gesamtpopulation zu bekommen.

Die eigene Studie zeigt erneut, dass gerade die Prävention der Wohlstandserkrankung und eine optimale Einstellung des Diabetes mellitus durch suffiziente Medikamente positive Auswirkungen auf Linsenveränderungen haben.

## 7. Literaturverzeichnis

1. AREDS Research Group: The age-related eye disease study (AREDS) system for classifying cataracts from photographs: AREDS report no.4. *Am J Ophthalmol* 131 (2001) 167-75
2. Augusteyn RC, Murnane L, Nicola A, et al.: Chaperone activity in the lens. *Clin Exp Optom* 85 (2) (2002) 83-90
3. Balasubramanian D, Bansal AK, Basti S, et al.: The Biology of cataract. *Curr Ophthalmol* 41 (4) (1993) 153-71
4. Banditelli S, Boldrini E, Vilaro PG, et al.: A new approach against sugar cataract through aldose reductase inhibitors. *Exp Eye Res* 69 (5) (1999) 533-8
5. Bassnett W: The fate of the Golgi apparatus and the endoplasmic reticulum during lens fiber cell differentiation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 36 (1995) 1793-1803
6. Baum U, Blum M, Strobel J : Vergleich der Vorderkammertiefenmessung mittels Ultraschall und Scheimpflug-Fotografie. In: Duncker G (Hrsg.), 12. Kongress der DGH, Springer, Berlin, Heidelberg, 1998, S. 472-78
7. Benedek G: Why the lens is transparent. *Nature* 302 (1983) 383-384
8. Bermbach G, Mayer U, Naumann GOH: Human lens epithelial cells in tissue culture. *Exp Eye Res* 52 (1991) 113-119
9. Bettelheim FA, Li L, Zeng FF: Do changes in the hydration of the diabetic human lens precede cataract formation? *Res Commun Pathol Pharmacol* 102 (1) (1998) 3-14
10. Beyer-Mears A, Diecke FP, Mistry K, et al.: Effect of pyruvate on lens myo-inositol transport and polyol formation in diabetic cataract. *Pharmacology* 55 (2) (1997) 78-86
11. Birge SJ: The use of estrogen in older women. *Clin Geriatr Med* 19 (3) (2003) 617-27
12. Bleckmann H, Khodadadyan C, Schnoy N: Licht- und Elektronenmikroskopie der humanen, anterioren Kataraktkapsel. *Fortschr Ophthalmol* 86 (1989) 556-560
13. Bloemendal H, Piatigorsky J, Spector A: Recommendations for crystallin nomenclature. *Exp Eye Res* 48 (1989) 465-466
14. Bours J, Hockwin O: Biochemistry of the ageing rat lens. II. Isoelectric focusing of water-soluble crystallins. *Ophthalmic Res* 15 (5) (1983) 234-39
15. Bron AJ, Vrensen GF, Koretz J, et al.: The ageing lens. *Ophthalmologica* 214 (1) (2000) 86-104
16. Brown NAP, Bron AJ, Ayliffe W, et al.: The objective assessment of cataract. *Eye* 1 (1987) 234-46
17. Brown L, Rimm EB, Seddon JM, et al.: A prospective study of carotenoid intake and risk of cataract extraction in US men. *Am J Clin Nutr* 70 (4) (1999) 517-24
18. Brown N: Slit image photography. *Trans Ophthalmol Soc UK* 89 (1969) 397-408

19. Buddecke E: Grundriss der Biochemie, 7. Aufl., de Gruyter, Berlin, New York, 1985, S. 89-91; 446-451
20. Burk A, Burk R: Checkliste Augenheilkunde, 2. Aufl., Georg Thieme, Stuttgart, New York, 1999, S. 238
21. Cheeks LT, Summerer RW, Green K: Optimal pupil diameter for Scheimpflug slit image photography of the lens in man. *Ophthalmic Res* 24 (1) (1992) 15-19
22. Chen T, Laser H, Sartorius S, et al.: Reader's variability in the densitometric evaluation of SL 45 lens photographs. *Lens Res* 5 (1988) 55-64
23. Cheng AC, Pang CP, Leung AT, et al.: The association between cigarette smoking and ocular diseases. *Hong Kong Med J* 6 (2) (2000) 195-202
24. Choun-Ki J, Eunjoo HL, Jong-Chan K, et al.: Degeneration and transdifferentiation of human lens epithelial cells in nuclear and anterior polar cataracts. *J Cataract Refract Surg* 25 (1999) 652-58
25. Christen WG, Glynn RJ, Ajani UA, et al.: Smoking cessation and risk of age-related cataract in men. *JAMA* 284 (6) (2000) 713-16
26. Chylack LT, Leske MC, McCarthy D, et al.: Lens opacities classification System II (LOCS II). *Arch Ophthalmol* 107 (1989) 991-97
27. Chylack LT, Wolfe JK, Singer DM, et al.: The lens opacities classification System III. *Arch Ophthalmol* 111 (1993) 831-36
28. Chylack LT, Wolfe JK, Friend J, et al.: Quantitating cataract and nuclear brunescence, the Harvard and LOCS systems. *Optom Vis Sci* 70 (11) (1993 b) 886-95
29. Chylack LT, Brown NP, Bron A, et al.: The Roche European American Cataract Trial (REACT): a randomized clinical trial to investigate the efficacy of an oral antioxidant micro-nutrient mixture to slow progression of age-related cataract. *Ophthalm Epidemiol* 9 (2002) 49-80
30. Collin JF, Augustin AJ: Augenheilkunde, X. Aufl., Springer, Berlin, Heidelberg, New York (usw.), 1997, S. 835-877
31. Cumming RG, Mitchell P: Alcohol, smoking, and cataracts: the Blue Mountain Eye Study. *Arch Ophthalmol* 115 (10) (1997) 1296-303
32. Cumming RG, Mitchell P, Leeder SR: Use of inhaled corticosteroids and the risk of cataracts. *N Engl J Med* 337 (1) (1997b) 8-14
33. Cumming RG, Mitchell P, Smith W: Diet and Cataract. The Blue Mountain Eye Study. *Ophthalmology* 1 (2000) 450-456
34. Cumming RG, Mitchell P, Lim R: Iris color and cataract: the Blue Mountain Eye Study. *Am J Ophthalmol* 130 (2) (2000b) 237-8
35. Cumming RG, Mitchell P, Smith W: Dietary sodium intake and cataract: the Blue Mountain Eye Study. *Am J Epidemiol* 151 (6) (2000c) 624-6

36. Delcourt C, Cristol JP, Tessier F, et al.: Risk factors for cortical, nuclear, and posterior subcapsular cataracts: the POLA study. *Pathologies Oculaires Liees a l'Age. Am J Epidemiol* 151 (5) (2000) 497-504
37. Delcourt C, Carriere I, Ponton-Sanchez A, et al.: Light exposure and the risk of cortical, nuclear, and posterior subcapsular cataracts: The Pathologies Oculaires Liees a l'Age (POLA) study. *Arch Ophthalmol* 118 (3) (2000b) 385-92
38. Derham BK, Harding JJ: Alpha-crystallin as a molecular chaperone. *Prog Retin Eye Res* 18 (4) (1999) 463-509
39. Di Benedetto A, Aragona P, Romano G, et al.: Age and metabolic control influence lens opacity in type I, insulin-dependent diabetic patients. *J Diabetes Complications* 13 (3) (1999) 159-62
40. Donma O, Yorulmaz E, Pekel H et al. : Blood and lens lipid peroxidation and antioxidant status in normal individuals, senile and diabetic cataractous patients. *Curr Eye Res* 25 (1) (2002) 9-16
41. Eckerskorn U, Kokkas K, Hockwin O, et al.: Physiologic changes of lens transparency during ageing: a Scheimpflug photography study. *Dev Ophthalmol* 17 (1989) 72-74
42. Egner P: Entwicklung eines elektronischen Scheimpflugsystems zur Untersuchung der Linsentrübung. Dissertationsschrift, Ludwig-Maximilians-Universität München, 1998,S.52-53
43. Fagerholm PP, Philipson BT: Human lens epithelium in normal and cataractous lenses. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 21 (3) (1981) 408-414
44. Fink H, Hockwin O: Kohlenhydratstoffwechsel der Linse in Abhängigkeit vom Lebensalter. *Graefe's Arch Klin Exp Ophthalmol* 191 (1974) 177-95
45. François J, Hollwich F: *Augenheilkunde in Klinik und Praxis*, Band 2, X. Aufl., Georg Thieme, Stuttgart, New York, 1981, S. 3.2-94
46. Gale CR, Hall NF, Phillips DI, et al.: Plasma antioxidant vitamins and carotenoids and age-related cataract. *Ophthalmology* 108 (11) (2001) 1992-98
47. Giblin FJ: Glutathione: a vital lens antioxidant. *J Ocul Pharmacol Ther* 16 (2) (2000) 121-35
48. Golm W, Gutmacher E, Martin K: *Wissensspeicher Formeln und Werte*. 5. Aufl., Volk & Wissen, Berlin, 1991, S. 55
49. Goodrich ME, Cumming RG, Mitchell P, et al.: Plasma fibrinogen and other cardiovascular disease risk factors and cataract. *Ophthalmic Epidemiol* 6 (4) (1999) 279-90
50. Grehn F, Leydhecker W: *Augenheilkunde*, 26. Aufl., Springer, Berlin, Heidelberg, New York (usw.), 1995, S. 115-130
51. Guggenmoos-Holzmann I, Engel B, Henke V, et al.: Cell density of human lens epithelium in women higher than in men. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 30 (2) (1989) 330-331
52. Hales AM, Chamberlain CG, Murphy CR, et al.: Estrogen protects lenses against cataract induced by transforming growth factor-beta (TGFbeta). *J Exp Med* 185 (2) (1997) 273-80
53. Hales AM, Chamberlain CG, McAvoy JW: Susceptibility of TGFbeta2-induced cataract increases with aging in the rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41 (11) (2000) 3544-51

54. Hammer U: Rasterelektronenmikroskopische und röntgenspektrometrische Untersuchungen des vorderen zentralen Linseneithels bei Patienten mit alterskorrelierter Katarakt unter besonderer Berücksichtigung des Einflusses des Nicht-Insulin-abhängigen Diabetes mellitus. Dissertationsschrift, Universität Halle/Wittenberg, 1998
55. Hammond BR, Wooten BR, Nanez JE, et al.: Smoking and lens optical density. *Ophthalmic Physiol Opt* 19 (4) (1999) 300-5
56. Hammond BR, Nanez JE, Fair C, et al.: Iris color and age-related changes in lens optical density. *Ophthalmic Physiol Opt* 20 (5) (2000) 381-6
57. Harding JJ, Hassett P, Rixon KC, et al.: Sugars including erythronic and threonic acids in human aqueous humour. *Curr Eye Res* 19 (2) (1999) 131-36
58. Harding JJ: Can cataract be prevented? *Eye* 13 (1999b) 454-456
59. Hartmann M, Aust W: Untersuchungen der Linsendicke an Fragmenten der zentralen vorderen Linsenkapsel kataraktöser Linse. *X, X*, 46-51
60. Haß C, Kohlmann H, Lommatzsch PK: Morphologische Veränderungen des Linseneithels bei Patienten mit altersbedingter Katarakt, Strahlen- und Steroidkatarakt und Katarakt nach Contusio bulbi. *Ophthalmologie* 92 (1995) 741-44
61. Herman WH, Teutsch SM, Sepe SJ, et al.: An approach to the prevention of blindness in diabetes. *Diabetes Care* 6 (6) (1983) 608-13
62. Hiller R, Sperduto RD, Podgor MJ, et al.: Cigarette smoking and the risk of development of lens opacities. The Framingham Studies. *Arch Ophthalmol* 115 (9) (1997) 1113-8
63. Hiller R, Podgor MJ, Sperduto RD, et al.: A longitudinal study of body mass index and lens opacities. The Framingham Studies. *Ophthalmology* 105 (7) (1998) 1244-50
64. Hockwin O, Dragomirescu V, Koch HR, et al.: Verlaufsdokumentation von Linsenveränderungen mit drehbarer Spaltphotographie nach dem Scheimpflugprinzip. *Ber Dtsch Ophthalmol Ges* 76 (1979) 827
65. Hockwin O, Dragomirescu V, Laser H: Measurements of lens transparency or its disturbances by densitometric image analysis of Scheimpflug photographs. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 219 (1982) 255-62
66. Hockwin O: Gibt es eine medikamentöse Behandlung des grauen Stars? *Fortschr Med* 29 (1982b) 1355-1359
67. Hockwin O, Weigelin E, Baur M, et al.: Kontrollierte klinische Studie über die Wirksamkeit von Phakan als Anti-Kataraktmedikament. *Fortschr Ophthalmol* 79 (1982c) 179-183
68. Hockwin O, Lermann S, Laser H, et al.: Image analysis of Scheimpflug photos of the lens by multiple linear mikrodensitometry. *Lens Res* 2(4) (1985) 337-50
69. Hockwin O, Eckerskorn U, Chen TT, et al.: Die Bedeutung kataraktepidemiologischer Studien als Beitrag zur Erkennung kataraktogener Risikofaktoren. *Fortschr Ophthalmol* 84 (1987) 158-61
70. Hockwin O, Wegener A: Syn- and Cocataractogenesis. *Concepts Toxicol* 4 (1987b) 241-49

71. Hockwin O, Laser H, Kapper K: Image analysis of Scheimpflug negatives. *Ophthalmic Res* 20 (1988) 99-105
72. Hockwin O: Physiologisches Altern demonstriert am Beispiel der Augenlinse. *Gerontopsychologie und -psychiatrie*. 2 (1989) 240-247
73. Hockwin O: Die Scheimpflug-Photographie der Linse. *Fortschr Ophthalmol* 86 (1989b) 304-11
74. Hockwin O, Schmitt C: Stellenwert der Antikataraktika. *Fortschr Ophthalmol* 87 (1990) 9-13
75. Hockwin O, Kojima M, Czubyko F, et al.: Cholesterinsynthesehemmung und Katarakt. *Fortschr Ophthalmol* 88 (1991) 393-95
76. Hockwin O, Sasaki K: Diabetes, Sex and Cataract. *Dev Ophthalmol* 26 (1994) 11-13
77. Hockwin O: Cataract classification. *Doc Ophthalmol* 88 (1995) 263-75
78. Hockwin O: Multifactorial pathogenesis of senile cataract. *Nova Acta Leopoldina* 299 (1997) 37-44
79. Hockwin O, Kojima M, Sakamoto Y, et al.: UV damage to the eye lens: further results from animal model studies: a review. *J Epidemiol* 9 (6) (1999) 39-47
80. Ismail RM, Otto KJ: Der Gehalt an freien Kohlenhydraten in Rinde und Kern von Rinderlinsen in Abhängigkeit vom Alter. *Graefe's Arch Klin Exp Ophthalmol* 203 (1977) 21-30
81. Jacob TJ: The relationship between cataract, cell swelling and volume regulation. *Prog Retin Eye Res* 18 (2) (1999) 223-33
82. Jaffe N, Horwitz J: *Lens and cataract*, 2. Aufl., Gower Medical Publishing, New York, London, 1992, S. 1.2-8.14
83. Jobling AI, Augusteyn RC: What causes steroid cataracts? A review of steroid-induced posterior subcapsular cataracts. *Clin Exp Optom* 85 (2) (2002) 61-75
84. Junqueira LC, Carneiro J: *Histologie*. 3. Aufl., Springer, Berlin, Heidelberg, New York, usw., 1991, S. 5-22
85. Kador PF, Lee JW, Fujisawa S, et al.: Relative importance of aldose reductase versus nonenzymatic glycosylation on sugar cataract formation in diabetic rats. *J Ocul Pharmacol Ther* 16 (2) (2000) 149-60
86. Karim AKA, Jacob TJC, Thompson GM: The human anterior lens capsule: cell density, morphology and mitotic index in normal and cataractous lenses. *Exp Eye Res* 45 (6) (1987) 865-874
87. Kashiwagi A, Asahina T, Nishio Y, et al.: Glycation, oxidative stress, and scavenger activity. Glucose metabolism and radical scavenger dysfunction in endothelial cells. *Diabetes* 45 (1996)
88. Katoh N, Jonasson F, Sasaki H, et al.: Cortical lens opacification in Iceland. Risk factor analysis – Reykjavik Eye Study. *Acta Ophthalmol Scand* 79 (2) (2001) 154-59
89. Kilic F, Bhardwaj R, Trevithick JR: Modelling cortical cataractogenesis XVIII. In vitro diabetic cataract reduction by venoruton. *Acta Ophthalmol Scand* 74 (1996) 372-78

90. Kinsey VE, Hightower KR: Studies on the crystalline lens. XXV. An analysis of the dependence of the components of the potential on sodium – potassium fluxes based on the pump – leak model. *Exp Eye Res* 26 (2) (1978) 157-64
91. Klauß V: Vision 2020 “Our mission is to eliminate the main causes of blindness in order to give all people in the world, particularly the millions of needlessly blind, the right to sight”. *Z prkt Augenheilkd* 21 (2000) 575-580
92. Klein BE, Klein R, Ritter LL: Is there evidence of an estrogen effect on age-related lens opacities? The Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 112 (1) (1994) 85-91
93. Klein BE, Cruickshanks KJ, Klein R: Leisure time, sunlight exposure and cataracts. *Doc Ophthalmol* 88 (3-4) (1994b) 295-305
94. Klein BE, Klein R, Jensen SC, et al.: Hypertension and lens opacities from the Beaver Dam Eye Study. *Am J Ophthalmol* 119 (5) (1995) 640-6
95. Klein BE, Klein R, Moss SE: Correlates of lens thickness: the Beaver Dam Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 39 (8) (1998) 1507-10
96. Klein BE, Klein R, Lee KE : Diabetes, cardiovascular disease, selected cardiovascular disease risk factors, and the 5-year incidence of age related cataract and progression of lens opacities : the Beaver Dam Eye Study. *Am J Ophthalmol* 126 (6) (1998b) 782-90
97. Klein BE, Klein RE, Lee KE: Incident cataract after a five-year interval and lifestyle factors: the Beaver Dam eye study. *Ophthalmic Epidemiol* 6 (4) (1999) 247-55
98. Klein BE, Klein R, Lee KE, et al.: Measures of obesity and age-related eye diseases. *Ophthalmic Epidemiol* 8 (4) (2001) 251-62
99. Kojima M, Shui YB, Murano H, et al.: Low vitamin E level as a subliminal risk factor in a rat model of prednisolone-induced cataract. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 43 (4) (2002) 1116-20
100. Kokkas K: Linsendensitometrie einer Normalpopulation als Klassifizierungskriterium in katarakt-epidemiologischen Fall-Kontroll-Studien. Dissertationsschrift, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, 1989, S. 12-13
101. Konofsky K, Naumann GOH, Guggenmoos-Holzmann I: Cell density and sex chromatin in lens epithelium of human cataracts. Quantitative studies in flat preparation. *Ophthalmol* 94 (7) (1987) 875-80
102. Kottler U.B., Dick H.B., Augustin A.J.: Ist die Katarakt vermeidbar? *Ophthalmol* 3 (2003) 190-196
103. Kreutzig T: *Biochemie*, 9. Aufl., Fischer, Lübeck, Stuttgart, Jena, usw., 1997, S. 17-20
104. Kubo E, Maekawa K, Tanimoto T, et al.: Biochemical and morphological changes during development of sugar cataract in Otsuka Long-Evans Tokushima fatty (OLETF) rat. *Exp Eye Res* 73 (3) (2001) 375-81
105. Laser H, Hannen K, Wienert J, et al.: A new method for an objective classification of lens opacities. *Dev Ophthalmol* 17 (1989) 145-51
106. Laser H, Berndt W, Leyendecker M, et al.: Comparison between Topcon SL-45 and SL-45B with different correction methods for factors influencing Scheimpflug examination. *Ophthalmic Res* 22 (1) (1990) 9-17

107. Lee AY, Chung SS: Contributions of polyol pathway to oxidative stress in diabetic cataract. *FASEB J* 13 (1) (1999) 23-30
108. Leske MC, Chylack LT, He Q, et al.: Risk factors for nuclear opalescence in a longitudinal study. LSC Group. Longitudinal Study of Cataract. *Am J Epidemiol* 147 (1) (1998) 36-41
109. Leske MC, Chylack LT, He Q, et al.: Antioxidant vitamins and nuclear opacities: the longitudinal study of cataract. *Ophthalmology* 105 (5) (1998b) 831-6
110. Leske MC, Wu SY, Hennis A, et al.: Diabetes, hypertension, and central obesity as cataract risk factors in a black population. The Barbados Eye Study. *Ophthalmology* 106 (1) (1999) 35-41
111. Lou MF, Dickerson JE Jr, Tung WH, et al.: Correlation of nuclear color and opalescence with protein S-thiolation in human lenses. *Exp Eye Res* 68 (5) (1999) 547-52
112. Lou MF: Thiol regulation in the lens. *J Ocul Pharmacol Ther* 16 (2) (2000) 137-48
113. March WF, Ochsner K, Horna J: Intraocular lens glucose sensor. *Diabetes Technol Ther* 2(1) (2000) 27-30
114. Mares-Perlman JA, Lyle BJ, Klein R, et al.: Vitamin supplement use and incident cataracts in a population-based study. *Arch Ophthalmol* 118 (11) (2001) 1556-63
115. McCarty CA, Mukesh BN, Fu CL, et al.: The epidemiology of cataract in Australia. *Am J Ophthalmol* 128 (4) (1999) 446-65
116. McCarty CA: Cataract in the 21<sup>st</sup> Century: lessons from previous epidemiological research. *Clin Exp Optom* 85 (2) (2002) 91-6
117. McGinn S, Poronnik P, King M, et al.: High glucose and endothelial cell growth: novel effects independent of autocrine TGF-beta 1 and hyperosmolarity. *Am J Physiol Cell Physiol* 284 (6) (2003) 1374-86
118. Miglior S, Marighi PE, Musicco M, et al.: Risk factors for cortical, nuclear, posterior sub-capsular and mixed cataract: a case-control study. *Ophthalmic Epidemiol* 1 (2) (1994) 93-105
119. Möller DE, Huebscher HJ, Stümpel P, et al.: Scheimpflug-Technik – mehr als Linsendiagnostik. In: Duncker G et al. (Hrsg.) 12. Kongress der DGH, Springer, Berlin, Heidelberg, 1998, S. 490-2
120. Müller-Breitenkamp U, Hockwin O: Scheimpflug photography in clinical ophthalmology. A review. *Ophthalmic Res* 24 (1992) 47-54
121. Naumann GOH: Pathologie des Auges I, 2. Aufl., Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1997, S. 38-44
122. Naumann GOH: Pathologie des Auges II, 2. Aufl., Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1997, S. 845-954
123. Nichols BD, Probst LE: Cataract in systemic diseases and syndromes. *Current Opinion in Ophthalmology* 4 (1993) 22-28
124. Niesel P: Spaltlampenphotographie der Linse für Messzwecke. *Ophthalmologica* 152 (1966) 387-95

125. Niesel P, Krauchi H, Bachmann E: The disjunction zone in the slit-image-photograph of the human aging lens. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 199 (1) (1976) 11-20
126. Nishi O, Saitho J, Hitani H: Morphometry of lens epithelial cells of human cataracts. *Eur J Implant Ref Surg* 3 (1991) 245-48
127. Nishimoto U, Uga S, Miyata M, et al. : Morphological study of the cataractous lens of the senescence accelerated mouse. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 231 (12) (1993) 722-8
128. Obara Y: The oxidative stress in the cataract formation. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 99 (12) (1995) 1303-41
129. Ohrloff C, Hockwin O, Licht W: Ketohexokinase activity in whole bovine lenses and single lens parts in dependence on age. *Ophthalm Res* 6 (1974) 223-227
130. Ohrloff C, Holstege A, Hockwin O: Enzymes involved in the glycogen metabolism of the lens in relation to age, topographic distribution, and association with water – soluble proteins. *Ophthalm Res* 8 (1976) 227-232
131. Ohrloff C, Hockwin O: Lens metabolism and ageing: Enzyme activities and enzyme alterations in lenses of different species during the process of ageing. *J Gerontol* 38 (3) (1983) 271-77
132. Ohrloff C, Berdjis H, Hockwin O, et al.: Age-related changes of glyceraldehyde-3-phosphate-dehydrogenase (E.C. 1.2.1.12), 3-Phosphoglyceratekinase (E.C. 2.7.2.3), Phosphoglycerate-mutase (E.C. 2.7.5.3), and enolase (E.C. 4.2.1.11) in bovine lenses. *Ophthalmic Res* 15 (1983 b) 293-99
133. Ohrloff C, Hockwin O, Müller-Breitenkamp U: Katarakt. Aspekte zur Physiologie, Pathologie und Epidemiologie. *Med Mo Pharm* 16 (6) (1993) 162-171
134. Olbert D, Hockwin O, Baumgärtner A, et al.: Verlaufsbeobachtungen an Linsen von Diabetikern mittels Lineardensitometrie von Scheimpflug-Photographien. *Fortschr Ophthalmol* 82 (1985) 374-76
135. Olbert D, Hockwin O, Baumgärtner A, et al.: Langzeit-Verlaufsbeobachtungen an Linsen von Diabetikern mittels Linear-Densitometrie von Scheimpflug-Photographien. *Klin Mbl Augenheilk* 189 (1986) 363-66
136. Palkovitz M, Fischer J: Karyometric investigations. *Ak Kiado Budapest* 1968, S. 31-166
137. Pau H, Novotny GEK, Kern W: The lenticular capsule and cellular migration in anterior capsular cataract. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 224 (1986) 118-21
138. Pau H: Biologische Parameter bei den sogenannten "Altersstaren". *Fortschr Ophthalmol* 86 (1989) 197-99
139. Reddy VN: Glutathione and its function in the lens. *Exp Eye Res* 50 (6) (1990) 771-8
140. Reim M: *Augenheilkunde*, 3. Aufl., Enke, Stuttgart, 1990, S. 31-37 und 192-207
141. Riede US, Schaefer HE: *Allgemeine und spezielle Pathologie*, 4. Aufl., Georg Thieme, Stuttgart, New York, 1995, S. 1015-1020

142. Rink H: Möglichkeiten einer medikamentösen Behandlung von Linsentrübungen. *Klinikerzt* 15 (2) (1986) 86-92
143. Rink H: Cataractogenic risk factors. *Dev Ophthalmol* 15 (1987) 66-76
144. Rink H: Linse – biochemische Veränderungen. *Handbuch der Gerontologie*. Hrsg. von Platt D et al., Fischer, Stuttgart, New York, 1989, S.92-111
145. Robison WG, Houlder N, Kinoshita JH: The role of the lens epithelium in sugar cataract formation. *Exp Eye Res* 50 (1990) 641-46
146. Rouhiainen P, Rouhiainen H, Salonen JT: Association between low plasma vitamin E concentration and progression of early cortical lens opacities. *Am J Epidemiol* 144 (5) (1996) 496-500
147. Rowe NG, Mitchell PG, Cumming RG, et al.: Diabetes, fasting blood glucose and age-related cataract: The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmic Epidemiol* 7 (2) (2000) 103-14
148. Sabasinski K, Andrzejewska-Buczko J, Stankiewicz A, et al.: Content of certain sugars and polyols in cataractous nucleus in non-diabetics and diabetic patients with type II diabetes. *Klin Oczna* 101 (2) (1999) 89-92
149. Saitoh J, Nishi O, Hitani H: Cell density and hexagonality of lens epithelium in human cataracts. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 94 (1990) 176-180
150. Sasaki H, Hockwin O, Kasuga T, et al.: An index for human lens transparency related to age and lens layer: comparison between normal volunteers and diabetic patients with still clear lenses. *Ophthalmic Res* 31 (2) (1999) 93-103
151. Sasaki H, Shui YB, Kojima, et al.: Characteristics of cataracts in the Chinese Singaporean. *J Epidemiol* 11 (1) (2001) 16-23
152. Sasaki K: Cataract classification systems in epidemiological studies. *Dev Ophthalmol* 21 (1991) 97-102
153. Sasaki K, Sasaki H, Kojima M, et al.: Epidemiological studies on UV-related cataract in climatically different countries. *J Epidemiol* 9 (6) (1999) 33-8
154. Satoh K, Adachi H, Yamashita S, et al.: Calcium-induced aggregation of the urea-deaggregated human lens insoluble protein. *Exp Eye Res* 50 (6) (1990) 719-23
155. Schalch W, Chylack LT: Antioxidative Mikronährstoffe und Katarakt. Ein Überblick und ein Vergleich der Kataraktstudien „AREDS“ und „REACT“. *Ophthalmol* 3 (2003) 181-189
156. Schettler G, Greten H: *Innere Medizin*, 9. Aufl., Georg Thieme, Stuttgart, New York, 1998, S. 637-676
157. Schiebler TH, Schmidt W, Zilles K: *Anatomie*, 6. Aufl., Springer, Berlin, Heidelberg, New York (usw.), 1995, S. 692-698
158. Schmidt J, Schmitt C, Wegener A, et al.: Photographic, histologic and biochemical investigations of early stages of diabetic cataract rats. *Concepts Toxicol* 4 (1987) 360-67
159. Seydewitz V, Ehrich D, Struck HG, et al.: SEM- and EDXA-investigations on epithelia of disturbed ocular tissues. In: *Beitr. Elektronenmikroskop. Direktabb. Oberfl.* 27 (1994) 189-92

160. Snellingen T, Evans JR, Ravilla T, et al.: Surgical interventions for age-related cataract (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2 (2002) CD001323
161. Spector A, Ma W, Wang RR: The aqueous humor is capable of generating and degrading H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 39 (7) (1998) 1188-97
162. Spector A, Kuszak JR, Ma W, et al.: The effect of ageing on glutathione peroxidase-i knockout mice-resistance of the lens to oxidative stress. *Exp Eye Res* 72 (5) (2001) 533-45
163. Stevens A: The contribution of glycation to cataract formation in diabetes. *J Am Optom Assoc* 69 (8) (1998) 519-30
164. Struck HG, Ehrich D, Seydewitz V: Vergleichende morphologische Untersuchungen des Linsenepithels bei Kataraktpatienten. In: Wollensack J et al. (Hrsg.) 8. Kongress der DGH. Springer, Berlin, Heidelberg, 1994, S.392-97
165. Struck HG, Ehrich D, Seydewitz V: Zur Bedeutung des Linsenepithels für die Kataraktentwicklung: Ein klinischer und strukturanalytischer Beitrag. In: Rochels R et al. (Hrsg.) 9. Kongress der DGH. Springer, Berlin, Heidelberg, 1995, S.435-40
166. Struck HG, Hammer U, Seydewitz V: Einfluß des Diabetes mellitus auf das vordere zentrale Linsenepithel bei Kataraktpatienten. *Ophthalmologe* 94 (1997) 327-31
167. Struck HG: Clinical aspects of cataracts. *Nova Acta Leopoldina* 299 (1997b) 9-17
168. Struck HG, Heider C, Lautenschläger C: Veränderungen des Linsenepithels bei Diabetikern und Nichtdiabetikern mit verschiedenen Trübungsformen einer altersassoziierten Katarakt. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 216 (2000) 204-209
169. Sweeney MH, Truscott RJ: An impediment to glutathion diffusion in older normal human lenses: a possible precondition for nuclear cataract. *Exp Eye Res* 67 (5) (1998) 587-95
170. Taupitz J: Die neue Deklaration von Helsinki. *Deutsches Ärzteblatt* 98 (38) (2001) 1933-1940
171. Tamakura Y, Sugimoto Y, Kubo E, et al.: Immunohistochemical study of apoptosis of lens epithelial cells in human and diabetic rat cataracts. *Jpn J Ophthalmol* 45 (6) (2001) 559-63
172. Taylor A, Jacques PF, Chylack LT, et al.: Long-term intake of vitamins and carotenoids and odds of early age-related cortical and posterior subcapsular lens opacities. *Am J Clin Nutr* 75 (3) (2002) 540-9
173. Taylor HR: Epidemiology of age-related cataract. *Eye* 13 (1999) 445-8
174. Thomas L: Labor und Diagnose, 5. Aufl., TH-Books, Frankfurt/Main, 1998, S. 123-170
175. Thylefors B, Negrel AD, Pararajasegaram R, et al.: Global data on blindness. *Bull World Health Organ* 73 (1) (1995) 115-21
176. Trifonova N, Stamenova M, Boulanov I, et al.: Comparative investigations on water-soluble crystallins of the embryonic, fetal, and postnatal human lens during development and ageing. *Ger Ophthalmol* 5 (6) (1996) 545-60
177. Uga S, Tsuchiya K, Ishikawa S: Histopathological study of Emory mouse cataract. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 226 (1) (1988) 15-21

178. Valero MP, Fletcher AE, De Stavola BL, et al.: Vitamin C is associated with reduced risk of cataract in a Mediterranean population. *J Nutr* 132 (6) (2002) 1299-306
179. Varma SD, Devamanoharan PS, Rutzen AR, et al.: Attenuation of galactose-induced cataract by pyruvate. *Free Radic Res* 30 (4) (1999) 253-63
180. Vasavada AR, Cherian M, Yadav S, et al.: Lens epithelial cell density and histomorphological study in cataractous lenses. *J Cataract Refract Surg* 17 (1991) 798-804
181. Vrensen G, Kappelhof J, Willekens B: Morphology of the ageing human lens. II. Ultrastructure of clear lenses. *Lens Eye Toxic Res* 7 (1) (1990) 1-30
182. Wegener A, Laser H: Imaging of the spatial density distribution on the capsule of the lens with Scheimpflug photography. *Ophthalmic Res* 28 (2) (1996) 86-91
183. Wegener A: Cataract classification based on modern non-invasive optical measurement method. *Nova Acta Leopoldina* 299 (1997) 19-23
184. Wegener A, Laser H: Optische-Schnittbildvermessung des vorderen Augenabschnittes nach Scheimpflug: Möglichkeiten und Grenzen – eine Übersicht. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 218 (2001) 67-77
185. Wegener A, Heinitz M, Dwinger M: Experimental evidence for interactive effects of chronic UV irradiation and nutritional deficiencies in the lens. *Dev Ophthalmol* 35 (2002) 113-24
186. Wegener A.: Kataraktprävention. *Ophthalmol* 3 (2003) 176-180
187. West S, Munoz B, Schein OD, et al.: Cigarette smoking and risk for progression of nuclear opacities. *Arch Ophthalmol* 113 (11) (1995) 1377-80
188. West SK, Duncan DD, Munoz B, et al.: Sunlight exposure and risk of lens opacities in a population-based study: the Salisbury Eye Evaluation project. *JAMA* 280 (8) (1998) 714-8
189. Wollensak J, Hockwin O, Wegener A: Klinische Genetik hereditärer Katarakte. *Ophthalmologische Genetik*. Hammerstein W, Lisch W (Hrsg.), Enke, Stuttgart, 1985, 205-206
190. Worzala K, Hiller R, Sperduto RD, et al.: Postmenopausal estrogen use, type of menopause, and lens opacities: the Framingham studies. *Arch Intern Med* 161 (11) (2001) 1448-54
191. Xia X, Zhang X, Xia H: A study of factors related to the incidence of cataract in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Yan Ke Xue Bao* 17 (3) (2001) 180-182
192. Yamashita H, Tobar I, Sawa M, et al.: Functions of the transforming growth factor-beta superfamily in eyes. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 101 (12) (1997) 927-47
193. Zagorski Z: Histopathological studies of human lenses. *Lens Eye Tox Res* 8 (1991) 311-18
194. Zhao G, Sun W, Niu Y, et al.: A pathological study of lens subcapsular epithelial proliferation. *Chung Hua Yen Ko Tsa Chih* 37 (3) (2001) 215-7
195. Zelenka PS: Lens lipids. *Curr Eye Res* 3 (1984) 1337-59
196. Zigman S, Paxhia T, Marinetti G, et al: Lipids of human lens fiber cell membranes. *Curr Eye Res* 3 (1984) 887-96

## 8. Thesen

1. Diabetiker weisen eine prozentual häufigere, jedoch nicht signifikante, Trübung der tiefen vorderen Rinde auf als Nichtdiabetiker.
2. Innerhalb der Kataraktpopulation ist die Dichte der vorderen Linsenkapsel und der Abspaltungstreifen unabhängig von der Stoffwechsellage, wohingegen die Kernregion (Zonen 5-8) und die hintere Rinde (Zone 9) bei Stoffwechselgesunden signifikant erhöhte Dichtewerte aufweist. Daraus schließen wir, dass diabetische Veränderungen in diesen Linsenbereichen keine primären Auswirkungen haben.
3. Mit steigender Diabetesdauer nimmt in der Kataraktpopulation die Linsendichte im vorderen und hinteren Kern ab, was wir mit einer erhöhten Lichtstreuung in den vor dem Kern gelegenen Schichten und damit mit einer Abnahme in der Quantität des Lichtes erklären.  
Bei klinisch klaren Linsen konnten wir bei Männern in der tiefen vorderen Rinde, der vorderen supranukleären Region bis hin zum hinteren Kern eine erhöhte Lichtstreuung bei längerer Diabetesdauer verzeichnen. Hierfür machen wir weniger den Diabetes als das Lebensalter verantwortlich.
4. Frauen weisen in allen Linsenschichten eine höhere mittlere Dichte auf als Männer mit signifikanten Unterschieden für den vorderen Abspaltungstreifen sowie die oberflächliche und tiefe vordere Rinde. Dies deutet darauf hin, dass Frauen ein erhöhtes Risiko haben, an einem Verlust der Linsentransparenz zu leiden.
5. Der Abspaltungstreifen ändert in allen Subpopulationen seine Dichte im Alter nicht. Dies spricht für ein altersunabhängiges Verhalten dieser Schicht.  
Alle anderen Linsenschichten mit Ausnahme der hinteren Rinde weisen mit steigendem Lebensalter eine Zunahme in der Linsendichte auf.
6. Innerhalb der Kataraktpopulation zeigen Diabetiker im Gegensatz zu Nichtdiabetikern sowohl in der tiefen vorderen Rinde als auch im vorderen Kern eine verstärkte Dichtezunahme mit steigendem Alter. Dies weist neben altersbedingten Veränderungen auf den zusätzlichen Risikofaktor Diabetes bei der Ausbildung einer Katarakt hin.
7. Getrübte Linsen weisen neben einer verminderten Epithelzellichte/mm<sup>2</sup> kleinere Kernflächeninhalte und -volumina sowie größere Zellflächeninhalte als ungetrübte Linsen auf.

Statistisch konnten wir dies jedoch nur für den letzten morphologischen Parameter sichern. Dies weist auf eine deutliche Schädigung des Epithels bei einer Katarakt hin.

8. Die Epithelzellichte in der Gruppe ohne Katarakt unterscheidet sich bei Diabetikern kaum von derjenigen der Stoffwechselgesunden. Innerhalb der Kataraktpopulation erhöht sich die Differenz, jedoch ohne signifikanten Unterschied, zugunsten der Nichtdiabetiker. Unsere Beobachtungen lassen vermuten, dass das Linsenkapselepithel bei Diabetikern stärkeren Veränderungen unterworfen ist als bei Nichtdiabetikern.
9. Unabhängig von der Linsentransparenz finden sich bei Diabetikern größere Kernflächeninhalte und -volumina im Vergleich zu Nichtdiabetikern. Diese Zellkernveränderungen können als Anpassung an die verminderte Zelldichte oder als direkte Folge der Stoffwechselschädigung gedeutet werden.
10. Ungetrübte Diabetikerlinsen weisen gegenüber Stoffwechselgesunden einen kleineren Zellflächeninhalt auf, was wir auf primäre zelluläre Veränderungen bei steigender Glukosekonzentration im Kammerwasser zurückführen. Dass davon das Plasma stärker betroffen ist als der Kern, zeigt die erhöhte Kern-Plasma-Relation in dieser Subpopulation.
11. Bei Diabetikern beobachtet man gegenüber Nichtdiabetikern bezüglich der Trübungsform eine geringere Epithelzellichte mit der größten Differenz bei einer Trübung der tiefen vorderen Rinde. Dort finden sich auch die niedrigsten Kernflächeninhalte und -volumina. Zusätzlich treten bei Trübungen der vorderen und hinteren Kapsel sowie der tiefen vorderen Rinde die höchsten Konzentrationen an Glukose im Kammerwasser auf.  
Diese Beobachtungen sind jedoch aufgrund der kleinen Fallzahlen nur deskriptiv und statistisch nicht gesichert.
12. In der vorderen Linsenkapsel tritt bei Reduktion der Epithelzellichte ein Transparenzverlust dieser Zone auf. Diese Korrelation findet sich bei diabetischen Kataraktpatienten sowie bei Stoffwechselgesunden mit klarer Linse und deutet darauf hin, dass ein Diabetes zu Veränderungen am Linsenkapselepithel führt.
13. Getrübte Diabetikerlinsen weisen eine reduzierte Kern-Plasma-Relation mit steigendem Alter auf. Dies führen wir auf den mitotischen Aktivitätsverlust im Alter und die diabetisch bedingte Zellquellung zurück.

14. Zwischen der Linsendicke und der Epithelzellichte besteht keinerlei Korrelation, womit wir beweisen konnten, dass die reduzierte Zelldichte bei Diabetikern kein Resultat einer Volumenzunahme der Linse darstellt.
15. Mit steigendem Lebensalter nimmt der axiale Durchmesser der Linse zu, was auf das appositionelle Wachstum zurückzuführen ist.
16. Ungetrübte Diabetikerlinsen zeigen bei steigenden HbA1c-Konzentrationen eine Abnahme des mittleren Kernflächeninhaltes und -volumens. Damit konnten wir frühzeitige schädigende Veränderungen am Epithel bei noch klaren Linsen durch einen Diabetes nachweisen.
17. Während bei Stoffwechselgesunden ohne Linsentrübung eine Abnahme des mittleren Zellflächeninhaltes bei steigender Glukosekonzentration im Kammerwasser zu sehen ist, korreliert dieser positiv in der Gruppe diabetischer Kataraktpatienten, wo sich zusätzlich eine erniedrigte Kern-Plasma-Relation äußert. Wir vermuten, dass es bei Zunahme der Glukosekonzentration im Kammerwasser zunächst zu einer Zellschrumpfung kommt, dass diese aber im Folgenden eine Zellschädigung mit Einstrom von Glukose und Wasser nach sich zieht.
18. Patienten ohne Katarakt weisen bei erhöhten Konzentrationen des NBZ bzw. HbA1c ein verstärktes Tyndall-Phänomen auf. Dies spricht für die schädigenden Einflüsse eines Diabetes mellitus auf die Blut-Kammerwasserschranke.

# Tabellarischer Lebenslauf

## **Persönliche Daten**

Name: Claudia Schäfer  
Geburtstag: 11. Juli 1975  
Geburtsort: Neuwied

## **Bildungsweg**

1982-1986: Besuch der Pfarrer-Bechtel-Grundschule, Mendig  
1986-1995: Besuch des Kurfürst-Salentin-Gymnasiums, Andernach  
1995: Erhalt der Hochschulreife

10/1995-05/2002: Studium der Humanmedizin an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

1997: Physikum

1998: 1. Staatsexamen

2001: 2. Staatsexamen

2002: 3. Staatsexamen

2002-2004: Ausbildung als Ärztin im Praktikum in der Klinik für Anästhesiologie, Intensiv- und Notfallmedizin der Berufsgenossenschaftlichen Kliniken Bergmannstrost in Halle (Direktor: PD Dr. med. R. Stuttmann)

seit 03/2004: Assistenzärztin in der Klinik für Anästhesiologie, Intensiv- und Notfallmedizin der BG-Kliniken Bergmannstrost, Halle

## **Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig und nur unter Verwendung der angegebenen Quellen erstellt habe.

Außerdem erkläre ich, daß ich zu keinem Zeitpunkt diese Arbeit oder eine Arbeit zu einem anderen Thema an einer medizinischen Fakultät zur Promotion eingereicht habe.

Halle, 06.06.2005

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich all denjenigen Personen danken, die mich bei der Durchführung und Fertigstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

Mein Dank geht an erster Stelle an Prof. Dr. med. Hans Gert Struck für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas und seine Betreuung sowie für ständige Anregungen und die Chance, die Ophthalmologie näher und aus einem anderen Blickwinkel kennengelernt haben zu dürfen, verbunden mit der Zusammenarbeit vieler netter Menschen.

Ich erinnere mich sehr gerne an die Zeit mit Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. h. c. Otto Hockwin zurück. Seine kostbaren Erfahrungen bezüglich der Scheimpflugfotografie waren mir eine sehr große Hilfe. Durch seine liebenswerte Art und vielen, kleinen lustigen Lebensgeschichten hat er oft für ein Lächeln in unseren Gesichtern gesorgt.

Herrn PD Dr. Alfred Wegener danke ich ganz besonders. Seine mir zu jeder Zeit entgegengebrachte Unterstützung sowie zahlreiche Diskussionen, Ratschläge und Hinweise zur Thematik waren unersetzbar. Durch ihn war es mir möglich, meine Auswertungen in der Augenklinik der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität in Bonn durchzuführen. Danke für viele geöffnete Türen.

Mein herzlichster Dank geht an Frau Regina Steinicke, ohne deren Hilfe und Bemühungen ich heute noch nicht an diesem Punkt angekommen wäre. Ihre aufmunternden Worte konnten mich immer wieder motivieren. Jedoch am meisten freut mich die über diese Jahre gewachsene wunderbare Freundschaft.

Ich danke Frau Dr. Christine Lautenschläger für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung meiner Arbeit und der damit verbundenen Mühe, mir dieses Fachgebiet näher zu bringen.

Herrn Viorel Dragomirescu danke ich recht herzlich für die Einführung in die Scheimpflugfotografie und deren Auswertung am Densitometer. Bei technischen Problemen stand er mir jeder Zeit mit ideenreichen Lösungen zur Verfügung.

Ich möchte meinem Freund Dr. med. Thomas Mendel für seine stetige Motivation und Tipps besonders danken. Hätte ich nicht auf seine Computerkenntnisse zurückgreifen können, wären von mir verschollen geglaubte Passagen meiner Arbeit bestimmt nicht mehr aufgetaucht.

Schließlich danke ich dem Fotografen der Augenklinik Halle Herrn Ralf-Hanno Haugck und der Fotolaborantin der Augenklinik Bonn Frau Hannelore Lengert für die Entwicklung meiner Filme, Frau Heike Laser für die freundliche Überlassung ihrer Räumlichkeiten sowie für ihre Hilfe und zahlreichen Tipps in der Densitometrie. Danke für das geduldige Auswechseln vieler, vieler Sicherungen im Gerät.

## **Publikationen**

### **Abstracts**

1. Struck HG, Schäfer C, Lautenschläger C: The distribution of cataract types in diabetics and nondiabetics, a densitometric study. *Ophthalmic Res* 35 (2003) 101
2. Schäfer C, Struck HG, Lautenschläger C: Changes of lens epithelial cell parameters in different transparency of lens layers in diabetics and nondiabetics. *Ophthalmic Res* 35 (2003) 101
3. Schäfer C, Lautenschläger C, Struck HG: Zur Verteilung der Kataraktformen bei Diabetikern und Nichtdiabetikern – eine densitometrische Studie mit der Topcon-Scheimpflugkamera. *Ophthalmol* 100 (2003) 18

### **Vorträge**

1. Schäfer C, Lautenschläger C, Struck HG: The distribution of cataract types in diabetics and nondiabetics – a densitometric study with the Topcon-Scheimpflugcamera. 11. Scheimpflug Club Meeting in Halle/Saale, 12.-14.06.2003
2. Schäfer C, Lautenschläger C, Struck HG: Changes of lens epithelial cells in different transparency of lens layers in diabetics and nondiabetics. 11. Scheimpflug Club Meeting in Halle/Saale, 12.-14.06.2003
3. Schäfer C, Lautenschläger C, Struck HG: Zur Verteilung der Kataraktformen bei Diabetikern und Nichtdiabetikern – eine densitometrische Studie mit der Topcon-Scheimpflugkamera. 101. Tagung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft in Berlin, 25.-28.09.2003
4. Schäfer C, Struck HG, Lautenschläger C: Changes of lens epithelial cell parameters in different transparency of lens layers in diabetics and nondiabetics. European Association for Vision and Eye Research in Alicante, Spanien, 08.-11.10.2003

### **Poster**

1. Schäfer C, Lautenschläger C, Struck HG: Veränderungen des Linsenepithels in Abhängigkeit der Linsendichte bei Diabetikern und Nichtdiabetikern. 101. Tagung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft in Berlin, 25.-28.09.2003