

Aus der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde
Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. habil. G. Duncker



**Rasterelektronenmikroskopische und röntgenspektrometrische
Untersuchungen des vorderen zentralen Linsenepithels bei
Patienten
mit alterskorrelierter Katarakt
unter besonderer Berücksichtigung des Einflusses
des Nicht-Insulin-abhängigen Diabetes mellitus**

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

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

von Ute Hammer
geboren am 31. Januar 1972 in Dresden

verteidigt am 03.05.1999

Gutachter:

1. Prof. Dr. Struck - Halle/Saale
2. Prof. Dr. Hockwin - St. Augustin
3. Prof. Dr. Ohrloff - Frankfurt/Main

Referat

Die Rolle des Linseneithels bei der Kataraktogenese steht im Zentrum von *in vivo*- und *in vitro*-Untersuchungen. 152 vordere zentrale- bei Phakoemulsifikation entnommene- Linseneithelien von Patienten mit alterskorrelierter Cataracta progressiens wurden rasterelektronenmikroskopisch sowie röntgenspektrometrisch untersucht. Der NIDDM wird als ein bedeutender Faktor innerhalb der multifaktoriellen Kataraktogenese angesehen. Ziel der Arbeit war es, nach charakteristischen Veränderungen des Linseneithels in Zusammenhang mit der Kataraktogenese unter besonderer Berücksichtigung des NIDDM zu suchen. Dazu erfolgte eine Bewertung der Morphologie der Linseneithelien, die Bestimmung der Zelldichte, des Zellkernvolumens sowie des Zellkernoberflächeninhaltes. Außerdem wurde mit Hilfe der EDX-Analyse der relative Phosphorgehalt der Epithelzellen ermittelt.

Der Anteil der stark geschädigten Linseneithelien nahm bei den Patienten ohne NIDDM mit dem Lebensalter zu. Dagegen fiel bei den Diabetikern eine ausgeprägtere Schädigung des Linseneithels vor dem 60. Lebensjahr auf. Die Zelldichte der stoffwechselgesunden Patienten sank mit steigendem Lebensalter, während bei den Diabetikern die mit Abstand geringste Zelldichte wiederum bei den Patienten vor dem 60. Lebensjahr festzustellen war. Insgesamt war die Zelldichte der Diabetiker signifikant geringer als die der Nichtdiabetiker. In der Gruppe der Diabetiker war das Zellkernvolumen sowie der Zellkernoberflächeninhalt bei Patienten unterhalb des 60. Lebensjahres am höchsten. Bei den Patienten ohne Diabetes mellitus zeigte sich keine Abhängigkeit dieser Parameter vom Lebensalter. In dieser Gruppe konnte ein geringfügig höherer relativer Phosphorgehalt gegenüber den Diabetikern nachgewiesen werden.

Insgesamt ist das Linseneithel der diabetischen Patienten- insbesondere vor dem 60. Lebensjahr- ausgeprägter pathologisch verändert als das der Nichtdiabetiker. Verstärkte Wechselwirkungen zwischen Alterationen des Linseneithels bei NIDDM und der Entwicklung alterskorrelierter Katarakte sind naheliegend.

Hammer, Ute: Rasterelektronenmikroskopische und röntgenspektrometrische Untersuchungen des vorderen zentralen Linseneithels bei Patienten mit alterskorrelierter Katarakt unter besonderer Berücksichtigung des Einflusses des Nicht-Insulin-abhängigen Diabetes mellitus.

Halle/Saale, Univ., Med. Fak., Diss., 80 Seiten, 1998

Inhaltsverzeichnis

	Seite	
1	Einleitung	1
2	Literaturüberblick	2
2.1	Anatomie und Physiologie der Linse und des Linsenepithels	2
2.2	Die Kataraktogenese	3
2.3	Das Linsenepithel und seine Rolle bei der Kataraktogenese	5
2.3.1	Morphologische Veränderungen des Linsenepithels in Verbindung mit der Kataraktogenese	5
2.3.2	Funktionelle Veränderungen des Linsenepithels in Verbindung mit der Kataraktogenese	7
2.4	Diabetes mellitus als Risikofaktor für die Entstehung einer Katarakt	10
2.4.1	Zusammenhänge zwischen dem Auftreten eines Diabetes mellitus und der Prävalenz einer Katarakt	11
2.4.2	Typische Linsenveränderungen bei Diabetes mellitus	12
2.4.3	Mechanismen der Kataraktentwicklung bei Diabetes mellitus	14
3	Zielstellung	17
4	Patientenkollektiv, Material und Methode	18
4.1	Patientenkollektiv	18
4.1.1	Anzahl der Patienten bei verschiedenen Kataraktogenesen	19
4.1.2	Erhebung der Patientendaten aus Krankenakten	20
4.1.3	Ein- und Ausschlußkriterien für die Teilnahme an der Studie und die Zuordnung zu einem Katarakttyp	20
4.1.4	Einteilung der alterskorrelierten Katarakt in Reifegrade	21
4.2	Entnahmetechnik des Untersuchungsmaterials	22
4.3	Untersuchungstechnik	23
4.4	Ermittlung der Ergebnisse	24
4.4.1	Patientenalter	25
4.4.2	Beurteilung der Morphologie des Linsenepithels und Einteilung in Schädigungsgrade	25
4.4.3	Bestimmung der Zelldichte	28
4.4.4	Bestimmung des Kerndurchmessers, Kernflächeninhalts und Kernvolumens	28

4.4.5	Bestimmung des relativen Phosphorgehaltes	29
4.5	Statistische Auswertung	30
5	Ergebnisse	30
5.1	Auftreten verschiedener Kataraktformen bei Patienten mit alterskorrelierter Cataracta progrediens ohne Diabetes mellitus	30
5.2	Auftreten verschiedener Kataraktformen bei Patienten mit Cataracta progrediens und NIDDM	32
5.3	Abhängigkeit des Schädigungsgrades der Linsenepithelien vom Lebensalter und Geschlecht bei Patienten mit alterskorrelierter Cataracta progrediens ohne NIDDM	35
5.3.1	Abhängigkeit des Schädigungsgrades der Linsenepithelien vom Lebensalter bei weiblichen und männlichen Patienten ohne NIDDM	36
5.3.2	Abhängigkeit des Schädigungsgrades der Linsenepithelien vom Lebensalter bei weiblichen Patienten mit alterskorrelierter Cataracta progrediens ohne NIDDM	37
5.3.3	Abhängigkeit des Schädigungsgrades der Linsenepithelien vom Lebensalter bei männlichen Patienten mit alterskorrelierter Cataracta progrediens ohne NIDDM	38
5.4	Abhängigkeit des Schädigungsgrades der Linsenepithelien von Lebensalter und Geschlecht bei Patienten mit alterskorrelierter Cataracta progrediens und NIDDM	39
5.5	Abhängigkeit der Zelldichte der Linsenepithelien vom Lebensalter, vom Geschlecht und von der Kataraktform bei Patienten mit alterskorrelierter Cataracta progrediens ohne NIDDM	41
5.6	Abhängigkeit der Zelldichte der Linsenepithelien von Lebensalter und Geschlecht bei Patienten mit Cataracta progrediens und NIDDM	44
5.7	Abhängigkeit des Zellkernvolumens und des Zellkernoberflächeninhalts der Linsenepithelzellen vom Lebensalter bei Patienten mit alterskorrelierter Cataracta progrediens ohne NIDDM	47
5.8	Abhängigkeit des Zellkernvolumens und des Zellkernoberflächeninhalts vom Lebensalter bei Patienten mit alterskorrelierter Cataracta progrediens und NIDDM	48

5.9	Abhängigkeit des relativen Phosphorgehaltes der Linseneithelien von Lebensalter und Geschlecht bei Patienten mit alterskorrelierter Cataracta progrediens ohne NIDDM	50
5.10	Abhängigkeit des relativen Phosphorgehaltes von Lebensalter und Geschlecht bei Patienten mit alterskorrelierter Cataracta progrediens und NIDDM	52
6	Diskussion	54
6.1	Auftreten der alterskorrelierten Katarakt bei Patienten ohne und mit NIDDM	54
6.2	Auftreten verschiedener morphologischer Formen der alterskorrelierten Katarakt bei Patienten mit und ohne Diabetes mellitus	55
6.3	Die morphologischen Veränderungen des Linseneithels bei alterskorrelierter Katarakt von Patienten ohne und mit NIDDM	56
6.4	Veränderungen der Zelldichte des Linseneithels bei Patienten mit alterskorrelierter Katarakt ohne und mit NIDDM	59
6.5	Veränderungen der Zellkernvolumina und der Zellkernoberflächeninhalte bei Patienten mit alterskorrelierter Katarakt ohne und mit NIDDM	62
6.6	Veränderungen des relativen Phosphorgehaltes des vorderen zentralen Linseneithels bei Patienten mit alterskorrelierter Katarakt ohne und mit NIDDM	63
6.7	Schlußfolgerungen und Ausblick	65
7	Zusammenfassung	66
8	Literaturverzeichnis	69
9	Thesen	78

Abkürzungsverzeichnis

ATP	Adenosintriphosphat
ATPase	Adenosintriphosphatase
Be	Beryllium
Ca ²⁺ -ATPase	Kalzium- Adenosintriphosphatase
Cat.	Cataracta
DNA	Desoxyribonucleinsäure
EDX-Analyse	energy-dispersive-X-ray analysis
IDDM	Insulin-abhängiger Diabetes mellitus
K	Kalium
Li	Lithium
Na	Natrium
Na ⁺ -K ⁺ -ATPase	Natrium-Kalium-Adenosintriphosphatase
NIDDM	Nicht-Insulin-abhängiger Diabetes mellitus
P	Phosphor
S	Schwefel
Si	Silizium
WHO	World Health Organisation

1 Einleitung

In einem WHO-Report von 1995 wird die Katarakt als Ursache von 41,8% der Blindheitsfälle weltweit herausgestellt. Dies entspricht 15,83 Millionen Menschen. Bei den über 70jährigen Patienten stellt die Katarakt sogar in zwei Dritteln der Fälle die Ursache der Blindheit dar. Über 50% der 75-85jährigen Patienten haben Linsentrübungen, die ihr Sehvermögen beeinträchtigen. Der größte Teil dieser Menschen lebt in den Entwicklungsländern. Schätzungen ergaben, daß im Jahre 2025 ungefähr 40 Millionen Menschen an einer Erblindung aufgrund des grauen Stars leiden werden (Kupfer, 1984; WHO, 1993; Krumparszky et al., 1996).

Diese Daten zeigen, daß es dringend notwendig ist, dieses Krankheitsbild aufgrund seiner steigenden Prävalenz weiterhin genau zu studieren, um möglicherweise neue Präventions- oder Therapiemöglichkeiten zu entwickeln. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist die chirurgische Kataraktextraktion und die nachfolgende Versorgung mit einer intraokularen Kunstlinse die einzig erfolgreiche Behandlungsmethode. Die operative Therapie hat aber auch Nachteile und Risiken. Es wurden intra- und postoperative Komplikationen wie Ruptur der Hinterkapsel mit möglichem Glaskörperverlust, supra- und intrachorioidale Blutung, Anstieg des Augeninnendrucks, Irisprolaps, Streifenkeratopathie, Wundleckage, akute und chronische bakterielle sowie mykotische Endophthalmitis, Dezentrierung der intraokularen Kunstlinse, Hornhaut-Dekompensation und zystoides Maculaödem beschrieben (Bellows, 1981; Böke, 1989; Kanski, 1996). Außerdem resultieren eine erhöhte Blendungsempfindlichkeit des Patienten, ein geringerer Schutz gegen die UV-Strahlung durch die Kunstlinse sowie die fehlende physiologische Akkommodationsfähigkeit der natürlichen Linse des jüngeren Patienten. Die beschriebenen Probleme verdeutlichen, daß es notwendig ist, weiter nach anderen Wegen der Kataraktbehandlung zu suchen.

In zahlreichen Studien wurde versucht, die Ursachen für die Kataraktentwicklung näher zu bestimmen. Es ist bekannt, daß bei der alterskorrelierten Katarakt eine Vielzahl von Faktoren die Entwicklung der Linsentrübungen induziert und vorantreibt. Bei Untersuchungen des Linsenepithels konnte dessen Bedeutung für die Kataraktogenese nachgewiesen werden (Haß et al., 1995).

Eine wesentliche Rolle bei der multifaktoriellen Kataraktogenese kommt dem Nicht-Insulin-abhängigen Diabetes mellitus zu (Müller-Breitenkamp et al., 1989). Bei Patienten mit NIDDM konnte eine 3-4mal höhere Kataraktprävalenz bis zum 65.

Lebensjahr nachgewiesen werden (Ederer et al., 1981). Da auch die Inzidenz dieser Stoffwechselerkrankung insbesondere in der westlichen Welt im Rahmen des metabolischen Syndroms weiter steigt, ist der Mechanismus des Einflusses des Diabetes mellitus auf die Kataraktentstehung und damit auch auf das Linsenepithel von besonderer Bedeutung für die Entwicklung neuer Therapiekonzepte.

2 Literaturüberblick

2.1 Anatomie und Physiologie der Linse und des Linsenepithels

Die Linse ist in eine Kapsel aus Kollagenfasern eingehüllt, welche auch andere Matrixproteine und Proteoglykane enthält. Ihre Dicke beträgt 10-20µm. Zwischen der vorderen Kapsel und der hauptsächlich Zellmasse der Linsenfasern befindet sich eine einschichtige Lage von flachen bis isoprismatischen Epithelzellen. Die Linsenfasern lagern vergleichbar Zwiebelschalenschichten. Die Fasern wölben sich über dem Linsenäquator und treffen die gegenüberliegenden Linsenfasern in den Linsennähten auf der Rückseite der Linse. Die innersten Fasern bilden den Kern der Linse. Die dort gelegenen Linsenfasern besitzen keine Zellorganellen und weisen nur eine geringfügige metabolische Aktivität auf. Die weiter außen gelegenen Fasern bilden die Rinde. Dabei sind die oberflächlichsten Fasern der Linse kernhaltig und weisen ebenso wie die Linsenepithelzellen den normalen Gehalt an Zellorganellen auf (Schiebler et al., 1991; Bron et al., 1993).

Die Zellen des Linsenepithels variieren in ihrer Dichte und Morphologie in Abhängigkeit von der Lokalisation. Die Zellen der zentralen Region sind polygonal und weisen runde sowie elliptische, platte Kerne auf. In der prääquatorialen Zone stellen sich die Zellen kleiner und morphologisch eher zylindrisch dar. Die Zellkerne sind kugelförmig. Am Linsenäquator sind die Zellen pyramidenförmig. In der prääquatorialen Zone sowie am Linsenäquator liegen die Zellen am dichtesten. Hier finden die meisten Mitosen statt. Beim gesunden Linsenepithel findet sich eine Abnahme der Zellgröße von der zentralen zur peripheren Region, d. h. in Richtung Linsenäquator. Das bedeutet, daß die Zelldichte in Richtung Äquator steigt (Karim et al., 1987). In der vorderen zentralen Region sind die Linsenepithelzellen unregelmäßig

angeordnet. In einem variablen Abstand vor dem Äquator erfolgt die Ausrichtung in meridionale Reihen (Bellows, 1981).

Die Hauptenergieversorgung der Linse beruht auf der Verstoffwechslung von Glucose, welche die Linse durch einen als „erleichterten Transport“ bezeichneten Mechanismus erreicht (Giles et al., 1959). Eine andere Quelle der Energieversorgung sind Aminosäuren (Trayhurn et al., 1973). Der Stoffwechsel der Linsenrinde ist zum größten Teil anaerob. 70% der Energieversorgung der Linse beruhen auf anaerober Glykolyse. Der Metabolismus des Linsenepithels dagegen ist teilweise aerob (Bron et al., 1993). Die Linsenepithelzellen produzieren annähernd 50% ihres ATP-Gehaltes in oxidativen Prozessen. Insgesamt enthält das Linsenepithel nur ungefähr 1% des ATP der gesamten Linse. Winkler et al. fanden durch ATP-Messungen unter verschiedenen Bedingungen, daß dieses ATP nicht zur Energieversorgung der übrigen Linse zur Verfügung steht (Winkler et al., 1991). Im Linsenepithel konnte die höchste metabolische Aktivität der Linse nachgewiesen werden (Karim et al., 1987).

Neue Linsenfasern entstehen durch Zellteilung des Linsenepithels in der germinativen Zone in der prääquatorialen Region der Linse (Goder et al., 1985; Schiebler et al., 1991; Bron et al., 1993). Die Linsenepithelzellen bleiben während ihres gesamten Lebens proliferationsfähig. Daher sind sie als der Motor für das Linsenwachstum zu bezeichnen (Konofsky et al., 1987).

Die Linsenkapsel und das darunter liegende Linsenepithel stellen eine selektiv permeable Barriere zwischen Linsenfasern und umgebendem Kammerwasser dar (Duncan, 1973). Die Wasser-, Elektrolyt- und Substratumgebung der Linse wird vor allem durch Ionenpumpen wie die $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ und die $\text{Ca}^{2+}\text{-ATPase}$ aufrechterhalten, welche hauptsächlich in den Linsenepithelzellen und den oberflächlichen Rindenfaserzellen nachzuweisen sind (Gorthy et al., 1980; Iwata, 1985; Winkler et al. 1991). Spezielle Ionenkanäle, die ebenfalls in das die Linse umgebende Milieu regulierend eingreifen sowie zusätzlich den pH-Wert der Zellen auf konstantem Niveau halten, sind auch in den zuvor genannten Zellen lokalisiert (Williams et al., 1992).

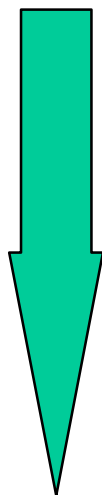
2.2 Die Kataraktogenese

Die Katarakt ist definiert als optische Linseninhomogenität. Diese Inhomogenitäten sind zum einen durch Trübungen, die die gesamte Linse durchsetzen, bedingt und zum

anderen durch lokalisierte Brechungsunregelmäßigkeiten wie mit wäßriger Flüssigkeit gefüllte Vakuolen oder Spalten (Müller-Breitenkamp et al., 1992). Die morphologische Unterteilung der alterskorrelierten Katarakt kann in 3 Typen erfolgen: die subkapsuläre, die nukleäre und die kortikale Katarakt. Dazu kommen die häufig auftretenden Mischtypen dieser morphologischen Kataraktformen (Müller-Breitenkamp et al., 1992; Kanski, 1996). Zur Kataraktentstehung kommt es bei bereits vorliegenden unterschwelligen Linsenschäden und dem Zusammentreffen mit anderen, später hinzutretenden Schäden durch Addition ihrer Effekte (Hockwin et al., 1969). Dieser Prozeß entspricht dem Inhalt des Begriffs „multifaktorielle Kataraktogenese“. Die Linsentransparenz wird außerdem durch die gegenseitige Wechselwirkung verschiedener Linsennoxen über die Mechanismen der Ko- und Synkataraktogenese beeinflusst. Verstärkt eine scheinbar nicht linsenschädigende Substanz die Wirkung einer direkten, überschwelligen Kataraktnoxe und führt zu einer verstärkten Trübungsentwicklung, so spricht man von Kokataraktogenese. Als Synkataraktogenese bezeichnet man, wenn 2 unterschwellige oder scheinbar nicht linsenschädigende Substanzen erst bei ihrem Zusammentreffen eine Linsentrübung hervorrufen (Hockwin et al., 1975). Abbildung 1 stellt die verschiedenen Einflußfaktoren bei der multifaktoriellen Kataraktogenese dar (Müller-Breitenkamp et al., 1992).

Linse

A
l
t
e
r
n



- Ernährungsstörungen
- Aminosäurenmangel
- Vitaminmangel
- Kammerwasserzusammensetzung
- endokrine Störungen
- chemische Einflüsse
- physikalische Einflüsse
- Änderungen des Enzymmusters
- Anhäufung toxischer Produkte

Linse mit Trübungen

Abb. 1: Einflußfaktoren bei der multifaktoriellen Kataraktogenese (nach Müller-Breitenkamp et al., 1992)

2.3 Das Linseneithel und seine Rolle bei der Kataraktogenese

Das Linseneithel spielt eine wesentliche Rolle bei der Pathogenese der Katarakt (Haß et al., 1995).

Wenn die physiologischen Verhältnisse der Linse gestört werden, z.B. durch oxidativen Streß, kommt es zur Gefährdung des Linseneithels und zu möglichen pathologischen Veränderungen (Bloemendal, 1992).

2.3.1 Morphologische Veränderungen des Linseneithels in Verbindung mit der Kataraktogenese

Das Linseneithel getrübler Linsen zeigt eine Vielzahl abnormaler Zellen und Zellformen (von Sallmann, 1957; Karim et al., 1987; Sargon et al., 1997). Histologische Studien im Tierexperiment zeigten, daß die Verdrängung von Zellen und die verstärkte Proliferation von Zellen der germinativen Zone für Monate den ersten Zeichen der Linsentrübung vorangehen. Es konnten im Falle einer nachgewiesenen Schädigung der Zellkerne der germinativen Zone nach Bestrahlung bei allen untersuchten Tieren im weiteren Verlauf vermehrt pathologisch veränderte Linsenfaser beobachtet werden (von Sallman, 1957). Von Sallmann nannte Alteration der Zellformation, Zellen mit Zeichen der Kernfragmentierung, Proliferation und Degeneration von Kernbestandteilen sowie Zellhydrops und andere destruktive Veränderungen als mögliche Formen der Zellschädigung von Linseneithelien (von Sallmann, 1957). Andere Autoren beschrieben Zellnekrosen, Kernpyknosen, Verbreiterung der Interzellularräume und das Auftreten von intrazytoplasmatischen Vakuolen (Philipson, 1973; Karim et al., 1987; Los et al., 1989; Asano et al., 1995; Haß et al., 1995; Ehrich, 1996). Elektronenmikroskopisch konnten deutlich vergrößerte Interzellularräume mit schaumartigen Ablagerungen beobachtet werden. Zwischen den Zellen wurden riesige Vakuolen, welche einen Durchmesser von 20-40µm erreichten, nachgewiesen. Diese drängen die angrenzenden Zellen in Richtung Peripherie. Die Vakuolisierung ist mit einer ausgeprägten Entwicklung des lysosomalen Systems verbunden und für die zu beobachtenden zytolytischen Phänomene verantwortlich (Francois et al., 1978). Bei der Begutachtung des Zellverbandes wurden Auflockerungen bei noch vorhandenem Zellkontakt beobachtet

(Haß et al., 1995). Derartig veränderte Areale wechseln sich mit normal strukturiertem Linsenepithel ab. Ihre Anzahl und Ausdehnung korreliert mit dem Entwicklungsgrad der Katarakt (Francois et al., 1978; Straatsma et al., 1991; Haß et al., 1995). Einige geschädigte Zellen hatten sternförmige Ausläufer und ähnelten in ihrer Morphologie Fibroblasten (Haß et al., 1995). Während das Zytoplasma der Linsenepithelien gesunder Linsen homogen, fein granuliert ist, enthält das Zytoplasma getrübler Linsen große, unregelmäßig geformte Einschlüsse hoher optischer Dichte. Viele Zellen enthalten kleine Partikel vom lysosomalen Typ. In vielen Zellen ist der Kern zerstört, die zelluläre Membran rupturiert, und daraus resultierend sind zelluläre Strukturen desintegriert (Francois et al., 1978). Außerdem wurden intrazytoplasmatische Myelinähnliche Strukturen beschrieben (Philipson, 1973). Bei licht-mikroskopischen Untersuchungen vorderer Linsenkapseln von Kataraktpatienten wurde nicht ausschließlich regelmäßig angeordnetes kubisches Epithel beobachtet, sondern mehrfach ein herdförmig mehrschichtig umgewandeltes Epithel, wobei bis zu 5 Zellagen nachgewiesen werden konnten. Die Zellkerne zeigten in diesen Bereichen eine deutliche Pleomorphie, verstärkte Größenvarianz, Hyperchromasie sowie Inhomogenität bei der Anfärbbarkeit. Außerdem waren die Zellgrenzen teilweise nicht mehr deutlich. Bleckmann et al. schlußfolgerten, daß im Bereich des Linsenepithels sowohl metaplastisch-proliferative als auch degenerative Veränderungen eine entscheidende Rolle bei der Ausbildung des grauen Stars spielen könnten (Bleckmann et al., 1989). Die Epithelveränderungen stellten sich bei bestimmten Formen der Katarakt wie z. B. der *Cataracta complicata* und der Strahlenkatarakt längere Zeit vor anderen Linsenveränderungen ein und zogen z.T. keine weiteren Veränderungen der Linse nach sich (Goder, 1985).

Die beschriebenen Linsenepithelveränderungen wurden vor allem bei Linsen mit subkapsulären und kortikalen Trübungen beschrieben. So enthielten alle Linsenepithelien von Linsen mit den vorher genannten Trübungen irreguläre und vergrößerte Zellen (Karim et al., 1987). Aber auch bei der *Cataracta nuclearis* wurden morphologische Veränderungen des Linsenepithels bekannt. Dagegen konnten Wu et al. nur bei einem kleinen Anteil ihrer im Raster- und Transmissionselektronenmikroskop untersuchten Linsenepithelien alterskorreliert getrübler Linsen degenerative Veränderungen des Linsenepithels nachweisen (Wu et al., 1990).

Die Schädigung des Linsenepithels durch UV-Strahlen scheint auch die Ursache der UV-Katarakt zu sein. UV-Strahlen zeigten mutagene und zytotoxische Wirkungen auf das Linsenepithel, durch die es zu einer Inaktivierung wichtiger Stoffwechsellzyme sowie metabolischer Prozesse kommt (Hightower, 1995). Epidemiologische Untersuchungen zeigten, daß in Ländern mit einer höheren UV-Strahlung auch die Kataraktinzidenz höher ist (Zigman et al., 1979; Bloemendal, 1984; Dolin, 1994; Harding, 1995; Javitt et al., 1995).

Bei ungefähr 50% der DNA-analysierten Linsenepithelien kataraktöser Linsen konnten signifikant mehr Einzelstrangbrüche der DNA als bei den gesunden Linsen nachgewiesen werden. Dagegen wurde keine Beziehung zwischen der Anzahl der DNA-Brüche und dem Lebensalter der Patienten gefunden. Schlußfolgernd wurde festgestellt, daß bei einem Teil der Patienten mit einer Katarakt ein Zusammenhang zwischen der DNA-Schädigung des Linsenepithels und der Entwicklung der Linsenfasertrübung besteht (Kleimann et al., 1993).

Auch in Zellkulturen von Linsenepithelien getrübler Linsen konnten zunehmende Inhomogenität und Polymorphie, Ausbildung degenerativer Vakuolen, Auftreten filamentöser Strukturen sowie steigende Zelldurchmesser nachgewiesen werden (Bermbach et al., 1991).

2.3.2 Funktionelle Veränderungen des Linsenepithels in Verbindung mit der Kataraktogenese

Osmotische Schwellung der Linsenfaser ist ein häufiges Merkmal verschiedener Katarakttypen (Jensen et al., 1980; Nagata et al., 1986). Es wurde vermutet, daß es die Funktion des Linsenepithels ist, Wasser aus dem Extrazellularraum des Linsen-körpers herauszupumpen, um dadurch die optische Homogenität des Gewebes aufrechtzuerhalten. Tight junctions (Zonulae occludentes) zwischen den Linsenepithelzellen ermöglichen die Barrierefunktion des Linsenepithels für Flüssigkeiten. Die epithelständigen Ionenkanäle gewährleisten den Flüssigkeitsfluß in die Vorderkammer. Jeder Faktor, der diese Transportprozesse oder die Morphologie des Linsenepithels stört, könnte zu einer Aufhebung der Ionengradienten und einer Akkumulation von Wasser im Linsengewebe führen (Karim et al., 1987). Durch eine Dysfunktion der Ionenkanäle der Epithelzellen kommt es zu einer osmotischen Fehlbalance,

die wiederum zu einem Einstrom von Wasser in das Linsengewebe führt. Es folgen Schwellung und Schädigung der Rindenfasern (Asano et al., 1995). Diese Schwellung wird als Ursache für die klinisch zu beobachtende Trübung betrachtet und leitet die Degeneration der Linsenfasern ein (Sakuragawa et al., 1975). Es bestehen eventuell kausale Zusammenhänge zwischen der epithelialen Dysfunktion und der Entstehung einer subkapsulären und kortikalen Katarakt (Karim et al., 1987; Uga et al., 1988).

Zwischen der Schädigung des Linsenepithels und der Kataraktentwicklung wird ein „Teufelskreis“ vermutet: Mit der Etablierung von Linsenschädigungen beginnt das Linsenepithel fortschreitend, seine Masse zu verlieren. Das führt zu einer verringerten Zelldichte. Gleichzeitig bedingt die verminderte Linsenepithelzellpopulation die weitere Kataraktentwicklung (Tseng et al., 1994). Es wird angenommen, daß bei der kortikalen Katarakt eine Schwelle für die Anzahl von Epithelzelluntergängen vorhanden ist, nach deren Überschreitung eine Linsentrübung folgt (Worgul et al., 1989).

Bei Linsen mit alterskorrelierter Katarakt mit ausschließlicher oder zusätzlicher hinterer subkapsulärer Rindentrübung konnten signifikant dünnere Linsenkapseln als bei reiner Cataracta nuclearis und Cataracta corticalis nachgewiesen werden. Dieses Wachstumsverhalten könnte mit Störungen im vorderen Linsenepithel in Zusammenhang stehen, das seine Stoffwechselaktivitäten zuungunsten der Produktion von Kapselmaterial verändert hat (Hartmann et al., 1990).

Bei der senilen subkapsulären Katarakt wurde sowohl eine Abnahme der Aktivität der Na^+ - K^+ -ATPase als auch eine Verringerung des Gesamtgehaltes an ATP der Linse beschrieben (Friedburg, 1972; Ohrloff et al., 1983; Pau, 1989; Baghieri et al., 1992). Dagegen war der ATP-Gehalt des Linsenepithels beim supranukleären Rindenstar und beim primären Kernstar unverändert hoch (Deussen et al., 1989; Pau, 1989). Die höchsten Anteile von ADP und ATP befinden sich in der vorderen Rinde. Dort und im Linsenepithel ist auch die Aktivität der ATPase am höchsten, welche streng von der Verfügbarkeit des ATP abhängig ist (Deussen et al., 1989; Baghieri et al., 1992). Eine Verminderung des ATP kann zu einer Dysregulation des Elektrolythaushaltes der Linse sowie zu einer Erschöpfung der Gluthationreserve als potentem Antioxydant führen. Im weiteren Verlauf kommt es zur Veränderung des pH-Wertes und zum Verlust der ATPase-Aktivität durch Oxydationsvorgänge (Ohrloff et al., 1984; Deussen et al., 1989). In diesem Zusammenhang konnte ein intrazellulärer Anstieg von Na^+ - und Cl^- -Ionen und ein Abfall der K^+ -Ionen im Linsenepithel nachgewiesen

werden (Pau, 1989; Koyama-Ito, 1990). Da die $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ mit den Zellmembranen verknüpft ist und als verantwortlich für die Aufrechterhaltung der Balance zwischen zellulären Ionen und Wasser gehalten wird, ist es möglich, daß kritische Veränderungen während des Prozesses der Kataraktogenese mit diesem Schlüsselenzym verbunden sind. Quantitative ATP-Messungen ergaben, daß der ATP-Gehalt der vorderen Linsenrinde einschließlich des Linsenepithels und der hinteren Linse nicht mit zunehmendem Lebensalter abnimmt (Pau, 1989). Andere Autoren zeigten eine statistisch signifikante Abnahme der epithelialen Zellaktivität mit steigendem Lebensalter (Straatsma et al., 1991). In vielen getrüben Linsen konnte eine erhöhte Na^+ -Konzentration nachgewiesen werden. Der physiologische kleine Konzentrationsgradient von Natrium-Ionen in der Linse wird als notwendig für die Klarheit der Linse angesehen (Garner, 1994). Die ATPase-Aktivität wurde durch die Messung des ionisierten Phosphors, welcher durch das Enzym ATPase freigesetzt wird, bestimmt. Es konnte gezeigt werden, daß die ATPase-Aktivität bei Ratten, die mit einer Galaktose-Diät gefüttert wurden, geringer als bei normal ernährten Tieren war. Dies könnte durch eine Destruktion oder Inaktivierung des Enzyms verursacht sein, die wahrscheinlich durch verschiedene gleichzeitig ablaufende Prozesse während der Kataraktogenese bedingt ist (Fournier et al., 1971). Auch die Calcium-ATPase zeigte in Membranen getrüber Linsen eine um 50% geringere Aktivität als in Membranen klarer Linsen (Paterson et al., 1997).

In den vergangenen Jahren rückte die Auslösung der Apoptose durch verschiedene exogene sowie endogene Faktoren vermehrt in das Blickfeld des Interesses. Zellapoptose ist der genetisch programmierte, nicht zufällige Zelltod. Durch die Bestimmung der Deoxynucleotidyl-Transferase und DNA-Fragmentations-Assays wurden apoptotische Linsenepithelzellen nachgewiesen. Linsenepithelien von Kataraktpatienten wiesen deutlich häufiger apoptotische Zellen auf als Linsenepithelien gesunder Patienten. In Linsenepithelkulturen von Ratten konnte gezeigt werden, daß Wasserstoffperoxid, ein Radikal, die Epithelzellapoptose auslöst und damit die Entwicklung der Linsentrübung einleitet. Diese Auslösung der Apoptose durch verschiedene Ursachen wie z. B. oxidativen Streß, aber auch das physiologische Altern soll grundsätzlich für die Entwicklung der Linsentrübung verantwortlich sein und mit ihr in strengem zeitlichen Zusammenhang stehen (Li et al., 1995). Es wurde berichtet, daß der Linsenepithelzelltod das lebenslange Wachstum der menschlichen

Linse unterbricht. Das erklärt die Dünne getrüübter Linsen und die niedrige Zelldichte (Karim et al., 1987; Konofsky et al., 1987; Vasavada et al., 1991; Li et al., 1995). Zum zweiten soll die Ablösung von Teilen des Linseneithels von den darunter liegenden Fasern die Störung der homöostatischen Kontrolle der Linseneithelzellen für darunter liegende Linsenfasern verursachen. Es resultiert ein Transparenzverlust der Linse (Spector et al., 1991; Li et al., 1995).

2.4 Diabetes mellitus als Risikofaktor für die Entstehung einer Katarakt

Diabetes mellitus ist die Oberbezeichnung für eine vielfältige Gruppe von Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels, die zur Hyperglykämie im Nüchternzustand und postprandial führen. Weltweit sind circa 60 Millionen Menschen an Diabetes mellitus erkrankt. Davon leben 40 Millionen in den Industrieländern. In der westlichen Welt leiden etwa 4% der Bevölkerung an einer der verschiedenen Diabetesformen und weitere 3% befinden sich in den Vorstadien der Erkrankung. 85-90% aller Diabetiker in den stark industrialisierten Ländern leiden dabei an einem primär Nicht-Insulin-abhängigen Diabetes mellitus (WHO, 1993; Gorden, 1997; Zimmet et al., 1997).

In einer 1985 von der WHO festgelegten Klassifikation der Diabetestypen unterscheidet man den Insulin-abhängigen (IDDM, entspricht Typ I- Diabetes mellitus) und den Nicht-Insulin-abhängigen (NIDDM, entspricht Typ II- Diabetes mellitus) Diabetes mellitus.

Der Insulin-abhängige Diabetes mellitus ist durch den absoluten Mangel an endogenem Insulin gekennzeichnet. Diese Diabetesform manifestiert sich zumeist im Kindesalter und im frühen Erwachsenenalter bis 30 Jahre. Die Patienten entwickeln ohne Insulintherapie eine klinisch relevante Ketoazidose und sind nicht lebensfähig.

Der Nicht-Insulin-abhängige Diabetes mellitus ist durch 2 Störungsmuster gekennzeichnet: zum ersten eine gestörte Insulinsekretion der Langerhansschen Inseln des Pancreas und zum anderen eine herabgesetzte Insulinwirkung (Insulinresistenz) durch eine gestörte Glukoseverwertung in der Zelle. Für diese Form des Diabetes mellitus liegt ein Stufenschema verschiedener Therapiemöglichkeiten vor. Der Manifestationsgipfel fällt auf die Altersgruppe zwischen 51 und 55 Jahren (WHO Study Group, 1985; Eggstein et al., 1987; Schaaf et al., 1991).

2.4.1 Zusammenhänge zwischen dem Auftreten eines Diabetes mellitus und der Prävalenz einer Katarakt

Der Diabetes mellitus ist auch aufgrund seiner steigenden Inzidenz in unserer Wohlstandsgesellschaft eine ernst zu nehmende Ursache für eine Sehverschlechterung der Patienten. Er wurde übereinstimmend als signifikanter Risikofaktor für die Entwicklung der alterskorrelierten Katarakt bestimmt (Hiller et al., 1976; Ederer et al., 1981; Leske et al., 1991; Belpoliti et al., 1993). Das Ausmaß der Schädigung des Sehvermögens beim im Lebensalter unter 30 Jahren auftretenden Diabetes mellitus hängt vom Lebensalter des Diabetikers bei der Untersuchung, der Dauer der Erkrankung, der Anwesenheit und dem Grad einer proliferativen Retinopathie und der Anwesenheit einer Katarakt ab. Beim im Erwachsenenalter aufgetretenen Diabetes mellitus zeigt sich zusätzlich eine Abhängigkeit von der Beteiligung eines Makulaödems (Klein et al., 1984).

Die Kataraktentstehung stellt die zweithäufigste Ursache für eine schwere Visusherabsetzung beim im Erwachsenenalter aufgetretenen Diabetes mellitus dar. Dabei ist der Diabetes mellitus der bedeutendste Risikofaktor für die Entwicklung einer Katarakt in den westlichen Ländern (Harding et al., 1993). So wurde berichtet, daß der Diabetes das Kataraktrisiko in verschiedenen Populationen bis auf das 12fache erhöhte (Caird, 1973; Ederer et al., 1981; Bernth-Petersen et al., 1983; Clayton et al., 1984; Schwab et al., 1985; van Heyningen et al., 1986; Chen et al. 1988; Harding et al., 1989). Bei altersdiabetischen Patienten konnte eine 3-4mal höhere Kataraktprävalenz bis zum 65. Lebensjahr nachgewiesen werden. Nach dem 65. Lebensjahr kann dieser Unterschied nicht mehr gezeigt werden (Ederer et al., 1981).

Für Frauen stellt der Diabetes mellitus einen 2-3mal höheren Risikofaktor für eine Kataraktentwicklung dar als für Männer (Harding et al., 1993).

Endokrinologisch bedingte Katarakte treten fast immer beidseits auf (Bellows, 1981).

Weitere Beweise, daß der Diabetes mellitus eine Kataraktursache darstellt, konnten in zahlreichen *in vitro*-Studien, die hohe Glukosekonzentrationen bei der Inkubation von Linsen und Linsenproteinen nutzten, gewonnen werden (Harding, 1991).

Längere Diabetesdauer, höheres Lebensalter bei der Diagnostizierung des Diabetes mellitus, fortgeschrittener Grad einer begleitenden Retinopathie, Einnahme von Diuretika und höhere Meßwerte glykosilierten Hämoglobins waren beim im

Lebensalter unter 30 Jahren aufgetretenen Diabetes mellitus signifikant mit einer höheren Kataraktprävalenz verbunden. Beim später aufgetretenen Diabetes mellitus korrelierten höheres Lebensalter bei der Diagnosefindung, fortschreitender Grad der diabetischen Retinopathie, Diuretikaeinnahme, geringer intraokularer Druck, Rauchen und geringer diastolischer Druck signifikant mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko für eine Katarakt (Klein et al., 1985). Bei den vor dem 60. Lebensjahr aufgetretenen Katarakten konnte ein Zusammenhang zur Diabetesdauer und zur Höhe des glykolytierten Hämoglobins (Hb a_{1c}) gesichert werden (Hiller et al., 1983; Klein et al., 1984).

2.4.2 Typische Linsenveränderungen bei Diabetes mellitus

Bei Patienten mit Diabetes mellitus treten mehrere differierende Veränderungen der Linse gehäuft auf.

Es kommt zu einer Zunahme der Linsendicke. Es können refraktive Veränderungen nachgewiesen werden, wobei hier zwischen vorübergehenden und dauerhaften Änderungen der Brechkraft unterschieden werden muß. Weiterhin sind die Zunahme der Lichtstreuung, eine Akkumulation von Chromophoren sowie eine Zunahme der Autofluoreszenz beschrieben worden. Eine wesentliche Linsenveränderung bei Diabetes mellitus stellt die Kataraktentwicklung dar. Außerdem sind Kapselveränderungen zu nennen (Bron et al., 1993). Die Kataraktentstehung bei Patienten mit Diabetes mellitus ist assoziiert mit Schwellung und Vakuolenbildung der Linse und später auch mit einer erhöhten Membranpermeabilität. Damit gehen zum einen ein Verlust von Myoinositol und Kalium und zum anderen ein Einstrom von Natrium in die Linse einher (Bron et al., 1993). Es wurde eine Verringerung der Aktivität der Na⁺-K⁺-ATPase beschrieben (Fournier et al., 1971). Die Verluste an Aminosäuren, Myoinositol, Cholin und Taurin führen zu einem Anstieg der Membranpermeabilität und möglicherweise zu einer Abnahme der Transportkapazität des Linsenepithels.

Die juvenile diabetische Katarakt ist heute mit dem routinemäßigen Einsatz einer effektiven Insulintherapie selten geworden. Gemäß Definition spricht man von juveniler diabetischer Katarakt bei Insulin-abhängigem Diabetes, der vor dem Lebensalter von 30 Jahren auftritt (Neilson et al., 1984). Bei Kindern konnten diese Veränderungen relativ selten beobachtet werden. Die dabei typische „Schneeflockenkatarakt“ tritt nur über einen begrenzten Zeitraum vor allem in den

beiden ersten Lebensdekaden auf. Dem gegenüber steht die ausgedehnte Phase mit refraktiven Linsenveränderungen, die sich vom Jugendalter bis in die achte Lebensdekade erstrecken kann. Charakteristisch ist, daß die „Schneeflockenkatarakt“ zeitgleich mit wichtigen physiologischen Formveränderungen der Linse, die in einer geringfügigen sagittalen und einer bedeutenden äquatorialen Ausdehnung bestehen, einhergeht. Typische Formen der diabetischen juvenilen Katarakt sind subkapsuläre und in der Rinde gelegene schneeflockenartige und polychromatische Trübungen sowie Vakuolen verschiedener Ausprägung (Bron et al., 1993). Sie können einerseits innerhalb von Wochen bis Monaten bis zu einer maturen Katarakt führen, auf der anderen Seite wurde ein Rückgang der Trübungen unter suffizienter Behandlung innerhalb von Wochen und z. T. sogar innerhalb von 24 Stunden beschrieben (Alt, 1906; Jackson, 1955; Caird et al., 1969; Brown et al., 1973).

Auch bei den erwachsenen Diabetikern zeigt sich eine deutlich erhöhte Inzidenz einer Katarakt im Vergleich zur stoffwechselgesunden Bevölkerung, wobei Frauen häufiger betroffen sind als Männer (Ederer et al., 1981; Bron et al., 1993). Die Framingham- und die HANES- Studie zeigten ein herausragendes Risiko für die Entstehung einer Katarakt bei Diabetikern im Lebensalter von 50-64 Jahren, welches mit weiter zunehmendem Lebensalter wieder zurückgeht. Diese Beobachtung wurde auf die höhere Mortalität der Diabetiker mit Katarakt zurückgeführt (Harding et al., 1989; Harding et al., 1993). Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Diabetes mellitus-assoziierten Katarakt erhöht sich mit der Dauer des Bestehens des Diabetes (Kreines et al., 1979). Die Morphologie ähnelt der der alterskorrelierten Katarakt ohne das Bestehen eines Diabetes mellitus, obwohl besonders die Anzahl einiger Subtypen ansteigt (Bron et al., 1993). Da der Nicht-Insulin-abhängige Diabetes mellitus am häufigsten bei Patienten, die älter als 41 Jahre alt sind, festgestellt wird, ist es schwierig, präsenile oder senile Linsenveränderungen von einer diabetisch induzierten Katarakt zu unterscheiden. Die typische alterskorrelierte Katarakt ist morphologisch und histologisch nicht von Linsenveränderungen bei Patienten mit Nicht-Insulin-abhängigem Diabetes mellitus zu unterscheiden (Bellows, 1981).

Während bei der reinen alterskorrelierten Katarakt der Kernstar, Rindenspeichen und die subkapsuläre Katarakt die Hauptformen darstellen, konnten bei den Katarakten der erwachsenen Diabetiker insbesondere eine erhöhte Inzidenz der hinteren subkapsulären Katarakt, des Rindenstars sowie von Mischformen dieser beiden gefunden

werden (Leske et al., 1991; Struck, 1997). Dagegen wurde keine Assoziation mit der Cataracta nuclearis festgestellt. Das ist vereinbar mit der Beobachtung, daß die *in-vitro* induzierte diabetische Katarakt mit einer Linsenschwellung einhergeht, ein Phänomen, daß man bei der Cataracta nuclearis nicht beobachtet (Belpoliti, 1993).

Auch die typischen Veränderungen des Linsenepithels wie die Vakuolenbildung, die Erweiterungen der Interzellularräume sowie die Inhomogenität der Zellschicht konnten wie bei alterskorrelierten Katarakten auch bei den Katarakten in Zusammenhang mit einem Diabetes mellitus nachgewiesen werden (Al-Ghoul et al., 1993). Typische Veränderungen der Linsenepithelzellen beim Nicht-Insulin-abhängigen Diabetes mellitus bestehen in der Abrundung und Schwellung der Zellen. Rauhes und glattes endoplasmatisches Retikulum werden intrazellulär angereichert. Diese Veränderungen weisen auf eine gesteigerte metabolische Aktivität hin. Die Anwesenheit intrazellulärer Membrankomplexe deutet auf phagozytische Aktivität (Jacob et al., 1971).

Es konnte kein Zusammenhang zwischen einem bestimmten Katarakttyp und dem gemessenen Sorbitol- oder Myoinositolgehalt der Linsenepithelien festgestellt werden (Belpoliti et al., 1993). Als mögliche Ursache für die erhöhte Kernstreuung und Bruneszenz diabetischer Linsen wurden vermehrte Glykosilierungsreaktionen in Betracht gezogen sowie die Bildung und Ablagerung von Glykosilierungsprodukten (Pande et al., 1979; Ansari et al., 1980; Kasai et al., 1983; Garlick et al., 1984; Liang et al., 1986; Oimomi et al., 1988). So übertrifft die nichtenzymatische Glykosilierung der Linsenepithelbasalmembran bei Diabetikern die der Nichtdiabetiker um mehr als das Zweifache (Shin et al., 1994).

2.4.3 Mechanismen der Kataraktentwicklung bei Diabetes mellitus

Das derzeitig am meisten beachtete Modell für die Entstehung einer Katarakt in Zusammenhang mit Diabetes mellitus baut auf der Aktivierung des Polyol- (Sorbitol-) Stoffwechselweges auf (Robison WG et al., 1990; Bron et al., 1993). Dabei wurde eine Akkumulation von Polyolen in den Linsenepithelzellen, die von einem Zellödem begleitet wird, beschrieben (Robison WG et al., 1990). Die Reduktion von Hexosen (z.B. Glukose und Galactose) und Pentosen (z.B. Xylose) zu ihren jeweiligen Zuckeralkoholen durch das Enzym Aldosereduktase, das im Linsenepithel und in geringerer Konzentration auch in den oberflächlichen Linsenfäsern nachgewiesen

werden konnte, wird als ausschlaggebend für die Induktion einer Veränderung der osmotischen Regulation der Linse angesehen. Diese bedingen eine erhöhte Membranpermeabilität, welche zum Verlust von Kalium, freien Aminosäuren und Myoinositol sowie zur Akkumulation von Natrium- und Chloridionen führt. Es folgen die Schwellung der Linse, Vakuolenbildung, Verlust der strukturellen Integrität der Membranen, Brüche von Linsenfasern sowie letztlich die irreversible Linsentrübung (Kinoshita et al., 1962; van Heyningen, 1962; van Heyningen, 1969; Collins et al., 1977; Jedziniak et al., 1981; Agaki et al., 1983; Kinoshita, 1990; Robison WG et al., 1990). Da alle diese Veränderungen durch die orale Medikation mit verschiedenen Aldosereduktase-Inhibitoren bei Ratten verhindert werden können, ist es denkbar, daß die Aldosereduktase-Aktivität ausschlaggebend für die Entstehung der diabetischen Katarakt ist. Die Aldosereduktase ist hauptsächlich im Linsenepithel konzentriert. Ihre Verteilung verhält sich in der Linse wie folgt: Linsenepithel:Linsenrinde:Linsenkern = 21:1:1,1 (Hayman et al., 1966). Eine Studie mit genetisch manipulierten Mäusen, die das Enzym Aldosereduktase stärker in ihren Linsenepithelien synthetisierten, wies eine höhere Empfindlichkeit dieser Mäuse für die Entwicklung einer diabetischen Katarakt nach (Lee et al., 1995).

Zur Sicherung der Vermutung, welche Bedeutung das Linsenepithel bei der Entwicklung der diabetischen Katarakt hat, führten Robison et al. folgenden *in vivo*-Versuch durch: Männliche Sprague-Dawley-Ratten wurden in 3 Gruppen aufgeteilt, die Galactose-freie Diät, Galactose-Diät und zum Dritten Galactose-Diät in Verbindung mit einem potenten Aldosereduktase-Inhibitor erhielten. In der Gruppe der ausschließlich mit Galactose gefütterten Tiere konnten schon nach 36 Stunden signifikante Veränderungen des zentralen vorderen Linsenepithels nachgewiesen werden. Es kam zu einem deutlichen Höhenanstieg des Linsenepithels, und die Zellkerne neigten zur Abrundung entgegen ihrer sonst etwas länglichen Form. Außerdem traten Vakuolen auf. Es zeigte sich eine Verdünnung des Zellinhaltes und ein Verlust der gewunden verlaufenden Zellgrenzen verglichen mit den Kontrollgruppen mit der Galactose-freien Diät sowie der Gruppe mit der zusätzlichen Gabe des Aldosereduktase-Inhibitors. Diese Streckung der vormals gewundenen Zellgrenzen und die damit verbundene ausgeprägte morphologische Verdrehung der Zellen beeinflußt zweifellos deren verschiedene regulatorische Mechanismen und somit die Funktion des Linsenepithels. Nach 48 Stunden zeigte sich in dieser Gruppe

die Ausbildung von interzellulären Vakuolen und Zysten im Areal der oberflächlichen Linsenfaser. Die gewonnenen Daten belegen, daß die ersten pathologischen Veränderungen das Linsenepithel betreffen. Da die Gabe des Aldosereduktase-Inhibitors diese Veränderungen vollständig verhindert, ist eine ursächliche Beteiligung des Linsenepithels an der Kataraktogenese bei Diabetes mellitus denkbar. Im Vergleich zu Rattenlinsen kann es aufgrund der geringeren Aktivität der Aldose-reduktase in menschlichen Linsenepithelien hier nicht zu einer solch bedeutenden Akkumulation von Polyolen bei Diabetikern kommen. Die Mengen des gefundenen Sorbitols erscheinen nicht ausreichend, um einen osmotischen Effekt auszuüben. Wenn Sorbitol in erster Linie auf das Linsenepithel begrenzt ist, ist eine regionale Schwellung mit resultierenden Funktionsstörungen allerdings auch bei der menschlichen Linse möglich (Robison et. al., 1990).

Ein anderes Modell, das die Entstehung einer Katarakt bei Diabetes mellitus erklären soll, baut auf Oxydationsreaktionen auf, denen die Linse bei dieser Stoffwechselerkrankung wie auch alle anderen Körpergewebe ständig ausgesetzt ist. Dabei konnte bisher nur eine indirekt schädigende Wirkung dieser Reaktionen nachgewiesen werden, die vor allem darin besteht, daß die Linse bei gleichzeitiger diabetischer Stoffwechsellage eine erhöhte Vulnerabilität gegenüber dem oxidativen Streß zeigt (Bron et al., 1993). Es kommt zu einer Umwandlung von Thiolen der Linsenepithelzellmembranen in ihre reaktive Form durch die $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ (Rossier et al., 1987). Diese aktivierten Thiole wiederum bedingen eine erhöhte Permeabilität der Membranen, die zu einer osmotischen Dysregulation der Linse führen können und so Ausgangspunkt für Linsenschwellung, Faserbruch und Trübung sind (Duncan et al., 1991).

Bei der juvenilen diabetischen Katarakt wurde ein erhöhter Gehalt an Sorbitol verglichen mit den geringfügigen Sorbitolkonzentrationen bei Patienten ohne diese Stoffwechselerkrankung in den Linsenepithelzellen festgestellt (Pirie et al., 1964; Varma et al., 1979). Die gefundenen Konzentrationen sind aber trotz des relativen Anstieges so gering, daß sie gegenüber der Linsenmasse nicht zu osmotischen Schädigungen führen sollen (Chylack et al., 1978; Varma et al., 1979). Wenn die Sorbitolakkumulation im Linsenepithel die Ursache für die Entstehung der juvenilen diabetischen Katarakt sein sollte, dann sind eine Dysregulation der Zellmembran-

permeabilität und der Membranpumpen als kausale Mechanismen wahrscheinlicher als osmotische Vorgänge (Bron et al., 1993).

Auch in Hinblick auf eine Verzögerung oder sogar ein Stoppen der Kataraktentwicklung ist die optimale Einstellung des Blutzuckerspiegels von nachgewiesener Bedeutung. Allerdings kann beim Nicht-Insulin-abhängigen Diabetes mellitus nur selten eine Rückbildung der Linsentrübungen nach sorgfältiger Therapie erzielt werden (Bellows, 1981).

3 Zielstellung

Aus den in der Einleitung beschriebenen Erfahrungen und Problemen bei den Untersuchungen zur Kataraktogenese und insbesondere zur Rolle des Linsenepithels bei der Kataraktogenese der alterskorrelierten Katarakt sowie zur Rolle des Einflusses des NIDDM auf diese Prozesse wurden folgende Ziele für die vorliegende prospektive Studie abgeleitet.

Ziel der Studie war, den Einfluß des Lebensalters und des Geschlechts der Patienten sowie eines vorhandenen NIDDM auf morphologische und funktionelle Parameter des Linsenepithels zu untersuchen.

⇒ Es sollten mögliche Zusammenhänge zwischen den mit Hilfe der Spaltlampenmikroskopie festgestellten verschiedenen Trübungsformen der Linsen und dem Einfluß des NIDDM untersucht werden.

⇒ Die Morphologie aller Linsenepithelien sollte am Rasterelektronenmikroskop begutachtet und dabei alle aufgetretenen Veränderungen der einzelnen Zellen sowie des Zellverbandes dokumentiert werden. Auf dieser Grundlage sollte allen Linsenepithelien ein definierter Score von I bis III für den Schädigungsgrad zugeordnet werden. Die gewonnenen Ergebnisse sollten zum Lebensalter und Geschlecht der Patienten sowie zur zusätzlichen Existenz eines NIDDM in Bezug gesetzt werden.

⇒ Weiteres Ziel der rasterelektronenmikroskopischen Untersuchungen war es, die Zelldichten, die Zellkernvolumina und die Zellkernoberflächeninhalte der Linseneithelien zu bestimmen und daraufhin eine Einordnung der Daten zum Lebensalter und Geschlecht der Patienten, zur Lokalisation der Linsentrübungen sowie zum Auftreten eines NIDDM vorzunehmen.

⇒ Mit Hilfe röntgenspektrometrischer Untersuchungen sollte der Gehalt der Linseneithelien an Phosphor ermittelt werden. Mit Hilfe dieser Methode sollten Rückschlüsse auf den ATP-Gehalt und damit die Energiereserven des Linseneithels gezogen werden. Auch diese Resultate sollten unter Berücksichtigung des Lebensalters und Geschlechts der Patienten und des Auftretens eines NIDDM betrachtet werden.

Ziel aller Untersuchungen sollte es sein, mögliche Zusammenhänge zwischen Veränderungen der Linseneithelien und der Entwicklung alterskorrelierter Katarakte aufzudecken. Dabei war insbesondere der Einfluß des NIDDM auf die Alterationen des Linseneithels von Interesse.

4 Patientenkollektiv, Material und Methode

4.1 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 206 fortlaufend gewonnene Fragmente des vorderen zentralen Linseneithels elektronenmikroskopisch und röntgenspektrometrisch untersucht sowie Einsicht in die Krankenakten genommen. Der Untersuchungszeitraum erstreckte sich vom März 1994 bis zum März 1996. Die Phakoemulsifikationen, bei denen die untersuchten Fragmente des vorderen zentralen Linseneithels gewonnen wurden, führte stets der gleiche Operateur durch. Die Proben wurden zuerst untersucht und bewertet, später wurde die ophthalmologische und allgemeine Anamnese aus den Krankengeschichten erhoben, um eine objektive Begutachtung der Präparate zu sichern.

4.1.1 Anzahl der Patienten bei verschiedenen Kataraktogenesen

Der größte Anteil der untersuchten Linsenepithelien wurde von Patienten mit alterskorrelierten Katarakten gewonnen. Dabei waren die meisten Linsentrübungen anhand der spaltlampenmikroskopischen Untersuchung der Cataracta progrediens zuzuweisen. Die Zuordnung der untersuchten Katarakte zu den verschiedenen Ätiologien wurde in Tabelle 1 vorgenommen. Die folgenden Untersuchungen beziehen sich auf die Cataracta progrediens bei stoffwechselgesunden Patienten und Patienten mit NIDDM. Es wurde ein Einfluß der Ausprägung der Linsentrübungen auf die Alterationen des Linsenepithels nachgewiesen (Konofsky et al., 1987; Struck et al., 1994). Es erfolgte der Ausschluß der kleineren Gruppen der maturen, hypermaturen und intumeszenten Katarakte zur Gewährleistung der Vergleichbarkeit der Kollektive.

Tab. 1: Auftreten verschiedener Ätiologien der Katarakte im untersuchten Patientenkollektiv [n=206]

<u>Katarakt</u>	<u>Anzahl der Patienten [n]</u>	<u>männliche Patienten [n]</u>	<u>weibliche Patienten [n]</u>
Cataracta traumatica	9	9	0
Cataracta complicata	9	5	4
Cataracta congenita	2	1	1
Cataracta diabetica	1	0	1
Cataracta syndermatotica	1	0	1
Cataracta praesenilis et senilis	184	73	111
- Cataracta progrediens	157	59	98
- ohne NIDDM	101	41	60
- mit NIDDM	56	18	38
- Cataracta praematura et matura	14	7	7
- bei Glaukom	7	3	4
- bei Glaukom und NIDDM	2	1	1
- bei Pseudoexfoliationssyndrom	4	3	1

4.1.2 Erhebung der Patientendaten aus den Krankenakten

Aus den Krankenakten der Patienten wurden folgende Daten erhoben:

- Lebensalter
- Geschlecht
- Kataraktogenese
- Lokalisation der Linsentrübung
- Morphologie der Trübungen
- Reifegrad der Katarakt
- ophthalmologische Vorerkrankungen wie Traumen, intraokulare Entzündungen, Glaukome, Operationen
- Stoffwechselerkrankungen
- Hauterkrankungen
- anamnestisch bekannte kataraktogene Einflüsse (wie z. B. Radiatio im Gesicht, vermehrte Belastung mit infraroter Strahlung, etc.)
- prä- und postoperativer (2. postoperativer Tag) Visus

4.1.3 Ein- und Ausschlußkriterien für die Teilnahme an der Studie und die Zuordnung zu einem Katarakttyp

Folgende Kriterien waren Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie:

- alterskorrelierte Katarakt
- Lebensalter der Patienten 40-90 Jahre

Folgende Kriterien führten zum Ausschluß aus der Studie

- bekanntes okuläres Trauma oder intraokulare Operation
- bekannte abgelaufene intraokulare Entzündung oder Infektion
- angeborene Linsenerkrankung
- bekanntes Glaukom
- bekannter Insulin-abhängiger Diabetes mellitus
- mit der Kataraktogenese assoziierte Einflüsse und Erkrankungen wie:
 - Radiatio im Gesicht
 - Infrarotstrahlung

- Fundus-Rotreflex im durchfallenden Licht noch nachweisbar, aber deutlich abgeschwächt,
- Visusreduktion,
- eventuell Auftreten von Blendungsgefühlen,
- mögliche Myopisierung, eventuell monokulare Doppelbilder

- Cataracta matura:
- alle Linsenschichten durchgetrübt, nicht mehr abzugrenzen,
 - Fundus-Rotreflex im durchfallenden Licht nicht mehr nachweisbar
 - starker Visusabfall
 - eventuell Auftreten von Blendungsgefühlen
 - mögliche Myopisierung

4.2 Entnahmetechnik des Untersuchungsmaterials

Die untersuchten Fragmente der Linsenepthelien wurden während der Phakoemulsifikation durch kreisförmige Kapsulorhexis aus dem vorderen zentralen Abschnitt der Linsenkapsel gewonnen. Die Operation wurden stets vom gleichen Operateur durchgeführt. Der Durchmesser der Präparate betrug ca. 4 mm.

Die Linsenepthel-fragmente wurden in 10%igem Formaldehyd bei +4°C 24-72 Stunden aufbewahrt. Danach erfolgte die Spülung in Aqua bidestillata, um das Auskristallisieren des Formaldehyds bei der folgenden rasterelektronenmikroskopischen Untersuchung zu verhindern. Hierbei mußte auf eine Spülung in einer isotonischen und damit physiologischen Lösung verzichtet werden, da diese die Elemente Natrium, Kalium und Phosphor enthält, die noch mittels EDX-Analyse quantitativ bestimmt werden sollten. Im Anschluß erfolgte die Lufttrocknung des Linsenepthel-fragmentes. Dazu wurde das Präparat mit einer feinen Pinzette möglichst peripher gefaßt und in einen Tropfen Aqua bidestillata auf ein Deckgläschen aufgebracht und dann bei Zimmertemperatur getrocknet.

Es wurden mehrere Versuche zur Verbesserung und Optimierung der Präparier-technik durchgeführt, da bei der Formaldehydfixation und auch bei der Lufttrocknung Artefaktbildungen und Veränderungen (insbesondere Größenveränderungen) der

Linseneithelpräparate auftreten. Die Volumenveränderungen bei Fixation in 5-10%iger Formaldehydlösung sollen zwischen 3-6 Volumenprozent betragen (Romeis, 1993). Die Zielstellung war dabei immer, sowohl den Zellverband als auch die Morphologie der Einzelzelle zu beurteilen sowie eine Bestimmung der Zelldichte durchführen zu können. Die Fixation mit Glutaraldehyd verschiedener Konzentrationen mit und ohne Austauschspülung in aufsteigender Acetonreihe wurde getestet. Es wurde die Methode der Kritisch-Punkt-Trocknung ohne vorhergehende chemische Fixation geprüft. Außerdem wurde die Möglichkeit genutzt, die Präparate nach Einfrieren in flüssigem Stickstoff und Überführung ins Rasterelektronen-mikroskop mittels einer Kryotransfereinrichtung ohne vorher notwendige chemische Fixation in ihrer ursprünglichen Form zu begutachten. Die Formaldehydfixation zeigte im Vergleich zur Glutaraldehydfixation und zur Kritisch-Punkt-Trocknung deutlich geringere Artefaktbildungen besonders im Sinne von Reißbildungen. Bei der Kritisch-Punkt-Trocknung müssen die Linseneithelfragmente vor dem Trocknungsprozeß in kleine Metallnetzchen eingelegt werden, um ein Einrollen der Präparate zu verhindern. Diese Manipulation stellt eine starke Belastung für die Epithelien dar. Desweiteren erschweren die Metallgitter dieser Netzchen die Darstellung des Epithels im Elektronenmikroskop. Die Betrachtungsmöglichkeiten sowohl der Oberflächenstrukturen als auch der Binnenstruktur an der Bruchstelle des Kapselhäutchens nach Frostung des Präparates in flüssigem Stickstoff sind gegenüber der Formaldehydfixation deutlich überlegen. Bezüglich der Zielsetzung der vorliegenden Untersuchungen, den Zellverband und die Morphe der Einzelzelle zu beurteilen sowie die Zelldichte zu bestimmen, ist festzuhalten, daß das mit dieser Darstellungsmethode nicht möglich ist. Aus diesen Gründen fiel die Entscheidung trotz der bekannten Nachteile der Formaldehydfixation für diese Technik.

4.3 Untersuchungstechnik

Die Untersuchung erfolgte mit einem Rasterelektronenmikroskop S-2400 der Firma Hitachi. Durch die Rasterelektronenmikroskopie wird mittels eines beschleunigten Elektronenstrahls das Oberflächenprofil des Präparates abgetastet und mit hoher Tiefenschärfe plastisch dargestellt. Dazu ist es notwendig, das Präparat vorher auf der Oberfläche leitfähig zu machen, da ansonsten Aufladungen eine befriedigende

Betrachtung verhindern und das Präparat zusätzlich zerstören. Üblich sind dabei die Besputterung mit Gold, die die differenzierteste Darstellung der Strukturen ermöglicht oder die Bedampfung mit Kohlenstoff. Die Entscheidung fiel für die Bedampfung mit Kohlenstoff, da sich die Röntgenspektren für Phosphor und Gold derart überlagern, daß eine Bestimmung des Phosphorgehaltes der Proben bei der Besputterung mit Gold nicht möglich gewesen wäre. Die Dicke der Kohlenstoffschicht beträgt ca. 10- 20 nm.

Für die Abbildung der Linsenepithelien wurde nach verschiedenen Versuchen eine Beschleunigungsspannung von 15 kV festgelegt. Um die EDX-Analyse optimal durchführen zu können, wurden die Proben um 15° geneigt. Die Präparate wurden zunächst bei 20facher Vergrößerung untersucht, um eine Übersicht über das Präparat zu erhalten, daraufhin wurden charakteristische Ausschnitte bei 500facher und 800facher Vergrößerung bewertet und über einen digitalen Fotoprinter dokumentiert. Bei Veränderungen einzelner Zellen wurden auch noch andere Vergrößerungen zur näheren Begutachtung herangezogen und gegebenenfalls fotodokumentiert.

Die EDX-Analyse wurde mit dem Röntgenspektrometer TN-5500 der Firma Tracor durchgeführt. Für jede Probe wurde ein energiedispersives Röntgenspektrum über einen Zeitraum von 300 ms bei einer Beschleunigungsspannung von 8 kV aufgenommen (Abb. 5). Die bei dieser Meßmethode mit 8kV beschleunigten Elektronen treffen auf das Präparat und werden in dem biologischen Gewebe stark abgebremst. Dabei wird Energie in Form von Bremsstrahlung freigesetzt und kann in einem kontinuierlichen Spektrum dargestellt werden. Die Wechselwirkungen der beschleunigten Elektronen mit den Atomen der Probe führen in dem als Anregungsvolumen bezeichneten Bezirk des Präparates durch Übergang von Elektronen innerer Schalen (geringere Energie) auf äußere Schalen (höhere Energie) und das nachfolgende Emittieren eines elementspezifischen Röntgenquanten beim Übergang auf die innere Schale zur Ausbildung eines Linienspektrums, welches das Bremsspektrum überlagert. Die Häufigkeitsverteilung der Quanten, die mittels eines Si(Li)-Detektors mit Be-Fenster ermittelt wurde, erlaubt Rückschlüsse auf die Art und Menge der in der Probe vorkommenden Elemente.

4.4 Ermittlung der Ergebnisse

Zur Bewertung der untersuchten Linsenepithelien wurden folgende Kriterien herangezogen:

- Patientenalter zum Zeitpunkt der Operation
- Art der Katarakt
- Reifegrad der Katarakt
- Morphologie des Linsenepithels
- Zelldichte
- Bestimmung des Kerndurchmessers, Kernflächeninhalts und Kernvolumens
- Bestimmung des relativen Phosphorgehalts der Linsenepithelzellen

4.4.1 Patientenalter

Die Patienten mit alterskorrelierter Katarakt wurden in 4 Altersklassen unterteilt, um den Einfluß des Alters auf die erhobenen Daten untersuchen zu können. Als Cataracta praesenilis werden die alterskorrelierten Katarakte bezeichnet, die bis zum 60. Lebensjahr auftreten. Danach spricht man von Cataracta senilis.

Tab. 2: Einteilung der Patienten mit Katarakt in Altersklassen

Patientenalter	Altersklasse	Bezeichnung der Katarakt
40-60 Jahre	I	Cataracta praesenilis
61-70 Jahre	II	Cataracta senilis
71-80 Jahre	III	Cataracta senilis
81-90 Jahre	IV	Cataracta senilis

4.4.2 Beurteilung der Morphologie des Linsenepithels und Einteilung in Schädigungsgrade

Zur Beurteilung einer möglichen Schädigung des Linsenepithels wurden 2 Kriterien herangezogen:

1. die Begutachtung des Zellverbandes

Dokumentiert wurden hierbei lokale Auflösungen des Zellverbandes mit Verlust von Zellen oder aber auch deutlicher Vermehrung von Zellen.

2. die Begutachtung der Morphologie der Zellkerne

Mögliche Schädigungsmuster:

- Abflachung der Zellkerne
- Bildung von Zellkernausstülpungen oder Zellkernausläufern
- starke Verkleinerung der Zellkerne

Diese morphologischen Veränderungen sind Ausdruck von Karyolyse, Karyorhexis und Kernpyknose. Auf Grundlage der im Vorangegangenen beschriebenen möglichen morphologischen Veränderungen wurde eine Einteilung der untersuchten Präparate in 3 Schädigungsgrade (Score I bis III) definiert. Die gewählte Präparationsmethode ermöglicht nur die Beurteilung der Zellkerne, nicht der Zellgrenzen.

Schädigungsgrad Merkmale

I
(Abb. 2) - Der Zellverband ist regelmäßig, vollständig und ohne lokale Zellvermehrungen.

ohne Schädigung - Die Zellkerne zeigen keine pathologischen Veränderungen.

II
(Abb. 3) - Es sind einzelne Zellen aus dem Zellverband herausgelöst. Der Zellverband erscheint aufgelockert, ist aber insgesamt als zusammenhängend erkennbar.

und/ oder

- Einzelne Zellkerne stellen sich abgeflacht oder geschrumpft dar oder haben Ausläufer bzw. Ausstülpungen.

III
(Abb. 4) - Der Zellverband ist aufgelöst. Es ist kein Zusammenhang zwischen den Zellen erkennbar.

und/ oder

- Ein großer Teil der Zellen stellt sich im Sinne der beschriebenen möglichen Veränderungen als geschädigt dar.

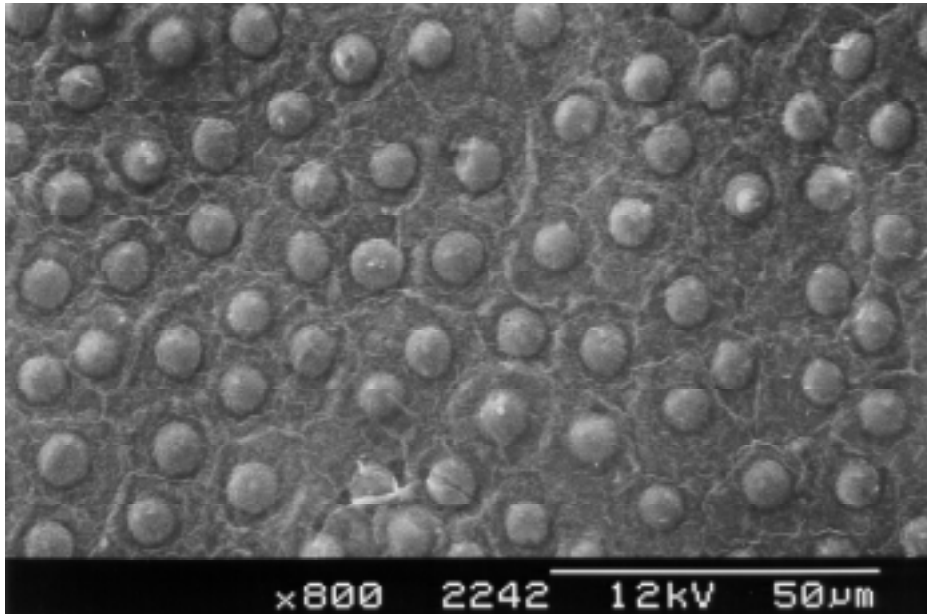


Abb. 2: Vorderes zentrales Linsenepithel eines Patienten mit alterskorrelierter Katarakt, das keine morphologischen Schädigungen aufweist (Schädigungsgrad I); rasterelektronenmikroskopische Aufnahme, 800fache Vergrößerung

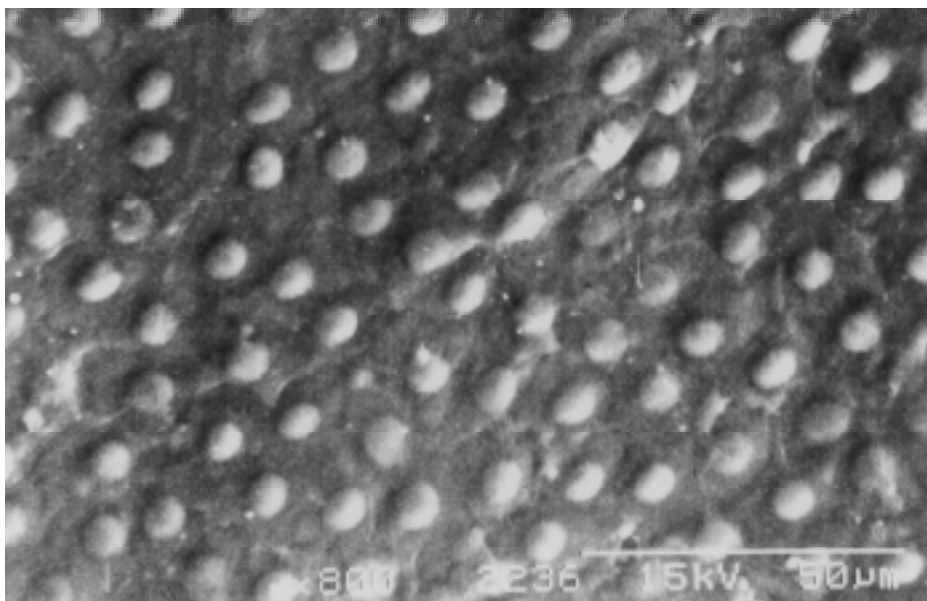


Abb. 3: Vorderes zentrales Linsenepithel eines Patienten mit alterskorrelierter Katarakt und einzelnen Schädigungen (Auszipfelungen) der Zellkerne und leichten Gefügestörungen des Zellverbandes (Schädigungsgrad II); rasterelektronenmikroskopische Aufnahme, 800fache Vergrößerung

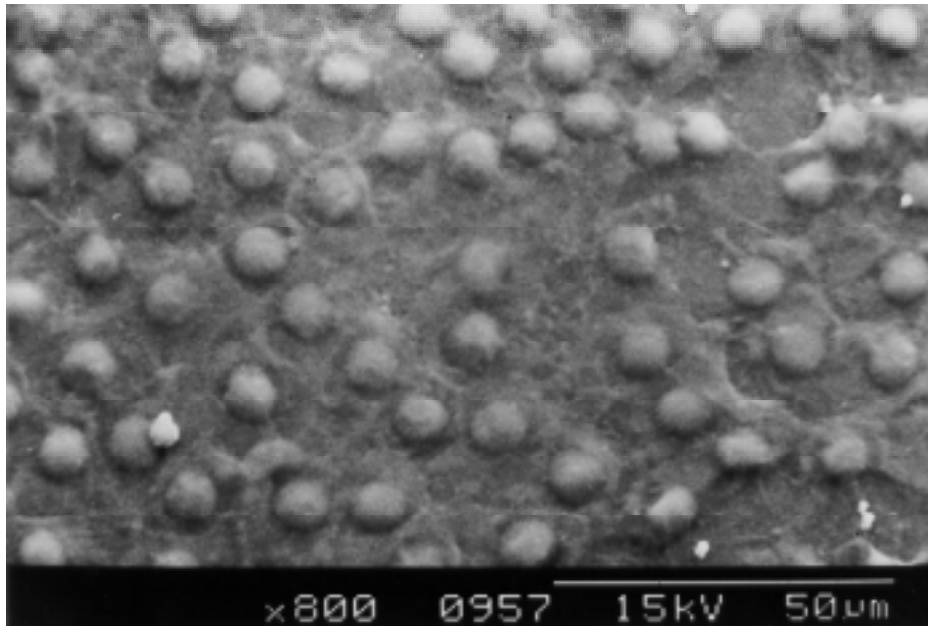


Abb. 4: Vorderes zentrales Linsenepithel eines Patienten mit alterskorrelierter Katarakt, bei dem sowohl die Morphe der einzelnen Zellkerne als auch der Zellverband deutlich pathologisch verändert sind (Schädigungsgrad III); rasterelektronenmikroskopische Aufnahme, 800fache Vergrößerung

4.4.3 Bestimmung der Zelldichte

Die Linsenepithelien wurden bei einer 500fachen Vergrößerung im Rasterelektronenmikroskop photographiert. Anhand dieser Photos wurden je Präparat 2 Flächen von je $0,04 \text{ mm}^2$ mit einer Schablone ausgezählt. Aus den beiden Zählungen wurde das arithmetische Mittel errechnet. Durch Multiplikation mit dem Faktor 25 wurde die Zelldichte/ mm^2 bestimmt.

4.4.4 Bestimmung des Kerndurchmessers, Kernoberflächeninhalts und Kernvolumens

Während der Untersuchung der Präparate im Rasterelektronenmikroskop wurden die Linsenepithelien u. a. in 1000facher Vergrößerung dargestellt. Mittels eines bildverarbeitenden Systems wurden diese Rasterelektronenmikroskopiebilder gescannt. Am Computer war es dann möglich, eine lange und eine kurze Achse in die als Ellipsen angenommenen Zellkerne zu projizieren und so einen größeren und einen kleineren Zellkerndurchmesser zu ermitteln. Es wurden je Linsenepithelpräparat 10 Zellkerne

vermessen. Danach wurde das arithmetische Mittel der 2 Durchmesser ermittelt. Mit Hilfe dieser Größen wurde der Oberflächeninhalt und das Volumen der Zellkerne nach den Formeln von Palkovits und Fischer berechnet (Palkovits et al., 1968).

$$A_0 = a \times b \times \pi / 4 \quad A_0 = \text{Kernflächeninhalt} \quad a = \text{größerer Durchmesser}$$

$$V = a \times b^2 \times \pi / 6 \quad V = \text{Kernvolumen} \quad b = \text{kleinerer Durchmesser}$$

4.4.5 Bestimmung des relativen Phosphorgehaltes

Das gesamte mit dem Röntgenspektrometer aufzunehmende Spektrum besteht aus 1024 Kanälen. Jeder einzelne Kanal zeigt ausschließlich eine Empfindlichkeit für Elektronen eines bestimmten Quantenenergiewertes. Die Peakbildung für ein Element basiert auf der Häufigkeitsverteilung um den für das Element spezifischen Quantenenergiewert. Zur quantitativen Phosphorbestimmung wurden die mittleren 27 Kanäle des Phosphorpeaks herangezogen. Der 14. Kanal entspricht genau der K_{κ} - Linie des Elementes Phosphor. Es wurde die Summe aller in den gewählten 27 Kanälen eingegangenen Impulse registriert. Ein Teil dieser Impulse wurde anschließend dem kontinuierlichen Background zugeordnet (Uemura et al., 1978). Danach wurde das Peak/Background-Verhältnis bestimmt.

Das Peak-/Background-Verhältnis entspricht dem Quotienten:

$$\text{relativer Phosphorgehalt} = \text{Peak} : (\text{Gesamtanzahl der eingehenden Impulse} - \text{Peak})$$

Mit Hilfe von Plasmaätztechniken und quantitativen Tiefenmessungen der Elemente mittels EDX-Analyse konnte bei im Rahmen unserer Studie durchgeführten Begleituntersuchungen gezeigt werden, daß sich der nachgewiesene Phosphor im Linsenepithel und nicht in der Linsenkapsel befindet. Nachdem die Lage der Linsenepithelzellen weggeätzt wurde, was durch fraktioniertes Ätzen und raster-elektronenmikroskopische Kontrollen erreicht wurde, konnte die selektive EDX-Analyse der deepithelialisierten Linsenkapsel vorgenommen werden. Der Phosphorpeak war nicht mehr nachweisbar. Der in der folgenden Abbildung nicht gekennzeichnete, dem Phosphorpeak benachbarte Peak entspricht charakteristischerweise dem Schwefelgehalt der Kapsel.

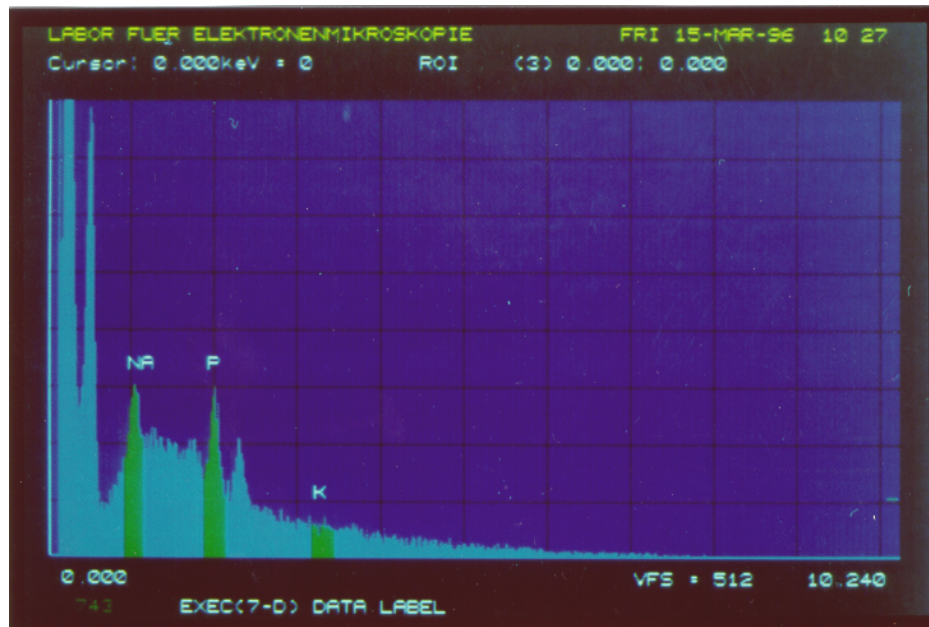


Abb. 5: Röntgenspektrum einer vorderen zentralen Linsenkapsel mit Linsenepithel; typische Peaks für die Elemente P, Na, K und S (nicht gekennzeichnet) sowie dem kontinuierlichen Background; Aufnahme mittels EDX-Analyse

4.5 Statistische Auswertung

Die arithmetischen Mittelwerte der Zellparameter Zelldichte, Zellkernvolumen, Zellkernoberflächeninhalt und relativer Phosphorgehalt verschiedener Altersgruppen, verschiedener Geschlechter und unter Berücksichtigung der Einflußgröße NIDDM wurden unter Verwendung des t-Testes verglichen (Kaiser et al., 1956).

Da bei der Bewertung des Schädigungsgrades eine Einteilung in den vorher definierten, aber doch subjektiven Score von I-III vorgenommen wurde, wurden für diesen Zellparameter keine statistischen Signifikanzen berechnet. Es erfolgte die Beschreibung der absoluten Ergebnisse.

5 Ergebnisse

5.1 Auftreten verschiedener Kataraktformen bei Patienten mit alterskorrelierter Cataracta progredivens ohne Diabetes mellitus

Die Anzahl der verschiedenen Kataraktformen wurde sowohl für das Gesamtkollektiv (99 Patienten) als auch für das weibliche (60 Patientinnen) und männliche Unterkollektiv (39 Patienten) dargestellt (Tab. 3).

Der Begriff „gemischte Katarakt“ beschreibt eine Zusammenfassung folgender Kataraktformen: Cataracta nuclearis et corticalis, Cataracta corticalis et subcapsularis, Cataracta nuclearis et subcapsularis sowie Cataracta nuclearis, corticalis et subcapsularis.

Die gemischten Kataraktformen stellen mit 77,8% den größten Anteil der verschiedenen möglichen Lokalisationen der Linsentrübungen. Dabei sind Cataracta nuclearis et corticalis mit 38,4% gefolgt von Cataracta nuclearis, corticalis et subcapsularis mit 26,3% am häufigsten vertreten.

Es bestehen keine deutlichen Unterschiede hinsichtlich der Verteilung der verschiedenen Katarakttypen zwischen dem männlichen und weiblichen Unterkollektiv (Tab. 3 und Abb 6).

Tab. 3: Auftreten verschiedener Kataraktformen bei alterskorrelierter Cataracta progrediens im weiblichen, männlichen und Gesamtkollektiv der Nichtdiabetiker [n=99]

<u>Kataraktform</u>	<u>Gesamt-</u> <u>kollektiv</u>		<u>weibliche</u> <u>Patienten</u>		<u>männliche</u> <u>Patienten</u>	
	absolut [n]	[%]	absolut [n]	[%]	absolut [n]	[%]
Cat. nuclearis	4	4,0	3	5	1	2,6
Cat. corticalis	12	12,1	7	11,6	5	12,9
Cat. subcapsularis	6	6,1	4	6,6	2	5,1
Cat. nuclearis et corticalis	38	38,4	23	38,3	15	38,5
Cat. nuclearis et subcapsularis	9	9,1	5	8,3	4	10,3
Cat. corticalis et subcapsularis	4	4,0	4	6,6	0	0
Cat. nuclearis, corticalis et subcapsularis	26	26,3	14	23,3	12	30,8
gemischte Katarakt	77	77,8	46	76,7	31	79,5

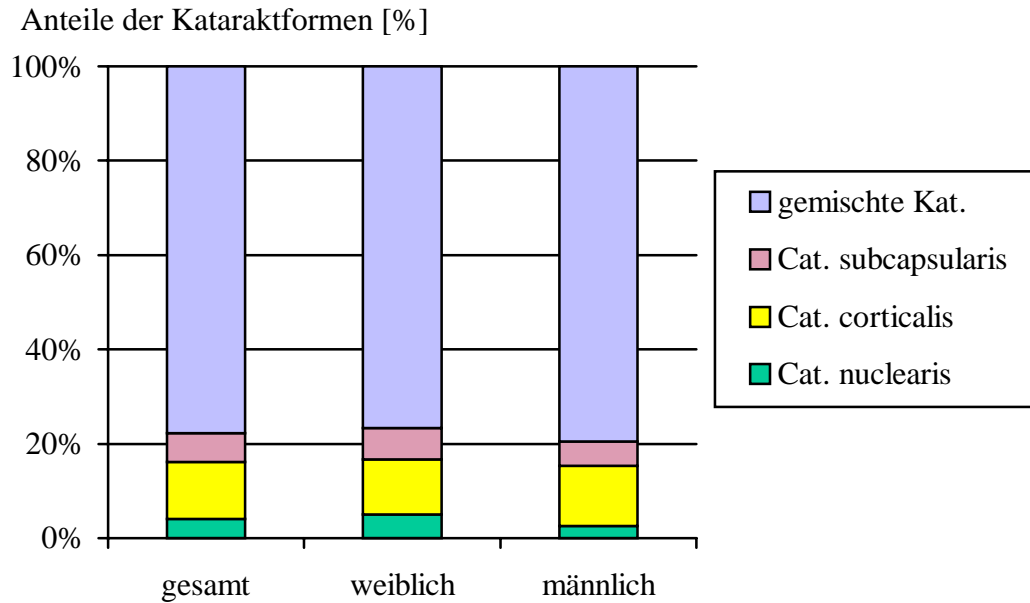


Abb. 6: Prozentuale Verteilung verschiedener Kataraktformen bei Patienten mit Cataracta progrediens [n=99] ohne Diabetes mellitus

5.2 Auftreten verschiedener Kataraktformen bei Patienten mit alterskorrelierter Cataracta progrediens und NIDDM

Bei den 56 Patienten mit NIDDM (38 weibliche und 18 männliche Patienten) wurde die Lokalisation der Linsentrübungen bei der Untersuchung an der Spaltlampe dokumentiert. Die Verteilung der Kataraktformen wird in Tab. 4 dargestellt.

Auch bei den Patienten mit NIDDM sind die meisten Katarakte gemischter Natur (insgesamt 71,4%). Hierbei treten wie bei den Patienten ohne NIDDM die Cataracta nuclearis et corticalis (44,6%) und die Cataracta nuclearis, corticalis et subcapsularis (21,4%) am häufigsten auf.

Vergleicht man das weibliche und männliche Unterkollektiv der Diabetiker, so fällt auf, daß kein männlicher Diabetiker einen reinen Kernstar hat. Ebenso treten bei den männlichen Patienten keine Cataracta nuclearis et subcapsularis sowie keine Cataracta corticalis et subcapsularis auf. Der Anteil der gemischten Katarakte ist bei den männlichen Diabetikern mit 83,3% deutlich höher als bei den Patientinnen mit 65,8%, was sich insbesondere durch den höheren Anteil der Cataracta nuclearis et corticalis

mit 66,7% bei den männlichen Diabetikern gegenüber 34,2% bei den Frauen erklärt (Tab. 4 und Abb.7).

Tab. 4: Auftreten verschiedener Kataraktformen bei alterskorrelierter Cataracta progrediens im weiblichen, männlichen und Gesamtkollektiv bei Patienten mit NIDDM [n=56]

<u>Katarakt-</u> <u>formen</u>	<u>Gesamt-</u> <u>kollektiv</u>		<u>weibliche</u> <u>Patienten</u>		<u>männliche</u> <u>Patienten</u>	
	absolut [n]	[%]	absolut [n]	[%]	absolut [n]	[%]
Cat. nuclearis	2	3,6	2	5,3	0	0
Cat. corticalis	10	17,9	8	21,0	2	11,1
Cat. subcapsularis	4	7,1	3	7,9	1	5,6
Cat. nuclearis et corticalis	25	44,6	13	34,2	12	66,7
Cat. nuclearis et subcapsularis	2	3,6	2	5,3	0	0
Cat. corticalis et subcapsularis	1	1,8	1	2,6	0	0
Cat. nuclearis, corticalis et subcapsularis	12	21,4	9	23,7	3	16,7
gemischte Kat.	40	71,4	25	65,8	15	83,3

Vergleicht man die Verteilung der Kataraktformen zwischen den Gesamtkollektiven der Patienten ohne und mit NIDDM, so lassen sich keine gravierenden Unterschiede feststellen. Die Cataracta corticalis tritt mit 17,9% beim Diabetiker gegenüber dem Stoffwechselgesunden mit 12,1% etwas häufiger auf. Ebenso verhält es sich mit der Cataracta nuclearis et corticalis beim Diabetiker (44,6%) gegenüber dem Nichtdiabetiker (38,4%). Im Gegenzug tritt vor allem die Cataracta nuclearis, corticalis et subcapsularis beim Nichtdiabetiker (26,3%) etwas häufiger auf als beim Diabetiker (21,4%). Einschränkend muß hinzugefügt werden, daß die Fallzahlen hier z.T. recht klein sind und eine sichere Aussage hinsichtlich des typischen Auftretens verschiedener morphologischer Kataraktformen erschweren (Abb.8).

Anteile der Kataraktformen [%]

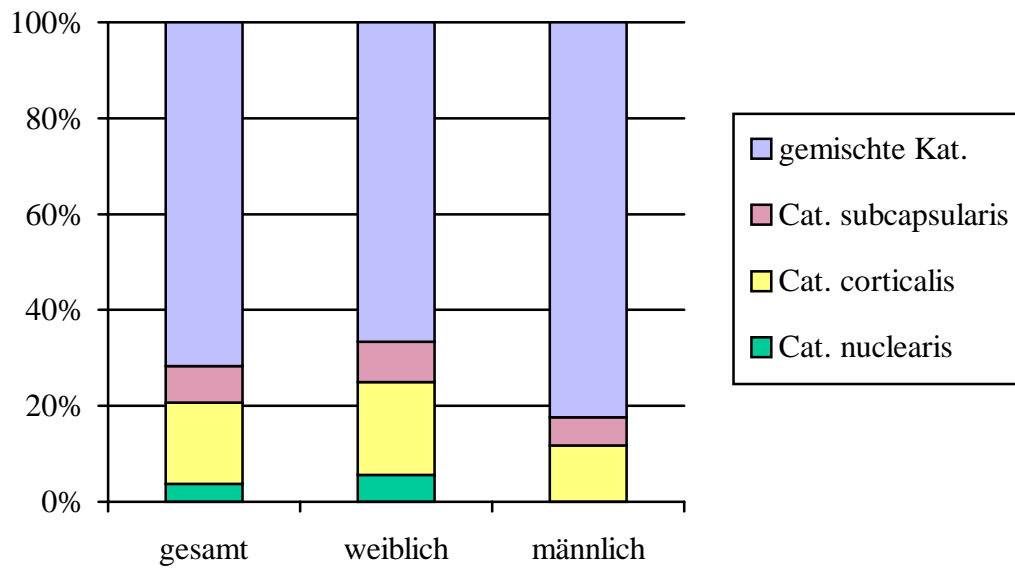


Abb. 7: Prozentuale Verteilung verschiedener Kataraktformen bei Patienten mit alterskorrelierter Cataracta progrediens und NIDDM [n=56]

Anteile der Kataraktformen [%]

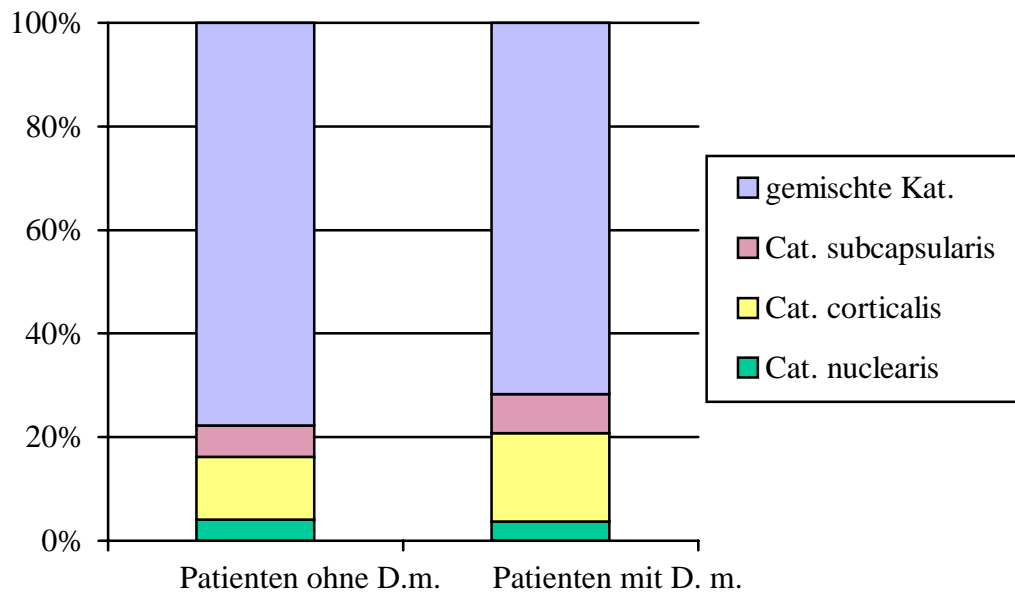


Abb. 8: Prozentuale Verteilung verschiedener Kataraktformen bei Patienten mit Cataracta progrediens ohne und mit NIDDM [n=155]

5.3 Abhängigkeit des Schädigungsgrades der Linsenepithelien vom Lebensalter und Geschlecht bei Patienten mit alterskorrelierter Cataracta progrediens ohne NIDDM

Bei den elektronenmikroskopischen Untersuchungen am vorderen zentralen Linsenepithel wurden zum einen die Form und die Größe der Zellkerne beurteilt und zum anderen die Anordnung der Linsenepithelzellen im Zellverband. Das gesunde Linsenepithel zeigt einen regelmäßigen und vollständigen Zellverband ohne lokale Zellvermehrung. Die Zellkerne sind gleichmäßig elliptisch. Bei der rasterelektronenmikroskopischen Betrachtung der Linsenepithelien wurden folgende Veränderungen gefunden: Die Linsenepithelzellkerne waren zum Teil verkleinert, hatten eine unruhig konturierte Oberfläche. Teilweise wiesen die Zellkerne ein- bis dreizipfelige Ausziehungen auf. In einzelnen Fällen konnte ein Zellkern in der Mitosephase beobachtet werden. Andere Zellkerne waren deutlich vergrößert und aufgequollen. Diese Zellkerne waren dann wiederum teilweise abgeflacht, wenn man sie im Rasterelektronenmikroskop durch eine Neigung des Objektisches von der Seite betrachtete. In einigen Fällen ließen sich nur noch Kernfragmente nachweisen, die normalen Linsenepithelzellkernen benachbart auftraten.

Der Zellverband wies bei einigen Präparaten deutliche Unregelmäßigkeiten auf. Zum Teil schienen Bereiche aufgelockert. Es fehlten Linsenepithelzellkerne. Hier konnte eine klar verminderte Zelldichte nachgewiesen werden. Bei einigen Linsenepithelien war der Aufbau des gesamten Zellverbandes verändert, bei anderen wechselten Areale normaler Zellkernanordnung mit Arealen unregelmäßiger Strukturierung. Die in der vorliegenden Studie beschriebenen Veränderungen der Zellkernmorphologie sowie der Anordnung des Zellverbandes traten sowohl isoliert, in den meisten Fällen aber kombiniert auf.

Nach der in Abschnitt 4.4.2 beschriebenen Einteilung in den Score I bis III wurde eine Bewertung aller Linsenepithelfragmente vorgenommen.

Es erfolgte sowohl der gemeinsame als auch der geschlechterbezogene Vergleich der Schädigungsgrade in Bezug auf die Altersgruppen (Tab. 5).

Tab. 5: Schädigungsgrade der Linseneithelien in Abhängigkeit von Lebensalter und Geschlecht bei Patienten mit Cataracta progredivens [n=99] ohne NIDDM

<u>Lebensalter</u> [Jahren]	<u>Geschlecht</u>	<u>Anzahl der</u> <u>Patienten [n]</u>	<u>Schädigungs-</u> <u>grad I</u>	<u>Schädigungs-</u> <u>grad II</u>	<u>Schädigungs-</u> <u>grad III</u>
41- 60	weiblich	5	4	1	0
41- 60	männlich	16	6	9	1
41- 60	gesamt	21	10	10	1
61- 70	weiblich	8	5	2	1
61- 70	männlich	14	10	4	0
61- 70	gesamt	22	15	6	1
71- 80	weiblich	36	17	17	2
71- 80	männlich	3	2	0	1
71- 80	gesamt	39	19	17	3
81- 90	weiblich	11	4	4	3
81- 90	männlich	8	6	1	1
81- 90	gesamt	19	10	5	4

5.3.1 Abhängigkeit des Schädigungsgrades der Linseneithelien vom Lebensalter bei weiblichen und männlichen Patienten ohne Diabetes mellitus

Aus Abbildung 9 wird ersichtlich, daß der größte Teil der Linseneithelien keine oder leichte bis mäßige Schädigungen des Linseneithels aufweist. Mit steigendem Lebensalter der Patienten erhöht sich der Anteil der stark geschädigten Linseneithelien (Schädigungsgrad III) von 4,8% bei den 40-60jährigen auf 21,1% bei den 81-90jährigen Patienten.

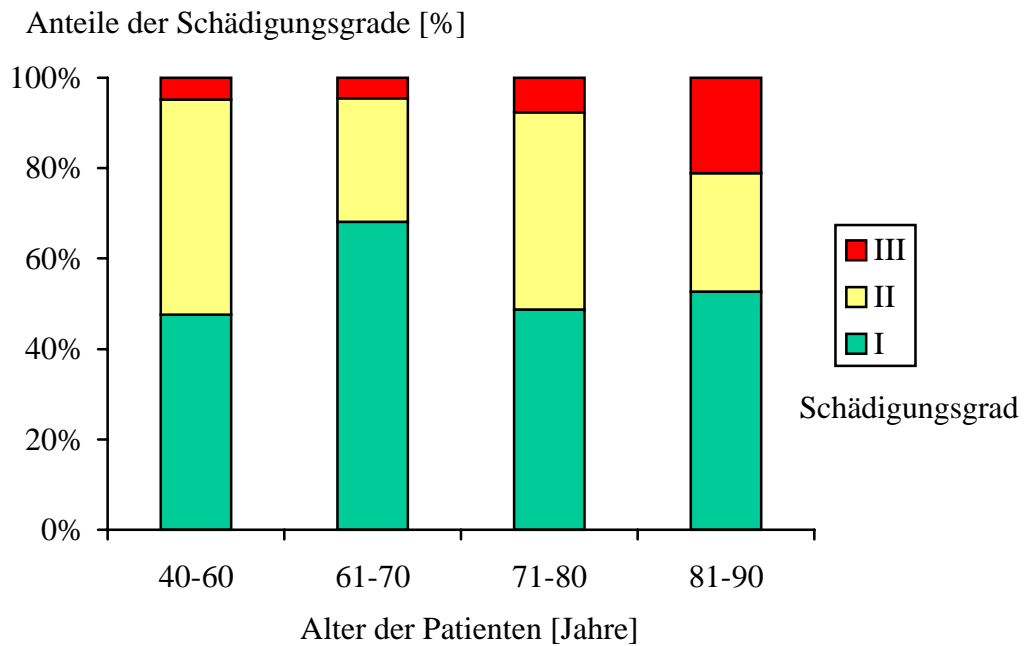


Abb. 9: Abhängigkeit des Schädigungsgrades der Linsenepithelien vom Lebensalter bei weiblichen und männlichen Patienten [n=99] ohne Diabetes mellitus

5.3.2 Abhängigkeit des Schädigungsgrades der Linsenepithelien vom Lebensalter bei weiblichen Patienten mit alterskorrelierter Cataracta progrediens ohne NIDDM

Der Anteil der nicht geschädigten Linsenepithelien der Schädigungsgruppe I bei weiblichen Patientinnen nahm mit zunehmendem Lebensalter deutlich ab (Abb. 10). Während bei den 40- 60jährigen 80% der Linsenepithelien keine Merkmale für eine Schädigung aufwiesen, so sind es bei den 81- 90jährigen nur noch 36,4%.

Die Zuordnung zu den geschädigten Gruppen II und III verhielt sich in den verschiedenen Altersgruppen unterschiedlich. Bei den Patientinnen unter 60 Jahren fand sich kein Linsenepithel mit einer schweren Schädigung, wie sie für die Schädigungsgruppe III definiert wurde. Bei den 71- 80jährigen zeigten 47,2% der Präparate Schädigungsgrad II und nur 5,6% Schädigungsgrad III- im Gegensatz dazu bei den 81- 90jährigen der deutlich höchste Anteil der schwer geschädigten Linsenepithelien mit 27,3%.

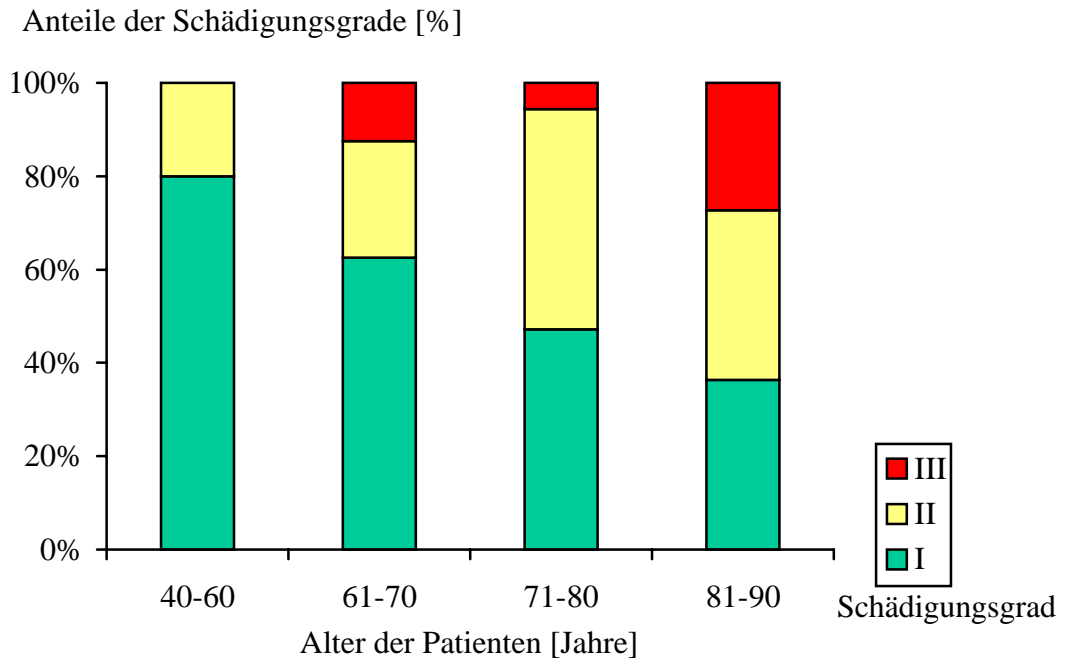


Abb. 10: Abhängigkeit des Schädigungsgrades der Linseneithelien vom Lebensalter bei weiblichen Patienten mit Cataracta progrediens ohne Diabetes mellitus [n=60]

5.3.3 Abhängigkeit des Schädigungsgrades der Linseneithelien vom Lebensalter bei männlichen Patienten mit alterskorrelierter Cataracta progrediens ohne NIDDM

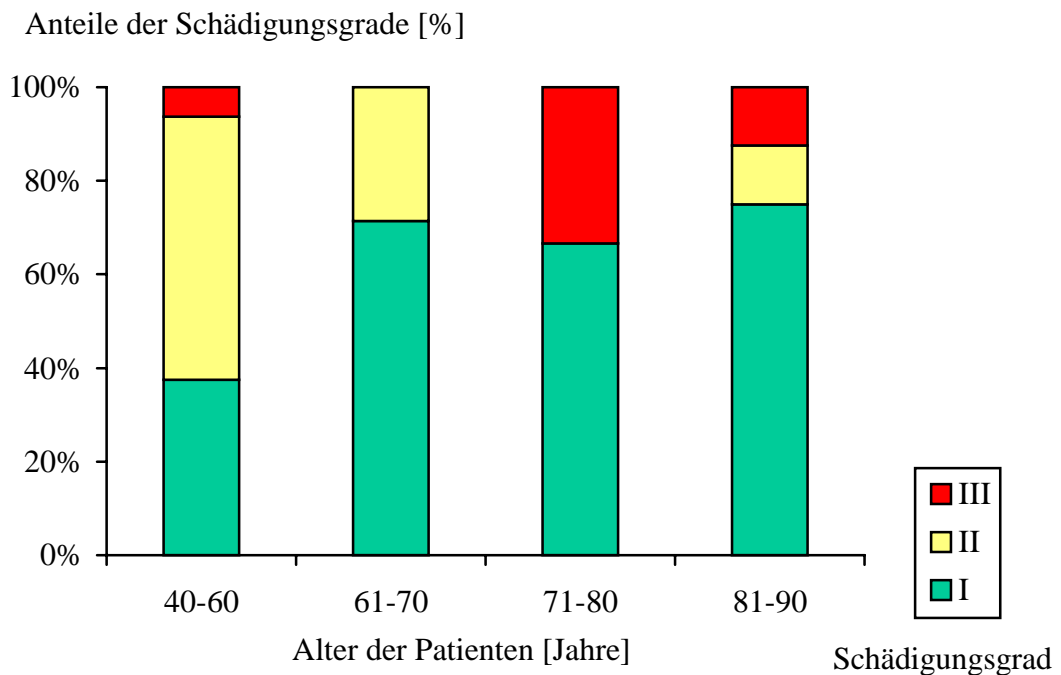


Abb. 11: Abhängigkeit des Schädigungsgrades der Linseneithelien vom Lebensalter bei männlichen Patienten mit Cataracta progrediens ohne Diabetes mellitus [n=39]

Auffällig bei der Verteilung der Schädigungsgruppen bei den männlichen Patienten war der hohe Anteil (62,5%) der geschädigten Linsenepithelien in der Altersgruppe der 40-60jährigen, während in allen anderen Altersgruppen die nicht geschädigten Linsenepithelien (von 66,6% bei den 71-80jährigen bis zu 75% bei den 81-90jährigen) deutlich überwogen (Abb.11). Bemerkenswert war ebenfalls der hohe Anteil männlicher Kataraktpatienten (16 von 21 Patienten) in der Altersgruppe der 40-60jährigen, während ansonsten das weibliche Patientenkollektiv ähnlich groß oder größer war.

5.4 Abhängigkeit des Schädigungsgrades der Linsenepithelien von Lebensalter und Geschlecht bei Patienten mit alterskorrelierter Cataracta progrediens und NIDDM

Wie bei den Nichtdiabetikern erfolgte die Dokumentation der ermittelten Schädigungsgrade unter Berücksichtigung der Einflußfaktoren Lebensalter und Geschlecht (Tab. 6).

Wie bei den stoffwechselgesunden Patienten überwiegt auch bei den Patienten mit NIDDM der Anteil nicht und wenig geschädigter Linsenepithelien. Insgesamt war nur ein Linsenepithel so stark geschädigt, daß es dem Schädigungsgrad III zuzuordnen war. Während bei den Nichtdiabetikern aber der Anteil der Linsenepithelien ohne sichtbare morphologische Veränderungen durch alle Altersgruppen etwa gleichbleibend war, wurde bei den Diabetikern beobachtet, daß der Anteil der nicht geschädigten Linsenepithelien von 33,3% bei den 40-60jährigen auf maximal 61,5% bei den 71-80jährigen anstieg (Abb.12).

Die Untersuchung der Verteilung der Schädigungsgrade in den geschlechterdifferenzierten Untergruppen ergab auch aufgrund der zum Teil geringen Fallzahlen keine sicher verwertbaren Aussagen bezüglich einer Veränderung des Schädigungsgrades in Abhängigkeit vom Lebensalter. Aus diesem Grund wurde auf die separate graphische Darstellung verzichtet.

Tab. 6: Schädigungsgrade der Linsenepthelien in Abhängigkeit von Lebensalter und Geschlecht bei Patienten mit Cataracta progrediens und NIDDM [n=56]

<u>Lebensalter</u> [Jahre]	<u>Geschlecht</u>	<u>Anzahl der</u> <u>Präparate</u>	<u>Schädigungs-</u> <u>grad I</u>	<u>Schädigungs-</u> <u>grad II</u>	<u>Schädigungs-</u> <u>grad III</u>
40 - 60	weiblich	2	1	1	0
40 - 60	männlich	1	0	1	0
40 - 60	gesamt	3	1	2	0
61 - 70	weiblich	9	5	4	0
61 - 70	männlich	6	1	5	0
61 - 70	gesamt	15	6	9	0
71 - 80	weiblich	21	13	8	0
71 - 80	männlich	5	3	2	0
71 - 80	gesamt	26	16	10	0
81 - 90	weiblich	6	3	3	0
81 - 90	männlich	6	4	1	1
81 - 90	gesamt	12	7	4	1

Anteile der Schädigungsgrade [%]

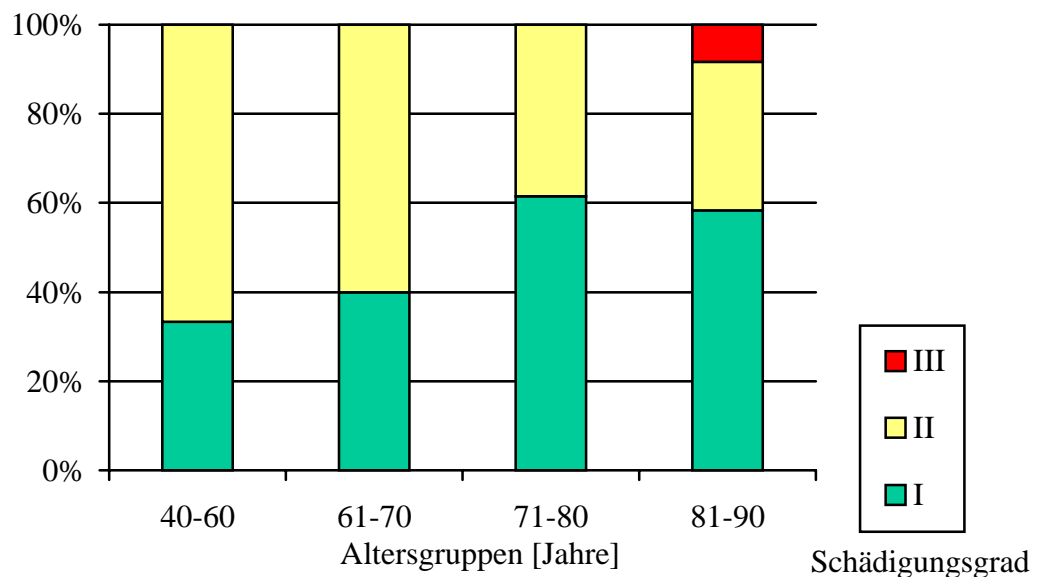


Abb. 12: Abhängigkeit des Schädigungsgrades der Linsenepthelien vom Lebensalter bei Patienten mit Cataracta progrediens und NIDDM [n=56]

5.5 Abhängigkeit der Zelldichte der Linsenepthelien vom Lebensalter, vom Geschlecht und von der Kataraktform bei Patienten mit alterskorrelierter Cataracta progrediens ohne NIDDM

Der Vergleich der Zelldichten in den einzelnen Altersgruppen erfolgte sowohl in einer nicht differenzierten (gesamten) als auch in einer männlichen und weiblichen Untergruppe (Tab.7).

Aus Tab. 7 und Abb. 13 ist ersichtlich, daß die Zelldichte mit zunehmendem Lebensalter abnimmt. Diese Entwicklung ist sowohl im Gesamtkollektiv als auch im weiblichen und männlichen Unterkollektiv erkennbar. Die beschriebenen Abweichungen sind statistisch nicht signifikant ($p > 0,05$). Vergleicht man die Zelldichten der weiblichen und männlichen Untergruppe miteinander, so fällt auf, daß die Zelldichten der männlichen Gruppe in allen Altersgruppen niedriger sind als die der weiblichen. Eine statistische Signifikanz dieser Unterschiede konnte aber nicht gesichert werden ($p > 0,05$).

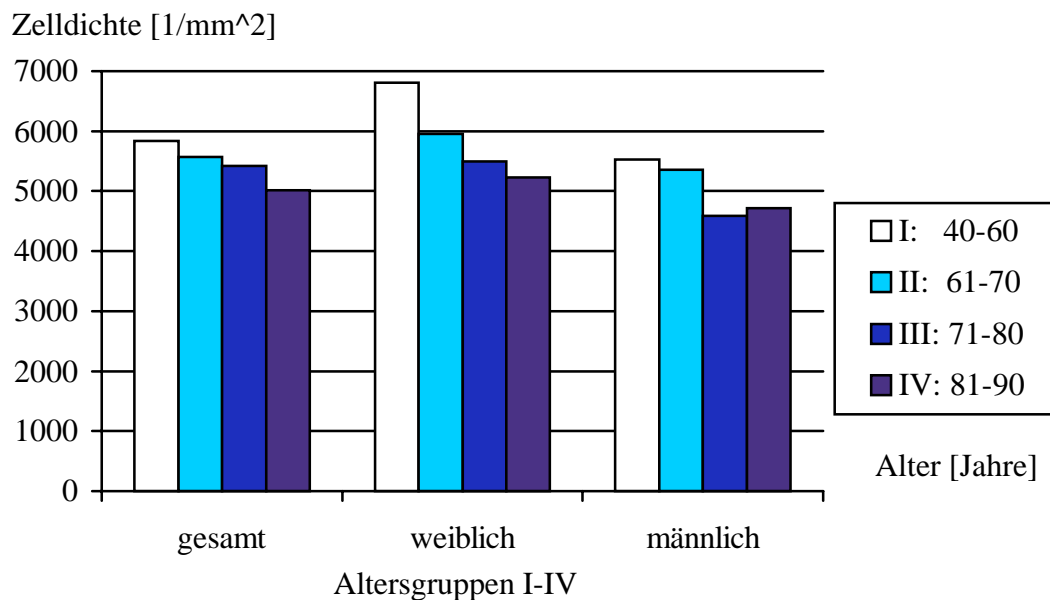


Abb. 13: Abhängigkeit der Zelldichte von Lebensalter und Geschlecht bei Patienten mit Cataracta senilis progrediens ohne Diabetes mellitus [n=99]

Tab. 7: Zelldichte des Linsenepithels, unterteilt nach Alters- und Geschlechtsgruppen bei Patienten mit alterskorrelierter Cataracta progrediens ohne NIDDM (n=99)

<u>Lebensalter</u> [Jahre]	<u>Geschlecht</u>	<u>Anzahl der</u> <u>Präparate [n]</u>	<u>Zellzahl</u> [1/mm ²]	<u>Standardabweichung</u> [1/mm ²]
40 - 60	weiblich	5	6805	1939
40 - 60	männlich	16	5530	1753
40 - 60	gesamt	21	5833	1879
61 - 70	weiblich	8	5950	910
61 - 70	männlich	14	5355	945
61 - 70	gesamt	22	5572	975
71 - 80	weiblich	35	5491	1331
71 - 80	männlich	2	4583	1778
71 - 80	gesamt	37	5419	1398
81 - 90	weiblich	11	5225	885
81 - 90	männlich	8	4719	640
81 - 90	gesamt	19	5012	830

Insgesamt konnte bei 59 stoffwechselgesunden Patientinnen eine durchschnittliche Zelldichte von 5614 Zellen/mm² (Standardabweichung 1342 Zellen/mm²) und bei 40 männlichen Nichtdiabetikern eine durchschnittliche Zelldichte von 5242 Zellen/mm² (Standardabweichung 1381 Zellen/mm²) ermittelt werden. Daraus ergibt sich ein durchschnittliche Geschlechtsdifferenz von 372 Zellen/mm². Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant (p>0,05). Die graphische Darstellung erfolgte in Abb. 14.

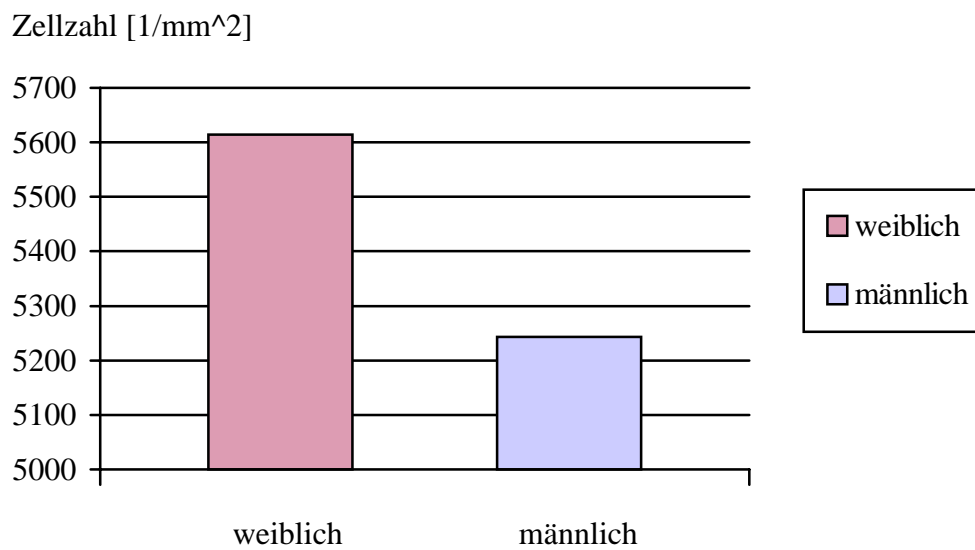


Abb. 14: Abhängigkeit der Zelldichte vom Geschlecht bei Patienten mit einer alterskorrelierten Cataracta progrediens ohne NIDDM [n=99]

Außerdem wurde die Abhängigkeit der Zelldichte von der Trübungslokalisierung untersucht (Tab. 8). Hierbei wurden nur die Patienten mit einer reinen Cataracta nuclearis sowie einer Cataracta corticalis einbezogen. Es konnten auf diese Weise 11 Patienten bewertet werden, da im Patientenkollektiv der größte Teil der Patienten gemischte Kataraktlokalisationen aufweist.

Tab. 8: Zelldichten der Linsenepithelien bei Patienten mit alterskorrelierter Cataracta progrediens nuclearis versus corticalis ohne Diabetes mellitus [n=11]

Trübungslokalisierung	Anzahl der Patienten [n]	durchschnittliche Zelldichte [1/mm ²]	Standardabweichung [1/mm ²]
Cataracta nuclearis	4	5956	1266,7
Cataracta corticalis	7	4689	516,6

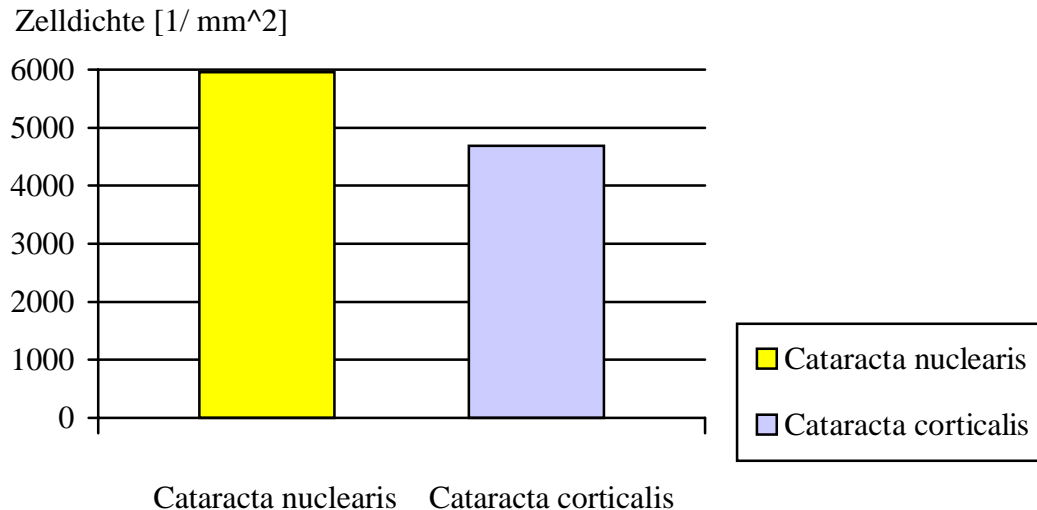


Abb. 15: Zelldichte der Linsenepithelien bei Patienten mit alterskorrelierter Cataracta progrediens nuclearis versus corticalis ohne Diabetes mellitus [n=11]

Es konnte eine Tendenz bezüglich der Abweichung zwischen den Zelldichten bei Cataracta nuclearis und Cataracta corticalis nachgewiesen werden ($p < 0,05$; $p > 0,01$).

5.6 Abhängigkeit der Zelldichte der Linsenepithelien vom Lebensalter und Geschlecht bei Patienten mit alterskorrelierter Cataracta progrediens und NIDDM

Die Erfassung der Daten erfolgte in gleicher Art und Weise wie bei den Patienten ohne NIDDM (Tab. 9).

Wie in Abbildung 13 dargestellt werden konnte, nimmt die Zelldichte bei den stoffwechselgesunden Patienten mit zunehmendem Lebensalter in allen Patientenkollektiven ab. Dagegen fällt bei den Patienten mit NIDDM die deutlich geringere Zelldichte in der Gruppe der 40-60jährigen auf. Für diese Abweichung gegenüber der Gruppe der 61-70jährigen im Gesamtkollektiv sowie in der weiblichen Untergruppe konnte eine Tendenz nachgewiesen werden ($p < 0,05$; $p > 0,01$). Zu dieser Beobachtung muß allerdings kritisch angemerkt werden, daß dem Patientenkollektiv der 40-60jährigen Diabetiker nur 3 Patienten zugeordnet werden konnten.

Tab. 9: Zelldichten des Linsenepithels unterteilt nach Alters- und Geschlechtsgruppen bei Patienten mit Cataracta progrediens und NIDDM

<u>Lebensalter</u> [Jahre]	<u>Geschlecht</u>	<u>Anzahl der</u> <u>Präparate</u> [n]	<u>Zelldichte</u> [1/mm ²]	<u>Standardabweichung</u> [1/mm ²]
40 - 60	weiblich	2	3325	425
40 - 60	männlich	1	4650	-
40 - 60	gesamt	3	3767	714
61 - 70	weiblich	9	5439	1038
61 - 70	männlich	6	4962	635
61 - 70	gesamt	15	5248	928
71 - 80	weiblich	21	4740	754
71 - 80	männlich	5	5530	984
71 - 80	gesamt	26	4892	862
81 - 90	weiblich	6	4200	979
81 - 90	männlich	6	5592	900
81 - 90	gesamt	12	4896	1170

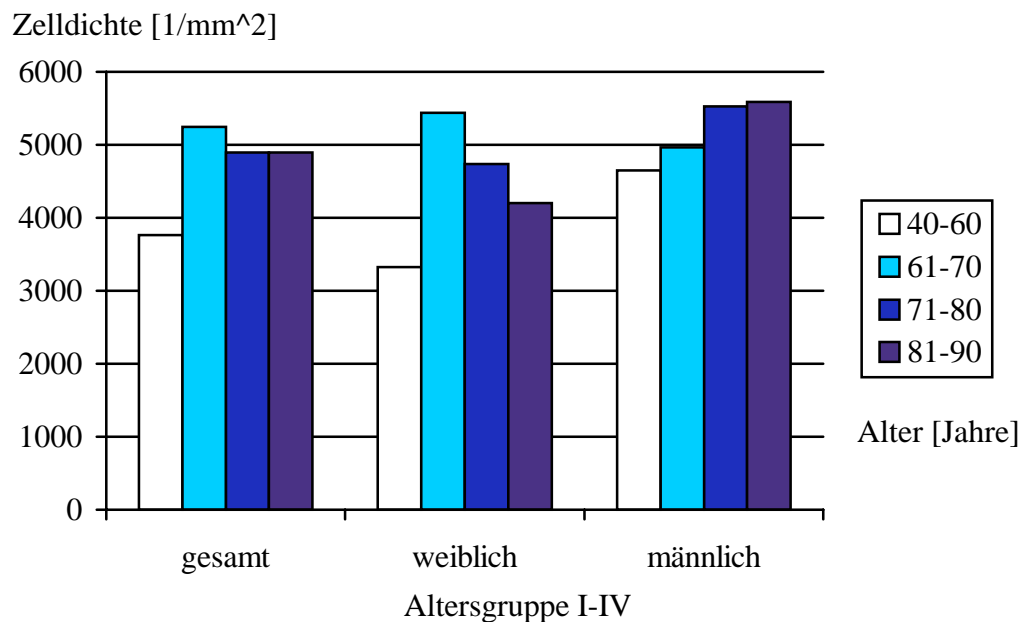


Abb. 16: Abhängigkeit der Zelldichte der Linsenepithelien von Lebensalter und Geschlecht bei Patienten mit Cataracta progrediens und NIDDM

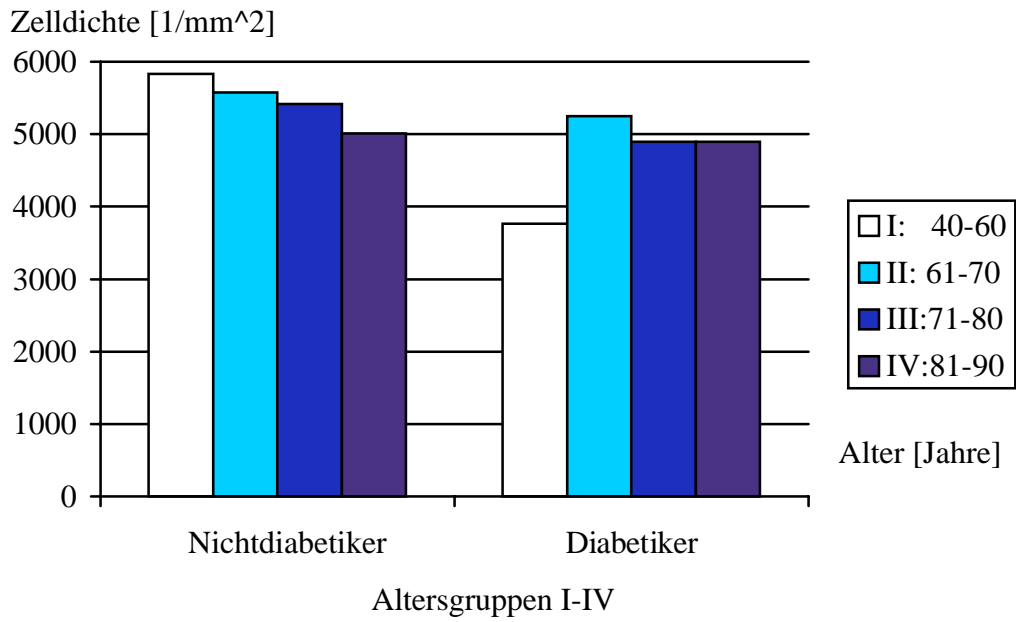


Abb. 17: Vergleich der Zelldichten der Linsenepithelien bei Patienten mit alterskorrelierter Cataracta progrediens ohne und mit NIDDM unter Berücksichtigung des Lebensalters

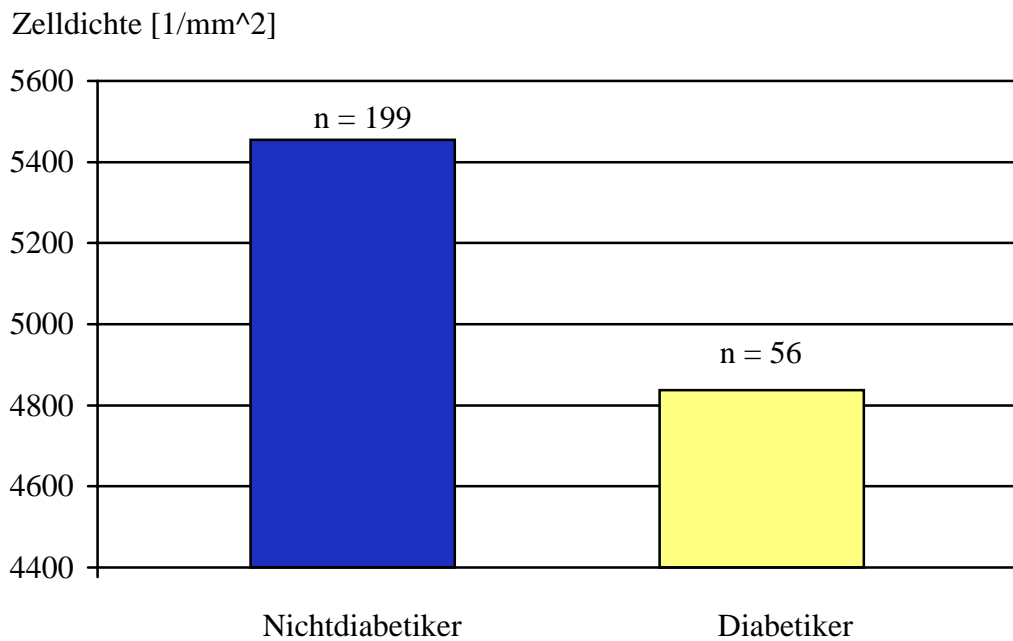


Abb. 18: Vergleich der Zelldichten der Linsenepithelien aller Patienten mit alterskorrelierter Cataracta progrediens ohne und mit NIDDM [n=155]

Vergleicht man die Zelldichten der Patienten mit und ohne NIDDM, so fällt auf, daß die Zelldichte bei den Diabetikern in allen Altersgruppen niedriger ist. Die einzelnen Abweichungen sind statistisch nicht signifikant ($p > 0,05$).

Die Zelldichten der Linsenepithelien aller Patienten mit bzw. ohne NIDDM weichen statistisch signifikant voneinander ab ($p < 0,01$).

5.7 Abhängigkeit des Zellkernvolumens und des Zellkernoberflächeninhaltes der Linsenepithelzellen vom Lebensalter bei Patienten mit alterskorrelierter Cataracta progrediens ohne NIDDM

Die Möglichkeit der Bestimmung der Zellkernvolumina und der Zellkernoberflächeninhalte mit Hilfe bildverarbeitender Technik ergab sich erst im Verlauf der Studie. Aufgrund der geringeren Anzahl der Meßergebnisse (Untergruppe: $n=18$) wurde hier keine Unterteilung in geschlechterdifferenzierte Unterkollektive vorgenommen. Die gemessenen Größen wurden in Tabelle 10 zusammengestellt.

Tab. 10: Zellkernvolumina und Zellkernoberflächeninhalte von Linsenepithelzellen von Patienten mit alterskorrelierter Cataracta progrediens ohne Diabetes mellitus in verschiedenen Altersgruppen

<u>Lebensalter</u> [Jahre]	<u>Anzahl der Präparate</u> [n]	<u>Zellkernvolumen</u> (Standardabweichung) [μm^3]	<u>Zellkernoberflächeninhalt</u> (Standardabweichung) [μm^2]
40 - 60	1	123,29 (-)	30,43 (-)
61 - 70	6	126,02 (20,63)	31,05 (3,55)
71 - 80	8	123,25 (14,97)	30,91 (2,46)
81 - 90	3	126,7 (126,7)	31,3 (0,75)

Die ermittelten Zellkernvolumina und Zellkernoberflächeninhalte zeigten keine richtungsweisenden Veränderungen in Abhängigkeit vom Lebensalter. Wie schon in Abschnitt 4.4.4 dargestellt, gehen sowohl die Oberflächeninhalte als auch die Kernvolumina auf die beiden Durchmesser des angenommenen Rotationsellipsoids

zurück. Sie verhalten sich zueinander direkt proportional. Deshalb wurde hier auf die graphische Darstellung der Zellkernoberflächeninhalte verzichtet und nur die Zellkernvolumina dargestellt (Abb. 19).

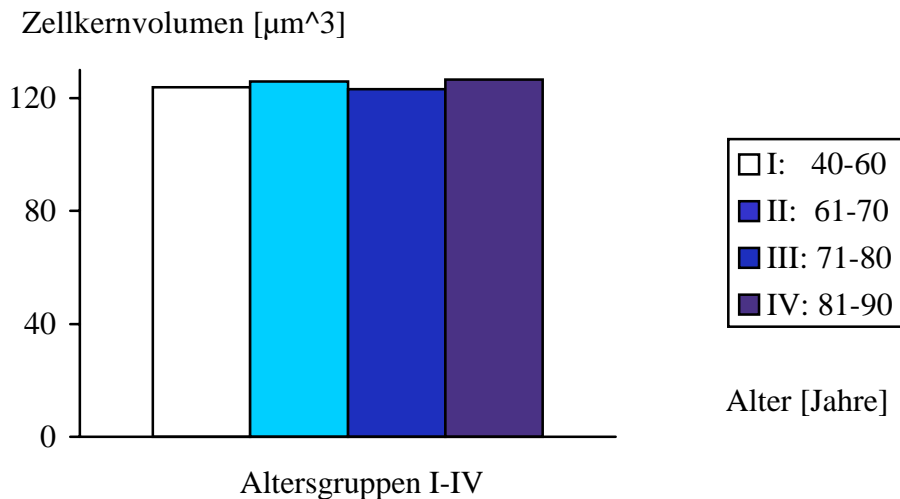


Abb. 19: Abhängigkeit des Zellkernvolumens der Linsenepithelzellen vom Lebensalter bei Patienten mit alterskorrelierter Cataracta progrediens ohne NIDDM [n=18]

5.8 Abhängigkeit des Zellkernvolumens und des Zellkernoberflächeninhaltes vom Lebensalter bei Patienten mit alterskorrelierter Cataracta progrediens und NIDDM

Ebenso wie im stoffwechselgesunden Unterkollektiv erfolgte bei den Patienten mit NIDDM die Bestimmung von Zellkernvolumen und Zellkernoberflächeninhalt (Tab. 11):

Bei den Diabetikern ist eine kontinuierliche Abnahme des Zellkernvolumens mit zunehmendem Lebensalter zu beobachten, während bei den Nichtdiabetikern das Zellkernvolumen und diesem proportional der Zellkernoberflächeninhalt keine richtungsweisenden Veränderungen in den unterschiedlichen Altersgruppen aufwies. Aufgrund der sehr geringen Fallzahlen in den Altersgruppen I und IV konnte nur zwischen Altersgruppe II und III eine statistische Abweichung ermittelt werden, die eine Tendenz aufweist ($p < 0,05$).

Tab.: 11 Zellkernvolumina und Zellkernoberflächeninhalte von Linseneithelien von Patienten mit alterskorrelierter Cataracta progreiens und NIDDM in verschiedenen Altersgruppen [n=16]

Lebensalter [Jahre]	Anzahl der Präparate [n]	Zellkernvolumen (Standardabweichung) [μm^3]	Zellkernoberflächeninhalt (Standardabweichung) [μm^2]
40 - 60	2	174,38 (40,89)	38,66 (6,44)
61 - 70	5	141,96 (24,98)	33,61 (3,59)
71 - 80	7	116,92 (12,42)	28,83 (1,85)
81 - 90	2	108,29 (2,46)	28,50 (0,60)

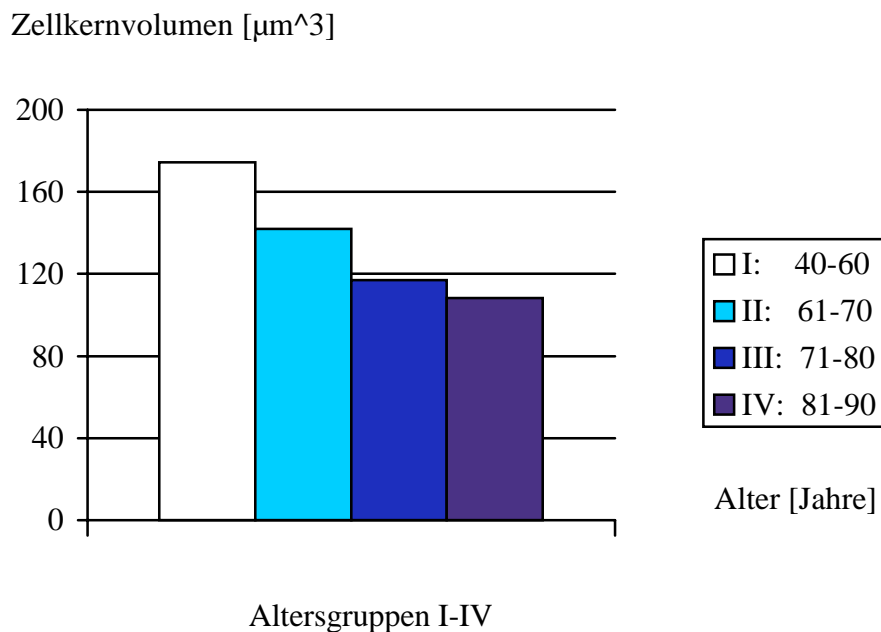


Abb. 20: Abhängigkeit des Zellkernvolumens der Linseneithelzellen vom Lebensalter bei Patienten mit Cataracta progreiens und NIDDM [n=16]

Die Zusammenfassung der Zellkernvolumina und der Zellkernoberflächeninhalte zu je einer Gesamtgruppe der Diabetiker und der Nichtdiabetiker wurde in Tab. 12 dargestellt.

Es zeigten sich höhere Meßwerte der Zellkernvolumina und der Zellkernoberflächeninhalte in der Gruppe der Diabetiker. Diese Abweichung ist statistisch nicht signifikant ($p > 0,05$).

Tab. 12: Zellkernvolumina und Zellkernoberflächeninhalte der Linseneithelzellen von Patienten mit Cataracta progrediens ohne und mit NIDDM

	<u>Patienten ohne D. m.</u>	<u>Patienten mit NIDDM</u>
Anzahl der untersuchten Präparate	18	16
Zellkernvolumen [μm^3] (Standardabweichung)	124,75 (15,72)	130,85 (29,94)
Zellkernoberflächeninhalt [μm^2] (Standardabweichung)	30,99 (2,65)	31,95 (4,54)

5.9 Abhängigkeit des relativen Phosphorgehaltes der Linseneithelien vom Lebensalter und Geschlecht bei Patienten mit Cataracta progrediens ohne NIDDM

Die Zusammenstellung der relativen Phosphorgehalte in den einzelnen Altersgruppen erfolgte wieder sowohl in einer Gesamtgruppe ($n=83$) als auch in einem männlichen und weiblichen Unterkollektiv.

In der Gesamtgruppe der Nichtdiabetiker zeigte sich ein Anstieg des relativen Phosphorgehaltes mit zunehmendem Lebensalter. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Altersgruppen sind statistisch nicht signifikant ($p > 0,05$).

Auch in der weiblichen Untergruppe zeigt sich eine Erhöhung des Phosphorgehaltes mit steigendem Lebensalter. Besonders auffallend war der Anstieg des Wertes in der Altersgruppe III, der sich allerdings auch noch außerhalb einer statistischen Signifikanz für Abweichungen befand ($p > 0,05$).

Im Gegensatz dazu war in der männlichen Untergruppe keine richtungsweisende Veränderung des relativen Phosphorgehaltes der Linseneithelzellen in Abhängigkeit vom Lebensalter zu erkennen.

Tab. 13: Relativer Phosphorgehalt von Linseneptithelien von Patienten mit alterskorrelierter Cataracta progrediens ohne Diabetes mellitus in verschiedenen Alters- und Geschlechtsgruppen [n=83]

<u>Lebensalter</u> [Jahre]	<u>Geschlecht</u>	<u>Anzahl der</u> <u>Präparate [n]</u>	<u>relativer</u> <u>Phosphorgehalt</u>	<u>Standard-</u> <u>abweichung</u>
40 - 60	weiblich	2	0,292	0,071
40 - 60	männlich	11	0,377	0,24
40 - 60	gesamt	13	0,364	0,224
61 - 70	weiblich	5	0,278	0,089
61 - 70	männlich	13	0,568	0,206
61 - 70	gesamt	18	0,488	0,223
71 - 80	weiblich	31	0,547	0,323
71 - 80	männlich	3	0,357	0,202
71 - 80	gesamt	34	0,530	0,319
81 - 90	weiblich	10	0,575	0,179
81 - 90	männlich	8	0,481	0,122
81 - 90	gesamt	18	0,533	0,163

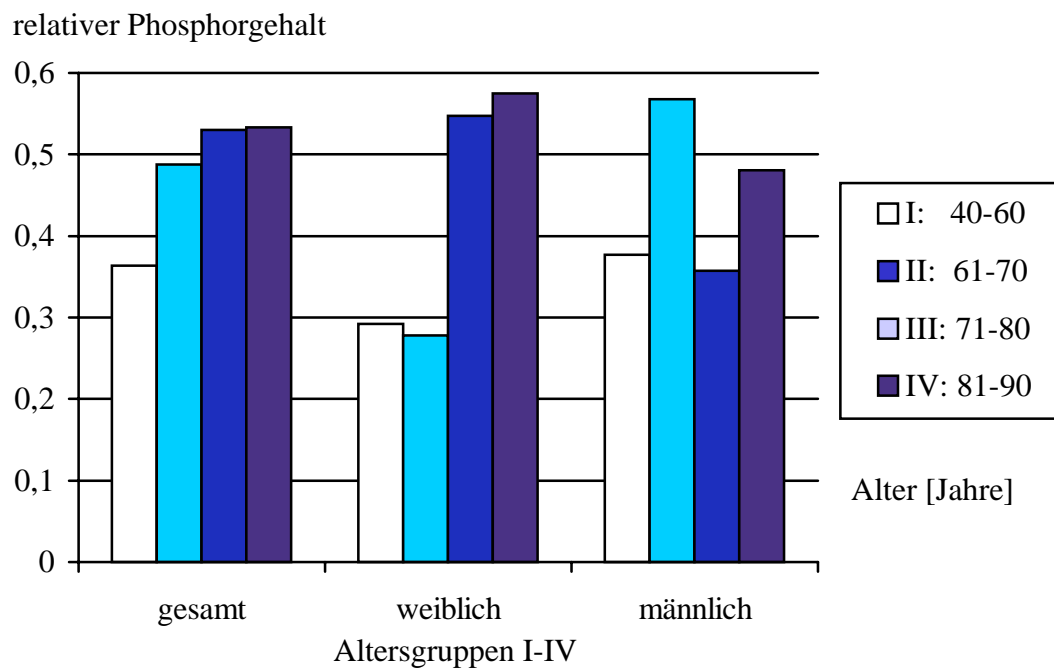


Abb. 21: Abhängigkeit des relativen Phosphorgehaltes vom Lebensalter bei Patienten mit alterskorrelierter Cataracta progrediens ohne NIDDM [n=83]

5.10 Abhängigkeit des relativen Phosphorgehaltes vom Lebensalter und Geschlecht bei Patienten mit alterskorrelierter Cataracta progrediens und NIDDM

Die Zusammenstellung der relativen Phosphorgehalte bei NIDDM (n=46) erfolgte unter Berücksichtigung des Geschlechts und der Altersgruppen (Tab. 14).

Da nur wenige Patienten mit Cataracta progrediens und NIDDM, die 60 Jahre und jünger sind, im Patientengut vorhanden waren, ist die Altersgruppe I in diesem Falle nur mit 3 Patienten besetzt. Bei der Betrachtung des relativen Phosphorgehaltes in den Altersgruppen II-IV lassen sich keine Veränderungen im Sinne einer Abhängigkeit vom Lebensalter zeigen. Die Meßwerte schwanken nur gering.

Tab. 14: Relativer Phosphorgehalt der Linsenepithelien bei Cataracta progrediens und NIDDM in verschiedenen Alters- und Geschlechtsgruppen [n=46]

<u>Lebensalter</u> [Jahre]	<u>Geschlecht</u>	<u>Anzahl der</u> <u>Präparate [n]</u>	<u>relativer</u> <u>Phosphorgehalt</u>	<u>Standard-</u> <u>abweichung</u>
40 - 60	weiblich	2	0,706	0,136
40 - 60	männlich	1	0,302	-
40 - 60	gesamt	3	0,571	0,22
61 - 70	weiblich	9	0,472	0,264
61 - 70	männlich	4	0,456	0,127
61 - 70	gesamt	13	0,467	0,23
71 - 80	weiblich	15	0,526	0,284
71 - 80	männlich	4	0,415	0,282
71 - 80	gesamt	19	0,503	0,287
81 - 90	weiblich	5	0,464	0,186
81 - 90	männlich	6	0,404	0,074
81 - 90	gesamt	11	0,431	0,14

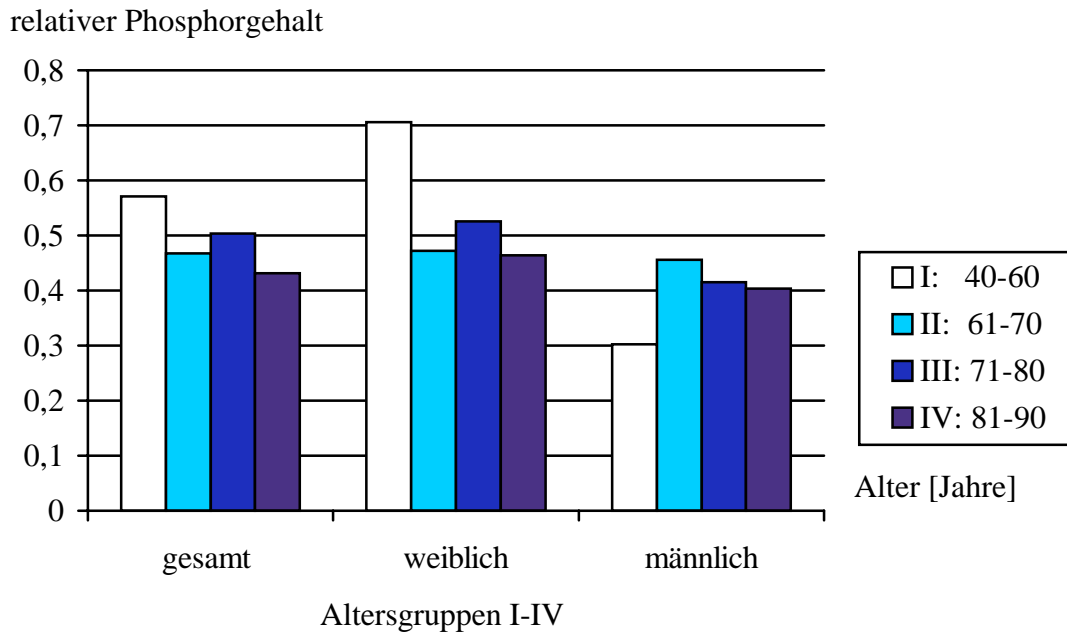


Abb. 22: Abhängigkeit des relativen Phosphorgehaltes von Lebensalter und Geschlecht bei Patienten mit Cataracta progrediens und NIDDM [n=46]

Abschließend wurde ein Vergleich aller Phosphorgehalte in den Gruppen der Patienten ohne und mit NIDDM ohne Berücksichtigung des unterschiedlichen Lebensalters der Patienten vorgenommen (Tab. 15):

Tab. 15: Relativer Phosphorgehalt von Linseneithelien bei Patienten mit alterskorrelierter Cataracta progrediens ohne und mit NIDDM [n=129]

	<u>Patienten ohne NIDDM</u>	<u>Patienten mit NIDDM</u>
Anzahl der untersuchten Präparate	83	46
relativer Phosphorgehalt	0,501	0,480
Standardabweichung	0,265	0,241

Der relative Phosphorgehalt der Linseneithelzellen verglichen zwischen allen Nichtdiabetikern und Diabetikern unterschied sich nur geringfügig und war nicht statistisch signifikant ($p > 0,05$).

6 Diskussion

Aufgabe dieser Untersuchungen war es, charakteristische Veränderungen von menschlichen Linseneithelien in Zusammenhang mit der alterskorrelierten Kataraktogenese unter besonderer Berücksichtigung des Einflusses des Nicht-Insulin-abhängigen Diabetes mellitus darzustellen. Dazu wurden folgende Merkmale des Linseneithels untersucht: der Schädigungsgrad der Linseneithelien, die Zelldichte, das Zellkernvolumen sowie der Zellkernoberflächeninhalt und der relative Phosphorgehalt. Es sollte versucht werden, die Rolle des Linseneithels bei der Kataraktogenese und insbesondere die Bedeutung des Nicht-Insulin-abhängigen Diabetes mellitus für diese Prozesse näher zu bestimmen.

6.1 Auftreten der alterskorrelierten Katarakt bei Patienten ohne und mit NIDDM

Im Gesamtkollektiv der Patienten mit alterskorrelierter Katarakt (n=184) überwogen 111 weibliche Patientinnen (60,3%) gegenüber 73 männlichen Patienten (39,7%). Ähnlich verhielt es sich bei dem Unterkollektiv der Patienten mit alterskorrelierter Katarakt und NIDDM (n=56). Hier konnten 38 weibliche Patientinnen (67,9%) und 18 männliche Patienten (32,1%) in die Untersuchungen eingeschlossen werden. In vielen Studien überwiegt die Zahl der weiblichen Kataraktpatienten. Ob dieser Umstand durch eine höhere Erkrankungsdisposition bei Frauen bedingt ist oder nur eine Widerspiegelung der Bevölkerungsstruktur ist, konnte noch nicht beantwortet werden (Ederer et al., 1981; Müller-Breitenkamp et al., 1992; Bron et al., 1993).

In die vorliegende Studie wurden 155 Patienten mit alterskorrelierter Katarakt, bei denen eine Phakoemulsifikation mit Implantation einer Hinterkammerlinse durchgeführt wurde, fortlaufend integriert. 56 dieser Patienten hatten zusätzlich einen Nicht-Insulin-abhängigen Diabetes mellitus, die anderen 99 wiesen keine Stoffwechselerkrankung auf.

In der HANES- und in der Framingham- Studie konnte ein herausragendes Risiko für die Kataraktentwicklung bei Patienten mit NIDDM im Alter von 50-64 Jahren beobachtet werden, welches mit weiter zunehmendem Lebensalter wieder zurückgeht, was auf die höhere Mortalität der Diabetiker mit Katarakt zurückgeführt wurde (Harding et al., 1989; Harding et al., 1993). Insgesamt wurde beobachtet, daß die

alterskorrelierte Katarakt beim diabetischen Patienten früher auftritt und rascher fortschreiten kann (Belpoliti et al., 1993; Bron et al., 1993; Kanski, 1996). Im genannten Lebensalter wurden im eigenen Patientenkollektiv 11 Patienten mit Diabetes mellitus operiert (19,6%). Dabei ist nicht bekannt, wann bei den Patienten der NIDDM auftrat. Die Wahrscheinlichkeit der Kataraktentstehung korreliert mit der Erkrankungsdauer an Diabetes mellitus (Kreines et al., 1979). Ein Ansteigen der Katarakthäufigkeit mit dem Lebensalter konnte auch bei den diabetischen Patienten nachgewiesen werden (Nishi et al., 1991).

6.2 Auftreten verschiedener morphologischer Formen der alterskorrelierten Katarakt bei Patienten mit und ohne Diabetes mellitus

Bei der alterskorrelierten Katarakt sollen Mischformen der nukleären, kortikalen und subkapsulären Katarakt am häufigsten auftreten (Leske et al., 1991; Struck, 1997). In den eigenen Untersuchungen konnte ebenfalls ein deutliches Überwiegen der Mischformen der Katarakt (77,8%) beobachtet werden. Dabei war die Häufigkeit der kombinierten Cataracta nuclearis et corticalis 38,4% sowie die der Cataracta nuclearis, corticalis et subcapsularis 26,3%. Die reine nukleäre und die subkapsuläre Katarakt wurden nur in 4 bzw. 6% der Fälle gefunden (Tab. 3 und Abb. 6). Diese Beobachtung, die zeigt, daß verschiedene Trübungsvorgänge gleichzeitig ablaufen, stimmt mit der Theorie der multifaktoriellen Kataraktogenese überein, die besagt, daß die Kataraktentstehung der alterskorrelierten Katarakt ein Resultat verschiedener, parallel ablaufender Prozesse ist (Müller-Breitenkamp et al., 1992). Es ist möglich, daß diese in der Linse gleichzeitig ablaufenden Veränderungen eher zu gemischten Kataraktformen führen (Abb. 1).

Ergebnisse aus der Literatur bestätigen diese Beobachtung: Die Morphologie der alterskorrelierten Katarakt der Patienten mit Diabetes mellitus ähnelt der der alterskorrelierten Katarakt ohne Diabetes mellitus, wobei der Anstieg einzelner Subtypen gezeigt werden konnte. Es fand sich eine erhöhte Inzidenz der hinteren subkapsulären Katarakt, der kortikalen Katarakt sowie von Mischformen der genannten (Leske et al., 1991). Die Tatsache, daß keine Korrelation mit dem Auftreten einer Cataracta nuclearis vorliegt, könnte durch den Umstand begründet sein, daß bei der diabetischen Katarakt Linsenschwellungen beobachtet wurden, die bei der Cataracta nuclearis nicht

auftreten sollen (Belpoliti et al., 1993). In der vorliegenden Studie wurde ein klares Überwiegen der gemischten Kataraktformen (71,7%) beobachtet. Im Gegensatz zu den Angaben von Belpoliti wurde in den eigenen Untersuchungen am häufigsten die Mischform von *Cataracta nuclearis* und *Cataracta corticalis* mit 45,3% nachgewiesen. Darauf folgte mit 20,8% die Mischform aller drei morphologischen Katarakttypen. Übereinstimmend zu den Beobachtungen der Arbeitsgruppe von Belpoliti wurde bei den Diabetikern mit 17% kortikalen Katarakten ein relativ hoher Anteil im Vergleich zur nichtdiabetischen Gruppe (12,1%) gefunden. Das relativ häufige Auftreten der *Cataracta corticalis* bei alterskorrelierten Katarakten in Begleitung eines Diabetes mellitus kann als Resultat der verstärkenden und beschleunigenden Rolle des Diabetes mellitus bei der Entwicklung der alterskorrelierten Katarakt gewertet werden.

Die Verteilung morphologischer Kataraktformen bei der alterskorrelierten Katarakt ohne und mit begleitendem NIDDM sind grundsätzlich ähnlich (Abb. 8). Das könnte darauf hinweisen, daß bei der Entwicklung der alterskorrelierten Katarakt bei Patienten ohne und mit NIDDM die gleichen pathogenetischen Mechanismen wirken, der NIDDM die ablaufenden Prozesse aber verstärkt und beschleunigt.

6.3 Die morphologischen Veränderungen des Linsenepithels bei alterskorrelierter Katarakt von Patienten ohne und mit NIDDM

Es ist bekannt, daß das Linsenepithel eine wesentliche Rolle in der Pathogenese der Katarakt spielt (Haß et al., 1995). Eine Vielzahl abnormer Zellen und Zellformen konnte beim kataraktösen Linsenepithel nachgewiesen werden. Dabei steigen pathologisch veränderte Linsenepithelzellen in ihrer Anzahl und dem Grad ihrer Schädigung mit zunehmendem Lebensalter (Karim et al., 1987; Sargon et al., 1997). Im Gegensatz dazu zeigen die Zellen des gesunden Linsenepithels eine reguläre hexagonale Morphologie ohne sichtbare interzelluläre Zwischenräume unter dem Lichtmikroskop. Eine Uniformität sowohl der Zellanordnung als auch der Anfärbbarkeit der Zellen konnte bei ungetrübten Linsen nachgewiesen werden (Jacob et al., 1987).

Die in der vorliegenden Studie beschriebenen Veränderungen der Zellkernmorphologie sowie der Anordnung des Zellverbandes traten sowohl isoliert, in den meisten Fällen aber kombiniert auf. Es ist möglich, in diesen Fällen auf eine komplexe Schädigung des Linsenepithels zu schließen. Weiterhin ist zu schlußfolgern, daß derart

pathologisch veränderte Linsenepithelien zu einer Störung der Transport-, Ernährungs- und Barrierefunktion des Linsenepithels führen können. Da diese Funktionen des Linsenepithels für den Stoffwechsel und so auch für die optische Klarheit der Linse verantwortlich sind, ist es möglich, daß bei Störungen der Linsenepithel-funktionen sekundäre Linsentrübungen folgen. Die exakten Ursachen für diese Schädigungen der physiologischen Funktionen des Linsenepithels sind noch ungeklärt.

Alteration der Zellformation, Zellen mit Zeichen der Kernfragmentierung, Proliferation und Degeneration von Kernbestandteilen sowie Zellhydrops und andere destruktive Veränderungen der Linsenepithelzellen wurden als mögliche Formen der Zellschädigung der Linsenepithelien in anderen Studien festgestellt (von Sallmann, 1957). Weiterhin wurden Zellnekrosen, Kernpyknosen, Verbreiterung der Interzellularräume und das Auftreten von intrazytoplasmatischen Vakuolen beobachtet (Philipson, 1973; Karim et al., 1987; Los et al., 1989; Asano et al., 1995; Haß et al., 1995). In vielen Zellen zeigten sich zerstörte Kerne, rupturierte zelluläre Membranen und daraus resultierend desintegrierte zelluläre Strukturen (Francois et al., 1978). Die Zellverbände wiesen Auflockerungen bei noch vorhandenem Zellkontakt auf (Haß et al., 1995). Auch diese Studien beschrieben den Wechsel veränderter Linsenepithelabschnitte mit normal strukturiertem Epithel. Die Anzahl und Ausdehnung der veränderten Linsenepithelabschnitte soll mit dem Entwicklungsstand der Katarakt eng assoziiert sein (Francois et al., 1978; Straatsma et al., 1991; Haß et al., 1995).

Sowohl metaplastisch-proliferative als auch degenerative Prozesse könnten bei der Entwicklung einer Katarakt ablaufen (Bleckmann et al., 1989).

In der vorliegenden Studie konnte ebenfalls gezeigt werden, daß die Schädigung des Linsenepithels vom Lebensalter des Patienten abhängt (Tab. 5 und Abb. 9). Insgesamt überwog der Anteil nicht geschädigter Epithelien (Schädigungsgrad I). Der Anteil der stark geschädigten Linsenepithelien (Schädigungsgrad III) nahm mit steigendem Lebensalter deutlich zu. So erhöhte sich der Anteil der Patienten mit schwer geschädigten Linsenepithelien von 4,8% bei den 40-60jährigen auf 21,1% bei den 81-90jährigen Patienten. Noch eindeutiger waren die Veränderungen im weiblichen Unterkollektiv (Tab. 5 und Abb. 10). Hier nahm der Anteil der nicht geschädigten Präparate (Schädigungsgrad I) mit 80% bei den 40-60jährigen auf 36,4% bei den 81-90jährigen Patientinnen deutlich ab. Während bei den Patientinnen unter 61 Jahren kein stark geschädigtes Linsenepithel gefunden werden konnte, wuchs dieser Anteil

bei den 81-90jährigen Kataraktpatientinnen auf 27,3%. Im weiblichen Unterkollektiv konnte eine deutliche Korrelation zwischen Patientenalter und zunehmenden pathologischen Veränderungen des Linseneithels festgestellt werden. Geht man von der wesentlichen Rolle des Linseneithels in der Kataraktogenese aus, ist diese Beobachtung mit der Tatsache vereinbar, daß die Inzidenz der Katarakt mit höherem Lebensalter zunimmt (Klein et al., 1985). Entgegen diesen Beobachtungen fiel im männlichen Unterkollektiv eine gegensinnige Entwicklung der Anteile der Schädigungsgrade mit zunehmendem Lebensalter auf (Tab. 5 und Abb. 11). In der Altersgruppe der 40-60jährigen wiesen nur 37,5% der Linseneithelien keine pathologischen Veränderungen auf. Dieser Anteil steigt kontinuierlich durch alle Altersgruppen bis auf 75% bei den 81-90jährigen. Hierbei fällt auf, daß 16 der 21 in diesem Unterkollektiv untersuchten Eithelien von männlichen Patienten unter 61 Jahren stammen. Eine Ursache für diese Differenz zwischen weiblichen und männlichen Unterkollektiv ist nicht bekannt. Im Gegensatz zu diesen Beobachtungen wurden bei Untersuchungen des vorderen zentralen Linseneithels klarer Linsen keine signifikanten Veränderungen in Abhängigkeit vom Lebensalter beobachtet (Jacob et al., 1987).

Auch bei den Patienten mit NIDDM überwog der Anteil der nicht geschädigten Linseneithelien (Schädigungsgrad I) gegenüber den geschädigten Linseneithelien (Schädigungsgrad II+III). Bemerkenswert ist, daß nur ein Linseneithelverband schwer geschädigt war (Schädigungsgrad III). Der Anteil der nicht geschädigten Linseneithelien stieg bei den Diabetikern von 33,3% bei den 40-60jährigen auf 61,5% bei den 71-80jährigen. Im Vergleich zu den stoffwechselgesunden Patienten ist das Linseneithel insbesondere bei den jüngeren Kataraktpatienten mit NIDDM stärker geschädigt. Es stellen sich hier Parallelen zu der Beobachtung dar, daß das Risiko für eine Kataraktentwicklung bei Diabetikern im Lebensalter von 50-64 Jahren am höchsten ist (Harding et al., 1989; Harding et al., 1993).

Beim primär insulinpflichtigen Diabetes mellitus Typ I konnten im Vergleich zum NIDDM deutlich ausgeprägtere morphologische Schädigungen des Linseneithels nachgewiesen werden (Seydewitz et al., 1994; Struck et al., 1994; Struck et al., 1995).

6.4 Veränderungen der Zelldichte des Linsenepithels bei Patienten mit alterskorrelierter Katarakt ohne und mit NIDDM

Bei der Bestimmung der Zelldichte am vorderen zentralen Linsenepithel bei Patienten mit alterskorrelierter Katarakt waren in der Literatur Angaben von durchschnittlich minimal 3116,5 Zellen/mm² bis maximal 4644 Zellen/mm² bei vergleichbaren Präparationsmethoden mit Glutaraldehyd zu finden (Jacob et al., 1987; Konofsky et al., 1987; Argento et al., 1990; Nishi et al., 1991; Tseng et al., 1994; Haß et al., 1995). In der eigenen Studie wurde eine durchschnittliche Zelldichte bei den Linsenepithelien von Linsen mit *Cataracta senilis et praesenilis progrediens* ohne begleitenden Diabetes mellitus von 5454 Zellen/mm² ± 264 Zellen/mm² gefunden. Diese höhere Zelldichte ist durch die gewählte Formalinfixation mit nachfolgender Lufttrocknung und den daraus resultierenden Schrumpfungsprozessen zu erklären. Bei Fixierung mit 10%igem Formaldehyd soll mit Volumenänderungen im Bereich von 3-6 Volumenprozent zu rechnen sein (Romeis, 1993). Da bei allen Präparaten die gleiche Präparationsmethode durchgeführt wurde, ist ein Vergleich innerhalb der Unterkollektive unserer Studie möglich.

Anhand von Untersuchungen am Linsenepithel nichtkataraktöser und kataraktöser Linsen konnte mit durchschnittlich 5269 Zellen/mm² eine höhere Zelldichte bei den gesunden Linsen gezeigt werden (Fragerholm et al., 1981; Konofsky et al., 1987; Guggenmoos-Holzmann et al., 1989). Diese Beobachtung zeigt, daß das Linsenepithel während der Kataraktentwicklung deutlichen Veränderungen unterliegt. Es konnte noch nicht deutlich gezeigt werden, ob diese Alterationen des Linsenepithels primär, sekundär oder auch gemischt auftreten.

Eine Abnahme der Linsenepithelzelldichte bei alterskorrelierter Katarakt mit zunehmendem Lebensalter wurde in der Literatur zum größten Teil übereinstimmend beschrieben (Konofsky et al., 1987; Hara et al., 1988; Guggenmoos-Holzmann et al., 1989; Saitoh et al., 1990; Nishi et al., 1991; Vasavada et al., 1991; Haß et al., 1995). Dabei wurde ein statistisch signifikanter Rückgang der Zelldichte nach dem 50. Lebensjahr festgestellt (Nishi et al., 1991; Vasavada et al., 1991; Haß et al., 1995). Tseng et al. fanden dagegen keine signifikante Verringerung der Zelldichte mit steigendem Lebensalter (Tseng et al., 1994). Bei den eigenen Untersuchungen konnte ein Rückgang der Zelldichte mit zunehmendem Lebensalter sowohl im Gesamtkollektiv

der stoffwechselgesunden Patienten als auch im weiblichen und männlichen Unterkollektiv nachgewiesen werden. Die gefundenen Unterschiede waren statistisch nicht signifikant ($p > 0,05$; Tab. 7 und Abb. 13). Mögliche Ursache für diesen Rückgang der Zelldichte soll folgender Circulus vitiosus sein: Beim Eintreten einer Linsenschädigung kommt es zu einem fortschreitenden Substanzverlust des Linsenepithels. Dieser führt zu einer geringeren Zelldichte. Im weiteren Verlauf resultiert aus der verminderten Linsenzellpopulation das weitere Fortschreiten der Linsentrübungen (Tseng et al., 1994). Nishi et al. diskutierten als Ursache für die Abnahme der Zelldichte bei alterskorrelierter Katarakt die niedrige Mitoserate im höheren Lebensalter sowie sekundäre degenerative Veränderungen der Epithelzellen durch pathologisch veränderte Linsen (Nishi et al., 1991). Die alterskorrelierte Abnahme der Zelldichte kann nicht ausschließlich durch die Abnahme der Proliferationsrate mit zunehmendem Lebensalter erklärt werden, da degenerative Veränderungen wie eingeschrumpfte Epithelzellen, ein Verlust der zytoplasmatischen Zellorganellen sowie die Akkumulation von Granula im Zytoplasma beschrieben wurden (Kobayashi et al., 1975; Perry et al., 1979; Konofsky et al., 1987). Diese Beobachtung korreliert auch mit dem Umstand, daß bei klaren Linsen keine signifikante Abnahme der Zelldichte mit dem Lebensalter nachgewiesen werden konnte (Karim et al., 1987). Das heißt, daß die Abnahme der Linsenepithelzellzahl in ursächlichem Zusammenhang mit der Kataraktentwicklung zu sehen ist. Die Gründe für die insgesamt relativ niedrige Zellzahl des Linsenepithels bei den Kataraktaugen wurden in der reduzierten mitotischen Aktivität und der eventuell vererbten niedrigen Zellzahl gesehen (Fragerholm et al., 1987).

Während bei gesunden Linsenepithelien die Zelldichte von zentral nach peripher zunimmt, konnte bei subkapsulären und kortikalen Linsentrübungen eine pathologisch veränderte signifikante Abnahme der Zelldichte von der zentralen Region zum Linsenäquator hin gezeigt werden (Karim et al., 1987).

Ein Teil der Untersucher konnte bei Geschlechtsdifferenzierung keine signifikanten Unterschiede zwischen der männlichen und weiblichen Untergruppe nachweisen (Nishi et al., 1991; Tseng et al., 1994; Haß et al., 1995). Andere Autoren fanden eine signifikant höhere Zelldichte bei den weiblichen Patienten. Sie beschrieben eine Abnahme der Zelldichte mit steigendem Lebensalter sowohl bei den weiblichen als auch bei den männlichen Kataraktpatienten (Konofsky et al. 1987; Guggenmoos-Holzmann et al., 1989; Vasavada et al., 1991). In der vorliegenden Studie hatten die

weiblichen Patientinnen mit $5614 \text{ Zellen/mm}^2 \pm 401,4 \text{ Zellen/mm}^2$ eine höhere Zelldichte als die männlichen Patienten mit $5242 \text{ Zellen/mm}^2 \pm 349,4 \text{ Zellen/mm}^2$ (Abb. 10). Dieser Unterschied ließ sich in jeder der 4 Altersgruppen nachweisen (Tab. 7 und Abb. 13). Insgesamt ergab sich eine durchschnittliche Geschlechtsdifferenz von 372 Zellen/mm^2 . Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant ($p > 0,05$). In den diesbezüglichen Literaturangaben betrug die durchschnittliche Zelldichtedifferenz zwischen den beiden Geschlechtern 310 bzw. 772 Zellen/mm^2 (Konofsky et al. 1987; Guggenmoos-Holzmann et al., 1989). Das Ausmaß der geschlechterspezifischen Differenz der Zelldichten war umso auffallender, wenn man das höhere Durchschnittsalter der Frauen in den untersuchten Gruppen in die Überlegungen einbezieht und bedenkt, daß die Zelldichte mit höherem Lebensalter weiter abnimmt (Konofsky et al. 1987; Guggenmoos-Holzmann et al., 1989). Eine überzeugende Ursache für diese Geschlechtsdifferenz bei der Zelldichte des Linsenepithels konnte bisher nicht gefunden werden. Das Linsenepithel ist nach dem gegenwärtigen Kenntnisstand mit anderen Geweben nicht vergleichbar (Guggenmoos-Holzmann et al., 1989).

Eine signifikante Abnahme der Zelldichte konnte bei Patienten mit fortgeschrittener Katarakt nachgewiesen werden (Tseng et al., 1994).

Beim Vergleich der Zelldichten bei Cataracta nuclearis und Cataracta corticalis konnte eine signifikant höhere Zellzahl bei Cataracta nuclearis gezeigt werden. Eine mögliche Ursache für die sekundär geringere Zelldichte bei Rindenstaren soll in einer höheren Druckschädigung auf das Linsenepithel bei dieser Kataraktform liegen (Konofsky et al., 1987). Zum Teil konnten keine signifikanten Differenzen der Zelldichten zwischen nuklearer, kortikaler und hinterer subkapsulärer Katarakt nachgewiesen werden (Tseng et al., 1994). Bei den eigenen Untersuchungen konnte eine durchschnittliche Zelldichte von $5956 \text{ Zellen/mm}^2 \pm 1267 \text{ Zellen/mm}^2$ bei Cataracta nuclearis und von $4689 \text{ Zellen/mm}^2 \pm 516,6 \text{ Zellen/mm}^2$ bei Cataracta corticalis bestimmt werden. Diese Abweichung weist eine Tendenz auf ($p < 0,05$; $p > 0,01$).

Andere Studien zeigten ebenfalls eine Verringerung der Zelldichte mit zunehmendem Lebensalter innerhalb von Patientengruppen mit NIDDM. Bisherige Untersuchungen von Zelldichten bei Patienten ohne (4742 Zellen/mm^2) und mit NIDDM (4464 Zellen/mm^2) ergaben eine signifikant niedrigere Zelldichte bei den Diabetikern (Nishi et al., 1991; Struck et al., 1997). Die eigene Studie zeigt auch eine signifikant niedrigere Zelldichte bei den diabetischen Patienten ($4838 \text{ Zellen/mm}^2 \pm 317 \text{ Zel-$

len/mm²) im Vergleich zu den stoffwechselgesunden Patienten (5454,5 Zellen/mm² ± 265 Zellen/mm²; p<0,01). Im Gegensatz zu den Beobachtungen von Nishi et al. fiel bei den hier untersuchten Patienten mit NIDDM eine deutlich geringere Zelldichte in der Gruppe der 40-60jährigen auf (Tab. 9 und Abb. 15). Sowohl im Gesamtkollektiv der Diabetiker als auch im weiblichen Unterkollektiv ist eine Tendenz hinsichtlich der Abweichung der Zelldichte gegenüber der Gruppe der 61-70jährigen zu erkennen (p<0,05; p>0,01). Hierbei muß einschränkend hinzugefügt werden, daß nur 3 Diabetiker in der Altersgruppe I der 40-60jährigen untersucht wurden. Ursache für diese Beobachtung könnte der bedeutende Einfluß des Diabetes mellitus insbesondere auf die Kataraktentwicklung im jüngeren Lebensalter von 50-64 Jahren sein- so wie von Harding et al. 1989 und 1993 angegeben (Harding et al., 1989; Harding et al., 1993). In der Altersklasse der 40-60jährigen wurden gleichzeitig die auffallendsten und häufigsten Alterationen des Linsenepithels bei den Diabetikern beobachtet. Gründe für die insgesamt niedrigere Zelldichte bei den Kataraktpatienten mit begleitendem Diabetes mellitus könnten stärkere Schädigungen des Linsenepithels sein. Bei den Kataraktpatienten mit NIDDM konnten Nishi et al. ein größeres Zellvolumen der Linsenepithelzellen bestimmen, was zur Abnahme der Zelldichte führt (Nishi et al., 1991). Die Vergrößerung des Zellvolumens wird auf ein durch den Diabetes mellitus bedingtes Zellödem zurückgeführt. Nishi et al. sehen hierin den auslösenden kataraktogenen Faktor bei Diabetes mellitus (Nishi et al., 1991).

6.5 Veränderungen der Zellkernvolumina und der Zellkernoberflächeninhalte bei Patienten mit alterskorrelierter Katarakt ohne und mit NIDDM

Das Zellkernvolumen und der Zellkernoberflächeninhalt ändern sich in Abhängigkeit von der Art der Katarakt. So wurde bei Kernkatarakten eine charakteristische Schrumpfung der Zellkerne von 7 auf 5µm Durchmesser beschrieben, während bei subkapsulärer Katarakt durch ödematöse Quellung der Kerne aufgrund der Malfunktion des Linsenepithels Zellkerndurchmesser von 7 - 9µm angegeben wurden (Vasavada et al., 1991). Haß et al. fanden ein durchschnittliches Kernvolumen von 247,4 µm³ und einen durchschnittlichen Kernoberflächeninhalt von 45,5 µm² bei Patienten mit präseniler und seniler Katarakt. Sie beobachteten ein größeres mittleres Kern-Plasma-Verhältnis bei den Patienten mit sekundärer Katarakt im Vergleich zu

den Patienten mit präseniler und seniler Katarakt, bedingt durch eine überproportionale Vergrößerung der Zellkerne (Haß et al., 1995).

Bei den bestimmten 18 Zellkernvolumina und Zellkernoberflächeninhalten stoffwechselgesunder Patienten wurde ein durchschnittliches Volumen von $124,75\mu\text{m}^3$ und ein Oberflächeninhalt von $31\mu\text{m}^2$ bestimmt. Auch hier zeigte sich aufgrund der unterschiedlichen Präparationsmethode und den daraus folgenden stärkeren Schrumpfungsprozessen des Linsenepithels eine absolute Verkleinerung der Zellkerne im Vergleich zu den Messungen von Haß et al.. Es konnte keine Abhängigkeit der Meßgrößen vom Patientenalter nachgewiesen werden.

Bei den Patienten mit NIDDM (n=16) konnten durchschnittlich höhere Zellkernvolumina ($130,85\mu\text{m}^3$) und dieser Größe direkt proportional höhere Zellkernoberflächeninhalte ($32\mu\text{m}^2$) gemessen werden. Es zeigte sich eine kontinuierliche Abnahme der Zellkernvolumina und Zellkernoberflächeninhalte mit dem Lebensalter. Insbesondere in der Altersgruppe der 40-60jährigen Diabetes mellitus- Patienten ist dabei das Zellkernvolumen ($174,4\mu\text{m}^3$) und der Zellkernoberflächeninhalt ($38,66\mu\text{m}^2$) gegenüber dem Durchschnitt deutlich erhöht. Auch diese Beobachtung weist auf besonders ausgeprägte Veränderungen des Linsenepithels beim NIDDM im Lebensalter unter 60 Jahren hin. Kernschwellungen treten auf, die wahrscheinlich durch osmotische Flüssigkeitsverschiebungen in den intrazellulären Raum aufgrund der Sorbitolakkumulation in den Linsenepithelzellen bedingt sind (Nishi et al., 1991).

6.6 Veränderungen des relativen Phosphorgehalts des vorderen zentralen Linsenepithels bei Patienten mit alterskorrelierter Katarakt ohne und mit NIDDM

Insgesamt beinhaltet das Linsenepithel nur ca. 1% des ATP der gesamten Linse (Winkler et al., 1991). Einige Autoren konnten nachweisen, daß keine Relation zwischen zunehmendem Patientenalter und Abnahme des ATP- Gehaltes der Linse und des Linsenepithels besteht (Deussen et al., 1989; Pau, 1989). Andere Autoren berichteten über einen leichten, nicht signifikanten ATP-Rückgang mit zunehmendem Lebensalter (Nordmann et al., 1978).

Es ist anzunehmen, daß die in der vorliegenden Untersuchung ermittelten relativen, semiquantitativen Phosphorgehalte der Linsenepithelien mit der ATP- Konzentration

der Linsenepithelien korrelieren (Seydewitz et al., 1994). Es konnte mittels Plasmaätztechniken nachgewiesen werden, daß sich der gesamte nachgewiesene Phosphor in den Linsenepithelien befindet (Struck et al., 1997).

Ein leichter Anstieg des relativen Phosphorgehaltes der Linsenepithelien kataraktöser Linsen mit zunehmendem Lebensalter konnte nachgewiesen werden, der statistisch nicht signifikant ist. Es konnte gezeigt werden, daß keine alterskorrelierte Abnahme des ATP-Gehaltes der untersuchten Linsenepithelien vorliegt (Tab. 13 und Abb. 21). Dieses Ergebnis läßt sich in die Beobachtungen von Deussen et al. und Pau einordnen, die ebenfalls keine Abnahme des ATP-Gehaltes der Linsen mit zunehmendem Lebensalter fanden (Deussen et al., 1989; Pau, 1989). Auffallend war der verhältnismäßig niedrige Phosphorgehalt bei den 40-60jährigen Patienten in allen Unterkollektiven. Auch hier wäre wieder eine besonders starke Beeinträchtigung des Linsenepithels bei den jüngeren Kataraktpatienten denkbar.

Bei der senilen subkapsulären Katarakt wurde zum einen über eine Verringerung des Gesamtgehaltes an ATP der Linse und zum anderen auch über eine Verminderung der Aktivität der $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ berichtet (Friedburg, 1972; Ohrloff et al., 1983; Pau, 1989; Baghieri et al., 1992). Entgegen diesen Ergebnissen bei der subkapsulären Katarakt wurden beim supranukleären Rindenstar sowie beim primären Kernstar unveränderte ATP- Konzentrationen des Linsenepithels beobachtet (Deussen et al., 1989; Baghieri et al., 1992). Eine Abnahme des ATP-Gehaltes des Linsenepithels und der Linse kann zu einer Dysregulation des Elektrolythaushaltes der Linse führen und zur Erschöpfung der Gluthationreserve als stark wirksames Antioxydans. Daraus können Veränderungen des pH-Wertes resultieren sowie der Verlust von Enzymaktivitäten durch Oxydationsvorgänge (Ohrloff et al., 1984; Deussen et al., 1989). Bei diesbezüglichen Untersuchungen ließ sich ein intrazellulärer Anstieg von Na^+ - und Cl^- -Ionen sowie eine intrazelluläre Verringerung von K^+ -Ionen im Linsenepithel nachweisen (Pau, 1989; Koyama-Ito, 1990). Da die $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ membranständig ist und für den Gradienten zwischen zellulären Ionen und Wasser verantwortlich ist, werden kritische Veränderungen dieser Regulationsmechanismen während des Prozesses der Kataraktogenese mit diesem Schlüsselenzym in Verbindung gebracht (Pau, 1989). Die Konstanz des physiologischen Konzentrationsgradienten von Na^+ -Ionen in der Linse wird als grundlegend für die Klarheit der Linse angesehen (Garner, 1994).

Auch bei der diabetischen Katarakt wurde eine Verringerung der Aktivität der $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -ATPase beschrieben (Fournier et al., 1971).

Ein niedrigeres Peak-Background-Verhältnis für Phosphor bei den Diabetikern im Vergleich zu den Nichtdiabetikern mit dem gleichen Reifegrad der Katarakt könnte als mögliches Indiz für die Abnahme der biologischen Aktivität der Linsenepithelzellen im Sinne der Abnahme des ATP- Gehaltes gewertet werden (Struck et al., 1997).

In dieser Studie wurde ein durchschnittlicher relativer Phosphorgehalt von 0,501 bei den stoffwechselgesunden Patienten und ein durchschnittlicher relativer Phosphorgehalt von 0,48 bei den Patienten mit NIDDM gemessen, d. h. nur ein geringfügig höherer Phosphorgehalt bei den stoffwechselgesunden Patienten. Das deutet auf keinen wesentlichen Unterschied des ATP-Gehaltes der Linsenepithelien zwischen den benannten Unterkollektiven. Während die anderen Merkmale, Linsenschädigung, Zelldichte und Zellkernvolumen und -oberfläche, bei den Patienten mit NIDDM in der Altersklasse der 40-60jährigen deutliche Alterationen zeigten, konnten beim „relativen Phosphorgehalt“ in dieser Altersgruppe keine auffälligen Veränderungen im Vergleich zu den älteren Patienten nachgewiesen werden.

6.7 Schlußfolgerungen und Ausblick

Derzeitig stellt die operative Kataraktextraktion und die nachfolgende Kunstlinsenimplantation die einzig wesentlich erfolgreiche Therapiemöglichkeit des grauen Stars dar. Die postoperativen Komplikationen konnten in den vergangenen Jahren deutlich reduziert werden, können aber nicht vollständig verhindert werden. Die Kataraktoperation ist die am häufigsten durchgeführte Operation in Deutschland.

Problematisch dagegen ist der Kampf gegen die Katarakt in den Entwicklungsländern. Hier ist eine zufriedenstellende operative Versorgung eines Großteils der betroffenen Bevölkerung aus ökonomischen Gründen nicht möglich. Eine eventuelle medikamentöse Beeinflussung der Kataraktentwicklung oder eine effiziente Vermeidung von auslösenden Faktoren der Kataraktogenese wäre aus den genannten Gründen äußerst positiv zu bewerten. Deshalb kommt der Ursachenforschung der Kataraktogenese eine große Bedeutung zu.

Das Linsenepithel soll eine wesentliche Rolle bei der Entwicklung der Katarakt spielen. Trotz wesentlicher neuer Erkenntnisse dieser Studie konnte noch nicht

eindeutig gezeigt werden, ob die Veränderungen des Linseneithels primärer oder sekundärer Natur sind. Weiteren Untersuchungen bleibt vorbehalten zu klären, ob die Veränderungen des Linseneithels den Linsentrübungen vorausgehen oder folgen, um daraus vielleicht einmal Therapiekonzepte entwickeln zu können.

Der Einfluß des Nicht-Insulin-abhängigen Diabetes mellitus auf die Veränderungen des Linseneithels konnte bewiesen werden. Hier ist zum einen eine konsequente Stoffwechselführung des Diabetikers anzustreben, zum anderen könnte die Weiterentwicklung der Aldosereduktase-Hemmer eine Chance zur Vermeidung der diabetisch induzierten Katarakt bieten.

7 Zusammenfassung

Ziel der Arbeit war es, nach charakteristischen Veränderungen des Linseneithels in Zusammenhang mit der Kataraktogenese unter besonderer Berücksichtigung des NIDDM zu suchen.

Es wurden die vorderen zentralen Linseneithelien von 152 Patienten mit alterskorrelierter Katarakt rasterelektronenmikroskopisch untersucht sowie die EDX-Analyse für das Element Phosphor durchgeführt. Anhand der Untersuchung am Rasterelektronenmikroskop wurde der morphologische Schädigungsgrad der Linseneithelien, die Zelldichte sowie das Zellkernvolumen und der Zellkernoberflächeninhalt bestimmt. Mit Hilfe der EDX-Analyse wurde der relative Phosphorgehalt der Linseneithelien semiquantitativ bestimmt. Danach erfolgte die Erhebung der Anamnesen aus den Krankenakten. Dabei wurden Lebensalter und Geschlecht der Patienten, Lokalisation und Ausprägung der Linsentrübungen, Ursache der Katarakt sowie begleitende Allgemeinerkrankungen dokumentiert.

99 der insgesamt 152 Patienten wiesen keine Erkrankung des Stoffwechsels auf. Die verbleibenden 53 Patienten waren an einem NIDDM erkrankt.

Bei den untersuchten alterskorrelierten Katarakten stoffwechselgesunder Patienten stellten die gemischt lokalisierten Kataraktformen (77,8%)- insbesondere die Cataracta nuclearis et corticalis (38,4%) und die Cataracta nuclearis, corticalis et subcapsularis (26,3%)- den größten Anteil dar. Es bestanden keine charakteristischen Verteilungsunterschiede zwischen dem männlichen und weiblichen Unterkollektiv. Bei

den Patienten mit alterskorrelierter Katarakt und NIDDM war eine ähnliche Verteilung der Kataraktformen nachzuweisen.

Die Beurteilung der Morphologie der Linsenepithelien zeigte, daß der größte Teil der Linsenepithelien stoffwechselgesunder Patienten (91,1%) keine oder leichte bis mäßige Schädigungen aufwies. Mit steigendem Lebensalter erhöhte sich der Anteil der stark geschädigten Linsenepithelien. Abweichend davon fiel im männlichen Unter-kollektiv 40-60jähriger Patienten ein hoher Anteil (62,5%) geschädigter Linsenepithelien auf. Diese Altersgruppe wies auch den zahlenmäßig größten Anteil der männlichen Kataraktpatienten auf, während ansonsten das weibliche Patientenkollektiv größer oder zumindest gleich groß war.

Auch bei den Patienten mit NIDDM überwogen die nicht oder wenig geschädigten Linsenepithelien (98,2%). In der Altersgruppe der 40-60jährigen Diabetiker fiel ein geringer Anteil ungeschädigter Linsenepithelien (33,3%) auf. Dieser Anteil (Schädigungsgrad I) erhöhte sich mit zunehmendem Lebensalter und unterschied sich im Lebensalter von 81-90 Jahren (61,5%) nicht mehr wesentlich von dem der Patienten mit NIDDM (75%).

Die Zelldichte nahm mit zunehmendem Lebensalter sowohl im Gesamtkollektiv der stoffwechselgesunden Patienten als auch im männlichen und weiblichen Unterkollektiv ab. Die Zelldichten der weiblichen Patienten waren in allen Altersgruppen höher als die der männlichen Patienten, wobei keine Signifikanz vorlag.

Ein Vergleich der Zelldichten zwischen Cataracta nuclearis ($5956 \text{ Zellen/mm}^2 \pm 1267 \text{ Zellen/mm}^2$) und Cataracta corticalis ($4689 \text{ Zellen/mm}^2 \pm 517 \text{ Zellen/mm}^2$) ergab, daß die Zelldichte beim Rindenstar deutlich geringer ist als beim Kernstar. Mögliche Ursachen dafür könnten zum einen die Einleitung einer Rindentrübung durch den Funktionsverlust des geschädigten Linsenepithels und andererseits eine Schädigung des Linsenepithels durch Druck der gequollenen Rindenfasern sein. Dabei ist eine wechselseitige Beeinflussung der beschriebenen Prozesse wahrscheinlich.

Bei den Patienten mit NIDDM fiel in der Altersgruppe der 40-60jährigen Patienten eine deutlich geringere Zelldichte ($3767 \text{ Zellen/mm}^2 \pm 714,5 \text{ Zellen/mm}^2$) gegenüber der höheren Altersgruppe der 61-70jährigen Diabetiker ($5248 \text{ Zellen/mm}^2 \pm 928 \text{ Zellen/mm}^2$) auf, wobei eine Tendenz für diese Abweichung nachzuweisen war. Ein Vergleich der Zelldichten der Linsenepithelien zwischen stoffwechselgesunden und diabetischen Patienten in den verschiedenen Altersgruppen zeigte, daß die Zelldichten

der Diabetiker immer geringer waren. Die Zelldichten aller nichtdiabetischen ($5454 \text{ Zellen/mm}^2 \pm 264 \text{ Zellen/mm}^2$) und diabetischen ($4838 \text{ Zellen/mm}^2 \pm 317 \text{ Zellen/mm}^2$) Patienten wichen statistisch signifikant voneinander ab.

Die nachgewiesenen Zellkernvolumina und Zellkernoberflächeninhalte der Patienten ohne NIDDM zeigten keine Abhängigkeit vom Lebensalter. Dagegen konnte bei den Diabetikern eine kontinuierliche Abnahme des Zellkernvolumens und -oberflächeninhaltes mit steigendem Lebensalter gezeigt werden. Insgesamt waren die Zellkernvolumina und -oberflächeninhalte der Diabetiker ($131\mu\text{m}^3 \pm 30\mu\text{m}^3$) größer als die der Nichtdiabetiker ($125\mu\text{m}^3 \pm 16\mu\text{m}^3$), wobei keine statistische Signifikanz nachzuweisen war. Hier besteht eine mögliche Kausalität in der osmotischen Schwellung der Linsenepithelzellen aufgrund der Sorbitolakkumulation in den Linsenepithelzellen, die bei NIDDM nachgewiesen werden konnte. Dieses Ergebnis korreliert eng mit der Feststellung, daß die Zelldichte der Diabetiker geringer war als die der stoffwechselgesunden Patienten.

Der relative Phosphorgehalt zeigte bei den Patienten ohne Diabetes mellitus einen Anstieg mit zunehmendem Lebensalter und bei den diabetischen Patienten keine Veränderung in Abhängigkeit vom Lebensalter. Insgesamt war der relative Phosphorgehalt bei den diabetischen Patienten etwas geringer als bei den Patienten ohne NIDDM. Da anzunehmen ist, daß der relative Phosphorgehalt mit dem ATP-Gehalt des Linsenepithels korreliert, könnte diese Beobachtung auf eine Verringerung der ATP-Reserven und damit der Energiequellen des Linsenepithels der Diabetiker hindeuten.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß das Linsenepithel der Diabetiker im Vergleich zu den Nichtdiabetikern sowohl eine niedrigere Zelldichte, höhere Zellkernvolumina und -oberflächeninhalte als auch einen geringeren relativen Phosphorgehalt aufwies. Besonders in der Altersgruppe der 40-60jährigen diabetischen Patienten zeigten sich auffällig viele morphologisch geschädigte Linsenepithelien, erniedrigte Zelldichten und hohe Zellkernvolumina sowie Zellkernoberflächeninhalte. Für die 40-60jährigen Diabetiker wird auch das höchste Risiko für die Entwicklung einer Katarakt bei NIDDM beschrieben. Es ist zu schlußfolgern, daß die Diabetes mellitus-assoziierten Veränderungen des Linsenepithels besonders im Lebensalter von 40-60 Jahren im Rahmen der multifaktoriellen Kataraktogenese einen deutlichen Einfluß auf die Entwicklung einer alterskorrelierten Katarakt haben könnten.

8 Literaturverzeichnis

1. Agaki Y, Kador PF, Kuwabara T, Kinoshita JH: Aldose reductase in human retinal mural cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 24 (1983) 1516-1519
2. Al- Ghoul KJ, Costello MJ: Morphological changes in human nuclear cataracts of late- onset diabetics. *Exp Eye Res* 57 (1993) 469-483
3. Alt A: A case of transitory lenticular opacity in both eyes in a diabetic patient. *Am J Ophthalmol* 23 (1906) 294-298
4. Ansari NH, Awasthi YG, Srivastava SK: Role of glycosylation in protein disulphide formation and cataractogenesis. *Exp Eye Res* 31 (1980) 9-19
5. Argento C, Zarate J: Study of the lens epithelial cell density in cataractous eyes operated on with extracapsular and intracapsular techniques. *J Cataract Refract Surg* 16 (1990) 207-210
6. Asano N, Schlötzer- Schrehardt U, Dörfler S, Naumann GOH: Ultrastructure of contusion cataract. *Arch Ophthalmol* 113 (1995) 210-215
7. Baghieri S, Garner MH: Na, K- ATPase and phospholipid degradation in bovine and human lenses. *Curr Eye Res* 11 (1992) 459-467
8. Bellows JG: Linse. In: Francois J, Hollwich F (Hrsg): *Augenheilkunde in Klinik und Praxis*. Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, New York, 1981, Band II, S. 3.2-3.94
9. Belpoliti M, Maraini G: Sugar alcohols in the lens epithelium of age- related cataract. *Exp Eye Res* 56 (1993) 3-6
10. Bermbach G, Mayer U, Naumann GOH: Human lens epithelium in tissue culture. *Exp Eye Res* 52 (1991) 113-119
11. Bernth-Petersen P, Bach E: Epidemiologic aspects of cataract surgery, III: Frequencies of diabetes and glaucoma in a cataract population. *Acta Ophthalmol* 61 (1983) 406-416
12. Bleckmann H, Khodadadyan, Schnoy N: Licht- und Elektronenmikroskopie der humanen, anterioren Kataraktkapsel. *Fortschritt Ophthalmol* 86 (1989) 556-560
13. Bloemendal H: Aging of the lens and senile cataract. *Topics in aging research in Europe* 4 (1984) 47-50
14. Bloemendal H: Disorganization of membranes and abnormal intermediate filament assembly lead to cataract. Proctor Award Lecture. *Invest Ophthalmol Visual Sci* 32 (1992) 445-455

15. Böke W: Chirurgie der Linse. In: Mackensen G, Neubauer H (Hrsg.): Augenärztliche Operationen. Springer, Berlin, Heidelberg, 1989, Teil 2, S. 87-93
16. Bron AJ, Sparrow J, Brown NAP, Harding JJ, Blakytyn R: The lens in diabetes. *Eye* 7 (1993) 260-275
17. Brown CA, Burman D: Transient cataract in a diabetic child with hyperosmolar coma. *Br J Ophthalmol* 57 (1973) 429-433
18. Caird FI, Pirie A, Ramsell TG: Diabetes and the eye. Blackwell Scientific, Oxford, 1969, S. 131
19. Caird FI: Problems of cataract epidemiology with special reference to diabetes. *Ciba Fdn Symp* 19 (1973) 281-301
20. Chen TT, Hockwin O, Dobbs R, Knowles W, Eckerskorn U: Cataract and health status: a case- control study. *Ophthalmic Res* 20 (1988) 1-9
21. Chylack LT Jr, Henriques H, Tung W: Inhibition of sorbitol production of human lenses by an aldose reductase inhibitor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 17 ARVO Suppl (1978) 300
22. Clayton RM, Cuthbert J, Seth J, Philips CI, Bartholomew RS, Reid JM: Epidemiological and other studies in the assessment of factors contributing to cataractogenesis. *Ciba Fdn Symp* 106 (1984) 25-47
23. Collins JG, Corder CN: Aldose reductase and sorbitol dehydrogenase distribution in substructures of normal and diabetic rat lens. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 16 (1977) 242-246
24. Deussen A, Pau H: Nucleotide levels in human lens: regional distribution in different forms of senile cataract. *Exp Eye Res* 48 (1989) 37-47
25. Dolin PJ: Ultraviolet radiation and cataract: a review to the epidemiological evidence. *British J Ophthalmol* 78 (1994) 478-482
26. Duncan G, Marcantonio JM, Tomlinson J: Lens calcium and cataract. In Obrecht G, Stark LW (Hrsg): *Presbyopia research*. Plenum Press, New York, 1991. S. 33- 39
27. Duncan G: Role of membranes in controlling ion and water movements in the lens. In: *The human lens in relation to cataract*. Ciba Foundation symposium, 1973, pp. 99-116
28. Ederer F, Hiller R, Taylor HR: Senile lens changes and diabetes in two population studies. *Am J Ophthalmol* 91 (1981) 381-395
29. Eggstein M, Luft D: Diabetes mellitus. In: Gross R, Schölmerich P, Gerok W (Hrsg): *Lehrbuch der Inneren Medizin*. Schattauer, Stuttgart, New York, 1987, S. 803-837

30. Ehrich D: Rasterelektronenmikroskopische und röntgenspektrometrische Untersuchungen des vorderen zentralen Linseneithels bei Kataraktpatienten. Dissertationsschrift, Universität Halle-Wittenberg, 1996
31. Fournier DJ, Patterson JW: Variations in ATPase activity in the development of experimental cataracts. *Proc Soc Exp Biol Med* 137 (1971) 826-32
32. Fragerholm PP, Philipson BT: Human lens epithelium in normal and cataractous lenses. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 21 (1981) 408-414
33. Francois J, Victoria-Troncoso V: Histology of the epithelium of the normal and cataractous lens. *Ophthalmologica* 177 (1978) 168-174
34. Friedburg D: Enzyme activity patterns and some intermediates in human senile cataract. *Ophthalmic Res* 3 (1972) 224-232
35. Garlick RL, Mazer JS, Chylack LT et al.: Nonenzymatic glycation of human lens crystallin. Effect of aging and diabetes mellitus. *J Clin Invest* 74 (1984) 1742-1749
36. Garner MH: Na, K- ATPase of the lens epithelium and fiber cell: Formation of catalytic cycle intermediates and Na⁺: K⁺ exchange. *Exp Eye Res* 58 (1994) 705-718
37. Giles KM, Harris JE: The accumulation of ¹⁴C from uniformly labelled glucose by the normal and diabetic rabbit lens. *Am J Ophthalmol* 48 (1959) 508
38. Goder GJ: Grundriß der Ophthalmologie. In: Velhagen K (Hrsg): *Der Augenarzt*. Thieme, Leipzig, 1985, S. 426-440
39. Gorden P: Non-insulin dependent diabetes-the past, present and future. *Ann Acad Med Singapore* 26 (1997) 326-330
40. Gorthy WC, Morrill DJ, Anderson JW: Anterior polar cataract development in mutant Wistar rats: an ultrastructural study. In: Regnault F, Hockwin D, Courtis Y (edit): *Aging of the lens*. Elsevier/ North Holland, New York, 1980, S. 207-222
41. Guggenmoos- Holzmann I, Engel B, Henke V: Cell density in women higher than in men. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 30 (1989) 330-332
42. Hara T, Hara T: Observations on lens epithelial cells and their removal in anterior capsule specimens. *Arch Ophthalmol* 106 (1988) 1683-1687
43. Harding CV, Susan SR, Lo W, Bobrowski WF, Maisel H, Chylack LT: The structure of the human cataractous lens. In: Maisel H (edit.): *The ocular lens*. Marcel Dekker Inc, New York, 1985, pp. 367-404
44. Harding JJ, Egerton M, Van Heyningen R, Harding RS: Diabetes, glaucoma, sex and cataract: analysis of combined data from two case- control studies. *Br J Ophthalmol* 77 (1993) 2-6

45. Harding JJ, Harding RS, Egerton M: Risk factors for cataract in Oxfordshire: diabetes, peripheral neuropathy, myopia, glaucoma and diarrhoea. *Acta Ophthalmol* 67 (1989) 510-517
46. Harding JJ: *Cataract: biochemistry, epidemiology and pharmacology*. Chapman and Hall, London, 1991
47. Harding JJ: The untenability of the sunlight hypothesis of cataractogenesis. *Documenta Ophthalmologica* 88 (1995) 345-349
48. Hartmann M, Aust W: Durchführung von Dickenmessungen an Fragmenten der zentralen vorderen Linsenkapseln kataraktöser Linsen. In: Wollensack R (Hrsg): *Proc. 4th Cong. DGII*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1990, S. 224-228
49. Haß C, Kohlmann H, Lommatzsch PK: Morphologische Veränderungen des Linsenepithels bei Patienten mit altersbedingter Katarakt, Strahlen- und Steroidkatarakt und Katarakt nach Contusio bulbi. *Ophthalmologie* 92 (1995) 741-744
50. Hayes BP, Fisher RF: The structure of the lens epithelium and its basement membrane in the diabetic state. *Curr Eye Res* 1 (1981) 317-326
51. Hayman S, Lou MF, Merola LO; Kinoshita JH: Aldose reductase activity in the lens and other tissues. *Biochem Biophys Acta* 128 (1966) 474-482
52. Hightower KR: The role of the lens epithelium in development of UV cataract. *Curr Eye Res* 14 (1995) 71-78
53. Hiller R, Kahn H: Senile cataract extraction and diabetes. *Br J Ophthalmol* 60 (1976) 283-286
54. Hiller R, Sperduto RD, Ederer F: Epidemiologic associations with cataract in the 1971- 1972 National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Ophthalmol* 118 (1983) 239-248
55. Hockwin O, Koch HR: Combination effects of noxious influences on the crystalline lens. In: Bellows JG (edit.): *Cataract and abnormalities of the lens*. Grune & Stratton, New York, 1975, pp. 243-254
56. Hockwin O, Okamoto T, Bergeder HD, Klein W, Ferrari L, Streit W: Genesis of cataracts. Cumulative effects of subliminal noxious influences. *Ann Ophthalmol* 1 (1969) 321-325
57. Iwata S: Calcium- pump and its modulator in the lens: a review. *Curr Eye Res* 4 (1985) 299-304
58. Jackson RC: Temporary cataracts in diabetes mellitus. *Br J Ophthalmol* 39 (1955) 629-631

59. Jacob TJC, Bangham JA, Duncan G: Characterization of a cation channel on the apical surface of the frog lens epithelium. *Quart J Exp Physiol* 70 (1985) 403-421
60. Jacob TJC, Karim AKA, Thompson GM: The effects of steroids on the human lens epithelium. *Eye* 1 (1987) 722-727
61. Javitt JC, Taylor HR: Cataract and latitude. *Documenta Ophthalmologica* 88 (1995) 307-325
62. Jedziniak JA, Chylack LT Jr, Cheng HM, Gillis MK, Kalustian AA, Tung WH: The sorbitol pathway in the human lens: aldose reductase and polyol dehydrogenase. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 20 (1981) 314-326
63. Jensen OA, Laursen AB: Human senile cataract: light- and electron- microscopic studies of the morphology of the anterior lens structures, with special reference to anterior capsular/ subcapsular opacity. *Acta Ophthalmol.* 58 (1980) 481-495
64. Kaiser H, Specker H: Bewertung und Vergleich von Analysenverfahren. *Zeitschrift für Analytische Chemie* 149 (1956) 51-56
65. Kanski JJ: Erkrankungen der Linse. In: Kanski JJ: *Lehrbuch der klinischen Ophthalmologie*. Thieme, Stuttgart, New York, 1996, S.276-285
66. Karim AKA, Thompson GM: The human anterior lens capsule: Cell density/ morphology and mitotic index in normal and cataractous lenses. *Exp Eye Res* 45 (1987) 865-874
67. Kasai K, Nakamura T, Kase N: Increased glycosylation of proteins from cataractous lenses in diabetes. *Diabetologia* 25 (1983) 36-38
68. Kinoshita JH, Merola LO; Satoh K: Osmotic changes caused by the accumulation of dulcitol in the lenses of rats fed with galactose. *Nature* 194 (1962) 1085- 1087
69. Kinoshita JH: A thirty- year journey in the polyol pathway. *Exp Eye Res* 50 (1990) 567-573
70. Kleimann NJ, Spector A: DNA single strand breaks in human lens epithelial cells from patients with cataract. *Curr Eye Res* 12 (1993) 423-431
71. Klein BEK, Klein R, Moss SE: Prevalence of cataracts in a population- based study of persons with diabetes mellitus. *Ophthalmology* 92 (1985) 1191-1196
72. Klein R, Klein BEK, Moss SE: Visual impairment in diabetes. *Ophthalmology* 91 (1984) 1-8
73. Kobayashi Y, Suzuki T: The aging lens: ultrastructural changes in cataract. In: Bellows, JG (edit.): *Cataract and abnormalities of the lens*. Grune and Stratton Inc., New York, 1975, pp. 313-343

74. Konofsky K, Naumann GOH, Guggenmoos- Holzmann I: Cell density and sex chromatin in lens epithelium of human cataracts: Quantitative studies in flat preparation. *Ophthalmology* 94 (1987) 875-880
75. Koyama- Ito H: Elemental distribution in frozen- hydrated rat lenses with galactose cataract. *Lens and Eye Toxicity Research* 7 (1990) 577-591
76. Kreines K, Rowe KW: Cataract and adult diabetes. *Ohio Med J* 75 (1979) 782-786
77. Krumparszky HG, Klauss V: Epidemiology of blindness and eye disease. *Ophthalmologica* 210 (1996) 1-84
78. Kupfer K: Conquest of cataract: Global challenge. *Trans Ophthalmol Soc UK* 104 (1984) 1-10
79. Lee AY, Chung SK, Chung SS: Demonstration that polyol accumulation is responsible for diabetic cataract by the use of transgenic mice expressing the aldose reductase gene in the lens. *Proc Natl Acad Sci USA* 92 (1995) 2780-2784
80. Leske MC, Chylack LT Jr, WuSY: The lens opacities case- control study: risk factors for cataract: *Arch Ophthalmol* 109 (1991) 244-251
81. Li W-C, Kuszak JR, Dunn K; Wang R-R, Ma W, Wang G-M, Spector A, Leib M, Cotliar AM, Weiss M, Espy J, Howard G; Linsy Farris R, Auran J, Donn A, Hofeldt A, Mackay C, Merriam J, Mittl R, Smith TR: Lens epithelial cell apoptosis appears to be a common cellular basis for non- congenital development in humans and animals. *J of Cell Biology* 130 (1995) 169-181
82. Liang JN, Hershorin LL, Chylack LT: Non- enzymatic glycosylation in human diabetic lens crystallins. *Diabetologia* 29 (1986) 225-228
83. Los LI, Jongebloed WL, Worst JGF: Lens- capsule material of human and animal origin, studied by SEM. *Doc Ophthalmol* 72 (1989) 357-365
84. Müller-Breitenkamp U, Ohrloff C, Hockwin O: Aspekte zur Physiologie, Pathologie und Epidemiologie der Katarakt. *Ophthalmologe* 89 (1992) 257-267
85. Nagata M, Matsuura H, Fujinaga Y: Ultrastructure of posterior subcapsular cataract in human lens. *Ophthalmic Res* 18 (1986) 180-184
86. Neilson NV, Vinding T: The prevalence of cataracts in insulin- dependent and non- insulin- dependent diabetes mellitus. An epidemiological study of diabetics treated with insulin and oral hypoglycaemic agents (OHA). *Acta Ophthalmol* 62 (1984) 595- 602
87. Nishi O, Saitoh J, Hitani H: Morphometry of lens epithelial cells of human cataracts. *Eur J Implant Ref Surg* 3 (1991) 245-248

88. Nordmann J, Kleithi J: Der ATP- Gehalt der normalen alternden Linse beim Menschen. *Klinische Monatsblätter Augenheilkunde* 173 (1978) 476-480
89. Ohrloff C, Hockwin O, Olson R, Dickmann S: Gluthatione peroxidase, gluthatione reductase and superoxide dismutase in the ageing lens. *Curr Eye Res* 3 (1984) 109-115
90. Ohrloff C, Korte I, Doffin I, Elsing M, Hockwin O, Bartelomew RS, Clayton R, Cuthbert J, Phillips CI, Seth I: Studies of lens enzyme activities in relation to cataract type and plasma constituents. *Ophthalmic Res* 15 (1983) 138-142
91. Oimomi M, Maeda Y, Hata F, Kitamura Y, Matsumoto S, Baba S, Iga T, Yamamoto M: Glycation of cataractous lens in non- diabetic senile subjects and in diabetic patients. *Exp Eye Res* 46 (1988) 415-420
92. Palkovitz M, Fischer J: Karyometric investigations. *Ak Kiado Budapest* (1968) 31-166
93. Pande A, Garner WH, Spector A: Glucosylation of human lens protein and cataractogenesis. *Biochem Biophys Res Commun* 89 (1979) 1260-1266
94. Paterson CA, Zeng J, Hussein Z, Borchman D, Delamere NA, Garland D, Jimenez- Asensio J: Calcium ATPase activity and membrane structure in clear and cataractous human lenses. *Curr Eye Res* 16 (1997) 333-338
95. Pau H: Biologische Parameter bei den sogenannten „ Altersstaren“. *Fortschr Ophthalmol* 86 (1989) 197-199
96. Perry MM, Tassin J, Courtois Y: A comparison of human lens epithelial cells in situ and in vitro in relation to aging: an ultrastructural study: *Exp Eye Res* 28 (1979) 327-341
97. Philipson B: Changes in the lens related to the reduction of transparency. *Exp Eye Res* 16 (1973) 29-39
98. Pirie A, van Heyningen R: The effect of diabetes on the content of sorbitol, glucose, fructose and inositol in the human lens. *Exp Eye Res* 3 (1964) 124- 131
99. Robison WG, Houlder N, Kinoshita JH: The role of lens epithelium in sugar cataract formation. *Exp Eye Res* 50 (1990) 641-646
100. Romeis B: Fixierung histologischer Präparate. In: Romeis B: *Mikroskopische Technik*. Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore, 1993, S. 69-75
101. Rossier BC, Geering K, Kraehenbuhl JP: Regulation of the sodium pump: how and why?. *Trends Biochem Sci* 12 (1987) 483-487
102. Saitoh J, Nishi O, Hitani H: Cell density and hexagonality of lens epithelium in human cataracts. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 94 (1990) 176-180

103. Sakuragawa M, Kuwabara T, Kinoshita JH, Hukui HN: Swelling of the lens fibers. *Exp Eye Res* 21 (1975) 381-394
104. Sargon MF, Celik HH, Orhan M: Electron microscopy of the senile changes in lens epithelium. *Okajimas Folia Anat Jpn* 74 (1997) 75-79
105. Schaaf L, Usadel K-H: Endokrinologie. In: Zöllner N (Hrsg): *Innere Medizin*. Springer, Berlin, Heidelberg, 1998, S. 398-404
106. Schiebler TH: Sinnesorgane. In: Schmidt W (Hrsg.): *Anatomie*. Springer, New York, Berlin, Heidelberg, 1991, S.716-717
107. Schwab IR, Dawson CR, Hoshiwara I, Szuter CF, Knowler WC: Incidence of cataract extraction in Pima Indians. Diabetes as a risk factor. *Arch Ophthalmol* 103 (1985) 208-212
108. Seydewitz V, Ehrich D, Struck HG, Tost F: SEM- and EDXA- investigations on epithelia of disturbed ocular tissues. *Beitr Elektronenmikros Direktabb Oberfl* 27 (1994) 189-192
109. Shin DH, Mandel SS, Lee JH, Ernst B, Newman BL, Juzczyk M: Increased glycosylation of human lens epithelial basement membrane in diabetes mellitus. *Korean J Ophthalmol* 8 (1994) 26-31
110. Spector A: The lens and oxidative stress. In: Sies H (edit): *Oxidative stress, oxidants and antioxidants*. Academic Press, London, 1991, pp 529-558
111. Straatsma BR, Lightfoot DO, Barke RM, Horwitz J: Lens capsule epithelium in age- related cataract. *Am J Ophthalmol* 112 (1991) 283-296
112. Struck HG, Ehrich D, Seydewitz V: Vergleichende morphologische Untersuchungen des Linsenepithels bei Kataraktpatienten. In: Wollensak J, Pham DT, Rochels R, Hartmann C (Hrsg): 8. Kongreß der DGII. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1994, S. 392-397
113. Struck HG, Ehrich D, Seydewitz V: Zur Bedeutung des Linsenepithels für die Kataraktentwicklung: Ein strukturanalytischer Beitrag. In: Rochels R, Duncker G, Hartmann C (Hrsg): 9. Kongreß der DGII. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1995, S. 435-440
114. Struck HG: Clinical Aspects of Cataracts. *Nova Acta Leopoldina NF* 75, 299 (1997) 9-17
115. Struck HG, Hammer U, Seydewitz V: Einfluß des Diabetes mellitus auf das vordere zentrale Linsenepithel bei Kataraktpatienten. *Ophthalmologie* 94 (1997) 327-331
116. Trayhurn P, van Heyningen R: The metabolism of amino acids in the bovine lens: their oxidation as a source of energy. *Biochem J* 136 (1973) 67-75

117. Tseng SH, Yen JS, Chien HL: Lens epithelium in senile cataract. *J Formos Med Assoc* 93 (1994) 93-98
118. Uemura YJ, Kuno Y, Koyama H, Yamazaki T, Kienle P: A new way of determining concentrations in P. I. X. E. trace element analysis. *Nucl Instr and Meth* 153 (1978) 573-579
119. Uga S, Tsuchiya K, Ishikawa S: Histopathological study of emory mouse cataract. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 226 (1988) 15-21
120. van Heyningen R, Harding JJ: Risk factors for cataract: diabetes, myopia and sex. *Colloq d'INSERM* 147 (1986) 381-385
121. van Heyningen R: The lens: metabolism and cataract. In: Davson H (edit) : *The eye*. Academic Press, London, 1969, S. 381- 488
122. van Heyningen R: The sorbitol pathway in the lens. *Exp Eye Res* 1 (1962) 396-404
123. Varma S, Schocket SS, Richards RD: Implications of aldose reductase in cataracts of human diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 18 (1979) 237-241
124. Vasavada AR, Cherian M, Yadav S, Rawal UM: Lens epithelial cell density and histomorphological study in cataractous lenses. *J Cataract Refract Surg* 17 (1991) 798-804
125. von Sallmann L: The lens epithelium in the pathogenesis of cataract. *Am J Ophthalmol* 44 (1957) 159-170
126. WHO Study Group: Report on Diabetes. Technical Report Series WHO 727 (1985)
127. WHO (World Health Organization): Cataract. *Weekly Epidemiological Record* 68 (1993) 95
128. WHO (World Health Organization): Diabetes mellitus. *Weekly Epidemiological Record* 14 (1993) 95
129. Williams MR, Duncan G, Croghan PC, Riach R, Webb SF: pH regulation in tissue- cultured bovine lens epithelial cells. *J Membr Biol* 129 (1992) 179-187
130. Winkler BS, Riley MV: Relative contributions of epithelial cells and fibers to rabbit lens ATP content and glycolysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 32 (1991) 2593-2598
131. Worgul BV, Merriam GR Jr., Medvedovsky C: Cortical cataract development- an expression of primary damage to the lens epithelium. *Lens Eye Toxic Res* 6 (1989) 559-571

132. Wu H, Shi ZR: Ultrastructures of the capsule and subcapsular epithelium of the senile cataractous lenses. *Chung Hua Yen Ko Tsa Chih* 26 (1990) 168-170
133. Zigman S, Datiles M, Torczynski E: Sunlight and human cataracts. *Invest Ophthalmol* 18 (1979) 462-467
134. Zimmet PZ, McCarty DJ, de-Courten MP: The global epidemiology of non-insulin-dependent diabetes mellitus on the metabolic syndrome. *J Diabetes Complications* 11 (1997) 60-68

9 Thesen

1. Die Rolle des Linseneithels bei der multifaktoriellen Genese der alterskorrelierten Katarakt ist noch nicht ausreichend geklärt. In der Literatur wird diskutiert, ob primäre Veränderungen des Linseneithels die Kataraktogenese induzieren können. Dysfunktion der membranständigen Ionenpumpen und eine resultierende Störung der Permeabilität des Linseneithels sollen dabei zur Ausbildung von Linsentrübungen führen können.
2. Anhand rasterelektronenmikroskopischer und röntgenspektrometrischer Untersuchungen von Linseneithelien von Patienten mit alterskorrelierten Katarakten, die während Phakoemulsifikationen durch Kapsulorhexis gewonnen wurden, können Veränderungen des Linseneithels charakterisiert werden.
3. Für die Bewertung möglicher Alterationen des Linseneithels bei der Entwicklung alterskorrelierter Katarakte können folgende Kriterien herangezogen werden: Beschreibung und Grading morphologischer Veränderungen der einzelnen Linseneithelzellen sowie des Zellverbandes, die Bestimmung der Zelldichten, Zellkernvolumina und Zellkernoberflächeninhalte sowie der relativen intrazellulären Phosphorgehalte der Linseneithelzellen.

4. Die gewählte Fixationsmethode mit 10%igem Formaldehyd bietet die Möglichkeit, die beschriebenen Merkmale deutlich zu bewerten und garantiert eine optimale Vergleichbarkeit zwischen den verschiedenen Unterkollektiven der vorliegenden Studie. Die gewählte Fixationsmethode geht wie auch andere vergleichbare Techniken mit Artefaktbildungen und insbesondere mit Schrumpfungsprozessen einher, die sich aber von morphologischen Schädigungen differenzieren lassen.
5. Bei stoffwechselgesunden Patienten mit alterskorrelierter Katarakt steigt der Anteil leicht und schwer geschädigter Linseneithelien mit zunehmendem Lebensalter.
6. Die Linseneithelzellichte von stoffwechselgesunden Patienten mit alterskorrelierter Katarakt nimmt mit zunehmendem Alter ab. Dies stellt ein charakteristisches morphologisches Korrelat für die Schädigung der Linseneithelien dar.
7. Die Zellkernvolumina und Zellkernoberflächeninhalte der Linseneithelien als weitere morphologische Bewertungskriterien der Linseneithelzellen zeigen bei stoffwechselgesunden Patienten mit alterskorrelierter Katarakt keine Abhängigkeit vom Lebensalter.
8. Die Linseneithelzellichte von stoffwechselgesunden Patienten mit alterskorrelierter Katarakt ist abhängig von der Lokalisation der Linsentrübungen. Bei der Cataracta corticalis besteht eine signifikant geringere Zellichte im Vergleich zur Cataracta nuclearis.
9. Die Ausbildung eines Circulus vitiosus zwischen Alterationen des Linseneithels und der Ausbildung von Linsentrübungen bei der Entwicklung der alterskorrelierten Katarakt ist ein möglicher pathogenetischer Mechanismus.
10. Ein wesentlicher Faktor innerhalb der multifaktoriellen Kataraktogenese der alterskorrelierten Katarakt ist der Nicht-Insulin-abhängige Diabetes mellitus.

11. Die Linsenepithelzellichte der Patienten mit Nicht-Insulin-abhängigem Diabetes mellitus ist signifikant niedriger als die der stoffwechselgesunden Patienten.
12. Die Patienten mit Nicht-Insulin-abhängigem Diabetes mellitus verfügen gegenüber den stoffwechselgesunden Patienten über höhere Zellkernvolumina und Zellkernoberflächeninhalte. Diese könnten infolge osmotischer Schwellung durch die in der Literatur beschriebene Sorbitolakkumulation in den Linsenepithelzellen entstanden sein.
13. In der Altersgruppe der 40-60jährigen Patienten mit Nicht-Insulin-abhängigem Diabetes mellitus ist der Anteil leicht und deutlich geschädigter Linsenepithelien gegenüber den älteren Diabetikern höher.
14. Die Zellkernvolumina und Zellkernoberflächeninhalte der 40-60jährigen Patienten mit Nicht-Insulin-abhängigem Diabetes mellitus sind größer als die der Diabetiker im höheren Lebensalter.
15. Die Zelldichten der 40-60jährigen Diabetiker sind signifikant geringer als bei den älteren Diabetespatienten.
16. Die relativen intrazellulären Phosphorgehalte der Linsenepithelzellen als Maß für die Energiereserven der Zellen sind bei 40-60jährigen Patienten mit Nicht-Insulin-abhängigem Diabetes mellitus gegenüber den älteren Diabetikern geringer.
17. Alle in den vorliegenden Untersuchungen hinsichtlich des Zustandes der Linsenepithelzellen bewerteten Kriterien sprechen für die stärkste Schädigung und Beeinflussung des Linsenepithels bei Nicht-Insulin-abhängigem Diabetes mellitus im Lebensalter von 40-60 Jahren.

Lebenslauf

Name: Hammer
Vorname: Ute
Geburtsname: Steglich
Geburtsdatum: 31.01.1972
Geburtsort: Dresden
Anschrift: 06108 Halle/ Saale, Anhalter Straße 16
Staatsangehörigkeit: Bundesrepublik Deutschland

Familienstand: verheiratet seit 21. 04. 1995, keine Kinder
Ehepartner: Thomas Hammer, Arzt im Praktikum

Eltern
Hildegard Steglich geb. Machl,
Lehrerin, Grundschulleiterin,

Klaus Steglich,
Lehrer

Schulbildung:

1978- 1988 Polytechnische Oberschule Hoyerswerda
Ablegen der Abschlußprüfung mit dem Prädikat "Auszeichnung"
1988- 1990 Erweiterte Oberschule Hoyerswerda "G. E. Lessing"
Ablegen der Abiturprüfung mit dem Prädikat "Auszeichnung"

Studium:

01. 09. 1990- Vorpraktikum in der traumatologischen Klinik des Klinikums
30. 09. 1991 Hoyerswerda

ab 01. 10. 1991 Studium der Humanmedizin an der Martin- Luther- Universität Halle-
Wittenberg
August 1993 Ärztliche Vorprüfung abgelegt
August 1994 1. Ärztliche Prüfung abgelegt
Oktober 1996 2. Ärztliche Prüfung abgelegt
Oktober 1997 3. Ärztliche Prüfung abgelegt, Medizinstudium insgesamt mit dem
Ergebnis "gut (1,66)" abgeschlossen

Famulaturen:

September 1993 Pädiatrie (Kinderklinik des Krankenhauses Dresden/ Neustadt)
März 1994 Ophthalmologie (Augenklinik der Martin- Luther- Universität
Halle- Wittenberg)
Februar 1995 Innere Medizin (Praxis Dr. med. habil. Heinemann; Berlin)
März 1995 Radiologische Diagnostik (Gemeinschaftspraxis Dr. Strauß; Berlin)
August 1995 Anästhesie (BG- Kliniken Halle Bergmannstrost)

Nebentätigkeiten:

ab Januar 1994 regelmäßige studentische Dienste auf der chirurgischen Intensivstation
bis August 1997 des Klinikums Kröllwitz der Martin- Luther- Universität Halle/ Saale

Jetzige Tätigkeit:

01.12.1997- Beschäftigung als Ärztin im Praktikum im Institut für Diagnostische
31.03.1998 Radiologie der Martin- Luther- Universität Halle/ Saale
ab 01.04.1998 Beschäftigung als Ärztin im Praktikum an der Klinik und Poliklinik für
Augenheilkunde der Martin- Luther- Universität Halle/ Saale

Besondere Kenntnisse/ Fähigkeiten:

abgeschlossener Lehrgang im Maschinenschreiben
Ablegen der Russisch Sprachkundigenprüfung IIa

Halle/ Saale, im September 1998

Danksagung

Für die Möglichkeit der Anfertigung meiner Dissertation an der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde der Martin-Luther-Universität Halle/Wittenberg möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Tost, Herrn Prof. Dr. Struck und Herrn Prof. Dr. Duncker bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Struck für die Überlassung des Themas und der stets umfangreichen persönlichen Unterstützung bei der Bearbeitung der Aufgabenstellung. Ebenso bedanke ich mich für die vielen wertvollen Fachdiskussionen und Ratschläge, die zur Erstellung dieser Arbeit und zur Lösung der Fragestellungen beigetragen haben.

Desweiteren gilt mein Dank den Mitarbeitern des Labors für Elektronenmikroskopie in Naturwissenschaft und Medizin der Gesellschaft zur Förderung der Material- und Umweltforschung in Sachsen-Anhalt e. V., so Herrn Dipl.-Phys. Seydewitz und Frau Dipl.-Ing. Helbig, für die ausgezeichnete Zusammenarbeit und die Unterstützung bei den rasterelektronenmikroskopischen und röntgenspektrometri-schen Untersuchungen und bei der Lösung aller technischen Probleme.

Außerdem möchte ich mich bei Frau Lenz für die freundliche Hilfe bei allen Präparationsaufgaben bedanken sowie bei Herrn Dr. Ehrich für die Einführung in die Untersuchungstechnik und sein Entgegenkommen bei auftretenden Fragen.

Insbesondere möchte ich mich ganz herzlich bei meinem Mann für sein Verständnis, seine Unterstützung bei allen Computerfragen und sein stets offenes Ohr für alle Probleme bedanken.

Selbständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich an Eides Statt, daß ich die vorliegende Dissertation selbst verfaßt und mich dabei keiner anderen als der von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel bedient habe, sowie wörtlich oder inhaltlich übernommene Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Halle/Saale, im September 1998

Hinweis auf Publikationen von Ergebnissen dieser Arbeit

1. Struck HG, Hammer U, Seydewitz V: Einfluß des Diabetes mellitus auf das vordere zentrale Linseneithel bei Kataraktpatienten. Ophthalmologie 94 (1997) 327-331

2. Hammer U, Struck HG, Ehrich D: Die Zelldichte des Linseneithels bei alterskorrelierten Kataraktformen von Patienten mit und ohne Nicht-Insulin-abhängigen Diabetes mellitus.

(Vortrag wird gehalten auf der 7. Jahrestagung der Gesellschaft der Augenärzte von Sachsen-Anhalt und Thüringen am 31. Oktober 1998 - Veröffentlichung des Abstracts in Klinische Monatsblätter der Ophthalmologie, 1998)

Erklärung über Promotionsversuche

Hiermit erkläre ich an Eides Statt, daß ich weder diese noch eine andere Dissertation früher oder jetzt an einer in- oder ausländischen Fakultät zu Promotionszwecken eingereicht habe.

Halle/Saale, im September 1998