

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

Alteration der Zellformation, Zellen mit Zeichen der Kernfragmentierung, Proliferation und Degeneration von Kernbestandteilen sowie Zellhydrops und andere destruktive Veränderungen der Linseneithelzellen wurden als mögliche Formen der Zellschädigung der Linseneithelien 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 Linseneithelabschnitte mit normal strukturiertem Epithel. Die Anzahl und Ausdehnung der veränderten Linseneithelabschnitte 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 Linseneithels vom Lebensalter des Patienten abhängt (Tab. 5 und Abb. 9). Insgesamt überwog der Anteil nicht geschädigter Epithelien (Schädigungsgrad I). Der Anteil der stark geschädigten Linseneithelien (Schädigungsgrad III) nahm mit steigendem Lebensalter deutlich zu. So erhöhte sich der Anteil der Patienten mit schwer geschädigten Linseneithelien 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 Linseneithel 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