

**Vergleich der Linsentransparenz  
von Patienten mit Diabetes mellitus Typ II  
unter Insulintherapie gegenüber  
oraler antidiabetischer Medikation**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität  
Bonn**

**Julia Erika Kremer  
aus Bonn  
2009**

**Angefertigt mit der Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn**

- 1. Gutachter: PD Dr. rer. nat. Alfred Wegener**
- 2. Gutachter: Prof. Dr. med. Rainer Düsing**

**Tag der Mündlichen Prüfung: 9. Oktober 2009**

**Aus der Augenklinik der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn**

**Direktor: Prof. Dr. med. F.G. Holz**

<b>1. Inhaltsverzeichnis.....</b>	<b>3</b>
<b>2. Einleitung und Problemstellung.....</b>	<b>5</b>
<b>3. Einführung in die theoretischen Grundlagen.....</b>	<b>7</b>
3.1 Anatomischer Überblick.....	8
3.2 Die Linse.....	9
3.2.1 Embryologie der Linse.....	9
3.2.2 Anatomie und Physiologie der Linse.....	11
3.2.3 Stoffwechsel der Linse.....	13
3.2.4 Alterungsprozesse der Linse.....	14
3.3 Katarakt.....	15
3.3.1 Definition der Katarakt.....	15
3.3.2 Kataraktätiologie.....	15
3.3.3 Kataraktklassifikation.....	16
3.3.4 Cataracta senilis /Alterungsprozesse der Linse.....	18
3.4 Diabetes mellitus.....	19
3.4.1 Definition des Diabetes mellitus.....	19
3.4.2 Linsenveränderungen bei Diabetes.....	22
<b>4. Material und Methoden.....</b>	<b>25</b>
4.1 Das Patientenkollektiv .....	25
4.2 Anamnestiche Kriterien .....	27
4.3 Scheimpflug Photographie.....	29
4.4 Bildanalytische Auswertung.....	32
<b>5. Ergebnisse.....</b>	<b>34</b>
5.1 Einteilung der Linsentrübungsformen anhand der Scheimpflug Photographie.....	34
5.2 Densitometrische Auswertung der Linsendichte der Gesamtpopulation und der Subgruppen .....	35

5.3 Bestimmungen der Regressionsgeraden in der untersuchten Gesamtpopulation .....	37
5.4 Bestimmung der Regressionsgeraden in der Subgruppe +Insulin.....	42
5.5 Bestimmung der Regressionsgeraden in der Subgruppe –Insulin.....	47
5.6 Vergleich der Densitometriewerte der Patientengruppen mit Insulin und mit oraler antidiabetischer Therapie bei Diabetes mellitus.....	52
5.7 Vergleich der Desitometriewerte weiblicher und männlicher Patienten mit Diabetes mellitus.....	57
5.8 Vergleich der Regressionsgeraden der untersuchten Diabetiker mit dem „Bonner Kollektiv“ (Normalpopulation).....	62
<b>6. Diskussion.....</b>	<b>67</b>
<b>7. Ausblick.....</b>	<b>72</b>
<b>8. Zusammenfassung.....</b>	<b>73</b>
<b>9. Literatur.....</b>	<b>75</b>
<b>10. Danksagung.....</b>	<b>85</b>

## 2. Einleitung und Problemstellung

Nach Angaben der WHO wurde die Zahl blinder Menschen im Jahr 2002 auf 37 Millionen geschätzt. Die Katarakt mit 47.8 % die Hauptblindungsursache weltweit. Den größten Teil nimmt hier ursächlich die altersbedingte Katarakt ein (Resnikoff et al., 2004). Epidemiologische Veränderungen werden in den nächsten Dekaden zu einer weiteren Umverteilung der Alterspyramide führen. Somit wird es zwangsläufig zu einer Zunahme der Häufigkeit der altersbedingten Katarakt kommen. Durch die weit entwickelten Möglichkeiten der operativen Therapie der Katarakt können die meisten Patienten erfolgreich behandelt werden. So erreichen 90% der operierten Patienten eine Sehkraft von 0,5 bis 0,9. Neben den bekannten Risiken und möglichen Komplikationen wie z.B. Hornhautdekomensation, Endophthalmitis, Netzhautablösung oder dem Irvin-Gass-Syndrom ist jedoch ebenfalls die Explosion der Kosten bei strapaziertem Gesundheitssystem ein nicht zu vernachlässigendes Problem (Dawczynski und Strobel, 2006).

Es wird geschätzt, dass eine Verzögerung des Auftretens einer Katarakt um 10 Jahre, die Notwendigkeit einer Katarakt-Operation und die damit verbundenen Kosten auf die Hälfte reduzieren könnte (Brian und Taylor, 2001).

Die WHO schätzt die Zahl der weltweit an einer Katarakt leidenden Menschen auf 20.000.000. In Deutschland werden jährlich 600.000 Katarakt-Operationen durchgeführt. Mit einer Prävalenz von ca. 10.2% bzw. 6.300.000 Personen in Deutschland (Deutsches Diabetes Zentrum 2003) spielt der Diabetes mellitus als entscheidender Risikofaktor für die Entstehung einer altersabhängigen Katarakt eine bedeutende Rolle (Leske et al., 1999). Laut der WHO sind weltweit sogar über 180.000.000 Menschen an Diabetes mellitus erkrankt und bis 2030 könnte sich diese Zahl mehr als verdoppeln.

Zahlreiche Studien beschäftigen sich mit der Möglichkeit der Prävention der Katarakt. So wurde in mehreren Studien die Auswirkung oraler Antioxidantien auf die Kataraktentstehung untersucht. Ein positiver Effekt konnte jedoch nicht nachgewiesen werden (Tan et al., 2008). Bis zum jetzigen Zeitpunkt hat sich vor allem die Reduktion der Risikofaktoren der multifaktoriellen Kataraktogenese als beeinflussbarer Faktor dargestellt (Shichi, 2004). Eine bedeutende Rolle nimmt hier vor allem der Diabetes mellitus Typ II ein (Asbell et al., 2005). Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ II konnte

ein 3-4 mal erhöhte Kataraktprävalenz vor dem 65. Lebensjahr nachgewiesen werden gegenüber Stoffwechselgesunden.

Der stetige Anstieg der Neuerkrankungen an Diabetes mellitus macht ihn somit zu einem entscheidenden Risikofaktor. Aus diesem Grund entwickelte sich die Fragestellung, ob die unterschiedlichen „Therapieformen“ des Diabetes mellitus Typ II mit Insulin oder mit oralen Antidiabetika einen Einfluss auf die Entwicklung einer Katarakt bzw. deren Prävalenz haben könnte.

Die vorliegende Arbeit soll dies unter der Verwendung der Scheimpflug Photographie mit anschließender Densitometrie anhand eines Patientenkollektivs untersuchen.

### 3. Einführung in die theoretischen Grundlagen

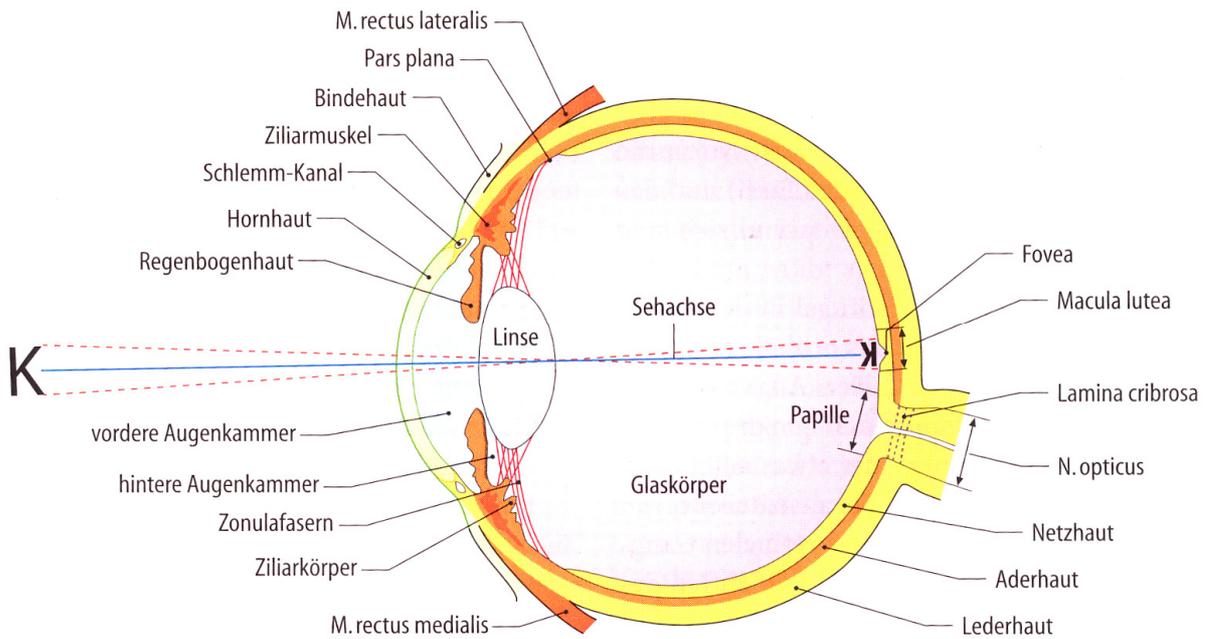
#### 3.1. Anatomischer Überblick

Der Augapfel (bulbus oculi) wiegt ca. 7,5 g und misst bei Normalsichtigen in der axialen Richtung ca. 24 mm. Er liegt geschützt in der knöchernen Augenhöhle (Orbita).

Die Wand des Bulbus wird aus drei Schichten gebildet: Die weiße, derbe bindegewebige Lederhaut (Sklera), die zusammen mit der durchsichtigen Hornhaut (Kornea) die Hülle des Auges bildet. Sie zeichnet sich durch Stabilität und Elastizität aus und wird als Tunica fibrosa bezeichnet. Die Uvea setzt sich aus den Anteilen Regenbogenhaut (Iris), Ziliarkörper (Corpus ciliare) und Gefäßhaut (Choroidea) zusammen. Ihre Aufgabe ist die Regulation des Lichteinfalls, die Fähigkeit zur Akkommodation, die Produktion von Kammerwasser sowie die Blutversorgung der inneren Tunica nervosa. Die innere Schicht bildet die Netzhaut (Retina, Tunica nervosa) die aus einem sensorischen Teil und dem retinalen Pigmentepithel besteht. In ihr befindet sich die Fovea lutea, die zentrale Stelle der Netzhaut, sie ist für die Sehschärfe verantwortlich (z.B. Lesen). Die periphere Netzhaut bildet das Gesichtsfeld (Orientierung im Raum).

Es werden im Auginneren drei Kammern unterschieden. Hornhaut und Iris begrenzen die vordere Augenkammer (Vorderkammer). Die Irisrückfläche und die vordere Glaskörpergrenzmembran bilden die hinter Kammer (Hinterkammer), sie nimmt das vom Ziliarepithel des Ziliarkörpers gebildete Kammerwasser auf. Es umspült die Linse und fließt durch die Pupille in die Vorderkammer, wo es über das schwammartige Trabekelwerk im Kammerwinkel in den Schlemmkanal gelangt. Von dort aus fließt es über Kollektorkanälchen schließlich in die Venen der Sklera oder Bindehaut und damit in das Blutgefäßsystem (trabekulärer Abfluss). Ein kleiner Teil gelangt über andere Wege, insbesondere durch Septen des Ziliarmuskels, in das Gefäßsystem der Choroidea (uveoskleraler Abfluss). Die dritte Kammer bildet mit einem Größenanteil von zwei Dritteln der Glaskörperraum (Corpus vitreum). Der Glaskörper ist ein Hydrogel aus Hyaluronsäure, kollagenhaltigen Fibrillen und Wasser. Es ist von einer transparenten Grenzschicht (Membrana hyaloidea) umgeben, welche ihn stabilisiert. Er grenzt nach

vorne an die Linsenrückfläche, vorn seitlich an den Ziliarkörper und zur Seiten und nach hinten an die Netzhaut (Grehn, 2005; Naumann, 1997).



**Abb 1: Anatomischer Aufbau des Auges (Grehn, 2005)**

## 3.2 Die Linse

Die menschliche Linse nimmt nicht nur innerhalb des Auges sondern auch im gesamten Organismus eine Sonderstellung ein. Sie ist wesentlicher Bestandteil des dioptrischen Apparates und besitzt die Fähigkeit zur Akkommodation. Aufgrund ihrer embryologischen Entstehung ist sie im Gesamtorganismus einzigartig isoliert. Sie besitzt weder eine Versorgung mit Nerven noch mit Blutgefäßen und auch ein unmittelbarer Kontakt zu mesenchymalen Zellen besteht nicht. Dies bedingt eine Reihe von Besonderheiten, die für die Linsenpathologie von entscheidender Bedeutung sind (Naumann, 1997):

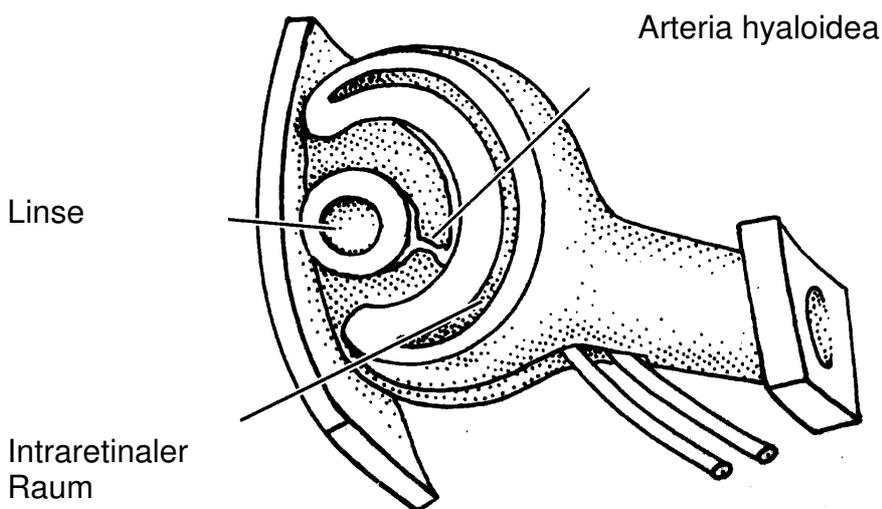
- Es kommen keine Entzündungen oder neurogene Veränderungen vor
- Primäre Neoplasien sind unbekannt
- Aufgrund des lebenslangen appositionellen Wachstums nimmt die Dicke der Linse zu und es findet bei älteren Menschen eine Kernsklerose statt
- Es besteht eine organ-spezifische Antigenizität der Linsenproteine
- Die Linse ist gefäßlos und wird durch Diffusion aus dem Kammerwasser ernährt, damit ist sie mit einer Gewebs- oder Organkultur vergleichbar

### 3.2.1 Embryologie der Linse

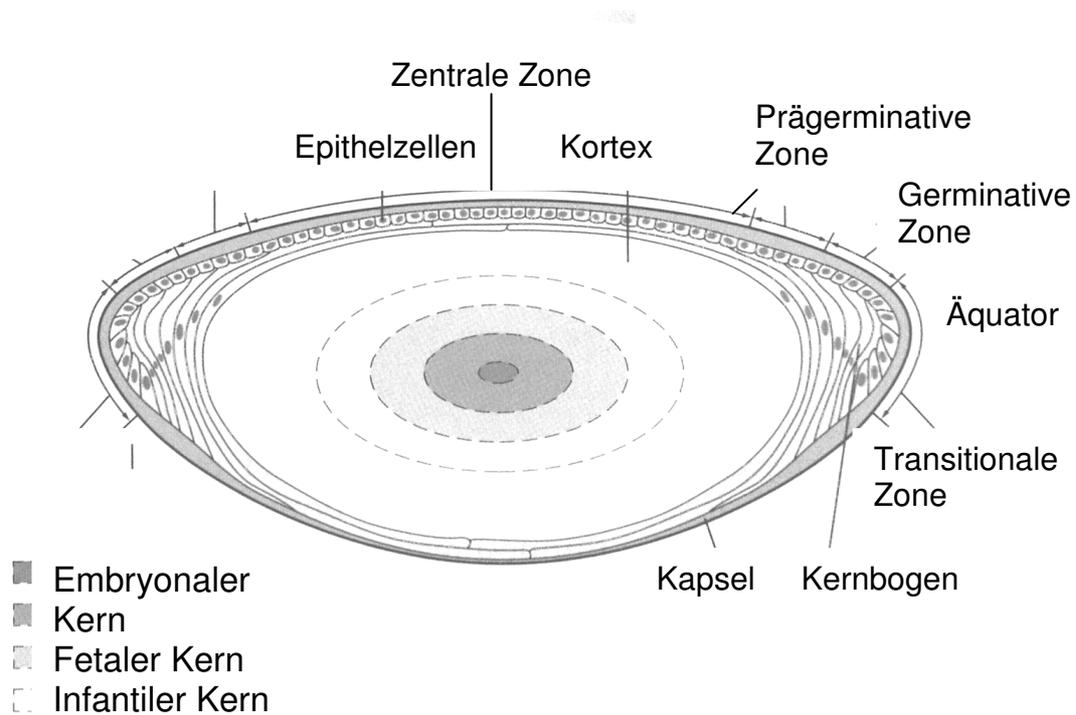
Beim 22 Tage alten Embryo bilden sich die Augenblässchen aus, die dem Oberflächenektodem anliegen. Während der folgenden Periode des innigen Kontaktes zwischen den beiden Zellschichten induziert das Augenbläschen die Bildung der Linsenplatte (Linsenplakode). Kurz darauf stülpt sich das Augenbläschen ein und bildet einen doppelwandigen Augenbecher. Über die Augenbecherspalte zieht die Arteria hyaloidea während der Embryonalzeit zu Linse und Glaskörper um diese zu versorgen. Während sich das Augenbläschen zum Augenbecher entwickelt, stülpt sich die Linsenplatte zum Linsengrübchen ein, dass sich schließlich in der 5. Woche als Linsenbläschen vom Ektoderm abschnürt. Das Linsenbläschen kommt in der Austrittsöffnung des Augenbechers zu liegen. Das Oberflächenektoderm über der Linsenanlage entwickelt sich zur durchsichtigen Hornhaut. Kurz nach der Bildung des Linsenbläschens

verlängern sich die Zellen an der Hinterwand und wandeln sich in primäre Linsenfasern um, die allmählich das Lumen des Bläschens ausfüllen. Zu diesem Zeitpunkt ist das Wachstum der Linse noch nicht abgeschlossen, sondern neue Linsenfasern werden noch fortwährend an den Linsenkern angelagert. Diese Fasern stammen von den Zellen der Aquatorialebene ab (Abb 3) (Yanoff et al., 2004).

Der ausschließlich ektodermale Ursprung der Linse begründet Ihre Beteiligung an generalisierten Hauterkrankungen. Durch ihre, durch die embryologische Entwicklung bedingte, Isolation nimmt sie im Gesamtorganismus eine Sonderstellung ein. Es besteht keine direkte Versorgung mit Nerven und Blutgefäßen, sowie kein unmittelbarer Kontakt der Linse mit mesenchymalen Zellen (Naumann, 1997; Sadler, 1998).



**Abb. 2 Schematische Darstellung des Linsenbläschens im Augenbecher**  
(Oyster, 1999)



**Abb.3 Aufbau der Linse** (Yanoff und Duker, 2004)

### 3.2.2 Anatomie und Physiologie der Linse

Die Linse ist eine bikonvexe, transparente Struktur, die von einer Kapsel umschlossen wird. Die elastische, azelluläre Kapsel besteht aus Kollagenfasern, Matrixproteinen und Proteoglykanen. Ihre Elastizität spielt eine entscheidende Rolle in der Linsenverformung bei der Akkommodation. Außerdem ermöglicht sie die Passage von kleinen Molekülen in Linse hinein und hinaus. Die dickste Stelle der Kapsel misst etwa 23  $\mu\text{m}$  und befindet sich in der Nähe des Äquators an Vorder- und Rückfläche, damit ist sie die dickste Basalmembran des Körpers. Die dünnste Stelle befindet sich am hinteren Linsenpol und beträgt 4  $\mu\text{m}$ . Neben Ihrer Funktion als Permeabilitätsbarriere dient sie als Insertionsstruktur der Zonulafasern (Bron et al., 1993; Schmidt und Schiebler, 1991).

Zwischen der vorderen Kapsel und der hauptsächlichlichen Zellmasse der Linsenfasern befindet sich eine einschichtige Lage flacher bis isoprismatischer Epithelzellen. Von den Epithelzellen geht das lebenslange, zwiebelschalenartige Wachstum der Linsenfasern aus. Die Proliferation der Epithelzellen variiert je nach ihrer Lokalisation. So befinden sich die zentralen Zellen am vorderen Pol unter physiologischen Bedingungen im Ruhezustand und proliferieren nur unter pathologischen Umständen. Die Zellen in der prääquatorialen Zone weisen eine hohe Teilungsrate auf. Dieser Bereich wird germinativer Bereich genannt. Sie stellen die Stammzellpopulation der Linse dar. Von hier aus wandern die Zellen in die transitionelle Zone, wo sie sich zu Linsenfaserzellen differenzieren. Diese lang gestreckten Linsenfasern führen so durch Apposition zum Linsenwachstum. (Naumann, 1980; Francois, 1981).

Die Linsenfasern bilden die eigentliche Linsensubstanz und damit die Hauptmasse der Linse. Es werden histologisch Rinde (Cortex) und Kern (Nucleus) unterschieden. Der Kern wird weiter unterteilt in den embryologischen Kern, den fetalen, den infantilen und den adulten Kern. Der embryologische Kern beinhaltet die ursprünglichen primären Linsenfasern. Der übrige Kern setzt sich aus sekundären Fasern zusammen, die sich durch das appositionelle Wachstum konzentrisch um den Kern anlagern. Ab dem Erwachsenenalter lagern sich die Fasern in der Rinde an. Die Rinde teilt sich in tiefe, intermediäre und oberflächliche Rinde. In dem Bereich in dem ausgewachsene Faserzellen aufeinander treffen, bilden sich komplexe Nahtsysteme aus (Janoff und Duker, 2004).

### 3.2.3 Stoffwechsel der Linse

Die energetische Voraussetzung für das physiologische Linsenverhalten liefert der Kohlenhydratabbau. Als avaskuläres Gewebe ist die Linse hierfür auf die Nährstoffversorgung durch das Kammerwasser angewiesen. Die Energieversorgung erfolgt hauptsächlich durch Abbau von Glukose. Diese gelangt über einen als „erleichterten Transport“ bezeichneten Mechanismus in die Linse (Giles und Harris, 1959). Etwa 78% der Energiegewinnung erfolgt durch anaerobe Glykolyse unter Gewinn von 2 Molekülen ATP pro Molekül Glukose.

14 % werden unter aeroben Verhältnissen über den Pentosephosphatweg oxidiert. Einen weiteren Weg stellt der Sorbitweg dar, über den ca. 5% der Glukose umgewandelt werden. Obwohl der Zitratzyklus nur 3% der Glukose verstoffwechselt, werden über ihn bis zu 30% der gesamten ATP- Menge produziert (Chylack und Cheng, 1978). Ebenfalls ist Glykogen in der Linse eingelagert. Die höchste Konzentration befindet sich in der Kernregion. Dieser Bereich ist von der Energieversorgung durch das Kammerwasser am weitesten entfernt, was die Notwendigkeit eines Depots für Kohlenhydrate und somit einer Energiereserve erklärt (Ohrloff et al., 1976).

Die höchste Konzentration von ATP und ADP befindet sich in den Epithelzellen und nimmt in den tiefer gelegenen Zellschichten ab. Die Energie in Form von ATP wird für die Proteinsynthese und den aktiven Transport von Aminosäuren und Ionen, sowie zur Erhaltung des „pump-leak“, Systems benötigt (Francois und Hollwich, 1981).

Der Transport von Ionen ist hierbei von entscheidender Bedeutung. Da es in der Linsenzellen eine hohe Konzentration von negativen Anionen gibt, würden als Folge Kationen einwandern um eine elektrische Neutralität herzustellen. Dem Konzentrationsgefälles folgend würde nun Wasser unkontrolliert in die Zellen diffundieren. Die Zellen würden anschwellen und gegebenenfalls platzen. Demnach ist vor allem der Transport von Kationen aus der Linse von entscheidender Bedeutung. Hier sei exemplarisch die  $\text{Na}^+ -\text{K}^+ \text{-ATPase}$  genannt, sie transportiert 2  $\text{K}^+$  in die Zelle und im Austausch 3  $\text{Na}^+$  aus der Zelle hinaus (Yanoff und Duker, 2004).

### 3.2.4 Alterungsprozesse der Linse

Aufgrund des lebenslangen Wachstums der Linse weist sie einige physiologische Veränderungen ihrer Struktur und Funktion auf, welche mit dem Lebensalter zunehmen: Die Linsenkapsel zeigt besonders vorne und im Äquatorialbereich eine kontinuierliche Zunahme der Dicke. Es werden kontinuierlich Linsenfasern gebildet und zwiebelschalenartig angelagert, dies führt zu einer Komprimierung der älteren Linsenfasern, vor allem im Kernbereich und damit zu einer Abnahme des Wassergehaltes und zu einer Zunahme des Proteingehaltes. Konsekutiv nimmt das Gewicht der Linse, sowie Ihre Dicke zu, so dass sich das Gewicht im Laufe des Lebens nahe zu verdreifacht. Durch die zunehmende Dichte kommt es zum einen zu einer Abnahme der Elastizität und damit zur Abnahme der Akkommodationsbreite, sowie zu einer Abnahme der Lichtdurchlässigkeit und damit die wohl der wichtigsten Funktion der Linse. Als primäre Ursache für die Altersveränderungen werden neben dem physiologischen Altern, oxidative Prozesse verantwortlich gemacht.

Zum Schutz vor oxidativem Schaden sind im Zytosol und in den Membranen zahlreiche Radikalfänger lokalisiert. Hervorzuheben ist hier das reduzierte Glutathion, welches durch die Enzyme Glutathionperoxidase und Glutathionreduktase in Gleichgewicht zwischen reduzierter (GSH) und oxidierten Form (GSSG) gehalten wird. Es ist in der Lage als Redoxsystem dafür zu sorgen, dass Proteine in ihrem reduzierten Zustand bleiben, indem es selbst oxidiert wird. Somit schützt es die Linse vor der Bildung von Proteinaggregaten, die unter anderem ursächlich für eine vermehrte Lichtstreuung und Linsentrübung verantwortlich sind (Reddy, 1990). Des Weiteren schützen Vitamin C Ascorbinsäure, die Thiolgruppen in den Membranen, Superoxidismutase (Hyperoxid-Dismutase), Katalase, Taurine und Beta-Karotin vor oxidativen Schäden wie z.B. durch das Oxidationsmittel Wasserstoffperoxid (Buddeke, 1985; Spector et al., 1998).

### **3.3 Katarakt**

#### **3.3.1 Definition der Katarakt**

Die Katarakt ist definiert als optische Inhomogenität der normalerweise klaren Linse. Klinisch variieren die Symptome der Patienten von Unschärfe und verschleiert sehen über eine Myopisierung bis hin zu einem nahezu völligen Visusverlust. Dies hängt stark von Ausmaß und Lokalisation der Trübung ab (Hockwin, 1995).

#### **3.3.2 Kataraktätiologie**

Die Ursachen der Kataraktentstehung sind zahlreich und je nach Manifestationsalter sehr unterschiedlich. Entsprechend dem Alter der Patienten unterscheidet man kongenitale, konnatale, juvenile, präsenile und senile Katarakte (Yanoff und Duker, 2004).

So kann einer *Cataracta connata* hereditär oder kongenital, durch Gametopathien (z.B. Trisomie 13,18 und 21), im Rahmen von Embryopathien oder Fetopathien (z.B. Röteln, Mumps, u.a.) oder als Symptom von kombinierten Missbildungssyndromen (z.B. Wilson- oder Lowe-Syndrom) verursacht sein (Küchle und Busse, 1985). Eine erworbene Katarakt findet sich meist in Assoziation mit Stoffwechselerkrankungen z.B. Diabetes mellitus, Galaktosämie, Mannosidose, Morbus Fabry, Morbus Wilson und anderen, oder auch im Zusammenhang mit Ernährungsmangelzuständen oder Arzneimittelleinnahme. Aufgrund des entwicklungsgeschichtlichen Ursprungs kann eine Katarakt auch als *Cataracta syndermatotica* bei Hauterkrankungen wie Neurodermitis disseminata constitutionalis auftreten. Zu den weiteren Ursachen gehören okuläre Traumata (*Cataracta traumatica*), Strahleneinwirkung (*Cataracta actinica*), Augenerkrankungen (*Cataracta complicata*) und Medikamente (z.B. Glukokortikoide) (Kanski, 2004).

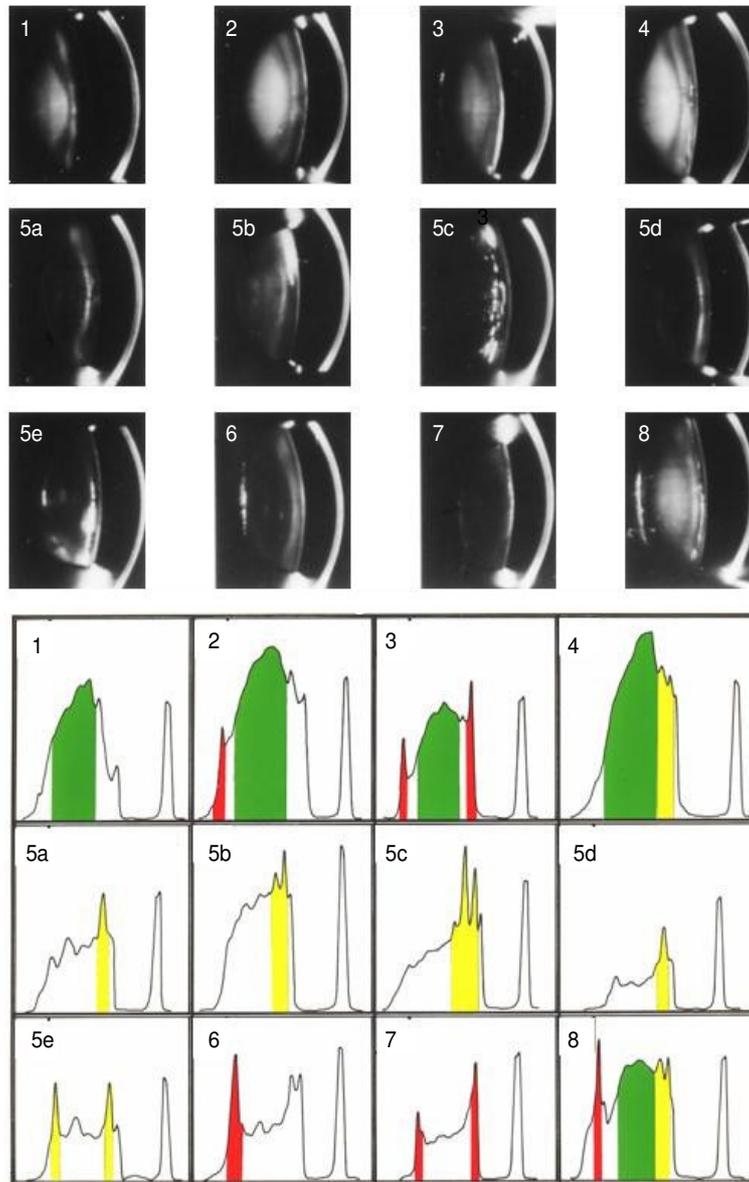
### 3.3.3 Kataraktklassifikation

Auf eine einheitliche Klassifikation konnte sich bis zum jetzigen Zeitpunkt nicht geeinigt werden. Dies bedingt die große Variabilität der Morphologie und Lokalisation so wie die Dreidimensionalität der Linse. So entwickelten verschiedene Arbeitsgruppen Klassifikationssysteme, denen unterschiedliche Kriterien zugrunde liegen. Eine Einteilung erfolgt hier in mehr oder weniger detaillierter Form nach Art, Ausdehnung, Stärke und Farbe einer Katarakt. Hier erwähnt sei das weit entwickelte und regelmäßig eingesetzte Klassifikationssystem LOCS III (Lens Opacities Classification System III) (Chylack et al., 1993).

Alle diese Systeme zeigen jedoch eine unvermeidbare Subjektivität, da nur die Trübungen dokumentiert werden können, die auch vom Untersucher mittels Spaltlampe wahrgenommen werden, sowie eine gewisse Rasterhaftigkeit, die Veränderungen erst sehr spät und mit einer größeren Unschärfezone erfassen kann.

Eine objektive Möglichkeit ist die Klassifikation mittels Spaltlichtfotographien nach dem Scheimpflug-Prinzip (Abb 4). Der Vorteil besteht darin, dass sie Veränderungen in den verschiedenen Messebenen schon vor deren Sichtbarkeit erfassen kann und damit frühzeitig eine objektivierbare und reproduzierbare Beurteilung möglich macht (Wegener und Laser, 2001). 1986 wurden von Eckerskorn et al. anhand dieses Systems 12 Kataraktklassen definiert:

1. Kerntrübungen
2. Trübungen des Kerns und der hinteren Kapsel
3. Trübungen des Kerns, der vorderen und hinteren Kapsel
4. Trübungen des Kerns und der vorderen Rinde
- 5a Wasserspalten- und Speichenkatarakt
- 5b Keiltrübungen
- 5c Cataracta coronaria
- 5d Trübungen der tiefen vorderen Rinde
- 5e Trübungen der vorderen und hinteren Rinde
6. Trübungen der hinteren Kapsel
7. Trübungen der vorderen und hinteren Kapsel
8. Totale Linsentrübung



**Abb. 4: Das Bonner Kataraktklassifikationssystem.  
Scheimpflugaufnahmen und zugehörige Densitogramme  
(Eckerskorn et al., 1989)**

### 3.3.4. Cataracta senilis / Alterungsprozesse der Linse

Die so genannte Cataracta senilis ist ein Sammelbegriff für im höheren Lebensalter auftretende Linsentrübung. Diese sind in Industrieländern die häufigste Manifestation der Katarakt. Außer der Assoziation zum Alter kann keine einheitliche Ursache identifiziert werden. Ein Zusammenwirken von verschiedenen Ursachen, welche sich untereinander verstärken können (Kremer F 1978), führen zu einem stark variierenden Manifestationsalter sowie zu sehr unterschiedlicher morphologischer Ausprägung. Neben den physiologischen Alterungsprozessen der Linse wurden in mehreren Studien verschiedene kataraktogene Risikofaktoren identifiziert:

- Zunehmendes Lebensalter (Truscott, 2005; Mc Carty et al., 1999)
- Erbliche Disposition (Heiba et al., 1993; Heiba et al., 1995; Leske et al., 1999)
- Genetische und ethnische Faktoren (Hammond et al., 2000; Danodona et al., 1997; Giufre et al., 1995; Das et al., 1994)
- Katarakt assoziierte Allgemeinerkrankungen (Leske et al., 1999)
- Einige Medikamente (z.B. Steroide) (Jobling und Augusteyn, 2002; Miglior et al., 1994)
- UV-Strahlung ( Hightower, 1995; West et al., 1998)
- Ernährung und Körpergewicht ( Glynn et al., 1995; Hiller et al., 1998)
- Endokrine Störungen (Klein et al., 1994; Worzala et al., 2001)
- Ophthalmologische Erkrankungen (Cataracta complicata) (Mc Carty et al. 1999)
- Umweltbedingte Einflüsse (Hammond et al. 2000)
- Zigaretten- und Alkoholkonsum, (Tan et al., 2008; Cummings und Michell, 1997; West et al., 1989)
- Augenfarbe (Hammond et al., 2000)

### **3.4. Diabetes mellitus**

#### **3.4.1. Definition des Diabetes mellitus**

Mit einer Prävalenz von 2-3% der bundesdeutschen Bevölkerung ist Diabetes mellitus die häufigste Kohlenhydratstoffwechselstörung. Bei über 65 jährigen steigt dieser Anteil sogar auf über 10% an (Gaster und Hirsch, 1998). Der Diabetes mellitus ist eine Erkrankung, bei der ein erhöhter Blut- und Uringlukosegehalt im Vordergrund stehen. Zudem ist der Fett- und Eiweißstoffwechsel gestört. Ursache ist eine unzureichende Insulinwirkung an Rezeptoren der Leber-, Fett- und Muskelzellen. Diese kann durch einen absoluten Insulinmangel (Typ I Diabetes) oder eine verminderte Ansprechbarkeit der Gewebe auf Insulin (Typ II) bedingt sein. Im Verlauf entwickeln eine Vielzahl der Patienten chronische Folgeerscheinungen welche auch als diabetische Sekundärerkrankungen bezeichnet werden. Sie zeichnen sich durch eine mikroskopische oder makroskopische Gefäßschädigung aus. Mikroangiopathische Veränderungen betreffen vor allem die Niere (diabetische Glomerulosklerose), Retina (diabetische Retinopathie) und das periphere Nervensystem (diabetische Neuropathie). Makroangiopathische Veränderungen spielen eine entscheidende Rolle bei Veränderungen am Herzen (Koronare Herzkrankheit) und an den Extremitäten (Claudicatio intermittens). Die WHO erhob 2006 die im folgenden aufgeführten Daten bezüglich der Häufigkeiten von Sekundärerkrankungen:

- Nach 15 Jahren Diabetes erblinden 2%, 10% entwickeln schwerwiegende Beeinträchtigungen der Sehkraft
- Bis zu 50% entwickeln eine diabetische Neuropathie
- 10-20% entwickeln eine Niereninsuffizienz
- 50 % der Diabetiker sterben an kardiovaskulären Erkrankungen (Herzinfarkt, Schlaganfall)

Eine möglichst optimale Blutzuckereinstellung, sowie die Optimierung der gesamten Stoffwechsellage sind zum Schutz des Organismus essentiell. Als Kontrollwert hat sich hier der Hämoglobin A1c-Wert bewährt, der in der Regel einen Wert von 7% des

Gesamthämoglobins nicht überschreiten sollte (Qaseem et al., 2006). Wie dies erreicht werden kann hängt zum einen vom Diabetes-Typ, von den jeweiligen zusätzlichen Begleiterkrankungen und nicht zuletzt von der individuellen Persönlichkeit des Patienten ab (Philips, 2005; Turner et al., 1999).

### Typ I Diabetes

Zugrunde liegt eine autoimmunologische B-Zellzerstörung mit nachfolgender Unfähigkeit des Pankreas Insulin zu produzieren. Die Ursache für diese Autoimmunreaktion ist noch nicht vollständig geklärt. Es werden Infektionen mit pankretropen Viren, allergische Reaktionen auf Nahrungsmittel oder toxische Substanzen diskutiert (Renz-Polster 2001). Auch ein idiopathisches Auftreten ist möglich. Der Typ I Diabetes manifestiert sich vor dem 40. Lebensjahr, mit einem Gipfel in der Pubertät. Meist sind Akutsymptome wie Poliurie, Polidipsie, Exikose hinweisgebend. Im Verlauf ist es primär die Dauer Diabetes sowie häufigere schwerwiegende Stoffwechsellentgleisungen mit Hyperglykämien, die zu einer Schädigung vor allem des mikroskopischen Gefäßsystems führen. Die Therapie besteht von Beginn an in einer Insulinsubstitution.

Der Typ I Diabetes nimmt einen deutlich kleineren Anteil an der Gesamtzahl der an Diabetes mellitus erkrankten Patienten ein, als der Typ II Diabetes

### Typ II Diabetes

Der Typ II Diabetes ist die weitaus häufigste Form des Diabetes. Er tritt meist nach dem 40. Lebensjahr auf. Einen primären pathogenetischen Faktor konnte man bis zum jetzigen Zeitpunkt nicht ermitteln. Faktoren die die Pathogenese entscheidend beeinflussen sind eine genetische Disposition, eine Überernährung („adipöser Diabetes“), zunehmendes Lebensalter („Altersdiabetes“) sowie ein Bewegungsmangel. Auch kann es im Rahmen eines metabolischen Syndroms zu Entwicklung eines Diabetes mellitus kommen. Zu Beginn steht eine Insulinresistenz im Vordergrund, die sich durch einen hohen Insulinspiegel, aber auch durch einen hohen Glukosespiegel im Blut, unter anderem durch eine gesteigerte Glukoneogenese der Leber, auszeichnet. Intrazellulär kommt es jedoch zu einem relativen Glukosemangel, der eine metabolische Entgleisung z.B. durch eine gesteigerte Lipolyse mit Triglyzeriderhöhung (Dyslipoproteinämie), begünstigt. Im Spätstadium kommt es in der Regel zu einer

deutlichen Abnahme der Fähigkeit des Pankreas zur adäquaten Insulinsekretion. Wodurch diese Fähigkeit verloren geht ist noch nicht vollständig geklärt. Diskutiert werden zum Beispiel, die im Rahmen einer Insulinresistenz auftretenden Hyperglykämien mit einem zytopatischen Effekt auf die B-Zellen oder ein pathologisch sezerniertes und als Amyloidbestandteil abgelagertes Inselzellpolypeptid. Beim Typ II Diabetes stehen die makroangiopathischen Gefäßschädigungen im Vordergrund. Die ursächliche Glukotoxizität ist hierbei als zentralen Wirkmechanismus die nicht enzymatische Glykolisierung von zahlreichen Plasma- und Zellproteinen. Diese führt zu sogenannten AGE-Produkten (advanced glykosylation endproducts), welche Endothelzellen schädigen und den Aufbau der Basalmembran stören. Daneben kann die Hyperglykämie zur Anhäufung von Sorbit und Fruktose führen, die zum einen zu Schäden in den Nervenzellen, zum anderen durch osmotische Effekte zur Kataraktbildung beitragen und bei der Makroangiopathie eine Rolle spielen kann.

Zu Beginn der Erkrankung kann eine Diät als Therapie ausreichen. Wird eine ausreichende Menge Insulin produziert so können orale Antidiabetika den Blutzuckerspiegel über verschiedene Mechanismen ausreichend senken. Bei abnehmender Insulinsekretion, wird im Verlauf häufig eine Insulinsubstitution notwendig. Wie die Diabetes Control and Complications Trial- Studie (DCCT, 1998) zeigte ist hierbei nicht unbedingt eine frühzeitige Therapieumstellung auf Insulin erfolgreich. Für die Prävention von Sekundärschäden spielt hiernach primär die bestmögliche Blutzuckereinstellung die entscheidende Rolle. Die Glykosylierung des Hämoglobins (HbA1c) wird hierbei als diagnostischer Parameter der Langzeitblutzuckereinstellung genutzt.

### 3.4.2 Linsenveränderungen bei Diabetes

Die Entwicklung von Augenveränderungen bei Diabetikern sind häufig. Die WHO gab 2006 die Zahl derer die eine schwerwiegende Visusreduktion durch Diabetes erleiden mit 10% an. Neben der Katarakt umfassen die Sekundärerkrankungen, welche das Auge betreffen, Retinopathia diabetica, Rubeosis iridis, Iritis, Sekundärglaukom sowie Muskelparesen (Francois et al., 1981)

Die Veränderungen der Linse unter dem Einfluss von Diabetes mellitus umfasst refraktive Veränderungen, Zunahme der Linsendicke, der Lichtstreuung, der Autofluoreszenz, steiler werden der vorderen und hinteren Krümmung sowie eine zunehmende Gelbfärbung (Bron et al., 1993)

Eine besondere Rolle nimmt hierbei die Metabolisierung über den Sorbitweg ein. Im Rahmen von Hyperglykämien kommt es konsekutiv zu einer Erhöhung der Glukosekonzentration im Kammerwasser und somit zu einer gesteigerten Aufnahme von Glukose in die Linse (Harding, 1999). In der Linse kommt es zu einer gesteigerten Glukosemetabolisierung über den Sorbitweg. Durch die intrazelluläre Akkumulation von Sorbit kommt es zu einem Anstieg des osmotischen Drucks und in der Folge zu einem Einstrom von  $H_2O$  und  $Na^+$ -Ionen bei verstärktem Austritt von  $K^+$ -Ionen (Olbert et al., 1985). Es resultiert ein erhöhter Wassergehalt der Diabetikerlinse. Diese Elektrolytverschiebung beruht auf einer Glykolisierung und damit auf einem Aktivitätsverlust der  $Na^+$ - $K^+$ -ATPase-abhängigen Ionenpumpen. Dies hat das Versagen der Osmoseregulation zur Folge einen osmotischen Wirkmechanismus zu einer Quellung der Linse und führt schließlich zum Platzen von Linsenfasern.(Olbert et al., 1986; Stevens, 1998). Des Weiteren kommt es zu proteinchemischen Veränderungen durch nichtenzymatische Glykolisierung. Dies führt zu einer Quervernetzung und Aggregation der Linsenproteine und endet über eine Linsenfaserdegeneration in einer irreversiblen Linsentrübung (Naumann, 1997).

In tierexperimentellen Studien konnte gezeigt werden das neben den osmotischen Veränderungen, beim Diabetes mellitus der vermehrte Abbau der Glukose über den Sorbitweg die Entstehung einer Cataracta diabetica durch oxidativen Stress beschleunigen. Die Schlüsselenzyme dieses Abbauweges die Aldosereduktase und die Sorbitdehydrogenase, sind deutlich in ihrer Aktivität erhöht. Die Umwandlung von

Glukose zu Sorbit durch das Enzym Aldosereduktase wird NADPH verbraucht, welches u.a. zur Regeneration von GSH benötigt wird. Damit sinkt der Schutz gegenüber Oxidationsstress. Die Sorbitdehydrogenase trägt ebenfalls zum oxidativen Stress bei. Sie katalysiert unter Verbrauch des Cofaktors  $\text{NAD}^+$  die Umbildung von Sorbit und Fruktose, womit wiederum mehr Glukose verstoffwechselt werden kann (Lee und Chung, 1999; Beyer-Mears et al., 1997). In Studien konnte gezeigt werden, dass eine Kataraktentstehung durch Hemmung der Aldosereduktase unterdrückt werden kann (Banditelli et al., 1999; Kador et al., 2000; Kashiwagi et al., 1996).

Akute Veränderungen im Sinne einer *Cataracta diabetica vera* sind aufgrund suffizienterer Möglichkeiten der Blutzuckereinstellung selten geworden. Hier kommt es zur Ausbildung von charakteristischen subkapsulär und in der Rinde gelegener schneeflockenartigen Trübungen. Der Verlauf ist unterschiedlich, so kann innerhalb von kurzer Zeit zur kompletten Rückbildung von Quellungserscheinungen kommen, oder es kann zur Ausbildung einer *maturen Cataract* kommen.

Weitaus schwieriger stellt sich die Differenzierung zwischen präsenilen bzw. senilen Veränderungen und einer *Cataracta diabetica*. Ein Auftreten einer Katarakt bis zum 35. Lebensjahr ist jedoch mit Sicherheit durch den Diabetes verursacht. Während die *Cataracta diabetica vera* bereits erwähnt selten geworden ist, kommt es beim Diabetes mellitus Typ II zu einem früheren Auftreten und schnelleren Fortschreiten einer altersassoziierten Linsentrübung (Ohrloff et al., 1993).

Auch die Unterscheidung in präsenile oder senile Katarakt bei Typ II Diabetikern fällt aufgrund des späten Auftretens schwer, da die Diagnose Diabetes mellitus meist nach dem 40. Lebensjahr gestellt wird. Nachgewiesen ist jedoch, dass es bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ II frühzeitig zu einem Auftreten einer altersassoziierten Linsentrübung, sowie zu einem schnelleren Fortschreiten dieser kommt (Ohrloff, 1993). Die typische alterskorrelierte Katarakt ist morphologisch und histologisch nicht von Linsenveränderungen von Patienten mit Nicht-Insulin-abhängigem Diabetes zu unterscheiden (François et al., 1981).

Für die Entstehung der frühzeitigen Katarakt werden verschiedene bereits erwähnte biochemische Vorgänge verantwortlich gemacht. Vor allem die Zunahme des oxidativen Stress durch den Diabetes steht hierbei im Mittelpunkt der aktuellen Forschung (Chung et al., 2003; Vinson, 2006). Bei diabetischen Patienten konnte eine

3-4mal höhere Kataraktprävalenz bis zum 65. Lebensjahr nachgewiesen werden (Ederer et al., 1981). Die oben genannten Veränderungen der Linse konnten eine positive Assoziation zwischen Vorhandensein eines Diabetes mellitus und dem Risiko einer hinteren subkapsulären Trübung bzw. einer Rindenkatarakt festgestellt werden (Klein et al., 1998; Leske et al., 1999)

Bei den Katarakten die vor dem 60. Lebensjahr auftreten konnte des weiteren ein Zusammenhang zur Diabetesdauer und zur Höhe des Hämoglobin A 1c nachgewiesen werden (Hiller, 1983; Klein et al., 1994).

Bei der reinen alterskorrelierten Katarakt finden sich hauptsächlich Kernstar, Rindenspeichen und subkapsuläre Katarakt. Die erwachsenen Diabetiker zeigen dagegen eine erhöhte Inzidenz der hinteren subkapsulären Katarakt, des Rindenstars sowie von Mischformen dieser beiden (Leske et al., 1991; Struck, 1994).

## 4. Material und Methoden

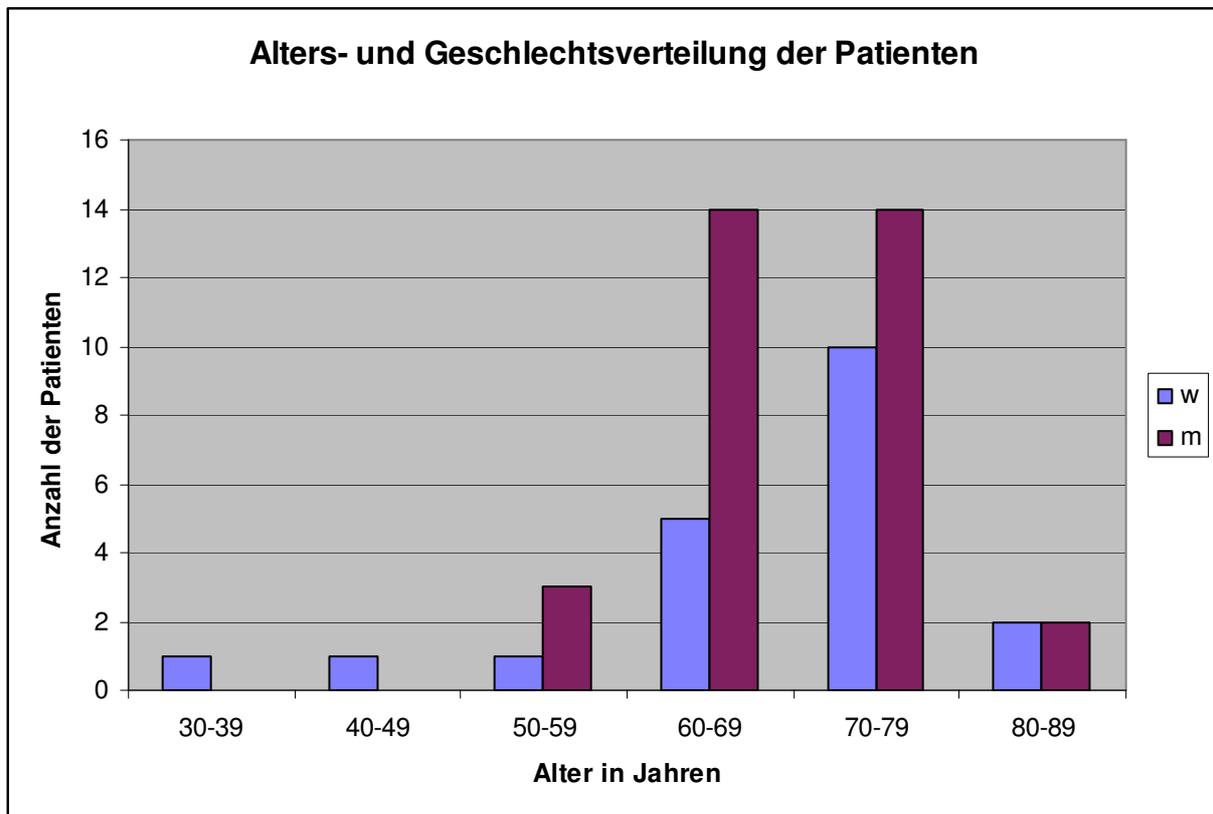
### 4.1 Das Patientenkollektiv

Untersucht wurden Scheimpflug Photographien von insgesamt 53 Patienten mit Diabetes mellitus. Die Aufnahmen von 100 Augen flossen in die Auswertung mit ein. Sechs sind aus bildtechnischen Gründen nicht in der Auswertung berücksichtigt worden. Unter den Untersuchten Probanden waren 20 Männer und 33 Frauen im Alter von 35 bis 83 Jahren. Im Durchschnitt lag die Altersverteilung bei 68.23 Jahren. Bei den weiblichen Probanden bei  $68,85 \pm 7,22$  (siehe Diagramm 1) Jahren und bei den männlichen Probanden bei  $66,92 \pm 10,37$  Jahren.

Die Probanden wurden zum späteren Vergleich in zwei Gruppen aufgeteilt: 24 insulinpflichtige Diabetiker und 29 Diabetiker unter der Therapie mit oralen Antidiabetika. Im Folgenden als „+ Insulin“ und „- Insulin“ bezeichnet .

Die Scheimpflug Aufnahmen, der Patienten, erfolgte in der Augenarztpraxis Dres. med. Müller-Breitenkamp in Bonn Duisdorf, auf den Grundlagen der revidierten Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes und den entsprechenden gesetzlichen Bestimmungen statt. Der Standort der Praxis entspricht dem, einer mitteleuropäischen Kleinstadt und damit einem repräsentativen Querschnitt durch die sozialen Bevölkerungsschichten, mit Schwerpunkt in der sozialen Mittelschicht.

Die Patienten wurden im Rahmen von aus anderen Gründen anberaumten augenärztlichen Kontrollterminen rekrutiert. Es erfolgte zunächst eine eingehende Untersuchung inklusive der Fundusuntersuchung in Mydriasis durch den Augenarzt. Patienten, die für die vorliegende Fragestellung als geeignet erschienen, wurden über die Zusatzuntersuchungen mit Scheimpflug Photographie informiert und anschließend wurde ihr Einverständnis eingeholt.



**Abb. 5 : Alterverteilung der Patienten mit Diabetes mellitus Typ II**

Den Patienten wurde der genaue Ablauf der Scheimpflug Photographie sowie die Möglichkeit der kurz anhaltenden Beeinträchtigung des Sehens durch Blendungserscheinungen, vor allem durch die Kombination mit bestehender Mydriasis, erläutert. Nach Einwilligung der Patienten erfolgten die Aufnahmen.

## 4.2 Anamnestiche Kriterien

Die genaue Anamnese der Patienten erfolgte vor der Aufzeichnung der Scheimpflug Aufnahmen. Im Fokus stand hierbei die aktuelle Form der antidiabetischen Therapie zu Festlegung der Zugehörigkeit der Patientengruppe.

Als mögliche Einflussgröße wurde die Dauer des Diabetes, gegebenenfalls der Zeitpunkt der Umstellung der Medikation, sowie falls bekannt der HbA1c-Wert als Parameter für die Langzeit-Blutzucker-Einstellung erfragt. Ebenfalls von Interesse waren vor allem Vorerkrankungen der Augen, sowie allgemeine Erkrankungen oder Stoffwechselerkrankungen und eventuell bestehende systemische oder lokale Medikationen, welche möglicherweise die Untersuchungsergebnisse beeinflussen könnten. Im Besonderen war hierbei die Frage von Bedeutung ob eine Therapie mit lokalen und/oder systemischen Steroiden bestanden hat, da von dieser Medikamentengruppe bekannt ist, dass sie zu einer frühzeitigen Trübung des subkapsulären Bereichs der Linse disponieren kann (Kanski, 2004). Abgefragt wurden ebenso zurückliegende Traumata oder intraokulare Eingriffen wie zum Beispiel einer Vitrektomie, da diese ebenfalls die Ausbildung einer Katarakt begünstigen können (Kanski, 2004).

Ausschlusskriterium war die vorausgegangene Kataraktoperation an einem oder beiden Augen, aufgrund der intra-individuellen Vergleichbarkeit.

Die auf diese Weise ermittelten Patientendaten wurden mit Hilfe des abgebildeten Anamnesebogens erfasst (siehe Abbildung 6)

Nr.	Geburtsdatum	Alter	Geschlecht	Foto Datum
Diabetes mellitus -Typ:				
Erstdiagnose:				
Diabetes- Medikation:				
HbA1c-Wert				
Zeitpunkt Medikamentenumstellung:				
Augenerkrankungen:				
Lokale Therapie:				
Intraokulare Eingriffe:				
Traumata:				
Pseudophakie/ Aphakie:				
Allgemeine Erkrankungen:				
Systemische Therapie:				

**Abb. 6 : Anamnestischer Fragebogen zur Erfassung der Patientendaten**

### 4.3 Scheimpflug Photographie

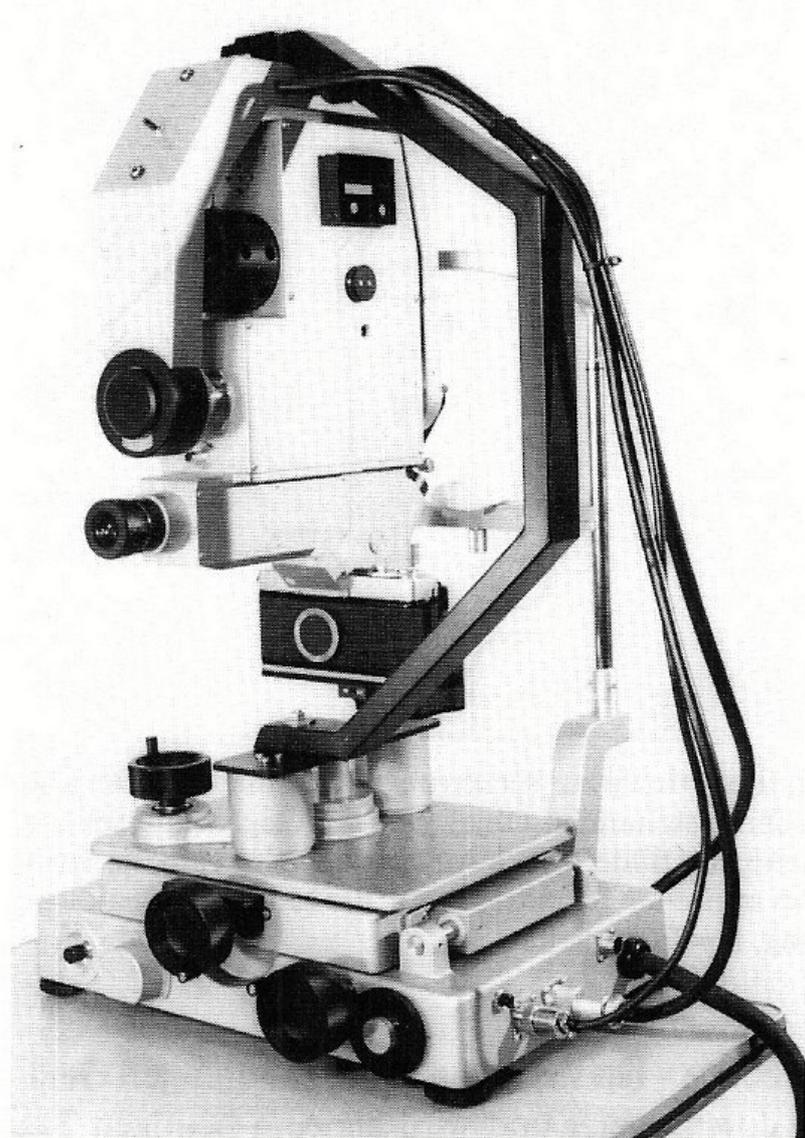
Die Untersuchung der Veränderung der Linsentransparenz erfolgte mittels Scheimpflug Photographie und anschließender Densitometrie.

Die Scheimpflug Photographie der zu untersuchenden Linsen erfolgte bei maximaler Mydriasis in einem abgedunkelten Raum an der Topcon SL 45 ( Abb. 7). Die Kamera bietet dem Patienten ein mit der Seite wechselndes Fixationslicht an, welches bei genauer Fixation durch den Patienten sicherstellt, das die optische Achse des Auges und die Rotationsachse der Kamera deckungsgleich sind und der Zentralstrahl auf die Macula lutea trifft (Abb 8). Dies hatte den Zweck eine exakte, reproduzierbare Orientierung der Aufnahmeebene im Bezug auf die Optische Achse zu erreichen.

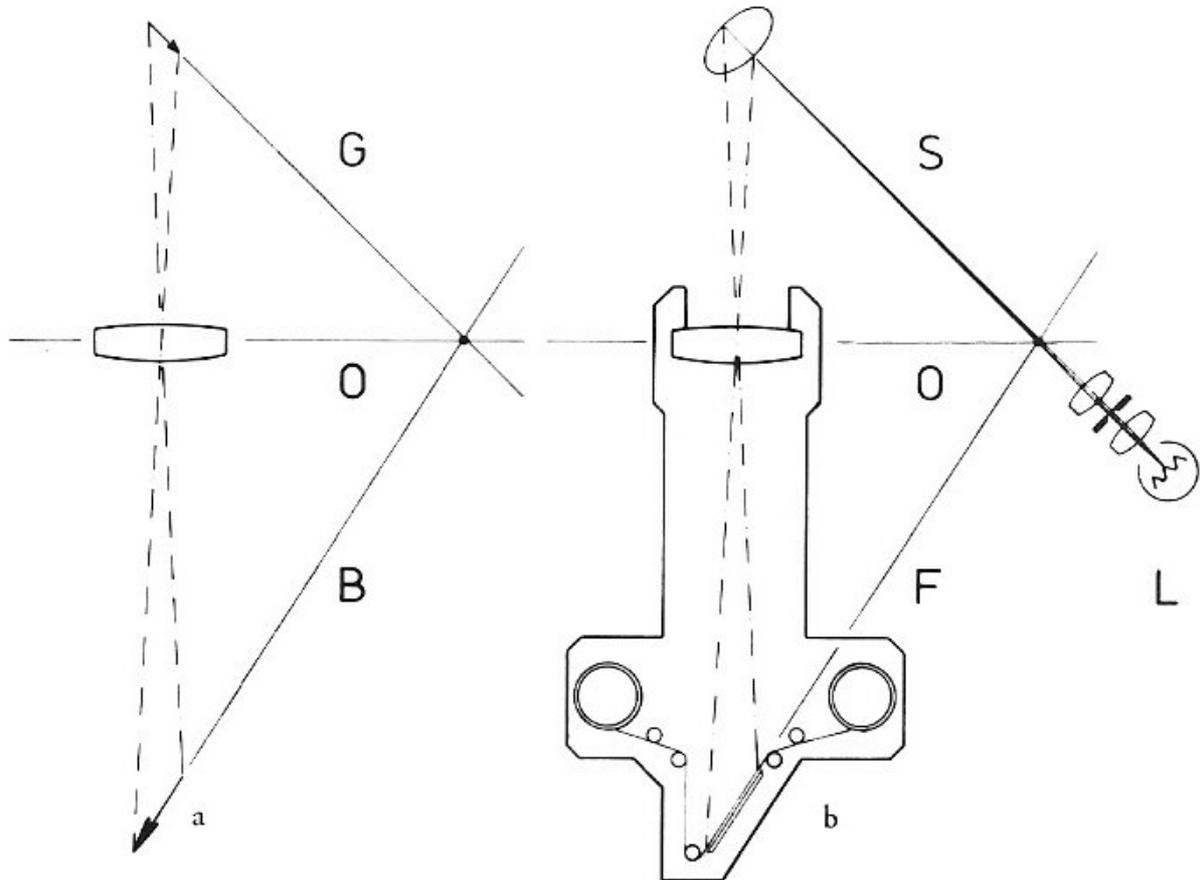
Es wurde pro Auge jeweils 8 Aufnahmen angefertigt, 2 Aufnahmen mit einem Meridian von 0°, zwei Aufnahmen in 45°, 2 in 135° und 2 Aufnahmen mit einem Meridian von 180°. Dem Untersucher wird eine beleuchtete Anlegekante, sowie ein akustisches Signal zu korrekten Kameraadjustierung angeboten.

Die eigentliche Aufnahme wurde durch einen Xenonblitz belichtet. Bei den verwendeten Filmen handelte es sich um Kodak Tmax 400 Schwarz/Weiß-Filme, die vor und nach der Aufnahme gekühlt wurden. Anschließend wurden die Filme nach dem folgenden Standardverfahren entwickelt:

- Entwickler: Kodak D76 verdünnt mit destilliertem Wasser (1:1)
- Entwicklungszeit: 10 Minuten bei Temperatur 20°C
- Fixierung: Agifix Lösung verdünnt 1:7
- Wässerung 20 Minuten



**Abb. 7: Scheimpflug-Kamera Topcon SL 45 mit drehbarem Spaltlicht-Kamerateil, von der Bedienerseite gesehen ( Hockwin 1989)**



**Abb. 8:**

**Links: Das Scheimpflug Prinzip (Hockwin, 1989)**

(G = Gegenstandsebene; O = Objektebene, B = Bildebene)

**Rechts: Anwendung des Scheimpflug Prinzips auf die Spaltlicht-Photographie des optischen Linsenschnittes (L = Spaltlicht, S = Spaltichtung, F = Filmebene)**

#### 4.4 Bildanalytische Auswertung

##### Desitometrie

Der Entwicklung folgte die Auswahl jeweils einer technisch einwandfreien Aufnahme der Meridiane  $0^\circ$ ,  $45^\circ$ ,  $135^\circ$  und  $180^\circ$  beider Augen jedes Patienten beider Gruppen.

Nach der Digitalisierung der Bilder wurden diese elektronisch am Joyce-Loebl 3 CS Mikrodensitometer (Firma Joyce-Loebl) in der Abteilung für Densitometrie der Augenklinik der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität in Bonn nach den hier gängigen Verfahren (Wegener und Laser, 1996) mit dem BIOM 1 nach Dr. Rauwolf ausgewertet.

Es wurden in einem Messfenster von  $50 \times 500 \mu\text{m}$  drei Messebenen pro Linse und Aufnahmewinkel vermessen, wobei eine Ebene manuell genau in die optische Achse gelegt wurde und die anderen beiden vom Programm automatisch ober- und unterhalb gelegt wurden (siehe Abb 10).

Im Idealfall erhielt man somit von jedem Patienten 24 Densitometriekurven. Je nach Pupillenweite und Dichterelief der einzelnen Linse können maximal 10 Linsenschichten identifiziert werden. (Abb 9). In Abb. 11 sind typische Scheimpflugaufnahmen und zugehörige Densitogramme in Abhängigkeit vom Alter dargestellt.

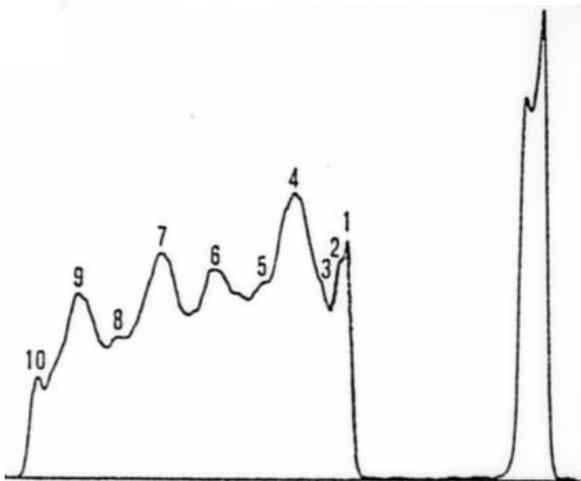


Abb. 9

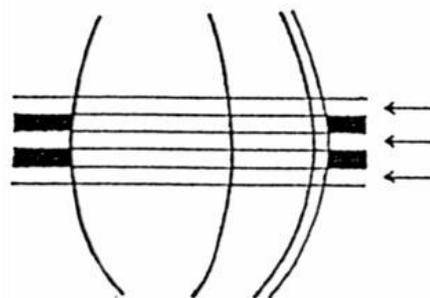
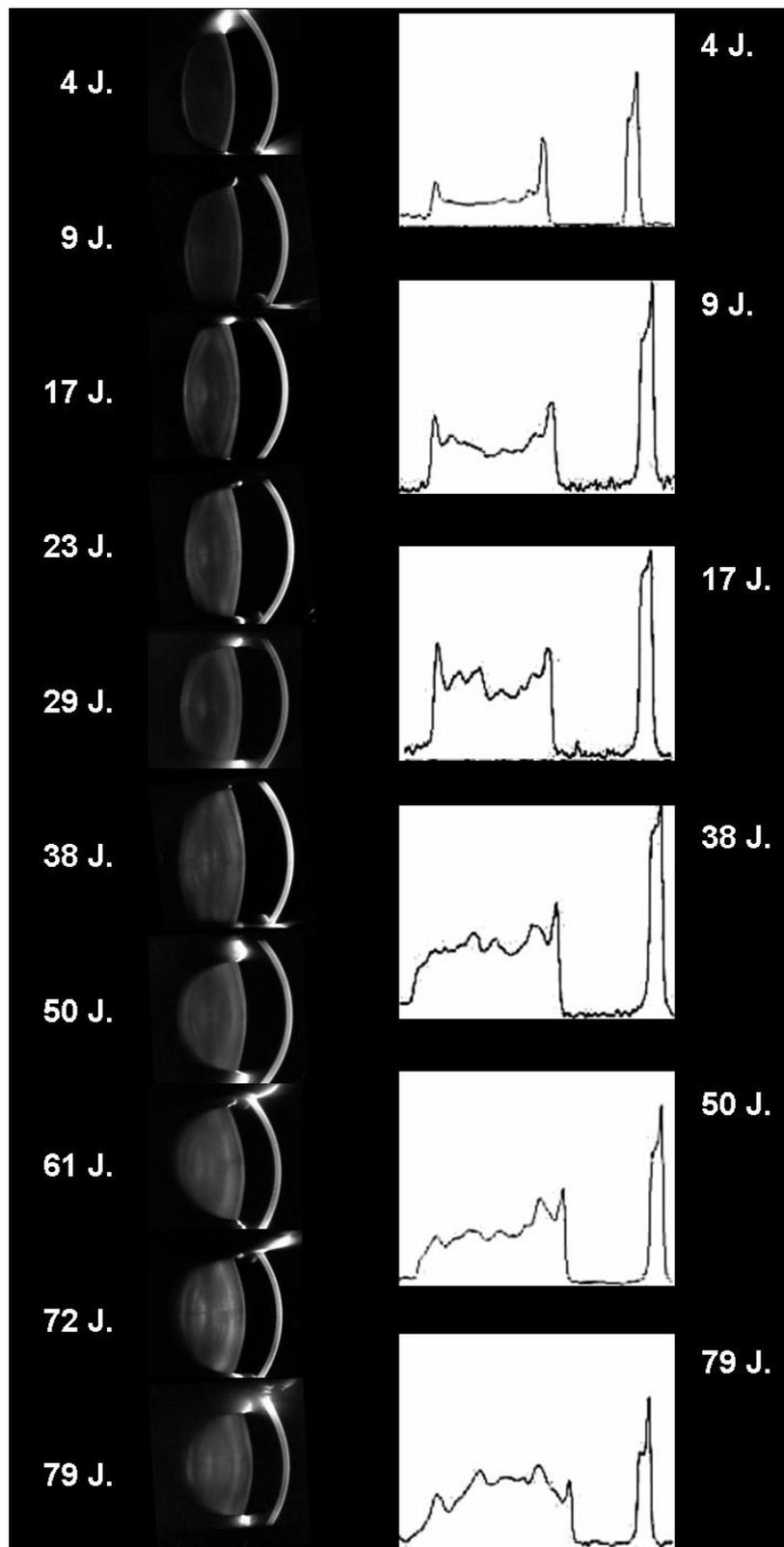


Abb. 10

**Ab. 9: Beispielhaftes Densitogramm mit identifizierten Linsenschichten**

**Abb. 10: Schematische Darstellung der drei Messebenen**



**Abb.11: Scheimpflug-Aufnahmen und zugehörige Densitogramme im Altersverlauf. (Wegener 2008)**

## 5. Ergebnisse

### 5.1 Einteilung der Linsentrübungsformen anhand der Scheimpflug Photographie

Anhand der Scheimpflug Photographien erfolgte zunächst eine Einteilung der Linsentrübungsformen (Tabelle 1). In der Gesamtpopulation war die häufigste Form der Linsentrübung in der vorderen Rinde lokalisiert (47%). Außerdem erfolgte die Auswertung bezogen auf die Therapie des Diabetes mellitus. Im Folgenden wurde die Gruppe der Insulinpflichtigen Diabetiker als „+Insulin“ und die Gruppe unter oraler antidiabetischer Therapie als „-Insulin“ bezeichnet. Auch in der Auswertung dieser Subgruppen ließ sich die häufigste Lokalisation in der vorderen Rinde bestätigen. In der Subgruppe – Insulin war bei 54% der Patienten die vordere Rinde betroffen, in der Gruppe +Insulin bei 40%. Eine Trübung in anderen Schichten, zumeist unter Mitbeteiligung der vorderen Rinde war selten und ohne Unterschied in der Häufigkeit in beiden Subgruppen (s. Tabelle 1).

Trübungsform	Gesamtpopulation		+ Insulin		- Insulin	
	n=53	%	n=25	%	N=28	%
Vordere Kapsel	1	2%	1	4%	0	0%
Vordere Kapsel und vordere Rinde	3	6%	2	8%	1	4%
Vordere Rinde	25	48%	10	40%	15	54%
Vordere und hintere Rinde	8	15%	5	20%	3	11%
Vordere Rinde und Kern	4	8%	2	8%	2	7%
Komplette Trübung	4	8%	2	8%	2	7%
Keine Katarakt	8	15%	3	12%	5	18%

**Tab. 1: Anzahl und prozentualer Anteil der verschiedenen Linsentrübungsformen bei Diabetikern mit Insulin und mit oraler antidiabetischer Therapie**

## 5.2 Densitometrische Auswertung der Linsendichte der Gesamtpopulation und der Subgruppen

Bei allen 53 Patienten wurden die Scheimpflug Aufnahmen densitometrisch analysiert. 100 Augen konnten in die Auswertung mit einfließen. 6 Aufnahmen sind aus bildtechnischen Gründen nicht in der Auswertung berücksichtigt worden. Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse der Densitometrie in der Gesamtpopulation und in den 2 Subgruppen „+Insulin“ und „-Insulin“. Die Gruppe der insulinpflichtigen Patienten umfasste 23 Probanden, die derer mit oraler antidiabetischer Therapie 28 Probanden. Eine weitere Unterteilung der Gruppe mit oraler antidiabetischer Therapie erfolgte, aufgrund zu kleiner Fallzahlen, nicht. Die orale Medikation umfasste Sulfonylharnstoffe (z.B. Amaryl), Biguanide (z.B. Glucophage), Glukosidasehemmer (z.B. Glucobay), Glinide (z.B. NovoNorm) sowie Glitazone (z.B. Actos).

Die Anzahl der verwertbaren Schichten fällt unterschiedlich aus, da nicht alle Densitogramme eine Darstellung aller Linsenschichten erlaubten. Hier weicht die Fallzahl von der Gesamtzahl 100 ab. Ausreichende Daten zur Auswertung der hinteren Kapsel konnten nicht erhoben werden. Die folgende Tabelle beinhaltet die erhobenen mittleren Dichtewerte (Tabelle 2). In der Gesamtpopulation zeigte sich die höchste Dichte wiederum in der vorderen Rinde, der gemessene Mittelwert betrug hier  $163,66 \pm 24,84$ . Dies ließ sich auch bei der Analyse der beiden Subgruppen bestätigen. In der Gruppe +Insulin war die gemessene Dichte in der vorderen Rinde im Mittel  $166,36 \pm 22,12$  in der Gruppe -Insulin  $162,37 \pm 27,00$ . Insgesamt zeigte die Auswertung der einzelnen Schichten bezüglich der Dichte keine Unterschiede im Vergleich der beiden Subgruppen.

Schicht	Gesamt (mm)		+ Insulin (mm)		- Insulin (mm)	
	n		n		n	
Vordere Linsenkapsel	100	141,66 ± 19,59	45	144,95 ± 17,04	55	138,97 ± 21,23
Subkapsuläre Schicht	81	99,20 ± 26,37	41	102,67 ± 30,63	40	95,64 ± 20,93
Oberflächliche vordere Rinde	78	109,02 ± 19,63	24	113,87 ± 16,16	34	105,59 ± 21,07
Vordere Rinde	100	163,66 ± 24,84	45	166,36 ± 22,12	55	162,37 ± 27,00
Vordere supranukleare Schicht	100	117,03 ± 24,25	45	119,42 ± 22,25	55	116,07 ± 25,93
Vorderer Kern	100	109,81 ± 27,17	45	112,25 ± 27,27	55	109,14 ± 27,32
Hinterer Kern	84	107,78 ± 26,34	37	108,77 ± 23,13	47	107,00 ± 27,32
Hintere supranukleare Schicht	55	83,97 ± 23,72	21	80,88 ± 19,28	34	85,88 ± 26,18
Hintere Rinde	21	114,05 ± 22,13	6	118,47 ± 10,32	15	112,28 ± 24,50

**Tab. 2: Dichte der verschiedenen Linsenschichten in Abhängigkeit der Therapie des Diabetes mellitus**

### **5.3 Bestimmungen der Regressionsgeraden in der untersuchten Gesamtpopulation**

Im nächsten Schritt erfolgte die Auswertung der densitometrisch ermittelten Linsendichtewerte der Gesamtpopulation im Bezug auf das Alter. Die Darstellung erfolgt als Regressionsgeraden. Die Messpunkte zeigen hierbei den Mittelwert der entsprechenden Schicht beider Augen eines Probanden. Die Regressionsgeraden ( $y = mx + t$ ) werden durch Steigung ( $m$ ), Schnittpunkt ( $t$ ) der Y-Achse definiert. Des Weiteren ist der Korrelationskoeffizient  $R^2$  angegeben. Ausgewertet wurde die Linsendichte im Bereich vordere Kapsel (Schicht 1), subkapsuläre Region (Schicht 2), oberflächliche vordere Rinde (Schicht 3), vordere Rinde (Schicht 4), vordere supranukleare Schicht (Schicht 5), vorderer Kern (Schicht 6), hintere Rinde (Schicht 7), hintere supranukleare Schicht (Schicht 8) und hintere Rinde (Schicht 9). Alle ermittelten Patientendaten zeigten eine mit dem Lebensalter in allen Schichten zunehmende Linsendichte. Die Steigung, sowie die absoluten Dichtewerte unterscheiden sich in den jeweiligen Schichten. Die größte Steigung und somit die deutlichste Zunahme der Linsendichte zeigt sich im Bereich des vorderen Kerns ( $m = 2,3317$ ). Die geringste Steigung im Bereich der oberflächlichen vorderen Rinde ( $m = 0,5839$ ) Im Folgenden sind die Regressionsgeraden aller Schichten dargestellt (Abb.12-19).

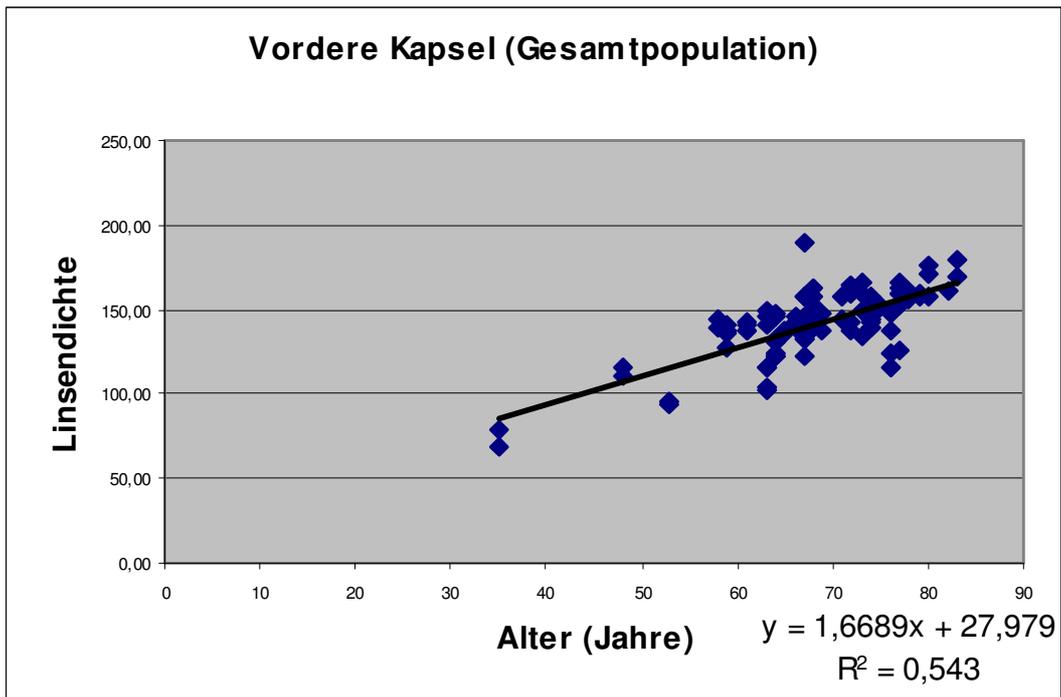


Abb. 12

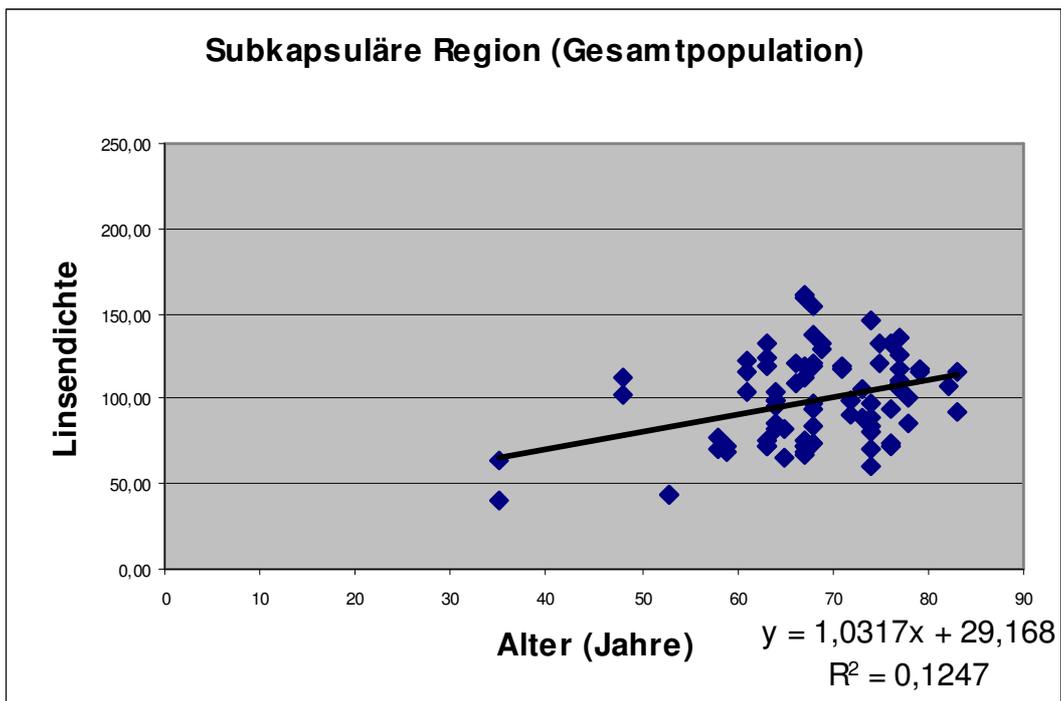


Abb. 13

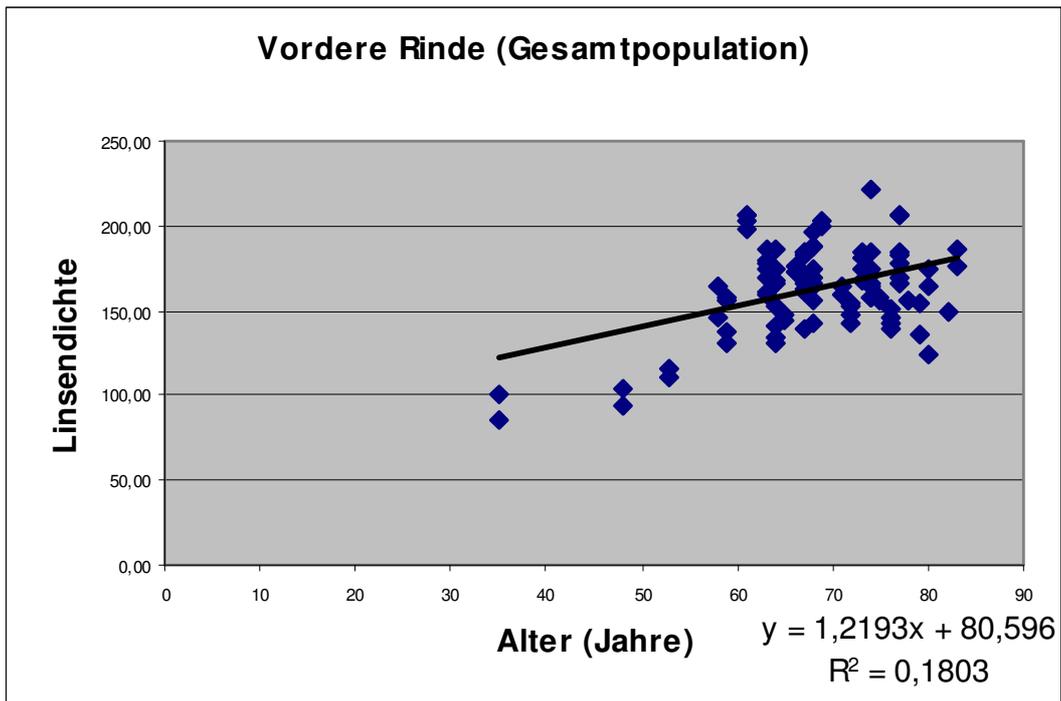


Abb. 14

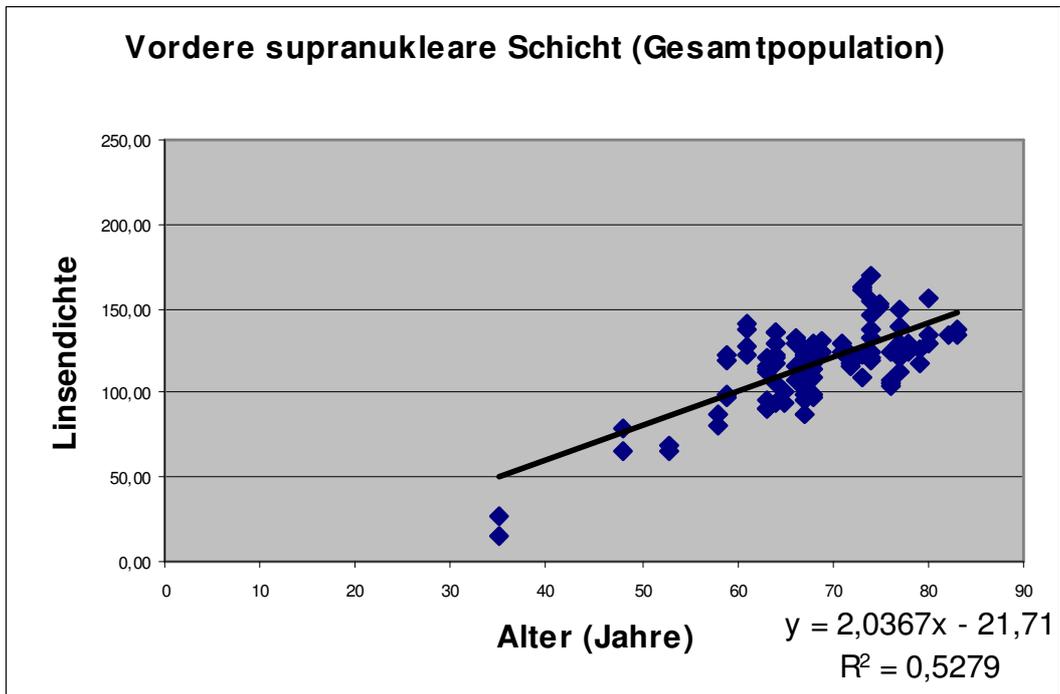


Abb. 15

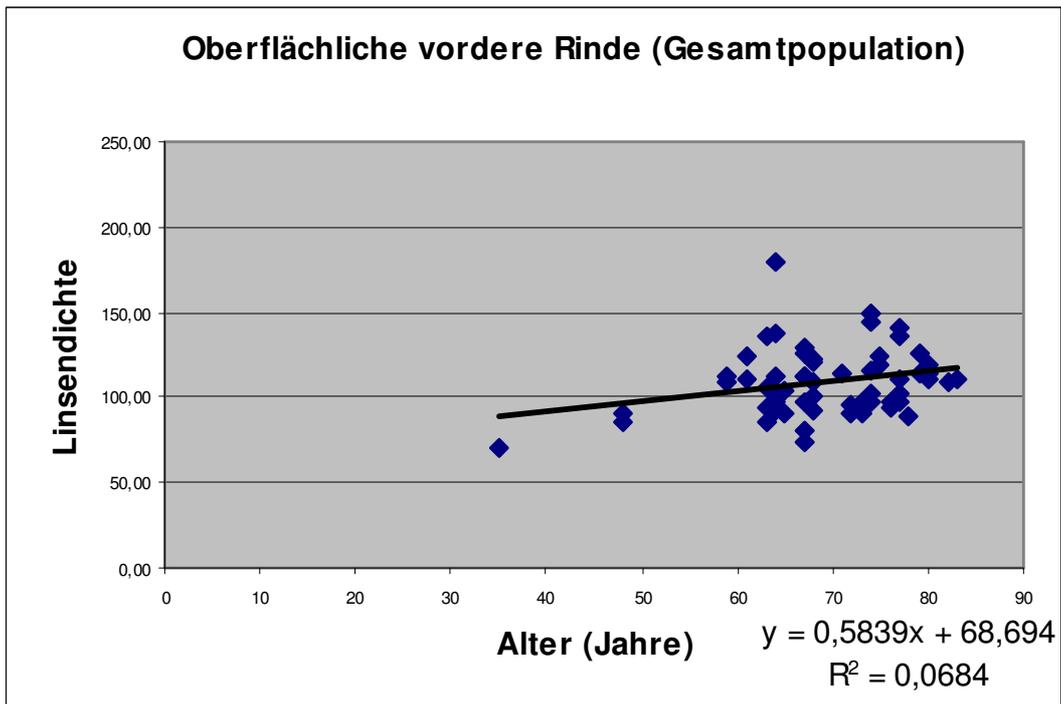


Abb. 16

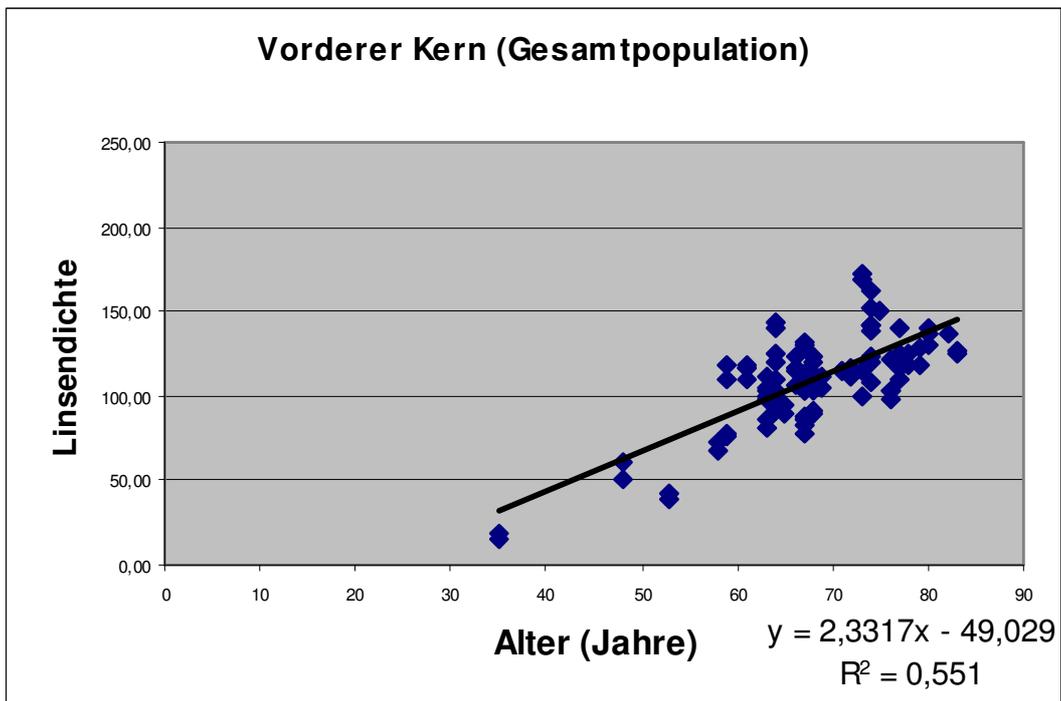


Abb. 17

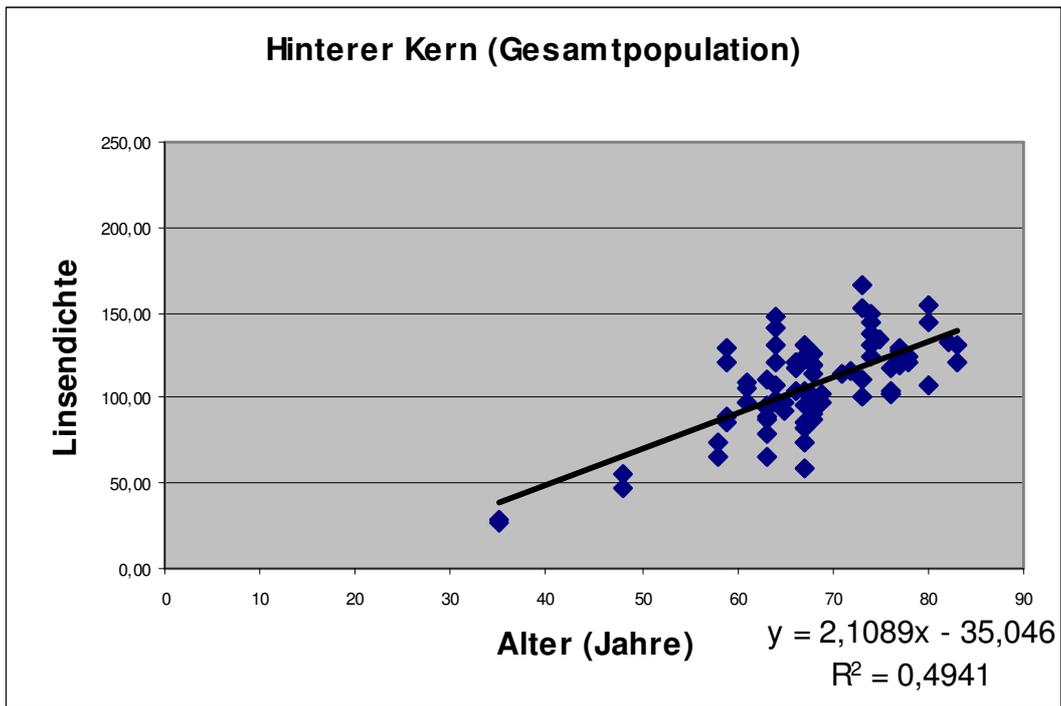


Abb. 18

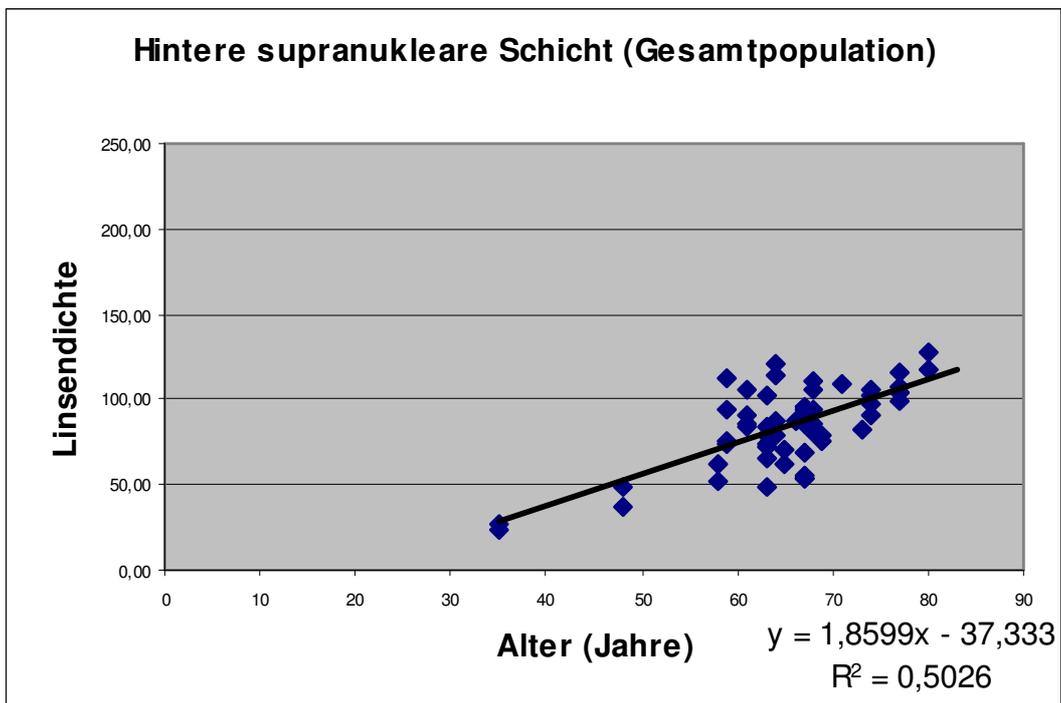
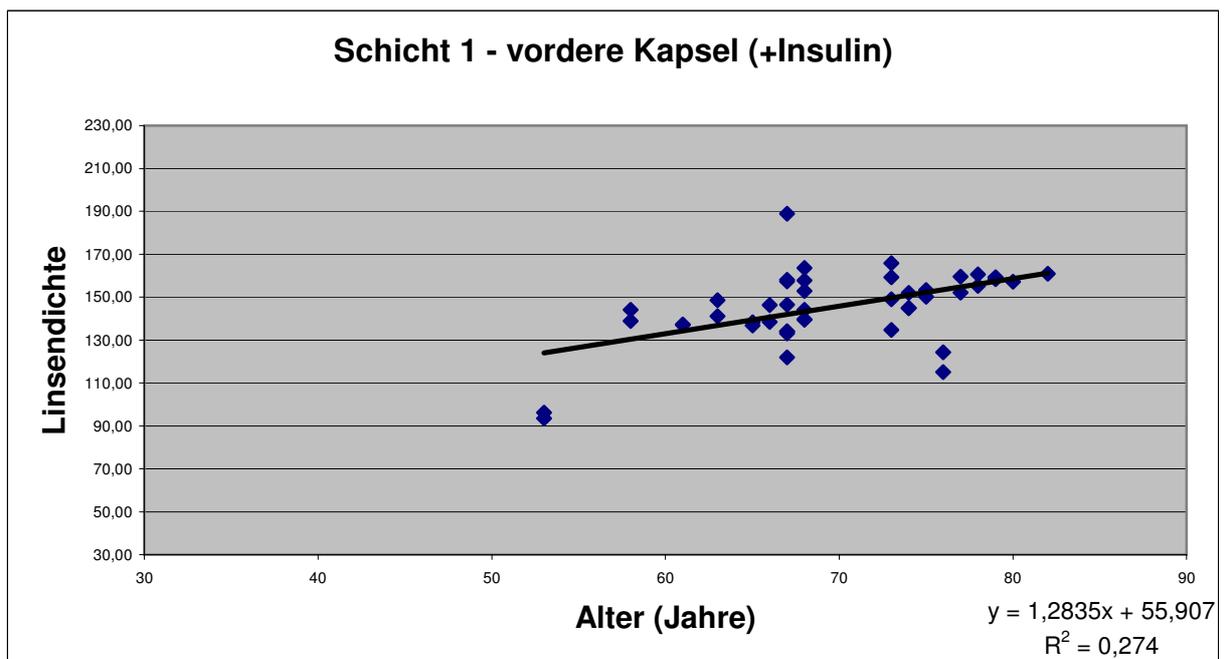


Abb. 19

**Abb. 12-19: Darstellung der Linsendichten der einzelnen Linsenschichten im Bezug auf das Alter der Patienten (Gesamtpopulation)**

#### 5.4 Bestimmung der Regressionsgeraden in der Subgruppe +Insulin

Im nächsten Schritt wurden Regressionsgeraden der Subgruppe +Insulin betrachtet. Die Daten wurden nach dem bereits erläuterten Prinzip ausgewertet. Auch in dieser Gruppe zeigte sich in allen densitometrisch ausgewerteten Schichten eine positive Steigung und somit eine Zunahme der Linsendichte. Erneut fand sich die größte Steigung ( $m = 2,8026$ ) im Bereich des vorderen Kerns die niedrigste Steigung im Bereich der vorderen Rinde ( $m = 0,2474$ ). Im Folgenden sind die einzelnen Regressionsgeraden dargestellt (Abb.20-28i).



**Abb. 20**

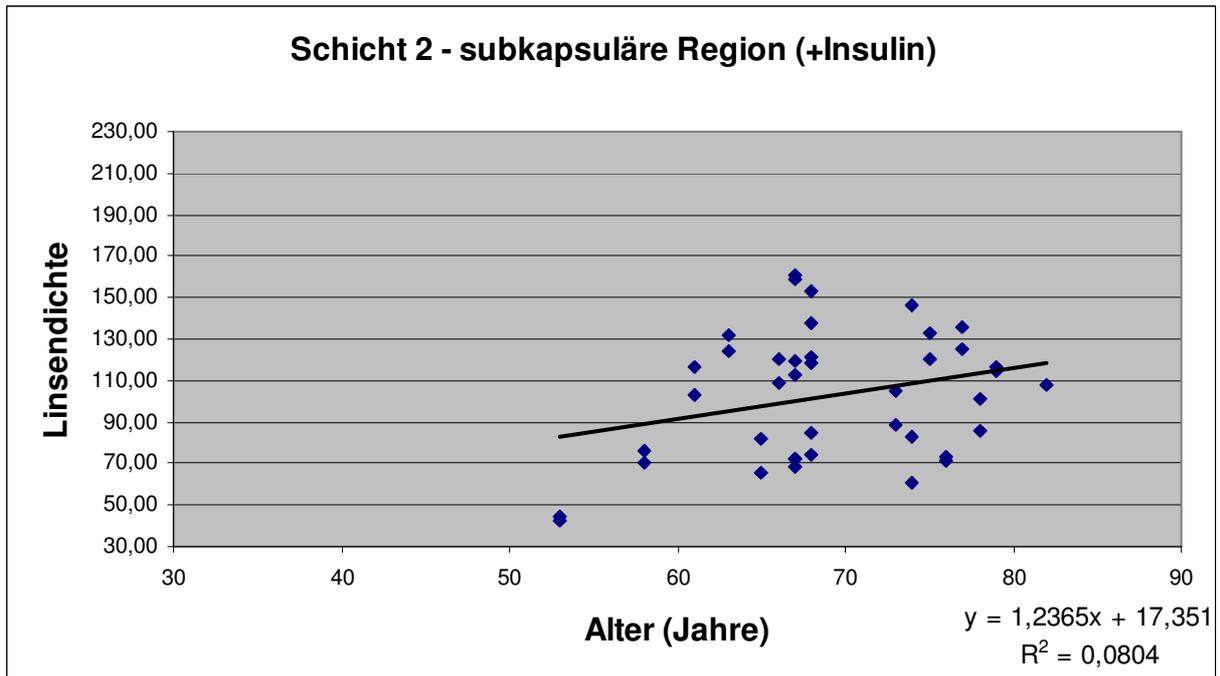


Abb. 21

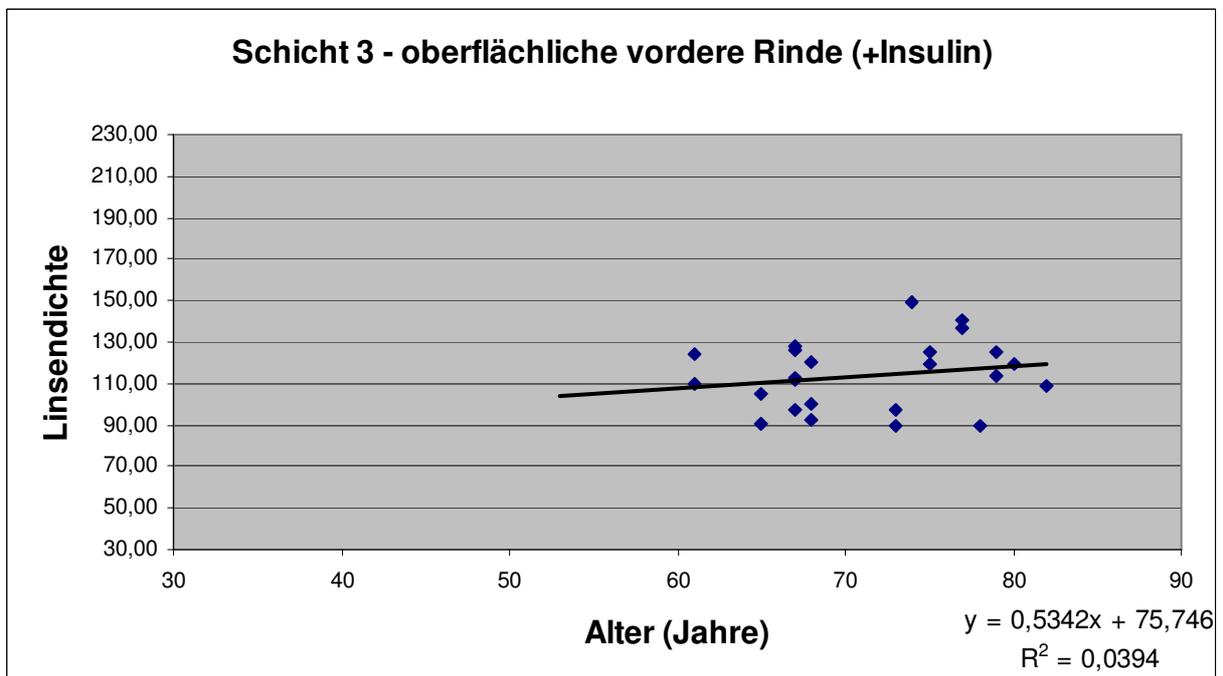


Abb. 22

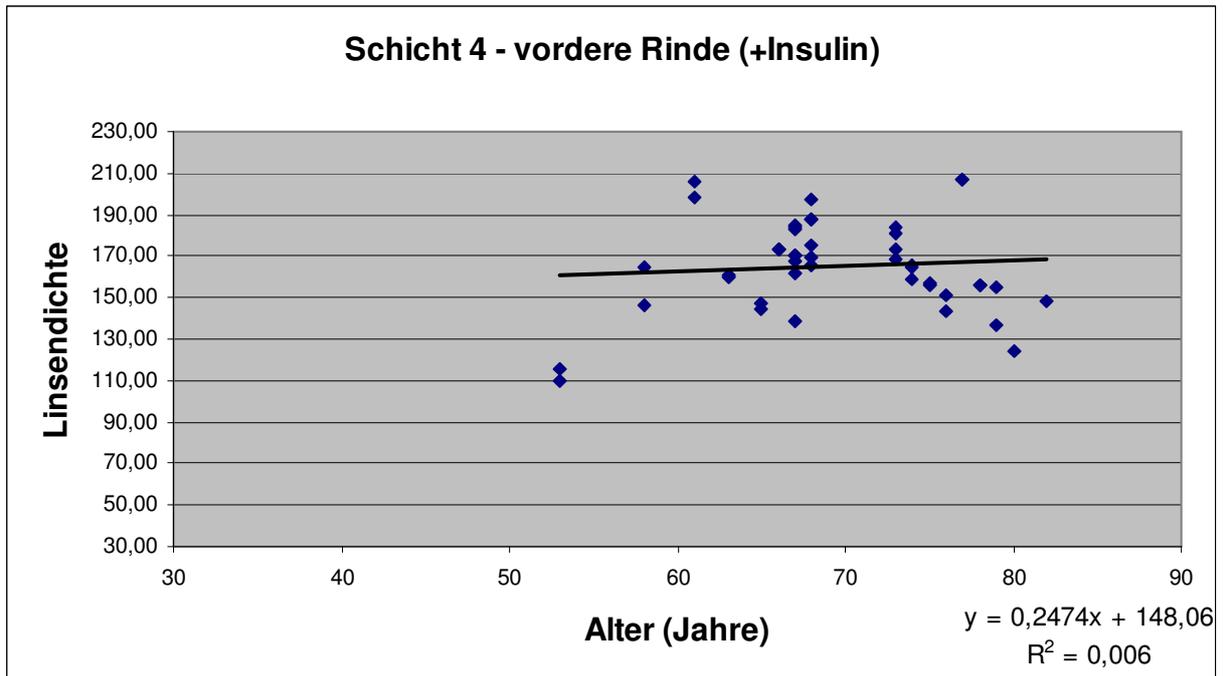


Abb. 23

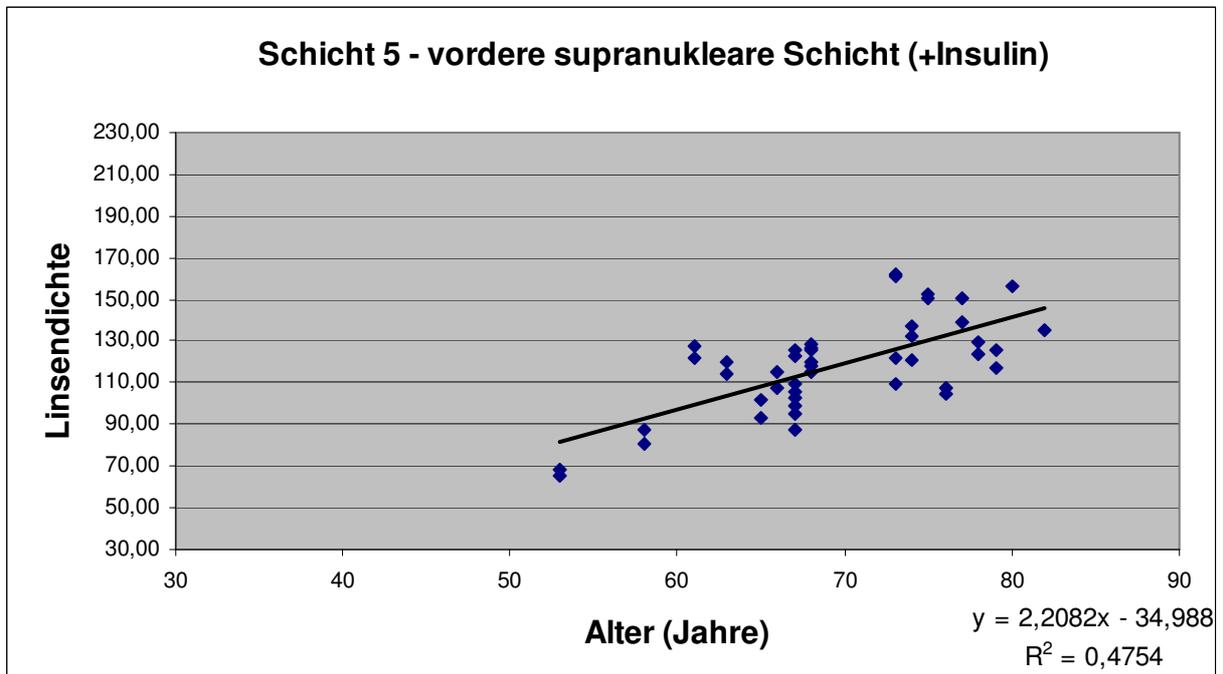


Abb. 24

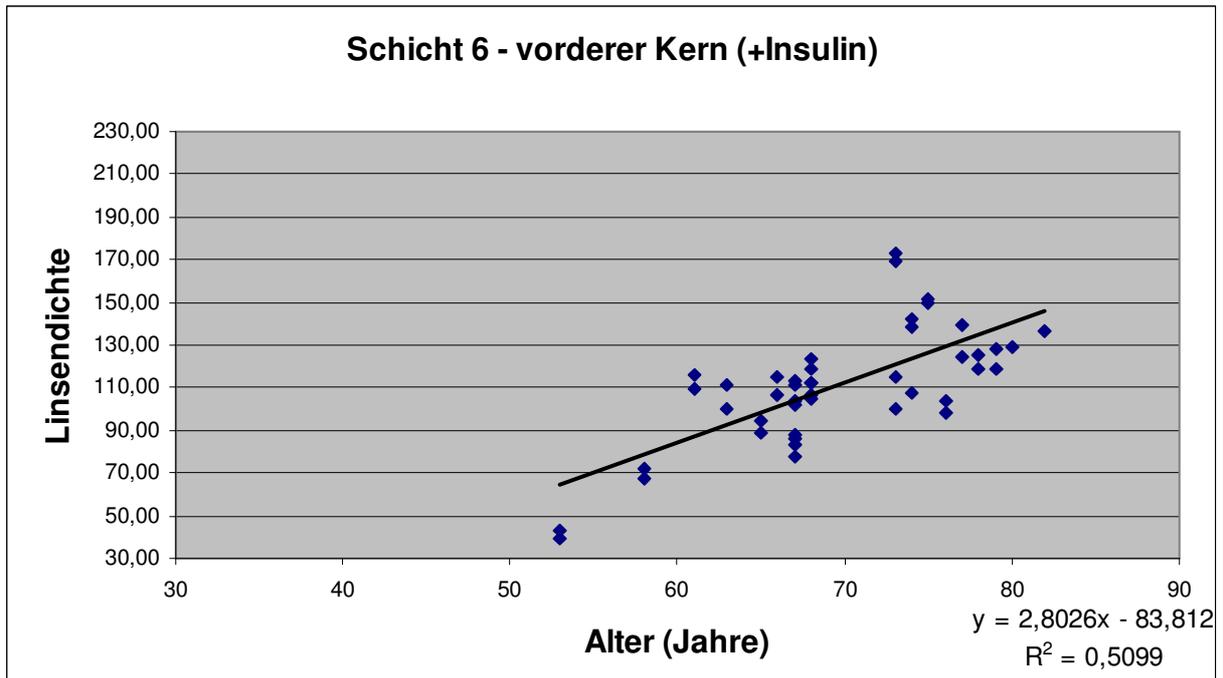


Abb. 25

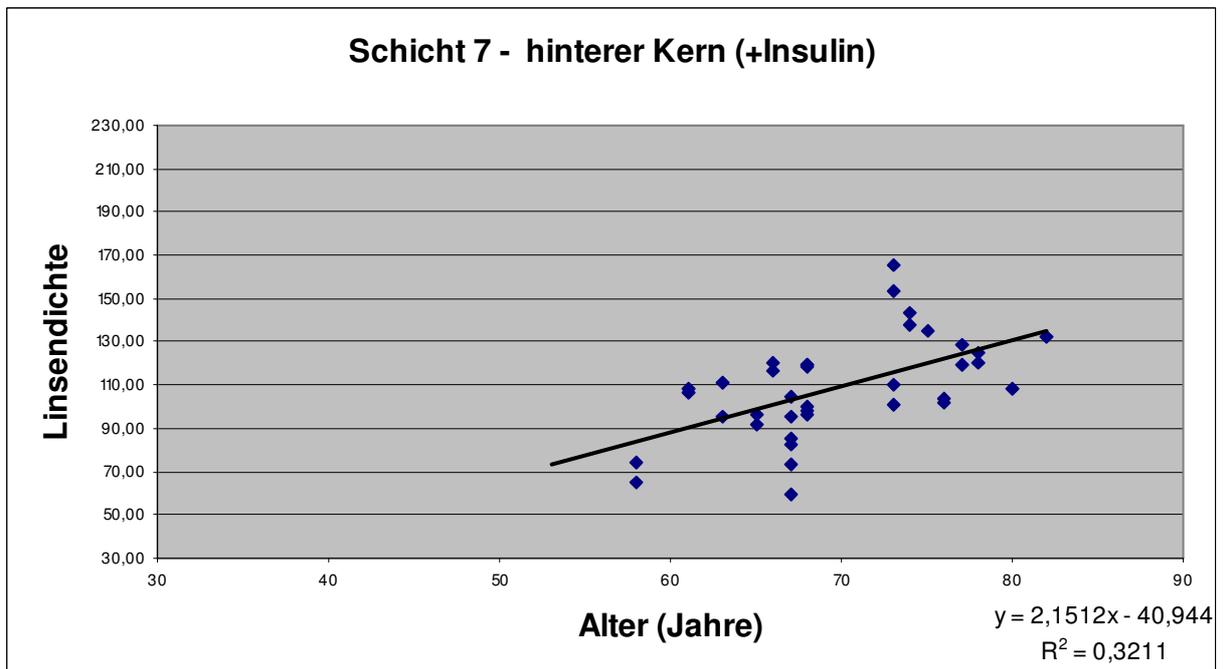


Abb. 26

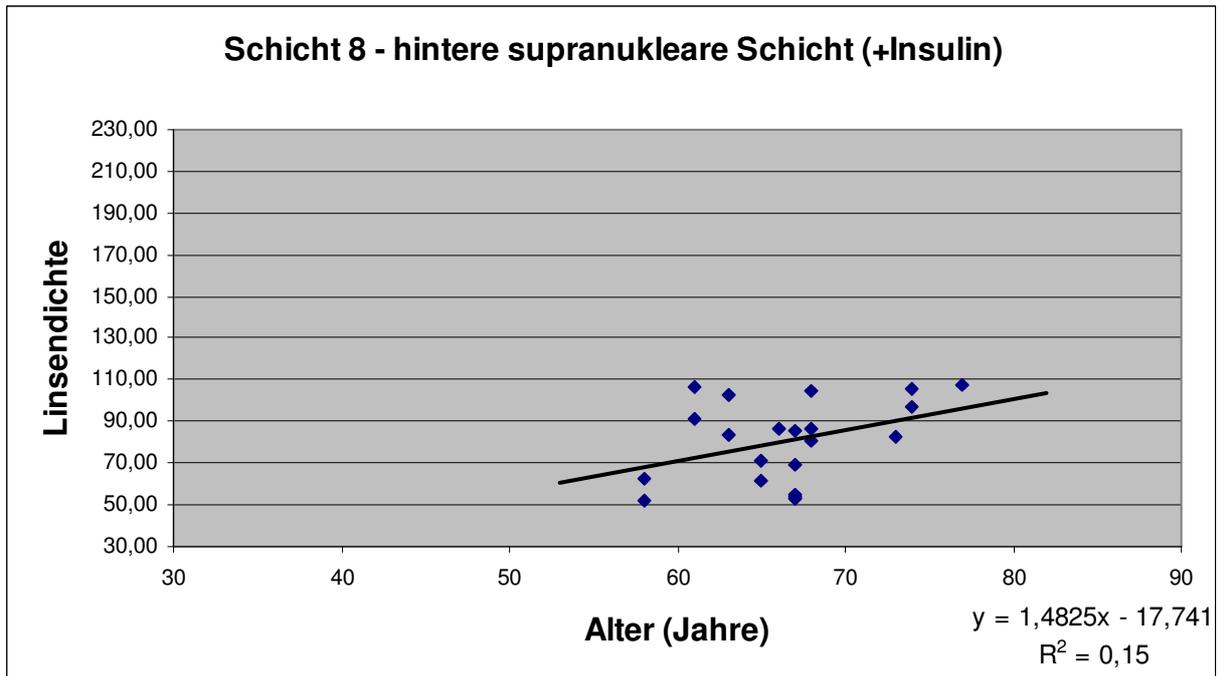


Abb. 27

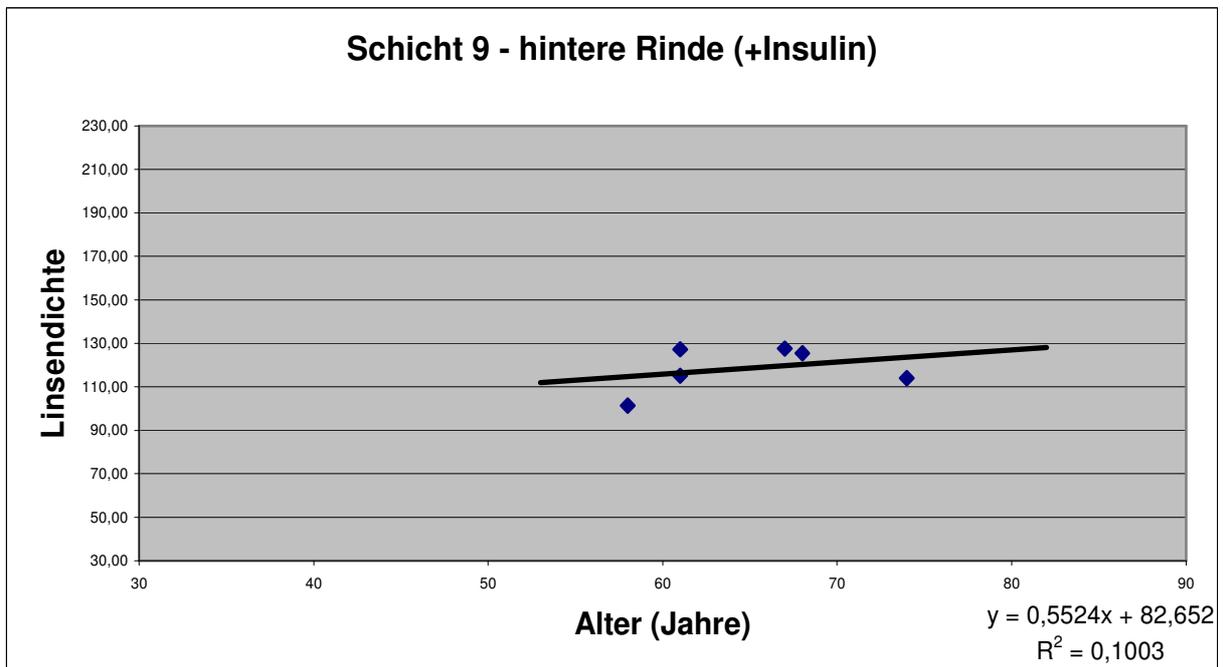
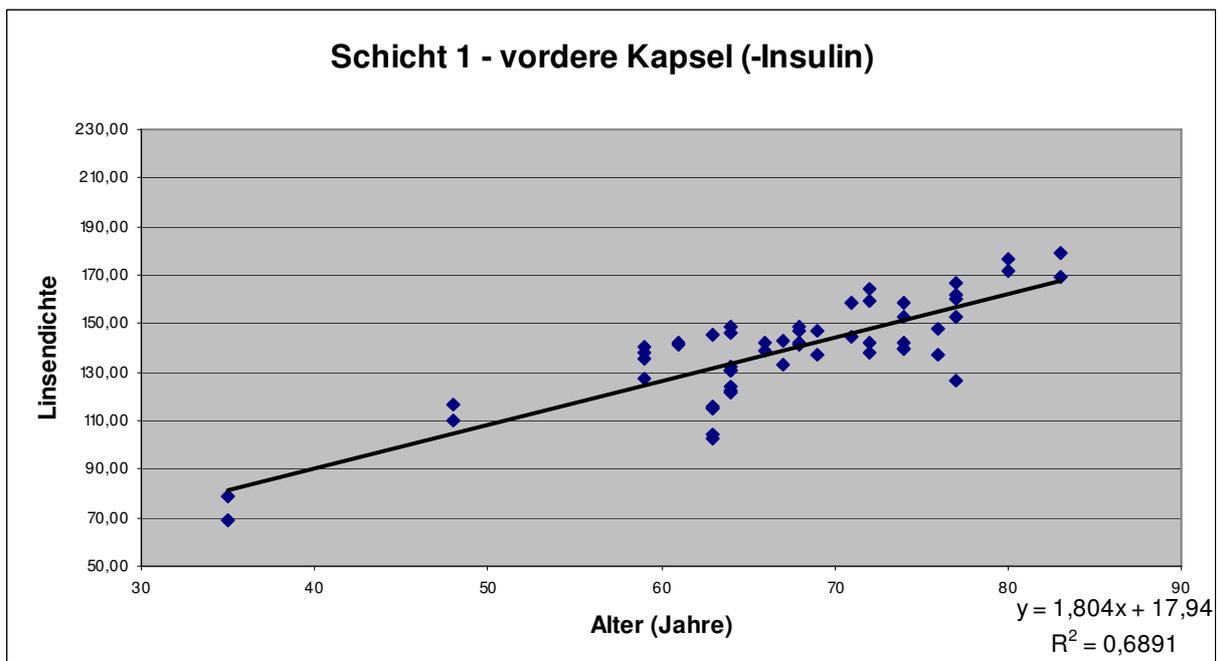


Abb. 28

**Abb. 20-28: Densitometriewerte der einzelnen Linsenschichten der Probanden mit Insulintherapie bei Diabetes mellitus im Bezug auf das Alter**

## 5.5 Bestimmung der Regressionsgeraden in der Subgruppe – Insulin

Im nächsten Schritt wurden Regressionsgeraden der Subgruppe -Insulin betrachtet. Auch hier zeigte sich in allen densitometrisch ausgewerteten Schichten eine positive Steigung und somit einen Zunahme der Linsendichte. In dieser Gruppe fand sich die größte Steigung ( $m = 2,1798$ ) im Bereich des vorderen Kerns. Die geringste Steigung im Bereich der oberflächlichen vorderen oberflächlichen Rinde ( $m = 0,4965$ ). Im Folgenden sind die einzelnen Regressionsgeraden (Abb. 29-37) aufgeführt.



**Abb.29**

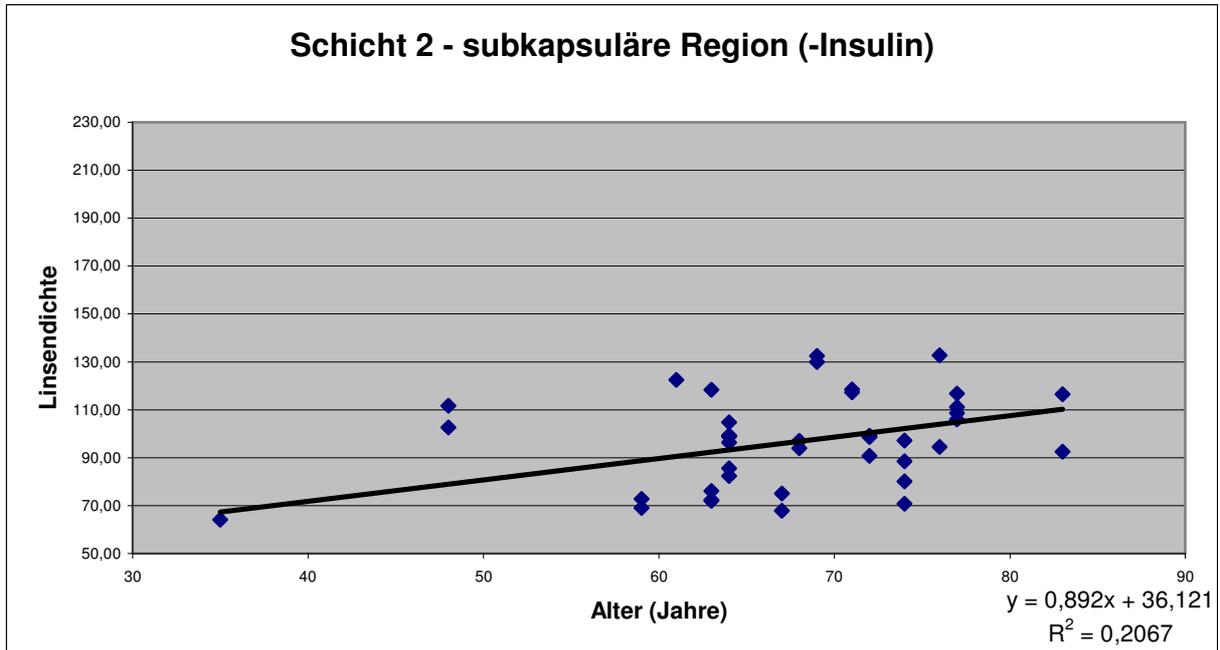


Abb. 30

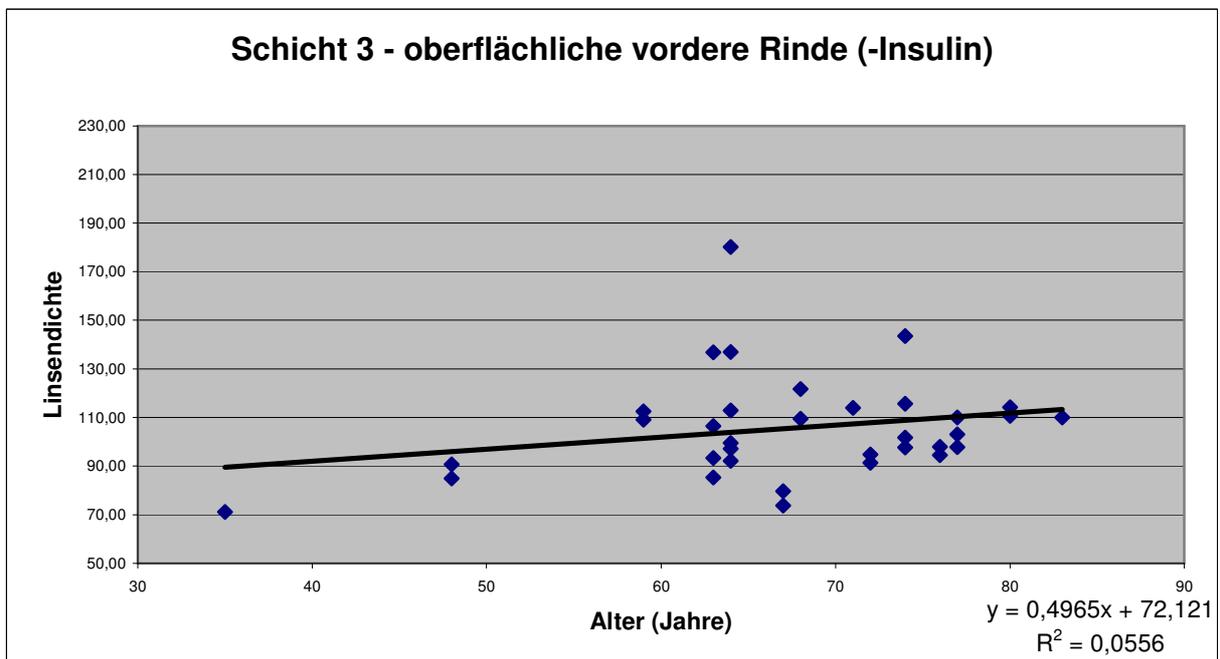


Abb. 31

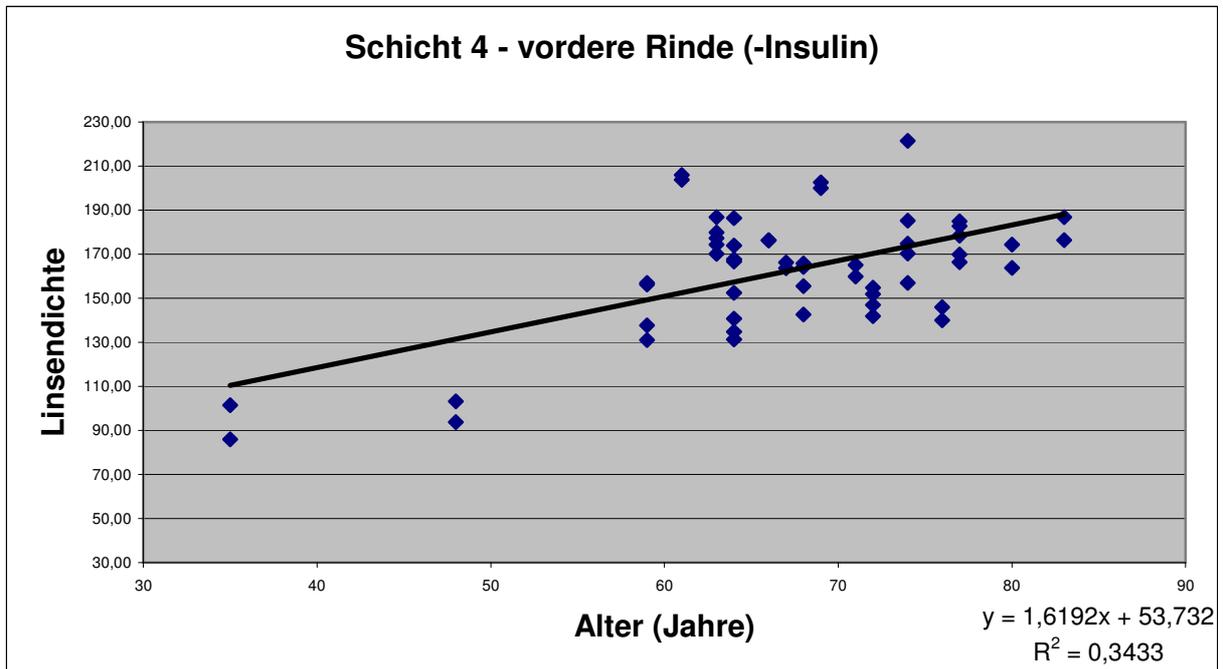


Abb. 32

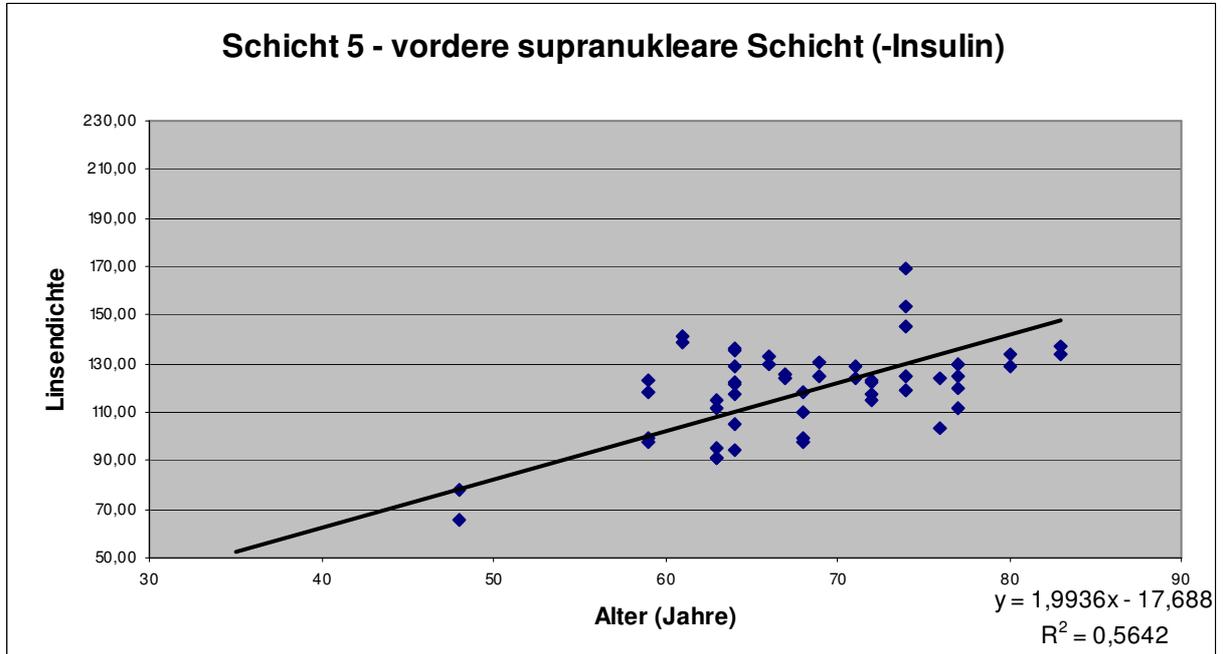


Abb. 33

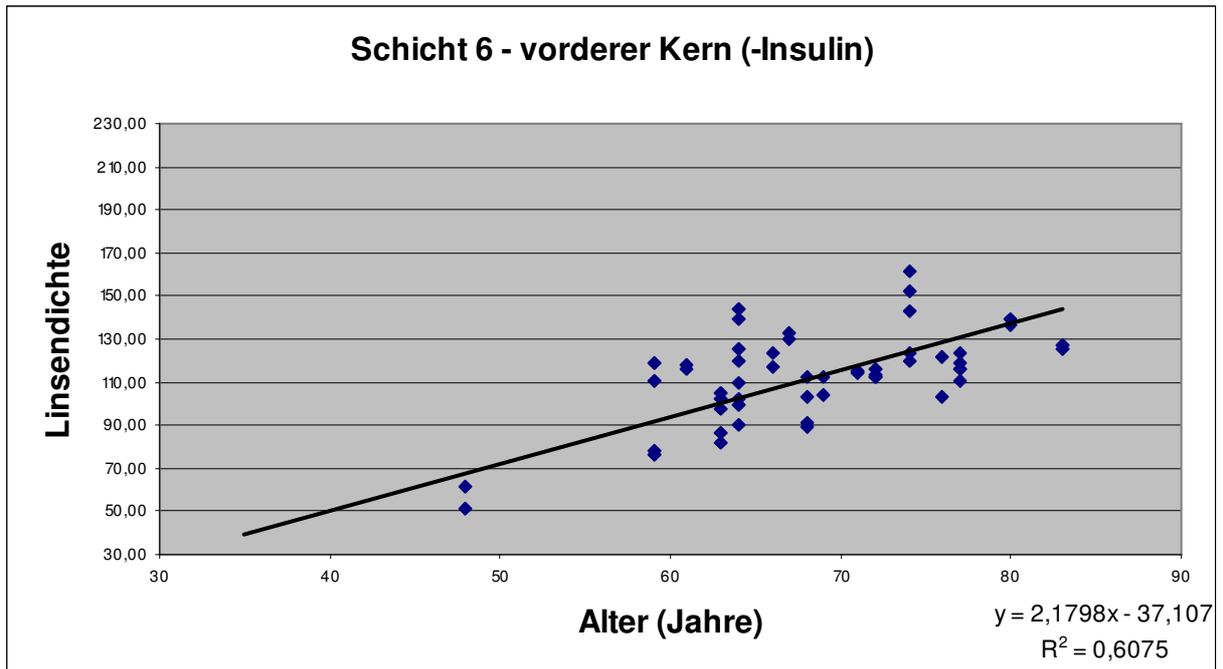


Abb. 34

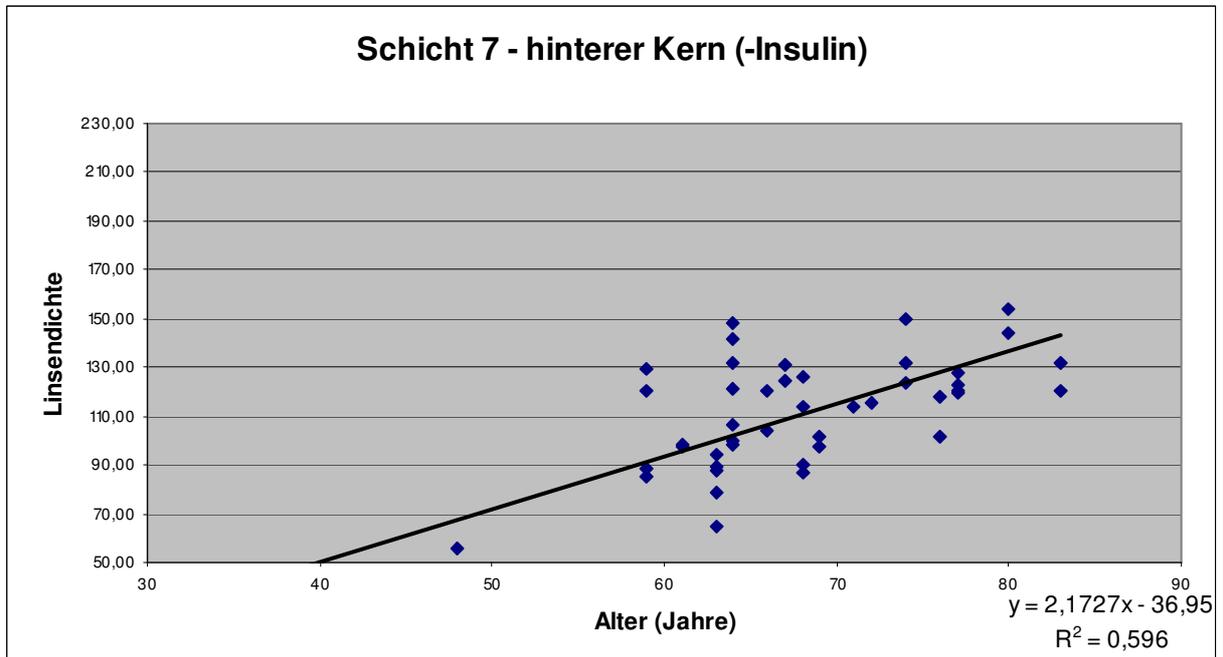


Abb. 35

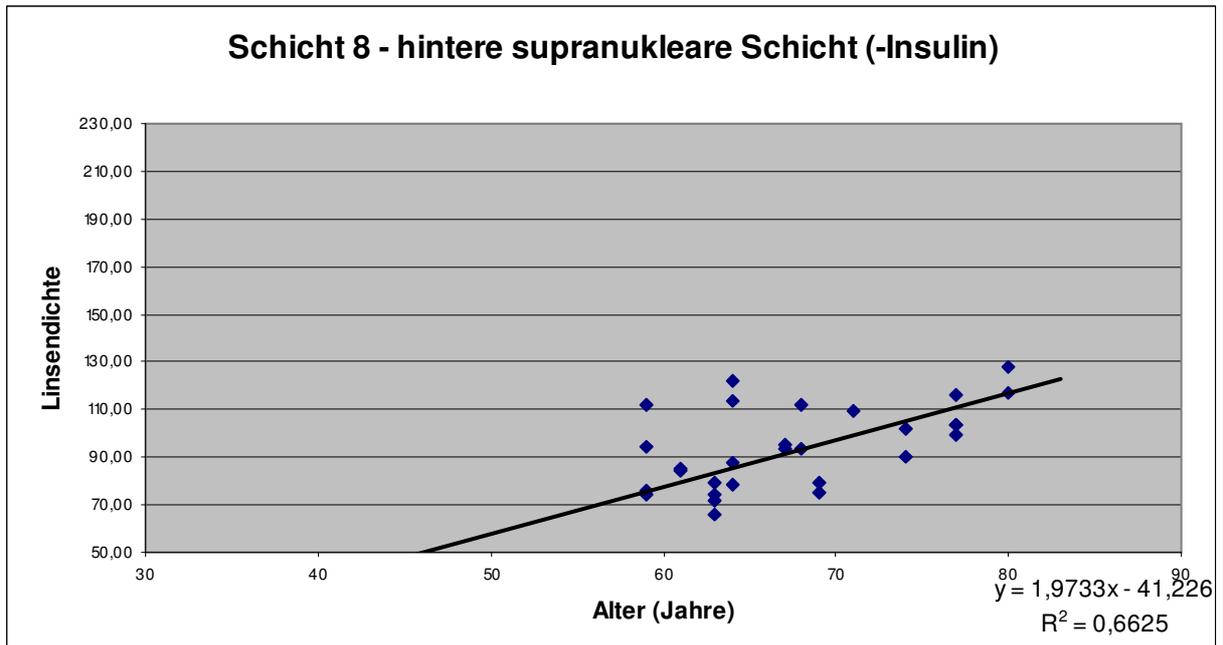


Abb. 36

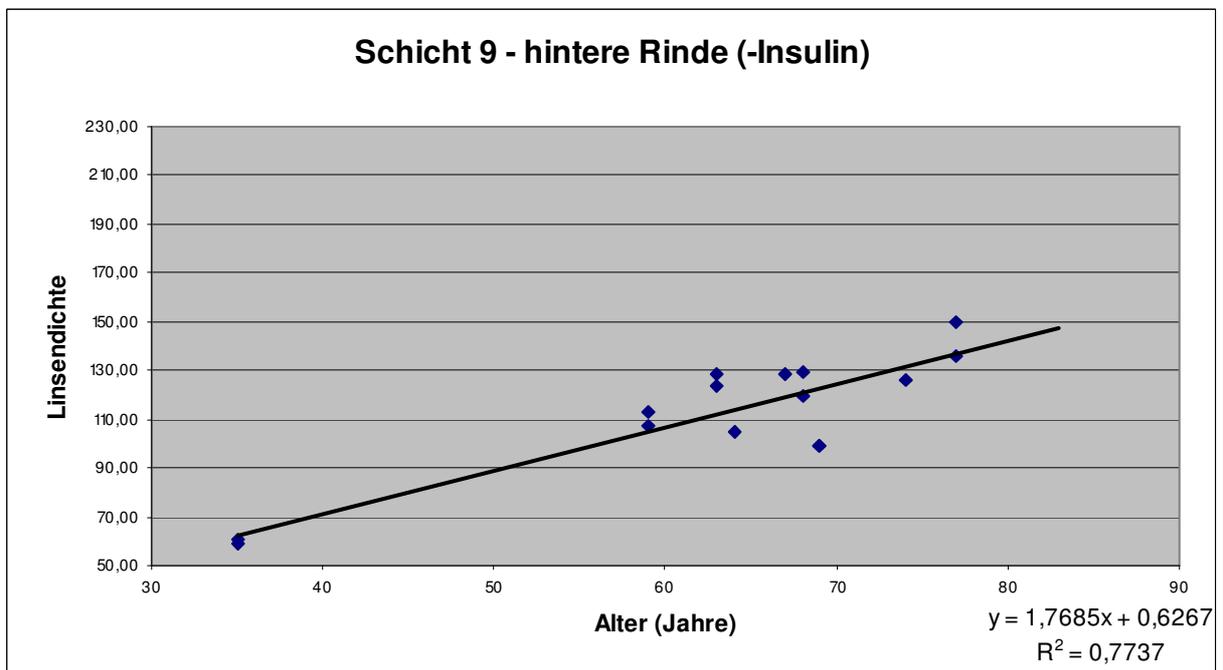


Abb. 37

**Abb. 29-37: Densitometriewerte der einzelnen Schichten der Probanden mit oraler antidiabetischer Therapie im Bezug auf das Alter**

## **5.6 Vergleich der Desitometriewerte der Patientengruppe mit Insulin und mit oraler antidiabetischer Therapie bei Diabetes mellitus**

Der Vergleich der beiden Patienten Gruppen erfolgt mittels Berechnung von Regressionsgeraden und anschließender Korrelationsprüfung.

In allen Schichten der beiden Gruppen kommt es, wie in den vorangegangenen Kapiteln erläutert mit Zunahme des Lebensalters, zu einer Zunahme der Linsendichte. Der Vergleich der Regressionsgeraden zeigte in den Schichten 1-3 und 5-8 keinen Unterschied zwischen den beobachteten Gruppen.

In der Schicht 4, der vorderen Rinde, stellt sich ein Unterschied dar. Die Steigung der Geraden die die Zunahme der Dichte der vorderen Rinde der Patienten mit Insulintherapie beschreibt ist deutlich niedriger ( $m = 0,2474$ ) als die Steigung der Geraden der Patienten mit oraler antidiabetischer Therapie ( $m = 1,6193$ ). Auf einen Vergleich der hinteren Rinde wurde aufgrund der wenigen Daten und somit fehlender Aussagekraft verzichtet. Die zugehörigen Geraden sind in den Abbildungen 38-45 dargestellt.

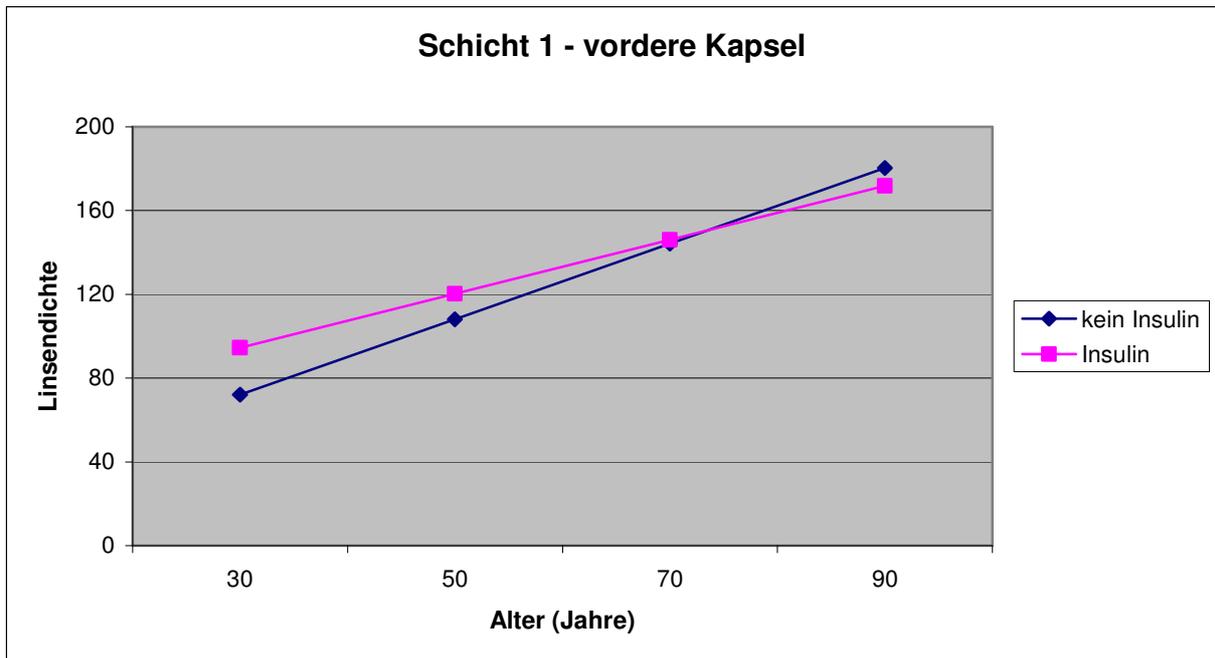


Abb. 38

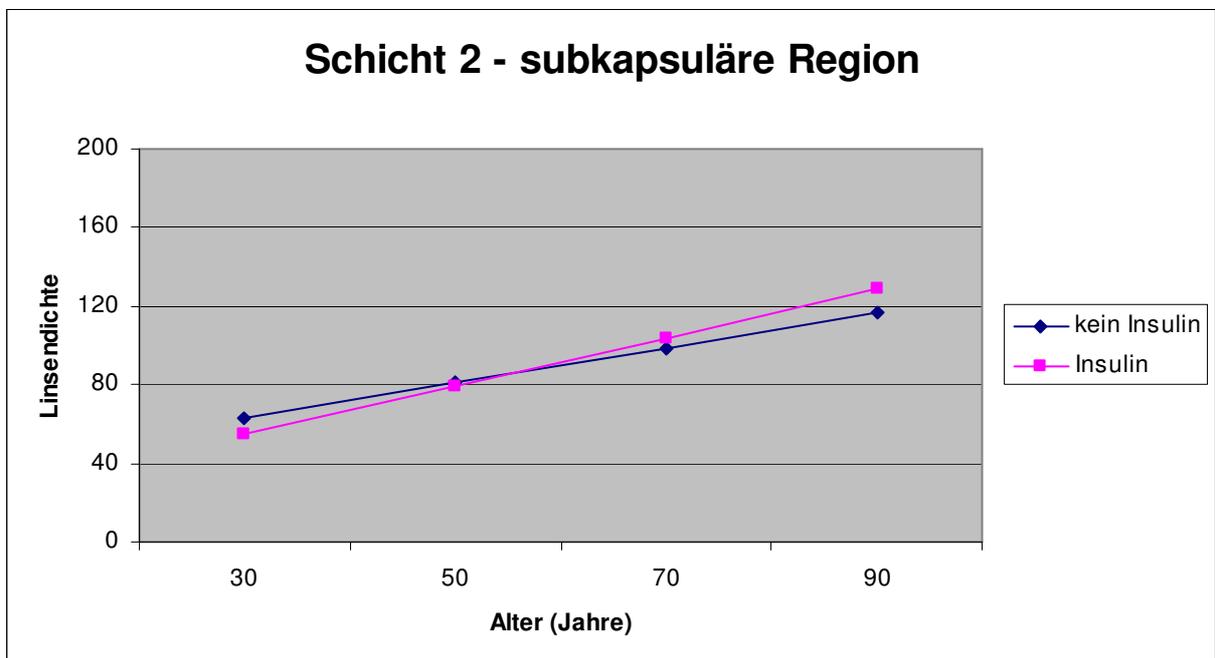


Abb. 39

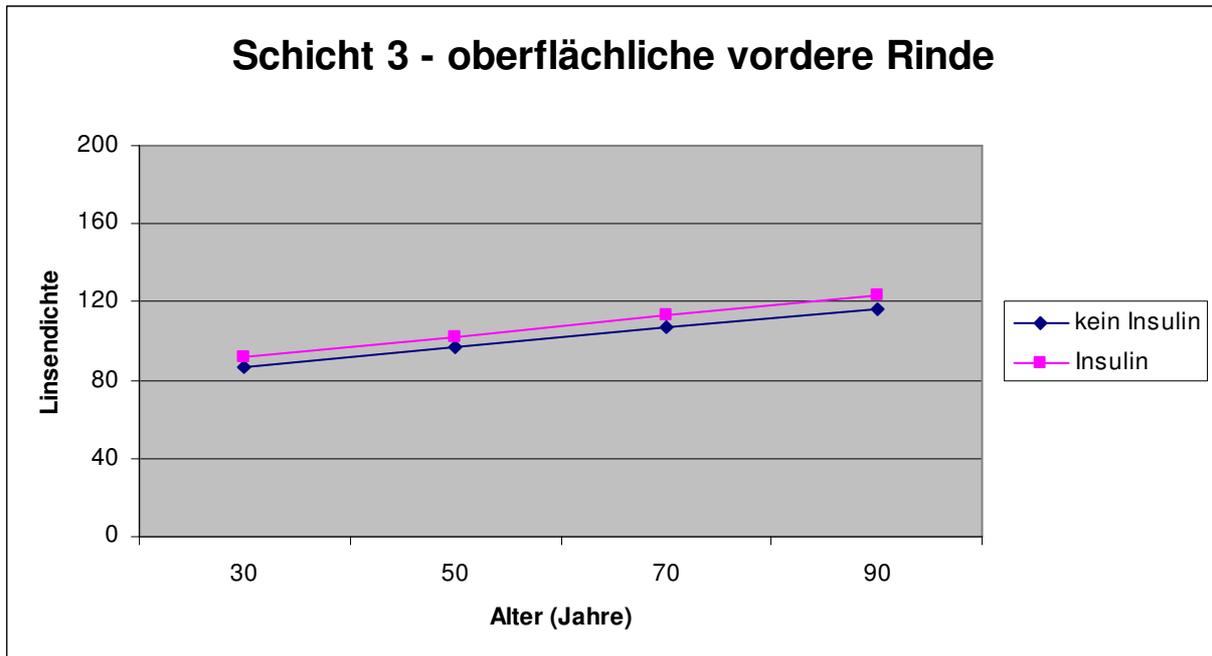


Abb. 40

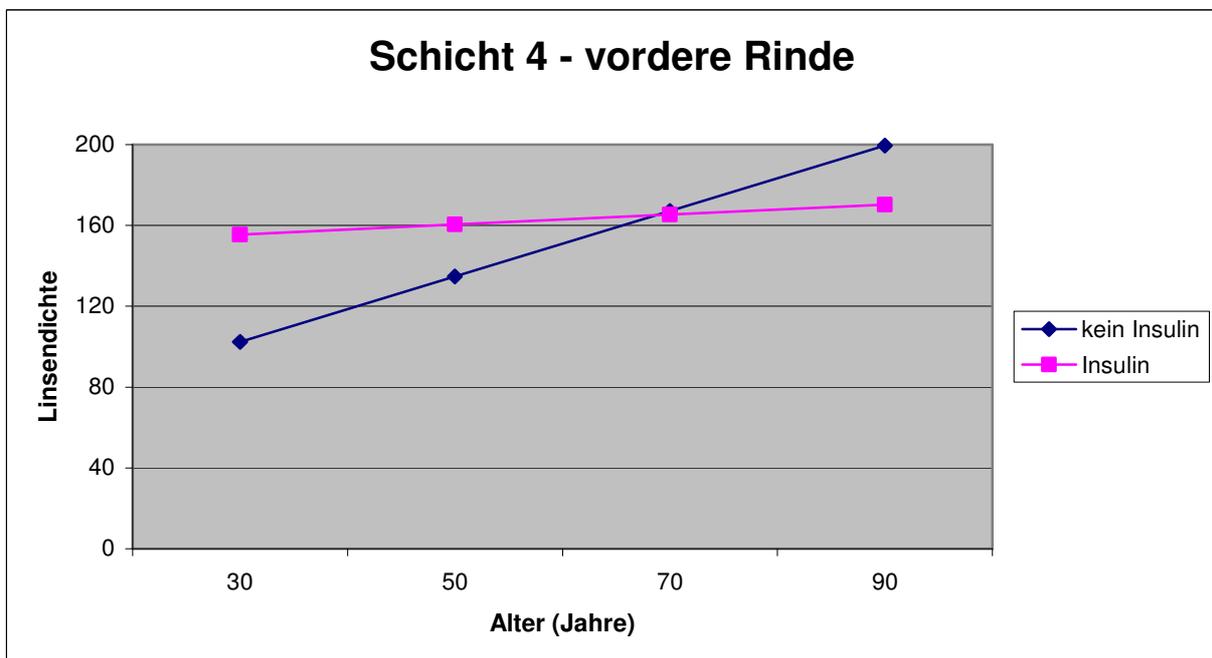


Abb. 41

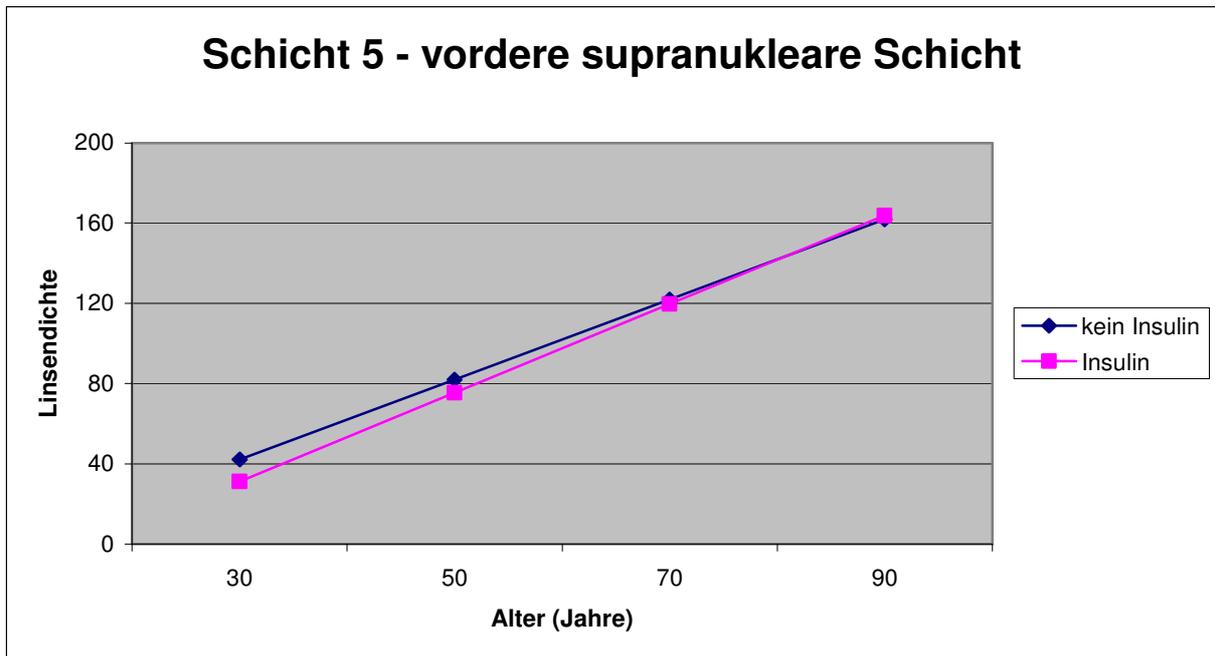


Abb. 42

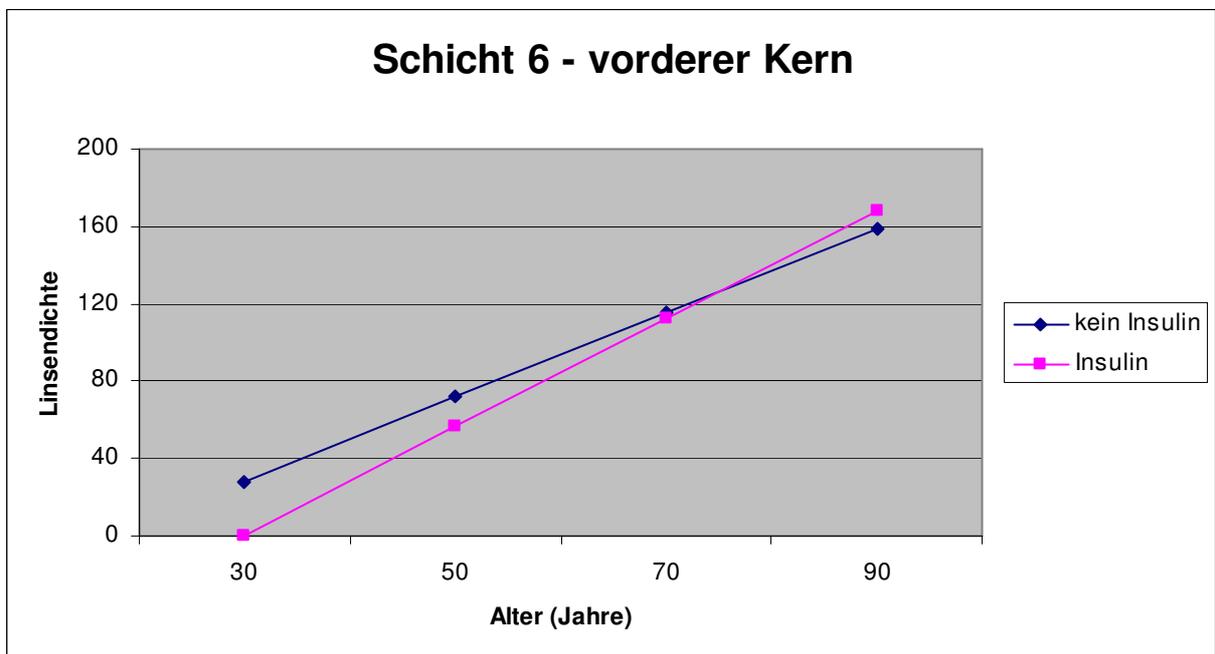


Abb. 43

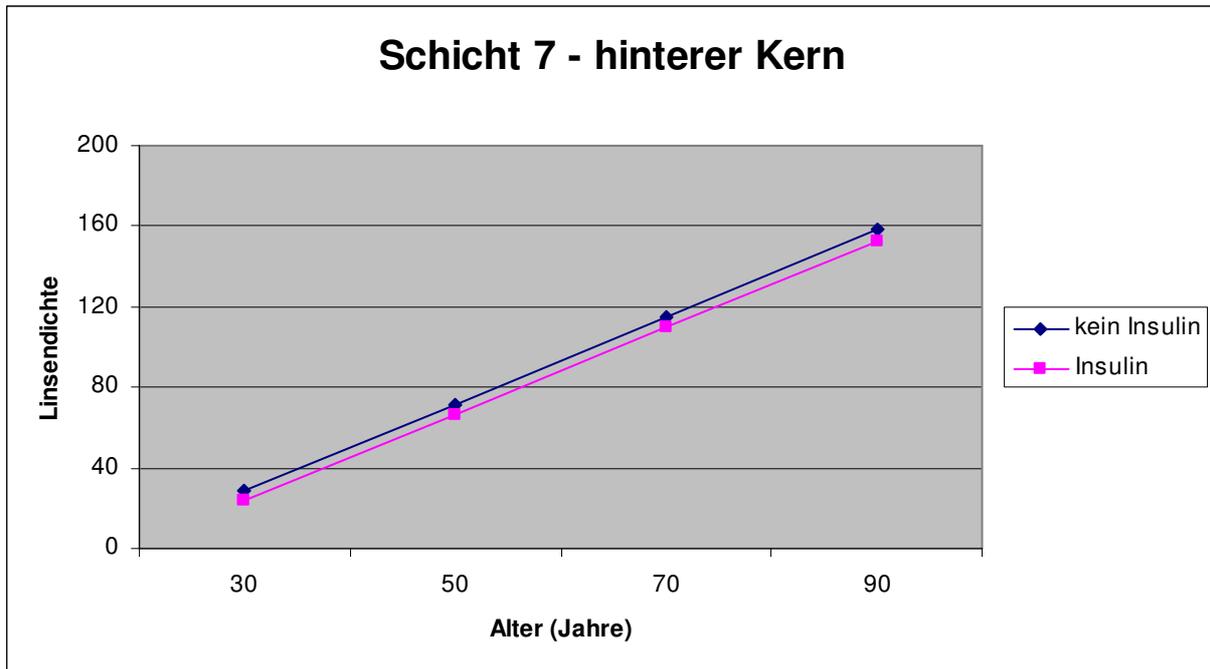


Abb.44

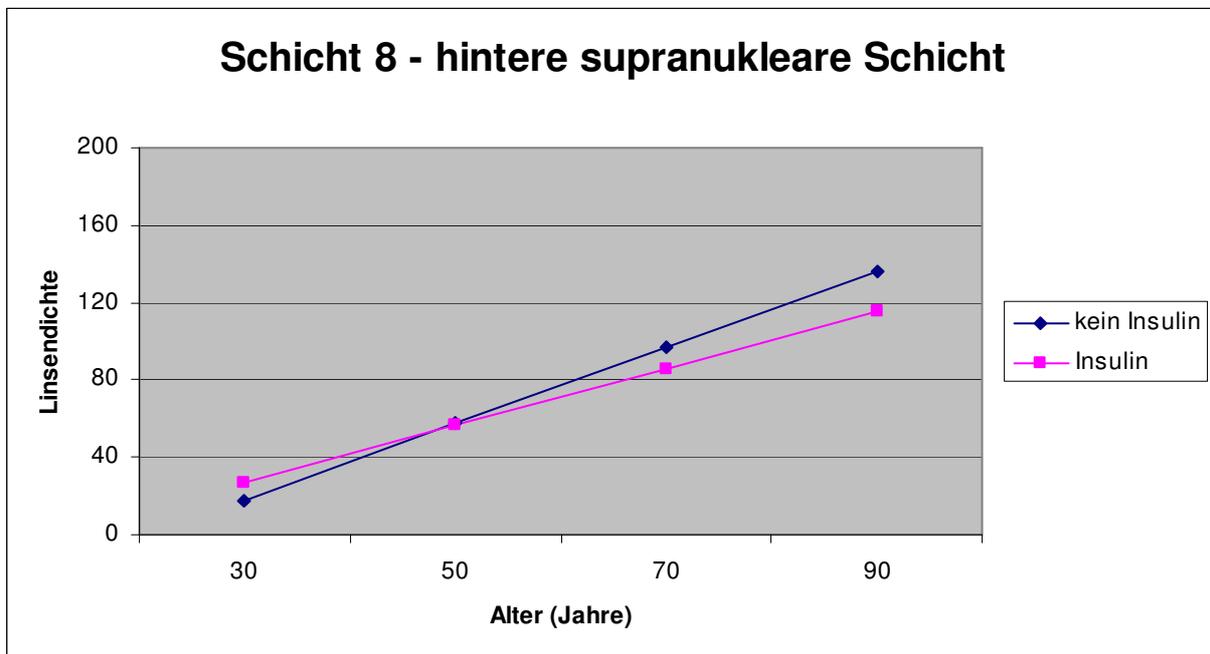


Abb. 45

**Abb. 38-45: Vergleich der Densitometriewerte der einzelnen Schichten der Probanden mit oraler antidiabetischer und Insulintherapie**

## 5.7 Vergleich der Desitometriewerte weiblicher und männlicher Patienten mit Diabetes mellitus

Die Diagramme zeigen Regressionsgeraden der beiden Gruppen mit Korrelationsprüfung. In allen Schichten zeigt sich eine Zunahme der Linsendichte mit zunehmendem Lebensalter. In den Schichten vordere Kapsel, subkapsuläre Region, oberflächliche vordere Rinde und vordere Rinde (Abb. 46-49) zeigt sich hier kein erkennbarer Unterschied in der Linsendichte und der Zunahme der Dichte mit dem Alter zwischen beiden Gruppen. In den Schichten vordere supranukleare Schicht, vorderer Kern, hinterer Kern und hintere supranukleare Schicht (Abb. 50-53) zeigen sich, bei den weiblichen Probanden deutlich niedrigere Werte für die Linsendichte bei im Altersverlauf als bei den männlichen Probanden bei vergleichbarer Steigung.

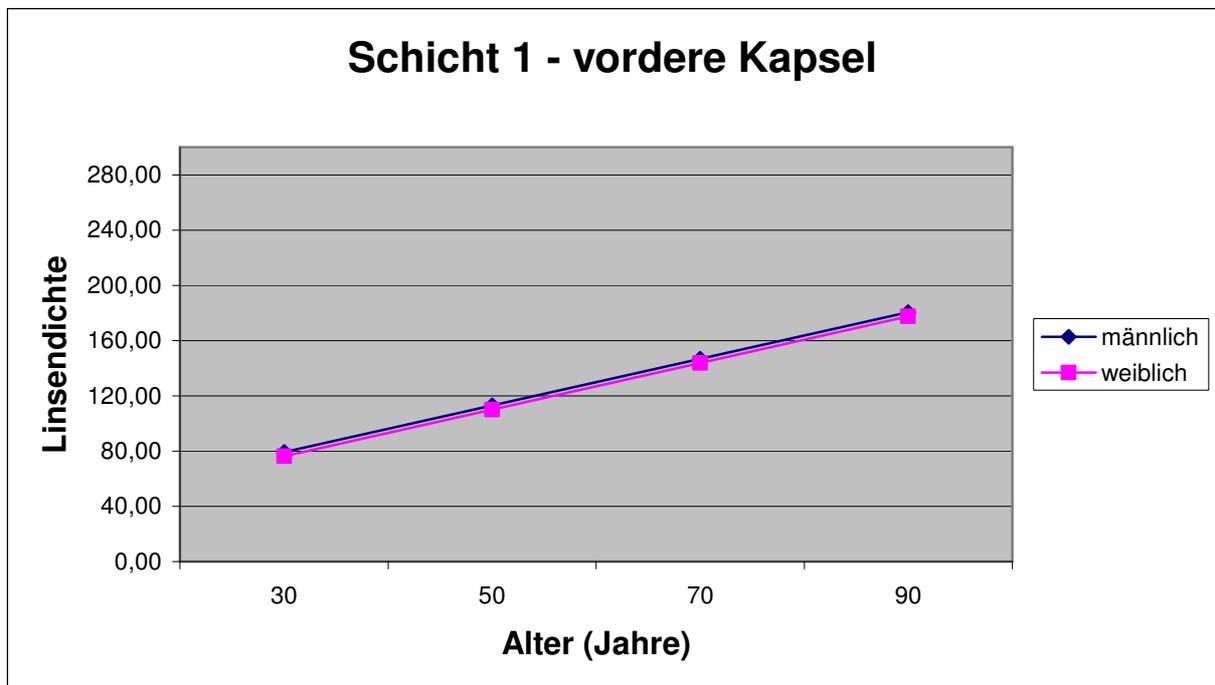


Abb. 46

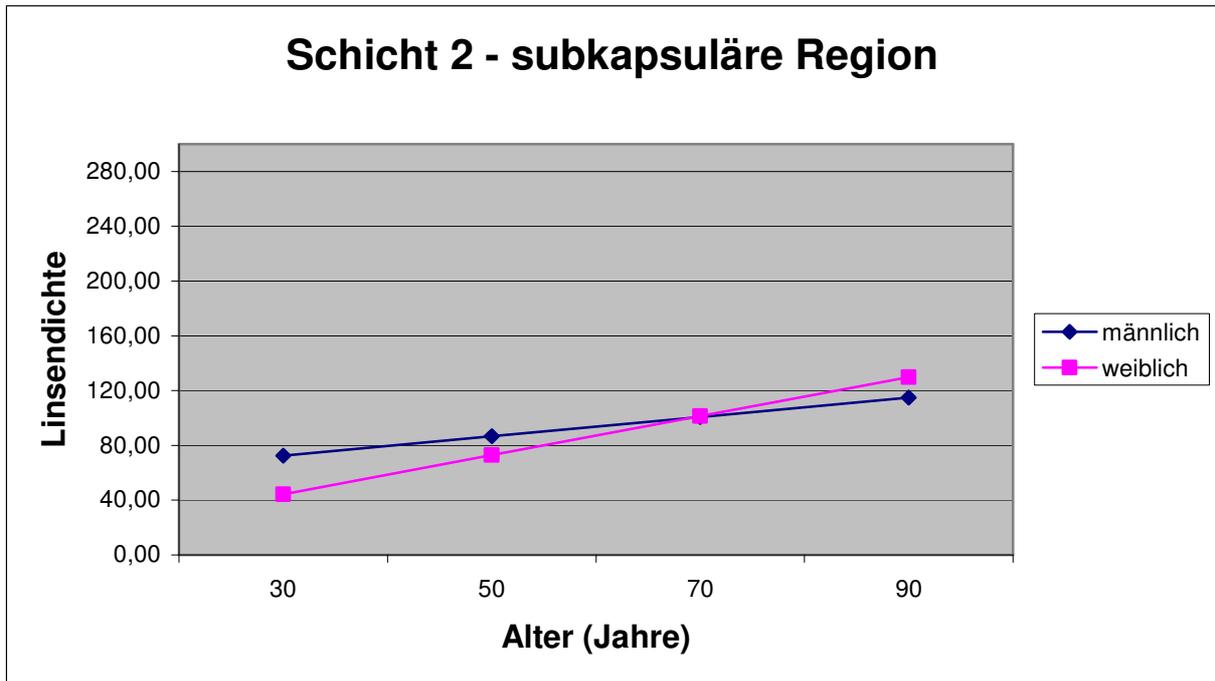


Abb. 47

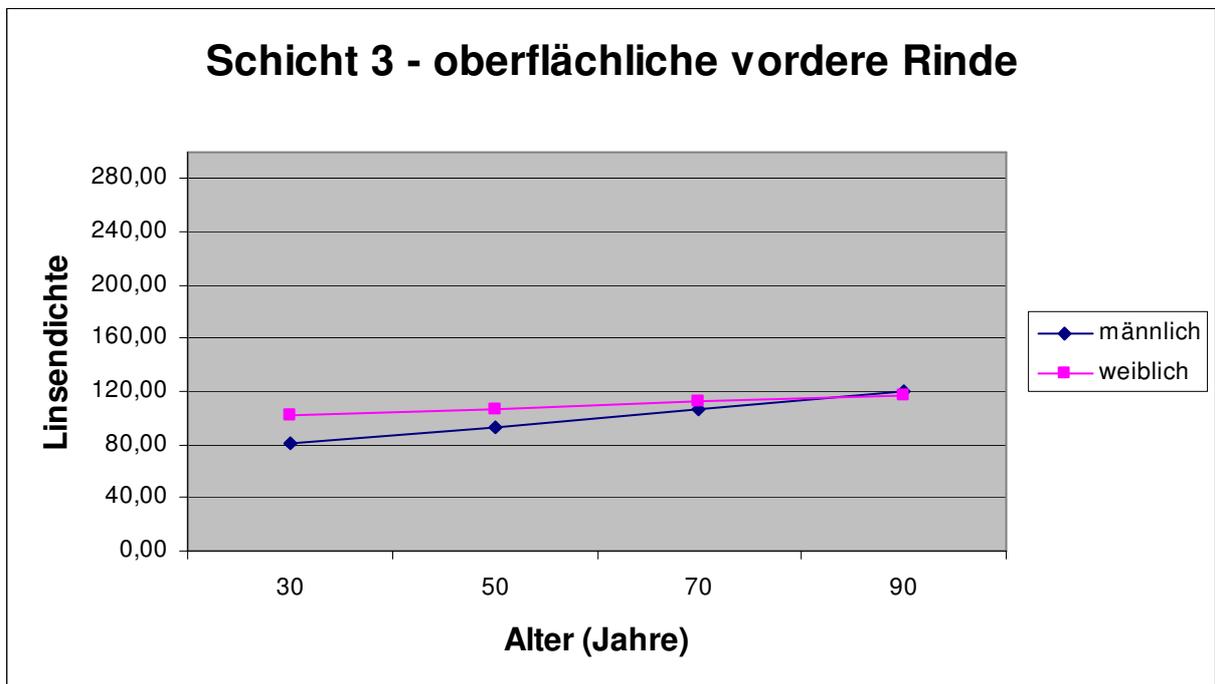


Abb. 48

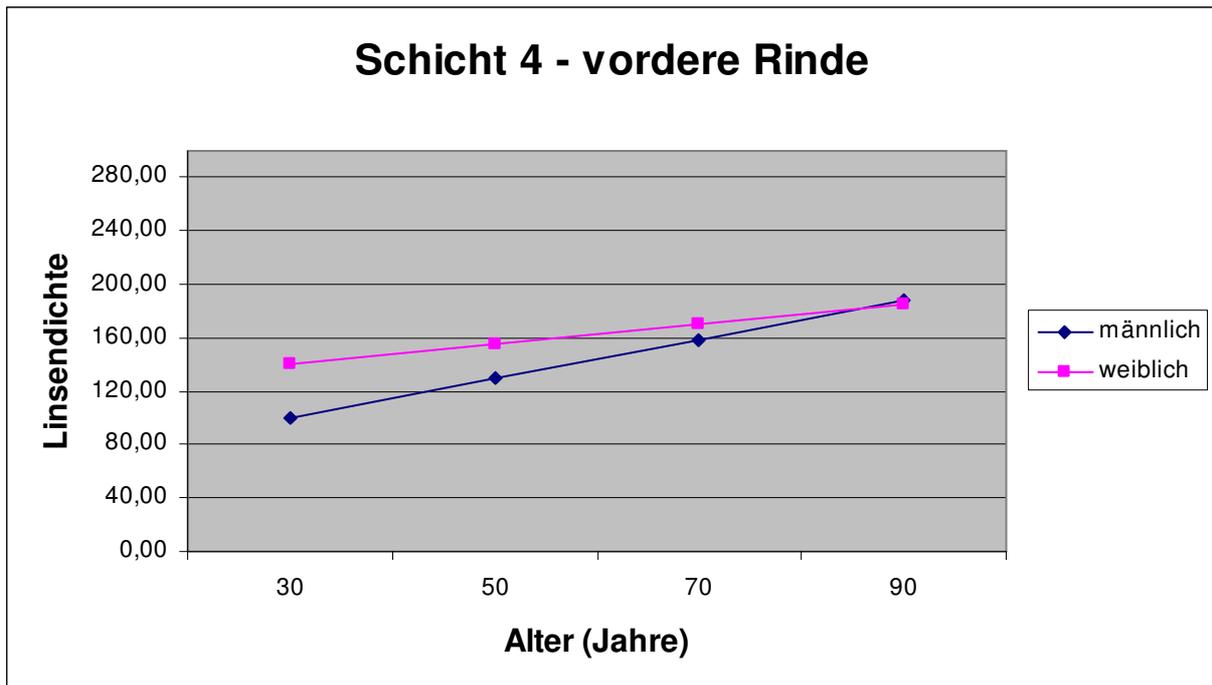


Abb. 49

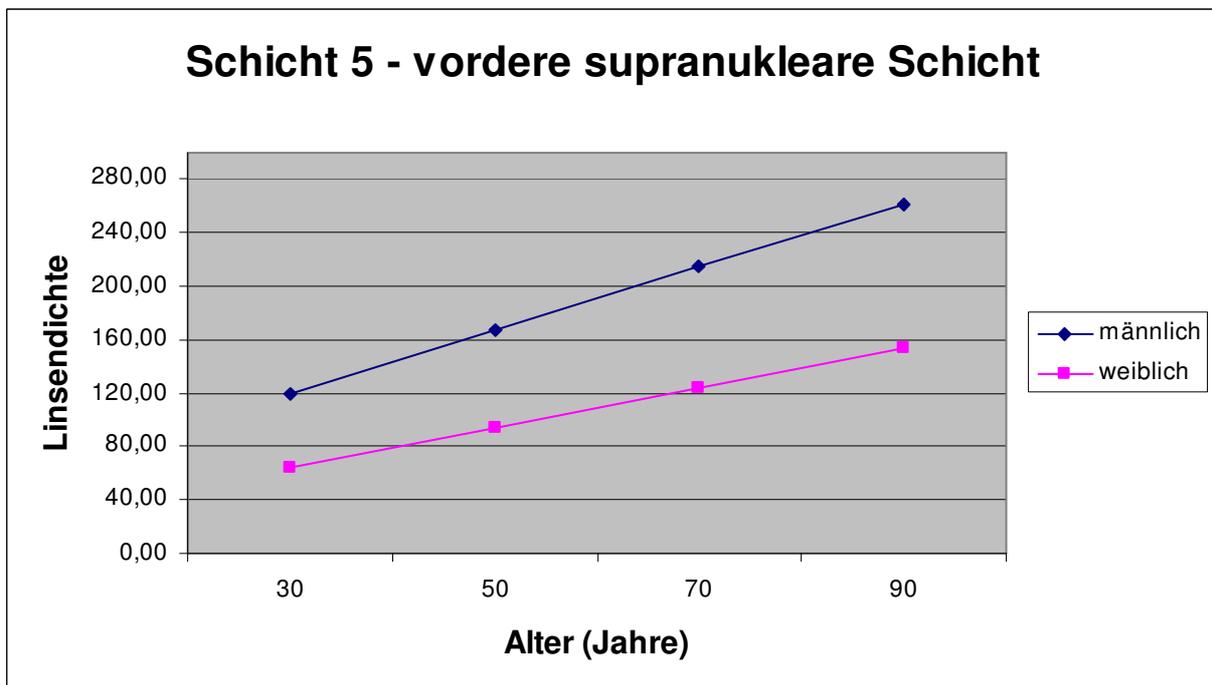


Abb. 50

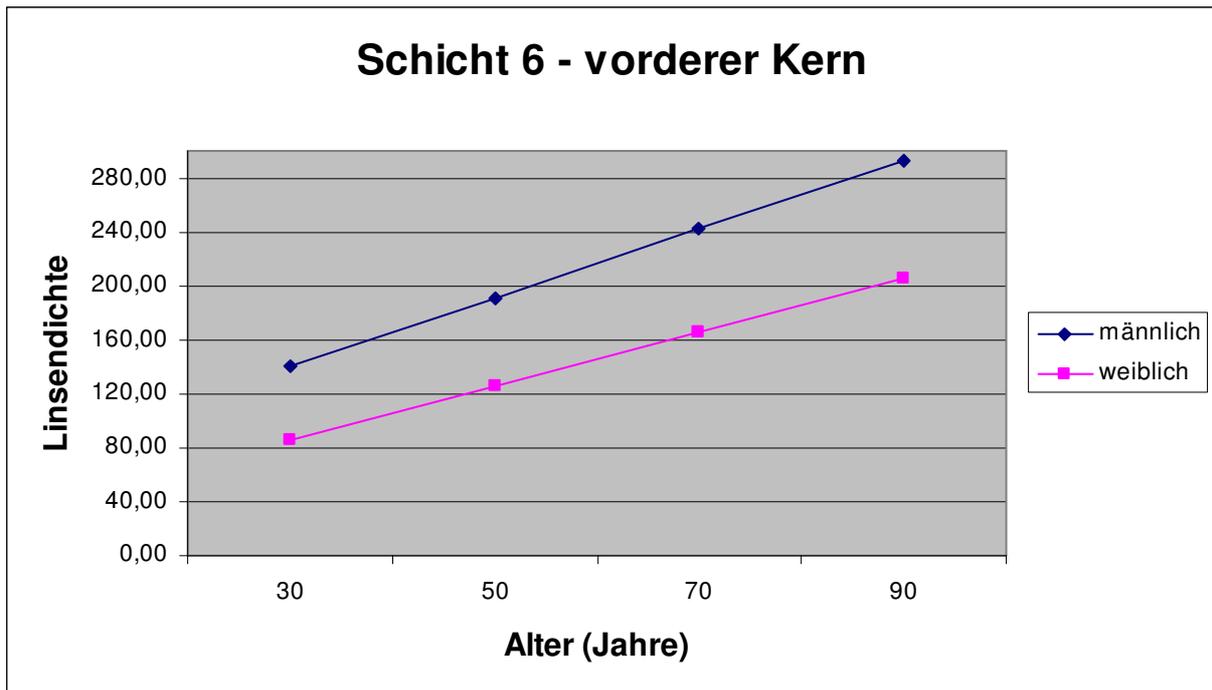


Abb. 51

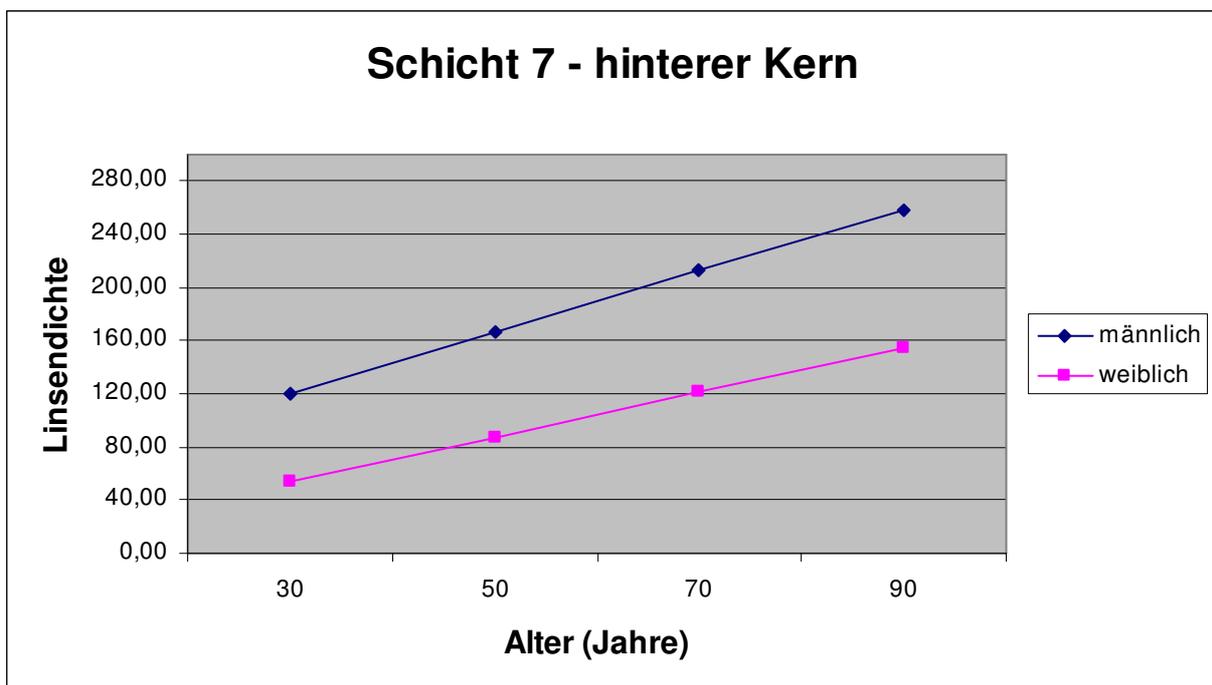


Abb. 52

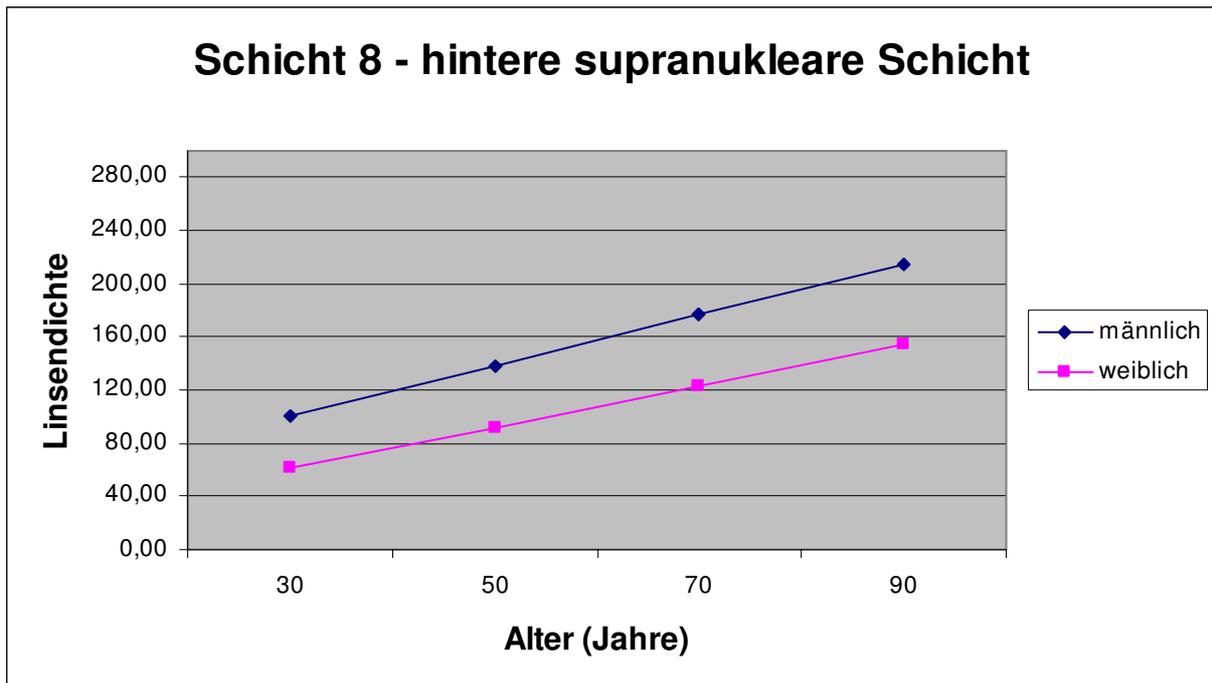


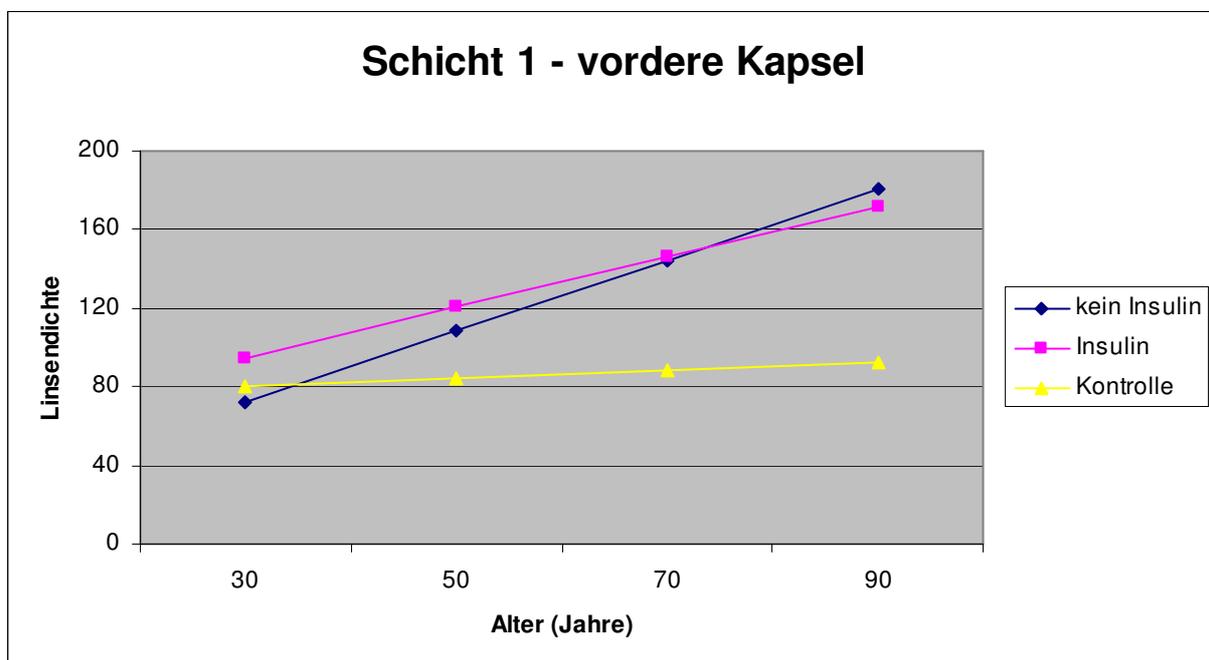
Abb. 53

**Abb. 46-53: Vergleich der Regressionsgeraden der Linsendichte männlicher und weiblicher Probanden der einzelnen Linsenschichten im Bezug auf das Alter**

## 5.8 Vergleich der Regressionsgeraden der untersuchten Diabetiker mit dem „Bonner Kollektiv“ (Normalpopulation)

Im Folgenden erfolgt der Vergleich der Regressionsgeraden der beiden Diabetes-Subgruppen mit denen der „Bonner Normal-Population“ (Kokkas, 1989). Diese umfasst die densitometrische Auswertung von Scheimpflug Photographien von 968 normalen Augen. Untersucht wurden 493 gesunde Probanden im Alter von 18-85 Jahren.

Im Vergleich zu der Bonner Normalpopulation sind die Steigungen und damit die Zunahme der Dichte mit dem Alter in allen Schichten bei den untersuchten Diabetikern höher (Abb. 54-61) Die insgesamt niedrigeren absoluten Werte sind durch die Verwendung unterschiedlicher Kamera-Modelle sowie unterschiedlicher Film-Chargen bedingt. Eine Vergleichbarkeit der Steigung ist trotzdem möglich. (Laser et al., 1990)



**Abb. 54**

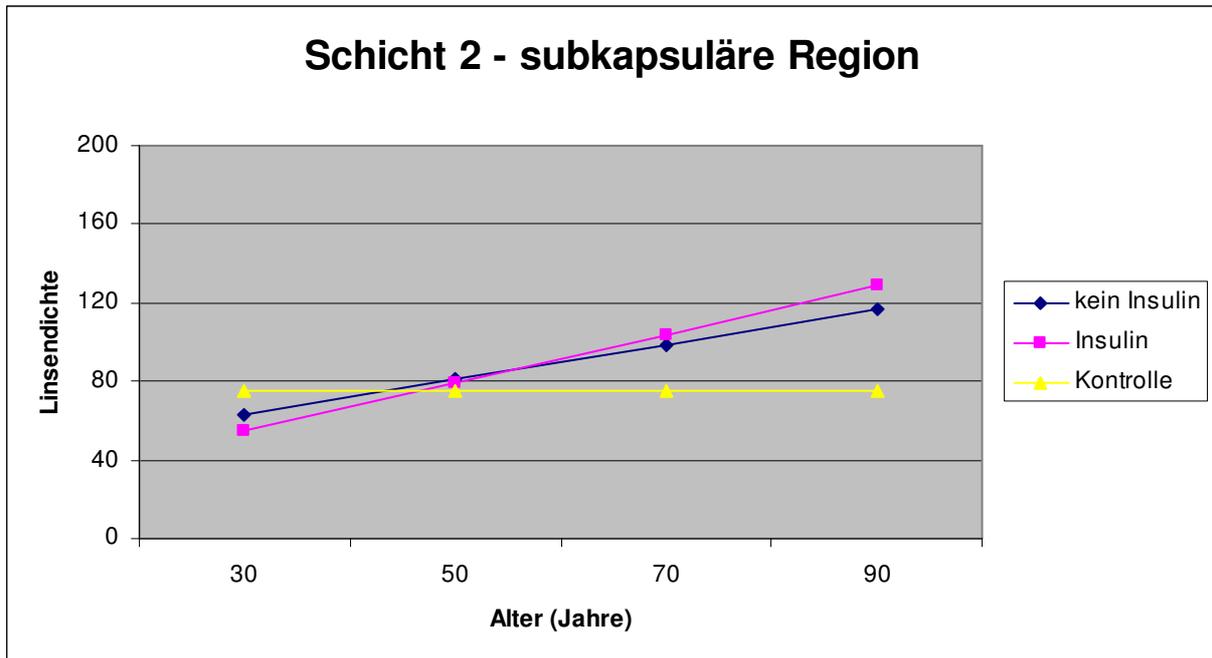


Abb. 55

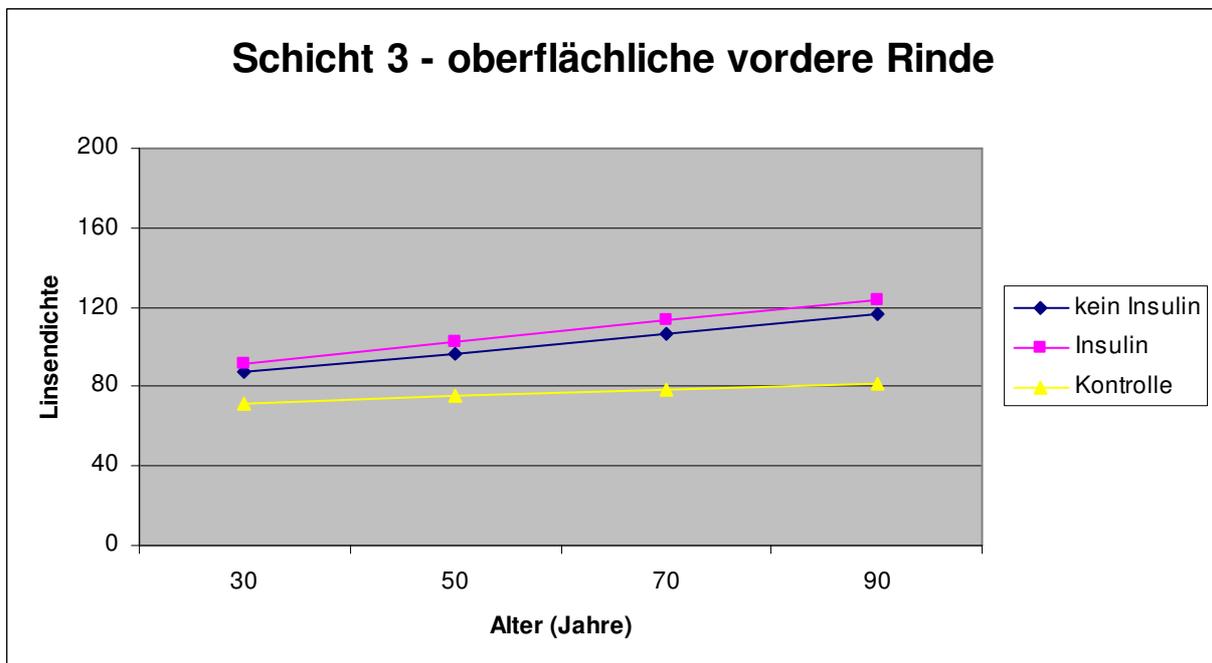


Abb. 56

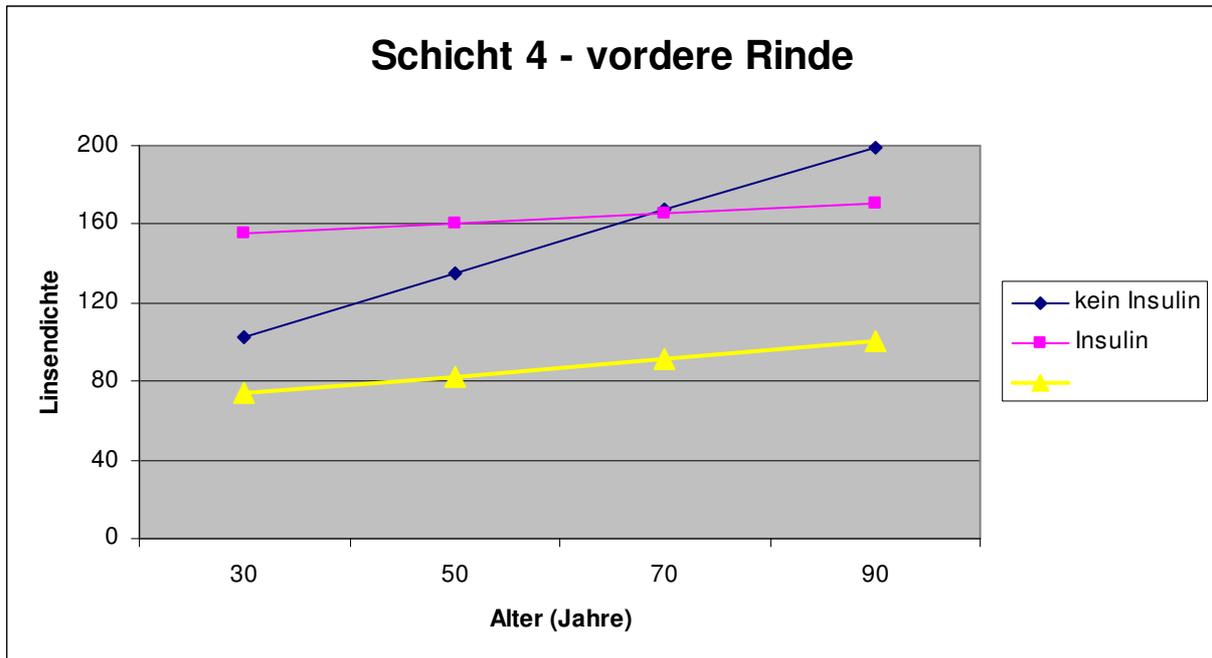


Abb. 57

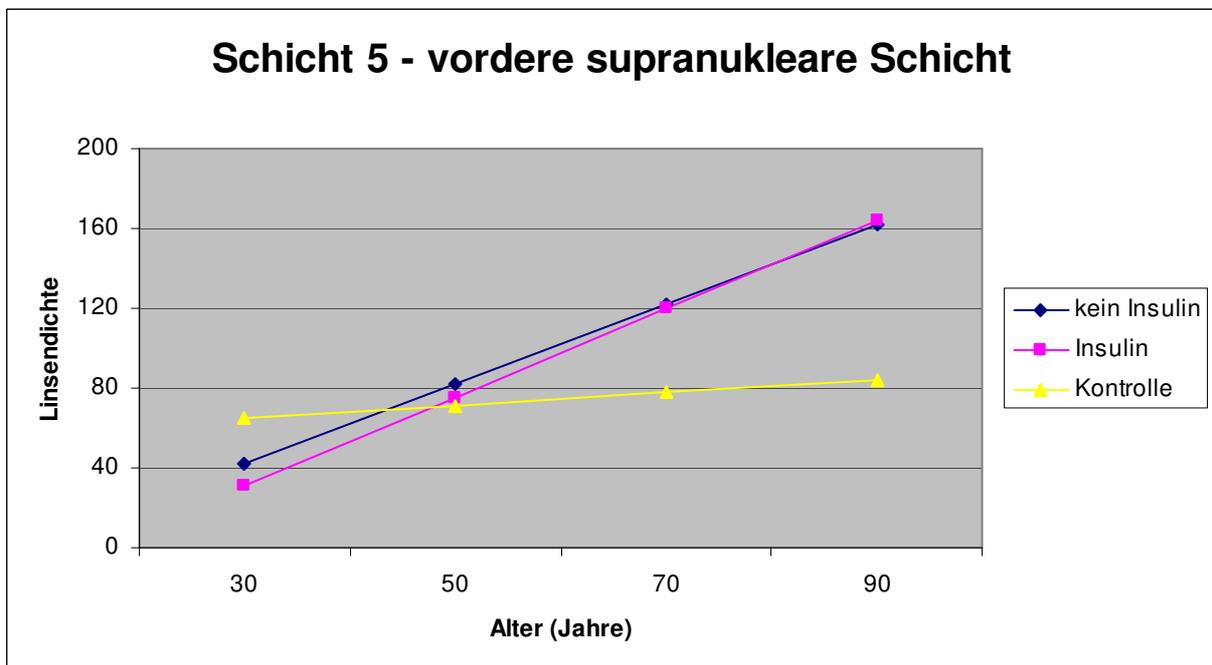


Abb. 58

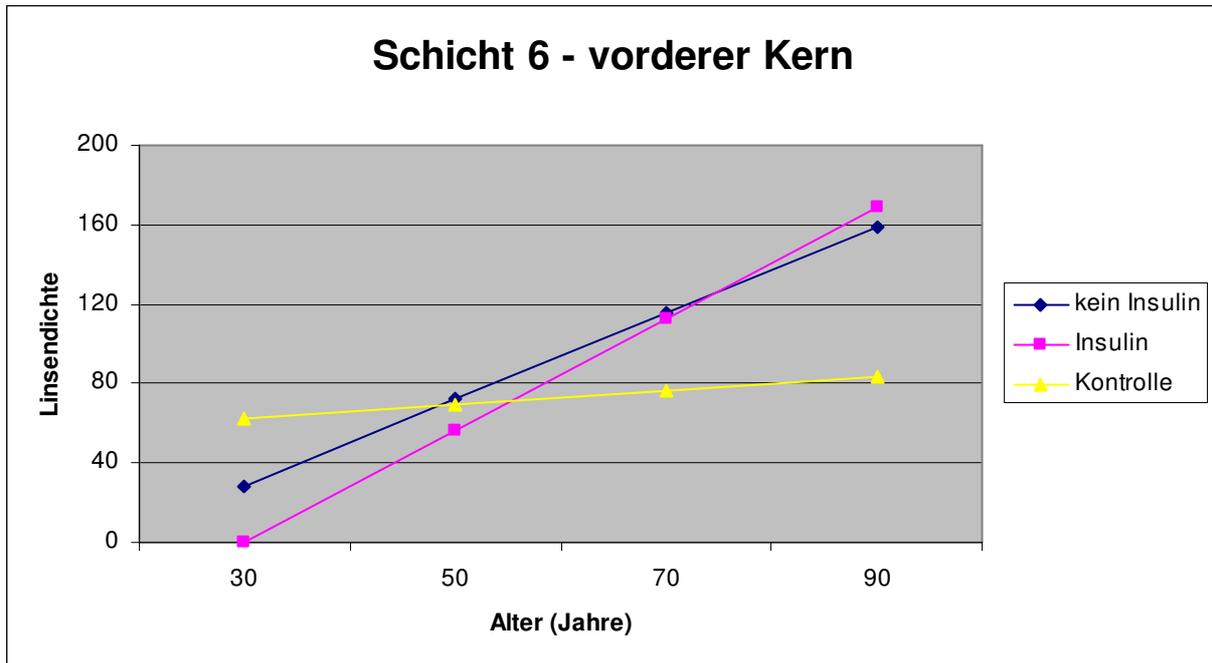


Abb. 59

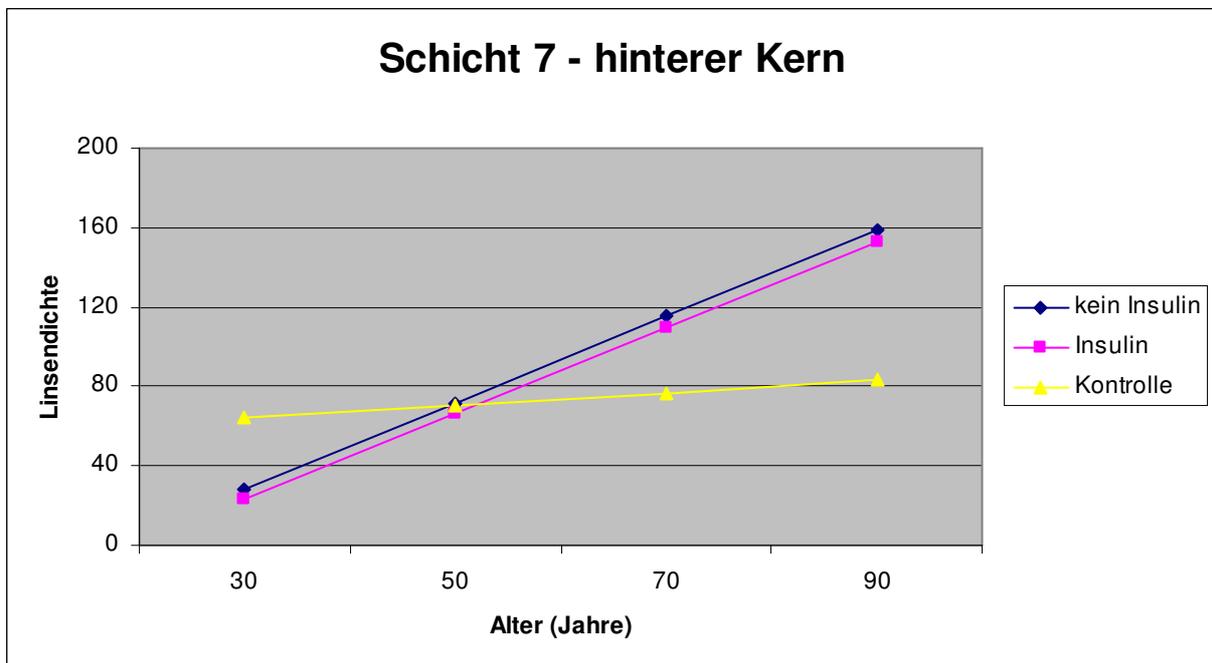


Abb. 60

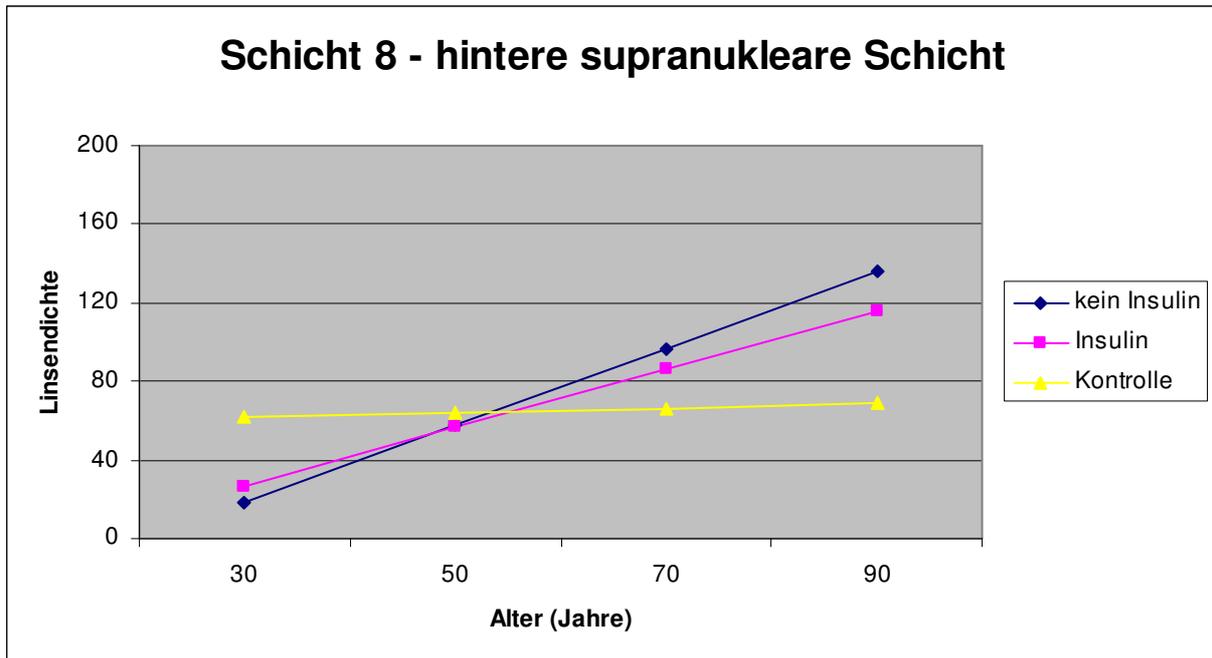


Abb. 61

**Abb. 54-61: Vergleich der Regressionsgeraden der Linsendichte beider Diabetes Subgruppen mit der Bonner Normalpopulation in den einzelnen Linsenschichten**

## 5. Diskussion

Die Katarakt ist eine häufige Komplikation bei Patienten mit Diabetes mellitus. Einen Anteil von 90 % nehmen hierbei die Patienten mit Typ II Diabetes ein. 2/3 der Diabetiker sind über 65 Jahre alt (Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2008). Durch die kontinuierliche Umverteilung der Alterspyramide, kommt es zu einer epidemieartigen Zunahme der an Diabetes mellitus Erkrankten. War bis vor einigen Jahrzehnten der Anteil der Patienten mit Diabetes mellitus 5%, so muss jetzt mit einem Anteil von 16% gerechnet werden (Rathmann et al., 2003). Nach Schätzungen der WHO wird sich dieser Anteil in den nächsten 3 Jahren um weitere 25% erhöhen. Dies hätte eine deutliche Zunahme der Kosten für die Gesundheitssysteme zur Folge. Somit nehmen Prävention und Früherkennung einen immer wichtigeren Stellenwert ein. Es wird geschätzt, dass die Verzögerung des Auftretens einer Katarakt um 10 Jahre, die Notwendigkeit einer Katarakt-Operation und die damit verbundenen Kosten auf die Hälfte reduzieren könnte (Brian und Taylor, 2001). Die Möglichkeiten der Kataraktprävention sind somit von großem volkswirtschaftlichem Interesse.

Ziel dieser Pilotstudie war es, die Unterschiede in der Entwicklung einer Katarakt in Abhängigkeit der antidiabetischen Therapie zu untersuchen. Die zentrale Fragestellung besteht hierbei darin, ob die Therapie mit Insulin im Vergleich zu anderen antidiabetischen Medikamenten die Kataraktgenese beeinflusst.

In dieser Studie wurde die Scheimpflug Photographie als Untersuchungsmethode angewendet, da diese Methodik die reproduzierbare und nicht invasive Untersuchung und Lokalisation einzelner Linsenschichten ermöglicht. Der gesamte Informationsgehalt der Scheimpflug Photos wird durch eine zweidimensionale Dichteanalyse ermittelt. Die densitometrische Vermessung kann aufgrund der tiefenscharfen, weitestgehend unverzerrten Abbildungen für alle Linsenschichten gleichermaßen erfolgen. Die Technik der Scheimpflug Photographie liefert die beste Bildauflösung im direkten Vergleich aller zurzeit verfügbaren bildgebenden Verfahren zur Darstellung des vorderen Augenabschnittes und ist somit die geeignete Technik zur Datenerhebung dieser Studie.

Mit Hilfe der Scheimpflug Photographie konnte in dieser Pilotstudie erstmalig gezeigt werden, dass es bei Patienten mit Diabetes mellitus unter Insulin-Therapie mit zunehmendem Alter zu einer geringeren Trübung der vorderen Rinde (Schicht 4) kommt, als bei Patienten mit oraler antidiabetischer Therapie. Zu diskutieren ist nun, ob Insulin bei Diabetikern einen protektiven Effekt auf die Linse ausübt und oralen antidiabetischen Medikamenten in der Prävention und dem Ausprägungsgrad der Katarakt überlegen ist.

Die densitometrische Auswertung der Schichten 1-3 und 5-8 zeigte hingegen keinen signifikanten Unterschied zwischen den verglichenen Subgruppen.

Bei der Auswertung der densitometrischen Daten ist zu berücksichtigen, dass es bezüglich der Linsendichte in den einzelnen Schichten zu einem Informationsverlust bei den weiter hinten liegenden Linsenbereichen kommen kann. Dies ist darauf zurückzuführen, dass das einfallende Blitzlicht während der Scheimpflug-Aufnahme zum Teil bereits in den vorderen Linsenbereichen absorbiert bzw. gestreut wird und folglich quantitativ abnimmt. Ausgeprägt ist dies besonders bei zunehmendem Trübungsgrad der vorderen Linsenschichten. Aufgrund dessen konnten in dieser Pilotstudie für die Schichten 9 und 10 nicht genügend auswertbare Daten erhoben werden, um eine Aussage zu Veränderungen in diesen Schichten treffen zu können.

Die Tatsache, dass die Linsendichte in der Gesamtpopulation der eingeschlossenen Diabetiker mit zunehmendem Alter ansteigt, entspricht dem altersabhängigen Fortschreiten von Linsentrübungen auch bei nicht diabetischen Patienten (Eckerskorn et al., 1989).

Die Regressionsgeraden der beiden Diabetes-Gruppen wurden im Weiteren mit den Geraden der „Bonner Population“ (Kokkas, 1989) verglichen. In dieser Population wurde ein Kollektiv von ophthalmologisch unauffälligen und Stoffwechselgesunden Probanden mittels Scheimpflugfotographie und anschließender Densitometrie untersucht. Beide Geraden zeigten eine mit dem Alter zunehmende Linsendichte in allen Schichten. Allerdings, im Vergleich zur herangezogenen Normalpopulation, konnte diese Studie zeigen, dass Diabetiker in allen Linsenschichten eine beschleunigte altersabhängige Trübung aufweisen. Die Tendenz zu vermehrter Kataraktentwicklung bei Diabetes mellitus ist wissenschaftlich etabliert und in vielen epidemiologischen

Studien nachgewiesen worden (Rink, 1987; Bron et al., 1993; Struck et al., 2001; Kim and Kim, 2006; Tan et al., 2008).

Ab der vorderen Rinde (Schicht 4) bis in tiefere Kernregionen (Schicht 5-8), konnte hier gezeigt werden, dass die alterabhängige Dichtezunahme bei Diabetikern mit oraler Therapie im Vergleich zur Normalgruppe besonders ausgeprägt ist. Bei den insulinpflichtigen Diabetikern zeigte sich diese vermehrte altersabhängige Dichtezunahme erst ab Schicht 5. Somit ermöglichen die Ergebnisse unserer Studie erstmalig den Vergleich von anatomisch lokalisierbaren Linsentrübungen in Abhängigkeit unterschiedlicher antidiabetischer Therapie.

Bezüglich der Ursächlichkeit der festgestellten Unterschiede zwischen Insulin und oraler antidiabetischer Therapie können verschiedene Thesen aufgestellt werden. In vorangegangenen Studien konnte bisher kein protektiver Effekt von Insulin auf die Kataraktentwicklung nachgewiesen werden. Lediglich Taylor et al. (1985) konnten zeigen, dass Insulin nach der Entwicklung einer akuten diabetischen Katarakt schneller zu einer Befundverbesserung führte als die Einnahme oraler Antidiabetika. In der Studie kam es unter Insulin schneller zur Normalisierung der Refraktionsänderung, welche durch die diabetisch entstandene Linsenquellung verursacht wurde.

Die von uns erhobenen Ergebnisse weisen darauf hin, dass Insulin einen protektiven Effekt hinsichtlich Linsentrübungen der vorderen Rinde haben könnte. Der zugrunde liegende Pathomechanismus bleibt allerdings unklar, und muss in zukünftigen Studien erforscht werden. Sollte sich ein protektiver Effekt von Insulin in fortführenden Arbeiten bestätigen, erböte sich ein neuartiger Präventionsansatz der diabetischen Kataraktentstehung. Dieser könnte dann neuartigen medikamentösen Therapien zugänglich gemacht werden.

Die biochemischen Zusammenhänge sind durch diese Untersuchungen zwar nicht eindeutig zu klären, doch sprechen sie dafür, dass der Transparenzunterschied im Bereich der vorderen Rinde in Zusammenhang mit der Bildung von AGE (advanced glycation end-products) steht. Eine mögliche Erklärung hierzu bietet Reimnitz (2008), die in ihrer Dissertation zeigen konnte, dass ein permanent erhöhtes Angebot an Glucose in der Linse zu einer deutlichen Zunahme der O-GlcNAc Addition an  $\beta$ -

Kristallinen führt, was wiederum zu einer Konformationsänderung der Proteine und damit zu einer erhöhten Lichtstreuung führt.

Wiemer et. al. zeigten 2008 in einer Studie das Typ I Diabetiker eine höhere Densität in den Schichten 2, 3 und 4 aufwiesen als Typ II Diabetiker. Sie sahen vor allem osmotisch wirksame Stoffwechselprodukte für ursächlich, da diese in den oberflächlichen Schichten wirksam sind. Mehrere Studien in der Vergangenheit zeigten, dass beim Typ I Diabetiker vermehrt Sorbitol in der Linse nachgewiesen werden kann (Bron et. al. 1993), was auf einen Zusammenhang mit der Aktivierung des Sorbitweges hinweist. Die Tatsache, dass sich nur Schicht 4 in ihrer Densität unterscheidet spricht dafür, dass die Ursache in der Bildung von AGE liegt und nicht in der von Sorbitol, da sonst auch Schicht 2 und 3 eine geringe Transparenzabnahme zeigen müssten.

Ein schädigender bzw. kataraktogener Effekt von oralen Antidiabetika, der die im Vergleich zu Insulin therapierten Diabetikern erhöhte Linsendichte in Schicht 4 erklären könnte, ist als äußerst unwahrscheinlich anzusehen. Im Gegenteil zeigte die Acarbose in tierexperimentellen Studien sogar einen protektiven Effekt auf die Entwicklung einer Katarakt (Madar et al., 1994)

Ob es Vorteile haben könnte Patienten mit Diabetes mellitus bezüglich typischer Sekundärerkrankungen wie z.B. der diabetischen Retinopathie frühzeitig mit Insulin zu therapieren war bereits Inhalt großer klinischer Studien. So zeigte die United Kingdom Prospective Diabetes Study, dass es keinen Zusammenhang zwischen der Therapiewahl (Insulin versus orale Therapie) des Diabetes Typ II und dem HbA1c- Wert und somit dem Risiko für Sekundärerkrankungen gibt (UKPDS Study, 1998), Bezüglich dem Hba1c Wert zeigten die Sulfonylharnstoffe, Insulin und Metformin ähnliche Ergebnisse. Insofern ist es unwahrscheinlich das die Veränderung der Linsendichte in Schicht 4 in der Gruppe der insulintherapierten Diabetiker, auf einen besser eingestellten HbA1c-Wert zurückzuführen ist. In zukünftigen Studien könnte die Lokalisation der Linsentrübungen bei Diabetikern mittels Linsendichtemessungen mit aktuellen Hba1c-Werten korreliert werden. In der vorliegenden Studie konnten nicht genügend Hba1c-Werte ermittelt werden, um eine Aussage über einen Zusammenhang der Medikation des HbA1c-Wertes und einem möglichen Zusammenhang einer

Linsentrübung treffen zu können. In einer Studie von Wiemer et. al. 2008 konnte kein Zusammenhang zwischen der Blutzuckereinstellung (z.B. HbA1c) und Veränderung in den verschiedenen Zonen der Linse bei Typ II Diabetikern gefunden werden. Auch zeigte sich kein Unterschied zwischen Struktur der Linse und der Ausprägung der diabetischen Retinopathie.

Eine alterskorrelierte Zunahme der Densität in allen Schichten zeigte sich auch beim Vergleich der männlichen und weiblichen Probanden. Die genaue Betrachtung der einzelnen Geraden der Geschlechter zeigten die von uns erhobenen Daten bei Frauen in den Schichten 5 bis 8 eine Tendenz zu niedrigeren Dichtewerten als bei Männern auf. Dieser Unterschied war aufgrund der kleinen Stichprobengröße allerdings nicht statistisch signifikant. Angesichts der aktuellen Studienlage ist dieser Hinweis kontrovers zu diskutieren. Andere größere Studien zeigen eine gegensätzliche Verteilung. In ihnen sind Frauen mit Diabetes mellitus häufiger als Männer von einer Katarakt betroffen. (Baum et al., 1989; Bleckmann et al., 1989; Bron et al., 1993).

Klinische Relevanz: Eine Korrelation zum Visus erfolgte nicht. Ein eindeutiger Zusammenhang der beschriebenen Trübungen der Linsenschichten im Bezug auf den Visus ist nicht beschrieben. Wohl ist in der Literatur bekannt, dass die Kontrastsensitivität bei einer ausgeprägten Trübung im Bereich der Rinde, vor allem im subkapsulären Bereich stärker herabgesetzt ist, als bei Trübungen in anderen Bereichen der Linse (Rouhiainen et al., 1996). Vor diesem Hintergrund erscheint die weitere Untersuchung möglicher insulinspezifischer Trübungsmuster der Linse als klinisch relevant.

Zusammenfassend konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass die antidiabetische Therapie mit Insulin in Bezug auf die Transparenzhaltung und somit auf das Voranschreiten einer Kataraktgenese der oralen medikamentösen Therapie überlegen sein könnte.

## 7. Ausblick

Die zunehmenden Alterung der Gesellschaft und damit dem Anstieg der Anzahl der Kataraktoperationen verdeutlicht die Notwendigkeit der Auseinandersetzung mit den Veränderungen und deren Risiken. So vervierfachte sich die Anzahl der in den USA durchgeführten Katarakt-Operationen in den letzten 2 Jahrzehnten (Brian und Taylor, 2001).

Ein bedeutender Risikofaktor für die Entstehung einer Katarakt ist der Diabetes mellitus. Diabetes zählt zu den großen Volkskrankheiten und beansprucht aufgrund seiner hohen Begleit- und Folgemorbidität zwischen 5 und 10 % aller Ausgaben in den Gesundheitssystemen der Industrieländer (Rubin et al., 1994). Als Risikofaktor für die frühzeitige Entstehung für eine senile Katarakt ist er dabei ein nicht zu vernachlässigender Faktor, da sich bisher nur präventive Maßnahmen durch Reduktion der Risikofaktoren in der Beeinflussung der Katarakt bewährt haben.

Informationen über die mögliche Verzögerung der Operationswürdigkeit der Katarakt sind insofern interessant, da die Verzögerung der Operation um 10 Jahre die Kosten für diese um bis zu 50% reduzieren könnte.

Um eine Aussage darüber treffen zu können, ob bezüglich einer Kataraktentwicklung Insulin als Therapie vorzuziehen ist, sollten in zukünftigen Studien die näheren Zusammenhänge zwischen Insulin, HbA1c und der Densität geprüft werden. Ebenfalls von Interesse wäre eine Korrelation der Densität der Linsenschichten und der jeweiligen Visusbeeinträchtigung und damit einhergehender Operationswürdigkeit.

## 8. Zusammenfassung

Die Katarakt ist weltweit die häufigste Erblindungsursache. Vor allem in den Industrieländern ist die Operation der Katarakt zwar zu einem Routineeingriff geworden, doch sind die Risiken und Komplikationen des Eingriffes nicht zu vernachlässigen. Vor allem unter sozialökonomischen Faktoren ist die Reduktion der Zahl der operationswürdigen Katarakt anzustreben.

Diabetes mellitus ist ein Hauptrisikofaktor in der Entstehung der Katarakt und somit ein wichtiger Faktor der Prävention der frühzeitigen Katarakt. Große Diabetes-Studien haben gezeigt, dass die Komplikationen des Diabetes durch eine optimale Blutzuckereinstellung unabhängig von der Art der medikamentösen Therapie reduziert werden können. In dieser Arbeit soll die Frage beantwortet werden, ob die Wahl der Medikamente einen Einfluss auf Trübungsformen der Linse hat.

Die eingeschlossenen Patienten wurden in die Subgruppen +Insulin und –Insulin eingeteilt. Die Untersuchung der Linsen von 25 Patienten mit Insulin und 28 Patienten mit oraler antidiabetischer Therapie erfolgte mittels Scheimpflug Photographie. Mittels Densitometrie wurde die Dichte der einzelnen Linsenschichten bestimmt. Aus den Densitometriewerten wurden Regressionsgeraden der Linsenschichten ermittelt. Als x-Achse diente hierbei das Patientenalter. Des Weiteren erfolgte der Vergleich der Regressionsgeraden der beiden Subgruppen +Insulin und –Insulin.

Mit steigendem Lebensalter zeigte sich eine Dichtezunahme in allen Linsenschichten. Bei den Patienten deren Blutzuckereinstellung mit Insulin erfolgte, waren Trübung im Bereich der hinteren Rinde weniger ausgeprägt als bei den Patienten mit oraler antidiabetischer Therapie. Eine Korrelation mit den HbA1c-Werten und somit der Qualität der Blutzuckereinstellung der Patienten erfolgte nicht. Große Diabetes Studien zeigen jedoch, dass es keine Korrelation zwischen der Wahl der Medikation und Langzeitblutzuckereinstellung gibt.

Um eine Aussage dazu treffen zu können, ob die Therapie mit Insulin der Therapie mit oralen Antidiabetika bezüglich der Katarakt vorzuziehen ist, sollte in folgenden Studien eine Korrelation mit HbA1c-Werten erfolgen. Auf Grund höherer Fallzahlen und Erfassung variabler Diabeteskomplikationen der UKPDS-Study sollte zum jetzigen Zeitpunkt der optimale HbA1c-Wert als primäres Ziel beibehalten werden.

## Summary

Cataract is the most common cause of blindness worldwide. Even though cataract surgery has become a routine intervention in industrialized countries, its risks and medical complications should not be disregarded. Additionally the growing need for surgical treatment puts an increasing socio-economic strain on national and international health care systems. Diabetes mellitus is considered a main risk factor for cataract and its therapeutic modulation could prevent cataract already at early stages. Large clinical trials have demonstrated that the complications of diabetes mellitus depend solely on the adjustment of blood sugar levels and are independent from the type of anti-diabetic treatment received.

This study investigated the effect of different treatments (insulin vs. oral anti-diabetics) on cataract development in diabetic patients. Lens opacification was quantified with Scheimpflug photography. Twenty-five patients with insulin treatment and twenty-eight patients with oral anti-diabetic treatment were analysed. In each lens eight different strata were compared by densitometry. Most of the strata showed no difference between both subgroups. A measurable difference was seen in the posterior cortex, where the patients treated with insulin showed less lenticular opacities in this region.

Cataract severity and HbA1c levels as a parameter of long time blood sugar adjustment was not correlated. The UKPDS Study demonstrated that there is no correlation between kind of anti-diabetic therapy and long-time blood sugar levels. However, regarding medical complications of diabetes mellitus a sufficient long-time adjustment of blood sugar-levels is the relevant preventive factor.

Thus, to elucidate whether insulin as an anti-diabetes therapy should be preferred to oral anti-diabetic treatment regarding cataract prevention, further studies should correlate HbA1c levels and lens density. For now, based on the UKPDS-study, the optimal HbA1c adjustment should be the primary aim to gain.

## 9. Literatur

**Asbell PA**, Dualan I, Mindel J, Brocks D, Ahmad M, Epstein S. Age-related cataract. *Lancet* 2005; 365: 599-609

**Banditelli S**, Boldrini E, Vilaro PG. A new approach against sugar cataract through aldose reductase inhibitors. *Exp Eye Res* 1999; 69: 533-538

**Baum U**, Blum M Strobel J. Vergleich der Vorderkammertiefe mittels Ultraschall und Scheimpflug-Fotographie. In: Dunker G (Hrsg.) 12. Kongress der DGH. Berlin-Heidelberg: Springer, 1998; 472-478

**Beyer-Mears A** Diecke FP, Mistry K. Effect of pyruvate on lens myo-inositol transport and polyol formation in diabetic cataract. *Pharmacology* 1998; 102: 3-14

**Bleckmann H**, Khodadadyan C, Schnoy N. Licht- und Elektronenmikroskopie der humanen anterioren Kataraktkapsel. *Fortschr Ophthalmol* 1989; 86: 556-560

**Bron AJ**, Sparrow J, Brown NAP, Harding JJ, Blakytyn R. The lens in diabetes. *Eye* 1993; 7: 260-275

**Buddeke E**. Grundriss der Biochemie. Berlin- New York: De Gruyter, 1985: 89-91

**Chylack LT Jr**, Cheng HM. Sugar metabolism in the crystalline lens. *Surv Ophthalmol* 1978; 23: 26-37

**Chylack LT**, Wolfe JK, Singer DM, Leske MC, Bullimore MA, Bailey IL, Friend J, McCarthy D, Wu SY. The lens opacities classification Systems III. *Arch Ophthalmology* 1993; 111: 831-836

**Chung SS**, Ho EC, Lam KS, Chung SK. Contribution of polyol pathway to diabetes-induced oxidative stress. *J Am Soc Nephrol*. 2003; 14: 233-236

**Cummings RG**, Mitchell P. Alcohol, smoking, and cataracts: the Blue Mountains Eye Study. *Archive of ophthalmology* 1997; 115, 1296-1303

**Danodona R**, Dandona L, Naduvilath TJ. Design of a population-based study of visual impairment in India: the Andra Pradesh Eye Disease Study. *Indian J Ophthalmol* 1997; 45: 251-257

**Das BN**, Thompson JR, Patel R. The prevalence of eye disease in Leicester: A comparison of adults of Asian and European descent. *J R Soc Med* 1994; 87: 219-222

**Dawczynski J**, Strobel J. The lens aging – neue Konzepte zum Alterungsprozess der Linse. *Ophthalmologe* 2006; 103: 759-764

**Dragomirescu V**, Hockwin O. Rotating slit image camera TOPCON SL 45. New developments for simultaneous image acquisition by photographic and CCD-assisted on-line documentation. *Ophthalmic Res.* 1996; Suppl 2:102-108

**Eckerskorn U**, Hockwin O, Ohrloff Ch, Laser H, Dragomirescu V, Leyendecker M, Chen T, Knowles W, Dobbs R. Klassifizierung von Linsentrübungen durch Bildanalyse von Scheimpflug-Photographien. *Spektrum Augenheilk* 1987; 297-301

**Eckerskorn U**, Kokkas K, Hockwin O, Laser H, Janke M. Physiologic changes of lens transparency during ageing: a Scheimpflug photography study. *Dev Ophthalmol* 1989; 17 : 72-74

**Ederer F**, Hiller R, Taylor HR. Senile lens changes and diabetes in two population studies. *Am J Ophthalmol* 1981; 91: 381-395

**François J**, Hollwich F. *Augenheilkunde in Klinik und Praxis. Band 2.* Stuttgart- New York: Thieme Verlag, 1981: 92-94

**Gaster B**, Hirsch B. The Effect of Improved Glycemic Control on Complications in Type 2 Diabetes. Arch Intern Med 1998; 158: 134-140

**Giles KM**, Harris JE. The accumulation of <sup>14</sup>C from uniformly labelled glucose by the normal and diabetic rabbit lens. Am J Ophthalmol 1959; 48: 508

**Giufre G**, Giammanco R, Di Pace F. Casteldaccia eye study: prevalence of cataract in the adult and elder population of a Mediterranean town. Int Ophthalmol 1995; 18: 363-371

**Glynn RJ** Christen WG, Manson JE. Body mass index. An independent predictor of cataract". Arch Ophthalmol 1995; 113: 1131-1137

**Grehn F**. Augenheilkunde. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2005: 7-9

**Hammond BR**, Nanez JE, Fair C. Iris color and age-related changes in lens optical density. Ophthalmic Physiol Opt 2000; 20: 381-386

**Hammond CJ**, Snieder H, Spector TD. Genetic and environmental factors in age-related nuclear cataract in monozygotic and dizygotic twins. N Engl J Med 2000; 342: 1786-1790

**Hammond CJ**, Duncan DD, Lange MD. Gene and environment in cortical cataracts: The twin eye study. Invest Ophthalmol Vis Sci 2000; 41: 2901(Abstract)

**Harding JJ**: Can cataract be prevented? Eye 1999; 13: 454-456

**Heiba IM**, Elston RC, Klein BE. Genetic etiology of nuclear cataract: evidence for a major gene. Am J Med Gen 1993; 47: 1208-1214

**Heiba IM**, Elston RC, Klein BE, Klein R. Evidence of a major gene for cortical cataract. Invest Ophthalmol Vis Sci 1995; 36: 227-235

**Hightower KR.** A review of the evidence that ultraviolet radiation is a risk factor in cataractogenesis. *Doc Ophthalmol* 1995; 88: 205-220

**Hiller R,** Podgor MJ, Sperduto RD. A longitudinal study of body mass index and lens opacities. *The Framingham Studies. Ophthalmology* 1998; 105: 1244-1250

**Hiller R,** Sperduto RD, Ederer F. Epidemiologic associations with cataract in the 1971-1972 National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Ophthalmol* 1983; 118: 239-248

**Hockwin O.** Die Scheimpflugphotographie der Linse. *Fortschr Ophthalmol* 1989; 86: 304-311

**Hockwin O.** Cataract classification. *Documenta Ophthalmologica* 1995; 88: 263-275

**Jobling AI,** Augusteyn RC. What causes steroid cataracts? A review of steroid-induced posterior subcapsular cataracts. *Clin Exp Ophthalmol* 2002; 85: 61-75

**Kador PF,** Lee JW, Fujisawa S, Blessing K, Lou MF. Relative importance of aldose reductase versus nonenzymatic glycosylation on sugar cataract formation in diabetic rats. *J Ocul Pharmacol Ther* 2000; 16: 149-160

**Kanski JJ,** Menon J. *Klinische Ophthalmologie.* München- Jena: Urban und Fischer Verlag, 2004: 163-191

**Kashiwagi A,** Asahina T, Nishio Y. Glycation, oxidative stress, and scavenger activity. Glucose metabolism and radical scavenger dysfunction in endothelial cells. *Diabetes* 1996; 45, Suppl 3: 84-86

**Kim SI,** Kim SJ. Prevalence and risk factors for cataracts in persons with type 2 diabetes mellitus. *Korean J Ophthalmol.* 2006; 20: 201-204.

**Klein BE**, Klein RE, Lee KE. Diabetes, cardiovascular disease, selected cardiovascular disease risk factors, and 5-year incidence of age related cataract and progression of lens opacities: The Beaver Dam Eye Study. *Am J Ophthalmol* 1998; 126: 782-790

**Klein BE**, Klein R, Ritter LL. Is there a evidence of an estrogen effect on age-related lens opacities? The Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 85-91

**Kokkas K**. Linsendensitometrie einer Normalpopulation als Kataraktklassifizierungskriterium in katarakt-epidemiologischen Fall-Kontroll-Studien. Bonn 1989; 61-77

**Kremer F**, Koch HR. Effect of X-Rays and Carotid Ligature on Lens Transparency and on Various Biochemical Parameters in Rat Lenses. *Interdiscipl. Topics Gerontol* 1978; 12: 119-126

**Küchle HJ**, Busse H. Taschenbuch der Augenheilkunde. 2. Auflage. Bern- Stuttgart-Wien: Verlag Hans Huber, 1978: 346-349

**Kuszak JR**, Zoltoski RK, Tiedemann CE. Development of lens sutures. *Int J Dev Biol.* 2004; 48: 889-902

**Lang GK**. Augenheilkunde. 2. korrigierte Auflage. Stuttgart- New York: Georg Thieme Verlag, 2000: 182-186

**Laser H**, Berndt W, Leyendecker M, Kojima M, Hockwin O, Cheyne. A Comparison between Topcon SL-45 and SL-45B with different correction methods for factors influencing Scheimpflug examination. *Ophthalmic Res.* 1990; 22 Suppl 1: 9-17

**Lee AY**, Chung SS. Contributions of polyol pathway to oxidative stress in diabetic cataract. *FASEB J* 1999; 13: 23-30

**Leske MC**, Wu SY, Hennis A. Diabetes, hypertension and central obesity as cataract risk factors in a black population. The Barbados Eye Study; *Ophthalmology* 1999; 106: 35-41

**Madar Z**, Hazan A, Pollack A. Beneficial effects of acarbose on daily plasma glucose profile and cataract development in sand rats. *Eye*, 1994; 8: 353-356

**Mc Carty CA**, Muskesh BN, Fu CL. The epidemiology of cataracts in Australia. *Am J Ophthalmol* 1999; 128: 446-465

**Miglior S**, Marighi PE, Musicco M. Risk factors for cortical, nuclear, posterior subcapsular and mixed cataracts: a case-control study. *Ophthalmic Epidemiol* 1994; 1: 93-105

**Naumann GOH**. Pathologie des Auges I. Berlin- Heidelberg- New York: Springer Verlag, 1997: 38-44

**Naumann GOH**. Pathologie des Auges II. Berlin- Heidelberg- New York: Springer Verlag, 1997: 845-954

**Ohrloff C**, Hockwin O, Müller-Breitenkamp U. Katarakt, Aspekte zur Physiologie, Pathologie und Epidemiologie. *Med Mo Pharm* 1993; 16: 162-171

**Ohrloff C**, Holstege A, Hockwin O. Enzymes involved in the glykogen metabolism of the lens in relation to age, topographic distribution, and association with water – soluble proteins. *Ophthal Res* 1976; 8: 227-232

**Olbert D**, Hockwin O, Baugärtner A. Langzeit-Verlaufsbeobachtungen an Linsen von Diabetikern mittels Linear-Densitometrie von Scheimpflug-Photographien. *Klin Mbl Augenheilk* 1985; 82: 374-376

**Olbert D**, Hockwin O, Baugärtner A. Langzeit-Verlaufsbeobachtungen an Linsen von Diabetikern mittels Linear-Densitometrie von Scheimpflug-Photographien. *Klin Mbl Augenheilk* 1986; 189: 363-366

**Phillips P.** Type 2 Diabetes – Failure, Blame and Guilt in the Adoption of Insulin Therapy. *Rev Diabetic Stud* 2005; 2: 35-39

**Qaseem A,** Vijan S, Snow V, Cross T, Weiss KB, Owens DK. Glycemic Control and Type 2 Diabetes Mellitus: The Optimal Hemoglobin A1c Targets. A Guidance Statement from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2007; 147: 417-422

**Rathmann W,** Haastert B, Icks A, Lowel H, Meisinger C, Holle R, Giani G. High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in Southern Germany; target populations for efficient screening. The Kora survey 2000. *Diabetologica* 2003; 46: 182-189

**Reddy VN.** Glutathion and its function in the lens. *Exp Eye Res* 1990; 50: 771-778

**Remnitz DP.** Biochemische Veränderungen an den Kristallinen der Schweinelinse: Zur Bedeutung der proteinspezifischen O-GlcNAc Bildung an Kristallinen bei erhöhter Glucoseexposition. Diss. Med. Fak. Universität Bonn 2008

**Renz-Polster H,** Braun J. *Basislehrbuch Innere Medizin.* München- Jena: Urban & Fischer Verlag, 2001: 770-775

**Resnikoff S,** Pascolini D, Etya'ale D. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ* 2004; 82: 844-851

**Rink H.** Cataractogenic risk factors. *Dev Ophthalmol.* 1987; 15: 66-76

**Rouhiainen P,** Rouhiainen H, Salonen JT. Contrast sensitivity in different types of early lens opacities. *Acta Ophthalmol Scand* 1996; 74: 379-383

**Rubin RJ,** Altmau WM, Mendelson DN. Health care expenditures for people with diabetes mellitus, 1992. *Endocrinol Metab* 1994; 78: 809A-809F

**Sadler TW.** Medizinische Embryologie. Stuttgart- New York: Springer Verlag, 1998: 368-375

**Schmidt W,** Schiebler TH. Anatomie. Berlin- Heidelberg- New York: Springer Verlag 1991: 716-717

**Shichi H.** Cataract formation and prevention. Expert Opin Investig Drugs. 2004; 13: 691-701

**Spector A,** Ma W, Wang RR. The aqueous humour is capable of generating and degenerating H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Invest Ophthalmol Vis Sci 1998; 39: 1188-1197

**Sperduto RD,** Hiller R. The prevalence of nuclear, cortical, and posterior subcapsular lens opacities in a general population sample. Ophthalmology 1984; 91: 815-818

**Stevens HG.** The contribution of glycation to cataract formation in diabetes. J Am Optom Assoc 1998; 69: 519-530

**Struck HG.** Clinical Aspects of Cataracts. Nova Acta Leopoldina NF 75 1997; 299: 9-17

**Struck HG,** Heider C, Lautenschläger C. Is diabetes in the elderly patient a risk factor for cataracts? Ophthalmologe. 2001; 98: 952-955

**Tan AG,** Mitchell P, Flood VM, Burlutsky G, Rochtchina E, Cumming RG, Wang JJ. Antioxidant nutrient intake and the long-term incidence of age-related cataract: the Blue Mountains Eye Study. Am J Clin Nutr. 2008; 87: 1899-1905

**Tan JS,** Wang JJ, Mitchell P. Influence of diabetes and cardiovascular disease on the long-term incidence of cataract: the Blue Mountains eye study. Ophthalmic Epidemiol. 2008; 15: 317-327

**Tan JS**, Wang JJ, Younan C, Cumming RG, Rochtchina E, Mitchell P. Smoking and the long-term incidence of cataract: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmic Epidemiol.* 2008; 15: 155-161

**Taylor F**. Drugs affecting the eye. *Aust Fam Physician.* 1985; 14: 744-745

**Truscott RW**, Age-related nuclear cataract-oxidation is the key. *Exp Eye Res* 2005; 80: 709-725

**Turner RC**, Cull CA, Frighi V, Holmann RR; Glycemic control with diet, sulfonylureas, metformin or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA* 1999; 281: 2005-2012

**UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group**. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. (UKPDS 33); *Lancet* 1998; 352: 837-853

**UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group**. A 6-Year, randomized, controlled trial comparing sulfonylurea, insulin and metformin therapy in patients with newly diagnosed typ 2 diabetes that could not be controlled with diet therapy. (UKPDS 24) *An intern Med* 1998; 128: 165-175

**van Heyningen R**. The sorbitol pathway in the lens. *Exp Eye Res* 1962; 1: 396-404

**Vinson JA**. Oxidative stress in cataracts. *Pathophysiology.* 2006 Aug; 13: 151-162

**Wegener A**, Laser H. Imaging of the spatial density distribution on the capsule of the lens with Scheimpflug photographie. *Ophthalmic Res.*1996; 28: 86-91

**Wegener A**, Laser H. Optische-Schnittbildvermessung des vorderen Augenabschnittes nach Scheimpflug: Möglichkeiten und Grenzen – eine Übersicht. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2001; 218: 67-77

**Wegener A**. In Densitometrie der Linse, Retroillumination, Scheimpflug-Systeme. In: Kroll P, Küchle M, Küchle HJ (Hrsg.). *Augenärztliche Untersuchungsmethoden*. Stuttgart- New York: Georg Thieme Verlag, 2008: 330-337

**West S**, Munoz B, Emmett EA, Taylor HR. Cigarette smoking and risk of nuclear cataracts. *Arch Ophthalmol*. 1989; 107: 1166-1169

**Wiemer NG**, Dubbelmann M, Hermans EA; Ringens PJ, Polak BC. Changes in the internal structure of the human crystalline lens with Diabetes type 1 and type 2. *Ophthalmology* 2008; 115: 2017-2023

**Worzala K**, Hiller R, Sperduto RD. Postmenopausal estrogen use, type of menopause, and lens opacities: the Framingham studies. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1448-1454

**Yanoff M**, Duker JS. *Ophthalmology*. St Louise: Mosby Verlag, 2004: 241-273

## 10. Danksagung

Mein größter Dank gilt Herr **PD Dr. A. Wegener** für die Überlassung des Themas und die geduldige und hochqualifizierte Betreuung. Er hat mir jederzeit für eine fachliche Diskussion und zielstrebige Hilfestellung zur Verfügung gestanden.

Danken möchte ich auch Frau **Heike Laser-Junga** die mich nachhaltig in die Untersuchungsmethoden eingeführt, einen wesentlichen Teil zur Auswertung beigetragen und mir jederzeit mit einem kompetenten Ratschlag weiter geholfen hat.

Des Weiteren möchte ich Frau **PD. Dr. med. U. Müller-Breitenkamp** und **Herr Dr. med. R. Müller-Breitenkamp**, sowie dem gesamten Praxisteam für die freundliche Unterstützung danken. In ihrer Praxis konnte ich die Probanden rekrutieren, die Scheimpflug Aufnahmen anfertigen und viel über den Umgang mit Patienten lernen.

Auch Dank gebührt Linda Meyer, die mich immer wieder motiviert hat und stets mit einem kollegialen Rat zur Seite stand.

Ein ganz herzlicher Dank gilt meiner Familie, die mich stets mit viel Unterstützung, Liebe und Geduld begleitet hat und durch die meine Begeisterung für die Ophthalmologie ihren Anfang nahm.

Und natürlich auch Nico Hepping, der mir zur Seite stand und auf dessen Liebe und Unterstützung ich mich immer verlassen konnte.