Aus der Abteilung für Augenheilkunde der Schlosspark-Klinik Berlin

DISSERTATION

Die Hornhautendothelzelldichte in Abhängigkeit vom Schweregrad der Pseudoexfoliation

zur Erlangung des akademischen Grades Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Mechthild Wünscher

aus Potsdam

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. C. Erb 2. Prof. Dr. med. U. Pleyer 3. Prof. Dr. med. C. Mardin

Datum der Promotion: 20.11.2009

1	Einleitung	6
1.1	Das Pseudoexfoliationssyndrom	6
1.1.1	Definition	6
1.1.2	Pathogenese	6
1.1.3	Okuläre klinische Befunde	8
1.1.3.1	Linse	8
1.1.3.2	Asymmetrie des Erscheinungsbildes	9
1.1.3.3	Iris und Pupille	9
1.1.3.4	Die PEX-induzierte Keratopathie	10
1.1.3.5	Zonulaapparat und Ziliarkörper	10
1.1.4	Okuläre Assoziationen	11
1.1.4.1	Glaukome bei PEX	11
1.1.4.2	Katarakt	12
1.1.4.3	Hintere Synechien und Dysfunktion der Blut-	
	Kammerwasser-Schranke	12
1.1.4.4	Ischämien	13
1.1.4.5	Keratokonjunktivitis sicca	13
1.2	Bau der Hornhaut	14
1.3	Funktion des Hornhautendothels	14
1.4	Der physiologische Endothelzellverlust	18
1.5	Erkrankungen des Hornhautendothels	18
1.6	Die Hornhautendothelzelldichte (ECD)	20
1.6.1	ECD bei Glaukom	21
1.6.2	ECD bei Kontaktlinsenabusus	21
1.6.3	ECD bei Diabetes mellitus	21
1.6.4	ECD bei PEX	22
2	Fragestellung	23
3	Probanden und Methode	24
3.1	Evaluation der Probanden	24
3.2	PEX-Einteilung	24
3.3	Gruppeneinteilung	26
3.4	Ausschlusskriterien, Aufklärung und Einverständnis	26
3.5	Anamnesebogen	27
3.6	Versuchsablauf	30
3.6.1	Das non-contact Spiegelmikroskop SeaEagle Endothel	30
3.6.1.1	Durchführung der Endothelzellmessung	31
3.6.2	Basisuntersuchungen	33
3.7	Auswertung der Daten	34
4	Ergebnisse	36
4.1	Anamnese	36

Alter und Geschlecht der Probanden	36
Ausschlusskriterien	38
Anamnesebogen	39
Vaskuläre Risikofaktoren	39
Antiglaukomatöse Tropftherapie	41
Basisuntersuchungen: Visus, Augendruck und Cup-/Disc-	
Ratio	42
Hornhautendothelzelldichte	45
ECD aller Gruppen im Vergleich	45
ECD und Glaukom	57
ECD und Alter	60
ECD in Abhängigkeit von der Messregion	61
Diskussion	62
Diskussion der epidemiologischen Daten	62
Einfluss des Alters	62
Geschlecht	62
Diskussion der Ausschlusskriterien	63
Glaukom	63
Hornhauterkrankungen	65
Untersuchungsbeschränkungen	66
Zuordnungsprobleme	66
Einteilung der Gruppen	66
Diskussion der Anamnesedaten	68
PEX und vaskuläre Risikofaktoren	68
PEX und Störungen der Mikrozirkulation (kalte Hände)	70
Hornhautendothelzelldichte	71
ECD bei der allgemeinen Population	71
ECD bei topischer antiglaukomatöser Therapie	71
ECD in Abhängigkeit von der Messregion	72
ECD und Alter	73
ECD und ethnische Zugehörigkeit	73
ECD: Vergleich aller Gruppen	73
ECD und Pseudoexfoliationssyndrom	77
Faktoren, die das Hornhautendothel schädigen	77
Besonderheiten bei PEX	78
Oxidativer Stress	78
Hypoxie des Kammerwassers	79
Die PEX-Keratopathie	80
Zusammenfassung	82
Literaturverzeichnis	85
	Alter und Geschlecht der Probanden Ausschlusskriterien Anamnesebogen Vaskuläre Risikofaktoren Antiglaukomatöse Tropftherapie Basisuntersuchungen: Visus, Augendruck und Cup-/Disc-Ratio Hornhautendothelzelldichte ECD aller Gruppen im Vergleich ECD und Glaukom ECD und Alter ECD und Alter ECD und Alter ECD in Abhängigkeit von der Messregion Diskussion Diskussion der epidemiologischen Daten Einfluss des Alters Geschlecht Diskussion der Ausschlusskriterien Glaukom Hornhauterkrankungen Untersuchungsbeschränkungen Zuordnungsprobleme Einteilung der Gruppen Diskussion der Anamnesedaten PEX und vaskuläre Risikofaktoren PEX und vaskuläre Risikofaktoren PEX und Störungen der Mikrozirkulation (kalte Hände) Hornhautendothelzelldichte ECD bei der allgemeinen Population ECD in Abhängigkeit von der Messregion ECD und Alter ECD und Alter ECD und ethnische Zugehörigkeit ECD: Vergleich aller Gruppen </td

Abkürzungsverzeichnis	101
Danksagung	103
Lebenslauf	104
Erklärung nach § 5 der Promotionsordnung	105
	Abkürzungsverzeichnis Danksagung Lebenslauf Erklärung nach § 5 der Promotionsordnung

1 Einleitung

1.1 Das Pseudoexfoliationssyndrom

1.1.1 Definition

Das Pseudoexfoliationssyndrom (PEX) ist eine altersassoziierte, generalisierte, wahrscheinlich vererbbare Störung der extrazellulären Matrixsynthese, die durch eine exzessive Ablagerung von abnormalem fibrillärem Material in verschiedenen intraund extraokulären Geweben charakterisiert ist [RITCH R, SCHLÖTZER-SCHREHARDT U 2001]. Das Syndrom wird in der Regel bei routinemäßiger Pupillenerweiterung durch die spaltlampenmikroskopische Untersuchung des Augenarztes diagnostiziert. Es finden sich dann die typischen Ablagerungen von so genanntem pseudoexfoliativen Material auf der Linsenvorderfläche. Diese Ablagerungen wurden erstmals 1917 von Lindberg beschrieben, der mit Hilfe der gerade neu entwickelten Spaltlampentechnik die Präsenz von blaugrauen Flecken am Pupillenrand der Iris bei 50% seiner Glaukompatienten fand [RITCH R, SCHLÖTZER-SCHREHARDT U 2001]. Vogt ging damals davon aus, dass sie ursprünglich von der Linsenkapsel stammen und nannte sie deshalb "Abschilferungen von der Linsenvorderkapsel" [VOGT A 1926].

Bis zu 30% der über Sechzigjährigen sind in Abhängigkeit von der geographischen Region weltweit vom PEX-Syndrom betroffen [RINGVOLD A ET AL. 1991, RITCH R, SCHLÖTZER-SCHREHARDT U 2001]. In Deutschland trifft das auf 10-15% der älteren Bevölkerung zu [SCHLÖTZER-SCHREHARDT U ET AL. 2002]. Neue Erkenntnisse über das PEX-Syndrom sowie dessen Assoziation mit Glaukomen und Komplikationen bei chirurgischen Eingriffen an Katarakten haben die Aufmerksamkeit auf die Diagnostik und Erforschung des Syndroms gelenkt.

1.1.2 Pathogenese

Typischerweise lagert sich das so genannte PEX-Material in charakteristischen Fibril-

len ab, die eine mikrofibrilläre Substruktur besitzen. Diese enthält hauptsächlich elastische Faserkomponenten (Elastin, Tropoelastin, Amyloid P, Vitronektin) und vor allem Komponenten elastischer Mikrofibrillen (wie Fibrillin-1, MAGP-1, LTBP-1/2). Die aktive pathologische Fibrillogenese findet multifokal in verschiedenen Zelltypen (wie z. B. in fast allen Geweben des vorderen Augenabschnitts, vaskuläre Endothelzellen, glatte Muskelzellen und Fibrozyten) statt und zerstört dabei die normale Matrix (insbesondere die Basalmembran) der Zellen. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer Degeneration und zu einem Untergang der involvierten Zellen. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist die Pathogenese noch nicht vollständig geklärt. Neuere Forschungen [SCHLÖTZER-SCHREHARDT U ET AL. 2002] legen nahe, dass es sich hierbei um eine besondere Form der Elastose handelt, bei der elastische Mikrofibrillen im Überschuss produziert werden. Zurzeit wird davon ausgegangen, dass es stressinduziert (zellulär und oxidativ), vermittelt durch Ausschüttung von Wachstumsfaktoren wie zum Beispiel TGF-β1, innerhalb der Zelle zu einer elastischen Mikrofibrillopathie kommt. Durch eine proteolytische Dysbalance zwischen MMP's (Matrix-Metalloproteinasen) und TIMPs (tissue inhibitor of matrix metalloproteinase) und eine gestörte Aggregation bzw. Vernetzung werden die übermäßig produzierten pathologischen Mikrofibrillen in der Zellmatrix akkumuliert und führen durch eine gestörte Zell-Matrix-Interaktion zur Zerstörung der involvierten Zellen [ZENKEL M ET AL. 2005].



Abb. 1.1: Pathogenetisches Konzept des PEX–Syndroms

(Abdruck aus: Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GO. Ocular and systemic pseudoexfoliation syndrome. Am J Ophthalmol 2006;141:921-937, Copyright 2006, mit Genehmigung von Elsevier)

1.1.3 Okuläre klinische Befunde

Kennzeichnend für das PEX-Syndrom und diagnoserelevant ist die Produktion von pathologischem fibrillären extrazellulärem Material in den Geweben des vorderen Augenabschnitts. Nachweislich findet diese Produktion im Linsenepithel und nichtpigmentierten ziliaren Epithel, in den Endothelien der Hornhaut, des Trabekelwerks, der Gefäße und in nahezu allen Zellen der Iris statt [NAUMANN GO ET AL. 1998].

1.1.3.1 Linse

Weißliche Ablagerungen auf der Linsenvorderfläche sind die markantesten und verlässlichsten Befunde in der Diagnostik des PEX-Syndroms. Das klassische Muster besteht aus drei abgegrenzten Zonen, die meist erst bei vollständiger Pupillenerweiterung sichtbar werden. Mittig findet sich eine relativ homogene zentrale Scheibe, deren Durchmesser mit dem der Pupille korreliert. Zu der granulären, häufig verdeckten Zone in der Peripherie ist sie durch eine klare Zone abgetrennt [RITCH R, SCHLÖT-ZER-SCHREHARDT U 2001].



Abb.1.2: Klassisches Muster der PEX-Abschilferungen auf der Linsenvorderfläche (eigene Aufnahme)

In Abhängigkeit von der Schichtdicke der präkapsulären Ablagerungen entsteht die intermediäre klare Zone durch das Reiben der Iris auf der Linsenoberfläche während des Pupillenspiels. Es bilden sich zunächst kleine Spalten, welche zu immer größeren klaren Defekten werden und schließlich zu einer klaren Zone konfluieren [RITCH R, SCHLÖTZER-SCHREHARDT U 2001]. Aufgrund der zeitlichen Abfolge der verschiednen Erscheinungsmuster der Linsenabschilferungen kann man das PEX-Syndrom in verschiedene Ausprägungsgrade einteilen [SHUBA L ET AL. 2007, RITCH R ET AL. 2007].

1.1.3.2 Asymmetrie des Erscheinungsbildes

Aus bisher unbekannten Gründen sind bei PEX-Probanden die typischen Abschilferungen von pseudoexfoliativem Material meist asymmetrisch ausgeprägt. Oft bleibt das klinische Erscheinungsbild für immer oder zumindest jahrelang einseitig, bevor gegebenenfalls auch am anderen Auge das PEX-Syndrom sichtbar wird [RITCH R ET AL. 2003]. Ultrastrukturelle Studien an PEX-Augen und so genannten nicht betroffenen Partneraugen zeigen jedoch, dass die typischen PEX-Akkumulationen unabhängig vom äußeren Erscheinungsbild bilateral in den Geweben des vorderen Augenabschnitts zu finden sind [HAMMER T ET AL. 2001].

1.1.3.3 Iris und Pupille

Irisveränderungen sind ein frühes Zeichen des PEX-Syndroms und fallen im Allgemeinen durch eine schwer erweiterbare Pupille auf. Diese starre Iris ist einerseits bedingt durch Einlagerung von PEX-Fibrillen in das Stroma und entlang des Muskelgewebes, und andererseits durch degenerative Veränderungen des Stromas und des Spincter- und Dilatator-Muskels [ASANO N ET AL. 1995]. Charakteristischerweise ist auch das posteriore Irispigmentepithel deutlich degenerativ verändert. Membranrupturen und eine daraus resultierende Freisetzung von Melaningranula resultieren in einer typischen Pupillarsaumatrophie (Motten-Fraß) begleitet von einer charakteristischen Melanin-Dispersion bei medikamentöser Mydriasis. Bei den Irisstromagefäßen kommt es durch die Einlagerung von PEX-Material zur Degeneration und Obliteration, daraus resultiert eine Mangelversorgung der Iris und dadurch ein nachweislich geringerer Sauerstoffpartialdruck [HELBIG H ET AL. 1994]. Kennzeichnend hierfür sind spontane intrastromale Hämorrhagien ohne Vorliegen einer Rubeosis, die sicherlich häufiger als beschrieben vorkommen, da sie in dunkler Regenbogenhaut übersehen werden können [NAUMANN GO ET AL. 1998].

1.1.3.4 Die PEX-induzierte Keratopathie

Bei fortgeschrittenem PEX-Syndrom kann man fokale flockenartige Präzipitate an der Hornhautrückfläche finden. Diese bestehen aus PEX-Fibrillen, welche von den Endothelzellen der Hornhaut produziert werden. Ultrastrukturelle Untersuchungen haben ergeben, dass die Hornhaut zusätzlich fokale Degeneration, Phagozytose von Melaningranula und eine verdickte Descemet-Membran aufweist, bedingt durch die abnorme Produktion von extrazellulärer Matrix [NAUMANN GO, SCHLÖTZER-SCHREHARDT U 2000]. Manchmal können diese Befunde durch ein korneales Ödem maskiert werden, denn die Dysfunktion der Endothelzellen kann schon bei geringen Druckerhöhungen (z. B. bei Mydriasis, Zustand nach Operation) zur Hornhautdekompensation führen. Nicht selten resultiert eine Persistenz des Ödems in der Indikation zur perforierenden Keratoplastik [SCHLÖTZER-SCHREHARDT U, NAUMANN GO 2006].



Abb. 1.3: Schematische Darstellung von normaler Kornea, Fuchs-Endotheldystrophie und PEX-Keratopathie

(Abdruck aus: Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GO. Ocular and systemic pseudoexfoliation syndrome. Am J Ophthalmol 2006;141:921-937, Copyright 2006, mit Genehmigung von Elsevier)

1.1.3.5 Zonulaapparat und Ziliarkörper

Die vordere und hintere Linsenkapsel ist bei PEX-Augen an Elastizität und Dicke mit Augen ohne PEX vergleichbar. Im Gegensatz dazu ist die prääquatoriale Kapsel im Bereich der Proliferationszone des Linsenepithels und der Verankerungszone der Zonulafasern durch die PEX-Fibrillen verändert. Anscheinend bündelweise von benachbarten Linsenepithelzellen produziert, durchbrechen sie die Linsenkapsel und verdrängen somit die Zonulafasern aus ihrer dortigen Verankerung. Gleichermaßen verursachen die PEX-Fibrillen eine Instabilität der Zonulafasern an ihrer Basis am nichtpigmentierten Ziliarepithel [SCHLÖTZER-SCHREHARDT U, NAUMANN GO 1994]. Diese Veränderungen erklären die typischerweise bei PEX-Augen häufiger auftretenden Komplikationen bei Kataraktoperation durch Lentodonesis. Durch den instabilen Zonulaapparat kann auch das häufigere Vorkommen eines Pupillarblocks durch die nach vorn verlagerte Linse erklärt werden.

1.1.4 Okuläre Assoziationen

1.1.4.1 Glaukome bei PEX

Spätestens seit 1926 ist die häufige Assoziation von Pseudoexfoliationssyndrom und einem sekundären chronischen Offenwinkelglaukom (PEX-Glaukom) bekannt [Vogt A 1926]. Etwa 40-60% der PEX-Augen entwickeln dieses Sekundärglaukom, welches weltweit ungefähr 25% aller Glaukome ausmacht. Es gilt zurzeit als die häufigste morphologisch identifizierbare Glaukomursache [RITCH R 1996]. Das sekundäre PEX-Glaukom hat im Allgemeinen eine schlechte Prognose, weil es typischerweise mit hohen mittleren Druckwerten, größeren Tagesschwankungen und höheren Druckspitzen einhergeht [KONSTAS AG ET AL. 1997]. Aber es können auch andere Glaukomformen mit dem PEX-Syndrom assoziiert sein. Weniger häufig kann es zu einem akuten Offenwinkelglaukom kommen, ausgelöst z. B. durch eine medikamentöse Mydriasis, die zu einer wolkenartigen Freisetzung von Melaningranula und PEX-Flocken führt. In der Regel ist zwei Stunden nach Mydriasis das Maximum der Melanindispersion und Druckerhöhung erreicht, und es normalisiert sich der Zustand nach 12-24 Stunden wieder [RITCH R, SCHLÖTZER-SCHREHARDT U 2001].

Lim und Mitarbeiter beschrieben den seltenen Fall einer Spontanluxation der Linse in den Glaskörperraum, der ebenso wie z. B. Linsenfragmente bei komplizierter Kataraktchirurgie die Entwicklung eines phakolytischen Offenwinkelglaukoms begünstigen können [LIM MC ET AL. 2001].

Nach Ritch beträgt die Häufigkeit eines sekundären Winkelblockglaukoms bei PEX-Probanden bis zu 25% [RITCH R 1994]. PEX-Augen weisen häufiger eingeengte Kammerwinkel und kleinere Vorderkammervolumina auf [GHARAGOZLOO NZ ET AL. 1992], die dann bei minimaler Subluxation der Linse zu einem Winkelblockglaukom durch Pupillarblock führen können. Als prädisponierende Faktoren wirken hierbei die bereits erwähnte Instabilität des Zonulaapparates, eine eingeschränkte Pupillenmotilität, verstärkte Irisrigidität, die erhöhte Viskosität des Kammerwassers und die Bildung iridokapsulärer Synechien. Erwähnt werden soll auch die häufige Assoziation des PEX-Syndroms mit retinalen Gefäßverschlüssen, infolgedessen es zu einem sekundären Winkelblockglaukom durch Rubeosis iridis kommen kann [CURSIEFEN C 1997].

1.1.4.2 Katarakt

Aus bisher ungeklärten Gründen ist das PEX-Syndrom mit einer vermehrten Kataraktinzidenz assoziiert [MONTANES MJ ET AL. 1989, THOMAS R ET AL. 2005]. Vor allem ist es die nukleäre Katarakt, die bevorzugt bei PEX-Augen auftritt und der häufigste Grund ist für eine ophthalmochirurgische Intervention bei Pseudoexfoliation [CONWAY RM ET AL. 2004, THOMAS R ET AL. 2005]. In einer türkischen Studie an 1356 Personen betrug der Anteil der Katarakte in der PEX-Gruppe 88% und entsprechend konnte bei 17,7% der Kataraktprobanden ein PEX-Syndrom festgestellt werden [YALAZ M ET AL. 1992]. Möglicherweise wird die Kataraktentwicklung durch okuläre Ischämie, Kammerwasserhypoxie, erhöhte Konzentration von Wachstumsfaktoren oder reduzierten UV-Schutz durch niedrige Ascorbinsäurespiegel im Kammerwasser bei PEX-Augen begünstigt [SCHLÖTZER-SCHREHARDT U, NAUMANN GO 2006].

1.1.4.3 Hintere Synechien und Dysfunktion der Blut-Kammerwasser-Schranke

PEX-Syndrom-Augen neigen zur Ausbildung von Verwachsungen zwischen der Irisrückfläche und der Linsenvorderfläche, bevorzugt nach vorangegangenen Traumata verursacht z. B. durch Kataraktoperationen oder Miotikatherapien [MARDIN CY ET AL. 2001]. Verantwortlich für diese so genannten hinteren Synechien sind die adhäsiven PEX-Ablagerungen auf den entsprechenden Geweben und die erhöhte Proteinkonzentration im Kammerwasser aufgrund der Dysfunktion der Blut-Kammerwasser-Schranke. Letztere ist eine Konsequenz der bereits beschriebenen Iris-Vaskulopathie, die mit einer Pseudouveitis mit erhöhtem Tyndall-Effekt einher geht [KÜCHLE M ET AL. 1995].

1.1.4.4 Ischämien

Elektronenmikroskopische Untersuchungen der Irisgefäße von PEX-Augen haben gezeigt, dass die Gefäße von der Adventitia ausgehend degenerierte Zellen mit PEX-Material aufweisen, die mit einer Einengung und daraus resultierenden Kammerwasserhypoxie einhergehen [HELBIG H ET AL. 1994]. Möglicherweise führt auch die nachgewiesene erhöhte Konzentration des starken Vasokonstriktors Endothelin-1 im Kammerwasser von PEX-Augen zu einer dauerhaften Verengung der Gefäße und der daraus resultierenden Neigung zu Gefäßverschlüssen [KOLIAKOS GG ET AL. 2004]. Ein Zusammenhang zwischen dem gehäuften Auftreten von retinalen Gefäßverschlüssen und dem Pseudoexfoliationssydrom wird schon seit längerem beschrieben [CURSIEFEN C ET AL. 1997]. Neuere histopathologische Studien zeigen, dass PEX-Ablagerungen signifikant häufiger in Augen zu finden sind, die wegen eines Zentralvenenverschlusses (ZVV) entnommen wurden (12 von 120 Augen), im Vergleich zu Augen, die wegen eines Melanoms enukleiert wurden (2 von 107). Es fand sich bei einer kleinen Zahl von sieben untersuchten Augen kein Hinweis auf eine PEX-bedingte Vaskulopathie, so dass die Autoren für das erhöhte Risiko eines ZVV bei Pseudoexfoliation das PEX-induzierte Glaukom verantwortlich machen [CURSIEFEN C ET AL. 2001]. Während das chronische Glaukom an sich einen Risikofaktor für einen retinalen Gefäßverschluss (sowohl zentral als auch peripher) darstellt, ist das Risiko bei PEX-Augen nach Saatci und Mitarbeiter vor allem für einen ZVV (20,8%, 11 von 53 Augen) erhöht [SAATCI OA ET AL. 1999].

1.1.4.5 Keratokonjunktivitis sicca

Eine verstärkte Siccaproblematik bei PEX-Augen, wahrscheinlich bedingt durch die Beeinträchtigung der konjunktivalen Becherzellen durch das PEX-Material, konnte anhand reduzierter Schirmer- und Break-up-time-Tests (BUT) nachgewiesen werden [KOZOBOLIS VP ET AL. 1999]. Bestätigt werden diese Ergebnisse durch eine Studie an 78 Probanden, die zusätzlich eine Herabsetzung der zentralen Hornhautsensibilität bei PEX-Augen nachweisen konnte. Allerdings wurde hierbei kein signifikanter Unterschied der Hornhautdicke zwischen PEX- und Kontrollgruppe festgestellt [DETO-RAKIS ET ET AL. 2005]. Ein möglicher Zusammenhang zur Herabsetzung der Hornhautsensibilität könnte in einer erhöhten Inzidenz an subklinischen Herpessimplex-Virus (HSV) Infektionen liegen. Detorakis und Mitarbeiter haben HSV-DNA häufiger in Irisgewebe von PEX-Probanden im Vergleich zur Kontrollgruppe gefunden [DETORAKIS ET ET AL. 2002].

1.2 Bau der Hornhaut

Die transparente Hornhaut besteht aus 5 Schichten (Abbildung 1.4): das Epithel, die Bowman-Membran, das Stroma, die Descemet-Membran und das Endothel [GREEN WT, KERR MUIR MG 1996]. Die vorderste Schicht bildet das mehrschichtige unverhornende Plattenepithel (1), welches aus 5-6 Zelllagen besteht, deren basale Anteile Teilungsfähigkeit besitzen. Etwa 90% des Hornhautvolumens werden vom Stroma (3) gebildet, welches aus eng verflochtenen Kollagenfibrillen und vereinzelten Keratozyten besteht, die in eine Glykoproteinmatrix eingebettet sind. Das korneale Endothel (5) ist ein einschichtiger Zellverband von etwa 500.000 mosaikartig angeordneten hexagonalen Zellen und bildet die innerste Hornhautschicht. Die Basalmembranen (2,4) grenzen die einzelnen Schichten voneinander ab. Sie dienen im Rahmen der Defektheilung als Regenerationsschienen. Die Descemet-Membran (4) entspricht der Basalmembran des Endothels und verdickt sich mit zunehmendem Alter [GREEN WT, KERR MUIR MG 1996].

1.3 Funktion des Hornhautendothels

Die Hornhaut gehört zu den spezialisiertesten biologischen Geweben. Vorraussetzung für die Transparenz der Hornhaut ist die Aufrechterhaltung ihrer Flüssigkeitsbalance. Durch den osmotischen Gradienten und den Augeninnendruck kommt es zu einer dauernden passiven Flüssigkeitsverschiebung aus der Vorderkammer in das korneale Stroma. Dieser konstante Fluss von Kammerwasser in die avaskuläre Hornhaut ermöglicht die Ernährung ihrer Zellen [MERGLER S, PLEYER U 2007].



Abb.1.4: Zeichnung eines histologischen Schnittes durch die Hornhaut, zur Darstellung des Schichtenaufbaus (mehrschichtiges unverhornendes Plattenepithel (1), Bowman-Membran (2), Stroma (3), Descemet-Membran (4), einschichtiges Endothel (5); (aus: http://www.cornea.in/anatomy/index.php?Itemid=14)

Die Konstanz der Hornhautdicke und –transparenz basiert auf einem ausgeglichenen Verhältnis (Homöostase) zwischen passivem Kammerwasserfluss in das Stroma hinein und einem aktiven Herauspumpen von Flüssigkeit aus der Hornhaut heraus ins Kammerwasser der Vorderkammer [BOURNE WM 1998]. Übersteigt der Wassergehalt des Hornhautstromas 78% so vergrößert sich der Abstand zwischen den Kollagenlamellen so sehr, dass die Hornhaut an Transparenz verliert. Die wichtigste Funktion des kornealen Endothels ist deshalb die Dehydrierung des Hornhautstromas. Vorraussetzungen dafür sind eine permeable Flüssigkeitsbarriere in Richtung hydrophile Hornhaut und zum anderen aktive Pumpen (Abb. 1.7), die den Ionenfluss regulieren, so dass Wasser, dem osmotischen Gefälle nach, aus dem Stroma heraus diffundieren kann [MERGELER S ET AL. 2005]. Zwischen den Endothelzellen befinden sich Tight- und Gap-Junctions (so genannte verschlossene und offene Kontakte), die eine eingeschränkt durchlässige Barriere bilden (Abb. 1.5 und 1.6). Ein Verlust von Tight-Junctions durch Zellverlust führt zu einer Erhöhung der Permeabilität dieser relativen Barriere. Die nur in den Seitenwänden der Endothelzellen gelegene Na⁺/K⁺-ATPase pumpt aktiv Natrium in das Kammerwasser hinein und schafft somit das osmotische Gefälle für den Wasserfluss aus der Zelle heraus. Außerdem scheint sie in den aktiven Transport und/oder eine Sekretion von Bikarbonat durch das Endothel involviert zu sein [STIEMKE MM ET AL. 1991].

Die im Inneren der Hornhautendothelzellen befindliche Carboanhydratase katalysiert die Synthese von Bikarbonat aus dem Stoffwechselprodukt CO₂. Dieses HCO₃⁻ gelangt, dem Konzentrationsgradienten folgend, ebenfalls in den Extrazellulärraum, oder passiert in Assoziation mit dem Na⁺/HCO₃⁻Austauschmechanismus die Membran und scheint auch in den Na⁺/H⁺ Antiport, der für die Aufrechterhaltung des pH-Wertes verantwortlich ist, involviert zu sein [Forrester et al. 2002]



Abb.1.5: Tight-Junction (aus: http://de.wikipedia.org/wiki/Tight_junction)



Abb.1.6: Ionen-Austausch ermöglichende Gap-Junction (aus: http://de.wikipedia.org/wiki/Gap_junction)



Abb. 1.7: Schematische Darstellung der Ionen-Austauschmechanismen in der Hornhautendothelzelle [Bonanno JA 2003]

(Abdruck aus: Bonanno JA. Identity and regulation of ion transport mechanisms in the corneal endothelium. Prog Retin Eye Res 2003;22:69-94 Copyright 2003, mit Genehmigung von Elsevier)

1.4 Der physiologische Endothelzellverlust

Im Gegensatz zu anderen Vertebraten enthält das menschliche Hornhautendothel keine teilungsfähigen Zellen [JOYCE NC 2003]. Deshalb sinkt die Hornhautendothelzelldichte mit zunehmendem Alter [NIEDERER RL ET AL. 2007]. Diese beträgt zu Beginn des Lebens 6000 Zellen/mm² und reduziert sich bis zum 5. Lebensjahr auf ca. 3500 Zellen/mm² [BAHN CF ET AL. 1986, NUCCI P ET AL. 1990]. Trotz eines danach relativ konstanten Zellverlustes mit zunehmendem Alter, der im Durchschnitt 0,6% pro weiteres Jahr beträgt [BOURNE WM ET AL. 1997], verändern sich die Hornhautdicke und -transparenz normalerweise nicht. Eine Reduktion der Endothelzelldichte und daraus resultierender Zunahme der Oberfläche bewirkt eine Größenzunahme und Migration der verbleibenden Zellen, die somit entstandene Lücken ausgleichen [MERGLER S, PLEYER U 2007]. Der altersbedingte konstante Zellverlust des Hornhautendothels kann durch veränderte Pumpaktivitäten ausgeglichen werden [EDELHAUSER HF 1997]. Die Mechanismen, die zu diesem ständigen Zellverlust führen, sind nicht ausreichend geklärt [MERGLER S, PLEYER U 2007]. Einige Studien gehen von einer durch bestimmte Faktoren induzierten Apoptose aus [RIECK PW ET AL. 2003, SAGOO P ET AL. 2004]. Gründe für das Auslösen einer Apoptose sind metabolische Veränderungen im Kammerwasser, mechanischer Stress, Endotoxine, der Verlust an Überlebensfaktoren und eine Mangelversorgung [RIEK PW ET AL. 2003]. Außerdem können Entzündungszytokine eine Apoptose von kornealen Endothelzellen induzieren [SAGOO P ET AL. 2004]. Auch spielen erhöhte Konzentrationen an freien Radikalen im Rahmen eines oxidativen Stresses eine zentrale Rolle als auch erhöhte intrazelluläre Calziumspiegel [CHO KS ET AL. 1999, MERGLER S ET AL. 2005].

1.5 Erkrankungen des Hornhautendothels

Cornea guttata

Cornea guttata (C. guttata) sind häufig auftretende, beidseitige, tropfenförmige Vorwölbungen der Descemet-Membran, die mit einer Verringerung der Hornhautendothelzelldichte einhergehen und sich auf das zentrale Hornhautendothel beschränken. Es ist bisher unklar, ob es sich hierbei um eine Dystrophie mit Krankheitswert oder einen Alterungsprozess handelt [CHANDLER JW, SUGAR J 1997]. In der Spaltlampenmikroskopie fällt eine ausgeprägte Cornea guttata dadurch auf, dass das Hornhautendothel eine Struktur wie gehämmertes Metall aufweist.



Abb. 1.8: Spaltlampenbild einer Cornea guttata (eigene Aufnahme)

Mit Endothelzellaufnahmen wird eine Cornea guttata, die spaltlampenmikroskopisch übersehen werden kann, an den typischen schwarzen kraterähnlichen Flecken erkennbar (Abb. 1.9).

Fuchs-Endothel-Dystrophie

Die Fuchs-Endothel-Dystrophie ist eine ätiologisch ungeklärte Dystrophie des Hornhautendothels, welche mit tropfenförmigen Vorwölbungen der Descemet-Membran, die im Gegensatz zur C. guttata auch die Peripherie erreichen, und einer Phagozytose von Pigment durch das Endothel einhergeht. Durch die zunehmende Endothelzellabnahme und –insuffizienz kommt es zu einer Visusverschlechterung durch Hornhautödem und subepithelialer Fibrose, die mit aufplatzenden schmerzhaften Epithelblasen einhergehen kann. Wahrscheinlich handelt es sich hierbei um einen autosomal-dominanten Erbgang [CHANDLER JW, SUGAR J 1997].



Abb. 1.9: SeaEagle-Hornhautendothelaufnahme eines Auges mit Cornea guttata (eigene Aufnahme)

Barriere und Pumpenfunktion bei niedriger Zellzahl

Ein geschädigtes Hornhautendothel mit einer Zellzahl zwischen 800 und 1500 Zellen/mm² kann die durch fehlende Tight-Junctions gesteigerte Leckage mit der Erhöhung der Na⁺/K⁺-Pumpen bis zu einem gewissen Grade ausgleichen. Sinkt die Zahl der Endothelzellen auf unter 500 Zellen/mm², so flachen die verbleibenden Endothelzellen so stark ab, dass ihre Seitenwände die erforderliche Zahl an Na⁺/K⁺-Pumpen nicht mehr aufnehmen können. In diesem Stadium kommt es zu einer Dekompensation der Hornhaut [EDELHAUSER HF 1997].

1.6 Die Hornhautendothelzelldichte (ECD)

In einer retrospektiven japanischen Studie hatten 10% der Probanden vor einer geplanten Kataraktoperation eine reduzierte ECD [ISHIKAWA A 2002]. Bei Hornhauterkrankungen bzw. -beeinträchtigenden Gewohnheiten (Herpeskeratitis, stromale Keratitis, Ulzerationen der Hornhaut oder langjähriger Kontaktlinsenabusus) lag die Zelldichte bei 2323±516 Zellen/mm² (n=32), beim Engwinkelglaukom bei 2410±525 Zellen/mm² (n=54), beim Pseudoexfoliationssyndrom bei 2332±502 Zellen/mm² (n=28) und bei einer traumatischen Schädigung der Hornhaut bei 2250±803 Zellen/mm² (n=10) und zeigten somit eine statistisch signifikante Verringerung der ECD im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 2601±335 Zellen/mm² (n=897). Eine fortgeschrittene nukleäre Katarakt (2437±448 Zellen/mm², n=99) und eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (2459±396 Zellen/mm², n=120) waren in dieser Studie ebenfalls statistisch signifikante Risikofaktoren. Im Gegensatz dazu waren bei Probanden mit proliferativer diabetischer Retinopathie (2604±335 Zellen/mm², n=109), bei Probanden mit chronischer Uveitis (2717±325 Zellen/mm², n=6) und bei Probanden mit Zustand nach vitreoretinalen Eingriffen (2572±263, n=29) die ECD nahezu unbeeinflusst [ISHIKAWA A 2002].

1.6.1 ECD bei Glaukom

Bei Probanden mit primär chronischem Offenwinkelglaukom konnte eine Reduktion der Hornhautendothelzelldichte (2229±655 Zellen/mm²) um 9,4% im Vergleich zur Kontrollgruppe (2461±321 Zellen/mm²) nachgewiesen werden. Noch stärker unterschied sich die ECD maximal 2 Wochen nach akutem Glaukomanfall mit 35,1% Erniedrigung (1597±653 Zellen/mm²) im Vergleich zur Kontrollgruppe. Anscheinend kommt es im Verlauf zu einer Normalisierung, denn Probanden mit subakutem Glaukom (länger zurückliegender Glaukomanfall bei sonst unauffälligem Augendruck) wiesen im Vergleich zu Kontrollpersonen keine signifikant erniedrigte Endothelzell-dichte auf (2396±271 Zellen/mm²) [SIHOTA R ET AL. 2003].

1.6.2 ECD bei Kontaktlinsenabusus

Beim regelmäßigen Tragen von Tageskontaktlinsen wird die ECD in Abhängigkeit von der Tragedauer reduziert. Dies konnten Lee und Mitarbeiter in ihrer Studie bei 90 Kontaktlinsenträgern (Gruppe1: < 5 Jahre n=30, Gruppe2: 5-10 Jahre, n=30, Gruppe3: > 10 Jahre, n=30) im Vergleich zu 30 Kontrollaugen statistisch signifikant nachweisen [LEE JS ET AL. 2001].

1.6.3 ECD bei Diabetes mellitus

Aus vielen Studien geht hervor, dass bei Probanden, die an einem chronischen Dia-

betes mellitus leiden, die korneale Morphologie beeinträchtig ist. So konnten eine Zunahme der Größe und ein Pleomorphismus der Endothelzellen nachgewiesen werden [MATSUDA M ET AL. 1990]. Inoue und Mitarbeiter fanden bei Typ-II-Diabetes-Probanden sowohl einen erhöhten Pleomorphismus als auch eine verringerte Dichte der Endothelzellen [INOUE K ET AL. 2002]. Probanden, die seit über 10 Jahren an einem Diabetes mellitus leiden, haben eine geringere ECD (2577±27 Zellen/mm², n=200) im Vergleich zu Gesunden (2699±39 Zellen/mm², n=100), weniger hexagonale Zellen und eine mit der zunehmenden Dauer des Diabetes signifikant erhöhte Hornhautdicke [LEE JS ET AL. 2006].

1.6.4 ECD bei PEX

Das PEX-Syndrom geht mit einer Reduktion der kornealen Endothelzelldichte einher. So fanden Knorr und Mitarbeiter eine bei PEX-Augen ohne Glaukom um 21% und bei PEX-Augen mit Glaukom um 35% erniedrigte Endothelzelldichte im Vergleich zur Kontrollgruppe [KNORR HL ET AL. 1991]. Bestätigt wird dies auch durch eine weitere Studie an 118 Probanden, bei der 69 PEX-Augen mit Glaukom (2014±254 Zellen/mm²) und 16 PEX-Augen ohne Glaukom (2214±251 Zellen/mm²) eine signifikant erniedrigte ECD im Vergleich zu 33 normalen Augen (2372±276 Zellen/mm²) hatten [SEITZ B ET AL. 1995].

2 Fragestellung

Das Pseudoexfoliationssyndrom ist eine Störung der extrazellulären Matrixsynthese, die mit einer ausgeprägten Ablagerung von abnormalem fibrillärem Material in verschiedenen intra- und extraokulären Geweben einher geht [RITCH R, SCHLÖTZER-SCHREHARDT U 2001]. Bei spaltlampenmikroskopischer Untersuchung an erweiterten Pupillen zeigen sich die typischen diagnoserelevanten Ablagerungen von so genanntem pseudoexfoliativen Material auf der Linsenvorderfläche, deren Erscheinungsbilder in der Reihenfolge ihrer Entstehung in unterschiedliche Grade eingeteilt werden können [SHUBA L ET AL. 2007, RITCH R ET AL. 2007].

Das menschliche Hornhautendothel enthält im Gegensatz zu anderen Vertebraten keine teilungsfähigen Zellen [JOYCE NC 2003]. Deshalb kommt es mit zunehmendem Alter zu einem physiologischen Endothelzellverlust [NIEDERER RL ET AL. 2007]. Im Rahmen einer PEX-Keratopathie kann auch das Pseudoexfoliationssyndrom nachweislich zu einer Verringerung der Endothelzelldichte führen [KNORR HL ET AL. 1991, SEITZ B ET AL. 1995]. Ebenso ist bekannt, dass das Vorliegen einer chronischen Erkrankung wie Diabetes mellitus [INOUE K ET AL. 2002], einer Hornhautveränderung wie Cornea guttata oder Fuchs-Endothel-Dystrophie [CHANDLER JW, SUGAR J 1997], eines chronischen Glaukoms [SIHOTA R ET AL. 2003] und ein regelmäßiger Kontaktlinsenabusus [LEE JS ET AL. 2001] mit einer Reduktion der Endothelzelldichte einhergehen.

In der vorgelegten Studie wird der Frage nachgegangen, ob das Pseudoexfoliationssyndrom entsprechend seiner verschiedenen Schweregrade -unabhängig vom Vorliegen eines Glaukoms- Einfluss auf die Reduktion der Endothelzelldichte der Hornhaut hat. Um den Einfluss des Alters und eines Glaukoms auszuschließen werden 6 altersangepasste Gruppen miteinander verglichen (A: Syndrom-Kontrolle; B: Glaukom-Kontrolle; C: mildes PEX-Glaukom; D: ausgeprägtes PEX-Glaukom; E: mildes PEX-Syndrom und F: ausgeprägtes PEX-Syndrom). Weitere Faktoren, die Einfluss auf die Endothelzelldichte haben, wie Diabetes mellitus, Hornhauterkrankungen und Kontaktlinsenabusus werden ausgeschlossen.

3 Probanden und Methode

3.1 Evaluation der Probanden

Nach Bewilligung dieser Studie vom Ethikausschuss 4 der Ethikkommission der Charité im August 2007 (Antragsnummer: EA4/073/07) wurden in der Augenabteilung der Schlosspark-Klinik Berlin im Zeitraum von August 2007 bis Mai 2008 157 Probanden untersucht. Die Probandenrekrutierung erfolgte im Rahmen von Operationsvorstellungen in der Schlosspark-Klinik und durch zusätzliche Einbestellungen mit Hilfe von niedergelassenen Ophthalmologen. Geschlechtsspezifische Unterschiede wurden nicht erwartet, deshalb wurden sowohl männliche als auch weibliche Probanden in die Studie eingeschlossen.

3.2 PEX-Einteilung

Basierend auf ultrastrukturellen Studien über die Stadien des Pseudoexfoliationssyndroms wurde von Tetsumoto und Mitarbeiter 1992 folgende Klassifikation eingeführt [Tetsumoto K et al. 1992]:

A: preclinical stage (klinisch nicht sichtbar)

- B: suspected PEX (präkapsuläre Schicht)
- C: Mini-PEX (fokaler Defekt, Beginn nasal-superior)
- D: Classic PEX (zentrale Scheibe mit kompletter Intermediärzone)

Hierbei sind Stadien A und B klinisch nicht sichtbar und erfordern eine biomikroskopische Untersuchung. Eine Modifizierung dieser Einteilung differenziert die Ausprägungsgrade nur in Abhängigkeit vom spaltlampenmikroskopischen Erscheinungsbild der PEX-Ablagerungen auf der Linse [SHUBA L ET AL. 2007, RITCH R ET AL. 2007]. Dabei sind die PEX-Stadien klinisch gemäß den Stadien in Tabelle 3.1 charakterisiert:

Stadium	Ablagerungen auf der Linsenvorderfläche
0	keine erkennbaren Ablagerungen auf der Linse, aber am anderen Auge Stadium 1,2 oder 3
1	inkomplette intermediäre klare Zone auf der Linse
2	komplette intermediäre klare Zone auf der Linse
3	wie 2, aber mit PEX-Material auf dem Pupillarsaum

Tab. 3.1: PEX-Klassifikation nach Shuba und Mitarbeitern (2007) modifiziert nach Naumann und Mitarbeitern (1998)



Abb. 3.1: PEX-Abschilferungen auf der Linse im Stadium 1 (eigene Aufnahme)



Abb. 3.2: PEX-Abschilferungen auf der Linse im Stadium 2 (eigene Aufnahme)

3.3 Gruppeneinteilung

Um die Gruppenzahl zum minimieren wurden in dieser vorliegenden Studie Stadium 0 und 1 zur Gruppe "mild" und Stadium 2 und 3 zur Gruppe "ausgeprägt" zusammengefasst.

Bekanntermaßen haben das PEX-Syndrom sowie ein chronisches Glaukom einen Einfluss auf die Reduktion der Hornhautendothelzelldichte. Als Einteilungskriterium für die Bildung von sechs Gruppen, siehe Tab. 3.2, galt deshalb sowohl der Ausprägungsgrad von pseudoexfoliativen Ablagerungen auf der Linsenvorderfläche als auch das Nicht- bzw. Vorhandensein eines Glaukoms:

Gruppe	PEX-Ausprägungsgrad	Stadium	Glaukom
A (Syndrom-Kontrolle)	0	0	0
B (Glaukom-Kontrolle)	0	0	Glaukom
C (PEX-Glaukom)	mild	0 und 1	Glaukom
D (PEX-Glaukom)	ausgeprägt	2 und 3	Glaukom
E (PEX-Syndrom)	mild	0 und 1	0
F (PEX-Syndrom)	ausgeprägt	2 und 3	0

Tab. 3.2: Gruppeneinteilung anhand von PEX-Ausprägungsgrad und Glaukomerkrankung

3.4 Ausschlusskriterien, Aufklärung und Einverständnis

Probanden, die die nachfolgend genannten Merkmale aufwiesen, wurden nicht in die Studie einbezogen (Ausschlusskriterien):

- 1. allgemein: Diabetes mellitus, Kontaktlinsenabusus
- allgemein ophthalmologisch: andere ophthalmologische Krankheitsbilder, die Einfluss auf die Hornhaut haben (z. B. C. guttata) und Zustand nach bulbuseröffnenden Augenoperationen,
- 3. Ophthalmologische Ausschlusskriterien für PEX-Syndrom-Probanden

und Gruppe A: Augendruck> 21mmHg, CD (Cup-/Disc-Ratio)> 0,5; medikamentöse Augentherapie außer Tränenersatzmittel

Die ansonsten in die Studie einbezogenen Probanden wurden durch einen Aufklärungsbogen über den Ablauf der Studie informiert und das Einverständnis zur Teilnahme schriftlich festgehalten (Abb.3.3).

3.5 Anamnesebogen

Um den Einfluss von Störfaktoren auf die Ergebnisse im Vorfeld von der Studie ausschließen zu können und somit die Aussagekraft der Ergebnisse zu verstärken, wurde ein standardisierter Anamnesebogen (Abb. 3.4) entworfen, der neben den persönlichen Daten wie Geburtsjahr und Geschlecht folgende Fragen abklärte:

- Besteht eine arterielle Hypertonie?
- Ist eine koronare Herzkrankheit bekannt?
- Hat der Proband schon einen Schlaganfall erlitten?
- Sind dem Probanden erhöhte Blutfettwerte bekannt?
- Besteht ein Diabetes mellitus?
- Leidet der Proband unter Migräneanfällen (eventuell auch in der Jugend)?
- Leidet der Proband öfter an kalten Händen?
- Sind sonstige Allgemeinerkrankungen bekannt?
- Besteht ein Alkohol- oder Drogenabusus?
- Raucht der Proband?
- Welche Medikamente werden eingenommen?
- Liegen Augenerkrankungen vor?
- Wurde der Proband bereits am Auge operiert?
- Welche Augentropfen werden angewendet?

Probandeninformation und Zustimmung zur Mitarbeit an der Studie:		
Untersuchung des Hornhautendothels bei Pseudoexfoliationssyndrom ohne und mit Glaukom		
Name: GebDat.:		
Sehr geehrte Studienteilnehmerin, sehr geehrter Studienteilnehmer !		
Bei Patienten mit einem Pseudoexfoliationssyndrom kommt es genetisch bedingt zu Ablagerungen eines Materials im Herzen, Darm, Haut und auch im Auge. Dieses Material führt im Auge zu Abschilferungen, die über eine Verlegung des Kammerwinkels zu einem erhöhten Augeninnendruck führen können. Auf der anderen Seite wird dieses Material in die Augengewebe selbst eingelagert, was zu deutlichen Funkti- onseinschränkungen führen kann.		
In dieser Studie wird der Frage nachgegangen, ob dieses Material die Innenauskleidung der Hornhaut, das so genannte Hornhautendothel, ungünstig beeinflusst. Dabei soll untersucht werden, ob und wie verschiedene Schweregrade des Pseudoexfoliationssyndroms sowie das Vorliegen eines Glaukoms das Hornhautendothel beeinflussen.		
Für diese Untersuchung werden keine invasiven Methoden angewendet. Die Messung des Augeninnen- druckes erfolgt mit einem Glasprisma. Die Untersuchung ist Bestandteil einer jeden augenärztlichen Rou- tineuntersuchung.		
Die spezielle Hornhautzellmessung dauert ca. 5-10 min pro Auge. Die allgemeinen Untersuchungen dau- ern insgesamt ca. 1 Stunde und werden bei einem geplanten Untersuchungstermin üblicherweise immer durchgeführt.		
Die Teilnahme an dieser Studie erfolgt freiwillig nach ausführlicher Information und Beantwortung aller Ihrer Fragen. Sie können sich jederzeit, auch ohne Angaben von Gründen, von der Untersuchung zurück- ziehen, ohne dass Ihnen daraus Nachteile für Ihre medizinische Betreuung erwachsen.		
Alle im Rahmen dieser Untersuchung anfallenden Informationen werden vertraulich behandelt und auf- bewahrt. Ihre Daten werden pseudonymisiert ausgewertet.		
Wir danken Ihnen für Ihre Mitarbeit! Sie leisten einen wichtigen Beitrag für ein besseres Verständnis über die Auswirkungen des Pseudoexfoliationssyndroms auf das Hornhautendothel.		
Ich erkläre mich unter den oben erwähnten Bedingungen zur Mitarbeit an dieser Untersuchung bereit.		
Berlin, Unterschrift Studienteilnehmer		
Berlin, Unterschrift des Arztes		

Abb. 3.3: Aufklärungsbogen und Einverständniserklärung

Anamnese			
Proband:		geb. an	1:
Männlich O	Weibli	ch O Tel. Nr.	:
		Allgemein:	
Nein ja	Bluthochdruck		
Nein ja	Z. n. Schlaganfal		
Nein ja	Hyperlipidämie		
Nein ja	Kontaktlinsenträg	er	
Nein ja	Migräne		
Nein ja	kalte Hände		
Nein ja	Zuckerkrankheit		
Nein ja	ja sonstige Allgemeinerkrankungen:		
Nein ja	Drogen:		
Nein ja	Alkohol:		
Nein ja	ja Rauchen; Zigaretten/Tag		
Nein ja	Medikamente:		
		Augen:	
Nein ja	Zustand nach Au	genoperation; welche:	
Nein ja	Nein ja Augenerkrankung:		
Neinlia	Augentropfen:		
]	Augenstatus	
		Rechtes Auge	Linkes Auge
Refraktio	on, Visus		
Tensio (mmHg)			
Vorderer Augenabschnitt			
Hinterer Augenabschnitt			

Abb. 3.4:	Anamnesebogen	mit Augenstatus
	0	

3.6 Versuchsablauf

Der Versuchsablauf gliederte sich in zwei Abschnitte:

- 1. Endothelzellmessung mit dem Endothelzell-Spiegelmikroskop SeaEagle
- 2. Basisuntersuchungen: Autorefraktion, Visusprüfung, Spaltlampenmikroskopie und Augeninnendruckmessung

Alle Befunde wurden vom gleichen Untersucher (M. W.) erhoben.

3.6.1 Das non-contact Spiegelmikroskop SeaEagle Endothel

Das non-contact Spiegelmikroskop SeaEagle Endothel besteht aus drei Einheiten: einem Computer, einem Bildschirm und einer Aufnahmeeinheit bestehend aus einer integrierten Spaltlampe und einer Videokamera.





Das optische Prinzip der Endotheldarstellung ist ein seit über 20 Jahren angewandtes Verfahren. Beim Endothelmikroskop SeaEagle wird über die entsprechende Lichtquelle und das darauf abgestimmte Linsensystem ein definierter Lichtspalt auf die Hornhautoberfläche gerichtet. Erfahrungsgemäß werden über 90% des Lichtes direkt an der Hornhautoberfläche reflektiert, die restlichen 10% erreichen mit entsprechender Brechung die Endothelschicht der Hornhaut. Die dadurch dargestellten Endothelzellen werden reflektiert und auf dem Chip der Kamera abgebildet. Die 210fache Vergrößerung resultiert aus dem Abstand zwischen Bildgegenstand (Endothelzellen) und optischer Abbildung auf dem Chip der Kamera. Dieses Bild wird - digitalisiert durch die RHINE-TEC Analysesoftware (Version 2.1.2) - ausgewertet.



Abb. 3.6: Funktionsprinzip des non-contact Spiegelmikroskops SeaEagle Endothel

3.6.1.1 Durchführung der Endothelzellmessung

Die Untersuchung verläuft im Prinzip wie bei der Spaltlampenmikroskopie. Der Proband legt sein Kinn auf die Kinnstütze und stützt die Stirn gegen das Stirnband. Dann schaut er auf das rote Fixierlicht in der Aufnahmeeinheit. Der Untersucher kann nun die Kamera mittels Abstand- und Höhenregulierung - wie bei der Spaltlampe üblich - auf das Hornhautendothel fixieren, dessen Live-Bilder dann auf dem Bildschirm erscheinen. Der Messvorgang wird in Abhängigkeit davon, ob genügend gute Endothelbilder aufgenommen wurden, manuell beendet. Mögliche Messpunkte sind zum einen das Hornhautzentrum und zum anderem die peripheren Quadranten (nasal, unten, temporal und oben) in einem Durchmesser von 1 mm vom Zentrum in der Peripherie. Im Anschluss werden die Bilder aufgerufen und die neun besten aus bis zu 50 Aufnahmen pro Messpunkt ausgewählt und angezeigt. Zur Auswertung einer Aufnahme setzt die Software automatisch einen Rahmen in die sichtbaren Zellen, der in der Regel 100 Zellen erfasst. Dieser Rahmen kann durch den Untersucher manuell gesetzt werden, die Software unterstützt durch Wechsel der Rahmenfarbe die quantitative Analyse. Anschließend werden die in dem Rahmenbereich erfassten Zellen markiert und die Zellzahl auf eine Fläche von 1 mm² hochgerechnet.



Abb. 3.7: Endothelzellfoto mit Analyserahmen (mit freundlicher Genehmigung der Firma Rhinetec)

Seit September 2006 ist das SeaEagle Endothelzellspiegelmikroskop für die klinische Verwendung zugelassen (Konformitätserklärung). Erste Studien prüften die Anwendung vor allem an jüngeren Probanden, wie z. B. bei Kontaktlinsenträgern.

3.6.2 Basisuntersuchungen

Autorefraktion

Bei der automatisierten Refraktionsbestimmung mittels einem Autorefraktiometer wird dem Probanden beim monookularem Einblick in das Gerät durch die brechenden Augenmedien eine Testfigur (bei dieser Studie ein Haus) auf der Netzhaut abgebildet. Die Analysesoftware beurteilt dann nach vorgegebenen Kriterien (Scharfeinstellung) das Netzhautbild. Der ständige Vergleich zwischen Istwert und Sollwert und sukzessives Nachregeln der Abbildungsverhältnisse führt schließlich zur Übereinstimmung beider Werte. Die dazu erforderliche Abstimmung der optischen Komponenten des Refraktometers liefert ein Maß für die Fehlsichtigkeit des Auges.

Visusbestimmung

Nach der Bestimmung der Refraktion erfolgte die Ermittlung des Visus mit der vom Autorefraktometer festgestellten Fehlsichtigkeitskorrektur. Hierfür musste der Proband mit Korrekturbrille aus 5 m Entfernung immer kleiner werdende Zahlen erkennen. Eine Visusstufe galt als erkannt, wenn mindestens drei von vier Sehprobenzeichen richtig gelesen wurden (*75%-Kriterium*).

Spaltlampenmikroskopie

Mit Hilfe der Spaltlampe BQ 900 (Haag-Streit, Schlieren, Schweiz) wurden die vorderen Augenabschnitte, einschließlich der Linse und des Glaskörpers untersucht. Dabei erfolgten auch die Beurteilung der PEX-Ablagerungen und die Gruppenzuordnung. Die hinteren Augenabschnitte wurden mit der indirekten Ophthalmoskopie (Superfield, Volk, USA) sichtbar. Nach der Abschätzung der Exkavationsgröße (CD) und Beurteilung des Sehnnervens wurde der gesamte Fundus auf pathologische Hinweise untersucht.

Bestimmung des Augeninnendrucks

Die Messung des Augeninnendrucks, der physiologisch meistens zwischen 10 bis 21mmHg liegt, erfolgte mit dem Applanationstonometer nach Goldmann. Nach Applikation eines Lokalanästhetikums (Benoxinat® Augentropfen, Firma Alcon Pharma, Freiburg) in das Auge, Anfärben der Hornhaut mit Fluoreszein und Vorschalten eines Kobaltblaufilters wurde das Tonometerköpfchen auf die Kornea aufgesetzt und der Augeninnendruck bestimmt (STRAUB W 1995).

Beurteilung des Glaukomschadens

Zur Abschätzung des glaukomatösen Sehnervenschadens wurden neben der Beurteilung der Papillenexkavation auch die Verlustvarianz (Lost Variation=LV) herangezogen. Sie ist ein Gesichtsfeldindex, und ein Maß dafür wie unregelmäßig die Empfindlichkeit im Gesichtsfeld verteilt ist [DANNHEIM F 1995]. Je höher die LV, desto größer die glaukomatöse Schädigung des Sehnerven.

3.7 Auswertung der Daten

Die deskriptive Darstellung der Daten zu den in der Studie benutzen Parametern erfolgte unter Verwendung der Maßzahlen Median, Quartil, Minimum, Maximum, Mittelwert, Standardabweichung und Mittlerer Absoluter Abweichung (*Software Excel*[®] *97, Microsoft*[®]). Wobei in einzelnen Fällen die box-plot-Darstellungen benutzt wurden. Ein Teil dieser Maßzahlen wurde parametrischen und nicht parametrischen Tests unterzogen (Software *SPSS -für Windows* Version 11.0). Das Signifikanzniveau wird wie folgt dargestellt: p<0,001•••; p<0,01•••; p<0,05•.

Für den Test der Unterschiede von ordinalskalierten Parameterwerten in den Vergleichsgruppen der Studie wurde der Test nach Kruskal-Wallis (mehrere unabhängige Stichproben) herangezogen. Der ähnliche multiple U-Test nach Mann-Whitney wurde für den Vergleich zweier Gruppen verwendet. Der Zusammenhang zweier Parameter wurde mit dem Korrelationskoeffizienten nach Pearson getestet.

Zum Vergleich der Verteilung von Häufigkeiten in Gruppen wurde der exakte Test nach Fisher angewandt (Chi-Quadrat-Test).

Bei den Resultaten wurde jeweils die Wahrscheinlichkeit p angegeben, wobei immer von der Nullhypothese ausgegangen wurde, dass sich die verglichenen Gruppen voneinander unterscheiden. Eine Wahrscheinlichkeit von weniger als 5% (p<0,05) war Anlass, Unterschiede in den untersuchten Parametern als nicht zufällig anzusehen und fachlich zu interpretieren.

Da in dieser Studie mehrere Gruppen untereinander unterschieden werden sollten,

ist die Irrtumswahrscheinlichkeit zu berücksichtigen. Das bedeutet die Wahrscheinlichkeit, einen Fehler 1. Art zu begehen, also eine Nullhypothese fälschlicherweise abzulehnen. Die Irrtumswahrscheinlichkeit beträgt $1-(1-0,05)^2 = 0,10$, schon bei zwei zum Signifikanzniveau $\alpha=0,05$ durchgeführten Tests. Sie steigt mit der Anzahl der durchgeführten Tests k [BENDER R ET AL. 2002].

Um diese Fehler zu vermeiden, werden multiple Testverfahren verwendet. Eine dieser Methoden ist das Bonferroni-Verfahren, wobei die Tests zu einem Signifikanzniveau von α/k durchgeführt werden. Es werden alle Hypothesen abgelehnt, bei denen die p-Werte kleiner oder gleich α/k bleiben. Um die Werte anzupassen, ist es möglich die p-Werte mit k zu multiplizieren [BENDER R ET AL. 2002].

Das Bonferroni-Holms-Verfahren stellt ein verbessertes Verfahren dar. Hierbei werden die Testhypothesen nach ihren p-Werten sortiert. Der niedrigste Wert wird mit der Anzahl der durchgeführten Tests multipliziert. Liegt das Ergebnis unter dem Signifikanzniveau, folgt der zweitkleinere Wert, den man mit k-1 multipliziert. So verfährt man so lange, bis das Signifikanzniveau überschritten wird.

4 Ergebnisse

4.1 Anamnese

4.1.1 Alter und Geschlecht der Probanden

Es wurden 29 Männer und 80 Frauen, zum Zeitpunkt der Untersuchung im Alter von 57 bis 92 Jahren, untersucht. Das Durchschnittsalter betrug 72 Jahre. Die Verteilung der Probanden über das Alter ist aus der Häufigkeitsdarstellung in Abb. 4.1 zu entnehmen. 88,01% der Probanden waren im Alter von 60-79 Jahren.



Abb. 4.1: Altersverteilung (n=109)

Nach dem exakten Test nach Fisher ist die Geschlechtsverteilung der Kontrollprobanden im Vergleich zu den PEX-Probanden nicht signifikant (p=0,255; n=109).
_		PEX		Gesamt	
			nein	ја	
Geschlecht	Mann	Anzahl	13	16	29
		% von PEX	34,2%	22,5%	26,6%
	Frau	Anzahl	25	55	80
		% von PEX	65,8%	77,5%	73,4%
Gesamt		Anzahl	38	71	109
		% von PEX	100%	100%	100%

Tab. 4.1: Geschlecht und PEX

Eine Aussage über die statistische Signifikanz der Geschlechtsverteilung in allen 6 Gruppen kann aufgrund der zu kleinen Fallzahlen nicht gemacht werden.

Gruppe	weiblich	우Anteil in %	männlich	ిAnteil in %
A (Syndrom-Kontrolle)	12	63,16	7	36,84
B (Glaukom-Kontrolle)	13	68,42	6	35,29
C (PEX-Glaukom, mild)	15	83,33	3	16,67
D (PEX-Glaukom, ausgeprägt)	12	66,67	6	33,33
E (PEX-Syndrom, mild)	11	64,71	6	35,29
F (PEX-Syndrom, ausgeprägt)	16	94,12	1	5,88

Tab. 4.2: Gruppenbezogene Geschlechtsverteilung

4.1.2 Ausschlusskriterien

Von den 44 untersuchten Probanden, die nicht in der Studie berücksichtigt wurden (s. Tab. 4.3), hatten acht eine Cornea guttata, vier waren körperlich so beeinträchtigt, dass die Endothelzellmessung nicht möglich war (bei einem aufgrund einer Amblyopie) und 32 waren aufgrund ihrer klinischen Befunde zu keiner Gruppe eindeutig zuzuordnen. Die in die Studie eingehenden 109 Probanden wurden entsprechend ihrer Merkmale in 6 Gruppen aufgeteilt (s. Tab. 4.4)

Ausschlusskriterium	Anzahl
C. guttata	8
körperliche Beeinträchtigung	4
klinische Befunde	32
Gesamt	44

Tab. 4.3: Überblick über die Kriterien, die zum Ausschluss untersuchter Probanden führten

Gruppe	PEX-	Stadium	Glaukom	Anzahl
	Ausprägungsgrad			
A (Syndrom-Kontrolle)	0	0	0	19
B (Glaukom-Kontrolle)	0	0	Glaukom	19
C (PEX-Glaukom)	Mild	0 und 1	Glaukom	18
D (PEX-Glaukom)	Ausgeprägt	2 und 3	Glaukom	19
E (PEX-Syndrom)	Mild	0 und 1	0	17
F (PEX-Syndrom)	Ausgeprägt	2 und 3	0	17

Tab. 4.4:	Struktur der Probandengruppen
-----------	-------------------------------

4.1.3 Anamnesebogen

4.1.3.1 Vaskuläre Risikofaktoren

Bei den nachfolgend dargestellten Ergebnissen der Anamneseerhebung konnten nicht immer alle Probanden berücksichtigt werden, weil teilweise zu einzelnen Fragen keine Angaben von den Untersuchten zu bekommen waren. Von 69 PEX-Probanden gaben 33 (47,8%) an, unter kalten Händen zu leiden. Demgegenüber litten von 36 Probanden ohne PEX nur 8 (22,2%) an kalten Händen. Der exakte Test nach Fisher ergibt eine signifikant erhöhte Häufigkeit von kalten Händen bei Probanden mit Pseudoexfoliation (p=0,012; n=105).

			PEX		Gesamt
			nein	ja	
Kalte Hände	nein	Anzahl	28	36	64
		% von PEX	77,8%	52,2%	61,0%
	ја	Anzahl	8	33	41
		% von PEX	22,2%	47,8%	39,0%
Gesamt		Anzahl	36	69	105
		% von PEX	100%	100%	100%

Tab. 4.5: Häufigkeit des Auftretens Kalte Hände und Pseudoexfoliation

Hinsichtlich des Auftretens eines Hypertonus bestanden keine signifikanten Unterschiede in den beiden Gruppen mit und ohne PEX (p=0,073, n=107). Die Auswertung der anamnestisch erhobenen Daten zu Angina pectoris (n=88), Herzinfarkt (n=92), Apoplex (n=107) und Hyperlipidämie (n=107) ergab keine Häufigkeiten, die statistisch auswertbar gewesen wären. Beim Alkoholkonsum (p=0,832, n=107) und Nikotinabusus (p=0,795, n=107) unterschieden sich die Probanden mit PEX nicht von den Probanden ohne Pseudoexfoliation. Die Tabellen 4.7 und 4.8 fassen die erhobenen Anamnesedaten gruppenbezogen zusammen.

_		PEX		Gesamt	
			nein	ја	
Hypertonus	nein	Anzahl	23	29	52
		% von PEX	60,5%	42,0%	48,6%
	ja	Anzahl	15	40	55
		% von PEX	39,5%	58,0%	51,4%
Gesamt		Anzahl	38	69	107
		% von PEX	100%	100%	100%

Tab. 4.6: Häufigkeit des Auftretens Hypertonus und Pseudoexfoliation

Gruppen	Hypertonus	Z. n. Apoplex	Z. n. Herzin- farkt	Angina pectoris	Hyperlipidämie
A (Syndrom- Kontrolle)	10	2	1	2	6
B (Glaukom- Kontrolle)	5	1	1	0	7
C (PEX-Glaukom, mild)	11	4	0	2	4
D (PEX-Glaukom, ausgeprägt)	11	0	0	0	4
E (PEX-Syndrom, mild)	7	0	0	1	3
F (PEX-Syndrom, ausgeprägt)	11	0	0	1	4

Tab. 4.7: Gruppenbezogene Verteilung der Allgemeinerkrankungen

Gruppen	Migräne	Kalte Hände	Alkohol	Raucher	Alter in Jahren
A (Syndrom-Kontrolle)	1	4	13	3	71,2
B (Glaukom-Kontrolle)	4	3	13	1	72,8
C (PEX-Glaukom, mild)	3	7	11	3	73,4
D (PEX-Glaukom, ausgeprägt)	3	4	13	1	73,8
E (PEX-Syndrom, mild)	6	10	12	8	68,0
F (PEX-Syndrom, ausgeprägt)	9	11	9	1	71,1

Tab. 4.8: Gruppenbezogene Verteilung von Migräne, kalten Händen, Alkohol- und Nikotinkonsum und Alter

4.1.3.2 Antiglaukomatöse Tropftherapie

Die Tabelle 4.9 verdeutlicht die Vielfalt der antiglaukomatösen Tropftherapie bei den Glaukomgruppen, weshalb auch hier aufgrund der niedrigen Fallzahlen nur eine deskriptive Auswertung erfolgen kann.

Augentropfen	B (Glaukom- Kontrolle)	C (PEX-Glaukom, mild)	D (PEX-Glaukom, ausge- prägt)	Gesamt
Timolol	8	5	5	18
Azopt	6	5	4	15
Xalatan	8	4	3	15
Travatan	2	5	2	9
Trusopt	3	2	1	6
Clonid-Ophtal	1	1	1	3
Alphagan	0	1	1	2
Lumigan	0	1	0	1
Pilocarpin	0	0	1	1
Dipinefrin	1	0	0	1

Tab. 4.9: Gruppenbezogene Verteilung der antiglaukomatösen Tropftherapie

4.2 Basisuntersuchungen: Visus, Augendruck und Cup-/Disc-Ratio

Die Tabelle 4.10 enthält eine Übersicht über die Mediane der Visuswerte und Mittelwert und Standardabweichung von Augendruckwerten für die untersuchten Gruppen A bis F. Der Visus der untersuchten Probanden (n=105) – siehe Abb. 4.2 - variierte von 0,05 bis 1,25. Die niedrigsten Visuswerte wiesen die Probanden der Gruppe D mit dem ausgeprägten PEX-Glaukom auf.

Mittelwerte und Standardabweichung der Augendruckwerte sind in der Abb. 4.3 als box plots dargestellt. Im Vergleich mit der Gruppe A (niedrigster Mittelwert) weisen die Gruppe B und F nach dem Kruskal-Wallis-Test statistisch signifikante (p=0,012•) Unterschiede auf.

Die Mittelwerte und Standardabweichung der Cup-/Disc-Ratio sind in der Abb. 4.4 als box plots dargestellt. Sowohl die Probandengruppen ohne Glaukom (A, E, F) als auch die Glaukom-Gruppen (B, C, D) unterscheiden sich in der CD nicht wesentlich voneinander.

Gruppen	Median Visus	Anzahl	Mittelwert Tensio	Anzahl
A (Syndrom-Kontrolle)	0,8	n=19	14,35 ± 2,91	N=19
B (Glaukom-Kontrolle)	0,63	n=18	19,39 ± 3,87	N=16
C (PEX-Glaukom, mild)	0,63	n=17	17,12 ± 4,48	N=18
D (PEX-Glaukom, ausgepr.)	0,4	n=17	19,57 ± 7,59	N=16
E (PEX-Syndrom, mild)	0,63	n=17	16,65 ± 3,30	N=17
F (PEX-Syndrom, ausgepr.)	0,7	n=17	17,24 ± 2,49	N=17

Tab. 4.10: Median/Visus und Mittelwerte (Standardabweichung)/Tensio für die Gruppen A bis F



Abb. 4.2: Verteilung der Visuswerte von untersuchten 105 Probanden

Tensio	Gruppe					
	В	С	D	E	F (PEX-Syndrom, ausgeprägt)	
A (Syndrom-Kontrolle)	<u><0,001•••</u>	0,016•	0,009•	0,071	<u>0,003••</u>	
B (Glaukom-Kontrolle)		0,033•	0,696	0,021•	0,028•	
C (PEX-Glaukom, mild)			0,347	0,525	0,708	
D (PEX-Glaukom, ausgepr.)				0,191	0,363	
E (PEX-Syndrom, mild)					0,290	

Tab. 4.11: Übereinstimmung der Gruppen bezüglich des Augeninnendruckes bei einem Kruskal-Wallis-Test für den Parameter Tensio Gruppe A-F: p=0,001•• (Signifikante Werte nach Bonferroni-Holm-Korrektur sind unterstrichen)



Abb. 4.3: Tensio-Werte für die Gruppen A bis F in box-plot-Darstellung (Zahlenangaben entsprechen den Probandennummern)



Abb. 4.4: Cup-/Disc-Ratio-Werte für die Gruppen A bis F in box-plot-Darstellung (Zahlenangaben entsprechen den Probandennummern)

4.3 Hornhautendothelzelldichte

4.3.1 ECD aller Gruppen im Vergleich

Zentrale Hornhaut

In Abb. 4.5 (box plot) und Tab 4.12 (Maßzahlen) sind die Daten zur Endothelzelldichte der zentralen Hornhaut dargestellt. Der globale Kruskal-Wallis-Test zeigte, dass sich die Endothelzelldichte zwischen den Gruppen signifikant unterschied (p=0,002••). Zur Differenzierung der ermittelten Signifikanzen wurde ein Paartest nach Mann-Whitney durchgeführt. Die Testergebnisse sind numerisch in der Tabelle 4.13 aufgeführt.



Abb. 4.5: Endothelzelldichte der zentralen Hornhaut der Gruppen A bis F (box plot) (Zahlenangaben entsprechen den Probandennummern)

zentral		Gruppe					
	А	В	С	D	E	F	
Median	2520	2394	2338	2248	2374	2237	
Mittlere absolute Abweichung	124,8	127,1	168,1	163,1	205,0	138,2	
Perzentil 25	2353	2282	2205	2056	2150	2143	
Perzentil 75	2590	2448	2466	2363	2565	2304	
Minimum	2227	2139	1923	1841	1966	1884	
Maximum	2691	2971	2663	2618	2782	2627	
Mittelwert	2479,2	2401,0	2327,4	2223,6	2358,4	2244,1	
Standardabweichung	149.9	183.6	197.4	206.6	243.8	196.2	
Gültige N	N=19	N=19	N=18	N=19	N=17	N=17	

Tab. 4.12:	Zusammenfassu	ng der d	leskriptiven	Daten zu	ur Endothelze	elldichte c	ler zen-
	tralen Hornhaut (in Zeller	n/mm²)				

zentral	Gruppe					
	В	С	D	E	F (PEX-Syndrom, ausgeprägt)	
A (Syndrom-Kontrolle)	0,077	0,013•	<u><0,001•••</u>	0,136	<u>0,001••</u>	
B (Glaukom-Kontrolle)		0,504	0,012•	0,601	0,013•	
C (PEX-Glaukom, mild)			0,162	0,668	0,298	
D (PEX-Glaukom, ausgeprägt)				0,110	0,937	
E (PEX-Syndrom, mild)					0,209	

Tab. 4.13: Übereinstimmung der Gruppen im Paartest nach Mann-Whitney bezüglich der zentralen Hornhautendothelzelldichte (Signifikante Werte nach Bonferroni-Holm-Korrektur sind unterstrichen)

Nasale Hornhaut

Die Daten zur Endothelzelldichte der nasalen Hornhaut sind in Abb. 4.6 als box plots und in Tabelle 4.14 in den deskriptiv-statistischen Maßzahlen dargestellt. Der globale Kruskal-Wallis-Test ermittelte einen signifikanten Unterschied bezüglich der nasalen Endothelzelldichte zwischen den Gruppen A bis F (p<0,001•••). Die Differenzierung der signifikanten Unterschiede beim Vergleich der einzelnen Gruppenpaare (Parameteranalyse nach Mann-Whitney) bezüglich der nasalen Endothelzelldichte ist in der Tabelle 4.15 numerisch aufgeführt.



Abb. 4.6: Gruppenbezogene Endothelzelldichte der nasalen Hornhaut (Zahlenangaben entsprechen den Probandennummern)

nasal		Gruppe					
	А	В	С	D	Е	F	
Median	2530	2303	2308	2108	2320	2264	
Mittlere absolute Abweichung	143,8	144,0	144,0	254,0	118,5	170,0	
Perzentil 25	2355	2114	2148	1954	2225	2042	
Perzentil 75	2662	2461	2372	2482	2388	2346	
Minimum	2213	2038	1925	1649	1769	1812	
Maximum	2776	2547	2542	2552	2557	2474	
Mittelwert	2507,6	2306,2	2267,1	2182,4	2294,6	2201,6	
Standardabweichung	170.1	172.9	177.8	289.7	177.6	211.3	
Gültige N	N=19	N=19	N=18	N=19	N=17	N=17	

Tab. 4.14: Zusammenfassung der deskriptiven Daten zur nasalen Endothelzelldichte (in Zellen/mm²)

nasal	Gruppe					
	В	С	D	E	F (PEX-Syndrom, ausgeprägt)	
A (Syndrom-Kontrolle)	<u>0,001••</u>	<u>0,001••</u>	<u>0,001••</u>	<u>0,001••</u>	<u><0,001•••</u>	
B (Glaukom-Kontrolle)		0,523	0,184	0,874	0,168	
C (PEX-Glaukom, mild)			0,543	0,668	0,409	
D (PEX-Glaukom, ausgeprägt)				0,318	0,862	
E (PEX-Syndrom, mild)					0,228	

Tab. 4.15: Übereinstimmung der Gruppen im Paartest nach Mann-Whitney bezüglich der nasalen Hornhautendothelzelldichte (Signifikante Werte nach Bonferroni-Holm-Korrektur sind unterstrichen)

Untere Hornhaut

Die Daten zur Endothelzelldichte der unteren Hornhaut sind in Abb. 4.7 als box plots und in Tabelle 4.16 in den deskriptiv-statistischen Maßzahlen dargestellt. Bei der Endothelzelldichte der unteren Hornhaut zeigte sich im globalen Vergleich (Kruskal-Wallis-Test) ein signifikanter Unterschied zwischen den untersuchten Gruppen (p=0,003••). Im lokalen Vergleich mittels des Mann-Whitney-U-Tests zeigten sich die in der Tabelle 4.17 dargestellten Signifikanzen.



Abb. 4.7: Gruppenbezogene Endothelzelldichte der unteren Hornhaut (Zahlenangaben entsprechen den Probandennummern)

unten		Gruppe					
	Α	В	С	D	E	F	
Median	2510	2370	2275	2253	2369	2241	
Mittlere absolute Abweichung	158,3	171,3	174,1	235,2	128,9	155,6	
Perzentil 25	2354	2183	2222	1996	2319	2162	
Perzentil 75	2670	2506	2479	2390	2474	2427	
Minimum	2092	2109	1863	1732	2078	1962	
Maximum	2860	2814	2770	2771	2640	2540	
Mittelwert	2506,7	2361,2	2329,1	2197,6	2383,6	2260,2	
Standardabweichung	213.5	204.0	223.5	283.6	164.6	179.8	
Gültige N	N=19	N=19	N=18	N=19	N=17	N=17	

 Tab. 4.16:
 Zusammenfassung der deskriptiven Daten zur unteren Endothelzelldichte (in Zellen/mm²)

unten	Gruppe					
	В	С	D	E	F (PEX-Syndrom, aus- geprägt)	
A (Syndrom-Kontrolle)	0,037•	0,015•	<u>0,001••</u>	0,073	<u>0,001••</u>	
B (Glaukom-Kontrolle)		0,855	0,060	0,669	0,173	
C (PEX-Glaukom, mild)			0,230	0,364	0,262	
D (PEX-Glaukom, ausgepr.)				0,024•	0,419	
E (PEX-Syndrom, mild)					0,082	

Tab. 4.17: Übereinstimmung der Gruppen im Paartest nach Mann-Whitney bezüglich der unteren Hornhautendothelzelldichte (Signifikante Werte nach Bonferroni-Holm-Korrektur sind unterstrichen)

Temporale Hornhaut

Die Daten zur Endothelzelldichte der temporalen Hornhaut sind in Abb. 4.8 als box plots und in Tabelle 4.18 in den deskriptiv-statistischen Maßzahlen dargestellt. Bei der Endothelzelldichte der temporalen Hornhaut zeigte sich im globalen Vergleich (Kruskal-Wallis-Test) ein signifikanter Unterschied zwischen den untersuchten Gruppen (p<0,001•••). Im lokalen Vergleich mittels des Mann-Whitney-U-Tests zeigten sich die in der Tabelle 4.19 dargestellten Signifikanzen.



Abb. 4.8: Gruppenbezogene Endothelzelldichte der temporalen Hornhaut (Zahlenangaben entsprechen den Probandennummern)

temporal		Gruppe					
	А	В	С	D	Е	F	
Median	2489	2346	2340	2112	2456	2295	
Mittlere absolute Abweichung	130,6	125,6	113,4	190,6	191,2	147,3	
Perzentil 25	2392	2216	2240	1973	2248	2140	
Perzentil 75	2640	2470	2414	2280	2582	2369	
Minimum	2189	2041	1911	1715	1820	1830	
Maximum	2890	2582	2642	2644	2685	2631	
Mittelwert	2509,2	2335,2	2321,7	2127,9	2393,7	2261,2	
Standardabweichung	169.8	156.0	157.9	239.6	234.3	200.0	
Gültige N	N=19	N=19	N=18	N=19	N=17	N=17	

 Tab. 4.18:
 Zusammenfassung der deskriptiven Daten zur temporalen Endothelzelldichte (in Zellen/mm²)

temporal	Gruppe						
	В	С	D	E	F (PEX-Syndrom, ausgeprägt)		
A (Syndrom-Kontrolle)	<u>0,004••</u>	<u>0,002••</u>	<u><0,001•••</u>	0,222	<u><0,001•••</u>		
B (Glaukom-Kontrolle)		0,843	<u>0,005••</u>	0,216	0,288		
C (PEX-Glaukom, mild)			0,008••	0,198	0,347		
D (PEX-Glaukom, ausgeprägt)				<u>0,002••</u>	0,064		
E (PEX-Syndrom, mild)					0,071		

Tab. 4.19: Übereinstimmung der Gruppen im Paartest nach Mann-Whitney bezüglich der temporalen Hornhautendothelzelldichte (Signifikante Werte nach Bonferroni-Holm-Korrektur sind unterstrichen)

Obere Hornhaut

Die Daten zur Endothelzelldichte der oberen Hornhaut sind in Abb. 4.9 als box plots und in Tabelle 4.20 in den deskriptiv-statistischen Maßzahlen dargestellt. Bei der Endothelzelldichte der oberen Hornhaut zeigte sich im globalen Vergleich (Kruskal-Wallis-Test) ein signifikanter Unterschied zwischen den untersuchten Gruppen (p<0,001•••). Im lokalen Vergleich mittels Mann-Whitney-U-Tests zeigten sich die in der Tabelle 4.21 dargestellten Signifikanzen.



Abb. 4.9: Gruppenbezogene Endothelzelldichte der oberen Hornhaut (Zahlenangaben entsprechen den Probandennummern)

oben		Gruppe					
	А	В	С	D	Е	F	
Median	2485	2327	2359	2209	2427	2165	
Mittlere absolute Abweichung	173,5	162,0	214,0	211,7	143,6	157,8	
Perzentil 25	2390	2239	2092	2007	2277	1993	
Perzentil 75	2596	2481	2451	2381	2463	2314	
Minimum	1985	1813	1923	1762	1849	1806	
Maximum	2944	2672	2852	2852	2759	2413	
Mittelwert	2490,4	2345,3	2290,9	2222,3	2373,3	2159,6	
Standardabweichung	237.9	217.3	251.5	264.5	197.3	184.7	
Gültige N	N=19	N=19	N=18	N=19	N=17	N=17	

 Tab. 4.20:
 Zusammenfassung der deskriptiven Daten zur oberen Endothelzelldichte (in Zellen/mm²)

oben	Gruppe					
	В	С	D	E	F (PEX-Syndrom, ausgeprägt)	
A (Syndrom-Kontrolle)	0,032•	0,025•	<u>0,001••</u>	0,076	<u><0,001•••</u>	
B (Glaukom-Kontrolle)		0,485	0,099	0,646	0,017•	
C (PEX-Glaukom, mild)			0,391	0,283	0,092	
D (PEX-Glaukom, ausgepr.)				0,048•	0,456	
E (PEX-Syndrom, mild)					<u>0,003••</u>	

Tab. 4.21: Übereinstimmung der Gruppen im Paartest nach Mann-Whitney bezüglich der oberen Hornhautendothelzelldichte (Signifikante Werte nach Bonferroni-Holm-Korrektur sind unterstrichen)

Mittlere Endothelzelldichte aller 5 Regionen

Die Daten zur Endothelzelldichte der oberen Hornhaut sind in Abb. 4.10 als box plots und in Tabelle 4.22 in den deskriptiv-statistischen Maßzahlen dargestellt. Bei der mittleren Endothelzelldichte zeigte sich im globalen Vergleich (Kruskal-Wallis-Test) ein signifikanter Unterschied zwischen den untersuchten Gruppen (p<0,001•••). Im lokalen Vergleich mittels Mann-Whitney-U-Tests zeigten sich die in der Tabelle 4.23 dargestellten Signifikanzen.



Abb.4.10: Gruppenbezogene mittlere Endothelzelldichte aller 5 Hornhautregionen (Zahlenangaben entsprechen den Probandennummern)

Mittel		Gruppe					
	А	В	С	D	Е	F	
Median	2535	2319	2316	2177	2363	2219	
Mittlere absolute Abweichung	120,5	132,7	143,5	166,7	120,3	102,2	
Perzentil 25	2396	2218	2189	2011	2257	2169	
Perzentil 75	2592	2466	2424	2344	2476	2300	
Minimum	2163	2112	2038	1895	2004	1995	
Maximum	2755	2600	2652	2544	2591	2454	
Mittelwert	2498,7	2349,8	2307,2	2190,8	2360,6	2222,8	
Standardabweichung	153.1	148.8	170.2	203.3	152.0	135.6	
Gültige N	N=19	N=19	N=18	N=19	N=17	N=17	

 Tab. 4.22:
 Zusammenfassung der deskriptiven Daten zur mittleren Endothelzelldichte (in Zellen/mm²)

Mittel	Gruppe				
	В	С	D	E	F (PEX-Syndrom, ausgeprägt)
A (Syndrom-Kontrolle)	0,006••	<u>0,002••</u>	<u><0,001•••</u>	0,015•	<0,001•••
B (Glaukom-Kontrolle)		0,316	0,020•	0,639	0,018•
C (PEX-Glaukom, mild)			0,078	0,291	0,181
D (PEX-Glaukom, ausgeprägt)				0,009••	0,594
E (PEX-Syndrom, mild)					0,008••

Tab. 4.23: Übereinstimmung der Gruppen im Paartest nach Mann-Whitney bezüglich der mittleren Hornhautendothelzelldichte (Signifikante Werte nach Bonferroni-Holm-Korrektur sind unterstrichen)

4.3.2 ECD und Glaukom

Cup-/Disc-Ratio

Der Test nach Pearson zeigt eine Korrelation zwischen der Cup-/Disc-Ratio (CD) und der Hornhautendothelzelldichte, die oben, zentral, temporal, und unten ermittelt wurden.

Cup-/Disc-Ratio	zentral	nasal	unten	temporal	oben
Pearson	-0,212	-0,317	-0,295	-0,321	-0,219
Signifikanz	0,029•	0,001••	0,002••	0,001••	0,023•





Abb. 4.11: Korrelation zwischen CD-Ratio und der ECD der zentralen Hornhaut

Verlustvarianz (LV)

Der Test nach Pearson zeigt keine signifikante Korrelation der in Abb. 4.12 dargestellten Werte der Verlustvarianz LV und der zentralen Endothelzelldichte (r=-0,007, p=0,970, n=36).



Abb. 4.12: Abhängigkeit der Endothelzelldichte vom Gesichtsfeldindex LV (Verlustvarianz)

<u>Druck</u>

Der Test nach Pearson ergibt eine sehr schwache Korrelation der in Abb. 4.13 dargestellten Mittel der Endothelzellmessungen aus allen 5 Hornhautregionen und dem erhobenen Augendruck (r=-0,203; p=0,040•; n=103). Eine schwache negative Korrelation der Endothelzelldichte im nasalen Quadranten und dem Augendruck -siehe Abb. 4.14- ist zu verzeichnen (r=-0,239; p=0,015; n=103).



Abb. 4.13: Korrelation zwischen Mittel der Endothelzellmessungen aus allen 5 Hornhautregionen und Augendruck (r=-0,203; p=0,040•; n=103)

Tensio	zentral	nasal	unten	temporal	oben	ECDmittel
Pearson	-0,120	-0,239	-0,167	-0,163	-0,145	-0,203
Signifikanz	0,227	0,015•	0,093	0,101	0,144	0,040•

 Tab. 4.25:
 Zusammenfassung der Korrelationen nach Pearson zwischen Endothelzelldichte (zentral, peripher und Mittelwert) und Augeninnendruck



Abb. 4.14: Korrelation zwischen Endothelzelldichte im nasalen Quadranten und Augendruck (r=-0,239; p=0,015; n=103)

4.3.3 ECD und Alter

Der Test nach Pearson zeigt keine signifikante Korrelation zwischen dem Alter der Probanden und der zentralen Hornhautendothelzelldichte (r=-0,148, p=0,125; n=109). Auch bei einer Testung innerhalb der Gruppen A bis F ergeben sich keine signifikanten Korrelationen.



Abb. 4.15: Korrelation der Endothelzelldichte der zentralen Hornhaut mit dem Alter der Probanden

4.3.4 ECD in Abhängigkeit von der Messregion

Die Endothelzelldichte ändert sich in Abhängigkeit von den Messregionen (oben, unten, nasal und temporal) nicht wesentlich (< 2%). Dies zeigt der Vergleich der Mittelwerte der Messwerte einzelner Messregionen. In den peripheren Regionen ist die Endothelzelldichte eher etwas niedriger als im Zentrum.

Hornhautregion	ECD Zellen/mm ²	Differenz zum Zentrum in	Differenz zum
N=102		Zellen/mm ²	Zentrum in %
zentral	2334,0± 216		
oben	2307,8± 240	26,2	1,12
nasal	2289,3± 222	44,6	1,91
unten	2324,8± 222	9,2	0,51
temporal	2322,2± 226	11,8	0,39

Tab. 4.26: ECD in Abhängigkeit von der Messregion

5 Diskussion

In dieser Studie sollte der Einfluss des Ausprägungsgrades des Pseudoexfoliationssyndroms auf die Hornhautendothelzelldichte (ECD) untersucht werden. Zur Abgrenzung gegenüber anderen Faktoren, die die ECD reduzieren können, wurden Krankheiten wie Diabetes mellitus und Hornhauterkrankungen ausgeschlossen. Außerdem wurden altersentsprechende Kontrollgruppen mit und ohne Glaukom untersucht, da sowohl das Lebensalter, als auch das Vorliegen eines Glaukoms Einfluss auf die Reduktion der Hornhautendothelzelldichte haben [SIHOTA R ET AL. 2003, NIEDERER RL ET AL. 2007].

5.1 Diskussion der epidemiologischen Daten

5.1.1 Einfluss des Alters

Bisherigen Studien zufolge ist das Auftreten von PEX stark altersabhängig [HILLER R ET AL. 1982, MONTANES MJ ET AL. 1989, RINGVOLD A ET AL. 1991, MITCHELL P ET AL.1999]. Bei einer großen epidemiologischen Studie aus Indien betrug beispielsweise die Prävalenz von PEX bei den 40- 60jährigen unter 3,01%, währenddessen sie bei den über 60jährigen auf 6,28% anstieg [THOMAS R ET AL. 2005]. Eine aktuelle finnische Studie gibt eine PEX-Prävalenz von 8,1% bei den über 50jährigen und von 18,4% bei den über 70jährigen an [FORSMAN E ET AL. 2007].

In dieser Arbeit wurden insgesamt 109 Probanden mit einem Durchschnittsalter von 72 Jahren untersucht. Das Alter der Probanden mit Pseudoexfoliation (n=71) variiert in der vorgelegten Studie von 57 bis 92 Jahre, wobei nur 3 Probanden unter 60 waren; vergleichbare Streubereiche wurden auch in anderen Studien festgestellt.

5.1.2 Geschlecht

Die Mehrzahl (77,5%) der PEX-Probanden dieser Studie waren Frauen. Über die geschlechtsspezifischen Unterschiede im Auftreten von PEX wird sehr unterschied-

lich berichtet. Große Studien in den USA, Norwegen und Finnland zeigten, dass in der Mehrzahl der Fälle das PEX-Syndrom bei Frauen auftrat [HILLER R ET AL. 1982, RINGVOLD A ET AL. 1988, ORR AC ET AL. 2001]. In einer prospektiven Untersuchung aus Deutschland von Menkhaus und Mitarbeitern an 1210 Probanden war von 37 PEX-Probanden der Anteil der Frauen (n=32) signifikant erhöht [MENKHAUS S ET AL. 2000]. In Südeuropa dagegen waren in der Mehrzahl Männer vom PEX-Syndrom betroffen, wie Untersuchungen in Spanien und der Türkei belegen [MONTANES MJ ET AL. 1989, YALAZ M ET AL. 1992]. In Japan waren einer großen Studie zufolge Männer und Frauen gleichermaßen betroffen [SHIMIZU K ET AL. 1988]. Aufgrund der zu kleinen Fallzahlen kann in dieser Studie keine Aussage zur Signifikanz der gruppenbezogenen Geschlechtsverteilung gemacht werden. Die Geschlechtsverteilung der Kontrollgruppen unterscheidet sich statistisch nicht signifikant im Vergleich zu der Geschlechtsverteilung in den PEX-Gruppen (p=0,255, n=109). Der in allen Gruppen erhöhte Frauenanteil kann auch mit dem höheren Anteil an Frauen in der untersuchten Altersgruppe erklärt werden.

5.2 Diskussion der Ausschlusskriterien

5.2.1 Glaukom

Die Wahrscheinlichkeit, dass Augen mit PEX-Syndrom ein Glaukom bzw. eine behandlungswürdige okuläre Hypertension entwickeln, liegt bei 44% innerhalb von 15 Jahren. Die Konversionsrate von einem so genannten "unilateralen" in ein bilaterales PEX-Syndrom liegt bei 24% in 10 Jahren und 29% in 15 Jahren, die Progression von einem unilateralen zu einem bilateralen Glaukom bei 38% der Probanden mit beidseitigem PEX-Syndrom innerhalb von 10 Jahren [JENG SM ET AL. 2007]. Zur Entwicklung eines PEX-Glaukoms kommt es durch den chronisch erhöhten Intraokulardruck, bedingt durch einen erhöhten Abflusswiderstand im Trabekelmaschenwerk. Hierfür werden zum einen die abgelagerten PEX-Abschilferungen im Maschenwerk, als auch die direkten pathologischen Veränderungen im juxtakanalikulären Gewebe verantwortlich gemacht [SCHLÖTZER-SCHREHARDT U, NAUMANN GO 1995]. Nachweislich steigen mit dem Grad der Verdichtung der PEX-Ablagerungen im juxtakanalikulären Gewebe auch der Augeninnendruck und die Schwere der glaukomatösen Schädigung [GOTTANKA J ET AL. 1997, PUSKA P ET AL 1999]. Neben der Obstruktion des Schlemmkanals scheint auch eine erhöhte Pigmentdispersion und vermehrter Proteingehalt des Kammerwassers bei der Behinderung des Kammerwasserabflusses eine Rolle zu spielen [SCHLÖTZER-SCHREHARDT U, NAUMANN GO 2006]. Obwohl das PEX-Glaukom typischerweise ein Hochdruckglaukom ist, bei dem die mechanische Komponente im Vordergrund steht, wird die glaukomatöse Schädigung höchstwahrscheinlich auch durch vaskuläre Faktoren und PEX-bedingte Veränderungen der Blutgefäße verstärkt. Darauf weisen einige Studien hin, die eine generelle Beeinträchtigung der okulären und retrobulbären Perfusion [YÜKSEL N ET AL. 2001] und ein überhäufiges Auftreten von Papillenrandblutungen [HEALEY PR ET AL. 1998] und retinalen Verschlüssen [CURSIEFEN C ET AL. 1997] bei Pseudoexfoliation nachweisen konnten. Bei PEX-Probanden wurden eine Reduktion des pulsatilen okulären Blutflusses und signifikant verminderte Flussgeschwindigkeiten in der A. centralis retinae, der A. ophthalmica und in den kurzen hinteren Ziliararterien nachgewiesen. Die Widerstandsindizes dieser Gefäße waren in gleichem Maße erhöht. Dabei scheinen die Perfusionsstörungen der A. centralis retinae der Glaukomentwicklung vorauszugehen. Nachweislich ist die Perfusion der Lamina cribrosa und des neuroretinalen Randsaums mit dem Voranschreiten des Glaukomschadens reduziert [HARJU M, VESTI E 2001].

Zusätzlich muss man davon ausgehen, dass der PEX-Prozess an sich ein Risikofaktor für die Entwicklung eines Glaukomschadens darstellen kann, wie eine prospektive Studie von Puska und Mitarbeitern zeigt. Bei normotensiven Probanden ist am unilitateral betroffenen Auge ein Fortschreiten des Papillenschadens bei gleich bleibendem Drucklevel über einen längeren Zeitraum feststellbar [PUSKA P ET AL. 1999]. Bei der Evaluation der Probanden war es problematisch, eine ausreichende Anzahl von gesunden PEX-Syndrom-Probanden ohne Glaukom zu finden. Je ausgeprägter die Abschilferungen auf der Linse waren, desto eher kam es zu einem Ausschluss der Probanden aufgrund ihrer auffälligen Papillenexkavation, die das Vorliegen eines bisher nicht bekannten Glaukoms wahrscheinlich machte. Da das Pseudoexfoliationssyndrom auch ein Glaukom verursacht, ist es nur eine logische Konsequenz, dass mit Fortschreiten des Syndroms auch eine Zunahme des Auftretens glaukomatöser Erkrankungen bedingt ist.

5.2.2 Hornhauterkrankungen

Acht Probanden mussten nach der spaltlampenmikroskopischen Untersuchung oder Endothelzellmessung von der Studie ausgeschlossen werden, weil die erhobenen Befunde für das Vorliegen einer Cornea guttata (Abb. 5.1) oder einer Fuchs-Endotheldystrophie sprachen. Menkhaus und Mitarbeiter konnten in ihrer prospektiven Untersuchung an 1210 Probanden zeigen, dass der Anteil an Cornea guttata bei PEX-Probanden signifikant erhöht ist [MENKHAUS S ET AL. 2000]. Naumann und Schlötzer-Schrehardt beschrieben die PEX-Keratopathie als eine Veränderung des Hornhautendothels, die mit Rarefizierung der Endothelzellen und einer diffusen Pigmentierung des zentralen Hornhautendothels einhergeht. Histologisch ist die Descemet-Membran durch das abnorm produzierte PEX-Material warzenförmig aufgeworfen und ähnelt klinisch einer Cornea guttata [NAUMANN GO, SCHLÖTZER-SCHREHARDT U 2000]. Es ist also möglich, dass wir mit dem Ausschlusskriterium: Cornea guttata auch typische PEX-Keratopathien ausgeschlossen haben, da eine genauere Abgrenzung zu den genannten Hornhautendothelveränderungen entweder nur in späten Stadien klinisch und in Frühformen nur histologisch möglich ist.



Abb. 5.1: Typische Endothelformation bei einem (ausgeschlossenen) Probanden mit Cornea guttata

5.2.3 Untersuchungsbeschränkungen

Bei vier Probanden war es aufgrund ihrer körperlichen Beeinträchtigung nicht möglich qualitativ ausreichende Endothelaufnahmen zu machen. Durch eine vorliegende Amblyopie war die Fixation eines Probanden nicht gut genug. Die anderen drei Probanden waren hauptsächlich durch eine relative Ateminsuffizienz so beeinträchtigt, dass die Videokamera nicht in der Lage war, bei ihren stärkeren Atembewegungen, zu fokussieren.

5.2.4 Zuordnungsprobleme

Von den 44 ausgeschlossenen Probanden konnten 32 aufgrund ihrer klinischen Befunde nicht eindeutig den jeweiligen Gruppen zugeordnet werden. Hierunter fallen zum Beispiel vor allem PEX-Syndrom-Probanden, die für einen Gesunden zu stark exkavierte Papillenexkavationen aufwiesen (z. B. CD=0,6).

5.2.5 Einteilung der Gruppen

Bisher gibt es noch nicht viele Studien, die die Assoziation bestimmter Krankheiten oder Befunde mit dem Ausprägungsgrad des PEX-Syndroms untersucht haben. Die Einteilung in Ausprägungsgrade ist vor allem dadurch erschwert, da es sich beim klassischen leicht zu diagnostizierenden spaltlampenmikroskopischen Bild der Linsenauflagerungen mit Präsenz der zentralen Scheibe um ein sehr spätes Stadium der Erkrankung handelt. Nur durch eine sorgfältige biomikroskopische Untersuchung ist auch zu einem früheren Zeitpunkt eine Diagnose möglich und eine zarte Schicht auf der vorderen Linsenkapsel in Form eines feinen diffusen Beschlags zu erkennen [NAUMANN GO ET AL. 1998].

Zusätzliche klinische Frühzeichen, besonders bei asymmetrischer Ausbildung sind Melanindispersion, Pupillarsaumatrophie, unvollständige Mydriasis und eine Irisstromaatrophie. Auch eine atypische Cornea guttata kann den klassischen Befunden vorausgehen [SCHLÖTZER-SCHREHARDT U ET AL. 2002].

Eine Einteilung in Schweregrade anhand des voranschreitenden Abriebs der präkapsulären Ablagerungen ist möglich und lässt sich gut quantifizieren. Unter der Kenntnis, dass das PEX-Syndrom eine beidseitige bzw. generelle Veranlagung ist, müssten Partneraugen, die noch keine Abschilferungen aufweisen, sich in einem relativ frühen Stadium befinden [HAMMER T ET AL. 2001].

Dementsprechend gibt es einige Studien, die 3 bis 4 Grade der PEX-Ausprägung anhand des Bildes der Abschilferungen auf der Linsenvorderfläche unterscheiden [SHUBA L ET AL. 2007, NAUMANN GO ET AL. 1998, RITCH R ET AL. 2007].

Stadium	Ablagerungen auf der Linsenvorderfläche
0	keine erkennbaren Ablagerungen auf der Linse, aber am anderen Auge Stadium 1,2 oder 3
1	inkomplette intermediäre klare Zone auf der Linse
2	komplette intermediäre klare Zone auf der Linse
3	wie 2, aber mit PEX-Material auf dem Pupillarsaum

Tab. 5.1:Einteilung der PEX-Stadien nach Shuba und Mitarbeitern (2007) modifiziert nach
Naumann GO und Mitarbeitern (1998)

Im Rahmen dieser Pilotstudie war es zweckmäßig die Anzahl der Gruppen zu minimieren, weshalb die oben genannten vier PEX-Schweregrade in zwei Gruppen zusammengefasst wurden:

Stadium mild:Grad 0 und 1Stadium ausgeprägt:Grad 2 und 3

Die Einteilung der Pseudoexfoliationsausprägungsgrade anhand der Abschilferungen auf der Linsenvorderfläche ist umstritten. So scheinen zum Beispiel einigen Studien zufolge die Pigmentablagerungen im Kammerwinkel besser mit dem Schweregrad eines Pseudoexfoliationsglaukoms zu korrelieren als der Abrieb des Linsenbeschlages (n=96) [SHUBA L ET AL. 2007]. Eventuell sind die durch die Pseudoexfoliation bedingten Pigmentablagerungen im Kammerwinkel eher für die Entstehung eines Glaukoms verantwortlich, als die Abschilferungen auf der Linsenvorderfläche.

Demgegenüber konnten Ritch und Mitarbeiter an 33 Augen nachweisen, das der klinisch sichtbare Linsenabrieb gut mit ultraschallbiomikroskopisch ermittelten pseudoexfoliativen Veränderungen des Zonulaapparates korreliert [RITCH R ET AL. 2007]. Bei den Untersuchungen im Rahmen dieser Studie fiel auf, dass Abschilferungen auf der Linse mit inkompletter Intermediärzone (Grad1) und PEX-Ablagerungen auf dem Pupillarsaum (Grad 3) auch gleichzeitig auftreten können.



Abb. 5.2: Beispiel für gleichzeitiges Auftreten von Stadium 1 (unvollständige Intermediärzone) und 3 (PEX-Ablagerungen am Pupillarsaum)

Die Einteilung der PEX-Stadien anhand der Beurteilung der Abschilferungen der Linse ist klinisch die einzige praktikable Möglichkeit der Beurteilung ohne den Probanden zu invasiv zu untersuchen. Nachteile dieser Einteilung sind sicherlich, dass wahrscheinlich nur ein relativ fortgeschrittenes Stadium erfasst wird und die Klassifizierung nicht eindeutig abgrenzbar ist, da z.B. Stadium 1 und 3 gleichzeitig auftreten können.

5.3 Diskussion der Anamnesedaten

5.3.1 PEX und vaskuläre Risikofaktoren

Pseudoexfoliative Ablagerungen in viszeralen Organen wurden bereits 1992 elektronenmikroskopisch im Rahmen von Autopsien an Probanden mit okulärem PEX-Syndrom identifiziert. Nachweislich fanden sich die Aggregationen in Lunge Herz, Leber, Niere, Gallenblase und zerebralen Meningen [SCHLÖTZER-SCHREHARDT U ET AL. 1992, Streeten BW et al. 1992]. Dies lässt vermuten, dass auch allgemeine vaskuläre Erkrankungen mit dem PEX-Syndrom assoziiert sind. So konnte die Arbeitsgruppe von Citirik und Mitarbeitern zeigen, dass der Anteil der PEX-Syndrome bei Probanden mit einer angiographisch nachgewiesenen koronaren Herzkrankheit (28:50) gegenüber angiographisch unauffälligen Probanden (12:50) statistisch signifikant erhöht ist [CITIRIK M ET AL. 2007].

Ein erhöhtes Auftreten von Aortenaneurysmata bei Probanden mit PEX-Syndrom konnten Schumacher und Mitarbeiter aufzeigen. Von den in ihrer Studie untersuchten 55 Probanden mit abdominalem Aortenaneurysma hatten 24 (44%) pseudoexfoliative Ablagerungen auf der Linse im Gegensatz zur Kontrollgruppe von Probanden mit Carotisstenosen, bei denen nur 8 von 41 (20%) ein PEX-Syndrom aufwiesen. Histopathologisch konnten Akkumulationen von pseudoexfoliativem Material in der Adventitia der Aorta von den PEX-Probanden nachgewiesen werden [SCHUMACHER S ET AL. 2001].

Mitchell und Mitarbeiter untersuchten die Assoziation zwischen vaskulären Erkrankungen und PEX in einer Population von 3654 Menschen mit einem Mindestalter von 49 Jahren. Das PEX-Syndrom trat signifikant häufig im Zusammenhang mit Angina pectoris, Hypertonus und einer Kombination aus Angina pectoris, Herzinfarkt und Schlaganfall auf [MITCHELL P ET AL. 1997]. Demnach müsste man vermuten, dass Pseudoexfoliation an sich ein erhöhtes Risiko birgt, an einer kardiovaskulären Erkrankung zu sterben. In einer retrospektiven Arbeit von Shrum und Mitarbeitern konnte dieser Zusammenhang allerdings nicht bestätigt werden. Von 472 beobachteten Probanden, bei denen das Pseudoexfoliationssyndrom im Zeitraum von 1976 bis 1995 diagnostiziert wurde, starben im Zeitraum 1976-1997 151 Probanden. Die vaskuläre Mortalität war im Vergleich zur allgemeinen Population nicht erhöht. [SHRUM KR ET AL. 2000].

Bezüglich eines dem Probanden bekannten Hypertonus unterschieden sich in dieser Arbeit die Probanden mit und ohne PEX nicht statistisch signifikant voneinander. Allerdings ist trotz der vergleichsweise kleinen Fallzahl in der vorgelegten Studie eine Tendenz zu erkennen, da 40 von 69 PEX-Probanden (58,0%) einen Hypertonus angaben und nur 15 von 38 Probanden ohne PEX (44,1%).

Zu den PEX spezifischen Unterschieden bei Vorliegen einer Angina pectoris (n=6

von 88) oder eines Herzinfarktes (n=2 von 92) können in dieser Arbeit keine Aussagen gemacht werden, da nicht die minimale zu erwartende Häufigkeit erreicht wurde.

Ebenso gibt es keine PEX-spezifischen Unterschiede bei Hyperlipidämie (p=0,175; n=107), beim Alkoholkonsum (p=0,832, n=107) und Nikotinabusus (p=0,795, n=107), die im Allgemeinen als vaskuläre Risikofaktoren gelten. Allerdings sind diese Aussagen bei Alkohol- und Nikotinabusus nur bedingt verwertbar, da keine quantitative Datenerhebung erfolgte.

5.3.2 PEX und Störungen der Mikrozirkulation (kalte Hände)

Das Symptom "kalte Hände" ist in dieser Arbeit signifikant häufig mit Pseudoexfoliation assoziiert (p=0,012; n=105). 47,8% der PEX-Probanden und nur 22,2% der Probanden ohne PEX gaben an, unter diesem Symptom zu leiden.

Kalte Hände sind das Hauptsymptom von Probanden mit primärer vaskulärer Dysfunktion. Seltener leiden sie an kalten Füßen und sie tendieren zur Hypotonie. Manche dieser Probanden leiden auch an Migräne, aber die Verbindung zu diesem Leiden ist nicht signifikant erhöht. Die Betroffenen sind typischerweise schlank, Frauen, von höherer Bildung und haben auffällig weniger Durst als Kontrollgruppen [FLAMMER J ET AL. 2001]. Letzteres Phänomen wird mit einem erhöhten Endothelin-1-Spiegel in Verbindung gebracht [FITZSIMONS JT 1998].

Das Aminosäurepeptid Endothelin-1 wird hauptsächlich von vaskulären Endothelzellen abluminal gebildet und zirkuliert bei extremer Produktion auch im Blut und ist vornehmlich ein Vasokonstriktor. Außerdem wird es vom unpigmentierten Ziliarkörperepithel aktiv ins Kammerwasser sezerniert, weshalb man es dort in höherer Konzentration als im Plasma nachweisen kann.

Bei Probanden mit primärem und sekundärem Vasospasmus ist es deutlich im Plasma erhöht. Der genaue Zusammenhang ist bisher ungeklärt, es wird vermutet, dass Endothelin-1 eher eine vaskuläre Überreaktion auf verschiedene Reize auslöst, als direkt vasokonstriktorisch zu wirken [FLAMMER J ET AL. 2001]. Hinzu kommt die Vermutung, dass Endothelin-1 neben der vasokonstriktiven Komponente auch einen direkten Effekt auf die Matrix-Synthese hat [KOLIAKOS GG ET AL. 2004]. Auch beim Pseudoexfoliationssyndrom scheint Endothelin-1 eine wichtige Rolle in der Pathogenese zu spielen. So konnten Koliakos und Mitarbeiter signifikant (p=0,006) erhöhte Endothelin-1 Konzentrationen im Kammerwasser von PEX-Syndrom-Probanden (n=25) im Vergleich zu altersentsprechenden Kontrollen (n=25) nachweisen. Letztlich kann festgestellt werden, dass Pseudoexfoliation anscheinend mit vaskulärer Dysfunktion einhergeht.

5.4 Hornhautendothelzelldichte

5.4.1 ECD bei der allgemeinen Population

Die erhobenen Werte der Endothelzelldichte bei größeren Populationen oder Kontrollaugen größerer Studien variieren im Mittel von 2461 bis 2985 Zellen/mm² [WIRBELAUER C ET AL. 1998, SNELLINGEN T ET AL. 2001, ISHIKAWA A 2002, SHIHOTA R ET AL. 2003, PADILLA MD ET AL. 2004, SANCHIS-GIMENO JA 2005, YUNLIANG S ET AL. 2007]. Der Mittelwert der zentralen ECD unserer Kontrollgruppe (A) beträgt 2479,2±149,9 Zellen/mm² (n=19) und entspricht den Werten der größeren o. g. Studien.

5.4.2 ECD bei topischer antiglaukomatöser Therapie

Der Effekt von Glaukomtherapeutika auf die Hornhautendothelzelldichte wird kontrovers diskutiert. Es konnte festgestellt werden, das Timolol keinen Effekt auf das Endothel gesunder Probanden [ALANKO HI ET AL. 1983] und bei Probanden mit okulärer Hypertension [NESHER R ET AL. 1990, BENEYTO P, PEREZ TM 1998] hat. Allerdings kann die topische Applikation von Timolol, Betaxolol und Dorzolamid bei Probanden mit okulärer Hypertension und primär chronischem Offenwinkelglaukom zu einer Abnahme der Endothelzelldichte innerhalb eines Jahres führen [LASS JH ET AL. 1998]. Jüngere Studien konnten zwar eine Zunahme der Hornhautdicke unter Timolol [GRÜB M ET AL. 2006], aber eine unveränderte Hornhautdicke und Endothelzelldichte unter der 1 Jahr währenden Therapie mit Latanoprost, Timolol oder einer Kombinationstherapie aus beiden nachweisen [LASS JH ET AL. 2001]

Die Glaukom-Probanden dieser vorliegenden Arbeit werden mit 10 verschiedenen drucksenkenden Augentropfen (vor allem mit Timolol, Azopt, Xalatan und Travatan in abnehmender Häufigkeit) behandelt. Bei den geringen Fallzahlen dieser Studie kann keine Aussage zum Einfluss der sehr variierenden antiglaukomatösen Therapie auf die Endothelzelldichte gemacht werden.

5.4.3 ECD in Abhängigkeit von der Messregion

Ob und wie sich die Endothelzelldichte in Abhängigkeit von der Messregion ändert ist in der Literatur nicht eindeutig geklärt. Laut Amann und Mitarbeitern nimmt die Hornhautendothelzelldichte in Richtung Peripherie zu. Bei 24 gesunden Probanden (48 Augen) ohne Augenerkrankungen oder Traumata in der Vorgeschichte war die ECD der parazentralen (2887±213 Zellen/mm²) beziehungsweise der peripheren Region (2993±229 Zellen/mm²) im Vergleich zur zentralen Region (2730±224 Zellen/mm²) um 5,8% bzw. 9,6% erhöht. Die obere periphere Region des kornealen Endothels wies die höchste Zellzahl auf [AMANN J ET AL. 2003]. Auch Wirbelauer und Mitarbeiter beschrieben eine erhöhte ECD in der parazentralen gegenüber der zentralen Region sowohl bei Probanden mit (n=25) als auch ohne (n=25) Pseudoexfoliation [WIRBE-LAUER C ET AL. 1998], allerdings waren die Studiengruppen deutlich kleiner als in unserer Untersuchung.

In dieser Studie weisen die Daten eine geringe Tendenz zur Abnahme der Endothelzelldichte von zentral (2334±216 Zellen/mm², n=102) in Richtung Peripherie (z.B. nasal 2289±222 Zellen/mm², n=102) auf. Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant. Ähnliche Ergebnisse können auch Roszkowska und Mitarbeiter belegen. Bei 70 Augen von 56 Probanden lag die zentrale Endothelzelldichte im Mittel (2429±266 Zellen/mm²) deutlich über der peripheren Endothelzelldichte (2274±248 Zellen/mm²). Dieser Unterschied war allerdings erst jenseits des 70. Lebensjahres signifikant [Roszkowska AM ET AL. 2004]. In einer anderen Untersuchung zwischen Augen von diabetischen und nichtdiabetischen Probanden wurde ebenso eine deutlich erniedrigte Endothelzellzahl der temporalen ECD (Nicht-Diabetiker: 2534±164 Zellen/mm², n=21; Diabetiker: 2525±164 Zellen/mm², n=21) im Vergleich zur zentralen Endothelzellzahl Nicht-Diabetiker: 2842±141 Zellen/mm², n=21; Diabetiker: 2634±142 Zellen/mm², n=21) gefunden [McNAMARA NA ET AL. 1998]. Zusammenfassend scheint somit die zentrale Endothelzelldichte höher zu sein als in der peripheren Hornhaut.
5.4.4 ECD und Alter

Ein weiterer Einflussfaktor auf die Hornhaut ist das Alter, welches mit einer Reduktion der ECD einhergeht, wie große Studien belegen können [PADILLA MD ET AL. 2004, YUNLIANG S ET AL. 2007, SHENG H ET AL. 2007,]. Die menschliche zentrale Hornhautendothelzelldichte sinkt beim Erwachsenen im Mittel um 0,6% im Jahr bei unauffälligen Hornhäuten, wogegen Polymegatismus und Pleomorphismus der Zellen zunehmen [BOURNE WM ET AL. 1998]

In der vorliegenden Arbeit konnte ein Zusammenhang zwischen der ECD und dem Alter der Probanden nicht nachgewiesen werden ((r=-0,148, p=0,125; n=109), was sicherlich in der wesentlich kleineren Fallzahl im Vergleich zu den o. g. Studien (Yunilang n=700; Sheng n=149; Padilla n=320) und an der Inhomogenität der Gruppen liegt.

5.4.5 ECD und ethnische Zugehörigkeit

Es wird auch eine gewisse Abhängigkeit der Hornhautendothelzelldichte von der ethnischen Zugehörigkeit beschrieben. So wurden statistisch signifikante Unterschiede zwischen Studienteilnehmern aus Bangladesh, Nepal und Südindien [SNELLINGEN T ET AL. 2001] und zwischen weißen Amerikanern und Asiaten [SHENG H ET AL. 2007] gefunden. Alle unseren untersuchten Probanden gehörten der kaukasischen Rasse an (n=107).

5.4.6 ECD: Vergleich aller Gruppen

Die Tabelle 5.2 fasst alle statistisch signifikanten Gruppenunterschiede, bezogen auf die Endothelzelldichte der verschiedenen Regionen, zusammen.

Gruppe	Gruppe				
	В	С	D	E	F (PEX-S., ausgeprägt)
A (Syndrom-Kontrolle)	<u>N 0,001••</u>	Z 0,013•	<u>Z <0,001•••</u>	<u>N 0,001••</u>	<u>Z 0,001••</u>
	<u>T 0,004••</u>	<u>N 0,001••</u>	<u>N 0,001••</u>	M 0,015•	<u>N <0,001•••</u>
	M 0,006••	U 0,015•	<u>U 0,001••</u>		<u>U 0,001••</u>
	U 0,037•	<u>T 0,002••</u>	<u>T <0,001•••</u>		<u>T <0,001•••</u>
	O 0,032•	<u>M 0,002••</u>	<u>O 0,001••</u>		<u>O <0,001•••</u>
		O 0,025	<u>M <0,001•••</u>		<u>M <0,001•••</u>
B (Glaukom-Kontrolle)			Z 0,012•		Z 0,013•
			<u>T 0,005••</u>		O 0,017•
			M 0,020•		M 0,018•
C (PEX-Glaukom, mild)			T 0,008••		
D (PEX-Glaukom, ausge-				U 0,024•	
prägt)				<u>T 0,002••</u>	
				O 0,048•	
				M 0,009••	
E (PEX-Syndrom, mild)					O <u>0,003••</u>
					M 0,008••

Tab. 5.2: Signifikante Gruppenunterschiede bezogen auf die zentrale (Z), temporale (T), untere (U), nasale (N), obere (O) und mittlere (M) Endothelzelldichte (Signifikante Werte nach Bonferroni-Holm-Korrektur sind unterstrichen)

Die Syndrom-Kontroll-Gruppe (A) unterscheidet sich in der Endothelzelldichte (nahezu in jeder Region) signifikant von allen anderen Gruppen. Die Glaukom-Kontroll-Gruppe (B) unterschied sich außerdem signifikant von der ausgeprägten Pes-Glaukom-Gruppe und der ausgeprägten PEX-Syndrom-Gruppe in der ECD der zentralen, temporalen bzw. oberen und mittleren Hornhautregionen. Anhand der temporalen Endothelzelldichte konnte ein signifikanter Unterschied zwischen der milden PEX-Glaukom-Gruppe und der ausgeprägten PEX-Glaukom–Gruppe aufgezeigt werden. Die ausgeprägte PEX-Glaukom-Gruppe unterscheidet sich signifikant mittels ECD nahezu aller Hornhautregionen von der milden PEX-Syndrom-Gruppe und mittels temporaler Endothelzelldichte von der ausgeprägten PEX-Syndrom-Gruppe. Die Unterschiede zwischen mildem PEX-Syndrom und ausgeprägten PEX-Syndrom sind in der oberen und mittleren Endothelzelldichte signifikant. <u>Syndrom-Kontrolle (A) versus Glaukom-Kontrolle (B):</u> Zarnowski und Mitarbeiter konnten zeigen, dass Glaukomaugen unabhängig von der Art des Glaukoms (Primär Chronisches Offenwinkelglaukom=PCOWG, akutes Engwinkelglaukom=EWG, chronisches EWG, juveniles Glaukom, Normaldruckglaukom=NDG, PEX- und Pigmentdispersionsglaukom) eine signifikant erniedrigte Endothelzelldichte aufwiesen [ZAR-NOWSKI T ET AL. 2005]. Eine Studie von Gagnon und Mitarbeitern wies ebenso eine signifikant erniedrigte Endothelzelldichte bei PCOWG (2226±311 Zellen/mm²; n=55) und EWG (2000±584 Zellen/mm²; n=30) nach. Allerdings wurden andere die ECD beeinflussenden Faktoren wie sowohl Laser- als auch chirurgische Operationen und die Applikation von antiglaukomatösen Augentropfen nicht berücksichtigt [GAGNON MM ET AL. 1997]. Übereinstimmend mit der oben genannten Literatur unterscheidet sich in der vorliegenden Arbeit die Hornhautendothelzelldichte gesunder Probanden (z.B. nasal 2508±170 Zellen/mm²; n=19) signifikant von Glaukomprobanden ohne PEX (z.B. nasal 2306±173 Zellen/mm²; n=19).

Syndrom Kontrolle (A) versus PEX-Gruppen (C, D, E, F): Es gibt einige Studien, die die Wirkung des Pseudoexfoliationssyndroms auf die Hornhautendothelzelldichte untersuchten. Eine signifikant erniedrigte Endothelzelldichte fanden Knorr und Mitarbeitern in PEX-Syndrom-Augen (1812±297 Zellen/mm²; n=123) und PEX-Glaukom-Augen (1482±483 Zellen/mm², n=59) im Vergleich zu Kontrollaugen (2302±394 Zellen/mm², n=4432) mit unauffälligem Augendruck [KNORR HLJ ET AL.1991]. Auch Wirbelauer und Mitarbeiter konnten an 50 Probanden eine um 9,9% signifikant erniedrigte mittlere ECD bei normotensiven PEX-Probanden (2387 ± 266 Zellen/mm²; n=25) im Vergleich zur Kontrollgruppe (2648±349 Zellen/mm²; n=25) nachweisen [WIRBE-LAUER C ET AL. 1998]. Bei Zarnowski und Mitarbeitern waren die ECD der PEX-Glaukom-Gruppe (2138±483 Zellen/mm²) im Vergleich zur Kontrolle (2753±354 Zellen/mm²) und bei der PEX-Syndrom-Gruppe (2255±299 Zellen/mm²) im Vergleich zur Kontrollgruppe (2721±483 Zellen/mm²) signifikant erniedrigt [ZARNOWSKI ET AL 2005]. Auch in dieser vorliegenden Arbeit unterscheiden sich die ECD-Werte der Syndrom-Kontroll-Gruppe (z.B. nasal 2508±170 Zellen/mm²) signifikant von denen der PEX-Gruppen (z.B. nasal Gruppe C 2267±178 Zellen/mm², Gruppe D 2182±290 Zellen/mm², Gruppe E 2295±178 Zellen/mm² und Gruppe F 2202±211 Zellen/mm²). In Übereinstimmung mit der Literatur ist auch in dieser Studie die ECD von PEX-Augen mit und ohne Glaukom ist im Vergleich zu Kontrollaugen signifikant erniedrigt.

<u>Glaukomkontrolle (B) versus PEX-Gruppen (C,D,E,F)</u>: In der hier vorgelegten Studie konnte gezeigt werden, dass die ECD von Probanden mit Glaukom ohne PEX (z.B. zentral 2401±184 Zellen/mm²) deutlich höher ist als die ECD von Probanden mit ausgeprägten PEX-Glaukom (z.B.: zentral 2224±207 Zellen/mm², p=0,012•) oder bei ausgeprägtem PEX-Syndrom (z.B. zentral 2244±196 Zellen/mm², p=0,013•). Der Unterschied nimmt mit dem Ausprägungsgrad der Pseudoexfoliation zu.

PEX-Glaukom (C, D) versus PEX-Syndrom (E, F): Wang und Mitarbeiter fanden zwar eine signifikant erniedrigte Endothelzelldichte beim PEX-Glaukom (2316±418 Zellen/mm², n=8) und PEX-Syndrom (2417±271 Zellen/mm², n=18) im Vergleich zur Kontrollgruppe (2711±307 Zellen/mm², n=27), aber keinen Unterschied zwischen PEX-Glaukom und PEX-Syndrom [WANG L ET AL.1999]. Die Ergebnisse ähneln denen einer Studie aus Tokio, bei der sich die ermittelte Endothelzelldichte bei PEX-Glaukom-Augen (2332±336 Zellen/mm², n=7) von den PEX-Augen ohne Glaukom (2337±407 Zellen/mm², n=19) nicht unterschied [INOUE K ET AL. 2003]. Dazu im Widerspruch stehen die Daten dieser Arbeit. Es lässt sich ein deutlicher Unterschied zwischen der ausgeprägten PEX-Glaukom-Gruppe D (temporal 2128±240 Zellen/mm², n=19) und der milden PEX-Syndrom-Gruppe E (temporal 2394±234 Zellen/mm², n=17) in den meisten Hornhautregionen nachweisen (temporal p=0,002••). Dies ist möglicherweise in der größeren Fallzahl und wahrscheinlich auch eindeutigeren Klassifizierung der Glaukomkriterien begründet.

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in einer Studie bei der PEX-Glaukom-Augen (2014±254 Zellen/mm², n=69) ebenfalls eine signifikant erniedrigte Endothelzelldichte im Vergleich zu PEX-Augen ohne Glaukom (2214±251 Zellen/mm², n=16) aufwiesen [SEITZ B ET AL. 1995].

<u>Die ECD in Abhängigkeit vom PEX-Stadium</u>: Im Rahmen der zur vorgelegten Studie angestellten Recherchen wurden keine Studien festgestellt, die den Einfluss der Pseudoexfoliation in Abhängigkeit von ihrem Ausprägungsgrad auf die Endothelzelldichte untersuchten.

<u>PEX-Glaukom mild (C) versus PEX-Glaukom ausgeprägt (D):</u> Anhand der Erhebungen der temporalen Endothelzelldichte dieser Studie kann nachgewiesen werden, dass sich die PEX-Glaukom-Gruppe bezüglich ihres Ausprägungsgrades mild (2322±158 Zellen/mm², n=18) und ausgeprägt (2128± 240 Zellen/mm², n=19) signifikant unterscheiden (p=0,008••).

PEX-Syndrom mild (E) versus PEX-Syndrom ausgeprägt (F): Es gibt mehrere Arbeiten die ohne konkrete Stadieneinteilung die Abhängigkeit der ECD vom Ausbildungstadium der Pseudoexfoliation untersuchten. Es sind dies Studien, die PEX-Augen mit typischen Linsenabschilferungen und deren Partneraugen, die keine Abschilferungen aufwiesen, als so genannte Kontroll-Augen untersuchten [PUSKA P ET AL. 1999, STEFANIOTOU M ET AL. 1992]. Hierbei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Dies ist nicht weiter verwunderlich, da inzwischen bekannt ist, dass trotz Asymmetrie des Erscheinungsbildes das Pseudoexfoliationssyndrom beidseitig vorliegt [HAMMER T ET AL. 2001] und ein Gruppenvergleich am gleichen Individuum statistisch nicht korrekt ist. Beispielswiese fanden Wang und Mitarbeiter heraus, dass sich die ECD von PEX-Syndrom-Augen (2484±291 Zellen/mm², n=15) im Vergleich zur ECD von Partneraugen ohne sichtbare PEX-Abschilferungen (2495±271 Zellen/mm², n=17) kaum unterschied [WANG L ET AL. 1999]. Im Gegensatz dazu kann diese vorliegende Arbeit einen signifikanten Unterschied zwischen PEX-Syndrom-Probanden in mildem (z.B. oben 2373±197 Zellen/mm², n=17) und ausgeprägtem Stadium (z.B. oben 2160±185 Zellen/mm², n=17) anhand der oberen (p=0,003••) und mittleren Endothelzelldichte (p=0,008••) nachweisen.

5.5 ECD und Pseudoexfoliationssyndrom

5.5.1 Faktoren, die das Hornhautendothel schädigen

Die intakte Barrieren- und Pumpenfunktion des Hornhautendothels ist die wichtigste Funktion zum Erhalt der Transparenz der Hornhaut. Eine Funktionsstörung des Endothels, welche mit einer Reduktion der Endothelzellzahl und damit mit einer Insuffizienz dieser Funktion einhergeht, kann durch verschiedene Mechanismen hervorgerufen werden. Zu diesen zählen mechanische Traumata wie z. B. Kataraktoperation [KO Y ET AL. 2008], Keratoplastik [BOURNE WM 2001] und retinale Laserkoagulationen [MURATA H ET AL. 2007]. Abgesehenen von möglichen mechanischen Schäden kommt es im Rahmen einer Kataraktoperation zur Freisetzung von freien Radikalen in die Vorderkammer, die sehr wahrscheinlich zu einem Zellverlust durch Auslösung von Apoptose und Nekrose des Hornhautendothels führen [HULL DS 1989, TAKAHASHI H ET AL 2005].

Toxische Schäden können fast alle Therapeutika einschließlich ihrer Hilfs- und Konservierungsmittel hervorrufen. Bekanntermaßen können intraokular verwendete Spüllösungen [RUBOWITZ A ET AL. 2003] und antiglaukomatöse Augentropfen [LASS JH ET AL. 1998] das Hornhautendothel schädigen. Entzündungen können über Freisetzung von Prostaglandinen, hydrolytischen Enzymen und Superoxiden zu einem Endothelzellverlust führen [GLASSER DB 1997]. Weiterhin ist bekannt, dass Anomalien, wie z. B. die Cornea guttata, und endotheliale Dystrophien, wie z.B. die Fuchssche Endotheldystrophie, mit einer Reduktion der Endothelzelldichte einhergehen [CHANDLER JW, SUGAR J 1997]. Ein Typ-I-Diabetes kann durch metabolische Funktionsschäden mit einem Endothelzellverlust assoziiert sein [SCHULTZ RO ET AL. 1984, SIRIBUNKUM J ET AL 2001]. Beim Tragen von sauerstoffundurchlässigen Kontaktlinsenträgern ist eine Verringerung der Hornhautendothelzellzahl durch Sauerstoffmangel beschrieben worden [LEE JS ET AL. 2001]. Schließlich kann es, wie bereits erwähnt, durch barotraumatischen Schaden im Rahmen eines Glaukoms zur Reduktion der Endothelzelldichte kommen [Gagnon MM et al. 1997, Inoue K et al. 2003].

5.5.2 Besonderheiten bei PEX

In der Literatur mehren sich die Hinweise darauf, dass zelluläre Stressfaktoren wie z. B. Vorderkammerischämie, Hypoxie des Kammerwassers und oxidativer Stress einen wesentlichen Anteil an der Pathogenese des Pseudoexfoliationssyndroms haben [SCHLÖTZER-SCHREHARDT U, NAUMANN GO 2006].

5.5.2.1 Oxidativer Stress

Das Auge ist in einem besonders hohem Maße atmosphärischer Strahlung, Umwelteinflüssen und seinem physiologischen Stimulus, dem Licht ausgesetzt. Deshalb kann nur durch Modifikation und nicht durch Eliminierung der schädigende Einfluss vor allem des Lichts begrenzt werden [AUGUSTIN AJ ET AL. 2001]. Durch die Strahlung entstehen freie Radikale, so genannte Oxidantien, die theoretisch alle Moleküle des Körpers durch ihre Reaktionsfreudigkeit schädigen können. Diesem so genannten oxidativen Stress wird mit Antioxidantien entgegengewirkt, die im Auge in hohen Konzentrationen vertreten sind. Zu ihnen gehören beispielsweise Enzyme (Superoxiddismutase, Glutathionperoxidase, Katalase), Vitamine (C, E), Glutathion, Harnsäure und Metall-bindende-Proteine (Coeruloplasmin, Transferrin, Albumin) [FASCHINGER C ET AL. 2006]. Bei Überproduktion von Oxidantien über das physiologische Maß hinaus werden diese zum Teil durch die antioxidativen Systeme neutralisiert, aber schädigen zum Teil auch Proteine, DNA, Enzyme und/ oder Lipide, und bilden somit Abbauprodukte (Malondialdehyd, fortgeschrittene Glykosilierungs-Endprodukte=AGE), welche als Marker für oxidativen Stress verwendet werden. Im Kammerwasser von PEX-Augen konnte beispielsweise nachgewiesen werden, dass bedeutende Antioxidantien, wie z. B. Ascorbinsäure und Glutathion erniedrigt und Marker für oxidativen Stress, wie z.B. 8-Isoprostaglandin F2 α und Malondialdehyd, einem Lipidperoxidationsprodukt, erhöht sind [KOLIAKOS GG ET AL. 2002, KOLIAKOS GG ET AL. 2003, YAGCI R ET AL. 2006].

5.5.2.2 Hypoxie des Kammerwassers

Irisgefäße von PEX-Augen weisen typische obliterative Veränderungen auf, die zu einer signifikanten Kammerwasserhypoxie führen [HELBIG H ET AL. 1994]. Möglicherweise spielt dabei auch das Endothelin-1 eine Rolle. Es ist ein bedeutender Vasokonstriktor des menschlichen Körpers und ist nachweislich im Kammerwasser von PEX-Augen [Koliakos ET AL. 2004] und in Augen mit primär chronischem Offenwinkel Glaukom im Vergleich zu normalen Augen erhöht [Noske ET AL. 1997]. Es führt nachweislich zu einer Konstriktion der glatten Ziliarkörpermuskulatur und des Trabekelmaschenwerkes [LEPPLE-WIENHUES A ET AL. 1991, THIEME H ET AL. 2006]. Alle PEX-Material produzierenden intraokularen Gewebe stehen in direktem Kontakt mit dem Kammerwasser. Die Zusammensetzung des Kammerwassers kann einen entscheidenden Einfluss auf die Matrixproduktion ausüben. So konnten biochemische Studien z.B. nachweisen, dass im Kammerwasser von PEX-Augen mit und ohne Glaukom der Wachstumsfaktor TGF- β 1 und Matrixmetalloproteinasen wie TIMP2 im Vergleich zu Kontrollaugen signifikant erhöht sind, wodurch die abnorme Matrixproduktion zu erklären ist [SCHLÖTZER-SCHREHARDT U 2001]. Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass durch das Pseudoexfoliationssyndrom die Biochemie des Kammerwassers und damit auch der Endothelzellen erheblich gestört ist. Zum einen hat die Endothelzelle durch die abnorme Matrixproduktion einen enormen Energieverbrauch, zum anderen ist sie erhöhtem oxidativen Stress ausgesetzt und mit Sauerstoff durch die Hypoxie des Kammerwassers unterversorgt. Dies äußert sich am Hornhautendothel in der Ausbildung einer PEX-Keratopathie.

5.5.2.3 Die PEX-Keratopathie

Kennzeichnend für die PEX-Keratopathie sind eine erniedrige Endothelzelldichte, irreguläre guttata-ähnliche Vorwölbungen der Descemet-Membran, diffuse Hornhautverdickung, retrokorneale PEX-Flocken, ein milder Pleomorphismus und Polymorphismus und weißliche PEX-Ablagerungen des Endothels. Diese Keratopathie kann nach Schlötzer-Schrehardt in 5 Schwerdegrade unterschieden werden, bei denen das Ausmaß an Zelluntergang durch die abnorme Produktion von Extrazellulärmatrix zu einem fortschreitenden Zellverlust führt [SCHLÖTZER-SCHREHARDT U ET AL. 2000]. Durch diese morphologischen Veränderungen dekompensiert die Hornhaut früher als bei normalen Augen unabhängig vom Vorliegen eines Glaukoms. In 3 von 22 Fällen explantierter Hornhäute mit bis zur Dekompensation fortgeschrittener Keratopathie konnten Flocken von pseudoexfoliativem Material am Hornhautendothel nachgewiesen werden [SCHLÖTZER-SCHREHARDT U ET AL. 2000]. Wir hatten lediglich einen Fall unter den 71 PEX-Probanden, bei dem solche Flocken am Endothel nachweisbar waren (Abb. 5.3). Die geringere Häufigkeit in dieser Arbeit lässt sich allerdings mit dem geringeren Schweregrad der Keratopathie möglicherweise auch durch vorheriges Aussortieren von Probanden mit atypischer Cornea guttata erklären.



Abb. 5.3: PEX-Flocke am Hornhautendothel bei ausgeprägtem PEX-Glaukom

Ziel dieser vorliegenden Arbeit war es die Abnahme der Endothelzelldichte in Abhängigkeit von der Zunahme der PEX-Abschilferungen und somit dem PEX-Ausprägungsgrad nachzuweisen. Anhand der temporalen Endothelzelldichte konnte ein signifikanter Unterschied zwischen der milden PEX-Glaukom-Gruppe und der ausgeprägten PEX-Glaukom-Gruppe aufgezeigt werden. Die Unterschiede zwischen mildem PEX-Syndrom und ausgeprägten PEX-Syndrom sind in der oberen und mittleren Endothelzelldichte signifikant. Außerdem konnte in Übereinstimmung mit der Literatur bestätigt werden, dass sowohl ein Pseudoexfoliationssyndrom als auch ein Glaukom mit einer signifikanten Erniedrigung der Hornhautendothelzelldichte einhergehen. Die Syndrom-Kontrollgruppe unterscheidet sich signifikant von allen und somit auch von den PEX-Syndrom-Gruppen. Die Glaukom-Kontrollgruppe unterscheidet sich signifikant von der ausgeprägten PEX-Glaukom-Gruppe.

6 Zusammenfassung

Das Pseudoexfoliationssyndrom präsentiert sich als eine komplexe multifaktorielle, sich spät manifestierende Erkrankung, die durch eine exzessive Ablagerung von abnormalem fibrillärem Material in verschiedenen intra- und extraokulären Geweben charakterisiert ist. Diese abnorm produzierten Matrixproteine führen zur Beeinträchtigung der Funktion der betroffenen Gewebe. Am Auge sind dies vor allem der Zonulaapparat, die Iris und die Hornhaut. Es ist bekannt, dass PEX-Augen deshalb zu perioperativen Komplikationen bei Kataraktoperationen durch eine lockere Linsenaufhängung und zur Hornhauttdekompensation durch eine erniedrigte Hornhautendothelzelldichte neigen. Außerdem gilt Pseudoexfoliation zurzeit als die häufigste morphologisch identifizierbare Glaukomursache, da ungefähr die Hälfte aller PEX-Augen ein Sekundärglaukom entwickelt.

Das PEX-Syndrom wird spaltlampenmikroskopisch anhand der typischen Abschilferungen auf der Linsenvorderfläche diagnostiziert. Diese pathognomonischen Muster entstehen durch die pupillenspielbedingte Reibung der Iris auf der Linsenvorderfläche. Die zunächst entstehenden kleinen Defekte konfluieren später und es entsteht schließlich eine intermediäre klare Zone.

Bisher konnte nachgewiesen werden, dass die Hornhautendothelzelldichte durch Vorliegen eines Glaukoms und/ oder eines Pseudoexfoliationssyndroms reduziert ist. In der vorgelegten Arbeit sollte untersucht werden, ob das Pseudoexfoliationssyndrom entsprechend seines Ausprägungsgrades – sowohl mit als auch ohne Vorliegen eines Glaukoms - die Endothelzelldichte der Hornhaut verringert. Weitere Faktoren, die eine Reduktion der Endothelzelldichte bewirken, wie Diabetes mellitus oder Hornhauterkrankungen wurden von vornherein ausgeschlossen.

Die Einteilung in Ausprägungsgrade erfolgte anhand der spaltlampenmikroskopisch sichtbaren, zeitlich aufeinander folgenden Abriebsmuster auf der Linsenvorderfläche. Wir teilten unauffällige Partneraugen von Augen mit PEX-Abschilferungen und Augen mit inkompletter Intermediärzone dem milden Ausprägungsgrad zu. Dagegen wurden

alle Augen mit kompletter Intermediärzone dem ausgeprägten PEX-Stadium zugeordnet. Außerdem unterschieden wir PEX-Glaukom und PEX-Syndrom-Gruppen, die jeweils mit einer Kontrollgruppe verglichen wurden (PEX-Syndrom mild und ausgeprägt; PEX-Glaukom mild und ausgeprägt und Syndrom-Kontrolle ohne Glaukom und PEX; Glaukom-Kontrolle mit Glaukom und ohne PEX). Neben anamnestisch erhobenen Nebendiagnosen wurden die Endothelzelldichten dieser 6 Gruppen miteinander verglichen.

In Übereinstimmung mit nordeuropäischen Studien können unsere Daten bestätigen, dass das PEX-Syndrom vorwiegend bei Frauen auftritt (77,5% unserer PEX-Probanden). Da aber die diagnostisch relevanten PEX-Abschilferungen in der Regel erst ab dem 60. Lebensjahr auftreten, ist der erhöhte Frauenanteil in der PEX-Gruppe zum Teil auch mit einem generell erhöhten Anteil der Frauen dieser Altersgruppen zu erklären.

Bemerkenswert ist außerdem die Tatsache, dass die von uns untersuchten PEX-Probanden signifikant stärker unter kalten Händen litten. Dies ist ein weiterer Hinweis dafür, dass das PEX-Syndrom eine komplexe und umfassende Störung im gesamten Körper hervorruft, da die Mikrozirkulation bei PEX-Probanden generell gestört zu sein scheint.

Wichtigstes Ziel dieser Arbeit war es den Einfluss des PEX-Syndroms auf die Hornhautendothelzelldichte zu untersuchen.

Die hier vorgelegten Ergebnisse zeigen, dass das Vorliegen eines Glaukoms oder eines Pseudoexfoliationssydroms (ohne Glaukom) die Hornhautendothelzelldichte im Vergleich zu Kontrollprobanden signifikant verringert. Außerdem verringert sich die Endothelzelldichte zunehmend mit dem Schweregrad der Pseudoexfoliation sowohl bei PEX-Glaukom-Probanden als auch bei PEX-Syndrom-Probanden, also unabhängig vom Vorliegen eines Glaukoms. Allerdings war kein Unterschied in der Endothelzelldichte mehr zu erkennen zwischen fortgeschrittenem PEX-Glaukom und fortgeschrittenem PEX-Syndrom, so dass die PEX-induzierten Endothelveränderungen stärker sind als die durch das Glaukom.

Bei dieser zugrunde liegenden PEX-Keratopathie führt die abnorme Produktion der Extrazellulärmatrix zu einem Zelluntergang durch die Störung des biochemischen

Gleichgewichts, zum anderen resultiert eine Mangelversorgung durch Ziliarkörperschädigung und Hypoxie des Kammerwassers in einem Zelluntergang. Dieser Zelluntergang schreitet nach den vorliegenden Ergebnissen mit zunehmenden Ausprägungsgrad der Pseudoexfoliation fort.

7 Literaturverzeichnis

Alanko HI, Airaksinen PJ. Effects of topical timolol on corneal endothelial cell morphology in vivo. Am J Ophthalmol 1983;96:615-621

Asano N, Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GO. A histopathologic study of iris changes in pseudoexfoliation syndrome. Ophthalmology 1995;102:1279-1290

Amann J, Holley GP, Lee SB, Edelhauser HF. Increased endothelial cell density in the paracentral and peripheral regions of the human cornea. Am J Ophthalmol 2003;135:584-590

Augustin AJ, Dick HB, Winkgen A, Schmidt-Erfurth U. Ursache und Prävention oxidativer Schäden des Auges. Eine aktuelle Bestandsaufnahme. Ophthalmologe 2001;98:776-797

Bahn CF, Glassmann RM, MacCallum DK, et al. Postnatal development of corneal endothelium. Invest Ophthalmol Vis Sci 1986;27:44-51

Bender R, Lange S, Ziegler A. Multiples Testen. Dtsch med Wochenschr 2002;T4-T7

Beneyto P, Perez TM. Effect of continued treatment with timolol maleate on corneal endothelium: a fluorophotometric study. Cornea 1998;17:600-603

Bonanno JA. Identity and regulation of ion transport mechanisms in the corneal endothelium. Prog Retin Eye Res 2003;22:69-94

Bourne WM. Clinical estimation of corneal endothelial pump function. Trans Am Ophthalmol Soc 1998;96:229-239

Bourne WM. Cellular changes in transplanted human corneas. Cornea 2001;20:560-590

Bourne WM, Nelson LR, Hodge DO. Central corneal endothelial cell changes over a ten-year period. Invest Ophthalmol Vis Sci 1997;38:779-782

Chandler JW, Sugar J. Kongenitale Anomalien und hereditäre Dystrophien der Hornhaut. In: Chandler JW, Sugar J, Edelhauser HF (Hrsg) Erkrankungen des äußeren Auges. Ullstein/ Mosby GmbH & Co. KG, Berlin/ Wiesbaden 1997;10.1-10.37

Cho KS, Lee EH, Choi JS, Joo CK. Reactive oxygen species-induced apoptosis and necrosis in bovine corneal endothelial cells. Invest Ophthalmol Vis Sci 1999;40:911-919

Citirik M, Acaroglu G, Batman C, Yildiran L, Zilelioglu O. A possible link between the pseudoexfoliation syndrome and coronary artery disease. Eye 2007;21:11-15

Conway RM, Schlötzer-Schrehardt U, Küchle M, Naumann GO. Pseudoexfoliation syndrome: pathologic manifestations of relevance to intraocular surgery. Clin Exp Ophthalmol 2004;32:199-210

Cursiefen C, Händel A, Schönherr U, Naumann GO. Pseudoexfoliationssyndrom bei Probanden mit retinalem Venenast- und Zentralvenenverschluss. Klin Monatsbl Augenheilkd 1997;211:17-21

Cursiefen C, Hammer T, Küchle M, Naumann GO, Schlötzer-Schrehardt U. Pseudoexfoliation syndrome in eyes with ischemic central vein occlusion. A histopathologic and electron microscopic study. Acta Ophthalmol Scand 2001;79:476-478

Dannheim F. Automatische Perimetrie. In: Straub W, Kroll P, Küchle HJ (Hrsg): Augenärztliche Untersuchungsmethoden. Stuttgart: Enke 1995:488-505

Detorakis ET, Kozobolis VP, Pallikaris IG, Spandidos DA. Detection of Herpes simplex virus in pseudoexfoliation syndrome and exfoliation glaucoma. Acta Ophthalmol Scand 2002;80:612-616

Detorakis ET, Koukoula S, Chrisohoou F, Konstas AG, Kozobolis VP. Central corneal mechanical sensitivity in pseudoexfoliation syndrome. Cornea 2005;24:688-691

Edelhauser HF. Das Endothel der Kornea. In: Chandler JW, Sugar J, Edelhauser HF (Hrsg) Erkrankungen des äußeren Auges. Ullstein/ Mosby GmbH & Co. KG, Berlin/ Wiesbaden 1997:6.1-6.11

Faschinger C, Schmut O, Wachswender C, Mossböck G. Glaukom und oxidativer Stress. Bestimmung von Malondialdehyd- einem Lipidperoxidationsprodukt. Oph-thalmologe 2006;103:953-959

Flammer J, Pache M, Resink T. Vasospasm, its role in the pathogenesis of diseases with particular reference to the eye. Prog Retin Eye Res 2001;20:319-249

Fitzsimons JT. Angiotensin, thirst, and sodium appetite. Physiol Rev 1998;78:583-686

Forsman E, Cantor RM, Lu A, et al. Exfoliation syndrome: prevalence and inheritance in a subisolate of the Finnish population. Acta Ophthalmol Scand 2007;85:500-507

Gharagozloo NZ, Baker RH, Brubaker RF. Aqueous dynamics in exfoliation syndrome. Am J Ophthalmol 1992;114:473-478

Gagnon MM, Boisjoly HM, Brunette I, Charest M, Amyot M. Corneal endothelial cell density in glaucoma. Cornea 1997;16: 314-318

Glasser DB. Pathophysiologie der Funktionsstörungen des Hornhautendothels In: Chandler, Sugar Edelhauser, Jacobi (Hrsg) Erkrankungen des äußeren Auges. Ullstein/Mosby GmbH & Co. KG, Berlin/ Wiesbaden 1997: 8.1-8.19

Gottanka J, Flügel-Koch C, Martus P, Johnson DH, Lütjen-Drecoll E. Correlation of pseudoexfoliative material and optic nerve damage in pseudoexfoliation syndrome. Invest Ophthalmol Vis Sci 1997;38:2435-2446

Green WT, Kerr Muir MG. Hornhaut. In: Spalton DJ, Hitchings RA, Hunter PA (Hrsg) Atlas der Augenkrankheiten. Thieme, Stuttgart, New York, 1996:121-125

Grüb M, Leitritz M, Mielke J, Reinthal E, Bartz-Schmidt KU, Rohrbach JM. Einfluss von Timolol auf die zentrale Hornhautdicke und Endothelzelldichte. Klin Monatsbl Augenheilkd 2006;223:894-898

Hammer T, Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GO. Unilateral or asymmetric pseudoexfoliation syndrome? An ultrastructural study. Arch Ophthalmol 2001;119:1023-1031

Harju M, Vesti E. Blood flow of the optic nerve head and peripapillary retina in exfoliation syndrome with unilateral glaucoma or ocular hypertension. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2001;239:271-277

Healey PR, Mitchell P, Smith W, Wang JJ. Optic disc hemorrhages in a population with and without signs of glaucoma. Ophthalmology 1998;105:216-223

Helbig H, Schlötzer-Schrehardt U, Noske W, Kellner U, Foerster MH, Naumann GO. Anterior chamber hypoxia and iris vasculopathy in pseudoexfoliation syndrome. Ger J Ophthalmol 1994;3:148-153

Hiller R, Sperduto RD, Krueger DE. Pseudoexfoliation, intraocular pressure and senile lens changes in a population-based survey. Arch Ophthalmol 1982;100:1080-1082

Hull DS, Green K. Oxygen free radicals and corneal endothelium. Lens Eye Toxic Res 1989;6:87-91

Inoue K, Kato S, Inoue Y, Amano S, Oshika T. The corneal endothelium and thickness in type II diabetes mellitus. Jpn J Ophthalmol 2002;46:65-69 Inoue K, Okugawa K, Oshika T, Amano S. Morphological study of corneal endothelium and corneal thickness in pseudoexfoliation syndrome. Jpn J Ophthalmol 2003;47:235-239

Ishikawa A. Risk factors for reduced corneal endothelial cell density before cataract surgery. J Cataract Refract Surg 2002;28:1982-1992

Jeng SM, Karger RA, Hodge DO, Burke JP, Johnson DH, Good MS. The risk of glaucoma in pseudoexfoliation syndrome. J Glaucoma 2007;16:117-121

Joyce NC. Proliferative capacity of the corneal endothelium. Prog Retin Eye Res 2003;22:359-389

Knorr HL, Jünemann A, Händel A, Naumann GO. Morphometrische und qualitative Veränderungen des Hornhautendothels bei Pseudoexfoliationssyndrom. Fortschr Ophthalmol 1991;88:786-789

Ko YC, Liu CJ, Lau LI, Wu CW, Chou JC, Hsu WM. Factors related to corneal endothelial damage after phacoemulsification in eyes with occludable angles. J Cataract Refract Surg 2008;34:46-51

Konstas AG, Mantziris DA, Stewart WC. Diurnal intraocular pressure in untreated exfoliation and primary open-angle glaucoma. Arch Ophthalmol 1997;115:182-185

Koliakos GG, Konstas AG, Schlötzer-Schrehardt U, Bufidis T, Georgiadis N, Ringvold A. Ascorbic acid concentration is reduced in the aqueous humor of patients with exfoliation syndrome. Am J Ophthalmol 2002;134:879-883

Koliakos GG, Konstas AG, Schlötzer-Schrehardt U, et al. 8-Isoprostaglandin F2 α and ascorbic acid concentration in the aqueous humor of patients with exfoliation syndrome. Br J Ophthalmol 2003;87:353-356

Koliakos GG, Konstas AG, Schlötzer-Schrehardt U, et al. Endothelin-1 concentration is increased in the aqueous humour of patients with exfoliation syndrome. Br J Oph-thalmol 2004;88:523-527

Kozobolis VP, Detorakis ET, Tsopakis GM, Pallikaris IG. Evaluation of tear secretion and tear film stability in pseudoexfoliation syndrome. Acta Ophthalmol Scand 1999;77:406-409

Küchle M, Nguyen NX, Hannappel E, Naumann GO. The blood-aqueous barrier in eyes with pseudoexfoliation syndrome. Ophthalmic Res 1995;27:136-142

Lass JH, Khosrof SA, Laurence JK, Horwitz B, Ghosh K, Adamsons I. A doublemasked, randomized, 1-year study comparing the corneal effects of dorzolamide, timolol and betaxolol. Dorzolamide corneal effects study group. Arch Ophthalmol 1998;116:1003-1010

Lass JH, Eriksson GL, Osterling L, Simpson CV. Comparison of the corneal effects of latanoprost, fixed combination latanoprost-timolol and timolol. A double-masked, randomized, one-year study. Ophthalmology 2001;108:264-271

Lee JS, Park WS, Lee SH, Oum BS, Cho BM. A comparative study of corneal endothelial changes induced by different durations of soft contact lens wear. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 2001;239:1-4 Lee JS, Oum BS, Choi HY, Lee JE, Cho BM. Differences in corneal thickness and corneal endothelium related to duration in diabetes. Eye 2006;20:315-318

Lepple-Wienhues A, Stahl F, Willner U, Schäfer R, Wiederholt M. Endothelin-evoked contractions in bovine ciliary muscle and trabecular meshwork: interaction with calcium, nifedipine and nickel. Curr Eye Res 1991;10:983-989

Li QJ, Ashraf MF, Shen DF, Green WR, Stark WJ, Chan CC, O'Brien TP. The role of apoptosis in the pathogenesis of Fuchs endothelial dystrophy of the cornea. Arch Ophthalmol 2001;119:1597-1604

Lim MC, Doe EA, Vroman DT, Rosa RH, Parrish RK. Late onset lens particle glaucoma as a consequence of spontaneous dislocation of an intraocular lens in pseudoexfoliation syndrome. Am J Ophthalmol 2001;132:261-263

Mardin CY, Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GO. "Masked" pseudoexfoliation syndrome in unoperated eyes with circular posterior synechiae: clinical-electron microscopic correlation. Arch Ophthalmol 2001;119:1500-1503

Matsuda M, Ohguro N, Ishimoto I, Fukuda M. Relationship of corneal endothelial morphology to diabetic retinopathy, duration of diabetes and glycemic control. Jpn J Ophthalmol 1990;34:53-56

McNamara NA, Brand RJ, Polse KA, Bourne WM. Corneal function during normal and high serum glucose levels in diabetes. Invest Ophthalmol Vis Sci 1998;39:3-17

Menkhaus S, Motschmann M, Kuchenbecker J, Behrens-Baumann W. Pseudoexfoliations-(PEX) Syndrom und intraoperative Komplikationen in der Kataraktchirurgie. Klin Monatsbl Augenheilkd 2000;216:388-392

Mergler S, Pleyer U, Reinach P, et al. EGF suppresses hydrogen peroxide induced Ca2+ influx by inhibiting L-type channel activity in cultered human corneal endothelial cells. Exp Eye Res 2005;80:285-293

Mergler S, Pleyer U. The human corneal endothelium: new insights into electrophysiology and ion channels. Prog Retin Eye Res 2007;26:359-378

Mitchell P, Wang JJ, Smith W. Association of pseudoexfoliation syndrome with increased vascular risk. Am J Ophthalmol 1997;124:685-687

Mitchell P, Wang JJ, Hourihan F. The relationship between glaucoma and pseudoexfoliation: The Blue Mountains Eye Study. Arch Ophthalmol 1999;117:1319-1324

Moreno Montanes J, Alcolea Paredes A, Campos Garcia S. Prevalence of pseudoexfoliation syndrome in the northwest of Spain. Acta Ophthalmol (Copenh) 1989;67:383-385

Murata H, Kato S, Fukushima H, Tsutsumi A, Numaga J, Amano S. Corneal endothelial cell density reduction: a complication of retinal photocoagulation with an indirect ophthalmoscopy contact lens. Acta Ophthalmol Scand 2007;85:407-408 Naumann GO, Schlötzer-Schrehardt U, Küchle M. Pseudoexfoliation syndrome for the comprehensive ophthalmologist. Intraocular and systemic manifestations. Ophthalmology 1998;105:951-968

Naumann GO, Schlötzer-Schrehardt U. Keratopathy in pseudoexfoliation syndrome as a cause of corneal endothelial decompensation. Ophthalmology 2000;107:1111-1124

Nesher R, Kass MA, Gans LA. Corneal endothelial changes in ocular hypertensive individuals after long term unilateral treatment with timolol. Am J Ophthalmol 1990;110:309-310

Niederer RL, Perumal D, Sherwin T, McGhee CN. Age-related differences in the normal human cornea: a laser scanning in vivo confocal microscopy study. Br J Oph-thalmol 2007;91:1165-1169

Nucci P, Brancato R, Mets MB, Shevell SK. Normal endothelial cell density range in childhood. Arch Ophthalmol 1990;108:247-248

Orr AC, Robitaille JM, Price PA, et al. Exfoliation syndrome: clinical and genetic features. Ophthalmic Genet 2001;22:171-185

Padilla MD, Sibayan SA, Gonzales CS. Corneal endothelial cell density and morphology in normal Filipino eyes. Cornea 2004;23:129-135 Puska P, Vesti E, Tomita G, Ishida K, Raitta C. Optic disc changes in normotensive persons with unilateral exfoliation syndrome: a 3-year follow-up study. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1999;237:457-462

Rieck PW, Gigon M, Jaroszewski J, Pleyer U, Hartmann C. Increased endothelial survival of organ-cultured corneas stored in FGF-2-supplemented serum-free medium. Invest Opthalmol Vis Sci 2003;44:3826-3832

Ringvold A, Blika S, Elsas T, et al. The Middle-Norway eye-screening study. I. Epidemiology of the pseudoexfoliation syndrome. Acta Ophthalmol (Copenh) 1988;66:652-658

Ringvold A, Blika S, Elsas T, et al. The middle-Norway eye-screening study II. Prevalence of simple and capsular glaucoma. Acta Ophthalmol (Copenh) 1991;69:273-280

Ritch R. Exfoliation syndrome and occludable angles. Trans Am Ophthalmol Soc 1994;92:845-944

Ritch R. Exfoliation syndrome- the most common identifiable cause of open-angle glaucoma. J Glaucoma 1996;3:176-178

Ritch R, Schlötzer-Schrehardt U. Exfoliation Syndrome. Surv Ophthalmol 2001;45:265-315

Ritch R, Schlötzer-Schrehardt U, Konstas AG. Why is glaucoma associated with exfoliation syndrome. Prog Retin Eye Res 2003;22:253-275 Ritch R, Vessani RM, Tran HV, Ishikawa H, Tello C, Liebmann JM. Ultrasound biomicroscopic assessment of zonular appearance in exfoliations syndrome. Acta Ophthalmol Scand 2007;85:495-499

Roszkowska AM, Colosi P, D'Angelo P, Ferreri G. Age-related modifications of the corneal endothelium in adults. Int Ophthalmol 2004;25:163-166

Rubowitz A, Assia EL, Rosner M, Topaz M. Antioxidant protection against corneal damage by free radicals during phacoemulsification. Invest Ophthalmol Vis Sci 2003;44:1866-1870

Saatci OA, Ferliel ST, Ferliel M, Kaynak S, Ergin MH. Pseudoexfoliation and glaucoma in eyes with retinal vein occlusion. Int Ophthalmol 1999;23:75-78

Sagoo P, Chan G, Larkin DF, George AJ. Inflammatory cytokines induce apoptosis of corneal endothelium through nitric oxide. Invest Ophthalmol Vis Sci 2004;45:3964-3973

Sanchis-Gimeno JA, Lleo-Perez A, Alonso L, Rahhal MS, Martinez Soriano F. Corneal endothelial cell density decreases with age in emmetropic eyes. Histol Histopathol 2005;20:423-427

Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GO. A histopathologic study of zonular instability in pseudoexfoliation syndrome. Am J Ophthalmol 1994;118:730-743

Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GO. Trabecular meshwork in pseudoexfoliation syndrome with and without open-angle glaucoma. A morphometric, ultrastructural study. Invest Ophthalmol Vis Sci 1995;36:1750-1764

Schlötzer-Schrehardt U, Zenkel M, Küchle M, Sakai LY, Naumann GO. Role of transforming growth factor-beta1 and its latent form binding protein in pseudoexfoliation syndrome. Exp Eye Res 2001;73:765-780

Schlötzer-Schrehardt U, Küchle M, Jünemann A, Naumann GO. Bedeutung des Exfoliationssyndroms für die Glaukome. Ophthalmologe 2002;99:683-690

Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GO. Ocular and systemic pseudoexfoliation syndrome. Am J Ophthalmol 2006;141:921-937

Schultz RO, Matsuda M, Yee RW, Edelhauser HF, Schultz KJ. Corneal endothelial changes in type I and type II diabetes mellitus. Am J Ophthalmol 1984;98:401-410

Schumacher S, Schlötzer-Schrehardt U, Martus P, Lang W, Naumann GO. Pseudoexfoliation syndrome and aneurysms of the abdominal aorta. Lancet 2001;357:359-360

Seitz B, Müller EE, Langenbucher A, Kus MM, Naumann GO. Endotheliale Keratopathie bei Pseudoexfoliationssyndrom: quantitative und qualitative Morphometrie mittels automatisierter Videobildanalyse. Klin Monatsbl Augenheilkd 1995;207:167-175

Sheng H, Bullimore MA. Factors affecting corneal endothelial morphology. Cornea 2007;26:520-525

Shimizu K, Kimura Y, Aoki K. Prevalence of exfoliation syndrome in the Japanese. Acta Ophthalmol 1988;184:112-115

Shrum KR, Hattenhauer MG, Hodge D. Cardiovascular and cerebrovascular mortality associated with ocular pseudoexfoliation. Am J Ophthalmol 2000;129:83-86

Shuba L, Nicolela MT, Rafuse PE. Correlation of capsular pseudoexfoliation material and iridocorneal angle pigment with the severity of pseudoexfoliation glaucoma. J Glaucoma 2007;16:94-97

Sihota R, Lakshmaiah NC, Titiyal JS, Dada T, Agarwal HC. Corneal endothelial status in the subtypes of primary angle closure glaucoma. Clin Experiment Ophthalmol 2003;31:492-495

Siribunkum J, Kosrirukvongs P, Singalavanija A. Corneal abnormalities in diabetes. J Med Assoc Thai 2001;84:1075-1083

Snellingen T, Rao GN, Shrestha JK, Huq F, Cheng H. Quantitative and morphological characteristics of the human corneal endothelium in relation to age, gender, and ethnicity in cataract populations of South Asia. Cornea 2001;20:55-58

Stefaniotou M, Kalogeropoulos C, Razis N, Psilas K. The cornea in exfoliation syndrome. Doc Ophthalmol 1992;80:329-333

Stiemke MM, Edelhauser HF, Geroski DH. The developing corneal endothelium: correlation of morphology, hydration and Na/K ATPase pump site density. Curr Eye Res 1991;10:145-156 Streeten BW, Li ZY, Wallace RN, Eagle RC Jr, Keshgegian AA. Pseudoexfoliative fibrillopathy in visceral organs of a patient with pseudoexfoliation syndrome. Arch Ophthalmol 1992;110:1757-1762

Takahashi H. Free radical development in phacoemulsification cataract surgery. J Nippon Med Sch 2005;72:4-12

Tetsumoto K, Schlötzer-Schrehardt U, Küchle M, Dörfler S, Naumann GO. Precapsular layer of the anterior lens capsule in early pseudoexfoliation syndrome. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1992;230:252-257

Thieme H, Schimmat C, Münzer G, et al. Endothelin antagonism: Effects of FP receptor agonists prostaglandin F2alpha and fluprostenol on trabecular meshwork contractility. Invest Ophthalmol Vis Sci 2006;47:938-945

Thomas R, Nirmalan PK, Krishnaiah S. Pseudoexfoliation in Southern India: the Andhra Pradesh eye disease study. Invest Ophthalmol Vis Sci 2005;46:1170-1176

Vogt A. Ein neues Spaltlampenbild: Abschilferung der Linsenvorderkapsel als wahrscheinliche Ursache von senilem chronischem Glaukom. Schweiz Med Wochenschr 1926;56:413

Wang L, Yamasita R, Hommura S. Corneal endothelial changes and aqueous flare intensity in pseudoexfoliation syndrome. Ophthalmologica 1999;213:387-391

Wirbelauer C, Anders N, Pham DT, Wollensak J. Corneal endothelial cell changes in pseudoexfoliation syndrome after cataract surgery. Arch Ophthalmol 1998;116:145-149

Yagci R, Gürel A, Ersöz I, Keskin UC, Hepsen IF, Duman S, Yigitoglu R. Oxidative stress and protein oxidation in pseudoexfoliation syndrome. Curr Eye Res 2006;31:1029-1032

Yalaz M, Othman I, Nas K, Eroglu A, Homurlu D, Cikintas Z, Ashouri A. The frequency of pseudoexfoliation syndrome in the eastern Mediterranean area of Turkey. Acta Ophthalmol (Copenh) 1992;70:209-231

Yüksel N, Karabas L, Demirci A, Arslan A, Altintas Ö, Caglar Y. Comparison of blood flow velocities of the extraocular vessels in patients with pseudoexfoliation or primary open-angle glaucoma. Ophthalmologica 2001;215:424-429

Yunliang S, Yuqiang H, Ying-Peng L, Ming-Zhi Z, Lam DS, Rao SK. Corneal endothelial cell density and morphology in healthy chinese eyes. Cornea 2007;26:130-132

Zarnowski T, Lekawa A, Dyduch A, Turek R, Zagoski Z. Corneal endothelial density in glaucoma patients. Klin Oczna 2005;107:448-451

Zenkel M, Pöschl E, von der Mark K, et al. Differential gene expression in pseudoexfoliation syndrome. Invest Ophthalmol Vis Sci 2005;46:3742-3752

Abkürzungsverzeichnis 8 Α. Arteria AGE Advanced glycation endproducts ATPase Adenosintriphosphatase BUT break-up-time C. Cornea Са Kalzium CD Cup-/Disc-Ratio Kohlenstoffdioxid CO_2 DNA Desoxyribonucleinacid (säure) ECD Endothelzelldichte (endothelial cell density) der Hornhaut EWG Engwinkelglaukom Н Wasserstoff HCO₃⁻ Bikarbonat HSV Herpes-Simplex-Virus Κ Kalium LTBP latent TGF-β-binding protein LV Verlustvarianz (lost variance) MAGP-1 microfibril associated glycoprotein Millimeter Quecksilbersäule mmHg MMP Matrix-Metalloproteinase

Na	Natrium	
NDG	Normaldruckglaukom	
OP	Operation	
PCOWG	Primär chronisches Offenwinkelglaukom	
PEX	Pseudoexfoliationssyndrom	
р	engl.: probability =Wahrscheinlichkeit	
n	Anzahl	
TGF	transforming growth factor	
TIMP	Tissue inhibitor of matrix proteinase	
UV	Ultraviolettes Licht	
VS	versus	
Zellen/mm ²	Zellen pro Quadratmillimeter	
ZVV	Zentralvenenverschluss	

9 Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Carl Erb danke ich für die Überlassung des Themas und die ausgezeichnete Betreuung bei der Durchführung der Arbeit.

Frau Dr. med. Lietz-Partzsch, Herrn. Dr. med. Kind und Herrn Dr. med. Vogt bedanke ich mich für die Vermittlung von PEX-Probanden aus ihrer Sprechstunde.

Außerdem möchte ich mich bei der Firma Rhinetec für die Überlassung des Gerätes und Unterstützung in der Auswertung bedanken.

Herrn PD Dr. Dr. W. Hopfenmüller vom Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charite Berlin bin ich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der erhobenen Daten und Auswahl geeigneter Testverfahren sehr dankbar.

Mein Dank gilt auch den stets hilfsbereiten Mitarbeitern der Virchow-Bibliothek, die mir außerordentlich bei der Recherche geholfen haben.

Herzlich möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. med. Ursula Schlötzer-Schrehardt für die Unterstützung bei inhaltlichen Fragen bedanken.

Dirk Kamitz danke ich für die computertechnische Hilfe.

Mein größter Dank gilt meinem Ehemann Stefan und unseren Eltern auf deren Unterstützung ich mich immer verlassen konnte.

10 Lebenslauf

Aus Datenschutzgründen wird mein Lebenslauf in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

11 Erklärung nach § 5 der Promotionsordnung

Ich, Mechthild Wünscher, erkläre an Eides statt, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: "Die Hornhautendothelzelldichte in Abhängigkeit vom Schweregrad der Pseudoexfoliation" selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Mechthild Wünscher