

Aus dem Strahlenbiologischen Institut der
Ludwig-Maximilians-Universität München
komm. Vorstand: Dr. H. Roos

**Erste klinische Erfahrungen mit einem konfokal arbeitenden Instrument zur
Quantifizierung von Linsentrübungen**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Christian Demmler

aus

Straubing

2006

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. A.M. Kellerer

Mitberichterstatter: PD. Dr. U.-C. Welge-Lüssen
PD. Dr. R. Radon
Prof. Dr. D. Hölzel

Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter: Dr. H. Roos

Dekan: Prof. Dr. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 06.07.2006

Dedié á ma femme Daggi

Pour vivre heureux,
il faut simplifier
sa vie au maximum
mais c'est très compliqué

Inhalt:	Seite
1. Einleitung	
2. Grundlagen	
2.1. Der anatomische Aufbau des Auges	3
2.2. Physikalische Grundlagen	4
2.3. Lichtstreuung in der Linse	4
3. Menschliche Augenlinse, Linsentrübung und Kataraktentwicklung	
3.1. Funktion der Linse	6
3.2. Biochemie der Linse	6
3.3. Histologischer Aufbau der Linse	6
3.4. Linsenwachstum	7
3.5. Transparenz der Linse	8
3.6. Kataraktentwicklung	9
3.6.1. Klinische Bedeutung	9
3.6.2. Ursachen	10
3.6.2.1. Cokataraktogenese	10
3.6.2.2. Synkataraktogenese	10
4. Dokumentation und Quantifizierung von Linsentrübungen	
4.1. Subjektive Methoden	12
4.1.1. Spaltlichtfotografie	12
4.1.2. Vergleichende Klassifikationssysteme	12
4.2. Objektive Methoden	13
4.2.1. Retroilluminationstechnik	13
4.2.2. Lens-Opacity-Meter	13
4.2.3. Konfokale Laser-Scan-Ophthalmoskopie	14
4.2.4. Scheimpflugtechnik	14

5.	Entwicklung von Laser-Scan-Systemen	
5.1.	Grundlagen	17
5.2.	Konfokales Trübungsmessgerät / Confocal-Opacity-Meter	18
5.2.1.	Wellenlänge des verwendeten Laserlichtes	20
5.2.2.	Mechanischer Aufbau der Kamera	21
5.2.3.	Steuerung der Kamera und Messwerterfassung	21
5.2.4.	Zielsetzung	22
6.	Vorversuche	
6.1.	Objekt aus Plexiglas	24
6.2.	Hornhautsignal	25
7.	Material und Methodik	
7.1.	Probanden	26
7.2.	Instrumente	27
7.3.	Dokumentation der Messung	27
7.4.	Durchführung von Messungen mit dem COM 2000	28
7.5.	Messung mit der SL 45b Scheimpflugkamera	29
7.6.	COM 2000-Densitogramm	31
7.7.	Scheimpflugdensitogramm	32
8.	Ergebnisse	
8.1.	COM-Scan - ein Überblick	33
8.2.	Densitogramme klarer Linsen	35
8.2.1.	Streulichtintensität klarer Linsen in Abhängigkeit vom Alter	43
8.3.	Densitogramme bei Linsentrübungen	44
8.3.1.	Kortikale Trübungen	44
8.3.2.	Nukleäre Trübungen	52
9.	Diskussion	60
10.	Zusammenfassung	64

Anhang

Literaturverzeichnis

1. Einleitung

Linsentrübungen des menschlichen Auges, ihre Entstehung und ihr Verlauf, sowie deren Dokumentation sind seit Jahrzehnten Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen. Die Linse muss zeitlebens transparent für sichtbares Licht sein, um eine Abbildung von Objekten auf der Netzhaut zu ermöglichen. Verfärbungen oder Trübungen der Linse beeinträchtigen diese Funktion und werden als Katarakt oder grauer Star bezeichnet. Der graue Star ist insbesondere in Ländern der 3. Welt immer noch die häufigste Erblindungsursache. Wirtschaftliche Gründe sind hier ausschlaggebend dafür, dass Patienten sich keine teure Operation leisten können.

Aber auch in den großen Industrienationen werden die zunehmenden Kosten für Operationen des grauen Stars ein Problem. So werden in den USA 12% des öffentlichen Gesundheitsbudgets für Kataraktoperationen im Alter über 65 Jahren ausgegeben. In Deutschland wird insbesondere die Indikationsstellung für stationäre Kataraktoperationen zunehmend restriktiver gehandhabt. Gelänge eine exakte Quantifizierung von bestehenden Linsentrübungen mittels einer zuverlässigen und raschen Untersuchungsmethodik, so könnte diese z.B. für die Übernahme von Kosten einer Kataraktoperation durch Versicherer herangezogen werden.

Im Routinebetrieb bewährt sich für den praktizierenden Augenarzt die Beurteilung des vorderen Augenabschnittes anhand der Spaltlampe. Zur objektiven Dokumentation von Linsentrübungen ist diese rein subjektive Methode jedoch nicht geeignet.

Die Abbildung der Linse im regredienten Licht mittels Retroillumination ermöglicht dem Untersucher eine rasche Übersicht über bestehende Trübungen.

Einen objektiven Wert für den Mittelwert der Trübung einer Augenlinse liefert das sog. Lens-Opacity-Meter. Von Vorteil ist die sichere Reproduzierbarkeit der Messwerte, als nachteilig erweist sich die fehlende Ortsauflösung des Gerätes.

Die Scheimpflugabbildung ist eine ausgereifte Technik, um die Entwicklung und die Trübung einer Katarakt zu dokumentieren. Diese Methode ist anerkannt und lässt eine separate Beurteilung von verschiedenen anatomischen Strukturen der Linse, wie Linsenrinne und Linsenkern, zu.

Nur die Scheimpflugabbildung erlaubt es, den Trübungszustand der Linse 'ortsaufgelöst' zu beurteilen, d.h. die Trübungen den anatomischen Strukturen zuzuordnen. Allerdings hat die Scheimpflugtechnik auch prinzipbedingte Schwächen. Die Art der Abbildung verursacht geometrische Verzerrungen, die sich allerdings durch digitale Nachbearbeitung der Bilder korrigieren lassen. Schwerer wiegt deshalb, dass durch Lichtschwächung innerhalb der Linse die Werte der Trübung verfälscht werden. Hinzu kommt, dass insbesondere bei älteren Patienten und unzureichender Pupillendilatation die tieferliegenden Areale der Linse gar nicht 'einsehbar' sind oder Halbschatteneffekte auftreten. Die Quantifizierung von Linsentrübungen mit Hilfe der Scheimpflugtechnik ist deshalb problematisch.

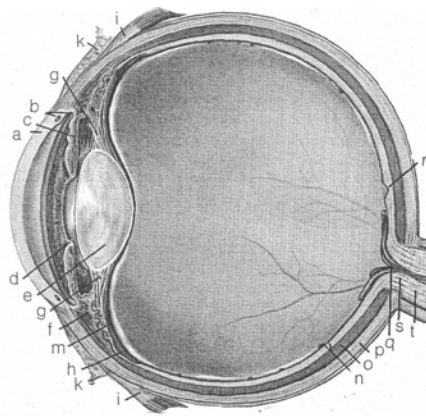
Am Strahlenbiologischen Institut der Universität München wurde deshalb von Frömel (17) ein nach dem konfokalen Abbildungsprinzip arbeitendes Instrument entwickelt, das die Nachteile der Scheimpflugtechnik bei der Quantifizierung von Linsentrübungen vermeidet und zudem mit weit geringerem technischen Aufwand realisiert werden kann. Der Prototyp dieser neu entwickelten konfokalen Kamera „COM 2000“ sollte in der vorliegenden Studie erstmals an Patienten erprobt werden.

Die vorliegende Untersuchung wurde an der Städtischen Augenklinik München-Harlaching zwischen April 2001 und März 2002 durchgeführt.

2. Grundlagen

2.1. Der anatomische Aufbau des Auges

Der ca. 7,5 g schwere Augapfel (Bulbus oculi) liegt geschützt in der knöchernen Augenhöhle (Orbita). Die Längsachse des Augapfels ist beim Neugeborenen ca. 17 mm und beim normalsichtigen Erwachsenen ca. 24 mm lang. Er wird von 4 geraden und 2 schrägen Augenmuskeln, einem Fettgewebepolster und dem von nasenwärts von hinten eintretenden II. Hirnnerven (Nervus Opticus) in seiner Lage gehalten. Innerhalb des Sehnervs verläuft auch die arterielle und venöse Blutversorgung. Der Augapfel selbst ist von einer sehr lockeren bindegewebigen Hülle umgeben; sie umgibt im vorderen Bereich die Augenmuskeln (Abb. 1). Die Augenhöhle ist von lockerem Binde- und Fettgewebe ausgefüllt. In ihm verlaufen Nerven und Gefäße. Nach vorn ist die Augenhöhle durch die Tenonsche Kapsel und die Bindehaut abgeschlossen. Sie beginnt am inneren Lidrand, geht in der Umschlagfalte auf die Augenhöhle über und ist am Hornhautrand fest mit dem Auge verbunden. Die Lider bilden eine kräftige mechanische Schutzplatte vor Umwelteinflüssen. Wimpern (Zilien) und Augenbrauen (Superzilien) unterstützen diese Schutzfunktion (40).



*Abb. 1: Sagittalschnitt durch ein menschliches Auge (40):
a Hornhaut (Kornea); **b** Kammerwinkel mit Schlemmschem Kanal;
c Regenbogenhaut (Iris); **d** Pupille; **e** Linse; **f** Ziliarkörper;
g Zonulafasern (Aufhängeapparat der Linse); **h** pars plana der Netzhaut;
i Augenmuskelansätze; **k** Bindehaut; **m** Glaskörpergrenzmembran
n Netzhaut (Retina) mit ihren Gefäßen; **o** Aderhaut (Choroidea);
p Lederhaut (Sklera); **q** A. et V. centralis retinae; **r** Macula;
s Lamina cribrosa; **t** Sehnerv*

2.2. Physikalische Grundlagen

Elektromagnetische Strahlung mit einer Wellenlänge zwischen 400 nm und 750 nm nimmt das menschliche Auge als Licht wahr. Die für uns wichtigste Lichtquelle ist die Sonne. Im bunten Spektrum des Regenbogens ist das gelblich-weiße Licht der Sonne in seine spektralen Teile zerlegt: der langwellige Teil des Lichtes erscheint rot, der kurzwellige Teil blau-violett. Ein sehr schmaler Ausschnitt des Spektrums wird als monochromatisches Licht bezeichnet.

Sehen beruht vor allem auf der Wahrnehmung von Hell-Dunkel-Kontrasten und nicht auf der Wahrnehmung von absoluten Werten der Leuchtdichte. Die Dinge unserer Umgebung reflektieren Licht verschieden stark. Der Unterschied der Leuchtdichten benachbarter Strukturen bestimmt ihren physikalischen Kontrast $C = (I_h - I_d) / (I_h + I_d)$, wobei I_h die Leuchtdichte des helleren, I_d die Leuchtdichte des dunkleren Gegenstandes ist. Mit Hilfe des farbigen Kontrastes können darüber hinaus Gegenstände voneinander unterschieden werden, deren physikalischer Kontrast $C = 0$ ist, die jedoch verschiedene spektrale Anteile des Lichtes unterschiedlich stark reflektieren (47).

2.3. Lichtstreuung in der Linse

Die Lichtstreuung innerhalb der menschlichen Augenlinse ist abhängig von der Wellenlänge des eingestrahlteten Lichtes, vom Winkel zwischen seiner Einfallrichtung und der Richtung, unter der das Streulicht beobachtet wird, und von den Linsenstrukturen, in denen die Streuung stattfindet.

Grundlegende Untersuchungen wurden von van den Berg durchgeführt (48, 49, 50). Er fokussierte *in vitro* den Strahl einer Quecksilberdampfampe auf menschliche Augenlinsen und maß die Intensität des Streulichts unter verschiedenen Winkeln mit einem Photomultiplier. Durch den Einsatz von Interferenzfiltern wurde auch das Streuungsverhalten bei verschiedenen Wellenlängen untersucht. Während für das Sehen nur das Licht von Bedeutung ist, das die Netzhaut trifft, können ophthalmologische Geräte nur gestreutes bzw. reflektiertes Licht messen. Für die Trübungsbestimmung ist deshalb nur Licht, das unter großen Winkeln gestreut wird, von Belang.

Abbildung 2 zeigt den Intensitätsverlauf des Streulichts - einer isolierten Augenlinse - in Abhängigkeit von der Tiefenposition in der Linse für verschiedene Wellenlängen und für den Streuwinkel 152° (49). Man erkennt generell zwei Amplitudenspitzen in den Streulichtprofilen. Die höchste Spitze findet sich im Bereich der vorderen Linsenkapsel und der vorderen Linsenrinne, die zweite Spitze im hinteren Bereich der Linsenrinne. Die Region des Linsenkernelns zeigt dagegen einen relativ konstanten Intensitätsverlauf. Bei Verwendung unterschiedlicher Wellenlängen fällt die Höhe der Peaks sehr unterschiedlich aus: Während bei 400 nm der Peak im vorderen Linsenanteil 5-mal höher ist als im hinteren Anteil, sind bei 700 nm beide Peaks nahezu gleich hoch. Beim Vergleich der absoluten Höhe erscheint der erste Peak bei 700 nm um mehr als die Hälfte niedriger als der erste Peak bei 400 nm.

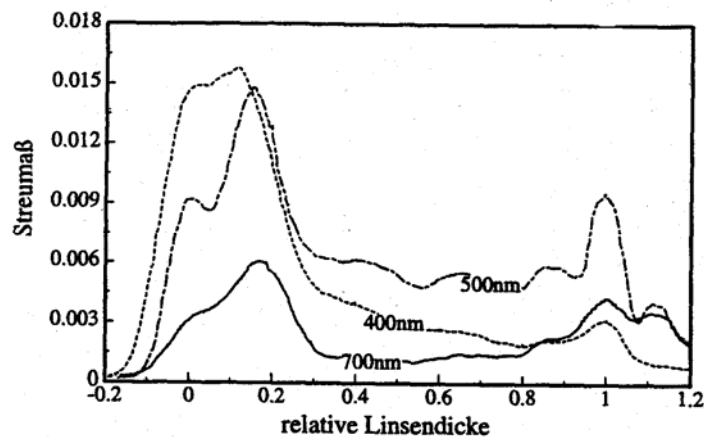


Abb. 2: Intensität des Streulichtes in Abhängigkeit von der Tiefenposition für verschiedene Wellenlängen (menschliche Linse, Alter des Spenders 42 Jahre) (50).

3. Menschliche Augenlinse, Linsentrübung und Kataraktentwicklung

3.1. Funktion der Linse

Die Linse ist Teil des dioptrischen Apparates und dient der Fokussierung des einfallenden Lichtes durch Akkommodation. Unter den brechenden Medien des Auges nimmt die Linse eine Sonderstellung ein. Ihre Brechkraft kann in weiten Bereichen geändert werden. Durch Kontraktion des ringförmigen Ziliarmuskels kann der Krümmungsradius der Linsen- vorderfläche verkleinert und somit die Brechkraft erhöht werden (Akkommodation). Dadurch können Objekte, die sich zwischen Fernpunkt (keine Akkommodation) und Nahpunkt (maximale Akkommodation) befinden, scharf auf der Retina abgebildet werden (17).

3.2. Biochemie der Linse

Die normale Linse besteht zu 65% aus Wasser, zu 35% aus Eiweiß in Form von Enzym- und Membranproteinen und überwiegend aus Strukturproteinen. Die Strukturproteine liegen in der kristallinen alpha, -beta,- und gamma-Form vor. Der unlösliche Anteil dieser Proteine mit einem Molekulargewicht von mehr als 20 000 nimmt im Alter zu. Zum Zeitpunkt der Geburt sind 5% der Proteine wasserunlöslich, im weiteren Verlauf des Lebens werden 50-60% der Proteine wasserunlöslich. Dieser relative Anteil der Proteine ist in der äußeren Linsenrinde am niedrigsten und steigt zum Linsenkern an (23).

3.3. Histologischer Aufbau der Linse

Umgeben wird die Linse von der Linsenkapsel, einer 0,01 mm dicken Basalmembran. Die Linse enthält weder Bindegewebe noch Blutgefäße oder Nerven. Die Versorgung mit Nährstoffen sowie der Abtransport von Stoffwechselprodukten können daher nur durch Diffusionsaustausch mit dem Kammerwasser erfolgen. Untereinander sind die faserförmigen Zellen durch kleine Proteinkanäle, gap-junctions, verbunden, über welche die Stoffe ausgetauscht werden können (44).

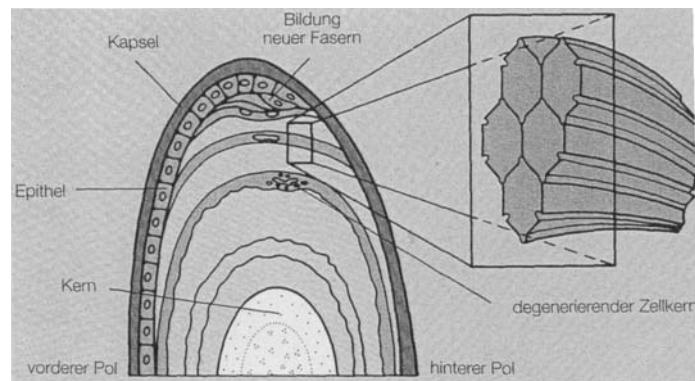


Abb. 3: Die Linsenfasern sind im Querschnitt hexagonal angeordnet und wie die Schalen einer Zwiebel geschichtet. 'Junge' Fasern sind mit der vorderen und hinteren Kapsel verbunden. Mit der Bildung weiterer Fasern verlieren 'ältere' Fasern den Kontakt zur Kapsel. Ausserdem werden die Zellkerne und Zellmembranen an den Linsenkern gedrängt (44).

3.4. Linsenwachstum

An der Innenseite der vorderen Kapsel befindet sich das Linsenepithel als einlagige Zellschicht. Im Linsenepithel in der Nähe des Äquators werden zeitlebens neue Zellen gebildet und in den sogenannten Abspaltungstreifen verlagert. Dort werden sie von den nachrückenden Zellen zur Übergangszone am Äquator gedrückt. Im weiteren Verlauf der Differenzierung verlieren die neuen Linsenzellen Kern und Organellen und strecken sich zu langen 'Schläuchen', die sich schließlich vom vorderen bis zum hinteren Linsenpol ausdehnen. Die fertig differenzierten „Fasern“ haben ein hexagonales Profil und sind nur etwa 0,01 mm dick, aber bis zu 10 mm lang. Sie legen sich als Rinde um die zentrale Masse, den zum Zeitpunkt der Geburt angelegten Linsenkern. Es entsteht somit eine zwiebelschalenartige Struktur (Abb. 3). Durch Auflagerung neuer Fasern wird die Linse mit zunehmendem Alter dicker, sie wächst um ca 0,03 mm pro Jahr und bildet eine jahresringartige Struktur aus, bei der altes Gewebe innen und neues Gewebe außen liegt (9, 43). Zellgrenzen sind lichtmikroskopisch im Linsenkern nicht mehr erkennbar, können aber mit Osmium angefärbt werden (53).

3.5. Transparenz der Linse

Die trotz ihres hohen Eiweißgehaltes und ihrer axialen Dicke von bis zu 5 mm außergewöhnlich gute Transparenz der menschlichen Linse ist vor allem auf die hohe Ordnung der intrazellulären Strukturproteine sowie der Zellmembranen zurückzuführen. Die einmal angelegten Linsenzellen werden zeitlebens nicht mehr ersetzt. Diese Besonderheit bewirkt, dass die Augenlinse die einzige Struktur im menschlichen Organismus ist, die einen unmittelbaren Vergleich von Proteinen unterschiedlichen Alters ermöglicht (28).

Die Zellmembranen liegen streng parallel zueinander und sind senkrecht zum einfallenden Licht angeordnet. Die Lichttransmission nimmt mit zunehmendem Alter für verschiedene Wellenlängen in unterschiedlichem Maße ab (Abb. 4). Sie ist abhängig von der Verteilung der verschiedenen Proteine, der Wasserlöslichkeit und dem Auftreten pathologischer Proteine durch Stoffwechselstörungen. Das Linsengewicht steigt mit dem Alter (48) (Abb. 5).

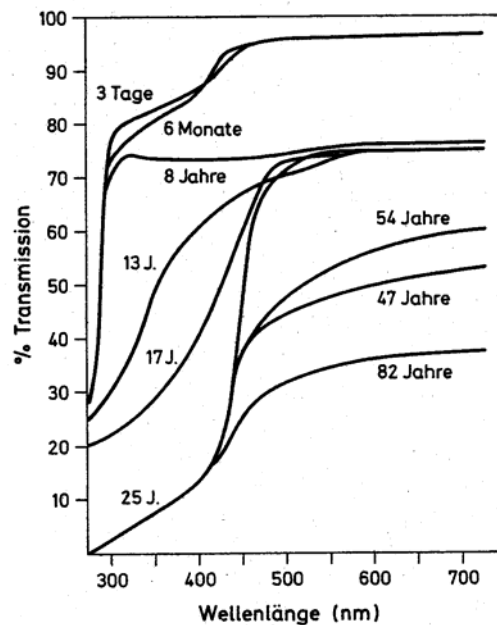


Abb. 4: Transmission der menschlichen Augenlinse als Funktion der Wellenlänge für Spender im Altersbereich 3 Tage bis 82 Jahre (28).

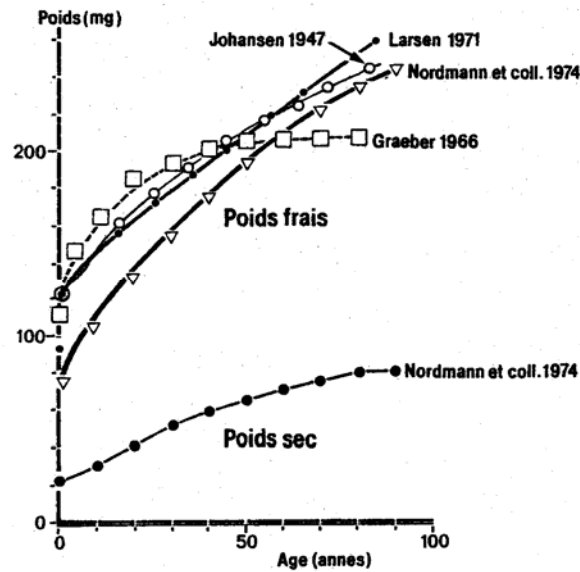


Abb. 5: Frischgewicht (poids frais) und Trockengewicht (poids sec) der menschlichen Augenlinse in Abhängigkeit vom Alter des Spenders (48).

3.6. Kataraktentwicklung

3.6.1. Klinische Bedeutung

Linsentrübungen werden als Katarakt (griech: „Wasserfall“; „Grauer Star“) bezeichnet. Im klinischen Sprachgebrauch werden nur solche Trübungen als Katarakt bezeichnet, die zur Beeinträchtigung des Sehvermögens führen. Weltweit sind etwa 16 Millionen Menschen durch Linsentrübungen erblindet (55). Jede Störung der Wasserlöslichkeit der Proteine bzw. des Energiestoffwechsels führt zu vermehrter Lichtstreuung in der Linse. Dabei kann die Störung einerseits die Zellmembran selbst betreffen. Andererseits führen aber auch Vakuolen zwischen den Kristallinen, Scherungen der weichen Linsenrinde gegenüber dem harten Linsenkernel bei der Akkommodation oder auch eine Modifikation der Kristalline zu vermehrter Lichtstreuung und somit zur Trübung der Linse (23).

3.6.2. Ursachen

Klinisch wird zwischen angeborenen und erworbenen Katarakten unterschieden. Angeborene Katarakte treten durch genetische (z.B. Down-Syndrom), toxische (z.B. Medikamente) oder infektiöse Ursachen (z.B. Rötelninfektion) auf. Die häufigste erworbene Katarakt ist die Alterskatarakt mit einer Prävalenz in den Industrieländern für 70-Jährige von 50% und für 90-Jährige von 90% (16).

Zahlreiche Risikofaktoren sind für Linsentrübungen bekannt, wenige aber bewiesen bzw. erforscht. Ursächlich gesichert sind Systemerkrankungen wie Diabetes mellitus, erworbene Stoffwechselerkrankungen wie Dehydratation oder Vitaminmangel, Medikamenten- nebenwirkungen, hohe UV-Exposition oder ionisierende Strahlung (23, 24). Die Ursachen für Katarakte können unterschwelliger oder überschwelliger Natur sein. Zu den überschwelligen Ursachen zählen die Auslöser für angeborene Katarakte, Verletzungen, Stoffwechselerkrankungen und Vergiftungen. Unterschwellige Ursachen führen erst bei langandauernder Einwirkung oder beim Zusammentreffen mehrerer unterschwelliger Faktoren zur Manifestation klinisch relevanter Katarakte (23).

3.6.2.1. Cokataraktogenese

Bei der Cokataraktogenese modifiziert eine anscheinend nicht linsenschädigende Substanz die Wirkung einer direkten (überschwelligen) Katarakttoxine und führt zu einer beschleunigten und / oder verstärkten Trübungsentwicklung (23) (Abb. 6).

3.6.2.2. Synkataraktogenese

Bei der Synkataraktogenese rufen zwei unterschwellige linsenschädigende Substanzen erst bei ihrem Zusammentreffen eine Linsentrübung hervor. Die einzelnen Risikofaktoren sind in Hinblick auf die Linsendurchsichtigkeit unwirksam, erst ihre „Wechselwirkung“ führt zu einer Schädigung (23) (Abb. 6).

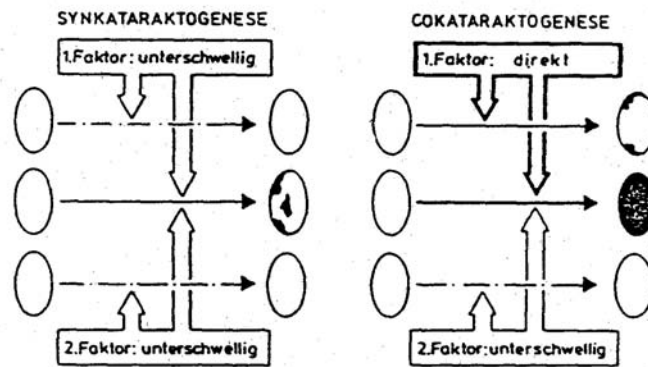


Abb. 6: Gegenüberstellung von Synkataraktogenese und Cokataraktogenese (23).

4. Dokumentation und Quantifizierung von Linsentrübungen

4.1. Subjektive Methoden

4.1.1. Spaltlichtfotografie

Seit Entwicklung der Spaltlampe durch Gullstrand (19) lassen sich der vordere Augenabschnitt und die Linse fotografisch dokumentieren. Diese Beobachtungstechnik nutzt ein spaltförmiges Lichtbündel, das unter einem kleinen Winkel (relativ zur optischen Achse) in das Auge fällt. Mit einem Mikroskop wird im gestreuten Licht die ausgeleuchtete Ebene beobachtet. Die Gewebestrukturen unterscheiden sich hinsichtlich ihres Streuverhaltens. Stark streuende Strukturen erscheinen hell, wenig streuende Strukturen dagegen dunkel. Zur Beurteilung der Linse ist eine medikamentöse Pupillenerweiterung unerlässlich. Das mikroskopische Bild lässt sich technisch einfach fotografisch festhalten. Die erzielte Tiefenschärfe ist aber nur gering. Eine reproduzierbare Lokalisation des Bildes ist nur eingeschränkt möglich.

4.1.2. Vergleichende Klassifikationssysteme

Seit 1978 stehen Systeme zur Verfügung, um Trübungen verschiedener Stadien zu klassifizieren. Alle Systeme beruhen auf dem subjektiven Vergleich der klinischen Beobachtung mit einem fotografischen Standard (23). Für den klinischen Gebrauch hat sich das Lens Opacities Classification System (LOCS) nach Chylack durchgesetzt (4, 5, 6, 7). Dieses Klassifikationssystem ordnet Rindentrüben, Kerntrüben und hinteren subkapsulären Trübungen eine von folgenden fünf Intensitätsstufen zu:

1.: „Clear“ (klar), 2.: „Yellow“ (gelb), 3.: „Dark Yellow“ (dunkelgelb), 4.: „Brown“ (braun), 5.: „Black“ (schwarz).

Im klinischen Alltag weniger gebräuchliche Systeme sind das Oxford Clinical Cataract Classification and Grading System, das Wilmer System, das Merriam / Focht System und das Wisconsin System (56).

4.2. Objektive Methoden

Im Gegensatz zur Anwendung von Klassifikationsschemata, bei welchen in das Ergebnis stets die subjektive Beurteilung durch den Untersucher einfließt, liefern die objektiven Verfahren "harte Daten".

4.2.1. Retroilluminationstechnik

Die Retroilluminationstechnik nutzt ein ausgedehntes Lichtbündel, das parallel zur optischen Achse des Auges orientiert ist. Das Licht wird am Augenhintergrund reflektiert und tritt durch die Pupille wieder aus. Dieses regrediente Licht wird von einer Kamera erfasst. Trübungen in der Linse schwächen das Licht und erscheinen deshalb auf der Retroilluminationsaufnahme dunkel. Wird die Pupillarebene abgebildet, können flächenhafte Ausdehnung und Dichte von Linsentrübungen quantifiziert werden. Allerdings lassen sich mit dieser Technik Tiefenausdehnung und Tiefenlokalisierung von Trübung nicht bestimmen (15).

4.2.2. Lens-Opacity-Meter

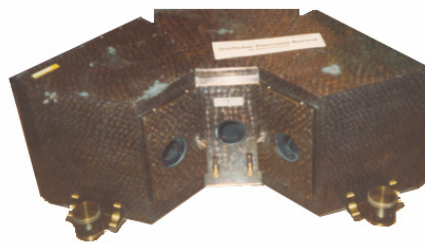
Mit dem Lens Opacity Meter 701 (LOM) (Fa.Interzeag / Schweiz) wird ein Lichtstrahl von 1,5 mm Durchmesser ins Auge geschickt und rückgestreutes Licht von einem Fotodetektor gemessen. Dieser befindet sich in einem festen Winkel zur Einfallsrichtung des Lichtes. Die Verwendung von dunkelrotem Licht verringert die Lichtabsorption innerhalb der Linse auf ein Minimum. Die Streulichtemission findet in einem schmalen, zentralen Zylinder statt, so dass eine medikamentöse Pupillenerweiterung nicht erforderlich ist. Es wird ein objektiver, durchschnittlicher Trübungswert für die ganze Linse ermittelt. Allerdings können auf diese Weise periphere Trübungen nicht erfasst werden. Eine ortsauflösende Messung ist nicht möglich, und es steht kein Trübungsstandard zur Verfügung (8, 10, 15).

4.2.3. Konfokale Laserscan-Ophthalmoskopie

Mit dieser Methode können biologische Strukturen mittels konfokaler Mikroskopie tiefscharf dargestellt werden. Das optische Prinzip besteht darin, dass durch das Einbringen einer konfokalen Blende Licht aus einem umschriebenen Areal, z.B. der Linse oder der Netzhaut, zur Bildauswertung genutzt wird, Licht aus anderen Teilen des Objektes hingegen ausgeblendet wird. Diese leistungsfähige Technik wird derzeit fast ausschließlich für Untersuchungen des Augenhintergrundes eingesetzt. Die für die Beurteilung der Linse besonders aufschlussreichen sagittalen Schnitte können nur aus vielen Aufbildern für verschiedene Tiefen errechnet werden (30). Ein im Handel erhältliches Gerät, den "Heidelberger-Retina-Tomograph" (HRT), vertreibt die Firma Heidelberg-Engineering.

4.2.4. Scheimpflugtechnik

1897 publizierte Theodor Scheimpflug das nach ihm benannte optische Prinzip „der schiefen kartographischen Umbildung“. Danach werden Ebenen, die nicht senkrecht zur Achse der abbildenden Linse orientiert sind, scharf abgebildet, wenn sich Objektebene, Hauptebene des Objektivs und Bildebene in einer gemeinsamen Geraden schneiden (Abb.8). Nach diesem Prinzip entwickelte Scheimpflug einen Apparat, der perspektivische Luftaufnahmen maßstabsgerecht korrigierte und nicht zuletzt unter militärischen Gesichtspunkten zur Landvermessung eingesetzt wurde (Abb. 7) (45,46).



*Abb. 7: von Scheimpflug verwendeter „Dreifacher Panoramaapparat“
(Technisches Museum, Wien)*

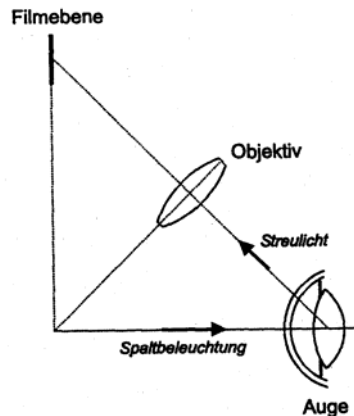


Abb. 8: Schematische Darstellung des Scheimpflug-Prinzips für die ophthalmologische Anwendung. Beleuchtungsebene, Filmebene und Hauptebene des Objektivs schneiden sich in einer Linie, die hier senkrecht zur Zeichenebene orientiert ist (19).

Die Idee, die Linse nach dem Scheimpflug-Prinzip abzubilden, wurde 1964 von Drews aufgegriffen und in die Augenheilkunde eingeführt. Drews entwickelte eine Spaltlichtkamera, bei der durch Kippen der Objektivenebene und das Einfügen eines gebogenen Balgengerätes zwischen Weitwinkelobjektiv und Kamera, das Scheimpflug-Prinzip verwirklicht war (13). Ebenso gingen Brown und Kenyeres vor (3, 26). Damit konnte ein Schnittbild des vorderen Augenabschnittes mit einer Darstellung feinsten anatomischer Strukturen sowie eine topografische Lokalisation von getrübbten Arealen innerhalb der Linse erhalten werden. Wenn die Scheimpflugbedingung erfüllt ist, wird die gesamte ausgeleuchtete Ebene scharf abgebildet.

Anjou et al. verwirklichten durch Kippen der Filmebene zur Objektivenebene um 45° das Scheimpflug-Prinzip im Abbildungsmaßstab 1:1 (1). Einen Winkel von 55° wählten Viazovsky (52) und Ben-Sira et al. (2), einen von 30° Niesel (37).

Jedoch erst die von Dragomirescu et al. 1978 konstruierte und von der Fa. Topcon 1980 unter der Bezeichnung SL 45 gebaute drehbare Scheimpflug-Spaltlichtkamera fand bei klinischen und experimentellen Untersuchungen Einsatz (12). Weitere Scheimpflugkameras wurden später von der Industrie angeboten (z.B. Fa. Zeiss; Fa. Nidek, EAS 1000, Fa. Oculus). Mit der Verwendung eines Helium-Lasers als Lichtquelle anstelle einer konventionellen Blitzlampe konnten schärfere Abbildungen und höhere Kontraste bei der Untersuchung der Cornea erzielt werden (21). Wurden die Scheimpflugaufnahmen photographisch registriert, so war der Linsenzustand objektiv dokumentiert. Die densitometrische Auswertung der Bilder

ermöglichte eine quantitative und reproduzierbare Beurteilung von Linsentrübungen mit hoher räumlicher Auflösung. Mit dem Einsatz digitaler Kameras konnten verschiedene Probleme der Scheimpfluguntersuchungstechnik überwunden werden. So konnten die Aufnahmen sofort kontrolliert, gegebenenfalls wiederholt und unmittelbar beurteilt werden. Für die Bildauswertung wurden handelsübliche Bildverarbeitungssysteme von den Firmen Zeiss (KS-300 Bildanalyse v. C. Zeiss), Nidek (DVR-Digital-Recording), Marcher (Discam V. 3.1.) und Topcon (Imagenet 2000) angeboten.

Die moderne Scheimpflugtechnik erlaubt die Quantifizierung von Linsentrübungen ebenso wie biometrische Angaben zur Hornhautkrümmung und –oberfläche, zur Hornhautdicke, zur Vorderkammertiefe sowie zur Linsenoberfläche und –dicke. Einschränkungen der Messgenauigkeit ergeben sich durch das Scheimpflugprinzip selbst. Abhängig von der Wahl des Winkels zwischen Objektivenebene der Kamera und der Bildebene kommt es zu einer geometrischen Verzerrung der Bilder (33, 36). Bei der 'schrägen' Durchstrahlung der Objektivöffnung tritt ein störender Helligkeitsabfall am Bildfeldrand auf (Vignettierung). Diese Verschattung der Randzone entsteht, wenn das von einem Bildpunkt kommende Strahlenbündel einseitig durch die Objektivblende abgeschnitten wird (33). Ähnliche Halbschatteneffekte können auch durch den Pupillenrand hervorgerufen werden. Insbesondere bei der Abbildung tieferliegender Schichten der Linse werden die Messwerte zusätzlich durch die Lichtschwächung innerhalb der Linse verfälscht (14).

5. Entwicklung von Laser-Scan-Systemen

5.1. Grundlagen

Das Prinzip der konfokalen Abbildung wurde bereits durch M. Minsky 1955 erstmalig beschrieben (34). Jedoch erst die Entwicklung der Lasertechnologie hat diesem Abbildungsprinzip zum Durchbruch verholfen. Auf dem Gebiet der Mikroskopie hat sie eine besondere Form der abtastenden (scannenden) Abbildung ermöglicht. Während bei der üblichen Mikroskopie das gesamte Gegenstandsfeld gleichzeitig abgebildet wird, wird im konfokalen Modus nur jeweils ein Punkt des Objektes beleuchtet und abgebildet. Ein Bild kommt erst dadurch zustande, dass nacheinander viele Punkte abgetastet und die gewonnenen Informationen zu einer Abbildung zusammengesetzt werden. Die abbildenden Linsen können dabei auf die Aufgabe optimiert werden, ein Lichtbündel auf einen axialen, beugungs-begrenzten Fleck zu fokussieren. Ein entscheidender Vorteil einer konfokalen Abbildung besteht zudem in der Möglichkeit, sogenannte Tiefschnitte zu erzeugen, bei denen nur eine Ebene innerhalb eines ausgehnten Objektes dargestellt wird.

In der praktischen Realisierung der konfokalen Abbildung fokussiert die Objektivlinse den Laserstrahl auf das Objekt. Das von diesem gestreute Licht wird von einer Kollektorlinse auf eine feine Lochblende (Pinhole) fokussiert, die vor einem Detektor angeordnet ist. Defokussiert man das Objekt, so fällt der größte Teil des von ihm zurückgeworfenen Lichtes nicht mehr durch die Lochblende und das Bild bleibt dunkel. Ebenso wird von einem dreidimensionalen Objekt nur die Zone wiedergegeben, die in der Brennebene des Objektivs liegt (optischer Schnitt). Störendes Streulicht aus darüber- oder darunterliegenden Schichten, das sich dem eigentlichen Bild unter Kontrastminderung überlagern würde, wird 'herausgefiltert'. Aus dieser Streulichtminderung resultiert die Bedeutung der konfokalen Technik bei der Abbildung biologischer Objekte, die meist nur geringe Kontraste aufweisen. Das reflektierte Licht wird meist von einem Fotomultiplier aufgenommen. Ein Fotomultiplier ist wesentlich lichtempfindlicher als elektronische Kameras. Mit den meisten Multiplier-Modellen können sogar einzelne Photonen nachgewiesen werden. Dadurch wird es möglich, für die Augenuntersuchung rotes oder infrarotes Licht zur Beleuchtung zu verwenden, obwohl dies nur in sehr geringem Maße in den brechenden Medien des Auges gestreut wird.

Die Verwendung eines Lasers als stabile, leicht handhabbare Beleuchtung bietet zudem den Vorteil von hoher Kohärenz und Monochromasie sowie geringer Divergenz des Lichtstrahls. Durch die fortgeschrittene Technologie der Halbleiterlaser können auch spezielle, an die jeweilige Anwendung angepasste Wellenlängen ausgewählt werden. Die Verwendung von langwelligem Licht bietet in der Ophthalmologie insbesondere den Vorteil, den störenden Abfall der Beleuchtungsintensität innerhalb der Linse zu reduzieren (17).

Es gibt verschiedene Möglichkeiten, mit der konfokalen Technik eine ganze Ebene abzubilden: Der einfachste Weg besteht darin, das abzubildende Objekt lateral zu verschieben und so punktweise 'abzutasten'. Die Bilddaten können dann Punkt für Punkt aufgenommen, z.B. in einem PC gespeichert, zu einem Bild zusammengesetzt und auf dem Monitor dargestellt werden. Anstelle der Verschiebung des Objektes gibt es auch Möglichkeiten, den Fokus etwa mit Hilfe von entsprechend gesteuerten Spiegeln über die abzubildende Ebene zu bewegen.

5.2. Konfokales Trübungsmessgerät / Confocal-Opacity-Meter

Frömel hat am Strahlenbiologischen Institut der Universität München ein nach dem konfokalen Abbildungsprinzip arbeitendes Instrument zur Untersuchung des vorderen Augenschnitts entwickelt (17). Um das Instrument einfach zu halten, wird auf die komplizierte seitliche Scanbewegung verzichtet und stattdessen ein Tiefenprofil von Hornhaut und Linse entlang der optischen Achse des Auges, ein sogenannter axialer Scan, aufgenommen. Damit wird im Gegensatz zur zweidimensionalen lateralen Bildrekonstruktion ein Profil der Streulichtintensität in axialer Richtung registriert. Wegen der speziellen, dem Aufbau einer Zwiebel ähnlichen Struktur der Linse, sind diese Profile weit aussagekräftiger als schwer zu interpretierende Abbildungen von Ebenen, die orthogonal zur optischen Achse des Auges orientiert sind.

Da Beleuchtung und Beobachtung des Streulichts in Richtung der optischen Achse des Auges erfolgen, reduzieren sich die Abschattungsprobleme durch die Pupille weitgehend. Im Gegensatz zur Scheimpflugtechnik werden dadurch zuverlässige Messungen der Trübung in tiefer gelegenen Arealen der Linse möglich. Hinzu kommt der Vorteil, dass zumindest bei Messungen im Zentrum der Linse auf eine medikamentöse Pupillenerweiterung verzichtet werden kann. Am Strahlenbiologischen Institut der Universität München wurden epidemiologische Studien zur Strahleninduktion von Linsentrübungen an Bevölkerungsgruppen z.B. in Kasachstan durchgeführt. Die Bevölkerung war dort wiederholt dem 'Fallout' von Kernwaffentests ausgesetzt. Bei solchen Untersuchungen wäre der mögliche Verzicht auf eine medikamentöse Pupillenerweiterung ein entscheidender Vorteil.

Das optische Prinzip des von Frömel entwickelten Instruments, er nennt es 'Confocal-Opacity Meter' (COM 2000), ist in Abbildung 9 dargestellt. Licht einer Laserdiode mit Kollimator wird über einen flexiblen Lichtleiter (in Abb. 9 nicht dargestellt) zu einem Strahlteiler geführt. Nach einer 90° Ablenkung fokussiert die Objektivlinse (Linse 1) das Licht in das Auge. Rückgestreutes Licht wird von derselben Linse parallel gerichtet und von einer zweiten Linse (Linse 2) auf Pinhole und Detektor fokussiert.

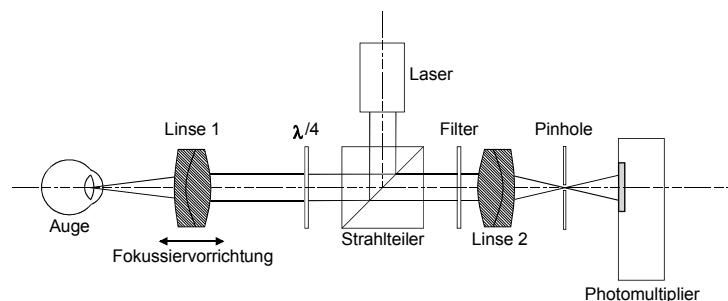


Abb. 9: Prinzipieller Aufbau und Strahlengang des COM 2000 (17)

Um ein axiales Trübungsprofil durch Hornhaut und Linse zu gewinnen, wird die Objektivlinse periodisch vor- und zurückbewegt und die Intensität des Streulichts kontinuierlich mit einem Photomultiplier registriert. Das Detektorsignal wird laufend digitalisiert und in einem PC gespeichert. Zu jedem Messwert der Intensität wird die zugehörige Position der Objektivlinse - sie ist ein Maß für den Messort - elektronisch bestimmt und mitregistriert. Um zu vermeiden, daß die Messwerte durch Augenbewegungen verfälscht werden, muss ein einzelner Scan innerhalb einer Zeitspanne von etwa 50 Millisekunden erfolgen.

5.2.1. Wellenlänge des verwendeten Laserlichtes

Die Intensität des gestreuten Lichts wird stark von der Wellenlänge beeinflusst. Nach Rayleigh nimmt der Wirkungsquerschnitt für Streuung zu großen Wellenlängen gemäß $1/\lambda^4$ ab. Für Messungen der optischen Dichte in geringer Tiefe sind deshalb wegen des höheren Kontrastes durch Streuung kurze Wellenlängen vorteilhaft. Hinzu kommt der Vorteil der höheren Auflösung. Kurze Wellenlängen besitzen jedoch den Nachteil einer zu geringen Eindringtiefe, so dass tieferliegende Areale der Linse weniger gut 'ausgeleuchtet' werden als hochliegende Areale. Dies führt zu einer Verfälschung der Messwerte. Da nicht nur die Streuung, sondern auch die Absorption von sichtbarem Licht im kurzwelligen Bereich wesentlich stärker ist als im langwelligen Bereich, spricht auch dies für die Verwendung von Licht mit großer Wellenlänge. Nachteil ist jedoch die geringe 'Ausbeute' an Streulicht. Wird jedoch eine intensive Lichtquelle (Laser) in Kombination mit einem empfindlichen Nachweissystem (Photomultiplier) benutzt, so ist mit dunkelrotem Licht auch bei „klaren“ Linsen die Quantifizierung der Trübung möglich.

Selbstverständlich sind insbesondere auch im Hinblick auf epidemiologische Untersuchungen an Probanden die Laserschutzbestimmungen zu beachten. Sie setzen Grenzen für die eingestrahelte Leistung und die Dauer der Belastung. Die sog. 'Maximal Zulässige Bestrahlung' (MZB-Werte) steigt im Bereich zwischen 550 nm und 1050 nm zu den größeren Wellenlängen hin an. Die geringere Ausbeute an Streulicht bei großer Wellenlänge kann deshalb zumindest teilweise durch höhere Intensität des eingestrahelten Lichtes ausgeglichen werden. Ein weiteres Argument für die Wahl der längeren Wellenlänge ist die geringere Blendung der Probanden. Frömel wählte bei Berücksichtigung aller Randbedingungen für das COM 2000 einen Laser mit der Wellenlänge von 780 nm. Die eingestrahelte Laserleistung ist dabei so gering, dass auch bei einer hypothetisch unbegrenzten Untersuchungsdauer keine Schäden am Auge entstehen können.

5.2.2. Mechanischer Aufbau der Kamera

Beim technischen Design der Kamera hatte Frömel - wie bereits erwähnt - das Problem zu lösen, den Focus innerhalb von ca. 50 Millisekunden um 20 mm in axialer Richtung zu verschieben. Er analysierte eine Vielzahl von Möglichkeiten und wählte schließlich einen mechanischen Kurbelantrieb.

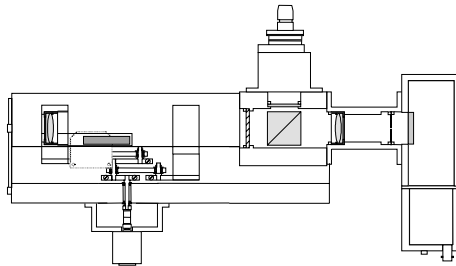


Abb. 10: Schematische Darstellung des mechanischen Aufbaus des konfokalen Instrumentes (17).

Die Objektivlinse ist auf einem hochpräzisen miniaturisierten Rolltisch montiert, der mit der Basis des Gerätes verbunden ist (Abb. 10). Über einen Kurbelmechanismus wird der Rolltisch periodisch vor- und zurückbewegt. Ein zweiter gleich schwerer Rolltisch bewegt sich dabei gegenläufig, um Schwingungen des Instruments zu vermeiden. Die Rolltische besitzen einen Hub von 20 mm und eine Ablaufgenauigkeit von $2\mu\text{m}$. Der Antrieb der Tische erfolgt durch einen Elektromotor. Durch einen magnetischen Messstab wird die Position des frontseitigen Linsensystems und damit die axiale Lage des Fokus mit einer Auflösung von ca. $1\mu\text{m}$ kontinuierlich elektronisch erfasst. Abbildung 12 zeigt die Kamera auf einem Instrumententräger, der eine präzise Justierung relativ zum Auge des Probanden erlaubt.

5.2.3. Steuerung der Kamera und Messwerterfassung

Die Steuerung des COM 2000 erfolgt über einen handelsüblichen PC, der mit speziellen Interface - Karten zur Positionsmessung und zur Digitalisierung des Multipliersignales ausgestattet ist (Abb. 11). Da der Focus beim Betrieb der Kamera ständig bewegt wird, entsteht ein kontinuierlicher Strom von Trübungswerten und zugehörigen Tiefenkoordinaten. Diese Daten werden laufend auf dem Monitor dargestellt und zur Feinjustierung der Kamera benutzt. Nach korrekter Justierung wird - ausgelöst durch einen Knopfdruck - ein einzelnes Trübungsprofil von Hornhaut, Vorderkammer und Linse abgespeichert und als Standbild auf dem Monitor dargestellt.

5.2.4. Zielsetzung

Die praktische Erprobung der konfokalen Kamera COM 2000 im Alltag einer Augenklinik war Aufgabe der vorliegenden Arbeit. Wesentliches Ziel ist es dabei, Erfahrungen darüber zu sammeln, wie sich klare Augenlinsen und Linsen mit klinisch relevanten Veränderungen im Trübungsprofil darstellen. Es soll im Ergebnis unterschieden werden zwischen der Darstellung der klaren Linse, der Trübung der Linsenrinde (kortikale Trübung) und der Trübung des Linsenkernes (nukleäre Trübung). Um diese Profile besser verstehen zu können, wurden zu den Untersuchungen am COM 2000 zusätzlich Scheimpflugaufnahmen angefertigt. Aufgrund jahrzehntelanger Erfahrung ist für Scheimpflugdensitogramme bekannt, wie ihre Charakteristika mit dem anatomischen Aufbau der Linse korrespondieren. Da bei Scheimpflugaufnahmen der Kontrast fast ausschließlich durch kurzwelliges Licht entsteht, und das konfokale Instrument mit extrem großer Wellenlänge arbeitet, sind von vornherein erhebliche Unterschiede in den Trübungsprofilen zu erwarten. Trotzdem sollte der Vergleich der Resultate beider Techniken zum Verständnis der mit dem konfokalen Instrument aufgenommenen Densitogramme beitragen.

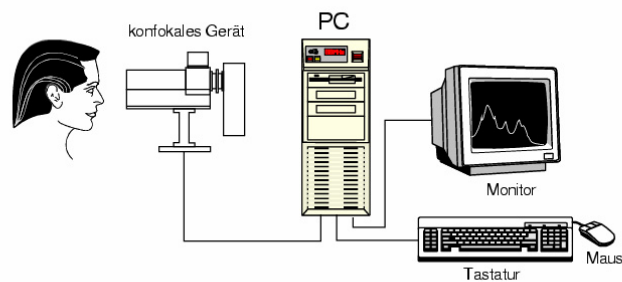


Abb. 11: Konfokale Kamera COM 2000 mit PC zur Erfassung bzw. Darstellung der Messergebnisse (17).

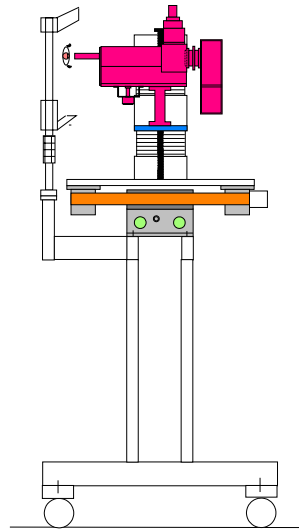
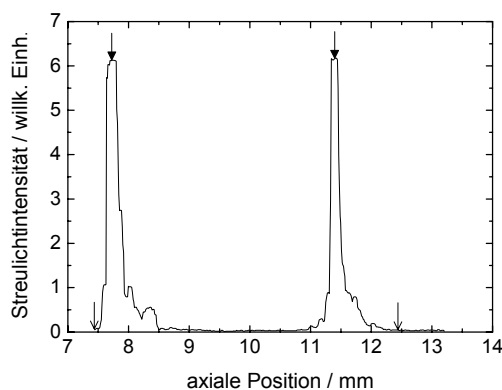


Abb. 12: Konfokales Instrument mit Vorrichtung zur exakten Positionierung am Probanden (17).

6. Vorversuche

6.1. Objekt aus Plexiglas

Zunächst wurden Vorversuche zur Kontrastentstehung mit einer Plexiglasscheibe durchgeführt. Eine 5 mm dicke Scheibe wurde so an der Kinnstütze der Kamera fixiert, dass ein senkrechter Einfall des Laserlichtes auf die Scheibenoberfläche gewährleistet war. Das Trübungsprofil der Scheibe zeigt Abbildung 13. Ein erstes Signal wird bei der Position 7,5 mm sichtbar, es folgt ein steiler Anstieg mit einem übersteuerten Peak bei 7,8 mm, der fast ebenso steil bei 8,5 mm wieder zur Nulllinie abfällt. Eine kaum sichtbare Oszillation ist bis 11 mm sichtbar. Es folgt ein zweiter, fast senkrechter Anstieg zum zweiten Peak mit einer ebenfalls übersteuerten Spitze bei 11,5 mm. Daran schließt sich bei 12 mm ein Abfall mit einem Auslauf bis 12,5 mm an.



*Abb. 13: Trübungsprofil einer Plexiglasplatte (Dicke 5 mm), aufgenommen mit COM 2000.
Abstand der geschlossenen Pfeile 3,8 mm; Abstand der offenen Pfeile 5 mm.*

Abbildung 13 demonstriert eindrucksvoll die Nachweisempfindlichkeit des Systems. In einer optisch klar erscheinenden Platte zeigen sich in der Nähe der Oberfläche deutlich Bereiche erhöhter Streuung (geschlossene Pfeile). Die erhöhte Streuung könnte durch die Herstellung der Platten in einem Extrusionsverfahren begründet sein. Bei einer Einstellung der Verstärkung, bei der die Intensitätsmaxima bereits in Sättigung gehen, d.h. der Verstärker übersteuert (geschlossene Pfeile), ist unmittelbar an den Oberflächen gerade noch eine Erhöhung der Streulichtintensität erkennbar. Dies zeigt, dass Reflexionen an diesen Flächen praktisch keine Rolle spielen.

6.2. Hornhautsignal

Das in vivo aufgenommene Trübungsprofil einer Hornhaut zeigt Abb. 14. Vor dem Auge (linker Bildrand) ist das apparativ bedingte Rauschen des Gerätes zu sehen. Es entsteht durch den unvermeidlichen sogenannten Dunkelstrom des Photomultipliers und durch das Rauschen des Verstärkers. Innerhalb der Hornhaut steigt das Signal an, durchläuft ein Maximum, um anschließend über mehr als 7 Nebenmaxima wieder abzufallen.

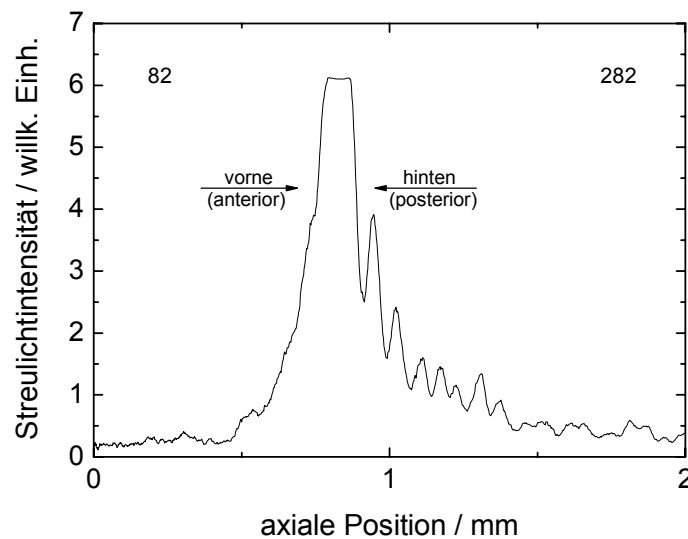


Abb. 14: Intensitätsprofil einer Hornhaut des menschlichen Auges mit dem COM 2000 aufgenommen (82-jähriger Proband). Der Anstieg der Streulichtintensität mit wachsender Tiefe entspricht dem Übergang Luft-Hornhaut; der anschließende Abfall dem Übergang Hornhaurückfläche-vordere Augenkammer.

Nach dem Hornhautsignal (posterior) zeigt sich das gegenüber dem apparativ bedingten Rauschen nur wenig erhöhte Signal der Vorderkammer. Bei der gewählten elektronischen Verstärkung ist das Hauptmaximum, erkennbar an dem unnatürlich horizontalen Verlauf, übersteuert. Die hohe Verstärkung macht jedoch die Strukturen auf der inneren Flanke besonders deutlich sichtbar.

Den Verlauf der Streulichtintensität Strukturen der Hornhaut zuzuordnen, war im Rahmen der vorliegenden Studie nicht möglich. Die Gesamtbreite des Hornhautsignals entspricht jedoch mit 0.5 mm in etwa der in der Literatur angegebenen Dicke der Hornhaut für den Bereich der optischen Achse des Auges (27).

7. Material und Methodik

7.1. Probanden

Untersucht wurden 63 weibliche und 55 männliche Probanden. Alle Probanden waren Patienten sowie zum Teil Mitarbeiter des Krankenhauses München-Harlaching. Ausgewählt wurden nur Augen, welche nicht voroperiert waren. Ausgeschlossen wurden Augen nach Operationen mit implantierter Kunstlinse (pseudophake Augen), Augen ohne Linsen (aphake Augen) oder Augen nach durchstoßenden Verletzungen (perforierende Verletzungen). Soweit als möglich wurden beide Augen eines Probanden untersucht. Bei z.B. einseitig Operierten war dies jedoch nicht immer möglich.

Für eine erste Pilotstudie, die als Übungsphase verstanden wurde, standen 45 Probanden zur Verfügung. Anschließend wurden weitere 72 Probanden (125 Augen) in die eigentliche Untersuchung aufgenommen. An letzteren 72 Probanden wurde zusätzlich zur Untersuchung mit dem konfokalen Instrument eine Scheimpfluganalyse der Augenlinse vorgenommen. Das Alter der Untersuchten betrug durchschnittlich 66,6 Jahre, der jüngste Proband war 8 Jahre, der älteste 88 Jahre alt. 21 Probanden (42 Augen) hatten eine klare Linse und 51 Probanden (83 Augen) wiesen klinisch relevante Linsentrübungen auf. Bei allen Probanden wurde eine sorgfältige Anamnese bezüglich früherer Augenerkrankungen erhoben sowie eine augenärztliche Untersuchung durchgeführt, die neben der Bestimmung der Sehschärfe und der objektiven Brechkraft eine Spaltlampenuntersuchung des vorderen Augenschnittes, die Untersuchung des Augenhintergrundes und eine Augeninnendruckmessung mittels Applanationstonometrie umfasste. Die Untersuchung der Linse sowie die Scheimpflugdokumentation erfolgte nach medikamentöser Pupillenerweiterung mit Tropicamid-Augentropfen (AT) (1ml AT zu 5mg Tropicamid). Erst danach wurde der Augeninnendruck bestimmt.

7.2. Instrumente

Für die konventionelle Scheimpfluguntersuchung wurde die Scheimpflugkamera SL 45b (Fa. Topcon / Tokio) verwendet. In ihrer ursprünglichen Version arbeitet die Kamera mit photographischer Bildregistrierung. Am Strahlenbiologischen Institut der Universität wurde sie mit digitaler Bildregistrierung und elektronischer Überwachung der Intensität ihrer Blitzlampe ausgestattet. Es stehen Programme für die Auswertung der Scheimpflugaufnahmen, z.B. zur Bestimmung von Trübungsprofilen entlang der optischen Achse des Auges, zur Verfügung.

Von allen Probanden wurde in der 90° - Position der Kamera (dabei wird eine horizontal orientierte Ebene der Linse ausgeleuchtet) eine Aufnahme des vorderen Augenabschnittes, d.h. von der Hornhautvorderfläche bis zur Linsenrückfläche, angefertigt. Unmittelbar anschließend wurde das gleiche Auge mit dem konfokalen Instrument untersucht. Beide Untersuchungsverfahren wurden bei gleichen Lichtverhältnissen in einem abgedunkelten Raum vorgenommen. Die fast vollständige Verdunklung des Raumes ist jedoch nur zur Durchführung der Scheimpfluguntersuchung erforderlich. Untersuchungen mit COM 2000 sind auch bei normalem Tageslicht möglich.

7.3. Dokumentation der Messung

Beide Instrumente arbeiten mit derselben Software zur Dokumentation der Patientendaten und zur Führung des Untersuchers. Über ein Dialogfenster im Monitor (Abb. 15) wird der Untersucher aufgefordert, den Namen des Probanden, sein Geschlecht und sein Geburtsdatum einzugeben. Außerdem wird registriert, ob das rechte bzw. linke Auge untersucht werden soll. Zusätzlich wird der Name des Untersuchers und eine Identifikationsnummer für die Aufnahme erfragt. Es besteht die Möglichkeit, zusätzliche Kommentare zur Aufnahme einzugeben. Diese Daten werden auf der Festplatte des PC zusammen mit der Scheimpflugaufnahme in einem „file“ gespeichert, so dass eine versehentliche Trennung von Bilddaten und Patientendaten nahezu ausgeschlossen ist.

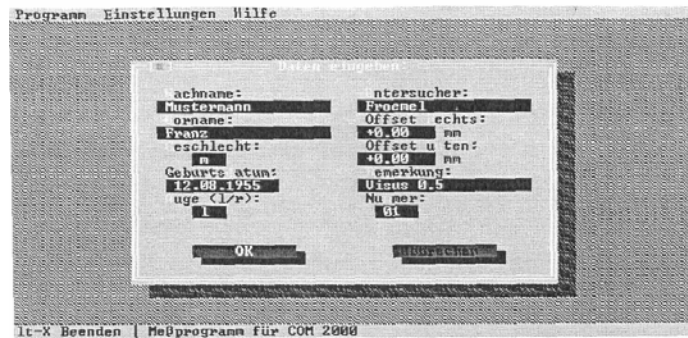


Abb. 15: Dialogfenster zur Eingabe der Patientendaten

7.4. Durchführung von Messungen mit dem COM 2000

Nach Eingabe der Patientendaten wird das Gerät in den Justiermodus geschaltet. In dieser Betriebsart wird der Fokus der Kamera ständig mit einem Hub von 20 mm vor- und zurückbewegt. Der Proband kann diese „Scanbewegungen“ nicht erkennen, da sie geräteintern ablaufen.

Der Kopf des Patienten wird durch eine übliche Kinnstütze fixiert und die Kamera vor dem Auge positioniert (Abb. 16). Die anschließende Feinjustierung auf die Achse des Auges erfolgt anhand des Kamerasignals, das auf einem Monitor dargestellt wird.

Während der Proband ein optisches Signal fixiert, wird die Kamera zum Auge bewegt. Zunächst zeigt sich die Hornhaut als kräftiges Signal. Bei weiterer Annäherung an das Auge wird die Linse als Doppelpeak erkennbar. Die optimale Tiefenposition ist erreicht, wenn die Signale von Hornhaut und Linse gleichzeitig sichtbar sind. Die korrekte laterale Position ist gefunden, wenn die beiden Linsensignale maximalen Abstand haben.

Nach der Feinjustierung der Kamera wird das Densitogramm durch Betätigen einer Taste 'eingefroren'. Die Messergebnisse können dann vom Untersucher unmittelbar anhand des Monitorbildes beurteilt und abgespeichert bzw. verworfen werden.

Die Feinjustierung der Kamera erwies sich als schwierig. Die Signale reagieren sehr empfindlich auf Bewegungen der Probanden. Insbesondere bei unruhigen Probanden schwankten die Signale ständig, so dass ein systematisches Aufsuchen der optimalen Position kaum möglich war. Langfristig benötigt die Kamera deshalb eine Justierhilfe, wie sie z.B. an Scheimpflugkameras üblich ist.

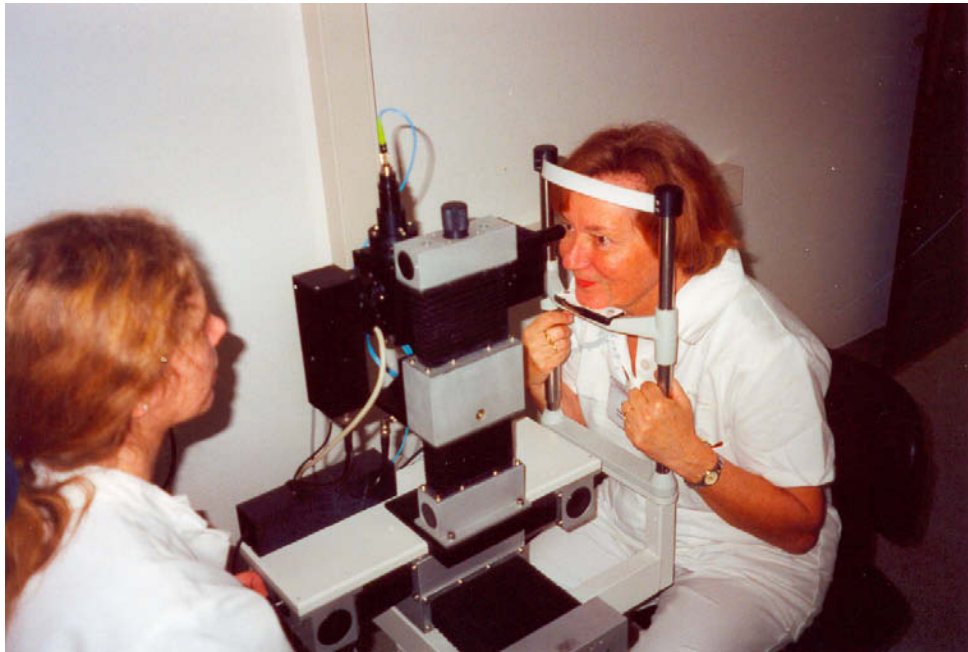


Abb. 16: Positionierung des Probanden am konfokal arbeitenden Instrument. Der Kopf des Probanden wird in einer Stützvorrichtung fixiert. Die Untersucherin überprüft die Grobjustierung des Instruments durch direkte Beobachtung von Kamera und Patient.

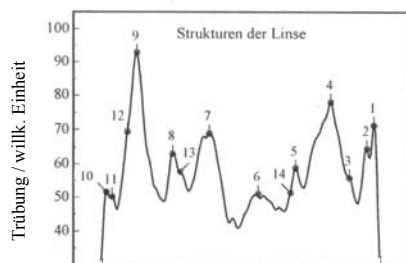
7.5. Messung mit der SL 45b Scheimpflugkamera

Auch an der Scheimpflugkamera ist der Kopf des Patienten durch eine Kinnstütze fixiert (Abb. 17). Während der Feinjustierung beobachtet der Patient ein blinkendes Fixierlicht. Die korrekte laterale Kameraposition wird durch ein akustisches Signal angezeigt. Die korrekte Tiefenposition ist erreicht, wenn das Monitorbild der Linse an einer vorgegebenen Stelle sichtbar wird.

Die Justierung der Kamera erfolgt mit einer Hilfsbeleuchtung, die den Patienten nur wenig blendet und das Bild der Linse schemenhaft erkennen lässt. Ist die Kamera justiert, so wird durch einen Trittkontakt eine Blitzlampe ausgelöst und der Untersucher erhält auf dem Monitor eine helle tiefenscharfe Abbildung einer Ebene des vorderen Augenabschnittes (Abb. 18 u. Abb. 20, linke Bildreihe). Auch dieses Bild kann sofort beurteilt und gespeichert oder verworfen werden.



Abb. 17: Positionierung des Probanden an der Scheimpflugkamera SL 45b. Auch hier wird der Kopf durch eine Stützvorrichtung fixiert. Eine grobe Positionierung der Kamera wird von der Untersucherin durch Beobachtung der Lage des Spaltlichtes relativ zum Patientenaugenvorgeworfen.



- 1 - vordere Kapsel
- 2 - vordere tiefe Kapsel
- 3 - vordere Rinde (Kortex)
- 4 - vordere tiefe Rinde
- 5 - vorderer Erwachsener Kern
- 6 - vorderer Embryonal-Kern und vorderer fötaler Kern
- 7 - hinterer Embryonal-Kern und hinterer fötaler Kern
- 8 - hinterer Erwachsener Kern
- 9 - hintere tiefe Rinde
- 10 - hintere Kapsel
- 11 - hintere tiefe Kapsel
- 12 - hintere Rinde
- 13 - hinterer kindlicher Kern
- 14 - vorderer kindlicher Kern

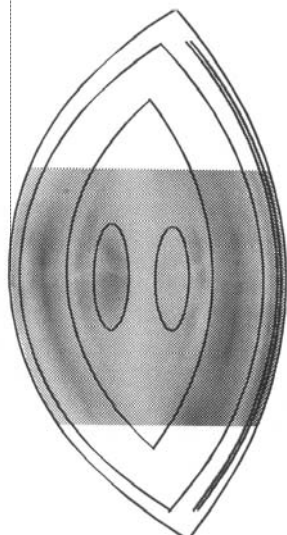


Abb. 18: Scheimpflugaufnahme mit eingezeichneten anatomischen Arealen der Linse. Verlauf der Trübung entlang der Achse der Linse mit 14 identifizierbaren Strukturen (14).

7.6. COM 2000-Densitogramm

Ein typisches Densitogramm, das mit dem konfokalen Instrument aufgenommen wurde, zeigt Abbildung 19. Aufgetragen ist die Streulichtintensität in willkürlichen Einheiten in Abhängigkeit von der Position auf der optischen Achse des Auges. Im Gegensatz zu der bei Scheimpflug-Untersuchungen üblichen Auftragung erscheint dabei die Hornhaut am linken Bildrand.

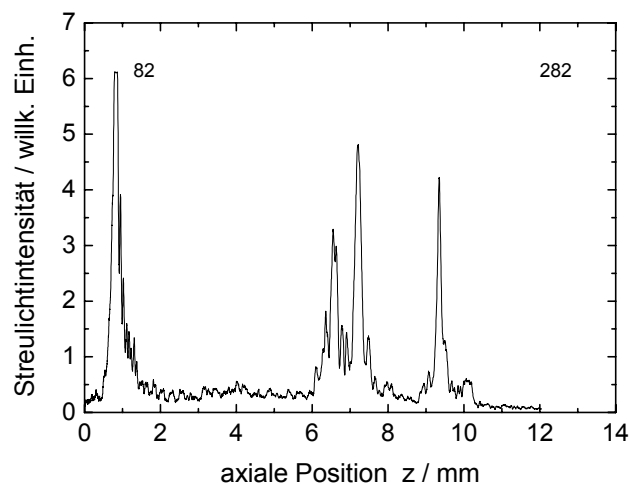


Abb. 19: Typischer Verlauf der Streulichtintensität am Beispiel eines 82-jährigen Probanden.

Die Cornea zeigt sich am linken Bildrand als ausgeprägter Peak, gefolgt von der streulichtarmen Vorderkammer und der stark strukturierten Linse.

Die Cornea zeigt sich als hoher und stark strukturierter Peak. Auf der abfallenden Flanke sind bei Auftragungen, die in Tiefenrichtung gedehnt sind, ca. 7 Nebenmaxima zu erkennen (vgl. Abb. 14). Die Vorderkammer (ca. $z = 2$ mm bis $z = 7$ mm) zeigt sich relativ streulichtarm. Dennoch ist das Signal deutlich gegenüber dem apparativ bedingten Rauschen erhöht. Die Linse ist im Allgemeinen stark strukturiert, wobei vordere und hintere Rinde regelmäßig als ausgeprägte Peaks erkennbar sind. Der Intensitätsverlauf zwischen diesen Gipfeln variiert sehr stark. Der Verlauf kann, ähnlich dem der Vorderkammer, mit wenig Struktur in der Nähe des Rauschens sein. Es können jedoch auch einzelne Maxima oder zahlreiche hohe Maxima auftreten (s. z.B. Abb. 19). Diese Signalstrukturen anatomischen Strukturen zuzuordnen, erscheint kaum möglich.

Eine gleichzeitige Darstellung von Hornhautsignal und den Hauptpeaks der Linse ist prinzipiell möglich. Der Kamera ist in Tiefenrichtung ein Bereich von 20 mm „zugänglich“. Dies ist selbstverständlich ausreichend, um den vorderen Augenabschnitt, beginnend mit der Cornea über Vorderkammer und Linse bis weit in den Glaskörper hinein, darzustellen. In der praktischen Durchführung ergaben sich jedoch insbesondere bei unruhigen Patienten, ähnlich wie bei Scheimpflugaufnahmen (s. Abb. 20, Abb. 27, Abb. 34), Probleme, die Kamera so genau zu justieren, dass Hornhaut und Linse gleichzeitig sichtbar werden.

In verschiedenen Densitogrammen sind die Peaks übersteuert, d.h. sie geben nicht die wahre Höhe des Maximums wieder. Erkennbar ist die Übersteuerung an dem 'unnatürlich' horizontalen Intensitätsverlauf im Bereich der Maxima. Die Übersteuerung ist eine Folge der hohen elektrischen Verstärkung. Die hohe Verstärkung wurde gewählt, um auch an klaren Linsen kleine, wenig ausgeprägte Strukturen erkennbar zu machen. Für quantitative Untersuchungen, auf denen nicht das Hauptaugenmerk dieser Studie lag, hätte eine niedrigere Verstärkung gewählt werden müssen. Um Vergleichbarkeit der Resultate zu gewährleisten, wurde die hohe Verstärkung selbst dann beibehalten, wenn wegen extremer Trübung der Linse das Signal in fast allen Bereichen der Linse übersteuert war. In diesen Fällen ist der Informationsgehalt der Densitogramme allerdings minimal. Für die Zukunft bietet es sich an, einen Verstärker mit sog. logarithmischer Kennlinie zu verwenden, der kleine Signale stark, große dagegen nur wenig verstärkt.

7.7. Scheimpflugdensitogramm

Die konventionelle Scheimpflugfotografie, z.B. mit der Scheimpflugkamera SL 45, liefert das Bild einer Ebene des vorderen Augenabschnitts (Cornea, Vorderkammer, Linse). Mit Hilfe der Justiervorrichtung wird die abgebildete Ebene so gewählt, dass sie die Achse enthält. Abbildung 18 zeigt eine typische Scheimpflugabbildung der menschlichen Augenlinse. Eingezeichnet sind die wichtigsten anatomischen Strukturen der Linse. Im Verlauf der Streulichtintensität (Trübung) entlang der optischen Achse des Auges - einem sog. Densitogramm - sind bis zu 14 anatomische Strukturen der Linse erkennbar. Diese reichen von der vorderen Kapsel über die Rinde zum Kern und dann wieder bis zur hinteren Kapsel.

8. Ergebnisse

Die folgenden Ergebnisse gliedern sich nach einem Überblick (8.1.) in drei Abschnitte. Kapitel 8.2. befasst sich mit den Densitogrammen klarer Linsen. Die Kapitel 8.3. und 8.3.1. geben die Ergebnisse von im Kern bzw. der Rinde getrübten Linsen wieder.

Abbildung 20 zeigt zunächst zu jeder dieser Linsenbeschaffenheiten das Beispiel eines Trübungsprofils, das mit dem konfokalen Instrument bestimmt wurde. In den Abschnitten 8.2., 8.3. und 8.3.1. wird jeweils anhand von 4 Scheimpflugaufnahmen gezeigt, wie sich der Linsenzustand darstellt. Aus den Aufnahmen abgeleitete Trübungsprofile werden dann mit den Profilen verglichen, die mit dem konfokalen Instrument bestimmt wurden (COM-Scans). In jedem Abschnitt folgen dann zahlreiche Beispiele von COM-Scans, die belegen wie sehr die Profile - bei gleichem klinischen Befund - variieren können.

8.1. Com-Scan – ein Überblick

In Abbildung 20 sind Beispiele für je eine klare Linse (1), eine Rindentrübung (2), sowie für eine Kerntrübung (3) dargestellt. Klare Linsen zeigen typischerweise zwei ausgeprägte 'Peaks', die in der Nähe der Linsenvorderfläche bzw. Linsenrückseite lokalisiert sind. Zwischen diesen Maxima ist die Streulichtintensität niedrig, jedoch deutlich erhöht verglichen mit der wenig streuenden Vorderkammer oder dem Glaskörper. Beim Vorliegen einer Rindentrübung (2) sind die Hauptpeaks verbreitert. Im dazwischenliegenden Bereich ist die Streulichtintensität im Vergleich zu einer klaren Linse erhöht. Im Falle einer ausgeprägten Kerntrübung (3) könne die beiden Maxima zu einem einzigen Block 'zusammenwachsen'. Das scharfe Abschneiden des Signals bei etwa 6 Skalenteilen ist ein messtechnisches Artefakt, das auf Übersteuerung des Signalverstärkers zurückzuführen ist.

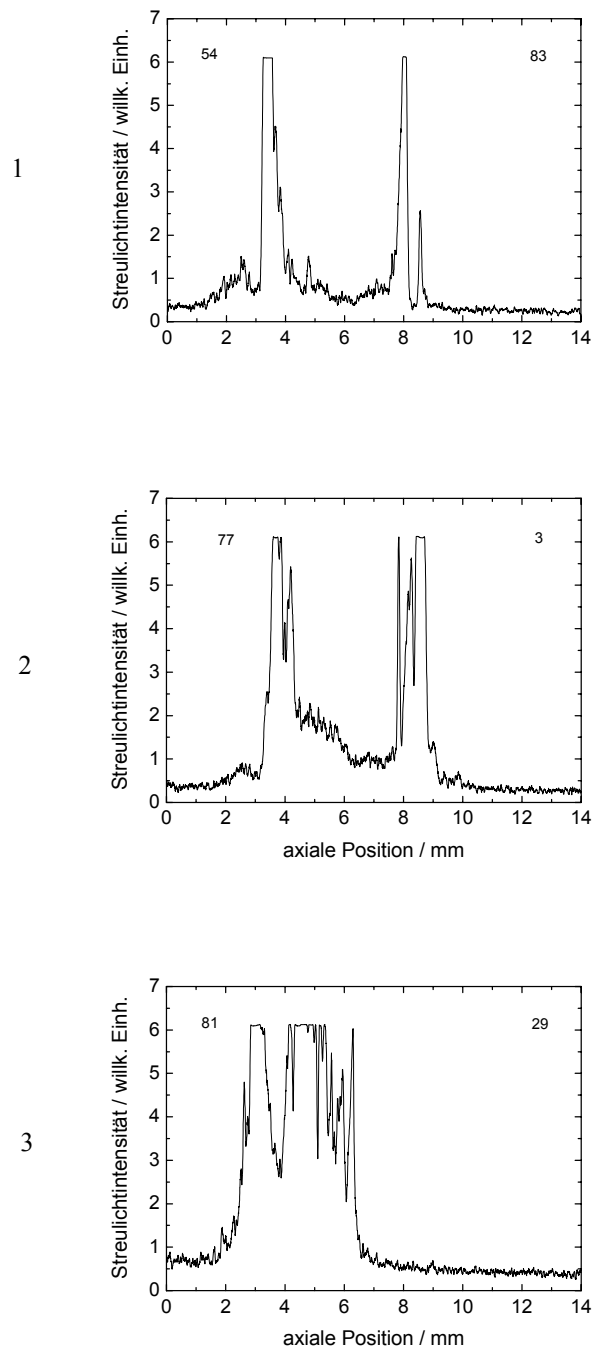


Abb. 20: COM-Scan einer klaren Linse (1), einer Rindentrübung (2) sowie einer Kerntrübung (3). Die Linsenvorderfläche zeigt sich links, die Rückfläche rechts im Bild.

8.2. Densitogramme klarer Linsen

Untersucht wurden 42 Augen von 21 Patienten mit klarer Linse. Die Ergebnisse sind in den Abbildungen 21 bis 27 dokumentiert. Die Abbildung 21 zeigt in der linken Spalte Scheimpflugaufnahmen, die rechte Spalte zeigt das dazugehörige Scheimpflugdensitogramm. In der darauffolgenden Abbildung 22 ist das zuvor gezeigte Scheimpflugdensitogramm dem COM-Scan des betreffenden Auges gegenübergestellt.

In der rechten Bildhälfte des ersten Diagrammes in Abbildung 21 ist die Cornea deutlich als kräftiger Peak zu erkennen. Die Vorderkammer zeigt praktisch keine Trübung; das Signal entspricht in etwa dem Rauschen der Kamera. Im Gegensatz dazu wird von der Linse in all ihren Bereichen Streulicht emittiert. Im Prinzip lassen sich in Densitogrammen guter Scheimpflugaufnahmen bis zu 14 anatomische Areale der Linse identifizieren (s.a. Abb. 18). Dass dies in der Praxis, zumindest anhand der Densitogramme allein, nicht einfach ist, zeigen die Beispiele von Abbildung 21. Stünde hier nicht zusätzlich die Scheimpflugaufnahme als zusätzliche Information zur Verfügung, wäre es schwierig die quantitativen Informationen des Densitogrammes den anatomischen Strukturen zuzuordnen.

An den Beispielen von Abbildung 21 werden zudem Vorzüge und Schwächen der Scheimpflug-Untersuchungstechnik deutlich. In Diagramm 3 ist eine Trübung im Bereich der vorderen Rinde erkennbar. Dies ist bemerkenswert, weil die Linse im klinischen Befund völlig unauffällig war. Das Beispiel zeigt, dass die Scheimpflugtechnik geeignet ist, auch subtile, klinisch bei weitem noch nicht manifeste Trübungen zu erkennen. Andererseits werden in den Diagrammen 1, 3 und 4 im hinteren Bereich der Linse Abschattungen durch den Pupillenrand sichtbar, die eine Quantifizierung der Trübungen unmöglich machen.

Die Abbildungen 23 bis 27 stellen insgesamt dreißig Beispiele klarer Linsen im COM-Scan dar. Klare Linsen zeigen im Densitogramm des konfokalen Instruments regelmäßig zwei ausgeprägte Intensitätsmaxima, die im Bereich der vorderen Kapsel und Rinde, bzw. der hinteren Kapsel und hinteren Rinde lokalisiert sind.

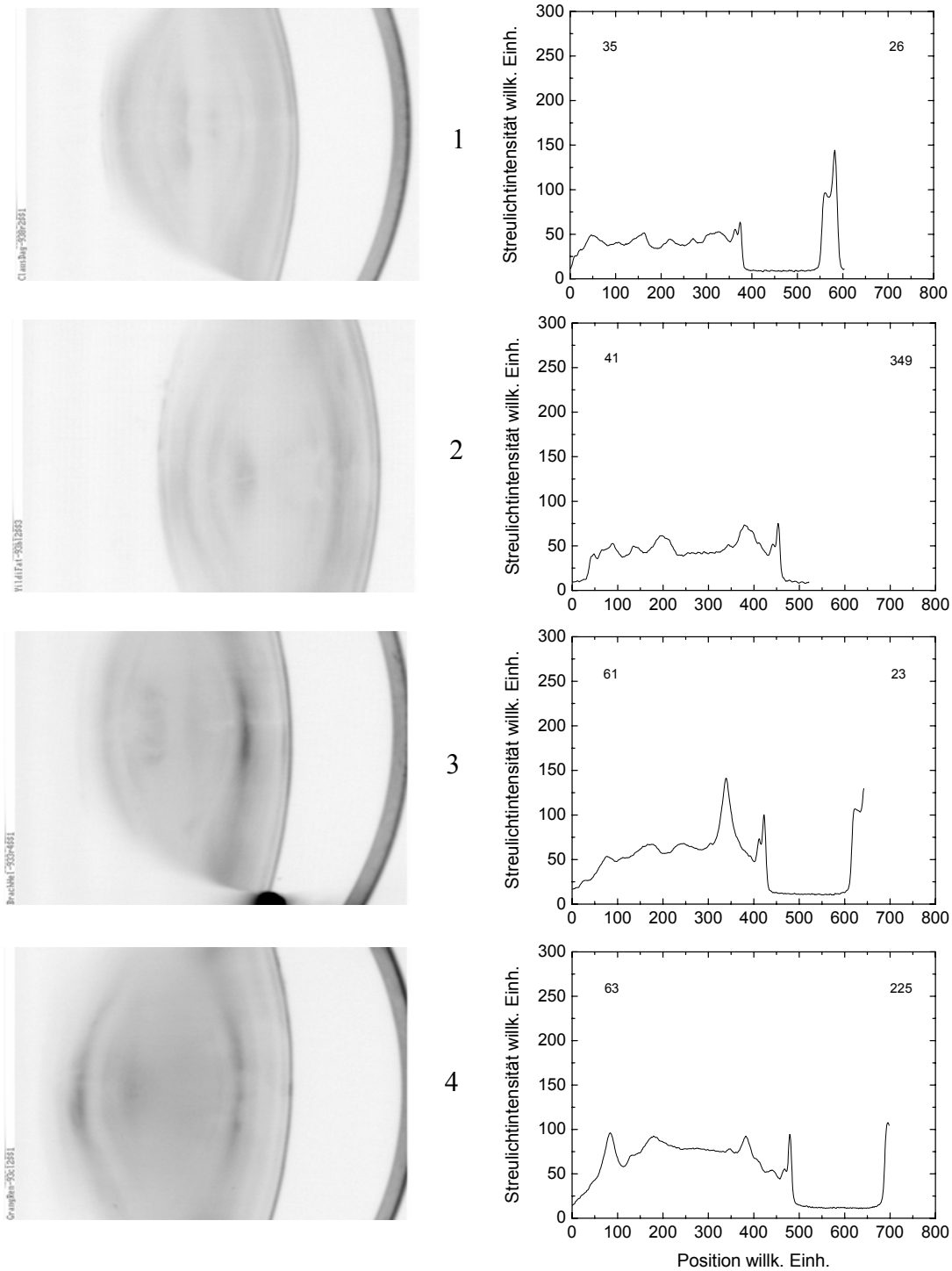


Abb. 21: Scheimpflugabbildungen klarer Linsen und dazugehöriges Densitogramm;
 Die Zahl rechts oben in den Abbildungen kennzeichnet den Probanden, die Zahl links
 oben sein Alter.

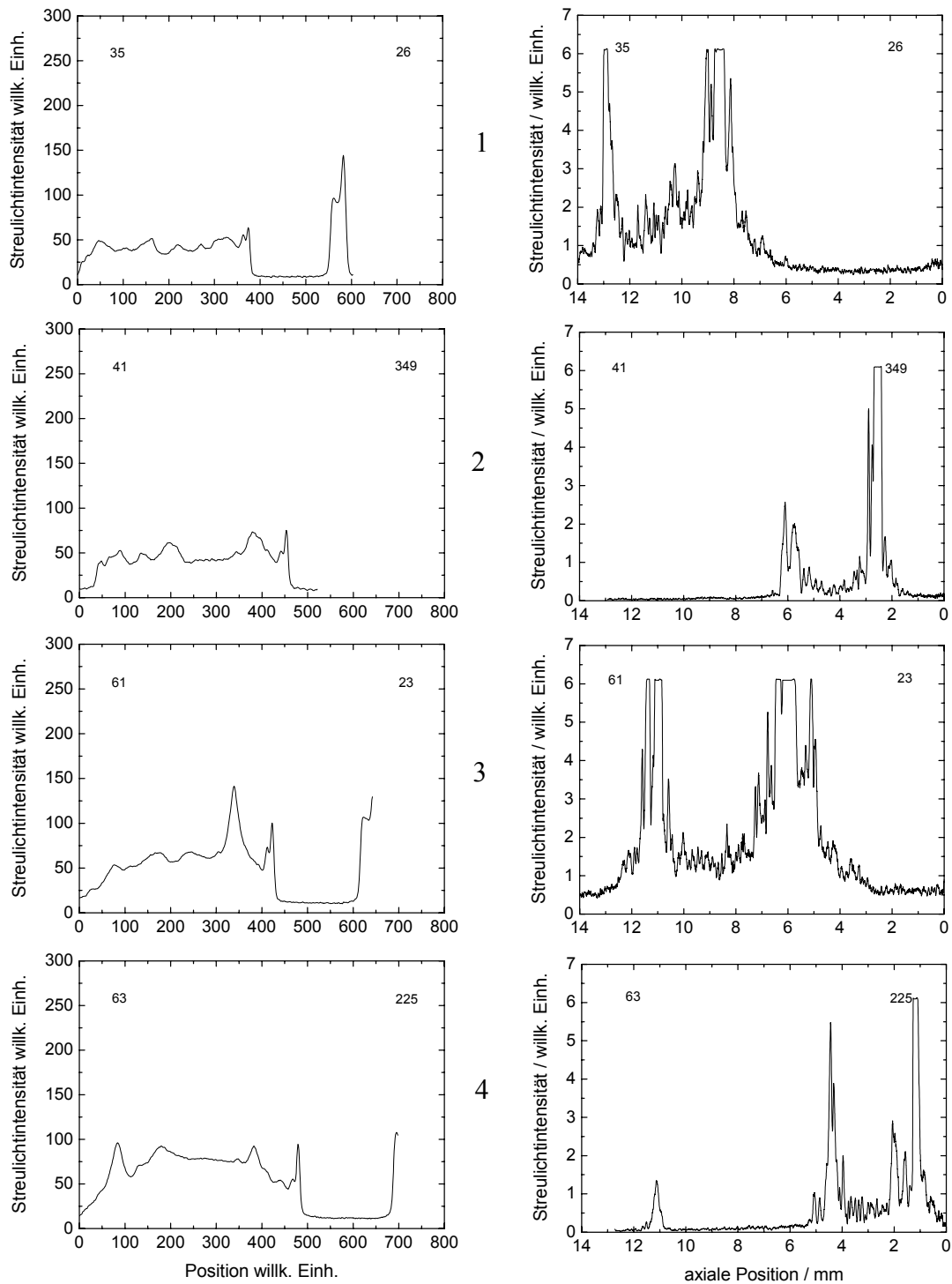


Abb. 22: Scheimpflugdensitogramme aus Abb.21 mit dazugehörigem COM-Scan.

Die COM-Scans wurden gespiegelt, so dass hier am **rechten** Bildrand die Linsenvorderfläche abgebildet wird. Die Zahl rechts oben in den Abbildungen kennzeichnet den Probanden, die Zahl links oben sein Alter.

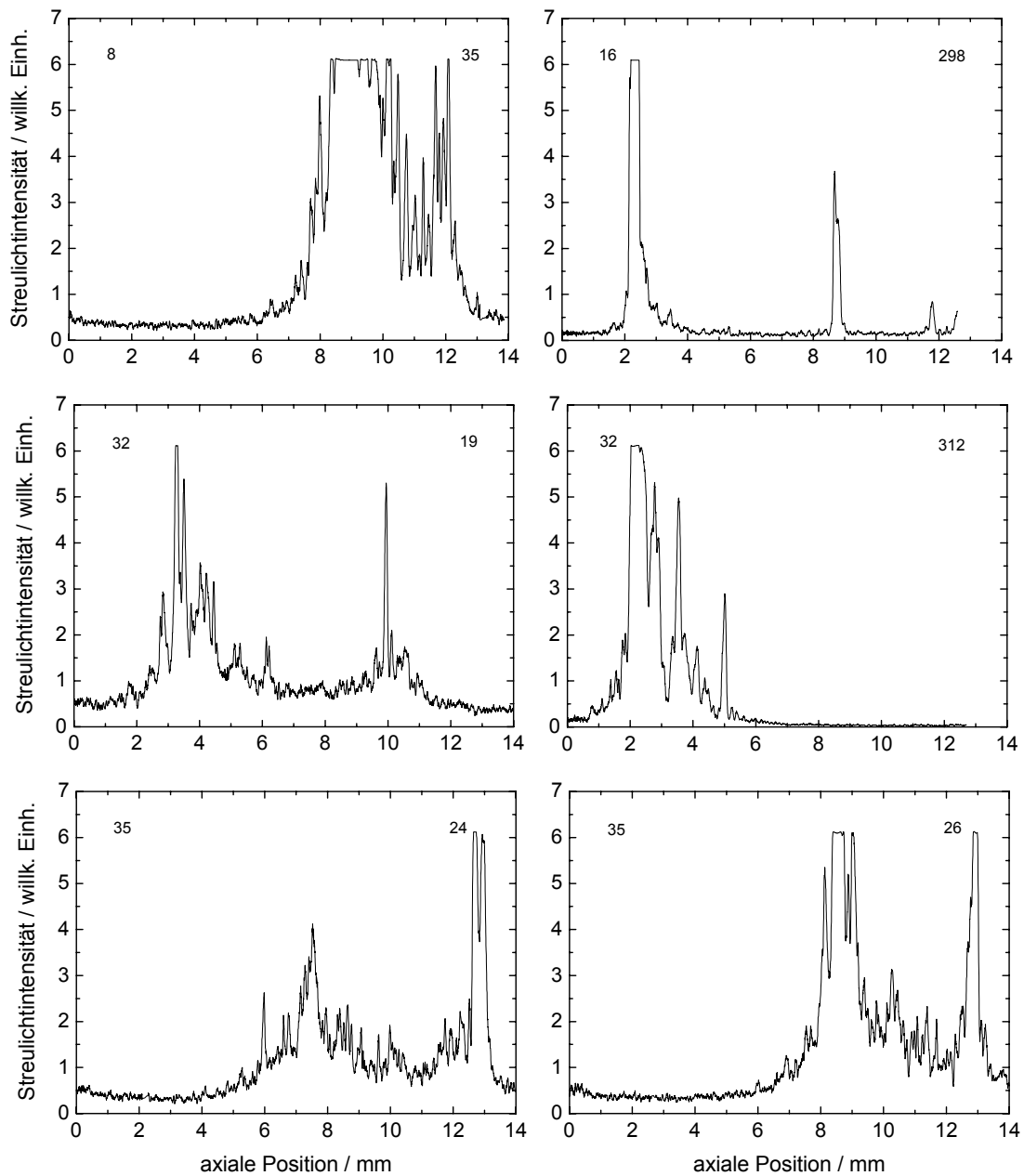


Abb. 23: Verlauf der Streulichtintensität entlang der optischen Achse des Auges, aufgenommen mit dem konfokal arbeitenden Instrument. Klare Linsen. Die Zahl rechts oben in den Abbildungen kennzeichnet den Probanden, die Zahl links oben sein Alter.

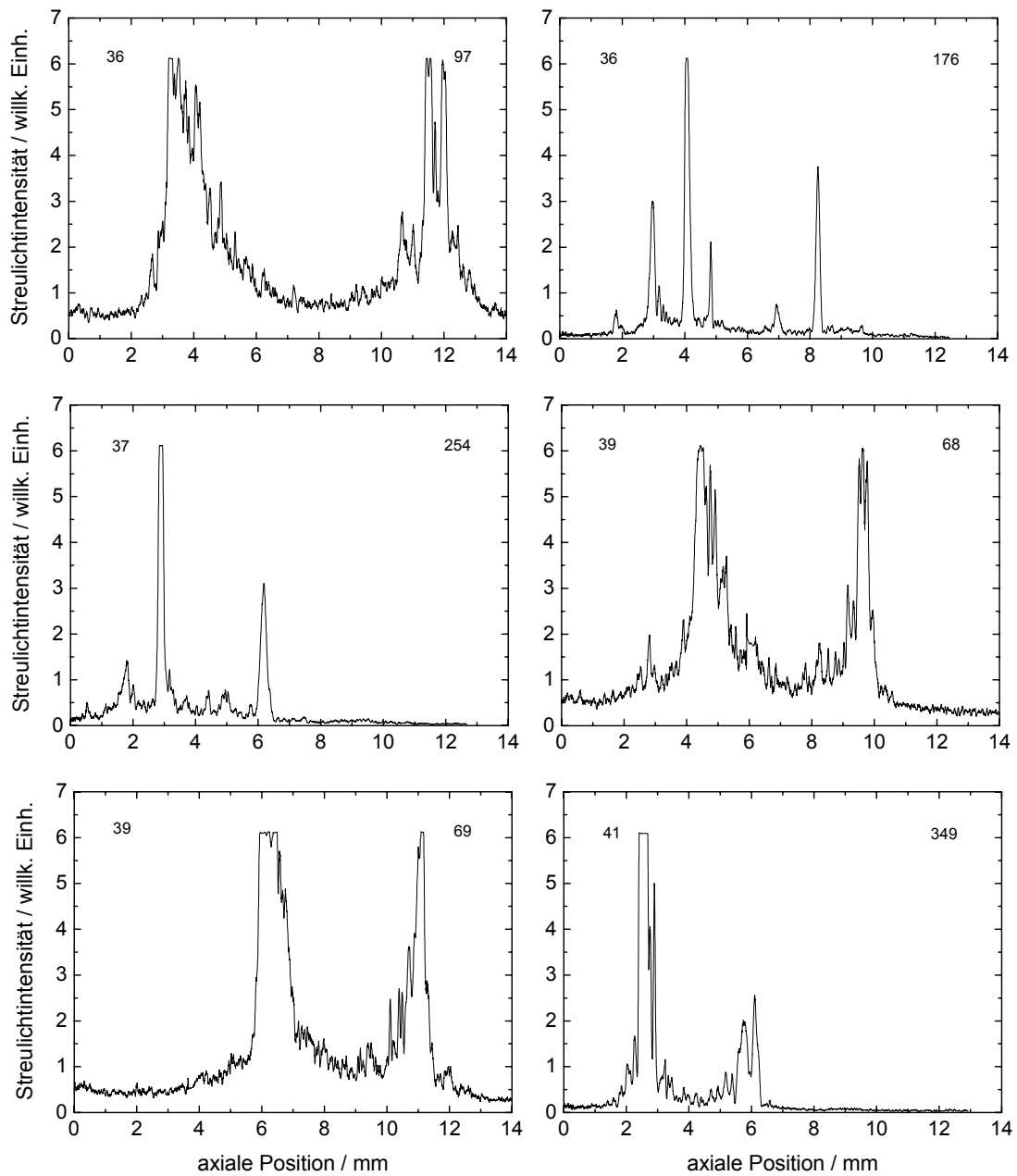


Abb. 24: Verlauf der Streulichtintensität entlang der optischen Achse des Auges, aufgenommen mit dem konfokal arbeitenden Instrument. Klare Linsen. Die Zahl rechts oben in den Abbildungen kennzeichnet den Probanden, die Zahl links oben sein Alter.

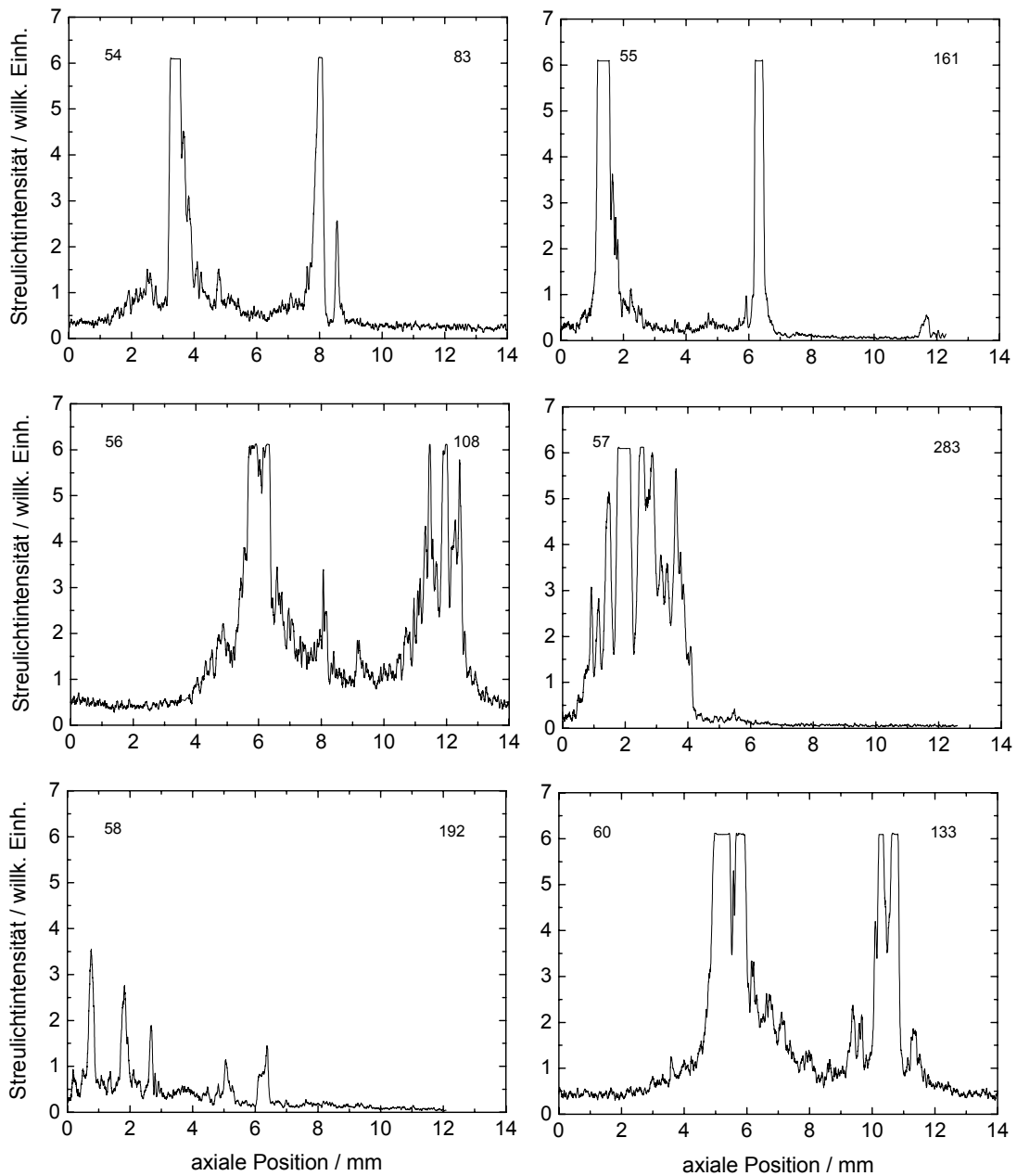


Abb. 25: Verlauf der Streulichtintensität entlang der optischen Achse des Auges, aufgenommen mit dem konfokal arbeitenden Instrument. Klare Linsen. Die Zahl rechts oben in den Abbildungen kennzeichnet den Probanden, die Zahl links oben sein Alter.

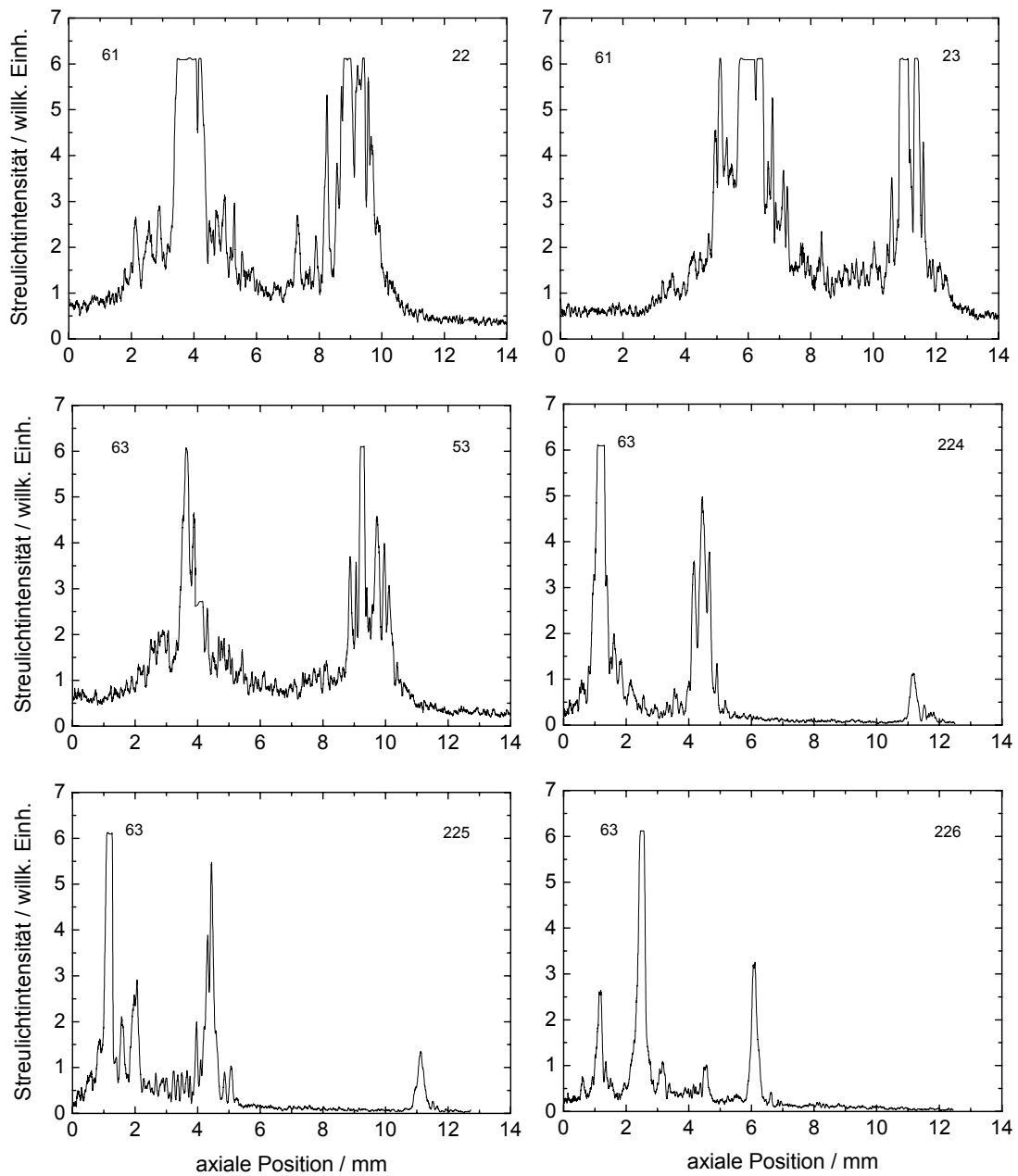


Abb. 26: Verlauf der Streulichtintensität entlang der optischen Achse des Auges, aufgenommen mit dem konfokal arbeitenden Instrument. Klare Linsen. Die Zahl rechts oben in den Abbildungen kennzeichnet den Probanden, die Zahl links oben sein Alter.

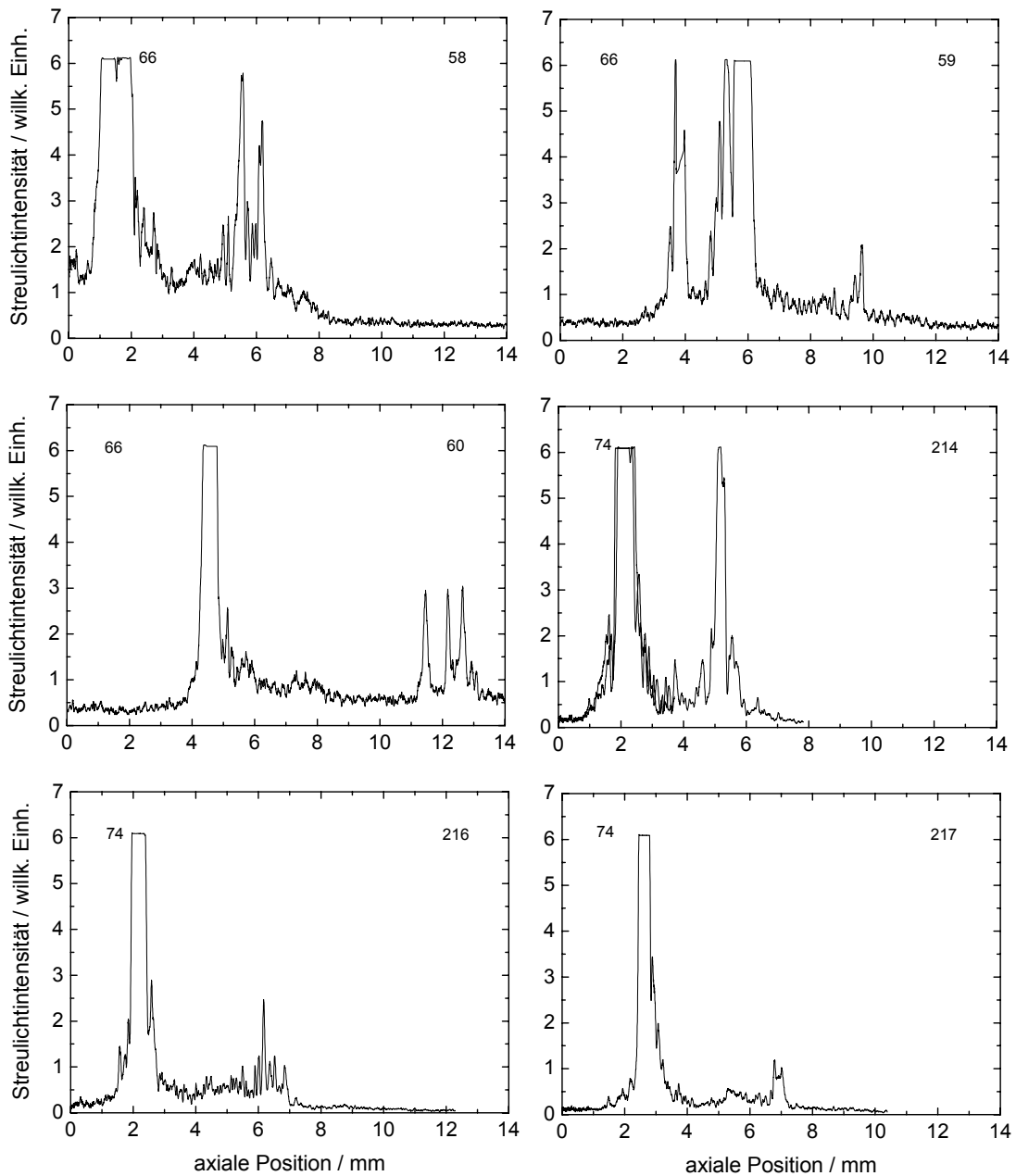
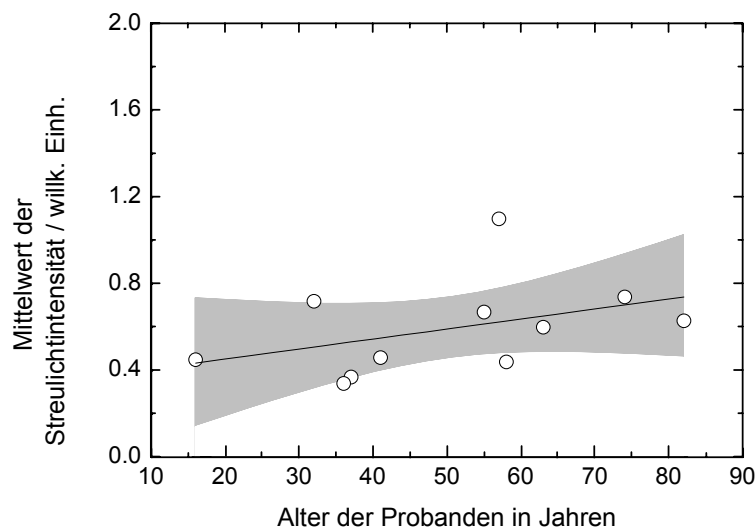


Abb. 27: Verlauf der Streulichtintensität entlang der optischen Achse des Auges, aufgenommen mit dem konfokal arbeitenden Instrument. Klare Linsen. Die Zahl rechts oben in den Abbildungen kennzeichnet den Probanden, die Zahl links oben sein Alter.

8.2.1. Streulichtintensität klarer Linsen in Abhängigkeit vom Alter

Die beiden Peaks unterscheiden sich hinsichtlich Breite und Höhe. So ist der vordere Peak meist breit und stark strukturiert. Der zweite Peak ist dagegen gewöhnlich schmal und zeigt weit weniger Struktur. Die Basis des zweiten Peaks ist im Allgemeinen nur halb so breit wie die Basis des ersten Peaks. Die Zone zwischen diesen Intensitätsmaxima weist häufig eine gleichmäßig niedrige Streulichtintensität auf. Das Signal dieser Zone liegt nur wenig über dem elektronischen Rauschen. Gelegentlich treten jedoch auch in diesem Bereich Peaks auf, die schwer zu interpretieren sind.



*Abb. 28: Mittelwert der Streulichtintensität in Abhängigkeit vom Alter der Probanden.
Der schattierte Bereich kennzeichnet das 95% Konfidenzintervall*

Die Abbildung 28 zeigt den Mittelwert der Streulichtintensität in Abhängigkeit vom Alter für 11 Probanden mit klarer Linse. Bei jedem Probanden wurde die Streulichtintensität beider Linsen bestimmt und dann der Mittelwert berechnet. Das grau schattierte Band zeigt das 95% Konfidenz-Intervall. Es zeigt sich die erwartete, mit höherem Alter zunehmende Trübung der Linse.

8.3. Densitogramme bei Linsentrübungen

8.3.1. Kortikale Trübungen

Beispiele für Scheimpflugabbildungen von Linsen, bei denen mit der Spaltlampe kortikale Trübungen diagnostiziert wurden, zeigt Abb.29. Analog zu Abschnitt 8.2. sind in Abbildung 29 Scheimpflugaufnahmen von Linsen mit kortikaler Trübung und zugehörige Densitogramme gegenübergestellt. Bei allen Beispielen ist die Trübung im Bereich der vorderen Rinde in der Scheimpflugaufnahme als verstärkte Schwärzung erkennbar. Auch in den Densitogrammen wird die Trübung deutlich.

In den entsprechenden Densitogrammen des konfokalen Instruments (Abb. 30) Merkmale zu finden, die für kortikale Trübungen charakteristisch sind, ist schwierig. Im Vergleich zu klaren Linsen erscheinen die Hauptpeaks gelegentlich stärker strukturiert; sie scheinen sich in mehrere Peaks aufzuspalten. Relativ häufig treten zwischen den Hauptmaxima zusätzliche Intensitätsspitzen auf, so dass die Streulichtintensität in diesem Zwischenbereich erhöht erscheint. Die Abbildungen 31 bis 35 belegen diese Befunde bei Linsen mit kortikalen Trübungen anhand von 28 Beispielen.

Ergebnisse: Kortikale Trübungen

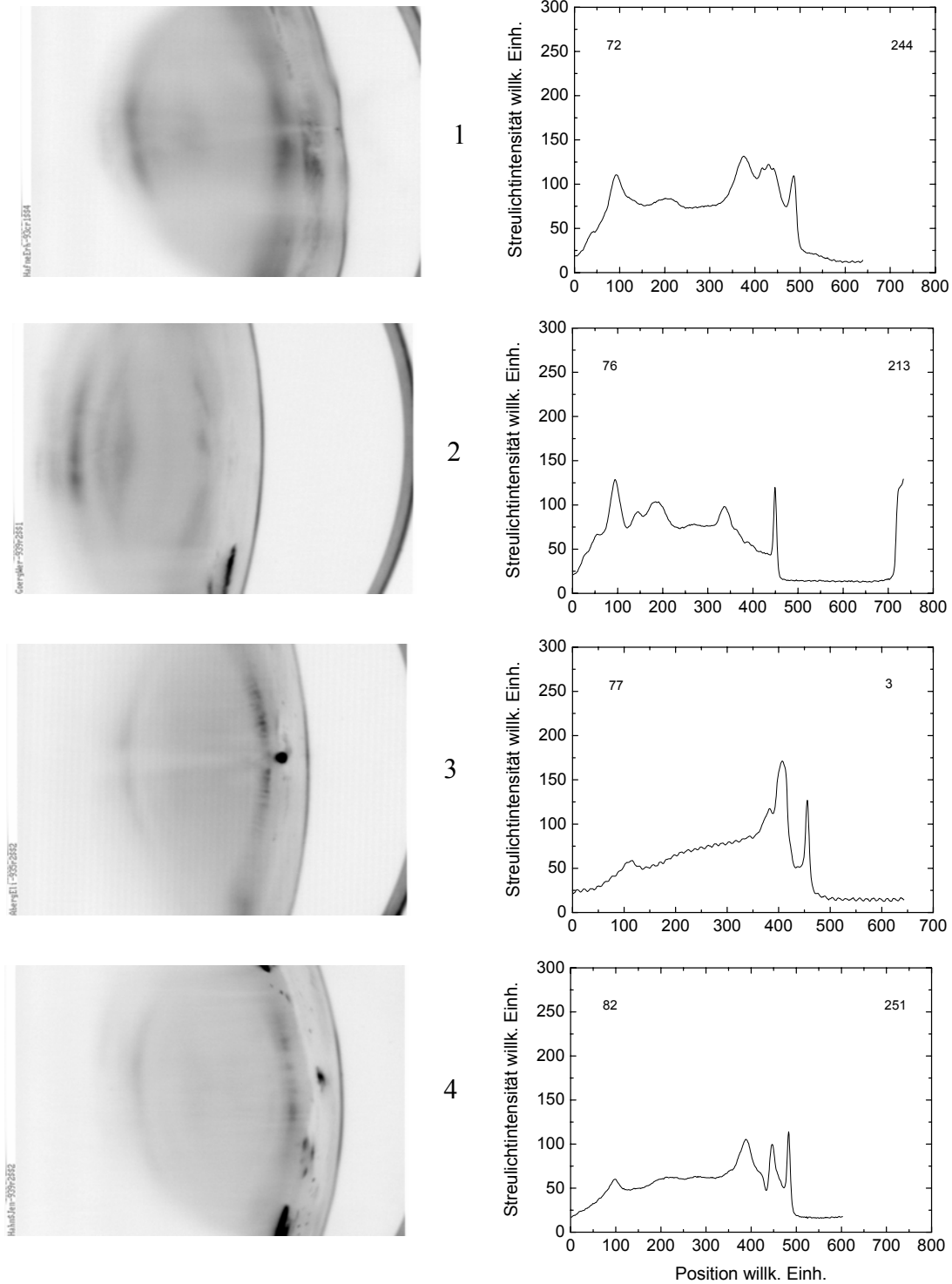


Abb. 29: Scheimpflugabbildungen getrüübter Linsen und dazugehöriges Densitogramm.

Die Zahl rechts oben in den Abbildungen kennzeichnet den Probanden, die Zahl links oben sein Alter.

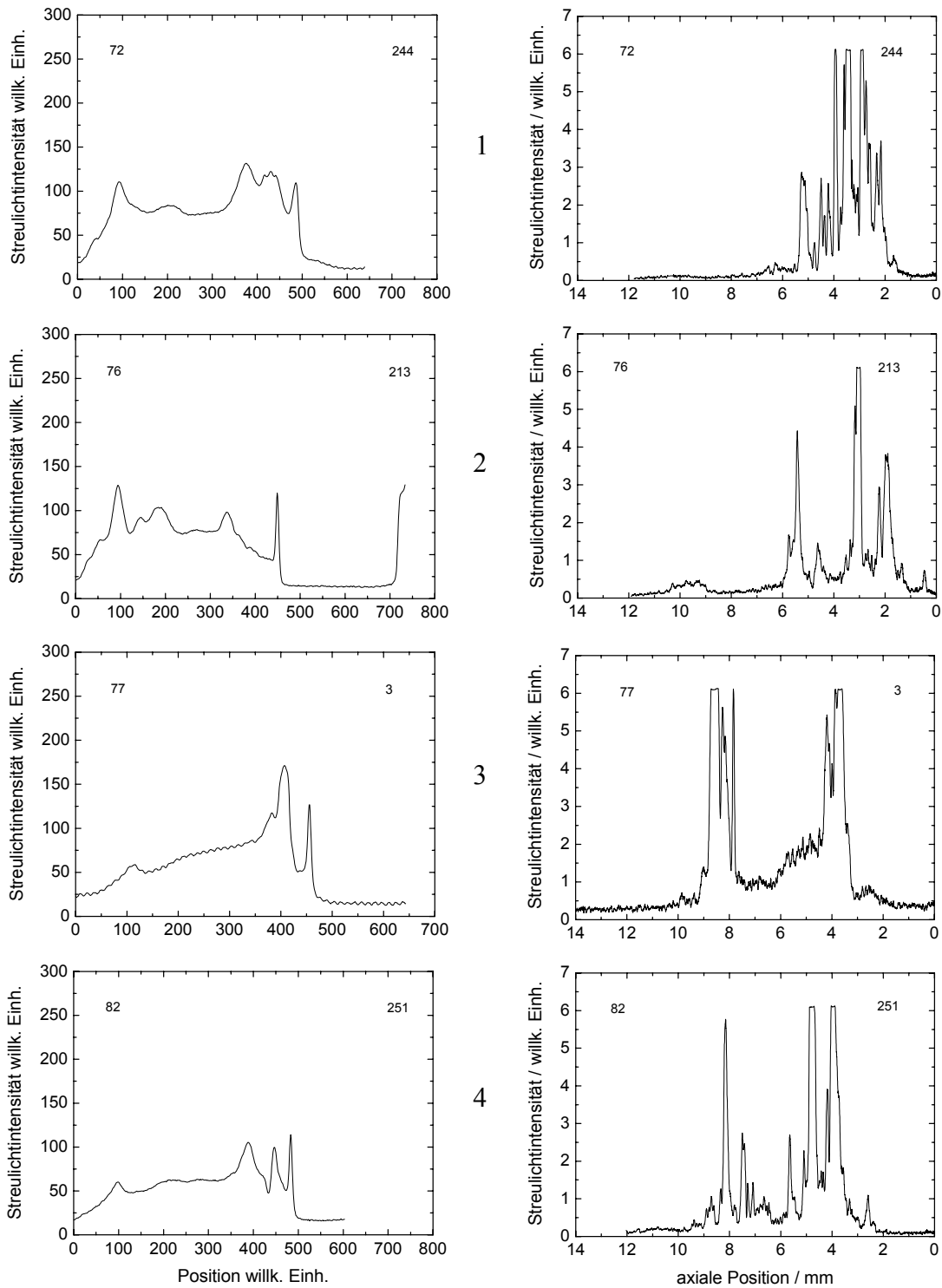


Abb. 30: Scheimpflugdensitogramme aus Abb.29 und dazugehörige konfokale Scans bei kortikalen Linsentrübungen. Die Zahl rechts oben in den Abbildungen kennzeichnet den Probanden, die Zahl links oben sein Alter.

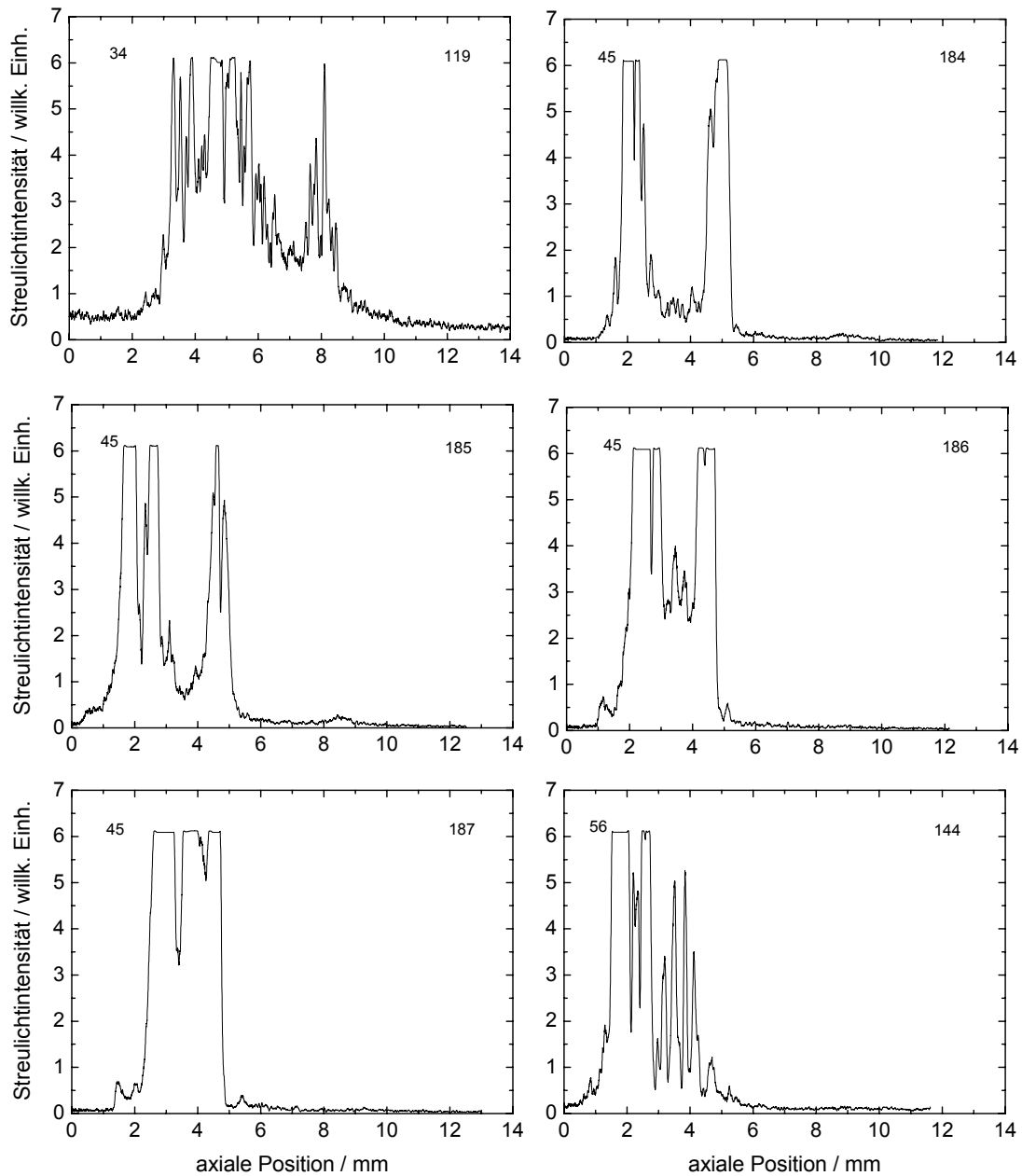


Abb. 31: Verlauf der Streulichtintensität entlang der optischen Achse des Auges, aufgenommen mit dem konfokal arbeitenden Instrument. Linsen mit Rindentrübung. Die Zahl rechts oben in den Abbildungen kennzeichnet den Probanden, die Zahl links oben sein Alter.

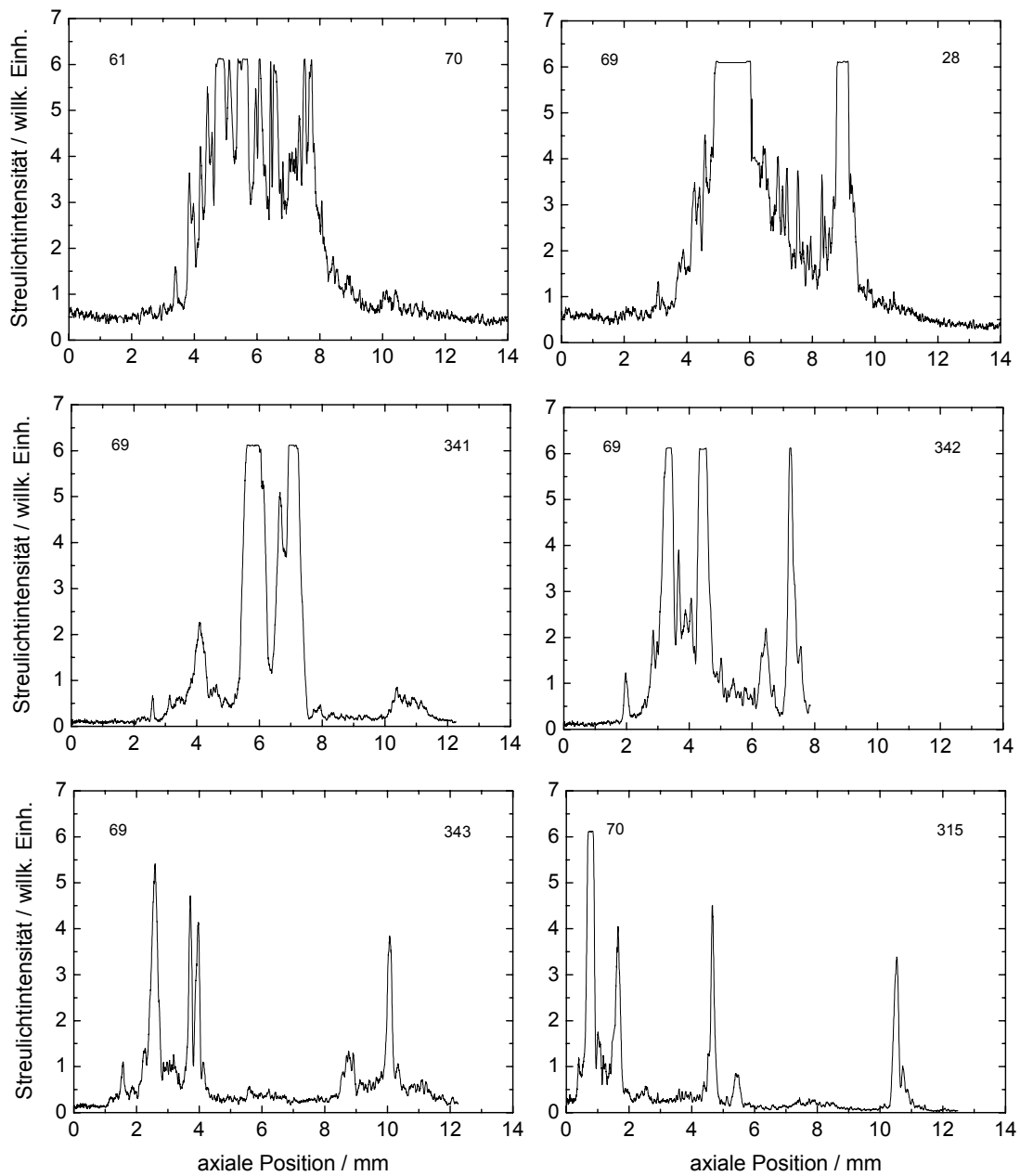


Abb. 32: Verlauf der Streulichtintensität entlang der optischen Achse des Auges, aufgenommen mit dem konfokal arbeitenden Instrument. Linsen mit Rindentrübung. Die Zahl rechts oben in den Abbildungen kennzeichnet den Probanden, die Zahl links oben sein Alter.

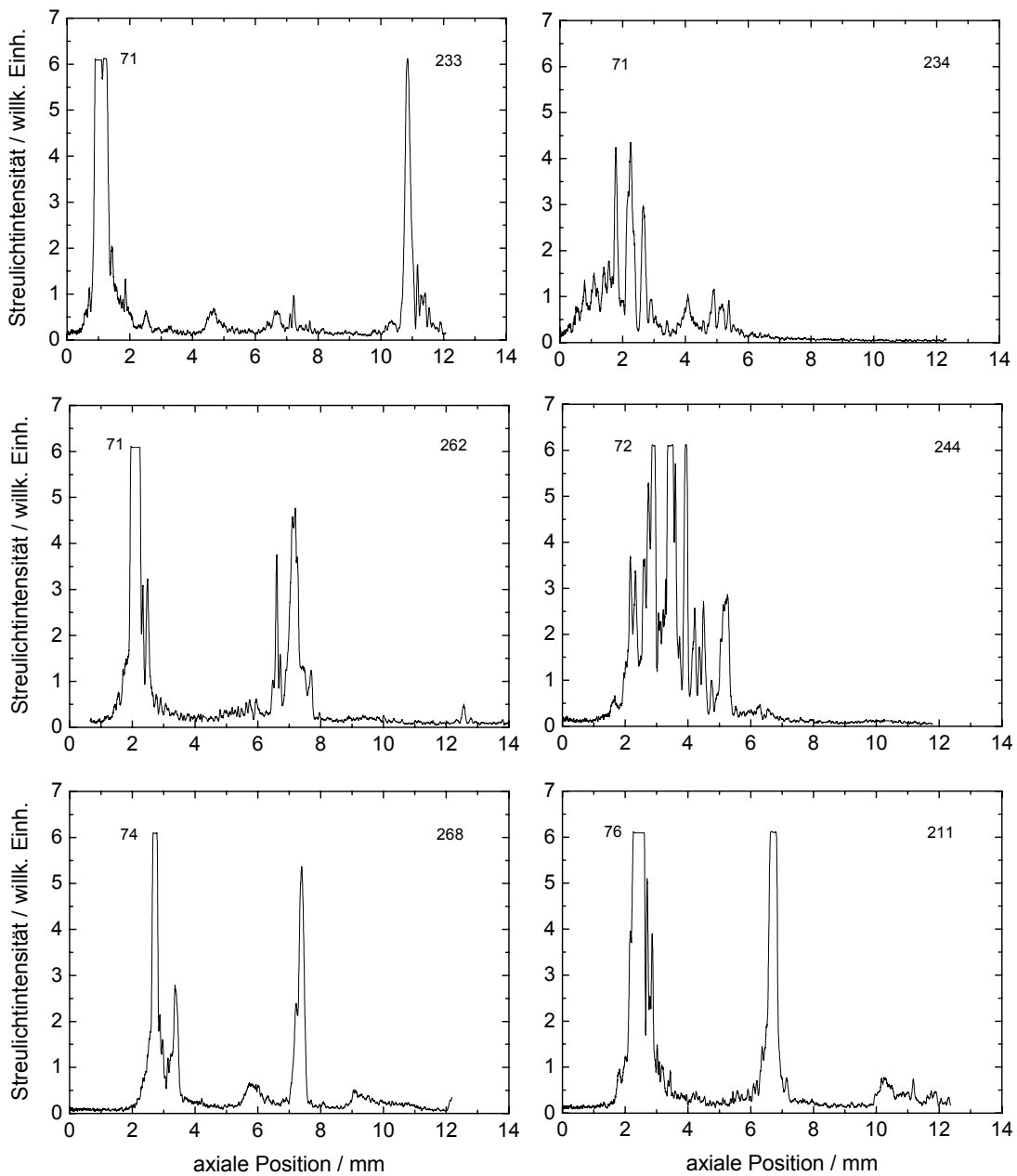


Abb. 33: Verlauf der Streulichtintensität entlang der optischen Achse des Auges, aufgenommen mit dem konfokal arbeitenden Instrument. Linsen mit Rindentrübung. Die Zahl rechts oben in den Abbildungen kennzeichnet den Probanden, die Zahl links oben sein Alter.

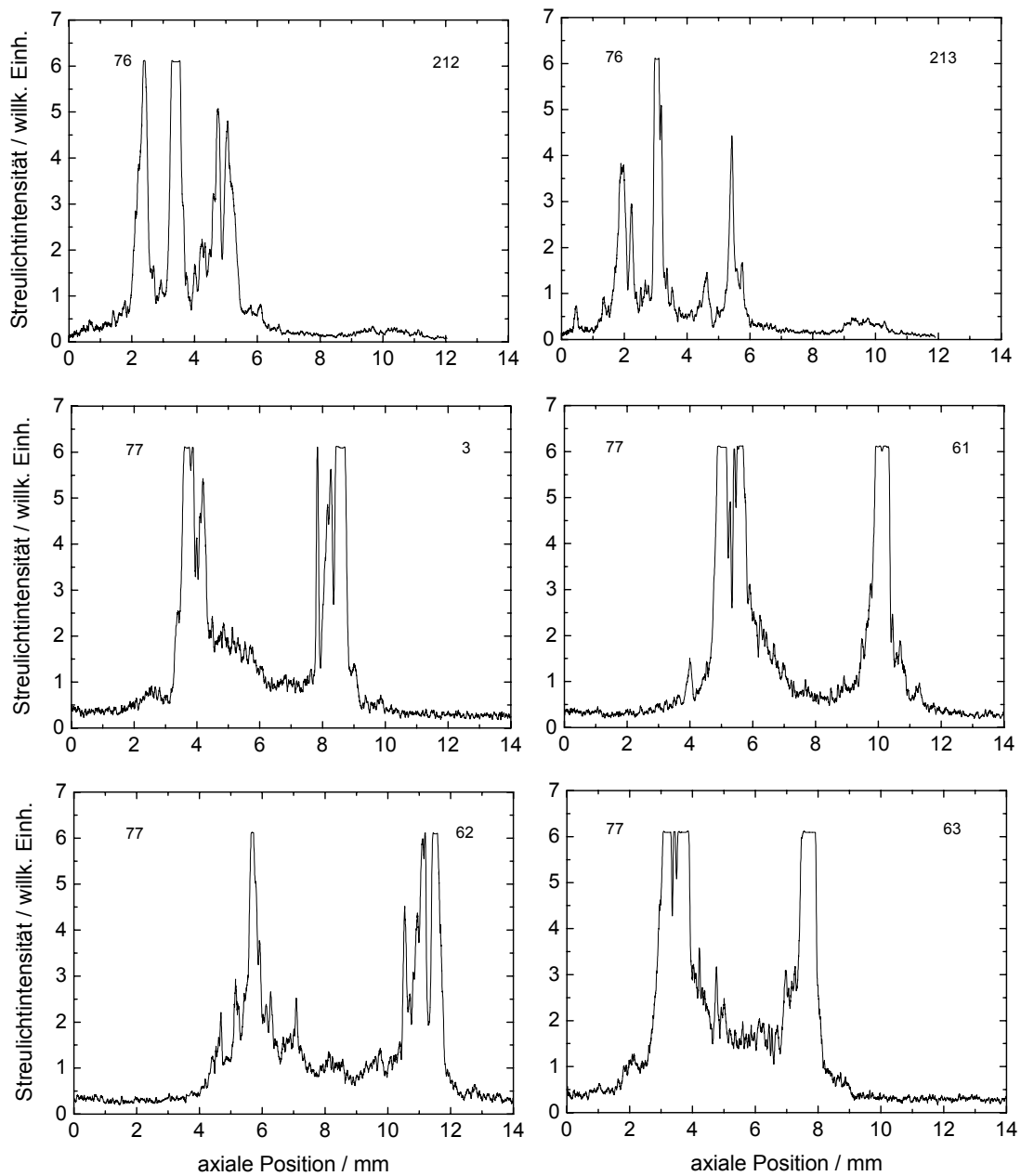


Abb. 34: Verlauf der Streulichtintensität entlang der optischen Achse des Auges, aufgenommen mit dem konfokal arbeitenden Instrument. Linsen mit Rindentrübung. Die Zahl rechts oben in den Abbildungen kennzeichnet den Probanden, die Zahl links oben sein Alter.

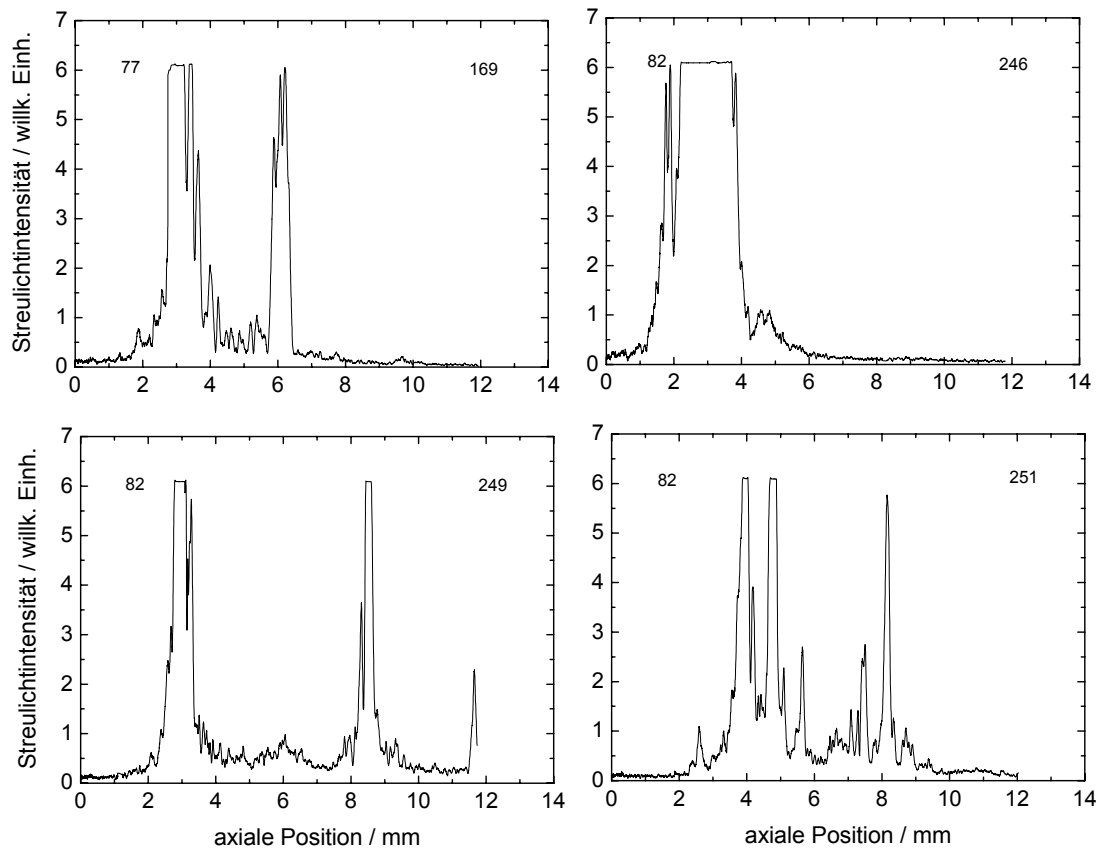


Abb. 35: Verlauf der Streulichtintensität entlang der optischen Achse des Auges, aufgenommen mit dem konfokal arbeitenden Instrument. Linsen mit Rindentrübung. Die Zahl rechts oben in den Abbildungen kennzeichnet den Probanden, die Zahl links oben sein Alter.

8.3.2. Nukleäre Trübungen

Kerntrübungen der Linse können sich in der Spaltlampenuntersuchung als graue oder auch als mehr oder weniger intensive braune Trübungen manifestieren. Die Braunfärbung entsteht durch fotooxidative Veränderungen der Strukturproteine in sehr späten Stadien der Linsentrübung und bewirkt neben einer außergewöhnlichen Härte des Linsenkerns auch eine extrem hohe Lichtstreuung. Auch hier werden zunächst in den Abbildungen 36 und 37 vier verschiedene Kerntrübungen mittels Scheimpflugabbildung, Scheimpflugdensitogramm und Com-Scan dargestellt. Die Abbildungen 38 bis 42 zeigen weitere dreißig Beispiele für Kerntrübungen im COM-Scan.

Im ersten Bild der Abbildung 36 ist die Scheimpflugdarstellung einer Linse mit brauner Kerntrübung wiedergegeben. Der Linsenkern manifestiert sich als intensiv geschwärztes Areal. Auch das zugehörige Densitogramm wird vollständig durch das breite Maximum im Kernbereich dominiert. Im Vergleich dazu (Abb. 37) ist im konfokalen Densitogramm der Bereich des Linsenkernes vergleichsweise unauffällig. Offensichtlich ist der braune Linsenkern bei der großen Wellenlänge des Instruments transparent. Die typischen Strukturen der hinteren Kapsel der Linse bleiben 'sichtbar'.

Für nukleäre Linsentrübung ist typisch, dass im konfokalen Densitogramm zwischen den beiden Haupt-Peaks weitere Streulichtmaxima auftreten. Es können viele kleine, sich gegenseitig überlappende Maxima sein (z.B. Abb. 37, Bild 2) oder auch einzelne stark ausgeprägte Maxima (z.B. Abb.37, Bild 4). In Extremfällen kann der Bereich zwischen den Hauptmaxima vollständig durch eine blockartige Struktur ausgefüllt sein (Abb. 42 Mitte, links).

Da das Prototyp-Instrument noch nicht mit einer Justierhilfe ausgestattet war, ist nicht sichergestellt, dass stets die Achse des Auges 'getroffen' wurde. Auffällig schmale Strukturen (z.B. Abb. 39, Mitte rechts) können deshalb auch dadurch erklärbar sein, dass die Densitogramme im 'schmalen' Randbereich der Linse aufgenommen wurden.

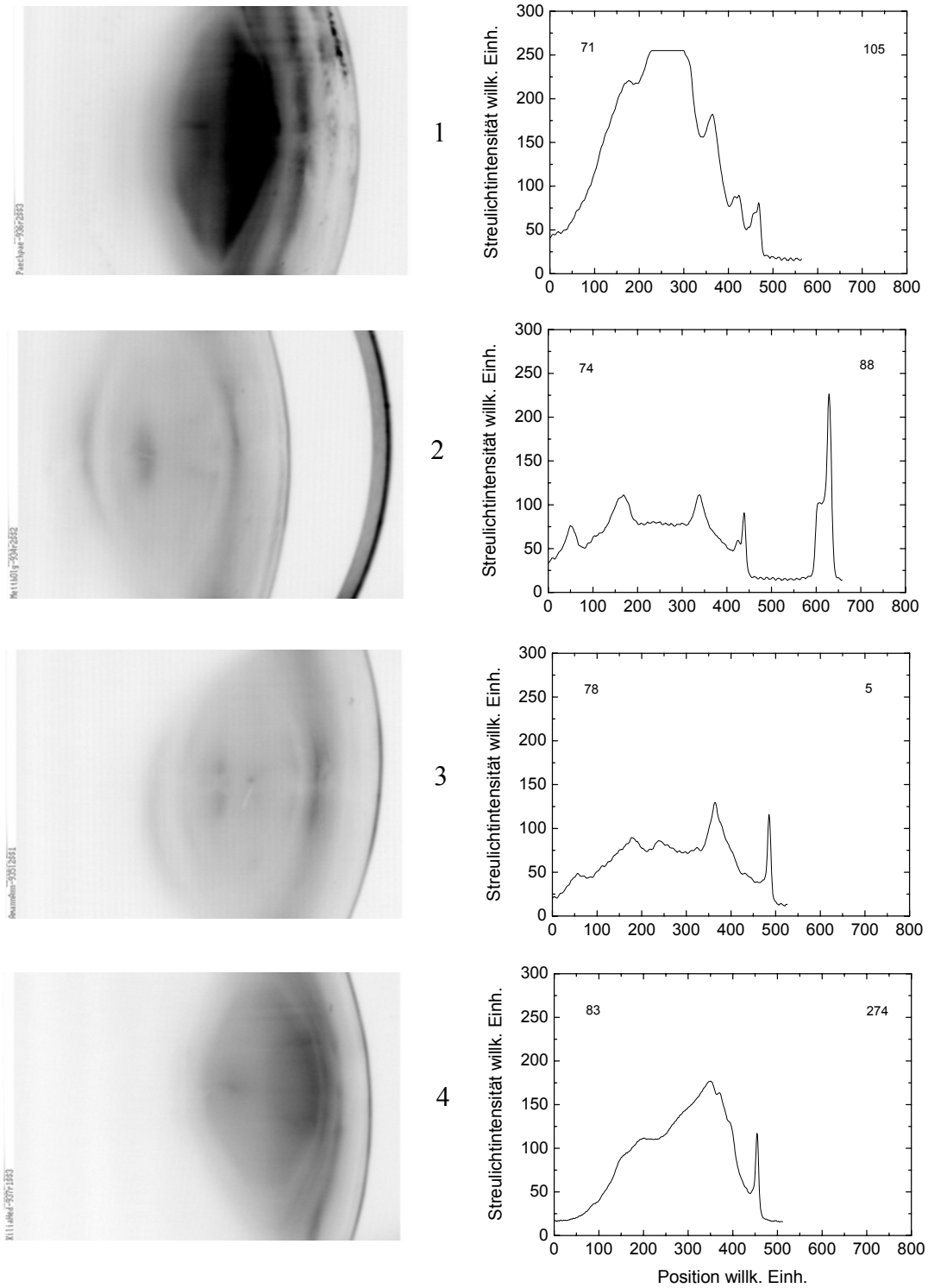


Abb. 36: Scheimpflugabbildungen und dazugehörige Densitogramme bei Kerntrübnungen.

Die Zahl rechts oben in den Abbildungen kennzeichnet den Probanden, die Zahl links oben sein Alter.

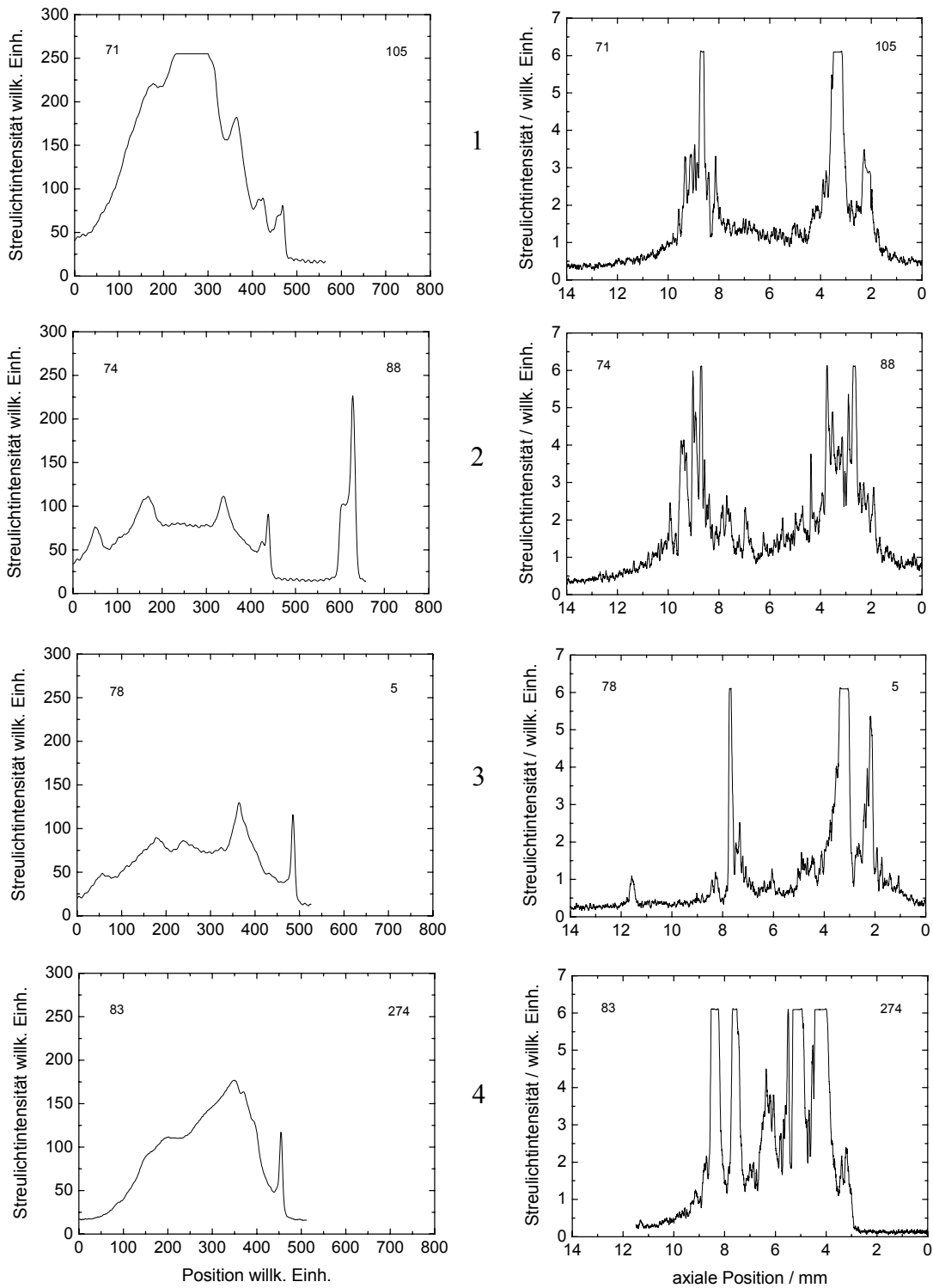


Abb. 37: Scheimpflugdensitogramme aus Abb.36 und dazugehörige COM-Scans.

Im COM-Scan zeigt der **rechte** Bildrand die Linsenvorderfläche. Die Zahl rechts oben in den Abbildungen kennzeichnet den Probanden, die Zahl links oben sein Alter.

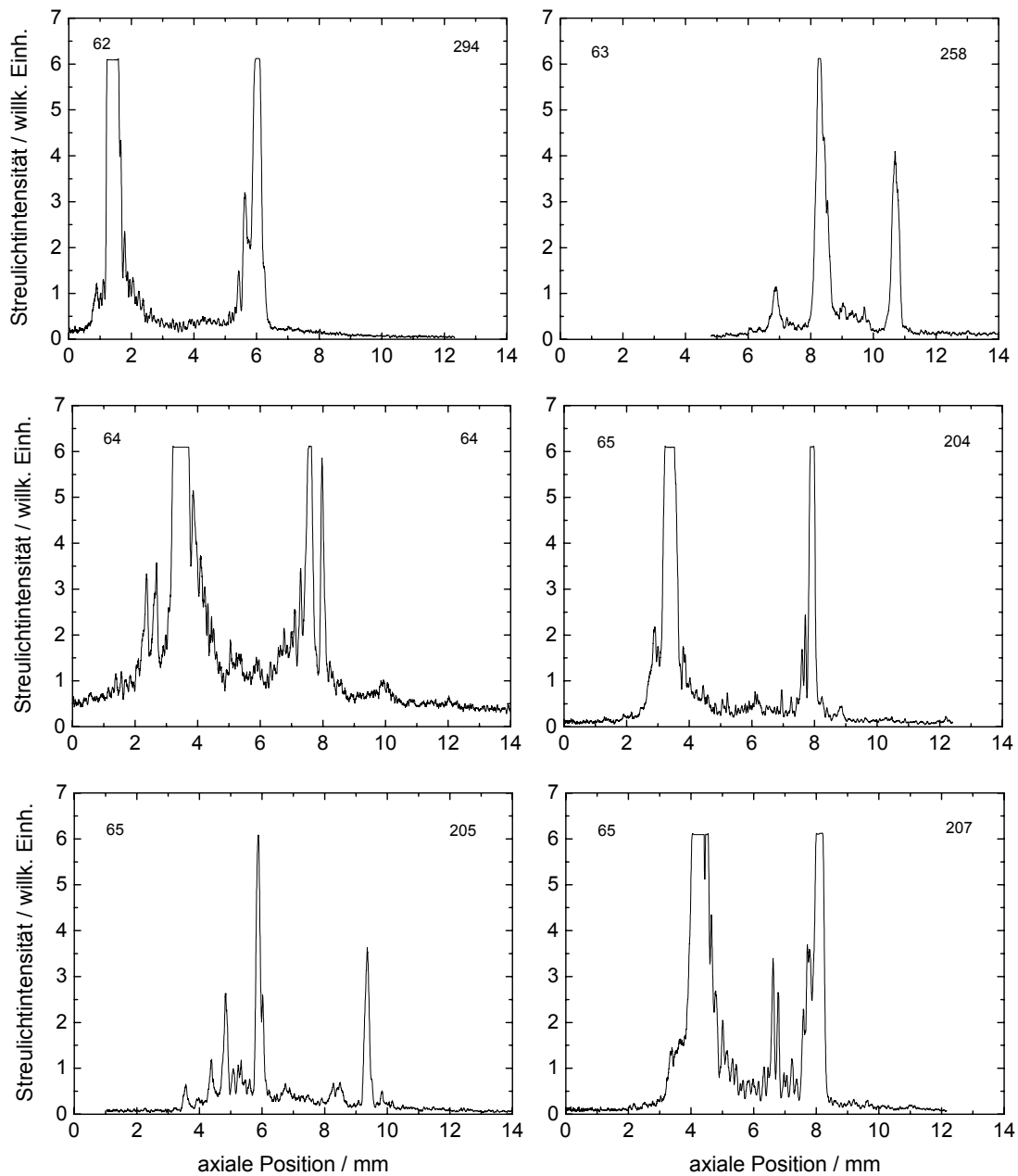


Abb. 38: Verlauf der Streulichtintensität entlang der optischen Achse des Auges, aufgenommen mit dem konfokal arbeitenden Instrument. Linsen mit Kerntrübung. Die Zahl rechts oben in den Abbildungen kennzeichnet den Probanden, die Zahl links oben sein Alter.

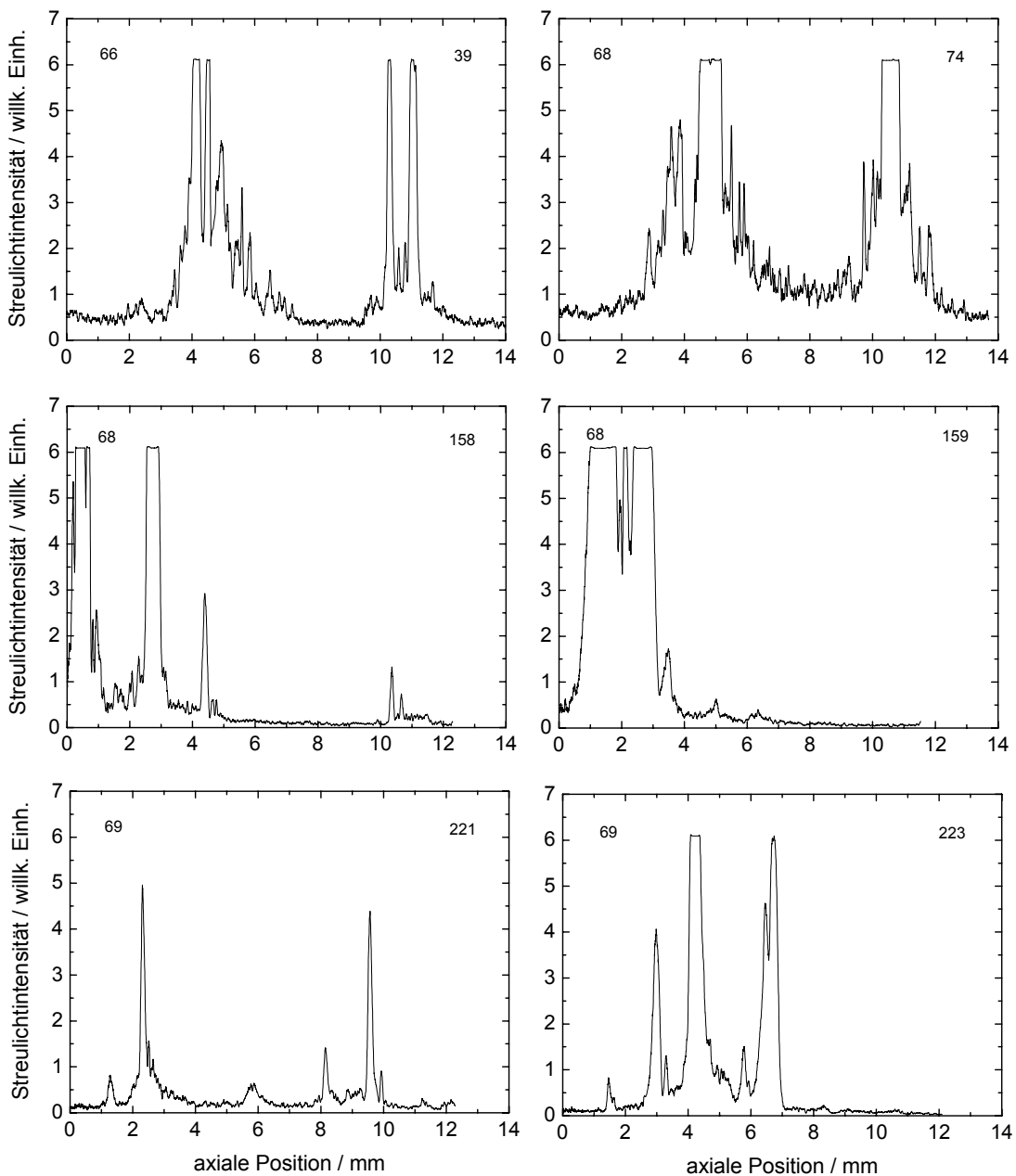


Abb. 39: Verlauf der Streulichtintensität entlang der optischen Achse des Auges, aufgenommen mit dem konfokal arbeitenden Instrument. Linsen mit Kerntrübung. Die Zahl rechts oben in den Abbildungen kennzeichnet den Probanden, die Zahl links oben sein Alter.

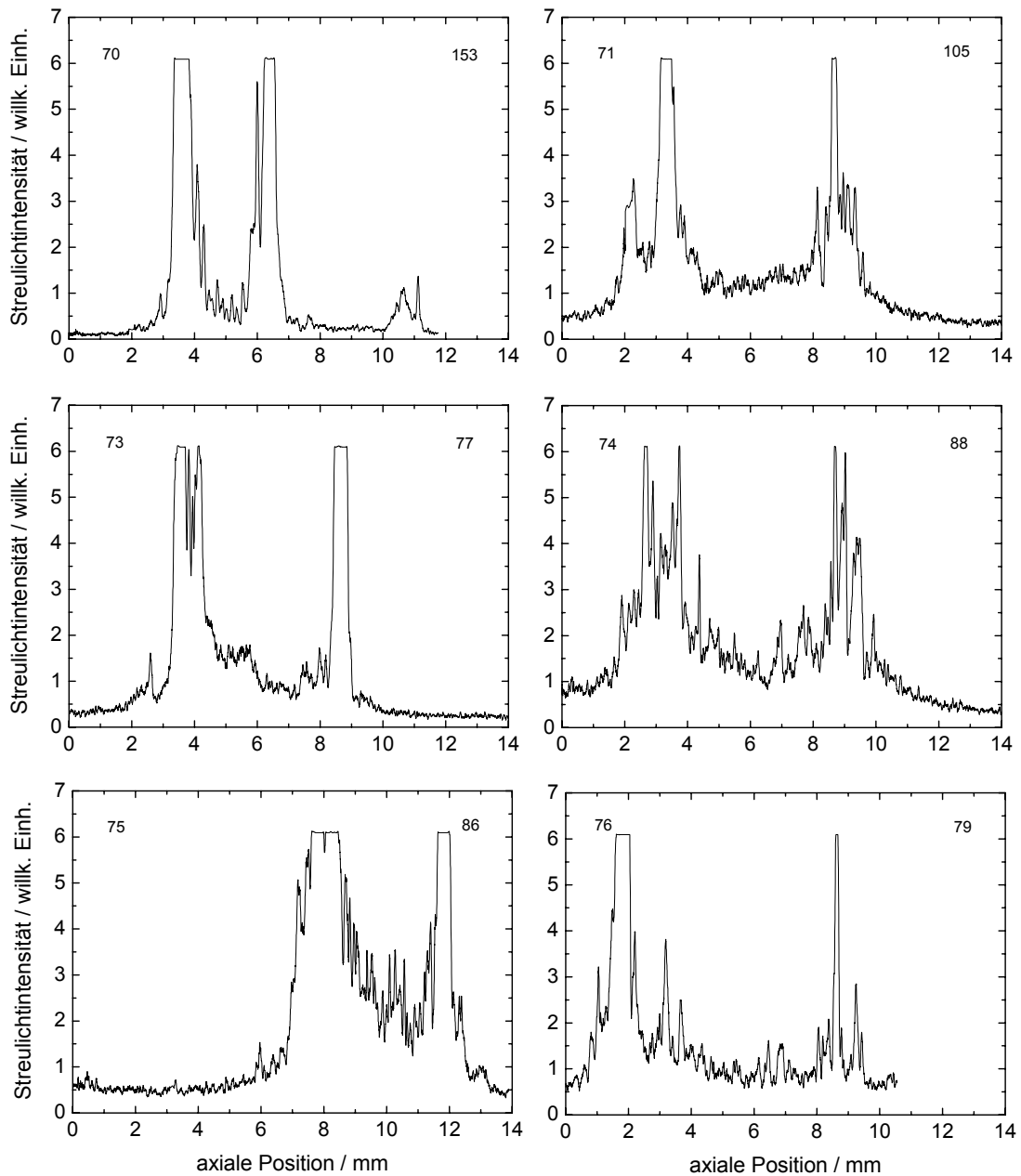


Abb. 40: Verlauf der Streulichtintensität entlang der optischen Achse des Auges, aufgenommen mit dem konfokal arbeitenden Instrument. Linsen mit Kerntrübung. Die Zahl rechts oben in den Abbildungen kennzeichnet den Probanden, die Zahl links oben sein Alter.

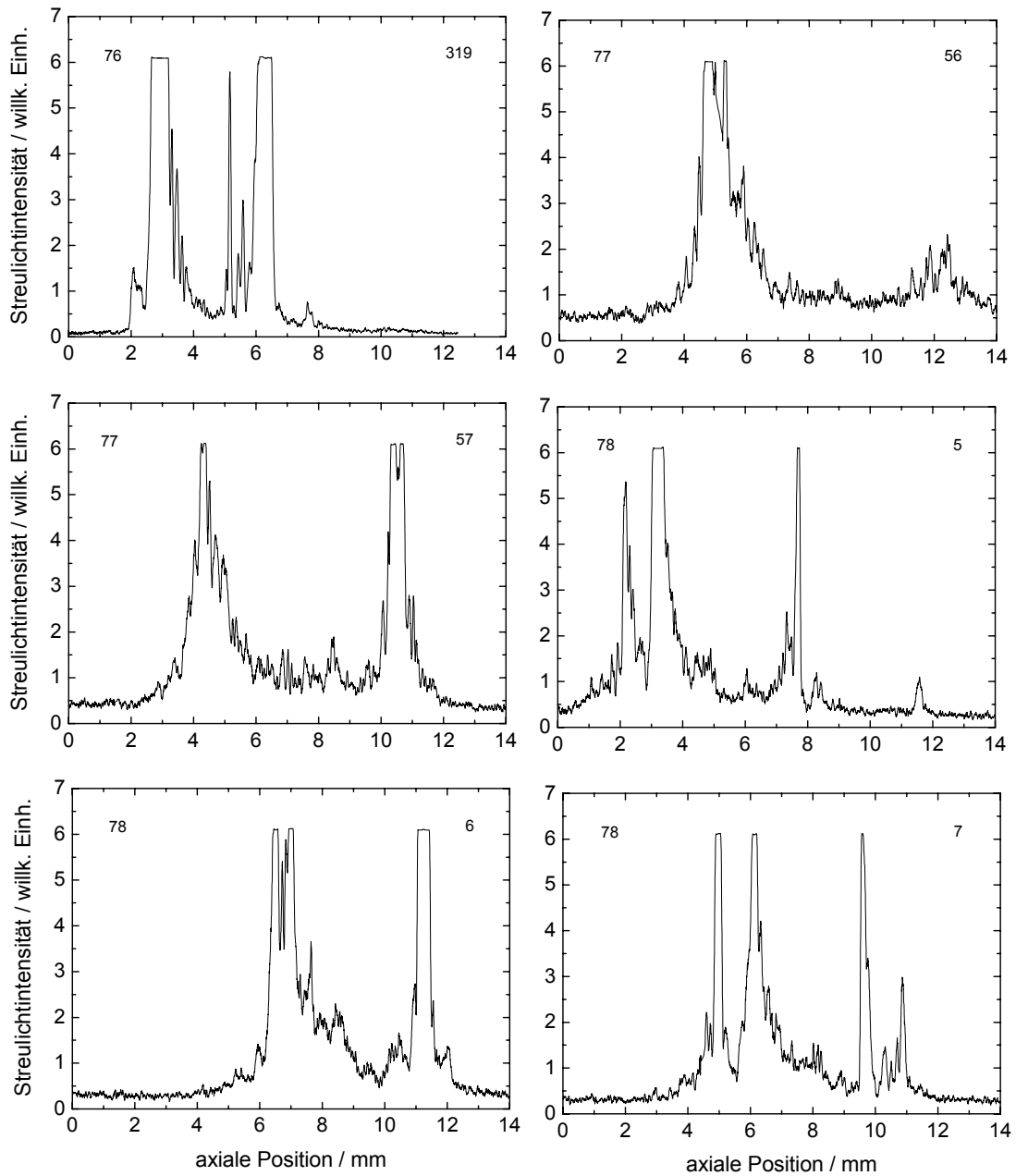


Abb. 41: Verlauf der Streulichtintensität entlang der optischen Achse des Auges, aufgenommen mit dem konfokal arbeitenden Instrument. Linsen mit Kerntrübung. Die Zahl rechts oben in den Abbildungen kennzeichnet den Probanden, die Zahl links oben sein Alter.

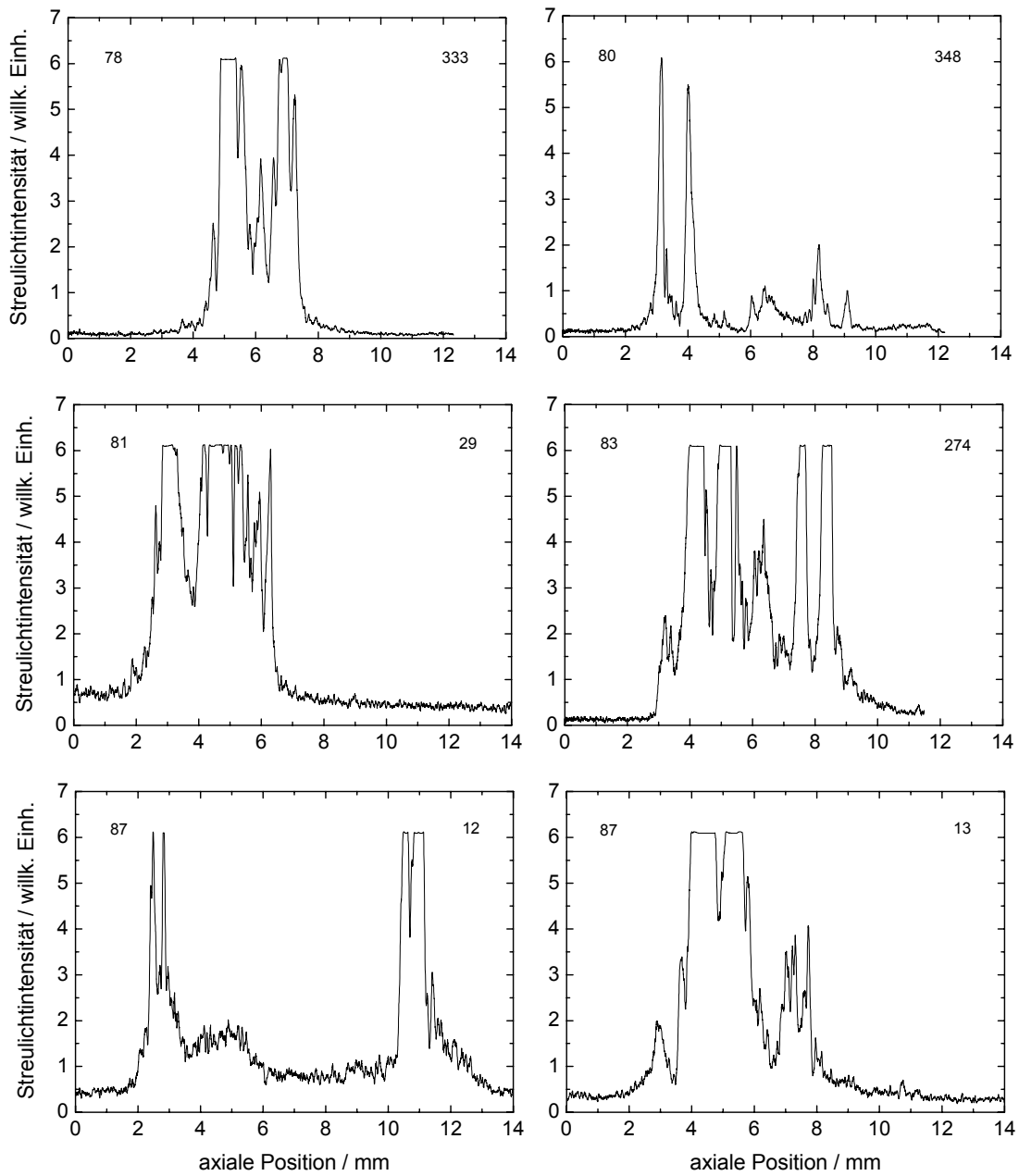


Abb. 42: Verlauf der Streulichtintensität entlang der optischen Achse des Auges, aufgenommen mit dem konfokal arbeitenden Instrument. Linsen mit Kerntrübung. Die Zahl rechts oben in den Abbildungen kennzeichnet den Probanden, die Zahl links oben sein Alter.

9. Diskussion

Ziel der Kataraktforschung ist es, einerseits Risikofaktoren zu identifizieren, die zur Entwicklung von Linsentrübungen beitragen, und andererseits nach Behandlungsmöglichkeiten für bereits eingetretene Linsentrübungen zu suchen. Voraussetzung ist dabei, über eine objektive Methode zur Dokumentation und Quantifizierung von Linsentrübung zu verfügen.

Mit handgehaltenen Trübungs- und Farbstandards, die mit dem Bild der Linse in der gewöhnlichen Spaltlampen-Untersuchung verglichen werden, bewertete Chylack (4) Linsentrübungen im Lens-Opacity-Classification-Systemen (LOCS). Eine mehrfach verbesserte Version dieses Systems, LOCS III, ist inzwischen für die Beurteilung von Linsentrübungen im Rahmen klinischer Untersuchungen von der Food and Drug Administration (FDA, USA) anerkannt worden.

Einer objektiven Bestimmung der Linsentransparenz näherten sich Hockwin et al. (24) mit der Einführung fotografischer Methoden, insbesondere auch der Farbfotografie. Zur Standardisierung der Linsenfärbung wurden zunächst Farbtafeln an das Unterlid des Untersuchten gehalten und zusammen mit der Augenlinse abgebildet (20).

Die ersten Scheimpflugkameras (Topcon SL 45) waren ein wesentlicher Schritt auf dem Weg zu einer zuverlässigeren Quantifizierung von Linsentrübungen. Hockwin et al. verwendeten in der SL 45 Kamera das Licht einer weißen Blitzlampe, um eine Ebene der Linse auszuleuchten. Die sogenannte Scheimpflugabbildung erlaubt es, die gesamte Ebene im Streulicht tiefenscharf abzubilden (24). Helle Areale des Bildes repräsentieren dabei hohe Streulichtintensität und damit hohe Trübung des abgebildeten Linsenbereichs. In der Originalversion der SL 45b werden die Bilder fotografisch registriert und stehen für eine densitometrische Auswertung zur Verfügung. Da die Kamera um die Achse des Auges rotiert werden kann, ist im Prinzip die gesamte Linse der Untersuchung zugänglich.

Modernere Scheimpflugkameras setzen anstelle der fotografischen Bildregistrierung Digitalkameras ein. Damit erübrigt sich insbesondere die densitometrische Auswertung der Bilder. Auf die verbleibenden, prinzipbedingten Nachteile der Scheimpflugtechnik wird noch eingegangen.

Eine spezielle Scheimpflugtechnik wendeten Hübscher et al. an (21). Mit einem Laser der Wellenlänge 543 nm führten sie die sog. Laser-Scheimpflug-Videographie durch. Die Autoren erzielten zwar mit der kurzen Wellenlänge eine hohe räumliche Auflösung der Abbildung, allerdings ist diese Technik wegen der starken Streuung kurzer Wellenlängen nur zur Abbildung der Kornea geeignet.

Masters et al. entwickelten eine Methode zur dreidimensionalen Rekonstruktion der Linse aus 60 einzelnen Scheimpflugbildern (32). Das Ergebnis ist eindrucksvoll, jedoch stehen der hohe technische Aufwand sowie die Belastung des Probanden einem klinischen Einsatz entgegen.

Mit dem Lens-Opacity-Meter (LOM) kann eine reproduzierbare integrale Messung der Lichtstreuung im Bereich der optischen Achse einer Linse durchgeführt werden. Das Gerät verzichtet jedoch auf eine orts aufgelöste Messung der Trübung. Bei klinischen Reihenuntersuchungen haben Costagliola et al. und auch De Natale et al. mit dem LOM den erwarteten Anstieg der Lichtstreuung mit zunehmendem Alter auch bei 'klinisch klaren' Linsen nachgewiesen (15, 10). Siik et al. überprüften das Potential von LOM zur Erkennung klinisch manifester menschlicher Linsentrübungen, die zuvor nach dem Lens Opacity Classification System (LOCS) an der Spaltlampe bewertet worden waren (42). Dabei ergab sich, dass nur fortgeschrittene Linsentrübungen mit dem LOM erkannt werden.

Das konfokal arbeitende Instrument COM 2000 wurde aus der praktischen Erfahrung mit Scheimpflugkameras entwickelt. Die Scheimpflugtechnik hat den Vorteil, dass eine ganze Ebene des vorderen Augenabschnitts tiefscharf abgebildet werden kann. Wird eine Digitalkamera zur Bildregistrierung eingesetzt, lassen sich die prinzipbedingten geometrischen Verzerrungen der Bilder nachträglich korrigieren. Es verbleiben jedoch schwerwiegende Limitationen der Scheimpflugtechnik. Im Allgemeinen benutzen Scheimpflugkameras weißes Licht, dessen kurzwellige Anteile in der Linse stark gestreut werden. Tieferliegende Areale der Linse werden deshalb weniger intensiv 'ausgeleuchtet' als höhergelegene Bereiche. In Scheimpflugaufnahmen erscheinen deshalb die tiefliegenden Bereiche oft fälschlicherweise als wenig getrübt.

Es wurden zwar numerische Algorithmen entwickelt, um diese Artefakte zu korrigieren, sie stützen sich jedoch auf vereinfachende Annahmen und sind deshalb von begrenzter Genauigkeit. Durch die Entwicklung einer Scheimpflugkamera, die mit langwelligem Licht arbeitet, könnte das Problem zwar behoben werden, es verbleiben jedoch weitere Nachteile der Scheimpflug-Technik. Scheimpflugkameras 'beobachten' die ausgeleuchtete Ebene unter einem Winkel von etwa 45° zur Achse des Auges. Der Bereich der hinteren Kapsel der Linse ist deshalb nur bei ausreichender Dilatation der Pupille 'einsehbar'. Insbesondere bei älteren Patienten mit ihren dickeren Linsen und schwer dilatierbarer Pupille wird dies zum Problem.

Das hier untersuchte konfokale Instrument hat nun den Vorzug, dass 'Beleuchtung' und Beobachtung des Streulichts parallel zur optischen Achse des Auges erfolgen können. Achsennahe Messungen sind dadurch sogar ohne medikamentöse Pupillendilatation möglich. Durch die Verwendung der Wellenlänge 780 nm ist die Lichtschwächung innerhalb der Linse vernachlässigbar. Da das Instrument nach dem konfokalen Abbildungsprinzip arbeitet, wird das in der Linse entstehende Streulicht sukzessive Punkt für Punkt gemessen. Es kann deshalb anstelle eines Bildsensors, der gleichzeitig eine ganze Ebene erfasst, ein hochempfindlicher Photomultiplier eingesetzt werden, der sogar einzelne Photonen registriert. Die Intensität des einstrahlten Lichtes kann deshalb so klein sein, dass die Untersuchungsdauer nicht begrenzt zu werden braucht. Zudem können die Untersuchungen, im Gegensatz zu Scheimpflug Analysen, die einen abgedunkelten Raum erfordern, bei Tageslicht durchgeführt werden.

Die mit dem konfokalen Instrument erhaltenen 'Trübungsprofile' enthalten aufgrund ihrer komplexen Struktur offensichtlich eine Fülle von Informationen. Diese Profile sind jedoch oft nur schwer zu interpretieren, da ihre Struktur nur wenig mit dem anatomischen Linsenaufbau korreliert. Besonders auffällig wird die Diskrepanz bei weit fortgeschrittenen Kerntrübungen der Linse. In der konventionellen Spaltlampen-Untersuchung zeigen diese Linsen keine auffällige Trübung im Bereich der Linsenrinde. Das Profil des konfokalen Instruments zeigt jedoch ausgeprägte Maxima im Rindenbereich. Während sich der Kern optisch dicht darstellt, sind die zugehörigen Densitogramme unerwartet niedrig und durch zahlreiche scharf abgrenzbare Intensitätsspitzen gekennzeichnet. Dieser Befund deutet darauf hin, dass biochemische Vorgänge an Membran-, Enzym- oder Strukturproteinen in der Linse die Absorptionsmaxima im Densitogramm verursachen.

Einerseits zeigt diese Erfahrung, dass es schwierig ist, die klinischen Befunde mit den Messwerten zu korrelieren, andererseits eröffnet sich hier die Möglichkeit biochemische Vorgänge der menschlichen Augenlinse in vivo zu untersuchen. Da das Licht des Lasers über eine flexible Glasfaser in das Gerät geführt wird, kann die Lichtquelle auf einfache Weise ausgetauscht und z.B. durch einen Laser mit variabler Wellenlänge ersetzt werden. Damit steht möglicherweise der Weg zu einer differenzierten biochemischen Beurteilung der menschlichen Augenlinse offen.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt kann das Trübungsprofil nicht mit der Anatomie der Linse korreliert werden. Es ist deshalb auch nicht möglich, Kenngrößen für die Trübung einzelner Linsenareale, z.B.: Kern, Rinde oder Kapsel, abzuleiten. Lediglich die mittlere Trübung der Gesamtlinse kann bei klaren Linsen bestimmt werden. Bei klinisch manifesten Trübungen war wegen der Übersteuerung des Signals eine quantitative Auswertung nicht möglich.

Für die Quantifizierung von Linsentrübungen sind drei Schritte Voraussetzung:

1. Der Einbau einer Justiervorrichtung ist erforderlich, um reproduzierbare Messungen an einem bestimmten Ort innerhalb der Pupillenöffnung durchzuführen.
2. Es müssen technische Voraussetzungen geschaffen werden, um die Übersteuerung der Messsignale bei getrübbten Linsen zu verhindern.
3. Der Verlauf der Trübungswerte in Richtung der Achse des Auges muß soweit verstanden werden, dass es möglich ist seine Strukturen mit dem anatomischen Aufbau der Linse zu korrelieren.

10. Zusammenfassung

Zielsetzung: Die vorliegende Studie sollte zeigen, wie sich gesunde Augenlinsen und Linsen mit klinisch manifesten Trübungen im Densitogramm des Confocal-Opacity-Meters (COM 2000) darstellen.

Methodik: Untersucht wurden 125 Augen von 72 Probanden im Alter von 8 bis 88 Jahren. Ausgewählt wurden nicht voroperierte Augen mittels konventioneller Untersuchung an der Spaltlampe. Hier waren 42 der untersuchten Linsen klar, während 83 Linsen klinisch relevante Trübungen aufwiesen. Zum Vergleich wurden jeweils Scheimpflugaufnahmen mit einer Topcon SL 45b Scheimpflugkamera angefertigt.

Ergebnisse: Die Kornea stellt sich in Scheimpflug- und konfokalen Densitogrammen als Peak dar, an den sich die streulichtarme Vorderkammer anschließt. Der Verlauf von Scheimpflugdensitogrammen der Linse ist bekannt und relativ leicht zu interpretieren. Die Grenzflächen zwischen den anatomischen Linsenstrukturen sind hier selbst bei klaren Linsen durch erhöhte Streuung identifizierbar. Im Gegensatz dazu korrelieren die Strukturen des konfokalen Densitogrammes nur wenig mit dem anatomischen Aufbau der Linse. Relativ sicher zuzuordnen sind jedoch stark ausgeprägte Maxima im Bereich der vorderen bzw. hinteren Kapsel.

Auch bezüglich der klinisch relevanten Linsentrübungen unterscheiden sich Scheimpflug- und konfokale Densitogramme. Im Falle von reifen Katarakten im Bereich des Linsenkernes bestätigen Scheimpflugaufnahmen den aus Spaltlampenuntersuchungen gewonnenen Eindruck eines lokal 'undurchsichtigen' Areals. Demgegenüber ist der Linsenkern für die große Wellenlänge des konfokalen Instrumentes weitgehend transparent und innerhalb des Kernes und auch hinter dem Kern gelegene Strukturen bleiben erkennbar. Kortikale Trübungen manifestieren sich im konfokalen Densitogramm durch zusätzliche Strukturierung der die Linse begrenzenden Hauptpeaks.

Schlussfolgerung: Einerseits zeigt die komplexe Struktur der mit dem konfokalen Instrument aufgenommenen Densitogramme, dass sie eine Fülle von Informationen enthalten, andererseits sind die Messungen schwer zu interpretieren. Die Maxima der Streulichtintensität reflektieren vermutlich biochemische Vorgänge an Membran-, Enzym- oder Strukturproteinen der

Linse. Es ist denkbar, daß sich hier ganz neue Möglichkeiten biochemische Vorgänge der Linse in vivo zu untersuchen eröffnen.

Es hätte den Rahmen der vorliegenden, orientierenden Studie gesprengt, die molekularen Strukturen zu identifizieren, die für den beobachteten Verlauf der Streulichtintensität verantwortlich sind.

Die Interpretation des Trübungsverlaufes innerhalb der Linse muß deshalb weiterführenden Studien vorbehalten bleiben. Sie haben jedoch nur dann Aussicht auf Erfolg, wenn zuvor technische Verbesserungen an der Kamera vorgenommen werden. Um reproduzierbare Messungen zu ermöglichen, wird eine Justiervorrichtung benötigt, die es erlaubt wiederholt Messungen am selben Ort der Linse durchzuführen. Die Verwendung eines Lasers mit variabler Wellenlänge als Lichtquelle ist Voraussetzung einem Verständnis der beobachteten Streulichtintensitäten näher zu kommen.

Literaturverzeichnis

- 1 Anjou C.I.N., Kakau C.E.T. A Photographic Method for Measuring the Aqueous Flare of the Eye in Normal and Pathological Conditions. Acta ophthal. 38, 1960, 178-224
- 2 Ben-Sira I., Weinberger D., Bodenheimer J., Yassur Y. Clinical method for measurement of Light backscattering from the in vivo human lens. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 19, 1980, 435-437
- 3 Brown N. Slit-image photography. Trans. Ophthalmol. Soc. U.K.89, 1969, 397-408
- 4 Chylack L. T., Classification of Human Cataracts. Arch Ophthalmol 96: 888-892, 1978
- 5 Chylack L.T., Lee M.R., Tung W.H., Cheng H.M. Classification of Human Senile Cataractous Change by the American Cooperative Cataract Research Group (CCRG) Method: I. Instrumentation and Technique. Invest. Ophthalmol Vis Sci 24: 424, 1983
- 6 Chylack L.T., Ransil B.J., White O. Classification of Human Senile Cataractous Change by the American Cooperative Cataract Research Group (CCRG) Method: III. The Association of Nuclear Color (Sclerosis) with Extent of Cataract Formation, Age, and Visual Acuity. Invest. Ophthalmol Vis Sci 25: 174-180, 1984
- 7 Chylack L.T., White O., Tung W.H. Classification of Human Senile Cataractous Change by the American Cooperative Cataract Research Group (CCRG) Method II. Staged Simplification of Cataract Classification. Invest Ophthalmol Vis Sci 25: 166-173, 1984
- 8 Costagliola C., Iuliano G., Rinaldi E., Trapanese A., Russo V., Camera A., Scibelli G. In vivo Measurements of Human Lens Ageing using the Lens Opacity Meter. Ophthalmologica, 1989, 199, 158-161
- 9 Davson H. The Physiology of the Eye. Little, Brown and Company, Boston , 1963
- 10 De Natale R., Flammer J. Zulauf M., Bebie T. Influence of Age on the Transparency of the Lens in Normals: A Population Study with Help of the Lens Opacity Meter 701. Ophthalmologica, 197, 14-18, 1988
- 11 DIN EN 60825-1 (VDE 0837 Teil 1) Sicherheit von Lasereinrichtungen, Teil 1: Klassifizierung von Anlagen, Anforderungen und Benutzerrichtlinien. VDE-Verlag, Berlin, 1994
- 12 Dragomirescu, V., O.Hockwin, H.-R. Koch, K. Sasaki: Development of a new Equipment for Rotating Slit Image Photography according to Scheimpflug's Principle. Interdiscipl. Topics geront. 13, 1978, 118.
- 13 Drews R.C. Depth of Field in Slit lamp Photography. Ophthalmologica, Basel 148, 1964, 143-150
- 14 Egner P. Entwicklung eines elektronischen Scheimpflugsystems zur Untersuchung von Linsentrübungen. Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität München, 1998
- 15 Flammer J., Bebie H. Lens Opacity Meter: A New Instrument to Quantify Lens Opacity Ophthalmologica, Basel 195: 69-72, 1987

- 16 Francis P.J., Moore A.T. The Lens. Eye 13, 1999, 393-394
- 17 Frömel M. Entwicklung eines optimierten Scheimpflugsystems für Untersuchungen der menschlichen Augenlinse und Entwicklung von geeigneten Analyseverfahren. Dissertation, LMU München, 2000.
- 18 Goldmann H., Niesel P. Studien über die Abspaltungstreifen und das Linsenwachstum. Ophthalmologica 147: 134-142, 1964
- 19 Gullstrand A. Einführung in die Methoden der Dioptrik des Auges des Menschen. Hirzel, Leipzig, 1911
- 20 Hendrickson P., Hockwin O., Koch H.R. Verbesserte Methode der Linsenphotographie im regredienten Licht. Klin. Mbl. Augenheilkunde 170, 1977, 764-767
- 21 Huebscher H.J., Möller D.E., Seiler T. Laser Scheimpflug Videography Ophthalmic Research, 1996, 28 (suppl 2): 127-130
- 22 Huebscher H.-J., Schmidt H. On-Line Scheimpflug Imaging and its Potential for in vivo Examination of Cornea and Lens. Ophthalmic Research 26 suppl 1, 1994, 33-38
- 23 Hockwin O., Koch H.-R., Ohrloff C. , Bours J. Altern der Linse und Kataraktentstehung. Klin. Mbl. Augenheilkunde 169, 1976, 165-181
- 24 Hockwin O., Weigelin E., Hendrickson P., Koch H.R. Kontrolle des Trübungsverlaufes bei der Cataracta senilis durch Linsenphotographie im regredienten Licht. Klin. Mbl. Augenheilkunde 166, 1975, 498-503
- 25 ICRP Publication. 41 Nonstochastic Effects of Ionizing Radiation. Pergamon Press, 1984
- 26 Kenyeres P. Zur Spaltlampenphotographie mit der Spaltlampe 900 der Firma Haag- Streit. Graefes Archiv Klin. Exp. Ophthal. 185, 1972, 137-143
- 27 H.J. Kühle, H. Busse: Taschenbuch der Augenheilkunde; Verlag H. Huber Bern, Stuttgart, Toronto. 3. Auflage 1990, S187.
- 28 Lerman S., Borkman R. Spectroscopic Evaluation and Classification of the Normal, Aging, and Cataractous Lens. Ophthal. Res. 8, 1976, 335-353
- 29 Lerman S., Kuck J.F., Borkman R.F., Saker E. Induction, Acceleration and Prevention (in vitro) of an Ageing Parameter in the Ocular Lens. Ophthal. Res. 8: 213-226, 1976
- 30 Massig J.H., Preissler M., Wegener A.R., Gaida G. Real-time confocal laser scan microscope for examination and diagnosis of the eye in vivo. Applied Optics 33,1994, 690-694
- 31 Masters B.R. Confocal Microscopy of Ocular Tissue. Confocal Microscopy, edited by Wilson T. Academic Press, 1990, 305-324
- 32 Masters B.R., Sasaki K., Sakamoto Y. et al. Three-Dimensional Volume Visualization Of the in vivo Human Ocular Lens showing Localisation of Cataract. Academic Press, 1990, 280-285

- 33 Mayer H., Scheimpflug-Photographie des vorderen Augenabschnittes und digitale Bildanalyse S 9-11. Habilitationsschrift. Eberhard-Karls-Universität Tübingen, 1986
- 34 Minsky M. Memoir on Inventing the Confocal Scanning Microscope. Scanning 10, 1988, 128-138.
- 35 Niesel P., Kräuchi H., Bachmann E. Der Abspaltungstreifen in der Spaltlampenphotographie der alternden Linse. V. Graefes Arch. Klin. Exp.Ophthal. 199, 11-20, 1976
- 36 Niesel P. Probleme der Spaltlampenphotographie der menschlichen Linse Doc. Ophthal. (Den Haag) 20, 1966, 131-140
- 37 Niesel P. Spaltlampenphotographie mit der Haag-Streit Spaltlampe 900. Ophthalmologica, Basel, 151, 1966, 489-504
- 38 Nordmann J., Fink H., Hockwin O. Die Wachstumskurve der menschlichen Linse. Graefe Arch. Klin. Exp. Ophthalmol., 1974, Bd 191, 165-175
- 39 Olbert D. Problems of Lens-Biometry by Scheimpflug-Photos. Lens Research, 5 (1&2),73-81 , 1988
- 40 Sachsenweger M.(Hrsg) Augenheilkunde, Duale Reihe, S25, 1994
- 41 Shibata T., Hockwin O., Weigelin E., Kleinfeld O., Dragomirescu V. Biometrie der Linse in Abhängigkeit vom Lebensalter und von der Kataraktmorphologie. Auswertung von Scheimpflug-Photos des vorderen Augenabschnittes. Klin. Mbl. Augenheilkunde 185, 1994, 35-42
- 42 Siik S., Airaksinen P., Tuulonen A. Light scatter in aging and cataractous human lens Acta Ophthalmologica 70, 1992, 383-388
- 43 Smith G. T. H., Smith R. C. , Brown N. A. P.et al. Changes in Light Scatter and Width Measurements from the Human Lens cortex with Age. Eye 6, 1992, 55-59
- 44 Spalton D.J., Hitchings R.A., Hunter P.A. Atlas der Augenkrankheiten. 2.erweiterte Auflage. 1996 S264
- 45 Scheimpflug T. Die Verwendung des Skioptikons zur Herstellung von Karten und Plänen aus Photographien. Verh. Ges. dt. Naturforsch. Ärzte 69, 1897, 228-229
- 46 Scheimpflug T. Der Photoperspektograph und seine Anwendung. Photogr. Korr. 43 1906, 516-531
- 47 Schmidt F. Thews G. Physiologie des Menschen, 22.Auflage, S256, 1985
- 48 van den Berg T.J.T.P. Light Scattering in Donor Lenses. Vision Research 35/1, 1995, 169-177
- 49 van den Berg T.J.T.P. Depth-Dependent Forward Light Scattering by Donor Lenses. Invest. Ophthalm. Vis. Sci. 37, 1996, 1157-1166
- 50 van den Berg T.J.T.P. Light Scattering by Donor Lenses as a Function of Depth and Wavelength. Invest. Ophthalm. Vis. Sci. 38, 1997, 1321-1332

- 51 VBG 93 Laserstrahlung, Unfallverhütungsvorschrift mit Durchführungsanweisungen, Berufsgenossenschaft (Hrsg.), Januar 1997
- 52 Viazovsky I.A. Perfecting techniques of photographing optic sections of cornea and lens. Ophthal. Z. 16, 1961, 227-232
- 53 Vrensen G, de Groot D. Osmium-zinc iodide staining and the quantitative study of central synapses. Brain Research 1974 Jul 5;74 (1): 131-142
- 54 Watters et al.: Evaluation of mild, moderate and advanced keratoconus using ultrasound pachymetrie, 1998, optom Vis. Sci.
- 55 WHO: Fighting Blindness in Developing Countries. Press Release WHO/33, 24.04.1996,
- 56 Zadnik K. (ed.) The ocular examination, measurements and findings. W.B. Saunders Company, 1997, ISBN 0-7216-5209

Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Professor Dr. A. Kellerer, nun emeritierter Leiter des Strahlenbiologischen Instituts der Ludwig-Maximilians-Universität-München, welcher es mir ermöglichte, "extern" von der Augenklinik München-Harlaching aus diese Arbeit durchzuführen.

Weiterhin danke ich Herrn Dr. H. Roos, kommissarischer Leiter des Strahlenbiologischen Instituts, für die tatkräftige Unterstützung vom ersten Aufbau des COM 2000 in der Augenabteilung Harlaching bis zu den zuletzt gegebenen wertvollen Hinweisen, welche zum Gelingen der Arbeit wesentlich beitrugen.

Ein ganz besonderes Dankeschön gebührt meinem ehemaligen Chef, Herrn Professor Dr. H. Mayer, Leiter der Augenabteilung des Klinikums München-Harlaching, welcher die Verbindung zum Strahlenbiologischen Institut initiierte und damit an der Überlassung des Themas großen Anteil hatte.

Danken möchte ich auch Herrn Bigiel, welcher mich zu jeder Zeit bei der graphischen und textlichen Gestaltung der Arbeit am PC tatkräftig unterstützte.

Lebenslauf

Christian Demmler
Neubuchstr. 24
82178 Puchheim

geb: 10.07.1967

Familienstand: seit 1991 verheiratet mit Dagmar Clausen-Demmler, 3 Töchter

Schulbildung:

1973-1977: Grundschule München-Lochhausen / Passau St. Anton
1977-1986: Adalbert-Stifter Gymnasium Passau

Hochschulausbildung:

1986-1989: Vorklinik des Studiums der Humanmedizin in Regensburg
1989-1993: klinischer Teil des Studiums der Humanmedizin an der TU-München

Berufstätigkeit:

1994-1996: AiP in der Augenarztpraxis Dr. Kurz / Fürstenfeldbruck
1996-2001: Assistenzarzt in der Augenabteilung des Krankenhauses
München-Harlaching
30.05.2000: Anerkennung als Facharzt für Augenheilkunde
2001-2005: Einsatz als Funktionsoberarzt im ersten operativen Dienst
01.07.2005: niedergelassen in eigener operativer Praxis in Gilching / Lkr. Starnberg