

Aus der Universitätsklinik für Augenheilkunde am Pius Hospital Oldenburg
(Leiter: Prof. Dr. Dr. med. Stefan Schrader)
und aus der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie am Pius Hospital
Oldenburg
(Leiter: Dipl.-Phys. Dr. med. Kay C. Willborn)

Carl von Ossietzky Universität Oldenburg

**Quantifizierung von Augenlinsentrübungen mittels Vorderabschnitts-
Tomographie (Pentacam®) nach Strahlenbehandlung aufgrund
endokriner Orbitopathie**

Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin der Medizinischen Fakultät der
Carl von Ossietzky Universität zu Oldenburg

vorgelegt von

Tim Ahmels

Oldenburg 2025

Gutachterin:

Prof. Dr. Anja U. Bräuer

Gutachter:

Prof. Dr. Stefan Rieken

Tag der Disputation:

09.10.2025

- Für Elisabeth und Pieter -

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Anatomie der Linse.....	1
1.2	Funktion der Linse	3
1.3	Alterungsprozesse der Linse.....	4
1.4	Katarakt	6
1.4.1	Nukleäre Katarakt	7
1.4.2	Kortikale Katarakt	7
1.4.3	Posteriore subkapsuläre Katarakt (PSC).....	8
1.5	Strahlungsinduzierte Katarakte	9
1.6	Grenzwerte für die Entstehung strahlungsinduzierter Katarakte	10
1.6.1	Studien an beruflich strahlungsexponierten Personengruppen	10
1.6.2	Studien an Tschernobyl-Liquidatoren	12
1.6.3	Studien an Patienten nach therapeutischer oder diagnostischer Strahlenexposition	13
1.6.4	Untersuchungen an Tieren.....	14
1.7	Endokrine Orbitopathie.....	15
1.7.1	Therapie der endokrinen Orbitopathie	16
1.8	Ziel der Studie.....	17
2	Methodenteil	18
2.1	Studiendesign	18
2.2	Patientenpopulation	19
2.2.1	Rekrutierungsmethode: Studienteilnehmer nach Bestrahlung	19
2.2.2	Rekrutierungsmethode: Studienteilnehmer Kontrollgruppe	19
2.2.3	Einschlusskriterien	20
2.2.4	Ausschlusskriterien	20
2.3	Ethikvotum	20
2.4	Retrobulbäre Bestrahlung	21
2.5	Scheimpflug-Technologie	21
2.6	Ablauf der Untersuchung	23
2.7	Auswertung mittels Pentacam®	24
2.7.1	Untersuchung des vorderen Linsenabschnittes	25
2.7.2	Untersuchung des hinteren Linsenabschnittes	25
2.7.3	Untersuchung der gesamten Linse	26
2.7.4	Bestimmung eines Quotienten aus maximaler Linsentrübung im hinteren Linsenbereich in Relation zur Gesamtlinsentrübung	27

2.7.5	Begründung für die Auswahl der vier Bereiche	27
2.8	Primärer Endpunkt der Studie.....	28
2.9	Validität, Präzision und Reliabilität der Pentacam®	29
2.10	Statistische Analyse	30
3	Ergebnisteil	32
3.1	Deskriptive Statistik der Gruppen	32
3.2	Pentacam® Auswertung bestrahlter Patienten und Kontrollgruppe.....	32
3.2.1	Auswertungsmethode 1: Anteriore Linse	32
3.2.2	Auswertungsmethode 2: Posteriore Linse	33
3.2.3	Auswertungsmethode 3: Gesamte Linse	34
3.2.4	Auswertungsmethode 4: Quotient aus maximaler posteriorer Linsentrübung und durchschnittlicher Gesamttrübung der Linse	34
3.3	LOCS III Auswertung bestrahlter Patienten und Kontrollgruppe.....	35
3.4	Korrelationsanalyse zwischen Pentacam®-Messungen und LOCS III	36
3.5	Zusammenfassung der Ergebnisse	41
4	Diskussion	41
4.1	Interpretation der Ergebnisse	41
5	Schlussfolgerung	45
6	Zusammenfassung	47
6.1	Hintergrund und Ziel	47
6.2	Material und Methoden	47
6.3	Ergebnisse	47
6.4	Schlussfolgerung.....	47
7	Summary.....	48
7.1	Purpose	48
7.2	Material and Methods.....	48
7.3	Results	48
7.4	Conclusion	48
8	Quellenverzeichnis.....	49
9	Abkürzungsverzeichnis	60
10	Abbildungsverzeichnis	61
11	Anhang.....	63
11.1	Positives Ethikvotum	63
11.2	Fragebogen zur Studie.....	64
11.3	Einverständniserklärung Studienteilnahme	65

11.4.1	Patienteninformation: Bestrahlte Probanden	66
11.4.2	Patienteninformation: Kontrollgruppe	67
11.5	Datenschutzrechtliche Information für Patienten	68
11.6	Die Pentacam®	69
11.7	Danksagung	70

1 Einleitung

1.1 Anatomie der Linse

Für ein scharfes Sehen ist die menschliche Augenlinse unabdingbar. Neben der Hornhaut trägt sie maßgeblich zur Brechung der einfallenden Lichtstrahlen bei. Sie ist im vorderen Abschnitt des Auges an den Zonulafasern aufgehängt und unterteilt das Auge in den hinteren und den vorderen Augenabschnitt (1).

Die Augenlinse liegt hinter der Iris, in der Fossa Hyaloidea des Glaskörpers. Umhüllt wird sie vollständig von der LinsenkapSEL, einer Basalmembran aus festen Kollagenfasern (Typ I, II, IV) (2, 3). Die parallel angeordneten Filamente dieser Kapsel sind am dünnsten am posterioren Pol und verdicken sich zum Äquator an dem die Zonulafasern befestigt sind. Diese münden in den Ziliarfortsätzen des Ziliarkörpers und halten die Linse an ihrem Platz (siehe Abbildung 1). Die vordere Krümmung der Linse ist weniger stark ausgeprägt als die rückseitige Krümmung (4, 5).

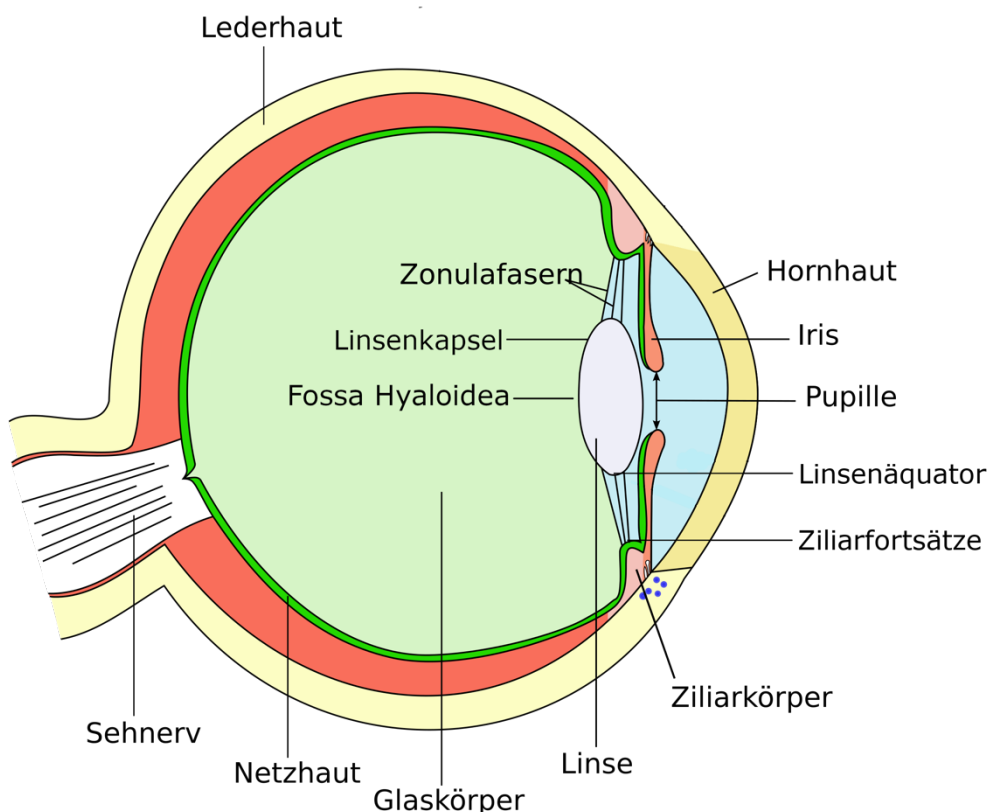


Abbildung 1: Anatomie des Auges und Position der Linse im Auge (modifiziert nach <https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/f/fb/Auge.png> aufgerufen 11.11.2024)

Eine eigene nervale oder Gefäß-Versorgung besteht nicht. Nährstoffe gelangen per Diffusion aus dem Kammerwasser durch die stoffwechselaktiven Epithelzellen in die Linse. Diese einschichtige Lage von Epithelzellen befindet sich unter der Linsenkapsel im vorderen Bereich der Linse, bis zur Ebene des Linsenäquators (siehe Abbildung 2). Untereinander sind die Epithelzellen durch sogenannte Gap Junctions miteinander verbunden, um den Austausch von niedermolekularen Stoffwechselprodukten und Ionen zu ermöglichen (6, 7).

Im anterioren Teil der Linse liegt die ringförmige *Zona germinativa*, in der sich die Epithelzellen ein Leben lang teilen (8). Die neuen Zellen elongieren sich dann zu länglichen Linsenfasern und trennen im Verlauf ihre Verbindung zur Linsenkapsel (9). Die Linsenfasern werden, analog zu den Schichten einer Zwiebel, langsam zum Linsenäquator bewegt und dort auf die vorherige Schicht aufgelagert (10). Die Zellorganellen und der Zellkern dieser bis zu 12 mm langen Zellen werden im Laufe der Zeit abgebaut. Während die Rinde der Linse die jüngsten Linsenfasern enthält, befinden sich im Kern der Linse die ältesten Fasern. Benachbarte Linsenfasern sind durch dorn- und knopfartige Ausstülpungen ineinander verhakt, wodurch scharnierähnliche Verbindungen entstehen. Für die Transparenz der Linse ist ein äußerst schmaler extrazellulärer Raum essenziell, der mit einer Matrix gefüllt, welche die Linsenfasern miteinander verbindet (11, 12). Die Kommunikation und Adhäsion zwischen dem Linsenkern und dem Linsenkortex lassen im Laufe des Lebens nach (13).

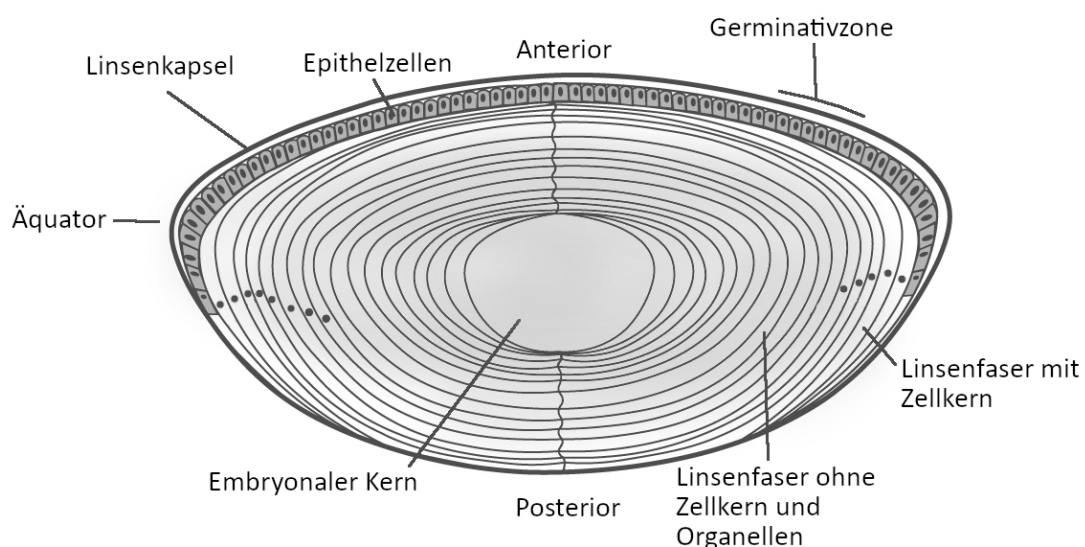


Abbildung 2: Anatomie der Linse, eigene Abbildung

Die Transparenz der Linse wird durch Proteine mit speziellen Faltungseigenschaften (Kristalline) erreicht, welche bis zu 60 % der Gesamtmasse der Linse ausmachen können (14-17). In der Linse befinden sich, neben beta- und gamma-Kristallinen, überwiegend alpha-Kristalline mit chaperonartigen Eigenschaften, die das Zytoskelett der Zelle restrukturieren und schützen. Die Kristalline verhindern Apoptose und erhöhen die Widerstandsfähigkeit der Zellen gegenüber Stress. Fehlerhafte Proteininteraktionen werden so verhindert, und altersbedingte Veränderungen der Linsenproteine bzw. die Entwicklung einer Katarakt kann hinausgezögert werden (18, 19).

Bei Geburt ist die Linse transparent und lässt Licht aller Wellenlängen, einschließlich Infrarotstrahlung und UV-Strahlung passieren (20). Der Brechungsindex der Linse ist abhängig vom Wassergehalt. Dieser beträgt im Kortex ca. 73-80 % (Brechungsindex: 1,38) und im Linsenkern ca. 68 % (Brechungsindex: 1,42) (21).

Mit zunehmendem Alter verringert sich der Anteil kurzwelliger Strahlung, welche die Linse passieren können. Dies führt zu einer reduzierten Sensitivität, insbesondere für blaue Farben. Auch der Brechungsindex der Linse reduziert sich im Laufe des Lebens (21).

Die Augenlinse wächst zeitlebens - im Alter etwas langsamer - und nimmt an Gewicht und Durchmesser zu. Bei der Geburt beträgt das Gewicht der Linse ca. 65 mg und der Durchmesser ca. 6,5 mm. Im Alter von 10 Jahren beträgt ihr Gewicht schon ca. 160 mg; bis zum Alter von 90 Jahren wächst die Augenlinse auf ca. 250 mg bei einem Durchmesser von 9,5 mm. Der axiale Durchmesser steigt im gleichen Zeitraum von 3,5-4,0 mm auf 4,75-5 mm (22-25).

1.2 Funktion der Linse

Die menschliche Augenlinse ist eine durchsichtige Sammellinse, welche die eintreffenden Lichtstrahlen so bündelt, dass ein scharfes Bild auf der Netzhaut entsteht (19).

In Abhängigkeit von der Distanz zum fokussierten Objekt kann sie ihre Form verändern, um die auf der Netzhaut eintreffenden Lichtstrahlen scharf abzubilden. Die Akkommodation geschieht durch das Entspannen oder Erschlaffen des Ziliarmuskels, der über die Zonulafasern mit der Linse verbunden ist. Kontrahiert der Ziliarmuskel,

erschaffen die Zonulafasern und die Linse verdickt sich. Dies erhöht die Brechkraft der Linse, und so können Objekte in der Nähe scharf betrachtet werden (26). Die Brechkraft der Linse kann altersabhängig zwischen ca. 13 und 20 dpt variieren (27).

Für den Blick in die Ferne muss der Ziliarmuskel erschlaffen. Die Zonulafasern spannen sich dadurch an, die Linse nimmt eine flachere Form an, und die Brechkraft verringert sich. Die Linse trägt nur zu einem Teil zur Gesamtbrechkraft des Auges bei. Der größte Teil der Lichtbrechung erfolgt durch die Hornhaut (ca. 43 dpt) (28).

1.3 Alterungsprozesse der Linse

Die Versorgung der Linsenfasern mit Nährstoffen, Ionen und Wasser erfolgt durch die Epithelzellschicht (29). Im Laufe des Lebens lagern sich unter der Epithelzellschicht fortwährend neue Linsenfasern von außen an, während ältere, zentral gelegene Linsenfasern nicht abgebaut werden. So akkumulieren Schäden an den Linsenfasern insbesondere im zentralen Bereich. Altersbedingte und umweltbedingte Schäden durch beispielsweise UV-Licht und oxidativen Stress können nicht repariert werden, da in den älteren Linsenfasern keine Zellorganellen mehr vorhanden sind (30-32).

Mit zunehmendem Alter verringern sich zudem die Konzentration von Antioxidantien und die enzymatische Aktivität, insbesondere in den zentralen Fasern des Linsenkerns (33).

Diese Abnahme betrifft vor allem Enzyme wie Glutathion-Reduktase und Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase, die eine antioxidative Umgebung durch hohe Konzentrationen des reduzierten Glutathions aufrechterhalten (GSH) (34). Hohe GSH-Konzentrationen sind entscheidend für die Aufrechterhaltung der Transparenz der Linse (35). Die Synthese von GSH erfolgt im Kortex der Linse, wobei die Konzentration in der Linse nahezu linear mit dem Alter abnimmt (36). Im Nukleus von eingetrübten Linsen, die als Katarakt bezeichnet werden, sind entweder keine oder nur sehr geringe GSH-Konzentrationen nachweisbar (37). Eine Studie von Sweeney et al. zeigte, dass die Diffusion von GSH vom Linsenkortex zum Nukleus in den Linsen älterer Ratten im Vergleich zu jüngeren Ratten verringert ist (35). Eine Erklärung für diese Art Diffusionsbarriere in älteren Linsen konnten die Autoren jedoch nicht benennen.

Die Aktivität der Mitochondrien in den Epithelzellen der Linse verringert sich im Laufe der Zeit (38). Dies zeigte sich zum Beispiel in den Linsen von Mäusen mit einer Katarakt, bei denen eine höhere Konzentration von Abbauprodukten mitochondrialer Membranen in den Linsen nachgewiesen werden konnte. Dieser insuffiziente Abbau der Mitochondrien spielt möglicherweise eine Rolle bei der Entwicklung der Katarakt (39).

Es entsteht zudem ein Ungleichgewicht zwischen den Linsenfasern des Nukleus und des Kortex, welches durch eine zunehmend unzureichende Kommunikation zwischen den einzelnen Linsenfasern verursacht wird. Dies resultiert aus der Rückbildung der Gap Junctions sowie der verstärkten Quervernetzung zwischen den einzelnen Kristallinen und zwischen Kristallinen, Zytoskelett und Zellmembran (37, 40, 41).

Alpha-Kristalline haben eine schützende Wirkung auf die Linsenfasern. Ihre Konzentration lässt im Laufe des Lebens ebenfalls nach, und so schwindet deren schützende Wirkung. Es kommt zur Aggregation von Beta- und Gamma-Kristallinen und zur Ansammlung nichtwasserlöslicher Proteine (42, 43). Die Abnahme der schützenden Chaperon-Aktivität der Alpha-Kristalline erreicht zudem im fünften Lebensjahrzehnt ein Maximum. Dies führt zur Aggregation von Proteinen mit anschließend vermehrter Lichtstreuung und Verringerung der Transparenz (44).

Durch eine Verschlechterung der Permeabilität der Zellmembran und der Funktion der Ionenpumpen kommt es zu einer Erhöhung der intrazellulären Konzentrationen von Natrium und Calcium in den Linsenfasern (45).

Bei der Alterung der Linse kommt es auch zur Bildung von Vakuolen und multilamellären Körperchen zwischen den Linsenfasern, welche die Zellmembranen beeinträchtigen können (46, 47). Zudem schwindet das Zytoskelett der Linsenzellen, und die Elastizität der Augenlinse nimmt ab. Bis zum 40. Lebensjahr ist der Nukleus noch deutlich elastischer als der umgebende Kortex; nach dem 40. Lebensjahr kehrt sich dies jedoch um, und die Linse kann ihre Form immer weniger verändern (48, 49). Der am nächsten liegende Punkt, der noch scharf gesehen werden kann (Nahpunkt), verschiebt sich zunehmend nach hinten (Presbyopie) (50, 51). Die Akkommodationsfähigkeit erlischt vollständig im Alter von etwa 50 bis 55 Jahren (52-54). Dies lässt sich durch eine Lesebrille mit konvexen Gläsern korrigieren (27).

1.4 Katarakt

Für ein scharfes Sehen ist eine lichtdurchlässige, klare Linse essentiell. Eine Trübung der Linse (Katarakt) führt zu einer schleichenden Visusminderung, erhöhter Blendungsempfindlichkeit, herabgesetzter Sicht bei Dunkelheit und verminderter Wahrnehmung von Kontrasten (55). Die Katarakt ist die häufigste Erkrankung der Linse und weltweit eine der Hauptursachen für Blindheit (56, 57). Die Lichtdurchlässigkeit der Linse verringert sich im Alter von etwa 80 Jahren kataraktbedingt durchschnittlich um den Faktor 10 (58).

Ätiologisch zu unterscheiden sind erworbene Katarakte, die nach der Geburt auftreten, und Katarakte, die durch genetische Veränderungen verursacht werden. Dazu zählen Mutationen in den Genen für die Kristalline oder für zelluläre Membranmoleküle. Enzymdefekte oder Stoffwechselstörungen können ebenfalls mit einer angeborenen Katarakt vergesellschaftet sein (59, 60). 90 % aller Katarakte entstehen altersbedingt (27).

Es gibt zahlreiche weitere Risikofaktoren, die mit der Entstehung einer Katarakt in Verbindung stehen. Dazu zählen systemische Grunderkrankungen (z.B. Diabetes mellitus), Verletzungen (Cataracta traumatica), Katarakte nach Augenerkrankungen (z.B. Entzündungen der Uvea) und medikamenten- sowie alkoholbedingte Katarakte. Insbesondere die Einnahme von Glucocorticoiden ist mit der Ausbildung einer Katarakt assoziiert. UV-Strahlung und ionisierende Strahlung fördern ebenfalls die Entwicklung einer Katarakt (61, 62).

Die Katarakt kann sich an unterschiedlichen Orten der Linse ausprägen, wobei die genaue Lokalisation auch von der Ätiologie abhängig sein kann. Es wird unterschieden zwischen einer nukleären Katarakt (Trübung des Linsenkerne), einer kortikalen Katarakt (Trübung der Rinde) und einer posterioren subkapsulären Katarakt (Trübung unter der Linsenkapsel an der Grenze zur Rinde) (15, 63). Diese unterschiedlichen Katarakt-Typen werden nachfolgend genauer beschrieben.

1.4.1 Nukleäre Katarakt

Die nukleäre Katarakt betrifft den Kern der Augenlinse. Sie führt zu vermehrter Lichtstreuung, die insbesondere ab dem vierten Lebensjahrzehnt zunimmt. Die biomikroskopischen Merkmale einer nukleären Katarakt sind eine grauweiße Trübung und eine gelb-bräunliche Einfärbung in den frühen Stadien, bis zu einer schwarz-bräunlichen Einfärbung in fortgeschrittenen Stadien im Kern der Linse. Dies entsteht vermutlich durch die Produktion von 3-Hydroxykynurenin und anderen Metaboliten von Tryptophan, welche das UV-Licht filtern (64). Die Härte des Linsenkerens nimmt mit dem Alter zu und korreliert dabei mit dem Alter und dem Grad der Verfärbung. Costello et al. haben die ultrastrukturellen Eigenschaften der nukleären Katarakt untersucht und dabei festgestellt, dass typischerweise keine großen Schäden an den Linsenfasern selbst vorliegen, sondern dass die Trübungen vornehmlich durch lokale Veränderungen der Proteindichte (Kristalline) entstehen (41). Diesen Veränderungen liegt die Aggregation nicht-löslicher Proteine zu Grunde. In fortgeschrittenen Stadien können auch strukturelle Veränderungen an den Zellmembranen und eine Ansammlung von Proteinmaterial an den Rändern des Trübungsbereichs beobachtet werden (37, 41, 65-67).

1.4.2 Kortikale Katarakt

Kortikale Katarakte zeichnen sich durch Trübungen in den äußeren Bereichen der Linse, dem Kortex, aus. Gegen oxidative Schäden sind die oberflächlichen, kernhaltigen Linsenfasern besser geschützt, da die Proteine kürzer dem Risiko posttranslationaler Modifikationen ausgesetzt sind. Die Durchlässigkeit der Zellmembran erhöht sich jedoch mit dem Alter. Dies führt zu einem Anstieg der intrazellulären Konzentration an Natrium- und Calcium-Ionen. Bei Patienten mit Diabetes mellitus tritt dies verstärkt auf und ist verbunden mit einer verminderten Aktivität der Na^+/K^+ -ATPase. Dadurch entsteht eine Überhydratation der Linse mit Proteinverlust und einer noch weiteren Erhöhung der intrazellulären Na^+ - und Ca^{2+} -Konzentrationen, während die Kaliumkonzentration sinkt (68). Ein Anstieg des Calciumgehalts kann die Aggregation von Proteinen und die Proteolyse fördern, was zu einer Erhöhung der optischen Dichte der Linse ab dem fünften Lebensjahrzehnt führt (37, 45, 69). Kortikale Trübungen imponieren als keilförmige oder

speichenartige Trübungen, die meist nasal inferior beginnen und mit erhöhter Lichtempfindlichkeit (Photophobie) sowie Blendungsbeschwerden assoziiert sind (70).

1.4.3 Posteriore subkapsuläre Katarakt (PSC)

Bei der PSC kommt es zu einer Trübung der Linse direkt unter der Linsenkapsel am hinteren Pol. Sie tritt häufiger bei jüngeren Patienten auf als die anderen Kataraktformen und schreitet dabei rascher voran. Aufgrund der zentralen Lage in der optischen Achse beeinflusst diese Form der Katarakt den visuellen Eindruck stärker, als es sich von der Größe her vermuten ließe (71, 72).

Durch oxidativen Stress und Störungen der Ionenpumpen kommt es bei der PSC zu einer Proliferation abnormaler Linsenepithelzellen, die dann zum hinteren Pol der Linse migrieren. Der genaue Mechanismus hinter der pathologischen Migration der Zellen ist noch nicht bekannt – möglicherweise spielen neben der Störung der Ionenbalance und oxidativem Stress auch eine Aktivierung der Epithelzellen durch Interleukine eine Rolle (73). Viele der migrierten Zellen nehmen dabei eine charakteristische aufgeblähte Form an, die erstmals vom Pathologen Carl Wedl beschrieben wurde (Wedl-Zellen) (74). Diese dysplastischen, kernhaltigen Zellen sammeln sich als kleine, punktförmige Bereiche im hinteren Kortex der Linse an. Später kommt es nach einer latenten Phase zur Entwicklung einer PSC aufgrund chronischer Entzündungen und anderer Mechanismen des vorzeitigen Alterns mit Ausbildung von Vakuolen und granulären Plaques (siehe Abbildung 3) (37, 75, 76). Risikofaktoren für die Entstehung der PSC sind neben dem Alter, Diabetes mellitus, ionisierende Strahlung, Trauma, intraokulare Entzündungen, Kortisonexposition (topisch oder systemisch) und UV-B-Strahlung (77, 78).

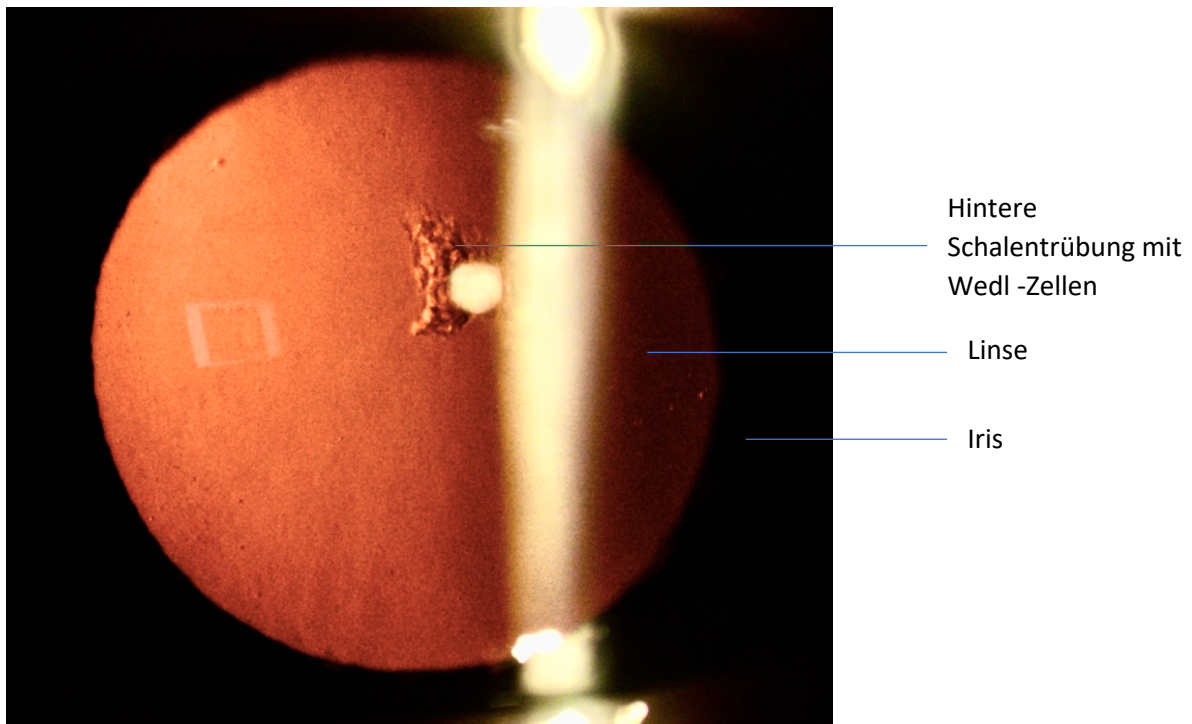


Abbildung 3: Fotografie einer Linse mit PSC an der Spaltlampe im regredienten Licht. Universitätsklinik für Augenheilkunde, Pius-Hospital 2023

1.5 Strahlungsinduzierte Katarakte

Die Linse ist eines der strahlungsempfindlichsten Gewebe des menschlichen Körpers (79). Strahlungsinduzierte Katarakte sind klassischerweise PSC (80). Histopathologisch zeigen sich die frühesten strahlungsbedingten Veränderungen an den Epithelzellen in der Zona germinativa. Vermutet wird ursächlich eine Schädigung der DNA (81-83). Dies konnte z.B. in Studien gezeigt werden, in denen Linsen bestrahlt wurden, in denen die Teilung der Linsenepithelzellen vorher artifiziell inhibiert wurde. Die so untersuchten Linsen entwickelten daraufhin keine Katarakt (84, 85).

In gesunden Epithelzellen ist die Zellteilung nach einer Bestrahlung in Abhängigkeit von der gewählten Dosis gehemmt bzw. unterbrochen. Darauf folgt eine vorübergehende Hyperplasie der Zellen sowie Störungen der normalen Mitose, die sich in Form von Anaphase-Brücken und zerfallenden Zellkernen manifestieren (83, 86, 87). In den nachfolgenden Wochen, noch bevor eine Katarakt sichtbar wird, verlieren die Epithelzellen ihre typische Zellarchitektur, und ihre reguläre Organisation im Kortex am Linsenäquator wird gestört (86-88). An der Hinterkapsel der Linse führt dies zur Bildung

der abnormal geformten Wedl-Zellen, die häufig eine blasenartige Form annehmen und degenerierte Kerne enthalten. Wedl-Zellen häufen sich mit der Zeit im posterioren Bereich der Linse, während die tiefer liegenden Linsenfasern morphologisch unberührt bleiben (87). Diese Veränderungen gelten als Grundlage für die Entwicklung früher Stadien der strahlungsbedingten Linsentrübungen (89).

1.6 Grenzwerte für die Entstehung strahlungsinduzierter Katarakte

Bis zum Jahr 2011 ging die ICRP (International Commission on Radiological Protection) von einer Schwellendosis von 5 Gray (Gy) für die Entwicklung strahlungsabhängiger Gewebereaktionen an der Augenlinse aus (90).

Aufgrund neuer epidemiologischer Erkenntnisse wurde diese Empfehlung 2011 angepasst und um den Faktor 10 auf 0,5 Gy korrigiert. Für die berufliche Exposition wurde die empfohlene Äquivalentdosis zudem von 150 mSv auf 20 mSv pro Jahr reduziert (91). Die neuen epidemiologischen Erkenntnisse entsprangen einer Vielzahl von Studien an strahlungsexponierten Berufsgruppen (z.B. radiologisch-technische Assistenten) (92), Überlebende der Atombomben auf Hiroshima und Nagasaki (93), Tschernobyl-Liquidatoren (94) sowie von Patienten nach diagnostischer oder therapeutischer Strahlenexposition (95, 96). Auch Untersuchungen an Astronauten (97) und Versuche an Tieren wurden durchgeführt (98). Diese Studien werden im Folgenden genauer beleuchtet.

1.6.1 Studien an beruflich strahlungsexponierten Personengruppen

In einer Studie untersuchten Jacobson et al. das Auftreten von Katarakten an pensionierten Arbeitern, die während ihres Arbeitslebens Actinoiden (z.B. Uran) ausgesetzt waren (99). In 97 untersuchten Studienteilnehmern wurden 65 Katarakte beschrieben – davon 20 Fälle mit PSC. Von 24 Personen mit registrierten Lebenszeitdosen von 200-600 mSv hatten 9 (37.5 %) eine PSC verglichen mit nur 15,1 % bei insgesamt 73 Fällen mit Dosen von weniger als 200 mSv.

Insbesondere im medizinischen Bereich ist die Kataraktentstehung durch Strahlung relevant, da Expositionen hier häufig über Jahrzehnte hinweg und repetitiv erfolgen (100).

Kardiologen und medizinisches Personal, welches im Herzkatheterlabor arbeitet, wurde in mehreren Studien weltweit in Zusammenarbeit mit der Internationalen Atomenergie-Organisation und verschiedenen kardiologischen Fachgesellschaften untersucht (90). Die Ergebnisse der exponierten Studienteilnehmern wurden mit einer nicht-exponierten Kontrollgruppe aus dem medizinischen Bereich verglichen. In einer dieser Studien wurden 116 Teilnehmer untersucht, die im Herzkatheterlabor regelmäßig Strahlung ausgesetzt waren (79). Bei 38 % der Kardiologen und bei 21 % des anderen medizinischen Personals konnte eine PSC nachgewiesen werden, verglichen mit nur 12 % in der unbestrahlten Kontrollgruppe. Die berufsbedingte Exposition betrug 6,0 Sv für Kardiologen und 1,5 Sv für das medizinische Personal. Die Studie ergab, dass das relative Risiko für die Entstehung einer PSC bei interventionellen Kardiologen im Vergleich zu nicht exponierten Kontrollpersonen um den Faktor 3,2 erhöht ist.

Eine weitere Studie aus Malaysia unterstützte diese Ergebnisse (101). Es konnte gezeigt werden, dass interventionelle Kardiologen und das zugehörige medizinische Personal häufiger an einer PSC erkrankten. Von insgesamt 56 untersuchten Kardiologen konnte die PSC bei 52% nachgewiesen werden, bei 45 % der 11 untersuchten Krankenschwestern, während sich in der Kontrollgruppe bei nur 9 % eine PSC zeigte. Das relative Risiko bei Kardiologen wurde mit 5,7 angegeben, für Krankenschwestern betrug dies 5,0. Die durchschnittlichen kumulierten geschätzten lebenslangen beruflichen Dosen an der Augenlinse wurden bei Kardiologen mit 3,7 Gy und bei Krankenschwestern mit 1,8 Gy angegeben.

Bei einer Pilotstudie an interventionellen Radiologen wurde ebenfalls ein Zusammenhang zwischen der beruflichen Strahlenbelastung und dem Auftreten von Linsenschäden festgestellt (102). Die jährliche geschätzte Strahlenexposition der Linse lag bei 0,45 bis 0,90 Sv. Fast die Hälfte der Untersuchten hatten frühe Linsenschäden im Sinne von posterior gelegenen „Dots“ (Punkten) und Vakuolen. Bei 5 von 59 Studienteilnehmern konnte eine klinisch signifikante PSC nachgewiesen werden.

Bei einer Kohortenstudie an Majak-Mitarbeitern (kerntechnische Anlage) konnte ein linearer Zusammenhang zwischen der kumulativen effektiven Dosis von externen Gammastrahlen und dem Auftreten von Katarakten nachgewiesen werden (103). Das zusätzliche relative Risiko für die Entstehung von PSC war dabei höher als das Risiko für die Entstehung kortikaler und nukleärer Katarakte. Das zusätzliche relative Risiko pro Grey betrug 0,91 für PSC, 0,63 für kortikale und 0,47 für nukleäre Katarakte.

Zum Nachweis strahlungsinduzierter Katarakte wurden 2002 durch Rastegar et al. Untersuchungen an Kosmonauten und Astronauten mittels Scheimpflug-Technologie durchgeführt (97). Dies ist eine optische Technik, die beispielsweise in der Augenheilkunde dazu verwendet wird klare Bilder von dreidimensionalen Geweben zu erzeugen, die eine schräge oder unregelmäßige Form aufweisen. Die Augenlinse wurde in der Studie in die 5 Sektionen vordere Kapsel (I), vorderer Linsenkorpus (II), Nucleus (III), hinterer Linsenkorpus (IV) und hintere Kapsel (V) unterteilt. Zusätzlich wurde die durchschnittliche Gesamttrübung der Linse untersucht. In der Studie konnten erhöhte Dichtewerte der Augenlinse vor allem im hinteren Bereich festgestellt werden. Es erfolgte ein Vergleich mit einer Referenzgruppe, bei dem sich zeigte, dass bei den untersuchten Kosmonauten höhere Trübungen in den Linsenregionen IV und V auftraten, als bei den Studienteilnehmer der Kontrollgruppe. Die mittlere Linsenregion (III) war am geringsten von strahlungsbedingten Veränderungen betroffen (97).

1.6.2 Studien an Tschernobyl-Liquidatoren

Eine Studie an 8607 Aufräumarbeitern („Liquidatoren“) des Reaktorunfalls in Tschernobyl untersuchte die Auswirkungen langfristiger, niedriger Strahlendosen auf die Augenlinse (94). Die Ergebnisse decken sich mit Ergebnissen aus Studien an Atombombenüberlebenden, die ebenfalls einer längerfristigen Strahlenbelastung ausgesetzt waren (93, 104). Beide Studien zeigen, dass auch bei relativ geringen Strahlendosen ein erhöhtes Risiko für eine Kataraktentwicklung besteht.

In der Studie an den Tschernobyl-Liquidatoren erfolgte die Untersuchung 12 und 14 Jahre nach dem Reaktorunfall 1986. Die durchschnittliche Strahlendosis betrug 123 mGy. Es konnte gezeigt werden, dass 30 % der Studienteilnehmer bereits Anzeichen von

Linsenschäden hatten, obwohl sie zum Zeitpunkt der Exposition noch relativ jung waren. Das durchschnittliche Alter betrug 33 Jahre (± 7 Jahre). Die Prävalenz PSC oder kortikaler Katarakte betrug 25 %. Die meisten der Linsenschäden beeinträchtigten das Sehvermögen zwar nicht, jedoch gingen die Autoren davon aus, dass in den kommenden Jahren ein erhöhtes Risiko für eine strahlungsbedingte Katarakt besteht, da die Linsenschäden in der Regel fortschreiten. Die Autoren schätzten die Schwellendosis für die Entstehung von Katarakten auf etwa 0,35 Gy (Konfidenzintervall $<0,70$) (94).

1.6.3 Studien an Patienten nach therapeutischer oder diagnostischer Strahlenexposition

Eine Studie von Hall et al. untersuchte die Entwicklung von Linsentrübungen bei Kindern, die aus therapeutischen Gründen ionisierender Strahlung ausgesetzt waren (105). Über 450 Kinder wurden untersucht, die aufgrund eines Hämangioms im Gesicht mit Strahlentherapie zwischen 1940 und 1959 behandelt wurden. Die ophthalmologische Untersuchung der Linse fand 1993 und 1994 statt. Die Ergebnisse wurden mit einer Kontrollgruppe verglichen, die aus 89 Teilnehmern bestand. Bei den als Kind exponierten Studienteilnehmern wurden in 357 von 953 untersuchten Linsen (37 %) Linsentrübungen festgestellt, während bei den nicht-exponierten Kontrollen nur in 35 Linsen (20 %) Linsentrübungen beobachtet wurden. Die Ergebnisse zeigen, dass die erhöhte Prävalenz von kortikalen und PSC mit der frühen Strahlentherapie in Verbindung steht.

Die Beaver Dam Eye Study ist eine bevölkerungsbasierte Untersuchung zu häufigen altersbedingten Augenerkrankungen (92). Während einer standardisierten medizinischen Anamnese wurden die über 4900 Teilnehmer gefragt, ob sie jemals eine CT-Untersuchung des Kopfes oder eine Röntgenaufnahme des Kopfes, des Brustkorbes oder andere diagnostische Röntgenuntersuchungen hatten. Die Augenuntersuchung umfasste Fotografien der Augenlinse, die anschließend nach einem festgelegten Protokoll analysiert wurden. Dabei zeigte sich, dass nukleäre Trübungen und die PSC signifikant mit der Anzahl der CT-Untersuchungen korrelierten. Die Studie schlussfolgerte, dass bereits bei Dosen von 0,1 – 0,3 Gy Linsenschädigungen auftreten können.

Bei einer Studie an radiologisch-technischen Assistenten zeigte sich ebenfalls eine signifikant erhöhte Kataraktinzidenz (Hazard Ratio 1,25) bei Studienteilnehmern, die mehr als drei Kopf/Hals-Röntgenuntersuchungen erhalten hatten (106).

Eine Studie von Merriam und Focht untersuchte eine Gruppe von 233 Patienten, die strahlentherapeutisch behandelt werden mussten (107). In einem Zeitraum von etwa neun Jahren entwickelten 128 dieser Patienten eine Katarakt. Die niedrigste Dosis, bei der Katarakte dokumentiert wurde, betrug 2 Gy für eine Expositionszeit von drei Wochen, während bei einer Exposition von drei Monaten 4 Gy und bei längeren Behandlungsdauern 5,5 Gy notwendig waren.

1.6.4 Untersuchungen an Tieren

Worgul et al. untersuchten die Auswirkungen ionisierender Strahlung auf die Linsen von Ratten (108). Dabei wurden 10 mGy und 50 mGy mit drei verschiedenen Bestrahlungsszenarien verwendet. Die Linse wurde entweder vollständig geschützt, teilweise geschützt oder war vollständig ungeschützt. Die Linsen wurden wöchentlich über 13 Monate evaluiert. Die Ergebnisse zeigten, dass geschützte Bereiche der Linse weniger häufig Katarakte entwickelten. Zudem traten in den unbestrahlten Bereichen der teilweise geschützten Linsen häufiger Anomalien auf, als in den unbestrahlten oder vollständig geschützten Linsen (Bystander-Effekt).

In einer anderen tierexperimentellen Studie an Mäusen, Ratten und Meerschweinchen konnte gezeigt werden, dass selbst bei geringen Dosen von 0,3 Gy Katarakte deutliche früher auftreten als in einer unbestrahlten Kontrollgruppe nach 8 und nach 13 Monaten (109).

In der Studie von Merriam et al. wurde der Effekt unterschiedlicher Bestrahlung auf die Augenlinsen von Ratten (Columbia-Sherman-Albinoratten) untersucht (110). Bei einer Bestrahlung mittels ^{40}Ar mit einer Dosis von 1 Gy (oder weniger) traten Linsentrübungen zunächst in der hinteren subkapsulären Region auf; einige Wochen später traten jedoch auch Trübungen in der vorderen subkapsulären Region auf. Bei höheren Dosen, z.B. 3,5 Gy, zeigten sich die Trübungen zuerst in der zentralen vorderen subkapsulären Region.

1.7 Endokrine Orbitopathie

In der hier durchgeführten Studie wurden Patienten untersucht, die aufgrund einer endokrinen Orbitopathie eine retrobulbäre Bestrahlung erhalten haben. Die endokrine Orbitopathie ist eine Autoimmunerkrankung, bei der es zu einer Anschwellung intraorbitaler Strukturen kommt.

Die Erkrankung entsteht häufig im Rahmen eines Morbus Basedow, einer Autoimmunerkrankung, bei der es zur Bildung von IgG-Antikörpern kommt, die an die TSH-Rezeptoren der Schilddrüse binden und die Ausschüttung von Schilddrüsenhormonen bewirken. Die Antikörper binden auch an Fibroblasten in der Orbita und führen zu einer Entzündung der extraokulären Muskeln, des interstitiellen Gewebes, des periorbitalen Fettgewebes und der Tränendrüse (111). Zudem kommt es zur erhöhten Produktion von Glykosaminoglykanen, was einen erhöhten osmotischen Einstrom zur Folge hat (112). Durch die erhebliche Anschwellung des intraorbitalen Gewebes (bis zu einer 8-fachen Verdickung der Augenmuskeln) kann es zu einem Hervorstehen des Bulbus (Proptose), zur Erhöhung des intraokulären Drucks und in schweren Fällen zu einer Kompression des Sehnervs kommen. Der begrenzte anatomische Raum in der Orbita führt zudem zu einer Einschränkung der Bulbusmotilität. Betroffene klagen häufig über Doppelbilder. Durch die Proptose kommt es zur Lidretraktion mit subsequenter Benetzungsstörung der Augenoberfläche und Beschwerden im Sinne eines trockenen Auges: Brennen, konjunktivale Injektion und Chemosis der Bindehaut (113). Teilweise besteht ein insuffizienter Lidschluss, was das Risiko für die Entstehung einer Expositionskeratopathie erhöht (114). Die endokrine Orbitopathie wird in mild, moderat bis schwer und visusbedrohend unterteilt (115).

Von der endokrinen Orbitopathie sind überwiegend weibliche Patienten (ca. 4-fach erhöhtes Risiko) im Alter von 45 bis 49 und 65 bis 69 Jahren betroffen (116).

Das Rauchen erhöht das Risiko für eine endokrine Orbitopathie um das 8-Fache, zudem ist das Risiko für eine schwere Verlaufsform erhöht. Für alle Verlaufsformen ist die wichtigste Maßnahme daher eine Raucherentwöhnung (117).

1.7.1 Therapie der endokrinen Orbitopathie

Für milde Verlaufsformen wird die Verwendung befeuchtender Augentropfen und -salben empfohlen sowie die Supplementierung von Selen. Die European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) empfiehlt zudem, das Rauchen einzustellen und eine etwaige Schilddrüsen-Dysfunktion zu behandeln (115).

Für moderate bis schwere Verläufe wird von der EUGOGO zusätzlich eine immunmodulierende Therapie mittels Glucocorticoiden empfohlen, mit beispielsweise 6 wöchentlichen intravenösen Gaben von 500 mg, gefolgt von 6 wöchentlichen Gaben von 250 mg. Eine Gesamtdosis von 8000 mg sollte nicht überschritten werden (115). Die Therapie kann mit Mycophenolsäure ergänzt werden. Eine Therapiefortführung nach der intravenösen Glucocorticoid-Therapie mit Mycophenolat-Mofetil zeigte eine höhere Remissionsrate (94 % nach 24 Wochen), als die Fortführung mit einer oralen Glukokortikoid Therapie (69 %).

Bei insuffizientem Therapieansprechen kann eine Zweitlinientherapie erfolgen. Dazu zählen eine erneute Behandlung mit intravenösem Prednisolon oder oralem Prednisolon mit Cyclosporin oder Azathioprin. Alternativ kann eine Bestrahlung der Orbita mit ergänzender Kortisontherapie erfolgen (oral oder intravenös), insbesondere bei Patienten mit Motilitätseinschränkungen. Die Bestrahlungstherapie zeigte bei langfristiger Nachverfolgung keine schwerwiegenden Nebenwirkungen (118). Es wird eine kumulative Dosis von bis zu 20 Gy in 10 Dosen über einen Zeitraum von 2 Wochen empfohlen (119). In ca. 66 % der Fälle kann die Strahlentherapie eine Besserung erzielen (120, 121). Durch die Bestrahlung wird die DNA der Zellen im Zielbereich geschädigt, was zu einer Verringerung der Teilungsrate und Aktivität der involvierten Zellen führt. Der entzündliche Prozess wird dadurch gehemmt (112).

Als Zweitlinientherapie stehen ebenfalls Antikörper-Therapien beispielsweise mittels Teprotumumab, Rituximab und Tocilizumab zur Verfügung.

Bei visusbedrohender endokriner Orbitopathie empfiehlt die EUGOGO zunächst eine intravenöse Hochdosistherapie mit Methylprednisolon. Bei insuffizientem Therapieansprechen oder Verschlechterung sollte, nach bildgebender Diagnostik, eine chirurgische Dekompression durchgeführt werden (115).

1.8 Ziel der Studie

Die Katarakt wird bisher, neben dem Visustest und subjektivem Beschwerdebild, anhand einer Untersuchung an der Spaltlampe diagnostiziert. Eine Klassifizierung und Quantifizierung erfolgte klassischerweise mittels *Lens Opacities Classification System III* (LOCS III, Abbildung 4). Dies ist jedoch vom subjektiven Eindruck des Untersuchenden abhängig. Zur Objektivierung dieser Untersuchung eignet sich die Pentacam®, die mittels Scheimpflug-Technologie (siehe Abschnitt 2.5) ein dreidimensionales Bild des vorderen Augenabschnitts erstellt.

Ziel dieser Studie war es, eine möglichst objektive Methode mittels der Pentacam® zu erarbeiten, mit der sich strahlungsbedingte Linsentrübungen auch in frühen Stadien erkennen und quantifizieren lassen. Möglicherweise ließen sich so in Zukunft strahlungsbedingte Linsentrübungen erkennen, noch bevor sie an der Spaltlampe oder durch subjektive Beschwerden in Erscheinung treten.

Dafür wurden Patienten untersucht, die in der Vergangenheit eine ionisierende Bestrahlung im Bereich des Auges aufgrund eines mittleren bis schweren Verlaufs einer endokrinen Orbitopathie erhalten hatten. Dieses Patientenkollektiv wurde gewählt, da angenommen werden kann, dass dabei die Linsen einer gewissen Exposition gegenüber ionisierender Strahlung ausgesetzt waren.

Die Pentacam®-Untersuchungsergebnisse der bestrahlten Probanden wurden mit einer altersgematchten Kontrollgruppe verglichen. Vier verschiedene Bereiche der Linse wurden dabei miteinander verglichen: ein Bereich im vorderen Linsenabschnitt, im hinteren Linsenabschnitt, die gesamte Linse und ein Quotient aus der maximalen Trübung im hinteren Linsenbereich in Relation zur Gesamtlinsentrübung.

Gleichzeitig erfolgte eine vergleichende Klassifizierung mittels LOCS III.

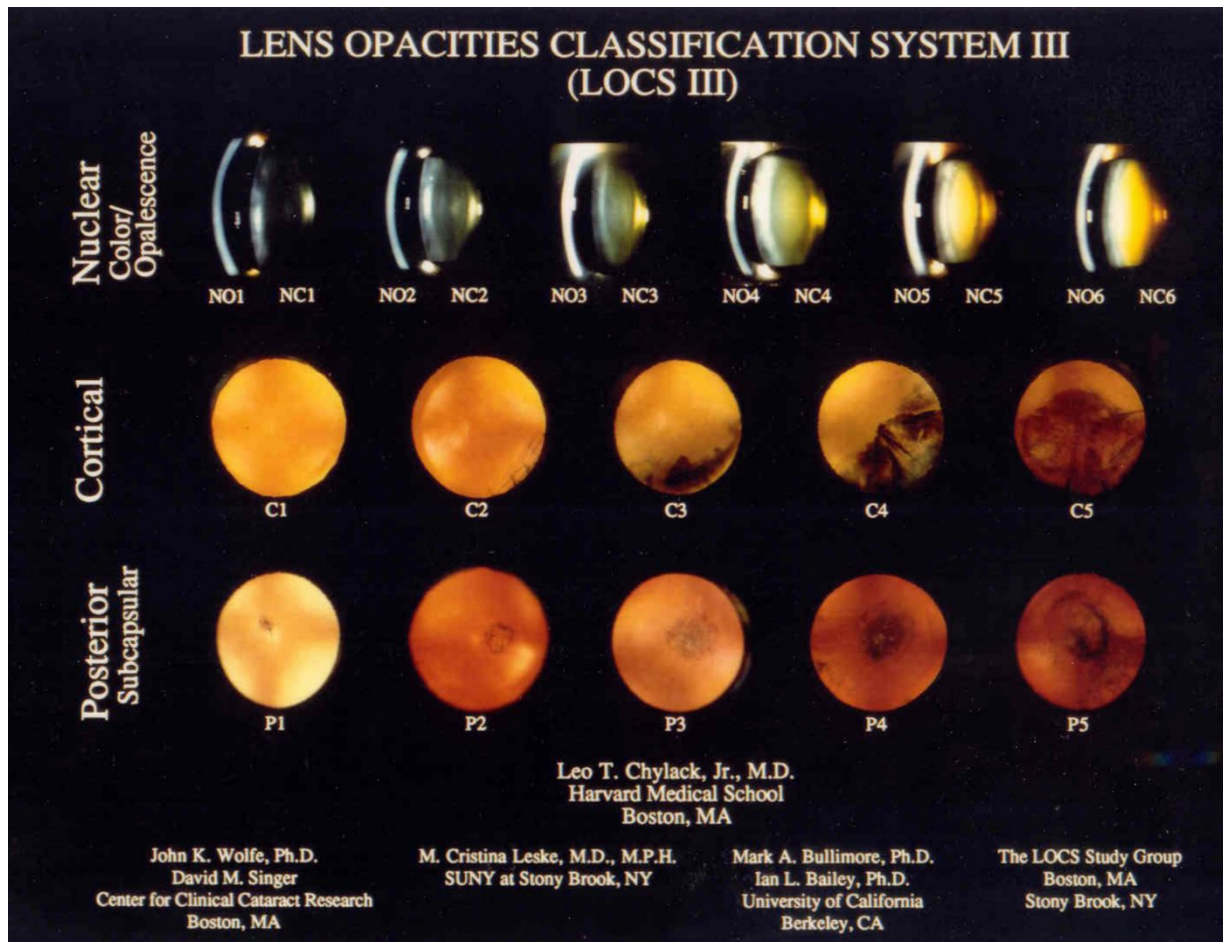


Abbildung 4: LOCS III: Lens Opacities Classification System III zur klinischen Beurteilung von Linsentrübungen, Chylack et al. (122)

2 Methodenteil

2.1 Studiendesign

Es handelt sich bei dieser Forschungsarbeit um eine prospektive, monozentrische, kontrollierte Studie. Die Daten wurden prospektiv vom 15.07.2022 bis zum 15.11.2023 erhoben. In allen Fällen fand die Datenerhebung in den Räumlichkeiten der Ambulanz der Universitätsklinik für Augenheilkunde am Pius Hospital in Oldenburg statt.

In der Studie wurden 40 Augen von 21 Patienten in der Gruppe der Bestrahlten und 38 Augen von 27 Patienten aus der Kontrollgruppe untersucht.

2.2 Patientenpopulation

2.2.1 Rekrutierungsmethode: Studienteilnehmer nach Bestrahlung

Die Studie wurde gemeinsam mit der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie (Universitätsklinik für Medizinische Strahlenphysik) am Pius Hospital in Oldenburg durchgeführt. Patienten, die an einer mittelschweren bis schweren Form einer endokrinen Orbitopathie leiden, können dort mit einer Strahlentherapie behandelt werden. Dabei werden retrobulbär ionisierende Strahlungen appliziert. Alle Patienten, die von 2006 bis 2021 diese Bestrahlung erhalten hatten, wurden im Zeitraum von Juli 2022 bis November 2023 postalisch über unsere Studie informiert. Einige Tage nach dem Versenden wurden die Patienten telefonisch kontaktiert und befragt, ob sie mit einer Teilnahme einverstanden wären. Wenn Interesse bestand, wurde ein Termin zur Untersuchung vereinbart.

2.2.2 Rekrutierungsmethode: Studienteilnehmer Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe bestand aus Patienten, die sich regulär zur Behandlung in der Hochschulambulanz der Universitätsklinik für Augenheilkunde am Pius-Hospital befanden. Wenn keine Ausschlusskriterien vorlagen und wenn ohnehin eine Weitstellung der Pupillen vorgesehen war, wurden die Patienten auf die Studie hingewiesen und es wurde eine freiwillige Teilnahme angeboten.

Zu Beginn dieser Studie wurde von der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie ein Datensatz mit Patienten nach Bestrahlung aufgrund endokriner Orbitopathie zur Verfügung gestellt. Dieser Datensatz enthielt unter anderem das Geburtsdatum der Patienten, aus dem sich ein durchschnittliches Alter von etwa 50 bis 65 Jahren ableiten ließ. Um die Vergleichbarkeit zu erhöhen, wurde auf dieser Basis eine möglichst ähnliche Altersstruktur in der Kontrollgruppe angestrebt. Die Erhebung der Daten beider Gruppen erfolgte im gleichen Untersuchungszeitraum.

Kurz vor Abschluss der Datenerhebung wurde die Altersstruktur zwischen der bestrahlten Patientengruppe und der Kontrollgruppe abgeglichen. Dieser Vergleich zeigte, dass das Altersmatching bereits gut ausbalanciert war. Das durchschnittliche Alter der Teilnehmer in beiden Gruppen lag dicht beieinander, mit einer geringen Streuung der Alterswerte.

Parallel dazu wurde die geschlechterspezifische Verteilung berücksichtigt, die aus dem Datensatz und aus der Literatur zur endokrinen Orbitopathie (siehe Abschnitt 1.7) bekannt war.

2.2.3 Einschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten, die im Zeitraum von 2006 bis 2021 eine Bestrahlung im Rahmen der Therapie einer endokrinen Orbitopathie erhalten hatten und sich schriftlich dazu bereit erklärten, an der Studie teilzunehmen.

In die Kontrollgruppe wurden Patienten einbezogen, die sich freiwillig zur Teilnahme bereit erklärten und keine endokrine Orbitopathie aufwiesen.

2.2.4 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Patienten mit folgenden Vorerkrankungen bzw. Konditionen: Diabetes mellitus, Implantation einer Kunstlinse in der Vergangenheit, Uveitiden (Regenbogenhautentzündungen) in der Vergangenheit, Zustand nach Vitrektomie am untersuchten Auge (Glaskörperentfernung), Zustand nach intravitrealer Medikamentenapplikation (IVOM) und okuläres Trauma in der Vergangenheit. Ausschlusskriterium war zudem ein Alter von über 70 Jahren zum Zeitpunkt der Untersuchung, da das Patientenalter zu den größten Risikofaktoren für eine Kataraktentwicklung zählt.

2.3 Ethikvotum

Es besteht ein positives Ethikvotum der medizinischen Ethikkommission der Universität Oldenburg (Aktenzeichen: 2202-017). Die Studie wurde im deutschen Register für klinische Studien unter der ID DRKS00028116 registriert.

Die Richtlinien der Deklaration von Helsinki 2013 wurden eingehalten. Alle Patienten wurden schriftlich und mündlich ausführlich über den Inhalt, das Ziel und den Ablauf der Studie informiert. Die Teilnehmer hatten während und nach der Untersuchung jederzeit

das Recht, ihre Teilnahme ohne negative Konsequenzen abubrechen. Vor jeder Teilnahme wurde ein schriftliches Einverständnis eingeholt.

2.4 Retrobulbäre Bestrahlung

Vor der Bestrahlung der Retrobulbärräume in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie wurde jeweils eine computertomographische Untersuchung der Patientin bzw. des Patienten durchgeführt, das sogenannte Planungs-CT. Dies diente der Erstellung eines dreidimensionalen Modells, auf dessen Basis die Bestrahlung detailliert geplant wurde. Im Rahmen der Therapieplanung wurde die Dosisverteilung berechnet und insbesondere auch, wieviel Strahlung benachbarte Strukturen wie die Linsen erhalten.

Um eine hohe Genauigkeit (im Millimeterbereich) sicherzustellen, wurde für jede Patientin und jeden Patienten eine individuelle Gesichtsmaske erstellt. Diese wurde während der Behandlung aufgesetzt, um eine konstant ruhige Position zu gewährleisten und so die hohe Präzision zu erreichen.

Es wurden zudem linsenschonende seitliche Bestrahlungstechniken mit Divergenzausgleich gewählt.

Während der Behandlung lag der Patient in Rückenlage auf dem Behandlungstisch, während hochenergetische, ionisierende Strahlung per Linearbeschleuniger auf die Retrobulbärräume appliziert wurde. Die Bestrahlung erfolgte in drei Sitzungen pro Woche für insgesamt vier Wochen. Die Gesamtdosis betrug 12 Gy (1 Gy pro Sitzung). Vor, während und nach der Behandlung erfolgte zumeist für eine gewisse Zeit die zusätzliche Gabe von Steroiden.

2.5 Scheimpflug-Technologie

Strahlungsinduzierte Linsenschädigungen treten vor allem am hinteren Teil der Linse auf (123). Da der Nachweis dieser Trübungen mittels der LOCS III-Skala von der Einschätzung des Untersuchenden abhängig ist, wurde in dieser Studie eine Untersuchung basierend auf der Scheimpflug-Technologie genutzt, um die Trübungen genauer zu quantifizieren.

Bei der Scheimpflug-Technologie werden durch die spezielle Anordnung von Lichtquelle, Kamera und Linse, Schnittbilder (Tomographie) des vorderen Augenabschnitts erstellt. Durch diese spezielle Anordnung wird nicht nur eine Ebene scharf abgebildet, sondern alle Ebenen vom Vordergrund bis zum Hintergrund. In dieser Forschungsarbeit wurde dafür die Pentacam® AXL (OCULUS Optikgeräte GmbH, Wetzlar) eingesetzt, die diese Scheimpflug-Technik verwendet (124).

Die Pentacam® generiert bei der Untersuchung pro Auge 50 schwarz-weiße Schnittbilder des vorderen Augenabschnitts in ca. 6 Sekunden. Nach jedem Einzelbild rotiert die Kamera um ca. 3-4° weiter und erstellt eine weitere Aufnahme, bis die Kamera wieder an der Ausgangsposition angekommen ist. Nach der Untersuchung werden die einzelnen Aufnahmen von der Pentacam®-Software automatisch zusammengesetzt. Bei weiter Pupille kann dabei der Bereich von der Hornhaut bis zur Linsenrückfläche erfasst und ein 3D-Modell daraus generiert werden.

Je nach Dichte der fotografierten Struktur werden die Lichtstrahlen zurück an den Bildsensor in der Pentacam® reflektiert. Eine lichtdichte Struktur (z.B. die Iris) erscheint in den Aufnahmen daher heller bzw. weiß. Für jeden der 135.000 erfassten Punkte pro Aufnahme kann die Pentacam® so einen Dichtewert auf einer Skala von 0-255 ermitteln, wobei der Wert 0 keine Lichtreflexion bedeutet (dieser Wert kann theoretisch im Vakuum erreicht werden) und der Wert 255 einer lichtundurchlässigen Struktur entspricht (z.B. Iris). Die individuellen Dichtewerte werden in Graustufen grafisch dargestellt. Die Skalierung ist dabei linear (125). Die gemessenen Werte werden von der Pentacam® in Prozent angegeben. Dabei entspricht 100 % einer vollständig lichtdichten und 0 % einer vollständig transparenten Struktur.

Die Pentacam® verwendet monochromatisches Licht der Wellenlänge 475 nm (126).

Bei den Messungen zeigte sich in dieser Studie eine hohe intraindividuelle Korrelation der Messwerte. Diese Korrelation wird in Studien bestätigt, die im Abschnitt 2.9 genauer erläutert werden (97, 127, 128).

2.6 Ablauf der Untersuchung

Die Patienten wurden nach ihrem Eintreffen in der Hochschulambulanz der Universitätsklinik für Augenheilkunde am Pius Hospital in Oldenburg ausführlich über die Studie und die geplanten Untersuchungen aufgeklärt. Nach schriftlichem Einverständnis, dem Ausfüllen des Fragebogens und der Aufklärung über Ziel und Ablauf der Studie wurden zunächst die Refraktionswerte am Autorefraktor (NIDEK AR-360A) bestimmt. Im Fragebogen wurden mögliche andere Risikofaktoren ermittelt, die zu einer Trübung der Linse führen können.

Im Untersuchungszimmer wurde unter Verwendung von Landolt-Ringen der bestkorrigierte Fernvisus mit den Werten der Autorefraktion erhoben. Die Pupillen wurden anschließend mittels Tropicamid (Mydriatikum Stulln 0,5 % – pharma STULLN) und Phenylephrinhydrochlorid (Neosynephrin-POS 10 % - Ursapharm) Augentropfen erweitert. Die Erweiterung ist notwendig, da der größte Teil der Linse ansonsten durch die Iris bedeckt wird und von der Pentacam® nicht erfasst werden kann.

Nach ausreichender Weitstellung der Pupillen (ca. 20-30 Minuten) erfolgte die Untersuchung mittels Pentacam®. Jede Untersuchung wurde durch den gleichen Untersucher am gleichen Gerät vorgenommen. Die Auslösung der Pentacam®-Aufnahme erfolgte im Modus „automatisch“, sobald sich Auge und Kamera in richtiger Position zueinander befanden. Die Probanden wurden gebeten, die Augen weit zu öffnen und nicht zu blinzeln. In einigen Fällen wurden die Lider mittels Wattestäbchen angehoben ohne dabei Druck auf den Bulbus auszuüben. Im Falle eines Blinzeln oder einer ungeeigneten Aufnahme, etwa durch Verwacklung, wurde die Untersuchung wiederholt. Es erfolgte eine Aufnahme im 25-Bilder-pro-Auge-Modus und eine Aufnahme im 50-Bilder-pro-Auge-Modus. Für die statistische Analyse wurde die detailliertere Aufnahme mit 50 Bildern pro Auge verwendet.

Bei der Untersuchung wurde die Raumbeleuchtung stets ausgeschaltet und der Raum abgedunkelt, da dies die Messwerte sonst verfälschen kann (129).

An der Spaltlampe erfolgte danach eine digitale Fotografie der Linse unter Schräg- und Engstellung des Lichtspaltes („Messerschnitt-Spalt“) sowie ein Foto, bei dem die Linse retroilluminativ beleuchtet wurde. Dafür wurde eine in der Spaltlampe montierte Kamera

verwendet (IDS UI-3060CP-C-HQ R2), die mittels USB-Kabel an einen nebenstehenden Computer gekoppelt wurde. Abschließend erfolgte an der gleichen Spaltlampe die Bestimmung der Linsentrübung mittels *Lens Opacification Classification System* (LOCS III - siehe Abbildung 4). Die Beurteilung erfolgte immer durch den gleichen Untersucher. Die vergleichende LOCS III-Skala wurde dafür als digitales Bild an einem Computerarbeitsplatz direkt neben der Spaltlampe auf einem Computermonitor geöffnet. Es wurde dafür bei allen Untersuchungen der gleiche Arbeitsplatz, die gleiche Spaltlampe (Huvitz HS-7000) und der gleiche Monitor verwendet, um Abweichungen durch variierende Lichtfarben verschiedener Spaltlampen oder Darstellungsunterschiede bei verschiedenen Monitoren zu vermeiden. Abschließend erfolgte die applanatorische Messung des Augeninnendrucks nach Applikation von Thilorbin®-Augentropfen (Oxybuprocain/Fluorescein, 4,0 mg/ml + 0,8 mg/ml Augentropfen, OmniVision GmbH)

Insgesamt wurden 40 Augen von 21 bestrahlten Patienten untersucht. In der Kontrollgruppe wurden 38 Augen von 27 Patienten untersucht. Jeder Studienteilnehmer wurde einmalig untersucht.

Die Bestrahlung lag zwischen 2 und 16 Jahren zurück (durchschnittlich 8,6 Jahre, Median: 9 Jahre).

2.7 Auswertung mittels Pentacam®

Die Pentacam® erstellt aus den 50 bzw. 25 Schnittbildern ein 3D-Modell des vorderen Augenabschnitts. Dies kann mit dem integrierten Modul *Pentacam Nuclear Staging* (PNS) analysiert werden. Dabei können vordefinierte und individuell konfigurierte Bereiche unterschiedlicher Größe bezüglich ihrer Dichte analysiert werden. Es können die durchschnittliche Dichte und die maximale Dichte in einem bestimmten Areal der Linse ermittelt werden. Mit Hilfe dieser Funktion wurden in dieser Studie vier Bereiche untersucht, die im Folgenden näher beschrieben werden.

2.7.1 Untersuchung des vorderen Linsenabschnittes

Es erfolgte die manuelle Auswahl eines linsenförmigen Areals an der Linsenvorderfläche mit folgenden Parametern (ähnlich wie in der Studie von Karl et al. beschrieben (130), siehe Abbildung 5):

- Durchmesser: 3mm
- Höhe: 0,6mm
- Krümmung Linsenvorderfläche: 8,0
- Krümmung Linsenrückfläche: 6,0
- Volumen: 3,2 mm³

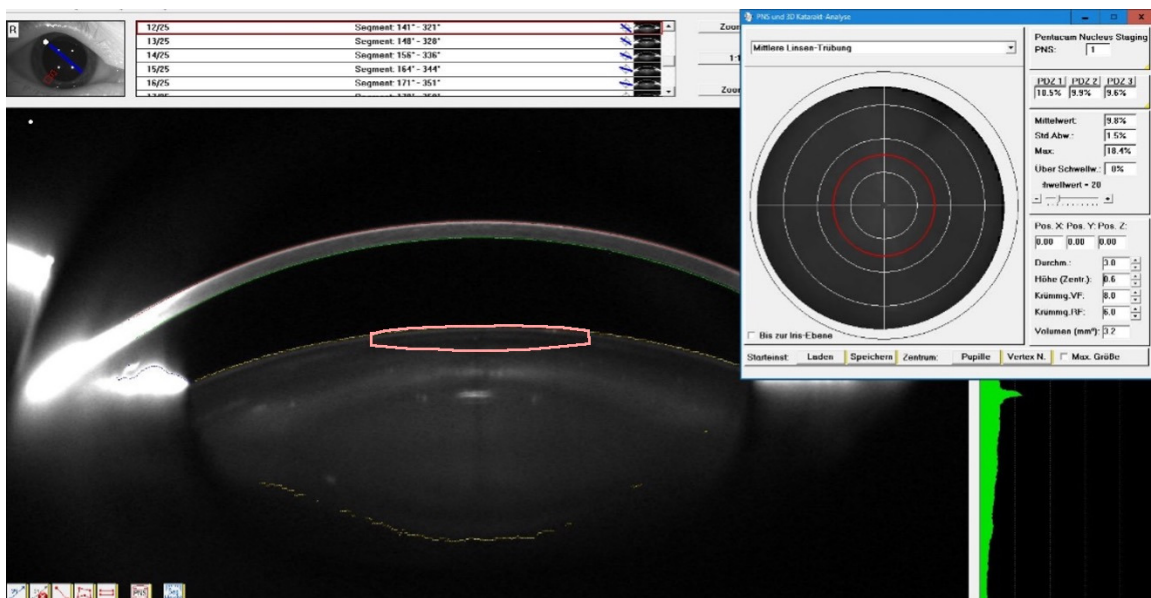


Abbildung 5: Screenshot aus der Pentacam®-Software. Das rote linsenförmige Areal im vorderen Teil der Linse entspricht dem ausgewählten Bereich, der in der ersten Auswertungsmethode untersucht wurde. Zur besseren Sichtbarkeit wurde der ausgewählte Bereich nachträglich nachgezeichnet.

2.7.2 Untersuchung des hinteren Linsenabschnittes

Bei der zweiten Methode wurde ein linsenförmiges Areal an der Linsenrückfläche erstellt (Abbildung 6). Strahlungsbedingte Linsenschädigungen lassen sich klassischerweise an der Linsenrückfläche in Form von PSC beobachten (15). Es wurden folgende Parameter ausgewählt:

- Durchmesser: 3mm

- Höhe: 1mm
- Krümmung Linsenvorderfläche: 8,0
- Krümmung Linsenrückfläche: 6,0
- Volumen: 6 mm²

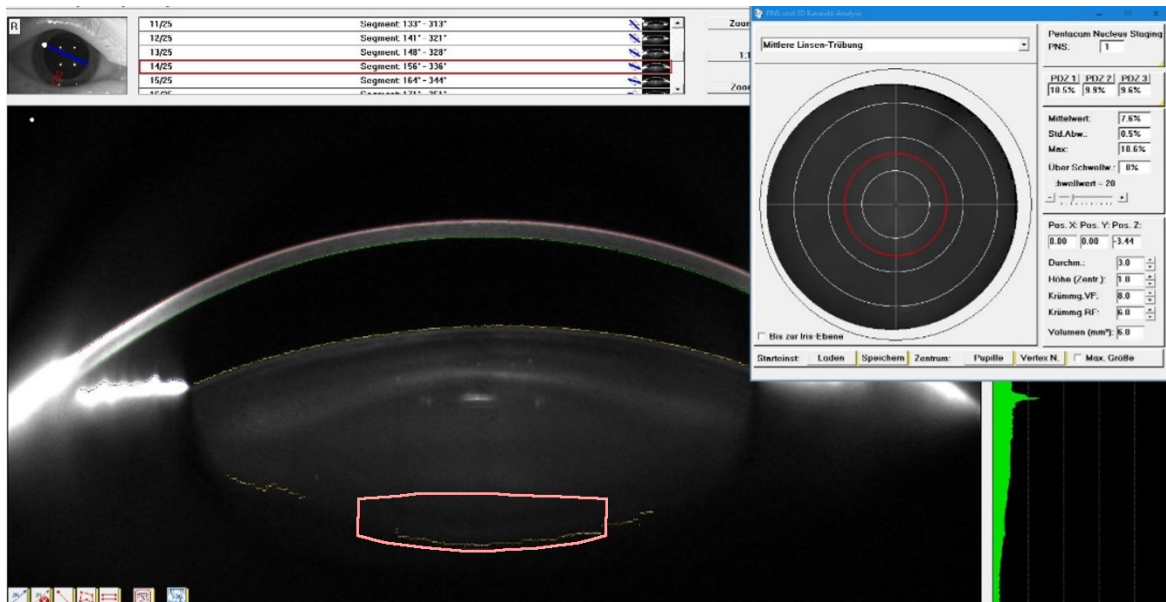


Abbildung 6: Screenshot aus der Pentacam® Software. Der linsenförmige rote Bereich an der Rückseite der Linse entspricht dem Bereich, der in der zweiten Auswertungsmethode untersucht wurde. Zur besseren Sichtbarkeit wurde der ausgewählte Bereich nachträglich nachgezeichnet.

2.7.3 Untersuchung der gesamten Linse

In der dritten Methode wurde der gesamte erfasste Bereich der Linse ausgewertet (Abbildung 7). Die Pentacam® bietet dafür das integrierte Tool *Pentacam Lens Densitometry Zone 3* (PDZ3), welches ein rechteckiges Areal mit konvexer, angepasster Krümmung der Linsenrückseite beschreibt, mit den folgenden Parametern:

- Durchmesser: 4,4mm
- Höhe: 1mm
- Krümmung Linsenvorderfläche: 40
- Krümmung Linsenrückfläche: 8,0
- Volumen: 119,6 mm²

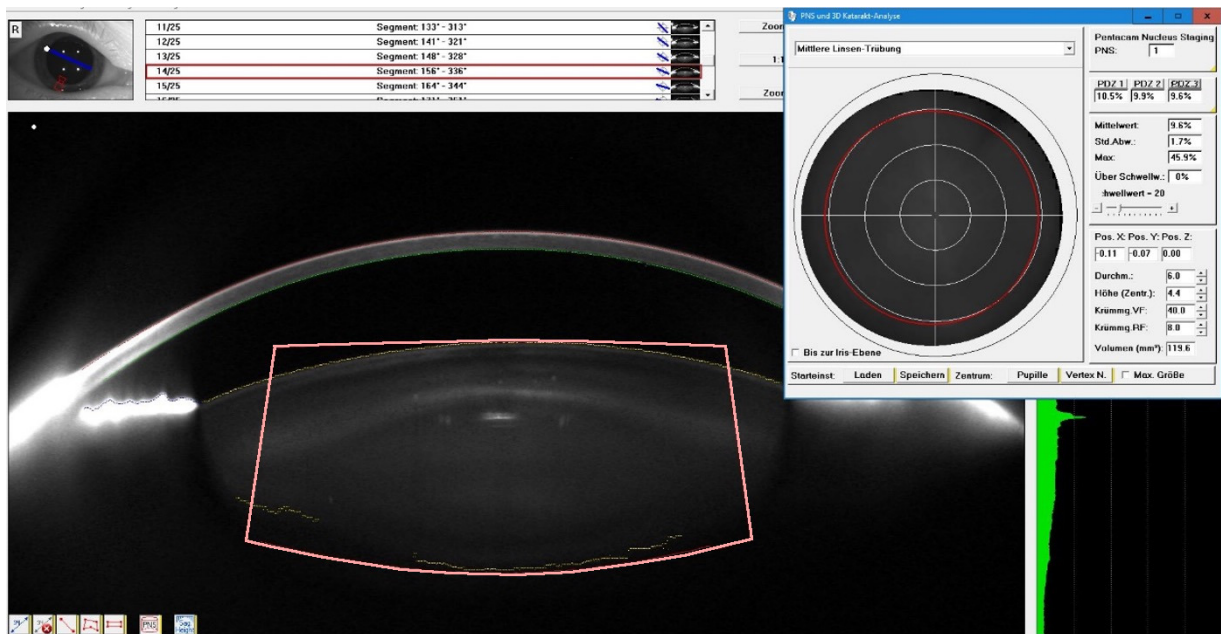


Abbildung 7: Screenshot aus der Pentacam® Software. Der rote Bereich entspricht dem Bereich, der in der dritten Auswertungsmethode untersucht wurde. Zur besseren Sichtbarkeit wurde der ausgewählte Bereich nachträglich digital nachgezeichnet.

2.7.4 Bestimmung eines Quotienten aus maximaler Linsentrübung im hinteren Linsenbereich in Relation zur Gesamtlinsentrübung

In der vierten Auswertungsmethode wurde die maximale Linsentrübung im hinteren Linsenbereich aus der zweiten Methode verwendet und durch den Mittelwert der dritten Methode geteilt.

2.7.5 Begründung für die Auswahl der vier Bereiche

Strahlungsassoziierte Linsentrübungen sind klassischerweise an der Linsenrückfläche lokalisiert (PSC) (123). Daher war für diese Studie besonders die zweite Auswertungsmethode potentiell (hinterer, subkapsulärer Bereich) interessant. In der Studie von Merriam et al. wurde der Effekt unterschiedlicher Bestrahlungen auf die Augenlinsen von Ratten (Columbia-Sherman-Albinoratten) untersucht (110). Bei höheren Dosen zeigten sich Linsentrübungen als erstes in der zentralen, anterioren subkapsulären Region. Dies entspricht dem in unserer Studie untersuchten Bereich 1.

Zur Evaluation der Gesamtrübung der Linse erfolgte die Auswertung mittels der *Pentacam Lens Densitometry Zone 3 (PDZ3)*. Diese vom Hersteller vordefinierte Auswertungsmethode beschreibt ein rechteckiges Areal mit konvexer, angepasster Krümmung auf der Linsenrückseite, welches fast die gesamte Linse umschließt.

Patienten, bei denen eine höhere Gesamtrübung der Linse vorlag, betraf dies natürlich auch den hinteren subkapsulären Bereich. Um die Dichte im hinteren Bereich der Linse unabhängig von der Gesamtrübung zu analysieren, wurde in der vierten Auswertungsmethode der Quotient aus der durchschnittlichen Gesamt-Linsendichte und der maximalen Linsendichte im hinteren Linsenabschnitt berechnet.

Die Pentacam® als Tool zur Quantifizierung von Katarakten und deren Unterteilung wurde auf ähnliche Weise in der Studie von Kar et al. eingesetzt (130). 370 Augen von 370 gesunden Teilnehmern wurden mittels Pentacam® mit mydriatisierter Pupille untersucht. Die Teilnehmer wurden in vier Altersgruppen unterteilt, um altersabhängige Unterschiede der Linse zu eruieren. Vier verschiedene Auswertungsmethoden der Pentacam® wurden verglichen: ein linsenförmiges Areal im vorderen Teil der Linse, ein nahezu rechteckiges Areal im zentralen Teil der Linse, ein linsenförmiges Areal im hinteren Teil der Linse sowie die gesamte Linse. Die verwendete Methode wurde in unseren Untersuchungen in ähnlicher Form adaptiert, da keine komplexen, schwer reproduzierbaren Einstellungen vorgenommen werden müssen und die Untersuchungsergebnisse sich zuverlässig wiederholen lassen.

2.8 Primärer Endpunkt der Studie

Der primäre Endpunkt der Studie war die Ermittlung einer geeigneten objektiven Methode, um Linsentrübungen, die durch ionisierende Strahlung hervorgerufen wurden, mittels Pentacam® nachzuweisen.

Vergleichend erfolgte dazu eine semiquantitative Auswertung mittels der LOCS III-Skala, dem bisher verwendeten Standard zur Kataraktklassifizierung.

2.9 Validität, Präzision und Reliabilität der Pentacam®

Kirkwood et al. untersuchten in ihrer Studie *Repeatability and validity of lens densitometry measured with Scheimpflug imaging* die Reproduzierbarkeit der Messungen der Augenlinse mittels Pentacam® (131). Sie untersuchten jeweils ein Auge von 10 Studienteilnehmern mit Katarakt und jeweils ein Auge von 10 Studienteilnehmern ohne Katarakt. Insgesamt führten drei verschiedene Untersuchende jede Untersuchung jeweils dreimal durch. Anschließend wurde die intra- und interobserver Variabilität ermittelt. Die Studie attestierte der Pentacam® eine hohe intra- und interobserver Validität.

Grewal et al. quantifizierten in einer Studie hintere Kapseltrübungen nach Kataraktoperation mittels Pentacam® (132). In der Studie wurden die Pentacam®-Untersuchungen mit Fotos verglichen, die an der Spaltlampe mit Retroillumination aufgenommen und durch die Software ImageJ ausgewertet wurden. Dabei konnte eine signifikante Korrelation zwischen den Untersuchungsergebnissen der Pentacam® und der Spaltlampenfotografie gezeigt werden. Anders als bei unserer Untersuchungsmethode wurde hier jedoch nicht die integrierte Densitometrie-Analyse PNS verwendet, sondern zunächst ein virtuelles Modell des anterioren Segments mittels einer integrierten Softwarelösung erstellt. Die daraus entstandenen Bilder wurden im JPG-Format exportiert und abschließend mittels ImageJ-Software analysiert. Diese Auswertungsmethode erwies sich für unsere Fragestellung als nicht praktikabel, da viele Parameter vor dem Export in das JPG-Format nicht objektiv einstellbar waren, sondern händisch eingestellt werden mussten (z.B. die genaue Ausrichtung des Auges in dem 3D-Modell vor dem Export).

Die in Abschnitt 1.6.1 genannte Studie von Rastegar et al. an Kosmonauten und Astronauten attestierte der Pentacam® eine optimale Eignung zur Quantifizierung von Katarakten (97).

Die Reykjavik Eye Study, in der die Augenlinsen von über 1000 Studienteilnehmern untersucht wurden, verwendete ebenfalls die Scheimpflug-Technologie, um Risikofaktoren zur Entstehung einer nukleären Katarakt zu identifizieren (133). Eine weitere Studie von Lim et al., in der über 200 Augen untersucht wurden, nutzte ebenfalls die Pentacam®, um den optimalen Zeitpunkt einer Kataraktextraktion zu beurteilen (134).

Bayrak et al. untersuchten menschliche Augenlinsen mittels Pentacam® während der aktiven Episode einer Uveitis anterior und drei Monate danach (135). Ziel war es, subklinische Veränderungen der Linse festzustellen. Die Autoren verwendeten dafür explizit nicht die LOCS III-Skala, sondern die Pentacam®, da insbesondere frühe Stadien der Katarakt mit dem herkömmlichen LOCS III schwer zu differenzieren sind.

Auch in der Studie von Nam et al. wurde die Pentacam® in der Studie zur Ermittlung von kataraktogenen Risikofaktoren als Screening-Tool verwendet (136). Dabei kam die integrierte Softwarelösung PNS zum Einsatz.

Die Reproduzierbarkeit der Messungen mit der Pentacam® wird auch in der Review von Wegener und Laser-Junga beschrieben (124): *„In respect to quantification of light scattering, Scheimpflug photography is a key technique for reproducible and structure-correlated determination of light scattering changes over time (ageing) or in relation to toxic factors“*.

Die Zuverlässigkeit der Pentacam®-Messung deckt sich mit den subjektiven Erfahrungen, die während der Durchführung dieser Studie gesammelt wurden. Bei mehreren aufeinanderfolgenden Testmessungen am gleichen Auge zeigten sich stets gut reproduzierbare, sehr dicht beieinanderliegende Messwerte. Die Messungen des rechten und des linken Auges zeigten ebenfalls dicht beieinander liegende Werte.

2.10 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung erfolgte mit Unterstützung des Instituts für Biometrie und Klinische Forschung der medizinischen Fakultät der Universität Münster. Die Datenauswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS® (IBM).

Zur Überprüfung der Normalverteilung wurde aufgrund der kleineren Stichprobengröße ein Shapiro-Wilk-Test verwendet. Für die erste und zweite Pentacam®-Auswertungsmethode (vordere und hintere Linse) ergab sich in der Gruppe der Bestrahlten keine Normalverteilung (Signifikanz= 0,026 und Signifikanz= 0,00031). Daher wurde für den Vergleich mit der Kontrollgruppe der Mann-Whitney-U-Test herangezogen, da es sich um unabhängige Gruppen handelt.

Für die dritte Pentacam®-Auswertungsmethode zeigte sich sowohl in der Gruppe der Bestrahlten als auch in der Kontrollgruppe eine Normalverteilung. Daher wurde ein ungepaarter t-Test zum Vergleich zwischen den bestrahlten Probanden und der Kontrollgruppe verwendet. Bei der vierten Auswertungsmethode wurde in der Kontrollgruppe keine Normalverteilung festgestellt (Signifikanz $<0,00001$), weshalb erneut der Mann-Whitney-U-Test verwendet wurde.

Zusätzlich wurden die Ergebnisse der LOCS III-Untersuchung zwischen beiden Gruppen verglichen. Hier zeigte der Shapiro-Wilk Test in der Gruppe der Bestrahlten ebenfalls keine Normalverteilung (Signifikanz = 0,23). Auch in diesem Fall wurde daher der Mann-Whitney-U-Test für den Gruppenvergleich gewählt.

Abschließend wurde eine Korrelationsanalyse zwischen den Ergebnissen der LOCS III-Auswertungsmethode und den Untersuchungsergebnissen der Pentacam® durchgeführt. Die Korrelationsanalyse erfolgte nach Spearman, da in keiner der beiden Gruppen eine Normalverteilung vorlag.

Für die Auswertung wurde jeweils der Mittelwert zwischen dem rechten und dem linken Auge gewählt. Wenn ein Auge einem Ausschlusskriterien unterlag, wurde nur das Partnerauge in die Untersuchung einbezogen. Dies war bei 18 Studienteilnehmern aus folgenden Gründen der Fall: In einem Fall erfolgte die retrobulbäre Bestrahlung ausschließlich an einem Auge. Bei einem weiteren Studienteilnehmer lagen am anderen Auge rezidivierende Uveitiden vor. In acht Fällen war eine kürzlich durchgeführte Operation am anderen Auge der Grund für die einseitige Untersuchung. Zudem gab es zwei Fälle, bei denen eine Kunstlinse im anderen Auge vorhanden war, sowie zwei Fälle, in denen die Studienteilnehmer keine Weitstellung beider Augen wünschten. In einem Fall lag eine Optikusatrophie unklarer Genese vor, bei der ein Trauma in der Vergangenheit nicht ausgeschlossen werden konnte. Weitere Gründe für die Exklusion eines Auges waren eine Hornhautdekompensation infolge einer bullösen Keratopathie (ein Fall), IVOMs in der Vergangenheit (ein Fall) sowie eine aktive intraokulare Entzündung (ein Fall).

3 Ergebnisteil

3.1 Deskriptive Statistik der Gruppen

Die Gruppe der bestrahlten Patienten umfasste 21 Patienten, davon 17 weiblich und 4 männlich. Der höhere Frauenanteil lässt sich, wie in Kapitel 1.7 beschrieben, mit der höheren Prävalenz der endokrinen Orbitopathie bei Frauen erklären. Das durchschnittliche Alter der bestrahlten Probanden zum Zeitpunkt der Untersuchung betrug 57,56 Jahre (Median: 57,30). Der älteste Teilnehmer war 69 Jahre alt, der jüngste 43. Es wurden 40 Augen untersucht.

Die Kontrollgruppe beinhaltete 27 Patienten, davon 17 weiblich und 10 männlich. Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung betrug 56,69 Jahre (Median: 56,30). Der älteste Teilnehmer war 66 Jahre alt, der jüngste 42. Es wurden 38 Augen untersucht.

3.2 Pentacam® Auswertung bestrahlter Patienten und Kontrollgruppe

3.2.1 Auswertungsmethode 1: Anteriore Linse

Die durchschnittliche mit der Pentacam® gemessene Linsentrübung im vorderen Bereich betrug in der Gruppe der Bestrahlten 9,70 % (Standardabweichung: SD= 1,32) und in der Kontrollgruppe 9,64 % (SD= 0,97). Im Mann-Whitney-U-Test zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p= 0,868$, zweiseitig, $U= 275,50$, $Z= -0,166$). Der U-Wert gibt an, wie stark sich die Ränge der beiden Gruppen unterscheiden. Dieser hohe U-Wert deutet darauf hin, dass die Ränge der beiden Gruppen gleichmäßig durchmischt sind und die Verteilungen in den Gruppen ähnlich sein könnten. Der Z-Wert (auch Standardnormalwert genannt) wird dazu verwendet, das U-Ergebnis im Rahmen einer Standardnormalverteilung zu interpretieren. Da dieser Wert dicht bei 0 liegt, ist davon auszugehen, dass der Unterschied zwischen den Gruppen gering ist. Ein stark positiver oder stark negativer Z-Wert würde auf größere Unterschiede zwischen den Gruppen hindeuten.

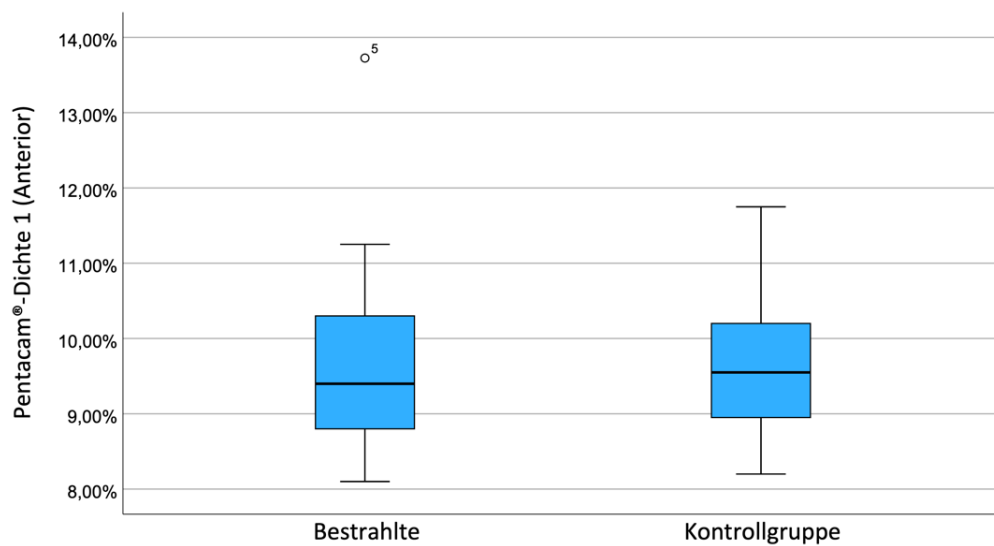


Abbildung 8: Boxplot der durchschnittlichen Linsentrübung der anterioren Linse der Bestrahlten (Median= 9,4 %) verglichen mit der Kontrollgruppe (Median= 9,55 %), gemessen mittels Pentacam®. Oberer Rand der Box= 75. Perzentil, unterer Rand der Box= 25. Perzentil

3.2.2 Auswertungsmethode 2: Posteriore Linse

Im hinteren Teil der Linse betrug die durchschnittliche Linsentrübung bei der Pentacam®-Messung in der Gruppe der Bestrahlten 7,69 % (SD= 0,54) und in der Kontrollgruppe 7,91 % (SD= 0,71). Der Mann-Whitney-U-Test ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p= 0,212$, zweiseitig, $U= 233,50$, $Z= -1,249$).

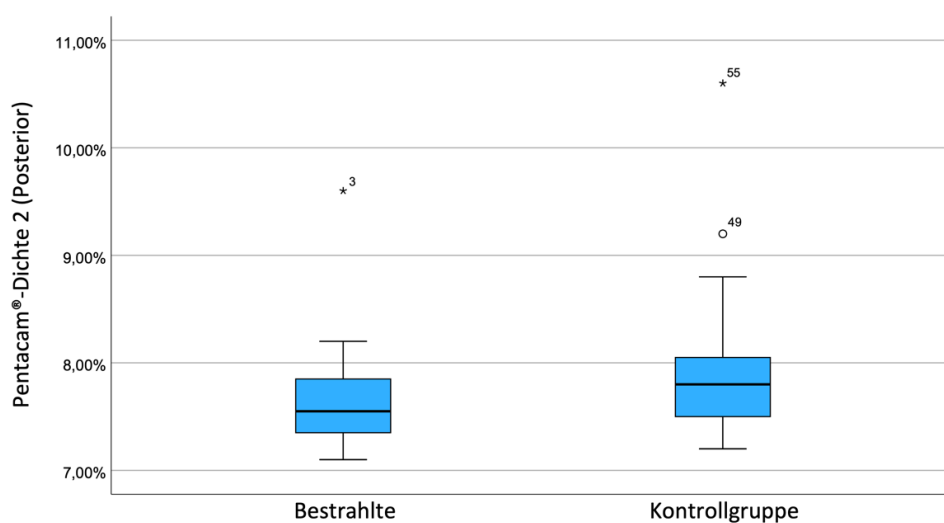


Abbildung 9: Boxplot der durchschnittlichen Linsentrübung der posterioren Linse der Bestrahlten (Median= 7,55 %) verglichen mit der Kontrollgruppe (Median= 7,8 %), gemessen mittels Pentacam®

3.2.3 Auswertungsmethode 3: Gesamte Linse

In der Gruppe der Bestrahlten betrug die durchschnittliche Trübung der gesamten Linse 9,25 % (SD= 0,79) und in der Kontrollgruppe 9,26 % (SD= 0,61). Im zweiseitigen t-Test zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p=0,952$). Die Varianzhomogenität im Levene-Test ergab $p=0,065$, $F=3,578$. Die beiden Gruppen haben also vergleichbare Streuungen der Daten.

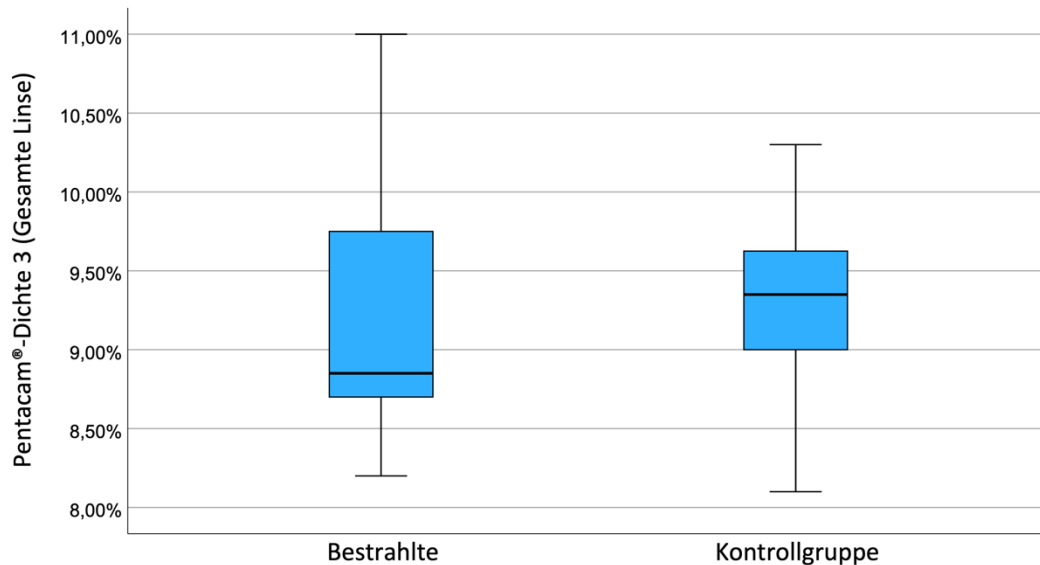


Abbildung 10: Boxplot der durchschnittlichen Linsentrübung der gesamten Linse der Bestrahlten (Median= 8,85 %) verglichen mit der Kontrollgruppe (Median= 9,35 %), gemessen mittels Pentacam®

3.2.4 Auswertungsmethode 4: Quotient aus maximaler posteriorer Linsentrübung und durchschnittlicher Gesamttrübung der Linse

Der durchschnittliche Quotient aus maximaler posteriorer Linsentrübung und durchschnittlicher Gesamttrübung der Linse betrug in der Gruppe der Bestrahlten 1,12 (SD= 0,17) und in der Kontrollgruppe 1,43 (SD= 0,81). Der Mann-Whitney-U-Test zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p=0,190$, zweiseitig, $U=220,50$, $Z=-1,309$).

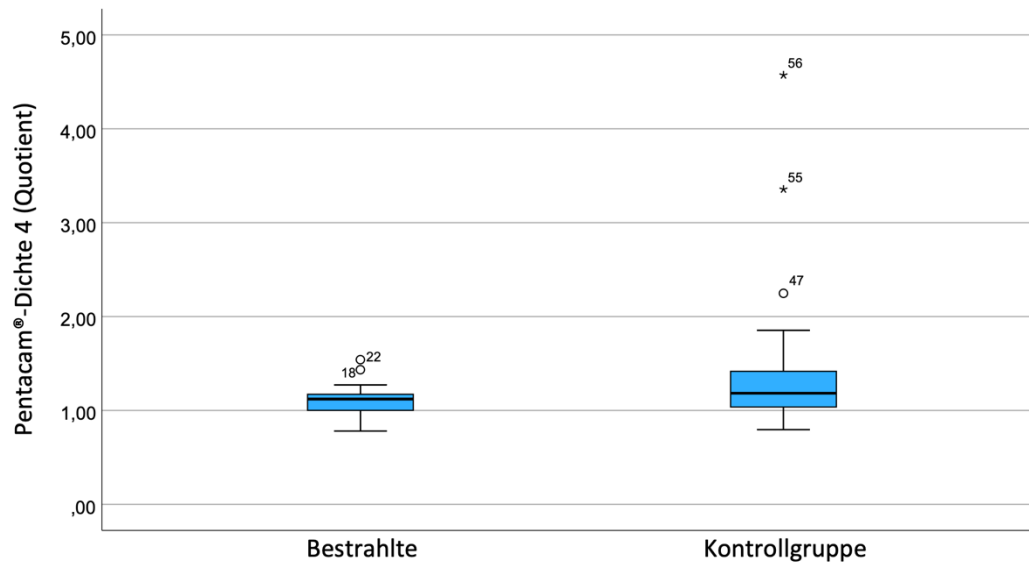


Abbildung 11: Boxplot des Quotienten aus maximaler posteriorer Linsentrübung und durchschnittlicher Gesamttrübung der Linse in der Gruppe der Bestrahlten (Median= 1,12) und in der Kontrollgruppe (Median= 1,18), gemessen mittels Pentacam®

3.3 LOCS III Auswertung bestrahlter Patienten und Kontrollgruppe

Die LOCS III-Skala umfasst mehrere Faktoren, die untersucht werden (siehe Abbildung 4). Zum einen wurde die nukleäre Farbe/Trübung (nuclear color/opalescence) auf einer Skala von 1 bis 6 beurteilt, wobei 1 einer klaren Linse und 6 einer Linse mit starker nukleärer Eintrübung entspricht. Im nächsten Schritt erfolgte eine Einteilung der kortikalen Trübungen (cortical) auf einer Skala von 0 bis 5, wobei 1 einer geringen kortikalen Trübung und 5 einer stark ausgeprägten kortikalen Trübung entspricht. Im dritten Schritt wurde die posteriore subkapsuläre Trübung (posterior subcapsular) auf einer Skala von 1 bis 5 beurteilt, wobei 1 einer minimalen und 5 einer ausgeprägten Trübung entspricht.

Bei der Untersuchung der Bestrahlten ließen sich bei lediglich 5 Teilnehmern kortikale Trübungen nachweisen. In der Kontrollgruppe ließen sich kortikale Trübungen an 2 Studienteilnehmern nachweisen. Aufgrund der geringen Anzahl an kortikalen Trübungen wurden diese Werte in die weitere statistische Auswertung nicht einbezogen.

Eine PSC zeigte sich lediglich bei einem Studienteilnehmer aus der Kontrollgruppe. In die weitere statistische Auswertung wurde die Einteilung der PSC daher nicht einbezogen.

In dieser Studie wurde daher ausschließlich die nukleäre Farbe/Trübung verglichen.

Bei der LOCS III-Auswertung zeigte sich im Mann-Whitney-U-Test ein signifikanter Unterschied zwischen den bestrahlten Probanden und der Kontrollgruppe ($p=0,0011$, zweiseitig, $U=134,50$, $Z=-3,251$).

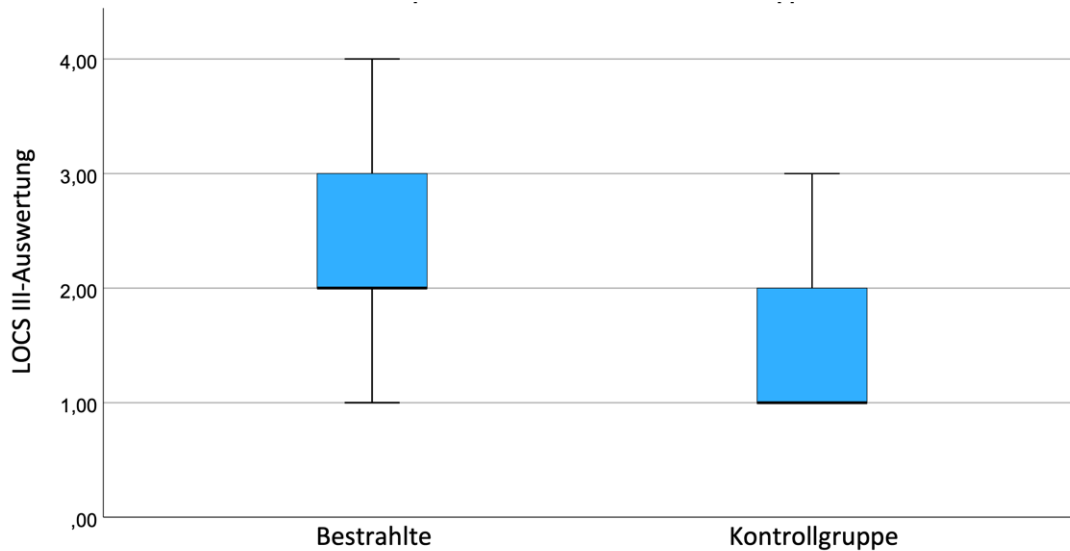


Abbildung 12: Boxplot der LOCSIII-Auswertung der bestrahlten Probanden (Median= 2) verglichen mit der Kontrollgruppe (Median= 1)

3.4 Korrelationsanalyse zwischen Pentacam®-Messungen und LOCS III

Bei den bestrahlten Patienten ergab die Korrelationsanalyse nach Spearman eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der ersten Auswertungsmethode der Pentacam® (anteriore Linse) und der LOCS III-Untersuchung (Spearman's $\rho=0,477$, $p=0,0019$, siehe Abbildung 13).

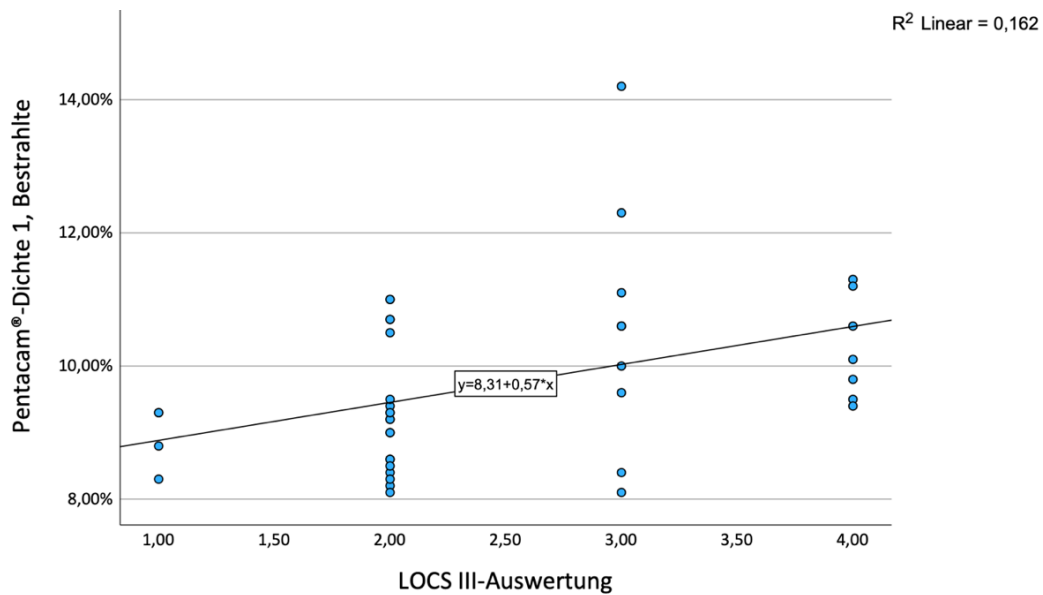


Abbildung 13: Statistisch signifikante lineare Korrelation der Pentacam®-Untersuchung der anterioren Linse (erste Pentacam®-Auswertungsmethode) und der Untersuchung mittels LOCS III-Skala in der Gruppe der Bestrahlten

Im Gegensatz dazu zeigte sich in der Kontrollgruppe bei derselben Korrelationsanalyse zwischen der ersten Pentacam®-Auswertungsmethode (anteriore Linse) und der Untersuchung mittels LOCS III-Skala keine statistisch signifikante Korrelation (Spearman's $\rho = 0,212$, $p = 0,202$).

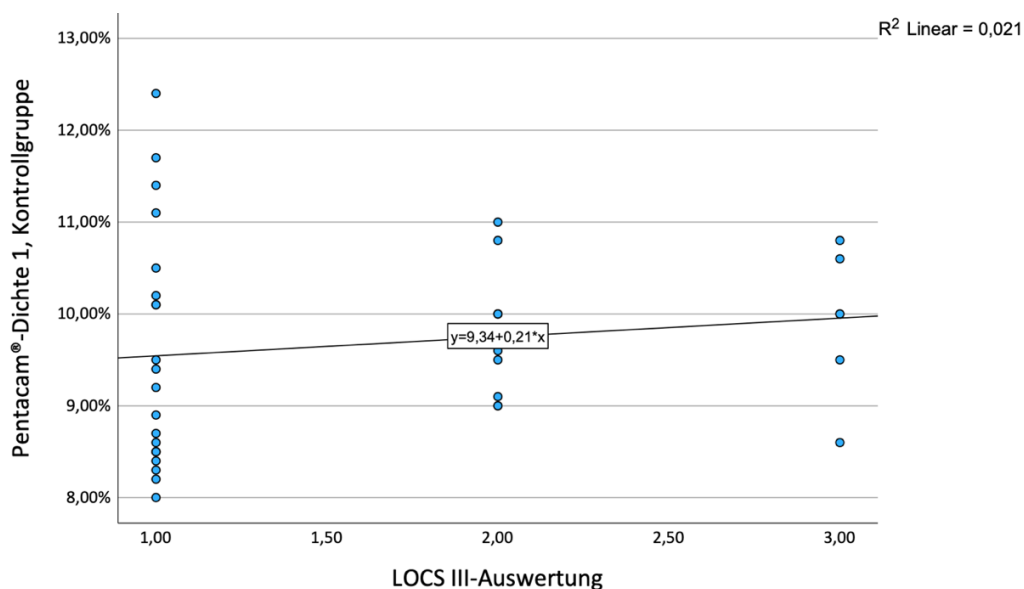


Abbildung 14: Statistisch nicht signifikante lineare Korrelation der Pentacam®-Untersuchung der anterioren Linse (erste Pentacam®-Auswertungsmethode) und der Untersuchung mittels LOCS III-Skala in der Kontrollgruppe

In der Gruppe der bestrahlten Patienten wurde eine signifikante Korrelation zwischen der zweiten Pentacam®-Auswertungsmethode (hintere Linse) und der Untersuchung mittels LOCS III-Skala festgestellt (Spearman's $\rho = 0,350$, $p = 0,027$).

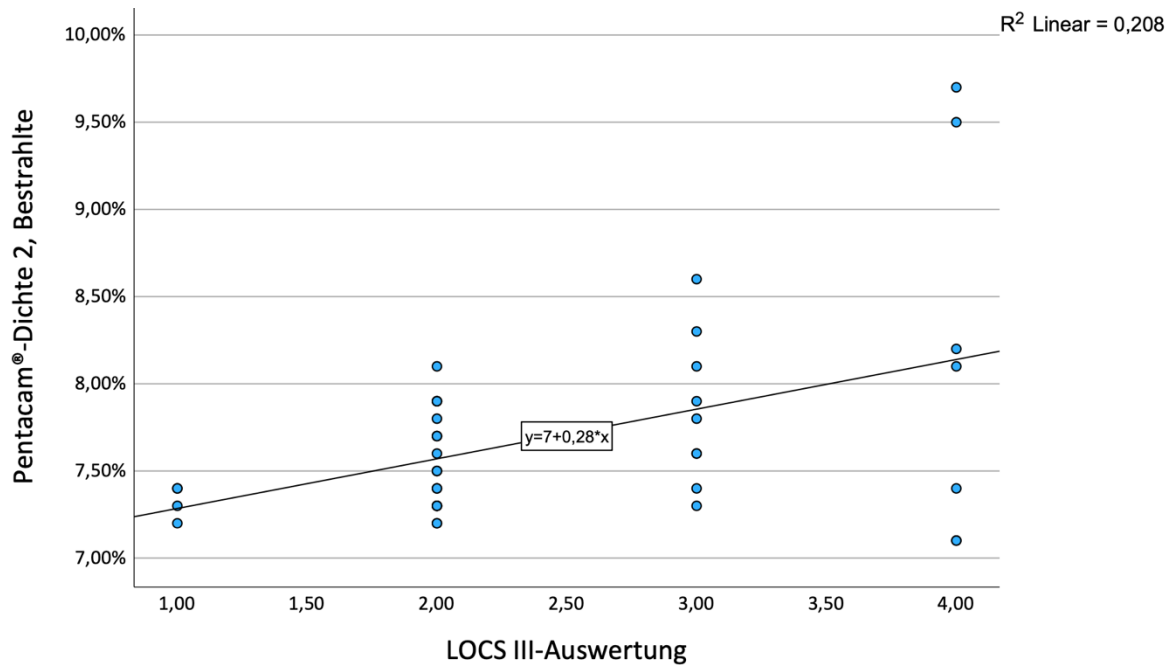


Abbildung 15: Statistisch signifikante lineare Korrelation der Pentacam®-Untersuchung der hinteren Linse (zweite Pentacam®-Auswertungsmethode) und der Untersuchung mittels LOCS III-Skala in der Gruppe der Bestrahlten

In der Kontrollgruppe hingegen ergab die Korrelationsanalyse zwischen der zweiten Pentacam®-Auswertungsmethode (hintere Linse) und der Untersuchung mittels LOCS III-Skala keine statistisch signifikante Korrelation (Spearman's $\rho = 0,095$, $p = 0,572$).

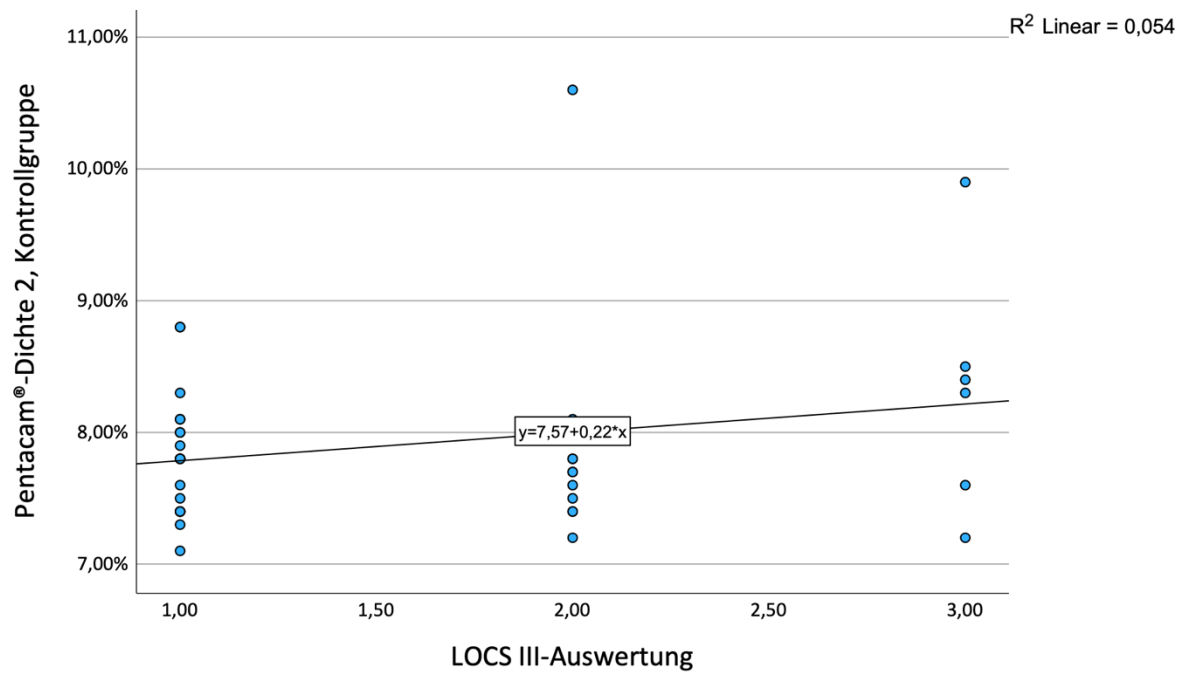


Abbildung 16: Statistisch nicht signifikante lineare Korrelation der Pentacam®-Untersuchung der hinteren Linse (zweite Pentacam®-Auswertungsmethode) und der Untersuchung mittels LOCS III-Skala in der Kontrollgruppe

Eine statistisch signifikante, starke Korrelation konnte zwischen der durchschnittlichen Gesamttrübung der Linse nach Pentacam®-Analyse (dritte Methode) und der Untersuchung mittels LOCS III-Skala nachgewiesen werden (Spearman's $\rho = 0,564$, $p = 0,000000078$). Diese deutliche Korrelation ließ sich auch getrennt in der Gruppe der Bestrahlten (Spearman's $\rho = 0,784$, $p = 0,000000002$) und in der Kontrollgruppe (Spearman's $\rho = 0,487$, $p = 0,0019$) nachweisen (Abbildung 17, Abbildung 18).

Eine Korrelationsanalyse zwischen der vierten Pentacam®-Auswertungsmethode und der LOCS III-Skala wurde nicht durchgeführt, da es sich bei der vierten Auswertungsmethode um den Quotienten aus zwei Pentacam®-Messwerten handelt und nicht um einen reinen

Pentacam®-Messwert.

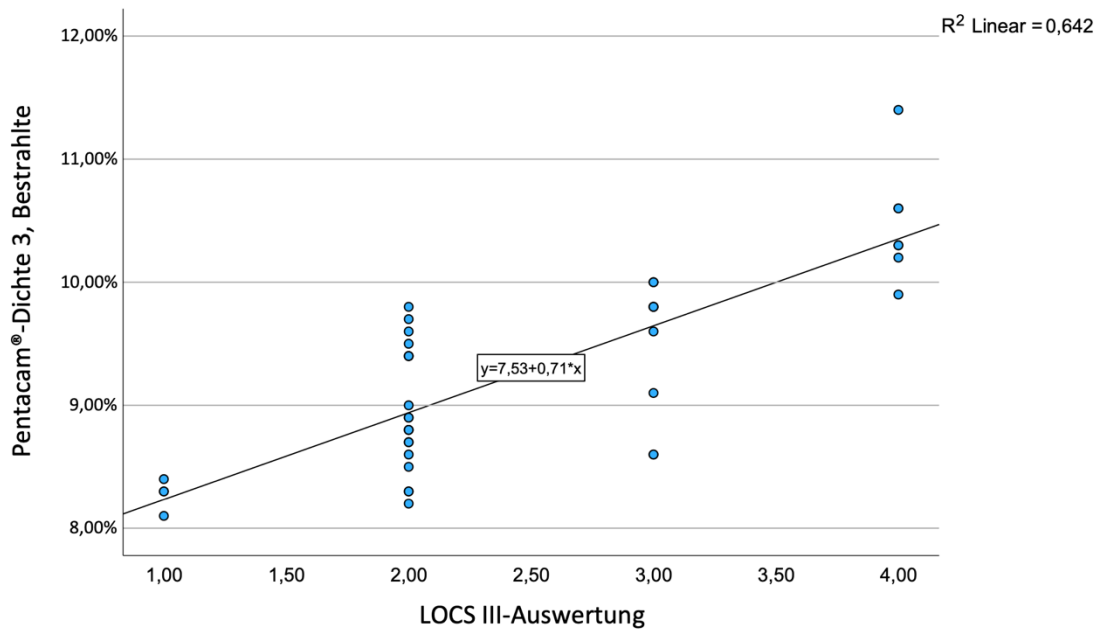


Abbildung 17: Lineare Korrelation der Pentacam®-Untersuchung der gesamten Linsentrübung (dritte Pentacam®-Auswertungsmethode) und der Untersuchung mittels LOCS III-Skala in der Gruppe der Bestrahlten

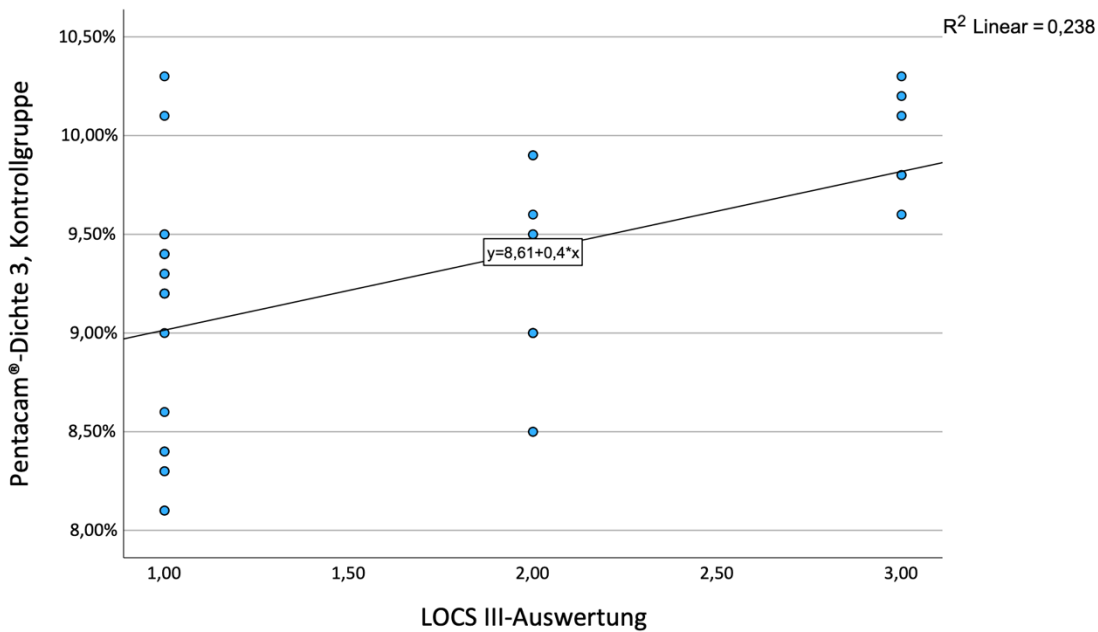


Abbildung 18: Lineare Korrelation der Pentacam®-Untersuchung der gesamten Linsentrübung (dritte Pentacam®-Auswertungsmethode) und der Untersuchung mittels LOCS III-Skala in der Kontrollgruppe

3.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

In keiner der vier verschiedenen Auswertungsmethoden der Pentacam® zeigte sich in dieser Studie ein signifikanter Unterschied zwischen den bestrahlten Probanden und der Kontrollgruppe.

Hingegen konnte bei der herkömmlichen Klassifikation per LOCS III-Skala ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen nachgewiesen werden.

Bei der Korrelationsanalyse zwischen der ersten Pentacam®-Auswertungsmethode (vordere Linse) und den Ergebnissen der LOCS III-Skala zeigte sich nur in der Gruppe der Bestrahlten ein statistisch signifikanter Zusammenhang; in der Kontrollgruppe konnte dies nicht nachgewiesen werden. Ein ähnliches Ergebnis ergab sich bei der Korrelationsanalyse zwischen der zweiten Pentacam®-Auswertungsmethode (hintere Linse) und den Ergebnissen der LOCS III-Skala: In der Gruppe der Bestrahlten wurde eine statistisch signifikante Korrelation nachgewiesen, in der Kontrollgruppe hingegen nicht.

Zwischen der Pentacam®-Auswertung der gesamten Linse (dritte Methode) und den Ergebnissen der LOCS III-Skala zeigte sich eine deutliche lineare Korrelation in beiden Gruppen.

4 Diskussion

4.1 Interpretation der Ergebnisse

Im Vergleich zwischen bestrahlten Probanden und der Kontrollgruppe eignete sich in dieser Studie keine der vier verschiedenen Auswertungsmethoden der Pentacam® zum Nachweis strahlungsassoziierter Linsentrübungen. Jedoch ließen sich entgegen der Erwartung bei keinem Studienteilnehmer der Bestrahlungsgruppe Schädigungen oder höhere Dichtewerte im hinteren Bereich der Linse nachweisen - weder klinisch in der Spaltlampenuntersuchung noch in der Pentacam®-Analyse.

Dies kann mehrere Ursachen haben. Einerseits findet die Bestrahlung im Rahmen der endokrinen Orbitopathie zielgerichtet, mit vorheriger genauer dreidimensionaler Planung und unter Abschirmung benachbarter Strukturen statt, um Linsenschäden soweit möglich

zu vermeiden. Zum anderen treten Linsenschädigungen nach einer Latenzzeit auf, die mehrere Jahrzehnte betragen kann (15). Die Bestrahlung erfolgte bei unserem Patientenkollektiv zum Zeitpunkt der Untersuchung vor durchschnittlich 8,6 Jahren (Median: 9). Ein längerer Zeitraum zwischen Bestrahlung und Untersuchung der Linse könnte hier neue Erkenntnisse bringen. Dabei muss beachtet werden, dass das Alter einer der größten Risikofaktoren für die Ausbildung einer Katarakt ist (27); dies beeinflusst die Untersuchungen der Linse zu einem späteren Zeitpunkt.

Im Rahmen der Behandlung der endokrinen Orbitopathie erhalten Patienten eine hochdosierte Kortisontherapie (bis zu 500 mg täglich), die im Verlauf reduziert und ausgeschlichen wird. Die längerfristige Kortisontherapie gilt als Risikofaktor für die Entwicklung einer Katarakt (137). Von den untersuchten Patienten hatten dementsprechend alle in der Vergangenheit eine hochdosierte Kortisontherapie zur Behandlung der endokrinen Orbitopathie erhalten, sodass dies als Ausschlusskriterium daher nicht angeführt werden konnte.

In der Untersuchung mittels LOCS III-Skala ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den bestrahlten Patienten und der Kontrollgruppe. Dies ist als Hinweis auf eine überlegene Sensitivität dieser semiquantitativen Skala im Vergleich zur Pentacam®-Untersuchung zur Detektion einer Linsentrübung als mögliche Folge der Bestrahlung zu interpretieren.

Diese hohe Sensitivität der Untersuchung mittels LOCS III-Skala wurde auch in einer Studie von Davison et al. untersucht (138). Die Autoren klassifizierten Linsentrübungen von Patienten, bei denen eine Kataraktoperation geplant war, mithilfe der LOCS III-Skala. Nach der Operation wurde die für die Kataraktextraktion benötigte Phakoenergie mit der zuvor bestimmten LOCS III-Einteilung verglichen. Die Ergebnisse zeigten, dass mit zunehmendem Trübungsgrad in der LOCS III-Skala eine exponentiell höhere Phakoenergie erforderlich war. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam die Studie von Bencić et al., in der ebenfalls die präoperative LOCS III-Einteilung mit der intraoperativ benötigten Phakoenergie verglichen wurde (139). Die Studien unterstreichen die hohe Aussagekraft der LOCS III-Skala.

Die für die Phakoemulsifikation benötigte Energie wurde auch in der Studie von Gupta et al. erfasst und mit dem Trübungsgrad gemäß LOCS III sowie der maximalen Kerntrübung,

gemessen mittels Pentacam®, verglichen (140). Beide Untersuchungsmethoden zeigten eine lineare Korrelation zur benötigten Phakoenergie, wobei hier die Pentacam®-Messung eine stärkere Korrelation aufwies.

Die Zuverlässigkeit und Qualität der LOCS III wird auch durch ihre breite Anwendung in der wissenschaftlichen Literatur gestützt. In den meisten im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Studien wurde die Katarakteinteilung mithilfe der LOCS III-Skala durchgeführt oder andere Untersuchungsmethoden zur Beurteilung der Linse wurden mit ihr verglichen.

Mirzaie et al. vergleichen ebenfalls die LOCS III-Skala mit der Pentacam® zur Analyse altersbedingter Katarakte und bezeichneten die LOCS III-Skala als *„the most useful and reliable grading tool für pure senile cataract diagnoses and treatment planning if done by an experienced, well-trained ophthalmologist“* (141).

Eine Einschränkung der Ergebnisqualität liegt in der Technik der Pentacam® begründet: Diese verwendet monochromatisches blaues Licht mit einer Wellenlänge von 475 nm (126). Dichte Strukturen, wie z.B. die Iris, können dieses Licht nicht durchdringen. Je tiefer die Strahlung in die Linse eindringt, desto mehr Licht wird auf dem Weg dorthin durch davor befindliche Strukturen reflektiert und absorbiert. Dadurch war es in dieser Studie schwieriger, Details im hinteren Teil des vorderen Augenabschnitts bzw. im hinteren Teil der Linse zu untersuchen, da insgesamt weniger Lichtstrahlen an diesen Bereich gelangten. Dieses Phänomen wird in Abbildung 19 veranschaulicht. Ein ähnlicher Effekt ist auch aus der Unterwasserfotografie bekannt: Mit zunehmender Distanz zur Kamera verschlechtert sich die Bildqualität, da Licht durch lichtdichtere Partikel reflektiert, absorbiert oder gestreut wird (142).

Sen et al. untersuchten in einer Studie die Hinterkapsel der Linse bei Kindern mit traumatischer Katarakt, um die Integrität der Hinterkapsel zu evaluieren (143). Sie stellten ebenfalls fest, dass pathologische Veränderungen im Strahlengang, wie etwa Hornhauttrübungen oder Trübungen der Linse, die Bildqualität erheblich beeinträchtigen können.

Feng et al. untersuchten in einer Studie die für eine Kataraktextraktion benötigte Phakoenergie in Abhängigkeit von der Linsentrübung, die mit verschiedenen Methoden gemessen wurde (144). Sie beschrieben ebenfalls, dass die Scheimpflug-Technologie von der Klarheit der optischen Medien abhängt. Dies ist bei einer Katarakt nicht mehr gegeben.

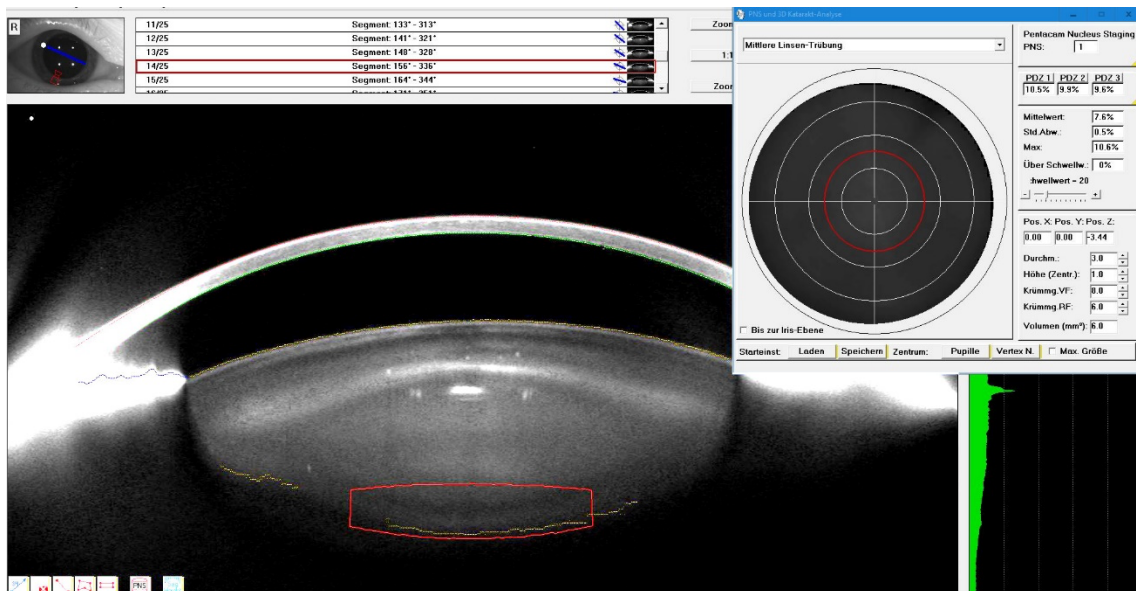


Abbildung 19: Screenshot aus der Pentacam®-Software. Im vorderen Bereich der Linse erscheinen Strukturen klar abgegrenzt und kontrastiert, während Details im hinteren Linsenbereich unschärfer und dunkler erscheinen.

Diese prospektive Kontrollstudie wurde an einer relativ kleinen Patientengruppe durchgeführt. Eine Vergrößerung der Patientenpopulation erhöht die Wahrscheinlichkeit, auf Patienten zu treffen, bei denen sich hintere Linsentrübungen nachweisen lassen. Die Durchführung von Folgestudien mit deutlich größerem Patientenkollektiv erscheint daher sinnvoll.

Zusätzlich konnte in dieser Studie die Korrelation zwischen LOCS III und der Pentacam®-Auswertung bestätigt werden. Es zeigte sich eine lineare Korrelation zwischen der Einteilung von Linsentrübungen mittels LOCS III und der Quantifizierung der Linsentrübung mithilfe der Pentacam®-Auswertung der gesamten Linse (dritte Methode). In der Gruppe der Bestrahlten zeigte sich ebenfalls eine Korrelation zwischen der Untersuchung mittels LOCS III-Skala und der ersten sowie zweiten Pentacam®-Auswertungsmethode. Diese

Ergebnisse bestätigen die grundsätzliche Eignung der Scheimpflug-Technologie zur Quantifizierung von Linsentrübungen.

Der Vergleich zwischen LOCS III und Pentacam®-Untersuchung der Linse erfolgte auch in der Studie von Pei et al. (145). Dabei zeigte sich bei 138 untersuchten Patienten (180 untersuchte Augen) mit altersbedingter Katarakt ebenfalls eine Korrelation zwischen den beiden Untersuchungsmodalitäten.

Die Korrelation zwischen LOCS III und der Pentacam®-Untersuchung konnte auch in der Studie von Limberger et al. bestätigt werden, in der sich bei 66 untersuchten Kataraktpatienten eine „sehr gute Übereinstimmung“ zwischen Untersuchung mittels LOCS III und den Pentacam®-Messungen zeigte (Pearson= 0,97) (146).

Auch Mirzaie et al. verglichen die LOCS III mit der Pentacam® (141). 300 Augen von 281 Patienten mit altersbedingter Katarakt wurden untersucht. Die Spearman's Korrelation wurde mit 0,47 angegeben ($p < 0,001$).

5 Schlussfolgerung

In dieser Studie sollte evaluiert werden, ob strahlungsbedingte Linsenschädigungen mittels Scheimpflug-Technologie (Pentacam®) erkannt und quantifiziert werden können. Dabei wurden vier verschiedene Pentacam®-Auswertungsmethoden verglichen, welche unterschiedliche Bereiche der Linse genauer analysierten oder in Beziehung zueinander setzten. Als Referenz wurde die semiquantitative LOCS III-Skala verwendet.

Untersuchungen erfolgten an Patienten, die in der Vergangenheit eine Bestrahlung aufgrund einer endokrinen Orbitopathie erhalten hatten, da bei diesem Patientenkollektiv von einer Strahlenexposition der Linse ausgegangen werden kann. Die Ergebnisse wurden mit Untersuchungen an einer altersgematchten Kontrollgruppe verglichen.

Strahlungsabhängige Linsenschäden stellen sich klassischerweise vor allem in den hinteren Linsenregionen dar. In unserem Kollektiv zeigte sich jedoch bei keinem der Untersuchten diese Art von Linsenschädigung. Bei der Auswertung der Pentacam®-Daten konnten mittels keiner der vier verschiedenen Auswertungsmethoden signifikante Unterschiede

zwischen den bestrahlten Probanden und der Kontrollgruppe nachgewiesen werden. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass die Pentacam® für die in dieser Studie untersuchten Patienten nicht geeignet ist, um strahlungsabhängige Linsenschädigungen zu detektieren. In dieser Studie wurden 21 bestrahlte Probanden und 27 Patienten aus der Kontrollgruppe untersucht. Eine Erhöhung der Zahl der Studienteilnehmer und ein längerer Zeitraum zwischen Bestrahlung und Untersuchung könnte detaillierte Erkenntnisse bringen.

Die herkömmliche semiquantitative Bewertung von Linsentrübungen mittels LOCS III-Skala zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den bestrahlten Studienteilnehmern und der Kontrollgruppe. Die LOCS III-Skala erschien daher in dieser Studie geeigneter, um strahlungsbedingte Linsenschädigungen festzustellen, als die Pentacam®.

Weiterhin besteht eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der dritten Pentacam®-Auswertungsmethode (gesamte Linse) und der Bewertung mittels der LOCS III-Skala. In der Gruppe der Bestrahlten zeigte sich ebenfalls eine Korrelation zwischen der Untersuchung mittels LOCS III-Skala und der ersten sowie zweiten Pentacam®-Auswertungsmethode (vorderer und hinterer Linsenbereich). Zur Erkennung von Trübungen der gesamten Linse erscheint die Pentacam® dieser Studie nach daher als geeignet.

6 Zusammenfassung

6.1 Hintergrund und Ziel

Die Augenlinse ist ein strahlungsempfindliches Organ. Strahlungsinduzierte Linsentrübungen entstehen meist am hinteren Pol und werden klassischerweise mit der Spaltlampe erkannt, die jedoch vom subjektiven Eindruck des Untersuchenden abhängt. Diese Studie verwendete die Pentacam®, eine Kamera mit Scheimpflug-Technologie, die bis zu 50 Bilder des vorderen Augenabschnitts aufnimmt und die Linsendichte punktgenau bestimmen kann.

Ziel dieser Studie war es, herauszufinden, ob die Pentacam® strahlungsbedingte Linsenschädigungen zuverlässig erkennen und quantifizieren kann.

6.2 Material und Methoden

21 Patienten (40 untersuchte Augen), die in der Vergangenheit eine retrobulbäre Bestrahlung aufgrund einer endokrinen Orbitopathie erhalten hatten, wurden in dieser Studie untersucht. Die Kontrollgruppe umfasste 27 in der Vergangenheit unbestrahlte Studienteilnehmer (38 untersuchte Augen). Nach der Untersuchung mit der Pentacam® erfolgte zudem die subjektive semiquantitative Bewertung der Linsentrübung mit der herkömmlichen LOCS III-Skala an der Spaltlampe.

Es wurden vier verschiedene Auswertungsmethoden der Pentacam® verglichen. Bei der ersten Methode wurde ein linsenförmiges Areal im vorderen Abschnitt der Linse untersucht, bei der zweiten Auswertungsmethode ein linsenförmiges Areal im hinteren Teil der Linse und bei der dritten Auswertungsmethode wurde die gesamte Linse untersucht. Abschließend wurde als vierte Methode der Quotient aus der maximalen Linsentrübung des linsenförmigen Bereichs der zweiten Auswertungsmethode und der gesamten Linsentrübung gebildet.

6.3 Ergebnisse

Es konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den bestrahlten Probanden und der Kontrollgruppe bei der Bewertung mittels LOCS III-Skala nachgewiesen werden. Bei der Analyse mittels der vier verschiedenen Pentacam®-Auswertungsmethoden zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Eine lineare Korrelation zwischen der Untersuchung mittels LOCS III-Skala und der Pentacam®-Analyse der gesamten Linse (dritte Auswertungsmethode) konnte bestätigt werden.

6.4 Schlussfolgerung

Die Pentacam® eignet sich grundsätzlich zur quantitativen Bewertung von Linsentrübungen. In unserer Studie zeigte sich die herkömmliche semiquantitative Bewertung von Linsentrübungen mittels LOCS III-Skala allerdings als überlegen gegenüber den verschiedenen Pentacam®-Auswertungsmethoden. Es konnte allerdings bei keinem der bestrahlten Probanden eine PSC beobachtet werden – möglicherweise aufgrund suffizienter Abschirmungstechniken, zu kurzem Zeitraum zwischen Bestrahlung und Untersuchung oder einer zu geringen Anzahl an Studienteilnehmern.

7 Summary

7.1 Purpose

The human lens is a radiosensitive organ. Even small doses of radiation can lead to posterior cataract formation, which can be seen during slit-lamp examination. However, this detection method is subjective. The Pentacam® is a device which can be used to take cross-sectional images of the anterior segment of the eye including lens. The density for each point of the lens can be determined allowing objective quantification of the lens opacity.

The aim of this study was to evaluate whether the Pentacam® can detect and quantify lens opacities in patients who received radiotherapy using different detection methods and comparing with a control group.

7.2 Material and Methods

21 patients (40 eyes examined) who had received radiotherapy for endocrine orbitopathy in the past were included in this study. An examination of the lens was performed with the Pentacam® and afterwards the lens opacities were clinically graded using LOCSIII. The control group consisted of 27 age matched patients (38 eyes) without prior radiation exposure. The Pentacam® data was analyzed in four different ways, including the analysis of a lentiform area in the anterior segment, posterior segment, the entire lens and a quotient of maximum lens opacity in the posterior segment and total lens opacity.

7.3 Results

A statistically significant difference was found between the irradiated subjects and the control group when assessed using the LOCS III. The analysis using the four different Pentacam®-evaluation methods showed no statistically significant differences between the two groups. However, none of the irradiated subjects and only one participant in the control group was found to have posterior cataract (by slit lamp examination).

A linear correlation between the examination using the LOCS III and the Pentacam®-analysis of the entire lens (third method) was confirmed.

7.4 Conclusion

The Pentacam® is a suitable tool for the examination of lens opacities. In our study the conventional semi-quantitative evaluation of lens opacities using LOCS III proved to be superior to the various Pentacam®-evaluation methods. However, no posterior cataract was observed in any of the irradiated subjects – possibly due to sufficient shielding techniques, too short period of time between irradiation and examination or too few study participants.

8 Quellenverzeichnis

1. Wagner S, Zrenner E, Strasser T. Emmetropes and myopes differ little in their accommodation dynamics but strongly in their ciliary muscle morphology. *Vision Res.* 2019;163:42-51.
2. Ruan X, Liu Z, Luo L, Liu Y. The Structure of the Lens and Its Associations with the Visual Quality. *BMJ Open Ophthalmol.* 2020;5(1):e000459.
3. Danysh BP, Duncan MK. The lens capsule. *Exp Eye Res.* 2009;88(2):151-64.
4. Hejtmancik JF, Shiels A. Overview of the Lens. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2015;134:119-27.
5. Mathias RT, Rae JL, Baldo GJ. Physiological properties of the normal lens. *Physiol Rev.* 1997;77(1):21-50.
6. Gorthy WC, Snively MR, Berrong ND. Some aspects of transport and digestion in the lens of the normal young adult rat. *Exp Eye Res.* 1971;12(1):112-9.
7. Goodenough DA, Dick JS, 2nd, Lyons JE. Lens metabolic cooperation: a study of mouse lens transport and permeability visualized with freeze-substitution autoradiography and electron microscopy. *J Cell Biol.* 1980;86(2):576-89.
8. Rafferty N. Lens morphology. In: Maisel H, editor. *The Ocular Lens*. New York: Marcel Dekker Inc.; 1985. p. 1-60.
9. Bassnett S. Lens organelle degradation. *Exp Eye Res.* 2002;74(1):1-6.
10. Bassnett S, Sikic H. The lens growth process. *Prog Retin Eye Res.* 2017;60:181-200.
11. Kuszak J. Embryology and anatomy of the lens. In: Tasman W, Jaeger E, editors. *Duane's Clinical Ophthalmology*. Philadelphia: Lippincott; 1990. p. 1-9.
12. Groscurth P, Filgueira L, Curti A, Stoffel E. Online Histologie Atlas der Universität Zürich. Online: https://e-learn.anatomy.uzh.ch/anatomie/Histologie/histo_HTML/histo_S_Sinnes/sinnes_28.html abgerufen am 27.11.2024: Anatomisches Institut, Universität Zürich; 2010-2024.
13. Augusteyn RC. On the growth and internal structure of the human lens. *Exp Eye Res.* 2010;90(6):643-54.
14. Delaye M, Tardieu A. Short-range order of crystallin proteins accounts for eye lens transparency. *Nature.* 1983;302(5907):415-7.
15. Strahlenschutzkommission. Strahleninduzierte Katarakte

Empfehlung der Strahlenschutzkommission mit wissenschaftlicher Begründung. 234. Sitzung der Strahlenschutzkommission am 14. Mai 2009, Bonn: SSK; 2009.

16. Horwitz J, Bova MP, Ding LL, Haley DA, Stewart PL. Lens alpha-crystallin: function and structure. *Eye (Lond)*. 1999;13 (Pt 3b):403-8.

17. Wistow GJ, Piatigorsky J. Lens crystallins: the evolution and expression of proteins for a highly specialized tissue. *Annu Rev Biochem*. 1988;57:479-504.

18. Andley UP. Crystallins in the eye: Function and pathology. *Prog Retin Eye Res*. 2007;26(1):78-98.

19. Hejtmancik JF, Riazuddin SA, McGreal R, Liu W, Cvekl A, Shiels A. Lens Biology and Biochemistry. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2015;134:169-201.

20. Takemoto L, Sorensen CM. Protein-protein interactions and lens transparency. *Exp Eye Res*. 2008;87(6):496-501.

21. Uhlhorn SR, Borja D, Manns F, Parel JM. Refractive index measurement of the isolated crystalline lens using optical coherence tomography. *Vision Res*. 2008;48(27):2732-8.

22. Standring S. *Gray's anatomy : the anatomical basis of clinical practice*. Douglas RH, Lawrenson JG, editors. London: Elsevier Limited.; 2016. 696-8 p.

23. Harding JJ, Rixon KC, Marriott FH. Men have heavier lenses than women of the same age. *Exp Eye Res*. 1977;25(6):651.

24. Mohamed A, Augusteyn RC. Human lens weights with increasing age. *Mol Vis*. 2018;24:867-xxx.

25. Mutti DO, Zadnik K, Fusaro RE, Friedman NE, Sholtz RI, Adams AJ. Optical and structural development of the crystalline lens in childhood. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998;39(1):120-33.

26. Pan Y, Liu Z, Zhang H. Research progress of lens zonules. *Adv Ophthalmol Pract Res*. 2023;3(2):80-5.

27. Grehn F. *Augenheilkunde*: Springer-Verlag GmbH; 2019.

28. Knaus KR, Hipsley A, Blemker SS. The action of ciliary muscle contraction on accommodation of the lens explored with a 3D model. *Biomech Model Mechanobiol*. 2021;20(3):879-94.

29. Mathias RT, Kistler J, Donaldson P. The lens circulation. *J Membr Biol*. 2007;216(1):1-16.

30. Lynnerup N, Kjeldsen H, Heegaard S, Jacobsen C, Heinemeier J. Radiocarbon dating of the human eye lens crystallines reveal proteins without carbon turnover throughout life. *PLoS One*. 2008;3(1):e1529.
31. Umapathy A, Donaldson P, Lim J. Antioxidant delivery pathways in the anterior eye. *Biomed Res Int*. 2013;2013:207250.
32. Toyama BH, Hetzer MW. Protein homeostasis: live long, won't prosper. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2013;14(1):55-61.
33. Chang D, Zhang X, Rong S, Sha Q, Liu P, Han T, et al. Serum antioxidative enzymes levels and oxidative stress products in age-related cataract patients. *Oxid Med Cell Longev*. 2013;2013:587826.
34. Ganea E, Harding JJ. Glutathione-related enzymes and the eye. *Curr Eye Res*. 2006;31(1):1-11.
35. Sweeney MH, Truscott RJ. An impediment to glutathione diffusion in older normal human lenses: a possible precondition for nuclear cataract. *Exp Eye Res*. 1998;67(5):587-95.
36. Harding JJ. Free and protein-bound glutathione in normal and cataractous human lenses. *Biochem J*. 1970;117(5):957-60.
37. Michael R, Bron AJ. The ageing lens and cataract: a model of normal and pathological ageing. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2011;366(1568):1278-92.
38. Kubota M, Shui YB, Liu M, Bai F, Huang AJ, Ma N, et al. Mitochondrial oxygen metabolism in primary human lens epithelial cells: Association with age, diabetes and glaucoma. *Free Radic Biol Med*. 2016;97:513-9.
39. Pendergrass W, Penn P, Possin D, Wolf N. Accumulation of DNA, nuclear and mitochondrial debris, and ROS at sites of age-related cortical cataract in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(12):4661-70.
40. Truscott RJ. Age-related nuclear cataract-oxidation is the key. *Exp Eye Res*. 2005;80(5):709-25.
41. Costello MJ, Johnsen S, Metlapally S, Gilliland KO, Ramamurthy B, Krishna PV, et al. Ultrastructural analysis of damage to nuclear fiber cell membranes in advanced age-related cataracts from India. *Exp Eye Res*. 2008;87(2):147-58.
42. Datiles MB, 3rd, Ansari RR, Suh KI, Vitale S, Reed GF, Zigler JS, Jr., et al. Clinical detection of precataractous lens protein changes using dynamic light scattering. *Arch Ophthalmol*. 2008;126(12):1687-93.
43. Roy D, Spector A. Absence of low-molecular-weight alpha crystallin in nuclear region of old human lenses. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1976;73(10):3484-7.

44. Augusteyn RC, Murnane L, Nicola A, Stevens A. Chaperone activity in the lens. *Clin Exp Optom.* 2002;85(2):83-90.
45. Duncan G, Hightower KR, Gandolfi SA, Tomlinson J, Maraini G. Human lens membrane cation permeability increases with age. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1989;30(8):1855-9.
46. Vrensen G, Kappelhof J, Willekens B. Morphology of the aging human lens. II. Ultrastructure of clear lenses. *Lens Eye Toxic Res.* 1990;7(1):1-30.
47. Gao J, Wang H, Sun X, Varadaraj K, Li L, White TW, et al. The effects of age on lens transport. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(12):7174-87.
48. Sun FC, Stark L, Nguyen A, Wong J, Lakshminarayanan V, Mueller E. Changes in accommodation with age: static and dynamic. *Am J Optom Physiol Opt.* 1988;65(6):492-8.
49. Weeber HA, Eckert G, Pechhold Wea. Stiffness gradient in the crystalline lens. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245:1357–66.
50. Charman WN. The eye in focus: accommodation and presbyopia. *Clin Exp Optom.* 2008;91(3):207-25.
51. Strenk SA, Strenk LM, Koretz JF. The mechanism of presbyopia. *Prog Retin Eye Res.* 2005;24(3):379-93.
52. Koretz JF, Kaufman PL, Neider MW, Goeckner PA. Accommodation and presbyopia in the human eye--aging of the anterior segment. *Vision Res.* 1989;29(12):1685-92.
53. Kleinstein RN. Epidemiology of presbyopia. In: Stark, L. Obrecht G. eds. *Presbyopia: Recent Research and Reviews from the third international symposium.* New York: Professional Press Books; 1987: 12-8.
54. Croft MA, Glasser A, Kaufman PL. Accommodation and presbyopia. *Int Ophthalmol Clin.* 2001;41(2):33-46.
55. Delbarre M, Froussart-Maille F. [Signs, symptoms, and clinical forms of cataract in adults]. *J Fr Ophtalmol.* 2020;43(7):653-9.
56. Blindness GBD, Vision Impairment C, Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease S. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob Health.* 2021;9(2):e144-e60.
57. Nizami AA, Gurnani B, Gulani AC. Cataract. *StatPearls. Treasure Island (FL)*2024.
58. Sample PA, Esterson FD, Weinreb RN, Boynton RM. The aging lens: in vivo assessment of light absorption in 84 human eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1988;29(8):1306-11.

59. Shiels A, Hejtmancik JF. Biology of Inherited Cataracts and Opportunities for Treatment. *Annu Rev Vis Sci.* 2019;5:123-49.
60. Gupta VB, Rajagopala M, Ravishankar B. Etiopathogenesis of cataract: an appraisal. *Indian J Ophthalmol.* 2014;62(2):103-10.
61. Hodge WG, Whitcher JP, Satariano W. Risk factors for age-related cataracts. *Epidemiol Rev.* 1995;17(2):336-46.
62. Mukesh BN, Le A, Dimitrov PN, Ahmed S, Taylor HR, McCarty CA. Development of cataract and associated risk factors: the Visual Impairment Project. *Arch Ophthalmol.* 2006;124(1):79-85.
63. Hashemi H, Pakzad R, Yekta A, Aghamirsalim M, Pakbin M, Ramin S, et al. Global and regional prevalence of age-related cataract: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Eye (Lond).* 2020;34(8):1357-70.
64. Korlimbinis A, Truscott RJ. Identification of 3-hydroxykynurenine bound to proteins in the human lens. A possible role in age-related nuclear cataract. *Biochemistry.* 2006;45(6):1950-60.
65. Costello MJ, Oliver TN, Cobo LM. Cellular architecture in age-related human nuclear cataracts. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1992;33(11):3209-27.
66. Gilliland KO, Johnsen S, Metlapally S, Costello MJ, Ramamurthy B, Krishna PV, et al. Mie light scattering calculations for an Indian age-related nuclear cataract with a high density of multilamellar bodies. *Mol Vis.* 2008;14:572-82.
67. al-Ghoul KJ, Costello MJ. Fiber cell morphology and cytoplasmic texture in cataractous and normal human lens nuclei. *Curr Eye Res.* 1996;15(5):533-42.
68. Sanderson J, Marcantonio JM, Duncan G. A human lens model of cortical cataract: Ca²⁺-induced protein loss, vimentin cleavage and opacification. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41(8):2255-61.
69. Sellers PJH. The Human Lens in Relation to Cataract. Ciba Foundation Symposium 19 (new series). *Br J Ophthalmol.* 1975;59(8):460.
70. Mamatha BS, Nidhi B, Padmaprabhu CA, Pallavi P, Vallikannan B. Risk Factors for Nuclear and Cortical Cataracts: A Hospital Based Study. *J Ophthalmic Vis Res.* 2015;10(3):243-9.
71. Baraldi P, Enoch JM, Raphael S. Vision through nuclear and posterior subcapsular cataract. *Int Ophthalmol.* 1986;9(2-3):173-8.
72. Vasavada AR, Mamidipudi PR, Sharma PS. Morphology of and visual performance with posterior subcapsular cataract. *J Cataract Refract Surg.* 2004;30(10):2097-104.

73. Konopinska J, Mlynarczyk M, Dmuchowska DA, Obuchowska I. Posterior Capsule Opacification: A Review of Experimental Studies. *J Clin Med*. 2021;10(13).
74. Wedl C. *Grundzüge der pathologischen Histologie*. Wien: Gerold; 1854.
75. Richardson RB, Ainsbury EA, Prescott CR, Lovicu FJ. Etiology of posterior subcapsular cataracts based on a review of risk factors including aging, diabetes, and ionizing radiation. *Int J Radiat Biol*. 2020;96(11):1339-61.
76. Neumayer T, Hirnschall N, Georgopoulos M, Findl O. Natural course of posterior subcapsular cataract over a short time period. *Curr Eye Res*. 2017;42(12):1604-7.
77. Bochow TW, West SK, Azar A, Munoz B, Sommer A, Taylor HR. Ultraviolet light exposure and risk of posterior subcapsular cataracts. *Arch Ophthalmol*. 1989;107(3):369-72.
78. Group TI-ACS. Risk factors for age-related cortical, nuclear, and posterior subcapsular cataracts. The Italian-American Cataract Study Group. *Am J Epidemiol*. 1991;133(6):541-53.
79. Vano E, Kleiman NJ, Duran A, Rehani MM, Echeverri D, Cabrera M. Radiation cataract risk in interventional cardiology personnel. *Radiat Res*. 2010;174(4):490-5.
80. Worgul BV, Merriam GR. The role of inflammation in radiation cataractogenesis. *Experimental Eye Research*. 1981;33(2):167-73.
81. Von Sallmann L. The effects of radiation on the cytology of the eye. *J Cell Physiol Suppl*. 1952;39(Suppl 2):217-33.
82. Von Sallmann L, Tobias CA, Anger HO, Welch C, Kimura SF, Munoz CM, et al. Effects of high-energy particles, X-rays, and aging on lens epithelium. *AMA Arch Ophthalmol*. 1955;54(4):489-514.
83. von Sallmann L. The Lens Epithelium in the Pathogenesis of Cataract*: The XIII Edward Jackson Memorial Lecture. *American Journal of Ophthalmology*. 1957;44(2):159-70.
84. Worgul BV, Rothstein H. Radiation Cataract and Mitosis. *Ophthalmic Research*. 1975;7(1):21-32.
85. Wolf N, Pendergrass W, Singh N, Swisshelm K, Schwartz J. Radiation cataracts: mechanisms involved in their long delayed occurrence but then rapid progression. *Mol Vis*. 2008;14:274-85.
86. Von Sallmann L. Experimental studies on early lens changes after roentgen irradiation. III. Effect of x-radiation on mitotic activity and nuclear fragmentation of lens epithelium in normal and cysteine-treated rabbits. *AMA Arch Ophthalmol*. 1952;47(3):305-20.

87. Worgul BV, Merriam GR, Szechter A, Srinivasan D. Lens epithelium and radiation cataract. I. Preliminary studies. *Arch Ophthalmol*. 1976;94(6):996-9.
88. Cogan DG, Donaldson DD, Reese AB. Clinical and pathological characteristics of radiation cataract. *AMA Arch Ophthalmol*. 1952;47(1):55-70.
89. Cogan DG, Donaldson DD. Experimental radiation cataracts. I. Cataracts in the rabbit following single x-ray exposure. *AMA Arch Ophthalmol*. 1951;45(5):508-22.
90. Kleiman NJ. Radiation cataract. *Ann ICRP*. 2012;41(3-4):80-97.
91. Hamada N. Noncancer Effects of Ionizing Radiation Exposure on the Eye, the Circulatory System and beyond: Developments made since the 2011 ICRP Statement on Tissue Reactions. *Radiat Res*. 2023;200(2):188-216.
92. Klein BE, Klein R, Linton KL, Franke T. Diagnostic x-ray exposure and lens opacities: the Beaver Dam Eye Study. *Am J Public Health*. 1993;83(4):588-90.
93. Nakashima E, Neriishi K, Minamoto A. A reanalysis of atomic-bomb cataract data, 2000-2002: a threshold analysis. *Health Phys*. 2006;90(2):154-60.
94. Worgul BV, Kundiyeve YI, Sergiyenko NM, Chumak VV, Vitte PM, Medvedovsky C, et al. Cataracts among Chernobyl clean-up workers: implications regarding permissible eye exposures. *Radiat Res*. 2007;167(2):233-43.
95. van Kempen-Harteveld ML, Belkacemi Y, Kal HB, Labopin M, Frassoni F. Dose-effect relationship for cataract induction after single-dose total body irradiation and bone marrow transplantation for acute leukemia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;52(5):1367-74.
96. Belkacemi Y, Labopin M, Vernant J-P, Prentice HG, Tichelli A, Schattenberg A, et al. Cataracts after total body irradiation and bone marrow transplantation in patients with acute leukemia in complete remission: a study of the european group for blood and marrow transplantation. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 1998;41(3):659-68.
97. Rastegar N, Eckart P, Mertz M. Radiation-induced cataract in astronauts and cosmonauts. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2002;240(7):543-7.
98. Zintz C, Beebe DC. Morphological and cell volume changes in the rat lens during the formation of radiation cataracts. *Experimental Eye Research*. 1986;42(1):43-54.
99. Jacobson BS. Cataracts in retired actinide-exposed radiation workers. *Radiat Prot Dosimetry*. 2005;113(1):123-5.
100. UNSCEAR. Sources and Effects of Ionising Radiation, Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex E. Occupational Radiation Exposures. United Nations, New York; 2000.

101. Ciraj-Bjelac O, Rehani MM, Sim KH, Liew HB, Vano E, Kleiman NJ. Risk for radiation-induced cataract for staff in interventional cardiology: is there reason for concern? *Catheter Cardiovasc Interv*. 2010;76(6):826-34.
102. Junk AK, Haskal Z, Worgul BV. Cataract in Interventional Radiology – an Occupational Hazard? *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2004;45(13):388-.
103. Azizova TV, Bragin EV, Hamada N, Bannikova MV. Risk of Cataract Incidence in a Cohort of Mayak PA Workers following Chronic Occupational Radiation Exposure. *PLoS One*. 2016;11(10):e0164357.
104. Neriishi K, Nakashima E, Minamoto A, Fujiwara S, Akahoshi M, Mishima HK, et al. Postoperative cataract cases among atomic bomb survivors: radiation dose response and threshold. *Radiat Res*. 2007;168(4):404-8.
105. Hall P, Granath F, Lundell M, Olsson K, Holm LE. Lenticular opacities in individuals exposed to ionizing radiation in infancy. *Radiat Res*. 1999;152(2):190-5.
106. Chodick G, Bekiroglu N, Hauptmann M, Alexander BH, Freedman DM, Doody MM, et al. Risk of cataract after exposure to low doses of ionizing radiation: a 20-year prospective cohort study among US radiologic technologists. *Am J Epidemiol*. 2008;168(6):620-31.
107. Merriam GR, Jr., Focht EF. A clinical study of radiation cataracts and the relationship to dose. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1957;77(5):759-85.
108. Worgul B, Kleiman N, David J. A positive and negative bystander effect influences cataract outcome in the irradiated lens. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2005;46(13):832-.
109. Upton AC, Christenberry KW, Melville GS, Furth J, Hurst GS. THE RELATIVE BIOLOGICAL EFFECTIVENESS OF NEUTRONS, X-RAYS, AND GAMMA RAYS FOR THE PRODUCTION OF LENS OPACITIES: OBSERVATIONS ON MICE, RATS, GUINEA-PIGS, AND RABBITS. 1956;Vol: 67.
110. Merriam GR, Jr., Worgul BV, Medvedovsky C, Zaider M, Rossi HH. Accelerated heavy particles and the lens. I. Cataractogenic potential. *Radiat Res*. 1984;98(1):129-40.
111. Lee ACH, Kahaly GJ. Pathophysiology of thyroid-associated orbitopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2023;37(2):101620.
112. Cockerham KP, Kennerdell JS. Does radiotherapy have a role in the management of thyroid orbitopathy? *View 1. Br J Ophthalmol*. 2002;86(1):102-4.
113. Gontarz-Nowak K, Szychlinska M, Matuszewski W, Stefanowicz-Rutkowska M, Bandurska-Stankiewicz E. Current Knowledge on Graves' Orbitopathy. *J Clin Med*. 2020;10(1).

114. Rana HS, Akella SS, Clabeaux CE, Skurski ZP, Aakalu VK. Ocular surface disease in thyroid eye disease: A narrative review. *Ocul Surf.* 2022;24:67-73.
115. Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, Dayan CM, Eckstein A, Marcocci C, et al. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol.* 2021;185(4):G43-G67.
116. Bartalena L, Piantanida E, Gallo D, Lai A, Tanda ML. Epidemiology, Natural History, Risk Factors, and Prevention of Graves' Orbitopathy. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:615993.
117. Prummel MF, Wiersinga WM. Smoking and risk of Graves' disease. *JAMA.* 1993;269(4):479-82.
118. Abboud M, Arabi A, Salti I, Geara F. Outcome of thyroid associated ophthalmopathy treated by radiation therapy. *Radiat Oncol.* 2011;6:46.
119. Tanda ML, Bartalena L. Efficacy and safety of orbital radiotherapy for graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(11):3857-65.
120. Toyoda H, Seelke RW, Littlefield BA, Spelsberg TC. Evidence for specific DNA sequences in the nuclear acceptor sites of the avian oviduct progesterone receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1985;82(14):4722-6.
121. Feyerabend T, Richter E, Buschmann W, Becker W, Herbolzheimer M, Pingel B. [The role of radiotherapy in endocrine orbitopathy]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 1989;195(1):1-6.
122. Chylack LT, Jr., Wolfe JK, Singer DM, Leske MC, Bullimore MA, Bailey IL, et al. The Lens Opacities Classification System III. The Longitudinal Study of Cataract Study Group. *Arch Ophthalmol.* 1993;111(6):831-6.
123. Vano E, Kleiman NJ, Duran A, Romano-Miller M, Rehani MM. Radiation-associated lens opacities in catheterization personnel: results of a survey and direct assessments. *J Vasc Interv Radiol.* 2013;24(2):197-204.
124. Wegener A, Laser-Junga H. Photography of the anterior eye segment according to Scheimpflug's principle: options and limitations - a review. *Clin Exp Ophthalmol.* 2009;37(1):144-54.
125. Wetzlar OOG. Email-Korrespondenz. 2021.
126. Wetzlar OOG. Pentacam Interpretations-Leitfaden 3. Auflage. In: OCULUS, editor. Online https://www.pentacam.com/fileadmin/user_upload/pentacam.de/downloads/interpretations-leitfaden/pentacam_interpretationsleitfaden_3rd_0416_k.pdf (zuletzt abgerufen: 19.10.2024).

127. Weiner X, Baumeister M, Kohnen T, Bühren J. Repeatability of lens densitometry using Scheimpflug imaging. *J Cataract Refract Surg.* 2014;40(5):756-63.
128. Martin R, Jonuscheit S, Rio-Cristobal A, Doughty MJ. Repeatability of Pentacam peripheral corneal thickness measurements. *Cont Lens Anterior Eye.* 2015;38(6):424-9.
129. Bahar A, Pekel G. How Does Light Intensity of the Recording Room Affect the Evaluation of Lens and Corneal Clarity by Scheimpflug Tomography? *Cornea.* 2020;39(2):137-9.
130. Kar T, Aksoy Y, Yildirim Y, Kaya A, Ayata A, Unal MH. Quantitative Scheimpflug camera study of the lens density in healthy Turkish population. *Int Ophthalmol.* 2016;36(6):819-27.
131. Kirkwood BJ, Hendicott PL, Read SA, Pesudovs K. Repeatability and validity of lens densitometry measured with Scheimpflug imaging. *J Cataract Refract Surg.* 2009;35(7):1210-5.
132. Grewal D, Jain R, Brar GS, Grewal SP. Pentacam tomograms: a novel method for quantification of posterior capsule opacification. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49(5):2004-8.
133. Arnarsson A, Jonasson F, Sasaki H, Ono M, Jonsson V, Kojima M, et al. Risk factors for nuclear lens opacification: the Reykjavik Eye Study. *Dev Ophthalmol.* 2002;35:12-20.
134. Lim DH, Kim TH, Chung ES, Chung TY. Measurement of lens density using Scheimpflug imaging system as a screening test in the field of health examination for age-related cataract. *Br J Ophthalmol.* 2015;99(2):184-91.
135. Bayrak G, Ozdamar Erol Y, Kazanci B. An objective evaluation of crystalline lens density using Scheimpflug lens densitometry in different uveitis entities. *Int Ophthalmol.* 2020;40(8):2031-40.
136. Nam SW, Lim DH, Cho KY, Kim HS, Kim K, Chung TY. Risk factors of presenile nuclear cataract in health screening study. *BMC Ophthalmol.* 2018;18(1):263.
137. Manabe S, Bucala R, Cerami A. Nonenzymatic addition of glucocorticoids to lens proteins in steroid-induced cataracts. *J Clin Invest.* 1984;74(5):1803-10.
138. Davison JA, Chylack LT. Clinical application of the lens opacities classification system III in the performance of phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg.* 2003;29(1):138-45.
139. Bencic G, Zoric-Geber M, Saric D, Corak M, Mandic Z. Clinical importance of the lens opacities classification system III (LOCS III) in phacoemulsification. *Coll Antropol.* 2005;29 Suppl 1:91-4.

140. Gupta M, Ram J, Jain A, Sukhija J, Chaudhary M. Correlation of nuclear density using the Lens Opacity Classification System III versus Scheimpflug imaging with phacoemulsification parameters. *J Cataract Refract Surg*. 2013;39(12):1818-23.
141. Mirzaie M, Bahremani E, Taheri N, Khamnian Z, Kharrazi Ghadim B. Cataract Grading in Pure Senile Cataracts: Pentacam versus LOCS III. *J Ophthalmic Vis Res*. 2022;17(3):337-43.
142. Yang N, Zhong Q, Li K, Cong R, Zhao Y, Kwong S. A reference-free underwater image quality assessment metric in frequency domain. *Signal Processing: Image Communication*. 2021;94:116218.
143. Sen P, Kumar N, Mohan A, Shah C, Jain E, Sen A. Role of Scheimpflug imaging for assessment of posterior lens capsule in pediatric traumatic cataract. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2021;69(12).
144. Feng L, Zhao F, Ke X, Zhao J, Shi M. Correlation Between Degree of Lens Opacity and the Phacoemulsification Energy Parameters Using Different Imaging Methods in Age-Related Cataract. *Transl Vis Sci Technol*. 2022;11(3):24.
145. Pei X, Bao Y, Chen Y, Li X. Correlation of lens density measured using the Pentacam Scheimpflug system with the Lens Opacities Classification System III grading score and visual acuity in age-related nuclear cataract. *Br J Ophthalmol*. 2008;92(11):1471-5.
146. Limberger JJ, Schuhmacher C, Auffarth G. Auswertung der Kataraktdichte: Der Vergleich zwischen Pentacam Scheimpflug-System und dem Lens Opacity Classification-System LOCS III. *Klinische Monatsblätter Für Augenheilkunde - KLIN MONATSBL AUGENHEILK*. 2009;226.

9 Abkürzungsverzeichnis

EUGOGO	European Group on Graves' Orbitopathy
GSH	Reduziertes Glutathion
IVOM	Intravitreale Operative Medikamenteneingabe
LOCS III	Lens Opacities Classification System
OCT	Optische Kohärenztomographie
PNS	Pentacam Nuclear Staging
PSC	Posteriore subkapsuläre Katarakt

10 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anatomie des Auges und Position der Linse im Auge (modifiziert nach https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/f/fb/Auge.png aufgerufen 11.11.2024) - Es ist erlaubt, die Datei unter den Bedingungen der GNU-Lizenz für freie Dokumentation , Version 1.2 oder einer späteren Version, veröffentlicht von der <i>Free Software Foundation</i> , zu kopieren, zu verbreiten und/oder zu modifizieren; es gibt keine unveränderlichen Abschnitte, keinen vorderen und keinen hinteren Umschlagtext.	1
Abbildung 2: Anatomie der Linse, eigene Abbildung.....	2
Abbildung 3: Fotografie einer Linse mit PSC an der Spaltlampe im regredienten Licht. Universitätsklinik für Augenheilkunde, Pius-Hospital 2023	9
Abbildung 4: LOCS III: Lens Opacities Classification System III zur klinischen Beurteilung von Linsentrübungen, Chylack et al. (128)	18
Abbildung 5: Screenshot aus der Pentacam®-Software. Das rote linsenförmige Areal im vorderen Teil der Linse entspricht dem ausgewählten Bereich, der in der ersten Auswertungsmethode untersucht wird.	25
Abbildung 6: Screenshot aus der Pentacam® Software. Der linsenförmige rote Bereich an der Rückseite der Linse entspricht dem Bereich, der in der zweiten Auswertungsmethode untersucht wird.....	26
Abbildung 7: Screenshot aus der Pentacam® Software. Der rote Bereich entspricht dem Bereich, der in der dritten Auswertungsmethode untersucht wird.	27
Abbildung 8: Boxplot der durchschnittlichen Linsentrübung der anterioren Linse der Bestrahlten (Median= 9,4 %) verglichen mit der Kontrollgruppe (Median= 9,55 %), gemessen mittels Pentacam®	33
Abbildung 9: Boxplot der durchschnittlichen Linsentrübung der posterioren Linse der Bestrahlten (Median= 7,55 %) verglichen mit der Kontrollgruppe (Median= 7,8 %), gemessen mittels Pentacam®	33
Abbildung 10: Boxplot der durchschnittlichen Linsentrübung der gesamten Linse der Bestrahlten (Median= 8,85 %) verglichen mit der Kontrollgruppe (Median= 9,35 %), gemessen mittels Pentacam®	34
Abbildung 11: Boxplot des Quotienten aus maximaler posteriorer Linsentrübung und durchschnittlicher Gesamtrübung der Linse in der Gruppe der Bestrahlten (Median= 1,12) und in der Kontrollgruppe (Median= 1,18), gemessen mittels Pentacam®	35
Abbildung 12: Boxplot der LOCSIII-Auswertung der bestrahlten Probanden (Median= 2) verglichen mit der Kontrollgruppe (Median= 1), gemessen mittels Pentacam®	36
Abbildung 13: Statistisch signifikante lineare Korrelation der Pentacam®-Untersuchung der anterioren Linse (erste Pentacam®-Auswertungsmethode) und der Untersuchung mittels LOCS III-Skala in der Gruppe der Bestrahlten.....	37
Abbildung 14: Statistisch nicht signifikante lineare Korrelation der Pentacam®-Untersuchung der anterioren Linse (erste Pentacam®-Auswertungsmethode) und der Untersuchung mittels LOCS III-Skala in der Kontrollgruppe	37
Abbildung 15: Statistisch signifikante lineare Korrelation der Pentacam®-Untersuchung der hinteren Linse (zweite Pentacam®-Auswertungsmethode) und der Untersuchung mittels LOCS III-Skala in der Gruppe der Bestrahlten.....	38

Abbildung 16: Statistisch nicht signifikante lineare Korrelation der Pentacam®-Untersuchung der hinteren Linse (zweite Pentacam®-Auswertungsmethode) und der Untersuchung mittels LOCS III-Skala in der Kontrollgruppe	39
Abbildung 17: Lineare Korrelation der Pentacam®-Untersuchung der gesamten Linsentrübung (dritte Pentacam®-Auswertungsmethode) und der Untersuchung mittels LOCS III-Skala in der Gruppe der Bestrahlten	40
Abbildung 18: Lineare Korrelation der Pentacam®-Untersuchung der gesamten Linsentrübung (dritte Pentacam®-Auswertungsmethode) und der Untersuchung mittels LOCS III-Skala in der Kontrollgruppe.....	40
Abbildung 19: Screenshot aus der Pentacam®-Software. Im vorderen Bereich der Linse erscheinen Strukturen klar abgegrenzt und kontrastiert, während Details im hinteren Linsenbereich unschärfer und dunkler erscheinen.....	44

11 Anhang

11.1 Positives Ethikvotum

Carl von Ossietzky Universität Oldenburg / 26111 Oldenburg

Tim Ahmels
Universitätsklinik für Augenheilkunde des Pius Hospitals
Georgstr. 12
26121 Oldenburg

Per E-Mail an: tim.ahmels@uni-oldenburg.de

Titel: Quantifizierung von
Augenlinsentrübung mittels
Vorderabschnitts-Tomographie
(Pentacam®) nach
Strahlenbehandlung aufgrund
endokriner Orbitopathie

Antragsteller: Tim Ahmels

Unser Zeichen: **2022-017** (bitte stets angeben)

Beratung gem. §15 BO ÄKN

Sehr geehrter Herr Ahmels,

Ihr Antrag vom 02.02.2022 hat der medizinischen
Ethikkommission in ihrer Sitzung am 23.02.2022 zur Beratung
vorgelegen.

**Die medizinische Ethikkommission hat keine rechtlichen
oder ethischen Bedenken gegen die Durchführung der o. g.
Studie.**

**Sie empfiehlt den Abschluss einer Wegeunfallversicherung,
die auch Begleitpersonen miteinschließt.**

Sie weist auf folgendes hin:

Studienprotokoll:

- Bitte gleichen Sie die unterschiedlichen Fallzahlen an und schärfen Sie die Biometrie für den zweiten Teil nach.
- Einschlusskriterium der Kontrollgruppe sollte sein, dass diese aus Behandlungsgründen eine Pupillenweite erhalten.



**Fakultät VI - Medizin
und Gesundheits-
wissenschaften**

Medizinische Ethikkommission
- Geschäftsstelle -

TELEFONDURCHWAHL
+49 (0)441 798 3109

FAX
+49 (0)441 798 4745

E-MAIL
med.ethikkommission@uni-oldenburg.de

VORSITZENDER
Prof. Dr. med. Frank Griesinger

JURISTIN
Ass. jur. Carola Alvarez Castillo

OLDENBURG, 28.02.2022

POSTANSCHRIFT
D-26111 Oldenburg

PAKETANSCHRIFT
Ammerländer Heerstraße 114-118
D-26129 Oldenburg

STANDORT
Campus Haarentor
Gebäude V03, 3. OG, Flügel B
Raum B309 / B310
Ammerländer Heerstraße 138
26129 Oldenburg

BANKVERBINDUNG
Landessparkasse zu Oldenburg
IBAN DE46 2805 0100 0001 9881 12
BIC SLZODE22

STEUERNUMMER
6422008701

www.uol.de

11.2 Fragebogen zur Studie

Fragebogen zur Studie:

Scheimpflug Aufnahmen (Pentacam®) zur Bestimmung der Art und Ausmaß der Linsentrübung durch Strahlung

Alle Angaben sind freiwillig und werden vertraulich behandelt.

Teil 1 (Personenbezogene Daten und andere Risikofaktoren für Linsentrübungen)

Zur Person

Geburtsjahr: _____

Geschlecht: _____

Vorerkrankungen allgemein

Wurde bei Ihnen eine oder mehrere der folgenden Krankheiten diagnostiziert?

	Ja. Erstdiagnose (ungefähr)	Nein	Weiß nicht
Diabetes (Typ 1 oder 2)			
Bluthochdruck			
Rheuma			
Heuschnupfen			
Neurodermitis (atopische Dermatitis)			
Gicht			
Asthma			
Mangelernährung	Wie lange ca.?		

Ergänzung oder Kommentar

Kortison

Wurden Sie jemals mit kortisonhaltigen Medikamenten behandelt? (z.B. gegen Heuschnupfen oder Rheuma)

- ☐ Nein (weiter mit **Augenerkrankungen**)
- ☐ Ja. Falls Sie sich erinnern, nennen sie bitte die Substanz/en oder Handelsnamen:

Wie haben sie das/die kortisonhaltige/n Medikamente angewendet?

- ☐ Oral (als Tabletten/Tropfen)
- Für wie lange ca.? _____
 - Welche Dosis ca.? _____
- ☐ Inhalation (Spray)
- Für wie lange ca.? _____
- ☐ Augentropfen
- Für wie lange ca.? _____
- ☐ Auf der Haut
- ☐ Länger als ein Jahr insgesamt
 - ☐ Kürzer als ein Jahr
- ☐ Sonstiges _____

Augenerkrankungen

Wurde bei Ihnen eine der folgenden Augenerkrankungen festgestellt oder behandelt?

	Ja. Zeitpunkt/Zeitraum (ca.)	Nein	Weiß nicht
Verletzung des Auges durch Unfall			
☐ Leicht (z.B. Oberflächlicher Fremdkörper)			
☐ Mittelschwer-Schwer			
Sonstige Augenoperation (z.B. Schiel-OP)			
Netzhautablösung			
Glaukom			
<u>Uveitis</u>			
Wiederkehrende Augenentzündungen (z.B. allergische Bindehautentzündung)			

Radiologische Exposition

- Anzahl der CT-Schädel Untersuchungen im Leben bisher: _____
- Berufsbedingt Strahlung ausgesetzt
 - ☐ Ja, bei folgender Arbeit _____
 - ☐ Nein

11.3 Einverständniserklärung Studienteilnahme

Einverständniserklärung

Zur Teilnahme an der wissenschaftlichen Studie mit dem Titel:

„Quantifizierung von Augenlinsentrübungen mit der Pentacam nach Strahlenbehandlung aufgrund endokriner Orbitopathie.“

Name: _____ Vorname: _____ Geb.-Dat: _____

Ich erkläre hiermit meine Teilnahme an der oben genannten Studie/dem oben genannten Forschungsvorhaben. Ich wurde darauf hingewiesen, dass meine Teilnahme an der Studie/dem Forschungsvorhaben freiwillig ist und dass ich das Recht habe, diese(s) jederzeit ohne Angabe von Gründen zu beenden, ohne dass mir dadurch Nachteile entstehen.

Ich habe die schriftliche Patienteninformation zur oben genannten Studie/Forschungsvorhaben erhalten. Mir wurde eine Kopie meiner unterschriebenen Einwilligungserklärung zur Teilnahme ausgehändigt. Ich habe beide Dokumente gelesen und verstanden. Ich wurde ausführlich – mündlich und schriftlich – über das Ziel und den Verlauf der Studie, Chancen und Risiken der Behandlung, meine Rechte und Pflichten, den mir zustehenden Versicherungsschutz und die Freiwilligkeit der Teilnahme aufgeklärt.

Ich wurde durch den aufklärenden Arzt _____ über die Studie informiert.

Ich hatte Gelegenheit Fragen zu stellen. Diese wurden zufrieden stellend und vollständig beantwortet. Zusätzlich zu der schriftlichen Information wurden folgende Punkte besprochen:

Ich bin mit der Erhebung, Verarbeitung, Speicherung und Übermittlung von Angaben über meine Gesundheit im Rahmen des Forschungsvorhabens einverstanden.

Ich wurde über meine Datenschutzrechte informiert.

Meine Daten sollen wie folgt genutzt werden (bitte jeweils „ja“ oder „nein“ ankreuzen):

(1) Ich bin damit einverstanden, dass meine Daten für diese Studie zur Erforschung von strahlungsbedingten Katarakten verwendet werden.

Ja ☐ Nein ☐

(2) Ich bin damit einverstanden, dass meine Daten auch für zukünftige Forschung zu strahlungsbedingter Linsen- und Augenschäden und verwandter Störungen aufbewahrt und genutzt werden.

Ja ☐ Nein ☐

(3) Ich bin damit einverstanden, dass meine Daten anonymisiert (d.h. ohne Rückschlussmöglichkeit auf meine Person) auch für Studien zu anderen Erkrankungen genutzt werden dürfen.

Ja ☐ Nein ☐

Diese Einwilligung kann ich jederzeit widerrufen, ohne dass die Rechtmäßigkeit, der bis zum Widerruf erfolgten Datenverarbeitung berührt wird.

Ort: _____

Datum: _____

Unterschrift Studienteilnehmer

Unterschrift Arzt/ Ärztin

(Das Original der Einverständniserklärung bleibt beim Prüfarzt, der Studienteilnehmer erhält eine Kopie der Einverständniserklärung. Die Patienteninformation bleibt beim Studienteilnehmer.)

11.4.1 Patienteninformation: Bestrahlte Probanden



CARL VON OSSIETZKY UNIVERSITÄT OLDENBURG · 26111 OLDENBURG



Universitätsklinik für Augenheilkunde

Klinikdirektor
Prof. Dr. Dr. med. Stefan Schrader

Georgstraße 12, 26121 Oldenburg
Augenklinik@pius-hospital.de
www.pius-hospital.de

Assistenzarzt
Tim Ahmels
Telefon: 0441-229-1283
Email: Tim.Ahmels@uni-oldenburg.de

Patienteninformation (Endokrine Orbitopathie) und Einverständniserklärung zur wissenschaftlichen Studie mit dem Projekttitel:

Quantifizierung von strahlungsbedingten Linsentrübungen mittels Vorderabschnitts-Tomographie

Projektbetreuer/ Studienleiter:

Tim Ahmels / Prof. Dr. Dr. Stefan Schrader

Patienteninformation:

Bitte lesen Sie diese Patienteninformation sorgfältig durch. Ihr Arzt wird mit Ihnen auch direkt über das Forschungsvorhaben sprechen. Bitte fragen Sie Ihren Arzt bzw. den Studienarzt, wenn Sie etwas nicht verstehen oder wenn Sie zusätzlich etwas wissen möchten.

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir möchten Sie um Ihre Einwilligung zur Teilnahme an einem Forschungsvorhaben (Studie) bitten. Hierzu erhalten Sie im Folgenden Informationen zum Ablauf des Forschungsvorhabens.

Sollten Sie weitere Fragen bezüglich des Forschungsvorhabens haben, wenden Sie sich bitte an Tim Ahmels, Universitätsklinik für Augenheilkunde, Pius-Hospital, Georgstr. 12, 26121 Oldenburg, Telefon 0441 229-1283, E-Mail: Tim.Ahmels@pius-hospital.de

Ziel der Forschungsarbeit ist es, strahlungsbedingte Schäden an der menschlichen Augenlinse frühzeitig zu erkennen.

Trübungen der Augenlinse treten am häufigsten altersbedingt und in unterschiedlicher Ausprägung bei jedem Menschen auf. Diese Trübung nennt man „Katarakt“ oder auch „grauer Star“.

Es gibt jedoch auch andere Ursachen für die Bildung einer Katarakt. Die menschliche Augenlinse ist sehr empfindlich gegenüber Strahlung (z.B. Röntgenstrahlung). Auch lange nach einer Bestrahlung kann es schleichend zur Trübung der Linse kommen.

V 1.4, 16.05.2022 Patienteninformation (endokrine Orbitopathie): Quantifizierung von Augenlinse mit der Pentacam nach Strahlenbehandlung aufgrund endokriner Orbitopathie.



Klassischerweise treten diese Linsentrübungen nach Bestrahlung im hinteren Linsenteil auf.

Bei Ihnen wurde in der Vergangenheit eine Bestrahlung aufgrund einer endokrinen Orbitopathie durchgeführt. Möglicherweise bestehen an Ihrer Augenlinse dadurch bedingte Veränderungen. Diese Veränderungen sollen in unserer Studie mit einem besonderen Gerät untersucht werden: Der Pentacam.

Die Pentacam ist ein Untersuchungsgerät aus der Augenheilkunde, bei dem durch eine spezielle Technik mehrere Fotos („Schnittbilder“) des vorderen Augenabschnittes (und der Linse) erzeugt werden. Die Untersuchung ist weder schädlich noch unangenehm und dauert ca. zwei Sekunden pro Auge.

Die Schnittbilder können dann digital mit verschiedenen Methoden ausgewertet werden. Welche Methode am besten geeignet ist, soll in dieser Forschungsarbeit geklärt werden.

Dafür werden wir die Aufnahmen von Ihrer Linse mit denen anderer Patienten verglichen, welche nicht bestrahlt wurden.

Am Ende soll herausgefunden werden, mit welcher Methode man frühzeitig strahlungsbedingte Schäden an der Augenlinse mit der Pentacam erkennen kann.

Wir erwarten, dass die Erkenntnisse unserer Untersuchungen für Sie keinen direkten Gewinn bedeuten.

Durch Ihre Teilnahme an dieser Studie entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten.

Das Forschungsvorhaben wurde durch die zuständige Ethikkommission der Universität Oldenburg ethisch geprüft und zustimmend bewertet. Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig.

Sie können jederzeit ohne Angabe von Gründen die Teilnahme beenden, ohne dass Ihnen dadurch Nachteile im Hinblick auf Ihre medizinische Behandlung oder Ihr Verhältnis zu Ihrem behandelnden Arzt entstehen.

Für die Untersuchung ist eine Weitstellung der Pupillen durch spezielle Augentropfen notwendig. Anschließend (ca. 6-8 Stunden) ist eine aktive Teilnahme am Straßenverkehr nicht erlaubt, da Sehstörungen auftreten können, sowie eine erhöhte Blendung. Wir empfehlen das Mitbringen einer Begleitperson.

11.4.2 Patienteninformation: Kontrollgruppe



CARL VON OSSIETZKY UNIVERSITÄT OLDENBURG · 26111 OLDENBURG



Universitätsklinik für Augenheilkunde

Klinikdirektor
Prof. Dr. med. Stefan Schrader

Georgstraße 12, 26121 Oldenburg
Augenklinik@pius-hospital.de
www.pius-hospital.de

Assistenzarzt
Tim Ahmels
Telefon: 0441-229-1283
Email: Tim.Ahmels@uni-oldenburg.de

Patienteninformation und Einverständniserklärung zur wissenschaftlichen Studie mit dem Projekttitel:

Quantifizierung von strahlungsbedingten Linsentrübungen mittels Vorderabschnitts-Tomographie

Projektbetreuer/ Studienleiter:

Tim Ahmels / Prof. Dr. Dr. Stefan Schrader

Patienteninformation:

Bitte lesen Sie diese Patienteninformation sorgfältig durch. Ihr Arzt wird mit Ihnen auch direkt über das Forschungsvorhaben sprechen. Bitte fragen Sie Ihren Arzt bzw. den Studienarzt, wenn Sie etwas nicht verstehen oder wenn Sie zusätzlich etwas wissen möchten.

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir möchten Sie um Ihre Einwilligung zur Teilnahme an einem Forschungsvorhaben (Studie) bitten. Hierzu erhalten Sie im Folgenden Informationen zum Ablauf des Forschungsvorhabens.

Sollten Sie weitere Fragen bezüglich des Forschungsvorhabens haben, wenden Sie sich bitte an Tim Ahmels, Universitätsklinik für Augenheilkunde, Pius- Hospital, Georgstr. 12, 26121 Oldenburg, Telefon 0441 229-1283, E-Mail: Tim.Ahmels@pius-hospital.de

Ziel der Forschungsarbeit ist es, strahlungsbedingte Schäden an der menschlichen Augenlinse frühzeitig zu erkennen.

Trübungen der Augenlinse treten am häufigsten altersbedingt und in unterschiedlicher Ausprägung bei jedem Menschen auf. Diese Trübung nennt man „Katarakt“ oder auch „grauer Star“. Es gibt jedoch auch andere Ursachen für die Bildung einer Katarakt. Die menschliche Augenlinse ist sehr empfindlich gegenüber Strahlung (z.B. Röntgenstrahlung). Auch lange nach einer Bestrahlung kann es schleichend zur Trübung der Linse kommen.

Klassischerweise treten diese Linsentrübungen nach Bestrahlung im hinteren Linsenteil auf.

In unserer Studie untersuchen wir Patienten, welche aufgrund medizinischer Notwendigkeit („endokriner Orbitopathie“) eine Bestrahlungstherapie erhalten haben. Möglicherweise bestehen an deren Augenlinse dadurch bedingte Veränderungen. Diese Veränderungen sollen in unserer Studie mit einem besonderen Gerät untersucht werden: Der Pentacam.

Die Pentacam ist ein Untersuchungsgerät aus der Augenheilkunde, bei dem durch eine spezielle Technik mehrere Fotos („Schnittbilder“) des vorderen Augenabschnittes (und der Linse) erzeugt werden. Die Untersuchung ist weder schädlich noch unangenehm und dauert ca. zwei Sekunden pro Auge.

Die Schnittbilder können dann digital mit verschiedenen Methoden ausgewertet werden. Welche Methode am besten geeignet ist, soll in dieser Forschungsarbeit geklärt werden.

Dafür werden wir die Aufnahmen von den Patienten, welche eine Bestrahlungstherapie erhalten haben, mit den Aufnahmen von Ihnen vergleichen.

Am Ende soll herausgefunden werden, mit welcher Methode man frühzeitig strahlungsbedingte Schäden an der Augenlinse mit der Pentacam erkennen kann.

Wir erwarten, dass die Erkenntnisse unserer Untersuchungen für Sie keinen direkten Gewinn bedeuten.

Durch Ihre Teilnahme an dieser Studie entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten.

Das Forschungsvorhaben wurde durch die zuständige Ethikkommission der Universität Oldenburg ethisch geprüft und zustimmend bewertet. Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig.

Sie können jederzeit ohne Angabe von Gründen die Teilnahme beenden, ohne dass Ihnen dadurch Nachteile im Hinblick auf Ihre medizinische Behandlung oder Ihr Verhältnis zu Ihrem behandelnden Arzt entstehen.

Für die Untersuchung ist eine Weitstellung der Pupillen durch spezielle Augentropfen notwendig. Anschließend (ca 6-8 Stunden) ist eine aktive Teilnahme am Straßenverkehr nicht erlaubt, da Sehstörungen auftreten können, sowie eine erhöhte Blendung. Wir empfehlen das Mitbringen einer Begleitperson.

Universitätsklinik für Medizinische Strahlenphysik

Klinikdirektor
Dipl.-Phys. Dr. med. Kay C. Willborn

Abteilung für medizinische Physik
Prof. Dr. rer. nat. Björn Poppe

Georgstraße 12, 26121 Oldenburg
Telefon
strahlentherapie@pius-hospital.de

11.5 Datenschutzrechtliche Information für Patienten

Datenschutzrechtliche Information

Für die Datenverarbeitung verantwortlich ist Prof. Dr. Dr. Stefan Schrader, Leiter des Forschungsvorhabens, Universitätsklinik für Augenheilkunde, Oldenburg. Ihre personenbezogenen Daten werden vertraulich behandelt.

Ich willige mit meiner Unterschrift ein, dass meine Daten allgemein zum Zwecke der medizinischen Forschung genutzt werden können. Ich bin mir darüber klar, dass meine Daten damit für viele verschiedene medizinische Forschungszwecke verwendet werden dürfen.

Im Rahmen des Forschungsvorhabens werden Ihre medizinischen Befunde und Behandlungsarten dokumentiert. Ihre Daten werden elektronisch gespeichert und anonym ausgewertet. Zugang zu Ihren Daten haben nur die Mitarbeiter der Studie. Diese Personen sind zur Verschwiegenheit verpflichtet. Die Daten sind vor fremden Zugriff geschützt. Die personenbezogenen Daten werden nach dem Ende des Forschungsvorhabens, spätestens jedoch nach 10 Jahren, gelöscht, soweit gesetzliche Vorgaben nicht längere Archivierungspflichten vorsehen. Wenn Sie von der Studie zurücktreten, werden keine weiteren Daten von Ihnen erhoben. Bereits erfasste Daten werden gelöscht.

Die Studienergebnisse werden ohne Bezug zu Ihrer Person veröffentlicht. Sie verzichten auf die Rückmeldung von Ergebnissen von Untersuchungsergebnissen, auf schriftliche Anfrage an den Studienleiter teilen wir Ihnen diese gern mit. Sie können jederzeit Auskunft über Ihre gespeicherten Daten verlangen. Sie haben das Recht, fehlerhafte Daten berichtigen zu lassen. Sie haben das Recht, zu jeder Zeit die Einwilligung zur Verarbeitung Ihrer personenbezogenen Daten zu widerrufen oder Daten löschen zu lassen, soweit nicht gesetzliche Bestimmungen dem entgegenstehen. Im Falle einer anonymisierten Speicherung Ihrer Daten ist die Löschung auf Wunsch nicht mehr möglich.

Falls Sie der Ansicht sind, dass die Verarbeitung Ihrer personenbezogenen Daten gegen Datenschutzvorschriften verstößt, wenden Sie sich bitte an den (externen) betrieblichen Datenschutzbeauftragten des Pius- Hospitals: Herrn Rechtsanwalt Ziar Kabir, SCO-CONSULT GmbH, Hauptstr. 27, 53604 Bad Honnef; Tel.: 02224/98829-0 Fax: 02224/9882920 E- Mail: z.kabir@sco-consult.de oder datenschutz@pius-hospital.de.

Unabhängig hiervon haben Sie ein Recht auf **Beschwerde** bei der zuständigen Aufsichtsbehörde. Die zuständige Aufsichtsbehörde ist:

Der Diözesandatenschutzbeauftragte der (Erz-)Bistümer Hamburg, Hildesheim, Osnabrück und des Bischöflich Münsterschen Offizialats in Vechta i.O.

Unser Lieben Frauen Kirchhof 20

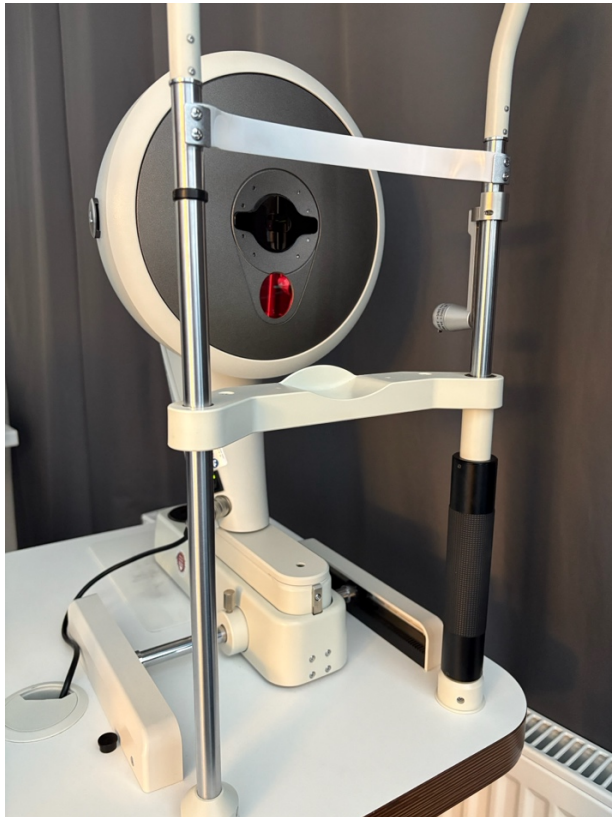
28195 Bremen

Andreas Mündelein

Telefon: +49(421) 33 00 56 - 0

E-Mail: info@datenschutz-katholisch-nord.de

11.6 Die Pentacam®



11.7 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mich auf dem Weg zu dieser Dissertation begleitet und unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Dr. Schrader, meinem Erstbetreuer der dieses Projekt in einer konsequenten Vorwärtsbewegung immer wieder ins Rollen gebracht hat. Die immer schnellen und konstruktiven Rückmeldungen, auch am Wochenende, haben mir immer wieder Motivation und Klarheit gegeben.

Ein herzliches Dankeschön geht an Herrn Dr. Willborn, dessen Expertise in der Strahlenphysik eine große Bereicherung für diese Arbeit war. Seine auffallend sympathische Art hat mir zudem nach jeder Begegnung neue Motivation verliehen an der Arbeit weiter zu schreiben.

Ich danke Frau PD Dr. Mertsch, die mich bei dieser Arbeit mit großer Sorgfalt beraten hat. Ihre Expertise im Bereich des wissenschaftlichen Arbeitens und Publizierens hat mir eine ganze Menge wertvoller Hinweise und Verbesserungsvorschläge geliefert.

Und ich danke meinen Eltern, die mir durch ihre Lebens- und Arbeitsweise stets ein inspirierendes Vorbild sind. Ihr unermüdlicher Einsatz, ihre positive, immer lösungsorientierte, konstruktive Grundhaltung und ihr Engagement haben mich maßgeblich geprägt und mir gezeigt, was es bewirkt, wenn man mit Leidenschaft und Ausdauer an Zielen arbeitet. Ohne ihre Unterstützung und ihr gelebtes Beispiel wäre dieser Weg nicht denkbar gewesen.