

**„Untersuchungen zur Art und Häufigkeit von
Spontanveränderungen im Auge der ApoE-KO-Maus
unter Berücksichtigung diätischer Einflüsse“**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines Dr. med. vet. beim
Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Sabine Günther

Aus dem Institut für Veterinär-Anatomie, -Histologie und -Embryologie,
Fachbereich Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Betreuerin: Prof. Dr. med. vet. Christiane Pfarrer

und

der Universitäts-Augenklinik der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Betreuer: Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Alfred Wegener

**„Untersuchungen zur Art und Häufigkeit von Spontanveränderungen im Auge der
ApoE-KO-Maus unter Berücksichtigung diätischer Einflüsse“**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Dr. med. vet. beim Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

eingereicht von

Sabine Günther

Tierärztin aus Mainz

Gießen 2011

Mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Dekan: Prof. Dr. Martin Kramer

Gutachter: Prof. Dr. med. vet. Christiane Pfarrer
Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Alfred Wegener

Tag der Disputation: 26.09.2011

meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	7
1.1	Aufbau und Funktion des Mäuseauges	7
1.2	Vergleich des humanen Auges mit dem murinen Auge	10
1.3	Fettstoffwechsel, insbesondere im Auge	11
1.4	ApoE-Knockout-Maus (ApoE-KO-Maus)	14
1.5	Problemstellung / Ziele der Arbeit	18
2.	Material und Methoden	19
2.1	Versuchsprotokoll	19
2.2	Versuchstiere	19
2.3	Gruppeneinteilung	20
2.4	Futtersorten und Haltungsbedingungen	21
2.5	Standspaltlampen-Biomikroskopie	22
2.6	Probeentnahme und Datenerhebung	23
2.7	Fixierung, Schnitthanfertigung und Färbung	24
2.8	Datenauswertung	25
3.	Ergebnisse	27
3.1	Veränderungen des Bulbus oculi	27
3.2	Tunica fibrosa bulbi	29
3.3	Tunica vasculosa bulbi	43
3.4	Tunica nervosa bulbi	66
3.5	Lichtbrechende Medien	79
3.6	Vergleichstiere	102
3.7	Tabellarische Übersichten	103
3.8	Ergebnisse der Standspaltlampen-Biomikroskopie	116
4.	Diskussion	119
4.1	Kritische Betrachtung der verwendeten Mausstämmen	119
4.2	Einfluss des Alters	126
4.3	Einfluss des Geschlechts	128
4.4	Einfluss des Futters	129
4.5	Einfluss des Zigarettenrauchs	131
4.6	Interpretation sonstiger histopathologischer Befunde	136
4.7	Einordnung der Ergebnisse der Standspaltlampen-Biomikroskopie und der Mikroskopie	149
4.8	Retrobulbäre Blutentnahme	150
4.9	Abschließende Betrachtung	155
5.	Zusammenfassung	159
6.	Summary	163
7.	Literaturverzeichnis	167
8.	Anhang	185
8.1	Begriffserklärungen	185
8.2	Danksagung	197
8.3	Erklärung	199

Teile dieser Arbeit sind veröffentlicht:

Wegener A., Günther S.

Frequency and Nature of Spontaneous Ocular Abnormalities in APO E Mice

Abstract und Poster

ARVO 2007 Annual Meeting "The Aging Eye"

Wegener A., Günther S.

Spontanveränderungen am Auge der APO E Maus während des Alterns

Abstract und Poster

Abstractband 106. DOG-Kongress „Perspektiven der Augenheilkunde - Innovationen für mehr Lebensqualität“, 2008; 400

1. Einleitung

1.1 *Aufbau und Funktion des Mäuseauges*

Das Auge bildet zusammen mit dem Sehnerven, N. opticus, den zentralen Sehbahnen und den Sehzentren, der Area optica bzw. der Sehrinde des Occipitallappens der Großhirnrinde, das Sehorgan (NICKEL et al., 2004).

Der Augapfel, Bulbus oculi, hat die Form einer Hohlkugel, deren Wand aus drei Häuten besteht. Die äußere Augenhaut, Tunica fibrosa bulbi, ist derb-elastisch, erhält ihre Spannung durch den Bulbusinnendruck und ist formgebend für den Augapfel. Sie besteht aus zwei Abschnitten, der proximalen, undurchsichtigen Sklera und der distalen, durchsichtigen Kornea.

Die Hornhaut ist aus fünf Schichten aufgebaut, einem mehrschichtigen, nicht verhornenden Plattenepithel, Epithelium anterius corneae, Bowman-Membran, Stroma, Descemet-Membran und einem einschichtigen Plattenepithel bindegewebiger Herkunft, Epithelium posterius corneae. Das abschließende Epithel sorgt dafür, dass Flüssigkeit und Elektrolyte aus dem Stroma abgegeben werden und stellt eine Barriere zwischen Hornhautstroma und vorderer Augenkammer dar.

Die Kornea ist frei von Blut- und Lymphgefäßen. Sensible Nerven innervieren aber geflechtartig alle fünf Schichten. Die Durchsichtigkeit wird durch den konstant gleichen Durchmesser der Kollagenfasern des Stromas, die oberflächenparallele und regelmäßige Anordnung der Kollagenfasern und Faserbündel, die Avaskularität und durch den im Vergleich zu anderem Bindegewebe geringen Feuchtigkeitsgehalt garantiert. Die Ernährung und Durchfeuchtung der Kornea erfolgt per Diffusion über die Tränenflüssigkeit und das Kammerwasser.

Kornea und Sklera gehen am Sulcus sclerae ineinander über. Die Sklera wird von vor allem kollagenen Faserbündeln, aber auch elastischen Fasern und Pigmentzellen gebildet. Im Randgebiet der Kornea befindet sich der Plexus venosus sclerae, über den das Kammerwasser abfließen und somit der Augeninnendruck reguliert werden kann. Im Augenhintergrund treten der Sehnerv, Gefäße und Nerven der Choroidea durch die Sklera hindurch, so dass die Area cribrosa sclerae entsteht (NICKEL et al., 2004). Die Sklera gibt dem Bulbus oculi Stabilität (HANSEN, 2007).

Die mittlere Augenhaut, Tunica vasculosa bulbi, beinhaltet die Choroidea, Corpora ciliaria und die Iris.

Die Choroidea überzieht den Augenhintergrund. Sie gliedert sich von außen nach innen in die Lamina suprachoroidea, Lamina vasculosa, Lamina choroidocapillaris und Lamina vitrea (= Bruchsche Membran) (NICKEL et al., 2004). Die Lamina vasculosa der Aderhaut ist reich an Gefäßen, die die Retina bis zur äußeren Portion der inneren Körnerschicht versorgen, und enthält viele Pigmentzellen zur Verminderung des Streulichtes (SMITH et al., 2002b). Neben der Ernährung der Photorezeptoren dient die Choroidea auch zur Temperaturregulation, indem sie die bei den photochemischen Abläufen entstehende Wärmeenergie ableitet (GREHN, 2008). Zusätzlich bietet sie der Retina und dem retinalen Pigmentepithel mechanischen Schutz (HANSEN, 2007).

Der Ziliarkörper besteht aus Epithel, vaskulärem Stroma und Muskulatur. Er produziert Kammerwasser, Komponenten des Glaskörpers und dient mit seinen Zonulafasern als Aufhängevorrichtung für die Linse. Die äußere Schicht des Epithels ist pigmentiert und geht in das Pigmentepithel der Retina und das vordere Pigmentepithel der Iris über. Die innere Schicht ist nicht pigmentiert und steht in Verbindung mit der Retina. Die Ziliarfortsätze, Processus ciliares, entspringen der Grundplatte des Ziliarkörpers. Aus der Basallamina und Plasmamembran des nicht pigmentierten Epithels dieser Fortsätze ziehen die Zonulafasern zum Linsenäquator. Die vordersten Ziliarfortsätze entspringen vom hinteren Bereich des Irisrandes und nur die hinteren Fortsätze sind verbunden mit der Sklera. Das Irisstroma zieht ohne deutliche Grenze in das des Ziliarkörpers (NICKEL et al., 2004). In der Grundplatte eingelagert befindet sich der Musculus ciliaris, der zylindrisch und nur klein angelegt ist, so dass der Maus die Fähigkeit zur Akkommodation fehlt (SMITH et al., 2002d).

Die Iris gliedert sich auch in Epithel, Stroma und Muskulatur. Sie setzt die Grundplatte des Ziliarkörpers fort und begrenzt mit ihren freien Rändern das Sehloch, die Pupille. Der Musculus sphincter pupillae liegt am freien Irisrand, der Musculus dilatator pupillae erstreckt sich entlang der Irishinterfläche. Das Zusammenspiel des Musculus sphincter pupillae und des Musculus dilatator pupillae reguliert den Lichteinfall auf die Retina, die Abblendung einfallender Randstrahlen und die Form der Pupille. Die Iris begrenzt mit der Kornea die vordere Augenkammer, die hintere Augenkammer liegt innerhalb der Iris, der Linse und des Ziliarkörpers. Beide Kammern stehen über die Pupille in Kontakt. Die Iris berührt meist die vordere Linsenkapsel, Abstand wird durch das fließende Kammerwasser gewährleistet.

Die Irisfortsätze, am Irisrand liegende Bindegewebsbalken, haben Kontakt zur Kornea und Sklera und bilden den Iriswinkel, *Angulus iridocornealis*. Durch die Gliederung der Balken entstehen schmale Hohlräume, Fontanasche Räume, die Kammerwasser enthalten und mit der vorderen Augenkammer verbunden sind (NICKEL et al., 2004). Der Übergang von der Iris zum Ziliarkörper wird von der Iriswurzel gebildet (LANG, 2008; SACHSENWEGER, 2003). Die Aufgaben der Iris bestehen in der Regulierung des Lichteinfalls, durch ihr lockeres Stroma in einer schnellen Abdichtung von Perforationsverletzungen, über das Gefäßendothel in der Beteiligung an der Blut-Kammerwasserschranke und mit Hilfe der reichlichen Gefäße und deren Endothelzellen zusätzlich an der Immunabwehr (HANSEN, 2007).

Die innere Augenhaut, *Tunica nervosa bulbi*, wird von der Retina gebildet. Sie reicht vom inneren Pupillarrand der Iris bis zum Sehnervenaustritt und lässt sich in einen lichtempfindlichen Teil, *Pars optica retinae*, und einen lichtunempfindlichen Teil, *Pars caeca retinae*, einteilen. Die *Pars caeca retinae* besteht aus zwei Epithelzelllagen und kleidet als *Pars ciliaris retinae* die innere Oberfläche der Ziliarkörper und als *Pars iridica retinae* die der Iris aus. Die *Pars optica retinae* liegt in ihrem gesamten Verlauf der *Choroidea* auf und reicht von dem Ansatz des Ziliarkörpers bis zum *Discus nervi optici*, der scheibenförmigen Austrittsstelle des Sehnervs. Sie unterteilt sich in zehn Schichten, die in ein *Stratum pigmentosum* und ein *Stratum nervosum* untergliedert werden können. Die Pigmentepithelschicht gehört als einzige zum *Stratum pigmentosum* und steht im losen Kontakt - nur über den Augeninnendruck gehalten - zum *Stratum nervosum*. Dieses setzt sich aus der Stäbchen- und Zapfenschicht, der *Membrana limitans externa*, der äußeren Körnerschicht, der äußeren plexiformen Schicht, der inneren Körnerschicht, der inneren plexiformen Schicht, der Ganglienzellschicht, der Nervenfaserschicht und der *Membrana limitans interna* zusammen. Die Blutversorgung erfolgt über Äste der *Arteria* und *Vena centralis retinae*, die mit den Fasern des *Nervus opticus* durch den *Discus nervi optici* hindurchtreten. Die Innervierung läuft über die marklosen Axone des *Stratum ganglione nervi optici*, die nach Passage der *Area cribrosa sclerae* gehirnwärts die Dura-, Arachnoidea- und Piascheide erhalten. Im orbitalen Abschnitt ist der Sehnerv außerdem in seinem Verlauf durch den *Musculus retractor bulbi* und das Orbitalfett geschützt. Zum intraokularen Abschnitt hin verschmelzen *Dura mater* und *Pia mater* auf Höhe der *Area cribrosa sclerae* mit der

Sklera, während die Arachnoidea sich schon vorher in einzelne Bindegewebsstränge untergliedert (NICKEL et al., 2004).

Zu den lichtbrechenden Medien des Auges zählen die Hornhaut, die Linse und das Corpus vitreum. Die Mauslinse nimmt circa 75 Prozent des Augenninneren ein (FULLER und WIMER, 1966) und besteht aus der azellulären Linsenkapsel, Capsula lentis, und der durchsichtigen Linsensubstanz, Substantia lentis. Man unterteilt einen vorderen und einen hinteren Linsenpol. An dem der Pupille zugewandten Pol nimmt die Linsenkapseldicke circa das Zweifache von der des hinteren Pols ein (SMITH et al., 2002d). Kapsel und Linsensubstanz haften locker aneinander. Unterhalb der Kapsel liegt ein einschichtiges, kubisches Linsenepithel, das zu dem Äquator hin an Höhe gewinnt und in Kernbögen ausläuft. Hier befindet sich die germinative Zone mit Produktion der Linsenfasern. Die peripheren Linsenfasern sind kernhaltig und weich, zur Mitte hin werden die Fasern kernlos und härter und bilden den Linsenkern. Zur Peripherie hin spricht man von der Linsenrinde. Die Fasern sind untereinander verbunden, verschiebbar und zwiebelschalenartig angeordnet. Sie treffen am vorderen und hinteren Pol mit je drei Nahtlinien zusammen: anterior in Form eines aufrechten Ypsilons und posterior wie ein umgedrehtes Ypsilon. Die Ziliarfasern, die vor und hinter dem Linsenäquator anhaften, dienen der Fixierung. Die Linse besitzt weder Blutgefäße noch Nerven. Über Kammerwasser, das die vordere Linsenfläche benetzt, wird sie ernährt. Ihre Aufgabe besteht in der Brechung und Filterung einfallender Lichtstrahlen. Der Glaskörper, Corpus vitreum, liegt zwischen Linse, Ziliarkörper und der Pars optica retinae im Glaskörperraum, Camera vitrea bulbi. Umrandet wird der Glaskörper durch unregelmäßig angeordnete Kollagenfasern, die die Membrana vitrea bilden. Der Innenraum ist mit einer durchsichtigen, gallertartigen und wasserreichen Masse gefüllt. In ihrem Inneren befindet sich der Canalis hyaloideus mit Überbleibseln der Arteria hyaloidea. Der Glaskörper dient der Formgebung, aber auch der Fixierung der Retina und dem Lichtdurchtritt (NICKEL et al., 2004).

1.2 Vergleich des humanen Auges mit dem murinen Auge

Der Aufbau des Mauseuges stimmt weitgehend mit dem des menschlichen Auges überein. Es sind vor allem Größenunterschiede und einzelne Strukturen, die bei der Maus anders oder gar nicht ausgebildet sind.

Die durchschnittliche Dicke der Kornea beträgt zentral beim Menschen 0,6 mm (HANSEN, 2007) und bei der Maus, abhängig vom Stamm, zwischen 0,09 mm und 0,12 mm (LIVELY et al., 2010). Die Ziliarmuskeln im humanen Auge besitzen longitudinale, radiäre und zirkuläre Fasern (HANSEN, 2007), der Ziliarmuskel der Maus ist nur klein und zylindrisch aufgebaut (SMITH et al., 2002d). Die Tiefe der vorderen Augenkammer wird beim menschlichen Auge mit circa 3,35 mm (BUEHL et al., 2006) und beim murinen Auge mit 0,45 mm (PUK et al., 2006) angegeben.

Im menschlichen Auge wird in der Netzhaut noch die Makula lutea abgegrenzt. Sie ist eine Region des hinteren Pols mit mehr als einer Ganglienzellschicht, die für ein hohes Auflösungsvermögen und das Farbsehen verantwortlich ist (HANSEN, 2007). Mäuse weisen keine Makula in ihrer Retina auf (RAMKUMAR et al., 2010), werden aber trotzdem für die Erforschung der Altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) benutzt, da sie mit fortschreitendem Alter einige Charakteristika der AMD, z. B. retinale Pigmentepithel- und Photorezeptordegeneration und Lipofuszinanreicherung zeigen (RAKOCZY et al., 2006).

Das Gewicht der Linse ist altersabhängig und beträgt bei einem erwachsenen Menschen 220 mg. Sie ist ungefähr 4 mm dick (LANG, 2008). Die Linse einer sechs Monate alten ApoE-KO-Maus wiegt circa 8 mg (unveröffentlichte Daten, WEGENER, 2004). Die Linsendicke einer C57Bl/6J-Maus macht annähernd 2,1 mm aus (PUK et al., 2006). Die Linsenkapseldicke am vorderen Pol eines humanen Auges beträgt 11 - 15 μm (BARRAQUER et al., 2006) bzw. 14 - 21 μm (SCHNEIDER et al., 2003), bei der C57Bl/6J-Maus bis zu 12,8 $\mu\text{m} \pm 0,9$ (DANYSH et al., 2008).

1.3 Fettstoffwechsel, insbesondere im Auge

Aufgenommene Nahrungsfette sind vor allem Triacylglycerine mit langkettigen Fettsäuren, einen geringeren Anteil machen Triacylglycerine mit kurz- und mittelkettigen Fettsäuren, Phospholipide, Cholesterolester und fettlösliche Vitamine aus. Triacylglycerine werden schon im Magen durch das Wirken von Lipasen aus den Zungendrüsen und den Hauptzellen der Magenmukosa enzymatisch gespalten. Im alkalischen Milieu des Duodenums entsteht aus Proteinen, Fetten, Lecithin und Gallensäuren eine Emulsion, auf die die Pankreaslipase, Phospholipase A₂ und Cholesterolesterase einwirken können. Die Pankreaslipase führt in Anwesenheit der Kolipase und konjugierten Gallensäuren zur Hydrolyse der Di- und Triacylglycerine, so

dass sich 2-Monoacylglycerine und Fettsäuren ergeben. Das Enzym Phospholipase A₂ trennt in Anwesenheit von Ca²⁺ und Gallensäuren eine Fettsäure von dem Phospholipid Lecithin ab und führt zur Bildung von Lysolecithin. Cholesterolester werden mit Hilfe von der Cholesterolesterase in Cholesterol und freie Fettsäuren überführt. Dann werden die Abbauprodukte mit ihren hydrophoben Anteilen nach innen und die hydrophileren Anteile nach außen in Mizellen eingebaut, deren Gehalt an Gallensäuren die Fettemulgierung garantiert. Im Duodenum und zu Beginn des Jejunums zerfallen die Mizellen bei Kontakt zu Enterozytenmembranen. Glycerol, Lysolecithin und kurz- und mittelkettige Fettsäuren gelangen per Diffusion, langkettige Fettsäuren und Cholesterol vor allem Carrier-vermittelt in die Enterozyten. Die übrig bleibenden Gallensäuren können erneut zur Mizellenbildung genutzt oder im Endstück des Ileums absorbiert werden. Die kurz- und mittelkettigen Fettsäuren gelangen direkt weiter in die Vena portae. Im endoplasmatischen Retikulum der Enterozyten werden die Triacylglycerine, Cholesterol und Cholesterolester resynthetisiert und mit einer proteinreichen Hülle zu Chylomikronen verpackt. Zu dieser Hülle zählen Apoproteine, die im rauen endoplasmatischen Retikulum gebildet werden, Phospholipide und Cholesterol. Mehrere Chylomikronen werden im Golgi-Apparat von einer Membran ummantelt und via Exozytose in das Interstitium abgegeben. Nur wenige Chylomikronen gelangen direkt in das Pfortaderblut, die meisten werden über die Lymphkapillaren in den Ductus thoracicus und anschließend ins Blut geführt. Hier sind auch an Albumin gebundene Fettsäuren und größere an Lipoproteine gekoppelte Lipide vorhanden (SCHMIDT et al., 2007).

Die Lipoproteine werden anhand ihrer Dichte, Fettzusammensetzung, Apolipoproteinbindung und ihres Proteingehaltes in vier Klassen eingeteilt. Lipoproteine mit sehr geringer Dichte, die sog. very low density lipoproteins (VLDL), bestehen zu ca. 60 % aus Triacylglycerinen und zu gleichen Anteilen aus Proteinen, Phospholipiden und Cholesterin. Hauptbestandteil der sog. low density lipoproteins (LDL), Lipoproteine mit geringer Dichte, ist vor allem das Cholesterin. Lipoproteine hoher Dichte, high density lipoproteins (HDL), teilen sich zu gleichen Anteilen in Proteine, Phospholipide und Cholesterin auf. Chylomikronen wiederum sind zu 90 % aus Triacylglycerinen zusammengesetzt. Gelangen nun Chylomikronen ins Blut, erhalten sie Apolipoproteine C und E von Lipoproteinen hoher Dichte, so dass Lipoproteinlipasen beginnen,

Triacylglycerine aufzuspalten. Es bleiben cholesterinreiche Reste übrig, die an Remnant-Rezeptoren der Hepatozyten anhaften und so aufgenommen werden.

VLDL entstammen sowohl aus dem Darm als auch aus der Leber und bestehen aus Triacylglycerinen, Cholesterinestern, Phospholipiden und Apolipoprotein B100. Gelangen sie in den Kreislauf, nehmen sie auch Apolipoproteine C und E von HDL auf und werden so Ziel der Lipoproteinlipasen. Es bleiben VLDL-Remnants, sog. intermediate density lipoproteins, IDL, übrig, die entweder mit dem LDL-Rezeptor der Leber interagieren oder mittels der hepatischen Triacylglycerinlipase zu LDL reduziert werden.

Diese LDL tragen auch das Apolipoprotein B100 und als Hauptanteil Cholesterinester. Sie können in der Peripherie und an der Leber über LDL-Rezeptoren aufgenommen werden und dienen so dem Cholesterintransport.

HDL bestehen aus Phospholipiden, Cholesterin und Apolipoprotein A1 und gelangen als primäre HDL in Leber und Dünndarm. Über die Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase wird Cholesterin in Cholesterinester umgewandelt, das wegen seiner Hydrophobizität ins Kerninnere verlagert wird. Es entstehen sphärische HDL-Partikel mit einem Konzentrationsgefälle, so dass weiter Cholesterin aus der Peripherie aufgenommen werden kann. Über das Cholesterinester-Transferprotein können wiederum Cholesterinester an Chylomikronen, VLDL und LDL im Tausch gegen Triacylglycerine abgegeben werden, so dass diese sehr triacylglycerinreichen HDL dann Ziel der Triacylglycerinlipase werden (VON ENGELHARDT und BREVES, 2004).

Die Retina ist fähig, in geringen Mengen Cholesterin und andere Lipide de novo zu bilden (FLIESLER et al., 1993). Um einen konstanten Spiegel zu halten, ist sie noch auf die LDL-vermittelte Lipidzufuhr aus dem Blut angewiesen (TSERENTSOODOL et al., 2006). Zudem ist das Gewebe des Auges nicht darauf ausgelegt, große Mengen an Lipiden zu speichern. Die meisten Lipide befinden sich in Zellmembranen und Zellorganellen, z. B. mehrfach ungesättigte Fettsäuren in den Photorezeptorzellen (CASAROLI-MARANO et al., 1996). CASAROLI-MARANO et al. (1996) haben menschliche und bovine Augenkompartimente auf das Vorkommen der Lipoproteinlipase untersucht. Die Lipoproteinlipase wird in Parenchymzellen synthetisiert und sitzt z. B. in der Glykokalix von Endothelzellen. Nach der Aktivität der Lipase und dem Grad der Vaskularisation haben die Autoren drei Areale unterschieden: eine avaskuläre Region mit nur geringer Lipaseaktivität, zu der der Glaskörper, die Linse und die Kornea zählen, eine vaskularisierte Region mit mittlerer

Lipoproteinlipaseaktivität, die den Nervus opticus im menschlichen Auge und die Iris, Retina und den N. opticus im bovinen Auge umfasst und eine stark durchblutete Region mit einer dementsprechend hohen Lipaserate, der die Iris, Retina und Ziliarkörper im menschlichen Auge und der Ziliarkörper im bovinen Auge zugeordnet werden.

Die unterschiedlichen Aktivitäten in den letzten beiden Regionen schreiben die Autoren einer weiter entwickelten Vaskularisation des menschlichen Auges zu. Der Ziliarkörper und die Iris bestehen zum einen aus glatter Muskulatur, die Fettsäuren als Energielieferanten nutzt und zum anderen sind sie an der Kammerwasserproduktion, -verteilung und -ableitung beteiligt, so dass hier auch ein hoher metabolischer Verbrauch besteht. Mehrfach ungesättigte Fettsäuren sind der Hauptbestandteil der Retinaplasmaembranen, so dass hier auch eine hohe Aktivität der Lipoproteinlipase zu erwarten ist.

Im Bereich der Linse haben Medikamente, die die Cholesterolsynthese hemmen, beim Menschen, der Ratte und dem Hund zur Kataraktentstehung geführt (KIRBY et al., 1967, MIZUNO et al., 1981, BORCHMAN et al., 1989, MOSLEY et al., 1989, DE VRIES und COHEN, 1993, DUINDAM et al., 1995). Beim Menschen wiederum kann die lokale oder systemische Kortikosteroidtherapie ab einer ungefähren Behandlungsdauer von einem Jahr zu einer Rindentrübung am hinteren Pol führen (GREHN, 2008). Hier lässt sich vermuten, dass Cholesterin in der Physiologie, vor allem aber für die Transparenz der Linse wichtig ist.

1.4 ApoE-Knockout-Maus (ApoE-KO-Maus)

Ein Bestandteil der VLDL und Chylomikronen ist auch das Apolipoprotein E (ApoE), bestehend aus 299 Aminosäuren und einer molekularen Masse von ca. 34 kDa. Das ApoE ist zuerst von SHORE und SHORE (1973) bestimmt und als „Arginin-reiches Protein“ beschrieben worden.

Es sind mehrere Isoformen beim Menschen bekannt, sie resultieren aus drei Allelen an einem Genort. Die häufigsten, die vorkommen, sind ApoE2, ApoE3 und ApoE4.

Bei fast allen Tieren wird nur eine ApoE-Struktur gefunden, die vom Aufbau der menschlichen ApoE4-Isoform entspricht. An der tierischen Helixstruktur befindet sich allerdings an Aminosäurerest 61 Threonin anstelle von Arginin wie bei der menschlichen Helix. Dieser Aminosäurerest ist ausschlaggebend für die Lipoproteinbindungsaffinität (WEISGRABER, 1994).

ApoE wird u. a. in der Leber, Milz, Niere, Haut, im Gehirn und in Gewebemakrophagen gebildet und frei gegeben. Die Hauptaufgabe ist der Transport und die Abgabe von Triglyceriden und Cholesterol. Für die Ablieferung der Fette stehen drei Rezeptorenwege zur Verfügung: über den LDL (low density lipoproteins)-Rezeptor, nur über den Heparan-Sulfate-Proteoglycan (HSPG)-Rezeptor und über den HSPG/LDL-Rezeptor-verwandtes Protein (LDL receptor-related protein, LRP)-Rezeptorweg.

Der LDL-Rezeptor ist an extra- und hepatischen Zellen zu finden. ApoE hat eine wesentlich höhere Affinität zu diesem Rezeptor als das Lipoprotein ApoB100, welches regulierend auf den LDL-Gehalt im Körper wirkt.

An den HSPG-Rezeptor binden alle wichtigen im Chylomikronen-Katabolismus beteiligten Proteine wie z. B. ApoE und Lipoproteinlipase. Er ist in hoher Anzahl an Hepatozyten und im Dissé-Raum, der zwischen Hepatozyten und Kapillarwand liegt, vorhanden (MAHLEY und RALL, 2000).

Über den HSPG-LRP-Weg gelangen entweder ApoE-angereicherte Abbaureste an Heparan-Sulfate-Proteoglykane, interagieren mit diesen und werden dann zum LDL-Rezeptor-verwandten Protein gebracht, um in die Hepatozyten geschleust zu werden oder nach Interaktion mit dem Heparan-Sulfate-Proteoglycan bilden HSPG und LRP einen Komplex, der dann in die Hepatozyten eingeführt werden kann (MAHLEY und JI, 1999).

ApoE nimmt somit Einfluss auf die Zahl der zirkulierenden VLDL, Chylomikronen und LDL und deren Bestandteile. Dies geschieht u. a. auch mit ihrer Anhäufung auf der Oberfläche von Lipoproteinen, so dass sofort die Lipolyse von Lipoprotein triglyceriden durch Lipasen verlangsamt abläuft. Mit einer gesteigerten ApoE-Synthese und -Sekretion oder einer Anhäufung von ApoE im Plasma resultiert eine erhöhte VLDL-Synthese und -Abgabe. ApoE ist auch eine Komponente der HDL-Unterklasse und wirkt auf den Cholesterolfstoffwechsel ein. So kann ApoE als Ligand für Cholesterol transportierende HDL dienen und einen Transport zur Leber einleiten.

Die menschlichen Isoformen zeigen unterschiedliche Effekte auf den Fettstoffwechsel. ApoE2 z. B. wird mit erhöhten ApoE- und Triglyceridwerten, aber erniedrigten ApoB- und Cholesterolwerten in Zusammenhang gebracht. Zudem bindet es - wie auch ApoE3 - bevorzugt HDL und nur in geringen Mengen LDL. Dagegen zeigen sich im Zusammenhang mit ApoE4 reduzierte ApoE- und erhöhte Cholesterolwerte und eine höhere Bindungsfähigkeit zu Triglycerid-reichen VLDL und eine mit ApoE3

vergleichbare Affinität zu LDL-Rezeptoren. ApoE3 gilt als die gewöhnlichste und am häufigsten vorkommende Isoform mit eher normalen Auswirkungen auf den Fettstoffwechsel. Das tierische ApoE bindet bevorzugt HDL und ähnelt in seiner Affinität damit eher dem menschlichen ApoE3 (MAHLEY und RALL, 2000).

Der in der Studie benutzte Mäusestamm C57Bl/6-apo Etm1Unc wurde im Charles River Laboratory (Frankreich) nach dem Prinzip des Gene Targeting erzeugt. Material des Zielgens (Target Gene), hier das ApoE-Gen, wird gegen ein komplementäres DNA-Konstrukt (Transgen) während des Crossing overs ausgetauscht, so dass ein verändertes Gen entsteht. Embryonale Stammzellen mit diesem Genknockout werden in Mäuseembryonen im Acht-Zellen-Blastozystenstadium injiziert und diese später auf Empfängermäuse übertragen. Diese Tiere tragen dann Gewebe aus den Blastozysten und den genetisch veränderten embryonalen Stammzellen. Über Rückkreuzungen wird die neue Knockout-Mauslinie etabliert (GELDERMANN, 2005).

Synonym können für diesen Knockout-Mausstamm die Bezeichnungen APOE KO, ApoE(-), ApoE-KO, ApoE^{tm1Un}, apoE-, apoE0 oder epsilon- benutzt werden (THE JACKSON LABORATORY).

ApoE-KO-Mäuse zeigen erhöhte Cholesterolverwerte, die mit fortschreitendem Alter auch weiter ansteigen (MOGHADASIAN et al., 2001). Ebenso ist bei Fütterung von Standardmaushaltungsfutter der Plasma-Cholesterolverwert deutlich höher als bei C57Bl/6J-Mäusen. Nach ISHIDA et al. (2004) bestehen auch erhöhte VLDL- und LDL-Werte. Entsprechend den auffallenden Plasmafettwerten zeichnete sich der Mausstamm auch durch ab der 24. Lebenswoche sichtbare atherosklerotische Veränderungen der Gefäße, vor allem an der Aorta, aus (MA et al., 2008). Unter cholesterol- und fettreicher Fütterung und unter Zigarettenrauchaussetzung (sechs Stunden/Tag und fünf Tage/Woche) ab der 24. Lebenswoche ließen sich sichtbare atherosklerotische Veränderungen der Arteria brachiocephalica feststellen (VON HOLT et al., 2009).

An der inneren und äußeren Körnerschicht der Retina wurden durch ONG et al. (2001) reduzierte Zellzahlen und eine damit dünnere Schichtung nachgewiesen. Unter Cholesterol-reicher Fütterung fanden sie zusätzlich Vakuolen in der inneren Körnerschicht.

Anwendung in der Forschung findet die ApoE-KO-Maus z. B. im neurobiologischen, kardiovaskulären und auch ernährungswissenschaftlichen Bereich, da die Isoform ApoE2 mit der Hyperlipoproteinämie Typ3 und die Isoform ApoE4 mit einem erhöhten Risiko für Atherosklerose und die Alzheimer Krankheit in Verbindung gebracht werden (MAHLEY und RALL, 2000).

1.5 Problemstellung / Ziele der Arbeit

Der Mausstamm C57Bl/6-apo Etm1Unc ist durch eine ApoE-Defizienz charakterisiert, so dass der über dieses Apolipoprotein geführte Transport und die Abgabe von Triglyceriden und Cholesterol zum Erliegen kommen.

Auf Grund der geänderten Stoffwechsellage wird die ApoE-KO-Maus als Tiermodell zur Untersuchung des Fettstoffwechsels und der Atherosklerose genutzt. Im Bereich der Augenerkrankungen hilft sie vor allem Erkenntnisse über die AMD zu gewinnen.

Ziele dieser Arbeit sind zum einen die Spontanveränderungen innerhalb der Augenkompimente detailliert in ihrem Aussehen und ihre Häufigkeiten zu beschreiben. Sie sollen in Relation zu den Risikofaktoren - unterschiedliche Fütterung von Nahrungsfetten und Beeinflussung des Fettstoffwechsels infolge des Genknockouts -, dem Alter und Geschlecht der Mäuse und Zigarettenrauch gestellt werden.

Zum anderen ist es Ziel dieser Arbeit zu untersuchen, in welchem Umfang die in vivo beobachteten okulären Veränderungen sich histopathologisch differenzieren lassen. Dabei soll der Vergleich zu augennormalen C57Bl/6J-Mäusen gezogen werden. Schließlich soll herausgearbeitet werden, in welchem Maße die ApoE-KO-Maus als Modell für die Untersuchung der Pathophysiologie von Augenerkrankungen, wie sie bei Morbus Alzheimer, Atherosklerose und Adipositas auftreten können, geeignet ist.

2. Material und Methoden

2.1 Versuchsprotokoll

Zu der Studie gehörten 960 männliche Mäuse, die in zwölf Untergruppen mit unterschiedlicher Fütterung aufgeteilt und ein Jahr unter gleich bleibenden Bedingungen gehalten wurden. Nach drei, sechs, neun und zwölf Monaten wurden zwischen 8-25 Tiere mit Pentobarbital anästhesiert, durch Exsanguinieren getötet und sezirt. Den zur Sektion frei gegebenen, anästhesierten Tieren wurde vor der Tötung retrobulbär Blut entnommen und dieses serologisch untersucht.

Nach einem halben Jahr wurde bei den Tieren eine Standspaltlampen-Biomikroskopie durchgeführt. Die Untersuchung erfolgte unter nur manueller Fixation der Mäuse.

198 Augen wurden dem Alfred-Krupp-Labor für Ophthalmopathologie der Universitäts-Augenklinik Bonn insgesamt zur Verfügung gestellt, davon gehörten 48 Augen zu den 3-Monatstieren, 70 zu den 6-Monatstieren, 32 zu den 9-Monatstieren und 48 zu den 12-Monatstieren. Eine histologische Aufarbeitung eines zufälligen Auswahlkollektivs von 47 Augen erfolgte nach Abschluss der Studie.

Nach Tötung der Tiere und Entnahme der Augen wurden diese in mit 4 %igem Formaldehyd (Merck, Darmstadt) gefüllten Gläsern bei 4 °C gelagert und standen zur Bearbeitung bereit. Nach dem Zufallsprinzip wurden aus jeder der zwölf Untergruppen der 3-Monats-, 6-Monats-, 9-Monats- und 12-Monatstiere mindestens ein Auge ausgewählt und von diesem Serienschnitte angefertigt. Anschließend folgte eine Hämalaun-Eosin-Färbung und mikroskopische Beurteilung der einzelnen Augenkompimente.

Zudem wurden zur Gewinnung von Vergleichspräparaten zwei circa acht Monate alte Mäuse aus dem Haus für Experimentelle Therapie des Universitäts-Klinkums Bonn getötet.

2.2 Versuchstiere

Die männlichen, pigmentierten, zwischen acht und zwölf Wochen alten ApoE-KO-Mäuse des Stammes C57Bl/6-apo Etm1Unc kamen aus den Charles River Laboratorien in Frankreich und wurden den Philip Morris Research Laboratories, Köln, übergeben. Von fünf Mäusen wurde der Genotyp in der Memorec Biotec GmbH, Köln, bestätigt. Insgesamt 79 Mäuse sind einen Tag nach Ankunft in den Philip Morris Research Laboratories und nach drei, sechs, neun und zwölf Monaten auf Antikörper gegen das

Ektromelie-Virus, Hantaan-Virus, lymphozytäre Choriomeningitis-Virus, Othoreovirus Serotyp 3, Mice Minute-Virus, Parvovirus 1 der Maus, Herpesvirus 1 der Mausartigen, Herpesvirus 3 der Mausartigen, Adenovirus A und B der Maus, Hepatitisvirus der Maus, Pneumonievirus der Maus, Polyomavirus der Maus, Rotavirus A, Sendaivirus und das Theilers murines Encephalomyelitisvirus, Mycoplasma pulmonis, CAR-Bacillus und Encephalitozoon cuniculi und nach sechs, neun und zwölf Monaten auf Antikörper gegen Pasteurella pneumotropica untersucht worden. Es konnten keine Antikörper gegen die genannten Viren, Bakterien und den Parasiten nachgewiesen werden.

Damit sich die Tiere aneinander und ihre Umgebung gewöhnen konnten, wurden sie vier Tage vor Studienbeginn in sechs Gruppen á 160 Tiere zusammengelegt. Zu diesem Zeitpunkt hatte die Tiere ein durchschnittliches Körpergewicht von 28 g. Mit Beginn der Studie wurden dann die insgesamt 960 Tiere in zwölf Untergruppen aufgeteilt.

Die zwei männlichen, pigmentierten und circa acht Monate alten Vergleichstiere des Stammes C57Bl/6J kamen aus dem Haus für Experimentelle Therapie des Universitäts-Klinkums Bonn. Sie befanden sich adspektorisch in einem guten Gesundheitszustand.

2.3 Gruppeneinteilung

Für die Studie wurden die Mäuse randomisiert in zwölf Untergruppen unterteilt. Pro Untergruppe standen 80 Tiere zur Verfügung. Die ersten vier Untergruppen erhielten cholesterol- und fettreiches, mit Milchfett angereichertes Futter und wurden zur Gruppe A zusammengefasst. Die Untergruppen eins bis drei wurden ad libitum, die Untergruppe vier mit 80 % der sonst zugeführten Menge gefüttert. Den Abteilungen fünf bis sieben - der Gruppe B - stand cholesterol- und fettreiches mit Rinderfett angereichertes Futter ad libitum, der Abteilung acht nur 80 % der sonst gegebenen Menge zur Verfügung. Die Untergruppierungen neun bis zwölf bekamen Standardmaushaltungsfutter auf Sojabohnenbasis, die Untergruppen neun bis elf ad libitum, die Untergruppe zwölf restriktiv (80 %). Sie repräsentierten die Gruppe C.

Zusätzlich waren die Untergruppen zwei, sechs und zehn Zigarettenrauch in einer Konzentration von 100 µg total particulate matter (TPM)/l ausgesetzt. Den Untergruppen drei, sieben und elf wurde Rauch in einer Konzentration von 200 µg TPM/l zugesetzt.

2.4 Futtersorten und Haltungsbedingungen

Die verschiedenen Futtersorten (ssniff Spezialdiäten GmbH, Soest) bestanden aus zehn Millimeter langen Pellets, die zur Konservierung ionisierenden Strahlen ausgesetzt waren. Allen Tieren stand das Futter frei zur Verfügung, die Untergruppen vier, acht und zwölf erhielten allerdings nur 80 % der sonst verfütterten Menge.

Das mit Milchfett angereicherte Futter für die Untergruppen eins bis vier enthielt 0,17 % Cholesterol und 19,7 % Fett. Dem den Untergruppen fünf bis acht angebotenen Futter war Rinderfett zugesetzt und wies 0,15 % Cholesterol und 19,0 % Fett auf. Die Untergruppen neun bis zwölf wurden mit Maushaltungsfutter auf Sojabohnenbasis gefüttert, das 0,003 % Cholesterol und 4,5 % Fett beinhaltete.

Hauptstromrauch, Nachahmung eines aktiven Rauchens, der Referenzzigarette 2R4F (University of Kentucky, Lexington, KY, USA) wurde mit einer 30-port Rauchmaschine Typ SM 85 (Bergwaldt CSR, Hamburg) hergestellt und den Untergruppen zwei, sechs und zehn nach Zumischung von frischer Luft in einer Konzentration von 100 µg TPM/l und den Untergruppen drei, sieben und elf in einer Konzentration von 200 µg TPM/l zugeführt. Rauch wurde sechs Stunden pro Tag und an fünf Tagen in der Woche zugesetzt.

Das Trinkwasser war bei 121 °C für zwanzig Minuten dampfsterilisiert worden und stand den Tieren nach Abfüllung in die Trinkbehälter ad libitum zur Verfügung.

Die Mäuse wurden spezifisch pathogenfrei in Makrolon-Käfigen Typ III mit den Maßen 0,39 m x 0,23 m x 0,15 m gehalten. Pro Käfig saßen zu Anfang acht Tiere zusammen. Das Einstreu waren handelsübliche Holzsägespäne des Typs Lignocel BK8/15 (Altromin, Lage), die vor Gebrauch bei 121 °C für zwanzig Minuten dampfsterilisiert worden waren. Zweimal pro Woche wurden die Käfige und das Einstreu ausgewechselt. Im Raum herrschten eine Luftfeuchtigkeit von 30 % bis 70 % und eine Temperatur zwischen 22 °C und 24 °C. Die Luft wurde mittels eines mechanischen Filters der Klasse S zwölf bis fünfzehn Mal pro Stunde gewechselt. Die Tiere unterstanden einem Lichtzyklus von 12h:12h hell:dunkel. Die Hellphase reichte von 6:00 Uhr morgens bis 18:00 Uhr abends.

Die Studie wurde in Übereinstimmung mit der American Association for Laboratory Animal Science Policy on the Humane Care and Use of Laboratory Animals durchgeführt und von der Bezirksregierung Köln unter dem Aktenzeichen: 50.203.2-INBIFO 11/02. genehmigt.

Die Bonner Vergleichstiere erhielten ad libitum „ssniff R/M-H, Alleinfutter für Ratten- und Mäuse-Haltung“ (ssniff Spezialdiäten GmbH, Soest). Das Futter bestand aus zehn Millimeter großen Pellets mit einem Fettgehalt von 3,3 %. Wasser stand den Tieren frei zur Verfügung.

Die Mäuse wurden einzeln in Typ-I long Käfigen (Tecniplast, Hohenpeißenberg) mit den Maßen 0,369 m x 0,156 m x 0,132 m gehalten. Die Käfige waren mit handelsüblichen Holzsägespänen eingestreut und wurden einmal pro Woche gereinigt. Die relative Luftfeuchtigkeit lag bei 55 % +/- 5 %, und die Raumtemperatur betrug 22 °C - 23 °C. Die Tiere wurden in einem Lichtzyklus von 12h:12h hell:dunkel gehalten. Die Hellphase reichte von 7:00 Uhr morgens bis 19:00 Uhr abends.

Tabelle 1: Einteilung der Tiergruppen

Futterart	Gruppe A: Cholesterin- & fettreich (Milchfett)				Gruppe B: Cholesterin- & fettreich (Rinderfett)				Gruppe C: Standardfutter (Sojabasis)			
	Gr 1: ad lib.	Gr 2: ad lib.	Gr 3: ad lib.	Gr 4: restr.	Gr 5: ad lib.	Gr 6: ad lib.	Gr 7: ad lib.	Gr 8: restr.	Gr 9: ad lib.	Gr 10: ad lib.	Gr 11: ad lib.	Gr 12: restr.
Rauch 100 µg TPM/I	-	x	-	-	-	x	-	-	-	x	-	-
Rauch 200 µg TPM/I	-	-	x	-	-	-	x	-	-	-	x	-

Gr: Untergruppe, ad lib.: ad libitum, restr.: restriktiv, -: keine Rauchexposition, x: Rauchexposition

2.5 Standspallampen-Biomikroskopie

Nach sechs Monaten wurde durch Herrn Priv.-Doz. Dr. Wegener bei 120 der in der Studie befindlichen Mäusen eine Spaltlicht-Biomikroskopische Untersuchung mit einer Fotospallampe Typ I (Carl Zeiss, Oberkochen) durchgeführt. Elf Mäuse gehörten zu den Untergruppen der 12-Monatstiere, deren Augen histologisch untersucht wurden.

Fünfzehn Minuten vor der Untersuchung wurde allen Tieren beidseits ein Tropfen 0,5%iges Atropin POS (Ursapharm, Saarbrücken) eingegeben.

In einem dunklen Raum wurden nacheinander die unsedierten Mäuse von einem Tierpfleger im Nacken fixiert und ihre Lider aufgespreizt. Bei jedem Auge wurde in fokaler Beleuchtung und in Retroillumination die Augenoberfläche, die Kornea und die Linse untersucht. Mittels direkter Ophthalmoskopie wurde der Fundus kontrolliert und eine zentrale Begutachtung des Augenhintergrundes durchgeführt.

Für jedes untersuchte Auge wurde ein Untersuchungsprotokoll angefertigt, auf dem die Tieridentifikationsnummer, die Untergruppe und skizzenhaft die Befunde der äußerlichen Beurteilung und der Spaltlampen-Mikroskopie eingetragen wurden.

Während der Untersuchungsphase kam es zu einem spontanen Todesfall einer Maus.

2.6 Probeentnahme und Datenerhebung

Die Tiere im Labor der Philip Morris Research Laboratories wurden mit Pentobarbital tief narkotisiert und anschließend durch Exsanguination getötet. Beidseits wurde bei den Tieren eine Enucleatio bulbi durchgeführt. Zur schnelleren Penetration des Fixans sollten die Bulbi unterhalb des Limbus im Bereich der Ora serrata punktiert werden. Die Augen wurden anschließend in beschriftete Glasgefäße, die mit 4 %igem Formalin gefüllt waren, gelegt und bei 4 °C gelagert. Jeder Maus war eine Identifikationsnummer zugeordnet, die auf den Gefäßen und Augenuntersuchungsprotokollen, in der tabellarischen Untergruppeneinteilung und später auf den Paraffinblöcken und Objektträgern aufgeführt wurde.

Von den 198 zur Verfügung gestellten Augen gehörten je 48 Augen zu den nach drei und zwölf Monaten getöteten Tieren, je zwei Augenpaare pro Untergruppe. 70 Präparate lagen zur Bearbeitung der 6-Monatstiere vor, pro Untergruppe standen drei Augenpaare zur Verfügung, nur bei der Untergruppe sechs zwei Augenpaare. Nur 32 Augen repräsentieren die 9-Monatstiere. Für die Untergruppen eins bis vier fehlten Augen, ansonsten gehörten je zwei Augenpaare den Untergruppen fünf bis zwölf an.

Die Auswahl der zu untersuchenden Augen verlief zufällig, wurde aber durch die technische Kontrolle vor der Einbettung beeinflusst. Es wurde gelistet, ob und welche Augen zerbeult, gequetscht, aufgerissen oder sonstige Beeinträchtigungen aufwiesen, so dass sich vornehmlich auf die intakten Augen konzentriert wurde.

Die zwei Vergleichstiere aus dem Haus für Experimentelle Therapie der Bonner Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität wurden per Ether-Inhalation (Merck, Darmstadt) getötet, die vier Bulbi enukleiert und in beschriftete, mit 4 %igem Formaldehyd gefüllte Glasbehälter gelegt.

2.7 Fixierung, Schnitterfertigung und Färbung

Die entnommenen Augen wurden in 4 %igem Formaldehyd für circa 120 Minuten fixiert und schließlich in Einbettkassetten überführt. Die Probenaufbereitung erfolgte im Entwässerungsautomaten Histokinette 2000 TP 1010 (Leica, Wetzlar). Zuerst wurden die Präparate in 70 %igem Ethanol (Merck, Darmstadt) gewaschen, dann folgte eine zweimalige Lagerung für je 30 Minuten in 70 %igem Ethanol. Anschließend kamen die Augen 30 Minuten lang in 90 %igen Ethanol. Die aufsteigende Alkoholreihe wurde weitergeführt mit zweimal je 60 Minuten in 96 %igem Ethanol und dreimal je 60 Minuten in 100 %igem Ethanol. Es folgte eine Überführung in Xylol (Merck, Darmstadt) für 90 Minuten und noch einmal für anschließende 120 Minuten. Die Präparate befanden sich dann für 180 Minuten im Paraffinbad und nach Umschichtung noch weitere 120 Minuten. Sie wurden daraufhin aus dem flüssigen Paraffin genommen und an der Ausgießstation Tissue Embedding Center (Vogel, Gießen) richtig orientiert in Metallförmchen gegossen, eingebettet und ausgekühlt. Als nächstes folgte die Trennung der Blöcke von den Formen und das Trimmen der Blöcke für das Mikrotom. Anschließend wurde ein mit „Weichmacher“ (Rezept des Alfried-Krupp-Labors der Universitäts-Augenklinik Bonn: 3,4 ml Wasser, 5,4 ml abs. Ethanol, 1,0 ml Glycerin (Merck, Darmstadt)) getränktes Filterpapierstück für circa fünfzehn bis dreißig Minuten auf die Blockoberfläche gelegt. Die fünf Mikrometer dünnen, längs von Pol zu Pol geführten Serienschnitte wurden mittels Rotationsmikrotom HM 335 E (Microm, Walldorf) hergestellt, im ca. 37 °C warmen Wasserbad GFL 1052 (Gesellschaft für Labortechnik, Burgwedel) gestreckt und auf beschriftete Objektträger (Engelbrecht, Nidderau) gezogen. Die Schnitte wurden auf Objektträger gelegt, sobald mindestens drei Augenanteile erkennbar waren. Pro Objektträger wurden vier Schnitte verwendet. Insgesamt wurden circa 60 Objektträger pro Block angelegt. Zusätzlich wurde für jedes Auge ein Protokoll geführt, in dem notiert wurde, wie viele Schnitte gemacht wurden, ob Schnitte verloren gingen und wenn ja, wie viele und zwischen welchen Schnitten.

Die Beschriftung der Objektträger umfasste die Identifikationsnummer der Maus, Auge I oder II, der Monat der Tötung und die Nummerierung der aufliegenden Schnitte z. B. 1 - 4, 5 - 8. Anschließend trockneten sie auf Präparateständern im 50 - 60 °C heißen Wärmeschrank (Memmert, Schwabach) für mindestens dreißig Minuten.

Für die Hämalaun-Eosin-Färbung standen die Schnitte zweimal fünf Minuten in Xylol. Die absteigende Alkoholreihe folgte mit je einer zweimal dreiminütigen Lagerung in 100 %igem Ethanol und 96 %igem Ethanol. Dann wurden die Schnitte für je drei

Minuten in 80 %igen und 70 %igen Ethanol gesetzt. Gewaschen wurden sie circa fünf Minuten lang mit Leitungswasser und anschließend mit Aqua dest. Für fünf Minuten wurden die Präparate mit Hämalaun nach Mayers (Merck, Darmstadt) gefärbt und daraufhin kurz in HCl-Alkohol differenziert. Eine weitere zehnminütige Waschung mit Leitungswasser folgte. Die Schnitte wurden mit Aqua dest. noch abgespült und dann sechs Minuten mit einprozentigem Eosin (Merck, Darmstadt) gefärbt. Anschließend wurden sie kurz mit 80 %igem Ethanol differenziert und je drei Minuten in 90 %igem, zweimal 96 %igem und zweimal 100 %igem Ethanol aufbewahrt. Zum Schluss standen die Präparate wieder zweimal je fünf Minuten in Xylol, wurden mit Hilfe von dem Einschlußmittel Depex (Serva, Heidelberg) und Deckgläsern (IDL, Nidderau) eingedeckt und dann unter dem Abzug liegend abgetrocknet.

2.8 Datenauswertung

Nach Beendigung der Schnitthanfertigung standen von den 3-Monatstieren 13 Präparatekästen á 60 Objektträgern zur Verfügung, bei den Untergruppen eins bis elf wurde ein Auge in Serienschritte überführt, bei der Untergruppe zwölf zwei Augen. Aus den Untergruppen der 6-Monatstiere wurde je ein Auge bearbeitet, so dass hier 12 Kästen á circa 60 Objektträgern bereit standen. Dadurch dass bei den ersten vier Untergruppen der 9-Monatstiere Präparate fehlten, wurden hier nur von acht Augen Schnitte angelegt, d. h. es entstanden acht Kästen á ungefähr 60 Objektträgern. Bei den 12-Monatstieren wurden vierzehn Augen ausgewählt, aus den Untergruppen neun und elf je zwei, aus den übrigen je eins, so dass vierzehn Präparatekästen á circa 60 Objektträgern vorlagen.

Zum Zeitpunkt des Mikroskopierens war die jeweilige Fütterung und Haltung der Untergruppen nicht bekannt, so dass völlig unvoreingenommen ausgewertet wurde. Das Mikroskopieren mit Hilfe zweier Mikroskope (Nr. 571932, Ernst Leitz, Wetzlar und Bx50 System, Olympus, Hamburg) verlief nach folgendem Schema:

- 1) Es wurde mittels der kleinsten Vergrößerung eine Übersicht gewonnen. Eventuell konnten hier schon Regionen entdeckt werden, die Veränderungen aufwiesen, oder eine Veränderung der Bulbusgröße und/oder -form gesehen werden.
- 2) Mit der nächst höheren Vergrößerung wurde die Tunica fibrosa bulbi abgefahren. Die Kornea-Oberfläche wurde begutachtet, ihre Schichtung, Stromazusammensetzung und das Zellaussehen bewertet. Anschließend folgte die Sklera mit ihrem Gewebe.

3) Die Tunica vasculosa bulbi wurde als nächstes begutachtet. Begonnen wurde mit dem Ziliarkörper, die Größe im Allgemeinen und zueinander im Vergleich. Des Weiteren wurde nach der Regelmäßigkeit des Stromas und dem Aufbau und Aussehen der Ziliarfortsätze geschaut. Bei der Iris wurde die Lage der freien Irisränder zur Kornea und Linse überprüft und vor allem Epithel und Stroma beurteilt. Die Choroidea folgte bei der Bewertung mit Überprüfung ihrer Schichtung und des Aufbaus der Blutgefäße.

4) Die zu der Tunica interna bulbi zählende Retina wurde in ihrem Schichtaufbau und ihrer Lage zu Ziliarkörper, Linse und Choroidea begutachtet. Bei dem Sehnerv folgte eine allgemeine Betrachtung seines Nervengewebes, des Durchtritts durch die Sklera und Choroidea und seiner Verbindung zur Retina.

5) An der Linse wurde die Kapsel auf ihre Dicke und Intaktheit kontrolliert. Bei dem Linsenepithel wurde auf das Aussehen der Zellen und ihre Anordnung geachtet. Die Kernbögen wurden verglichen und ihre Regelmäßigkeit und Form überprüft. Der vordere und hintere Linsenpol wurden hinsichtlich einer Kataraktentstehung begutachtet.

Der Glaskörper war nach der Fixierung nicht mehr darstellbar.

Von den Augen der Vergleichstiere entstanden zwei Präparatekästen á 60 Objektträger. Die Begutachtung erfolgte nach dem oben genannten Schema.

Für jedes Auge wurde ein Mikroskopierprotokoll angelegt, in dem die gefundenen Veränderungen mit Beschreibung und die jeweiligen Schnitte genannt wurden, auf denen die Veränderungen sichtbar waren.

Alle Veränderungen wurden mit Hilfe der C-50502 Digital 5 MP-Kamera (Olympus, Hamburg) in verschiedenen Vergrößerungen fotografiert. Für Fotos mit Messskala wurde das Axiophot (Zeiss, Oberkochen) mit der Digital camera CC-12 (Soft Imaging System/Olympus, Hamburg) und dem analySIS[®]-Programm (Soft Imaging System/Olympus, Hamburg) benutzt.

3. Ergebnisse

Im Folgenden werden die Befunde in der Reihenfolge des Augenaufbaus beschrieben, d. h. angefangen mit dem Bulbus, über die Augenhäute bis zu den lichtbrechenden Medien. Es werden nur Tiere der Untergruppen aufgeführt, die in den spezifischen Lokalisationen Veränderungen aufweisen.

3.1 Veränderungen des *Bulbus oculi*

In jedem Auge ist in der vorderen und hinteren Augenkammer ausgefallenes Protein sichtbar. Meist präparationsbedingt, andernfalls beschrieben, liegt eine Ablatio retinae vor.

Bei zwei der 3-Monatsaugen (90841 | 3 Monate Gr. 1, 90204 | 3 Monate Gr. 12) besteht der Verdacht auf einen Mikrophthalmus, bei dem Auge 90204 | 3 Monate Gr. 12 zudem eine konjunktivale Einschlusszyste. 90841 | 3 Monate Gr. 1 und 90204 | 3 Monate Gr. 12 zeigen beide einen kleinen Bulbus, subkapsuläre Katarakte und das Auge aus Gr. 1 zusätzlich eine vordere Synechie.

Bei dem 6-Monatsauge 90845 | 6 Monate Gr. 3 liegt eventuell ein Mikrophthalmus vor. Insgesamt erscheint das Auge klein. Zudem sind Verklebungen zwischen Kornea und Linse und Hornhaut und Iris und eine subkapsuläre Katarakt offensichtlich.

Eine persistierende A. hyaloidea ist bei dem Auge 90461 | Gr. 5 und 90140 | Gr. 11 der 9-Monatstiere gefunden worden (Abb. 1 und 2). Es besteht kein Kontakt zur Linse. Die Linsenkapsel ist normal ausgebildet, am hinteren Pol ist aber eine subkapsuläre Katarakt sichtbar (Abb. 2).

Auch bei den 12-Monatstieren liegt vermutlich bei dem Auge 90762 | 12 Monate Gr. 5 ein Mikrophthalmus vor. Mikroskopisch fallen ein kleiner Bulbus und eine subkapsuläre Katarakt auf.

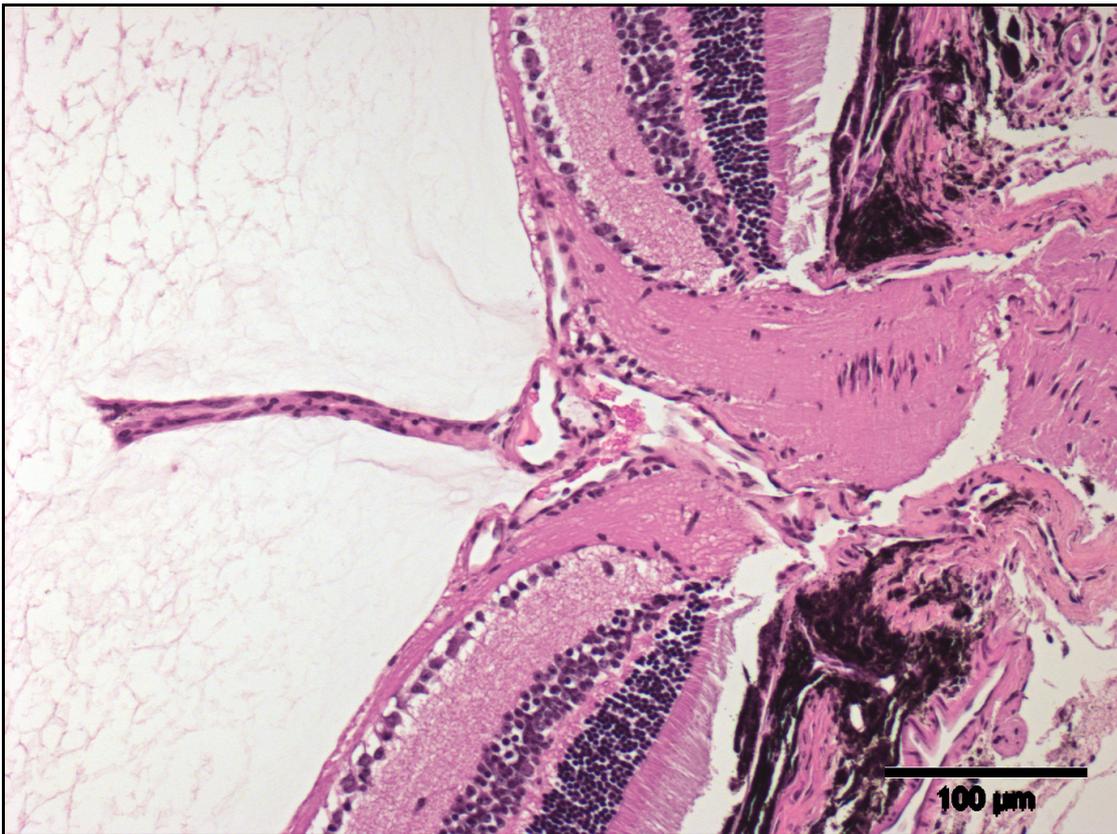


Abbildung 1: 90461 | 9 Monate Gr. 5, A. hyaloidea persistens

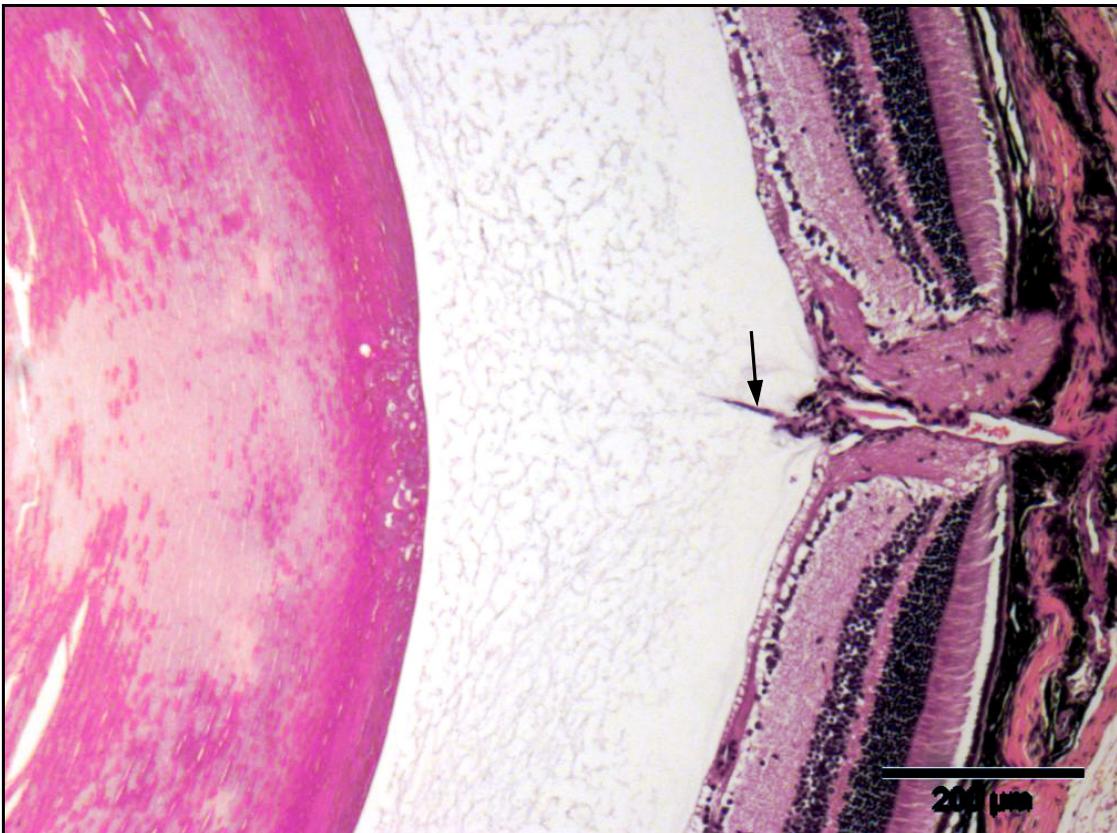


Abbildung 2: 90140 | 9 Monate Gr. 11, A. hyaloidea persistens (Pfeil), Vakuolen, Spalten und verflüssigte Linsenfasern am hinteren Linsenpol

3.2 *Tunica fibrosa bulbi*

3.2.1 Veränderungen der Kornea

Drei Monate

Gruppe A (1-4):

90841 | Gr. 1

Es zeigt sich fast zentral über nahezu ein Drittel der Hornhaut, 405,53 μm , eine massive Kompression des Hornhautepithels auf eine Höhe von ungefähr 6,16 μm . Im Vergleich misst das unveränderte Epithel mindestens 16,43 μm . Die Zellkerne im veränderten Hornhautareal sind deutlich pyknotisch. Das Stroma ist an dieser Stelle arm an Fibrozyten. Unterhalb der Kompression liegt der freie Irisrand über eine Länge von 201,57 μm einseitig verklebt mit dem Epithelium posterius corneae vor. Circa dreißig Schnitte weiter werden das Epithel und das Stroma an drei Stellen dieses veränderten Areals hyperplastisch. Bis zu acht Zellschichten reichen in das Stroma, das sich wiederum in diesem Gebiet bauchig zur Iris hin vorwölbt. Das Epithel erreicht jetzt eine Dicke von 53,90 μm (Abb. 3).

Des Weiteren sind an zwei verschiedenen Stellen Hornhauterosionen sichtbar. Die eine befindet sich auf Höhe eines Ziliarkörpers und misst circa 60,03 μm . Innerhalb von wenigen Schnitten zeigt sich erst eine Kompression, ein fortschreitender Schwund der Epithelschichten bis zum völligen Verlust. Letztendlich entstehen vom Defekt und gegenüberliegend vom Epithelium posterius corneae her Einrisse, die sich im Stroma treffen und zu einem kompletten Bruch der Kornea führen. Der Riss zwischen dem Hornhautepithel beträgt fast 30 μm , zwischen dem Hornhautstroma nähern sich die Bruchteile auf fast acht Mikrometer an.

Der zweite Defekt ist nahe an dem Übergang zur Sklera sichtbar. Über eine Länge von 170,03 μm fehlen alle Epithellagen. Zur Erosio hin flacht das Epithel auf der einen Seite deutlich ab, am anderen Ende erkennt man den Abriss des Epithels. Die Stromaoberfläche ist uneben und aufgeraut.



Abbildung 3: 90841 | 3 Monate Gr. 1, Hyperplasie des Korneaepithels und -stromas, hintere Synechie (Pfeile), Hyperplasie und Migration des Linseneithels

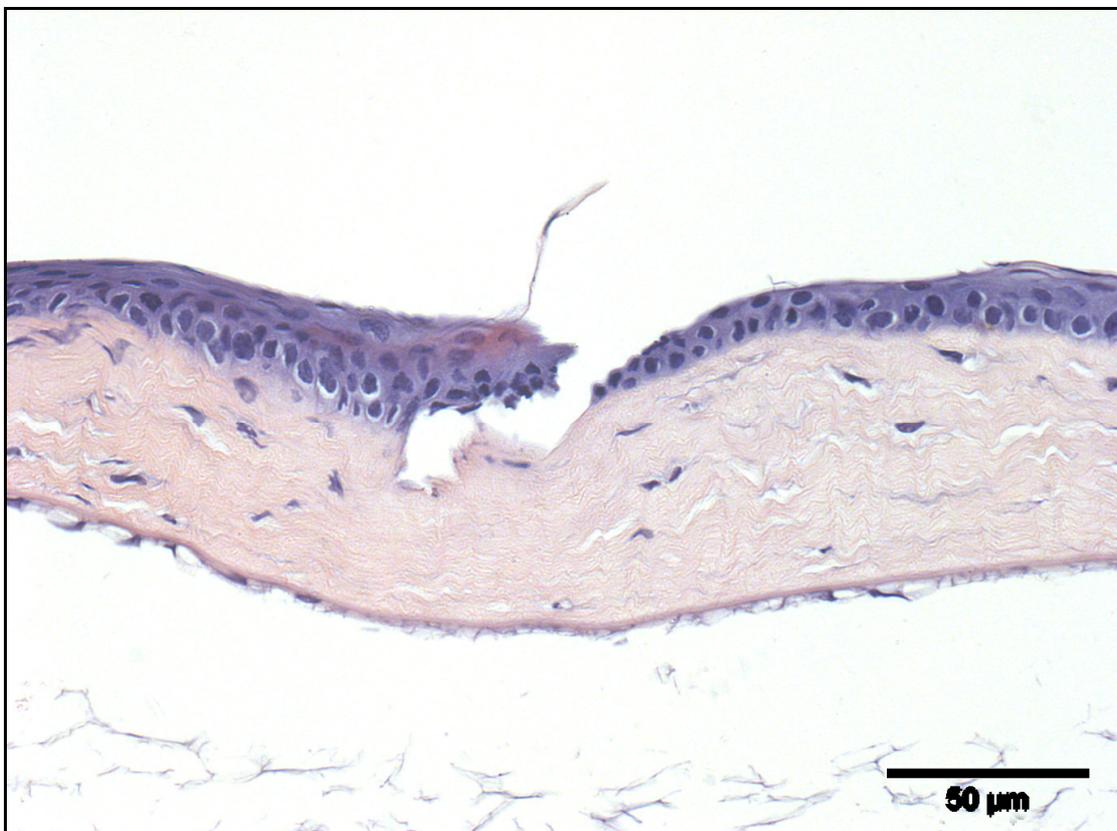


Abbildung 4: 90839 | 3 Monate Gr. 4, Ulcus corneae

90839 | Gr. 4

Es lässt sich eine anfängliche Erosio corneae mit einer Länge von circa 100,15 μm verfolgen, die sich aber circa fünfzig Schnitte später zu einem Ulcus corneae auswächst. Der Defekt beginnt mit einem sich abflachenden Epithel, das später abgerissen und aufgerollt an einem dünnen Epithelfädchen hängt. Das Stroma wölbt sich schnell wellig vor, um dann eine deutliche 15,07 μm tiefe Einkerbung zu zeigen, die bis unter noch intaktes Epithel reicht (Abb. 4).

Gruppe B (5-8):90644 | Gr. 5

Nahe eines Ziliarkörpers sind die Hornhautschichten komplett durchtrennt und durch den 55,45 μm großen Spalt Iris und Ziliarkörper prolapiert.

90658 | Gr. 6

Es ist ziliarkörpernah eine vollständige Durchtrennung aller Hornhautschichten mit Irisprolaps darstellbar. Der Defekt beläuft sich auf 74,16 μm (Abb. 5).



Abbildung 5: 90658 | 3 Monate Gr. 6, Korneaperforation, Irisprolaps, Retinaabriss

90356 II Gr. 7

Im seitlichen Drittel der Kornea stellt sich eine Vorwölbung des Stromas mit defekter Bowman-Membran dar. Binnen weniger Schnitte kommt es zum Epithelverlust. Zum Defekt hin flacht das Epithel beidseits spitz zulaufend ab. Die Erosio corneae vergrößert sich innerhalb von fünfzig Schnitten um das Zehnfache. Es sind im Bereich des Defekts Zellkerne mit aufgelockerter Chromatinstruktur zu finden.

Zur Iriswurzel hin liegt zwischen Epithelium posterius corneae und Iris über 235,29 µm eine Synechie vor.

Gruppe C (9-12):

90355 I Gr. 9

Relativ zentral weist das Epithel erst eine Abflachung der Epithellagen mit pyknotischen Zellkernen auf. Dann folgt eine Erosio corneae, die nach gut fünfzehn Schnitten wieder mit Epithel bedeckt ist.

90204 I Gr. 12

Auf verschiedenen Schnitten ist das Hornhautepithel nur sehr flach ausgebildet. Die Dicke variiert zwischen 10,33 µm und 12,85 µm.

90204 II Gr. 12

Am Übergang der Hornhaut auf die Sklera ist ein 620,93 µm langer Bruch sämtlicher Hornhaut-, Sklera- und Choroideaschichten mit Prolaps der Iris, des Ziliarkörpergewebes, der Retina und Vorlagerung von Linsengewebe zu sehen. Zudem bestehen an verschiedenen Stellen eine vordere Synechie zwischen 226,11 µm und 238,38 µm und komplett eine hintere Synechie.

Sechs Monate

Gruppe A (1-4):

90471 I Gr. 1

Vereinzelt zeigen sich in den oberen Epithelschichten nekrotische Zellkerne und stellenweise Stroma mit wenigen Fibrozyten.

Es liegt eine 99,50 µm lange Erosio corneae vor. Zwei Zelllagen sind abgerissen und an dem einen Defektende nur noch über ein dünnes Epithelfädchen befestigt. Entlang des

Abschnitts zeigen sich in der untersten Epithelschicht form- und farbveränderte Zellkerne. Es kommt zu einer Ausweitung der Verletzung sowohl in die Länge - 143,40 µm - als auch in die Tiefe. Der Defekt weitet sich zu einem Ulcus corneae aus.

Auf Höhe der Pupille zeigt sich eine ungefähr 165,76 µm lange Erosio corneae mit gerade drei bis vier intakten Zelllagen. Die Epithelhöhe beträgt nur noch 13,39 µm, wenige Schnitte später sogar nur noch zwischen 5,74 µm und 7,35 µm.

Es ist eine vollständige Perforation aller Hornhautschichten mit einem Iris- und teilweisem Ziliarkörper- und Retinaprolaps auf Höhe dieses Ziliarkörpers sichtbar. Die Defektbreite beträgt 37,77 µm, mit prolabierte Gewebe inneliegend ungefähr 59,05 µm.

90833 | Gr. 2

Es ist nahezu zentral eine vollständige Durchtrennung aller Hornhautschichten mit Irisprolaps mikroskopierbar. Innerhalb des Hornhautstromas beträgt der Spalt 21,46 µm, zum Epithelium anterius corneae vermindert sich die Lücke auf 14,95 µm. Die Iris lagert sich in Form einer gestielten Blase vor.

90845 | Gr. 3

Verklebungen zwischen Hornhautendothel und Iris, Iris und Linsenkapsel und Linsenkapsel und Hornhautendothel sind sichtbar.

Gruppe B (5-8):

90387 | Gr. 5

Auf verschiedenen Schnitten ist das Hornhautepithel sehr unregelmäßig. Die Bowman-Membran erscheint stellenweise unterbrochen, verdickt und intensiver angefärbt. Hier fallen auch die Zellkerne der untersten Lage des Hornhautepithels durch blasige Umrandungen und uneinheitliche Formen auf. An den Stellen mit verdickter Membran zeigen sich apoptotische Zellen.

90009 | Gr. 7

Ziliarkörpernah lässt sich blasenförmig angeordnetes Irsgewebe außerhalb des Bulbus darstellen. Die Iris wirft auf dieser Seite eine Falte. Später ist eine 111,11 µm breite Hornhautperforation mit Irisprolaps und innerhalb der sich vorwölbenden Iris proteinreiche Bestandteile sichtbar. Nachfolgend verkleben die beiden durch den

Hornhautdefekt getretenen Irisanteile, so dass sich eine Art gestielte Blase ergibt. Durch die Verklebung hat sich dieser Irisanteil deutlich zusammengezogen (Abb. 6).



Abbildung 6: 90009 | 6 Monate Gr. 7, Korneaperforation, Irisprolaps mit Verklebung des Irisgewebes, hintere Synechie

Gruppe C (9-12):

90441 | Gr. 9

Fast in Höhe des Ziliarkörpers wird eine Erosio corneae mit einer Länge von 72,16 µm sichtbar. Zum Defekt hin flacht das Epithel spitz zulaufend ab, die Bowman-Membran ist intakt.

91050 | Gr. 11

Zum Ziliarkörper hin sind die Zellkerne vor allem der untersten Epithellagen der Hornhaut unterschiedlich groß und blasig umrandet.

In diesem Bereich ist auch die Iriswurzel eingeschlagen und dringt mindestens 151,73 µm in das Hornhautstroma vor.

Neun Monate**Gruppe B (5-8):**90461 | Gr. 5

Nahezu zentral ist eine über 79,43 µm lange Kompression des Hornhautepithels auf fast 9,10 µm sichtbar. Vom Stroma ausgehend werden die Bowman-Membran eingedrückt und durchbrochen und die Epithelschichten abgeplattet. Die Zellkerne der Epithellagen sind abgeflacht. Die Dicke des unveränderten Epithels umfasst 16,33 µm. Über weitere Schnitte dehnt sich die Quetschung des Epithels noch weiter auf 344,89 µm aus. Die Epithellagen zeigen hier eine Schichtdicke zwischen 9,69 µm und 11,21 µm.

90250 | Gr. 6

Auf Höhe des Ziliarkörpers zeigt sich eine vollständige Durchtrennung der Kornea. Der Spalt zwischen den beiden Hornhautepithelbruchstücken beläuft sich über 135,33 µm. Mit Lageveränderung und anschließendem Prolaps der Iris wird eine Synechie zwischen Hornhaut und Iris ersichtlich.

Gruppe C (9-12):90714 | Gr. 7

Seitlich ist auf Höhe des Ziliarkörpers ein auf Grund seiner Größe wahrscheinlich präparationsbedingter Hornhaut-, Sklera- und Choroideadefekt über 582,21 µm erkennbar.

Auf Höhe der Pupille ist auch eine 239,06 µm lange Erosio corneae zu sehen. Das Epithel flacht beidseits ab, bis dezentral nur noch eine Epithellage mit einer Dicke zwischen 3,60 µm und 6,44 µm bestehen bleibt. Zum Ziliarkörper hin sind im Stroma vermehrt Fibroblasten und ein Blutgefäß zu sehen. Die Erosio corneae wird mit einer Gesamtlänge von 298,24 µm deutlich größer und über fast 164,43 µm besteht nur noch die Bowman-Membran. Unterhalb des Defekts sind vermehrt Fibroblasten im Stroma zu finden.

Nahe der Erosio corneae liegen im Hornhautstroma dicht unter dem Epithel mehrere zwischen 13,41 µm und 42,29 µm lange Fibrozytenstränge. Oberhalb des Ziliarkörpers sind im Hornhautstroma heterotrophe Granulozyten und ein Blutgefäß zu sehen. Circa 25 Schnitte weiter befinden sich fast zentral eine Anhäufung heterotropher Granulozyten unterhalb der Descemet-Membran.

90365 I Gr. 9

Eine minimale Einziehung der ersten zwei Epithellagen über 28,77 µm ist ersichtlich. Folgend entwickelt sich eine 259,58 µm große Erosio corneae. Es lassen sich über weite Strecken in diesem Areal kleine, unregelmäßige Zellkerne beobachten.

Bald zeigt sich ein zweiter Defekt. Durch einen Einriss sämtlicher Epithellagen kommt es zur Unterhöhlung des Epithels über 62,63 µm. Die Bowman-Membran ist noch intakt. Später kommt es auch zur Einbeziehung des Stromas und insgesamt zur Vergrößerung des Ulcus corneae auf 91,95 µm.

Auf Höhe des Ziliarkörpers ist eine Durchtrennung aller Hornhaut- und Skleraschichten auf einer Breite von 110,98 µm mit Iris-, Ziliarkörper- und Retinaprolaps sichtbar.

90140 I Gr. 11

Nahezu zentral ist die Basalmembran der Hornhaut über eine Länge von 823,62 µm auf 2,90 bis 3,21 µm verdickt. Die Zellkerne der darüberliegenden Epithelschicht sind unregelmäßig und kleiner geformt.

Zwölf Monate

Gruppe A (1-4):

90899 I Gr. 3

Eine Kompression des Hornhautepithels ist über 170,35 µm sichtbar. Vom Stroma ausgehend wird die Bowman-Membran eingedrückt, und die Epithelschichten fast auf die Hälfte der gesamten Epitheldicke reduziert. Die Zellkerne der drei auf die Bowman-Membran folgenden Epithellagen sind abgeflacht und deutlich kleiner als im intakten Epithel.

Gruppe B (5-8):90057 | Gr. 6

Relativ zentral ist eine verdickte und unregelmäßige Bowman-Membran zu sehen. Vom Stroma her kommt es zu Einziehungen, so dass das Hornhautepithel komprimiert wird (Abb. 7).

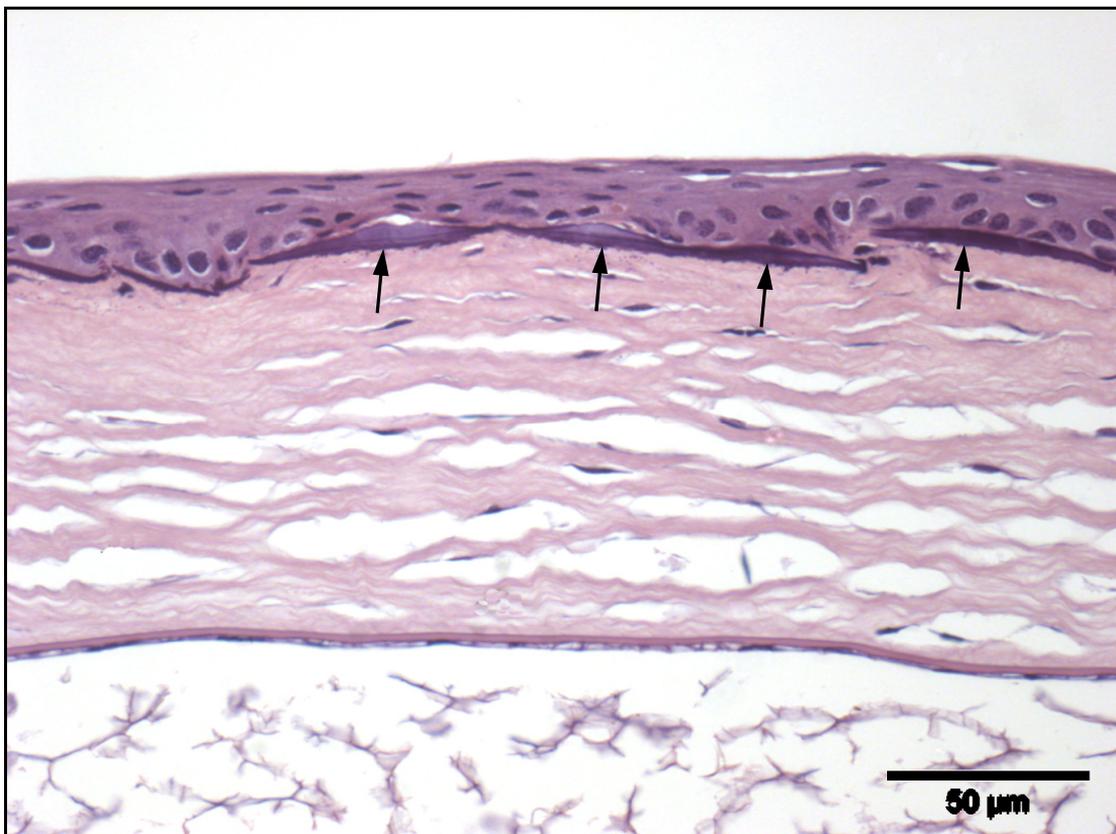


Abbildung 7: 90057 | 12 Monate Gr. 6, verdickte (Pfeile) und unregelmäßige Bowman-Membran

90231 | Gr. 7

Fast zentral ist eine vom Stroma ausgehende Einbuchtung der untersten zwei Epithelschichten der Kornea sichtbar. Die Bowman-Membran ist verletzt und stellenweise verdickt. Die Zellkerne im komprimierten Bereich sind unregelmäßig und klein. Der Defekt beläuft sich über 193,80 µm, das Epithel ist auf 8,22 µm abgeflacht.

90422 | Gr. 8

Über eine Strecke von 195,47 µm ist das Korneaepithel durch unregelmäßigen Schichtaufbau gekennzeichnet. Das Epithel weist eine Schichtdicke zwischen 7,79 µm und 12,83 µm auf. Das unveränderte Epithel ist ungefähr 18,03 µm hoch. Die Bowman-

Membran ist unterbrochen, die nächsten zwei ihr aufliegenden Epithelschichten ungleichmäßig mit kleinen und unförmigen Zellkernen.

Direkt am Ziliarkörper ist eine vollständige Perforation aller Hornhautschichten sichtbar. Neben Defekten am Ziliarkörper kommt es zur Durchtrennung der Iris und Perforation der Linsenkapsel.

Gruppe C (9-12):

90919 | Gr. 9

Nahezu zentral ist über circa 260,63 μm eine Vorwölbung der Bowman-Membran mit Zusammendrängen der unteren beiden Epithellagen zu sehen. Die Zellkerne dieser Lagen sind von geringer und unregelmäßiger Größe. Zudem ist die Bowman-Membran stellenweise auf bis zu 2,73 μm verdickt.

90467 | Gr. 9

Es zeigt sich zentral eine zum Stroma reichende wellenförmige Anordnung des Hornhautepithels. Die Epitheldicke wechselt in diesem Areal zwischen 16,17 μm , 16,95 μm über 19,28 μm bis zu 22,34 μm . Später wird eine Einziehung der beiden oberen Hornhautschichten sichtbar. In den darunter liegenden Lagen sind die Zellkerne deutlich kleiner und teilweise pyknotisch. Folgend ist nun ein Verlust von ein bis zwei Epithellagen als Abschilferung über eine Länge von circa 70,43 μm und einer Höhe von nur noch 4,90 μm erkennbar. Über die gesamte Länge der Erosio corneae sind jetzt die Zellkerne von geringerer Größe und teilweise mit Vakuolenbildung. Dann ist eine deutliche V-förmige, ungefähr 35,86 μm breite Vertiefung bis auf die letzte Epithelschicht sichtbar. Zusätzlich nimmt die Schichtdicke des Epithels auffallend um ein bis drei Lagen ab. Über nahezu die gesamte Kornea sind kleine, pyknotische Zellkerne ersichtlich. Auch sind vermehrt Fibrozytenstränge im Hornhautstroma dicht unterhalb der Bowman-Membran zu finden.

Auf Höhe des Ziliarkörpers eine komplette Perforation der Hornhaut mit Zyklodialyse und Retinaprolaps zu erkennen. Die engste Stelle dieses Defekts umfasst circa 23,16 μm .

90532 | Gr. 10

Stellenweise lässt sich komprimiertes Hornhautepithel beobachten. Die beiden untersten Epithellagen diesen Regionen zeigen deutlich blasige, kleinere Zellkerne.

Unterhalb dieser Kompressionen liegen im Stroma zwischen 8,44 μm und 14,27 μm lange Fibrozytenstränge.

Über 333,89 μm besteht eine Verklebung zwischen Kornea- und Irisgewebe.

90195 | Gr. 12

Es sind vereinzelt Irisanteile an dem Epithelium posterius corneae zu erkennen und geben Hinweise auf eine vorhandene vordere Synechie.

3.2.2 Veränderungen der Sklera

Drei Monate

Gruppe A (1-4):

90841 I Gr. 1

In der Nähe des N. opticus liegt ein 231,66 µm großer Bruch der Sklera und Choroidea vor, aus dem sich Retinagewebe vorstülpt.

Auch unterhalb des Linsenkoloboms auf Höhe eines Äquators ist eine komplette Durchtrennung von Sklera- und Choroideagewebe über eine Länge von 111,51 µm sichtbar.

90839 I Gr. 4

Außerhalb des Bulbus liegendes Retinagewebe ist erkennbar. Auf folgenden Schnitten ist eine komplette Durchtrennung der Sklera und Choroidea im Bereich kaudal des Ziliarkörpers mit Vorlagerung von Retinagewebe offensichtlich.

Gruppe C (9-12):

90595 I Gr. 10

Ein Sklera- und ein Choroideadefekt über fast 65,76 µm dicht hinter dem Ziliarkörpergewebe fallen auf. Ein Ziliarkörperprolaps schließt sich an.

90204 I Gr. 12

Ab Höhe des hinteren Linsenpols bis zu dem Ziliarkörper sind nur noch wenige Anteile von vor allem der Choroidea und Sklera sichtbar. Hauptsächlich liegen hier Erythrozyten, Makrophagen, neutrophile Granulozyten, Retinagewebereste und Bindegewebe vor.

Über 83,09 µm besteht ein Defekt aller Choroidea- und Skleraschichten mit prolabierte Retinagewebe.

90204 II Gr. 12

Am Übergang der Kornea auf die Sklera ist ein 620,93 µm langer Bruch aller Hornhaut-, Sklera- und Choroideaschichten mit Prolaps der Iris, des Ziliarkörpers, der Retina und Vorlagerung von Linsengewebe ersichtlich.

Neun Monate

Gruppe B (5-8):

90461 | Gr. 5

Eine Durchtrennung der Choroidea und Sklera mit Vorlagerung der Retina ist zu erkennen. Der Bruch beläuft sich über circa 127,26 μm .

Gruppe C (9-12):

90714 | Gr. 7

Seitlich auf Höhe des Ziliarkörpers ist ein auf Grund seiner Breite von 582,21 μm wahrscheinlich präparationsbedingter Hornhaut-, Sklera- und Choroideadefekt erkennbar.

90365 | Gr. 9

Auf Höhe des Ziliarkörpers ist eine Durchtrennung aller Hornhaut- und Skleraschichten auf einer Breite von 110,98 μm mit Iris-, Ziliarkörper- und Retinaprolaps sichtbar.

Teile des Iris- und Ziliarkörpergewebes sind mit Linsenanteilen verklebt oder liegen innerhalb des Defektes (Abb. 8).

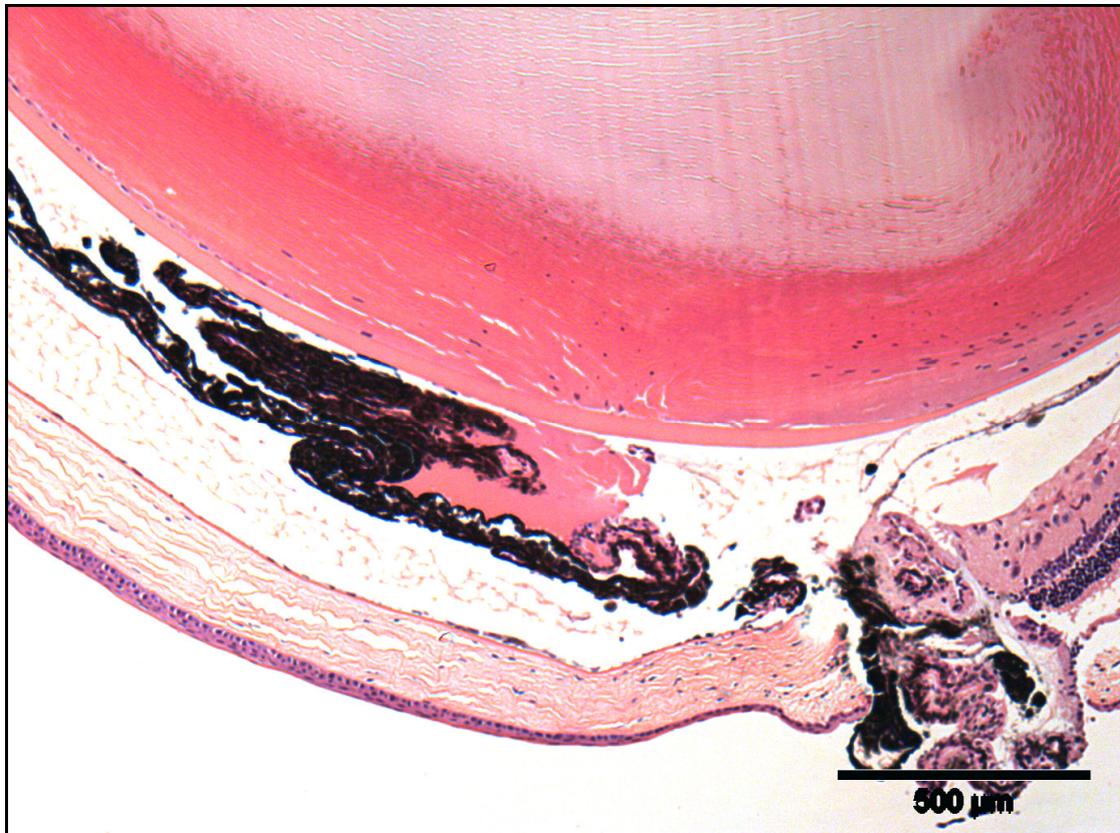


Abbildung 8: 90365 | 9 Monate Gr. 9, Kornea- und Skleraperforation, Iris-, Ziliarkörper- und Retinaprolaps, Verklebungen zwischen Iris-, Ziliarkörper- und Linsengewebe

Zwölf Monate

Gruppe A (1-4):

90899 | Gr. 3

Es ist eine vollständige Durchtrennung von Choroidea und Sklera mit Vorwölbung von Gewebe in Richtung Retina sichtbar.

Gruppe B (5-8):

90057 | Gr. 6

Man sieht in der Nähe des Ziliarkörpers ein Zerreißen der Choroidea und Sklera mit Prolaps der Retina. Die Perforationsstelle ist ungefähr 30,00 µm breit (Abb. 9).

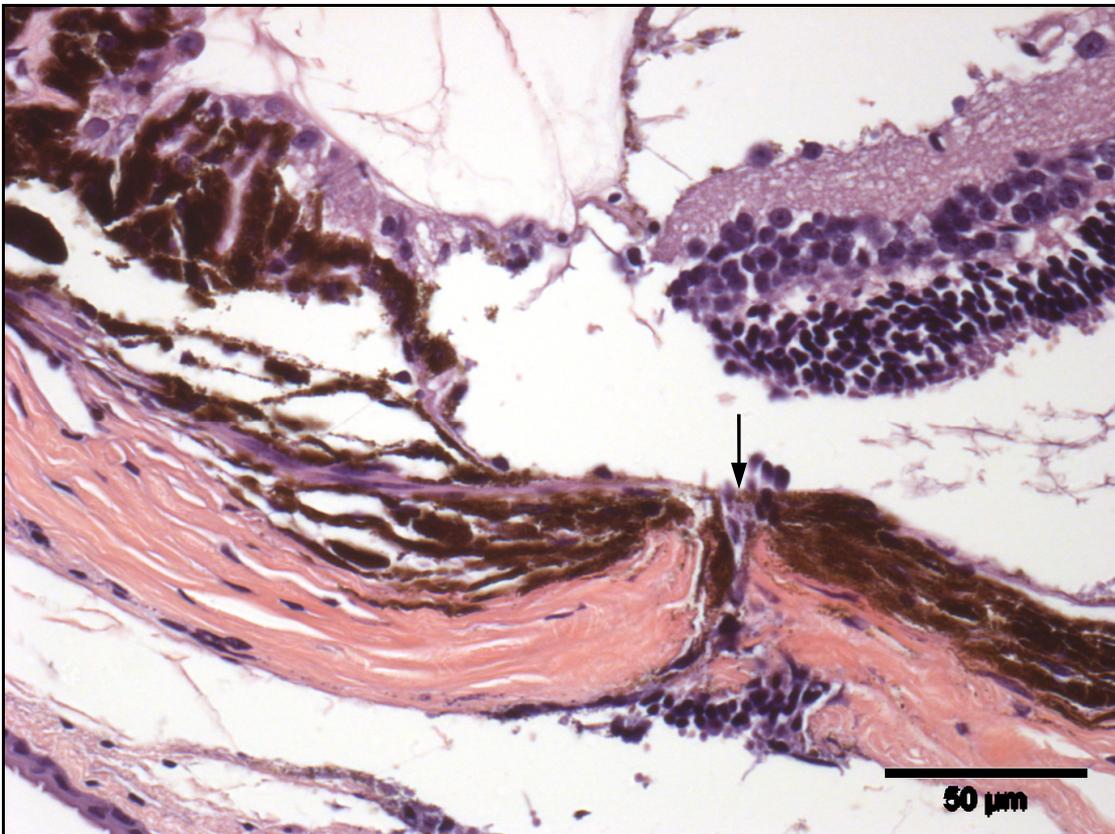


Abbildung 9: 90057 | 12 Monate Gr. 6, Perforation der Sklera und Choroidea (Pfeil), Retinaabriss und -prolaps (Pfeil)

Gruppe C (9-12):

90532 | Gr. 10

In Nähe des Sehnervs fällt ein großer, sehr wahrscheinlich präparationsbedingter Einriss der Sklera und Choroidea auf.

3.3 *Tunica vasculosa bulbi*

3.3.1 Veränderungen der Choroidea

Drei Monate

Gruppe A (1-4):

90841 | Gr. 1

In der Nähe des N. opticus liegt eine vollständige Durchtrennung der Sklera und Choroidea über eine Länge von 231,66 µm mit Retinaprolaps vor.

Auch unterhalb des Linsenkoloboms auf Höhe eines Äquators ist eine komplette Durchtrennung von Sklera- und Choroideagewebe über 111,51 µm sichtbar.

90839 | Gr. 4

Sklera und Choroidea zeigen einen 127,00 µm großen Defekt mit anschließender Vorlagerung der Retina.

In unregelmäßigen Abständen kommt es bei bleibender Zellgröße zur Zunahme der Pigmentzellzahlen im Bereich der Lamina vasculosa, so dass sich deren Dicke stellenweise bis auf das Doppelte vergrößert.

Gruppe C (9-12):

90204 | Gr. 12

Entlang des hinteren Pols der Linse bis zu dem Ziliarkörper ist kein zusammenhängender und geordneter Aufbau von Choroidea und Sklera mehr sichtbar. Hauptsächlich bestehen hier Erythrozyten, Makrophagen, neutrophile Granulozyten, Retinagewebereste und Bindegewebe. Auf späteren Schnitten sind hier die Choroideaschichten deutlich dünner und pigmentärmer.

Ein 84,09 µm langer Defekt aller Choroideaschichten und der Sklera ist auf Höhe des hinteren Linsenpols zu sehen. Circa 0,04 mm² prolabierte Retinagewebe liegt kaudal der Sklera.

Sechs Monate

Gruppe A (1-4):

90811 | Gr. 4

Drei nebeneinander liegende Aufwellungen der Lamina choroidocapillaris und der Bruchschen Membran zeigen sich mit einer durchschnittlichen Breite von $14,57 \mu\text{m}$ und einer Länge von $22,49 \mu\text{m}$.

Gruppe C (9-12):

90684 | Gr. 12

Zwei circa $23,09 \mu\text{m} \times 4,51 \mu\text{m}$ und $22,39 \mu\text{m} \times 4,18 \mu\text{m}$ große Aufwellungen der Lamina choroidocapillaris und der Bruchschen Membran sind sichtbar (Abb. 10), die später zu einer $40,01 \mu\text{m}$ langen und circa $5,43 \mu\text{m}$ breiten Aussackung (Abb. 11) verschmolzen sind.

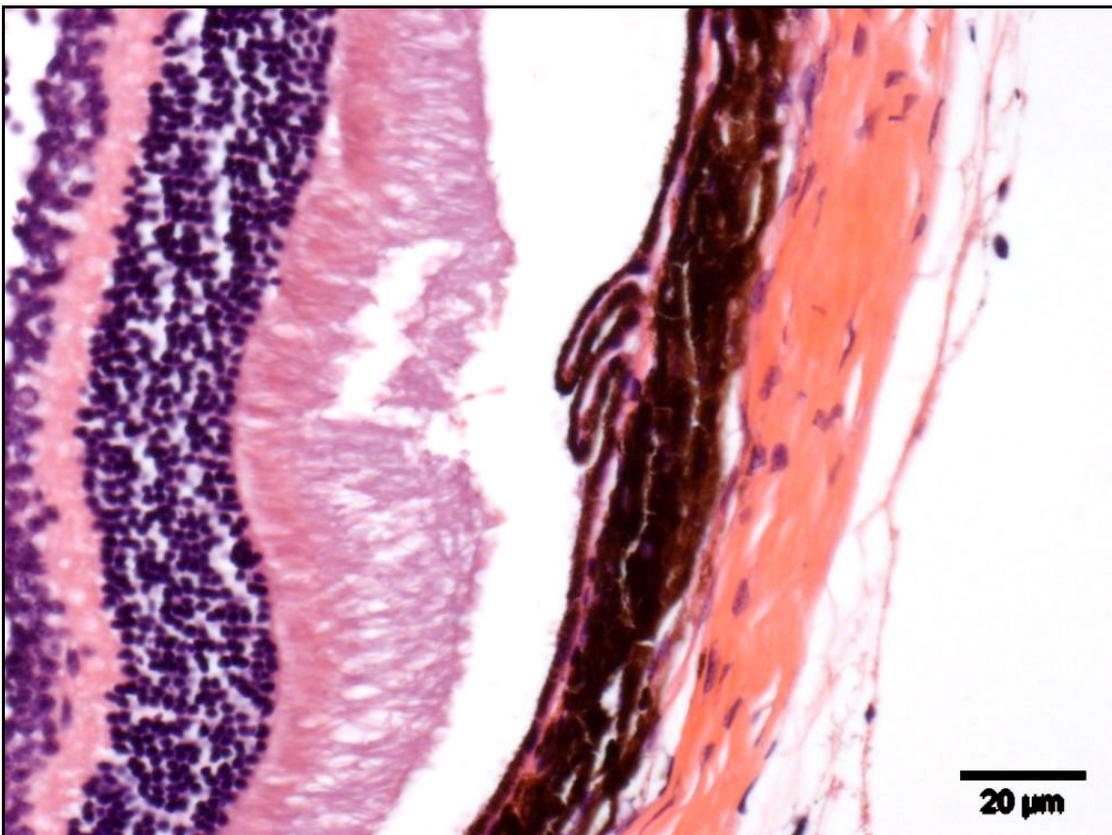


Abbildung 10: 90684 | 6 Monate Gr. 12, chorioretinale Falten

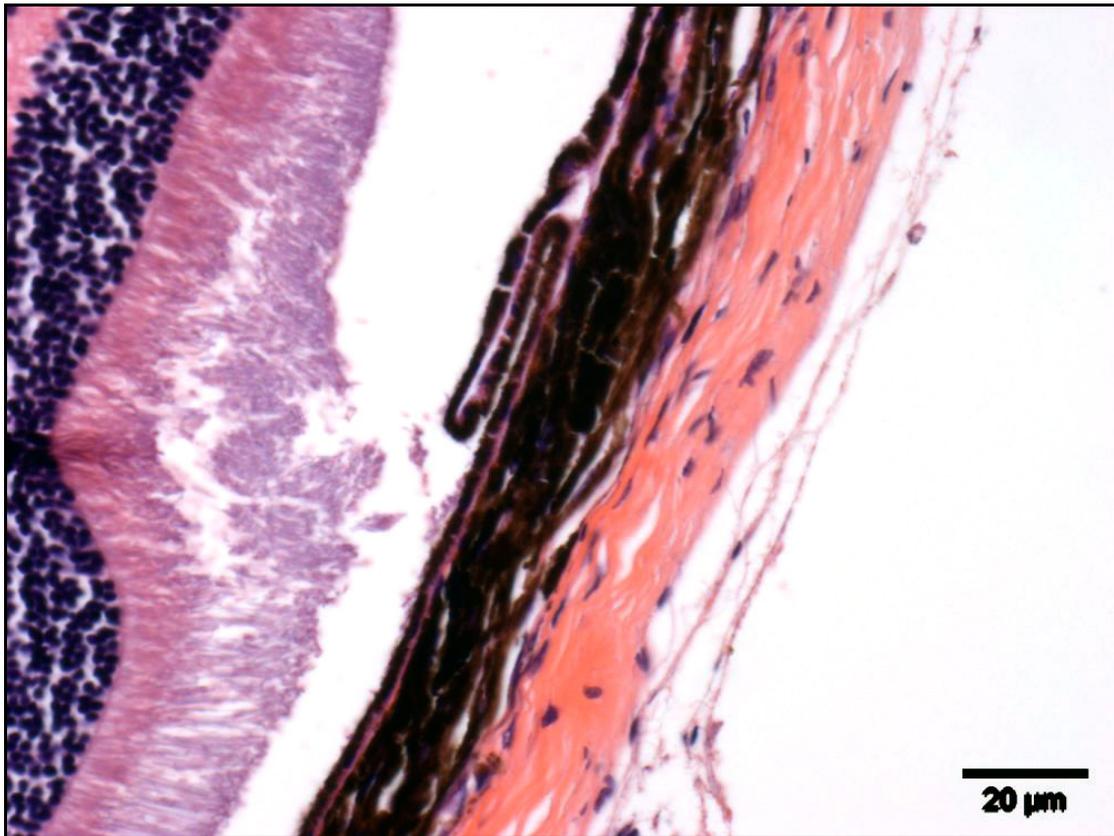


Abbildung 11: 90684 | 6 Monate Gr. 12, chorioretinale Falte

Neun Monate

Gruppe B (5-8):

90461 | Gr. 5

Eine Durchtrennung der Choroidea und Sklera mit Vorlagerung der Retina ist zu erkennen. Der Bruch beläuft sich über 127,26 μm .

90714 | Gr. 7

Seitlich ist auf Höhe des Ziliarkörpers ein auf Grund seiner Größe wahrscheinlich präparationsbedingter Hornhaut-, Sklera- und Choroideadefekt über 582,21 μm erkennbar.

Drei Ausstülpungen der Lamina choroidocapillaris und der Bruchschen Membran sind mikroskopierbar. Sie sind circa 16,43 μm , 5,12 μm und 6,10 μm lang und fast 7,00 μm breit.

Zwölf Monate

Gruppe A (1-4):

90687 II Gr. 1

Es zeigt sich eine pyramidenartige Aussackung der Choroidea vor allem durch Hypertrophie und Hyperplasie des Pigmentepithels und Einlagerung verschieden großer Pigmente. Das Gebilde ist circa 265,67 μm breit und 179,89 μm hoch. Die Pigmentstücke haben Durchmesser zwischen ungefähr 8,93 μm und 13,91 μm . In der Lamina vasculosa liegen stellenweise ähnlich große Pigmente bei insgesamt reduzierter Choroideadicke vor (Abb. 12).

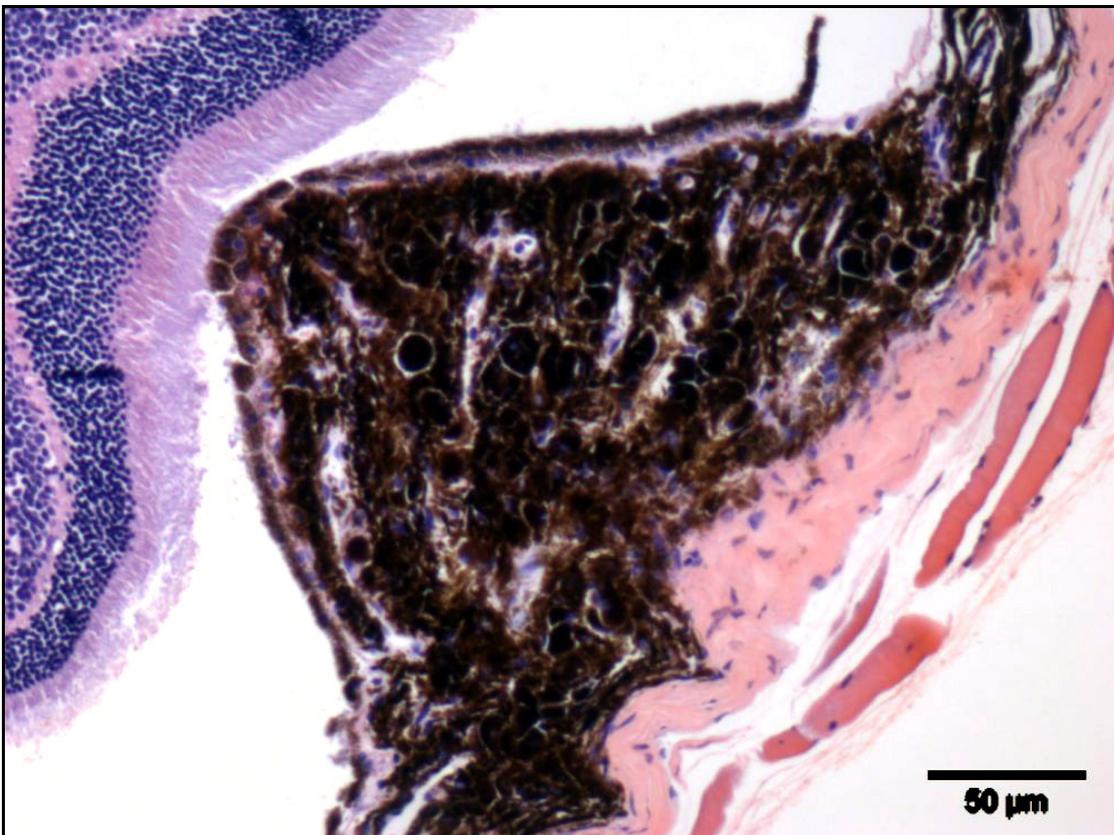


Abbildung 12: 90687 II 12 Monate Gr. 1, Hypertrophie und -plasie des Pigmentepithels

90899 I Gr. 3

Es ist eine Bruchstelle an der Choroidea und der Sklera mit Vorwölbung eines Defektanteils in Richtung Retina sichtbar.

Gruppe B (5-8):

90057 | Gr. 6

Man sieht auf Höhe des Ziliarkörpers ein Zerreißen der Choroidea und Sklera mit Prolaps der Retina. Die Perforationsstelle ist circa 30,00 µm breit.

Große Pigmente liegen verteilt in einer im Ganzen eher schmal aussehenden Choroidea.

90231 | Gr. 7

Zum N. opticus hin sind in der Lamina vasculosa deutlich größere Pigmente zu sehen.

Gruppe C (9-12):

90467 | Gr. 9

Stellenweise wird die Choroidea schmal und zeigt vereinzelt große Pigmente in der Lamina vasculosa.

90532 | Gr. 10

In Nähe des Sehnervs ist ein großer, sehr wahrscheinlich präparationsbedingter Einriss der Sklera und Choroidea sichtbar.

90056 | Gr. 11

Es liegen große Pigmente unterschiedlich verteilt in einer schmalen Lamina vasculosa.

3.3.2 Veränderungen der Iris und des Ziliarkörpers

Drei Monate

Gruppe A (1-4):

90841 I Gr. 1

Einseitig vom freien Irisrand ausgehend ist eine über 478,56 µm reichende hintere Synechie zu beobachten. Teilweise ist Irisgewebe von der vorderen Linsenoberfläche abgelöst, es bleiben aber Irisauflagerungen an der Linsenkapsel haften. Auf der gegenüberliegenden Seite ist kurz hinter dem Ziliarkörper das Irisgewebe getrennt und ein Teil an das Epithelium posterius corneae vorgelagert und über 418,46 µm mit ihm verhaftet.

90912 II Gr. 2

Es ist eine hintere Synechie im Bereich eines freien Irisrandes zu sehen. Die Verklebungsfläche beträgt 217,07 µm. Auf späteren Schnitten ist eine hintere Synechie auf der gegenüberliegenden Seite zwischen freiem Irisrand und Iriswurzel über eine Länge von 163,76 µm sichtbar.

Zudem fällt auf, dass das Irisgewebe insgesamt atrophisch wirkt und Seitenunterschiede zeigt. Auf der Seite mit der hinteren Synechie sind vom freien Irisrand zur Iriswurzel Breiten von 13,37 µm, 24,17 µm, 13,18 µm und 21,09 µm messbar, während die andere Seite Werte von 28,06 µm, 23,35 µm, 20,46 µm und 19,35 µm aufweist.

91021 II Gr. 3

Eine zur hinteren Augenkammer zeigende Iriszyste sitzt mit einer Höhe von 53,52 µm und einer Breite von 138,08 µm nahe dem Ziliarkörper. Am freien Irisrand besteht über 339,22 µm eine hintere Synechie.

Zum anderen Ziliarkörper hin ist mehrere Schnitte später eine 41,43 µm hohe und 403,67 µm lange eher zur hinteren Augenkammer gerichtete Iriszyste zu sehen.

90839 I Gr. 4

Nahe der Pupille sitzt eine zur hinteren Augenkammer zeigende Iriszyste, die eine Höhe von 34,62 µm und eine Breite von 70,70 µm aufweist.

Auf verschiedenen Schnitten ist anfangs eine vom freien Irisrand ausgehende hintere Synechie über 321,28 µm sichtbar. Teilweise ist Irisgewebe abgelöst, dass nur Restbestände auf der Linsenkapsel zurückbleiben.

Gegenüberliegend ist dann eine 217,91 µm lange hintere Synechie zwischen freiem Irisrand und Iriswurzel zu sehen.

Gruppe B (5-8):

90644 | Gr. 5

Zentral auf der vorderen Linsenkapseloberfläche besteht eine 478,75 µm lange hintere Synechie, die sich auf folgenden Schnitten von einem freien Irisrand ausgehend auf 727,21 µm ausbreitet.

Nahe eines Ziliarkörpers sind die Hornhautschichten komplett durchtrennt und durch den 55,45 µm großen Spalt Iris und Ziliarkörper ausgetreten.

90658 | Gr. 6

Es ist eine partielle Atrophie eines Irisanteils zu sehen. Von der Iriswurzel an bis zu dem freien Irisrand beträgt die Irisdicke zwischen 16,58 µm, 9,71 µm und 23,13 µm. Am gegenüberliegenden freien Irisrand zur Iriswurzel hin weist das Irisgewebe Maße von 57,18 µm, 40,97 µm, 27,27 µm und 28,43 µm auf. Besonders deutlich sind die Irisränder im Vergleich zueinander unterschiedlich ausgebildet. Der Dickenunterschied beträgt hier über 30,00 µm.

Nahe der Iriswurzel zur hinteren Augenkammer gewandt sind zwei Iriszysten sichtbar. Die näher zum freien Irisrand liegende Zyste zeigt eine Höhe von 46,31 µm und eine Länge von 94,52 µm. Die zweite Iriszyste ist 51,82 µm hoch und 80,69 µm breit. Ziliarkörpernah ist eine vollständige Perforation aller Hornhautschichten mit einer prolabierten Iris in Form einer gestielten Blase darstellbar.

90658 | Gr. 7

Zur Iriswurzel hin besteht sowohl zwischen Epithelium posterius corneae und Iris über 235,29 µm und zwischen Iris und Linsenkapsel eine 197,98 µm und 93,81 µm lange Synechie.

Zur hinteren Augenkammer gerichtet und nahe einem Ziliarkörper liegend ist eine 54,25 µm hohe und 139,28 µm breite Iriszyste sichtbar.

90607 | Gr. 8

Zum freien Irisrand hin besteht eine hintere Synechie über 154,60 µm. Auf späteren Schnitten weitet sich die Verklebung auf 277,62 µm aus, bis folgend weite Teile des Irisgewebes mit der Linsenkapsel verhaftet sind.

Gruppe C (9-12):

90355 | Gr. 9

Direkt an der Iriswurzel liegt zur hinteren Augenkammer gerichtet eine 50,09 µm hohe und 164,91 µm breite Iriszyste. Sie weitet sich noch auf eine Höhe von 64,43 µm und eine Breite von 191,94 µm aus (Abb. 13).

90595 | Gr. 10

Es ist eine zur hinteren Augenkammer gerichtete Iriszyste sichtbar. Sie sitzt nahe der Iriswurzel mit einer Höhe von 25,16 µm bis 55,18 µm und einer Breite von 152,32 µm. Auf dieser Seite ist der Abstand zwischen dem freien Irisrand und der Iriswurzel deutlich kürzer als auf der gegenüberliegenden Seite. Mehrere Schnitte weiter ist das Irisgewebe zwischen freiem Irisrand und Zyste in eine Falte gelegt und teilweise miteinander verklebt (Abb. 14). Zusätzlich besteht eine ab dem freien Irisrand beginnende 457,34 µm lange hintere Synechie. Zudem sitzt auf der gegenüberliegenden Seite eine zur hinteren Augenkammer gerichtete Iriszyste. Sie ist 53,55 µm hoch und 81,24 µm breit. Infolge eines Sklera- und Choroideadefekts ist Ziliarkörpergewebe vorgefallen.



Abbildung 13: 90355 | 3 Monate Gr. 9, Iriszyste



Abbildung 14: 90595 | 3 Monate Gr. 10, Iriszyste, Iris in Falte gelegt und verklebt

90430 II Gr. 11

Es ist von einem freien Irisrand ausgehend eine hintere Synechie zu beobachten, die mit 746,11 µm fast bis zu der Iriswurzel reicht. Diese Synechie beträgt nach weiteren Schnitten nur noch 495,28 µm. Gegenüberliegend ist noch eine zur Iriswurzel ziehende hintere Synechie über 254,17 µm sichtbar.

Später ist nahezu die komplette Iris mit der Linsenkapseloberfläche verklebt.

90204 I Gr. 12

Vor allem zu den freien Irisrändern hin ist das Gewebe hyperplastisch. Zudem ist die Iris von den freien Rändern an bis zur Iriswurzel mit der vorderen Linsenkapseloberfläche fibrös verklebt. Ohne Substanzverlust sind die beiden Gewebe nicht mehr voneinander trennbar.

Durch deformiertes Linsengewebe wurde auf der einen Seite das Ziliarkörpergewebe verdrängt und abgeflacht. Der enge Kontakt beider Gewebe zueinander führte zur Synechie. Die Ziliarfortsätze des gegenüberliegenden Ziliarkörpergewebes sind größtenteils untereinander verklebt.

90204 II Gr. 12

Durch einen 620,93 µm langen Bruch sämtlicher Hornhaut-, Sklera- und Choroideaschichten am Übergang der Hornhaut auf die Sklera ist ein Prolaps der Iris, des Ziliarkörpers, der Retina und Vorlagerung von Linsengewebe sichtbar.

Infolge Linsenkapselruptur und Linsendeformation an einem Äquator konnte Linsengewebe austreten und einen Ziliarkörperanteil und Retinabestandteile vollständig umschließen und mit ihnen verkleben.

Diese Verlagerung von Linsengewebe führte auch zur Lageänderung der Iris. Das nicht vorgefallene Irisgewebe liegt von der Iriswurzel an bis zu dem freien Irisrand der Linse an. Teilweise ist das Irisgewebe durch die Linse so weit nach vorn gelagert, dass vom Perforationsdefekt bis zum freien Irisrand auch eine vordere Synechie besteht.

Sechs Monate**Gruppe A (1-4):**90471 | Gr. 1

Nach vollständiger Perforation aller Hornhautschichten folgen ein Iris- und ein teilweiser Ziliarkörper- und Retinaprolaps auf Höhe dieses Ziliarkörpers. Der an der Perforationsstelle liegende Ziliarkörper mit seiner Grundplatte und den Ziliarfortsätzen ist abgeflacht und verformt, und die einzelnen Bestandteile sind schwer differenzierbar. Verklebungen mit dem Irisgewebe sind sichtbar. Die Linse ist an der Stelle, die zu dem deformierten Ziliarkörper zeigt, eingedellt und ihr liegen pigmentierte Verklebungsreste auf. An den freien Irisrändern bzw. auf randständigen Schnitten auf Höhe der freien Irisränder besteht eine hintere Synechie über $198,27\ \mu\text{m}$.

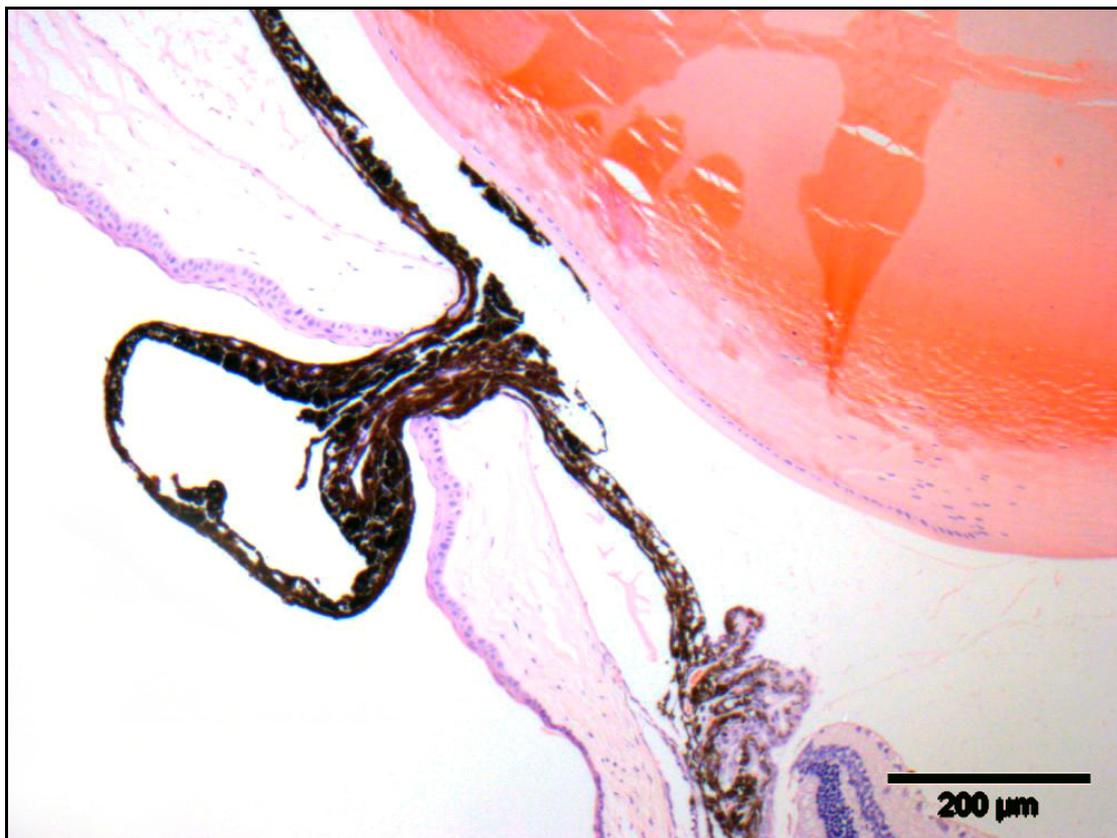
90833 | Gr. 2

Abbildung 15: 90833 | 6 Monate Gr. 2, Korneaperforation, Irisprolaps, Verklebung des Irisgewebes, hintere Synechie

Fast zentral ist eine vollständige Durchtrennung aller Hornhautschichten mit Irisprolaps sichtbar. Der Spalt zwischen dem durchtrennten Hornhautepithel beträgt $93,02\ \mu\text{m}$. Die Iris lagert sich circa $259,46\ \mu\text{m}$ über das Hornhautgewebe in Form einer gestielten Blase vor. Innerhalb der Perforationsstelle ist Irisgewebe miteinander verklebt.

Über eine Strecke von 47,12 μm und 127,10 μm haftet die Iris im Bereich gegenüber des Irisprolapses an der vorderen Linsenkapsel an (Abb. 15).

90845 I Gr. 3

Von den freien Irisrändern ausgehend ziehen beidseits Verklebungen zwischen Iris und Linsenkapseloberfläche bis nahe zu den Iriswurzeln herunter. Dabei ist die Linse so weit nach vorn verlagert, dass sie stellenweise unlösbar an dem Epithelium posterius corneae haftet und die Iris an die Hornhaut drängt, so dass auch eine vordere Synechie und ein Bruch des Irsgewebes zu beobachten sind. Hier liegen bis zu 664,36 μm Irsgewebe verklebt am Epithelium posterius corneae und bis zu 922,50 μm Irisanteil an der vorderen Linsenkapseloberfläche vor. Auf der gegenüberliegenden Seite ist der freie Irisrand komplett verklebt. Auf peripheren Schnitten liegt die Iris komplett von den Iriswurzeln über die freien Irisränder der Linsenkapsel an.

90811 I Gr. 4

An einem freien Irisrand bestehen bis zu 523,81 μm lange Verklebungen mit der vorderen Linsenkapseloberfläche.

Gruppe B (5-8):

90387 I Gr. 5

In der hinteren Augenkammer nahe eines freien Irisrandes befindet sich eine Iriszyste mit einer Höhe von 51,22 μm und einer Breite von 154,03 μm . Auf folgenden Schnitten ist auf der gegenüberliegenden Irisseite nahe der Iriswurzel eine 45,41 μm hohe und 139,99 μm breite zweite Zyste sichtbar, die sich zur hinteren Augenkammer ausbuchtet.

90408 I Gr. 6

Auf verschiedenen Schnitten sieht man Irisreste an der vorderen Linsenkapsel haften. Zuerst liegen zwischen Iriswurzel und freiem Irisrand 19,08 μm und 70,46 μm , später schon 33,48 μm und 206,24 μm an.

Anfangs liegt zwischen freiem Irisrand und Iriswurzel eine 52,34 μm hohe und 102,69 μm breite Iriszyste, die zur hinteren Augenkammer hin zeigt.

Aneinandergereiht in der Nähe eines Ziliarkörpers sitzen zwei der hinteren Augenkammer zugewandte Iriszysten. Die näher zum Ziliarkörper bestehende Zyste

umfasst eine Höhe von 51,07 μm und eine Breite von 159,35 μm . Die daneben zu sehende Iriszyste ist 53,78 μm hoch und 173,30 μm breit.

Zusätzlich ist auf dieser Seite zwischen freiem Irisrand und Iriswurzel eine über mindestens 200 μm reichende partielle Hyperplasie der Iris sichtbar. Mit einer anfänglichen Dicke von 32,78 μm nimmt das Gewebe auf 94,74 μm zu (Abb. 16).

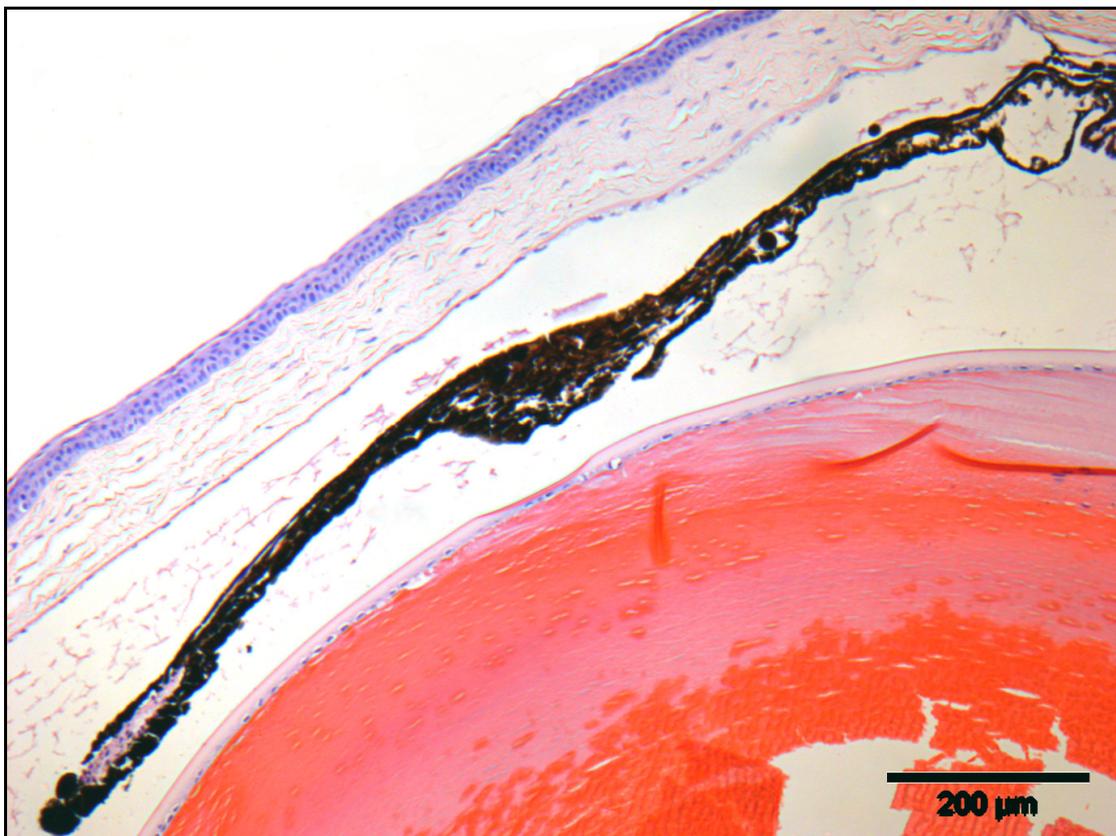


Abbildung 16: 90408 | 6 Monate Gr. 6, Iriszyste, partielle Hyperplasie des Irsgewebes

90009 | Gr. 7

In der Nähe eines Ziliarkörperanteils ist durch eine vollständige Durchtrennung aller Hornhautschichten eine 111,11 μm große Lücke mit Irisprolaps entstanden. Die Iris lagert sich in Form einer gestielten Blase über 177,98 μm vor. Durch die Verklebung hat sich dieser Irisanteil deutlich verkürzt. Zusätzlich sind in der Nähe dieses Prolaps Irisanteile mit der Linsenkapsel verklebt.

Zudem zeigt der Ziliarkörper Verklebungen zwischen den einzelnen Ziliarfortsätzen, so dass teilweise nur noch ein Klumpen Ziliarkörpergewebe erkennbar ist (Abb. 17).

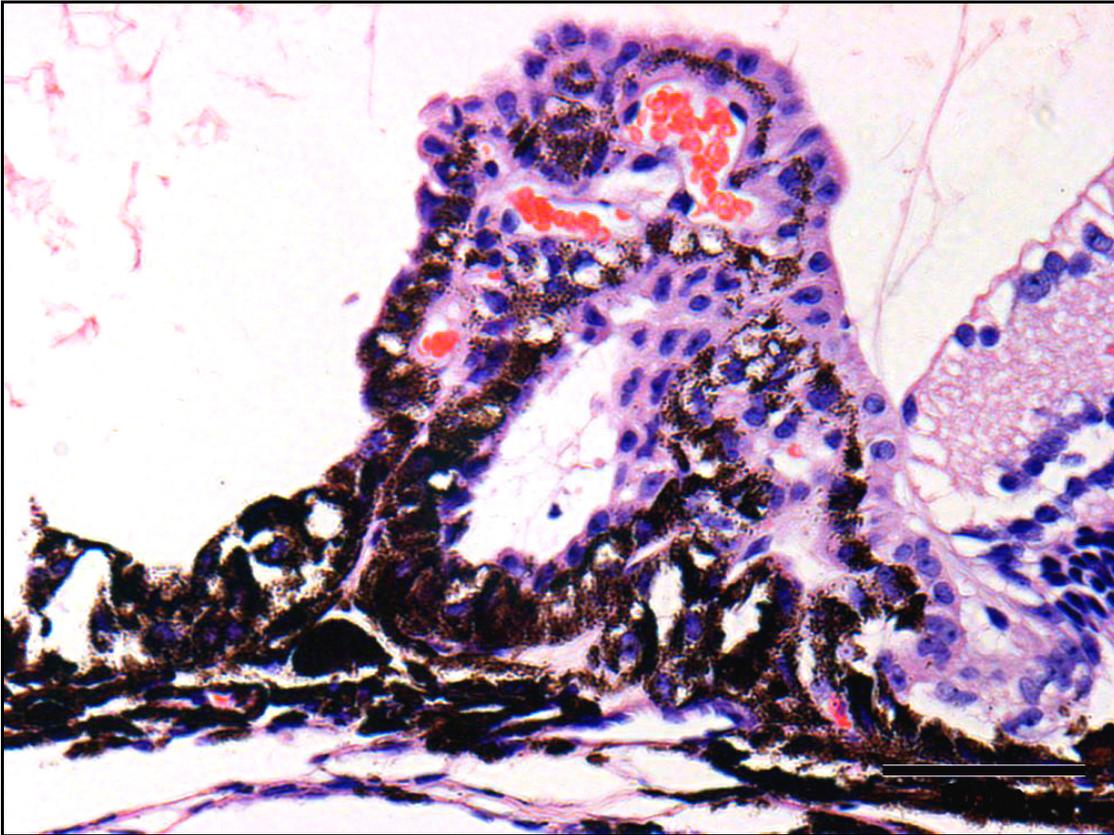


Abbildung 17: 90009 | 6 Monate Gr. 7, Verklebungen zwischen Ziliarkörperfortsätzen

91003 | Gr. 8

Nahe des freien Irisrandes sind Verklebereste einer hinteren Synechie an der vorderen Linsenkapseloberfläche über eine Länge von 266,23 μm zu sehen. Am gegenüber liegenden freien Irisrand bestehen Verkleberänder über 42,48 μm und 24,61 μm .

Gruppe C (9-12):

90441 | Gr. 9

Zwischen freiem Irisrand und Iriswurzel liegt zur hinteren Augenkammer eine Iriszyste. Sie fasst 45,25 μm Höhe und 70,59 μm Breite.

Die freien Irisränder sind über eine Strecke von 290,01 μm mit der vorderen Linsenkapsel verklebt. Die hintere Synechie weitet sich noch auf 611,89 μm aus.

90036 | Gr. 10

Im Bereich der freien Irisränder ist das Irisgewebe einseitig bis fast zur Iriswurzel über 364,18 μm mit der Linsenkapseloberfläche verhaftet.

91050 | Gr. 11

Von den freien Irisrändern beginnend bis fast zur Iriswurzel reichend ist eine hintere Synechie sichtbar.

Ein Ziliarkörperanteil und seine Fortsätze sind deformiert. Die Ziliarfortsätze sind nicht mehr frei liegend, sondern miteinander verklebt und teilweise mit der Linsenkapsel verwachsen. Die Iriswurzel ist hier eingeschlagen und dringt mindestens 151,73 µm in das Hornhautstroma vor.

90684 | Gr. 12

Zwischen freiem Irisrand und Iriswurzel liegen zwei zur hinteren Augenkammer zeigende Iriszysten. Die sich näher an der Pupille befindende Zyste ist 55,61 µm hoch und 138,67 µm breit. Die zweite Zyste besitzt eine Höhe von 50,35 µm und eine Breite von 89,94 µm.

Die Iris ist mit 798,12 µm und 203,39 µm mit der vorderen Linsenkapsel verklebt. Ein Linsenkapselriss in der Nähe eines freien Irisrandes wird über die Synechie stabilisiert.

Neun Monate

Gruppe B (5-8):

90461 | Gr. 5

Zur hinteren Augenkammer gewandt ist eine Iriszyste nahezu mittig zwischen Iriswurzel und einem freien Irisrand sichtbar. Sie ist 65,93 µm hoch und 93,06 µm breit.

Das Irsgewebe erscheint insgesamt unregelmäßig. Es sind zwischen 7,12 µm hohe und 9,21 µm breite und 17,67 µm hohe und 16,33 µm breite Pigmentstücke zu sehen.

90250 | Gr. 6

Über einen 135,33 µm großen Hornhautdefekt nahe eines Ziliarkörperanteils ist Irsgewebe prolabiert. Infolge des Kammerwasserverlusts und des Druckabfalls sind das restliche Irsgewebe und die Linse vorgefallen. Das Irsgewebe, welches auf den Hornhautdefekt zuläuft, ist über 134,78 µm mit der vorderen Linsenkapsel verklebt. Dann nähert sich die Iris dem Epithelium posterius corneae an und zeigt Verklebungen über 134,78 µm bis zur Iriswurzel.

90714 I Gr. 7

Mit dem großen Defekt und Verlust an Hornhaut-, Sklera- und Choroideagewebe sind auch Anteile der Iris und des Ziliarkörpers verloren gegangen.

Nahe eines freien Irisrandes sind zwei nebeneinander liegende und zur hinteren Augenkammer zeigende Iriszysten zu sehen. Die näher am Irisrand sitzende Zyste ist 55,28 µm hoch und 71,74 µm breit. Die zweite Zyste weist eine Höhe von 76,63 µm und eine Breite von 88,95 µm auf.

Eine hintere Synechie besteht - jeweils von den freien Irisrändern ausgehend - über 646,48 µm und 898,35 µm. Teilweise hat sich Irismetalle von der Linsenkapsel abgelöst, Verkleberestbestände haften aber noch an.

Zudem erscheinen die Irisanteile unterschiedlich in ihrer Länge und im Aufbau und damit die Lage der Pupille verändert. Die eine Irisseite fasst eine Länge von der Iriswurzel bis zum freien Irisrand über 1374,28 µm und eine Breite im 30,00 µm-Bereich. Das Gewebe zeigt deutlich mehr und größere Pigmentanteile. Die andere Irisseite ist 979,92 µm lang und circa 30,00 µm breit.

90848 I Gr. 8

Die freien Irisränder sind in ihren Ausmaßen unterschiedlich ausgebildet. Es ist ein Irisrand circa 429,84 µm lang und bis zu 75,04 µm breit. Der andere Irisrand misst eine Länge von 299,05 µm und eine Breite von bis zu 40,73 µm. Der Irisanteil mit dem kleineren Irisrand zeigt auch deutlich kleinere Pigmentstücke, die eine Höhe von circa 10,65 µm und eine Breite von ungefähr 11,93 µm erreichen. Während die Pigmentstücke im gegenüberliegenden Irisanteil bis zu 15,38 µm hoch und 18,12 µm breit sind.

Gruppe C (9-12):

90365 I Gr. 9

Auf Schnitten, bei denen die Pupille noch nicht sichtbar ist, liegt eine komplette Verdoppelung einer Irisseite vor (Abb. 18). Eine Verbindung zu dem restlichen Irismetalle besteht an der Iriswurzel.

Im Bereich eines freien Irisrandes besteht eine hintere Synechie über 14,88 µm und 94,96 µm. Infolge eines Linsenkapselrisses an dem vorderen Linsenpol quillt Linsengewebe vor und verklebt mit Iris und Ziliarkörper (Abb. 19). In diesem Bereich

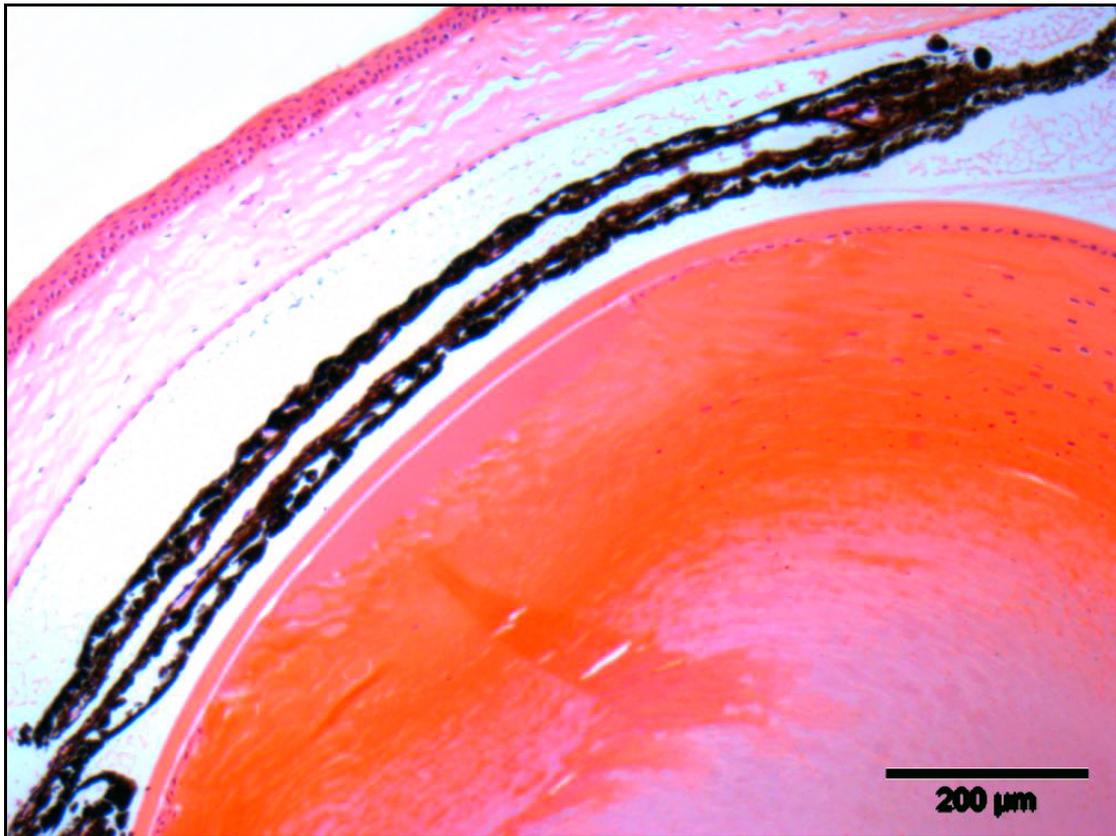


Abbildung 18: 90365 | 9 Monate Gr. 9, Irisduplikatur



Abbildung 19: 90365 | 9 Monate Gr. 9, Verklebungen zwischen Iris-, Ziliarkörper- und Linsengewebe, hintere Synechie

des Linsenkapseldefekts besteht ein Iriskolobom. Das Gewebe ist - faltig eingeschlagen - zusammengewachsen.

Auf der Seite des Linsenkapselrisses ist auf Höhe des Ziliarkörpers eine Durchtrennung aller Hornhautschichten auf einer Breite von 110,98 μm mit Iris-, Ziliarkörper- und Retinaprolaps sichtbar.

90692 | Gr. 10

Im Bereich zwischen freiem Irisrand und Iriswurzel und auf Höhe der freien Irisränder bestehen auf der Linsenkapsel noch Reste unlösbar anhaftender Irisanteile.

Am Ziliarkörper sitzt zur hinteren Augenkammer hin eine 41,41 μm hohe und 107,08 μm breite Iriszyste. Zwischen freiem Irisrand und Iriswurzel sitzt noch eine zur hinteren Augenkammer zeigende 59,97 μm hohe und 83,40 μm breite Iriszyste.

Zusätzlich fallen die unterschiedlich geformten freien Irisränder auf. Es gibt einen breiten und kompakten Rand mit große Pigmentstücken und einen schmalen, länglichen Irisrand.

90140 | Gr. 11

Es sind auf der vorderen Linsenkapsel Reste einer hinteren Synechie sichtbar.

Die freien Irisränder zeigen ein unterschiedliches Aussehen. Der eine Rand erscheint sehr kompakt und kurz, während der andere schmal und länglich aussieht. Im vorderen Drittel zeigen sie eine Differenz von mindestens 23,00 μm .

90271 | Gr. 12

Das Irsgewebe weist eine 52,44 μm hohe und 79,08 μm breite zur hinteren Augenkammer gewandte Zyste auf, die zwischen freiem Irisrand und Iriswurzel liegt. Der auf dieser Seite liegende freie Irisrand ist über 82,09 μm mit der Linsenkapsel verklebt.

An dem gegenüberliegenden Irsgewebe sitzt nahe am Ziliarkörper zur hinteren Augenkammer hin eine 68,51 μm hohe und 90,07 μm breite Iriszyste.

Die beiden freien Irisränder sind unterschiedlich gestaltet. Der mit der Linsenkapsel verklebte Rand ist länglich, schmal und zeigt eine Breite zwischen 33,79 μm und 34,99 μm . Das gegenüberliegende Stück weist eine Breite von 62,24 μm bis 74,77 μm auf. An dem die Pupille begrenzenden Ende sitzt zudem ein 45,15 μm hohes und 35,90 μm breites Bläschen.

Zwölf Monate

Gruppe A (1-4):

90687 II Gr. 1

Beide freie Irisränder sind fast vollständig mit der vorderen Linsenkapseloberfläche verhaftet.

90899 I Gr. 3

Es ist ein hypoplastischer Ziliarkörper sichtbar. Die Grundplatte ist schmal, und die Ziliarfortsätze sind kurz und eng beieinanderstehend. Insgesamt sind diese Bestandteile des Ziliarkörpers arm an Pigmentgranula.

Im Bereich der freien Irisränder befinden sich auf der Linsenkapsel anhaftende Irisanteile.

90497 I Gr. 4

In der Nähe des Ziliarkörpers sitzt zur hinteren Augenkammer gerichtet eine 45,32 µm hohe und 90,64 µm breite Iriszyste.

Gruppe B (5-8):

90762 I Gr. 5

An den Spitzen der Ziliarfortsätzen und der Grundplatte ist die Pigmentierung deutlich reduziert.

Zwischen Iris und Linse bestehen im Bereich beider freier Irisränder Synechien über 60,23 µm und 133,70 µm.

Auf späteren Schnitten ist eine 58,61 µm lange Verklebung zwischen Ziliarkörper und der Linsenkapsel zu sehen. Die Linsenkapsel und das darunter liegende Linsenepithel werden hier leicht ins Linseninnere gedrückt.

90057 I Gr. 6

72,67 µm eines freien Irisrandes sind mit der vorderen Linsenkapseloberfläche verklebt. Auf der gegenüberliegenden Seite sind über eine Strecke von 144,99 µm Iris und Linsenkapsel miteinander verhaftet.

Die freien Irisränder zeigen ein verschiedenartiges Aussehen. Ein Rand ist massiv und kurz mit Breiten zwischen 61,64 µm und 93,65 µm. Dagegen ist der andere freie Irisrand langgezogen und zwischen 42,15 µm und 62,79 µm breit (Abb. 20).



Abbildung 20: 90057 | 12 Monate Gr. 6, verschieden große freie Irisränder

90231 | Gr. 7

Am vorderen Linsenpol ist an den freien Irisrändern und auch noch an dem anschließenden Gewebe eine hintere Synechie zu beobachten. Über eine Länge von 143,40 μm auf der einen Seite und 97,82 μm auf der anderen Seite haftet Irisgewebe an der Linsenkapsel an. Die beiden freien Irisränder unterscheiden sich auffallend in ihrem Aussehen. Während der eine flach und länglich aufgebaut ist, ist der andere sehr kompakt, kurz und mindestens 30,00 μm breiter.

90422 | Gr. 8

Direkt am Ziliarkörper sitzt eine 85,92 μm hohe und 93,08 μm breite Iriszyste. Sie ist zur hinteren Augenkammer hin gelegen.

Nahe am Ziliarkörper sind zudem alle Hornhautschichten durchtrennt. Defekte an den Ziliarkörperfortsätzen, eine Durchtrennung des Irisgewebes und eine Perforation der Linsenkapsel sind sichtbar. Das Irisgewebe liegt verknäuelnd einem Hornhautbruchstück an.

Gruppe C (9-12):

90467 | Gr. 9

Die Grundplatte und Ziliarfortsätze zeigen eine reduzierte Pigmentierung.

Zwischen freiem Irisrand und Iriswurzel besteht eine zur hinteren Augenkammer zeigende 80,35 µm hohe und 99,81 µm breite Iriszyste.

Im Bereich der freien Irisränder haftet Irisgewebe an der vorderen Linsenkapseloberfläche.

Infolge der Perforationsverletzung an der Hornhaut besteht eine Zyklodialyse.

90532 | Gr. 10

Sowohl die Ziliarfortsätze als auch die Grundplatte weisen eine verringerte Pigmentierung auf.

Auf den Schnitten, die noch zu weit peripher geführt worden sind und auf denen die Pupille noch nicht frei liegt, haftet die Iris zentral über 94,73 µm und 411,21 µm der Linsenkapsel an. Eine vordere und hintere Synechie sind nachfolgend einseitig ab dem freien Irisrand bis nahe zu der Iriswurzel zu sehen. Hier ist die Linse so weit nach vorn gelagert, dass Irisgewebe nur noch stellenweise an der Linse, hauptsächlich aber am Epithelium posterius corneae haftet. Auch der andere freie Irisrand ist mit der Linsenkapsel verklebt.

90056 | Gr. 11

Es ist ein Ziliarfortsatz zu sehen, der so weit zur Iris geneigt ist, dass über 10,23 µm eine Verklebestelle besteht (Abb. 21). Auf der gegenüberliegenden Seite sind zwei Ziliarkörperfortsätze über 39,62 µm miteinander verhaftet.

Zudem bestehen zur hinteren Augenkammer gewandte ziliarkörpernahe Iriszysten. Die näher zum Ziliarkörper liegende Zyste ist 48,48 µm hoch und 63,74 µm breit. Die dann folgende ist 38,88 µm hoch und 48,18 µm breit.

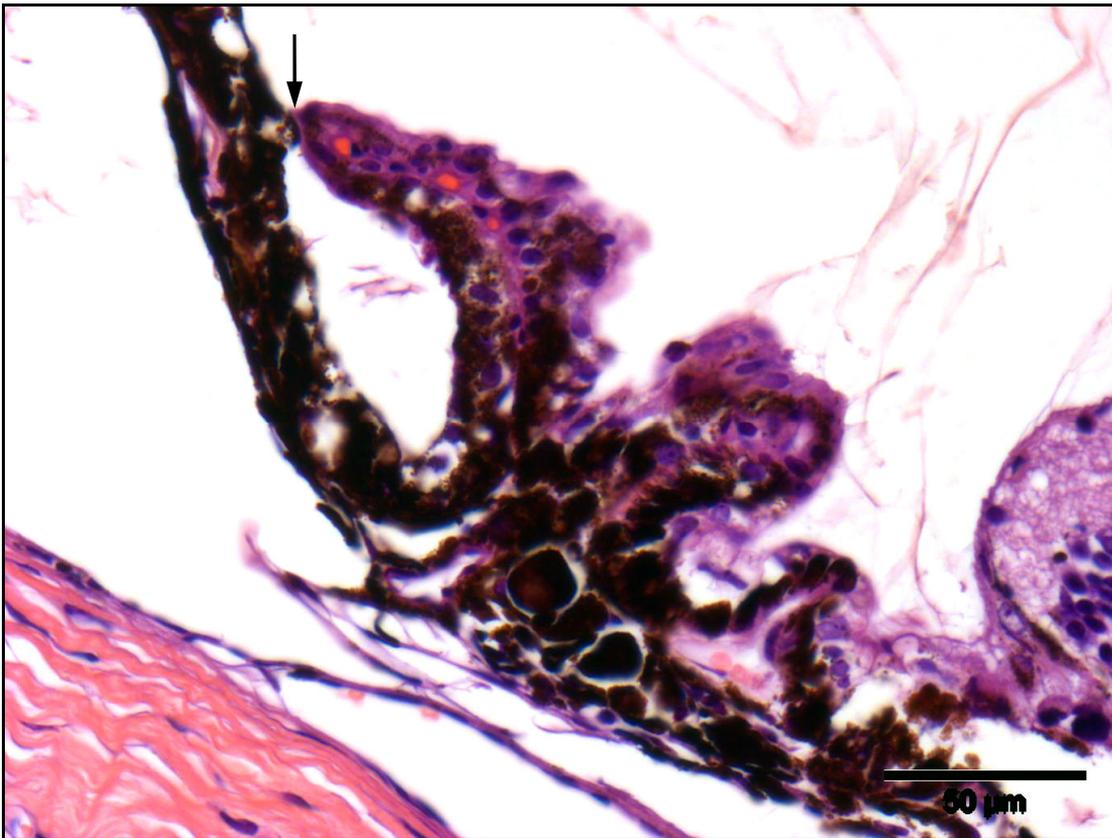


Abbildung 21: 90056 | 12 Monate Gr. 11, Verklebung zwischen Ziliarkörperfortsatz und Iris (Pfeil)

90308 | Gr. 11

Zwischen freiem Irisrand und Iriswurzel besteht anfangs nur an einem Irisabschnitt eine zur hinteren Augenkammer zeigende 39,53 µm hohe und 53,74 µm breite Iriszyste. Auf den folgenden Schnitten sind auf dem gegenüberliegenden Irisabschnitt zwei zur hinteren Augenkammer gewandte Iriszysten sichtbar. Die näher zum freien Irisrand liegende Zyste ist 41,13 µm hoch und 71,92 µm breit. Die Iriszyste im Bereich der Iriswurzel zeigt eine Höhe von 46,30 µm und eine Breite von 64,33 µm.

Die beiden freien Irisränder unterscheiden sich auffallend in ihrem Aussehen. Während der eine flach und länglich aufgebaut ist, ist der andere sehr kompakt, kurz und mindestens 20,00 µm breiter. Der verdickte freie Irisrand zeigt Verklebungen mit der Linsenkapsel über 51,13 µm und 26,74 µm. An dem schmalen freien Irisrand sind kurze Synechiereste an der Linsenkapsel zu erkennen.

Die Ziliarkörpergrundplatte und die Ziliarfortsätze beider Seiten zeigen auch unterschiedliches Aussehen. Auf der Seite mit dem breiteren freien Irisrand ist die Grundplatte des Ziliarkörpers länglich, und es sind einzelne, schmale und verzweigte Ziliarfortsätze erkennbar. Gegenüberliegend ist die Grundplatte kompakter ausgebildet und die Ziliarfortsätze nur als zusammenhängender Kegel sichtbar.

90195 | Gr. 12

Die Iris ist beidseits ab dem freien Irisrand bis zur Iriswurzel immer wieder stellenweise mit dem Epithelium posterius corneae oder der Linsenkapsel verbunden (Abb. 22). In der vorderen und hinteren Augenkammer befindet sich Fibrin, das sowohl an dem Epithelium posterius corneae und der Linsenkapsel haftet, aber auch Ziliarkörperfortsätze mit der Linsenkapsel verkleben lässt.

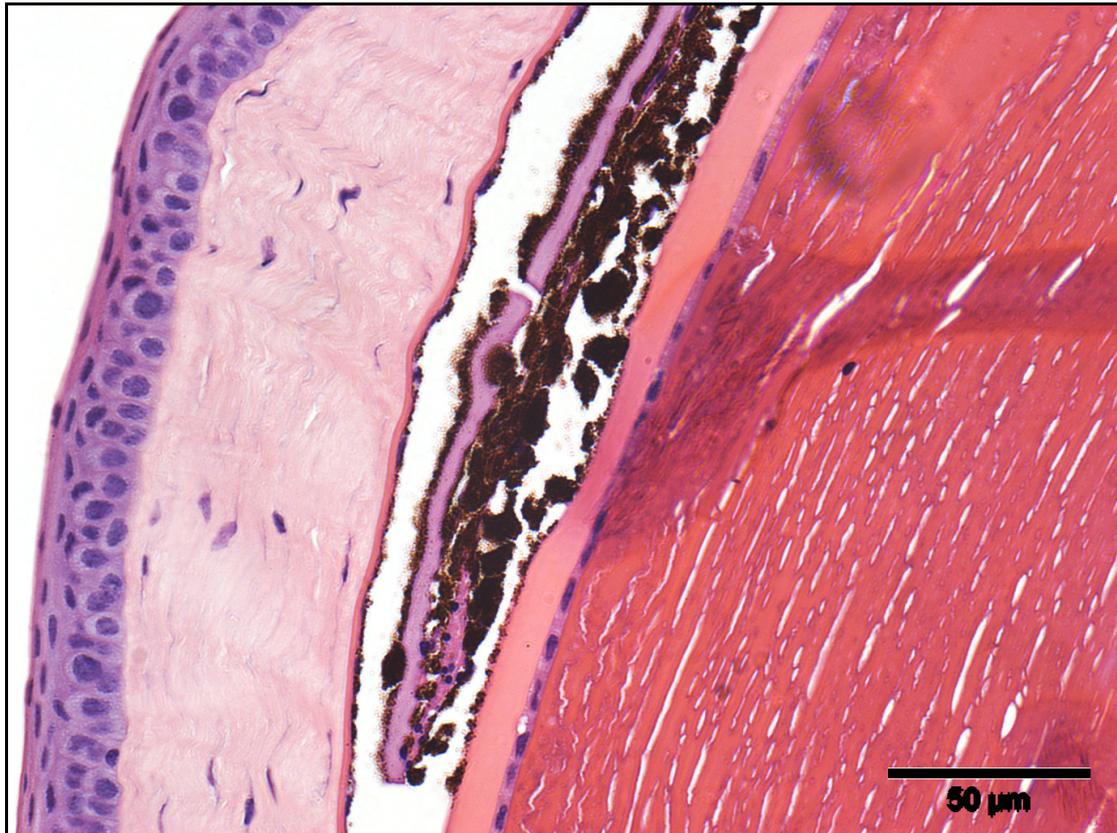


Abbildung 22: 90195 | 12 Monate Gr. 6, vordere und hintere Synechie

3.4 *Tunica nervosa bulbi*

3.4.1 Veränderungen der Pars optica retinae

Drei Monate

Gruppe A (1-4):

90841 I Gr. 1

Nahe des N. opticus ist ein 231,66 µm langer Bruch der Sklera und Choroidea mit Retinaprolaps zu sehen.

Zum Choroideadefekt hin zeigt die Retina eine sich zur Linse vorwölbende Falte.

90912 II Gr. 2

Über viele Schnitte wird die äußere plexiforme Schicht durch partielle Hyperplasie der äußeren und inneren Körnerschicht stark verschmälert. Zudem überzieht die äußere Körnerschicht stellenweise die Stäbchen- und Zapfenschicht.

Die innere plexiforme Schicht verläuft unregelmäßig und verdrängt stellenweise die innere Körnerschicht. Insgesamt variiert die Schichtdicke der Körnerschicht und plexiformen Schicht.

90839 I Gr. 4

Es ist außerhalb des Bulbus liegendes Retinagewebe sichtbar. Auf folgenden Schnitten ist eine komplette Durchtrennung der Sklera und Choroidea im Bereich hinter dem Ziliarkörper mit Vorlagerung von Retinagewebe offensichtlich. Die Schichtung des prolabierte Gewebes ist nicht mehr erhalten.

An einem Äquator zeigt die Linse eine Vorwölbung in Richtung Retina mit 45,31 µm und 13,05 µm langen Verklebungen der Ganglienzellschicht an der Linsenkapsel.

Gruppe B (5-8):

90644 I Gr. 5

Über zahlreiche Schnitte zeigt auf Höhe des hinteren Linsenpols die innere Körnerschicht und innere plexiforme Schicht eine Hyperplasie. Stellenweise wird vor allem die äußere plexiforme Schicht verdrängt.

90356 II Gr. 7

Die innere und äußere Körnerschicht, die äußere plexiforme Schicht und auch die Ganglienzellschicht präsentieren hyperplastische Veränderungen. Im Bereich des hinteren Linsenpols nehmen die beiden Körnerschichten und die äußere plexiforme Schicht um das Doppelte zu.

Am Ansatz am Ziliarkörper bildet die Retina eine zum Fundus zeigende Falte aus, so dass sich innen die Stäbchen- und Zapfenschicht gegenüberliegt und außen sich die Ganglienzellschicht befindet.

Gruppe C (9-12):90355 I Gr. 9

In der Nähe ihrer Ansatzstelle am Ziliarkörper kommt es zur trichterförmigen Einwölbung der Stäbchen- und Zapfenschicht und der äußeren Körnerschicht. Die sich gegenüberliegenden Lagen dieser beiden Schichten sind auffallend hyperplastisch. Im weiteren Verlauf kommt es zur Umschließung eines Abschnitts der äußeren Körnerschicht (Abb. 23).

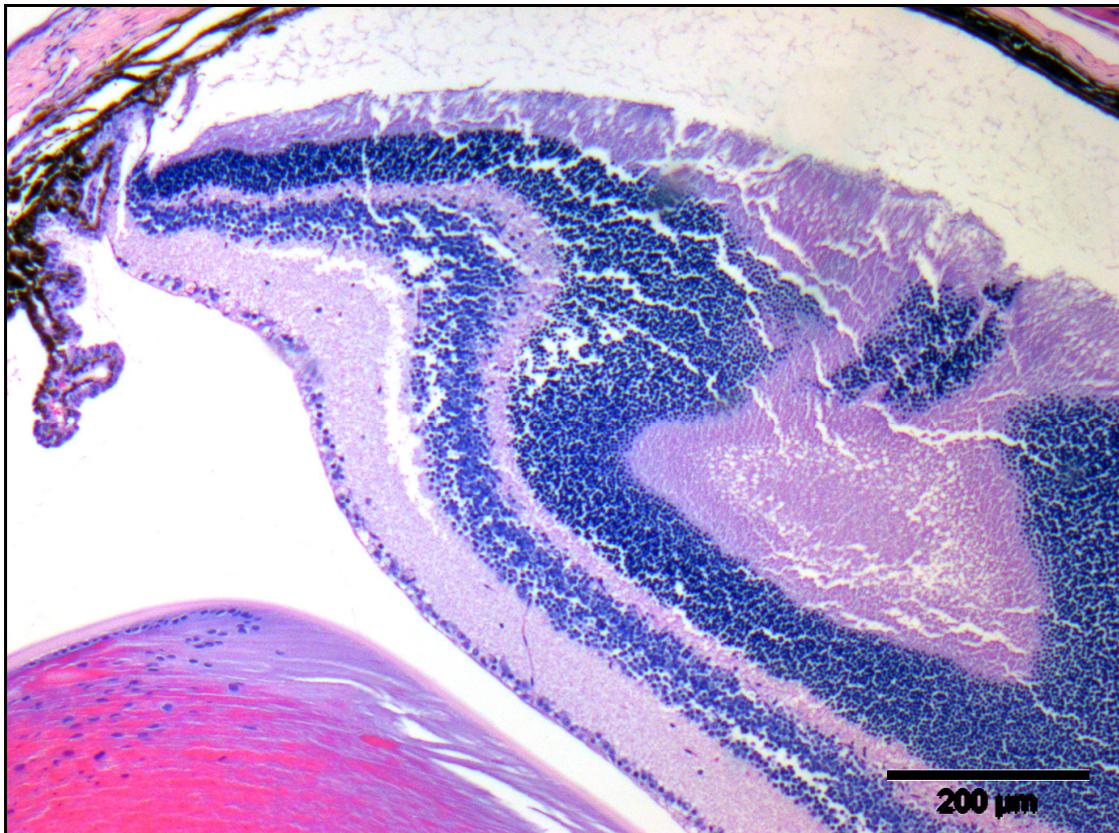


Abbildung 23: 90355 I 3 Monate Gr. 9, partielle Hyperplasie der Stäbchen- und Zapfenschicht und der äußeren Körnerschicht

Die innere plexiforme Schicht zieht in der Nähe des gegenüberliegenden Ansatzpunktes am Ziliarkörper in ihrem Verlauf spaltförmig zur Pigmentepithelschicht und unterbricht bzw. verschiebt damit die Schichtung aller anderen Retinalagen. Im späteren Verlauf entsteht hier eine Vorwölbung der Ganglienschicht, der inneren plexiformen Schicht, der inneren Körnerschicht und der äußeren plexiformen Schicht in Richtung Linse und damit eine Faltenbildung.

90204 I Gr. 12

Die Retina hat nur noch Kontakt zu einem Ziliarkörperansatz. In diesem Bereich ist der Netzhautschichtaufbau noch zu erkennen. Allerdings liegen zwischen Retinagewebe und Choroidea bzw. Stäbchen- und Zapfenschicht und Pigmentepithelschicht Blutungsareale, die Hinweise auf eine Ablatio retinae geben.

Die weit nach hinten subluxierte oder präparationsbedingt verlagerte Linse verdrängt die Netzhaut bzw. keilt Reste zwischen ihrer Kapsel und Choroidea bzw. Sklera- und Bindegewebe ein. Sie zeigt an ihrer Kapsel im fast gesamten hinteren Polbereich Synechien mit der Retina. Stellenweise sind auch Retinaanteile innerhalb des Skleragewebes erkennbar. Eine Vollständigkeit und ein zusammenhängender Schichtaufbau der Netzhaut sind in diesem Areal nicht mehr gegeben. Zusätzlich sind an den veränderten Retinagewebeanteilen Entzündungszellen wie Makrophagen und neutrophile Granulozyten sichtbar.

Ein 84,09 µm langer Defekt aller Choroidea- und Skleraschichten ist auf Höhe des hinteren Linsenpols sichtbar. Retinagewebe mit einer ungefähren Fläche von 0,04 mm² liegt prolapiert proximal der Sklera.

90204 II Gr. 12

Durch frei liegendes Linsengewebe an einem Äquator und zum hinteren Linsenpol hin sind sowohl Ziliarkörper als auch Retinaanteile vollständig durch dieses ummantelt und miteinander verklebt. Durch nur noch einseitige Befestigung mit diesem Verklebungsareal und Abriss auf der gegenüberliegenden Seite wirft die Retina Falten und nähert sich so der Linse an bzw. verklebt mit Linsensubstanz und -kapsel.

Sechs Monate**Gruppe A (1-4):**90471 | Gr. 1

Stellenweise sind die äußere Körnerschicht, die äußere plexiforme Schicht und die innere Körnerschicht unterbrochen, und die Zellen der jeweiligen Schichten sind verschoben.

Nahe eines Retinaansatzes am Ziliarkörper wölben sich die Schichten in Richtung Linse faltig vor, so dass sich die Stäbchen- und Zapfenschicht zusammenschiebt. Gegenüberliegend ist ein 263,07 μm langer Defekt sichtbar, nur noch die Stäbchen- und Zapfenschicht ist erhalten.

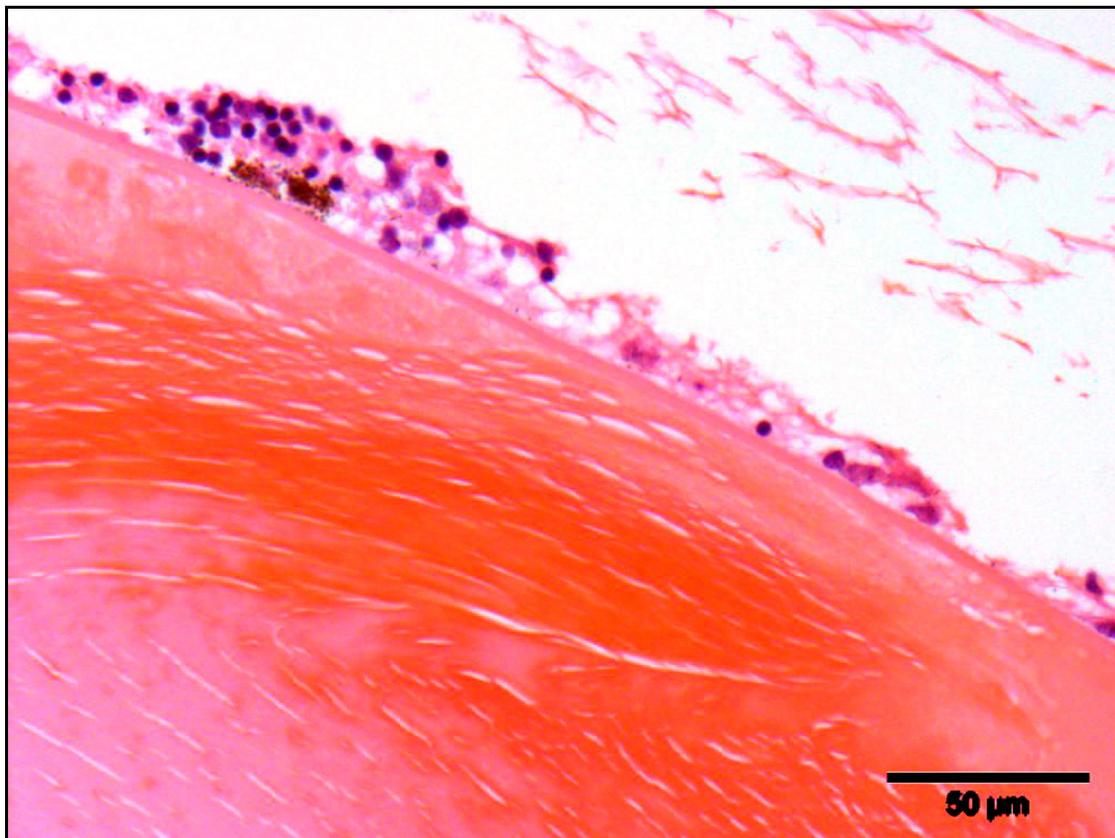
90845 | Gr. 3

Abbildung 24: 90845 | 6 Monate Gr. 3, Zellanteile der plexiformen Schichten und Körnerschichten haften an dem hinteren Linsenkapselfol

Schon auf frühen Schnitten sind zwei Retinafalten etwa in Höhe des späteren Nervdurchtritts zu sehen. Mit Abriss dicht hinter dem Ziliarkörpergewebe verstreichen die Falten, und die Retina legt sich an die Choroidea an. Stellenweise ist die Pigmentepithelschicht abgelöst, so dass sich Anteile der Stäbchen- und Zapfenschicht und der äußeren Körnerschicht der Choroidea anlegen bzw. mit ihr verhaften. Zudem

hat sich durch den Riss Netzhautgewebe abgelöst und Zellanteile der plexiformen Schichten und Körnerschichten haften an dem hinteren Linsenkapselfol an (Abb. 24).

90811 I Gr. 4

Zwei Falten sind zu beobachten. Bei der einen nimmt durch den kurvigen Verlauf und das nahe Beieinanderliegen der äußeren Körnerschichten diese fast um das Vierfache zu. Die zweite Falte liegt ziliarkörpernah.

Auf späteren Schnitten ist im Bereich des hinteren Linsenpols eine ovale, in sich geschlossene Ablösung aller Retinaschichten bis auf die Pigmentepithelschicht aus dem Netzhautverlauf sichtbar. Zwischen Linse und Retina liegt das 249,48 μm hohe und 694,53 μm breite Oval. Im Innern befindet sich die Stäbchen- und Zapfenschicht, ganz außen die Ganglienzell- und Reste der Nervenfaserschicht, über die es noch mit der inneren plexiformen Schicht eine Verbindungsstelle zum restlichen Netzhautgewebe gibt (Abb. 25).

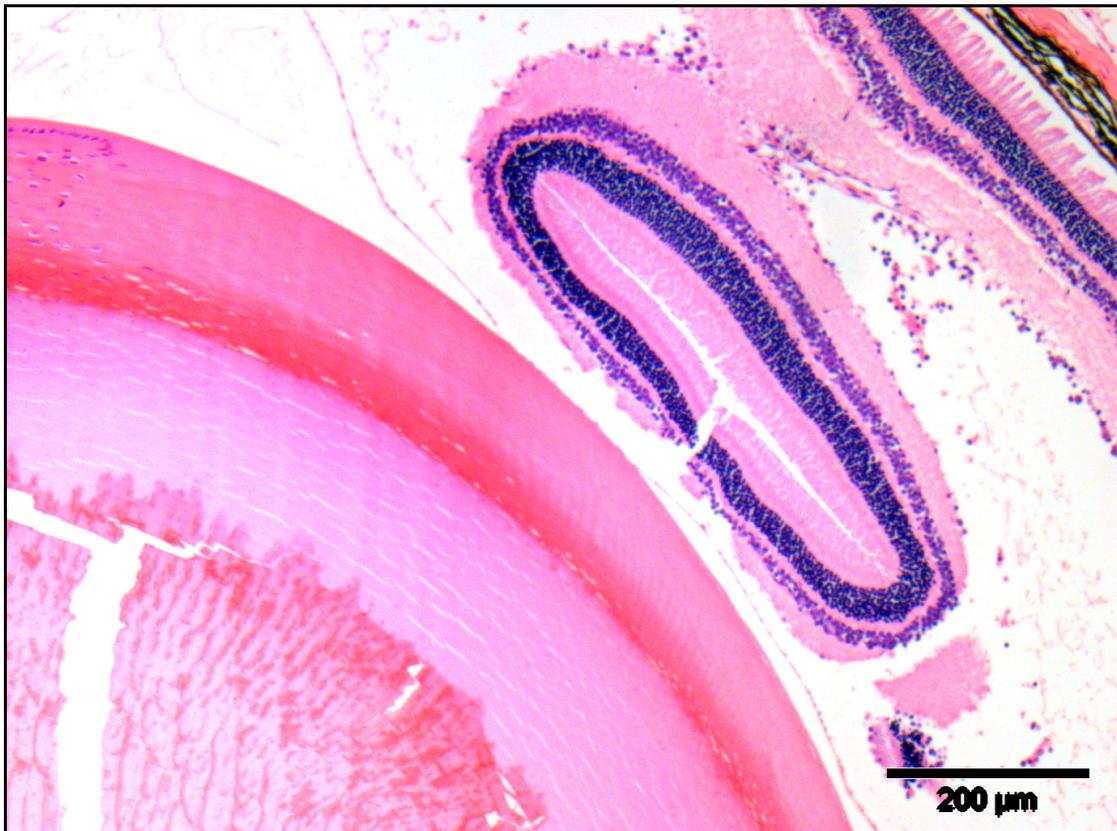


Abbildung 25: 90811 I 6 Monate Gr. 4, ovale Abspaltung aller Schichten bis auf die Pigmentepithelschicht

Gruppe B (5-8):90408 | Gr. 6

Ziliarkörpernah besteht eine Einziehung der Stäbchen- und Zapfenschicht in Richtung Ganglienzellschicht. Im weiteren Schnittverlauf wölbt sich eine 131,63 µm hohe und 237,79 µm breite Kugel bestehend aus innerer plexiformer Schicht mit aufliegendem Gewebe der inneren Körnerschicht vor. Auch gegenüberliegend schiebt sich die Stäbchen- und Zapfenschicht in Richtung Ganglienzellschicht vor und verdrängt die äußere Körnerschicht, die äußere plexiforme Schicht und die innere Körnerschicht. Später kommt es hier zu einem Bruch.

Gruppe C (9-12):90441 | Gr. 9

Über einen längeren Schnittverlauf zeigt sich eine bis zu 86,24 µm breite Hyperplasie und Ausdehnung der inneren plexiformen Schicht in Richtung Pigmentepithelschicht mit Verdrängung der inneren Körnerschicht, der äußeren plexiformen Schicht und der äußeren Körnerschicht.

90036 | Gr. 10

In der Nähe eines Ziliarkörperansatzes ist eine partielle Hyperplasie der inneren plexiformen Schicht von erst 64,02 µm Dicke auf 107,18 µm zu sehen - mit Verdrängung der inneren Körnerschicht, der äußeren plexiformen Schicht und der äußeren Körnerschicht um fast die Hälfte ihrer Ausdehnung. Mit Vorwölbung der inneren plexiformen Schicht in Richtung Pigmentepithelschicht kommt es auch zur Zunahme der Ganglienzellzahl.

91050 | Gr. 11

An einem Retinaansatz am Ziliarkörper ist das Netzhautgewebe vor allem durch Hyperplasie der inneren und äußeren Körnerschicht kolbenartig aufgetrieben.

Im weiteren Verlauf kommt es jeweils lateral des Nervdurchtritts zu Veränderungen der Netzhautstruktur. Zum einen lösen sich Teile der äußeren Körnerschicht, um zwischen Pigmentepithelschicht und Stäbchen- und Zapfenschicht als 569,80 µm und 435,47 µm lange Stränge bestehen zu bleiben. Zum Ende hin nahe des anderen Ziliarkörpers kommt es wiederum zur Verdickung, Verschiebung und Vermengung der äußeren Körnerschicht, der äußeren plexiformen Schicht und der inneren Körnerschicht. Zum

anderen bildet sich eine lange Falte aus, die sich in den Glaskörperraum vorschiebt. Die Stäbchen- und Zapfenschicht der beiden Faltenseiten sind miteinander verbunden.

90684 | Gr. 12

Die Retina zeigt auf der einen Seite einen Abriss nahe des Ziliarkörpers und auf der anderen Seite eine starke Loslösung vom Ziliarkörpergewebe mit einer Faltenbildung. Die Netzhaut wölbt sich zur Linse vor, so dass die Stäbchen- und Zapfenschicht der beiden Faltenanteile aneinander zu liegen kommt. Zusätzlich stülpen sich Anteile der inneren Körnerschicht und der inneren plexiformen Schicht durch den Sehnervenaustritt vor. Seitlich dieser Schichten treten auch Zellen der Stäbchen- und Zapfenschicht, der äußeren Körnerschicht und der äußeren plexiformen Schicht vor. Es liegt ein Funduskolobom vor.

Neun Monate

Gruppe B (5-8):

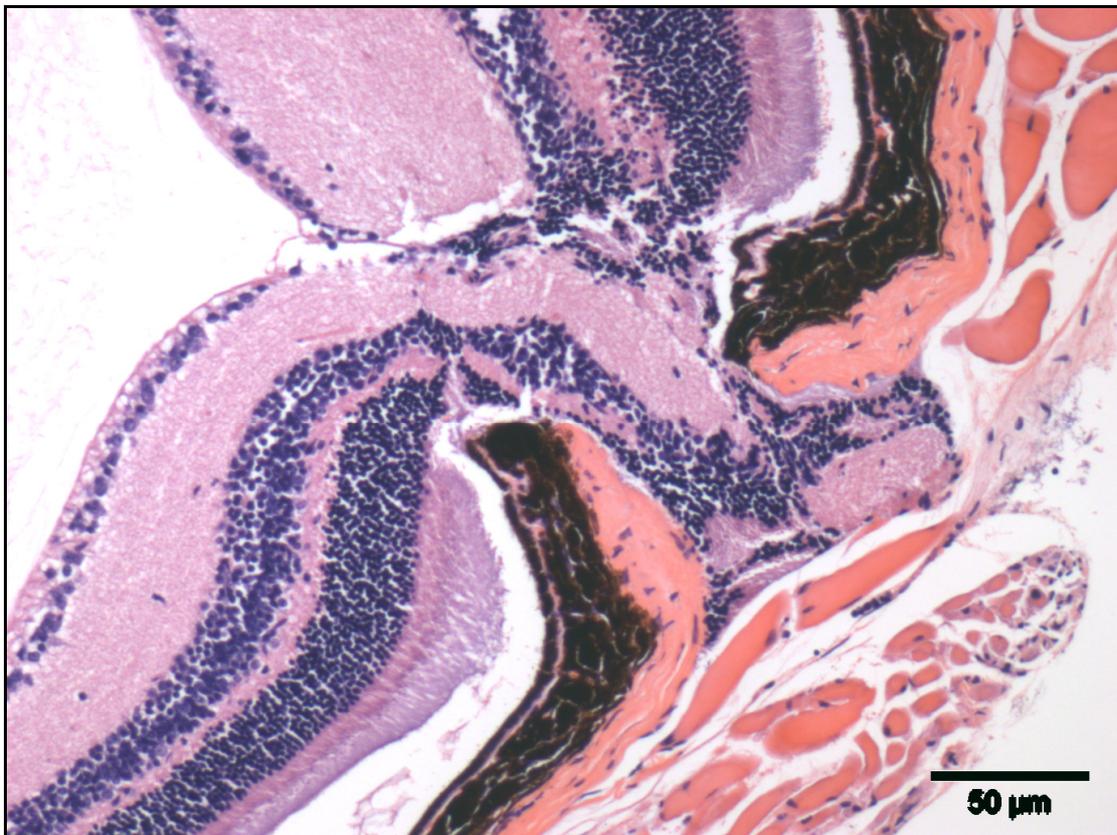


Abbildung 26: 90461 | 9 Monate Gr. 5, Funduskolobom mit Retinaprolaps und -missbildung

90461 | Gr. 5

Es sind ein Funduskolobom mit Retinaprolaps und -missbildung in der Nähe des Nervs sichtbar (Abb. 26).

In den 127,26 µm weiten Schließungsdefekt hat sich Netzhautgewebe ab der äußeren Körnerschicht bis zur inneren plexiformen Schicht vorverlagert. Die Stäbchen- und Zapfenschicht scheint zu fehlen.

Der Verlauf der äußeren Körnerschicht ist unregelmäßig. Es gibt immer wieder Ausläufer in Richtung Stäbchen- und Zapfenschicht.

Mit Vorwölbung der inneren plexiformen Schicht werden alle folgenden Schichten in Richtung Choroidea gedrängt und eine Falte geformt.

90250 | Gr. 6

Die Retina ist einseitig vom Ziliarkörpergewebe abgerissen. An der Abrissstelle liegt die Netzhaut zerstückelt vor. Im Glaskörperraum gibt es ein hauptsächlich aus äußerer Körnerschicht und innerer plexiformer Schicht bestehendes Stück Netzhaut, das nur noch über einen breiten Streifen Ganglienzellen mit der Ganglienzellschicht in Verbindung steht. Es umfasst circa 0,28 mm².

Auf mehreren Schnitten ist eine Verschiebung der äußeren Körnerschicht zur Ganglienzellschicht hin mit Verdrängung der dazwischenliegenden Schichten zu sehen.

Es folgt ein Bruch der Retina mit vollständiger Trennung aller Schichten.

An dieser Bruchstelle ist die Ganglienzellschicht stark hypoplastisch bzw. vollständig fehlend.

90714 | Gr. 7

Durch den großen Hornhaut-, Sklera- und Choroideadefekt mit Verlust der Befestigung der Retina fehlt auch mindestens ein Drittel der Retina. Der übrige Anteil ist abgelöst und faltig aufgeworfen. Mit der Faltenbildung kommt es auch zur Verschiebung der äußeren Körnerschicht. Ein circa 154,93 µm langer und zwischen 16,39 µm und 24,78 µm breiter Strang ist in der Stäbchen- und Zapfenschicht sichtbar.

Gruppe C (9-12):90365 | Gr. 9

An einem Abschnitt der Retina ziehen Anteile der äußeren Körnerschicht in Richtung innere Körnerschicht oder wiederum Teile der inneren Körnerschicht zur äußeren

Körnerschicht. Auch die innere plexiforme Schicht zieht in Richtung äußere Körnerschicht. Zudem gibt es Ausläufer von der äußeren Körnerschicht in die Stäbchen- und Zapfenschicht. Dieser gesamte Abschnitt stellt auch die Grenze für Veränderungen an der Ganglienzellschicht dar. Von dem einen Retinaansatz am Ziliarkörper bis zu diesem Areal ist die Ganglienzellschicht zwischen 27,48 μm und 45,80 μm breit, dann nimmt sie auf 11,16 μm bis 18,98 μm ab (Abb. 27).

Mit dem Hornhautdefekt fallen Iris, Ziliarkörper und Zellen der inneren plexiformen Schicht und inneren Körnerschicht vor.

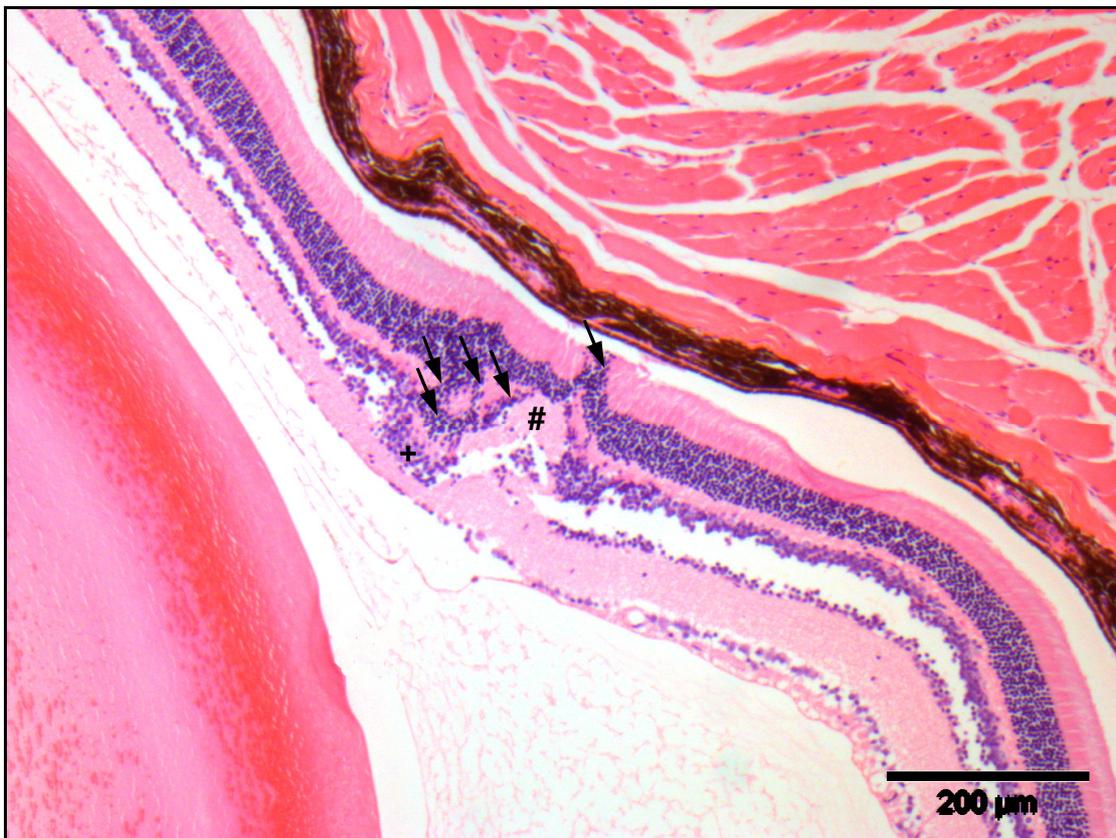


Abbildung 27: 90365 | 9 Monate Gr. 9, Ausläufer der äußeren (Pfeile) und inneren Körnerschicht (+) und der inneren plexiformen Schicht (#)

90271 | Gr. 12

Nahe eines Ziliarkörpers zeigt die Retina einen Bruch durch alle Schichten. Unweit davon zeigt die äußere Körnerschicht eine T-förmige Verschiebung in die Stäbchen- und Zapfenschicht, die wiederum in diesem Bereich stark verbreitert ist.

Zwölf Monate**Gruppe A (1-4):**90687 II Gr. 1

Nach Abriss der Retina von dem Ziliarkörper wirft sie drei Falten.

Die näher zu dem Abrisspunkt liegende Falte wölbt sich in den Glaskörperraum vor, die beiden folgenden Falten dehnen sich in Richtung Choroidea aus.

90899 I Gr. 3

Es ist ein Riss der Choroidea und der Sklera mit Vorwölbung eines Defektanteils in Richtung Retina sichtbar. Auf folgenden Schnitten liegen Anteile der Retinaschichten in Choroidea- und Skleragewebe verschoben vor.

90497 I Gr. 4

Im Bereich des Ziliarkörpers sind am Übergang der Stäbchen- und Zapfenschicht auf die Pigmentepithelschicht bis zu circa 23,00 µm große Vakuolen sichtbar.

Auf Höhe des hinteren Linsenpols verschiebt sich die innere plexiforme Schicht über eine Breite von 34,00 µm in Richtung Stäbchen- und Zapfenschicht und verdrängt dabei die innere Körnerschicht, die äußere plexiforme Schicht und die äußere Körnerschicht.

Jeweils in Ziliarkörpfernähe kommt es zur vollständigen Durchtrennung aller Retinaschichten.

Mit Ablösung vom Ziliarkörper kommt es dort, wo die beiden Retinabrüche vorlagen, zur Bildung je einer Falte.

Gruppe B (5-8):90057 I Gr. 6

In der Nähe des Ziliarkörpers zeigt die Retina einen kompletten Abriss mit Ausbildung einer Falte (Abb. 39). Gegenüberliegend ist am Ziliarkörper ein 0,05 mm² großes Retinastück sichtbar, das im Glaskörperraum liegt und über 154,58 µm mit der Ganglienzellschicht des restlichen Retinagewebes Kontakt hat. Die Ganglienzellschicht ist hier fast um das Dreifache verdickt. Das isolierte Retinateilstück besteht fast hauptsächlich aus innerer Körnerschicht, die teilweise von Ganglienzellschicht umgeben ist. An einer Seite liegen quer am Rand von außen nach innen Stäbchen- und Zapfenschicht, äußere Körnerschicht, äußere plexiforme Schicht und innere Körnerschicht an.

Über die zuvor beschriebene Sklera- und Choroideaperforationsverletzung prolapiert Retinagewebe, bleibt aber innerhalb der Sklera liegen.

Durch eine Linsenkapselruptur prolapiertes Linsengewebe verklebt über 133,40 µm mit der Ganglienzellschicht der Retina. Hier kommt es zur Unterbrechung der äußeren Körnerschicht durch Einbuchtung der Stäbchen- und Zapfenschicht. Alle folgenden Schichten zeigen eine Wölbung Richtung Verklebungszone. Im weiteren Verlauf zeigen die Stäbchen- und Zapfenschicht, die Körnerschichten und die innere plexiforme Schicht eine partielle Hyperplasie (Abb. 40).

90231 | Gr. 7

In der Nähe des Ziliarkörpers liegt hinter der Retina eine rötliche Flüssigkeit. Die Retina ist an dieser Stelle vollständig von der Pigmentepithelschicht abgelöst.

90422 | Gr. 8

In der Nähe des Ziliarkörpers kommt es zu einer Faltenbildung mit Vorwölbung in Richtung Linse und mit Zunahme der Stäbchen- und Zapfenschicht. Die äußere Körnerschicht, die äußere plexiforme Schicht, die innere Körnerschicht und die innere plexiforme Schicht sind in diesem Bereich schmaler. Die Ganglienzellschicht fehlt hier komplett. Zudem ziehen von der äußeren Körnerschicht ein 10,85 µm bis 39,46 µm breiter und 262,57 µm langer und ein 28,03 µm bis 51,10 µm dicker und 259,55 µm langer Ausläufer in die Stäbchen- und Zapfenschicht.

Gruppe C (9-12):

90467 | Gr. 9

Über den Hornhautdefekt stülpt sich der Teil des Retinagewebes vor, welcher am Ziliarkörper befestigt war.

Im Bereich des hinteren Linsenpols ist eine Einziehung der inneren plexiformen Schicht in Richtung Stäbchen- und Zapfenschicht sichtbar. Der Verlauf der restlichen Netzhautschichten wird dadurch unterbrochen.

90532 | Gr. 10

Über den Choroidea- und Skleradefekt ist Retina ausgetreten. Das übrige zu dem Schaden hinlaufende Retinagewebe liegt in Falten.

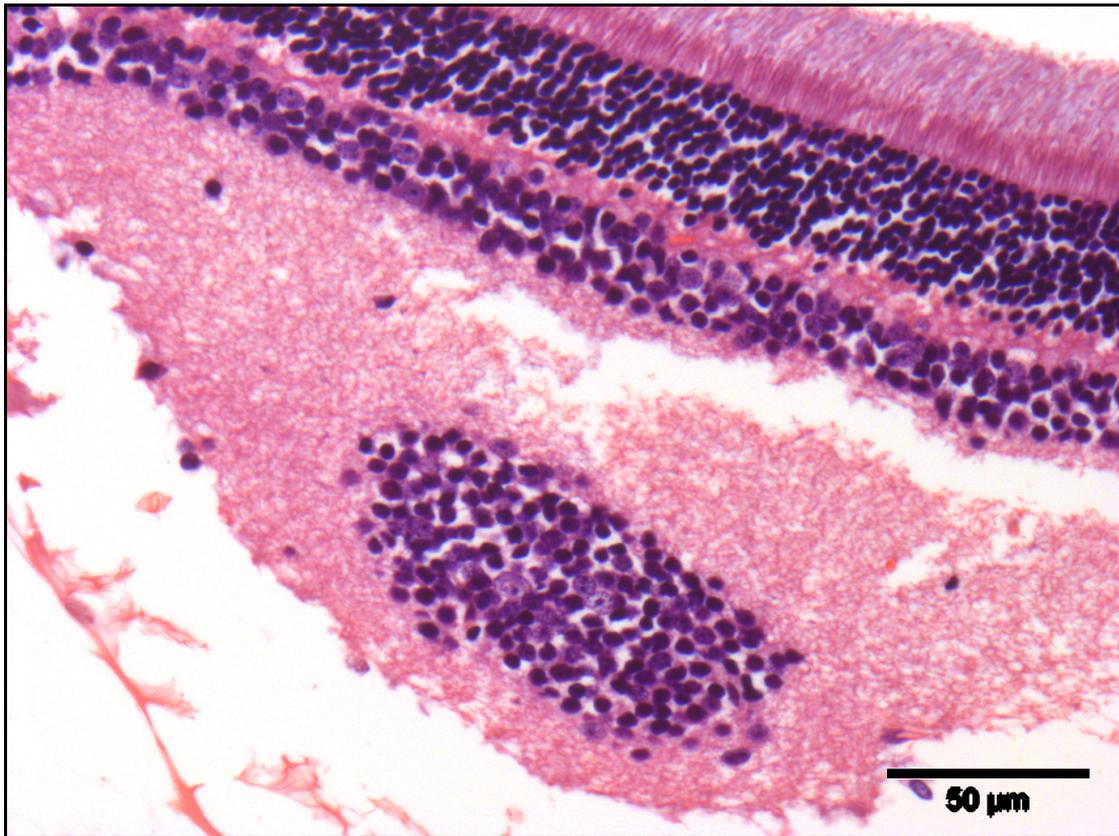


Abbildung 28: 90056 | 12 Monate Gr. 11, Verschiebung der inneren Körnerschicht in die innere plexiforme Schicht

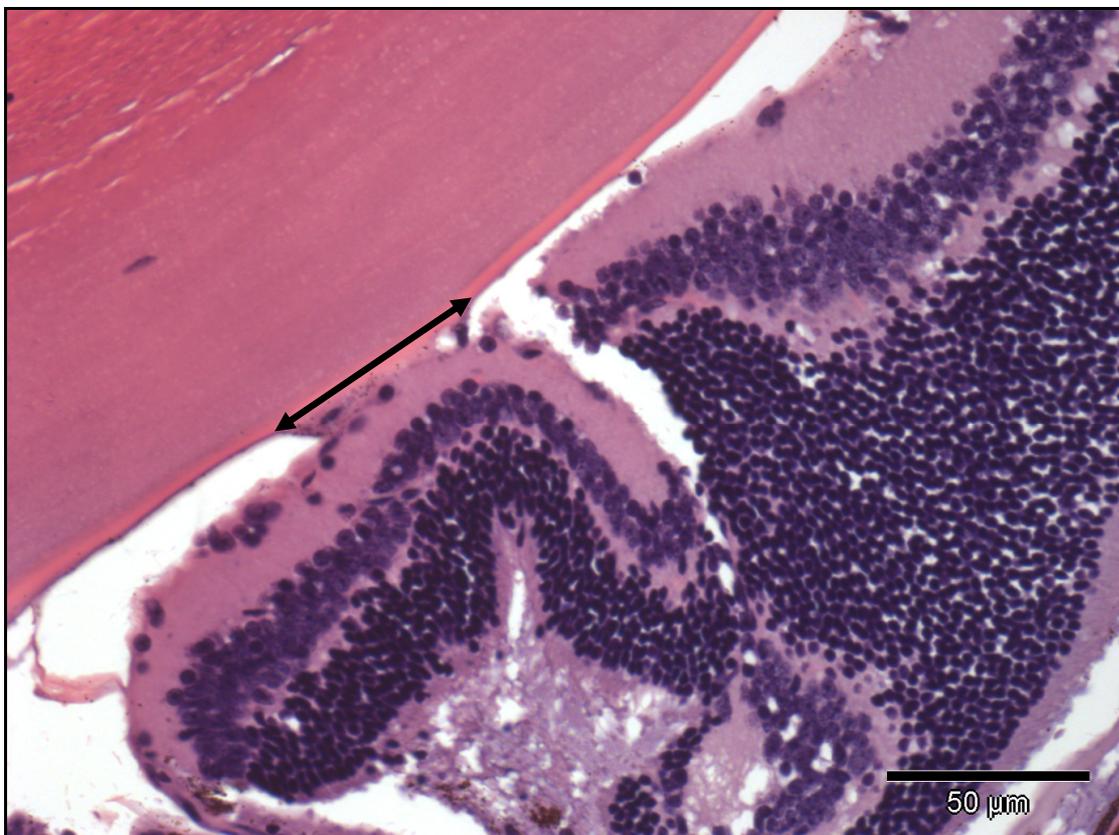


Abbildung 29: 90195 | 12 Monate Gr. 12, Verklebung der Retina mit der hinteren Linsenkapsel (retino-lentikuläre Synechie, Doppelpfeil)

90056 | Gr. 11

Ziliarkörpernah liegen circa 0,005 mm² Gewebebestandteile der inneren Körnerschicht in der inneren plexiformen Schicht (Abb. 28).

90195 | Gr. 12

Durch Retinaablösung und Faltenbildung lagert sich die Netzhaut in Nähe des Ziliarkörpers der Linse an. Fibrinschichten sind in der vorderen und hinteren Augenkammer sichtbar. Die Retina ist über 67,01 µm mit der Linsenkapsel verklebt (Abb. 29).

3.5 Lichtbrechende Medien

3.5.1 Veränderungen der Linse

Drei Monate

Gruppe A (1-4):

90841 | Gr. 1

Das Linsenepithel zeigt im Bereich des vorderen Linsenpols eine epitheliale Hyperplasie und Vakuolen. Epithelzellstränge reichen bis in das Stroma hinein. Es liegt eine subkapsuläre Katarakt am vorderen Pol vor.

Die Kernbögen laufen nicht im Bogen aus, sondern die unregelmäßig großen Zellen befinden sich verstreut an den Äquatoren. An einem Äquator ist zusätzlich ein Linsenkolobom ersichtlich. Mit einer Fläche von $0,05 \text{ mm}^2$ liegt Linsengewebe außerhalb der Kapsel - aber noch mit Linsengewebe verbunden - an (Abb. 30).

Am hinteren Linsenpol ist eine subkapsuläre Katarakt sichtbar. Neben ballonförmigen Zellen bestehen auch verflüssigte Linsenfasern.

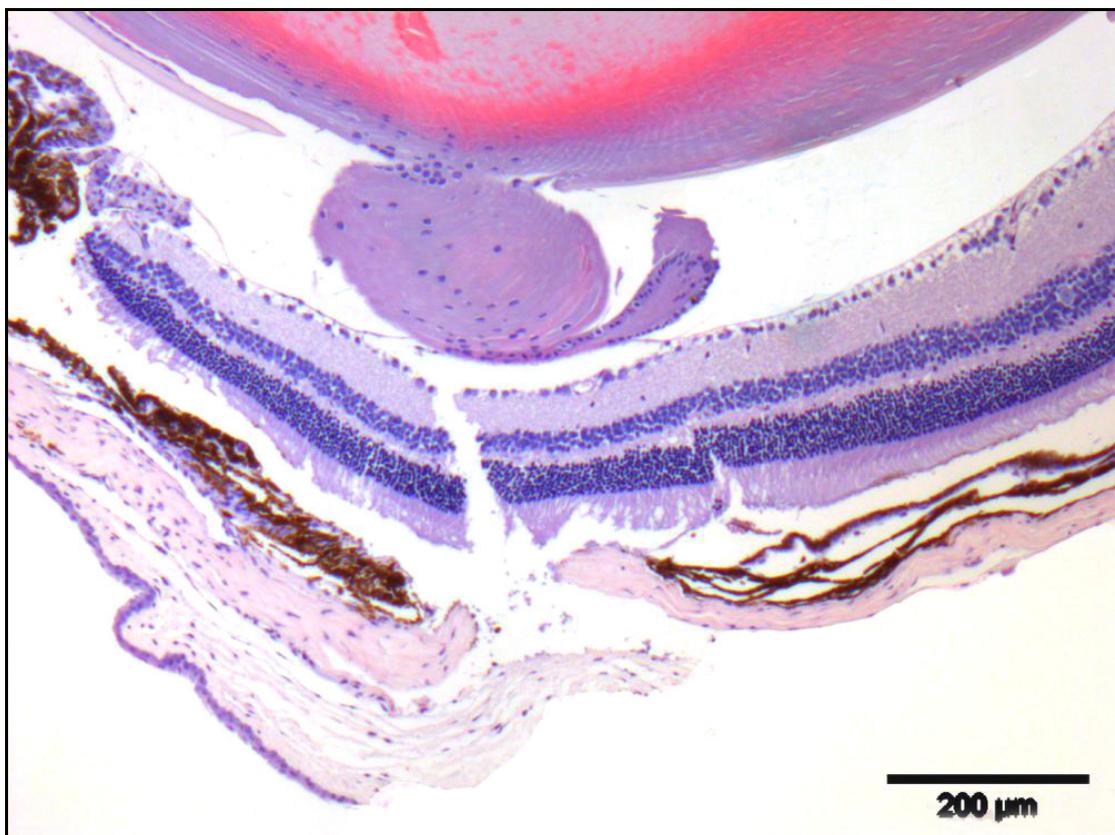


Abbildung 30: 90841 | 3 Monate Gr. 1, Linsenkolobom

90912 II Gr. 2

Die Kernbögen verlaufen nicht im Bogen, sondern enden mit unregelmäßig großen, eher zur Linsenkapsel hin verstreuten Zellen an den Äquatoren.

Im Bereich des hinteren Linsenpols ist eine Linsenkapselruptur sichtbar. Die Kapselenden an der Rupturstelle sind aufgerollt. Linsensubstanz wölbt sich mit einer Höhe von 114,65 µm und einer Breite von 255,30 µm über die zerrissene Linsenkapsel vor.

91021 II Gr. 3

Am vorderen Linsenpol wölbt sich eine epitheliale Hyperplasie über acht Zellschichten in die Linsensubstanz vor. Zusätzlich bestehen Vakuolen unterschiedlicher Größe. Es liegt eine subkapsuläre Katarakt am vorderen Pol vor (Abb. 31).

An den Äquatoren laufen die Kernbögen nicht in einer Biegung aus, sondern unterschiedlich große Zellen liegen unregelmäßig und mit teilweise großem Abstand zueinander verteilt in der Linsensubstanz.

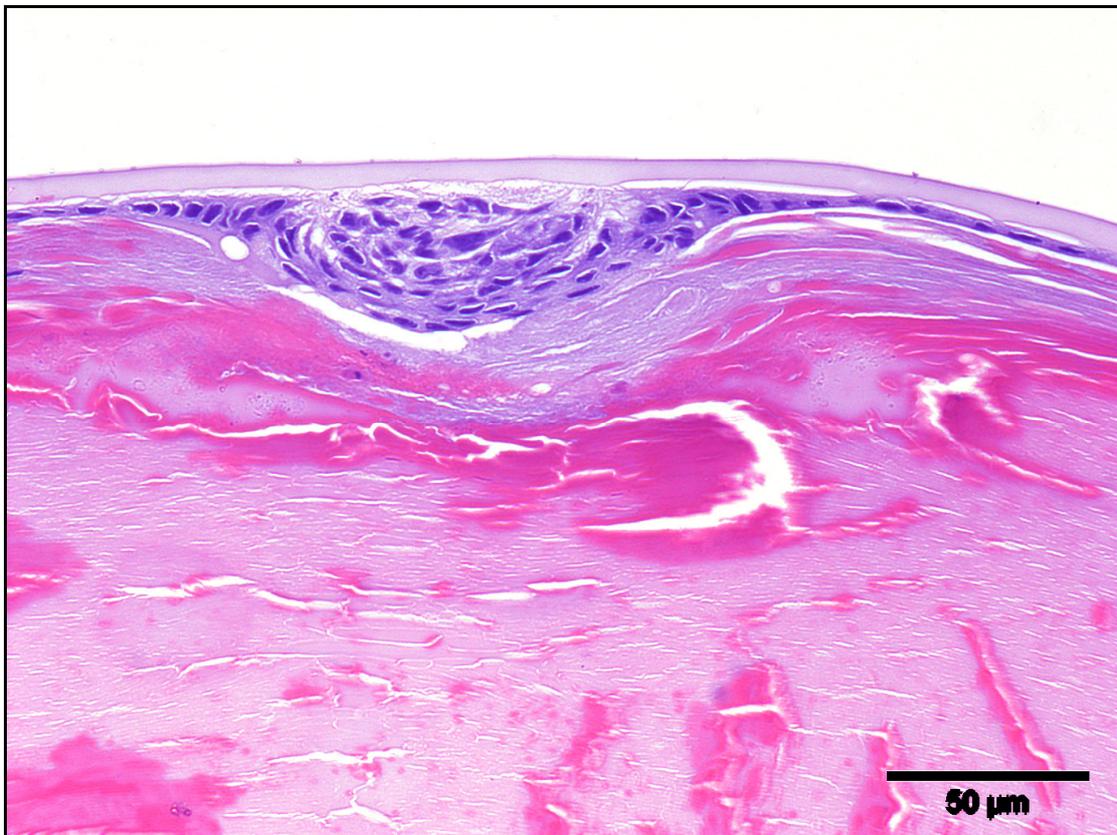


Abbildung 31: 91021 II 3 Monate Gr. 3, epitheliale Hyperplasie der Linse und Vakuolen

90839 | Gr. 4

Die Kernbögen laufen nicht im Bogen aus, sondern die unregelmäßig großen Zellen liegen geballt zusammen. An einem Äquator zeigt die Linse eine Vorwölbung und dort 45,31 μm und 13,05 μm lange Verklebungen der Ganglienzellschicht an der Linsenkapsel.

Am hinteren Pol besteht eine subkapsuläre Katarakt. Vakuolen und verflüssigte Linsenfasern sind zu sehen.

Gruppe B (5-8):90644 | Gr. 5

Das Linsenepithel zeigt im Bereich eines Linsenäquators über drei bis vier Zelllagen eine epitheliale Hyperplasie, Vakuolen und ins Stroma migrierte Zellen. Es liegt eine subkapsuläre Katarakt am vorderen Pol vor.

Die Kernbögen besitzen teilweise keine Bogenstruktur mehr, vielmehr liegen sie zentriert in Äquatornähe.

Am hinteren Pol ist eine subkapsuläre Katarakt sichtbar. Neben ballonförmigen Zellen, Spalten und Vakuolen bestehen auch verflüssigte Linsenfasern (Abb. 32).

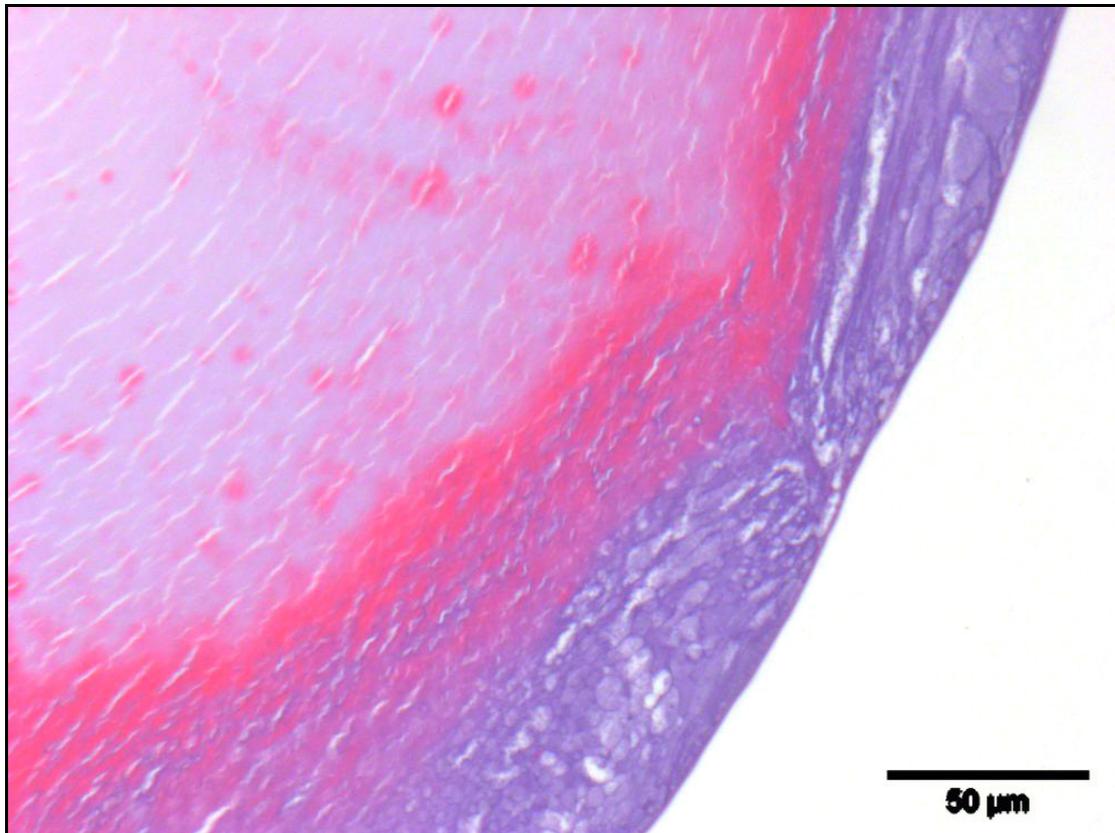


Abbildung 32: 90644 | 3 Monate Gr. 5, ballonförmige Zellen, Spalten, Vakuolen und verflüssigte Linsenfasern

90658 I Gr. 6

Das Linsenepithel zeigt eine Unregelmäßigkeit im Aussehen. Die Zellen sind unterschiedlich groß und liegen in verschiedenen großen Abständen zueinander.

Die Kernbögen verlaufen nicht im Bogen, sondern enden entweder unregelmäßig verstreut oder dicht gedrängt an den Äquatoren.

Im Bereich des vorderen Linsenpols und der Äquatoren sind unterhalb der Kapsel Vakuolen sichtbar, die teilweise gehäuft zusammenliegen.

90356 II Gr. 7

Die Kernbögen besitzen teilweise keine Bogenstruktur mehr, sondern laufen weit auseinander. Die Zellen sind unterschiedlich groß.

Am hinteren Pol ist eine subkapsuläre Katarakt sichtbar. Vakuolen und verflüssigte Linsenfasern bestehen hier.

90607 I Gr. 8

Die Kernbögen besitzen teilweise keine Bogenstruktur mehr, vielmehr liegen sie zentriert und abgeflacht in Äquatornähe.

Am hinteren Pol besteht eine subkapsuläre Katarakt. Vakuolen und verflüssigte Linsenfasern sind zu sehen. Zudem liegt Linsenmaterial hinter der Linse fast auf Höhe des Sehnervs.

90355 I Gr. 9

Im Bereich des vorderen Linsenpols besteht eine epitheliale Hyperplasie, die circa acht Zelllagen umfasst. Es liegen außerdem WEDLsche Blaszellen, verflüssigte Linsenfasern, Vakuolen und Spalten vor und damit eine subkapsuläre Katarakt (Abb. 33). Zum hinteren Linsenpol hin sind Epithelzellen migriert.

Die Kernbögen verlaufen sehr abgeflacht und halten sich nahe zur Linsenkapsel.

Am hinteren Pol ist eine subkapsuläre Katarakt sichtbar. Neben Vakuolen liegen auch verflüssigte Linsenfasern vor.

Zusätzlich ist am hinteren Linsenpol im Bereich der Katarakt eine Linsenkapselruptur mit Aussprengung von Linsensubstanz und Einrollung der Kapselrissenden sichtbar.

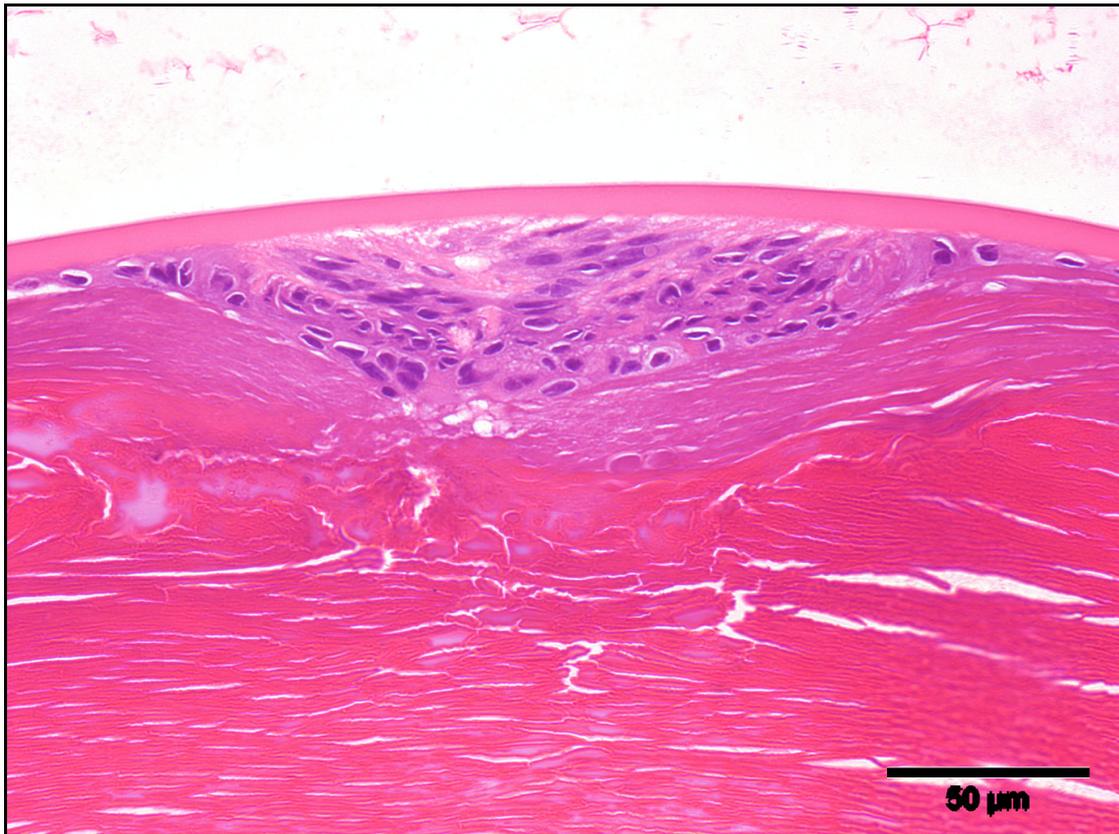


Abbildung 33: 90355 | 3 Monate Gr. 9, epitheliale Hyperplasie, WEDLsche Blaszellen, verflüssigte Linsenfasern und Vakuolen

Gruppe C (9-12):

90595 | Gr. 10

In der Nähe eines Äquators liegt eine Linsenkapselruptur vor. Über einen 40,85 µm großen Defekt sind ungefähr 0,002 mm² Linsensubstanz ausgetreten (Abb. 34).

Auf folgenden Schnitten sind an diesem Äquator die Linsenepithelzellen nicht mehr bogenförmig angeordnet, sondern liegen vereinzelt vor. Zum Linseninneren hin ist eine große Gruppe an Epithelzellen versprengt. Die generative Zone ist hier zerstört (Abb. 35).

Auch auf der gegenüberliegenden Seite ist der Kernbogen nur rudimentär ausgebildet. Am hinteren Pol sind Vakuolen, die bis weit zu einem Äquator reichen, und verflüssigte Linsenfasern zu sehen. Es besteht eine subkapsuläre Katarakt.

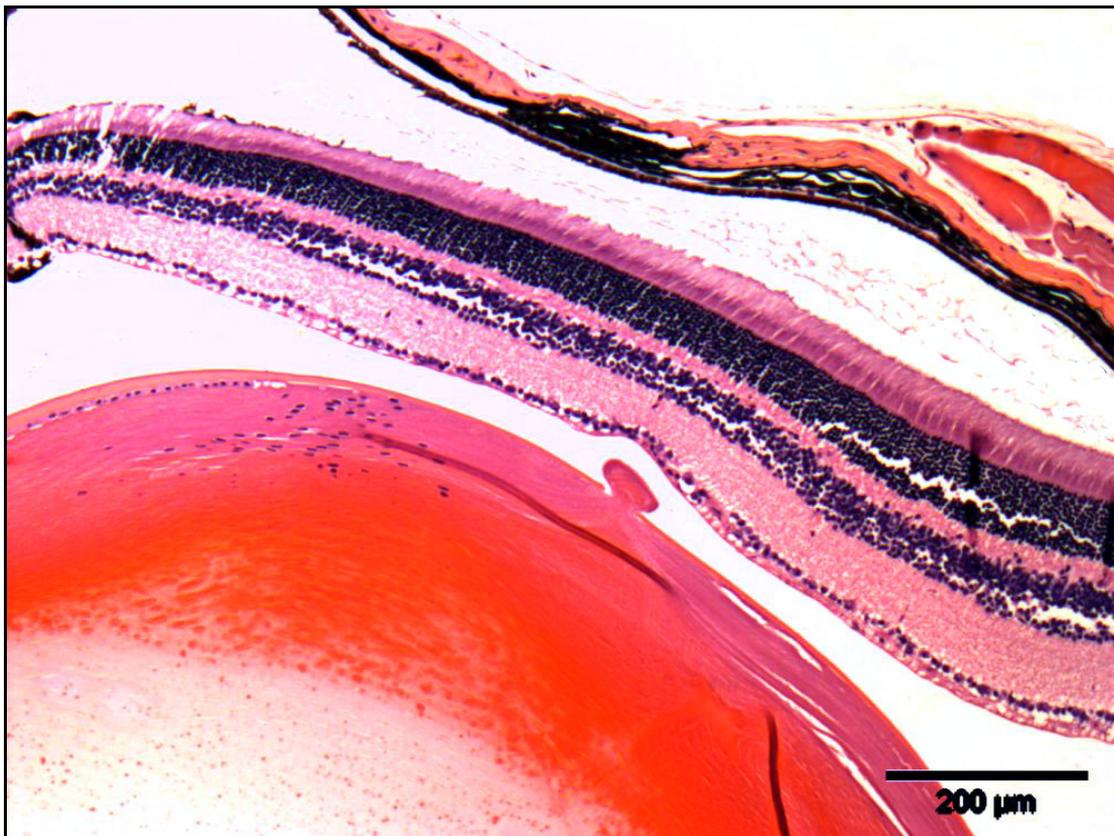


Abbildung 34: 90595 | 3 Monate Gr. 10, Linsenkapselruptur und ausgetretenes Linsengewebe

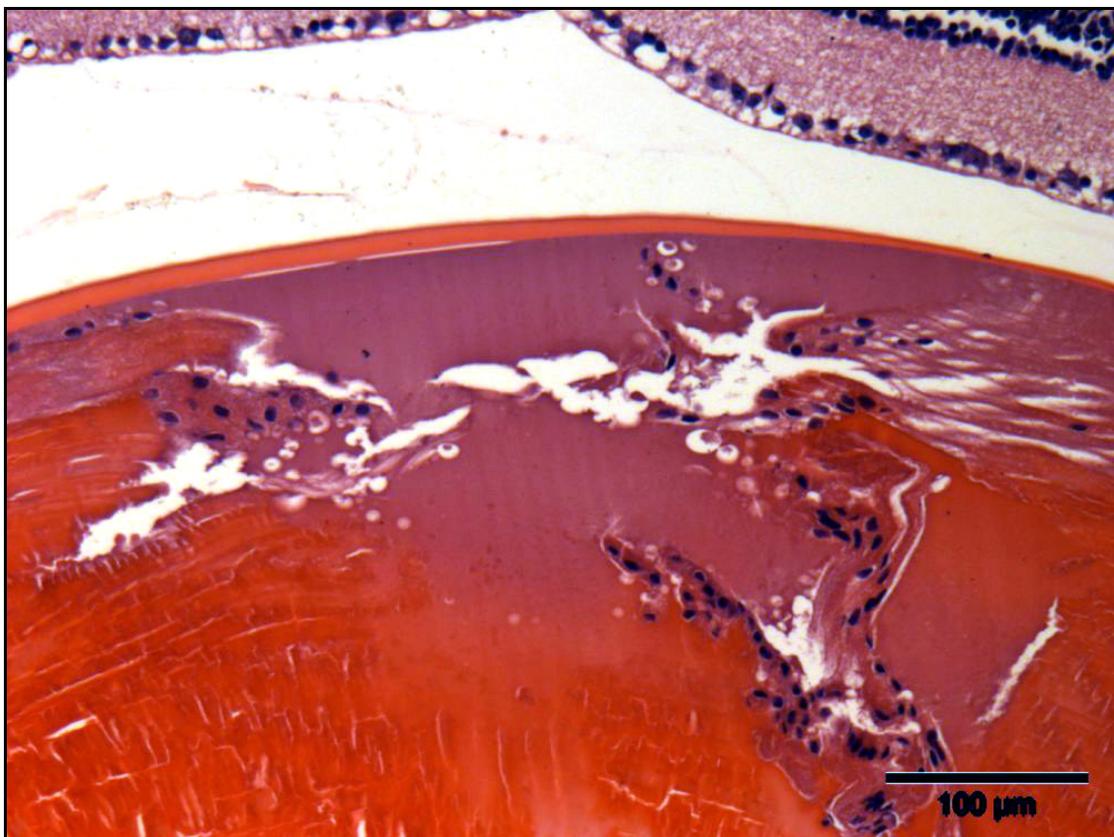


Abbildung 35: 90595 | 3 Monate Gr. 10, infolge der Linsenkapselruptur versprengte Epithelzellen

90430 II Gr. 11

Am vorderen Linsenpol sind eine sechs bis sieben Zellschichten umfassende epitheliale Hyperplasie, Vakuolen und Spalten zu erkennen. Es liegt eine subkapsuläre Katarakt am vorderen Pol vor.

Die Kernbögen laufen nicht im Bogen aus, sondern die unregelmäßig großen Zellen liegen verstreut an den Äquatoren.

Im Bereich des hinteren Linsenpols ist eine Linsenkapselruptur über ungefähr 206,26 μm sichtbar. Linsengewebe mit einer Fläche von 0,02 mm^2 liegt vorgelagert im Glaskörperraum.

90204 I Gr. 12

Im Bereich des vorderen und hinteren Linsenpols besteht eine epitheliale Hyperplasie, die circa sechs Zellschichten umfasst. Auf frühen Schnitten durchziehen Epithelzellen wie ein Strang die Linse auf Höhe der Ziliarkörper. Die Linsenkapsel wird hier eingezogen und wölbt sich napfförmig vor.

Seitlich der Hyperplasie sind nur noch vereinzelt Linsenepithelzellen zu finden, Kernbögen bestehen gar nicht oder nur aus vereinzelter Zellen.

Am hinteren Linsenpol wiederum sind direkt unterhalb der Linsenkapsel, aber auch in der Linsensubstanz Epithelzellen sichtbar.

Die epitheliale Hyperplasie, WEDLsche Blasen, Vakuolen und verflüssigte Linsenfaser geben am vorderen und hinteren Linsenpol Hinweis auf das Bestehen einer subkapsulären Katarakt.

Die Iris ist über ihre gesamte Länge mit der Linsenkapseloberfläche verklebt.

Im hinteren Bereich haften Retinagewebe, Makrophagen, neutrophile Granulozyten und Erythrozyten an.

90204 II Gr. 12

Es ist eine massive Linsenkapselruptur sichtbar. Im Bereich des vorderen Pols und zu einem Äquator hin liegt die Linsenkapsel gewellt vor. Linsengewebe mit einer Fläche von circa 6,57 mm^2 und 0,17 mm^2 aus diesem Äquatorbereich ist durch den Hornhaut-, Sklera- und Choroideadefekt prolabierte.

Ausgetretene Linsensubstanz hat am anderen Äquator Ziliarkörper- und Retinagewebe vollständig umschlossen (Abb. 36).

Auf Grund des Linsenprolaps und der Ineinanderverschiebung von Linsen-, Ziliarkörper- und Retinagewebe sind die Kernbögen nur noch unregelmäßig verlaufend darstellbar. Die Linse zeigt im Ganzen eine hochgradige Deformation.

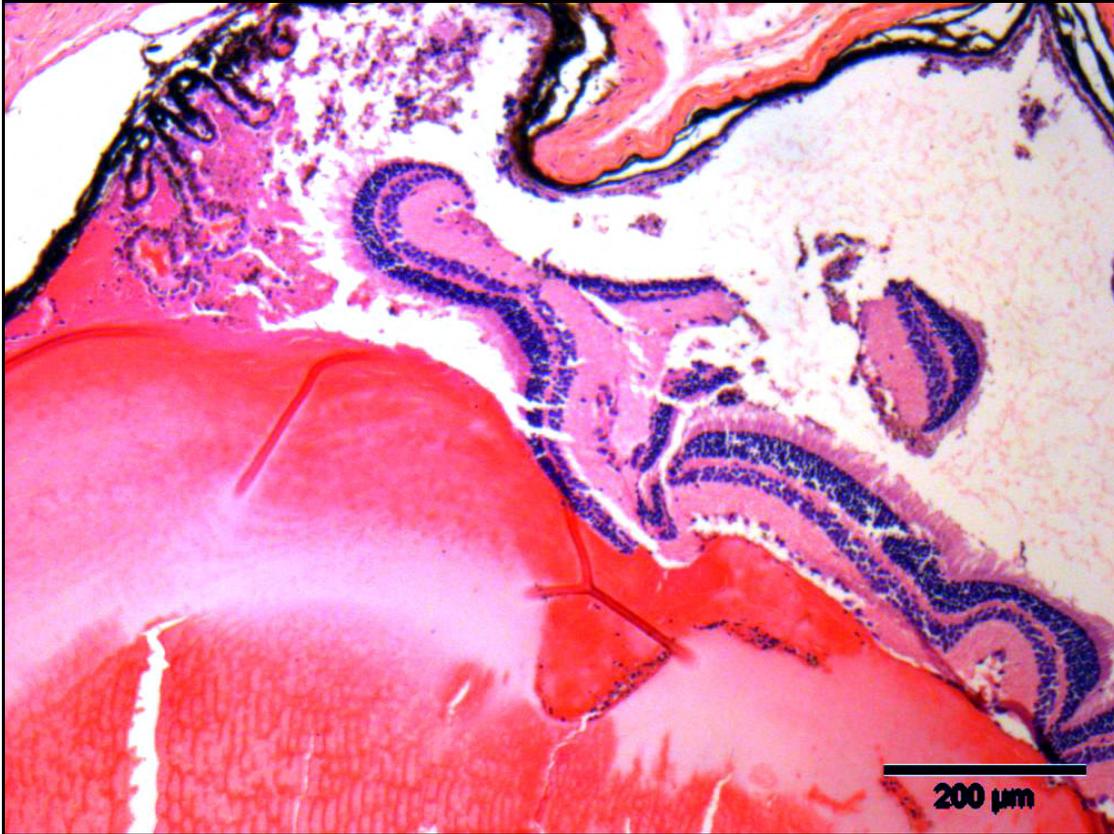


Abbildung 36: 90204 II 3 Monate Gr. 12, infolge der Linsenkapselruptur Ineinanderverschiebung von Linsen-, Ziliarkörper- und Retinagewebe

Sechs Monate

Gruppe A (1-4):

90471 I Gr. 1

Die Linsenepithelzellen liegen in unterschiedlichen Größen und Formen vor, teilweise zwischen oder in Vakuolen.

Die Kernbögen sind teils nur Zellansammlungen am Äquator oder relativ flach unter dem kubischen Linsenepithel anliegend. Vereinzelt sind Zellen in Richtung zum vorderen Linsenpol hin verstreut.

Nach vollständiger Perforation aller Hornhautschichten mit Iris- und ein teilweisem Ziliarkörper- und Retinaprolaps auf Höhe eines Ziliarkörperanteils liegt der Ziliarkörper mit seiner Grundplatte und den Ziliarfortsätzen abgeplattet und verformt vor. Die Linsenkapsel und das darunter liegende Linsenepithel werden hier leicht ins Linseninnere gedrückt und der Linsenkapsel liegen pigmentierte Verklebungsreste auf.

An beiden Polen liegen subkapsuläre Katarakte vor. Es sind zum hinteren Linsenpol migrierte Epithelzellen und sich auflösende Faserzellen und Vakuolen am vorderen und hinteren Pol sichtbar.

90833 | Gr. 2

Die Kernbögen laufen nicht im Bogen aus, sondern es liegen verstreut unregelmäßig große Zellen am Äquator.

90845 | Gr. 3

Die Linse scheint anterior verlagert zu sein. Die Iris ist nach vorn gedrückt. Verklebungen zwischen Hornhautendothel und Iris, Iris und Linsenkapsel und Linsenkapsel und Hornhautendothel sind sichtbar. Unterhalb eines freien Irisrandes, der mit der Linsenkapseloberfläche verklebt ist, besteht eine drei- bis vierlagige epitheliale Hyperplasie der Linse. Unterhalb der Kapsel kommt es am gesamten vorderen Linsenpol zu Spalt- und Vakuolenbildungen. Es liegt eine subkapsuläre Katarakt am vorderen Pol vor.

Stellenweise migrieren Epithelzellen in Gruppen ins Linseninnere. Die Linsenkapseldicke variiert am vorderen Linsenpol zwischen 8,03 µm und 8,99 µm. An den Stellen, wo Irisgewebe sowohl mit der Hornhaut als auch mit der Linse verklebt ist und eine epitheliale Hyperplasie vorliegt, nimmt die Dicke deutlich ab. Abschnittsweise sind Faserauflösungen an beiden Polen sichtbar.

Die Kernbögen verteilen sich schon nach einer kurzen Biegung parallel und nah zum kubischen Linsenepithel.

Am hinteren Pol besteht eine subkapsuläre Katarakt. Verflüssigte Faserzellen und Vakuolen sind deutlich sichtbar.

90811 | Gr. 4

Die Linsenepithelzellen liegen in verschiedenen Größen und Formen vor, teilweise in oder an Vakuolen oder mit großen Lücken zwischen zwei Zellen. In der Nähe einer hinteren Synechie sind migrierte Epithelzellen und verflüssigte Faserzellen sichtbar.

Die Kernbögen sind nur Zellansammlungen am Äquator oder relativ flach unter dem kubischen Linsenepithel anliegend. Vereinzelt sind Zellen in Richtung zum vorderen Linsenpol hin verstreut.

Im Bereich des vorderen Linsenpols sind unterhalb von mit der Linsenkapsel verklebten Irisbestandteilen Vakuolen und verflüssigte Faserzellen sichtbar, die Hinweise auf eine subkapsuläre Katarakt geben. Zudem sind Strukturveränderungen an der Linsenkapsel erkennbar.

Am hinteren Pol besteht eine subkapsuläre Katarakt. Verflüssigte Faserzellen und Vakuolen liegen in diesem Bereich.

Gruppe B (5-8):

90387 | Gr. 5

Die Linsenepithelzellen besitzen unterschiedliche Größen und Formen, teilweise liegen sie zwischen oder in Vakuolen. Im Bereich des vorderen Linsenpols ist eine zwei- bis dreilagige epitheliale Hyperplasie der Linse vorhanden. Es liegt eine subkapsuläre Katarakt am vorderen Pol vor.

Die Kernbögen laufen nicht im Boden aus, sondern es liegen verstreut unregelmäßig große Zellen am Äquator.

Am hinteren Pol ist eine subkapsuläre Katarakt ersichtlich. Vakuolen und verflüssigte Linsenfasern bestehen hier.

90408 | Gr. 6

Die Linsenepithelzellen liegen in unterschiedlichen Größen und Formen vor. Vakuolen sind an oder zwischen ihnen sichtbar. Zudem herrschen teilweise große Lücken zwischen aufeinanderfolgenden Zellen. Auch aufgequollene Epithelzellen sind zu sehen.

Die Kernbögen sind nur Zellansammlungen am Äquator oder relativ flach und unregelmäßig recht nahe unter dem kubischen Linsenepithel anliegend. Vereinzelt sind Zellen in Richtung zum vorderen Linsenpol hin verstreut.

Am vorderen und hinteren Pol bestehen subkapsuläre Katarakte. Verflüssigte Faserzellen und Vakuolen sind deutlich sichtbar.

90009 | Gr. 7

Die Kernbögen laufen nicht im Bogen aus, sondern unregelmäßig große Zellen liegen verstreut an den Äquatoren.

Am hinteren Pol ist eine subkapsuläre Katarakt sichtbar. Verflüssigte Faserzellen und Vakuolen liegen in diesem Bereich.

91003 | Gr. 8

Es bestehen unregelmäßige Kernbögen. Die verschieden großen Zellen liegen sehr kompakt zusammen oder aber weit verteilt, so dass in beiden Fällen die Bogenstruktur verloren geht. Die letzten Zellen des Bogens sind teilweise weit verstreut.

Gruppe C (9-12):

90441 | Gr. 9

Die Linsenepithelzellen liegen in unterschiedlichen Größen und Formen vor, teilweise zwischen oder in Vakuolen oder mit großen Lücken zwischen aufeinanderfolgenden Zellen.

Es sind unregelmäßige Kernbögen sichtbar. Die Zellen sind unterschiedlich groß, teilweise an oder in Vakuolen. Auch liegen die Zellen sehr kompakt zusammen oder aber so weit verteilt, dass in beiden Fällen die Bogenstruktur nicht mehr gegeben ist.

Am hinteren Pol ist eine subkapsuläre Katarakt ersichtlich. Vakuolen und verflüssigte Linsenfasern bestehen hier.

90036 | Gr. 10

Die Linsenepithelzellen besitzen unterschiedliche Größen und Formen vor, teilweise liegen sie zwischen oder in Vakuolen.

91050 | Gr. 11

Die Linsenepithelzellen liegen unregelmäßig vor. Sie unterscheiden sich in Größe und Gestalt. Große Lücken liegen teilweise zwischen aufeinanderfolgenden Zellen. An den Äquatoren migrieren viele Epithelzellen in das Linseninnere. Die Kernbögen liegen damit unregelmäßig vor. Ihre Bogenstruktur ist nicht mehr erhalten, da auch Zellen weit in Richtung vorderer und hinterer Linsenpol ziehen. Des Weiteren sind viele pyknotische Zellkerne sichtbar.

Im Bereich der freien Irisränder am vorderen Linsenpol sind eine vier- bis fünfzellige epitheliale Hyperplasie der Linse, Spalten und Vakuolen vorhanden. Es liegt eine subkapsuläre Katarakt am vorderen Pol vor.

Die migrierten Zellen und auch blasige, große Zellen geben Hinweise auf eine Kataraktentstehung am hinteren Linsenpol.

Mit den Verklebungen zur Iris und Ziliarkörper hin zeigt sich eine dezentrierte Linse.

90684 I Gr. 12

Zwischen und an den Linsenepithelzellen liegen Vakuolen. Stellenweise herrschen größere Abstände zwischen aneinanderliegenden Zellen. Die Epithelzellen selbst sind - vor allem im Bereich des späteren Linsenkapseldefekts - verschieden aussehend in Größe und Aussehen.

Es bestehen unregelmäßige Kernbögen. Die letzten Zellen liegen teilweise weit verstreut und die Zellen sind verschieden groß.

Ein Linsenkapselriss über $52,15 \mu\text{m}$ in der Nähe eines freien Irisrandes wird über eine hintere Synechie stabilisiert. Linsensubstanz mit einer Fläche von $0,003 \text{ mm}^2$ tritt aus und liegt verklebt mit Irisgewebe vor (Abb. 37).

An einem Äquator liegt zusätzlich ein Linsenkolobom vor. Mit einer Fläche von circa $0,04 \text{ mm}^2$ liegt Linsengewebe außerhalb der Kapsel an.

Neun Monate

Gruppe B (5-8):

90461 I Gr. 5

Die Linsenepithelzellen besitzen unterschiedliche Größen und Formen, teilweise liegen sie zwischen oder in Vakuolen.

Die Kernbögen laufen nicht im Bogen aus, sondern unregelmäßig große Zellen liegen weit verstreut oder gedrängt an den Äquatoren. Insgesamt sind eher weniger Zellen, aber viele pyknotische Zellkerne sichtbar.

Am hinteren Pol ist eine subkapsuläre Katarakt ersichtlich. Vakuolen, Spalten, verflüssigte und degenerierte Linsenfasern und WEDLsche Blaszellen bestehen hier. Des Weiteren befindet sich am hinteren Pol eine Linsenkapselruptur mit einem $166,71 \mu\text{m}$ langen Defekt. Circa $0,02 \text{ mm}^2$ Linsensubstanz liegt im Glaskörperraum (Abb. 38).

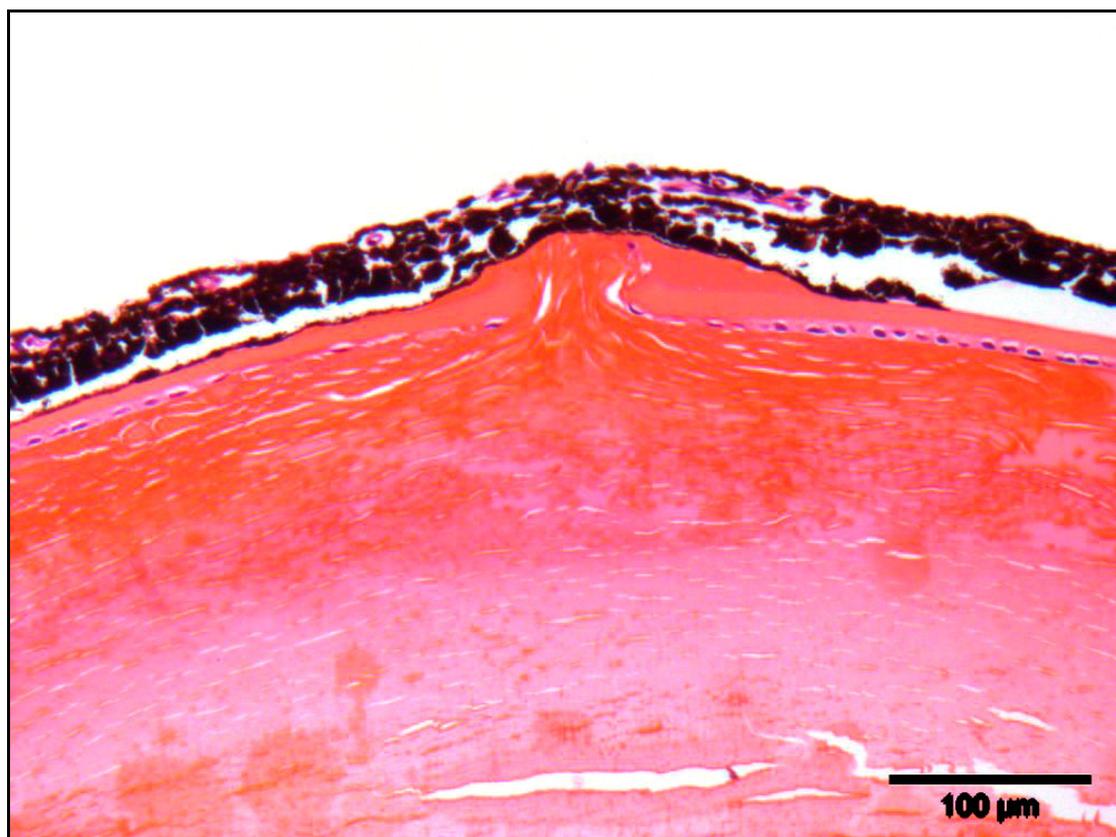


Abbildung 37: 90684 | 6 Monate Gr. 12, Stabilisierung des Linsenkapselfisses über eine hintere Synechie, Verklebung von Linsen- mit Irisgewebe, zum Defekt hin unregelmäßiges Linsenepithel

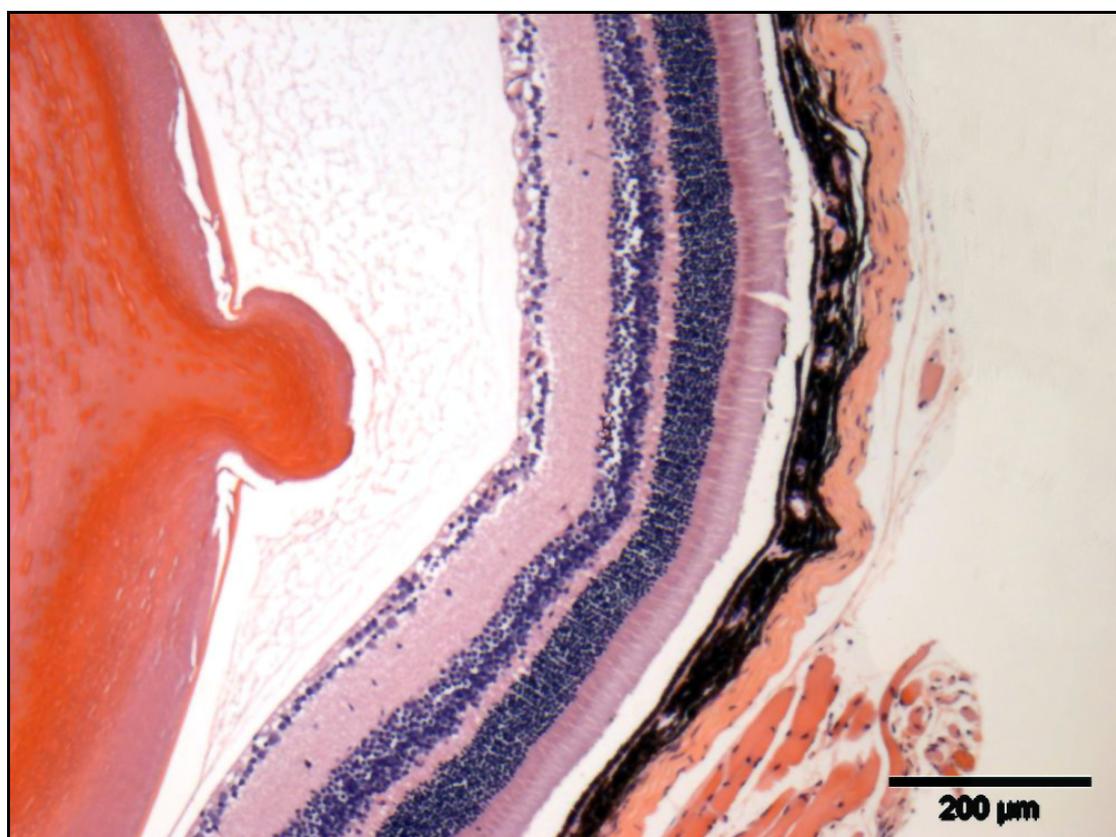


Abbildung 38: 90461 | 9 Monate Gr. 5, Linsenkapselfraktur mit Austritt von Linsengewebe

90250 I Gr. 6

Vor allem zum Kataraktbereich hin fehlen Linsenepithelzellen oder sie sind lageverändert. Vakuolen liegen unterhalb des Epithels.

Die Kernbögen zeigen keine Bogenverlauf mehr. Einige Zellen reichen bis weit zum vorderen Linsenpol, ansonsten liegen sie gedrängt am Äquator. Teilweise sind aufgedunsene Zellkerne sichtbar.

Am vorderen und hinteren Pol bestehen subkapsuläre Katarakte. Verflüssigte Faserzellen, WEDLsche Blaszellen und Vakuolen sind deutlich sichtbar.

Auf Grund des Hornhautdefekts und des damit verbundenen Kammerwasserverlusts und Druckabfalls ist die Linse anterior verlagert.

90714 I Gr. 7

Das Linsenepithel ist stellenweise mit Vakuolen unterlagert. Lücken zwischen den Zellen sind sichtbar. Die Größe und das Aussehen der Epithelzellen variiert.

Die Kernbögen zeigen ein ungeordnetes Aussehen. Die Bogenstruktur geht durch unregelmäßige Anordnung und aufgedunsene und pyknotische Zellkerne verloren.

An einem Äquator liegen eine Linsenkapselruptur über 384,04 µm mit Vorlagerung von 0,06 mm² Linsengewebe vor.

Am hinteren Pol ist eine subkapsuläre Katarakt ersichtlich. Vakuolen und verflüssigte Linsenfasern bestehen hier.

90848 I Gr. 8

Die Linsenepithelzellen besitzen unterschiedliche Größen und Formen, teilweise liegen sie zwischen oder in Vakuolen und nicht mehr nah unter der Linsenkapsel.

Die Kernbögen laufen nicht im Bogen aus, sondern die unregelmäßig großen Zellen liegen verstreut an den Äquatoren. Pyknotische Zellkerne sind deutlich sichtbar.

Zwischen den freien Irisrändern am vorderen Linsenpol ist eine circa dreilagige epitheliale Hyperplasie der Linse vorhanden. Zudem sind verflüssigte Areale der Linsensubstanz erkennbar.

Am hinteren Pol ist eine subkapsuläre Katarakt sichtbar. Verflüssigte Faserzellen und Vakuolen liegen in diesem Bereich.

Gruppe C (9-12):

90365 | Gr. 9

Im Bereich der freien Irisränder am vorderen Linsenpol sind eine drei- bis fünflagige epitheliale Hyperplasie der Linse, Spalten und Vakuolen vorhanden und geben Hinweise auf eine vordere subkapsuläre Katarakt. Linsenepithelzellen sind stellenweise in das Linseninnere migriert. Auch fehlen teilweise Epithelzellen komplett oder sind unterschiedlich groß und verschieden geformt.

Die Kernbögen zeigen keinen Bogenverlauf mehr. Die Zellen liegen gedrängt am Äquator und sind verschieden groß und unterschiedlich geformt.

An einem Äquator liegt eine Linsenkapselruptur vor. Über einen 369,17 µm großen Defekt konnte 0,05 mm² Linsensubstanz austreten und mit Iris- und Ziliarkörpergewebe verkleben.

Am hinteren Pol besteht eine subkapsuläre Katarakt. Verflüssigte Faserzellen, WEDLsche Blaszellen und Vakuolen sind deutlich sichtbar.

90692 | Gr. 10

Das Linsenepithel ist mit Vakuolen unterlegt. Epithelzellen sind ins Innere der Linse migriert.

Am vorderen Linsenpol besteht eine neun- bis zehnlagige epitheliale Hyperplasie der Linse und Areale verflüssigter und gequollener Faserzellen. Es liegt eine subkapsuläre Katarakt am vorderen Pol vor.

Die Kernbögen zeigen ein ungeordnetes Aussehen. Die Bogenstruktur geht durch unregelmäßige Anordnung und pyknotische Zellkerne verloren.

Der hintere Pol zeigt auch eine subkapsuläre Katarakt, erkennbar an Vakuolen und verflüssigten Faserzellen.

90140 | Gr. 11

Die Linsenepithelzellen besitzen unterschiedliche Größen und Formen, teilweise liegen sie zwischen oder in Vakuolen und nicht mehr nah an der Linsenkapsel.

Die Kernbögen laufen nicht im Bogen aus, sondern die unregelmäßig großen Zellen liegen verstreut an den Äquatoren. Pyknotische Zellkerne sind deutlich sichtbar.

Am hinteren Pol ist eine subkapsuläre Katarakt ersichtlich. Vakuolen, Spalten, WEDLsche Blaszellen und verflüssigte Linsenfasern sind erkennbar.

90271 I Gr. 12

Die Zellen der Kernbögen liegen stellenweise dicht gedrängt am Äquator, vereinzelte Zellen aber auch weit vorn. Zusätzlich fällt auf, dass die Zellen verschieden groß sind. Eine subkapsuläre Katarakt ist am hinteren Pol an vorhandenen verflüssigten Faserzellen, Spalten und Vakuolen erkennbar.

Zwölf Monate

Gruppe A (1-4):

90687 II Gr. 1

Linsenepithelzellen sind stellenweise in das Linseninnere migriert. Auch fehlen teilweise Epithelzellen komplett oder sind unterschiedlich groß und verschieden geformt. Die Kernbögen verlaufen nicht mehr im Bogen. Die Zellen liegen gedrängt aneinander, reichen aber auch weit zum vorderen und hinteren Linsenpol. Zudem sind sie verschieden groß und unterschiedlich geformt.

90741 I Gr. 2

Am hinteren Linsenpol liegt eine Linsenkapselruptur vor. Über einen 581,24 µm großen Defekt konnte 0,12 mm² Linsensubstanz austreten. Die Kapselenden an den Defektenden sind aufgerollt. Faserauflösungen sind an der Linsenkapsel sichtbar. Die Kernbögen verlaufen unregelmäßig, weit auseinander und nach vorn reichend. Die Zellen sind unterschiedlich groß, teilweise sind pyknotische Zellkerne sichtbar.

90899 I Gr. 3

Das Linsenepithel verläuft unregelmäßig. Am vorderen Linsenpol, insbesondere in den Bereichen der hinteren Synechien, fehlt Epithel, liegt mehrlagig vor oder migriert von der Linsenkapsel weg. Verflüssigte Faserzellen befinden sich auch in diesen Arealen. Am vorderen und hinteren Pol bestehen subkapsuläre Katarakte. Verflüssigte Faserzellen, Spalten und Vakuolen sind deutlich sichtbar.

90497 I Gr. 4

Das Linsenepithel ist mit kleinsten Vakuolen unterlegt. Die Zellen sind unregelmäßig groß und gestaltet und liegen stellenweise zweilagig vor. Verflüssigte Faserzellareale liegen am vorderen Linsenpol vor und geben Hinweise auf eine subkapsuläre Katarakt.

Gruppe B (5-8):

90762 | Gr. 5

Die Linsenepithelzellen besitzen unterschiedliche Größen und Formen, teilweise liegen sie zwischen oder in Vakuolen. Lücken zwischen den Zellen sind sichtbar.

Die Kernbögen verlaufen unregelmäßig und weit auseinander und nach vorn reichend.

Die Zellen sind unterschiedlich groß, teilweise sind gequollene Zellkerne sichtbar.

Am vorderen Pol liegen verflüssigte, aufgequollene Faserzellen.

Eine subkapsuläre Katarakt ist am hinteren Pol durch Vakuolen, Spalten, WEDLsche Blaszellen und verflüssigte Faserzellen erkennbar.

Eine 58,61 μm lange Verklebung zwischen Ziliarkörper und der Linsenkapsel ist zu sehen. Die Linsenkapsel und das darunter liegende Linsenepithel werden hier leicht ins Linseninnere gedrückt.

90057 | Gr. 6

Das Linsenepithel verläuft unregelmäßig. Am vorderen Linsenpol fehlt Epithel und migriert von der Linsenkapsel weg. Die Zellen sind verschieden groß und unterschiedlich gestaltet.

Unter einem freien Irisrand besteht eine drei- bis vierlagige epitheliale Hyperplasie.

Die Kernbögen zeigen einen ungleichmäßigen Verlauf. Das Linsenepithel läuft nicht mehr in einer Kurve ins Innere der Linse aus, sondern die wenigen Zellen liegen meistens plötzlich verteilt unterhalb der Kapsel. Vereinzelt finden sich auch Zellen weit anterior liegend.

Die Linsenkapseldicke am vorderen Pol macht circa 8,23 μm aus, zum Äquator hin verbreitert sie sich auf 16,07 μm bis 19,34 μm .

Gequollene Faserzellen sind sichtbar. Es liegt eine subkapsuläre Katarakt am vorderen Pol vor. Eine subkapsuläre Katarakt ist am hinteren Pol durch sichtbare Vakuolen, Spalten, WEDLsche Blaszellen und verflüssigte Faserzellen erkennbar.

An einem Äquator liegt eine Linsenkapselruptur vor. Über einen 52,93 μm großen Defekt konnte 0,002 mm^2 Linsensubstanz austreten (Abb. 39).

Im Bereich des hinteren Linsenpols ist eine weitere Linsenkapselruptur zu finden. Über einen erst 38,01 μm , später 192,26 μm großen Defekt liegt letztendlich 0,02 mm^2 prolabierte Linsensubstanz im Glaskörperraum und ist über 133,40 μm mit der Ganglienzellschicht verklebt (Abb. 40).

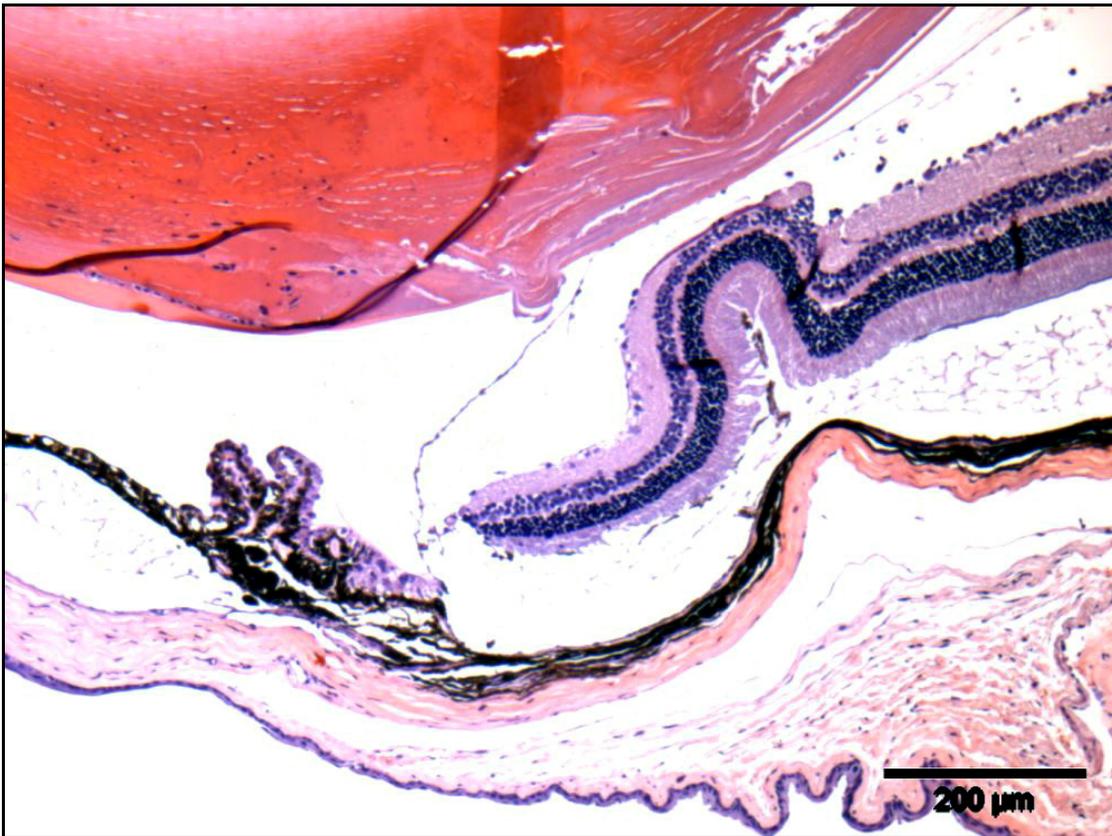


Abbildung 39: 90057 | 12 Monate Gr. 6, Linsenkapselruptur und ausgetretenes Linsengewebe, Retinafalte durch Retinaabriss



Abbildung 40: 90057 | 12 Monate Gr. 6, Linsenkapselruptur und ausgetretenes Linsengewebe, Schichtenverschiebung und partielle Hyperplasie der Retina

90231 | Gr. 7

Das Linsenepithel ist stellenweise mit Vakuolen unterlegt. Die Zellen sind unregelmäßig groß und gestaltet, liegen stellenweise zwei- bis dreilagig vor oder migrieren ins Innere der Linse. Gequollene und verflüssigte Faserzellareale befinden sich am vorderen Linsenpol (Abb. 41).

Die Kernbögen zeigen ein ungeordnetes Aussehen. Die Bogenstruktur geht durch unregelmäßige Anordnung und pyknotische Zellkerne verloren.

Am vorderen und hinteren Pol bestehen subkapsuläre Katarakte. Verflüssigte Faserzellen, WEDLsche Blasen Zellen, Spalten und Vakuolen sind deutlich sichtbar.

90422 | Gr. 8

Die Linsenepithelzellen besitzen unterschiedliche Größen und Formen. Stellenweise liegen sie in zwei Lagen vor oder zwischen bzw. in Vakuolen. Lücken zwischen Zellen sind sichtbar.

Die Bogenstruktur der Kernbögen geht durch unregelmäßige Anordnung, teilweise weites Auseinanderstreben der Zellen und pyknotische Zellkerne verloren.

Direkt am Ziliarkörper sind alle Hornhautschichten durchtrennt. Es sind Defekte an den Ziliarkörperfortsätzen, eine Durchtrennung des Irisgewebes und eine Perforation der Linsenkapsel sichtbar. Über einen 212,34 µm langen Defekt konnte 0,05 mm² Linsensubstanz austreten (Abb. 42).

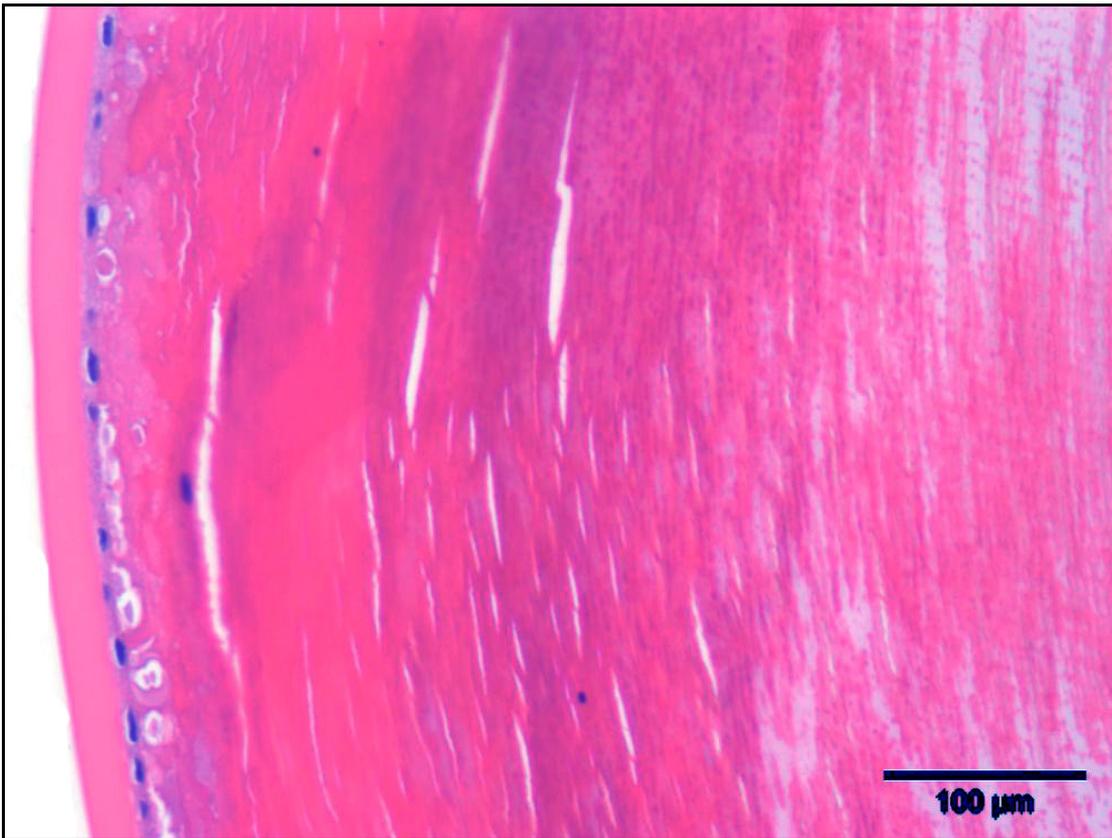


Abbildung 41: 90231 | 12 Monate Gr. 7, unregelmäßiges Linsenepithel und Vakuolen

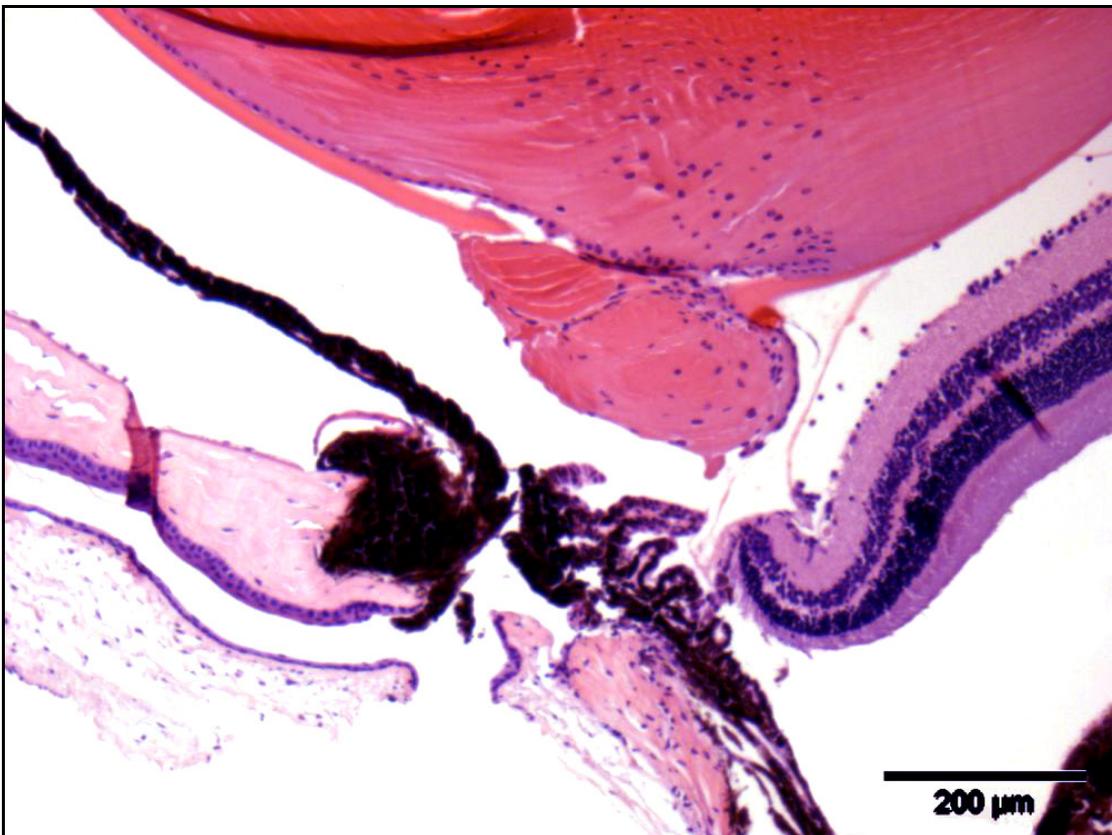


Abbildung 42: 90422 | 12 Monate Gr. 8, Perforation der Kornea, Iris und des Ziliarkörpers, Linsenkapselruptur mit Austritt von Linsengewebe

Gruppe C (9-12):90919 | Gr. 9

Das Linsenepithel ist stellenweise mit kleinsten Vakuolen unterlegt. Die Zellen sind unregelmäßig groß und gestaltet, liegen stellenweise zwei- bis dreilagig vor oder migrieren ins Innere der Linse.

Die Kernbögen laufen nicht im Bogen aus, sondern die unregelmäßig großen Zellen liegen verstreut an den Äquatoren.

Eine subkapsuläre Katarakt ist am hinteren Pol durch Vakuolen, Spaltenbildung und verflüssigte Faserzellen erkennbar.

90467 | Gr. 9

Am vorderen und hinteren Pol bestehen subkapsuläre Katarakte. Verflüssigte Faserzellen, Spalten und Vakuolen sind deutlich sichtbar.

Im Bereich eines Äquators liegt eine Linsenkapselruptur vor. Über einen 48,69 µm großen Defekt konnte 0,001 mm² Linsensubstanz austreten (Abb. 43). Auf Höhe dieses Defekts sind Tunica fibrosa bulbi und Tunica vasculosa bulbi intakt.

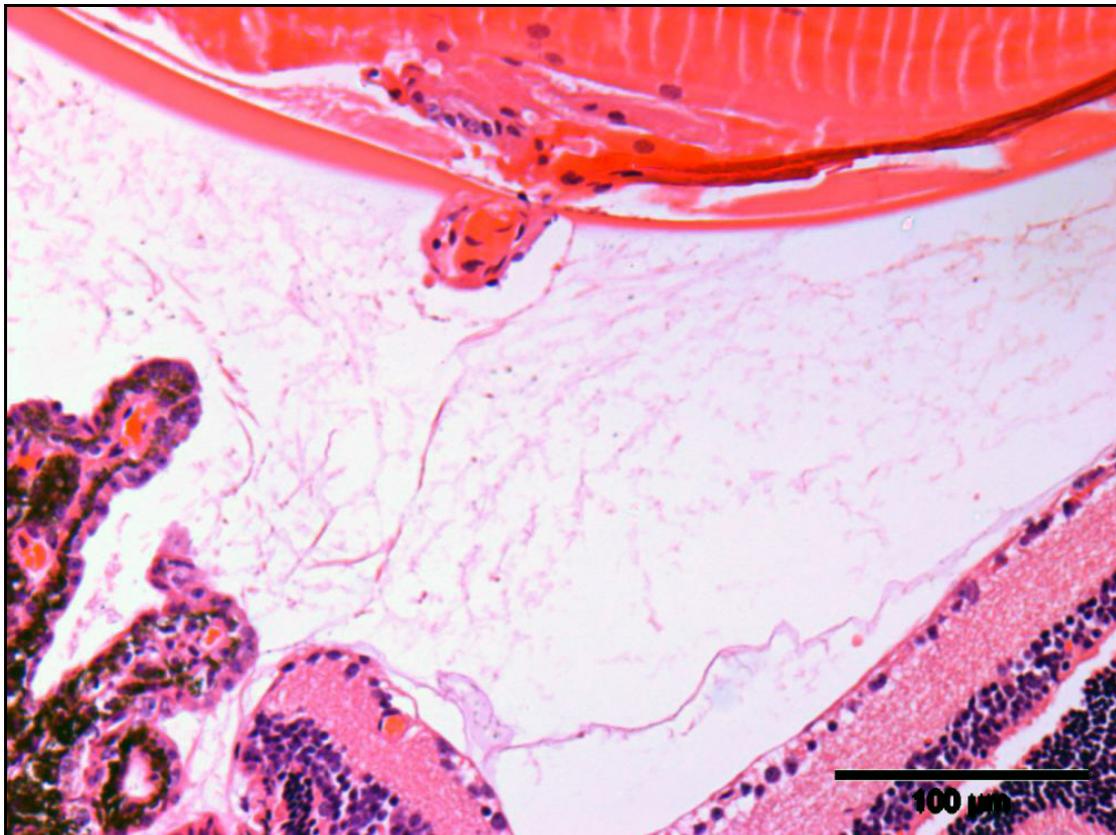


Abbildung 43: 90467 | 12 Monate Gr. 9, Linsenkapselruptur, Zerstörung des Kernbogens, Austritt von Linsengewebe

Auf Grund der Linsenkapselruptur ist der Kernbogen hier in seinem Verlauf zerstört. Das Linsenepithel ist von der Linsenkapsel weg verschoben, so dass die Kurve des Kernbogens nicht mehr gegeben ist. Am gegenüberliegenden Kernbogen besteht eine unregelmäßige Anordnung, einzelne weit verstreute und ungleich große und geformte Zellen sind sichtbar.

90532 I Gr. 10

Im Bereich des vorderen Linsenpols bestehen eine epitheliale Hyperplasie, die circa zwei bis drei Zelllagen umfasst. Zudem wandern kettenförmig angeordnete Linsenepithelzellen ins Linseninnere.

Im Bereich der hinteren Synechien fehlt das Linsenepithel fast vollständig.

Eine subkapsuläre Katarakt ist am vorderen Pol durch sichtbare Spalten, Vakuolen, WEDLsche Blaszellen, epitheliale Hyperplasie und verflüssigte Faserzellen erkennbar.

Die Linse ist nach vorn gelagert.

90308 I Gr. 11

Die Linsenepithelzellen besitzen unterschiedliche Größen und Formen. Stellenweise liegen sie in zwei Lagen vor oder zwischen bzw. in Vakuolen. Lücken zwischen den Zellen sind sichtbar.

Am vorderen und hinteren Pol bestehen subkapsuläre Katarakte. Verflüssigte Faserzellen, WEDLsche Blaszellen und Spalten sind deutlich sichtbar.

90056 I Gr. 11

Das Linsenepithel ist fast vollständig mit kleinsten Vakuolen unterlegt. Die Zellen sind unregelmäßig groß und verschieden gestaltet.

Die Kernbögen zeigen ein ungeordnetes und ein durch wenige Zellzahlen reduziertes Aussehen. Die Bogenstruktur geht durch unregelmäßige Anordnung verloren.

Die Linsenkapsel ist am vorderen Linsenpol sehr schmal. Mit einer sonstigen Dicke von 14,60 µm liegt sie hier mit 6,04 µm vor.

Eine subkapsuläre Katarakt ist am hinteren Pol durch Vakuolen, Spaltenbildung, WEDLsche Blaszellen und verflüssigte Faserzellen erkennbar.

90195 | Gr. 12

Das Linsenepithel verläuft unregelmäßig. Die Zellen sind verschieden groß und unterschiedlich gestaltet. Am vorderen Linsenpol fehlt Epithel und migriert von der Linsenkapsel weg in das Linseninnere. An unterschiedlichen Stellen am vorderen Linsenpol sind Epitheleinschlüsse sichtbar.

Im Bereich zwischen den freien Irisrändern besteht eine fünf- bis sechslagige epitheliale Hyperplasie und gibt Hinweis auf die Entstehung einer subkapsulären Katarakt.

Retinagewebe hat sich in Nähe des Ziliarkörpers der Linse angelagert. Sichtbare Fibrinschichten in der vorderen und hinteren Augenkammer zeigen ein bestehendes oder erfolgtes Entzündungsgeschehen und geben eine Erklärung für die 67,01 µm lange Verklebung mit der Linsenkapsel.

3.6 Vergleichstiere

Das Gewebe der Tunica fibrosa bulbi und der Tunica vasculosa bulbi der Augen von Stamm C57Bl/6 J, 1a OD ~8 Monate Stamm C57Bl/6 J, 2a OD ~8 Monate und das Gewebe der Tunica nervosa bulbi des Auges Stamm C57Bl/6 J, 1a OD ~8 Monate zeigen keine besonderen Befunde. Die beiden Bulbi zeigen längst nicht die Bandbreite an Veränderungen, die bei vielen der ApoE-KO-Mausaugen gefunden worden sind.

3.6.1 Veränderungen der Tunica nervosa bulbi

Stamm C57Bl/6 J, 2a OD ~8 Monate

Es stülpen sich Anteile der Ganglienzellschicht und äußeren Körnerschicht durch den Sehnervenaustritt vor.

3.6.2 Veränderungen der Linse

Stamm C57Bl/6J, 1a OD ~ 8 Monate

Die Linsenepithelzellen besitzen unterschiedliche Größen und Formen. Stellenweise liegen sie zwischen bzw. in Vakuolen. Lücken zwischen den Zellen sind sichtbar.

Die Kernbögen laufen weit auseinander, und Zellen reichen bis kurz vor den vorderen Linsenpol. Die Bogenstruktur geht damit verloren. Zudem sind die Zellen unterschiedlich groß.

Stamm C57Bl/6J, 2a OD ~ 8 Monate

Die Kernbögen verlaufen flach. Die Zellen sind teilweise parallel angeordnet, einzelne Zellen reichen auch weit zum vorderen Pol.

Eine subkapsuläre Katarakt ist am hinteren Pol durch sichtbare Vakuolen, Spalten, WEDLsche Blaszellen und verflüssigte Faserzellen erkennbar.

3.7 Tabellarische Übersichten

3.7.1 Gesamtanzahl

Tabelle 2: Präparateanzahl aller Untergruppen

	3 Monate	6 Monate	9 Monate	12 Monate	total
Gr. 1	1	1	-	1	3
Gr. 2	1	1	-	1	3
Gr. 3	1	1	-	1	3
Gr. 4	1	1	-	1	3
Gr. 5	1	1	1	1	4
Gr. 6	1	1	1	1	4
Gr. 7	1	1	1	1	4
Gr. 8	1	1	1	1	4
Gr. 9	1	1	1	2	5
Gr. 10	1	1	1	1	4
Gr. 11	1	1	1	2	5
Gr. 12	2	1	1	1	5
total	13	12	8	14	47
davon Rauch ausgesetzt	6	6	4	7	23

Gr.: Untergruppe

3.7.2 3-Monatsaugen

Tabelle 3: Zusammenfassung der Veränderungen, die an den Augen der nach drei Monaten getöteten Mäuse gefunden wurden. Gruppe A und Gruppe B

	Gr. 1 (90841) I	Gr. 2 (90912) II	Gr. 3 (91021) II	Gr. 4 (90839) I
Erosio corneae	2			+
Ulcus corneae				+
sonstige HH- Veränderungen	Perforation, partielle Hyperplasie, Kompression			
Sklera- veränderungen	2 Perforationen			Perforation
vordere Synechie	+			
Iriszyste			2	+

	Gr. 5 (90644) I	Gr. 6 (90658) I	Gr. 7 (90356) II	Gr. 8 (90607) I
Erosio corneae			+	
sonstige HH- Veränderungen	Perforation	Perforation		
vordere Synechie			+	
Iriszyste		2	+	
Irisprolaps	+	+		

Gr.: Untergruppe, HH: Hornhaut

Tabelle 3, Fortsetzung: Zusammenfassung der Veränderungen, die an den Augen der nach drei Monaten getöteten Mäuse gefunden wurden. Gruppe A und Gruppe B

	Gr. 1 (90841) I	Gr. 2 (90912) II	Gr. 3 (91021) II	Gr. 4 (90839) I
hintere Synechie	+	+	+	+
sonstige Irisveränderungen		Atrophie		
Ch-Veränderungen	2 Perforationen			Perforation, Hyperplasie
Retinaveränderungen	Prolaps, Falte	partielle Hyperplasie der ä. und i. Ks und i. pl. S		Prolaps
retino-lentikuläre Synechie				+
epitheliale Hyperplasie	+		+	
subkapsuläre Katarakt	beide Pole		vorderer Pol	hinterer Pol
Linsenkolobom	+			
Lk-Ruptur		+		
sonstige Linsenveränderungen	unregelmäßige Kernbögen	unregelmäßige Kernbögen	unregelmäßige Kernbögen	unregelmäßige Kernbögen

Gr.: Untergruppe, Ch: Choroidea, ä. Ks: äußere Körnerschicht, i. Ks: innere Körnerschicht, i. pl.S: innere plexiforme Schicht, Lk: Linsenkapsel

	Gr. 5 (90644) I	Gr. 6 (90658) I	Gr. 7 (90356) II	Gr. 8 (90607) I
hintere Synechie	+		+	+
sonstige Irisveränderungen		Atrophie		
Zk-Veränderungen	Prolaps			
Retinaveränderungen	partielle Hyperplasie der i. Ks und i. pl. S.		partielle Hyperplasie der ä. und i. Ks, ä. pl. S. und Ggl.zs, Falte	
epitheliale Hyperplasie	+			
subkapsuläre Katarakt	beide Pole		hinterer Pol	hinterer Pol
sonstige Linsenveränderungen	unregelmäßige Kernbögen	unregelmäßige(s) Kernbögen und Le	unregelmäßige Kernbögen	unregelmäßige Kernbögen

Gr.: Untergruppe, HH: Hornhaut, Zk: Ziliarkörper, Ch: Choroidea, ä. Ks: äußere Körnerschicht, i. Ks: innere Körnerschicht, ä. pl.S: äußere plexiforme Schicht, i. pl.S: innere plexiforme Schicht, Ggl.zs: Ganglienzellschicht, Le: Linsenepithel

Tabelle 4: Zusammenfassung der Veränderungen, die an den Augen der nach drei Monaten getöteten Mäuse gefunden wurden. Gruppe C

	Gr. 9 (90355) I	Gr. 10 (90595) I	Gr. 11 (90430) II	Gr. 12 (90204) I	Gr. 12 (90204) II
Erosio corneae	+				
sonstige HH-Veränderungen				stellenweise flaches Epithel	Perforation
vordere Synechie					+
Skleraveränderungen		Perforation		Defekt	Perforation
Iriszyste	+	2			
Irisprolaps					+
hintere Synechie		+	+	+	+
sonstige Irisveränderungen		Falte, Verklebung mit eigenem Gewebe		Hyperplasie	
Zk-Veränderungen		Prolaps		Deformation, Verklebung mit Linse und eigenem Gewebe	Prolaps, Verklebung mit Linsen-substanz
Ch-Veränderungen		Perforation		Defekt	Perforation
Retinaveränderungen	partielle Hyperplasie der ä. Ks und St.Zs, Falte			Deformation, Prolaps, Ablatio retinae	Abriss, Prolaps, Falten
retinolentikuläre Synechie				+	+
epitheliale Hyperplasie	+		+	+	
subkapsuläre Katarakt	beide Pole	hinterer Pol	vorderer Pol	beide Pole	nicht beurteilbar
Lk-Ruptur	+	+	+		+
sonstige Linsenveränderungen	unregelmäßige Kernbögen	unregelmäßige Kernbögen	unregelmäßige Kernbögen	unregelmäßige Kernbögen	Prolaps, Deformation, Synechie mit Retina und Zk

Gr.: Untergruppe, HH: Hornhaut, Zk: Ziliarkörper, Ch: Choroidea, ä. Ks: äußere Körnerschicht, St.Zs: Stäbchen- und Zapfenschicht, Lk: Linsenkapsel

3.7.3 6-Monatsaugen

Tabelle 5: Zusammenfassung der Veränderungen, die an den Augen der nach sechs Monaten getöteten Mäuse gefunden wurden. Gruppe A

	Gr.1 (90471) I	Gr. 2 (90833) I	Gr. 3 (90845) I	Gr. 4 (90811) I
Erosio corneae	2			+
Ulcus corneae	+			
sonstige HH-Veränderungen	Perforation	Perforation		
vordere Synechie			+	
Synechie HH-Linse			+	
Irisprolaps	+	+		
hintere Synechie	+	+	+	+
Zk-Veränderungen	Synechie mit Iris und Linse, Prolaps, Deformation			
Ch-Veränderungen				chorioretinale Falten
Retinaveränderungen	Defekt, unregelmäßiger Verlauf, Falte		2 Falten, Abriss, Verklebung der ä. und i. Ks und ä. und i. pl. S mit der Linse	chorioretinale Falten, 2 Falten, Gewebeabspaltung
retino-lentikuläre Synechie			+	
epitheliale Hyperplasie			+	
subkapsuläre Katarakt	beide Pole		beide Pole	beide Pole
sonstige Linsenveränderungen	unregelmäßige(s) Kernbögen und Le, Synechie mit Zk	unregelmäßige Kernbögen	unregelmäßige Kernbögen; anterior verlagert	unregelmäßige(s) Kernbögen und Le

Gr.: Untergruppe, HH: Hornhaut, Zk: Ziliarkörper, Ch: Choroidea, ä. Ks: äußere Körnerschicht, i. Ks: innere Körnerschicht, ä. pl.S: äußere plexiforme Schicht, i. pl.S: innere plexiforme Schicht, Le: Linsenepithel

Tabelle 5, Fortsetzung: Zusammenfassung der Veränderungen, die an den Augen der nach sechs Monaten getöteten Mäuse gefunden wurden. Gruppe B

	Gr. 5 (90387) I	Gr. 6 (90408) I	Gr. 7 (90009) I	Gr. 8 (91003) I
Erosio corneae			+	
sonstige HH-Veränderungen	unregelmäßiges Epithel		Perforation	
Iriszyste	2	3		
Irisprolaps			+	
hintere Synechie		+	+	+
sonstige Irisveränderungen		partielle Hyperplasie		
Zk-Veränderungen			Zk-Fortsätze miteinander verklebt	
Retinaveränderungen		Schichtverschiebung, Bruch, isoliertes Gewebe		
epitheliale Hyperplasie	+			
subkapsuläre Katarakt	beide Pole	beide Pole	hinterer Pol	
sonstige Linsenveränderungen	unregelmäßige(s) Kernbögen und Le	unregelmäßige(s) Kernbögen und Le	unregelmäßige Kernbögen	unregelmäßige Kernbögen

Gr.: Untergruppe, HH: Hornhaut, Zk: Ziliarkörper, Le: Linsenepithel

Tabelle 6: Zusammenfassung der Veränderungen, die an den Augen der nach sechs Monaten getöteten Mäuse gefunden wurden. Gruppe C

	Gr. 9 (90441) I	Gr. 10 (90036) I	Gr. 11 (91050) I	Gr. 12 (90684) I
Erosio corneae	+			
sonstige HH-Veränderungen			Einschub von Irisgewebe in HH-Stroma	
Iriszyste	+			2
hintere Synechie	+	+	+	+
sonstige Irisveränderungen			Auffaltung, Einschub in HH-Stroma	
Zk-Veränderungen			Deformation, Zk-Fortsätze miteinander verklebt, Synechie mit Linse	
Ch-Veränderungen				chorioretinale Falten

Gr.: Untergruppe, HH: Hornhaut, Zk: Ziliarkörper, Ch: Choroidea

	Gr. 9 (90441) I	Gr. 10 (90036) I	Gr. 11 (91050) I	Gr. 12 (90684) I
Retinaveränderungen	partielle Hyperplasie der i. pl. S	partielle Hyperplasie der i. pl. S	partielle Hyperplasie der ä. und i. Ks, Verschiebung und Vermengung von ä. Ks, ä. pl.S und i. Ks, Falte	chorioretinale Falten, Abriss, Falten, Kolobom
epitheliale Hyperplasie			+	
subkapsuläre Katarakt	hinterer Pol		beide Pole	
Linsenkolobom				+
Lk-Ruptur				+
sonstige Linsenveränderungen	unregelmäßige(s) Kernbögen und Le	unregelmäßiges Le	unregelmäßige(s) Kernbögen und Le; dezentriert	unregelmäßige(s) Kernbögen und Le

Gr.: Untergruppe, ä. Ks: äußere Körnerschicht, i. Ks: innere Körnerschicht, ä.pl.S: äußere plexiforme Schicht, i. pl.S: innere plexiforme Schicht, Lk: Linsenkapsel, Le: Linsenepithel

3.7.4 9-Monatsaugen

Tabelle 7: Zusammenfassung der Veränderungen, die an den Augen der nach neun Monaten getöteten Mäuse gefunden wurden. Gruppe B und Gruppe C

	Gr. 5 (90461) I	Gr. 6 (90250) I	Gr. 7 (90714) I	Gr. 8 (90848) I
Erosio corneae			+	
sonstige HH-Veränderungen	Kompression	Perforation	Defekt und Gewebeverlust	
vordere Synechie		+		
Skleraveränderungen	Perforation		Defekt und Gewebeverlust	
Iriszyste	+		2	
Irisprolaps		+		
hintere Synechie		+	+	
sonstige Irisveränderungen	unregelmäßiges Gewebe, verschieden große Pigmentstücke		Gewebeverlust, Unterschiede in Länge und Aufbau	unterschiedlich geformte freie Irisränder
Zk-Veränderungen			Gewebeverlust	
Ch-Veränderungen	Perforation		Defekt und Gewebeverlust, chorioretinale Falten	

Gr.: Untergruppe, HH: Hornhaut, Zk: Ziliarkörper, Ch: Choroidea

	Gr. 9 (90365) I	Gr. 10 (90692) I	Gr. 11 (90140) I	Gr. 12 (90271) I
Erosio corneae	+			
Ulcus corneae	+			
sonstige HH-Veränderungen	Perforation		verdickte Basalmembran	
Skleraveränderungen	Perforation			
Iriszyste		2		+
Irisprolaps	+			
hintere Synechie	+	+	+	+
sonstige Irisveränderungen	Irisduplikatur, Synechie: Linsensubstanz mit Iris und Zk	unterschiedlich geformte freie Irisränder	unterschiedlich geformte freie Irisränder	unterschiedlich geformte freie Irisränder
Zk-Veränderungen	Prolaps, Synechie: Linsensubstanz mit Iris und Zk			

Gr.: Untergruppe, HH: Hornhaut, Zk: Ziliarkörper, Ch: Choroidea

Tabelle 7, Fortsetzung: Zusammenfassung der Veränderungen, die an den Augen der nach neun Monaten getöteten Mäuse gefunden wurden. Gruppe B und Gruppe C

	Gr. 5 (90461) I	Gr. 6 (90250) I	Gr. 7 (90714) I	Gr. 8 (90848) I
Retinaveränderungen	Schichtenverschiebung, Kolobom, Falte	Abriss, Schichtenverschiebung, Bruch, isoliertes Gewebe	chorioretinale Falten, Falten, Schichtenverschiebung, Gewebeverlust	
epitheliale Hyperplasie				+
subkapsuläre Katarakt	hinterer Pol	beide Pole	hinterer Pol	hinterer Pol
Lk-Ruptur	+		+	
sonstige Linsenveränderungen	unregelmäßige(s) Kernbögen und Le	unregelmäßige(s) Kernbögen und Le; anterior verlagert	unregelmäßige(s) Kernbögen und Le	unregelmäßige(s) Kernbögen und Le

Gr.: Untergruppe, Lk: Linsenkapsel, Le: Linsenepithel

	Gr. 9 (90365) I	Gr. 10 (90692) I	Gr. 11 (90140) I	Gr. 12 (90271) I
Retinaveränderungen	Schichtenverschiebung, Prolaps			Bruch, Schichtenverschiebung, partielle Hyperplasie der St.Zs
epitheliale Hyperplasie	+	+		
subkapsuläre Katarakt	beide Pole	beide Pole	hinterer Pol	hinterer Pol
Lk-Ruptur	+			
sonstige Linsenveränderungen	unregelmäßige(s) Kernbögen und Le, Prolaps, Synchie: Linsensubstanz mit Iris und Zk	unregelmäßige(s) Kernbögen und Le	unregelmäßige(s) Kernbögen und Le	unregelmäßige Kernbögen

Gr.: Untergruppe, Zk: Ziliarkörper, St.Zs: Stäbchen- und Zapfenschicht, Lk: Linsenkapsel, Le: Linsenepithel

3.7.5 12-Monatsaugen

Tabelle 8: Zusammenfassung der Veränderungen, die an den Augen der nach zwölf Monaten getöteten Mäuse gefunden wurden. Gruppe A

	Gr. 1 (90687) II	Gr. 2 (90741) I	Gr. 3 (90899) I	Gr. 4 (90497) I
sonstige HH-Veränderungen			Kompression, Bowman-Membran eingedrückt	
Skleraveränderungen			Defekt	
Iriszyste				+
hintere Synechie	+		+	
Zk-Veränderungen			Hypoplasie, reduzierte Pigmentdichte v.a. an Zk-Fortsätzen	
Ch-Veränderungen	Hypertrophie, Hyperplasie, schmale Ch, große Pigmente		Defekt	
Retinaveränderungen	Abriss, 3 Falten		Prolaps in Sklera und Ch-Gewebe	Schichtenverschiebung, Abriss, 2 Falten
subkapsuläre Katarakt			beide Pole	vorderer Pol
Lk-Ruptur		+		
sonstige Linsenveränderungen	unregelmäßige(s) Kernbögen und Le	unregelmäßige Kernbögen	unregelmäßiges Le	unregelmäßiges Le

Gr.: Untergruppe, HH: Hornhaut, Zk: Ziliarkörper, Ch: Choroidea, Lk: Linsenkapsel, Le: Linsenepithel

Tabelle 8, Fortsetzung: Zusammenfassung der Veränderungen, die an den Augen der nach zwölf Monaten getöteten Mäuse gefunden wurden. Gruppe B

	Gr. 5 (90762) I	Gr. 6 (90057) I	Gr. 7 (90231) I	Gr. 8 (90422) I
sonstige HH-Veränderungen		Kompression, verdickte, unregelmäßige Bowman-Membran	Kompression, verdickte, Bowman-Membran	Perforation, unregelmäßiges Epithel
Skleraveränderungen		Perforation		
Iriszyste				+
hintere Synechie	+	+	+	
sonstige Irisveränderungen		unterschiedlich geformte freie Irisränder	unterschiedlich geformte freie Irisränder	Durchtrennung durch Perforation der HH
Zk-Veränderungen	Synechie: Zk-Linse, reduzierte Pigmentdichte v.a. an Zk-Fortsätzen			Deformation
Ch-Veränderungen		Perforation, schmale Ch, große Pigmente	große Pigmente	
Retinaveränderungen		Abriss, Falte, isoliertes Gewebe, partielle Hyperplasie der St.Zs, ä. Ks, i. Ks, i. pl.S und Ggl.zs, Prolaps	Ablatio retinae	Falte, Schichtenverschiebung
retino-lentikuläre Synechie		+		
epitheliale Hyperplasie		+		
subkapsuläre Katarakt	hinterer Pol	beide Pole	beide Pole	
Lk-Ruptur		2		+
sonstige Linsenveränderungen	unregelmäßige(s) Kernbögen und Le, Synechie mit Zk	unregelmäßige(s) Kernbögen und Le	unregelmäßige(s) Kernbögen und Le	unregelmäßige(s) Kernbögen und Le

Gr.: Untergruppe, HH: Hornhaut, Zk: Ziliarkörper, Ch: Choroidea, St.Zs: Stäbchen- und Zapfenschicht, ä. Ks: äußere Körnerschicht, i. Ks: innere Körnerschicht, i. pl.S: innere plexiforme Schicht, Ggl.zs: Ganglienzellschicht, Lk: Linsenkapsel, Le: Linsenepithel

Tabelle 9: Zusammenfassung der Veränderungen, die an den Augen der nach zwölf Monaten getöteten Mäuse gefunden wurden. Gruppe C

	Gr. 9 90919 I	Gr. 9 90467 I	Gr. 10 90532 I	Gr. 11 90056 I	Gr. 11 90308 I	Gr. 12 90195 I
Erosio corneae		+				
sonstige HH-Veränderungen	Kompression verdickte, Bowman-Membran	Perforation, unregelmäßiges Epithel	Kompression			
vordere Synechie			+			+
sonstige Skleraveränderungen			Defekt			
Iriszyste		+		2	3	
hintere Synechie		+	+		+	+
sonstige Irisveränderungen					unterschiedlich geformte freie Irisränder	
Zk-Veränderungen		Zk-Abriss reduzierte Pigmentdichte v.a. an ZkFortsätzen	reduzierte Pigmentdichte v.a. an Zk-Fortsätzen	Synechie: Zk-Iris, Zk-Fortsätze miteinander verklebt	unterschiedlich geformter Zk	Synechie: Zk-Linse
Ch-Veränderungen		schmale Ch, große Pigmente	Defekt	große Pigmente		
Retinaveränderungen		Prolaps, Schichtenverschiebung	Prolaps, Falten	Schichtenverschiebung		Falten, Ablatio retinae
retinolentikuläre Synechie						+
epitheliale Hyperplasie			+			+
subkapsuläre Linsenkatarakt	hinterer Pol	beide Pole	vorderer Pol	hinterer Pol	beide Pole	vorderer Pol
Lk-Ruptur		+				
sonstige Linsenveränderungen	unregelmäßige(s) Kernbögen und Le	unregelmäßige(s) Kernbögen und Le	unregelmäßiges Le; anterior verlagert	unregelmäßiges Le, reduzierte Lk-Dicke	unregelmäßige(s) Kernbögen und Le	unregelmäßiges Le

Gr.: Untergruppe, HH: Hornhaut, Zk: Ziliarkörper, Ch: Choroidea, Lk: Linsenkapsel, Le: Linsenepithel

3.7.6 Äußere Körnerschicht - gemessen nach drei und zwölf Monaten

Tabelle 10: Dicke der äußeren Körnerschicht

Die Messung erfolgte auf je zwei Schnitten an drei Lokalisationen.

90204 I Gr. 12 der 3-Monatstiere und Gr. 12 der 12-Monatstiere waren wegen der Deformation des Gewebes nicht ausmessbar.

Der Mittelwert der 3-Monatsaugen beträgt 32,36 μm und bei den 12-Monatsaugen 30,89 μm .

3 Monate	äquat.	nahe Nerv	äquat.	12 Monate	äquat.	nahe Nerv	äquat.
Gr. 1	29,69 μm 25,15 μm	37,99 μm 28,45 μm	31,96 μm 21,70 μm	Gr. 1	26,31 μm 28,12 μm	24,70 μm 31,35 μm	34,34 μm 29,72 μm
Gr. 2	25,91 μm 23,70 μm	34,34 μm 34,54 μm	27,31 μm 24,70 μm	Gr. 2	30,54 μm 28,32 μm	33,34 μm 29,92 μm	28,92 μm 24,70 μm
Gr. 3	30,12 μm 29,32 μm	34,94 μm 36,75 μm	39,96 μm 36,15 μm	Gr. 3	34,74 μm 29,92 μm	28,72 μm 34,54 μm	27,71 μm 21,29 μm
Gr. 4	38,36 μm 28,32 μm	32,33 μm 48,00 μm	31,33 μm 29,12 μm	Gr. 4	31,33 μm 32,53 μm	33,94 μm 34,54 μm	33,34 μm 36,95 μm
Gr. 5	31,14 μm 24,77 μm	36,90 μm 30,82 μm	32,10 μm 25,74 μm	Gr. 5	31,33 μm 34,54 μm	31,33 μm 33,34 μm	29,52 μm 24,10 μm
Gr. 6	37,35 μm 29,80 μm	38,85 μm 34,97 μm	32,89 μm 26,19 μm	Gr. 6	23,09 μm 20,08 μm	26,11 μm 29,32 μm	34,14 μm 27,91 μm
Gr.7	34,81 μm 28,76 μm	56,65 μm 34,81 μm	32,06 μm 30,94 μm	Gr. 7	30,93 μm 29,32 μm	29,32 μm 37,15 μm	24,10 μm 32,94 μm
Gr. 8	36,15 μm 29,32 μm	33,54 μm 39,36 μm	33,54 μm 40,37 μm	Gr. 8	37,15 μm 29,52 μm	37,15 μm 29,92 μm	25,71 μm 31,33 μm
Gr. 9	34,74 μm 31,33 μm	40,97 μm 35,35 μm	31,93 μm 40,77 μm	Gr. 9 90467	31,73 μm 22,29 μm	38,56 μm 35,14 μm	41,37 μm 27,31 μm
Gr. 10	25,71 μm 32,94 μm	42,78 μm 38,16 μm	23,5 μm 29,92 μm	Gr. 9 90919	34,34 μm 31,13 μm	55,63 μm 28,12 μm	37,76 μm 27,71 μm
Gr. 11	13,74 μm 24,14 μm	37,21 μm 26,24 μm	34,04 μm 28,57 μm	Gr. 10	22,29 μm 22,69 μm	33,94 μm 30,32 μm	29,52 μm 24,30 μm
Gr. 12 90204 I	nicht messbar			Gr. 11 90056	34,54 μm 23,09 μm	36,75 μm 30,32 μm	33,74 μm 29,12 μm
Gr. 12 90204 II	27,11 μm 34,56 μm	36,56 μm 37,76 μm	20,69 μm 28,92 μm	Gr. 11 90308	27,71 μm 36,35 μm	33,34 μm 30,93 μm	38,56 μm 32,13 μm
				Gr. 12	nicht messbar		

Gr.: Untergruppe, äquat.: äquatorial

3.7.7 Verteilung der häufigsten Veränderungen in Korrelation mit Futterart und Futtermenge

Tabelle 11: Zusammenfassung der häufigsten Veränderungen der nach drei, sechs, neun und zwölf Monaten getöteten Mäuse, bezogen auf die Futterart und Futtermenge

	mit MilCHFett angereichertes Futter; Augen der Monate 3, 6, 9 und 12; Gruppe A		total	mit Rinderfett angereichertes Futter; Augen der Monate 3, 6, 9 und 12; Gruppe B		total	Futter auf Sojabohnenbasis; Augen der Monate 3, 6, 9 und 12; Gruppe C		total
	Untergruppe 1 – 3*	Untergruppe 4*		Untergruppe 5 - 7	Untergruppe 8		Untergruppe 9 - 11	Untergruppe 12	
HH-Kompression	2	-	2	2	-	2	2	-	2
vordere Synechie	2	-	2	2	-	2	1	2	3
Iriszyste	1	1	2	6	1	7	6	1	7
hintere Synechie	8	2	10	7	1	8	9	5	14
Synechie Zk-Linse	1	-	1	1	-	1	2	3	5
Retinafalte	4	2	6	2	1	3	3	3	6
unregelmäßiger Retinaverlauf	2	1	3	5	1	6	7	1	8
retino-lentikuläre Synechie	2	1	3	1	-	1	-	2	2
epitheliale Hyperplasie	3	-	3	2	-	2	6	3	9
unregelmäßige Kernbögen	9	3	12	12	4	16	13	4	17
subkapsuläre Katarakt	5	3	8	11	2	13	13	3	16
Linsenkapselruptur	1	-	1	3	-	3	5	2	7

HH: Hornhaut, Zk: Ziliarkörper, *: Die Augen der Untergruppen 1 - 4 der 9-Monatstiere fehlten zur Auswertung.

3.8 Ergebnisse der Standspaltlampen-Biomikroskopie (durchgeführt von Priv.-Doz. Dr. A. Wegener)

3.8.1 Zwölf Monate

Bei allen elf Augen ist die äußerliche Beurteilung der Augenlider, Konjunktiven und Iris ohne besonderen Befund.

Gruppe A (1-4):

90687 II Gr. 1

Die Spaltlampenmikroskopie zeigt an der Hornhaut und Linse des rechten Auges keine Auffälligkeiten. Am linken Auge ist eine vordere Poltrübung sichtbar.

Der Fundus beider Augen ist unauffällig.

90741 I Gr. 2

Die Spaltlampenmikroskopie ergibt an der Hornhaut des rechten Auges fast zentral eine größere Trübung. An der rechten Linse ist zudem eine vordere Nahtöffnung erkennbar. Auch die Hornhaut des linken Auges zeigt eine Trübung. Es sind zusätzlich eine vordere Nahttrübung mit Polkatarakt und im Rindenbereich eine Schichttrübung sichtbar.

Der Fundus beider Augen ist ohne besonderen Befund.

90497 I Gr. 4

Die Spaltlampenmikroskopie offenbart am rechten Auge eine vordere Nahttrübung mit Polkatarakt, eine kernumschreibende Trübung und an der hinteren Kapsel eine Retrolentaltrübung.

Am linken Auge sind auch eine vordere Nahttrübung mit Polkatarakt und eine kernumschreibende Trübung sichtbar. Die Hornhaut und der Fundus beider Augen sind unauffällig.

Gruppe B (5-8):

90762 | Gr. 5

Die Spaltlampenmikroskopie zeigt an der Hornhaut des rechten Auges fast zentral eine größere Trübung. An der rechten Linse ist zudem eine vordere Nahtöffnung und -trübung, im Rindenbereich eine Schichttrübung und eine Polkatarakt erkennbar.

Auch auf der Kornea des linken Auges ist eine Trübung sichtbar. Die Nahtäste am vorderen Pol sind geöffnet.

Der Fundus beider Augen ist unauffällig.

90057 | Gr. 6

Mit Hilfe der Spaltlampe lassen sich auf der Hornhaut beider Augen eine ovale Trübung nachweisen und am vorderen Pol beider Linsen sind eine Nahtquellung, eine Polkatarakt und im Rindenbereich eine Schichttrübung sichtbar.

Der Augenhintergrund des rechten und linken Auges sind ohne besonderen Befund.

90231 | Gr. 7

Die Spaltlampenmikroskopie lässt eine intakte Kornea des rechten Auges erkennen, stellt aber am vorderen Pol der Linse eine Nahtquellung, eine Polkatarakt und im Rindenbereich eine Schichttrübung dar.

Am linken Auge ist eine Trübung an der Hornhaut sichtbar. Zusätzlich sind am vorderen Pol der linken Linse eine Nahtquellung und im Rindenbereich eine Schichttrübung erkennbar.

Im Fundus beider Augen sind Glaskörpertraktionen deutlich zu sehen.

90422 | Gr. 8

Via Spaltlampenmikroskopie zeigt sich auf der Hornhaut beider Augen eine Trübung. Am vorderen Pol der rechten Linse sind eine Quellung der Linsennähte, eine Polkatarakt und zusätzlich eine Schichttrübung im Rindenbereich sichtbar.

An der Linse des linken Auges sind am vorderen Pol geöffnete Nähte, eine Polkatarakt und im Rindenbereich eine Schichttrübung zu erkennen. Im Hintergrund beider Augen ist eine A. hyaloidea persistens darstellbar.

Gruppe C (9-12):

90919 | Gr. 9

Mit Hilfe der Spaltlampe lassen sich eine unauffällige Hornhaut am rechten Auge, eine kernumschreibende Trübung sowie eine isolierte kleine Rindenkatarakt nachweisen.

Auf der Hornhaut des linken Auges ist eine großflächige Trübung sichtbar. Zudem fällt eine kernumschreibende Trübung auf.

Der Fundus beider Augen ist ohne besonderen Befund.

90467 | Gr. 9

Die Spaltlampenmikroskopie bestätigt die Intaktheit der Kornea des rechten Auges. Aber sie offenbart eine vordere Nahttrübung und eine kernumschreibende Trübung.

Die Hornhaut des linken Auges besitzt eine Trübung. Am vorderen Pol ist eine Öffnung der Nähte erkennbar. Nukleär sind Trübungen zu sehen. Zusätzlich ist am hinteren Pol eine Retrolentalkatarakt zu finden.

Der Fundus beider Augen zeigt keinerlei Veränderungen.

90532 | Gr. 10

Mit Hilfe der Spaltlampe lassen sich auf der Hornhaut beider Augen eine Trübung nachweisen. Die Veränderung an der Hornhaut des rechten Auges ist gut doppelt so groß. Am vorderen Linsenpol beider Augen ist eine Öffnung der Nähte und eine Polkatarakt sichtbar. Zusätzlich besteht bei beiden Augen eine kernumschreibende Trübung.

Der Fundus beider Augen ist unauffällig.

90056 | Gr. 11

Die Spaltlampenmikroskopie lässt an beiden Augen eine Trübung an der Kornea erkennen, am rechten Augen in deutlich größerem Ausmaß.

Das rechte und linke Auge zeigen eine Öffnung der Nähte am vorderen Linsenpol und eine Polkatarakt. Zusätzlich tritt beidseits eine kernumschreibende Trübung auf.

Der Fundus beider Augen ist ohne besonderen Befund.

4. Diskussion

4.1 Kritische Betrachtung der verwendeten Mausstämme

4.1.1 C57Bl/6J-Maus

C57Bl/6J gehört zu den am weit verbreitesten und genutzten Inzucht-Mausstämmen. Vor allem dient die C57Bl/6J-Maus als Ausgangstier für viele Mutationsstämme, u. a. der ApoE-KO-Maus. Das Genom dieses Stammes ist zudem als erstes sequenziert worden. In der Beschreibung des Mausstammes wird keine Häufigkeit an spontanen Todesfällen genannt, aber die Tiere entwickeln unter der Gabe eines Futters mit 1,25 % Cholesterol-, 0,5 % Cholsäure- und 15,0 % Fettgehalt atherosklerotische Veränderungen an der Aorta und unter der Gabe eines fetthaltigen Futters Adipositas (THE JACKSON LABORATORY).

Nachteilig sind - gerade in Bezug auf Langzeitstudien - die Häufigkeit von Tumoren und das Auftreten von Augenveränderungen. ROBINSON et al. (1993) haben die Entwicklung des Auges, insbesondere der Linse, bei C57Bl/6J-, DBA/2- und A/J-Mäusen untersucht. Zum einen haben die Autoren beweisen können, dass die Linsenentwicklung der C57Bl/6J-Maus im Stadium der Verlagerung des Linsenbläschens in den Augenbecher verzögert abläuft. Diese verlangsamte Entwicklung wird aber kompensiert, da die Linsengröße adulter C57Bl/6J-Mäuse annähernd normal ist. Zum anderen haben sie herausgestellt, dass bei der Verpaarung einer C57Bl/6J-Maus mit einer Maus eines anderen Stammes die Linse der Nachkommen fast nur aus Erbmaterial des anderen Stammes besteht. Bei der Etablierung eines Mausstammes mit C57Bl/6J-Hintergrund spielen also genetische Einflüsse der C57Bl/6J-Maus auf die Entwicklung der Linse nur eine minimale Rolle. Des Weiteren vermuten die Autoren, dass die retardierte Entwicklung der Linse alle später auftretenden Augenanomalien induziert.

KALTER (1968) hat das Vorkommen und die Häufigkeit von Augenmissbildungen bei 2709 Mäusen beschrieben. Bei 12,98 % (N = 1287) der untersuchten weiblichen C57Bl/6J-Mäuse sind ein Mikrophthalmus, bei 2,25 % ein Anophthalmus und bei 1,55 % beide Veränderungen gefunden worden. Die männlichen Tiere (N = 1422) haben zu 13,92 % einen Mikrophthalmus, zu 2,74 % einen Anophthalmus und zu 1,55 % beide Missbildungen aufgezeigt. Vergleicht man die Häufigkeit der gesamten Missbildungen geschlechtsspezifisch, treten sie zu 16,78 % bei C57Bl/6J-Weibchen und zu 9,56 % bei C57Bl/6J-Männchen auf.

Eine Vielzahl der in dieser Arbeit aufgeführten Veränderungen am Auge der ApoE-KO-Maus mit Verdacht auf Mikrophthalmus stimmen mit den Befunden von SMITH et al. (1994) bei der Untersuchung von C57Bl-Stämmen überein: zentrale Hornhauttrübungen, Verklebungen zwischen Iris und Hornhaut und Hornhaut und Linse, eine abnorme Ausbildung der Iris und des Ziliarkörpers, Katarakte, Austritt von Linsenrindenmaterial, eine fehlerhafte Entwicklung des Glaskörpers und Retinafalten. Wie ROBINSON et al. (1993) haben die Autoren herausgestellt, dass die Fehlbildungen embryologisch aus fehlerhaften Entwicklungsschritten während der Verlagerung des Linsenbläschens in den Augenbecher resultieren. Die Linse neigt dazu kleiner zu sein und mit veränderter Lage nicht in notwendiger Verbindung zum Augenbecher zu stehen.

IKEDA et al. (1999) haben bei der Erzeugung eines Knockout-Maus-Modells die Augen der Elterngeneration, u. a. C57Bl/6J, und homozygoter, heterozygoter und Wildtyp-Nachkommen via indirekter Ophthalmoskopie und nach Tötung der Tiere histologisch untersucht. Befunde wie z. B. Hypoplasie des N. opticus und Vaskularisation des Glaskörpers bei den homo- wie auch heterozygoten Mutanten haben die Autoren mit dem C57Bl/6J-Hintergrund in Verbindung gesetzt.

Schon die wenigen zitierten Veröffentlichungen zeigen, wieviele Augenveränderungen bei diesem Stamm auftreten und auch vererbt werden können.

In der Studie, aus der die Augen der ApoE-KO-Mäuse stammen, hat eine reine C57Bl/6J-Kontrollgruppe gefehlt. Mit dieser hätte man bestimmte Befunde und ihre Häufigkeit in Verhältnis stellen und eventuell in Beziehung setzen können. Es wäre z. B. interessant zu wissen, ob die große Anzahl an hinteren Synechien, Iriszysten, Katarakten und Retinadysplasien bei den Augen der ApoE-KO-Mäuse stammspezifische Befunde sind oder innerhalb eines Jahres auch bei den Augen von Tieren eines C57Bl/6J-Stammes vorkommen.

4.1.2 ApoE-KO-Maus

In den 90er Jahren sind die ersten ApoE-KO-Tiere erzeugt worden, PIEDRAHITA et al. (1992) und PLUMP et al. (1992).

Charakteristika dieser Mäuse sind erhöhte Plasma-Cholesterolverwerte u. a. PLUMP et al. (1992), THE JACKSON LABORATORY, CHARLES RIVER, MOGHADASIAN et al. (2001), ISHIDA et al. (2004), VON HOLT et al. (2009), damit verbundene atherosklerotische Veränderungen z. B. CASÓS et al. (2008), SCHROETER et al. (2008), VON HOLT et al. (2009) und die Entwicklung von Xanthoma im Schulter- und Rückenbereich (MOGHADASIAN et al., 1999). Die Autoren beschreiben, dass schon bei einem Futter mit 9 % Fett- und 0,15 % Cholesterolgehalt über einen Zeitraum von 18 Wochen der Schweregrad dieser Hautveränderungen es nicht zugelassen hat, die Mäuse länger als 18 Monate leben zu lassen.

Xanthoma sind bei den Tieren, deren Augen untersucht wurden, nicht beschrieben worden, obwohl sie deutlich fett- und cholesterolhaltigeres Futter erhalten haben. Es ist anzunehmen, dass diese mit höherem Alter aufgetreten wären.

Bisher wurden bei den Untersuchungen zu atherosklerotischen Veränderungen die Aorta oder die Arteria brachiocephalica genutzt. Möglich ist natürlich, dass auch Gefäße des Auges betroffen sind. Mit Engstellung und eventuellem Verschluss der kleinen Gefäße und damit Unterversorgung kann oxidativer Stress oder Hypoxie die Entstehung von Augenerkrankungen wie z. B. Katarakt oder Irisatrophie begünstigen.

Die vorgelegte Arbeit ist die erste, die sich mit der Untersuchung aller drei Augenhäute der ApoE-KO-Maus beschäftigt. Die bisherigen Veröffentlichungen zeigen Studien vor allem an der Retina und Bruchschen Membran, um gerade in Hinblick auf die AMD Erkenntnisse zu gewinnen, z. B. ONG et al. (2001) und SÁDABA et al. (2008).

Auffallend ist, dass jedes für diese Arbeit untersuchte Auge teilweise gravierende Veränderungen aufweist. Hervorzuheben sind insbesondere die Linsenveränderungen, die schon bei den 3-Monatstieren zu beobachten sind, aber auch hintere Synechien und Retinadysplasien. Gerade die Linsenveränderungen geben Hinweise auf eine Störung der Proliferation und Differenzierung. Im Vergleich zu dem C57Bl/6J-Stamm, sowohl bei den Vergleichsaugen untersucht als auch in Veröffentlichungen gesucht, werden solche Veränderungen nicht in der Häufigkeit und dem Ausmaß gefunden. Auch wenn schon bei dem C57Bl/6J-Stamm eine retardierte Linsenentwicklung, ROBINSON et al. (1993),

nachgewiesen werden konnte, scheinen z. B. die späteren Abläufe am Linsenepithel physiologisch zu geschehen.

Der Knockout des ApoE-Gens zeigt eine direkte Beziehung zu der Ausbildung von mindestens drei Augenveränderungen. Über eine Anreicherung von Lipiden und Lipoproteinen im Kammerwasser kann sich eine Uveitis anterior entwickeln (OLIN et al., 1976), nachfolgend eine vordere Synechie. Mit ApoE-KO-Mäusen sind Infektionsstudien durchgeführt worden (ROSELAAR und DAUGHERTY, 1998; DE BONT et al., 1999), in denen sie weitaus anfälliger auf eine Bakterieninfektion reagierten als C57Bl/6J-Kontrollmäuse. MAHLEY und RALL (2000) haben auf eine gestörte Immunantwort und erhöhte Anfälligkeit für bakterielle Infektionen geschlossen, die sie mit dem ApoE-KO in Verbindung setzen. Damit könnte das Entstehen der Synechien und der Iriszysten bei den Mäusen der vorgelegten Arbeit durch eine gestörte Immunantwort und erhöhte Anfälligkeit der KO-Tiere erleichtert worden sein. Die im Zusammenhang mit dem Kataraktgeschehen beobachteten Linsenveränderungen könnten durch atherosklerotische Veränderungen und nachfolgenden oxidativen Stress, und einen verhinderten Cholesteroltransport in die Linse mit verursacht worden sein.

Die äußere Körnerschicht zeigt im Vergleich der 3- mit den 12-Monatsaugen eine abnehmende Dicke. ONG et al. (2001) haben C57Bl/6J- und ApoE-KO-Mäuse 25 Wochen mit cholesterolreichem Futter und Standardmaushaltungsfutter ernährt. Die Kontrollgruppe haben C57Bl/6J-Mäuse mit normaler Fütterung gebildet, die experimentellen Gruppen haben aus C57Bl/6J-Mäusen unter cholesterolreicher Fütterung und ApoE-KO-Mäuse unter normaler und cholesterolreicher Fütterung bestanden. Es ist eine abnehmende Zellzahl und damit Schichtdicke bei der äußeren und inneren Körnerschicht beobachtet worden. Unter cholesterolreicher Fütterung haben die Autoren zusätzlich Vakuolen in der inneren Körnerschicht gefunden. Die ApoE-KO-Mäuse, die mit cholesterolangereichertem Futter ernährt worden sind, haben stark erhöhte Cholesterolblutwerte und die massivsten Retinaveränderungen gezeigt. Auffallend ist, dass die C57Bl/6J-Mäuse unter cholesterolangereicherter Fütterung ähnliche hohe Cholesterolblutwerte gehabt haben wie die ApoE-KO-Mäuse unter normaler Fütterung, aber bedeutendere Retinaveränderungen aufgewiesen haben. Die Autoren haben einen starken Zusammenhang zwischen der Hypercholesterinämie und den Retinaveränderungen einerseits, und der Hypercholesterinämie und dem ApoE-KO und den Retinaveränderungen andererseits gesehen. Eine Schlüsselrolle soll das mit

der Nahrung aufgenommene Cholesterol bei der Versorgung der Retinazellen und der Aufrechterhaltung ihrer Funktionen einnehmen. Die Autoren haben zusätzlich vermutet, dass der ApoE-KO zu unterschiedlichen Cholesterolwerten und damit verschiedenen Veränderungen innerhalb des Retinagewebes geführt hat.

Eine direkte Beziehung zwischen dem KO und den Augenveränderungen gibt es also bei der Ausbildung einer Katarakt, einer Uveitis anterior und der Körnerschichtdicke und eine indirekte über die lipidreiche Kammerwasserzusammensetzung und die Infektanfälligkeit der KO-Tiere und damit das erleichterte Entzündungsgeschehen und die Ausbildung einer vorderen Synechie und einer Iriszyste.

Auf Grund der Vielzahl an Veränderungen stellt sich die Frage, ob diese vor allem auf den ApoE-KO, Präparationsarbeiten, retrobulbäre Blutentnahmen, altersbedingte Veränderungen und Entzündungen zurückzuführen sind, oder ob vielleicht auch Mutationen hier eine Rolle gespielt haben. Eine Spontanmutation kann sicherlich zu einer Veränderung geführt haben, die im Phänotyp auch sichtbar geworden ist, z. B. eine Irisatrophie. Dies würde aber nicht die Menge der Veränderungen erklären, sondern nur wenige Befunde. Zudem gibt es keine Veränderung, die durchgängig bei jedem untersuchten Auge gefunden wurde. Sehr viele der Untersuchungsergebnisse stehen untereinander in Zusammenhang und lassen sich ursächlich erklären, so dass Mutationen hier nur einen geringen Anteil bei der Entstehung der gefundenen Veränderungen ausgemacht haben können.

In Hinblick auf Studien, die mit ApoE-KO-Mäusen durchgeführt werden und deren Fokus auf Untersuchungen am Auge liegen, sind folgende Überlegungen nicht zu vergessen:

- 1) Die Kataraktentwicklung beginnt früh und auch unter Fütterung relativ fett- und cholesterolarmer Nahrung.
- 2) Die zunehmende und teilweise sehr schnell einsetzende Linsentrübung erschwert z. B. die Beurteilung des Augenhintergrundes.
- 3) Augenerkrankungen können einander beeinflussen, z. B. ist es bei einer Iritis möglich, dass hintere Synechien entstehen und als Folgen der Aufbau der Linsenkapsel und auch die Pupillenweite beeinträchtigt werden.
- 4) Vor Beginn einer Studie ist eine ophthalmologische Untersuchung der Tiere anzuraten, um Mäuse mit extremen Befunden erst gar nicht in die Studie aufzunehmen.

Zusätzlich sollte in zwei- bis dreimonatigen Abständen eine ophthalmologische Untersuchung wiederholt werden.

5) Die ApoE-KO-Maus hat bei den Untersuchungen dieser Arbeit eine hohe Anzahl, Breite und Ausprägung an Spontanveränderungen gezeigt. Nur die Katarakte konnten mit der Rauchaussetzung und dem ApoE-KO, vordere Synechien eventuell mit dem ApoE-KO und der Großteil an Perforationen mit Fixationsarbeiten in Zusammenhang gebracht werden. Die Mehrzahl an Spontanveränderungen ist ohne eine zusätzliche Beeinflussung aufgetreten. Damit eignet sich die ApoE-KO-Maus nur bedingt als Tiermodell zur Untersuchung z. B. von Diätetischen oder Noxen auf das Auge. Es ergibt sich die Schwierigkeit, die (Haupt)Ursache für die vorgefundene Beobachtung eindeutig zu benennen.

6) Von retrobulbären Blutentnahmen ist generell und erst recht bei Studien, in denen das Auge mit seinen Kompartimenten, Funktionen und Abläufen im Mittelpunkt steht, abzusehen.

7) Augenerkrankungen können das Allgemeinbefinden der Tiere zunehmend beeinträchtigen und damit auch in Studien Untersuchungen und Untersuchungsergebnisse beeinflussen.

MOGHADASIAN et al. (2001) zählen in ihrer Veröffentlichung auf, dass die ApoE-KO-Mäuse eine reduzierte Lebenserwartung haben, 35 % sind mit 18 Monaten verstorben.

VON HOLT et al. (2009) beschreiben bei ihren Beobachtungen zu Lebzeiten der Tiere, die der in dieser Arbeit erwähnten Studie zugehörig gewesen sind, dass die Mortalitätsrate unter 5 % bei den Untergruppen mit Maushaltungsfutter auf Sojabohnenbasis gelegen hat und bis zu 15 % bei den Untergruppen erreicht hat, die mit Milchfett angereichertes Futter erhalten haben.

Während der durch Priv.-Doz. Dr. Wegener durchgeführten Standspaltlampen-Biomikroskopie verstarb ein Tier - sehr wahrscheinlich stressbedingt - während der Untersuchungsphase.

Insgesamt zeigen die KO-Mäuse mit einem Todesfall während einer Untersuchungsphase aber eine gewisse Stressunempfindlichkeit. THE JACKSON LABORATORY berichtet bei den Informationen zu dem Mausstamm B6.129P2-*ApoE^{tm1Unc}/J* von einer veränderten Antwort auf Stressbedingungen.

Zusätzlich muss man hier sicherlich auch das Tierpflegepersonal lobend hervorheben, das höchstwahrscheinlich zum einen die Mäuse gut, aber nicht stressend fixiert und

zum anderen während der Studiendauer auch ein stabiles Tier-Mensch-Verhältnis aufgebaut hat.

Die ApoE-KO-Mäuse eignen sich allerdings nur für Langzeitstudien, die nicht länger als höchstens 18 Monate dauern. Die sich entwickelnden Hautveränderungen und Atherosklerosen nehmen mit fortschreitendem Alter zu, bedeuten eine Qual für die Tiere und sorgen zunehmend für spontane Todesfälle. Mit einer Mortalitätsrate zwischen 5 - 15 % bei bis zu zwölf Monate alten Mäusen ist auf eine ausreichend hohe Tierzahl zu Studienbeginn zu achten.

Basierend auf den genannten Gründen sind ApoE-KO-Mäuse nur bedingt für Studien am Auge hilfreich, aber könnten z. B. als Modell zur Erforschung von Cholesterolsenkern dienen. TAMBOLI et al. (2010) haben u. a. mit Hilfe von Versuchen an Mäusen herausgefunden, dass Statine vermehrt - über die Hemmung der Isoprenoidbildung - die Ausschüttung des exosome-associated insulin-degrading enzyme (IDE) in den Gliazellen provozieren. IDE führt wiederum zum Abbau des extrazellulären β -Amyloids, das sich im Rahmen der Alzheimer Erkrankung in Form von Plaques ablagert. Da die ApoE-KO-Maus als Tiermodell für die Morbus Alzheimer-Forschung genutzt wird, könnte man hier die Wirkung der Statine auf die β -Amyloid-Plaques im Gehirn und eventuell - in Abhängigkeit von der Transparenz der Linse - in der Retina untersuchen. KORONYO-HAMAOUI et al. (2011) haben diese Plaques in der murinen Retina schon nachgewiesen und dargestellt.

4.2 Einfluss des Alters

4.2.1 Kornea

Im Vergleich von Augen der nach drei und nach zwölf Monaten getöteten Tieren zeigen die älteren Mäuse keine Auffälligkeiten an der Kornea, die auf das Alter zurückzuführen sind.

Das Hornhautepithel an sich ist hochgenerativ und bildet sich schnell nach. Auch wird es im Alter nicht dünner (persönliche Mitteilung, WEGENER, 2010). Über das Hornhautstroma und seine Veränderungen mit steigendem Alter gibt es fast keine Veröffentlichungen. Altersbedingte Veränderungen sind bisher vorrangig bei der Descemet-Membran und dem Epithelium posterius corneae untersucht worden. So wird die Descemet-Membran mit steigendem Alter durch kontinuierlich produziertes Material des Endothels zunehmend dicker (COGAN und KUWABARA, 1971). Das Epithelium posterius corneae weist eine ständige Verringerung der Zelldichte auf. Mit zunehmendem Verlust an Zellen vergrößert sich die durchschnittliche Breite der übrigen Zellen. Zudem werden diese Zellen dünner und sie erhalten allmählich ein pleomorphes Aussehen (GWIN et al., 1982, SMITH et al., 2002c).

4.2.2 Ziliarkörper

Iris und Ziliarkörper der ApoE-KO-Mäuse erscheinen im Vergleich zu den C57Bl/6J-Mäusen dicht gepackt mit Melaningranula. Stellt man die Pigmentation der Ziliarkörper der 3- und 12-Monatstiere gegenüber, ist eine geringgradige Abnahme der Pigmentgranula bei den älteren Tieren ersichtlich. Diese altersbedingten Prozesse entsprechen den Befunden von STREETEN (1988). Hier ist berichtet worden, dass die Basalmembran des un- und pigmentierten Epithels mit zunehmendem Alter dicker wird. Das unpigmentierte Epithel wird unregelmäßig dünner, vor allem an der Basis der Ziliarfortsätze und entlang der Hinterfläche des Ziliarkörpers. Das Stroma verdickt durch die Zunahme an Kollagen und extrazellulären Materials. Die Pigmente werden im Alter, insbesondere an den Spitzen der Ziliarfortsätze, weniger.

4.2.3 Choroidea

Vergleicht man die Choroidea der Mäuse, die nach drei und zwölf Monaten getötet worden sind, fallen vereinzelt bei den älteren Tieren große Melanozyten in einer insgesamt flacheren Lamina vasculosa auf.

Bei Schweinen und Rhesusaffen nimmt mit steigendem Alter die Anzahl der Melanozyten ab, aber ihre Größe zu (CAVITT et al., 1991, SAMUELSON et al., 1999, HU und MONTAGNA, 1971, HU et al., 1973, HU und MAH, 1983). Für andere Tiere sollen diese Veränderungen auch zutreffen. Es wird angenommen, dass die Größenzunahme der Melanozyten die abnehmende Anzahl der Pigmentzellen ausgleichen soll.

4.2.4 Retina

Die äußere Körnerschicht zeigt bei Messungen an den 3- und 12-Monatsaugen eine im Alter abnehmende Dicke. An zwei äquatorial liegenden Stellen und einem eher zentral gelegenen Abschnitt ist auf je zwei Schnitten aller 3- und 12-Monatstiere die Breite der äußeren Körnerschicht gemessen worden. Bei den 3-Monatsaugen ergibt sich ein Mittelwert von 32,36 µm und bei den 12-Monatsaugen von 30,89 µm (Tab. 10).

ONG et al. (2001) haben bei 7,25 bis 7,5 Monate alten C57Bl/6J-Mäusen unter cholesterolreicher Fütterung und ApoE-KO-Mäusen ernährt mit normalem und Cholesterol angereichertem Futter eine reduzierte äußere Körnerschicht gefunden. Andere Autoren haben entsprechende Befunde beim Menschen. Beispielsweise verdickt sich die Membrana limitans interna in den Augen älterer Menschen und wird mit Vakuolen durchsetzt. Bei der inneren und äußeren plexiformen Schicht können sich zystenartige Stellen ausbilden. Die äußere Körnerschicht wird allmählich dünner. Angenommen werden altersbedingte Prozesse, deren Ursache noch erforscht werden müsse (GAO und HOLLYFIELD, 1992).

4.2.5 Linse

78,7 % (N = 47) der untersuchten Augen weisen eine subkapsuläre Katarakt auf. Mit zunehmenden Alter, d. h. bei den 9- und 12-Monatstieren, nimmt auch das Auftreten einer Katarakt zu.

Die Transparenz der Zellen und der Linsenkapsel bleibt erhalten, so lange sie ausreichend ernährt werden. Die Gesamtheit der in der Linse vorhandenen un- und löslichen Proteine machen 35 % des Frischgewichts der Linse aus. Der übrige Anteil wird von Wasser, Elektrolyten und Lipiden gebildet. Den größten Teil der Proteine stellen die Kristalline, die zunächst wasserlöslich synthetisiert werden. Die Löslichkeit der Proteine nimmt mit steigendem Alter ab, d. h. unlösliche Proteine nehmen in älteren Linsen zu und in den älteren Anteilen der Linse einen höheren Anteil ein. Der Linsenkern wird im Laufe der Zeit immer größer und damit die Linse weniger flexibel. Die Kernsklerose beschreibt die allmähliche Zunahme der Dichte der zentralen Zone und damit auch farblichen Veränderung des Kerns (GELATT, 2007 und persönliche Mitteilung, WEGENER, 2010).

Die Katarakt ist sicherlich eine Augenveränderung, die mit steigendem Alter - bedingt durch die Struktur - und sich daraus ergebenden Stoffwechselveränderungen - deutlich häufiger auftritt und zunehmend entwickelt.

4.3 Einfluss des Geschlechts

In der vorliegenden Studie wurden nur männliche Tiere verwendet. Daher kann die Frage, ob bestimmte spontane Augenveränderungen geschlechtsspezifisch auftreten, nicht beantwortet werden. Grundsätzlich kann man vielleicht vermuten, dass bei ApoE-KO-Weibchen eine niedrigere Rate an Korneaverletzungen, sollten sie bei den Männchen durch Kämpfe hervorgerufen worden sein, auf Grund seltener vorkommender Revierstreitigkeiten vorzufinden gewesen wäre.

An dieser Stelle kann nur auf Literatur verwiesen werden, die sich zwar auf andere Mausstämme bezieht, aber Hinweise auf geschlechtsspezifische Verteilungsmuster gibt.

HUBERT et al. (1999) haben 1478 männliche und 1475 weibliche vier bis fünf Wochen alte Swiss Crl:CD1[®](ICR)BR-Mäuse mittels indirekter Ophthalmoskopie und, wenn nötig, Spaltlampen-Untersuchung evaluiert. Hervorzuheben ist, dass pro Käfig unbekannter Größe zwei bis drei gleichgeschlechtliche Tiere gesessen haben und den Tieren nicht retrobulbär Blut entnommen worden ist.

Die Autoren haben eine große Anzahl an Veränderungen, allerdings keine Perforationsverletzungen der Kornea, Sklera und Choroidea und Gewebeprolapse,

gefunden. Es soll aber nur auf die eingegangen werden, welche auch in dieser Arbeit beschrieben worden sind. Minimal bei Männchen häufiger vorkommend sind bei dieser Studie Linsenkapselrupturen am hinteren Pol und Retinafalten gewesen. Dagegen haben sich geringfügig häufiger Synechien, Linsentrübungen am vorderen Pol und am Äquator, nukleare Katarakte und Funduskolobome bei den weiblichen Tieren gezeigt. Deutlichere Unterschiede sind nur bei dem Aufkommen der *A. hyaloidea persistens* und Linsentrübungen am hinteren Pol aufgefallen mit einem größeren Anteil bei den Männchen.

Diese Studie und auch die von KALTER (1968) zeigen, dass es Geschlechtsunterschiede bei der Häufigkeit von Augenveränderungen gibt. Da bisher aber noch nicht weibliche ApoE-KO-Mäuse auf Spontanveränderungen im Auge untersucht worden sind, und die Daten der C57Bl/6J- und Swiss-Mäuse nicht eins zu eins übertragbar sind, kann man keine Aussage über die geschlechtsspezifische Verteilung der in dieser Arbeit gefundenen Veränderungen machen. Daher sollte bei zukünftigen Studien auch eine weibliche Versuchsgruppe einbezogen werden.

4.4 Einfluss des Futters

Den ApoE-KO-Mäusen sind drei Sorten Futter angeboten worden. Die Futtermittel haben sich im Fett- und Cholesterolgehalt unterschieden: Das mit Milchfett angereicherte Futter enthielt 0,17 % Cholesterol und 19,7 % Fett. Das Futter mit Rinderfett wies 0,15% Cholesterol und 19,0 % Fett auf. Das Maushaltungsfutter auf Sojabohnenbasis beinhaltete 0,003 % Cholesterol und 4,5 % Fett. Mit Gabe des mit Fett angereicherten Futters sind die Essgewohnheiten des westlichen Kulturkreises nachgeahmt worden. Es wurde eine Entgleisung des Fettstoffwechsels bewirkt und die daraus resultierenden Folgen und Veränderungen untersucht.

78,7 % (N = 47) der untersuchten Augen zeigen eine subkapsuläre Katarakt, 17,0 % gehören zu den mit Milchfett angereicherter Diät gefütterten Mäusen, 27,7 % zu den Mäusen, die Futter mit eingemischtem Rinderfett bekommen haben, und 34,0 % zu den mit Futter auf Sojabohnenbasis ernährten Tieren. Vergleicht man die Prozentzahlen, darf man nicht vergessen, dass bei den 9-Monatstieren die Untergruppen 1 bis 4 fehlen, also hypothetisch bei der Gruppe A mit den vier Augen auch zwischen 17,0 % und 25,5 % möglich gewesen wären. Bei 14,9 % (N = 47) der evaluierten Augen sind

vordere Synechien offensichtlich. Davon sind je 4,3 % zu den Mäusen gehörend, die angereichertes Futter erhalten haben, und 6,4 % zu den Mäusen zählend, die das fettreduzierte Futter erhalten haben (Tab. 11).

Die Untergruppen, die deutlich fett- und cholesterolärmeres Futter bekommen und niedrigere Cholesterol- und Triglyceridwerte aufgewiesen haben, zeigen eine ähnliche prozentuale Verteilung wie die Untergruppen mit fetthaltigem Futter. Auch die Augen der restriktiv gefütterten Mäuse zeigen in Relation zu den ad libitum gefütterten Tieren kein deutlich verringertes Aufkommen an Augenveränderungen.

Die Unterschiede des Milch- und Rinderfetts liegen z. B. in der Anzahl gesättigter und einfach ungesättigter Fettsäuren. So weist Rindertalg einen Gehalt von 15 - 30 % an Stearinsäure, 20 - 30 % an Palmitinsäure, 2 - 6 % an Myristinsäure und 30 - 45 % an Ölsäure auf (LEITSÄTZE FÜR SPEISEFETTE UND SPEISEÖLE, 1997). Milchfett dagegen hat einen Anteil von 12,2 % Stearinsäure, 27,9 % Palmitinsäure, 11,1 % Myristinsäure und 17,2 % Ölsäure (MACGIBBON und TAYLOR, 2006). VON HOLT et al. (2009) haben für die mit auf Sojabohnen basierendem Futter ernährten Mäuse Cholesterolwerte mit ~ 12 mmol/L und Triglyceridwerte mit anfänglich 1,7 mmol/L und zuletzt 1,0 - 1,2 mmol/L angegeben. Die Mäuse, die mit Milchfett angereichertes Futter erhalten haben, zeigen in den ersten drei Monaten Cholesterolwerte über 37 mmol/L, die dann im Zwölfmonatsbereich zwischen 27 mmol/L und 29 mmol/L gelegen haben. Die Triglyceridwerte sind von anfänglichen 2,3 - 2,8 mmol/L auf 1,2 - 1,4 mmol/L gefallen. Es ist anzunehmen, dass die mit Rinderfett angereicherter Diät gefütterten Mäuseuntergruppen ähnliche Triglycerid- und Cholesterolwerte aufgewiesen haben wie die Mäuse, die mit Milchfett zugesetztes Futter erhalten haben, da sich der Fett- und Cholesterolgehalt der beiden Futtersorten ähnelt.

Für die allmählich sinkenden Cholesterol- und Triglyceridwerte wird als ausgleichender Mechanismus die hoch regulierte Gallensäuresynthese angenommen (MOGHADASIAN et al., 2001).

In der Literatur werden bei der Entstehung einer vorderen Synechie und einer Katarakt auch als Ursache die Anhäufung von Lipiden (OLIN et al., 1976) bzw. fehlendes Cholesterol (KIRBY et al., 1967, MIZUNO et al. 1981, BORCHMAN et al., 1989, MOSLEY et al., 1989, DE VRIES und COHEN, 1993, DUINDAM et al., 1995) genannt.

4.5 Einfluss des Zigarettenrauchs

Priv.-Doz. Dr. Wegener hat im Rahmen der Spaltlampen-Biomikroskopie bei der äußerlichen Beurteilung der Augenlider und Konjunktiven der ApoE-KO-Mäuse keine Auffälligkeiten festgestellt. Fünf der untersuchten Tiere gehörten zu den Rauch exponierten Untergruppen. Es ist möglich, dass zufällig die Tiere ausgewählt wurden, deren Augen nicht unter der Rauchzufuhr litten, oder die Rauchkonzentrationen, um Reizungen hervorzurufen, zu niedrig waren.

Von den elf Mäusen mit Hornhautepithelverlusten an den Augen und den drei Mäusen mit Hornhautulcera an den Augen gehörten drei Tiere zur Untergruppe 7, die Zigarettenrauch ausgesetzt war. Eine starke Reizung und ein damit eventuell vermehrtes Putzen oder Bereiben der Augen waren sehr wahrscheinlich nicht ausschlaggebend für diese Verletzungen, weil davon auszugehen ist, dass die verabreichten Rauchkonzentrationen nicht hoch genug waren.

SOLBERG et al. (1998) haben über Literaturrecherche die Verbindung zwischen Zigarettenrauch und der Entstehung von Augenerkrankungen bei Menschen herausgestellt: COMETTO-MUÑIZ und CAIN (1992) haben die Wirkung der Inhaltsstoffe/Chemikalien im Zigarettenrauch für Menschen als beißende Sinnesempfindung beschrieben, die zur Rötung der Konjunktiven und übermäßiger Tränenbildung führen kann. SCHWARTZ und ZEGER (1990) haben herausgestellt, dass verschiedene Bestandteile des Zigarettenrauchs Augenreizungen hervorrufen können. Da diese Befunde bei der äußerlichen Beurteilung während der Spaltlampen-Biomikroskopie nicht sichtbar waren, geben sie einen weiteren Grund anzunehmen, dass die Rauchkonzentration zu niedrig angesetzt war.

Die Untergruppen zwei, sechs und zehn waren in der einjährigen Studie Zigarettenhauptstromrauch in einer Konzentration von 100 µg TPM/l sechs Stunden pro Tag und an fünf Tagen in der Woche ausgesetzt. Den Untergruppen drei, sieben und elf wurde Rauch in einer Konzentration von 200 µg TPM/l zugeführt. VON HOLT et al. (2009) haben den Aortenbogen und die A. brachiocephalica von den Mäusen, die der in dieser Arbeit erwähnten Studie zugehörig waren, auf atherosklerotische Läsionen, Cholesterolgehalt und Plauegröße untersucht. Sie haben in ihrer Veröffentlichung angemerkt, dass für eine Dosis-Wirkung-Beziehung die zugesetzte Rauchkonzentration von 100 und 200 µg TPM/l nicht ausreichend gewesen ist. Sie haben bei der A. brachiocephalica, die am sensitivsten bei der Plaueentstehung an Gefäßen der ApoE-

KO-Maus gilt, erst mit Analyse der gesamten zwölf Monate eine signifikante Auswirkung beobachten können.

In anderen Studien mit Mäusen sind Zigarettenrauchkonzentrationen im Bereich von 450 - 600 µg TPM/l eingesetzt worden, z. B. SCHROETER et al. (2008).

Zigarettenrauch nimmt wundheilungsverzögernden Einfluss auf Hornhautwunden. MA und MARTINS-GREEN (2009) haben die Heilung von manuell gesetzten Hornhautwunden an C57BL/SJL-Mäusen kontrolliert, die sog. Nebenstromrauch in einer Dosis von 25 +/- 2 mg/m³ TPM für drei Stunden über zwei Tage ausgesetzt waren. Mit Hilfe von Fluoreszein ist an den lebenden Tieren die Wundheilung verfolgt worden, anhand von Hämalaun-Eosin- und Immunfärbungen an den formaldehydfixierten Hornhäuten der sofort, nach 24 und 48 Stunden getöteten Mäuse. Die Verfasser haben resümiert, dass das Ausgesetztsein im sog. Nebenstromrauch die Reepithelisierung verzögert. Histologische Untersuchungen haben ein nicht anwachsendes oder sogar migrierendes und damit Wundflächen vergrößerndes Epithel gezeigt. Immunfärbungen haben bewiesen, dass Fibronectin, ein Zelladhäsionsprotein, innerhalb der Wunden fehlt, und Interleukin 1a, zu den Zytokinen gehörend und Entzündungsprozesse modulierend, vermehrt gebildet wird. Zusätzlich häufen sich neutrophile Granulozyten in den oberflächlichen Lagen des Hornhautstromas an. Zusammenfassend deuten diese Prozesse auf eine sofortige Stimulation des Immunsystems als Reaktion auf die Giftstoffe im Zigarettenrauch hin.

Es ist anzunehmen, dass die Heilung der Hornhautdefekte der der Untergruppe 7 zugehörigen Mäuse, mit einer Rauchbelastung von 200 µg TPM/l und sechs Stunden/Tag, deutlich verzögert abgelaufen wäre.

78,7 % (N = 47) der untersuchten Augen zeigen eine subkapsuläre Katarakt. Davon bestehen 10,6 % am vorderen Pol, 29,8 % am hinteren Pol und 38,3 % an beiden Polen. Nur 21,2 % der zur Evaluierung benutzten Augen zeigen keine Linsentrübung.

76,9 % (N = 13) der 3-Monatstiere, 66,6 % (N = 12) der 6-Monatstiere, 100 % (N = 8) der 9-Monatstiere und 78,6 % (N = 14) der 12-Monatstiere haben an ihren Linsen eine subkapsuläre Katarakt.

Die subkapsulären Katarakte nehmen bei den ApoE-KO-Mäusen tendenziell mit dem Alter zu. Den im Folgenden zitierten Veröffentlichungen zur Kataraktentstehung unter Zigarettenraucheinfluss entsprechend haben alle Mäuse, die 200 µg TPM/l ausgesetzt gewesen sind, eine Katarakt entwickelt. Allerdings waren fünf der zehn Mäuse, bei

denen keine Linsentrübung feststellbar gewesen ist, den 100 µg TPM/I-Untergruppen zugehörig. Auch hier spielt eventuell die zu geringe Rauchkonzentration eine Rolle.

SOLBERG et al. (1998) zitieren CHRISTEN et al. (1992), HANKINSON et al. (1992), LESKE et al. (1991) und WEST et al. (1989), die Rauchen und Kataraktentstehung in Zusammenhang bringen.

CHRISTEN et al. (1992) haben 17824 amerikanische, männliche Ärzte über fünf Jahre jährlich per Fragebogen konsultiert. In ihrer Auswertung stellen die Verfasser heraus, dass Rauchen das Risiko für die Entwicklung einer Katarakt erhöht. Raucher mit einem täglichen Konsum von (mehr als) 20 Zigaretten besitzen im Vergleich zu Nichtrauchern circa das zweifach größere Risiko, eine Kernsklerose zu bekommen und das dreifach größere Risiko, eine posteriore subkapsuläre Katarakt zu entwickeln. Raucher mit einem täglichen Konsum von weniger als 20 Zigaretten wiederum besitzen kein erhöhtes Risiko, dass bei ihnen eine der genannten Katarakte entsteht. HANKINSON et al. (1992) haben 69647 amerikanische Krankenschwestern über acht Jahre via Fragebogen u. a. zu ihren Rauchgewohnheiten befragt. Die Auswertung ergibt, dass die Raucherinnen ein höheres Risiko besaßen, eine posteriore subkapsuläre und nukleare Katarakt zu entwickeln. LESKE et al. (1991) haben 1380 ambulante Patienten als Teilnehmer einer dreijährigen Studie gewonnen. Die Verfasser geben für Raucher ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer nuklearen Katarakt. WEST et al. (1989) haben 838 über 30 Jahre alte Angler zu ihrer Krankengeschichte und Rauchgewohnheiten befragt und einer ophthalmologischen Untersuchung unterzogen. Bei der Auswertung zeigt sich ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entstehung nuklearer Katarakte für Raucher. Zudem besteht eine Dosis-Wirkung-Beziehung zwischen der Anzahl der verrauchten Zigarettenpackungen und der Schwere der nuklearen Linsentrübung.

DELCOURT et al. (2000) haben mit 2584, mindestens 60 Jahre alten Personen über zwei Jahre lang in Kontakt gestanden. Bei der Auswertung zeigten Raucher eine 1,9fach höhere Rate, nukleäre Katarakte zu entwickeln. Auch auf POCOCK et al. (1988), RAMAKRISHNAN et al. (1995), ROSS et al. (1995) und CEKIC (1998) Bezug nehmend vermuten die Autoren, dass Rauchen über Erhöhung des oxidativen Stresses, Erniedrigung zirkulierender Antioxidantien oder Erhöhung der Linsen-Cadmiumwerte der Linse Schaden zufügt.

WEGENER et al. (2002) haben beschrieben, dass Augen als absorbierende Oberflächen Risikopotentialen ausgesetzt sind. Sowohl über korneale oder konjunktivale Resorption als auch mit der Tränenflüssigkeit über den Ductus

nasolacrimalis und damit in die Blutbahn oder in den Magen-Darm-Trakt gelangend können Stoffe ins Auge übertreten. Die Rauch exponierten Tiere sind ständig in einem geschlossenen Raum und unter kontrollierten Lebensbedingungen untergebracht gewesen. Sie sind dem Rauch also ohne Entzugsmöglichkeit deutlich ausgeliefert gewesen.

Die ApoE-Isoformen haben nach MIYATA und SMITH (1996) verschieden antioxidative Wirkung: ApoE 2 > ApoE3 > ApoE4. Mit dem Knockout von ApoE ist ein Protein im Körper entfernt worden, welches dem oxidativen Stress bzw. der Erniedrigung zirkulierender Antioxidantien durch Zigarettenrauch hätte entgegenwirken können: Allerdings wird bei fast allen Tieren nur eine ApoE-Struktur gefunden wird, die vom Aufbau der menschlichen ApoE4-Isoform entspricht (MAHLEY und RALL, 2000), also eher geringere antioxidative Wirkung besitzt. MOGHADASIAN et al. (2001) haben zusätzlich die enzymatische Aktivität der Glutathionperoxidase, Glutathionreduktase, Superoxiddismutase und Katalase bei ApoE-KO- und C57Bl/6J-Mäusen gemessen und keine signifikanten Veränderungen ihrer endogenen, antioxidativen Aktivität festgestellt. Des Weiteren ist die Hauptaufgabe von ApoE der Transport und die Abgabe von Triglyceriden und Cholesterol, auch im Bereich des Auges. Die Defizienz des ApoE-Lipoproteins verhindert die Aufnahme von Cholesterol in die Linse. Einleitend ist dargestellt worden, dass Cholesterol für die Transparenz der Linse wichtig ist. Der ApoE-KO ist neben dem oxidativen Stress sicherlich eine ursächliche Erklärung, warum schon bei den 3-Monatstieren die Häufigkeit für subkapsuläre Katarakte bei über 75 % liegt.

30,8 % (N = 13) der Tiere, die nach drei Monaten euthanasiert wurden, zeigen in ihren Augen Retinafalten. Bei 7,7 % (N = 13) ist eine Ablatio retinae offensichtlich. 41,7 % (N = 12) der 6-Monatstiere offenbaren Retinafalten. Bei 25,0 % (N = 8) der nach neun Monaten getöteten Mäusen gehören Retinafalten zum histologischen Bild. 35,7 % (N = 14) der 12-Monatstiere zeigen Retinafalten. Bei 14,3 % (N = 14) sind eine Ablatio retinae zu sehen, eine der beiden Mäuse gehört zu einer 200 µg TPM/l-Untergruppe. Von den sechzehn Tieren mit Retinafalten gehören 31,3 % zu den Rauch exponierten Mäusen. Vier Mäuse stammen aus Untergruppen mit 200 µg TPM/l-Rauchzufuhr, eine Maus aus einer Untergruppe mit 100 µg TPM/l-Rauchzufuhr. Da die Tiere dem Hauptstromrauch „nur“ ausgesetzt waren, kann man davon ausgehen, dass sie den im Rahmen des Käfigaufbaus möglichen Aktivitäten nachgegangen sind. VON HOLT et al.

(2009) haben sogar beschrieben, dass diese Mäuse vermehrt spontane Bewegungsabläufe zeigten. Insgesamt kann Rauch wegen der prozentualen Verteilung nicht als Hauptursache dieser Augenveränderung angesehen werden.

SOLBERG et al. (1998) diskutieren auch die Retinaablösung und zitieren AUSTIN et al. (1990). Die Autoren haben in einer Studie über idiopathische, rhegmatogene Retinaablösung 198 Patienten dreier Krankenhäuser in Massachusetts im Alter von 18 bis 69 Jahren von September 1983 bis Juli 1986 und 655 Personen als Kontrollgruppe im gleichen Altersrahmen über ihre demografischen Daten, augenärztliche und ärztliche Krankengeschichte, Medikamenteneinnahme und Rauchgewohnheiten befragt. Das relative Risiko für Raucher, erst recht für starke Raucher, ist als signifikant niedrig eingestuft worden. Die Autoren stellen starkes Rauchen mit geringer körperlicher Aktivität in Zusammenhang. Eine Befragung unter Mitgliedern der Retina-Gesellschaft im Rahmen dieser Veröffentlichung hat ergeben, dass diese Joggen, also körperliche Aktivität, im Kausalzusammenhang mit idiopathischer Retinaablösung sehen.

Bei 8,7 % (N = 23) der Tiere, die Rauch ausgesetzt waren, zeigt sich atrophisches Irisgewebe, zudem bei Tieren, die erst drei Monate alt waren. Eine deutliche Zunahme der Irisatrophie hätte man bei den Augen der 9- und 12-Monatstiere erwarten können, da hier sowohl die Faktoren Ischämie durch veränderte Gefäßstrukturen als auch Alter eine größere Rolle gespielt hätten. Weitere von GELATT (2007) aufgeführte Ursachen wie Mangelernährung und anhaltender erhöhter Augeninnendruck können auf Grund der Futterzusammensetzung und des histologischen Bildes ausgeschlossen werden. Denkbare Ursachen sind eine genetische Mutation, die unabhängig vom ApoE-KO abgelaufen ist, eine Denervation, ein Trauma oder eine Iritis.

SOLBERG et al. (1998) beurteilen auch die Ischämie im Augenbereich mit Nennung u. a. der Veröffentlichung von HARA (1991). Hier ist beschrieben worden, dass Wistar-Ratten 25 Wochen lang über 30 Minuten Hauptstromrauch ausgesetzt waren. Anschließende Untersuchungen haben einen signifikant erhöhten Gefäßwiderstand der Choroideagefäße gezeigt. In der Choroidea und den äußeren Schichten der Retina sind histopathologisch keine Veränderungen gefunden worden. Als Ausblick wird aber eine folgende Beeinträchtigung des Choroideablutkreislaufes bei längerfristigem Rauchen bzw. längerfristiger Rauchexposition vermutet.

LOPEZ-SANCHEZ et al. (2003) sehen auch einen Zusammenhang zwischen den gefundenen intraaxonalen Degenerationen und Myelinscheidenveränderungen am N.

opticus von ApoE defizienten Mäusen und einem beeinträchtigten Blutfluss zur Versorgung des Nervs.

4.6 Interpretation sonstiger histopathologischer Befunde

4.6.1 Messungen der Defektgrößen

Es sind Hornhauterosionen und -ulcera, Perforationen der Augenhäute, Durchmesser vorgefallener Gewebe und Linsenkapseldicken und -risse ausgemessen worden. Die Werte sollen einen Eindruck vermitteln, wie schwerwiegend teilweise die Verletzungen und Veränderungen waren. Auf Grund der unterschiedlichen Morphologie und Streuung ist eine zahlenmäßige Auswertung aber nicht möglich.

4.6.2 Entzündliche Reaktionen

Sichtbare, akute Entzündungsreaktionen sieht man bei dem Auge 90204 | 3 Monate Gr. 12 mit neutrophilen Granulozyten und Makrophagen und bei dem Auge 90714 | 9 Monate Gr. 7 mit heterotrophen Granulozyten. Bei dem Auge des 3-Monatstieres sind im Bereich der Retina schwerwiegende Veränderungen mit Verlust des Schichtaufbaus und Verklebungen zwischen Retina und Linse sichtbar. In diesen Bereichen befinden sich auch die Entzündungszellen. Als Reaktion auf Hornhauterosionen sind im Stroma des 9-Monatsauges die Granulozyten zu finden.

Synechien innerhalb des Auges entstehen im Rahmen von Entzündungsprozessen. Den überwiegenden Anteil der gefundenen Synechien machten Verklebungen zwischen Iris- und Linsengewebe aus. Bei über 75 % der Augen mit hinteren Synechien waren auch Iriszysten zu sehen. Iriszysten können auch in Folge eines Entzündungsgeschehen entstehen.

Mit Hilfe von Infektionsstudien (ROSELAAR und DAUGHERTY, 1998; DE BONT et al., 1999) hat man bei ApoE-KO-Mäusen eine weitaus höhere Anfälligkeit für Bakterieninfektionen nachgewiesen als bei C57Bl/6J-Kontrollmäusen. MAHLEY und RALL (2000) gehen von einer gestörten Immunantwort und erhöhten Anfälligkeit für bakterielle Infektionen aus, die sie mit dem ApoE-KO in Verbindung setzen.

4.6.3 Kornea

Fibrozytenstränge

6,4 % (N = 47) der untersuchten Augen zeigen Fibrozytenstränge entweder im Bereich einer Erosio corneae oder komprimierten Hornhautepithels. Die Fibrozyten zeigen an, dass Wiederherstellungsprozesse im Gewebe stattgefunden haben. MEURER und WOLF (2007) beschreiben, dass Fibroblasten wichtig bei Reparaturvorgängen sind. Sie bereiten Bindegewebsfasern und ungeformte Grundsubstanz. Anschließend werden sie zu Fibrozyten, die in ihrer Aktivität reduziert sind.

Erosionen und Ulcera

Bei je 8,5 % der 3- und 6-Monatstiere, 4,3 % der 9- und 2,1 % der 12-Monatstiere (N = 47) sind Erosionen ersichtlich. Ein Hornhautulcus ist bei 9,1 %, je 3,03 %, der 3-, 6- und 9-Monatstiere (N = 33) gefunden worden.

Die beschriebenen Erosionen können bei den 3- und 6-Monatstieren ursächlich mit der anfangs hohen Besatzdichte von acht Tieren pro Käfig und möglichen Rangordnungskämpfen unter den unkastrierten männlichen Mäusen in Zusammenhang stehen. Zudem kann eine Luftfeuchtigkeit unter 45 % über längere Zeit zu einer Austrocknung der Kornea geführt haben und darüber zu einer reduzierten Schutzfunktion. Auch ist es möglich, dass die anfängliche Besatzdichte zu einer erhöhten Ammoniakkonzentration im Käfig geführt hat und damit zur Reizung der Kornea. Als weitere Ursache ist ein infektiöses Agens in Betracht zu ziehen, das eine Erosion oder ein Ulcus initiiert haben kann. Die Tiere sind während der Studie auf diverse Viren und Bakterien negativ getestet worden. Allerdings reicht auch eine verschmutzte Krallen, um eine Entzündung an der Kornea hervorzurufen.

VON HOLT et al. (2009) beschreiben bei ihren Beobachtungen zu Lebzeiten der Tiere, dass aus allen Untergruppen ein paar Mäuse vermehrt aggressives Verhalten aufzeigten. Ein vermehrter Putztrieb nach Kämpfen kann zu einer Vergrößerung bzw. Verstärkung der Hornhautschäden geführt haben.

Partielle Hyperplasie

Bei 2,1 % (N = 47), liegt fast zentral eine Hyperplasie des Hornhautepithels und -stromas vor. Zusätzlich sind zwei Hornhauterosionen sichtbar. Die Vermutung liegt nahe, dass das Gewebe im Rahmen der Wundheilungskaskade (KLENKLER und

SHEARDOWN, 2004) wegen einer vorausgegangenen Hornhautverletzung hyperplastisch geworden ist.

Verdickte Basalmembran im Zentrum der Kornea

10,6 % (N = 47) der 6-, 9- und 12-Monatsaugen zeigen zentral eine verdickte Basalmembran der Kornea, begleitet von apoptotischen Zellen in den unteren Lagen des Epithels. Je ein Tier ist nach sechs und neun Monaten und drei nach zwölf Monaten getötet worden. Drei der fünf Tiere gehörten zu den Untergruppen, die mit Rinderfett angereichertes Futter erhalten haben, zwei dieser Tiere sind zusätzlich Rauch ausgesetzt gewesen. Die anderen zwei der fünf Tiere haben normales Maushaltungsfutter bekommen, ein Tier ist dazu noch Rauch zugeführt worden. Es fällt auf, dass keine 3-Monatstiere dabei sind, aber auch dass insgesamt der prozentuale Anteil für diese Veränderung recht gering ausfällt. Sowohl der ApoE-Genknockout, das steigende Alter, die Rauchexposition als auch das angebotene Futter können nicht Hauptursache für die Dickenzunahme der Basalmembran sein. Es ist möglich, dass die Gewebezunahme eine Reaktion auf vermehrte Beanspruchung gewesen ist, da die Basalmembran eine Stützfunktion ausübt.

Häufig ist die Basalmembran auch unterbrochen. Eventuell wird die Membran mit zunehmender Dicke spröder, dass sie leichter reißen kann. Damit wäre als Ursache für die Unterbrechungen der Membran auch die mechanische Präparation der Augen zu nennen.

Zentrale Kompression der Hornhaut

Bei 14,9 % (N = 47) aller Augen ist eine zentrale Kompression des Hornhautepithels sichtbar. Vier der sieben Augen zeigen zusätzlich eine verdickte Basalmembran. Der Altersschwerpunkt liegt mit fünf Tieren, wovon vier Rauch ausgesetzt gewesen sind, bei zwölf Monaten.

Komprimiertes Gewebe muss erhöhtem Druck oder erhöhter Belastung ausgesetzt gewesen sein, dass es sich um mindestens die Hälfte seiner sonstigen Dicke reduziert, Zellen apoptotisch werden, und die Basalmembran an Breite zunimmt. Es gibt aber auf den histologischen Schnitten z. B. keine Hinweise auf einen erhöhten Augeninnendruck, wobei hier auch eher ein Korneaödem im Vordergrund stehen würde.

Der gestörte Fettstoffwechsel der ApoE-KO-Mäuse kann eventuell zu der Instabilität der Kornea beigetragen haben, (massive) Lipidablagerungen hätten aber sichtbar sein und dann bei deutlich mehr Tieren gefunden werden müssen.

Unterschiedliche Dicke der Hornhaut

Zwei Mäuseaugen, 4,3 % (N = 47), die nach drei und sechs Monaten entnommen wurden, zeigen über die gesamte Länge eine Unregelmäßigkeit der Hornhautepitheldicke.

Zum einen ist es möglich, dass die Hornhaut infolge fehlender Gewebespannung unregelmäßig eingesunken und eingeschrumpft ist (SCHÄFFER, 2007). Zum anderen ist es denkbar, dass auf Grund alter Verletzungen das im Heilungsprozess befindliche Hornhautepithel noch nicht seine endgültige Höhe erreicht hat. Jedoch fehlen hierzu noch weitere Hinweise wie hyperplastisches Epithel, eingewanderte Blutgefäße et cetera.

Corneo-lentikuläre Synechie

Bei 2,1 % (N = 47) der Augen sind Verklebungen zwischen Hornhautendothel und Iris, Iris und Linse und Linse und Hornhautendothel sichtbar.

Auf Grund einer Iritis und Vorverlagerung der Linse sind diese Synechien zwischen den genannten Strukturen möglich geworden. Zudem besteht bei diesem Auge sehr wahrscheinlich ein Mikrophthalmus. Klinisch zählen dann auch Verklebungen zwischen Kornea und Linse und Iris und Kornea zu den Veränderungen (GELATT, 2007).

4.6.4 Choroidea

Hyperplasie und Hypertrophie

Ein 3-Monatsauge zeigt in seiner Lamina vasculosa eine Zunahme konstant großer Melanozyten, so dass die Lamina sich teilweise um das Doppelte verbreitert. Eine Hauptursache für die Entstehung hyperplastischen Gewebes ist eine erhöhte Beanspruchung. Zusammen mit dem Pigmentepithel der Retina sorgen die Pigmente der Choroidea für die Absorption gestreuten Lichtes. In diesem Auge ist das retinale Pigmentepithel normal ausgebildet, so dass die Choroidea fehlende Pigmente nicht ausgleichen müsste. Auch der Lichtzyklus und die Wattzahl der benutzten Birnen geben keine Hinweise auf eine ausgedehnte Belastung.

Ein schräger Anschnitt des Paraffinblocks mit dem Rotationsmikrotom könnte auch artifiziell eine Hyperplasie der Choroidea vortäuschen.

Bei einem 12-Monatsauge (Abb. 12) wird eine pyramidenartige Aussackung der Choroidea vor allem durch Hypertrophie und Hyperplasie des Pigmentepithels und Einlagerung verschieden großer Pigmente offensichtlich.

GELATT (2007) beschreibt, dass bei einer Ablatio retinae das Retinapigmentepithel hypertrophisch wird, um möglichst bald an die übrigen Retinaschichten wieder Anschluss zu erhalten. Bei dem 12-Monatsauge besteht zusätzlich ein Abriss der Retina. Bei einer Reaktion der Choroidea auf diesen Abriss, sollte eine Hyperplasie und Hypertrophie aber am gesamten Bereich entstehen und nicht nur an einer Stelle. Ein lokaler Reiz als Ursache ist denkbar. Bei einer tumorösen Entartung sollte man Veränderungen z. B. bei der Zellgröße und -form, Kern-Plasma-Relation und dem Zellkern vorfinden. Viele der Zellen dieser pyramidenartigen Aussackung sind zweikernig, aber insgesamt gleichmäßig ausgebildet und zeigen damit keine Hinweise auf eine Neoplasie.

Strukturveränderungen der Choroidea

Das Auge 90204 I 3 Monate Gr. 12 weist keinen zusammenhängenden und geordneten Aufbau der Choroidea und Sklera mehr auf. Mit den zahlreichen weiteren Veränderungen an Iris, Ziliarkörper, Retina und Linse erscheint das Auge missgebildet.

Chorioretinale Falten

6,4 % der Augen (N = 47) zeigen chorioretinale Falten auf. FRIBERG (1989) hat u. a. Hypotonie, Uveitis, Choroidea-Ablösung und eine idiopathische Genese als Gründe genannt. Da bei den drei Augen auch hintere Synechien deutlich zu erkennen sind, ist eine Uveitis als Ursache der chorioretinalen Falten sehr wahrscheinlich.

4.6.5 Iris und Ziliarkörper

Freie Irisränder

Bei dem Auge 90204 I 3 Monate Gr. 12 liegen die freien Irisränder hyperplastisch vor. Die Linse ist unter anderem deformiert und zeigt eine Tendenz des Linsengewebes zur vorderen Augenkammer. Entzündungszellen sind zu sehen. Es sind außerdem hintere Synechien zu finden. Möglich ist, dass das Irisgewebe auf Grund der Entzündungs-

prozesse, der Verlagerung der Linse und eventuellen Augeninnendruckanstiegen während ablaufender Entzündungsprozesse zugenommen hat.

Bei vier 9- und drei 12-Monatsaugen, 14,9 % (N = 47), sind unterschiedlich geformte freie Irisränder auffällig. Zusätzlich liegen bei 85,7 % dieser Augen noch hintere Synechien vor. Hier sind Entzündungen abgelaufen, so dass vielleicht als Anpassung oder auch als überschießende Reaktion sich Irisgewebe verändert hat. Auffällig ist, dass bei den Augen der 3- und 6-Monatstiere mit hinteren Synechien keine unterschiedlich geformten freien Irisränder zu finden sind. Eventuell spielt das Alter bei der Ausformung dieser freien Irisränder eine beeinflussende Rolle.

Zudem ist es auch möglich, dass infolge eines schrägen Anschnitts der Paraffinblöcke, die freien Irisränder künstlich unterschiedlich gestaltet wurden.

Irisatrophie

Bei zwei der untersuchten Augen (N = 47), 4,3 %, fällt eine reduziertes Irisgewebe auf.

Bei dem Auge 90912 II 3 Monate Gr. 2 ist die gesamte Iris schmal ausgebildet im Vergleich zu den anderen Augen. Es liegen Verklebungen zwischen Iris und Linse vor, die die Rückbildung des Gewebes über Einschränkung der Blutversorgung und der Innervation verursacht haben können.

Das Auge 90658 I 3 Monate Gr. 6 weist einen deutlichen Größenunterschied zwischen den beiden Irisanteilen jenseits der Pupille auf. Die Seite mit einem vorliegenden Irisprolaps zeigt Gewebe normaler Dicke. Die andere Seite hat einen deutlich schmaleren Aufbau, ohne dass hier aber Synechien oder andere Veränderungen vorliegen. Hinweise auf Ursachen für diesen unterschiedlichen Aufbau gibt es nicht. Möglich sind genetische Mutationen, Ischämie, Denervation, Trauma und Iritis (GELATT, 2007).

Partielle Hyperplasie

Zwischen freiem Irisrand und Iriswurzel ist bei dem Auge 90408 I 6 Monate Gr. 6 über mindestens 200 µm ein zwei- bis dreifach dickeres Irisgewebe sichtbar. In unmittelbarer Nähe befinden sich eine vordere Synechie und gegenüberliegend hintere Synechien.

Bei dem Auge 90204 I 3 Monate Gr. 12 ist auch im Bereich hinterer Synechien hyperplastisches Irisgewebe zu finden.

Die Synechien geben Hinweise auf ein Entzündungsgeschehen, ebenso die in der Nähe des hyperplastischen Gewebes befindlichen Iriszysten. Möglicherweise ist die

Zunahme der Zellzahl reaktiv eine Anpassung auf die eingeschränkten Funktionsabläufe des Irisgewebes.

Verklebung innerhalb des Irisgewebes

Ein 3-Monatsauge zeigt eine einseitig erst faltig aufgeworfene und dann verklebte Iris. Zum einen bestehen über den Sklera- und Choroideadefekt ein Kammerwasserverlust und damit veränderte Druckverhältnisse. Zum anderen hat vorher schon eine Entzündung der Uvea oder eine als Folge der Perforation entstandene Inflammation eine Verklebung innerhalb des Irisgewebes und eine hintere Synechie ermöglicht.

Bei einem 6-Monatsauge ist Irisgewebe nahe der Iriswurzel umgeschlagen und liegt innerhalb des Hornhautstromas. Eventuell ist mit der Blutentnahme der Augapfel eröffnet und die Iris getroffen worden oder über die Punktion zum schnelleren Eindringen der Fixierlösung die Iris verletzt und in ihrer Lage verändert worden. Mit dem Eindringen der Nadel ist Irisgewebe aufgenommen und Richtung Ziliarkörper gedrückt worden. Allerdings fehlen Blutungen, die bei der Verletzung hätten entstehen müssen. Auch eine angeborene Missbildung ist als Ursache für diesen Befund möglich.

Vordere und Hintere Synechie

14,9 % (N = 47) der Augen weisen Verklebungen zwischen Hornhaut- und Irisgewebe auf. Der Hauptanteil mit drei Augen stammt aus den nach drei Monaten getöteten Tieren. 78,7 % der untersuchten Augen (N = 47) zeigen Verklebungen zwischen Iris- und Linsengewebe. Mit je 23,4 % liegt der Hauptanteil bei den 3- und 6-Monatsaugen. 12,8 % der nach neun Monaten getöteten Tiere weisen hintere Synechien auf. Bei 19,1 % der Augen der 12-Monatstiere sind diese Verklebungen aufgefallen.

Wann diese Verklebungen entstanden sind, kann man histologisch nicht genau festlegen. Da im Bereich der Verklebung keine Entzündungsanzeichen zu sehen sind, ist ein akutes Geschehen auszuschließen. Auch bei den nach einem Jahr entnommenen Augen kann es sein, dass die Synechien in den ersten Monaten aufgetreten sind. Als Ursache kommt eine Iritis in Frage, hervorgerufen durch ein traumatische, eine infektiöse oder idiopathische Genese (STADES et al., 2006). Auch eine Anreicherung von Lipiden und Lipoproteinen im Kammerwasser kann zu einer Uveitis anterior und Hyperlipämie führen (OLIN et al., 1976).

Für die Entstehung von Synechien können unter anderem bakterielle Infekte verantwortlich sein, die eventuell bei den KO-Tieren auf Grund einer gestörten

Immunantwort und erhöhten Anfälligkeit für bakterielle Infektionen (MAHLEY und RALL, 2000) schneller und einfacher aufgetreten sind.

Iriszysten

40,4 % (N = 47) der untersuchten Augen haben Iriszysten aufgezeigt. Mit einer Verteilung von 12,8 % bei den 3-Monatstieren, je 8,5 % bei den 6- und 9-Monatstieren und 10,6 % bei den nach zwölf Monaten getöteten Mäusen liegt eine leichte Mehrheit bei den schon nach einem Viertel Jahr gewonnenen Augen vor. 78,9 % der Augen mit Iriszysten weisen gleichzeitig auch hintere Synechien auf. Bei diesen Augen kann man annehmen, dass eine Entzündung vorrangig Ursache für die Entwicklung einer Iriszyste gewesen ist.

Irisduplikatur

Bei nur einem Auge (2,1 %; N = 47) wurde eine Doppelausbildung der Iris festgestellt. Sehr wahrscheinlich ist embryonal eine Fehlentwicklung abgelaufen, so dass sich das Irisgewebe nicht getrennt hat.

Verklebung innerhalb des Ziliarkörpergewebes

6,4 % (N = 47) der mikroskopierten Augen weisen Verhaftungen zwischen den einzelnen Ziliarfortsätzen auf. Zusätzlich zeigt ein Auge aus der 6-Monatsgruppe einen deformierten und mit der Linsenkapsel verklebten Ziliarkörper.

Das Auge aus der 3-Monatsgruppe zeigt maßgebliche intraokulare Veränderungen auf, die sich untereinander beeinflusst und zu Entzündungen geführt haben können, so dass die Ziliarfortsätze verklebt sind.

Bei den Mäusen, die nach sechs Monaten getötet worden sind, sind auch hintere Synechien offensichtlich. Infolge abgelaufener Entzündungen können auch Ziliarfortsätze miteinander und/oder der Linsenkapsel verkleben.

Zyklodialyse

Bei einem Auge der 12-Monatstiere, 2,1 % (N = 47), liegt ein Abriss des Ziliarkörpers vor. Mit Perforation der Hornhaut ist auch der Ziliarkörper verletzt und abgerissen worden. Als Ursache kann ein Trauma angenommen werden, eventuell das Instrument zur retrobulbären Blutentnahme oder zur Punktion des Bulbus zur schnelleren Penetration des Fixans.

4.6.6 Retina

Retinadysplasie

Insgesamt 78,7 % der Augen (N = 47) zeigen Veränderungen, die zur Retinadysplasie gehören. Davon weisen 36,1 % Retinafalten und 42,6 % eine Retinadisorganisation auf. Bei Retinafalten kann man unterscheiden, ob sie infolge eines Netzhautabrisses oder einer Missentwicklung entstanden sind. 35,3 % der Augen (N = 17) mit Retinafalten zeigen deutlich einen Abriss, 64,7 % der Augen (N = 17) besitzen noch eine intakt zusammenhängende Retina. Bei zwei dieser siebzehn Augen besteht allerdings ein Verdacht auf Mikrophthalmus, so dass bei einem zu klein ausgebildeten Auge, aber normal entwickelter Retina Falten auf Grund Platzmangels entstehen. Zudem können sich bei präparationsbedingter Retinaablösung Falten ausbilden.

Eine Disorganisation war in unterschiedlichster Ausprägung zu finden. Sie reichte über variierende Schichtdicken, so dass zum Teil anliegende Schichten verdrängt wurden, über Schichten, die in angrenzende Retinalagen hineinzogen oder umkreisten, bis zu Ablösungen von Retinaschichten. Die Disorganisation der Retina kann einer embryonalen Fehlentwicklung zugrunde liegen (SMITH et al., 2002a; WILCOCK, 2007).

Ablatio retinae

6,4 % der evaluierten Augen (N = 47) offenbarten eine sehr wahrscheinlich intra vitam entstandene Netzhautablösung. Es sind entweder Erythrozyten oder Fibrin unmittelbar an der Retina oder zwischen Pigmentepithelschicht und Stäbchen- und Zapfenschicht zu sehen, die Hinweise auf ein erfolgtes Trauma bzw. Entzündungsvorgänge geben.

Funduskolobom

Bei 4,3 % der histomorphologisch untersuchten Augen (N = 47) sind ein Schließungsdefekt an der Bulbusrückwand offensichtlich. Als Ursache kommt nur ein unvollkommener Zusammenschluss embryonalen Gewebes in Frage.

4.6.7 Linse

Unregelmäßigkeit des Linsenepithels

Teilweise auf Grund von hinteren Synechien, Linsenkapselrissen, aber auch als Folge einer Kataraktentwicklung, teilweise aber auch ohne erkennbaren Grund ist das Linsenepithel am vorderen Linsenpol sehr häufig (70,2 %, N = 47) irregulär ausgebildet

und zeigt eine Wachstumsstörung. Unterschiedliche Form und Größe, Lücken - häufig durch Migration der Zellen ins Linseninnere oder an Stellen mit vorliegender hinterer Synechie - und mehrlagiges Auftreten waren die häufigsten Beobachtungen. Auffallend war, dass mit zunehmendem Alter auch die Unregelmäßigkeiten zunahmen. Bei den 3-Monatstieren lagen sie noch bei 38,5 % (N = 13), nahmen bei den 6-Monatstieren auf 75,0 % zu, um dann bei den nach neun Monaten getöteten Tieren 87,5 % (N = 8) einzunehmen. Auch bei den nach zwölf Monaten getöteten Tieren lag die Häufigkeit noch bei 85,7 % (N = 14). Ein möglicher Grund können die sich im Alter verändernden Stoffwechselforgänge mit schlechterer Versorgung des Linsenepithels sein.

Differenzierungsstörung in den Kernbögen

85,1 % (N = 47) der Mäuseaugen besitzen unregelmäßige Kernbögen. Eine Vielzahl zeigt unterschiedlich große und sehr häufig runde, sich aber selten von oval zu rund entwickelnde Kerne und eine nicht bogenförmige Anordnung der Faserzellkerne. DE MARIA und BASSNETT (2007) haben die Zellkernmorphologie der Linsenfasern bei Mäusen beschrieben. Die jüngsten, d. h. noch nahe der Linsenkapsel liegenden Kerne sind oval und werden unter weiterer Differenzierung der Faserzellen zum Linseninneren rund. Zum Schluss liegen die Faserzellen zellorganellfrei und vor allem über Wirkung von DNase II β denudiert vor und sichern so die Transparenz der Linse.

BASSNETT (2009) führt an, dass persistierende Zellorganellen und damit eine gestörte Differenzierung der Linsenfasern für viele Katarakttypen ein Charakteristikum ist. In seiner Veröffentlichung zitiert er eine persönliche Mitteilung von GRAW J., dass es ungewöhnlich sei, wenn Mutationen bei Mäusen die Linse und den in den Faserzellen ablaufenden Zellorganellabbau nicht beeinflussen. Sehr wahrscheinlich zählt auch der ApoE-KO dazu. Hierfür geben die unterschiedliche und morphologisch veränderte Ausbildung der Kernbögen und die hohe Anzahl an Katarakten deutliche Hinweise.

Varianz der Linsenkapseldicke

Bei drei Augen, 6,4 % (N = 47), fällt eine wechselnde Linsenkapseldicke am vorderen Pol bzw. zum vorderen Pol hin auf.

Das Auge aus der 6-Monatsgruppe zeigt eine abnehmende Kapseldicke in den Bereichen, wo sowohl vordere als auch hintere Synechien vorliegen. Bei den Augen der Untergruppen 6 und 11 aus der 12-Monatsgruppe finden sich auch deutliche

Unterschiede bezüglich der Kapseldicke. Zentral zum vorderen Pol hin wird sie immer dünner.

Eine Ursache für die reduzierte Kapseldicke des Auges aus der 6-Monatsgruppe können auf Grund der Verklebungen eingeschränkte metabolische Abläufe sein und damit eine verschlechterte Versorgung.

Mit steigendem Alter der Mäuse nimmt normalerweise auch die Dicke der vorderen Linsenkapsel zu. Beispielhaft beträgt die Linsenkapseldicke bei 7 - 9 Wochen alten C57Bl/6-Mäusen $9,9 \mu\text{m} \pm 0,9$ und bei 24 - 29 Wochen alten C57Bl/6-Mäusen $12,8 \mu\text{m} \pm 0,9$ (DANYSH et al., 2008). Bei den Tieren der 12-Monatsgruppe hätte man also eine Zunahme der Linsenkapseldicke erwarten können. An beiden Polen des Auges aus der 6-Monatsgruppe und aus der Untergruppe 6 der 12-Monatsgruppe bestehen zudem subkapsuläre Katarakte. Allein mit der Kataraktentstehung kann auch die Linsenkapseldicke zunehmen (GELATT, 2007). Weiterhin besteht die Möglichkeit, dass über einen schrägen Anschnitt mit dem Mikrotom die Linsenkapseldicke artifiziell verändert wurde.

In der Literatur wird die Kapseldicke der nativen Linse am vorderen Linsenpol bei 24 - 29 Wochen alten C57Bl/6-Mäusen mit durchschnittlich $12,8 \mu\text{m} \pm 0,9$ angegeben. Diese Linsen wurden in einem Medium liegend mit einem konfokalen Mikroskop ausgemessen (DANYSH et al., 2008). Nach Fixation und Paraffineinbettung war die Linsenkapseldicke um bis zu 63,5 % dünner. Rechnet man also 63,5 % zu den ausgemessenen Werten dazu, wäre die Linsenkapseldicke nur noch bei einem Auge aus der Untergruppe 11 der 12-Monatstiere am vorderen Pol erniedrigt.

Linsenkapselruptur

31,9 % (N = 47) der Augen zeigen einen Riss in der Linsenkapsel, davon liegen 46,7 % an einem Äquator, 40,0 % am hinteren Pol und 13,3 % am vorderen Pol. Die Ruptur am vorderen Pol kann entweder spontan aufgetreten oder traumatisch erfolgt sein. Bei den Einrissen der Linsenkapsel im Äquatorbereich sind teilweise die Defekte so klein, dass sie eventuell spontan aufgetreten sind oder, da sie in Nähe der Einstichlinie zur retrobulbären Blutentnahme liegen, auch traumatisch bedingt sein können. Der hintere Linsenpol ist prädisponiert für Rupturen auf Grund der dünneren Kapsel (SMITH, 2002). Die Kapsel kann aber auch im fortgeschrittenen Kataraktgeschehen bersten. Drei der sechs Augen mit Linsenkapselruptur am hinteren Pol weisen auch eine subkapsuläre Katarakt dort auf.

Linsenkolobom

Mit 4,3 % (N = 47) ist dieser Schließungsdefekt zweimalig unter den untersuchten Augen aufgetreten. Ursache ist hier eine embryonale Missentwicklung mit einem einhergehenden Fehlen der Zonulafasern.

4.6.8 Synechien

2,1 % der untersuchten Augen (N = 47) zeigen Verklebungen der Linse mit der Hornhaut, 14,9 % mit dem Ziliarkörper und 12,8 % mit der Retina. Alle diese Augen weisen gleichzeitig auch hintere Synechien auf. Bei den Verklebungen zwischen Linse und Hornhaut bzw. Ziliarkörper hat also mindestens eine Uveitis anterior vorgelegen. Im Falle der Verklebungen mit der Retina scheinen auch im hinteren Augenkompartment Entzündungen bestanden zu haben.

4.6.9 Perforationsverletzungen

Bei 6,4 % der Augen (N = 47) fallen große, am hinteren Augenpol liegende Perforationsverletzungen auf. Intra vitam liegt das Auge geschützt in periorbitalem Gewebe in der Orbita, so dass diese Defekte nur entstanden sein könnten, wenn das Auge von rostral oder medial/lateral tief reichend verletzt worden wäre. In den Augen fallen aber weder in den vorderen noch seitlichen Bereichen weitere (in Abheilung befindliche) Defekte auf, die auf eine derartige Perforation schließen lassen. Es ist anzunehmen, dass diese post mortem nach Entnahme der Augen erfolgt sind.

2,1 % der Augen (N = 47) zeigen eine komplette Durchtrennung der Hornhaut, die aber sehr wahrscheinlich infolge einer Erosion und den Präparations- und Fixationsarbeiten nach der Eucleatio bulbi entstanden ist.

Im äquatorialen Bereich sind bei 21,3 % der 47 untersuchten Augen Perforationsverletzungen u. a. mit Iris-, teilweisem Ziliarkörper und Retinaprolaps, Defekten am Ziliarkörper und Perforation der Linsenkapsel gefunden worden. Im Material und Methoden-Teil ist bereits beschrieben worden, dass die Bulbi unterhalb des Limbus im Bereich der Ora serrata punktiert werden sollten, um ein rasches Eindringen des Formalins zu gewährleisten. Die hier entdeckten Befunde deuten mit der Größe der Verletzungen auf eine unsachgemäße Punktion und damit Präparationsdefekte hin. Durch die Verletzung, Zerstörung und Lageveränderung

intraokularer Gewebe konnten die aufgeführten Augen in dem Bereich der Perforation teilweise nur eingeschränkt bewertet werden.

4.7 Einordnung der Ergebnisse der Standspaltlampen-Biomikroskopie und der Mikroskopie

In der von Priv.-Doz. Dr. Wegener durchgeführten Spaltlampen-Untersuchung finden sich Befunde, die sich zunächst nicht mit den Ergebnissen der Hämalaun-Eosin gefärbten Schnitte decken. Allerdings liegen circa sechs Monate zwischen der Handspaltlampen-Biomikroskopie-Untersuchung und dem Euthanasiezeitpunkt.

Es sind bei über drei Viertel der Tiere epitheliale Hornhauttrübungen festgestellt worden. Mit Regeneration des Epithels sind diese Trübungen nach sechs Monaten nicht mehr festzustellen. Die bei der Spaltlampen-Untersuchung entdeckten Linsentrübungen gehen nahezu konform mit den mikroskopischen Ergebnissen. Zusätzlich hat sich innerhalb der sechs Monate bei fünf Augen der 12-Monatstiere eine hintere subkapsuläre Katarakt entwickelt. Die Lokalisation der Trübungen, Nahtquellungen und -öffnungen und Schichtrübungen lassen sich mit Hilfe eines gebündelten Lichtstrahls differenzierter darstellen, als es histologisch nach Bearbeitung des Probenmaterials z. B. infolge der Entwässerung oder der Bearbeitung mit dem Mikrotom möglich war. Bei dem Auge 90422 I 12 Monate Gr. 8 sind histologisch keinerlei Linsentrübungen auffällig gewesen, via Spaltlampen-Untersuchung konnten aber an beiden Augen z. B. eine Polkatarakt festgestellt werden. Eine Erklärung für die unterschiedlichen Untersuchungsergebnisse ist, dass die Schnittebene des Mikrotoms außerhalb der Trübung lag und damit verändertes Linsengewebe nicht erfasst wurde.

Bei dem Auge 90422 I 12 Monate Gr. 8 ist bei der Spaltlampen-Untersuchung eine A. hyaloidea persistens sichtbar gewesen, die aber bei den mit Hämalaun-Eosin angefärbten Schnitten nicht zu finden gewesen ist. Solche verbliebenen Gefäßreste sind mit der Spaltlampe gut erkennbar, weil sie Licht streuen. Im histologischen Präparat können sie wegen der Zartheit des Gewebes häufig schlecht gefunden werden. Vielleicht sind sie zusätzlich von der in Falten liegenden Retina verdeckt worden oder während der Schnittbewegung des Mikrotoms abgerissen bzw. zerrissen worden (persönliche Mitteilung, WEGENER, 2010).

Fünf der 12-Monatsaugen haben bei der histologischen Untersuchung Iriszysten aufgezeigt, die alle zur hinteren Augenkammer gezeigt haben. Die Lokalisation der Zysten erklärt, warum sie bei der Spaltlampen-Untersuchung nicht zu sehen gewesen sind.

4.8 Retrobulbäre Blutentnahme

Insgesamt zeigen 8,5 % der untersuchten Augen (N = 47) Verletzungen, die auf die retrobulbäre Blutentnahme zurückzuführen sind. Bei 23,1 % (N = 13) Augen der 3-Monatstiere sind Läsionen an der Kornea und/oder Sklera und Choroidea sichtbar, teilweise mit Iris- und/oder Ziliarkörperprolaps, die mit der retrobulbären Blutentnahme in Zusammenhang gebracht werden können. Ein Auge, 8,3 % (N = 12), der 6-Monatstiere zeigt in das Korneastroma gedrücktes Irisgewebe, das wahrscheinlich mit dem Herausziehen des Blutentnahmeinstruments dorthin gezogen worden ist.

Alle Gewebeerkrankungen liegen im Bereich des medialen bzw. lateralen Augenwinkels entlang der Führungslinie des Punktionsinstruments. Aufzeichnungen aus dem Versuchsprotokoll der Philip Morris Research Laboratories belegen, dass an diesen Tieren Blutentnahmen durchgeführt wurden. Durch Abwehrbewegungen der Tiere bei nicht ausreichender Anästhesie, vielleicht aber auch durch eine schlecht durchgeführte Punktion des retrobulbär liegenden Venenplexus bzw. durch ein zu stumpfes Blutentnahmeinstrument oder aber durch unaufmerksames oder gar nachlässiges Arbeiten sind die Perforationsverletzungen mit Prolaps intraokularer Gewebe entstanden. Auch wenn diese nicht spontan aufgetreten, sondern den Tieren durch die Blut abnehmende Person zugefügt worden sind, sollten sie diskutiert werden. Das Ausmaß der Läsionen gibt dem Animal Care and Ethics Committee, University of Newcastle, das fordert, diese Art der Blutentnahme nur an anästhesierten Tieren bzw. terminal narkotisierten Tieren durchzuführen und dem Schweizer Bundesamt für Veterinärwesen, dass nur technisch versierte Personen für diese Blutentnahmetechnik vorsieht, eine weitere Argumentationshilfe. Auch das Resümee von MAHL et al. (2000), bei toxikologischen Studien Augenuntersuchungen besser evaluieren zu können, wenn auf retrobulbäre Blutentnahmen verzichtet wird, hätte für die Studie, zu der die ApoE-KO-Mäuse gehörten, gelten sollen. Bei der Planung des Versuchsaufbaus und der bei der Durchführung hätten die Konsequenzen möglicher Schäden am Auge durch die retrobulbäre Blutentnahme für die spätere histologische Beurteilung mit bedacht werden sollen. Durch Verletzung, Zerstörung und Lageveränderung intraokularer Gewebe konnten diese teilweise nur eingeschränkt bewertet werden. So ist es z. B. nicht eindeutig möglich zu sagen, ob an den Augen mit prolabierte Netzhautgewebe Retinafalten oder an dem vorgelagerten Gewebe Retinadisorganisationen vorgelegen haben.

Die retrobulbäre Blutentnahme ist eine der geläufigsten, aber auch kontrovers diskutiertesten Technik zur Blutgewinnung bei Labortieren. GV-SOLAS und der Arbeitskreis 4 in der TVT (2009) beschreiben die Vorgehensweise wie folgt: Unter Vollnarkose werden mit Hilfe des Nackengriffs die Halsvenen gestaut. Eine intakte Kapillare schiebt man unter Druck und gering rotierenden Bewegungen durch die Bindehaut im inneren Augenwinkel in Richtung gegenüberliegendes Kiefergelenk und punktiert den Venenplexus.

Das Schweizer Bundesamt für Veterinärwesen teilt diese Blutentnahme Versuchen leichter Belastung, Schweregrad 1, zu. Diese beinhalten Eingriffe oder Handlungen mit leichter, kurzfristiger Belastung. Die Gesellschaft für Versuchstierkunde verweist in ihrer Stellungnahme (2008) zu dieser Blutentnahmetechnik auf die minimale Belastung und somit tierschutzgerechte Vorgehensweise. Jedoch stellt sie - wie auch das Schweizer Bundesamt für Veterinärwesen - heraus, dass diese Technik anspruchsvoll ist und von geübten Personen durchgeführt werden soll. Die Tierärztliche Vereinigung für Tierschutz e.V. setzt in ihrem Merkblatt 76 (2004) voraus, dass die Tiere, denen Blut abgenommen werden soll, anästhesiert sind. Zudem verweist sie auf periorbitale Verletzungen und rät, diese Technik nicht zur mehrmaligen Blutentnahme anzuwenden. GV-SOLAS und der Arbeitskreis 4 in der TVT (2009) bestehen auf mindestens zwei Wochen Pause zwischen einer wiederholten Blutentnahme an demselben Auge.

Bisher gibt es eine Veröffentlichung über okuläre Schäden bei Mäusen, denen retrobulbär Blut entnommen wurde (HEIMANN et al., 2009). In dem Artikel wird die sublinguale Blutentnahme bei Mäusen und Hamstern vorgestellt und mit der retrobulbären Entnahmetechnik verglichen. 28 von 30 Mäusen zeigten unilateral am medialen Augenwinkel Gewebeschäden an der Augenmuskulatur und der Harderschen Drüse. An der Muskulatur wurden Nekrosen, Regeneration und Hämorrhagien und an der Drüse fokale bis diffuse Nekrosen und eine geringgradige Atrophie gefunden. Bei je einem Auge wurde eine subakute Entzündung und eine fokale Läsion am N. opticus diagnostiziert. Die Autoren empfehlen auf Grund der viel geringeren Gewebeschädigung, der ausreichend großen Blutgewinnung und der einfachen, schnellen und effektiven Methodik die sublinguale Blutentnahme.

Ansonsten sind nur Arbeiten zur retrobulbären Blutentnahme bei Ratten erschienen. VAN HERCK et al. (1992 und 1998) haben über die retrobulbäre Blutentnahme bei Ratten, mögliche Variationen bei dieser Blutentnahme (angebrochene Kapillare mit einer rotierenden Bewegung in die Orbita einführen, bis ein Widerstand fühlbar ist oder

eine Pasteur-Pipette sanft drehend in die Orbita schieben, bis Blut die Pipette füllt) und Folgeschäden an orbitalem Gewebe publiziert. Auf Grund dieser beiden Veröffentlichungen hat sich das Animal Care and Ethics Committee der Newcastle Universität nur für eine retrobulbäre Blutentnahme an anästhesierten Tieren ausgesprochen, die aus der Narkose nicht mehr erwachen sollen. VAN HERCK et al. (1992) haben Augen von Ratten, die eine Minute, vier Tage, 28 Tage oder 56 Tage nach retrobulbärer Blutentnahme getötet worden waren, oder von Tieren, denen zweimal innerhalb von 14 Tagen retrobulbär Blut entnommen worden war, histologisch untersucht. Bei den Augen von Ratten, die eine Minute nach der Blutentnahme getötet wurden, waren Hämorrhagien entlang der Führungslinie des Punktionsinstruments und in der umgebenden Muskulatur sichtbar. Augen von Tieren, die vier, 28 oder 56 Tage nach Blutgewinnung eingeschläfert worden sind bzw. denen zweimal Blut entnommen worden ist, haben keine beträchtlichen Blutungen gezeigt, aber je nach Entnahmetechnik eine deutliche Anzahl an mononukleären Entzündungszellen, Fibroblasten/Histiozyten und Bindegewebsfasern entlang der Führungslinie des Punktionsinstruments und in der umgebenden Muskulatur, hier zusätzlich auch Degenerationserscheinungen. In der Harderschen Drüse sind vermehrt Fibroblasten/Histiozyten und mononukleäre Entzündungszellen gefunden worden. Am Periost sind wiederum eine größere Anzahl an Fibroblasten/Histiozyten und Bindegewebsfasern aufgefallen. VAN HERCK et al. (1998) haben 303 Ratten, die für ernährungswissenschaftliche Experimente genutzt wurden, ophthalmologisch untersucht. Folgende Ergebnisse wurden veröffentlicht: Zwei Ratten mussten wegen schwerwiegender Schäden am Auge, deren Art der Verletzungen und Lokalisation aber nicht genannt wurden, euthanasiert werden. Zwei der vier Tierpfleger verursachten Korneaverletzungen und intraokuläre Veränderungen, die nicht beschrieben wurden. Herausgestellt wird, dass die Art und das Ausmaß der Verletzung von verschiedenen Faktoren abhängt. Es spielt eine Rolle, wieviel Erfahrung und Geschicklichkeit die Blut abnehmende Person besitzt, welche Technik und Nadel sie anwendet, die Lokalisation, Richtung und Tiefe der Punktion und die Immobilisation des Tieres. Zusätzlich beeinflussen Blutmenge, Blutzirkulation, Entzündungsreaktionen und eventuelles Reinigungsverhalten des Tieres nach der Blutentnahme die möglichen Veränderungen am Auge.

MAHL et al. (2000) haben an 30 anästhesierten Ratten die retrobulbäre mit der sublingualen Blutentnahme verglichen. Mit beiden Techniken ist es möglich gewesen,

die gewünschten Mengen Blut zu gewinnen, mit der sublingualen Methode hat es etwas länger gedauert. Am Ende der Versuchsreihe (Tag 23) hat die Zunge von fünf Tieren auf der Seite der Blutentnahme kleine Hämatome gezeigt. Körpergewichtszunahme und Futteraufnahme beider Versuchsgruppen haben sich nicht unterschieden. Die Tiergruppe, der retrobulbär Blut entnommen wurde, hat eine erhöhte Kreatinkinaseaktivität und erhöhte Prolaktinwerte aufgewiesen. Ein größerer Kreatinkinaseumsatz soll Hinweise auf Gewebeschaden geben, erhöhte Prolaktinwerte treten bei Stresssituationen auf. Die Autoren, zur Novartis Pharma AG gehörend, geben an, dass sie auf Grund dieser Ergebnisse davon Abstand genommen haben, retrobulbär Blut abzunehmen - gerade in Hinsicht auf toxikologische Studien mit dazugehörigen Augenuntersuchungen und der Erfolgsaussicht, die Technik der sublingualen Blutentnahme schnell zu erlernen und auszuführen.

SCHLICHTING et al. (2008) haben an 60 Mäusen die retrobulbäre Blutentnahme mit der Punktion der V. facialis verglichen. Die Blutentnahmen sind an nicht anästhesierten und mit Ether oder CO₂ anästhesierten Tieren durchgeführt worden. Anhand der im Blut gemessenen Corticosteron-Konzentration und der Aktivität der Tiere im Open Field-Test nehmen SCHLICHTING et al. (2008) an, dass die retrobulbäre Blutentnahme für die Tiere stressfreier verläuft als die Punktion der V. facialis. Der Einsatz der beiden Narkotika erhöhte die Stresssituation für die Mäuse, denen retrobulbär Blut entnommen wurde. Auch VAN HERCK et al. (2001) haben zwölf Ratten hinsichtlich ihres Verhaltens und ausgesuchter Blutparameter nach retrobulbärer Blutentnahme unter Diethyl-Ether-Narkose, Blutentnahme an der Schwanzvene unter O₂-N₂O-Halothan-Narkose und nach Blutentnahme an der V. saphena ohne Narkose beurteilt. Alle 48 Stunden wurde jeder Ratte an einer der drei verschiedenen Stellen Blut entnommen. Ab dem Tag vor der Blutentnahme bis zum Tag nach der letzten Blutentnahme wurde das Verhalten der Tiere mit Hilfe von LABORAS TM (Laboratory Animal Behaviour Observation, Registration and Analysis System) aufgezeichnet. Wie schon MAHL et al. (2000) ausführten, nahm auch in dieser Arbeit die retrobulbäre Blutentnahme am wenigsten Zeit in Anspruch. Die Diethyl-Ether-Narkose verursachte signifikant mehr Erregung und Urinproduktion als die O₂-N₂O-Halothan-Narkose und das Handling ohne Narkose. Die drei Techniken der Blutentnahme unterschieden sich aber nicht in ihrer Auswirkung auf das Putzverhalten, die Bewegung und die Inaktivität der Tiere.

Spaltlampen-Untersuchungen nach retrobulbärer Blutentnahme an Ratten zeigten bei vielen Augen Einstichverletzungen und Blutungen, obwohl sich die Tierpfleger sicher gewesen waren, das Auge mit dem Blutentnahmeinstrument nicht berührt oder getroffen zu haben (unveröffentlichte Daten, WEGENER; 2010).

4.9 Abschließende Betrachtung

Zusammenfassend zeigt jedes Auge an mindestens einer der drei Augenhäute eine Veränderung. Am häufigsten sind bei den Augen der 3- und 6- Monatstiere Hornhaut, Iris und Linse betroffen. Die Augen der nach neun Monaten getöteten Tiere weisen vorrangig Veränderungen an Iris und Linse auf und die nach zwölf Monaten entnommenen Augen zusätzlich noch an Ziliarkörper und Retina.

Die Ergebnisse stellen auf Grund der Menge der untersuchten Augen pro Untergruppe nur eine Tendenz dar. Weitere Untersuchungen mit einer größeren Anzahl an Augen werden zeigen, ob sich damit das Auftreten der vielen Befunde relativiert.

Die am zahlreichsten vertretenen Befunde dieser Untersuchung waren Perforationsverletzungen, vordere Synechien, hintere Synechien, Iriszysten, Retinafalten und -disorganisation, epitheliale Hyperplasien der Linse, unregelmäßige Kernbögen der Linse, subkapsuläre Katarakte und Linsenkapselrupturen.

Vergleicht man das Auftreten dieser Veränderungen innerhalb der drei Hauptgruppen A, B und C bzw. der ad libitum oder restriktiv gefütterten Untergruppen, zeigt sich unabhängig von Fettgehalt der verfütterten Diät und gegebener Futtermenge ein annähernd ähnliches Verteilungsmuster. Es lässt sich vermuten, dass diese beiden Faktoren die Ausbildung der gefundenen Veränderungen wenig beeinflusst haben.

Der KO des ApoE-Gens kann mit der Ausbildung von mindestens drei Augenveränderungen in Zusammenhang gebracht werden. Über eine Anreicherung von Lipiden und Lipoproteinen im Kammerwasser kann es zu einer Uveitis anterior kommen, mit der Möglichkeit einer folgenden vorderen Synechie. Eine bakterielle Infektion - gefördert durch eine gestörte Immunantwort und erhöhte Anfälligkeit der KO-Tiere - wiederum kann generell Ursache für eine Synechie und das Entstehen einer Iriszyste sein. Atherosklerotische Veränderungen, die zu oxidativem Stress führen, und der verhinderte Cholesteroltransport in die Linse haben zu allen Linsenveränderungen des Kataraktgeschehens beigetragen. Eine direkte Beziehung zwischen dem KO und den Augenveränderungen gibt es also bei der Kataraktentstehung, eine indirekte über die erhöhten Lipide und Lipoproteine im Kammerwasser und die Infektanfälligkeit der KO-Tiere und damit die erleichterte Ausbildung einer vorderen Synechie und einer Iriszyste.

Mit fortschreitendem Alter erkennt man eine geringfügige Abnahme der Pigmentgranula in der Choroidea und dem Ziliarkörper. Die äußere Körnerschicht der Retina zeigt nach

zwölf Monaten eine reduzierte Schichtdicke. Die Anzahl der Katarakte nimmt mit steigendem Alter zu.

Da in der Studie nur männliche Tiere benutzt wurden, lässt sich keine Aussage über geschlechtsspezifische Verteilungsmuster von Spontanveränderungen im Auge der ApoE-KO-Maus machen. Generell muss hier der von Wissenschaftlern der Philip Morris Research Laboratories erarbeitete Studienaufbau kritisch beurteilt werden. Neben Weibchen fehlen auch gentechnisch nicht veränderte Mäuse des Wildstammes als Vergleichstiere, um beurteilen zu können, welche Befunde (vorwiegend) auf das Geschlecht oder den KO zurückzuführen sind.

Die Zigarettenrauchexposition kann über oxidativen Stress bzw. der Erniedrigung zirkulierender Antioxidantien noch die Ausbildung und das Fortschreiten der Linsentrübungen beschleunigt haben. Nicht alle Tiere, die Rauch ausgesetzt gewesen sind, haben eine Katarakt entwickelt, so dass auch der Gen-KO und das Alter als auslösende und beeinflussende Faktoren eine Rolle gespielt haben müssen.

Zusätzlich sind die Spaltlampen-Untersuchungsergebnisse von Priv-Doz. Dr. Wegener aufgeführt und mit den pathohistologischen Befunden verglichen worden. Die Hornhauttrübungen lassen sich auf Grund der vergangenen Zeit zwischen Untersuchung und Tötung der Tiere histologisch nicht mehr darstellen. Glaskörpertraktionen sind nach der angewandten Methode zur Herstellung von Dauerpräparaten nicht mehr nachweisbar, da der Glaskörper hierbei verloren geht.

Einzelne Linsenbefunde wie z. B. Nahtquellung oder -öffnung, Schichttrübung, kernumschreibende Trübung und Retrolentaltrübung, die mit Hilfe des projizierten Lichtstrahls erfassbar wurden, konnten derart nicht histologisch wiedergegeben werden. Mikroskopisch sichtbare Zellveränderungen unmittelbar unter der Kapsel, z. B. unregelmäßige Anordnung, gequollene Struktur oder Vakuolenbildungen gaben Hinweise für die Entstehung und das Stadium der subkapsulären Katarakt. Veränderungen am Kern oder im Rindenbereich ließen sich nicht definieren.

Für einen Abgleich z. B. der Pigmentierung des Ziliarkörpers und der Choroidea und der Kataraktausbildung sind spontan zwei männliche Mäuse des C57Bl/6J-Stammes gewählt worden, die im ungefähren Altersbereich der Studientiere lagen. Während die 6- und 9-Monatstiere der ApoE-KO-Mäuse vorrangig Veränderungen an Iris und Linse und die 6-Monatstiere zusätzlich noch an der Hornhaut aufweisen, können bei den beiden Tieren nur wenige Veränderungen an der Retina und der Linse festgestellt werden.

Erkrankungen am Auge, die infolge Atherosklerose und Adipositas entstehen, sind vor allem gefäßbezogen. CHEUNG et al. (2007) und CHEUNG et al. (2007) haben, um den Durchmesser von Retinagefäßen fotografieren und später ausmessen zu können, die Linse mittels Atropin-Augentropfen oder Dunkelheitadaption weitgestellt. Voraussetzung für die diagnostische Möglichkeit, Gefäße deutlich fotografieren und gut beurteilen zu können, ist, dass die Linse möglichst transparent ist.

Befunde am Auge bei der Alzheimer Erkrankung sind z. B. β -Amyloid-Plaques in der Retina. KORONYO-HAMAOUÏ et al. (2011) haben mit Hilfe einer Curcumin-i.v.-Injektion, medikamenteller Pupillenerweiterung und eines Micron II retinal imaging-Mikroskops diese Plaques in vivo in der Retina von Mäuseaugen darstellen können. Auch hier ist für das bildgebende Verfahren und aussagekräftige Ergebnisse eine transparente Linse vonnöten.

Forschungsvorhaben mit der ApoE-KO-Maus als Modell für die Untersuchung der Pathophysiologie von Augenerkrankungen sind stark eingeschränkt. Die Schnelligkeit der Kataraktentstehung und die Varianz sonstiger möglicher Augenveränderungen erschweren die Begutachtung des Augenfundus. Zusätzlich wird die Dauer einer Studie wegen der Häufung der Hautveränderungen und Todesfälle nach 18 Monaten begrenzt. Es muss vor Studienbeginn klar sein, welche Augenbestandteile untersucht werden sollen und ob dies auch noch z. B. nach Entstehung einer vorderen oder hinteren Synechie, Linsenkapselruptur, Katarakt oder einer Retinadysplasie ausreichend möglich ist.

Interessant wäre in weiteren Studien zu zeigen, wie die Verteilung von Spontanveränderungen an Augen weiblicher ApoE-KO-Mäuse aussieht. Voraussetzungen für zukünftige Studien sollten sein:

- 1) Gruppengrößen relativ klein halten, dass ein stabiles Sozialgefüge entsteht und Rankämpfe und damit mögliche Augenverletzungen minimiert werden.
- 2) Weibliche und männliche ApoE-KO-Mäuse und weibliche und männliche Mäuse eines Kontrollstammes halten, so dass zum einen geschlechtsspezifische Unterschiede und zum anderen Effekte des Knockouts aufgezeigt werden können.
- 3) Vor Studienbeginn sollten ophthalmologische Untersuchungen durchgeführt werden, um angeborene oder massive Augendefekte wahrzunehmen und eventuell diese Tiere nicht in die Studie aufzunehmen.
- 4) Auf retrobulbäre Blutentnahmen muss verzichtet werden.



5. Zusammenfassung

Diese Arbeit behandelt die Untersuchungsergebnisse von Augen männlicher ApoE-KO-Mäuse. In einer einjährigen Studie sind 960 dieser ApoE-KO-Mäuse in unterschiedlichen Gruppen mit verschiedenen fetthaltiger Fütterung gehalten worden. Die Gruppe A hat aus den Untergruppen eins bis vier bestanden. Alle haben cholesterol- und fettreiches, mit Milchfett angereichertes Futter erhalten. Die Gruppe B hat die Untergruppen fünf bis acht beinhaltet. Die hier eingeordneten Tiere haben cholesterol- und fettreiches mit Rinderfett angereichertes Futter erhalten. Die Untergruppen neun bis zwölf haben zur Gruppe C gehört und Standardmaushaltungsfutter auf Sojabohnenbasis bekommen. Die Untergruppen eins bis drei, fünf bis sieben und neun bis elf sind ad libitum, die Untergruppen vier, acht und zwölf mit nur 80 % der sonst gegebenen Menge gefüttert worden. Zusätzlich sind die Untergruppen zwei, sechs und zehn Zigarettenrauch in einer Konzentration von 100 µg TPM/l ausgesetzt gewesen. Den Untergruppen drei, sieben und elf ist Rauch in einer Konzentration von 200 µg TPM/l zugesetzt worden. Vierteljährlich ist ausgewählten Tieren dieser Studie Blut entnommen worden, und sie sind anschließend getötet und sezirt worden.

Ein Ziel dieser Arbeit ist es gewesen, den C57Bl/6J- und ApoE-KO-Mausstamm als Tiermodell zu beschreiben. C57Bl/6J-Mäuse dienen in Studien und in der Forschung als Versuchs- und Vergleichstiere und zur Etablierung neuer Mausstämme. Sie neigen unter fetthaltigem Futter zu Adipositas und Atherosklerose. Mehrere Veröffentlichungen haben gezeigt, dass die C57Bl/6J-Mäuse zu Missbildungen am Auge und einer verzögerter Linsenentwicklung tendieren. Mit Hilfe der C57Bl/6J-Maus ist der C57Bl/6-apo Etm1Unc-Stamm etabliert worden. Dieser zeichnet sich durch erhöhte Plasma-Cholesterolverwerte und eine schnelle Ausbildung atherosklerotischer Veränderungen aus. Im Hinblick auf Studien, insbesondere mit Untersuchungen an den Augen, ist die frühe Kataraktentwicklung und die Vielzahl möglicher Spontanveränderungen beachtenswert. Insgesamt ist anzuraten, vor Studienbeginn und engmaschig folgend eine ophthalmologische Untersuchung durchzuführen. Zusätzlich hat bei den in dieser Studie untersuchten Tieren die Todesrate futterabhängig bei bis zu 15% gelegen, so dass folgende Studien mit einer ausreichend großen Tierzahl begonnen werden sollten.

Ein weiteres Ziel ist es gewesen, einen Überblick über diese Spontanveränderungen bei den Augen der ApoE-KO-Mäuse zu geben - mit einer ausführlichen Beschreibung ihres Aussehens, ihrer Ätiologie und ihrer Häufigkeit. 47 Augen sind spontan, nur durch die technische Kontrolle vor der Einbettung beeinflusst und ohne Kenntnis, welche

Untergruppe zu welchem Fütterungsschema oder welcher Luftzusammensetzung gehört hat, ausgewählt worden. Nach der Einbettung sind Serienschnitte erstellt, mit Hämalaun-Eosin angefärbt und nach einem Standardprotokoll mikroskopiert worden. Auffallend ist, dass bei jedem Auge an mindestens einem Bestandteil der drei Augenhäute Veränderungen vorliegen. Bei den Augen der nach drei und sechs Monaten getöteten Mäuse überwiegen Befunde an Hornhaut, Iris und Linse. Die Augen der 9-Monatstiere weisen die meisten Veränderungen an Iris und Linse auf, während die Augen der nach zwölf Monaten getöteten Mäuse vor allem Auffälligkeiten an Ziliarkörper, Iris, Retina und Linse zeigen. Am häufigsten sind Perforationsverletzungen, vordere Synechien, hintere Synechien, Iriszysten, Retinafalten und -disorganisation, epitheliale Hyperplasien der Linse, unregelmäßige Kernbögen der Linse, subkapsuläre Katarakte und Linsenkapselrupturen gefunden worden.

Die anterior und äquatorial gelegenen Perforationsverletzungen gehen hauptsächlich auf die Punktionen zur besseren Penetration der Fixans und die retrobulbären Blutentnahmen, die posterior aufzufindenden Perforationen auf Präparationsarbeiten zurück. Die vorderen Synechien kann man mit dem ApoE-KO in Zusammenhang bringen, da es sowohl eine Veröffentlichung über Anreicherung von Lipiden und Lipoproteinen im Kammerwasser in Verbindung mit einer Uveitis anterior als auch Publikationen zu einer höheren Anfälligkeit für bakterielle Infektionen bei den ApoE-KO-Mäusen gibt. Die Entstehung der hinteren Synechien und Verklebungen zwischen Ziliarkörper und Linse und Retina und Linse lassen sich wahrscheinlich auch mit einem Entzündungsgeschehen - bakteriell bedingt oder durch ein mit Lipiden und Lipoproteinen angereichertes Kammerwasser - erklären. Iriszysten sind entweder angeboren oder entzündungsbedingt. Bei den Augen, die auch hintere Synechien aufweisen, ist eine Entzündung ursächlich für die Entstehung anzunehmen. Die Retinadysplasie kann durch vielerlei Ursachen ausgelöst werden. Bei den Augen mit vorliegendem Netzhautabriss oder Verdacht auf Mikrophthalmus lassen sich Retinafalten mit diesem Geschehen begründen. Alle anderen betroffenen Augen haben aber keine Hinweise für den möglichen Grund der Entstehung von Retinafalten oder einer Disorganisation gegeben. Die subkapsulären Katarakte sind mit dem Fehlen des Apolipoproteins E und steigendem Alter der Tiere und der sich damit verändernden Strukturen und Stoffwechselforgänge zu erklären. Cholesterin gelangt nicht in die Linse, das mitunter für die Transparenz der Linse notwendig ist. Die Rauchexposition wird über oxidativen Stress bzw. der Erniedrigung zirkulierender Antioxidantien noch die

Entstehung und das Fortschreiten der Linsentrübungen vorangetrieben haben. Die epitheliale Hyperplasie und die unregelmäßigen Kernbögen der Linse gehören zu dem histologischen Bild bei der Kataraktentstehung. Ihr häufiges Auftreten steht mit den gefundenen Katarakten im engen Zusammenhang. Linsenkapselrupturen erfolgen spontan, traumatisch oder Katarakt-bedingt. Bei den Augen mit subkapsulärer Katarakt lassen sich vorliegende Rupturen mit der Trübung in Zusammenhang bringen. Die äquatorial liegenden Rupturen können entweder mit einem spontanen Auftreten, der Punktion zum schnelleren Eintreten des Formaldehyds oder der retrobulbären Blutentnahme erklärt werden. Vergleicht man die Augen der nach drei und nach zwölf Monaten getöteten Mäuse, fallen bei den einjährigen Tieren am Ziliarkörper eine abnehmende Anzahl an Pigmentgranula, an der Choroidea eine Vergrößerung der Melanozyten, an der Retina eine Verringerung der äußeren Körnerschicht und an der Linse eine Zunahme auftretender subkapsulärer Katarakte.

Vorrangig geschlechtsspezifisch auftretende Spontanveränderungen sind ohne weibliche Vergleichsgruppen nicht definierbar.

Das Futter und die Futtermenge haben das Verteilungsmuster der Spontanveränderungen innerhalb der Untergruppen nicht merklich beeinflusst. Vergleicht man die häufigsten Veränderungen nach Menge und Fettgehalt des Futters, sticht keine der drei Hauptgruppen (A, B und C) hervor.

Die histologische Untersuchung der Augen der ApoE-KO-Tiere hat eine große Menge an Veränderungen aufgezeigt. Einige sind ätiologisch erklärbar, aber weitere Studien werden belegen, ob die hier festgestellten Befunde ausnahmsweise, generell oder alters-, geschlechts-, futter-, und gruppengrößenabhängig entstanden sind. Damit wäre es von großer Bedeutung, Augen weiblicher Tiere als nächstes zu untersuchen und auf retrobulbäre Blutentnahmen zu verzichten.



6. Summary

The present doctoral thesis deals with the findings of an investigation of eyes of male ApoE-KO-mice. During one year's study, 960 of these ApoE-KO-mice were kept in different groups with diverse aliphatic feeding. Group A with the subgroups 1 - 4 obtained cholesterol-rich and milk-fat-enriched feed. Group B with the subgroups 5 - 8 received a cholesterol/fat-enriched (bovine fat) diet. The subgroups 9 - 12 as part of group C obtained normal chow diet based on soybeans. Subgroups 1 - 3, 5 - 7 and 9 - 11 were fed ad libitum, in contrast, subcategories 4, 8 and 12 received only 80 % of the usually given amount. Additionally, the subgroups 2, 6 and 10 were exposed to cigarette smoke with a concentration of 100 µg TPM/l. Cigarette smoke with a concentration of 200 µg TPM/l was supplemented the cages of the subcategories 3, 7 and 11. Quarterly, a blood sample of selected animals of this study was taken, and afterwards they got sacrificed and dissected.

One aim of this work was to characterize the C57Bl/6J- and ApoE-KO-mouse line as an animal model. C57Bl/6J-mice serve as experimental and comparative animals in studies and research and are used to establish new mouse lines. Fed with a fat-enriched diet, these mice tend to obesity and atherosclerosis. Several publications revealed that C57Bl/6J-mice tend to malformations of the eye and a retarded lens-development. By means of the C57Bl/6J-strain the C57Bl/6-apo Etm1Unc-mouse line has been established. These animals show a high plasma cholesterol level and a rapid formation of atherosclerotic alterations. With regard to studies, in particular dealing with eye investigations, the early cataract development and the multiplicity of possible spontaneous alterations are noteworthy. This leads to the conclusion that an ophthalmological examination should be conducted before beginning of a study as well as in regular intervals during the study.

Accessorially, mortality rate among the animals investigated in this study was up to 15 %, following studies should therefore be initiated with an adequate large number of animals.

Another aim of the work was to provide a review of these spontaneous eye alterations of ApoE-KO-mice - with a detailed description of their appearance, etiology and their frequency. For this purpose, 47 eyes were chosen before embedding as a blank test, just influenced by the technical control. After embedding, serial slices were generated, stained with hemalaun-eosin and examined under microscope with the help of a normative protocol.

It is noteworthy that at least one of the three tunics of the eyeball is altered in every eye examined. In animals sacrificed after three and six months, alterations of the cornea, iris and lens prevail, whereas in nine months old animals structural changes can be observed only in iris and lens. In twelve months old mice, abnormalities can be found in ciliary body, iris, retina and lens. Most frequently, perforation wounds, anterior and posterior synechiae, iris cysts, retina folding and disorganisation, epithelial hyperplasia of the lens, irregular nuclear bow areas of the lens, subcapsular cataracts and ruptures of the lens capsule occur.

Anterior and equatorial located perforations can be returned to punctions for better penetration of formaldehyde and retrobulbar blood withdrawal, whereas posterior perforation wounds are due to preparational work. Anterior synechiae seem to be correlated to ApoE-KO-mice genotype because of - according to publications - accumulation of lipids and lipoproteins in the aqueous humor in the anterior chamber of the eye in connection with an uveitis anterior and higher susceptibility to bacterial infections. Also posterior synechiae and adhesions between ciliary bodies and lens as well as retina and lens may be explainable by inflammatory events. Iris cysts are either congenital or also due to inflammation. Causes for retinal dysplasia are versatile. Retinal folds may be related to a detachment of the retina or microphthalmus, as suspected in some of the specimen, but in most samples, the cause for retinal folds or disorganisation remains unclear. Subcapsular cataracts can be explained by a lack of apolipoprotein E, increasing age and therefore changing structures and metabolic processes. In these animals cholesterol is not able to reach the lens, where it is necessary for maintenance of transparency. Cigarette smoke is responsible for increasing oxidative stress and decreasing antioxidant concentration in the blood, respectively, promoting opacity of the lens. Epithelial hyperplasia and irregular nuclear bow areas of the lens are a typical histological finding in cataract development. Their appearances are linked to the detected cataracts. Ruptures of the lens capsule happen to develop either spontaneously, traumatically or in combination with cataract formation. In samples showing subcapsular cataract detected ruptures can be linked to the opacity of lens. Equatorial located ruptures can either develop spontaneously or may be connected to punctions for better penetration of formaldehyde or retrobulbar blood withdrawal.

Comparing eyes of three and twelve months old mice, number of pigment granules is decreasing at the ciliary body in the older mice. Additionally, an enlargement of choroid

layer associated melanocytes, a thinning of the outer nuclear layer of the retina and a higher number of subcapsular cataract have to be mentioned.

Without a female control group, it is impossible to define spontaneously occurring effects of the eyes due to the sex of the mice. Feeding and amount of food did not markedly influence the distribution pattern of spontaneous alterations within the groups. Comparing the most common alterations according to amount and fat content of food, none of the three groups (A, B and C) stands out.

Histological examination of the eyes of ApoE-KO-mice revealed a large number of alterations. Some are etiologically explainable, but further studies have to show, if the alterations occurred exceptionally, generally or are related to age, gender, feeding or the size of the groups. It is of outstanding importance to examine also female mice's eyes and to relinquish retrobulbar blood withdrawal.



7. Literaturverzeichnis

Animal Care and Ethics Committee (1999)

Blood Collection in Rodents and Rabbits

University of Newcastle: ACEC; 29

<http://www.newcastle.edu.au/Resources/Divisions/Research/Units/Animal%20Ethics/revision/acec29.pdf>

Ausschuss für Tierschutzbeauftragte in der GV-SOLAS und Arbeitskreis 4 in der TVT (Stand Mai 2009)

Empfehlung zur Blutentnahme bei Versuchstieren, insbesondere kleinen Versuchstieren

www.gv-solas.de/auss/tie/tie_blutentnahme09.pdf

Austin K., Palmer J., Seddon J., Glynn R., Rosenberg L., Gragoudas E., Kaufman D., Shapiro S.

Case-control study of idiopathic retinal detachment

International Journal of Epidemiology 1990; 19, 1045 - 1050

Barraquer R., Michael R., Abreu R., Lamarca J., Tresserra F.

Human lens capsule thickness as a function of age and location along the sagittal lens perimeter

Investigative Ophthalmology & Visual Science 2006; 47, 2053 - 2060

Bassnett S.

On the mechanism of organelle degradation in the vertebrate lens

Experimental Eye Research 2009; 88, 133 - 139

Bischoff P., Wajer S., Flower R.

Scanning electron microscopic studies of the hyaloid vascular system in newborn mice exposed to O₂ and CO₂

Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology 1983; 220, 257 - 263

Borchman D., Delamere N., McCauley L., Paterson C.

Studies on the distribution of cholesterol, phospholipid and protein in the human and bovine lens

Lens and Eye Toxicity Research 1989; 6, 703 - 724

Buehl W., Stojanac D., Sacu S., Drexler W., Findl O.

Comparison of three methods of measuring corneal thickness and anterior chamber depth

American Journal of Ophthalmology 2006; 141, 7 - 12

Bundesamt für Veterinärwesen, Sektion Tierversuche und Alternativmethoden (1995)

Informationsschrift: Einteilung von Tierversuchen nach Schweregraden (Belastungskategorien)

Information Tierschutz 1.04, Bern, S.4 und S. 8

Casaroli-Marano R., Peinado-Onsurbe J., Reina M., Staels B., Auwerx J., Vilaró S.

Lipoprotein lipase in highly vascularized structures of the eye

Journal of Lipid Research 1996; 37, 1037 - 1044

Casós K., Sáiz M., Ruiz-Sanz J., Mitjavila M.

Atherosclerosis prevention by a fish oil-rich diet in apoE^{-/-} mice is associated with a reduction of endothelial adhesion molecules

Atherosclerosis 2008; 201, 306 - 317

Cavitt K., Samuelson D., Brooks D., Hendricks D., Whitley D., Leone N.

Morphometric evaluation of choroidal pigmentary changes associated with low zinc nutrition in pigs

Investigative Ophthalmology & Visual Science 1991; 32, 1175

Cekic O.

Effect of cigarette smoking on copper, lead, and cadmium accumulation in human lens

British Journal of Ophthalmology 1998; 82, 186 - 188

Charles River

Informationen zu JAX® Mice Strain: B6.129P2-Apoe(tm1Unc)/J

<http://jaxmice.jax.org/strain/002052.html>

<http://www.criver.com/SiteCollectionDocuments/ApoE-J.pdf>

Cheung N., Saw S., Islam F., Rogers S., Shankar A., de Haseth K., Mitchell P., Wong T.

BMI and retinal vascular caliber in children

Obesity 2007; 15, 209 - 215

Cheung N., Sharrett A., Klein R., Criqui M., Islam F., Macura K., Cotch M., Klein B., Wong T.

Aortic distensibility and retinal arteriolar narrowing: the multi-ethnic study of atherosclerosis

Hypertension 2007; 50, 617 - 622

Christen W., Manson J., Seddon J., Glynn R., Buring J., Rosner B., Hennekens C.

A prospective study of cigarette smoking and risk of cataract in men

Journal of the American Medical Association 1992; 268, 989 - 993

Cogan D., Kuwabara T.

Growth and regenerative potential of Descemet's membrane

Transactions of the Ophthalmological Societies of the United Kingdom 1971; 91, 875 - 894

Cometto-Muñiz J., Cain W.

Sensory irritation. Relation to indoor air pollution

Annals of the New York Academy of Sciences 1992; 641, 137 - 151

Schäffer E.

Auge

in Dahme E., Weiss E.: Grundriss der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere (2007)

Enke, Stuttgart, 6. Auflage, S. 319 - 324

Danysh B., Czymbek K., Olurin P., Sivak J., Duncan M.

Contributions of mouse genetic background and age on anterior lens capsule thickness

The Anatomical Record 2008; 291, 1619 - 1627

De Bont N., Netea M., Demacker P., Verschueren I., Kullberg B., van Dijk K., van der Meer J., Stalenhoef A.

Apolipoprotein E knock-out mice are highly susceptible to endotoxemia and Klebsiella pneumoniae infection

Journal of Lipid Research 1999; 40, 680 - 685

Delcourt C., Cristol J.-P., Tessier F., Léger C., Michel F., Papoz L. and the POLA Study Group

Risk factors for the cortical, nuclear, and posterior subcapsular cataracts

The POLA Study

American Journal of Epidemiology 2000; 151, 497 - 504

De Maria A., Bassnett S.

DNase II β distribution and activity in the mouse lens

Investigative Ophthalmology & Visual Science 2007; 48, 5638 - 5646

De Vries A., Cohen L.

Different effects of the hypolipidemic drugs pravastatin and lovastatin on the cholesterol biosynthesis of the human ocular lens in organ culture and on the cholesterol content of the rat lens in vivo

Biochimica et Biophysica Acta - Lipids and Lipid Metabolism 1993; 1167, 63 - 69

Duindam H., Vrensen G., Otto C., Puppels G., Greve J.

New approach to assess the cholesterol distribution in the eye lens: confocal Raman microspectroscopy and filipin cytochemistry

Journal of Lipid Research 1995; 36, 1139 - 1146

Fliesler S., Florman R., Rapp L., Pittler S., Keller R.

In vivo biosynthesis of cholesterol in the rat retina

Federation of European Biochemical Societies Letters 1993; 335, 234 - 238

Friberg T.

The etiology of choroidal folds

Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology 1989; 227, 459 - 464

Gao H., Hollyfield J.

Aging of the human retina. Differential loss of neurons and retinal pigment epithelial cells

Investigative Ophthalmology & Visual Science 1992; 33, 1 - 17

Gelatt K. (1999)

Veterinary Ophthalmology

Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 3. Auflage, S. 90, 374, 375, 393

Gelatt K. (2007)

Veterinary Ophthalmology Volume 1 & Volume 2

Blackwell Publishing, Iowa, 4. Auflage, S. 360, 361, 371, 377, 397, 400, 401, 816 - 818, 1336 - 1347

Geldermann H. (2005)

Tierbiotechnologie

Ulmer, Stuttgart, 1. Auflage, S. 413 - 415

Gesellschaft für Versuchstierkunde Society for Laboratory Animal Science GV-SOLAS
(2008)

Stellungnahme zur retrobulbären Blutentnahme

http://www.gv-solas.de/stell/stell_retrob_blut.pdf

Fuller J. und Wimer R.

Neural, Sensory, and Motor Functions

in Green E.: Biology of the laboratory mouse (1966)

Dover Publications Inc., New York, 2. Auflage

Grehn F. (2008)

Augenheilkunde

Springer, Heidelberg, 30. Auflage, S.148, 149, 190, 210, 211

Gwin R., Lerner I., Warren J., Gum G.

Decrease in canine corneal endothelial cell density and increase in corneal thickness as functions of age

Investigative Ophthalmology & Visual Science 1982; 22, 267 - 271

Hankinson S., Willett W., Colditz G., Seddon J., Rosner B., Speizer F., Stampfer M.

A prospective study of cigarette smoking and risk of cataract surgery in women

The Journal of the American Medical Association 1992; 268, 994 - 998

Hansen L. (2007)

Augenheilkunde systematisch

UNI-MED, Bremen, 2. Auflage, S. 28, 34 - 37

Hara K.

Effects of cigarette smoking on ocular circulation chronic effect on choroidal circulation

Nippon Ganka Gakkai Zasshi 1991; 95, 939 - 943 (Abstract)

Heimann M., Käsermann H., Pfister R., Roth D., Bürki K.

Blood collection from the sublingual vein in mice and hamsters: a suitable alternative to retrobulbar technique that provides large volumes and minimizes tissue damage

Laboratory Animals 2009; 43, 255 - 260

Hu F., Montagna W.

The development of pigment cells in the eyes of Rhesus monkeys

American Journal of Anatomy 1971; 132, 119 - 132

Hu F., Endo H., Alexander N.

Morphological variations of pigment granules in eyes of the Rhesus monkey

American Journal of Anatomy 1973; 136, 167 - 182

Hu F., Mah K.

Changes in melanosomes with age in iridal stromal melanocytes of Rhesus macaques
Mechanisms of Aging and Development 1983; 23, 95 - 102

Hubert M.-F., Gerin G., Durand-Cavagna G.

Spontaneous ophthalmic lesions in young Swiss mice
Laboratory Animal Science 1999; 49, 232 - 240

Ikeda S., Hawes N., Chang B., Avery C., Smith R., Nishina P.

Severe ocular abnormalities in C57BL/6 but not in 129/Sv p53-deficient mice
Investigative Ophthalmology & Visual Science 1999; 40, 1874 - 1878

Ishida T., Choi S., Kundu R., Spin J., Yamashita T., Hirata K., Kojima Y., Yokoyama M.,
Cooper A., Quertermous T.

Endothelial lipase modulates susceptibility to atherosclerosis in apolipoprotein-E-
deficient mice
The Journal of Biological Chemistry 2004; 279, 45085 - 45092

Ito M., Yoshioka M.

Regression of the hyaloid vessels and pupillary membrane of the mouse
Anatomy and Embryology 1999; 200, 403 - 411

The Jackson Laboratory

Informationen zu B6.129P2-Apoetm1Unc/J:

<http://jaxmice.jax.org/strain/002052.html>

Informationen zu C57Bl/6J:

<http://jaxmice.jax.org/jaxnotes/archive/463a.html>

<http://jaxmice.jax.org/strain/000664.html>

Kalter H.

Sporadic congenital malformations of newborn inbred mice
Teratology 1968; 1, 193 - 200

Kirby T.

Cataracts produced by triparanol

Transactions of the American Ophthalmological Society 1967; 65, 493 - 543

Klenkler B., Sheardown H.

Growth factors in the anterior segment: role in tissue maintenance, wound healing and ocular pathology

Experimental Eye Research 2004; 79, 677 - 688

Koronyo-Hamaoui M., Koronyo Y., Ljubimov A., Miller C., Ko M., Black K., Schwartz M., Farkas D.

Identification of amyloid plaques in retinas from Alzheimer's patients and noninvasive in vivo optical imaging of retinal plaques in a mouse model

NeuroImage 2011; 54, Supplement 1, 204 - 217

Lang G. (2008)

Augenheilkunde

Thieme, Stuttgart, 4. Auflage, S. 96, 157, 175, 191, 196, 276 - 278, 510

Lee P.

Ophthalmic findings in laboratory animals

Animal Eye Research 1989; 8, 1 - 12

Leitsätze für Speisefette und Speiseöle (1997)

aus: Deutsches Lebensmittelbuch

Leske M., Chylack L., Wu S.

The lens opacities case-control study

Risk factors for cataract

Archives of Ophthalmology 1991; 109, 244 - 251

Lively G., Jiang B., Hedberg-Buenz A., Chang B., Petersen G., Wang K., Kuehn M., Anderson M.

Genetic dependence of central corneal thickness among inbred strains of mice
Investigative Ophthalmology & Visual Science 2010; 51, 160 - 171

Lopez-Sanchez E., Frances-Muñoz E., Diez-Juan A., Andres V., Menezo J., Pinazo-Duran M.

Optic nerve alterations in apolipoprotein E deficient mice
European Journal of Ophthalmology 2003; 13, 560 - 565

Ma C., Martins-Green M.

Second-hand cigarette smoke inhibits wound healing of the cornea by stimulating inflammation that delays corneal reepithelialization
Wound Repair and Regeneration 2009; 17, 387 - 396

Ma Z., Choudhury A., Kang S., Monestier M., Cohen P., Eisenberg R.

Accelerated atherosclerosis in ApoE deficient lupus mouse models
Clinical Immunology 2008; 127, 168 - 175

MacGibbon A., Taylor M.

Composition and structure of bovine milk lipids
in *Advanced Dairy Chemistry, Volume 2: Lipids* (2006)
Springer, New York, 3. Auflage, S. 6

Mahl A., Heining P., Ulrich P., Jakubowski J., Bobadilla M., Zeller W., Bergmann R., Singer T., Meister L.

Comparison of clinical pathology parameters with two different blood sampling techniques in rats: retrobulbar plexus versus sublingual vein
Laboratory Animals 2000; 34, 351 - 361

Mahley R., Ji Z.

Remnant lipoprotein metabolism: key pathways involving cell-surface heparan sulfate proteoglycans and apolipoprotein E
Journal of Lipid Research 1999; 40, 1 - 16

Mahley R., Rall S., Jr.

Apolipoprotein E: far more than a lipid transport protein

Annual Review of Genomics and Human Genetics 2000; 1, 507 - 537

Meurer D., Wolf S. (2007)

Allgemeine Pathologie, Kompendium für die Veterinärmedizin

Schattauer, Stuttgart, 2. Auflage, S. 41, 190, 235 - 238

Miyata M., Smith J.

Apolipoprotein E allele-specific antioxidant activity and effects on cytotoxicity by oxidative insults and β -amyloid peptides

Nature Genetics 1996; 14, 55 - 61

Mizuno G., Chapman C., Chipault J., Pfeiffer D.

Lipid composition and $(\text{Na}^+ + \text{K}^+)\text{-ATPase}$ activity in rat lens during triparanol-induced cataract formation

Biochimica et Biophysica Acta - Biomembranes 1981; 644, 1 -12

Moghadasian M., Nguyen L., Shefer S., McManus B., Frohlich J.

Histologic, hematologic, and biochemical characteristics of apo E-deficient mice: effects of dietary cholesterol and phytosterols

Laboratory Investigation 1999; 79, 355 - 364

Moghadasian M., McManus B., Nguyen L., Shefer S., Nadji M., Godin D., Green T., Hill J., Yang Y., Scudamore C., Frohlich J.

Pathophysiology of apolipoprotein E deficiency in mice: relevance to apo E-related disorders in humans

The Federation of American Societies for Experimental Biology Journal 2001; 15, 2623 - 2630

Mosley S., Kalinowski S., Schafer B., Tanaka R.

Tissue-selective acute effects of inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase on cholesterol biosynthesis in lens

Journal of Lipid Research 1989; 30, 1411 - 1420

Nickel R., Schummer A., Seiferle E. (2004)

Lehrbuch der Anatomie der Haustiere Band 4

Paul Parey, Berlin und Hamburg, 4. Auflage, S. 405 - 444

Olin D., Rogers W., MacMillan A.

Lipid-laden aqueous humor associated with anterior uveitis and concurrent hyperlipemia in two dogs

Journal of the American Veterinary Medical Association 1976; 168, 861 - 864

Ong J., Zorapapel N., Rich K., Wagstaff R., Lambert R., Rosenberg S., Moghaddas F., Pirouzmanesh A., Aoki A., Kenney M.

Effects of cholesterol and apolipoprotein E on retinal abnormalities in ApoE-deficient mice

Investigative Ophthalmology & Visual Science 2001; 42, 1891 - 1900

Piedrahita J., Zhang S., Hagan J., Oliver P., Maeda N.

Generation of mice carrying a mutant apolipoprotein E gene inactivated by gene targeting in embryonic stem cells

Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 1992; 89, 4471 - 4475

Plump A., Smith J., Hayek T., Aalto-Setälä K., Walsh A., Verstuyft J., Rubin E., Breslow J.

Severe hypercholesterolemia and atherosclerosis in Apolipoprotein E-deficient mice created by homologous recombination in ES cells

Cell 1992; 71, 343 - 353

Pocock S., Delves H., Ashby D., Shaper A., Clayton B.

Blood cadmium concentrations in the general population of British middle-aged men

Human Toxicology 1988; 7, 95 - 103

Puk O., Dalke C., Favor J., de Angelis M., Graw J.

Variations of eye size parameters among different strains of mice

Mammalian Genome 2006; 17, 851 - 857

Rakoczy E., Yu M., Nusinowitz S., Chang B., Heckenlively J.

Mouse models of age-related macular degeneration

Experimental Eye Research 2006; 82, 741 - 752

Ramakrishnan S., Sulochana K., Selvaraj T., Abdul Rahim A., Lakshmi M., Arunagiri K.

Smoking of beedies and cataract: cadmium and vitamin C in the lens and blood

British Journal of Ophthalmology 1995; 79, 202 - 206

Ramkumar H., Zhang J., Chan C.

Retinal ultrastructure of murine models of dry age-related macular degeneration (AMD)

Progress in Retinal and Eye Research 2010; 29, 169 - 190

Robinson M., Holmgren A., Dewey M.

Genetic control of ocular morphogenesis: defective lens development associated with ocular anomalies in C57BL/6 mice

Experimental Eye Research 1993; 56, 7 - 16

Roselaar S., Daughterty A.

Apolipoprotein E-deficient mice have impaired innate immune responses to *Listeria monocytogenes* in vivo

Journal of Lipid Research 1998; 39, 1740 - 1743

Ross M., Crosley L., Brown K., Duthie S., Collins A., Arthur J., Duthie G.

Plasma concentrations of carotenoids and antioxidant vitamins in Scottish males: influences of smoking

European Journal of Clinical Nutrition 1995; 49, 861 - 865

Sachsenweger M. (2003)

Augenheilkunde

Thieme, Stuttgart, 2. Auflage, S. 173

Sádaba L., Fernández-Robredo P., Rodríguez J., García-Layana A.

Antioxidant effects of vitamins C and E, multivitamin-mineral complex and flavonoids in a model of retinal oxidative stress: the ApoE-deficient mouse

Experimental Eye Research 2008; 86, 470 - 479

Samuelson D., Lewis P., MacKay E., Whitley R.

The influence of aging and low zinc nutrition on the choroid in the pig: I. The melanocyte

Veterinary Ophthalmology 1999; 2, 27 - 34

Sarraf D., Schwartz S.

Bilateral choroidal folds and optic neuropathy: a variant of the crowded disc syndrome?

Ophthalmology 2003; 110, 1047 - 1052

Schlichting A., Tsai P.-P., Stelzer H., Hackbarth H.

Poster: Vergleich der retrobulbären Blutentnahme mit der Punktion der V. facialis im Hinblick auf Tierschutzgerechtigkeit

46. Wissenschaftliche Tagung der Gesellschaft für Versuchstierkunde 14.-17. September 2008 in Dresden

Schmidt R., Thews G., Lang F. (2007)

Physiologie des Menschen

Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 30. Auflage, S. 900 - 902

Schneider S., Osher R., Burk S., Lutz T., Montione R.

Thinning of the anterior capsule associated with congenital aniridia

Journal of Cataract & Refractive Surgery 2003; 29, 523 - 525

Schroeter M., Sawalich M., Humboldt T., Leifheit M., Meurrens K., Berges A., Xu H., Lebrun S., Wallerath T., Konstantinides S., Schleef R., Schaefer K.

Cigarette smoke exposure promotes arterial thrombosis and vessel remodeling after vascular injury in apolipoprotein E-deficient mice

Journal of Vascular Research 2008; 45, 480 - 492

Schwartz J., Zeger S.

Passive smoking, air pollution, and acute respiratory symptoms in a diary study of student nurses

The American Review of Respiratory Disease 1990; 141, 62 - 67

Shore V., Shore B.

Heterogeneity of human plasma very low density lipoproteins. Separation of species differing in protein components

Biochemistry 1973; 12, 502 - 507

Smith R. (2002)

Systematic evaluation of the mouse eye: anatomy, pathology and biomethods

CRC Press LLC, Boca Raton, 1. Auflage, S. 169, 175 - 182

Smith R., Hawes N., Chang B., Nishina P.

Retina

in Smith R.: Systematic evaluation of the mouse eye: anatomy, pathology and biomethods (2002a)

CRC Press LLC, Boca Raton, 1. Auflage, S. 196

Smith R., John S., Nishina P.

Posterior Segment and Orbit

in Smith R.: Systematic evaluation of the mouse eye: anatomy, pathology and biomethods (2002b)

CRC Press LLC, Boca Raton, 1. Auflage, S. 25 - 38

Smith R., Roderick T., Sundberg J.

Microphthalmia and associated abnormalities in inbred black mice

Laboratory Animal Science 1994; 44, 551 - 560

Smith R., Sundberg J., John S.

The Anterior Segment

in Smith R.: Systematic evaluation of the mouse eye: anatomy, pathology and biomethods (2002c)

CRC Press LLC, Boca Raton, 1. Auflage, S. 122, 130

Smith R., Sundberg J., John S.

The Anterior Sement and Ocular Adnexeae

in Smith R.: Systematic evaluation of the mouse eye: anatomy, pathology and biomethods (2002d)

CRC Press LLC, Boca Raton, 1. Auflage, S. 9 - 21

Solberg Y., Rosner M., Belkin M.

The association between cigarette smoking and ocular diseases

Survey of Ophthalmology 1998; 42, 535 - 547

Stades F., Neumann W., Boevé M., Spiess B., Wyman M. (2006)

Praktische Augenheilkunde für den Tierarzt

Schlütersche, Hannover, 3. Auflage, S. 176 - 184, 192, 201 - 205, 218, 228, 229

Streeten B.

Ciliary body

in Duane T., Jaeger E.: Biomedical Foundations of Ophthalmology Vol. 1 (1988)

JB Lippincott Philadelphia, S. 1 - 38

Tamboli I., Barth E., Christian L., Siepmann M., Kumar S., Singh S., Tolksdorf K., Heneka M., Lütjohann D., Wunderlich P., Walter J.

Statins promote the degradation of extracellular amyloid β -peptide by microglia via stimulation of exosome-associated insulin-degrading enzyme (IDE) secretion

Journal of Biological Chemistry 2010; 285, 37405 - 37414

Tierärztliche Vereinigung für Tierschutz e.V. (2004)

Empfehlungen zur Planung und Durchführung von Tierversuchen

8. Tierversuche und Versuchstierhaltung, Merkblatt Nr. 76

<http://www.tierschutz-tvt.de/fileadmin/tvtdownloads/merkblatt76.pdf>

Tserentsoodol N., Sztejn J., Campos M., Gordiyenko N., Fariss R., Lee J., Fliesler S., Rodriguez I.

Uptake of cholesterol by the retina occurs primarily via a low density lipoprotein receptor-mediated process

Molecular Vision 2006; 12, 1306 - 1318

Van Herck H., Baumans V., van der Craats N., Hesp A., Meijer G., van Tintelen G., Walvoort H., Beynen A.

Histological changes in the orbital region of rats after orbital puncture

Laboratory Animals 1992; 26, 53 - 58

Van Herck H., Baumans V., Brandt C., Hesp A., Sturkenboom J., van Lith H., van Tintelen G., Beynen A.

Orbital sinus blood sampling in rats as performed by different animal technicians: the influence of technique and expertise

Laboratory Animals 1998; 32, 377 - 386

Van Herck H., Baumans V., Brandt C., Hesp A., Boere H., Hesp A., van Lith H., Schurink M., Beynen A.

Blood sampling from the retro-orbital plexus, the saphenous vein and the tail vein in rats: comparative effects on selected behavioural and blood variables

Laboratory Animals 2001; 35, 131 - 139

Von Engelhardt W., Breves G. (2004)

Physiologie der Haustiere

Enke, Stuttgart, 2. Auflage, S. 396 - 400, 426 - 428

Von Holt K., Lebrun S., Stinn W., Conroy L., Wallerath T., Schlee R.
Progression of atherosclerosis in the Apo E^{-/-} model: 12-month exposure to cigarette
mainstream smoke combined with high-cholesterol/fat diet
Atherosclerosis 2009; 205, 135 - 143

Walde I., Schäffer E., Köstlin R., Nell B. (2008)
Augenheilkunde, Lehrbuch und Atlas
Schattauer, Stuttgart und New York, 3. Auflage, S. 224, 225, 259, 291

Wegener A., Kaegler M., Stinn W.
Frequency and nature of spontaneous age-related eye lesions observed in a 2-year
inhalation toxicity study in rats
Ophthalmic Research 2002; 34, 281 - 287

Weisgraber K.
Apolipoprotein E: structure-function relationships
Advances in Protein Chemistry 1994; 45, 249 - 302

West S., Munoz B., Emmett E., Taylor H.
Cigarette smoking and risk of nuclear cataracts
Archives of Ophthalmology 1989; 107, 1166 - 1169

Wilcock B.
Eye, Eyelids, Conjunctiva, and Orbit
in McGavin M., Zachary J.: Pathologic Basis of Veterinary Disease (2007)
Mosby Elsevier, Missouri, 4. Auflage, S. 1363 - 1365, 1368, 1370, 1371, 1379, 1402,
1403



8. Anhang

8.1 Begriffserklärungen

Ablatio retinae

Die Loslösung des Stratum nervosum von dem Stratum pigmentosum führt zum Aussetzen der Ernährung der Photorezeptoren und damit ihrer Funktion. Über längere Dauer folgt eine irreversible Schädigung der Photorezeptoren und mit einer daraus resultierenden Erblindung.

Als Ursachen können Exsudat- oder Transudatflüssigkeit oder Gewebewucherungen im subretinalen Raum, über ein Trauma oder Linsenluxation bestehende Zugeinwirkung auf die Netzhaut, degenerative Veränderungen der Retina oder des Glaskörpers oder eine über einen Netzhautriss entstehende Eintrittspforte für Flüssigkeiten genannt werden (STADES et al., 2006; GREHN, 2008).

A. hyaloidea persistens (AHP)

Zwischen hinterer Linsenkapsel und Discus n. optici bleibt ein Stück der A. hyaloidea zurück. Häufig findet man eher bindegewebige Stränge, die mit der Linsenkapsel verwachsen sind. Als Folge können Trübungen und Narben in diesem Linsenbereich entstehen. Diese Narben ermöglichen auch die Entwicklung einer Katarakt (STADES et al, 2006). Die AHP sorgt noch für eine Aufrechterhaltung und Fortdauer der vaskulären Versorgung der Linse. Die Kapsel am hinteren Pol ist meistens verdickt, fallweise auch lückenhaft (GELATT, 2007).

ITO und YOSHIOKA (1999) haben bei bis zu 16 Tage alten Mäusen die Rückbildung der Membrana pupillaris und der Hyaloidgefäße untersucht. Die A. hyaloidea war noch bis Tag 16 darstellbar. BISCHOFF et al. (1983) haben bei Kontrollgruppen 28 Tage alter Mäuse noch Überreste verschlossener Gefäße an der hinteren Linsenoberfläche darstellen, allerdings nicht mehr zuordnen können.

Bindehautnävus

Die konjunktivale Einschlusszyste ist angeboren und befindet sich häufig im temporalen Lidspaltenbereich. Die Hälfte dieser gutartigen Tumore haben aus Konjunktivalepithel und Becherzellen bestehende zystische Hohlräume inne. Man unterscheidet pigmentierte und nicht pigmentierte Nävi. Sowohl die Vergrößerung der Hohlräume als auch vermehrte Pigmentierung können eine Größenzunahme vorgeben. Die Entartung zu Bindehautmelanomen ist möglich (LANG, 2008).

Chorioretinale Falten

Die Lamina choroidocapillaris, die Bruchsche Membran, die Pigmentepithelschicht der Retina und teilweise noch Schichten des Stratum nervosum wellen auf Grund von Hypotonie, Uveitis, choroidaler Ablösung, Zyklodialyse (LANG, 2008), Choroideatumoren, orbitaler Tumoren oder idiopathischer Genese auf. Folgen dieser Falten können Verletzungen der Bruchschen Membran oder subretinale Neovaskularisationen sein (FRIBERG, 1989). Außerdem ist es möglich, dass seröse, krankhaft veränderte Stellen an der Retina oder Defekte an der Pigmentepithelschicht entstehen (SARRAF und SCHWARTZ, 2003).

Postmortal können nachlassender Bulbusturgor und auch Präparationsarbeiten für histologische Untersuchungen zur Ablösung der Choroidea von der Sklera (GELATT, 1999) und damit zur Faltenbildung führen.

Corneo-lentikuläre Synechie

Voraussetzungen für die Verklebung zwischen Hornhaut und Linse sind zum einen die anteriore Verlagerung der Linse und zum anderen eine Entzündung in der vorderen Augenkammer bzw. der Iris. Abhängig davon, wie viel Linsenfläche anliegt, kann die Anhaftung fokal oder diffus erfolgen und nach Dauer des Bestehens fibrös bis hin zu fibrinös vorliegen.

Erosio corneae

Auf Grund einer Verletzung oder unzureichender Hornhautbefeuchtung kommt es zum Epithelverlust. Das Stroma bleibt unbeeinflusst (WALDE et al., 2008).

Funduskolobom

Ein angeborener Schließungsdefekt kann "typisch" entlang der embryonalen Schließungsnaht oder "atypisch" entlang aller anderen Ebenen verlaufen. Das "typische" Kolobom entsteht auf Grund eines fehlerhaften Zusammenschlusses des embryonalen Gewebes. Das "atypische" Kolobom entwickelt sich wegen einer fehlenden Beeinflussung zur weiteren Differenzierung oder einer gestörten Proliferation des Gewebes (GELATT, 2007). Das Funduskolobom bezeichnet einen nicht vollständigen Verschluss der Schließungsnaht an der Rückwand des Augapfels. Ein "typischer" Defekt befindet sich bei circa sechs Uhr am Sehnervendurchtritt oder an dem darunter liegenden Gewebe. Die Netzhaut zeigt in dieser Region eine komplette

Fehlbildung, oder die Photorezeptoren fehlen vollständig. Der Visus wird nur geringgradig beeinträchtigt. Dieser Schließungsdefekt ist eher einzeln vorzufinden (STADES et al., 2006).

Glaskörperverflüssigung und -traktion

Im Falle der Syneresis löst sich die Anordnung der Kollagenfasern des Glaskörpers langsam auf. Die Fasern verdichten sich zu Fäden und Inseln, so dass sich im zentralen Bereich des Glaskörpers beginnend Lakunen bilden. Mit zunehmender Kondensation der Kollagenfasern und Hohlrumbildung bricht die Statik zusammen, und der Vitreus löst sich von der Netzhaut (LANG, 2008).

Im Verlauf der Glaskörperverflüssigung mit letztendlichem Kollaps kommt es zur Abhebung des Glaskörpers. Man unterscheidet eine komplette oder inkomplette Traktion des Glaskörpers. Bei der unvollständigen Abhebung bleibt der Vitreus noch vereinzelt an der Retina. Augenbewegungen können dazu führen, dass Zug auf die Retina ausgelöst wird, und dann die Gefahr einer Netzhautablösung besteht (LANG, 2008).

Hintere Synechie

Eine Verklebung zwischen entzündeter Iris und der vorderen Linsenkapseloberfläche liegt vor. Auch diese Anhaftung kann fokal oder diffus und fibrinös oder nach einiger Zeit fibrös vorliegen. Eine Verklebung entlang des Pupillenrandes, Seclusio pupillae, und eine durch verbleibendes Exsudat verschlossene Pupille, Occlusio pupillae, führen zu einer Beeinträchtigung des Kammerwasserabflusses. Es folgt ein Sekundärglaukom und die Entstehung einer Iris bombé. Das von der Verklebung betroffene Irisgewebe neigt zur Atrophie (WILCOCK, 2007, WALDE et al., 2008).

Hyperplasie der Hornhautepithelzellen und der Pigmentzellen

Unter konstanter Zellgröße kommt es zur Vervielfachung der Zellen. Meist tritt die Hyperplasie in Verbindung mit der Hypertrophie auf. Mitotisches okuläres Gewebe reagiert damit als Anpassungsreaktion z. B. bei Wundheilungsvorgängen oder bei erhöhter Belastung (MEURER und WOLF, 2007, GELATT, 2007, WILCOCK, 2007).

Hypertrophie der Iris, des Ziliarkörpers und der Pigmentzellen

Unter konstanter Zellzahl wird das Volumen der Zellen vergrößert, und die Zahl der Zellorganellen nimmt zu. Häufig ist die Hypertrophie eine Reaktion auf hohe Beanspruchung und meist eine Vorstufe zur Hyperplasie (MEURER und WOLF, 2007).

Irisatrophie

Die erst zur normalen Größe entwickelte Iris verkleinert sich oder bildet sich zurück (MEURER und WOLF, 2007). Mögliche Ursachen sind genetische Mutationen, Ischämie, Denervation, Mangelernährung, fortgeschrittenes Alter und/oder anhaltender erhöhter Augeninnendruck mit eventuell einsetzender Degeneration, Nekrose oder Apoptose und damit resultierendem Gewebeverlust. Mit abnehmender Dicke des Gewebes setzt auch zusätzlich die Rückbildung der Pigmente, glatten Muskulatur und Gefäße ein (GELATT, 2007). Die Irisatrophie führt zur einer bleibenden Pupillendilatation (WILCOCK, 2007).

Die primäre Irisatrophie führt zu einer chronischen Auflösung des Gewebes, so dass Löcher und Krypten an der Irisoberfläche entstehen. Die sekundäre Irisatrophie kann Folge einer Iritis, eines Traumas oder Glaukoms sein (STADES et al., 2006).

Irisduplikatur

Doppelausbildung des Irisgewebes infolge embryonaler Fehlentwicklung

Iriskolobom

Der angeborene Schließungsdefekt kann "typisch" entlang der embryonalen Schließungsnaht oder "atypisch" entlang aller anderen Ebenen verlaufen. Das "typische" Kolobom entsteht auf Grund eines fehlerhaften Zusammenschlusses des embryonalen Gewebes (GELATT, 2007). Dieses ist meist im oder in der Nähe des Pupillarrandes zu finden (STADES et al., 2006). Das "atypische" Kolobom entwickelt sich wegen einer fehlenden Beeinflussung zur weiteren Differenzierung oder einer gestörten Proliferation des Gewebes (GELATT, 2007). Das Aussehen eines Iriskoloboms ist häufig rund oder dreieckig. Kolobome können singulär oder zu mehreren und häufig zusammen mit anderen dysplastischen Augenveränderungen wie z. B. Mikrophthalmie oder kongenitale Katarakte auftreten. Ihr Zustand verändert sich nicht, und sie bleiben klinisch unauffällig (STADES et al., 2006).

Iriszysten

Dünnwandige mit Kammerwasser gefüllte Bläschen, deren pigmentierte oder farblose Wand von dem hinteren Epithelblatt des Ziliarkörpers oder der Iris gebildet wird. Die Zysten befinden sich in der vorderen oder hinteren Augenkammer. Zysten, die in der vorderen Kammer liegen, sind meistens pigmentiert und ventral organisiert.

Mit Größenwachstum verlagern sie sich in den zentralen Bereich der Vorderkammer, und ihre Wand kann nach Bersten der Zyste am Epithelium posterius corneae oder der Linsenoberfläche anhaften.

Liegen die Bläschen direkt hinter dem Pupillarrand, wird die Iris von der Linsenoberfläche verdrängt und nach vorn verlagert (STADES et al., 2006). Sie können als Folge einer Entzündung entstehen oder angeboren sein (GELATT, 1999).

Katarakt

Die Trübung beruht auf einer durch unterschiedliche Ursachen hervorgerufenen Osmosestörung. Ihr folgen Schwellung des Linsenepithels und Chromatinkondensation und Fragmentierung der Epithelzellkerne. Im Mäuseauge weisen schon wenige zum hinteren Linsenpol migrierte Epithelzellen auf eine Kataraktentstehung hin. Zudem bilden sich zwischen den Linsenfasern am vorderen Linsenpol und den Kernbögen Spalten und Vakuolen, die mit Flüssigkeit gefüllt sind (SMITH, 2002). Damit werden die Kernbögen unregelmäßig. Die Linsenkapseldicke am vorderen Pol kann infolge eines übermäßigen Aufbaus der Basalmembran dicker werden (GELATT, 2007). Zunehmend schwellen, fragmentieren und verflüssigen dann auch Linsenfasern. Als Reaktion darauf kommt es zur epithelialen Hyperplasie, Entstehung ballonförmiger Zellen (WEDLsche Blaszellen) aus Linsenepithel- oder Linsenfaserzellen und fibrösen Metaplasie. Infolge des Strukturverlusts der Linsenfasern formen sich sogenannte MORGAGNISCHE Eiweißkugeln.

Oxidativer Stress wird als gemeinsamer erster Prozess für eine Vielfalt an Katarakten angenommen (GELATT, 2007). Entzündungsreaktionen als Folge einer Katarakt werden im Mäuseauge nur ausnahmsweise beobachtet (SMITH, 2002).

Katarakte kann man nach ihrem Entwicklungsstadium einteilen:

Eine Cataracta incipiens weist noch eine geringe Linsentrübung auf. Mit zunehmender Linsentrübung spricht man von einer Cataracta protracta. Mit Anhäufung von Linsenproteinen in freier Flüssigkeit ist die Transparenz der Linse nicht mehr gegeben.

Eine Cataracta immatura ist entstanden. Mit fortdauernder Wasseraufnahme nimmt die Degeneration und Verflüssigung der Linsenfasern weiter zu, eine Cataracta matura bildet sich heraus. Die Linse ist völlig getrübt. Sackt der Kern der Linse ab, spricht man von einer Cataracta hypermatura. Mit weiterer Ansammlung von Wasser vergrößert sich die Linse, Cataracta intumescens. Die Gefahr einer Linsenkapselruptur mit Austritt von Linseneiweiß ist gegeben.

Eine weitere Gliederung ist nach der Ätiologie möglich:

Die kongenitale Katarakt beschreibt die angeborene Linsentrübung, nicht selten mit weiteren Veränderungen wie Mikrophthalmie oder Membrana pupillaris persistens. Eine senile Katarakt tritt bei sehr alten Tieren auf. Eine Katarakt bei Allgemeinerkrankungen z. B. Diabetes mellitus entsteht durch Veränderungen des Stoffwechsels. Eine Cataracta complicata tritt im Rahmen anderer Augenerkrankungen z. B. Uveitis auf. Nach intraokularen Operationen kann sich eine Katarakt entwickeln. Die traumatische Katarakt erfolgt durch tiefe Perforationsverletzungen verursacht durch einen Fremdkörper, z. B. eine Krallen. Unter eine physikalisch bedingte Katarakt fällt z. B. die Strahlenkatarakt, verursacht durch Infrarot, Röntgenstrahlung oder radioaktive Strahlung. Die alimentäre Katarakt und Intoxikationskatarakt kann infolge von Futterbestandteilen oder Verabreichung bestimmter Medikamente auftreten.

Eine andere Aufteilung erfolgt nach der Lokalisation der Trübung:

Der Rindenstar (Cataracta corticalis) beschreibt die Trübung innerhalb der Linsenrinde. Die subkapsuläre vordere bzw. hintere Linsentrübung (Cataracta subcapsularis anterior/posterior) liegt direkt unterhalb der Kapsel des vorderen bzw. hinteren Linsenpols. Mit der Trübung des Linsenkerns spricht man vom Kernstar (Cataracta nuclearis). Die Trübung einer alleinigen Schicht heißt Schichtstar (Cataracta zonularis). Finden sich kranzförmige Trübungen im Bereich des Linsenäquators, beschreibt man diese als Kranzstar (Cataracta coronaria).

(STADES et al., 2006, SCHÄFFER, 2007, WILCOCK, 2007, GREHN, 2008).

Linsenextrusionskatarakt

Zum Zeitpunkt der Geburt oder einige Wochen post partum ist ein Einriss in der hinteren Linsenkapsel sichtbar. Häufig nimmt dann die Trübungsdichte plötzlich zu. Die Kapselenden der Einrissstelle rollen sich auf Grund der Eigenelastizität der Kapsel auf.

Rindenmaterial der Linse strömt aus und kann in die vordere Augenkammer gelangen oder an der Retinaoberfläche anhaften.

Es sind Mäusemutanten mit spontanen Linsenkapselrupturen ebenso wie gezielt gezüchtete Mutanten z. B. FUBINJ-Maus bekannt (SMITH, 2002).

Linsenkapselruptur

Da am hinteren Linsenpol die Linsenkapsel dünner ist, ist dies auch normalerweise die Seite des Linsenkapselrisses. Die Ausbreitung des Linsenkapselmaterials führt im Mäuseauge eigentlich nicht zu Entzündungsreaktionen. Traumabedingte Rupturen sind bei Mäusen selten zu finden (SMITH, 2002).

Spontane und kleine traumatische Linsenkapselrupturen treten bei Jungtieren ohne jegliche Entzündungsreaktionen auf (GELATT, 2007).

Linsenkolobom

Linsenkolobome gelten als Pseudokolobome, da sie sekundär zur Aplasie der Zonulafasern auftreten. Dort, wo die Fasern fehlen, flacht die Linse äquatorial ab. Die Linsenmorphologie ist ansonsten normal. Mit mehreren Kolobomata an einem Linsenäquator ist die Gefahr einer subluxierenden Linse gegeben, da fixierende Zonulafasern fehlen (GELATT, 2007).

Linsenluxation

Mit Zerreißen der Zonulafasern ist es möglich, dass sich die Linse verlagert. Zonulafasern liegen entweder dysplastisch oder degeneriert vor oder reißen spontan. Mit steigender Anzahl der zerrissenen Fasern kann die Linse subluxieren und auch der Glaskörper in die vordere Augenkammer vorfallen. Gehen alle Zonulafasern kaputt, kann die Linse anterior oder posterior luxieren. Mit Verlagerung der Linse und/oder des Glaskörpers in den Pupillenbereich oder den Drainagewinkel wird der Kammerwasserabfluss gestört und ein Sekundärglaukom entsteht (STADES et al., 2006).

Mikrophthalmus

Das Auge ist zu klein ausgebildet, aber in einer normal großen Orbita liegend. Es treten zusätzlich noch Missbildungen an neuroektodermalen Strukturen auf, die ihre Ursache

in der fehlerhaften gegenseitigen Wachstumssteuerung von Linse und Retina haben können (SCHÄFFER, 2007).

WILCOCK (2007) verdeutlichen, dass auch eine exogene Beschädigung, z. B. Uterustrauma, ischämischer Schaden oder eine Infektion an einem zum Zeitpunkt noch normal entwickelten Auge zu einer Rückentwicklung führen kann. Beweisend hierfür ist der Fund pigmentierter Ziliarfortsätze, die erst nach fortgeschrittener embryonaler Entwicklung zu finden sind.

Klinisch sind bei Mäusen zentrale Hornhauttrübungen, Verklebungen zwischen Hornhaut und Linse und Iris und Hornhaut, Katarakte, ein Erguss von Linsenrindenmaterial mit Verteilung innerhalb des Bulbus, Glaskörperfehlentwicklung und Retinafalten zu finden (GELATT, 2007). LEE (1989) hat als klinische Merkmale Mikrokornea, angeschwollene Episkleralgefäße und abnormale Gefäße in der Iris und hinterem Augenabschnitt beschrieben.

Nahtöffnung

Im Zuge des Linsenwachstums durch appositionelle Auflagerung neuer Faserzellen werden die Nahtfugen vergrößert, und der Abstand zwischen den Spitzen der Faserzellen im Nahtspalt nimmt zu. Es ergibt sich Bewegungsspielraum, da die Faserzellen hier nur locker aneinanderstoßen. Dadurch entstehen Öffnung und Verzweigung der vorderen und hinteren Nähte (persönliche Mitteilung, WEGENER, 2010).

Nahtquellung

Eine Nahtquellung in der Linse ist durch die Einlagerung kleinster Vakuolen in den Nahtspalt gekennzeichnet und ist ein teilweise reversibles Phänomen (persönliche Mitteilung, WEGENER, 2010).

Penetrierende Wunden

Kornea

Schnitt- oder Stichverletzungen z. B. durch die retrobulbäre Blutentnahme, lose Käfigdrähte oder Krallen ohne sistierenden Fremdkörper können durch Perforation der Kornea zum Abfluss von Kammerwasser führen. Ein Verschluss wird nur durch Fibrin, ein Ödem an der Verletzungsstelle oder einen Irisprolaps erreicht. Neben einer Hyphäma und/oder eines Irisprolapses ist auch ein Prolaps der Linse, wenn diese

ebenfalls verletzt wird, oder des Glaskörpers möglich. Als Spätfolgen können vordere und hintere Synechien, Iris- und Linsendefekte und Korneastaphylome auftreten. Eine massive Vorlagerung der Iris, die unbehandelt bleibt, zieht ein Winkelblockglaukom und eine Erblindung nach sich.

Tiefe Verletzungen führen auch zur Beschädigung und bakterieller Infektion hinterer Augenbereiche (WALDE et al., 2008).

Sklera

Die Sklera kann schnell bei der retrobulbären Blutentnahme perforiert werden (SMITH, 2002). Eine solche Verletzung ist nicht immer sofort ersichtlich, aber wahrscheinlich entsteht infolge intra- und extraokularer Blutungen eine Schwellung bis hin zum Exophthalmus. Weitere bekannte Folgen sind Schäden an der Choroidea und Retina. Zudem kann sich im anderen Auge in Form der Ophthalmia sympathica eine milde Entzündung mit Einwanderung von T-Lymphozyten und Makrophagen entwickeln. Sowohl ein schweres Trauma als auch eine hochgradige Entzündung sind in der Lage die intraokularen Augenstrukturen zu schädigen. Beobachtbar sind dann eine Atrophie und generelle Disorganisation des Gewebes.

Während der Präparationsarbeit zur Eucleatio bulbi ist es außerdem möglich, die Sklera zu verletzen.

Choroidea

Mit Verletzung der Sklera z. B. infolge retrobulbärer Blutentnahme (SMITH, 2002) kann je nach Einstechwinkel und -intensität, Kanülenlänge auch die Choroidea perforiert werden.

Im Zuge der Eukleation ist es möglich, dass nach Eröffnung der Sklera auch die Choroidea verletzt wird.

Iris und Ziliarkörper

Mit Verletzung der Hornhaut oder der Sklera und Choroidea kann je nach Länge des Fremdkörpers die Iris und/oder der Ziliarkörper perforiert werden. Es kommt zur Gewebeverletzung, Blutungen und eventuellen Verklebungen.

Postmortale Veränderungen

Hornhaut

Die Hornhaut kann infolge von Eintrocknung und fehlender Versorgung eintrüben und auf Grund abnehmender Gewebespannung einsinken bzw. einschrumpfen (SCHÄFFER, 2007).

Im Zuge der Eukleation ist es möglich, durch unvorsichtiges Präparieren Defekte an der Hornhaut zu setzen.

Retina

Mit nachlassendem Bulbusturgor legt sich die Retina bald in Falten und autolytische Reaktionen beginnen (SCHÄFFER, 2007).

Prolaps der Iris und des Ziliarkörpers

Infolge penetrierender Wunden an der Kornea oder Sklera und Choroidea können mit dem Austritt von Kammerwasser ein Vorfall der Iris und/oder des Ziliarkörpers die Folge sein.

Durch Lageveränderung der Iris, Blutungen und entzündliche Reaktionen ist es möglich, dass vordere Synechien entstehen.

Retinaabriss

Durch ein stumpfes Trauma mit einwirkenden Zugkräften oder eine penetrierende Verletzung kann es zur Zusammenhangstrennung der Retinaschichten kommen.

Retinadysplasie

Retinadysplasie wird als umfassende Beschreibung für die abnormale Retinadifferenzierung in Form von Retinaschichten ohne regulären Aufbau genutzt (WILCOCK, 2007).

Die Dysplasie ist eine unspezifische Antwort auf verschiedene Stimuli, die auf die Retinadifferenzierung während ihrer embryonalen Entwicklung einwirken. Es können die gesamte Netzhaut oder nur einzelne Stellen der Retina betroffen sein (SMITH et al., 2002a).

Die primäre Retinadysplasie wird durch eine eingeschränkte Induktionswirkung des Pigmentepithels verursacht.

Die postnekrotische Retinadysplasie entsteht als Folge viraler Infekte, kann aber auch theoretisch durch jede Verletzung der Retina während ihrer Entwicklung zustande kommen (WILCOCK, 2007).

Retinafalten

Retinafalten zeichnen sich durch unkoordiniertes Wachstum der Retina, aber auch der Sklera und Choroidea aus. Die beiden Form gebenden Hüllen bleiben in ihrem

Wachstum weit hinter dem der sich rasant entwickelnden Netzhaut zurück (GELATT, 2007).

Auch bei vorliegendem Mikrophthalmus sind Retinafalten zu finden.

Die Falten können als Komponente der Retinadysplasie infolge der veränderten Wachstumsrate der Netzhaut vorkommen. Vermutet wird, dass ein Missverhältnis im Wachstum der inneren und äußeren Retinaschichten besteht. Eine weitere Erklärung ist, dass die wachsende Retina in ihrer Entwicklung zurückbleibt. Folgen sind Streckung, peripheres Abreißen und kongenitale Ablösung (GELATT, 1999 und 2007).

Retinafalten im weiteren Sinne können nach Abriss bzw. Ablatio retinae entstehen. Infolge des Spannungsverlusts bzw. der kürzeren Distanz von dem Ziliarkörper zum Discus nervi optici rückt das Gewebe näher und faltig zusammen.

Retino-lentikuläre Synechie

Infolge von Verletzungen, Entzündungen und daraus resultierender Ablösung der Retina können Blutungen und Entzündungssekrete punktuell oder breitflächig zu Verwachsungen führen. Diese werden nach längerer Zeit irreversibel.

Retinaprolaps

Mit einer die Sklera und Choroidea penetrierenden Wunde im hinteren Augenbereich kommt es zum Abfall des Augeninnendrucks. Im Bereich des Defekts erfolgt eine Ablatio retinae mit Vorfall des Netzhautgewebes.

Synechie zwischen Ziliarkörper und Linse

Durch Lageveränderung der Linse bzw. des Linsengewebes infolge von Luxation, Linsenkapselruptur oder einer Verletzung kann es durch Blutungen und Entzündungssekrete punktuell oder breitflächig zu Verwachsungen kommen. Diese werden nach längerer Zeit irreversibel.

Ulcus corneae

Ein Epithelverlust mit Stromabeteiligung, der durch mechanische wie z. B. Einstreu, chemische oder immunvermittelte Beeinflussung, Fremdkörper, Verletzung, virale und bakterielle Infektionen, Keratoconjunctivitis sicca oder durch den Einsatz unverhältnismäßig eingesetzter Glukokortikoide, eines Oberflächenanästhetikums oder

wiederholter Anästhesie mit Ketamin-Xylazin ohne Tränenersatzpräparate vermittelt wird.

Histologisch lässt sich eine Einsprossung von Gefäßen und Einwanderung von Zellen beobachten. Mit weiterem Wirken proteolytischer und bakterieller Enzyme kann es zu einem Substanzverlust des Stromas bis zur Descemet-Membran kommen. Infolge mangelnder Stabilität zeigt sich eine Descemetozele. Im Falle einer bakteriellen Infektion ist der Boden des Ulcus gräulich-schleimig und die Umrandung aufgeworfen und kräftig mit Zellen infiltriert. Bei weiterem Einwirken von Toxinen folgen Iritis und Hypopyon und eventuell eine Hornhautperforation. Aus der Perforationsstelle kann Kammerwasser abfließen, die Iris sich vorverlagern und mit der Hornhaut verkleben oder prolabieren. Keime können bis tief ins Augeninnere vordringen und zu einer purulenten Infektion des gesamten Auges führen mit der Gefahr eines entstehenden Sekundärglaukoms. Bei einer aseptischen Endophthalmitis wird eine Atrophia bulbi mit eventueller Phthisis bulbi beobachtet (WALDE et al., 2008).

Vordere Synechie

Eine Verklebung zwischen entzündeter Iris und der Hornhaut, die entweder fokal oder diffus besteht. Diese Anhaftung kann anfangs fibrinös vorliegen, bei längerem Bestehen aber fibrös werden. Auf Grund der Entfernung zwischen Hornhaut und Iris kommt die vordere Synechie seltener vor als die hintere Synechie. Als Hauptursache wird ein Irisprolaps angesehen, durch den die Iris zur Hornhaut bzw. zu einem Hornhautdefekt vorgelagert wird und anhaftet (WILCOCK, 2007). Bei einem Mikrophthalmus gehört unter anderem eine vordere Synechie zum klinischen Bild (GELATT, 2007).

Zyklodialyse

Infolge eines stumpfen Bulbustrumas kann es zu einem Abriss des Ziliarkörpers von der Sklera kommen. Mit dem eintretenden Verlust des Augeninnendrucks sind Aderhautfalten und ein Ödem am Durchtritt des Sehnervs möglich. Der Visus verschlechtert sich und als Spätfolge tritt eine Phthisis bulbi ein (LANG, 2008).

Ziliarkörperhypoplasie

Die Ziliarkörperanlage ist vorhanden, die folgende Entwicklung aber unvollständig (MEURER und WOLF, 2007).

8.2 Danksagung

Bei Herrn Priv.-Doz. Dr. Wegener möchte ich mich ganz herzlich für die Überlassung des Themas, die Betreuung, die Bereitstellung der zur Durchführung der Arbeit notwendigen Mittel, die Beantwortung meiner vielen Fragen und seine Geduld bedanken.

Frau Prof. Pfarrer möchte ich für ihre sofortige Zusage, mich - als Professorin aus dem Fachbereich Veterinärmedizin - zu betreuen, für ihr stets offenes Ohr, ihre prompten Antworten und das immer währende, aber freundliche Fragen nach den Fortschritten der Doktorarbeit danken.

Rita Zenker danke ich für die Suche und schnelle Beschaffung von Artikeln, zu denen ich keinen Zugang gefunden habe.

Den Technischen Angestellten Claudine Strack, Parand Widmar und Gisela Will aus der Universitäts-Augenklinik Bonn danke ich sehr für die Einarbeitung am Mikrotom und in die Färbemethoden, die vielen Tipps, die aufmunternden Worte und für die Beschaffung des Mikroskops!

Pa, Du bist ein Schatz! Danke für Deine dauernde Hilfe und Hilfestellungen, die Erklärungen, das Zeigen, Deine Zeit und Geduld, Deine freundliche Art und die vielen Gespräche!!!

Britta, Clara, Dani (vielen, vielen Dank für Deine schnelle Übersetzung und Hilfe bei der Arbeit mit dem Programm Photoshop!), Karola, Oksana (ein großes Dankeschön für Deine Einweisung in Photoshop und Deine Bearbeitung der Bilder!), Sarah, Tini, Ralph und Dr. Thomé aus dem Institut für Veterinär-Anatomie, -Histologie und -Embryologie in Gießen und dem Anatomischen Institut in Hannover danke ich für kritische Fragen, Aufmunterungen, Tipps und Hilfestellungen. Maike aus dem Institut für Veterinär-Pathologie bzw. jetzt BASF danke ich für ihre Zeit, mit mir Schnitte zu mikroskopieren, mir bei fragwürdigen Funden und Befunden zu helfen und ihre hilfreichen Anmerkungen! Außerdem geht ein herzliches Dankeschön an Dr. Dr. Udo Hetzel der Veterinary Laboratory Services der University of Liverpool, der sich auch die Zeit genommen hat, Bilder anzuschauen und (Differential)Diagnosen zu geben.

Zusätzlich danke ich allen Freunden, die mir mit persönlichen Gesprächen, Hinweisen, Anregungen und Aufheiterungen weitergeholfen haben!

Dir, Bernd, gebührt ganz, ganz großer Dank für Deine Formatierungsarbeit, Deinen Optimismus, dass ich wirklich nichts im Text selbst formatiere, Deine Geduld und Unterstützung und das Aushalten meiner Launen! Zusätzlich geht ein großes Dankeschön an Dich für das Besorgen ganz vieler Artikel, auf die ich zu Hause keinen Zugriff bekommen habe, und für die Organisation und Gestaltung der Disputation am 26. September 2011. Ich liebe Dich!

Auch meiner Freundin Sandra gilt herzlicher Dank! Dein medizinisches Interesse hat mich immer ermutigt nicht aufzuhören. Danke für Dein Nachfragen, Zuhören und Bestärken!

Ein ganz großes Dankeschön geht an meine beste Freundin Evi! Dank unserer Telefonate, vielen Gespräche, Deiner Sensibilität, Deiner Ehrlichkeit und Überzeugungstaktiken und natürlich unserer Freundschaft habe ich Tiefen gemeistert und weitergemacht! Vielen, vielen Dank für Deine schon jahrelange Unterstützung!

Meinem Bruder Christian möchte ich ganz herzlich für seine Hilfe beim Erstellen von Tabellen, anfänglichen Formartierungsarbeiten, generellem Computerbeistand und für den Transport und die Abgabe von Materialien danken! Meinem Bruder Sebastian möchte ich danken, weil er mich immer bestärkt hat weiterzumachen, aber auch nie vergessen hat nachzufragen, wie denn der aktuelle Stand der Arbeit sei.

Meinen Eltern gilt der größte Dank! Über das gesamte Studium habt Ihr mich mit aufbauenden und aufmunternden Gesten in jeglicher Form unterstützt. In der nachfolgenden Zeit als praktizierende Tierärztin und Doktorandin hast Du, Mama, ganze Arbeit für zwei getan und mich unermüdlich gestützt und angespornt. Ihr beide hattet nie Zweifel, dass ich das Studium und die Doktorarbeit beenden würde. Danke für Euer Vertrauen und Eure Hilfe!

8.3 Erklärung

„Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation erwähnt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.“

Sabine Günther

Philip Morris International (PMI) bestätigt, dass der Autorin dieser Dissertation (Frau Sabine Günther) die Materialien für die Experimente kostenlos zur Verfügung gestellt wurden.

Die geäußerten Meinungen und jegliche Schlussfolgerungen aus der Analyse sind ausschließlich die der Autorin, entsprechen ihren eigenen Fähigkeiten und geben nicht unbedingt die Sichtweise von PMI wieder. Daher übernimmt PMI keinerlei Haftung oder Verantwortung für Korrektheit, Vollständigkeit oder Nutzen dieser Arbeit.

