

Diplomarbeit

Blickdiagnose mit allgemeinmedizinischer Relevanz. Die praktische Bedeutung von Arcus lipoides corneae und Xanthelasmaen.

eingereicht von

Joachim Pömer

Mat.Nr.: 0212499

Zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr.med.univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

Ausgeführt am

Institut für medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation

unter der Anleitung von

Prof. Dr. Josef Smolle

Graz, am 16. März 2009

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 16. März 2009

Danksagung

An dieser Stelle bedanke ich mich bei all jenen Personen, die mich bei der Durchführung der Diplomarbeit sowie der Bewältigung meines gesamten Studiums unterstützt haben.

Ein besonderer Dank ergeht an Herrn Univ. Prof. Dr. Josef Smolle für die so verständnisvolle Betreuung meiner Diplomarbeit und die stets konstruktive Kritik, die diese Arbeit erst möglich gemacht hat.

Weiters bedanke ich mich bei den Herren Univ. Prof. Dr. Hermann Toplak und Univ. Prof. Dr. Rudolf Stauber, die mir mit den Teams ihrer Ambulanzen immer helfend zur Seite standen. Auch Herrn Univ. Prof. Dr. Andreas Wedrich danke ich für die freundliche Unterstützung rund um die Recherchen bezüglich des Arcus lipoides corneae

Ich danke meinem besten Freund und Kommilitonen Matthias. Er war während meines Studiums der treueste Wegbegleiter den man sich wünschen darf.

Ich danke meiner Freundin Anne, die mir nunmehr seit 3 Jahren in allen Dingen des Lebens zur Seite steht und deren Liebe mir ein unaufhörlicher Antrieb war

Besonders wichtig ist es mir meine Eltern Rosa Maria und Gerhard Michael hervorzuheben. Ohne sie wäre meine gesamte Ausbildung weder in finanzieller noch in emotionaler Sicht durchführbar gewesen. Mein Zuhause war mir immer ein sicherer Ort des Rückzuges und der Geborgenheit.

Glossar und Abkürzungen

| | |
|------|--|
| ACAT | Acyl-Coenzym-A-Cholesterin-Transferase |
| A | Angström |
| BMI | Body Mass Index |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| HDL | High Density Lipoprotein |
| LDL | Low Density Lipoprotein |
| LW | Laborwerte |
| VLDL | Very Low Density Lipoprotein |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 1 Deutlich zu sehende, bilaterale, nasal angeordnete Xanthelasmen an Ober- und Unterlidern. Medizinische Universität Graz. | 14 |
| Abbildung 2 Syringome, an den Unterlidern deutlich erkennbar. Medizinische Universität Graz. | 16 |
| Abbildung 3 Histologie Syringom. Medizinische Universität Graz. | 16 |
| Abbildung 4 Milien an der Stirn. Medizinische Universität Graz. | 17 |
| Abbildung 5 Deutlich erkennbare Milien an der Stirn. Medizinische Universität Graz. | 17 |
| Abbildung 6 Histologie Xanthelasmen. Medizinische Universität Graz..... | 20 |
| Abbildung 8 Bilaterale Xanthelasmen. Medizinische Universität Graz. | 26 |
| Abbildung 9 Xanthelasmen an Ober- und Unterlid. Medizinische Universität Graz. | 26 |
| Abbildung 10 Arcus lipoides corneae mit deutlicher Eintrübung in der Region von 6-12 Uhr. | 29 |
| Abbildung 11 Arcus lipoides corneae mit der breiten Basis bei 12 und 6 Uhr. Die 3 Uhr Region scheint ausgespart zu sein..... | 40 |
| Abbildung 12 Partieller Arcus lipoides corneae, wieder mit den breiten Basen bei 12 und 6 Uhr. Hier sieht man deutlich das Fehlen des Arcus in der 3 und 9 Uhr Region. | 40 |
| Abbildung 13 Schöner breitbasiger Arcus lipoides mit komplettem Ring..... | 40 |
| Abbildung 14 Zarter Arcus lipoides mit breiter Basis bei 12 Uhr..... | 41 |
| Abbildung 15 Partieller Arcus lipoides mit breiter Basis auf 12 Uhr und beginnendem Arcus bei 6-5 Uhr..... | 41 |
| Abbildung 16 Schöner breitbasiger Arcus lipoides. | 41 |
| Abbildung 17 Breitbasiger Arcus lipoides corneae | 42 |
| Abbildung 18 Arcus lipoides, in seiner Ausbreitung dem vernarbten Gewebe asuweichend. | 42 |
| Abbildung 19 Geschlechterverteilung der an der Studie teilnehmenden Patienten. 31% der Beteiligten rekrutierten sich aus dem Kontingent der Leberambulanz und rund 69% fielen der Studie aus den Patienten der Stoffwechselambulanz zu. | 45 |
| Abbildung 20 Verteilung der Patienten auf die einzelnen Ambulanzen. | 46 |
| Abbildung 21 Verteilung von Arcus lipoides und Xanthelasmen auf die Stoffwechselambulanz und die Leberambulanz. | 47 |
| Abbildung 22 Geschlechterverteilung auf die beiden Merkmale Xanthelasmen und Arcus lipoides..... | 47 |
| Abbildung 23 Verteilung der Patienten in den einzelnen Altersgruppen..... | 48 |
| Abbildung 24 Verteilung der Fälle eines Arcus lipoides in den verschiedenen Altersgruppen..... | 49 |
| Abbildung 25 Verteilung der Fälle von Xanthelasmen in den verschiedenen Altersgruppen..... | 49 |
| Abbildung 26 Alterskurve der Männer und Frauen und deren Durchschnittsalter. | 50 |
| Abbildung 27 Durchschnittsalter der Patienten mit den einzelnen Merkmalen..... | 50 |
| Abbildung 28 Gesamtheit der in beiden Ambulanzen gestellten Diagnosen. ... | 53 |
| Abbildung 29 Diagnosen differenziert nach Xanthelasmen und Arcus lipoides..... | 54 |
| Abbildung 30 Verhalten von Xanthelasmen zum Vorhandensein eines Schilddrüsenkarzinoms. | 55 |

| | |
|---|----|
| Abbildung 31 Verhalten der Xanthelasmen zum Vorhandensein einer Hypercholesterinämie..... | 55 |
| Abbildung 32 Verhalten von Xanthelasmen zum Vorhandensein einer kombinierten Hyperlipidämie..... | 55 |
| Abbildung 33 Verhalten von Xanthelasmen zum Vorhandensein des Zustandes nach Insult..... | 56 |
| Abbildung 34 Verhalten von Xanthelasmen zum Vorhandensein einer Hypertonie..... | 56 |
| Abbildung 35 Verhältnis von Arcus lipoides und Xanthelasmen zueinander. Es kann keine Signifikanz bezüglich der Korrelation der beiden Merkmale zueinander beobachtet werden..... | 57 |
| Abbildung 36 Die Leberspezifischen Laborwerte und ihr Verhalten gegenüber den gesamten Probanden..... | 59 |
| Abbildung 37 Leberspezifische Laborwerte und ihr Verhalten gegenüber den Merkmalen..... | 60 |
| Abbildung 38 Laborwerte des Lipidstoffwechsels und deren Verhalten gegenüber den gesamten Patienten..... | 61 |
| Abbildung 39 Laborwerte des Lipidstoffwechsels und deren Verhalten zu den Merkmalen..... | 62 |
| Abbildung 40 Laborwerte des Glukosestoffwechsels und deren Verhalten gegenüber den gesamten Patienten..... | 63 |
| Abbildung 41 Laborwerte des Glukosestoffwechsels und deren Verhalten gegenüber den Merkmalen..... | 63 |

Zusammenfassung

In der Allgemeinmedizin kann eine Blickdiagnose in vielen Fällen bereits richtungsweisend sein und so eventuell nicht zielführenden Zusatzuntersuchungen vorbeugen. Dies soll Anhand des gegenständlichen Beispiels in unserer Studie beleuchtet werden. Konkret geht es um die Frage, wieweit auf Grund der Blickdiagnosen Xanthelasmen und Arcus lipoides corneae in relevanter Form auf eine Fettstoffwechselstörung geschlossen werden kann.

Das Patientenkontingent unserer Studie umfasste 108 Patienten. 57% von ihnen waren Männer und 43% Frauen. Es wurden vier Gruppen gebildet. Gruppe I mit den 18-29jährigen, Gruppe II mit den 30-49jährigen, Gruppe III mit den 50-69jährigen und Gruppe IV mit den über 70 Jahre alten Patienten. Der Großteil der Patienten rekrutierte sich aus Gruppe III. Die Patienten wurden mittels Augenlampe auf das Vorhandensein eines Arcus lipoides untersucht. Dabei wurde auch auf das Auftreten von Xanthelasmen im Lidbereich geachtet. Die erhobenen Diagnosen wurden mit den routinemäßig erhobenen Laborwerten und den schon vorhandenen Klinikdiagnosen verglichen.

Insgesamt wurden Xanthelasmen häufiger bei Frauen und der Arcus häufiger bei Männern beobachtet. Signifikante Werte konnten allerdings nicht erhoben werden. Die am häufigsten gestellten Diagnosen bei den Trägern von Xanthelasmen waren kombinierte Hyperlipidämie, Hypertonie, Adipositas, Diabetes mellitus Typ II und nicht genauer definierte Leberfunktionsstörungen. Klinisch signifikante Werte konnten für die Hypertonie ($p=0,005$), die kombinierte Hyperlipidämie ($p=0,024$) und die Hypercholesterinämie ($p=0,045$) errechnet werden. Beim Arcus lipoides erweist sich keine der untersuchten Diagnosen als signifikant gehäuft. Es konnte zudem kein Zusammenhang zwischen Arcus lipoides bzw. Xanthelasmen und einem erniedrigten HDL festgestellt werden. Auch für LDL und das Gesamtcholesterin konnten keine signifikanten Werte errechnet werden. Obwohl auch die Triglyceride keine Signifikanz bezüglich der Merkmale ergaben, waren diese doch deutlich erhöht.

Insgesamt scheint die familiäre Hyperlipidämie bei Patienten mit Xanthelasma bzw. mit einem Arcus lipoides vermehrt vorhanden zu sein. Besonders in der jungen Bevölkerung hat man den Eindruck, als würden Fettstoffwechselstörungen vermehrt vorkommen. Da sich innerhalb unserer Studie aber der Großteil der Merkmalsträger in der Gruppe III fand, kann diese Behauptung unsererseits nicht ausreichend untermauert werden. Eine deutliche Tendenz in Richtung der Merkmale ist allerdings bei der Glukose und dem HbA1c Wert zu beobachten. Es ergab sich ein signifikanter Glucosewert bei den Arcusträgern. ($p=0,042$). Zusätzlich zeigte sich bei allen Arcus-Patienten mit einem gemessenen HbA1c-Wert selbiger als erhöht. In diesem Zusammenhang wurden unseres Wissens keine großen Studien durchgeführt. Hier könnten adäquate Forschungen eventuell neue Aufschlüsse erbringen.

Abstract

In a General Practice setup, in many cases, it is possible for a clinician to make a diagnosis by looking for obvious signs, thereby avoiding unnecessary additional special tests and examinations. The question of our study is: Can the obvious visual presence of Xanthelasma and/ or Arcus lipoides be relevant in making the diagnosis of disorders of lipid metabolism.

108 patients took part in our study, 57% being male and 43% female. The patients were divided into four age groups: Group I 18-29 years, group II 30-49 years, group III 50-69 years, group IV above 70 years. The greater percentage of patients belonged to group III.

Patients were examined with an optical lamp to determine the presence of an arcus lipoides and at the same time for any xanthelasmas on the eyelids. Findings were then compared with the prior clinical diagnosis and routine laboratory blood test results.

Xanthelasma were found to be more common in females and arcus lipoides in males. Statistically significant results could not be found. Patients with xanthelasmas were found to be diagnosed with combined hyperlipidaemia, hypertension, obesity, type II diabetes mellitus and non specific liver function abnormalities. Clinically significant results were calculated for hypertension ($p=0,005$), the combined hyperlipidaemia ($p=0,024$) and hypercholesterolaemia ($p=0,045$). The presence of an arcus lipoides revealed no clinically significant results to any of these conditions. No significant connection could be found between either arcus lipoides and/ or xanthelasmas and low HDL-, nor abnormal LDL- or cholesterol-values. Although the triglyceride-values showed no significant correlation with xanthelasmas and/ or arcus lipoides, they were clearly elevated.

In total, it seems, that the presence of xanthelasmas and/ or arcus lipoides is more common in patients with familial hyperlipidaemia. It seems as though disorders of

lipidmetabolism are more common in the younger generation. As the bulk of patients carrying the markers in this study belonged to group III, this statement cannot be sufficiently confirmed. A clear tendency between carriers of the markers and glucose and HbA1c should be observed. The results for glucose levels and arcus lipoides were significant ($p=0,042$). All of the controlled arcus carrying patients had increased HbA1c levels. As far as we know, no bigger study has been done in this field, but adequate research could lead to possible interesting new information.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|----|
| 1. Einleitung | 12 |
| 1.1 Grundlagen der Xanthelasmen | 12 |
| 1.1.1 Epidemiologie | 13 |
| 1.1.2 Das klinische Bild | 14 |
| 1.1.3 Histologischer Aufbau und zelluläre Zusammensetzung der Xanthelasmen | 19 |
| 1.1.4 Wie kommt es zur Ausbildung von Xanthelasmen? | 21 |
| 1.1.5 Können Xanthelasmen als blickdiagnostischer Marker für eine Fettstoffwechselstörung oder andere Organbeteiligungen dienen?.. 25 | |
| 1.2 Grundlagen des Arcus lipoides corneae | 27 |
| 1.2.1 Epidemiologie | 27 |
| 1.2.2 Das klinische Bild | 29 |
| 1.2.3 Entstehung des Arcus lipoides | 32 |
| 1.2.4 Kann der Arcus lipoides als blickdiagnostischer Marker für eine Fettstoffwechselstörung oder andere Organbeteiligungen dienen?.. 35 | |
| 1.2.5 Beispiele eines Arcus lipoides corneae. | 40 |
| 2. Material und Methoden | 43 |
| 2.1 Allgemein | 43 |
| 2.2 Patienten | 43 |
| 2.3 Statistische Methoden | 44 |
| 3 Ergebnisse | 45 |
| 3.1 Geschlecht und Ambulanzen | 45 |
| 3.2 Alter | 48 |
| 3.3 Diagnosen | 51 |
| 3.4 Laborwerte | 57 |
| 4. Diskussion | 64 |
| 5. Inhaltsverzeichnis | 67 |
| 6. Anhang | 71 |

1. Einleitung

Die unmittelbare bloße Betrachtung eines Patienten bzw. einer Patientin kann wertvolle Hinweise auf gesundheitliche Störungen geben. Dies spielt vor allem in der Allgemeinmedizin eine wesentliche Rolle. Derzeit eröffnen sich diesbezüglich jedoch zwei Probleme. Einerseits werden derartige blickdiagnostische Hinweise angesichts moderner labortechnischer Möglichkeiten immer weniger beachtet und andererseits sind viele der im ärztlichen Erfahrungsschatz bekannten Zusammenhänge bislang nicht eindeutig statistisch überprüft worden.

Wie erwähnt, kann eine Blickdiagnose in vielen Fällen bereits richtungsweisend sein und so eventuell nicht zielführenden Zusatzuntersuchungen vorbeugen. Dies soll anhand eines speziellen Beispiels in der folgenden Studie beleuchtet werden. Konkret geht es um die Frage, wie weit auf Grund der Blickdiagnosen Xanthelasma und Arcus lipoides corneae in relevanter Form auf eine Fettstoffwechselstörung oder eine Leberfunktionsstörung geschlossen werden kann.

1.1 Grundlagen der Xanthelasma

Das Wort Xanthelasma geht auf den englischen Dermatologen Erasmus Wilson zurück. Dieser benutzte den Begriff, welcher sich aus dem Griechischen „xanthos“ für „gelb“ und „elasma“ für „eine gehämmerte Platte aus Metall“ herleitet. Zunächst wurde dieser Begriff für die gesamte Bandbreite der Xanthome verwendet, erst später reduzierte sich das Nomen Xanthelasma auf die heutige Benennung der typischerweise an den Augenlidern zu findenden Läsionen. (1, 74)

1.1.1 Epidemiologie

In einer isländischen Studie wurden Personen aus einer nationalen Liste angeschrieben. Es meldeten sich insgesamt 8366 Patienten im Alter von 34-64 Jahren zurück und von diesen wiesen nach einer entsprechenden Untersuchung 46 Frauen und 11 Männer Xanthelasmen auf. Dementsprechend kommt man auf 1.1% Merkmalsträger in der weiblichen Population und 0.1% Merkmalsträger in der männlichen Population (2). Xanthelasmen treten häufiger bei Frauen als bei Männern auf und stehen in Abhängigkeit zum Alter des Patienten (3). Im Vergleich zweier Studien, nämlich der genannten isländischen Studie mit Patienten im Alter zwischen 34 und 64 Jahren (2) und einer kanadischen Studie mit über 80jährigen Teilnehmern (4), ergibt sich folgendes Bild: Bei den bis 64 Jahre alten isländischen Frauen findet man in 1.1 % der 4303 untersuchten weiblichen Fälle Xanthelasmen. Die kanadische Studie mit den über 80jährigen Teilnehmerinnen zeigt eine Häufigkeit von 3,7% bei einer Teilnehmerzahl von 108 Frauen (2, 4) auf. Bei hyperlipämischen Patienten, welche Xanthelasmen aufweisen, wird eine familiäre Häufung beschrieben (5).

1.1.2 Das klinische Bild

Üblicherweise treten Xanthelasmen in symmetrischer Form an den Lidern beider Augen auf. Hier finden sie sich speziell im Bereich des inneren Augenwinkels. Bevorzugt befallen wird das obere Augenlid. In einer koreanischen Studie wird allerdings von Xanthelasmen im lateralen Bereich des Unterlides berichtet (6). In einer weiteren koreanischen Studie wurden von 37 betroffenen Patienten bei 26 Teilnehmern Xanthelasmen an beiden Oberlidern gefunden, bei 7 an einem Oberlid und nur bei 2 an einem der Unterlider (7). Die Xanthelasmen zeigen sich von ihrer Farbe her elfenbeinfarben bis gelblich und sind scharf begrenzt. Die Lipidablagerungen liegen in der oberen Dermis und wachsen in ihrer Ausbreitung beetartig. Sie imponieren bei Palpation weich und sind zudem verschieblich (8, 10).



Abbildung 1 Deutlich zu sehende, bilaterale, nasal angeordnete Xanthelasmen an Ober- und Unterlidern. Medizinische Universität Graz.

Interessant scheint hier die Frage nach dem Grund für die eigenwillige Lokalisation der Xanthelasmen. Warum sind ausgerechnet die Augenlider betroffen? Hier könnte ein Fallbericht einer 54-jährigen koreanischen Patientin

eine interessante Erklärung bieten. Wie die Xanthelasmae gehören auch Xanthoma tuberosum und Xanthoma tendinosum zur Gruppe der Xanthomatosen. Dabei vermutet man bei diesen, dass die Stelle ihres Auftretens auf die vermehrte Bewegung und Reibung des betroffenen Areals zurückzuführen sein könnte (9). Ähnliches könnte man auch hinter der Prädilektionsstelle der Xanthelasmae erwarten. Auch die Augenlider sind Gebiete, die sich in ständiger Bewegung befinden. Bei der zuvor genannten koreanischen Patientin fand sich dieses Bild und verstärkt die zuvor ausgesprochene Vermutung sehr eindrücklich. Sie wurde in ihrer Kindheit im Gesicht verletzt und wies seither einen Defekt der Lidmotorik des linken Auges auf. Zwar wurde das Lid durch entsprechende Operationen dauerhaft gehoben, eine adäquate Bewegung war der Patientin jedoch nicht mehr möglich. Bemerkenswert aber ist, dass bei der Patientin, welche erhöhte Triglycerid- und Cholesterinwerte aufwies, lediglich auf dem rechten, normal beweglichen Auge Xanthelasmae vorlagen. Das verletzte linke Oberlid hingegen zeigt keinerlei Auffälligkeiten im Sinne eines Xanthoms (9). Die Frage, wie es aufgrund der Bewegung zu einer Lipideinlagerung im betroffenen Gebiet kommen könnte, wird im nachfolgenden Punkt beleuchtet.

Xanthelasmae müssen von Syringomen und Milien abgegrenzt werden. Syringome imponieren als glasige, hautfarbene bis gelb-rötliche Papeln und begründen sich auf einer Missbildung der Schweißdrüsen (siehe Abb.2) (8).



Abbildung 2 Syringome, an den Unterlidern deutlich erkennbar. Medizinische Universität Graz.

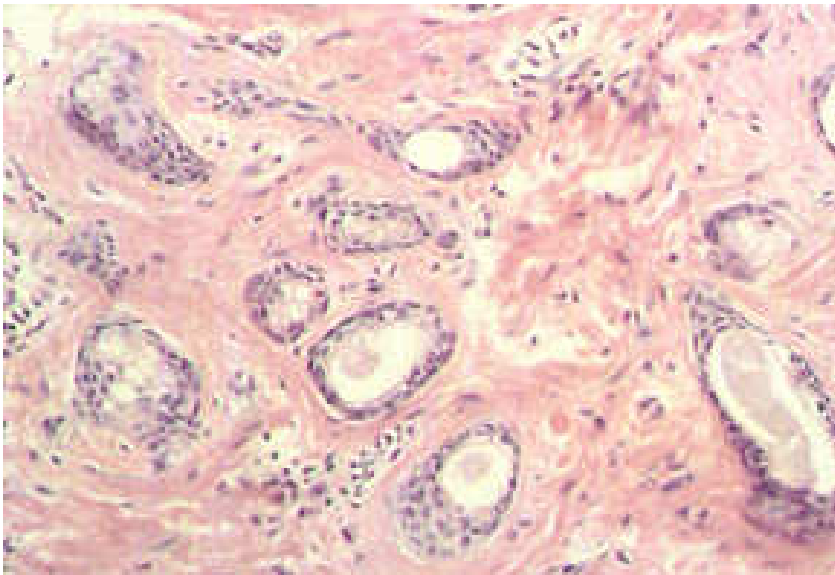


Abbildung 3 Histologie Syringom. Medizinische Universität Graz.

Milien sind Zysten der Drüsenausführungsgänge und werden im Volksmund ob ihrer Form auch als Hautgrieß bezeichnet (siehe Abb.3).



Abbildung 4 Milien an der Stirn. Medizinische Universität Graz.

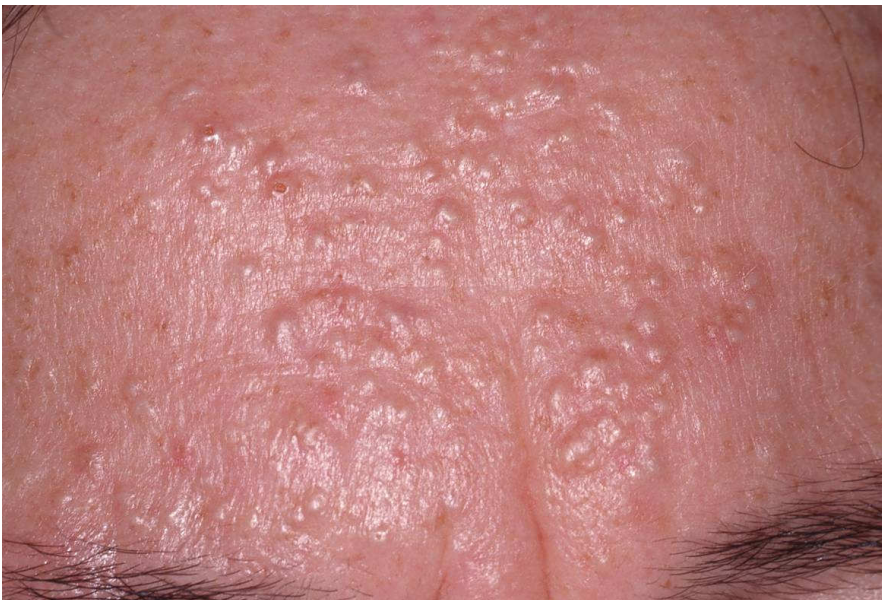


Abbildung 5 Deutlich erkennbare Milien an der Stirn. Medizinische Universität Graz.

Rod J. Rohrich schreibt in einem Artikel von einer Lipoproteinose, bei der es zur Ablagerung hyalinen Materials rund um die Gefäße kommt. Dabei findet sich eine

streifenförmig knotige Anordnung dieser Hauteffloreszenzen entlang der Lidkante. Zum jeweiligen Ausschluss einer Ausbildung von Xanthelasma kann eine Biopsie notwendig werden (3).

1.1.3 Histologischer Aufbau und zelluläre Zusammensetzung der Xanthelasmen

Von histologischer Seite her setzen sich die Xanthelasmen aus so genannten Schaumzellen bzw. Riesenschaumzellen, den Touton-Zellen, zusammen. Bei diesen Zellen handelt es sich prinzipiell um ortsständige Makrophagen oder auch Histiocyten genannt, welche sich in ihrer für die Xanthelasmen typischen Ausprägung vor allem in der oberen Dermis ablagern. Eine vermehrte Ansammlung von Schaumzellen findet sich rund um die Kapillaren. Eben diese perivaskuläre Anordnung lässt den Schluss zu, dass es sich bei den Lipiden in den Schaumzellen um ursprüngliche Plasmalipide handelt. Die Epidermis ist normalerweise nicht involviert (10). Die Schaumzellen an sich enthalten nicht membrangebundene lipidbeladene Vakuolen, Lysosomen, Cholesterinkristalle und Residualkörper. Das hauptsächlich gespeicherte Lipid ist das Cholesterin (11). Bei der Gegenüberstellung normolipämischer Xanthelasmen mit dem hyperlipämischen Typ ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der Zusammensetzung der Lipide. Ein ähnliches Bild zeigt sich auch in den übrigen Xanthomen, jedoch mit dem Unterschied, dass sich Xanthelasmen oberflächlicher ausbilden und dass man größten Teils keine Fibrosierung in den betroffenen Arealen vorfindet, wie es etwa bei anderen Untergruppen der Xanthome der Fall ist (12).

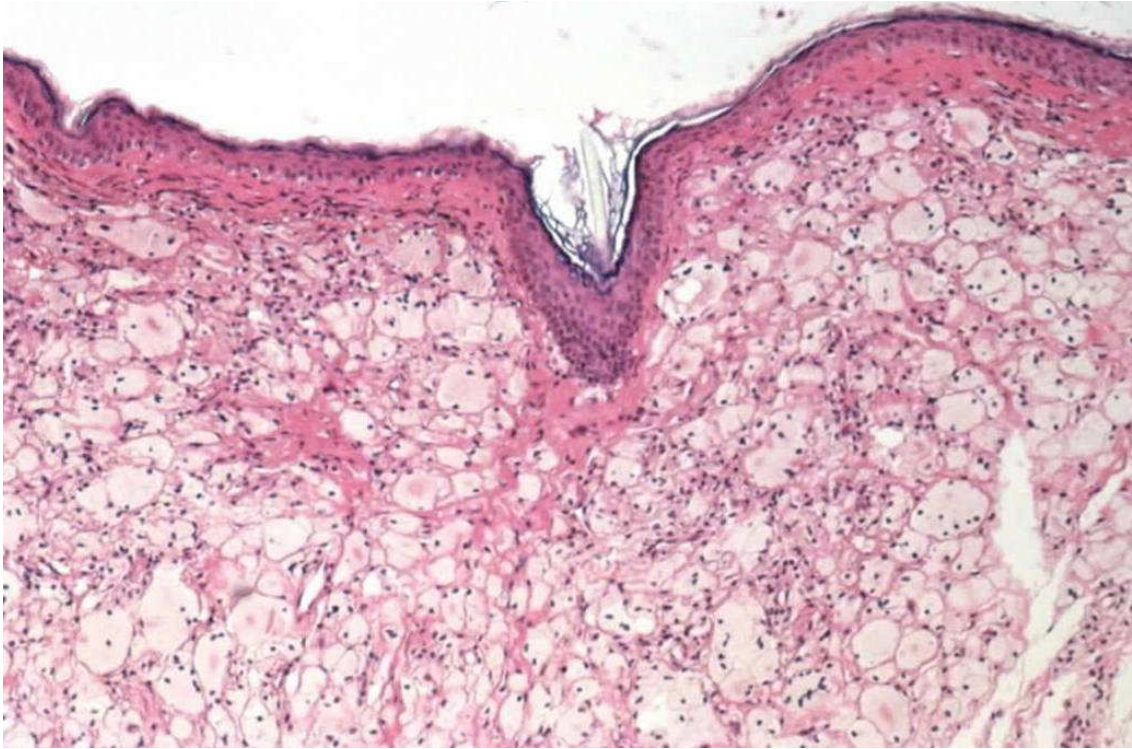


Abbildung 6 Histologie Xanthelasma. Medizinische Universität Graz.

1.1.4 Wie kommt es zur Ausbildung von Xanthelasmen?

Prinzipiell handelt es sich bei Xanthelasmen um eine Untergruppe der Xanthome, welche wiederum größten Teils mit Hyperlipoproteinämien vergesellschaftet sind. Im Falle der Xanthelasmen findet man durchschnittlich in 50 % normale Triglyzerid- und Cholesterinspiegel (3). Dieser prozentuelle Wert wird von allen genannten Autoren unterstützt, lediglich eine Studie von Arsaell Johnson (2) konnte keinen signifikanten Unterschied der Cholesterin- und Triglyzeridwerte in den beiden verglichenen Gruppen seiner isländischen Studie finden. Die am häufigsten bei hyperlipämischen Xanthelasmen anzufindende familiäre Fettstoffwechselstörung ist der Typ IIa nach Fredrickson, gefolgt von Typ IIb und Typ III. Typ IIa zeichnet sich durch erhöhtes Gesamtcholesterin ohne Triglyzeridbeteiligung aus. Typ IIb weist zusätzlich erhöhte Triglyzeridspiegel auf. Typ III verzeichnet ebenso ein abnormes Apolipoprotein E (13). Besonders ein Auftreten von Xanthelasmen vor dem 40. Lebensjahr sollte eine entsprechende Abklärung in Hinsicht auf eine familiäre Hypercholesterinämie nach sich ziehen (3). Bezüglich der Anhäufung von Lipiden in der oberen Dermis bestehen mehrere Theorien. So wird davon ausgegangen, dass ein erhöhter Lipoproteinspiegel zur Ausbildung von Xanthelasmen führt. Bei der Untersuchung ihrer Patienten fanden Segal et al., Pinto et al., Gomez et al., sowie Bates und Warren in voneinander unabhängigen Studien heraus, dass es zu einem signifikanten Anstieg der LDL Cholesterinlevel und des Gesamtcholesterins, sowie zu einer Erniedrigung der HDL Fraktion in den Gruppen der Xanthelasmenträger kam (14-17). Watanabe et al. verwiesen in ihrer Studie auf eine verminderte HDL/LDL Cholesterin Ratio sowie gesteigerte VLDL und LDL Triglyceride (18). Die Frage, die sich nun stellt, ist jene, ob diese Werte auch auf normolipämische Xanthelasmen anzuwenden sind. Watanabe diagnostizierte bei seinen normolipämischen Patienten erhöhte VLDL, LDL und erniedrigte HDL Werte. Warren (17) befundete bei über 90% seiner nicht hyperlipämischen Xanthelasmenträger erniedrigte HDL Werte.

Wie aber erklärt sich der Übertritt der Lipoproteine von den Gefäßen in die Dermis und warum werden diese von den Makrophagen aufgenommen? Prinzipiell besteht ein leichter Shift von Low density Lipoproteinen über die Kapillarwand (19). Dies würde das hyperlipämische Anschauungsbild von Xanthelasmen

unterstützen. Ein vermehrtes Anfallen von Plasmalipiden würde in diesem Fall also folglich zu deren vermehrtem Austritt in die Haut führen. Lässt dieses Phänomen aber alleine die Entstehung von Xanthelasmen zu oder spielen hier noch mehrere andere Faktoren eine Rolle? Bleibt man im Rahmen der hyperlipämischen Xanthelasmen, so könnte die Theorie der vermehrten Bewegung im Bereich der Lider die Shift-Hypothese verhärteten. Durch die Bewegung des Lids und die Reibung der Lidhaut mit beispielsweise einer darüber liegenden Hautfalte, könnte es wie weiter oben beschrieben zu einem vermehrten Leakage der Kapillarwand kommen, was einen Austritt, beispielsweise des LDL begünstigen könnte (9). Dieser Effekt wurde auch in einer Gegenüberstellung von Xanthomen an Stellen vermehrter Bewegung und Xanthomen an Stellen ohne Bewegung veranschaulicht. Dabei wurde bei der ersten Gruppe eine doppelt so hohe Shift Rate festgestellt wie bei Gruppe Zwei (19). Offen bleibt aber die Frage, warum die Makrophagen die Lipoproteine aufnehmen. Prinzipiell erfolgt die Aufnahme von Cholesterin in die Zelle über den Weg der direkten Aufnahme über LDL Rezeptoren. Diese sind eigentlich über einen negativen Rückkoppelungsmechanismus des endogenen Cholesterins gegen eine Überladung geschützt. Man weiß nicht warum, aber die ortsständigen Makrophagen besitzen keinen derartigen Schutzmechanismus für ihre Scavenger Rezeptoren. In vitro konnte bestätigt werden, dass es durch Azetylierung von LDL zur Bildung von Schaumzellen kam (20). Makrophagen können generell VLDL sowie LDL gebundene Cholesterinester über den Scavenger Rezeptor aufnehmen. Die Cholesterinester werden in Lysosomen aufgenommen und die Ester abgespalten. Bei vollen Depots wird das Cholesterin durch das ACAT System (ACAT = Acyl-Koenzym-A-Cholesterin-Acyltransferase) wieder reesterifiziert und die entstandenen Cholesterinester werden in Vakuolen abgelagert. Dadurch kommt es dann auch zur entsprechenden Schaumzellenbildung (21). Der hyperlipämischen Annahme gegenüber steht aber die Tatsache, dass der Großteil der Patienten mit Hyperlipoproteinämien keine Xanthelasmen aufweisen. Warum also sollten die übrigen durch eine Fettstoffwechselstörung betroffenen Personen verschont bleiben? In einer koreanischen Studie wird von einer Patientin mit ausgeprägten Xanthelasmen in Verbindung mit Anaplastischem Großzellymphom und Hyperimmunoglobulinämie E berichtet. Die Serum Lipidwerte der Frau waren normal, in der Histologie zeigte

sich dann das für Xanthelasmen typische Bild mit oberflächlichen Schaumzellen. In der Studie wird von drei Theorien, die Erklärung der normolipämischen Xanthelasmen betreffend, berichtet. Erstens soll es durch eine veränderte Lipoproteinstruktur oder deren veränderten Aufbau im Besonderen zu einer Abnormalität der Apoproteinanteile und in der Folge zu einer Ansammlung von Lipiden in den Schaumzellen kommen. Zweitens könnte laut dieser Arbeit ein Zusammenhang zwischen Paraproteinämien und Multiplem Myelom, Waldenstroem's Makroglobulinämie, Cryoglobulinämie, Lymphom oder benigner monoklonaler Gammopathie bestehen. Als dritte Möglichkeit einer Erklärung werden Hautveränderungen im Sinne einer Mitbeteiligung durch Entzündungen oder Traumen bzw. eine lokale Lipidsynthese genannt. Im speziellen Fall der koreanischen Patientin versucht man die Xanthelasmen einerseits durch eine Immunkomplexbildung der erhöht vorhandenen Immunglobuline mit den Lipoproteinen und deren nachfolgender Ablagerung rund um die Gefäße zu erklären. Weiters sah man eine Verbindung zwischen der lymphoretikulären Proliferation von Zellen und einer daraus resultierenden Xanthomatisierung. Die bei der Patientin ebenfalls beschriebene Akne Rosacea könnte die Grundlage des entzündungsbedingten Leakage der Lipoproteine sein. Eine nachfolgende Phagozytose durch die dermalen Histiozyten könnte dabei zur entsprechenden Ausbildung der Xanthelasmen führen (22). Die Annahme, eine Entzündungsgenese könnte zu einem erhöhten Leakage führen, wird durch einige weitere Studien unterstützt. Bei einer 38 jährigen kaukasischen Frau wurden Xanthelasmen nach Applikation eines schwarzen Eyeliners mit darauf folgender Kontaktdermatitis diagnostiziert. Es wurde hier eine Unverträglichkeit gegenüber Para-Phenylendiamin festgestellt. Die Serumlipidwerte der Patientin lagen in der Norm (23). Bezug nehmend auf die Annahme, dass Traumen ursächlich für einen Übertritt von Lipoproteinen in die Dermis sein könnten, berichten türkische Plastische Chirurgen vom Fall eines Septorhinoplastikpatienten in dessen postoperativer Phase es zum Auftreten von Xanthelasmen kam. Nachdem die Schwellung im Operationsgebiet abgeklungen war, blieben im infraorbitalen Bereich gelbliche Plaques zurück. Deren histologische Aufarbeitung bestätigte die Vermutung, es könnte sich um postoperative Xanthelasmen handeln. Auch bei diesem Patienten fand man keine ursächlich erhöhten Lipidwerte (24).

Betrachtet man aber noch einmal die Xanthelasmen in Verbindung mit den primären Hyperlipidämien, so muss man auch auf die sekundäre Form der Hyperlipidämien verweisen. So können folgende Grunderkrankungen zu einer Fettstoffwechselstörung führen. Dies sind Diabetes Mellitus, Hypothyreose, Urämie oder Cholestase bzw. Primär biliäre Zirrhose. Ebenso genannt werden Nephrotisches Syndrom und Erdheim-Chester Syndrom. Bei letzterer Erkrankung handelt es sich um eine systemische xanthogranulomatöse Störung. Sie hat eher differentialdiagnostischen Charakter. Im Fall des Diabetes Mellitus resultieren aus dem Insulinmangel eine gesteigerte Lipolyse und damit eine erhöhte Bildung von VLDL, sowie ein gleichzeitig verminderter Abbau. Wird ursächlich eine Hypothyreose hinter einer Hyperlipidämie vermutet, so begründet sich diese auf einer verminderten Expression von LDL Rezeptoren. Eine Cholestase führt wegen des Gallenrückflusses zu einer abnormalen Lipoproteinbildung. Hier entsteht das so genannte Lipoprotein X, welches nichtverestertes Cholesterin und Phospholipide enthält (25). Dies dürfte ursächlich auch für die Xanthelasmen im Zusammenhang mit der Primär biliären Zirrhose gelten.

1.1.5 Können Xanthelasmen als blickdiagnostischer Marker für eine Fettstoffwechselstörung oder andere Organbeteiligungen dienen?

Es wurde mehrmals besprochen, dass Xanthelasmen in etwa 50% der Fälle mit einer Fettstoffwechselstörung in Verbindung zu bringen sind (10). Zusätzlich wurden weitere Erkrankungen wie Hypothyreose, Nephrotisches Syndrom, Diabetes Mellitus und Primär biliäre Zirrhose gehäuft in Verbindung mit Xanthelasmen und anderen Xanthomen beschrieben (3). Besonders die Pathogenese der Entstehung von Schaumzellen lässt an das Bild einer Arteriosklerose denken. Noel befasste sich in einer Studie mit dem Zusammenhang von arteriosklerotischen Veränderungen der Gefäßintima in der Arteria carotis comunis mit den Blutfetten bei Xanthelasmenträgern. Mittels Carotisultraschall maß er die Intimadicke von hyperlipämischen und normolipämischen Xanthelasmenträgern, verglichen mit einer merkmalslosen Kontrollgruppe. Er kam zum Schluss, dass das Risiko, an einer Arteriosklerose zu erkranken bei Patienten mit bekannten Xanthelasmen signifikant erhöht ist. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen normolipämischen und hyperlipämischen Patienten konnte nicht festgestellt werden (26). C.-C. Chan et al. zeigten in einer ähnlichen Studie, dass kein erhöhtes Risiko für normolipämische Xanthelasmenträger besteht, eine Arteriosklerose aufzuweisen. Auch hier wurde der Fortschritt anhand der Intimadicke bewertet. Zudem wurden weitere Faktoren in Relation mit den Xanthelasmen und der Arteriosklerose gesetzt. Wie in den meisten Studien wurden auch hier bei den normolipämischen Merkmalsträgern erhöhte Lipoproteinwerte im Plasma, sowie gesteigerte Nüchternblutzuckerwerte festgestellt. Ebenso konnte ein signifikanter Zusammenhang von erhöhtem Body Mass Index bzw. Taillenumfang und Xanthelasmen hergestellt werden. Eine maßgebliche Verbindung zwischen Alter, Geschlecht, Hypertonie und Diabetes konnte in dieser Studie nicht gefunden werden (27). Da insgesamt aber doch 50% der Xanthelasmen mit einer Fettstoffwechselstörung im Sinne erhöhter Cholesterinwerte bzw. Triglyceridwerte einhergehen und diese genau wie Adipositas und erniedrigtes HDL als bekannte Risikofaktoren für eine kardiovaskuläre Erkrankung gelten, sollte laut Chan eine genaue Abklärung von Xanthelasmenträgern, im speziellen vom hyperlipämischen Typ erfolgen.



Abbildung 7 Bilaterale Xanthelasmaen. Medizinische Universität Graz.



Abbildung 8 Xanthelasmaen an Ober- und Unterlid. Medizinische Universität Graz.

1.2 Grundlagen des Arcus lipoides corneae

Der Arcus lipoides corneae, auch Arcus senilis, Greisenbogen, Gerontoxon bzw. Arcus juvenilis oder Embryotoxon genannt, zeigt sich als weiße ringförmige Trübung der Cornea.

1.2.1 Epidemiologie

Aufgrund der Studienlage lässt sich zusammenfassend sagen, dass der Arcus altersprogredient vorkommt und in den meisten Studien auch ein in allen Altersgruppen signifikanter Geschlechtershift in Richtung Männer zu beobachten ist. Die Prävalenz des Arcus dürfte sich zwischen 20% und 35% in der gesamten Bevölkerung bewegen (28). Fernandez und Sorokin (29) verweisen auf ein vermehrtes Auftreten des Arcus in der schwarzen Bevölkerung und einer verringerten Inzidenz unter den Eskimos, sowie den Ureinwohnern des heutigen Kanada. Barchiesi (28) meint, das Auftreten des Arcus wäre bei schwarzen Frauen häufiger als bei weißen Männern. Dies widerspricht allerdings der langläufigen Meinung, Männer würden häufiger einen Arcus aufweisen als Frauen. Hier stellt sich die Frage, ob rassische Unterschiede den Geschlechterunterschieden bezüglich des Auftretens eines Arcus lipoides vorzuziehen sind. Daten diesbezüglich konnten nicht in ausreichender Form gefunden werden.

Prinzipiell ist das Erscheinen eines Arcus lipoides in jedem Alter möglich. Thappa (30) beschreibt einen 7jährigen Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie. Dieser wies einen Arcus, Xanthelasmen und multiple Xanthome an Ellbogen und Knien auf. Friedlander (31) beschreibt den Arcus als nahezu regelmäßige Erscheinung bei über 80jährigen.

In der Evans County Heart Study wurden 3102 Personen randomisiert aus der gesamten Bevölkerung dieser Region ausgewählt. Insgesamt konnte bei 625 Probanden ein Arcus nachgewiesen werden (32). Fernandez (33) hat anhand

zweier Kohorten, zum einen aus der Framingham Heart Study und zum anderen aus der Offspring Kohorte, 23.276 Patienten bezüglich eines Arcus kontrolliert. Dabei wurde bei 17% der Probanden ein Kornealring diagnostiziert. Lerchtavankul (34) untersuchte eine Population von 243 Patienten. Diese wurden in 3 Altersgruppen eingeteilt. Bei den 20-29jährigen fand sich kein Arcus lipoides. Im Alter von 30-49 Jahren zeigte sich bei 41,5% der Männer und 26,13% der Frauen ein kornealer Arcus. Bei den bis 69jährigen Probanden konnte in 86,2% der Männer und rund 59% der Frauen ein Arcus gefunden werden. Hughes (35) hatte eine Studienkohorte von 2143 Patienten im Alter von 18-69 Jahren zur Verfügung. Auch hier wurde in Altersgruppen von 18-29, 30-49 und 50-69 Jahren eingeteilt. In der jüngsten Gruppe konnte bei 0,5% der Männer und 0,3% der Frauen ein Arcus gefunden werden. In der intermediären Gruppe zeigte sich bei 18,1% der männlichen und 13,3% der weiblichen Probanden ein Kornealring. Ähnlich wie in der Studie von Lerchtavankul (34) zeigte sich in Gruppe III ein Arcus bei 70,7% der Männer und 55,3% der Frauen. Aus den angegebenen Zahlen ergibt sich auch eine Häufigkeitsverteilung des Arcus lipoides zu Gunsten der männlichen Population in allen Altersgruppen. Moss (36) beschrieb in einer Studie, in welcher er das Auftreten und die Mortalität bei Diabetikern in Relation zueinander stellte folgenden Zusammenhang. Er bildete zwei Studiengruppen: Eine Gruppe mit unter 30 Jährigen und eine zweite mit älteren Probanden. Insgesamt beinhaltete die Studie ein Patientenkontingent von 996 jungen und 1370 älteren Menschen. In der jüngeren Kohorte fand sich der Arcus bei 11,8 % der Männer und 6,4 % der Frauen. Im älteren Kollektiv ist der Geschlechterunterschied im Gegensatz zu den vorher beschriebenen Studien nicht mehr signifikant. Hier findet sich der Arcus bei 53,8% der Männer und 49,5% der Frauen ($p=0,11$). Duke-Elder (37) nennt in einer Arbeit für unter 45jährige eine ungewöhnlich hohe Arcus Inzidenz von 15%, ein Wert, der größer ist als jener für Fettstoffwechselstörungen in dieser Kohorte.

1.2.2 Das klinische Bild

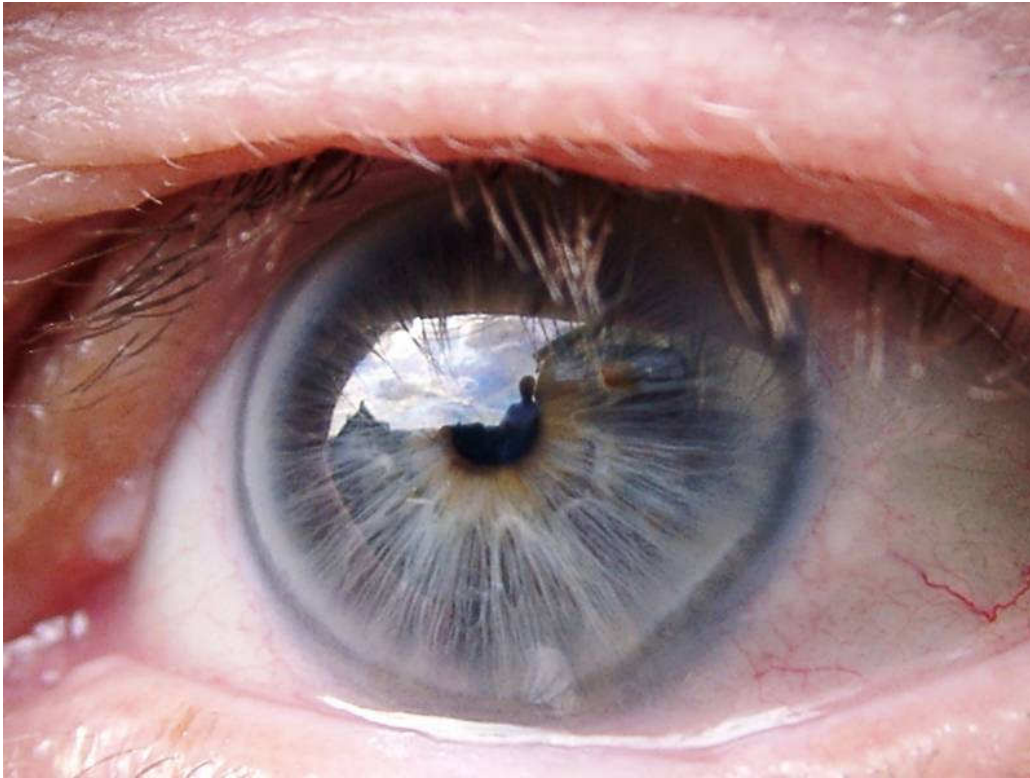


Abbildung 9 Arcus lipoides corneae mit deutlicher Eintrübung in der Region von 6-12 Uhr.

Der Arcus lipoides kann wie oben beschrieben in allen Alterstufen vorkommen. Der erhebliche Teil findet sich aber in der älteren Bevölkerung. Es ist ein Geschlechtershift in Richtung der männlichen Population zu beobachten. Mitunter ist die Rede von einem mit zunehmendem Alter nahezu regelmäßigen Auftreten von Person zu Person sehr differenter randförmiger Hornhauttrübungen (38). Patterson beschreibt einen Unterschied der Breite des Arcus bezüglich der Geschlechter. Frauen sollen dem zu Folge einen schmäleren Arcus tragen (39). Makroskopisch zeigt sich der Arcus lipoides als eine fast randständige Eintrübung der Kornea. „Fast“ deshalb, weil der Ring durch eine schmale ungetrübte Zone vom Limbus, dem äußeren Rand, getrennt ist. Dieses klare ringförmige Areal wird auch als luzides Intervall bezeichnet. Das Zentrum der Hornhaut bleibt immer frei. Der innere Rand des Arcus ist unscharf auslaufend, während die äußere, dem luziden Intervall zugewandte Seite scharf begrenzt ist (40).

Laut Barchiesi (28) kommt es zu primären Erscheinungen in der 12 Uhr- und der 6 Uhr Region. Er führt dies darauf zurück, dass es sich hierbei um die wärmsetn Regionen der Cornea handle und hier mit einer erhöhten Gefäßpermeabilität zu rechnen sei. Ein Widerspruch zwischen Barchiesi (28) und Phillips (41) ergibt sich bezüglich der Lipiddichte in den verschiedenen Hornhautregionen. Während Phillips die 6 Uhr Region als Ort geringster Dichte nennt, sieht Barchiesi hier gemeinsam mit der 12 Uhr Region die höchste Lipiddichte. Varnek (42) untersuchte 200 39-49 jährige Patienten der Copenhagen City Heart Study. Alle Untersuchten waren Träger eines Arcus. Innerhalb seiner Studienpopulation ergab sich, dass vor allem eine untere nasale Lokalisation des Bogens deutlich öfter für eine Hypercholesterinämie sprach, als ein Auffinden des Arcus im oberen äußeren Bereich. Er empfiehlt in diesem Zusammenhang auch ein Screening von Personen mittleren Alters, welche einen Arcus im nasalen unteren Hornhautbereich aufweisen.

Die Funktionalität des betroffenen Auges ist nicht eingeschränkt und in aller Regel kommt es auch zu keinen Komplikationen durch die peripheren Lipideinlagerungen (43). Peer überprüfte in seiner Kohorte die Sehschärfe der Probanden und konnte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Augen mit und ohne Arcus feststellen. Ebenso fand sich keine Differenz bezüglich des intraokulären Drucks (44). Der Arcus ist generell eine bilaterale Erscheinung. Nur sehr selten tritt er einseitig auf. Kommt es zu einer unilateralen Ausbildung, so ist laut Konski (45) an eine Erkrankung der Arteria Carotis oder eine okuläre Hypotonie zu denken. Als weitere Rarität kann es zu einer doppelten Ringausprägung kommen. Agrawal (46) führt hier zwei Patienten an, bei denen jeweils bilateral neben dem üblichen peripheren Arcus ein weiterer, durch ein zusätzliches luzides Intervall getrennter Bogen auftritt. Es wurde beobachtet, dass die innere Trübung nie einem Ring entspricht, sondern als Bogen lediglich Teile der Zirkumferenz einnimmt. Gelegentlich wurde eine Gefäßversorgung dieser Regionen beobachtet. Weiters beschrieb er, dass der Arcus, so sich ein Gefäßnetz in unmittelbarer Umgebung neu ausbreitet, diesem unter Einhaltung des luziden Intervalls auszuweichen scheint. Als Gründe vermehrter Vaskularisierung, in deren Umgebung ein Arcus zu beobachten ist, nennt er Tumoren oder alte Entzündungen.

Phillips (41) überprüfte in einer seiner Studien die Ausprägung des Arcus lipoides an einzelnen Stellen des Ringes. Er beurteilte hierbei die Dichte und die Häufigkeit des Merkmals. Am zahlreichsten betroffen war die 12 Uhr Region, symmetrisch gefolgt von 2 und 11 Uhr bzw. 3 und 9 Uhr, mit der schließlich geringsten Prägnanz in der 6 Uhr Region. Die Breite des Ringes setzte er in direkten Zusammenhang mit den Dichteverhältnissen des Arcus. Betrachtet man aber die Abbildungen 6-13, so sieht man deutlich dicke Basen in der 12 Uhr und der 6 Uhr Region.

1.2.3 Entstehung des Arcus lipoides

Im Jahr 1850 wies Canton nach, dass die Ablagerungen der Kornea nicht in Wasser und Essigsäure, jedoch in Ether in Lösung gingen. Somit konnte er zeigen, dass es sich um Lipide handeln musste (47).

Gaynor et al (48) untersuchten in einer Studie die Kornealen von 25 Totspendern. Ein Arcus konnte in 13 Fällen gefunden werden, wobei alle älter als 45 Jahre waren. 9 Spender waren frei von einem Arcus und bei weiteren 3 konnte kein Arcus ausgeschlossen werden. Die Lipide wurden labortechnisch extrahiert und in ihre Fraktionen aufgeteilt. Eine Differenzierung von peripherer und zentraler Kornea ergab einen klaren Überhang von Lipiden in den peripheren Anteilen. Ein altersabhängiger Bezug konnte allerdings nur zum veresterten Cholesterin hergestellt werden und zwar wieder nur in den peripheren Anteilen. Nach Lipid-Fixation konnten elektronenmikroskopisch Lipidtröpfchen in Gruppen im extrazellulären Raum nachgewiesen werden und das nur in jenen Proben, welche auch einen Arcus aufgewiesen hatten. Man kam hierbei zur Erkenntnis, dass die Lipide, welche sich im extrazellulären Raum der Kornea ablagerten, denen in arteriosklerotischen Läsionen entsprachen. Ein Zusammenhang mit den von Xanthelasma schon bekannten Schaumzellen konnte aber nicht hergestellt werden. Eine auf Makrophagen aufbauende Pathogenese wie wir sie von den Xanthelasma kennen, kann also auf den Arcus nicht angewendet werden. Eine zelluläre Komponente kann jedoch vermutet werden, denn bei der familiären Hypercholesterinämie wurde ein LDL Rezeptordefekt der Keratozyten nachgewiesen. Dies könnte möglicherweise eine Komponente der Lipidablagerungen darstellen. Bei den in den Ablagerungen nachgewiesenen Lipiden handelt es sich vor allem um veresterte Cholesterine. Es handelt sich hauptsächlich um Bestandteile der LDL (48).

Maurice konnte zeigen, dass nur Bestandteile mit einer Größe unter 120 Å eine gesunde Korneabariere überwinden könne. LDL aber hat einen Durchmesser von 220 Å. Dennoch konnte in der Immunfloreszenz ApoB als Bestandteil des LDL nachgewiesen werden (49,50).

Iverius (51) vermutet hinter der peripheren Ablagerung eine vermehrte Bindung durch Mukopolysaccharide. Er fand, dass LDL und VLD vor allem gut durch einen in der Peripherie enthaltenen Säurebestandteil der Mukopolysaccharide gebunden wurden. Die zentraler zu findende D-Glucuronsäure hatte ein schwächeres Bindungsverhalten. Ein weiterer Anhaltspunkt für die periphere stromale Ablagerung der Lipide könnte die Auflockerung der Kollagenfasern von zentral nach peripher sein.

Post beschreibt in einer chemischen Studie mittels Geldiffusionsversuch ein Modell, welches die Ausfällung der Lipide im Extrazellulärraum erklären soll. Im Zentrum erfolgt eventuell ein Abbau der Cholesterine durch HDL, welches durch seinen kleineren Durchmesser von weniger als 150 Å besser diffundieren könnte (52).

Bei Hyperlipoproteinämien bzw. Störungen des LCAT Systems, kann es durch die verminderte HDL Bereitstellung nicht zu einem adäquaten Abbau des endogenen und möglicherweise exogenen Stromalipids kommen. Cogan, sowie Imrich und Rosenmann vermuten, dass eine Fettstoffwechselstörung nur bei jüngeren Trägern eines Arcus zu beobachten sei, während in der älteren Population lokale Faktoren innerhalb der Kornea dazu führen sollen (53,54,55).

Eine weitere Frage stellt sich bezüglich des Zustandekommens des luziden Intervalls. Barchiesi (28) vermutet, dass die Nähe zum peripheren Gefäßsystem ausreicht, um eine adäquate Säuberung dieses Areals zu gewährleisten. Korneale, durch Fettstoffwechselstörungen bedingte Veränderungen finden sich auch bei der Tangier Disease und dem Fish Eye Syndrom. Bei der Tangier Disease kommt es zu zentralen Trübungen in der Cornea. Das Fish Eye Syndrom stellt einen teilweisen LCAT Ausfall dar. Das Bild der Cornea kommt dem eines gekochten Fischeauges nahe, daher der Name. Die familiäre LCAT Störung bildet die einzigen Trübungen, welche schon früh zu einer Beeinträchtigung des Sehvermögens führen können. Es kommt dabei zur zentralen Verwolkung und einem peripheren, dem Arcus ähnlichen Ring (56). Eine weniger häufige Ursache einer peripheren Eintrübung der Kornea bildet das Limbale Dermoid, ein gutartiger Tumor, welcher meist in der 7-8 Uhr Region anzutreffen ist (57).

Phillips versucht das vermehrte Vorkommen des Arcus corneae in den weiter unten angesprochenen Regionen (12 Uhr und absteigend) damit zu erklären, dass im oberen Randbereich eine bessere Durchblutung und eine höhere Temperatur vorherrschen würden. Eine periphere Ablagerung könnte weiters den Zentripetalkräften des Kammerwassers folgend entstehen. Die Kornea ist bis auf den äußersten Teil nicht durchblutet und wird durch das Kammerwasser ernährt. Phillips beschreibt einen Dichtegradienten der Kollagenfasern, welcher weiters das Durchkommen verschiedener Bestandteile in Richtung zentraler Hornhaut limitiert. HDL scheint von seiner Größe befähigt zu sein, diese Barriere zu überwinden und könnte so zu einem Schutzmechanismus der Hornhaut gegen eine Ablagerung von Cholesterinen werden. Einen weiteren Sicherheitsmechanismus bildet die weiter oben genannte periphere Durchblutung der Hornhaut, welche einen adäquaten Abtransport des Cholesterins gewährleisten soll (41,58).

1.2.4 Kann der Arcus lipoides als blickdiagnostischer Marker für eine Fettstoffwechselstörung oder andere Organbeteiligungen dienen?

Nishimoto (75) meint, die Wahrscheinlichkeit eines Arcusträgers Cholesterinwerte im Serum von über 200mg/dl aufzuweisen, läge bei 88%. Meyer untersuchte in einer Studie 115 Patienten mit diagnostizierter Hyperlipidämie. 37% seiner Probanden wiesen dabei einen Arcus auf. Bei der Untersuchung der Serumlipidwerte ergaben sich erhöhte LDL Cholesterin Werte und ein zahlenmäßig erniedrigtes HDL Cholesterin. Zusätzlich war die LDL:HDL Ratio erhöht. Beim Gesamt-Serumcholesterin bzw. den Triglyceriden konnten keine signifikanten Ergebnisse erbracht werden (59). Segal kam in seiner Arbeit ebenso zu einem mit Meyer vergleichbaren Ergebnis (60). Winder (63) hingegen meint, es bestünde kein Zusammenhang zwischen Arcus und HDL im Plasma. Auch in einer Studie von Hughes wird eine Korrelation von LDL, nicht aber von HDL Cholesterin mit einem Arcus gefunden. Chua wieder fand im Kontingent der Blue Mountains Eye Study, dass sich erhöhtes Gesamtcholesterin findet; ein signifikantes Resultat für das HDL konnte er nicht finden. Ein Ergebnis des Gesamtcholesterins, dass durch die bisher genannten Studien nicht unterstützt wird. Ebenso wird auf signifikant höhere Triglyzeridwerte hingewiesen, auch hier ein Unikum unter den zuvor genannten Arbeiten wie etwa jene von Hughes. Peer beschrieb in seiner Studiengruppe von 150 über 50jährigen Probanden eine positive Korrelation von Arcus und Gesamtcholesterin bzw. HDL Cholesterin bei Männern.

Schneider untersuchte 28 Patienten mit Hypercholesterinämie, auch hier wiesen 60% der Menschen einen Arcus lipoides auf, wobei er zusätzlich postulierte, dass die Zahl der Merkmalsträger in der Gruppe der familiären Hypercholesterinämie größer war, als in jener der übrigen Fettstoffwechselstörungen. Schneider konnte in seiner Abhandlung eine Differenz von 80% familiären zu 38% nichtfamiliären Arcus tragenden an einer Hypercholesterinämie erkrankten Patienten nachweisen. Nachdem er eine 4er Klassifizierung die Intensität des Arcus betreffend eingeführt hatte, kam er zu dem Ergebnis, dass alle der Klasse-4 und 7 der 8 Klasse-3-Patienten eine familiäre Hypercholesterinämie aufwiesen (43). Ein ähnliches Typ-II-lastiges Bild zeigte sich, wie schon oben beschrieben bei den Xanthelasmaen.

Betrachtet man die Summe der Artikel, so scheinen sich die Ergebnisse, ein erhöhtes LDL Cholesterin bzw. noch häufiger genannt, ein erniedrigtes HDL betreffend, durchzusetzen. Ein verringertes HDL konnte auch, nicht immer signifikant, aber dennoch erniedrigt, ebenso in den normolipämischen Gruppen gefunden werden.

Winder und Jolleys untersuchten heterozygote familiäre Hypercholesterinämiker. Man kam zum Ergebnis, dass im Alter über 50 ein voller Ring und im Alter von 30-35 ein partieller Ring an eine familiäre Hypercholesterinämie denken lassen sollten. Die Ergebnisse diesbezüglich wurden für Männer und Frauen geltend gemacht. Schneider untersuchte die Differenz zwischen dem Vorkommen eines Arcus bei familiärer und nicht-familiärer Hypercholesterinämie. In der familiären Gruppe war ein höherer Ausprägungsgrad des Arcus zu sehen, eine klinisch signifikante Bedeutung konnten sie aber nicht entdecken (61).

Parwaresch überprüfte 60 Patienten mit Arcus lipoides auf das Vorliegen einer Hyperlipidämie und fand dabei heraus, dass alle Patienten eine Fettstoffwechselstörung aufwiesen. Der häufige Typ II nach Fredrickson konnte dabei bei fast allen Patienten unter 50 und vielen der über 50jährigen nachgewiesen werden. Eine ähnlich extreme Korrelation konnte in den übrigen angeführten Studien nicht wiederholt werden (62).

Winder sieht den Ausprägungsgrad des jeweiligen Arcus in direktem Zusammenhang mit dem Alter bzw. der Einwirkungsdauer der Hypercholesterinämie, nicht aber mit der absoluten Höhe des Cholesterinwertes (63). Auch Schneider konnte in seiner Studie keinen Zusammenhang zwischen Cholesterinhöhe und Arcusgrad feststellen (43).

Eine häufig gestellte Frage, die in der Literatur auftaucht ist jene, ob und in welchem Ausmaß das Auftreten des Arcus in Zusammenhang mit der Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen steht. Virchow beschrieb schon 1852 aufgrund der von ihm festgestellten Ähnlichkeit der Pathomechanismen einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Arcus und einer arteriosklerotischen Erkrankung (58).

Es zeigte sich nun schon gehäuft, dass vorgerücktes Alter, männliches Geschlecht und familiäre Hypercholesterinämie begünstigende Bedingungen sind, einen Arcus lipoides zu bekommen. Ebenso bedingen diese Risikofaktoren, an einer KHK zu erkranken (64). Auch Schneider und Ulbig beschrieben ein vermehrtes Vorkommen des Arcus lipoides bei familiären Hypercholesterinämikern. Insgesamt wiesen 60% der an einer Fettstoffwechselstörung leidenden Patienten einen Arcus auf, was im Widerspruch zur oben genannten Aussage von Parwaresch steht. Während in der Gruppe der nicht familiären nur 38% einen Arcus zeigten, konnte man in der Gruppe der familiären Probanden in 80% der Fälle einen Arcus der Hornhaut sehen (43,62).

Pomerantz beschrieb im Jahr 1962 ein signifikant vermehrtes Aufkommen von Myokardinfarkten in der Arcuspopulation. Rodstein verwies auf gehäuft vorkommende EKG Abnormalitäten seiner Arcus Patienten. Mc Andrew konnte in seiner Studie keine solchen Veränderungen bei den untersuchten 40-69jährigen bestätigen (65, 66, 67)

Winder und Jolleys widmeten sich 154 heterozygoten, familiären Hypercholesterinämikern im Alter zwischen 16 und 76 Jahren und konnten dabei keinen Zusammenhang zwischen Arcus und Koronarerkrankung feststellen(61).

Zech untersuchte 17 Patienten mit der äußerst seltenen homzygoten Form der familiären Hypercholesterinämie. Bei dieser gilt der Arcus gemeinsam mit verschiedenen Xanthomen als stichhaltiger Hinweis. Aus Zechs Studie ergab sich eine Verbindung von Arcus und arteriosklerotischen Veränderungen, sowie zu der jeweils gemessenen Achillessehnenbreite. Eine so hohe Signifikanz bezüglich der Arteriosklerose wie die Achillessehnenbreite konnte allerdings nicht erreicht werden (58).

Hickey überprüfte 532 KHK (Koronare Herzkrankheit) Patienten auf deren mögliche Risikofaktoren. Er fand dabei einen schon zuvor einige Male genannten Zusammenhang zwischen Häufigkeit eines Arcus bzw. dessen Intensität und dem Alter der Probanden. Eine neue Erkenntnis seiner Studie ist die positive

Korrelation zum lebenslangen Alkoholkonsum. Eine Verbindung zur Fettleibigkeit konnte er nicht feststellen. Eine Altersabhängigkeit der Arcusträger war im Fall des Alkoholkonsums nicht nachweisbar. Rauchen, diastolischer Blutdruck, Fettfaltenmessung, Gesamtcholesterin und Glukosetoleranz zeigten ebenso keine Konnektivität. Da laut Hickeys Recherchen Alkohol nicht als Risikofaktor für die KHK gilt, ist in seiner Arbeit keiner der von ihm Untersuchten KHK – Risikofaktoren mit einem Arcus in Verbindung zu bringen (68).

Hughes fand im Gegensatz zu Hickey einen Zusammenhang zwischen Nüchternblutzuckerwerten und Auftreten eines Arcus. Rauchen und Blutdruck nannte auch er als nicht Arcus begünstigende Faktoren (69). Peer hingegen beschreibt vermehrt erniedrigte diastolische Blutdruckwerte in der Gruppe seiner Arcusträger (44). In der Evas County Study verwies man auf leicht erhöhte Blutdruckwerte innerhalb der Arcus Patienten.

Rouhiainen überprüfte in einer finnischen Studie 447 hypercholesterämie-Patienten mittleren Alters und beschrieb dabei einen Zusammenhang von Arcus und sonographisch verifizierter Arteriosklerose(70).

Hoogerbrugge evaluierte 200 kaukasische Patienten, welche zu einer Koronarangiographie angemeldet waren. Insgesamt fand sich bei 38% der Probanden ein Arcus lipoides. Es ergab sich, dass ein kaukasischer Patient unter 60, welcher einen Arcus trägt, ein hohes Risiko aufweist, eine Mehrgefäß KHK zu entwickeln. Ebenso wiesen die Arcustäger vermehrt verabreichte Lipidsenker auf, ein Hinweis auf vermehrte Hypercholesterinämie. Zum Zeitpunkt der Untersuchung konnten allerdings keine signifikanten Werte bezüglich des Gesamtcholesterins erfasst werden (64).

Chambless untersuchte ein Kontingent von 5069 weißen 30-69jährigen Probanden der Lipid Research Clinics Mortality Follow-up Study. In der Altersgruppe der 30-49jährigen Männer erwies sich der Arcus als signifikanter prognostischer Faktor einer KHK und das von der selben Bedeutsamkeit wie die übrigen bekannten Risikofaktoren einer koronaren Herzkrankheit (71). Auch Shanoff beschreibt den Arcus lipoides als brauchbaren prognostischen KHK und

Hyperlipidämie-Faktor bei unter 40jährigen Männern. Im Patientenkontingent der Evans County Heart Study konnte der Arcus bei an einer KHK verstorbenen Patienten nicht als signifikante Gemeinsamkeit mit Alter, Geschlecht und Rasse genannt werden (72).

Ob der Arcus selbst als prädisponierender Faktor für eine KHK verantwortlich sein könnte, ist äußerst umstritten, eine Verbindung bezüglich des gemeinsamen Risikofaktors einer Fettstoffwechselstörung ist aber durchaus wahrscheinlich. (32). Aufgrund der Diskrepanzen innerhalb der recherchierten Literatur können keine 100% Aussagen bezüglich einer Konnektivität des Arcus und anderen Risikofaktoren gemacht werden. So werden Alkoholkonsum, Blutdruck (erhöht und erniedrigt), Rauchen, Diabetes Mellitus, BMI (Body Mass Index), Lipidwerte und Dupuytren'sche Kontraktur assoziativ mit einem Arcus lipoides genannt. Ob der häufigen Erwähnung am wahrscheinlichsten ist aber die Beziehung männlicher mittelalterlicher Arcusträger zu erhöhten LDL Cholesterinwerten und erniedrigten HDL Cholesterinergebnissen. Eine Verbindung zur KHK scheint auch sehr prominent. Hier ist eine Verknüpfung im Sinne einer gemeinsamen Ursache, nämlich der Lipidsituation am denkbarsten. Karolyi verwies in einer Arbeit auf das Fehldenken vieler, der Arcus würde wegen seines vermehrten Auftretens im hohen Alter Prognosen über die Lebenserwartung zulassen. Dies konnte laut derzeitigem Wissensstand nicht bestätigt werden. So ist der Arcus nicht aussagekräftiger als etwa das Alter an sich (73).

1.2.5 Beispiele eines Arcus lipoides corneae.

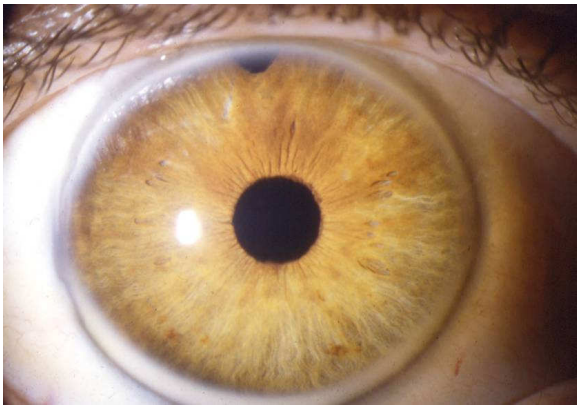


Abbildung 10 Arcus lipoides corneae mit der breiten Basis bei 12 und 6 Uhr. Die 3 Uhr Region scheint ausgespart zu sein. Medizinische Universität Graz

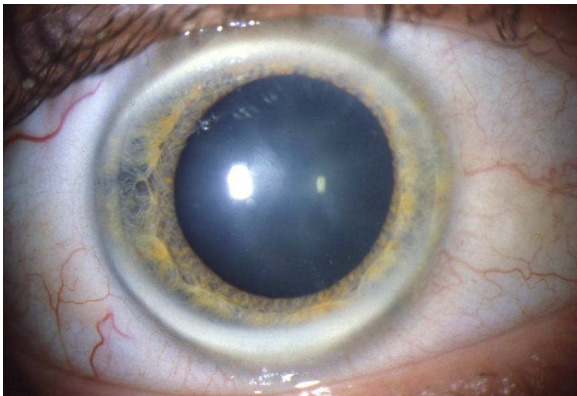


Abbildung 11 Partieller Arcus lipoides corneae, wieder mit den breiten Basen bei 12 und 6 Uhr. Hier sieht man deutlich das Fehlen des Arcus in der 3 und 9 Uhr Region. Medizinische Universität Graz.

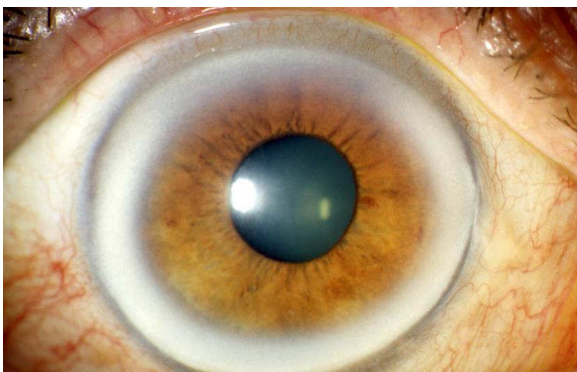


Abbildung 12 Schöner breitbasiger Arcus lipoides mit komplettem Ring. Medizinische Universität Graz.

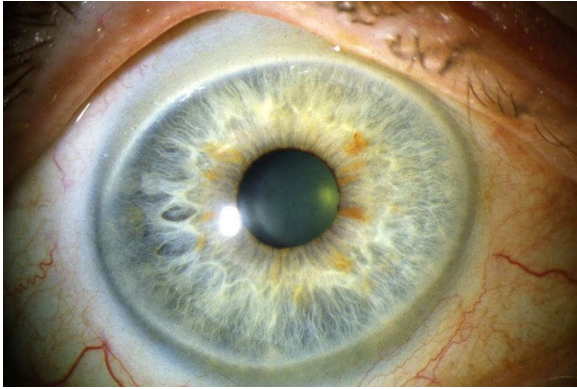


Abbildung 13 Zarter Arcus lipoides mit breiter Basis bei 12 Uhr. Medizinische Universität Graz

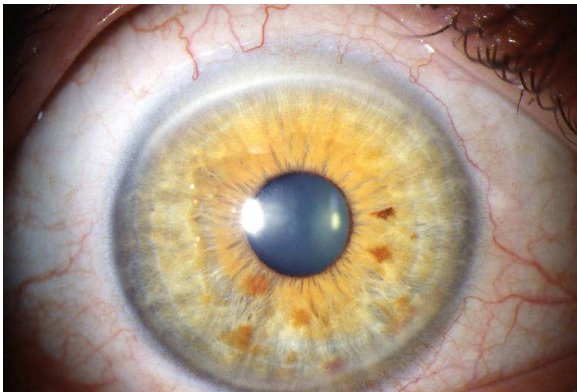


Abbildung 14 Partieller Arcus lipoides mit breiter Basis auf 12 Uhr und beginnendem Arcus bei 6-5 Uhr. Medizinische Universität Graz.

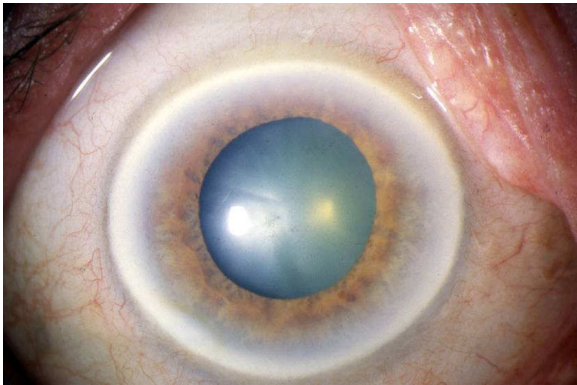


Abbildung 15 Schöner breitbasiger Arcus lipoides. Medizinische Universität Graz.

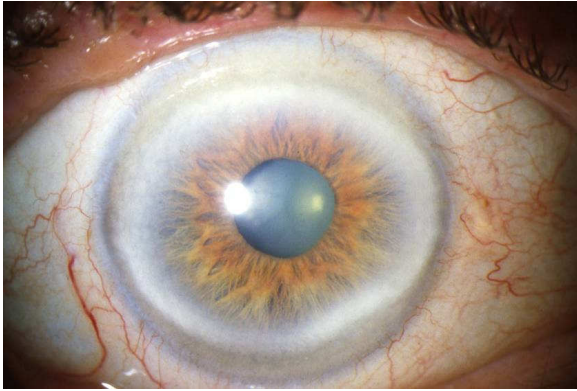


Abbildung 16 Breitbasiger Arcus lipoides corneae. Medizinische Universität Graz.

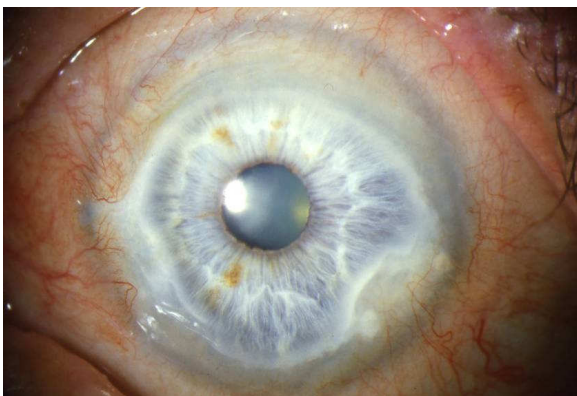


Abbildung 17 Arcus lipoides, in seiner Ausbreitung dem vernarbten Gewebe ausweichend. Medizinische Universität Graz.

2. Material und Methoden

2.1 Allgemein

Nach Einführung in die Diagnostik des Arcus lipoides durch Univ.Prof. Wedrich, Vorstand der Universitätsaugenklinik, wurden die Patienten mittels Augenlampe auf Vorkommen eines Arcus lipoides corneae untersucht. Ebenso wurde blickdiagnostisch nach dem Auftreten von Xanthelasma gesucht. Die Leitung der Untersuchung erfolgte durch Prof. Dr. Smolle, Rektor der Medizinischen Universität Graz. Die auf den einzelnen Ambulanzen routinemäßig erhobenen Laborwerte, sowie die bekannten Diagnosen der Patienten, wurden mit den Ergebnissen der klinischen Untersuchung verglichen und statistisch überprüft. Gleichzeitig erfolgten Literaturrecherchen im Internet, vorwiegend in Pubmed, sowie in der Universitätsbibliothek der Medizinischen Universität Graz. Diese wurden mit den Ergebnissen der eigenen Studie verglichen und sollten ergänzend zu einem besseren Verständnis der Krankheitsbilder und den gängigsten diesbezüglichen Fragestellungen beitragen.

2.2 Patienten

Es werden sowohl in der Leberambulanz, als auch in der Diabetes- und Stoffwechselambulanz der Universitätsklinik für Innere Medizin an der Medizinischen Universität Graz insgesamt 108 Patienten untersucht. Hier ist in erster Linie mit Patienten und Patientinnen zu rechnen, die zu Routineuntersuchungen oder zur Erstaufnahme kommen. Nach einem kurzen Gespräch über den möglichen Nutzen der Studie und die möglichen Risiken können die Patienten und Patientinnen ihr Interesse bekunden und nach genauer gemeinsamer Ausarbeitung und Unterzeichnung der Einwilligungserklärung an der Studie teilnehmen. Die Betroffenen werden nicht gegen ihren Willen in die Studie aufgenommen und können jederzeit und ohne Angabe von Gründen die Untersuchung abbrechen. Nach einer Zwischenauswertung werden die Zielgrößen festgelegt und die Fallzahlabeschätzung aktualisiert.

Da in dieser Studie keine invasiven diagnostischen Verfahren notwendig sind, beschränkt sich die Belastung der Personen lediglich auf rein routinemäßige Tätigkeiten im Ambulanzbetrieb. Eingeschlossen werden Patientinnen und Patienten im Alter zwischen 18 und 90 Jahren. Es muss eine schriftliche Einverständniserklärung des Patienten vorliegen und es muss Einsichts- und Kooperationsfähigkeit für den Untersuchungsablauf gegeben sein. Da die Patienten während des laufenden Ambulanzbetriebes untersucht werden, ist gewährleistet, dass immer ein Facharzt für innere Medizin im Raum anwesend ist. Die Rekrutierung der Patienten erfolgt im Einverständnis der leitenden Ärzte Prof. Dr. Stauber und Prof. Dr. Toplak, aus der Leberambulanz und Stoffwechselambulanz.

2.3 Statistische Methoden

Die Ergebnisse der Untersuchung wurden mittels SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) ausgewertet. Die Signifikanz wurde mit dem Chi Quadrat Test nach Pearson ermittelt. Mittelwerte und Standardabweichung errechneten sich mithilfe des T-Tests.

3 Ergebnisse

3.1 Geschlecht und Ambulanzen

Insgesamt nahmen 108 Patienten, rekrutiert aus den Erst- und Kontrolluntersuchungen der Leberambulanz und der Stoffwechselambulanz, an der Studie teil (siehe Abb. 20). Von den 108 Patienten verteilten sich 57% auf die männlichen und 43% auf die weiblichen Teilnehmer.

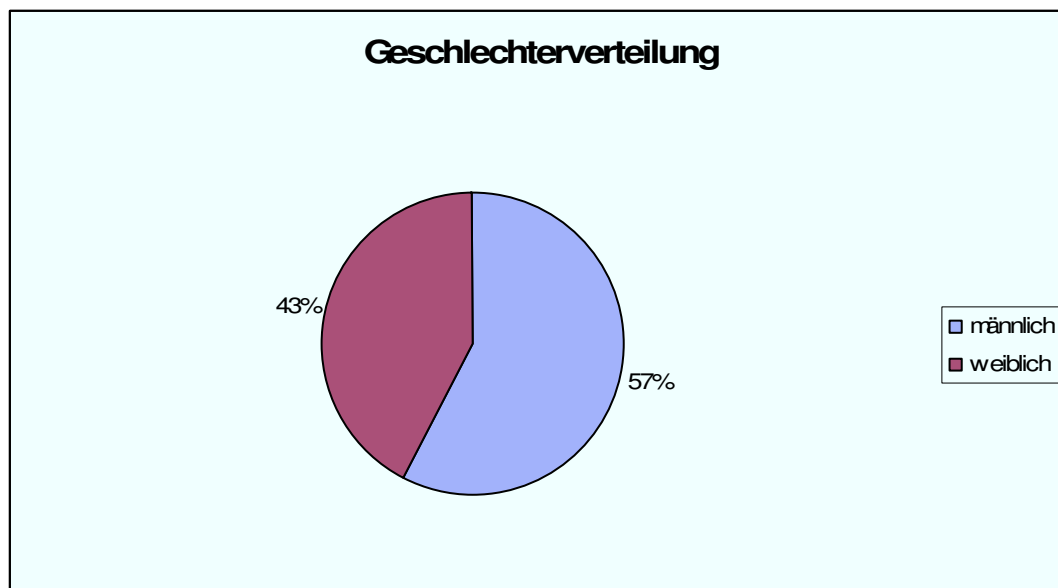


Abbildung 18 Geschlechterverteilung der an der Studie teilnehmenden Patienten. 31% der Beteiligten rekrutierten sich aus dem Kontingent der Leberambulanz und rund 69% fielen der Studie aus den Patienten der Stoffwechselambulanz zu.

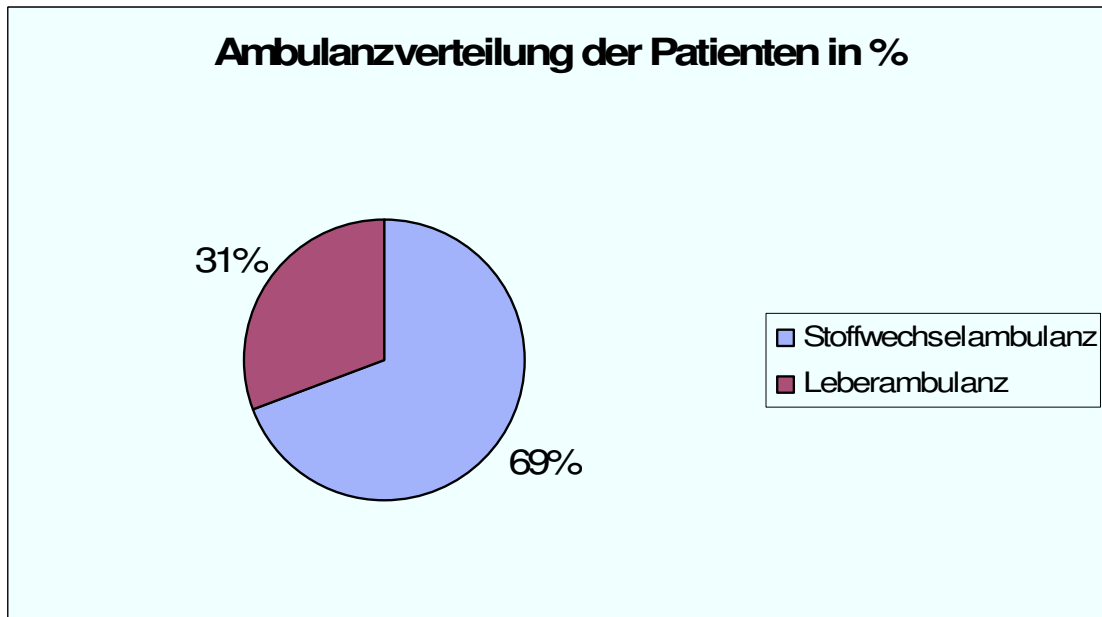


Abbildung 19 Verteilung der Patienten auf die einzelnen Ambulanzen.

Insgesamt traten in beiden Ambulanzen 15 Fälle von Xanthelasmen, umgerechnet 13,8% auf (siehe Abb. 21). 5,5% der Fälle fielen dabei der männlichen Population zu und 8,3% der Xanthelasmen fanden sich bei den Frauen. 6,4% der Untersuchten waren Arcusträger. 2,77% dieser Merkmalsträger waren Frauen und 3,7% Männer (siehe Abb. 22).

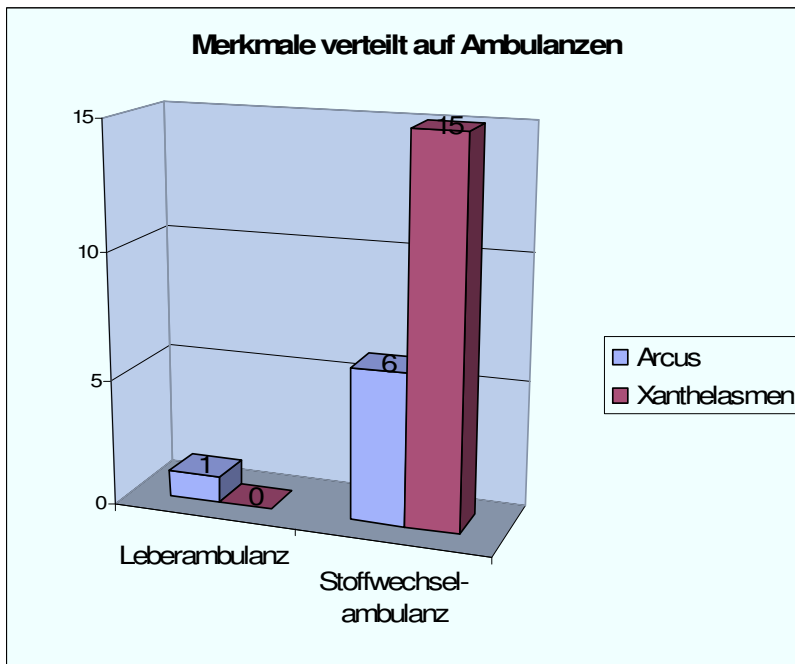


Abbildung 20 Verteilung von Arcus lipoides und Xanthelasma auf die Stoffwechselambulanz und die Leberambulanz.

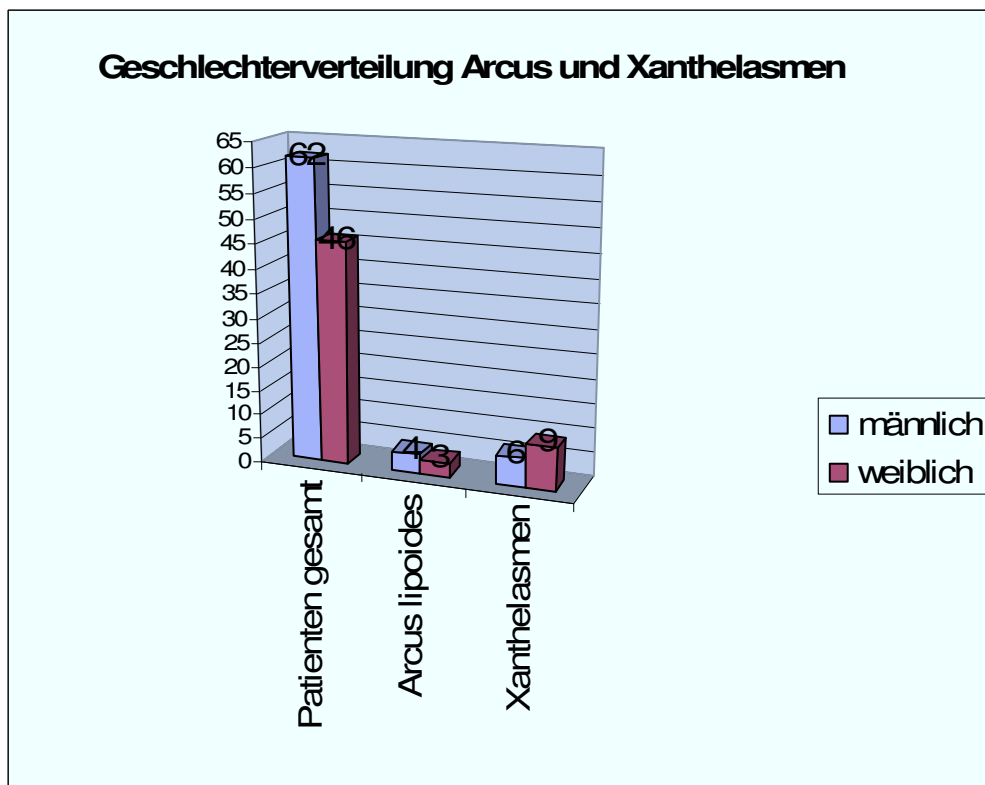


Abbildung 21 Geschlechterverteilung auf die beiden Merkmale Xanthelasma und Arcus lipoides.

3.2 Alter

Die Patienten wurden in vier Gruppen eingeteilt. Gruppe I (18-29 Jahre), Gruppe II (30-49 Jahre), Gruppe III (50-69 Jahre) und Gruppe IV (über 70 Jahre). In Gruppe I beinhaltet 4 Patienten und Gruppe II 17 Patienten, beide ohne Vorkommen eines Arcus. Gruppe III umfasste 75 Patienten, 5 (6,6%) davon mit einem Arcus und Gruppe IV mit 12 Probanden enthielt einen (8,3%) Arcusträger (siehe Abb. und Abb.). Bezüglich der Fälle von Xanthelasma, fanden wir in Gruppe I keine Xanthelasma. In Gruppe II wiesen 3 (17,6%) der 16 Probanden Xanthelasma auf. Gruppe III beinhaltete 9 (12%) Merkmalsträger und Gruppe IV kam auf 3 (25%) vorhandene Träger von Xanthelasma. Ein signifikanter Unterschied des Alters ist weder im Bezug auf das Geschlecht, noch bezüglich der Xanthelasma bzw. des Arcus lipoides zu sehen.

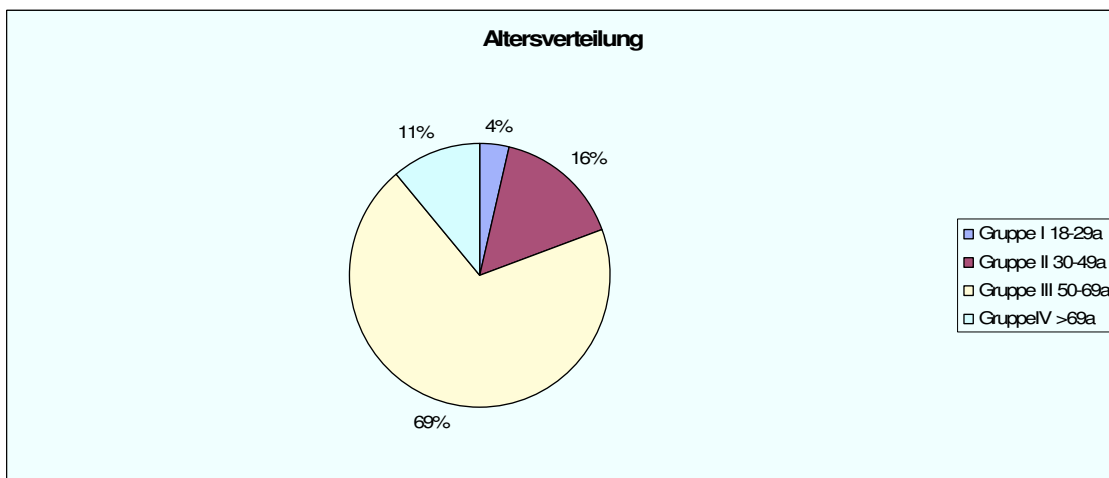


Abbildung 22 Verteilung der Patienten in den einzelnen Altersgruppen.

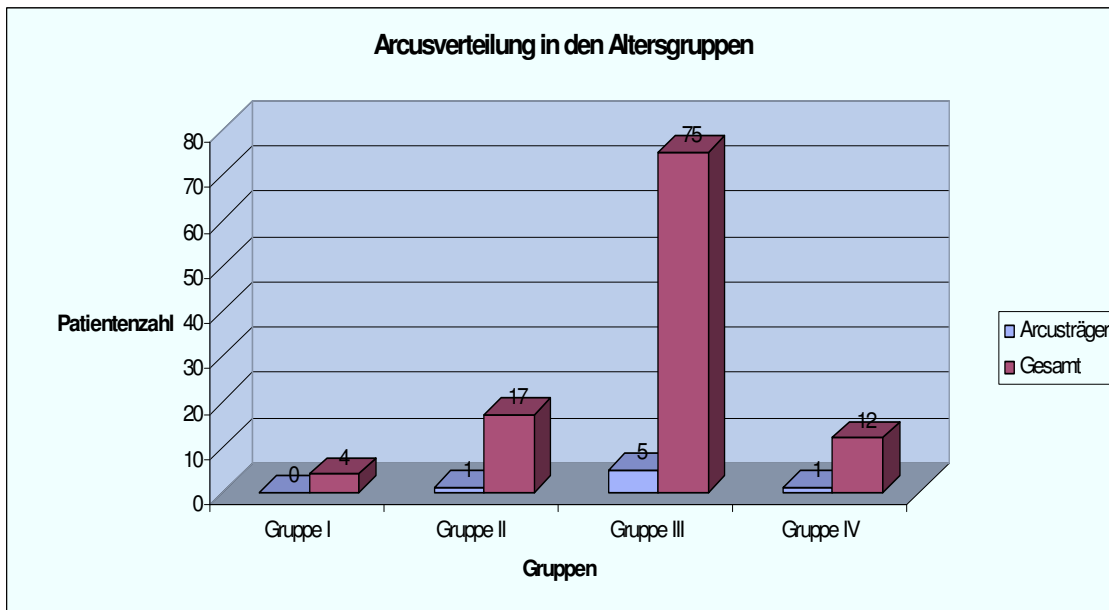


Abbildung 23 Verteilung der Fälle eines Arcus lipoides in den verschiedenen Altersgruppen.

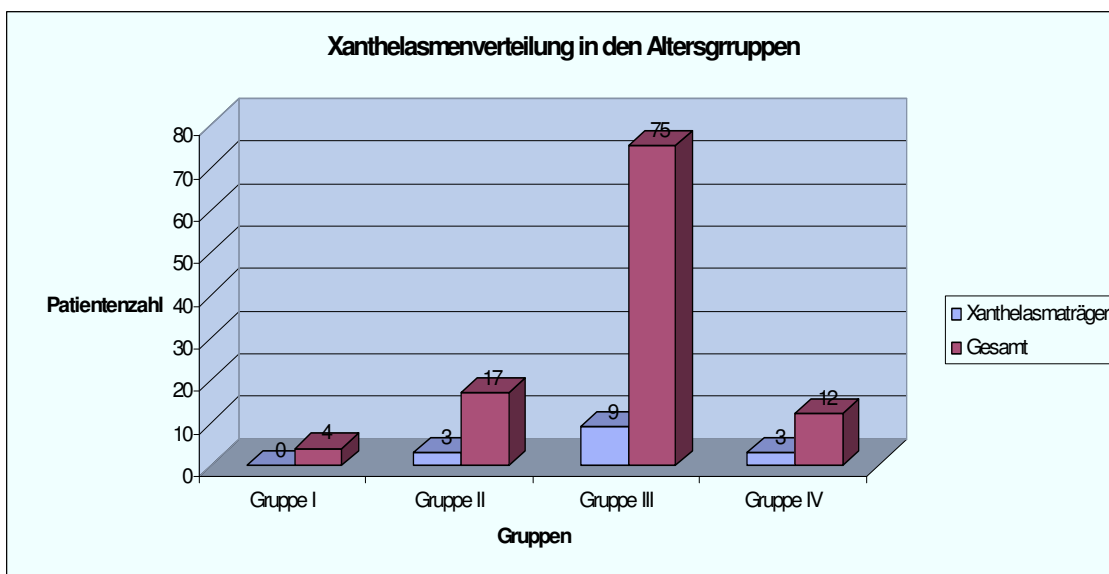


Abbildung 24 Verteilung der Fälle von Xanthelasmen in den verschiedenen Altersgruppen.

Das durchschnittliche Patientenalter beträgt 57 (+/- 12,1) Jahre. Die Frauen waren im Mittel 60 (+/- 11,6) Jahre alt, die Männer kamen auf ein durchschnittliches Lebensalter von 55 (+/- 12,1) Jahren. In der Abb. ist ersichtlich, dass der Großteil der Patienten aus der Altersgruppe 3 (50-69) rekrutiert wurde.

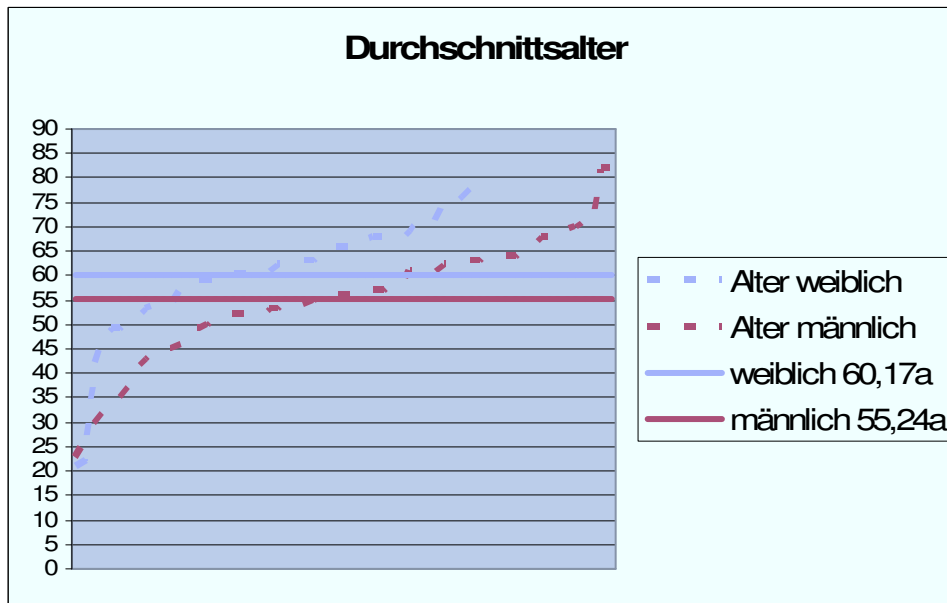


Abbildung 25 Alterskurve der Männer und Frauen und deren Durchschnittsalter.

Das durchschnittliche Alter der Xanthelasmenträger war wie schon das oben genannte allgemeine Durchschnittsalter in der Gruppe III (50-69 Jahre) angesiedelt. Das mittlere Alter der Träger von Xanthelasma betrug 59 (+/- 10) Jahre, das der Arcusträger belief sich auf 63 (+/- 8,9) Jahre (siehe Abb.27).

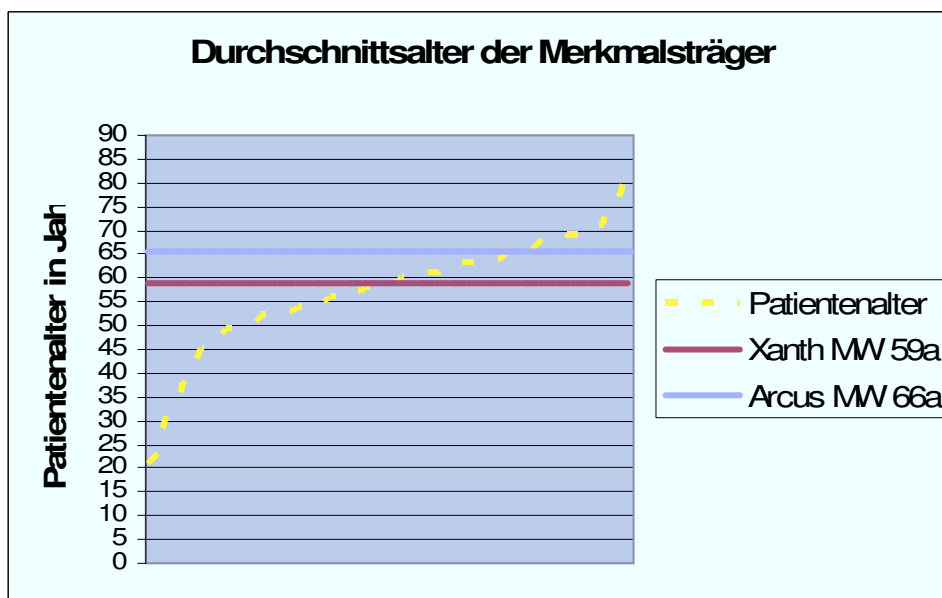


Abbildung 26 Durchschnittsalter der Patienten mit den einzelnen Merkmalen.

3.3 Diagnosen

Um zu ersehen, inwieweit sich Arcus und Xanthelasmen in Korrelation zu den in den einzelnen Ambulanzen gestellten und aus dem Arztbrief erhobenen Diagnosen verhalten, wurden diese ebenfalls erfasst und statistisch ausgewertet.

Insgesamt konnte man aus den Arztbriefen der 108 Patienten 35 verschiedene Diagnosen ersehen. Es wurden dabei ausschließlich in den Arztbriefen genannte Diagnosen verwendet. Am häufigsten fanden sich in absteigender Reihenfolge Hypertonie, Diabetes mellitus Typ II, Adipositas, kombinierte Hyperlipidämie, Leberfunktionsstörung, Hepatitis C, KHK, Hypercholesterinämie, Leberzirrhose, gestörte Glukosetoleranz, Hepatitis B, Zustand nach Insult, Hypothyreose, Myokardinfarkt, periphere arterielle Verschlusskrankheit und Eisenmangel. Die restlichen Erkrankungen traten unter der Vorkommensgrenze von 5 Fällen auf (siehe Abb.23).

Bezug nehmend auf das Vorhandensein von Xanthelasmen, konnte bei folgenden Diagnosen ein signifikanter Wert erhoben werden: Hypertonie, Hypercholesterinämie, kombinierte Hyperlipidämie, Zustand nach Insult und das nicht näher differenzierte Schilddrüsenkarzinom. Da beim Schilddrüsenkarzinom allgemein nur ein Fall aufgetreten ist und dieser Fall eben ein Xanthelasma aufwies, ist die Signifikanz zwar hoch, durch die geringe Fallzahl aber kaum als klinisch aussagekräftig zu werten (siehe Abb.25). Im Fall der Hypercholesterinämie kommt man auf einen realistisch signifikanten Wert ($p=0,045$) (siehe Abb.26). Auch beim Vorkommen der kombinierten Hyperlipidämie konnte ein signifikantes Ergebnis nachgewiesen werden ($p=0,024$) (siehe Abb.27). Sowohl die Hypercholesterinämie, als auch die kombinierte Hyperlipidämie gehören zur Gruppe der Fettstoffwechselstörungen und wurden in den oben genannten vergleichenden Studien als Ursachen für das Entstehen der Xanthelasmen genannt. Die Untersuchung der vorhandenen Hypertriglyzeridämien konnte keinen relevanten Wert hervorbringen. Ein signifikant hohes Resultat erzielte die Auswertung der Patienten mit Zustand nach

Insult ($p=0,022$) (siehe Abb.28). Das von der Signifikanz eindeutigste Ergebnis brachte die Beurteilung der Hypertoniefälle unter den Patienten mit Xanthelasma hervor. Hier konnte eine hohe Signifikanz mit einem $p < 0,01$ nachgewiesen werden (siehe Abb.29). Betreffend das Vorkommen eines Arcus in Kombination mit den einzelnen Diagnosen konnte kein signifikantes Ergebnis erzielt werden.

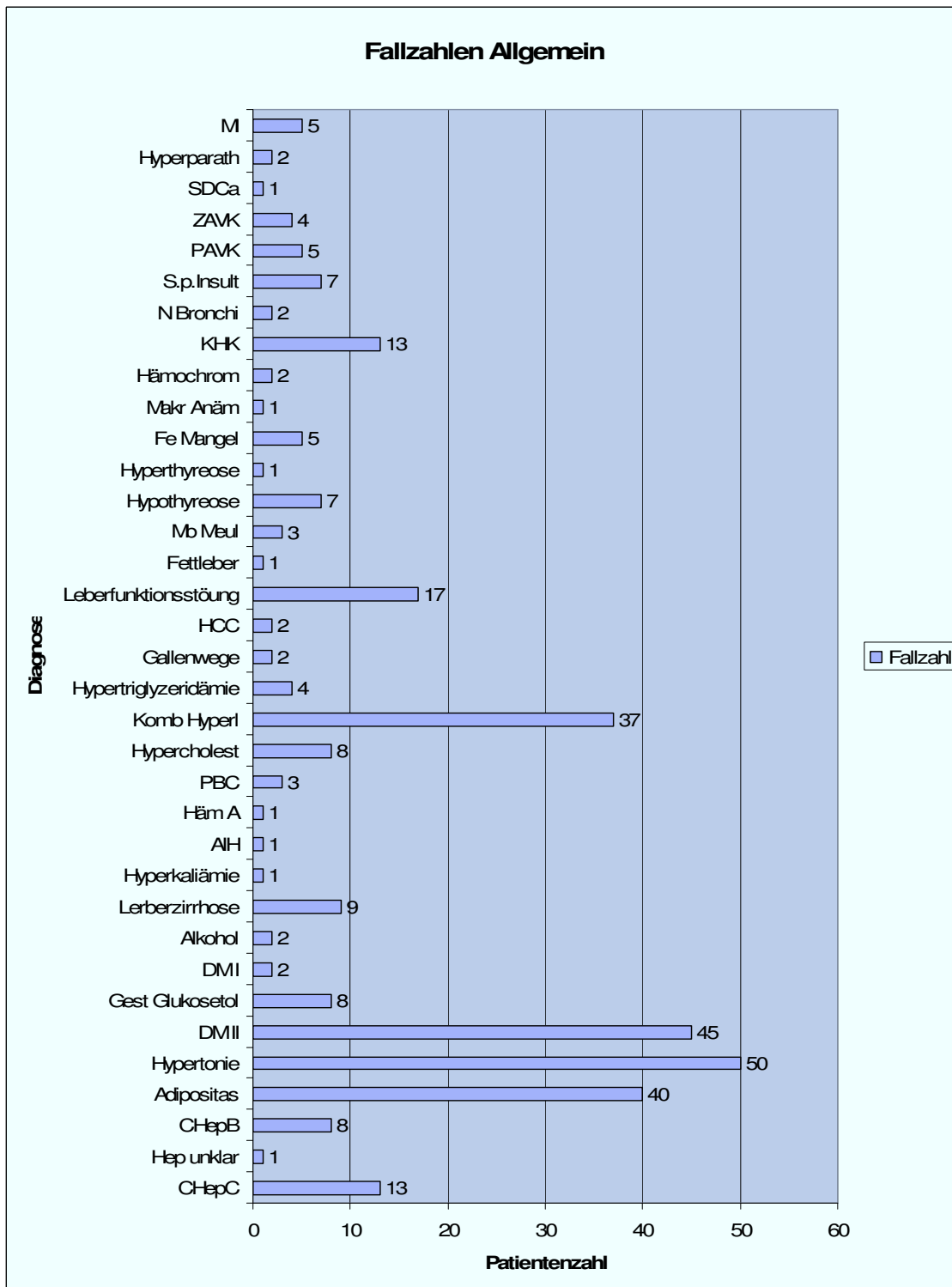


Abbildung 27 Gesamtheit der in beiden Ambulanzen gestellten Diagnosen.

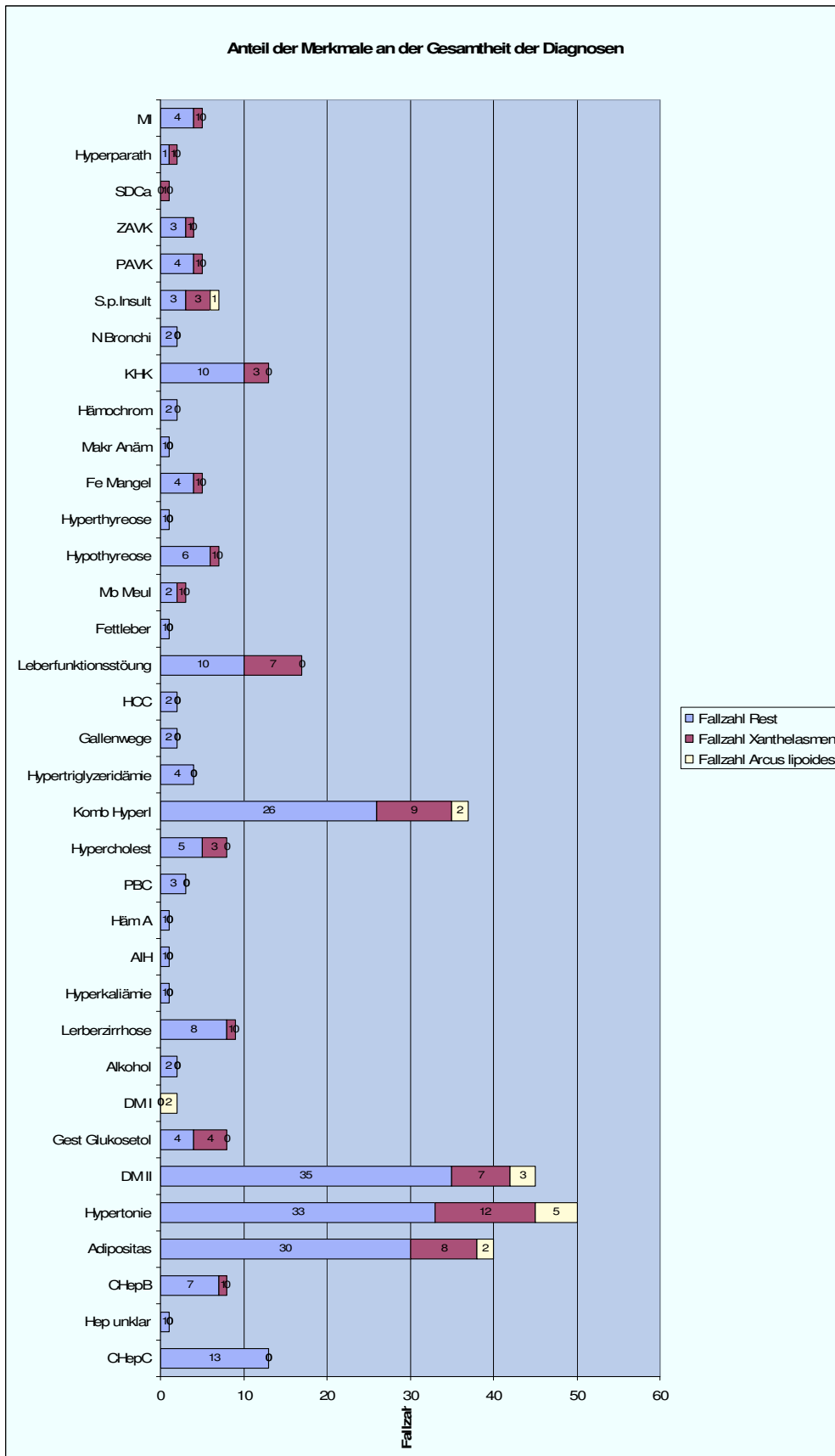


Abbildung 28 Diagnosen differenziert nach Xanthelasmen und Arcus lipoides.

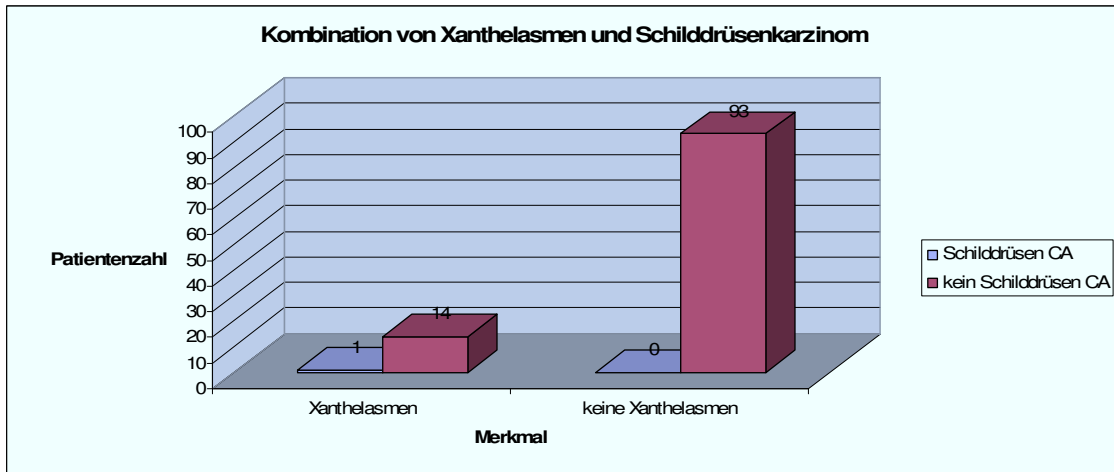


Abbildung 29 Verhalten von Xanthelasmen zum Vorhandensein eines Schilddrüsenkarzinoms.

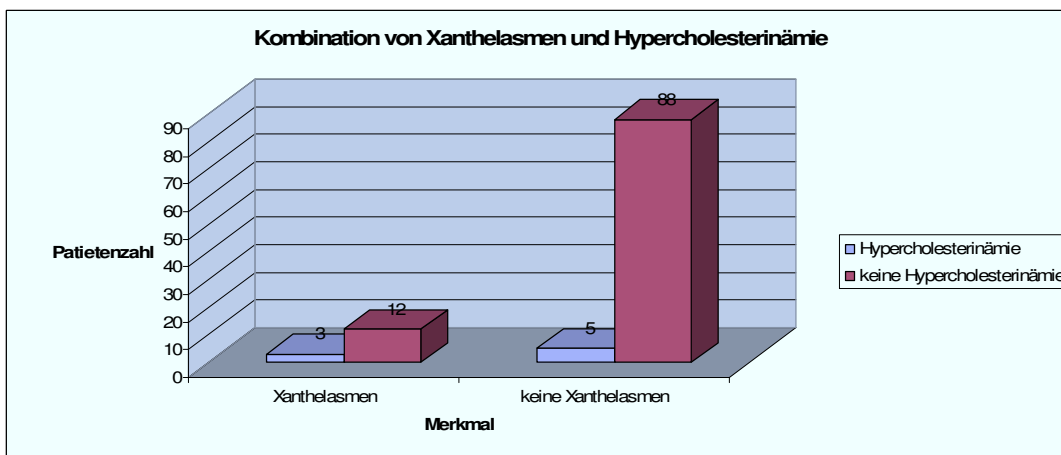


Abbildung 30 Verhalten der Xanthelasmen zum Vorhandensein einer Hypercholesterinämie.

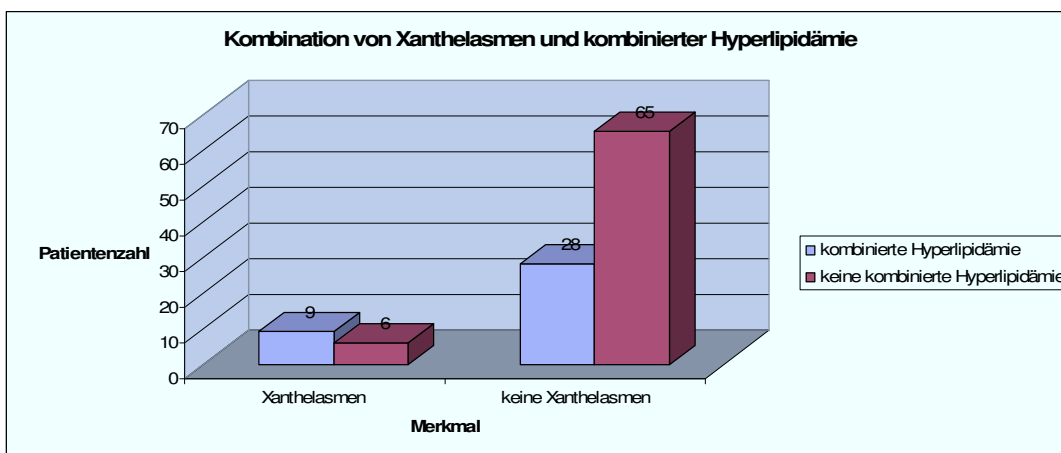


Abbildung 31 Verhalten von Xanthelasmen zum Vorhandensein einer kombinierten Hyperlipidämie.

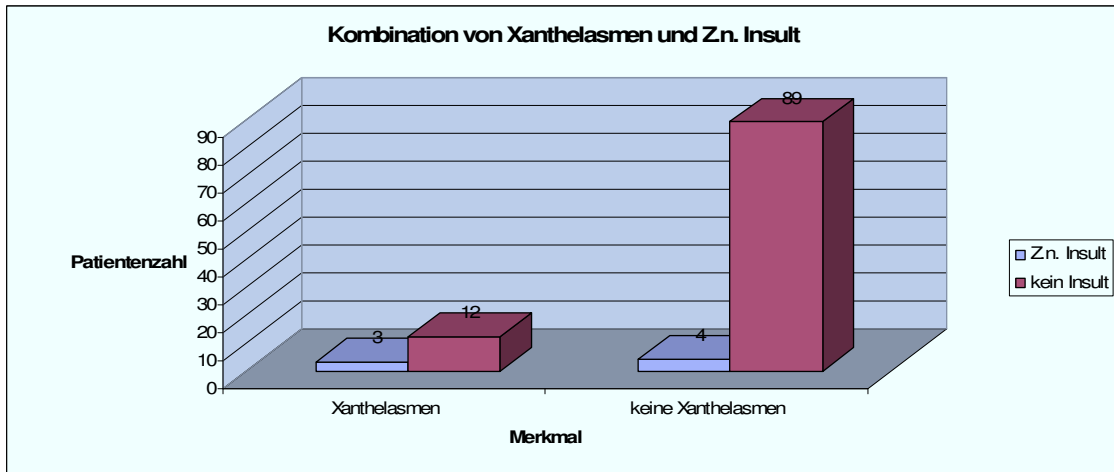


Abbildung 32 Verhalten von Xanthelasmen zum Vorhandensein des Zustandes nach Insult.

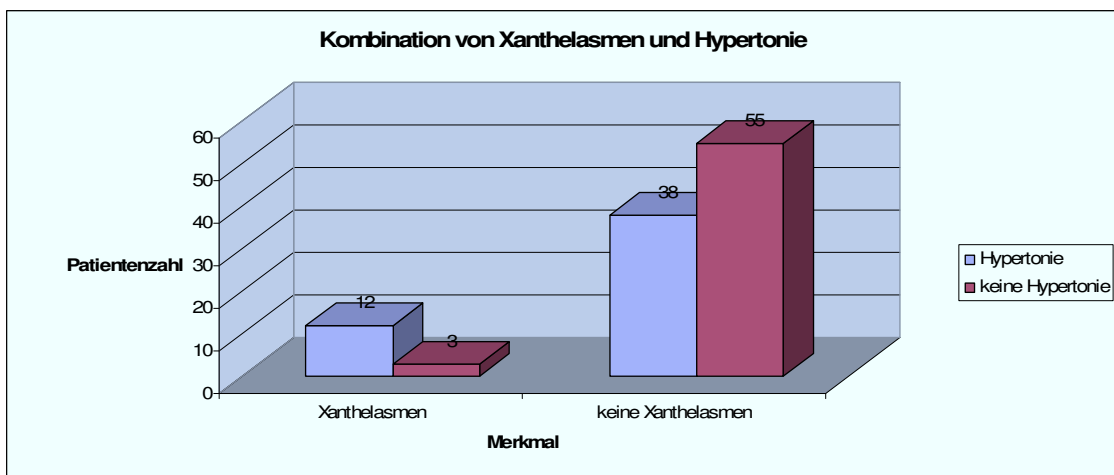


Abbildung 33 Verhalten von Xanthelasmen zum Vorhandensein einer Hypertonie.

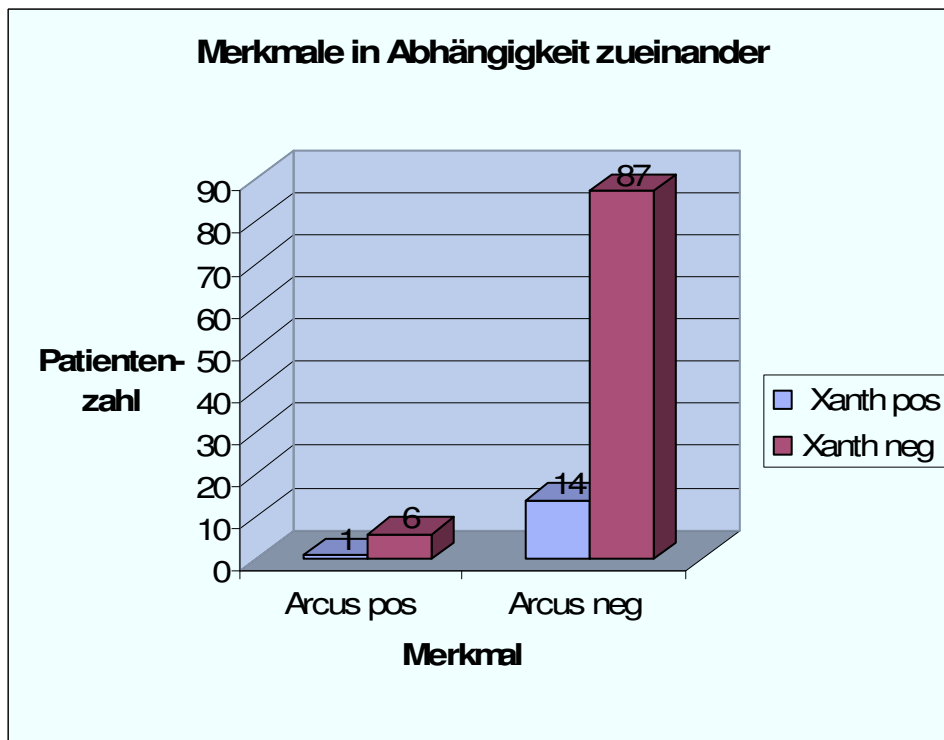


Abbildung 34 Verhältnis von Arcus lipoides und Xanthelasma zueinander. Es kann keine Signifikanz bezüglich der Korrelation der beiden Merkmale zueinander beobachtet werden.

3.4 Laborwerte

Insgesamt wurden alle Laborwerte bewertet, welche in beiden Ambulanzen routinemäßig bei der Erstaufnahme eines Patienten erhoben wurden. Besonderes Augenmerk lag dabei auf den Markern einer Lipidstoffwechselstörung und einer Leberschädigung, da ja diese beiden Entitäten in der Wahl der beiden Ambulanzen eine wesentliche Rolle spielten. Zusätzlich sollten die in den oben genannten einleitenden Studien genannten Erkrankungen, welche ätiologisch mit Xanthelasma und Arcus lipoides in Verbindung gebracht wurden, Labortechnisch untersucht werden.

Folgende Laborwerte wurden bezüglich einer eventuellen Verbindung von Leber und Xanthelasma bzw. Arcus lipoides genauer begutachtet: Glukosestoffwechselfparameter, Lipidstoffwechselfparameter und Leberparameter. Bei den Leberwerten konnte sich kein signifikant hoher Laborwert im Zusammenhang mit einem Arcus lipoides bzw. mit Xanthelasma hervorheben

(siehe Abb.31 und Abb.31). Bei den Lipidparametern konnte ebenso wenig eine geeignet hohe Korrelation zu den Trägern der einzelnen Merkmale gefunden werden (siehe Abb.33 und Abb.34).

Betrachtet man aber die Merkmale alleine, so fällt auf, dass knapp die Hälfte der Merkmalsträger erhöhte Triglyceridwerte aufwies. Die HDL Werte und auch die LDL, sowie die Cholesterinwerte waren ebenfalls nicht signifikant verändert (siehe Abb.34).

Interessant ist besonders das Ergebnis der Glukosestoffwechselwerte. Sowohl bei den Patienten mit einem Arcus lipoides, als auch bei jenen mit Xanthelasma, sind die Glukosewerte teilweise und die HbA1c Werte bei beiden deutlich erhöht (siehe Abb.35 und Abb.36). Bei allen Arcusträgern für die ein HbA1c Wert zur Verfügung stand, war dieser erhöht. Der Anteil an allen erhöhten HbA1c Werten belief sich dabei auf 8,9%. Ein signifikantes Ergebnis lieferte die Korrelation von Arcus und erhöhten Glukosewerten ($p=0,042$). 85 % der Patienten mit einem Arcus lipoides hatten auch gesteigerte Glukoseparameter (12% aller erhöhten Glukosewerte). Bei 78,7% der Xanthelasmasträger bot sich ein erhöhtes HbA1c. Andeutungsweise zeigte sich dieses Bild auch bei den Diagnosen; so gehörte der Diabetes mellitus Typ II zu den häufigsten Diagnosen in der Patientenpopulation der Studie.

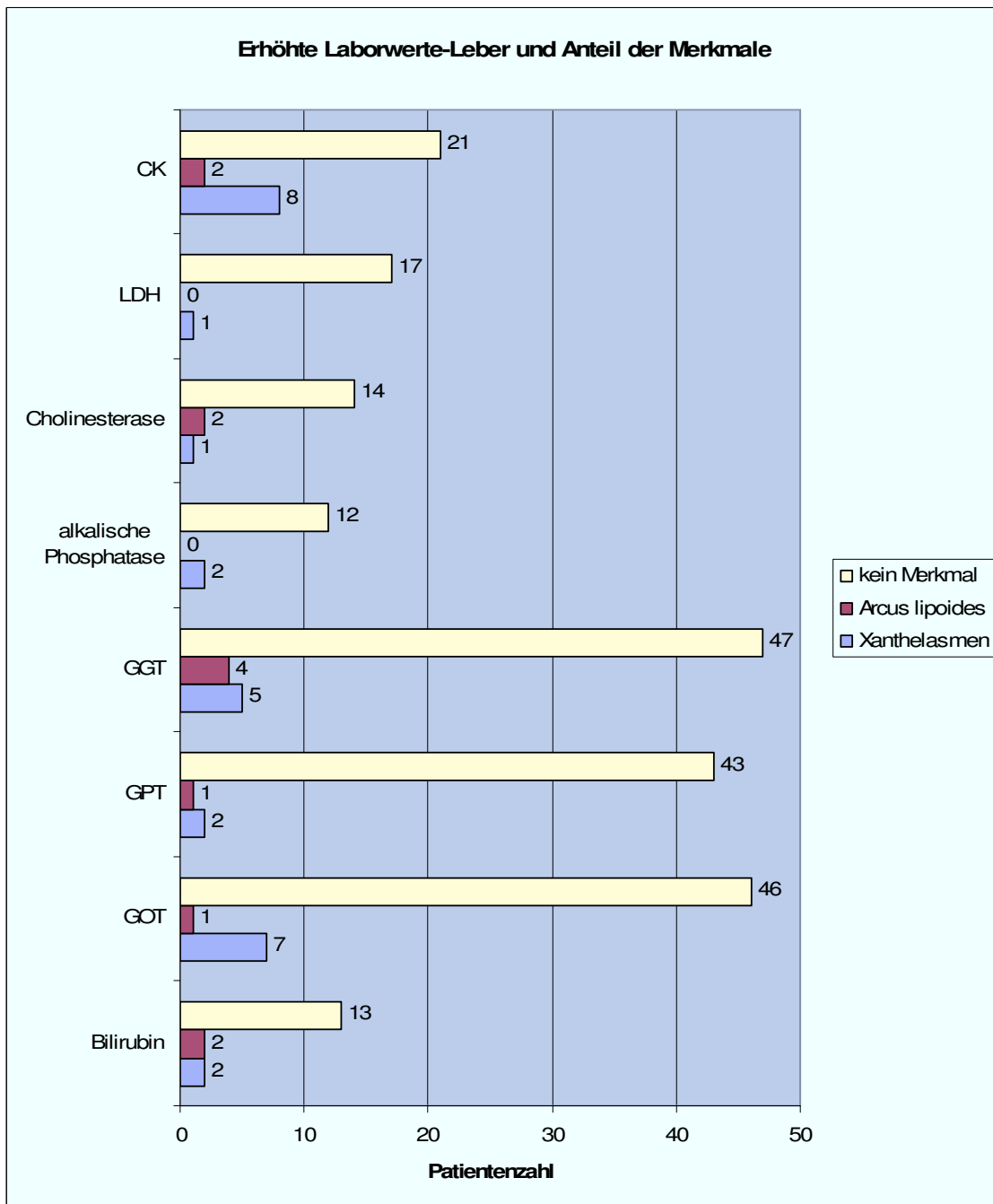


Abbildung 35 Die Leberspezifischen Laborwerte und ihr Verhalten gegenüber den gesamten Probanden.

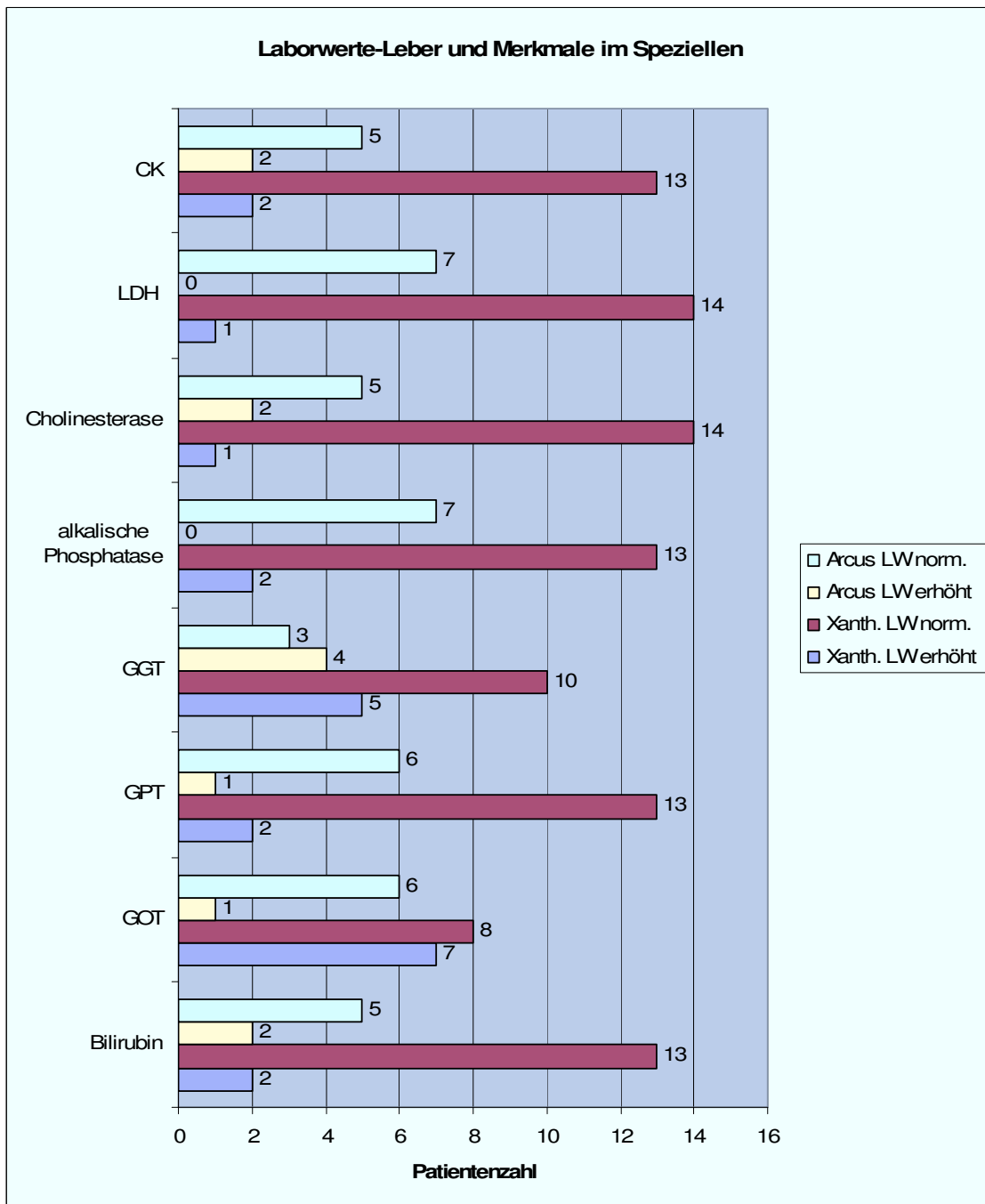


Abbildung 36 Leberspezifische Laborwerte und ihr Verhalten gegenüber den Merkmalen.

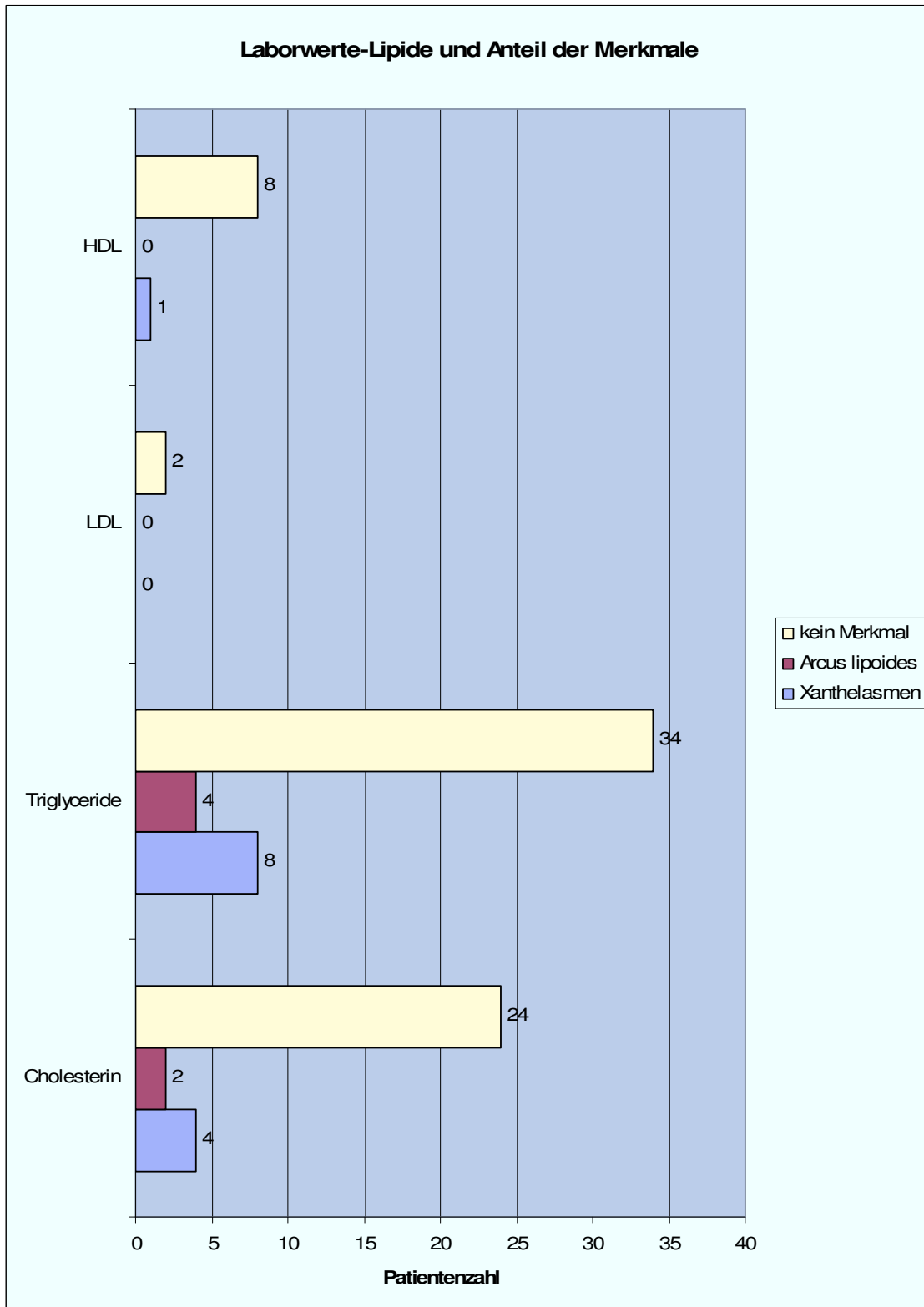


Abbildung 37 Laborwerte des Lipidstoffwechsels und deren Verhalten gegenüber den gesamten Patienten.

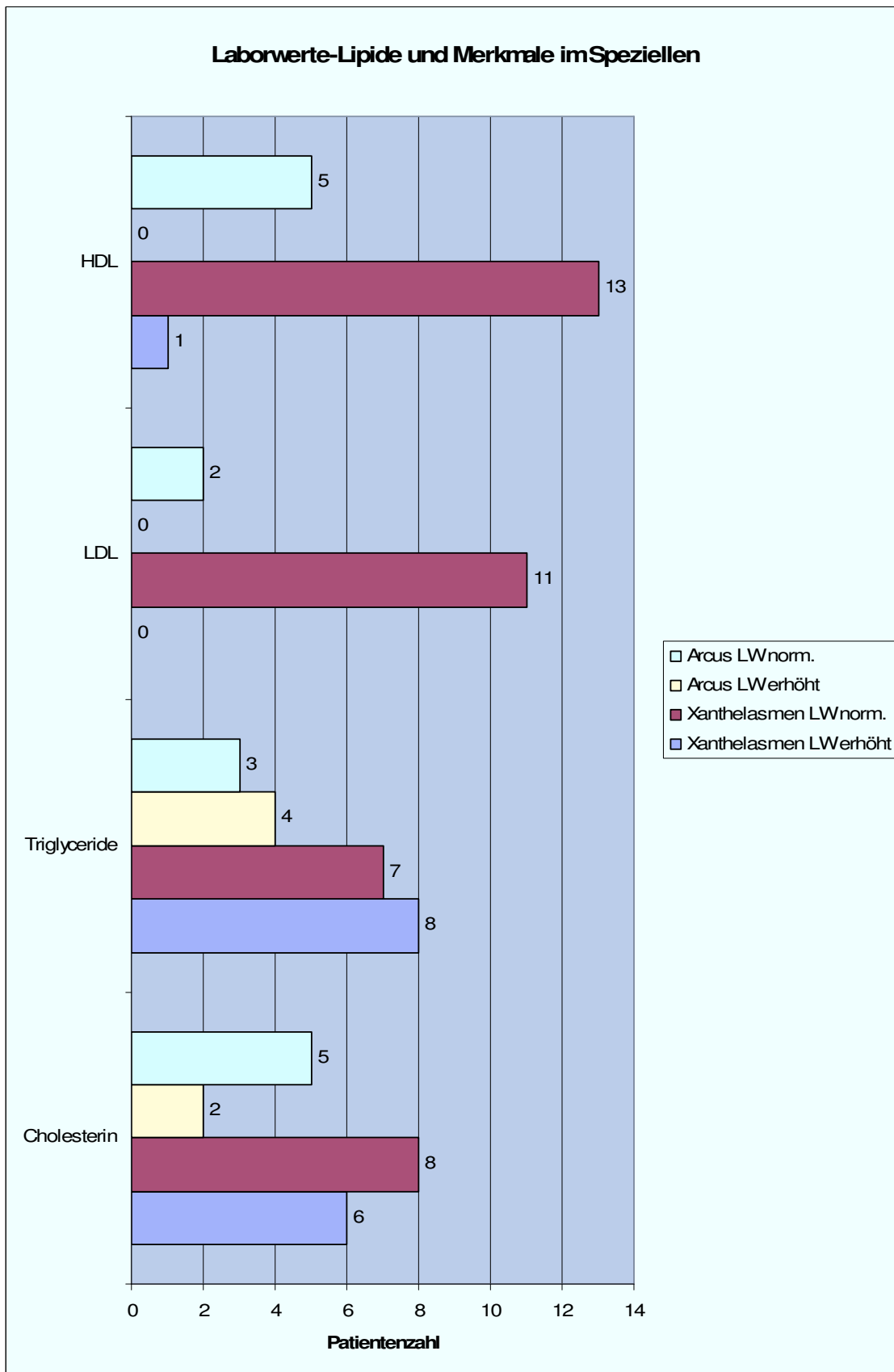


Abbildung 38 Laborwerte des Lipidstoffwechsels und deren Verhalten zu den Merkmalen.

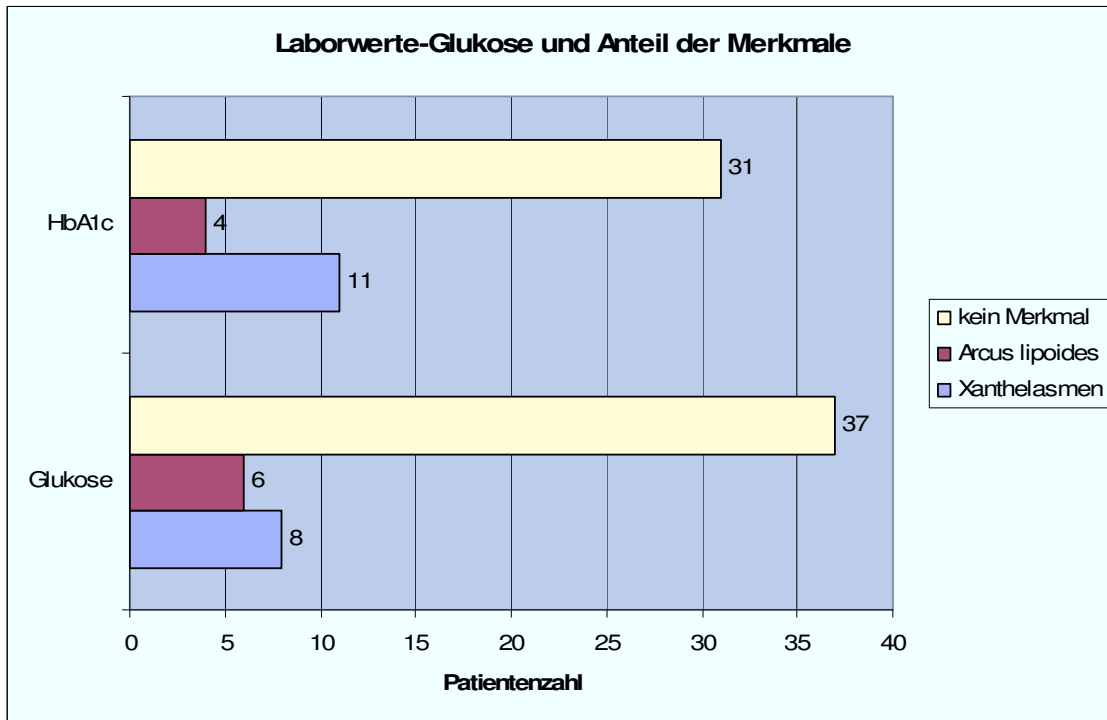


Abbildung 39 Laborwerte des Glukosestoffwechsels und deren Verhalten gegenüber den gesamten Patienten.

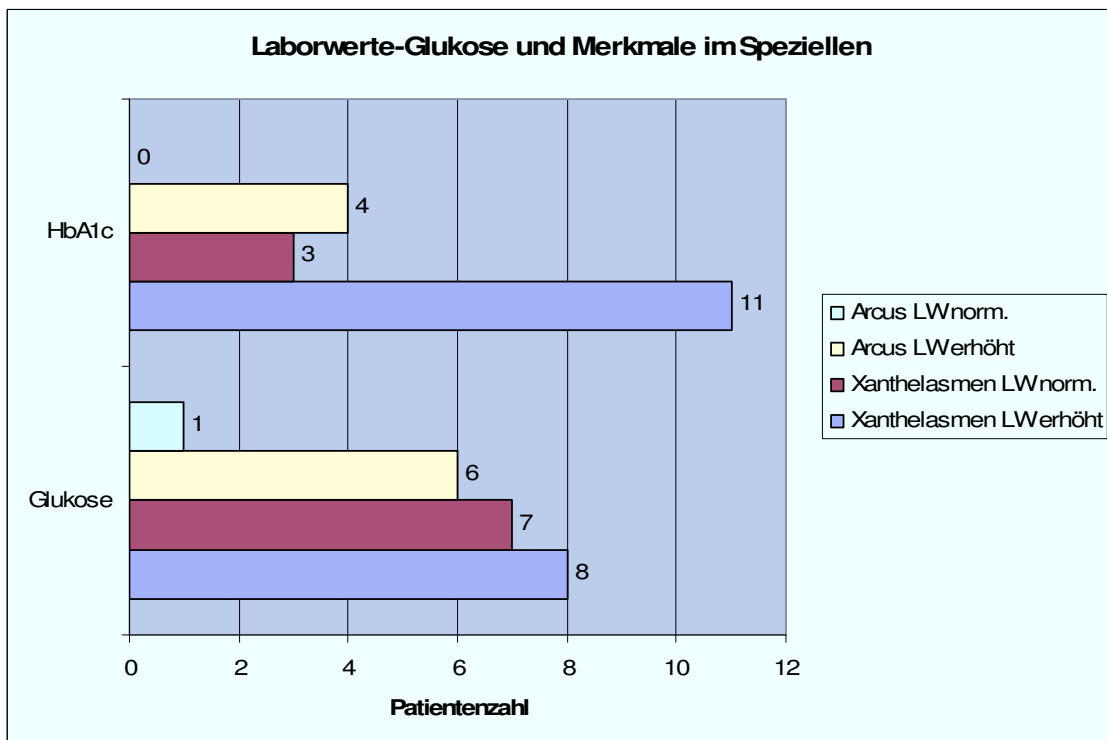


Abbildung 40 Laborwerte des Glukosestoffwechsels und deren Verhalten gegenüber den Merkmalen.

4. Diskussion

Gemessen an den einleitend erwähnten Studien hätte auch in unserer Arbeit mit einem Auftreten der Xanthelasmen bei Frauen um 1,1% und bei Männern um 0,1% gerechnet werden können. Wir kommen allerdings auf eine weitaus größere Zahl (8,3% Männer, 5,5% Frauen). Berücksichtigt man aber, dass bei der großen isländischen Studie (2) randomisiert aus der gesamten Bevölkerung rekrutiert wurde und wir uns im Gegensatz dazu innerhalb zweier Spezialambulanzen bewegten, so scheint eine höhere Anzahl an gefundenen Merkmalen plausibel. Betrachtet man unser Ergebnis bei der Suche nach Arcusträgern, so fanden sich weit geringere Zahlen als jene von Barchiesi (28). Barchiesi spricht von einer Häufigkeit des Arcus in der Bevölkerung von bis zu 35%. Wir erhielten diesbezüglich allerdings nur einen Wert von 6,4%. Wie schon bei den Xanthelasmen muss auch beim Arcus lipoides erwähnt werden, dass man sich innerhalb einer Spezialambulanz bewegte. Im Fall des Arcus lipoides aber ist nicht erklärbar, weshalb keine ähnlich hohen Zahlen erreicht werden konnten wie bei den vergleichenden Studien von Barchiesi (28), Halfon (32), Fernandez (33) oder auch Lerchtavanakul (34). Verglichen mit der von Lerchtavanakul durchgeführten Altersgruppierung gingen die Korrelationen mit unserer Studie ebenfalls auseinander. In der Gruppe der bis 30jährigen findet sich in unserer Studie und der von Lerchtavanakul kein Arcus. In der Gruppe der bis zu 49jährigen geht die Schere aber auseinander. Während Lerchtavanakul 41,5% männliche und 26,13% weibliche Arcusträger findet, zeigt bei uns keiner der Patienten dieser Gruppe ein Merkmal. Bei den bis 69jährigen Patienten zählt Lerchtavanakul sogar 86,2% Männer und 59% Frauen, welche einen Arcus lipoides aufweisen. Wir konnten in dieser Gruppe nur bei 6,6% aller Patienten einen Arcus auffinden. Zu unserer Gruppe IV, den über 69jährigen Menschen, konnten in den vergleichenden Studien keine adäquate Gruppe gefunden werden. Friedländer macht lediglich eine Andeutung und meint darin, dass bei über 80 Jahre alten Menschen mit einem regelmäßigen Auftreten des Arcus lipoides zu rechnen sei. In unserer Arbeit zeigten sich in der Gruppe der über 69jährigen zwar die im studieninternen Vergleich höchsten Zahlen, mehr als 8,3% Arcusträger konnten aber nicht nachgewiesen werden. Im Fall der Xanthelasmen konnten keine vergleichenden

Studien gefunden werden, welche eine ähnliche Einteilung in verschiedene Altersgruppen verwendete. Ein Geschlechtershift wie oben beschrieben konnte durch kein signifikantes Ergebnis belegt werden.

In der Einleitung wurde die familiäre Hypercholesterinämie als häufigste Ursache einer Fettstoffwechselbedingten Ausbildung von Xanthelasmaen genannt. Aus unserer Studie geht ein ähnliches Bild hervor, so litten 9 der 12 an einer Fettstoffwechselstörung erkrankten Patienten auch an Xanthelasmaen. In Zusammenschau mit der Merkmalslosen Population konnte aber kein signifikanter Wert erhoben werden.

HDL und LDL konnten unsererseits in keinen signifikanten Zusammenhang mit Xanthelasmaen oder einem Arcus gebracht werden. Gerade zwischen den Xanthelasmaen und HDL bzw. LDL aber wurden in den einleitenden Quellen enge Zusammenhänge hergestellt (14-17). Der Triglyceridwert wurde dabei nicht separat genannt. Gerade die Triglyceride aber waren innerhalb unserer Untersuchung jene Werte, die bei Patienten mit Arcus und Xanthelasmaen am häufigsten erhöht auftraten. Betrachtet man die Zusammenhänge zwischen Arcus lipoides und den Laborwerten, so ergibt sich wie schon gesagt kein signifikanter Wert für Cholesterin, Triglyceride, HDL und LDL, jedoch zumindest eine Häufung erhöhter Triglyceridwerte. Nishimoto hingegen gibt eine Wahrscheinlichkeit von 88% an, dass sich bei Arcusträgern erhöhte Cholesterinwerte finden. Winder meint ähnlich unserer Studie, dass kein Zusammenhang zwischen HDL und Arcus lipoides bestünde (61, 63). Auch Chua konnte kein erniedrigtes HDL finden, allerdings ergab sich in seiner Arbeit eine Korrelation zwischen Arcus und gesteigertem Gesamtcholesterin. Ein weiteres Bindeglied zwischen Chua und unserer Studie sind die erhöhten Triglyceridwerte. Chuas Studie bleibt laut Literaturrecherche die einzige Arbeit, in der ein signifikanter Zusammenhang zwischen Arcus und Triglyceriden hergestellt werden konnte.

Signifikante Werte konnten in unserer Studie bezüglich der Glucose und des Arcus ermittelt werden. Dies ist meines Wissens ein in der Literatur relativ wenig beschriebener Aspekt, welcher durch weitere Studien genauer beleuchtet werden sollte. Für HbA1c und Arcus ergaben sich ebenso interessante Ergebnisse. So

hatten alle bewerteten Arcusträger erhöhte HbA1c-Werte. Auch die HbA1c-Werte bei den Patienten mit Xanthelasmen waren mit einem Anteil von 78,6% nennenswert.

Die übrigen genannten, mit einem Auftreten von Xanthelasmen assoziierten Erkrankungen, wie Hypothyreose, Nephrotisches Syndrom und Primär Billiäre Zirrhose, konnten in keinen signifikanten Zusammenhang gestellt werden. Bezug nehmend auf den Arcus lipoides wurde der Alkoholabusus vermehrt beobachtet (68). In unserer Arbeit bestätigte sich diese Vermutung nicht, es ist aber auch nicht klar, wie hoch der Unterschied zwischen unserer geringen Fallzahl an Alkoholikern und jener der vergleichenden Studie von Hickey ist.

Interessant ist auch der Umstand, dass sich innerhalb der Studie zwar ein signifikanter Wert für die Diagnose Hypercholesterinämie ergibt, jedoch bei den Laborwerten keine Signifikanz für den Laborwert Cholesterin nachweisbar ist. Dies mag eventuell mit der erfolgreichen Therapie vieler betroffener Probanden zusammenhängen.

Zusammenfassend scheint sich in der Literatur durchzusetzen, dass der Arcus und auch Xanthelasmen vermehrt bei Patienten mit Fettstoffwechselstörungen, hier vor allem dem Typ II, zu beobachten sind. Da wir in der jüngsten Gruppen I und II weder Xanthelasmen noch einen Arcus finden konnten, können wir die Annahme, der Arcus oder vielmehr die Xanthelasmen würden besonders bei Menschen unter 50 mit einer Fettstoffwechselstörung vergesellschaftet sein, nicht erhärten. Ob die Merkmale auf einen Glukosestoffwechsel hindeuten könnten, gilt es in weiteren Studien abzuklären. Da wir ein nur sehr geringes Patientenkontingent zur Verfügung hatten, kann die Annahme aus den größeren Studien, die Xanthelasmen würden sich bei Patienten unter 50 Jahren als Marker einer Fettstoffwechselstörung eignen, nicht zu 100% negiert werden.

5. Literaturverzeichnis

- (1) Fredrickson DS. Plasma lipid abnormalities in cutaneous and subcutaneous xanthoma. In: Fitzpatrick TB, Arnt KA, Clark WH, et al., eds, *Dermatology and medicine*. New York: Mc Graw-Hill, 1971:1175.
- (2) Arsaael Johnson, Nikulas Sigfusson. Significance of xanthelasma palpebrarum in the normal population. In: *The Lancet*. February 14, 1976:372.
- (3) Rohrich RJ, Janis JE, Pownell PH. Xanthelasma palpebrarum: A review and current management principles. In: *plasticReconstr. Surg.*, 2002 Oct; 110(5):1310-4.
- (4) Roederer GO, Bouthillier D, Davignon J. Xanthelasma palpebrarum and corneal arcus in octoganarians [Letter]. *N Engl J Med* 1987; 317:1740.
- (5) Lipidstoffwechselstörungen. In: Fritsch P. Springer Verlag, Berlin. 2.Auflage, Sept 2003; 429-31.
- (6) Youn SJ, Park HS, Kim WS, Lee ES, Yang JM. Bilateral xanthelasma palpebrarum on both eyelids in a 9 year old boy. In: *pediatric dermatolog.* 2006 Jan-Feb; 23(1):95-7.
- (7) Jee MS, Jang SE, Choi JH, et al., Clinicopathology study of 37 cases of xanthelasma palpebrarum: clinical significans of xanthelasma palpebrarum in hyperlipidemiae and cardiocascular diseases. In: *Korean J Dermatol* 2003; 41:333-7.
- (8) Boonen H., Ablagerungskrankheiten. In: Jung E.G., *Dermatologie, Duale Reihe*, Hippokrates Verlag, Stuttgart 1995, 324-325.
- (9) Cho YH, Lee HJ, Kim DS, Lee MG. Unilateral Xanthelasma sparing a paralysed eyelid. In: *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007 jan; 21(1):105-6.
- (10) Berger C, Copera D. KTP Laser Koagulation for Xanthelasma palpebrarum. In: *J Deutsche Dermatol Ges.* 2005 Oct; 3(10):775-9.
- (11) Wolff HH, Braun Falco O. Die Ultrastruktur des Xanthelasma palpebrarum: eine morphologische und elektronenmikroskopisch-cytochemische Untersuchung. *Arch Klein Exp Dermatol* 1970; 238:308-22.
- (12) Lever WF, Schaumburg Lever G, eds. *Histopathology of the skin*. 6th ed of philadelphia: JB Lippincott, 1983:387.
- (13) Dean FD. Xanthelasma and hyperlipoproteinemia. *Clin Chim Acta* 1976; 66:189-93.
- (14) Segal P, Insull W Jr, Chambless LE, et al. The association of dyslipoproteinemia with corneal arcus and xanthelasma. *Circulation* 1986; 73:108-18.
- (15) Gomez JA, Gonzales Duarte MJ, de Moagas JM. Dyslipoproteinemia in patients with Xanthelasma. *Arch Dermatol* 1984; 125:1282.
- (16) Pinto X, Libera M, Fiol C. Dyslipoproteinemia in patients with xanthelasma. *Arch Dermatol* 1989; 125:1281-2.
- (17) Bates MC, Warren SG. Xanthelasma: clinical indicaor of decreased levels of high density lipoprotein cholesterol. *South Med J* 1989; 82:570-4.

- (18) Watanabe A, Yoshimura A, Wakasugi T, et al. Serum lipids, lipoprotein lipids, and coronary heart disease in patients with xanthelasma palpebrarum. *Atherosclerosis* 1981;38:283-90.
- (19) Scott PJ, Winterbourn CC. Low density lipoprotein accumulation in actively growing xanthomas. *J Atheroscler Res* 1967;7:207-23.
- (20) Goldstein JL, Ho YK, Basu SK, et al. Binding site on macrophages that mediate uptake and degradation of acetylated low density lipoproteins, producing massive cholesterol deposition. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979;76:333-7.
- (21) Roessner A, Kirkpatrick C J, Schneider J. Gefäße 20 In: Böcker, Denk, Heitz. *Pathologie*. Urban und Fischer Verlag, Nünchen 2001:465-470.
- (22) Lee MW, Choi JH, Sung KJ, Moon KC, Koh JK. Extensive Xanthelasma associated with anaplastic large cell lymphoma and hyperimmunoglobulin E syndrome. *Int J dermatol*. 2003 Dec;42(12):944-6.
- (23) Bath J, Smith AG. Xanthelasma palpebrarum following allergic contact dermatitis from paraphenylenediamine in a black eyelash tinting product. In: *contact Dermatitis*. 2003 Dec;49(6):311.
- (24) Basterzi Y, Sari A. Xanthelasma palpebrarum after septhorinoplasty. *Aesthetic plast surg*. 2006 Jul-Aug;30(4):492-3.
- (25) Denk H, Klöppel G, Heitz PH U. Erworbene Stoffwechselerkrankungen. In: Böcker, Denk, Heitz. *Pathologie*. Urban und Fischer Verlag, Nünchen 2001:1032-33.
- (26) Noel B. premature atherosclerosis in patients with xanthelasma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007 oct;21(9):1244-8.
- (27) Chan C C, et al. Xanthelasma is not associated with increased risk of carotid atherosclerosis in normolipidaemia. In: *Int J clinical practice*. 2008 February; 62(2):221-227.
- (28) Barchiesi BJ, Eckel RH, Ellis PP. The cornea and disorders of lipid metaolism. In: *Surv Ophthalmol*. 1991 Jul-Aug; 36(1):1-22.
- (29) Fernandez A, Sorokin A, Thompson PD. Corneal Arcus as coronary artery disease risk factor. In: *Atherosclerosis*. 2007 Aug; 193(2):235-40.
- (30) Thappa DM, Kartthikeyan K. Arcus juvenilis and Xanthelasma. *Indian Padiatr*. 2003 Jun; 40(6):574-5.
- (31) H
- (32) Halfon ST, Hames CG, Heyden S. Corneal Arcus and corneal heart disease mortality. *Br J Ophthalmol*. 1984 Aug;68(8):603-4.
- (33) Fernandez AB, et all. Relation of corneal Arcus to cardiovascular disease (from the Framingham heart Study data set). In: *Am J cardiol*. 2009 Jan 1;103(1):64-6.
- (34) Lerchtavanakul A, Laksanaphuk P, Tomititching T. Corneal Arcus with dyslipidemia. In: *J Med Assoc Thai*. 2002 Jun;85 Suppl 1:S231-5.
- (35) Hughes K, Lun KC, Sothy SP, Thai AC, Leong WP, Yeo PB. Cornea Arcus and cardiovascular risk factors in Asians in Singapore. In: *Int J Epidemiol*. 1992 Jun;21(3):473-7.
- (36) Moss SE, Klein R, Klein BE. Arcus senilis and mortality in a population with diabetes. In: *Am J Ophthalmol*. 2000 May;129(5):676-8.
- (37) Duke-Elder S. *System of Ophthalmology*, Vol8. London, Henry Kimpton, 1965;873-880

- (38) Duale
- (39) Patterson L. Arcus senilis (An important forensic physical finding). In: *Am J Forensic Med and Pathol.* 1982 June;3(2):115-18.
- (40) Bron AJ. Corneal changes in dyslipoproteinaemias. In: *Cornea.* 1989;8(2):135-40.
- (41) Phillips CI, Tsukahara S, Gore SM. Corneal Arcus: some morphology and applied pathophysiology. In: *Jpn J Ophthalmol.* 1990;34(4):442-9.
- (42) Varnek L. Presenile corneal arcus in healthy persons. A possible cardiovascular risk indicator in young adults. In: *Acta Ophthalmol (copenh).* 1979 Oct;57(5):755-65.
- (43) Schneider T, et al. Diagnostic and functional significance of arcus lipoides in hypercholesterolemia. In: *Fortschr Ophthalmol* 1991;88(1):21-4.
- (44) Peer J, et al. Association between corneal arcus and some of the risk factors for coronary artery disease. In: *British J Ophthalmol.* 1983;67:795-798.
- (45) Kanski
- (46) Agrawal S, Agrawal J, Agrawal TP. Double Ring Corneal Arcus. In: *J Cataract Refract Surg.* 2002 Oct;28:1885-86.
- (47) Canton E. Observation on the arcus senilis or fatty degeneration of the cornea. In: *Lancet.* 1850;1:560-62.
- (48) Gaynor PM, Zhang WY, Salehizadeh B, Petiford B, Kruth HS. Cholesterol Accumulation in human cornea: evidence that extracellular cholesteryl ester-rich particles deposit independently of foam cells. In: *J lip research.* 1996;37:1849-54.
- (49) Walton KW, Studies on the pathogenesis of arcus formation. The human corneal arcus and its relation to atherosclerosis as studied by immunofluorescence. In: *J Pathol.* 1973;111:263.
- (50) Walton KW, Dunkerly DJ. Immunofluorescent studies on lipid deposit in the eye of the lipid fed rabbit. In: *J Pathol.* 1974;114:217.
- (51) Iverius PH. The interactions between human plasma lipoproteins and connective tissue glycosaminoglycans. In: *J Biol Chem.* 1972;247:2607.
- (52) Post D. Modellversuch zur Entstehung des Arcus lipoides corneae im Geldiffusionsversuch nach Ouchterlony. In: *Albrecht von Graefes Arch. Klein. Ophthalmol.* 1966;170:123-136.
- (53) Cogan DG. The corneal Arcus. In: *N.Engl.J.Med.* 1974;291:1356.
- (54) Immich H, Jansen H, Pisani K. Die Beziehung zwischen Arcus lipoides der Hornhaut und Arteriosklerose. Vergleichende Untersuchungen von 500 Sektionsfällen. In: *Klein Wschr.* 1967;45:1017-20.
- (55) Rosenman RH, Brand RJ, Sholtz RI, Jenkins CD. Relation of corneal arcus to cardiovascular risk factors and the incidence of coronary disease. In: *N.Eng.J.Med.* 1974;291:1322-24.
- (56) Klaschko DM, Talavera F, Wehmeier K, Cooper M. Lecithin-Cholesterol-Acyltransferase Deficiency. In: *Emedicine web site.* Available at: <http://www.imedicine.com>.
- (57) Warring G, Mbekeani JN. Corneal degeneration. In: *M.Howard, Leibowitz O, Georg Waring III. Corneal disorders clinical diagnosis and management, Saunders.* 1998:296-303.

- (58) Zech LA, Hoeg JM. Correlating corneal arcus with atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. In:Lipids Health Dis. 2008;7:7.
- (59) Meyer D, Liebenberg PH, Maritz FJ. Serum lipid parameter and the prevalence of corneal arcus in dyslipidaemic patient population. In:Cardiovasc J SoutAfr. 2004 July/Aug;15:166-69.
- (60) Segal P, Insull W Jr, Chambless LE, Stinnet S, LaRosa JC, Weissfeld L, Halfon S, Kwiterovich PO Jr, Little JA. The association of dyslipoproteinaemia with corneal arcus and xanthelasma. The lipid research clinics program prevalence study. In:Circulation. 1986 Jan;73(1Pt2):108-18.
- (61) Winder AF, Jolleys JCW, Day LB, Butowski PF. Corneal arcus case finding and definition of individual clinical risk in heterozygous familial hypercholesterolaemia. In:Clin Genet 1998;54:497-502.
- (62) Parwaresch MR, Haacke H, Mäder CH, Godt CH. Arcus lipoides corneae ud Hyperlipoproteinämie. In:Klin Wschr. 1976;54:495-497.
- (63) Winder AF. Relationship between corneal Arcus and hyperlipidaemia is clarified by studies in familial hypercholesterolaemia. In:Br J Ophthalmol. 1983; 67:789-794.
- (64) Hoogerbrugge N, Happee C, Domburg R, Poldermans D, Van den Brand M. Corneal arcus indicator for severity of coronary atherosclerosis? In:Neth J Med. 1999;55:184-87.
- (65) McAndrew GM, Ogston D. Arcus senilis in middle aged Men. In:Br J Med. 1965,1:425-427.
- (66) Pomerantz HZ. In:Can J med Ass. 1960;86:57.
- (67) Rodstein M, Zeman FD. In:AmJmed Sci;245:70.
- (68) Hickey N, Maurer B, Mulcahy R. Arcus senilis its relation to certain attributes and risk factors in patients with coronary heart disease. In:Br heart J. 1970;32:449-452.
- (69) Hughes K, Lun KC, Sothy SP, Thai AC, Leong WP, Yeo PB. Corneal arcus and cardiovascular risk factors in asians in singapore. In:Int J Epidemiol. 1992;21(3):473-7.
- (70) Rouhiainen
- (71) Chambless LE, Fuchs FD, Linn S, Kritchevsky S, Larosa JC, Segal P, Rifkind BM. The Association of corneal arcus with coronary heart disease and cardiovascular disease mortality in the lipid research clinics mortality follow up study. In:Am J Publ Health. 1990;80:1200-4.
- (72) Shanoff HM, Little JA. Corneal arcus incidence and relation to serum lipids and lipoproteins. In:Can J Med Assoc. 1964;91:835-39.
- (73) In:Am J Ophthalmol. 2000;129:676-678.
- (74) Parkes ML, Waller TS.Xanthelasma palpebrarum. In:Laryngoscope 1984;94:1238-40.
- (75) Nishimoto JH, Townsend JC, Selvin GJ, De Land PN. Corneal arcus as an indicator of hypercholesterinaemia. In:J Am Optom Assoc. 1990 Jan;61(1):44-9.

6. Anhang

Curriculum Vitae

Persönliche Daten

Name: Joachim Pömer

Adresse: Museumstrasse 6-8 / Top 33, 4020 Linz, Oberösterreich

Geburtsdatum: 12.Oktober 1981

Geburtsort: Freistadt

Staatsbürgerschaft: Österreich

Schulische Ausbildung

| | |
|-----------|---|
| 1988-1992 | VS Waldburg |
| 1992-1997 | US BG Freistadt |
| 1997-2000 | OS BRG Bad Leonfelden – Naturwissenschaften |
| Mai 2000 | Matura |

Präsenzdienst

Oktober 2001-Juni 2002

Studium

| | |
|----------------|--|
| Oktober 2002 | Studienbeginn an der Medizinischen Universität Graz. |
| Jänner 2004 | Beendigung des 1. Abschnittes (1. Diplomprüfung) |
| März 2008 | Beendigung des 2. Abschnittes (2.Diplomprüfung) |
| Seit März 2008 | 3 Studienabschnitt |

Zusatzausbildung im Rahmen des Studiums

Spezielle Studienmodule

Angewandte Neuro- und Immunopharmakologie WS 2005

Der Krebspatient im interdisziplinären Betreuungskonzept SS 2006

Gesundheits- und Medizinökonomie WS 2006

Klinisch topographische Anatomie der Eingeweide WS 06

Klinisch topographische Anatomie der Extremitäten

Freie Wahlfächer

Verkehrsmedizin – Schleudertrauma der Halswirbelsäule

Expeditions- und Wildernessmedizin

Medizinisches Lernen mit neuen Medien III

Medizinisches Lernen mit neuen Medien IV

Case-based Learning in Klinik und Praxis

Vertiefte Ausbildung nach §13 des Studiengesetzes - Seminar Innere Medizin

Phantomübung für Anästhesiologie & Intensivmedizin

Pharmakotherapie bei Geriatrischen Patienten sowie Anfälle und Stürze im Alter

Extrapyramidale Bewegungsstörungen im Alter und Altersdepression

Alter und Altersdepression

Anfälle und Stürze im Alter

Klinische MR-Spektroskopie I

Klinische MR-Spektroskopie II

Praktika

| | | | |
|------|-------------------------------|-----------------|----------|
| 2002 | Universitätskinderklinik Graz | Pflegepraktikum | 4 Wochen |
| 2003 | Landeskrankenhaus Freistadt | Unfallchirurgie | 4 Wochen |

Famulaturen

| | | | |
|------|--------------------------------|-------------------|------------|
| 2003 | Landeskrankenhaus Freistadt | Unfallchirurgie | 2 Wochen |
| 2004 | Landeskrankenhaus Freistadt | Unfallchirurgie | 4 Wochen |
| 2005 | Landeskrankenhaus Freistadt | Interne Abteilung | 2 Wochen |
| 2005 | A. ö. Krankenhaus Spittal/Drau | Interne Abteilung | 4 Wochen |
| 2007 | Landeskrankenhaus Freistadt | Chirurgie | 2Wochen |
| 2007 | Dr. Müller Windhoek/Namibia | Allgemeinmedizin | 4 Wochen |
| 2008 | Dr. Müller Windhoek/Namibia | Allgemeinmedizin | 3,5 Wochen |

Patienteninformation und Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der klinischen Prüfung

Zusammenhang zwischen Augenveränderungen und Laborwerten

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient!

Wir laden Sie ein an der oben genannten klinischen Prüfung teilzunehmen. Die Aufklärung darüber erfolgt in einem ausführlichen ärztlichen Gespräch.

Die Teilnahme an einer klinischen Prüfung ist freiwillig und kann jederzeit ohne Angabe von Gründen durch Sie beendet werden, ohne dass Ihnen hierdurch Nachteile in Ihrer medizinischen Betreuung entstehen.

Klinische Prüfungen sind notwendig, um verlässliche neue medizinische Forschungsergebnisse zu gewinnen. Unverzichtbare Voraussetzung für die Durchführung einer klinischen Prüfung ist jedoch, dass Sie Ihr Einverständnis zur Teilnahme an dieser klinischen Prüfung schriftlich erklären. Bitte lesen Sie den folgenden Text als Ergänzung zum Informationsgespräch mit Ihrem Arzt sorgfältig durch und zögern Sie nicht Fragen zu stellen.

Bitte unterschreiben Sie die Einwilligungserklärung nur

- wenn Sie Art und Ablauf der klinischen Prüfung vollständig verstanden haben,
- wenn Sie bereit sind, der Teilnahme zuzustimmen und
- wenn Sie sich über Ihre Rechte als Teilnehmer an dieser klinischen Prüfung im Klaren sind.

Zu dieser klinischen Prüfung, sowie zur Patienteninformation und Einwilligungserklärung wurde von der zuständigen Ethikkommission eine befürwortende Stellungnahme abgegeben.

1. Was ist der Zweck der klinischen Prüfung?

Der Zweck dieser klinischen Prüfung ist es, den Zusammenhang zwischen bestimmten Augenveränderungen einerseits und verschiedenen Laborwerten andererseits zu untersuchen. Nachdem die Augenveränderungen von jedem Arzt bzw. jeder Ärztin schon beim ersten Blickkontakt mit einer Patientin oder einem Patienten erfasst werden können, ist die Kenntnis über allfällige Zusammenhänge dieser Veränderungen mit bestimmten Laborwerten für die Allgemeinmedizin wichtig.

2. Wie läuft die klinische Prüfung ab?

Bei dieser klinischen Untersuchung wird lediglich festgehalten, ob sich bei Ihren Augen zwei bestimmte Veränderungen (der sog. Arcus lipoides und sog. Xanthelasma) erkennen lassen. Dazu ist keine spezielle Untersuchung notwendig, weil beide Veränderungen durch eine einfache Betrachtung Ihrer Augen festgestellt werden können.

Das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein dieser Augenveränderungen wird im weiteren mit Ihren Laborwerten verglichen. Dabei werden lediglich jene Laborwerte herangezogen, die bei Ihnen ohnehin im Rahmen der üblichen Untersuchung bestimmt werden. Somit sind für diese klinische Untersuchung keine Maßnahmen nötig, die nur aus Studiengründen durchgeführt werden.

3. Worin liegt der Nutzen einer Teilnahme an der klinischen Prüfung?

Mit Ihrer Bereitschaft zur Auswertung der Daten ermöglichen Sie, dass man in Zukunft möglicherweise allein durch die Feststellung einfach zu erkennender Augenveränderungen gewisse Rückschlüsse auf allgemeinmedizinische Befunde machen kann.

4. Gibt es Risiken, Beschwerden und Begleiterscheinungen?

Nachdem lediglich vorhandene Daten ausgewertet werden, gibt es keine Risiken, Beschwerden oder Begleiterscheinungen.

5. In welcher Weise werden die im Rahmen dieser klinischen Prüfung gesammelten Daten verwendet?

Sofern gesetzlich nicht etwas anderes vorgesehen ist, haben nur die Prüfer und deren Mitarbeiter, sowie in- und ausländische Gesundheitsbehörden Zugang zu den vertraulichen Daten, in denen Sie namentlich genannt werden. Diese Personen unterliegen der Schweigepflicht.

Die Weitergabe der Daten im In- und Ausland erfolgt ausschließlich zu statistischen Zwecken und Sie werden ausnahmslos darin nicht namentlich genannt. Auch in etwaigen Veröffentlichungen der Daten dieser klinischen Prüfung werden Sie nicht namentlich genannt.

6. Möglichkeit zur Diskussion weiterer Fragen

Für weitere Fragen im Zusammenhang mit dieser klinischen Prüfung stehen Ihnen Ihr Prüfarzt und seine Mitarbeiter gern zur Verfügung. Auch Fragen, die Ihre Rechte als Patient und Teilnehmer an dieser klinischen Prüfung betreffen, werden Ihnen gerne beantwortet.

Name der Kontaktperson: Univ.-Prof. Dr. Josef Smolle

Ständig erreichbar unter: 0316-385-80380; 0664-1248548.

7. Einwilligungserklärung

Name des Patienten in Druckbuchstaben:

Geb.Datum: Code:

Ich erkläre mich bereit, an der klinischen Prüfung „Zusammenhang zwischen Augenveränderungen und Laborwerten“ teilzunehmen.

Ich bin von Herrn/Frau Joachim Pömer ausführlich und verständlich über die geplante Datenerhebung und -auswertung aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text dieser Patientenaufklärung und Einwilligungserklärung, die insgesamt 3 Seiten umfasst gelesen. Aufgetretene Fragen wurden mir vom Prüfarzt verständlich und genügend beantwortet. Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden. Ich habe zurzeit keine weiteren Fragen mehr.

Ich werde den ärztlichen Anordnungen, die für die Durchführung der klinischen Prüfung erforderlich sind, Folge leisten, behalte mir jedoch das Recht vor, meine freiwillige Mitwirkung jederzeit zu beenden, ohne dass mir daraus Nachteile für meine weitere medizinische Betreuung entstehen.

Ich bin zugleich damit einverstanden, dass meine im Rahmen dieser klinischen Prüfung ermittelten Daten aufgezeichnet werden. Um die Richtigkeit der Datenaufzeichnung zu überprüfen, dürfen Beauftragte des Auftraggebers und der zuständigen Behörden beim Prüfarzt Einblick in meine personenbezogenen Krankheitsdaten nehmen.

Beim Umgang mit den Daten werden die Bestimmungen des Datenschutzgesetzes beachtet.

Eine Kopie dieser Patienteninformation und Einwilligungserklärung habe ich erhalten. Das Original verbleibt beim Prüfarzt.

.....

(Datum und Unterschrift des Patienten)

.....

(Datum, Name und Unterschrift des verantwortlichen Arztes)

| | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|-------------|--|--|--|--|
| Sediment | | | | | Hep. B S-Ag | | | | |
| Gesamteiweiß quant. | | | | | Hep. B S-Ak | | | | |
| Albumin | | | | | Hep. C Ak | | | | |
| | | | | | | | | | |
| Schilddrüse | | | | | ANA | | | | |
| fT4 | | | | | AMA | | | | |
| fT3 | | | | | SMA | | | | |
| TSH basal | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| Gastro, Niere,Nebenniere | | | | | | | | | |
| C-Peptid | | | | | | | | | |
| Diagnose Stoffwechsel- Ambulanz | | | | | | | | | |
| Diagnose Leber- Ambulanz | | | | | | | | | |
| Anmerkungen | | | | | | | | | |

