

## Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die strukturellen Veränderungen der menschlichen Iris beim Glaukom\*

R. Okamura\*\* und E. Lütjen-Drecoll

Anatomisches Institut (Prof. Dr. med. J. W. Rohen)  
Universitäts-Augenklinik (Prof. Dr. med. W. Straub)  
an der Philipps-Universität Marburg a. d. Lahn

Eingegangen am 22. Januar 1973

### Electron-Microscope Studies on the Structural Changes in the Human Iris in Glaucoma

*Summary.* Structural changes of the peripheral iris stroma of 26 iridectomy specimens of patients suffering from glaucoma were investigated electron microscopically as well as morphometrically and the results compared with those of normal cataract eyes of the corresponding age groups. 18 iris specimens were taken from patients with glaucoma chronicum simplex, 4 from patients with glaucoma acutum and 2 from 3- resp. 6-month-old children with a buphthalmus. Compared with normal cataract eyes studied in the foregoing paper, significant structural differences were found especially in the region of the anterior leaf of the iris stroma and in the region of the *adventitial sheath of iris vessels*. There is a smaller amount of collagen fibers in the inner zone (zone A) of the adventitial sheath than in cataract eyes. The outer zone (zone B) shows an increase in fibers of the 600 Å group. The number of the thicker collagen fibers decreases with age. In glaucomatous eyes there is probably a delayed formation and maturation of collagenous fiber material in the adventitial sheaths of the iris vessel, which possibly results from changes in the interstitial substances.

In the *anterior leaf* a marked cellular densification of the anterior border layer is evident, which is more pronounced than that in the corresponding age groups of cataract eyes. These changes may be an expression of an accelerated aging process, which is either caused by a long-lasting increase in intraocular pressure or by a decrease in the production of aqueous humor.

*Zusammenfassung.* An 26 Iridektomiestückchen von Glaukompatienten werden die Strukturveränderungen der peripheren Iris elektronenmikroskopisch und morphometrisch untersucht und mit den Befunden normaler Kataraktaugen mit der entsprechenden Altersgruppe verglichen. 18 Irisstückchen stammten von Patienten mit einem Glaucoma chronicum simplex, 4 von Patienten mit einem Glaucoma acutum und zwei von 3 bzw. 6 Monate alten Kindern mit Buphthalmus. Signifikante strukturelle Unterschiede im Vergleich zu den Kataraktaugen fanden sich vor allem im Bereich der Gefäßscheiden und im Bereich des Irisvorderblattes. Die Anzahl der kollagenen Fasern ist in der Innenzone (Zone A) der Gefäßscheide

\* Mit dankenswerter Unterstützung des Bundesforschungsministeriums (Nr. St. Sch. 0261) und der Stiftung Volkswagenwerk.

\*\* Stipendiat der Alexander-von-Humboldt-Stiftung.

geringer als bei Kataraktaugen. In der Außenzone (Zone B) zeigt sich eine Zunahme der Fasern der 600 Å Gruppe. Die Zahl der dickeren kollagenen Fasern nimmt im Alter sogar ab. Diese Befunde werden dahingehend gedeutet, daß bei Glaukompatienten eine verzögerte Bildung und Ausreifung des kollagenen Fasermaterials in den Gefäßscheiden der Iris stattfindet, die möglicherweise auf Veränderungen der mucoproteidreichen Zwischensubstanz beruht.

Im *Irisvorderblatt* zeigt sich eine starke celluläre Verdichtung der vorderen Grenzschicht, die größere Ausmaße erreicht, als bei den entsprechenden Altersgruppen von Kataraktpatienten. Diese Veränderungen sind möglicherweise Ausdruck eines verfrühten und intensivierten Alterungsprozesses, der durch eine lang andauernde intraoculare Druckerhöhung oder auch durch Verminderung der Kammerwasserproduktion gefördert wird.

Irisstroma und Trabekelwerk entstehen aus dem gleichen Anlagematerial. Es handelt sich in beiden Fällen um Bindegewebsformationen, wenn auch mit unterschiedlicher Struktur, die mit dem Kammerwasser in Berührung kommen. Es wäre denkbar, daß nicht nur das Trabekelwerk, sondern auch das Irisstroma glaucomatöse Veränderungen durchmacht. Tatsächlich ließen sich auch — wie die vorliegenden Befunde zeigen — deutliche Unterschiede im Bau des Vorderblattes und der Gefäßscheiden zwischen Irides von Kataraktaugen und denen glaucomatöser Augen gleicher Altersgruppen feststellen. Wieweit es sich dabei um glaukomspezifische Veränderungen oder nur um sekundäre Begleiterscheinungen handelt, ließ sich vorerst noch nicht klären.

### Material und Methodik

Das untersuchte Material stammte von 26 Glaukompatienten, bei denen im Zuge einer Glaukomoperation eine periphere Iridektomie durchgeführt worden war. Bei 18 Fällen handelte es sich um ein Glaucoma chronicum simplex, in 4 Fällen um ein Glaucoma acutum bzw. inflammatorium. Zwei Kinder im Alter von 3 und 6 Monaten hatten einen Buphthalmus. In 2 Fällen fehlte eine genauere Bezeichnung der Diagnose. Mit Ausnahme der Buphthalmusfälle waren alle Patienten im Alter zwischen 44 und 82 Jahren.

Die Iridektomiestückchen wurden sofort nach der Entnahme in einer gepufferten 2,5%igen Glutaraldehydlösung für 30—60 min fixiert. Die Weiterbehandlung erfolgte in gleicher Weise wie in der vorangegangenen Arbeit (Okamura u. Lütjen-Drecoll, 1973).

Die morphometrische Auswertung der Gefäßscheiden, nämlich Messung der Dicke der Gefäßscheide sowie der Innen- und Außenzone (Zone A und B) und die Bestimmung der Anzahl und Dichte der kollagenen Fasern in diesen Zonen wurde ebenfalls in gleicher Weise wie in der vorangegangenen Arbeit durchgeführt. Wegen der Qualität und Orientierung der Schnitte konnten von den 26 Irisstückchen nur 13 morphometrisch ausgewertet werden. Das Irisvorderblatt konnte in 22 Fällen untersucht werden.

Die erhaltenen Meßwerte wurden mit Hilfe der Rangkorrelation nach Spearman untereinander verglichen. Außerdem wurden die Werte, mit Ausnahme der von den Buphthalmusaugen, mit den Werten der entsprechenden Altersgruppen der Kataraktaugen verglichen.

## Ergebnisse

### 1. *Irisvorderblatt*

Das Irisvorderblatt der Glaukompatienten zeigt deutliche Unterschiede gegenüber den entsprechenden Strukturen der Kataraktgruppe. In keinem der 9 untersuchten Fälle in der Altersgruppe von 45 bis 62 Jahren konnten Auflockerungs- und Verdichtungszone in der vorderen Grenzschicht gefunden werden, wie wir sie als typisch für diese Altersgruppe bei den Kataraktaugen beobachtet haben. Die Vorderfläche ist in allen Fällen sehr dicht und zeigt ein einheitliches Aussehen. In 5 Fällen besteht die vordere Grenzschicht weitgehend aus stark verzweigten Zellen. In diesen Fällen konnten durchschnittlich 6—7 solcher Zellagen beobachtet werden (Abb. 1). In den 4 übrigen Fällen dieser Altersgruppe besteht die vordere Grenzschicht aus durchschnittlich 12 Zellschichten. Ähnlich wie bei den Kataraktaugen in der Altersgruppe vom 68. Lebensjahr ab, ließ sich auch hier eine gewisse Schichten-gliederung feststellen, die jedoch wesentlich ausgeprägter ist und die Abgrenzung von 3 Zonen erlaubt. Die oberflächliche Schicht aus vorwiegend dunklen, absterbenden Zellen umfaßt 1—2 Zellagen, die Schicht der hellen Zellen 6—8 Lagen und die Übergangszone mit großen verzweigten Zellen 2—4 Schichten. Eine auffallend große Zahl von hellen Zellen in den oberflächlicheren Schichten zeigt einen besonderen Reichtum an intraplasmatischen Tonofilamenten.

Die Struktur des Irisvorderblattes in der Altersgruppe nach dem 68. Lebensjahr ist im Vergleich zur entsprechenden Altersgruppe der Kataraktaugen sehr unterschiedlich (Abb. 2). In 3 Fällen erreicht die vordere Grenzschicht eine Dicke von 14—30 Zellagen. In diesen 3 Fällen war das Glaukom seit 5, 10 und 11 Jahren bekannt. In den 3 Fällen, die das höchste Lebensalter (74, 81, 81 Jahren) erreicht hatten, konnten nur wenige Zellagen (2—4) festgestellt werden, jedoch zeigt die vordere Grenzschicht eine auffallende Dichte durch Ansammlungen grober kollagener Faserbündel. Die übrigen Fälle unterscheiden sich nicht wesentlich von den entsprechenden Fällen der Kataraktgruppe. Bei diesen war der glaucomatöse Prozeß seit  $1\frac{1}{2}$ — $2\frac{1}{2}$  Jahren diagnostiziert. Von den beiden Buphthalmusfällen zeigt der eine eine verdichtete, vordere Grenzschicht mit ungefähr 12 Zellschichten (Abb. 3), während das Vorderblatt des anderen Falles ein lockeres, relativ normales Aussehen besitzt.

### 2. *Gefäßscheiden*

Bei der morphometrischen Analyse der Gefäßscheiden zeigten sich Unterschiede gegenüber den normalen Altersveränderungen besonders am kollagenen Fasermaterial und an den Basalmembranen. Die Dicke der *Basalmembranen* liegt deutlich höher als bei den vergleichbaren

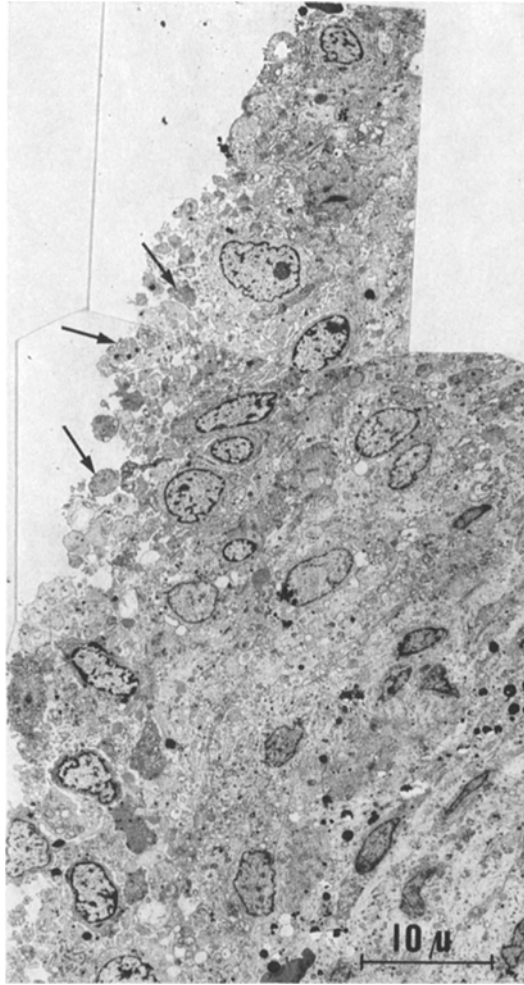


Abb. 1. Elektronenmikroskopische Aufnahmen (Photomontage) der Irisvorderfläche eines 54-jährigen Glaukompatienten (R6/70, Vergr. 1725 $\times$ ). Man erkennt die starke celluläre Verdichtung des Irisvorderblattes. An der Irisoberfläche finden sich zahlreiche protoplasmatische Fortsätze stark verzweigter Zellen (Pfeile)

Altersgruppen normaler Augen (Tabelle 1). In den meisten Fällen erscheint die Basalmembran aufgesplittert (Abb. 4). Sie umgibt dann mit mehreren Lamellen die Pericytenfortsätze. Die einzelnen Lamellen können eine homogene Struktur besitzen. In 4 von 16 Fällen finden sich herdförmige Protrusionen bzw. knötchenartige Verdickungen der Basal-

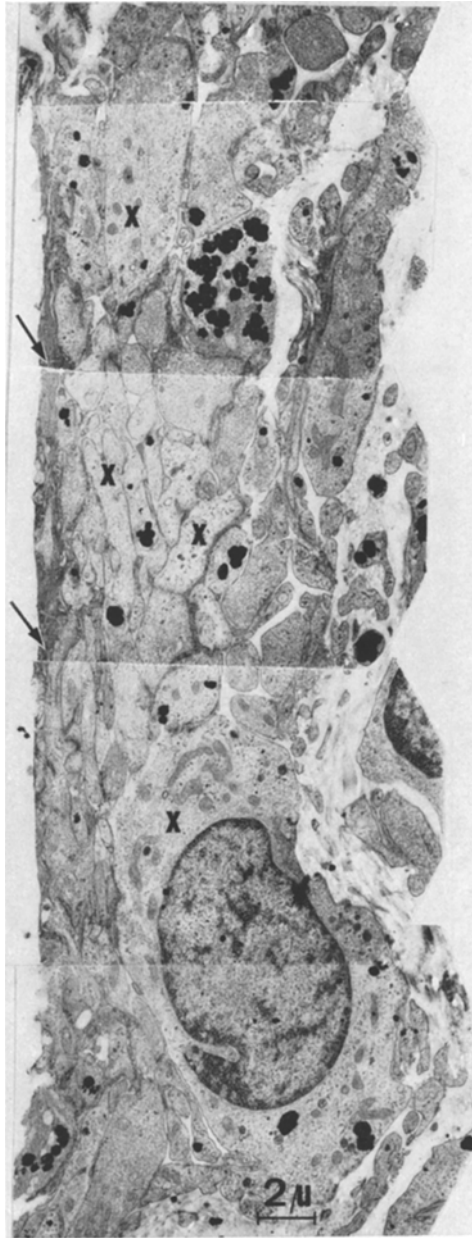


Abb. 2. Elektronenmikroskopische Aufnahmen (Photomontage) des Irisvorderblattes eines 70jährigen Glaukomapatienten (T. E., Vergr. 3750 $\times$ ). Die Zellen des Irisvorderblattes sind flach und liegen epithelartig übereinander. An der Oberfläche finden sich mehrere dunkle Zellen (Pfeile), in der anschließenden Schicht dagegen mehr große helle Zellen (X). Die Zellen grenzen mit flächenhaften Membrankontakten aneinander

Tabelle 1. Durchschnittliche Meßwerte an den Basalmembranen (BM) und Gefäßscheidern der Irisstromagefäße bei Glaukompantien

Alter in Jahren	Breite der		Dichte <sup>a</sup> der		Anzahl der kollagenen Fasern						Breite der BM ( $\mu\text{m}$ )					
	Zone A ( $\mu\text{m}$ )	Zone B ( $\mu\text{m}$ )	kollagenen Fasern		Zone A		Zone B									
			Zone A	Zone B	300 Å	600 Å	850 Å	300 Å	600 Å	850 Å		1100 Å	1250 Å			
3 Monate	—	—	—	23,7	—	—	—	—	—	—	9	95	45	17	0	0,1
6 Monate	—	—	—	31,0	—	—	—	—	—	—	4	102	104	25	0	0,15
46 Jahre	1,5	7,0	34,7	19,0	13	34	4	28	35	34	26	35	34	26	10	0,6
47	0,5	5,5	36,0	28,4	10	8	2	35	43	53	16	43	53	16	9	0,95
54	2,0	3,0	43,0	25,0	57	29	0	15	26	19	12	26	19	12	3	2,5
60	0,3	4,7	100,0	53,3	30	0	0	124	132	0	0	132	0	0	0	0,8
68	8,5	5,5	31,6	22,1	242	27	0	30	35	36	11	35	36	11	10	2
68	1,3	8,3	55,4	25,5	57	15	0	40	111	53	8	111	53	8	0	1
69	0,8	3,2	143,7	90,0	115	0	0	152	114	20	1	114	20	1	1	1,2
70	1,8	—	36,1	24,8	61	4	0	69	36	14	0	36	14	0	0	1,3
74	1,5	—	78,0	33,0	117	0	0	328	116	1	0	116	1	0	0	1
82	1,8	—	76,0	36,0	74	9	0	113	190	41	0	190	41	0	0	1,2

<sup>a</sup> Faseranzahl pro  $\mu\text{m}^2$ .

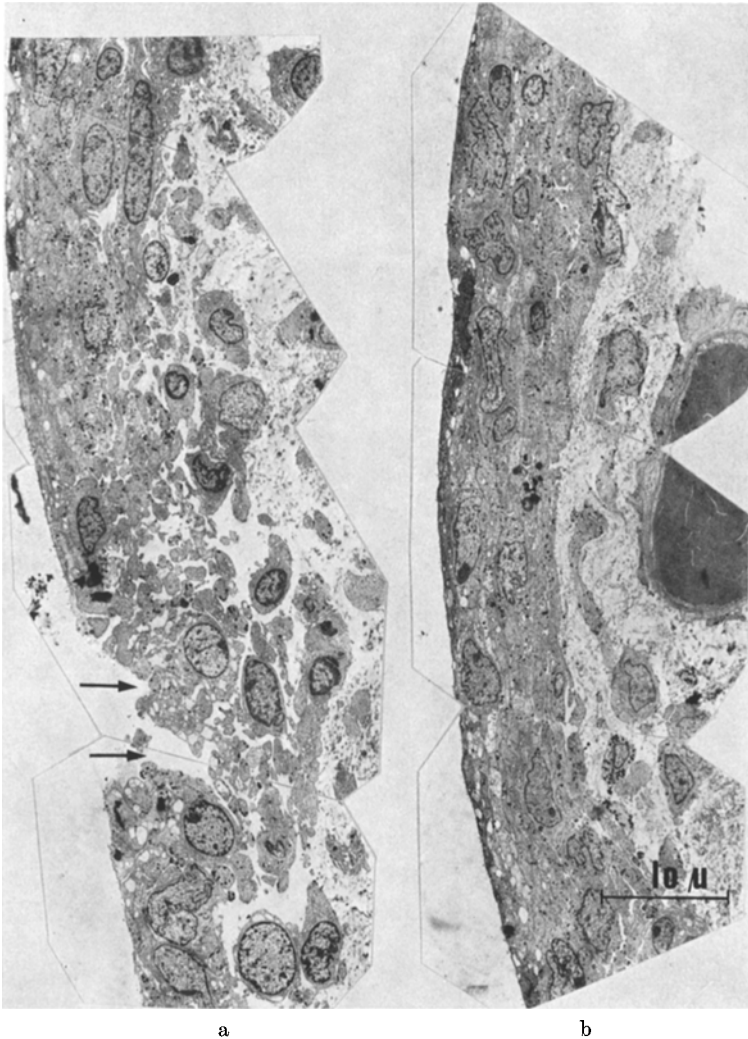


Abb. 3a u. b. Elektronenmikroskopische Photomontage des Irisvorderblattes eines 3 Monate alten Patienten mit Buphthalmus (Pat. M., R9/70, Vergr. 1725 $\times$ ). Die Abb. 3b schließt direkt an Abb. 3a an. Die Zellen des Irisvorderblattes liegen in mehreren Schichten epithelartig übereinander. Nur vereinzelt treten kleine Auflockerungszonen (Pfeile) der vorderen Grenzschicht auf

membran. In diesem Bereich verliert die Membran ihr homogenes Aussehen zugunsten einer granulären ungleichmäßigen Struktur.

Im Bereich der *Gefäßscheiden* konnten bei der morphometrischen Auswertung der Anzahl und Dichte kollagener Fasern deutliche Unter-

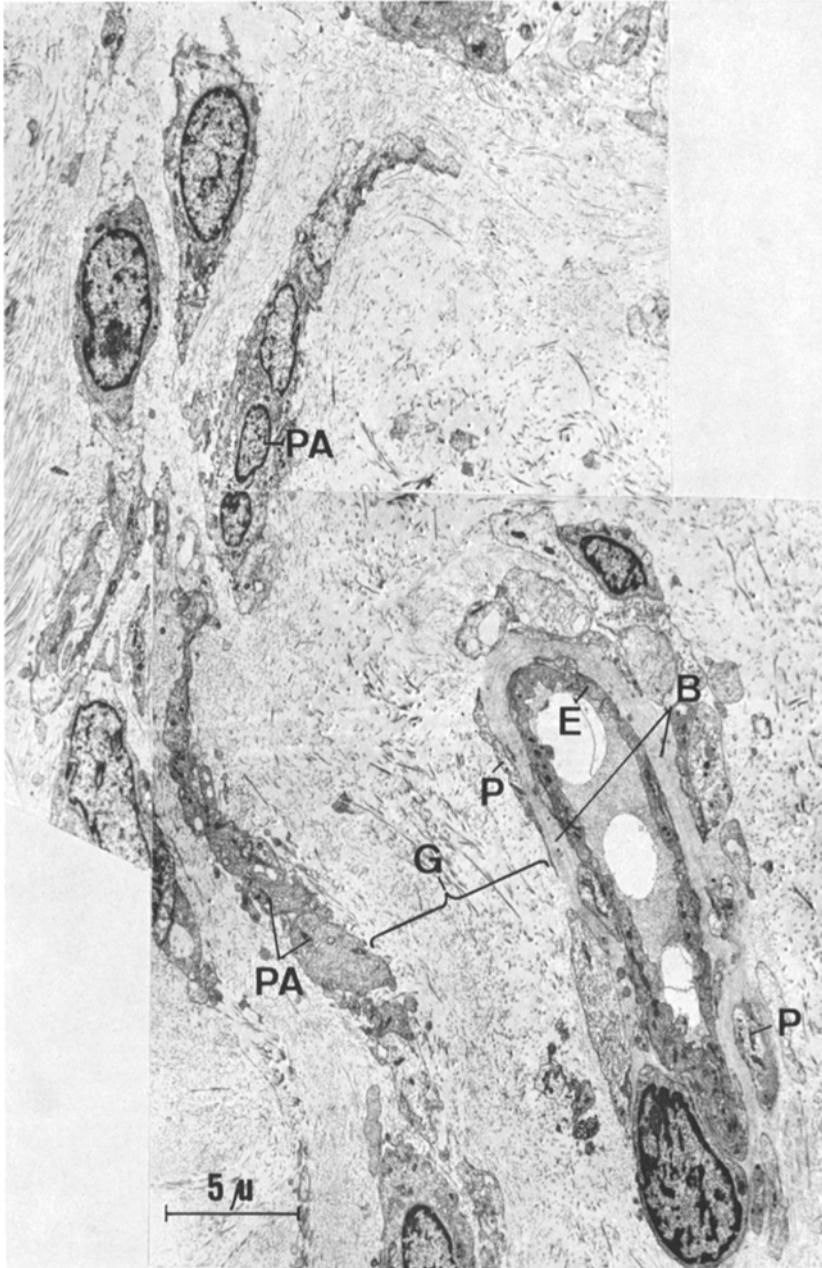


Abb. 4. Elektronenmikroskopische Aufnahmen (Photomontage) eines Irisstroma-  
 gefäßes (70jähriger Pat. mit Glaucom chron. simpl., R48/70, Vergr. 3400 $\times$ ). Man  
 beachte die starke Verbreiterung der Basalmembran (B), E Gefäßendothel,  
 G Gefäßscheide, P Pericytenfortsätze, PA periadventielle Zelle



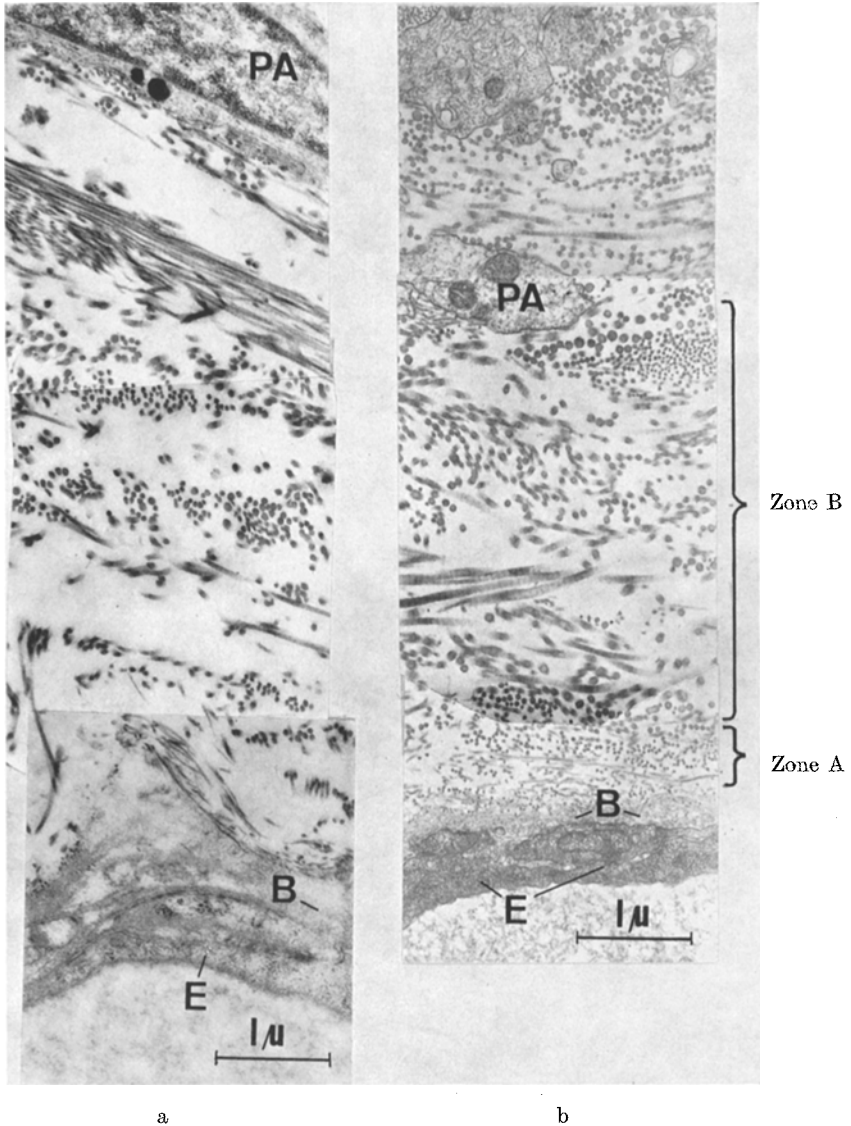


Abb. 5a u. b. Elektronenmikroskopische Aufnahmen von der Gefäßscheide zweier Irisstromagefäße bei Glaukompatienten. a 82jähriger Patient (G. J., Vergr. 15000×). b 69jähriger Patient (St. R.98/70, Vergr. 15000×). *E* Endothel, *B* Basalmembran, *PA* periadventitielle Zellschicht. Man beachte die relativ gleichförmige Dicke der kollagenen Fasern, besonders in Zone B. In Abb. 5a läßt sich eine Lamellierung der Faserbündel erkennen

Tabelle 2. Signifikante Unterschiede zwischen Glaukomaugen und Kataraktaugen der gleichen Altersgruppe

	Mittelwerte		
	Glaukomgruppe	Kataraktgruppe	<i>p</i>
Dichte der kollagenen Fasern in Zone B	35,70	21,92	0,03
Zone A — 300 Å	77,60	128,23	0,05
Zone B — 600 Å	93,40	22,00	0,008

Tabelle 3. Signifikante Korrelationen der in Tabelle 1 angegebenen Meßwerte

Alter	Breite der Zone A	Breite der Zone B	Dichte der Zone A	Dichte der Zone B	Anzahl der 600 Å-Fasern in Zone A	Anzahl der kollagenen Fasern Zone B		
						300 Å	600 Å	1100 Å
Dichte Zone B	-0,60 <sup>a</sup>							
Zone A, 300 Å	+0,75 <sup>b</sup>							
Zone A, 600 Å	+0,56 <sup>a</sup>		-0,73 <sup>b</sup>	-0,78 <sup>c</sup>				
Zone B, 300 Å	+0,70 <sup>b</sup>		+0,78 <sup>c</sup>	+0,78 <sup>c</sup>	-0,91 <sup>aa</sup>			
Zone B, 600 Å	+0,59 <sup>a</sup>		+0,71 <sup>b</sup>	+0,83 <sup>c</sup>	-0,71 <sup>c</sup>	+0,85 <sup>c</sup>		
Zone B, 850 Å		+0,74 <sup>a</sup>						
Zone B, 1100 Å	-0,83 <sup>c</sup>		-0,61 <sup>a</sup>	-0,56 <sup>a</sup>	+0,73 <sup>b</sup>	+0,81 <sup>c</sup>	-0,73 <sup>b</sup>	
Zone B, 1250 Å	-0,68 <sup>b</sup>		-0,68 <sup>b</sup>		+0,61 <sup>a</sup>	-0,70 <sup>b</sup>	-0,71 <sup>b</sup>	+0,87 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> 0,05 < *p* < 0,1; <sup>b</sup> 0,01 < *p* < 0,05; <sup>c</sup> 0,001 < *p* < 0,01; <sup>aa</sup> *p* ≤ 0,001.

schiede zu den entsprechenden Altersgruppen der Kataraktaugen beobachtet werden.

In Zone A ist die Anzahl der 300 Å-Fasergruppe kleiner als bei der Kataraktgruppe. In Zone B ist die Zahl der 600 Å dicken kollagenen Fasern größer und die Dichte der kollagenen Fasern höher (Tabelle 2).

Die Korrelation der Meßwerte mit dem Alter der Patienten ergab, daß die Anzahl der 300 Å-Fasern in Zone A und in Zone B sowohl die 300 als auch die 600 Å-Fasern mit dem Alter zunehmen, während die Gruppe der 1100 und 1250 Å-Fasern abnimmt (Tabelle 3).

### Diskussion

Wie die vorangegangene Arbeit wahrscheinlich gemacht hat (Okamura u. Lütjen-Drecoll, 1973) besteht in der normalen menschlichen Iris ein kontinuierlicher Bildungs- und Reifungsprozeß kollagener Fasern innerhalb der *Gefäßscheiden*. Der Vergleich dieser Daten mit den entsprechenden von Glaukomaugen zeigt bemerkenswerte quantitative Unterschiede. Die Anzahl der 300 Å dicken Fasern in Zone A ist bei den Glaukomaugen geringer, was durch eine verminderte Kollagenfaserbildung erklärt werden könnte. In höherem Alter nehmen bei den Glaukomaugen die Anteile der dicken Kollagenfasern (über 1000 Å) in Zone B ab, während die Anzahl der 600 Å dicken Fasern und die Dichte der Fasern in Zone B bei den Glaukomaugen größer ist als bei den Kataraktaugen.

Diese Befunde könnten für eine Verzögerung der Ausreifung der kollagenen Fasern sprechen. Die höhere Dichte der Fasern ergibt sich wahrscheinlich daraus, daß die dünnen Fasern weniger Platz beanspruchen, so daß insgesamt mehr Fasern pro Fläche gezählt werden.

Die Ursache für die verzögerte Reifung kollagener Fasern und ihre verminderte Neubildung könnte darin liegen, daß sich die Mucoproteide der Zwischensubstanz im Zusammenhang mit dem Fortschreiten des glaucomatösen Prozesses strukturell und quantitativ verändern. Bekanntlich bleibt im Hornhautstroma die Ausreifung der kollagenen Fasern auf einer embryonalen Stufe stehen, sobald die Zwischensubstanz Chondroitinsulfate und Keratinsulfate in stärkerem Maße einlagert (vgl. Schwarz, 1953; Smelser *et al.*, 1957). Es ist denkbar, daß sich in den Gefäßscheiden Mucoproteide dieser Art ablagern und die Ausreifung der Fasern verhindern. Auch die gelegentlich auftretende Lamellierung der Gefäßscheide kann vielleicht durch eine Veränderung der Zwischensubstanz erklärt werden.

Die celluläre Verdichtung des *Vorderblattes* erreicht bei den Glaukomfällen wesentlich größere Ausmaße als bei den entsprechenden Altersgruppen der Kataraktaugen. Die Veränderungen in der Glaukomgruppe zwischen dem 45. und 62. Lebensjahr sind in etwa mit der Altersgruppe normaler Augen nach dem 68. Lebensjahr vergleichbar, während nach dem 68. Lebensjahr in der Glaukomgruppe so starke Verdichtungen des Irisvorderblattes beobachtet wurden, wie sie normal nicht vorkommen. Dabei fiel auf, daß in diesen Fällen der glaucomatöse Prozeß am längsten

bekannt war (5—11 Jahre). Als Ursache für diese ausgeprägte Verdichtung des Vorderblattes kommt möglicherweise eine langdauernde intraoculäre Druckerhöhung oder eine Reduktion der Kammerwasserproduktion in Betracht.

*Zusammenfassend* zeigen die vorliegenden Befunde gegenüber den Kataraktaugen im wesentlichen zwei Veränderungen des mesodermalen Irisgewebes. In der vorderen Grenzschicht tritt ein Verdichtungsprozeß auf cellulärer Basis auf, der morphologisch einem verfrühten und intensivierten Alterungsprozeß ähnlich sieht. An den Gefäßscheiden dagegen findet sich ein verzögerter Reifungsprozeß an dem kollagenen Fasermaterial, den wir als Folge einer Veränderung der Intercellularsubstanz auffassen.

### Literatur

- Brini, A., Porte, A.: Structure et pathologie de l'uvee en microscopie electronique. XXI Concilium Ophthalmologicum, Mexico 1970, edit. M. Puig Solanes, p. 601—616. Amsterdam: Excerpta Medica 1971.
- Hogan, M. J., Zimmerman, L. E.: Ophthalmic pathology. Philadelphia: Saunders & Co. 1964.
- Maumenee, A. E.: Classification of glaucoma. In: Clark, W. B., Symposium on Glaucoma, p. 98—107. St. Louis: Mosby Co. 1959.
- Okamura, R., Lütjen-Drecoll, E.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Altersveränderungen der menschlichen Iris. Albrecht v. Graefes Arch. klin. exp. Ophthal. **186**, 249—269 (1973).
- Schwarz, W.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über den Aufbau der Cornea und Sklera des Menschen. Z. Zellforsch. **38**, 26—49 (1953).
- Smelser, G. K., Ozancis, V.: Distribution of radioactive sulfate in the developing eye. Amer. J. Ophthal. **44**, No. 4, part II, Oct. (1957).

Dr. R. Okamura  
Philipps-Universität  
Universitäts-Augenklinik  
D-3550 Marburg a. d. Lahn  
Robert Koch-Straße 6  
Bundesrepublik Deutschland

Dr. E. Lütjen-Drecoll  
Philipps-Universität  
Anatomisches Institut  
D-3550 Marburg a. d. Lahn  
Robert Koch-Straße 6  
Bundesrepublik Deutschland