

H. Heseker

## Antioxidative Vitamine und Katarakte im Alter

### Antioxidative vitamins and cataracts in old age

**Zusammenfassung** Die senile Katarakt ist eine im Alter und besonders häufig im hohen Alter auftretende Trübung der Augenlinsen. Die extrem langlebigen Linsenproteine weisen häufig oxidationsbedingte Schädigungen auf. Altern und Rauchen erscheinen als die größten Risikofaktoren für eine Kataraktbildung. Während junge Augenlinsen in der Regel über eine ausreichende antioxidative Schutzkapazität verfügen, nimmt diese mit dem Alter ab. Damit wächst die Bedeutung anderer Schutzfaktoren. Nahrungsfaktoren, besonders Vitamine mit antioxidativen Eigenschaften, schützen möglicherweise vor einer Bildung von senilen Katarakten in den Augenlinsen. Ein Zusammenhang zwischen der Versorgung mit Vitamin C, E und β-Carotin und dem Kataraktrisiko konnte in tierexperimentellen Untersuchungen aufge-

zeigt und inzwischen auch in einer wachsenden Zahl epidemiologischer Studien nachgewiesen werden. Die bisher vorliegenden epidemiologischen Studien unterstützen mehrheitlich die Hypothese, daß erhöhte Vitaminintnahmen das Risiko einer Kataraktbildung reduzieren. Die antioxidantive Wirkung der genannten Nährstoffe liefert eine plausible Erklärung für den Mechanismus der Kataraktgenese. Es fehlen aber noch Studien, aus denen sich die für eine Prävention notwendigen Vitaminmengen ableiten lassen. Einige Untersuchungsergebnisse sprechen möglicherweise dafür, daß diese über den bisher geltenden Empfehlungen liegen. Zur Zeit werden verschiedene, große Interventionsstudien durchgeführt, die eine weitere Absicherung der Antioxidanshypothese und von Dosis-Wirkungsbeziehungen erwarten lassen.

**Summary** Senile cataract indicates the opacity of ocular lenses occurring in old and especially in very old people. Lens proteins are extremely long-living and often show oxidative damages. Aging and smoking appear to be the greatest risk factors for the development of lens opacities. The sufficient antioxidant protection of young lenses decreases with the aging process. Consequently, the importance of other protective factors increases. Nutritional factors, particularly vitamins with

antioxidant properties, may influence the development of senile cataracts in the ocular lens.

Meanwhile an association between the supply with vitamin C, E and β-carotene and the risk of cataract development was demonstrated in animal studies and also in an increasing number of epidemiological studies. These epidemiological studies mainly support the hypothesis that higher vitamin intakes reduce the risk of developing cataracts in old age. The antioxidant properties of the named nutrients give a plausible explanation for the mechanism of cataractogenesis. On the basis of the present data definitive recommendation, necessary for cataract prevention can not yet be established. Some results seem to support higher recommendations. At the moment several large human intervention trials are carried out. From these studies a further confirmation of the antioxidant hypothesis and of a dose-response-relationship are expected.

**Schlüsselwörter** Vitamin C – Vitamin E – β-Carotin – antioxidative Vitamine – Vitaminaufnahme – Augenlinse – Katarakte – Alter

**Key words** Vitamin C – vitamin E – β-carotene – antioxidant vitamins – vitamin intake – ocular lens – cataracts – elderly

---

Eingegangen: 17. Januar 1995  
Akzeptiert: 23. Juni 1995

---

PD Dr. H. Heseker (✉)  
Universität Gesamthochschule Paderborn  
Fachbereich 06  
Warburger Straße 100  
33098 Paderborn

## Einführung

Die senile Katarakt ist weltweit eine der häufigsten Ursachen für Sehstörungen und Erblindung. Vollkommene Transparenz der Linsen ist eine notwendige Voraussetzung für unbeeinträchtigtes Sehen. Die Kataraktinzidenz nimmt mit dem Alter zu, so daß über die Hälfte der älteren Menschen irgendwann von Trübungen der Augenlinsen betroffen ist. Bei über 65jährigen Personen ist dies einer der am häufigsten durchgeführten chirurgischen Eingriffe.

Da die Kapazität der antioxidativen Schutzmechanismen der Linsen altersbedingt abnimmt, kommt antioxidativ wirkenden Nährstoffen im Alter als Präventionsfaktoren vor oxidativem Stress möglicherweise eine besondere Bedeutung zu. Da Linsenproteine extrem langlebig sind, überrascht es nicht, daß diese im Alter oft oxidationsbedingte Schädigungen aufweisen. Die geschädigten Proteine akkumulieren, bilden wasserunlösliche Aggregate und verursachen so eine Linsentrübung. Noch vor kurzem lagen nur wenige z.T. widersprüchliche Daten über einen möglichen Zusammenhang zwischen der Vitaminaufnahme und dem Kataraktrisiko vor. Inzwischen gibt es weitere Ergebnisse aus Laboruntersuchungen und aus ernährungsepidemiologischen Studien, die mehrheitlich einen Zusammenhang zwischen der Aufnahme antioxidativer Vitamine und der Kataraktbildung zeigen und die Antioxidanshypothese stützen.

Besonders vor dem Hintergrund der sich abzeichnenden Zunahme des Anteils älterer Menschen an der Gesamtbevölkerung gewinnen beeinflußbare, präventive Faktoren aus ethischen und ökonomischen Gründen zunehmend an Bedeutung. Bisher vorliegende Daten geben begründeten Anlaß zu der Hoffnung, daß sich bei vielen älteren Menschen die Kataraktbildung durch eine entsprechende Ernährung zumindest um Jahre verzögern läßt.

## Anatomie und Physiologie der Augenlinsen

Für das Verständnis der Kataraktgenese ist zunächst eine Betrachtung der anatomischen und physiologischen Eigenheiten der Linsen notwendig. Im Vergleich zu anderen Körperorganen unterscheidet sich die Linse durch einige Besonderheiten deutlich von anderen Geweben. An der Linsenvorderfläche befinden sich einschichtige, durchsichtige Epithelzellen. Diese sind die einzigen teilungsfähigen Zellen in diesem Organ. Die in der germinativen Zone neu gebildeten Epithelzellen differenzieren im Bereich des Linsenäquators zu langgestreckten Faserzellen und bilden die Linsenrinde. Die Linsenzellfasern strecken sich allmählich bis zum vorderen und hinteren Linsenpol und legen sich zwiebelschalenförmig auf bereits vorhandene Fasern (7, 33).

Die Zellneubildung bleibt während der gesamten Lebensspanne erhalten. Dies führt zeitlebens zu einer lang-

samen Zunahme von Volumen und Masse der Linsen, wobei neue Zellen die älteren Zellen immer mehr nach innen drücken. Die im Embryonalstadium entstandenen Zellen bzw. Fasern sind infolgedessen im Zentrum der Linsen, dem Linsenkern, zu finden. Die äußeren Fasern der Linsenrinde stellen dagegen jüngeres Gewebe dar (46). Somit behält die Linse nahezu alle im Verlaufe des Lebens gebildeten Zellen. Diese besondere Situation führt dazu, daß der Linsenkern einer 90jährigen Person noch Proteine enthält, die vor etwa 90 Jahren synthetisiert wurden.

Da die Linse gefäßlos ist, hängt die Versorgung im wesentlichen von der Zusammensetzung des Kammerwassers (12) und von der Integrität der Epithelschicht ab (30). Die Epithelschicht bildet eine Permeabilitätsbarriere, stellt aber über verschiedene Transportsysteme die Nährstoffversorgung der Linse sicher. Gleichzeitig schützt sie die inneren Zellen vor schädigende Substanzen von außen, z.B. gegen Wasserstoffperoxid und andere toxische Stoffe, die im Kammerwasser nachgewiesen werden konnten (7).

Die Linse stellt mit einem Proteinanteil von ca. 35 % das proteinreichste Organ dar und ist dennoch vollkommen transparent. Diese Transparenz bleibt nur erhalten, wenn die streng geordnete Protein- und Faserstruktur bestehen bleibt. Die Proteinbildung kann aber nur während der Elongation der Linsenzellfasern erfolgen. Im Gegensatz zu der hohen Proteinumsatzrate vieler Gewebe erweisen sich die Linsenproteine als extrem langlebig. In erster Linie führen daher posttranskriptionale Proteinveränderungen in diesem Organ zu einer irreversiblen Strukturinhomogenität und infolgedessen zu einer Linsentrübung (40).

## Biochemie der alternden Augenlinsen

Der Stoffwechsel der kernlosen Linsenzellfasern ähnelt in gewisser Weise dem der ebenfalls kernlosen, reifen Erythrozyten, die ebenfalls die Fähigkeit zur Proteinbiosynthese verloren haben. Auch gewinnt die Linse die benötigte Energie überwiegend über die Glykolyse. Da Mitochondrien in den inneren Schichten fehlen, kommt eine Energiegewinnung über die Atmungskette nicht in Betracht (24). Somit stehen der Linse ATP, NADH und NADPH nur in begrenztem Umfang zur Verfügung (39). Im Alter auftretende, funktionelle und strukturelle Proteinveränderungen sind in erster Linie auf postsynthetische Prozesse zurückzuführen, die auch die Enzymproteine betreffen. So kommt es bei fast allen Enzymen zu einer Abnahme der spezifischen Aktivität und bei einigen auch zu einer verminderten Enzym-Substrat-Affinität. Diese Veränderungen konnten sowohl für Enzyme des Energiestoffwechsels als auch des antioxidativen Schutzesystems (Glutathionreduktase, -peroxidase, Superoxiddismutase) festgestellt werden (25).

Besonders die altersbedingte Verminderung der Aktivität letztgenannter Enzyme führt dazu, daß bei oxidativem Stress, z.B. ausgelöst durch UV-Strahlen oder normale Stoffwechselprozesse, die antioxidative Kapazität der Linse u.U. nicht ausreicht. Dies dürfte dann eine verminderte Schutzwirkung vor der schädigenden Wirkung freier Radikale zur Folge haben. Ältere Linsenfasern weisen geringere Enzymaktivitäten auf als jüngere. Dementsprechend wird von der Linsenrinde zum Linsenkern eine Enzymaktivitätsabnahme beobachtet (16).

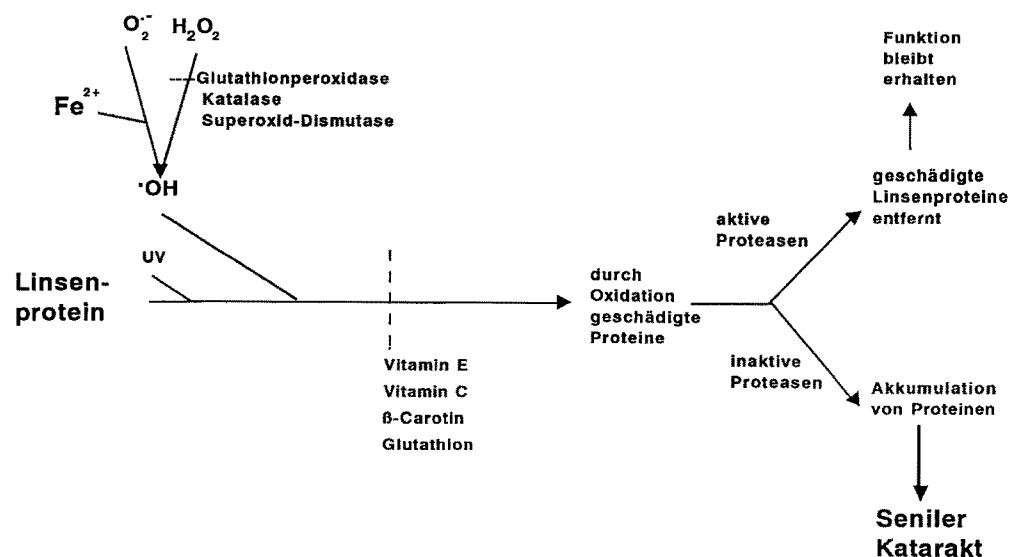
Beim jungen Menschen können geschädigte Linsenproteine durch proteolytische Enzyme abgebaut und somit selektiv entfernt werden. Mit zunehmendem Alter reduziert sich die Aktivität dieser Proteasen, so daß die Akkumulation geschädigter Proteine deren Abbau übersteigt (57). Eine erhöhte Aufnahme antioxidativer Nährstoffe verzögert die UV-induzierte Proteinschädigung (4). Abb. 1 zeigt eine schematische Darstellung des postulierten Zusammenhangs zwischen Linsenprotein, Oxidantien, UV-Licht, Antioxidantien und antioxidativen Enzymen.

### Die Katarakt: Definition und Verbreitung

Die Katarakt ist definiert als optische Linseninhomogenität der Augenlinsen, welche das Sehvermögen beträchtlich einschränkt. Die kataraktbedingte Abnahme der Sehschärfe ist abhängig von der Lokalisation und dem Umfang der Trübung (44). In den meisten Fällen sind beide Augen betroffen. Es werden drei anatomisch und morphologisch unterschiedliche Katarakttypen unterschieden, die möglicherweise verschiedene Ursachen haben: Katarakte im Linsenkern (nuclear), in der Linsenrinde (cortical) und in der Nähe der hinteren Linsenkapsel (posterior subcapsular).

Wenn die Trübung beim älteren Menschen zu einer signifikanten Beeinträchtigung der Sehkraft führt, wird

**Abb. 1** Postulierter Zusammenhang zwischen Oxidantien, UV-Licht, Antioxidantien, antioxidativen Enzymen, Proteasen und Kataraktgenese (nach Taylor, 1992) (----= protektive Wirkung von Antioxidantien)



diese als „Cataracta senilis“, „Alterskatarakt“ oder „Grauer Star“ bezeichnet. Der Begriff „Alterskatarakt“ wird verwendet, um diese Hauptkataraktform, die besonders ältere Menschen betrifft, von Katarakten, die mit Verletzungen, Diabetes mellitus oder angeborenen Störungen in Verbindung gebracht werden können, abzugrenzen.

Mit zunehmendem Alter verliert die Augenlinse häufig ihre Klarheit und Transparenz. Die Trübungen führen jedes Jahr weltweit zu der Erblindung von ca. 2 Mio. Menschen. Bei ca. 5 % der 50–64jährigen, 18 % der 65–74jährigen und 45 % der 75–85jährigen Menschen werden in den westlichen Industrieländern senile Katarakte gefunden. Wenn auch frühe Veränderungen der Linsen hinzugerechnet werden, sind die Anteile noch wesentlich höher. In diesen Ländern wird die erkrankte Linse heute i.d.R. operativ entfernt und durch eine künstliche ersetzt. In der Bundesrepublik Deutschland werden jährlich etwa 120 000 Kataraktoperationen durchgeführt. Bei einer Fallpauschale von 3 000 DM entstehen pro Jahr Kosten in Höhe von ca. 360 Mio. DM.

Mit der Zunahme des Anteils älterer Menschen an der Gesamtpopulation nimmt auch die Katarakthäufigkeit zu. Wenn es gelänge, durch präventive Maßnahmen die Notwendigkeit für eine Kataraktoperation um nur 10 Jahre zu verschieben, würde sich insgesamt die Zahl der Operationen halbieren (13). Neben den ökonomischen Aspekten würde dies eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität der betroffenen, älteren Menschen bedeuten.

### Kataraktgenese

Auch wenn die genaue Ursache für Katarakte noch unklar ist, werden für die Linsentrübungen neben postsynthetischen Proteinveränderungen auch osmotische Störungen verantwortlich gemacht (6). Beide Veränderungen können

durch oxidative Schädigungen ausgelöst werden (51). Lagern sich einzelne Proteinmoleküle zusammen, dann entstehen hochmolekulare, wasserunlösliche Proteinkomplexe. Da ein Teil des einfallenden Lichts gestreut oder absorbiert wird, kommt es im fortgeschrittenen Stadium zu einem Transparenzverlust.

Durch Licht- und Sauerstoffexposition und Belastung mit weiteren Faktoren sind die Linsen vielfältigen Belastungen ausgesetzt (20). Hierzu zählen die Photooxidation z.B. von Tryptophan und Methionin, Racemisierung z.B. von Asparaginsäure, Glycosylierung von Lysin, Aggregatbildung, oxidativer Angriff von Sauerstoffradikalen und evtl. Polymerisierungen und Proteinausfällungen (54).

Wasserstoffperoxid und freie Radikale (Superoxidanion, Singuletsauerstoff und Hydroxylradikale), welche die antioxidativen Abwehrmechanismen überwunden haben, könnten neben den Epithelzellen auch die Membranen der Linsenfasern und Enzyme, die für die Aufrechterhaltung des Elektrolytgleichgewichts notwendig sind, attackieren (1). Dies könnte die beobachteten Störungen des Wasser- und Elektrolytgleichgewichts und die postsynthetischen Proteinveränderungen erklären. Während osmotische Veränderungen vorwiegend mit Katarakten in der Linsenrinde assoziiert sind, werden Proteinaggregate primär im Linsenkern beobachtet.

Photooxidation kann zur Bildung aggressiver Sauerstoffradikale führen (61). Hierdurch werden vor allem freie SH-Gruppen angegriffen oder direkt oxidiert. Die Linse verfügt über einen hohen Gehalt an Glutathion und Vitamin C. Da aber das antioxidative Potential der Linsen mit dem Alter abnimmt, ist es nicht weiter überraschend, daß es in diesem Organ beim älteren Menschen besonders häufig zu Störungen kommt (55).

Die Beteiligung von Sauerstoff an der Kataraktgenese kann durch eine Reihe von Beobachtungen belegt werden. So werden bei Patienten, die sich einer Sauerstofftherapie unterzogen, später vermehrt Katarakte gefunden (43). Mäuse, die regelmäßig für kurze Zeit einer 100 %igen Sauerstoffatmosphäre ausgesetzt wurden, entwickelten ebenfalls häufiger Katarakte (49). In vitro Untersuchungen an Linsen, die einem erhöhten Sauerstoffdruck ausgesetzt waren, zeigten ähnliche Veränderungen. Gleichzeitig wurde in den Linsen eine Abnahme der Glutathionkonzentration beobachtet (17).

Zwei neue epidemiologische Studien deuten auf einen Zusammenhang zwischen Rauchen und Katarakten hin (11, 18). Rauchen wird verantwortlich gemacht für oxidativen Stress und führt besonders beim älteren Menschen zu geringen Vitamin-C und β-Carotin-Konzentrationen im Plasma (22). Von daher ist der Befund, daß bei Rauchern bereits in jüngeren Jahren häufiger Katarakte beobachtet werden (14, 66) nicht überraschend. Rauchen verdoppelt das Kataraktrisiko und soll für ca. 20 % aller Kataraktfälle verantwortlich sein (64).

Da die Epithelzellen nur die Vorderseite der Linse bedecken, ist der hintere Teil der Linse in der Nährstoff-

versorgung benachteiligt. Tatsächlich treten in diesem Teil und im Linsenkern Trübungen zuerst auf. Altern steht als Risikofaktor für die Kataraktgenese an erster Stelle. Wenn Altern allein auch keine Trübung bewirkt, so erhöht es doch die Disposition hierfür beträchtlich (41).

Die Katarakthäufigkeit ist bei Menschen, die in Ländern mit hoher Sonnenintensität oder höheren Gebirgsregionen wohnen, wesentlich höher (5). Außerdem treten Katarakte dort bereits bei jüngeren Menschen häufiger auf (68). In tierexperimentellen Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß Licht mit einem hohen UV-Anteil zur Bildung von Proteinaggregaten in Augenlinsen führte (56). In epidemiologischen Studien wurde bei Personen mit einer hohen Sonnenlichtexposition (UV-B) ein signifikant höheres Kataraktrisiko, besonders in der Linsenrinde, beobachtet, als bei Personen mit vergleichsweise geringer Exposition (23, 59, 65). Aufgrund der Dosisabhängigkeit wird der Schutz der Augen vor zu intensiver UV-Bestrahlung als sinnvoll angesehen. Bei einer weiteren Abnahme der Ozonschicht, welche die UV-Strahlung in der Stratosphäre absorbiert, dürfte diesem Aspekt in Zukunft noch eine wachsende Bedeutung zukommen.

Untersuchungen an einerigen Zwillingen, die vergleichbare Linsentrübungen zeigten, sprechen für eine genetische Disposition der Kataraktgenese. Zusätzlich scheinen die Lokalisation und die zeitliche Entwicklung der Trübung von der Art und Intensität schädigender Noxen bzw. der Kapazität der Abwehrmechanismen abhängig zu sein (42). Daher wird die Kataraktgenese heute als ein multifaktorielles Geschehen aufgefaßt. Da eine eingetretene Linsentrübung irreversibel ist, kommt es darauf an, durch gezielte Prävention:

- eine eventuelle Trübung zu verhindern
- eine beginnende Trübung aufzuhalten
- die Progression einer Trübung zu verlangsamen.

## Vitaminversorgung und Kataraktbildung im Alter

Die Kenntnisse über die Kataraktgenese führten zu der Suche nach antioxidativen Nährstoffen oder Systemen, die die Proteinstabilität beeinflussen. Heute liegen die Ergebnisse tierexperimenteller und epidemiologischer Studien vor, in denen ein Zusammenhang zwischen dem Antioxidantienstatus und der Kataraktbildung untersucht wurde. Hierbei kommt der Ascorbinsäure und dem Glutathion als den wichtigsten wasserlöslichen Antioxidantien der Linse eine zentrale Bedeutung zu. Es wurde aber auch ein möglicher Zusammenhang mit weiteren Nährstoffen (Vitamin E, β-Carotin) untersucht.

Die Ascorbinsäurekonzentration ist in der Linse 60 mal und die Glutathionkonzentration mehrfach höher als im Plasma (55). Die Ascorbinsäurekonzentration ist in Kataraktlinsen geringer als in gesunden Linsen und im Linsenkern, der vom senilen Katarakt besonders häufig

betroffen ist, niedriger als in der umgebenden Rinde (10). Es besteht eine Beziehung zwischen der Vitamin-C-Aufnahme und der Ascorbinsäurekonzentration der Linse (2, 58). Die Vitamin-C-Konzentration in den Linsen konnte selbst bei Personen, die mit der Nahrung 120 mg Vitamin C/Tag aufnahmen, durch Vitamin-C-Zulagen noch gesteigert werden (29). Die Linsen älterer Meerschweinchen (2) und wahrscheinlich auch älterer Menschen (27) weisen geringere Ascorbinsäurekonzentrationen auf. Gleichzeitig ist auch die Glutathionkonzentration in älteren Linsen reduziert (45).

### Tierexperimentelle Studien

In einer Reihe von Tierexperimenten wurde die Wirksamkeit einer erhöhten Versorgung mit wasserlöslichen und fettlöslichen Antioxidantien untersucht (4). Tierexperimente lieferten die ersten Hinweise dafür, daß Vitamin C für die Prävention von Katarakten von Bedeutung sein könnte. Vitamin-C-Zulagen verzögerten das Fortschreiten oder verhinderten die Bildung von durch Galaktosegaben induzierten Katarakten beim Meerschweinchen (32) und bei der Ratte (62). Diese Effekte konnten auch durch erhöhte Tocopherolgaben erzielt werden (3, 50). Durch UV-Licht induzierte Schädigungen von Proteinen und Proteasen konnten ebenfalls durch erhöhte Vitamin-C-Aufnahmen vermieden werden (4). In experimentellen Studien konnte auch gezeigt werden, daß Vitamin C und Vitamin E die Lipidoxidation in der Linse nach einem photooxidativem Angriff verhindern (60). Außerdem verzögert Vitamin E in vitro die Entwicklung kataraktähnlicher Veränderungen der Linsen, die durch eine Vielzahl kataraktogener Substanzen (Glukose, ionisierende Strahlung, Hitze, Steroide) induziert wurde (29).

Aus tierexperimentellen Untersuchungen liegen bisher kaum Ergebnisse über einen möglichen Einfluß von  $\beta$ -Carotin auf die Linsenproteine vor. Übersichten über weitere tierexperimentelle Studien finden sich bei Gerster (15) und Bunce et al. (7). Aufgrund der sehr unterschiedlichen Lebensspanne von Mensch und Labortier sind die Ergebnisse tierexperimentelle Untersuchungen des senilen Katarakts nur bedingt auf den Menschen übertragbar.

### Epidemiologische Studien am Menschen

In einer Reihe von epidemiologischen Untersuchungen konnte eine Beziehung zwischen einer niedrigen Versorgung mit Vitamin C, Carotinoiden sowie Vitamin E und einem erhöhten Kataraktrisiko bestätigt werden. Die durchgeführten epidemiologischen Studien unterscheiden sich erheblich in ihrem Untersuchungsdesign. Daher ist die unterschiedliche Aussagekraft von Querschnitts-, Fall-Kontroll-, Kohorten- und Interventionsstudien bei der Bewertung der Untersuchungsergebnisse zu berücksichtigen (35).

Die Mehrzahl der bisher publizierten Studien sind retrospektive Fall-Kontroll-Studien. Studien mit einem derartigen Design haben aufgrund der zeitgleichen Bestimmung von Linsenstatus und Nährstoffversorgung nur eine begrenzte Aussagekraft. Eine frühere Diagnose der Katarakterkrankung könnte z.B. das Verhalten – die Ernährung eingeschlossen – beeinflußt haben, so daß die früher übliche Ernährung, die möglicherweise zu der Kataraktbildung beigetragen hat, nicht zuverlässig erfaßt wird. Außerdem wird durch eine einmalige Ernährungsanamnese nicht die langfristige Aufnahme antioxidativer Vitamine erfaßt. Prospektive Kohortenstudien sind wesentlich aufwendiger, wurden bisher aber nur selten durchgeführt. Da zunächst die Nährstoffversorgung bestimmt wird (= Exposition) und erst in der Folgezeit die aufgetretenen Katarakte registriert werden, ist die Gefahr für Verzerrungen bei diesem Studiendesign geringer. Aber auch hier ist es schwierig, mit Hilfe des Ernährungserhebungsinstrumentariums eine genaue und zuverlässige Messung der üblichen, langfristigen Vitaminaufnahme zu erreichen.

### Vitamin C

Ascorbinsäure ist wahrscheinlich das effektivste und am wenigsten toxische Antioxidans, das bisher in Geweben höherer Lebewesen identifiziert wurde. Die Beobachtung, daß beim älteren Menschen, im Vergleich zu jüngeren, gleiche Vitamin-C-Aufnahmen zu deutlich niedrigeren Vitamin-C-Plasmaspiegeln führen (22), ist möglicherweise auch für die Kataraktgenese von Bedeutung. In den bisher publizierten acht epidemiologischen Studien wurde in sechs Studien über einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Vitamin-C-Versorgung und mindestens einem Kataraktyp berichtet.

Jacques und Chylack (28) teilten die Teilnehmer in einer Fall-Kontroll-Studie (77 Fälle, 35 Kontrollen; 40–89 Jahre) zum einen aufgrund ihrer Ascorbinsäurekonzentrationen im Plasma und zum anderen aufgrund ihrer durchschnittlichen Vitamin-C-Aufnahme in drei Gruppen ein ( $< 40$ ,  $40\text{--}90$ ,  $> 90 \mu\text{mol/L}$  bzw.  $< 125$ ,  $125\text{--}490$ ,  $> 490 \text{mg/Tag}$ ). Die Personen in der Gruppe mit der niedrigsten Vitamin-C-Aufnahme hatten insgesamt ein 4fach höheres Kataraktrisiko als jene mit der höchsten Vitamin-C-Aufnahme. Für Katarakte in der hinteren Linsenregion war das Kataraktrisiko sogar 11fach höher. Eine Beurteilung der Vitamin-C-Versorgung mit Hilfe der Plasmaspiegel lieferte ähnliche Unterschiede des Kataraktrisikos (alle Katarakte: 3,5fach, hintere Linsenregion 11,3fach höher). Bei den Teilnehmern dieser Studie fällt die hohe Vitamin-C-Aufnahme auf, so daß auch die genannten Grenzwerte sehr hoch ausgefallen sind. Die Kataraktprävalenz war in der Gruppe mit sehr hohen Vitamin-C-Aufnahmen ( $> 490 \text{ mg/Tag}$ ) um 75 % niedriger ( $RR = 0,25$ ) als in der Gruppe mit normalen oder niedrigen Aufnahmen.

In einer weiteren Fall-Kontroll-Studie (48) wurde bei Personen (175 Fälle, 175 Kontrollen:  $\geq 55$  Jahre), die

keine Vitamin-C-Supplemente verwendeten, gegenüber regelmäßigen Verwendern ( $> 300$  mg/Tag) ein 3,3fach höheres Kataraktrisiko beobachtet. Diese Ergebnisse wurden in einer weiteren großen Fall-Kontroll-Studie (945 Fälle, 435 Kontrollen; 40–79 Jahre) bestätigt (34). Bei Personen mit einer geringeren Vitamin-C-Aufnahme wurde ein 1,7fach höheres Kataraktrisiko (2,1fach höheres Kataraktrisiko im Linsenkern) beobachtet.

Hankinson et al. (19) untersuchten in der Nurses'-Health-Studie die Assoziation zwischen der Vitamin-C-Aufnahme und Kataraktoperationen in einer prospektiven Kohortenstudie ( $n = 50\,828$  Teilnehmerinnen, 493 Fälle; 45–67 Jahre; 8 Jahre Beobachtungszeitraum). Bei Frauen, die über mehr als 10 Jahre ein Vitamin-C-Supplement eingenommen hatten, wurde ein signifikant niedrigeres Kataraktrisiko beobachtet. Es wurde in dieser Studie aber kein Zusammenhang zwischen der Vitamin-C-Aufnahme aus Lebensmitteln und dem Kataraktrisiko festgestellt. Teilkollektive mit niedriger Vitamin-C-Aufnahme (Median: 70 mg/Tag) und mit hoher Aufnahme (Median: 705 mg/Tag) hatten ein vergleichbares Kataraktrisiko.

Es konnte aber nicht in allen Studien eine Beziehung zwischen der Vitamin-C-Versorgung und dem Kataraktrisiko gezeigt werden. Mares-Perlman et al. (36) beobachteten in ihrer Studie ( $n = 1\,980$ ; 43–84 J.) bei Verwendung von Vitamin-C-Supplementen ein signifikant erniedrigtes Risiko für Katarakte im Linsenkern ( $RR = 0,7$ ;  $CI = 0,5\text{--}1,0$ ), aber ein erhöhtes Risiko in der Linsenrinde ( $RR = 1,8$ ;  $CI = 1,2\text{--}1,9$ ). Aus einer indischen Studie (38) wurden ebenfalls über ein erhöhtes Risiko ( $RR = 1,87$ ;  $CI = 1,29\text{--}2,69$ ) für verschiedene Katarakttypen berichtet. Vitale et al. (63) untersuchten in einer weiteren Fall-Kontroll-Studie ( $n = 671$ ; Alter  $> 40$  J.) den Zusammenhang zwischen der Vitamin-C-Konzentration im Plasma sowie der Vitamin-C-Aufnahme und dem Kataraktrisiko. Um die in Fall-Kontroll-Studien mögliche Bias zu vermeiden, wurde der Vitaminstatus ca. zwei Jahre vor der Linsendiagnostik bestimmt. Eine Abhängigkeit von der Vitamin-C-Versorgung konnte auch nach der Kontrolle möglicher Einflußfaktoren (Alter, Geschlecht, Diabetes mellitus) nicht festgestellt werden. Auch in einer italienisch-amerikanischen Fall-Kontroll-Studie (26) wurde keine Beziehung zwischen der Vitaminaufnahme und der Kataraktprävalenz festgestellt.

Die Vitamin-C-Aufnahme weist zwar in vielen Studien, die überwiegend in den USA durchgeführt wurden, eine sehr große Streubreite auf. Für die Bewertung des Zusammenhangs zwischen der Vitamin-C-Versorgung und dem Kataraktrisiko wäre es aber auch wichtig zu wissen, wie sich eine geringe Vitamin-C-Aufnahme ( $< 50$  oder 75 mg/Tag) auf das Kataraktrisiko auswirkt.

## Carotinoide

Die radikalfangende Wirkung von  $\beta$ -Carotin soll sich besonders bei niedrigem Sauerstoffpartialdruck entfalten,

wie dieser auch in den Linsen vorliegt (9). So wurden protektive Effekte nicht nur für wasserlösliche Antioxidantien beobachtet. Jacques und Chylack (28) stellten in ihrer Fall-Kontroll-Studie bei Personen mit geringeren Carotinoid-Plasmaspiegeln ( $< 1,7 \mu\text{mol/L}$ ) ein 5,6fach höheres Kataraktrisiko fest (für Katarakte der Linsenrinde: 7,2fach höheres Risiko) als bei Personen mit sehr hohen Carotinoidkonzentrationen im Plasma ( $> 3,3 \mu\text{mol/L}$ ). Ein Zusammenhang zwischen der berechneten Carotinoidaufnahme und der Kataraktprävalenz konnte von diesen Autoren aber nicht beobachtet werden. Personen mit einer Carotinoidaufnahme unter 3,4 mg/Tag wiesen das gleiche Erkrankungsrisiko auf, wie Personen mit einer Aufnahme über 11 mg/Tag.

In einer finnischen prospektiven Kohortenstudie (1 419 Teilnehmer; 47 Fälle, 94 Kontrollen; 40–83 Jahre; Beobachtungszeitraum: 15 J.) wird ebenfalls bei Personen mit einem höheren  $\beta$ -Carotinspiegel ( $> 0,1 \mu\text{mol/L}$ ) über ein geringeres Risiko ( $RR = 0,59$ ;  $CI = 0,26\text{--}1,25$ ) für senile Katarakte berichtet (31). Hankinson et al. (19) konnten in ihrer prospektiven Kohortenstudie bei Frauen mit hohen Carotinaufnahmen (Median: 8,7 mg/Tag) im Vergleich zu Frauen mit geringerer Aufnahme (Median: 1,7 mg/Tag) 30 % weniger Kataraktoperationen beobachten ( $RR = 0,73$ ;  $CI = 0,55\text{--}0,97$ ). Eine Beziehung zum Verzehr  $\beta$ -carotinreicher Lebensmitteln, wie z.B. Möhren, konnte nicht festgestellt werden. Dagegen wurde bei Personen mit Katarakten eine geringere Aufnahme an Lebensmitteln wie Spinat, die andere Carotinoide enthalten, festgestellt. Leske et al. (34) bewertet das Kataraktrisiko in Gruppen mit unterschiedlicher Retinoläquivalent-Aufnahme. Das Risiko, Katarakte zu entwickeln, war in der Gruppe mit der geringsten Vitamin-A-Aufnahme 1,7fach höher. In anderen Studien konnte wiederum kein (26) oder nur ein schwacher (63) Zusammenhang beobachtet werden. Auch hier erschwert die sehr unterschiedliche Versorgung mit Carotinoiden die Interpretation der Ergebnisse. Denkbar wäre auch, daß die Carotinaufnahme nur ein Marker für andere nicht erfaßte Lebensmittelinhaltstoffe oder Lebensgewohnheiten ist.

## Vitamin E

Vitamin E wird im Gegensatz zu Vitamin C nicht in der Linse akkumuliert (15). Knekt et al. (31) beobachteten in ihrer gut kontrollierten prospektiven Kohortenstudie bei Personen mit Serum-Vitamin-E-Konzentrationen über 20  $\mu\text{mol/L}$  ein um die Hälfte geringeres Kataraktrisiko ( $RR = 0,53$ ;  $CI = 0,24\text{--}1,10$ ) gegenüber Personen mit geringeren Serumkonzentrationen. Vitale et al. (63) konnten in der Baltimore Longitudinal Study on Aging bei den Personen in der Quartile mit den höchsten Vitamin-E-Plasmakonzentrationen ( $> 29,7 \mu\text{mol/L}$ ) gegenüber der Quartile mit der niedrigsten Vitamin-E-Versorgung ( $< 18,6 \mu\text{mol/L}$ ) ein um 50 % geringeres Kataraktrisiko im Linsenkern feststellen ( $RR = 0,52$ ;  $CI = 0,27\text{--}0,99$ ). Ein

Zusammenhang zwischen der Vitamin-E-Versorgung und der Kataraktprävalenz in der Linsenrinde war in dieser Studie nicht nachzuweisen.

Robertson et al. (47) fanden in ihrer Fall-Kontroll-Studie bei Personen, die keine Vitamin-E-Supplemente verwenden gegenüber solchen mit regelmäßiger Einnahme von Vitamin-E-Supplementen ( $> 400$  IU/Tag) ein 2,3fach höheres Kataraktrisiko. Ein geringeres Kataraktrisiko (RR = 0,33; CI = 0,12–0,96) hatten auch Jacques und Chylack in ihrer Fall-Kontroll-Studie bei Personen beobachtet, die Vitamin-E-Supplemente einnehmen. Auch Leske et al. (34) konnten in ihrer Fall-Kontroll-Studie bei einer höheren Vitamin-E-Aufnahme ein signifikant geringeres Risiko (RR = 0,58; CI = 0,37–0,93) nachweisen.

In den Untersuchungen von Jacques und Chylack (28) und von Mares-Perlman et al. (36) wurde kein Zusammenhang zwischen der Vitamin-E-Aufnahme und dem Kataraktrisiko beobachtet. In der Nurses'-Health-Studie von Hankinson et al. (19) hatten Frauen mit hohen Vitamin-E-Aufnahmen (Median = 210 mg/Tag) genauso hohe Raten für Kataraktoperationen wie Frauen mit geringen Vitamin-E-Aufnahmen (Median = 3,3 mg/Tag). Auch in der indisch-amerikanischen Fall-Kontroll-Studie (38) und der italienisch-amerikanischen Fall-Kontroll-Studie (26) konnte kein signifikanter Zusammenhang aufgezeigt werden. Hierzu ist anzumerken, daß in der indischen Studie ein anderes Verfahren der Kataraktdiagnose verwendet wurde, und der Ernährungsstatus der italienischen Untersuchungsteilnehmer nur eine sehr geringe Streuung aufwies. In einigen anderen Untersuchungen lag dagegen eine sehr breite Streuung der Vitamin-E-Versorgung mit z.T. sehr hohen Vitamin-E-Aufnahmen vor. Für die Prüfung mit der Wirksamkeit wäre es sehr wichtig zu wissen, über welchen Zeitraum diese Dosen aufgenommen worden sind. Auch könnte durch eine klinisch-chemische Analyse z.B. von Fettgewebsbiopsien eine zuverlässigere Bewertung des tatsächlichen Vitamin-E-Status vorgenommen werden.

### Multivitaminpräparate

Im Gegensatz zur Erfassung der tatsächlichen Vitaminaufnahme aus Lebensmitteln ist die Kalkulation der zusätzlichen Aufnahme mit Ergänzungspräparaten einfacher und exakter (67). Die Verwendung von Präparaten kann mit Hilfe weniger Fragen erfolgen. Die Einteilung in Verwender oder Nichtverwender hat außerdem den Vorteil einer zuverlässigeren Diskriminierung der Personen mit normaler bzw. geringer und hoher Vitaminversorgung. Fehlklassifikationen werden somit u.U. reduziert. Da die regelmäßige und langjährige Einnahme von Vitaminsupplementen in den USA eine weite Verbreitung gefunden hat, ist in dort durchgeföhrten epidemiologischen Studien die Bildung ausreichend großer Teilkollektive möglich. In einigen Fall-Kontroll-Studien sowie in drei großen Kohortenstudien wurde bereits der Zusam-

mehang zwischen der Verwendung von Vitaminsupplementen und dem Kataraktrisiko untersucht.

Seddon et al. (50) testeten diese Hypothese im Rahmen der Physicians' Health Studie in einer prospektiven Kohortenstudie (17 744 Ärzte; Beobachtungszeitraum: 5 Jahre; 370 Kataraktfälle, 109 Kataraktoperationen). In der sehr sorgfältigen Auswertung bestand unter Berücksichtigung anderer bekannter Risikofaktoren bei den Personen, die Multivitaminpräparate verwenden, ein um 27 % geringeres Kataraktrisiko. Von besonderem Interesse ist der Befund, daß das Kataraktrisiko bei Rauchern mit Multivitaminpräparaten sogar um 62 % geringer war. Raucher scheinen daher von einer Verbesserung der Vitaminversorgung einen größeren Nutzen zu ziehen als Nichtraucher. Bei Verwendung von Vitamin-C- oder Vitamin-E-Präparaten konnte dagegen kein Einfluß festgestellt werden. Die Autoren bewerten diesen letzten Befund aufgrund geringer Fallzahlen ( $n = 22$ ) aber nicht weiter. Mares-Perlman et al. (36) beobachteten in ihrer Fall-Kontroll-Studie ( $n = 1\,919$ ; 43–84 J.) in der Gruppe, die regelmäßig Multivitaminpräparate verwendet hatte, ein um 40 % reduziertes Kataraktrisiko. Auch Leske et al. (34) sowie Jacques und Chylack (28) beschreiben in ihren Fall-Kontroll-Studien die Einnahme von Multivitaminpräparaten als einen signifikanten Einflußfaktor. Die protektive Wirkung der in den Multivitaminpräparaten enthaltenen antioxidativen Vitamine ist ein möglicher Erklärungsansatz. Denkbar ist aber auch, daß die Verwendung von Multivitaminpräparaten nur ein Marker für andere nicht gemessene, aber vor Katarakt schützende Faktoren darstellt. Möglich wäre z.B., daß gesundheitsbewußte Personen, die ihre Vitaminversorgung durch Präparate verbessern, ihre Augen beim Aufenthalt im Freien häufiger durch Schirmmütze und Sonnenbrille schützen.

### Antioxidantienindizes

Um einen möglichen synergistischen Effekt antioxidativer Vitamine zu untersuchen, wurde in einigen Studien die Gesamtversorgung mit antioxidativ wirkenden Vitaminen durch die Konstruktion eines entsprechenden Indexes bewertet. Jacques und Chylack (28) konnten auf diese Weise eine dosisabhängige Beziehung zwischen dem aus Vitamin-Plasmakonzentrationen berechneten Antioxidantienindex und dem Kataraktrisiko zeigen. Bei Personen in der Quintile mit dem niedrigsten Index wurde im Vergleich zu Personen mit hohem Index ein 6fach höheres Kataraktrisiko berechnet. Auch Mohan et al. (38) konnten im Gegensatz zur Untersuchung von Einzelvitaminen nach Berechnung eines Index eine inverse Korrelation zwischen dem Vitaminstatus und dem Kataraktrisiko beschreiben. Im Gegensatz hierzu konnten Mares-Perlman et al. (37) und Vitale et al. (63) nach Berechnung eines vergleichbaren Index keinen engeren Zusammenhang als bei den Einzelbewertungen erkennen. Durch die Berechnung eines Antioxidantienindex werden bei weitem nicht

alle in Lebensmitteln vorkommende Nährstoffe mit antioxidativen Eigenschaften erfaßt. Auch scheint die Berechnung eines derartigen Indexes nur bei synergistischen Effekten sinnvoll zu sein.

### Interventionsstudien

Bisher wurde nur das Ergebnis einer Interventionsstudie publiziert. Sperduto et al. (53) untersuchten in zwei randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudien die Auswirkungen einer Vitaminsupplementierung auf die Kataraktprävalenz. Die Untersuchungen wurden mit ca. 4 000 Personen im Alter von 45–74 Jahren in Linxian (China) durchgeführt. In einer Untersuchung erhielten die Personen entweder ein Multivitaminpräparat oder ein Placebo. In der zweiten Untersuchung wurde der Effekt verschiedener Vitamin-/Mineralstoffkombinationen untersucht. Nach 5–6 Jahren wurden Augenuntersuchungen durchgeführt. Im ersten Versuch konnte in der Gruppe, die das Multivitaminpräparat erhielt, eine signifikante Reduktion der Kataraktprävalenz im Linsenkern um 43 % ( $RR = 0,57$ ;  $CI = 0,36\text{--}0,90$ ) erzielt werden. In der zweiten Untersuchung konnte ein protektiver Effekt in den Gruppen beobachtet werden, die ein Vitamin C/Molybdän-, Retinol/Zink- und Riboflavin/Niacin-Supplement erhalten hatten.

### Schlußbetrachtung

Altern und Rauchen scheinen die größten Risikofaktoren für die Entwicklung von Linsentrübungen zu sein. Möglicherweise verhalten sich beide Effekte auch kumulativ. Die jungen Linsen verfügen in der Regel zum Schutz vor oxidativen Angriffen über eine ausreichende antioxidative Abwehrkapazität. Da der Alterungsprozeß mit einer Abnahme antioxidativer Enzymsysteme einhergeht, wächst im Alter möglicherweise die Bedeutung der mit der Nahrung aufgenommenen antioxidativen Nährstoffe.

Die vorliegende Literatur deutet darauf hin, daß eine qualitative Verbesserung der Ernährung – neben dem Verzicht auf Zigarettenkonsum – eine wichtige Rolle in der Kataraktprävention spielen könnte. Aufgrund der weiten Verbreitung dieser Erkrankung und den damit verbundenen Kosten wäre bereits eine bescheidene Reduktion des Kataraktrisikos durch präventive Maßnahmen bedeutsam, zumal dann, wenn dies durch relativ einfache Maßnah-

men, wie der Erhöhung der Vitaminaufnahme, zu erreichen wäre. Eine ausreichende Nährstoffversorgung in jüngeren und mittleren Lebensjahren könnte die Entstehung von Erkrankungen im höheren Alter verzögern oder gar verhindern.

Die antioxidative Wirkung von Vitamin C, E und Carotinoide liefert eine plausible Erklärung für den Mechanismus über den das Kataraktrisiko möglicherweise reduziert wird. Auch tierexperimentelle Untersuchungen sprechen für eine kausale Beziehung. Viele der – aber nicht alle – bisher vorliegenden epidemiologischen Daten deuten auf eine protektive Wirkung hin. Die zwischen den verschiedenen Studien aufgezeigten Unterschiede sind möglicherweise auf methodische Unterschiede zurückzuführen. Ein abschließendes Urteil, daß antioxidative Vitamine das Kataraktrisiko wirklich senken, erscheint im Moment noch verfrüht.

In Beobachtungsstudien kann nicht ausgeschlossen werden, daß die beobachteten Effekte durch andere nicht gemessene oder nicht bekannte Einflußfaktoren verursacht werden, die bei diesem Studiendesign nicht kontrolliert werden können. Hierzu zählen z.B. andere Nahrungsfaktoren, Sonnenlichtexposition oder Lebensstilfaktoren, die eng mit der Einnahme von Vitaminpräparaten korrelieren.

Die Linxianstudien haben zwar gezeigt, daß durch eine Verbesserung der Nährstoffversorgung das Kataraktrisiko modifiziert werden kann. Die Frage bleibt aber offen, welche Nährstoffe hierfür maßgeblich verantwortlich sind. Auch mag bezweifelt werden, ob die Ergebnisse, die an einer Bevölkerung mit z.T. beträchtlichen Nährstoffdefiziten gewonnen worden sind, auf andere Populationen mit weitgehend ausreichender Nährstoffversorgung übertragbar sind.

Weitere Untersuchungen sind notwendig, um die wichtige Frage zu klären, ob eine altersbedingte Abnahme des Schutzes vor Oxidantien durch eine Erhöhung der Aufnahme antioxidativer Nährstoffe kompensiert werden kann. Breit angelegte, placebokontrollierte Studien sind besonders geeignet, um noch offene Fragen in Zukunft beantworten zu können.

Dies wird zur Zeit in weiteren Interventionsstudien für Vitamin C, E und  $\beta$ -Carotin (52), für  $\beta$ -Carotin (21) und für  $\beta$ -Carotin und Vitamin E (8) untersucht. Die ausstehenden Ergebnisse werden wichtige, ergänzende Informationen über die Bedeutung von präventiven Maßnahmen liefern.

## Literatur

1. Andley UP, Clark BA (1989) Generation of antioxidants in the near-UV photooxidation of human lens  $\alpha$ -crystallin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 30:706–713
2. Berger J, Shepard D, Morrow F, Taylor A (1989) Relationship between dietary intake and tissue levels of reduced and total vitamin C in the nonscorbutic guinea pig. *J Nutr* 119:734–740
3. Bhuyan KC, Bhuyan DK, Podos SM (1982) The role of vitamin E in therapy of cataract in animals. *Ann N Y Acad Sci* 393:169–171
4. Blondin J, Baragi V, Schwartz ER, Sadowski JA, Taylor A (1987) Dietary vitamin C delays UV-induced eye lens protein damage. *Ann N Y Acad Sci* 498:460–463
5. Brilliant LB, Grasset NC, Pokhrel RP, Kolstad A, Lepkowski JM, Brilliant GE, Hawks WN, Pararajasegaram R (1983) Associations among cataract prevalence, sunlight hours and altitude in the Himalayas. *Am J Epidemiol* 118:250–264
6. Bunce GE (1994) Nutrition and eye disease of the elderly. *J Nutr Biochem* 5:66–77
7. Bunce GE, Kinoshita J, Horwitz J (1990) Nutritional factors in cataract. *Ann Rev Nutr* 10:233–254
8. Buring JE, Hennekens CH (1992) The women's health study: rationale and background. *J Myocardial Ischemia* 4:30–40
9. Burton GW, Ingold KU (1984)  $\beta$ -Carotene: an unusual type of lipid antioxidant. *Science* 224:569–573
10. Chandra DB, Varma R, Ahmand S, Varma SD (1986) Vitamin C in the human aqueous humor and cataracts. *Int J Vit Nutr Res* 56:165–168
11. Christen WG et al. (1992) A prospective study of cigarette smoking and risk of cataract in men. *J Am Med Ass* 268:989–993
12. Cole DF (1970) The aqueous humor and ciliary body. In: Graymore CN (ed) *Biochemistry of the eye*. Academic Press, London, pp 105–181
13. DHHS. Report of the Cataract Panel (1983) Vol 2, Pt 3. Vision Research, A National Plan. NIH publication no 83-2473, US DHHS, Washington
14. Flaye DE, Sullivan KN, Cullinan TR, Silver JH, Whitelocke RAF (1989) Cataracts and cigarette smoking: the City Eye Study. *Eye* 3:379–384
15. Gerster H (1989) Antioxidant vitamins in cataract prevention. *Z Ernährungsswiss* 28:56–75
16. Giblin FJ, Chakrapani B, Reddy VN (1976) Glutathione and lens epithelial function. *Invest Ophthalmol* 15:381–393
17. Giblin FJ, Schrimmacher L, Chakrapani B, Reddy VN (1988) Exposure of rabbit lens to hyperbaric oxygen in vitro: regional effects on GSH level. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 29:1312–1319
18. Hankinson SE, Willett WC, Colditz GA, Seddon JM, Rosner B, Speizer FE, Stampfer JM (1992) A prospective study of cigarette smoking and risk of cataract surgery in women. *J Am Med Ass* 268:994–998
19. Hankinson SE, Stampfer MJ, Seddon JM, Colditz GA, Rosner B, Speizer FE, Willett WC (1992) Nutrient intake and cataract extraction in women: a prospective study. *Br Med J* 305:335–339
20. Harding JJ, van Heyningen R (1987) Epidemiology and risk factors for cataract. *Eye* 1:537–541
21. Hennekens CH, Eberlein K (1985) A randomized trial of aspirin and beta-carotene among US physicians. *Prev Med* 14:165–168
22. Heseker H, Schneider R (1994) Requirement and supply of vitamin C, E, and  $\beta$ -carotene for elderly men and women. *Eur J Clin Nutr* 48:118–127
23. Hiller R, Sperduto RD, Ederer F (1983) Epidemiologic association with cataract in the 1971–72 National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 118:239–249
24. Hockwin O (1982) Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsels der Linse beim Altern. In: Hockwin O (ed) *Altern der Linse*. Intergra, Puchheim, pp 33–44
25. Hockwin O, Ohrlöff C (1984) The eye in the elderly: lens. In: Platt D (ed) *Geriatrics*, Vol 3. Springer, Berlin, pp 373–424
26. Italian-American Cataract Study Group (1991) Risk factors for age-related cortical, nuclear, and posterior subcapsular cataracts. *Am J Epidemiol* 133:541–553
27. Jacques PF, Chylack LT, McGandy RB, Hartz SC (1988) Antioxidant status in persons with and without senile cataract. *Arch Ophthalmol* 106:337–340
28. Jacques PF, Chylack LT (1994) Epidemiologic evidence of a role for the antioxidant vitamins and carotenoids in cataract prevention. *Am J Clin Nutr* 53:353S–355S
29. Jacques PF, Chylack LT, Taylor A (1994) Relationship between natural antioxidants and cataract formation. In: *Natural Antioxidants in Human Health and Disease*. Academic Press, pp 515–533
30. Karim AKA, Jacob TGC, Thompson GM (1987) The human anterior lens capsule: cell density, morphology, and mitotic shock in normal and cataractous lenses. *Exp Eye Res* 45:865–874
31. Knekt P, Heliövaara M, Rissanen A, Aromaa A, Aaran RK (1992) Serum antioxidant vitamins and risk of cataract. *Br Med J* 305:1392–1394
32. Kosegarten DC, Mayer TJ (1978) Use of guinea pigs as model to study galactose-induced cataract formation. *J Pharm Sci* 67:1478–1479
33. Kuwabara T (1975) The maturation of the lens cell. A morphologic study. *Exp Eye Res* 20:427–443
34. Leske MC, Chylack LT, Wu SY (1991) The lens opacities case-control study. Risk factors for cataract. *Arch Ophthalmol* 109:244–251
35. Mares-Perlman JA, Klein BEK, Klein R, Ritter LL (1994) Relation between lens opacities and vitamin and mineral supplement use. *Ophthalmology* 101: 315–325
36. Mares-Perlman JA, Brady WE, Klein BEK, Klein R, Haus GJ, Palta M, Ritter LL, Shoff SM (1995) Diet and nuclear lens opacities. *Am J Epidemiol* 141:322–334
37. Margetts BM, Nelson M (1991) *Design concepts in nutritional epidemiology*. Oxford University Press, Oxford
38. Mohan M, Sperduto RD, Angra SK, Milton RC, Mathur RL, Underwood BA (1989) India-United States case-control study of age related cataracts. *Arch Ophthalmol* 107:670–676
39. Normann J, Klehti J (1978) Der ATP-Gehalt der normalen alternenden Linse beim Menschen. *Klin Mbl Augenhkd* 173:476–480
40. Ohrlöff C (1991) Auge. In: Platt D (ed) *Biologie des Alterns*. Walter de Gruyter, Berlin, pp 197–205
41. Ohrlöff C, Eckerskorn U (1989) Linse – physiologische Altersveränderungen, Kataraktentstehung und Katarakttherapie. In: Platt D (ed) *Handbuch der Gerontologie*. Band 3 Augenheilkunde. Fischer, Stuttgart, pp 117–152
42. Ohrlöff C, Hockwin O (1980) Die Pathogenese der cataracta senilis aus der Sicht der gegenwärtigen Alternstheorien. *Ber Dt Ophthalmol Ges* 77:735–739
43. Palmquist B, Philipson B, Barr P (1984) Nuclear cataract and myopia during hyperbaric oxygen therapy. *Br J Ophthalmol* 68:113–117
44. Philipson B (1973) Changes in the lens related to the reduction of transparency. *Exp Eye Res* 16:29–39
45. Reddy VN (1990) Glutathione and its function in the lens – an overview. *Exp Eye Res* 150:771–778
46. Rink H (1989) Linse – biochemische Veränderungen. In: Platt D (ed) *Handbuch der Gerontologie*. Band 3 Augenheilkunde. Fischer, Stuttgart, pp 92–111

47. Robertson JM, Donner AP, Trevithick JR (1989) Vitamin E intake and risk of cataracts in humans. *Ann NY Acad Sci* 570:372–382
48. Robertson JM, Donner AP, Trevithick JR (1991) A possible role for vitamins C and E in cataract prevention. *Am J Clin Nutr* 53:346S–351S
49. Schocket SS, Esteron J, Bradford B, Michaelis MR (1972) Induction of cataracts in mice by exposure to oxygen. *Isr J Med Sci* 8:1596–1601
50. Seddon JM, Christen WG, Manson JE, LaMotte FS, Glynn RJ, Buring JE, Hennekens CH (1994) The use of vitamin supplements and risk of cataract among US male physicians. *Am J Public Health* 84:788–792
51. Spector A (1984) The search for a solution to senile cataracts. *Invest Ophthalmol* 25:130–146
52. Sperduto RD, Ferris FL, Kurinij N (1990) Do we have a nutritional treatment for age-related cataract or macular degeneration? *Arch Ophthalmol* 108:1403–1405
53. Sperduto RD, Hu TS, Milton RC, Zhao JL, Everett DF, Cheng QF, Blot WJ, Bing L, Taylor PR, Jun-Yao L, Dawsey S, Guo WD (1993) The Linxian cataract studies: two nutrition intervention trials.
54. Taylor A (1989) Associations between nutrition and cataract. *Nutr Rev* 47:225–234
55. Taylor A (1992) Role of nutrients in delaying cataracts. *Ann NY Acad Sci* 669:111–124
56. Taylor A (1993) Cataract: relationship between nutrition and oxidation. *J Am Coll* 12:138–146
57. Taylor A, Davies KJA (1987) Protein oxidation and loss of protease activity may lead to cataract formation in the aged lens. *Free Radical Biol Med* 3:317–377
58. Taylor A, Jacques PF, Nadler D, Morrow F, Sulsky SI, Shepard D (1991) Relationship in humans between ascorbic acid consumption and levels of total and reduced ascorbic acid in lens, aqueous humor, and plasma. *Curr Eye Res* 10:751–759
59. Taylor HR, West SK, Rosenthal FS, Munoz B, Newland HS, Abbey H, Emmett EA (1988) Effect of ultraviolet radiation on cataract formation. *N Engl J Med* 319:1429–1433
60. Varma SD (1991) Scientific basis for medical therapy of cataracts by antioxidants. *Am J Clin Nutr* 53:335S–345S
61. Varma SD, Chand D, Sharma YR, Kuck JF, Richards RD (1984) Oxidative stress on lens and cataract formation: role of light and oxygen. *Current Eye Res* 3:35–57
62. Vinson JA, Possanza CJ, Drack AV (1986) The effect of ascorbic acid on galactose-induced cataracts. *Nutr Rep Int* 33:665–668
63. Vitale S, West S, Hallfrisch J, Alston C, Wang F, Moorman C, Muller D, Singh V, Taylor HR (1993) Plasma antioxidants and risk of cortical and nuclear cataract. *Epidemiology* 4:195–203
64. West S (1992) Does smoke get in your eyes? *J Am Med Ass* 268:1025–1026
65. West SK (1993) Daylight, diet and age-related cataract. *Optometry Vis Sci* 70:869–872
66. West SK, Munoz B, Emmett EA, Taylor HR (1989) Cigarette smoking and risk of nuclear cataracts. *Arch Ophthalmol* 107:1166–1169
67. Willett WC (1989) Nutritional epidemiology. Oxford University Press, New York
68. Zigman S (1983) The role of sunlight in human cataract formation. *Surv Ophthalmol* 27:317–326