

**Aus dem Institut für Humangenetik  
der Universität Würzburg  
Vorstand: Professor Dr. H. Höhn**

**Familienanamnese, genetisches Risikoprofil  
und Risikofaktoren der Glaukome**  
Eine Untersuchung von 2170 Patienten mit Glaukom oder  
Okulärer Hypertension

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität**

**vorgelegt von**

**Gwendolyn Christine Gramer  
aus Würzburg**

**Würzburg, Juli 2006**

**Referent: Professor Dr. rer. nat. Bernhard H. F. Weber**

**Korreferent: Professor Dr. med. Heimo Steffen**

**Dekan: Prof. Dr. med. Georg Ertl**

**Tag der mündlichen Prüfung: 20.09.2006**

**Die Promovendin ist Ärztin**

**Meinen Eltern**

## Inhaltsverzeichnis

<b>Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>Methodik .....</b>	<b>6</b>
Patientendaten und Fragebogen.....	6
Definition eines Glaukoms oder einer Okulären Hypertension in der Familienanamnese .....	9
Geschlechtsverteilung der Patienten.....	9
Glaukomformen und Ein- und Ausschlusskriterien.....	9
Erkrankungsstadium / Stadium des Gesichtsfeldausfalls .....	9
Fragebogen .....	10
Statistik.....	15
<b>Ergebnisse: .....</b>	<b>15</b>
<b>I. Alter der Patienten und Alter bei Diagnosestellung .....</b>	<b>15</b>
I.1. Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Auswertung .....	15
I.2. Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei unterschiedlichen Glaukomformen: Mittleres Alter und Darstellung in Altersdekaden .....	16
I.2.1. Unterschiede im Diagnosezeitpunkt bei den Glaukomen innerhalb von Altersdekaden .....	17
I.2.2. Unterschiede im mittleren Alter bei Diagnosestellung bei unterschiedlichen Glaukomformen im Vergleich zum Glaucoma Chronicum Simplex .....	22
I.2.3. Rückschluss auf die zeitliche Dynamik des Gesichtsfeldverfalls bei unterschiedlichen Glaukomformen aus dem Unterschied im mittleren Alter bei Diagnosestellung für präperimetrisches Glaukom und Glaukom im Endstadium – unter Berücksichtigung des mittleren maximalen Augeninnendrucks .....	22
I.3. Glaucoma Chronicum Simplex (GCS): Alter bei Diagnosestellung.....	25
I.3.1. GCS: Mittleres Alter bei Diagnosestellung bei Patienten mit unterschiedlichem Erkrankungsstadium.....	25
I.3.2. Häufigkeitsverteilung von 4 Stadien der Erkrankung innerhalb von 7 Altersdekaden bei 1252 Patienten mit Glaucoma Chronicum Simplex .....	26
I.4. Häufigkeitsverteilung des Alters bei Diagnosestellung bei 587 Patienten mit präperimetrischem GCS, 399 Patienten mit GCS Stadien I-II und 299 Patienten mit GCS Stadien III-V .....	29

I.5. Liegt bei NTG häufiger ein fortgeschrittenes Stadium des Gesichtsfeldausfalls vor als bei GCS? .....	30
I.6. Fahrtauglichkeit bei Patienten mit unterschiedlichen Glaukomformen.....	33
I.7. Häufigkeit eines fortgeschrittenen und schweren Gesichtsfeldausfalls bei unterschiedlichen Glaukomformen.....	35
<b>II. Familienanamnese</b> .....	35
II.1.1. Wie häufig ist ein Glaukom in der Familienanamnese bei unterschiedlichen Glaukomformen? .....	35
II.1.2. Gibt es einen Unterschied in der Häufigkeit eines Glaukoms in der Familienanamnese zwischen GCS und anderen Glaukomformen?.....	36
II.2. Gibt es einen Unterschied im Alter bei Diagnosestellung zwischen Patienten mit und ohne Glaukom in der Familienanamnese? .....	37
II.3. Zeigen Patienten in fortgeschrittenem Stadium der Erkrankung häufiger ein Glaukom in der Familienanamnese als Patienten im Anfangsstadium der Erkrankung? .....	37
II.4. Haben GCS Patienten mit fortgeschrittenem Stadium des Gesichtsfeldausfalls häufiger erkrankte Verwandte als Patienten im Anfangsstadium des Gesichtsfeldausfalls (untersucht für 12 Verwandtschaftsgruppen)? .....	41
II.5. Gibt es zwischen GCS, NTG und OH Unterschiede in der Häufigkeit von Patienten mit erkrankten Familienangehörigen in 12 Verwandtschaftsgruppen? ...	44
II.6. Häufigkeit eines Glaukoms oder OH unter den Geschwistern von Patienten bei unterschiedlichen Glaukomformen.....	47
II.6.1. Wieviel Prozent der Patienten mit unterschiedlichen Glaukomformen haben erkrankte Geschwister?.....	47
II.6.2. Haben bei den unterschiedlichen Glaukomformen unter den Geschwistern der Patienten häufiger Brüder oder Schwestern ein GL oder OH? .....	49
II.6.3. Wie hoch ist unter den befragten Patienten der Anteil erkrankter Schwestern bzw. Brüder an der Gesamtzahl der Schwestern bzw. Brüder?.....	52
II.7. Häufigkeit eines Glaukoms oder OH bei Kindern von Patienten mit unterschiedlichen Glaukomformen.....	54
II.7.1. Anteil der Patienten mit an GL oder OH erkrankten Kindern bei Patienten mit unterschiedlichen Glaukomformen.....	54

II.7.2. Haben bei den verschiedenen Glaukomformen unter den Kindern häufiger Söhne oder Töchter ein GL oder OH? .....	56
II.7.3. Wie hoch ist bei GL-Patienten der Anteil erkrankter Töchter/Söhne an der Gesamtzahl der Töchter/Söhne (Erkrankungsindex)? .....	56
<b>III. Risikofaktoren</b> .....	60
III.1. Herzerkrankungen .....	60
III.1.1. Häufigkeit von Patienten mit Medikamenten gegen Herzerkrankungen in Korrelation zum Stadium des GF-Ausfalls bei Patienten mit GCS und NTG .....	60
III.1.2. Häufigkeit von Glaukompatienten mit Medikamenten gegen Herzerkrankungen in Korrelation zum Stadium des GFA bei GCS und NTG in Altersgruppen .....	64
III.2. Migräne.....	66
III.2.1. Gesamthäufigkeit von Migräne bei Patienten mit unterschiedlichen Glaukomformen.....	66
III.2.2. Häufigkeit von Migräne bei unterschiedlichen Glaukomformen im Vergleich zur Häufigkeit von Migräne bei NTG .....	66
III.2.3. Häufigkeit von Migräne bei Patienten mit Glaukom in der Familienanamnese verglichen zu Patienten ohne Glaukom in der Familienanamnese .....	67
III.2.4. Häufigkeit von Migräne bei Patienten mit NTG und GCS in Korrelation zum Stadium der Glaukomerkrankung.....	68
III.2.5. Häufigkeit von MI bei Frauen und Männern mit Glaukom oder OH.....	69
III.2.6. Altersbezogene Häufigkeit von MI bei Patienten mit NTG und GCS .....	69
III.3. Vasospasmus .....	70
III.3.1. Häufigkeit von Vasospastischem Syndrom bei Patienten mit unterschiedlichen Glaukomformen.....	70
III.3.2. Häufigkeit von VS bei unterschiedlichen GL-Formen im Vergleich zur Häufigkeit von VS bei NTG.....	70
III.3.3. Häufigkeit von Vasospastischem Syndrom bei Patienten mit und ohne Glaukom in der Familienanamnese .....	71
III.3.4. Häufigkeit von Vasospastischem Syndrom bei Patienten mit NTG und GCS in Korrelation zum Stadium der Glaukomerkrankung .....	71

III.3.5. Häufigkeit von Migräne bei Patienten mit Vasospastischem Syndrom (VS) und Häufigkeit von VS bei Patienten mit Migräne .....	72
III.3.6. Häufigkeit von VS bei Frauen und Männern .....	72
III.3.7. Altersbezogene Häufigkeit von Vasospastischem Syndrom für Patienten mit NTG und GCS .....	72
III.3.8. Mittleres Alter bei Diagnosestellung der Glaukomerkrankung für Männer und Frauen mit MI oder VS.....	73
III.4. Blutdruck .....	74
III.4.1. Häufigkeit von Hypo- und Hypertonus bei Patienten mit GCS und NTG in Korrelation zum Stadium des Gesichtsfeldausfalls .....	74
III.5. Welcher Anteil der Patienten ist mit einer Weitergabe der Anschrift für eine humangenetische Untersuchung einverstanden? .....	76
<b>Diskussion: .....</b>	<b>76</b>
I. Alter der Patienten bei Diagnosestellung – Bedeutung für Screening und Frühdiagnostik .....	76
II. Familienanamnese - Bedeutung für Screening und Frühdiagnostik.....	87
III. Risikofaktoren .....	101
IV. Effektivität, Möglichkeiten und Grenzen von Screening-Untersuchungen beim Glaukom .....	113
V. Genetische Grundlagen der Glaukomerkrankung .....	115
V.1. Übersicht über aktuelle Erkenntnisse zu genetischen Aspekten der Glaukome .....	118
V.1.1. Optineurin.....	120
V.1.2. MYOC / Myocillin .....	124
V.1.3. CYP1B1 .....	127
V.1.4. WDR36.....	127
V.1.5. Andere potentielle Glaukomegene .....	128
V.2. Schlussfolgerung und Zukunftsperspektiven.....	129
<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>132</b>
<b>Kurzzusammenfassung .....</b>	<b>143</b>
<b>Verzeichnis der Abkürzungen.....</b>	<b>145</b>
<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>146</b>

## **Einleitung**

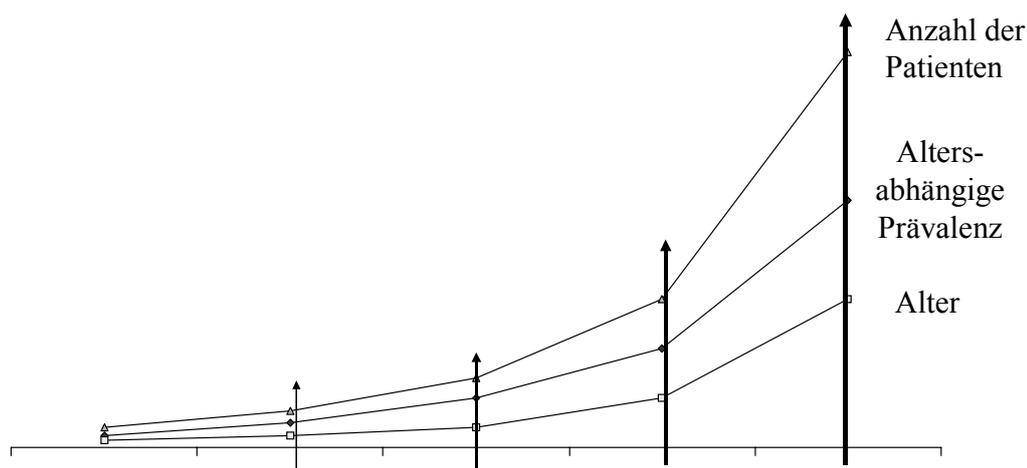
Der Begriff „Glaukom“ beschreibt eine Gruppe heterogener Krankheitsbilder, denen eine chronisch progrediente Neuropathie des Sehnerven gemeinsam ist. Diese ist gekennzeichnet durch strukturelle Veränderungen des Sehnervenkopfes und der Nervenfaserschicht, die zu Gesichtsfeldausfällen führen und häufig, jedoch nicht immer, mit einem erhöhten Augeninnendruck (IOD) assoziiert sind.

Das Glaukom (GL) gehört weltweit zu den häufigsten Erblindungsursachen. 15% aller Fälle von Erblindung sind glaukombedingt [51]. Die weltweite Prävalenz des Glaukoms wurde für das Jahr 2000 auf 66,8 Millionen Menschen geschätzt. Davon sind 6,7 Millionen Menschen aufgrund eines Glaukoms bereits beidseitig erblindet. Damit ist die GL-Erkrankung weltweit die zweithäufigste Ursache beidseitiger Erblindung [78]. Für das Jahr 2020 wird allein für die Vereinigten Staaten von Amerika eine Anzahl von 3,36 Millionen GL-Patienten erwartet [75]. Für Österreich prognostizieren die offiziellen Bevölkerungsvorhersagen, dass sich der Anteil der über 60-jährigen Personen von ca. 21% im Jahr 2001 auf ca. 32% der Gesamtbevölkerung im Jahr 2031 erhöhen wird. Für die geschätzte Zahl der Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom in Österreich ergibt sich daraus im Jahr 2031 in der Altersgruppe der 55-70 Jährigen eine Zunahme der GL-Häufigkeit um 50% und in der Altersgruppe der über 70-jährigen Personen eine Zunahme der GL-Erkrankungen um 72% [189]. Stellt sich die prognostizierte Bevölkerungsentwicklung in Österreich und weltweit als realitätsnah heraus, so ergeben sich für alle Gesundheitssysteme große gesundheitsökonomische Herausforderungen.

Die Glaukomerkrankung ist in ihren frühen und mittleren Stadien asymptomatisch mit unmerklichem Beginn und schleichender Progredienz. Die Diagnose kann durch klinische Untersuchung des Sehnervenkopfes und der Nervenfaserschicht, sowie des Gesichtsfeldes gestellt werden. Aufgrund fehlender Frühsymptome erfolgt dies häufig nur im Rahmen von Routineuntersuchungen oder bei Untersuchung anderer Augenerkrankungen [77]. Daher erscheint es zwingend notwendig, Hochrisikogruppen zu definieren und diese mit einem gezielten Glaukom-Screening-Programm zu untersuchen. Der Anteil undiagnostizierter GL-Erkrankungen wird selbst in westlichen

Ländern auf etwa 50% geschätzt [76]. In den Entwicklungsländern ist dieser Prozentsatz noch weit höher, wobei selbst unter den diagnostizierten Patienten ein großer Teil eine Therapie nicht finanzieren kann [229]. Die Entwicklung von Medikamenten, die auch in Schwellenländern bezahlbar sind, ist daher erforderlich [193, 194].

Die bereits bestehende hohe sozioökonomische Bedeutung des Glaukoms wird in Folge der demographischen Entwicklung in den Industrienationen in naher Zukunft noch zunehmen. Der Effekt, der beim Zusammentreffen der zunehmend älter werdenden Bevölkerung und einer altersabhängigen Erkrankung wie dem Glaukom in Bezug auf die Patientenzahl entsteht, ist in Abbildung 1 verdeutlicht [125].



*Abb.1 Additionseffekt von Altersstruktur der Bevölkerung und altersabhängiger Erkrankung beim Glaukom (nach I. Goldberg, 2005 [125]): zunehmendes Alter der Bevölkerung führt bei einer altersabhängig zunehmenden Prävalenz einer Erkrankung zu einer besonders ausgeprägten Zunahme der Anzahl der Patienten (Ordinate)*

Die Tendenz der Zunahme von älteren und sehr alten Menschen innerhalb der letzten 50 Jahre und im Verlauf der kommenden 50 Jahre lässt sich den unten gezeigten Bevölkerungspyramiden für die Bundesrepublik Deutschland entnehmen (vgl. Abb.2).



Abb.2 Alterpyramide Deutschland 1950 (links) und 2050 (rechts); Quelle: Statistisches Bundesamt [126]

Bereits heute betragen nach Angaben der Baltimore Eye Study [1,4] die jährlichen Ausgaben für erblindete GL Patienten alleine in den USA etwa 1 Milliarde Dollar. Da die Glaukomkosten mit zunehmendem Schweregrad der Erkrankung ansteigen [192], ist die Frühdiagnostik eine Möglichkeit zur Kosteneinsparung. Gleichzeitig ist sie eine Möglichkeit zur Verbesserung der Erkrankungsprognose, da Patienten mit fortgeschrittenem Gesichtsfeldausfall trotz IOD-Regulierung doppelt so häufig eine weitere Progredienz zeigen als Patienten mit beginnendem Gesichtsfeld-Schaden [195]. Ein effektives Glaukom-Screening-Programm ist daher gerechtfertigt und nötig.

### Ziele der Arbeit

Drei Hauptfragestellungen (I-III) werden untersucht, die im Folgenden mit den spezifischen Einzelfragestellungen aufgeführt sind. Diese drei Teilabschnitte der Arbeit werden im Ergebnis und Diskussionsteil der Arbeit in gleicher Reihenfolge getrennt dargestellt und getrennt diskutiert. Im Diskussionsteil werden unter Zusammenfassung der aktuellen Literatur zusätzlich zwei weitere, die Hauptfragestellungen betreffende Themenbereiche bearbeitet (Teil IV und V).

## Teil I: Alter der Patienten und Alter bei Diagnosestellung

Untersucht wird:

1. das Alter der Patienten bei Auswertung und bei Diagnosestellung für unterschiedliche GL-Formen und ob es signifikante Unterschiede im Alter bei Diagnosestellung zwischen den GL-Formen gibt
2. wie häufig unterschiedliche GL-Formen innerhalb von Altersdekaden diagnostiziert werden
3. das Alter bei Diagnosestellung für Patientengruppen mit unterschiedlichem Schweregrad des Gesichtsfeldausfalls (GFA) bei GCS
4. ob sich aus dem Ausmaß des GF-Schadens zum Zeitpunkt der Diagnosestellung Rückschlüsse auf den Erkrankungsbeginn und auf die zeitliche Dynamik des GF-Verfalls bei der unbehandelten GL-Erkrankung ziehen lassen
5. ob zwischen unterschiedlichen GL-Formen, insbesondere zwischen GCS und NTG, Unterschiede in der Häufigkeit eines schweren GFA bestehen und ob sich damit auch Unterschiede in der Häufigkeit einer Fahruntauglichkeit zwischen den GL-Formen ergeben

## Teil II: Familienanamnese

Untersucht wird:

1. wie häufig ein GL in der FA bei unterschiedlichen GL-Formen vorkommt
2. ob sich die Häufigkeit eines GL in der FA zwischen den GL-Formen signifikant unterscheidet
3. ob Patienten mit GL in der FA jünger sind zum Zeitpunkt der Diagnosestellung als Patienten ohne GL in der FA
4. ob Patienten mit GL in der FA häufiger ein fortgeschrittenes Stadium der Erkrankung aufweisen: Eine auf das Stadium der Erkrankung bezogene Untersuchung der Häufigkeit eines Glaukoms in der Familienanamnese ist bisher nicht publiziert und wird hier erstmals ausgeführt. Diese stadienabhängige Betrachtung ist klinisch relevant, da sie eine Aussage darüber zulässt, ob Patienten mit GL in der FA eine schlechtere Prognose haben als Patienten ohne GL in der FA

5. ob die Häufigkeit von GL oder OH bei unterschiedlichen Gruppen von Verwandten, beispielsweise zwischen Geschwistern, Kindern und Eltern von Patienten, unterschiedlich ist und ob sich hier Unterschiede zwischen den GL-Formen ergeben

### Teil III: Risikofaktoren

Untersucht wird:

1. die Häufigkeit allgemeiner Risikofaktoren für die GL-Erkrankung wie Herzerkrankung, Migräne, Vasospasmus und Blutdruckveränderungen
2. ob Unterschiede in der Häufigkeit dieser Risikofaktoren bei unterschiedlichen GL-Formen vorliegen: damit soll insbesondere geprüft werden, ob bei NTG ein anderes kardiovaskuläres Risikoprofil vorliegt als bei GCS
3. ob Unterschiede in der Häufigkeit dieser Risikofaktoren bei Patienten mit und ohne Glaukom in der Familienanamnese vorliegen
4. ob zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Stadium der Erkrankung Unterschiede in der Häufigkeit dieser Risikofaktoren vorliegen: haben Patienten mit einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung häufiger bestimmte Risikofaktoren, so lässt dies Rückschlüsse auf den möglichen Einfluss dieser Faktoren auf die Pathogenese und Prognose der Glaukome zu

Bearbeitet werden im Diskussionsteil durch Zusammenfassung der aktuellen Literatur ergänzend zwei weitere Fragestellungen (Teil IV und V):

### Teil IV: Möglichkeiten und Grenzen von Screeninguntersuchungen für die GL-Erkrankung

Untersucht wird:

1. die Akzeptanz genetischer Untersuchungen
2. Möglichkeiten, Effektivität und Grenzen von Screeninguntersuchungen für die GL-Erkrankung unter Definition von Hochrisikogruppen

### Teil V: Genetische Grundlagen der GL-Erkrankung

Dargestellt werden:

1. der derzeitige Stand der Erkenntnisse zu den genetischen Grundlagen der GL-Erkrankung
2. der mögliche Nutzen der bisher bekannten Glaukogene für die Frühdiagnostik der GL-Erkrankung

## **Methodik**

### Patientendaten und Fragebogen

2170 Glaukompatienten wurden an der Universitäts-Augenklinik Würzburg untersucht und mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens befragt, der Fragen an den behandelnden Augenarzt, Fragen an den Patienten und Fragen an die Verwandten des Patienten enthält. Mit diesem Fragebogen wurden über mehrere Monate konsekutiv alle Glaukompatienten befragt, die sich in der Glaukomambulanz der Universitäts-Augenklinik vorstellten und die einer Befragung einverstanden waren. Der Fragebogen umfasst 16 Fragen und ist in Abb. 2 auf den Seiten 11 – 14 abgebildet.

Frage 1 erfasst die Patientendaten. Die Fragen 2 - 7 dokumentieren den augenärztlichen Befund und wurden zusammen mit dem Patienten durch den behandelnden Augenarzt in der Glaukomambulanz der Universitäts-Augenklinik ausgefüllt. Sie beziehen sich auf die Glaukomform des Patienten (Frage 2), das Stadium des Gesichtsfeldausfalls am rechten und linken Auge (Frage 3), den maximalen Augeninnendruck ( $IOD_{max}$ ) am rechten und linken Auge (Frage 4), das Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose (Frage 5) und auf die Frage, ob bereits Glaukomoperationen erfolgt sind (Frage 6). Name und Anschrift des behandelnden Augenarztes werden mit Frage 7 erfasst. Der Fragebogen wurde dann dem Patienten ausgehändigt. Der Patient wurde gebeten, den Fragebogen nach Komplettierung in einem beiliegenden Freiumschlag zur Auswertung zurückzusenden. Dabei wurde ausdrücklich darauf hingewiesen, dass diese Rücksendung freiwillig erfolgt und keinerlei Verpflichtung zur Teilnahme besteht.

Dem Patienten wurde erläutert, dass er die Fragen 8-12 wörtlich an seine Verwandten richten soll. Damit soll er seine Geschwister, Kinder und Eltern, sowie die Angehörigen von Mutter und Vater (Großmütter, Großväter, Onkel, Tanten) danach befragen, ob bei ihnen GL oder OH von einem Augenarzt diagnostiziert oder

ausgeschlossen wurden. Die Antwortmöglichkeiten bestanden in „Ja“ / „Nein“ / „Nicht bekannt“. Für den Fall, dass bisher keine augenärztliche Untersuchung der Verwandten erfolgt war, wurde der Patient darauf hingewiesen, dass er seine Verwandten auf die mögliche Erbllichkeit des Glaukoms aufmerksam machen solle. Er soll Ihnen raten eine Glaukomausschlussuntersuchung beim Augenarzt am Heimatort vornehmen zu lassen. Der Patient war gebeten worden, den aktuellen Befund dieser Untersuchung im Fragebogen zu dokumentieren. Erfolgte eine solche Untersuchung nicht oder konnten die jeweiligen Verwandten nicht oder nicht mehr befragt werden, war der Patient angewiesen worden „Nicht bekannt“ anzugeben. War bei verstorbenen Verwandten eine sichere Diagnose oder Ausschlussdiagnose bekannt, sollte diese Information eingetragen werden. Nur „Ja“ und „Nein“ Antworten wurden in dieser Arbeit für die Auswertung der verschiedenen Fragestellungen verwendet.

Mit den Fragen Nr. 8-12 des Fragebogens (s. Abb.2) soll das Vorliegen eines Glaukoms oder einer OH in der Familienanamnese des Patienten untersucht werden, indem der Patient selbst seine Verwandten interviewt. Eingangs wurde beispielsweise für die Geschwister (Frage 8) nach der Anzahl der Schwestern und Brüder, der Anzahl der noch lebenden Schwestern und Brüder und der Anzahl der an GL oder OH erkrankten Schwestern bzw. Brüder gefragt. Für den Fall des Vorliegens eines Glaukoms wurde nach der Form der GL-Erkrankung bei den Geschwistern gefragt, wobei verschiedene Glaukomformen zur Auswahl vorgegeben waren, sowie die Antwortalternative „Nicht bekannt“. Diese Fragen sind auch für die Befragung der Kinder (Frage 9), Eltern (Frage 10), Verwandte der Mutter (Frage 11) und Verwandte des Vaters (Frage 12) im Fragebogen vorgegeben. Die Frage nach der Glaukomform bei den Verwandten als Teil der Fragen 9-12 war ein Versuch, wenigstens bei einzelnen Patienten auch Informationen über die Vererbung der Glaukomform zu erhalten. Dies wurde erfragt, obwohl bekannt ist, dass Patienten meist nur über die Diagnose „Glaukom“, nicht aber über die Glaukomform informiert werden.

In Frage 13 wird der Patient gebeten, Angaben zu seiner Gesundheit zu machen. Erfasst werden damit allgemeine Erkrankungen und Risikofaktoren. Gefragt wird, wie der Hausarzt den Blutdruck des Patienten eingestuft hat, z.B. als „normal“, „zu

niedrig“, „zu hoch“ oder „nicht bekannt“. Um klinisch relevante Blutdruck- und Herzerkrankungen besser von unspezifischen Angaben trennen zu können, wird gefragt, ob blutdrucksenkende Medikamente oder Medikamente gegen Herzerkrankungen eingenommen werden, wobei auch hier, wie bei allen Fragen, die Antwortmöglichkeiten „Ja“, „Nein“ und „Nicht bekannt“ gegeben sind. Ferner wird nach Magnesiumtherapie und Einnahme von Medikamenten zur Verbesserung der Durchblutung gefragt. Die Frage, ob der Patient an anfallsartig kalten und blassen Fingern leidet, dient der anamnestischen Erfassung eines Vasospastischen Syndroms entsprechend der Definition von Flammer [20]. Im Folgenden wird gefragt, ob eine Migräne vorliegt. Für Vasospasmus und Migräne wird gefragt, ob diese Erkrankungen auch bei Verwandten bekannt sind, um die familiäre Disposition dieser Risikofaktoren zu erfassen. Außerdem wird erfragt, ob diese Verwandten mit Migräne oder Vasospastischem Syndrom ein Glaukom haben. Zusätzlich wurde nach dem Vorliegen einer Osteoporose und einer Calcium-Therapie gefragt.

In Frage 14 wird gefragt, ob in der Verwandtschaft Fälle von starker Sehbehinderung oder Blindheit vorliegen und ob die Ursache hierfür bekannt ist.

Informationen über humangenetische Untersuchungen werden in Frage 15 vermittelt und gleichzeitig das Interesse der Patienten an einer humangenetischen Untersuchung evaluiert. Die Patienten werden abschließend gefragt, ob sie damit einverstanden sind, dass ihre Anschrift zum Zwecke der Benachrichtigung über eine mögliche Teilnahme an einem humangenetischen Test dann an das entsprechende humangenetische Institut weitergegeben werden darf. Die Antwortmöglichkeiten sind hier nur „Ja“ und „Nein“.

In Abschnitt 16 des Fragebogens erteilt der Patient mit Datum und Unterschrift sein Einverständnis zur statistischen Auswertung der erhobenen Daten, mit dem Hauptziel der Klärung der Frage, wie häufig die Glaukomerkrankung vererbt wird.

### Definition eines Glaukoms oder einer Okulären Hypertension in der Familienanamnese

Das Vorliegen eines Glaukoms bzw. einer Okulären Hypertension (OH) in der Familienanamnese wurde definiert als Glaukom oder OH bei mindestens einem Verwandten ersten oder zweiten Grades.

### Geschlechtsverteilung der Patienten

Von den 2170 Patienten waren 42,8% (928 von 2170 Patienten) männlich, 57,2% (1242 von 2170 Patienten) waren weiblich.

### Glaukomformen und Ein- und Ausschlusskriterien

Es wurden 2170 zur Familienanamnese vollständig ausgefüllte Fragebögen zurückgesandt. Die Untersuchung zur Familienanamnese erfasste 1335 Patienten mit Glaucoma Chronicum Simplex (GCS), 233 Patienten mit GCS mit engem Kammerwinkel (GCS mit engem KW), 148 Patienten mit Okulärer Hypertension (OH), 153 Patienten mit Normaldruckglaukom (NTG), 50 Patienten mit Pigmentglaukom (PG) und 66 Patienten mit Pseudoexfoliationsglaukom (PEX). Andere Glaukomformen, wie z.B. das primäre kongenitale Glaukom, das Glaukom bei Rieger-Syndrom, das akute Winkelblockglaukom (AACG) wurden aufgrund der geringeren Patientenzahlen in die Auswertung der Familienanamnese nicht eingeschlossen. Ausschlusskriterium war ein fehlendes Einverständnis zur Auswertung der erhobenen Daten (Frage 16). Die Anzahl der Patienten, die zu den einzelnen Fragen 1-15 Angaben machen konnten und damit in die jeweilige Berechnung eingingen, ist einleitend vor jeder Ergebnisdarstellung im Ergebnisteil angegeben. Angaben zum Vorliegen oder zum Ausschluss eines Glaukoms in der Familienanamnese innerhalb von 12 Gruppen von Verwandten wurden von Patienten mit GCS über 5312 Verwandten gemacht, von Patienten mit NTG über 623 und von Patienten mit OH über 564 Verwandte (vgl. Tab. II.5.1. – II.5.3., S. 47-48).

### Erkrankungsstadium / Stadium des Gesichtsfeldausfalls

Das Erkrankungsstadium des Patienten wurde anhand des Stadium des Gesichtsfeldausfalls am Auge mit dem schlechteren Gesichtsfeld (GF) definiert. Bei

Vorliegen mehrere GF-Befunde wurde der erste verwertbare GF-Befund, der damit zeitlich dem Diagnosezeitpunkt am nächsten liegt, für die Stadieneinteilung verwendet. Dies hat zur Folge, dass mit unterschiedlichen Perimetern erhobene Befunde (z.B. Goldmann-Perimeter, Octopus 201, 200, Humphrey-Zeiss-Perimeter, Competer u.a.) einer einheitlichen, daher aber nur deskriptiven Stadieneinteilung zugeführt wurden. In Bezug auf das Stadium des GF-Ausfalls wurde entsprechend dem Auge mit dem größeren GF-Ausfall eine Einteilung in 4 Gruppen anhand der Klassifikation nach Aulhorn [127] vorgenommen: Gruppe I: kein GF-Ausfall (präperimetrisches GL), Gruppe II: beginnender GF-Ausfall (Stadium I+II nach Aulhorn), Gruppe III: mittlerer GF-Ausfall (Stadium III+IV nach Aulhorn), Gruppe IV: schwerer GF-Ausfall (Stadium V nach Aulhorn) (vgl. Abb. 1).

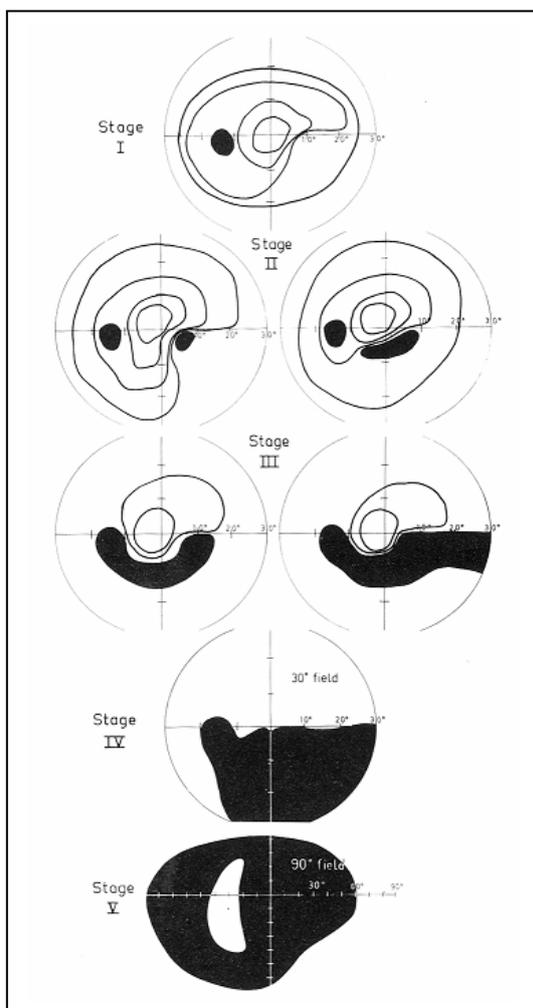


Abbildung 1: Klassifikation der Stadien des GFA nach Aulhorn [127]

- Stadium I:** relatives Skotom
- Stadium II:** absolutes Skotom ohne Verbindung zum blinden Fleck
- Stadium III:** absolutes Skotom mit Verbindung zum blinden Fleck
- Stadium IV:** absolutes Skotom über zwei Quadranten
- Stadium V:** nur noch temporale Restinseln erhalten, Verlust der zentralen Sehschärfe

### Fragebogen

Im Folgenden ist der für die Arbeit angewandte Fragebogen abgebildet.

<b>1 Patienten-Daten</b>	
Name:	Vorname:
Geburtsdatum:	
Adresse	
Straße:	
PLZ/Ort:	
Telefon:	

**Bitte Frage 2 und Frage 3 zusammen mit Ihrem Augenarzt beantworten!**

<b>2 An welcher Glaukomform sind Sie erkrankt?</b>
<input type="checkbox"/> Glaucoma chronicum simplex mit offenem Kammerwinkel: Primäres Offenwinkelglaukom mit Erhöhung des Augeninnendrucks <input type="checkbox"/> Normaldruckglaukom (Glaukom ohne Hochdruck): Glaukom mit normalen Augeninnendruckwerten <input type="checkbox"/> Pigmentglaukom: Glaukom, hervorgerufen durch Pigmentfreisetzung <input type="checkbox"/> Okuläre Hypertension: therapiebedürftige Augeninnendruckerhöhung ohne Glaukomschaden an Sehnerv und Gesichtsfeld <input type="checkbox"/> Pseudoexfoliationsglaukom: Glaukom, hervorgerufen durch Pseudoexfoliationsmaterial <input type="checkbox"/> Hydrophthalmie: kindliches Glaukom <input type="checkbox"/> Glaucoma chronicum simplex mit engem Kammerwinkel <input type="checkbox"/> Winkelblockglaukom (Zustand nach Glaukomanfall) <input type="checkbox"/> andere Glaukomformen
_____
_____

**Frage 2 wurde ausgefüllt vom:**

Augenarzt  Patient nach Rückfrage beim Augenarzt  Patient ohne Rückfrage beim Augenarzt

<b>3 Gesichtsfeld</b>
Rechtes Auge: <input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> leichte Schädigung <input type="checkbox"/> mittelgradige Schädigung <input type="checkbox"/> ausgeprägte Schädigung
Linkes Auge: <input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> leichte Schädigung <input type="checkbox"/> mittelgradige Schädigung <input type="checkbox"/> ausgeprägte Schädigung

**Frage 3 wurde ausgefüllt vom:**

Augenarzt  Patient nach Rückfrage beim Augenarzt  Patient ohne Rückfrage beim Augenarzt

<b>4 Wie hoch war der höchste Augeninnendruck, der jemals bei Ihnen gemessen wurde?</b>
Rechtes Auge: _____ mmHg    Linkes Auge: _____ mmHg

<b>5 Wie alt waren Sie, als die Krankheit bei Ihnen entdeckt wurde?</b>
_____ Jahre

<b>6 Hatten Sie eine Glaukomoperation?</b>
<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <b>Wenn ja,</b> <input type="checkbox"/> rechtes Auge <input type="checkbox"/> linkes Auge

**7** Name Ihres behandelnden Augenarztes: \_\_\_\_\_

PLZ/Ort: \_\_\_\_\_  
(oder Praxisstempel des Augenarztes) \_\_\_\_\_

**8** Geschwister

**Haben Sie Geschwister?**  ja  nein

**Wenn ja,** ► Anzahl der Schwestern \_\_\_\_\_ Anzahl der Brüder \_\_\_\_\_

► Anzahl der noch lebenden Schwestern \_\_\_\_\_ Anzahl der noch lebenden Brüder \_\_\_\_\_

► **Hat einer Ihrer Geschwister ein Glaukom oder eine therapiebedürftige Augeninnendruck-  
erhöhung?**

ja  nein  nicht bekannt

► **Wenn ja,** Anzahl der betroffenen Schwestern \_\_\_\_\_ Anzahl der betroffenen Brüder \_\_\_\_\_

► **Wenn ja, welche Form der Glaukomerkrankung?**

nicht bekannt  Normaldruckglaukom  Primäres Offenwinkelglaukom  
 Pigmentglaukom  andere  therapiebedürftige Augen-  
innendruckerhöhung ohne  
Glaukomschaden  
(okuläre Hypertension)

**9** Kinder

**Haben Sie Kinder?**  ja  nein

**Wenn ja,** ► Anzahl der Töchter \_\_\_\_\_ Anzahl der Söhne \_\_\_\_\_

**Haben Ihre Kinder ein Glaukom?**  ja  nein  nicht bekannt

► **Wenn ja,** Anzahl der Töchter \_\_\_\_\_ Anzahl der Söhne \_\_\_\_\_

► **Wenn ja, welche Form der Glaukomerkrankung?**

nicht bekannt  Normaldruckglaukom  Primäres Offenwinkelglaukom  
 Pigmentglaukom  andere  therapiebedürftige Augen-  
innendruckerhöhung ohne  
Glaukomschaden  
(okuläre Hypertension)

**10** Eltern

**Hat Ihre Mutter ein Glaukom?**  ja  nein  nicht bekannt

**Hat Ihr Vater ein Glaukom?**  ja  nein  nicht bekannt

► **Wenn ja, welche Art der Glaukomerkrankung?**

nicht bekannt  Normaldruckglaukom  Primäres Offenwinkelglaukom  
 Pigmentglaukom  andere  therapiebedürftige Augen-  
innendruckerhöhung ohne  
Glaukomschaden  
(okuläre Hypertension)

**11** Verwandte der Mutter

*Hat Ihre Großmutter (mütterlicherseits) ein Glaukom?*  ja  nein  nicht bekannt

*Hat Ihr Großvater (mütterlicherseits) ein Glaukom?*  ja  nein  nicht bekannt

*Haben Schwestern Ihrer Mutter (Ihre Tanten) ein Glaukom?*  ja  nein  nicht bekannt

*Haben Brüder Ihrer Mutter (Ihre Onkel) ein Glaukom?*  ja  nein  nicht bekannt

▶ Wenn mehrere Geschwister der Mutter erkrankt sind:

Anzahl betroffener Schwestern der Mutter \_\_\_\_\_ Anzahl betroffener Brüder der Mutter \_\_\_\_\_

▶ Welche Form der Glaukomerkrankung?

nicht bekannt

Normaldruckglaukom

Primäres Offenwinkelglaukom

Pigmentglaukom

andere

therapiebedürftige Augeninnendruckerhöhung ohne Glaukomschaden (okuläre Hypertension)

**12** Verwandte des Vaters

*Hat Ihre Großmutter (väterlicherseits) ein Glaukom?*  ja  nein  nicht bekannt

*Hat Ihr Großvater (väterlicherseits) ein Glaukom?*  ja  nein  nicht bekannt

*Haben Schwestern Ihres Vaters (Ihre Tanten) ein Glaukom?*  ja  nein  nicht bekannt

*Haben Brüder Ihres Vaters (Ihre Onkel) ein Glaukom?*  ja  nein  nicht bekannt

▶ Wenn mehrere Geschwister des Vaters erkrankt sind:

Anzahl betroffener Schwestern des Vaters \_\_\_\_\_ Anzahl betroffener Brüder des Vaters \_\_\_\_\_

▶ Welche Form der Glaukomerkrankung?

nicht bekannt

Normaldruckglaukom

Primäres Offenwinkelglaukom

Pigmentglaukom

andere

therapiebedürftige Augeninnendruckerhöhung ohne Glaukomschaden (okuläre Hypertension)

**13** Angaben zu Ihrer Gesundheit

*Wie hat Ihr Hausarzt/Internist Ihren Blutdruck eingestuft?*

normal  zu niedrig  zu hoch  nicht bekannt

Falls bekannt, bitte Ihren letzten Blutdruckwert eintragen: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ mmHg

*Nehmen Sie Medikamente, die Ihren Blutdruck senken?*

ja  nein  nicht bekannt

*Nehmen Sie Medikamente gegen Herzerkrankungen?*

ja  nein  nicht bekannt

*Haben Sie eine Magnesiumtherapie?*

ja  nein  nicht bekannt

*Nehmen Sie Medikamente zur Verbesserung der Durchblutung?*

ja  nein  nicht bekannt

Beim Glaukom berichten Patienten häufig über das plötzliche Auftreten von kalten oder abgeblaßten Fingern bzw. Zehen.

<i>Haben Sie anfallsartig kalte und blasse Finger?</i>	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	
<i>Liegt bei Verwandten eine derartige Veränderung vor?</i>	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> nicht bekannt
<i>Haben diese Verwandten ein Glaukom?</i>	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> nicht bekannt
<i>Leiden Sie selbst an Migräne?</i>	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	
<i>Haben Sie Verwandte, die an Migräne leiden?</i>	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> nicht bekannt
<i>Haben diese Verwandten ein Glaukom?</i>	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> nicht bekannt
<i>Leiden Sie an Osteoporose (Knochenschwund)?</i>	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	
<i>Haben Sie eine Calcium-Therapie?</i>	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> nicht bekannt

**14** Sehbehinderung/Blindheit

*Hat jemand in Ihrer Verwandtschaft eine starke Sehbehinderung oder ist erblindet?*

ja     nein     nicht bekannt

▶ *wenn ja, welche Verwandten?*                      ▶ *welche Ursache (wenn bekannt)?*

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**15** Information über humangenetische Untersuchung

*Es ist denkbar, daß später einmal Tests zur humangenetischen Bestimmung der Glaukomform verfügbar sind. Für einen solchen Test würde eine Blutprobe von Ihnen und mindestens einem erkrankten Verwandten benötigt, die zum Beispiel Ihr Hausarzt entnehmen und dem darauf spezialisierten Institut zusenden könnte.*

*Wären Sie dann an einer schriftlichen Benachrichtigung über die Möglichkeit der Teilnahme an einer humangenetischen Untersuchung interessiert?*

*Eine solche Benachrichtigung ist jedoch erst zu einem späteren Zeitpunkt denkbar, wenn entsprechende humangenetische Tests vorliegen sollten.*

*Sind Sie damit einverstanden, daß Ihre Anschrift zum Zwecke der Benachrichtigung dann an das entsprechende humangenetische Institut weitergegeben werden kann?*

Ja                       Nein

**16** Mit obigen Angaben möchte ich zur Klärung der Frage beitragen, wie häufig die Glaukomerkrankung vererbt wird und bin mit der statistischen Auswertung obiger Angaben einverstanden.

Datum \_\_\_\_\_ Unterschrift \_\_\_\_\_

Abb. 2 Fragebogen für Glaukompatienten

## Statistik

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte in Zusammenarbeit mit dem statistischen Institut Anfomed in Möhrendorf. Folgende statistische Untersuchungsmethoden wurden in der Arbeit verwendet: Chi-Quadrat-Test, Fisher's Exakt Test (zweiseitig), Cochran-Armitage-Trend-Test, Maentel-Hentzel-Test, Odds Ratio, Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test, Likelihood-Ratio-Chi-Quadrat-Test.

### **Ergebnisse:**

#### **I. Alter der Patienten und Alter bei Diagnosestellung**

##### I.1. Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Auswertung

Das mittlere Alter der untersuchten Patienten zum Zeitpunkt der Auswertung ist für Patienten mit unterschiedlichen GL-Formen in Tabelle I.1. dargestellt. Die Tabelle zeigt ferner die Standardabweichung und das Minimum und Maximum des Alters der Patienten mit unterschiedlichen GL-Formen.

<b>Glaukom form</b>	Anzahl der Patienten (n)	Mittelwert (Jahre)	Standard-Abweichung (Jahre)	Minimum (Jahre)	Maximum (Jahre)
<b>GCS</b>	1191	62,2	10,7	20,0	78,0
<b>NTG</b>	124	61,1	11,5	30,0	78,0
<b>PG</b>	50	49,9	13,3	25,0	77,0
<b>OH</b>	133	58,6	11,8	20,0	76,0
<b>PEX</b>	58	69,5	7,5	39,0	78,0
<b>GCS mit engem KW</b>	203	64,8	10,0	28,0	78,0

*Tab.I.1. Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Auswertung für unterschiedliche GL-Formen*

I.2. Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei unterschiedlichen Glaukomformen: Mittleres Alter und Darstellung in Altersdekaden

Tabelle I.2. zeigt das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei Patienten mit unterschiedlichen GL-Formen.

<b>Glaukom form</b>	Anzahl der Patienten (n)	Mittelwert (Jahre)	Standard-Abweichung (Jahre)	Minimum (Jahre)	Maximum (Jahre)
<b>GCS</b>	1257	54,8	12,6	2,0	95,0
<b>NTG</b>	147	57,2	13,4	25,0	87,0
<b>PG</b>	49	43,8	13,2	22,0	75,0
<b>OH</b>	133	51,1	12,0	18,0	77,0
<b>PEX</b>	65	65,5	7,9	38,0	78,0
<b>GCS mit engem KW</b>	221	56,1	12,8	20,0	85,0

*Tab.I.2. Mittleres Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei unterschiedlichen GL-Formen*

Tabelle I.3. auf S.18 zeigt das Alter von Patienten mit unterschiedlichen GL-Formen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Hierbei wird für die untersuchten GL-Formen die Häufigkeitsverteilung des Alters zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in Altersdekaden dargestellt.

So zeigte sich z.B. für das GCS die Häufigkeitsverteilung des Alters zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in Alterdekaden wie folgt: vor dem 30. Lebensjahr (LJ.) wurden 3,7 % (47 von 1275) der Patienten mit GCS diagnostiziert, zwischen 31. – 40. LJ. 9,1% (116 von 1275), zwischen 41. – 50. LJ. 22,2% (283 von 1275), zwischen 51. – 60. LJ. 31,7% (404 von 1275), zwischen 61. – 70. LJ. 24,6% (313 von 1275), zwischen 71. – 80. LJ. 7,8% (100 von 1275) und nach dem 80. LJ 0,9% (12 von 1275).

Damit wurde das GCS am häufigsten zwischen dem 51. und 60. LJ. diagnostiziert, am zweithäufigsten zwischen dem 61. und 70. LJ und am dritthäufigsten zwischen dem 41. und 50. LJ.

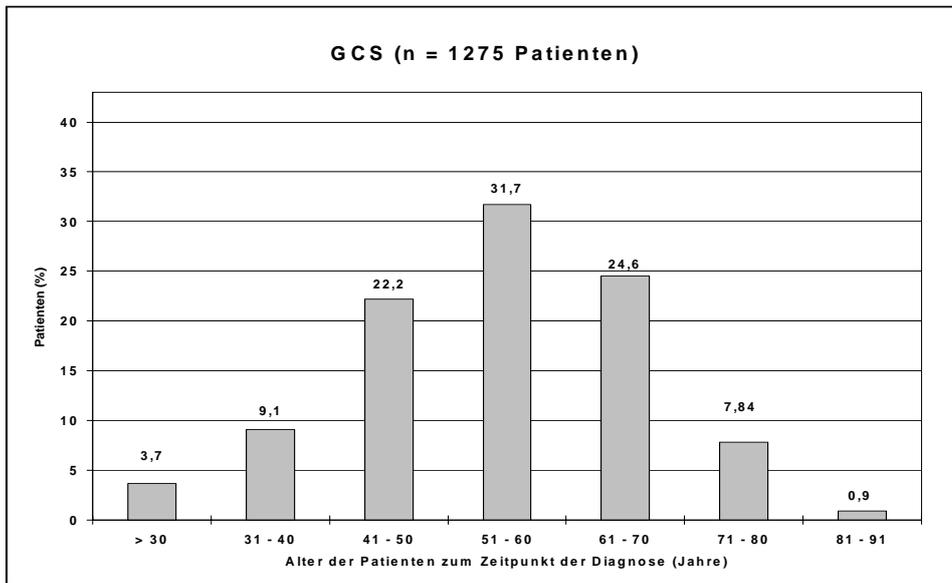
Die Altersverteilung bei NTG, PG, OH, PEX, GCS mit engem KW und akutem Winkelblock-GL (AACG) ist in Tab. I.3. in gleicher Weise dargestellt. Es bestehen Unterschiede in der Altersverteilung der Patienten bei Diagnosestellung zwischen den GL-Formen. Dies ist von klinischer Relevanz für die Wahl des Screeningzeitpunkts. Die Unterschiede in der Altersverteilung bei Diagnosestellung für die unterschiedlichen GL-Formen sind im Folgenden in Abbildungen I.2.1. bis I.2.6. graphisch dargestellt. Die Signifikanz der Unterschiede im mittleren Alter bei Diagnosestellung zwischen GCS und den anderen GL-Formen ist in Kap. I.2.2. dargestellt.

#### I.2.1. Unterschiede im Diagnosezeitpunkt bei den Glaukomen innerhalb von Altersdekaden

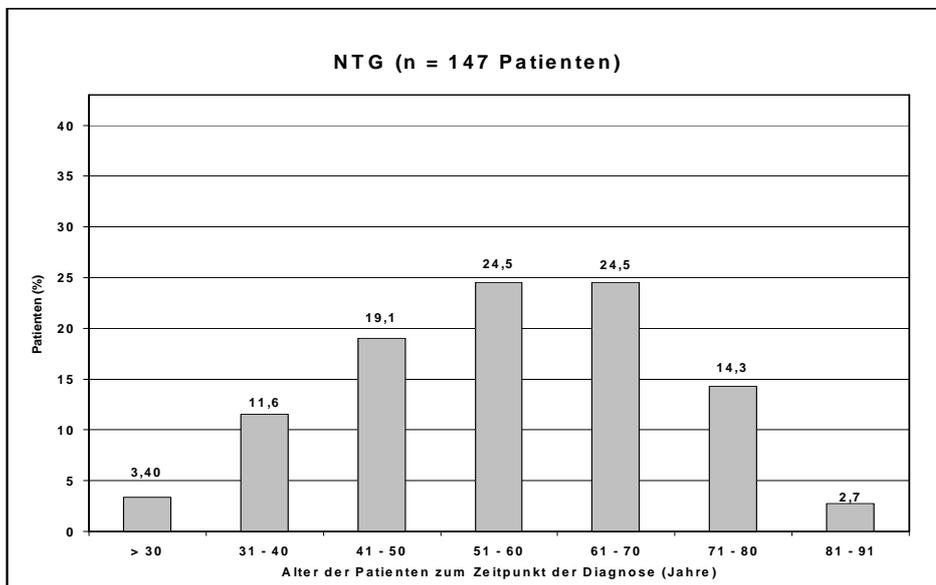
Die Häufigkeit, mit der die GL-Formen GCS, NTG, PG, OH, GCS mit engem KW und PEX innerhalb von Altersdekaden diagnostiziert werden, zeigt deutliche Unterschiede zwischen diesen GL-Formen, wie in Abb. I.2.1. - I.2.6. (S.19-21) dargestellt. So wurde beim GCS mit 31,7% der größte Anteil der Patienten in der sechsten Altersdekade, also zwischen 51 und 60 Jahren diagnostiziert, beim NTG jeweils mit 24,5% gleichhäufig in der sechsten und siebten Dekade. Beim PG wurden mit 38,8% die meisten Erkrankungen innerhalb der vierten Alterdekade (31-40 Jahre) diagnostiziert, bei der OH mit 32,3% in der sechsten Altersdekade (51-60 Jahre). Bei Patienten mit GCS mit engem KW wurde die Diagnose am häufigsten (29%) zwischen dem 61.-70. Lebensjahr gestellt, ebenso bei Patienten mit PEX mit 41,5% der Patienten. Mit dieser Altersdarstellung wird nicht erfasst, in welchem Stadium des Gesichtsfeldausfalls die Diagnosestellung erfolgte. Für das GCS wurde diese stadienbezogene Evaluierung des Diagnosezeitpunkt vorgenommen und diese ist in Kap. I.3. dargestellt.

<b><u>Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung</u></b>												<b>Gesamt</b>			
	<b>≥ 30 J</b>		<b>31 – 40 J</b>		<b>41 – 50 J</b>		<b>51 – 60 J</b>		<b>61 – 70 J</b>		<b>71 – 80 J</b>		<b>≤ 80 J</b>		
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	
<b>Glaukom- Form</b>															
<b>GCS</b>	47	3,69	116	9,10	283	22,20	404	31,69	313	24,55	100	7,84	12	0,94	1275
<b>NTG</b>	5	3,40	17	11,56	28	19,05	36	24,49	36	24,49	21	14,29	4	2,72	147
<b>PG</b>	5	10,20	19	38,78	12	24,49	6	12,24	6	12,24	1	2,04			49
<b>OH</b>	6	4,51	15	11,28	40	30,08	43	32,33	25	18,80	4	3,01			133
<b>PEX</b>			1	1,54	1	1,54	17	26,15	27	41,54	19	29,23			65
<b>GCS mit engem KW</b>	10	4,52	20	9,05	42	19,00	63	28,51	64	28,96	20	9,05	2	0,90	221
<b>AACG</b>	2	8,00	3	12,00	5	20,00	8	32,00	6	24,00	1	4,00			25

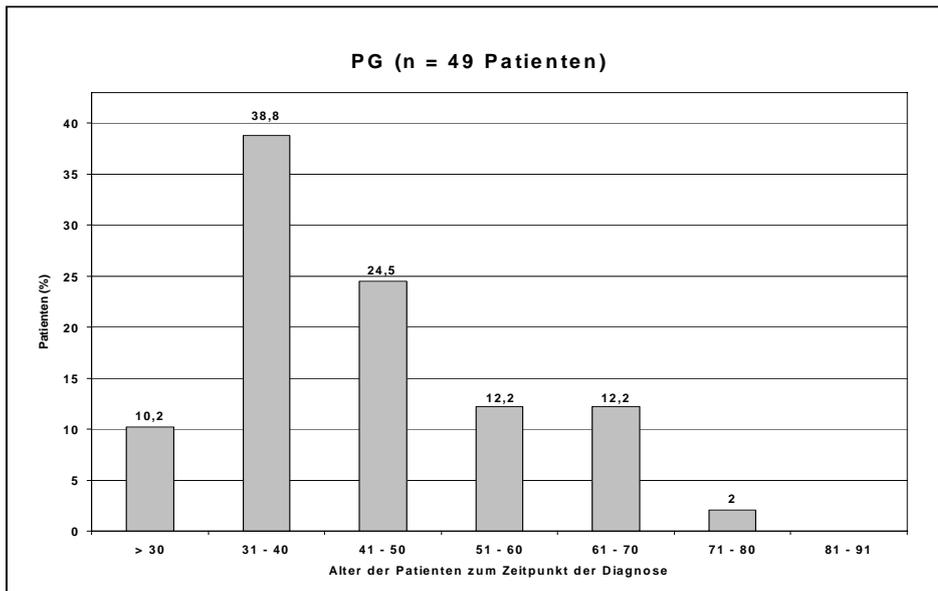
*Tab. I.3. Häufigkeit der Diagnosezeitpunkte innerhalb von sieben Altersdekaden für Patienten mit unterschiedlichen GL-Formen*



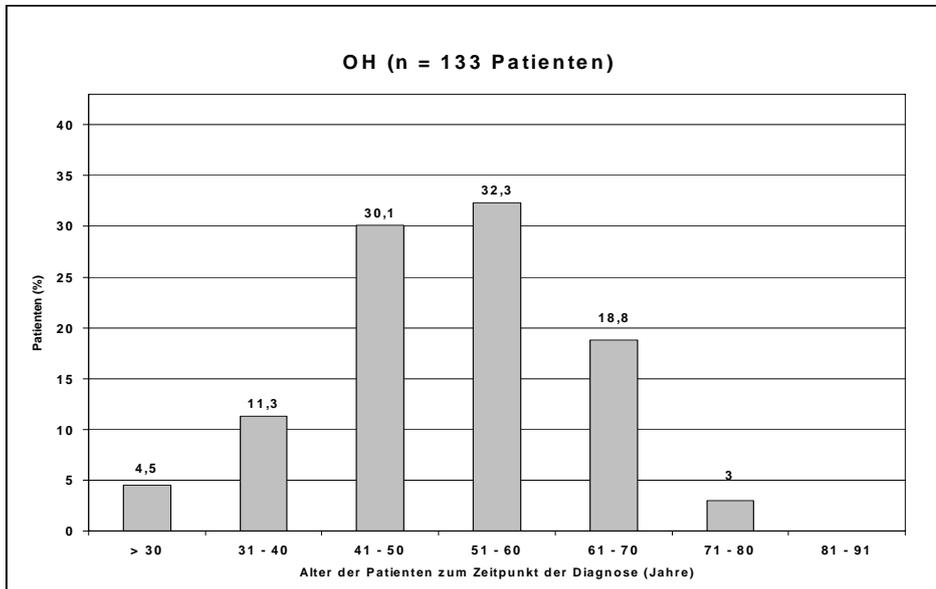
*Abb. I.2.1. Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei 1275 Patienten mit GCS*



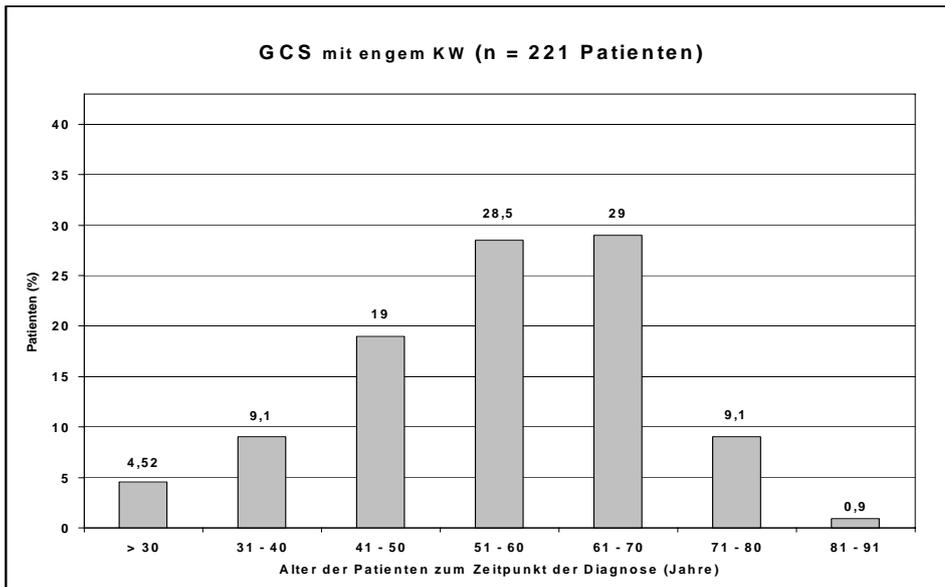
*Abb. I.2.2. Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei 147 Patienten mit NTG*



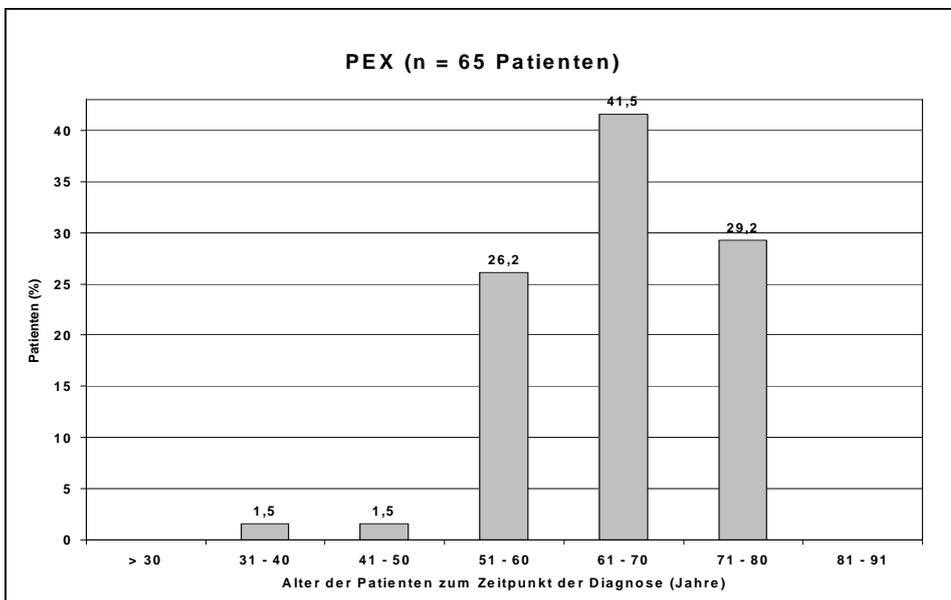
*Abb.I.2.3. Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei 49 Patienten mit PG*



*Abb.I.2.4. Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei 133 Patienten mit OH*



*Abb.I.2.5. Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei 221 Patienten mit GCS mit engem KW*



*Abb.I.2.6. Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei 65 Patienten mit PEX*

### I.2.2. Unterschiede im mittleren Alter bei Diagnosestellung bei unterschiedlichen Glaukomformen im Vergleich zum Glaucoma Chronicum Simplex (GCS)

Es bestand ein signifikanter Unterschied im mittleren Alter bei Diagnosestellung bei unterschiedlichen GL-Formen im Vergleich zum GCS zwischen GCS und NTG ( $57,23 \pm 13,43$  Jahre;  $p = 0,0262$ ), PG ( $43,76 \pm 13,02$  Jahre;  $p < 0,0001$ ), OH ( $51,08 \pm 12,01$  Jahre;  $p = 0,0011$ ), PEX ( $65,45 \pm 7,87$  Jahre;  $p < 0,0001$ ). Zwischen GCS und GCS mit engem KW bestand kein signifikanter Unterschied im mittleren Alter bei Diagnosestellung ( $51,32 \pm 13,4$  Jahre;  $p = 0,1609$ ).

### I.2.3. Rückschluss auf die zeitliche Dynamik des Gesichtsfeldverfalls bei unterschiedlichen Glaukomformen aus dem Unterschied im mittleren Alter bei Diagnosestellung für präperimetrisches Glaukom und Glaukom im Endstadium – unter Berücksichtigung des mittleren maximalen Augeninnendrucks ( $IOD_{max}$ )

Aus dem Unterschied im mittleren Alter bei Diagnosestellung für Gruppen von Patienten, die bei Diagnosestellung ein präperimetrisches GL bzw. ein GL im Endstadium des GFA aufwiesen, wurde ein Rückschluss auf die zeitliche Dynamik der Gesichtsfeldprogression noch ohne Therapie bei unterschiedlichen GL-Formen gezogen. Diese Zeitspanne wurde jeweils zum mittleren  $IOD_{max}$  in Beziehung gesetzt. Dazu wurden Patienten mit unterschiedlichen GL-Formen jeweils in 4 Gruppen mit unterschiedlichem Stadium des GFA unterteilt und für diese 4 Gruppen jeweils das mittlere Alter bei Diagnosestellung und der mittlere maximale IOD ( $IOD_{max}$ ) berechnet. So lässt sich anhand der Altersdifferenz zwischen Patienten im präperimetrischen Stadium und Stadium V des GFA das Zeitfenster ohne Behandlung zwischen Beginn der Erkrankung und Erblindung abschätzen. Die zeitliche Dynamik des GF-Verfalls lässt sich damit auch in Beziehung zur Höhe des mittleren  $IOD_{max}$  setzen, was Rückschlüsse auf die Bedeutung des erhöhten Augeninnendrucks für den GL-Schaden bei unterschiedlichen GL-Formen erlaubt.

Für 1252 Patienten mit GCS fand sich eine mittlere Zeitspanne von 8 Jahren zwischen präperimetrischem GL und GL im Stadium V des GFA, abgeschätzt aus der Differenz zwischen dem mittleren Alter bei Diagnosestellung von 587 Patienten mit präperimetrischen GCS und 106 Patienten mit GCS im Stadium V des GFA. Bei in

gleicher Weise ausgeführter Berechnung ergab sich für 140 Patienten mit NTG eine Zeitspanne von ca. 10 Jahren, für 48 Patienten mit PG von ca. 6 Jahren, für 216 Patienten mit GCS mit engem KW von nur ca. 3 Jahren und für 65 Patienten mit PEX von ebenfalls etwa 3 Jahren (vgl. Abb. I.2.3.1. - I.2.3.5.).

Stadium des GFA	Patienten/ Augen	Mittleres Alter bei Diagnose (Jahre)	Mittlerer IODmax (mmHg)
Kein GFA	587	52,36 ± 12,93	27,80 ± 4,51
I and II	399	55,98 ± 11,30	28,39 ± 5,37
III and IV	160	57,76 ± 11,75	28,53 ± 5,73
V	106	60,32 ± 12,07	32,60 ± 9,45
<b>Gesamt</b>	<b>1252</b>		



Abb. I.2.3.1. Stadium des GF-Ausfalls, Alter bei Diagnose und mittlerer IOD max bei 1252 GCS Patienten

Stadium des GFA	Patienten/ Augen	Mittleres Alter bei Diagnose (Jahre)	Mittlerer IODmax (mmHg)
Kein GFA	35	50,29 ± 13,36	20,54 ± 3,71
I and II	45	58,40 ± 12,87	20,58 ± 2,57
III and IV	35	59,37 ± 13,34	20,37 ± 1,86
V	25	60,12 ± 12,38	21,0 ± 3,48
<b>Gesamt</b>	<b>140</b>		

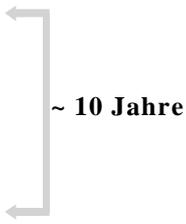


Abb. I.2.3.2. Stadium des GF-Ausfalls, Alter bei Diagnose und mittlerer IOD max bei 140 NTG Patienten

Stadium des GFA	Patienten/ Augen	Mittleres Alter bei Diagnose (Jahre)	Mittlerer IOD max (mmHg)
Kein GFA	23	43,26 ± 14,84	28,91 ± 7,12
I and II	13	45,08 ± 10,95	30,93 ± 8,15
III and IV	6	37,50 ± 6,83	31,50 ± 6,83
V	6	49,67 ± 15,00	37,83 ± 13,42
Gesamt	48		

Abb. I.2.3.3. Stadium des GF-Ausfalls, Alter bei Diagnose und mittlerer IOD max bei 48 PG Patienten

Stadium des GFA	Patienten/ Augen	Mittleres Alter bei Diagnose (Jahre)	Mittlerer IOD max (mmHg)
Kein GFA	99	54,24 ± 12,56	29,47 ± 7,45
I and II	55	56,16 ± 11,34	30,49 ± 6,99
III and IV	28	61,14 ± 11,91	28,36 ± 5,07
V	34	57,71 ± 14,46	36,26 ± 12,77
Gesamt	216		

Abb. I.2.3.4. Stadium des GF-Ausfalls, Alter bei Diagnose und mittlerer IOD max bei 216 Patienten mit GCS mit engem KW

Stadium des GFA	Patienten/ Augen	Mittleres Alter bei Diagnose (Jahre)	Mittlerer IOD <sub>max</sub> (mmHg)
Kein GFA	20	63,65 ± 9,37	33,70 ± 8,35
I and II	19	67,79 ± 6,01	31,20 ± 8,21
III and IV	9	64,11 ± 8,43	33,33 ± 9,72
V	17	66,00 ± 7,45	36,53 ± 10,62
Gesamt	65		

Abb. I.2.3.5. Stadium des GF-Ausfalls, Alter bei Diagnose und mittlerer IOD max bei 65 PEX Patienten

Das PEX-GL, das unbehandelt meist sehr hohe IOD<sub>max</sub>-Werte aufweist und häufiger als andere GL-Formen erst bei Patienten in höherem Lebensalter auftritt (vgl. Kap. I.2.), kann somit unbehandelt innerhalb von 3 Jahren zur Erblindung führen (vgl. Abb. I.2.3.5.). Das NTG, bei dem der Risikofaktor IOD in geringerem Ausmaß relevant ist, hat nach den vorliegenden Ergebnissen ein größeres Zeitfenster von ca. 10 Jahren in dem es bei unbehandelten Patienten zu einem Endstadium des Gesichtsfeldes kommt. Die anderen GL-Formen nehmen in Abhängigkeit vom mittleren IOD<sub>max</sub> eine Mittelstellung in der zeitlichen Dynamik des GF-Verfalls bei unbehandeltem Patienten ein. GCS mit engem KW hat im Vergleich zum GCS bei nicht signifikant unterschiedlichem Alter bei Diagnosestellung (vgl. Kap. I.2.2.), aber höherem mittleren IOD<sub>max</sub> unbehandelt ein höheres Progredienzrisiko. Diese Ergebnisse zeigen: je höher der unbehandelte IOD<sub>max</sub>, desto kürzer das Zeitfenster bis zur Erblindung.

### I.3. Glaucoma Chronicum Simplex (GCS): Alter bei Diagnosestellung

#### I.3.1. GCS: Mittleres Alter bei Diagnosestellung bei Patienten mit unterschiedlichem Erkrankungsstadium

Für die größte Patientengruppe dieser Arbeit, die 1252 Patienten mit GCS, wurde das mittlere Alter bei Diagnosestellung für vier Gruppen von Patienten mit unterschiedlichem Stadium der Erkrankung berechnet (Tab.I.3.1.). Für die

Stadieneinteilung wurde der Gesichtsfeldbefund des stärker betroffenen Auges herangezogen. 587 Patienten mit präperimetrischem GCS waren bei Diagnosestellung im Mittel 52,4 Jahre alt, 399 Patienten mit leichter GF-Schädigung 56,0 Jahre, 160 Patienten mit mittlerer GF-Schädigung 57,8 Jahre und 106 Patienten mit ausgeprägter GF-Schädigung 60,3 Jahre alt. GCS Patienten mit fortgeschrittenem Stadium der Erkrankung hatten damit ein höheres mittleres Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Es gibt somit eine Assoziation zwischen später Diagnosestellung und fortgeschrittenem GF-Schaden.

Patienten (n)	Gesichtsfeld (stärker betroffenes Auge)	mittleres Alter bei Diagnosestellung (Jahre)
587	präperimetrisch	52,4 ± 12,9
399	leichte Schädigung (St.I/II)	56,0 ± 11,3
160	mittlere Schädigung (St.III/IV)	57,8 ± 11,6
106	ausgeprägte Schädigung (St.V)	60,3 ± 12,1
1252		

*Tab. I.3.1. Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei GCS Patienten in vier Gruppen mit unterschiedlichem Erkrankungsstadium*

### I.3.2. Häufigkeitsverteilung von 4 Stadien der Erkrankung innerhalb von 7 Altersdekaden bei 1252 Patienten mit Glaucoma Chronicum Simplex

Die relative Häufigkeit der GF-Stadien bei Patienten mit GCS, unterteilt in vier Gruppen mit unterschiedlichem Schweregrad des GF-Schadens, wurde für Patienten in 7 Altersdekaden berechnet und ist in Tab. I.3.2. auf S.28 dargestellt. Die unterste Zeile der Tabelle fasst zusätzlich für die Patienten in 7 Altersdekaden die relative Häufigkeit eines schweren GFA (Stadium III-V nach Aulhorn) zusammen. Damit wird altersabhängig der Anteil von Patienten aufgezeigt, deren Gesichtsfeldeinschränkung so ausgeprägt ist, dass sie zu einer besonderen Beeinträchtigung des täglichen Lebens führt (vgl. auch Kap. I.6.).

Das Ergebnis zeigt, dass mit zunehmendem Alter bei Diagnosestellung zunehmend fortgeschrittene Gesichtsfeldstadien vorliegen. So hatten beispielsweise Patienten mit GCS, die vor dem 30. Lebensjahr diagnostiziert wurden, in 8,9% ein GF-Stadium III-V. Patienten bei denen die Diagnose erst nach dem 80. Lebensjahr gestellt wurde hatten in 41,7% schwere GF-Ausfälle der Stadien III-V (vgl. Tab. I.3.2). In der Dekade zwischen dem 51. und 60. Lebensjahr - in der GCS Patienten am häufigsten (396 von 1252 Patienten) diagnostiziert wurden – zeigte etwa jeder fünfte Patient (21,97%) einen fortgeschrittenen GF-Ausfall (Stadium III-V) am Auge mit dem größeren GF-Ausfall (vgl. Tab.I.3.2. unten). Dieses Ergebnis zeigt, dass das Alter bei Diagnosestellung ein Risikofaktor für den Gesichtsfeldverfall ist. Die Relevanz dieses Ergebnisses für die Fahrtauglichkeit ist in Kap. I.6. des Ergebnisteils und für die Frühdiagnostik in Kap. I. der Diskussion dargestellt.

Alter bei Diagnose (Jahre)	bis 30		31 - 40		41 - 50		51 - 60		61 - 70		71 - 80		Über 80	
	Anzahl Patienten	%												
Anzahl der Patienten in den Altersgruppen Total: 1252	45		112		280		396		308		99		12	
Stadium des GF-Ausfalls	Anzahl Patienten	%												
Kein GF-Ausfall (präperimetrisches GCS)	33	73,33	63	56,25	154	55,00	179	45,20	118	38,31	36	36,36	4	33,33
Stadium I und II	8	17,78	31	27,68	87	31,07	130	32,83	111	36,04	29	29,29	3	25,00
Stadium III und IV	4	8,89	10	8,93	27	9,64	54	13,64	46	14,94	17	17,17	2	16,67
Stadium V	0	0	8	7,14	12	4,29	33	8,33	33	10,71	17	17,17	3	25,00
Stadium III - V	4	8,89	18	16,07	39	13,95	87	21,97	79	25,65	34	34,34	5	41,67

*Tab. I.3.2. Alter bei Diagnosestellung und Stadium der Erkrankung bei 1252 Patienten mit GCS: Häufigkeitsverteilung des Gesichtsfeldausfalls unterteilt in 4 Gruppen mit unterschiedlichem Schweregrad des GFA berechnet für Gruppen mit unterschiedlichem Alter bei Diagnosestellung (7 Altersdekaden)*

I.4. Häufigkeitsverteilung des Alters bei Diagnosestellung bei 587 Patienten mit präperimetrischem GCS, 399 Patienten mit GCS Stadien I-II und 299 Patienten mit GCS Stadien III-V

Eine für die Verbesserung der Frühdiagnostik besonders wichtige Frage ist, ob ein am Lebensalter orientierter Screeningzeitpunkt beim GCS zur Aufdeckung der Erkrankung in einem früheren Erkrankungsstadium geeignet ist. Deshalb wurde untersucht, wie sich die Altersverteilung in Altersdekaden zum Zeitpunkt der Diagnosestellung für 1252 GCS Patienten verhält, wenn 3 Gruppen mit unterschiedlichem Erkrankungsstadium verglichen werden: 587 Patienten mit GCS ohne GF-Ausfall (präperimetrisches GCS), 399 Patienten mit GCS in den Stadien I-II des GF-Ausfalls (nach Aulhorn) und 299 Patienten mit GCS in den Stadien III-V des GF-Ausfalls. Für diese 3 Gruppen ist die prozentuale Verteilung der Patienten auf Alterdekaden in Abb. I.4. dargestellt.

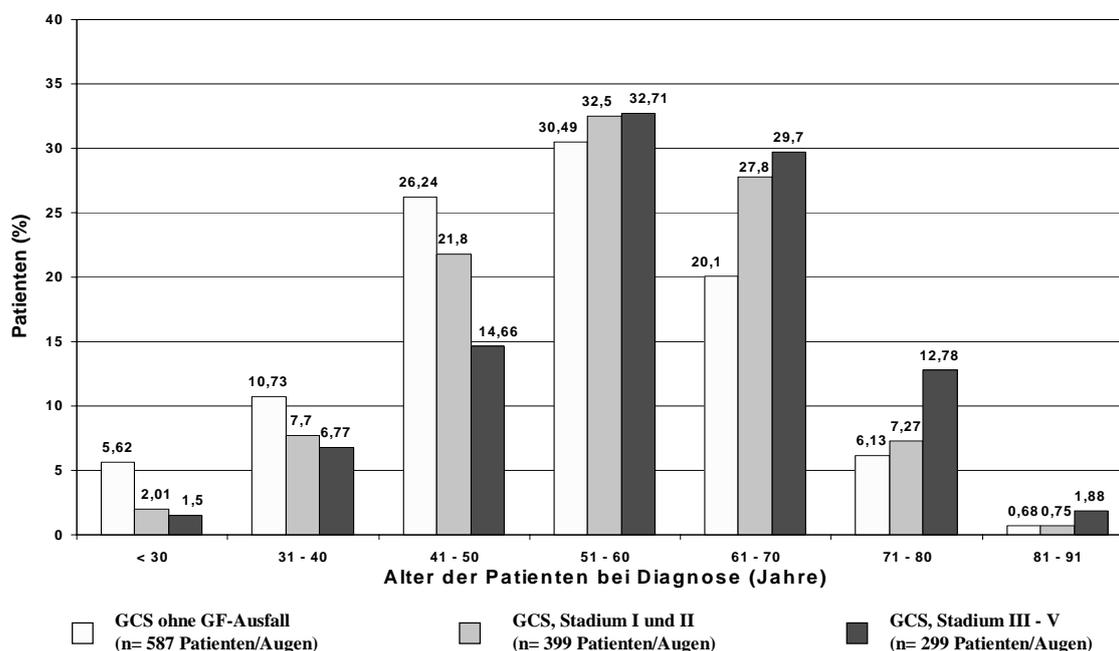


Abb. I.4. Häufigkeitsverteilung des Alters bei Diagnosestellung bei 1252 Patienten mit GCS unterteilt in 3 Gruppen mit unterschiedlichem Erkrankungsstadium: 587 Patienten mit präperimetrischem GL (weiße Säulen), 399 Patienten im Stadium I-II (graue Säulen) und 299 Patienten im Stadium III-V des GFA (schwarze Säulen)

Innerhalb der Alterdekade vom 51. - 60. Lebensjahr, in der das GCS am häufigsten diagnostiziert wurde (vgl. Kap. I.2.1.), zeigte sich bei stadienabhängiger Betrachtung des Diagnosezeitpunkts, dass hier ein nahezu gleicher Anteil von Patienten aller drei Erkrankungsstadien diagnostiziert wurde: 30,5% der Patienten ohne GF-Ausfall, 32,5% der Patienten im Stadium I-II und 32,7% der Patienten im Stadium III-V. Diese erstmalig in der Literatur vorgenommene stadienabhängige Betrachtung des Diagnosezeitpunkts belegt, dass eine rein altersabhängige Festlegung des Screeningzeitpunkts nicht ausreichend zur Frühdiagnostik des Glaukoms beitragen kann, da alle GF-Stadien in der 6. Dekade mit etwa gleicher Häufigkeit diagnostiziert werden.

Eine Tendenz, dass schwerere GF-Ausfälle in einem höheren Lebensalter diagnostiziert werden und präperimetrische Glaukome in jüngerem Lebensalter häufiger diagnostiziert werden, ist bei der stadienabhängigen Betrachtung des Diagnosezeitpunkts erkennbar. So sind in der Gruppe von GCS Patienten mit schwerem GFA verglichen zur Gruppe mit präperimetrischem GCS 29,7% vs. 20,1% der Patienten zwischen dem 61. und 70. Lebensjahr und 12,8% vs. 6,1% zwischen dem 71. und 80. Lebensjahr diagnostiziert worden. Etwa 7% der Patienten mit schwerem GFA sind bereits vor dem 40. Lebensjahr mit einem Stadium III-V des GFA am schlechteren Auge diagnostiziert worden, während hier aus der Gruppe mit präperimetrischem GCS 10,7% der Patienten diagnostiziert wurden.

#### I.5. Liegt bei NTG häufiger ein fortgeschrittenes Stadium des Gesichtsfeldausfalls vor als bei GCS?

Bei der Untersuchung dieser Fragestellung wurden präperimetrische Glaukome ausgeschlossen. Verglichen wurden somit 597 Patienten mit GCS und 99 Patienten mit NTG. Um beurteilen zu können, ob bei NTG bei Diagnosestellung häufiger ein fortgeschrittenes Stadium des Gesichtsfeldausfalls vorliegt als bei GCS, wurde für GCS und NTG die relative Häufigkeit von Patienten mit GF-Ausfällen der Stadien I-II, III-IV und V, sowie für diese Stadien das mittlere Alter der Patienten bei Diagnosestellung berechnet.

Wie Tab. I.5. zeigt, lagen bei NTG wesentlich häufiger schwere GF-Schäden vor als bei GCS: Stadium III-IV bei 31,3% vs. 23,1%, Stadium V bei 20,2% vs. 12,9%. Wurden die Stadien III-V zusammen betrachtet, ergaben sich 51,5% vs. 36,0% (Tab. I.5. letzte Spalte).

Wie Tab. I.5. zusätzlich zeigt, hatten Patienten mit GCS und NTG in den stadiengleichen Gruppen ein etwa gleiches mittleres Alter bei Diagnose. Der in Kap. I.2.2. gefundene signifikante Unterschied im mittleren Alter bei Diagnosestellung für die Gesamtgruppen der GCS und NTG Patienten beruht demnach auf dem hohen Anteil präperimetrischer Glaukome in der Gruppe der GCS Patienten und dem höheren Anteil an Patienten mit fortgeschrittenen Stadien des GFA bei NTG.

Das höhere mittlere Alter der Gesamtgruppe der NTG Patienten erklärt sich folglich nicht dadurch, dass die Erkrankung später beginnt als das GCS, sondern dadurch, dass wesentlich mehr NTG Patienten erst in einem fortgeschrittenen GF-Stadium und damit in höherem Alter diagnostiziert wurden. Das NTG ist somit verglichen zum GCS keine Erkrankung des älteren Menschen, sondern eine Erkrankung, die häufig erst in fortgeschrittenem Stadium und damit zu spät diagnostiziert wird. Ursächlich hierfür könnte zum einen die schwierigere Frühdiagnose bei NTG sein (fehlende IOD-Erhöhung). Zum anderen sind beim NTG verglichen zum GCS wahrscheinlich zusätzliche Risikofaktoren vorhanden, die die erhöhte Vulnerabilität des Sehnerven beim NTG erklären. Diese zusätzlichen Risikofaktoren beim NTG liegen in der Morphologie der Papille (Bindegewebsschwäche), sowie in der häufigeren vaskulären Dysregulation mit signifikant häufigerem Vorliegen von Migräne, wie durch Auswertung der Risikofaktoren in dieser Arbeit gefunden wurde (vgl. Kap.III.2. des Ergebnisteils und Diskussion Kap.III.).

<b>Glaukomform</b>	Patienten/ Augen mit GFA		Patienten mit Stadien I oder II des GFA		Mittleres Alter bei Diagnose (Jahre)		Patienten mit Stadien III oder IV des GFA		Mittleres Alter bei Diagnose (Jahre)		Patienten mit Stadium V des GFA		Mittleres Alter bei Diagnose (Jahre)		Patienten mit Stadien III – V des GFA	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>GCS</b>	597	100	382	64,0	55,98 (± 11,30)	138	23,1	57,76 (± 11,75)	77	12,9	60,32 (± 12,07)	215	36,0			
<b>NTG</b>	99	100	48	48,5	55,40 (± 12,87)	31	31,3	59,37 (± 13,34)	20	20,2	60,12 (± 12,38)	51	51,5			

*Tab. I.5. Häufigkeit von Stadien des GFA bei Patienten mit GCS und NTG*

### I.6. Fahrtauglichkeit bei Patienten mit unterschiedlichen Glaukomformen

Es wurde untersucht, ob die Häufigkeit einer Fahruntauglichkeit bedingt durch schwere Gesichtsfeldausfälle bei unterschiedlichen GL-Formen unterschiedlich ist. Hierfür wurde die Häufigkeit definierter Schweregrade des GF-Schadens bei unterschiedlichen GL-Formen untersucht. Patienten mit GCS, NTG, PEX, PG und GCS mit engem KW wurden in vier Gruppen, entsprechend dem Stadium des GF-Ausfalls (GFA) unterteilt: 1. kein GFA, 2. beginnender GFA (Stadium I und II nach Aulhorn), 3. fortgeschrittener GFA (Stadien III und IV nach Aulhorn), 4. schwerer GFA (Stadium V nach Aulhorn). Patienten mit einem GFA Stadium III, IV oder V in beiden Augen oder einer Kombination aus diesen Stadien, beispielsweise Stadium IV auf einem und Stadium III auf dem anderem Auge, wurden als sicher fahrtauglich eingestuft. Patienten ohne GF-Ausfall auf einem Auge und Stadium des GF-Ausfalls I-V auf dem anderen Auge wurden als sicher fahrtauglich eingestuft. Alle anderen Konstellationen, beispielsweise Stadium I auf dem einen und Stadium III auf dem anderen Auge wurden als „fraglich fahrtauglich“ klassifiziert. Zur Beurteilung der Fahrtauglichkeit wurde in der vorliegenden Arbeit das Gesichtsfeld als einziges Kriterium berücksichtigt. Tabelle I.6.1. zeigt für unterschiedliche GL-Formen den Anteil an Patienten, die nach obiger Definition als „sicher fahrtauglich“ (vgl. Tab.I.6.1. rechts), „sicher fahrtauglich“ (links) oder „fraglich fahrtauglich“ (Mitte) eingestuft wurden.

Glaukomform	Patienten		sicher fahrtauglich		fraglich fahrtauglich		sicher fahrtauglich	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>GCS</b>	1338	100	793	59,27	391	29,22	154	11,51
<b>NTG</b>	153	100	57	37,25	66	43,14	30	19,61
<b>PG</b>	50	100	31	62,00	11	22,00	8	16,00
<b>PEX</b>	66	100	49	74,24	11	16,67	6	9,10
<b>GCS mit engem KW</b>	233	100	129	55,36	70	30,04	34	14,59

*Tab. I.6.1. Fahrtauglichkeit bei Patienten mit unterschiedlichen GL-Formen*

Bereits aufgrund des GF-Ausfalls als fahruntauglich eingestuft wurden 11,5% (154 von 1338 Patienten) der Patienten mit GCS, 19,6% (30 von 153 Patienten) der Patienten mit NTG, 16% (8 von 50) der Patienten mit PG, 9,1% (6 von 66) der Patienten mit PEX und 14,6% (34 von 233) der Patienten mit GCS mit engem KW. Eine fragliche Fahrtauglichkeit fand sich bei GCS bei 29,2% der Patienten, NTG bei 43,1%, PG bei 22,0%, PEX bei 16,7% und GCS mit engem KW bei 30,0% der Patienten. Tabelle I.6.2. zeigt exemplarisch die Kalkulation der binokulären GF-Situation, berechnet anhand des GF-Ausfalls des linken und rechten Auges für 1338 Patienten mit GCS. Für die anderen GL-Formen wurde die Kalkulation entsprechend durchgeführt.

	Gesichtsfeld – Linkes Auge										Gesamt	
	keine Angabe		Normales GF (präperimetr. GCS)		Stadium I oder II GFA		Stadium III oder IV GFA		Stadium V des GFA			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
<b>GF – rechtes Auge</b>	25	1.87	1	0.07	3	0.22	1	0.07	3	0.22	33	2.47
<b>keine Angabe</b>												
<b>Normales GF</b>	6	0.45	614	45.89	71	5.31	13	0.97	4	0.30	708	52.91
<b>St. I oder II GFA</b>	6	0.45	65	4.86	267	19.96	31	2.32	13	0.97	382	28.55
<b>St. III oder IV GFA</b>	4	0.30	17	1.27	31	2.32	<u>72</u>	5.38	<u>14</u>	1.05	138	10.31
<b>St. V GFA</b>	1	0.07	2	0.15	6	0.45	<u>16</u>	1.20	<u>52</u>	3.89	77	5.75
<b>Gesamt</b>	42	3.14	699	52.24	378	28.25	133	9.94	86	6.43	1338	100

Tab. I.6.2. Stadium des GFA in rechtem und linkem Auge bei 1338 Patienten mit GCS. Die als sicher fahruntauglich eingestuften 154 Patienten sind in der Tabelle durch Unterstreichung hervorgehoben.

### I.7. Häufigkeit eines fortgeschrittenen und schweren Gesichtsfeldausfalls bei unterschiedlichen Glaukomformen

Um zu beurteilen, ob es einen Unterschied in der Häufigkeit von fortgeschrittenem und schwerem GFA zwischen den GL-Formen gibt, wurde die Häufigkeit der GF-Stadien III bis V bei Patienten mit GCS, NTG, PG und PEX verglichen. Wie in Tab.1.7. gezeigt, fand sich bezogen auf das Auge mit dem schwereren GFA ein Stadium III-V bei GCS Patienten in 36% (215 von 597 Patienten), NTG in 51,5% (51 von 99 Patienten), PG in 41,7% (10 von 24) und PEX in 58,8% der Patienten (20 von 34 Patienten). Bei Betrachtung des Auges mit dem schwereren GF-Ausfall weisen Patienten mit PEX am häufigsten, Patienten mit NTG am zweithäufigsten und Patienten mit PG am dritthäufigsten schwere GF-Ausfälle der Stadien III-V auf.

Glaukomform	Patienten/ Augen mit GFA		Patienten mit Stadien I oder II des GFA		Mittleres Alter bei Diagnose (Jahre)	Patienten mit Stadien III oder IV des GFA		Mittleres Alter bei Diagnose (Jahre)	Patienten mit Stadium V des GFA		Patienten mit Stadien III – V des GFA		
	n	%	n	%		n	%		n	%	n	%	
<b>GCS</b>	597	100	382	64,0	55,98 (±11,30)	138	23,1	57,76 (± 11,75)	77	12,9	60,32 (± 12,07)	215	36,0
<b>NTG</b>	99	100	48	48,5	55,40 (±12,87)	31	31,3	59,37 (± 13,34)	20	20,2	60,12 (± 12,38)	51	51,5
<b>PG</b>	24	100	14	58,3	45,08 (± 10,95)	6	25,0	37,50 (± 3,83)	4	16,7	49,67 (±15,00)	10	41,7
<b>PEX</b>	34	100	14	41,2	69,79 (± 6,01)	6	17,7	64,11 (± 8,43)	14	41,1	66,00 (± 7,45)	20	58,8

*Tab. 1.7. Häufigkeit von fortgeschrittenem und schwerem GFA bei unterschiedlichen GL-Formen am Auge mit dem größeren GFA*

## **II. Familienanamnese – Bedeutung für Screening**

### II.1.1. Wie häufig ist ein Glaukom in der Familienanamnese bei unterschiedlichen Glaukomformen?

Die Häufigkeit eines Glaukoms in der Familienanamnese (FA) für unterschiedliche GL-Formen zeigt Tabelle II.1.1. Ein Glaukom in der FA wurde bei 40,9% (548 von 1335) der Patienten mit Glaucoma chronicum simplex (GCS) gefunden, bei 43,8% (102 von 233) der Patienten mit GCS mit engem Kammerwinkel (KW), bei 37,8% (56

von 148) der Patienten mit OH, 33,3% (51 von 153) der Patienten mit NTG, 36,0% (18 von 50) der Patienten mit PG und bei 21,2% (14 von 66) der Patienten mit PEX. Ein GL in der FA ist somit bei allen GL-Formen mit etwa 40% der Patienten sehr häufig.

Glaukom form	Patienten	Patienten mit GL in der FA		Chi-Quadrat-Test	Fisher's Exakt-Test (zweiseitig)
	N	N	%		
<b>GCS</b>	1335	548	<b>40,9</b>		
<b>GCS mit engem KW</b>	233	102	<b>43,8</b>	p = 0,4199	p = 0,4286
<b>OH</b>	148	56	<b>37,8</b>	p = 0,4636	p = 0,4817
<b>NTG</b>	153	51	<b>33,3</b>	p = 0,0684	p = 0,0814
<b>PG</b>	50	18	<b>36,0</b>	p = 0,4838	p = 0,5587
<b>PEX</b>	66	14	<b>21,2</b>	p = 0,0014	p = 0,0012

*Tab.II.1.1. Häufigkeit eines GL in der FA bei Patienten mit unterschiedlichen GL-Formen im Vergleich zu GCS*

II.1.2. Gibt es einen Unterschied in der Häufigkeit eines Glaukoms in der Familienanamnese zwischen GCS und anderen Glaukomformen?

Verglichen zum GCS mit einer Häufigkeit eines GL in der FA von 40,9%, zeigten andere GL-Formen keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit eines GL in der FA (Chi-Quadrat-Test und Fisher's Exact Test zweiseitig), wie Tabelle II.1.1. zeigt (Spalten rechts). So fand sich beim GCS mit engem KW ein GL in der FA bei 43,8% der Patienten (p = 0,429), bei der OH bei 37,8% (p = 0,482), beim NTG bei 33,3% der Patienten (p = 0,081), und beim PG hatten 36,0% der Patienten ein GL in der FA (p = 0,559, Fisher's Exact Test). Nur Patienten mit PEX zeigten mit 21,2% eine signifikant geringere Häufigkeit eines GL in der FA als bei GCS (p = 0,001, Fisher's Exact Test, zweiseitig). Verglichen zum GCS zeigen alle anderen GL-Formen mit Ausnahme des PEX somit keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit eines GL in der FA.

## II.2. Gibt es einen Unterschied im Alter bei Diagnosestellung zwischen Patienten mit und ohne Glaukom in der Familienanamnese?

Patienten mit einem GL in der FA waren bei GCS, GCS mit engem KW, OH und PG signifikant jünger zum Zeitpunkt der Diagnosestellung als Patienten ohne GL in der FA, nicht jedoch bei NTG und PEX (Tabelle II.1.2.). Das mittlere Alter bei Diagnose für Patienten mit und ohne GL in der FA war signifikant unterschiedlich bei GCS ( $51,6 \pm 12,8$  Jahre vs.  $57,1 \pm 11,9$  Jahre ( $p = 0,0001$ ), GCS mit engem KW  $52,1 \pm 13,4$  Jahre vs.  $59,17 \pm 11,4$  Jahre ( $p = 0,0001$ ), OH  $48,3 \pm 13,1$  Jahre vs.  $53,0 \pm 10,9$  Jahre ( $p = 0,0334$ ) und PG  $35,4 \pm 9,3$  Jahre vs.  $48,2 \pm 12,6$  Jahre ( $p = 0,0002$ ), nicht jedoch bei NTG  $56,8 \pm 13,0$  Jahre vs.  $57,43 \pm 13,7$  Jahre ( $p = 0,07973$ ) und PEX  $62,6 \pm 8,0$  Jahre vs.  $66,4 \pm 7,7$  Jahre ( $p = 0,1285$ ). Das PEX tritt bei Patienten mit und ohne GL in der FA erst in sehr hohem Alter auf, das NTG wird bei beiden Patientengruppen erst in hohem Alter und bei fortgeschrittenem GL-Schaden diagnostiziert (vgl. Kap. I.5.).

## II.3. Zeigen Patienten in fortgeschrittenem Stadium der Erkrankung häufiger ein Glaukom in der Familienanamnese als Patienten im Anfangsstadium der Erkrankung?

Bisher war nicht bekannt ob ein GL in der FA einen Einfluss auf den Schweregrad der Erkrankung hat [38] und ob hierbei ggf. Unterschiede zwischen den Glaukomformen bestehen. Daher wurde in dieser Arbeit für unterschiedliche Glaukomformen (GCS, NTG, GCS mit engem KW) geprüft, ob Patienten in fortgeschrittenem Stadium der Erkrankung häufiger ein GL in der FA haben, als Patienten im Anfangsstadium der Erkrankung. Hierfür wurden die Patienten nach dem Stadium des Gesichtsfeld(GF)-Ausfalls in 4 Gruppen eingeteilt: kein GF-Ausfall (präperimetrisches GL), beginnender GF-Ausfall (= Stadien I und II nach Aulhorn), mittlerer GF-Ausfall (= Stadien III und IV) und schwerer GF-Ausfall (=Stadium V).

<b>Glaukomform</b>	Pat. mit GL. i. d. FA	Mittleres Alter bei Diagnose (Jahre)	Pat. ohne GL. i. d. FA	Mittleres Alter bei Diagnose (Jahre)	p-Wert	Signifikant frühere Diagnose bei Patienten mit GL. i. d. FA	Alters- unterschied (Jahre)
<b>GCS</b>	533	51,61 ± 12,79	741	57,10 ± 11,88	p = 0,0001	Ja	-5,48 ± 12,27
<b>GCS mit engem KW</b>	97	52,13 ± 13,37	124	59,17 ± 11,41	p = 0,0001	Ja	-7,04 ± 12,31
<b>OH</b>	53	48,26 ± 13,06	80	52,95 ± 10,94	p = 0,0334	Ja	-4,68 ± 11,83
<b>PG</b>	17	35,35 ± 9,30	32	48,21 ± 12,58	p = 0,0002	Ja	-12,87 ± 11,57
<b>NTG</b>	50	56,84 ± 12,96	97	57,43 ± 13,72	p = 0,7973	Nein	-0,59 ± 13,47
<b>PEX-GL</b>	14	62,57 ± 7,95	51	66,35 ± 7,72	p = 0,1285	Nein	-3,78 ± 7,77

*Tab.II.1.2. Mittleres Alter bei Diagnosestellung bei Patienten mit unterschiedlichen  
GL-Formen mit und ohne GL in der FA*

Für 1313 Patienten mit GCS ergaben sich in den vier Gruppen mit unterschiedlichen Stadien des GF-Ausfalls die in Tabelle II.3.1. dargestellten Häufigkeiten eines GL in der FA: von 621 Patienten ohne GF-Ausfall haben 41,2% (256 von 621) ein GL in der FA, von 412 Patienten mit beginnendem GF-Ausfall haben 40,3% (166 von 412) ein GL in der FA, von 169 Patienten mit mittlerem GF-Ausfall haben 38,5% (65 von 169) ein GL in der FA und von 111 Patienten mit schwerem GF-Ausfall haben 46,9% (52 von 111) ein GL in der FA. Patienten mit GCS mit schwerem GF-Ausfall haben nicht signifikant häufiger ein GL in der FA als Patienten mit beginnendem GF-Ausfall ( $p = 0,624$ , Cochran- Armitage-Trend-Test).

GF-Ausfall	GCS <u>mit</u> Glaukom in der FA		GCS <u>ohne</u> Glaukom in der FA		Total
	N	%	N	%	
<b>Kein GF-Ausfall</b>	256	<b>41,2</b>	365	<b>58,8</b>	621
<b>Beginnend (Stadium I u. II)</b>	166	<b>40,3</b>	246	<b>59,7</b>	412
<b>Mittelgradig (Stadium III u. IV)</b>	65	<b>38,5</b>	104	<b>61,5</b>	169
<b>Schwer (Stadium V)</b>	52	<b>46,9</b>	59	<b>53,1</b>	111
<b>Total</b>	539		774		<b>1313</b>

*II.3.1. Häufigkeit eines GL in der FA in Korrelation zum Stadium des GF-Ausfalls bei 1313 Patienten mit GCS*

Für 100 Patienten mit NTG ergaben sich in den vier Gruppen mit unterschiedlichen Stadien des GF-Ausfalls die in Tabelle II.3.2. dargestellten Häufigkeiten eines GL in der FA: von 24 Patienten ohne GF-Ausfall haben 20,8% (5 von 24) ein GL in der FA, von 36 Patienten mit beginnendem GF-Ausfall haben 38,9% (14 von 36) ein GL in der FA, von 22 Patienten mit mittlerem GF-Ausfall haben 27,3% (6 von 22) ein GL in der FA und von 18 Patienten mit schwerem GF-Ausfall haben 50,0% (9 von 18) ein GL in der FA. NTG Patienten mit schwerem GF-Ausfall haben somit nicht signifikant häufiger ein GL in der FA als Patienten mit beginnendem GF-Ausfall.

GF-Ausfall	NTG <u>mit</u> Glaukom in der FA		NTG <u>ohne</u> Glaukom in der FA		Total
	N	%	N	%	
<b>Kein GF-Ausfall</b>	5	<b>20,8</b>	19	<b>79,2</b>	24
<b>Beginnend (Stadium I u. II)</b>	14	<b>38,9</b>	22	<b>61,1</b>	36
<b>Mittelgradig (Stadium III u. IV)</b>	6	<b>27,3</b>	16	<b>72,7</b>	22
<b>Schwer (Stadium V)</b>	9	<b>50,0</b>	9	<b>50,0</b>	18
<b>Total</b>	34		66		100

Tab. II.3.2. Häufigkeit eines GL in der FA in Korrelation zum Stadium des GF-Ausfalls bei 100 Patienten mit NTG

Für 226 Patienten mit GCS mit engem KW ergaben sich in den vier Gruppen mit unterschiedlichen Stadien des GF-Ausfalls die in Tabelle II.3.3. dargestellten Häufigkeiten eines GL in der FA: von 101 Patienten ohne GF-Ausfall haben 39,6% (40 von 101) ein GL in der FA, von 57 Patienten mit beginnendem GF-Ausfall haben 45,6% (26 von 57) ein GL in der FA, von 32 Patienten mit mittlerem GF-Ausfall haben 40,6% (13 von 32) ein GL in der FA und von 36 Patienten mit schwerem GF-Ausfall haben 47,2% (17 von 36) ein GL in der FA. Patienten mit GCS mit engem KW mit schwerem GF-Ausfall haben somit nicht signifikant häufiger ein GL in der FA haben als Patienten mit beginnendem GF-Ausfall.

GF-Ausfall	GCS <sub>mit engem KW</sub> <u>mit</u> Glaukom in der FA		GCS <sub>mit engem KW</sub> <u>ohne</u> Glaukom in der FA		Total
	N	%	N	%	
<b>Kein GF-Ausfall</b>	40	<b>39,6</b>	61	<b>60,4</b>	101
<b>Beginnend (Stadium I u. II)</b>	26	<b>45,6</b>	31	<b>54,4</b>	57
<b>Mittelgradig (Stadium III u. IV)</b>	13	<b>40,6</b>	19	<b>59,4</b>	32
<b>Schwer (Stadium V)</b>	17	<b>47,2</b>	19	<b>52,8</b>	36
<b>Total</b>	96		130		226

Tab. II.3.3. Häufigkeit eines GL in der FA in Korrelation zum Stadium des GF-Ausfalls bei 226 Patienten mit GCS mit engem KW

Damit zeigt sich für GCS, NTG und GCS mit engem KW, dass Patienten in fortgeschrittenem Erkrankungsstadium (St. V) nicht häufiger ein GL in der FA haben als Patienten im Anfangsstadium (St. I-II). Patienten mit GL in der FA haben verglichen zu Patienten ohne GL in der FA keine schlechtere Prognose für den Erhalt des Gesichtsfelds.

II.4. Haben GCS Patienten mit fortgeschrittenem Stadium des Gesichtsfeldausfalls häufiger erkrankte Verwandte als Patienten im Anfangsstadium des Gesichtsfeldausfalls (untersucht für 12 Verwandtschaftsgruppen)?

Geprüft wird, ob GCS Patienten unterteilt in 4 Gruppen mit unterschiedlichem Stadium des GFA (621 Patienten mit präperimetrischen GCS, 412 Patienten mit Stadien I-II des GFA, 169 Patienten mit Stadien III-IV des GFA und 111 Patienten mit Stadium V des GFA) Unterschiede in der Häufigkeit erkrankter Verwandter innerhalb von 12 Verwandtschaftsgruppen aufweisen. Die Ergebnisse sind in Tabellen II.4.1. – II.4.4. dargestellt. Die 12 Gruppen von Verwandten sind im einzelnen: Geschwister, Kinder, Mütter, Väter, sowie Großväter, Großmütter, Tanten und Onkel, die letzteren jeweils separat untersucht nach Verwandtschaft mütterlicherseits und väterlicherseits.

		<b>Glaukom oder Okuläre Hypertension</b>			
		<b>JA</b>		<b>NEIN</b>	
<b>Verwandte von 621 Patienten mit präperimetrischem GCS</b>	<b>Patienten n</b>	<b>Patienten</b>	<b>%</b>	<b>Patienten</b>	<b>%</b>
Geschwister	310	77	24,84	233	75,16
Kinder	389	21	5,40	368	94,60
Mütter	428	105	24,53	323	75,47
Väter	371	60	16,17	311	83,83
<b>Verwandte der Mutter</b>					
Großmütter	152	25	16,45	127	83,55
Großväter	136	10	7,35	126	92,65
Tanten	150	27	18,00	123	82,00
Onkel	134	11	8,21	123	91,79
<b>Verwandte des Vaters</b>					
Großmütter	125	14	11,20	111	88,80
Großväter	117	8	6,84	109	93,16
Tanten	122	16	13,11	106	86,89
Onkel	115	6	5,22	109	94,78

Tab.II.4.1.

		<b>Glaukom oder Okuläre Hypertension</b>			
		<b>JA</b>		<b>NEIN</b>	
<b>Verwandte von 412 Patienten mit GCS (Stadien I und II)</b>	<b>Patienten</b>	<b>Patienten</b>	<b>%</b>	<b>Patienten</b>	<b>%</b>
Geschwister	201	69	34,33	132	65,67
Kinder	273	24	8,79	249	91,21
Mütter	255	67	26,27	188	73,73
Väter	209	26	12,44	183	87,56
<b>Verwandte der Mutter</b>					
Großmütter	96	13	13,54	83	86,46
Großväter	88	6	6,82	82	93,18
Tanten	88	13	14,77	75	85,23
Onkel	83	7	8,43	76	91,57
<b>Verwandte des Vaters</b>					
Großmütter	74	8	10,81	66	89,19
Großväter	67	8	11,94	59	88,06
Tanten	64	7	10,94	57	89,06
Onkel	58	1	1,72	57	98,28

Tab.II.4.2.

		<b>Glaukom oder Okuläre Hypertension</b>			
		<b>JA</b>		<b>NEIN</b>	
<b>Verwandte von 169 Patienten mit GCS (Stadien III und IV)</b>	<b>Patienten</b>	<b>Patienten</b>	<b>%</b>	<b>Patienten</b>	<b>%</b>
Geschwister	75	23	30,67	52	69,33
Kinder	117	11	9,40	106	90,60
Mütter	114	26	22,81	88	77,19
Väter	98	15	15,31	83	84,69
<b>Verwandte der Mutter</b>					
Großmutter	31	1	3,23	30	96,77
Großvater	28	3	10,71	25	89,29
Tanten	33	4	12,12	29	87,88
Onkel	32	3	9,38	29	90,63
<b>Verwandte des Vaters</b>					
Großvater	20	0	0,00	20	100,00
Großmutter	22	1	4,55	21	95,45
Tanten	24	3	12,50	21	87,50
Onkel	23	4	17,39	19	82,61

Tab.II.4.3.

		<b>Glaukom oder Okuläre Hypertension</b>			
		<b>JA</b>		<b>NEIN</b>	
<b>Verwandte von 111 Patienten mit GCS (Stadium V)</b>	<b>Patienten</b>	<b>Patienten</b>	<b>%</b>	<b>Patienten</b>	<b>%</b>
Geschwister	60	23	38,33	37	61,67
Kinder	68	7	10,29	61	89,71
Mütter	61	11	18,03	50	81,97
Väter	58	8	13,79	50	86,21
<b>Verwandte der Mutter</b>					
Großmutter	35	3	8,57	32	91,43
Großvater	32	2	6,25	30	93,75
Tanten	36	6	16,67	30	83,33
Onkel	34	6	17,65	28	82,35
<b>Verwandte des Vaters</b>					
Großmutter	34	4	11,76	30	88,24
Großvater	28	1	3,57	27	96,43
Tanten	33	6	18,18	27	81,82
Onkel	30	2	6,67	28	93,33

*Tab.II.4.4.*

*Häufigkeit von GL/OH in 12 Gruppen von Verwandten von Patienten mit GCS in 4 Gruppen mit unterschiedlichen Stadien der Erkrankung: Patienten mit präperimetrischem GCS (Tab.II.4.1.), GCS Patienten mit beginnendem GF-Ausfall (Tab.II.4.2.), GCS Patienten mit mittlerem GF-Ausfall (Tab.II.4.3.) und GCS Patienten mit schwerem GF-Ausfall (Tab.II.4.4.)*

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass mit zunehmendem Stadium der Erkrankung (kein GF-Ausfall vs. beginnender vs. mittlerer vs. schwerer GF-Ausfall), die Häufigkeit von GCS Patienten mit an GL oder OH erkrankten Geschwistern deutlich zunimmt (24,84 % vs. 34,33 % vs. 30,67 % vs. 38,33 %). In den anderen Verwandtschaftsgruppen (z.B. Mütter, Väter, etc.) zeigte sich keine Zunahme der Häufigkeit erkrankter Familienmitglieder mit zunehmendem Erkrankungsstadium. Bei diesem Ergebnis ist zu berücksichtigen, dass (vgl. Kap.I.3.1.) Patienten mit fortgeschrittenem Erkrankungsstadium signifikant älter waren als Patienten im Anfangsstadium der Erkrankung ( $p = 0,0001$ , Cochran-Armitage-Trend Test), und zwar sowohl zum Zeitpunkt der Auswertung als auch zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Der mit zunehmendem Stadium der Erkrankung zunehmende Anteil an Patienten mit erkrankten Geschwistern kann auch dadurch bedingt sein, dass mit dem Stadium der Erkrankung auch das Lebensalter von Patienten und deren Geschwistern zunahm.

II.5. Gibt es zwischen GCS, NTG und OH Unterschiede in der Häufigkeit von Patienten mit erkrankten Familienangehörigen in 12 Verwandtschaftsgruppen?

Die Häufigkeit von Patienten, bei deren Verwandten GL oder OH gefunden bzw. ausgeschlossen wurde ist dargestellt für GCS in Tab. II.5.1., für NTG in Tab. II.5.2. und für OH in Tab. II.5.3.. Untersucht wurde dabei die Häufigkeit der Erkrankung von Verwandten ersten und zweiten Grades, die in 12 Verwandtschaftsgruppen eingeteilt waren (Geschwister, Kinder, Väter, Mütter, etc.).

		<b>Glaukom oder Okuläre Hypertension</b>			
		<b>JA</b>		<b>NEIN</b>	
<b>Verwandte von Patienten mit GCS</b>	<b>Patienten</b>	<b>Patienten</b>	<b>%</b>	<b>Patienten</b>	<b>%</b>
Geschwister	656	194	29,57	462	70,43
Kinder	866	64	7,39	802	92,61
Mütter	873	212	24,28	661	75,72
Väter	747	109	14,59	638	85,41
<b>Verwandte der Mutter</b>					
Großmutter	319	44	13,79	275	86,21
Großvater	289	21	7,27	268	92,73
Tanten	311	51	16,40	260	83,60
Onkel	287	27	9,41	260	90,59
<b>Verwandte des Vaters</b>					
Großmutter	255	27	10,59	228	89,41
Großvater	237	19	8,02	218	91,98
Tanten	245	33	13,47	212	86,53
Onkel	227	13	5,73	214	94,27

*Tab. II.5.1. Häufigkeit von Patienten mit GCS bei deren Verwandten (in 12 Verwandtschaftsgruppen) GL oder OH gefunden bzw. ausgeschlossen wurde*

		<b>Glaukom oder Okuläre Hypertension</b>			
		<b>JA</b>		<b>NEIN</b>	
<b>Verwandte von Patienten mit NTG</b>	<b>Patienten</b>	<b>Patienten</b>	<b>%</b>	<b>Patienten</b>	<b>%</b>
Geschwister	76	14	18,42	62	81,58
Kinder	92	2	2,17	90	97,83
Mütter	98	23	23,47	75	76,53
Väter	86	13	15,12	73	84,88
<b>Verwandte der Mutter</b>					
Großmütter	39	8	20,51	31	79,49
Großväter	35	4	11,43	31	88,57
Tanten	38	8	21,05	30	78,95
Onkel	32	6	15,63	27	84,38
<b>Verwandte des Vaters</b>					
Großmütter	33	3	9,09	30	90,91
Großväter	31	1	3,23	30	96,77
Tanten	33	2	6,06	31	93,94
Onkel	30	0	0,00	30	100,00

Tab. II.5.2. Häufigkeit von Patienten mit NTG bei deren Verwandten (in 12 Verwandtschaftsgruppen) GL oder OH gefunden bzw. ausgeschlossen wurde

		<b>Glaukom oder Okuläre Hypertension</b>			
		<b>JA</b>		<b>NEIN</b>	
<b>Verwandte von Patienten mit OH</b>	<b>Patienten</b>	<b>Patienten</b>	<b>%</b>	<b>Patienten</b>	<b>%</b>
Geschwister	67	19	28,36	48	71,64
Kinder	95	7	7,37	88	92,63
Mütter	94	25	26,60	69	73,40
Väter	79	9	11,39	70	88,61
<b>Verwandte der Mutter</b>					
Großmütter	32	6	18,75	26	81,25
Großväter	27	2	7,41	25	92,59
Tanten	33	4	12,12	29	87,88
Onkel	28	3	10,71	25	89,29
<b>Verwandte des Vaters</b>					
Großmütter	32	4	12,50	28	87,50
Großväter	28	0	0,00	28	100,00
Tanten	24	0	0,00	24	100,00
Onkel	25	0	0,00	25	100,00

Tab. II.5.3. Häufigkeit von Patienten mit OH bei deren Verwandten (in 12 Verwandtschaftsgruppen) GL oder OH gefunden bzw. ausgeschlossen wurde

Bei Geschwistern und Müttern bestand sowohl bei GCS, als auch bei NTG und OH die höchste Wahrscheinlichkeit der Aufdeckung von GL oder OH verglichen zu anderen Verwandten.

Von 1335 Patienten mit GCS machten 656 Patienten Angaben zum Erkrankungsstatus ihrer Geschwister. 194 dieser 656 Patienten (29,6%) haben Geschwister, die an GL oder OH erkrankt sind. 462 dieser 656 Patienten (70,4%) haben Geschwister, bei denen GL oder OH ausgeschlossen wurde (vgl. Tab. II.5.1., oberste Zeile). Diese Berechnung wurde für die 12 Verwandtschaftsgruppen in gleicher Weise ausgeführt. 24,3% (212 von 873) der Patienten mit GCS, die Angaben zum Erkrankungsstatus ihrer Mütter machten, hatten an GL oder OH erkrankte Mütter.

Von 153 Patienten mit NTG hatten 18,4% (14 von 76) der Patienten, die Angaben zum Erkrankungsstatus ihrer Geschwister machten, an GL oder OH erkrankte Geschwister. 23,4% (23 von 98) der Patienten mit NTG, die Angaben zum Erkrankungsstatus ihrer Mütter machten, hatten an GL oder OH erkrankte Mütter.

Von 148 Patienten mit OH hatten 28,4% (19 von 67) der Patienten, die Angaben zum Erkrankungsstatus ihrer Geschwister machten, an GL oder OH erkrankte Geschwister. 26,6% (25 von 94) der Patienten mit OH, die Angaben zum Erkrankungsstatus ihrer Mütter machten, hatten an GL oder OH erkrankte Mütter.

Sowohl bei GCS und NTG als auch bei OH waren unter den Verwandten der Patienten Frauen häufiger an GL oder OH erkrankt als Männer. Der Anteil von Patienten mit erkrankten Müttern vs. erkrankten Vätern lag für GCS bei 24,3% (212 von 873) vs. 14,6% (109 von 747), für OH bei 26,6% (25 von 94) vs. 11,4% (9 von 79) und für NTG bei 23,5% (23 von 98) vs. 15,1% (13 von 86). Ebenso hatte ein deutlich höherer Anteil von Patienten betroffene Großmütter als betroffene Großväter, für GCS 13,8% (44 von 319) vs. 7,3% (21 von 289), für OH 18,8% (6 von 32) vs. 7,4% (2 von 27) und für NTG 20,5% (8 von 39) vs. 11,4% (4 von 35).

Zwischen den Glaukomformen unterschied sich die Wahrscheinlichkeit der Erkrankung nicht wesentlich innerhalb der 12 Verwandtschaftsgruppen. So betrug z.B. die Häufigkeit von Patienten mit erkrankten Müttern 24,3% bei GCS, 26,6% bei OH und 23,4% bei NTG.

## II.6. Häufigkeit eines Glaukoms oder OH unter den Geschwistern von Patienten bei unterschiedlichen Glaukomformen

### II.6.1. Wieviel Prozent der Patienten mit unterschiedlichen Glaukomformen haben erkrankte Geschwister?

Da unter den 12 Gruppen von Verwandten die Geschwister von Patienten besonders häufig an GL oder OH erkrankt sind (vgl. Kap.II.5.), wurde im Folgenden zusätzlich auch für GCS mit engem KW, PEX und PG die Häufigkeit von Patienten mit erkrankten Geschwistern untersucht. Dabei wurde jetzt auch die Gesamtzahl der Patienten mit Geschwistern angegeben.

Da innerhalb der 12 Verwandtschaftsgruppen Frauen häufiger erkrankt waren als Männer (vgl. Kap.II.5.), wurde nun außerdem geprüft, ob unter den Geschwistern Schwestern häufiger an GL oder OH erkrankt waren als Brüder.

Tabelle II.6.1. zeigt den Anteil der Patienten mit erkrankten Geschwistern bei unterschiedlichen GL-Formen.

Glaukomform	Patienten	Patienten mit Geschwistern	Patienten bei deren Geschwistern GL/OH gefunden/ aus geschlossen wurde	GL/OH bei Geschwistern			
				JA		NEIN	
				Patienten	%	Patienten	%
<b>GCS</b>	1335	1103	656	194	29,57	462	70,43
<b>OH</b>	148	122	67	19	28,36	48	71,64
<b>NTG</b>	153	134	76	14	18,42	62	81,58
<b>GCS</b> <small>mit engem KW</small>	233	193	108	28	25,93	80	74,07
<b>PEX</b>	65	55	34	6	17,65	28	82,35
<b>PG</b>	50	40	31	3	9,68	28	90,32

*Tab. II.6.1. Anteil der Patienten mit erkrankten Geschwistern bei unterschiedlichen GL-Formen*

Von 1335 Patienten mit GCS hatten 1103 Patienten Geschwister. Von diesen 1103 Patienten konnten 656 Patienten angeben, ob GL oder OH bei ihren Geschwistern gefunden oder ausgeschlossen wurde. Der Anteil an Patienten mit erkrankten Geschwistern betrug für das GCS 29,6% (194 von 656).

Von 148 Patienten mit OH hatten 122 Patienten Geschwister. Von diesen konnten 67 Patienten angeben, ob GL oder OH bei ihren Geschwistern gefunden oder ausgeschlossen wurde. Der Anteil an Patienten mit erkrankten Geschwistern betrug für OH 28,4% (19 von 67).

Von 153 Patienten mit NTG hatten 134 Patienten Geschwister. Von diesen konnten 76 Patienten angeben, ob GL oder OH bei ihren Geschwistern gefunden oder ausgeschlossen wurde. Der Anteil an Patienten mit erkrankten Geschwistern betrug für das NTG 18,4% (14 von 76).

Von 233 Patienten mit GCS mit engem KW hatten 193 Patienten Geschwister. Von diesen konnten 108 Patienten angeben, ob GL oder OH bei ihren Geschwistern gefunden oder ausgeschlossen wurde. Der Anteil an Patienten mit erkrankten Geschwistern betrug für das GCS mit engem KW 25,9% (28 von 108).

Von 65 Patienten mit PEX hatten 55 Patienten Geschwister. Von diesen konnten 34 Patienten angeben, ob GL oder OH bei ihren Geschwistern gefunden oder ausgeschlossen wurde. Der Anteil an Patienten mit erkrankten Geschwistern betrug für das PEX 17,6% (6 von 34).

Von 50 Patienten mit PG hatten 40 Patienten Geschwister. Von diesen konnten 31 Patienten angeben, ob GL oder OH bei ihren Geschwistern gefunden oder ausgeschlossen wurde. Der Anteil an Patienten mit erkrankten Geschwistern betrug für das PG 9,7% (3 von 31).

Bei GCS, OH und GCS mit engem KW lag der höchste Anteil an Patienten mit erkrankten Geschwistern vor (25,9 – 29,6%), während bei NTG und PEX dieser Anteil niedriger (17,6 – 18,4%) und bei PG am niedrigsten (9,7%) war.

### II.6.2. Haben bei den unterschiedlichen Glaukomformen unter den Geschwistern der Patienten häufiger Brüder oder Schwestern ein GL oder OH?

Glaukomform	Patienten mit <b>Schwestern</b> , bei denen GL/ OH gefunden/ ausgeschlossen wurde	Patienten von deren <b>Schwestern</b> KEINE GL/OH hat		Patienten von deren <b>Schwestern</b> MINDESTENS EINE GL/OH hat	
		Patienten	%	Patienten	%
<b>GCS</b>	518	383	<b>73,9</b>	135	<b>26,1</b>
<b>OH</b>	47	40	<b>85,11</b>	7	<b>14,9</b>
<b>NTG</b>	61	51	<b>83,61</b>	10	<b>16,4</b>
<b>GCS mit engem KW</b>	84	64	<b>76,19</b>	20	<b>23,8</b>
<b>PEX</b>	24	21	<b>87,50</b>	3	<b>12,5</b>
<b>PG</b>	20	18	<b>90,00</b>	2	<b>10,0</b>

*Tab.II.6.2.1. Häufigkeit von Patienten mit an GL oder OH erkrankten Schwestern bei unterschiedlichen GL-Formen*

Glaukomform	Patienten mit <b>Brüdern</b> , bei denen GL/ OH gefunden/ ausgeschlossen wurde	Patienten von deren <b>Brüdern</b> KEINER GL/OH hat		Patienten von deren <b>Brüdern</b> MINDESTENS EINER GL/OH hat	
		Patienten	%	Patienten	%
<b>GCS</b>	447	354	<b>79,2</b>	93	<b>20,8</b>
<b>OH</b>	49	38	<b>77,6</b>	11	<b>22,4</b>
<b>NTG</b>	51	45	<b>88,3</b>	6	<b>11,7</b>
<b>GCS mit engem KW</b>	84	66	<b>78,6</b>	18	<b>21,4</b>
<b>PEX</b>	19	15	<b>78,9</b>	4	<b>21,1</b>
<b>PG</b>	19	18	<b>94,7</b>	1	<b>5,3</b>

*Tab.II.6.2.2. Häufigkeit von Patienten mit an GL oder OH erkrankten Brüdern bei unterschiedlichen GL-Formen*

Glaukomform	Patienten mit Schwestern, bei denen GL/OH gefunden/ ausgeschlossen wurde	Patienten von deren Schwestern KEINE GL/OH hat		Patienten mit Brüdern, bei denen GL/OH gefunden/ ausgeschlossen wurde	Patienten von deren Brüdern KEINER GL/OH hat		GL/OH häufiger bei
		Patienten	%		Patienten	%	
GCS	518	383	<b>73,94</b>	447	354	<b>79,2</b>	Frauen
OH	47	40	<b>85,11</b>	49	38	<b>77,55</b>	Männern
NTG	61	51	<b>83,61</b>	51	45	<b>88,25</b>	Frauen
GCS <sub>mit engem KW</sub>	84	64	<b>76,19</b>	84	66	<b>78,57</b>	Frauen
PEX	24	21	<b>87,50</b>	19	15	<b>78,95</b>	Männern
PG	20	18	<b>90,00</b>	19	18	<b>94,74</b>	Frauen

*Tab.II.6.2.3. Häufigkeit von Patienten mit an GL oder OH erkrankten Brüdern oder Schwestern bei unterschiedlichen GL-Formen*

Wie Tabelle II.6.2.1. (oberste Zeile) zeigt, hatten von 518 Patienten mit GCS, bei deren Schwestern GL oder OH gefunden oder ausgeschlossen wurde, 26,1 % (135 von 518) mindestens eine erkrankte Schwester. Bei 73,9 % (383 von 518) der Patienten hatte keine der Schwestern GL oder OH. Wie Tabelle II.6.2.2. (oberste Zeile) zeigt, hatten von 447 Patienten mit GCS, bei deren Brüdern GL oder OH gefunden oder ausgeschlossen wurde, 20,8% (93 von 447) mindestens einen erkrankten Bruder. Bei 79,2% (354 von 447) der Patienten hatte keiner der Brüder GL oder OH. Beim GCS bestand demnach eine höhere Wahrscheinlichkeit, unter den Schwestern der Patienten Erkrankungen an GL oder OH zu finden als unter den Brüdern.

Von 47 Patienten mit OH, bei deren Schwestern GL oder OH gefunden oder ausgeschlossen wurde, hatten 14,9 % (7 von 47) mindestens eine erkrankte Schwester. Bei 85,1 % (40 von 47) der Patienten hatte keine der Schwestern GL oder OH (vgl. Tab. II.6.2.1.). Von 49 Patienten mit OH, bei deren Brüdern GL oder OH gefunden oder ausgeschlossen wurde, hatten 22,4% (11 von 49) mindestens einen erkrankten Bruder. Bei 77,6% (38 von 49) der Patienten hatte keiner der Brüder GL oder OH (vgl. Tab.II.6.2.2.). Bei OH bestand demnach eine höhere Wahrscheinlichkeit, unter den Brüdern der Patienten Erkrankungen an GL oder OH zu finden als unter den Schwestern.

Von 61 Patienten mit NTG, bei deren Schwestern GL oder OH gefunden oder ausgeschlossen wurde, hatten 16,4% (10 von 61) mindestens eine erkrankte Schwester. Bei 83,6% (51 von 61) der Patienten hatte keine der Schwestern GL oder OH (vgl. Tab.II.6.2.1.). Von 51 Patienten mit NTG, bei deren Brüdern GL oder OH gefunden oder ausgeschlossen wurde, hatten 11,7 % (6 von 51) mindestens einen erkrankten Bruder. Bei 88,3% (45 von 51) der Patienten hatte keiner der Brüder GL oder OH (vgl. Tab.II.6.2.2.). Beim NTG bestand demnach eine höhere Wahrscheinlichkeit, unter den Schwestern der Patienten Erkrankungen an GL oder OH zu finden als unter den Brüdern.

Von 84 Patienten mit GCS mit engem KW, bei deren Schwestern GL oder OH gefunden oder ausgeschlossen wurde, hatten 23,8 % (20 von 84) mindestens eine erkrankte Schwester. Bei 76,2 % (64 von 84) der Patienten hatte keine der Schwestern GL oder OH (vgl. Tab.II.6.2.1.). Von 84 Patienten mit GCS mit engem KW, bei deren Brüdern GL oder OH gefunden oder ausgeschlossen wurde, hatten 21,4% (18 von 84) mindestens einen erkrankten Bruder. Bei 78,6% (66 von 84) der Patienten hatte keiner der Brüder GL oder OH (vgl.Tab.II.6.2.2.). Beim GCS mit engem KW bestand demnach eine geringgradig höhere Wahrscheinlichkeit, unter den Schwestern der Patienten Erkrankungen an GL oder OH zu finden als unter den Brüdern.

Von 24 Patienten mit PEX, bei deren Schwestern GL oder OH gefunden oder ausgeschlossen wurde, hatten 12,5 % (3 von 24) mindestens eine erkrankte Schwester. Bei 87,5 % (21 von 24) der Patienten hatte keine der Schwestern GL oder OH (vgl. Tab. II.6.2.1.). Von 19 Patienten mit PEX, bei deren Brüdern GL oder OH gefunden oder ausgeschlossen wurde, hatten 21,1% (4 von 19) mindestens einen erkrankten Bruder. Bei 78,9% (15 von 19) der Patienten hatte keiner der Brüder GL oder OH (vgl. Tab.II.6.2.2.). Beim PEX bestand demnach eine höhere Wahrscheinlichkeit, unter den Brüdern der Patienten Erkrankungen an GL oder OH zu finden als unter den Schwestern.

Von 20 Patienten mit PG, bei deren Schwestern GL oder OH gefunden oder ausgeschlossen wurde, hatten 10,0 % (2 von 20) mindestens eine erkrankte Schwester.

Bei 90,0 % (18 von 20) der Patienten hatte keine der Schwestern GL oder OH (vgl. Tab.II.6.2.1.). Von 19 Patienten mit PG, bei deren Brüdern GL oder OH gefunden oder ausgeschlossen wurde, hatten 5,3% (1 von 19) mindestens einen erkrankten Bruder. Bei 94,7% (18 von 19) der Patienten hatte keiner der Brüder GL oder OH (vgl. Tab.II.6.2.2.). Bei PG bestand demnach eine höhere Wahrscheinlichkeit, unter den Schwestern der Patienten Erkrankungen an GL oder OH zu finden als unter den Brüdern.

Tabelle II.6.2.3. fasst die Ergebnisse zusammen und zeigt (letzte Spalte), dass bei GCS, NTG, GCS mit engem KW und PG Schwestern von Patienten etwas häufiger als Brüder erkrankt waren, während bei OH und PEX die Brüder von Patienten etwas häufiger an GL oder OH erkrankt waren als die Schwestern. Die möglichen Ursachen für die häufigere Erkrankung von Frauen sind im Ergebnisteil (Kap. III.) zum Risikofaktor Migräne und Vasospasmus dargestellt.

### II.6.3. Wie hoch ist unter den befragten Patienten der Anteil erkrankter Schwestern bzw. Brüder an der Gesamtzahl der Schwestern bzw. Brüder?

Um beurteilen zu können, ob der Anteil erkrankter Schwestern/Brüder an der Gesamtzahl der Schwestern bzw. Brüder höher ist als nach der durchschnittlichen GL-Prävalenz in der Bevölkerung von ca. 2 % [3,4] anzunehmen wäre, wurde ein Erkrankungs-Index berechnet, der das Verhältnis erkrankter Schwestern bzw. Brüder zur Gesamtzahl der Schwestern bzw. Brüder angibt (Erkrankungs-Index =  $n_{\text{erkrankte Schwestern}} / n_{\text{gesamt Schwestern}}$ ). Dies erlaubt möglicherweise eine Schlussfolgerung über die Effektivität eines Glaukom-Screenings in dieser Verwandten-Gruppe von Patienten mit GL oder OH. Die Berechnung erfolgte für die Gesamtgruppe aller Patienten mit Schwestern bzw. Brüdern, da für diese Betrachtung eine hohe Patientenzahl erreicht werden sollte.

#### II.6.3.1. Anteil erkrankter Schwestern an der Gesamtzahl der Schwestern für Patienten mit allen Glaukomformen

Bei 76 % (630 von 826) der GL-Patienten mit Schwestern hatte keine der Schwestern GL oder OH. Bei 24 % (196 von 826) der GL-Patienten mit Schwestern hatten mehr

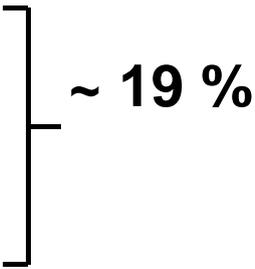
als 17% aller Schwestern GL oder OH. Der Anteil erkrankter Schwestern an der Gesamtzahl der Schwestern (= Erkrankungsindex) war für diese Patienten somit  $\geq 0,17$  (vgl. Tab.II.6.3.1.) und lag über der Prävalenz des GL in der Gesamtbevölkerung von 0,02.

Erkrankungsindex bei Schwestern = Anzahl erkrankter Schwestern/ Gesamtzahl der Schwestern	Anzahl von Patienten mit diesem Erkrankungsindex bei Schwestern (n)	Relative Häufigkeit von Patienten mit diesem Erkrankungsindex bei Schwestern (%)	Anteil von Patienten, bei deren Schwestern die GL-Prävalenz höher ist als im Bevölkerungsdurchschnitt
<b>0,00</b>	<b>630</b>	<b>76,27</b>	} ~ <b>24 %</b>
<b>0,17</b>	<b>2</b>	<b>0,24</b>	
<b>0,20</b>	<b>4</b>	<b>0,48</b>	
<b>0,25</b>	<b>5</b>	<b>0,61</b>	
<b>0,33</b>	<b>31</b>	<b>3,75</b>	
<b>0,50</b>	<b>48</b>	<b>5,81</b>	
<b>0,67</b>	<b>6</b>	<b>0,73</b>	
<b>0,75</b>	<b>1</b>	<b>0,12</b>	
<b>0,80</b>	<b>1</b>	<b>0,12</b>	
<b>1,00</b>	<b>98</b>	<b>11,86</b>	
	<b>826</b>	<b>100</b>	

*Tab.II.6.3.1. Anteil an GL oder OH erkrankter Schwestern an der Gesamtzahl aller Schwestern ausgedrückt in einem Erkrankungs-Index (=Anzahl erkrankter Schwestern/ Gesamtzahl der Schwestern) und Häufigkeit dieses Erkrankungsindex bei 826 GL-Patienten mit Schwestern*

#### II.6.3.2. Anteil erkrankter Brüder an der Gesamtzahl der Brüder für Patienten mit allen Glaukomformen

Bei 81 % (592 von 735) der GL-Patienten mit Brüdern hatte keiner der Brüder GL oder OH. Bei 19 % (143 von 735) der GL-Patienten mit Brüdern hatten mehr als 17% aller Brüder GL oder OH. Der Anteil erkrankter Brüder an der Gesamtzahl der Brüder (=Erkrankungsindex) war somit  $\geq 0,17$  und lag über der Prävalenz des GL in der Gesamtbevölkerung von 0,02 (vgl. Tab.II.6.3.2.).

Erkrankungsindex bei Brüdern = Anzahl erkrankter Brüder/ Gesamtzahl der Brüder	Anzahl an Patienten mit diesem Erkrankungsindex bei Brüdern (n)	Relative Häufigkeit von Patienten mit diesem Erkrankungsindex bei Brüdern (%)	Anteil von Patienten, bei deren Brüdern die GL-Prävalenz höher ist als im Bevölkerungsdurchschnitt
<b>0,00</b>	<b>592</b>	<b>80,54</b>	 ~ 19 %
<b>0,13</b>	<b>2</b>	<b>0,27</b>	
<b>0,17</b>	<b>1</b>	<b>0,14</b>	
<b>0,20</b>	<b>2</b>	<b>0,27</b>	
<b>0,25</b>	<b>4</b>	<b>0,54</b>	
<b>0,33</b>	<b>23</b>	<b>3,13</b>	
<b>0,50</b>	<b>36</b>	<b>4,90</b>	
<b>0,67</b>	<b>3</b>	<b>0,41</b>	
<b>0,75</b>	<b>2</b>	<b>0,27</b>	
<b>1,00</b>	<b>70</b>	<b>9,52</b>	
	<b>735</b>	<b>100</b>	

*Tab.II.6.3.2. Anteil an GL oder OH erkrankter Brüder an der Gesamtzahl aller Brüder ausgedrückt in einem Erkrankungs-Index (=Anzahl erkrankter Brüder/ Gesamtzahl der Brüder) und Häufigkeit dieses Erkrankungsindex bei 735 GL-Patienten mit Brüdern.*

## II.7. Häufigkeit eines Glaukoms oder OH bei Kindern von Patienten mit unterschiedlichen Glaukomformen

### II.7.1. Anteil der Patienten mit an GL oder OH erkrankten Kindern bei Patienten mit unterschiedlichen Glaukomformen

Tabelle II.7.1. auf S.55 zeigt den Anteil der Patienten mit an GL oder OH erkrankten Kindern bei unterschiedlichen GL-Formen.

Von 1335 Patienten mit GCS hatten 1111 Patienten Kinder. Von diesen 1111 Patienten konnten 866 Patienten angeben, ob GL oder OH bei ihren Kindern gefunden oder ausgeschlossen wurde. Der Anteil an Patienten mit an GL oder OH erkrankten Kindern betrug für das GCS 7,4% (64 von 866).

Von 148 Patienten mit OH hatten 120 Patienten Kinder. Von diesen konnten 95 Patienten angeben, ob GL oder OH bei ihren Kindern gefunden oder ausgeschlossen wurde. Der Anteil an Patienten mit an GL oder OH erkrankten Kindern betrug für OH 7,4% (7 von 95).

Glaukomform	Patienten	Patienten mit Kindern	Patienten bei deren Kindern GL/OH gefunden/ausgeschlossen wurde	GL oder OH bei den Kindern			
				JA		NEIN	
				Patienten	%	Patienten	%
<b>GCS</b>	1335	1111	866	64	7,4	802	92,6
<b>OH</b>	148	120	95	7	7,4	88	92,6
<b>NTG</b>	153	128	92	2	2,2	90	97,8
<b>GCS</b> <small>mit engem KW</small>	233	206	166	24	14,5	142	85,5
<b>PEX</b>	65	50	39	0	0	39	100
<b>PG</b>	50	38	28	0	0	28	100

Tab. II.7.1. Anteil der Patienten mit erkrankten Kindern bei Patienten mit verschiedenen GL-Formen

Von 153 Patienten mit NTG hatten 128 Patienten Kinder. Von diesen konnten 92 Patienten angeben, ob GL oder OH bei ihren Kindern gefunden oder ausgeschlossen wurde. Der Anteil an Patienten mit an GL oder OH erkrankten Kindern betrug für das NTG 2,2% (2 von 92).

Von 233 Patienten mit GCS mit engem KW hatten 206 Patienten Kinder. Von diesen konnten 166 Patienten angeben, ob GL oder OH bei ihren Kindern gefunden oder ausgeschlossen wurde. Der Anteil an Patienten mit an GL oder OH erkrankten Kindern betrug für das GCS mit engem KW 14,5% (24 von 166).

Von 65 Patienten mit PEX hatten 50 Patienten Kinder. Von diesen konnten 39 Patienten angeben, ob GL oder OH bei ihren Kindern gefunden oder ausgeschlossen wurde. Der Anteil an Patienten mit an GL oder OH erkrankten Kindern betrug für das PEX 0% (0 von 39).

Von 50 Patienten mit PG hatten 38 Patienten Kinder. Von diesen konnten 28 Patienten angeben, ob GL oder OH bei ihren Kindern gefunden oder ausgeschlossen wurde. Der

Anteil an Patienten mit an GL oder OH erkrankten Kindern betrug für das PG 0% (0 von 28).

### II.7.2. Haben bei den verschiedenen Glaukomformen unter den Kindern häufiger Söhne oder Töchter ein GL oder OH?

Die Häufigkeit von Patienten mit unterschiedlichen GL-Formen, bei deren Söhnen oder Töchtern GL oder OH gefunden wurde, ist in Abb. II.7.2. auf S.57 dargestellt. Von 596 Patienten mit GCS, bei deren Töchtern GL oder OH gefunden oder ausgeschlossen wurde, hatten 4,0 % (24 von 596) mindestens eine erkrankte Tochter. Bei 96,0 % (572 von 596) der Patienten hatte keine der Töchter GL oder OH (vgl. Abb.II.7.2. unten links). Von 589 Patienten mit GCS, bei deren Söhnen GL oder OH gefunden oder ausgeschlossen wurde, hatten 5,3% (31 von 589) mindestens einen erkrankten Sohn. Bei 94,7% (558 von 589) der Patienten hatte keiner der Söhne GL oder OH.

### II.7.3. Wie hoch ist bei GL-Patienten der Anteil erkrankter Töchter/Söhne an der Gesamtzahl der Töchter/Söhne (Erkrankungsindex)?

Um beurteilen zu können, ob der Anteil an GL oder OH erkrankter Töchter bzw. Söhne an der Gesamtzahl der Töchter bzw. Söhne höher ist als nach der durchschnittlichen Glaukomprävalenz in der Bevölkerung von ca. 2 % [3,4,31] anzunehmen wäre, wurde auch hier der Erkrankungs-Index berechnet, der das Verhältnis erkrankter Töchter bzw. Söhne zur Gesamtzahl der Töchter bzw. Söhne angibt (Erkrankungs-Index =  $n_{\text{erkrankte Töchter}} / n_{\text{gesamt Töchter}}$ ). Dies erlaubt möglicherweise eine Schlussfolgerung über die Effektivität eines Glaukom-Screenings bei Söhnen und Töchtern von Patienten mit GL oder OH. Die Berechnung wurde für die Gesamtgruppe aller GL-Patienten durchgeführt.

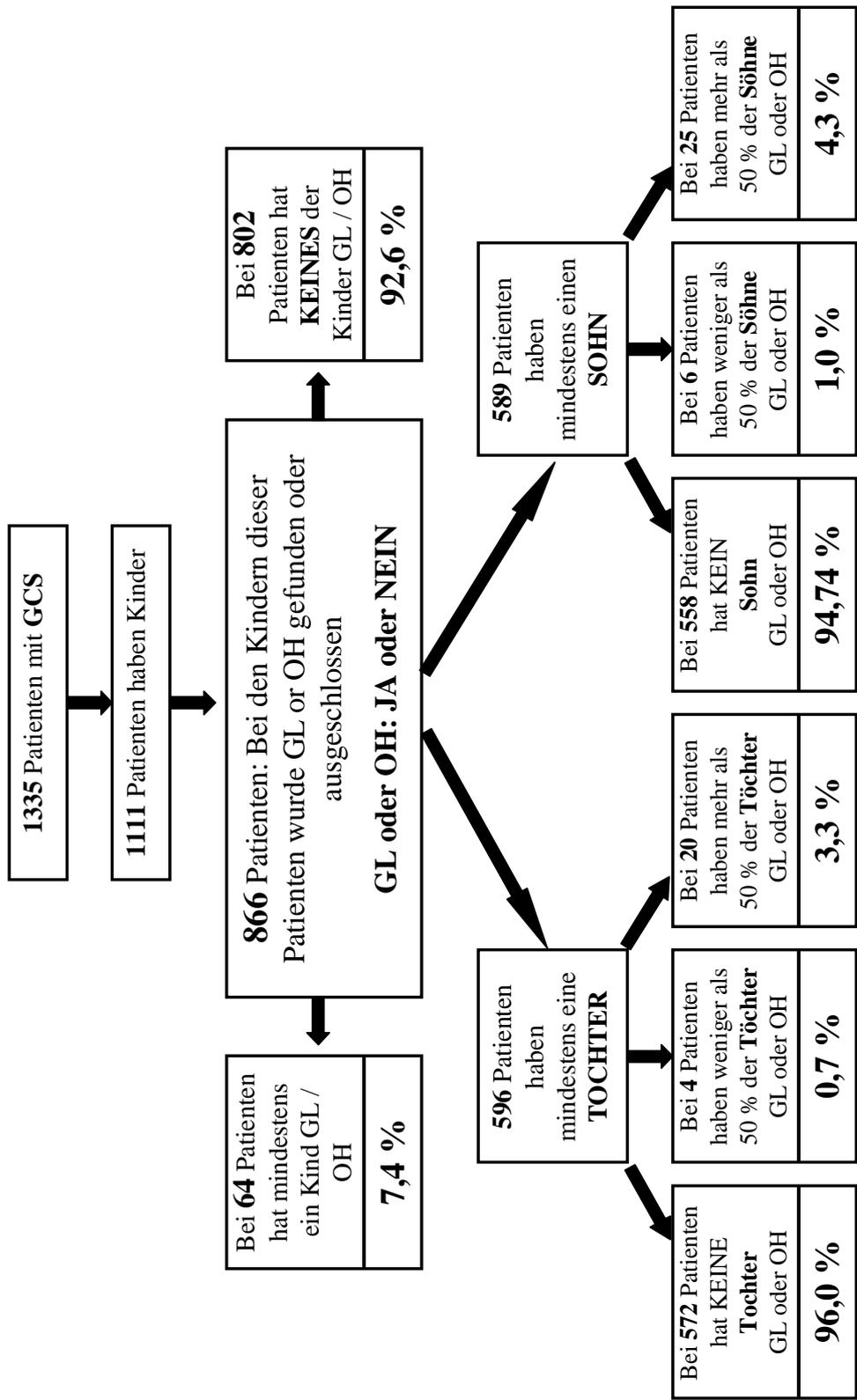


Abb. II.7.2 Anteil der GCS Patienten mit an GL/OH erkrankten Töchtern oder Söhnen

II.7.3.1. Anteil erkrankter Töchter an der Gesamtzahl der Töchter für Patienten mit allen Glaukomformen

Bei 94 % (920 von 976) der GL-Patienten mit Töchtern hatte keine der Töchter GL oder OH. Bei 5,4 % (53 von 976) der GL-Patienten mit Töchtern hatten mehr als 33% aller Töchter GL oder OH. Der Anteil erkrankter Töchter an der Gesamtzahl der Töchter (=Erkrankungsindex) ist damit  $\geq 0.33$  und liegt über und liegt über der Prävalenz des GL in der Gesamtbevölkerung von 0,02 (vgl. Tab. II.7.3.1). Zum Zeitpunkt dieser Auswertung hatten 94,3% der Patienten noch gesunde Töchter. Bei einer altersabhängigen Erkrankung wie dem GL ist mit zunehmendem Alter der Kinder jedoch eine Zunahme der Erkrankungen zu erwarten.

Erkrankungsindex bei Töchtern = Anzahl erkrankter Töchter/ Gesamtzahl der Töchter	Anzahl der Patienten mit diesem Erkrankungs- Index bei Töchtern (n)	Relative Häufigkeit von Patienten mit diesem Erkrankungsindex bei Töchtern (%)	Anteil von Patienten, bei deren Töchtern die GL-Prävalenz höher ist als in der Gesamtbevölkerung
<b>0,00</b>	<b>920</b>	<b>94,26</b>	<b>] 5,4 %</b>
<b>0,20</b>	<b>1</b>	<b>0,10</b>	
<b>0,25</b>	<b>2</b>	<b>0,20</b>	
<b>0,33</b>	<b>3</b>	<b>0,31</b>	
<b>0,50</b>	<b>17</b>	<b>1,74</b>	
<b>1,00</b>	<b>33</b>	<b>3,38</b>	
	<b>976</b>	<b>100</b>	

*Tab. II.7.3.1. Anteil an GL oder OH erkrankter Töchter an der Gesamtzahl aller Töchter ausgedrückt in einem Erkrankungs-Index (=Anzahl erkrankter Töchter/ Gesamtzahl der Töchter) und Häufigkeit dieses Erkrankungsindex bei 976 GL-Patienten mit Töchtern*

II.7.3.2. Anteil erkrankter Söhne an der Gesamtzahl der Söhne für Patienten mit allen Glaukomformen

Bei 95,1 % (915 von 962) der GL-Patienten mit Söhnen hatte keiner der Söhne GL oder OH. Bei 4,9 % (47 von 962) der GL-Patienten mit Söhnen haben mehr als 33% aller Söhne GL oder OH. Der Anteil an GL oder OH erkrankter Söhne an der Gesamtzahl der Söhne (=Erkrankungsindex) ist damit  $\geq 0.33$  (vgl. Tab. II.7.3.2) und liegt über der Prävalenz des GL in der Gesamtbevölkerung von 0,02 (vgl. Tab. II.7.3.1). Zum Zeitpunkt dieser Auswertung hatten 95,1% der Patienten noch gesunde

Söhne. Auch hier ist mit zunehmendem Alter der Kinder eine Zunahme der GL-Erkrankungen zu erwarten.

Erkrankungsindex bei Söhnen = Anzahl erkrankter Söhne/ Gesamtzahl der Söhne	Anzahl von Patienten mit diesem Erkrankungsindex bei Söhnen(n)	Relative Häufigkeit von Patienten mit diesem Erkrankungsindex bei Söhnen(%)	Anteil von Patienten, bei deren Söhnen die GL-Prävalenz höher ist als in der Gesamtbevölkerung
<b>0,00</b>	<b>915</b>	<b>95,11</b>	<b>⌊ ~ 4,9 %</b>
<b>0,33</b>	<b>9</b>	<b>0,94</b>	
<b>0,50</b>	<b>15</b>	<b>1,56</b>	
<b>0,67</b>	<b>1</b>	<b>0,10</b>	
<b>1,00</b>	<b>22</b>	<b>2,29</b>	
	<b>962</b>	<b>100</b>	

*Tab. II.7.3.2. Anteil an GL oder OH erkrankter Söhne an der Gesamtzahl aller Söhne ausgedrückt in einem Erkrankungs-Index (=Anzahl erkrankter Söhne / Gesamtzahl der Söhne) und Häufigkeit dieses Erkrankungsindex bei 962 GL-Patienten mit Söhnen*

Zur Zeit der Diagnosestellung bestand bei den GL-Patienten nach obigen Ergebnissen sowohl für Söhne als auch für Töchter der Patienten nur eine geringe Wahrscheinlichkeit, dass Erkrankungen an GL oder OH gefunden wurden. Erst mit höherem Lebensalter der Kinder des Patienten steigt die Wahrscheinlichkeit, dass eine GL-Erkrankung auftritt (vgl. Kap. I.2.). Bei den unterschiedlichen Glaukomformen lag die Findungswahrscheinlichkeit für GL oder OH bei Geschwistern von Patienten vielfach höher als bei den Kindern der Patienten (9,7 – 29,6% vs. 0 – 14,5%) wie in Tab. II.6.1. und Tab. II.7.1. dargestellt und durch Berechnung eines Erkrankung-Index bestätigt (vgl. Tab. II.7.3.1. und Tab. II.7.3.2.). Sind finanzielle Ressourcen für ein Glaukom-Screening begrenzt, so ist es sinnvoll, diese besonders für die Untersuchung der Geschwister von GL-Patienten zu verwenden.

### **III. Risikofaktoren**

#### **III.1. Herzerkrankungen**

Zur Evaluierung der Unterschiede im kardialen Risikoprofil zwischen Patienten mit NTG und GCS werden die Ergebnisse zu folgenden Fragestellungen dargestellt:

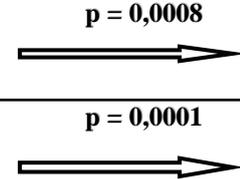
1. Haben Patienten mit NTG häufiger Herzerkrankungen als Patienten mit GCS?
2. Haben Patienten mit NTG und GCS in fortgeschrittenem Stadium der Erkrankung häufiger Herzerkrankungen als Patienten im Anfangsstadium des Glaukoms bei alterskorrigierter Betrachtung?

##### **III.1.1. Häufigkeit von Patienten mit Medikamenten gegen Herzerkrankungen in Korrelation zum Stadium des GF-Ausfalls bei Patienten mit GCS und NTG**

Als Teil der Frage Nr. 13 des Fragebogens (vgl. Methodik Abb. 2) wurden die GL-Patienten nach der Einnahme von Herzmedikamenten befragt. Von 1243 Patienten mit GCS, die diesen Teil des Fragebogens beantworteten, nahmen 24,4% (303 von 1243) regelmäßig eine kardiale Medikation ein und von 140 Patienten mit NTG 25,0% (35 von 140). Die relative Häufigkeit der Einnahme von Herzmedikamenten ist somit nicht unterschiedlich zwischen Patienten mit NTG und GCS.

Um Hinweise darauf zu erhalten, ob die Herzerkrankung bei Patienten mit NTG ursächlich für den GL-Schaden ist, wurde die Häufigkeit kardialer Medikation für 4 Gruppen von Patienten errechnet, die ein unterschiedliches Stadium der Erkrankung aufweisen. Wären Herzerkrankungen ursächlich für den glaukomatösen GF-Schaden, wäre zu erwarten, dass Patienten mit fortgeschrittenem Stadium des GF-Ausfalls häufiger Herzerkrankungen zeigen als Patienten im Anfangsstadium des GL. Wenn die Herzerkrankung ein spezifischer Risikofaktor für das NTG wäre, wäre zu erwarten, dass Herzerkrankungen bei gleichem Alter und gleichem Erkrankungsstadium bei NTG häufiger vorliegen als bei GCS.

Die Tabelle III.1.1. zeigt die Häufigkeit von Patienten mit Medikamenten gegen Herzerkrankungen in 4 unterschiedlichen Stadien der Erkrankung (links) für GCS und NTG.

GF-Ausfall	Häufigkeit v. Patienten mit Medikamenten gg. Herzerkrankungen			Total	Keine sig. Unterschiede in der Häufigkeit von Patienten mit Medikamenten gg. Herzerkrankungen innerhalb des gleichen GF-Stadiums bei GCS u. NTG		Zunehmende Häufigkeit von Pat. mit Medikamenten gegen Herzerkrankungen in mit zunehmendem Stadium des GF-Ausfalls	Mittleres Alter der Patienten mit Medikamenten gegen Herzerkrankungen		Kein sig. Unterschied im Alter bei Patienten mit Medikamenten gg. Herzerkrankungen innerhalb des gleichen GF-Stadiums bei GCS u. NTG	
	n	%	n		%	n		GCS	NTG		Mittl. Alter (Jahre)
<b>Keiner</b>	115 of 596	<b>19,30</b>	3 of 34	<b>8,82</b>	630	Chi-Square-Test p = 0,1280	Fisher's Exact-Test p = 0,9699	Cochran-Armitage-Trend-Test	67,07 ± 7,69	71,0 ± 9,90	n. s.
<b>Beginnend</b> (Stadium I u. II)	98 of 386	<b>25,39</b>	9 of 44	<b>20,45</b>	430	p = 0,4732	p = 0,8150	POAG	68,95 ± 5,88	71,14 ± 3,72	n. s.
<b>Mittelgradig</b> (Stadium III u. IV)	54 of 157	<b>34,39</b>	13 of 37	<b>35,14</b>	194	p = 0,9321	p = 0,5376	NTG	70,05 ± 6,28	69,00 ± 3,56	n. s.
<b>Schwer</b> (Stadium V)	36 of 104	<b>34,62</b>	10 of 25	<b>40,00</b>	129	p = 0,6138	p = 0,3881		71,18 ± 6,46	70,67 ± 5,65	n. s.

*Tab.III.1.1. Häufigkeit von Patienten mit Medikamenten gegen Herzerkrankungen in Korrelation zum Stadium des GF-Ausfalls bei Patienten mit GCS und NTG*

Wie in Tab. III.1.1. dargestellt, fand sich mit zunehmendem Stadium des GFA eine signifikant häufigere Einnahme von Medikamenten gegen Herzerkrankungen sowohl für Patienten mit GCS (19,30% vs. 25,39% vs. 34,39% vs. 34,62%;  $p = 0,0001$ , Cochran-Armitage-Trend-Test) als auch für Patienten mit NTG (8,82% vs. 20,45% vs. 35,14% vs. 40,0%;  $p = 0,0008$ , Cochran-Armitage-Trend-Test). Es fand sich kein signifikanter Unterschied innerhalb der gleichen Stadien des GFA in der Häufigkeit der Einnahme von Herzmedikamenten zwischen Patienten mit GCS und Patienten mit NTG (vgl. Tab. III.1.1. linker Teil). Auch hinsichtlich des mittleren Alters (vgl. Tab. III.1.1. rechter Teil) fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit GCS und NTG für Patienten, die sich im gleichen Stadium des GFA befanden.

Es findet sich somit innerhalb gleicher Stadien des GFA und bei gleichem Alter der Gruppen kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit der Einnahme von Herzmedikamenten zwischen Patienten mit GCS und Patienten mit NTG: Das kardiale Risikoprofil ist bei Patienten mit NTG somit nicht höher als bei Patienten mit GCS. Bei größerem GFA fanden sich bei NTG und GCS signifikant häufiger Herzerkrankungen, wobei dieses Ergebnis das Alter noch nicht berücksichtigt, was mit den folgenden Berechnungen erfolgt.

Tab.III.1.2. auf S.63 zeigt, dass mit zunehmendem Stadium des GFA ein signifikant höheres Alter der Patienten mit GCS ( $p < 0,0001$ ) und NTG ( $p = 0,0025$ ) vorliegt (vgl. oberer Teil Tab. III.1.2.). Sowohl bei GCS ( $p < 0,001$ ), als auch bei NTG ( $p = 0,0001$ ) sind Patienten mit kardialer Medikation signifikant älter als Patienten ohne kardiale Medikation (vgl. unterer Teil Tab.III.1.2.). In Tabelle III.1.3. und III.1.4. wird das mittlere Alter für Patienten mit GCS (Tab.III.1.3.) und Patienten mit NTG (Tab.III.1.4) mit und ohne Herzmedikamente für die 4 Stadien der Erkrankung berechnet. Auch die Betrachtung der Subgruppen zeigt, dass Patienten mit fortgeschrittenem Stadium der Erkrankung älter sind als Patienten im Anfangsstadium der Erkrankung, wobei dies für Patienten mit und ohne kardiale Medikation gleichermaßen gilt.

GFA	GCS		NTG	
	n	Mittl. Alter (J.)	n	Mittl. Alter (J.)
Kein	550	59,8 ± 11,3	28	54,8 ± 14,2
Beginnender GFA	351	63,1 ± 10,2	38	63,1 ± 10,4
Mittlerer GFA	135	65,5 ± 9,3	30	63,8 ± 9,6
Schwerer GFA	74	66,6 ± 8,5	19	63,9 ± 8,2
		p < 0,0001		p = 0,0025
mit kardialer Medikation	234	68,6 ± 6,9	22	70,3 ± 4,6
ohne kardiale Medikation	876	60,3 ± 11,0	93	59,3 ± 11,6
		p < 0,0001		p = 0,0002

Tab. III.1.2. Mittleres Alter von Patienten mit GCS und NTG in 4 Gruppen mit unterschiedlichem Stadium der Erkrankung (oberer Teil) und mittleres Alter von Patienten mit und ohne kardiale Medikation (unterer Teil)

GFA	GCS Patienten <u>mit</u> kardialer Medikation		GCS Patienten <u>ohne</u> kardiale Medikation	
	n	mittleres Alter (Jahre)	n	mittleres Alter (Jahre)
Kein	94	67,1 ± 7,7	456	58,3 ± 11,3
Beginnender GFA	81	69,0 ± 5,9	270	61,4 ± 10,6
Mittlerer GFA	42	70,1 ± 6,3	93	63,4 ± 9,8
Schwerer GFA	17	71,2 ± 6,5	57	65,2 ± 8,6

Tab. III.1.3. Mittleres Alter von GCS Patienten mit und ohne kardiale Medikation in unterschiedlichen Stadien des GFA

GFA	NTG Patienten <u>mit</u> kardialer Medikation		NTG Patienten <u>ohne</u> kardiale Medikation	
	n	mittleres Alter (Jahre)	n	mittleres Alter (Jahre)
Kein	2	71,0 ± 9,9	26	53,5 ± 13,8
Beginnender GFA	7	71,1 ± 3,7	31	61,2 ± 10,5
Mittlerer GFA	7	69,0 ± 3,6	23	62,2 ± 10,4
Schwerer GFA	6	70,7 ± 5,7	13	60,9 ± 7,5

*Tab. III.1.4. Mittleres Alter von NTG Patienten mit und ohne kardiale Medikation in unterschiedlichen Stadien des GFA*

Patienten mit Herzerkrankungen, die sich in einem fortgeschrittenen Stadium des GFA befanden waren damit signifikant älter als Patienten im Anfangsstadium des GFA ( $p < 0,001$ ). Die Prognose des GFA könnte damit sowohl durch Herzerkrankungen, als auch durch das Alter der Patienten beeinflusst werden. Um eine alterskorrigierte Betrachtung des kardialen Risikoprofils vornehmen zu können, wird in Tabelle III.1.5. für Patienten mit GCS (obere Hälfte der Tabelle) und NTG (untere Hälfte der Tabelle) die Häufigkeit von GL-Patienten mit Herzmedikamenten innerhalb von Altersgruppen für jeweils 2 Gruppen mit unterschiedlichen Stadien des GFA berechnet.

### III.1.2. Häufigkeit von Glaukompatienten mit Medikamenten gegen Herzerkrankungen in Korrelation zum Stadium des GFA bei GCS und NTG in Altersgruppen

24,4% (229 von 939) der GCS Patienten in der Altersgruppe von 51-80 Jahren, die diesen Teil des Fragebogens beantworteten, nahmen regelmäßig eine kardiale Medikation ein. Mit zunehmendem Alter zeigte sich eine deutliche Zunahme an GCS Patienten mit Herzmedikamenten bei gleichem GL-Erkrankungsstadium, für das Stadium 0-II des GFA von 11,5% in der 6. Altersdekade auf 30,8% in der 8. Altersdekade und für das Stadium III-V des GFA von 10,0% in der 6. Altersdekade auf 44,4% in der 8. Altersdekade (vgl. Tab. III.1.5. Mitte, S.65).

Altersgruppen (Jahre)	Patienten	Pat.mit Herz- medikamenten	Häufigkeit von Patienten mit Herzmedikamenten		Chi-Quadrat- Test	Fisher's Exact Test (zwei- seitig)
			Stadium 0 – II des GF-Ausfalls	Stadium III – V des GF-Ausfalls		
GCS 51 – 60	249	28	24 von 209 = <b>11,5 %</b>	4 von 40 = <b>10,0 %</b>	p = 0,7856	p = 1,0000
GCS 61 – 70	427	93	71 von 342 = <b>20,8 %</b>	22 von 85 = <b>25,9 %</b>	p = 0,3059	p = 0,3069
GCS 71 – 80	263	108	76 von 191 = <b>30,8 %</b>	32 von 72 = <b>44,4 %</b>	p = 0,4939	p = 0,5742
NTG 51 – 60	26	0				
NTG 61 – 70	41	11	4 von 22 = <b>18,2 %</b>	7 von 19 = <b>36,8 %</b>	p = 0,1787	p = 0,2900
NTG 71 – 80	26	11	5 von 14 = <b>35,7 %</b>	6 von 12 = <b>50,0 %</b>	p = 0,4623	p = 0,6922

*Tab.III.1.5. Häufigkeit von GL-Patienten mit Medikamenten gegen Herzerkrankungen in Korrelation zum Stadium des GFA bei GCS und NTG in Altersgruppen*

Innerhalb der drei Altersdekaden fand sich für Patienten mit GCS kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit einer kardialen Medikation zwischen Patienten mit beginnendem und fortgeschrittenem GFA (z.B. 11,5% vs. 10,0% in der 6. Altersdekade, vgl. Tab.III.1.5).

23,7% (22 von 93) der NTG Patienten in der Altergruppe von 51-80 Jahren, die diesen Teil des Fragebogens beantworteten, nahmen eine kardiale Medikation ein. Es zeigte sich auch bei NTG (vgl. Tab. III.1.5. untere Hälfte) mit zunehmendem Alter der Patienten eine deutliche Zunahme an Patienten mit Herzmedikamenten bei gleichem Erkrankungsstadium: Für das Stadium 0-II des GFA von 18,2 % in der 7. Altersdekade auf 35,7% in der 8. Altersdekade und für das Stadium III-V des GFA von 36,8% in der 6. Altersdekade auf 50,0% in der 8. Altersdekade. Innerhalb der drei Altersdekaden fand sich - ebenso wie für die Patienten mit GCS - auch bei NTG kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit einer kardialen Medikation zwischen Patienten mit beginnendem (St. 0-II) und fortgeschrittenem GFA (St. III-V) (Chi-Quadrat-Test und Fisher's Exakt Test zweiseitig, vgl. Tab. III.1.5.). Die Diskussion dieser Ergebnisse findet sich auf S. 104 (Kap. III.1. des Diskussionsteils).

## III.2. Migräne

### III.2.1. Gesamthäufigkeit von Migräne bei Patienten mit unterschiedlichen Glaukomformen

Von 2027 Patienten mit GL oder OH, die diesen Teil des Fragebogens beantworteten, haben 13,7% (277 von 2027) eine Migräneanamnese. Migräne (MI) in der Familienanamnese wurde von 30,8% der Patienten mit MI angegeben.

### III.2.2. Häufigkeit von Migräne bei unterschiedlichen Glaukomformen im Vergleich zur Häufigkeit von Migräne bei NTG

Die Häufigkeit von MI betrug, wie in Tab. III.2.2. dargestellt, für Patienten mit NTG 21,4% (30 von 140), für GCS 13,1% (163 von 1244), OH 13,8% (19 von 138), PEX 7,8% (5 von 64) und GCS mit engem KW 10,1% (22 von 218). Es bestand ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit von MI zwischen GCS und NTG (13,1% vs. 21,4%,  $p = 0,0098$  Fisher's Exakt Test zweiseitig) und zwischen PEX und NTG

(7,81% vs. 21,4%,  $p = 0,0166$  Fisher's Exakt Test zweiseitig), sowie zwischen GCS mit engem KW und NTG (10,1% vs. 21,4%,  $p = 0,0035$  Fisher's Exakt Test zweiseitig). Es bestand kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit von MI zwischen OH und NTG (13,7% vs. 21,4%,  $p = 0,1154$  Fisher's Exakt Test zweiseitig).

Die Wahrscheinlichkeit für einen Patienten mit NTG, Migräne zu haben ist um 63,5% erhöht gegenüber einem Patienten mit GCS ( $p = 0,0070$ , Cochran-Mantel-Haenszel-Test). Das relative Risiko für einen Patienten mit NTG, Migräne zu haben beträgt 1,80 verglichen zu Patienten mit GCS (95%-Konfidenzintervall 1,16 - 2,79, Mantel-Haenszel-Test).

Glaukomform	Patienten (n)	Patienten mit Migräne		Chi-Quadrat-Test	Fisher's Exakt-Test (zweiseitig)
		n	%		
NTG	140	30	21,4		
GCS	1244	163	13,1	$p = 0,0070$	$p = 0,0098$
PEX	64	5	7,8	$p = 0,0167$	$p = 0,0166$
OH	138	19	13,8	$p = 0,0937$	$p = 0,1154$
GCS <sub>mit engem KW</sub>	218	22	10,1	$p = 0,0030$	$p = 0,0035$

Tab. III.2.2. Häufigkeit von Migräne bei unterschiedlichen GL-Formen im Vergleich zum NTG

### III.2.3. Häufigkeit von Migräne bei Patienten mit Glaukom in der Familienanamnese verglichen zu Patienten ohne Glaukom in der Familienanamnese

Patienten mit GL in der FA hatten in 15,8% (129 von 817 Patienten mit FAG) MI und Patienten ohne GL in der FA in 12,2% (148 von 1210 Patienten ohne FAG). Patienten mit GL in der FA hatten signifikant häufiger MI als Patienten ohne GL in der FA ( $p = 0,0249$  Fisher's Exakt Test zweiseitig).

### III.2.4. Häufigkeit von Migräne bei Patienten mit NTG und GCS in Korrelation zum Stadium der Glaukomerkrankung

Bezüglich des Stadiums der GL-Erkrankung wurden Patienten mit NTG und GCS in zwei Gruppen unterteilt, mit entweder keinem oder beginnendem GF-Ausfall (Stadien 0-II der Klassifikation nach Aulhorn), sowie mittlerem bis schwerem GF-Ausfall (Stadien III-V). Die Häufigkeit von MI bei Patienten mit NTG und GCS in Korrelation zum Stadium der GL-Erkrankung ist in Tab. III.2.4. dargestellt.

Glaukomform	Patienten n	Patienten mit Migräne n	Patienten mit Migräne in:		Chi-Quadrat-Test	Fisher's Exakt-Test	Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test
			Stadien 0 – II des GFA	Stadien III – V des GFA			
<b>NTG</b>	134	28	16 von 76 = <b>21,0 %</b>	20 von 58 = <b>20,7 %</b>	0,9592	0,6025	0,9593
<b>GCS</b>	1223	160	127 von 964 = <b>13,1 %</b>	33 von 259 = <b>12,7 %</b>	0,8544	0,6077	0,8545

*Tab.III.2.4. Häufigkeit von MI bei Patienten mit NTG und GCS in zwei Gruppen mit unterschiedlichem Stadium der GL-Erkrankung*

Von 134 Patienten mit NTG hatten 28 eine MI in der Anamnese. Von 76 NTG Patienten mit GF-Stadien 0-II hatten 21% (16 von 76) MI, von 58 NTG Patienten mit GF-Stadien III-V berichteten 20,7% (12 von 58) über eine MI in der Anamnese. Bei NTG bestand damit kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit von MI zwischen Patienten mit beginnendem und Patienten mit fortgeschrittenem GF-Ausfall (Chi-Quadrat-Test  $p = 0,9592$ , Fisher's Exakt Test  $p = 0,6025$ , Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test  $P = 0,9593$ ).

Von 1223 Patienten mit GCS hatten 160 eine MI in der Anamnese. Von 964 GCS Patienten mit GF-Stadien 0-II hatten 13,1% (127 von 964) MI, von den 259 GCS Patienten mit GF-Stadien III-V 12,7% (33 von 259). Bei GCS bestand damit kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit von MI zwischen Patienten mit beginnendem und Patienten mit fortgeschrittenem GF-Ausfall (Chi-Quadrat-Test  $p = 0,8544$ , Fisher's Exakt Test  $p = 0,6077$ , Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test  $p = 0,8545$ ).

Weder bei Patienten mit NTG, noch bei Patienten mit GCS bestand eine Assoziation zwischen dem Schweregrad der Gesichtsfeldausfalls und einer Migräneerkrankung.

### III.2.5. Häufigkeit von MI bei Frauen und Männern mit Glaukom oder OH.

Bezogen auf alle befragten Patienten hatten Frauen mit 18,1% (203 von 1120 Frauen) doppelt so häufig MI wie Männer mit 8,2% (70 von 859 Männern) ( $p < 0,0001$ , Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test,  $p < 0,0001$  Likelihood-Ratio-Chi-Quadrat-Test). Von den 273 GL Patienten mit MI, bei denen Angaben zum Geschlecht vorlagen, waren 74,4% (203 von 273) weiblich und 25,6% (70 von 273) männlich.

### III.2.6. Altersbezogene Häufigkeit von MI bei Patienten mit NTG und GCS

Wie in Abb. III.2.6. für 5 Altersgruppen dargestellt, ist MI bei NTG Patienten häufiger als bei GCS Patienten und bei jüngeren Patienten häufiger als bei älteren. Die Häufigkeit von MI nimmt bei Patienten mit NTG und GCS mit zunehmendem Alter ab. Die Diskussion dieser Ergebnisse findet sich auf S.106 (Kap. III.2. des Diskussionsteils).

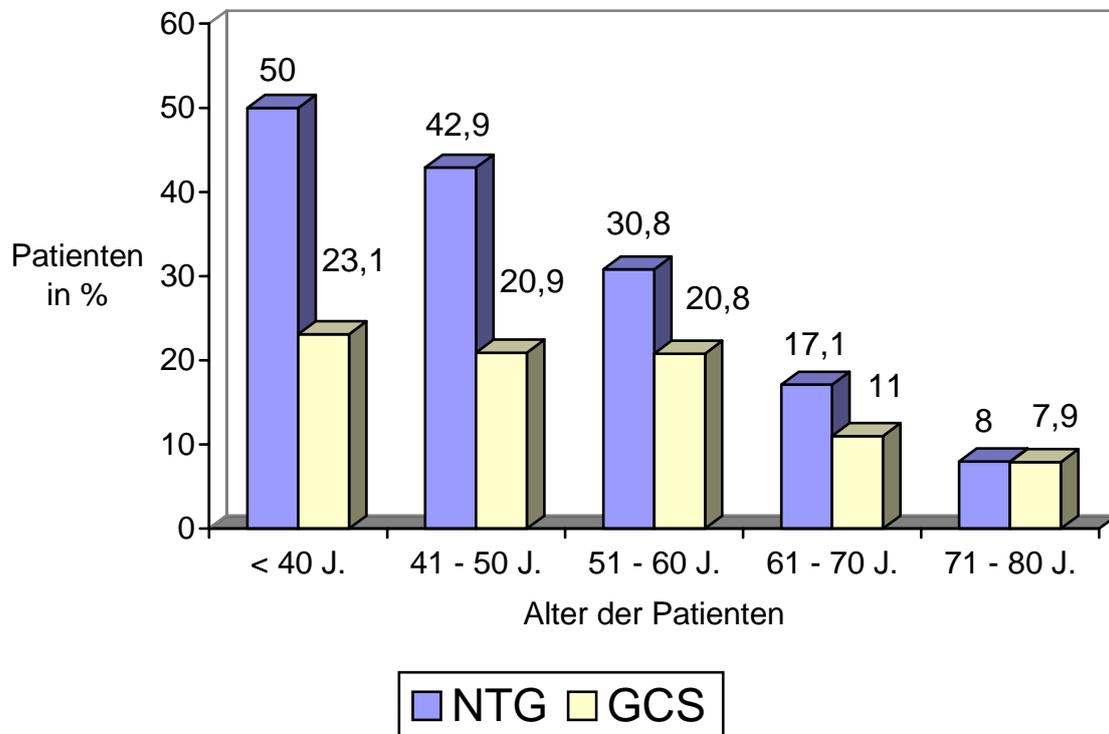


Abb. III.2.6. Häufigkeit von MI bei Patienten mit NTG und GCS innerhalb von 5 Altersgruppen

### III.3. Vasospasmus

#### III.3.1. Häufigkeit von Vasospastischem Syndrom bei Patienten mit unterschiedlichen Glaukomformen

Von 2015 Patienten mit GL oder OH, die diesen Teil des Fragebogens beantworteten, haben 19,0% (383 von 2015) eine Anamnese eines Vasospastischen Syndroms (VS).

#### III.3.2. Häufigkeit von VS bei unterschiedlichen GL-Formen im Vergleich zur Häufigkeit von VS bei NTG

Tab. III.3.2. zeigt die Häufigkeit von VS bei unterschiedlichen GL-Formen im Vergleich zur Häufigkeit von VS bei NTG. Es bestand kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit von VS zwischen NTG und anderen GL-Formen.

Glaukomform	Patienten n	Patienten mit Vasospastischem Syndrom		Chi-Quadrat- Test	Fisher's Exakt-Test (zweiseitig)
		n	%		
NTG	136	31	22,8		
GCS	1241	277	18,3	p = 0,2014	p = 0,2037
PEX	62	17	27,4	p = 0,4812	p = 0,4803
OH	138	22	15,9	p = 0,1511	p = 0,1701
GCS mit engem KW	220	40	18,2	p = 0,2900	p = 0,3394

*Abb.III.3.2. Häufigkeit von VS bei unterschiedlichen GL-Formen im Vergleich zur Häufigkeit von VS bei NTG*

Für Patienten mit NTG und GCS bestand kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit von VS (p = 0,4939, Cochran-Mantel-Haenszel-Statistik; OR 1,09 (95% CI 0,85 – 1,39)).

### III.3.3. Häufigkeit von Vasospastischem Syndrom bei Patienten mit und ohne Glaukom in der Familienanamnese

Patienten mit GL in der FA hatten in 19,0% (154 von 810 Patienten mit GL in der FA) ein VS, Patienten ohne GL in der FA in 19,0% (229 von 1205 Patienten ohne GL in der FA). Es bestand kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit von VS zwischen Patienten mit und ohne GL in der FA ( $p = 1,000$  Fisher's Exakt Test zweiseitig).

### III.3.4. Häufigkeit von Vasospastischem Syndrom bei Patienten mit NTG und GCS in Korrelation zum Stadium der Glaukomerkrankung

Die Häufigkeit von VS bei Patienten mit NTG und GCS ist in Tab. III.3.4. in Korrelation zum Stadium der GL-Erkrankung dargestellt.

Glaukomform	Patienten n	Patienten mit Vasospasmus n	Patienten mit VS in:		Chi-Quadrat-Test	Fisher's Exakt-Test zweiseitig	Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test
			Stadien 0 – II des GFA	Stadien III – V des GFA			
<b>NTG</b>	130	31	16 von 76 = <b>21,1 %</b>	15 von 54 = <b>27,8 %</b>	0,3752	0,4085	0,3771
<b>GCS</b>	1219	220	173 von 959 = <b>18,0 %</b>	47 von 260 = <b>18,1 %</b>	0,9889	1,000	0,9889

*Tab. III.3.4. Häufigkeit von VS bei Patienten mit NTG und GCS in Korrelation zum Stadium der GL-Erkrankung*

Von 130 Patienten mit NTG berichteten 31 über ein VS in der Anamnese. Von 76 NTG Patienten mit GF-Stadien 0-II hatten 21,1% (16 von 76) VS, von 54 NTG Patienten mit GF-Stadien III-V berichteten 27,8% (15 von 54) über ein VS. Bei NTG bestand kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit von VS zwischen Patienten mit beginnendem und Patienten mit fortgeschrittenem GF-Ausfall (Chi-Quadrat-Test  $p = 0,3752$ , Fisher's Exakt Test  $p = 0,4085$ , Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test  $p = 0,3771$ ).

Von 1219 GCS Patienten berichten 220 über ein VS in der Anamnese. Von 959 GCS Patienten mit GF-Stadien 0-II hatten 18,0% (173 von 959) VS, von 260 GCS Patienten mit GF-Stadien III-V 18,1% (47 von 260). Auch bei GCS bestand kein signifikanter

Unterschied in der Häufigkeit von VS zwischen Patienten mit beginnendem und Patienten mit fortgeschrittenem GF-Ausfall (Chi-Quadrat-Test  $p = 0,9889$ , Fisher's Exakt Test  $p = 1,000$ , Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test  $p = 0,9889$ ).

### III.3.5. Häufigkeit von Migräne bei Patienten mit Vasospastischem Syndrom (VS) und Häufigkeit von VS bei Patienten mit Migräne

23,0% der Patienten mit VS haben MI (84 von 366 Patienten) und 11,7% der Patienten ohne VS haben MI (186 von 1586 Patienten). GL oder OH Patienten mit VS haben doppelt so häufig MI wie Patienten ohne VS ( $p < 0,0001$ , Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test,  $p < 0,0001$  Likelihood-Ratio-Chi-Quadrat-Test).

Von 270 Patienten mit MI haben 31,1% (84 Patienten) auch ein VS. Von 1682 Patienten ohne MI haben 16,8% (282 Patienten) VS ( $p < 0,0001$  Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test,  $p < 0,0001$  Likelihood-Ratio-Chi-Quadrat-Test). GL-Patienten mit MI haben doppelt so häufig ein VS wie GL-Patienten ohne MI.

### III.3.6. Häufigkeit von VS bei Frauen und Männern

Von den hier untersuchten Patienten mit VS waren 38,0 % (142 von 374) männlich und 62,0% (232 von 374) weiblich. Bezogen auf alle befragten Patienten haben Frauen mit 20,7% (232 von 1120 Frauen) etwas häufiger VS als Männer mit 16,5% (142 von 859 Männern).

### III.3.7. Altersbezogene Häufigkeit von Vasospastischem Syndrom für Patienten mit NTG und GCS

Die Häufigkeit von VS für Patienten mit NTG und GCS innerhalb von 5 Altersgruppen ist in Abb. III.3.7. dargestellt. Für das NTG lag bei jüngeren Patienten die größte Häufigkeit von VS vor, für das GCS war VS in allen untersuchten Altersdekaden etwa gleich häufig.

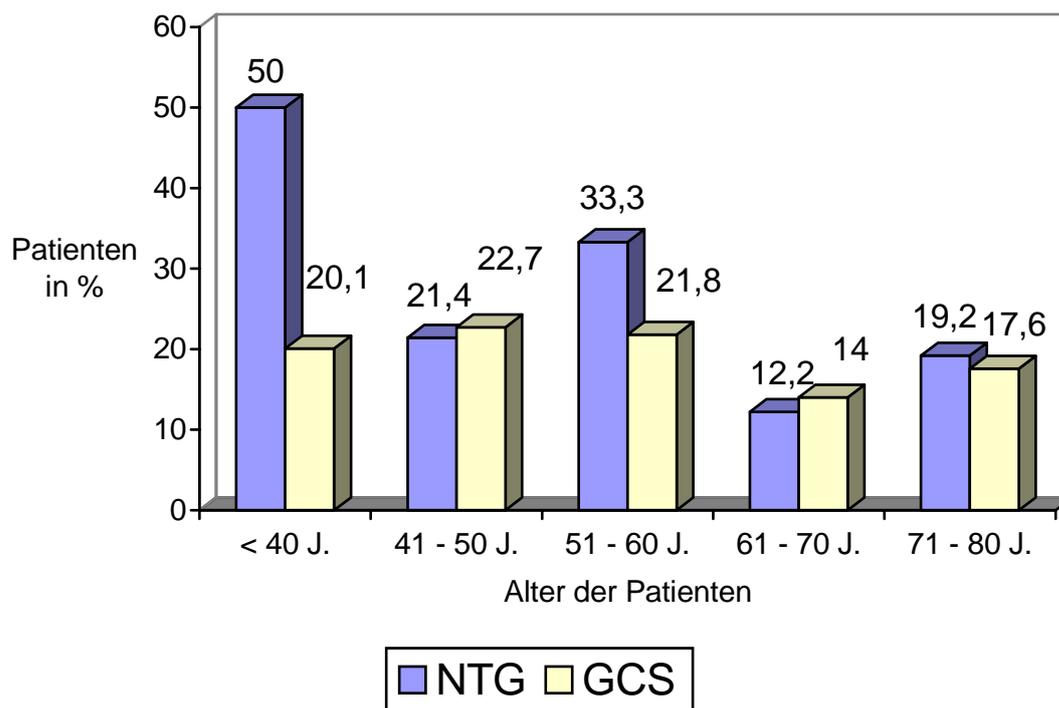


Abb. III.3.7. Häufigkeit von VS bei Patienten mit NTG und GCS innerhalb von 5 Altersgruppen

### III.3.8. Mittleres Alter bei Diagnosestellung der Glaukomerkrankung für Männer und Frauen mit MI oder VS

Das mittlere Alter bei Diagnosestellung der GL-Erkrankung für Männer und Frauen mit MI oder VS ist in Abb.III.3.8. auf S.74 dargestellt. Bei NTG und GCS Patienten mit MI oder VS unterschieden sich Männer und Frauen nicht im mittleren Alter bei GL-Diagnosestellung.

Wie Abb.III.3.8. zeigt, war das mittlere Alter bei Diagnosestellung für NTG und GCS Patienten mit MI (linke Hälfte der Abbildung) nicht wesentlich unterschiedlich zwischen Männern und Frauen und zeigte keinen relevanten Unterschied zum mittleren Alter bei Diagnosestellung der Gesamtgruppe aller Patienten (mit und ohne MI) mit NTG bzw. GCS. Für Patienten mit NTG bzw. GCS mit VS (rechte Hälfte der Abbildung) ergab sich ebenfalls kein Unterschied im Diagnosezeitpunkt zwischen den genannten Gruppen. Es ergibt sich somit kein Hinweis darauf, dass MI bzw. VS mit einem früheren Erkrankungsbeginn bzw. früheren Diagnosestellung assoziiert sind.

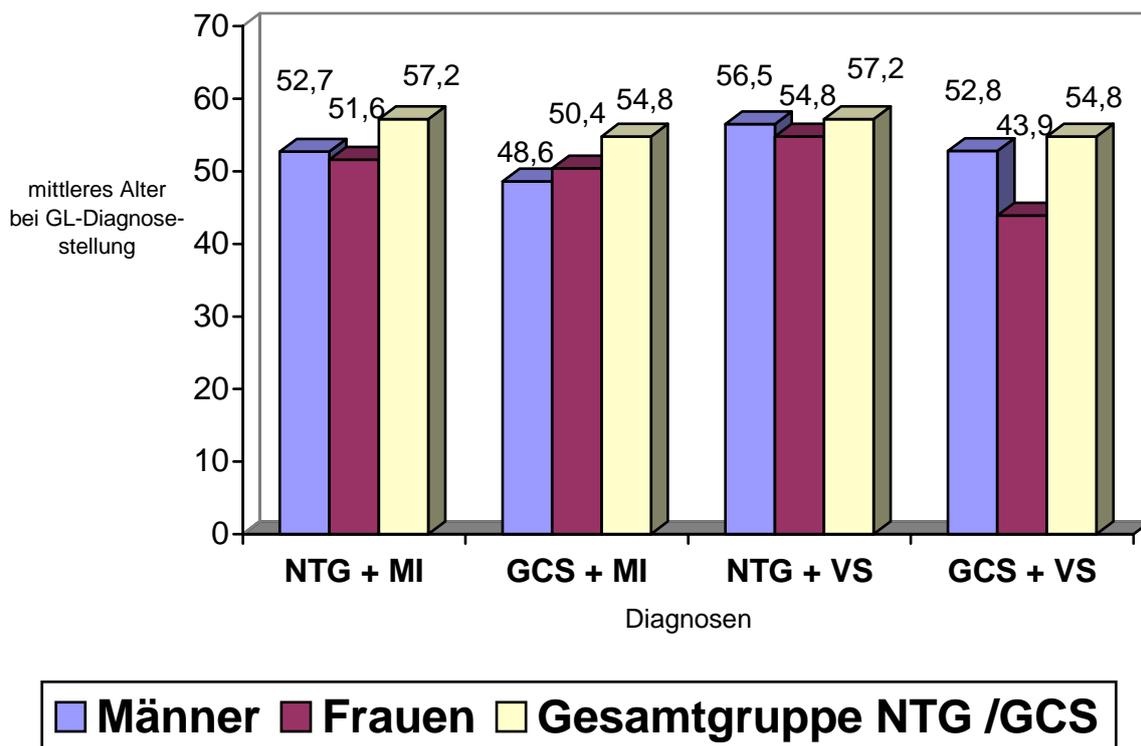


Abb.III.3.8. Mittleres Alter bei Diagnosestellung der GL-Erkrankung für Männer (graue Säulen) und Frauen (schwarze Säulen) im Vergleich zur Gesamtgruppe aller NTG bzw. GCS Patienten (weiße Säulen). Patienten mit MI sind in der linken Bildhälfte, Patienten mit VS in der rechten Bildhälfte abgebildet.

#### III.4. Blutdruck

Als Teil der Frage 13 des Fragebogens wurden GL-Patienten befragt, ob ihr Blutdruck vom Hausarzt als zu niedrig oder zu hoch eingestuft wurde und ob sie blutdrucksenkende Medikamente einnehmen.

##### III.4.1. Häufigkeit von Hypo- und Hypertonus bei Patienten mit GCS und NTG in Korrelation zum Stadium des Gesichtsfeldausfalls

Um beurteilen zu können, ob es einen Unterschied in der Häufigkeit von arterieller Hypo- oder Hypertension zwischen Patienten mit GCS und Patienten mit NTG gibt, wurde für beide GL-Formen die Häufigkeit des Auftretens von erniedrigtem bzw. erhöhtem arteriellem Blutdruck untersucht. Wie Tab. III.4.1. zeigt, hatten von 1223 Patienten mit GCS, die Angaben zum Blutdruck machten, 93 Patienten (7,6%) einen Hypotonus und 404 (33,0%) einen Hypertonus. Von 132 Patienten mit NTG, die Angaben zum Blutdruck machten, hatten 22 (16,7%) einen Hypotonus und 28 (21,2%) einen Hypertonus. Hypotension ist bei Patienten mit NTG damit sehr viel häufiger als

bei Patienten mit GCS (16,7% vs. 7,6%). Innerhalb der Gruppe der NTG Patienten ist Hypertonus etwas häufiger als Hypotonus (21,2% vs. 16,7%).

Der Anteil an Patienten, die eine Hypo- bzw. Hypertension hatten, wurde für Patienten mit GCS und NTG in 4 Gruppen mit unterschiedlichem Stadium der Erkrankung berechnet (Tab. III.4.1.). In allen 4 Stadien des GFA fand sich eine arterielle Hypotension häufiger bei Patienten mit NTG als mit GCS.

GFA	Hypotension				Hypertension				Total	
	GCS		NTG		GCS		NTG		GCS (n)	NTG (n)
	n	%	n	%	n	%	n	%		
Kein	42	7,1	6	19,3	181	30,9	4	12,9	586	31
Beginnender GFA	33	8,8	6	14,3	142	37,8	8	19,0	376	42
Mittlerer GFA	11	7,0	5	13,9	47	30,1	12	33,3	156	36
Schwerer GFA	7	6,7	5	21,7	34	32,4	4	17,3	105	23
<b>Total</b>	<b>93</b>		<b>22</b>		<b>404</b>		<b>28</b>		<b>1223</b>	<b>132</b>

*Tab. III.4.1. Häufigkeit von Hypo- und Hypertonus bei 1223 Patienten mit GCS und 132 Patienten mit NTG in Korrelation zum Stadium des GFA*

Arterieller Hypotonus fand sich häufiger bei NTG. Ein arterieller Hypertonus fand sich deutlich häufiger bei GCS. Es zeigte sich weder bei Patienten mit NTG, noch bei Patienten mit GCS eine Zunahme der Häufigkeit der Diagnose Hypo- oder Hypertension mit zunehmendem Stadium der GL-Erkrankung.

### III.5. Welcher Anteil der Patienten ist mit einer Weitergabe der Anschrift für eine humangenetische Untersuchung einverstanden?

Im letzten Teil des Fragebogens wurde die Bereitschaft zur Weitergabe der Adresse des Patienten an ein humangenetisches Institut für zukünftige genetische Untersuchungen erfragt (vgl. Methodik 2.5.).

Von allen 2170 Patienten beantworteten 1858 diesen Teil des Fragebogens. Von diesen Patienten waren 68,5 % (1272 von 1858) mit einer Weitergabe ihrer Anschrift einverstanden, 31,5% (586 von 1858) lehnten dies ab. Informationen über humangenetische Untersuchungen würden, falls geeignete genetische Screeningtests für das Glaukom verfügbar sind, von 68,5% der hier befragten Patienten gewünscht werden. Die hohe Akzeptanzrate genetischer Glaukom Test ist ein weiteres Argument für die Entwicklung solcher Tests zum Einsatz bei Glaukom-Risikogruppen.

### **Diskussion:**

#### I. Alter der Patienten bei Diagnosestellung – Bedeutung für Screening und Frühdiagnostik

Eine Vielzahl von Studien, die sich mit der Beziehung zwischen Lebensalter und Häufigkeit des GCS beschäftigt haben, hat bereits gezeigt, dass mit zunehmendem Alter der Patienten die GL-Prävalenz zunimmt [4,42]. Wenig ist bisher allerdings darüber bekannt, in welchem Lebensalter GCS und andere GL-Formen am häufigsten diagnostiziert werden und in welchem Stadium der Erkrankung sich die Patienten bei Diagnosestellung befinden. Diese Informationen sind aber notwendig, um Hinweise auf den geeigneten Zeitpunkt für Screeninguntersuchungen zu erhalten. Das GL-Screening sollte möglichst zur Aufdeckung der Erkrankung vor Eintreten einer Gesichtsfeldschädigung führen oder zumindest die Erkrankung in einem frühen Stadium des GFA entdecken. Der optimale Zeitpunkt hierfür kann abhängig von der GL-Form unterschiedlich sein, da der Erkrankungsbeginn bei den unterschiedlichen GL-Formen unterschiedlich ist, wie in Kap. I.2.2. gezeigt.

Alter der Patienten mit unterschiedlichen GL-Formen zum Zeitpunkt der Auswertung  
Patienten mit GCS waren im Durchschnitt 62,2 Jahre alt, Patienten mit NTG 61,1 Jahre (vgl. Tab.I.1.). Abweichend von der vorliegenden Arbeit, bei der zum Zeitpunkt

der Auswertung NTG und GCS Patienten damit ein etwa gleiches mittleres Alter aufwiesen, fand Geijssen bei ihren Patienten mit NTG ein mittleres Alter von 66,5 Jahren und bei den Patienten mit erhöhtem IOD ein mittleres Alter von 51,7 Jahren [123]. Die Altersangaben der Gesamtkollektive in der Literatur zu vergleichen erscheint wenig sinnvoll, da es sich hier um Kollektive mit sehr unterschiedlichem Anteil der einzelnen Erkrankungsstadien handeln kann.

Der Vergleich des mittleren Alters bei Auswertung (Tab.I.1.) und des mittleren Alters bei Diagnosestellung (Tab.I.2.) zeigt, dass der Behandlungszeitraum der Patienten in dieser Arbeit kurz ist und zwischen 4 und 8 Jahren liegt. Die Verwendung des ersten vorliegenden verwertbaren GF-Befundes bei Patienten mit Langzeitverlauf für die Definition des Stadiums der Erkrankung bei Diagnosestellung erscheint daher gerechtfertigt. Für die meist relativ kurze Zeitspanne zwischen Diagnosestellung und erstem vorliegenden GF-Befund ist nicht mit großen Änderungen des GF-Befundes zu rechnen, da die Patienten nach Diagnosestellung behandelt wurden. Untersuchungen, die den GF-Befund zum Zeitpunkt der Diagnosestellung auswerten, sind bisher, soweit bekannt, nicht publiziert.

Für Untersuchungen der familiären Disposition und für die Phänotyp-Genotyp Korrelation bei genetischen Untersuchungen ist die Abschätzung des Erkrankungsbeginns von großer Bedeutung. Ein Rückschluss darauf ist nur möglich aus dem Zeitpunkt der Diagnosestellung und dem Stadium der Erkrankung zu diesem Zeitpunkt. Daher wurde die Evaluation des Alters bei Diagnosestellung an den Beginn der vorliegenden Arbeit gesetzt, da es ein wichtiger Parameter ist zur Korrelation mit den hier evaluierten möglichen Einflussgrößen auf den Erkrankungsverlauf wie IODmax, allgemeine Risikofaktoren, Stadium des GFA oder Glaukom in der Familienanamnese.

#### Gibt es Unterschiede im Diagnosezeitpunkt bei unterschiedlichen GL-Formen im Vergleich zum GCS?

Bei Vergleich des mittleren Alters bei Diagnosestellung zwischen unterschiedlichen GL-Formen und GCS zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen GCS und NTG,

PG, OH und PEX, jedoch nicht zwischen GCS mit weitem KW und GCS mit engem KW. Ob ein enger oder weiter KW vorliegt, scheint also keinen Einfluss auf den Diagnosezeitpunkt zu haben.

Die signifikanten Unterschiede im Diagnosezeitpunkt könnten einerseits ein Hinweis auf einen unterschiedlichen Krankheitsbeginn der einzelnen GL-Formen sein, andererseits aber auch darin begründet sein, dass Unterschiede in der Symptomatik zu einem unterschiedlichen Diagnosezeitpunkt führen. Beispielsweise kann das GCS, das meist mit Erhöhungen des IOD einhergeht, im Rahmen von Routineuntersuchungen des IOD durch einen erhöhten Augeninnendruck erstmals auffällig werden und Anlass zu weiterer Diagnostik geben [77]. Anders ist dies beispielsweise beim NTG, das lediglich durch eine Untersuchung der Papille und Nervenfaserschicht und anschließende GF-Untersuchung oder GF-Screening mit FDT [228] diagnostiziert wird. Besonders deutlich ist der Unterschied im Diagnosezeitpunkt zwischen PG, GCS und PEX, wie in Kap I.2. im Einzelnen gezeigt. Das PG, eine Erkrankung von der besonders junge myope Männer betroffen sind [151,152], wird besonders häufig im jungen Erwachsenenalter diagnostiziert, wobei mindestens 10% der Patienten schon vor dem 30. LJ erkranken. Bei positiver Familienanamnese sind bei PG somit Screeninguntersuchungen schon ab dem 25. LJ. sinnvoll [152].

Beim PEX ist bekannt, dass es erst im hohen Lebensalter manifest wird, anfangs häufig unilateral ist und mit sehr hohen IOD-Werten einhergeht [141]. Es ist daher nicht überraschend, dass auch hier die PEX Patienten den spätesten Diagnosezeitpunkt aufwiesen, weil der Erkrankungsbeginn im hohen Lebensalter liegt. Die Kenntnis der Unterschiede im Erkrankungsbeginn zwischen den GL-Formen ist wichtig, da sich damit je nach GL-Form auch der Zeitpunkt für ein sinnvolles Screening erheblich unterscheiden kann.

#### Stadienabhängige Untersuchung des Alters bei Diagnosestellung bei Patienten mit GCS

Wie alt die Patienten bei Diagnosestellung sind, wenn Patientengruppen mit unterschiedlichem Stadium des GF-Ausfalls bei Diagnose verglichen werden, ist

bisher in der Literatur nicht berichtet. In Anbetracht der großen Patientengruppe von 1252 Patienten mit GCS war in dieser Arbeit eine stadienabhängige Betrachtung des Alters bei Diagnosestellung für das GCS möglich (vgl. Kap. I.3.).

Es zeigte sich, dass GCS Patienten mit fortgeschrittenem Stadium der Erkrankung ein höheres mittleres Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung haben als GCS Patienten im Anfangsstadium der Erkrankung (vgl. Kap.I.3.1.). Auch die Untersuchung des Diagnosezeitpunkts innerhalb von 7 Altersdekaden fand mit zunehmendem Alter bei Diagnosestellung zunehmend häufiger fortgeschrittene Erkrankungsstadien. Dies lässt sich einerseits damit begründen, dass bei höherem Alter bei Diagnosestellung möglicherweise ein längerer unbehandelter Zeitraum vorliegt. Andererseits stellt auch das Alter an sich einen Risikofaktor für einen schwereren GF-Ausfall dar, da neben dem erkrankungsspezifischen Verlust auch ein altersphysiologischer Verlust von Nervenfasern eintritt. Das hohe Alter bei Diagnosestellung ist somit ein Risikofaktor und unterstreicht die Notwendigkeit der Frühdiagnostik [13].

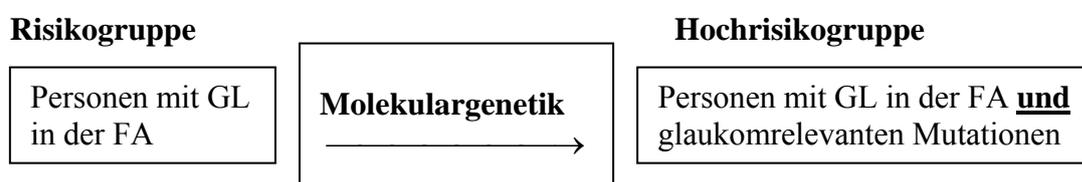
Allerdings fand sich in der vorliegenden Arbeit auch, dass bei Patienten mit GCS, bei denen die GL-Erkrankung schon vor dem 30. Lebensjahr diagnostiziert wurde, bereits in 8,9% der Patienten ein Stadium III-V des GF-Ausfalls vorlag (vgl. Tab. I.3.2.). Das zeigt, dass ein ausschließlich am Lebensalter der Patienten orientiertes Screening, das früher einen GL-Ausschluss zum Zeitpunkt der ersten Lesebrille, also zwischen dem 40. und 50. LJ [38] vorsah, nur in begrenztem Maße zu einer Früherkennung der Erkrankung im Vorfeld des GF-Schadens führt. Diese Aussage wird durch eine weitere Untersuchung in dieser Arbeit eindrucksvoll bestätigt. Es wurden bei GCS Patienten in drei Gruppen mit unterschiedlichem Stadium des GFA der Diagnosezeitpunkt innerhalb von 7 Altersdekaden untersucht: 587 Patienten mit präperimetrischem GCS, 399 Patienten mit GCS Stadien I-II und 299 Patienten mit GCS Stadien III-V (vgl. Kap. I...., Abb.). Wie Abb. eindrücklich zeigt, werden bei der Festlegung eines Screening-Zeitraums zwischen 51. und 60. LJ in nahezu gleicher Häufigkeit Patienten mit präperimetrischem Stadium des GFA, Patienten mit mittleren und schweren GF-Schäden diagnostiziert. Somit zeigt auch diese Betrachtung der GCS Patienten, dass ein ausschließlich am Lebensalter orientiertes Screening nur in

begrenztem Maße zu einer Früherkennung der Erkrankung im Vorfeld des GF-Schadens führt. Selbst wenn das Zeitfenster für ein Screening auf das 31. - 40. LJ. gelegt wird, finden sich hier bereits 7 % der Patienten mit schwerem GFA. Der Untersuchungszeitpunkt sollte daher nach dem Risikopotential gerichtet werden [5,14,15,17,18,22,24,26,43,48,146,168,173,174,224].

All diese Ergebnisse unterstreichen die Notwendigkeit einer gezielten Untersuchung von GL-Risikogruppen, die beispielsweise anhand des Vorliegens eines GL in der FA definiert werden könnten, wie in Teil II dieser Arbeit erläutert. Ein wichtiges Ergebnis dieser Arbeit ist, dass Patienten mit GL in der FA signifikant jünger sind zum Zeitpunkt der Diagnosestellung als Patienten ohne GL in der FA (vgl. II.2.). Aufgrund der in Tab. I.3.2. gefundenen Zusammenhänge zwischen Alter bei Diagnosestellung und Stadium der Erkrankung, sowie auch aufgrund der fehlenden Korrelation von GL in der FA und fortgeschrittenem Stadium der Erkrankung (vgl. II.3.), ist davon auszugehen, dass aufgrund der Kenntnis eines GL in der FA früher diagnostizierte Patienten auch in einem früheren Stadium der Erkrankung sind als später diagnostizierte Patienten ohne GL in der FA.

### Screening einer Glaukom-Hochrisikogruppe

In Zukunft könnten möglicherweise durch humangenetische Tests bei Verwandten von GL-Patienten Träger glaukomspezifischer Mutationen identifiziert werden und so die Risikogruppe der Personen mit GL in der FA weiter auf eine Hochrisikogruppe von Personen mit glaukomrelevanten Mutationen eingengt werden. (vgl. Abb.1).



*Abb.1 Definition von Risiko- und Hochrisikogruppen für die GL-Erkrankung*

Diese Hochrisikogruppe könnte dann sogar im Vorfeld des Erkrankungsbeginns – der, wie die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen (vgl. I.2.), bei den unterschiedlichen

Glaukomformen sehr unterschiedlich ist [13] - ab dem potentiellen Erkrankungsbeginn engmaschigeren augenärztlichen Kontrollen zugeführt werden. So könnten Frühsymptome der Erkrankung rechtzeitig und kosteneffizient erkannt und behandelt werden. Vorausgesetzt, dass effektive Methoden zur molekulargenetischen Untersuchung geschaffen werden, würde dies eine hohe Akzeptanz glaukomspezifischer genetischer Untersuchungen in der Bevölkerung erfordern, die, wie diese Arbeit zeigte, bei den Glaukopatienten vorhanden ist (vgl. S.76).

#### Unterscheidet sich die zeitliche Dynamik des Gesichtsfeldverfalls bei unbehandelten Patienten zwischen unterschiedlichen GL-Formen?

Aus dem Unterschied im mittleren Alter bei Diagnosestellung für Patienten mit präperimetrischem GL und GL im Endstadium wurde ein Rückschluss auf die zeitliche Dynamik der unbehandelten Gesichtsfeldprogression bei unterschiedlichen GL-Formen gezogen und diese Zeitspanne jeweils zum mittleren IOD<sub>max</sub> in Beziehung gesetzt (vgl. Kap.I.2.3., Tab. I.2.3.1. - I.2.3.4.). Dazu wurden Patienten mit unterschiedlichen GL-Formen jeweils in 4 Gruppen mit unterschiedlichem Stadium des GFA unterteilt und für diese 4 Gruppen jeweils das mittlere Alter bei Diagnosestellung und der mittlere IOD<sub>max</sub> berechnet. So lässt sich anhand der Altersdifferenz zwischen Patienten im präperimetrischen Stadium und Stadium V des GFA das Zeitfenster ohne Behandlung zwischen Beginn der Erkrankung und Erblindung abschätzen. Für Patienten mit GCS fand sich eine mittlere Zeitspanne von ca. 8 Jahren zwischen präperimetrischem GL und GL im Stadium V des GFA. Bei in gleicher Weise durchgeführter Berechnung ergab sich für das NTG eine Zeitspanne von ca. 10 Jahren, für das PG von ca. 6 Jahren, für GCS mit engem KW von ca. 3 Jahren und für PEX von ebenfalls etwa 3 Jahren.

Das bedeutet, dass hinsichtlich des zeitlichen Verlaufs vom präperimetrischen zum fortgeschrittenen GFA das NTG keine schlechtere Prognose hat als das GCS. Allerdings ist dies in der klinischen Praxis nicht der Fall, da das NTG wesentlich seltener im Anfangsstadium diagnostiziert wird als das GCS (vgl. Tab. I.5.). Der im Vergleich zu anderen GL-Formen sehr rasch progrediente Verlauf beim PEX kann durch den deutlich höheren IOD<sub>max</sub> und das höhere Alter der Patienten erklärt werden.

Der ebenso rasch progrediente GF-Verfall beim GCS mit engem KW könnte durch das häufigere Auftreten von unbemerkten IOD-Anstiegen und/oder das höhere Augeninnendruckniveau dieser Patienten erklärt werden. Der Vergleich von Tab. I.2.3.1. zu Tab.I.2.3.4. zeigt, dass bei GL mit engem KW im präperimetrischen Stadium bereits ein hoher mittlerer IOD max vorliegt ( $36,26 \pm 12,77$  mmHg vs.  $32,6 \pm 9,45$  mmHg bei GCS). Dies zeigt die Bedeutung des Risikofaktors erhöhter IOD (und der Schwankungen des IOD) für die zeitliche Dynamik der GF-Verschlechterung. Die Unterschiede im GF-Verfall zwischen GCS und GCS mit engem KW sind nicht mit dem Risikofaktor Alter zu erklären, da die Patienten mit GCS mit engem KW im Stadium V des GFA sogar etwas jünger waren als die GCS Patienten mit weitem KW ( $57,7 \pm 14,5$  J. vs.  $60,3 \pm 12,1$  J.).

Die Höhe des mittleren maximalen intraokularen Drucks (IOD max) ohne Medikation ist bei allen betrachteten GL-Formen bei den Patienten im Stadium V am höchsten. Bei den Patienten mit GCS mit engem KW und PEX-GL sind für die 4 Patientengruppen mit unterschiedlichem Stadium des GFA insgesamt jeweils hohe mittlere IOD max Werte auffällig, so dass die Höhe des unbehandelten IODs bis zur Diagnosestellung und Einleitung der Therapie das Stadium des GFA bei Diagnosestellung und die zeitliche Dynamik des GF-Verfalls bestimmt. Dies steht in Übereinstimmung mit früheren Untersuchungen an der Universitäts-Augenklinik Würzburg [146,173,175,195]. Dies weist außerdem darauf hin, dass für alle GL-Formen eine IOD-senkende Therapie indiziert ist, was durch neuere Studien [154] bestätigt wird. Die Collaborative Normal Tension Glaucoma Study zeigt [214], dass eine IOD-Senkung um mindestens 30% beim NTG für viele Patienten das Risiko einer weiteren GF-Verschlechterung reduziert [26,131,156]. Wie Heijl in der Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS) [215] zeigt, lässt sich durch IOD-Senkung bei OH das Risiko des Auftretens von GF-Ausfällen reduzieren. Zusätzlich findet diese Studie einen Zusammenhang zwischen GF-Ausfällen und Hornhautdicke und ermittelt ein Risiko eines GF-Schaden bei IOD-Werten  $> 25$  mmHg bei 26% der Patienten mit dünner Hornhaut ( $<556\mu\text{m}$ ), während bei einer Hornhautdicke von  $556-588\mu\text{m}$  das Risiko des GL-Schadens nur bei 13% lag. In der Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS) [216] zeigte sich, dass eine IOD-Senkung auf  $<18\text{mmHg}$  mit einer

reduzierten GF-Progression assoziiert ist. Der Early Manifest Glaucoma Trial (EMGS) [217] belegt ebenfalls den Nutzen der IOD-senkenden Therapie, wie auch die Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study (CIGTS) [218].

### Haben Patienten mit NTG häufiger schwere Stadien des Gesichtsfeldausfalls als Patienten mit GCS?

Bei Vergleich der Gesamtgruppen von Patienten mit GCS und NTG wurden Patienten mit NTG signifikant später diagnostiziert als Patienten mit GCS (vgl. I.2.2.). Daraus kann aber nicht eindeutig geschlossen werden, dass der Erkrankungsbeginn bei NTG erst in höherem Lebensalter erfolgt, da die Zusammensetzung der Gesamtgruppen für GCS und NTG bezüglich der Stadien des GF-Ausfalls unterschiedlich ist. Die Gruppe der GCS Patienten enthält einen deutlich höheren Anteil an Patienten mit präperimetrischen Glaukomen, die häufig jünger sind als Patienten mit fortgeschrittenen Stadien des GFA (vgl. Kap.I.3.). Dieser hohe Anteil präperimetrischer Glaukome bei GCS könnte dadurch erklärt sein, dass aufgrund der IOD-Erhöhung GCS Patienten häufiger in einem präperimetrischen Stadium erkannt werden als Patienten mit NTG. Erst eine stadienabhängige Betrachtung des Diagnosezeitpunkts, die bisher in der Literatur nicht berichtet ist und erstmals hier erfolgt, erlaubt Rückschlüsse auf den Erkrankungsbeginn bei unterschiedlichen GL-Formen. Wird nun also nicht das Alter bei Diagnosestellung für die Gesamtgruppen der Patienten mit GCS und NTG verglichen, sondern für Gruppen von GCS und NTG Patienten im gleichen Stadium des GFA, so ergibt sich ein überraschendes Ergebnis: innerhalb der Gruppen mit beginnendem GFA (Stadien I-II), mittlerem GFA (Stadien III-IV) und fortgeschrittenem GFA (Stadium V) haben Patienten mit GCS und NTG ein etwa gleiches mittleres Alter bei Diagnosestellung (vgl. Kap. I.5.). Allerdings war bei NTG der Anteil an Patienten, die in einem GF-Stadium III-V diagnostiziert wurden mit 50% wesentlich höher als bei GCS mit 30%. Betrachtet wurden hierbei nur Patienten mit GFA, Patienten mit präperimetrischem GL wurden nicht in die Untersuchung eingeschlossen. Das höhere mittlere Alter der Gesamtgruppe der NTG Patienten scheint also nicht auf einem späteren Erkrankungsbeginn bei NTG im Vergleich zum GCS zu beruhen. Hätte NTG einen späteren Erkrankungsbeginn als GCS, so müssten NTG Patienten in jeder der 4 Gruppen des GFA bei

Diagnosestellung älter sein als GCS Patienten im gleichen Stadium der Erkrankung. Die Ursache des höheren mittleren Alters bei Diagnosestellung bei NTG in der Gesamtgruppe ist vielmehr begründet durch den deutlich höheren Anteil an Patienten im fortgeschrittenen Stadium des GFA bei NTG. Das bedeutet, dass das NTG verglichen zum GCS keine Erkrankung des älteren Menschen ist, sondern eine Erkrankung, die häufig erst in fortgeschrittenem Stadium und damit zu spät diagnostiziert wird. Auch eine Vergleichsstudie zur vorliegenden Arbeit [168] zeigte, dass sich mehr als 50 % aller Patienten mit NTG bei Diagnosestellung schon im Stadium III des GFA befanden [168]. Die Ursache für diesen hohen Anteil fortgeschrittener GF-Ausfälle bei Diagnose liegt vermutlich in der schwierigeren Diagnosestellung des NTG im Frühstadium, da die Screeningwirkung des IOD entfällt. Die Ausschlussdiagnose NTG, deren Screening anfangs nur anhand des Papillenbefundes erfolgt, wird häufig erst in einem fortgeschrittenen Stadium - und damit zu spät - gestellt.

Der höhere Anteil an Patienten mit fortgeschrittenem GFA bei NTG könnte also zum einen begründet sein durch eine spätere Diagnosestellung und damit einen längeren unbehandelten Zeitraum. Zum anderen könnte die Ursache eine genetische Disposition zu primär weniger Stützgewebe der Lamina cribrosa beim NTG sein. Diese Hypothese beruht auf vielen klinischen Studien [142,143,144,145,146,170,171], welche die Papillenmorphologie in Korrelation zum Stadium des GFA bei unterschiedlichen GL-Formen untersuchen und bei NTG im Stadium I und II des GFA eine signifikant größere Papillenexkavation (CDR) und signifikant kleinere Fläche der neuroretinalen Randzone finden im Vergleich zu GCS und PG bei gleichem Stadium der Erkrankung und gleicher Papillengröße [22].

Auf eine genetische Disposition zu einer primär größeren Papillenexkavation weist auch hin, dass Amerikaner schwarzafrikanischer Herkunft verglichen zu Amerikanern europäischer Herkunft eine signifikant größere Papillenexkavation haben, wie Chi und Ritch [150] zeigten, und eine dünnere extrazelluläre Matrix, weniger Kollagen Typ I und weniger Elastin im Stützgewebe der Papille aufweisen, wie Hernandez und Andrzejewska zeigten [148] und somit morphologische Unterschiede bestehen

[148,149,150,154]. Bereits frühe Arbeiten von Armaly [136] zeigten, dass die Größe der Papillenexkavation genetisch determiniert ist. Dies wird auch in einer aktuellen Arbeit von Chang et al. [119] bestätigt, was in Kap. V. (S.117) genauer dargestellt ist.

Untersuchungen von Albon [154] zeigten mit zunehmendem Alter Veränderungen der Lamina cribrosa in Form einer Abnahme der Typ III / Typ I-Kollagen-Ratio, was zu einer Abnahme der Elastizität der Lamina cribrosa mit zunehmendem Alter führen könnte. Mit zunehmendem GL-Schaden wurde ferner eine Zunahme des Kollagen I, III und V beobachtet [154]. Die Extrazellulärmatrix der Lamina cribrosa ist daher für den mechanischen wie auch den ischämischen GL-Schaden (vgl. Abb. III.3.1.) von Bedeutung.

Diese genetische Disposition der Zusammensetzung und der Elastizität des Stützgewebes der Lamina cribrosa könnte eine Erklärung dafür sein, warum Schwarzafrikaner die GL-Erkrankung früher und in weit schwererem Ausmaße mit einer siebenfach höheren Erblindungsrate [31] entwickeln als Europäer. Welche genetische Grundlage die häufiger größere Papillenexkavation hat, ist bisher unbekannt.

Bei welcher GL-Form liegen am häufigsten so schwere beidseitige Gesichtsfeldschäden vor, dass eine Fahrtauglichkeit besteht?

Die Fahrtauglichkeit wird in ophthalmologischer Hinsicht beurteilt anhand der Parameter Sehschärfe, Gesichtsfeld und fehlendem Vorliegen von Doppelbildern [32]. Eine stadienbezogene Beurteilung des GF-Ausfalls beider Augen erlaubt nur eine Abschätzung der Beeinträchtigung der Fahrtauglichkeit einer Person durch binokuläre GF-Defekte. Wie die Ergebnisse in Tab. I.6.1. zeigten, war von den Patienten mit GCS mindestens jeder Zehnte, und von Patienten mit NTG mindestens jeder Fünfte sicher fahrtauglich aufgrund von GF-Ausfällen. Würde die große Gruppe von Patienten einbezogen, die in dieser Arbeit als fraglich fahrtauglich eingestuft wurde, und die mit Hilfe der Goldmann-Perimetrie auf das Vorliegen korrespondierender Skotome untersucht werden müsste, so ist zu erwarten, dass etwa die Hälfte dieser Patienten nicht den Anforderungen für eine Fahrtauglichkeit entsprechen würde. Das bedeutet,

dass schon bei ausschließlicher Wertung der GF-Ausfälle zwischen 20% der GL-Patienten mit GCS und 40% der Patienten mit NTG die Voraussetzungen der Fahrerlaubnisverordnung (FeV) nicht erfüllen. Dieser Anteil ist sicher noch höher, wenn auch die Beeinträchtigung der Sehschärfe, beispielsweise durch Katarakt oder altersbedingte Makuladegeneration miteinbezogen werden.

Eine aktuelle Studie von Szlyk et al. [121] zeigte, dass die dort untersuchten GL-Patienten in den letzten fünf Jahren signifikant häufiger an Verkehrsunfällen beteiligt waren als gesunde Kontrollpersonen und dass auch die Häufigkeit von Unfällen im Fahrsimulator mit dem GFA korrelierte. Dies unterstreicht die Bedeutung von regelmäßigen GF-Kontrollen bei GL-Patienten und der Untersuchung von GL Risikogruppen – also z.B. scheinbar gesunden Patienten mit GL in der FA oder alten Personen - für die Sicherheit im Straßenverkehr [230,231].

Zwischen den GL-Formen gibt es erhebliche Unterschiede in der GF-bedingten Fahruntauglichkeit. Patienten mit PEX-GL, die unter den GL-Patienten auch das höchste Alter und den höchsten IOD aufwiesen, hatten häufiger schwere monokuläre GF-Ausfälle (vgl. Tab.I.7.), jedoch resultiert der meist einseitige Beginn der Erkrankung in einem niedrigeren Risiko für eine Fahruntauglichkeit (vgl. Tab.I.6.1), wegen der meist noch nicht vorliegenden GF-Schädigung des zweiten Auges. Hingegen haben Patienten mit NTG häufiger bereits bei Diagnosestellung binokuläre GF-Defekte, was in einer hohen Anzahl von fahruntauglichen NTG Patienten resultiert (vgl. Tab.I.6.1.). Der relativ niedrige Anteil von Patienten mit schweren GF-Ausfällen bei GCS lässt sich durch die große Häufigkeit von präperimetrischen Glaukomen bei den hier untersuchten Patienten erklären. Bei NTG lag häufiger ein weiter fortgeschrittener GFA vor als bei GCS. Diese Ergebnisse zeigen, dass eine krankheitsspezifische, altersabhängige GF-Kontrolle absolut essentiell für die Straßenverkehrssicherheit ist.

Da die in Kap.II.3. dargestellten Untersuchungen zeigten, dass Patienten mit GL in der FA verglichen zu Patienten ohne GL in der FA keinen größeren GF-Schaden aufweisen, wurde die Frage, ob Patienten mit GL in der FA häufiger fahruntauglich

werden als Patienten ohne GL in der FA, nicht statistisch ausgewertet. Es ist nicht zu erwarten, dass ein GL in der FA die Fahrtauglichkeit beeinflusst.

Es gibt Autoren, die davon ausgehen, dass GL-Patienten häufiger an Verkehrsunfällen beteiligt sind [181] und Literaturstellen, die diesbezüglich keinen Zusammenhang sehen [182]. Eine Untersuchung in den USA, die die Schwere des GFA mit der Häufigkeit polizeilich registrierter Verkehrsunfälle korreliert, findet, dass Patienten, die am schlechteren Auge mäßige oder schwere GF-Schäden im zentralen 24°GF haben, ein erhöhtes Risiko der Verwicklung in Verkehrsunfälle aufweisen [181]. Diese ist neben der vorliegenden Arbeit, soweit bekannt, die einzige Untersuchung, die den Zusammenhang zwischen Stadium des GFA und Fahrtauglichkeit berücksichtigt. Eine Assoziation zwischen Verkehrsunfällen und der Diagnose GL wird von weiteren Autoren berichtet [183,184,185], während andere [182,186], die ebenfalls nur die Diagnose GL und nicht das Stadium der Erkrankung berücksichtigen, kein erhöhtes Unfallrisiko fanden. In Deutschland ist eine Korrelation von Polizeiberichten und Patientendaten aus Gründen des Datenschutzes nicht möglich und auch nicht erstrebenswert. Daher lässt sich nicht prüfen, ob die Patienten mit NTG, die doppelt so häufig die visuelle Fähigkeit zum Steuern eines Fahrzeugs verlieren, höhere Unfallzahlen aufweisen. Untersuchungen in den USA haben ergeben, dass Angaben zur Unfallhäufigkeit bei einer Befragung von GL-Patienten keine Korrelation zur GL Diagnose aufweisen, während die Bewertung derselben Patienten anhand von Polizeiaufzeichnungen eine klare Korrelation ergibt [187]. Eine zusätzliche Befragung zur Unfallhäufigkeit hätte in der vorliegenden Arbeit demnach wahrscheinlich keine abschließende Beurteilung der Unfallhäufigkeit zugelassen.

## **II. Familienanamnese - Bedeutung für Screening und Frühdiagnostik**

### **Zur Häufigkeit eines Glaukoms in der FA und Vor- und Nachteilen eines Fragebogens für Glaukompatienten und behandelnde Ärzte**

Das in dieser Arbeit gefundene häufige Vorliegen eines GL in der FA bei 40% der Patienten mit GCS und eine nicht signifikant unterschiedliche Häufigkeit des GL in der FA bei anderen Glaukomformen legt nahe, dass für alle GL-Formen genetische Faktoren eine große Rolle spielen.

Der Baltimore Eye Survey [1] berichtet nur bei 16,1% der Patienten mit GCS über ein GL in der FA. Dies erklärt sich dadurch, dass in dieser populationsbezogenen Studie [1] die Familienanamnese eines Glaukoms (FAG) lediglich anhand der Verwandten ersten Grades erhoben wird. In der vorliegenden Arbeit wird ein GL in der FA definiert als Vorliegen von GL oder OH bei mindestens einem Verwandten ersten oder zweiten Grades. Andere Studien, die ebenfalls alle Verwandten ersten und zweiten Grades berücksichtigten, fanden eine Häufigkeit des GL in der FA, die etwa der Häufigkeit in der vorliegenden Arbeit entspricht. So wurde für alle GL-Formen zusammen über eine Häufigkeit des GL in der FA von 33,2%, für das GCS von 37,9% und für das NTG von 35,5% [2] berichtet. Andere Autoren [16] berichten sogar über Häufigkeiten des GL in der FA von 50% bei Patienten mit GCS und 43% bei Patienten mit OH. All diese Studien zum GL in der FA können nur teilweise mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit verglichen werden, da sie einerseits andere Auswahl- und Einschlusskriterien verwendeten und andererseits meist nur die häufigste Glaukomform, das GCS, untersuchten. Daher können diese Studien nicht verwendet werden, um Unterschiede in der Häufigkeit eines GL in der FA zwischen unterschiedlichen GL-Formen zu evaluieren. Der in der vorliegenden Arbeit verwendete Fragebogen untersucht jedoch alle GL-Formen mit der gleichen Methodik und ermöglicht es daher erstmals, die Häufigkeit eines GL in der FA bei unterschiedlichen GL-Formen zu vergleichen.

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die große Häufigkeit des GL in der FA teilweise auch darin begründet liegt, dass der Fragebogen vor allem von Patienten ausgefüllt und zurückgesandt wurde, bei denen ein GL in der FA vorlag. Dieser Faktor kann jedoch nicht besonders groß sein, da retrospektive Studien [19,151] an der Universitäts-Augenklinik Würzburg, die auch Patienten der New York Eye and Ear Infirmary einschlossen, eine annähernd gleiche Häufigkeit eines GL in der FA fanden wie die vorliegende prospektive Patientenbefragung: NTG 36,6 % [19] vs. 33,3 %, PG 39,1 % [115] vs. 36,0 %. Auch die „Collaborative Normal Tension Glaucoma study group“ [35] fand bei 37% der Patienten mit NTG ein GL in der FA. Außerdem erfolgte die Verteilung der Fragebögen in der vorliegenden Arbeit konsekutiv, indem an bestimmten Tagen allen Patienten ein solcher Fragebogen ausgehändigt wurde, in den

die ärztlichen Informationen bereits im Beisein des Patienten eingetragen wurden. Der Patient musste also nur noch eine Komplettierung des Fragebogens ausführen, was zur hohen Akzeptanz- und Rücksenderate sowohl bei Patienten mit, als auch bei Patienten ohne GL in der FA beigetragen haben mag. Zudem enthielt der Fragebogen auch zusätzliche Aspekte wie die Erhebung allgemeiner Risikofaktoren, die auch für Patienten ohne GL in der FA einen Anreiz zur Komplettierung und Rücksendung des Fragebogens darstellten.

Für die Erhebung der Häufigkeit eines GL in der FA sind zahlreiche Faktoren bedeutsam. So ist beispielsweise zu vermuten, dass die Häufigkeit mit der Patienten bei der Erhebung der Familienanamnese über ein Glaukom berichten, mit abhängig ist von der Dauer der Kenntnis ihrer eigenen Glaukomerkrankung. Insbesondere das Wissen des Patienten um die Vererbbarkeit des Glaukoms und damit die mögliche familiäre Häufung der Erkrankung wird ihn veranlassen, gezielt seine Verwandten nach dem Vorliegen einer Erkrankung zu befragen.

Der in dieser Arbeit verwendete Fragebogen nimmt ein lückenloses Interview aller Verwandten durch den Patienten vor und hat somit eine höhere Aufdeckungswahrscheinlichkeit eines GL in der FA als die übliche Befragung des Patienten zur FA bei der Erstuntersuchung. Diese Vermutung ergibt sich aus einer früheren prospektiven Studie [17], in die nur Patienten aufgenommen wurden, bei denen beim niedergelassenen Augenarzt erstmals die Diagnose GL oder OH gestellt worden war und die am Tag der Erstdiagnose unter anderem auch zum Vorliegen eines GL oder OH in der FA befragt wurden. In dieser Studie [17] konnten nur 4907 von 6031 Patienten, befragt durch 404 Ophthalmologen in ganz Deutschland am Tag der Erstdiagnose des GL, Angaben zum GL in der FA machen. Über ein GL in der FA berichteten am Tag der Erstdiagnose 18,8% (78 von 414) der Patienten mit OH, 21,1% (771 von 3659) der Patienten mit GCS, 13,4% (15 von 112) der Patienten mit NTG und 16,9% (122 von 722) der Patienten mit allen anderen GL-Formen. Ebenso wie in der vorliegenden Arbeit, zeigte sich auch bei den 4907 Patienten der Vergleichsstudie [17], bei der wiederum alle Patienten nach einer gleichen Methodik befragt wurden, kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit eines GL in der FA zwischen OH,

GCS und NTG (Chi-Quadrat-Test). Dies steht in Übereinstimmung mit den in der vorliegenden Arbeit gefundenen Ergebnissen. Eine erneute Befragung derselben Patienten [17] nach einem längeren Zeitraum, der ihnen Gelegenheit gegeben hätte in ihrer Verwandtschaft nach dem Vorliegen oder Ausschluss eines GL oder OH zu fragen, hätte mit hoher Wahrscheinlichkeit häufiger zu Angaben über ein GL in der FA geführt. Für die Routinebehandlung von GL-Patienten ist es daher wichtig, in größeren Zeitabständen wiederholt nach dem Vorliegen eines GL in der FA zu fragen. Da GL eine altersabhängige Erkrankung ist, werden durch wiederholte Befragungen auch Neuerkrankungen bei den Verwandten erfasst.

Für die oben genannten retrospektiven Studien zu NTG [19,168] und PG [151], die die Häufigkeit des GL in der FA für NTG und PG in der vorliegenden Arbeit bestätigen, war eine wiederholte Erhebung der FA wahrscheinlich gewährleistet: in diesen Studien wurden Krankenblätter von Patienten ausgewertet, die großteils sehr lange Beobachtungszeiträume hatten. Dies lässt vermuten, dass bei den Ergebnissen dieser Krankenblattauswertungen eine hohe Wahrscheinlichkeit bestand, dass wiederholt innerhalb des Beobachtungszeitraums nach dem Auftreten von GL oder OH bei den Familienangehörigen gefragt wurde.

Eine Erhebung der FA mittels Fragebogen hat, wie oben bereits teilweise ausgeführt, Vor- und Nachteile. Ein Vorteil der vorliegenden Arbeit ist sicherlich, dass die Patienten selbst alle verfügbaren Verwandten systematisch mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens interviewten und somit wesentlich genauer Auskunft darüber geben konnten, ob bei ihren Verwandten ein GL oder OH durch den Augenarzt festgestellt oder ausgeschlossen wurde. Die hauptsächliche Einschränkung der meisten anderen Studien zum GL in der FA in der Literatur besteht darin, dass die Erhebung der Familienanamnese bei Erstuntersuchung durchgeführt wird und dabei vom Wissenstand des Patienten zum Befragungszeitpunkt abhängig ist [5] und häufig auf eine einzige Befragung beschränkt wurde. Daher hatten die Patienten häufig nicht die Möglichkeit und die Zeit, den tatsächlichen Status ihrer Familienanamnese zu klären.

Ein Nachteil eines Fragebogens besteht darin, dass nicht geprüft werden kann, in wie weit die vorgegebenen Fragen von Patienten an die Verwandten korrekt gestellt wurden. Außerdem zeigte sich, dass das Wissen der Verwandten über ihre Erkrankung begrenzt ist. In der Absicht, möglicherweise Erkenntnisse über die spezifische Vererbung der Glaukomformen zu gewinnen, wurde nach der Form der Glaukomerkrankung bei den Verwandten gefragt. Da diese Frage allerdings nicht, wie beim untersuchten Patienten in Frage 2 vom Augenarzt beantwortet werden konnte, war für diese Teilfrage nur in Einzelfällen eine Angabe zu erwarten. Bei Auswertung zeigte sich, dass die Frage nach der Form der GL-Erkrankung bei den Verwandten meist nicht beantwortet werden konnte und meist „nicht bekannt“ angegeben wurde. Dieser Aspekt konnte daher nicht in die Auswertung aufgenommen werden. Dies zeigt außerdem, dass die Patienten nur über die Diagnose „Glaukom“, nicht jedoch über die Form der GL-Erkrankung informiert werden. Es war bereits bei Erstellung des Fragebogens vermutet worden, dass hier möglicherweise häufig keine suffizienten Angaben zu erwarten sind. Dennoch wurde diese Frage aufgenommen, da sie unter genetischem Aspekt besonders interessante Informationen über die Vererbung der identischen GL-Form geliefert hätte. Die fehlende Kenntnis der erkrankten Verwandten über die GL-Form zeigt, dass diese Frage nur durch direkte augenärztliche Untersuchung der Verwandten oder Befunderfragung beim behandelnden Augenarzt zu beantworten ist. Die Befragung der Verwandten durch den Patienten selbst ist dennoch der einzig praktikable Weg um Informationen über alle Verwandten zu erhalten, da das Datenschutzgesetz die direkte Befragung der Verwandten oder ihres Augenarztes durch einen die Verwandten nicht behandelnden Arzt untersagt. Eine direkte Befragung oder Untersuchung der oft entfernt lebenden Verwandten durch den Arzt wäre bei mehr als 2000 Patienten zudem weder durchführbar noch bezahlbar.

Ein weiterer Vorteil liegt darin, dass die hier befragten Patienten jede Frage mit „Ja“ oder „Nein“ oder „Nicht bekannt“ beantworten konnten, wobei letztere Möglichkeit jene Verwandten mit einschließt, die nicht befragt werden konnten oder die bisher nicht von einem Augenarzt untersucht wurden. Die Gefahr, dass fehlende Antworten

unter „Nein“ subsumiert werden, entfällt dadurch und somit konnten ausschließlich „Ja“ und „Nein“-Antworten in die Auswertung einbezogen werden.

Der für diese Arbeit entwickelte Fragebogens erfasst nicht nur, welche Verwandten wie häufig an GL oder OH erkrankt sind, sondern erfragt auch die Gesamtzahl der jeweiligen Verwandten. So wird z.B. bei der Befragung zu den Geschwistern die Anzahl der Schwestern, die Anzahl der Brüder, die Anzahl der noch lebenden Schwestern und die Anzahl der noch lebenden Brüder erfasst. Die Erfassung des Anteils von erkrankten Schwestern an der Gesamtzahl der Schwestern erlaubt die Berechnung eines Erkrankungsindex (vgl. Kap.II.6.3.), der den Quotienten aus der Anzahl erkrankter Schwestern und Gesamtzahl der Schwestern darstellt. Daraus lässt sich zum Beispiel ablesen, ob der Anteil z.B. erkrankter Schwestern höher ist, als nach der durchschnittlichen GL-Prävalenz in der Bevölkerung anzunehmen wäre. Dies erlaubt zusätzliche Rückschlüsse darauf, bei welchen Verwandten bei Screeninguntersuchungen eine höhere Aufdeckungswahrscheinlichkeit einer GL-Erkrankung gegeben ist (vgl. Kap. II.5. - II.7.).

Nicht auszuschließen ist im Bezug auf die Findungswahrscheinlichkeit eines GL in der FA bei allen nicht populationbezogenen Studien, dass Patienten mit einem GL in der FA im Krankengut von Kliniken möglicherweise etwas überrepräsentiert sein können, wenn sie wegen eines GL in der FA an die Glaukomsprechstunde einer Klinik überwiesen werden. Ferner kann das Ergebnis dadurch beeinflusst werden, dass Verwandte von GL-Patienten, die um die genetische Disposition der Erkrankung wissen, vermutlich eine höhere Inanspruchnahme augenärztlicher Untersuchungen zeigen als Personen ohne GL in der FA. Die Befragung von Verwandten durch den Patienten hat sicher zusätzlich dazu geführt, dass bisher augenärztlich nicht untersuchte Personen einen Augenarzt zur Screeninguntersuchung aufsuchten.

Selbst wenn die hier untersuchten Patienten diesen potentiell bedeutsamen Auswahlfehlern („selection-biases“) unterliegen sollten, besteht kein Zweifel daran, dass der Anteil erkrankter Familienmitglieder wesentlich höher ist als die GL-Prävalenzrate in der Bevölkerung, die je nach Alter und ethnischem Hintergrund der

Studienpopulation zwischen 1,2% und 5,6% liegt [3,4]. Für die Beurteilung ob es signifikante Unterschiede bezüglich der Häufigkeit eines GL in der FA zwischen den unterschiedlichen Glaukomformen gibt, sind all diese potentiellen Auswahlfehler irrelevant, da sie alle GL-Formen gleichermaßen betreffen. Eines der überraschendsten und wichtigsten Ergebnisse der vorliegenden Arbeit ist, dass sich keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit des GL in der FA zwischen den GL-Formen fanden. Dies ist so erstaunlich, da neuere molekulargenetische Untersuchungen über Unterschiede im Genort (vgl. Kap. V) für die unterschiedlichen GL-Formen berichten [80,82,120]. Da, wie hier gezeigt, ein GL in der FA bei allen GL-Formen in gleicher Häufigkeit auftreten kann, ist die Erhebung der Familienanamnese bei allen GL-Formen gleichermaßen bedeutend für die Frühdiagnose bei den Verwandten.

#### Glaukom in der Familienanamnese führt zu einer früheren Diagnosestellung

Patienten mit GCS, GCS mit engem KW, OH und PG, bei denen ein GL in der FA vorlag, waren signifikant jünger zum Zeitpunkt der Diagnosestellung als Patienten ohne GL in der FA, jedoch nicht die Patienten mit NTG und PEX (vgl. Tab. II.1.1.). Besonders beim PG, einer häufig binokulären Erkrankung mit frühem Krankheitsbeginn und bekannter genetischer Prädisposition [24,151], konnten die Patienten mit GL in der FA bis zu 12 Jahre früher diagnostiziert werden als Patienten ohne GL in der FA. Diese Ergebnisse weisen einerseits darauf hin, dass das Wissen über ein GL in der FA und über die Erbllichkeit der Glaukomerkrankung zu einer früheren Vorstellung beim Augenarzt führen kann [77]. Andererseits könnte es auch sein, dass die Erkrankung bei Patienten mit GL in der FA zu einem früheren Zeitpunkt beginnt [38]. Eine abschließende Beurteilung, welchen Anteil Arztkonsultationen in jüngerem Erwachsenenalter bei Patienten mit GL in der FA oder aber ein früherer Erkrankungsbeginn bei Patienten mit GL in der FA haben, ist hier nicht möglich.

Übereinstimmend mit den Ergebnissen dieser Arbeit fanden auch Landers und Goldberg [5] in einer Studie bei 292 GCS Patienten, dass Patienten mit GL in der FA zum Zeitpunkt der Diagnosestellung jünger waren als Patienten ohne GL in der FA. Sie berichteten über ein mittleres Alter von  $58 \pm 12.7$  Jahre vs.  $63 \pm 10.8$  Jahren.

Das Ergebnis, dass PEX Patienten mit GL in der FA zum Zeitpunkt der Diagnosestellung nicht signifikant jünger waren als PEX Patienten ohne GL in der FA könnte darauf beruhen, dass PEX Patienten zum Zeitpunkt des Krankheitsbeginns bereits wesentlich älter sind als Patienten mit anderen GL-Formen (vgl. Kap.I.2.). Zu diesem Zeitpunkt sind Angehörige wie Eltern, Großeltern und Geschwister möglicherweise bereits verstorben und können daher keine Informationen über die Krankheit weitergeben, was eventuell zu einer früheren Vorstellung beim Augenarzt und damit zu einer früheren Diagnosestellung geführt hätte.

Ebenso wird NTG bei Patienten mit GL in der FA nicht früher diagnostiziert. Dies könnte - wie bei PEX - unter anderem darauf beruhen, dass die Gesamtgruppe der Patienten mit NTG bei Diagnosestellung signifikant älter war als die der Patienten mit GCS. NTG wurde also insgesamt später (vgl. Kap.I.2. und Abb.I.2.3.) und häufiger erst in höherem Stadium der Erkrankung (vgl. Kap.I.5.) diagnostiziert als GCS. Beim NTG scheint somit die Diagnosestellung im präperimetrischen Stadium trotz der vorhandenen FA teilweise schwieriger zu sein als bei GL-Formen mit erhöhtem IOD.

#### Patienten mit Glaukom in der Familienanamnese haben keine schlechtere Prognose als Patienten ohne Glaukom in der Familienanamnese

Es zeigte sich für GCS, GCS mit engem KW und NTG, dass Patienten in fortgeschritteneren Erkrankungsstadien nicht signifikant häufiger ein GL in der FA hatten als Patienten in Anfangsstadien des GFA (Cochran-Armitage-Trend-Test). Würde ein GL in der FA die Prognose der Erkrankung signifikant beeinflussen, so müssten Patienten in fortgeschritteneren Stadien des GFA häufiger ein GL in der FA aufweisen als Patienten in Anfangsstadien der Erkrankung. Dies ließ sich in der vorliegenden Arbeit nicht nachweisen. Somit scheint die Familienanamnese den Schweregrad der Erkrankung nicht zu beeinflussen und es ergibt sich hieraus kein Anhalt für einen genetisch determinierten schwereren Krankheitsverlauf. Vergleichbare Untersuchungen in der Literatur, die wie hier das Stadium der Erkrankung miteinbeziehen, sind nicht bekannt. In einer weiteren Arbeit [168] wurde bei NTG Patienten der Universitäts-Augenklinik Würzburg und der New York Eye and Ear Infirmary die Häufigkeit eines GL in der FA bei unterschiedlichen Stadien der

Erkrankung untersucht, wobei sich auch hier keine signifikante Zunahme des GL in der FA mit zunehmendem Erkrankungsstadium zeigte.

Dies ist ein sehr tröstliches Ergebnis für Patienten mit GL in der FA, die bisher aufgrund der familiären Disposition befürchteten, selber ein höheres Erblindungsrisiko zu haben. Nach den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit können die Patienten dahingehend beruhigt werden, dass Patienten mit GL in der FA kein höheres Erblindungsrisiko haben als Patienten ohne GL in der FA, frühzeitige Diagnostik und Therapie vorausgesetzt. Auch hinsichtlich der Wirkung einer medikamentösen IOD-senkenden Therapie ergibt sich keine schlechtere Prognose für Patienten mit GL in der FA, wie in einer begleitenden Studie untersucht [17]: so wurde kein signifikanter Unterschied in der augeninnendrucksenkenden Wirkung der medikamentösen Therapie zwischen den 986 Patienten mit GL in der FA und den 3921 Patienten ohne GL in der FA gefunden. Eine weitere prospektive Studie fand bei 139 Patienten mit gleichem Vorschaden im GF unter Anwendung der 4,5°-Rasterperimetrie [197] in einer 4-jährigen Langzeitbeobachtung des Gesichtsfeldes keine höhere Progredienzrate bei Patienten mit GL in der FA verglichen zu Patienten ohne GL in der FA [198].

Da ein GL in der FA zu einer frühzeitigen Diagnostik führt (vgl. Kap.II.2.), könnten Patienten mit GL in der FA sogar eine bessere Prognose haben. Dieses Ergebnis gilt, wenn alle Verwandten als Gesamtgruppe betrachtet werden. Wurden die Verwandten unterteilt in 12 Verwandtschaftsgruppen (Geschwister, Väter, Mütter, etc.), zeigte sich für die Geschwister von GCS Patienten ein etwas anderes Bild, wie im Folgenden diskutiert.

#### Die Häufigkeit erkrankter Verwandter innerhalb von 12 Verwandtschaftsgruppen zeigt keine Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung des GCS Patienten

Es zeigte sich für Patienten mit GCS, dass mit zunehmendem Stadium der Erkrankung (kein GF-Ausfall vs. beginnender vs. mittlerer vs. schwerer GF-Ausfall), die Häufigkeit von Patienten mit erkrankten Geschwistern deutlich zunimmt (24.84 % vs. 34.33 % vs. 30.67 % vs. 38.33 %). Diese Zunahme der Erkrankungshäufigkeit ist wahrscheinlich jedoch nicht genetisch bedingt, sondern altersabhängig. Da GCS

Patienten mit fortgeschrittenem Erkrankungsstadium signifikant älter waren als Patienten im Anfangsstadium der Erkrankung (Cochran-Armitage-Trend Test,  $p = 0,0001$ , vgl. I.3.1.), lässt sich annehmen, dass auch deren Geschwister im Durchschnitt älter sind. Somit wäre bei einer altersabhängigen Erkrankung wie dem Glaukom ein fortgeschrittenes Stadium der Erkrankung beim Patienten kein prognostischer Faktor bezüglich der Erkrankungswahrscheinlichkeit der Geschwister des Patienten. Für die Richtigkeit dieser Annahme spricht auch, dass sich in den anderen Verwandtschaftsgruppen keine Zunahme erkrankter Familienmitglieder mit zunehmendem Erkrankungsstadium des Patienten zeigte (vgl. Tab. II.4.1. - II.4.4.). Die Ergebnisse der Evaluierung der 12 Verwandtschaftsgruppen zeigen, dass Verwandte von Patienten mit fortgeschrittenem Stadium der Erkrankung nicht häufiger an GL oder OH erkranken als Verwandte von Patienten, die sich in einem Anfangsstadium der Erkrankung befinden.

Die Ergebnisse zur Häufigkeit von an GL oder OH erkrankten Verwandten in den 12 Verwandtschaftsgruppen bei Patienten mit GCS, NTG und OH und die Erkrankungshäufigkeit unter den Geschwistern und Kindern der GL-Patienten bei unterschiedlichen GL-Formen (im Ergebnisteil dargestellt unter II.5. - II.7.2.) werden nachfolgend zusammenfassend diskutiert.

Für Patienten mit GCS, OH und NTG besteht kein relevanter Unterschied in der relativen Häufigkeit erkrankter Familienmitglieder innerhalb der 12 Gruppen von Verwandten (vgl. Tab. II.5.1. - II.5.3.). So ist beispielsweise die Häufigkeit von Patienten mit an GL oder OH erkrankten Müttern bei GCS, NTG und OH ähnlich hoch: GCS 24,3% vs. NTG 23,5% vs. OH 26,6% (vgl. Tab. II.5.1. - II.5.3.). Die entsprechende Betrachtung wurde auch für die anderen GL-Formen ausgeführt und ergab dieselbe Tendenz. Aufgrund der geringeren Gruppengröße wird hier auf eine Darstellung verzichtet.

Sowohl bei GCS, NTG als auch bei OH zeigten sich innerhalb des Krankheitsbildes zwischen den Verwandtschaftsgruppen ersten Grades erhebliche Unterschiede in der Häufigkeit des Vorliegens eines GL oder OH, je nach betrachtetem Familienmitglied.

Bei Geschwistern und Müttern bestand die höchste Wahrscheinlichkeit, dass ein GL oder OH vorlag, und zwar für die Geschwister bei GCS 29,6%, NTG 18,4% und OH 28,4% (vgl. Tab. II.5.1. - II.5.3.). Auch der Baltimore Eye Survey findet, dass die stärkste Assoziation eines GL in der FA mit den Geschwistern und die schwächste mit den Kindern von GL-Patienten besteht [1]. Dass Kinder von GL-Patienten so selten an GL oder OH erkrankt sind, ist wahrscheinlich bedingt durch deren geringeres Alter, da bei dieser altersabhängigen Erkrankung – wenn man vom primären kongenitalen Glaukom [141] oder dem GL beim Rieger-Syndrom absieht [141,191] - das Erkrankungsrisiko erst mit höherem Alter zunimmt (vgl. Tab. I.3.). Bei allen GL-Formen sind unter den Verwandten Frauen insgesamt häufiger an GL oder OH erkrankt als Männer (vgl. Tab. II.5.1. - II.5.3.). Bei der Häufigkeit erkrankter Brüder und Schwestern gibt es dennoch leichte Unterschiede zwischen den GL-Formen. So sind unter den Geschwistern von Patienten mit GCS, NTG, GCS mit engem KW und PG Schwestern etwas häufiger an GL oder OH erkrankt als Brüder. Bei Patienten mit OH und PEX sind hingegen Brüder etwas häufiger an GL oder OH erkrankt als Schwestern (vgl. Tab. II.6.3.). Bei den Kindern der Patienten zeigte sich kein geschlechtsspezifischer Unterschied in der Häufigkeit von Erkrankungen an GL oder OH (vgl. Tab. II.7.2.).

Auch in anderen Studien wurde eine hohe Erkrankungsrate an GL bei Geschwistern von GL-Patienten beschrieben. So fand die Barbados Family Study [25] bei etwa einem Fünftel (67 von 338) der Geschwister von Patienten mit Offenwinkelglaukom (OWG) ebenfalls ein OWG. Männer waren hierbei häufiger erkrankt als Frauen. In der Gesamtgruppe der Verwandten in dieser Studie hatte etwa jede vierte Verwandte ein OWG oder war als „Glaukom-Verdacht“ eingestuft worden. Diese Ergebnisse fanden sich in einer Population afrikanischer Herkunft [25], die an sich bereits ein bekannter wichtiger Risikofaktor für das OWG ist. Personen afrikanischer Abstammung haben verglichen zu Kaukasiern eine höhere Prävalenz des OWG, einen tendenziell früheren Krankheitsbeginn und ein mehrfach erhöhtes Erblindungsrisiko [47]. Die Untersuchungen der vorliegenden Arbeit in einer Population mit einem anderen Hintergrund bezüglich der Abstammung zeigen übereinstimmend eine große Häufigkeit von Patienten mit an GL oder OH erkrankten Geschwistern. Ein direkter

Vergleich der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit denen der Barbados Family Study ist allerdings nicht möglich. Die vorliegende Arbeit untersuchte die Familienanamnese und damit die Anzahl von Patienten mit erkrankten Verwandten, während die Barbados Family Study den Anteil erkrankter Verwandter untersuchte.

Es gibt allerdings auch eine Studie, die die häufige Erkrankung der Geschwister von GL-Patienten nicht bestätigt: eine finnische Zwillings-Kohorten-Studie fand überraschenderweise eine sehr geringe Übereinstimmung mit der ansonsten häufig beschriebenen familiären Häufung der GL Erkrankung. Sie zeigte nur in 10,2 % eine Übereinstimmung zwischen den Geschwistern für das GCS [58]. Da eineiige Zwillinge genetisch identisch sind, wäre hier eine höhere Übereinstimmung zu erwarten gewesen.

Die Literaturangaben bezüglich Unterschieden in der GL-Prävalenz zwischen den Geschlechtern sind wenig eindeutig. So fand sich in der Framingham Studie [64] eine höhere GCS-Prävalenz bei Männern, ebenso in der Barbados [67] und Rotterdam Studie [68]. Andere Studien hingegen fanden eine höhere GL-Prävalenz bei Frauen in Schweden [69] und bei Frauen vor dem 70. Lebensjahr in St. Lucia [57]. Kein Unterschied in der Häufigkeit von GL zwischen Männern und Frauen zeigte sich in Wales [70], Baltimore [1], Beaverdam [42] und Japan [71]. Dies gilt für das GCS. Beim NTG dagegen sind häufiger Frauen erkrankt [19] und bei PG häufiger Männer [151].

Es ist zu vermuten, dass der größeren Häufigkeit erkrankter Schwestern in der vorliegenden Arbeit zum Teil ein altersbedingter Effekt zugrunde liegt und nicht ein geschlechtsspezifischer genetischer Unterschied. Frauen haben eine höhere Lebenserwartung und daher auch ein höheres Risiko, eine altersabhängige Erkrankung zu entwickeln. Dies könnte auch erklären, warum sich in der vorliegenden Arbeit der geschlechtsspezifische Unterschied in der Häufigkeit der GL-Erkrankung nicht bei den Kindern der GL-Patienten zeigt. Ob dieser Alterseffekt vollkommen erklären kann, warum Mütter verglichen zu Vätern und Großmütter verglichen zu Großvätern häufiger ein GL oder OH zeigen (vgl. Tab. II.5.1. - II.5.3.), lässt sich mit den

vorliegenden Erhebungen nicht weiter differenzieren. Das Alter der Verwandten konnte in diesem Fragebogen nicht erfragt werden, da dies den bereits sehr umfangreichen Fragebogen, der von meist älteren Patienten zu beantworten war, zusätzlich kompliziert hätte.

#### Errechnung eines Erkrankungsindex

Diese Arbeit untersuchte nicht nur die absolute Anzahl von Patienten mit an GL oder OH erkrankten Geschwistern und Kindern, sondern setzt zusätzlich die Anzahl erkrankter Geschwister und Kinder jeweils ins Verhältnis zur Gesamtzahl von Geschwistern und Kindern (vgl. Kap. II.7.3.). Durch Bildung des Quotienten aus der Anzahl z.B. erkrankter Schwestern und Gesamtzahl der Schwestern errechnet sich der Erkrankungsindex, z.B. für die Schwestern jedes Patienten. Daraus lässt sich ablesen, ob der Anteil erkrankter Schwestern höher ist, als nach der durchschnittlichen GL-Prävalenz in der Bevölkerung anzunehmen wäre.

Populationsbezogene Studien fanden weitgehend konstante Prävalenzraten für das Offenwinkelglaukom in kaukasischen Populationen von 1,7% in Baltimore, 2,1% in Beaver Dam, Wisconsin und 1,9% in County Rocommon, Irland [31]. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigten, dass es keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit eines GL in der FA zwischen GCS und NTG, OH, GCS mit engem KW und PG gibt (vgl. II.1.2.). Außerdem fand sich, dass es keinen relevanten Unterschied in der relativen Häufigkeit erkrankter Verwandter innerhalb der 12 Verwandtschaftsgruppen gibt zwischen unterschiedlichen GL-Formen, dargestellt am Beispiel von GCS, OH und NTG (vgl. Kap. II.5.). Dies erlaubt es, auch den oben erläuterten Erkrankungsindex für alle GL-Formen zusammen zu berechnen, um den Anteil betroffener Geschwister und Kinder an der Gesamtzahl der Geschwister und Kinder zu beurteilen. Diese Berechnung wurde zusätzlich auch für das GCS alleine durchgeführt und zeigte übereinstimmende Ergebnisse für den Erkrankungsindex bei GCS und der Gesamtgruppe der Patienten.

Die Evaluation des Erkrankungsindex für Geschwister von GL-Patienten zeigt, dass bei 24% bzw. 19% der GL-Patienten der Anteil der an GL oder OH erkrankten

Schwestern bzw. Brüder höher ist als nach der Glaukomprävalenz in der Allgemeinbevölkerung anzunehmen wäre. Damit ergibt auch die Berechnung des Erkrankungsindex, dass bei Schwestern eine etwas höhere Wahrscheinlichkeit besteht, ein GL oder OH zu entdecken, als bei Brüdern. Dies könnte wiederum ebenso darauf zurückgeführt werden, dass Frauen eine höhere Lebenserwartung haben als Männer und damit auch eine höhere Wahrscheinlichkeit besteht, dass eine altersabhängige Erkrankung diagnostiziert wird. Bei 76% bzw. 81% der GL-Patienten ist der Anteil der an GL oder OH erkrankten Schwestern bzw. Brüder nicht höher als nach der Glaukomprävalenz in der Allgemeinbevölkerung anzunehmen wäre.

Nur bei 5,4% bzw. 4,9% der GL-Patienten ist der Anteil der an GL oder OH erkrankten Töchter bzw. Söhne höher als nach der GL-Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung anzunehmen wäre. Dies lässt sich – zumindest teilweise – dadurch erklären, dass die Kinder der GL-Patienten im Durchschnitt jünger sind als deren Geschwister und das GL eine altersabhängige Erkrankung ist [50].

Zu berücksichtigen ist bei der Evaluation der Angaben zur Erkrankungshäufigkeit von Geschwistern und Kindern in der vorliegenden Arbeit, dass diese durch Anamnese mittels Fragebogen erhoben wurden und nicht auf direkten Untersuchungsergebnissen beruhen. Direkte Untersuchungen von Verwandten von GL-Patienten wurden beispielsweise von Perkins [40] durchgeführt, wobei sich bei GCS Patienten bei 5,3% der Kinder und Geschwister ein GL fand, sowie bei 6,0% der Kinder und Geschwister von Patienten mit GCS mit engem KW und 10% der Kinder und Geschwistern von NTG Patienten. Die in der vorliegenden Arbeit gefundenen erheblichen Unterschiede in der Häufigkeit von Patienten mit erkrankten Geschwistern und Kindern (GCS: 29,6% vs. 7,4%, vgl. Tab. II.5.1.) machen deutlich, dass die Erkrankungshäufigkeiten für diese beiden Gruppen von Verwandten nicht zusammen, sondern getrennt betrachtet werden sollten. Die Ergebnisse von Perkins [40] sind zudem mit den in der vorliegenden Arbeit gefundenen Häufigkeiten nicht direkt vergleichbar, weil hier nicht der prozentuale Anteil der erkrankten Kinder sondern der Patienten mit erkrankten Kindern angegeben wird. In der vorliegenden Arbeit werden Diagnose oder Ausschluss eines GL oder OH bei den Verwandten durch einen Ophthalmologen

vorgenommen. Es ist davon auszugehen, dass damit die gefundene Erkrankungsrate nicht anders ist, als wenn die Verwandten nochmals unmittelbar untersucht worden wären. Ein Vorteil einer direkten Untersuchung der Verwandten wären allerdings Erkenntnisse zur GL-Form bei den Verwandten des Patienten gewesen, wie bereits oben diskutiert.

Aus den oben diskutierten Ergebnissen zur Erkrankungshäufigkeit in unterschiedlichen Verwandtschaftsgruppen der GL-Patienten kann geschlossen werden, dass Screening-Untersuchungen für das Glaukom insbesondere bei Geschwistern von GL-Patienten dringend zu empfehlen sind, da sie im Vergleich zu Screening-Untersuchungen in der Allgemeinbevölkerung eine wesentlich höhere Wahrscheinlichkeit bieten, GL-Erkrankungen zu entdecken. Das Screening bei Verwandten von GL-Patienten bedeutet einen wesentlich geringeren organisatorischen und finanziellen Aufwand als Screening-Untersuchungen in der Allgemeinbevölkerung. Verwandte von GL-Patienten könnten mittels einer schriftlichen Patienteninformation informiert werden und dazu aufgefordert werden, an ihrem Wohnort einen Ophthalmologen aufzusuchen. Eine solche Patienteninformation könnte bei den Augenärzten ausliegen und jedem GL-Patienten zur Weitergabe an seine Verwandten ausgehändigt werden.

Das mit dem vorgeschlagenen Informationsblatt eingeleitete Familien-Screening-Verfahren könnte dazu führen, dass die GL-Erkrankung in einem präperimetrischen Stadium diagnostiziert wird. Im britischen Gesundheitssystem wurde bereits der kostenlose NHS-Sight-Test für Verwandte von GL-Patienten etabliert. Allerdings sollte bedacht werden, dass eine einzige negative Screening-Untersuchung das spätere Auftreten der GL-Erkrankung nicht ausschließt und somit ein erneutes Screening empfohlen werden sollte.

### III. Risikofaktoren

#### Diskussion der Definition von Risikofaktoren

In der Epidemiologie bezieht sich der Ausdruck "Risiko" auf die Wahrscheinlichkeit, dass ein bestimmtes Ereignis, beispielsweise eine Krankheit, auftreten wird. Risikofaktoren sind vererbte oder angeborene Eigenschaften, Umweltfaktoren oder

individuelle Verhaltensweisen, die die Wahrscheinlichkeit eines Individuums beeinflussen, eine bestimmte Erkrankung zu entwickeln. Ein Problem, das häufig in der ophthalmologischen Literatur auftritt, ist die fehlende Unterscheidung tatsächlicher Risikofaktoren von Faktoren die lediglich in Assoziation mit der Erkrankung auftreten. Im Folgenden wird die Untersuchung verschiedener Erkrankungen diskutiert, die in der Literatur als potentielle Risikofaktoren beschrieben wurden. Einschränkend muss vorangehend verdeutlicht werden, dass das zum Teil gefundene signifikant häufigere Vorkommen dieser Erkrankungen bei GL-Patienten eine abschließende Unterscheidung zwischen assoziierten Faktoren und Risikofaktoren nicht zulässt. Aus dem signifikant häufigeren Auftreten bestimmter potentieller Risikofaktoren kann somit nicht abgeleitet werden, ob diese auch kausal für die Erkrankung sind.

#### Bedeutung von Risikofaktoren für Prävention und Therapie der Glaukomerkrankung

Es ist sinnvoll, für jeden Patienten und jedes Auge des Patienten, soweit möglich, ein individuelles Glaukomrisikoprofil zu erstellen [174,175], um damit das Risiko des Auftretens oder Fortschreitens der glaukomatösen Schädigung bei erkrankten Personen bestmöglich abschätzen zu können. Dies ist erforderlich zur individuellen Festlegung des Ziel-IOD [200], und sonstiger Therapie. Die Identifizierung von Risikofaktoren und prognostischen Faktoren hat damit weitreichende präventive und therapeutische Bedeutung. Einige der relevanten Faktoren sind gleichzeitig kausal und beeinflussbar, wie beispielsweise der IOD, und können daher zur Therapie und Prävention genutzt werden. Andere Faktoren, wie Alter oder GL in der FA können nicht beeinflusst werden, sind jedoch hilfreich um Patienten zu identifizieren, für die engmaschige augenärztliche Kontrolluntersuchungen indiziert sind. Da diese Risikofaktoren ebenfalls eine Auswirkung auf das Fortschreiten der Erkrankung haben können, sind sie auch für die Therapie bedeutsam.

#### III.1. Herzerkrankungen

Bisher wurde davon ausgegangen, dass Patienten mit NTG ein ausgeprägteres kardiovaskuläres Risikoprofil haben als z.B. Patienten mit GCS [153] und sich so der GL-Schaden bei Augeninnendruckwerten im statistischen Normbereich erklärt. Der vorliegende Fragebogen ermöglicht eine stadienabhängige und alterskorrigierte

Betrachtung dieses möglichen Zusammenhangs im Gegensatz zur Literatur, in der stadienabhängige Betrachtungen bisher nicht vorgenommen wurden. Zur Herzerkrankung wurden daher die beiden folgenden Fragen geprüft:

1. Haben Patienten mit NTG häufiger Herzerkrankungen als Patienten mit GCS?
2. Haben Patienten mit NTG und GCS in fortgeschrittenem Stadium der Erkrankung häufiger Herzerkrankungen als Patienten im Anfangsstadium des Glaukoms bei alterskorrigierter Betrachtung?

Es zeigte sich bei den untersuchten Patienten, dass mit zunehmendem Stadium der Erkrankung auch die Häufigkeit der Einnahme von Herzmedikamenten zunimmt (vgl. Tab. III.1.1.). Bei gleichem Stadium der Erkrankung fand sich kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit einer kardialen Medikation zwischen Patienten mit GCS und Patienten mit NTG (vgl. Tab. III.1.1.). Dies könnte einen kausalen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Herzerkrankung und dem Stadium des GFA vermuten lassen. Es ist jedoch eine Beeinflussung dieses Ergebnisses durch das Alter der Patienten anzunehmen, wie im Folgenden belegt wurde.

Mit zunehmendem Stadium des GFA fand sich ein signifikant höheres Alter der Patienten für GCS und NTG (vgl. I.2.3.1. und I.2.3.2.). GCS und NTG Patienten mit kardialer Medikation waren signifikant älter als Patienten ohne kardiale Medikation (vgl. Tab. III.1.2. und III.1.3.). Patienten mit Herzerkrankungen, die sich in einem fortgeschrittenen Stadium des GFA befanden waren signifikant älter als Patienten mit Herzerkrankungen im Anfangsstadium des GFA. Die Prognose des GFA könnte damit sowohl durch Herzerkrankungen, als auch durch das Alter der Patienten beeinflusst werden.

Bei den in dieser Studie untersuchten Patienten zeigte sich mit zunehmendem Alter eine deutliche Zunahme der Patienten mit Herzmedikamenten trotz gleichen Erkrankungsstadiums sowohl bei GCS als auch bei NTG (vgl. Tab.III.1.5.). Innerhalb der drei Altersdekaden fand sich sowohl für Patienten mit GCS, als auch für Patienten mit NTG kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit einer kardialen Medikation zwischen Patienten mit beginnendem und fortgeschrittenem GFA (vgl. Tab.III.1.5.). Die Häufigkeit einer kardialen Erkrankung nimmt damit zwar mit dem Alter der Patienten zu, eine Korrelation mit dem Stadium des GFA liegt hingegen nicht vor. Das

Vorliegen einer kardialen Erkrankung scheint somit kein prognostischer Faktor hinsichtlich des Schweregrads der GL-Erkrankung zu sein.

Weiterhin fand sich innerhalb der gleichen Stadien des GFA kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit der Einnahme von Herzmedikamenten zwischen Patienten mit GCS und Patienten mit NTG (vgl. Tab.III.1.1.). Das in der Literatur erwähnte häufigere Vorkommen kardialer Erkrankungen bei NTG Patienten [153] konnte in der vorliegenden Arbeit somit nicht bestätigt werden. Das Vorliegen von kardialen Erkrankungen ist bei allen GL-Formen in gleicher Weise ein rein altersabhängiger Faktor. Im hier untersuchten Patientenkollektiv war die Häufigkeit kardialer Erkrankungen nicht signifikant unterschiedlich zwischen Patienten mit GCS und NTG. NTG hat somit im Gegensatz zur Literatur bei alters- und stadienabhängiger Untersuchung kein höheres kardiales Risikoprofil als GCS. Da der Perfusionsdruck am Sehnerven auch von einer suffizienten Herzleistung abhängt, muss eine kardiale Erkrankung bei allen GL-Formen in gleicher Weise beachtet und behandelt werden. Die kardiale Erkrankung alleine kann den GL-Schaden beim NTG nicht erklären, da dieser multifaktoriell ist, wie in Abb. III.3.1. auf S.111 zusammenfassend gezeigt.

Einschränkend muss angemerkt werden, dass eine Erfassung der Herzerkrankungen anhand der Pharmakotherapie nur einen Teil der Erkrankten erfassen kann, da davon ausgegangen werden muss, dass ein Teil der Herzerkrankungen undiagnostiziert ist oder trotz Diagnose noch keiner Therapie zugeführt wurde. Der Anteil der Patienten die an Herzerkrankungen leiden, könnte in der vorliegenden Arbeit daher zu niedrig angegeben sein. Allerdings betrifft dies Patienten mit GCS und NTG gleichermaßen und erlaubt somit dennoch den Vergleich der Häufigkeit von Herzerkrankungen zwischen diesen beiden GL-Formen. Das kardiale Risikoprofil bei NTG Patienten ist somit wie bei allen anderen GL-Formen rein altersabhängig und nicht NTG-spezifisch erhöht. Damit erklärt es nicht die Pathogenese des NTG. Diese ist multifaktoriell (vgl. Abb. III.3.1. auf S.111), wobei der genetischen Prädisposition zu primär weniger Stützgewebe der Lamina cribrosa [22] eine besondere Bedeutung zuzukommen scheint (vgl. Diskussion I.5.).

Die bisherige Lehrmeinung, dass beim NTG häufiger kardiovaskuläre Erkrankungen vorliegen, ist damit widerlegt. In einer früheren Studie [17] wurde die Häufigkeit von Herzerkrankungen zwischen 475 Patienten mit OH, 3972 Patienten mit GCS, 127 Patienten mit NTG und 448 Patienten mit Sekundärglaukomen untersucht, allerdings damals ohne Berücksichtigung des Stadiums der Erkrankung. Auch dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen dem NTG und OH, GCS, GCS mit engem KW und Sekundärglaukomen bezüglich der Häufigkeit von Herzerkrankungen. Auch in dieser früheren Arbeit ergab die Untersuchung der Wahrscheinlichkeit einer Herzerkrankung in definierten Altersgruppen, berechnet mit dem Maximum-Likelihood-Estimates-Test, keinerlei Anhalt dafür, dass Patienten mit NTG eine höhere Wahrscheinlichkeit einer Herzerkrankung haben verglichen zu Patienten mit OH, GCS und sekundären Glaukomen, wobei hierbei das Stadium der Erkrankung noch nicht berücksichtigt war [17].

### III.2.Migräne

#### Häufigkeit von Migräne bei Patienten mit unterschiedlichen Glaukomformen

Ischämie in Folge periodischer Vasokonstriktion wird als mögliche Ursache des glaukomatösen GF-Schadens diskutiert [48]. Migräne, die möglicherweise mit vorübergehenden Änderungen der okulären Blutversorgung einhergeht, und peripherer Vasospasmus sind daher mögliche Risikofaktoren für die GL-Erkrankung [45,46,49]. Die Gesamthäufigkeit von Migräne (MI) bei den hier untersuchten Patienten mit GL oder OH betrug 13,7% und lag innerhalb der MI Häufigkeit von 5 - 15% [32] bzw. 14% [33] in der Gesamtbevölkerung.

#### Häufigkeit von Migräne bei unterschiedlichen Glaukomformen im Vergleich zur Häufigkeit von Migräne bei NTG

Die genannten Risikofaktoren MI und VS scheinen häufiger mit GL-Erkrankungen mit normalem Augeninnendruck (IOD) als mit Glaukomen mit erhöhtem IOD assoziiert zu sein [47]. Phelps und Corbett beschrieben als Erste eine höhere Prävalenz von MI bei NTG als bei GCS [36,45]. Sie fanden eine Gesamthäufigkeit von MI oder wahrscheinlicher MI bei 37% der Patienten mit NTG. Die MI Häufigkeit in ihren Kontrollgruppen mit GCS, OH und ohne GL-Erkrankung lag zwischen 22 und 27%.

Eine andere, populationsbezogene Studie kam zu dem Ergebnis, dass die Prävalenz von GCS und NTG bei Personen mit und ohne MI nahezu gleich ist [37]. Allerdings erschwert in dieser Studie von Klein et al. [37] die geringe Anzahl von Patienten mit NTG die sichere Beurteilung eines Zusammenhangs zwischen NTG und MI.

In der vorliegenden Arbeit lag bei Patienten mit NTG eine MI signifikant häufiger vor als bei Patienten mit GCS, PEX und GCS mit engem KW. Es bestand kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit von MI zwischen Patienten mit OH und NTG. Wird bei der Interpretation dieses Ergebnisses die Altersabhängigkeit der MI in Betracht gezogen, und berücksichtigt, dass Patienten mit OH signifikant jünger sind als Patienten mit NTG (vgl. Kap. I.2.2.), so enthält die NTG Gruppe bei Berücksichtigung des höheren Alters der NTG Patienten überproportional viele Patienten mit MI.

Die vorliegende Arbeit ergab in einer weiteren Berechnung unter Anwendung der Cochran-Mantel-Heanszel-Statistik, dass alterskorrigiert die Wahrscheinlichkeit für Patienten mit NTG, Migräne zu haben um 63,5% erhöht war verglichen zu Patienten mit GCS. Dieses Ergebnis ist auch für die Erklärung der Pathogenese des NTG bedeutend, da bei NTG Patienten eine vaskuläre Dysregulation als zusätzlicher Risikofaktor damit besonders häufig vorliegt (vgl. Abb.III.3.1., S.111). Ferner erklärt dies möglicherweise auch, warum Frauen häufiger an NTG erkrankt sind als Männer, wie im Folgenden erläutert.

Wird durch alterskorrigierte Berechnung berücksichtigt, dass die Häufigkeit von MI mit zunehmendem Alter abnimmt, die des NTG mit zunehmendem Alter hingegen zunimmt, ist eine hohe Prävalenz der MI beim NTG offensichtlich. Ungeklärt ist bisher, warum Frauen signifikant häufiger NTG haben als Männer. Bei einer Untersuchung von 289 Patienten mit NTG waren 62,3% weiblich und 37,3% männlich [19,168]. Dabei waren Frauen zwar häufiger, aber nicht schwerer erkrankt als Männer [168]. Auch andere Studien fanden, dass die Mehrheit der NTG Patienten weiblich ist [43, 44]. Dies wird dort teilweise darauf zurückgeführt, dass es in der älteren Bevölkerung mehr Frauen als Männer gibt und das NTG vor allem eine Erkrankung

des älteren Menschen sei [43,44]. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen jedoch, dass das NTG nicht eine Erkrankung des alten Menschen ist, wie in der Literatur häufig zitiert [71,169], sondern eine Erkrankung mit weiter fortgeschrittenem GFA bei später Diagnosestellung (Kap. I.5.).

Die häufigere Erkrankung von Frauen an NTG könnte zumindest teilweise darauf beruhen, dass der Risikofaktor Migräne bei Frauen doppelt so häufig vorlag wie bei Männern, wie in der vorliegenden Arbeit gezeigt (vgl. III.2.5.). Die hier gefundene hohe Prävalenz einer MI bei NTG sowie die Häufigkeit einer MI in der FA bei 30,8 % der GL-Patienten mit MI und Untersuchungen zum NOS3-Gen [155] weisen auf eine genetische Determinierung vasospastischer Erkrankungen hin, die für eine Störung der Autoregulation der Gefäße beim GL bedeutsam sein könnten (vgl. Abb.III.3.1., S.111).

So fand sich in einer aktuellen Arbeit von Logan et al. [155] bei Patienten, die sowohl GL als auch MI aufwiesen, im Vergleich zu Kontrollgruppen von Gesunden und GL-Patienten ohne MI, signifikant häufiger eine T786C Mutation im NO-Synthase-Gen (NOS3). Dies weist darauf hin, dass bei Patienten mit GL und MI eine Assoziation mit dem NOS3 Gen vorliegen könnte, was dann die erhöhte vaskuläre Dysregulation dieser Subgruppe erklären könnte.

#### Häufigkeit von Migräne bei Patienten mit Glaukom in der Familienanamnese verglichen zu Patienten ohne Glaukom in der Familienanamnese

Patienten mit GL in der FA hatten signifikant häufiger MI als Patienten ohne GL in der FA. Von besonderem Interesse ist, dass damit Glaukom und Migräne, zwei Erkrankungen mit genetischer Disposition, häufig assoziiert waren. Dies traf vor allem für eine Subgruppe der primären Offenwinkelglaukome, das NTG zu. Patienten mit GL in der FA waren jedoch, wie in Kap.II.2. dargestellt, signifikant jünger als Patienten ohne GL in der FA bei Diagnosestellung (vgl. Tab. II.1.2). Da Migräne bei jüngeren GL-Patienten wiederum häufiger war als bei älteren GL-Patienten (vgl. Tab.III.2.6.), könnte dies obiges Ergebnis mit beeinflusst haben.

### Häufigkeit von Migräne bei Patienten mit NTG und GCS in zwei Gruppen mit unterschiedlichem Stadium der Glaukomerkrankung

Ein prognostischer Faktor ist ein Faktor, der nach dem Auftreten einer Erkrankung deren Verlauf beeinflusst und diesen eventuell voraussagen lässt [47]. Dieser prognostische Faktor kann, muss jedoch nicht, gleichzeitig auch ein Risikofaktor für diese Erkrankung sein (vgl. Diskussion III. Definition von Risikofaktoren). Weder bei Patienten mit NTG, noch bei Patienten mit GCS fand sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Häufigkeit von MI zwischen Patienten mit beginnendem und Patienten mit fortgeschrittenem GF-Ausfall. Das Vorliegen einer MI scheint demnach kein prognostischer Faktor für den Verlauf der GL-Erkrankung zu sein. In einer Vergleichsstudie [168], die nun retrospektiv 381 Patienten mit NTG untersucht, wurde für 89 Patienten mit MI und für 78 Patienten mit VS untersucht, ob eine Korrelation mit dem Stadium des GFA (5 Stadien) vorlag. Dabei fand sich im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit für die MI eine Korrelation mit dem Stadium des GFA ( $p = 0,026$ , Yonckheere-Terpstra-Test). Übereinstimmend mit der vorliegenden Arbeit wurde keine Korrelation gefunden zwischen GFA und VS ( $p = 0,571$ ) und zwischen GFA und GL in der FA ( $p = 0,190$ ) [168]. Da in der Vergleichsstudie [168] jetzt mehr Patienten mit NTG eingeschlossen sind, lässt sich somit nicht ausschließen, dass MI doch nicht nur ein Risikofaktor, sondern auch ein prognostischer Faktor beim NTG ist. Darauf weist auch ein Ergebnis der Collaborative Normal Tension Glaucoma Study hin, die für Patienten mit NTG ein erhöhtes Risiko der GF-Verschlechterung fand, wenn eine Migräne vorlag [156].

### Häufigkeit von Migräne bei Frauen und Männern

Unter den hier untersuchten Patienten hatten Frauen doppelt so häufig MI wie Männer, was in Übereinstimmung mit der Literatur ist [205,209]. In einer populationsbezogenen Studie wurde die Prävalenz von MI bei Frauen mit 24,9% und Männern mit 7,8% angegeben, wobei die Prävalenz bei Frauen bis zum 40 – 44. Lebensjahr zuzunehmen scheint und danach wieder abnimmt [205]. Dieses häufigere Vorliegen von MI bei Frauen ist, wie oben bereits diskutiert, auch eine mögliche Erklärung für die häufigere Erkrankung von Frauen an NTG.

### Altersbezogene Häufigkeit von Migräne für Patienten mit NTG und GCS

Wie in Abb. III.2.6. dargestellt und oben bereits diskutiert, nimmt die Häufigkeit von MI bei Patienten mit NTG und GCS mit zunehmendem Alter ab.

### III.3. Vasospastisches Syndrom

Die Häufigkeit eines Vasospastischen Syndroms (VS) bei den hier untersuchten Patienten lag mit 19% innerhalb der Häufigkeit von VS in der Gesamtbevölkerung von 11-19% [34]. Es bestand kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit von VS zwischen Patienten mit und ohne GL in der FA.

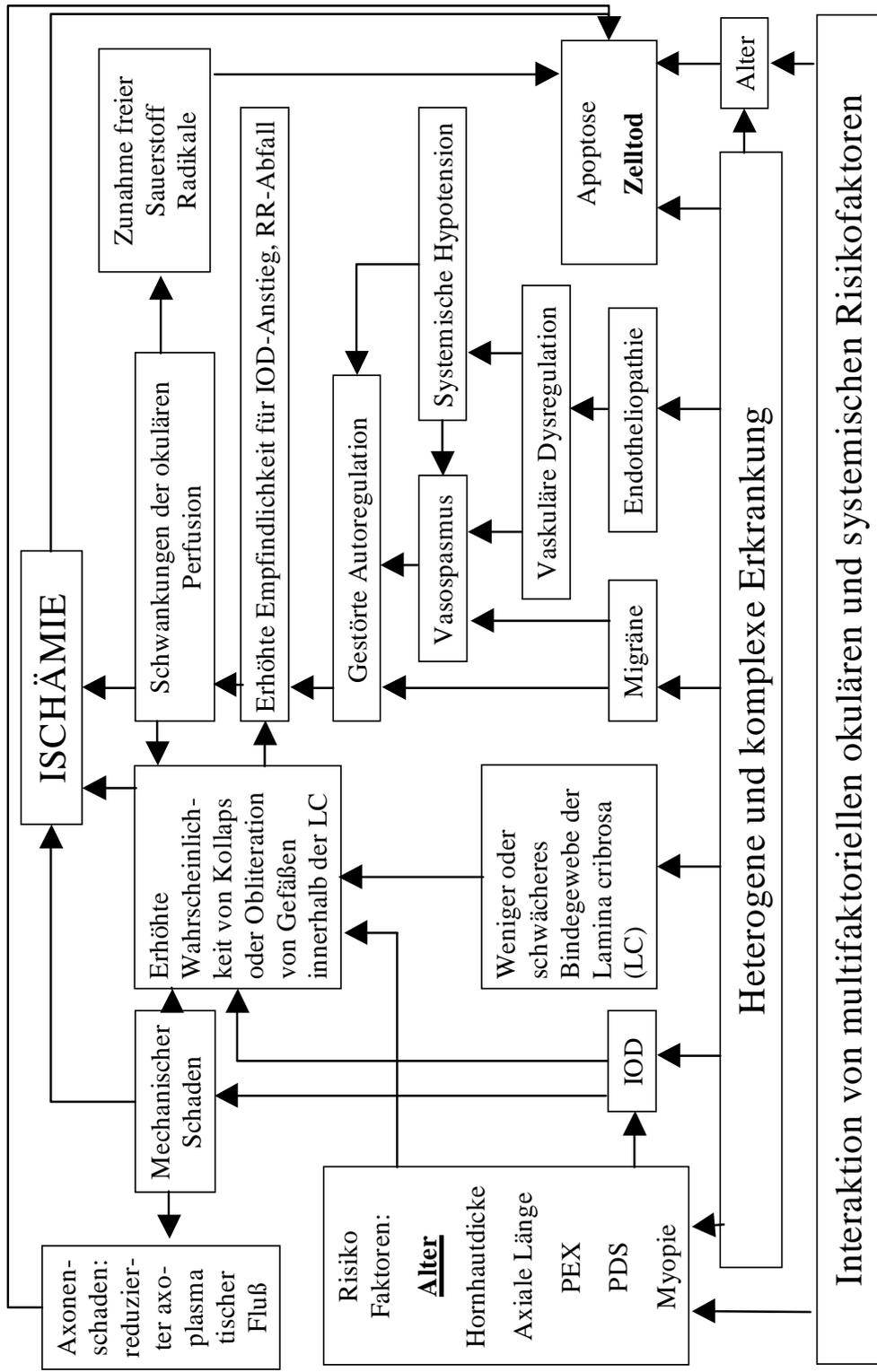
Patienten mit VS zeigten auch eine hohe Prävalenz von klinischen Merkmalen von Bindegewebserkrankungen [35,206]. Dies lässt vermuten, dass VS und vaskuläre Dysregulation wichtige Risikofaktoren für die glaukomatöse Schädigung innerhalb der Interaktion von multifaktoriellen okulären und systemischen Risikofaktoren sind [226], wie in Abb. III.3.1. (S.111) gezeigt.

Drance et al. fanden bei dopplersonographischer Blutflussmessung in den Fingern nach Kältetest, dass 65% von 29 Patienten mit NTG eine periphere vasospastische Reaktion auf Kälte zeigten. Eine Kontrollgruppe aus augengesunden Personen ohne Migräne wies bei 26% eine vasospastische Reaktion auf Kälte auf. Hingegen zeigten 64% der Patienten mit klassischer MI aber ohne GL eine vasospastische Reaktion [46]. Die Autoren schlossen daraus, dass eine hohe Prävalenz von peripherem Vasospasmus bei NTG-Patienten besteht, ähnlich der bei Personen, die an MI leiden. Die erhöhte Prävalenz von Vasospasmus bei NTG wurde in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt. Die auch hier gefundene erhöhte Prävalenz des Vasospasmus bei Patienten mit MI weist auf eine Assoziation von VS und MI hin [196]. So zeigten GL-Patienten mit VS doppelt so häufig MI wie Patienten ohne VS. Eine weitere Arbeit [207] weist auf die Assoziation zwischen vasospastischen Symptomen und MI hin. Diese Arbeit untersuchte die Prävalenz der Raynaud'schen Erkrankung bei Patienten mit MI und findet einen M. Raynaud bei 26% der Patienten mit MI und nur bei 6% der Kontrollpersonen ohne MI. Eine erhöhte Prävalenz von MI findet sich auch bei Patienten mit Sjögren's Syndrom in 46% und Sklerodermie in 32% der Patienten, was auf eine Assoziation von MI mit Bindegewebserkrankungen hinweist [208]. Eine

Bindegewebsschwäche der Lamina cribrosa ist auch ein wesentlicher Faktor in der Pathogenese des Glaukomschadens, wie in Kap.I.5. S.84 und in Abb. III.3.1. auf Seite 111 dargestellt .

Eine gestörte Autoregulation des Blutflusses im Sehnervenkopf kann die Folge eines herabgesetzten Perfusionsdrucks, einer erhöhten Blutviskosität oder einer lokalen Widerstandserhöhung sein [157]. Ein erhöhter lokaler Widerstand entsteht durch eine Verminderung des Gefäßdurchmessers, die zum Beispiel durch eine externe Kompression des Gefäßes oder durch reversible Spasmen der glatten Muskulatur der Gefäßwand verursacht sein kann. Vasospasmen, die zu einer gestörten Autoregulation des Blutflusses im Sehnervenkopf führen, stellen einen potentiellen Risikofaktor in der Pathogenese der Glaukome dar [43, 160 – 167]. Die Minderperfusion kann dabei nicht nur durch eine pathologische Vasokonstriktion, sondern auch durch das Fehlen einer angemessenen Vasodilatation verursacht sein [155,158,159].

MI und VS sind bei den hier untersuchten weiblichen Patienten häufiger als bei männlichen Patienten. Die Häufigkeit von MI, jedoch nicht die Häufigkeit von VS ist größer bei jungen Patienten [37] und bei Patienten mit NTG. Dies lässt die Vermutung zu, dass MI, VS, Raynaud-Syndrom und NTG - von Patient zu Patient in unterschiedlicher Kombination - Ausdruck einer generalisierten vasodysregulativen Störung sind (siehe Abb. III.3.1, S.111). Migräne könnte somit zusammen mit dem Risikofaktor einer genetischen Disposition zu primär weniger Stützgewebe der Lamina cribrosa [22,23] einen wichtigen Anteil an der Pathogenese der Glaukome, insbesondere des NTG haben, wie in Abb. III.1. dargestellt. Als Risikofaktoren sind MI und VS besonders wichtig, da für diese Erkrankungen therapeutische Möglichkeiten bestehen - im Gegensatz zur genetischen Prädisposition zu primär weniger Stützgewebe der Lamina cribrosa [22]. Bei allen GL-Formen ist die Behandlung der MI beim Neurologen und die Therapie des VS mittels Magnesium oder Calcium-Antagonisten erforderlich. Es gibt bereits Hinweise darauf, dass eine Magnesium-Therapie zu einer Stabilisierung des GF bei GL-Patienten mit VS führen kann [203,204].



*Abb.III.3.1. Pathogenese der Glaukome: die genetische Komponente bei den Glaukomen ist meist komplex (multigen) und heterogen (multifaktoriell) durch die Überlagerung mit einer Interaktion von multifaktoriellen okulären und systemischen Risikofaktoren, die meist selbst ebenfalls eine genetische Disposition aufweisen*

#### III.4. Blutdruck

Diese Arbeit untersucht für 1223 GCS Patienten und 132 NTG Patienten den Anteil an Patienten, bei denen ein pathologisch veränderter Blutdruck festgestellt wurde. Für Patienten in allen Stadien der Erkrankung fand sich eine arterielle Hypotension häufiger bei Patienten mit NTG als mit GCS. Ein arterieller Hypertonus fand sich deutlich häufiger bei Patienten mit GCS als bei Patienten mit NTG.

Obwohl zahlreiche Studien über eine Assoziation zwischen Blutdruck und Augeninnendruck [60,61,62], sowie zwischen erhöhtem Blutdruck und GCS [63] berichten, liegen widersprüchliche Daten dazu vor. So wurde in der populationsbezogenen Framingham Studie [64] weder zwischen systolischem noch diastolischem Blutdruck und GL ein Zusammenhang gefunden. Auch im Baltimore Eye Survey [65] fand sich kein eindeutiger Hinweis auf eine Verbindung zwischen GL und systemischer Hypertension, allerdings schienen Personen mit einem systolischen Blutdruck von über 130 mmHg eine höhere Prävalenz von GCS aufzuweisen als Personen mit einem niedrigeren Blutdruck. Die Rotterdam Study berichtet über eine Assoziation von systemischer Hypertension mit Hockdruck-GL, nicht aber mit NTG [66]. Es ist pathophysiologisch sicherlich möglich, dass die kapilläre Durchblutung im Bereich des Sehnervenkopfes durch erhöhten Blutdruck über eine eintretende Arteriosklerose beeinträchtigt wird und der Hypertonus somit einen Anteil an der Entstehung des Glaukoms haben könnte. Angesichts der widersprüchlichen Datenlage sind zur abschließenden Klärung dieses Sachverhaltes sicherlich weitere Untersuchungen nötig.

Bei den in der vorliegenden Arbeit befragten Patienten fand sich keine Korrelation zwischen Stadium der Erkrankung und Häufigkeit einer Anamnese eines Hypo – oder Hypertonus. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass durch anamnestische Erhebung des Blutdrucks sicherlich nur ein Teil der Patienten mit Blutdruckanomalitäten erfasst werden konnte und dies somit nur eine Abschätzung der Blutdrucksituation, jedoch keine quantifizierenden Aussagen, wie sie nur durch eine 24h-Blutdruckmessung möglich sind [201,202], erlaubt. Dies gilt jedoch für Patienten mit NTG und GCS in

gleichem Maße und erlaubt daher dennoch den Vergleich von Blutdruckveränderungen zwischen Patienten mit NTG und GCS.

Bei der 24-h Blutdruckmessung bei Patienten mit NTG ergab sich eine Korrelation zwischen dem Stadium des GFA und der Häufigkeit nächtlicher Blutdruckabfälle („Dipper“ und „Schwere Dipper“) [201]. In einer früheren Studie fand sich, dass ein niedriger Blutdruck ein Risikofaktor für die weitere Verschlechterung des GFA trotz regulierten IODs darstellt [172]. So zeigten GCS Patienten mit niedrigem Blutdruck viermal häufiger eine GF-Progression als Patienten mit normalem oder erhöhtem IOD. Die Höhe des Blutdrucks ist nach früheren Studien [172,173,175] neben der Höhe des IOD (hornhautdickenkorrigiert) und dem Vorschaden im GF der wichtigste Risikofaktor für die GF-Progression und geht in die Berechnung eines Glaukom-Progressions-Risikoindexes [173,174,175] mit ein. Neuere Untersuchungen zur Abschätzung des Risikos der Entwicklung eines GF-Ausfalls bei OH („Converter-Risiko“ mit einem sogenannten „Risk-Calculator“) berücksichtigen den Risikofaktor Blutdruck bisher nicht [179]. Eine aktuelle Arbeit zeigt ebenfalls, dass nächtlicher Blutdruckabfall bei NTG durch eine Verschlechterung des Perfusionsdrucks als Risikofaktor bei NTG zu betrachten ist [202].

#### IV. Effektivität, Möglichkeiten und Grenzen von Screening-Untersuchungen beim Glaukom

Es gibt einige wesentliche Kriterien, die eine Erkrankung nach Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) erfüllen muss, um für ein sinnvolles Screening geeignet zu sein. Zum einen muss sie in der Bevölkerung ein relevantes gesundheitliches Problem darstellen, was bei der GL-Erkrankung mit dem Risiko der Erblindung und einer Prävalenz von etwa 2% zweifellos gegeben ist.

Außerdem muss die Erkrankung ein Frühstadium aufweisen, das diagnostiziert werden kann bevor Krankheitssymptome auftreten. Auch dieses Kriterium ist bei der GL-Erkrankung, die häufig bis in fortgeschrittene Stadien klinisch stumm verläuft, gegeben.

Es muss zusätzlich ein angemessener und ausreichend genauer Screening-Test von möglichst hoher Spezifität und Sensitivität verfügbar sein. Dies stellt im Hinblick auf

die GL-Erkrankung eine Schwierigkeit dar, da über Augeninnendruckmessungen nur ein Teil der GL-Patienten rechtzeitig diagnostiziert werden kann, die ophthalmoskopische Beurteilung der Papille und Nervenfaserschicht stark untersucherabhängig ist und die Diagnostik mittels computerunterstützter Papillen- und Nervenfaserschichtdickeanalyse ein zu aufwändiges Verfahren für ein breites Screening ist [138]. Hinsichtlich der Validität der einzelnen Untersuchungsmethoden zur Gesichtsfeldprüfung, Augeninnendruckmessung und Papillen- und Nervenfaserschichtanalyse wird auf die Literatur verwiesen [210].

Es wird zudem gefordert, dass für die im Screening erkannten Patienten eine etablierte und effektive Therapie vorhanden ist, die bei Einsatz im asymptomatischen Stadium zu einer deutlichen Senkung der Morbidität führt. Es besteht weitgehende Übereinstimmung, dass Patienten mit GL unabhängig vom Stadium der Erkrankung mit IOD-senkenden Medikamenten behandelt werden sollten [47]. Dennoch ist noch nicht zweifelsfrei bewiesen, ob diese Behandlung auch bei allen Patienten zu einer verminderten Beeinträchtigung der visuellen Funktionen und damit verminderten Behinderung der Patienten führt. So gibt es bei NTG, das ca. 30% aller primären Offenwinkelglaukome ausmacht, Patienten, die von einer IOD-senkenden Therapie mehr profitieren als andere [26,48,172,176]. Weitere Erkenntnisse zum Nutzen der Augeninnendrucksenkung sind in Kap. I der Diskussion (S.82) erläutert.

Als weiteres Screening-Kriterium sollten die Kosten zur Aufdeckung der Erkrankungsfälle in einem angemessenen Verhältnis zu den medizinischen Aufwendungen für die Erkrankung insgesamt stehen. Dabei müssen sowohl die Kosten für das Screening an sich, als auch jene für die weitere Betreuung und Behandlung der erkannten Patienten berücksichtigt werden. Da bei einer Erkrankung mit der Prävalenz des GL auch bei einem hochvaliden Screening-Test noch etliche falsch positive Ergebnisse zu erwarten sind, die zu unproduktiver und teurer Diagnostik führen, müssen Screening-Untersuchungen vom ökonomischen Standpunkt aus auf bestimmte Hochrisikogruppen beschränkt werden. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass solche Hochrisikogruppen z.B. Patienten mit GL in der FA und insbesondere Geschwister von GL-Patienten sind (vgl. Ergebnisse in Abschnitt II).

Liegen andere Erkrankungen in der FA vor, die eine hohe Assoziation mit GL haben, wie z.B. das Rieger-Syndrom, das in 50% mit einem GL assoziiert ist, so sind auch hier die Verwandten als Hochrisikogruppe einzustufen [191].

Ein Screening der gesamten Bevölkerung ist weder sinnvoll noch praktikabel [38,141]. Die Untersuchungen der vorliegenden Arbeit zur Familienanamnese, die das genetische Risiko bei der GL-Erkrankung belegen, rechtfertigen den Kostenaufwand für die Untersuchung von Risikogruppen mit GL in der FA. Da z.B. bis zu 29,6 % der Glaukompatienten erkrankte Geschwister haben, ist es für die Gesundheitspolitik auch unter sozioökonomischen Gesichtspunkten wesentlich wirtschaftlicher, in Screeninguntersuchungen dieser Risikogruppe zu investieren, als für Folgekosten der Erblindung aufzukommen. Eine weitere Möglichkeit zur Effektivitätssteigerung dieser Screeninguntersuchungen wäre, die Risikogruppe mit familiärer GL-Disposition durch humangenetische Untersuchungen auf den Kreis der Personen mit glaukomspezifischen genetischen Merkmalen weiter einzugrenzen. Diese Gruppe könnte dann enghem kontrolliert werden, damit ein möglicher Erkrankungsbeginn schon im Vorfeld des GF-Schadens diagnostiziert und dann auch therapiert wird. Daher soll im Folgenden der derzeitige Kenntnisstand der Glaukomgenetik, sowie deren Möglichkeiten und Grenzen in der Frühdiagnostik dargestellt und diskutiert werden

#### V. Genetische Grundlagen der Glaukomerkrankung

Aus der Epidemiologie der Glaukomerkrankung ergeben sich Hinweise auf deren genetische Determinierung, da es deutliche Unterschiede in der Häufigkeit der unterschiedlichen Formen der GL-Erkrankung zwischen unterschiedlichen Populationen gibt. So ist beispielsweise bei Eskimos und bei Teilen der asiatischen Bevölkerung [55,56] das GCS mit engem KW die häufigste GL-Form [52,53,54]. In Japan ist das NTG die häufigste GL-Form [71,176]. Im Gegensatz dazu ist bei Kaukasiern diese GL-Form seltener und das GCS die häufigste GL-Form. In zahlreichen Studien fand sich eine deutlich höhere Prävalenz von GCS bei Amerikanern schwarzafrikanischer Herkunft als bei Amerikanern europäischer Herkunft [4,57]. Patienten schwarzafrikanischer Herkunft haben einen früheren

Erkrankungsbeginn und schwereren Erkrankungsverlauf mit einem siebenfach höheren Erblindungsrisiko als beispielsweise Europäer [31]. In Island, wo seit Jahrhunderten Verwandtenehen vorkommen, sind GCS und PEX-GL besonders häufig [38], was ebenfalls auf die genetische Determinierung der GL-Erkrankung hinweist. Für einen Teil der Glaukomformen wurden bereits einige Genorte der Erkrankung identifiziert, so z.B. für das Glaucoma chronicum simplex GLC-1C auf Chromosom 3q21-24 oder für das Niederdruckglaukom (NTG) GLC-1B auf 2cen-q13 und für das Pigmentglaukom (PG) auf Chromosom 7q35-36 und 18q11-q12 (vgl. Kap. V.1.). Wie bei den meisten komplexen Erkrankungen bleiben auch beim Glaukom die genaue Anzahl der beteiligten Gene, ihr jeweiliger Beitrag zur Pathogenese der Erkrankung und ihre wechselseitige Beeinflussung bis heute zu einem großen Teil ungeklärt [7,8].

Die Theorie, dass die GL Erkrankung vererbt sein könnte, wurde erstmals vor 150 Jahren aufgestellt [79]. Heute wissen wir, dass viele der Erkrankungen, die ein GL verursachen, erblich sind. So kann das GL mit einer Reihe numerischer Chromosomenaberrationen und anderen systemischen kongenitalen Syndromen assoziiert sein [118]. Vererbte Krankheiten, die mit einem GL einhergehen können sind beispielsweise das Axenfeld-Rieger-Syndrom [191,221], das Marfan-Syndrom, das Prader-Willi-Syndrom und die Neurofibromatose I, die alle autosomal-dominant vererbt werden [119]. Als Beispiele für autosomal-rezessiv vererbte Erkrankungen, die häufig mit einem GL vergesellschaftet sind, lassen sich das Ehlers-Danlos-Syndrom Typ IV und die Friedreichsche Ataxie anführen [119]. Zudem sind viele okuläre Parameter, die erkrankungsrelevante Einflussgrößen für das GL darstellen - wie beispielsweise IOD, CDR [119,136] und zentrale Hornhautdicke [177,178] - erblich (vgl. Abb.III.3.1. linke Seite und Abb.V.).

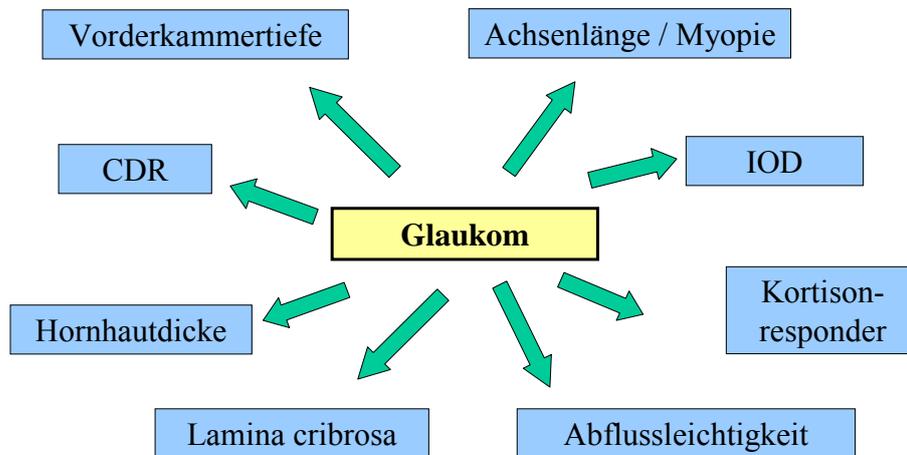


Abb.V. Erkrankungsrelevante Einflussgrößen am Auge bei Glaukom, die einer Vererbung unterliegen

So ergab sich in der Salisbury Eye Study [119] bei Untersuchung von 726 Geschwistern ein deutlicher Hinweis auf eine starke Erblichkeit der Größe der Papillenexkavation (CDR) und eine mäßige Erblichkeit der Höhe des IOD. So wiesen nicht an GL erkrankte Geschwister von GL-Patienten eine um 19% größere CDR auf als Geschwister von augengesunden Personen. Dies deckt sich mit früheren Untersuchungen, in denen bei NTG im Vergleich zu GCS im Stadium I und II des GF-Ausfalls bei gleicher Papillengröße eine 20% größere CDR gefunden wurde, was mit einer genetischen Disposition zur größeren CDR bei Patienten mit NTG erklärt wurde [22]. Neuere Ergebnisse weisen zusätzlich darauf hin, dass ein dünne zentrale Hornhaut einen Risikofaktor für einen späteren GF-Ausfall darstellt [212] und mit einem weiter fortgeschrittenen GL bei Diagnosestellung assoziiert ist [213].

Bisher sind, wie in Tab. V.1. dargestellt, erst wenige für die GL-Erkrankung möglicherweise kausale Gene identifiziert [137,180]. Tab. V.1. zeigt die bisher bekannten Gene, den Genort der Erkrankung, betroffene Chromosomenabschnitte und den Phänotyp der Erkrankung. Der Aufbau der drei bisher bekannten und mit der GL-Erkrankung assoziierten Gene ist in Abb.V.1.1. – V.1.3. schematisch dargestellt. Hierbei sind Mutationen mit Pfeilen gekennzeichnet.

Zukünftige Erkenntnisse über die genetischen Grundlagen der GL-Erkrankung, beispielsweise aus Assoziationsstudien [233,234] zur Ermittlung der Häufigkeit genetischer Polymorphismen bei GL-Patienten verglichen zu einer gesunden Kontrollgruppe, könnten das Verständnis der Pathogenese des GL und damit auch die Methoden der Diagnosestellung und Therapie grundlegend verändern.

#### V.1. Übersicht über aktuelle Erkenntnisse zu genetischen Aspekten der Glaukome

Wie auch in der vorliegenden Arbeit gezeigt, liegt bei den Glaukomen eine familiäre Häufung von GL-Erkrankungen vor. Allerdings ist meist kein einfaches Vererbungsschema erkennbar. Vielmehr wird vermutet, dass das GL als komplexes Merkmal vererbt wird, ohne dass ein offensichtliches Vererbungsmuster vorliegt [232].

Eine Ausnahme stellt hierbei das juvenile Offenwinkelglaukom (JOWG) als Sonderform des primären Offenwinkelglaukoms (POWG) dar. Anders als bei der Erkrankung im Erwachsenenalter entwickelt sich die juvenile Form des Glaukoms meist vor dem 40. Lebensjahr und hat häufig einen schwereren Verlauf. Das JOWG wird autosomal-dominant nach Mendel'schem Vererbungsmuster vererbt und weist eine hohe Penetranz auf [81].

<b>Gene</b>	<b>Loci</b>	<b>Protein</b>	<b>Phänotyp (und Vererbung)</b>
MYOC	GLC1A Chromosom 1q23-24	Myocillin	JOWG (autosomal-dominant), POWG
CYP1B1	GLC3A Chromosom 2p21	Cytochrom P1B1	PCG (autosomal-rezessiv)
OPTN	GLC1E Chromosom 10p14-p15	Optineurin	POWG
PITX2	RIEG1, IRID2 Chromosom 4q25-27	Homöobox Transkriptionsfaktor	Axenfeld-Rieger-Syndrom, Irishypoplasie, Zahnanomalien
FOXC1	Chromosom 6p25	Forkhead Transkriptionsfaktor	Axenfeld-Rieger-Syndrom, Irishypoplasie, Mittelohrtaubheit, Herzfehler

	GLC1B auf Chromosom 2cen-q13		POWG
	GLC1C auf Chromosom 3q21-q24		POWG
	GLC1D auf Chromosom 8q23		POWG
	GLC1F auf Chromosom 7q35-q36		POWG
WDR36	GLC1G auf Chromosom 5q22.1		POWG
	GLC3B auf Chromosom 1p36		POWG
	RIEG2 auf Chromosom 13q14		Axenfeld-Rieger-Syndrom

JOWG = juveniles Offenwinkelglaukom

POWG = primäres Offenwinkelglaukom

PCG = primäres kongenitales Glaukom

Tab V.1. Mit der GL-Erkrankung assoziierte Gene

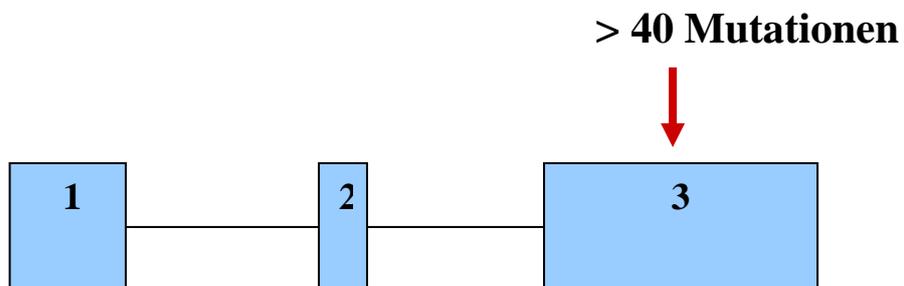


Abb.V.1.1. Aufbau des Myocillin-Gens, bestehend aus 3 Exons. Lokalisation: Chromosom 1q23-24



der gesunden Kontrollpersonen Mutationen im Optineurin-Gen [80]. Die beschriebene Gruppe von Patienten mit POWG beinhaltet auch Patienten mit NTG. Bei Untersuchung des Stammbaums einer Familie, in der Glaukom autosomal-dominant mit dem GLC1E Locus auf Chromosom 10p14-p15 vererbt wird, fanden Rezaie et al. eine Missense Mutation, die im Optineurin Protein zu einem Aminosäureaustausch Glu<sub>50</sub> -> Lys (E50K) führte. Bei Untersuchung von weiteren 54 Familien mit Glaukom mit Erkrankungsbeginn im Erwachsenenalter („Adult-onset GL“) wurden zusätzliche OPTN Mutationen gefunden. Die E50K Mutation lag bei den Glaukopatienten signifikant häufiger vor als andere Mutationen. In der gesunden Bevölkerung hat die E50K Mutation eine Häufigkeit von etwa 2% [72].

In einer Arbeit von Aung et al. [199] wurde außerdem beschrieben, dass NTG Patienten mit einer OPTN E50K Mutation verglichen zu NTG Patienten ohne diese Mutation einen schwereren Krankheitsverlauf aufweisen. Sie waren jünger zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, wiesen eine ausgeprägtere Papillenexkavation und einen schmalen neuroretinalen Randsaum auf, und benötigten signifikant häufiger operative Therapie.

Rezaie et al. fanden Expressierung von OPTN mRNA und Protein im Gewebe gesunder Personen, z.B. im Trabekelmaschenwerk und im nicht pigmentierten Ziliarkörperepithel des menschlichen Auges. Optineurin, das ein im Golgi-Apparat von Zellen lokalisiertes und sezerniertes Protein darstellt, wurde auch im Kammerwasser nachgewiesen. Es zeigte sich, dass die dermalen Fibroblasten von Patienten mit der E50K Missense Mutation in Kultur weniger Optineurin produzieren als Fibroblasten gesunder Kontrollpersonen. Das lässt vermuten, dass der mutationsbedingte Verlust eines Allels des OPTN Gens, und damit Haploinsuffizienz, die dem Glaukom zugrunde liegende Ursache sein könnte [80].

In einer aktuellen Arbeit von de Marco et al. [219] wird beschrieben, dass Optineurin normalerweise als Reaktion auf einen apoptotischen Stimulus seine subzelluläre Lokalisation ändert und vom Golgi-Apparat in den Zellkern transloziert. Das aufgrund einer E50K Mutation veränderte Optineurin hat diese Fähigkeit zur Translokation

verloren und beeinträchtigt bei Überexprimierung die mitochondriale Membranintegrität, so dass die betroffenen Zellen unter Stressbedingungen weniger gut überleben können.

Unter Patienten mit Offenwinkelglaukomen wurde bei Familien mit NTG in 16,7% der Patienten eine OPTN Mutation gefunden [80,82]. Es ist bekannt, dass Optineurin mit mehreren wichtigen Proteinen interagiert, z.B. mit Huntingtin, dem Protein das bei der neurodegenerativen Huntington'schen Erkrankung verändert ist [83]. Außerdem könnte Optineurin ein Bestandteil in der Tumor-Nekrosefaktor(TNF)- $\alpha$ -Signalkaskade sein, die den programmierten Zelltod reguliert [84]. Es wurde gezeigt, dass Optineurin in der Lage ist, den protektiven Effekt von E3-14.7K auf den TNF- $\alpha$ -vermittelten Zelluntergang zu blockieren [84]. Das bedeutet, dass OPTN das Gleichgewicht zugunsten der Apoptose verschieben kann. Rezaie vermutet, dass die normale neuroprotektive Funktion von Optineurin an Auge und Sehnerven in dieser Kaskade bei Glaukomentpatienten mit OPTN Mutationen unterbrochen sein könnte, und es durch diesen Defekt zur Opticusneuropathie und Gesichtsfeldausfällen kommt [80]. Weitere Untersuchungen werden nötig sein, um festzustellen, ob OPTN selbst zu Veränderungen führt oder aber durch andere Glaukom Gene modifiziert wird [72].

In einer Nachfolge-Dissertationsarbeit zur vorliegenden Arbeit wurden bei NTG Patienten auch humangenetische Blutuntersuchungen ausgeführt und vorab publiziert [137]. Dabei wurde die Häufigkeit von Mutationen im Optineurin Gen bei 112 NTG Patienten und 100 gesunden Personen mittels Denaturierender High Performance Liquid Chromatography (DHPLC) und Restriktions Fragment Längenpolymorphismus Analyse (RFLP) untersucht. Die vorab publizierten Teilergebnisse dieser Dissertation [23,137,180] zeigen, dass eine M98K Mutation im Optineurin-Gen bei 6,3% (7 von 112) der NTG Patienten und bei 7,0% (7 von 100) der gesunden Kontrollpersonen vorliegt. Somit hat die M98K Mutation vermutlich keine pathogenetische Bedeutung beim NTG. Allerdings waren die Kontrollpersonen im Mittel jünger als die NTG Patienten. Es kann daher nicht gänzlich ausgeschlossen werden, dass die 7 % der Kontrollpersonen mit M98K Mutation später in hohem Lebensalter ebenfalls ein NTG entwickeln werden. Zusätzlich wurden in der Patientengruppe zwei neue Mutationen

im Optineurin-Gen gefunden, die in der Kontrollgruppe nicht vorhanden waren: A336G und A377T [23,137,180].

Auch eine japanische Untersuchung von Toda et al. [129] bei Patienten mit POWG und NTG fand eine ähnliche Häufigkeit von Mutationen im Optineurin-Gen bei GL-Patienten und Personen in der Kontrollgruppe. Die Autoren vermuten daher rassische Unterschiede bezüglich des Optineurin-Genotyps zwischen Japanern und Kaukasiern [129].

Alward et al. [133] fanden bei Untersuchung von 1048 Patienten mit POWG, darunter 352 NTG Patienten und 29 NTG Patienten mit GL in der FA, keine signifikante Assoziation von Optineurin Sequenz-Varianten mit POWG und NTG bei Kaukasiern. Alward et al. gehen davon aus, dass es sich bei der M98K Variante um einen nicht krankheitsverursachenden Polymorphismus des Optineurin-Gens handelt.

Im Gegensatz zu NTG, für das eine Assoziation mit Optineurin-Mutationen beschrieben wurde [80], fanden Wiggs et al. [130] keine Assoziation dieser Mutationen mit dem POWG des Erwachsenen. Die Prävalenz des Optineurin-Gens wird auch in einer australischen Arbeit geprüft, die 18 Hochdruck-GL, 9 NTG und 94 gesunde Kontrollpersonen untersucht und eine M98K Mutation bei 11% der Patienten mit Hochdruck-GL, bei keinem Patienten mit NTG und bei 3,2% der Kontrollgruppe findet [132].

Eine weitere Arbeit beschreibt eine Assoziation von Mutationen im Optineurin-Gen mit JOWG [134], so dass eine spezifische Assoziation mit dem NTG nicht vorzuliegen scheint. Die Untersuchung von 68 japanischen Patienten mit GCS, 65 japanischen Patienten mit NTG und 100 gesunden Kontrollpersonen findet eine M98K Variante bei 19,5 % der GCS Patienten, 15,4 % der NTG Patienten und 5 % der Kontrollgruppe und vermutet daher, dass das Optineurin-Gen in die Pathogenese von POWG und NTG involviert ist [135].

Die Ergebnisse sind damit sehr kontrovers. Dies zeigt zumindest, dass noch weitere Untersuchungen nötig sind um zu klären, ob Screening-Untersuchungen auf Mutationen im Optineurin-Gen für die molekulargenetische Frühdiagnostik des NTG von Nutzen sein könnten.

#### V.1.2. MYOC / Myocillin

Bisher sind mindestens 6 verschiedene Genorte (GLC1A-F) im menschlichen Genom gefunden worden, die in Zusammenhang mit juvenilem Offenwinkelglaukom, Adult-onset GCS oder NTG zu stehen scheinen [74,81]. Dies zeigt bereits das Ausmaß genetischer Heterogenität bei GCS. Die meisten Genorte der Erkrankung wurden nur in einem einzelnen großen Stammbaum gefunden. Obwohl große Familien mit zahlreichen an POWG erkrankten Familienmitgliedern selten sind, sind solche Stammbäume sehr nützlich, um die Erkrankung einer spezifischen chromosomalen Lokalisation zuzuordnen.

Am Genort GLC1A auf Chromosom 1q wurde das MYOC Gen identifiziert, das für Myocilin (MYOC) oder „Trabecular meshwork inducible glucocorticoid response protein“ (TIGR), ein 504-Aminosäuren-Glykoprotein, kodiert [82]. Mehr als 30 Mutationen dieses MYOC/TIGR Gens wurden in verschiedensten Populationen weltweit nachgewiesen [81,98,99]. Das Alter bei Erkrankungsbeginn, die Penetranz und die Aggressivität der Krankheit variieren beträchtlich zwischen den verschiedenen Mutationen, was einen dominant negativen Mechanismus vermuten lässt. Mutationen im MYOC Gen sind assoziiert mit autosomal-dominantem JOWG und mit GCS und wurden in etwa 4% der Fälle von familiärem GCS [82] und bis zu 33% der Patienten mit JOWG [108] gefunden. In der Nachfolge-Dissertationsarbeit zur vorliegenden Arbeit wurden bei 2 von 112 NTG Patienten Mutationen im Myocillin Gen gefunden, was einer Prävalenz von ca. 2% entspricht [23,137,180]. Die häufigste in der Literatur bei GCS Patienten beschriebene Mutation ist eine Gln368STOP Mutation, die bei 1,6% der GCS Patienten gefunden wird [99,100].

Seit bekannt ist, dass das MYOC Gen eine Rolle beim autosomal-dominanten juvenilen Offenwinkelglaukom (JOWG) spielt, ist die Bedeutung dieses Gens für die GL-Erkrankung eingehend untersucht worden. Über die Funktion seines Proteins

Myocillin ist allerdings noch vieles unbekannt. Sezerniertes Myocillin Protein wurde ursprünglich nachgewiesen in Kulturen von Zellen des Trabekelmaschenwerks, die Glukokortikoiden ausgesetzt waren [87]. Auch im Kammerwasser werden recht große Mengen von Myocillin nachgewiesen, meist in Form von Komplexen [88]. Im Kammerwasser von Patienten mit einer Gln368STOP Mutation, der häufigsten MYOC Mutation, waren interessanterweise keine verkürzten Formen von Myocillin nachweisbar [89]. Dies lässt vermuten, dass sekretorisches Myocillin den Abflusswiderstand beeinflusst, möglicherweise aufgrund der Löslichkeitseigenschaften von normalem und verändertem Protein [90]. In Perfusions-Organkultur hatten Augen nach Austausch mit rekombinantem Myocillin-Protein einen erhöhten intraokulären Druck und erhöhten Abflusswiderstand verglichen mit Augen, die einen Austausch mit Kontroll-Protein erhielten [91].

MYOC Genexprimierung und Myocillin Protein wurden auch in zahlreichen anderen Geweben des Auges nachgewiesen, neben dem Trabekelmaschenwerk beispielsweise auch in Ziliarkörper und Retina [92].

Obwohl Steroide die MYOC-Genexpression in Zellen des Trabekelmaschenwerks erheblich steigern können, konnte in einer Studie bei Untersuchung von Patienten mit bekannter steroidinduzierter Okulärer Hypertension (OH) kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen MYOC Mutationen und steroidinduzierter OH gefunden werden [93].

In weiteren Studien zeigte sich, dass verändertes Myocillin schlecht sezerniert wird und die normale Myocillin-Sekretion unterdrückt [89,94,95]. Dies lässt vermuten, dass bei Glaukomen aufgrund von Myocillinveränderungen die intrazelluläre Akkumulation von falsch gefaltetem Protein durch die Verstopfung zu einer gestörten Trabekelmaschenwerk-Zellfunktion führen könnte. Zusätzlich könnte die ungenügende Menge an sezerniertem Myocillin eine Rolle spielen.

Die Glaucoma Inheritance Study in Tasmanien identifizierte 8 Familien mit der Gln368STOP Mutation [96,97]. Jedoch fand sich innerhalb dieser Familien nur bei der

Hälfte aller Personen mit GCS oder OH diese Gln368STOP Mutation und nicht alle Träger der Mutation zeigten GCS oder OH. Das bedeutet, dass Myocilin Mutationen die häufigste bekannte Ursache des Glaukoms darstellen, aber wahrscheinlich nur für einen kleinen Anteil aller Glaukome verantwortlich gemacht werden können.

Myocilin wurde in zahlreichen intra- und extraokulären Geweben sowohl intra- als auch extrazellulär nachgewiesen [92,101]. In einer immunhistochemischen Studie zeigten Lütjen-Drecoll et al. dass in den meisten glaukomatösen Augen die Basalproduktion von Myocilin erhöht zu sein scheint [102]. Tamm et al. fanden, dass die Induktion von Myocilin in Zellkulturen menschlicher Trabekelmaschenwerkzellen stärker und schneller ist, wenn mechanischer Stress ausgeübt wird und zeigten weiterhin eine Zunahme der Myocilin Expression bei langfristig erhöhtem IOD [103]. Daraus ergab sich die Vermutung, dass große Mengen an Myocilin in Augen mit GL eher ein Symptom als eine Ursache darstellen. Normalem Myocilin Protein wird hypothetisch eine protektive Rolle zugeschrieben. Das Vorkommen von Myocilin in Sehnervenaxonen und Lamina Cribrosa Astrozyten suggeriert, dass das Trabekelmaschenwerk nicht das einzige Ziel des abnormen Myocilins bei GLC1A-assoziiertem GCS darstellt [74].

DNA-Diagnostik bietet die Möglichkeit, auf das Vorliegen von Mutationen im MYOC/TIGR Gen zu untersuchen, jedoch ist ein Nachweis der Mutation keinesfalls gleichzusetzen mit der Diagnose der Erkrankung [104]. Es wird erwartet, dass bei den meisten Patienten, vor allem bei sporadischen Fällen, das Ergebnis von Untersuchungen auf Myocillin-Mutationen negativ sein wird, weil MYOC/TIGR nur für etwa 4-5% der GCS-Fälle verantwortlich ist [100]. Außerdem besteht bei Familienmitgliedern, bei denen diese Mutation nachgewiesen wird die Möglichkeit, dass sie die Mutation zwar weitervererben, aufgrund von fehlender Penetranz aber selbst nie ein GL entwickeln [104,105].

Zum jetzigen Zeitpunkt scheint ein routinemäßiges genetisches Screening für GCS nicht grundsätzlich angemessen [106], allerdings könnte es in Familien sinnvoll sein, in denen bereits MYOC/TIGR Mutationen nachgewiesen wurden [104].

### V.1.3. CYP1B1

CYP1B1 ist auf Chromosom 2p21 lokalisiert und ist zur Cytochrom P450 Gen Gruppe (Subgruppe I) zu rechnen. Mutationen in diesem Gen wurden bei 20-30% der Patienten mit unterschiedlicher Abstammung [109,110,188] und bei 85% der Patienten aus blutsverwandten Populationen [111,112] gefunden.

CYP1B1 wird in verschiedenen okulären Geweben exprimiert, unter anderem in der Iris, dem Trabekelmaschenwerk und dem Ziliarkörper [113]. Es kodiert für eine Monooxygenase, die in der Lage ist, zahlreiche endogene und exogene Substrate zu metabolisieren, wie beispielsweise Steroide und Retinoide [114,115]. Da medikamenten-metabolisierende Enzyme das Gleichgewicht von bioorganischen oxygenierten Molekülen regulieren, die als Liganden in rezeptorvermittelten Signaltransduktionswegen fungieren, ist es möglich, dass CYP1B1 eine Rolle im Metabolismus eines noch unbekanntes Moleküls in der Entwicklung des Auges spielt [116]. Es wurde außerdem berichtet, dass ein cytochrom-P450-abhängiger Arachidonsäuremetabolit, der die Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase der Kornea hemmt, an der Regulierung der kornealen Transparenz und der Kammerwassersekretion beteiligt ist [117]. An der Ausprägung der beiden diagnostischen Hauptkriterien des primären kongenitalen GL [141], erhöhter IOD und Trübung der Kornea, könnten unter anderem auch die oben genannten Mechanismen beteiligt sein.

Außerdem lassen kürzlich durchgeführte Studien vermuten, dass möglicherweise ein modifizierender Effekt des CYP1B1 Gens auf TIGR/MYOC vorliegt, auch wenn bisher keine Studien zur Interaktion der beiden Proteine durchgeführt wurden. Vincent et al. [85] zeigten, dass Patienten mit Mutationen in beiden Genen ein GL in wesentlich jüngerem Alter entwickelten als Patienten mit alleiniger Mutation in TIGR/MYOC.

### V.1.4. WDR36

WDR 36 wurde erstmals 2005 beschrieben [190]. Das WD-Repeat Protein 36 Gen besteht aus 23 Exons und ist am Genort GLC1G auf Chromosom 5q22.1 lokalisiert

(vgl. Abb. V.1.3.). Bei NTG Patienten wurde eine Prävalenz von WDR36-Mutationen von ca. 5 % gefunden [180]. Die Funktion des Gens und des kodierten Proteins in der Pathogenese des GL ist bisher unbekannt [180]. Eine aktuelle Arbeit von Hauser et al. [225] fand bei Untersuchung von 118 Patienten mit GCS, 6 Patienten mit JOWG und 108 gesunden Kontrollpersonen WDR 36 Sequenzvarianten bei 17% der Patienten und 4% der gesunden Kontrollpersonen. Dabei wurden WDR 36 Sequenzvarianten häufiger bei Patienten mit schwerer GL-Erkrankung gefunden [225]. Veränderungen in WDR36 sind wahrscheinlich nicht alleine ursächlich für das GCS. Da WDR 36 Sequenzvarianten jedoch mit schwereren Erkrankungsformen assoziiert waren, kann vermutet werden, dass WDR36 möglicherweise die Schwere der GL-Erkrankung mit beeinflusst.

#### V.1.5. Andere potentielle Glaukomgene

In anderen Studien wurde nach weiteren spezifische GL-Genen gesucht. So wurde beispielsweise aufgrund der möglichen Bedeutung oxidativer Schäden in der Glaukomentstehung in einer estländischen Studie [86] die Assoziation zwischen Glaukomerkrankungen und verschiedenen Varianten der Glutathion-S-Transferase (GST) untersucht. Dabei handelt es sich um eine Familie von Detoxifikationsenzymen, die die Konjugation exogener und endogener Stoffe mit Glutathion katalysieren. Die Häufigkeit GSTM1 positiver Personen war unter den Glaukompatienten signifikant höher als in der Kontrollgruppe (60% vs. 45%) [86].

Von besonderem Interesse auch für die GL-Pathogenese ist das Axenfeld-Rieger-Syndrom (ARS), da mehr als 50% der ARS-Patienten ein GL entwickeln. Als Ursachen für das ARS wurden Mutationen im PITX2 und FOXC1 Gen gefunden [191,222,223], wobei Patienten mit PITX2 Mutationen Zahn- und Kieferanomalien sowie Hautnabel zeigen und Patienten mit FOXC1 Mutationen im Allgemeinen keine dento-fazialen Anomalien, sondern häufig Herzfehler und Mittelohrtaubheit aufweisen [191]. Für Patienten mit PITX2 Mutationen wurde in einer aktuellen Arbeit [221] nachgewiesen, dass die Anzahl von Astrozyten-Vorläufer Zellen reduziert ist. Astrozyten sind für den Erhalt und Schutz der Axone retinaler Ganglienzellen essentiell. Evans et al. zeigen außerdem, dass auch die Entwicklung retinaler

Blutgefäße durch Mutationen im PITX2 Gen gestört sein kann, da Astrozyten als Leitschiene bei der Gefäßeinsprossung dienen [221]. Dies könnte eine erhöhte Vulnerabilität des Sehnerven gegenüber lokalen und systemischen GL-Risikofaktoren [22,146] bei ARS mit erklären. Ob und in wieweit ähnliche Mechanismen auch an der multifaktoriellen Pathogenese der Glaukome beteiligt sind (vgl. Abb. III.3.1., S.111), ist bisher nicht bekannt.

## V.2. Schlussfolgerung und Zukunftsperspektiven

Die frühe Diagnose der GL-Erkrankung ist von höchster Relevanz für eine erfolgreiche Behandlung, da die Prognose der Erkrankung abhängt vom Diagnosezeitpunkt und dem Stadium der Erkrankung bei Diagnose [146,173,220]. Daher ist die Erforschung der genetischen Grundlagen von erblichen GL-Erkrankungen ein wichtiger Schritt in Richtung eines präsymptomatischen Screenings von Risikopersonen.

Falls Mutationen in einer begrenzten Anzahl von Genen für die meisten GL-Erkrankungen verantwortlich sein sollten, könnten genetische Untersuchungen die momentan benutzten Screeningverfahren unterstützen. So könnten beispielsweise in Familien mit JOWG, in denen eine Kopplung der Erkrankung an Chromosom 1 gefunden wurde, festgestellt werden, für welche Kinder eine sehr hohe Wahrscheinlichkeit besteht, ein GL zu entwickeln und welche Kinder nur einem geringeren Risiko unterliegen [119]. Außerdem könnten verschiedene genetisch determinierte GL-Erkrankungen möglicherweise auch unterschiedlich auf die einzelnen Therapieformen ansprechen. So entwickeln Patienten aus Familien mit Chromosom 1 gekoppeltem JOWG die Erkrankung sehr früh im Leben und sprechen nur schlecht auf medikamentöse Therapie und Laser Trabekuloplastik an, so dass sie fast immer chirurgischer Intervention bedürfen [119]. Die Kenntnis der klinischen Eigenschaften der genetischen Subtypen der GL-Erkrankung könnte damit auch zu früherer und effektiverer Therapie in den betroffenen Familien führen.

Die dem GCS zugrundeliegenden genetischen Mechanismen der IOD-Erhöhung werden momentan vor allem am MYOC Gen untersucht. Da aber eine beträchtliche

Anzahl an GL-Erkrankungen nicht mit einem erhöhten IOD einhergeht (NTG), werden hier vor allem Gene, die die retinale Ganglienzellschicht und den Sehnervenkopf beeinflussen von besonderem Interesse sein. Zusätzlich zur Definition von GL-relevanten Gen Loci wird in Zukunft auch die nähere Untersuchung von Proteinfunktionen und -interaktionen besonders bedeutsam sein, um die pathogenetischen Grundlagen der GL-Erkrankung verstehen zu können.

Die Funktion der an der Pathogenese der GL-Erkrankung beteiligten Gene und der exprimierten Proteine ist noch weitgehend unklar. Auch wenn nur für einen kleinen Teil der GL- Erkrankungen die genetische Grundlage bisher bekannt ist, könnten die fortschreitenden Erkenntnissen über die Glaukomegene auch zu Erkenntnissen über die Mechanismen der polygenetischen Glaukomerkrankung führen. Für die klinische Handhabung des Glaukomscreenings bleibt jedoch derzeit die detaillierte Familienanamnese unverzichtbar, da sie die Identifizierung von Personen, die einem genetischen Risiko für eine GL-Erkrankung unterliegen, erlaubt. Die geringe Häufigkeit von Mutationen im Myocillin (1-4%) Optineurin-Gen (1-16%) und WDR36-Gen (ca. 5%) bei GL-Patienten macht ein genetisches Glaukomscreening, insbesondere der Gesamtbevölkerung, zum jetzigen Zeitpunkt praktisch und ökonomisch unrentabel. Zudem ist selbst bei Vorliegen der genannten Mutationen die Korrelation mit der GL-Erkrankung noch unklar [122]. Zum jetzigen Zeitpunkt sollte daher ein genetisches Screening auf die GL-Erkrankung nur bei Personen mit GL in der FA in Betracht gezogen werden [210].

#### Hohe Akzeptanz genetischer Screeningstests bei Glaukom

Im letzten Teil des Fragebogens wurde die Bereitschaft zur Weitergabe der Adresse des Patienten an ein humangenetisches Institut für zukünftige genetische Untersuchungen erfragt (vgl. Kap. III.5.). Falls geeignete genetische Screeningstests für das Glaukom verfügbar sein sollten, wollten 68,5% der Glaukompatienten über die Möglichkeit der Teilnahme an humangenetischen Untersuchungen informiert werden, und stimmten der Weitergabe ihrer Anschrift zu diesem Zweck zu. Diese hohe Akzeptanzrate genetischer Glaukom Tests ist ein weiteres Argument für die Entwicklung solcher Tests zum Einsatz bei Glaukom-Risikogruppen.

Die vorliegende Arbeit zeigt auf der Basis der standardisierten Erhebung der Familienanamnese, die für den Augenarzt bis zum Vorliegen ausreichend sensitiver molekulargenetischer Untersuchungen nach wie vor die einzige Möglichkeit der Identifizierung von Gruppen mit genetischem Risiko darstellt, und durch die Zusammenfassung des aktuellen Stands humangenetischer Forschungsergebnisse, dass bei allen Glaukomformen gleichermaßen ein erhebliches genetisches Risikopotential besteht. Dieses genetische Risiko ist Schicksal für den Patienten, aber gleichzeitig auch Chance für eine Früherkennung der Erkrankung, da die Kenntnis des Patienten über ein Glaukom in der Familienanamnese und über die familiäre Disposition des Glaukoms zu einer früheren Diagnose und damit auch einer besseren Prognose für den Erhalt des Gesichtsfelds führte. Die Aufklärung des Glaukopatienten über die genetische Disposition seiner Erkrankung mit der Empfehlung einer Screeninguntersuchung bei Geschwistern und anderen Verwandten ist sinnvoll und kann zur Frühdiagnose und damit zur Verbesserung der Prognose einer der häufigsten Erblindungsursachen beitragen, wie die Ergebnisse dieser Arbeit belegen.

## **Zusammenfassung**

In der vorliegenden Arbeit „Familienanamnese, genetisches Risikoprofil und Risikofaktoren der Glaukome – Eine Untersuchung von 2170 Patienten mit Glaukom oder Okulärer Hypertension“ wurden drei Fragestellungen untersucht, die im Folgenden unter I-III zusammenfassend dargestellt sind. Die Hauptfragestellung der Arbeit war die Untersuchung der Häufigkeit eines Glaukoms in der Familienanamnese bei Patienten mit unterschiedlichen Glaukomformen. Die Datenerhebung zu dieser Arbeit erfolgte mittels eines Fragebogens, der aus 16 Fragen mit vorgegebenen Antwortmöglichkeiten bestand. Dieser Fragebogen enthielt einleitend Fragen an den behandelnden Augenarzt zur Glaukomform, zum Stadium des Gesichtsfeldausfalls, zum höchsten jemals gemessenen Augeninnendruckwert ( $IOD_{max}$ ) und zum Alter bei Diagnosestellung. Diese Fragen wurden in der Glaukomambulanz der Universitäts-Augenklinik Würzburg vom Arzt zusammen mit dem Patienten ausgefüllt. Mit weiteren vorgegebenen Fragen, die der Patient selbst an seine Geschwister, Kinder, Eltern, sowie die Verwandten der Mutter und des Vaters richtete, wurde erfragt, ob bei diesen Verwandten durch einen Augenarzt ein Glaukom gefunden oder ausgeschlossen worden war. Weitere Fragen richteten sich an den Patienten selbst und erfassten potentielle allgemeine Risikofaktoren der Glaukomerkrankung wie Herzerkrankung, Migräne, Vasospasmus und arteriellen Hypotonus. Ferner wurde die Bereitschaft der Patienten zur Teilnahme an einer molekulargenetischen Untersuchung erfragt, deren Ziel die Untersuchung der Häufigkeit von Mutationen in den bisher bekannten Glaukogenen ist.

Anhand der erhobenen Daten wurden das Vorliegen eines Glaukoms in der Familienanamnese, das Alter bei Diagnosestellung, der  $IOD_{max}$ , sowie allgemeine Risikofaktoren jeweils für die einzelnen Glaukomformen in Relation zum Schweregrad der Erkrankung gesetzt, welcher anhand des Stadiums des Gesichtsfeldausfalls definiert wurde. Dies erlaubt Rückschlüsse auf die Bedeutung der genannten Parameter für die Pathogenese und Prognose der Glaukome. Ein besonderer Schwerpunkt wurde auf die Untersuchung von Unterschieden zwischen NTG und anderen Glaukomformen gelegt. Die Untersuchung des NTG ermöglicht es, den Glaukomschaden weitgehend unabhängig vom Risikofaktor IOD zu bewerten und

daraus Rückschlüsse auf grundlegende Pathomechanismen aller Glaukome zu ziehen. Ausgewertet wurden die Befunde von 2170 Patienten mit Glaukom oder Okulärer Hypertension.

### **I. Alter der Patienten bei Diagnosestellung**

#### Gibt es Unterschiede im Diagnosezeitpunkt zwischen den Glaukomformen?

Das Alter der Patienten bei Diagnosestellung war im Vergleich zum GCS signifikant unterschiedlich bei NTG, PG, OH und PEX, nicht jedoch bei GCS mit engem KW. Bei Diagnosestellung waren Patienten mit PEX am ältesten, Patienten mit PG am jüngsten. Patienten mit GCS wurden am häufigsten in der sechsten Altersdekade, also zwischen 51. und 60. Lebensjahr, diagnostiziert. Patienten mit NTG wurden jeweils gleich häufig in der sechsten und siebten Altersdekade diagnostiziert. Bei PG wurden die meisten Erkrankungen innerhalb der vierten Altersdekade diagnostiziert, bei der OH in der sechsten Altersdekade und bei GCS mit engem KW und bei PEX am häufigsten in der siebten Altersdekade. Der Beginn der Erkrankung unterscheidet sich somit zwischen den GL-Formen. Der Screeningzeitpunkt muss daher bei den unterschiedlichen GL-Formen unterschiedlich gewählt werden. Obige Ergebnisse berücksichtigen noch nicht, in welchem Stadium der Erkrankung die Diagnosestellung erfolgte.

#### Stadienabhängige Untersuchungen des Diagnosezeitpunkts bei GCS:

Für die 1252 Patienten mit GCS wurde daher der Zusammenhang zwischen Stadium der GL-Erkrankung und dem Alter bei Diagnosestellung untersucht. Dabei zeigte sich sowohl für das mittlere Alter bei Diagnosestellung als auch bei Unterteilung in 7 Altersdekaden, dass mit zunehmendem Alter bei Diagnosestellung zunehmend häufiger fortgeschrittene Stadien des GFA vorlagen. Das Alter bei Diagnosestellung ist somit bei GCS ein Risikofaktor für den Gesichtsfeldverfall. Wurden die 1252 GCS Patienten entsprechend dem Stadium des GFA unterteilt in 587 Patienten mit präperimetrischem GCS, 399 mit GCS Stadium I-II und 299 mit GCS Stadium III-V, so zeigte sich, dass im Alter von 51 – 60 Jahren, dem Zeitraum in dem das GCS am häufigsten diagnostiziert wird, jeweils ein Drittel der Patienten mit präperimetrischem GCS, ein Drittel der Patienten mit mittlerem und ein Drittel der Patienten mit schwerem GF-Schaden diagnostiziert wurde. Diese stadienabhängige Betrachtung des

Diagnosezeitpunkts zeigt, dass eine rein altersabhängige Festlegung des Screeningzeitpunkts nicht ausreichend zur Frühdiagnostik des Glaukoms beitragen kann, da alle GF-Stadien in der 6. Altersdekade mit etwa gleicher Häufigkeit diagnostiziert wurden.

#### Unterscheidet sich die zeitliche Dynamik des Gesichtsfeldverfalls bei unbehandelten Patienten zwischen unterschiedlichen Glaukomformen?

Aus dem Unterschied im mittleren Alter bei Diagnosestellung für Gruppen von Patienten, die bei Diagnosestellung ein präperimetrisches GL bzw. ein GL im Endstadium des GFA aufwiesen, wurde ein Rückschluss auf die zeitliche Dynamik der Gesichtsfeldprogression noch ohne Therapie bei unterschiedlichen GL-Formen gezogen. Diese Zeitspanne wurde jeweils zum mittleren  $IOD_{max}$  in Beziehung gesetzt. Dazu wurden Patienten mit unterschiedlichen GL-Formen jeweils in 4 Gruppen mit unterschiedlichem Stadium des GFA unterteilt und für diese 4 Gruppen jeweils das mittlere Alter bei Diagnosestellung und der mittlere  $IOD_{max}$  berechnet. So ließ sich anhand der Altersdifferenz zwischen Patienten im präperimetrischen Stadium und im Stadium V des GFA das Zeitfenster ohne Behandlung zwischen Beginn der Erkrankung und Erblindung abschätzen. Dieser Zeitraum beträgt für Patienten mit GCS im Mittel ca. 8 Jahre, für das NTG ca. 10 Jahre, für PG ca. 6 Jahre, für GCS mit engem KW ca. 3 Jahre und für PEX ca. 3 Jahre. Die Höhe des mittleren  $IOD_{max}$  ohne Medikation war bei allen GL-Formen jeweils bei Patienten im Stadium V am höchsten und war bei PG, GCS mit engem KW und PEX in allen GF-Stadien deutlich höher als bei GCS oder NTG. Das Zeitfenster bis zur Erblindung war somit bei Patienten mit unbehandelt höheren Augeninnendruckwerten kürzer und der GFA bei höheren Augeninnendruckwerten größer. Dies weist auf die schädigende Wirkung des erhöhten IOD hin und zeigt, dass bei allen GL-Formen eine IOD-senkende Therapie indiziert ist.

#### Haben Patienten mit NTG häufiger schwere Stadien des Gesichtsfeldausfalls als Patienten mit GCS?

Bei Untersuchung, ob zwischen NTG und GCS Unterschiede im Schweregrad der GF-Ausfälle vorliegen, zeigte sich, dass bei Patienten mit NTG häufiger fortgeschrittene

Stadien des GFA bei Diagnosestellung vorlagen. Wurden Patienten mit präperimetrischem GCS und präperimetrischem NTG nicht in diese Betrachtung einbezogen, so ergab sich, dass das mittlere Alter bei Diagnosestellung zwischen NTG und GCS nicht unterschiedlich war, wenn jeweils Gruppen mit gleichen GF-Stadien verglichen wurden. Das höhere mittlere Alter der Gesamtgruppe der NTG Patienten bei Diagnosestellung erklärt sich somit nicht dadurch, dass die Erkrankung später beginnt als das GCS, sondern dadurch, dass wesentlich mehr NTG Patienten erst in einem fortgeschrittenen GF-Stadium und damit in höherem Alter diagnostiziert wurden. Das bedeutet, dass das NTG verglichen zum GCS keine Erkrankung des älteren Menschen ist, sondern eine Erkrankung ist, die häufig erst im fortgeschrittenen Stadium und damit zu spät diagnostiziert wird. Ursächlich hierfür könnte zum einen die schwierigere Frühdiagnose bei NTG wegen fehlender IOD-Erhöhung sein. Zum anderen sind beim NTG verglichen zum GCS wahrscheinlich zusätzliche Risikofaktoren in der Morphologie der Papille bedingt durch weniger neuroretinales Stützgewebe, und ferner häufiger eine vaskuläre Dysregulation vorhanden, welche die erhöhte Vulnerabilität des Sehnerven gegenüber glaukomatösen Schädigungsprozessen erklären können.

Bei welcher Glaukomform liegen am häufigsten so schwere beidseitige Gesichtsfeldschäden vor, dass eine Fahruntauglichkeit besteht?

Bei Untersuchung der Häufigkeit schwerer GF-Ausfälle bei unterschiedlichen GL-Formen fand sich, bezogen auf das Auge mit dem schwereren GFA, ein GF-Stadium III-V bei GCS Patienten in 36%, bei NTG in 51,5%, bei PG in 41,7% und bei PEX in 58,8% der Patienten. Zur Beurteilung der Fahrtauglichkeit von GL-Patienten mit unterschiedlichen GL-Formen wurde zusätzlich die binokuläre GF-Situation berücksichtigt. Bereits aufgrund des beidseitigen GF-Ausfalls als sicher fahruntauglich eingestuft wurden 11,5% der GCS Patienten, 19,6% der NTG Patienten, 16% der Patienten mit PG, 9,1% der PEX Patienten und 14,6% der Patienten mit GCS mit engem KW. Würden zusätzlich die in dieser Arbeit als fraglich fahrtauglich eingestuften Patienten auf das Vorliegen korrespondierender Skotome untersucht, so ist zu erwarten, dass etwa die Hälfte dieser Patienten nicht den Anforderungen für eine Fahrtauglichkeit entsprechen würden. Das bedeutet, dass bei ausschließlicher Wertung

der beidseitigen GF-Ausfälle zwischen 20% der Patienten mit GCS und 40% der Patienten mit NTG die Voraussetzungen der Fahrerlaubnisverordnung nicht erfüllen. Die verkehrsophthalmologische Bedeutung der Glaukome und die Notwendigkeit, den Patienten über seine Fahrbeeinträchtigung aufzuklären, wird damit belegt.

## **II. Familienanamnese**

Gibt es Unterschiede in der Häufigkeit eines Glaukoms in der Familienanamnese bei unterschiedlichen Glaukomformen?

Verglichen zu Patienten mit GCS, bei denen ein GL in der FA bei 40% vorlag, zeigten Patienten aller anderen GL-Formen mit Ausnahme des PEX keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit eines GL in der FA. Ein GL in der FA war bei allen untersuchten GL-Formen sehr häufig. Somit haben bei allen GL-Formen genetische Faktoren eine große Bedeutung.

Sind Patienten mit Glaukom in der Familienanamnese bei Diagnosestellung jünger als Patienten ohne Glaukom in der Familienanamnese?

Patienten mit GL in der FA waren bei GCS, GCS mit engem KW, OH und PG signifikant jünger zum Zeitpunkt der Diagnosestellung als Patienten ohne GL in der FA, nicht jedoch bei NTG und PEX.

Gibt es einen Zusammenhang zwischen Glaukom in der Familienanamnese und dem Schweregrad des Gesichtsfeldausfalls bei unterschiedlichen Glaukomformen?

Eine auf das Stadium der Erkrankung bezogene Untersuchung der Häufigkeit eines Glaukoms in der Familienanamnese ist bisher nicht publiziert und wird hier erstmals ausgeführt. Diese stadienabhängige Betrachtung ist klinisch relevant, da sie eine Aussage darüber zulässt, ob Patienten mit GL in der FA eine schlechtere Prognose haben als Patienten ohne GL in der FA. Patienten mit GCS, Patienten mit NTG und Patienten mit GCS mit engem KW mit schwerem GF-Ausfall hatten nicht signifikant häufiger ein GL in der FA als Patienten mit beginnendem GF-Ausfall. Somit scheint ein GL in der FA den Schweregrad der Erkrankung nicht zu beeinflussen und es ergibt sich hieraus kein Anhalt für einen genetisch determinierten schwereren Krankheitsverlauf. Patienten mit GL in der FA haben kein höheres Erblindungsrisiko

als Patienten ohne GL in der FA. Wie oben gezeigt, wurden Patienten mit GL in der FA allerdings auch früher diagnostiziert und damit früher behandelt, so dass dies ebenfalls erklären könnte, warum diese Patienten keinen größeren GF-Schaden haben als Patienten ohne GL in der FA. Frühzeitige Diagnostik und Therapie in einem Frühstadium sind für die Prognose von großer Wichtigkeit.

Haben Patienten mit fortgeschrittenem Stadium der Glaukomerkrankung häufiger an Glaukom erkrankte Verwandte als Patienten im Anfangsstadium der Glaukomerkrankung?

Für das GCS wurde untersucht, ob Patienten mit fortgeschrittenem GFA häufiger an GL oder OH erkrankte Verwandte haben als Patienten mit beginnendem GFA. Dabei wurden die Verwandten in 12 Verwandtschaftsgruppen unterteilt. Es zeigte sich, dass die Häufigkeit von Patienten mit erkrankten Verwandten keine Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung des Patienten aufwies. Einzig die Häufigkeit von Patienten mit erkrankten Geschwistern nahm mit zunehmendem Schweregrad der GL-Erkrankung zu. Dies ist wahrscheinlich ein altersabhängiger Effekt: Da GCS Patienten mit fortgeschrittenem Erkrankungsstadium signifikant älter waren als Patienten im Anfangsstadium der Erkrankung, ist anzunehmen, dass auch deren Geschwister im Durchschnitt älter waren. Somit wäre bei einer altersabhängigen Erkrankung wie dem Glaukom ein fortgeschrittenes Stadium der Erkrankung beim Patienten kein prognostischer Faktor bezüglich der Erkrankungswahrscheinlichkeit der Geschwister des Patienten. Damit scheinen bei GCS Verwandte von Patienten mit fortgeschrittenem Stadium der Erkrankung kein größeres genetisch determiniertes Erkrankungsrisiko zu haben als Verwandte von Patienten im Anfangsstadium der GL-Erkrankung.

Welche Verwandten haben das höchste Erkrankungsrisiko? Haben Frauen ein höheres Glaukom-Erkrankungsrisiko als Männer?

Bei Patienten mit GCS, NTG und OH waren unter den Verwandten der Patienten Frauen häufiger an GL oder OH erkrankt als Männer. Zwischen allen untersuchten GL-Formen unterschied sich die Wahrscheinlichkeit der Erkrankung nicht wesentlich

innerhalb der 12 Verwandtschaftsgruppen. Bei Geschwistern und Müttern bestand die höchste Wahrscheinlichkeit, dass ein GL oder OH vorlag.

Gibt es Unterschiede im Erkrankungsrisiko zwischen Brüdern und Schwestern bzw. zwischen Söhnen und Töchtern bei den unterschiedlichen Glaukomformen?

Die Untersuchung der Erkrankungshäufigkeit von Brüdern und Schwestern von GL-Patienten zeigte, dass bei GCS, NTG, GCS mit engem KW und PG Schwestern von Patienten etwas häufiger als Brüder erkrankt sind, während bei OH und PEX die Brüder von Patienten etwas häufiger an GL oder OH erkrankt sind als die Schwestern. Für alle untersuchten GL-Formen ergab sich kein geschlechtsspezifischer Unterschied in der Häufigkeit von GL oder OH zwischen Töchtern und Söhnen und es bestand für alle GL-Formen eine geringe Wahrscheinlichkeit unter den Kindern der Patienten GL oder OH zu finden. Bei einer altersabhängigen Erkrankung wie dem GL ist jedoch erst mit zunehmendem Alter der Kinder eine Zunahme der Erkrankungen zu erwarten. Daraus kann geschlossen werden, dass Screening-Untersuchungen für das Glaukom insbesondere bei Geschwistern von GL-Patienten dringend zu empfehlen sind, da sie im Vergleich zu Screening-Untersuchungen in der Allgemeinbevölkerung eine wesentlich höhere Wahrscheinlichkeit bieten, GL-Erkrankungen zu entdecken, was in dieser Arbeit auch mit Errechnung eines Erkrankungsindex zusätzlich belegt wurde.

### **III. Risikofaktoren**

Herzerkrankungen – Haben Patienten mit NTG häufiger Herzerkrankungen als Patienten mit GCS bei stadien- und alterskorrigierter Betrachtung?

Bei Untersuchung von 1243 Patienten mit GCS und 140 Patienten mit NTG, die Angaben zu Herzerkrankungen machten, konnte das in der Literatur beschriebene häufigere Vorkommen kardialer Erkrankungen bei NTG Patienten nicht bestätigt werden. Das Vorliegen kardialer Erkrankungen war bei allen GL-Formen in gleicher Weise rein altersabhängig. Patienten mit NTG hatten damit bei der hier erstmals vorgenommenen alters- und stadienabhängigen Untersuchung der Herzerkrankung bei Glaukom kein höheres kardiales Risikoprofil als Patienten mit GCS.

### Migräne – Haben Patienten mit NTG häufiger Migräne als Patienten mit GCS oder anderen Glaukomformen?

Die Gesamthäufigkeit von Migräne lag bei den hier untersuchten GL-Patienten bei 13,7% und lag damit innerhalb der Migränehäufigkeit von 5 - 15% in der Gesamtbevölkerung. MI in der FA wurde von 30,8% der GL-Patienten mit MI angegeben. In der vorliegenden Arbeit lag bei Patienten mit NTG eine MI signifikant häufiger vor als bei Patienten mit GCS, PEX und GCS mit engem KW. Es bestand kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit von MI zwischen Patienten mit OH und NTG. Unter Anwendung der Cochran-Mantel-Heanszel-Statistik ergab sich, dass alterskorrigiert die Wahrscheinlichkeit für Patienten mit NTG, Migräne zu haben um 63,5% erhöht war verglichen zu Patienten mit GCS. Dieses Ergebnis kann auch zur Erklärung der Pathogenese des NTG beitragen, da bei NTG Patienten eine vaskuläre Dysregulation als zusätzlicher Risikofaktor damit besonders häufig vorliegt. Ferner erklärt die größere Häufigkeit der MI Erkrankung bei NTG Patienten auch die häufigere Erkrankung von Frauen an NTG: Der Risikofaktor Migräne lag in dieser Arbeit bei Frauen mit 18,1% doppelt so häufig vor wie bei Männern mit 8,2%. Von den 273 GL Patienten mit MI waren 74,4% weiblich und 25,6% männlich. Die in der vorliegenden Arbeit gefundene hohe Prävalenz einer MI bei NTG sowie die Häufigkeit einer MI in der FA bei 30,8 % der GL-Patienten mit MI und Untersuchungen zum NOS3-Gen weisen auf eine genetische Determinierung vasospastischer Erkrankungen hin, die zu einer Störung der Autoregulation der Gefäße des Sehnerven führen können.

Patienten mit GL in der FA hatten signifikant häufiger MI als Patienten ohne GL in der FA. Es fand sich kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit von MI zwischen Patienten mit beginnendem und Patienten mit fortgeschrittenem GF-Ausfall bei Patienten mit GCS und Patienten mit NTG. MI ist nach den Ergebnissen dieser Arbeit somit kein prognostischer Faktor für den Erhalt des Gesichtsfeldes.

### Vasospasmus - Haben Patienten mit NTG häufiger ein Vasospastisches Syndrom als Patienten mit GCS oder anderen Glaukomformen?

Die Häufigkeit von Vasospastischem Syndrom (VS) bei den hier untersuchten 2015 Patienten mit Angaben zu vasospastischen Symptomen lag mit 19% innerhalb der

Häufigkeit des VS in der Bevölkerung von 11-19%. Von den hier untersuchten 374 Patienten mit VS hatten Frauen mit 62,0% wesentlich häufiger VS als Männer mit 38,0%. Es bestand kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit von VS zwischen Patienten mit und ohne GL in der FA. Es bestand kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit von VS zwischen NTG und anderen GL-Formen.

GL-Patienten mit VS hatten doppelt so häufig Migräne (MI) wie GL-Patienten ohne VS. GL-Patienten mit MI hatten doppelt so häufig VS wie GL-Patienten ohne MI. Die hier gefundene erhöhte Prävalenz von VS bei Patienten mit MI weist auf eine Assoziation von VS und MI hin. MI und VS könnten somit zusammen mit dem Risikofaktor einer genetischen Disposition zu primär weniger Stützgewebe der Lamina cribrosa einen wichtigen Anteil an der Pathogenese der Glaukome, insbesondere des NTG haben. Die Assoziation von NTG und MI lässt eine gemeinsame, genetisch determinierte, vaskuläre Ätiologie dieser beiden Erkrankungen mit familiärer Disposition vermuten. Zwischen Patienten mit beginnendem und Patienten mit fortgeschrittenem GF-Ausfall bestand kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit von VS bei NTG und GCS, so dass VS allein kein prognostischer Faktor für den Erhalt des GF zu sein scheint. Es ergab sich kein Hinweis darauf, dass MI bzw. VS mit einem früheren Erkrankungsbeginn bzw. einer früheren Diagnosestellung assoziiert sind.

#### Blutdruck – Unterscheidet sich die Häufigkeit einer Hypo- oder Hypertonie bei GCS und NTG?

Für Patienten in allen Stadien der Glaukomerkrankung fand sich eine arterielle Hypotonie häufiger bei Patienten mit NTG als bei Patienten mit GCS. Eine arterielle Hypertonie fand sich deutlich häufiger bei Patienten mit GCS als bei Patienten mit NTG. Bei den in der vorliegenden Arbeit befragten Patienten fand sich keine Korrelation zwischen Stadium der Erkrankung und Häufigkeit einer Anamnese eines Hypo – oder Hypertonus.

#### Bereitschaft zur Teilnahme an humangenetischen Untersuchungen bei Glaukompatienten

Falls geeignete genetische Screeningtests für das Glaukom verfügbar sein sollten, wollten 68,5% der Glaukompatienten über die Möglichkeit der Teilnahme an

humangenetischen Untersuchungen informiert werden, und stimmten der Weitergabe ihrer Anschrift zu diesem Zweck zu.

#### **IV. Screeninguntersuchungen für die Glaukomerkrankung - Möglichkeiten, Effektivität und Grenzen**

Zur Wahrung einer vertretbaren Kosten-Nutzen-Relation, sollte das GL-Screening insbesondere gezielt auf Hochrisikogruppen angewendet werden, wozu Personen mit einem GL in der FA zählen, wie diese Arbeit belegt.

#### **V. Genetische Grundlagen der GL-Erkrankung**

Das GL wird vermutlich als komplexes Merkmal vererbt, ohne dass ein Vererbungsmuster erkennbar ist. Es sind zahlreiche vererbare Erkrankungen bekannt, die mit einem Glaukom einhergehen können. Außerdem sind viele okuläre Parameter, die glaukomrelevante Einflussgrößen darstellen, wie z.B. IOD, CDR und zentrale Hornhautdicke, erblich. Bisher sind drei für die GL-Erkrankung kausale Gene identifiziert: Optineurin auf Chromosom 10p14-p15, Myocillin auf Chromosom 1q23-24 und WDR36 auf Chromosom 5q22.1. Die geringe Häufigkeit von Mutationen im Myocillin-Gen (1-4%) Optineurin-Gen (1-16%) und WDR36-Gen (ca. 5%) bei GL-Patienten macht ein genetisches Glaukomscreening, insbesondere der Gesamtbevölkerung, zum jetzigen Zeitpunkt praktisch und ökonomisch unrentabel. Mutationen in den drei bisher identifizierten Glaukomgenen Optineurin, Myocillin und WDR36 können insgesamt nur bei etwa 10% der an Glaukom erkrankten Patienten gefunden werden und zudem ist selbst bei Vorliegen der genannten Mutationen die Korrelation mit der GL-Erkrankung noch unklar. Somit ist derzeit nach wie vor die Erhebung der detaillierten Familienanamnese durch den Augenarzt die einzig praktikable Möglichkeit zur Identifizierung von Personen mit erhöhtem genetischen Risiko für die Glaukomerkrankung.

Die vorliegende Arbeit zeigt auf der Basis der standardisierten Erhebung der Familienanamnese, dass bei allen Glaukomformen gleichermaßen ein erhebliches genetisches Risikopotential besteht. Dieses genetische Risiko ist Schicksal für den Patienten, aber gleichzeitig auch Chance für eine Früherkennung der Erkrankung, da

die Kenntnis des Patienten über ein GL in der FA und über die familiäre Disposition zu einer früheren Diagnose und damit auch einer besseren Prognose für den Erhalt des Gesichtsfelds führte. Die Aufklärung des Glaukompatienten über die genetische Disposition seiner Erkrankung mit der Empfehlung einer Screeninguntersuchung bei Geschwistern und anderen Verwandten ist sinnvoll und kann zur Frühdiagnose und damit zur Verbesserung der Prognose einer der häufigsten Erblindungsursachen beitragen, wie die Ergebnisse dieser Arbeit belegen.

## **Kurzzusammenfassung**

Bei 2170 Patienten mit Glaukom oder Okulärer Hypertension wurden die Häufigkeit eines Glaukoms in der Familienanamnese, das genetische Risikoprofil, sowie okuläre und allgemeine Risikofaktoren untersucht, um aus der Korrelation dieser Faktoren mit dem Schweregrad des Gesichtsfeldausfalls und dem Alter bei Diagnosesstellung Rückschlüsse auf die Bedeutung dieser Faktoren für die Pathogenese und Prognose der Glaukome ziehen zu können. Um zu untersuchen, bei welchen Verwandten die höchste Findungswahrscheinlichkeit einer Glaukomerkrankung besteht, haben z. B. 1335 Patienten mit GCS 5312 Verwandte mit einem standardisierten Fragebogen befragt. Die 10 wichtigsten neuen Erkenntnisse aus dieser Untersuchung sind:

1. Es besteht verglichen zum GCS, bei dem 40 % aller Patienten ein Glaukom in der Familienanamnese haben, kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit eines Glaukoms in der Familienanamnese bei Patienten mit NTG, OH, GCS mit engem KW und PG. Alle Glaukomformen haben somit eine genetische Disposition.
2. Patienten mit Glaukom in der Familienanamnese sind zum Zeitpunkt der Diagnosestellung signifikant jünger als Patienten ohne Glaukom in der Familienanamnese. Kenntnisse über die genetische Disposition der Glaukome führten somit früher zu Screeninguntersuchungen.
3. Patienten mit Glaukom in der Familienanamnese haben keine schlechtere Prognose für den Erhalt des Gesichtsfeldes als Patienten ohne Glaukom in der Familienanamnese.
4. Bei allen Glaukomformen besteht bei Untersuchung von Geschwistern und Müttern von Glaukopatienten die höchste Findungswahrscheinlichkeit einer Glaukomerkrankung.
5. Verglichen zum GCS besteht ein signifikanter Unterschied im Alter bei Diagnosestellung und damit im Erkrankungsbeginn bei unterschiedlichen Glaukomformen, was für die Wahl des ersten Untersuchungszeitpunkts bedeutend ist.
6. Eine rein altersabhängige Wahl des Screeningzeitpunkts bei GCS zwischen 51. und 60. Lebensjahr führte nicht zur Frühdiagnose, da in diesem Diagnosezeitraum

gleich häufig Patienten mit beginnendem, fortgeschrittenem und schwerem Gesichtsfeldausfall diagnostiziert wurden.

7. Die zeitliche Dynamik des Gesichtsfeldverfalls ist bei unterschiedlichen Glaukomformen unterschiedlich und abhängig von der Höhe des unbehandelten IOD max. Bei 20% der GCS und 40% der NTG Patienten liegen so schwere beidseitige Gesichtsfeldausfälle vor, dass sie kein Fahrzeug steuern können.
8. Die Untersuchung des Alters bei Diagnosestellung in Korrelation zum Stadium der Erkrankung ergibt, dass das NTG verglichen zum GCS nicht wie bisher angenommen eine Erkrankung des älteren Menschen ist, sondern eine Erkrankung ist, die häufiger als das GCS erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wird.
9. Patienten mit NTG haben entgegen der bisherigen Annahme nicht häufiger Herzerkrankungen als Patienten mit GCS oder Patienten mit anderen Glaukomformen. Die Häufigkeit von Herzerkrankungen ist sowohl bei GCS als auch bei NTG rein altersabhängig.
10. Patienten mit NTG haben alterskorrigiert verglichen zu Patienten mit GCS eine um 63,5% höhere Wahrscheinlichkeit an Migräne zu leiden, wobei Frauen häufiger an Migräne erkrankt sind als Männer. Dies kann erklären, warum bei NTG Frauen häufiger erkrankt sind. Eine vaskuläre Dysregulation ist ein Risikofaktor für NTG.

Durch humangenetische Untersuchungen könnte die Risikogruppe der Patienten mit Glaukom in der Familienanamnese möglicherweise auf eine Hochrisikogruppe von Personen mit Mutationen in Glaukomgenen eingegrenzt werden. Da Mutationen in den drei bisher bekannten Glaukomgenen jedoch nur bei 10% aller Glaukompatienten gefunden werden, ein GL in der FA hingegen bei 40% der Patienten vorliegt, definiert das Vorliegen eines Glaukoms in der Familienanamnese die Zielgruppe für ein effektives Glaukomscreening. Eine bessere Information der Bevölkerung, dass bei Vorliegen eines Glaukoms in der Familienanamnese Screeninguntersuchungen, besonders bei den Geschwistern der Patienten, erforderlich sind, kann zur Verbesserung der Frühdiagnose und damit der Prognose der Glaukomerkrankung beitragen.

## Verzeichnis der Abkürzungen

FA	Familienanamnese
GCS	Glaucoma chronicum simplex
GCS mit engem KW	GCS mit engem Kammerwinkel
GF	Gesichtsfeld
GFA	Gesichtsfeldausfall
GL	Glaukom
IOD	Augeninnendruck
MI	Migräne
NTG	Normaldruckglaukom
OH	Okuläre Hypertension
PEX	Pseudoexfolitationsglaukom
PG	Pigmentglaukom
VS	Vasospastisches Syndrom

## Literaturverzeichnis

- [1] Tielsch JM, Katz J, Sommer A, et al. Family history and risk of primary open angle glaucoma : the Baltimore Eye Survey. Arch Ophthalmol. 1994; 112: 69-73
- [2] Budde MB, Mardin CY, Naumann GOH. Positive Familienanamnese bei Patienten in der "DFG Klinischen Forschergruppe Glaukome". Klin Monatsbl Augenheilkd 1995; 207: 292 - 294
- [3] Kahn HA, Milton RC. Alternative definitions of open-angle glaucoma: effect on prevalence and associations in the Framingham Eye Study. Arch Ophthalmol. 1980; 98: 2172 - 2179
- [4] Tielsch JM, Sommer A, Katz J, et al. Racial variations in the prevalence of primary open-angle glaucoma. JAMA. 1991; 266: 369-374
- [5] Landers J, Goldberg I, Graham S. Does a Family History of Glaucoma Affect Disease Severity at the Time of Diagnosis? Journal of Glaucoma 2003; 12: 31-35
- [6] Risch NJ. Searching for genetic determinants in the new millennium. Nature 2000; 405: 847-856
- [7] Lander ES, Schork NJ. Genetic dissection of complex traits. Science 1994; 265: 2037-2048
- [8] Stöhr H, Weber BHF. Genetik der altersabhängigen Makuladegeneration. In: Holz FG, Pauleikhoff D, Spaide RF, Bird AC (Eds.). Altersabhängige Makuladegeneration, Springer-Verlag Berlin-Heidelberg 2004; 26-31
- [9] Alward WLM, Johnson AT, Nishimura DY, Sheffield VC, Stone EM. Molecular Genetics of Glaucoma: Current Status. J Glaucoma 1996; Vol.5, No.4
- [10] Raymond V. Molecular genetics of the glaucomas: mapping of the first five "GLC" loci. Am J Hum Genet 1997; 60: 272-277
- [11] Tausch-Schrenker M, Gramer E. Welche Rolle spielen genetische Faktoren beim Glaukom? In: Erb C, Flammer J (Hrsg.) Risikofaktoren für Augenerkrankungen, Verlag Hans Huber 1999; 227-239
- [12] Tausch M. Den Glaukom-Genen auf der Spur. Internationaler Workshop „Genetics in Glaucoma“. Z. prakt. Augenheilkd. 1996; 17: 448-452

- [13] Gramer E, Gramer G. Age of patients at the time of diagnosis in different types of glaucoma. A prospective study. Invest Ophthalmol Vis Sci (Suppl) 2002; 43 (4) Abstract Nr. 3422
- [14] Gramer E, Gramer G. Significance of family history of glaucoma for glaucoma screening. Invest Ophthalmol Vis Sci (suppl.) 2003; 41 (4), Abstract Nr. 2189
- [15] Gramer G, Gramer E, Weber BHF. Evaluation of 2170 patients with glaucoma or ocular hypertension – Disease risk in siblings and children. 2004, ARVO Abstract No. 5539
- [16] Shin DH, Becker B, Kolker AE. Family History in Primary Open-Angle Glaucoma. Arch Ophthalmol 1977; 95, 598-600
- [17] Gramer E, Gramer G, Buescher A. Efficacy of mono- and combination therapy with brimonidine 0.2 % and frequency of cardiac diseases and family history of glaucoma in the Glaucomas. A prospective study. Invest Ophthalmol Vis Sci (Suppl.) 41:, No. 4, 282, Abstract No 1482 (2000)
- [18] Gramer E, Gramer G. Stage-Related evaluation of some risk factors in Primary Open Angle Glaucoma (POAG) and Normal Tension Glaucoma (NTG). Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. (Suppl.) 42, No. 4, Abstract Nr. 2970, (2001)
- [19] Gramer E, Wettengel A, Ritch R, Gramer G. The role of intraocular pressure, gender, family history of glaucoma and age at diagnosis in patients with Normal Tension Glaucoma. A stage related clinical study. Abstract volume, 10th International Glaucoma Congress of the Greek Glaucoma Society. Athens, 21 – 22 February 2003
- [20] Flammer J, Pache M, Resink T. Vasospasm, its role in the pathogenesis of diseases with particular reference to the eye. Prog Retin Eye Res. 2001; 20(3): 319-49
- [21] Gramer E, Thiele H, Ritch R. Family History of glaucoma and risk factors in pigmentary glaucoma. A clinical study. Klin Monatsbl Augenheilkd 1998; 212: 454-464
- [22] Gramer E, Gramer G. A new unification hypothesis of the pathogenesis of glaucoma based on clinical studies on disc appearance in relation to the stage of visual field loss in different types of glaucoma. In: E. Gramer, F. Grehn (Eds.): Pathogenesis and Risk factors of Glaucoma, Chapter 20, p. 170-203, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 1999

- [23] Weisschuh N, Neumann D, Wolf C, Wissinger B, Gramer E. Prevalence of Myocillin and Optineurin sequence Variants in German Normal tension Glaucoma Patients. IOVS 2005, 46: ARVO E-Abstract 32
- [24] Gramer E, Thiele H, Ritch R. Risk factors in pigmentary glaucoma. In: Krieglstein GK (Hrsg.) S. 29-35 Glaucoma Update VI, Proceeding volume of the closed glaucoma symposium of the Glaucoma Society of the International Congress of Ophthalmology, Edinburgh, 16.-19.6.1998, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 1999
- [25] Leske MC; Nemesure B; He Q; Wu SY; Hejtmancik JF; Hennis A. Patterns of open-angle glaucoma in the Barbados Family Study. *Ophthalmology* 2001; 108: 1015-1022
- [26] Drance S; Anderson DR; Schulzer M. Risk factors for progression of visual field abnormalities in normal-tension glaucoma. *American Journal of Ophthalmology* 2001; 131: 699-708
- [27] Leske MC, Connell AMS, Suh-Yuh W, et al. Risk factors for Open-angle Glaucoma. The Barbados eye study. *Arch Ophthalmol.* 1995; 113: 918-924
- [28] Budde WM, Jonas JB. Family history of glaucoma in the primary and secondary open-angle glaucomas. *Graefe's Arch Clin Exp ophthalmol* 1999; 237: 554-557
- [29] Wolfs RCW, Klaver CCW, Ramrattan RS, et al. Genetic Risk of Primary Open-angle Glaucoma: Population-Based Familial Aggregation Study. *Arch Ophthalmol.* 1998; 116: 1640-1645
- [30] Kahn HA, Milton RC. Alternative definitions of open-angle glaucoma: effect on prevalence and associations in the Framingham Eye Study. *Arch Ophthalmol.* 1980; 98: 2172 - 2179
- [31] Wilson R, Martone JF. Epidemiology of Chronic Open-Angle Glaucoma. In: Ritch R et al., *The glaucomas*, 2<sup>nd</sup> ed., Section 2, pp. 753-768, Mosby, St. Louis, 1996
- [32] Empfehlung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands zur Fahreignungsbegutachtung für den Straßenverkehr, S. 21-25, 3. Auflage, 2003
- [33] Mitchell P et al. Bias in self-reported family history and relationship to glaucoma: The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmic Epidemiology.* 2002; 9: 333-345
- [32] Patel NV, Bigal ME, Kolodner KB et al. Prevalence and impact of migraine and probable migraine in a health plan. *Neurology.* 2004 Oct; 63(8): 1432-8

- [33] MacGregor EA, Brandes J, Eikermann A. Migraine prevalence and treatment patterns: the Global Migraine and Zolmitriptan Evaluation Survey. *Headache*. 2003 Jan; 43(1): 19-26
- [34] Silman A, Holligan S, Brennan P, Maddison P. Prevalence of Symptoms of Raynaud's phenomenon in general praxis. *Br Med J* 1990; 301: 590-592
- [35] Coffman JD, Davies WT. Vasospastic Diseases: A Review. *Progress in Cardiovascular Diseases* 1975; Vol XVIII, No 2, p. 123-146
- [36] Phelps CD, Corbett JJ. Migraine and low-tension glaucoma. A case-controlled study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985; 26: 1105-8
- [37] Klein BEK, Klein R, Meuer SM, Goetz LA. Migraine Headache and its Association with Open-Angle Glaucoma: The Beaver Dam Eye Study. *Invest Ophthalmol* 1993; 34: 3024-3027
- [38] Leydhecker W. *Glaukom. Ein Handbuch*. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1973
- [39] Vasconcellos JPC, Barbosa de Melo M, Schimiti R, et al. Penetrance and Phenotype of the Cys433Arg Myocillin Mutation in a Family Pedigree with Primary Open-Angle Glaucoma. *Journal of Glaucoma* 2003; 12: 104-107
- [40] Perkins ES. Family studies in glaucoma. *British Journal of Ophthalmology* 1980; Vol. 64; 529-535
- [41] Werner EB. Normal-Tension Glaucoma. In: R. Ritch. *The Glaucomas*. Kap. 36; 769-797
- [42] Klein BEK et al. Prevalence of glaucoma: The Beaverdam Eye Study. *Ophthalmology* 1992; 99: 1499,
- [43] Goldberg I, Hollows FC, Kass MA, et al. Systemic factors in patients with low-tension glaucoma, *Br J Ophthalmol* 1981; 65: 56
- [44] Chumbley LC, Brubaker RF. Low-tension Glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1976; 81: 761
- [45] Corbett JJ et al. The neurologic evaluation of patients with low-tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985; 34 (suppl): 1285
- [46] Drance SM, Douglas GD, Wijsman K, et al. Response of blood flow to warm and cold in normal- and low-tension glaucoma patients. *Am J Ophthalmol* 1987; 105:35

- [47] Wilson MR, Martone JF. Epidemiology of Chronic Open-Angle Glaucoma. In: R. Ritch. *The Glaucomas*. Kap. 35; 753-768
- [48] Drance et al. Studies of factors involved in the production of low-tension glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1973; 89: 457
- [49] Guthauser U, Flammer J, Mahler F. The relationship between digital and ocular vasospasm. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1988; 226: 224
- [50] Armaly MF et al. Biostatistical analysis of the collaborative glaucoma study. *Arch Ophthalmol* 1980; 98: 2163
- [51] The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank. *World Development Report 1993: investing in health*. New York, 1993, Oxford University Press
- [52] Arkell SM et al. The prevalence of glaucoma among Eskimos of northwest Alaska. *Arch Ophthalmol* 1987; 105: 482
- [53] Cox JE. Angle-closure glaucoma among the Alaskan Eskimo. *Glaucoma* 1984; 6: 135
- [54] Drance SM. Angle-closure glaucoma among Canadian Eskimos. *Can J Ophthalmol* 1973; 8:252
- [55] Guo BK et al. A survey of ocular disease in a residential district of Shanghai. *Chin J Ophthalmol* 1983; 19: 43
- [56] Hu Z et al. An epidemiologic investigation of glaucoma in Beijing and Shun-yi County. *Chin J Ophthalmol* 1989; 25: 115
- [57] Mason RP et al. National survey of the prevalence and risk factors of glaucoma in St. Lucia, West Indies. I. Prevalence findings. *Ophthalmology* 1989; 65: 1363
- [58] Teikari JM. Genetic factors in open-angle (simple and capsular) glaucoma: a population-based twin study. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1987; 65: 715
- [59] Kahn HA et al. The Framingham Eye Study. II. Association of ophthalmic pathology with single
- [60] Bulpitt CJ, Hodes C, Everitt MG. Intraocular pressure and systemic blood pressure in the elderly. *Br J Ophthalmol* 1975; 59: 717
- [61] Klein BEK, Klein R. Intraocular pressure and cardiovascular risk variabilities. *Arch Ophthalmol* 1981; 99: 837

- [62] Leske MC, Podgor MJ. Intraocular pressure, cardiovascular risk variabilities, and visual field defects. *Am J Epidemiol* 1981; 113: 606
- [63] Leighton DA, Phillips CI. Systemic blood pressure in glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1972; 52: 447
- [64] Kahn HA et al. The Framingham Eye Study II. Association of ophthalmic pathology with single variables previously measured in the Framingham Heart Study, *Am J Epidemiol* 1977; 106: 33
- [65] Thielsch JM et al. Hypertension, perfusion pressure, and primary open-angle glaucoma: a population-based assessment. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 216
- [66] Dielemans I et al. Primary open-angle glaucoma, intraocular pressure, and systemic blood pressure in the general elderly population: The Rotterdam Eye Study. *Ophthalmology* 1995; 102: 54
- [67] Leske MC et al. The Barbados Eye Study: prevalence of open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 821
- [68] Dielemans I et al. The prevalence of primary open-angle glaucoma in a population-based study in the Netherlands. *Ophthalmology* 1994; 101: 1851
- [69] Bengtsson B. Aspects of the epidemiology of chronic glaucoma. *Acta Ophthalmol Suppl (Copenh)* 1998; 146: 1
- [70] Hollows FC, Graham PA. Intraocular pressure, glaucoma, and glaucoma suspects in a defined population. *BR J Ophthalmol* 1966; 50: 570
- [71] Shiose Y, Kitazawa Y, Tsukahara S, et al. Epidemiology of glaucoma in Japan: a nationwide glaucoma survey. *Jpn J Ophthalmol* 1991; 35: 133
- [72] Friedman J, Walter M. Under Pressure. *Science* 2002; 295: 983
- [73] WuDunn D. Genetic basis of glaucoma. *Current Opinion in Ophthalmology* 2002; 13: 55 - 60
- [74] Budde WM. Heredity in primary open-angle glaucoma. *Current Opinion in Ophthalmology* 2000; 11: 101 - 106
- [75] Eye Disease Prevalence Research Group. Prevalence of POAG among adults in U.S. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 532 - 538
- [76] Wadhwa SD, Higginbotham EJ. Ethnic differences in glaucoma: prevalence, management and outcome. *Current opinion in Ophthalmology* 2005; 16: 101 - 106

- [77] Quigley HA, Jampel HD. How are Glaucoma Patients identified? *J Glaucoma* 2003; 12: 451 - 455
- [78] Quigley HA. The number of persons with glaucoma worldwide. *Br J Ophthalmol* 1996; 80: 389 - 393
- [79] Benedict TWG. *Abhandlungen aus dem Gebiete der Augenheilkunde*, 1842  
Freunde Verlag, Breslau
- [80] Rezaie T, Child A, Hitchings R et al. Adult-onset primary open-angle glaucoma caused by mutations in optineurin. *Science* 2002; 295: 1077 - 1079
- [81] Sheffield VC, Stone EM, Alward WL. Genetic linkage of familial open angle glaucoma to chromosome 1q21-q31. *Nat Genet* 1993; 4: 47-50
- [82] Stone EM, Fingert JH, Alward WL, et al. Identification of a gene that causes primary open angle glaucoma. *Science* 1997; 275: 668 - 670
- [83] Faber PW, Barnes GT, Srinidhi J, et al. Huntingtin interacts with a family of WW domain proteins. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 1463 - 1474
- [84] Li Y, Kang J, Horwitz MS. Interaction of adenovirus E3 14.7-kilodalton protein with a novel tumor necrosis factor- $\alpha$ -inducible cellular protein containing leucine zipper domains. *Mol Cell Biol* 1998; 18: 1601 - 1610
- [85] Vincent A, Billingsley G, Buys Y, et al. Digenic inheritance of early-onset glaucoma: CYP1B1, a potential modifier gene. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 448 - 460
- [86] Juronen E, Tasa G, Veromann S, et al. Polymorphic glutathione S-transferase M1 is a risk factor of primary open-angle glaucoma among Estonians. *Exp Eye Res* 2000; 71: 447 - 452
- [87] Nguyen TD, Huang W, Bloom E, et al. Glucocorticoid effects on HTM cells: Molecular biology approaches. In *Basic Aspects of Glaucoma Research III*. Herausgeber: Lutjen-Drecoll E. Stuttgart: Schattauer 1993; 331 - 343
- [88] Russell P, Tamm ER, Grehn FJ, et al. The presence and properties of myocillin in the aqueous humor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42: 983 - 986
- [89] Jakobson N, Andrews M, Shephard AR, et al. Non-secretion of mutant proteins of the glaucoma gene myocillin in cultured trabecular meshwork cells and in aqueous humor. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 117 - 125

- [90] Zhou Z, Vollrath D. A cellular assay distinguishes normal and mutant TIGR/myocillin protein. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 2221 - 2228
- [91] Fautsch MP, Bahler CK, Jewison DJ, et al. Recombinant TIGR/MYOC increases outflow resistance in the human anterior segment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 4163 - 4168
- [92] Kubota R, Noda S, wang Y, et al. A novel myosin-like protein (myocillin) expressed in the connecting cilium of the photoreceptor: molecular cloning, tissue expression, and chromosomal mapping. *Genomics* 1997; 41: 360 - 369
- [93] Fingert JH, Clark AF, Craig JE, et al. Evaluation of the myocillin (MYOC) glaucoma gene in monkey and human steroid-induced ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42: 145 - 152
- [94] Caballero M, Rowlette LL, Borrás T. Altered secretion of a TIGR/MYOC mutant lacking the olfactomedin domain. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1502: 447 - 460
- [95] Caballero m, Borrás T. Inefficient processing of an olfactomedin-deficient myocillin mutant: potential physiological relevance to glaucoma. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 282: 662 - 670
- [96] Craig JE, Baird PN, Healey DL, et al. Evidence for genetic heterogeneity within eight glaucoma families, with the GLCA1 Gln368STOP mutation being an important phenotypic modifier. *Ophthalmology* 2001; 108: 1607 - 1620
- [97] Baird PN, Dickinson J, Craig JE, et al. The Taa1 restriction enzyme provides a simple means to identify the Q368STOP mutation of the myocillin gene in primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2001; 131: 510 - 511
- [98] Alward WL, Fingert JH, Coote MA, et al. Clinical features associated with mutations in the chromosome 1 open-angle glaucoma gene (GLCA1) *N Engl J Med* 1998; 338: 1022 - 1027
- [99] Wiggs JL, Allingham RR, Vollrath D, et al. Prevalence of mutations in TIGR/Myocillin in patients with adult and juvenile primary open-angle glaucoma [letter]. *Am J Hum Genet* 1998; 63: 1549 - 1552
- [100] Fingert JH, Héon E, Liebmann JM, et al. Analysis of myocillin mutations in 1,703 patients with glaucoma from five different populations. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 899 - 905

- [101] Polansky JR, Fauss DJ, Chen P, et al. Cellular pharmacology and molecular biology of the trabecular meshwork inducible glucocorticoid response gene product. *Ophthalmologica* 1997; 211: 126 - 139
- [102] Lütjen-Drecoll E, May CA, Polansky JR et al. Localisation of the stress proteins  $\alpha$ B-crystallin and trabecular meshwork inducible glucocorticoid response protein in normal and glaucomatous trabecular meshwork. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39: 517 - 525
- [103] Tamm ER, Russell P, Epstein DL et al. Modulation of Myocillin/TIGR expression in human trabecular meshwork. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40: 2577 - 2582
- [104] Lichter PR, Shimizu S, Downs CA, et al. Pitfalls in mutation screening for the gene TIGR/MYOC. In *Glaucoma Update VI*. Edited by Krieglstein GK. Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1999: 57 - 62
- [105] Craig JE, Mackey DA, McNaught AI, et al. Glaucoma pedigrees with the Gln368STOP mutation from the glaucoma inheritance study in Tasmania (GIST) *Invest. Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40: 77
- [106] Quigley HA. The search for glaucoma genes: implications for pathogenesis and disease detection. *N Engl J Med* 1998; 338: 1063 - 1064
- [107] McNaught AI, Allen JG, Healey DL, et al. Accuracy and implications of a reported family history of glaucoma: Experience from the Glaucoma Inheritance Study in Tasmania. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 900 - 904
- [108] Shimizu S, Lichter PR, Johnson AT, et al. Age-dependent prevalence of mutations at the GLC1A locus in primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2000; 130: 165 - 177
- [109] Héon E, Martin N, Billingsley G, et al. Molecular characterization of congenital glaucoma in the Greater Toronto Area. *Invest Ophthalmol Vis Sci Suppl* 2000; 41: 527
- [110] Kakiuchi-Matsumoto T, Isashiki Y, Ohba N, et al. Cytochrom P450B1 gene mutations in japanese patients with primary congenital glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2001; 131: 345 - 350
- [111] Bejjani BA, Lewis RA, Tomey KF, et al. Mutations in CYP1B1, the gene for cytochrome P450B1, are the predominant cause of primary congenital glaucoma in Saudi Arabia. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 325 - 333

- [112] Plášilová M, Stoilov I, Sarfarazi M, et al. Identification of a single ancestral CYP1B1 mutation in Slovak gypsies (Romas) affected with primary congenital glaucoma. *J med Genet* 1999; 36: 290 - 294
- [113] Sutter TR, Tang YM, Hayes CL, et al. Complete cDna sequence of a human dioxin-inducible mRNA identifies a new gene subfamily of cytochrome P450 that maps to chromosome 2. *J Biol Chem* 1994; 269: 13092 - 13099
- [114] Hayes CL, Spink DC, Spink BC, et al. 17 $\beta$ -Estradiol hydroxylation catalysed by cytochrome P450B1. *Proc Natl Acad sci USA* 1997; 93: 9776 - 9781
- [115] Zhang QY, Dunbar D, Kaminsky L. Human cytochrome P450 metabolism of retinals to retinoic acids. *Drug Metab Dispos* 2000; 28: 292 - 297
- [116] Weisschuh N, Schiefer U. Progress in the Genetics of Glaucoma. In: Wissinger B, Kohl S, Langenbeck U (eds). *Genetics in Ophthalmology*. *Dev Ophthalmol.*; 37 : 83 – 93, Karger, Basel
- [117] Stoilov IR, Costa VP, Vasconcellos JPC, et al. Molecular genetics of primary congenital glaucoma in brazil. *Invest Ophthalmol Vis Sci*; 43: 1820 - 1827
- [118] Johnson AT, Alward WLM, Sheffield VC et al. Genetics and Glaucoma. In: Ritch R et al., *The glaucomas*, 2<sup>nd</sup> ed., Section 1, pp. 39 -54, Mosby, St. Louis, 1996
- [119] Chang TC, Congdon NG, Wojceichowski R, et al. Determinants and Heritability of Intraocular Pressure and Cup-to-Disc Ratio in a Defined Older Population. *Ophthalmology* 2005; 112: 1186 - 1191
- [120] Sarfarazi M, Child A, Stoilova D, et al. Lokalisation of the fourth locus (GLC1E) for adult onset primary open-angle glaucoma to the 10p15-p14 region. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 641 - 52
- [121] Szlyk JP, Mahler CL, Seiple W, et al. Driving performance of glaucoma patients correlates with peripheral visual field loss. *Glaucoma* 2005; 14: 145 - 150
- [122] Aung T, Okada K, Poinosawmy D, et al. The phenotype of normal tension glaucoma patients with and without OPA1 polymorphisms. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 149 - 152
- [123] Geijssen HC. *Studies on normal-pressure glaucoma*. Amstelveen 1991, Kugler

- [124] Melki R, Idhajji A, Driouiche S, et al. Mutational analysis of the Myocillin gene in patients with primary open-angle glaucoma in Morocco. *Ophthalmic Genetics* 2003; 24: 153 - 160
- [125] Goldberg I. Glaucoma - Public Health Issues. Vortrag beim World Glaucoma Congress, 06. - 09.07.2005, Wien, Österreich
- [126] Statistisches Bundesamt; <http://www.destatis.de>
- [127] Aulhorn E. Sensoric functional damage. In: Heilmann K, Richardson KT (Edts.). *Glaucoma. Conceptions of a disease*. 1978 Thieme Stuttgart, S. 157 - 168
- [128] Monemi S, Spaeth G, Da Silva A, et al. Identification of a novel adult-onset primary open-angle glaucoma (POAG) gene on 5q22.1. *Hum Mol Genet*. 2005 Mar 15; 14 (6): 725 - 733
- [129] Toda Y, Tang S, Kashiwagi K, et al. Mutations in the optineurin Gene in Japanese Patients with Primary Open-Angle Glaucoma and Normal Tension Glaucoma. *American Journal of Medical Genetics* 2004; 125A: 1 - 4
- [130] Wiggs JL, Auguste J, Allingham RR. Lack of Association of Mutations in Optineurin With Disease in Patients with Adult-onset Primary Open-angle Glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 1181 - 1183
- [131] Anderson DR, Drance SM, Schulzer M. Factors that Predict the Benefit of Lowering Intraocular Pressure in Normal Tension Glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2003; 136: 820 - 829
- [132] Baird PN, Richardson AJ, Craig JE, et al. Analysis of optineurin (OPTN) gene mutations in subjects with and without glaucoma: the Blue Mountains Eye Study. *Clinical and Experimental Ophthalmology* 2004; 32: 518 - 522
- [133] Alward WLM, Kwon YH, Kawase K, et al. Evaluation of Optineurin Sequence Variation in 1,048 Patients With Open-angle Glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2003; 136: 904 - 910
- [134] Willoughby CE, Chan LLY, Herd S, et al. Defining the Pathogenicity of Optineurin in Juvenile Open-Angle Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: 3122 - 3130
- [135] Fuse N, Takahashi K, Akiyama H, et al. Molecular Genetic Analysis of Optineurin Gene for Primary Open-Angle and Normal Tension Glaucoma in the Japanese Population. *J Glaucoma* 2004; 13 (4): 299 - 303

- [136] Armaly F. Genetic Determination of Cup/Disc Ratio of the Optic Nerve. *Arch Ophthalmol* 1967; 78: 35 - 43
- [137] Weisschuh N, Neumann D, Wolf C, Wissinger B, Gramer E. Prevalence of myocillin and optineurin sequence variants in German normal pressure glaucoma patients. *Mol Vis* 2005 Apr 18; 11: 284 - 287
- [138] Gramer E, Tausch M. Measurement of the retinal nerve fibre layer thickness in clinical routine. *Curr Opin Ophthalmol* 1998; 9: 77 - 87
- [139] Siebert M, Gramer E. Reproduzierbarkeit und klinische Anwendbarkeit der Meßergebnisse mit dem Optic Nerve Head Analyzer. In: Gramer E (Ed.) *Glaukom - Diagnostik*
- [140] Gramer E, Siebert M. Optic nerve head measurements: the Optic Nerve Head Analyzer - its advantages and its limitations. *Int Ophthalmol* 1989; 13: 3 - 13, 235
- [141] Shields MB, Krieglstein GK. *Glaukom*. Springer Verlag, Berlin/ Heidelberg 1993
- [142] Maier H, Siebert M, Gramer E. Unterschiede in der Form der Papillenexkavation bei Glaucoma chronicum simplex und Glaukom ohne Hochdruck. Eine klinische Studie mit dem Laser Tomographie Scanner. In: Gramer E, Kampik A (eds) *Pharmakotherapie am Auge*. Springer-Verlag, Heidelberg 1992; 29 - 71
- [143] Kraemer C, Gramer E, Maier H. Comparison to disc size and disc diameter among healthy eyes and eyes with low-tension glaucoma, primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Proceedings of the XIIth International Perimetric Society meeting in Würzburg 1996*. Kugler Publications Amsterdam/ New York, 1997; 355 - 362
- [144] Kraemer C, Gramer E. Cup to disc ratio and stage of visual field loss in patients with Chronic Angle-Closure Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; Abstract No. 119, 28
- [145] Gramer E, Baßler M, Leydhecker W. Cup/disc ratio, excavation volume, neuroretinal rim area of the optic disc in correlation to computer perimetric quantification of visual field defects in glaucoma with and without pressure: Clinical study with the Rodenstock Optic Nerve Head Analyzer and the programm Delta of the Octopus Computer Perimetry 201. In: Greve EL, Heijl A (eds) *Documenta Ophthalmologica Proceedings Series 49, Proceedings of the 7<sup>th</sup> International Visual*

Field symposium, Amsterdam, 1986. Dr. W. Junk Publishers, Dordrecht, 1987; 329 - 348

[146] Gramer E. Risk factors in glaucoma. Clinical Studies. Glaucoma Update V, Proc Vol Closed Glaucoma Symp Glaucoma Soc Int Congr Ophthalmology, Quebec, June 22 - 24, 1994. Kaden Verlag, Heidelberg, 1995; 14 - 31

[147] Gramer E, Leydhecker W. Zur Pathogenese des Glaukoms ohne Hochdruck. Z prakt Augenheilkd 6: 329 - 333

[148] Hernandez MR, Andrzejewska WM, Neufeld AH. Changes in the extracellular matrix of the human optic nerve in primary open-angle glaucoma. Am J Ophthalmol 1989; 109: 180 - 188

[149] Hernandez MR, Pena J. The Optic Nerve Head in Glaucomatous Optic Neuropathy. Arch Ophthalmol 1997; 115: 389

[150] Chi T, Ritch R, Sickler D, Pitman B, Tsai C, Hsieh F. Racial Differences in Optic Nerve Head Parameters. Arch Ophthalmol 1989; 107: 836 - 839

[151] Gramer E, Thiele H, Ritch R. Familienanamnese Glaukom und Risikofaktoren bei Pigmentglaukom. Klin. Monatsbl. Augenheilkd 1998; 212: 454 - 464

[152] Gramer E, Thiele H, Ritch R. Risk factors for pigmentary glaucoma. In: Krieglstein GK (Ed) Glaucoma Update VI, Proceeding Volume of the Closed Glaucoma Symposium of the Glaucoma Society of the International Congress of Ophthalmology, Edinburgh 16 - 19-6-1998. Springer Verlag, Heidelberg; Kap. 4: 27 - 33

[153] Waldmann E, Gasser P, Dubler B, Huber C, Flammer J. Silent myocardial ischemia in glaucoma and cataract patients. Graefes Arch Clin Exp Ophtalmol 1996; 234 (10): 595 - 598

[154] Albon J, Purslow PP, Karwatowski WSS, Easty DL. Br J Ophthalmol 2000; 84: 318 - 323

[155] Logan JFJ, Chakravarthy U, Hughes AE, Patterson CC, Jackson JA, Rankin JA. Evidence for Association of Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene in Subjects with Glaucoma and a History of Migraine. Invest Ophthalmol Vis Sci 2005; 46 (9): 3221 - 3226

- [156] Drance S, Anderson DR, Schulzer M. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. Risk factors for progression of visual field abnormalities in normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2001; 120: 302 - 307
- [157] Flammer J, Orgul S. Optic nerve blood flow abnormalities in glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 1998; 17: 267 - 289
- [158] Flammer J. The vascular concept of glaucoma. *Surv Ophthalmol* 1994; 38 (Suppl.): 3 - 6
- [159] Flammer J. To what extent are vascular factors involved in the pathogenesis of glaucoma? In: Kaiser HJ, Flammer J, Hendrickson P (eds.) *Ocular Blood Flow*. Basel: Karger; 1996: 12 – 39
- [160] Gasser P, Flammer J. Influence of vasospasm on visual function. *Doc Ophthalmol* 1987; 66: 3 - 18
- [161] Flammer J, Guthauser U, Mahler M. Do ocular vasospasms help cause low tension glaucoma? *Doc Ophthalmol Proc Ser* 1987; 49: 397 - 399
- [162] Gasser P, Flammer J, Guthauser U, et al. Do vasospasms provoke ocular diseases? *Angiology* 1990; 41: 213 - 220
- [163] Guthauser U, Flammer J. The relationship between digital and ocular vasospasm. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1988; 226: 224 - 226
- [164] Gasser P. Ocular vasospasm: a risk factor in the pathogenesis of low-tension glaucoma. *Int Ophthalmol* 1989; 13: 281 - 290
- [165] Flammer J. To what extent are vascular factors involved in the pathogenesis of glaucoma? In: Kaiser HJ, Flammer J, Hendrickson P (Eds.). *Ocular Blood Flow: New Insights Into the Pathogenesis of Ocular Diseases*. Basel: Karger; 1996: 12 - 39
- [166] Flammer J, Pache M, Resink T. Vasospasm, its role in the pathogenesis of diseases with particular reference to the eye. *Prog Retin Eye Res* 2001; 20: 319 - 349
- [167] Flammer J. Vasospasm as a potential factor in the pathogenesis of normal-tension glaucoma. In: Bechetoile A. *Glaucoma a Pression Normale. Normal Pressure Glaucomas*, Angers: Japperenard; 1990: 187 - 194
- [168] Gramer E, Wettengel A, Ritch R, Liebmann JM, Gramer G. Normal Tension Glaucoma. A stage related evaluation in 381 patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: ARVO E-Abstract 3395

- [169] Kamal D, Hitchings R. Normal Tension Glaucoma – a practical approach. *Br J Ophthalmol* 1998; 82: 835 – 840
- [170] Gramer E, Leydhecker W. Glaukom ohne Hochdruck. Eine klinische Studie. *Klin Mbl Augenheilk* 1985; 186: 262 – 267
- [171] Gramer E, Leydhecker W. Zur Pathogenese des Glaukoms ohne Hochdruck. *Z prakt Augenheilkd* 1985; 6: 329 - 333
- [172] Gramer E, Althaus G. Risikofaktoren beim Niederdruckglaukom. *Z prakt Augenheilkd* 1987; 8: 388 – 399
- [173] Gramer E. Calculation of a glaucoma progression risk index. In: Wall M, Heijl A (eds.). *Perimetry Update 1996/1997, Proceedings of the XIIth International Perimetric Society Meeting, Würzburg, Germany, June 4 – 8, 1996*, 1997 Kugler Publications bv, Amsterdam / New York, 321 - 327
- [174] Gramer E, Tausch M. The risk profile of the glaucomatous patient. *Current Opinion in Ophthalmology* 1995; 6: 78 – 88
- [175] Gramer E, Althaus G. Bedeutung des erhöhten Augeninnendruckes für den Gesichtsfeldschaden. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 1990; 197: 218 - 224
- [176] Shiose Y. Low-Tension Glaucoma – Prevalence and Background Factors. In: Gramer E, Kampik A (eds.). *Pharmakotherapie am Auge*. Springer Verlag Berlin Heidelberg 1992, 3 – 11
- [177] Toh T, Liew SH, MacKinnin JR, et al. Central corneal thickness is highly heritable: the twin eye studies. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005; 46 (10) : 3718 - 3722
- [178] Böhm AG. Glaukomrisiko und Hornhautdicke. *Der Ophthalmologe* 2005; 102: 909 – 918
- [179] Medeiros F, Weinreb R, Sample P, et al. Validation of a predictive model to estimate the risk of conversion from ocular hypertension to glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2005; 123: 1351 – 1360
- [180] Weisschuh N, Gramer E. Molekulargenetisches Kooperationsprojekt “Normaldruckglaukom” der Universitäten Tübingen und Würzburg. Referat beim 4. Tübinger Glaukom-Workshop, Universitäts-Augenklinik Tübingen 22.10.2005

- [181] McGwin G, Xie A, Mays A, Joiner W, DeCarlo DK, Hall TA, Owsley C. Visual Field Defects and the Risk of Motor Vehicle Collisions among Patients with Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46 (12): 4437 - 4441
- [182] McGwin G, Mays A, Joiner W, et al. Is glaucoma associated with motor vehicle collision involvement and driving avoidance? *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45(11): 3934 – 3939
- [183] Hu PS, Trumble DA, Foley DJ, Eberhard JW, Wallace RB. Crash risks of older drivers: a panel data analysis. *Accid Anal Prev* 1998; 30: 569 – 581
- [184] Johnson CA, Keltner JL. Incidence of visual field loss in 20,000 eyes and its relationship to driving performance. *Arch Ophthalmol* 1983; 101: 371 - 375
- [185] Owsley C, McGwin G Jr, Ball K. Vision impairment, eye disease, and injurious motor vehicle crashes in the elderly. *Ophthalmic Epidemiol* 1998; 5: 101 - 113
- [186] McCloskey LW, Koepsell TD, Wolf ME, Buchner DM. Motor vehicle collision injuries and sensory impairments of older drivers. *Age Ageing* 1994; 23: 267 - 273
- [187] McGwin G, Owsley C, Ball K. Identifying crash involvement among older drivers: agreement between self-report and state records. *Accid Anal Prev* 1998; 30 (6): 781 – 791
- [188] Melki R, Colomb E, Lefort N, Brezin AP, Garchon HJ. CYP1B1 mutations in French patients with early-onset primary open-angle glaucoma. *J Med Genet* 2004; 41: 647 - 651
- [189] Hitzl W, Reitsamer HA, Grabner G, Hornykeweyz K. Lässt sich die Zahl an primären Offenwinkelglaukomen von 2001 bis 2031 in Österreich voraussagen? *Spektrum Augenheilkd* 2005; 19 (5): 290 - 293
- [190] Monemi S, Spaeth G, Da Silva A, et al. Identification of a novel adult-onset primary open-angle glaucoma (POAG) gene on 5q22.1. *Human Molecular Genetics* 2005; 14 (6): 725 - 733
- [191] Weisschuh N, Dressler P, Schuettauf F, Wissinger B, Gramer E. Novel Mutations of FOXC1 and PITX2 in Patients with Axenfeld-Rieger Anomaly and Axenfeld-Rieger Syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006, zur Publikation eingereicht

- [192] Lee PP, Walt JG, Doyle JJ, et al. A multicenter, retrospective pilot study of resource use and costs associated with severity of disease in glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2006; 124 (1): 12 - 19
- [193] Gramer E. Neue Kombinationspräparate mit nur zwei Applikationen täglich als Bestandteil einer medikamentösen Drei- oder Vierkomponententherapie des Glaukoms. In: Gramer E, Kampik A (Hrsg.). *Pharmakotherapie am Auge*. Springer Verlag 1992; S.134 - 157
- [194] Busche S, Gramer E. Advantages of a new fixed combination preparation of carbachol and beta-blocker or carbachol and dipivefrin. A pilot study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36 (4); Suppl. 736: Abstract 3403
- [195] Gramer E, Althaus G. Zur Progredienz des glaukomatösen Gesichtsfeldschadens – Eine klinische Studie mit Programm Delta des Octopus-Perimeters 201 zum Einfluss des Vorschadens auf die Gesichtsfeldverschlechterung beim Glaukoma Simplex. *Fortsch Ophthalmol* 1988; 85: 620 - 625
- [196] Gramer G, Weber BHF, Gramer E. Vasospasm and glaucoma – Age and stage-related evaluation of 2015 patients with glaucoma or ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: ARVO E-Abstract 3396
- [197] Gramer E, Althaus G, Leydhecker W. Bedeutung der Rasterdichte bei der computergesteuerten Perimetrie. *Z prakt Augenheilkd* 1986; 7: 197-202
- [198] Gramer E, Gramer G, Kimmich F, Burkard G. Visual field prognosis in patients with ocular hypertension and early glaucoma. A prospective study. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1999; 40(4): Abstract Nr. 367
- [199] Aung T, Rezaie T, Okada K, et al. Clinical features and course of patients with glaucoma with the E50K mutation in the optineurin gene. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46(8): 2816 - 2822
- [200] Zeyen T. Target pressures in glaucoma. In: E. Gramer, F. Grehn (Eds.): *Pathogenesis and Risk factors of Glaucoma*, Chapter 22, S. 209-212, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 1999
- [201] Gramer E, Gramer G. Role of nocturnal hypotension in glaucomatous visual field loss. *American Academy of Ophthalmology* 2006, Abstract eingereicht

- [202] Choi J, Jeong J, Cho H, Kook M. Effect of nocturnal blood pressure reduction on circadian fluctuation of mean ocular perfusion pressure: a risk factor for normal tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 831 – 836
- [203] Kitazawa Y, Shirai H, Go FJ. The effect of Ca-antagonist on visual field in low-tension glaucoma. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1989; 227: 408 – 412
- [204] Gaspar AZ, Gasser P, Flammer J. The influence of magnesium on visual field and peripheral vasospasm in glaucoma. *Ophthalmologica* 1995; 209: 11 – 13
- [205] O'Brian B, Goeree R, Streiner D. Prevalence of migraine headache in Canada: a population-based survey. *International Journal of Epidemiology* 1994; 23: 1020 – 1026
- [206] Leppert J, Aberg H, Ringquist I, Sörensson S. Raynaud's Phenomenon in a female population: prevalence and association with other conditions. *Angiology* 1987; 38: 871 – 877
- [207] Zahavi I, Chagnac A, Hering R, Davidovich S, Kuritzky A. Prevalence of Raynaud's phenomenon in patients with migraine. *Arch Intern Med* 1984; 144: 742 – 877
- [208] Pal B, Gibson C, Passmore J, Griffith ID. A study of headaches and migraine in Sjögren's syndrome and other rheumatic disorders. *Annals of Rheumatic Diseases* 1989; 48: 312 – 316
- [209] Henry P, Michel P, Dartigues JF, et al. Épidémiologie de la migraine en France. In : Henry P, Duru G, Chazot G, Dartigues JF (Eds.). *La migraine en France*. John Libbey Eurotext Paris 1993; S. 27 - 48
- [210] Nduaguba C, Lee RK. Glaucoma screening: current trends, economic issues, technology and challenges. *Current Opinion in Ophthalmology* 2006; 17: 142 – 152
- [211] Alward WL, Kwon YH, Khanna CL, et al. Variations in the myocillin gene in patients with open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002; 120: 1189 – 1197
- [212] Medeiros FA, Sample PA, Zangwill LM, et al. Corneal thickness as a risk factor for visual field loss in patients with preperimetric glaucomatous optic neuropathy. *Am J Ophthalmol* 2003; 136: 805 – 813
- [213] Herndon LW, Weizer JS, Stinnett SS. Central corneal thickness as a risk factor for advanced glaucoma damage. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 17 – 21

- [214] Collaborative Normal Tension Glaucoma Study. *Am J Ophthalmol* 1998; 126: 498 – 505
- [215] Ocular Hypertension Treatment Study. *Arch Ophthalmol* 2002; 120 (6):701 – 713
- [216] Advanced Glaucoma Intervention Study. *Am J Ophthalmol* 2000; 130: 429 – 440
- [217] Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol* 2002; 120: 1268 - 1279
- [218] The Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study. *Ophthalmology* 2001; 108: 1943 – 1953
- [219] De Marco N, Buono M, Troise F, Diez-Roux G. Optineurin increases cell survival and translocates to the nucleus in a rab8 dependant manner upon an apoptotic stimulus. *J Biol Chem* 2006; 281(23): 16142 - 56
- [220] Gramer E, Althaus G. Quantifizierung und Progredienz des Gesichtsfeldschadens bei Glaukom ohne Hochdruck, Glaucoma simplex und Pigmentglaukom. *Klin Mbl. Augenheilk* 1987; 191: 184 – 198
- [221] Evans AL, Gage P. Expression of the homeobox gene Pitx2 in neural crest is required for optic stalk and ocular anterior segment development. *Human Molecular Genetics* 2005; 14 (22): 3347 – 3359
- [222] Alward WLM, Semina EV, Kalenak JW et al. Autosomal dominant iris hypoplasia is caused by a novel mutation in the Rieger (Rieg/Pitx) gene. *Am J Ophthalmol* 1998; 125: 98-100
- [223] Alward WLM, Axenfeld-Rieger-Syndrom in the age of molecular genetics. *Am J Ophthalmol* 2000; 130: 107-115
- [224] Gramer E, Tausch M, Kraemer C. Time of diagnosis, reoperations and longterm results of goniotomy in the treatment of primary congenital glaucoma. *International Ophthalmology* 1997; 20: 117 – 123
- [225] Hauser MA, Allingham RR, Linkroum K, et al. Distribution of WDR36 sequence variants in patients with primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47 (6): 2542 - 2546

- [226] Henry E, Newby DE, Webb DJ, et al. Altered endothelin-1 vasoreactivity in patients with untreated normal-pressure glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47 (6): 2528 - 2532
- [227] Abu-Amero KK, Morales J, Bosley TM. Mitochondrial abnormalities in patients with primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47 (6): 2533 – 2541
- [228] Gramer E, Spata D. Staging of the glaucomatous disease using Frequency Doubling Technology. A prospective study. In: Wall M, Mills RP (Eds.). *Perimetry Update 2000/01*, 343 – 350, Kugler Publications, The Hague, The Netherlands, 2001
- [229] Goldberg I. How common is glaucoma worldwide? *Glaucoma in the 21st century Meeting*, Hong Kong, 14. – 17.12.1999 Abstract Vol. S.10
- [230] Gramer E, Gramer G. Incidence of patients with a visual field loss which prohibits car driving in different types of glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004 ; 45: ARVO E-Abstract 964
- [231] Gramer E, Gramer G. Differences between the Glaucomas in the incidence and stage of visual field loss in 2170 patients and its relationship to driving performance. Poster Nr. GL 098, Abstract Volume S. 109, *World Ophthalmology Congress 2006*, 20. – 23.3.2006, Sao Paulo, Brazil
- [232] Libby RT, Gould DB, Anderson MG, John SW. Complex genetics of glaucoma susceptibility. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2005; 6: 15-44
- [233] Johnson GC, Esposito L, Barratt BJ, et al. Haplotype tagging for the identification of common disease genes. *Nat Genet* 2001; 29: 233 - 237
- [234] Zhang K, Calabrese p, Nordborg M, Sun F. Haplotype block structure and its applications to association studies: power and study designs. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 1386 - 1394

## Danksagungen

Bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. rer. nat. Bernhard H. F. Weber bedanke ich mich für die Überlassung des Themas, die hilfreichen Ratschläge bei der Ausführung dieser Arbeit und die Mitarbeit bei der Vorabpublikation der Ergebnisse.

Ebenso bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Heimo Steffen für die freundliche Übernahme des Korreferates.

Für die Mithilfe beim Ausfüllen des augenärztlichen Teils der Fragebögen gemeinsam mit den Patienten in der Glaukomambulanz der Universitäts-Augenklinik Würzburg bedanke ich mich bei meinem Vater Herrn Prof. Dr. med. Dr. jur. Eugen Gramer.

Für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung danke ich Herrn Dr. Burkard und Herrn Dr. Beck vom statistischen Institut Anfomed, Möhrendorf.

Den an dieser Untersuchung teilnehmenden Patienten danke ich für die sorgfältige Befragung ihrer Verwandten, die diese Arbeit erst ermöglicht hat.

## CURRICULUM VITAE

- Geboren 03.12.1979 Am 03.12.1979 wurde ich als Tochter des Augenarztes Prof. Dr. med. Dr. jur. Eugen Gramer und der Ärztin Regina Gramer, geb. Schüttke, in Würzburg geboren.
- Grundschule Von 1985 bis 1989 besuchte ich die Grundschule Würzburg- Oberdürrbach.
- Gymnasium Von 1989 bis 1998 besuchte ich das Mozart-Gymnasium Würzburg und erhielt am 26.06.1998 das Zeugnis der Allgemeinen Hochschulreife.
- Von März bis Juni 1996 besuchte ich die Torquay International School in Torquay, England, wo ich das Certificate of Proficiency in English der Universität Cambridge ablegte.
- Studium der Medizin Von Mai 1999 bis Oktober 2001 studierte ich Humanmedizin an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg.
- Ärztliche Vorprüfung Am 09.04.2001 legte ich an der Universität Würzburg die Ärztliche Vorprüfung ab.
- Von Oktober 2001 bis Mai 2005 studierte ich Humanmedizin an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg. Im Wintersemester 2002/03 studierte ich im Rahmen eines Erasmus-Stipendiums der Universität Heidelberg Humanmedizin an der Universität Wien.
- Ärztliche Prüfung Im April 2002 legte ich an der Universität Heidelberg den Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung ab. Den Zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung legte ich an der Universität Heidelberg im April 2004 ab.

Praktisches Jahr

Von April 2004 bis März 2005 absolvierte ich die Ausbildung im Praktischen Jahr.

Universität Heidelberg, Innere Medizin  
Medizinische Klinik der Universität Heidelberg

Universität Paris, Chirurgie  
Fakultät Bichat, Hôpital Beaujon, Paris

King's College London, Chirurgie  
St Thomas' Hospital, London

Universität Heidelberg, Pädiatrie  
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin,  
Heidelberg

Ärztliche Prüfung

Am 31.05.2005 legte ich an der Universität Heidelberg den Dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung ab und beendete das Studium der Humanmedizin mit der Gesamtnote "sehr gut".

Assistenzärztin

Seit dem 01.10.2005 bin ich als Assistenzärztin an der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universität Heidelberg tätig.

Heidelberg, 16. Juli 2006