

**Aus der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde  
der Universität Würzburg**

**Direktor: Professor Dr. med. Dr. h.c. F. Grehn**

**Hornhautdicke, ausgewählte Risikofaktoren und genetische Disposition  
bei Patienten mit Normaldruckglaukom**

**Inaugural - Dissertation**

**zur Erlangung der Doktorwürde der**

**Medizinischen Fakultät**

**der**

**Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

**vorgelegt von**

**Dorit Jud**

**aus Erlangen**

**Würzburg, April 2012**

**Referent:** Prof. Dr. med. Dr. jur. Eugen Gramer

**Koreferent:** Prof. Dr. med. Tiemo Grimm

**Dekan:** Prof. Dr. M. Frosch

**Tag der mündlichen Prüfung:** 19.12.2012

**Die Promovendin ist Ärztin**

## Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>2.</b>	<b>Teil I: Der Einfluss der zentralen Hornhautdicke auf den Gesichtsfeldausfall bei Patienten mit Normaldruckglaukom</b> .....	<b>3</b>
2.1.	Fragestellung .....	3
2.2.	Material und Methoden.....	4
2.2.1.	Patienten.....	4
2.2.2.	Einschlusskriterien.....	5
2.2.3.	Datenerfassung.....	5
2.2.4.	Statistische Auswertung.....	6
2.3.	Ergebnisse.....	6
2.3.1.	Mittleres Alter der Patienten mit Normaldruckglaukom und Okulärer Hypertension.....	6
2.3.2.	Zentrale Hornhautdicke bei Patienten mit Normaldruckglaukom und Okulärer Hypertension.....	6
2.3.3.	Zusammenhang zwischen Hornhautdicke und Vorhandensein und dem Ausmaß des Gesichtsfeldausfalls bei Normaldruckglaukom .....	7
2.3.4.	Häufigkeitsverteilung der Werte der Hornhautdicke bei Patienten mit Normaldruckglaukom.....	7
2.3.5.	Häufigkeit und Ausmaß der bedingt durch die Hornhautdicke erforderlichen Korrekturen der Augeninnendruck- Werte .....	9
2.3.6.	Relative Häufigkeit der maximalen Augeninnendruck- Werte ohne durch die Hornhautdicke bedingte Korrektur bei Patienten mit Normaldruckglaukom.....	11

2.3.7.	Häufigkeitsverteilung der durch die Hornhautdicke bedingten korrigierten maximalen Augeninnendruck-Werte bei Patienten mit Normaldruckglaukom und daraus resultierende Änderung der Diagnose Normaldruckglaukom und Primäres Offenwinkelglaukom.....	12
2.4.	Diskussion Teil I .....	13
<b>3.</b>	<b>Teil II: Studie zu Risikofaktoren bei 105 Patienten mit Normaldruckglaukom .....</b>	<b>18</b>
3.1.	Fragestellung.....	18
3.2.	Material und Methoden.....	19
3.2.1.	Patienten und Datenerfassung.....	19
3.2.2.	Erläuterungen zum Patientenfragebogen.....	22
3.2.3.	Statistische Auswertung.....	23
3.2.4.	Klinische Parameter .....	23
3.3.	Ergebnisse.....	25
3.3.1.	Ist eine Glaukom-Erkrankung in der Familienanamnese ein Risikofaktor für einen größeren Gesichtsfeldschaden bei Patienten mit Normaldruckglaukom?.....	25
3.3.1.2.	Häufigkeit eines Glaukoms in der Familienanamnese .....	27
3.3.1.3.	Geschlechtsverteilung.....	28
3.3.1.4.	Stadium des Gesichtsfeldausfalls.....	28
3.3.2.	Häufigkeit von Mutationen im <i>Myocilin</i> - und <i>Optineurin</i> -Gen bei Patienten mit und ohne Glaukom in der Familienanamnese.....	29
3.3.2.1.	Alter bei Diagnose.....	30
3.3.2.2.	Alter bei Datenerhebung mittels Fragebogen.....	30
3.3.2.3.	Höhe des maximalen Augeninnendrucks.....	30
3.3.2.4.	Zentrale Hornhautdicke.....	30

3.3.3.	Führten Kenntnisse des Patienten über eine mögliche Erbllichkeit der Glaukom- Erkrankung zu einer früheren Diagnose?.....	31
3.3.3.1.	Häufigkeit der Patienten mit Kenntnissen zur Erbllichkeit der Glaukom- Erkrankung.....	31
3.3.3.2.	Alter bei Diagnose bei Patienten mit und ohne Kenntnis zur Erbllichkeit der Glaukom-Erkrankung.....	32
3.3.3.3.	Stadium des Gesichtsfeldausfalls bei Patienten mit und ohne Kenntnis der Erbllichkeit zur Glaukom-Erkrankung.....	32
3.3.3.4.	Haben Patienten mit Kenntnis über die Bedeutung der Erbllichkeit der Glaukom-Erkrankung ein geringeres Stadium der Erkrankung bei Diagnosestellung als Patienten ohne Kenntnis der Erbllichkeit?	33
3.3.4.	Sind Blutverluste oder Blutspenden bei Patienten mit Normaldruckglaukom ein Risikofaktor für den Verlust des Gesichtsfeldes?.....	34
3.3.4.1.	Unterscheiden sich Blutspender und Nicht-Blutspender im Alter bei Diagnose und im mittleren Stadium des Gesichtsfeldausfalls? ..	34
3.3.4.1.1.	Anzahl der Blutspenden.....	34
3.3.4.1.2.	Geschlechtsverteilung der Patienten mit Blutspende .....	36
3.3.4.1.3.	Gesichtsfeldausfall bei Patienten mit Blutspende.....	36
3.3.4.1.4.	Alter bei Diagnosestellung bei Patienten mit Blutspende.....	36
3.3.4.1.5.	Alter bei Auswertung bei Patienten mit Blutspende.....	36
3.3.4.1.6.	Höhe des maximalen Augeninnendrucks bei Patienten mit Blutspende.....	37
3.3.4.1.7.	Zentrale Hornhautdicke bei Patienten mit Blutspende.....	37

3.4.	Diskussion Teil II.....	37
<b>4.</b>	<b>Teil III: Die Häufigkeit von <i>Myocilin</i>- und <i>Optineurin</i>- Sequenz -Varianten bei Patienten mit Normaldruckglaukom.....</b>	<b>41</b>
4.1.	Material und Methoden.....	42
4.1.1.	Patienten.....	42
4.1.2.	Einschlusskriterien .....	42
4.1.3.	Blutentnahme.....	43
4.1.4.	Molekulargenetische Untersuchung.....	43
4.2.	Ergebnisse.....	44
4.2.1.	Übersicht über die Sequenzvarianten.....	44
4.2.2.	Sequenzvarianten im <i>Optineurin</i> -Gen.....	45
4.2.3.	Sequenzvarianten im <i>Myocilin</i> -Gen.....	45
4.3.	Diskussion Teil III.....	45
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung der drei Teile der Arbeit.....</b>	<b>47</b>
5.1.	Kurzzusammenfassung.....	58
<b>6.</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>62</b>
6.1.	Abkürzungsverzeichnis.....	62
6.2.	Anschreiben.....	63
6.3.	Erhebungsbogen.....	65
6.4.	Fragebogen.....	66
6.5.	Einverständniserklärung.....	68
6.6.	Versandhinweis.....	69
<b>7.</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>70</b>

## 1. Einleitung

Das Glaukom ist eine fortschreitende Optikus-Neuropathie, die zu dauerhaften Gesichtsfeldausfällen führt. Die Erkrankung hat eine große sozioökonomische Bedeutung, da mehr als 67 Millionen Menschen weltweit davon betroffen sind und sie die zweithäufigste Ursache bilateraler Blindheit in der westlichen Welt darstellt [1].

Die Rotterdam-Studie [2] deckte auf, dass das Primäre Offenwinkelglaukom (POWG), die häufigste Form der Glaukom-Erkrankung, eine der Hauptursachen für Blindheit (8%) im Gesamtkollektiv der Rotterdam-Studie darstellt. Andere europäischen Studien bestätigten diese Ergebnisse [3].

Das Normaldruckglaukom, das im anglo-amerikanischen Sprachgebrauch Normal Tension Glaucoma (NTG) genannt wird, wurde in früheren Arbeiten auch als Glaukom ohne Hochdruck oder Low Tension Glaucoma (Niederdruckglaukom) bezeichnet. Es stellt einen wichtigen Subtyp des POWG dar und ist ursächlich für ca. 10-50% aller POWG- Erkrankungen [4].

Das Normaldruckglaukom ist vermutlich kein eigenständiges Krankheitsbild, sondern es handelt sich vielmehr um eine Ausschlussdiagnose.

Um einen einheitlichen Ausdruck für das Glaukom ohne Hochdruck in der vorliegenden Arbeit zu ermöglichen, wurde der international gebräuchliche Name Normaldruckglaukom und als Abkürzung NTG (engl. für Normal Tension Glaucoma) gewählt.

Für den Augeninnendruck wurde die gebräuchliche Abkürzung IOD (für intraokulären Druck) verwendet.

Im europäischen Raum wird das NTG definiert mit maximalen Augeninnendruckwerten (IODmax) bis 21 mm Hg, im anglo-amerikanischen Raum werden maximale Augeninnendruckwerte bis 24 mm Hg akzeptiert.

Bei IODmax-Werten bis 21 mm Hg wurde kein signifikanter Zusammenhang zum Stadium der Erkrankung nachgewiesen, wohingegen bei IODmax-

Werten bis 24 mm Hg ein Zusammenhang zum Stadium der Erkrankung beobachtet wurde.

Diese Unterscheidung zwischen Primärem Offenwinkelglaukom und Normaldruckglaukom anhand der Augeninnendruckwerte bis 21 mm Hg ist zwar willkürlich, jedoch für die wissenschaftliche Erforschung von IOD-unabhängigen Risikofaktoren bei NTG, wie z.B. dem systolischen Blutdruck, der Familienanamnese, genetischen Faktoren, Migräne, Schlafapnoe etc, und deren Einfluss auf das Stadium des Gesichtsfeldausfalls, bedeutend.

Bei höheren IOD-Werten wird das Stadium des Gesichtsfeldausfalls sicher auch von allgemeinen Risikofaktoren beeinflusst, was jedoch vom Schädenseffekt des IOD so überlagert wird, dass deren Einfluss nicht mehr herausgearbeitet werden kann.

So gibt es z.B. signifikante quantitative Unterschiede zur Prognose des Gesichtsfeldausfalls abhängig von der Gesichtsfeld- und Papillenmorphologie sowie von der Größe des Papillenschadens (Cup/Disc-Ratio, CDR) in Relation zum Gesichtsfeld.

Die Kenntnis über den Zusammenhang des Stadiums des NTG und den gefundenen Risikofaktoren ist für alle Glaukomformen klinisch bedeutend.

Berichte über die Häufung von POWG in Familien weisen auf die schon lange vermutete Vererbbarkeit der Glaukomerkrankung hin. Kürzlich führten weitere Studien zur Entdeckung von sechs verschiedenen Genorten im menschlichen Genom, die mit juvenilem Offenwinkelglaukom, POWG des Erwachsenen oder Normaldruckglaukom in Verbindung gebracht werden können [5,6]. Weitere Studien berichten über Gen-Polymorphismen und Enzym-Mutationen, die mit der Glaukomerkrankung in Verbindung gebracht werden können [7,8].

Drei Fragestellungen zum Normaldruckglaukom werden mit dieser Arbeit untersucht, die im Folgenden einzeln dargestellt werden (Teil I-III).

## **2. Teil I. Der Einfluss der zentralen Hornhautdicke auf den Gesichtsfeldausfall bei Patienten mit Normaldruckglaukom**

Einige Studien untersuchten die Fragestellung, inwieweit die zentrale Hornhautdicke die Diagnose des Glaukoms beeinflusst. Eine dünne Hornhautdicke führt zu Messfehlern bei der Messung des intraokularen Drucks mit fälschlich zu niedrigen IOD- Werten und bei dicker Hornhaut zu fälschlich höheren IOD- Werten bei der Augeninnendruckmessung. Dieser Umstand kann möglicherweise zu einer verspäteten oder fehlenden Diagnose einer Glaukombedingten IOD- Erhöhung führen. Aus diesem Grund sollte die Messung der Hornhautdicke bei Patienten mit einem Glaukom, Glaukomverdacht oder bei häufig mit Glaukom assoziierten Erkrankungen, wie z.B. Aniridie oder Drusenpapille, stets durchgeführt werden.

Ob die Hornhautdicke als Risikofaktor für das Glaukom einzustufen ist oder ob es sich um einen reinen Messfehler oder einen Ausdruck biomechanischer Besonderheiten der Augen mit Glaukomschaden handelt, ist bisher nicht mit Sicherheit geklärt [9].

So ist z.B. unklar, ob eine geringe Hornhautdicke ein prädiktiver Faktor für den Schweregrad des Gesichtsfeldausfalls bei Patienten mit Normaldruckglaukom ist.

### **2.1. Fragestellung**

Mittels Hornhaut- Pachymetrie wurden folgende Fragestellungen untersucht.

1. Häufigkeits-Verteilung der zentralen Hornhautdicke bei Patienten mit Normaldruckglaukom und die Anzahl und das Ausmaß der notwendigen Korrekturen bei den mittels Goldmann-Tonometrie gemessenen maximalen Augeninnendruckwerten.
2. Wie häufig ändert sich aufgrund der Hornhaut-Pachymetrie die Diagnose Normaldruckglaukom bedingt durch die Hornhautdicke in die Diagnose Primäres Offenwinkelglaukom?

3. Haben Patienten mit Normaldruckglaukom und dünnerer Hornhaut einen größeren Gesichtsfeldausfall als Patienten mit Normaldruckglaukom und dickerer Hornhaut?

4. Gibt es einen signifikanten Unterschied in der Hornhautdicke, wenn Patienten mit Normaldruckglaukom und Patienten mit Okulärer Hypertension verglichen werden?

## 2.2. Material und Methoden

### 2.2.1. Patienten

In die Untersuchung eingeschlossen wurde eine Gruppe von 105 Patienten mit Normaldruckglaukom und 73 Patienten mit Okulärer Hypertension, welche konsekutiv in der Glaukomambulanz der Universitätsaugenklinik Würzburg untersucht und von Prof. Dr. med. Dr. jur. Eugen Gramer erfasst und dokumentiert wurden. Die Hornhautdicke wurde mittels Ultraschall Pachymeter (Tomey AL-2000, Tomey Corp., Nagoya, Japan) untersucht. In dieser Studie wurden ausschließlich die Befunde für das rechte Auge ausgewertet. Die Korrektur des gemessenen IOD unter Berücksichtigung der Hornhautdicke wurde anhand der Dresdner Korrektur-Tabelle (Tabelle 1) [10] ausgeführt.

*Tabelle 1*

*Dresdner Korrekturtabelle nach M. Kohlhaas [10]:*

HH-Dicke in $\mu\text{m}$	430	450	470	490	510	530	550	570	590	610	630	650
Konstante in mmHg	6	5	4	3	2	1	0	-1	-2	-3	-4	-5

Aus den 105 Patienten mit NTG wurden auch diejenigen Patienten rekrutiert, die an der molekular-genetischen Untersuchung der Universitätsaugenklinik Tübingen (siehe Teil III, S.41-46) teilgenommen haben.

### **2.2.2. Einschlusskriterien**

Glaukom ohne Hochdruck (NTG) wurde definiert mit einem maximalen IOD= $\leq 21$  mmHg in der Tagesdruckkurve ohne Medikation und im Gesamtbeobachtungszeitraum der Patienten, dem Vorhandensein typischer glaukomatöser Sehnervenveränderungen und/oder einem glaukomatösen Gesichtsfeldausfall. Der Gesichtsfeldausfall wurde entsprechend der Stadieneinteilung nach Aulhorn [11] im Schweregrad bewertet. Patienten mit Okulärer Hypertension (OH) wurden definiert als Patienten mit Augeninnendruck- Werten von  $>21$  mmHg bei normalem Sehnervenkopf und normalem Gesichtsfeld im schwellenbestimmenden Programm G1 des Octopus-Perimeters (Octopus-Perimeter 101, Interzeag AG, Schlieren, Schweiz) bzw. mit dem Goldmann-Perimeter (Haag-Streit AG, Koenitz, Schweiz). Patienten mit anderen Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Katarakt, altersbedingter Makuladegeneration, Zustand nach lange andauernder lokaler oder systemischer Cortisontherapie oder neurologischen Erkrankungen, die das Vorhandensein eines Gesichtsfeld-Ausfalls erklären könnten oder das Stadium des Gesichtsfeldausfalls beeinflussen könnten, wurden nicht in diese Studie eingeschlossen.

### **2.2.3. Datenerfassung**

Die Befunde der Patienten mit NTG wurden den Krankenakten entnommen und retrospektiv anhand eines standardisierten Erhebungsbogens dokumentiert und ausgewertet (Erhebungsbogen siehe Seite 65). Dokumentiert wurden Name und Adresse des Patienten sowie das Geburtsdatum und das Datum der ersten und letzten klinischen Untersuchung in der Universitätsaugenklinik Würzburg. Der IODmax, der Gesichtsfeldbefund, die Hornhautdicke, der Fernvisus und die Größe der Papillenexcauation im vertikalen Durchmesser (Cup/Disc-Ratio =CDR), bewertet mit der 78 Dioptrien-Lupe, wurden erfasst. Darüber hinaus wurde die medikamentöse sowie chirurgische Therapie des NTG dokumentiert,

ebenso die Messdaten aus Untersuchungen mittels Heidelberger Retina Tomograph (HRT) und Laser Polarimetrie (GDx) erhoben.

#### **2.2.4. Statistische Auswertung**

Zur späteren elektronischen Auswertung erfolgte die Eingabe der mittels Auswertungsbogen erfassten Daten mit Microsoft Access. Die statistische Auswertung wurde ausschließlich mit SPSS 13.0 ausgeführt. Zur statistischen Auswertung wurden der Student-T-Test, der Pearson-Test sowie der ANOVA-Test in diesem Teil der Arbeit verwendet. Signifikanz wurde angenommen für  $p < 0,05$ .

### **2.3. Ergebnisse**

#### **2.3.1. Mittleres Alter der Patienten mit Normaldruckglaukom und Okulärer Hypertension**

Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Hornhautdickenuntersuchung und Einschluss in die Studie lag bei den 73 Patienten mit Okulärer Hypertension bei (+/-18,2) 51,7 Jahren. Das mittlere Alter der 105 Patienten mit Normaldruckglaukom lag bei (+/-14,5) 59,8 Jahren.

#### **2.3.2. Zentrale Hornhautdicke bei Patienten mit Normaldruckglaukom und Okulärer Hypertension**

Verglichen mit der NTG- Gruppe mit einer mittleren HHD von (+/-39,0) 546  $\mu\text{m}$  war die zentrale Hornhautdicke bei Patienten mit Okulärer Hypertension signifikant größer (+/- 37,6) 573  $\mu\text{m}$  ( $p < 0,05$ ; ANOVA-Test).

### **2.3.3. Zusammenhang zwischen Hornhautdicke und dem Vorhandensein und dem Ausmaß des Gesichtsfeldausfalls bei Normaldruckglaukom**

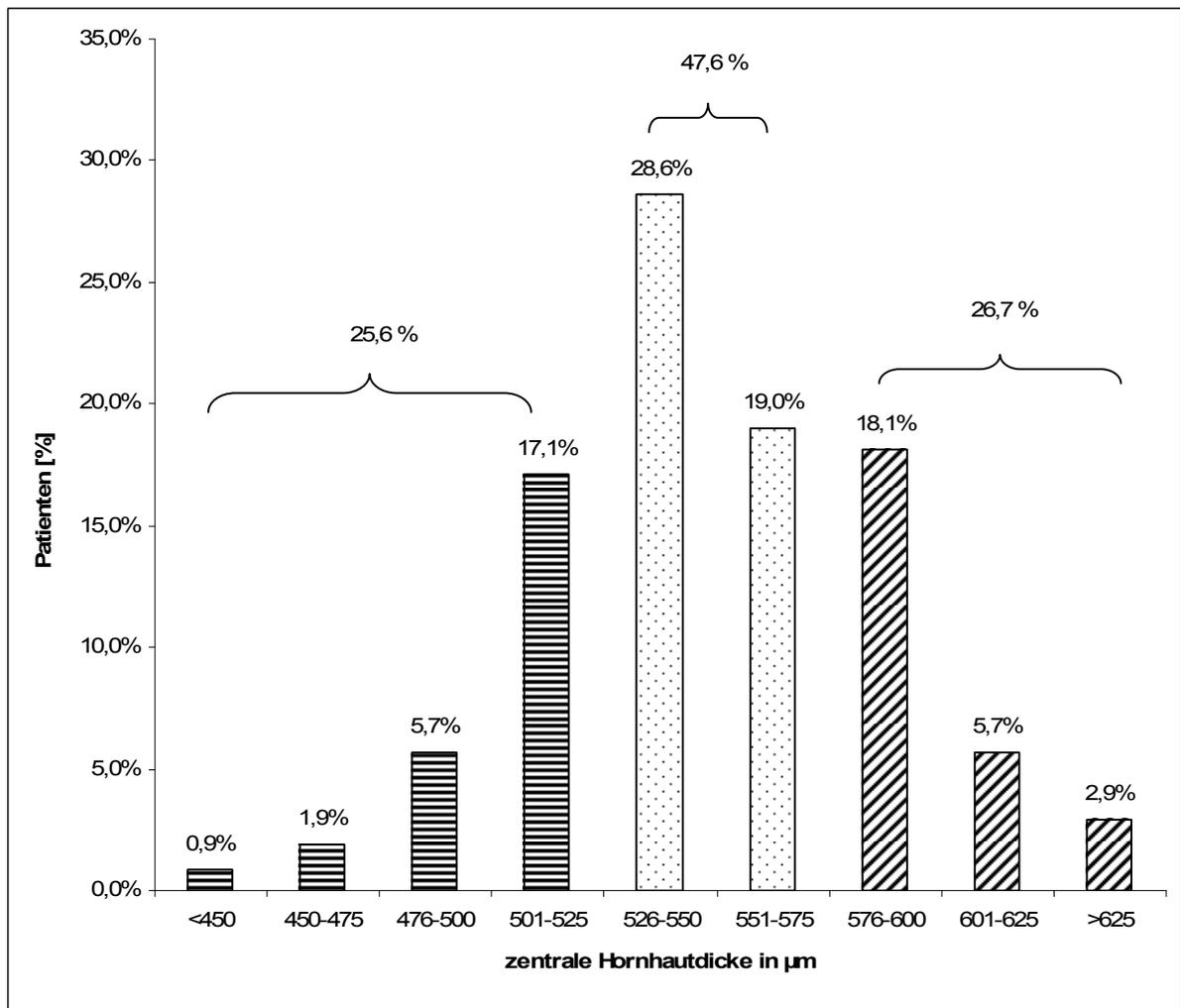
Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Stadium des Gesichtsfeldausfalls und der zentralen Hornhautdicke ( $p=0,069$ , Pearson-Test). Für Patienten mit dünnerer Hornhaut ergibt sich ein mittlerer Gesichtsfeldausfall von 1,44 (bei vorliegenden Stadien 0-5 nach Aulhorn) und bei Patienten mit dickerer Hornhaut von 1,07 (bei vorliegenden Stadien 0-4 nach Aulhorn). Die Unterschiede sind nicht signifikant. ( $p= 0,71$ ; Pearson-Test).

### **2.3.4. Häufigkeitsverteilung der Werte der zentralen Hornhautdicke bei Patienten mit Normaldruckglaukom**

Bei 28,6 % der Patienten lag eine Hornhautdicke von 526-550  $\mu\text{m}$  und bei 19 % der Patienten eine Hornhautdicke von 551-575  $\mu\text{m}$  vor. Sie haben eine durchschnittliche Hornhautdicke (bezogen auf die Dresdner Tabelle [10]) und bedürfen keiner bedingt durch die Hornhautdicke erforderlichen IOD-Korrektur (Gruppe 2 = 47,6 %, gepunktete Säulen) (Abb. 1, Mitte).

25,6 % der Patienten weisen eine zentrale Hornhautdicke von weniger als 526  $\mu\text{m}$  auf, und haben somit eine dünnere Hornhaut (bezogen auf den Normbereich der Dresdner Tabelle [10]). Sie bedürfen einer bedingt durch die Hornhaut erforderlichen Korrektur des IOD-Wertes hin zu höheren IOD-Werten (Gruppe 1, quer- gestreifte Säulen) (Abb.1, links).

26,7 % der Patienten weisen eine Hornhautdicke von mehr als 575  $\mu\text{m}$  auf und haben somit dickere Hornhäute (bezogen auf den Normbereich der Dresdner Tabelle [10]). Sie bedürfen einer bedingt durch die Hornhautdicke erforderlichen IOD-Korrektur hin zu niedrigeren IOD- Werten (Gruppe 3, schräg-gestreifte Säulen) (Abb.1, rechts).



**Gruppe 1 (25,6 %):** dünnere Hornhaut (<526  $\mu\text{m}$ ) → Korrektur hin zu höherem IOD (links, quer- gestreifte Säulen)

**Gruppe 2 (47,6 %):** durchschnittliche Hornhaut (526-575 $\mu\text{m}$ ) → keine Korrektur notwendig (Mitte, gepunktete Säulen)

**Gruppe 3 (26,7 %):** dickere Hornhaut (>575 $\mu\text{m}$ ) → Korrektur hin zu niedrigerem IOD (rechts, schräg- gestreifte Säulen)

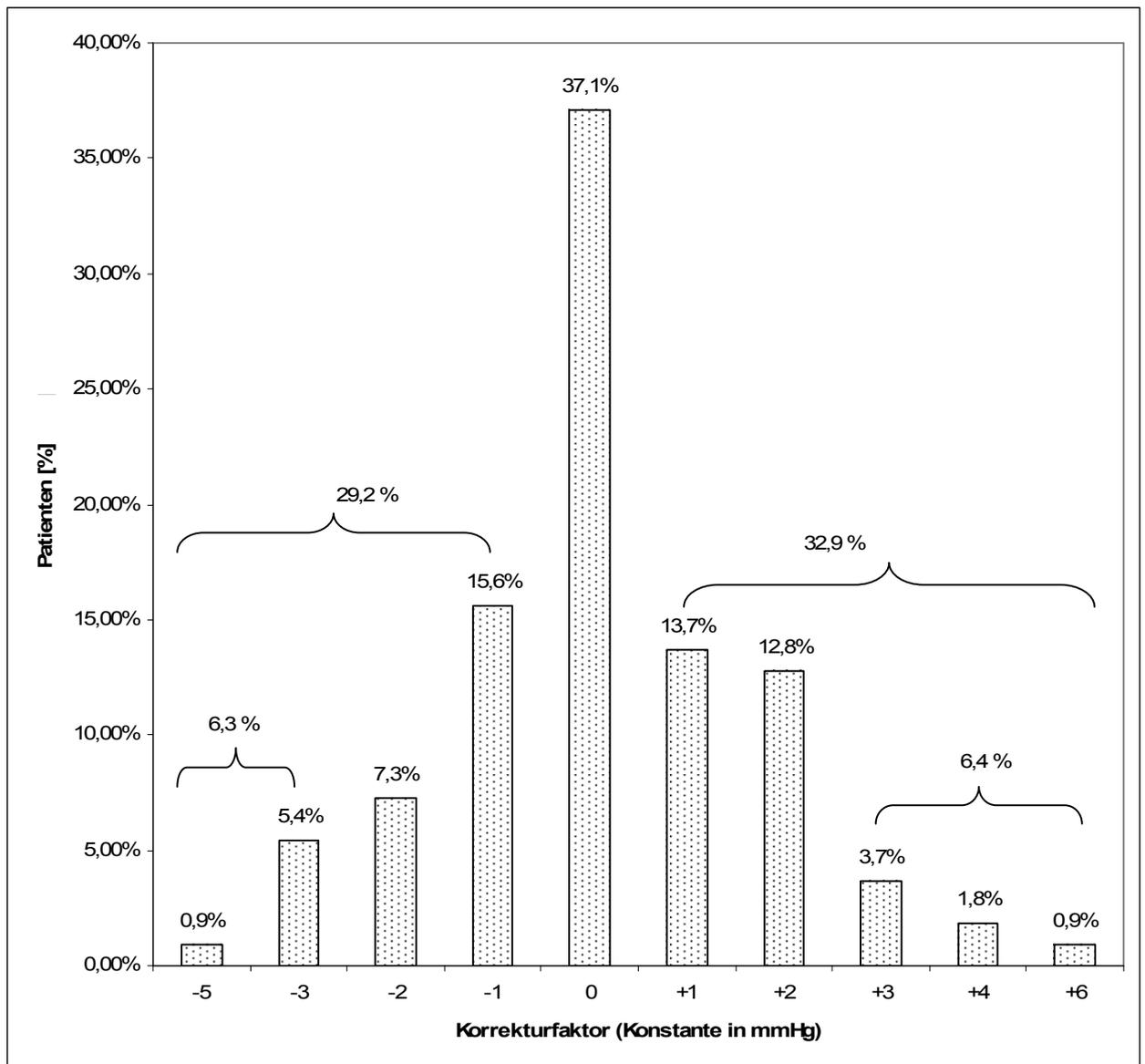
*Abb. 1: Häufigkeit dünner, durchschnittlicher und dicker Hornhäute bei Patienten mit Normaldruckglaukom*

### **2.3.5. Häufigkeit und Ausmaß der bedingt durch die Hornhautdicke erforderlichen Korrekturen der Augeninnendruck- Werte**

Die bedingt durch die HHD erforderlichen IOD-Korrekturen führten bei 32,9 % der Patienten mit dünnerer Hornhaut durch Addition des Korrekturfaktors zu rechnerisch höheren IOD-Werten (Gruppe 1). Klinisch relevante IOD-Korrekturen von +3 mmHg oder mehr lagen bei 6,4 % der Patienten dieser Gruppe vor (Abb.2, rechts).

Bei 37,1% lagen Hornhautdicken im statistischen Normbereich vor, so dass keine Korrektur des IOD erforderlich war (Gruppe 2) (Abb.2, Mitte).

Eine Korrektur hin zu niedrigeren IOD-Werten erfolgte bei Patienten mit dickerer Hornhaut (29,2%, Gruppe 3), wobei klinisch relevante Korrekturen des IOD-Wertes von -3 bis -5 mmHg bei 6,3 % dieser Gruppe vorlagen (Abb. 2, links).



**Gruppe 1: dünnere Hornhaut → Korrektur hin zu höherem IOD bei 32,9%**

**Gruppe 2: Hornhaut im Normbereich → keine Korrektur notwendig bei 37,1%**

**Gruppe 3: dickere Hornhaut → Korrektur hin zu niedrigerem IOD bei 29,2 %**

*Abb.2: Häufigkeit des Ausmaßes der Augeninnendruck- Korrektur*

*entsprechend*

*der zentralen Hornhautdicke unter Anwendung der Dresdener Korrektur-Tabelle nach Kohlhaas [10].*

### 2.3.6. Relative Häufigkeit der maximalen Augeninnendruck- Werte ohne durch die Hornhautdicke bedingte Korrektur bei Patienten mit Normaldruckglaukom

IODmax-Werte bis zu 15 mmHg liegen bei 17,2% der Patienten vor (Abb.3 links, schräg gestreifte Säulen), 38,1% haben IOD-Werte von 16-18 mmHg (gepunktete Säulen, Abb.3 Mitte) und 44,8% weisen IOD-Werte von 19-21 mmHg auf (quer- gestreifte Säulen, Abb.3 rechts).

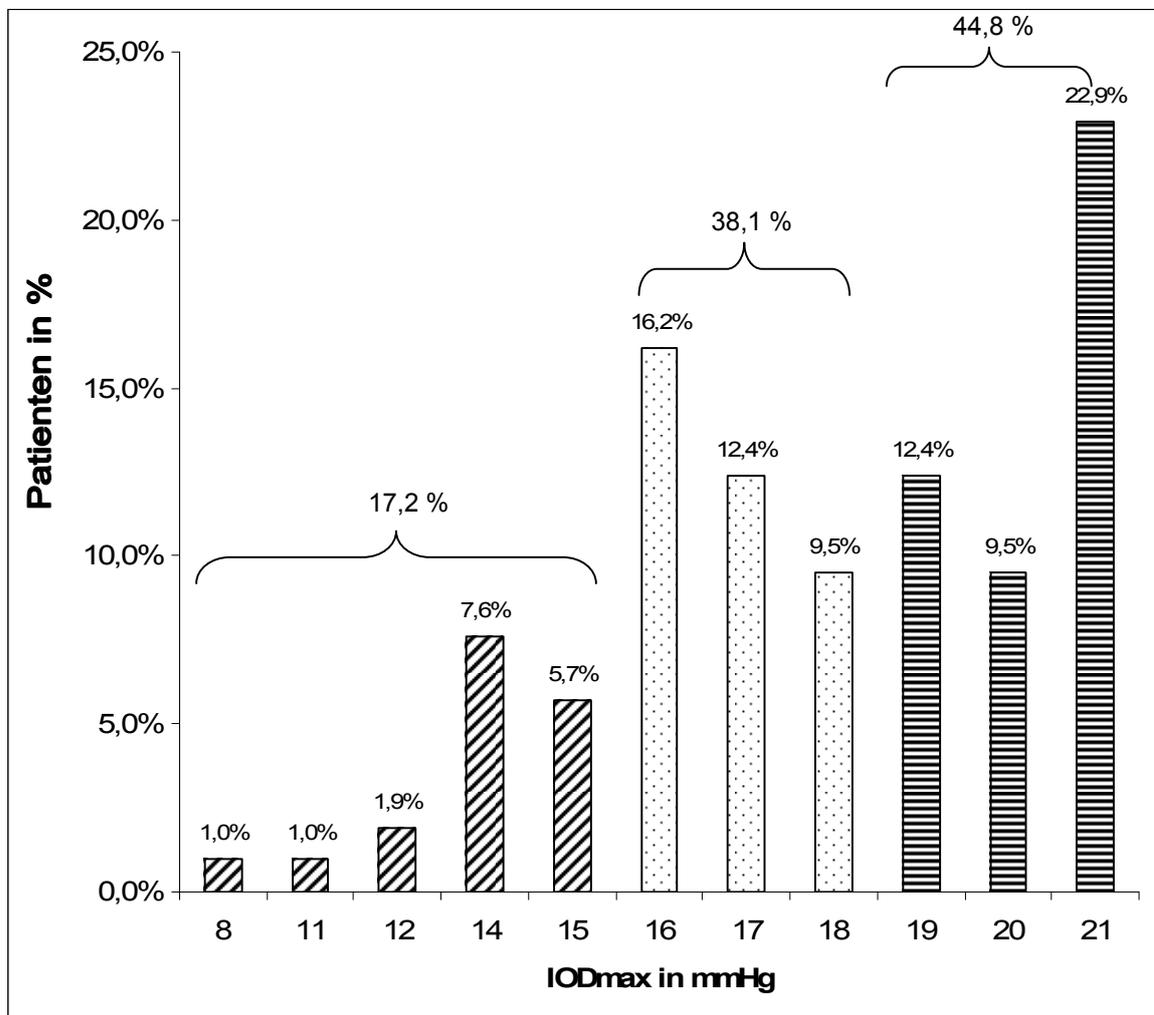


Abb.3: Prozentuale Verteilung der IODmax- Werte ohne Medikation und ohne Berücksichtigung des Korrekturfaktors

### **2.3.7. Häufigkeitsverteilung der durch die Hornhautdicke bedingten korrigierten maximalen Augeninnendruck-Werte bei Patienten mit Normaldruckglaukom und daraus resultierende Änderung der Diagnose NTG in POWG**

IODmax-Werte bis 15 mmHg liegen bei 18,2% der Patienten vor (schräg-gestreifte Säulen), 35,2% weisen IOD-Werte von 16-18 mmHg auf (gepunktete Säulen) und 37,1% haben IOD-Werte von 19-21 mmHg (quer-gestreifte Säulen).

Nach Ausführung der IOD-Korrektur, bedingt durch die HHD, ergab sich eine Änderung des IODmax-Wertes auf 22 oder 23 mmHg bei 9,6 % der Patienten (gekachelte Säulen). Bei 9,6 % der Patienten ändert sich somit die Diagnose von Normaldruckglaukom in die Diagnose POWG mit niedrigen IOD-Werten (Abb. 4, rechts).

Ein höherer korrigierter IOD-Wert als IODmax 23 mmHg wurde bei keinem der 105 Patienten festgestellt.

In 90,4 % der Patienten bleibt die auf einem von IODmax-Wert von 21 mmHg basierende Definition des NTG bestehen.

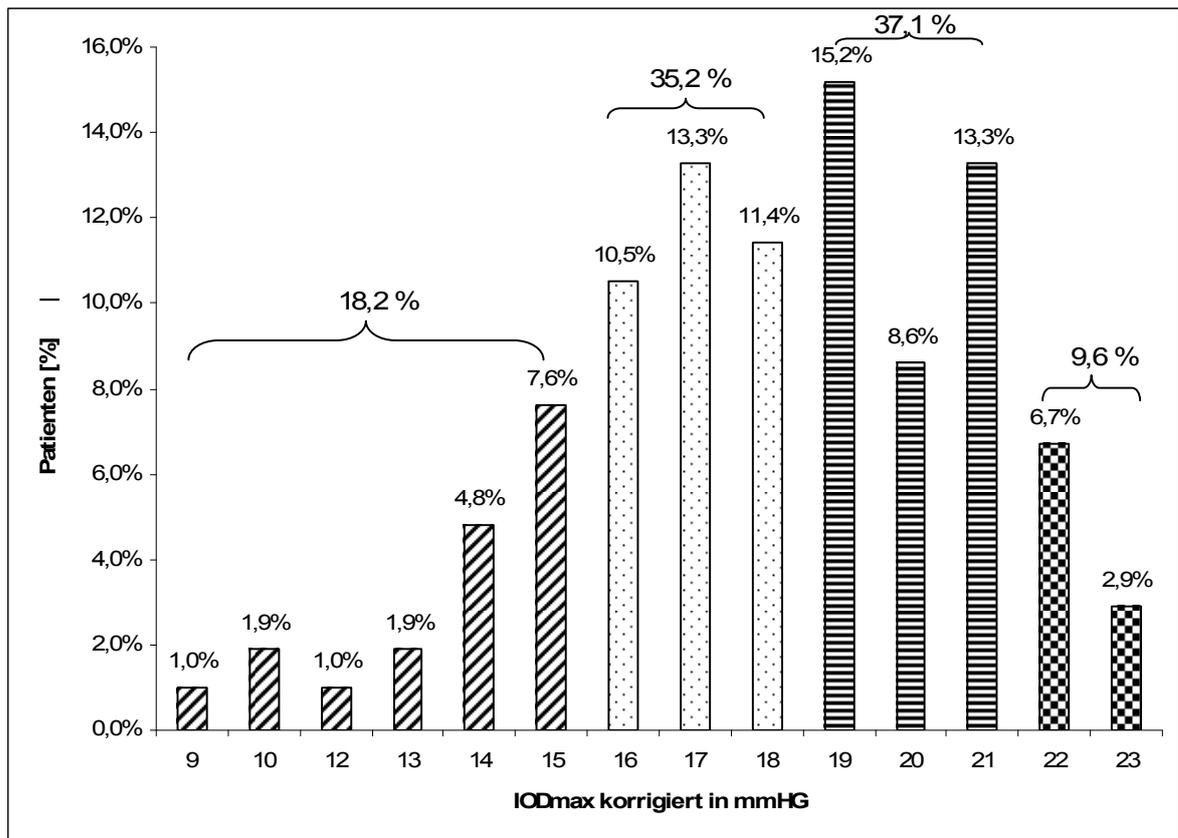


Abb.4: Prozentuale Verteilung der IODmax- Werte ohne Medikation unter Berücksichtigung des Korrekturfaktors

## 2.4. Diskussion Teil I

**Häufigkeits-Verteilung der zentralen Hornhautdicke bei Patienten mit Normaldruckglaukom. Wie häufig ändert sich aufgrund der Hornhaut-Pachymetrie die Diagnose Normaldruckglaukom bedingt durch die Hornhautdicke in die Diagnose Primäres Offenwinkelglaukom?**

Bei den untersuchten Patienten mit NTG lag eine mittlere zentrale Hornhautdicke von 546  $\mu\text{m}$  vor. Ähnliche Ergebnisse fanden weitere Studien, z.B. 530  $\mu\text{m}$  [12], 534  $\mu\text{m}$  [13] und 528  $\mu\text{m}$  [14].

Bei ca. der Hälfte der Patienten lag eine durchschnittliche Hornhautdicke vor, hier war keine Korrektur des IOD erforderlich.

Ca. ein Viertel der Patienten wies eine dünnere Hornhaut auf und bedurfte einer Korrektur des IOD-Wertes hin zu höheren IOD-Werten.

Bei ca. einem Viertel der Patienten lagen dickere Hornhäute vor, hier war eine Korrektur hin zu niedrigeren IOD-Werten erforderlich.

Nach Ausführung der IOD-Korrektur, bedingt durch die HHD, ergab sich eine Änderung des IODmax-Wertes auf 22 oder 23 mmHg bei 9,6 % der Patienten. Ein höherer korrigierter IOD- Wert als IODmax 23 mmHg wurde bei keinem der 105 Patienten festgestellt.

In fast allen Fällen (90,4 %) bewegte sich der korrigierte Messwert immer noch innerhalb des statistischen Normwertes von bis zu 21 mmHg und führte nicht zu einer Änderung der Diagnose Normaldruckglaukom.

Die Abweichung von zwei mmHg hin zu IODmax-Werten von bis zu 23 mmHg bei korrigierten IOD-Werten lag noch immer innerhalb der Messtoleranz von zwei mmHg. Die Definition der Gruppe von NTG- Patienten mit IODmax-Werten von bis zu 21 mmHg ist deshalb immer noch gültig für den Vergleich mit anderen Glaukomformen.

Die vorliegende Studie zeigt erneut, wie z. B. auch eine neuere Arbeit von Böhm [15], dass HHD-Messungen unverzichtbar sind, um den korrekten Zieldruck zu bestimmen. Eine Änderung der Diagnose von NTG zu POWG wurde nur bei 9,6% der Patienten beobachtet. Bei diesen ergaben sich rechnerisch korrigierte max. IOD-Werte von 22-23 mmHg. In der angelsächsischen Literatur wird das Normaldruckglaukom mit IODmax-Werten bis zu 24 mmHg definiert. Daher bleibt auch bei diesen 9,6 % der Patienten die Zuordnung zum Normaldruckglaukom erhalten.

Die Hornhautdicke wurde mit einer Vielzahl von glaukomatösen Schädigungen assoziiert [16]. Der Goldstandard der IOD-Messung ist die Goldmann

Applanations Tonometrie (GAT), bei der der Druckwiderstand des Auges und der Hornhaut gemessen wird. Der Widerstand der Kornea selbst stellt eine Fehlerquelle für die Messung dar.

Darauf Bezug nehmend ist die Applanation eine Messung des IOD zuzüglich des Kornea-Widerstandes. Dieser kann durch Dicke, Kornea-Hydratation, Elastizität und möglicherweise durch weitere Faktoren beeinflusst werden.

Es wurde gezeigt, dass die Hornhautdicke die Messung der IOD-Werte beeinflusst. Bei dünnerer Hornhautdicke resultieren falsch niedrige und bei größeren Hornhautdicken falsch hohe IOD-Werte [17].

In einer Multivarianzanalyse stellte sich heraus, dass die Hornhautdicke als wichtiger Risikofaktor für die Entstehung eines glaukomatösen Schadens gilt [18]. Eine um 40 µm dünnere Hornhautdicke, im Vergleich zum Durchschnitt, vergrößerte das Risiko einen glaukomatösen Schaden zu entwickeln bei 70% der untersuchten POWG- Patienten [18].

### **Haben Patienten mit Normaldruckglaukom und dünnerer Hornhaut einen größeren Gesichtsfeldausfall als Patienten mit Normaldruckglaukom und dickerer Hornhaut?**

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Stadium des Gesichtsfeldausfalls und der Hornhautdicke beim Normaldruckglaukom. Zum gleichen Ergebnis kamen weitere Studien bei Patienten mit POWG [19,20].

In der Literatur wird jedoch dünnere Hornhautdicke als ein Risikofaktor für den Schweregrad des Glaukoms angesehen [16,21,22]. Eine dieser Studien zeigt, dass Patienten mit POWG mit dünnerer Hornhautdicke einen höheren mittleren Gesichtsfeldausfall und eine größere CDR aufweisen [16].

Die vorliegende Arbeit erlaubt keine Aussage über den Einfluss der Hornhautdicke, verglichen zum Einfluss von anderen Risikofaktoren, für den Gesichtsfeldausfall. Selbst wenn vermutet wird, dass die Hornhautdicke einen Teil der Pathogenese des glaukomatösen Papillenschadens darstellt, dürfte

dieser Faktor allerdings weniger Einfluss haben als andere Risikofaktoren, die weiter unten aufgeführt werden.

Die vorliegende Studie stimmt mit der sehr interessanten Arbeit von Dueker et al [23] überein, die einen Überblick über die aktuelle Literatur zur Hornhautdicke und das Ausmaß des Glaukomschadens gibt. Dueker fand keinen weiteren Beweis dafür, dass die Hornhautdicke dazu beitragen kann, das Fortschreiten der vorhandenen Erkrankung zu prognostizieren.

### **Gibt es einen signifikanten Unterschied in der Hornhautdicke, wenn Patienten mit Normaldruckglaukom und Patienten mit Okulärer Hypertension verglichen werden?**

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass es einen signifikanten Unterschied in der Hornhautdicke zwischen Patienten mit Normaldruckglaukom und Okulärer Hypertension gibt. Die Hornhautdicke der Patienten mit Normaldruckglaukom ist signifikant dünner als die der Patienten mit OH. Zu gleichen Ergebnissen kamen frühere Studien [24, 25,26].

Eine spätere Studie der Universität Würzburg [19] vergleicht die 73 in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patienten mit Okulärer Hypertension mit 115 Patienten mit POWG, die mit der in der vorliegenden Arbeit angewandten Untersuchungsmethode untersucht worden sind. Diese Studie zeigt, dass ein signifikanter Unterschied in der Hornhautdicke bei POWG (+/- 36,1) 539 µm und Okulärer Hypertension (+/- 36,6) 573 µm vorliegt ( $p < 0,05$ ;) [19].

Die Ocular Hypertension Study [27] war die erste Studie, die zeigte, dass Patienten mit Okulärer Hypertension größere Hornhautdicken aufwiesen als Patienten mit POWG. Die Studie zeigte ferner, dass eine dünnere Hornhautdicke auch ein signifikanter unabhängiger Risikofaktor dafür ist, dass Patienten mit Okulärer Hypertension am POWG erkranken [27].

Selbst wenn die Hornhautdicke niemals so effizient in der Prognose der Progression des NTG sein wird, wie sie es in Bezug auf die Prognose der

Entwicklung zum Glaukom bei Okulärer Hypertension ist, erlaubt sie doch eine wertvolle Information über die Genauigkeit der IOD- Messung mittels Goldmann Applanations Tonometrie. Für den einzelnen Patienten ist es wichtig die Hornhautdicke zu berücksichtigen, zum einen, um den intraokulären Zieldruck festzulegen und zum anderen, um individuelle Pachymetrie-Daten für jeden NTG- Patienten zu erhalten.

### **3. Teil II: Studie zu Risikofaktoren bei 105 Patienten mit Normaldruckglaukom**

#### **3.1. Fragestellungen**

1. Mit einer prospektiven Querschnittsuntersuchung soll geprüft werden, wie häufig bei 105 Patienten mit Normaldruckglaukom, die in eine molekulargenetische Untersuchung einwilligten, ein Glaukom in der Familienanamnese vorliegt.

Zwischen Patienten mit Glaukom in der Familienanamnese und Patienten ohne Glaukom in der Familienanamnese soll verglichen werden, ob sich Unterschiede im Alter zum Zeitpunkt der Querschnittsuntersuchung, im Alter der Patienten bei Diagnosestellung, im maximalen Augeninnendruck, in der zentralen Hornhautdicke, im mittleren Stadium des Gesichtsfeldausfalls sowie in der Häufigkeit von Mutationen im *Myocilin*- bzw. *Optineurin*- Gen ergeben.

2. Es wird untersucht, wie häufig Patienten mit Normaldruckglaukom Kenntnisse über die Erbllichkeit ihrer Erkrankung haben. Ferner wird untersucht, ob Patienten mit Kenntnissen zur Erbllichkeit, verglichen mit denen ohne Kenntnisse der Erbllichkeit, Unterschiede im mittleren Alter bei Diagnosestellung aufweisen und ob sich das mittlere Stadium des Gesichtsfeldausfalls bei Diagnosestellung zwischen beiden Gruppen unterscheidet. Führt die Kenntnis der Erbllichkeit eines Glaukoms zu einer zeitlich früheren Diagnose und zu einer Diagnose in einem früheren Stadium der Erkrankung?

3. Unter den 105 Patienten mit Normaldruckglaukom befanden sich auch Patienten, die Gesichtsfeldverschlechterungen aufwiesen und anamnestisch über häufiges Blutspenden berichteten. Es soll daher untersucht werden, ob häufiges Blutspenden einen Risikofaktor für den Erhalt des Gesichtsfeldes darstellt. Blutverluste, z.B. im Rahmen einer Operation, wurden in früheren Studien von Drance et al. [28,29,30,31] als mögliche Risikofaktoren für das Auftreten eines Normaldruckglaukoms eingestuft. Es soll daher untersucht

werden, wie häufig bei den Patienten mit Normaldruckglaukom große Blutverluste durch Verletzung und/oder Operation berichtet werden und wie häufig die Blutverluste so groß waren, dass eine Bluttransfusion erforderlich war. Geprüft werden soll, wie groß die Anzahl von Blutspendern unter den 105 untersuchten Patienten mit Normaldruckglaukom ist, wie hoch die mittlere Anzahl der Blutspenden bei dieser Gruppe ist und ob sich Blutspender, verglichen zu Nicht-Blutspendern, in verschiedenen klinischen Parametern, insbesondere im Stadium der Erkrankung und im mittlerem Alter bei Diagnosestellung, unterscheiden. Sind Blutverluste oder häufiges Blutspenden ein Risikofaktor für das Normaldruckglaukom? Sollten sich bei der relativ kleinen Patientenzahl Hinweise darauf ergeben, dass Blutspenden einen Risikofaktor darstellen, ließe sich daraus die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen mit größeren Patientenzahlen ableiten.

## **3.2. Material und Methoden**

### **3.2.1. Patienten und Datenerfassung**

Eingeschlossen in diese Untersuchung wurden Patienten mit Normaldruckglaukom, die im Zeitraum von 1977 bis 2005 in der Universitätsaugenklinik Würzburg erstmals untersucht wurden oder sich anlässlich einer Folgeuntersuchung in der Glaukomambulanz der Universitätsaugenklinik Würzburg vorstellten. Diese konsekutiv erfassten und untersuchten Patienten wurden anlässlich einer Kontrolluntersuchung gefragt, ob sie einverstanden sind an der vorliegenden Untersuchung zum molekulargenetischen Glaukom-Risikoprofil und einer Befragung mittels Fragebogen teilzunehmen. Von 112 Patienten, die im Rahmen dieser Studie molekulargenetisch untersucht wurden, lagen von 105 Patienten verwertbare Gesichtsfeld-Befunde (Octopus- und/oder Goldmann-Perimetrie), Angaben zu Alter bei Diagnosestellung, biomikroskopische Untersuchung an der Spaltlampe, Werte zur zentralen Hornhautdicke (gemessen mit dem Ultraschallpachymeter TOMEY AL-2000, Tomey Corp., Nagoya, Japan) sowie

Angaben der mittels Goldmann Applanationstonometrie ermittelten maximalen Augeninnendruckwerte vor.

Die augenärztlichen Befunde aus der Krankenakte wurden für das rechte und linke Auge getrennt auf den Erhebungsbogen für klinische Befunde (S.65) übertragen. Zusätzlich wurden in diesem klinischen Dokumentationsbogen unter anderem Refraktion, Medikation, Papillenparameter, CDR und die mittels HRT und GDx erfassten Messwerte übertragen, um diese Daten ggf. für weitere Untersuchungen der Genotyp/Phänotyp-Korrelation zu einem späteren Zeitpunkt verfügbar zu haben.

Für die statistische Auswertung wurden in dieser Studie nur die Befunde für das jeweils rechte Auge verwendet.

Bei Patienten mit Langzeitbeobachtung wurde im klinischen Erfassungsbogen zusätzlich dokumentiert, ob eine Progression der Erkrankung vorliegt, um für eine spätere Genotyp/Phänotypkorrelation bei ausreichender Patientenzahl auch diese Daten zur Verfügung zu haben.

Der auf Seite 66 und 67 dargestellte Fragenbogen war von den 105 Patienten verwertbar beantwortet worden. Die Patienten wurden mithilfe dieses Fragebogens prospektiv untersucht.

Das Design der Studie erfüllte die Anforderungen der Deklaration von Helsinki. Das Studiendesign, einschließlich der Auswertungs- und Fragebögen, war durch die Ethikkommissionen der medizinischen Fakultät der Universität Würzburg (Studien-Nr.161/03) und der Universität Tübingen (Projekt-Nr.158/2002) befürwortet worden.

Die Patienten erhielten zusammen mit einem Anschreiben (Seite 63/64) und einem Formular mit der Einverständniserklärung zur molekulargenetischen Untersuchung (Seite 68) einen Fragebogen (Seite 66/67) ausgehändigt oder zugeschickt. Damit wurde der Patient gebeten, Angaben zum Vorkommen

eines Glaukoms in der Familienanamnese sowie Angaben zu seinem allgemeinen Gesundheitszustand auf der Basis detaillierter ausformulierter Fragen zu machen.

Die Fragen im von den Patienten zu beantwortenden Fragebogen konnten mit „Ja“, „Nein“ oder „nicht bekannt“ beantwortet werden.

Als Verwandte 1. Grades wurden Eltern, Geschwister und Kinder definiert.

Ein Glaukom in der Familienanamnese wurde definiert, wenn ein Glaukom oder eine okuläre Hypertension bei einem oder mehreren Verwandten 1. oder 2. Grades vorlag.

Die Beantwortung der Fragen erfolgte auf freiwilliger Basis. Mit der Einverständniserklärung wurde auch die schriftliche Einwilligung zur Auswertung des Fragebogens für die vorliegende Studie erteilt.

Der ausgefüllte Fragebogen wurde vom Patienten zusammen mit der von ihm unterzeichneten Einverständniserklärung (die Einverständnis wurde sowohl zur molekulargenetischen Untersuchung als auch zur Auswertung der Krankenblattunterlagen und des Fragebogens gegeben) und 9 ml venösem Vollblut, abgenommen durch den (Haus-)Arzt am Heimatort, an das molekulargenetische Institut der Universitätsaugenklinik Tübingen geschickt. Dort wurde eine molekulargenetische Untersuchung und Datenerfassung ausgeführt. Bis zur Ausführung der Blutabnahme hatte der Patient die erforderliche Zeit, um sich für oder gegen die Teilnahme an der Studie entscheiden zu können. Vorausgegangen war eine ausführliche mündliche Aufklärung der Patienten durch Prof. Dr. med. Dr. jur. Eugen Gramer.

Von Tübingen wurde eine Kopie des dort eingegangenen und ausgefüllten Fragebogens zurück an die Universitätsaugenklinik Würzburg zu Händen Prof. Dr. med. Dr. jur. Eugen Gramer geschickt, um weitere Auswertungen im Rahmen der vorliegenden Arbeit vornehmen zu können.

### **3.2.2. Erläuterungen zum Patientenfragebogen**

Der Fragebogen (Seite 66/67) erfasst im Abschnitt 1, wie häufig ein Glaukom oder eine therapiebedürftige Okuläre Hypertension bei Verwandten ersten und zweiten Grades vorlag.

Mit weiteren spezifischen Fragen (Frage 1-3) zur Häufigkeit eines Glaukoms unter den Verwandten 1.Grades werden die Anzahl von Schwestern und die Anzahl von Brüdern sowie von Töchtern und Söhnen erfragt.

Durch Dokumentation dieser Informationen werden Voraussetzungen für die potentielle Möglichkeit späterer molekulargenetischer Untersuchungen auch von Verwandten der Patienten geschaffen.

Ferner wird gefragt, wie viele der Schwestern und Brüder und wie viele der Kinder an einem Glaukom erkrankt sind. Erfragt wird ferner, ob die Mutter oder der Vater am Glaukom erkrankt sind.

Frage 4 des Fragebogens erfragt das Alter bei Diagnosestellung. Damit sind Ergebnisse anderer Studien zum Alter bei Diagnosestellung bei unterschiedlichen Glaukomformen vergleichbar.

In Frage 5 des Fragebogens wird geprüft, ob die Patienten bereits vor Erhalt des Fragebogens Kenntnisse darüber besaßen, dass die Glaukom- Erkrankung auch vererbt sein kann. Diese Frage war nur mit „Ja“ oder „Nein“ zu beantworten.

Im folgenden Teil wurden allgemeine Fragen zur Gesundheit gestellt, so z.B. zum Vorliegen eines Bluthochdrucks, zur Einnahme blutdruckregulierender Medikamente oder Einnahme von Medikamenten gegen eine Herzerkrankung oder zum Vorliegen eines Herzinfarktes oder Schlaganfalls. Diese Fragen konnten nur mit „Ja“ oder „Nein“ beantwortet werden.

Die Fragen nach dem Vorliegen einer Migräne oder vasospastischer Symptome bzw. zur Einnahme einer Magnesiumtherapie konnten mit „Ja“, „Nein“ oder „nicht bekannt“ beantwortet werden.

Im anschließenden Teil des Fragebogens wurde erfragt, ob der Patient Blutspender war, wobei diese Frage nur mit „Ja“ oder „Nein“ zu beantworten war. Darüber hinaus wurde die Anzahl der bisher erfolgten Blutspenden erfragt. Ferner untersucht dieser Fragenkomplex auch, ob durch Verletzung oder Operationen Blutverluste entstanden sind, die so groß waren, dass eine Bluttransfusion erforderlich war.

Da für die molekulargenetische Untersuchung möglicherweise von Relevanz, wurde abschließend nach dem Vorliegen einer Tumorerkrankung gefragt.

### **3.2.3. Statistische Auswertung**

Die elektronische Erfassung der Daten erfolgte mittels Microsoft Access 2000 analog der im klinischen Dokumentationsbogen erfassten Daten.

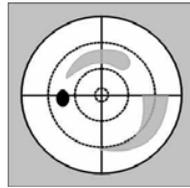
Die statistische Auswertung wurde ausschließlich mit dem Statistikprogramm SPSS 13.0 durchgeführt.

Neben einer deskriptiven Auswertung der Parameter wurde zum Vergleich verschiedener Gruppen die Varianzanalyse mit dem Student-T-Test angewandt. Signifikanz wurde angenommen für  $p < 0,05$ .

### **3.2 4. Klinische Parameter**

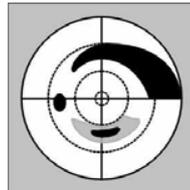
Die Patienten wurden an der Spaltlampe untersucht, die Perimetrie erfolgte am Octopus-Perimeter mit dem schwellenbestimmendem Programm G1 und/oder Goldmann-Perimeter. Die Definition des Stadiums der Erkrankung erfolgte nach der Stadieneinteilung nach Aulhorn [32]. Die Stadieneinteilung ist in Abb. 5 dargestellt. Wenn mehrere Gesichtsfeldbefunde vorlagen, wurde für die Stadieneinteilung der erste verwertbare Gesichtsfeld- Befund herangezogen.

**Stadium 1**



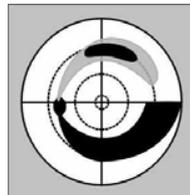
**Relatives Skotom**  
(schraffierte Bereiche)

**Stadium 2**



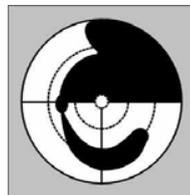
**Absolutes Skotom ohne Verbindung  
zum Blinden Fleck**  
(schwarzer Bereich)

**Stadium 3**



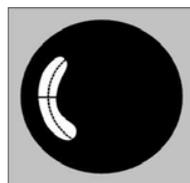
**Absolutes Skotom mit Verbindung  
zum Blinden Fleck (Bjerrum- Skotom)**

**Stadium 4**



**Absolutes Skotom, das mehr als  
einen Gesichtsfeld- Quadranten  
einnimmt**

**Stadium 5**



**Verlust des Gesichtsfeld-Zentrums,  
nur noch temporale Restinsel  
erhalten**

*Abb. 5: Stadieneinteilung des glaukomatösen Gesichtsfeldausfalls (nach Aulhorn) [32].*

Der Augeninnendruck wurde mit dem Applanationstonometer nach Goldmann bestimmt. In die Auswertung eingeschlossen wurde der maximale Augeninnendruck definiert als der höchste in einer Tagesdruckkurve ohne Medikation gemessene IOD oder der höchste im Gesamtbeobachtungszeitraum der Erkrankung dokumentierte Augeninnendruck- Wert.

Die Hornhautdicke wurde mittels Ultraschallpachymetrie bestimmt.

Die molekulargenetische Diagnostik wird auf den Seiten 41-46 dargestellt.

### **3.3. Ergebnisse**

#### **3.3.1. Ist eine Glaukom- Erkrankung in der Familienanamnese ein Risikofaktor für einen größeren Gesichtsfeldschaden bei Patienten mit Normaldruckglaukom?**

Für die 105 eingeschlossenen Patienten mit Normaldruckglaukom wurde die Geschlechtsverteilung, Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Datenerhebung, Alter bei Diagnosestellung, maximaler Augeninnendruck-Wert, zentrale Hornhautdicke, mittleres Stadium des Gesichtsfeldausfalls sowie die molekulargenetische Häufigkeit von Mutationen im *MYOC*- bzw. *OPTN*-Gen ermittelt, getrennt für Patienten mit und ohne Glaukom in der Familienanamnese, wie in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2

Klinische und molekulargenetische Befunde bei Patienten mit und ohne Glaukom in der Familienanamnese.

		Ohne Glaukom in der Familienanamnese	Mit Glaukom in der Familienanamnese
<b>Anzahl der Patienten</b>		75 (71,42%)	30 (28,58%)
<b>männlich</b>		26 (34,66%)	14 (46,66%)
<b>weiblich</b>		49 (65,33%)	16 (53,33%)
<b>Alter bei Auswertung (Jahre)</b>		60,3 (+/- 15,1)	58,9 (+/-14,3)
<b>Alter bei Diagnose (Jahre)</b>		54,7 (+/-15,5)	53 (+/-13,8)
<b>Augeninnendruck (mmHG)</b>		17,9 (8-21)	16,8 (13-21)
<b>Hornhautdicke (µm)</b>		547,7 (430-629)	548 (462-651)
<b>Stadium des Gesichtsfeldausfalls (Stadien nach Aulhorn)</b>	Mittleres Stadium	1,1	0,76
	Stadium 0	40(53,3%)	18 (60%)
	Stadium I	9(12%)	5 (16%)
	Stadium II	11(14,7%)	3 (10%)
	Stadium III	9(12%)	4 (13%)
	Stadium IV	5(6,7%)	0
	Stadium V	1(1,3%)	0
<b>Häufigkeit von Mutationen im MYOC- und OPTN- Gen</b>		4 (5,33%)	3 (10%)

### 3.3.1.2. Häufigkeit eines Glaukoms in der Familienanamnese

Insgesamt gaben 30 (28,6 %) der 105 Patienten mit Normaldruckglaukom an, dass mindestens ein Verwandter am Glaukom oder einer therapiebedürftigen Okulären Hypertension erkrankt war. Die Anzahl der Erkrankten innerhalb einer Familie lag zwischen einem und vier Verwandten, wobei die Gesamtzahl der am Glaukom erkrankten Verwandten bei 46 Erkrankten lag. Wie in Tabelle 3 im Einzelnen dargestellt waren bei den Verwandten 1. Grades am häufigsten Mütter mit 23,9%, Väter mit 17,4%, Schwestern mit 15,2% und Brüder mit 10,9% am Glaukom erkrankt, gefolgt von Söhnen und Töchtern (Vergleiche Tabelle 3).

*Tabelle 3*

*Häufigkeit eines Glaukoms oder einer therapiebedürftigen Okulären Hypertension in der Familienanamnese bei 105 Patienten mit Normaldruckglaukom*

<b>Verwandte 1.Grades</b>						
	<b>Mutter</b>	<b>Vater</b>	<b>Sohn</b>	<b>Tochter</b>	<b>Schwester</b>	<b>Bruder</b>
	(23,9%)	(17,4%)	(2,2%)	(2,2%)	(15,2%)	(10,9%)
<b>Anzahl</b>	11	8	1	1	7	5
<b>Verwandte 2.Grades</b>		<b>(mütterliche und väterliche Seite)</b>				
	<b>Großmutter</b>	<b>Großvater</b>	<b>Tante</b>	<b>Onkel</b>		
	(8,7%)		(6,5%)	(13,0%)		
<b>Anzahl</b>	4	0	3	6		
Anzahl der am Glaukom Erkrankten Familienmitglieder insgesamt: 46						

### **3.3.1.3. Geschlechtsverteilung**

Von 30 Patienten mit Glaukom in der Familienanamnese waren 46,7% (n=14) weiblich und 53,3% (n=16) männlich.

Es besteht kein signifikanter Unterschied ( $p=0,217$ ; T-Test).

### **3.3.1.4. Stadium des Gesichtsfeldausfalls**

Der mittlere Gesichtsfeldausfall (definiert nach der Stadieneinteilung nach Aulhorn) lag bei Patienten mit Glaukom in der Familienanamnese bei 0,76 und bei Patienten ohne Glaukom in der Familienanamnese bei 1,1 (vgl. Tabelle 2). Bei Patienten mit Glaukom in der Familienanamnese liegt somit im Mittel eine Tendenz zu einem geringeren Stadium der Erkrankung vor, als bei Patienten ohne Glaukom in der Familienanamnese.

Der Unterschied ist nicht signifikant ( $p=0,121$ ; T-Test).

Abbildung 6 zeigt die relative Häufigkeit des Stadiums des Gesichtsfeldausfalls am rechten Auge der untersuchten Patienten mit Glaukom in der Familienanamnese. Bei Betrachtung der einzelnen Erkrankungsstadien zeigte sich, dass bei Patienten mit Glaukom in der Familienanamnese die fortgeschrittenen Gesichtsfeldstadien IV und V im Gegensatz zu Patienten ohne Glaukom in der Familienanamnese nicht vorlagen (vgl. Tab 2). Es besteht somit häufiger bei Patienten mit Glaukom in der Familienanamnese ein Frühstadium der Erkrankung, aber es bestehen keine signifikanten Unterschiede in den einzelnen Stadiengruppen zwischen Patienten mit und ohne Glaukom in der Familienanamnese.

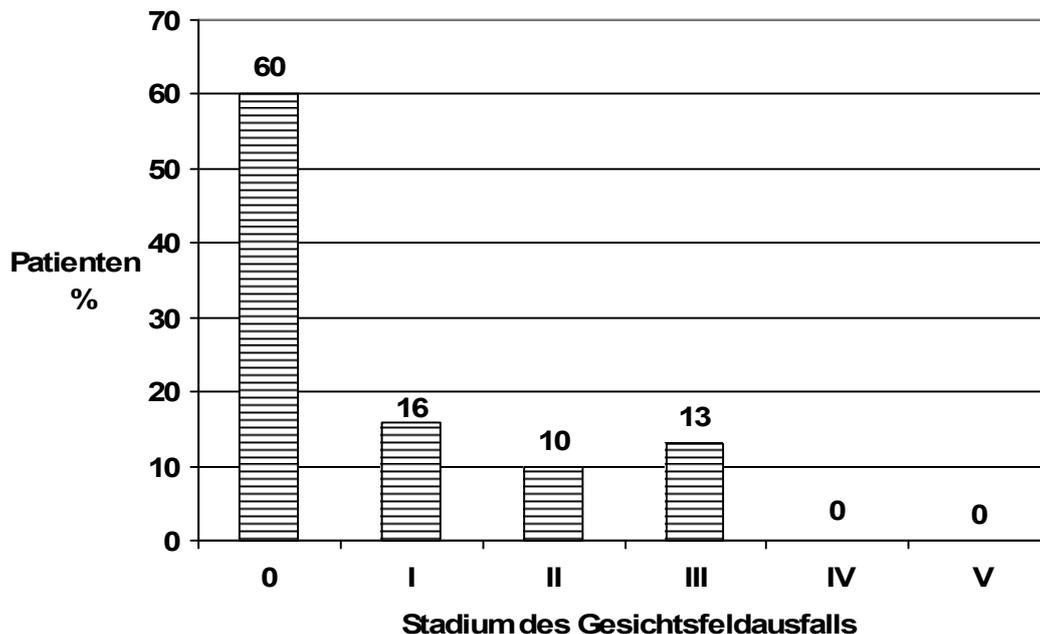


Abb. 6: Relative Häufigkeit des Stadiums des Gesichtsfeldausfalles am rechten Auge bei 30 Patienten mit Normaldruckglaukom, die ein Glaukom in der Familienanamnese aufweisen

### 3.3.2. Häufigkeit von Mutationen im *Myocilin*- und *Optineurin*-Gen bei Patienten mit und ohne Glaukom in der Familienanamnese

Bei den 30 Patienten mit Glaukom in der Familienanamnese wurden bei 10 % (n=3) eine Mutation in einem der beiden Gene *Optineurin* und *Myocilin* gefunden. Bei den 75 Patienten ohne Glaukom in der Familienanamnese lag bei 5,3 % (n=4) eine Mutation vor. Patienten mit Glaukom in der Familienanamnese sind fast doppelt so häufig Träger einer Mutation in einem der beiden untersuchten Glaukom-Gene.

Die Mutation im M98K *OPTN* lag bei zwei Patienten, die Mutation A445V *MYOC* bei einem Patienten in der Gruppe der Patienten mit Glaukom in der Familienanamnese vor.

### **3.3.2.1. Alter bei Diagnose**

Patienten mit Glaukom in der Familienanamnese hatten bei Diagnosestellung ein mittleres Alter von 53,0 (+/-14,3) Jahren und Patienten ohne Glaukom in der Familienanamnese waren im Durchschnitt 54,7 (+/- 15,1) Jahre alt.

Die Unterschiede sind nicht signifikant ( $p=0,731$ ; T-Test).

### **3.3.2.2. Alter bei Datenerhebung mittels Fragebogen**

Patienten mit Glaukom in der Familienanamnese haben zum Zeitpunkt der Auswertung ein mittleres Alter von 58,9 (+/- 14,3) Jahren und Patienten ohne Glaukom in der Familienanamnese waren 60,3 (+/- 15,1) Jahre alt. Im Mittel beträgt der Unterschied im Alter zum Zeitpunkt der Datenerhebung 1,4 Jahre.

Der Unterschied ist nicht signifikant ( $p=0,373$ ; T-Test).

### **3.3.2.3. Höhe des maximalen Augeninnendrucks**

Der mittlere IODmax bei Patienten mit Glaukom in der Familienanamnese lag bei 16,8 mm Hg und bei Patienten ohne Glaukom in der Familienanamnese bei 17,9 mm HG. Es bestand kein signifikanter Unterschied ( $p=0,094$ ; T-Test).

### **3.3.2.4. Zentrale Hornhautdicke**

Die mittlere zentrale Hornhautdicke der Patienten mit Glaukom in der Familienanamnese lag bei 548 $\mu$ m (462-651 $\mu$ m) und für Patienten ohne Glaukom in der Familienanamnese bei 547,7 $\mu$ m (430-629 $\mu$ m).

Es besteht kein signifikanter Unterschied ( $p=0,116$ ; T-Test).

### **3.3.3. Führten Kenntnisse des Patienten über eine mögliche Erbllichkeit der Glaukom-Erkrankung zu einer früheren Diagnose?**

#### **3.3.3.1. Häufigkeit der Patienten mit Kenntnissen zur Erbllichkeit der Glaukom-Erkrankung**

Von 105 Patienten wiesen 60 Patienten (57,1%) nach eigenen Angaben bereits vor Befragung Kenntnisse über die erbliche Disposition der Glaukomerkrankung auf. Diese Patienten wiesen ein mittleres Alter von 44,3 Jahren bei Diagnosestellung auf. 45 Patienten ohne Kenntnisse über die Erbllichkeit der Erkrankung wiesen mit 48,7 Jahren bei Diagnosestellung ein höheres Alter auf. Die Unterschiede waren nicht signifikant ( $p=0,279$ ; T-Test).

Um zu prüfen, ob diese Kenntnisse über die genetische Disposition mit dem Vorliegen eines Glaukom in der Familienanamnese zusätzlich erklärt werden können, wurde die Patientengruppe mit Kenntnis der möglichen genetischen Disposition der Glaukomerkrankung daraufhin untersucht, ob bei diesen Patienten auch ein Glaukom in der Familienanamnese vorlag: von 60 Patienten mit Kenntnis lagen bei 25 Patienten (42%) ein Glaukom in der Familienanamnese vor. Das mittlere Alter bei Diagnose von Patienten mit Vorkenntnissen über die genetische Disposition und mit einem Glaukom in der Familienanamnese lag bei 43,3 Jahren. Patienten mit Glaukom in der Familienanamnese und mit Vorkenntnissen über die genetische Disposition sind jünger bei Diagnosestellung als Patienten ohne Kenntnis und ohne Glaukom in der Familienanamnese mit einem durchschnittlichen Alter von 46 Jahren bei Diagnosestellung.

Für das Normaldruckglaukom zeigt sich kein signifikanter Unterschied im Vergleich zu Patienten ohne Kenntnisse der genetischen Disposition und ohne Glaukom in der Familienanamnese.

### 3.3.3.2. Alter bei Diagnose bei Patienten mit und ohne Kenntnis der Erbllichkeit der Glaukom- Erkrankung

Wie in Tabelle 4 dargestellt, zeigten Patienten mit Kenntnissen über die Bedeutung der Erbllichkeit der Glaukomerkrankung ein mittleres Alter von 44,3 Jahren bei Diagnosestellung. Die Gruppe ohne Kenntnis über Erbllichkeit der Erkrankung wies ein mittleres Alter von 48,7 Jahren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung auf.

*Tabelle 4: Anzahl der Patienten mit und ohne Glaukom in der Familienanamnese und mittleres Alter bei Diagnose bei Patienten mit Kenntnis oder ohne Kenntnis der Vererblichkeit des Glaukoms*

	Anzahl der Patienten	Mittleres Alter bei Diagnose (Jahre)	Anzahl der Patienten <u>mit</u> Glaukom in der Familienanamnese	Mittleres Alter bei Diagnose (Jahre)	Anzahl der Patienten <u>ohne</u> Glaukom in der Familienanamnese	Mittleres Alter bei Diagnose (Jahre)
<b>Patienten mit Kenntnis</b>	60 (57,1%)	44,3	25 (42%)	43,3	35 (58%)	46
<b>Patienten ohne Kenntnis</b>	45 (42,9%)	48,7	6 (13,3%)	49,3	39 (86,7%)	46
<b>Total</b>	105		31		74	

### 3.3.3.3. Stadium des Gesichtsfeldausfalls bei Patienten mit und ohne Kenntnis der Erbllichkeit der Glaukom-Erkrankung

Die relative Häufigkeit des Schweregrades der Erkrankung, definiert als Stadium des Gesichtsfeldausfalls ist in Abb. 7 dargestellt und zeigt keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit des Stadiums der Erkrankung

zwischen Patienten mit und ohne Kenntnisse über die Erbllichkeit der Erkrankung.

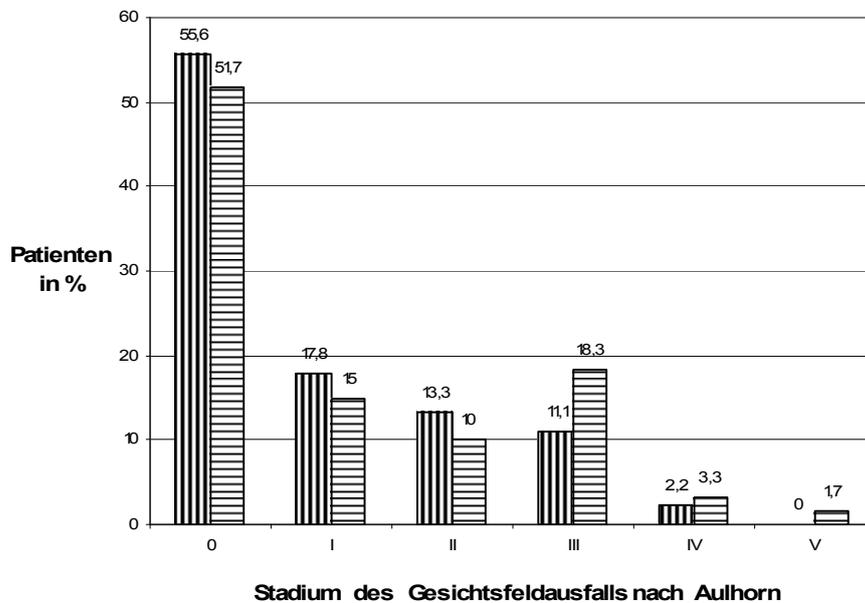


Abb.7: Relative Häufigkeit des Gesichtsfeldausfalls bei Patienten mit Kenntnis (quergestreift) und ohne Kenntnis (längsgestreift) der Erbllichkeit der Erkrankung

### 3.3.3.4. Haben Patienten mit Kenntnis über die Bedeutung der Erbllichkeit der Glaukom- Erkrankung ein geringeres Stadium der Erkrankung bei Diagnosestellung als Patienten ohne Kenntnis der Erbllichkeit?

Es besteht für die 60 Patienten mit Kenntnis über die Erbllichkeit ein mittleres Stadium des Gesichtsfeldausfalls von 1,1 (Stadium nach Aulhorn), während 45 Patienten ohne Kenntnisse ein mittleres Stadium des Gesichtsfeldausfalls von 0,8 (Stadium nach Aulhorn) aufwiesen.

Werden die 60 Patienten mit Kenntnis der Vererbung darauf hin geprüft, wer zusätzlich zur Kenntnis ein Glaukom in der Familienanamnese aufweist, so war

dies bei 25 Patienten der Fall. Diese 25 Patienten weisen ein mittleres Erkrankungsstadium von 0,56 (Stadium nach Aulhorn) auf, während die 35 Patienten mit Kenntnis der Bedeutung der Erbllichkeit des Glaukoms, jedoch ohne Glaukom in der Familienanamnese ein höheres mittleres Stadium der Erkrankung von 1,37 (Stadium nach Aulhorn) aufwiesen.

Es besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Kenntnisstand der Vererbung und dem Erkrankungsstadium bei Diagnosestellung ( $p=0,347$ ; T-Test).

### **3.3.4. Sind Blutverluste oder Blutspenden bei Patienten mit Normaldruckglaukom ein Risikofaktor für den Verlust des Gesichtsfeldes?**

Von 105 Patienten gaben 3 Patienten (2,85%) an, einen durch Operation oder Verletzung bedingten Blutverlust erlitten zu haben, wobei bei einem dieser Patienten eine Bluttransfusion erforderlich war. Die Zahl der Betroffenen ist für eine statistische Untersuchung zu gering.

Bezüglich der Angaben zu Blutspenden (Blutspende ja/nein/keine Angaben bzw. Anzahl der Blutspenden) lagen Auskünfte von 113 Patienten vor, da zusätzlich zum molekulargenetisch untersuchten Kollektiv von 105 Patienten noch Angaben von acht Patienten ohne zusätzliche molekulargenetische Untersuchung vorlagen.

#### **3.3.4.1. Unterscheiden sich Blutspender und Nicht- Blutspender im Alter bei Diagnose und im mittleren Stadium des Gesichtsfeldausfalls?**

##### **3.3.4.1.1. Anzahl der Blutspenden**

17,7 % ( $n=20$ ) der befragten Patienten gab an, mindestens einmal im Leben Blut gespendet zu haben. Die Anzahl der Blutspenden lag durchschnittlich bei 25,7 (Spannweite 1-78 Blutspenden), wobei der Median bei 15 Blutspenden lag.

*Tabelle 5: Befunde bei 113 Patienten mit und ohne Blutspende in der Anamnese*

		<b>Blutspender</b>	<b>Nicht-Blutspender</b>
<b>Anzahl der Patienten</b>		20(17,69%)	93 (82,30%)
<b>männlich</b>		14(70%)	39(41,93%)
<b>weiblich</b>		6(30%)	54(58,06%)
<b>Alter bei Auswertung (Jahre)</b>		58,65 (+/- 11,6)	60,2 (+/-12,9 J)
<b>Alter bei Diagnose (Jahre)</b>		47,15 (+/-11,8 J)	55,3 (+/-13,6 J)
<b>Augeninnendruck (mmHg)</b>		18 (12-21)	17,7 (8-21)
<b>Hornhautdicke (µm)</b>		571 (529-629)	547 (430-651)
<b>Gesichtsfeldausfall (Stadien nach Aulhorn)</b>	Mittleres Stadium	0,8 (0-III)	1,1 (0-V)
	Stadium 0	13(65%)	51(54,8%)
	Stadium I	2 (10%)	12(12,9%)
	Stadium II	1 ( 5%)	13(14%)
	Stadium III	4(20%)	11(11,8%)
	Stadium IV	0	5(5,4%)
	Stadium V	0	1(1,1%)
<b>Mutation im MYOC- und OPTN-Gen</b>		3 (15%)	5 (5,4%)

#### **3.3.4.1.2. Geschlechtsverteilung bei Patienten mit Blutspende**

Von 20 Patienten, die Blut gespendet haben, waren 14 Patienten männlich (n=70%) und sechs weiblich (n=30%).

#### **3.3.4.1.3. Gesichtsfeldausfall bei Patienten mit Blutspende**

Der mittlere Gesichtsfeldausfall bei Patienten mit Blutspende lag bei 0,8 (Stadium nach Aulhorn), während er bei Patienten ohne Blutspende bei 1,1 (Stadium nach Aulhorn) lag.

Der Unterschied ist nicht signifikant ( $p=0,213$ ; T-Test).

Die prozentuale Verteilung weist keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen auf. Gesichtsfeldausfälle im Stadium IV und V lagen bei der Gruppe der Blutspender nicht vor.

#### **3.3.4.1.4. Alter bei Diagnosestellung bei Patienten mit Blutspende**

Das mittlere Alter bei Diagnosestellung lag bei Patienten mit Blutspende bei 47,1 Jahren (+/- 11,8), während dieses bei Patienten ohne Blutspende bei 55,3 Jahren (+/- 13,6) lag.

Das Alter bei Diagnosestellung unterscheidet sich nicht signifikant ( $p=0,088$ ; T-Test).

#### **3.3.4.1.5. Alter bei Auswertung bei Patienten mit Blutspende**

Patienten mit Blutspende waren zum Zeitpunkt der Auswertung 58,6 Jahre (+/- 11,6) und ohne Blutspende 60,2 Jahre (+/- 12,9). Im Mittel ergab sich ein Altersunterschied von 1,6 Jahren.

Der Altersunterschied ist nicht signifikant ( $p=0,614$ ; T-Test).

#### **3.3.4.1.6. Höhe des maximalen Augeninnendrucks bei Patienten mit Blutspende**

Der mittlere IODmax bei Patienten mit Blutspende lag bei 18 mmHg, bei Patienten ohne Blutspende 17,7 mmHg.

Es besteht kein signifikanter Unterschied im IODmax zwischen den Gruppen ( $p=0,087$ ; T-Test).

#### **3.3.4.1.7. Zentrale Hornhautdicke bei Patienten mit Blutspende**

Die mittlere Hornhautdicke der Patienten mit Blutspende lag bei 571  $\mu\text{m}$ , die der Gruppe ohne Blutspende 547  $\mu\text{m}$ .

Es besteht kein signifikanter Unterschied in der Hornhautdicke zwischen den Gruppen ( $p=0,422$ ; T-Test).

### **3.4. Diskussion Teil II**

#### **Glaukom in der Familienanamnese und Häufigkeit von Mutationen im *Optineurin-* und *Myocilin-*Gen**

Patienten mit Glaukom in der Familienanamnese haben in 10% Mutationen im *Myocilin-* oder *Optineurin-* Gen, Patienten ohne Glaukom in der Familienanamnese haben lediglich in 5,3% Mutationen im *Myocilin-* oder *Optineurin-* Gen. Es zeigt sich eine Tendenz zu häufigerem Vorliegen von Mutationen in den beiden untersuchten Genen bei Patienten mit Glaukom in der Familienanamnese, jedoch findet sich keine statistische Signifikanz, was auch mit den noch geringen Fallzahlen dieser Studie zusammenhängen könnte.

Eine weitere Erklärung wäre, dass eine komplexe Erkrankung wie die Glaukomerkrankung vermutlich durch eine Vielzahl von kausalen Genen bedingt ist [7,8]. So wurde in einer aktuellen Studie von Aung ein neuer Genort auf dem Chromosom 6q 14.1 entdeckt, der nicht nur für die Ausbildung der

Hornhautdicke verantwortlich ist, sondern als Genort angesehen wird, der Erkrankungen, die die Hornhautdicke mit einbeziehen, z.B. das Primäre Offenwinkelglaukom, verursachen kann [33].

In der vorliegenden Arbeit waren am häufigsten die Eltern als verwandte Erkrankte genannt, gefolgt von Geschwistern und schließlich Kindern. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam auch eine niederländische Studie mit POWG, bei der Geschwister häufiger am Glaukom erkrankt waren, als Kinder der Befragten[2].

### **Kenntnis über die Rolle der Erbllichkeit**

Die Gruppe der Patienten mit Kenntnis über die Rolle der Erbllichkeit des Glaukoms (60 von 105 Patienten) weisen keinen signifikanten Unterschied im Stadium des Gesichtsfeldausfalls gegenüber Patienten ohne Kenntnis der Erbllichkeit auf. Es zeigte sich, dass Patienten mit Glaukom in der Familienanamnese und mit gleichzeitiger Kenntnis über die Rolle der Vererbbarkeit des Glaukoms in einem früheren Stadium des Gesichtsfeldausfalls diagnostiziert wurden (mittlerer Gesichtsfeldausfall 0,56; Stadium nach Aulhorn) als Patienten ohne Glaukom in der Familienanamnese aber mit Kenntnis der Vererbbarkeit des Glaukoms (mittlerer Gesichtsfeldausfall 1,4; Stadium nach Aulhorn).

Um die möglicherweise erkennbare Tendenz, dass die Kenntnis eines Glaukoms in der Familienanamnese nicht nur in jüngeren Jahren zur Diagnosestellung führt, sondern auch die Glaukomerkrankung in einem früheren Stadium erkannt wird, sind zur endgültigen Beweisführung weitere prospektive Untersuchungen mit weit höherer Fallzahl erforderlich, um diesbezüglich härtere Daten erheben zu können.

Das mittlere Alter bei Diagnosestellung der Patienten mit Kenntnis über die Erbllichkeit des Glaukoms lag bei 44,3 Jahren gegenüber den Patienten ohne Kenntnis der Vererbbarkeit mit 48,7 Jahren. Patienten mit Kenntnis der Vererbbarkeit wurden früher diagnostiziert.

Eine britische Studie [34] ergab, dass lediglich 53% der befragten Verwandten von Glaukompatienten wussten, dass sie ein erhöhtes Risiko haben, im Laufe ihres Lebens am Glaukom zu erkranken.

Daraus geht hervor, dass die Verwandten von Glaukompatienten wiederholt und deutlich auf dieses genetische Risiko hingewiesen werden sollten.

### **Sind Blutverluste oder häufiges Blutspenden ein Risikofaktor für das Normaldruckglaukom?**

Blutverluste, z.B. im Rahmen einer Operation, wurden in früheren Studien von Drance et al. und Goldberg als mögliche Risikofaktoren für das Auftreten eines Normaldruckglaukoms eingestuft [28, 29, 30, 31, 35]. Eine Studie von Gramer und Leydhecker kam zu dem Ergebnis, dass Patienten mit NTG einen niedrigeren systemischen Blutdruck aufwiesen, als z.B. Patienten mit POWG [34].

Ob Patienten mit Normaldruckglaukom nun ein erhöhtes Risiko für einen Gesichtsfeldausfall basierend auf Blutspenden und Blutverlusten haben, lässt sich aufgrund der geringen Patientenzahl nicht abschließend beurteilen. Bisher ist der Zusammenhang zwischen Blutspenden und Glaukomrisiko nicht untersucht worden.

17,6% der untersuchten Patienten mit Normaldruckglaukom, und damit deutlich mehr als in der Normalbevölkerung, hatten laut ihren Angaben mindestens einmal in Leben Blut gespendet.

Eine Anfrage beim deutschen Blutspendedienst [37] ergab, dass dort lediglich 7,8 % der unterfränkischen Bevölkerung an Blutspende-Terminen teilnehmen. Diese Zahl ist somit deutlich geringer, als die der befragten Glaukompatienten. Es liegen uns jedoch keine vergleichbaren Zahlen über Blutspenden anderer Einrichtungen, die ebenfalls Blutspenden vornehmen, vor.

Ein Hinweis darauf, dass Blutspenden eher kein Risikofaktor für ein Normaldruckglaukom ist, ergibt sich daraus, dass die Gruppe der Patienten mit

Blutspende keinen höheren mittleren Gesichtsfeldausfall als Nicht- Blutspender (0,8 vs. 1,1; Stadien nach Aulhorn) aufweisen ( $p=0,213$ , T-Test).

Ferner zeigte die Untersuchung, dass der Anteil männlicher Blutspender mit 70% deutlich überwiegt, wobei, bezogen auf die 105 Patienten mit Normaldruckglaukom, 65% weiblich waren und somit Frauen, wie auch in früheren Untersuchungen gezeigt, bei Normaldruckglaukom deutlich häufiger erkrankten als Männer, was mit der größeren Häufigkeit einer Migräne-Erkrankung bei Frauen in dieser Arbeit erklärt wurde [38].

Daten des Robert Koch Instituts [39] zeigten ebenfalls, dass der Anteil männlicher Blutspender mit 59,2 % höher lag, als der bei Frauen.

Insgesamt ergibt sich somit aufgrund der vorliegenden Zahlen kein Hinweis darauf, dass Blutspenden das Glaukomrisiko erhöht.

Weitere prospektive Untersuchungen an einem größeren Krankengut sind jedoch erforderlich, um hier das Risiko der Gesichtsfeld- Verschlechterung bei häufigem Blutspenden sicher auszuschließen.

Solange diese Daten nicht vorliegen, kann daher vertreten werden, einem Patienten mit Normaldruckglaukom und progredienten Gesichtsfeldausfällen im Einzelfall von vielfachen Blutspenden abzuraten.

#### **4. Teil III: Die Häufigkeit von *Myocilin*- und *Optineurin*-Sequenz-Varianten bei deutschen Patienten mit Normaldruckglaukom**

Basierend auf den klinischen Daten von Teil I und II dieser Arbeit wurden durch die nach Tübingen übersandten Blutproben molekulargenetische Untersuchungen ermöglicht, deren Ergebnisse vorab publiziert [40] und in diesem Teil der Arbeit abschließend als Anhang zu den Ergebnissen von Teil I und Teil II zusammenfassend dargestellt werden, da die Datenerhebung und Rekrutierung der Patienten Teil dieser Arbeit war. Die molekulargenetischen Laboruntersuchungen waren nicht Teil dieser Arbeit und wurden ausschließlich durch Frau Dr. rer. nat. Nicole Weisschuh und ihre Mitarbeiter im molekulargenetischen Labor der Universitätsaugenklinik Tübingen ausgeführt. Die Ausführungen im folgenden Teil sind daher nur Anhang zur vorliegenden Arbeit, welche den klinischen Teil der molekulargenetischen Untersuchung leistete.

Bis vor kurzem war nur ein Gen bekannt, das als krankheitsverursachend für das Primäre Offenwinkelglaukom galt: das *Myocilin*-Gen, erstmals beschrieben von Stone et.al. [5]. Bei Familien, die mit dem GLC1A- Locus in Verbindung gebracht wurden, zeigte das *Myocilin*-Gen eine Mutation in ca. 4% der Fälle mit Primärem Offenwinkelglaukom [6]. Von Mutationen im *Optineurin*-Gen (*OPTN*) wurde anfangs in 16,7% der Familien mit vererbtem Primärem Offenwinkelglaukom berichtet, wobei die meisten an einem Normaldruckglaukom erkrankt waren [41]. Andere Studien zeigten jedoch auf, dass *OPTN*-Sequenzvarianten nur bei einer geringen Anzahl bei Patienten mit Primärem Offenwinkel Glaukom oder Normaldruckglaukom vorliegen [42,43,44,45,46,47]. Die Rolle des *Optineurin* im gesunden Auge und bei Glaukom ist derzeit noch unklar.

Ein Ziel der molekulargenetischen Untersuchung in Zusammenarbeit mit der Universität Tübingen war, die Häufigkeit von *Optineurin* (*OPTN*)- und *Myocilin* (*MYOC*)-Sequenzvarianten in einer Gruppe von nicht miteinander verwandten deutschen Patienten mit Normaldruckglaukom zu ermitteln.

## **4.1. Material und Methoden**

### **4.1.1. Patienten**

In die Untersuchung eingeschlossen wurde eine Gruppe von 112 Patienten mit NTG, welche sich im Zeitraum von 1977 bis 2005 in der Glaukomambulanz der Universitätsaugenklinik Würzburg vorgestellt hatten und von Prof. Dr. med. Dr. jur. Eugen Gramer erfasst und dokumentiert worden waren. Durch die lange Beobachtungszeit der Patienten mit NTG war die Diagnose des Normaldruckglaukoms, die eine Ausschluss-Diagnose darstellt, soweit als möglich gesichert, da über einen langen Zeitraum niedrige IODmax-Werte vorlagen. Das schriftliche Einverständnis (S. 68) zur molekulargenetischen Untersuchung und Auswertung der klinischen Daten wurde von allen Patienten eingeholt. Die Studie wurde von den Ethikkommissionen der medizinischen Fakultät der Universität Würzburg (Studien-Nr.161/03) und der Universität Tübingen (Projekt-Nr.158/2002) befürwortet.

Die Studie erfolgte gemäß der Helsinki Deklaration. Eingeschlossen wurde eine nicht vorselektierte Gruppe aus 112 nicht miteinander verwandten Patienten mit NTG, die anlässlich einer Wiedervorstellung zur Kontrolluntersuchung konsekutiv untersucht worden waren. Diese Gruppe bestand aus 67 Frauen und 45 Männern im Alter von 14 bis 84 Jahren. Zusätzlich wurden in Tübingen 100 gesunde Probanden mit deutscher Abstammung rekrutiert, deren DNS als Vergleichsgruppe diente [40].

### **4.1.2. Einschlusskriterien**

Das Normaldruckglaukom wurde durch die folgenden Kriterien bestimmt: das Vorhandensein von typischen glaukomatösen Optikusneuropathien, einem glaukomatösen Gesichtsfeldausfall, der mit dem Papillenbefund korrelierte, gonioskopisch offenem, nicht pigmentiertem Kammerwinkel sowie das Nicht-Vorhandensein einer Optikus-Neuropathie anderer Genese, einem vorher erhöhten IOD nach Trauma, einer vorausgegangenen Steroid-Einnahme und

Uveitis. Ferner wiesen die Patienten weder hohe Myopie oder angeborene Augen-Veränderungen auf noch lag dem Gesichtsfeldausfall eine andere nicht Glaukom-bedingte Ursache zugrunde. Die Patienten hatten ohne Medikation IOD- Werte von maximal 21 mm Hg oder weniger im Tagesprofil und im gesamten Beobachtungszeitraum, der häufig über mehrere Jahre bestand [40].

#### **4.1.3. Blutentnahme**

Nach ausführlicher mündlicher Aufklärung und Beratung der Patienten über den Zweck der molekulargenetischen Untersuchung wurden die Patienten schriftlich über Ausführung und Ziel der Studie informiert (S.63/64). Der Patient hatte zu Hause ausreichend Zeit, sich für oder gegen die Studienteilnahme zu entscheiden, die Einverständniserklärung (S.68) zu unterschreiben und den Fragebogen (S.66/67) zu beantworten. Bei Einwilligung wurden die Patienten gebeten, sich von ihrem (Haus-)Arzt am Heimatort 9 ml venöses Vollblut in das beigelegte EDTA-Röhrchen (Monovette/Sarstedt) abnehmen zu lassen. Zwischen Aufklärung und Blutabnahme lag dann nochmals ausreichend Bedenkzeit, um sich für oder gegen die Teilnahme an der Studie zu entscheiden. Nach der Abnahme des Blutes sollte das blutbefüllte Röhrchen ca. zehn Mal invertiert werden, um eine ausreichende Mischung von Blut und EDTA zu gewährleisten. Die Lagerung bis zum Versand sollte bei 4°C erfolgen (S.69). Der Empfänger des Blutes war auf dem Postweg Frau Dr. rer. nat. Nicole Weisschuh im Molekulargenetischen Labor der Universitätsaugenklinik Tübingen.

#### **4.1.4. Molekulargenetische Untersuchung**

Die humangenetischen Untersuchungen erfolgten durch Frau Dr. rer. nat. Nicole Weißschuh und ihre Mitarbeiter im Molekulargenetischen Labor der Universitätsaugenklinik Tübingen [40]. Die Ergebnisse dieser Analysen wurden zusammen mit einer Kopie des vom Patienten ausgefüllten

Fragebogens von Frau Dr. rer. nat. Nicole Weißschuh an die Universitätsaugenklinik Würzburg zur weiteren statistischen Auswertung im Rahmen dieser Arbeit geschickt.

## 4.2. Ergebnisse

### 4.2.1. Übersicht über die Sequenzvarianten

Die nachstehend abgebildete Tabelle wurde aus der Publikation [49] mit Genehmigung des Erstautors entnommen und gering modifiziert

Lokation	Sequenz- Veränderung	Codon- Veränderung	Genotyp	
			NTG (n=112)	Kontroll- gruppe (n=100)
MYOC:				
Exon 1	c.227G>A	R76K	3/37/ 72	NA
Exon 1	c.366C>T	G122G	0/ 2/110	NA
Exon 1	c.524G>A	R168R	0/ 1/111	NA
Exon 3	c.1041T>C	Y347Y	0/ 8/104	NA
Exon 3	c.878C>A	<b>T293K</b>	0/ 1/111	NA
Exon 3	c.1334C>T	<b>A445V</b>	0/ 1/111	NA
OPTN:				
Exon 4	c.412G>A	T34T	14/35/ 63	NA
Exon 4	c.433G>A	L41L	0/ 5/107	NA
Exon 5	c.603T>A	M98K	0/ 7/105	0/7/ 93
Intron 6	IVS6-5T>C	-	4/27/ 81	NA
Exon 11	c.1317C>G	<b>A336G</b>	0/ 1/111	0/0/100
Exon 11	c.1439G>A	<b>A377T</b>	0/ 1/111	0/0/100

*Potentielle pathogenetische Sequenzveränderungen sind fett gedruckt dargestellt. Unter der Säule „Genotyp“ stehen die Ziffern für die Anzahl von Homozygoten, Heterozygoten und Wildtypen [40].*

*Tabelle 6 : MYOC und OPTN Sequenz-Veränderungen bei den untersuchten Patienten mit NTG [40]*

Es wurden die gesamten kodierenden Sequenzen für *MYOC* und *OPTN* bei 112 NTG-Patienten sequenziert. Zwei Sequenz-Veränderungen wurden im *Myocilin*-Gen und drei Sequenz-Veränderungen im *Optineurin*-Gen aufgedeckt (Tabelle 6).

Das Screening sowohl auf das *MYOC*- sowie auf das *OPTN*-Gen führte zur Identifikation von zahlreichen Polymorphismen, die bereits in anderen Studien beschreiben wurden [40].

#### **4.2.2. Sequenzvarianten im *Optineurin*-Gen**

Die M98K- Veränderung wurde erstmals von Rezaie et al. 2002 beschrieben und wurde seitdem in einigen anderen Studien zu *OPTN*-Sequenzvarianten identifiziert. Man konnte die heterozygote M98K Variante bei sieben Patienten beobachten. Diese heterozygote Variante wurde auch bei sieben von 100 Kontroll-Patienten gleicher ethnischer Herkunft gefunden.

Zwei Punktmutationen wurden bisher noch nicht beschrieben und wurden auch bei 100 Kontroll-Patienten gleicher ethnischer Herkunft durch das molekulargenetische Labor der Universitätsaugenklinik Tübingen nicht gefunden [40].

#### **4.2.3. Sequenzvarianten im *Myocilin*- Gen**

Die beiden gefundenen Mutationen im *MYOC*-Gen wurden bereits beschrieben und wurden als potentiell krankheitsverursachend eingestuft [40].

### **4.3. Diskussion Teil III**

Zwei Mutationen im *Myocilin*-Gen wurden im Mutations-Screening bei 112 unserer Patienten mit Normaldruckglaukom gefunden. Das stimmt mit neueren Ergebnissen überein, die beschreiben, dass ca. 2-4 % der Patienten

mit Primärem Offenwinkelglaukom weltweit eine *Myocilin*-Mutation in sich tragen.

Ferner wurden bei unseren Patienten am molekulargenetischen Labor der Universitätsaugenklinik Tübingen drei Mutationen im *Optineurin*-Gen gefunden. Von der M98K Variante wurde in zahlreichen Studien berichtet, während die anderen beiden neuartige Mutationen darstellen (A336G und A377T), die als krankheitsverursachend angesehen werden können, weil sie nicht in der Kontrollgruppe vorhanden sind. Es stellte sich heraus, dass das M98K verblüffend ähnliche Frequenzen zwischen Patienten und der Kontrollgruppe aufweist, obwohl es bisher als Risikofaktor galt. Unter unseren Patienten mit Normaldruckglaukom lag M98K bei 6,3 % und bei 7% in der Kontrollgruppe vor. Deshalb stützen diese Ergebnisse nicht die Meinung, dass mit der M98K Variante eine risikoassoziierte Mutation bei Normaldruckglaukom vorliegt. Aufgrund der Tatsache, dass das durchschnittliche Alter der Kontrollgruppe jedoch signifikant niedriger war als das der Patienten, kann es möglich sein, dass sich ein Teil möglicherweise in der Entwicklung zum Glaukom hin befindet und letztendlich die statistischen Ergebnisse der aktuellen Studie beeinflusst, wie in der Publikation [40] der oben zusammengefassten Ergebnisse dargestellt ist.

Zusätzliche Studien werden erforderlich sein, um die Rolle der *Optineurin*-Sequenzvarianten in der Pathogenese des Normaldruckglaukoms zu beurteilen.

Neue Untersuchungen bringen Ergebnisse von weiteren Mutationen in Genen, die mit der Pathogenese eines Glaukoms in Zusammenhang gebracht werden. So z.B. auch eine aktuelle Multicenter-Studie, an der auch die Universitätsaugenklinik Würzburg beteiligt war. Diese Studie hat mit einer Variante des Proteins *ASB10* einen Hinweis auf die genetische Disposition bei Primärem Offenwinkelglaukom gefunden [48].

## 5. Zusammenfassung der drei Teilabschnitte der Arbeit

### Hintergrund:

Das Normaldruckglaukom, auch Glaukom ohne Hochdruck bezeichnet, stellt einen wichtigen Subtyp des Primären Offenwinkel Glaukoms dar und ist ursächlich für ca. 20-50 % aller Glaukom- Erkrankungen.

Wir definieren Normaldruckglaukom als Erkrankung des Auges mit glaukomatöser Papillenveränderung und glaukomatösem Gesichtsfeldausfall, das bei Augeninnendruckwerten im statistischen Normbereich, gemessen in einer Tagesdruckkurve ohne Medikation und gemessen im Gesamtbeobachtungszeitraum der Erkrankung, eingetreten ist. Andere Ursachen einer Papillenschädigung, wie sie z.B. durch eine nicht erkannte Augeninnendruck-Erhöhung im Rahmen einer Cortison-Therapie auftreten können, wurden dadurch ausgeschlossen, dass Patienten mit Cortisontherapie in der Anamnese nicht in die Gruppe der Patienten mit Normaldruckglaukom eingeschlossen wurden. Die Diagnose Normaldruckglaukom stellt eine Ausschlussdiagnose dar. Ein Augeninnendruck im statistischen Normbereich wird definiert mit maximalen Augeninnendruck- Werten bis 21mm Hg. Im anglo- amerikanischen Raum werden maximale Augeninnendruck-Werte bis 24mm Hg für die Augeninnendruck-Obergrenze bei Normaldruckglaukom definiert. Der erhöhte Augeninnendruck ist einer von vielen Risikofaktoren im multifaktoriellen Pathomechanismus des Glaukom ohne Hochdruck. Bei allen Glaukomformen können diese allgemeinen Risikofaktoren den Glaukomschaden mit verursachen. Beim Normaldruckglaukom sind Augeninnendruckabhängige Schädigungsmechanismen vermutlich weniger am Glaukomschaden beteiligt als beim Primären Offenwinkelglaukom mit hohen Augeninnendruckwerten. Diese Unterscheidung zwischen Primärem Offenwinkelglaukom und Normaldruckglaukom anhand der Augeninnendruckwerte bis 21 mmHg ist zwar willkürlich, aber für die wissenschaftliche Erforschung von Augeninnendruckunabhängigen Risikofaktoren, wie z.B. dem systolischen Blutdruck, eines Glaukoms in der

Familienanamnese, Migräne, Schlafapnoe etc. und deren Einfluss auf das Stadium des Gesichtsfeldschadens bedeutend. Der Gesichtsfeldschaden ist beim Glaukom ohne Hochdruck von den hohen Augeninnendruck- Werten weniger beeinflusst, sodass der Einfluss der Augeninnendruckunabhängigen Risikofaktoren besser erfasst werden kann, da der Einfluss schwankender hoher Augeninnendruckwerte weitgehend entfällt. Die Messung der Hornhautdicke ist wichtig zur Bestimmung des tatsächlichen Augeninnendrucks und damit auch für die Diagnose Normaldruckglaukom. Bei dünnerer Hornhautdicke resultieren falsch niedrige und bei größeren Hornhautdicken falsch hohe Augeninnendruckwerte. Auch bei Patienten mit höheren Augeninnendruckwerten wird das Stadium des Gesichtsfeldausfalls von den oben genannten allgemeinen Risikofaktoren beeinflusst, was jedoch vom Schadenseffekt des Augeninnendrucks so überlagert wird, dass deren Einfluss nicht quantifizierbar ist. Die Kenntnis der Risikofaktoren, die mit dem Stadium des Gesichtsfeldausfalls bei Normaldruckglaukom korrelieren, ist daher für alle Glaukomformen bedeutend. Berichte über die Häufung des Primären Offenwinkel Glaukoms in Familien weisen auf die schon lange vermutete Vererbbarkeit der Glaukomerkrankung hin. Molekulargenetische Studien führten zur Entdeckung von verschiedenen Genorten im menschlichen Genom, die mit juvenilem Offenwinkelglaukom, Primärem Offenwinkel Glaukom des Erwachsenen oder Normaldruckglaukom in Verbindung gebracht werden können. Weitere Studien berichten über Gen-Polymorphismen und Enzym-Mutationen, die mit der Glaukomerkrankung in Verbindung gebracht werden können.

Das Ziel dieser Arbeit war es daher, Patienten mit Normaldruckglaukom mit drei Fragestellungen zu untersuchen. Diese drei Fragestellungen werden in drei Teilabschnitten (Teil I-III) getrennt dargestellt und die Ergebnisse werden getrennt diskutiert.

## **Teil I**

### **Fragestellung: Hornhautdicke beim Glaukom ohne Hochdruck**

Besteht ein Zusammenhang zwischen der zentralen Hornhautdicke und dem Gesichtsfeldausfall bei 105 Patienten mit Normaldruckglaukom? Besteht ein Zusammenhang zwischen der Hornhautdicke und dem Vorliegen eines Gesichtsfeldausfalls bzw. zwischen der Hornhautdicke und dem Stadium des Gesichtsfeldverlustes bei Normaldruckglaukom? Wie häufig gibt es eine Änderung der Diagnose Normaldruckglaukom zu Primärem Offenwinkel Glaukom aufgrund des durch die Hornhautdicke korrigierten Messwertes des Augeninnendrucks? Gibt es einen Unterschied in der Hornhautdicke zwischen Patienten mit Normaldruckglaukom und Patienten mit Okulärer Hypertension?

### **Methodik:**

In diesem Teil der Arbeit wurde eine Gruppe von 105 Patienten mit Normaldruckglaukom und als Vergleichsgruppe 73 Patienten mit Okulärer Hypertension eingeschlossen, die konsekutiv in der Glaukomambulanz der Universitätsaugenklinik Würzburg untersucht worden waren.

Die zentrale Hornhautdicke wurde mittels Ultraschall-Pachymeter und das Gesichtsfeld mit schwellenbestimmender statischer Perimetrie mittels Octopus-Perimeter und/oder mittels kinetischer Perimetrie mit dem Goldmann- Perimeter untersucht. Das Stadium der Erkrankung wurde anhand der Stadieneinteilung nach Aulhorn definiert. Alle Patienten wurden an der Spaltlampe untersucht. Der Augeninnendruck wurde mit dem Applanationstonometer nach Goldmann gemessen. Die ophthalmologischen Befunde beider Augen sowie die internistischen Befunde der Patienten mit Normaldruckglaukom wurden den Krankenakten entnommen und mit einem standardisierten Erhebungsbogen dokumentiert. Hieraus wurden später die Daten statistisch ausgewertet. Für die Statistik und die Berechnungen wurden ausschließlich die Befunde des rechten Auges ausgewertet. Zur statistischen Auswertung wurden in diesem Teil der Arbeit der Student-T-Test, der Pearson-Test sowie der ANOVA-Test verwendet. Signifikanz wurde angenommen für  $p < 0,05$ .

**Ergebnisse:**

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass Patienten mit Normaldruckglaukom signifikant dünnere Hornhäute aufweisen als Patienten mit Okulärer Hypertension ( $p < 0,05$ ). Bei den untersuchten Patienten mit Normaldruckglaukom liegt eine mittlere zentrale Hornhautdicke von 546  $\mu\text{m}$  vor und bei Patienten mit Okulärer Hypertension von 573  $\mu\text{m}$ . Bei ca. der Hälfte der Patienten mit Normaldruckglaukom liegt eine Hornhautdicke im Normbereich vor, so dass keine Korrektur des Augeninnendrucks erforderlich ist. Ca. ein Viertel der Patienten weist eine dünnere Hornhaut auf, sodass eine Korrektur des Augeninnendruckwertes hin zu höheren Augeninnendruckwerten erforderlich ist. Bei ca. einem Viertel der Patienten liegen dickere Hornhäute vor. Hier ist eine Korrektur hin zu niedrigeren Augeninnendruckwerten erforderlich.

Bei 9,6% der Patienten mit Normaldruckglaukom kommt es aufgrund der erforderlichen Korrektur des applanatorisch ermittelten Messwertes des Augeninnendrucks bedingt durch die Hornhautdicke zu einer Änderung der Diagnose von Normaldruckglaukom zu Primärem Offenwinkelglaukom. Bei diesen 9,6 % der Patienten liegen nach Korrektur des nach Hornhautdicke korrigierten Augeninnendruckwertes maximale Augeninnendruckwerte von 22 oder 23 mmHg vor. Bei mehr als 90 % der Patienten wurde durch die Hornhautdicke die Zuordnung zur Diagnose-Gruppe Normaldruckglaukom nicht verändert, definiert anhand des maximalen Hornhautdicke- korrigierten Augeninnendruckwertes von bis 21 mmHg. Es besteht keine signifikante Korrelation zwischen einer dünnen Hornhaut und dem Vorhandensein eines Gesichtsfeldausfalls ( $p=0,71$ ) und kein Zusammenhang zwischen der Hornhautdicke und dem Stadium des Gesichtsfeldausfalls ( $p=0,069$ ).

**Schlussfolgerungen:**

Hornhautdicken- Messungen sind unverzichtbar, um den therapeutischen „Zieldruck“ zu bestimmen, da bei dünnen Hornhäuten ein falsch niedriger und bei dicken Hornhäuten ein falsch hoher gemessener Augeninnendruck-Wert resultiert. Eine durch diesen Umstand bedingte Änderung der Diagnose von Normaldruckglaukom zu Primärem Offenwinkelglaukom wird in dieser Arbeit

jedoch nur bei 9,6% der Patienten beobachtet, wobei bei diesen Patienten nur in 6,7 % max. Augeninnendruckwerte von 22 mmHg und in 2,9 % Augeninnendruckwerte von 23 mmHg vorlagen. Größere Augeninnendruckabweichungen lagen nicht vor, sodass sich das Überschreiten des statistischen Normbereichs von 21 mmHg in der Größenordnung der Messtoleranz befindet. Gruppeneinteilungen von Patienten mit Normaldruckglaukom, in der Literatur zur Untersuchung von Unterschieden zwischen Augeninnendruckabhängiger und weitgehend Augeninnendruckunabhängiger Glaukomschäden, z.B. im Gesichtsfeldausfall, in der Topographie der Gesichtsfeldausfälle, in den Blutdruckwerten etc., sind deshalb in ihren Ergebnissen weiterhin gültig. Die Ergebnisse dieser Studien müssen wegen der Hornhautdicke bei Patienten mit Normaldruckglaukom nicht grundsätzlich korrigiert werden.

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass es einen signifikanten Unterschied in der Hornhautdicke zwischen Patienten mit Normaldruckglaukom und Okulärer Hypertension gibt. Die Hornhautdicke der Patienten mit Normaldruckglaukom ist signifikant dünner als die der Patienten mit Okulärer Hypertension.

Es besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen eines Gesichtsfeldausfalls und der Hornhautdicke bei Patienten mit Normaldruckglaukom. Die vorliegende Arbeit erlaubt jedoch keine Aussage über den Einfluss der Hornhautdicke, verglichen zum Einfluss von anderen Risikofaktoren, auf die Schwere des Gesichtsfeldausfalls. Selbst wenn vermutet wird, dass die Hornhautdicke einen Einfluss auf die Pathogenese des glaukomatösen Papillenschadens hat, dürfte dieser Faktor einen geringeren Einfluss haben als andere Risikofaktoren. Für den einzelnen Patienten ist es wichtig die Hornhautdicke zu berücksichtigen, zum einen, um den intraokulären Zieldruck festzulegen und zum anderen, um individuelle Pachymetrie-Daten für die Diagnose Normaldruckglaukom bei jedem Patienten zu erhalten.

## Teil II

### **Fragestellung: Häufigkeit allgemeiner Risikofaktoren und ihr Einfluss auf das Stadium des Gesichtsfeldausfalls bei Patienten mit Normaldruckglaukom.**

Gibt es Unterschiede im Alter bei Diagnose im maximalen Augeninnendruck, in der Hornhautdicke und im Stadium des Gesichtsfeldausfalls zwischen Patienten mit einem Glaukom in der Familienanamnese und Patienten ohne Glaukom in der Familienanamnese? Haben Patienten mit großen Blutverlusten oder häufigem Blutspenden einen größeren Gesichtsfeldausfall bei Diagnose als Patienten ohne Blutverluste bzw. ohne Blutspenden? Haben Patienten mit Kenntnis der Vererbbarkeit des Glaukoms weniger fortgeschrittene Gesichtsfeldausfälle und wird bei diesen Patienten die Diagnose Normaldruckglaukom früher gestellt als bei Patienten ohne Kenntnis der Vererbbarkeit des Glaukoms?

### **Methodik:**

Die konsekutiv untersuchten und mittels Auswertungsbogen dokumentierten Patienten mit Normaldruckglaukom wurden anlässlich der Erst- oder einer Kontrolluntersuchung gefragt, ob sie einverstanden sind an einer prospektiven Studie der Universitäten Würzburg und Tübingen teilzunehmen. Ziel dieser Studie war es, in Tübingen eine molekulargenetische Untersuchung auszuführen und in Würzburg mittels eines Fragebogens klinische Risikofaktoren und durch Befragung, ob ein Glaukom in der Familienanamnese vorliegt, die genetische Disposition für eine Glaukomerkrankung zu untersuchen. Dazu wurden allgemeine Risikofaktoren der Glaukomerkrankung erfragt, um deren Häufigkeit zu quantifizieren. Bei diesen Risikofaktoren wurde die Korrelation zum Gesichtsfeldausfall untersucht. Vorausgegangen war eine ausführliche mündliche Aufklärung und schriftliche Einverständnis zur Teilnahme an beiden genannten Studienteilen.

Die Patienten erhielten zusammen mit einem Anschreiben und einem Formular mit der Einverständniserklärung zur molekulargenetischen Untersuchung einen

Fragebogen ausgehändigt. Damit wurde der Patient gebeten, Angaben zum Vorkommen eines Glaukoms in der Familienanamnese, sowie Angaben zum allgemeinen Gesundheitszustand auf der Basis detaillierter Fragen zu machen. Der Fragebogen war von den 105 eingeschlossenen Patienten verwertbar beantwortet worden. Das Design der Studie erfüllte die Anforderungen der Deklaration von Helsinki.

Die Studie, einschließlich der Auswertungs- und Fragebögen, war durch die Ethikkommissionen der medizinischen Fakultät der Universität Würzburg und der Universität Tübingen befürwortet worden.

Mit der Unterzeichnung der Einverständniserklärung wurde auch die schriftliche Einwilligung zur Auswertung des Fragebogens in Würzburg für die vorliegende Arbeit und für die molekulargenetische Untersuchung in Tübingen erteilt.

Der ausgefüllte Fragebogen wurde vom Patienten zusammen mit der von ihm unterzeichneten Einverständniserklärung (die Einverständnis wurde sowohl zur molekulargenetischen Untersuchung als auch zur Auswertung der Krankenblattunterlagen und des Fragebogens gegeben) und 9 ml venösem Vollblut vom Patienten an das molekulargenetische Institut der Universitätsaugenklinik Tübingen geschickt. Dort wurden eine molekulargenetische Untersuchung und die Datenerfassung des Fragebogens ausgeführt. Bis zur Ausführung der Blutabnahme durch den Hausarzt des Patienten am Heimatort hatte der Patient somit die erforderliche Zeit, um sich für oder gegen die Teilnahme an der Studie entscheiden zu können.

Vom molekulargenetischen Institut der Universitätsaugenklinik Tübingen wurde eine Kopie des dort eingegangenen und vom Patienten ausgefüllten Fragebogens zurück an die Universitätsaugenklinik Würzburg geschickt, um weitere Auswertungen zusammen mit den Daten im Krankenblatt im Rahmen der vorliegenden Arbeit vornehmen zu können. Für die statistische Auswertung wurden in diesem Teil der Arbeit nur die Befunde des rechten Auges verwendet. Zur statistischen Auswertung wurden in diesem Teil der Arbeit wiederum der Student-T-Test, der Pearson-Test sowie der ANOVA-Test verwendet. Signifikanz wurde angenommen für  $p < 0,05$ .

**Ergebnisse:**

Über ein Glaukom in der Familienanamnese oder eine Okuläre Hypertension berichteten 28,6 % der Patienten mit Normaldruckglaukom. Zwischen den Patienten mit und ohne Glaukom in der Familienanamnese gibt es keine signifikanten Unterschiede im Stadium des Gesichtsfeldausfalls, dem Alter bei Diagnose, dem Alter bei Erhebung dieser Untersuchung, dem Augeninnendruck und der Hornhautdicke. 60 der 105 Patienten weisen Kenntnisse über die Bedeutung der Erbllichkeit des Glaukoms für das Erkrankungsrisiko auf. Es gibt keinen signifikanten Unterschied im Stadium des Gesichtsfeldausfalls oder im Alter bei Diagnose des Normaldruckglaukoms gegenüber Patienten ohne Kenntnisse zur Erbllichkeit.

Die Gruppe der Patienten mit Blutspende (17,7%; n=20) zeigt keinen signifikanten Unterschied im mittleren Gesichtsfeldausfall und keinen signifikanten Unterschied im Alter bei Diagnose gegenüber Patienten ohne Blutspende. Der Medianwert der erfolgten Blutspenden liegt bei 15 Spenden (1 bis 78 Blutspenden). Aufgrund der geringen Patientenzahl (3 von 105) sind keine statistischen Aussagen über Patienten mit Blutverlusten im Rahmen einer Operation oder eines Traumas möglich.

**Schlussfolgerungen:**

Patienten mit Glaukom in der Familienanamnese weisen keine signifikanten Unterschiede im Stadium des Gesichtsfeldausfalls, dem Alter bei Diagnose, dem Alter zum Zeitpunkt dieser Studie, dem Augeninnendruck und der Hornhautdicke gegenüber Patienten ohne Glaukom in der Familienanamnese auf. Somit scheint ein Glaukom oder Okuläre Hypertension in der Familienanamnese kein Risikofaktor für die Schwere des glaukomatösen Gesichtsfeldschadens bei Normaldruckglaukom zu sein.

Um die in der Arbeit möglicherweise erkennbare Tendenz, dass die Kenntnis eines Glaukoms in der Familienanamnese nicht nur in jüngeren Jahren zur Diagnosestellung führt, sondern auch die Glaukomerkrankung in einem früheren Stadium erkannt wird, sind zur endgültigen Beweisführung weitere prospektive Untersuchungen mit höherer Fallzahl erforderlich, um diesbezüglich

sichere Aussagen treffen zu können. Die Verwandten von Patienten mit Glaukomschäden sollten wiederholt auf die genetische Disposition der Glaukom- Erkrankung hingewiesen werden, um mit einem Glaukom- Screening die Erkrankung möglichst im Anfangsstadium zu entdecken.

Ob Patienten mit Normaldruckglaukom ein erhöhtes Risiko für einen Gesichtsfeldausfall basierend auf Blutspenden oder Blutverlusten haben, lässt sich aufgrund der in diesem Stadium der Auswertung geringen Patientenzahl noch nicht abschließend beurteilen. Bisher ist der Zusammenhang zwischen Blutspenden und Glaukomrisiko nicht untersucht worden. Solange diese Daten nicht vorliegen, kann daher vertreten werden, einem Patienten mit Normaldruckglaukom und progredienten Gesichtsfeldausfällen im Einzelfall von vielfachen Blutspenden abzuraten, wenn andere Risikofaktoren als Ursache für die Progredienz ausgeschlossen werden können. Weitere prospektive Untersuchungen an einem größeren Krankengut sind jedoch erforderlich, um hier das Risiko der Gesichtsfeld- Verschlechterung bei häufigem Blutspenden sicher auszuschließen.

### **Teil III**

#### **Fragestellung: Häufigkeit von Mutationen in den glaukomverursachenden Genen *Optineurin* und *Myocilin* bei Patienten mit Glaukom ohne Hochdruck.**

Haben Patienten mit Glaukom in der Familienanamnese häufiger eine Mutation im *Optineurin*- oder *Myocilin*-Gen als Patienten ohne Glaukom in der Familienanamnese?

#### **Methodik:**

In diesem Teil der Arbeit, der hinsichtlich der Laboruntersuchungen vom molekulargenetischen Institut der Universitätsaugenklinik Tübingen ausgeführt wurde, wurden zusätzlich zu den 105 untersuchten Patienten aus Teil I und II sieben weitere Patienten untersucht, bei denen die gleichen Einschlusskriterien und die für Teil I und II notwendigen klinischen Untersuchungen und

Voraussetzungen vorlagen. Somit liegt eine nicht vorselektierte konsekutiv erfasste Gruppe aus 112 nicht miteinander verwandten Patienten mit Normaldruckglaukom vor, die anlässlich einer Vorstellung zur Erst- bzw. Kontrolluntersuchung konsekutiv untersucht worden waren. Zusätzlich wurden durch das molekulargenetische Institut der Universitätsaugenklinik Tübingen 100 gesunde Probanden rekrutiert, deren DNS als Vergleichsgruppe diente. Das Verfahren der Aufklärung, der Befragung mittels Fragebogen, des Anschreibens, der Einverständniserklärung sowie die molekulargenetische Untersuchung und Datenerfassung ist identisch mit dem in Teil II beschriebenen Vorgehen. Das Design der Studie erfüllte die Anforderungen der Deklaration von Helsinki und war zusammen mit Teil I und Teil II durch die Ethikkommissionen der Universität Würzburg und der Universität Tübingen befürwortet worden.

### **Ergebnisse:**

Bei den 112 Patienten, jetzt untersucht auf das Vorliegen von Mutationen in den beiden Genen *Optineurin* und *Myocilin*, wurde insgesamt bei weniger als 10 % eine Mutation gefunden und in der Kontrollgruppe gesunder Probanden lag bei 5,3 % eine Mutation im *Optineurin*- oder *Myocilin*-Gen vor. Bei den 30 Patienten mit Glaukom in der Familienanamnese wurden bei 10 % (n=3) eine Mutation gefunden. Bei den 75 Patienten ohne Glaukom in der Familienanamnese lag bei 5,3 % (n=4) eine Mutation vor.

### **Schlussfolgerungen:**

Zwei Mutationen im *Myocilin*-Gen wurden im Mutations- Screening bei den 112 in Tübingen molekulargenetisch untersuchten Patienten mit Normaldruckglaukom gefunden. Das stimmt mit neueren Ergebnissen überein, die beschreiben, dass ca. 2-4 % der Patienten mit Primärem Offenwinkelglaukom weltweit eine *Myocilin*-Mutation aufweisen.

Ferner wurden bei unseren Patienten im molekulargenetischen Labor der Universitätsaugenklinik Tübingen drei Mutationen im *Optineurin*-Gen gefunden. Von einer der Variationen wurde in zahlreichen Studien bereits berichtet,

während die anderen beiden neuartige Mutationen darstellen, die als krankheitsverursachend angesehen werden können, weil sie nicht in der Kontrollgruppe vorhanden sind. Es stellte sich heraus, dass die bereits bekannte Variation ähnliche Frequenzen zwischen der Patientengruppe und der Kontrollgruppe aufweist, obwohl sie bisher als Risikofaktor galt. Unter den untersuchten Patienten mit Normaldruckglaukom lag diese Variation bei 6,3 % und in der Kontrollgruppe bei 7 % vor. Deshalb stützen diese Ergebnisse nicht die Meinung, dass mit dieser Variation eine risikoassoziierte Mutation bei Normaldruckglaukom vorliegt. Da das durchschnittliche Alter der Kontrollgruppe jedoch signifikant niedriger war als das der Patienten mit Normaldruckglaukom, kann es möglich sein, dass sich bei einem Teil der Probanden in der Kontrollgruppe möglicherweise erst später ein Glaukom manifestiert und dies die statistischen Ergebnisse der aktuellen Studie beeinflussen könnte. Zusätzliche Studien werden erforderlich sein, um die Rolle der *Optineurin*-Sequenz-Varianten in der Pathogenese des Normaldruckglaukoms zu beurteilen.

Bei einer komplexen Erkrankung, wie sie das Glaukom darstellt, ist zu vermuten, dass es sich um eine polygen verursachte Erkrankung handelt und genetische Screening- Untersuchungen (z.B. mittels Gen- Glaukom- Chip) erst möglich sind, wenn weitere Gene identifiziert sind.

Es zeigt sich eine Tendenz zu einem häufigerem Vorliegen von Mutationen in den beiden untersuchten Genen *Myocilin* und *Optineurin* bei den Patienten mit Glaukom in der Familienanamnese verglichen zu den Patienten ohne Glaukom in der Familienanamnese. Es findet sich jedoch keine statistische Signifikanz, was mit den noch geringen Fallzahlen dieser ersten Untersuchung dieser Fragestellung zusammenhängen könnte.

## 5.1. Kurzzusammenfassung

In dieser Arbeit wurde eine Gruppe von 105 Patienten mit Normaldruckglaukom und als Vergleichsgruppe 73 Patienten mit Okulärer Hypertension eingeschlossen, die konsekutiv in der Glaukomambulanz der Universitätsaugenklinik Würzburg untersucht worden waren. Ziel dieser Studie war es, mittels eines standardisierten Fragebogens allgemeine sowie okuläre Risikofaktoren und die Familienanamnese für Glaukom zu erheben, um die genetische Disposition für eine Glaukomerkrankung zu untersuchen. Insgesamt wurden 112 Patienten mit Normaldruckglaukom sowie 100 gesunde Probanden als Vergleichsgruppe vom molekulargenetischen Institut der Universitätsaugenklinik Tübingen auf Mutationen im *Myocilin*- und *Optineurin*-Gen untersucht. Die folgenden Fragestellungen wurden in drei Teilabschnitten (Teil I-III) in dieser Arbeit untersucht.

**I. Hornhautdicke:** Ist die zentrale Hornhautdicke bei Patienten mit Glaukom ohne Hochdruck im Vergleich zu einer Kontrollgruppe bestehend aus Patienten mit Okulärer Hypertension signifikant dünner? Wie häufig ändert sich die Diagnose von Normaldruckglaukom (NTG) in Primäres Offenwinkelglaukom (POWG) nach Korrektur der mittels Goldmann-Appplanationstonometrie gemessenen Augeninnendruckwerte unter Berücksichtigung der zentralen Hornhautdicke? Gibt es eine Korrelation zwischen der zentralen Hornhautdicke und dem Vorhandensein eines Gesichtsfeldausfalls? Gibt es eine Korrelation zwischen der zentralen Hornhautdicke und dem Schweregrad des Stadiums des Gesichtsfeldausfalls?

**II. Ausgewählte Risikofaktoren:** Ist ein Glaukom in der Familienanamnese oder sind Blutspenden, die Anzahl von Blutspenden oder Blutverluste nach Trauma oder Operation ein Risikofaktor für den Erhalt des Gesichtsfelds? Ob häufiges Blutspenden einen Risikofaktor für den Gesichtsfeldverlust beim Normaldruckglaukom darstellt, ist bisher noch nicht untersucht worden. Wurden Patienten mit Kenntnis über die genetische Disposition des Glaukoms

gegenüber denen ohne Kenntnis früher diagnostiziert oder unterscheiden sie sich in der Schwere des Gesichtsfeldausfalls?

**III. Genetische Disposition:** Wie häufig sind Mutationen in den Genen *Optineurin* und *Myocilin* bei Patienten mit Normaldruckglaukom? Ob diese Mutationen häufiger bei Patienten mit Glaukom in der Familienanamnese auftreten, als bei Patienten ohne Glaukom in der Familienanamnese, ist eine weitere Fragestellung dieser Arbeit und bisher noch nicht untersucht worden.

### **Ergebnisse/Schlussfolgerung:**

#### **I. Hornhautdicke**

1. Patienten mit Normaldruckglaukom weisen eine signifikant dünnere zentrale Hornhautdicke auf als Patienten mit Okulärer Hypertension.
2. Bei ca. 50% unserer Patienten mit Normaldruckglaukom liegt die zentrale Hornhautdicke im Normbereich. Somit ist keine Korrektur des mittels Goldmann-Appanations-Tonometrie gemessenen Augeninnendruckwertes erforderlich. Etwa 25% der Patienten weisen eine dünnere zentrale Hornhautdicke auf, so dass eine Korrektur des applanatorisch gemessenen Augeninnendruck-Wertes hin zu höheren Augeninnendruck-Werten erforderlich ist. Bei etwa 25% der Patienten liegt eine größere zentrale Hornhautdicke vor, so dass eine Korrektur hin zu niedrigeren Augeninnendruck-Werten erforderlich ist.
3. Bei zehn Patienten mit Normaldruckglaukom (9,6%) kommt es in Folge der durch die Hornhautdicke erforderlichen Korrektur des Augeninnendruck-Messwertes zu einer Änderung der Diagnose von Normaldruckglaukom zu Primären Offenwinkelglaukom. Von diesen Patienten wurde bei sieben der maximale Augeninnendruck-Wert auf 22 mmHg und bei drei Patienten auf 23 mmHg korrigiert. Daher ergeben sich bei diesen zehn Patienten nach Korrektur des Augeninnendruck-Messwertes, bedingt durch die Hornhautdicke, jedoch nur minimal über dem statistischen Normbereich liegende Augeninnendruckwerte von 22 bzw. 23 mmHg. Diese Werte von bis zu 2 mmHg über der für die Diagnose Normaldruckglaukom definierten Grenze von 21 mmHg bewegen sich somit immer noch im Rahmen der Messtoleranz. Dennoch ist die Hornhautdickenmessung für die Ermittlung des individuellen

therapeutischen Zieldrucks bei Normaldruckglaukom erforderlich. Da keine hohen Augeninnendruck-Abweichungen zur Definitionsgrenze von 21 mmHg hier gefunden wurden scheint eine Gruppenunterteilung in Normaldruckglaukom, wie sie auf der Basis wiederholter nicht hornhautdickenkorrigierter Augeninnendruck-Messungen bisher in der Literatur für viele wissenschaftliche Fragestellungen vorgenommen wurde, zur Definition des Normaldruckglaukoms weiterhin gültig und vertretbar. Es wird dadurch eine Gruppe von Patienten mit Primärem Offenwinkelglaukom definiert, bei denen der Glaukomschaden weniger durch erhöhten Augeninnendruck als durch andere Risikofaktoren verursacht zu sein scheint.

4. Es besteht keine signifikante Korrelation zwischen einer dünneren Hornhaut und dem Vorhandensein eines Gesichtsfeldausfalls und kein signifikanter Zusammenhang zwischen der zentralen Hornhautdicke und dem Stadium des Gesichtsfeldausfalls.

## **II. Ausgewählte Risikofaktoren**

5. Ein Glaukom oder eine Okuläre Hypertension in der Familienanamnese liegt bei Verwandten 1. und 2. Grades bei 28,6% der 105 Patienten mit Normaldruckglaukom vor.

6. Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit und ohne Glaukom in der Familienanamnese im Stadium des Gesichtsfelds, im Alter bei Diagnose, im Alter zum Zeitpunkt der Auswertung, in der Höhe des Augeninnendrucks und in der zentralen Hornhautdicke.

7. Kenntnis über die genetische Disposition des Glaukoms schon vor Erhalt des Fragebogens gaben 57,1% der Patienten mit Normaldruckglaukom an. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied im Stadium des Gesichtsfeldausfalls und im Alter bei Diagnose des Normaldruckglaukoms zwischen Patienten mit und ohne Kenntnis der genetischen Disposition. Wichtig ist, Patienten und deren Angehörige über die genetische Disposition des Glaukoms aufzuklären. Menschen mit Glaukom in der Familienanamnese müssen darüber informiert werden, dass sie ein erhöhtes Risiko haben am Glaukom zu erkranken und müssen auf die Wichtigkeit einer Glaukom-Screening-Untersuchung für die Frühdiagnose hingewiesen werden.

8. Auf Blutverluste als möglichen Risikofaktor bei Patienten mit Normaldruckglaukom wurde in einer früheren Studie von Drance und Mitarbeitern hingewiesen. Ob es einen Zusammenhang zwischen häufigem Blutspenden und dem Auftreten eines Glaukoms ohne Hochdruck gibt, ist bisher nicht untersucht worden. 17,7% unserer Patienten mit Normaldruckglaukom waren Blutspender und haben durchschnittlich 15 Blutspenden (Median) (individuell 1-78 Blutspenden) abgegeben. Patienten mit Blutspenden zeigen, verglichen zu Patienten ohne Blutspende, keinen signifikanten Unterschied im mittleren Gesichtsfeldausfall und keinen signifikanten Unterschied im Alter bei Diagnose. Somit gibt es aus den bisher vorliegenden Daten keinen Anhalt dafür, dass häufiges Blutspenden einen Risikofaktor für eine Gesichtsfeldverschlechterung bei Normaldruckglaukom darstellt. Weitere Studien mit größeren Patientenzahlen sind erforderlich um diese Ergebnisse zu bestätigen.

### **III. Genetische Disposition**

9. Bei weniger als 10% der 112 untersuchten Patienten wurde eine Mutation in einem der beiden Gene *Optineurin* und *Myocilin* gefunden. In einer Kontrollgruppe bestehend aus 100 gesunden Probanden, rekrutiert durch das molekulargenetische Institut der Universitätsaugenklinik Tübingen, wiesen insgesamt 5,3% der Probanden Mutationen in einem dieser beiden Gene auf. Bei einer komplexen Erkrankung, wie sie das Glaukom darstellt, ist zu vermuten, dass es sich um eine polygen verursachte Erkrankung handelt. Eine genetische Screening-Untersuchung (z.B. mittels Gen-Glaukom-Chip) ist erst dann sinnvoll, wenn weitere Risiko-Gene identifiziert sind, als bisher bekannt sind.

10. Bei den 30 Patienten mit Glaukom in der Familienanamnese liegt bei 10% eine Mutation in einem der beiden Gene vor, und somit doppelt so häufig wie bei den 75 Patienten ohne Glaukom in der Familienanamnese, die in 5,3% eine Mutation aufweisen. Weitere Untersuchungen mit größerer Patientenzahl sind erforderlich, um einen signifikanten Zusammenhang zwischen einem Glaukom in der Familienanamnese und der Häufigkeit des Vorliegens von Mutationen in den beiden in dieser Arbeit untersuchten Genen zu belegen.

## 6. Anhang

### 6.1. Abkürzungsverzeichnis

BSP	Blutspende
CDR	Cup/ Disc Ratio
DNS	Desoxyribonukleinsäure
FAG	(positive) Familienanamnese für Glaukom
GAT	Goldmann Applanations Tonometrie
HHD	(zentrale) Hornhautdicke
IOD	Intraokulärer Druck
IODmax	maximaler intraokulärer Druck
mAD	mittleres Alter bei Diagnose
MYOC	Myocillin
N-BSP	Nicht-Blutspender
NTG	Normaldruckglaukom
OH	Okuläre Hypertension
OPTN	Optineurin
PEX	Pseudoexfoliations Glaukom
PG	Pigmentglaukom
POWG	Primäres Offenwinkel Glaukom
GFA	Gesichtsfeldausfall
VFL	Visual field loss

Unser Zeichen:  
So

Telefon: (09 31) 2 01 – 20 610  
Telefax: (09 31) 2 01 – 20 490

Würzburg, 01.10.2003

### Information über eine neue Möglichkeit der molekulargenetischen Untersuchung bei Patienten mit Normaldruckglaukom

Sehr geehrte Frau , sehr geehrter Herr

Sie waren in der Universitätsaugenklinik Würzburg wegen eines Normaldruckglaukoms (Glaukom ohne Hochdruck) in Behandlung. Besteht ein Glaukom (Grüner Star) in der Familie, so haben die Verwandten von Glaukompatienten ein erhöhtes Risiko, ebenfalls an Glaukom zu erkranken, was auf eine Vererbbarkeit der Erkrankung hinweist. Mit diesem Schreiben möchten wir Sie daher über eine neue diagnostische Möglichkeit informieren.

Vor wenigen Monaten konnte durch molekulargenetische Studien in USA festgestellt werden, dass bei etwa jedem 6. Patienten mit Normaldruckglaukom eine Mutation im so genannten Optineurin- Gen vorliegt. Damit besteht erstmals die Möglichkeit, wenn der Patient diese Veränderung bei der Blutuntersuchung zeigt, die Diagnose des Normaldruckglaukoms auch auf der Basis einer molekulargenetischen Untersuchung zu sichern. Diese Untersuchung ist sehr zeitaufwendig und teuer (mehrere Tausend Euro), so dass diese Untersuchung in absehbarer Zeit noch keine Standarduntersuchung darstellen wird.

Da wir uns seit 25 Jahren mit der Ursachenabklärung des Normaldruckglaukoms befassen, wurde uns freundlicherweise durch das molekulargenetische Labor der Universität Tübingen, an der die technischen Voraussetzungen zu dieser Untersuchung bereits gegeben sind, die Möglichkeit eingeräumt, 100 Patienten mit gesichertem Normaldruckglaukom kostenlos molekulargenetisch untersuchen zu lassen. Dabei wird untersucht, ob das Optineurin- Gen, das Myocilin- Gen oder gegebenenfalls auch andere Gene, die in einen möglichen Zusammenhang mit dem Glaukom stehen, Veränderungen aufweisen. Wir möchten daher nicht versäumen, Ihnen diese Möglichkeit anzubieten. Für diese Untersuchung ist lediglich erforderlich, dass eine geringe Menge Blut mit beiliegendem Blutentnahmeröhrchen abgenommen wird und in dem beiliegenden Umschlag an das molekulargenetische Labor in Tübingen geschickt wird.

Die Einsendung sollte innerhalb der nächsten 4 Wochen erfolgen. Die Blutentnahme kann selbstverständlich bei Ihrem Hausarzt oder Ihrem Augenarzt am Heimatort vorgenommen werden. Wenn Sie es wünschen, kann diese Blutentnahme aber auch hier an der Universitätsaugenklinik Würzburg anlässlich einer Kontrolluntersuchung (Terminvereinbarung mit Hinweis auf Blutentnahme unter Tel: 0931/ 201 204 76) erfolgen.

Damit Ihr Blut durch das molekulargenetische Labor auf Genveränderungen untersucht werden darf, ist es aus rechtlichen Gründen erforderlich, dass Sie dem Blutentnahmeröhrchen eine unterschriebene Einverständniserklärung zur Genehmigung der Blutuntersuchung beilegen,

Direktionssekretariat  
Tel.: 0931 / 201 – 20 601  
Fax: 0931 / 201 – 20 245

Privatsprechstunde:  
Tel.: 0931 / 201 – 20 602  
Fax: 0931 / 201 – 20 245

Oberärzte  
Dr. W. Göbel  
Prof. Dr. Dr. E. Gramer  
Dr. T. Klink  
PD Dr. W. Schrader  
Dr. J. Sold  
Prof. Dr. W. Waller

Oberarztsekretariat  
Terminvereinbarung:  
Tel.: 0931 / 201 – 20 610  
Fax: 0931 / 201 – 20 490

Sehschule  
Leiter:  
Prof. Dr. H. Steffen  
Tel.: 0931 / 201 – 20 487

Allgemeine Poliklinik  
Tel.: 0931 / 201 – 20 476  
Fax: 0931 / 201 – 20 400

Spezialsprechstunden  
Terminvereinbarung:  
Tel.: 0931-201-20476

- Glaukom  
Mo. u. Do.: 8.00 – 14.00 Uhr
- Hornhaut  
Mo. 8.00 – 14.00 Uhr
- Orbita, Plast. Chirurgie  
Di. 8.00 – 14.00 Uhr
- Refraktive Chirurgie  
Mi. 8.00 – 12.00 Uhr
- Netzhaut, Glaskörper  
Fr. 8.00 – 14.00 Uhr

LowVision-Ambulanz  
Terminvereinbarung:  
Tel.: 0931-201-20478

wobei Sie damit auch Ihr Einverständnis geben, dass wir gegenüber dem genetischen Labor in Tübingen von der ärztlichen Schweigepflicht entbunden sind und nähere Informationen aus Ihrem Krankenblatt zum Stadium Ihrer Erkrankung, zum Alter bei Diagnosestellung usw. mitteilen dürfen. Dadurch kann das Erkrankungsstadium in Beziehung zu den gefundenen Laborwerten gesetzt werden. Zur Aktualisierung der Angaben in Ihrem Krankenblatt bitten wir Sie die auf der Rückseite der Einverständniserklärung stehenden Fragen zu beantworten.

Ihre Angaben und persönlichen Daten sowie die Untersuchungsergebnisse werden vertraulich behandelt und unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht. Sollte es sich als notwendig erweisen, dass ergänzende Untersuchungen von Tübingen aus an zusätzliche auswärtige Institutionen weitergegeben werden müssten, erfolgt die Weitergabe Ihrer Blut/DNA-Probe in verschlüsselter, anonymisierter Form. Ihr Einverständnis zur Genuntersuchung kann von Ihnen jederzeit schriftlich widerrufen werden. Die molekulargenetische Untersuchung bei Glaukom war der Ethikkommission der Universität Tübingen zur Beratung vorgelegen und wurde genehmigt.

Das Ergebnis der Untersuchung auf Veränderungen im Optineurin- Gen wird Ihnen dann von Tübingen zur Weitergabe an Ihren Augenarzt mitgeteilt und zusätzlich an uns geschickt und zu Ihrem Krankenblatt gelegt. Es kann bis zu 6 Monaten dauern, bis ein Ergebnis vorliegt.  
Ansprechpartner und Anschrift für den Blutprobenversand:

Frau Dr. rer. nat. Nicole Weißschuh  
Auf der Morgenstelle 15  
72076 Tübingen  
Telefon: 07071 – 29 87 618; Fax: 07071 – 29 57 25

Bei Rückfragen zum Untersuchungsergebnis oder für den Fall, dass Sie Ihre Einwilligung zur Untersuchung widerrufen wollen, bitten wir Sie sich an diese Anschrift zu wenden.

#### **Welchen Vorteil haben Sie von dieser Untersuchung?**

Für den Fall, dass die Genmutation bei Ihnen gefunden wird, ist Ihre Glaukomdiagnose nun auch molekulargenetisch gesichert. Für den Fall, dass eine Mutation bei Ihnen gefunden wird, kann später, wenn gewünscht und möglich, auch bei Ihren Blutsverwandten untersucht werden, ob diese ebenfalls Träger dieser Genmutation sind. Wird bei den Verwandten später diese Genmutation auch gefunden, so wäre dies ein Hinweis darauf, dass diese Verwandten möglicherweise ein erhöhtes Risiko haben an Normaldruckglaukom zu erkranken, auch wenn Sie bisher noch keine Krankheitssymptome zeigen.

Ziel dieser Untersuchung ist es auch, einen wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn über das genetische Risikopotential beim Normaldruckglaukom und die Häufigkeit von genetischen Veränderungen, die einen möglichen Zusammenhang mit dem Glaukom haben, für die deutsche Bevölkerung zu erforschen.

Wie aus unseren früheren Untersuchungen hervorgeht, haben Verwandte von Glaukopatienten ein erhöhtes Risiko, ebenfalls an Glaukom zu erkranken. Eine Untersuchung der Verwandten von Glaukopatienten zur Früherkennung der Erkrankung ist daher generell sinnvoll, auch wenn die humangenetische Untersuchung bei Ihnen keine Mutation im Optineurin- Gen findet.

Die Teilnahmemöglichkeit an dieser Untersuchung ist freiwillig. Es entstehen Ihnen selbstverständlich keinerlei Nachteile, falls Sie es vorziehen sollten, nicht von dieser Untersuchungsmöglichkeit Gebrauch zu machen.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Dr. jur. E. Gramer  
Oberarzt

Cand. med. D. Neumann

Anlagen:  
Einverständniserklärung mit umseitigem Fragebogen und Versandhinweis  
Blutentnahmeröhrchen mit Rückantwortumschlag

Name	Vorname	Geb. Datum	D

### Geschlecht

- männlich  
 weiblich

Behandelnder NAA	Alter 31.12.03	Alter bei D.	1. klin. Untersuchung	Letzte klin. Untersuchung

	IOD max	IOD/L	HH-D	KF	Refraktion	Medikation					OP			Visus			
						PG-A	β-B	α-2-Ag	Lok CAH	andere	TET	LTP	andere	keine	1. U.	L. U.	
RA																	
LA																	

RA	Gesichtsfeld						Beob. Zeit.	Progr.
	0	I	II	III	IV	V		
1. kl. U.								
letzte kl. U.							<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

LA	Gesichtsfeld						Beob. Zeit.	Progr.
	0	I	II	III	IV	V		
1. kl. U.								
letzte kl. U.							<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

RA	CDR	B	HRT				U.-Dat.
			Pap.größe	Rim-Area	HRT		
1. U.					GL	N	
letzte U.					GL	N	
Beob. Zeit							
Progr.			MP				

LA	CDR	B	HRT				U.-Dat.
			Pap.größe	Rim-Area	HRT		
1. U.					GL	N	
letzte U.					GL	N	
Beob. Zeit							
Progr.			MP				

RA	GDx		Foto		Pap.-Progr.
	The Nr.	U.-Dat.	U.-Dat.		
1. U.					
L. U.					
Beob. Zeit					
Progr.					<input type="checkbox"/>

LA	GDx		Foto		Pap.-Progr.
	The Nr.	U.-Dat.	U.-Dat.		
1. U.					
letzte U.					
Beob. Zeit					
Progr.					<input type="checkbox"/>

ja    nein    k.Angaben

- Herzkrankheiten              
Migräne              
Vasospasmus              
Schlaganfall              
Intracereb. Raumf.              
Magnesium

Carotis-Doppler    vorh.    nicht vorh.  
   

- o.B.      
0 – 60 %    60 – 90 %    > 90 %  
re              
Li

- 24h RR    ja     nein     RR \_\_\_\_\_  
normoton      
hypoton        m. Th.   
hyperton      
RR-Abfall zweite N.-Hälfte          
ja    fragl.    nein  
FA    ja        n =   
nein      
k. Angaben

- Anschreiben      
Mutationen im OPTN-Gen          
ja    nein

# Fragen an den Patienten

## Familienanamnese

Ist Ihnen bekannt, ob einer Ihrer Blutsverwandten (Eltern, Großeltern, Urgroßeltern, Onkel, Tanten, Cousins, Cousinen, etc.) ein Glaukom (Grüner Star) hat/ hatte oder wegen einer Augeninnendruckerhöhung behandelt wird/ wurde?

ÍJa

ÍNein

Ínicht bekannt

Wenn Ja, wer? \_\_\_\_\_

## Fragen zu Verwandten 1. Grades

1. Haben Sie Geschwister? ÍJa ÍNein

Wenn Ja, Anzahl der Schwestern \_\_\_\_, Anzahl der Brüder \_\_\_\_

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

Hat eines Ihrer Geschwister ein Glaukom oder eine therapiebedürftige Augeninnendruckerhöhung? ÍJa ÍNein Ínicht bekannt

Wenn Ja, Anzahl der betroffenen Schwestern \_\_\_\_

Anzahl der betroffenen Brüder \_\_\_\_

2. Haben Sie Kinder? ÍJa ÍNein

Wenn Ja, Anzahl der Töchter \_\_\_\_,

Anzahl der Söhne \_\_\_\_.

Haben Ihre Kinder ein Glaukom? ÍJa ÍNein Ínicht bekannt

Wenn Ja, Anzahl der Töchter \_\_\_\_,

Anzahl der Söhne \_\_\_\_.

3. Hat Ihre Mutter ein Glaukom? ÍJa ÍNein Ínicht bekannt

Hat Ihr Vater ein Glaukom? ÍJa ÍNein Ínicht bekannt

4. Wie alt waren Sie zum Zeitpunkt der Diagnosestellung? \_\_\_\_ Jahre

5. War Ihnen bereits vor Erhalt dieses Briefes bekannt, dass die Glaukomerkrankung auch vererbt sein kann? ÍJa ÍNein

### Angaben zu Ihrer Gesundheit:

- Wie hoch ist Ihr Blutdruck? \_\_\_\_ / \_\_\_\_
- Nehmen Sie blutdruckregulierende Medikamente?  Ja  Nein
- Nehmen Sie Medikamente gegen eine Herzerkrankung?  
 Ja  Nein
- Hatten Sie einen Herzinfarkt?  Ja  Nein
- Hatten Sie einen Schlaganfall?  Ja  Nein
- Leiden Sie an Migräne?  Ja  Nein  nicht bekannt
- Leiden Sie unter anfallsartig auftretenden kalten Händen und Füßen?  
 Ja  Nein  nicht bekannt
- Erhalten Sie deswegen eine Magnesiumtherapie?  
 Ja  Nein  nicht bekannt
- Wenn Ja, seit \_\_\_\_ Jahren.

Hat die Magnesiumtherapie dazu geführt, dass Sie jetzt weniger oft an kalten Händen und Füßen leiden?  Ja  Nein

- Waren Sie Blutspender?  Ja  Nein  
Wenn Ja, Anzahl der Blutspenden: \_\_\_\_
- Hatten Sie eine Verletzung oder Operation mit großem Blutverlust?  
 Ja  Nein  nicht bekannt  
Wenn Ja, waren Bluttransfusionen erforderlich?  
 Ja  Nein  nicht bekannt
- Haben oder hatten Sie eine Tumorerkrankung (Krebs)?  
 Ja  Nein  nicht bekannt  
Wenn Ja, welche? \_\_\_\_\_

## **Einverständniserklärung zur Einsendung mit der Blutprobe an:**

Molekulargenetisches Labor  
Universitäts-Augenklinik Tübingen  
z. H. Frau Dr. rer. nat. Nicole Weißschuh  
Auf der Morgenstelle 15  
D-72076 Tübingen  
Telefon: 07071 – 29 87 618  
Fax: 07071 - 29 57 25

Einverständniserklärung zur Teilnahme am molekulargenetischen Projekt zur Untersuchung der genetischen Ursachen und genetischen Risikofaktoren bei Patienten mit Normaldruck-Glaukom der Universitäten Tübingen und Würzburg.

Aufgeklärt über die molekulargenetischen Untersuchungsmöglichkeiten am Optineurin- Gen, Myocilin- Gen oder weiterer Gene, die mögliche Zusammenhänge mit der Glaukom- Erkrankung haben, übersende ich Ihnen beiliegende Blutprobe mit der Bitte um Befundmitteilung zum Optineurin- Gen an die Universitätsaugenklinik Würzburg und an mich und erkläre mich einverstanden, dass die überlassene Blutprobe für die obigen Untersuchungen verwendet werden kann.

Ich weiß, dass diese Einverständniserklärung jederzeit von mir durch schriftliche Nachricht an obige Anschrift widerrufen werden kann.

Ich möchte mit der Einsendung der Blutprobe zur Klärung der Frage beitragen, welche Risikofaktoren beim Normaldruckglaukom eine Rolle spielen und wie sie vererbt werden und bin mit der statistischen Auswertung der Ergebnisse einverstanden.

Bei der Blutentnahme handelt es sich um eine Routinemethode, bei der, wie allgemein bekannt, selten auch eine Rötung oder Schwellung im Bereich der Blutentnahmestelle vorübergehend auftreten kann. Mit einem Austausch der Befunde zwischen der Universitätsaugenklinik Würzburg und dem molekulargenetischen Labor der Universitätsaugenklinik Tübingen bin ich einverstanden.

Name: \_\_\_\_\_

Vorname: \_\_\_\_\_

Geburtsdatum: \_\_\_\_\_

Straße: \_\_\_\_\_

Wohnort: \_\_\_\_\_

Ort, Datum: ....., den .....2003

.....  
Unterschrift des Patienten (bei Minderjährigen beider Eltern)

## **Hinweise zum Versand für den blutabnehmenden Arzt:**

- Es werden 9 ml venöses Vollblut in EDTA-Röhrchen aus Kunststoff (bitte kein Glas) benötigt.
- Bitte invertieren Sie die befüllten Röhrchen nach der Blutentnahme ca. 10 Mal, um eine ausreichende Durchmischung von Blut und EDTA zu gewährleisten.
- Bitte lagern Sie die befüllten Röhrchen bis zum Versand bei +4°C, der Versand selbst kann ungekühlt erfolgen.

## 7.Literaturverzeichnis

1. Quigley HA. Number of people with glaucoma worldwide. *Br J Ophthalmol* 1996; 80:389-93.
2. Wolfs RC, Klaver CC, Ramrattan RS, van Duijn CM, Hofman A, de Jong PT. Genetic risk of primary open-angle glaucoma. Population-based familial aggregation study. *Arch Ophthalmol* 1998; 116:1640-5.
3. Tuck MW, Crick RP. The projected increase in glaucoma due to an ageing population. *Ophthalmic Physiol Opt* 2003; 23:175-9.
4. Michelson G, Bendschneider D. Niederdruckglaukome- neue diagnostische und therapeutische Ansätze. *Der Augenspiegel* 2011; 6:24-30
5. Stone EM, Fingert JH, Alward WL, Nguyen TD, Polansky JR, Sunden SL, Nishimura D, Clark AF, Nystuen A, Nichols BE, Mackey DA, Ritch R, Kalenak JW, Craven ER, Sheffield VC. Identification of a gene that causes primary open angle glaucoma. *Science* 1997; 275:668-70.
6. Budde WM. Heredity in primary open-angle glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2000; 11:101-6.
7. Wolf C, Gramer E, Müller-Myhsok B, Pasutto F, Gramer G, Wissinger B, Weisschuh N. Lysyl oxidase-like 1 gene polymorphisms in German patients with normal tension glaucoma, pigmentary glaucoma and exfoliation glaucoma. *J Glaucoma*. 2010 Feb;19(2):136-41.
8. Weisschuh N, Wolf C, Wissinger B, Gramer E. A clinical and molecular genetic study of German patients with primary congenital glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2009 Apr;147(4):744-53. Epub 2009 Feb 4.

9. Böhm AG. Glaukomrisiko und Hornhautdicke. *Der Ophthalmologe* 2005. Vol.102, Nr.9, 909-918.
10. Kohlhaas M, Boehm AG, Spoerl E, Pursten A, Grein HJ, Pillunat LE: Effect of central corneal thickness, corneal curvature, and axial length on applanation tonometry, 2006, *Archives of ophthalmology* 124: 471-476
11. Aulhorn E, Sensoric Functional Damage in: Heilmann K, Richardson K. T., *Glaucoma – Conception of a Disease, Pathogenesis, Diagnosis, Therapy*, 1978, Georg Thieme, Stuttgart, S. 157 ff.
12. Guvant P, Porsia L, Watkins RJ, Bayliss-Brown H, Broadway DC. Relationship between central corneal thickness and optic disc topography in eyes with glaucoma, suspicion of glaucoma, or ocular hypertension. *Clin Ophtalmol* 2008; 2(3):591-9
13. Hufnagl C, Hitzl W, Hornykewycz K, Grabner G, Reitsamer HA. Comparison of central corneal thickness in patients participating in a glaucoma screening programme and those who were examined in the glaucoma unit. *Klin Monatsblätter Augenheilkunde* 2008; 225(2): 151-4
14. Doyle A, Bensaïd A, Lachkar Y. Central corneal thickness and vascular factors in normal tension glaucoma. *Acta Ophtalmol Scand* 2005; 83 (2):191-5
15. Böhm AG. Einfluss der Hornhautdicke auf die Tonometrie. *Klinische Monatsblätter Augenheilkunde* 2011; 228: 114-117
16. Herndon LW, Weizer JS, Stinnett SS. Central corneal thickness as a risk factor for advanced glaucoma damage. *Arch Ophthalmol* 2004;122:17-21

17. Francis B A, Varma R, Chopra V et al, Intraocular pressure, central corneal thickness, and prevalence of open-angle glaucoma: the Los Angeles Latino Eye Study. *Am J Ophthalmol*. 2008 Nov;146(5):741-6. Epub 2008 Jul 30.
18. Brandt JD, Beiser JA, Gordon MO, Kass MA, Central corneal thickness and measured IOP response to topical ocular hypotensive medication in the Ocular Hypertension Treatment Study, 2004, *Am J Ophthalmol* 138(5):717–722
19. Schargus M, Gramer G, Gramer E, Central corneal thickness in patients with Ocular Hypertension and Primary Open Angle Glaucoma correlated with glaucoma damage, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49, ARVO-E-Abstract 1597, 2008
20. Chauhan BC, Hutchison DM, Leblanc RP, Artes PH, Nicolela MT. Central corneal thickness and progression of visual field and optic disc in glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2005;8:1008-1289
21. Hewitt AW, Cooper RL, Relationship between corneal thickness and optic disc damage in glaucoma, 2005, *Clin Experiment Ophthalmol* 33(2):158–163
22. Jonas JB, Stroux A, Velten I et al., Central corneal thickness correlated with glaucoma damage and rate of progression, 2005, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46(4):1269–1274
23. Dueker DK et al, Corneal thickness measurement in the management of primary open-angle glaucoma: a report by the American Academy of Ophthalmology, 2007, *Ophthalmology*, Sep;114(9):1779-87
24. Shimmyo M, Orloff PN. Corneal thickness and axial length. *Am J Ophthalmol*. 2005;139:553-554
25. Ehlers N, Hansen FK. Central corneal thickness in low-tension glaucoma. *Acta Ophthalmol*. 1974;52:740-746

26. Herndon LW, Choudhri SA, Cox T, Damji KF, Shields MB, Allingham RR. Central corneal thickness in normal, glaucomatous, and ocular hypertensive eyes. *Arch Ophthalmol*. 1997;115:1137-1141
27. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD et al., The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma, 2002, *Arch Ophthalmol* 120(6):714–720; discussion 829–830
28. Drance SM, Sweeney V et al. Studies of factors involved in the production of low tension glaucoma. *Arch Ophthalmol*, Vol 89, Jun 1973, 457-465
29. Drance SM, Low-tension Glaucoma. Enigma and Opportunity (Editorial). *Arch Ophthalmol* , Vol 103, Aug 1985, 1131-1133
30. Drance SM, Morgan RW, Sweeney V. Shock-induced optic neuropathy. A cause of nonprogressive glaucoma. *NEJM*, Feb 22, 1973. 392-395
31. Drance SM. Some factors in the production of low tension glaucoma. *Brit J Ophthal*. 1972, 56, 229-242
32. Aulhorn E, Karmeyer H. Frequency distribution in early glaucomatous visual field defects. *Doc Ophthal Proc Series* 1977, 14:17-83
33. Nongpiur ME, Vithana EN et al. A Novel Locus for Central Corneal Thickness on Chromosome 6q14.1. *Invest Ophtalmol Vis Sci* 2011;52 E-Abstract 5877
34. Eke T, Reddy MA, Karwatowski WS. Glaucoma awareness and screening uptake in relatives of people with glaucoma. *Eye* 1999 Oct; 13 (Pt 5): 647-9

35. Goldberg I, Hollands FC. Systemic factors in patients with low- tension glaucoma. *Brit J Ophtal.* 1981, 65, 56-62
36. Gramer E, Leydhecker W. Glaukom ohne Hochdruck: Eine klinische Studie. *Klein Monatsbl Augenheilkd* 1985. 186:262-267.
37. Blutspendedienst des Bayerischen Roten Kreuzes gemeinnützige GmbH, Produktions- u. Logistikzentrum Wiesentheid, Spenderbetreuung & Terminorganisation; Stand 30.03.2009
38. Gramer G.: Familienanamnese, genetisches Risikoprofil und Risikofaktoren der Glaukome – eine Untersuchung von 2170 Patienten mit Glaukom oder okulärer Hypertension, Inauguraldisseration Med. Fakultät, Universität Würzburg, 2006. <http://opus.bibliothek.uni-wuerzburg.de/volltexte/2006/1997/>
39. Schiefer G. Motive des Blutspendens: Eine tiefenpsychologische Untersuchung mit Gestaltungsoptionen für das Marketing von Nonprofit-Organisationen des Blutspendewesens. Gabler, Wiesbaden 2006. S.87
40. Weisschuh N, Neumann D, Wolf C, Wissinger B, Gramer E. Prevalence of myocilin and optineurin sequence variants in german normal pressure glaucoma patients. *Mol Vis* 2005. Apr 18;11:284-7.
41. Rezaie T, Child A, Hitchings R, Brice G, Miller L, Coca-Prados M, Heon E, Krupin T, Ritch R, Kreutzer D, Crick RP, Sarfarazi M. Adult-onset primary open-angle glaucoma caused by mutations in optineurin. *Science* 2002; 295:1077-9.
42. Forsman E, Lemmela S, Varilo T, Kristo P, Forsius H, Sankila EM, Jarvela I. The role of TIGR and OPTN in Finnish glaucoma families: a clinical and molecular genetic study. *Mol Vis* 2003; 9:217-22 .

43. Tang S, Toda Y, Kashiwagi K, Mabuchi F, Iijima H, Tsukahara S, Yamagata Z. The association between Japanese primary open-angle glaucoma and normal tension glaucoma patients and the optineurin gene. *Hum Genet* 2003; 113:276-9.
44. Wiggs JL, Auguste J, Allingham RR, Flor JD, Pericak-Vance MA, Rogers K, LaRocque KR, Graham FL, Broome B, Del Bono E, Haines JL, Hauser M. Lack of association of mutations in optineurin with disease in patients with adult-onset primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2003; 121:1181-3.
45. Leung YF, Fan BJ, Lam DS, Lee WS, Tam PO, Chua JK, Tham CC, Lai JS, Fan DS, Pang CP. Different optineurin mutation pattern in primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44:3880-4.
46. Aung T, Ebenezer ND, Brice G, Child AH, Prescott Q, Lehmann OJ, Hitchings RA, Bhattacharya SS. Prevalence of optineurin sequence variants in adult primary open angle glaucoma: implications for diagnostic testing. *J Med Genet* 2003; 40:e101.
47. Alward WL, Kwon YH, Kawase K, Craig JE, Hayreh SS, Johnson AT, Khanna CL, Yamamoto T, Mackey DA, Roos BR, Affatigato LM, Sheffield VC, Stone EM. Evaluation of optineurin sequence variations in 1,048 patients with open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2003; 136:904-10.
48. Pasutto F, Keller KE, Weisschuh N, Sticht H, Samples JR, Yang YF, Zenkel M, Schlötzer-Schrehardt U, Mardin CY, Frezzotti P, Edmunds B, Kramer PL, Gramer E, Reis A, Acott TS, Wirtz MK. Variants in ASB10 are associated with open-angle glaucoma. *Hum Mol Genetic* 2011 Dec 20; Epub ahead of print.

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich all denjenigen meinen Dank aussprechen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Dr. jur. Eugen Gramer für die Überlassung des Themas. Durch seine unermüdliche Unterstützung, die intensive Betreuung und seine Ausdauer ist das Gelingen dieser Arbeit möglich geworden. Ich danke ihm für die Übernahme des Referats.

Frau Dr. rer. nat. Nicole Weißschuh vom Molekulargenetischen Institut der Universitätsaugenklinik Tübingen danke ich für die freundliche und kollegiale Zusammenarbeit.

Natürlich möchte ich mich auch bei den Damen in der Anmeldung der Poliklinik der Universitätsaugenklinik bedanken, die mich immer freundlich bei der Suche nach Patientenakten im Archiv unterstützt haben und auch Frau Sommer aus dem Oberarzt-Sekretariat, die mir nicht selten mit Rat und Tat zur Seite stand.