

**Diplomarbeit**

# Makropapille & Glaukom

eingereicht von

**Dieter Himler**

Mat.Nr.: 0433280

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitäts Augenklinik Graz**

unter der Anleitung von

**Univ. Prof. Dr. Christoph Faschinger**

---

***Eidesstattliche Erklärung***

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

*Graz, am 10. August 2011*

*Dieter Himler*

***Anmerkung***

*Um das Lesen der vorliegenden Arbeit zu erleichtern, wurde aus praktischen Überlegungen das generische Maskulinum verwendet. Diese Schreibweise bezieht sich sowohl auf männliche als auch auf weibliche Personen.*

## **Danksagung**

Meinen Eltern, Gertrude und Albert Himler, bin ich zu besonderem Dank verpflichtet, da sie mich während meines ganzen Studiums stets tatkräftig unterstützt und mir dieses wundervolle Studium finanziert haben.

Des Weiteren möchte ich mich bei meiner Freundin Sophie bedanken, die mir mit guten Ratschlägen zur Seite gestanden ist.

Recht herzlich bedanken möchte ich mich bei meinem Betreuer, Herrn Univ. Prof. Dr. Christoph Faschinger, welcher mir stets mit kompetenten Ratschlägen geduldig zur Seite gestanden ist, wodurch mir das Verfassen dieser Arbeit erleichtert wurde.

Graz, August 2011

Dieter Himler

## Inhaltsverzeichnis

	Danksagung	iii
	Glossar	vii
	Zusammenfassung	ix
	Abstract	xi
<b><u>Kapitel 1 – Einführung</u></b>		
1.1	Definition des Terminus Glaukom	S. 1
	<i>Definition</i>	S. 1
	<i>Die Begriffe Glaukom und „grüner Star“ und deren Herkunft</i>	S. 1
1.2	Epidemiologie und Geschlechtsprävalenz	S. 2
	<i>Ethnische Herkunft</i>	S. 3
1.3	Risikofaktoren	S. 3
	<i>Risikofaktoren für die Glaukomentstehung</i>	S. 3
	<i>Die Achsenlänge des Auges – ein Risikofaktor für das Glaukom</i>	S. 4
1.4	Genetik und Glaukom	S. 5
1.5	Glaukomentstehung und die Entitäten des Glaukom	S. 6
1.6	Die Papille	S. 10
	<i>Normbefund der gesunden Papille</i>	S. 10
	<i>Befund der durch Glaukom geschädigten Papille</i>	S. 12
1.7	Aufbau der Papille	S. 13
1.7.1	Einteilung der Papille aus histologischer Sicht	S. 14
	<i>Nervenfaserschicht</i>	S. 15
	<i>Prälaminares Nervengewebe</i>	S. 15
	<i>Lamina cribrosa (LC, Siebplatte)</i>	S. 15
	<i>Retrolaminares Nervengewebe</i>	S. 16
1.7.2	ISNT-Regel nach Littmann	S. 17
1.7.3	Die Form der Papille und deren Exkavation	S. 19

1.7.4	Quotient aus Exkavation zu Papillendurchmesser (=E/P-Wert) oder Cup/Disc-Ratio (=C/D-Ratio)	S. 19
1.7.5	Die parapapilläre chorioretinale Atrophie – Zone Alpha und Zone Beta	S. 20
1.8	Spezifische Veränderungen an der Papille im Alter	S. 21
1.8.1	Veränderungen an der LC im Alter	S. 21
	<i>Auswirkungen der extrazellulären Veränderungen im Alter</i>	S. 21
	<i>Weitere Zelltypen der LC – „Astrozyt ist nicht gleich Astrozyt“</i>	S. 22
1.9	Veränderungen der Zellstruktur durch Erhöhung des IOP	S. 22
	<i>Veränderungen am Sehnervkopf</i>	S. 22
	<i>Veränderungen an der retinalen Glia</i>	S. 23
1.10	Spielt ein erhöhter intrakranieller Druck (=ICP) eine Rolle für die Axone im Bereich der Papilla nervi optici?	S. 24
1.11	Biomechanische Auswirkungen und Schädigungen an der Papille	S. 25

### ***Einleitung***

Einleitung	S. 29
------------	-------

### ***Kapitel 2 – Material & Methoden***

2.1	Material & Methoden	S. 31
	<i>Einschluss und Ausschlusskriterien</i>	S. 31
	<i>Statistische Auswertung</i>	S. 32
	<i>Heidelberg-Retina-Tomograph</i>	S. 32
	<i>Patientenrekrutierung für die Studie</i>	S. 33

### ***Kapitel 3 – Resultate***

3.1	Tabellarische Zusammenfassung der Resultate	S. 34
3.1.1	Defekte in der Gesichtsfelduntersuchung	S. 36
	<i>Gesichtsfelddefekte der Patientin mit Makropapille (=Studienpopulation I)</i>	S. 37
3.1.2	Refraktion der Patienten mit Makropapillen	S. 39

---

3.1.3	Alter zum Zeitpunkt des Auftretens der Gesichtsfelddefekte	S. 39
3.1.4	Zusammenhang zwischen Papillenfläche und neuroretinalem Randsaum	S. 40
3.2	Ergebnisse zum Stammbaum der Familie M	S. 41
	<i>Papillenfotografien von Patienten mit Makropapillen aus der Familie M</i>	S. 42
	<i>Papillengrößen der Patienten mit Makropapillen der Familie M</i>	S. 44
	<i>Geschlechterverteilung</i>	S. 44

#### **Kapitel 4 – Diskussion**

Diskussion	S. 45
Literatur	S. 55
Abbildungen	S. 64
Tabellen	S. 68

## Glossar und Abkürzungen

A	area (engl.) Fläche
A.	arteria (lat.) Arterie
ATP	Adenosintriphosphat
DNA	deoxyribonucleic acid (engl.) Desoxyribonukleinsäure
E/P-Wert	Exkavation/Papillendurchmesser-Wert
ECM	extracellular matrix (engl.) extrazelluläre Matrix
F	force (engl.) Kraft
FDT	Frequenzverdopplungs-Perimetrie
G2	Gesichtsfelduntersuchung, Programm G2 des Gerätes OCTOPUS
GAG	glycosaminoglycan (engl.) Mucopolysaccharide
GFAP	glial fibrillary acid protein (engl.) „saures Gliafaserprotein“
GLC1B	Genlocus
HRT (II)	Heidelberg Retina Tomograph
ICP	intracranial pressure (engl.) intrakranieller Druck
IOP	intraocular pressure (engl.) intraokulärer Druck
ISNT-Regel	Inferior-superior-nasal-temporal-Regel nach Littmann
LC	Lamina cribrosa, Siebplatte
MMPs	matrix metalloproteinases (engl.) Matrix-Metalloproteinasen
MRA	Moorfields-Regressions-Analyse (der Papillenmorphometrie)
N.	nervus (lat.) Nerv
NCK2	Genlocus
NDG	Normaldruckglaukom
OCT	optische Kohärenztomographie
OR	odds ratio (engl.) Quotenverhältnis – Risiko
P	pressure (engl.) Druck
PWBG	primäres Winkelblockglaukom
POWG	primäres Offenwinkelglaukom
SLP	Scanning-Laser-Polarimetrie
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences (engl.) Statistikprogramm

TIMPs                    tissue inhibitor of metalloproteinases (engl.) Gewebsinhibitor von  
Metalloproteinasen  
V.                        vena (lat.) Vene

---

## Zusammenfassung

### Einleitung

Die Größe der Papille variiert physiologischerweise innerhalb und auch zwischen ethnischen Gruppen. Die normale Papillengröße liegt im Bereich zwischen  $1.69\text{mm}^2$  –  $2.8\text{mm}^2$ . Makropapillen (Papillenfläche  $\geq 2.8\text{mm}^2$ ) stellen möglicherweise eine Laune der Natur dar. Makropapillen dürfen große Exkavationen haben, sie dürfen jedoch nicht als Glaukom fehlinterpretiert werden.

Ziel der Arbeit ist es bei 15 Patienten ( $\sum n=22$  Augen) zu erheben, wie viele davon nach 10 Jahren Gesichtsfelddefekte entwickelt haben. Anlass für die Studie war der Stammbaum der Familie M, in dem Makropapillen, OHT und Glaukom auftraten.

### Methoden

25 Patienten wurden zur Studie eingeladen, bei denen vor 10 Jahren mittels HRT eine Makropapille ohne glaukomtypische Gesichtsfeldausfälle festgestellt worden war, wovon 15 Patienten ( $\sum n=22$  Augen) erschienen.

Es wurde der IOP gemessen, eine Gesichtsfelduntersuchung (G2 und FDT), eine HRT-Untersuchung sowie ein Papillenfoto durchgeführt. Das Alter beim Auftreten von Gesichtsfelddefekten wurde erhoben. Die Darstellung der Daten erfolgte nach statistischer Auswertung mittels Excel und SPSS.

### Resultate

In der Auswertung konnten in einem Verlaufszeitraum von 10 Jahren bei 1 von 22 Augen glaukomtypische Gesichtsfelddefekte festgestellt werden. Vor 10 Jahren hatte kein Patient Defekte. Das durchschnittliche Alter betrug  $53 \pm 18.1$  Jahre. Das Alter der Patienten bewegt sich zwischen 20 und 86 Jahre. Die mittlere Papillenfläche der Patienten mit Makropapillen lag bei  $3.482\text{mm}^2$ . Die HRT-Untersuchung zeigte bei 16 von 22 Patienten mit Makropapillen Defekte. Im t-Test zeigte sich ein signifikanter ( $p=0.045$ ) Unterschied zwischen den Patienten mit Makropapillen und der statistischen Normpopulation in Bezug auf den neuroretinalen Randsaum. Dieser ist bei Makropapillen größer.

**Schlussfolgerung**

Wie die Ergebnisse zeigten, entwickelte innerhalb von 10 Jahren 1 von 22 Patienten mit Makropapillen glaukomtypische Gesichtsfelddefekte. Eine Verlaufbeurteilung mittels HRT-Untersuchung ist nur eingeschränkt möglich, da die MRA-Klassifizierung nur für Papillen im statistischen Normbereich anwendbar ist. Ein Glaukom kann somit vorzugsweise mittels Gesichtsfelduntersuchungen im Frühstadium erkannt werden.

Makropapillen dürfen zwar eine große Exkavation haben, sie dürfen jedoch nicht aus der Follow-up-Untersuchung fallen, da auch sie Glaukome entwickeln können.

## **Abstract**

### **Introduction**

The size of the optic disc varies physiologically between different ethnic groups and even within a particular group. The statistically normal size of the optic disc is between  $1.69\text{mm}^2$  –  $2.8\text{mm}^2$ . Macrodiscs ( $\geq 2.8\text{mm}^2$ ) could be a freak of nature.

Macrodiscs may have a macrocup and should not be misdiagnosed as glaucoma.

The aim of this study on 15 Patients ( $\Sigma n=22$  eyes with macrodiscs) was to determine how many of these eyes would develop glaucomatous visual field defects in 10 years. The reason for the study was the pedigree of family M, suffering from macrodiscs, OHT and glaucoma.

### **Methods**

We recruited 25 patients, diagnosed by HRT at least 10 years ago, without typical glaucomatous visual field defects, to come for a check-up to our Department. 15 Patients were included. We did an IOP-measurement, HRT-examination, visual field tests (G2 and FDT) and photographs of the optic disc. We evaluated the age at the time of the first visual field defect. The data were statistically analyzed with Excel and SPSS.

### **Results**

In this study we compared the data, which was collected 10 years ago with the data from 2009. In 1 out of 22 eyes glaucomatous field defects were detected. Ten years ago no Patient had visual field defects. The mean age was  $53 \pm 18.1$  (range: 20–86) years. The mean optic disc area was  $3.482\text{mm}^2$ . HRT-examination showed defects in 16 out of 22 eyes with macrodiscs. The t-Test showed a significant ( $p=0.045$ ) difference between patients with and patients without macrodiscs concerning the rim area. The rim area is physiologically larger in macrodiscs.

**Conclusion**

As the study results showed, 1 of 15 patients with macrodiscs developed glaucomatous visual field defects. A follow-up with the HRT-examination is limited due to the Moorfields regression classification, which is only suitable for patients with normal eyes and optic discs between  $1.69\text{mm}^2$  to  $2.8\text{mm}^2$ .

Glaucoma can preferentially be detected by visual-field-testing. Macrodiscs may have a macrocup but should not be missed for follow-up-examinations as they could develop glaucoma.

## 1.1 Definition des Terminus Glaukom

### Definition

Der Begriff Glaukom wird definiert als chronische progressive Optikusneuropathie mit typischen Veränderungen der Papille, der retinalen Nervenfasern und des Gesichtsfeldes. Hauptrisikofaktor ist der Augeninnendruck [2, 3, 20, 50].

Circa 12.3% der weltweiten Gesamterblindungen (37 Millionen) sind auf das Glaukom zurückzuführen [2, 3, 9].

### Die Begriffe Glaukom und „grüner Star“ und deren Herkunft

Der Terminus Glaukom ist aus der griechischen Sprache entlehnt und kommt vom Wort γλαυκός, welches mehrere ähnliche Bedeutungen hat. „Hell“, „glänzend“ oder „funkelnd“ sind die treffendsten Auslegungen des Wortes, Bezug nehmend auf die Farbe des Meeres. Dieser Begriff dürfte wahrscheinlich auf Aristoteles zurückgehen [6, 7].

Circa im 8. Jahrhundert n. Chr. taucht das Wort *staraplint* auf, welches damals für Patienten, die an einer Sehverschlechterung litten, verwendet wurde [6, 7].

Im Mittelalter ist in diversen Publikationen der Begriff „*Star*“ zu finden, während in der Neuzeit das erste Mal der Begriff „*Grüner Star*“, aufgrund einer falschen Übersetzung aus dem Französischen verwendet wird. Hierbei wurde das Wort „*glaucome*“ fälschlicherweise als „Grüner Star“ ins Deutsche übersetzt [6, 7].

Nach Georg Bartisch verblieben im 18. Jahrhundert die Bezeichnungen „*grauer*“, „*schwarzer*“ und „*grüner Star*“. Der schwarze Star bezeichnete damals eine irreversible Erblindung als Folge einer Sehnerv- oder Netzhauterkrankung [6, 7].

Im 19. Jahrhundert kam es mehrmals zu einer Bedeutungsänderung für das Wort „Glaukom“, am Ende setzte sich (nur teilweise) der Begriff Glaukom synonym mit dem Wort „Grüner Star“ durch [6, 7].

## 1.2 Epidemiologie und Geschlechtsprävalenz des Glaukoms

Da Frauen im Allgemeinen eine höhere Lebenserwartung haben, ist sowohl eine erhöhte Rate an Glaukomen als auch an Folgeschäden (Sehverschlechterung – Gesichtsfelddefekte sowie Erblindung) zu bemerken [3].

Die **Rotterdam Study** zeigte in vielen Aspekten eine Prädisposition zum Glaukom (im mittleren bis höheren Alter) für das weibliche Geschlecht:

- es besteht ein erhöhtes Risiko für Frauen mit **früher Menopause** an einem POWG (=Primären Offenwinkelglaukom) zu erkranken
- Frauen haben aus biologischer Sicht ein erhöhtes Risiko an einem PWBG (=Primären Winkelblockglaukom) zu erkranken
- es besteht möglicherweise eine höhere Wahrscheinlichkeit an einem NDG (=Normaldruckglaukom) zu erkranken
- Änderungen des Hormonstatus beeinflussen höchstwahrscheinlich den IOP (=Augeninnendruck) und in weiterer Folge könnte dies für eine Minderperfusion des Sehnervkopfes verantwortlich sein

[3, 8]

Nachdem sich viele Autoren mit der Thematik der Geschlechtsprävalenz beschäftigt haben, findet man stark divergierende Ergebnisse in der Literatur.

Im Gegensatz zur **Rotterdam Study** liefern die **Baltimore Eye Study**, die **Beaver Dam Eye Study** und die **Blue Mountains Eye Study** keinen signifikanten Unterschied in der Prävalenz zwischen den beiden Geschlechtern [8].

Die Spätfolgen eines Glaukoms, das heißt die möglicherweise daraus resultierende Erblindung, wurden vom US Department of Health (2010) in einer Studie betrachtet. Die Ergebnisse zeigten, dass Frauen verglichen mit den männlichen Probanden häufiger die Leidtragenden in puncto Spätfolgen sind. Bei einem 95%igen Konfidenzintervall von 0.99–1.45 betrug die OR: 1.20 bezüglich einer Sehbehinderung, hervorgerufen durch ein Glaukom. Das bedeutet, dass Frauen ein 20%ig höheres Risiko haben, an den Glaukoms spätfolgen zu erkranken [3].

### **Ethnische Herkunft**

Studien zum Thema Glaukomhäufigkeit zeigten, dass die höchste Rate an POWG bei afrikanischen Patienten (7.1–8.8%) auftritt, die in der Karibik leben, die niedrigste Rate (0.06%) bei Eskimos, welche in Alaska wohnen [1, 4, 23, 68].

Somit dürfte die ethnische Herkunft laut einer epidemiologischen Studie einen Einfluss auf die Glaukomentstehung haben [1, 23, 58].

## **1.3 Risikofaktoren**

### **Risikofaktoren für die Glaukomentstehung**

- erhöhter Augeninnendruck
- Alter
- positive Familienanamnese
- Myopie mit mehr als 6 Dioptrien
- dünne Hornhaut

## **Die Achsenlänge des Auges – ein Risikofaktor für das Glaukom**

Eine im Jahr 2009 durchgeführte Studie in der japanischen Bevölkerung betrachtete die Achsenlänge des Auges als Risikofaktor für das NDG oder POWG. Der Grund für die Studie ist die hohe Prävalenz an NDG in Japan.

Im Rahmen der Studie wurden Achsenlänge, Augeninnendruck (=IOP), Hornhautkrümmung sowie Alter und Geschlecht erhoben.

Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem NDG sowie dem POWG und einer längeren Achse des Auges besteht (NDG: odds-ratio: 1.24;  $p=0.02$ ; POWG: odds-ratio: 1.28;  $p=0.01$ ). Hierbei sollte angemerkt werden, dass die Inzidenz eines Glaukoms mit Achsenlängen  $>25\text{mm}$  signifikant höher ist. Weiters ist anzumerken, dass die Sensitivität (=Erkennen von Kranken) bei dieser retrospektiven Fall-Kontroll Studie für das POWG nur 35.5% betrug, während die Spezifität (=Erkennen von Gesunden) bei 83.7% lag [17, 18].

Außerdem konnte gezeigt werden dass die Achsenmyopie einen veritablen Risikofaktor für das Auftreten eines POWG darstellt. Mittels weiteren Studien konnte bewiesen werden, dass Patienten, die mehr als -6.0 dpt aufweisen, eine Risikopopulation für ein Glaukom darstellen [17, 18, 19].

Eine Studie an 513 Augen hat bewiesen, dass die Augen der Frauen im Durchschnitt eine um 1mm kürzere Bulbuslänge (axial gemessen) aufweisen. Zusätzlich sind die Linse und die Krümmung der Kornea etwas steiler (flacher) [25].

Das kleinere Auge der Frauen hat daher auch eine erhöhte Wahrscheinlichkeit an einem PWBG zu erkranken.

## 1.4 Genetik und Glaukom

Eine im Jahr 2008 durchgeführte Studie in Japan beschäftigte sich mittels Mikrosatelliten Analyse des Genlocus GLC1B am Chromosom 2, um einen eventuell vorhandenen Zusammenhang zwischen genetischer Prädisposition und NDG herzustellen. Hierbei wurden in Summe 143 Patienten mit NDG einer Kontrollgruppe von 103 gesunden Japanern gegenübergestellt. Grundlage für die Studie waren sechs Familien aus England, bei welchen auf dem Chromosom 2 ein GLC1B-Locus gefunden wurde. Interessanterweise hatten alle sechs Familien eine ähnliche Krankengeschichte [22].

Das Resultat der Studie war leider ernüchternd, NCK2 (in der Nähe des GLC1B-Locus) wurde lediglich als eventuell brauchbarer Indikator für das NDG bezichtigt. Der GLC1B-Locus wird mit einer genetischen Prädisposition für Glaukome in Verbindung gebracht [22].

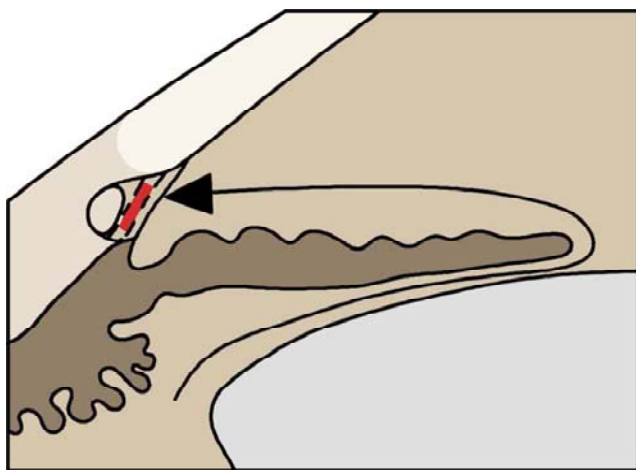
Studien über die Genetik sind nur spärlich vorhanden, das TIGR/Myocilin-Gen wird mit dem Entstehen vom POWG in Verbindung gebracht [30, 43, 55].

## 1.5 Glaukomentstehung und die Entitäten des Glaukoms

Um einen Überblick über die Entstehungsmechanismen sowie verschiedenen Arten der Glaukome zu bekommen, sollte eine definierte Nomenklatur benutzt werden.

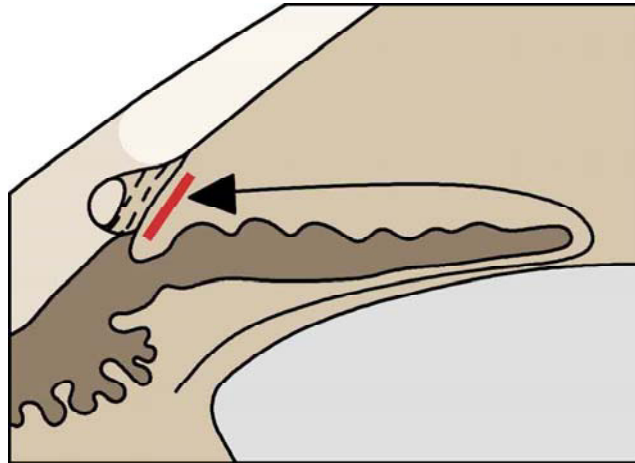
Hierbei ist, der Einfachheit halber, eine Unterscheidung zwischen **PRIMÄREM** und **SEKUNDÄREM** Glaukom zu verwenden. Des Weiteren kann zwischen **AKUTEM** oder **CHRONISCHEM** Glaukom, sowie **KONGENITALEM**, **JUVENILEM** und **ADULTEM** Glaukom unterschieden werden [2, 5]

Glaukome, die nicht auf andere Augenerkrankungen zurückzuführen sind, bezeichnet man als primäre Glaukome. Im Gegensatz dazu sind sekundäre Glaukome meist auf organische Erkrankungen des Auges beziehungsweise unerwünschte Nebenwirkungen nach Medikamentengabe oder operativen Versorgungen zurückzuführen [2, 5]



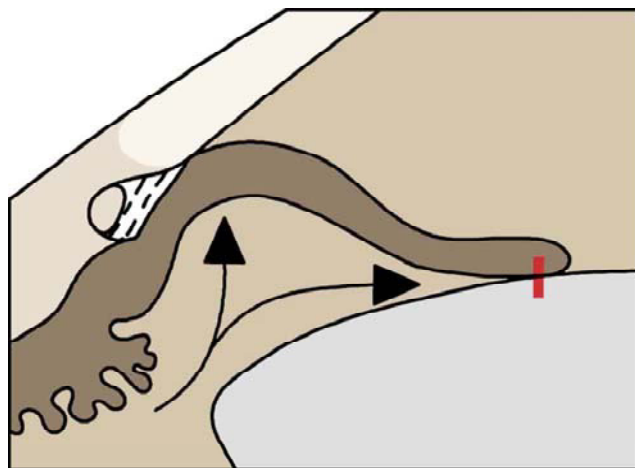
**Abbildung 1.** Primäres Offenwinkelglaukom.

Das **Primäre Offenwinkelglaukom (POWG)** macht in Europa ungefähr 90% aller Glaukome aus. Ein wichtiger Punkt hierbei ist, dass der Kammerwinkel mittels Gonioskopie vollkommen einsehbar ist. Aus anatomischer Sicht ist dieser offen. Die Abflussbehinderung ist beim POWG im Trabekelwerk lokalisiert (siehe Abb. 1) [2].



**Abbildung 2.** Sekundäres Offenwinkelglaukom.

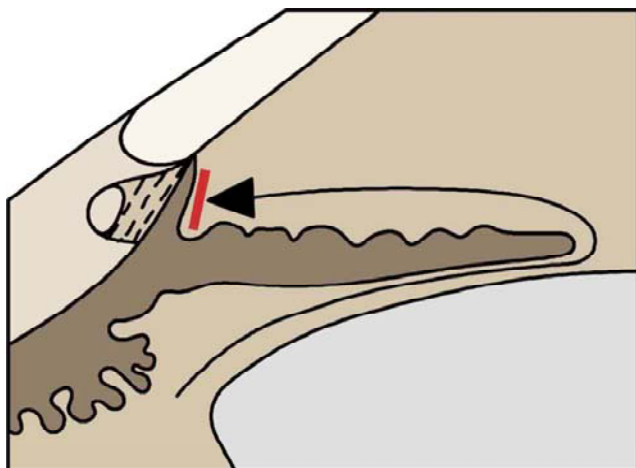
Beim **Sekundären Offenwinkelglaukom** ist der Kammerwinkel gonioskopisch ebenfalls voll einsehbar sowie offen. Das Trabekelwerk als auch jene Zellen (Entzündungszellen, Erythrozyten oder Pigment), die zu der sekundären Verlegung führen, sind hier sichtbar (siehe Abb. 2) [2]. Eines der häufigsten sekundären Offenwinkelglaukome ist das Pseudoexfoliationsglaukom [27].



**Abbildung 3.** Winkelblockglaukom.

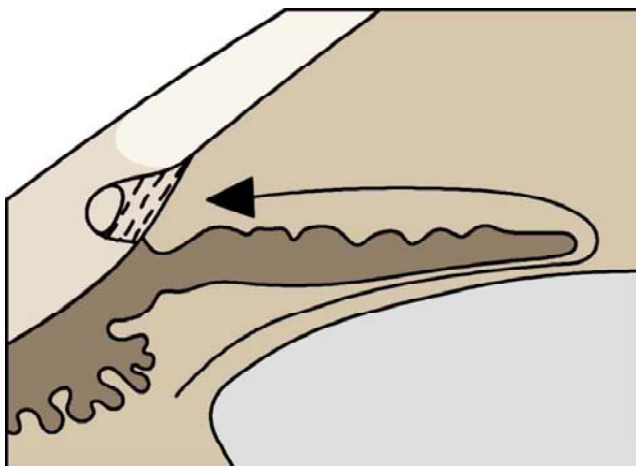
Das **Winkelblockglaukom** hat seine Ursache in einem Verschluss des Kammerwinkels durch Irisgewebe. Dieser ist blockiert und mittels Gonioskopie nicht mehr einsehbar. Einer der häufigsten Auslöser des akuten Winkelblocks ist der Pupillarblock. Winkelblockglaukome

machen in Europa ungefähr 5% aller Glaukome aus (siehe Abb. 3). Im asiatischen Raum sind Winkelblockglaukome jedoch für mehr als 50% der Fälle verantwortlich [2, 5].



**Abbildung 4.** Sekundäres Winkelblockglaukom.

Beim **Sekundären Winkelblockglaukom** liegt eine sekundäre Blockierung des Kammerwinkels vor. Etwa 2–4% aller Glaukome entsprechen dieser Entität. Die Abflussbehinderung kann zum Beispiel nach Entzündungen, Verletzungen, nach Augenoperationen, bei irido-cornealen-endothelialen Syndromen oder bei Tumoren im Kammerwinkel auftreten. Narben oder eine Rubeosis iridis können ebenso Auslöser sein (siehe Abb. 4) [2, 5].



**Abbildung 5.** Kongenitales Glaukom, Hydrophthalmie, Buphthalmus.

**Kindliche Glaukome** machen in etwa 1% aller Glaukome aus. Diese entstehen meist aufgrund einer mangelnden Ausdifferenzierung der Strukturen des Kammerwinkels. Die Kammerwinkelstrukturen entsprechen dabei in etwa der Entwicklungsstufe des 7. Fetalmonats. Eine weitere Verlegung ist hierbei im Schlemm'schen-Kanal sowie im Trabekelwerk vorhanden, da dieses noch durch embryonales Bindegewebe überdeckt wird (siehe Abb. 5) [2,5].

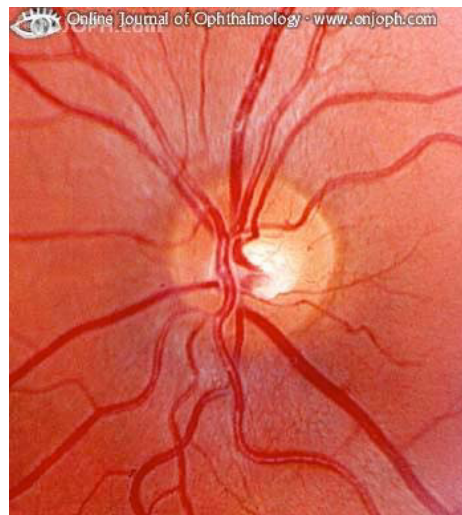
## 1.6 Die Papille

Erkrankungen des Nervus opticus können sehr häufig zu Formänderungen führen und bei Untersuchungen an der Papille erkannt werden.

### Normbefund der gesunden Papille

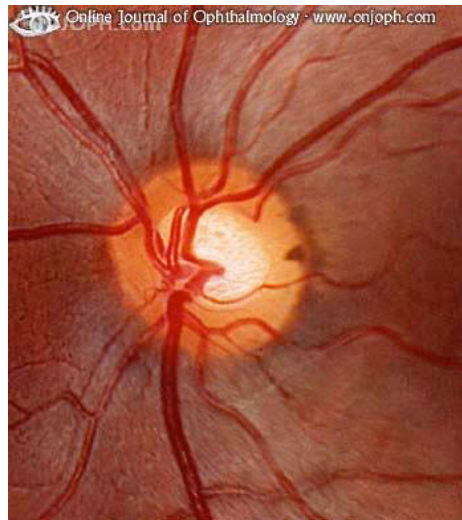
- **scharf begrenzt**, wobei Nervenfasern die Grenzen der Papille (=Elschnig'scher Skleraring) überziehen
- die Farbe der Papille sollte **gelb-orange** sein
- in der Norm liegt die **Exkavation im Zentrum**, eventuell ein wenig **nach temporal verschoben**
- die **Papille** darf nicht **prominent** imponieren
- **V. et A. centralis retinae**: Eintritt meist **nasalseitig**
- **neuroretinaler Randsaum**: temporal schmal, vertikal unten und oben breit (Inferior-, Superior-, Nasal-, Temporal-Regel=ISNT-Regel)

[2, 10]



**Abbildung 6.** Typischer Befund einer gesunden Papille.

Die beiden Abbildungen 6 und 7 stellen den Befund einer gesunden Papille (Normbefund der gesunden Papille) dar.



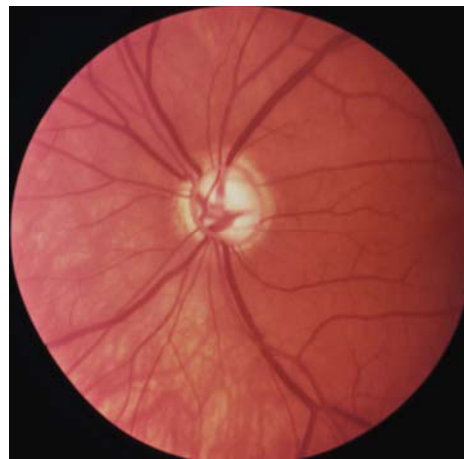
**Abbildung 7.** Typischer Befund einer, trotz vergrößerten Exkavation, gesunden Papille.

Führt man eine Ophthalmoskopie der Papille bei Patienten durch, die unter Verdacht stehen glaukomatös geschädigte Augen zu haben oder bereits ein Glaukom aufweisen, so finden sich meist die nachfolgenden charakteristischen Befunde.

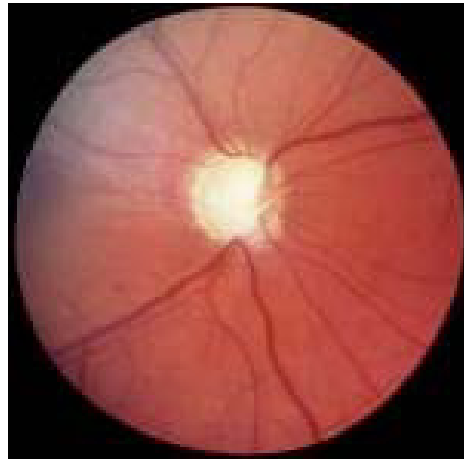
### **Befund der durch Glaukom geschädigten Papille**

- *Verdünnung* des *neuroretinalen Randsaumes*
- *vergrößerte Exkavation*, die bis an den Rand gehen kann
- sollte eine *Asymmetrie der Papillenexkavation* vorliegen, so ist dies ein Indikator für ein Glaukom auf der stärker exkavierten Seite (Cup/Disk Ratio-Differenz  $>0.2$ )
- Änderung der Exkavation von queroval auf *hochoval*
- *Bajonetteartiges Abknicken der Gefäße* am Rand der Papille
- *Verminderung der Nervenfaserverzeichnung*

[5, 10]



**Abbildung 8.** Befund einer durch Glaukom (moderat) geschädigten Papille mit normaler Fläche.



**Abbildung 9.** Befund einer durch Glaukom (fortgeschritten) geschädigten Papille.

### 1.7 Aufbau der Papille

Eine Kenntnis der Gliederung des Nervus opticus in verschiedene Bereiche aus anatomischer Sicht ist unabdingbar, um in weiterer Folge die später angeführten Hypothesen zur Schädigung des Sehnervkopfes zu verstehen.

Die Papille wird von Nervenfasern gebildet. Die Durchbruchstelle der Sehnervenfasern liegt im Bereich der Lamina cribrosa (=LC, Siebplatte) der Sklera. Eine Besonderheit stellt die Myelinisation des Sehnervs dar, die nur im posterioren Bereich der LC, d.h. retrolaminar, zu finden ist [9, 32, 33].

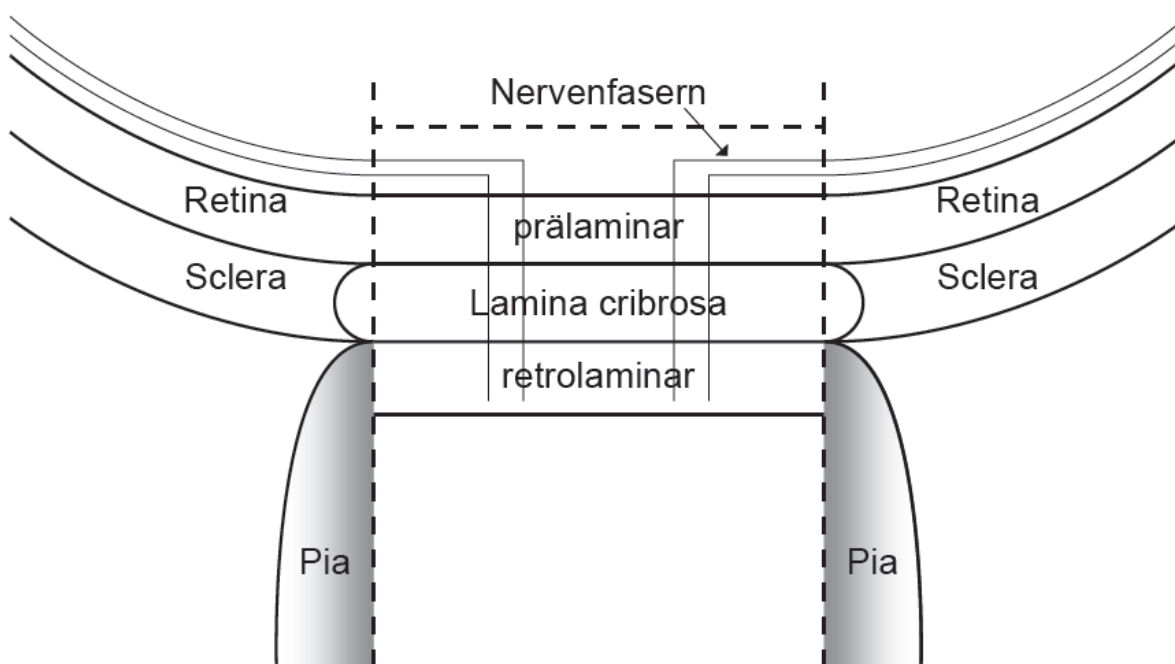
### 1.7.1 Einteilung der Papille aus histologischer Sicht

Die Papille, die per definitionem die Summe aller Neuriten darstellt, kann aus heutiger Sichtweise in vier unterschiedliche Teile gegliedert werden.

Hierbei können folgende Bereiche, von anterior beginnend, unterschieden werden:

- *Nervenfasern*
- *prälaminares Nervengewebe*
- *Lamina cribrosa (=LC)*
- *retrolaminares Nervengewebe*

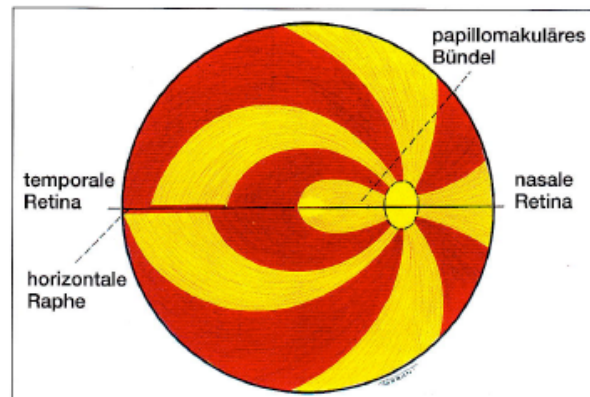
[2, 11, 38].



**Abbildung 10.** Schematischer Aufbau der Papilla nervi optici sowie der umgebenden Strukturen aus histologischer Sicht (vereinfachte Darstellung).

## Nervenfaserschicht

Die Nervenfaserschicht wird von den unmyelinisierten Axonen der Ganglienzellen gebildet. Hierbei gibt es drei unterschiedliche Zonen: das *papillo-makuläre* Bündel (i), das *nasale* Bündel (ii) und das *bogenförmige* Bündel (iii) [11, 31, 53].



**Abbildung 11.** Die Zoneneinteilung der retinalen Nervenfasern [53].

## Prälaminares Nervengewebe

Das Nervengewebe im Bereich der prälaminares Struktur wird von den Fortsätzen der Astrozyten umgeben. Astrozyten dürften hierbei für das passende extrazelluläre Milieu verantwortlich sein.

Die Grenze zur Choroidea und Sklera wird am Rand durch eine bandartige Struktur von Astrozyten, der *Grenze nach Jacoby*, dargestellt. Weiter anterior gelegen findet man eine weitere Begrenzung aus Astrozyten zwischen den Axonen und der Retina angeordnet – *die Grenze nach Kuhnt* [11, 31].

## Lamina cribrosa (LC, Siebplatte)

Die LC, der die tragende Rolle im Bereich der Schädigungsmechanismen am Sehnervkopf zukommt, ist aus ungefähr zehn überlappenden Gewebsschichten aufgebaut. Die Poren dieser Schichten liegen genau übereinander.

Die LC enthält beim Erwachsenen große Mengen von *Typ I Kollagen*, welches Elastizität und Widerstand gegen Verformung bietet. Weiters findet man *Typ III Kollagen* und *Elastinfibrillen*. Der Kern der LC beinhaltet außerdem *Laminin*, *Typ IV Kollagen*, *Fibronectin* und *Proteoglykane*. In diesem Bereich findet man als Zwischenstrukturen wiederum *Astrozyten*, die für die Aufrechterhaltung der LC verantwortlich sind [2, 11, 31].

Mit zunehmendem Alter kommt es zu einigen Änderungen in der Struktur der LC. Einerseits nimmt die Anzahl der Axone ab, andererseits kommt es zu einer Größenzunahme der Poren in der LC sowie zu einer Zunahme der Bindegewebsstrukturen zwischen den Poren. Durch Querverbindungen entstehen *verdickte Elastinfasern*. Daraus resultiert wahrscheinlich eine Schwächung des Bindegewebes [2, 11, 31, 40, 47].

Die größten Poren wurden laut einer Studie von Jonas et al. vor allem im Grenzbereich der LC nachgewiesen, hier, wie schon bereits erwähnt, vor allem im inferioren und superioren Bereich gelegen (siehe Skizze auf Seite 18).

Außerdem wurde berichtet, dass flächenmäßig größere Laminae cribrosae auch größere Poren besitzen dürften. Bei den untersuchten Laminae cribrosae fand man eine interindividuelle Variabilität die Fläche betreffend von 1 : 3.5 [40, 47].

### **Retrolaminares Nervengewebe**

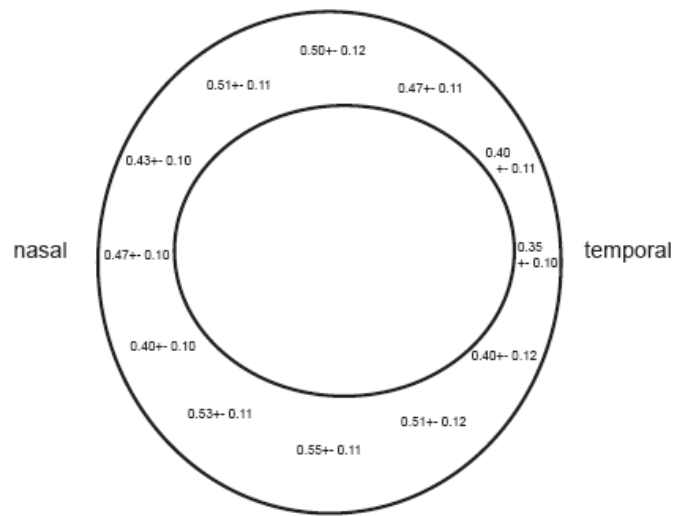
Mit dem retrolaminaren Bereich beginnt die *Myelinisation* der axonalen Strukturen. Parallel zu den Nervenfasern findet man *Kollagenstrukturen*, *Elastin* und *Proteoglykane*. Im N. opticus findet man vorwiegend *Oligodendroglia*, die Myelinscheiden ausbildet. Diese setzen sich bis zum Corpus geniculatum laterale fort [2, 11, 31, 47].

### 1.7.2 ISNT-Regel nach Littmann

Laut **ISNT-Regel** kann eine exakte Aussage über die Form des neuroretinalen Randsaums getroffen werden, die in ungefähr 95% der Fälle zutrifft [57].

Der neuroretinale Randsaum ist im inferioren Bereich am breitesten, dann folgt der superiore Papillenbereich. Der nasale Papillenpol ist weniger breit, gefolgt vom temporalen Papillenpol, welcher im Normalfall am schmalsten ist [11, 57].

**CAVE:** in Einzelfällen kann der Randsaum superior breiter sein als inferior oder sogar gleich breit sein [11, 46].

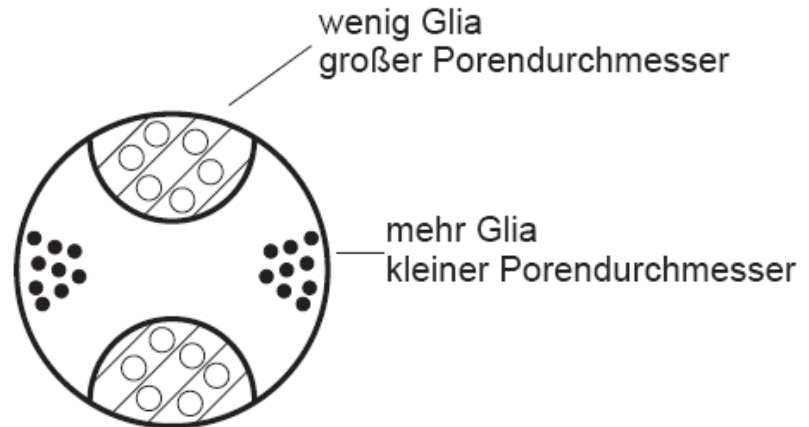


**Abbildung 12.** ISNT-Regel nach Littmann [57].

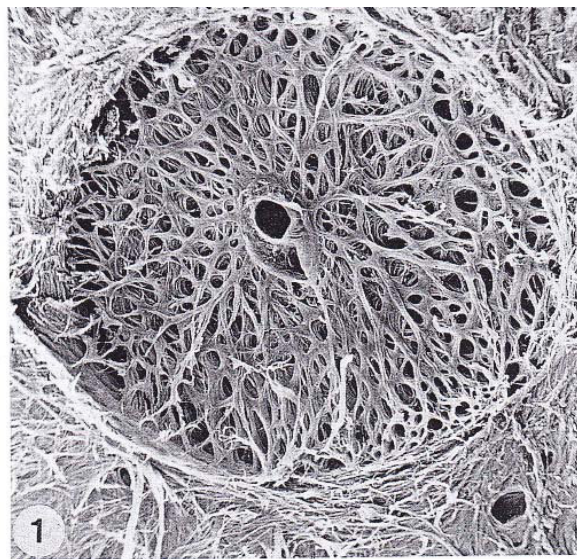
**CAVE:** Die Littmann'sche Regel gilt nicht für Makropapillen.

Liegt ein der Norm entsprechender Randsaum vor, so korreliert dieser mit der Anzahl der Nervenfasern in einer vorgegebenen Weise. Hierbei ist zu erkennen, dass die größten Poren superior und inferior zu finden sind. Zusätzlich ergibt sich hier auch die größte Porensammenfläche [11, 46].

Ein weiteres Charakteristikum stellt die im Vergleich zum nasalen und temporalen Bereich dünnere Bindegewebsschicht oben und unten dar. Diese liegt an der Grenzfläche zur Sklera. Genau das Gegenseitliche trifft für den temporalen sowie für den nasalen Bereich zu (siehe Abbildung 13) [11, 46, 61].



**Abbildung 13.** Schematische Darstellung der Porenverhältnisse sowie der glialen Struktur an der Papilla nervi optici.



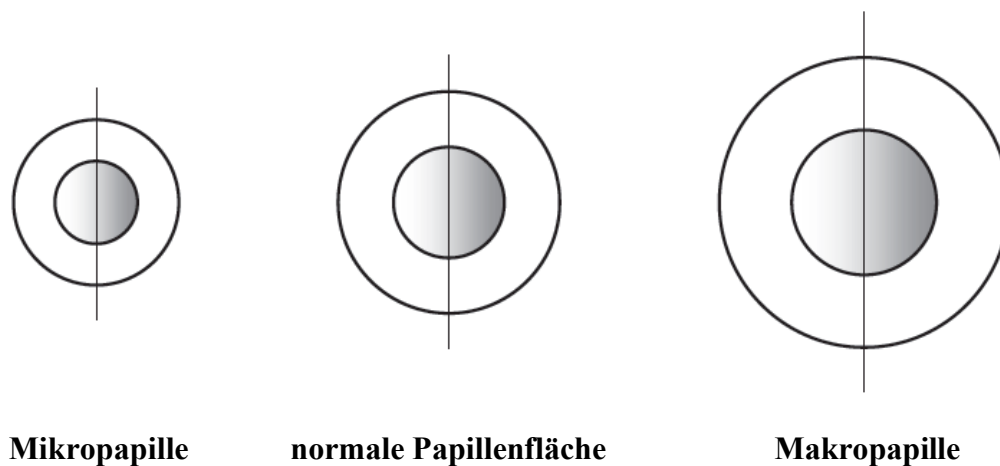
**Abbildung 14.** Darstellung der Poren an der Lamina cribrosa an einem gesunden Auge einer 89-jährigen Frau (Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme).

### 1.7.3 Die Form der Papille und deren Exkavation

Im Normalfall besitzt die **Papille** eine **hochovale** Form. Die physiologische Form der **Exkavation** ist im Normalfall eher **queroval**. Eine Abweichung davon ist grundlegend für die Glaukomdiagnostik [2, 10, 11].

### 1.7.4 Quotient aus Exkavation zu Papillendurchmesser (=E/P-Wert) oder Cup/Disc Ratio (=C/D-Ratio)

Der E/P-Wert ist definitiv abhängig von der Größe der Papille und darf daher nicht falsch gedeutet werden. Dieser Wert ist daher in kleinen Papillen, die eventuell eine minimale oder gar keine Exkavation besitzen gleich null, in größeren Papillen kann er Werte bis zu 0.9 erreichen [11]. Er wird meist vertikal gemessen.



**Abbildung 15.** Darstellung einer Mikropapille, einer normalen Papille sowie einer Makropapille. Zu beachten ist hierbei, dass es sich jeweils um eine C/D-Ratio von 0.5 handelt.

### 1.7.5 Die parapapilläre chorioretinale Atrophie – Zone Alpha und Zone Beta

Die Beurteilung der **parapapillären Region** spielt eine wichtige Rolle in der Glaukombeurteilung.

Eine parapapilläre chorioretinale Atrophie lässt sich in zwei Zonen unterteilen: **Zone Alpha** und **Zone Beta** [11, 37].

„Die peripher gelegene Zone Alpha ist sowohl bei gesunden als auch bei glaukomatösen Augen zu finden. Es handelt es sich hierbei um eine Pigment- beziehungsweise Strukturunregelmäßigkeit der Retina“ [11, 37].

„Die Zone Beta, die einer freiliegenden Bruch-Membran mit einem totalen Verlust der Pigmentepithelzellen sowie einem subtotalen Verlust der Photorezeptorzellen entspricht, kommt in Normalaugen sehr selten, wenn überhaupt nur im temporal horizontalen oder temporal unteren Bereich, vor“ [11, 37].

Bei Progression des Verlustes des neuroretinalen Randsaumes kann sich die Zone Beta jedoch auch vergrößern.

## 1.8 Spezifische Veränderungen an der Papille im Alter

### 1.8.1 Veränderungen an der LC im Alter

Mit Zunahme des Alters kommt es laut einiger aktueller Studien zu Veränderungen der extrazellulären Matrix (=ECM) an der LC [48, 51, 52].

Der Prozess des Alterns wird auch in den aktuellen Studien als Risikofaktor für die Entwicklung von *degenerativen Gliaveränderungen* und in weiterer Folge für die Glaukomentwicklung gesehen [51].

Einer Studie von Albon et al. zufolge nimmt der *Elastingehalt* im Alter von circa 8% auf bis zu 28% zu, was auf eine vermehrte Verknüpfung infolge eines erhöhten Gehaltes von Desmosin und Isodesmosin zurückzuführen ist [48]. Auch Hernandez et al. bewiesen in einer Untersuchung, dass der *Elastingehalt* im Alter zunimmt [52].

Eine Zunahme des totalen Gehalts an *Kollagen* (24% auf bis zu 45%) ist ebenso zu verzeichnen [52].

Andere Stoffe, wie *Fibronectin*, *GFAP* („saures Gliafaserprotein“ – Glial fibrillary acid protein), *Kollagen III*, *GAG* (Glycosaminoglykane), *Lipide* sowie *DNA* nehmen im Alter ab. Des Weiteren kann im Alter eine Zunahme von *Kollagen IV* beobachtet werden. Im Gegensatz dazu zeigte eine Untersuchung von Krieglstein, dass eine höhere Dichte an *Kollagen VI* in Zusammenhang mit dem Glaukom stehen könnte [66, 67].

Vor allem bei den *Lipiden* ist eine lineare Abnahme von 42% (Gruppe der 0 – 9jährigen Population) auf 24% (80 – 90jährige Population) zu verzeichnen [48].

### Auswirkungen der extrazellulären Veränderungen im Alter

Die Verbindungen durch Desmosin und Isodesmosin mit Elastin dürften für die Versteifung und in weiterer Folge für den Verlust der Dehnbarkeit der LC im Alter verantwortlich sein [48].

## Weitere Zelltypen der LC – „Astrozyt ist nicht gleich Astrozyt“

Eine Studie zeigte, dass in der LC zwei verschiedene Arten von Zellen vorhanden sind. Die eine Zelle, der *GFAP positive Astrozyt*, dürfte für die Synthese von Typ IV Kollagen verantwortlich sein [48].

Die zweite Zelle, die flache polygonale *Lamina Cribrosa Zelle* ist an der Synthese von Typ I, III und IV Kollagen, Elastin und anderen Komponenten der LC beteiligt [48].

### 1.9 Veränderungen der Zellstruktur durch Erhöhung des IOP

Da der IOP als äußerst wichtiger Risikofaktor für das Auftreten eines Glaukoms gilt, möchte ich mich in diesem Unterkapitel mit den resultierenden Vorgängen und Zellveränderungen durch IOP-Erhöhung an der *Papilla nervi optici* (i) sowie an der *Retinalen Glia* (ii) beschäftigen [4, 23].

#### Veränderungen am Sehnervkopf

Die geordnete Struktur der Astrozyten in der Papilla nervi optici ist von großer Wichtigkeit. Astrozyten zählen zu den dominierenden Gliastrukturen neben den Müller-Stützzellen und sind in säulenartiger Struktur neben den Nervenfasern angeordnet [51].

Wird die Papille nun einer IOP-Erhöhung ausgesetzt, so kommt es zur Hypertrophie und Hyperplasie der Astrozyten sowie zur vermehrten *Expression von GFAP* und *Vimentin*. Somit dürften diese eine tragende Rolle in der Veränderung der extrazellulären Matrix (=ECM) haben.

Ein weiterer Regulator in der Veränderung der ECM dürften *Matrix-Metalloproteinasen* (MMPs) und deren Inhibitoren (TIMPs) sein. Im Rahmen einer glaukomatösen Schädigung an der Papille konnten sowohl MMP1, 2 als auch 3 nachgewiesen werden. Diese Proteinasen dürften ein Hauptgrund für die Veränderungen der biomechanischen Struktur des Sehnervkopfs sein. [51].

Das zuvor genannte *Vimentin*, welches eigentlich ausschließlich durch unreife Astrozyten exprimiert wird, findet man vermehrt bei IOP-Erhöhung. Auch *Nestin*, ein weiteres Intermediärfilament, ist beim experimentell verursachten Glaukom zu finden.

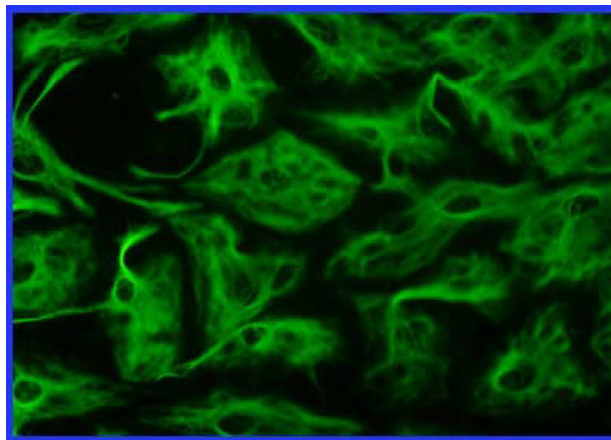
Andere Moleküle, nämlich *ephrin B1* und *Eph1B* sind ebenfalls beim Glaukom zu finden. Ephrine haben hierbei zwei divergierende Funktionen. Einerseits inhibieren sie die Regeneration von Axonen, andererseits jedoch stimulieren sie die Aktivierung von Gliazellstrukturen [51].

### Veränderungen an der retinalen Glia

In der Retina unterscheidet man grundsätzlich drei unterschiedliche Arten von Glia: *Astrozyten* (i), *Müller'sche Stützglia* (ii) und die *Mikroglia* (iii). Die beiden ersteren können auch unter dem Begriff *Makroglia* zusammengefasst werden.

Durch eine Druckerhöhung kommt es zur Aktivierung der retinalen Gliastrukturen, was einerseits verletzende, andererseits auch protektive Maßnahmen mit sich bringt. Bei einer Erhöhung des IOP in Tierexperimenten konnte nachgewiesen werden, dass es zu einer Zunahme der Mikroglia-Zellen sowohl in der Größe als auch in der vorhandenen Zellzahl kommt [51].

Die Bedeutung des GFAP spielt in Versuchsreihen eine nützliche Rolle in der Diagnostik. GFAP wird von Astrozyten exprimiert und dient experimentell als Marker. Hier handelt es sich um ein sehr kontroversiell gesehenes Thema. Es wird einerseits von einem Anstieg von GFAP berichtet, andere Autoren behaupten das Gegenteil [51].



**Abbildung 16.** Immunfluoreszenzdarstellung der GFAP.

Da nicht nur dem Augeninnendruck sondern auch dem intrakraniellen Druck eine Rolle in der Glaukomentstehung sowie in der Deformierung von Strukturen der LC unterstellt wird, möchte ich im Folgenden eine Arbeit dazu anführen.

### **1.10 Spielt ein erhöhter intrakranieller Druck (=ICP) eine Rolle für die Axone im Bereich der Papilla nervi optici?**

Hayreh berichtet, dass ein erhöhter ICP Schädigungen an der Axonstruktur der LC herbeiführen kann [60, 63].

Er führte eine Untersuchung an 67 Rhesusaffen durch, denen er einen Ballon in den Schädel implantierte, welcher über einige Monate langsam aufgeblasen wurden. Dies sollte einen langsam wachsenden intrakraniellen Tumor simulieren. In weiterer Folge entwickelte sich eine Papillenschwellung, die auf die Stauung des axoplasmatischen Flusses im axonalen Bereich zurückzuführen war [63, 64].

Hierbei sollte angemerkt werden, dass es durch die langsame ICP-Erhöhung zu keiner Verbiegung oder Verformung der LC nach anterior gekommen ist [63–65].

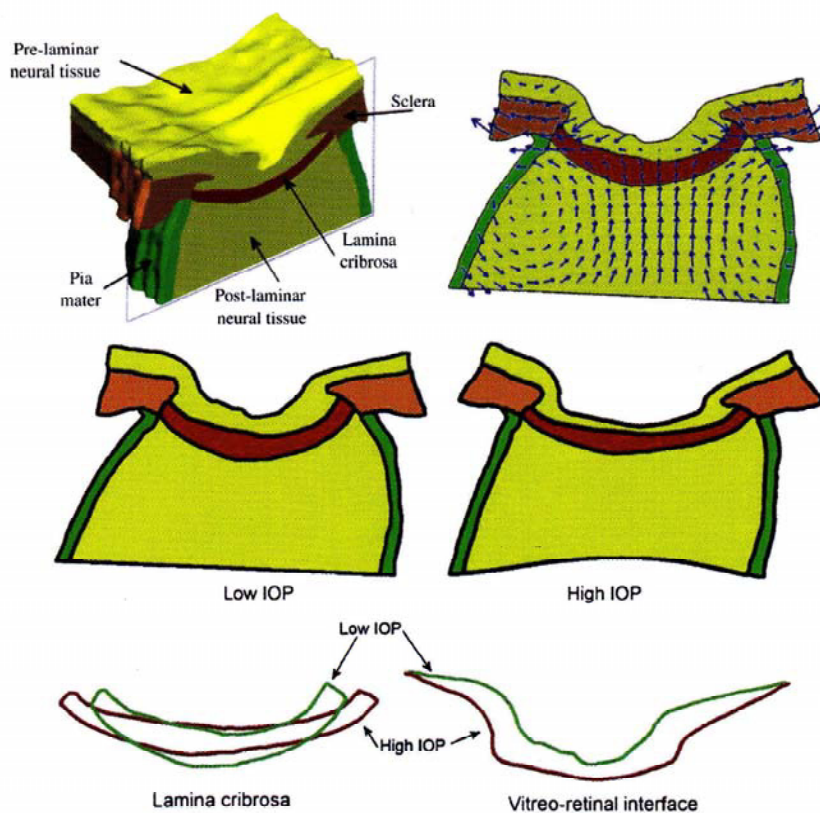
## 1.11 Biomechanische Auswirkungen und Schädigungen an der Papille

Um biomechanische Auswirkungen auf die Papille studieren zu können, müssen unzählige Modelle mittels Computeranalysen ausgewertet werden.

Sigal et al. haben in einer ihrer letzten Arbeiten die fünf wichtigsten Parameter, die an der Biomechanik der Papille beteiligt sind, herausgefiltert (diese Punkte sind hier in der Reihung ihrer Wichtigkeit angeführt):

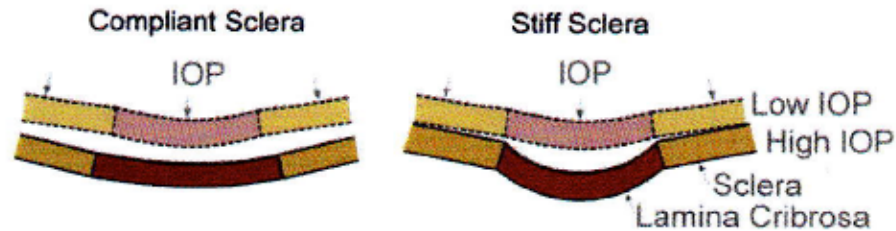
- *die Dehnbarkeit der Sklera*
- *die Größe des Bulbus*
- *IOP*
- *die Dehnbarkeit der Lamina cribrosa (LC)*
- *die Dicke der Sklera*

[38, 62]



**Abbildung 17.** Computeranalytische Darstellung der resultierenden Kräfte an der Papille bei Augenmodellen. Hier sind mittels Vektorpfeilen die resultierenden Kräfte an der LC

dargestellt, die bei einer Erhöhung des IOP wirken. Anhand der Stellung der Vektoren ist eine Rotationsbewegung im Bereich der peripapillären Sklera nach posterior detektierbar. Des Weiteren ist ablesbar, dass es zu einer Verdünnung an der LC kommt, sowie zu einer Abflachung der Papilla nervi optici [38].

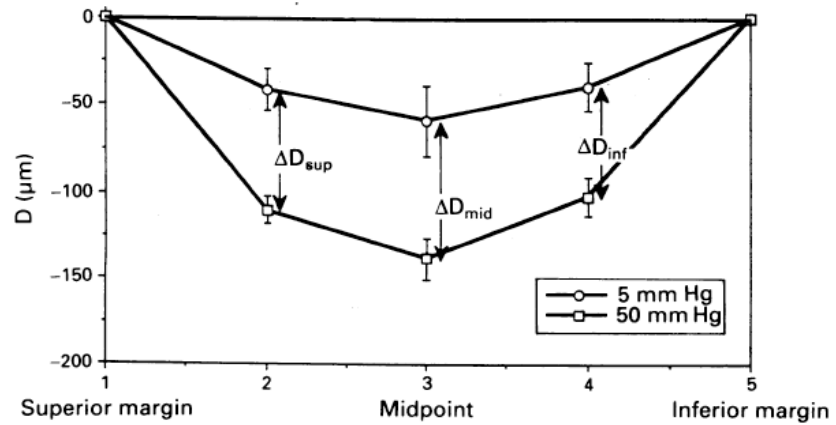


**Abbildung 18.** Skizze der Durchbiegung der LC bei *niedrigem* versus *hohem* IOP. Hierbei ist jedoch weiters darauf zu achten, dass zwischen einer dehnbaren („*compliant sclera*“) und steifen („*stiff sclera*“) Sklera unterschieden werden muss [38]. Anhand der Skizze ist zu erkennen, dass an der steifen Sklera eine stärkere Verformung der LC resultiert.

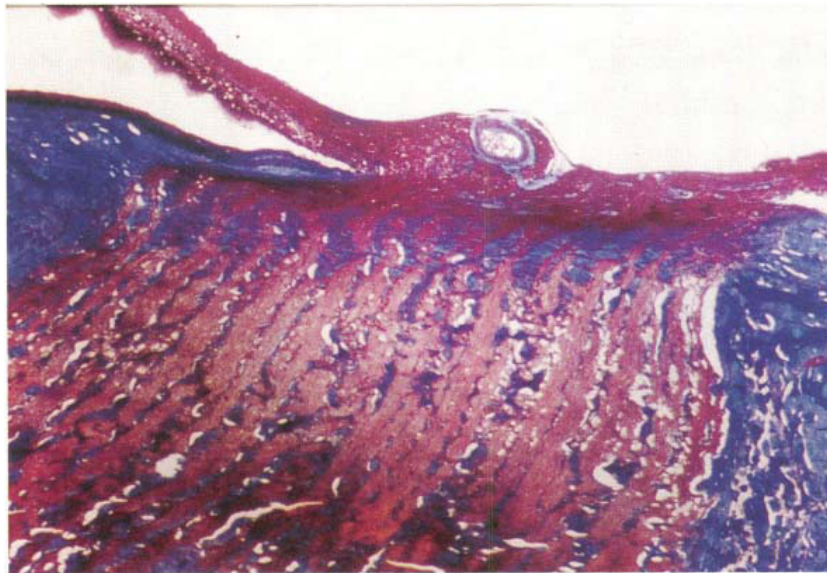
Girard et al. zeigten in einer Studie an Affen, dass sich die Sklera im Alter um das bis zu 2-fache versteifen kann [49].

Eine Studie von Yan DB et al. beschäftigte sich mit den Auswirkungen der Erhöhung des IOP auf die LC. Hierbei wurden zehn humane Augenpaare post mortem enukleiert und danach in zwei differente Gruppen aufgeteilt. Die Augen in der ersten Gruppe wurden bei einem IOP von 5mmHg fixiert, die zweite Gruppe bei einem IOP von 50mmHg [39].

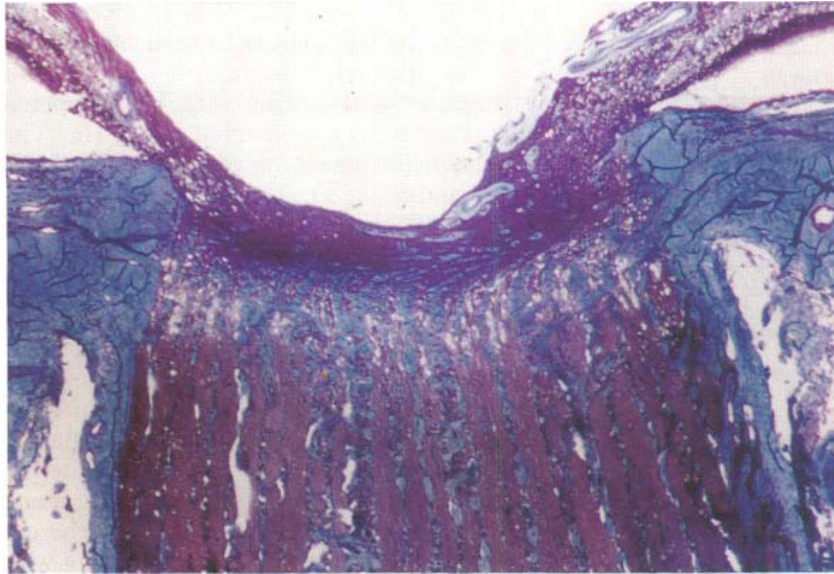
In der Gruppe 2 (=50mmHg) kam es nach 24h zu einer starken Verformung der LC nach posterior (siehe Abbildung 19), während diese Veränderung in der Gruppe 1 (=5mmHg) in geringerer Weise ausgeprägt war [39].



**Abbildung 19.** Darstellung der Verformung der LC bei einem IOP von 5mmHg versus einem IOP von 50mmHg [39].



**Abbildung 20.** Bild der Papille eines menschlichen Auges (IOP: 5mmHg). Hierbei ist keine Durchbiegung der LC zu erkennen [39].



**Abbildung 21.** Bild der Papille eines menschlichen Auges (IOP: 50mmHg). Hier ist eine Durchbiegung der LC zu erkennen [39].

Eine Verdünnung der LC war weder in Gruppe 1 noch in Gruppe 2 zu finden.

Es gab jedoch auch in der Gruppe 1 einige Augen mit Verformung nach posterior, was in weiterer Folge ein Erklärungsansatz für die Nervendefekte beim NDG sein könnte. Hier muss noch gezielte Forschung betrieben werden [39].

Die Schlussfolgerung der Studie ist, dass die Schädigung der axonalen Strukturen sowie die Unterbrechung des axoplasmatischen Flusses auf Höhe der LC auf **mechanischen Stress** (i) sowie auf **Deformierungen** (ii), vor allem der peripheren LC (=Anheftstelle an der Sklera) zurückzuführen sind [39].

## Einleitung

Der Anstoß für diese Diplomarbeit mit dem Titel „Makropapillen“ war der Stammbaum der Familie M, die mittlerweile über drei Generation teilweise mit Makropapillen, OHT (=okulärer Hypertension) und glaukomatösen Augen bis hin zur Erblindung belastet ist. Hierbei zeigte sich im Familienstammbaum eine massive Häufung dieser Krankheitsbilder, wobei Makropapillen, evolutionsbiologisch gesehen, wahrscheinlich lediglich Launen der Natur darstellen. Die Hypothese, ob diese Launen nun ein erhöhtes Risiko eines Glaukoms beinhalten, soll hierbei angesprochen werden.

Diese Arbeit soll die Frage beantworten, ob Patienten mit Makropapillen ein größeres Risiko haben, am Glaukom zu erkranken als Patienten mit Papillengrößen innerhalb der statistischen Norm.

„Makropapillen dürfen eine große Exkavationen haben“ ist eine tradierte Lehrmeinung. Dies kann dazu führen, dass glaukomatöse Veränderungen unterschätzt werden.

Aufgrund des Stammbaums der Familie M entschieden wir uns 25 Patienten, bei denen vor 10 Jahren eine Makropapille festgestellt worden war an die Universitäts-Augenklinik Graz einzuberufen, wovon 15 Patienten zum Untersuchungstermin erschienen sind.

Hierbei wurden verschiedene Parameter erhoben. Diese neu gewonnenen Daten wurden mit den bereits vor zehn Jahren erhobenen Werten verglichen und mittels statistischer Auswertung dargestellt.

Es werden einige Überlegungen, die im Zusammenhang mit der Entstehung von Makropapillen und Glaukom erhoben wurden und die daraus resultierenden Folgen für die betroffenen Patienten besprochen. Die Risikofaktoren, die Makropapillen bezüglich eines Glaukoms und OHT beinhalten, sowie eine mögliche Korrelation zwischen einem bereits vergrößertem Sehnervkopf und dem eventuell erhöhten Risiko eines Glaukoms sind Hauptthemen der Arbeit.

Um die später folgenden Schädigungshypothesen zu verstehen wurden in der Einführung bereits die Anatomie und Histologie der Papille sowie spezifische Veränderungen der Siebplatte im Alter besprochen.

## 2.1 Material und Methoden

Die Studie zum Thema Makropapillen wurde im Zeitraum August bis September 2009 an der Universitätsklinik für Augenheilkunde Graz durchgeführt. Dazu wurden 25 Patienten, bei denen bereits in einigen Voruntersuchungen eine Makropapille festgestellt wurde, zu einer weiteren Kontrolluntersuchung eingeladen, wobei 15 Patienten ( $\sum n=22$  Augen) zu der terminisierten Untersuchung erschienen sind.

Zum Vergleich wurde zusätzlich eine Kontrollpopulation mit ( $\sum n=22$  Augen) ausgewählt, die als Bedingung einen in der statistischen Norm dimensionierten Sehnervkopf ( $< 2.8\text{mm}^2$ ) besitzen musste und kein Glaukom haben durfte.

Somit konnten Vergleiche zwischen den Patienten mit Makropapillen (=Studienpopulation I) und den Papillen im statistischen Normbereich (=Studienpopulation II) durchgeführt werden ( $\sum n=44$  Augen).

Im Rahmen der Studie kam es zur Durchführung einer Strukturanalyse des Sehnervkopfes mittels HRT (=Heidelberg Retina Tomograph) sowie zu Gesichtsfelduntersuchungen (G2 und FDT). Diese neu gewonnenen Daten können nun mit den bereits vor 10 Jahren erhobenen Befunden verglichen werden. Folglich kann eine mögliche Progression im Rahmen der Gesichtsfelduntersuchung herausgefiltert werden.

In weiterer Folge kann eruiert werden, ob eine Korrelation zwischen HRT und den Perimetrieergebnissen (G2 und FDT) vorliegt.

### Einschluss und Ausschlusskriterien

Die Einschluss- sowie Ausschlusskriterien zur Studie ergeben sich aus dem Diagramm zur Patientenrekrutierung und sind auf Seite 33 einsehbar. Das **Haupteinschlusskriterium** liegt im Vorliegen einer Makropapille, das heißt die Papillenfläche (=Disk Area) des Sehnervkopfes muss eine Fläche von mindestens  $\geq 2.8\text{mm}^2$  besitzen.

## **Statistische Auswertung**

Die statistischen Berechnungen wurden mit SPSS© (Version 18) durchgeführt.

Die dafür benötigten Werte wurden zuvor aus den Krankenakten entnommen.

Daraufhin wurden diese Daten in Excel-Tabellen eingetragen und folglich in das SPSS© eingespielt.

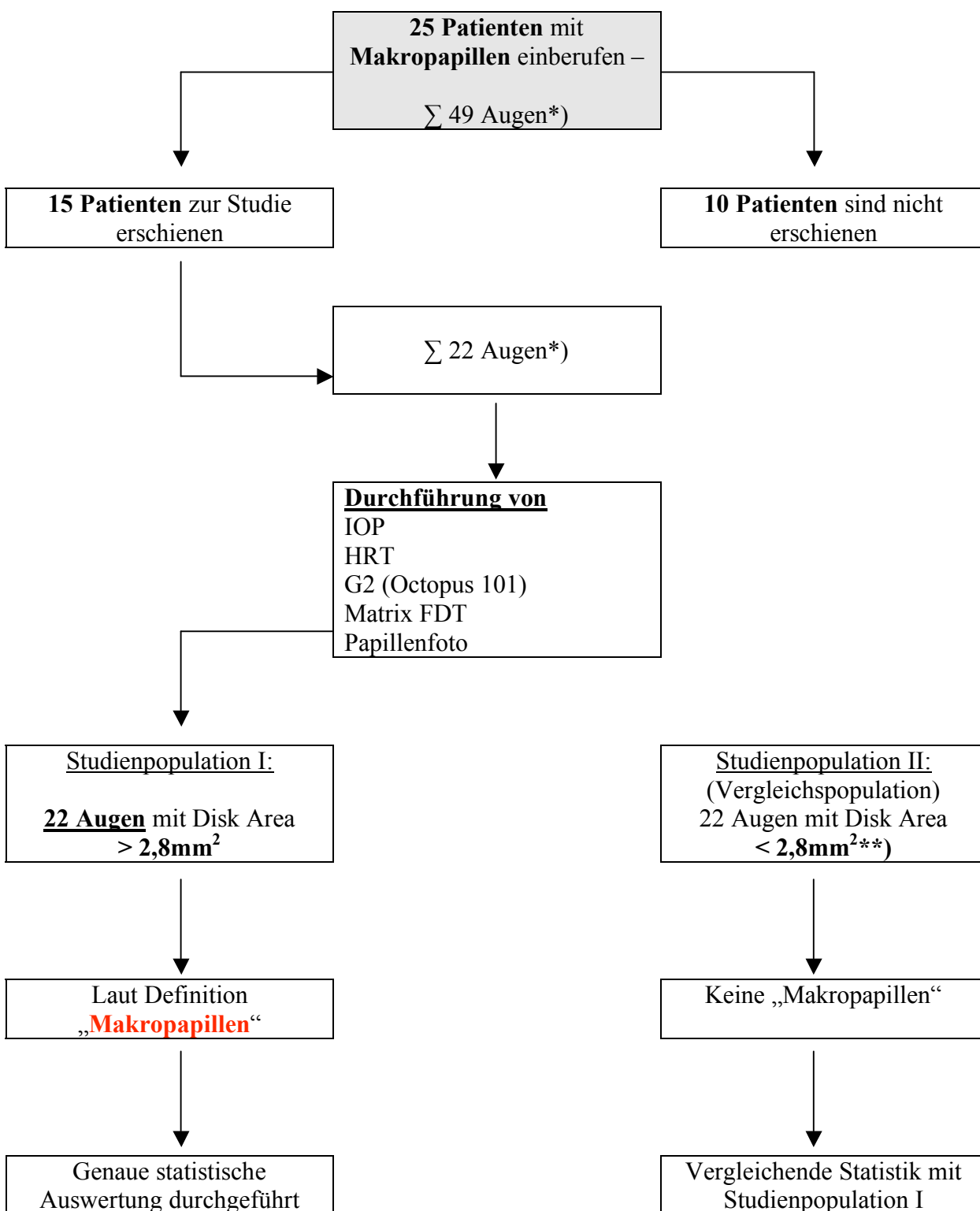
Ergebnisse mit  $p \leq 0.05$  wurden als signifikant betrachtet.

## **Heidelberg-Retina-Tomograph**

Mittels modernen Strukturanalysegeräten wie dem HRT (=Heidelberger Retina Tomograph) lassen sich genaue metrische Analysen des Sehnervkopfes anfertigen, wobei eine große Anzahl an Parametern in exakter Weise vermessen werden kann.

Unter anderem wird hierbei die Papillenfläche, die laut HRT von  $1.69\text{mm}^2$  –  $2.82\text{mm}^2$  im statistischen Normbereich liegt, vermessen. Über  $2.82\text{mm}^2$  Papillenfläche spricht man von einer MAKROPAPILLE, unter  $1.69\text{mm}^2$  könnte man den Begriff MIKROPAPILLE verwenden.

## Patientenrekrutierung für die Studie



\*) 22 Augen von 15 Patienten, wobei jede/r eine Makropapille aufweist; 1 Auge ist amaurotisch

\*\*\*) diese Population ist per Zufall und lediglich zu Vergleichszwecken ausgewählt worden

**Tabelle 1.** Darstellung der Patientenrekrutierung.

### 3.1 Tabellarische Zusammenfassung der Resultate

PATIENT ( $\Sigma$ n=15)	HRT (mm <sup>2</sup> )	HRT (mm <sup>2</sup> )	1. GF	2. GF
	<i>Papillenfläche</i>	<i>Neuroretinaler Randsaum</i>	Octopus	Octopus
	(Sept. 2009)	(Sept. 2009)	(2000)	(Sept. 2009)
Pat. NN-1-OS	2.879	1.626	i. d. Norm	i. d. Norm
Pat. NN-2-OD	3.003	0.921	i. d. Norm	i. d. Norm
Pat. NN-3-OS	3.594	1.141	i. d. Norm	i. d. Norm
Pat. NN-3-OD	3.564	1.564	i. d. Norm	i. d. Norm
Pat. NN-4-OD	2.889	1.227	i. d. Norm	i. d. Norm
Pat. NN-5-OD	3.501	1.207	i. d. Norm	i. d. Norm
Pat. NN-6-OD	3.050	1.503	i. d. Norm	i. d. Norm
Pat. NN-7-OS	3.669	0.799	i. d. Norm	i. d. Norm
Pat. NN-7-OD	3.013	1.226	i. d. Norm	i. d. Norm
Pat. NN-8-OS	3.356	2.103	i. d. Norm	i. d. Norm
Pat. NN-8-OD	3.233	1.615	i. d. Norm	i. d. Norm
Pat. NN-9-OS	3.882	2.203	i. d. Norm	i. d. Norm
Pat. NN-9-OD	3.619	1.837	i. d. Norm	i. d. Norm
Pat. NN-10-OD	3.147	1.571	i. d. Norm	<b>Defekt !</b>
Pat. NN-11-OS	3.487	1.330	i. d. Norm	i. d. Norm
Pat. NN-12-OS	4.034	2.021	i. d. Norm	i. d. Norm
Pat. NN-12-OD	3.797	2.458		i. d. Norm
Pat. NN-13-OS	2.992	0.246	i. d. Norm	i. d. Norm
Pat. NN-14-OS	3.551	1.856	i. d. Norm	i. d. Norm
Pat. NN-14-OD	3.238	1.744	i. d. Norm	i. d. Norm
Pat. NN-15-OS	4.336	1.515	i. d. Norm	i. d. Norm
Pat. NN-15-OD	4.786	2.240	i. d. Norm	i. d. Norm

**Tabelle 2.** Tabellarische Zusammenfassung der Studienpopulation I ( $\Sigma$  n=15 Augen) mit Darstellung der Papillenfläche (=Disk Area), des neuroretinalen Randsaumes (=Rim Area), der Gesichtsfelduntersuchungen (G2 und FDT) sowie der Refraktion. Auch das Auftreten des ersten Gesichtsfelddefektes (Defekt !) ist ablesbar.

### 3.1 Tabellarische Zusammenfassung der Resultate

PATIENT ( $\Sigma$ n=15)	Zeitpunkt der 1. GF-Defekt Erfassung	Refraktion	1. GF	2. GF
			FDT	FDT
			(2000)	(Sept. 2009)
Pat. NN-1-OS	---	hyper*	i. d. Norm	i. d. Norm
Pat. NN-2-OD	---	hyper	i. d. Norm	i. d. Norm
Pat. NN-3-OS	---	hyper	i. d. Norm	i. d. Norm
Pat. NN-3-OD	---	hyper	i. d. Norm	i. d. Norm
Pat. NN-4-OD	---	emme <sup>o</sup>	i. d. Norm	i. d. Norm
Pat. NN-5-OD	---	emme	i. d. Norm	i. d. Norm
Pat. NN-6-OD	---	emme	i. d. Norm	i. d. Norm
Pat. NN-7-OS	---	hyper	i. d. Norm	i. d. Norm
Pat. NN-7-OD	---	hyper	i. d. Norm	i. d. Norm
Pat. NN-8-OS	---	emme	i. d. Norm	i. d. Norm
Pat. NN-8-OD	---	emme	i. d. Norm	i. d. Norm
Pat. NN-9-OS	---	emme	i. d. Norm	i. d. Norm
Pat. NN-9-OD	---	emme	i. d. Norm	i. d. Norm
Pat. NN-10-OD	2009 (41. Lj.)	myop <sup>†</sup>	i. d. Norm	<b>Defekt !</b>
Pat. NN-11-OS	---	emme	i. d. Norm	i. d. Norm
Pat. NN-12-OS	---	myop	i. d. Norm	i. d. Norm
Pat. NN-12-OD	---	myop	i. d. Norm	i. d. Norm
Pat. NN-13-OS	---	hyper	i. d. Norm	i. d. Norm
Pat. NN-14-OS	---	emme	i. d. Norm	i. d. Norm
Pat. NN-14-OD	---	emme	i. d. Norm	i. d. Norm
Pat. NN-15-OS	---	emme	i. d. Norm	i. d. Norm
Pat. NN-15-OD	---	emme	i. d. Norm	i. d. Norm

\*hyper ... Hyperopie (bis max. +5.5dpt)

<sup>†</sup>myop ... Myopie (bis max. -4.75dpt)

<sup>o</sup>emme ... Emmetropie

Lj. ... Lebensjahr

### 3.1.1 Defekte in der Gesichtsfelduntersuchung

Aus dem Diagramm zur Patientenrekrutierung (siehe Seite 33) ist erkennbar, dass insgesamt 15 Patienten ( $\sum n=22$  Augen) zu den geplanten Untersuchungen erschienen sind.

Nachdem diese Untersuchungen erfolgt waren, wurde ein Vergleich zwischen der initialen Gesichtsfelduntersuchung (G2 und FDT), die vor 10 Jahren erfolgt ist, und der im August/September 2009 durchgeführten Gesichtsfelduntersuchung (G2 und FDT) erhoben.

Hierbei zeigte sich, dass bei **1 von 22 Patientenaugen** Gesichtsfelddefekte vorlagen.

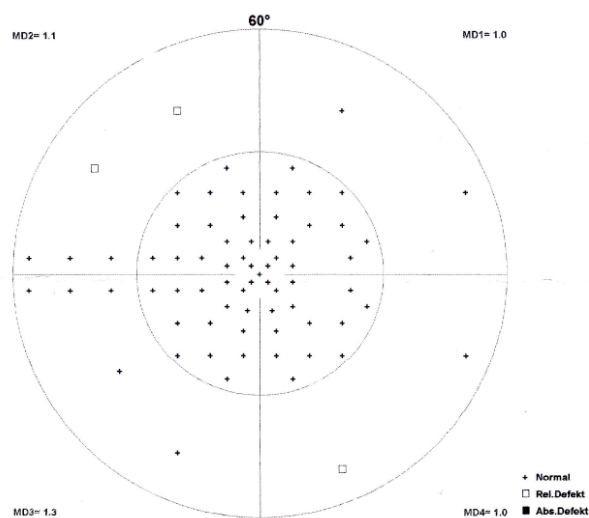
Hervorzuheben ist, dass bei **Pat. NN-10-OD** vor 10 Jahren noch kein Gesichtsfelddefekt nachzuweisen war.

Auch bei den HRT-Untersuchungen wurde ein Vergleich zwischen der Untersuchung aus dem Jahr 2000 und der Folgeuntersuchung durchgeführt.

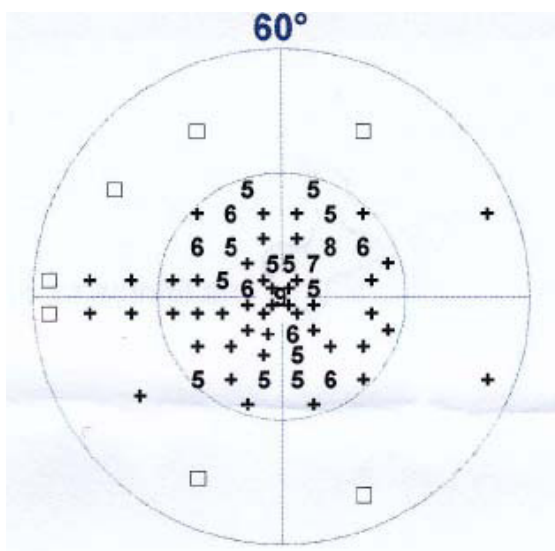
Hierbei wurden bei **16 von 22 Augen** (Stand: September 2009) Defekte an verschiedenen Sektoren der Papille angezeigt, wobei jedoch zu bedenken ist, dass die HRT-Untersuchung von begrenzter Relevanz ist, da die Datenbank nur für Normpapillenflächen (Moorfields-Regressions-Analyse) gültig ist.

## Gesichtsfelddefekte der Patientin mit Makropapille (=Studienpopulation I)

### Pat. NN-10-OD



### Rechtes Auge (Untersuchung: Juli 2000): normales Gesichtsfeld



### Rechtes Auge (Untersuchung: September 2009): Gesichtsfeld mit Defekten

**Abbildung 22.** Gesichtsfelduntersuchung der Patientin mit Makropapille und glaukomtypischen Ausfällen (aus der Studienpopulation I der Universitäts-Augenklinik Graz).

## Heidelberg Retina Tomograph II Follow-Up Report

# HEIDELBERG ENGINEERING

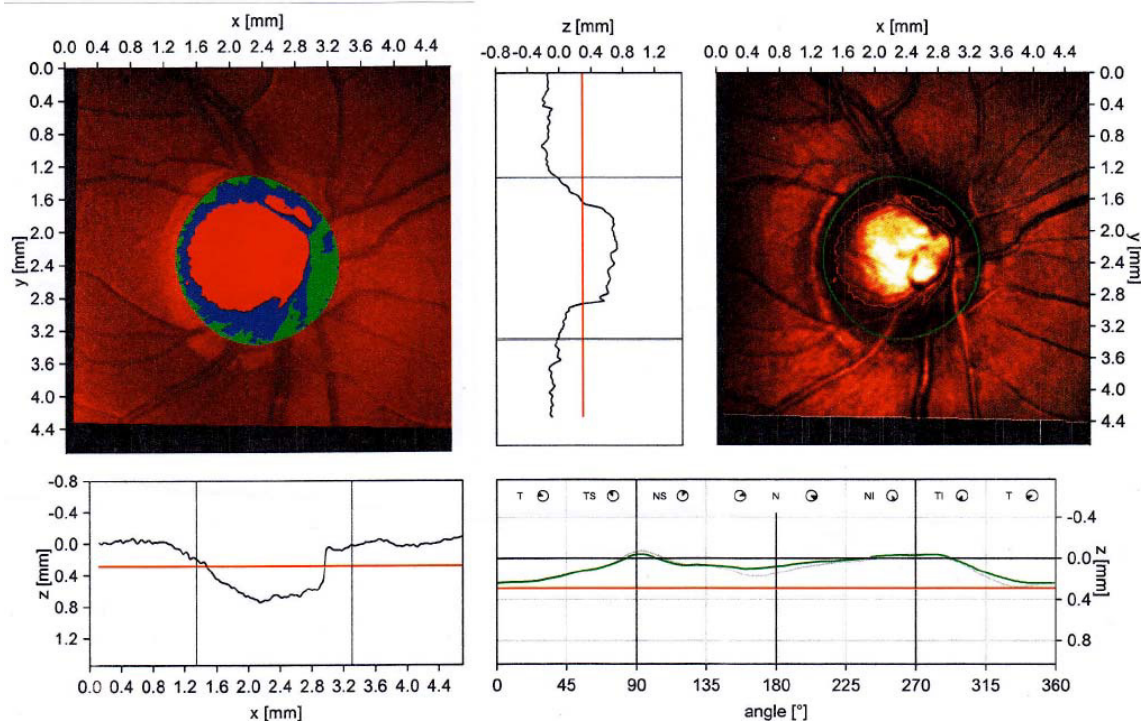
Patient:

Pat-ID: ---

Examination: Baseline: 08.Jul.1996 FollowUp: 11.Aug.2009 Time elapsed: 157 months

**OD**

Scan: Focus: -7.00 dpt Depth: 2.25 mm Operator: --- IOP: ---



Stereometric Analysis ONH	Change	Normal	Comments:
Disk Area	3.147 0.000 mm <sup>2</sup>	1.69 - 2.82	
Cup Area	1.576 0.183 mm <sup>2</sup>	0.26 - 1.27	
Rim Area	1.571 -0.183 mm <sup>2</sup>	1.20 - 1.78	
Cup Volume	0.405 0.040 cmm	-0.01 - 0.49	
Rim Volume	0.290 -0.038 cmm	0.24 - 0.49	
Cup/Disk Area Ratio	0.501 0.058	0.16 - 0.47	
Linear Cup/Disk Ratio	0.708 0.043	0.36 - 0.80	
Mean Cup Depth	0.311 0.017 mm	0.14 - 0.38	
Maximum Cup Depth	0.642 0.023 mm	0.46 - 0.90	
Cup Shape Measure	-0.030 0.003	-0.27 - -0.09	
Height Variation Contour	0.281 -0.072 mm	0.30 - 0.47	
Mean RNFL Thickness	0.207 0.005 mm	0.18 - 0.31	
RNFL Cross Sectional Area	1.303 0.029 mm <sup>2</sup>	0.95 - 1.61	
Reference Height	0.294 -0.004 mm		
Topography Std Dev.	14 μm		

Date: 11.Aug.2009 Signature:

Software: IR1-V1.7/4259

**Abbildung 23.** HRT-Untersuchung der Patientin mit Makropapille und glaukomtypischen Ausfällen am rechten Auge (August 2009, Abbildung der Universitäts-Augenklinik Graz).

### 3.1.2 Refraktion der Patienten mit Makropapillen

Von 22 Augen befinden sich **12 Patientenaugen** (=54.54%) in unserer Studienpopulation I (=Patienten mit Makropapillen) im emmetropen Bereich.

**7 Augen** (=31.81%) weisen eine Hyperopie auf. **Drei Augen** (=13.64%) weisen eine Myopie auf, wobei keines der Augen eine Refraktion von  $\geq -6$  dpt aufweist.

Unsere Patientin **NN-10-OD**, bei welcher Gesichtsfeldausfälle bestehen, leidet an einer Myopie (-4.75 dpt).

### 3.1.3 Alter zum Zeitpunkt des Auftretens der Gesichtsfelddefekte

Im Rahmen der Studie wurde die Frage gestellt, in welchem Alter Gesichtsfelddefekte bei den Patienten mit Makropapillen auftreten.

Bei **Pat. NN-10-OD** traten die ersten Gesichtsfelddefekte im Alter von 41 Jahren auf.

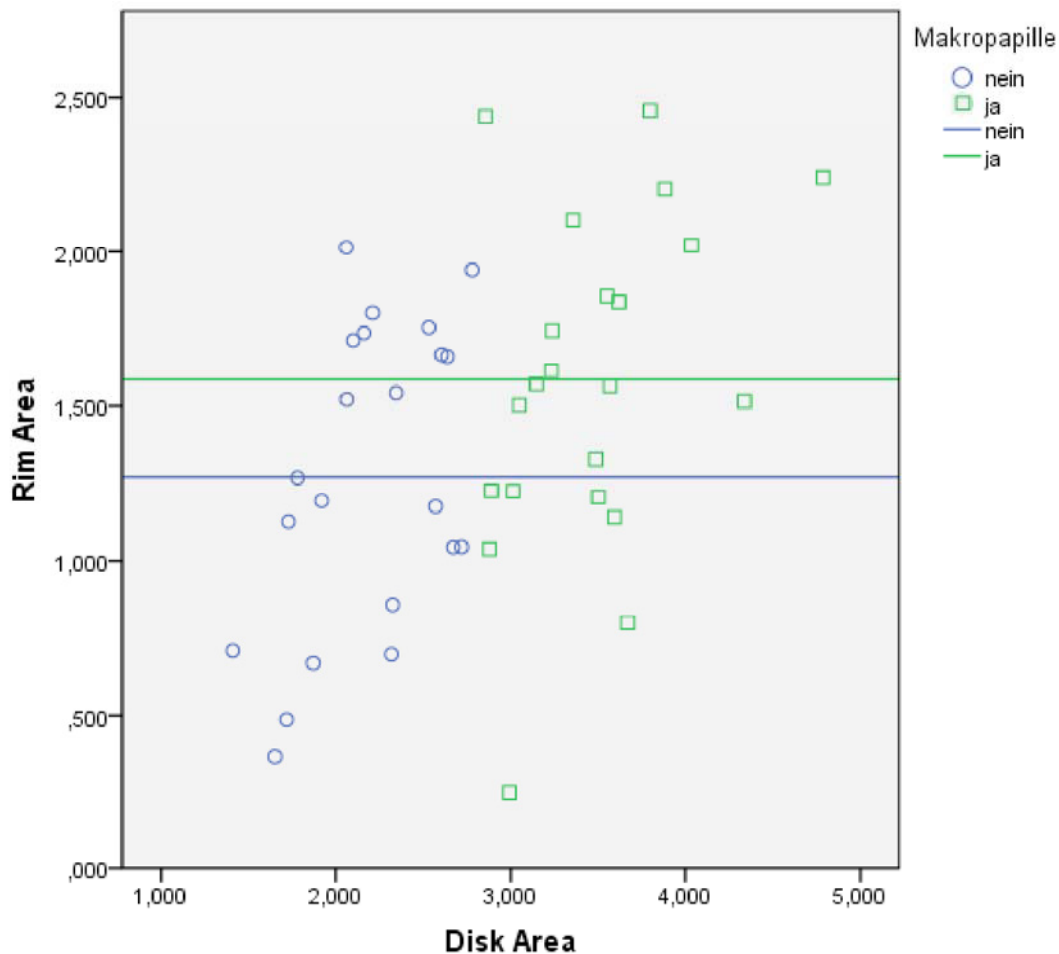
Das durchschnittliche Alter der Patienten mit Makropapillen betrug  $53 \pm 18.1$  Jahre.

Das Alter unserer Patienten mit Makropapillen bewegt sich hierbei von 20 bis 86 Jahre.

### 3.1.4 Zusammenhang zwischen Papillenfläche und neuroretinalem Randsaum

Der Zusammenhang zwischen Papillenfläche (=Disk Area) und neuroretinalem Randsaum (=Rim Area) wurde grafisch dargestellt und mittels statistischer Auswertung bewiesen:

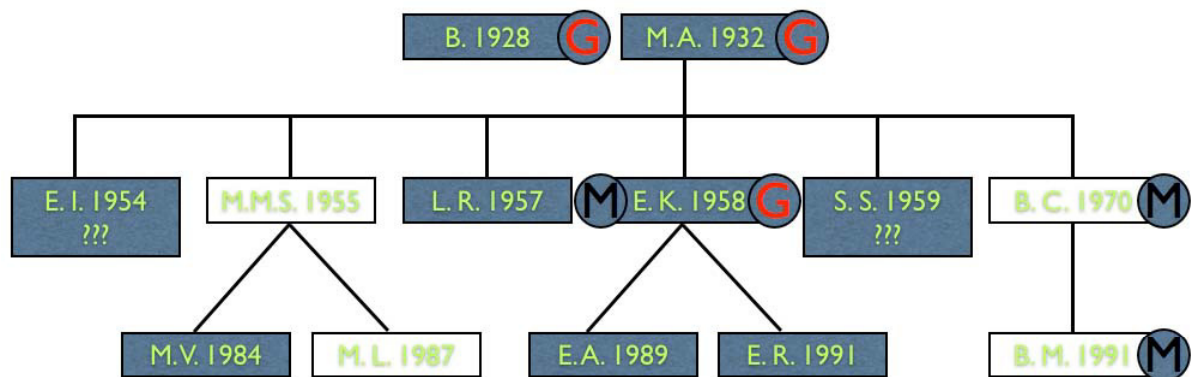
*Je größer die Papillenfläche, desto größer ist die Fläche des neuroretinalen Randsaumes.*



Die blauen Punkte in dem Diagramm stellen die „statistische Normpopulation“ mit Disk Area  $< 2.8 \text{ mm}^2$  dar. Diese sind mit **(nein)** gekennzeichnet. Die grünen Quadrate stehen für Patienten mit Makropapillen (Disk Area  $> 2.8 \text{ mm}^2$ ) Kennzeichnung mit **(ja)**.

Es zeigt sich im t-Test ein signifikanter ( $p=0.045$ ) Unterschied zwischen der Population mit Makropapillen und der Population im statistischen Normbereich in Bezug auf die Rim Area. Die **Rim Area** ist in der Population der Patienten mit Makropapillen **größer**.

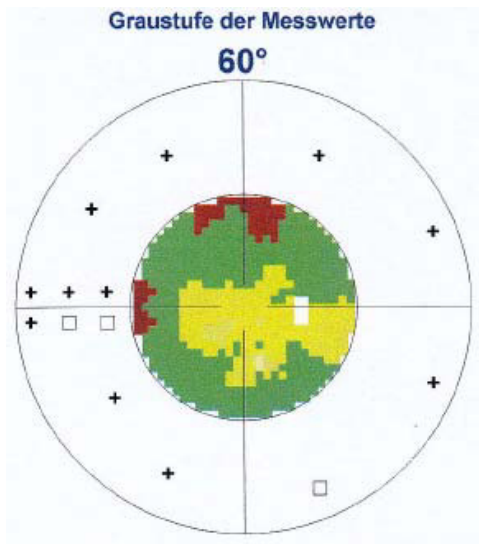
### 3.2 Ergebnisse zum Stammbaum der Familie M



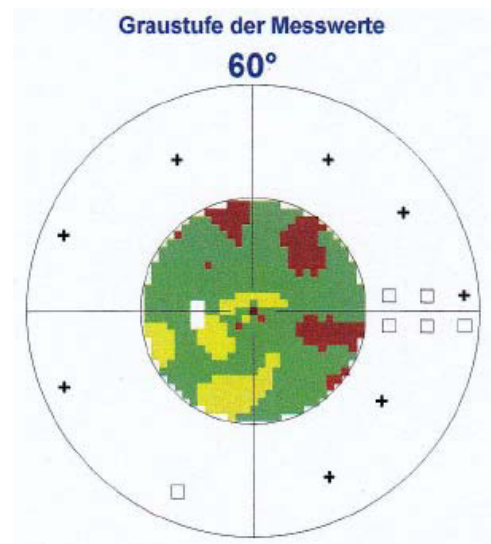
G =Glaukom   
 M =Makropapille   
 M.M.S. 1955 =OHT

**Abbildung 24.** Stammbaum der Familie M.

Die Aufstellung des Stammbaums der Familie M zeigt, dass bereits 3 von 13 Personen (=23.07%) an einem Glaukom erkrankt sind.



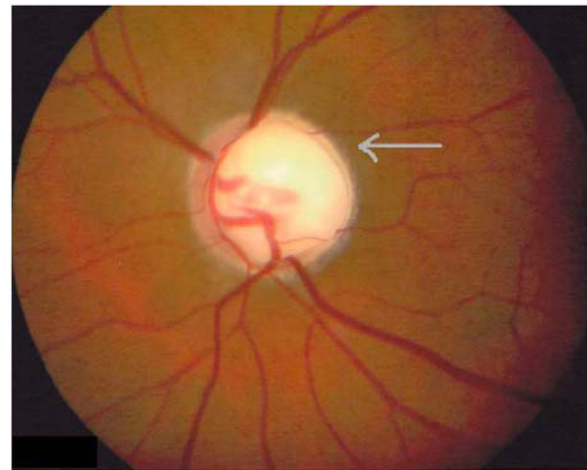
Rechtes Auge, Pat. E.K., 1958 (Jahr 2009)



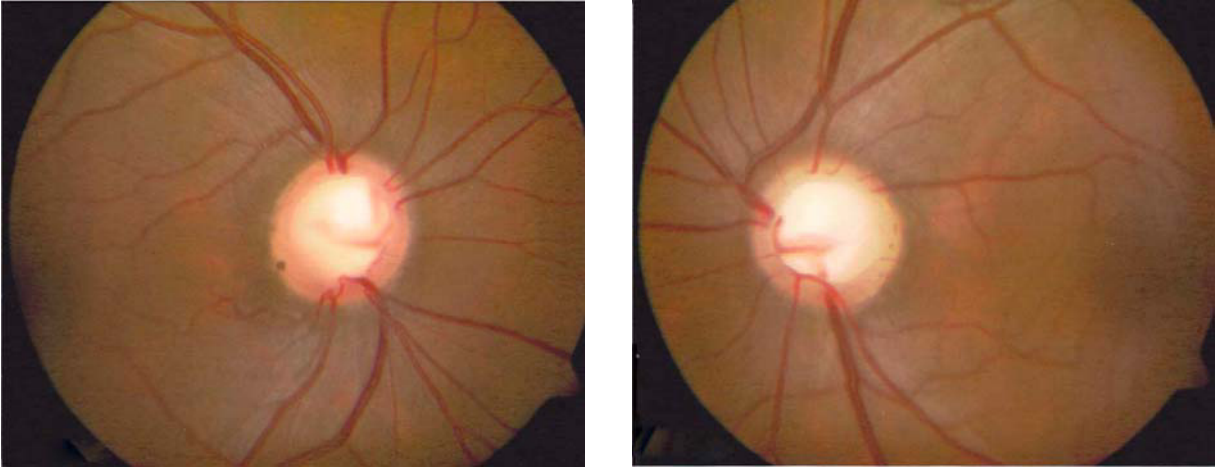
Linkes Auge, Pat. E.K., 1958 (Jahr2009)

**Abbildung 25.** Gesichtsfelduntersuchung einer Patientin mit Makropapille aus der Familie M. Bei dieser Patientin sind am linken Auge im nasalen Bereich glaukomtypische Ausfälle zu erkennen, das rechte Auge ist normal (Abbildung der Universitäts-Augenklinik Graz).

#### Papillenphotografien von Patienten mit Makropapillen aus der Familie M



**Abbildung 26.** Patientin E.K. mit beidseitiger Makropapille. Die Papillenfläche beträgt hierbei  $3.119\text{mm}^2$  am rechten und  $4.348\text{mm}^2$  am linken Auge. Am linken Auge sind bereits Glaukomschäden (siehe  $\leftarrow$ ) erkennbar. Die Patientin befindet sich in medikamentöser Therapie (RA: Alphagan 2x/d, Azopt 2x/d; LA: Alphagan 2x, Azopt 2x/d, Xalatan 1x/d).



**Abbildung 27.** Pat. B.C. mit beidseitiger Makropapille. Die Papillenfläche beträgt  $3.102\text{mm}^2$  am rechten und  $3.037\text{mm}^2$  am linken Auge. Anhand dieser Abbildung ist die modifizierte Form von Makropapillen im Gegensatz zu Papillen im statistischen Normbereich erkennbar:

Es liegt eine *eher kreisrunde Papille* vor. Außerdem ist eine *große* und *ausgeprägte Exkavation* vorhanden, die in unserem Fall ebenso *eher kreisrund* imponiert. Ein *schmaler neuroretinaler Randsaum* als auch *nach nasal verdrängte Gefäße* sind charakteristisch.

Diese Patientin leidet an okulärer Hypertension.

3 von 13 Patienten haben eine beidseitige Makropapille, wobei eines der Familienmitglieder (Pat. E.K.) bereits an einem Glaukom erkrankt ist.

Weitere vier Familienmitglieder leiden an okulärer Hypertension (=OHT), wobei der jüngste Patient erst im Jahr 1991 geboren worden ist. Zwei der 4 Patienten mit okulärer Hypertension haben eine beidseitige Makropapille.

---

### Papillengrößen der Patienten mit Makropapillen der Familie M

<b>Pat. E.K.</b>	3.119mm <sup>2</sup>	OD
	4.348mm <sup>2</sup>	OS
<hr/>		
<b>Pat. B.C.</b>	3.102mm <sup>2</sup>	OD
	3.037mm <sup>2</sup>	OS
<hr/>		
<b>Pat. B. M.</b>	3.538mm <sup>2</sup>	OD
	3.232mm <sup>2</sup>	OS

Folglich ergibt sich eine durchschnittliche Papillenfläche, der Patienten mit Makropapillen der Familie M, von 3.403mm<sup>2</sup>.

Die durchschnittliche Papillenfläche in unserer Studienpopulation I betrug im Vergleich dazu 3.482mm<sup>2</sup>.

### Geschlechterverteilung

2 weibliche und 1 männliches Familienmitglied leiden an einem Glaukom. Die Makropapillen verteilen sich ebenfalls auf 2 weibliche und einen männlichen Patienten.

An okulärer Hypertension (=OHT) leiden derzeit 2 weibliche und 2 männliche Mitglieder der Familie M.

## Diskussion

Für die Größe der Papilla nervi optici gilt folgende einfache Grundregel:

**„Große Papillen haben größere Exkavationen, kleine Papillen dürfen keine Exkavation haben!“**

Dies verleitet bei Makropapillen dazu, sich in einer nicht gerechtfertigten Sicherheit zu wägen und daher einen Glaukomschaden zu übersehen.

Die Form und Größe der Papille besitzen eine enorm weitreichende interindividuelle Variabilität, die einerseits vom Geschlecht, andererseits auch von der ethnischen Rassenzugehörigkeit abhängig sein dürfte.

Die normale menschliche Papille weist eine leicht hochovale Form auf. Die Durchmesser der Papille betragen circa 1.77mm in der Horizontalen und circa 1.88mm in der Vertikalen. Hierbei ist jedoch anzumerken, dass die Flächenvariabilität der Papille einen Wert von ungefähr 1 : 7 einnimmt. Auch der horizontale Durchmesser ist kein statischer Wert, sondern variiert um den Faktor 1 : 2.5 [2, 11].

Eine Studie von Tomita an sechzig Augen von adulten Patienten ergab, dass Papillen von Schwarzafrikanern und Afroamerikanern etwas ovaler und größer sind als die der weißen Bevölkerung. Schwarz- beziehungsweise Afroamerikaner haben ein erhöhtes Risiko, an einem Glaukom zu erkranken. Hierbei muss angemerkt werden, dass die Länge der Augen in beiden Populationen nicht variierte [13].

Im Jahr 2009 wurde von der University of California (UCLA) eine Studie zum Thema **Optic Disc Size Variability** veröffentlicht, die einen Vergleich zwischen Amerikanern verschiedener ethnischer Herkunft machte. Eine Studienpopulation von 576 Augen (319 Patienten), die afrikanische, asiatische, hispanische und philippinische Wurzeln haben, wurden mit weißhäutigen Amerikanern verglichen [16].

Hierbei zeigten die Resultate, dass weißhäutige Amerikaner im Durchschnitt eine Papillenfläche von  $2.15\text{mm}^2$  haben, bei Amerikanern afrikanischer Herkunft war im Durchschnitt eine Papillenfläche von  $2.55\text{mm}^2$  nachzuweisen. Ein signifikanter

Zusammenhang zwischen Papillengröße und Geschlecht, Alter sowie zentralem Hornhautdurchmesser konnte nicht bestätigt werden [16].

Studienergebnisse aus Nordchina mit 4439 Studienteilnehmern zeigten ähnliche Charakteristika. Vergleiche mit anderen zuvor durchgeführten Studien beziehungsweise bestehenden Daten ergaben, dass die Papillen der chinesischen Bevölkerung ebenfalls größer sind, als die der Weißen. Die mittlere Fläche der Papille betrug hierbei  $2.65\text{mm}^2$ , wobei eine Streubreite von  $1.03\text{mm}^2 - 7.75\text{mm}^2$  vorlag [14, 28].

Die **CIEMS** (Central India Eye and Medical Study), eine Querschnittsstudie, die 1000 Patienten inkludierte, ergab im Durchschnitt ebenfalls größere Papillenflächen für die indische Bevölkerung. Hierbei betrug die mittlere Papillenfläche  $2.25\text{mm}^2$  [15].

Eine Studie von Jonas klassifizierte 88 zufällig ausgewählte Papillen anhand von verschiedenen Parametern. Dabei ergab sich, dass die Form von Makropapillen *hochoval* sei. Sie wären außerdem *größer* als  $4.4\text{mm}^2$  und deren *Exkavation* sei *meist tief* mit *abgeknickten Gefäßen*. Es findet *kein postnatales Wachstum* statt [29].

Viestenz et al. definierten Makropapillen als Sehnervkopf mit einer Papillenfläche *größer* als  $3.1\text{mm}^2$  [42].

Wir entschieden uns, Papillen mit einer Papillenfläche von  $\geq 2.8\text{mm}^2$  als MAKROPAPILLEN zu klassifizieren, da sich dies auch mit der Auswertung des HRT belegen lässt. Sowohl bei der Familie M als auch bei unserer Studienpopulation zeigten die Ergebnisse, dass die Form von Makropapillen *eher kreisrund* ist.

Die Papillenfläche in unserer Studienpopulation I bewegte sich zwischen  $2.879\text{mm}^2$  und  $4.786\text{mm}^2$ . Das zeigt, dass die Papillen in unserer Population im Durchschnitt etwas kleiner waren, als die von Jonas oder Viestenz et al. [29, 42]. Der Mittelwert der Papillenfläche lag bei unseren Patienten mit Makropapillen bei  $3.482\text{mm}^2$ .

Anhand der im Verlaufszeitraum durchgeführten HRT-Untersuchungen (Jahr 2000 bis September 2009) ist außerdem erkennbar, dass *keine Wachstumsprogredienz* bei Makropapillen besteht.

Eine Fragestellung der Studie beschäftigte sich mit dem Alter der Patienten mit Makropapillen und Gesichtsfelddefekten. Hierbei ergab sich bei **Pat. NN-10-OD** ein Alter von **41 Jahren** bei der Diagnosestellung der Gesichtsfelddefekte.

Auch bei Patientin E.K., ein Familienmitglied der Familie M, welche sowohl eine Makropapille als auch ein Glaukom hat, wurde bereits im **41. Lebensjahr** ein glaukomtypischer Gesichtsfelddefekt diagnostiziert.

Laut aktueller Literatur steigt die Wahrscheinlichkeit an einem Glaukom zu erkranken mit dem Alter. Eine Studie aus Indien belegt, dass die Wahrscheinlichkeit ein POWG zu bekommen, in der Altersklasse der über 70-jährigen fünfmal so hoch ist, wie in der Altersklasse der 40 bis 49jährigen Bevölkerung [21].

Unsere Patienten aus der Studienpopulation I als auch in der Familie M haben in relativ jungen Jahren ein Glaukom entwickelt.

Dies deutet daraufhin, dass eine engmaschige Kontrolle wichtig ist und in kurzen Abständen wiederholt werden muss, um Defekte frühzeitig zu erkennen.

Andererseits darf nicht vergessen werden, dass „große Papillen große Exkavationen haben dürfen!“

Die strukturelle Veränderung der Makropapillen im Gegensatz zu Papillen im statistischen Normbereich dürfte eine Rolle für das frühe Auftreten der Gesichtsfelddefekte spielen. Hierbei sind vor allem die **Größe der Poren** im Vergleich zu Papillen im statistischen Normbereich als auch die **Spannbandbrückentheorie** Ansätze, die angesprochen werden sollten.

Würde man sich die LC als Spannbandbrücke vorstellen, so lastet durchgehend eine gewisse Vorspannung auf dieser Struktur. Ein Charakteristikum von Spannbandbrücken ist, dass mit Zunahme des Durchhanges die Spannkräfte an den Seiten verringert werden [44].

Bei Benutzung der Vorstellung, die LC sei eine Brücke, würde eine Zunahme des IOP zu einer Verschiebung der Schichten, zum Abknicken der Gefäße und folglich zum Auftreten von Dehnung am Rand der Brücke führen, was eine Schädigung an den Anheftstellen (zur Sklera) hervorrufen kann. Das heißt, dass erst durch Belastung Kräfte an den „Brückenenden“ auftreten.

Laut Untersuchungen kommt es zum Auftreten einer Verschiebespannung (=„shear stress“) am Rand der LC bei Erhöhung des IOP [39].

Dies dürfte ein wesentlicher pathophysiologischer Mechanismus für die Entstehung von charakteristischen glaukomtypischen Gesichtsfeldausfällen sein [39].

### **Charakteristika an der Makropapille**

Bei einer Makropapille überwinden die Nervenfasern an der LC eine längere Distanz, weswegen eventuell eine höhere Vulnerabilität vorhanden sein könnte.

Die Poren an Makropapillen sind größer, wodurch sich die Verletzlichkeit der Axone zusätzlich verstärken dürfte.

Da es sich im Bereich des Auges auch um flüssige Substanzen handelt, muss hierfür die Formel für den **hydrostatischen Druck** herangezogen werden, um die jeweiligen Verhältnisse genauer beschreiben zu können.

Die Formel hierfür lautet:

$$p = \rho \cdot g \cdot h$$

Erklärung:

p steht für den Druck, h für die Höhe (in einer flüssigkeitsgefüllten Säule), g für die Erdbeschleunigung und  $\rho$  für die Dichte der jeweiligen Flüssigkeit [26, 54].

Wird nun die Fläche A größer, so vergrößert sich auch die darauf wirkende Kraft F. Die Kraft F ist somit proportional zur Fläche A [26, 54].

Das würde bedeuten, dass die auf die Papille lastende Kraft mit einer Vergrößerung der Papillenfläche proportional zunimmt. Folglich ergäbe sich dadurch eine größere Belastung für Makro- im Gegensatz zu normalen oder Mikropapillen.

Außerdem ist zu beachten, dass in viskösen Flüssigkeiten (wie im Auge) noch Tangential- und Schubspannungen auftreten können [26, 44, 54].

Auch der Sklera kommt hierbei im Vergleich mit der Spannbandbrücke als „Anhaftstelle“ eine tragende Rolle zu.

---

Als Umrahmung für die Papilla nervi optici bestimmt sie somit, wie sich die LC verformen kann. Diese Überlegung wurde bereits zuvor besprochen (siehe Seite 26–„stiff“ versus „compliant“ sclera).

Akute IOP-Erhöhungen würden somit zu einer Verformung der LC nach posterior (=backward bowing), einer Verdickung, sowie zu einer Expansion im Sklerakanal führen [50]. Außerdem kommt es zu Abscherphänomenen zwischen den bindegewebigen Septen der Lamina cribrosa mit Beeinträchtigung des axoplasmatischen Flusses.

Der orthograde axoplasmatische Fluss ist vor allem von **Sauerstoff**, **ATP** und von der **Temperatur** abhängig, eine Blockade könnte durch **Ischämie**, **chemische Stoffe** sowie durch **mechanische Veränderungen** hervorgerufen werden [41, 45].

Quigley et al. führten in einer Studie an 52 Augen eine IOP Erhöhung auf 30mmHg herbei und untersuchten dabei die Effekte an der LC. Bei dieser Untersuchung wurden Ansammlungen eines radioaktiv markierten Materials (nach Leucininjektion) an der skleralen LC gefunden [41].

Bereits eine Stunde nach IOP-Erhöpfung konnte mittels elektronenmikroskopischer Untersuchungen gezeigt werden, dass im Bereich der LC eine erhöhte Anzahl von Mitochondrien und davon abgeleiteten Zellstrukturen vorlag. Nach zwei sowie nach fünf Stunden IOP-Erhöpfung konnten einige Ansammlungen von endoplasmatischen Retikulum nachgewiesen werden [41].

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass der retro- als auch der orthograde axoplasmatische Fluss äußerst sensitiv in Bezug auf IOP-Erhöpfung reagieren. Die Blockierungen des Flusses befinden sich im Bereich der LC und haben ihre stärkste Ausprägung in den temporalen Quadranten [45]

Der **Zusammenhang** zwischen **Papillenfläche (=Disk Area)** und **neuroretinalem Randsaum (=Rim Area)** konnte ebenfalls mittels Statistik überprüft und bestätigt werden. Patienten mit Makropapillen weisen eine größere Rim Area als Patienten mit Papillen im statistischen Normbereich auf.

Unsere Ergebnisse korrelieren mit den letzten wissenschaftlichen Publikationen, dass Makropapillen eine größere Rim Area besitzen. Die Sehnervenfasern sind somit weniger dicht gedrängt, die Poren der LC sind größer sowie in höherer Anzahl vorhanden [11, 12, 34 – 36]. Auch eine Studie von Quigley et al., die einen Vergleich zwischen Rim Area und Disk Area beinhaltete, lieferte einen signifikanten Zusammenhang bei der linearen Regression. Die Aussage der Studie war, dass mit Zunahme der Disk Area eine Zunahme der Rim Area erfolgt. D. h. die Ergebnisse von Quigley et al. decken sich mit den Ergebnissen, die in unserer Studienpopulation I erzielt wurden [12, 47].

In anatomischen Studien wurde mehrfach festgestellt, dass Augen mit größeren Papillen wahrscheinlich auch mehr Sehnervenfasern besitzen, was eine anatomische bzw. evolutionsbiologische Überlegenheit oder Überkapazität sowie in weiterer Folge eine eventuell nutzbare Redundanz darstellen kann [11].

„*Variatio delectat*“ – ein noch immer aktueller Leitsatz unter dem diese Überlegenheit der Makropapillen beschrieben werden kann, da sie sowohl mögliche Vor- aber auch einige Nachteile mit sich bringt.

### **Glaukomdiagnostik – „Falsch Positiv“ oder „Falsch Negativ“ – ein vorprogrammiertes Dilemma?**

Um eine richtige Glaukomdiagnostik durchzuführen, ist die Berücksichtigung der Form des neuroretinalen Randsaums sowie die Sichtbarkeit der retinalen Nervenfasern unbedingt notwendig.

Augen mit kleiner Papille können sehr kleine oder gar keine Exkavationen aufweisen. Das ist wichtig, denn falls sich ein Glaukom entwickelt, kann sich dieses hierbei oft nur durch eine kleine Exkavation mit geringem E/P-Wert bemerkbar machen. Somit könnte hierbei ohne die Berücksichtigung zusätzlicher Parameter ein Glaukom eventuell übersehen werden (**Falsch Negative Diagnose**).

Andererseits können somit Augen mit Makropapillen auf Grund ihrer großen Exkavation fehlinterpretiert und als Glaukom gedeutet werden (**Falsch Positive Diagnose**) [11, 37].

Somit ergibt sich eine Problematik, die definitiv auf unsere Studienpopulation mit Makropapillen zutrifft und eine Herausforderung darstellt, da diese bereits kongenital große Exkavationen besitzen.

Auch die Moorfields-Regressions-Analyse (=MRA) des HRT, der mittels *konfokaler Scanning-Laser-Technologie* (=CSLO) ausgestattet ist, stößt hierbei an seine diagnostischen Grenzen. Er stellt zwar zurzeit eine der gängigsten Untersuchungsmodalitäten zur Glaukomerfassung sowie zum jeweiligen Krankheitsverlauf dar, ist jedoch bei Makropapillen nur bedingt anwendbar.

Es handelt sich hierbei um eine nichtinvasive Untersuchung, die Bilder zum Sehnervkopf, neuroretinalen Randsaum sowie zur Nervenfaserschichtdicke erstellt [56].

Die Moorfields Regressionsanalyse (=MRA), die im Jahr 1998 veröffentlicht wurde, kann zu einer Objektivierung sowie zur Verlaufskontrolle der Glaukomdiagnostik herangezogen werden.

Diese bedient sich folgender physiologischer Zusammenhänge:

- *positive physiologische Korrelation* zwischen der *Größe der Papille* und dem *neuroretinalen Randsaum*
- der neuroretinale Randsaum *nimmt mit steigendem Lebensalter ab*

[12, 47, 56, Seite 40ff].

Dieser physiologische Zusammenhang zwischen Papillengröße und neuroretinalem Randsaum konnte bei den Patienten mit Makropapillen mittels statistischer Auswertung belegt werden (siehe Seite 40ff).

### **Grenzen der Diagnostik**

Die MRA ist für die Differenzierung zwischen glaukomatös geschädigten und gesunden Augen nützlich, da sie die Größe der Papille in Beziehung zum neuroretinalen Randsaum

setzt. Da die MRA-Auswertung jedoch auf Standardaugen mit Papillenflächen zwischen  $1.2\text{mm}^2$  bis  $2.8\text{mm}^2$  sowie *weniger als 6 Dioptrien* beruht, ist eine Beurteilung von Makropapillen folglich nicht möglich [56].

Hierbei hat die Gesichtsfelduntersuchung Vorteile gegenüber dem HRT samt MRA-Auswertung, was in dieser Studie unter anderem untersucht und auch bestätigt wurde, da die HRT-Untersuchung sehr oft falsch positive Werte trotz defektfreiem Gesichtsfeld feststellte. In unserer Studienpopulation zeigte die MRA bei **16 von 22 Augen Defekte** an verschiedenen Sektoren der Papille, wobei unsere Ergebnisse zeigten, dass lediglich **1 Auge** innerhalb von 10 Jahren **Gesichtsfelddefekte** entwickelt hatte.

Mittels Gesichtsfelduntersuchung lassen sich sowohl bei Makropapillen, als auch bei Papillen im statistischen Normbereich die glaukomtypischen Gesichtsfeldausfälle bereits in einem Frühstadium nachweisen, was bei einem Auge in der Studienpopulation I möglich war (siehe Seite 37ff).

Eine aktuelle Studie, die den Einfluss der Papillenfläche auf die Vermessung der retinalen Nervenfaserschichtdicke der quantitativen Sehnervkopfermessung (wie beim HRT) gegenüberstellt zeigte, dass die Glaukomdiagnostik mittels HRT von der Papillenfläche abhängt. Geräte, die eine retinale Nervenfaserschichtdickenvermessung mittels *Scanning-Laser-Polarimetrie* (=SLP, Gerät: GDx-VCC) oder *Optischer Kohärenztomografie* (=OCT, Gerät: HD-OCT) durchführen, sind bei ihren Resultaten weniger abhängig von der Größe der Papillenfläche als der HRT. Die Glaukomdiagnostik an der Papilla nervi optici mittels HRT dagegen ist signifikant von der Größe der Papillenfläche abhängig, vor allem bei großen Papillen [24]. Dies spiegelt sich auch in unseren Studienergebnissen wieder.

Auch eine Studie von Coops et al. zeigte, dass die MRA vor allem bei großen Papillen die Tendenz zeigt, falsch-positive Ergebnisse zu liefern [50].

## **Stärken und Schwächen der Studie**

### **Schwächen der Studie**

Eine Schwäche dieser Studie ist die geringe Anzahl an Patienten mit Makropapillen. Wie aus der Patientenrekrutierung (siehe Seite 33) hervorgeht, wurden 25 Patienten zur Studie

einberufen, wobei nur 15 Patienten erschienen sind. Des Weiteren waren davon nur  $\sum n=22$  Augen als Makropapillen (laut Definition:  $\geq 2.8\text{mm}^2$ ) klassifizierbar.

Da jedoch bei der weißhäutigen Bevölkerung die Papillenfläche im Durchschnitt kleiner ist als bei der indischen als auch bei der schwarzhäutigen Bevölkerung (siehe Vinay et al. sowie Seider et al. [15] und [16]), kann aus rein evolutionsbiologischen Gründen folglich nur aus einem „kleineren Pool“ an Makropapillen geschöpft werden, da unsere Patienten durchwegs weißhäutig und europäischer Herkunft waren.

### **Stärken der Studie**

Die Studie weist einen Neuigkeitswert auf, da es sich teilweise um Betrachtungen handelt, die in dieser Weise noch nicht untersucht wurden.

1.) Die Fragestellung, ob Patienten mit Makropapillen beziehungsweise wie viele der Patienten mit Makropapillen nach einem Untersuchungszeitraum von 10 Jahren einen Gesichtsfelddefekt aufweisen, wurde in dieser Weise noch nicht betrachtet und daher finden sich dazu keine vergleichbaren Studien in der aktuellen Literatur. Mit unserer Studienpopulation I konnte somit bewiesen werden, dass auch Patienten mit Makropapillen glaukomatöse Veränderungen entwickeln.

2.) Die Gesichtsfelddefekte bei Patienten mit Makropapillen entstehen im Durchschnitt früher als bei Patienten mit Papillen im statistischen Normbereich und daher müssen diese Patienten einer engmaschigen Kontrolle in kurzen Abständen unterzogen werden, obwohl Makropapillen große Exkavationen haben dürfen!

3.) 12 Patienten mit Makropapillen (=54.54% der Patienten aus der Studienpopulation I) befinden sich laut Refraktionsbestimmung im emmetropen Bereich. Nur 3 Patienten sind kurzsichtig (bis max. -4.75dpt), 7 Patienten sind weitsichtig (bis max. -5.5dpt). Hierbei handelt es sich ebenfalls um eine Feststellung, die in dieser Weise noch nicht betrachtet worden ist.

## **Schlussfolgerung der Studie**

Unsere Ergebnisse weisen daraufhin, dass Patienten mit Makropapillen einem genauen Follow-up unterzogen werden müssen.

Die Nervenfasern bei Makropapillen überwinden durch ihre Größe eine längere Distanz an der LC und könnten folglich vulnerabler in Bezug auf die Glaukomentstehung sein.

Die Untersuchung mittels HRT, die sich der Moorfields-Regressions-Analyse bedient, ist nur für Papillen im statistischen Normbereich einwandfrei anwendbar. Für Makropapillen liefert die MRA gehäuft falsch positive Werte. Das heißt, die Klassifikation von Makropapillen anhand der MRA obliegt dem behandelnden Arzt.

Die Werte für die Papillenfläche sowie für den neuroretinalen Randsaum als auch die Volumetrie werden jedoch richtig berechnet und sind äußerst nützlich für die Objektivierung der Glaukomdiagnostik.

Um glaukomatös veränderte Gesichtsfelddefekte bei Makropapillen, welche auch als pseudoglaukomatöse Papillen bezeichnet werden, schon in Frühstadien richtig zu diagnostizieren, ist die Gesichtsfelduntersuchung (G2 und FDT) unumgänglich [29].

Makropapillen dürfen nicht fälschlicherweise als glaukomatös geschädigte Papillen fehlinterpretiert werden.

Makropapillen dürfen zwar große Exkavationen haben, sie dürfen jedoch unter keinem Umstand aus der Verlaufskontrolle fallen, da auch Makropapillen Glaukome entwickeln könnten!

---

## Literaturverzeichnis

- [1] Arkell SM, Lightman DA, Sommer A, et al. The prevalence of glaucoma among Eskimos of northwest Alaska. *Arch Ophthalmol*. 1987;105:482–485
- [2] Gerhard K. Lang. *Augenheilkunde*. 4., überarbeitete Auflage. 2008:241. Georg Thieme Verlag
- [3] Thasarat S. Vajaranant, Sushma Nayak, Jacob T. Wilensky and Charlotte E. Joslin. Gender and Glaucoma: what we know and what we need to know. *Cur Opin Ophthalmol*. 2010;21:91–99
- [4] Louis R. Pasquale, MD and Jae Hee Kang, ScDw. Lifestyle, Nutrition, and Glaucoma. *J Glaucoma*. 2009;18:423–428
- [5] Roland Liebsch. *Kurzlehrbuch Augenheilkunde*. 1. Auflage. 1999:136–151. Urban & Fischer Verlag
- [6] Wikipedia. Glaukom – Wikipedia, The Free Encyclopedia; 2010. [Online; accessed 30-April-2010]. Available from: <http://de.wikipedia.org/wiki/Glaukom>
- [7] Wikipedia. Star – Wikipedia, The Free Encyclopedia; 2010. [Online; accessed 30-April-2010]. Available from: [http://de.wikipedia.org/wiki/Star\\_\(Augenheilkunde\)](http://de.wikipedia.org/wiki/Star_(Augenheilkunde))
- [8] Caroline A. A. Hulsman, Iris C. D. Westendorp, Raan S. Ramrattan, Roger C.W. Wolfs, Jacqueline C. M. Witteman, Johannes R. Vingerling, Albert Hofman, and Paulus T. V. M. de Jong. Is Open-Angle Glaucoma Associated with Early Menopause? The Rotterdam Study. *Am J Epidemiol*. 2001;Vol.154,No. 2

- 
- [9] Prof. Dr. J. Faulborn. Augenheilkunde in Internet. [Online; accessed 30-April-2010] [www.meduni-graz.at/augenheilkunde/ahk\\_site/systematik/gl/gl\\_powg/gl\\_powg.html](http://www.meduni-graz.at/augenheilkunde/ahk_site/systematik/gl/gl_powg/gl_powg.html)
- [10] Franz Grehn. Augenheilkunde. 30., überarbeitete und aktualisierte Auflage. 2007:299–300. 205–207. Springer Medizin Verlag
- [11] Anselm Kampik. Franz Grehn. Augenärztliche Diagnostik. 1., Auflage. 2003:71–78. Georg Thieme Verlag
- [12] Harry A. Quigley, MD; Andrew E. Brown, John D. Morrison, MD; Stephen M. Drance, MD. The Size and Shape of the Optic Disc in Normal Human Eyes. *Arch Ophthalmol.* 1990;108:51–57
- [13] Goji Tomita, MD, PhD. The optic nerve head in normal-tension glaucoma. *Cur Opin Ophthalmol.* 2000;11:116–120
- [14] Wang Y, Xu L, Zhang L, Yang H, Ma Y, Jonas JB. Optic disc size in a population based study in northern China: the Beijing Eye Study. *Br J Ophthalmol.* 2006; Mar;90(3):353–356
- [15] Nangia Vinay; Matin Arshia; Bhojwani Krishna; Kulkarni Maithili; Yadav Monica; Jonas Jost B. Optic disc size in a population-based study in central India: the Central India Eye and Medical Study (CIEMS). *Acta ophthalmol.* 2008;86:103–104
- [16] Michael I. Seider, BGS; Roland Y. Lee, Dandan Wang, MD; Melike Pekmezci, MD; Travis C. Porco, PhD, MPH; and Shan C. Lin, MD. Optic disc Size Variability Between African, Asian, White, Hispanic, and Filipino Americans Using Heidelberg Retinal Tomography. *J Glaucoma.* 2009;18:595–600

- 
- [17] Yoshiko Oku, Hidehiro Oku, Masami Park, Ken Hayashi, Hirokazu Takahashi, Takuhei Shouji und Etsuo Chihara. Long axial length as risk factor for normal tension glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009; 247:781–787
- [18] Etsuo Chihara, Xiao Liu, Jin Dong, Yasuyuki Takashima, Masayuki Akimoto, Masanori Hangai, Shoji Kuriyama, Hidenobu Tanihara, Motohiro Hosoda, Shigeo Tsukahara. Severe Myopia as a Risk Factor for Progressive Visual Field Loss in Primary Open-Angle Glaucoma. *Ophthalmologica*. 1997;211:66–71
- [19] Liang Xu, MD; Yaxing Wang, MD; Shuang Wang, MD; Yun Wang, MD; Jost B. Jonas, MD; High Myopia and Glaucoma Susceptibility: The Beijing Eye Study. *Ophthalmology*. 2007;114;(2);216–220
- [20] Paul J Foster, Ralf Buhrmann, Harry A Quigley, Gordon J Johnson. The definition and classification of glaucoma in prevalence surveys. *Br J Ophthalmol*. 2002;86:238–242
- [21] George Ronnie, Ramesh Sathyamangalam Ve, Lokapavani Velumuri, Rashima Asokan, and Lingam Vijaya Importance of population-based studies in clinical practice *Indian J Ophthalmol*. 2011;January;59(Suppl1):S11–S18
- [22] Akiyama M, Yatsu K, Ota M, Katsuyama Y, Kashiwagi K, Mabuchi F, Iijima H, Kawase K, Yamamoto T, Nakamura M, Negi A, Sagara T, Kumagai N, Nishida T, Inatani M, Tanihara H, Ohno S, Inoko H, Mizuki N. Microsatellite analysis of the GLC1B locus on chromosome 2 points to NCK2 as a new candidate gene for normal tension glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2008;Sep;92(9):1293–1296
- [23] Leske MC, Connell AM, Schachat AP, et al. The Barbados Eye Study. Prevalence of open angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1994;112:821–829

- 
- [24] Francesco Oddone, MD, PhD; Marco Centofanti, MD, PhD; Lucia Tanga, MD; Mariacristina Parravano, MD; Manuele Michelessi, MD; Mauro Schiavone, MD; Carlo Maria Villani, MD; Paolo Fogagnolo, MD; Gianluca Manni, MD; Influence of Disc Size on Optic Nerve Head versus Retinal Nerve Fiber Layer Assessment for Diagnosing Glaucoma. *Ophthalmology*. 2011;118:1340–1347
- [25] Mark HH. Gender differences in glaucoma and ocular hypertension. *Arch Ophthalmol*. 2005;Feb;123(2):284
- [26] Wikipedia. Hydrostatischer Druck – Wikipedia, The Free Encyclopedia; 2011. [Online; accessed 12-März-2011]. Available from:  
[http://de.wikipedia.org/wiki/Hydrostatischer\\_Druck](http://de.wikipedia.org/wiki/Hydrostatischer_Druck)
- [27] Ozlem Gurbuz Koz, MD; Mehmet Fatih Turkcu, MD; Alper Yarangumeli, MD; Cem Koz, MD; and Gulcan Kural, MD. Normotensive Glaucoma and Risk Factors in Normotensive Eyes With Pseudoexfoliation Syndrome. *J Glaucoma*. 2009; Dec18(9):684–688
- [28] Xu L, Li J, Zheng Y, et al. Intraocular pressure in Northern China in an urban and rural population. The Beijing Eye Study. *Am J Ophthalmol*. 2006;140:913–915
- [29] J. B. Jonas, G. Gusek, G. O. H. Naumann. Makropapillen mit physiologischer Makroexkavation (Pseudo-Glaukompapillen) – Papillometrische Charakteristika in 17 Augen. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 1987;191(12):452–457
- [30] Walter Paper, Markus Groeber, Sebastian Heersink, Dietrich A. Stephan, Rudolf Fuchshofer, Paul Russell, and Ernst R. Tamm. Elevated amounts of myocilin in the aqueous humour of transgenic mice cause significant changes in ocular gene expression. *Exp Eye Res*. 2008 Sept;87(3):257–267

- 
- [31] James E. Morgan, Irvin P. Pollack. *Glaucoma – Science and Practice*. 2003:80–89. Georg Thieme Verlag
- [32] JB Jonas, AM Schmidt, JA Müller-Bergh, UM Schlötzer-Schrehardt and GO Naumann. Human optic nerve fiber count and optic disc size. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1992 May; Vol. 33, No.6:2012–2018
- [33] Radius RL, Anderson DR. The course of axons through the retina and optic nerve head. *Arch Ophthalmol*. 1979 Jun;97(6):1154–1158
- [34] JB Jonas, Albert Dichtl. Evaluation of the retinal nerve fiber layer. *Surv. Ophthalmol*. 1996;40:369–378
- [35] JB Jonas, WM Budde, S Panda-Jonas. Ophthalmoscopic evaluation of the optic nerve head. *Surv. Ophthalmol*. 1999;43:293–320
- [36] JB Jonas, WM Budde. Diagnosis and pathogenesis of glaucomatous optic neuropathy: morphological aspects. *Progr Retin Eye Res*. 2000;19:1–40
- [37] JB Jonas, G. O. H. Naumann. Die parapapilläre Region in Normal- und Glaukomaugen –Teil 2: Korrelation der planimetrischen Befunde zu intrapapillären, perimetrischen und allgemeinen Daten. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 1988;193(8):182–188
- [38] Ian A. Sigal, C. Ross Ethier. Biomechanics of the optic nerve head. *Exp Eye Res*. Volume 88, Issue 4, 2009:799–807
- [39] DB Yan, FM Coloma, A Metheetrairut, GE Trope, JG Heathcote, CR Ethier. Deformation of the lamina cribrosa by elevated intraocular pressure. *Br J Ophthalmol*. 1994;78:643–648

- 
- [40] Andreas B. Thale, Roswitha S. Gordes, Rainer Rochels, Bernhard Tillmann. Veränderungen der Extrazellulärmatrix in der Lamina cribrosa von Patienten mit sekundärem Glaukom. *Ophthalmologe*. 1996;93:586–591
- [41] Harry A. Quigley and Douglas R. Anderson. The dynamics and location of axonal transport blockade by acute intraocular pressure elevation in primate optic nerve. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1976 August; Vol. 15, No.8:606–616
- [42] Viestenz A, Wakili N, Jünemann AG, Horn FK, Mardin CY. Comparison between central corneal thickness and IOP in patients with macrodiscs with physiologic macrocup and normal-sized vital discs. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2003;241(8):652–655
- [43] Wiggs JL, Allingham RR, Hossain A, et al. Genome-wide scan for adult onset primary open angle glaucoma. *Hum Mol Genet*. 2000;9:1109–1117
- [44] Jürg Conzett. Pünt da Suransuns. [Online; accessed 14-März-2011]. Available from: <http://dx.doi.org/10.5169/seals-79861>
- [45] Don S. Minckler, Ann H. Bunt, Gene W. Johanson. Orthograde and retrograde axoplasmatic transport during acute ocular hypertension in the monkey. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1979 May; Vol. 16, No.5:426–441
- [46] Harry A. Quigley and Earl M. Addicks. Chronic experimental glaucoma in primates. II. Effect of extended intraocular pressure elevation on optic nerve head and axonal transport. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1980 February; Vol. 19, No.2:137–152
- [47] Jost B. Jonas, Christian Y. Mardin, Ursula Schlorzer-Schrehardt, and Gottfried O.H. Naumann. Morphometry of the Human Lamina Cribrosa Surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1991 February; Vol. 32, No.2:401–405

- 
- [48] Julie Albon, Wojciech S S Karwatowski, David L Easty, Trevor J Sims, Victor C Duance. Age related changes in the non-collagenous components of the extracellular matrix of the human lamina cribrosa. *Br J Ophthalmol*. 2000;84:311–317
- [49] Girard M. J. A., Suh J.-K. F., Bottlang M., Burgoyne C. F., and Downs J. C. Scleral biomechanics in the aging monkey eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009 November; Vol. 50, No.11:5226–5237
- [50] Annemiek Coops, David Barry Henson, Anna J. Kwartz, and Paul Habib Artes. Automated Analysis of Heidelberg Retina Tomograph Optic Disc Images by Glaucoma Probability Score. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1980 February; 2006 December; Vol. 47, No.12:5348–5355
- [51] Elaine C. Johnson, ScD; John C. Morrison, MD. Friend or Foe? Resolving the Impact of Glial Responses in Glaucoma. *J Glaucoma*. 2009;June–July;18(5):341–353
- [52] Hernandez MR, Pena JD, Selvidge JA, et al. Hydrostatic pressure stimulates synthesis of elastin in cultured optic nerve head astrocytes. *Glia*. 2000;32:122–136
- [53] Jack J. Kanski. *Klinische Ophthalmologie. Lehrbuch und Atlas*. 5. aktualisierte und überarbeitete Auflage. 2004:202. Urban & Fischer Verlag
- [54] Walter Seibt. *Physik für Mediziner*. 5., unveränderte Auflage. 2003:129–136. Georg Thieme Verlag
- [55] Janey L. Wiggs, Josette Auguste, R. Rand Allingham, Jason D. Flor, Margaret A. Pericak-Vance, Kathryn Rogers, Karen R. LaRocque, Felicia L. Graham, Bob Broome, Elizabeth Del Bono, Jonathan L. Haines, Michael Hauser. Lack of Association of Mutations in Optineurin With Disease in Patients With Adult-onset Primary Open-angle Glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2003 Aug;121(8):1181–1183

- 
- [56] E.M. Hoffmann, J. Lamparter, T. Schmidt, A. Schulze. Glaukomdiagnostik und Verlaufskontrolle mit dem Heidelberg Retina Tomograph. *Ophthalmologe*. 2009; 106:687–695
- [57] JB Jonas, Martin C Fernandez. Shape of the neuroretinal rim and position of the central retinal vessels in glaucoma. *British Journal of Ophthalmology*. 1994;78:99–102
- [58] Mason RP, Kosoko O, Wilson MR, et al. National survey of the prevalence and risk factors of glaucoma in St. Lucia, West Indies. Part I. Prevalence findings. *Ophthalmology*. 1989;96:1363–1368
- [59] Tso MO, Hayreh SS. Optic disc edema in raised intracranial pressure. III. A pathologic study of experimental papilledema. *Arch Ophthalmol*. 1977;95:1448–1457
- [60] Tso MO, Hayreh SS. Optic disc edema in raised intracranial pressure. IV. Axoplasmic transport in experimental papilledema. *Arch Ophthalmol*. 1977;95:1458–1462
- [61] Harry A. Quigley, MD; Earl M. Addicks, MD; Regional Differences in the Structure of the Lamina Cribrosa and Their Relation to Glaucomatous Optic Nerve Damage. *Arch Ophthalmol*. 1981;99:137–143
- [62] Ian A. Sigal, John G. Flanagan, and C. Ross Ethier. Factors Influencing Optic Nerve Head Biomechanics. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005 November; Vol. 46, No.11:4189–4199
- [63] Sohan Singh Hayreh. Cerebrospinal fluid pressure and glaucomatous optic disc cupping. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2009; 247:721–724

- [64] Tso MO, Hayreh SS. Optic disc edema in raised intracranial pressure. III. A pathologic study of experimental papilledema. *Arch Ophthalmol.* 1977;95:1448–1457
- [65] Tso MO, Hayreh SS. Optic disc edema in raised intracranial pressure. IV. Axoplasmic transport in experimental papilledema. *Arch Ophthalmol.* 1977;95:1458–1462
- [66] G.K. Krieglstein; Typ VI-Kollagen in Lamina cribrosa: schlechtes Zeichen. *Z. prakt. Augenheilkd.* 1993;14:67–71
- [67] Wikipedia. Kollagen – Wikipedia, The Free Encyclopedia; 2011. [Online; accessed 10-Jänner-2011]. Available from:  
<http://de.wikipedia.org/wiki/Kollagen>

---

## Abbildungen

**Abbildung 1:** *Primäres Offenwinkelglaukom.*

Abbildung selbst gezeichnet.

**Abbildung 2:** *Sekundäres Offenwinkelglaukom.*

Abbildung selbst gezeichnet.

**Abbildung 3:** *Winkelblockglaukom.*

Abbildung selbst gezeichnet.

**Abbildung 4:** *Sekundäres Winkelblockglaukom.*

Abbildung selbst gezeichnet.

**Abbildung 5:** *Kongenitales Glaukom, Hydrophthalmie, Buphthalmus.*

Abbildung selbst gezeichnet.

**Abbildung 6:** *Typischer Befund einer gesunden Papille.* aus Atlas of Ophthalmology by Robert Machemer & Georg Michelson [Online; accessed 30-April-2011]. <http://www.atlasophthalmology.com/atlas/photo.jsf?node=3089&locale=de>

**Abbildung 7:** *Typischer Befund einer, trotz vergrößerten Exkavation, gesunden Papille.* aus Atlas of Ophthalmology by Robert Machemer & Georg Michelson [Online; accessed 30-April-2011]. <http://www.atlasophthalmology.com/atlas/photo.jsf?node=3089&locale=de>

**Abbildung 8:** *Befund einer durch Glaukom (moderat) geschädigten Papille mit normaler Fläche.* aus Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA) [Online; accessed 8-Jun-2011]. <http://cms.augeninfo.de/hauptmenu/presse/bilddatenbank.html>

---

**Abbildung 9:** *Befund einer durch Glaukom (fortgeschritten) geschädigten Papille.* aus Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA) [Online; accessed 8-Jun-2011]. <http://cms.augeninfo.de/hauptmenu/presse/bilddatenbank.html>

**Abbildung 10:** *Schematischer Aufbau der Papilla nervi optici sowie der umgebenden Strukturen aus histologischer Sicht (vereinfachte Darstellung).*  
Abbildung selbst gezeichnet.

**Abbildung 11:** *Die Zoneneinteilung der retinalen Nervenfasern* aus [53].

**Abbildung 12:** *ISNT-Regel nach Littmann.*  
Abbildung selbst gezeichnet (modifiziert) aus [57].

**Abbildung 13:** *Schematische Darstellung der Porenverhältnisse sowie der glialen Struktur an der Papilla nervi optici.*  
Abbildung selbst gezeichnet.

**Abbildung 14:** *Darstellung der Poren an der Lamina cribrosa an einem gesunden Auge einer 89-jährigen Frau (Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme)* aus [40].

**Abbildung 15:** *Darstellung einer Mikropapille, einer normalen Papille sowie einer Makropapille. Zu beachten ist hierbei, dass es sich jeweils um eine C/D-Ratio von 0.5 handelt.*  
Abbildung selbst gezeichnet.

**Abbildung 16:** *Immunfluoreszenz der GFAP* aus Wikipedia. Star – Wikipedia, The Free Encyclopedia; 2010. [Online; accessed 11-Nov-2010]. Available from: <http://de.wikipedia.org/wiki/GFAP>

**Abbildung 17:** *Computeranalytische Darstellung der resultierenden Kräfte am ONH bei Augenmodellen. Hier sind mittels [...] detektierbar. Des Weiteren [...] zu einer Abflachung der Papilla nervi optici.* aus [38].

---

**Abbildung 18:** *Skizze der Durchbiegung der LC bei **niedrigem** versus **hohem** IOP. Hierbei [...] unterschieden werden muss [38]. Anhand der Skizze ist zu erkennen, dass an der steifen Sklera eine stärkere Verformung der LC resultiert aus [38].*

**Abbildung 19:** *Darstellung der Verformung der LC bei einem IOP von 5mmHg versus einem IOP von 50mmHg aus [39].*

**Abbildung 20:** *Bild der Papille eines menschlichen Auges (IOP: 5mmHg). Hierbei ist keine [...] zu erkennen aus [39].*

**Abbildung 21:** *Bild der Papille eines menschlichen Auges (IOP: 50mmHg). Hier ist eine [...] zu erkennen aus [39].*

**Abbildung 22:** *Gesichtsfelduntersuchung der Patientin mit Makropapille und glaukomtypischen Ausfällen (aus der Studienpopulation I der Universitäts-Augenklinik Graz).*

**Abbildung 23:** *HRT-Untersuchung der Patientin mit Makropapille und glaukomtypischen Ausfällen am rechten Auge (August 2009, Abbildung der Universitäts-Augenklinik Graz).*

**Abbildung 24:** *Stammbaum der Familie M.*

Abbildung selbst gezeichnet.

**Abbildung 25:** *Gesichtsfelduntersuchung einer Patientin mit Makropapille aus der Familie M. Bei dieser Patientin sind am linken Auge im nasalen Bereich glaukomtypische Ausfälle zu erkennen (Abbildung der Universitäts-Augenklinik Graz).*

**Abbildung 26:** *Patientin E.K. mit beidseitiger Makropapille. Die Papillenfläche beträgt [...] am linken Auge. Am linken Auge [...]. Die Patientin befindet sich in medikamentöser Therapie [...].*

Papillenfotografie der Universitäts-Augenklinik Graz (modifiziert und bearbeitet).

**Abbildung 27:** *Pat. B.C. mit beidseitiger Makropapille. Die Papillenfläche beträgt [...] am linken Auge. Anhand dieser Abbildung ist die modifizierte Form von Makropapillen [...] erkennbar: Es [...] vor. Außerdem ist [...] vorhanden, die in unserem Fall **eher kreisrund** imponiert. Ein [...] als auch **nach nasal verdrängte Gefäße** sind charakteristisch. Diese Patientin leidet an okulärer Hypertension.*

Papillenfotografie der Universitäts-Augenklinik Graz.

## Tabellenverzeichnis

**Tabelle 1:** *Darstellung der Patientenrekrutierung.*

Tabelle selbst erstellt und gezeichnet.

**Tabelle 2:** *Tabellarische Zusammenfassung der Studienpopulation I ( $\Sigma n=15$  Augen) mit Darstellung der Papillenfläche (=Disk Area), des neuroretinalen Randsaumes (=Rim Area), der Gesichtsfelduntersuchungen (G2 und FDT) sowie der Refraktion. Auch das Auftreten des ersten Gesichtsfelddefektes ist ablesbar.*

Tabelle selbst erstellt und gezeichnet.