

**Dissertation**

zur Erlangung des akademischen Titels einer  
DOKTORIN DER MEDIZIN  
an der Medizinischen Universität Graz

über das Thema

**Mini-mental Status bei PatientInnen mit und ohne  
primärem Offenwinkelglaukom**

eingereicht bei  
Univ. Prof. Dr. Christoph Faschinger  
Universitätsaugenklinik Graz

Graz, April 2008

---

## **Eidesstattliche Erklärung**

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

Graz, im April 2008

## **Vorwort**

Mein besonderer Dank gilt Herrn Univ. Prof. Dr. Christoph Faschinger für die engagierte Unterstützung der vorliegenden Arbeit sowie allen Schwestern der Station C der Universitäts-Augenklinik Graz für ihr freundliches Entgegenkommen. Weiters möchte ich Herrn Univ. Prof. Dr. Reinhold Schmidt für die Zweitbegutachtung danken.

Ebenfalls möchte ich mich bei Herrn Dr. Martin Eckhardt, Facharzt für Augenheilkunde und Optometrie in Graz, bedanken. Er ermöglichte es mir in seiner Ordination mitzuarbeiten und stellte mir die dafür nötigen Räumlichkeiten zur Verfügung.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei meinen Eltern für die Ermöglichung meines Studiums und der damit verbundenen finanziellen Unterstützung bedanken.

**Aegroti salus suprema lex**

## Kurzfassung

### Mini-mental Status bei PatientInnen mit und ohne primärem Offenwinkelglaukom

**Ziel:** Der Morbus Alzheimer zählt wie das primäre Offenwinkelglaukom zu den neurodegenerativen Erkrankungen. In einer japanischen Studie (Tamura et al.) wurde in 24% der Fälle bei AlzheimerpatientInnen ein primäres Offenwinkelglaukom gefunden, während es in der Kontrollgruppe ohne Alzheimer lediglich bei 10% auftrat. Es stellt sich die Frage, ob man mit einem einfachen Test wie dem Mini-mental-Statustest einen zusätzlichen Informationsgewinn über das Risikoprofil der GlaukompatientInnen hinsichtlich einer Demenzentstehung erhalten kann.

**Methode:** Es wurden 104 PatientInnen mit primärem Offenwinkelglaukom und 92 KontrollpatientInnen ohne primärem Offenwinkelglaukom alters- und geschlechtsgematcht mit dem Mini-mental-Statustest untersucht. Anschließend wurde die Punktezahl als Resultat des Tests zwischen den beiden Gruppen verglichen (Mann-Whitney-U-Test).

**Ergebnisse:** Nahezu alle GlaukompatientInnen erreichten im Durchschnitt weniger Punkte als die Kontrollpersonen. Lediglich die Gruppe der Männer im Alter von 70 bis 89 Jahren erzielte ein besseres Punkteresultat als die Kontrollgruppe. Obwohl die durchschnittliche Punktezahl der Kontrollgruppe, bis auf die erwähnte Ausnahme, gering über dem Durchschnitt der Glaukomgruppe lag, ist eine statistische Signifikanz aufgrund der minimalen Punktedifferenz nur in der Gruppe der Frauen zwischen 80 und 89 Jahren gegeben.

**Schlussfolgerung:** Der Großteil der Untersuchungsergebnisse spricht dafür, dass es betreffend der Ergebnisse des Mini-mental-Tests keinen Zusammenhang zwischen Morbus Alzheimer und dem primärem Offenwinkelglaukom gibt, da die durchschnittlichen Ergebnisse der GlaukompatientInnen nicht signifikant von den Ergebnissen der Kontrollgruppen abwichen ( $p$ -value = 0,001). Eine Ausnahme davon stellen die Ergebnisse der Gruppe der Frauen von 80 bis 89 Jahren dar.

**Schlüsselwörter:** Morbus Alzheimer, primäres Offenwinkelglaukom, Mini-mental-Test, Apoptose, retinale Ganglienzellen, neuroprotektive Therapie

## Abstract

### Mini-Mental-State-Examination of patients with and without primary open-angle glaucoma

**Purpose:** There are clinical and genetic relationships between Alzheimer's disease (AD) and primary open-angle glaucoma; both are neurodegenerative diseases. In a Japanese study (Tamura et al.) the percentage of AD patients with primary open-angle glaucoma (24%) was significantly higher than the percentage of control subjects with glaucoma (10%). The question arises whether a test as simple as the Mini-Mental-State-Examination can provide additional information concerning the risk profile of a glaucoma patient with regard to the development of dementia.

**Method:** 104 patients with primary open-angle glaucoma and 92 sex- and age-matched controls without primary open-angle glaucoma were investigated with the Mini-Mental-State-Examination. Afterwards the results were compared between the two groups (Mann-Whitney-U-Test).

**Results:** All glaucoma patients gained less points than the control groups. Only the group of men aged between 70 and 89 years reached better results than the controls. Although the average score of the control subjects is marginally higher than the average score of the glaucoma patients, the test shows that there is no significant difference between the compared groups except in the group of women between 80 and 89 years.

**Conclusion:** The majority of the results shows that there is - when testing the MMSE - no connection between Alzheimer's disease and primary open-angle glaucoma because the results of the glaucoma patients are not significantly different from the results of the control groups ( $p$ -value = 0,001). An exception are the results of the group of women between 80 and 89 years.

**Keywords:** Alzheimer's disease, primary open-angle glaucoma, Mini-Mental-State-Examination, apoptosis, retinal ganglion cells, neuroprotection

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	1
<b>2. Problemdefinition</b> .....	3
<b>3. Glaukom</b> .....	5
3.1. Diagnostik des primären Offenwinkelglaukoms.....	7
3.1.1. Goldmann-Appplanationstonometrie.....	7
3.1.2. Luftstoß-Nonkontakt-Tonometrie.....	8
3.1.3. Untersuchung der Papille.....	8
3.1.4. Perimetrie.....	9
3.2. Therapie des primären Offenwinkelglaukoms.....	10
3.2.1. Konventionelle Therapie.....	10
3.2.2. Neuroprotektive Therapie.....	14
<b>4. Morbus Alzheimer</b> .....	18
4.1. Diagnostik des Morbus Alzheimer.....	21
4.2. Therapie des Morbus Alzheimer.....	23
<b>5. Zusammenhänge zwischen Morbus Alzheimer und primärem Offenwinkelglaukom</b> 27	
5.1. Bisherige Studienergebnisse.....	27
5.2. Apoptose – gemeinsame Ursache von Morbus Alzheimer und Glaukom.....	31
5.3. Mögliche Stimuli der Apoptoseinduktion beim Glaukom.....	32
5.3.1. Neurotropine.....	32
5.3.2. Exzitatorische Neurotransmitter.....	33
5.4. $\beta$ -Amyloid-Plaques.....	33
5.5. Tau-Proteine – hyperphosphorylierte Proteine.....	35
5.6. Apolipoprotein E.....	35
5.7. Alpha-2-Adrenozeptor-Aktivierung.....	36
5.8. Zukunft und Ausblick.....	37
<b>6. Studie</b> .....	40
6.1. PatientInnen.....	40
6.2. Untersuchungsmethoden.....	46
6.2.1. Der Mini-mental-Test.....	46
6.2.2. Der Uhrentest.....	51
6.3. Auswertung.....	56
6.4. Ergebnisse.....	59
6.4.1. Ergebnisse Mini-mental-Test.....	59
6.4.2. Ergebnisse Uhrentest.....	74
6.5. Diskussion.....	88
<b>7. Zusammenfassung</b> .....	91
<b>8. Literaturverzeichnis</b> .....	93

## 1. Einleitung

Das Glaukom (= der grüne Star) wird als progrediente Schädigung des Sehnerven und der retinalen Ganglienzellen mit Verlust visueller Funktionen definiert.<sup>1</sup> Die Zahl der GlaukompatientInnen wird weltweit von ca. 60 Millionen im Jahr 2010 um ein Drittel auf ca. 80 Millionen bis zum Jahr 2020 zunehmen.<sup>2</sup> Es handelt sich bei den Betroffenen vorwiegend um Menschen jenseits des 65. Lebensjahres. Der Wissensstand zum Thema Glaukom ist bei älteren Patientengruppen deutlich schlechter als bei jüngeren, als Ursache hierfür wird ein fehlender bzw. schlechter Zugang zu Informationsquellen angenommen. Da der Krankheitsprozess langsam verläuft, kann aufgrund einer frühzeitigen Diagnose glaukomatöser Gesichtsfelddefizite eine zunehmende Verschlechterung der Lebensqualität durch eine gezielte Therapie verhindert werden. Eine wichtige Aufgabe besteht daher in der Fokussierung auf ältere PatientInnen und der Aufklärung dieser Patientengruppen hinsichtlich der Entstehung und des Verlaufs eines Glaukoms. Diese Wissensvermittlung könnte eventuell zu einem Rückgang der GlaukompatientInnen und damit zum Rückgang der weltweit zweithäufigsten Erblindungsursachen führen. Da 80 Millionen Erkrankte eine beträchtliche Zahl darstellen, gilt es des Weiteren die Glaukomtherapie zu optimieren, das heißt die bisherigen konventionellen Heilverfahren, welche die medikamentöse und operative Augeninnendrucksenkung umfassen, zu erweitern.<sup>3</sup>

Der Morbus Alzheimer, ebenso eine Erkrankung des neurodegenerativen Formenkreises, nimmt aufgrund der stetig ansteigenden Lebenserwartung in unserer Bevölkerung zu. Da ausschließlich alte Menschen von diesem Leiden betroffen sind und der Anteil der über 60jährigen in den kommenden Jahren weltweit drastisch steigen wird, ist es von großer Bedeutung und medizinischem Interesse, wirksame Therapiekonzepte für diese Krankheit zu entwickeln. Um Österreich als Beispiel zu nennen: die Zahl der über 60jährigen beträgt derzeit rund 1,7 Millionen. Im Jahr 2015 wird sie bereits um die 2,06 Millionen betragen und bis 2030 auf 2,7 Millionen steigen. Extrem starke Zuwächse wird die Altersgruppe der über 80jährigen erleben. Leben heute an die 287.000 Hochbetagte in Österreich, werden es im Jahr 2020 454.000 und im Jahr 2030 576.000 sein.<sup>4</sup>

---

<sup>1</sup> Siehe Pfeiffer N.: Glaukom und okuläre Hypertension – Grundlagen, Diagnostik, Therapie, Thieme Verlag, 2. Auflage 2005, S. 1

<sup>2</sup> Dietlein T.S.: Glaukom im Alter – Barrieren für Aufklärung und Compliance. Ophthalmologie 2006; 103: 755

<sup>3</sup> Vgl. Dietlein T.S.: Glaukom im Alter – Barrieren für Aufklärung und Compliance. Ophthalmologie 2006; 103: 755-758

<sup>4</sup> Bundesministerium für soziale Sicherheit und Generationen: Das Gesundheitswesen in Österreich, 3. Auflage 2001, S. 12



Es ist derzeit nicht möglich genaue Ursachen für die Entstehung der Alzheimer Krankheit zu nennen, da über zahlreiche Modelle spekuliert wird und eine einheitliche Theorie noch nicht festgelegt wurde.<sup>5</sup> Alois Alzheimer (\* 14.6.1864, † 19.12.1915), von dem die Krankheit ihren Namen erhielt, beschrieb im Jahr 1907 erstmals die Veränderungen am Gehirn dementer Personen, nicht ahnend, dass dasselbe Krankheitsbild 100 Jahre später noch immer keine befriedigenden Erkenntnisse eingebracht hat. Es existieren unzählige Thesen und Vermutungen über die Genese dieser Krankheit, der tatsächliche pathogenetische Mechanismus bzw. die auslösenden Faktoren sind jedoch bis heute ungeklärt geblieben.

Die senile Demenz vom Alzheimer-Typ stellt eine der größten Herausforderungen unserer Zeit an die klinischen Neurowissenschaften.<sup>6</sup>

Wissenschaftler haben in den letzten Jahren herausgefunden, dass der Mechanismus des Nervenzelluntergangs beim Morbus Alzheimer mit dem des primären Offenwinkelglaukoms (POWG) vergleichbar ist. Die Frage, ob es klinische und genetische Zusammenhänge zwischen dem primären Offenwinkelglaukom und der Demenz vom Alzheimer-Typ gibt, ist das zentrale Thema vieler Studien. Die Ergebnisse unabhängiger Untersuchungen besagen, dass ein Glaukom bei AlzheimerpatientInnen häufiger auftritt als bei gesunden Vergleichspersonen.<sup>7</sup> Diese Resultate waren bzw. sind Ausgangspunkt zahlreicher weiterer Forschungen, die unternommen werden um hinter mögliche Zusammenhänge hinsichtlich Verlauf und Pathologie der beiden Krankheiten zu kommen. Bis dato konnten allerdings keine zufriedenstellenden Erfolge verzeichnet werden.

---

<sup>5</sup> Vgl. Weis S., Weber G.: Handbuch Morbus Alzheimer, Psychologie Verlags Union 1997, S. IX

<sup>6</sup> Vgl. Weis S., Weber G.: Handbuch Alzheimer, S. IX

<sup>7</sup> Vgl. Tamura H., Kawakami H., Kanamoto T., Kato T., Yokoyama T., Sasaki K., Izumi Y., Matsumoto M., Mishima H.K.: High frequency of open-angle glaucoma in Japanese patients with Alzheimer's disease. *Journal of the Neurological Sciences* 2006; 246: 79-83; Bayer A.U., Ferrari F., Erb C.: High occurrence rate of glaucoma among patients with Alzheimer's disease. *European Neurology* 2002; 47: 165-168; Bayer A.U., Keller O.N., Ferrari F., Maag K.P.: Association of glaucoma with neurodegenerative diseases with apoptotic cell death: Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *American Journal of Ophthalmology* 2002; 133: 135-137

## 2. Problemdefinition

In den letzten Jahren hat eine interessante Diskussion über den möglichen Zusammenhang von Glaukom und Alzheimer Erkrankung begonnen. Wie bereits in der Einleitung erwähnt, weisen das primäre Offenwinkelglaukom und der Morbus Alzheimer mehr Gemeinsamkeiten auf, als es auf den ersten Blick scheint. Beim Morbus Alzheimer, einer chronischen neurodegenerativen Erkrankung, kommt es ebenso wie beim primären Offenwinkelglaukom zum Untergang von Nervenzellen durch Apoptose. Apoptose ist ein Begriff für den programmierten Zelltod, was bedeutet, dass geschädigte Zellen ohne Entzündungszeichen eliminiert werden.<sup>8</sup> Weiters ist beiden Krankheiten die langsame Progredienz und der schleichende Beginn der Symptomatik gemeinsam. Histologisch findet man in beiden Fällen Ablagerungen von  $\beta$ -Amyloid-Plaques, welche zur Nervenzellschädigung führen. Die genannten Übereinstimmungen bedeuten aber nicht notwendigerweise, dass GlaukompatientInnen auch Alzheimer entwickeln oder umgekehrt. Es stellt sich nun die Frage ob das primäre Offenwinkelglaukom ähnlich der Demenz vom Alzheimer-Typ eine neurodegenerative Erkrankung ist und ob ein kausaler Zusammenhang zwischen diesen beiden Krankheiten besteht. In zahlreichen Studien wurde bereits auf mögliche Gemeinsamkeiten im Hinblick auf Entstehung und Verlauf hingewiesen.<sup>9</sup>

Die Arbeit befasst sich mit den Ergebnissen der Mini-mental-Tests bei PatientInnen mit und ohne primärem Offenwinkelglaukom. Bei diesem Test handelt es sich um ein international anerkanntes Verfahren zur Überprüfung der Gedächtnisfunktionen, welches von Folstein et al. im Jahr 1975 entwickelt wurde.<sup>10</sup> Es soll herausgefunden werden, ob PatientInnen mit primärem Offenwinkelglaukom schlechtere Testergebnisse erzielen als die Kontrollgruppe um eventuell vorhandene Parallelen zum Morbus Alzheimer aufzuzeigen. Der Nervenzellverlust beim Glaukom, der den gleichen Pathomechanismus aufweist wie bei der Demenz vom Alzheimer-Typ, könnte unter Umständen auch zu Gedächtnisdefiziten ähnlich denen beim Morbus Alzheimer führen. Sollte die Glaukomgruppe tatsächlich schlechtere Ergebnisse erlangen, wäre dies möglicherweise ein weiterer Beweis dafür, dass es Gemeinsamkeiten zwischen den beiden Krankheiten gibt.

---

<sup>8</sup> Böcker W., Denk H., Heitz Ph.U.: Pathologie, Urban und Fischer Verlag, 3.Auflage 2004, S. 1208

<sup>9</sup> Bayer et al.: Association of glaucoma with neurodegenerative diseases with apoptotic cell death: Alzheimer's disease and Parkinson's disease. American Journal of Ophthalmology 2002; 133: 135-137; Vickers J.C.: The cellular mechanism underlying neuronal degeneration in glaucoma: Parallels with Alzheimer's disease. Australian and New Zealand Journal of Ophthalmology 1997; 25: 105-109

<sup>10</sup> Mumenthaler M., Mattle H.: Grundkurs Neurologie, S. 40f.

Ziel dieser Studie ist es herauszufinden, ob man mit einem einfachen Test wie dem Mini-mental-Statustest einen zusätzlichen Informationsgewinn über das Risikoprofil der Glaukoma-PatientInnen erhalten kann. Ausgehend von der Hypothese „Besteht ein Zusammenhang zwischen dem Morbus Alzheimer und dem primären Offenwinkelglaukom?“ wurden in der vorliegenden Arbeit 100 PatientInnen mit primärem Offenwinkelglaukom und 100 PatientInnen ohne primärem Offenwinkelglaukom hinsichtlich der erreichten Punktezahl beim Mini-mental-Test verglichen. Allen Personen wurden dieselben Fragen in punkto Orientierung, Sprachvermögen, Rechnen und Verständnis gestellt.

Der Studie sind Recherchen über bisherige Erkenntnisse zu dieser Thematik vorangestellt. Die Arbeit ist in fünf Teile gegliedert. Die ersten beiden Kapitel beschäftigen sich mit den Grundlagen von Glaukom und Alzheimer Krankheit; es wird auf die wesentlichen Aspekte von Diagnostik und Therapie eingegangen; dem Leser wird ein Überblick über die komplexen Krankheitsabläufe und Behandlungsschemata vermittelt.

Kapitel 3 erörtert Gemeinsamkeiten und Zusammenhänge der beiden Krankheiten und stellt bisherige Forschungsergebnisse einander gegenüber. Zahlreiche Studien, in denen gezeigt wurde, dass es Beziehungen zwischen den erwähnten Krankheiten gibt, werden vorgestellt und auf die jeweiligen Schlussfolgerungen der Untersuchungen wird näher eingegangen.

Kapitel 6 widmet sich dem zentralen Thema dieser Arbeit, der wissenschaftlichen Studie über die Gedächtnisfunktionen von Glaukoma-PatientInnen verglichen mit der geistigen Leistungsfähigkeit einer Kontrollgruppe. Der Studienverlauf wird dokumentiert und die Ergebnisse anhand von Diagrammen und Tabellen veranschaulicht. Im Anschluss daran werden die wichtigsten Resultate diskutiert und auf zukünftige Perspektiven hinsichtlich Forschung und Erkenntnisgewinn hingewiesen. Im Kapitel 7 „Zusammenfassung“ werden die aus der Studie gewonnenen Erkenntnisse noch einmal in aller Kürze dargestellt.

### 3. Glaukom

Der Begriff Glaukom fasst eine Anzahl ätiologisch unterschiedlicher Krankheiten zusammen, die häufig, aber nicht ausschließlich mit einem erhöhten Augeninnendruck (IOD) einhergehen. Der Glaukomschaden ist durch den Verlust von Ganglienzellen der Netzhaut mitsamt ihren Nervenfasern, welche den Sehnerv bilden, charakterisiert. Es kommt zu charakteristischen Papillenveränderungen mit besonderen Mustern von Gesichtsfelddefekten, welche unbehandelt letztendlich zur Erblindung des Auges führen. Der Augeninnendruck liegt normalerweise zwischen 10 und 21 mmHg, er ist morgens höher als abends und im Alter höher als in jungen Jahren. Bei ca. 5-10% aller GlaukompatientInnen handelt es sich um ein Normaldruck- bzw. Niederdruckglaukom (Low-tension-Glaukom), bei dem es trotz „normaler“ intraokulärer Druckwerte zu charakteristischen Papillenveränderungen und zunehmendem Gesichtsfeldverfall kommt. Ursächlich überwiegt dabei eine papilläre Durchblutungsstörung aufgrund eines zu geringen Perfusionsdruckes im Sehnervenkopf, selbst bei einem vorherrschenden „normalen“ Augendruck von 16-20 mmHg.<sup>11</sup>

Primär nennt man ein Glaukom, wenn es nicht die Folge einer anderen Augenerkrankung ist, sekundär, wenn es in Folge einer anderen Augenerkrankung oder als unerwünschte Nebenwirkung von therapeutischen Maßnahmen (z.B. Kortison) auftritt. Man unterscheidet des Weiteren zwischen Offenwinkel- und Winkelblockglaukomen, welche durch Beurteilung des Kammerwinkels mit der Spaltlampe (Gonioskopie) unterschieden werden. Die Gonioskopie ist die ausschlaggebende Untersuchung zur Klassifikation der jeweils vorliegenden Glaukomform. Dabei kann der Kammerwinkel über einen Spiegel des auf die Hornhaut aufgesetzten Gonioskops eingesehen und beurteilt werden.<sup>12</sup>

Das primäre Offenwinkelglaukom macht über 90% aller Glaukome aus und ist neben der Makuladegeneration die zweithäufigste Erblindungsursache in entwickelten Ländern. Der Häufigkeitsgipfel liegt zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr, selten wird die Diagnose vor dem 40. Lebensjahr gestellt. Die Ursache des primären Offenwinkelglaukoms ist nicht bekannt. Pathogenetisch ist es definiert durch einen erhöhten Abflusswiderstand im Trabekelwerk des Kammerwinkels. Nach typischem symptomlosen Erkrankungsbeginn folgt ein chronisch-protrahierter Verlauf mit gelegentlich unspezifischen Beschwerden wie Kopfschmerzen, Augenrötung, Augenbrennen und verschwommenes Sehen. Eine genetische

---

<sup>11</sup> Vgl. Lang G.K.: Augenheilkunde, Thieme Verlag, 3. Auflage 2004, S. 251; Sachsenweger M.: Duale Reihe – Augenheilkunde, Thieme Verlag, 2. Auflage 2003, S. 215, 233

<sup>12</sup> Vgl. Lang G.K.: Augenheilkunde, S. 251, 254ff.

Disposition für das primäre Offenwinkelglaukom wird diskutiert, da mehr als ein Drittel der PatientInnen Verwandte mit der gleichen Erkrankung haben.<sup>13</sup>

Risikofaktoren für die Entstehung eines Glaukoms sind:<sup>14</sup>

**1. Erhöhter Augendruck von > 21mmHg**

Der erhöhte intraokuläre Druck wird als wichtig(st)er, nicht jedoch als einziger Schädigungsfaktor bei der Glaukomentstehung angenommen.

**2. Höheres Lebensalter**

**3. Rasse**

Das primäre Offenwinkelglaukom tritt bei Afroamerikanern häufiger auf als bei der weißen Bevölkerung.

**4. Bestimmte Grunderkrankungen wie Hypotonie, Diabetes mellitus, Schilddrüsenerkrankungen**

**5. Positive Familienanamnese**

Wenn ein Elternteil an Glaukom erkrankt ist, ist das Risiko zu erkranken doppelt so hoch wie ohne positive Familienanamnese. Ist eines der Geschwister erkrankt, erhöht sich das Risiko um den Faktor 4.

**6. Glaukomschaden an nur einem Auge**

Das primäre Offenwinkelglaukom ist für gewöhnlich eine bilaterale, aber nicht immer symmetrische Erkrankung.

**7. Myopie**

**8. Steroide**

Die Gabe von Steroiden (Glukokortikoiden) kann den IOD erhöhen und ein Glaukom auslösen. Der Druckanstieg wird durch einen verminderten Abfluss des Kammerwassers verursacht, da Steroide Veränderungen im Trabekelwerk hervorrufen. Im Allgemeinen normalisiert sich der Augendruck nach Absetzen der Medikation.

**9. weitere umstrittene Risikofaktoren sind Adipositas, Schlaf-Apnoe-Syndrom und Diabetes mellitus.**

---

<sup>13</sup> Vgl. Lang G.K.: Augenheilkunde, S. 251, 270

<sup>14</sup> Vgl. Kanski: Klinische Ophthalmologie – Lehrbuch und Atlas, Urban und Fischer Verlag, 5. Auflage, S. 218; Sachsenweger M.: Augenheilkunde, S. 213; Pfeiffer N.: Glaukom und okuläre Hypertension, S. 6ff.

Ein glaukomatös veränderter Sehnerv ist aufgrund einer Formveränderung der Papille, der Exkavation (Aushöhlung) zu erkennen, da mit zunehmendem Glaukomschaden Nervenfasern zugrunde gehen. Diese Gewebsatrophie führt zu einer Zunahme der Exkavation und zu einer farblichen Abblassung der Papille. Eine fortschreitende glaukomatöse Papillenveränderung hat spezifische Gesichtsfeldausfälle zur Folge, welche sich zuerst parazentral nasal oben (häufiger) oder unten manifestieren und vorerst nicht bemerkt werden. Da sich die Schädigung allmählich entwickelt, ist das zentrale Sehen bzw. die Fixation erst sehr spät im Krankheitsverlauf betroffen. Die frühzeitige Erfassung eines Glaukoms mittels Perimetrie ist entscheidend, um durch eine Therapie eine weitere Verschlechterung zu verhindern. Ein fortgeschrittener Nervenfaserverlust führt zu irreversiblen Gesichtsfelddefekten und macht eine Behandlung zunehmend schwieriger.<sup>15</sup> Alle Menschen ab dem 40. Lebensjahr mit einer positiven Glaukom-Familienanamnese sollten sich deshalb einer Vorsorgeuntersuchung beim Augenarzt unterziehen um eventuell vorhandene Frühsymptome, die auf einen Glaukomschaden hindeuten, rechtzeitig zu erkennen. Ist der Befund der ersten Untersuchung normal, sollten Kontrollen in 2 Jahres-Intervallen bis zum 50. Lebensjahr, im Anschluss daran jährlich, erfolgen.<sup>16</sup> Die Therapie der Wahl ist die medikamentöse oder operative Augeninnendrucksenkung, in Zukunft eventuell in Kombination mit Methoden, die auf eine Hemmung der Ganglienzellapoptose abzielen (siehe unten).

### 3.1. Diagnostik des primären Offenwinkelglaukoms

Die Diagnostik des Glaukoms stützt sich auf 3 Säulen: Augeninnendruck, Papillenmorphologie und Perimetrie. Um ein Glaukom zu diagnostizieren, werden verschiedene Messverfahren und Untersuchungsmethoden herangezogen, von denen die Wichtigsten im Folgenden ausführlicher beschrieben werden.

#### 3.1.1. Goldmann-Appplanationstonometrie

Die Tonometrie ist die objektive Messung des Augendrucks. Das allgemeine Prinzip dieser am häufigsten eingesetzten Messmethode basiert auf der Kraft, die dazu benötigt wird, um die Hornhaut auf 7,35 mm<sup>2</sup> abzuplatten (zu applanieren). Dazu werden ein Lokalanästhetikum und Fluoreszeintropfen in den Bindehautsack appliziert und ein planer

---

<sup>15</sup> Dazu ausführlich Lang G.K.: Augenheilkunde, S. 264ff; Kanski: Klinische Ophthalmologie, S. 219

<sup>16</sup> Kanski: Klinische Ophthalmologie, S. 219

Messkörper auf die unempfindliche Hornhaut aufgesetzt. Beim Blick durch die Spaltlampe erkennt der Untersucher zwei Halbkreise oberhalb und unterhalb der horizontalen Mittellinie, deren Abstand zueinander durch eine Millimeterschraube verändert werden kann bis sich die Innenmenisci berühren. Der intraokuläre Druck ist proportional zu dem Druck, der auf das Auge mittels Messkörper ausgeübt wird, d. h. je höher der Druck im Auge, desto mehr Kraft erfordert die Applanation.<sup>17</sup>

Potentielle Fehlerquellen stellen das Zusammenkneifen der Augen während der Messung, eine abnorme Hornhautdicke und falsch gewählte Mengen Fluoreszein dar. Durch zu viel Fluoreszein entstehen zu dicke Halbkreise mit zu kleinem Radius, zu wenig Fluoreszein hat zu dünne Halbkreise mit zu großem Radius zur Folge. In beiden Fällen kommt es zu verzerrten Messergebnissen. Bei einer Konjunktivitis besteht zudem die Gefahr einer Keimübertragung.<sup>18</sup>

### 3.1.2. Luftstoß-Nonkontakt-Tonometrie

Das Prinzip dieses Tonometers basiert ebenfalls auf der Applanation. Anstelle des Prismas wird die Hornhaut mit einem Luftstoß abgeplattet, was eine Benützung ohne Lokalanästhetikum ermöglicht. Die Hornhautdeformation wird im Tonometer registriert und daraus der intraokuläre Druck errechnet. Die Zeit, die zur Abflachung der Hornhaut benötigt wird, steht in direktem Zusammenhang mit der Höhe des Augendruckes. Das Risiko einer Keimübertragung bei Konjunktivitis ist im Gegensatz zur Applanationstonometrie nach Goldmann nicht gegeben. Nachteile dieser Methode sind ungenaue Messwerte und das Erschrecken der PatientInnen durch das Geräusch und die Wucht des Luftstoßes. Bei vernarbten Hornhautoberflächen ist diese Methode unbrauchbar.<sup>19</sup>

### 3.1.3. Untersuchung der Papille

Die normale Papille weist eine physiologische Exkavation auf. Das Exkavations-/Papillenverhältnis bzw. die Cup-/Disc-Ratio gibt den Durchmesser der Exkavation als Teil des Papillendurchmessers an. Das gesunde menschliche Auge hat eine Cup-/Disc-Ratio von 0,3 oder weniger. Cup-/Disc-Ratios von mehr als 0,65 sind glaukomverdächtig. Die Papille kann mittels Kontaktglas an der Spaltlampe untersucht werden. Das Glas, welches nach Tropfanästhesie auf die Hornhaut aufgesetzt wird, besitzt an den Rändern kleine Spiegel, die eine Beurteilung der Fundusperipherie und des Kammerwinkels ermöglichen. Bevor jedoch

---

<sup>17</sup> Vgl. Kanski: Klinische Ophthalmologie, S. 196; Sachsenweger M.: Augenheilkunde, S. 215ff.

<sup>18</sup> Vgl. Kanski: Klinische Ophthalmologie, S. 196

<sup>19</sup> Siehe Lang G.K.: Augenheilkunde, S. 259ff; Kanski: Klinische Ophthalmologie, S. 197f.

ein glaukomatöser Papillenschaden, und in Kombination mit diesem Gesichtsfelddefekte, in Erscheinung treten, kommt es zur Atrophie der retinalen Nervenfasern.<sup>20</sup>

Ein weiteres Verfahren zur Beurteilung und Dokumentation der Papille ist die Fundusfotografie mit einer speziell dafür geeigneten Kamera. Mit Hilfe dieser Technik können progrediente glaukomatöse Papillenveränderungen erkannt werden, da eine Dokumentation und Verlaufsbeobachtung des Sehnervs über einen längeren Zeitraum möglich ist.<sup>21</sup>

Genau Strukturanalysen werden mit dem HRT (Heidelberg Retina Tomograph) oder dem GDx (Nervenfaserpolarimetrie) durchgeführt. Beim HRT werden Schnittbilder der Papille angefertigt, welche eine Volumenberechnung erlauben. Es kann somit das Volumen der gesamten Papille, des Nervenfaserrandsaums und der zentralen Exkavation ausgemessen und im Verlauf verfolgt werden. Die Nervenfaserpolarimetrie misst hingegen die Nervenfaserschichtdicke nicht an der Papille, sondern im peripapillären Bereich. Beide Verfahren erreichen in der Glaukomdiagnostik eine Sensitivität und Spezifität von annähernd 80%.<sup>22</sup> Ähnlich gute Messungen gelingen mit dem OCT (optische Kohärenztomographie).

### 3.1.4. Perimetrie

Die Perimetrie ist die Untersuchung des Gesichtsfeldes, welches definiert ist als Wahrnehmungsfeld des Auges bei unbewegtem Geradeausblick. Es umfasst die Gesamtheit aller Punkte im Raum, die bei Fixation eines Punktes gleichzeitig vom Auge gesehen werden. Die Untersuchung wird monokular durchgeführt, das heißt der Patient fixiert mit einem Auge einen zentralen Punkt im Gerät und signalisiert dem Arzt die wahrgenommenen Lichtmarken mittels Knopfdruck.<sup>23</sup>

Zumal Gesichtsfeldverluste infolge Glaukomschäden in frühen Stadien oft unbemerkt bleiben, ist es Aufgabe der Perimetrie diese frühzeitig zu identifizieren. Typischerweise bemerkt der Patient erst spät die Gesichtsfeldeinschränkung, da das zentrale Sehen lange erhalten bleibt. Das rechtzeitige Erkennen glaukomatöser Gesichtsfelddefizite ist aufgrund der begrenzten Therapiemöglichkeiten in fortgeschrittenen Stadien von großer Bedeutung. Man unterscheidet zwei Formen der Perimetrie:

---

<sup>20</sup> Kanski: Klinische Ophthalmologie, S. 204; Sachsenweger M.: Augenheilkunde, S. 253

<sup>21</sup> Ausführlicher dazu Sachsenweger M.: Augenheilkunde, S. 254

<sup>22</sup> Pfeiffer N.: Glaukom und okuläre Hypertension, S. 34

<sup>23</sup> Lang G.K.: Augenheilkunde, S. 423



### 1. Kinetische Perimetrie (Goldmann-Perimetrie)

Bei dieser Form der Perimetrie werden den PatientInnen unterschiedlich große und unterschiedlich helle Lichtmarken von peripher nach zentral im Halbkugelperimeter nach Goldmann präsentiert, bis sie wahrgenommen werden. Der Vorteil dieser Methode gegenüber der statischen Perimetrie ist die persönliche Arzt-Patient-Interaktion. Sie ist daher besonders für ältere Menschen geeignet, die Schwierigkeiten haben einem Computerprogramm zu folgen.<sup>24</sup>

### 2. Statische Perimetrie

In diesem Fall handelt es sich um computergesteuerte Geräte (Octopus, Humphrey-Field-Analyzer), bei denen stationäre Lichtquellen so lange in ihrer Helligkeit gesteigert werden, bis sie von den PatientInnen erkannt werden. Die Antworten werden automatisch ausgewertet; die Darstellung der Gesichtsfelddefekte erfolgt anschließend in Form von unterschiedlichen Graustufen. Der Nachteil dieser Methode liegt in der großen Anforderung an die Konzentration der PatientInnen.<sup>25</sup>

## 3.2. Therapie des primären Offenwinkelglaukoms

### 3.2.1. Konventionelle Therapie

Der Augeninnendruck resultiert aus dem Verhältnis von Kammerwasserproduktion und -abfluss. Er befindet sich mit durchschnittlich 15 mmHg über dem mittleren Gewebedruck aller anderen Organe. Das Kammerwasser wird von den Epithelzellen der Processus ciliares (Ziliarfortsätze) sezerniert und fließt anschließend durch die Pupille von der hinteren in die vordere Augenkammer. Rund 85% des Kammerwassers durchsetzen das Trabekelwerk und fließen über den Schlemm'schen Kanal in die Kammerwasservenolen ab. Der Rest gelangt über uveosklerale Gefäße in den allgemeinen venösen Kreislauf. Beim primären Offenwinkelglaukom kommt es zu einer Abflussbehinderung im Trabekelwerk und einer daraus resultierenden Drucksteigerung im Auge.<sup>26</sup>

Die konventionelle Therapie des primären Offenwinkelglaukoms umfasst medikamentöse und operative Maßnahmen. Ziel der medikamentösen Therapie, welche als lokale Tropftherapie am Auge angewandt wird, ist die Drosselung der Kammerwasserproduktion bzw. die Steigerung des Abflusses im Trabekelwerk. Erst bei

---

<sup>24</sup> Lang G.K.: Augenheilkunde, S. 423; Sachsenweger M.: Augenheilkunde, S. 366

<sup>25</sup> Lang G.K.: Augenheilkunde, S. 423; Sachsenweger M.: Augenheilkunde, S. 366

<sup>26</sup> Vgl. Lang G.K.: Augenheilkunde, S. 252f.

ihrem Versagen kommen operative Eingriffe in Betracht. Beide Methoden zielen auf die Senkung des intraokulären Druckes ab.<sup>27</sup>

Zur medikamentösen Drucksenkung stehen verschiedene Wirkstoffe zur Verfügung:<sup>28</sup>

1. Betablocker
2. Sympathomimetika
3. Parasympathomimetika
4. Prostaglandinanaloga
5. Karboanhydrasehemmer
6. Osmotika

### Betablocker

Betablocker galten bis zum Jahr 2000 als wichtigste Gruppe zur Behandlung des primären Offenwinkelglaukoms. Sie führen zu einer Drucksenkung durch Reduktion der Kammerwasserproduktion ohne dabei Pupillenweite und Ziliarmuskel zu beeinflussen. Aufgrund ihrer langen Wirkungsdauer müssen sie nur ein- bis zweimal täglich appliziert werden, was sich besonders für ältere Menschen von Vorteil erweist. Kontraindikationen für Betablocker sind PatientenInnen mit AV-Block 2. und 3. Grades, Herzinsuffizienz, Bradykardie, obstruktiven Lungenerkrankungen und Asthma bronchiale. In solchen Fällen kann es nach lokaler Applikation und anschließender Aufnahme in die Blutbahn zu systemischen Nebenwirkungen kommen. Zu ihnen zählen das Absinken der Herzfrequenz, der Erregungsüberleitung und der Kontraktilität des Herzmuskels; Betablocker besitzen überdies eine bronchokonstriktorische Wirkung. Ein weiterer Nachteil dieser Gruppe ist ein Wirkungsverlust am Rezeptor, der nach einigen Monaten zustande kommt. Dieser als Tachyphylaxie bezeichnete Vorgang beschreibt die Wirkungsminderung eines Pharmakons bei mehrfacher Applikation in kurzen Zeitabständen im Sinne einer Gewöhnung.<sup>29</sup>

Vertreter dieser Gruppe sind Timolol, Betaxolol, Carteolol, Levobunolol, Metipranolol und Pindolol.

### Sympathomimetika

Sympathomimetika bewirken eine Verminderung der Kammerwasserbildung und eine gleichzeitige Verstärkung des uveoskleralen Abflusses (Brimonidin). Es kann durch

---

<sup>27</sup> Vgl. Lang G.K.: Augenheilkunde, S. 273f.

<sup>28</sup> Siehe Lang G.K.: Augenheilkunde, S. 276ff; Kanski: Klinische Ophthalmologie, S. 253ff; Sachsenweger M.: Augenheilkunde, S. 225ff.

<sup>29</sup> Vgl. Pschyrembel Klinisches Wörterbuch, Verlag Walter de Gruyter, 257. Auflage 1993, S. 1511

Oxidationsprodukte der Adrenalinderivate zu adrenochromen Pigmentablagerungen in der Bindehaut kommen, welche zu einer Tränenwegsobstruktion führen können. Ein weiterer Nachteil dieser Medikamentengruppe besteht darin, dass 10-15% der PatientInnen im Laufe des Anwendungszeitraumes eine Allergie in Form einer Konjunktivitis entwickeln. Bei Personen mit engem Kammerwinkel sind Sympathomimetika kontraindiziert, da es in Folge der Applikation zu einer Mydriasis kommen kann.

Einige Vertreter dieser Gruppe sind: Adrenalin, Clonidin, Brimonidin.

### Parasympathomimetika

Parasympathomimetika (Miotika) bewirken eine Kontraktion des Ziliarmuskels und des M. sphincter pupillae durch Stimulation der Muskarin-Rezeptoren. Das Resultat ist eine Verengung der Pupille und eine Verbesserung des trabekulären Kammerwasserabflusses durch Zug auf das Trabekelwerk. Als Nebenwirkung kann es zur Miosis kommen, mit Einengung des peripheren Gesichtsfeldes und gestörtem Dämmerungssehen durch eingeschränkte Dunkeladaptation. Weitere Nachteile sind Sehstörungen durch eine vorübergehende Myopisierung (Kurzsichtigkeit) und Kopfschmerzen (Akkomodationskrämpfe), die zu Beginn der Therapie durch die Ziliarmuskelkontraktionen ausgelöst werden. Vor allem bei jüngeren PatientInnen kann eine Myopie unter Umständen sehr stark ausgeprägt sein und als störend empfunden werden. Aufgrund der erheblichen okulären und systemischen Nebenwirkungen werden Parasympathomimetika nicht mehr routinemäßig eingesetzt, sondern sind auf Einzelfälle, in denen der Augendruck anderwertig nicht regulierbar ist, beschränkt.

Die wichtigsten Vertreter dieser Gruppe sind Pilocarpin, Carbachol und Cholinesterasehemmer wie Neostigmin und Physostigmin.

### Prostaglandinanaloga

Prostaglandinanaloga wurden im Jahr 2000 zugelassen. Sie führen durch die Erhöhung des uveoskleralen Abflusses zu einer Senkung des Augeninnendruckes. Bei circa 16% der PatientInnen kommt es zu einer bleibenden Veränderung der Irisfarbe und der Wimpernform. Die Formveränderung der Wimpern kommt durch Zilienwachstum in Länge und Dicke zustande. Systemische Nebenwirkungen sind selten. Zurzeit stellen sie den Goldstandard der Lokalthherapie dar und werden meist primär eingesetzt.

Latanoprost ist neben Travoprost und Bimatoprost der wichtigste Vertreter dieser Gruppe.

### Karboanhydrasehemmer

Da das Enzym Karboanhydrase an der Bildung des Kammerwassers beteiligt ist, lässt sich durch Karboanhydrasehemmer eine Verminderung der Kammerwassersekretion herbeiführen. Zu den wichtigsten systemischen Nebenwirkungen im Rahmen einer oralen Dauertherapie zählen Parästhesien in den Fingern und Zehenspitzen, Geschmacksveränderungen, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Unwohlsein, Übelkeit, Diarrhoe, Depressionen, Libidoverlust sowie eine verstärkte Diurese und Nierensteinbildung. Aufgrund der vermehrten Kaliumausscheidung im Harn muss Kalium substituiert werden.

Karboanhydrasehemmer zur lokalen Anwendung am Auge sind Dorzolamid und Brinzolamid, zu den systemischen und nebenwirkungsreicheren Karboanhydrasehemmern zählen Azetazolamid und Diclofenamid.

### Osmotika

Osmotika finden aufgrund ihrer relativ kurzen Wirkdauer (wenige Stunden) ausschließlich bei akuten Drucksteigerungen Anwendung (akutes Winkelblockglaukom). Durch in die Blutbahn eingebrachte hyperosmotische Stoffe wird ein osmotischer Gradient zwischen Glaskörper und Blut erzeugt. Ein Flüssigkeitsabstrom vom Glaskörper in die Blutgefäße, und damit eine Senkung des intraokulären Druckes, ist die Folge. Je höher die Konzentration des Osmotikums und damit das Druckgefälle, desto schneller wird eine Drucksenkung erreicht. Systemische Nebenwirkungen sind eine kardiovaskuläre Überlastung aufgrund der Erhöhung des Extrazellulärvolumens und eine Harnretention. Osmotika sind deshalb bei PatientInnen mit Herz- und Nierenerkrankungen mit größter Sorgfalt zu verabreichen.

Mannitol ist der wichtigste Vertreter dieser Gruppe. Die Applikation dieses, für Diabetiker ebenfalls geeigneten Wirkstoffs erfolgt intravenös. Das Wirkungsmaximum ist nach 30 Minuten erreicht und hält bis zu 6 Stunden an.

Glyzerin ist ein oraler Wirkstoff. Sein Wirkungsmaximum ist nach einer Stunde erreicht und bleibt circa 3 Stunden bestehen. Da Glyzerin zu Glucose metabolisiert wird, ist es für zuckerkranken Personen ungeeignet. In seltenen Fällen kann es jedoch gut eingestellten Diabetikern verabreicht werden.

Isosorbid ist ebenfalls ein orales Osmotikum. Die Dosierung entspricht der des Glyzerin. Es ist für Diabetiker geeignet.

Bei medikamentösem Therapieversagen, sei es durch Tachyphylaxie, mangelnde Compliance der PatientInnen bei der Tropftherapie oder durch Allergien im Rahmen der

Behandlung, wird operativ vorgegangen. Die operative Therapie der Wahl ist die Argon-Laser-Trabekuloplastik, ein nicht bulbuseröffnender Eingriff an der Spaltlampe, bei dem, unter Verwendung eines Laserstrahls, über ein Gonioskop an die 100 Koagulationsherde im Trabekelwerk gesetzt werden. Durch die narbige Kontraktion des Trabekelwerks kommt es in 75-80% der Fälle zu einem verbesserten Abfluss des Kammerwassers und somit zur Senkung des Augeninnendruckes. Der Eingriff ist überwiegend schmerzlos und wird ambulant durchgeführt. Da der Augendruck in den meisten Fällen nach einigen Jahren erneut ansteigt, kann eine wiederholte Laserbehandlung notwendig werden.<sup>30</sup>

Eine weitere operative Vorgehensweise ist die Trabekulektomie, ein chirurgischer Eingriff, bei dem das Kammerwasser von der Vorderkammer durch die Bildung einer Fistel unter die Bindehaut abfließen kann. Nach Präparation eines Bindehaut- und lamellären Skleralappens wird an der Korneoskleralgrenze ein Block tiefer Sklera herausgestanzt und damit ein Zugang zur Vorderkammer geschaffen. Durch diese Öffnung hindurch wird eine periphere Iridektomie angelegt, damit das Kammerwasser direkt von der hinteren in die vordere Augenkammer abfließen kann. Die Skleralamelle wird anschließend mit Nähten locker am Unterewebe fixiert und der Bindehautlappen darübergelappt. Durch den Kammerwasserabfluss unter die Konjunktiva entsteht ein Sickerkissen, wobei die Sklera als Ventil fungiert. Das Resultat ist ebenfalls die Senkung des intraokulären Druckes.<sup>31</sup>

### 3.2.2. Neuroprotektive Therapie

Die bisherige Therapie eines Glaukoms war auf die medikamentöse und operative Senkung des intraokulären Druckes beschränkt und nicht auf Heilung ausgerichtet. Da die gemeinsame Ursache aller Glaukome ein fortschreitender retinaler Ganglienzelluntergang ist, gilt es als Ziel, neue Behandlungsmethoden zu entwickeln, welche in diesen Prozess wirksam eingreifen. In zahlreichen tierexperimentellen Untersuchungen wurde bereits bewiesen, dass retinale Ganglienzellen durch Apoptose zugrunde gehen, welche es nun mit neuen, sogenannten neuroprotektiven Therapieansätzen zu verhindern gilt. Diese neuartigen Behandlungsansätze verdrängen die konventionellen Methoden aber in keinster Weise, da sich die Vermeidung der Apoptose nicht auf den Stimulus auswirkt, welcher für den Ganglienzelluntergang verantwortlich ist. Die Senkung des intraokulären Druckes beugt einer Nervenzellschädigung vor; die parallel durchgeführte neuroprotektive Therapie würde den

---

<sup>30</sup> Vgl. Lang G.K.: Augenheilkunde, S. 282; Sachsenweger M.: Augenheilkunde, S. 227f.

<sup>31</sup> Vgl. Lang G.K.: Augenheilkunde, S. 283; Kanski: Klinische Ophthalmologie, S. 259f; Sachsenweger M.: Augenheilkunde, S. 227f.

Untergang der bereits geschädigten Neurone verzögern und gleichzeitig die intakten Nervenzellen vor den ungünstigen Einflüssen bewahren. Eine Hemmung der Ganglienzellapoptose in Kombination mit einer konventionellen Augendrucksenkung könnte in Zukunft einen Ganglienzelluntergang beim Glaukom verhindern und so eine wirksame Behandlung für eine der weltweit häufigsten Erblindungsursachen darstellen.<sup>32</sup>

Es wurden bereits zahlreiche Versuche unternommen um dem retinalen Nervenzelluntergang entgegenzuwirken. Zhou et al. stellten in einer Studie von 2006 fest, dass **Östrogene** neuroprotektive Eigenschaften besitzen. Weibliche Mäuse mit erhöhtem Augeninnendruck, die unter dem Einfluss dieses Hormons standen, wiesen einen geringeren retinalen Ganglienzellverlust auf als jene ohne Hormontherapie.<sup>33</sup>

Weiters fand man heraus, dass die Gabe von **Brimonidin und Copaxone**, ein Wirkstoff gegen Multiple Sklerose, der die Degeneration von Myelinscheiden um Nervenfasern verhindert, den druckbedingten Nervenzelluntergang aufhalten kann. **Glatirameracetat**, der Wirkstoff dieses Arzneimittels besitzt immunmodulatorische Eigenschaften, da er T-Zellen aktiviert, die für die Immunabwehr verantwortlich sind. Die Aktivierung der T-Zellen verhindert einen weiteren Nervenzelluntergang, welcher durch Glutamat, das von bereits geschädigten Zellen freigesetzt wurde, hervorgerufen werden kann.<sup>34</sup>

In wiederum einer anderen Studie erkannte man, dass **Natriumkanalblocker** eine protektive Wirkung auf Nervenzellen ausüben. Dazu gab man Ratten über 8 Wochen phenytoinhaltiges Futter ehe der Augeninnendruck durch Elektrokoagulation der episkleralen Venen erhöht wurde. Ratten, die mit Phenytoin behandelt wurden wiesen geringere retinale Ganglienzellverluste auf als jene Tiere, die herkömmliches Futter erhielten. Die Axondegeneration im Sehnerven war unter den mit Natriumkanalblockern behandelten Tieren im Vergleich zur Kontrollgruppe ebenfalls deutlich verringert.<sup>35</sup>

Ein weiterer Versuch am Tiermodell zeigt, dass **hochdosierte Bestrahlung** in Kombination mit anschließender gen-identischer Knochenmarksspende vor einem retinalen Nervenzelluntergang beim erblich bedingten Glaukom bewahren. Neben der positiven Auswirkung auf die Ganglienzellen hat dieses Verfahren zusätzlich einen lang andauernden

---

<sup>32</sup> Vgl. Nickells R.W.: Retinal ganglion cell death in glaucoma: the how, the why, and the maybe. *Journal of Glaucoma* 1996; 5: 345-356

<sup>33</sup> Vgl. Zhou X., Li F., Ge J., Sarkisian Jr S.R., Tomita H., Zaharia A., Chodosh J., Cao W.: Retinal ganglion cell protection by 17- $\beta$ -estradiol in a mouse model of inherited glaucoma. Published online 9 February 2007 in Wiley InterScience ([www.interscience.wiley.com](http://www.interscience.wiley.com))

<sup>34</sup> Simon G.J.B., Bakalash S., Aloni E., Rosner M.: *American Journal of Ophthalmology* 2006; 141: 1105-1111; Bakalash S., Shlomo G.B., Aloni E., Shaked I., Wheeler L., Ofri R., Schwartz M.: T-cell-based vaccination for morphological and functional neuroprotection in a rat model of chronically elevated intraocular pressure. *Journal of Molecular Medicine* 2005; 83: 904-916

<sup>35</sup> Hains B.C., Waxman S.G.: Neuroprotection by sodium channel blockade with phenytoin in an experimental model of glaucoma. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2005; 46: 4164-4169

Effekt, das heißt 5-6 Wochen alte Mäuse sind bis zum Alter von 14 Monaten resistent gegenüber neurodegenerativen Prozessen in der Retina.<sup>36</sup>

Watanabe et al. beobachteten, dass der Wirkstoff **Nipradilol** bei Katzen eine Axonregeneration retinaler Ganglienzellen zur Folge hat. Er bewirkte zusätzlich die Regeneration von geschädigten Ganglienzellen der Netzhaut. Nipradilol ist ein Stickoxid-Donator und ein  $\beta$ -Adrenozeptorantagonist.<sup>37</sup>

Die Auswirkungen von **Erythropoietin** (EPO) auf retinale Ganglienzellen von Katzen wiesen einen gleichermaßen protektiven Effekt gegenüber Apoptosis auf. EPO ist ein Glykoprotein, das die Erythropoese im Knochenmark stimuliert; es wird zu 90% in der Niere gebildet.<sup>38</sup> Die Applikation von EPO verhindert in vitro den Untergang von Nervenzellen der Retina und bewirkt eine Regeneration axotomierter Ganglienzellen in vivo, außerdem blockiert es die Aktivierung von Caspasen, welche für die Einleitung der Apoptose verantwortlich sind. Demzufolge ist EPO ein therapeutisch wichtiges Molekül gegen apoptoseinduzierten neuronalen Zelltod bei neurodegenerativen Erkrankungen.<sup>39</sup>

Der Einsatz des nicht-kompetitiven<sup>40</sup> (konkurriert nicht mit Glutamat um die Bindungsstelle) N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptorantagonisten **Memantine**, ein Medikament, welches zur Behandlung des Morbus Alzheimer zugelassen ist, scheint auch bei GlaukompatientInnen neuroprotektiv wirksam zu sein, da der Neurotransmitter Glutamat an der Pathogenese verschiedener Sehnervenerkrankungen beteiligt zu sein scheint. Physiologischerweise bindet Glutamat an die NMDA-Rezeptoren der Nervenzellen, es kommt zum Kalziumeinstrom und folglich zur Erregung der Zelle. Erhöhte Neurotransmitterkonzentrationen führen zu einer Überstimulierung der Rezeptoren und zum vermehrten Kalziumeinstrom in die Zelle. Durch die toxisch wirkenden intrazellulären Elektrolytmengen kommt es zum Zelluntergang. Memantine verhindert die Glutamatoxizität beim Glaukom durch die Blockade der NMDA-Rezeptoren und erhöht dadurch die Überlebensrate der retinalen Ganglienzellen, da der schädigende Einfluss des Kalziums unterbunden wird.<sup>41</sup> In tierexperimentellen

---

<sup>36</sup> Anderson M.G., Libby R.T., Gould D.B., Smith R.S., John S.W.M.: High-dose radiation with bone marrow transfer prevents neurodegeneration in an inherited glaucoma. PNAS 2005; 102: 4566-4571

<sup>37</sup> M., Tokita Y., Yata T.: Axonal regeneration of cat retinal ganglion cells is promoted by nipradilol, an anti-glaucoma drug. Neuroscience 2006; 140: 517-528

<sup>38</sup> Vgl. Pschyrembel Klinisches Wörterbuch, S. 439

<sup>39</sup> Weishaupt J.H., Rohde G., Pölking E., Siren A., Ehrenreich H., Bähr M.: Effect of erythropoietin axotomy-induced apoptosis in rat retinal ganglion cells. Investigative Ophthalmology & Visual Science 2004; 45: 1514-1522

<sup>40</sup> Hare W., WoldeMussie E., Lai R., Ton H., Ruiz G., Feldmann B., Wijono M., Chun T., Wheeler L.: Efficacy and safety of memantine, an NMDA-type open-channel blocker, for reduction of retinal injury associated with experimental glaucoma in rat and monkey. Survey of Ophthalmology 2001; 45: 285

<sup>41</sup> Kim T.W., Kim D.M., Park K.H., Kim H.: Neuroprotective effect of memantine in a rabbit model of optic nerve ischemia. Korean Journal of Ophthalmology 2002; 16: 1f; Schröder A., Erb C.: Use of memantine in progressive glaucoma. Klinisches Monatsblatt Augenheilkunde 2002; 219: 533f.

Untersuchungen erkannte man, dass Memantine vor einem retinalen Zelluntergang infolge erhöhter Glutamatwerte (nach intravitrealer Injektion) bewahrt.<sup>42</sup> Ebenso bewirkte das Medikament bei Affen und Ratten mit induziertem erhöhten intraokulären Druck ein verlängertes Überleben von Ganglienzellen der Retina. Unter den mit Memantine behandelten Tieren fanden sich weniger druckbedingte Netzhautveränderungen als in der unbehandelten Kontrollgruppe.<sup>43</sup> Studien, die an einem 73jährigen Patienten mit glaukomatösen Gesichtsfeldveränderungen durchgeführt wurden zeigten, dass durch den Einsatz von Memantine eine deutliche Verbesserung der Skotome erreicht werden konnte. Schon nach zweimonatiger Therapiedauer konnte eine Verbesserung des Gesichtsfeldes im Vergleich zu Untersuchungen vor Medikationsbeginn vermerkt werden. Wegen der Nebenwirkungen konnte die Memantine-Dosis allerdings nicht über 20mg/d erhöht werden und die Therapie nach 6 Monaten nicht fortgesetzt werden. Memantine könnte aufgrund des neuroprotektiven Wirkmechanismus einen entscheidenden Stellenwert in Bezug auf die Glaukomtherapie einnehmen. Aus zukünftig durchgeführten Studien werden weitere Kenntnisse erwartet.<sup>44</sup>

Alle aufgezählten Verfahren konnten bislang fast ausschließlich am Tiermodell erprobt werden. Sie liefern erste Schritte zu einer verbesserten Glaukomtherapie. Bis zum Einsatz am Menschen bedarf es allerdings noch exakterer Studien und weiter entwickelter Forschungsstrategien. Die verschiedenen Ansätze sind vielversprechend und könnten in Zukunft durchaus am Menschen realisierbar sein. Dazu ist es vonnöten, die am Tier erprobten Therapieformen in Langzeitstudien an GlaukompatientInnen durchzuführen und Ergebnisse zu evaluieren. Mögliche Schwierigkeiten derartiger Studien liegen darin, genügend alters- und geschlechtsgematchte ProbandInnen zu finden, die sich freiwillig für die Testung neuer Medikamente zur Verfügung stellen. Gleichzeitig muss die ethische Frage beachtet werden, nämlich ob es zulänglich ist, Wirkstoffe am Menschen zu testen, von denen man weiß, dass sie ein erhebliches Nebenwirkungsspektrum mit sich führen.

---

<sup>42</sup> Kim et al.: Neuroprotective effect of memantine in a rabbit model of optic nerve ischemia. *Korean Journal of Ophthalmology* 2002; 16: 2; Hare et al.: Efficacy and safety of memantine, an NMDA-type open-channel blocker, for reduction of retinal injury associated with experimental glaucoma in rat and monkey. *Survey of Ophthalmology* 2001; 45: 285

<sup>43</sup> Hare W., WoldeMussie E., Lai R.K., Ruiz G., Chun T., Wheeler L.: Efficacy and safety of memantine treatment for reduction of changes associated with experimental glaucoma in monkey, I: functional measures. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2004; 45: 2625ff; Hare W.A., WoldeMussie E., Weinreb R.N., Ton H., Ruiz G., Wijono M., Feldmann B., Zangwill L., Wheeler L.: Efficacy and safety of memantine treatment for reduction of changes associated with experimental glaucoma in monkey, II: structural measures. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2004; 45: 2640ff; Hare et al.: Efficacy and safety of memantine, an NMDA-type open-channel blocker, for reduction of retinal injury associated with experimental glaucoma in rat and monkey. *Survey of Ophthalmology* 2001; 45: 285ff.

<sup>44</sup> Schröder A., Erb C.: Use of memantine in progressive glaucoma. *Klinisches Monatsblatt Augenheilkunde* 2002; 219: 534f.



## 4. Morbus Alzheimer

Da das primäre Offenwinkelglaukom und der Morbus Alzheimer Ähnlichkeiten hinsichtlich des Nervenzelluntergangs aufweisen, und die Arbeit das Ergebnis der Mini-mental-Tests bei PatientInnen mit und ohne primärem Offenwinkelglaukom behandelt, soll an dieser Stelle näher auf die senile Demenz vom Alzheimer-Typ eingegangen werden. Anhand der Mini-mental-Tests wird versucht herauszufinden, ob PatientInnen mit primärem Offenwinkelglaukom alzheimerartige Gedächtnisdefizite erkennen lassen, welche auf einen weiteren möglichen Zusammenhang zwischen diesen beiden Krankheiten zurückgeführt werden könnten.

Beim Morbus Alzheimer handelt es sich um eine neurodegenerative Hirnerkrankung mit dem Leitsymptom der Demenz. Unter dem Begriff Demenz versteht man den erworbenen Abbau intellektueller und kognitiver Fähigkeiten,<sup>45</sup> welcher zu einer enormen Einschränkung des Patienten im alltäglichen Leben und selbständigem Handeln führt. Die Alzheimer Krankheit zeichnet sich durch ihren unaufhaltsam fortschreitenden Verlauf<sup>46</sup> aus und ist für die Angehörigen eine gleichermaßen große Belastung wie für die PatientInnen. Das Lebensalter stellt den wichtigsten Risikofaktor für die Entstehung einer Demenz dar.<sup>47</sup>

Im Jahr 1907 beschrieb Alois Alzheimer als erster die nach ihm benannte Demenzform. Damals dachte man noch, dass es eine relativ seltene Erkrankung sei. Durch die Zunahme der Lebenserwartung sprechen Fachleute heute von der Alzheimer Krankheit bereits als der Krankheit des 21. Jahrhunderts.<sup>48</sup>



Abbildung 1: Alois Alzheimer<sup>49</sup>

---

<sup>45</sup> Mumenthaler M., Mattle H.: Grundkurs Neurologie, Thieme Verlag 2002, S. 137

<sup>46</sup> Siehe Mumenthaler M., Mattle H.: Grundkurs Neurologie, S. 139

<sup>47</sup> Vgl. Weis S., Weber G.: Handbuch Alzheimer, S. 48

<sup>48</sup> Maier K.F.: Alzheimer Demenz, S. 5

<sup>49</sup> [http://www.uni-regensburg.de/Fakultaeten/Medizin/Innere\\_1/aknei/alzheimer.jpg](http://www.uni-regensburg.de/Fakultaeten/Medizin/Innere_1/aknei/alzheimer.jpg) (14.06.2007)

Im Jahr 1901 traf Alzheimer auf die Patientin Auguste D., die ihm zu posthumer Berühmtheit verhelfen sollte. Nach der Untersuchung der Patientin protokollierte er damals:

**Wie heißen Sie?** Auguste.

**Was sind Sie?** Auguste.

**Familienname?** Auguste.

**Wie heißt ihr Mann?** Ich glaube Auguste.

Alzheimer stellte fest, dass die Patientin an Desorientiertheit, Gedächtnisverlust, Verwirrtheit und der Unfähigkeit, Sprache zu verstehen und selbst zu benutzen, litt.<sup>50</sup> Die Krankengeschichte der Auguste D. wurde erst 1995 im Archiv der psychiatrischen Universitätsklinik Frankfurt gefunden, da sie unter einem falschen Jahrgang abgelegt worden war.<sup>51</sup>



**Abbildung 2: Auguste D.** <sup>52</sup>

Die Alzheimer Krankheit ist mit 60 bis 80% die häufigste Demenzform, gefolgt von der vaskulären Demenz mit 10 bis 25% und der Lewy-Körperchen-Demenz mit 7 bis 25%. Im Jahr 2000 litten in Österreich rund 90.500 Personen an einer dementiellen Erkrankung. Bis zum Jahr 2050 wird diese Zahl auf etwa 233.800 ansteigen. Die jährlichen Neuerkrankungen werden von 23.600 im Jahr 2000 auf 59.500 im Jahr 2050 ansteigen.<sup>53</sup>

AlzheimerpatientInnen weisen einen fortschreitenden Verlust von Neuronen der Hirnrinde auf, vor allem temporobasal und temporoparietal. Histologisch findet man Zellnekrosen, senile Plaques (im Zentrum dieser Plaques befindet sich ein  $\beta$ -Amyloidprotein), Alzheimerfibrillen (neurofibrilläre Tangles) und gegebenenfalls eine Amyloidangiopathie.<sup>54</sup>

---

<sup>50</sup> Vgl. Maier K.F.: Alzheimer Demenz, S. 7f.

<sup>51</sup> Siehe Maier K.F.: Alzheimer Demenz, S. 12

<sup>52</sup> [http://www.uni-heidelberg.de/presse/ruca/ruca1\\_2001/25\\_o.jpg](http://www.uni-heidelberg.de/presse/ruca/ruca1_2001/25_o.jpg) (06.06.2007)

<sup>53</sup> Vgl. Demenz - aktuelle Entwicklungen. Kurzfassung des Konsensuspapieres „Demenz“-Update 2006 der Österreichischen Alzheimer Gesellschaft. Österreichische Ärztezeitung Februar 2007; 4: 60-66

<sup>54</sup> Vgl. Mumenthaler M., Mattle H.: Grundkurs Neurologie, S. 139

Alzheimerplaques- und fibrillen sind im Rahmen der physiologischen Alterung des Gehirns in derselben Art und Weise nachweisbar, jedoch nicht in solch großem Ausmaß.<sup>55</sup>

Hinsichtlich der Pathogenese dieser Krankheit spielen genetische Faktoren eine signifikante Rolle. Bei familiären Alzheimerfällen findet man einen Defekt des Chromosom 21q, auf dem das Amyloid-Praekursor-Gen liegt; in anderen Fällen besteht ein Defekt des Apolipoprotein-E-Locus auf dem Chromosom 19q.<sup>56</sup> Man unterscheidet „early-onset“ bzw. „late-onset“- Manifestationen der Alzheimer Krankheit. An der Entstehung der „early-onset“-Form, welche vor dem 65. Lebensjahr klinisch in Erscheinung tritt, ist jenes Gen, das für das Amyloid-Precursor-Protein (APP) kodiert, wesentlich beteiligt. Für die „late-onset“-Form, die nach dem 65. Lebensjahr auftritt und über 90% der Alzheimerfälle ausmacht, spielt das ApoE-Allel auf Chromosom 19 eine bedeutende Rolle.<sup>57</sup> In einer Studie von Tamura et al. aus dem Jahr 2006, in der AlzheimerpatientInnen hinsichtlich der Entstehung eines primären Offenwinkelglaukoms mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen wurden, war der Anteil an  $\epsilon$ 4-Allel-Trägern unter den AlzheimerpatientInnen höher als in der Kontrollgruppe.<sup>58</sup> Diese Erkenntnis scheint den möglichen Zusammenhang zwischen dem  $\epsilon$ 4-Allel und der „late-onset“-Form des Morbus Alzheimer zu bestätigen.

Die Ursache des Morbus Alzheimer konnte bisher nicht restlos geklärt werden. Ein Defizit an cholinergen Strukturen, insbesondere der Cholinacetyltransferase, die für die Synthese des Acetylcholins verantwortlich ist, und infolgedessen ein verminderter Neurotransmittergehalt im Hirn, wurden nachgewiesen. Als Therapie kommen daher cholinomimetische Substanzen zum Einsatz, welche die Acetylcholinesterase, ein Acetylcholin-abbauendes Enzym, hemmen und sich im Frühstadium der Erkrankung positiv auf die mnestischen Fähigkeiten der PatientInnen auswirken.<sup>59</sup>

Zahlreiche Studien berichten über den Zusammenhang zwischen Morbus Alzheimer und Schädel-Hirn-Trauma. Da die neuropathologischen Veränderungen bei Dementia pugilistica, die im Rahmen von Schädel-Hirn-Traumata bei Boxern entsteht, Parallelen zur Alzheimer Krankheit aufweisen, wird angenommen, dass wiederholte Schädel-Hirn-Traumata mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko für den Morbus Alzheimer assoziiert sein könnten.<sup>60</sup>

---

<sup>55</sup> Vgl. Weis S., Weber G.: Handbuch Alzheimer, S. 103ff.

<sup>56</sup> Vgl. Mumenthaler M., Mattle H.: Grundkurs Neurologie, S. 139

<sup>57</sup> Weis S., Weber G.: Handbuch Alzheimer, S. 49

<sup>58</sup> Vgl. Tamura et al.: High frequency of open-angle glaucoma in Japanese patients with Alzheimer's disease. *Journal of the Neurological Sciences* 2006; 246: 79-83

<sup>59</sup> Siehe Mumenthaler M., Mattle H.: Grundkurs Neurologie, S. 139; Masuhr K.F., Neumann M.: Duale Reihe – Neurologie, Hippokrates Verlag, 3. Auflage 1996, S. 185

<sup>60</sup> Vgl. Weis S., Weber G.: Handbuch Alzheimer, S. 52f.

Neueren Studien zufolge kann Narkosegas möglicherweise Alzheimer begünstigen. Das weit verbreitete Anästhesiegas Isofluran soll die Nervenzellen im Gehirn dazu veranlassen, verstärkt  $\beta$ -Amyloid zu bilden, welches sich dann in den Zellen anreichert. Überdies fördert Isofluran die Aktivität von Caspasen, die eine entscheidende Rolle beim apoptotischen Zelluntergang einnehmen. Da bisher allerdings nur menschliche Nervenzellen in der Petrischale auf den Einfluss dieses Gases mit Zelltod reagierten und es nicht bekannt ist, ob lebende Zellen im Körper den gleichen Wirkmechanismus zeigen, wollen Forscher diese Vorgänge nun konkret an Mäusen und am Menschen beobachten. Sollten tatsächlich Zusammenhänge zwischen Isofluran und dem Morbus Alzheimer in Erfahrung gebracht werden, müsste der Einsatz dieses Narkosegases vor allem bei älteren Personen verhindert werden, da sie ohnedies schon ein erhöhtes Risiko für die Entstehung der Alzheimer Krankheit besitzen. Weitere Studien zeigen, dass etwa 10% aller PatientInnen nach Operationen mit Vollnarkose alzheimerartige Symptome aufweisen, was wiederum beweisend für die nervenzellschädigende Wirkung des Isofluran sein könnte.<sup>61</sup>

Als Frühsymptome der Erkrankung können unspezifische Symptome wie Riechstörungen, Schlaflosigkeit, Unruhe, Angst und Depressionen in Erscheinung treten, es kommen im Laufe der Zeit Vergesslichkeit, mangelnde Konzentration, sowie Störungen der räumlichen und zeitlichen Orientierung hinzu. Die PatientInnen leiden unter Gedächtnis- und Merkfähigkeitsstörungen; dies bedeutet, dass sie sich keine neuen Informationen merken können, gleichzeitig aber auch der Abruf für alte Sachverhalte beeinträchtigt ist. Im Gegensatz zu den kognitiven Fähigkeiten bleibt die Persönlichkeit der PatientInnen lange Zeit erhalten. Begleitend finden sich oft neuropsychologische Defizite wie eine Aphasie oder eine Apraxie. Der Überblick über komplexe Situationen geht verloren, die PatientInnen werden aufgrund zunehmender Verwirrtheit pflegebedürftig.<sup>62</sup>

Es scheint, dass eine lebenslange geistige Aktivität und eine anspruchsvolle berufliche Tätigkeit einem Nervenzelluntergang im Gehirn entgegenwirken.<sup>63</sup>

### 4.1. Diagnostik des Morbus Alzheimer

Es gibt eine Reihe von Screeningverfahren in Form von Demenztests, welche es ermöglichen den Schweregrad einer Demenzerkrankung einzuschätzen. Der Vorteil dieser

---

<sup>61</sup> Vgl. Der Standard vom 8. Februar 2007

<sup>62</sup> Vgl. Mumenthaler M., Mattle H.: Grundkurs Neurologie, S. 139; Masuhr K.F., Neumann M.: Neurologie, S. 185

<sup>63</sup> Dazu ausführlich Weis S., Weber G.: Handbuch Alzheimer, S. 617

standardisierten Untersuchungsmethoden ist ihre rasche und schonende Durchführbarkeit. Darüber hinaus ist es möglich, ein Fortschreiten der Symptome zu beurteilen und Untersuchungsbefunde zwischen verschiedenen PatientInnen zu vergleichen.<sup>64</sup> Die allgemein gebräuchliche Untersuchung mit dem Mini-mental-Test nach Folstein gibt Aufschlüsse über die kognitiven Funktionen eines Patienten, sagt aber andererseits zu wenig über Art und Ausmaß der vorliegenden Demenzerkrankung aus. Aus diesem Grund ist eine ausführliche neuropsychologische Untersuchung zur Überprüfung einzelner kognitiver Funktionen nötig.<sup>65</sup> Neuropsychologische Testverfahren stellen die differenzierteste Ebene der Befunderhebung dar.<sup>66</sup> Im Vordergrund der neurologischen Untersuchung von AlzheimerpatientInnen stehen neuropsychologische Symptome wie Aphasie, Apraxie und Agnosie. Die PatientInnen sind nicht in der Lage, sich neue Informationen zu merken und diese wiederzugeben. Ebensovienig können sie Daten (eigenes Geburtsdatum) aus dem Langzeitgedächtnis abrufen.<sup>67</sup>

Zur Abklärung des Morbus Alzheimer werden an die morphologische Bildgebung (CT, MRT) zwei Anforderungen gestellt: Ausschluss anderer Differentialdiagnosen (Infarkt, Tumor,...) und Nachweis von typischen Atrophiemustern.<sup>68</sup> In der Bildgebung erkennt man charakteristischerweise eine kortikale Hirnatrophie im Bereich der Temporallappen, sowie eine Erweiterung der Seitenventrikel und des dritten Ventrikels.<sup>69</sup> Eine weitere Atrophie bei wiederholter Bildgebung nach 6 bis 12 Monaten bestätigt das Vorliegen eines Morbus Alzheimer; die radiologischen Untersuchungsmethoden können aber keine 100%ig sichere Diagnosestellung liefern. Die Atrophie des Temporallappens korreliert mit dem Grad der kognitiven Defizite. In vielen Fällen ist eine Hirnatrophie makroskopisch nicht fassbar, da das Hirngewicht im Normbereich liegt.<sup>70</sup>

Im Elektroenzephalogramm (EEG) ist ein verlangsamter Grundrhythmus sichtbar; diese Untersuchungsmethode ist für die Diagnostizierung eines Morbus Alzheimer jedoch wenig hilfreich. Die topographische Auswertung des EEGs kann andererseits Aufschluss über Herdprozesse im Gehirn geben.<sup>71</sup>

Im Initialstadium der Erkrankung, das heißt vor dem Erreichen der klinischen Demenzschwelle, können abnorme Proteine im Liquor cerebrospinalis nachgewiesen werden. Die Konzentrationen dieser sogenannten Tau-Proteine, die beim Untergang von Nervenzellen

---

<sup>64</sup> Weis S., Weber G.: Handbuch Alzheimer, S. 620

<sup>65</sup> Siehe dazu Masuhr K.F., Neumann M.: Neurologie, S. 185

<sup>66</sup> Weis S., Weber G.: Handbuch Alzheimer, S. 621

<sup>67</sup> Vgl. Masuhr K.F., Neumann M.: Neurologie, S. 185

<sup>68</sup> Vgl. Kapeller P.: Diagnostik des Mb. Alzheimer – Der Stellenwert des Neuroimaging. Wiener klinisches Magazin 2007; 1: 24-26

<sup>69</sup> Vgl. Mumenthaler M., Mattle H.: Grundkurs Neurologie, S. 139

<sup>70</sup> Vgl. Weis S., Weber G.: Handbuch Alzheimer, S. 626f, 163

<sup>71</sup> Vgl. Weis S., Weber G.: Handbuch Alzheimer, S. 627

freigesetzt werden, ergeben bei AlzheimerpatientInnen höhere Werte als bei gesunden Kontrollpersonen. Da aber auch andere demenzverursachende Krankheiten wie der Morbus Parkinson erhöhte Tau-Werte aufweisen, sind diese Proteine nicht alzheimerspezifisch und daher für die Diagnostik nicht sonderlich geeignet.<sup>72</sup>

Die Diagnose Alzheimer ist eine Ausschlussdiagnose, da einzig eine Autopsie das Vorliegen dieser Krankheit tatsächlich beweisen kann. Aufgrund der großen Breite an Differentialdiagnosen kann nur eine sorgfältig durchgeführte neuropathologische Untersuchung des postmortalen Gehirns zu einer exakten Bestimmung der Diagnose führen.<sup>73</sup>

### 4.2. Therapie des Morbus Alzheimer

Es gibt keine kausale Therapie für die Demenz vom Alzheimer-Typ. Vom Zeitpunkt, an dem die ersten klinischen Symptome auftreten, beträgt die durchschnittliche Lebenserwartung 8-9 Jahre. Der Morbus Alzheimer verläuft chronisch progredient, es existiert bisher kein Medikament, welches den Nervenzelluntergang und damit den demenziellen Abbau verhindern kann. **Cholinomimetische Substanzen (Cholinesterasehemmer)**, wie Donepezil und Rivastigmin wirken daher nur symptomatisch indem sie neuropsychologische Defizite im Frühstadium der Erkrankung vermindern und somit das Fortschreiten der Krankheit verlangsamen. Die Wirksamkeit von Acetylsalicylsäure (ASS) und nichtsteroidalen Antirheumatikern ist umstritten und wird noch diskutiert,<sup>74</sup> ebenso der Einsatz von Ginkgo-biloba-Präparaten.<sup>75</sup> Bei leichten bis mittelschweren Formen der Alzheimer Krankheit (MMSE-Richtwert 11-26) sind Cholinesterasehemmer Mittel der ersten Wahl. Sie sind in Form einer Langzeittherapie anzuwenden; Therapieunterbrechungen sollten vermieden werden. Bei Unverträglichkeit von Cholinesterasehemmern ist ein Wechsel auf **Memantine**, einem N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptorantagonisten, indiziert. Bei schweren Formen des Morbus Alzheimer (MMSE-Richtwert 1-10) ist die Kombinationstherapie von Memantine und Cholinesterasehemmern bzw. eine Monotherapie mit Memantine anzustreben.<sup>76</sup>

---

<sup>72</sup> Vgl. Weis S., Weber G.: Handbuch Alzheimer, S. 629

<sup>73</sup> Vgl. Weis S., Weber G.: Handbuch Alzheimer, S. IX

<sup>74</sup> Vgl. Mumenthaler M., Mattle H.: Grundkurs Neurologie, S. 139

<sup>75</sup> Vgl. Farlow M.R., Cummings J.L.: Effective pharmacologic management of Alzheimer's disease. The American Journal of Medicine 2007; 120: 391

<sup>76</sup> Vgl. Demenz - aktuelle Entwicklungen. Kurzfassung des Konsensuspapieres „Demenz“-Update 2006 der Österreichischen Alzheimer Gesellschaft. Österreichische Ärztezeitung Februar 2007; 4: 61; Farlow M.R., Cummings J.L.: Effective pharmacologic management of Alzheimer's disease. The American Journal of Medicine 2007; 120: 391f.

Cholinesterasehemmer reduzieren die cholinesteraseinduzierte Hydrolyse des Acetylcholin und verstärken dadurch cholinerge Übertragungsvorgänge an den Synapsen befallener Hirnareale. Memantine verzögert den kognitiven und funktionellen Gedächtnisverfall, zudem bewirkt es eine Reduktion der Verhaltensauffälligkeit des Patienten sowie einen verbesserten Umgang mit Alltagssituationen. Studien ergaben, dass Memantine in Kombination mit Donepezil bei PatientInnen mit schwerwiegenden Formen der Alzheimer Krankheit signifikant bessere Ergebnisse lieferte als Donepezil, welches zusammen mit einem Placebo verabreicht wurde.<sup>77</sup> Die häufigsten Nebenwirkungen von Memantine sind Schwindel, Verwirrtheit, Obstipation und Kopfschmerzen. Bei weniger als 5% der PatientInnen treten Bluthockdruck, Somnolenz und visuelle Halluzinationen auf.<sup>78</sup>

Im Vordergrund der Behandlung demenzieller PatientInnen stehen die Begleitsymptome, welche mit der Demenz einhergehen. Zu ihnen zählen Depressionen, Schlafstörungen und Unruhezustände. In weiterer Folge ist es von Bedeutung die verbliebenen kognitiven Fähigkeiten zu trainieren, damit die Selbständigkeit der PatientInnen möglichst lange erhalten bleibt. In fortgeschrittenen Krankheitsstadien ist es in den meisten Fällen unumgänglich einen häuslichen Pflegedienst hinzuzuziehen, da viele Kranke Schwierigkeiten mit alltäglichen Aufgaben erkennen lassen und sich in ihrem gewohnten Umfeld nicht mehr zurecht finden. Die Mehrzahl der PatientInnen stirbt an den infektdingten Folgen der Bettlägrigkeit (Pneumonie).<sup>79</sup>

Seit geraumer Zeit versuchen Forscher einen wirksamen Alzheimer-Impfstoff zu entwickeln. Beim Testen eines solchen Impfstoffes aus Irland sind im Jahr 2002 zahlreiche Menschen ums Leben gekommen. Der Grund dafür war, dass der Körper der PatientInnen - durch den Impfstoff angeregt - nicht nur gegen das schädigende  $\beta$ -Amyloid, sondern auch gegen gesunde Proteine Antikörper gebildet hat. Durch gezieltere Stimulation des Immunsystems soll in Zukunft eine Autoimmunreaktion bzw. die Reaktion des Impfstoffes mit gesunden Proteinen verhindert werden. Die Gefahr einer Autoimmunreaktion ist beim Morbus Alzheimer besonders groß, da es sich bei den Amyloid-Plaques um körpereigene akkumulierte Proteine handelt. Ziel der Forschungen ist es, Antigene in den Organismus zu injizieren, welche die Bildung von Antikörpern auslösen, die sich ausschließlich gegen das  $\beta$ -Amyloid richten. Im Tierversuch mit Alzheimer-Mäusen konnte nach Impfstoffgabe eine

---

<sup>77</sup> Farlow M.R., Cummings J.L.: Effective pharmacologic management of Alzheimer's disease. *The American Journal of Medicine* 2007; 120: 389f.

<sup>78</sup> Gauthier S., Herrmann N., Ferreri F., Agbokou C.: Use of memantine to treat Alzheimer's disease. *Canadian Medical Association Journal* 2006; 175: 501

<sup>79</sup> Vgl. Mumenthaler M., Mattle H.: *Grundkurs Neurologie*, S. 138f; Masuhr K.F., Neumann M.: *Neurologie*, S. 186

Reduktion der  $\beta$ -Plaques beobachtet werden.<sup>80</sup> Auch bei Rhesusaffen, die der menschlichen Spezies am ähnlichsten sind, wurde ein Rückgang der Amyloid-Plaques beobachtet. Die Affen entwickelten einen Anti-Amyloid-Titer von 1:1000.<sup>81</sup> Bei ersten Immunisierungsversuchen am Menschen mit Wirkstoffen, die am Tiermodell zufriedenstellende Ergebnisse lieferten, kam es allerdings bei einem Teil der Probanden zu Symptomen einer Meningoenzephalitis. Weitere Untersuchungen wurden daher unverzüglich abgebrochen.<sup>82</sup> In Postmortem-Untersuchungen dieser AlzheimerpatientInnen konnte, verglichen mit nichtimmunisierten Kontrollfällen ebenfalls eine Reduktion der  $\beta$ -Plaques beobachtet werden.<sup>83</sup> Die Zulassung derartiger Arzneistoffe wird allenfalls erst in einigen Jahren erfolgen, da zuvor die Verträglichkeit am Menschen getestet werden muss.

Seit Alois Alzheimer um 1900 als erster die Alzheimer Krankheit beschrieben hat, kam es im Laufe der Jahre zu einem verbesserten Wissensstand im Hinblick auf Pathogenese und Erscheinungsbild dieser Krankheit. Unser Wissen hat heutzutage ein Niveau erreicht, das es erlaubt, neuartige Therapieverfahren auszutesten, die mehr auf die pathogenetischen Geschehnisse des Morbus Alzheimer ausgerichtet sind als je zuvor.<sup>84</sup> Therapieversuche, die gegen das Amyloid gerichtet sind, gehören wahrscheinlich zu den effektivsten Maßnahmen für künftige Behandlungsansätze und könnten somit einen Meilenstein in der Alzheimerforschung bedeuten.<sup>85</sup>

Ein weiteres umstrittenes Mittel im Rahmen der Alzheimertherapie ist das Antioxidans **Vitamin E**, welches die Zellen im menschlichen Organismus vor schädlichen Sauerstoffverbindungen schützt. Im Gehirn von AlzheimerpatientInnen konnten vermehrt freie Sauerstoffradikale nachgewiesen werden. Freie Radikale schädigen auch Eiweißstrukturen und können somit den Zelltod herbeiführen. Die negativen Auswirkungen der freien Radikale werden als oxidativer Stress bezeichnet. Eine sichere Wirksamkeit von Antioxidantien wie Vitamin E gegen Alzheimer ist nicht bewiesen.<sup>86</sup> Es existieren allerdings

---

<sup>80</sup> Vgl. Die Presse vom 29. Dezember 2006

<sup>81</sup> Gandy S., DeMattos R.B., Lemere C.A., Heppner F.L., Leverone J., Aguzzi A., Ershler W.B., Dai J., Fraser P., George-Hyslop P., Holtzman D.M., Walker L.C., Keller E.T.: Alzheimer's A $\beta$  vaccination of rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *Mechanisms of Ageing and Development* 2004; 125: 149-151

<sup>82</sup> Gelinas D.S., DaSilva K., Fenili D., George-Hyslop P.St., McLaurin J.: Immunotherapy for Alzheimer's disease. *PNAS* 2004; 101: 14657, 14659; Scarpini E., Scheltens P., Feldman H.: Treatment of Alzheimer's disease: current status and new perspectives. *The Lancet Neurology* 2003; 2: 543

<sup>83</sup> Gelinas et al.: Immunotherapy for Alzheimer's disease. *PNAS* 2004; 101: 14657, 14659

<sup>84</sup> Scarpini et al.: Treatment of Alzheimer's disease: current status and new perspectives. *The Lancet Neurology* 2003; 2: 545

<sup>85</sup> Sigurdsson E.M., Wisniewski T., Frangione B.: A safer vaccine for Alzheimer's disease? *Neurobiology of Aging* 2002; 23: 1007

<sup>86</sup> Maier K.F.: Alzheimer Demenz, S. 64



Studien, die den Einsatz von Vitamin E als effektive Therapiemaßnahme zur Prävention von oxidativem Stress und den daraus resultierenden Amyloidablagerungen in Betracht ziehen.<sup>87</sup>

Der Einsatz von **Östrogenen** ist ebenfalls nicht restlos geklärt. Untersuchungen zeigen, dass eine Östrogenbehandlung als vorbeugende Maßnahme gegen Alzheimer in 60% der Fälle erfolgreich war. Aufgrund der möglichen Nebenwirkungen wie Brust- oder Gebärmutterkrebs müssen weitere Forschungen abgewartet werden bevor es zum routinemäßigen Einsatz dieses Hormons kommt.<sup>88</sup>

Ein weiteres bedeutendes Ergebnis im Bereich neuer Therapiekonzepte lieferte das **Kame** Projekt, das in den 90er Jahren in Washington durchgeführt wurde. Langjährige Beobachtungen zeigen, dass der Morbus Alzheimer bei Japanern deutlich seltener auftritt als bei der westlichen Bevölkerung; bei japanischen Immigranten in die USA kommt es jedoch zu einer merklichen Krankheitszunahme. Als Grund dafür werden veränderte Ernährungs- bzw. Lebensgewohnheiten diskutiert. Das Kame Projekt widmet sich der Annahme, dass Frucht- und Gemüsesäfte eine positive Wirkung auf die Vermeidung der Alzheimer Krankheit ausüben. Die Ergebnisse dieser prospektiven Studie besagen, dass häufiges Trinken von Frucht- und Gemüsesäften das Risiko an Alzheimer zu erkranken verringert, da Polyphenole, die in Obst und Gemüse vorhanden sind, Nervenzellen im Gehirn vor einer Schädigung bewahren. Gesunde ProbandInnen, die 3 Fruchtsäfte pro Woche tranken, erkrankten innerhalb von 10 Jahren nach Untersuchungsbeginn seltener an einer Demenz als jene mit geringerer Fruchtsaftkonsumierung.<sup>89</sup>

---

<sup>87</sup> Vina J., Lloret A., Orti R., Alonso D.: Molecular bases of the treatment of Alzheimer's disease with antioxidants: prevention of oxidative stress. *Molecular Aspects of Medicine* 2004; 25: 117-123; Sung S., Yao Y., Uryu K., Yang H., Lee V., Trojanowski J.Q., Pratico D.: Early vitamin E supplementation in young but not aged mice reduces a $\beta$  levels and amyloid deposition in a transgenic model of Alzheimer's disease. *The FASEB Journal*. Published online 2003

<sup>88</sup> Maier K.F.: Alzheimer Demenz, S. 64f.

<sup>89</sup> Dai Q., Borenstein A.R., Wu Y., Jackson J.C., Larson E.B.: Fruit and vegetable juices and Alzheimer's disease: the Kame project. *The American Journal of Medicine* 2006; 119: 751-759

## 5. Zusammenhänge zwischen Morbus Alzheimer und primärem Offenwinkelglaukom

Aufgrund des vermuteten Zusammenhangs zwischen dem Morbus Alzheimer und dem primären Offenwinkelglaukom sollen in diesem Kapitel einige bisherige Studienerkenntnisse geschildert und auf einzelne Parameter, die bei beiden Krankheiten eine Rolle spielen, genauer eingegangen werden.

In den USA analysierten **Chandra et al.** alle Alzheimer-todesfälle aus dem Jahr 1978 in einer Fall-Kontroll-Studie. Für jeden Alzheimer-todesfall wurden zwei alters- und geschlechtsgematchte Kontrolltodesfälle ohne Alzheimer herangezogen. Es fiel auf, dass laut Totenschein zahlreiche Erkrankungen, wie zum Beispiel Morbus Parkinson, Pneumonie, Sepsis, Katarakt, Epilepsie, Schenkelhalsbruch, Marasmus und Glaukom bei den Alzheimer-todesfällen häufiger auftraten als bei der Kontrollen. Die Zusammenhänge zwischen diesen Erkrankungen und dem Morbus Alzheimer konnten aber ebenso wenig in Erfahrung gebracht werden wie die zeitliche Abfolge ihres Auftretens. Es war laut Totenschein nicht ersichtlich ob die Demenz als Folge anderer Krankheiten entstanden ist, oder ob sie bereits primär bestanden hat. Chandra kam zu dem Schluss, dass viele dieser Erkrankungen bei regelmäßiger ärztlicher Kontrolle behandel- bzw. vermeidbar gewesen wären und dass dadurch die Lebenserwartung von vielen AlzheimerpatientInnen steigen würde.<sup>90</sup>

### 5.1. Bisherige Studienergebnisse

In einer Studie von 2001 untersuchten **Ferrari und Bayer** das Auftreten von primären Offenwinkelglaukomen bei PatientInnen mit Alzheimer. Es wurden 112 Personen mit Alzheimer (72 Frauen, 40 Männer) und 116 Personen ohne Alzheimer zu einer alters- und geschlechtsgematchten Studie herangezogen. Die Diagnose Glaukom wurde aufgrund glaukomatöser Gesichtsfelddefekte bzw. aufgrund des Exkavations-/Papillenverhältnisses (C/D-Ratio) gestellt. Bei keinem Patienten wurde es aufgrund eines erhöhten intraokulären Druckes allein diagnostiziert. Der Untersuchungszeitraum umfasste 24,5 Monate. Alle PatientInnen wurden in dieser Zeit dreimal untersucht. In der Alzheimergruppe trat das Glaukom häufiger auf (25,9%) als in der Kontrollgruppe (5,2%) (siehe Abb. 3). Im Gegensatz

---

<sup>90</sup> Vgl. Chandra V., Bharucha N.E., Schoenberg B.S.: Conditions associated with Alzheimer's disease at death: Case-control study. *Neurology* 1986; 36: 209-211

zur japanischen Studie von **Tamura et al.** war der durchschnittliche intraokuläre Druck bei einem Auge mit Glaukom höher (ca. 21mmHg) als in einem gesunden Auge, dies galt sowohl für die Fall- als auch die Kontrollgruppe. (In Japan ist das Normotensionsglaukom viel häufiger als in Europa und Amerika). Bei den PatientInnen mit Alzheimer Erkrankung wurde keine okuläre Hypertension (mit normalem Gesichtsfeld und normalen Papillenverhältnissen) nachgewiesen, während sie in der Kontrollgruppe bei 7,8% vorlag. Die Ergebnisse dieser Studie lassen vermuten, dass die Sehnervenfasern bei AlzheimerpatientInnen weniger resistent gegenüber einem erhöhten Augeninnendruck sind als bei Personen ohne Alzheimer. Eine okuläre Hypertension (IOD > 23mmHg, unauffälliges Gesichtsfeld, normaler Sehnervenkopf) trat in der Alzheimergruppe nicht auf, in der Kontrollgruppe mit 7,8%.<sup>91</sup>

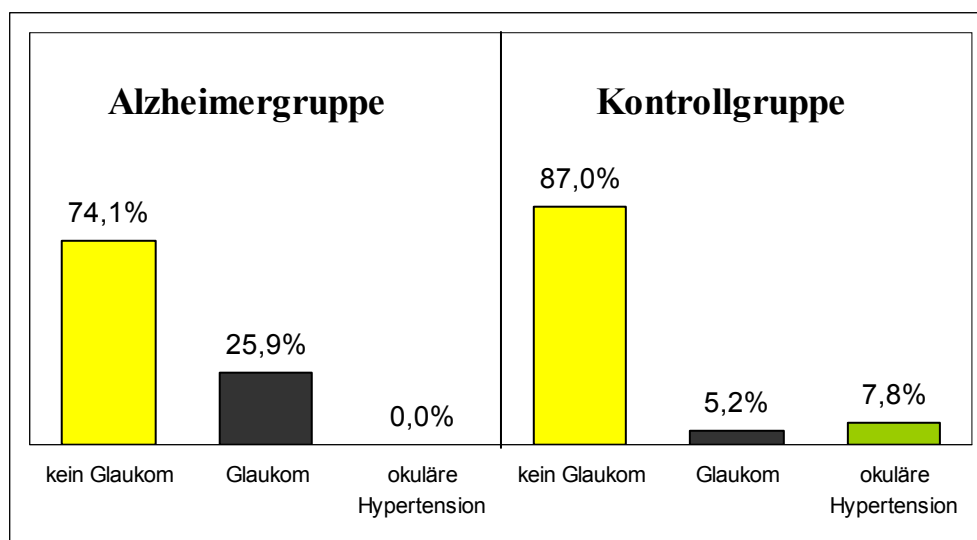


Abbildung 3: Verteilung der Alzheimer- bzw. KontrollpatientInnen mit und ohne Glaukom

**Ferrari** und **Bayer** untersuchten im Jahr 2002 in einer alters- und geschlechtsgematchten retrospektiven Studie abermals den Zusammenhang eines primären Offenwinkelglaukoms mit neurodegenerativen Erkrankungen wie Alzheimer und Parkinson. 49 PatientInnen mit Alzheimer und 38 PatientInnen mit Parkinson wurden mit einer Kontrollgruppe von 186 Personen ohne Alzheimer und Parkinson über einen Zeitraum von circa 26,5 Monaten verglichen. Alle StudienteilnehmerInnen wurden in dieser Zeit drei Mal untersucht. Die Diagnose Glaukom wurde anhand von glaukomatösen Gesichtsfelddefekten und dem Verhältnis von Exkavationsgröße zu Papillengröße gestellt. In keinem Fall wurde ein Glaukom aufgrund eines erhöhten intraokulären Druckes allein diagnostiziert. In dieser Studie

<sup>91</sup> Vgl. Bayer et al.: High occurrence rate of glaucoma among patients with Alzheimer's disease. European Neurology 2002; 47: 165-168

trat ein Glaukom bei 12 der AlzheimerpatientInnen (24,5%) und bei 9 der ParkinsonpatientInnen (23,7%) auf. In der Kontrollgruppe konnte man bei 6,5% der untersuchten Personen ein Glaukom nachweisen. Bei keinem der AlzheimerpatientInnen konnten Zeichen einer okulären Hypertension festgestellt werden; unter den ParkinsonpatientInnen fand man eine Person (2,6%), in der Kontrollgruppe waren es 7,5%. Auch diese Studie lässt vermuten, dass die Sehnervenfasern bei PatientInnen, die an Alzheimer bzw. Parkinson erkrankt sind, weniger resistent gegenüber erhöhten intraokulären Druckwerten sind.<sup>92</sup>

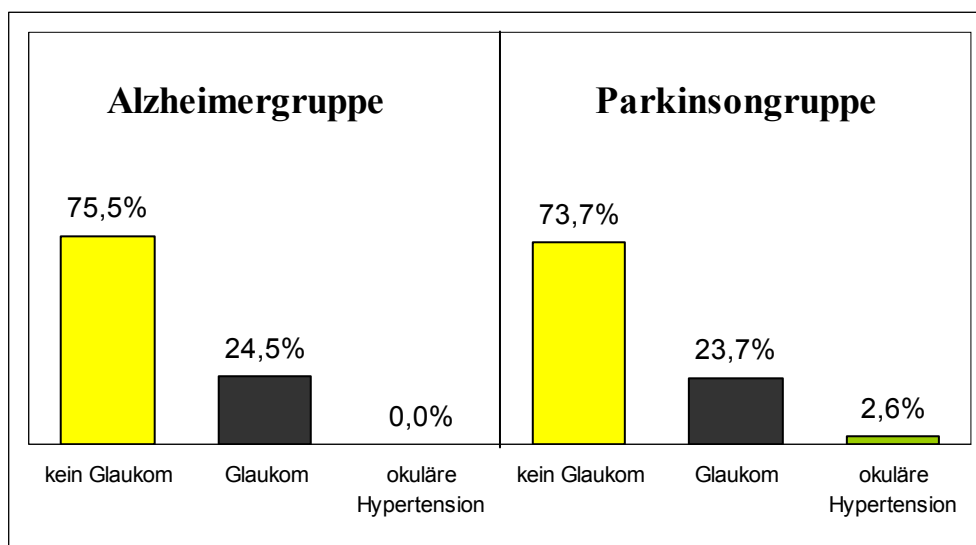


Abbildung 4: Verteilung der Alzheimer- bzw. ParkinsonpatientInnen mit und ohne Glaukom

Im Jahr 2002 untersuchten dieselben Forscher in Deutschland 7 PatientInnen (5 Frauen, 2 Männer) zwischen 65 und 74 Jahren mit Alzheimer und Glaukom in einer retrospektiven Studie über 24 Monate. Keiner der PatientInnen wies Zeichen einer Schilddrüsenerkrankung, einer Hyper/Hypotension oder eines Diabetes mellitus auf, welche als Risikofaktoren für die Entstehung eines Glaukoms diskutiert werden. Die Diagnose Alzheimer wurde mittels CT, MRT und SPECT erhoben und nicht durch Histopathologie. Die Diagnose Glaukom wurde wiederum anhand von glaukomatösen Gesichtsfelddefekten und nicht durch einen erhöhten intraokulären Druck allein gestellt. Zu Beginn der Studie wurden bei allen PatientInnen beidseitige glaukomatöse Gesichtsfelddefekte festgestellt. Während der folgenden 24 Monate kam es zu einem Fortschreiten der glaukomatösen Optikusneuropathie und einem signifikanten Schlechterwerden der Skotome. Die Sehschärfe blieb während der

<sup>92</sup> Vgl. Bayer et al.: Association of glaucoma with neurodegenerative diseases with apoptotic cell death: Alzheimer's disease and Parkinson's disease. American Journal of Ophthalmology 2002; 133: 135-137

gesamten Untersuchungszeit stabil. Der Augeninnendruck befand sich zwischen 10 und 18 mmHg. Das Resultat dieser Studie besagt eine schnellere Zunahme der glaukomatösen Gesichtsfelddefekte bei AlzheimerpatientInnen mit Glaukom verglichen mit GlaukompatientInnen ohne Alzheimer.<sup>93</sup>

In einer japanischen Studie von 2006 verglichen **Tamura et al.** 172 Personen mit Alzheimer (137 Frauen, 35 Männer) mit 176 Personen ohne Alzheimer (134 Frauen, 42 Männer). Das durchschnittliche Alter betrug 80 Jahre und die PatientInnen waren alters- und geschlechtsgematcht. In 23,8% von den AlzheimerpatientInnen wurde ein primäres Offenwinkelglaukom gefunden, während es in der Kontrollgruppe lediglich 9,9% waren. Bei keinem der PatientInnen wurde ein Glaukom aufgrund eines erhöhten intraokulären Druckes diagnostiziert. Die Diagnose Glaukom wurde aufgrund zweier Kriterien gestellt: der Weite des Kammerwinkels und dem Verhältnis von Exkavationsgröße zu Papillengröße (nur eines musste zutreffen), welche 0,8 oder mehr betragen musste (cup-to-disc-ratio). Es wurden keine nennenswerten intraokulären Druckunterschiede zwischen beiden Gruppen gefunden. Beinahe alle PatientInnen mit Glaukom, sowohl aus der Alzheimer- als auch der Kontrollgruppe, wiesen normale intraokuläre Druckwerte auf, man spricht in diesem Fall von Normaldruckglaukomen. Tamura et al. veranlassten bei allen Personen eine ApoE-Genotypisierung mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) um herauszufinden, ob das  $\epsilon 4$ -Allel in einem eventuellen Zusammenhang mit dem primären Offenwinkelglaukom steht. Unter den AlzheimerpatientInnen war der Anteil an  $\epsilon 4$ -Allelträgern höher als in der Kontrollgruppe, die Zahl der AlzheimerpatientInnen mit Glaukom, welche das  $\epsilon 4$ -Allel aufwiesen unterschied sich jedoch kaum von der Zahl der DemenzpatientInnen ohne Glaukom. Das gleiche galt für die Kontrollgruppe: unter den  $\epsilon 4$ -Allelträgern befanden sich gleich viele Glaukome wie Nicht-Glaukome. Somit wurde das ApoE  $\epsilon 4$ -Allel als möglicher Risikofaktor für Alzheimer, nicht jedoch für das primäre Offenwinkelglaukom identifiziert. Aufgrund des gehäuftten Auftretens des primären Offenwinkelglaukoms bei AlzheimerpatientInnen verglichen mit der Kontrollgruppe, schlossen die Untersucher daraus, dass diese beiden Krankheiten gemeinsame Ursachen haben müssen. Es handelt sich in beiden Fällen um neurodegenerative Erkrankungen, das heißt, es kommt sowohl in der Hirnrinde als auch im Nervus opticus zum Untergang von Neuronen. Beide treten mit zunehmendem Alter gehäuft auf und beide betreffen mehr Frauen als Männer.<sup>94</sup>

---

<sup>93</sup> Vgl. Bayer A.U., Ferrari F.: Severe progression of glaucomatous optic neuropathy in patients with Alzheimer's disease. *Eye* 2002; 16: 209-212

<sup>94</sup> Vgl. Tamura et al.: High frequency of open-angle glaucoma in Japanese patients with Alzheimer's disease. *Journal of the Neurological Sciences* 2006; 246: 79-83

Die Ergebnisse einer dänischen Studie von Jänner 1977 bis Dezember 2001 besagen, dass GlaukompatientInnen kein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Morbus Alzheimer besitzen. Das Auftreten von Alzheimer bei PatientInnen mit primärem Offenwinkelglaukom wurde mit jenem bei PatientInnen mit Winkelblockglaukom, Katarakt und Osteoarthritis verglichen. Es wurde kein vermehrtes Vorkommen bei Personen mit primärem Offenwinkelglaukom beobachtet.<sup>95</sup>

## 5.2. Apoptose – gemeinsame Ursache von Morbus Alzheimer und Glaukom

Da Apoptose in vielen Studien als gemeinsame Ursache für den neuronalen Zellverlust bei Morbus Alzheimer und Glaukom genannt wird, soll dieses Phänomen hier näher besprochen werden.<sup>96</sup>

Unter Apoptose (griechisch: Abfallen, Abtropfen) versteht man die genetisch programmierte Elimination von Zellen (= programmierter Zelltod). Sie ist die natürliche Form der Zellmauserung, die das Gleichgewicht zwischen Zellvermehrung und Zellelimination ermöglicht. Apoptose tritt physiologischerweise im Rahmen der Embryonalentwicklung auf und spielt außerdem bei der Elimination von infizierten Zellen, bei Autoimmunerkrankungen, degenerativen Erkrankungen, ischämischer Gewebsschädigung und bei der Krebsentstehung (die Hemmung der Apoptose führt zu einer Zunahme der Zellzahl) eine zentrale Rolle.

Die Apoptose läuft in mehreren Stadien ab. Zunächst verliert die apoptotische Zelle ihre Verbindung zu den Nachbarzellen und löst sich aus dem Zellverband. Im Zellkern erfolgt die Kondensation und Fragmentation des Chromatins, sodass die Zelle nur mehr Kernfragmente und keinen Zellkern mehr enthält. Die Kernfragmente werden in Membranvesikel eingeschnürt und von der restlichen Zelle abgestoßen. Die Zelle schrumpft allmählich bis sie ganz verschwunden ist. Die Elimination apoptotischer Zellstücke erfolgt

---

<sup>95</sup> Vgl. Kessing L.V., Lopez A.G., Andersen P.K., Kessing S.V.: No increased risk of developing Alzheimer disease in patients with glaucoma. *Journal of Glaucoma* 2007; 16: 47-51

<sup>96</sup> Vgl. Nickells R.W.: Retinal ganglion cell death in glaucoma: the how, the why, and the maybe. *Journal of Glaucoma* 1996; 5: 345-356; Kessing et al.: No increased risk of developing Alzheimer disease in patients with glaucoma. *Journal of Glaucoma* 2007; 16: 47; Tatton W., Chen D., Chalmers-Redman R., Wheeler L., Nixon R., Tatton N.: Hypothesis for a common basis for neuroprotection in glaucoma and Alzheimer's disease: Anti-apoptosis by alpha-2-adrenergic receptor activation. *Survey of Ophthalmology* 2003; 48: 25; Bayer et al.: High occurrence rate of glaucoma among patients with Alzheimer's disease. *European Neurology* 2002; 47: 165-168; Bayer A.U., Ferrari F.: Severe progression of glaucomatous optic neuropathy in patients with Alzheimer's disease. *Eye* 2002; 16: 209-212; Bayer et al.: Association of glaucoma with neurodegenerative diseases with apoptotic cell death: Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *American Journal of Ophthalmology* 2002; 133: 135-137

durch Phagozytose; eine begleitende Entzündungsreaktion bleibt aus. Der Raum, den die abgestorbene Zelle hinterlassen hat, wird von benachbarten Zellen eingenommen.

Apoptose kann durch eine Vielzahl unterschiedlicher Mechanismen induziert werden. Zu ihnen zählen hormonähnliche Faktoren wie der FAS-Ligand und der Tumornekrosefaktor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), sowie Hypoxie, Toxine, Radikale, Chemotherapeutika und Bestrahlung. Sie alle bewirken die Freisetzung von Cytochrom C aus den Mitochondrien, welches wiederum einen wichtigen Faktor für die Aktivierung von Caspasen darstellt. Caspasen sind als inaktive Vorstufen in jeder Zelle vorhanden. Ihre Aktivierung bewirkt den Beginn der Apoptose, da sie die DNA und gewisse Zellproteine an spezifischen Stellen spalten.<sup>97</sup>

### 5.3. Mögliche Stimuli der Apoptoseinduktion beim Glaukom

Eine Vielzahl von Stimuli, welche zu Apoptose führen ist bekannt. Da die Apoptose eine bedeutende Rolle beim Untergang von retinalen Nervenzellen spielt, sollen in diesem Zusammenhang zwei potentielle Mechanismen, die zum programmierten Zelltod führen in Erwägung gezogen werden und festgestellt werden, ob einige von ihnen beim Glaukom präsent sind.

#### 5.3.1. Neurotropine

Das Überleben der retinalen Ganglienzellen ist abhängig von sogenannten Wachstumsfaktoren. Diese Faktoren, bestehend aus kleinen Peptiden, binden an Oberflächenrezeptoren von Neuronen und stimulieren somit den Zellmetabolismus.

Neurotropine stellen die wichtigsten Faktoren zur Aufrechterhaltung neuronaler Zellfunktionen dar. Die Axone der retinalen Ganglienzellen stehen über Synapsen mit Neuronen des Gehirns in Kontakt. Neurotropine (neurotropher Wachstumsfaktor, NGF), die von diesen Neuronen im Corpus geniculatum laterale sezerniert werden, gelangen durch retrograden axonalen Transport zu den Ganglienzellen der Retina. Wird der Transport und damit die Versorgung der Zellen mit Wachstumsfaktoren unterbrochen, resultiert ein Zelluntergang durch Apoptose.

Exogene Neurotropine, welche in den Glaskörper von Ratten injiziert wurden, konnten den Prozess der Apoptose verlangsamen, was wiederum die Hypothese bestätigt, dass der Stoffwechsel von retinalen Ganglienzellen eine Versorgung durch Wachstumsfaktoren

---

<sup>97</sup> Böcker W., Denk H., Heitz Ph.U.: Pathologie, S. 66ff.

notwendig macht. Es stellt sich nun die Frage, ob es möglich wäre, durch Neurotropinmangel beeinträchtigte Zellen zu retten, bevor sie durch Apoptose gänzlich zugrunde gehen bzw. ob geschädigte Zellen nach eingehender Therapie ihre Funktionen wieder aufnehmen können?<sup>98</sup> Die Vorstellung, dass es in absehbarer Zeit realisierbar sein könnte, Ganglienzellen, deren Axone irreversibel geschädigt sind, derart zu stimulieren, dass neue Zellfortsätze wachsen, stellt eine weitere Herausforderung an die moderne Medizin und zukünftige Forschung dar.

### 5.3.2. Exzitatorische Neurotransmitter

Es besteht die Vermutung, dass veränderte Neurotransmitterkonzentrationen beim glaukomatösen Nervenzelluntergang eine Rolle spielen. Hohe Konzentrationen exzitatorischer Neurotransmitter, insbesondere Glutamat, führen zu einer Überstimulierung der Glutamat-Oberflächenrezeptoren (NMDA-Rezeptoren) von Neuronen. Es kommt zu Veränderungen im Bereich der Ionenkanäle der Zellmembran, was zu einem vermehrten intrazellulären Einstrom von Kalziumionen führt und somit den Untergang der Nervenzellen bewirkt. Retinale Ganglienzellen, davon besonders die großen retinalen Zellen, scheinen gegenüber hohen Glutamatkonzentrationen besonders anfällig zu sein.

In Zukunft könnte es denkbar sein, unterschiedliche Stadien der Apoptose durch den Einsatz neuer Arzneimittel zu hemmen und damit wirksam in den Prozess des retinalen Ganglienzelluntergangs beim Glaukom einzugreifen.<sup>99</sup>

### 5.4. $\beta$ -Amyloid-Plaques

Amyloid-Plaques sind homogene oder fädige, kugelige Verdichtungsherde im Neutropil, die oft einen zentralen Amyloidkern aufweisen.<sup>100</sup> Sie zählen zu den charakteristischen mikroskopischen Veränderungen im Gehirn von AlzheimerpatientInnen, sind aber auch in den retinalen Ganglienzellen beim primären Offenwinkelglaukom vorhanden.

**Sadun** und **Bassi** beobachteten in Postmortem-Studien, dass ausgeprägte histopathologische Veränderungen in den Retinae und Sehnerven von AlzheimerpatientInnen zugegen waren. Die Veränderungen umfassten Nervenzelluntergang und Verlust von Axonen

---

<sup>98</sup> Vgl. Nickells R.W.: Retinal ganglion cell death in glaucoma: the how, the why, and the maybe. Journal of Glaucoma 1996; 5: 350f.

<sup>99</sup> Vgl. Nickells R.W.: Retinal ganglion cell death in glaucoma: the how, the why, and the maybe. Journal of Glaucoma 1996; 5: 351ff.

<sup>100</sup> Weis S., Weber G.: Handbuch Alzheimer, S. 163



und unterschieden sich wesentlich von denen gesunder, gleich alter Kontrollpersonen. Die großen retinalen Ganglienzellen schienen in erster Linie betroffen zu sein. Es wurden keine  $\beta$ -Amyloid-Plaques in der Retina gefunden, wohl aber im Sehnerv.<sup>101</sup> Im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass ein experimentell induziertes Glaukom bei Ratten zur Bildung von  $\beta$ -Plaques in der Retina führt. In den Nervenzellen, die dem chronisch erhöhten intraokulären Druck ausgesetzt waren, kam es zur Aktivierung von Caspasen, welche die Apoptose induzieren und folglich einen Nervenzelluntergang herbeiführen. Insofern fand man mehr aktivierte Caspasen in Retinae von Personen mit erhöhtem Augendruck als in Retinae von Kontrollpersonen ohne gesteigerten Druckwerten. Mittels immunhistochemischer Verfahren wurden  $\beta$ -Plaques bei der Glaukomgruppe ebenfalls häufiger nachgewiesen als bei der Kontrollgruppe.<sup>102</sup> Im Jahr 2003 beschrieb **McKinnon** am Tierversuch mit Ratten, dass die Caspase-3 das von der Alzheimer Krankheit bekannte Amyloid-Precursor-Protein zu neurotoxischen Fragmenten inklusive  $\beta$ -Amyloid spaltete. An der Entstehung des Glaukomschadens könnte somit auch eine chronische  $\beta$ -Amyloid-Neurotoxizität beteiligt sein.<sup>103</sup>

Die Aktivierung von Caspasen spielt sowohl beim Glaukom als auch bei der Alzheimer Krankheit eine wesentliche Rolle, da sie am Zelluntergang maßgeblich beteiligt zu sein scheint. Aufgrund dieser zentralen Stellung bilden Caspasen den Schwerpunkt vieler Forschungen, die sich intensiv mit der Problematik neurodegenerativer Erkrankungen auseinandersetzen. Diesen Erkenntnissen zufolge könnte das Glaukom ebenso wie der Morbus Alzheimer eine chronische neurodegenerative Erkrankung sein, da ein langsames Entstehen von  $\beta$ -Amyloid in den Ganglienzellen eventuell zu Zelluntergang und Verlust von Axonen des Sehnervs führt.<sup>104</sup> Das Glaukom könnte infolgedessen eine neurologische Erkrankung sein und nicht nur physikalisch (erhöhter IOD) bedingt sein. Therapeutisch ließen sich bei Morbus Alzheimer eingesetzte Medikamente, wie etwa der NMDA-Rezeptor-Inhibitor Memantine und seine Derivate, eventuell auch als neuroprotektive Therapie bei Glaukom einsetzen.

---

<sup>101</sup> Sadun A.A., Bassi C.J.: Optic nerve damage in Alzheimer's disease. *Ophthalmology* 1990; 97: 9-17

<sup>102</sup> McKinnon S.J., Lehman D.M., Kerrigan-Baumrind L.A., Merges C.A., Pease M., Kerrigan D.F., Ransom N.L., Tahzib N.G., Reitsamer H.A., Levkovitch-Verbin H., Quigley H.A., Zack D.J.: Caspase activation and amyloid precursor protein, cleavage in rat ocular hypertension. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2002; 43: 1077-1087

<sup>103</sup> Siehe Pfeiffer N.: Glaukom und okuläre Hypertension, S. 22

<sup>104</sup> Bayer et al.: High occurrence rate of glaucoma among patients with Alzheimer's disease. *European Neurology* 2002; 47:168; Bayer et al.: Association of glaucoma with neurodegenerative diseases with apoptotic cell death: Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *American Journal of Ophthalmology* 2002; 133:137

## 5.5. Tau-Proteine – hyperphosphorylierte Proteine

Alzheimerfibrillen bestehen aus Mikrotubulinfragmenten und pathologisch verändertem Tau-Protein. Elektronenmikroskopisch sind die Fibrillen paarige doppelhelixartig gewundene Filamente (Paired Helical Filaments).<sup>105</sup> Mikrotubuli sind zusammen mit den Mikrofilamenten und den Neurofilamenten an multiplen neuronalen Funktionen wie der Zellteilung, der Motilität des Axon- und Dendritenwachstums, der Aufrechterhaltung der neuronalen Morphologie und dem Transport cytoplasmatischer Komponenten beteiligt.<sup>106</sup> Kurz gesagt, sie sind für die Stabilität und die Funktion der Nervenzelle bedeutsam. An Mikrotubuli ist eine Gruppe heterogener Proteine angelagert, welche als Microtubuli-assoziierte Proteine bezeichnet werden. Sie spielen sowohl bei der Zusammensetzung und Stabilität der Microtubuli eine wichtige Rolle, als auch bei deren Interaktion mit anderen cytoskeletären Elementen und Organellen.<sup>107</sup> Für den Morbus Alzheimer ist das Tau-Protein von entscheidender Bedeutung. Tau ist eine stäbchenförmige Struktur, die sich mit Hilfe armähnlicher Strukturen an Microtubuli bindet.<sup>108</sup> Bei der Alzheimer Krankheit wird das Tau-Protein im Sinne einer abnormen Phosphorylierung modifiziert. Hyperphosphoryliertes Tau verliert seine Fähigkeit an Microtubuli zu binden. Die Microtubuli werden instabil und häufen sich an, was zur Entstehung der neurofibrillary tangles führt.<sup>109</sup>

## 5.6. Apolipoprotein E

Apolipoproteine sind Proteinkomponenten der Lipoproteine, die nach immunologischen Eigenschaften, Aminosäuresequenz und Kohlenhydratanteil differenziert werden können. Zu ihren Funktionen zählen: die Beteiligung an der Lipidresorption, die Aktivierung der Lipoproteinlipase und die Steuerung der Lipolyse. Man unterscheidet die Apolipoproteine A bis E, in geringerer Konzentration sind weitere Unterformen bzw. die Apolipoproteine F und G nachweisbar. Vom ApoE-Gen gibt es drei bedeutende Allele,  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  und  $\epsilon 4$ , die für die Proteinkomponenten ApoE2, E3 und E4 kodieren.<sup>110</sup>

---

<sup>105</sup> Weis S., Weber G.: Handbuch Alzheimer, S. 103

<sup>106</sup> Weis S., Weber G.: Handbuch Alzheimer, S. 353

<sup>107</sup> Weis S., Weber G.: Handbuch Alzheimer, S. 355

<sup>108</sup> Weis S., Weber G.: Handbuch Alzheimer, S. 358

<sup>109</sup> Weis S., Weber G.: Handbuch Alzheimer, S. 364f.

<sup>110</sup> Vgl. Psyhyrembel, Klinisches Wörterbuch, S. 94

Personen, die das  $\epsilon 4$ -Allel des Apolipoprotein E aufweisen, scheinen ein erhöhtes Risiko für die Entstehung des Morbus Alzheimer zu tragen. Die japanische Fall-Kontroll-Studie von Tamura et al. dürfte einen Beweis für diesen Zusammenhang liefern, da der Anteil der  $\epsilon 4$ -Allel-Träger unter den AlzheimerpatientInnen höher ist als in der Kontrollgruppe. Auffallend ist, dass das Apo  $\epsilon 4$ -Allel nur für die „late-onset“-Form der Alzheimer Krankheit als Risikofaktor in Betracht kommt. Für das Auftreten des Morbus Alzheimer vor dem 65. Lebensjahr („early-onset“-Form) spielt dieser Risikofaktor wahrscheinlich keine Rolle.<sup>111</sup> Die Bestimmung des vorliegenden Genlocus erfolgt mittels Genotypisierung.

Im Hinblick auf das Glaukom scheinen die Verhältnisse anders zu sein, da sich unter den  $\epsilon 4$ -PatientInnen der Alzheimergruppe gleich viele Personen sowohl mit als auch ohne Glaukom befanden. Das gleiche galt für die Kontrollgruppe: unter den  $\epsilon 4$ -Trägern unterschied sich die Zahl der GlaukompatientInnen nicht von derer ohne Glaukom.<sup>112</sup>

Das  $\epsilon 4$ -Allel scheint eine bedeutende Rolle bei der Genese der Alzheimer Krankheit zu spielen, beim Glaukom nimmt dieser Faktor offenbar eine unwesentliche Position ein. Um jedoch Näheres zu dieser Thematik sagen zu können, bedarf es umfassenderer Studien, die sich mit den Eigenschaften des Apolipoprotein E intensiver auseinandersetzen.

## 5.7. Alpha-2-Adrenozeptor-Aktivierung

Studien zeigen, dass es beim Morbus Alzheimer aufgrund eines kortikalen Mangels an Noradrenalin zum apoptotischen Zellverlust kommt. Der verminderte Noradrenalin Gehalt korreliert mit der Anzahl der  $\beta$ -Amyloid-Plaques und dem Stadium der Demenz. Durch die Aktivierung von Alpha-2-Rezeptoren konnte bei AlzheimerpatientInnen eine Verringerung des neuronalen Zellverlusts erreicht werden. Alpha-2-Adrenozeptor-Agonisten wie Brimonidin und Clonidin stimulieren  $\alpha$ -2-Rezeptoren und reduzieren somit den Nervenzellverlust indem sie den Noradrenalinmangel kompensieren; gleichzeitig vermindern sie eine Verschlechterung der Gedächtnisfunktionen.<sup>113</sup>

Da es sich beim Glaukom offensichtlich um die gleiche Form des neuronalen Zelluntergangs handelt wie beim Morbus Alzheimer, wird vermutet, dass der

---

<sup>111</sup> Vgl. Tamura et al.: High frequency of open-angle glaucoma in Japanese patients with Alzheimer's disease. *Journal of the Neurological Sciences* 2006; 246: 79-83; Weis S., Weber G.: *Handbuch Alzheimer*, S. 49f.

<sup>112</sup> Vgl. Tamura et al.: High frequency of open-angle glaucoma in Japanese patients with Alzheimer's disease. *Journal of the Neurological Sciences* 2006; 246: 79-83

<sup>113</sup> Tatton et al.: Hypothesis for a common basis for neuroprotection in glaucoma and Alzheimer's disease: Anti-apoptosis by alpha-2-adrenergic receptor activation. *Survey of Ophthalmology* 2003; 48: 25-37; Wheeler L., WoldeMussie E., Lai R.: Role of alpha-2 agonists in neuroprotection. *Survey of Ophthalmology* 2003; 48: 47-51

Aktivierungsmechanismus der Rezeptoren auch hier funktioniert. Studien belegen bereits, dass die Stimulation der  $\alpha$ -2-Rezeptoren den Zelluntergang in beiden Krankheitsfällen drosselt. Der Verlust von noradrenergen Neuronen bei AlzheimerpatientInnen könnte in weiterer Folge zum Verlust retinaler Ganglienzellen führen und so ein Glaukom verursachen. Diese Tatsache würde das gehäufte Auftreten von Glaukomen bei PatientInnen mit Alzheimer erklären. Doch wo liegen die Gemeinsamkeiten von zentralem und retinalem Neuronverlust beim Morbus Alzheimer? In der Retina verlaufen noradrenerge Axone, welche an retinalen Ganglienzellen enden und dort Noradrenalin an die  $\alpha$ -2-Rezeptoren der Nervenzelle abgeben. Noradrenalinhaltige Zellen selbst konnten in der Retina nicht nachgewiesen werden, was darauf hindeutet, dass extraretinale Neurone noradrenerge Fortsätze über den Sehnerv zur Retina aussenden. Es ist von großer Bedeutung zu erforschen, ob noradrenalinhaltige Neurone des Locus coeruleus, des Hypothalamus oder sympathische Ganglien ihre Axone zur Retina senden. Aller Voraussicht nach übernehmen die Nervenzellen des Locus coeruleus mit ihren noradrenergen Fortsätzen die Innervation der Retina mit.<sup>114</sup>

Eine Therapie mit  $\alpha$ -2-Rezeptor-Agonisten könnte sowohl den zentralen wie auch den retinalen Nervenzelluntergang im Gehirn von AlzheimerpatientInnen verzögern und folglich die Basis für eine neuroprotektive Therapie schaffen. Bis es jedoch zum Einsatz solcher Pharmaka kommt, sind eine Reihe weiterer Studien nötig, die es erlauben das Reaktionsverhalten der  $\alpha$ -2-Rezeptoren bzw. den Einfluss von  $\alpha$ -2-Adrenozeptor-Agonisten auf Nervenzellen genauer zu beobachten.<sup>115</sup>

## 5.8. Zukunft und Ausblick

Da sowohl das primäre Offenwinkelglaukom wie auch der Morbus Alzheimer zu häufigen Krankheiten im fortgeschrittenen Lebensalter zählen, gilt es, aufgrund der stetig ansteigenden Lebenserwartung, wirksame Konzepte im therapeutischen Bereich zu schaffen. Bis zum heutigen Zeitpunkt war es nicht möglich diesen beiden Krankheiten durch Heilung Abhilfe zu schaffen, es konnten lediglich die Symptome bekämpft werden. Die konstante Zunahme älterer Menschen in unserer Bevölkerung verlangt die rasche Entwicklung effektiver Maßnahmen um die Zahl der Erkrankten zu bändigen.

---

<sup>114</sup> Tatton et al.: Hypothesis for a common basis for neuroprotection in glaucoma and Alzheimer's disease: Anti-apoptosis by alpha-2-adrenergic receptor activation. *Survey of Ophthalmology* 2003; 48: 25-37

<sup>115</sup> Tatton et al.: Hypothesis for a common basis for neuroprotection in glaucoma and Alzheimer's disease: Anti-apoptosis by alpha-2-adrenergic receptor activation. *Survey of Ophthalmology* 2003; 48: 25-37

Ein entscheidender Unterschied zwischen dem Nervenzelluntergang im ZNS und der Optikusneuropathie ist der Ort der Schädigung. Im Sehnerven werden zuerst die Axone der Nervenzellen durch die oben erwähnten Stimuli geschädigt, die Zellkörper gehen Stunden bzw. Tage später zugrunde. Im Gehirn kommt es unmittelbar zum Untergang der Zellkörper; eine irreversible Schädigung tritt dadurch schneller auf. Das Zeitfenster für eine erfolgreiche Therapie auf Basis einer Neuroprotektion ist daher bei axonaler Schädigung größer, was bedeuten würde, dass Behandlungsmöglichkeiten von ZNS-Erkrankungen nicht unbedingt auch bei Sehnervenschäden anwendbar sind.<sup>116</sup>

Wissenschaftler versuchen seit Jahrzehnten einen Stoff zu entwickeln, welcher den unaufhaltsamen Prozess der Alzheimer Krankheit zu stoppen vermag. In Zukunft könnte es möglich sein, den Morbus Alzheimer und das Glaukom anhand verschiedener Methoden, die sich derzeit noch in Erprobung befinden, wirksam zu bekämpfen. Eine Vorgehensweise wäre die Injektion von Neurotropinen in den Glaskörper, was einen Nervenzelluntergang weitgehend verhindern würde, da das Überleben der Neuronen von der Zufuhr dieser Wachstumsfaktoren abhängig ist. Ein weiteres Prinzip ist die Hemmung der Apoptose in unterschiedlichen Stadien; beim Glaukom in Kombination mit der konventionellen Drucksenkung (siehe Kapitel 3.2.2.). Wieder eine andere Möglichkeit ist die Stimulierung der  $\alpha$ -2-Adrenozeptoren zur Kompensation des für den Neuronverlust verantwortlichen Noradrenalinmangels.

In Zukunft soll es darüber hinaus möglich werden, geschädigte Ganglienzellen zu ersetzen, da das menschliche ZNS ein viel größeres Potential zur Bildung neuer Neurone und Regeneration von geschädigten Bezirken aufweist, als ursprünglich angenommen wurde. Die Möglichkeit, dass eine Stammzelltransplantation die Wiederherstellung von geschädigten Ganglienzellen in der Retina bewirkt, könnte eine einflussreiche Methode zur Verbesserung der andernfalls irreversiblen Glaukomschäden darstellen.<sup>117</sup>

Letztendlich erfordert die Genehmigung aller therapeutischen Vorhaben weitere präzise Recherchen und Untersuchungen, da die Ideen der einzelnen Methoden für eine Markteinführung noch nicht hinreichend ausgereift sind. In anderen Fällen konnten im Versuch mit kranken Probanden bereits solide Ergebnisse erzielt werden, das Ausmaß der Nebenwirkungen müsste man allerdings vor einer Zulassung zur allgemeinen Therapie unter Kontrolle bekommen. Die Entwicklung neuer Behandlungstechniken stellt enorme Ansprüche

---

<sup>116</sup> Weinreb R.N., Levin L.A.: Is neuroprotection a viable therapy for glaucoma? Archives of Ophthalmology 1999; 117: 1543

<sup>117</sup> Weinreb R.N., Levin L.A.: Is neuroprotection a viable therapy for glaucoma? Archives of Ophthalmology 1999; 117: 1543

an Wissenschaft und Forschung; Ziel ist es, eine der häufigsten Erblindungs- und Demenzursachen im Erwachsenenalter unwiderruflich zu beseitigen.

## 6. Studie

### 6.1. PatientInnen

Für diese Studie an der Universitätsaugenklinik Graz, die sich während des Zeitraumes von Februar bis Juli 2007 erstreckte, wurden 196 PatientInnen herangezogen. 104 PatientInnen mit primärem Offenwinkelglaukom (davon 45 Männer und 59 Frauen) und 92 Kontrollpersonen ohne primärem Offenwinkelglaukom (davon 43 Männer und 49 Frauen) wurden alters- und geschlechtsgematcht sowohl mit dem Mini-mental-Statustest als auch mit dem Uhrentest untersucht. Anschließend wurde die Punktezahl als Resultat der Tests zwischen beiden Gruppen verglichen. Möglicherweise beeinflussten Intelligenz und Berufsbildung das Testergebnis, in die Auswertung wurden diese Umstände jedoch nicht miteinbezogen. PatientInnen mit einem niedrigen Bildungsgrad und schlechter sprachlicher Ausdrucksfähigkeit können eine verringerte Punktezahl erzielen ohne an einer Demenz erkrankt zu sein.<sup>118</sup>

Ein einmalig durchgeführter Screeningtest ist zur Unterscheidung einer Demenz von normalen altersbedingten Gedächtnisdefiziten nicht geeignet, wohl aber ist aus Verlaufsuntersuchungen eine Abgrenzung in gewissem Ausmaß möglich, da es bei einem Demenzleiden zu einem wesentlich schnelleren Abbau der geistigen Leistungsfähigkeit kommt. Untersuchungen über mehrere Monate zeigen, ob es sich um normale Altersvorgänge oder um eine beginnende Demenz handelt.<sup>119</sup>

Die Diagnose des primären Offenwinkelglaukoms erfolgte anhand der in Kapitel 3.1. genannten Kriterien. Auch Pseudoexfoliationsglaukome (PEX-Glaukome), als Sonderform des Offenwinkelglaukoms, wurden in die Studie miteinbezogen. In der Kontrollgruppe befanden sich vorwiegend KataraktpatientInnen (KAT), aber auch Personen mit Keratitis (KER), Netzhautablösung (NHA), Hornhautdegeneration (HHD), Hornhautnarbe (HHN), Glaskörperblutung (GKB), Endophthalmitis (END), Makulaloch (MAK) und Erosio cornea (ERO).

Von den untersuchten PatientInnen liegen folgende Daten vor: Das mittlere Alter aller Patienten lag bei  $73 \pm 9,1$  Jahre, das mittlere Alter aller Patientinnen bei  $75,1 \pm 8,8$  Jahre. Das durchschnittliche Alter der Glaukompatienten betrug  $73 \pm 7,8$  Jahre, das aller Glaukompatientinnen  $71,8 \pm 8,8$  Jahre. In der männlichen Kontrollgruppe lag es bei  $73 \pm 10,4$  Jahre, in der weiblichen Kontrollgruppe bei  $79,1 \pm 6,9$  Jahre.

---

<sup>118</sup> Maier K.F.: Alzheimer Demenz, S. 39

<sup>119</sup> Maier K.F.: Alzheimer Demenz, S. 46f.

**Glaukomgruppe Männer gesamt**

	Alter	Pktzahl (MMSE)	Pktzahl (Uhren)	re. Auge	li. Auge	beide Augen	art. Hypertonie	Diabetes mellitus
1	54	28	7			X	X	
2	54	29	7			X	X	
3	63	25	7			X	X	X
4	63	27	7			X		X
5	63	27	7			X	X	X
6	64	26	5			X	X	
7	65	25	7			X		
8	65	29	7	X (PEX)				
9	67	26	7	X (PEX)				
10	67	29	7			X	X	
11	67	30	7			X		
12	68	26	7			X		
13	68	28	7		X (PEX)		X	
14	68	30	7			X	X	
15	69	27	7			X		
16	69	30	7			X (PEX)		
17	70	29	7			X		
18	71	28	7			X	X	
19	71	30	7			X (PEX)	X	
20	72	23	3			X (PEX)	X	X
21	72	27	7			X	X	
22	73	30	7			X	X	
23	74	27	7			X	X	
24	74	30	7			X		X
25	75	27	6			X	X	
26	75	28	7			X		X
27	76	22	7	X (PEX)				
28	76	28	7			X (PEX)		
29	76	29	7			X		
30	77	26	2			X	X	X
31	77	26	7			X	X	
32	77	26	7	X				
33	77	30	7			X (PEX)		
34	78	24	7			X (PEX)	X	
35	79	26	3			X		
36	79	27	7			X		X
37	80	25	7			X		
38	81	27	7		X		X	
39	81	28	7	X			X	X
40	82	23	7			X (PEX)		
41	82	26	7			X (PEX)	X	
42	82	28	7	X (PEX)				
43	85	27	7	X (PEX)			X	
44	86	28	5			X		
45	89	26	0			X	X	X

In der Glaukomgruppe Männer gesamt waren 7 rechte Augen (15,6%), darunter 5 PEX-Glaukome, und 2 linke Augen (4,4%), darunter 1 PEX-Glaukom, betroffen. Bei 36



## Studie

Männern waren beide Augen (80%), darunter 8 PEX-Glaukome, betroffen. Bei 23 Personen (46,9%) konnte eine arterielle Hypertonie nachgewiesen werden; 6 von diesen 23 (26,1%) hatten zusätzlich Diabetes mellitus. Bei 4 Personen wurde nur Diabetes mellitus festgestellt.

### Glaukomgruppe Frauen gesamt

	Alter	Pktzahl (MMSE)	Pktzahl (Uhren)	re. Auge	li. Auge	beide Augen	art. Hypertonie	Diabetes mellitus
1	51	28	7			X	X	
2	54	29	5			X		
3	54	29	7		X			
4	57	29	7			X		
5	57	29	7		X			
6	58	30	7			X	X	
7	59	29	7			X (PEX)		
8	60	29	5			X		
9	60	29	7	X				
10	63	26	7			X		
11	64	28	7			X		
12	64	30	7			X	X	
13	65	26	5			X	X	
14	66	28	7		X (PEX)			
15	66	28	7			X	X	
16	67	29	7			X	X	
17	67	29	7		X			
18	67	30	7			X		
19	68	29	7		X (PEX)		X	
20	68	29	7			X		
21	68	30	7			X		
22	69	28	7			X	X	
23	70	28	7		X			
24	70	29	7			X	X	
25	71	19	7			X		
26	71	28	7	X				
27	73	26	5			X		X
28	73	26	7			X	X	
29	73	26	7			X (PEX)		
30	73	29	7			X	X	X
31	74	29	7			X	X	
32	75	23	3	X (PEX)			X	X
33	75	23	7			X (PEX)		
34	75	29	7			X		
35	76	27	2	X (PEX)				
36	76	28	3			X	X	
37	76	28	7		X (PEX)			
38	76	28	7			X		
39	76	29	3			X	X	
40	76	29	7			X (PEX)	X	
41	76	30	7			X	X	
42	77	27	5		X			
43	77	27	7			X	X	X

## Studie

44	77	27	7			X		
45	77	28	7		X			
46	77	28	7		X		X	X
47	78	28	2			X	X	
48	78	28	7			X	X	
49	79	26	7	X				
50	80	16	0			X (PEX)	X	
51	80	26	7			X		
52	80	28	7		X (PEX)		X	
53	82	26	0			X (PEX)		
54	84	26	7			X	X	
55	84	28	7			X	X	
56	86	25	3		X (PEX)		X	X
57	86	26	7			X		
58	87	25	7			X (PEX)	X	
59	87	25	7			X		

In der Glaukomgruppe Frauen gesamt waren 5 rechte Augen (8,5%), darunter 2 PEX-Glaukome, und 12 linke Augen (20,3%), darunter 5 PEX-Glaukome, betroffen. Bei 42 Personen waren beide Augen (71,2%), darunter 7 PEX-Glaukome, betroffen. Bei 27 Personen (45,8%) konnte eine arterielle Hypertonie nachgewiesen werden, 5 von diesen 27 (18,5%) hatten zusätzlich Diabetes mellitus. Bei 1 Person wurde nur Diabetes mellitus festgestellt.

### Kontrollgruppe Männer gesamt

	Alter	Pktzahl (MMSE)	Pktzahl (Uhren)	re. Auge	li. Auge	beide Augen	art. Hypertonie	Diabetes mellitus
1	50	28	7		X (KAT)		X	X
2	53	29	7		X (GKB)			X
3	55	30	7		X (KAT)			
4	57	29	7		X (KAT)			X
5	58	29	7		X (KAT)		X	X
6	59	30	7	X (NHA)				
7	60	30	7		X (KAT)		X	X
8	62	28	6	X (W)				
9	64	27	7		X (MAK)		X	
10	65	29	7			X (KAT)	Parkinson	
11	65	29	7		X (HHN)			X
12	66	30	7	X (KAT)				
13	67	27	2			X (KAT)	X	
14	68	27	7	X (KAT)			X	
15	68	29	7	X (KAT)				X
16	68	29	7			X (KAT)		
17	70	23	7	X (KAT)			X	
18	71	29	7	X (KAT)			X	X
19	73	30	7			X (MAK)	X	
20	74	21	2		X (KAT)		X	X
21	74	30	7		X (NHA)		X	
22	75	26	6	X (KAT)			X Parkinson	X
23	76	28	3	X (KAT)				

## Studie

24	77	27	5	X (KAT)			X	X
25	77	29	7		X (MAK)		X	
26	78	25	3		X (KAT)			
27	78	28	7			X (KAT)	X	
28	78	30	7	X (KAT)			X	X
29	79	20	5	X (KAT)			X	
30	79	25	7			X (KAT)		
31	80	26	7	X (KAT)			X	
32	80	26	7		X (NHA)		X	
33	80	29	7	X (KAT)			X	
34	82	23	7			X (KAT)	X	X
35	83	26	7			X (KAT)		
36	83	28	7		X (KAT)		X	
37	84	19	0			X (KAT)	X	
38	86	21	5	X (KAT)			X	
39	86	26	7			X (KAT)	X	
40	87	26	7		X (KAT)		X	
41	87	30	7			X (KAT)	X	
42	88	21	7		X (KAT)			
43	89	28	7	X (KAT)				

In der Kontrollgruppe Männer gesamt waren 16 rechte Augen (37,2%), darunter 14 Katarakte, 1 Amotio retinae und 1 penetrierende Wunde des Augapfels ohne Fremdkörper, und 16 linke Augen (37,2%), darunter 10 Katarakte, 2 Netzhautablösungen, 2 Makulalöcher, 1 Hornhautnarbe und 1 Glaskörperblutung, betroffen. Bei 11 Personen waren beide Augen (25,6%) betroffen, darunter 10 Katarakte und 1 Makulaloch. Bei 27 Personen (62,8%) konnte eine arterielle Hypertonie nachgewiesen werden; 9 von diesen 27 (33,3%) hatten zusätzlich Diabetes mellitus. Bei 4 Personen wurde nur Diabetes mellitus festgestellt. Unter den Männern der Kontrollgruppe gab es 2 Parkinsonfälle.

### Kontrollgruppe Frauen gesamt

	Alter	Pktzahl (MMSE)	Pktzahl (Uhren)	re. Auge	li. Auge	beide Augen	art. Hypertonie	Diabetes mellitus
1	52	30	7	X (NHA)				
2	65	30	7	X (NHA)				
3	66	29	7		X (KAT)			
4	67	28	7	X (KAT)				
5	68	27	7		X (END)			
6	71	28	7		X (KAT)		X	
7	71	29	7	X (HHD)			X	
8	73	30	7			X (KAT)		
9	74	30	7	X (NHA)				
10	75	26	7			X (KAT)	X	
11	75	29	5			X (KAT)	X	
12	76	27	7		X (KAT)		X	X
13	76	28	7	X (NHA)				
14	77	29	7	X (KAT)				

## Studie

15	77	29	7	X (NHA)				
16	78	28	7		X (KAT)			
17	79	20	7			X (KAT)	X	X
18	80	27	3		X (KAT)		X	X
19	80	27	5			X (KAT)	X	
20	80	27	7			X (KAT)	X	X
21	80	29	7			X (KAT)	X	
22	80	29	7			X (KAT)	X	X
23	80	29	7			X (KAT)	X	
24	80	30	7	X (KAT)			X	
25	80	30	7			X (KAT)	X	
26	81	27	2	X (KAT)				
27	81	27	3			X (KAT)		
28	81	27	7			X (KAT)	X	
29	81	29	7		X (ERO)		X	
30	82	21	3			X (KAT)		
31	82	27	2			X (KAT)	X Parkinson	X
32	82	27	7	X (KAT)			X	X
33	82	30	7			X (KAT)	X	
34	83	27	7	X (GKB)			X	X
35	83	28	7		X (KAT)		X	
36	83	28	7	X (NHA)				
37	83	30	7	X (KAT)			X	
38	84	26	2			X (KAT)		
39	84	26	3		X (KER)			
40	84	27	7	X (KAT)			X	
41	85	25	7		X (KAT)			
42	85	29	7			X (KAT)	X	
43	85	30	5			X (KAT)	X	
44	86	29	7			X (KAT)		X
45	86	30	7			X (KAT)	X	
46	87	27	7			X (KAT)	X	
47	87	29	7		X (KAT)		X	
48	88	19	3			X (KAT)		
49	89	25	3			X (KAT)	X	

In der Kontrollgruppe Frauen gesamt waren 15 rechte Augen (30,6%), darunter 7 Katarakte, 6 Netzhautablösungen, 1 Hornhautdegeneration und 1 Glaskörperblutung, und 11 linke Augen (22,4%), darunter 8 Katarakte, 1 Keratitis, 1 Erosio corneae und 1 Endophthalmitis, betroffen. Bei 23 Personen waren beide Augen (47%) betroffen, wobei es sich ausschließlich um Katarakte handelte. Bei 29 Personen (59,2%) konnte eine arterielle Hypertonie nachgewiesen werden; 8 von diesen 29 (27,6%) hatten zusätzlich Diabetes mellitus. Bei 1 Person wurde nur Diabetes mellitus festgestellt. Unter den Frauen der Kontrollgruppe gab es 1 Parkinsonfall.

## 6.2. Untersuchungsmethoden

### 6.2.1. Der Mini-mental-Test

Der Mini-mental-Test (engl.: Mini-Mental-State-Examination; MMSE), ein international anerkanntes Screeningverfahren, das 1975 von Folstein et al. entwickelt wurde, dient zur Beurteilung kognitiver Fähigkeiten und ist ein weit verbreitetes Verfahren zur Erfassung vorliegender Demenzerkrankungen (siehe Abb. 5). Der Test umfasst 5 Gebiete: Orientierungsvermögen, Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit und Rechnen, Erinnerungsfähigkeit und Sprachvermögen sowie Verständnis. Die Untersuchung dauert in etwa 5 bis 10 Minuten und wird in Form eines Interviews durchgeführt. Fragen und Aufgaben, die von kognitiv nicht beeinträchtigten Personen problemlos beantwortet bzw. verrichtet werden, sind für Demenzkranke zum Teil schwieriger bis gar nicht zu bewältigen.<sup>120</sup>

Die Auswertung des Tests erfolgt durch Addition der erreichten Punkte. Der Gesamtscore ist mit 30 Punkten festgelegt. Werte unter 26 Punkten gelten als pathologisch und lassen eine dementielle Erkrankung vermuten. Dies gilt jedoch nur bei Personen um das 80. Lebensjahr. Neueren Erkenntnissen zufolge sollen altersspezifische Normwerte eingeführt werden; dies würde bedeuten, dass bei 50jährigen schon ein Wert von unter 28 Punkten demenzverdächtig erscheint. Die Abgrenzung zu depressiven Störungen ist mit dem Mini-mental-Test nicht möglich, ebensowenig eine Klassifikation der unterschiedlichen Demenz-Subtypen. Der Test ist in 87% sensitiv und in 82% spezifisch für die Erfassung einer Demenzerkrankung.<sup>121</sup> Die Sensitivität des Mini-mental-Tests nimmt mit zunehmendem Schweregrad der Demenz zu.<sup>122</sup> Den richtigen Stellenwert bekommt der Test in der wiederholten Anwendung um einen fortschreitenden Verlauf der Demenz feststellen zu können.<sup>123</sup>

---

<sup>120</sup> Vgl. Weis S., Weber G.: Handbuch Alzheimer, S. 661

<sup>121</sup> Weis S., Weber G.: Handbuch Alzheimer, S. 661

<sup>122</sup> Schramm U., Berger G., Müller R., Kratzsch T., Peters J., Frölich L.: Psychometric properties of clock drawing test and MMSE or short performance test (SKT) in dementia screening in a memory clinic population. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2002; 17: 254

<sup>123</sup> Vgl. Maier K.F.: Alzheimer Demenz, S. 39

**Der Mini-Mental-Status**

	<b>Richtige Antwort = 1 Punkt</b>	<b>Total Punkte</b>
<hr/> <i>Orientierungsvermögen</i>		
1. Fragen Sie nach: Jahr	.....	1
Jahreszeit	.....	1
Monat	.....	1
Datum	.....	1
Wochentag	.....	1
2. Fragen Sie nach: Staat	_____	1
Bundesland	_____	1
Stadt bzw. Ortschaft	_____	1
Spital	_____	1
Stockwerk	_____	1
<hr/> <i>Merkfähigkeit</i>		
3. Nennen Sie 3 Gegenstände (z.B. Zitrone, Schüssel, Ball). Der Patient soll sie wiederholen (1 Punkt für jede korrekte Antwort). Wiederholen Sie die 3 Begriffe, bis der Patient alle gelernt hat.	_____	3
<hr/> <i>Aufmerksamkeit und Rechnen</i>		
4. Beginnend mit 100, jeweils 7 subtrahieren (1 Punkt für jede korrekte Antwort; Stopp nach 5 Antworten). Andere Möglichkeit: Lassen Sie ein Wort mit 5 Buchstaben rückwärts buchstabieren (z.B. WIESE).	_____	5
<hr/> <i>Erinnerungsfähigkeit</i>		
5. Fragen Sie nach den Namen der unter (3) genannten Gegenstände (1 Punkt für jeden richtigen Begriff).	_____	3
<hr/> <i>Sprachvermögen und Verständnis</i>		
6. Zeigen Sie einen Bleistift und eine Uhr. Der Patient soll diese benennen (1 Punkt pro richtiger Antwort).	_____	2
7. Lassen Sie nachsprechen: „Bitte kein Wenn und Aber.“	_____	1
8. Lassen Sie eine 3teilige Anweisung ausführen, z.B. „Nehmen Sie das Blatt Papier	_____	3

in die rechte Hand, falten Sie es in der Mitte  
und legen Sie es auf den Boden.“

**9.** Der Patient soll folgende auf einem Blatt  
(groß!) geschriebene Aufforderung lesen und  
sie befolgen: „Schließen Sie die Augen.“ \_\_\_\_\_ 1

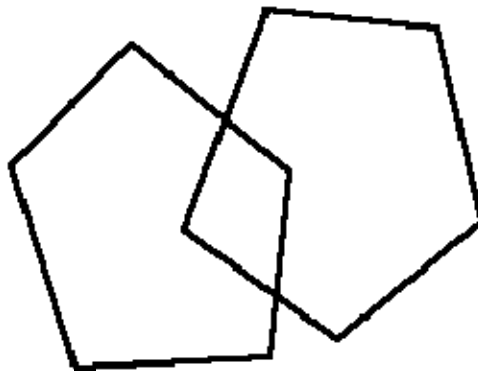
**10.** Lassen Sie den Patienten einen Satz  
eigener Wahl schreiben: mit Subjekt und  
Prädikat; soll einen Sinn ergeben. (Bei der  
Bewertung spielen Schreibfehler keine Rolle.) \_\_\_\_\_ 1

**11.** Lassen Sie den Patienten unten stehende  
Abb. nachzeichnen (1 Punkt, wenn alle Seiten  
und Winkel richtig sind und die  
Überschneidungen ein Viereck bilden). \_\_\_\_\_ 1

---

**Total Punkte** \_\_\_\_\_ 30

---

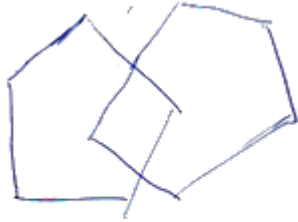


**Abbildung 5: Der Mini-Mental-Status (Mini-Mental-State-Examination, MMSE, nach Folstein et al. 1975)<sup>124</sup>**

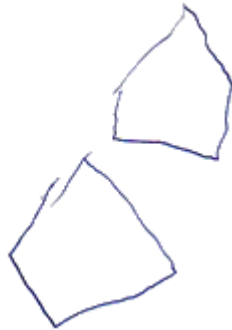
---

<sup>124</sup> Vgl. Mumenthaler M., Mattle H.: Grundkurs Neurologie, S 40

### Beispiele Mini-mental-Test (Punkt 11.)



81jährige Patientin der Kontrollgruppe (Erosio corneae links)



67jähriger Patient der Kontrollgruppe (Cataracta senilis beidseitig)



81jährige Patientin der Kontrollgruppe (Cataracta senilis beidseitig)

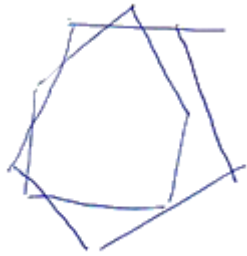


70jähriger Patient der Kontrollgruppe (Cataracta senilis rechts)





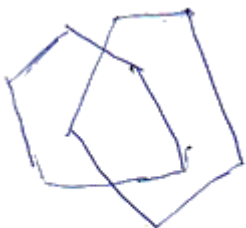
54jährige Patientin der Glaukomgruppe (POWG links)



77jährige Patientin der Glaukomgruppe (POWG links)



79jähriger Patient der Kontrollgruppe (Cataracta senilis rechts)



89jährige Patientin der Kontrollgruppe (Cataracta senilis beidseitig)

### 6.2.2. Der Uhrentest

Ein weiteres testdiagnostisches Prinzip zur Beurteilung einer Demenzerkrankung ist der Uhrentest (engl.: Clock-drawing test; CDT) nach Shulman et al. aus dem Jahr 1986. Der Patient wird aufgefordert alle 12 Zahlen der Uhr sowie eine ihm genannte Uhrzeit in einen vorgegebenen Kreis einzuzeichnen. Auch hier erfolgt die Beurteilung anhand eines Punktesystems. Die maximal erreichbare Punktezahl beträgt 7; Ergebnisse unter 5 Punkten sind als pathologisch zu werten und erfordern weitere neurologische Untersuchungen. Die Durchführung des Tests variiert leicht, da eine Reihe von Untersuchern die PatientInnen auffordern, sowohl einen Kreis als auch Ziffernblatt und Uhrzeit aufzuzeichnen. Der Punktescore ist ebenfalls uneinheitlich, da der Uhrentest mehrmals modifiziert wurde und somit einige Abwandlungen des ursprünglichen Tests existieren.<sup>125</sup> Bezüglich der Ergebnisse ist die Übereinstimmung der einzelnen Testversionen mit dem Mini-mental-Test sehr hoch. In Kombination mit dem Mini-mental-Test weist der Uhrentest eine hohe Sensitivität für dementielle Erkrankungen auf, mit wenigen falsch negativen und falsch positiven Befunden; zudem sind beide Verfahren schnell und einfach zu handhaben und nichtinvasiv durchführbar. Ihr Einsatz stellt ein wichtiges Screeningverfahren für ältere Personen hinsichtlich beginnender dementieller Abbauvorgänge dar; eine frühzeitige Diagnose und Behandlung sind entscheidend, da durch eine Therapie im Anfangsstadium der Erkrankung ein Fortschreiten der Gedächtnisdefizite hinausgezögert werden kann.

Die genannten Standardscreeningverfahren ermöglichen es zwar, kognitive Beeinträchtigungen früh zu erfassen, sie liefern aber keine Aussagen über das Stadium und die Klassifizierung der Demenzerkrankung.<sup>126</sup>

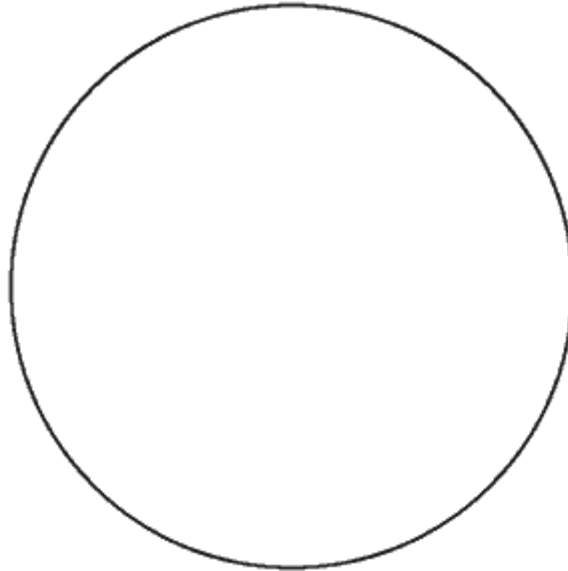
---

<sup>125</sup> Schramm et al.: Psychometric properties of clock drawing test and MMSE or short performance test (SKT) in dementia screening in a memory clinic population. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2002; 17: 255f; Shulman K.I.: Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test? *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2000; 15: 553-556

<sup>126</sup> Schramm et al.: Psychometric properties of clock drawing test and MMSE or short performance test (SKT) in dementia screening in a memory clinic population. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2002; 17: 254-260; Shulman K.I.: Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test? *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2000; 15: 548-561; Brodaty H., Moore C.M.: The clock drawing test for dementia of the Alzheimer's type: a comparison of three scoring methods in a memory disorders clinic. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 1997; 12: 619-627

### Uhrentest nach Shulman

Sagen Sie dem Patienten: „Bitte zeichnen Sie eine Uhr mit allen Zahlen und Zeigern. Die Zeiger sollen die Zeit 9:30 anzeigen.“

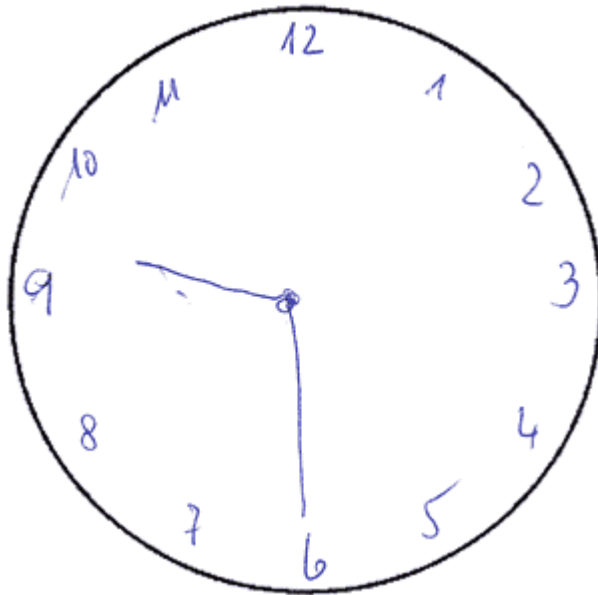


Auswertung Uhrentest:

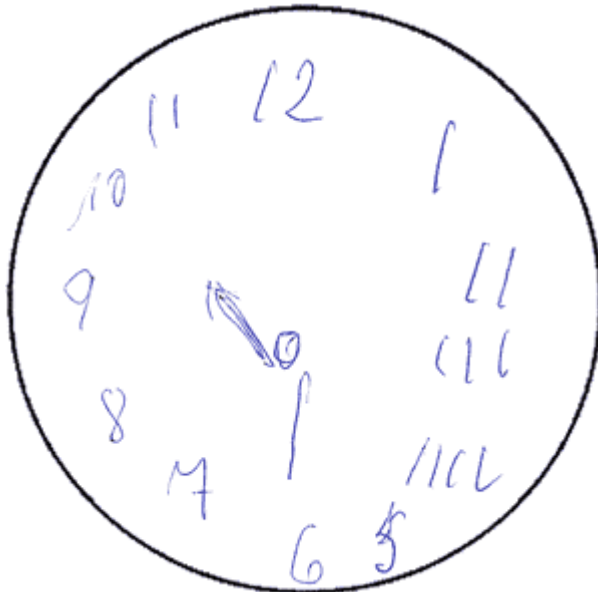
1. Ist die Zahl „12“ oben?	<b>2 Punkte</b>
2. Sind alle 12 Zahlen vorhanden?	<b>1 Punkt</b>
3. Sind der Stunden- und Minutenzeiger vorhanden?	<b>2 Punkte</b>
4. Entspricht die von Ihnen angegebene Uhrzeit der Zeigerstellung?	<b>2 Punkte</b>
<hr/>	
Maximum mögliche Punkte	<b>7 Punkte</b>

**Abbildung 6: Uhrentest nach Shulman**

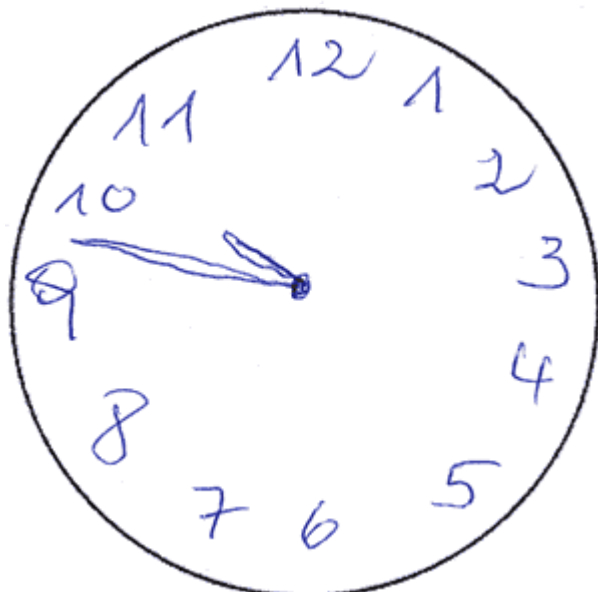
### Beispiele Uhrentest



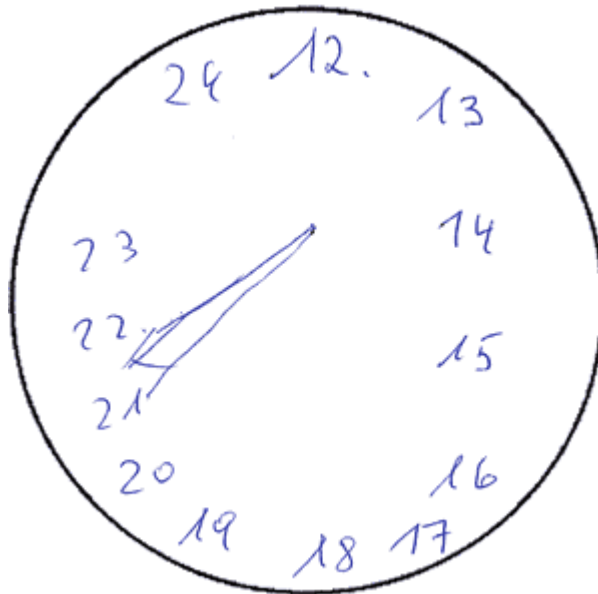
67jährige Patientin der Kontrollgruppe (Cataracta senilis rechts)



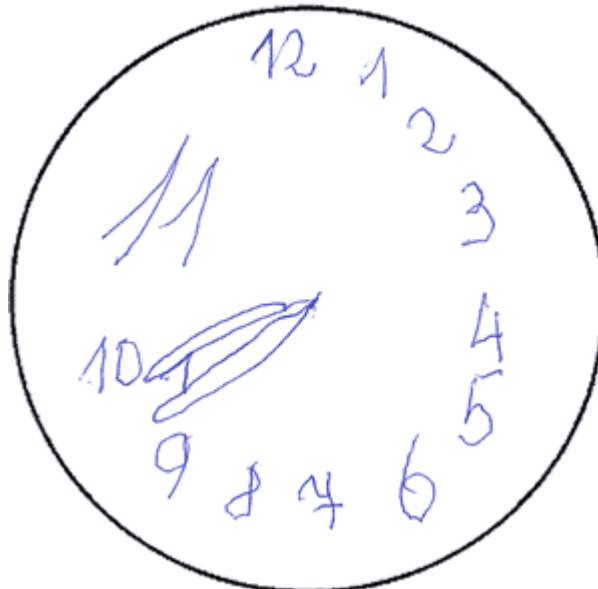
79jähriger Patient der Kontrollgruppe (Cataracta senilis beidseitig)



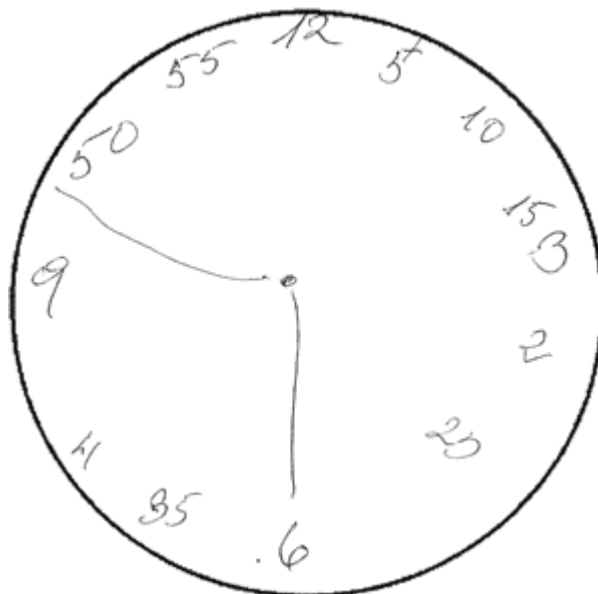
73jährige Glaukomapatientin (POWG beidseitig)



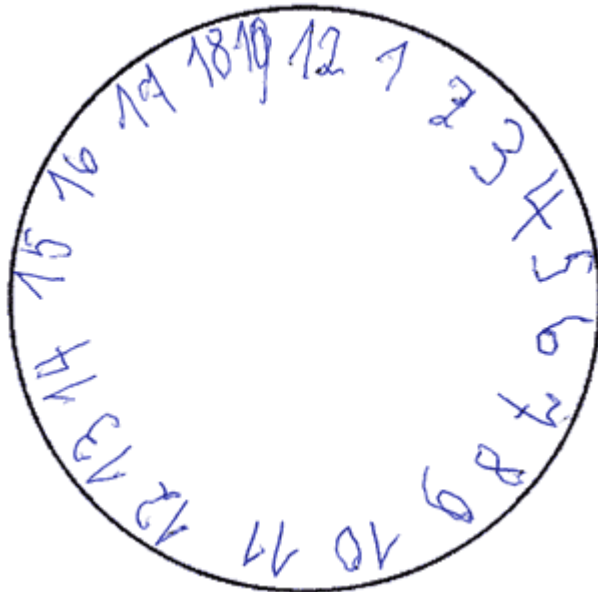
76jährige  
Glaukmpatientin (PEX-  
Glaukom beidseitig)



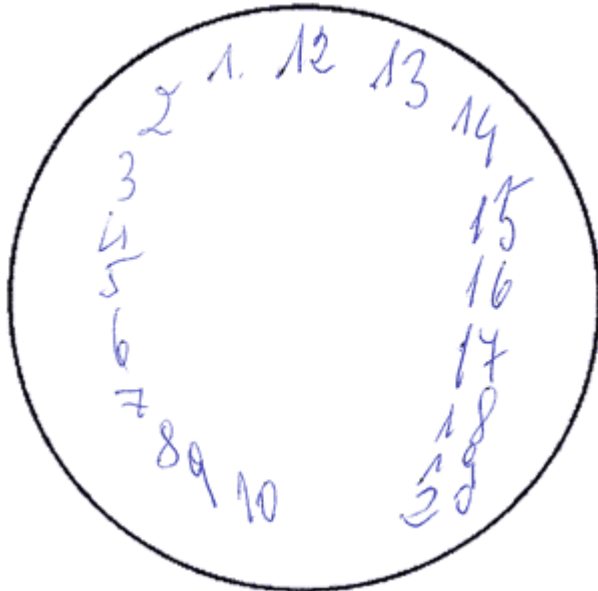
80jährige Patientin der  
Kontrollgruppe (Cataracta  
senilis beidseitig)



75jähriger  
Glaukmpatient (POWG  
beidseitig)



78jähriger Patient der Kontrollgruppe (Cataracta senilis links)



81jährige Patientin der Kontrollgruppe (Cataracta senilis rechts)



77jähriger Glaukompatient (POWG beidseitig)

### 6.3. Auswertung

Die Auswertung der Testergebnisse erfolgte unter Zuhilfenahme des Mann-Whitney-U-Tests, einem parameterfreien statistischen Homogenitätstest, der von Henry Mann und Donald Whitney im Jahr 1947 entwickelt wurde. Er dient zur Überprüfung der Signifikanz (Aussagekraft) der Übereinstimmung zweier Stichproben. Wird der U-Test signifikant, ist davon auszugehen, dass sich die Mediane (Der Median ist der Variablenwert, unterhalb dem sich 50% der Werte befinden; er ist ein Maß für das Zentrum der Verteilung<sup>127</sup>) der zugrundeliegenden Population unterscheiden.<sup>128</sup>

Es liegen Daten von 2 unabhängigen Zufallsstichproben vor. Pro Individuum wurde eine Messung der abhängigen Variablen erhoben. Die Stichprobe A möge  $N_1$  und die Stichprobe B  $N_2$  Messungen umfassen. Liegt nicht bereits eine originäre Rangreihe der Stichproben vor, werden die Messungen rangtransformiert. Die Rangzahlen der Zahlenwerte werden für A und für B getrennt in zwei Spalten geschrieben. Dabei wird der höchsten Punktezahl der niedrigste Rang zugeordnet. Sind zwei oder mehrere Werte in beiden Datensätzen gleich, dann muss in beiden Rangspalten jeweils das arithmetische Mittel eingetragen werden. Man berechnet als nächstes die Summe der Ränge (R1, R2) für die Stichprobe A und für die Stichprobe B.<sup>129</sup>

Beispiel für Rangtransformierung:

<b>A</b>		<b>B</b>	
Punkte	Rang	Punkte	Rang
30	1,5	30	1,5
29	4	29	4
27	7	29	4
26	8	28	6
<b>n1=4</b>	<b>R1=20,5</b>	<b>n2=4</b>	<b>R2=15,5</b>

Die Nullhypothese (H0) besagt, dass es keinen Unterschied zwischen den Verteilungen gibt, das heißt  $A = B$ . Der Test funktioniert einseitig oder zweiseitig. Beim

---

<sup>127</sup> Siehe Gutzwiller F., Jeanneret O.: Sozial- und Präventivmedizin Public Health, Hans Huber Verlag, 1. Auflage 1996, S. 112

<sup>128</sup> Dazu ausführlich Bortz J., Lienert G.A.: Kurzgefasste Statistik für die klinische Forschung, Springer Verlag, 5. Auflage 1998, S. 126

<sup>129</sup> Siehe Bortz J., Lienert G.A.: Kurzgefasste Statistik für die klinische Forschung, S. 126f.

einseitigen Test wird geprüft, ob  $A > B$  bzw.  $A < B$  ist, beim zweiseitigen Test wird geprüft, ob  $A = B$  ist.

Zunächst wird aus beiden Zahlenreihen je eine Prüfgröße  $U$  gebildet:<sup>130</sup>

$$U1 = n_1 n_2 + \frac{n_1(n_1 + 1)}{2} - R_1$$

$$U2 = n_1 n_2 + \frac{n_2(n_2 + 1)}{2} - R_2$$

$U1$  und  $U2$  bzw.  $(U1, U2)_{\min}$  werden im Anschluss mit der Testgröße  $U$  verglichen.<sup>131</sup>

Beim einseitigen Test ist diese Testgröße:

$$U = n_1 * n_2 / 2 - u(\alpha) * \sqrt{\frac{n_1 n_2 (n_1 + n_2 + 1)}{12}}.$$

Beim zweiseitigen Test gilt:

$$U = n_1 * n_2 / 2 - u(\alpha/2) * \sqrt{\frac{n_1 n_2 (n_1 + n_2 + 1)}{12}}.$$

Das Signifikanzniveau  $\alpha$  (Irrtumswahrscheinlichkeit) wurde in beiden Fällen mit 5 % angenommen, da es sich in statistischen Auswertungen eingebürgert hat, die obere Grenze für die Irrtumswahrscheinlichkeit, die man noch zu akzeptieren bereit ist, in dieser Höhe festzulegen. Dadurch ergibt das Quantil der Normalverteilung beim einseitigen Test  $u(\alpha)$  1,645 und beim zweiseitigen  $u(\alpha/2)$  1,960.

Der p-Wert, auch Überschreitungswahrscheinlichkeit genannt, ist eine weitere Kennzahl zur Auswertung von statistischen Tests. Ist der p-Wert (in vorliegender Arbeit  $p=0,001$ ) kleiner als das festgelegte Signifikanzniveau, so liegt statistische Signifikanz zum Niveau  $\alpha$  vor. Der p-Wert ist die Wahrscheinlichkeit, dass unter der Annahme, die Nullhypothese sei wahr, die Teststatistik den beobachteten oder einen extremeren Wert

---

<sup>130</sup> Dazu ausführlich Bortz J., Lienert G.A.: Kurzgefasste Statistik für die klinische Forschung, S. 126f.

<sup>131</sup> Dazu ausführlich Bortz J., Lienert G.A.: Kurzgefasste Statistik für die klinische Forschung, S. 126f.



annimmt. Mit anderen Worten: Der p-Wert ist die Wahrscheinlichkeit dafür, dass sich die Daten wie beobachtet realisieren, falls in Wirklichkeit die Nullhypothese zutrifft. Da der p-Wert des Tests kleiner als das gewählte Signifikanzniveau ist, wird die Nullhypothese verworfen.

In der Statistik heißen Unterschiede oder Zusammenhänge signifikant, wenn die Wahrscheinlichkeit gering ist, dass sie durch Zufall zustande gekommen sind. Die Überprüfung statistischer Signifikanz geschieht unter Anwendung von den an das Datenmaterial angepassten Signifikanztests, die eine Abschätzung der Irrtumswahrscheinlichkeit erlauben. Im Allgemeinen spricht man von einem signifikanten Ergebnis, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit höchstens 5%, von einem sehr signifikanten Ergebnis, wenn sie höchstens 1% beträgt. Das Wort Ergebnis kennzeichnet hier das gefundene Ergebnis und alle weiteren Ergebnisse, die noch extremer (d. h. noch widersprüchlicher zur Nullhypothese) sind. Das bedeutet, je geringer das gewählte Signifikanzniveau ist, desto höher die Informationsqualität.<sup>132</sup>

Das Quantil der maximal zulässigen geschätzten Irrtumswahrscheinlichkeit, das so genannte Signifikanzniveau, wird a priori festgelegt und oft mit  $\alpha$  bezeichnet, beispielsweise  $\alpha = 0,05$  für 5% maximal zulässige Irrtumswahrscheinlichkeit. Man kann aber berechnen, wie wahrscheinlich es ist, dass die gemessenen Ergebnisse nur aufgrund eines ungünstigen Zufalls auftreten. Dieser Fehler wird allgemein als Fehler 1. Art ( $\alpha$ -Fehler) bezeichnet. Die Wahrscheinlichkeit, mit der das gefundene Ergebnis oder extremere Ergebnisse bei Gültigkeit der Nullhypothese eintreten, bezeichnet man als  $\alpha$ -Wahrscheinlichkeit oder Irrtumswahrscheinlichkeit.<sup>133</sup>

Die Nullhypothese (die beiden Zahlenreihen gehören zur selben Grundgesamtheit) wird abgelehnt, wenn beim einseitigen Test **U1 bzw. U2 < U** ist und beim zweiseitigen Test **Umin < U ist**.

Die folgenden Auswertungen wurden sowohl mit einem ein- als auch zweiseitigen Testverfahren erstellt.

---

<sup>132</sup> Bortz J.: Statistik für Human-und Sozialwissenschaftler, Springer Verlag, 6. Auflage 2004, S. 113f.

<sup>133</sup> Bortz J.: Statistik für Human-und Sozialwissenschaftler, S. 112

6.4. Ergebnisse

6.4.1. Ergebnisse Mini-mental-Test

**Frauen: Mini-mental-Test**

a) Allgemeine statistische Daten

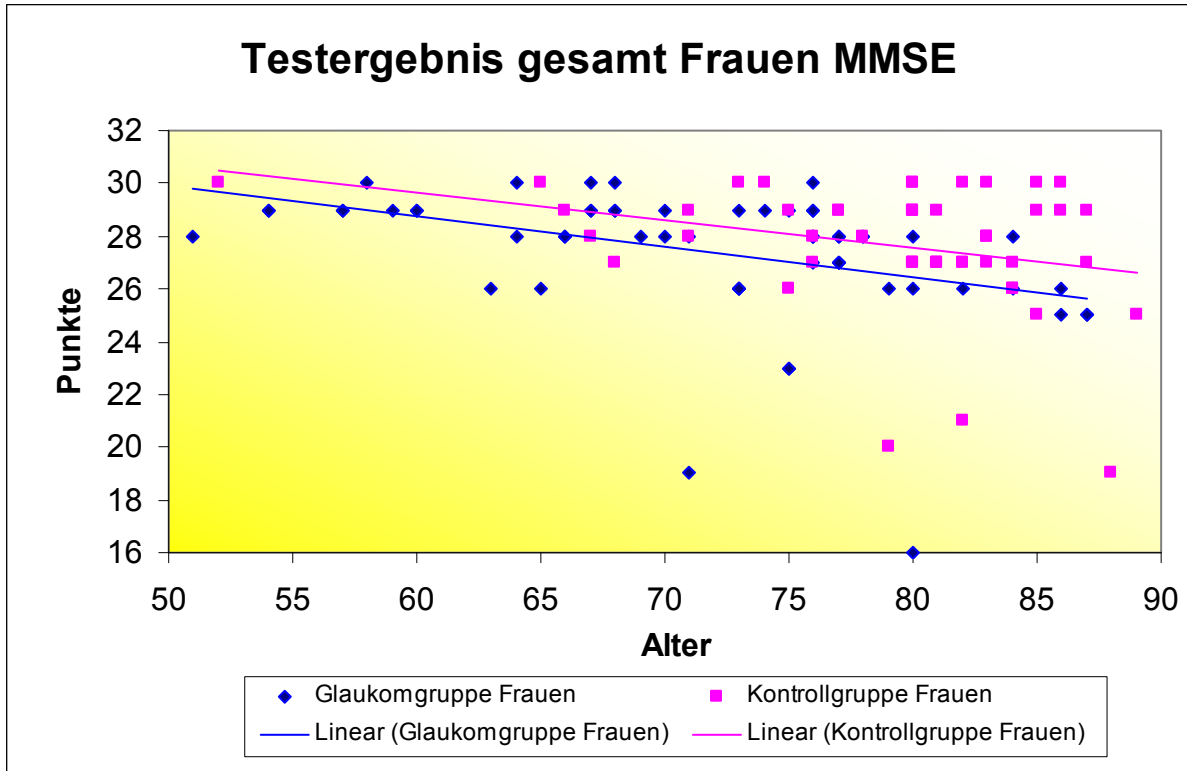
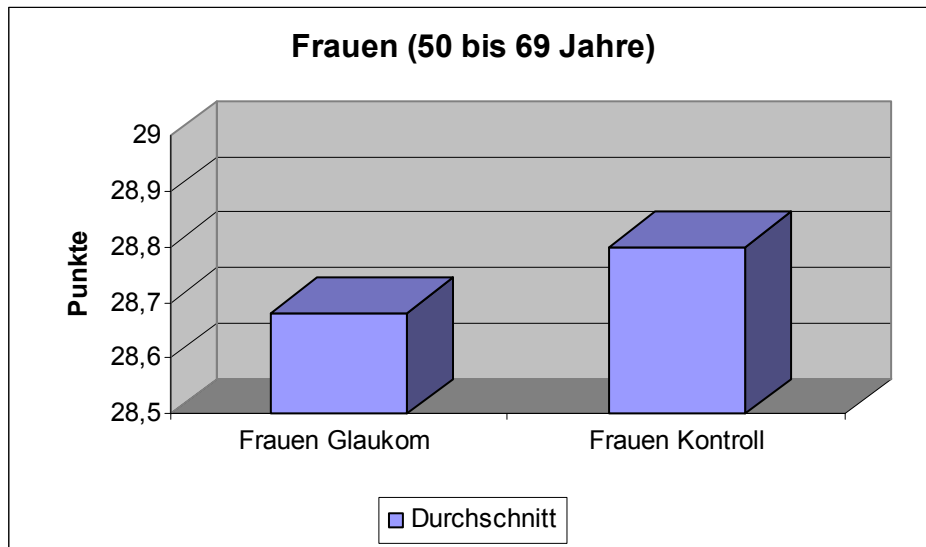


Abbildung 7: Testergebnis gesamt Frauen MMSE

In allen Altersgruppen erreichte die Glaukomgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe weniger Punkte.

Aufgliederung der Frauen in Altersgruppen (50-69, 70-89)



**Abbildung 8: durchschnittliche Punkteanzahl Frauen (50 bis 69 Jahre)**

In der graphischen Darstellung der Punkteanzahl (Abb. 8) wurde die Skalierung mit einem Minimum bei 28,5 und einem Maximum bei 29 gewählt, um den Punkteunterschied klar ersichtlich zu machen. Das Intervall beträgt 0,1.

Die durchschnittliche Punkteanzahl der Frauen der Glaukomgruppe zwischen 50 und 69 Jahren beträgt 28,68 bei einem Durchschnittsalter von 62,36 Jahren. Im Vergleich dazu erreichte die Kontrollgruppe derselben Altersklasse eine durchschnittliche Punktezahl von 28,8 bei einem Durchschnittsalter von 63,6 Jahren. Die Frauen der Kontrollgruppe erzielten somit um durchschnittlich 0,12 Punkte mehr als diejenigen der Glaukomgruppe bei einer Altersdifferenz von 1,24 Jahren.

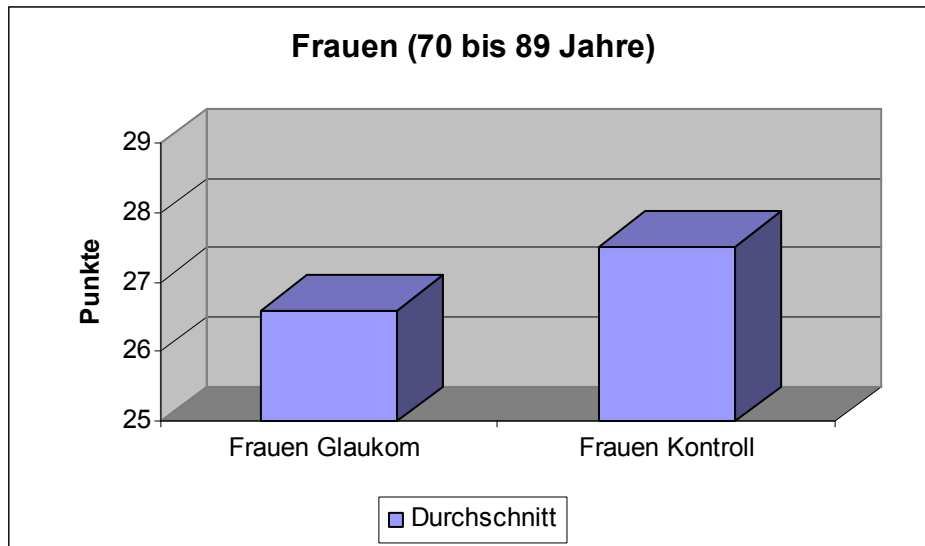
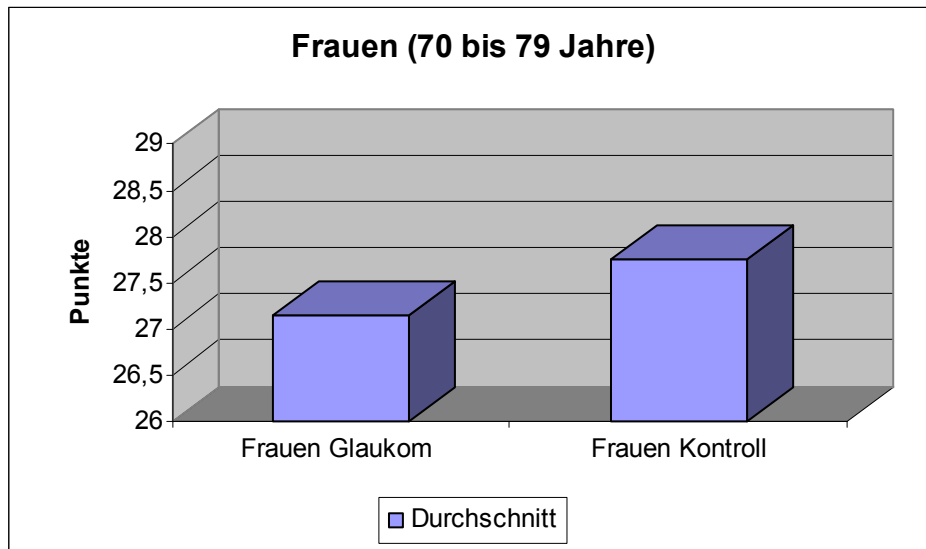


Abbildung 9: durchschnittliche Punkteanzahl Frauen (70 bis 89 Jahre)

In der graphischen Darstellung der Punkteanzahl (Abb. 9) wurde die Skalierung mit einem Minimum bei 25 und einem Maximum bei 29 gewählt, um den Punkteunterschied klar ersichtlich zu machen. Das Intervall beträgt 1.

In der Gruppe der Frauen zwischen 70 und 89 Jahren zeigt sich aufgrund der Auswertung folgendes Bild: die durchschnittliche Punkteanzahl der Frauen der Glaukomgruppe beträgt 26,59 bei einem Durchschnittsalter von 75,29 Jahren. Im Vergleich dazu erreichte die Kontrollgruppe derselben Altersklasse eine durchschnittliche Punktezahl von 27,52 bei einem Durchschnittsalter von 80,82 Jahren. Die Frauen der Kontrollgruppe erzielten somit um durchschnittlich 0,93 Punkte mehr als diejenigen der Glaukomgruppe bei einer Altersdifferenz von 5,53 Jahren. **Obwohl die Frauen der Kontrollgruppe im Schnitt 5,53 Jahre älter sind als die Glaukompersonen erreichten sie trotzdem durchschnittlich mehr Punkte.**

Aufgliederung der Frauen (70-79, 80-89)



**Abbildung 10: durchschnittliche Punkteanzahl Frauen (70 bis 79 Jahre)**

In der graphischen Darstellung der Punkteanzahl (Abb. 10) wurde die Skalierung mit einem Minimum bei 26 und einem Maximum bei 29 gewählt, um den Punkteunterschied klar ersichtlich zu machen. Das Intervall beträgt 0,5.

Die durchschnittliche Punkteanzahl der Frauen der Glaukomgruppe zwischen 70 und 79 Jahren beträgt 27,15 bei einem Durchschnittsalter von 75 Jahren. Im Vergleich dazu erreichte die Kontrollgruppe derselben Altersklasse eine durchschnittliche Punktezahl von 27,75 bei einem Durchschnittsalter von 75,17 Jahren. Die Frauen der Kontrollgruppe erzielten somit um durchschnittlich 0,60 Punkte mehr als diejenigen der Glaukomgruppe bei einer Altersdifferenz von 0,17 Jahren.

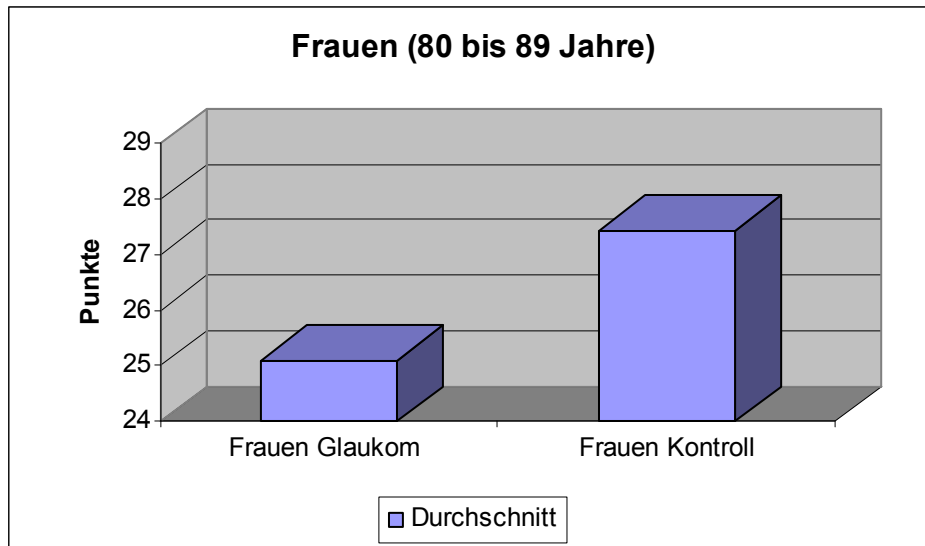


Abbildung 11: durchschnittliche Punkteanzahl Frauen (80 bis 89 Jahre)

In der graphischen Darstellung der Punkteanzahl (Abb. 11) wurde die Skalierung mit einem Minimum bei 24 und einem Maximum bei 29 gewählt, um den Punkteunterschied klar ersichtlich zu machen. Das Intervall beträgt 1.

Die durchschnittliche Punkteanzahl der Frauen der Glaukomgruppe zwischen 80 und 89 Jahren beträgt 25,1 bei einem Durchschnittsalter von 83,6 Jahren. Im Vergleich dazu erreichte die Kontrollgruppe derselben Altersklasse eine durchschnittliche Punktezahl von 27,44 bei einem Durchschnittsalter von 82,94 Jahren. Die Frauen der Kontrollgruppe erzielten somit um durchschnittlich 2,34 Punkte mehr als diejenigen der Glaukomgruppe bei einer Altersdifferenz von 0,66 Jahren.

Hervorzuheben ist, dass **nur in dieser Altersklasse eine statistische Signifikanz durch den Mann-Whitney-U-Test nachgewiesen werden konnte**. Das bedeutet, dass es in dieser Gruppe sehr wohl einen Zusammenhang zwischen dem primären Offenwinkelglaukom und alzheimerartigen Gedächtnisdefiziten geben könnte.

**b) Auswertung mittels Mann-Whitney-U-Test**

<b>Frauen Glaukom (50-69)</b>		<b>Frauen Kontroll (50-69)</b>	
Punkte	Rang	Punkte	Rang
30	3,5	30	3,5
30	3,5	30	3,5
30	3,5	29	12,5
30	3,5	28	21,5
29	12,5	27	25
29	12,5		
29	12,5		
29	12,5		
29	12,5		
29	12,5		
29	12,5		
29	12,5		
29	12,5		
29	12,5		
29	12,5		
29	12,5		
28	21,5		
28	21,5		
28	21,5		
28	21,5		
28	21,5		
26	26,5		
26	26,5		

<b>R1=</b>	<b>312</b>	<b>R2=</b>	<b>66</b>
<b>n1=</b>	<b>22</b>	<b>n2=</b>	<b>5</b>
<b>U1=</b>	<b>51</b>	<b>U2=</b>	<b>59</b>

$U_{\text{kritisch einseitig}} = 28,6457514$

$U_{\text{kritisch zweiseitig}} = 23,5991932$

**Einseitig:**  $51 \text{ bzw. } 59 < 28,6$

Die Auswertung ergibt, dass  $U_1$  bzw.  $U_2$  nicht kleiner als  $U_{\text{krit}}$  sind.

Es liegt eine falsche Aussage vor; die Nullhypothese wird bestätigt. Es gibt daher keinen signifikanten Unterschied.

**Zweiseitig:**  $51 < 23,6$

Die Auswertung ergibt, dass  $U_1$  nicht kleiner als  $U_{\text{krit}}$  ist.

Es liegt eine falsche Aussage vor; die Nullhypothese wird bestätigt. Es gibt daher keinen signifikanten Unterschied.

**Frauen Glaukom (70-89)**

Punkte      Rang

30	5
29	18
29	18
29	18
29	18
29	18
29	18
28	34,5
28	34,5
28	34,5
28	34,5
28	34,5
28	34,5
28	34,5
28	34,5
28	34,5
28	34,5
28	34,5
28	34,5
28	34,5
28	34,5
28	34,5
27	50,5
27	50,5
27	50,5
27	50,5
26	64
26	64
26	64
26	64
26	64
26	64
26	64
26	64
25	72
25	72
25	72
23	75,5
23	75,5
19	79,5
16	81

**R1=            1734**

**n1=             37**

**U1=             597**

**Frauen Kontroll (70-89)**

Punkte      Rang

30	5
30	5
30	5
30	5
30	5
30	5
30	5
30	5
30	5
30	5
29	18
29	18
29	18
29	18
29	18
29	18
29	18
29	18
29	18
29	18
29	18
29	18
29	18
29	18
28	34,5
28	34,5
28	34,5
28	34,5
28	34,5
27	50,5
27	50,5
27	50,5
27	50,5
27	50,5
27	50,5
27	50,5
27	50,5
27	50,5
27	50,5
27	50,5
27	50,5
27	50,5
27	50,5
27	50,5
26	64
26	64
26	64
25	72
25	72
21	77
20	78
19	79,5

**R2=            1587**

**n2=             44**

**U2=             1031**



$U_{\text{kritisch einseitig}} = 640,496034$

$U_{\text{kritisch zweiseitig}} = 607,271871$

**Einseitig:** 597 bzw. 1031 < 640,5

Die Auswertung ergibt, dass  $U_1$  bzw.  $U_2$  kleiner als  $U_{\text{krit}}$  sind.

Es liegt eine richtige Aussage vor; die Nullhypothese wird widerlegt. Es ist daher eine marginale Signifikanz gegeben.

**Zweiseitig:** 597 < 607,3

Die Auswertung ergibt, dass  $U_1$  kleiner als  $U_{\text{krit}}$  ist.

Es liegt eine richtige Aussage vor; die Nullhypothese wird widerlegt. Es gibt daher einen marginalen signifikanten Unterschied.

Frauen Glaukom (70-79)		Frauen Kontroll (70-79)	
Punkte	Rang	Punkte	Rang
30	2	30	2
29	8,5	30	2
29	8,5	29	8,5
29	8,5	29	8,5
29	8,5	29	8,5
29	8,5	29	8,5
29	8,5	29	8,5
29	8,5	29	8,5
28	19,5	28	19,5
28	19,5	28	19,5
28	19,5	28	19,5
28	19,5	28	19,5
28	19,5	27	28
28	19,5	26	33
28	19,5	20	38
28	19,5		
28	19,5		
28	19,5		
28	19,5		
28	19,5		
27	28		
27	28		
27	28		
27	28		
26	33		
26	33		
26	33		
26	33		
23	36,5		
23	36,5		
19	39		
<b>R1=</b>	<b>584,5</b>	<b>R2=</b>	<b>195,5</b>
		<b>n2=</b>	<b>12</b>
		<b>U2=</b>	<b>206,5</b>

**n1= 27**  
**U1= 117,5**

**$U_{\text{kritisch einseitig}} = 107,939784$**

**$U_{\text{kritisch zweiseitig}} = 97,5878272$**

**Einseitig:** 117,5 bzw. 206,5 < 107,9

Die Auswertung ergibt, dass U1 bzw. U2 nicht kleiner als  $U_{\text{krit}}$  sind.

Auch hier liegt eine falsche Aussage vor; die Nullhypothese wird bestätigt. Es gibt daher keinen signifikanten Unterschied.

**Zweiseitig:** 117,5 < 97,6

Die Auswertung ergibt, dass U1 nicht kleiner als  $U_{\text{krit}}$  ist.

Es liegt eine falsche Aussage vor; die Nullhypothese wird bestätigt. Es gibt daher keinen signifikanten Unterschied.

**Frauen Glaukom (80-89)**

Punkte	Rang
28	15,5
28	15,5
26	31,5
26	31,5
26	31,5
26	31,5
25	37
25	37
25	37
16	42

**R1= 310**

**n1= 10**

**U1= 65**

**Frauen Kontroll (80-89)**

Punkte	Rang
30	3,5
30	3,5
30	3,5
30	3,5
30	3,5
30	3,5
29	10
29	10
29	10
29	10
29	10
29	10
29	10
28	15,5
28	15,5
27	23
27	23
27	23
27	23
27	23
27	23
27	23
27	23
27	23
27	23
27	23

27	23
26	31,5
26	31,5
25	37
25	37
21	40
19	41

**R2= 593**

**n2= 32**

**U2= 255**

**U<sub>kritisch einseitig</sub> = 103,99148**

**U<sub>kritisch zweiseitig</sub> = 93,6295648**

**Einseitig:** 65 bzw. 225 < 104

Die Auswertung ergibt, dass U1 bzw. U2 kleiner als U<sub>krit</sub> sind.

Es liegt eine richtige Aussage vor; die Nullhypothese wird widerlegt. Es gibt daher einen eindeutigen signifikanten Unterschied.

**Zweiseitig:** 65 < 93,6

Die Auswertung ergibt, dass U1 kleiner als U<sub>krit</sub> ist.

Es liegt eine richtige Aussage vor; die Nullhypothese wird widerlegt. Es gibt daher einen signifikanten Unterschied.

## Männer: Mini-mental-Test

### a) Allgemeine statistische Daten

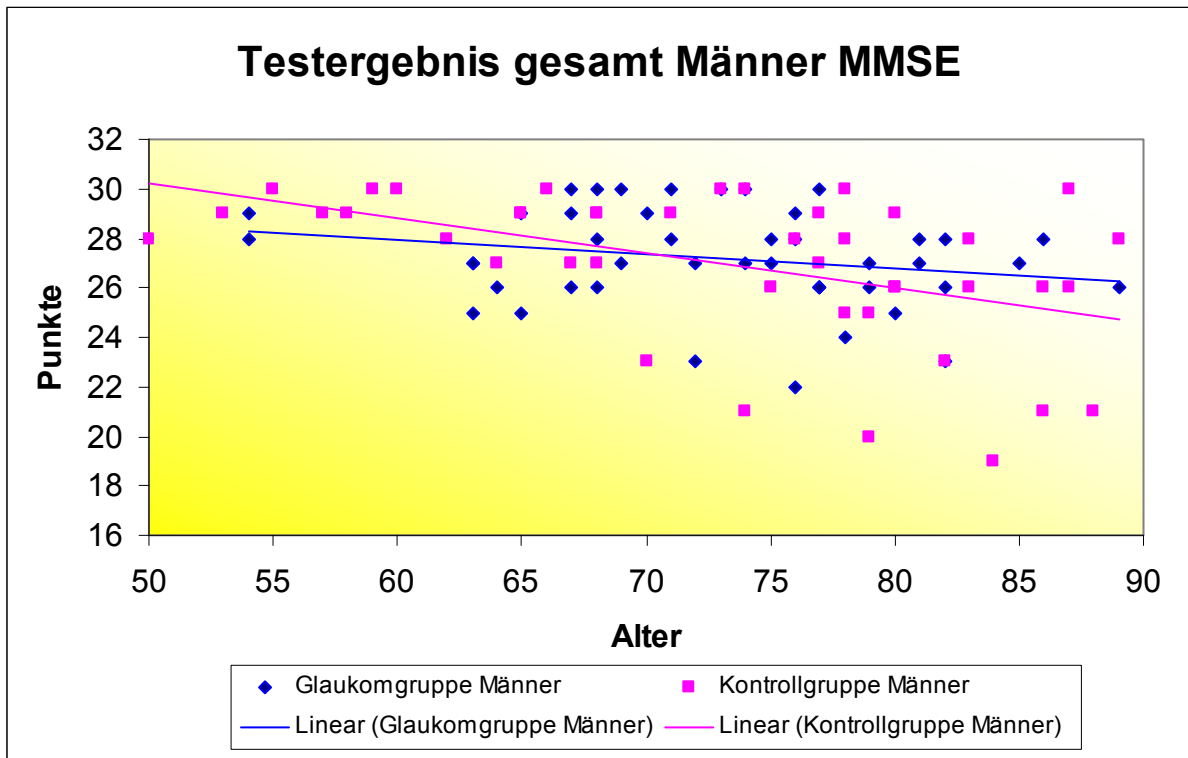
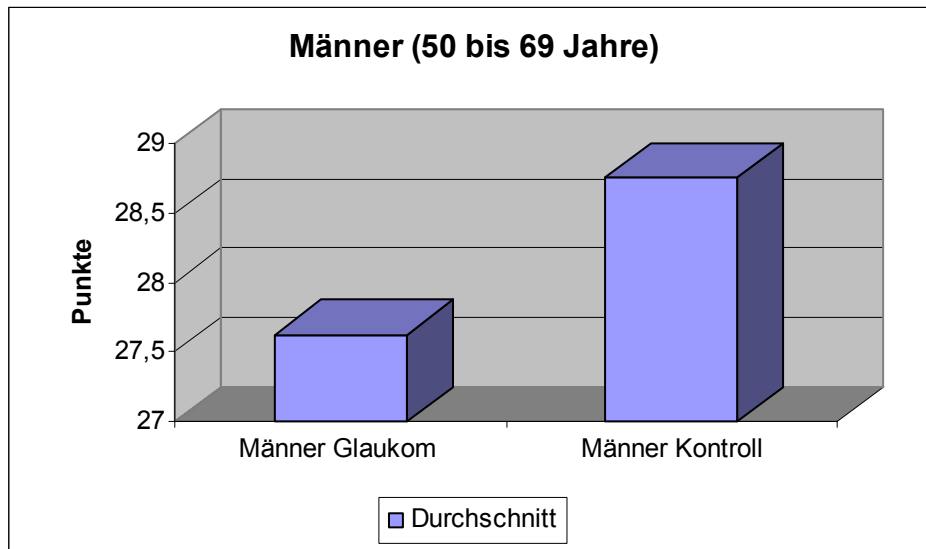


Abbildung 12: Testergebnis gesamt Männer MMSE

Die Glaukomgruppe erzielt im höheren Lebensalter durchschnittlich mehr Punkte als die Kontrollgruppe (siehe Männer 70-89).

Aufgliederung der Männer in Altersgruppen (50-69, 70-89)



**Abbildung 13: durchschnittliche Punkteanzahl Männer (50 bis 69 Jahre)**

In der graphischen Darstellung der Punkteanzahl (Abb. 13) wurde die Skalierung mit einem Minimum bei 27 und einem Maximum bei 29 gewählt, um den Punkteunterschied klar ersichtlich zu machen. Das Intervall beträgt 0,5.

Die durchschnittliche Punkteanzahl der Männer der Glaukomgruppe zwischen 50 und 69 Jahren beträgt 27,63 bei einem Durchschnittsalter von 64,63 Jahren. Im Vergleich dazu erreichte die Kontrollgruppe derselben Altersklasse eine durchschnittliche Punktezahl von 28,75 bei einem Durchschnittsalter von 61,56 Jahren. Die Männer der Kontrollgruppe erzielten somit um durchschnittlich 1,13 Punkte mehr als diejenigen der Glaukomgruppe bei einer Altersdifferenz von 3,06 Jahren.

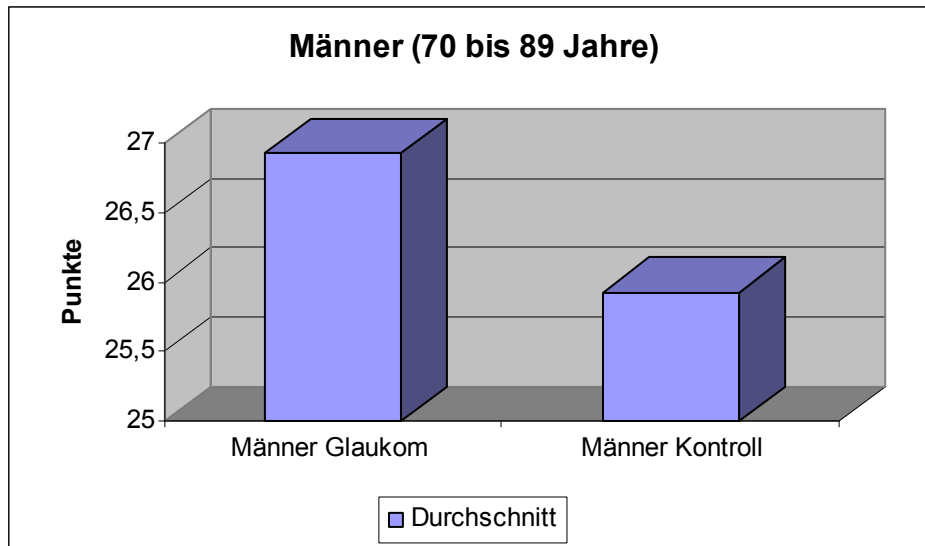


Abbildung 14: durchschnittliche Punkteanzahl Männer (70 bis 89 Jahre)

In der graphischen Darstellung der Punkteanzahl (Abb. 14) wurde die Skalierung mit einem Minimum bei 25 und einem Maximum bei 27 gewählt, um den Punkteunterschied klar ersichtlich zu machen. Das Intervall beträgt 0,5.

Die durchschnittliche Punkteanzahl der Männer der Glaukomgruppe zwischen 70 und 89 Jahren beträgt 26,93 bei einem Durchschnittsalter von 77,48 Jahren. Im Vergleich dazu erreichte die Kontrollgruppe derselben Altersklasse eine durchschnittliche Punktezahl von 25,93 bei einem Durchschnittsalter von 79,78 Jahren. Die Männer der Glaukomgruppe erzielten somit um durchschnittlich 1,01 Punkte mehr als diejenigen der Kontrollgruppe bei einer Altersdifferenz von 2,30 Jahren.

**In dieser Altersklasse erreichten die Glaukompatienten als einzige Altersgruppe mehr Punkte als die Kontrollgruppe bezogen auf alle Altersgruppen. Eine statistische Signifikanz ist jedoch nicht gegeben, da die Punktedifferenz zu gering ist.**

**b) Auswertung mittels Mann-Whitney-U-Test**

<b>Männer Glaukom (50-69)</b>		<b>Männer Kontroll (50-69)</b>	
Punkte	Rang	Punkte	Rang
30	4	30	4
30	4	30	4
30	4	30	4
29	12,5	30	4
29	12,5	29	12,5
29	12,5	29	12,5
28	19,5	29	12,5
28	19,5	29	12,5
27	24,5	29	12,5
27	24,5	29	12,5
27	24,5	29	12,5
26	29	28	19,5
26	29	28	19,5
26	29	27	24,5
25	31,5	27	24,5
25	31,5	27	24,5

<b>R1=</b>	<b>312</b>	<b>R2=</b>	<b>216</b>
<b>n1=</b>	<b>16</b>	<b>n2=</b>	<b>16</b>
<b>U1=</b>	<b>80</b>	<b>U2=</b>	<b>176</b>

$U_{\text{kritisch einseitig}} = 84,3532178$

$U_{\text{kritisch zweiseitig}} = 75,9953233$

**Einseitig:** 80 bzw. 176 < 84,4

Die Auswertung ergibt, dass U1 bzw. U2 kleiner als  $U_{\text{krit}}$  sind.

Es liegt eine richtige Aussage vor; die Nullhypothese wird widerlegt. Es gibt daher einen signifikanten Unterschied.

**Zweiseitig:** 80 < 76

Die Auswertung ergibt, dass U1 nicht kleiner als  $U_{\text{krit}}$  ist.

Es liegt eine falsche Aussage vor; die Nullhypothese wird bestätigt. Es gibt daher keinen signifikanten Unterschied.

<b>Männer Glaukom (70-89)</b>		<b>Männer Kontroll (70-89)</b>	
Punkte	Rang	Punkte	Rang
30	4,5	30	4,5
30	4,5	30	4,5
30	4,5	30	4,5
30	4,5	30	4,5
29	11	29	11
29	11	29	11
28	18,5	29	11
28	18,5	28	18,5
28	18,5	28	18,5
28	18,5	28	18,5
28	18,5	28	18,5
28	18,5	28	18,5
27	27	27	27
27	27	26	36,5
27	27	26	36,5
27	27	26	36,5
27	27	26	36,5
27	27	26	36,5
27	27	26	36,5
27	27	26	36,5
26	36,5	26	36,5
26	36,5	25	44
26	36,5	25	44
26	36,5	23	48,5
26	36,5	23	48,5
26	36,5	21	53
26	36,5	21	53
25	44	21	53
24	46	20	55
23	48,5	19	56
23	48,5		
22	51		
		<b>R2=</b>	<b>826</b>
<b>R1=</b>	<b>770</b>	<b>n2=</b>	<b>27</b>
<b>n1=</b>	<b>29</b>	<b>U2=</b>	<b>335</b>
<b>U1=</b>	<b>448</b>		

$U_{\text{kritisch einseitig}} = 291,178599$

$U_{\text{kritisch zweiseitig}} = 271,968118$

**Einseitig:**  $448 \text{ bzw. } 335 < 291,2$

Die Auswertung ergibt, dass  $U_1$  bzw.  $U_2$  nicht kleiner als  $U_{\text{krit}}$  sind.

Es liegt eine falsche Aussage vor; die Nullhypothese wird bestätigt. Es gibt daher keinen signifikanten Unterschied.

**Zweiseitig:**  $335 < 272$

Die Auswertung ergibt, dass  $U_1$  nicht kleiner als  $U_{\text{krit}}$  ist.



Es liegt eine falsche Aussage vor; die Nullhypothese wird bestätigt. Es gibt daher keinen signifikanten Unterschied.

## 6.4.2. Ergebnisse Uhrentest

### Frauen: Uhrentest

#### a) Allgemeine statistische Daten

Aufgliederung der Frauen in Altersgruppen (50-69, 70-89)

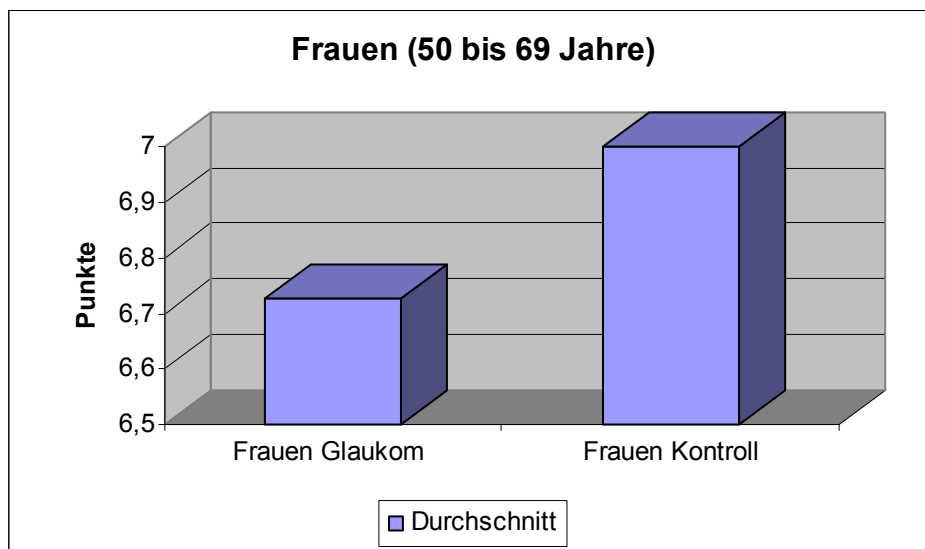


Abbildung 15: durchschnittliche Punkteanzahl Frauen (50 bis 69 Jahre)

In der graphischen Darstellung der Punkteanzahl (Abb. 15) wurde die Skalierung mit einem Minimum bei 6,5 und einem Maximum bei 7 gewählt, um den Punkteunterschied klar ersichtlich zu machen. Das Intervall beträgt 0,1.

Die durchschnittliche Punkteanzahl der Frauen der Glaukomgruppe zwischen 50 und 69 Jahren beträgt 6,73 bei einem Durchschnittsalter von 62,36 Jahren. Im Vergleich dazu erreichte die Kontrollgruppe derselben Altersklasse eine durchschnittliche Punktezahl von 7 bei einem Durchschnittsalter von 63,6 Jahren. Die Frauen der Kontrollgruppe erzielten somit um durchschnittlich 0,27 Punkte mehr als diejenigen der Glaukomgruppe bei einer Altersdifferenz von 1,24 Jahren.

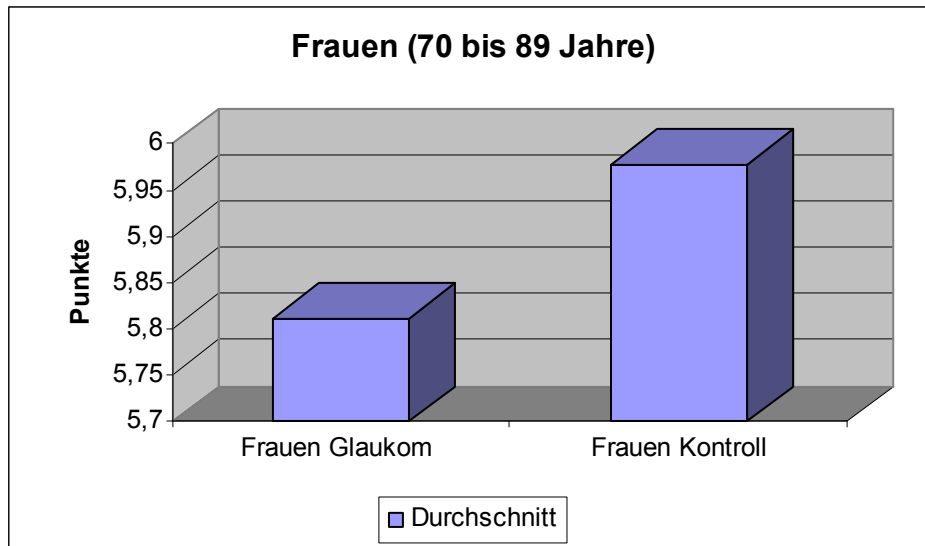
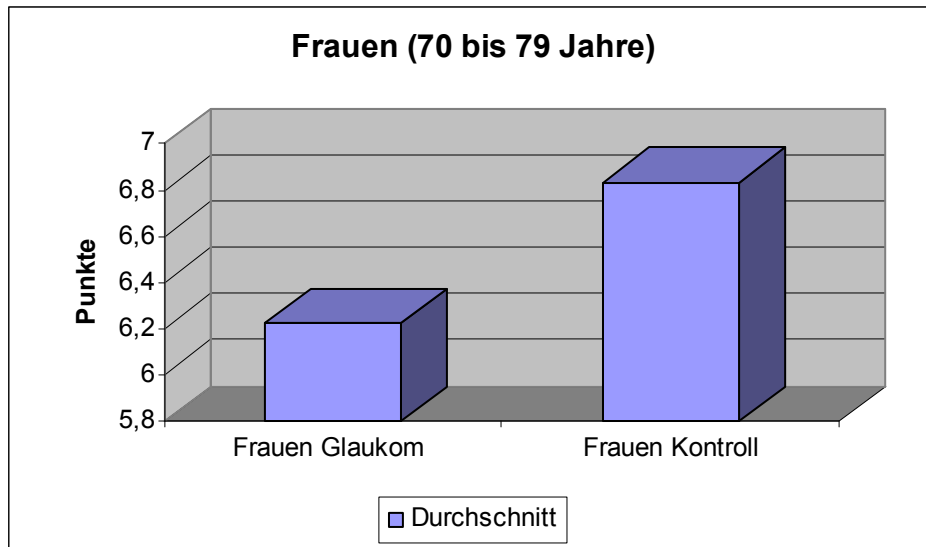


Abbildung 16: durchschnittliche Punkteanzahl Frauen (70 bis 89 Jahre)

In der graphischen Darstellung der Punkteanzahl (Abb. 16) wurde die Skalierung mit einem Minimum bei 5,7 und einem Maximum bei 6 gewählt, um den Punkteunterschied klar ersichtlich zu machen. Das Intervall beträgt 0,05.

In der Gruppe der Frauen zwischen 70 und 89 Jahren zeigt sich aufgrund der Auswertung folgendes Bild: die durchschnittliche Punkteanzahl der Frauen der Glaukomgruppe beträgt 5,81 bei einem Durchschnittsalter von 75,29 Jahren. Im Vergleich dazu erreichte die Kontrollgruppe derselben Altersklasse eine durchschnittliche Punktezahl von 5,98 bei einem Durchschnittsalter von 80,82 Jahren. Die Frauen der Kontrollgruppe erzielten somit um durchschnittlich 0,17 Punkte mehr als diejenigen der Glaukomgruppe bei einer Altersdifferenz von 5,53 Jahren. **Obwohl die Frauen der Kontrollgruppe im Schnitt 5,53 Jahre älter sind als die Glaukompersonen erreichten sie trotzdem durchschnittlich gering mehr Punkte.**

Aufgliederung der Frauen in Altersgruppen (70-79, 80-89)



**Abbildung 17: durchschnittliche Punkteanzahl Frauen (70 bis 79 Jahre)**

In der graphischen Darstellung der Punkteanzahl (Abb. 17) wurde die Skalierung mit einem Minimum bei 5,8 und einem Maximum bei 7 gewählt, um den Punkteunterschied klar ersichtlich zu machen. Das Intervall beträgt 0,2.

Die durchschnittliche Punkteanzahl der Frauen der Glaukomgruppe zwischen 70 und 79 Jahren beträgt 6,22 bei einem Durchschnittsalter von 75 Jahren. Im Vergleich dazu erreichte die Kontrollgruppe derselben Altersklasse eine durchschnittliche Punktezahl von 6,83 bei einem Durchschnittsalter von 75,17 Jahren. Die Frauen der Kontrollgruppe erzielten somit um durchschnittlich 0,61 Punkte mehr als diejenigen der Glaukomgruppe bei einer Altersdifferenz von 0,17 Jahren.

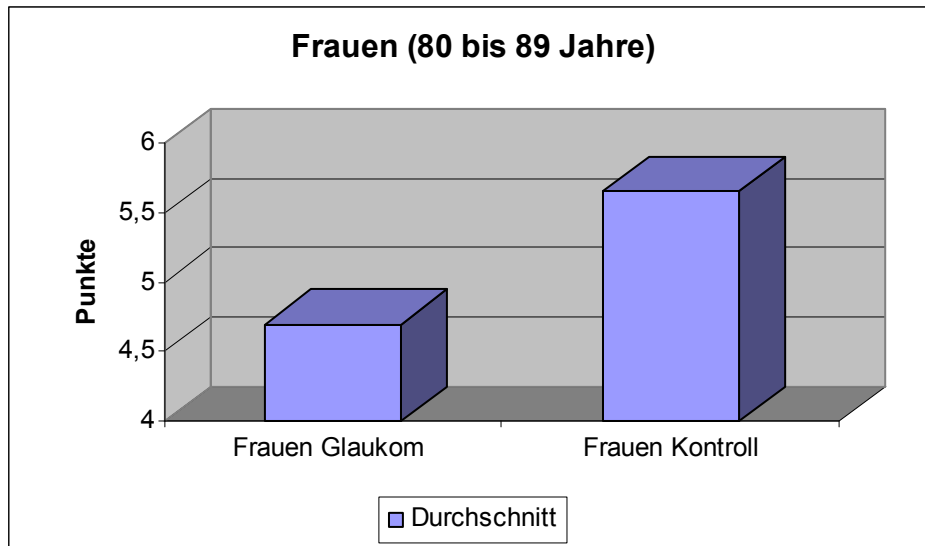


Abbildung 18: durchschnittliche Punkteanzahl Frauen (80 bis 89 Jahre)

In der graphischen Darstellung der Punkteanzahl (Abb. 18) wurde die Skalierung mit einem Minimum bei 4 und einem Maximum bei 6 gewählt, um den Punkteunterschied klar ersichtlich zu machen. Das Intervall beträgt 0,5.

Die durchschnittliche Punkteanzahl der Frauen der Glaukomgruppe zwischen 80 und 89 Jahren beträgt 4,7 bei einem Durchschnittsalter von 83,6 Jahren. Im Vergleich dazu erreichte die Kontrollgruppe derselben Altersklasse eine durchschnittliche Punktezahl von 5,66 bei einem Durchschnittsalter von 82,94 Jahren. Die Frauen der Kontrollgruppe erzielten somit um durchschnittlich 0,96 Punkte mehr als diejenigen der Glaukomgruppe bei einer Altersdifferenz von 0,66 Jahren.

**b) Auswertung mittels Mann-Whitney-U-Test**

<b>Frauen Glaukom (50-69)</b>		<b>Frauen Kontroll (50-69)</b>	
Punkte	Rang	Punkte	Rang
7	12,5	7	12,5
7	12,5	7	12,5
7	12,5	7	12,5
7	12,5	7	12,5
7	12,5	7	12,5
7	12,5	7	12,5
7	12,5	7	12,5
7	12,5	7	12,5
7	12,5	7	12,5
7	12,5	7	12,5
7	12,5	7	12,5
7	12,5	7	12,5
7	12,5	7	12,5
7	12,5	7	12,5
7	12,5	7	12,5
7	12,5	7	12,5
7	12,5	7	12,5
7	12,5	7	12,5
7	12,5	7	12,5
7	12,5	7	12,5
7	12,5	7	12,5
5	26		
5	26		
5	26		
<b>R1=</b>	<b>315,5</b>	<b>R2=</b>	<b>62,5</b>
<b>n1=</b>	<b>22</b>	<b>n2=</b>	<b>5</b>
<b>U1=</b>	<b>47,5</b>	<b>U2=</b>	<b>62,5</b>

$U_{\text{kritisch einseitig}} = 28,6457514$

$U_{\text{kritisch zweiseitig}} = 23,5991932$

**Einseitig:**  $47,5$  bzw.  $62,5 < 28,6$

Die Auswertung ergibt, dass  $U_1$  bzw.  $U_2$  nicht kleiner als  $U_{\text{krit}}$  sind.

Es liegt eine falsche Aussage vor; die Nullhypothese wird bestätigt. Es gibt daher keinen signifikanten Unterschied.

**Zweiseitig:**  $47,5 < 23,6$

Die Auswertung ergibt, dass  $U_1$  nicht kleiner als  $U_{\text{krit}}$  ist.

Es liegt eine falsche Aussage vor; die Nullhypothese wird bestätigt. Es gibt daher keinen signifikanten Unterschied.

Studie

**Frauen Glaukom (70-89)**

Punkte	Rang
7	30
7	30
7	30
7	30
7	30
7	30
7	30
7	30
7	30
7	30
7	30
7	30
7	30
7	30
7	30
7	30
7	30
7	30
7	30
7	30
7	30
7	30
7	30
7	30
7	30
7	30
7	30
7	30
7	30
7	30
7	30
7	30
5	62
5	62
3	69,5
3	69,5
3	69,5
3	69,5
2	77
2	77
0	80,5
0	80,5

**R1= 1527**

**n1= 37**

**U1= 804**

**Frauen Kontroll (70-89)**

Punkte	Rang
7	30
7	30
7	30
7	30
7	30
7	30
7	30
7	30
7	30
7	30
7	30
7	30
7	30
7	30
7	30
7	30
7	30
7	30
7	30
7	30
7	30
7	30
7	30
7	30
7	30
7	30
7	30
7	30
7	30
7	30
7	30
7	30
7	30
7	30
7	30
7	30
7	30
7	30
7	30
7	30
7	30
7	30
7	30
7	30
7	30
7	30
5	62
5	62
5	62
3	69,5
3	69,5
3	69,5
3	69,5
3	69,5
3	69,5
3	69,5
3	69,5
3	69,5
3	69,5
3	69,5
3	69,5
3	69,5
2	77
2	77
2	77

**R2= 1794**

**n2= 44**

**U2= 824**

$U_{\text{kritisch einseitig}} = 640,496034$

$U_{\text{kritisch zweiseitig}} = 607,271871$

**Einseitig:** 804 bzw. 824  $<$  640,5

Die Auswertung ergibt, dass  $U_1$  bzw.  $U_2$  nicht kleiner als  $U_{\text{krit}}$  sind.

Es liegt eine falsche Aussage vor; die Nullhypothese wird bestätigt. Es gibt daher keinen signifikanten Unterschied.

**Zweiseitig:** 804  $<$  607,3

Die Auswertung ergibt, dass  $U_1$  nicht kleiner als  $U_{\text{krit}}$  ist.

Es liegt eine falsche Aussage vor; die Nullhypothese wird bestätigt. Es gibt daher keinen signifikanten Unterschied.

Frauen Glaukom (70-79)		Frauen Kontroll (70-79)	
Punkte	Rang	Punkte	Rang
7	16,5	7	16,5
7	16,5	7	16,5
7	16,5	7	16,5
7	16,5	7	16,5
7	16,5	7	16,5
7	16,5	7	16,5
7	16,5	7	16,5
7	16,5	7	16,5
7	16,5	7	16,5
7	16,5	7	16,5
7	16,5	7	16,5
7	16,5	7	16,5
7	16,5	7	16,5
7	16,5	7	16,5
7	16,5	7	16,5
7	16,5	7	16,5
7	16,5	7	16,5
7	16,5	7	16,5
7	16,5	7	16,5
7	16,5	7	16,5
7	16,5	7	16,5
5	34	5	34
5	34		
3	37		
3	37		
3	37		
2	39		
<b>R1=</b>	<b>564,5</b>	<b>R2=</b>	<b>215,5</b>
		<b>n2=</b>	<b>12</b>
		<b>U2=</b>	<b>186,5</b>

**n1= 27**  
**U1= 137,5**

**$U_{\text{kritisch einseitig}} = 107,939784$**

**$U_{\text{kritisch zweiseitig}} = 97,5878272$**

**Einseitig:**  $137,5$  bzw.  $186,5 < 107,9$

Die Auswertung ergibt, dass U1 bzw. U2 nicht kleiner als  $U_{\text{krit}}$  sind.

Es liegt eine falsche Aussage vor; die Nullhypothese wird bestätigt. Es gibt daher keinen signifikanten Unterschied.

**Zweiseitig:**  $137,5 < 97,6$

Die Auswertung ergibt, dass U1 nicht kleiner als  $U_{\text{krit}}$  ist.

Es liegt eine falsche Aussage vor; die Nullhypothese wird bestätigt. Es gibt daher keinen signifikanten Unterschied.

**Frauen Glaukom (80-89)**

Punkte	Rang
7	14
7	14
7	14
7	14
7	14
7	14
3	33
2	38,5
0	41,5
0	41,5

**R1= 238,5**

**n1= 10**

**U1= 136,5**

**Frauen Kontroll (80-89)**

Punkte	Rang
7	14
7	14
7	14
7	14
7	14
7	14
7	14
7	14
7	14
7	14
7	14
7	14
7	14
7	14
7	14
7	14
7	14
7	14
7	14
7	14
7	14
7	14
7	14
7	14
7	14
7	14
7	14
7	14
7	14
7	14
7	14
7	14
7	14
5	28,5
5	28,5
3	33
3	33



3	33
3	33
3	33
3	33
2	38,5
2	38,5
2	38,5

**R2= 664,5**

**n2= 32**

**U2= 183,5**

**U<sub>kritisch einseitig</sub> = 104,296242**

**U<sub>kritisch zweiseitig</sub> = 93,6295648**

**Einseitig:** 136,5 bzw. 183,5 < 104,3

Die Auswertung ergibt, dass U1 bzw. U2 nicht kleiner als U<sub>krit</sub> sind.

Es liegt eine falsche Aussage vor; die Nullhypothese wird bestätigt. Es gibt daher keinen signifikanten Unterschied.

**Zweiseitig:** 136,5 < 93,6

Die Auswertung ergibt, dass U1 nicht kleiner als U<sub>krit</sub> ist.

Es liegt eine falsche Aussage vor; die Nullhypothese wird bestätigt. Es gibt daher keinen signifikanten Unterschied.

## Männer: Uhrentest

### a) Allgemeine statistische Daten

#### Aufgliederung der Männer in Altersgruppen (50-69, 70-89)

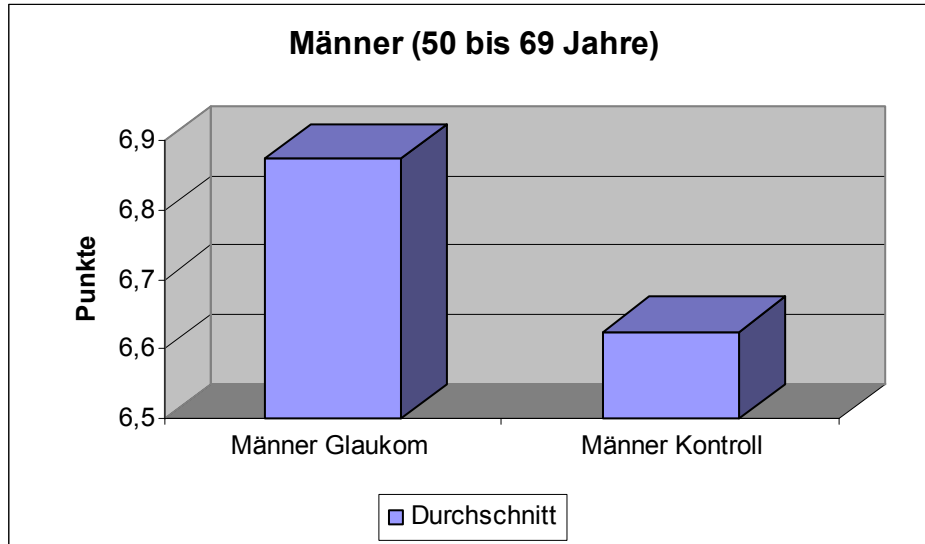


Abbildung 19: durchschnittliche Punkteanzahl Männer (50 bis 69 Jahre)

In der graphischen Darstellung der Punkteanzahl (Abb. 19) wurde die Skalierung mit einem Minimum bei 6,5 und einem Maximum bei 6,9 gewählt, um den Punkteunterschied klar ersichtlich zu machen. Das Intervall beträgt 0,1.

Die durchschnittliche Punkteanzahl der Männer der Glaukomgruppe zwischen 50 und 69 Jahren beträgt 6,88 bei einem Durchschnittsalter von 64,63 Jahren. Im Vergleich dazu erreichte die Kontrollgruppe derselben Altersklasse eine durchschnittliche Punktezahl von 6,63 bei einem Durchschnittsalter von 61,56 Jahren. Die Männer der Glaukomgruppe erzielten somit um durchschnittlich 0,25 Punkte mehr als diejenigen der Kontrollgruppe bei einer Altersdifferenz von 3,06 Jahren.

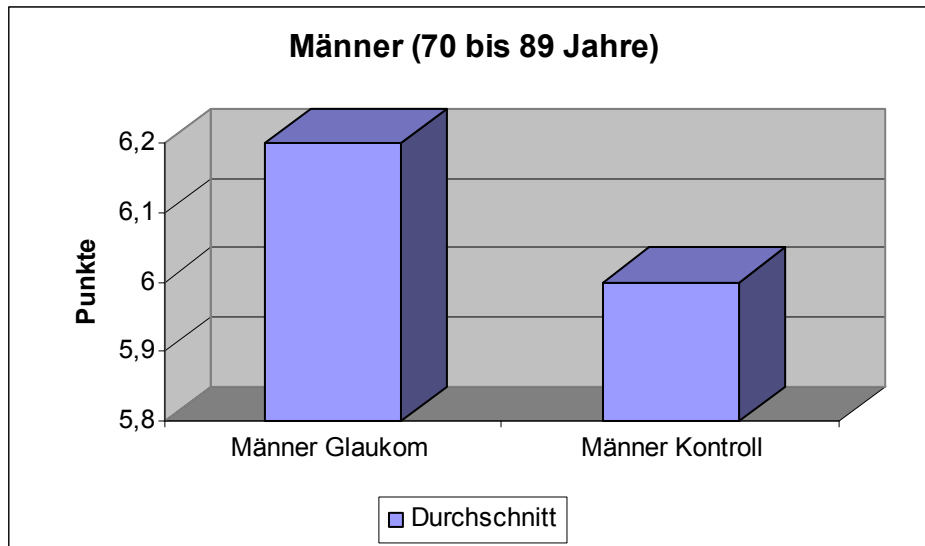


Abbildung 20: durchschnittliche Punkteanzahl Männer (70 bis 89 Jahre)

In der graphischen Darstellung der Punkteanzahl (Abb. 20) wurde die Skalierung mit einem Minimum bei 5,8 und einem Maximum bei 6,2 gewählt, um den Punkteunterschied klar ersichtlich zu machen. Das Intervall beträgt 0,1.

Die durchschnittliche Punkteanzahl der Männer der Glaukomgruppe zwischen 70 und 89 Jahren beträgt 6,21 bei einem Durchschnittsalter von 77,48 Jahren. Im Vergleich dazu erreichte die Kontrollgruppe derselben Altersklasse eine durchschnittliche Punktezahl von 6 bei einem Durchschnittsalter von 79,78 Jahren. Die Männer der Glaukomgruppe erzielten somit um durchschnittlich 0,21 Punkte mehr als diejenigen der Kontrollgruppe bei einer Altersdifferenz von 2,30 Jahren.

**b) Auswertung mittels Mann-Whitney-U-Test**

<b>Männer Glaukom (50-69)</b>		<b>Männer Kontroll (50-69)</b>	
Punkte	Rang	Punkte	Rang
7	15	7	15
7	15	7	15
7	15	7	15
7	15	7	15
7	15	7	15
7	15	7	15
7	15	7	15
7	15	7	15
7	15	7	15
7	15	7	15
7	15	7	15
7	15	7	15
7	15	7	15
7	15	7	15
7	15	7	15
7	15	7	15
7	15	7	15
7	15	6	30
5	31	2	32

<b>R1=</b>	<b>256</b>	<b>R2=</b>	<b>272</b>
<b>n1=</b>	<b>16</b>	<b>n2=</b>	<b>16</b>
<b>U1=</b>	<b>136</b>	<b>U2=</b>	<b>120</b>

$U_{\text{kritisch einseitig}} = 84,3532178$

$U_{\text{kritisch zweiseitig}} = 75,9953233$

**Einseitig:**  $136 \text{ bzw. } 120 < 84,4$

Die Auswertung ergibt, dass  $U_1$  bzw.  $U_2$  nicht kleiner als  $U_{\text{krit}}$  sind.

Es liegt eine falsche Aussage vor; die Nullhypothese wird bestätigt. Es gibt daher keinen signifikanten Unterschied.

**Zweiseitig:**  $120 < 76$

Die Auswertung ergibt, dass  $U_1$  nicht kleiner als  $U_{\text{krit}}$  ist.

Es liegt eine falsche Aussage vor; die Nullhypothese wird bestätigt. Es gibt daher keinen signifikanten Unterschied.

**Männer Glaukom (70-89)**  
Punkte      Rang

7	21,5
7	21,5
7	21,5
7	21,5
7	21,5
7	21,5
7	21,5
7	21,5
7	21,5
7	21,5
7	21,5
7	21,5
7	21,5
7	21,5
7	21,5
7	21,5
7	21,5
7	21,5
7	21,5
7	21,5
7	21,5
7	21,5
7	21,5
7	21,5
6	43,5
5	46,5
3	50,5
3	50,5
2	53,5
0	55,5

**R1=            794,5**

**n1=            29**

**U1=            423,5**

**Männer Kontroll (70-89)**  
Punkte      Rang

7	21,5
7	21,5
7	21,5
7	21,5
7	21,5
7	21,5
7	21,5
7	21,5
7	21,5
7	21,5
7	21,5
7	21,5
7	21,5
7	21,5
7	21,5
7	21,5
7	21,5
7	21,5
7	21,5
7	21,5
7	21,5
7	21,5
7	21,5
7	21,5
7	21,5
7	21,5
6	43,5
5	46,5
5	46,5
5	46,5
3	50,5
3	50,5
2	53,5
0	55,5

**R2=            801,5**

**n2=            27**

**U2=            359,5**

$U_{\text{kritisch einseitig}} = 291,178599$

$U_{\text{kritisch zweiseitig}} = 271,968118$

**Einseitig:** 423,5 bzw. 359,5 < 291,2

Die Auswertung ergibt, dass U1 bzw. U2 nicht kleiner als  $U_{\text{krit}}$  sind.

Es liegt eine falsche Aussage vor; die Nullhypothese wird bestätigt. Es gibt daher keinen signifikanten Unterschied.

**Zweiseitig:** 359,5 < 272

Die Auswertung ergibt, dass U1 nicht kleiner als  $U_{\text{krit}}$  ist.

Es liegt eine falsche Aussage vor; die Nullhypothese wird bestätigt. Es gibt daher keinen signifikanten Unterschied.

## 6.5. Diskussion

Der ähnliche Krankheitsverlauf von Morbus Alzheimer und primärem Offenwinkelglaukom wurde bereits in zahlreichen Studien beschrieben. So erkannten beispielsweise Ferrari und Bayer im Jahr 2001, dass ein primäres Offenwinkelglaukom bei PatientInnen mit neurodegenerativen Erkrankungen wie Alzheimer und Parkinson häufiger auftritt, als in der gesunden Kontrollgruppe. Es wurden 112 Personen mit Alzheimer (72 Frauen, 40 Männer) und 116 Personen ohne Alzheimer zu einer alters- und geschlechtsgematchten Studie herangezogen. In der Alzheimergruppe trat das Glaukom häufiger auf (25,9%) als in der Kontrollgruppe (5,2%).<sup>134</sup>

In einer Studie von 2002 verglichen dieselben Forscher 49 AlzheimerpatientInnen und 38 ParkinsonpatientInnen mit einer Kontrollgruppe von 186 Personen ohne Alzheimer und Parkinson. In dieser Studie trat ein Glaukom bei 12 der AlzheimerpatientInnen (24,5%) und bei 9 der ParkinsonpatientInnen (23,7%) auf. In der Kontrollgruppe konnte man bei 6,5% der untersuchten Personen ein Glaukom nachweisen.<sup>135</sup>

Ferrari und Bayer untersuchten in Deutschland 7 PatientInnen (5 Frauen, 2 Männer) zwischen 65 und 74 Jahren mit Alzheimer und Glaukom in einer retrospektiven Studie über 24 Monate. Zu Beginn der Studie wurden bei allen PatientInnen beidseitige glaukomatöse Gesichtsfelddefekte festgestellt. Während der folgenden 24 Monate kam es zu einem rapiden Fortschreiten der glaukomatösen Optikusneuropathie und einem signifikanten Schlechterwerden der Skotome. Die Ergebnisse der Studie zeigen eine schnellere Zunahme der glaukomatösen Gesichtsfelddefekte bei AlzheimerpatientInnen, die an einem Glaukom erkrankt sind, verglichen mit GlaukomaatientInnen ohne Alzheimer.<sup>136</sup>

In einer japanischen Studie von 2006 verglichen Tamura et al. 172 Personen mit Alzheimer (137 Frauen, 35 Männer) mit 176 Personen ohne Alzheimer (134 Frauen, 42 Männer). Das durchschnittliche Alter betrug 80 Jahre und die PatientInnen waren ebenfalls alters- und geschlechtsgematcht. In 23,8% von den AlzheimerpatientInnen wurde ein primäres Offenwinkelglaukom diagnostiziert, während es in der Kontrollgruppe lediglich

---

<sup>134</sup> Vgl. Bayer et al.: High occurrence rate of glaucoma among patients with Alzheimer's disease. *European Neurology* 2002; 47: 165-168

<sup>135</sup> Vgl. Bayer et al.: Association of glaucoma with neurodegenerative diseases with apoptotic cell death: Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *American Journal of Ophthalmology* 2002; 133: 135-137

<sup>136</sup> Vgl. Bayer A.U., Ferrari F.: Severe progression of glaucomatous optic neuropathy in patients with Alzheimer's disease. *Eye* 2002; 16: 209-212

9,9% waren.<sup>137</sup> Eine dänische Studie belegt, dass GlaukompatientInnen kein erhöhtes Risiko tragen, Symptome der Alzheimer Krankheit zu entwickeln.<sup>138</sup>

Sadun und Bassi beobachteten in Postmortem-Studien, dass in den Retinae und Sehnerven von AlzheimerpatientInnen ausgeprägte histopathologische Veränderungen waren. Die Veränderungen umfassten Nervenzelluntergang und Verlust von Axonen und unterschieden sich wesentlich von denen gesunder, gleich alter Kontrollpersonen. Die großen retinalen Ganglienzellen schienen in erster Linie betroffen zu sein. Es wurden keine  $\beta$ -Amyloid-Plaques in der Retina gefunden, wohl aber im Sehnerv.<sup>139</sup>

Legt man diese Ergebnisse der hier durchgeführten Studie zugrunde so gelangt man zur Erkenntnis, dass AlzheimerpatientInnen Veränderungen der Retina und des Sehnerven erkennen lassen und gerade dies anscheinend eine wichtige Rolle im Zusammenspiel der beiden Krankheiten spielt. Das bedeutet aber umgekehrt nicht, dass GlaukompatientInnen unbedingt Zeichen von Alzheimer entwickeln bzw. AlzheimerpatientInnen an einem Glaukom erkranken müssen.

Aus der Literatur über bisher durchgeführte Studien auf diesem Gebiet sind nahezu einheitliche Ergebnisse ersichtlich. Das vermehrte Auftreten von primären Offenwinkelglaukomen bei AlzheimerpatientInnen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe konnte in unabhängigen Untersuchungen mehrmals bestätigt werden, die Ursachen dafür blieben jedoch weitestgehend unerforscht und die durchgeführten Studien beschränkten sich lediglich auf das Aufzeigen eines Zusammenhanges zwischen den beiden Krankheiten, in dem sie dies aufgrund des Auftretens (also der absoluten Häufigkeit beider Krankheiten) ermittelten.

Die der vorliegenden Arbeit zugrundegelegte Hypothese besagt, dass es einen Zusammenhang zwischen dem Morbus Alzheimer und dem primären Offenwinkelglaukom gibt. Die in der vorliegenden Arbeit durchgeführte Studie betreffend die Auswertung des Mini-mental-Tests zeigen jedoch, dass es diesbezüglich grosso modo keine Gemeinsamkeiten zwischen den beiden Krankheiten gibt ( $p$ -value = 0,001). Lediglich in der Gruppe der Frauen zwischen 80 und 89 Jahren kam es zu einer Bestätigung der Hypothese. Es kann daher in dieser spezifischen (hinsichtlich Alter und Geschlecht) Gruppe nur ein Zusammenhang zwischen Glaukom und der Alzheimer Krankheit vermutet werden. Durch die minimale Punktedifferenz und die daraus resultierende geringe statistische Signifikanz tritt dieses

---

<sup>137</sup> Vgl. Tamura et al.: High frequency of open-angle glaucoma in Japanese patients with Alzheimer's disease. *Journal of the Neurological Sciences* 2006; 246: 79-83

<sup>138</sup> Vgl. Kessing et al.: No increased risk of developing Alzheimer disease in patients with glaucoma. *Journal of Glaucoma* 2007; 16: 47-51

<sup>139</sup> Sadun A.A., Bassi C.J.: Optic nerve damage in Alzheimer's disease. *Ophthalmology* 1990; 97: 9-17



Ergebnis jedoch in den Hintergrund und ist vernachlässigbar. Die Ergebnisse der Studie belegen daher, dass man bei Anwendung des Mini-mental-Tests keine Rückschlüsse auf verminderte kognitive Fähigkeiten der GlaukompatientInnen ziehen kann. Diese Aussage ist auch insofern wichtig, da die lebenslange Therapie des Glaukoms ein Basisverständnis der Erkrankung und der Therapie voraussetzen. Compliance/Adherence und Therapietreue sind umso besser, je größer das Krankheitsverständnis ist. Zahlreiche alte GlaukompatientInnen sind alleinstehend und müssen die Lokaltherapie regelmäßig und vollständig applizieren. Dies geht nur bei ausreichend kognitiven Fähigkeiten.

Da der Nervenzelluntergang der beiden Krankheiten unbestritten ähnlich zu sein scheint, könnten in Zukunft in beiden Fällen die gleichen Medikamente bei der Behandlung beider Krankheiten zum Einsatz kommen. Dazu ist es vonnöten, gemeinsame Therapiekonzepte zu entwickeln bzw. bereits vorhandene Präparate in Langzeitstudien zu testen. Hinsichtlich der Therapie des Morbus Alzheimer und des primären Offenwinkelglaukoms spielen neuroprotektive Maßnahmen eine wichtige Rolle. Histologisch findet man sowohl bei Morbus Alzheimer als auch beim primären Offenwinkelglaukom Ablagerungen von  $\beta$ -Amyloid-Plaques, welche zur Nervenzellschädigung führen.

Die Injektion von Neurotropinen in den Glaskörper, was einen Nervenzelluntergang weitgehend verhindern würde, da das Überleben der Neuronen von der Zufuhr dieser Wachstumsfaktoren abhängig ist und die Hemmung der Apoptose in unterschiedlichen Stadien spielen im Therapiebereich die größte Rolle. Eine weitere Möglichkeit ist die Stimulierung der  $\alpha$ -2-Adrenozeptoren zur Kompensation des für den Neuronverlust verantwortlichen Noradrenalinmangels. Vor allem im Hinblick auf die Wirkung von Neurotropinen und exzitatorischen Neurotransmittern bieten sich hier weitere (medikamentöse) Langzeitstudien an.

Letztendlich erfordert die Einführung derartiger Medikamente weitere exakte Untersuchungen, da das Ausmaß der Nebenwirkungen noch relativ hoch bzw. unbekannt ist.

## 7. Zusammenfassung

Der vorliegenden Arbeit liegt eine empirische Fall-Kontroll-Studie zugrunde, die einen möglichen Zusammenhang zwischen Morbus Alzheimer und primärem Offenwinkelglaukom hinsichtlich der kognitiven Leistungsfähigkeit der PatientInnen untersucht.

Das Glaukom (= der grüne Star) wird als progrediente neurodegenerative Erkrankung des Sehnerven und der retinalen Ganglienzellen mit Risikofaktoren definiert. Die Zahl der GlaukompatientInnen wird weltweit von ca. 60 Millionen im Jahr 2010 um ein Drittel auf ca. 80 Millionen bis zum Jahr 2020 zunehmen. Der Morbus Alzheimer ist ebenfalls eine Erkrankung des neurodegenerativen Formenkreises. Bei beiden Erkrankungen kommt es durch Ablagerungen von  $\beta$ -Amyloid-Plaques zur Nervenzellschädigung. Der Nervenzellverlust beim Glaukom, welcher den gleichen Pathomechanismus wie bei der Alzheimer Krankheit aufweist, könnte möglicherweise auch zu Gedächtnisdefiziten ähnlich der Demenz bei Alzheimer führen. Es existieren zahlreiche Studien und Voruntersuchungen, die auf einen Zusammenhang zwischen Morbus Alzheimer und primärem Offenwinkelglaukom hinsichtlich Verlauf und Pathogenese hindeuten.

Ziel dieser Arbeit war es, herauszufinden, ob man mit einem einfachen Test wie dem Mini-mental-Statustest erkennen kann, ob PatientInnen, die an einem primären Offenwinkelglaukom erkrankt sind, schlechtere Testergebnisse erzielen als PatientInnen ohne Glaukomerkrankung um etwaige Parallelen mit dem Morbus Alzheimer zu veranschaulichen. Ein schlechteres Abschneiden der Glaukomgruppe wäre ein Hinweis dafür, dass es Übereinstimmungen im Krankheitsgeschehen von Morbus Alzheimer und primärem Offenwinkelglaukom gibt.

Im Zeitraum von Februar bis März 2007 wurden an der Universitätsaugenklinik Graz 104 PatientInnen mit primärem Offenwinkelglaukom und 92 KontrollpatientInnen ohne primärem Offenwinkelglaukom alters- und geschlechtsgematcht mit dem Mini-mental-Statustest untersucht. Anschließend wurde die Punktezahl als Resultat des Tests unter Zuhilfenahme des Man-Whitney-U-Tests, einem parameterfreiem statistischen Homogenitätstest, zwischen den beiden Gruppen verglichen.

Nahezu alle GlaukompatientInnen erreichten im Durchschnitt etwas weniger Punkte als die Kontrollpersonen. Lediglich die Gruppe der Männer im Alter von 70 bis 89 Jahren erzielte ein besseres Punkteresultat als die Kontrollgruppe. Obwohl die durchschnittliche Punktezahl der Kontrollgruppe, bis auf die erwähnte Ausnahme, gering über dem

Durchschnitt der Glaukomgruppe lag, ist eine statistische Signifikanz aufgrund der minimalen Punktedifferenz nur in der Gruppe der Frauen zwischen 80 und 89 Jahren gegeben.

Der Großteil der Untersuchungsergebnisse betreffend den Mini-mental-Test spricht dafür, dass es keinen Zusammenhang zwischen Morbus Alzheimer und dem primären Offenwinkelglaukom gibt, da die durchschnittlichen Ergebnisse der GlaukopatientInnen nicht signifikant von den Ergebnissen der Kontrollgruppen abwichen. Ausgenommen sind die Ergebnisse der Gruppe der Frauen von 80 bis 89 Jahren.

Aus den Erkenntnissen der Studie kann geschlossen werden, dass es betreffend die Ergebnisse des Mini-mental-Tests keine Beziehung zwischen der Alzheimer Krankheit und dem primären Offenwinkelglaukom gibt.

## 8. Literaturverzeichnis

Anderson M.G., Libby R.T., Gould D.B., Smith R.S., John S.W.M.: High-dose radiation with bone marrow transfer prevents neurodegeneration in an inherited glaucoma. PNAS 2005; 102: 4566-4571

Bakalash S., Shlomo G.B., Aloni E., Shaked I., Wheeler L., Ofri R., Schwartz M.: T-cell-based vaccination for morphological and functional neuroprotection in a rat model of chronically elevated intraocular pressure. Journal of Molecular Medicine 2005; 83: 904-916

Bayer A.U., Ferrari F., Erb C.: High occurrence rate of glaucoma among patients with Alzheimer's disease. European Neurology 2002; 47: 165-168

Bayer A.U., Ferrari F.: Severe progression of glaucomatous optic neuropathy in patients with Alzheimer's disease. Eye 2002; 16: 209-212

Bayer A.U., Keller O.N., Ferrari F., Maag K.P.: Association of glaucoma with neurodegenerative diseases with apoptotic cell death: Alzheimer's disease and Parkinson's disease. American Journal of Ophthalmology 2002; 133: 135-137

Bortz J., Lienert G.A.: Kurzgefasste Statistik für die klinische Forschung, Springer Verlag 1998

Böcker W., Denk H., Heitz Ph.U.: Pathologie, Urban und Fischer Verlag, 3.Auflage 2004

Brodsky H., Moore C.M.: The clock drawing test for dementia of the Alzheimer's type: a comparison of three scoring methods in a memory disorders clinic. International Journal of Geriatric Psychiatry 1997; 12: 619-627

Bundesministerium für soziale Sicherheit und Generationen: Das Gesundheitswesen in Österreich, 3. Auflage 2001

Chandra V., Bharucha N.E., Schoenberg B.S.: Conditions associated with Alzheimer's disease at death: Case-control study. Neurology 1986; 36: 209-211

Dai Q., Borenstein A.R., Wu Y., Jackson J.C., Larson E.B.: Fruit and vegetable juices and Alzheimer's disease: the Kame project. The American Journal of Medicine 2006; 119: 751-759

Der Standard vom 8. Februar 2007

Die Presse vom 29. Dezember 2006

Dietlein T.S.: Glaukom im Alter – Barrieren für Aufklärung und Compliance. Ophthalmologie 2006; 103: 755-758

Farlow M.R., Cummings J.L.: Effective pharmacologic management of Alzheimer's disease. The American Journal of Medicine 2007; 120: 388-397

Gandy S., DeMattos R.B., Lemere C.A., Heppner F.L., Leverone J., Aguzzi A., Ershler W.B., Dai J., Fraser P., George-Hyslop P., Holtzman D.M., Walker L.C., Keller E.T.: Alzheimer's A $\beta$  vaccination of rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *Mechanisms of Ageing and Development* 2004; 125: 149-151

Gauthier S., Herrmann N., Ferreri F., Agbokou C.: Use of memantine to treat Alzheimer's disease. *Canadian Medical Association Journal* 2006; 175: 501-502

Gelinas D.S., DaSilva K., Fenili D., George-Hyslop P.St., McLaurin J.: Immunotherapy for Alzheimer's disease. *PNAS* 2004; 101: 14657-14662

Gutzwiller F., Jeanneret O.: *Sozial- und Präventivmedizin Public Health*, Hans Huber Verlag, 1. Auflage 1996

Hains B.C., Waxman S.G.: Neuroprotection by sodium channel blockade with phenytoin in an experimental model of glaucoma. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2005; 46: 4164-4169

Hare W., WoldeMussie E., Lai R.K., Ruiz G., Chun T., Wheeler L.: Efficacy and safety of memantine treatment for reduction of changes associated with experimental glaucoma in monkey, I: functional measures. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2004; 45: 2625-2639

Hare W.A., WoldeMussie E., Weinreb R.N., Ton H., Ruiz G., Wijono M., Feldmann B., Zangwill L., Wheeler L.: Efficacy and safety of memantine treatment for reduction of changes associated with experimental glaucoma in monkey, II: structural measures. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2004; 45: 2640-2651

Kanski: *Klinische Ophthalmologie – Lehrbuch und Atlas*, Urban und Fischer Verlag, 5. Auflage

Kapeller P.: Diagnostik des Mb. Alzheimer – Der Stellenwert des Neuroimaging. *Wiener Klinisches Magazin* 2007; 1: 24-26

Kessing L.V., Lopez A.G., Andersen P.K., Kessing S.V.: No increased risk of developing Alzheimer disease in patients with glaucoma. *Journal of Glaucoma* 2007; 16: 47-51

Kim T.W., Kim D.M., Park K.H., Kim H.: Neuroprotective effect of memantine in a rabbit model of optic nerve ischemia. *Korean Journal of Ophthalmology* 2002; 16: 1-7

Lang G.K.: *Augenheilkunde*, Thieme Verlag, 3. Auflage 2004

Maier K.F.: *Alzheimer Demenz*. KneippVerlag, 2. Auflage 2004

Masuhr K.F., Neumann M.: *Duale Reihe – Neurologie*, Hippokrates Verlag, 3. Auflage 1996

McKinnon S.J., Lehman D.M., Kerrigan-Baumrind L.A., Merges C.A., Pease M., Kerrigan D.F., Ransom N.L., Tahzib N.G., Reitsamer H.A., Levkovitch-Verbin H., Quigley H.A., Zack D.J.: Caspase activation and amyloid precursor protein, cleavage in rat ocular hypertension. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2002; 43: 1077-1087

Mumenthaler M., Mattle H.: Grundkurs Neurologie, Thieme Verlag 2002

Nickells R.W.: Retinal ganglion cell death in glaucoma: the how, the why, and the maybe. *Journal of Glaucoma* 1996; 5: 345-356

o.A. Demenz - aktuelle Entwicklungen. Kurzfassung des Konsensuspapieres „Demenz“-Update 2006 der Österreichischen Alzheimer Gesellschaft. *Österreichische Ärztezeitung* Februar 2007; 4: 60-66

Pfeiffer N.: Glaukom und okuläre Hypertension – Grundlagen, Diagnostik, Therapie, Thieme Verlag, 2. Auflage 2005

Pschyrembel Klinisches Wörterbuch, Verlag Walter de Gruyter, 257. Auflage 1993

Sachsenweger M.: Duale Reihe – Augenheilkunde, Thieme Verlag, 2. Auflage 2003

Sadun A.A., Bassi C.J.: Optic nerve damage in Alzheimer's disease. *Ophthalmology* 1990; 97: 9-17

Scarpini E., Scheltens P., Feldman H.: Treatment of Alzheimer's disease: current status and new perspectives. *The Lancet Neurology* 2003; 2: 539-547

Schramm U., Berger G., Müller R., Kratzsch T., Peters J., Frölich L.: Psychometric properties of clock drawing test and MMSE or short performance test (SKT) in dementia screening in a memory clinic population. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2002; 17: 254-260

Schröder A., Erb C.: Use of memantine in progressive glaucoma. *Klinisches Monatsblatt Augenheilkunde* 2002; 219: 533-536

Shulman K. I.: Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test? *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2000; 15: 548-561

Sigurdsson E.M., Wisniewski T., Frangione B.: A safer vaccine for Alzheimer's disease? *Neurobiology of Aging* 2002; 23: 1001-1008

Simon G.J.B., Bakalash S., Aloni E., Rosner M.: *American Journal of Ophthalmology* 2006; 141: 1105-1111

Sung S., Yao Y., Uryu K., Yang H., Lee V., Trojanowski J.Q., Pratico D.: Early vitamin E supplementation in young but not aged mice reduces  $\text{a}\beta$  levels and amyloid deposition in a transgenic model of Alzheimer's disease. *The FASEB Journal*. Published online 2003

Tamura H., Kawakami H., Kanamoto T., Kato T., Yokoyama T., Sasaki K., Izumi Y., Matsumoto M., Mishima H.K.: High frequency of open-angle glaucoma in Japanese patients with Alzheimer's disease. *Journal of the Neurological Sciences* 2006; 246: 79-83

Tatton W., Chen D., Chalmers-Redman R., Wheeler L., Nixon R., Tatton N.: Hypothesis for a common basis for neuroprotection in glaucoma and Alzheimer's disease: Anti-apoptosis by alpha-2-adrenergic receptor activation. *Survey of Ophthalmology* 2003; 48: 25-37

Vickers J.C.: The cellular mechanism underlying neuronal degeneration in glaucoma: Parallels with Alzheimer's disease. Australian and New Zealand Journal of Ophthalmology 1997; 25: 105-109

Vina J., Lloret A., Orti R., Alonso D.: Molecular bases of the treatment of Alzheimer's disease with antioxidants: prevention of oxidative stress. Molecular Aspects of Medicine 2004; 25: 117-123

Watanabe M., Tokita Y., Yata T.: Axonal regeneration of cat retinal ganglion cells is promoted by nipradilol, an anti-glaucoma drug. Neuroscience 2006; 140: 517-528

Weinreb R.N., Levin L.A.: Is neuroprotection a viable therapy for glaucoma? Archives of Ophthalmology 1999; 117: 1540-1544

Weis S., Weber G.: Handbuch Morbus Alzheimer, Psychologie Verlags Union 1997

Weishaupt J.H., Rohde G., Pölking E., Siren A., Ehrenreich H., Bähr M.: Effect of erythropoietin axotomy-induced apoptosis in rat retinal ganglion cells. Investigative Ophthalmology & Visual Science 2004; 45: 1514-1522

Wheeler L., WoldeMussie E., Lai R.: Role of alpha-2 agonists in neuroprotection. Survey of Ophthalmology 2003; 48: 47-51

Zhou X., Li F., Ge J., Sarkisian Jr S.R., Tomita H., Zaharia A., Chodosh J., Cao W.: Retinal ganglion cell protection by 17- $\beta$ -estradiol in a mouse model of inherited glaucoma. Published online 9 February 2007 in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com).