

Aus der Augenklinik und Poliklinik  
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Prävalenz und kumulative 5-Jahres Inzidenz des Glaukoms und deren  
Risikofaktoren: Ergebnisse der Gutenberg-Gesundheitsstudie

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der  
Medizin  
der Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Annika Junglas  
aus Koblenz

Mainz, 2021

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion:

12. Juli 2022

# Inhaltsverzeichnis

Titelseite .....	1
Terminblatt .....	2
Inhaltsverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis .....	5
Tabellenverzeichnis.....	6
Abbildungsverzeichnis.....	7
1. Einleitung .....	9
2. Literaturdiskussion .....	10
2.1. Aufbau des Auges.....	10
2.2. Definition des Glaukoms.....	11
2.3. Definition des Glaukoms anhand der ISGEO-Klassifikation .....	11
2.4. Formen der glaukomatösen Erkrankung.....	12
2.5. Behandlungsoptionen .....	14
2.6. Epidemiologie des Offenwinkelglaukoms .....	15
2.7. Prävalenz .....	15
2.8. Inzidenz.....	18
2.9. Assoziierte Faktoren .....	22
2.10. Risikofaktoren .....	28
3. Material und Methoden .....	32
3.1. Die Gutenberg- Gesundheitsstudie.....	32
3.2. Ophthalmologische Untersuchungen .....	34
3.3. Studiendesign zur Bestimmung der Glaukomprävalenz .....	37
3.4. Studiendesign zur Bestimmung der Glaukominzidenz .....	37
3.5. Definition des Glaukoms .....	39
3.6. Messmethodik.....	40
3.7. Korrektur refraktionsbedingter Bildgrößenveränderung .....	42
3.8. Gesichtsfelduntersuchung.....	42
3.9. Anthropometrische und systemische Parameter .....	43
3.10. Definition der Variablen und Glaukomfälle .....	46
3.11. Definition der Fälle mit inzidentem Glaukom.....	46
3.12. Statistische Analysen .....	50
4. Ergebnisse .....	54
4.1. Beschreibung der Studienpopulation für die Prävalenz .....	54
4.2. Ophthalmologische Parameter .....	59
4.3. Non-Responder Analyse der Baseline-Untersuchung .....	62
4.4. Retest-Reliabilität .....	64
4.5. Prävalenzdaten-Analyse.....	65
4.6. Assoziations-Analysen in Bezug auf die Prävalenz .....	66
4.7. Beschreibung der Studienpopulation für die Inzidenz.....	67
4.8. Non-Responder-Analyse der 5-Jahres-Follow-up Untersuchung .....	72
4.9. Inzidenzdaten-Analyse .....	74

4.10. Assoziations-Analysen in Bezug auf die Inzidenz_____	75
5. Diskussion.....	76
5.1. Allgemein _____	76
5.2. Prävalenz des Glaukoms _____	79
5.3. Kumulative 5-Jahres-Inzidenz des Glaukoms_____	83
6. Zusammenfassung.....	87
7. Literaturverzeichnis.....	90
8. Anhang.....	100
Danksagungen.....	102

## Abkürzungsverzeichnis

aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
CDR	cup-to-disk-ratio
Dpt	Dioptrien
GHS	Gutenberg-Gesundheitsstudie
HbA1c	Langzeit-Blutzuckerwert (glykiertes Hämoglobin A)
HDL	High Density Lipoprotein
INR	International Normalized Ratio
IOD	Intraokulardruck
IRR	incidence-risk-ratio
ISGEO	International Society of Geographical & Epidemiological Ophthalmology
KI	Konfidenzintervall
LDL	Low Density Lipoprotein
LR	Likelihood-ratio
MRWR	Minimal-rim-width-ratio
OAG	Open-angle-glaucoma/Offenwinkelglaukom
OR	Odds Ratio
PEX	Pseudoexfoliationssyndrom
PEXG	Pseudoexfoliationsglaukom
POWG	Primary open angle glaucoma/ primäres Offenwinkelglaukom
SE	Sphärisches Äquivalent
SES	Sozioökonomischer Status
VCDR	vertical-cup-to-disk-ratio
WHO	Weltgesundheitsorganisation

## **Tabellenverzeichnis**

**Tabelle 1, Seite 56:**

„Beschreibung der Studienpopulation mit auswertbarer Fundusfotografie in Bezug auf den Sehnerven, stratifiziert nach Geschlecht“

**Tabelle 2, Seite 57:**

„Klinisches Profil der Studienteilnehmer mit auswertbarer Fundusfotografie, stratifiziert nach Glaukom“

**Tabelle 3, Seite 63:**

„Item-Non-Responder Analyse der Baseline-Untersuchung“

**Tabelle 4 Seite 64:**

„Intra-Rater-Reliabilität der Follow-up Untersuchung“

**Tabelle 5, Seite 66:**

„Prävalenzdaten des Glaukoms. Daten der Gutenberg-Gesundheitsstudie 2007- 2012“

**Tabelle 6, Seite 67:**

„Univariable und multivariable Assoziationsanalyse für die Prävalenz des Glaukoms“

**Tabelle 7, Seite 70:**

„Klinisches Profil der Studienteilnehmer ohne Glaukomerkrankung zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung stratifiziert nach Geschlecht“

**Tabelle 8, Seite 71:**

„Klinisches Profil der Studienteilnehmer mit auswertbarer Fundusfotografie, stratifiziert nach inzidentem Glaukom beim 5-Jahres-Follow-up“

**Tabelle 9, Seite 73:**

„Non-Responder Analyse der 5-Jahres-Follow-up Untersuchung“

**Tabelle 10, Seite 74:**

„Kumulative 5-Jahres-Inzidenz für das Glaukom: Daten der Gutenberg-Gesundheitsstudie 2007-2017 (n= 8132)“

**Tabelle 11, Seite 75:**

„Univariable und multivariable Risikofaktorenanalyse für die Inzidenz des Glaukoms. Daten der Gutenberg-Gesundheitsstudie 2007-2017“

## **Abbildungsverzeichnis**

### **Abbildung 1, Seite 38:**

„Studiendesign der Gutenberg-Gesundheitsstudie zur Ermittlung der kumulativen 5-Jahres-Inzidenz des Glaukoms“

### **Abbildung 2, Seite 41:**

„30° Aufnahme eines rechten Auges, Papillenfoto aus der Gutenberg-Gesundheitsstudie“

### **Abbildung 3, Seite 43:**

„Beispiel einer Screening-Gesichtsfelduntersuchung mittels Frequenzverdopplungstechnologie (FDT) mittels Humphrey Perimeter, FDT-Gesichtsfelduntersuchung aus der Gutenberg-Gesundheitsstudie“

### **Abbildung 4, Seite 47:**

„Fundusfotografien eines rechten und linken Auges im Vergleich zwischen Baseline- und 5-Jahres-Follow-up Untersuchung, Fundusfotografien aus der Gutenberg-Gesundheitsstudie“

### **Abbildung 5, Seite 48:**

„Fundusfotografien eines rechten und linken Auges im Vergleich zwischen Baseline- und 5-Jahres-Follow-up Untersuchung, Fundusfotografien aus der Gutenberg-Gesundheitsstudie“

### **Abbildung 6, Seite 49:**

„Fundusfotografien eines rechten und linken Auges im Vergleich zwischen Baseline- und 5-Jahres-Follow-up Untersuchung, Fundusfotografien aus der Gutenberg-Gesundheitsstudie“

### **Abbildung 7, Seite 50:**

„Fundusfotografien eines rechten und linken Auges im Vergleich zwischen Baseline- und 5-Jahres-Follow-up Untersuchung, Fundusfotografien aus der Gutenberg-Gesundheitsstudie“

### **Abbildung 8, Seite 58:**

„Häufigkeitsverteilung des Alters der Studienteilnehmer. Daten der Gutenberg-Gesundheitsstudie 2007-2012 (n=12.110)“

### **Abbildung 9, Seite 58:**

„Verteilung des Body-Mass Index in der Studienpopulation, Daten der Gutenberg-Gesundheitsstudie“

### **Abbildung 10, Seite 60:**

„Verteilung des intraokularen Drucks in der Studienpopulation, Daten der Gutenberg-Gesundheitsstudie“

### **Abbildung 11, Seite 60:**

„Verteilung des sphärischen Äquivalents in der Studienpopulation, Daten der Gutenberg-Gesundheitsstudie“

**Abbildung 12, Seite 61:**

„Verteilung der vertikalen Cup-to-Disk-Ratio in der Studienpopulation, Daten der Gutenberg-Gesundheitsstudie“

**Abbildung 13, Seite 61:**

„Verteilung der Sehnervenkopffläche in der Studienpopulation, Daten der Gutenberg-Gesundheitsstudie“

**Abbildung 14, Seite 62:**

„Vertikales Verhältnis von Exkavation-zu-Papille in Relation zur Papillengröße: Daten der Gutenberg-Gesundheitsstudie“

**Abbildung 15, Seite 65:**

„Bland-Altman Plot des vertikalen Verhältnisses von Exkavations- zu Papillendurchmesser: Intra-Rater-Reliabilität, Daten der Gutenberg-Gesundheitsstudie“

**Abbildung 16, Seite 66:**

„Prävalenz des Glaukoms stratifiziert nach Altersdekaden inklusive 95%-Konfidenzintervall. Daten der Gutenberg-Gesundheitsstudie 2007-2012“

**Abbildung 17, Seite 74:**

„Kumulative 5-Jahres-Inzidenz des Glaukoms, stratifiziert nach Altersdekaden inklusive 95%-Konfidenzintervall. Daten der Gutenberg-Gesundheitsstudie 2007-2017 (n= 8132)“



# **1. Einleitung**

Das Offenwinkelglaukom ist mit einem Anteil von über 90 % die häufigste Form der Glaukome. Es stellt eine fortschreitende neurodegenerative Erkrankung dar, die unbehandelt zur Erblindung führen kann und erst in einem fortgeschrittenen Stadium Symptome zeigt. Um die weitere Progression der Erkrankung aufhalten oder verzögern zu können, gibt es verschiedene etablierte therapeutische Maßnahmen. Eine Heilung des Glaukoms sowie eine vollständige Reversibilität der Gesichtsfelddefekte ist nicht möglich, weshalb es von großer Bedeutung ist Screening-Konzepte zu entwickeln und planen zu können. Dafür ist es jedoch erforderlich, die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung zu kennen.

Im Rahmen dieser Dissertation soll die Prävalenz und die kumulative 5-Jahres Inzidenz für die Entwicklung eines Glaukoms im Rahmen der Gutenberg-Gesundheitsstudie in der Region Mainz/ Mainz-Bingen für Personen im Alter zwischen 35 und 74 Jahren ermittelt werden. Ziel ist es verschiedene Faktoren wie das Alter, den intraokularen Druck, eine Myopie und einen bestehenden Diabetes mellitus als Risikofaktoren zu bestätigen und gegebenenfalls weitere unbekannte Faktoren zu evaluieren.

Hierfür wurden Fundusfotografien der Papille, Screening-Gesichtsfelduntersuchungen und Messungen des intraokularen Drucks mittels Non-Kontakt-Tonometrie durchgeführt. Die Papillenfotos werden gemäß der ISGEO (International Society of Geographical & Epidemiological Ophthalmology) Klassifikation ausgewertet und die Glaukomdiagnose gestellt.

## **2. Literaturdiskussion**

### **2.1. Aufbau des Auges**

Das menschliche Auge besteht aus dem Augapfel, der aus einer mehrschichtigen Wand und dem Augapfelinhalt besteht. Begrenzt wird der Augapfel hinten und seitlich durch die Orbita, vorne durch die Lider, insbesondere durch die Tarsi und das Septum orbitale (1). Bei emmetropen Menschen besitzt der Bulbus eine Länge von 24 mm und ist wie eine Kugel in das orbitale Fettgewebe eingelagert. Die äußerste Schicht des Augapfels bildet die Sklera gemeinsam mit der durchsichtigen Hornhaut. Den Übergang zwischen Sklera und Hornhaut bezeichnet man als Limbus corneae (1). Die Uvea oder auch Tunica vasculosa genannt wird durch die Choroidea, die Iris und den Ziliarkörper gebildet (2). Die innerste Schicht, die Retina, besteht aus einem sensorischen Teil mit Sinnes- und Stützzellen und dem retinalen Pigmentepithel mit Bruch-Membran. Iris, Ziliarkörper, Linse und Glaskörper bilden den Augapfelinhalt (1). Das optische System des Auges besteht aus Hornhaut und Linse, wobei die Iris als sogenannte Blende fungiert (2) und den Lichteinfall ins Auge reguliert. Mit 43 Dioptrien (dpt) hat die Hornhaut im Gegensatz zur Linse einen größeren Anteil an der Gesamtbrechkraft des Auges. Die Brechkraft der Linse variiert je nach Akkomodationszustand zwischen 10 und 20 dpt, wodurch es dem Menschen ermöglicht wird, Gegenstände sowohl in der Ferne als auch in der Nähe scharf zu sehen (1).

Als Anhangsgebilde bezeichnet man Bindehaut, Lider und Tränenorgane, die den Bulbus schützen und dessen Oberfläche befeuchten (2). Morphologisch lassen sich die verschiedenen Abschnitte des Augapfels in einen vorderen und einen hinteren Augenabschnitt einteilen. Der vordere Augenabschnitt umfasst Sklera, Konjunktiva, Cornea, Iris, Corpus ciliare, Linse sowie vordere und hintere Augenkammer (2). Der hintere Augenabschnitt umfasst die Choroidea, den Glaskörper, die Retina, sowie die Sehnervenpapille (2).

## 2.2. Definition des Glaukoms

Das Glaukom (aus dem Griechischen: glaukós: unspezifischer Begriff zu grün oder hellgrau leuchtend) (3) stellt in den Industrienationen nach der altersassoziierten Makuladegeneration die zweithäufigste Erblindungsursache dar (1). Bislang gibt es keine einheitliche Definition des Glaukoms, jedoch stellt es eine Gruppe von Augenerkrankungen dar, die durch einen fortschreitenden Verlust von retinalen Nervenfasern und einer Optikusneuropathie mit charakteristischem Papillenbefund und Gesichtsfelddefekten definiert ist. Häufig, aber nicht ausschließlich, geht das Glaukom mit einem erhöhten Augeninnendruck einher. Das pathognomonische Merkmal für alle Formen des Glaukoms ist der Verlust retinaler Ganglienzellen, die Ausdünnung der retinalen Nervenfaserschicht und die zunehmende Aushöhlung des Sehnervenkopfes (1). Durch den zunehmenden Verlust der retinalen Ganglienzellen kommt es zu einem progredienten Gesichtsfelddefekt, der in der Regel in der Peripherie beginnt und sich von dort aus fortsetzt, bis lediglich eine zentrale oder periphere Gesichtsfeldinsel überbleibt. Des Weiteren kann es zu Kontrastsinn- und Farbsinnstörungen, sowie zu Leseschwierigkeiten kommen (4).

## 2.3. Definition des Glaukoms anhand der ISGEO-Klassifikation

Eine weitere Definition stellen die im Jahr 2002 etablierten „ISGEO-Kriterien“ dar, die durch strukturelle und funktionelle Evidenz definiert sind und im Rahmen mehrerer Diskussionen innerhalb der "International Society of Geographical and Epidemiological Ophthalmology" entwickelt wurden und heutzutage weit verbreitet sind (5).

Sie sehen vor, dass Glaukomfälle nach drei Evidenzstufen klassifiziert werden. Für den strukturellen Nachweis werden die vertikalen Verhältnisse von Exkavation zu Papille (CDR: „cup-to-disk-ratio“) im Vergleich zur Normalbevölkerung betrachtet, sowie Seitenunterschiede in der Exkavation und die neuroretinale Randsaumbreite. Als funktioneller Nachweis wurden Gesichtsfelddefekte definiert, die mit einem Glaukom vereinbar sind.

Die Kategorie 1-Diagnose stellt die höchste Evidenzstufe dar und erfordert sowohl strukturelle als auch funktionelle Anomalien des Sehnervenkopfes. Dazu gehören Augen mit einer CDR >97,5 Perzentil für die Normalbevölkerung oder CDR-

Asymmetrie >97,5. Perzentil für die Normalbevölkerung, oder eine auf <0,1 CDR reduzierte neuroretinale Randsaumbreite (zwischen 11 bis 1 Uhr oder 5 bis 7 Uhr) und ein eindeutiger Gesichtsfelddefekt, der mit einem Glaukom vereinbar ist.

Eine Kategorie 2-Diagnose kann gestellt werden, wenn eine fortgeschrittene strukturelle Schädigung mit einem unbewiesenen Gesichtsfelddefekt vorliegt. Dies bedeutet im Detail, dass Augen mit einer CDR >99,5 Perzentil für die Normalbevölkerung oder CDR-Asymmetrien >99,5. Perzentil für die Normalbevölkerung (es liegt keine Gesichtsfelduntersuchung vor oder es besitzt weniger als 2 Defekte) vorliegen müssen. Um die Diagnose eines Glaukoms der Kategorie 1 oder 2 stellen zu können, muss sichergestellt werden, dass es keine anderen Erklärungen für den CDR-Befund (dysplastische Papille oder ausgeprägte Anisometropie) oder den Gesichtsfelddefekt (retinale Gefäßerkrankung, Makuladegeneration oder zerebrovaskuläre Erkrankung) gibt.

Kann ein Sehnervenkopf aufgrund getrüübter Medien nicht beurteilt und eine Gesichtsfelduntersuchung nicht durchgeführt werden und liegt die Sehschärfe <3/60 und der IOD >99,5. Perzentil, oder ist die Sehschärfe <3/60 und das Auge zeigt Anzeichen einer filtrierenden Glaukom-Operation, oder liegen medizinische Unterlagen vor, die eine glaukomatöse Sehstörung bestätigen, so liegt eine Kategorie 3-Diagnose vor (5).

#### 2.4. Formen der glaukomatösen Erkrankung

Je nach Beschaffenheit des Kammerwinkels lässt sich das Glaukom in ein Offenwinkel- und in ein Winkelblockglaukom einteilen. Zudem unterscheidet man zwischen einem primären und einem sekundären Glaukom (1). Das primäre Glaukom entsteht idiopathisch, während das sekundäre Glaukom als Folge einer anderen Augenerkrankung oder als unerwünschte Nebenwirkung von Medikamenten auftritt (1).

Das Offenwinkelglaukom ist mit über 90 % das häufigste aller Glaukome. Es ist gekennzeichnet durch einen offenen Kammerwinkel, der gonioskopisch voll einsehbar ist und nicht durch die Iris blockiert wird (1).

Das Kammerwasser, welches vom Ziliarkörper gebildet wird, fließt durch die Pupille in den Vorderkammerwinkel. Von dort gelangt der größte Teil des Kammerwassers durch das Trabekelwerk in den Schlemm'schen Kanal und die nachfolgenden Sammelkanäle, die im episkleralen Venensystem münden. Ein kleinerer Teil gelangt über das uveosklerale Gefäßsystem in den allgemeinen venösen Kreislauf (2). Der intraokulare Druck wird somit durch ein Gleichgewicht zwischen Kammerwassersekretion und dessen Abfluss reguliert. Auch bei gesunden Personen zeigt er interindividuelle Schwankungen.

Das primäre Offenwinkelglaukom ist gekennzeichnet durch eine Abflussbehinderung im Trabekelwerk bei unauffälligen Kammerwinkelstrukturen. Dahingegen wird beim sekundären Offenwinkelglaukom, was 2-4 % aller Glaukome ausmacht, das Trabekelwerk sekundär durch Zellen wie Erythrozyten, Pigment, Entzündungszellen und Pseudoexfoliationsmaterial verlegt. Dies führt zu einem geringeren Abfluss von Kammerwasser, was zu einem erhöhten Augeninnendruck führt (1).

Winkelblockglaukome entstehen durch eine Verlegung des Kammerwinkels, wobei der Kammerwinkel gonioskopisch nicht einsehbar ist, da dieser bei primären Winkelblockglaukomen durch Irisgewebe und bei sekundären durch vordere Synechien, sowie Narben oder neugebildete Gefäße verlegt ist (2).

Eine weitere Glaukomentität stellt das „Normaldruckglaukom“ dar, welches einen normalen Augeninnendruck und einen offenen Vorderkammerwinkel aufweist, jedoch zu den typischen glaukomatösen Veränderungen führt (2), da der Intraokulardruck im Verhältnis zur Druckempfindlichkeit der Papille zu hoch ist. Bestätigt wird dies durch eine Reduktion der Progression durch Senkung des Augeninnendrucks um 30 % bei der Mehrheit der Patienten (6). Insbesondere scheinen vaskuläre Veränderungen in der Pathophysiologie des Offenwinkelglaukoms nämlich ein nächtlicher Abfall des Blutdrucks bei sonst normalem Blutdruck, vor allem beim Normaldruckglaukom eine Rolle zu spielen (7, 8).

Auffällig ist zudem, dass diese Form des Glaukoms bei weißen Menschen eine geringere Prävalenz (30-39%) aufweist, als beispielsweise in der asiatischen Bevölkerung (Prävalenz: 52-92%) (9).

## 2.5. Behandlungsoptionen

Die Behandlungsoptionen des Glaukoms beruhen auf zwei Säulen. Die erste Säule stellt die medikamentöse Therapie mittels regelmäßiger Applikation von Augentropfen dar (10–12). Diese ist indiziert, wenn sich Anzeichen einer glaukomatös veränderten Papille zeigen (1). Ihr gegenüber steht die operative Therapie mittels Lasertherapie (9,10) oder chirurgischen Maßnahmen (11). Das Ziel der Therapie ist ein Voranschreiten der glaukomatösen Erkrankung aufzuhalten, indem der Augeninnendruck gesenkt wird (2). Die topische Therapie zur Senkung des Augeninnendrucks umfasst unterschiedliche therapeutische Klassen, die sich in ihrem Ausmaß der Augeninnendrucksenkung, sowie in ihrer Dosierung, Nebenwirkungen und Kosten unterscheiden (12).

Wird der Augeninnendruck nicht ausreichend mittels einer Lokalthherapie gesenkt, beziehungsweise kann der individuelle Zieldruck nicht erreicht werden, so kann ergänzend eine Laserbehandlung durchgeführt werden. Die Laser- Trabekuloplastik führt zu einem vermehrten Kammerwasserabfluss, während eine Zyklophotokoagulation zu einer verminderten Bildung der Kammerwasserproduktion führt (13, 14). Eine Laserbehandlung führt jedoch nur zu einer moderaten Senkung des Intraokulardrucks.

Die Glaukomchirurgie umfasst drei unterschiedliche operative Techniken: die minimalinvasive Glaukomchirurgie, die filtrierende und nicht- filtrierende Chirurgie. Diese Verfahren finden Anwendung, wenn der Intraokulardruck mittels topischer Medikation oder Laserbehandlung nicht ausreichend gesenkt werden kann oder wenn die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen nicht toleriert wird (1).

Weist ein Patient einen akuten Winkelblock auf, so stehen neben lokalen und systemischen Therapien durch Carboanhydrase-Hemmer auch chirurgische Maßnahmen zur Verfügung. Eine chirurgische Methode ist die Linsenentfernung mit Implantation einer Intraokularlinse oder die Anlegung eines zweiten Abflussweges in die Vorderkammer durch Iridotomie oder Iridektomie (15). Bei einem andauernden Kammerwinkelverschluss muss diese notfallmäßig durchgeführt werden.

## 2.6. Epidemiologie des Offenwinkelglaukoms

Weltweit sind 2010 2,1 Millionen Menschen an einem Glaukom erblindet (16). Sowohl in entwickelten als auch in Entwicklungsländern ist das Bewusstsein für ein Glaukom gering, zudem gibt es keine wissenschaftlich evaluierten Screening-Programme oder randomisierte kontrollierte Studien (17). Trotz der unterschiedlichen Glaukom-Definitionen wird der Anteil der nicht diagnostizierten Glaukome in den entwickelten Ländern mit 50 bis 78% beschrieben (18–22). Wird ein vorliegendes Glaukom nicht behandelt, so führt dies bei über 50% der Augen innerhalb von 10 Jahren zu einer Gesichtsfeldprogression (23). Andere hingegen berichten, dass 40% der Patienten innerhalb von 5 Jahren zumindest auf einem Auge erblinden (24).

Wenn man nun bedenkt, dass insbesondere frühe Stadien eines Glaukoms gut therapiert werden können und ein Voranschreiten häufig verhindert werden kann, zeigt sich die Bedeutung einer Früherkennung. Für diese ist es jedoch erforderlich die Prävalenz und Inzidenz des Glaukoms zu kennen.

## 2.7. Prävalenz

Die Prävalenz beschreibt, wie viele Personen zu einem gewissen Zeitpunkt an einer bestimmten Erkrankung leiden (25). Im Folgenden werden einige Studien zur Glaukomprävalenz näher betrachtet und vorgestellt. Tham et al. (26) berichten, dass die Prävalenz an einem Glaukom im Alter zwischen 40-80 Jahren zu erkranken bei 2,93% liegt. Die Mehrheit dieser Glaukome sind Offenwinkelglaukome, deren Prävalenz im Alter von 40-80 Jahren 2,51% (26) beträgt.

Aufgrund der heutigen flächendeckenden Versorgung einer Katarakt mittels Operation, handelt es sich auch bei der Mehrheit der Glaukome in Deutschland um ein Offenwinkelglaukom (27), da es durch die Operation zu einer Vertiefung der Vorderkammer kommt und somit die Gefahr eines akuten Winkelblocks gesenkt wird. Es zeigt sich, dass die Prävalenz des Offenwinkelglaukoms mit zunehmendem Alter (28) ansteigt. Im Alter von 40-44 Jahren liegt die Prävalenz eines Offenwinkelglaukoms bei Kaukasiern bei 0,4%, im Alter von 50 Jahren bei 0,7%, im Alter von 60 Jahren bei 1,4%, im Alter von 70-74 Jahren bei 2,7%, im Alter von 80 Jahren bei 5,3% und im Alter von über 90 Jahren bei 10,0 %. Zudem zeigt sich, dass Männer etwas häufiger

an einem Glaukom erkranken als Frauen (OR=1,30) (28). Des Weiteren hat eine systematische Übersichtsarbeit gezeigt, dass es deutliche Unterschiede zwischen den Ethnizitäten gibt. Vor allem Menschen mit afrikanischer Abstammung weisen eine 2,8-fach höhere Glaukomprävalenz auf als Europäer (26). Zudem scheinen diese in früherem Alter zu erkranken.

Quigley et al. und Varma et al. berichteten, dass bei Personen mit lateinamerikanischer Abstammung insbesondere im Alter über 80 Jahren ein Glaukom häufiger auftritt. Zu berücksichtigen ist jedoch, dass nur diese beiden Studien in die Auswertung dieser Ethnizität eingeflossen sind (29,30). Glaukome, die durch einen Winkelblock verursacht werden, treten häufiger bei Asiaten auf, wie Tham et al. beschrieben (26).

Wolfs et al. verglichen im Jahr 2000 auf Erhebungsdaten der Rotterdam-Studie verschiedene Glaukomdefinitionen und damit verbundene Prävalenzdaten, die eine bis zu fünffach erhöhte Prävalenz zeigten, wenn man die Definition der „Baltimore Eye Study“ mit der der „Framingham Heart Study“ vergleicht. Die Hauptkomponente dieser Definitionen ist die CDR. Diese vergleicht den Durchmesser der Exkavation des Sehnervenkopfes mit dem Durchmesser der Papille (31).

Foster et al. stellten im Jahr 2002 im Rahmen mehrerer Diskussionen innerhalb der "International Society of Geographical and Epidemiological Ophthalmology" eine neue Definition vor, die als "ISGEO-Kriterien" bezeichnet werden und weit verbreitet sind (5). Eine aktuelle systematische Übersichtsarbeit zur Prävalenz des Glaukoms in bevölkerungsbasierten Studien ergab, dass 32 von 46 Publikationen nach Einführung der ISGEO diesem Ansatz folgten (28).

Die ISGEO-Kriterien sind durch strukturelle und funktionelle Befunde definiert. Für den strukturellen Nachweis werden die vertikalen Verhältnisse von Exkavation zu Papille (CDR) im Vergleich zur Normalbevölkerung betrachtet, sowie Seitenunterschiede in der Exkavation und die neuroretinale Randsaumbreite. Als funktioneller Nachweis wurden Gesichtsfelddefekte definiert, die mit einem Glaukom vereinbar sind.

Eine Studie in Nordirland untersuchte die Prävalenz des Glaukoms in einer bevölkerungsbasierten Längsschnittstudie bei Probanden im Alter von über 50 Jahren. Die Studienteilnehmer erhielten neben einer Gesundheitsuntersuchung eine



Aufnahme des Sehnervenkopfes, eine Messung des Augeninnendrucks mittels einem „Ocular Response Analyser (ORA)“, eine objektive Refraktion, eine OCT-Untersuchung, sowie einen Fragebogen über persönliche und gesundheitsbezogene Daten (32). Stellten sich im Bereich der Papille oder des Augeninnendrucks Auffälligkeiten heraus, so wurden die Teilnehmer zu einer Untersuchung einbestellt, bei der eine Gesichtsfelduntersuchung und die Beurteilung durch einen Glaukom-Experten erfolgte. Auffälligkeiten lagen vor, wenn VCDR  $\geq 0,7$  und/oder eine VCDR-Asymmetrie  $\geq 0,2$  und/oder ein vertikales neuroretinales Randsaumverhältnis  $\leq 0,1$  auf der Papillen-Stereofotografie und/oder einen Augeninnendruck  $\geq 25$  mmHg auf der ORA-Tonometrie vorlagen. Das Ergebnis dieser Studie zeigte, dass die Prävalenz bei dieser Studienpopulation bei Probanden im Alter von 50 Jahren und älter bei 2,83 % (95%-KI 2,31%, 3,46%) lag (32). Dahingegen betrug die altersgewichtete Prävalenz 3,19% (95%-KI 2,55, 3,97) im Jahre 2011 und 3,24% (95%-KI 2,59, 4,04) bei der Bevölkerungsvorausberechnung 2017. Stratifizierte man die rohe Prävalenz ebenfalls nach dem Alter, so zeigte sich, dass die Prävalenz von 1,13 % (95%-KI 0,64, 1,97) in der Altersgruppe der 50-59-Jährigen auf 9,60 % (95%-KI 6,03, 14,95) in der Altersgruppe 80+ anstieg (32).

Hollands et al. betrachteten in einer systematischen Übersichtsarbeit das Vorliegen eines Offenwinkelglaukoms bei verschiedenen vertikalen CDRs. Bei zwei Studien zeigte sich bei einer CDR von  $\geq 0,6$  ein positives Wahrscheinlichkeitsverhältnis für das Vorliegen eines Offenwinkelglaukoms mit einer Likelihood-ratio (LR) von 7,0 bis 7,5, bei einer CDR  $\geq 0,7$  in 4 Studien von LR=14 (33). Von großer Bedeutung ist hier jedoch dass man beachtet, dass eine physiologische Papillenexkavation mit steigender Papillengröße zunimmt (27,34). Ebenfalls zeigten Hollands et al. in ihrer systematischen Übersichtsarbeit, dass bei einer Seitendifferenz der Papillenexkavation von  $\geq 0,2$  in der vertikalen CDR ein erhöhtes Risiko für ein Offenwinkelglaukom vorliegt (LR=3,9-4,1) (33). Bei einer vertikalen CDR  $\geq 0,3$  liegt sogar ein ca. 7-fach erhöhtes Risiko vor, wie drei Studien zeigten (21,30,35).

Auch papillenmorphologische Veränderungen gehen mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung eines Offenwinkelglaukoms einher, wie die „National Health and Nutrition Examination Survey“ (NHANES) berichtet (36). So ist die Wahrscheinlichkeit bei einer vorliegenden Papillenrandblutung an einem Offenwinkelglaukom zu leiden 7,5-fach erhöht.

Höhn et al. untersuchten im Rahmen der Gutenberg-Gesundheitsstudie ebenfalls die Prävalenz des Glaukoms. Definiert wurde dieses durch die ISGEO Klassifikation, zusätzlich wurde hier jedoch der Einfluss der Papillengröße auf Basis des vertikalen Verhältnisses von Exkavation-zu-Papille (VCDR) berücksichtigt. Es zeigte sich, dass die Prävalenz eines definitiven Glaukoms 1,44 % betrug, hierzu wurden die ersten 5000 Probanden ausgewertet. Die Prävalenz, die an die Papillenfläche adjustiert wurde, betrug hingegen 1,34 % (n = 67). Zudem stieg die Prävalenz in beiden Modellen mit zunehmendem Alter (von 0,9 bis 2,4 %) und keiner der Glaukomfälle wies einen kleinen Sehnervenkopf auf ( $< 1,6 \text{ mm}^2$ ). Bei mittleren Papillen betrug die Glaukomprävalenz hingegen 1,0 % (ohne Papillengrößen-Anpassung) bzw. 1,6% (mit Papillengrößen-Anpassung) und bei großen Papillen 5,6 % bzw. 2,5% (27).

Es zeigt sich also, dass die Größe der Papille eine wichtige Determinante der VCDR ist (37). Obwohl die „Rotterdam-Studie“ (31) und auch die „Blue Mountains Eye Study“ (34) in bevölkerungsbasierten Stichproben den Einfluss der Papillengröße auf die VCDR und ihre Perzentile nachgewiesen haben, wird die Papillengröße bisher in bevölkerungsbasierten Studien in die Klassifikation von Glaukomfällen nicht mit einbezogen. Höhn et al. machen deutlich, wie wichtig die Papillengröße für die Klassifikation von Glaukomfällen ist (27). Berücksichtigt man diese nicht, so kommt es bei kleinen Papillen zu einer Unterschätzung der Fälle und bei großen Papillen zu einer Überschätzung (38).

## 2.8. Inzidenz

Die Inzidenz ist ein Maß dafür, wie viele Personen, die bisher nicht an einer bestimmten Krankheit leiden innerhalb einer gewissen Zeit an dieser Krankheit erkranken (25). Mittels systematischer Literaturrecherche wurden in Medline am 09.03.2021 mit den Suchbegriffen "glaucoma and incidence and population-based" nach bereits publizierten Artikeln zur Inzidenz des Offenwinkelglaukoms gesucht. Insgesamt fanden sich 857 Datensätze.

Nach ausreichender Prüfung der Artikel und deren Zusammenfassungen wurden 23 Datensätze eingeschlossen (24,39,40,40–60). Diese analysierten die Glaukom-Inzidenzdaten von 12 verschiedenen Studien mit mindestens einer systematischen Nachuntersuchung. Diese 12 Studien wurden zwischen 2001 und 2017 veröffentlicht.

Zwei der Studien, nämlich die Barbados Eye Study und die Rotterdam Studie analysierten unterschiedliche Zeiträume und führten jeweils zwei Nachuntersuchungen durch. Insgesamt wurden zehn bevölkerungsbasierte Kohorten analysiert: davon vier in Europa (Rotterdam in den Niederlanden, Ponza in Italien, Salzburg in Österreich und Skelleftea in Nordschweden) (42–45), zwei in Australien (Blue Mountain District, Region Melbourne) (47,55), eine in Asien (in der südwestliche Region Chinas) (24), eine in den USA (59), eine in Indien (Südindien) (41) und eine in der Karibik (in Barbados) (49).

Im Folgenden werden diese Studien einschließlich ihrer Methodik zur Bestimmung der Glaukominzidenz beschrieben.

Über einen Zeitraum von vier Jahren analysierten Leske et al. in Barbados die Inzidenz des Offenwinkelglaukoms in einer überwiegend dunkelhäutigen Bevölkerung. Definiert wurde das Glaukom durch ein Vorliegen von Gesichtsfelddefekten und einer Schädigung des Sehnervenkopfes an mindestens einem Auge, nachdem andere Ursachen dafür ausgeschlossen wurden. Der Intraokulardruck hingegen war kein Bestandteil dieser Definition. Für die Klassifizierung verwendeten Sie die automatisierte Humphrey-Perimetrie, Papillenfotos, ein vertikales Verhältnis von Exkavation zu Papille von 0,7 oder mehr, ein neuroretinaler Randsaum von 0,1 Papillendurchmesser oder weniger, eine vorliegende Kerbe sowie Papillenblutungen und eine Asymmetrie im Verhältnis von Exkavation zu Papille (49).

Im Alter von 40 Jahren und älter wurde die kumulative Inzidenz des Offenwinkelglaukoms in dieser Population von Leske et al. (49) mit 2,2% beschrieben. Nach einer erneuten Untersuchung der Studienpopulation im Jahr 2007 wurde die neunjährige kumulative Inzidenz dieser Studienpopulation mit 4,4% beschrieben (51).

Das „Visual Impairment Project“ analysierte die Inzidenz des Offenwinkelglaukoms über 5 Jahre bei Teilnehmern in Australien, die Teilnehmer waren 40 Jahre oder älter und stammten aus Melbourne (55). Die Definition des Glaukoms wurde durch ein Übereinkommen von sechs Augenärzten, von denen zwei Spezialisten auf dem Gebiet des Glaukoms waren, festgelegt. Ein intraokularer Druck von mehr als 21 mmHg, ein möglicher Gesichtsfelddefekt (nasale Stufe > 5dB in drei benachbarten Punkten oder > 10dB in zwei benachbarten Punkten, ein bündelartiger Defekt oder ein vergrößerter blinder Fleck) oder ein vertikales Verhältnis von Exkavation zu Papille von > 0,7 sowie

ein Glaukom in der Vorgeschichte wurden als Glaukom verdächtig eingestuft, sodass die Untersuchungsunterlagen dieser Teilnehmer einem Gremium zur Bewertung vorgelegt wurden und eine Klassifizierung in mögliches, wahrscheinliches und definitives Glaukom vorgenommen wurde. 17 Personen wiesen ein definitives Offenwinkelglaukom auf, was einer kumulativen Inzidenz von 0,5 % entspricht (55).

In einer weiteren australischen bevölkerungsbasierten Studie (der Blue Mountains Eye Studie) berichteten Kawasaki et al. über die 10-Jahres-Inzidenz des Offenwinkelglaukoms bei Probanden im Alter von 49 Jahren und älter (47). Definiert war das Offenwinkelglaukom als typischer glaukomatöser Gesichtsfeldausfall in Kombination mit einer passenden Randsaumausdünnung der Papille und einer vergrößerten CDR von 0,7 oder einer CDR-Asymmetrie zwischen dem rechten und dem linken Auge. Um einen Kammerwinkelverschluss, eine Rubeosis oder ein Sekundärglaukom (außer Pseudoexfoliation) auszuschließen, wurde bei allen auffälligen Augen eine Spiegelung des Kammerwinkels mittels Gonioskop durchgeführt. Die kumulative 10-Jahres-Inzidenz bei dieser Kohorte betrug 3,4 %.

Im Gegensatz dazu berichtete die europäische Rotterdam Studie aus den Niederlanden im Jahre 2005 eine kumulative 5-Jahres-Inzidenz des Offenwinkelglaukoms von 0,6 % in der allgemeinen Bevölkerung im Alter von 55 Jahren und älter (42). Wiesen die Probanden an mindestens einem Auge einen offenen Vorderkammerwinkel und keine Anamnese eines Winkelverschlusses oder eines Sekundärglaukoms auf, so wurde dies als Offenwinkelglaukom definiert. Die endgültige Diagnose eines Offenwinkelglaukoms wurde anhand eines Algorithmus erstellt, der auf ein Vorhandensein oder Fehlen einer glaukomatösen Schädigung der Papille sowie des Gesichtsfeldes oder beidem basierte. In dieser Population basierten die Cut-off-Werte für eine glaukomatöse Optikusneuropathie auf den 97,5 und 99,5 Perzentilen der Verteilung der CDR. Da die minimalen Randsaumbreiten (MRWR) nicht durch eine Ophthalmoskopie quantifiziert wurde, wurde diese auch nicht berücksichtigt. Bei Studienbeginn wurde ein inzidenten Offenwinkelglaukom definiert als kein oder als mögliches Offenwinkelglaukom in einem der beiden Augen und ein wahrscheinliches oder definitives Glaukom in mindestens einem Auge bei der Nachuntersuchung. Nach 10 Jahren wurden im Jahre 2010 die Ergebnisse zum inzidenten Offenwinkelglaukom veröffentlicht (40).

In dieser Analyse wurden Teilnehmer mit einem inzidenten Offenwinkelglaukom betrachtet, wenn bei Studienbeginn an keinem Auge ein glaukomatöser Gesichtsfeldausfall vorlag und mindestens ein Auge bei der Nachuntersuchung einen glaukomatösen Gesichtsfeldausfall aufwies. Als primäres Maß der Exkavation wurden zu Studienbeginn und bei der ersten Nachuntersuchung Fotos des Sehnervenkopfes gemacht und das vertikale Exkavationsverhältnis (VCDR) bestimmt. Bei der zweiten Nachuntersuchung wurde der Sehnervenkopf mit der Heidelberg Retina Tomographie beurteilt und die Cut-off-Werte für VCDR wurden für die Sehnervenkopffläche adjustiert.

Die in Österreich durchgeführte Salzburg-Moorfields-Collaborative-Glaucoma Study berichtete über eine kumulative 5-Jahres Inzidenz des Offenwinkelglaukoms von 1,0 %. Die Studienteilnehmer waren im Alter von 40 Jahren und älter. Sie definierten das Offenwinkelglaukom entweder als Normaldruckglaukom mit einem Augeninnendruck  $\leq 21$  mmHg und einer typischen glaukomatösen Optikusneuropathie und/oder einer VCDR  $\geq 0,6$ , einem glaukomatösen Gesichtsfeldausfall und einem offenen Vorderkammerwinkel. Ein Augeninnendruck  $> 21$  mmHg wurde als Hochdruckglaukom bezeichnet (43).

Astrom et al. berichteten über die Inzidenz des Offenwinkelglaukoms in Schweden über einen Zeitraum von 21 Jahren bei 339 Probanden aus Skelleftea<sup>o</sup> die 1915 geboren und alle 7 Jahre untersucht wurden. Die Diagnose Glaukom wurde bei Studienteilnehmern definiert, bei denen mindestens zwei der folgenden drei Kriterien erfüllt waren: 1) Augeninnendruck von  $\geq 30$  mmHg zum Zeitpunkt der Diagnose, Augeninnendruckerhöhung von  $>10$  mmHg gegenüber dem Ausgangswert; 2) glaukomatöser Sehnervenkopf und 3) Gesichtsfelddefekt vereinbar mit einem Glaukom. Basierend auf diesen Untersuchungen wurde eine jährliche Inzidenz von 0,9 % beobachtet (44).

Die Ponza Eye Study, die in Italien durchgeführt wurde, untersuchte die Inzidenz des Glaukoms über 12 Jahre (45). In dieser Studie wurde das Glaukom, wie oben beschrieben, nach der Klassifikation der ISGEO diagnostiziert. Hier lag die kumulative 12-Jahres-Inzidenz bei 3,8 %.

In Bezug auf die hispanische Bevölkerung analysierte die Los Angeles Latino Eye Study die kumulative 4-Jahres-Inzidenz des Offenwinkelglaukoms bei Hispanics im

Alter von 40 Jahren und älter in den USA. Hier betrug die Inzidenz 2,5%. Sie definierten das Offenwinkelglaukom als Vorhandensein eines offenen Kammerwinkels, einer charakteristischen oder kompatiblen glaukomatösen Gesichtsfeldanomalie und dem Nachweis von charakteristischen/ kompatiblen glaukomatösen Optikusneuropathien in mindestens einem Auge nach ophthalmologischem Ausschluss anderer möglicher Ursachen (59).

Vijaya et al. berichteten im Rahmen der Chennai Eye Disease Incidence Study über eine kumulative 6-Jahres-Inzidenz des Offenwinkelglaukoms von 2,4 %. Ein Glaukom wurde in dieser Studie gemäß ISGEO Klassifikation definiert. Die Studie wurde in einer ländlichen und städtischen Allgemeinbevölkerung in Südindien im Alter von 40 Jahren und älter durchgeführt (41).

Die Inzidenz des Offenwinkelglaukoms in einer Kohorte von Bai-Chinesen im Alter von 50 Jahren und älter analysierten Pan et al. in der Yunnan Minority Eye Study (24). Ein Glaukom wurde nach der ISGEO-Klassifikation definiert und es wurde eine statische und dynamische Gonioskopie zur Untersuchung des Kammerwinkels durchgeführt. Die kumulative 5-Jahres-Inzidenz des Offenwinkelglaukoms betrug in dieser Kohorte 0,8 %.

## 2.9. Assoziierte Faktoren

Faktoren, die mit dem Vorliegen eines Glaukoms in Zusammenhang stehen und somit die Glaukomprävalenz beeinflussen, werden als assoziierte Faktoren bezeichnet. Hierzu gehören das Pseudoexfoliationssyndrom (61), eine Myopie (61–63), sowie ein erhöhter Intraokulardruck (61). Weitere assoziierte Faktoren, die mit der Glaukomprävalenz in Zusammenhang stehen bzw. diese beeinflussen, sind ein höheres Lebensalter (64), ein bekanntes Glaukom in der Familienanamnese (64), schwarze Ethnizität (65) und die Einnahme von Kortikosteroiden (66).

### Pseudoexfoliationssyndrom

Topouzis et al. (61) untersuchten im Rahmen der „Thessaloniki Eye Study“ den Zusammenhang zwischen einem Offenwinkelglaukom und einer bestehenden Myopie, dem Vorliegen einer Pseudoexfoliation, einem erhöhten Augeninnendruck und einer koronaren Bypass- oder Gefäßoperation in der Vorgeschichte. Von den zufällig

gezogenen Personen konnten 3617 kontaktiert werden, hiervon nahmen 2554 Personen an der Studie teil (Teilnahmerate von 71%), die alle 60 Jahre oder älter waren. Von diesen 2554 wurden 2261 in der Klinik untersucht und 293 aufgrund von Krankheit oder schwerer Behinderung zu Hause, die jedoch nicht in die Analyse einbezogen wurden um Fehlklassifizierungen zu minimieren. Neben einer ausführlichen Anamnese, die sowohl demographische (Alter, Geschlecht), medikamentöse als auch ophthalmologische und systemische Parameter (arterielle Hypertonie, koronare Bypass- oder Gefäßoperation) erfasste, wurden die Patienten zu ihren Lebensgewohnheiten (wie Rauchen, Alkoholkonsum) befragt. Darüber hinaus erhielten die Probanden eine umfangreiche augenärztliche Untersuchung, die eine Bestimmung der Sehschärfe, eine automatische Humphrey Perimetrie, eine Spaltlampenuntersuchung, eine Messung des Augeninnendrucks mittels Applanationstonometrie (mittlerer IOD von drei Messwerten), die Spiegelung des Kammerwinkels mittels Gonioskopie und eine Fundusuntersuchung (zusätzlich in Mydriasis) einschloss. Des Weiteren wurde Größe und Gewicht bestimmt, sowie der arterielle Blutdruck, der als Durchschnitt von zwei Messwerten ermittelt wurde. Für die Definition des Glaukoms gab es zwei Stufen: Stufe 1 enthielt sowohl strukturelle (Vorliegen einer Ausdünnung/ Einkerbung oder einer Asymmetrie von VCDR= 0,2) als auch funktionelle Schäden (bestätigter glaukomatöser Gesichtsfelddefekt) und war unabhängig vom Augeninnendruck. Außerdem wurde die Diagnose eines Glaukoms gestellt, wenn die klinische Beurteilung stark für das Vorhandensein eines Glaukoms sprach. Zwei von drei Augenärzten, die unabhängig voneinander die Befunde auswerteten, mussten in ihrer Meinung übereinstimmen, um die Diagnose eines Glaukoms stellen zu können. Wiesen die Probanden einen offenen Vorderkammerwinkel auf und hatten zusätzlich ein Glaukom, so wurden sie als primäres Offenwinkelglaukom (POWG) klassifiziert. Hatten die Probanden hingegen ein Glaukom und zusätzlich eine Pseudoexfoliation (PEX) in beiden Augen, so wurden sie als Pseudoexfoliationsglaukom (PEXG) klassifiziert. Beide Erkrankungen (POWG und PEXG) wurden als Offenwinkelglaukom klassifiziert. PEX war definiert, als das Vorhandensein von pseudoexfoliativem Material in einem der beiden Augen am Pupillenrand, auf der Linsenkapsel oder in beiden. Auch hier mussten zwei von drei Augenärzten das Vorliegen von PEX unabhängig voneinander bestätigen. Eine Myopie war als leicht definiert, wenn sie -1 bis -3 dpt betrug, und als mittel bis stark, wenn sie mehr als -3 dpt betrug. In der multivariablen Analyse wurden von den 2554 Probanden 2078 berücksichtigt, da diese mindestens ein phakes Auge besaßen. Grund hierfür

war, dass pseudophake Probanden fälschlicherweise als nicht-PEX, als nicht-myop oder als beides klassifiziert werden konnten. Es zeigte sich, dass die Wahrscheinlichkeit für ein Offenwinkelglaukom bei einem erhöhten Augeninnendruck (OR = 1,21 pro 1 mmHg; 95%-KI: 1,16 bis 1,27;  $p < 0,001$ ), PEX in mindestens einem Auge (OR = 2,81; 95%-KI: 1,76 bis 4,49;  $p < 0,001$ ), einer koronaren Bypass- oder Gefäßoperationen in der Vorgeschichte (OR = 1,95; 95%-KI: 1,13 bis 3,37;  $p = 0,017$ ) und einer mittleren bis hohen Myopie (mehr als -3 Dioptrien; OR = 2,40; 95%-KI: 1,24 bis 4,64;  $p = 0,009$ ) erhöht ist. Dahingegen zeigte die multivariable Analyse für die Wahrscheinlichkeit eines POWG und eine Assoziation für das Alter (OR = 1,04 pro Jahr;  $p = 0,048$ ), den Augeninnendruck (OR = 1,19 pro 1 mmHg;  $p < 0,001$ ), die Vorgeschichte eines koronaren Bypasses oder einer Gefäßoperation (OR = 2,09;  $p = 0,01$ ). Das PEXG war in der multivariablen logistischen Regressionsanalyse mit einem erhöhten IOD assoziiert (OR = 1,25 pro 1 mmHg; 95%-KI: 1,14 bis 1,37;  $p < 0,001$ ) (61). Dahingegen war eine mittlere bis hohe Myopie (mehr als -3 Dioptrien) grenzwertig mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für ein PEXG assoziiert (OR = 2,97; 95%-KI: 0,96 bis 9,22;  $p = 0,06$ ). Keinen statistischen Zusammenhang zeigte dagegen das Alter (pro Jahr; OR = 1,00; 95%-KI: 0,93 bis 1,08;  $p = 0,95$ ).

### Myopie

Der „National Health and Nutrition Examination Survey“ (63) wurde von 2005 bis 2008 durchgeführt und umfasste 5277 Probanden im Alter von  $\geq 40$  Jahren in einer bevölkerungsrepräsentativen Querschnittsstudie in den USA. Die Studie untersuchte den Zusammenhang zwischen einer Myopie und der Prävalenz des Glaukoms. Eine Emmetropie war definiert bis -0,99 dpt, eine leichte Myopie von -1,00 bis -2,99 dpt, eine moderate Myopie von -3,00 bis -5,99 dpt, eine hohe Myopie von  $-6,00$  dpt und mehr und eine Hyperopie mit  $> 1,00$  dpt. Es zeigte sich, dass die Odds Ratios für ein selbstberichtetes Glaukom bei einer leichten Myopie (OR = 0,90, 95%-KI: 0,56-1,45), bei einer moderaten (OR = 1,40, 95%-KI: 0,62-3,16) oder einer hohen Myopie (OR = 0,26, 95%-KI: 0,08-0,80) im Vergleich zu Emmetropen nicht signifikant erhöht waren. Bei Vorliegen einer hohen Myopie war das Risiko sogar niedriger, jedoch ist hier einschränkend anzuführen, dass insbesondere bei hoher Myopie Sehnervenveränderungen vorliegen, die die Diagnose eines Glaukoms erschweren. Die Wahrscheinlichkeit einer VCDR  $\geq 0,7$  war bei einer leichten (OR = 0,84, 95%-KI: 0,31-2,25), mittleren (OR = 0,37, 95%-KI: 0,04-3,57) oder hohen Myopie (OR = 0,85, 95%-KI: 0,09-8,42) im Vergleich zu Emmetropen ebenfalls nicht signifikant erhöht. Die



Odds Ratios für jegliche Gesichtsfelddefekte waren jedoch signifikant erhöht, sowohl bei einer leichten (OR = 2,02, 95%-KI: 1,28-3,19), als auch bei einer moderaten (OR = 3,09, 95%-KI: 1,42-6,72) und auch bei einer hohen Myopie (OR = 14,43, 95%-KI: 5,13-40,61) im Vergleich zu Emmetropen (63).

Eine weitere Studie die den Zusammenhang zwischen einer Myopie und einem POWG untersucht hat, ist die „Singapore Malay Eye Study“ (62). Sie ist eine bevölkerungsbasierte Querschnittsstudie, die 3280 Probanden im Alter von 40 bis 80 Jahren untersuchte. In der Analyse wurden von den 3280 Probanden jedoch nur 3109 Probanden berücksichtigt, da 154 aufgrund einer vorherigen Katarakt-Operation an beiden Augen und 17 Probanden ohne Linsenstatus ausgeschlossen wurden. Neben einer Refraktionsbestimmung erhielten die Probanden eine Messung des Augeninnendrucks mittels Goldmann-Appplanationstonometrie, eine Spaltlampenuntersuchung, eine Messung der Achsenlänge und der zentralen Hornhautdicke, sowie eine erweiterte Untersuchung der Papille. Klassifiziert wurde das Glaukom anhand der ISGEO-Kriterien. Eine Emmetropie war definiert als ein sphärisches Äquivalent (SE) von -0,5 bis 0,5 dpt, eine Myopie als ein SE von weniger als -0,5 dpt, eine Hyperopie als ein SE von mehr als 0,5 dpt. Da es in dieser Studie nur wenige Augen mit hoher Myopie (SE von weniger als -6,0 dpt) für eine Analyse mit einem POWG gab, definierte man eine moderate bis hohe Myopie als ein SE von weniger als -4,0 dpt.

Es zeigte sich, dass nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, Bildung, Körpergröße, arterieller Hypertonie und HbA1c-Level Personen mit einer moderaten oder hohen Myopie (weniger als -4,0 dpt) ein höheres Risiko haben an einem POWG zu erkranken (OR = 2,87, 95%-KI:1,09-7,53). Adjustierte man zusätzlich für die zentrale Hornhautdicke so blieb auch dieser Zusammenhang signifikant, die OR betrug 2,80 (95%-KI:1,07-7,37). Des Weiteren zeigte sich, dass eine längere Achsenlänge mit einem POWG assoziiert war (für das 2. Quartil betrug die OR = 2,49, 95%-KI: 0,94-6,59, für das 3. Quartil betrug die OR = 3,61, 95%-KI: 1,39-9,36 und für das 4. Quartil betrug die OR = 2,88, 95%-KI: 1,05-7,88). Nach weiterer Adjustierung für die zentrale Hornhautdicke waren Personen mit einer Achsenlänge im Quartil 4 (OR = 3,00, 95%-KI:1,09-8,24) dreimal häufiger von einem POWG betroffen als Probanden aus Quartil 1. Zudem zeigte sich, dass eine tiefere Vorderkammer signifikant mit einem geringeren Risiko für ein POWG assoziiert ist (Quartil 4 versus 1: OR = 0,31; 95%-KI: 0,10-0,98).

Zusammenfassend zeigt diese Studie eine Assoziation von moderater Myopie und zunehmender Achsenlänge mit einem primären Offenwinkelglaukom (62).

Der Zusammenhang zwischen einem Offenwinkelglaukom und kardiovaskulären Erkrankungen wird weiterhin kontrovers diskutiert:

In systematischen Übersichtsarbeiten zeigte sich eine kleine Effektgröße zwischen einer arteriellen Hypertonie und einem Diabetes mellitus (67) und dem Vorliegen eines Offenwinkelglaukoms (68). Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Offenwinkelglaukoms bei bestehendem Diabetes mellitus ist nach Berichten von Zhou et al. in 6 bevölkerungsbasierten Studien um den Faktor 1,4 (95%-KI: 1,25-1,57) erhöht (67). Rubeotische Sekundärglaukome waren in diesen Studien jedoch nicht exkludiert. Zhao et al. analysierten 47 Fall-Kontroll- und Kohorten-Studien aus 16 Ländern und berichteten bei Vorliegen einer Diabetes-Erkrankung über eine 1,48-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit (95%-KI:1,29-1,71) für das Auftreten eines Glaukoms (69). Eine weitere Assoziation besteht zudem in der Dauer der vorliegenden Diabetes-Erkrankung. Hier zeigte sich, dass das Risiko für ein Glaukom für jedes Jahr seit der Diabetesdiagnose um 5% (95%-KI:1-9) steigt. Außerdem betrug der gepoolte durchschnittliche Unterschied des Intraokulardrucks beim Vergleich von Probanden mit Diabetes mellitus und ohne Diabetes mellitus 0,18 mmHg (95%-KI: 0,09-0,27), während der gepoolte durchschnittliche Anstieg des Intraokulardrucks bei einem Anstieg von 10 mg/ dl Nüchtern glukose 0,09 mmHg betrug (95%-KI: 0,05-0,12).

Anhand einer Analyse von sieben prospektiven Kohortenstudien berichten Zhao et al., dass Personen, die an Diabetes erkrankt sind ein 1,36-fach (95%-KI:1,24-1,50) höheres Risiko haben an einem Offenwinkelglaukom zu erkranken (70). Zudem zeigt eine systematische Übersichtsarbeit mit Meta-Analysen aus 60 Beobachtungsstudien, wovon 44 Querschnittsstudien, 9-Fall-Kontroll-Studien und 7 longitudinale Kohortenstudien waren, dass es einen kleinen Zusammenhang zwischen einem Offenwinkelglaukom und einer arteriellen Hypertonie gibt, wobei dieser Zusammenhang in den Querschnittsstudien stärker war als in den Fall-Kontroll- und Längsschnittstudien (68). Das gepoolte relative Risiko im Vergleich zwischen Probanden mit arterieller Hypertonie und ohne Hypertonie betrug 1,16 (95%-KI:1,05-1,28), jedoch mit geringer Heterogenität zwischen den Studien. Signifikant war das gepoolte relative Risiko (RR) für Querschnittsstudien (RR = 1,24, 95%-KI: 1,06-1,44).

Für Fall-Kontroll- (RR = 1,08, 95%-KI: 0,92-1,28) und Längsschnittstudien (RR = 1,05, 95%-KI: 0,69-1,59) war es jedoch kleiner und nicht statistisch signifikant. Es zeigte sich jedoch, dass eine bestehende arterielle Hypertonie mit einem erhöhten Augeninnendruck assoziiert ist (95%-KI: 0,23-0,28 gepoolter durchschnittlicher Anstieg des IOD (0,26mmHg) bei Anstieg des systolischen Blutdrucks um 10 mmHg; 95%-KI: 0,11-0,23 gepoolter durchschnittlicher Anstieg des IOD (0,17mmHg) bei Anstieg des diastolischen Blutdrucks um 5mmHg) (68).

### Kortikosteroide

In Bezug auf die systemische Einnahme von Steroiden ist schon lange aus klinischen Studien bekannt, dass diese zu einem erhöhten intraokularen Druck führen (71–73). Hierzu fehlen jedoch systematische Übersichtsarbeiten. Das Auftreten eines erhöhten intraokularen Drucks in Zusammenhang mit einer systemischen Steroidtherapie scheint von der Dosis der Steroide abzuhängen.

Zudem ist aus klinischen Studien bekannt, dass auch lokal applizierte Steroide am Auge zu einem erhöhten Augeninnendruck führen (74). Steroide, die direkt in den Glaskörperraum appliziert werden (intravitreal) führen sowohl in Abhängigkeit von der Dosis als auch vom Wirkstoff zu einer Erhöhung des Intraokulardrucks (75). So tritt beispielsweise nach einer Dosis von 0,35 mg Dexamethason bei 11% der Patienten eine Erhöhung des intraokularen Drucks auf und bei 0,7 mg Dexamethason bei 15%. Bei 4 mg Triamcinolon, welches hier intravitreal verabreicht wurde, tritt zu 32% der Fälle eine Erhöhung des Augeninnendrucks auf, bei 0,59 mg Fluocinolon zu 66% und bei 2,1 mg Fluocinolon zu 79% (75).

Zwei systematische Übersichtsarbeiten analysierten den möglichen Zusammenhang zwischen einer intranasalen Applikation von Steroiden und einer Erhöhung des Augeninnendrucks (76,77). Hierbei zeigte sich keine klinisch relevante Erhöhung des Augeninnendrucks (0,8%) und es zeigte sich kein Fall eines Glaukoms (77). Bei der Verabreichung von inhalativen Steroiden scheint es jedoch bei Personen mit positiver Familienanamnese einen Zusammenhang zwischen einem erhöhten Augeninnendruck/ Offenwinkelglaukom und der Applikation von inhalativen Steroiden zu geben (78). Dies zeigte sich insbesondere bei hohen Dosen (>4 Hübe) für mindestens 3 Monate.

Es zeigt sich also ein höheres Risiko für das Auftreten eines erhöhten Intraokular drucks bei systemischer Gabe von Steroiden, bei topisch am Auge applizierten und bei intravitrealer Gabe.

## 2.10. Risikofaktoren

Faktoren, die vor dem Auftreten einer Krankheit vorliegen, bezeichnet man als Risikofaktoren. Im Folgenden werden die Ergebnisse von Einzelstudien berichtet, da sich bezüglich der Analyse von Risikofaktoren auf die Inzidenz des Offenwinkelglaukoms keine systematischen Übersichtsarbeiten finden lassen.

Die Hauptrisikofaktoren des Glaukoms sind neben einem höheren Alter (39,79), ein erhöhter Augeninnendruck (40,79), eine Myopie (40), Pseudoexfoliation (44,48,79) sowie eine positive Familienanamnese (40,79). All diese Faktoren sind mit einer erhöhten Inzidenz verbunden.

Im Folgenden werden die Risikofaktoren und die Entstehung eines Offenwinkelglaukoms in verschiedenen Studien untersucht und diskutiert.

### Familienanamnese

Tiensch et al. berichteten in der „Baltimore Eye Study“, dass Personen mit einer bekannten Glaukomerkrankung zwei bis dreimal häufiger eine Erkrankung von Familienmitgliedern angaben, als Personen ohne bisherige Glaukomerkrankung (80). Weisen Personen mit erkrankten Geschwistern ein 3,69-fach höheres Risiko auf an einem Glaukom zu erkranken, während das Risiko bei erkrankten Eltern bei 2,17 liegt (80). Ein Zusammenhang mit Angehörigen zweiten Grades ist aufgrund fehlender Daten bisher nicht nachzuweisen.

Auch Weih et al. (35) beschreiben in der „Blue Mountain Eye Study“ ein Zusammenhang zwischen der Entstehung eines Glaukoms und einer positiven Familienanamnese mit Erhöhung des Risikos um ca. das 3,1-fache. Personen mit einer positiven Familienanamnese erkranken zweimal häufiger (RR = 2,04; 96%-KI: 1,04 – 4,00) an einem Glaukom, wie eine Studie aus Schweden zeigte (79).

Zu einem ähnlichen Ergebnis kam das „Visual Impairment Projekt“ aus Australien. Sie berichteten ebenfalls, dass Personen mit positiver Familienanamnese häufiger an einem Offenwinkelglaukom erkrankten (RR = 2,1; 95%-KI: 1,03 – 3,2) (48). Weiterhin berichten erkrankte Personen, dass ihre Mütter (5,0%) und Schwestern (2,6%) deutlich häufiger an einem Glaukom erkrankt seien als ihre Väter (1,5%) und Brüder (1,2%) (81).

### Erhöhter Augeninnendruck

Einen weiteren Risikofaktor an einem Offenwinkelglaukom zu erkranken stellt ein erhöhter Augeninnendruck dar. Dies konnte in verschiedenen bevölkerungsbasierten Studien gezeigt werden (39,48,79).

Untersuchungen des Kontrollarms der „Ocular Hypertension Treatment Study“ (82) zeigten, dass bei Vorliegen einer okulären Hypertension ( $\geq 24$  mmHg) das Risiko innerhalb der nächsten 5 Jahre an einem Glaukom zu erkranken bei 9,5% liegt. Ebenfalls zeigte die Studie, dass eine Senkung des Augeninnendrucks zu einer Reduktion des Risikos um 4,4 % führt.

Die „European Glaucoma Prevention Study“ untersuchte die Wirksamkeit der Senkung des Augeninnendrucks durch Dorzolamid, um eine Progression und Konversion in ein Offenwinkelglaukom zu verhindern. 1081 Patienten mit okulärer Hypertension (22–29 mmHg), die 30 Jahre oder älter waren, stellten die Studienpopulation dar. Es zeigte sich, dass ohne die Anwendung einer Lokalthherapie die Konversionsrate ein Glaukom innerhalb von 5 Jahren zu entwickeln 14,1 % und bei Anwendung von Dorzolamid 13,4 % betrug (83). Zudem stellten sie fest, dass bei Patienten mit okulärer Hypertension, die zusätzlich eine kleinere zentrale Hornhautdicke aufwiesen, ebenfalls ein erhöhtes Risiko besteht ein Offenwinkelglaukom zu entwickeln (84).

### Myopie

Eine Myopie mit einem Brechkraftfehler von mehr als -4 Dioptrien stellt ebenfalls einen Risikofaktor dar, wie die „Rotterdam Eye Study“ (RR = 2,31; 95%-KI: 1,19 – 4,49) zeigte (40). Dies zeigte sich auch in anderen Ethnizitäten: Pan et al. (24) berichteten in einer chinesischen Kohortenstudie, dass eine Myopie ( $\geq -0,5$  Dioptrien oder mehr; OR = 3,4; 95%-KI: 1,3-8,6) als Risikofaktor für ein Offenwinkelglaukom gilt (24). Auch in der „Chennai Eye Disease Incidence Study“ fand sich ein solcher Zusammenhang: eine

Myopie von -0,5 Dioptrien oder mehr stellte ein erhöhtes Risiko dar an einem Offenwinkelglaukom zu erkranken (RR = 1,7; 95%-KI: 1,1-2,5) (41). Zudem stellten Vijaya et al. (41) fest, dass die Achsenlänge des Auges mit dem Risiko an einem Offenwinkelglaukom zu erkranken in Zusammenhang steht: denn pro Millimeter Zunahme an Achsenlänge nahm das Risiko um den Faktor 1,5 (95%-KI: 1,0 – 2,2) zu. Zudem ist die Beurteilung der Sehnervenexkavation bei sehr myopen Patienten erschwert, da es zu einer Vergrößerung des Sehnervenkopfes und damit einhergehender Verdünnung der Lamina cribrosa kommt, was wiederum als ursächlich bei der Entstehung eines Glaukoms diskutiert wird (85). Zudem kommt es bei hochmyopen und damit zu langen Augen zu vermehrten Scherkräften an der Lamina cribrosa durch Augenbewegungen, die ebenfalls als Risikofaktor für die Entstehung eines Glaukoms diskutiert werden (86).

#### Pseudoexfoliation und Pigmentdispersion

Pseudoexfoliation und Pigmentdispersion stellen weitere Risikofaktoren für die Entstehung eines Offenwinkelglaukoms dar, wie drei Studien an Kaukasiern gezeigt haben. Astrom et al. untersuchten die Prävalenz und Inzidenz des Pseudoexfoliationssyndroms (PEX) und des Offenwinkelglaukoms mit und ohne PEX in einer bevölkerungsbasierten Studie bei der 339 Probanden über 21 Jahre alle 7 Jahre untersucht wurden (44). Die Untersuchungen bestanden aus der Messung des Augeninnendrucks mittels Goldmann-Tonometrie, einer Spaltlampenuntersuchung mit dilatierter Pupille und einer bilateralen Beurteilung des Sehnervenkopfes. Bei bestehendem Verdacht auf ein Glaukom wurde zusätzlich eine Gesichtsfelduntersuchung durchgeführt. Es zeigte sich, dass die jährliche Inzidenz von PEX 1,8 % betrug und dass das Risiko für die Entstehung eines Glaukoms bei vorliegendem PEX bei beiden Geschlechtern um den Faktor 4,19 erhöht ist (44).

Le et al. untersuchten in Australien ebenfalls den Zusammenhang zwischen potentiellen Risikofaktoren und der Entstehung eines Offenwinkelglaukoms (48). Insgesamt wurden zum Zeitpunkt der Baseline 3271 Teilnehmer im Alter von über 40 Jahren in die Studie eingeschlossen. Neben einer standardisierten Augenuntersuchung wurden die Probanden zu verschiedenen Parametern befragt, wie soziodemographischen, anthropometrischen, diätetischen, familiären, medizinischen und ophthalmologischen. Neben einem erhöhten Alter galt auch eine positive Glaukomanamnese in der Familie als Risikofaktor, sowie das Vorliegen eines

PEX, ein erhöhter IOD, eine Makuladegeneration und eine CDR > 0,7. Auch hier zeigte sich ein erhöhtes Glaukomrisiko bei Pseudoexfoliation um zwar um den Faktor 4,8. Eine dritte Studie aus Schweden untersuchte ebenfalls den Zusammenhang zwischen der Entstehung eines Glaukoms und potentiellen Risikofaktoren in einer bevölkerungsbasierten Studie mit 679 Probanden im Alter von 65 bis 74 Jahren (79). Hier zeigte sich ein erhöhtes Risiko zwischen einer bestehenden Pseudoexfoliation und dem Auftreten eines Glaukoms um den Faktor 5,68 (KI: 3.47–9.31) (79).

Alle drei Studien untersuchten die Pseudoexfoliation mittels einer Spaltlampenmikroskopie. Von besonderer Bedeutung ist die Spaltlampenuntersuchung in Mydriasis bei pseudophaken Augen, da sich die Ablagerungen hier vor allem in der Peripherie der Kunstlinse ansammeln (87).

Das Risiko, dass ein Pigmentdispersionssyndrom zu einem Pigmentglaukom konvertiert, wurde in der Studie von Siddiqui et al. (88) untersucht. Die Studienkohorte bestand aus 113 Probanden, bei denen über einen Zeitraum von 24 Jahren ein Pigmentdispersionssyndrom oder ein pigmentäres Glaukom neu diagnostiziert wurden. Definiert war das Pigmentdispersionssyndrom folgendermaßen: Vorhandensein von mittelperipheren, radialen Iris-Transilluminationsdefekten; Krukenberg-Spindel oder starke Pigmentierung des Trabekelwerks. Lagen zwei dieser drei Anzeichen vor, so war die Diagnose Pigmentdispersionssyndrom gesichert. Das Pigmentglaukom war definiert als Pigmentdispersionssyndrom und zwei von drei vorliegenden Befunden: Intraokularer Druck > 21 mmHg, Sehnervenschädigung oder Gesichtsfeldausfall. Es zeigte sich, dass von 113 Probanden 9 Personen ein Pigmentglaukom oder einen erhöhten Intraokularer Druck entwickelten, der eine Therapie erforderte. Das Risiko einer Konversion in ein Pigmentglaukom betrug 10 % nach 5 Jahren und 15 % nach 15 Jahren. Des Weiteren wurde bei 23 Patienten bei der Erstuntersuchung ein Pigmentglaukom festgestellt. Hier betrug das mittlere Alter bei Diagnose 42 +/- 12 Jahre, wobei 78% der Patienten männlich waren. Der signifikanteste Risikofaktor der zu einer Konversion von einem Pigmentdispersionssyndrom zu einem Pigmentglaukom führt, war ein intraokularer Druck von > 21 mmHg bei der Erstuntersuchung, wohingegen Alter, Refraktionsfehler und familiäre Glaukomanamnese nicht mit der Konversion korreliert waren (88). Trotz unterschiedlicher Hypothesen zur Pathophysiologie, ist der einzige behandelbare Risikofaktor der Glaukominzidenz und Progression die Behandlung eines erhöhten Augeninnendrucks (64).

### **3. Material und Methoden**

#### **3.1. Die Gutenberg- Gesundheitsstudie**

Die Gutenberg-Gesundheitsstudie ist eine prospektive, interdisziplinäre bevölkerungsbasierte Kohortenstudie im Kreis Mainz/ Mainz-Bingen in Rheinland-Pfalz von Deutschland, welche durch die Universitätsmedizin Mainz durchgeführt wird. Vor dem Beginn der Studie 2007 wurde ein Pilotprojekt durchgeführt, um die Machbarkeit und Etablierung der Untersuchungsschritte zu testen (89). Die GHS startete somit im April 2007 mit der Baseline-Untersuchung, die bis März 2012 andauerte. Das 5-Jahres-Follow-up wurde von April 2012 bis Mai 2017 durchgeführt, bei der 82,8 % der Probanden erneut untersucht wurden.

Schwerpunkt der Studie ist die Erforschung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und deren Risikofaktoren, Häufigkeiten und Ursachen, sowie die Prävalenz und Inzidenz von kardiovaskulären, metabolischen, ophthalmologischen und psychischen Erkrankungen zu untersuchen. Das primäre Ziel der Studie ist kardiovaskuläre Erkrankungen in diesem Altersbereich durch die Berücksichtigung von Umwelt-, psychosozialen und Lebensstil-Risikofaktoren zu erkennen, sowie Ansätze für präventive und diagnostische Maßnahmen zu entwickeln. Das Ziel des ophthalmologischen Zweigs der Gutenberg-Gesundheitsstudie ist die Schätzung der Prävalenz und Inzidenz der wichtigsten Augenerkrankungen (wie beispielsweise dem Glaukom, der altersbedingten Makuladegeneration und der diabetischen Retinopathie) und deren Risikofaktoren. Darüber hinaus sollen Daten zu Assoziationen zwischen augenärztlichen Parametern/ Erkrankungen (zum Beispiel Augeninnendruck, Refraktionsfehler und zentrale Netzhautdicke) und kardiovaskulären, genetischen, psychischen und allgemeinen Erkrankungen erforscht werden.

Neben der Klinik für Augenheilkunde sind weitere Kliniken der Universitätsmedizin Mainz an der Gutenberg-Gesundheitsstudie beteiligt, wie die Medizinische Klinik 2 – Kardiologie, das Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, das Institut für Medizinische Biostatistik, Epidemiologie und Informatik, die Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie sowie das Zentrum für Thrombose und Hämostase (89). Initial war auch die Klinik für Allgemeine und Interventionelle



Kardiologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf mit beteiligt, wohin der ehemalige Principal Investigator der Gutenberg Gesundheitsstudie berufen wurde. Die Stichprobengröße der GHS wurde anhand der primären Endpunkte der Studie berechnet. Diese sind ein erstmalig aufgetretener Myokardinfarkt oder Tod aufgrund von kardialer oder kardiovaskulärer Ursache.

Die Stadt Mainz (n = 196.425) hat eine vergleichbare Einwohnerzahl wie der Landkreis Mainz-Bingen (n = 201.371). Die Zielpopulation lag im Alter von 35 bis 74 Jahren, die zum Zeitpunkt des Einschlusses zudem einen Wohnsitz in der Stadt Mainz oder im Landkreis Mainz-Bingen hatten (n= 210.867). Von diesen wurde über die Einwohnermeldeämter eine nach Geschlecht (männlich, weiblich), Altersdekade (40-49 Lebensjahre, 50-59 Lebensjahre, 60-69 Lebensjahre, 70-80 Lebensjahre) und Wohnort (Mainz/Mainz-Bingen) geschichtete Stichprobe von 35.008 Personen gezogen (89,90). Insgesamt wurden 15.010 Probanden in der ersten Runde mit einer Gesamtrücklaufquote von 55,6% eingeschlossen. Bei der Stichprobenstrategie wurde darauf geachtet, dass jede 5000er- Kohorte repräsentativ für die Grundgesamtheit war. Ausschlusskriterien der Studie waren unzureichende Kenntnisse der deutschen Sprache und körperliche oder geistige Unfähigkeit zur Teilnahme an den Untersuchungen (89).

Jeder Teilnehmer willigte vor Studienbeginn schriftlich in die Untersuchungen ein. Die Studie wurde nach den Regeln der „Good Clinical Practice“, der „Good Epidemiological Practice“, sowie in Einklang mit den Bestimmungen des Bundesdatenschutzgesetzes durchgeführt. Des Weiteren wurde die Stichprobenziehung durch den Datenschutzbeauftragten der Johannes-Gutenberg-Universität und durch das Land Rheinland-Pfalz überprüft. Auch die ethischen Vorgaben nach der Deklaration von Helsinki wurden eingehalten. Es lag ein positives Votum der Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz vor (Referenznummer 837.020.07).

Die Studienteilnahme konnte durch den Studienteilnehmer jederzeit ohne Angaben von Gründen beendet werden (89,90). Durch ein zentrales Datenmanagement wurden Qualitätskontrollen sichergestellt, die der korrekten, vollständigen und plausiblen Datenerhebung und Datenverarbeitung dienen.

Im Studienzentrum der GHS absolvierten die Studienteilnehmer ein standardisiertes Untersuchungsprogramm, welches circa fünf Stunden dauerte und nach etwa zwei

Stunden eine Pause mit kleiner Mahlzeit enthielt. Die Probanden waren zu Beginn der Untersuchung seit mindestens acht Stunden nüchtern. In den „Standard Operation Procedures“ der Studie waren alle Untersuchungen genau definiert und beschrieben worden. Zudem gab es eine definierte Reihenfolge die durchlaufen wurde. Die Erhebung der Daten erfolgte entweder durch Ärzte oder durch speziell geschulte Studienassistenten. Im Rahmen der Untersuchung wurde neben einem computerassistierten persönlichen Interview zahlreiche medizinische Untersuchungen durchgeführt, wie beispielsweise Erfassung von Größe und Gewicht, Blutdruck in Ruhe und Ruhepuls, eine Elektrokardiographie eine Messung des Ankle-Brachial-Index, eine Spirometrie, eine venöse Blutentnahme und ophthalmologische Untersuchungen (89,90). Proben von Blut, Speichel, Tränen und Urin wurde gewonnen und zum Aufbau einer Biodatenbank genutzt. Weiterhin erfolgte eine Befragung mit einem standardisierten Fragebogen bezüglich persönlicher Lebensgewohnheiten wie Alltag, Sport, soziales Umfeld, Ernährung, sowie psychische und physische Belastung.

Von April 2012 bis Mai 2017 fand die 5-Jahres-Follow-up Untersuchung statt, die der Baseline Datenerhebung sehr ähnlich war. Aktuell findet die 10-Jahres-Nachuntersuchung im Studienzentrum statt.

### 3.2. Ophthalmologische Untersuchungen

Das Ziel der Augenheilkunde im Rahmen der GHS sind die Beschreibung von ophthalmologischen Parametern in der Allgemeinbevölkerung, sowie das Identifizieren von Risikofaktoren und daraus resultierenden Augenerkrankungen. Ein weiterer Aspekt ist die Erhebung der Prävalenz und Inzidenz von Augenerkrankungen sowie die Betrachtung von Assoziationen zu kardiovaskulären Erkrankungen und anderen systemischen und genetischen Faktoren (89).

Im Rahmen der Augenuntersuchungen wurde pro Teilnehmer ein 25- Minuten-Slot zwischen 11 Uhr vormittags und 20 Uhr abends eingerichtet. Im Rahmen der Baseline-Untersuchung wurden alle Untersuchungen von einem Facharzt/Fachärztin für Augenheilkunde durchgeführt. Dieses Setup wurde mit Beginn des 5-Jahres-Follow-up im April 2012 geändert. Ab dieser Zeit wurden alle Untersuchungen von gut ausgebildeten und zertifizierten Studienassistenten durchgeführt. Die folgenden

Untersuchungen wurden sowohl bei der Baseline als auch bei der 5-Jahres-Follow-up-Untersuchung durchgeführt.

Die objektive Refraktion und korrigierte Sehschärfe wurde mit einem Humphrey Autorefraktometer (HARK) 599 (Carl Zeiss AG, Jena, Deutschland) in Dioptrien (dpt) gemessen. Begonnen wurde jeweils mit dem rechten Auge. Nach der objektiven Refraktion wurde der korrigierte Fernvisus mit Hilfe der eingebauten Snellen-Tafeln im Bereich von 20/400 bis 40/20 (Sehschärfe in Dezimalwerten: 0,05 bis 2,0) ermittelt. Wenn die Sehschärfe unter 20/400 lag (Sehschärfe in Dezimalwerten: 0,05), wurde der Test mit einer Sehschärfentafel in einem Meter Entfernung bis 20/800 durchgeführt, gefolgt von Fingerzählen, Handbewegungen, Lichtwahrnehmung und keiner Lichtwahrnehmung. Das sphärische Äquivalent (SE) wurde als sphärische Korrektur plus die Hälfte der zylindrischen Brechkraft berechnet (89).

Der Intraokulardruck wurde mit einem Non-Contact-Tonometer mittels Luftstoß gemessen und in mmHg angegeben (Nidek NT-2000; Nidek, Co., Gamagori, Japan). Auch hier wurde die Messung mit dem rechten Auge begonnen, der Mittelwert von drei Messungen wurde für jedes Auge ermittelt.

Die Gesichtsfelduntersuchung wurde mit der Frequenzverdopplungstechnologie (FDT) Humphrey Matrix Perimeter unter Verwendung des Programms N-30-5 durchgeführt. Die Untersuchungen begannen bei einer geraden Studien-ID-Nummer mit dem rechten Auge, bei einer ungeraden Studien-ID-Nummer mit dem linken Auge. Um dem Studienteilnehmer die Möglichkeit einer kurzen Pause zu gewähren, wurde die Messung der Keratometrie (Pachycam) zwischen der Gesichtsfeldprüfung des ersten und des zweiten Auges durchgeführt. Probanden mit einem Refraktionsfehler zwischen +5,0 und -5,0 dpt SE trugen während der Untersuchung keine Korrektur; Probanden mit einem Refraktionsfehler größer als +5,0 bzw. kleiner als -5,0 dpt SE trugen ihre Korrektur (Brille oder Kontaktlinsen). Es war vorgesehen, dass bei Teilnehmern mit Gesichtsfelddefekten, die mit einem Schwellenwert von entweder einem abnormen Cluster/Feld mit  $P < 1\%$  oder zwei benachbarten Clustern/Feldern mit  $P < 5\%$  definiert wurden, die Untersuchung für das jeweilige Auge sofort wiederholt wurde.

Die Keratometrie und Pachymetrie wurde mit einem berührungslosen, Scheimpflug-basierten optischen Gerät (Pachycam, Oculus, Wetzlar, Deutschland) durchgeführt. Dies beinhaltete die Messung der zentralen Hornhautdicke und der Hornhautkrümmung. Es wurden nur Messungen mit einem Qualitätsscore von über 90% akzeptiert. Zu Beginn des 5-Jahres-Follow-up wurde das Pachycam-Gerät durch die Pentacam HR (Oculus, Wetzlar, Deutschland) zur Abbildung des vorderen Augenabschnitts einschließlich Keratometrie ersetzt. Die Pentacam HR verwendet die gleiche Technologie. Sie ermöglicht aber auch Messungen der Architektur des vorderen Augenabschnitts die zeigen, ob der Kammerwinkel offen oder geschlossen ist.

Für diese Dissertation stellt die Papillenfotografie eine besondere Rolle dar, die mittels einer digitalen Funduskamera (VISUCAM®*PRO NM* Non-Mydriatic Fundus Kamera, Carl Zeiss AG, Jena) durchgeführt wurde. Drei digitale Fundusbilder wurden durch eine nicht-pharmakologisch erweiterte Pupille aufgenommen. Die Teilnehmer saßen zuvor in einem abgedunkelten Raum, um eine natürliche Pupillenerweiterung zu erhalten, die nach circa 15 Minuten eintrat. Pro Auge wurden drei Bilder aufgenommen, jeweils zwei zentriert auf den Sehnervenkopf (30° und 45° Feld) und ein Bild zentriert auf die Makula (30° Feld). Die Aufnahme wurde mit dem rechten Auge begonnen, danach folgte das linke Auge.

Zu Beginn der Untersuchung wurde eine Spaltlampenuntersuchung in einem abgedunkelten Raum mit nicht geweiteten Pupillen durchgeführt, um Pathologien des vorderen Augenabschnitts einschließlich einer Rubeosis, Pigmentdispersion, Synechien und Pseudoexfoliationen auszuschließen.

Bei der 5-Jahres-Nachuntersuchung wurde die Spaltlampenuntersuchung nicht durchgeführt, dafür aber die Augenbiometrie. Mit dem Lenstar LS900 (Haag-Streit, Koeniz, Schweiz) wurde berührungslos die optische Biometrie des Augapfels durchgeführt, welche Dimensionen auf der Basis der optischen Low-Coherence-Reflectometry-Technologie erfasst. Diese Untersuchung beinhaltete zudem eine Keratometrie. Auch hier wurde mit dem rechten Auge begonnen.

### 3.3. Studiendesign zur Bestimmung der Glaukomprävalenz

Um die Glaukomprävalenz zu ermitteln, untersuchten wir die Fundusfotografien der Baseline-Kohorte. Alle Probanden, bei denen mindestens von einem Auge ein Fundusfoto vorlag, wurden mittels der ISGEO-Klassifikation ausgewertet. Wir verwendeten ausschließlich Kategorie 1 und 2 der ISGEO-Klassifikation (modifizierte ISGEO-Kriterien). Alle Probanden, die kein auswertbares Fundusfoto besaßen (schlechte Qualität, fehlendes Fundusfoto), wurden als Non-Responder gewertet. Als Glaukomfälle wurden diejenigen definiert, die zum Zeitpunkt der Baseline Untersuchung kein bekanntes Glaukom besaßen und in die Kategorie 1 und 2 der ISGEO-Kriterien eingeschlossen werden konnten. Alle auffälligen Papillenfotos wurden erneut vom leitenden Grader vermessen.

### 3.4. Studiendesign zur Bestimmung der Glaukominzidenz

Um die kumulative 5-Jahres-Inzidenz des Glaukoms zu bestimmen, untersuchten wir die Baseline-Kohorte erneut nach 5 Jahren. Alle Probanden, die beim 5-Jahres-Follow-up ein Fundusfoto von mindestens einem Auge vorweisen konnten, wurden wie bereits bei der Prävalenzerhebung mittels modifizierter ISGEO-Kriterien ausgewertet. Alle Probanden, die zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung kein Glaukom aufwiesen, jedoch im 5-Jahres-Follow-up die beschriebenen Merkmale der Kategorie 1 und 2 der ISGEO-Kriterien aufwiesen, wurden als inzidente Fälle beschrieben. Zusätzlich fand ein zeitlich verblindeter Vergleich der Papillenfotos möglicher Fälle mit inzidenter Glaukomerkrankung statt um die Fälle zusätzlich zu validieren.

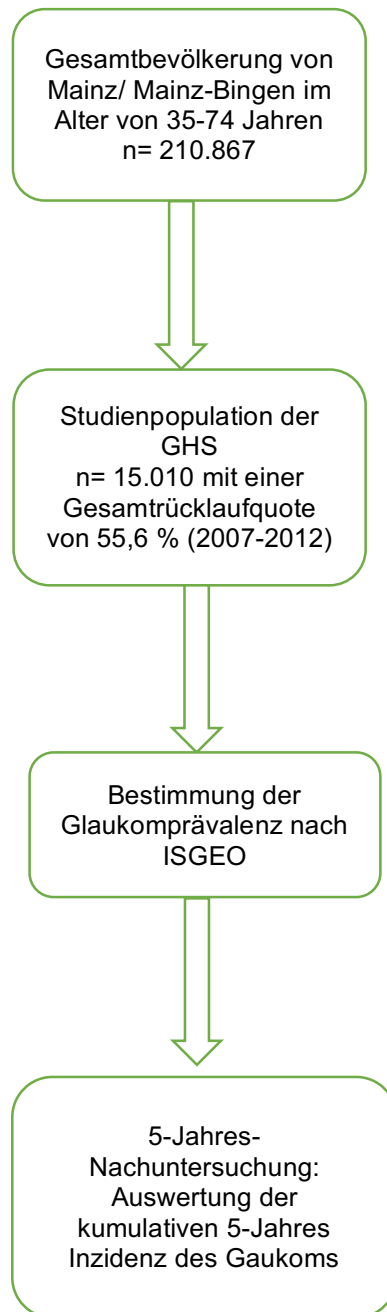


Abbildung 1: Studiendesign der Gutenberg-Gesundheitsstudie zur Ermittlung der kumulativen 5-Jahres-Inzidenz des Glaukoms

### 3.5. Definition des Glaukoms

Im Rahmen der Gutenberg-Gesundheitsstudie und somit auch in dieser Dissertation wurden modifizierte ISGEO-Kriterien für die Diagnose eines Glaukoms angewendet. Diese Modifikation war notwendig, da im Rahmen der GHS nur eine Screening-Gesichtsfelduntersuchung durchgeführt wurde. Zudem fällt die Kategorie 3 der ISGEO-Kriterien in der Gutenberg-Gesundheitsstudie weg, da die Bildgebung des Sehnervenkopfes aus organisatorischen Gründen in den meisten Fällen nicht erfolgte.

Hieraus ergeben sich folgende modifizierte ISGEO-Kriterien für die GHS:

#### Kategorie 1 Diagnose (struktureller und funktioneller Nachweis) \*

- VCDR >97,5-Perzentil für die Normalbevölkerung oder
- VCDR-Asymmetrie >97,5-Perzentil für die Normalbevölkerung, oder
- neuroretinale Randsaumbreite <0,1 CDR (zwischen 11 bis 1 Uhr oder 5 bis 7 Uhr) und
- ein Gesichtsfelddefekt

#### Kategorie-2-Diagnose (fortgeschrittene strukturelle Schädigung mit unbewiesenem Gesichtsfelddefekt) \*

- VCDR >99,5-Perzentil für die Normalbevölkerung oder
- VCDR-Asymmetrie >99,5-Perzentil für die Normalbevölkerung und
- Entweder keine Gesichtsfelduntersuchung oder kein bestehender Gesichtsfelddefekt im FDT-Screening-Gesichtsfeld

\* Bei der Diagnose eines Glaukoms der Kategorie 1 oder 2 sollte es keine alternative Erklärung für den VCDR-Befund (dysplastische Papille oder ausgeprägte Anisometropie) geben (27).

Zusätzlich fand eine Adjustierung des VCDR-Perzentils individuell an die jeweilige Papillengröße (Papillenfläche) statt.

### 3.6. Messmethodik

Im Rahmen dieser Dissertation wurden die Fundusfotografien der Basisuntersuchung (2007-2012) und der 5-Jahres-Follow-up-Kohorte von 2012 bis 2017 auf ein vorliegendes Glaukom anhand der ISGEO-Klassifikation geogradet und ausgewertet. Das Grading der Papillenfotos erfolgte in der Augenklinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz im Mainzer Ophthalmic Reading Center (MORE), die nach dem EVICR-Standard (European Vision Institute Clinical Research Network) von der Verfasserin dieser Arbeit, sowie von 2 Mitarbeitern der Augenklinik (erste 5000er Kohorte) ausgewertet wurden. Um ein standardisiertes und systematisches Grading zu gewährleisten, verpflichteten sich alle Mitglieder des Netzwerkes zu einem standardisierten und qualitätskontrollierten Arbeiten.

Die Fundusfotografien wurden mit der Software ImageJ auf einem standardisierten farbechten Bildschirm dargestellt und anschließend geogradet. Um gewisse Störvariablen, wie Umwelteinflüsse auf das Grading zu minimieren, wurde der Grading-Raum durch Verdunklungsrollos abgedunkelt, wodurch eine konstante Umgebungsbeleuchtung erzielt wurde und die Bildschirmhelligkeit während des gesamten Grading-Prozesses konstant gehalten werden konnte.

Vor Beginn des Gradings wurde eine Kernstichprobe von 10 Papillenfotos mit einer Reihe von physiologischen und glaukomatösen Augen mit dem zuständigen Betreuer besprochen. Diese Kernstichprobe wurde als sogenanntes Core-Sample deklariert, welches vom Grader so lange wiederholt wurde bis eine sichere und zuverlässige Identifikation der Pathologien, sowie der fünf Längenmessungen gezeigt werden konnte. Im Anhang dieser Dissertation sind die Bilder des Core-Samples zu finden.

Es wurden Fundusfotografien angefertigt, bei denen es sich um 30°-Bilder mit papillärer Zentrierung handelt. Hier wurde der vertikale Papillendurchmesser (vertikaler Durchmesser des Sehnervenkopfes), der vertikale Exkavationsdurchmesser, der horizontale Papillendurchmesser und die minimale Randsaumbreite zwischen 11 und 1 Uhr bzw. zwischen 5 und 7 Uhr (Position der minimalen Breite) sowie der Papillendurchmesser an dieser diagonalen Position vermessen. Die Messungen wurden an beiden Augen eines Teilnehmers



nacheinander durchgeführt. Falls keine sichtbare Exkavation des Sehnervenkopfes vorhanden war, wurde der Eingang des zentralen Netzhautgefäßes gemessen.

Im Folgenden sind Beispiele für die fünf Messungen der Papillenfotos dargestellt.



Abbildung 2: Die linke Abbildung stellt die 30°- Aufnahme eines rechten Auges dar mit der zugehörigen Übersicht der fünf Messungen. Das rechte Bild stellt den Sehnervenkopf mit den fünf zugehörigen Messungen vergrößert und im Detail dar. Die grüne Linie stellt den vertikalen Papillendurchmesser dar, die dunkelblaue den vertikalen Exkavationsdurchmesser, die rote den horizontalen Durchmesser, in lila ist der diagonale Durchmesser und in hellblau die minimale Randsaumbreite dargestellt.

Das Core-Sample wurde für die Kalibrierung zu Beginn der Untersuchung und für die regelmäßige Rekalibrierung während des Grading-Prozesses nach jeweils 500 Teilnehmern verwendet. Eine regelmäßige Rekalibrierung und Inter-Rater-Reliabilität (10% der gradeten Bilder wurden als Zufallsstichprobe ausgewählt und maskiert, dies wurde jeweils nach 500 Teilnehmern durchgeführt) wurden ebenfalls durchgeführt.

Im Anschluss daran wurden die Papillenfotos mit fraglichen und/ oder unklaren pathologischen Befunden mit dem leitenden Grader besprochen. Alle auffälligen Befunde nach ISGEO-Klassifikation wurden erneut in einem Validierungsschritt vom leitenden Grader verblindet vermessen und in die Daten integriert. Berechnet und ausgewertet wurden die Intra- und Inter-Rater-Reliabilität mittels Kappa-Statistik für kategorielle Parameter. Für kontinuierliche Parameter wurden Intra-class-Korrelationskoeffizienten berechnet.

### 3.7. Korrektur refraktionsbedingter Bildgrößenveränderung

Basierend auf diesen Messungen wurde die Garway-Korrektur (91) angewendet, um die okuläre Vergrößerung zu korrigieren, da für die Basisuntersuchung und die 5-Jahres-Nachuntersuchung nur Daten für die Fehlsichtigkeit und die Hornhautverkrümmung vorlagen. Die folgenden Formeln wurden verwendet, um die Länge der Messungen unter Berücksichtigung der okulären Vergrößerung am hinteren Pol zu bestimmen:

Es gilt eine Normierung auf 0 Dioptrien Refraktion und eine Hornhautverkrümmung mit einem Radius von  $r = 7,8$  mm.

Der Vergrößerungsfaktor wird über die folgende Formel bestimmt:

$$q = (1/((17,21 / r_1) + 1,247 + (A / 17,455) ) / 0,287185914) * 5,89/1000$$

wobei A die Fehlsichtigkeit in Dioptrien ist und r der Hornhautradius in mm.

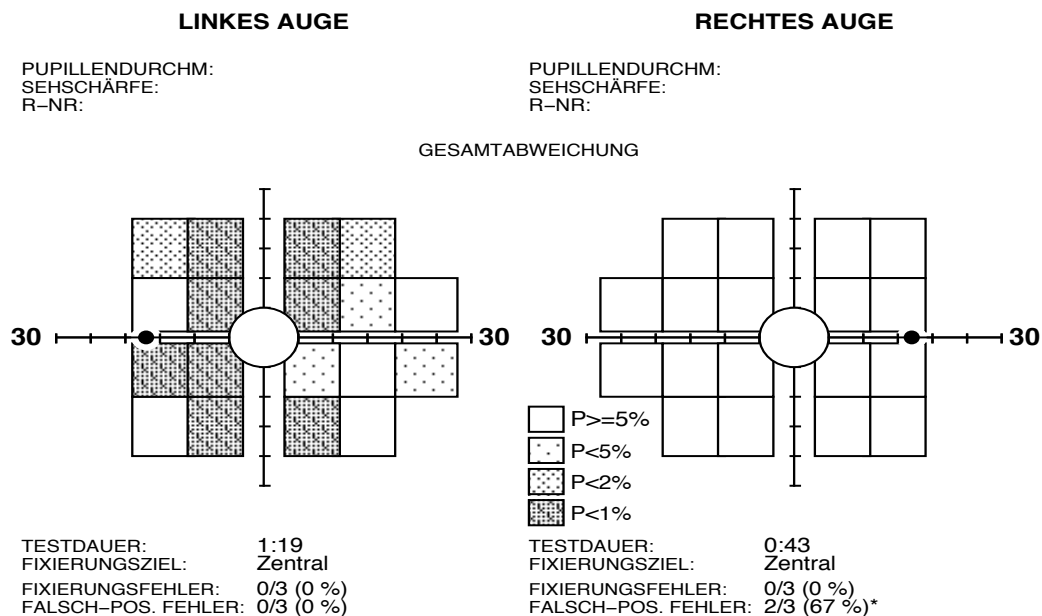
Der Faktor 5,89 ist der von Zeiss zur Verfügung gestellte Gerätefaktor der Visucam PRO Fundusfotografie.

### 3.8. Gesichtsfelduntersuchung

Zur Gesichtsfeldprüfung führten wir eine Screening-Gesichtsfelduntersuchung mittels Frequenzverdopplungstechnologie (FDT) Humphrey Matrix Perimeter unter Verwendung des Programms N-30-5 durch. Bei einer geraden Studien-ID-Nummer wurde mit dem rechten Auge, bei einer ungeraden Studien-ID-Nummer mit dem linken Auge begonnen. Um dem Studienteilnehmer die Möglichkeit einer kleinen Pause zu geben, wurde die Messung der Keratometrie zwischen der Gesichtsfeldprüfung des ersten und des zweiten Auges durchgeführt.

Wiesen die Probanden einen Refraktionsfehler zwischen +5,0 und -5,0 dpt SE auf, trugen sie während der Untersuchung keine Korrektur; wiesen sie jedoch einen Refraktionsfehler größer als +5,0 bzw. kleiner als -5,0 dpt SE auf, trugen sie ihre Korrektur (Brille oder Kontaktlinsen). Es war vorgesehen, dass bei Teilnehmern mit Gesichtsfelddefekten, die mit einem Schwellenwert von entweder einem abnormen Cluster/Feld mit  $P < 1\%$  oder zwei benachbarten Clustern/Feldern mit  $P < 5\%$  definiert wurden, die Untersuchung für das jeweilige Auge sofort wiederholt wurde.

Ein Gesichtsfelddefekt wurde in der Literatur von Terry et al. (92) durch einen 2-2-1 Algorithmus definiert, der 2 vollständige Tests pro Auge mit mindestens 2 abnormalen Feldern ( $p < 1\%$ ) in jedem Test und 1 gemeinsames abnormales Feld erfordert. Für den Fall, dass nur ein erfolgreicher Test pro Auge durchgeführt wurde, mussten mindestens 2 abnorme Felder ( $P < 1\%$ ) als Gesichtsfelddefekt definiert werden. Gesichtsfelduntersuchungen mit einem fehlgeschlagenen blinden Fleck-Test und mit fehlgeschlagenem falsch-positivem Test wurden wegen schlechter Fixierung ausgeschlossen und hier als fehlend beschrieben. Im Rahmen dieser Dissertation wurden Gesichtsfelddefekte als 2 abnormale Felder definiert und jeweils das erste Gesichtsfeld eines jeden Auges berücksichtigt.



**Abbildung 3:** Beispiel einer Screening-Gesichtsfelduntersuchung mit der Frequenzverdopplungstechnologie (FDT) Humphrey Matrix Perimeter unter Verwendung des Programms N-30-5. Das linke Bild zeigt einen ausgeprägten Gesichtsfelddefekt auf dem linken Auge. Das rechte Bild zeigt einen Normalbefund eines rechten Auges.

### 3.9. Anthropometrische und systemische Parameter

Im Rahmen der Basiserhebung der Gutenberg-Gesundheitsstudie wurden von allen Probanden verschiedene anthropometrische und systemische Parameter erhoben, um

eine Assoziation zwischen den im Rahmen dieser Doktorarbeit beschriebenen papillenmorphologischen Befunden und anthropometrischen, systemischen und ophthalmologischen Parametern sowie systemischen Erkrankungen zu untersuchen. Zu den Parametern gehörten unter anderem das Geschlecht (Selbstangabe: männlich/weiblich) und das Alter in Lebensjahren (Selbstangabe bzw. Übermittlung durch das Einwohnermeldeamt).

Des Weiteren kamen anthropometrische Daten, wie die Körpergröße in Zentimetern, gemessen mittels eines Messstabs (Seca 220, Seca, Hamburg, Deutschland) sowie das Körpergewicht in Kilogramm hinzu, erfasst mittels einer geeichten Digitalwaage (Seca 862, Seca, Hamburg, Deutschland). Von Adipositas sprach man ab einem Body-Mass-Index (BMI) (Körpergewicht in Kilogramm/ Körpergröße in  $m^2$ ) von  $\geq 30 \text{ kg/ m}^2$  (89).

Der arterielle Blutdruck (in mmHg) wurde ebenfalls bestimmt und mittels eines Oberarm-Blutdruckmessgerätes Omron HEM 705-CP II (OMRON, Mannheim, Deutschland) bestimmt. Die Messung wurde am rechten Oberarm und im Sitzen auf einem höhenverstellbaren Stuhl, bei dem die Beine nicht überkreuzt wurden und die Füße den Boden berührten, durchgeführt. Der linke Arm lag währenddessen auf einem Tisch und befand sich ebenfalls auf Herzhöhe. Es wurden jeweils drei Messungen durchgeführt. Die erste Messung erfolgte nach einer Ruhephase von 3 Minuten, die zweite und dritte Messung jeweils nach 8 und 11 Minuten (93).

Zudem wurde eine venöse Blutentnahme nach einer Nüchternheit von 8 Stunden durchgeführt. Hierbei wurden Blutwerte, wie die Konzentration des Blutzuckers (mg/dl) und des am c-terminalen Ende glykierten Hämoglobins (HbA1c) und das Gesamt-Hämoglobin bestimmt, sowie die Blut-Konzentration des „Low-Density“-Lipoproteins (LDL), des „High-Density“-Lipoproteins (HDL) und der Triglyzeride (jeweils in mg/dl). Zudem wurden die „International Normalized Ratio“ (INR) des extrinsischen Systems der Blutgerinnung sowie die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT, gemessen in Sekunden) bestimmt (94).

Ein weiterer Parameter stellte der sozioökonomische Status (SES) dar, der bereits im oben genannten computerassistierten persönlichen Interview erhoben und gemäß „GEDA - German Health Update“ 2009 des Robert-Koch-Institutes aus Bildung, Beruf

und Einkommen ermittelt wurde (95). Ebenfalls wurde dort nach der Diagnose eines Herzinfarkts oder Schlaganfalls, sowie nach Geburtsgewicht, Rauch- und Trinkverhalten gefragt.

Hierbei wurden die Rauchgewohnheiten dichotomisiert in Nichtraucher (solche, die nie geraucht haben oder Ex-Raucher) und Raucher (Gelegenheitsraucher und Raucher). Hierbei galt jemand als Raucher, wenn man mindestens eine Zigarette und/ oder Zigarillo pro Tag oder mindestens 5 Zigaretten pro Woche oder mindestens zwei Pfeifen und/ oder Zigarren pro Woche oder mindestens eine Packung Zigaretten pro Monat konsumierte.

Gelegenheitsraucher waren diejenigen, die zwar regelmäßig rauchen, jedoch nicht den oben genannten Kriterien zugeordnet werden konnten. Ebenfalls dokumentiert wurde der Alkoholkonsum, der anamnestisch erfasst wurde und in Gramm pro Tag (g/Tag) umgerechnet wurde. Dieser wurde gemäß der Weltgesundheitsorganisation (WHO) klassifiziert. Ein Konsum von >40 Gramm Alkohol pro Tag für Frauen und >60 Gramm Alkohol pro Tag für Männer wurde als Alkoholabusus eingeordnet. Zusätzlich wurde eine Medikamentenanamnese durchgeführt, die alle vom Patienten eingenommenen Präparate erfasste, sowie auch etwaige angewandte Augentropfen. Außerdem wurde untersucht, ob studienrelevante Allgemeinerkrankungen vorlagen zu denen unter anderem die Stoffwechselstörung Diabetes mellitus, eine arterielle Hypertonie oder eine Dyslipidämie zählte. Ein Diabetes mellitus lag vor, wenn (i) ein Arzt/eine Ärztin die Diagnose für Diabetes mellitus gestellt hatte, wenn (ii) der HbA1c  $\geq 6.5\%$  lag oder wenn (iii) eine antidiabetische Medikation eingenommen wurde. Die Kriterien für das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie waren (i) Einnahme einer antihypertensiven Medikation und/ oder (ii) durchschnittlicher systolischer Blutdruck von  $\geq 140$  mmHg in der zweiten und dritten standardisierten Blutdruckmessung nach 8 und 11 Minuten Ruhephase und/ oder (iii) durchschnittlicher diastolischer Blutdruck von  $\geq 90$  mmHg in der zweiten und dritten standardisierten Blutdruckmessung nach 8 und 11 Minuten Ruhephase. Eine Dyslipidämie lag vor, wenn (i) ein Arzt/eine Ärztin die Diagnose einer Dyslipidämie gestellt hatte oder wenn (ii) der LDL-HDL-Quotient  $\geq 3,5$  lag.

### 3.10. Definition der Variablen und Glaukomfälle

Um die ISGEO-Klassifikation anwenden zu können, berechneten wir die 97,5- und 99,5- Perzentile des VCDR und passten diese an die Papillenfläche an. Die Teilnehmer, die keinen Gesichtsfelddefekt aufwiesen, wurden als Normalpopulation eingeschlossen. Eine Quantilsregressionsanalyse mit gemischter Modellierung wurde durchgeführt, um die Formel für die Anpassung der Papillenfläche abzuleiten. VCDR-Asymmetrien zwischen rechtem und linkem Auge wurden neben dem 97,5-Perzentil berechnet. Die Cut-off-Werte sowohl für die Baseline Untersuchung als auch für das 5-Jahres-Follow-up wurden unabhängig voneinander berechnet.

Als Glaukomfälle wurden diejenigen definiert, die aufgrund des Studienaufbaus der Gutenberg-Gesundheitsstudie die modifizierten ISGEO-Kriterien erfüllten. Auch Studienteilnehmer ohne Gesichtsfelddefekte kamen für die Kategorie 2 der modifizierten ISGEO-Kriterien in Frage, da nur Screening-Gesichtsfelduntersuchungen und keine Schwellenwert-Gesichtsfelduntersuchungen durchgeführt wurden. Um alternative Erklärungen für VCDR-Befunde oder Gesichtsfelddefekte zu finden, wurden alle Fundusfotos der neu aufgetretenen möglichen Glaukomfälle nach ISGEO anschließend von zwei Ophthalmologen unabhängig voneinander zeitlich verblindet auf Papillenveränderungen (neuroretinale Randsaumverdünnung, Vergrößerung der Exkavation, Veränderung der Gefäßkonfiguration an der Papille, neue aufgetretene oder größer werdende Nervenfaserbündeldefekte) untersucht.

Alle abweichenden Befunde wurden von einer leitenden Oberärztin bewertet und die Fälle definiert. Um festzustellen, ob der vordere Kammerwinkel bei der Nachuntersuchung offen war, wurden zusätzlich Scheimpflug-Aufnahmen des vorderen Augenabschnitts unabhängig voneinander ausgewertet.

### 3.11. Definition der Fälle mit inzidentem Glaukom

All diejenigen Studienprobanden, die zu Studienbeginn keine definitive Glaukomerkrankung hatten, wurden als verfügbare Studienpopulation für inzidente Fälle mit Glaukom definiert. Aus dieser Population wurden diejenigen als Inzidenzfälle definiert, die bei der Nachuntersuchung ein Glaukom nach den oben beschriebenen

Kriterien (modifizierte ISGEO-Kriterien sowie im Zeitverlauf sichtbare Papillenveränderungen) aufwiesen.

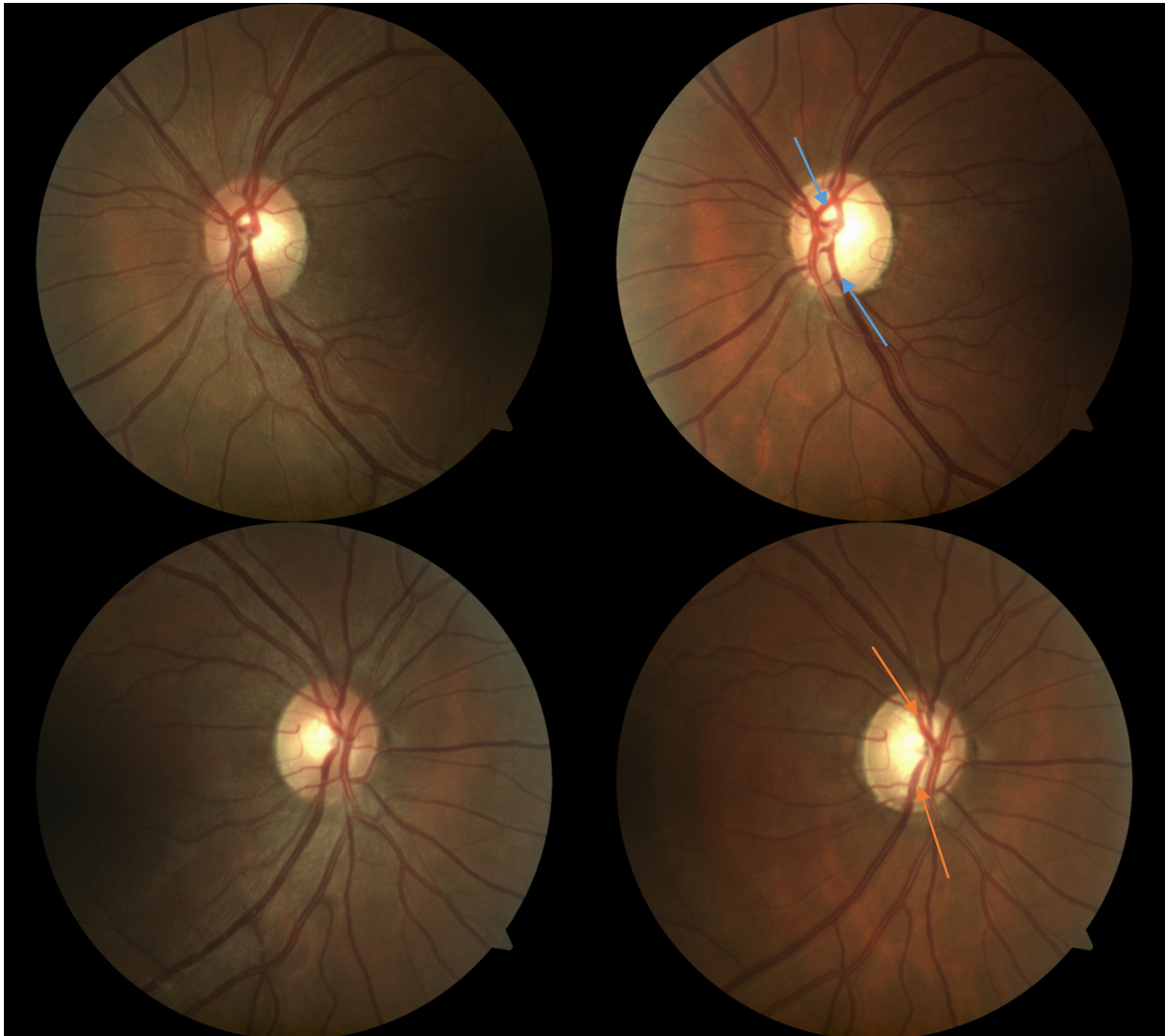


Abbildung 4: Die obere Bildreihe zeigt ein linkes Auge zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung (linkes Bild) und zum Zeitpunkt der 5-Jahres-Follow-up Untersuchung (rechtes Bild). Man sieht eine deutliche Zunahme der Exkavation (blaue Pfeile) zum Zeitpunkt des Follow-up. Die untere Bildreihe zeigt ein rechtes Auge zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung (linkes Bild) und zum Zeitpunkt der 5-Jahres-Follow-up Untersuchung (rechtes Bild). Das rechte Bild zeigt ebenfalls eine Zunahme der Exkavation (orangene Pfeile) zwischen der Baseline und der 5-Jahres-Follow-up Untersuchung.

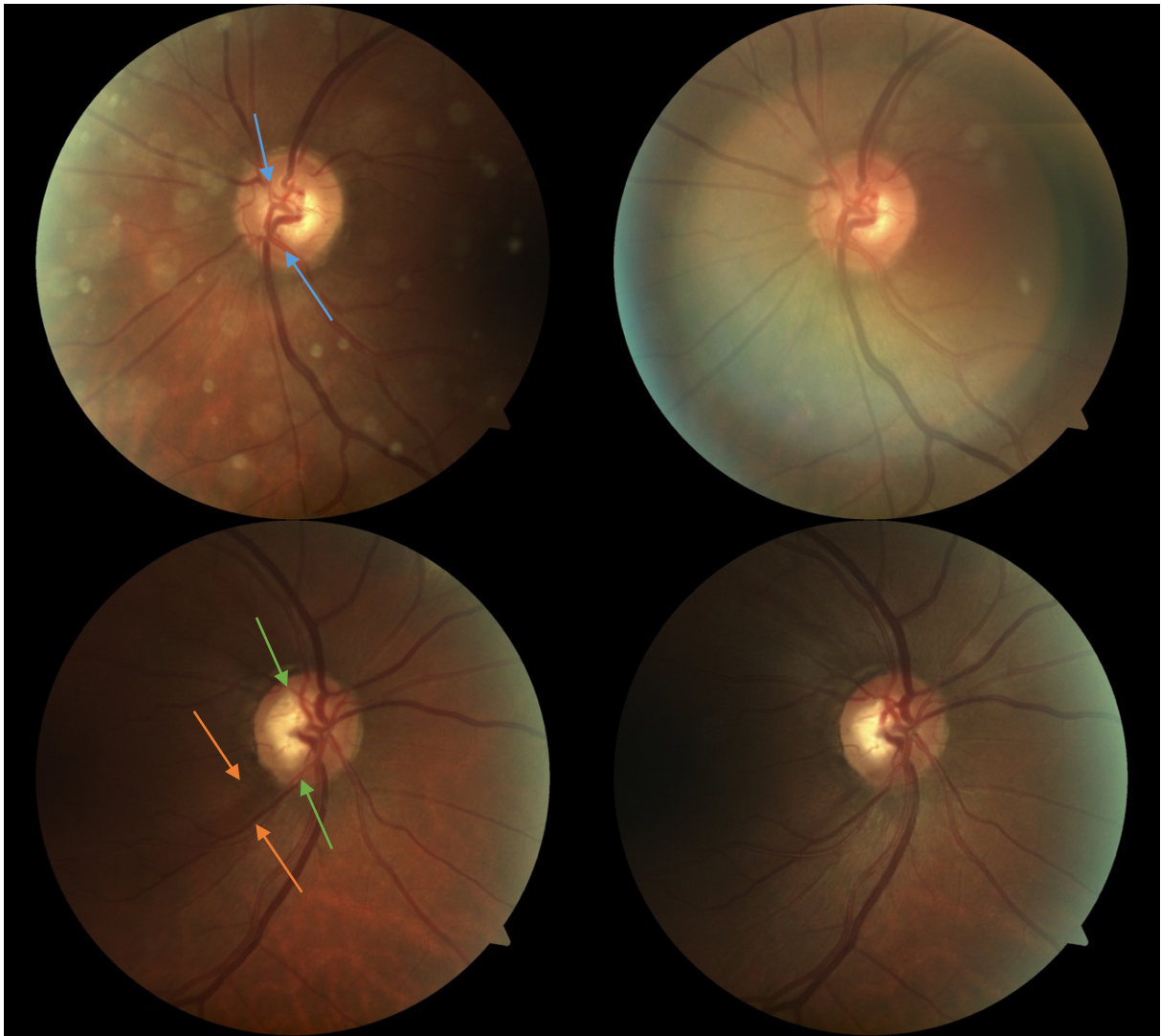


Abbildung 5: Die obere Bildreihe zeigt ein linkes Auge zum Zeitpunkt der 5-Jahres-Follow-up Untersuchung (linkes Bild) sowie zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung (rechtes Bild). Es zeigt sich eine Zunahme der Exkavation (blaue Pfeile) über die Jahre. Die untere Bildreihe zeigt ein rechtes Auge zum Zeitpunkt des 5-Jahres-Follow-up (linkes Bild) sowie zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung (rechtes Bild). Auf dem linken Bild zeigen sich neue Nervenfaserbündeldefekte (orangene Pfeile), sowie eine Kerbe (grüne Pfeile) am superioren und inferioren Rand der Exkavation.



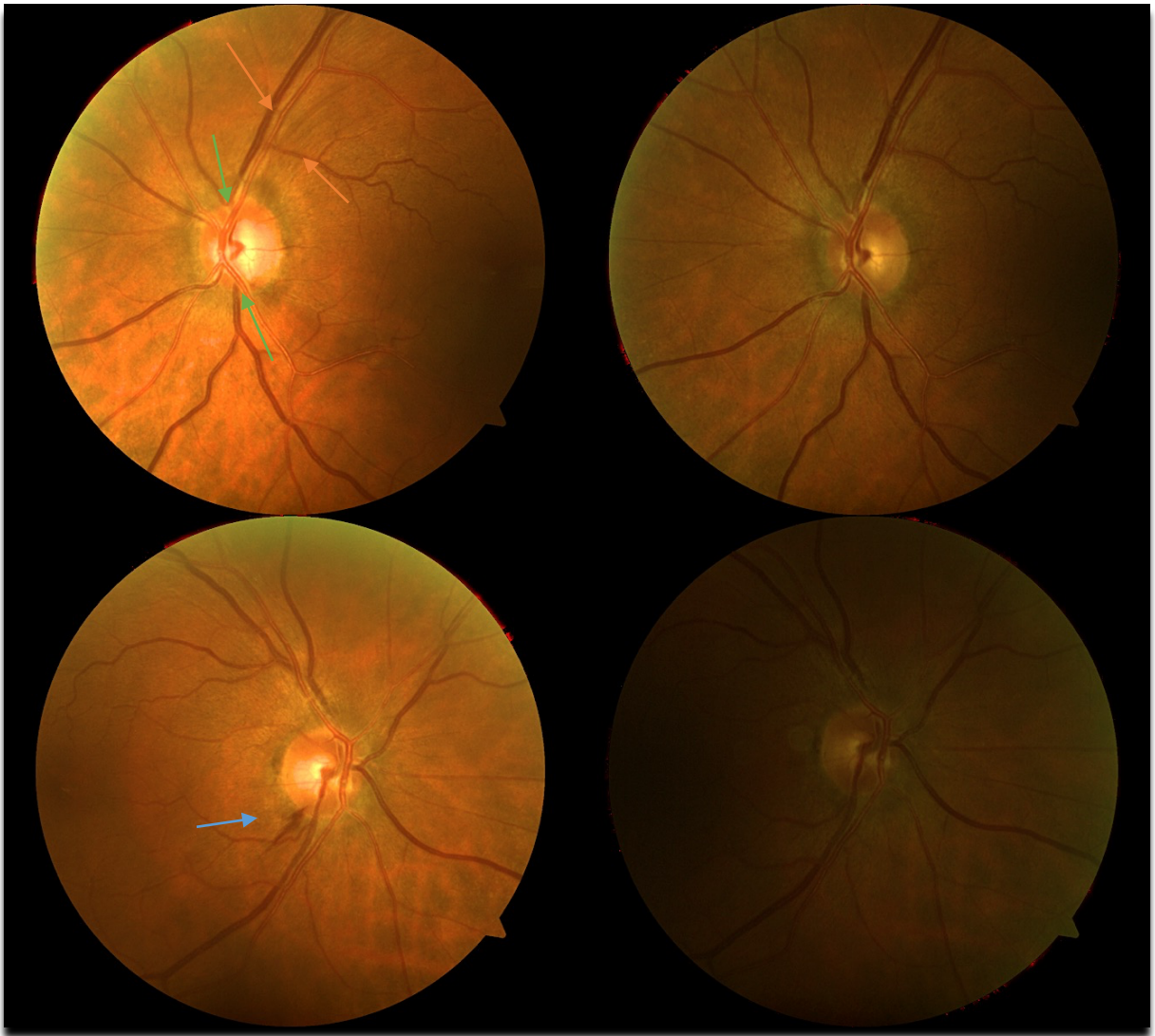


Abbildung 6: Die obere Bildreihe zeigt ein linkes Auge zum Zeitpunkt des 5-Jahres-Follow-up (linkes Bild) sowie zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung (rechtes Bild). Es zeigt sich, dass zum Zeitpunkt der 5-Jahres-Follow-up Untersuchung neue Nervenfaserbündeldefekte (orangene Pfeile) aufgetreten sind, sowie eine Kerbe (grüne Pfeile) am superioren und inferioren Rand der Exkavation entstanden ist. Die untere Bildreihe zeigt ein rechtes Auge zum Zeitpunkt des 5-Jahres-Follow-up (linkes Bild) sowie zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung (rechtes Bild). Auf dem linken Bild zeigt sich eine neue Papillenrandblutung (blauer Pfeil), die zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung (rechtes Bild) noch nicht vorhanden war.

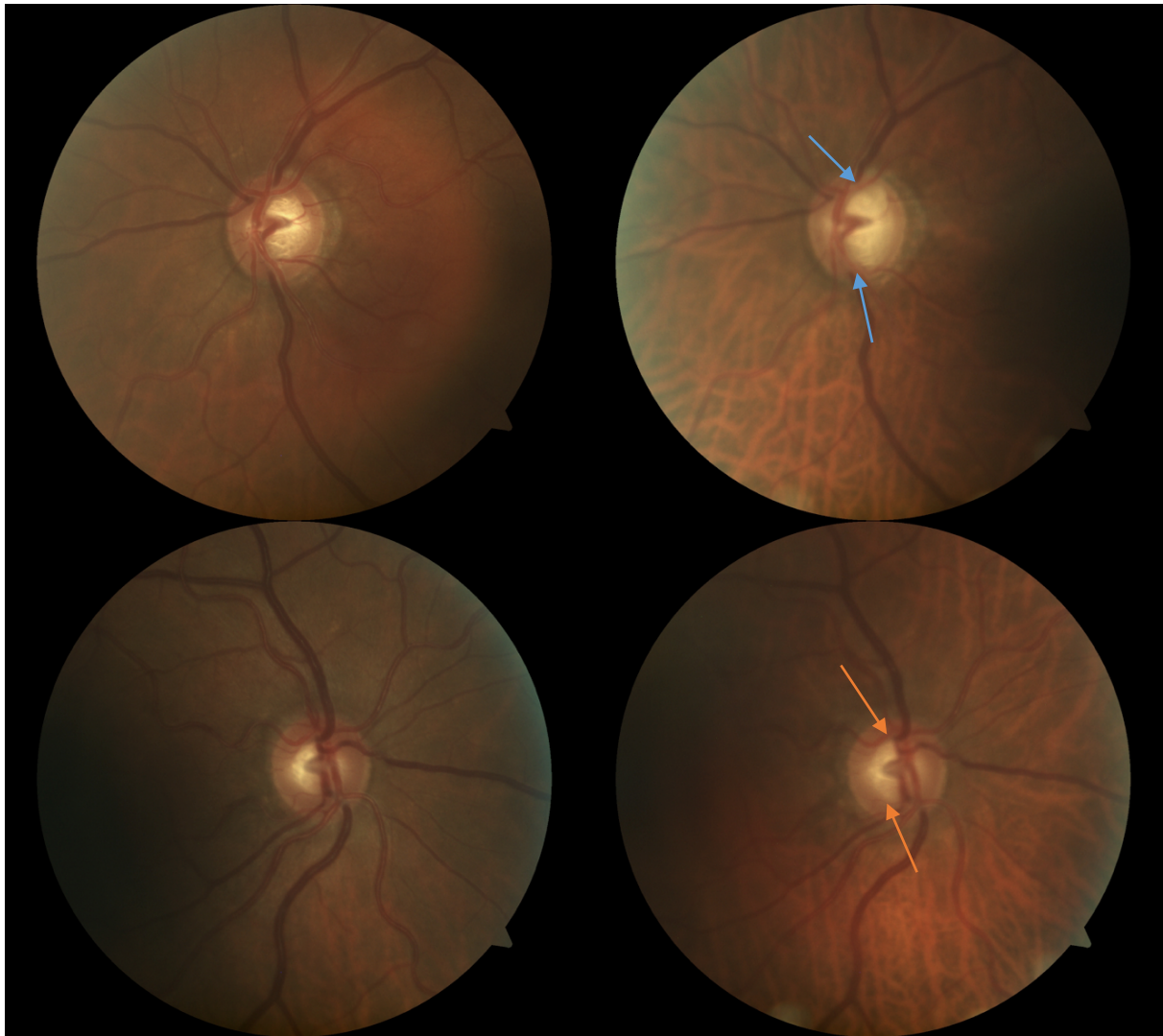


Abbildung 7: Die obere Bildreihe zeigt ein linkes Auge zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung (linkes Bild) und zum Zeitpunkt der 5-Jahres-Follow-up Untersuchung (rechtes Bild). Man sieht eine deutliche Zunahme der Exkavation (blaue Pfeile) zum Zeitpunkt des Follow-up. Die untere Bildreihe zeigt ein rechtes Auge zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung (linkes Bild) und zum Zeitpunkt der 5-Jahres-Follow-up Untersuchung (rechtes Bild). Das rechte Bild zeigt eine dezente Zunahme der Exkavation (orangene Pfeile) zwischen der Baseline und der 5-Jahres-Follow-up Untersuchung.

### 3.12. Statistische Analysen

Im Rahmen dieser Dissertation wurde vor der Durchführung der statistischen Analysen ein Analyseplan nach den Vorgaben der Gutenberg-Gesundheitsstudie erstellt und im Leitungsausschuss der GHS vorgestellt. Dieser wurde anschließend im Meeting Analyse und Publikation der Gutenberg-Gesundheitsstudie mit Statistikern aus dem Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) der Universitätsmedizin Mainz und Vertretern der Abteilung Datenmanagement und

Statistik diskutiert, bearbeitet und finalisiert. Die Fälle mit einem Glaukom wurden in die zentrale Datenbank aufgenommen und alle statistischen Auswertungen wurden an der zentralen statistischen Auswertungsstelle durchgeführt.

Reliabilitätsmaße zur Bewertung der Methodik der Sehnervenkopfmessungen waren Intraclass-Korrelationskoeffizienten und Bland-Altman-Plots (96). Bland-Altman-Plots beschreiben die Grenzen der Übereinstimmung, zeigen mögliche Trends mit der Messgröße und visualisieren die Variabilität über den Messbereich. Bei dichotomen Variablen, wie z. B. der klinischen Beurteilung der Progression auf Papillenfotos, wurde die Cohen's Kappa-Statistik angewendet.

Es wurde eine Non-Responder-Analyse hinsichtlich fehlender Daten bei Baseline durchgeführt und Alter, Geschlecht, sozioökonomischer Status und Wohnregion (Mainz/Mainz-Bingen) ausgewertet. Als zweiter Schritt wurde eine Non-Responder-Analyse hinsichtlich fehlender Daten bei der Nachuntersuchung dieser Kohorte durchgeführt, einschließlich Alter, Geschlecht, sozioökonomischer Status, Sehschärfe, Augeninnendruck, Refraktion und zentrale Hornhautdicke bei Studienbeginn.

Die Beschreibung der Studienpopulation erfolgte als Gesamtpopulation sowie aufgeteilt nach Geschlecht (männlich, weiblich) und Alter (35-44 Lebensjahre, 45-54 Lebensjahre, 55-64 Lebensjahre, 65-74 Lebensjahre) und hinsichtlich anthropometrischer, kardiovaskulärer und ophthalmologischer Parameter. Als deskriptiver Bericht wurden Parameter wie Geschlecht, Alter, Sehschärfe, sphärisches Äquivalent und Augeninnendruck zwischen der Studienpopulation und den verschiedenen Analysepopulationen verglichen, einschließlich der Berechnung von absoluten und relativen Häufigkeiten für dichotome Variablen. Für kontinuierliche Variablen, die annähernd einer Normalverteilung unterliegen (Schiefe  $< |1|$ ), wurden Mittelwert und Standardabweichung berechnet, ansonsten Median und Interquartilsbereich. Für kategoriale Variablen wurden absolute und relative Häufigkeiten berechnet, jeweils getrennt für das rechte und linke Auge, Vorliegen in mindestens einem Auge sowie Vorliegen in beiden Augen.

Zur Ableitung von an die Papillenfläche angepassten VCDR-Cut-off-Werten wurden für Augen ohne Gesichtsfelddefekt (normale Augen, weniger als 2 abnormale Felder,

4141 rechte Augen, 4151 linke Augen) 97,5- und 99,5-Perzentile der VCDR in Relation zur Papillenfläche mittels quantiler Regressionsanalyse berechnet. Hierzu wurde zufällig eines von beiden Augen ausgewählt.

Formel zur quantilen Regressionsanalyse, um die VCDR-Cut-off-Werte in Bezug zur Papillenfläche zu berechnen:

97,5-Perzentile (VCDR rechtes Auge) =  $0,32 + 0,14 * \text{Papillenfläche (rechtes Auge)}$

99,5- Perzentile (VCDR rechtes Auge) =  $0,36 + 0,16 * \text{Papillenfläche (rechtes Auge)}$

97,5-Perzentile (VCDR linkes Auge) =  $0,34 + 0,13 * \text{Papillenfläche (linkes Auge)}$

99,5-Perzentile (VCDR linkes Auge) =  $0,42 + 0,11 * \text{Papillenfläche (linkes Auge)}$

Dies wurde analog für das 5-Jahres-Nachuntersuchungskollektiv durchgeführt.

Die Prävalenz und das 95%-Konfidenzintervall für das Glaukom wurde für die Gesamtkohorte, sowie nach Alter und Geschlecht stratifiziert berechnet. Die Grundgesamtheit stellten alle Personen dar, von denen bei mindestens einem Auge ein auswertbares Fundusbild vorlag.

Die kumulative 5-Jahres-Inzidenz und ihr 95%-Konfidenzintervall wurden gemäß der ISGEO-Definition mit keinem Glaukom bei Studienbeginn und einem Glaukom bei 5-Jahres-Follow-up für die rohe Studienpopulation und alters- und geschlechtsstratifiziert berechnet.

Ausgehend von der vorliegenden Literatur entwickelten wir für die Prävalenz des Glaukoms separate statistische Modelle und führten hierfür univariable und multivariable logistische Regressionsanalysen durch. Das Modell beinhaltet als unabhängige Variablen die anthropometrischen Parameter Alter und Geschlecht, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, eine positive Familienanamnese bezüglich einer Glaukomerkrankung, sowie die okulären Parameter sphärisches Äquivalent, Intraokulardruck, zentrale Hornhautdicke, und Pseudoexfoliation. Das Vorliegen einer Pigmentdispersion konnte aufgrund der geringen Fallzahl nicht in das Modell miteingeschlossen werden. Die abhängige Variable stellt eine Glaukomerkrankung zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung dar.

In Bezug auf die Inzidenz des Glaukoms wurde mittels Poisson-Regressionsanalyse betrachtet, ob die oben genannten Parameter, welche bei der Erstuntersuchung erhoben wurden, mit dem Neuauftreten des Glaukoms innerhalb der nächsten 5 Jahre in Zusammenhang standen. Alle statistischen Analysen wurden mit der R-Version (3.3.2) unter Anwendung von R-studio (Version 1.0.44) mit den Paketen markdown, readr, knitr, ggplot2, BlandAltmanLeh, ICC, irr, reshape2, plyr, quantreg berechnet.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Beschreibung der Studienpopulation für die Prävalenz

Die Studienpopulation, die in dieser Arbeit analysiert wurde, bestand aus 12.110 Probanden der Gutenberg-Gesundheitsstudie, die an der Baseline-Untersuchung teilnahmen und von denen von mindestens einem Auge eine Fundusfotografie vorlag und auswertbar war. Von diesen waren 6085 männlich und 6025 weiblich. Der Altersdurchschnitt betrug  $54,96 \pm 11,04$  Lebensjahre und zeigte im Geschlechtervergleich einen leichten Unterschied (männlich:  $55,22 \pm 11,05$  Jahre versus weiblich:  $54,68 \pm 11,03$  Jahre). In Abbildung 7 ist die Häufigkeitsverteilung des Alters der Studienteilnehmer dargestellt. Der durchschnittliche Body-Mass-Index lag bei  $27,29 \pm 4,97 \text{ kg/m}^2$  (Männer:  $27,80 \pm 4,26 \text{ kg/m}^2$  / Frauen:  $26,77 \pm 5,55 \text{ kg/m}^2$ ). Abbildung 8 zeigt die Verteilung des Body-Mass-Index innerhalb der Studienpopulation. Die Mehrheit der Studienteilnehmer wies einen Body-Mass-Index von 20-30  $\text{kg/m}^2$  auf. Dahingegen war ein Body-Mass-Index von unter 20  $\text{kg/m}^2$  und über 30  $\text{kg/m}^2$  eher selten vertreten. Auch systemische Erkrankungen wie eine arterielle Hypertonie und ein Diabetes mellitus wiesen Unterschiede zwischen den Geschlechtern auf. Männer waren deutlich häufiger von systemischen Erkrankungen betroffen als Frauen. So lag eine arterielle Hypertonie bei 53,9% der männlichen und bei 44,6% der weiblichen Probanden vor. Einen Diabetes mellitus wiesen 11,1% der Männer und 7,0% der Frauen auf (Tabelle 1).

99,7% der Gesamtkohorte zeigten keine Pseudoexfoliation auf dem rechten Auge, 0,2% zeigten eine gering ausgeprägte Pseudoexfoliation und nur 0,1% das Vollbild einer Pseudoexfoliation. In Bezug auf eine Pseudoexfoliation am linken Auge zeigten sich ähnliche Werte wie für das rechte Auge. Das Vorliegen einer Pigmentdispersion lag sowohl für das rechte als auch für das linke Auge in der ausgewerteten Studienpopulation sehr selten vor (Tabelle 1).

Selbstberichtete ophthalmologische Erkrankungen wie ein Glaukom wurden sowohl in der Gesamtkohorte als auch bei der männlichen und weiblichen Kohorte mit 2,2% angegeben. Das Vorliegen einer glaukomatösen Erkrankung in der Familie (ersten Grades) wurde von Frauen (6,1%) fast doppelt so häufig berichtet wie von Männern

(3,7%). Die Anwendung von antiglaukomatösen Augentropfen kamen in der hier beschriebenen Studienkohorte selten vor (<5%).

Stratifizierte man die Studienpopulation auf das Vorliegen eines Glaukoms so zeigte sich, dass die Probanden bei denen ein Glaukom vorlag im Durchschnitt älter waren als die, die kein Glaukom aufwiesen ( $65,06 \pm 7,78$  vs.  $54,84 \pm 11,02$  Jahre). Zudem zeigte sich, dass Probanden mit einem Glaukom deutlich häufiger Augentropfen zur Augeninnendrucksenkung applizierten. Des Weiteren berichteten Personen mit einer Glaukomerkrankung 3-mal häufiger über eine positive Familienanamnese bezüglich eines Glaukoms (13,3% vs. 4,8%). 44,5% der Personen mit Glaukom gaben in der Selbstangabe an, an einem Glaukom erkrankt zu sein, wohingegen die Studienteilnehmer ohne Glaukom in nur 1,7% der Fälle ein selbstberichtetes Glaukom angaben. Systemische Erkrankungen, wie eine arterielle Hypertonie und ein Diabetes mellitus lagen ebenfalls in der Gruppe der Erkrankten etwas häufiger vor. Eine positive Raucheranamnese wurde allerdings von den gesunden Studienteilnehmern häufiger berichtet. Für weitere detailliertere Daten siehe Tabelle 1 und 2, sowie die Abbildungen 8 und 9.

**Tabelle 1:** Beschreibung der Studienpopulation mit auswertbarer Fundusfotografie in Bezug auf den Sehnerven, stratifiziert nach Geschlecht

	<b>Gesamt (12.089)</b>	<b>Männer (6075)</b>	<b>Frauen (6014)</b>
<b>Anthropometrische Daten</b>			
Alter	54,94 ± 11,04	55,21 ± 11,05	54,68 ± 11,03
Geschlecht (Frauen)	49,7% (6014)		
Body-Mass-Index [kg/m <sup>2</sup> ]	27,29 ± 4,97	27,80 ± 4,25	26,77 ± 5,55
<b>Anamneseparameter</b>			
Raucher	19,4% (2345)	21,0% (1274)	17,8 (1071)
<b>Augentropfen</b>			
Sympathomimetika	0,3% (32)	0,3% (18)	0,2% (14)
Carboanhydrasehemmer	0,3% (34)	0,3% (16)	0,3% (18)
Betablocker	1,3% (160)	1,4% (86)	1,2% (74)
Prostaglandin-Analoga	0,6% (76)	0,6% (38)	0,6% (38)
Selbstberichtetes Glaukom	2,2% (265)	2,2% (135)	2,2% (130)
Glaukom in der Familienanamnese	4,9% (597)	3,8% (228)	6,1% (369)
<b>Systemische Erkrankungen</b>			
Diabetes mellitus	9,0% (1091)	11,0% (671)	7,0 (420)
Arterielle Hypertonie	49,3% (5956)	53,9% (3276)	44,6% (2680)
<b>Ophthalmologische Parameter</b>			
Sphärisches Äquivalent RA [dpt]	-0,12(-1,12/0,88)	-0,12(-1,25/0,75)	0,00(-1,12/0,88)
Sphärisches Äquivalent LA [dpt]	0,00(-1,12/0,88)	-0,12(-1,12/0,75)	0,00(-1,12/0,88)
Intraokularer Druck RA [mmHg]	14,14 ± 2,86	14,21 ± 2,96	14,07 ± 2,76
Intraokularer Druck LA [mmHg]	14,28 ± 2,88	14,42 ± 2,98	14,14 ± 2,78
Zentrale Hornhautdicke RA [µm]	552,02 ± 35,83	554,33 ± 35,85	549,68 ± 35,67
Zentrale Hornhautdicke LA [µm]	555,46 ± 35,66	557,84 ± 35,69	553,05 ± 35,47
VCDR RA	0,23 (0,13/0,37)	0,24 (0,13/0,38)	0,23 (0,13/0,36)
VCDR LA	0,24 (0,14/0,38)	0,25 (0,14/0,39)	0,24 (0,14/0,37)
Papillenfläche RA [mm <sup>2</sup> ]	2,16 ± 0,44	2,18 ± 0,45	2,13 ± 0,44
Papillenfläche LA [mm <sup>2</sup> ]	2,16 ± 0,44	2,18 ± 0,45	2,14 ± 0,43
<b>PEX RA [%]</b>			
Kein PEX	99,7% (12.050)	99,8% (6062)	99,6% (5988)
gering ausgeprägtes PEX	0,2% (24)	0,2% (10)	0,2% (14)
Vollbild von PEX	0,1% (14)	0,0% (3)	0,2% (11)
<b>PEX LA [%]</b>			
Kein PEX	99,6% (12.045)	99,7% (6057)	99,6% (5988)
gering-ausgeprägtes PEX	0,2% (26)	0,2% (14)	0,2% (12)
Vollbild von PEX	0,1% (17)	0,1% (4)	0,2% (13)
Pigmentdispersion RA	0,1% (9)	0,1% (8)	0,0% (1)
Pigmentdispersion LA	0,1% (12)	0,1% (9)	0,0% (3)

Bei dichotomen Parametern wurde die relative und absolute Häufigkeit angegeben, bei kontinuierlichen Parametern der Mittelwert mit Standardabweichung im Falle einer Normalverteilung, andernfalls der Median mit Interquartil-Range.



**Tabelle 2:** Klinisches Profil der Studienteilnehmer mit auswertbarer Fundusfotografie, stratifiziert nach Glaukom

<b>Glaukom</b>	<b>Nein (11.961)</b>	<b>Ja (128)</b>
<b>Anthropometrische Daten</b>		
Alter	54,84 ± 11,02	65,06 ± 7,78
Geschlecht (Frauen)	49,7% (5949)	50,8% (65)
Body-Mass-Index [kg/m <sup>2</sup> ]	27,30 ± 4,98	26,11 ± 4,02
<b>Anamneseparameter</b>		
Raucher	19,5% (2330)	11,8% (15)
<b>Augentropfen</b>		
Sympathomimetika	0,2% (23)	7,0% (9)
Carboanhydrasehemmer	0,2% (24)	7,8% (10)
Betablocker	1,1% (126)	26,6% (34)
Prostaglandin-Analoga	0,5% (56)	15,6% (20)
Selbstberichtetes Glaukom	1,7% (208)	44,5% (57)
Glaukom in der Familienanamnese	4,8% (580)	13,3% (17)
<b>Systemische Erkrankungen</b>		
Diabetes mellitus	9,0% (1075)	12,5% (16)
Arterielle Hypertonie	49,1% (5872)	65,6% (84)
<b>Ophthalmologische Parameter</b>		
Sphärisches Äquivalent RA [dpt]	-0,12 (-1,12/0,88)	-0,38 (-2,16/0,62)
Sphärisches Äquivalent LA [dpt]	0,10 (-1,12/0,88)	-0,38 (-2,53/0,53)
Intraokularer Druck RA [mmHg]	14,13 ± 2,85	14,93 ± 3,53
Intraokularer Druck LA [mmHg]	14,27 ± 2,87	14,95 ± 4,03
Zentrale Hornhautdicke RA [µm]	552,12 ± 35,81	542,80 ± 36,49
Zentrale Hornhautdicke LA [µm]	555,57 ± 35,67	545,09 ± 33,17
VCDR RA	0,23 (0,13/0,37)	0,66 (0,55/0,75)
VCDR LA	0,24 (0,14/0,37)	0,64 (0,56/0,72)
Papillenfläche RA [mm <sup>2</sup> ]	2,15 ± 0,44	2,35 ± 0,58
Papillenfläche LA [mm <sup>2</sup> ]	2,16 ± 0,44	2,33 ± 0,58
<b>PEX RA [%]</b>		
Kein PEX	99,7% (11.923)	99,2% (127)
gering-ausgeprägtes PEX	0,2% (23)	0,8% (1)
Vollbild von PEX	0,1% (14)	0,0% (0)
<b>PEX LA [%]</b>		
Kein PEX	99,7% (11.920)	97,7% (125)
gering-ausgeprägtes PEX	0,2% (24)	1,6% (2)
Vollbild von PEX	0,1% (16)	0,8% (1)
Bei dichotomen Parametern wurde die relative und absolute Häufigkeit angegeben, bei kontinuierlichen Parametern der Mittelwert mit Standardabweichung im Falle einer Normalverteilung, andernfalls der Median mit Interquartil-Range.		

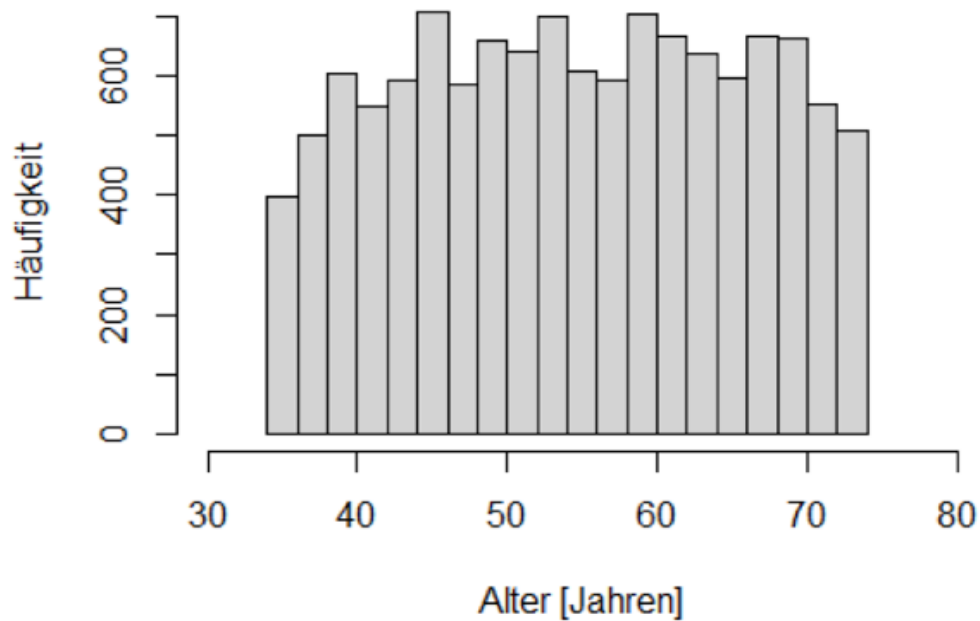


Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung des Alters der Studienteilnehmer. Daten der Gutenberg-Gesundheitsstudie 2007-2012 (n=12.110).

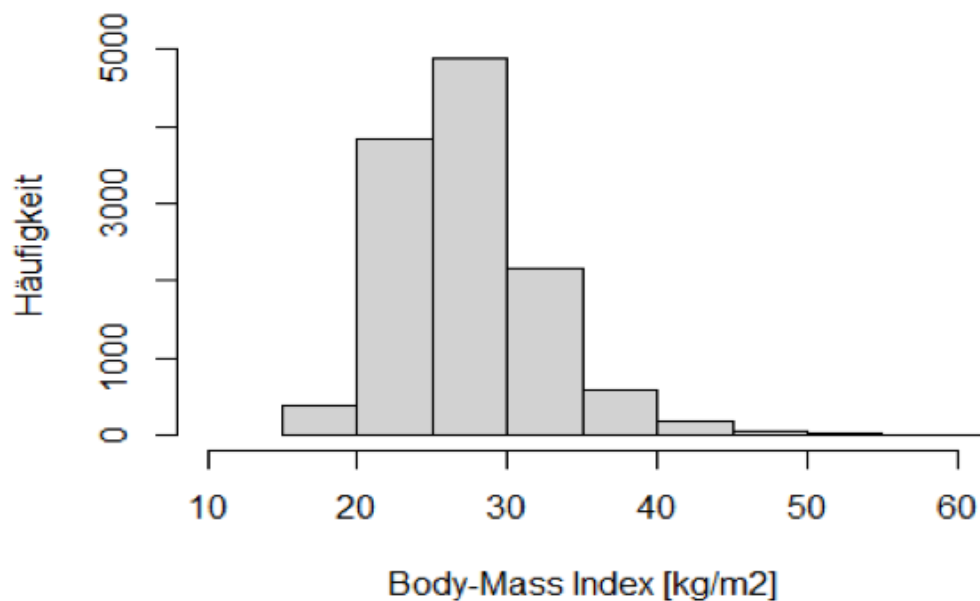


Abbildung 9: Häufigkeitsverteilung des Body-Mass Index in der Studienpopulation, Daten der Gutenberg-Gesundheitsstudie

## 4.2. Ophthalmologische Parameter

Das sphärische Äquivalent betrug in der oben beschriebenen Studienpopulation durchschnittlich - 0,12 Dioptrien (Median) bei den rechten Augen und 0,00 Dioptrien (Median) bei den linken Augen, der intraokulare Druck auf dem rechten Auge betrug  $14,14 \pm 2,86$  mmHg und auf dem linken Auge  $14,28 \pm 2,88$  mmHg. Im Geschlechtervergleich zeigten Männer einen geringfügig höheren Intraokulardruck als Frauen (Männer IOD rechtes Auge:  $14,21 \pm 2,96$  mmHg, linkes Auge:  $14,42 \pm 2,98$  mmHg versus Frauen IOD rechtes Auge:  $14,07 \pm 2,76$  mmHg und linkes Auge:  $14,14 \pm 2,78$  mmHg). In Abbildung 9 ist der Intraokulardruck und dessen Häufigkeit in der Studienpopulation dargestellt. Die linke Abbildung zeigt die Verteilung des rechten Auges und die rechte Abbildung die Verteilung des linken Auges. Beide Abbildungen zeigen, dass die Mehrheit der Patienten einen Augeninnendruck zwischen 10 und 18 mmHg aufwiesen. Werte darüber und darunter waren hingegen wesentlich seltener vertreten. Die Verteilung des sphärischen Äquivalents in Abhängigkeit von dessen Häufigkeit ist in Abbildung 10 dargestellt. Die Mehrheit der Patienten wiesen ein sphärisches Äquivalent zwischen 0 und +5 Dioptrien und 0 und -5 Dioptrien auf. Die zentrale Hornhautdicke lag im Durchschnitt für das rechte Auge bei  $552,02 \pm 35,83$   $\mu\text{m}$  und für das linke Auge bei  $555,46 \pm 35,66$   $\mu\text{m}$ . Sowohl in der Gesamtkohorte als auch im Geschlechtervergleich zeigte die cup-to-disk-ratio und die Papillenfläche für das rechte und das linke Auge kaum einen Unterschied auf. Abbildung 11 zeigt die Verteilung der vertikalen cup-to-disk-ratio für das rechte und das linke Auge. Hierauf ist zu erkennen, dass der Großteil der Studienpopulation eine VCDR von 0,1 aufwies. Eine VCDR kleiner als 0,1 war jedoch deutlich seltener, und ab einer VCDR größer als 0,2 nahm die Anzahl der Studienteilnehmer kontinuierlich ab. Die Verteilung der Papillenfläche für das rechte und das linke Auge ist in Abbildung 12 dargestellt. Weniger als 1000 Probanden wiesen eine Papillenfläche von 1 bis 2  $\text{mm}^2$  auf. Dahingegen waren es ca. 4000 Probanden die eine Papillenfläche zwischen 1,5 und 2  $\text{mm}^2$  aufwiesen und knapp 5000 Probanden, die eine Papillenfläche von 2 bis 2,5  $\text{mm}^2$  aufwiesen. Eine Papillenfläche von 2,5 bis 3  $\text{mm}^2$  wiesen ca. 2000 Probanden auf und eine Papillenfläche von 3 bis 4,5  $\text{mm}^2$  ca. 500 Probanden. Abbildung 13 zeigt, dass es einen Zusammenhang zwischen einer größeren Papillenfläche und einer größeren vertikalen cup-to-disk-ratio gibt, weshalb wir wie im Kapitel statistische Analysen beschrieben mittels quantiler

Regressionsanalyse die VCDR-Cut-off-Werte in Bezug zur Papillenfläche berechneten. Für weitere detailliertere Daten siehe Abbildungen 10 bis 14.

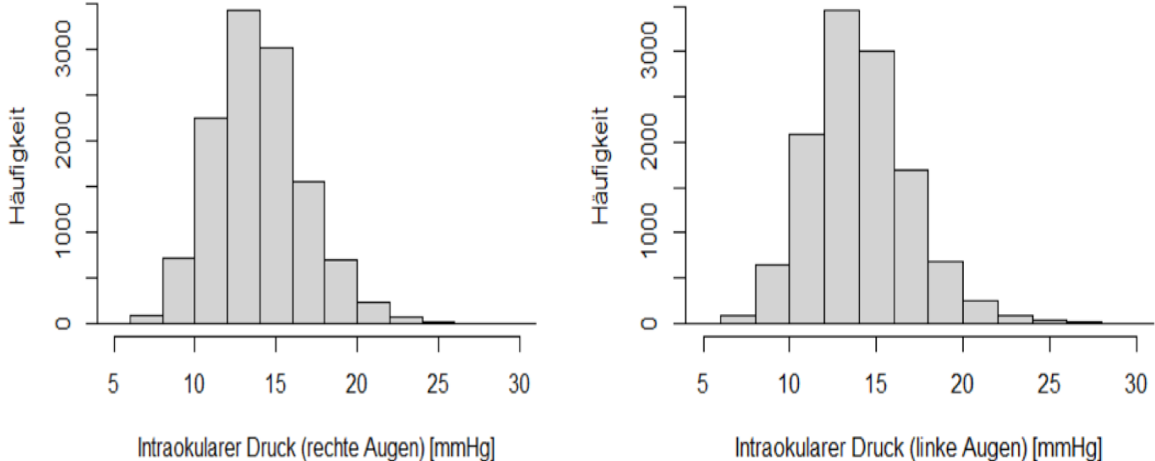


Abbildung 10: Verteilung des intraokularen Drucks in der Studienpopulation, Daten der Gutenberg-Gesundheitsstudie

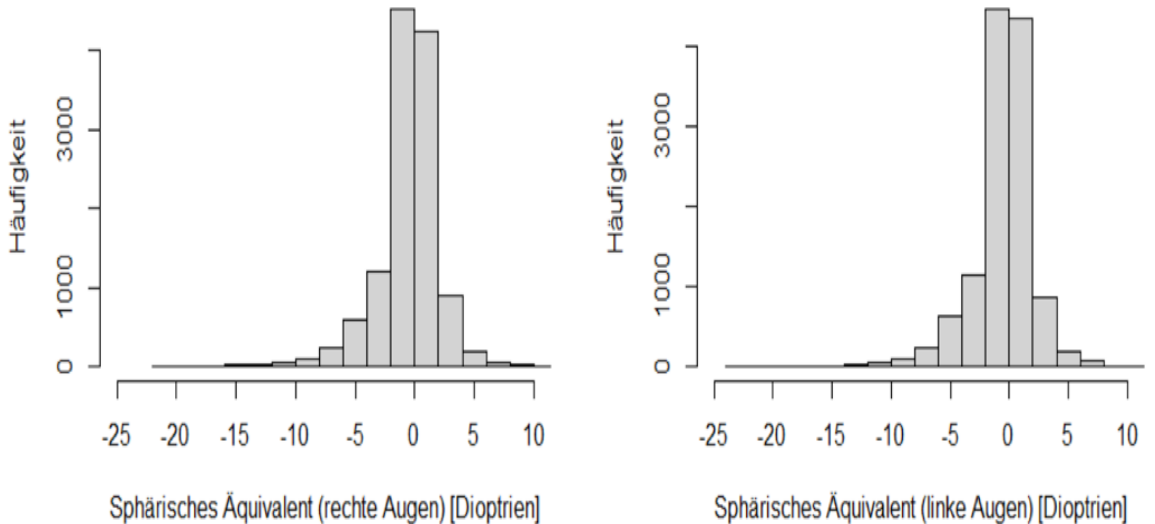


Abbildung 11: Verteilung des sphärischen Äquivalents in der Studienpopulation, Daten der Gutenberg-Gesundheitsstudie

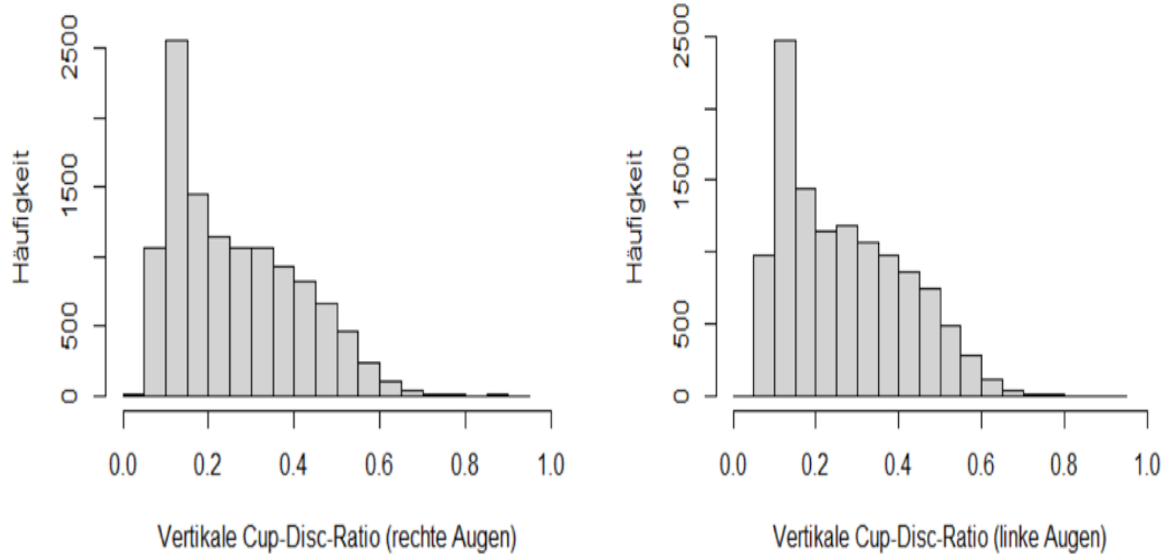


Abbildung 12: Verteilung der vertikalen Cup-to-Disk-Ratio in der Studienpopulation, Daten der Gutenberg-Gesundheitsstudie

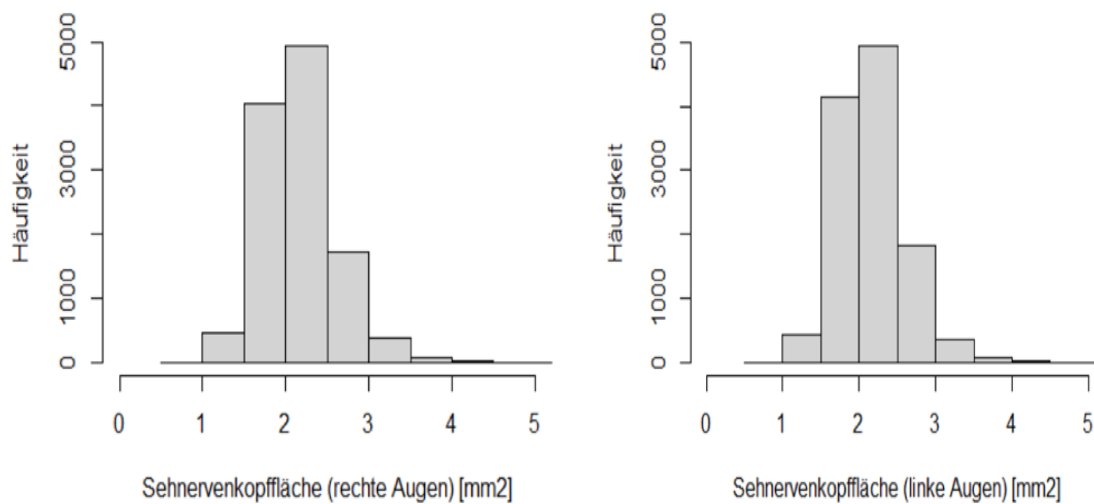


Abbildung 13: Verteilung der Sehnervenkopffläche in der Studienpopulation, Daten der Gutenberg-Gesundheitsstudie

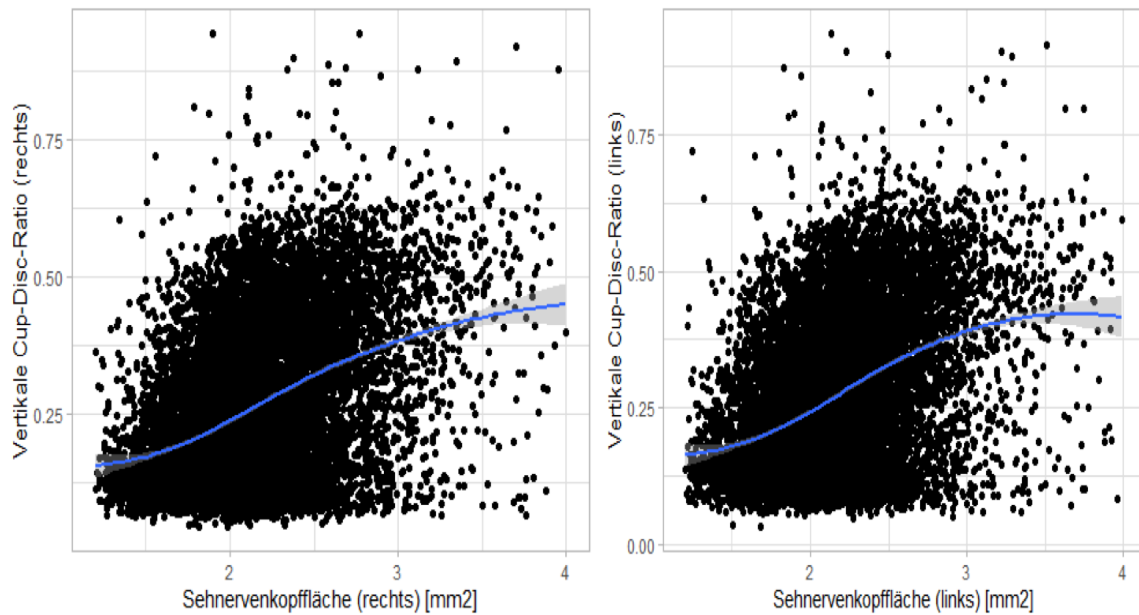


Abbildung 14: Vertikales Verhältnis von Exkavation-zu-Papille in Relation zur Papillengröße: Daten der Gutenberg-Gesundheitsstudie.

#### 4.3. Non-Responder Analyse der Baseline-Untersuchung

Die Gutenberg-Gesundheitsstudie umfasst zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung im Jahre 2007 bis 2012 15.010 Probanden. Von 12.089 Studienteilnehmern lag von mindestens einem Auge eine auswertbare Fundusfotografie vor (Responder). Von 2921 Studienteilnehmern lag hingegen keine Fundusfotografie vor oder konnte nicht ausgewertet werden (Item-Non-Responder). Die angeführte Non-Responder-Analyse vergleicht die untersuchten Parameter dieser beiden Gruppen.

Es zeigten sich geringe deskriptive Unterschiede bezüglich Alter, Geschlecht, BMI und systemischer Erkrankungen, wie einem Diabetes mellitus und einer arteriellen Hypertonie.

In Bezug auf die ophthalmologischen Parameter konnten zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung einige Unterschiede beobachtet werden. Bei den Non-Respondern konnte ein höherer Intraokulardruck festgestellt werden, sowie eine minimal dickere zentrale Hornhaut auf dem linken Auge, sowie ein in der Anamnese häufiger selbstberichtetes Glaukom. Außerdem tropften die Non-Responder im Vergleich zu den Respondern häufiger Carboanhydrasehemmer, Betablocker und Prostaglandin-

Analoga. Keine beziehungsweise vernachlässigbar geringe Unterschiede konnten im sphärischen Äquivalent, der zentralen Hornhautdicke auf dem rechten Auge, der Applikation von sympathomimetischen Augentropfen und einer positiven Familienanamnese bezüglich eines Glaukoms beobachtet werden. Für weitere detailliertere Daten siehe Tabelle 3.

**Tabelle 3:** Item-Non-Responder Analyse der Baseline-Untersuchung

	<i>Personen ohne auswertbare Fundus-Fotografie (2921)</i>	<i>Personen mit auswertbarer Fundus-Fotografie (12.089)</i>
<b>Anthropometrische Daten</b>		
Alter	55,22 ± 11,35	54,94 ± 11,04
Geschlecht (Frauen)	48,3 % (1412)	49,7% (6014)
Body-Mass-Index [kg/m <sup>2</sup> ]	27,74 ± 5,22	27,29 ± 4,97
<b>Anamneseparameter</b>		
Raucher	19,5% (566)	19,4% (2345)
<b>Augentropfen</b>		
Sympathomimetika	0,2% (6)	0,3% (32)
Carboanhydrasehemmer	0,5% (14)	0,3% (34)
Betablocker	1,7% (48)	1,3% (160)
Prostaglandin-Analoga	0,9% (25)	0,6% (76)
Selbstberichtetes Glaukom	2,7% (71)	2,2% (265)
Glaukom in der Familienanamnese	4,9% (128)	4,9% (597)
<b>Sytemische Erkrankungen</b>		
Diabetes mellitus	10,4% (304)	9,0% (1091)
Arterielle Hypertonie	51,8% (1510)	49,3% (5959)
<b>Ophthalmologische Parameter</b>		
Sphärisches Äquivalent RA [dpt]	-0,12(-1,25/0,88)	-0,12(1,12/0,88)
Sphärisches Äquivalent LA [dpt]	0,00(-1,25/0,88)	0,00(-1,12/0,88)
Intraokularer Druck RA [mmHg]	14,33 ± 2,95	14,14 ± 2,86
Intraokularer Druck LA [mmHg]	14,49 ± 3,02	14,28 ± 2,88
Zentrale Hornhautdicke RA [µm]	551,96 ± 35,88	552,02 ± 35,83
Zentrale Hornhautdicke LA [µm]	556,02 ± 36,46	555,46 ± 35,66
Bei dichotomen Parametern wurde die relative und absolute Häufigkeit angegeben, bei kontinuierlichen Parametern der Mittelwert mit Standardabweichung im Falle einer Normalverteilung, andernfalls der Median mit Interquartil-Range.		

#### 4.4. Retest-Reliabilität

Die Retest-Reliabilität wurde sowohl für die Erstuntersuchung als auch für die 5-Jahres-Follow-up-Untersuchung durchgeführt. Nach ca. 500 Bildern wurde das CoreSample (Bilder im Anhang), sowie 10% der zuvor gemessenen Bilder verblindet erneut gemessen. Ziel der Retest-Reliabilität ist einen möglichen Lerneffekt, sowie eine systematische Verschiebung der Messungen zu verhindern.

Im Folgenden sind die Auswertungen der Retest-Reliabilität der 5-Jahres-Follow-up-Untersuchung dargestellt. Die Ergebnisse der Erstuntersuchung ergaben ähnliche Reliabilitätsmaße.

Eine hohe Intra-Rater-Reliabilität zeigte der vertikale Exkavations- und der vertikale Papillendurchmesser, sowie der horizontale und der diagonale Papillendurchmesser. Das vertikale Verhältnis von Exkavations- zu Papillendurchmesser, welches im untenstehenden Bland-Altman Plot (Abbildung 15) dargestellt ist, zeigt ebenfalls eine hohe Intra-Rater-Reliabilität mit einigen wenigen Ausreißern. Die Reliabilität für die Messung der minimalen Randsaumbreite war dahingegen geringer (Tabelle 4).

Tabelle 4: Intra-Rater-Reliabilität der Follow-up Untersuchung

	<b>Intraclass-Korrelationskoeffizient</b>
Vertikaler Exkavationsdurchmesser	0,94
Vertikaler Papillendurchmesser	0,95
Horizontaler Papillendurchmesser	0,96
Diagonaler Papillendurchmesser	0,94
Minimale Randsaumbreite	0,76
Vertikales Verhältnis von Exkavations- zu Papillendurchmesser (VCDR)	0,92



## Vertikales Verhältnis von Exkavations- zu Papillendurchmesser (VCDR)

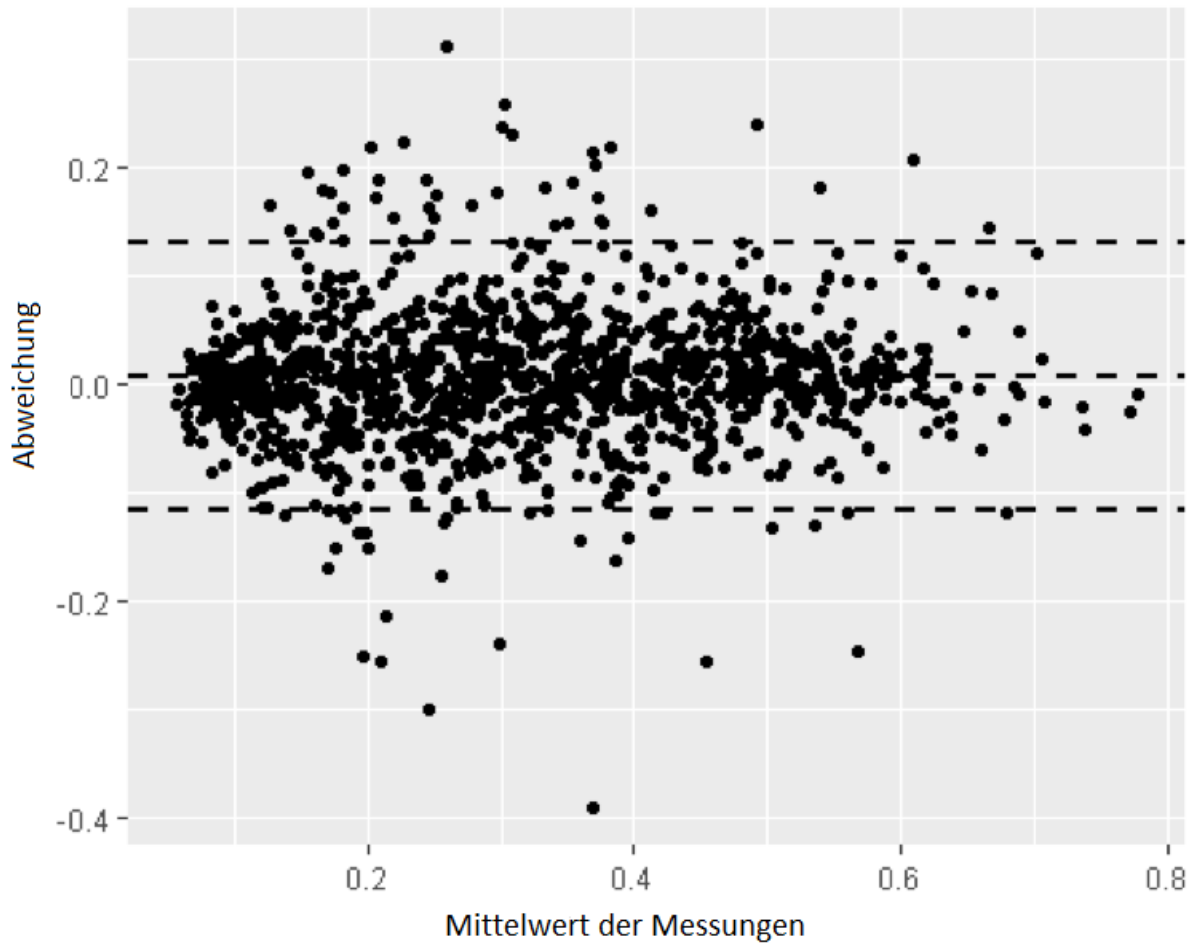


Abbildung 15: Bland-Altman Plot des vertikalen Verhältnisses von Exkavations- zu Papillendurchmesser: Intra-Rater-Reliabilität: Daten der Gutenberg-Gesundheitsstudie

### 4.5. Prävalenzdaten-Analyse

Die Prävalenzdaten für das Vorkommen eines Glaukoms liegen bei dieser Studienkohorte bei 1,1%. Die Prävalenz für das männliche und weibliche Geschlecht war ähnlich (1,0% vs. 1,1%). Es ließ sich erkennen, dass die Prävalenz für das Vorliegen eines Glaukoms von der Gruppe der 35- bis 44- Jährigen zur Gruppe der 65- bis 74-Jährigen deutlich anstieg. In der Gruppe der 35- bis 44- Jährigen betrug die Prävalenz 0,19%, in der Gruppe der 45- bis 54- Jährigen 0,24%, in der Gruppe der 55- bis 64- Jährigen 1,07% und in der Gruppe der 65- bis 74-Jährigen 2,8%. Für weitere detaillierte Daten siehe Tabelle 5 und Abbildung 16.

Tabelle 5 Prävalenzdaten des Glaukoms. Daten der Gutenberg-Gesundheitsstudie 2007- 2012

	Glaukomprävalenz
Gesamt	1,1% (128)
Männer	1,0% (63)
Frauen	1,1% (65)
35 - 44 J.	0,19% (5)
45 – 54 J.	0,24% (8)
55 – 64 J.	1,07% (34)
65 – 74 J	2,8% (81)

Stratifiziert nach Alter und Geschlecht. Die Daten sind angegeben als % (n)

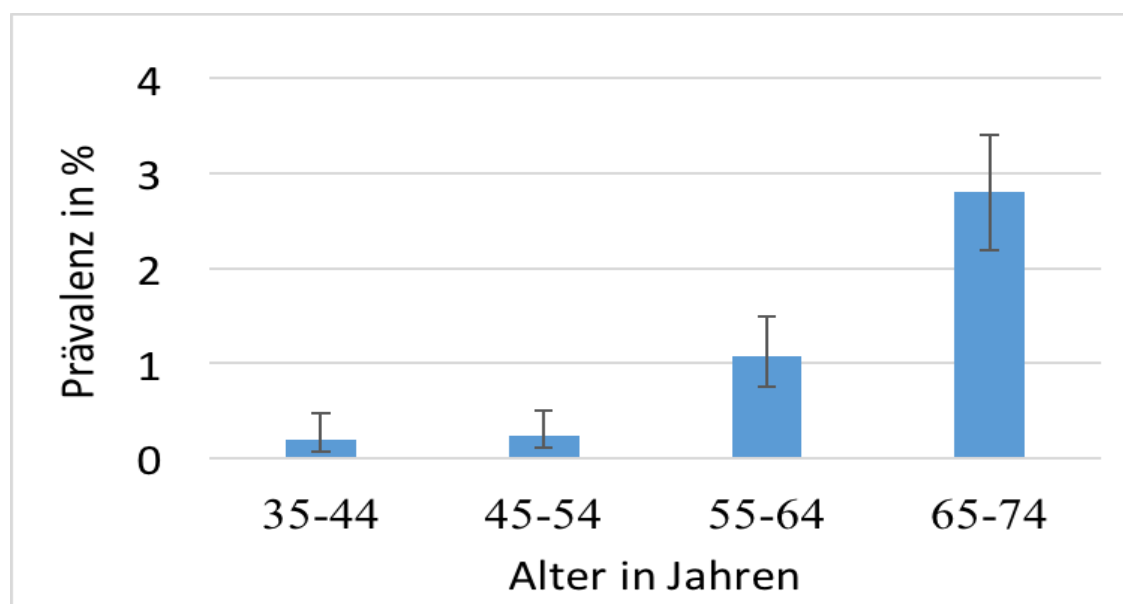


Abbildung 16: Prävalenz des Glaukoms stratifiziert nach Altersdekaden inklusive 95%-Konfidenzintervall. Daten der Gutenberg-Gesundheitsstudie 2007-2012

#### 4.6. Assoziations-Analysen in Bezug auf die Prävalenz

In der univariablen Assoziationsanalyse für die Prävalenz zeigte sich, dass das Vorliegen eines Glaukoms mit dem Alter der Probanden (OR=1,11 pro Jahr; 95%-KI: 1,09 – 1,14), einer positiven Familienanamnese bezüglich eines Glaukoms (OR=3,00; 95%-KI: 1,73 – 4,90), einer arteriellen Hypertonie (OR=1,98; 95%-KI: 1,38 – 2,88), dem sphärischen Äquivalent (OR=0,91 pro Dioptrie; 95%-KI: 0,86 – 0,97), dem Intraokulardruck (OR=1,09 pro mmHg; 95%-KI: 1,03 – 1,15), der zentralen Hornhautdicke pro 10 µm (OR=0,92; 95%-KI: 0,88 – 0,97) und Pseudoexfoliation

(OR=5,39; 95%-KI: 1,30 – 14,88) assoziiert war. Eine Assoziation für das Geschlecht und einen bestehenden Diabetes mellitus wurde hingegen nicht gefunden.

Die multivariable Analyse zeigte eine Assoziation zwischen dem Vorliegen eines Glaukoms und dem Alter (OR=1,13 pro Jahr; 95%-KI: 1,10 – 1,16), dem sphärischen Äquivalent (OR=0,84 pro Dioptrie; 95%-KI: 0,79 – 0,89), dem Intraokulardruck (OR=1,16 pro mmHg; 95%-KI: 1,09 – 1,23), der zentralen Hornhautdicke pro 10 µm (OR=0,87; 95%-KI: 0,83 – 0,92) und einer positiven Familienanamnese bezüglich eines Glaukoms (OR=3,59; 95%-KI: 2,03 – 5,98). Eine Assoziation mit dem Geschlecht, einer arteriellen Hypertonie, einem Diabetes mellitus und Pseudoexfoliation zeigte sich hierin nicht. Für weitere detailliertere Daten siehe Tabelle 6.

Tabelle 6: Univariable und multivariable Assoziationsanalyse für die Prävalenz des Glaukoms

Logistische Regression	Univariable			Multivariable		
	OR	95%-KI	p-Wert	OR	95%-KI	p-Wert
Alter( Jahre)	1,1 1	1,09-1,14	<0,0001	1,13	1,10- 1,16	<0,000 1
Geschlecht (weiblich)	1,0 4	0,74-1,48	0,814	0,99	0,69- 1,43	0,991
Arterielle Hypertonie	1,9 8	1,38-2,88	0,0003	0,96	0,66- 1,43	0,842
Diabetes mellitus	1,4 5	0,82-2,38	0,17	0,77	0,43- 1,28	0,338
Sphärisches Äquivalent	0,9 1	0,86-0,97	0,0032	0,84	0,79- 0,89	<0,000 1
Intraokulardruck	1,0 9	1,03-1,15	0,0031	1,16	1,09- 1,23	<0,000 1
Zentrale Hornhautdicke pro 10µm	0,9 2	0,88-0,97	0,0015	0,87	0,83- 0,92	<0,000 1
Pseudoexfoliation	5,3 9	1,30-14,88	0,005	1,85	0,43- 5,39	0,324
Glaukom in der Familienanamnese	3,0 0	1,73-4,90	<0,0001	3,59	2,03- 5,98	<0,000 1

#### 4.7. Beschreibung der Studienpopulation für die Inzidenz

Die Studienpopulation dieser Dissertation bestand aus 12.010 Probanden der Gutenberg-Gesundheitsstudie. Von diesen hatten zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung 128 Studienteilnehmer ein Glaukom. Von 11.961 Probanden hatten

8132 Studienteilnehmer kein Glaukom zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung und wiesen von mindestens einem Auge eine auswertbare Fundusfotografie auf, sodass diese die Studienpopulation zur Berechnung der kumulativen 5-Jahres-Inzidenz darstellten. Hiervon waren 4154 männlich und 3978 weiblich. Der Altersdurchschnitt betrug  $54,09 \pm 10,70$  Lebensjahre und zeigte im Geschlechtervergleich einen leichten Unterschied (männlich  $54,34 \pm 10,75$  versus weiblich  $53,85 \pm 10,63$  Jahre). Der durchschnittliche Body-Mass-Index lag bei  $27,07 \pm 4,78 \text{ kg/m}^2$  (Männer:  $27,65 \pm 4,17 \text{ kg/m}^2$  / Frauen:  $26,45 \pm 5,27 \text{ kg/m}^2$ ). In Bezug auf systemische Erkrankungen zeigten sich einige Unterschiede zwischen den Geschlechtern. So wiesen Männer deutlich häufiger eine arterielle Hypertonie (52,1%) und einen Diabetes mellitus (9,0%) auf. Frauen hingegen wiesen in nur 41,8% der Fälle eine arterielle Hypertonie auf und in 5,3% einen Diabetes mellitus.

Das sphärische Äquivalent betrug sowohl für Männer als auch für Frauen für das rechte und linke Auge durchschnittlich -0,12 Dioptrien, der intraokulare Druck betrug auf dem rechten Auge  $14,06 \pm 2,82 \text{ mmHg}$  und auf dem linken Auge  $14,20 \pm 2,83 \text{ mmHg}$ . Im Geschlechtervergleich zeigten Männer einen etwas höheren Intraokulardruck als Frauen (Männer IOD rechtes Auge:  $14,10 \pm 2,92 \text{ mmHg}$ , linkes Auge:  $14,31 \pm 2,94 \text{ mmHg}$  versus Frauen IOD rechtes Auge:  $14,03 \pm 2,71 \text{ mmHg}$  und linkes Auge:  $14,10 \pm 2,71 \text{ mmHg}$ ). Die zentrale Hornhautdicke lag im Durchschnitt für das rechte Auge bei  $551,65 \pm 35,41 \mu\text{m}$  und für das linke Auge bei  $555,10 \pm 35,25 \mu\text{m}$ . Sowohl in der Gesamtkohorte als auch im Geschlechtervergleich zeigte die Cup-to-disk-ratio und die Papillenfläche für das rechte und das linke Auge kaum einen Unterschied auf.

Stratifizierte man die Studienpopulation auf das Vorliegen eines Glaukoms zum Zeitpunkt der 5-Jahres-Follow-up Untersuchung so zeigte sich, dass Probanden, bei denen ein Glaukom vorlag im Durchschnitt älter waren als diejenigen, die neu an einem Glaukom erkrankten ( $60,38 \pm 8,50$  vs.  $54,09 \pm 10,70$  Jahre). Des Weiteren berichteten diese Personen 3-mal häufiger über eine positive Familienanamnese bezüglich eines Glaukoms (14,3% vs. 5,0%) und gaben in 9,5% der Fälle ein selbstberichtetes Glaukom (bei der Basisuntersuchung) an, wohingegen die Studienteilnehmer ohne Glaukom in nur 1,5% der Fälle ein selbstberichtetes Glaukom angaben. Systemische Erkrankungen, wie eine arterielle Hypertonie lag bei den Studienteilnehmern mit Glaukom häufiger vor, ein Diabetes mellitus hingegen seltener.

Eine positive Raucheranamnese wurde allerdings von den gesunden Studienteilnehmern häufiger berichtet. Der Intraokulardruck war sowohl am rechten als auch am linken Auge bei den erkrankten Probanden höher als bei den nicht Erkrankten. (IOD rechtes Auge:  $15,26 \pm 2,82$  mmHg, linkes Auge:  $15,00 \pm 3,38$  mmHg vs. IOD rechtes Auge:  $14,06 \pm 2,82$  mmHg und linkes Auge:  $14,20 \pm 2,83$  mmHg). Zudem wiesen sie eine größere VCDR bei der Erstuntersuchung auf (rechtes Auge: 0,48; linkes Auge: 0,43 vs. rechtes Auge: 0,23; linkes Auge: 0,24), die Papillenfläche hingegen war jedoch kleiner (rechtes Auge:  $2,07 \pm 0,32$  mm<sup>2</sup>; linkes Auge:  $2,09 \pm 0,37$  mm<sup>2</sup> vs. rechtes Auge:  $2,16 \pm 0,44$  mm<sup>2</sup>; linkes Auge:  $2,16 \pm 0,43$  mm<sup>2</sup>). Die zentrale Hornhautdicke war bei den Studienteilnehmern mit Glaukom geringer als bei den Studienteilnehmern ohne Glaukom (rechtes Auge:  $541,76 \pm 23,08$  µm, linkes Auge:  $544,65 \pm 27,10$  µm versus rechtes Auge:  $551,65 \pm 35,41$  µm, linkes Auge:  $555,10 \pm 35,25$  µm). Für weitere detailliertere Daten siehe Tabelle 7 und 8.

**Tabelle 7:** Klinisches Profil der Studienteilnehmer ohne Glaukomerkrankung zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung stratifiziert nach Geschlecht

	<b>Männer (4154)</b>	<b>Frauen (3978)</b>
<b>Anthropometrische Daten</b>		
Alter	54,34 ± 10,75	53,85 ± 10,63
Geschlecht (Frauen)	0,0% (0)	100% (3978)
Body-Mass-Index [kg/m <sup>2</sup> ]	27,65 ± 4,17	26,45 ± 5,27
<b>Anamneseparameter</b>		
Raucher	19,0% (788)	17,1 (680)
<b>Augentropfen</b>		
Sympathomimetika	0,1% (6)	0,1% (4)
Carboanhydrasehemmer	0,2% (7)	0,2% (7)
Betablocker	1,1% (45)	0,9% (36)
Prostaglandin-Analoga	0,4% (17)	0,4% (17)
Selbstberichtetes Glaukom	1,6% (65)	1,5% (58)
Glaukom in der Familienanamnese	3,9% (163)	6,2% (245)
<b>Systemische Erkrankungen</b>		
Diabetes mellitus	9,0% (373)	5,3 (209)
Arterielle Hypertonie	52,1% (2165)	41,8% (1663)
<b>Ophthalmologische Parameter</b>		
Sphärisches Äquivalent RA [dpt]	-0,12(-1,25/0,75)	-0,12(-1,25/0,88)
Sphärisches Äquivalent LA [dpt]	-0,12(-1,25/0,75)	-0,12(-1,25/0,75)
Intraokularer Druck RA [mmHg]	14,10 ± 2,92	14,03 ± 2,71
Intraokularer Druck LA [mmHg]	14,31 ± 2,94	14,10 ± 2,71
Zentrale Hornhautdicke RA [µm]	553,17 ± 35,41	550,00 ± 35,29
Zentrale Hornhautdicke LA[µm]	556,70 ± 35,40	553,38 ± 34,99
VCDR RA	0,24 (0,13/0,38)	0,23 (0,13/0,36)
VCDR LA	0,25 (0,14/0,38)	0,23 (0,14/0,37)
Papillenfläche RA [mm <sup>2</sup> ]	2,18 ± 0,44	2,13 ± 0,43
Papillenfläche LA [mm <sup>2</sup> ]	2,18 ± 0,44	2,13 ± 0,42
<b>PEX RA [%]</b>		
Kein PEX	99,8% (4146)	99,6% (3964)
gering-ausgeprägtes PEX	0,1% (6)	0,2% (9)
Vollbild von PEX	0,0% (2)	0,1% (5)
<b>PEX LA [%]</b>		
Kein PEX	99,8% (4146)	99,6% (3964)
gering-ausgeprägtes PEX	0,1% (6)	0,2% (6)
Vollbild von PEX	0,0% (2)	0,2% (8)
Pigmentdispersion RA	0,1% (4)	0,0% (1)
Pigmentdispersion LA	0,1% (5)	0,1% (3)

Bei dichotomen Parametern wurde die relative und absolute Häufigkeit angegeben, bei kontinuierlichen Parametern der Mittelwert mit Standardabweichung im Falle einer Normalverteilung, andernfalls der Median mit Interquartil-Range.

**Tabelle 8:** Klinisches Profil der Studienteilnehmer mit auswertbarer Fundusfotografie, stratifiziert nach inzidentem Glaukom beim 5-Jahres-Follow-up

<b>Glaukom</b>	<b>Nein (8111)</b>	<b>Ja (21)</b>
<b>Anthropometrische Daten</b>		
Alter	54,09 ± 10,70	60,38 ± 8,50
Geschlecht (Frauen)	48,9% (3963)	71,4% (15)
Body-Mass-Index [kg/m <sup>2</sup> ]	27,07 ± 4,78	27,15 ± 4,41
<b>Anamneseparameter</b>		
Raucher	18,1% (1465)	14,3% (3)
<b>Augentropfen</b>		
Sympathomimetika	0,1% (10)	0,0% (0)
Carboanhydrasehemmer	0,2% (14)	0,0% (0)
Betablocker	1,0% (79)	9,5% (2)
Prostaglandin-Analoga	0,4% (33)	4,8% (1)
Selbstberichtetes Glaukom	1,5% (121)	9,5% (2)
Glaukom in der Familienanamnese	5,0% (405)	14,3% (3)
<b>Systemische Erkrankungen</b>		
Diabetes mellitus	7,2% (581)	4,8% (1)
Arterielle Hypertonie	47,1% (3816)	57,1% (12)
<b>Ophthalmologische Parameter</b>		
Sphärisches Äquivalent RA [dpt]	-0,12(-1,25/0,75)	0,50(-0,38/1,38)
Sphärisches Äquivalent LA [dpt]	-0,12(-1,25/0,75)	-0,12(-0,75/1,12)
Intraokularer Druck RA [mmHg]	14,06 ± 2,82	15,26 ± 2,82
Intraokularer Druck LA [mmHg]	14,20 ± 2,83	15,00 ± 3,38
Zentrale Hornhautdicke RA [µm]	551,65 ± 35,41	541,76 ± 23,08
Zentrale Hornhautdicke LA[µm]	555,10 ± 35,25	544,65 ± 27,10
VCDR RA	0,23 (0,13/0,37)	0,48 (0,41/0,55)
VCDR LA	0,24 (0,14/0,37)	0,43 (0,39/0,55)
Papillenfläche RA [mm <sup>2</sup> ]	2,16 ± 0,44	2,07 ± 0,32
Papillenfläche LA [mm <sup>2</sup> ]	2,16 ± 0,43	2,09 ± 0,37
<b>PEX RA [%]</b>		
Kein PEX	99,7% (8089)	100,0% (21)
gering-ausgeprägtes PEX	0,2% (15)	0,0% (0)
Vollbild von PEX	0,1% (7)	0,0% (0)
<b>PEX LA [%]</b>		
Kein PEX	99,7% (8090)	95,2% (20)
gering-ausgeprägtes PEX	0,1% (12)	0,0% (0)
Vollbild von PEX	0,1% (9)	4,8% (1)
Bei dichotomen Parametern wurde die relative und absolute Häufigkeit angegeben, bei kontinuierlichen Parametern der Mittelwert mit Standardabweichung im Falle einer Normalverteilung, andernfalls der Median mit Interquartil-Ränge.		

#### 4.8. Non-Responder-Analyse der 5-Jahres-Follow-up Untersuchung

Für die Erhebung der kumulativen 5-Jahres-Inzidenz untersuchten wir die Probanden nach 5 Jahren erneut. Alle Probanden, die von mindestens einem Auge eine Fundusfotografie erhalten hatten und zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung kein Glaukom aufwiesen (n= 8132), wurden in der Auswertung und der Analyse dieser Dissertation berücksichtigt. 3829 Studienteilnehmer wurden für die Inzidenzberechnung als Item-Non-Responder gewertet.

Bezüglich anthropometrischer Parameter wie Alter, Geschlecht und BMI zeigten sich zum Zeitpunkt der 5-Jahres-Follow-up Untersuchung leichte deskriptive Unterschiede. Zusätzlich wiesen die Non-Responder im Gegensatz zu den Respondern häufiger systemische Erkrankungen auf (Diabetes mellitus: 12,9% vs. 7,2% und arterielle Hypertonie 53,4% vs. 47,1%).

Auch bei den ophthalmologischen Parametern konnten zum Zeitpunkt der 5-Jahres-Nachuntersuchung einige Unterschiede beobachtet werden. Die Non-Responder wiesen einen höheren Intraokulardruck auf, sowie eine minimal dickere zentrale Hornhaut auf dem rechten und linken Auge sowie ein in der Anamnese häufiger selbstberichtetes Glaukom. Auch antiglaukomatöse Augentropfen, wie Carboanhydrasehemmer, Betablocker, Prostaglandin-Analoga und Sympathomimetika wurden häufiger von den Non-Respondern appliziert. Ein Glaukom in der Familienanamnese wurde hingegen häufiger von den Respondern berichtet. Auch das sphärische Äquivalent lag bei den Respondern im Gegensatz zu den Non-Respondern im myopen Bereich. Keine bzw. vernachlässigbar kleine Unterschiede wiesen die vertikale Cup-to-disk-ratio und die Papillenfläche auf.

Für weitere detailliertere Daten siehe Tabelle 9.



**Tabelle 9: Non-Responder Analyse der 5-Jahres-Follow-up Untersuchung**

	<i>Item-Non-Responder, die zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung kein Glaukom aufwiesen (3829)</i>	<i>Responder, die zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung kein Glaukom aufwiesen (8132)</i>
<b>Anthropometrische Daten</b>		
Alter	56,39 ± 11,53	54,10 ± 10,69
Geschlecht (Frauen)	51,5 % (1971)	48,9% (3978)
Body-Mass-Index [kg/m <sup>2</sup> ]	27,80 ± 5,34	27,07 ± 4,78
<b>Anamneseparameter</b>		
Raucher	22,6% (862)	18,1% (1468)
<b>Augentropfen</b>		
Sympathomimetika	0,3% (13)	0,1% (10)
Carboanhydrasehemmer	0,3% (10)	0,2% (14)
Betablocker	1,2% (45)	1,0% (81)
Prostaglandin-Analoga	0,6% (22)	0,4% (34)
Selbstberichtetes Glaukom	2,2% (85)	1,5% (123)
Glaukom in der Familienanamnese	4,5% (172)	5,0% (408)
<b>Sytemische Erkrankungen</b>		
Diabetes mellitus	12,9% (493)	7,2% (582)
Arterielle Hypertonie	53,4% (2044)	47,1% (3828)
<b>Ophthalmologische Parameter</b>		
Sphärisches Äquivalent RA [dpt]	0,00(-1,00/1,00)	-0,12(-1,25/0,75)
Sphärisches Äquivalent LA [dpt]	0,00(-1,00/1,00)	-0,12(-1,25/0,75)
Intraokularer Druck RA [mmHg]	14,26 ± 2,91	14,07 ± 2,82
Intraokularer Druck LA [mmHg]	14,41 ± 2,94	14,21 ± 2,83
Zentrale Hornhautdicke RA [µm]	553,18 ± 36,69	551,62 ± 35,39
Zentrale Hornhautdicke LA [µm]	556,61 ± 36,56	555,08 ± 35,24
VCDR RA	0,22 (0,13/0,37)	0,23 (0,13/0,37)
VCDR LA	0,24 (0,13/0,38)	0,24 (0,14/0,37)
Papillenfläche RA [mm <sup>2</sup> ]	2,15 ± 0,45	2,16 ± 0,44
Papillenfläche LA [mm <sup>2</sup> ]	2,16 ± 0,46	2,16 ± 0,43
Glaukom zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung	0,0% (0)	0,0% (0)
Bei dichotomen Parametern wurde die relative und absolute Häufigkeit angegeben, bei kontinuierlichen Parametern der Mittelwert mit Standardabweichung im Falle einer Normalverteilung, andernfalls der Median mit Interquartil-Range.		

#### 4.9. Inzidenzdaten-Analyse

Die kumulative 5-Jahres-Inzidenz für das Auftreten eines Glaukoms lag in dieser Studienpopulation bei 0,26%. Dabei war das weibliche Geschlecht doppelt so häufig betroffen wie das männliche (0,18% vs. 0,07%). In der Gruppe der 35- bis 44- Jährigen betrug die Inzidenz 0,05%, in der Gruppe der 45- bis 54- Jährigen 0,13%, in der Gruppe der 55- bis 64- Jährigen 0,40% und in der Gruppe der 65- bis 74-Jährigen 0,47%. Für weitere detaillierte Daten siehe Tabelle 10 und Abbildung 17.

Tabelle 10: Kumulative 5-Jahres-Inzidenz für das Glaukom: Daten der Gutenberg-Gesundheitsstudie 2007-2017 (n= 8132)

	<b>Glaukominzidenz</b>
Gesamt	0,26% (21)
Männer	0,07% (6)
Frauen	0,18% (15)
35 - 44 J.	0,05% (1)
45 – 54 J.	0,13% (3)
55 – 64 J.	0,40% (9)
65 – 74 J.	0,47% (8)

Stratifiziert nach Alter und Geschlecht. Die Daten sind angegeben als % (n)

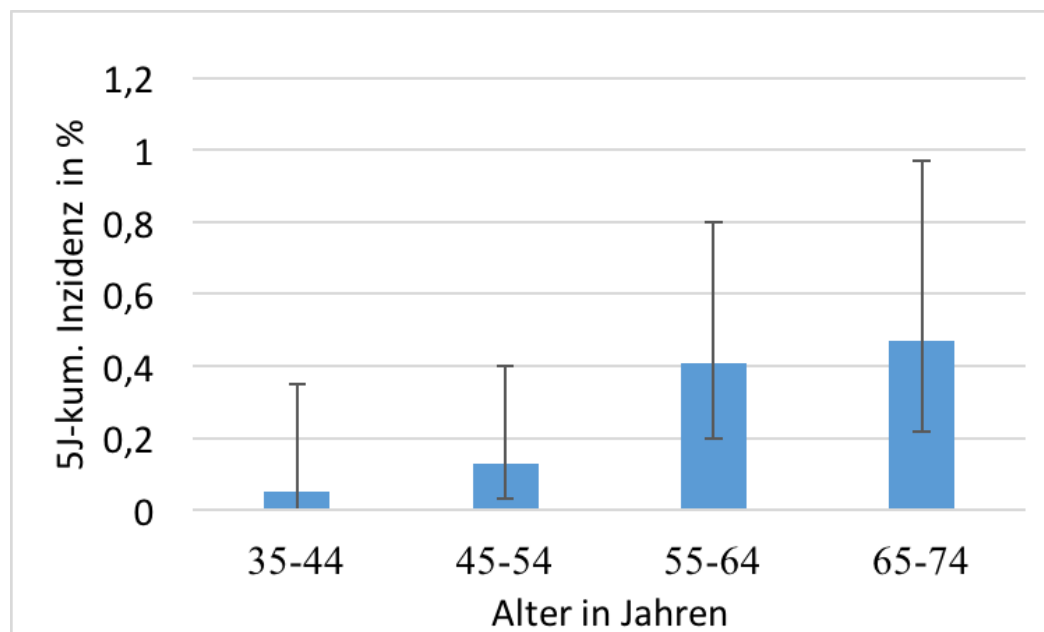


Abbildung 17: Kumulative 5-Jahres-Inzidenz für das Glaukom, stratifiziert nach Altersdekaden inklusive 95%-Konfidenzintervall. Daten der Gutenberg-Gesundheitsstudie 2007-2017 (n= 8132)

#### 4.10. Assoziations-Analysen in Bezug auf die Inzidenz

In der univariablen Assoziationsanalyse für die kumulative 5-Jahres-Inzidenz zeigte sich ein Zusammenhang mit dem Alter der Probanden (RR=1,06; 95%-KI: 1,02 – 1,11) und dem Geschlecht (RR=2,61; 95%-KI: 1,06 – 7,32). Eine Assoziation für die systemischen Erkrankungen arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus, sowie dem sphärischen Äquivalent, dem Intraokulardruck, der zentralen Hornhautdicke pro 10 µm, einer Pseudoexfoliation bei Erstuntersuchung und einer positiven Familienanamnese bezüglich eines Glaukoms konnten nicht gefunden werden.

Die multivariable Datenanalyse zeigte eine Assoziation mit dem Alter (RR=1,06; 95%-KI: 1,01 – 1,11) und dem Intraokulardruck (RR=1,20; 95%-KI: 1,03 – 1,36). Eine Assoziation mit dem Geschlecht, einer arteriellen Hypertonie, einem Diabetes mellitus, dem sphärischen Äquivalent, einer zentralen Hornhautdicke pro 10 µm, einer positiven Familienanamnese bezüglich eines Glaukoms und von Pseudoexfoliation zeigte sich nicht. Für weitere detailliertere Daten siehe Tabelle 11.

Tabelle 11: Univariabel und multivariabel Risikofaktorenanalyse für die Inzidenz des Glaukoms. Daten der Gutenberg-Gesundheitsstudie 2007-2017

Poisson Regression	Univariabel			Multivariabel		
	RR	95%-KI	p-Wert	RR	95%-KI	p-Wert
<b>Alter (Jahre)</b>	1,06	1,02-1,11	<b>0,009</b>	1,06	1,01-1,11	<b>0,022</b>
<b>Geschlecht (weiblich)</b>	2,61	1,06-7,32	<b>0,047</b>	2,50	1,00-7,10	0,061
<b>Arterielle Hypertonie</b>	1,49	0,63-3,67	0,36	1,02	0,41-2,65	0,96
<b>Diabetes mellitus</b>	0,65	0,04-3,11	0,67	0,43	0,024-2,17	0,42
<b>Sphärisches Äquivalent</b>	1,06	0,88-1,30	0,55	1,00	0,85-1,22	0,96
<b>Intraokulardruck</b>	1,13	0,97-1,27	0,09	1,20	1,03-1,36	<b>0,008</b>
<b>Zentrale Hornhautdicke pro 10µm</b>	0,92	0,81-1,04	0,17	0,86	0,75-0,99	0,32
<b>Pseudoexfoliation</b>	13,50	0,75-64,74	0,011	4,64	0,25-25,08	0,15
<b>Glaukom in der Familienanamnese</b>	3,15	0,74-9,32	0,065	3,59	0,67-8,61	0,09

## 5. Diskussion

### 5.1. Allgemein

Die Gutenberg- Gesundheitsstudie ist eine bevölkerungsbasierte, prospektive und interdisziplinäre Kohortenstudie, die an der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz durchgeführt wird. Die Zielpopulation liegt im Alter von 35 bis 74 Jahren, die zum Zeitpunkt des Einschlusses zudem einen Wohnsitz in der Stadt Mainz oder im Landkreis Mainz-Bingen hatten. Von dieser Grundgesamtheit wurde über die Einwohnermeldeämter eine nach Geschlecht, Altersdekade und Wohnort geschichtete Stichprobe gezogen. Insgesamt wurden zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung 15.010 Probanden eingeschlossen. Aufgrund ihrer Größe, der systematischen Datenerhebung, der repräsentativen Stichprobenziehung und der systematischen Auswertung sind die Daten annähernd auf die Gesamtbevölkerung Deutschlands übertragbar, jedoch muss bedacht werden, dass die Studienteilnehmer nicht deutschlandweit, sondern nur aus der Rhein-Main-Region rekrutiert wurden.

Aufgrund der Ausschlusskriterien (unzureichende Kenntnisse der deutschen Sprache und körperliche oder geistige Unfähigkeit zur Teilnahme an den Untersuchungen) könnten schwer kranke Menschen, Menschen mit einer Sprachbarriere oder einem Migrationshintergrund in der Gutenberg-Gesundheitsstudie unterrepräsentiert sein, weshalb dies bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden muss.

Die in dieser Dissertation ausgewerteten Daten und Fundusfotografien stammen sowohl aus der Baseline-Untersuchung als auch aus dem 5-Jahres-Follow-up. Zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung (2007-2012) wurden 15.010 Probanden in die Studie eingeschlossen. Das entsprach 55,6 % der Stichprobenkohorte, die per Zufallsprinzip im Vorfeld der Untersuchung gezogen wurde. Zum 5-Jahres-Follow-up 2012, erschienen 83% der ursprünglichen Kohorte: 13% der Probanden die an der Erstuntersuchung teilgenommen hatten kamen nicht wieder und etwa 4% waren verstorben.

Weiterhin zeigte sich, dass bei der 5-Jahres Nachuntersuchung Männer in der jüngsten Altersdekade und Frauen in der ältesten Altersdekade seltener teilnahmen

als bei der Erstuntersuchung. Aus diesem Grund haben wir unsere Ergebnisse auch entsprechend der deutschen Bevölkerung unter Einbeziehung von Altersdekaden und Geschlecht gewichtet. Da es sich beim Glaukom um eine chronische und langsam fortschreitende neurodegenerative Erkrankung handelt, die erst im Endstadium der Erkrankung Symptome zeigt, ist ein unterschiedliches Studienansprechen von Probanden mit und ohne Glaukom unwahrscheinlich, kann aber nicht ausgeschlossen werden, da der Fragebogen zu Studien-Non-Respondern keine Items zur Augengesundheit enthielt.

Die Papillenfotos wurden im Rahmen der 25-minütigen ophthalmologischen Untersuchung in einem abgedunkelten Raum von speziell geschultem Studienpersonal angefertigt. Aufgrund der Bildqualität konnten im Rahmen dieser Dissertation nicht alle Fundusfotografien ausgewertet werden. Wichtige Faktoren, die bei der Aufnahme eine wesentliche Rolle spielten, waren die Qualität der Aufnahme, die durch die Schärfe, die Belichtung sowie die Fixation des Auges maßgeblich bestimmt wurde. Eine ausreichende Pupillenweite wurde ohne mydriatische Tropfen durch eine Abdunkelung des Raumes erzielt, was einen Unterschied zu anderen Studien darstellt und ebenfalls in der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden sollte. Des Weiteren könnte das relativ enge Zeitfenster von 25 Minuten Einfluss auf die Bildqualität gehabt haben, da es gelegentlich zu Zeitdruck während der Untersuchung gekommen sein könnte. Auch das speziell geschulte Studienpersonal kann Einfluss auf die Bildqualität haben, da sich menschliche Fehler nicht komplett vermeiden lassen. Trotz alledem konnte nur ein vernachlässigbar kleiner Teil der Fotografien nicht ausgewertet werden, der Großteil konnte regelgerecht anhand des Protokolls bewertet werden.

Die Auswertung der Papillenfotos wurde von drei geschulten Gradern durchgeführt, da aufgrund der hohen Anzahl der Studienteilnehmer der zeitliche Aufwand enorm groß war. Von jedem Grader wurde ein Core-Sample für die Kalibrierung zu Beginn der Untersuchung und für die regelmäßige Rekalibrierung während des Grading-Prozesses nach jeweils 500 Teilnehmern verwendet. Zusätzlich wurde eine regelmäßige Intra- und Inter-Rater-Reliabilität durchgeführt, um ein möglichst verlässliches Grading zu gewährleisten. Es zeigte sich insgesamt ein hoher Intraclass-Korrelationskoeffizient für die Intra-Rater-Reliabilität. Die Inter-Rater-Reliabilität zeigte hingegen eine geringere Übereinstimmung, was Schuster bereits in seiner Arbeit

aufführte (97). Verglichen wurden die Messungen zwischen zwei Ophthalmologen und einem epidemiologischen Forscher. Es zeigte sich, dass der Intraclass-Korrelationskoeffizient zwischen den beiden Ophthalmologen, als auch zwischen den Ophthalmologen und dem epidemiologischen Forscher voneinander abwichen. Der Bland-Altman Plot zeigte, dass es vor allem bei einem kleinen vertikalen Verhältnis von Exkavations- zu Papillendurchmesser zu negativen Abweichungen kam und bei einem größeren vertikalen Verhältnis von Exkavations- zu Papillendurchmesser zu positiven Abweichungen. Ein Grund hierfür könnte sein, dass die Messung der Papille sehr stark von der klinischen Erfahrung des Untersuchers abhängig ist (97).

Wir führten eine Gesichtsfelduntersuchung mittels der Frequenzverdopplungstechnologie (FDT) Humphrey Matrix Perimeter unter Verwendung des Programms N-30-5 durch, welches eine Screening-Gesichtsfelduntersuchung darstellt und in mittleren und fortgeschrittenen Stadien mit einem Standard-Gesichtsfeldtest vergleichbar ist (27). Wolfs et al. verwendeten im Rahmen der Rotterdam Studie ebenfalls eine Screening- Gesichtsfelduntersuchung, führten aber im Falle eines Gesichtsfelddefektes eine erneute Untersuchung durch (31). War diese Untersuchung ebenfalls auffällig, so wurde eine kinetische Goldmann-Perimetrie durchgeführt. Im Rahmen der „Blue Mountains Eye Study“ (21) wurde die Gesichtsfelduntersuchung ebenfalls in zwei Stufen durchgeführt. Bei der ersten Gesichtsfelduntersuchung wurde ein Screening-Gesichtsfeldtest an beiden Augen durchgeführt. Im Anschluss wurde eine Auswahl an Probanden getroffen, die innerhalb von vier Wochen zu einer Schwellenwert-bestimmenden Humphrey 30-2 Gesichtsfelduntersuchung kommen sollten (21). Die Humphrey-Vollschwellen-Perimetrie (C30-2) ist insbesondere bei frühen Glaukomen sensitiver als die kinetische Goldmann-Perimetrie, denn sie erkennt bis zu 21 % mehr Defekte (98). Da diese Untersuchung jedoch sehr zeitintensiv ist und dies im Rahmen der 25-minütigen Augenuntersuchung nicht möglich war, wurde die Screening-Gesichtsfelduntersuchung angewandt.

Als Stärken erlaubt diese bevölkerungsbasierte Studie aufgrund ihres longitudinalen Charakters die Schätzung der kumulativen 5-Jahres-Inzidenz des Glaukoms, die jedoch aufgrund der unterschiedlichen Glaukom-Definitionen eine große Heterogenität zu anderen Studien aufweisen kann.

In dieser Dissertation wurde wie auch in der „NICOLA-Studie“ die ISGEO-Klassifikation zur Glaukomdefinition verwendet. Im Rahmen der „National Health and Nutrition Examination Survey“ wurden Aufnahmen der Papille von drei Glaukomspezialisten betrachtet und ausgewertet, wenn mindestens ein Auge eine CDR  $\geq 0,6$  aufwies (36). Eine Glaukomdiagnose wurde anhand folgender Merkmale gestellt: CDR  $\geq 0,6$  in mindestens einem Auge, Einkerbung des neuroretinalen Randsaums, Papillenblutung, Exkavation der Papille, Kippung der Papille und relative Papillengröße (36).

Darüberhinaus ist zu beachten, dass im Rahmen dieser Dissertation die Glaukome nicht mittels Gonioskopie als Offenwinkelglaukome klassifiziert wurden, sondern für die Prävalenzerhebung mittels der Van-Herick-Klassifikation und für die Inzidenzerhebung mittels der Scheimpflug-Bildgebung. Klassischerweise wird ein Offenwinkelglaukom jedoch mittels Gonioskopie klassifiziert (99), weshalb wir im Rahmen dieser Dissertation und der Gutenberg-Gesundheitsstudie formal nicht von einem Offenwinkelglaukom sprechen können, sondern lediglich von einem Glaukom. Alle 21 inzidenten Glaukomfälle wiesen in der Scheimpflug-Aufnahme jedoch einen offenen Kammerwinkel auf, weshalb davon auszugehen ist, dass es sich um Offenwinkelglaukome handelt.

## 5.2. Prävalenz des Glaukoms

Die Prävalenz, die im Rahmen dieser Dissertation und der Gutenberg-Gesundheitsstudie erhoben wurde, beträgt für das Vorliegen eines Glaukoms 1,1%. Die in der Literatur angegebenen Prävalenzen weisen eine große Heterogenität zwischen den verschiedenen Studien auf, was auf die unterschiedlichen Definitionen des Glaukoms zurückgeführt werden könnte. Die Ergebnisse sollten deshalb unter Berücksichtigung dessen interpretiert werden.

Tham et al. berichteten über eine Prävalenz des Offenwinkelglaukoms im Alter von 40-80 Jahren von 2,51% (26). McCann et al. berichteten, dass die Prävalenz bei Probanden im Alter von 50 Jahren und älter bei 2,83 % liegt (32). Der „National Health and Nutrition Examination Survey“ berichtete über eine Prävalenz von 2,1% (36). Die Differenz zwischen den Prävalenzdaten der GHS und der genannten Studien ist möglicherweise dadurch zu erklären, dass die Gutenberg-Gesundheitsstudie lediglich Probanden bis zu einem Alter von 74 Jahren eingeschlossen hat, während die oben

genannten Studien deutlich ältere Probanden eingeschlossen haben. Ein weiterer Grund für die geringere Prävalenz in dieser Dissertation könnte die Adjustierung an die Papillenfläche sein, wodurch eine Überschätzung der Prävalenz durch große Papillen gering bis vernachlässigbar ist. Des Weiteren wurden alle auffälligen Papillen in einem erneuten Validierungsschritt erneut vermessen, und somit falsch positive Messungen gegebenenfalls korrigiert. Auch dies könnte ein Grund für die geringere Prävalenz in unserer Studienkohorte sein.

### Bekanntheit der Erkrankung

44 % der Studienteilnehmer, die im Rahmen dieser Dissertation und der Gutenberg-Gesundheitsstudie untersucht wurden, wussten bei der Erstuntersuchung von ihrer glaukomatösen Erkrankung. 56 % der Studienteilnehmer hingegen hatten keine Kenntnis darüber. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Mc Cann et al., die im Rahmen der „NICOLA-Studie“ berichteten, dass 67% der Studienteilnehmer keine Kenntnis über ihre Glaukomerkrankung hatten (32). Dies zeigte sich auch in der „Singapore Epidemiology of Eye Diseases Study“ (100). Hier wurde bei 72% der Studienteilnehmer zuvor kein Glaukom diagnostiziert. Der „National Health and Nutrition Examination Survey“ berichtete über ähnliche Zahlen. 78% der Studienteilnehmer hatten zuvor keine Kenntnis über ihre Erkrankung (18). Auch in Griechenland im Rahmen der „Thessaloniki Eye Study“ stellte sich heraus, dass 57% der Studienteilnehmer nicht von ihrer glaukomatösen Erkrankung wussten (19).

Ein Grund für die Unwissenheit über die Erkrankung könnte sein, dass viele Menschen, vor allem in jungen Jahren, nicht regelmäßig zum Augenarzt gehen und es keine von der gesetzlichen Krankenkasse finanzierte Früherkennungsuntersuchung gibt. Dies wird lediglich als individuelle Gesundheitsleitung angeboten. Zudem ist die Erkrankung sehr lange asymptomatisch. Aufgrund der hohen Dunkelziffer der nicht diagnostizierten Glaukome wäre es möglicherweise sinnvoll ein Screening-Konzept zu entwickeln, um diese Zahl in Zukunft zu verringern und die Progression der Erkrankung frühzeitig durch geeignete Therapiemöglichkeiten zu stoppen.

Von den 11.961 Studienteilnehmern, die zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung kein Glaukom aufwiesen, gaben 1,7% ein selbstberichtetes Glaukom an.

Im Rahmen der „National Health and Nutrition Examination Survey“ berichteten 4,1% von 5574 Probanden an einem Glaukom erkrankt zu sein, obwohl sie kein Glaukom



aufwiesen (36). Ein Grund für diesen doch recht hohen Anteil an Personen mit selbstberichtetem Glaukom, der sich in unserer Analyse nicht als bestätigter Glaukomfall zeigte, könnte beispielsweise sein, dass bei Personen mit einem frühen Glaukom dieses von der ISGEO-Klassifikation nicht erkannt wird. Die Kriterien der ISGEO-Klassifikation, wie deutlich verringerte minimale Randsaumbreite und große Exkavation, sind insbesondere bei fortgeschrittenen Glaukomerkrankungen zu finden. Weiterhin ist es denkbar, dass Studienteilnehmer eine Glaukomerkrankung nicht von anderen Erkrankungen, wie zum Beispiel von einer okulären Hypertension, die unter Umständen ähnlich zur Glaukomerkrankung mittels augeninnendrucksenkenden Augentropfen behandelt werden, abgrenzen können. Andererseits gibt es die Möglichkeit, dass physiologische Papillenexkavationen von Makropapillen in der Routineversorgung fälschlicherweise als Glaukom diagnostiziert werden.

#### Assoziierte Faktoren:

##### Alter

Aus der Datenanalyse der Gutenberg-Gesundheitsstudie geht ebenfalls hervor, dass die Wahrscheinlichkeit ein Glaukom zu entwickeln mit dem Lebensalter steigt. Hier zeigte sich eine Prävalenz in der Gruppe der 35- bis 44- Jährigen von 0,19%, in der Gruppe der 45- bis 54- Jährigen von 0,24%, in der Gruppe der 55- bis 64- Jährigen von 1,07% und in der Gruppe der 65- bis 74-Jährigen von 2,8%. Diesen Zusammenhang zeigten Kapetanakis et al. und McCann et al. ebenfalls (Kapetanakis: im Alter von 40-44 Jahren bei 0,4%, 50 Jahren bei 0,7%, 60 Jahren bei 1,4%, 70-74 Jahren bei 2,7%, 80 Jahren bei 5,3% und im Alter von über 90 Jahren bei 10,0 %; McCann: 1,13 % in der Altersgruppe der 50-59-Jährigen, 9,60% in der Altersgruppe 80+ (28,32). Auch Topouzis et al. und Höhn et al. konnten diesen Zusammenhang in ihrer Studie aufzeigen (27,61). Höhn et al. werteten zur Bestimmung der Glaukomprävalenz die ersten 5000 Fundusfotografien der Baseline Kohorte der Gutenberg-Gesundheitsstudie aus. Dabei wurden die Papillenfotos auf rotfreien Bildern ausgewertet. Alle Probanden, die kein auswertbares Fundusfoto hatten, wurden nach der Kategorie 3 der ISGEO-Klassifikation eingeschlossen (27).

##### Geschlecht

Kapetanakis et al., sowie Wolfs et al. zeigten zudem, dass Männer etwas häufiger an einem Glaukom erkranken als Frauen (OR=1,30; OR= 2,10) (28,31). Höhn et al. hingegen berichtete über ein häufigeres Auftreten von Glaukomen beim weiblichen

Geschlecht (27). In der Gutenberg-Gesundheitsstudie wurde eine Adjustierung der VCDR an die Papillenfläche durchgeführt. Die mittlere Papillenfläche war bei den Männern etwas größer als bei den Frauen (2,37 vs. 2,28 mm<sup>2</sup>), die VCDR war jedoch fast identisch (0,45 bei Männern vs. 0,44 bei Frauen), wodurch die Frauen eine größere relative Exkavation hatten als die Männer und somit eine höhere Prävalenz (27). Im Rahmen dieser Dissertation konnten wir jedoch keine Assoziation zwischen dem Geschlecht und dem Auftreten eines Glaukoms feststellen, obwohl auch wir eine Adjustierung der VCDR an die Papillenfläche durchführten. In unserer Studienkohorte war die Papillenfläche der Männer im Gegensatz zu denen der Frauen jedoch nicht wesentlich größer (2,18 vs. 2,13 mm<sup>2</sup>), weshalb die Assoziation mit dem Geschlecht in unserer Studienkohorte fehlen könnte.

### Zentrale Hornhautdicke und Myopie

Auch eine dünnere Hornhaut, sowie eine Myopie stellten sich sowohl in der univariablen als auch in der multivariablen Datenanalyse der Gutenberg-Gesundheitsstudie als assoziierte Faktoren für das Vorliegen eines Glaukoms heraus (Zentrale Hornhautdicke: OR = 0,92 pro 10 µm; p = 0,0015; Sphärisches Äquivalent: OR = 0,91 pro Dioptrie; p = 0,0032). Die „Singapore Malay Eye Study“ (62) zeigte eine Assoziation zwischen dem Auftreten eines Offenwinkelglaukoms und einer Myopie größer als 4 Dioptrien, sowie einer zunehmender Achsenlänge.

Der „National Health and Nutrition Examination Survey“ (63) beobachtete, dass es einen Zusammenhang zwischen einer Myopie und Gesichtsfelddefekten gibt. Je myoper die Probanden waren, desto höher war die Wahrscheinlichkeit für einen Gesichtsfelddefekt. Eine Assoziation zwischen einer Myopie und einem selbstberichteten Glaukom oder einer VCDR >0,7 bestand jedoch nicht (63). Auch Czudowska et al. zeigten einen Zusammenhang zwischen einer Myopie von größer als 4 Dioptrien und glaukomatösen Gesichtsfelddefekten in der Rotterdam Studie (40). Eine Schwierigkeit stellt jedoch die Beurteilung von myopen Papillen dar, da diese häufig Veränderungen aufweisen, wie eine möglicherweise größere Papille, größere Exkavation und ein größeres Verhältnis von Papillenfläche zu Exkavation, die jedoch durch die Myopie und nicht durch ein Glaukom zu erklären sind. Dies kann dazu führen, dass irrtümlicherweise eine Glaukomdiagnose gestellt wird, obwohl kein Glaukom vorliegt. Auch kann es durch eine sehr ausgeprägte Myopie zu Gesichtsfeldausfällen kommen, die nicht zwangsläufig durch ein Glaukom

hervorgerufen werden, sondern beispielsweise durch myope Dehnungsherde entstehen.

### Pseudoexfoliation

Auch das Vorliegen von Pseudoexfoliation und einem Glaukom zeigte in der univariablen Prävalenzanalyse der Gutenberg-Gesundheitsstudie einen Zusammenhang (OR = 5,39;  $p = 0,005$ ). Auch Topouzis et al. (61) zeigten, dass die Wahrscheinlichkeit für ein Offenwinkelglaukom bei PEX in mindestens einem Auge erhöht ist (OR = 2,81;  $p < 0,001$ ).

In dem multivariablen Modell der Gutenberg-Gesundheitsstudie hingegen zeigte sich kein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen eines Glaukoms und einer Pseudoexfoliation, was wahrscheinlich dadurch erklärt werden kann, dass die Fallzahl an Personen mit Pseudoexfoliation in unserer Studie gering und das Alter der Studienteilnehmer noch relativ jung war.

### Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie

Der Zusammenhang zwischen einem Glaukom und kardiovaskulären Erkrankungen, wie einer arteriellen Hypertonie und einem Diabetes mellitus, wird kontrovers diskutiert. Die Daten dieser Dissertation zeigten für die univariable Analyse eine Assoziation zwischen einer arteriellen Hypertonie und dem Vorliegen eines Glaukoms. In der multivariablen Analyse zeigte sich hingegen keine Assoziation. Dahingegen zeigten die oben genannten Studien eine Assoziation zwischen einem Offenwinkelglaukom und einem bestehenden Diabetes mellitus oder einer arteriellen Hypertonie (67,69,70). Ein Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse könnte sein, dass es in Deutschland mittlerweile durch die „Disease Management Programme“ eine sehr gute Behandlung und Versorgung von Patienten mit Diabetes mellitus und arterieller Hypertonie gibt, sodass diese in nur seltenen Fällen zu sekundären Schädigungen an anderen Organen wie dem Auge führen.

### 5.3. Kumulative 5-Jahres-Inzidenz des Glaukoms

Die kumulative 5-Jahres-Inzidenz, die im Rahmen dieser Dissertation und der Gutenberg-Gesundheitsstudie untersucht wurde, liegt bei 0,26%. Ebenso wie bei der Prävalenz weisen auch die in der Literatur angegebenen Inzidenzen eine große

Heterogenität zwischen den verschiedenen Studien auf, weshalb die Ergebnisse bedacht interpretiert werden sollten.

Mukesh et al. berichteten bei einer hauptsächlich weißen Ethnie über eine kumulative 5-Jahres-Inzidenz von 0,5 % bei Studienteilnehmern mit einem Mindestalter von 40 Jahren (55). De Voogd et al. berichteten über eine kumulative 5-Jahres-Inzidenz des Offenwinkelglaukoms von 0,6 % in einer Population, die älter als 55 Jahre war (42). Hitzl et al. berichteten über eine kumulative 5-Jahres-Inzidenz von 1,0 % bei Probanden im Alter von 40 Jahren und älter (43). Beobachtete man die kumulative Inzidenz über mehrere Jahre, so nimmt diese zu. Die „Blue Mountain Eye Study“ berichtete über eine Inzidenz von 3,4 % über 10 Jahre (47), die „Rotterdam Study“ von 2,8 % über 10 Jahre (40) und die „Ponza Eye Study“ mit 3,8 % über 12 Jahre (45). Da es sich beim Glaukom um eine langsam fortschreitende, irreversible Erkrankung handelt, scheint dies plausibel. Ein Grund für die geringere Inzidenz in unserer Studie könnte sein, dass wir alle inzidenten Glaukomfälle erneut betrachteten, wodurch das Risiko einer Fehlklassifizierung minimiert wurde. Zudem war die Studienpopulation dieser Dissertation etwas jünger als die der oben genannten Studien.

Im Rahmen dieser Dissertation und der Gutenberg-Gesundheitsstudie wurden nur berührungslose Augenuntersuchungen durchgeführt, so dass nur die Scheimpflug-Bildgebung die Analyse der Öffnung des Vorderkammerwinkels über 25 Scans über 180° erlaubte, was einen Scan alle 7° ergab, um einen geschlossenen Vorderkammerwinkel auszuschließen. Wie bereits oben erwähnt, basiert die klinische Diagnose des Offenwinkelglaukoms auf der Gonioskopie (99) und nicht auf der Auswertung von Scheimpflug-Aufnahmen, so dass es zwischen den Ergebnissen dieser Dissertation und anderer Studien mit Gonioskopie (24,47) zu Unterschieden kommen kann.

Während Pan et al. (24) und Vijaya et al. (41) die kumulative 5-Jahres-Inzidenz unter Anwendung der ISGEO-Kriterien berichteten, berichtete eine andere Studie nur die Veränderung der Prävalenz über die Zeit, da zu viele Fundusfotografien fehlten, um eine Berechnung der Glaukominzidenz zu ermöglichen (101). Im Rahmen dieser Dissertation standen wir vor einem ähnlichen Problem bei der Anwendung der ISGEO-Kriterien zur Bestimmung der Glaukominzidenz.

Sowohl zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung als auch zum 5-Jahres-Follow-up wendeten wir ausschließlich die Kategorien 1 und 2 als Kriterien für ein Glaukom an (modifizierte ISGEO-Kriterien). Unter diesen Bedingungen lag die kumulative 5-Jahres-Inzidenz des Glaukoms bei 0,26 %, wohingegen bei Einbeziehung der Kategorie 3 nach ISGEO die kumulative 5-Jahres-Inzidenz des Glaukoms etwas niedriger geschätzt wurde. Der wohl wichtigste Parameter der ISGEO-Definition ist die VCDR, da es bei Messfehlern von diesem Parameter zu Fehlklassifizierungen kommen kann. Um eine hohe Qualität der Messungen über den gesamten Auswertungsprozess zu erreichen, haben wir regelmäßige Intra-Rater-Reliabilitätsmessungen und regelmäßige Rekalibrierungen durchgeführt.

Des Weiteren zeigte die Inter-Rater-Reliabilität, dass die Messungen des Sehnervenkopfes stark von der klinischen Erfahrung abhängig sind: Im Vergleich zeigte ein Epidemiologe, der im Grading von Sehnervenköpfen zuvor geschult wurde, eine geringere Übereinstimmung in der Retest-Reliabilität als ein Ophthalmologe mit mehr als 5 Jahren Schulung (97).

Wir entschieden uns daher für einen weiteren Validierungsschritt, in dem wir alle inzidenten Glaukomfälle klinisch auf eine sichtbare Progression des neuroretinalen Randsaumverlustes zwischen Erstuntersuchung und Follow-up verglichen. Dies wurde von zwei Ophthalmologen unabhängig voneinander durchgeführt, um das Risiko einer Fehlklassifizierung zu minimieren. Alle Probanden, die Zeichen wie eine Verringerung des neuroretinalen Randsaumverlustes oder eine Vergrößerung des Papillenexkavation aufwiesen, wurden als inzidente Glaukomfälle klassifiziert, auch wenn der Krankheitsbeginn vor der Baseline-Untersuchung gelegen haben könnte, die Erkrankung zu diesem Zeitpunkt jedoch noch nicht von der ISGEO-Definition detektiert wurde. Dieses Validierungskriterium für das Auftreten eines Glaukoms wiesen nur 25 % der Probanden mit einer Glaukominzidenz gemäß ISGEO-Definition auf, wodurch die kumulative 5-Jahres-Inzidenz des Glaukoms 0,26 % betrug. Bei der Interpretation von Schätzungen der Glaukominzidenz sind die oben genannten Limitationen und Stärken des Studienaufbaus der Gutenberg-Gesundheitsstudie zu beachten.

Zusammenfassend betrachteten und analysierten wir die Prävalenz und die kumulative 5-Jahres-Inzidenz des Glaukoms in einer deutschen Bevölkerung. Es zeigte sich, dass sowohl die Prävalenz als auch die Inzidenz mit dem Alter ansteigt.

Die Prävalenz zeigte im Gegensatz zur Inzidenz keine Assoziation mit dem Geschlecht. Für die Prävalenz konnten wir in der univariablen Analyse jedoch einen Zusammenhang zwischen dem Alter, einer positiven Familienanamnese bezüglich eines Glaukoms, einer arteriellen Hypertonie, dem Intraokulardruck, einem myopen sphärischen Äquivalent, einer dünneren zentralen Hornhautdicke und einer Pseudoexfoliation nachweisen. In der multivariablen Analyse zeigte sich eine Assoziation mit dem Alter, dem Intraokulardruck und einer positiven Familienanamnese bezüglich eines Glaukoms, sowie einer dünneren zentralen Hornhaut und einem myopen sphärischen Äquivalent. Für die kumulative 5-Jahres-Inzidenz zeigte sich in der univariablen Analyse ein Zusammenhang mit dem Alter und dem Geschlecht, in der multivariablen Analyse mit dem Alter und dem Intraokulardruck.

## **6. Zusammenfassung**

Ziel dieser Arbeit ist die Prävalenz und die kumulative 5-Jahres-Inzidenz des Glaukoms in der deutschen Bevölkerung zu untersuchen und Zusammenhänge zwischen einem Glaukom und verschiedenen Faktoren wie Alter, Geschlecht, intraokularer Druck, Myopie, Diabetes mellitus, und eine positive Familienanamnese bezüglich eines Glaukoms als Risikofaktoren zu bestätigen und gegebenenfalls weitere unbekannte Faktoren zu evaluieren, um Screening-Konzepte entwickeln und planen zu können.

Die Gutenberg-Gesundheitsstudie ist eine bevölkerungsbasierte Kohortenstudie (n=15.010 Probanden), die in der Region Mainz/ Mainz-Bingen in den Jahren 2007 bis 2012 (Baseline) und 2012 bis 2017 (5-Jahres-Follow-up) durchgeführt wurde und Probanden im Alter von 35 bis 74 Jahren einschloss. Um die Prävalenz und die kumulative Glaukominzidenz zu bestimmen, untersuchten wir die Kohorte auf ein vorliegendes Glaukom anhand der ISGEO-Klassifikation. Die Grundlage für die Auswertung bildeten Fundusfotografien, die nach einem standardisierten Grading-Protokoll ausgewertet wurden, sowie FDT-Gesichtsfeldbefunde. Mittels logistischer Regressionsanalysen betrachtet wird Zusammenhänge zwischen der Prävalenz des Glaukoms und möglichen assoziierte Faktoren. Risikofaktoren in Bezug auf die kumulative 5-Jahres-Inzidenz des Glaukoms berechneten wir mittels der Poisson-Regressionanalyse.

Die Prävalenz des Glaukoms betrug in dieser Studienkohorte 1,1%. Nur 44% der Studienteilnehmer mit Glaukom berichteten, dass sie an einem Glaukom leiden. In der univariablen Analyse zeigte sich eine Assoziation mit einem höheren Lebensalter (OR=1,11 pro Jahr; 95%-KI: 1,09 – 1,14;  $p<0,0001$ ), einer positiven Familienanamnese bezüglich eines Glaukoms (OR=3,00; 95%-KI: 1,73 – 4,90;  $p<0,0001$ ), einer arteriellen Hypertonie (OR=1,98; 95%-KI: 1,38 – 2,88;  $p=0,0003$ ), einem myopen sphärischen Äquivalent (OR=0,91 pro Dioptrie; 95%-KI: 0,86 – 0,97;  $p=0,0032$ ), einem höheren Intraokulardruck (OR=1,09 pro mmHg; 95%-KI: 1,03 – 1,15;  $p=0,0031$ ), einer dünneren zentralen Hornhautdicke (OR=0,92 pro 10  $\mu\text{m}$ ; 95%-KI: 0,88 – 0,97,  $p=0,0015$ ) und einer Pseudoexfoliation (OR=5,39; 95%-KI: 1,30 – 14,88;  $p=0,005$ ). Für das Geschlecht ( $p=0,81$ ) und einen bestehenden Diabetes mellitus ( $p=0,17$ ) hingegen wurde keine Assoziation gefunden. In der multivariablen

Analyse zeigte sich eine Assoziation zwischen dem Vorliegen eines Glaukoms und einem höheren Lebensalter (OR=1,13 pro Jahr; 95%-KI: 1,10 – 1,16;  $p < 0,0001$ ), dem sphärischen Äquivalent (OR=0,84 pro Dioptrie; 95%-KI: 0,79 – 0,89;  $p < 0,0001$ ), einem höheren Intraokulardruck (OR=1,16 pro mmHg; 95%-KI: 1,09 – 1,23;  $p < 0,0001$ ), einer dünneren zentralen Hornhautdicke (OR=0,87 pro 10  $\mu\text{m}$ ; 95%-KI: 0,83 – 0,92;  $p < 0,0001$ ) und einer positiven Familienanamnese bezüglich eines Glaukoms (OR=3,59; 95%-KI: 2,03 – 5,98;  $p < 0,0001$ ). In dieser Analyse konnte keine Assoziation mit dem Geschlecht ( $p=0,99$ ) gezeigt werden, wie auch nicht mit einer arteriellen Hypertonie ( $p=0,84$ ), einem Diabetes mellitus ( $p=0,334$ ) und einer Pseudoexfoliation ( $p=0,32$ ).

Die kumulative 5-Jahres-Inzidenz betrug in dieser Studienpopulation 0,26% ( $n=8132$ ). Frauen waren dabei doppelt so häufig betroffen wie Männer (0,18% vs. 0,07%). Auch die Inzidenz stieg mit dem Alter an: in der Gruppe der 35- bis 44- Jährigen wiesen 0,05% ein neu aufgetretenes Glaukom auf, in der Gruppe der 65- bis 74-Jährigen 0,47%. Die univariable Assoziationsanalyse zeigte ein Zusammenhang mit dem Alter (RR=1,06; 95%-KI: 1,02 – 1,11;  $p=0,009$ ) und dem weiblichen Geschlecht (RR=2,61; 95%-KI: 1,06 – 7,32;  $p=0,047$ ). Keine statistische Assoziation wurde für eine arterielle Hypertonie ( $p=0,36$ ) und einen Diabetes mellitus ( $p=0,67$ ), sowie dem sphärischen Äquivalent ( $p=0,55$ ), dem Intraokulardruck ( $p=0,09$ ), der zentralen Hornhautdicke pro 10  $\mu\text{m}$  ( $p=0,17$ ), einer Pseudoexfoliation ( $p=0,011$ ) und einer positiven Familienanamnese bezüglich eines Glaukoms ( $p=0,065$ ) gefunden, wenngleich die Fallzahl mit inzidenten Glaukomen gering war und sich die zu erwartenden Effekte in die erwartete Richtung zeigten. In der multivariablen Datenanalyse zeigte sich ein Zusammenhang mit dem Alter (RR=1,06; 95%-KI: 1,01 – 1,11;  $p=0,022$ ) und dem Intraokulardruck (RR=1,20; 95%-KI: 1,03 – 1,36;  $p=0,008$ ). Eine Assoziation mit dem Geschlecht ( $p=0,061$ ), einer arteriellen Hypertonie ( $p=0,96$ ), einem Diabetes mellitus ( $p=0,42$ ), dem sphärischen Äquivalent ( $p=0,96$ ), einer positiven Familienanamnese bezüglich eines Glaukoms ( $p=0,09$ ), der zentralen Hornhautdicke ( $p=0,32$ ) und einer Pseudoexfoliation ( $p=0,15$ ) zeigte sich nicht.

Die Prävalenz- und Inzidenzdaten, die im Rahmen dieser Dissertation erhoben wurden, sind vergleichbar mit denen aus anderen europäischen Studien. Wie unsere Ergebnisse der Prävalenz zeigten, steht das Vorliegen eines Glaukoms in Zusammenhang mit mehreren Faktoren, unter anderem mit einem höheren



Lebensalter, dem sphärischen Äquivalent, dem Intraokulardruck, der zentralen Hornhautdicke, sowie einem bekannten Glaukom in der Familienanamnese. In der Risikofaktorenanalyse zur Bestimmung der kumulativen 5-Jahres-Inzidenz zeigte sich, dass ein höheres Lebensalter, höherer Augeninnendruck sowie eine dünnere Hornhaut als Risikofaktoren für die Entstehung eines Glaukoms angesehen werden können. Aufgrund der geringen Bekanntheit der Erkrankung unter den Personen mit Glaukom sind Screening-Ansätze zu evaluieren, die die oben genannten Parameter mitberücksichtigen könnten.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Lang GK. Augenheilkunde / Herausgegeben von Gerhard K. Lang; unter Mitarbeit von Gerhard K. Lang, Joachim Esser, Oskar Gareis, Gabriele E. Lang, Stefan J. Lang, Doris Recker, Christoph W. Spraul, Peter Wagner [Internet]. 6., überarbeitete Auflage. 2019. Verfügbar unter: [https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cat02824a&AN=bund.3150\\_1971&authtype=sso&custid=ns173810&lang=de&site=eds-live&scope=site&authtype=sso&custid=ns173810](https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cat02824a&AN=bund.3150_1971&authtype=sso&custid=ns173810&lang=de&site=eds-live&scope=site&authtype=sso&custid=ns173810)
2. Grehn F. Augenheilkunde [Internet]. 2019. (Springer-Lehrbuch). Verfügbar unter: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=edsbvb&AN=edsbvb.BV045909438&authtype=sso&custid=ns173810&lang=de&site=eds-live&scope=site&authtype=sso&custid=ns173810>
3. Leffler CT, Schwartz SG, Giliberti FM, Young MT, Bermudez D. What was Glaucoma Called Before the 20th Century? *Ophthalmol Eye Dis.* 2015;7:21–33.
4. Erb C. [Functional disorders in the chronological progression of glaucoma]. *Ophthalmologe.* Mai 2015;112(5):402–9.
5. Foster PJ, Buhrmann R, Quigley HA, Johnson GJ. The definition and classification of glaucoma in prevalence surveys. *Br J Ophthalmol.* Februar 2002;86(2):238–42.
6. Jonas JB, Aung T, Bourne RR, Bron AM, Ritch R, Panda-Jonas S. Glaucoma. *Lancet.* 11. November 2017;390(10108):2183–93.
7. Barbosa-Breda J, Van Keer K, Abegão-Pinto L, Nassiri V, Molenberghs G, Willekens K, u. a. Improved discrimination between normal-tension and primary open-angle glaucoma with advanced vascular examinations - the Leuven Eye Study. *Acta Ophthalmol.* Februar 2019;97(1):e50–6.
8. Pillunat KR, Spoerl E, Jasper C, Furashova O, Hermann C, Borrmann A, u. a. Nocturnal blood pressure in primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol.* Dezember 2015;93(8):e621-626.
9. Cho H-K, Kee C. Population-based glaucoma prevalence studies in Asians. *Surv Ophthalmol.* August 2014;59(4):434–47.

10. Garway-Heath DF, Crabb DP, Bunce C, Lascaratos G, Amalfitano F, Anand N, u. a. Latanoprost for open-angle glaucoma (UKGTS): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 4. April 2015;385(9975):1295–304.
11. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Bengtsson B, Hussein M, u. a. Reduction of Intraocular Pressure and Glaucoma Progression: Results From the Early Manifest Glaucoma Trial. *Archives of Ophthalmology*. 1. Oktober 2002;120(10):1268–79.
12. Li T, Lindsley K, Rouse B, Hong H, Shi Q, Friedman DS, u. a. Comparative Effectiveness of First-Line Medications for Primary Open-Angle Glaucoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Ophthalmology*. 1. Januar 2016;123(1):129–40.
13. Gulati V, Fan S, Gardner BJ, Havens SJ, Schaaf MT, Neely DG, u. a. Mechanism of Action of Selective Laser Trabeculoplasty and Predictors of Response. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 6. März 2017;58(3):1462–8.
14. Aquino MCD, Barton K, Tan AMWT, Sng C, Li X, Loon SC, u. a. Micropulse versus continuous wave transscleral diode cyclophotocoagulation in refractory glaucoma: a randomized exploratory study. *Clin Exp Ophthalmol*. Februar 2015;43(1):40–6.
15. Azuara-Blanco A, Burr J, Ramsay C, Cooper D, Foster PJ, Friedman DS, u. a. Effectiveness of early lens extraction for the treatment of primary angle-closure glaucoma (EAGLE): a randomised controlled trial. *Lancet*. 1. Oktober 2016;388(10052):1389–97.
16. Bourne RRA, Taylor HR, Flaxman SR, Keeffe J, Leasher J, Naidoo K, u. a. Number of People Blind or Visually Impaired by Glaucoma Worldwide and in World Regions 1990 - 2010: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(10):e0162229.
17. Burr JM, Mowatt G, Hernández R, Siddiqui MAR, Cook J, Lourenco T, u. a. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of screening for open angle glaucoma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. Oktober 2007;11(41):iii–iv, ix–x, 1–190.
18. Shaikh Y, Yu F, Coleman AL. Burden of undetected and untreated glaucoma in the United States. *Am J Ophthalmol*. Dezember 2014;158(6):1121-1129.e1.
19. Topouzis F, Coleman AL, Harris A, Koskosas A, Founti P, Gong G, u. a.

- Factors associated with undiagnosed open-angle glaucoma: the Thessaloniki Eye Study. *Am J Ophthalmol*. Februar 2008;145(2):327–35.
20. Tielsch JM, Sommer A, Katz J, Royall RM, Quigley HA, Javitt J. Racial variations in the prevalence of primary open-angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey. *JAMA*. 17. Juli 1991;266(3):369–74.
  21. Mitchell P, Smith W, Attebo K, Healey PR. Prevalence of open-angle glaucoma in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. Oktober 1996;103(10):1661–9.
  22. Dielemans I, Vingerling JR, Wolfs RC, Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT. The prevalence of primary open-angle glaucoma in a population-based study in The Netherlands. The Rotterdam Study. *Ophthalmology*. November 1994;101(11):1851–5.
  23. Wilson MR. Progression of visual field loss in untreated glaucoma patients and suspects in St Lucia, West Indies. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2002;100:365–410.
  24. Pan C-W, Yang W-Y, Hu D-N, Xu J-G, Niu Z-Q, Yuan Y-S, u. a. Longitudinal Cohort Study on the Incidence of Primary Open-Angle Glaucoma in Bai Chinese. *Am J Ophthalmol*. April 2017;176:127–33.
  25. Schuster AK, Wagner FM, Pfeiffer N, Hoff Mann EM. [Risk factors for open-angle glaucoma and recommendations for glaucoma screening]. *Ophthalmologe*. November 2020;117(11):1149–60.
  26. Tham Y-C, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng C-Y. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. November 2014;121(11):2081–90.
  27. Höhn R, Nickels S, Schuster AK, Wild PS, Münzel T, Lackner KJ, u. a. Prevalence of glaucoma in Germany: results from the Gutenberg Health Study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. September 2018;256(9):1695–702.
  28. Kapetanakis VV, Chan MPY, Foster PJ, Cook DG, Owen CG, Rudnicka AR. Global variations and time trends in the prevalence of primary open angle glaucoma (POAG): a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol*. Januar 2016;100(1):86–93.
  29. Quigley HA, West SK, Rodriguez J, Munoz B, Klein R, Snyder R. The prevalence of glaucoma in a population-based study of Hispanic subjects: Proyecto VER. *Arch Ophthalmol*. Dezember 2001;119(12):1819–26.

30. Varma R, Ying-Lai M, Francis BA, Nguyen BB-T, Deneen J, Wilson MR, u. a. Prevalence of open-angle glaucoma and ocular hypertension in Latinos: the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology*. August 2004;111(8):1439–48.
31. Wolfs RC, Borger PH, Ramrattan RS, Klaver CC, Hulsman CA, Hofman A, u. a. Changing views on open-angle glaucoma: definitions and prevalences--The Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Oktober 2000;41(11):3309–21.
32. McCann P, Hogg R, Wright DM, Pose-Bazarra S, Chakravarthy U, Peto T, u. a. Glaucoma in the Northern Ireland Cohort for the Longitudinal Study of Ageing (NICOLA): cohort profile, prevalence, awareness and associations. *Br J Ophthalmol*. November 2020;104(11):1492–9.
33. Hollands H, Johnson D, Hollands S, Simel DL, Jinapriya D, Sharma S. Do findings on routine examination identify patients at risk for primary open-angle glaucoma? The rational clinical examination systematic review. *JAMA*. 15. Mai 2013;309(19):2035–42.
34. Crowston JG, Hopley CR, Healey PR, Lee A, Mitchell P. The effect of optic disc diameter on vertical cup to disc ratio percentiles in a population based cohort: the Blue Mountains Eye Study. *Br J Ophthalmol*. Juni 2004;88(6):766–70.
35. Weih LM, Nanjan M, McCarty CA, Taylor HR. Prevalence and predictors of open-angle glaucoma: results from the visual impairment project. *Ophthalmology*. November 2001;108(11):1966–72.
36. Gupta P, Zhao D, Guallar E, Ko F, Boland MV, Friedman DS. Prevalence of Glaucoma in the United States: The 2005-2008 National Health and Nutrition Examination Survey. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1. Mai 2016;57(6):2905–13.
37. Jonas JB, Gusek GC, Naumann GO. Optic disc, cup and neuroretinal rim size, configuration and correlations in normal eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Juli 1988;29(7):1151–8.
38. Hoffmann EM, Zangwill LM, Crowston JG, Weinreb RN. Optic disk size and glaucoma. *Surv Ophthalmol*. Februar 2007;52(1):32–49.
39. Ramdas WD, Wolfs RCW, Hofman A, de Jong PTVM, Vingerling JR, Jansonius NM. Ocular perfusion pressure and the incidence of glaucoma: real effect or artifact? The Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 29. August 2011;52(9):6875–81.

40. Czudowska MA, Ramdas WD, Wolfs RCW, Hofman A, De Jong PTVM, Vingerling JR, u. a. Incidence of glaucomatous visual field loss: a ten-year follow-up from the Rotterdam Study. *Ophthalmology*. September 2010;117(9):1705–12.
41. Vijaya L, Rashima A, Panday M, Choudhari NS, Ramesh SV, Lokapavani V, u. a. Predictors for incidence of primary open-angle glaucoma in a South Indian population: the Chennai eye disease incidence study. *Ophthalmology*. Juli 2014;121(7):1370–6.
42. de Voogd S, Ikram MK, Wolfs RCW, Jansonius NM, Hofman A, de Jong PTVM. Incidence of open-angle glaucoma in a general elderly population: the Rotterdam Study. *Ophthalmology*. September 2005;112(9):1487–93.
43. Hitzl W, Stöllinger M, Grabner G, Reitsamer HA, Hornykewycz K. [The Salzburg-Moorfields Collaborative Glaucoma Study: first results of the prevalence and 5-year incidences in this prospective, population-based longitudinal study]. *Klin Monbl Augenheilkd*. Dezember 2006;223(12):970–3.
44. Aström S, Stenlund H, Lindén C. Incidence and prevalence of pseudoexfoliations and open-angle glaucoma in northern Sweden: II. Results after 21 years of follow-up. *Acta Ophthalmol Scand*. Dezember 2007;85(8):832–7.
45. Cedrone C, Mancino R, Ricci F, Cerulli A, Culasso F, Nucci C. The 12-year incidence of glaucoma and glaucoma-related visual field loss in Italy: the Ponza eye study. *J Glaucoma*. Januar 2012;21(1):1–6.
46. Jiang X, Varma R, Wu S, Torres M, Azen SP, Francis BA, u. a. Baseline risk factors that predict the development of open-angle glaucoma in a population: the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology*. November 2012;119(11):2245–53.
47. Kawasaki R, Wang JJ, Rochtchina E, Lee AJ, Wong TY, Mitchell P. Retinal vessel caliber is associated with the 10-year incidence of glaucoma: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. Januar 2013;120(1):84–90.
48. Le A, Mukesh BN, McCarty CA, Taylor HR. Risk factors associated with the incidence of open-angle glaucoma: the visual impairment project. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. September 2003;44(9):3783–9.
49. Leske MC, Connell AM, Wu SY, Nemesure B, Li X, Schachat A, u. a. Incidence of open-angle glaucoma: the Barbados Eye Studies. The Barbados Eye Studies Group. *Arch Ophthalmol*. Januar 2001;119(1):89–95.

50. Leske MC, Wu S-Y, Hennis A, Honkanen R, Nemesure B. Risk factors for incident open-angle glaucoma: the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology*. Januar 2008;115(1):85–93.
51. Leske MC, Wu SY, Honkanen R, Nemesure B, Schachat A, Hyman L, u. a. Nine-year incidence of open-angle glaucoma in the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology*. Juni 2007;114(6):1058–64.
52. Marcus MW, Müskens RPHM, Ramdas WD, Wolfs RCW, de Jong PTVM, Vingerling JR, u. a. Antithrombotic medication and incident open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 20. Juni 2012;53(7):3801–5.
53. Marcus MW, Müskens RPHM, Ramdas WD, Wolfs RCW, De Jong PTVM, Vingerling JR, u. a. Corticosteroids and open-angle glaucoma in the elderly: a population-based cohort study. *Drugs Aging*. Dezember 2012;29(12):963–70.
54. Marcus MW, Müskens RPHM, Ramdas WD, Wolfs RCW, De Jong PTVM, Vingerling JR, u. a. Cholesterol-lowering drugs and incident open-angle glaucoma: a population-based cohort study. *PLoS One*. 2012;7(1):e29724.
55. Mukesh BN, McCarty CA, Rait JL, Taylor HR. Five-year incidence of open-angle glaucoma: the visual impairment project. *Ophthalmology*. Juni 2002;109(6):1047–51.
56. Nemesure B, Honkanen R, Hennis A, Wu SY, Leske MC. Incident open-angle glaucoma and intraocular pressure. *Ophthalmology*. Oktober 2007;114(10):1810–5.
57. Ramdas WD, Wolfs RCW, Hofman A, de Jong PTVM, Vingerling JR, Jansonius NM. Lifestyle and risk of developing open-angle glaucoma: the Rotterdam study. *Arch Ophthalmol*. Juni 2011;129(6):767–72.
58. Ramdas WD, Wolfs RCW, Kieft-de Jong JC, Hofman A, de Jong PTVM, Vingerling JR, u. a. Nutrient intake and risk of open-angle glaucoma: the Rotterdam Study. *Eur J Epidemiol*. Mai 2012;27(5):385–93.
59. Varma R, Wang D, Wu C, Francis BA, Nguyen BB-T, Chopra V, u. a. Four-year incidence of open-angle glaucoma and ocular hypertension: the Los Angeles Latino Eye Study. *Am J Ophthalmol*. August 2012;154(2):315-325.e1.
60. Burdon KP, Mitchell P, Lee A, Healey PR, White AJR, Rochtchina E, u. a. Association of open-angle glaucoma loci with incident glaucoma in the Blue Mountains Eye Study. *Am J Ophthalmol*. Januar 2015;159(1):31-36.e1.

61. Topouzis F, Wilson MR, Harris A, Founti P, Yu F, Anastasopoulos E, u. a. Risk factors for primary open-angle glaucoma and pseudoexfoliative glaucoma in the Thessaloniki eye study. *Am J Ophthalmol.* August 2011;152(2):219-228.e1.
62. Perera SA, Wong TY, Tay W-T, Foster PJ, Saw S-M, Aung T. Refractive error, axial dimensions, and primary open-angle glaucoma: the Singapore Malay Eye Study. *Arch Ophthalmol.* Juli 2010;128(7):900–5.
63. Qiu M, Wang SY, Singh K, Lin SC. Association between myopia and glaucoma in the United States population. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 28. Januar 2013;54(1):830–5.
64. Coleman AL, Miglior S. Risk factors for glaucoma onset and progression. *Surv Ophthalmol.* November 2008;53 Suppl1:S3-10.
65. Ko F, Boland MV, Gupta P, Gadkaree SK, Vitale S, Guallar E, u. a. Diabetes, Triglyceride Levels, and Other Risk Factors for Glaucoma in the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2008. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1. April 2016;57(4):2152–7.
66. Tripathi RC, Parapuram SK, Tripathi BJ, Zhong Y, Chalam KV. Corticosteroids and glaucoma risk. *Drugs Aging.* Dezember 1999;15(6):439–50.
67. Zhou M, Wang W, Huang W, Zhang X. Diabetes mellitus as a risk factor for open-angle glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(8):e102972.
68. Zhao D, Cho J, Kim MH, Guallar E. The association of blood pressure and primary open-angle glaucoma: a meta-analysis. *Am J Ophthalmol.* September 2014;158(3):615-627.e9.
69. Zhao D, Cho J, Kim MH, Friedman DS, Guallar E. Diabetes, fasting glucose, and the risk of glaucoma: a meta-analysis. *Ophthalmology.* Januar 2015;122(1):72–8.
70. Zhao Y-X, Chen X-W. Diabetes and risk of glaucoma: systematic review and a Meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Ophthalmol.* 2017;10(9):1430–5.
71. ALFANO JE. CHANGES IN THE INTRAOCULAR PRESSURE ASSOCIATED WITH SYSTEMIC STEROID THERAPY. *Am J Ophthalmol.* August 1963;56:245–7.



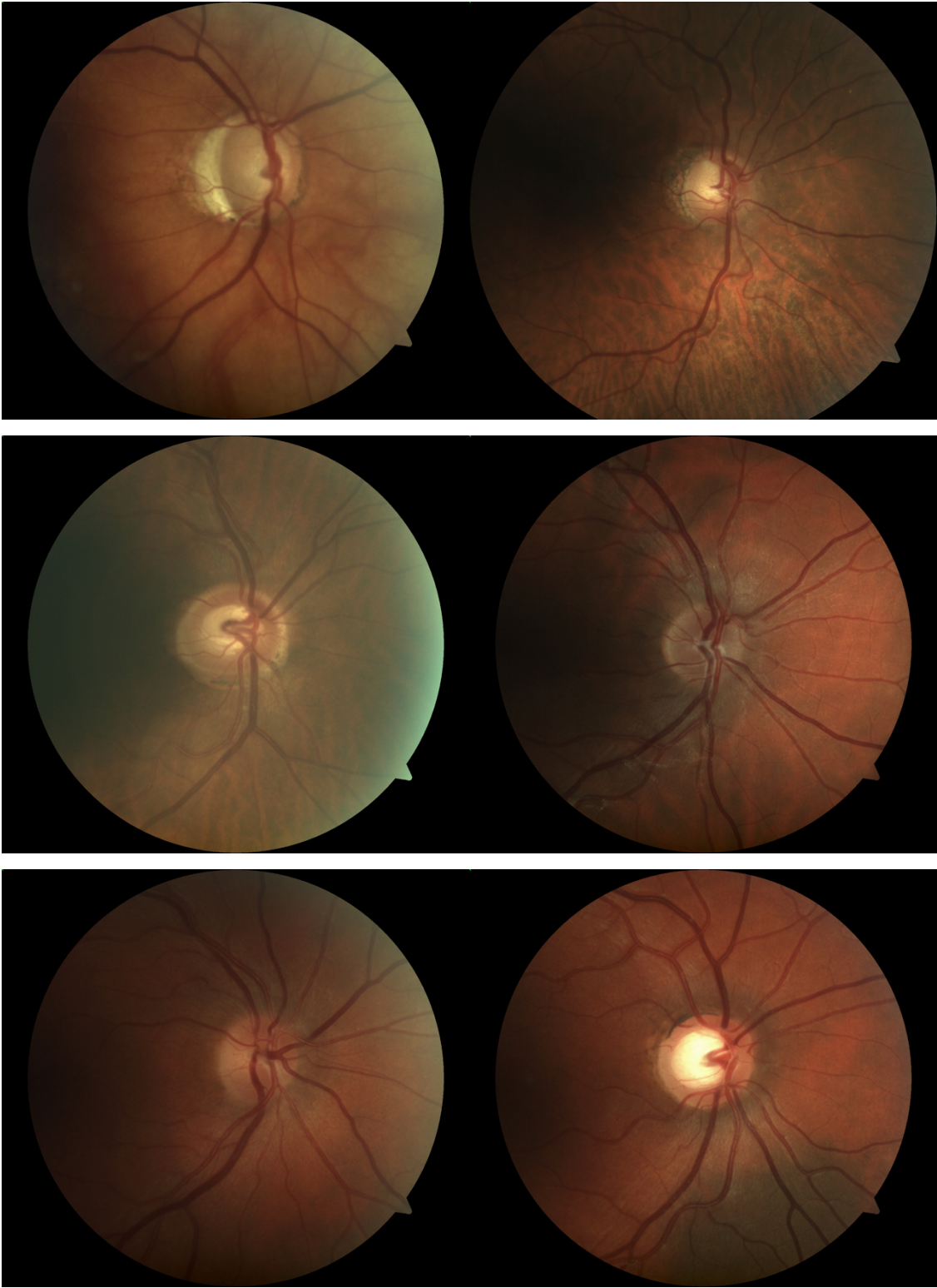
72. ARMALY MF. EFFECT OF CORTICOSTEROIDS ON INTRAOCULAR PRESSURE AND FLUID DYNAMICS. I. THE EFFECT OF DEXAMETHASONE IN THE NORMAL EYE. *Arch Ophthalmol*. Oktober 1963;70:482–91.
73. BERNSTEIN HN, SCHWARTZ B. Effects of long-term systemic steroids on ocular pressure and tonographic values. *Arch Ophthalmol*. Dezember 1962;68:742–53.
74. BECKER B, MILLS DW. ELEVATED INTRAOCULAR PRESSURE FOLLOWING CORTICOSTEROID EYE DROPS. *JAMA*. 14. September 1963;185:884–6.
75. Kiddee W, Trope GE, Sheng L, Beltran-Agullo L, Smith M, Strungaru MH, u. a. Intraocular pressure monitoring post intravitreal steroids: a systematic review. *Surv Ophthalmol*. August 2013;58(4):291–310.
76. Ahmadi N, Snidvongs K, Kalish L, Sacks R, Tumuluri K, Wilcsek G, u. a. Intranasal corticosteroids do not affect intraocular pressure or lens opacity: a systematic review of controlled trials. *Rhinology*. Dezember 2015;53(4):290–302.
77. Valenzuela CV, Liu JC, Vila PM, Simon L, Doering M, Lieu JEC. Intranasal Corticosteroids Do Not Lead to Ocular Changes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Laryngoscope*. Januar 2019;129(1):6–12.
78. Mitchell P, Cumming RG, Mackey DA. Inhaled corticosteroids, family history, and risk of glaucoma. *Ophthalmology*. Dezember 1999;106(12):2301–6.
79. Ekström C. Risk factors for incident open-angle glaucoma: a population-based 20-year follow-up study. *Acta Ophthalmol*. Juni 2012;90(4):316–21.
80. Tielsch JM, Katz J, Sommer A, Quigley HA, Javitt JC. Family history and risk of primary open angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey. *Arch Ophthalmol*. Januar 1994;112(1):69–73.
81. Mitchell P, Rochtchina E, Lee AJ, Wang JJ. Bias in self-reported family history and relationship to glaucoma: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmic Epidemiol*. Dezember 2002;9(5):333–45.
82. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, u. a. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)*. Juni 2002;120(6):701–13.

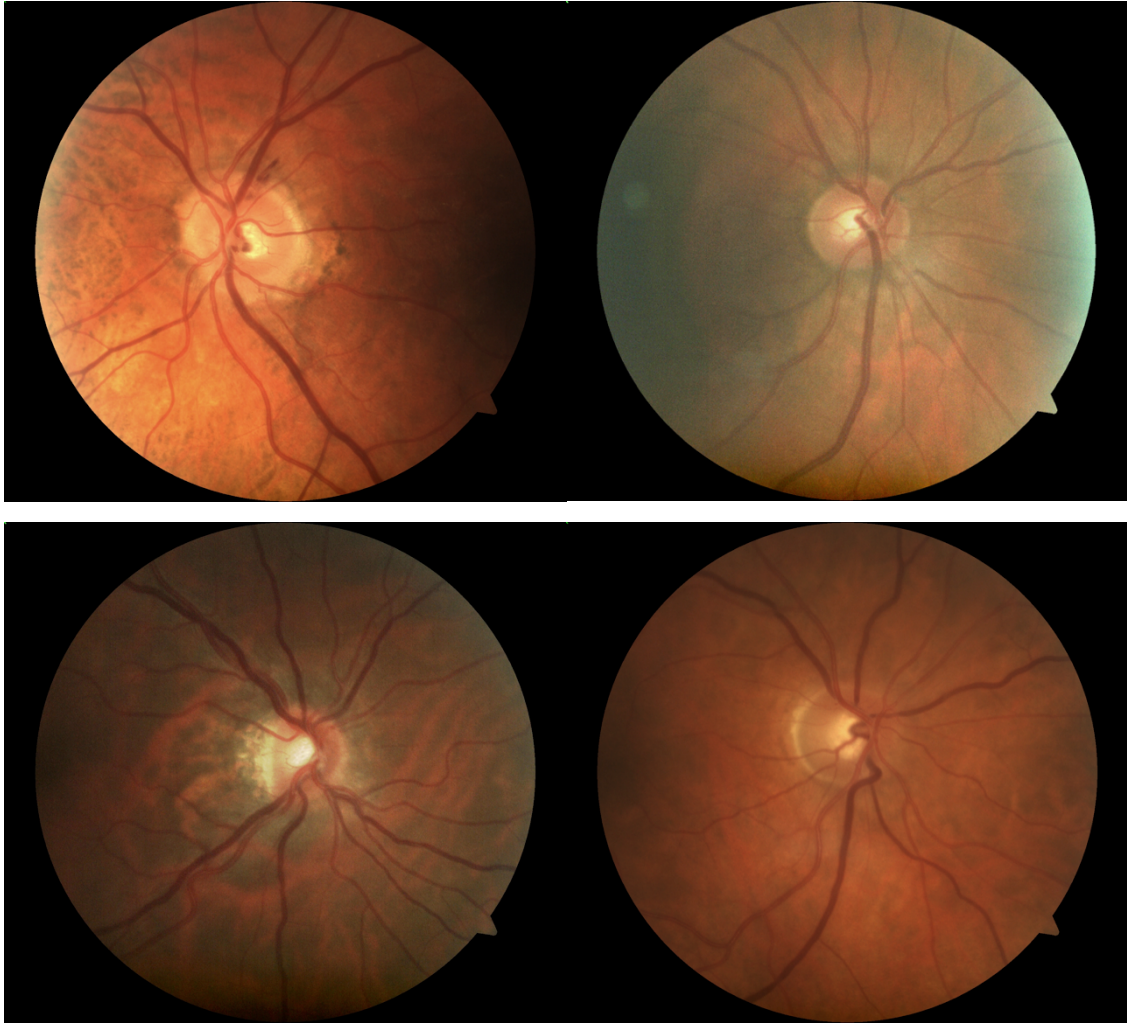
83. Miglior S, Zeyen T, Pfeiffer N, Cunha-Vaz J, Torri V, Adamsons I. Results of the European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology*. März 2005;112(3):366–75.
84. Miglior S, Pfeiffer N, Torri V, Zeyen T, Cunha-Vaz J, Adamsons I. Predictive factors for open-angle glaucoma among patients with ocular hypertension in the European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology*. Januar 2007;114(1):3–9.
85. Nagaoka N, Jonas JB, Morohoshi K, Moriyama M, Shimada N, Yoshida T, u. a. Glaucomatous-Type Optic Discs in High Myopia. *PLoS One*. 2015;10(10):e0138825.
86. Wang X, Rumpel H, Lim WEH, Baskaran M, Perera SA, Nongpiur ME, u. a. Finite Element Analysis Predicts Large Optic Nerve Head Strains During Horizontal Eye Movements. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1. Mai 2016;57(6):2452–62.
87. Reiter C, Gramer E, Gramer G. [Pseudoexfoliation syndrome: no central zone of pseudoexfoliation material in patients with pseudophakia - a clinical study]. *Klin Monbl Augenheilkd*. März 2012;229(3):241–5.
88. Siddiqui Y, Ten Hulzen RD, Cameron JD, Hodge DO, Johnson DH. What is the risk of developing pigmentary glaucoma from pigment dispersion syndrome? *Am J Ophthalmol*. Juni 2003;135(6):794–9.
89. Höhn R, Kottler U, Peto T, Blettner M, Münzel T, Blankenberg S, u. a. The ophthalmic branch of the Gutenberg Health Study: study design, cohort profile and self-reported diseases. *PLoS One*. 2015;10(3):e0120476.
90. Wild PS, Zeller T, Beutel M, Blettner M, Dugi KA, Lackner KJ, u. a. [The Gutenberg Health Study]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. Juni 2012;55(6–7):824–9.
91. Garway-Heath DF, Rudnicka AR, Lowe T, Foster PJ, Fitzke FW, Hitchings RA. Measurement of optic disc size: equivalence of methods to correct for ocular magnification. *Br J Ophthalmol*. Juni 1998;82(6):643–9.
92. Terry AL, Paulose-Ram R, Tilert TJ, Johnson CA, Zhang X, Lee PP, u. a. The methodology of visual field testing with frequency doubling technology in the National Health and Nutrition Examination Survey, 2005-2006. *Ophthalmic Epidemiol*. Dezember 2010;17(6):411–21.

93. Ponto KA, Werner DJ, Wiedemer L, Laubert-Reh D, Schuster AK, Nickels S, u. a. Retinal vessel metrics: normative data and their use in systemic hypertension: results from the Gutenberg Health Study. *J Hypertens*. August 2017;35(8):1635–45.
94. Elbaz H, Peto T, Butsch C, Orouji E, Laubert-Reh D, Ponto KA, u. a. PREVALENCE AND ASSOCIATIONS OF MYELINATED RETINAL NERVE FIBERS: Results From the Population-Based Gutenberg Health Study. *Retina*. Dezember 2016;36(12):2364–70.
95. Lampert T, Kroll LE, Müters S, Stolzenberg H. [Measurement of the socioeconomic status within the German Health Update 2009 (GEDA)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. Januar 2013;56(1):131–43.
96. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*. 8. Februar 1986;1(8476):307–10.
97. Schuster AK. 5-year cumulative incidence of open-angle glaucoma in Germany: the Gutenberg Health Study. 2019.
98. Katz J, Tielsch JM, Quigley HA, Sommer A. Automated perimetry detects visual field loss before manual Goldmann perimetry. *Ophthalmology*. Januar 1995;102(1):21–6.
99. European Glaucoma Society. Terminology and Guidelines for Glaucoma. 4th Edition. PubliComm; Savona; 2014.
100. Chua J, Baskaran M, Ong PG, Zheng Y, Wong TY, Aung T, u. a. Prevalence, Risk Factors, and Visual Features of Undiagnosed Glaucoma: The Singapore Epidemiology of Eye Diseases Study. *JAMA Ophthalmol*. August 2015;133(8):938–46.
101. Bastawrous A, Mathenge W, Buchan J, Kyari F, Peto T, Rono H, u. a. Glaucoma Features in an East African Population: A 6-Year Cohort Study of Older Adults in Nakuru, Kenya. *J Glaucoma*. Mai 2018;27(5):455–63.

**8. Anhang**

„Core-Sample, Papillenfotos der Gutenberg-Gesundheitsstudie“





## Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich ganz besonders den Menschen danken, die mich während meiner Dissertation stets begleitet und unterstützt haben und ohne deren Hilfe diese Promotion nicht zustande gekommen wäre.

Ganz besonders möchte ich mich bei meinem Betreuer und Doktorvater für die Überlassung dieser Arbeit und die exzellente Betreuung und Begleitung bedanken. Ohne sein außerordentliches Engagement, seine wahnsinnige Geduld und seine ausgezeichnete Hilfe wäre diese Arbeit niemals gelungen. Ich danke Ihnen von ganzem Herzen dafür.

Unendlich dankbar bin ich auch meinen Eltern, die mir meinen Weg durch das Medizinstudium überhaupt erst ermöglicht haben. Ich danke euch von ganzem Herzen für eure Unterstützung, eure Geduld und euer stets offenes Ohr. Danke, dass ihr mich zu dem Menschen erzogen habt, der ich jetzt bin.

Des Weiteren möchte ich mich bei meinem Partner bedanken, der mich zu jeder Zeit bei der Verfassung dieser Arbeit unterstützt und motiviert hat. Ich danke dir von ganzem Herzen für deine Geduld, deine unermüdliche Ruhe und deine Motivation.

Zu guter Letzt möchte ich auch allen Beteiligten der Gutenberg- Gesundheitsstudie danken ohne deren Hilfe diese Promotion gar nicht erst zustande gekommen wäre.