

NDG und HDG: Funktionelle und morphologische Unterschiede

Vergleichende Studie bei visuell gleicher glaukomatöser Papillenschädigung

Trotz mittlerweile modernster dreidimensionaler Untersuchungsmethoden des Sehnerven und der komplexen computergesteuerten Gesichtsfelduntersuchung ergeben sich im Vergleich der strukturellen und funktionellen Veränderungen zwischen dem Glaukom mit normalem (Normaldruckglaukom, NDG) und mit erhöhtem Augendruck (Hochdruckglaukom, HDG) noch kontroverse Ergebnisse. Zwei vergleichende Studien untersuchten die Unterschiede zwischen Normal- und Hochdruckglaukom bei visuell gleicher glaukomatöser Papillenschädigung. Dr. Janek Häntzschel (Pirna) stellt die Ergebnisse vor.

Die Glaukome bilden eine große Gruppe von Erkrankung mit vielschichtiger Genese, aber der Gemeinsamkeit einer progressiven Sehnervenschädigung mit charakteristischen strukturellen Veränderungen und konsekutiven Gesichtsfelddefekten. Die Offenwinkelglaukome stellen dabei eine Subgruppe dar, bei der primär kein Grund für eine Erhöhung des Augendruckes (IOD) zu erkennen ist. Eine spezielle Entität erkannte von Graefe schon vor über 150 Jahren und diskutierte dessen Einordnung in die Gruppe der Glaukome: eine glaukomatöse Papillenschädigung in Abwesenheit

eines erhöhten Augendruckes – das Normaldruckglaukom. Graefes genaue Forschung, die auf der Untersuchung mit dem Helmholtz'schen Augenspiegel, der palpatorischen Augendruckuntersuchung sowie der Fingerperimetrie beruhte, führte zu der seinerzeit erstaunlichen Beobachtung, dass Patienten mit einem normalen Augendruck und deutlichen glaukomatösen Papillenschädigungen insgesamt geringere funktionelle Beeinträchtigungen aufwiesen, als man es von Patienten mit ähnlichen Papillenveränderungen bei höherem Augendruck bis dahin gewohnt war. Diese Diskrepanz zwischen visuellen Papillenbefund und funktionellem Schaden bei Glaukompatienten ist aus der täglichen Arbeit bekannt. Trotz mittlerweile modernster dreidimensionaler Untersuchungsmethoden des Sehnerven und der komplexen computergesteuerten Gesichtsfelduntersuchung ergeben sich im Vergleich der strukturellen und funktionellen Veränderungen zwischen dem Glaukom mit normalem (Normaldruckglaukom, NDG) und mit erhöhtem Augendruck (Hochdruckglaukom, HDG) noch kontroverse Ergebnisse.

Die wichtigsten bisherigen Größen in Beschreibung des glaukomatösen Schadens stellen hinsichtlich der Morphologie der Grad der Papillenexkavation (Cup-Disc-Ratio), die verbliebene Fläche des neuroretinalen Randsaums und des Randsaumvolumens sowie funktionell das Ausmaß der Gesichtsfelddefekte dar (Yamagami et al. 1992). Im Hinblick auf vergleichende Untersuchungen zwischen NDG und HDG konnten einige Autoren (Iester und Mikelberg 1999; Lewis et al. 1983; Miller und Quigley 1987; Notolko et al. 1982; Yu et al. 1997) keine Unterschiede in den glaukomatösen Strukturveränderungen und den Gesichtsfelddefekten erkennen, andere aber dahingehend, dass beim NDG mit gleichem Strukturschaden mehr zentrale Gesichtsfelddefekte bestehen (Chauhan et al. 1989; Thonigmetra et al. 2009) oder diese stärker im Sinne der Defekttiefe

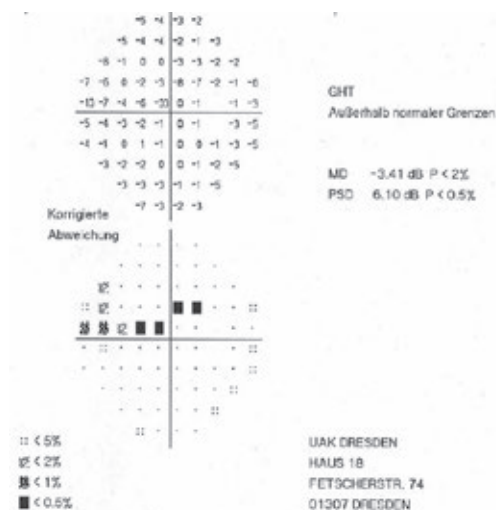


Abb. 1: Beispiel für die Datenermittlung aus dem Ausdruck des Schwellentest 30/2 Humphrey-Perimetrie; Mittelwert (MD), Standardabweichung (PSD) mit Wahrscheinlichkeitsplots: Anzahl der einzelnen Plots wurden mit jeweiliger Wahrscheinlichkeit in die GF-Analyse übertragen (GF PSD < 5 Prozent bis GF PSD < 0,5 Prozent).

	n	NDG		HDG		p
		value	SD	value	SD	
Visus (LogMar)	126	0,03	0,07	0,08	0,14	0,002
Cup/Disc-Ratio erm.	126	0,83	0,10	0,85	0,10	0,003
Papillenfläche (mm ²)	126	2,32	0,25	2,32	0,32	0,342
Randsaumfläche (mm ²)	126	1,03	0,26	1,00	0,30	0,279
Randsaumvolumen (mm ³)	126	0,20	0,08	0,19	0,11	0,274
RNFS (mm)	126	0,17	0,05	0,16	0,07	0,099
GDx Superior (µm)	123	57,15	10,46	49,91	13,12	0,000
GDx Inferior (µm)	123	54,95	10,53	49,72	11,94	0,001
VF MD (dB)	126	-3,69	5,03	-9,77	7,99	0,000
VF PSD (dB)	126	4,80	4,47	7,17	4,41	0,000
VF PS<5%	126	3,92	2,86	4,48	2,8	0,088
VF PS<2%	126	1,98	2,06	3,01	2,46	0,000
VF PS<1%	126	1,55	2,03	3,3	2,86	0,000
VF PS<0,5%	126	6,25	10,55	18,04	17,50	0,000

Tab. 1: Parameter der Normaldruck- (NDG) und Hochdruck- (HDG) Patienten; nichtparametrischer Test für verbundene Stichproben (Wilcoxon-Test).

sind (Hitchings und Anderton 1983). Bei vergleichbarer Gesichtsfeldschädigung wurde in weiteren Studien ein stärkerer struktureller Glaukomschaden (Yamagami et al. 1992; Hitchings und Anderton 1983; Araie et al. 1993; Eid et al. 1997; Caprioli und Spaeth 1985; Gramer et al. 1986) oder konträr ein geringerer struktureller Papillenschaden (Fazio et al. 1990) gefunden. Als Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse kommen einerseits überwiegend methodische Unterschiede in Frage, insbesondere die unterschiedliche Auswahl von Glaukomstadien von moderat bis stark, wobei es noch unklar ist, inwiefern der Gesichtsfeldschaden dem Papillenschaden vorausgeht oder umgekehrt (Yamagami et al. 1992; Chauhan et al. 1989; Quigley et al. 1989; Kass et al. 2002). Somit lassen sich die beschriebenen funktionellen Unterschiede zwischen dem NDG und dem HDG aufgrund der unterschiedlichen morphologischen Schädigungsgrade schwer bewerten, so dass weitergehende Schlussfolgerungen – im Sinne einer Abgrenzung der Formen oder weiterer pathogenetischer Rückschlüsse – nicht möglich sind.

Vergleichende Studien

In zwei aufbauenden aktuellen Studien (Häntzschel et al. 2013a; Häntzschel et al. 2013b) sollte dieses Problem gelöst werden, indem der Grad der Papillenschädigung als Ausgangspunkt der vergleichenden Untersuchung identisch ausgewählt wurde. Dafür wurden aus der Glaukomdatenbank der Universitäts-Augenklinik Dresden NDG-Patienten paarweise HDG-Patienten mit gleicher Papillengröße und Papillensexavation zugeordnet. Diese paarweise Kopplung nach dem visuellen morphologischen Schädigungsgrad erfolgte nach aktuellem Erkenntnisstand in dieser Form bisher noch nicht. Durch eine annähernde Reduktion des variablen Parameters „morphologischer glaukomatöser Schädigungsgrad“ konnte eine bessere

Basis für den Vergleich der weiteren funktionellen und strukturellen Parameter gefunden werden. Zusammenfassend sollen kurz beide Studien auszugsweise vorgestellt werden.

In der ersten vergleichenden Studie konnten auf Basis der Datenbankauswahl 126 Augen mit der Diagnose NDG, die obigen Kriterien entsprachen, nach der Reihenfolge Papillengröße und -excavation 126 Augen mit der Diagnose PCOWG paarweise direkt zugeordnet werden (Tab. 1). Die Gesichtsfelddaten wurden mittels statischer Perimetrie computergestützt am Automatikerimeter (HFA-611) mit dem Programm Schwellentest 30/2 ermittelt. In die Auswertung flossen die Mittelwertabweichung (Mean Deviation, MD), die Standardabweichung (Pattern Standard Deviation, PSD) sowie die Anzahl der Wahrscheinlichkeitsplots (5 Prozent, 2 Prozent, 1 Prozent, 0,5 Prozent; Abb. 1) ein. Bei jedem Patienten wurde die Sehnerventopographie mittels HRT ermittelt. In die Auswertung aufgenommen wurden: die Papillenfläche (PF), die Randsaumfläche (RSF), das Randsaumvolumen (RSV) sowie die retinale Nervenfaserschichtdicke (RNFS). Durch die Nervenfaserschichtanalyse mittels GDx konnten die Stärken der superioren und inferioren Nervenfaserbündel gemessen werden. Beide Gruppen wiesen keine Unterschiede in der Papillengröße (wie im Studiendesign gewünscht) sowie den objektiv bestimmten papillären Randstrukturparameter mittels HRT-Untersuchung (Randsaumfläche RSF, Randsaumvolumen RSV) auf. Dagegen zeigte die Untersuchung der Nervenfaserbündel mittels GDx eine signifikant besser erhaltene Struktur bei NDG-Patienten im superioren und inferioren Anteil. Ähnlich verhielt sich der Vergleich der Nervenfaserschichtdicke gemessen mit dem HRT.

Die Auswertung der funktionellen Parameter zeigte ebenfalls, dass Unterschiede zwischen den Gruppen bestanden. In der NDG-Gruppe waren der Visus signifikant besser und das Ausmaß der

	n	NDG		HDG		p
		value	SD	value	SD	
Visus (LogMar)	22	0,03	0,08	0,11	0,15	0,097
Cup/Disc-Ratio erm.	22	0,87	0,08	0,85	0,08	0,109
Papillenfläche (mm ²)	22	2,30	0,25	2,31	0,22	0,942
Randsaumfläche (mm ²)	22	1,02	0,25	0,86	0,31	0,082
Randsaumvolumen (mm ³)	22	0,19	0,08	0,17	0,10	0,398
RNFS (mm)	22	0,17	0,05	0,13	0,08	0,082
GDx Superior (µm)	22	51,2	9,0	48,01	13,8	0,242
GDx Inferior (µm)	22	53,5	10,5	46,32	14,15	0,046
VF MD (dB)	22	-4,32	5,11	-12,13	9,2	0,002
VF PSD (dB)	22	5,39	4,79	8,23	4,68	0,022
RNFS OCT total (µm)	22	72,72	14,64	58,45	16,17	0,002
RNFS OCT Superior (µm)	22	83,59	19,13	68,45	24,28	0,009
RNFS OCT Inferior (µm)	22	88,45	24,45	66,72	24,45	0,003

Tab. 2: Parameter der Normaldruck- (NDG) und Hochdruck- (HDG) Patienten; nichtparametrischer Test für verbundene Stichproben (Wilcoxon-Test).

Gesichtsfeldschädigung in allen beschreibenden Parametern signifikant geringer. Dieses Ergebnis bestätigte die initiale klinische Beobachtung Albrecht von Graefes. Es stellt sich bei der Diskussion der Ergebnisse die Frage, welche Ursache eine bessere Funktionalität bei Normaldruckpatienten bedingt, wenn der morphologische glaukomatöse Papillenschaden mit den HDG-Patienten gleich ist. Richtungsweisend waren die Untersuchungen der retinalen Nervenfaserschicht mittels HRT und GDx. Eine vergleichsweise intaktere retinale Nervenfaserschicht bei NDG-Patienten erscheint als Ursache für eine bessere Funktionalität plausibel. Da beide Verfahren die retinale Nervenfaserschicht interpolativ rückschließen, wurde in einer aufbauenden Studie dieser Aspekt erneut bei gepaarten NDG- und HDG-Patienten mittels Spektral-Domain Optischer Kohärenztomographie (SD-OCT Spectralis) untersucht. Mit der direkten Messung der Nervenfaserschicht durch SD-OCT konnte das vormalige Ergebnis der indirekten Messmethoden einer signifikant besser erhaltenen Nervenfaserschicht bei den NDG-Patienten im Vergleich zu den HDG-Patienten bestätigt werden (Tab. 2).

Fazit

Zusammenfassend aus den beiden Arbeiten kann festgestellt werden, dass glaukomatöse Papillenveränderungen bei niedrigerer Drucklage mit einer geringeren Schädigung der retinalen Nervenfasern einherzugehen scheinen und dadurch die besser erhaltene Funktionalität (Gesichtsfeld, Visus) bedingen können. Der Sehnerv ist grundlegend aus den Nervenfasern sowie dem neuronalen Binde- und Stützgewebe (Gliawebe) aufgebaut. Beim Glaukom kann eine Verdünnung des neuroretinalen Randsaumes durch Verlust von Nervenfasern oder der gliösen Substanz resultieren. Gra-

mer et al. 1986 ermittelten bei gleicher Funktionalität eine stärkere Papillenexkavation bei NDG-Patienten und schlussfolgerten, das NDG-Patienten zum einen möglicherweise weniger neuronales Bindegewebe aufweisen oder dass der Verlust des neuronalen Bindegewebes dem der Nervenfasern vorausgehen könnte. Letztere Annahme kann aus pathophysiologischer Sicht unterstützt werden, da das neuronale Binde- und Stützgewebe eine schützende und stabilisierende Wirkung auf die Nervenfasern ausübt und mit deren Reduktion diese entsprechend vulnerabler auf exogene Faktoren (zum Beispiel Augendruck in Höhe und in der Schwankungsbreite, okuläre Perfusion) werden lassen.

Die Ergebnisse haben weiterhin gezeigt, dass Progression des Glaukoms nicht allein an Gesichtsfeldveränderungen bestimmt werden sollte, sondern ein kombiniertes regelmäßiges Monitoring der funktionellen sowie morphologischen Parameter zwingend erscheint. Insgesamt sind aber weitere Untersuchungen in unterschiedlichen Erkrankungsstadien bei NDG- und HDG-Patienten notwendig, um über die bestehenden Unterschiede den grundlegenden neurodegenerativen Charakter der glaukomatösen Erkrankung besser zu verstehen und effiziente neuroprotektive Behandlungsformen zu etablieren.

Literatur auf Anfrage in der Redaktion.

Dr. Janek Häntzschel
Gemeinschaftspraxis für Augenheilkunde, Pirna
E-Mail: haentzschel@augen-pirna.de