

ÜBERSICHTSARBEIT

Die Papille als Screening-Parameter für die Früherkennung des Glaukoms

Georg Michelson, Joachim Hornegger, Simone Wärtgtes, Berthold Lausen

ZUSAMMENFASSUNG

Einleitung: In den Industrieländern leiden circa 67 Millionen Menschen an Glaukomen; sie sind die dritthäufigste Ursache für Erblindungen und somit ein bedeutender ökonomischer Faktor. Die Früherkennung des Glaukoms, das auch ohne erhöhten Augeninnendruck vorhanden sein kann, ist essenziell, weil die vom Patienten wahrnehmbaren Funktionsstörungen erst spät auftreten und irreversibel sind. Ein früher Therapiebeginn kann jedoch die Erblindungsrate nach 20 Jahren um die Hälfte senken.

Methoden: Selektive Literaturrecherche und eigene wissenschaftliche Untersuchungen zur frühzeitigen Glaukomerkennung und zur medizinischen Erkennungsgüte von Screeninguntersuchungen.

Ergebnisse: Derzeit sind keine evidenzbasierten Empfehlungen für bestimmte Untersuchungsmethoden zum Glaukomscreening in der Literatur zu finden. Aus ökonomischer Sicht kann keine eindeutige Empfehlung für ein einzelnes Verfahren oder eine Kombination von Screeninguntersuchungen gegeben werden.

Diskussion: Aus klinischer Sicht könnte ein hinreichend sensitives, spezifisches und kosteneffizientes Glaukomscreening möglich sein. Hierzu müsste die Risikogruppe anhand von Alter und Familienanamnese identifiziert und ein zweistufiges Glaukomscreening mit telemedizinischer, computerunterstützter Vorklassifikation und augenärztlicher telemedizinischer Diagnostik von als abklärungsbedürftig klassifizierten Befunden etabliert werden.

Dtsch Arztebl 2008; 105(34–35): 583–9
DOI: 10.3238/arztebl.2008.0583

Schlüsselwörter: Glaukom, Prävention, Krankheitsfrüherkennung, Ophthalmologie, Telemedizin

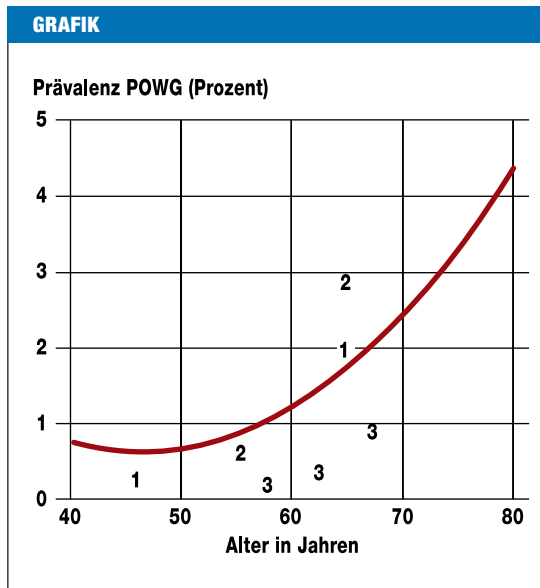
Glaukomerkrankungen verlaufen progressiv und stellen einen bedeutenden Faktor im Gesundheitswesen dar. In den Industrieländern leiden circa 67 Millionen Menschen an dieser Erkrankung mit einer Prävalenz von 2 bis 3 % bei den über 40-Jährigen (1). Ab dem 60. Lebensjahr verdoppelt sich mit jeder Lebensdekade die Prävalenz (2) (*Grafik*). Sie steigt von 0,1 % in der vierten Lebensdekade auf 9,7 % im achten Lebensjahrzehnt (3). In Deutschland wächst der Anteil der über 65-Jährigen von 19,3 % im Jahr 2005 auf 28,7 % im Jahr 2030 und auf 34,1 % im Jahr 2050. Diese Berechnung erfolgte nach Angaben des Statistischen Bundesamtes (4, 5). Legt man mittlere Glaukomprävalenzen für die Altersbereiche 50 bis 64 Jahre, 65 bis 79 Jahre und über 80 Jahre von 1,0 %, 2,9 % und 5,3 % zugrunde und berücksichtigt den demografischen Wandel in Deutschland bis zum Jahr 2050, steigt die Zahl der Glaukompatienten von 0,71 Millionen über 0,97 Millionen im Jahr 2030, auf 1,01 Millionen. Die berechnete Prävalenz in der Bevölkerung verdoppelt sich annähernd von 0,86 % im Jahr 2005 über 1,26 % im Jahr 2030 auf 1,60 % im Jahr 2050 (*Tabelle 1a und b*). Schätzungen in Deutschland gehen heute schon von rund 950 000 Personen mit einem primären Offenwinkelglaukom (POWG) aus (6). Die okuläre Hypertension mit erhöhtem intraokulärem Druck (IOD) gilt heute als nur einer von mehreren Risikofaktoren, der auch isoliert vorkommen kann, ohne dass morphologische oder funktionelle Glaukomanzeichen auftreten. Circa 25 bis 50 % der Patienten mit glaukomatöser Optikusatrophie haben ein Normaldruckglaukom ohne erhöhten IOD (7).

Etwa 50 % der Glaukompatienten wissen nicht, dass sie am Glaukom erkrankt sind (6, 8). Diese Augenkrankung stellt die dritthäufigste Erblindungsursache in Industrienationen dar (9). Die jährliche Inzidenz an glaukombedingten Erblindungen in Deutschland nimmt zu und wird im Jahr 2020 circa 1 900 Bürger betreffen (10). Die beidseitige Erblindung aufgrund eines POWG wird 2010 weltweit 4,5 Millionen Patienten betreffen und 2020 weiter auf 5,9 Millionen ansteigen (11). Da ein Glaukom vom Patienten erst spät mit Auftreten funktioneller, aber dann irreversibler Schädigungen bemerkt wird, kommen der Früherkennung und frühzeitigen Therapie eine wesentliche Bedeutung zur Vermeidung einer Erblindung zu. Beim Glaukom treten gleichzeitig spezifische Schädigungen der Nervenfasern und

Augenklinik mit Poliklinik, Universität Erlangen-Nürnberg: Prof. Dr. med. Michelson, Dr. med. Wärtgtes

Lehrstuhl für Mustererkennung, Technische Fakultät, Universität Erlangen-Nürnberg: Prof. Dr.-Ing. Hornegger

Lehrstuhl für Biometrie und Epidemiologie, Technische Fakultät, Universität Erlangen-Nürnberg: PD Dr. rer. nat. Lausen



Prävalenz der Glaukome als Funktion des Alters. Grundlage der Berechnungen der Inzidenz und Prävalenz der Offenwinkelglaukome ist das Glaukommodell nach Quigley und Vitale (2). In diesem Modell wurden Daten von 14 verschiedenen populationsbasierten Studien verwendet. Die Modellberechnungen beziehen sich auf Personen mit weißer Hautfarbe. Ferner werden mittlere Prävalenzen aus verschiedenen Publikationen dargestellt. Die Werte sind folgenden Publikationen entnommen: ① aus (3), ② aus (e5) und ③ aus (e6).

Astrozyten des N. opticus sowie der Ganglienzellen der Netzhaut auf. Erst ein mindestens 50-prozentiger Verlust der Nervenfasern ermöglicht den Nachweis einer Minderung des Gesichtsfeldes.

Ein Glaukomscreening in Deutschland wird gemäß der Leitlinien bei allen Personen zwischen 40 und 64 Jahren alle drei Jahre sowie bei Personen über 65 Jahren alle ein bis zwei Jahre empfohlen (12). Die Glaukomfrüherkennungsuntersuchung mit Anamnese, allgemeiner augenärztlicher Untersuchung mit Sehnervencheck und Tonometrie kann von Interessenten als individuelle Gesundheitsleistung (IGeL) in Anspruch genommen werden. Die Kosten werden nur bei konkreten Verdachtsmomenten für das Bestehen eines Glaukoms oder bei bestimmten Glaukomrisikofaktoren von den Gesetzlichen Krankenversicherungen übernommen.

In dieser Arbeit wird der derzeitige Stand zur Frühdiagnose einer Glaukomerkrankung, die verfügbaren Untersuchungsverfahren und die Einschätzung der medizinischen Erkennungsgüte von Screeninguntersuchungen zur Entdeckung eines Glaukoms dargestellt.

Methode

Eine selektive Literaturrecherche zu relevanten deutsch- und englischsprachigen Artikeln mit besonderem Fokus auf Übersichtsarbeiten viel zitierter randomisierter Studien oder Metaanalysen zur präventiven Glaukomdiagnostik und eigene wissenschaftliche Untersuchungen wurden durchgeführt. Die Suche erfolgte

in den Datenbanken der Cochrane Library, der National Library of Medicine/National Institutes of Health und des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information zu den Stichworten „glaucoma“, „telemedicine“, „screening“, „evidence-based“ und „economic“. Mögliche weitere relevante Arbeiten wurden in den Literaturlisten der gefundenen Artikel identifiziert. Die Autoren haben bevorzugt Studien ausgewählt, in denen das Glaukomscreening in den westlichen Industrienationen untersucht wurde. Die Einschätzung der Relevanz erfolgte auf der Basis eigener klinischer Erfahrung.

Ergebnisse

Vorstellung und Bewertung der Untersuchungsmethoden

Man unterscheidet glaukominduzierte visuelle Funktionsstörungen von glaukominduzierten Veränderungen der Morphologie. In der *Tabelle 2* sind die Sensitivitäten und Spezifitäten der einzelnen Untersuchungsverfahren dargestellt.

Mit funktionellen, perimetrischen Untersuchungsmethoden, wie dem Frequenzverdopplungstest (FDT, örtlich-zeitliche Kontrastsensitivität) und der Blaugelb-Perimetrie, können glaukomatöse Gesichtsfeldausfälle früher erkannt werden als mit der Standardperimetrie, weil hiermit spezielle retinale Funktionen untersucht werden. Die Standardperimetrie ist eher für die Verlaufsdokumentation geeignet. Papillenveränderungen, wie ein generalisierter oder fokaler Randsaumverlust, fokale Nervenfaserverdefekte und parapapilläre Blutungen sind pathognomisch für das Glaukom (*Abbildung 1*). Aus diesem Grund gehört zu einem Screening die Beurteilung des Sehnervs. Das Screening ermöglicht außerdem den Nachweis von prä-perimetrischen Glaukomen mit morphologischen Veränderungen vor dem Auftreten perimetrisch messbarer Gesichtsfeldausfälle. Zu den wichtigsten Papillen- und Nervenfasernuntersuchungen zählen:

- Die ophthalmoskopische Untersuchung.
- Die Fotografie von Papille beziehungsweise Nervenfasern mit der non-mydratischen Funduskamera zur Bestimmung des Verhältnisses zwischen Exkavations- und Papillenrand in vertikaler Ausrichtung (C/D-Verhältnis). Bei gleichzeitiger Kenntnis der Papillengröße ist dies ein wichtiges Kriterium zur Beurteilung von Papillenbildern mit Verdacht auf ein Glaukom. Es besteht eine sehr hohe Interobserver-Reliabilität von 0,84 und eine sehr hohe Übereinstimmung mit dem vom Heidelberger Retinotomografen (HRT) bestimmten C/D-Verhältnis (13).
- Die konfokale Scanning-Laser-Tomografie für eine dreidimensionale Vermessung des Sehnervenkopfes mit quantitativer Bestimmung von Papillengröße und Papillenrandsaum (HRT).
- Die Scanning-Laser-Polarimetrie (GDx) und die optische Kohärenztomografie (OCT) messen die Schichtdicke und topologische Verteilung der Nervenfasern im Papillenbereich.
- Der „retinal thickness analyzer“ (RTA) ermöglicht die Messung der gesamten Netzhautdicke.

TABELLE 1a

Berechnete Glaukomprävalenz in Deutschland

| Alter | Prävalenz (%) | 2005 | | 2030 | | 2050 | |
|-------|---------------|-----------------------|-----------------------------|-----------------------|-----------------------------|-----------------------|-----------------------------|
| | | Bevölkerung (× 1 000) | Glaukom-erkrankte (× 1 000) | Bevölkerung (× 1 000) | Glaukom-erkrankte (× 1 000) | Bevölkerung (× 1 000) | Glaukom-erkrankte (× 1 000) |
| 50–64 | 1,0 | 15 143 | 154 | 16 203 | 165 | 14 870 | 151 |
| 65–79 | 2,9 | 12 189 | 349 | 15 931 | 457 | 13 335 | 382 |
| > 80 | 5,3 | 3 681 | 196 | 6 305 | 335 | 10 152 | 540 |
| > 50 | | 31 013 | 709 | 38 439 | 974 | 38 357 | 1 010 |

Prävalenz berechnet nach (2) für die Klassenmitten 57,5 Jahre und 72,5 Jahre und für 84 Jahre; Angaben zur Bevölkerung 2005 stammen vom Statistischen Bundesamt (4), Extrapolation der Bevölkerung 2030 und 2050 nach Statistischem Bundesamt (6); hier wurde auf die Tabellen A6 und A7 mit „mittlere“ Bevölkerung, Obergrenze, zurückgegriffen.

Die Messung des wichtigsten therapierbaren Risikofaktors, des Augeninnendrucks, erfolgt mittels Tonometrie. Die Goldmann-Applanations-Tonometrie der anesthesierten Kornea ist der derzeitige Goldstandard bei normaler Hornhautdicke. Bei der berührungsfreien Tonometrie wird ein kurzer Luftimpuls auf die Kornea geschossen. Die verformte Hornhautkurvatur gibt Aufschluss über den Augeninnendruck.

Zusammenfassend liefert kein Untersuchungsverfahren allein ausreichend valide Daten, um hiermit ein Glaukomscreening durchzuführen.

Bei der qualitativ besten Screeningstudie betrug die Sensitivität des Frequenzverdopplungstests (FDT) 92 % und die Spezifität 93 % (14). Die Sensitivität lasergestützter Fundusaufnahmen wie HRT, optische Kohärenztomografie und Scanning-Laser-Polarimetrie hängt vom Stadium der Glaukomerkrankung und der Papillengröße ab. Je weiter das Glaukom fortgeschritten ist, desto sicherer kann es diagnostiziert werden. Je größer die Papille ist, desto schwieriger ist die Abgrenzung zu Makropapillen mit physiologischer Makroexkavation ohne Glaukom. Je kleiner die Papille ist, desto leichter wird eine kleine Exkavation als normal bewertet, obwohl die Exkavation bereits auf einem glaukomatösen Nervenfaserverlust beruht. So erreichen HRT, OCT und GDx bei einer auf 83 % festgelegten (fixierten) Spezifität (richtig negative Diagnose) in Abhängigkeit von Glaukomstadium und Papillengröße eine ansteigende Sensitivität und somit eine richtig positive Diagnose (Tabelle 3) (15).

Die sequenzielle Diagnostik unter Screeningbedingungen ist vorteilhaft (16). Die Anwendung einfacher Untersuchungsmethoden mit Familienanamnese, Sehschärfenbestimmung und FDT reduzierte im ersten Schritt die Teilnehmerzahl um 59,3 %. Wenn ein auffälliger Befund auftrat, wurde anschließend eine HRT durchgeführt. Die bezüglich der Grenzwerte optimierte Kombination von Sehschärfenbestimmung, Familienanamnese, FDT und HRT erbrachte eine Sensitivität von 96,8 % und eine Spezifität von 89,7 %.

TABELLE 1b

| Population | 2005 | 2030 | 2050 |
|---------------------------------|------|------|------|
| Prävalenz Bevölkerung > 50 (%) | 2,29 | 2,53 | 2,87 |
| Prävalenz Gesamtbevölkerung (%) | 0,86 | 1,26 | 1,60 |

Zur Berechnung des bevölkerungsbezogenen Prävalenzwertes wird die Prävalenz unterhalb von 50 Jahren mit 0 % angenommen, weil verlässliche epidemiologische Werte fehlen und die Formel nach (2) nicht geeignet ist.

Auch bei Nutzung von hochtechnisierten Untersuchungsmethoden liegt die endgültige Verantwortung für die Diagnose beziehungsweise Verdachtsdiagnose in den Händen eines Augenarztes.

Einschränkungen

Keine Publikation untersuchte die HRT isoliert unter Screeningbedingungen. Die Ergebnisse der Arbeiten, die mehrere Methoden untersuchten, zeigten einheitlich, dass Sensitivität, Spezifität und ROC-Kurven (ROC, „receiver operating characteristic“, eine Methode zur Grenzwertoptimierung) durch Kombination von Untersuchungsmethoden und Verwendung entsprechender Algorithmen verbessert werden.

Kosteneffektivität

Eine britische Modellrechnung von 1997 (17) ermittelte die Kosten verschiedener Screeningpfade je richtig positiver Diagnose. Die Autoren evaluierten Kombinationen von Ophthalmoskopie, Tonometrie und Perimetrie in der Primärversorgung bei einer Prävalenz von 0,6 % unentdeckter Glaukome in der Bevölkerung ab 40 Jahren. Dieser Screeningpfad für alle Personen – beziehungsweise Personen mit hohem Glaukomrisiko (Zahlen in Klammern) – wies bei einer Sensitivität von 87 % (80 %) ein Kosteneffektivitätsverhältnis von umgerechnet 1 500 Euro (1 300 Euro) aller direkten medizinischen Kosten je richtig positive Diagnose auf, bei einer Spezifität von jeweils mindestens 97 %. Das Screening war dann am wirtschaftlichsten, wenn es im Rahmen

TABELLE 2

Übersicht über Sensitivitäten und Spezifitäten der Untersuchungsverfahren

| Untersuchungsverfahren | Sensitivität (%) | Spezifität (%) | Literatur |
|---|--|----------------|-----------|
| Ophthalmoskopische Untersuchung | > 90 | > 90 | (e7) |
| FDT | 78,9–84,2 | 55,0–65,7 | (16) |
| FDT + Funduskamera | 58,6 | 64,3 | (e8) |
| FDT | 92 | 93 | (14) |
| HRT | 15–70 | 83–98 | (15) |
| HRT | 26,5 (prä-perimetrisch) 97 (perimetrisch) | 65–95 | (22) |
| HRT | 25–100 | 87–97 | (23) |
| HRT | 89,5–94,7 | 80,6–90,5 | (16) |
| OCT | 39–79 | 80–83 | (15) |
| GDx | 66–86 | 80–83 | (15) |
| GDx | 86 | 90 | (24) |
| GDx | 62–100 | 73–100 | (e9) |
| Non-Contract-Tonometrie | 14 | 98 | (e8, 25) |
| Sehschärfenbestimmung, Familienanamnese, FDT und HRT | 96,8 | 89,7 | (16) |
| RTA | 75 | ≥ 90 | (e10) |

FDT, Frequenzverdopplungstest; HRT, Heidelberger Retinatograf; OCT, optische Kohärenztomografie; GDx, Scanning-Laser-Polarimetrie; RTA, Retinal Thickness Analyzer; prä-perimetrisch, ohne perimetrischen Nachweis eines Gesichtsfeldausfalls; perimetrisch, mit perimetrischem Nachweis eines Gesichtsfeldausfalls.

von anders motivierten Augenuntersuchungen stattfand und damit die Kosten der Ophthalmoskopie sowie die indirekten Kosten minimierte und nicht ärztliches Personal eingebunden wurde, beispielsweise bei der berührungsfreien Tonometrie und bei moderner Perimetrie.

Ein kanadischer Bericht von 1995 stellte die Kosten verschiedener Screeningpfade – hauptsächlich die erstmalige Fundusuntersuchung mit Tonometrie und erst im zweiten Untersuchungsgang die Perimetrie – und der Therapie den vermiedenen Jahren von Blindheit gegenüber (18). Es könnten, bezogen auf die Bevölkerung von Quebec (über 7 Mio.), 354 Jahre Blindheit (39,4 Fälle pro Jahr) bei den 40- bis 79-Jährigen vermieden werden, vorausgesetzt Teilnahme und Compliance betragen 75 %, die Effektivität der Therapie 50 %, und es besteht ein dreijähriges Screeningintervall. Hieraus errechnet sich ein Kosteneffektivitätsverhältnis von 70 000 Euro pro verhindertes Jahr Blindheit. Der Nutzen der vermiedenen Sehbehinderung wurde jedoch nicht berücksichtigt. Aufgrund der unsicheren Datenlage und der hohen Kosten lehnten die Autoren die Durchführung eines Glaukomscreenings ab.

Der gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Glaukomscreening nicht befürwortet (19), und zwar aus folgenden Gründen:

- Der Augennendruck, wenn allein gemessen, ist nur ein Risikofaktor, der dazu auch noch starken Tageszeitschwankungen unterliegt.

- Es ist schwierig, ein vor dem Auftreten von Krankheitssymptomen liegendes Krankheitsstadium zu definieren.
- Es ist derzeit unklar, welches Testverfahren – einzeln oder in Kombination – ausreichend präzise ist.
- Es ist nicht gesichert, ab welchem Alter in welchem Abstand ein Screening sinnvoll ist.

Im Gegensatz dazu fanden das Global AIGS Committee on Screening for Open Angle Glaucoma (20) sowie die United States Preventive Services Task Force (USPSTF) (21, e1) gute Evidenz, dass eine Frühbehandlung von mittels Screening gefundenen Glaukompatienten mit erhöhten Augendruckwerten die Gesichtsfelddefekte beziehungsweise die Glaukomprogression senkt. Die Beeinflussung der Seh- und Lebensqualität hatte man jedoch nicht berücksichtigt, und es konnte keine Empfehlung hinsichtlich eines routinemäßigen Glaukomscreenings gegeben werden, weshalb seine Kosteneffizienz nur auf der Basis von allgemeinen Überlegungen diskutiert werden kann.

Diskussion

Bei einem Glaukomscreening sollten mindestens der Sehnervenkopf, die visuelle Funktion, die Anamnese und eventuelle Vorbefunde beurteilt werden. In einem zweiten Schritt sollten bei verdächtigem Befund von einem Augenarzt zusätzlich der vordere und hintere Augenabschnitt, der IOD, die Hornhautdicke, der Sehnervenkopf, die Schichtdicke der Nervenfasern im Papil-

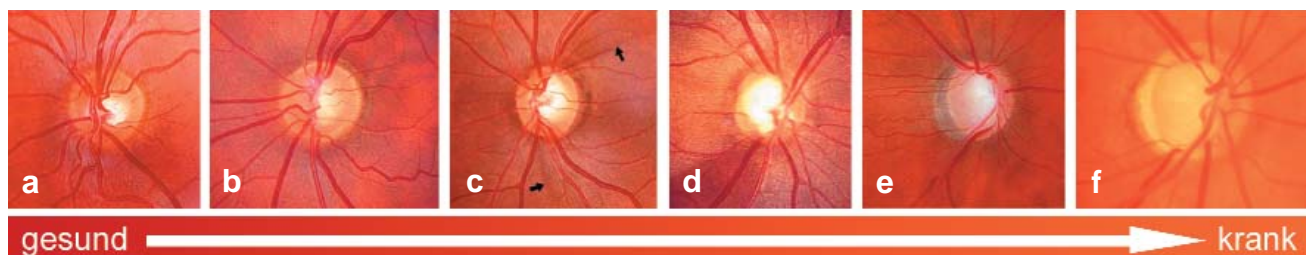


Abbildung 1: Farbpapillenbilder mit unterschiedlichen Phasen der Glaukomerkrankung. a) gesund mit regelrechtem Randsaum, b) schmale, bereits gut sichtbare Nervenfaserverdefekte bei 2 h und 7 h, c) diskreter fokaler Nervenfaserverdefekt bei 12 h, d) breiter Nervenfaserverdefekt bei 6 h bis 8 h, e) Nervenfaserverlust von 6 h bis 12 h, f) vollständiger Verlust aller Sehnervenfasern mit tiefer Exkavation der Papille. Mit freundlicher Genehmigung: Online Journal of Ophthalmology

lenbereich und das statische Gesichtsfeld zur Diagnose-spezifikation und zur Prognosebestimmung untersucht werden. Das Glaukomscreening ist demnach Teil einer Prozesskette der Glaukombehandlung – bestehend aus Information der Öffentlichkeit über die Erkrankung Glaukom, einem sequenziellen Screening und einer augenärztlichen Behandlung von Patienten mit Verdacht auf glaukomatöse Optikusatrophie.

Eine der wenigen populationsbasierten Screeningstudien von befriedigender Qualität mit guten Ergebnissen für die Sensitivität und Spezifität (16) verwendete einfache Methoden (Familienanamnese, Sehschärfenbestimmung, FDT und HRT), die gut in Screeningprogrammen angewendet werden können, eine augenfachärztliche Untersuchung sowie die Tonometrie. Wesentlich war das sequenzielle Vorgehen.

Der in den Leitlinien (12) empfohlene Screeningpfad wies in der britischen Modellrechnung eine geringere Sensitivität bei unwesentlich höheren Kosten je richtig positiver Diagnose auf, wenn für Risikopatienten die Perimetrie nicht zusätzlich durchgeführt wurde. Die eingeschränkte medizinische Evidenz zu Screeninguntersuchungen relativiert jedoch dieses Ergebnis. Der intermediäre Parameter Kosten pro richtig positiver Glaukomdiagnose ist praktikabel und sollte nicht nur die Erblindung, sondern auch glaukombedingte Sehbeeinträchtigungen unter Einbeziehung einer Therapiebewertung auf morbiditätsbezogene Ergebnisparameter für den Vergleich von Screeninguntersuchungen berücksichtigen. Modellrechnungen zu neueren Untersuchungsmethoden liegen nach Kenntnis der Autoren nicht vor. Deshalb kann die Frage nach der Kosteneffektivität eines Glaukomscreenings aufgrund der publizierten Literatur oder Übertragung von Studienergebnissen auf Deutschland derzeit nicht beantwortet werden. Zudem sollte eine Neubewertung des Glaukomscreenings neben der Verbesserung der Frühdiagnose von Glaukomen auch die demografische Entwicklung in Deutschland berücksichtigen. Durch die steigende Lebenserwartung ist davon auszugehen, dass die Prävalenz sich bis 2050 verdoppelt und individuell mehr Lebensjahre mit erheblichen Einschränkungen des Visus bis hin zur Erblindung verbracht werden müssen.

Derzeit kann aus ökonomischer Sicht keine eindeutige Empfehlung für ein einzelnes Verfahren oder eine Kombination von Screeninguntersuchungen zur Erfas-

sung von Glaukomen gegeben werden, weil keine evidenzbasierten Empfehlungen für bestimmte einzelne Untersuchungsmethoden vorhanden sind. Eine sinnvolle Kombination könnte aus einer funktionellen, einer morphologischen und einer nicht invasiven tonometrischen Untersuchung bestehen. Die Etablierung von Methoden zur Untersuchung der Morphologie wie HRT, OCT und GDx sind für das Screening etwas aufwendiger, weil entsprechende Glaukomanzeichen bereits dann auftreten können, wenn die Standarduntersuchungen noch keine Auffälligkeiten zeigen. Longitudinalstudien sind erforderlich, die das verzögerte Auftreten von Gesichtsfelddefekten entsprechend den vorausgegangenen pathologisch-morphologischen Veränderungen beweisen und so die Eignung als Screeningmethode belegen. Außerdem sollten künftige Studien die sinnvollste Kombination und Reihenfolge der Untersuchungsmethoden mit hoher Sensitivität und Spezifität ermitteln. Darüber hinaus sollten bei den mittels Screening erfassten Glaukompatienten in randomisierten, kontrollierten Interventionsstudien Therapieerfolge auf Endpunktparameter, beispielsweise Sehbeeinträchtigungen, evaluiert werden

TABELLE 3

Sensitivitäten (%) von HRT/OCT/GDx VCC bei fixierter Spezifität auf 83 % (nach [15])

| Parameter | Papillengröße (mm ²) | Glaukom-Stadium nach AGIS-Score | | | |
|----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|----|----|----|
| | | 0 | 3 | 6 | 9 |
| HRT-II-Moorfields-Klassifikation | 1,0 | 47 | 62 | 74 | 84 |
| | 2,0 | 58 | 71 | 82 | 89 |
| | 3,0 | 68 | 79 | 87 | 93 |
| Stratus OCT-Nervenfaserdicke | 1,0 | 88 | 93 | 96 | 98 |
| | 2,0 | 73 | 83 | 90 | 94 |
| | 3,0 | 50 | 63 | 76 | 85 |
| GDx VCC NFI | 1,0 | 86 | 92 | 95 | 97 |
| | 2,0 | 81 | 88 | 93 | 96 |
| | 3,0 | 74 | 84 | 90 | 94 |

HRT, Heidelberger Retinatograf; OCT, optische Kohärenztomografie; GDx VCC, Scanning-Laser-Polarimetrie; AGIS-Score: 0 = Glaukom ohne Gesichtsfeldausfälle, 9 = weit fortgeschrittenes Glaukom mit ausgeprägten Gesichtsfelddefekten

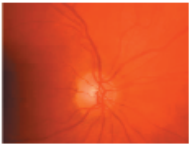
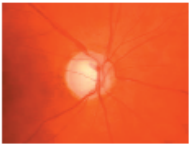
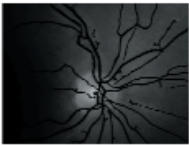
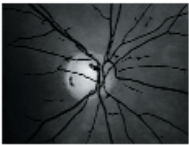
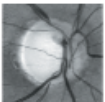
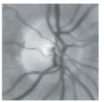
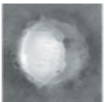
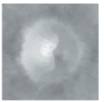
| Farbbild | Normal | Glaukom |
|---|---|---|
| |  |  |
| Normalisiertes Farbbild (grüner Kanal mit automatischer Gefäßerkennung und -markierung) |  |  |
| Helligkeitskorrektur |  |  |
| Gefäßexklusion |  |  |

Abbildung 2: Bildverarbeitungsschritte einer gesunden und einer glaukomatös veränderten Papille: Farbbild, normalisiertes Farbbild mit automatischer Gefäßerkennung (nur Grünkanaal), auf die Papille fokussiertes Grünkanaalbild mit Gefäßsegmentierung und auf die Papille fokussiertes Grünkanaalbild mit exkludierten Gefäßen

sowie die Studienergebnisse im Patienten-Management berücksichtigt werden. Die ökonomische Evaluation sollte beachten, dass im Rahmen des Screenings andere Augenerkrankungen, zum Beispiel altersassoziierte Makuladegeneration (AMD) erfasst werden können, was medizinisch und ökonomisch vorteilhaft wäre.

Für positiv gescreente Patienten stehen Therapeutika zur Verfügung, die den Augeninnendruck senken können. Hierdurch kann die Gefahr einer durch ein Glaukom verursachten Erblindung nach 20 Jahren von 27 % auf 14 % für ein Auge und von 9 % auf 4 % für beide Augen gesenkt werden (e2). Folgende Behandlungsmöglichkeiten stehen zur Verfügung:

- Medikamentös topisch mit Betarezeptorenblocker, Sympathomimetika, alpha-Rezeptoragonisten, Carbonhydrasehemmern, letztere sind auch systemisch anwendbar.
- Laser-Behandlung mit Lasertrabekuloplastik oder Cyclofotokoagulation.
- Operativ durch Trabekulotomie oder Drainageimplantate (9).

Die IOP-Senkung ist der wichtigste Therapieansatz, er ist aber wegen der multifaktoriellen Genese der Glaukomerkrankung nicht bei allen Patienten wirksam. Deshalb werden komplementäre neuroprotektive Therapien entwickelt (e3). Versuche bei Makaken zeigten die Effektivität von Memantin gegen den Nervenfaserverlust des N. opticus (e4). Die Wirksamkeit beim Menschen ist bisher nicht erwiesen. Memantin ist ein Antagonist der NMDA-Glutamatrezeptoren (NMDA, N-Methyl-D-aspartat), der zur Therapie bei M. Alzheimer zugelassen ist.

Eine Bewertung von 26 Studien (e11) kam zu dem Schluss, dass die frühe Behandlung eines erhöhten Augeninnendrucks die Häufigkeit von Gesichtsfeldausfällen reduzieren kann. Die größte dieser Studien ist die multizentrische, einseitig verblindete Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS) (e12) mit über 1 600 Patienten. Bei Senkung des Augeninnendrucks um durchschnittlich 22,5 % durch eine präventive medikamentöse Behandlung mit Augentropfen blieb die Stabilität des Gesichtsfeldes unabhängig von der Substanzklasse der Augentropfen erhalten. Die Cochrane-Studie von Vass et al. (e11) bewertete das Evidenzniveau der OHT-Studie mit A, dies bedeutet „adäquat“. Eine Zwischenanalyse der randomisierten Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study (CIGTS) (e13, e14) verglich die medikamentöse Therapie mit Augentropfen mit der Trabekulektomie – einem augeneröffnendem Eingriff – zur Senkung des Augeninnendrucks bei über 600 Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom. Es wurde kein Unterschied zwischen beiden Therapieoptionen bezüglich des Gesichtsfeldverlusts nach 5 Jahren festgestellt. Im Vergleich zur medikamentös behandelten Gruppe zeigte die chirurgisch behandelte Gruppe eine höhere Katarakt-Inzidenz. Die Cochrane-Studie von Burr et al. (e15) bewertete das Evidenzniveau der CIGT-Studie ebenfalls mit A.

Ausblick

Telemedizinisch computerunterstützte sequenzielle Diagnostik

Um die Verdachtsdiagnose Glaukom mit hinreichend hoher Spezifität stellen zu können, ist die gleichzeitige Beurteilung mehrerer unabhängiger glaukomspezifischer Erkrankungszeichen nötig. Im Sonderforschungsbereich SFB 539-A4 der Universität Erlangen-Nürnberg werden in einem interdisziplinären Ansatz mit dem Lehrstuhl für Mustererkennung und dem Institut für Epidemiologie und Biometrie computerunterstützte Diagnosesysteme zum Glaukomscreening entwickelt.

Die miteinander vernetzte Gerätekombination für das Screening ermöglicht die sequenzielle Kombination von automatischer Vorklassifikation aller Fundusbilder in „normal“ und „abklärungsbedürftig“ zur Reduktion des Zeitaufwandes pro Bildbewertung (Abbildung 2). Darüber hinaus werden die abklärungsbedürftigen, computerunterstützt vorbereiteten Papillenbilder telemedizinisch augenärztlich befundet. Die Gerätekombination dokumentiert initial die örtlich-zeitliche Kontrastsensitivität, den Augeninnendruck, die Nervenfasern und den Sehnervenkopf. Die Bilder und Daten werden auf einem Server gespeichert, computerunterstützt vorverarbeitet und mit mehreren Klassifikationsverfahren automatisch bewertet. Bilder mit als anormal klassifiziertem Vorbefund werden, zeitlich und örtlich getrennt von Aufnahmeort und -zeitpunkt, von einem spezialisierten Augenarzt telemedizinisch befundet. Der Untersuchte kann anschließend den Befundbericht inklusive der Bilder elektronisch nach Eingabe einer entsprechenden Legitimation einsehen. Der Bericht dient als Ausgangspunkt für eine eventuell notwendige weitere augenärztliche Diagnostik und Therapie.

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

Manuskriptdaten

eingereicht: 9. 8. 2007, revidierte Fassung angenommen: 25. 2. 2008

LITERATUR

1. Quigley A: Number of people with glaucoma worldwide. *Br J Ophthalmol* 1996; 80: 389–93.
2. Quigley HA, Vitale S: Models of open-angle glaucoma prevalence and incidence in the United States. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38: 83–91.
3. Wensor MD, McCarty CA, Stanislavsky YL, Livingston PM, Taylor HR: The prevalence of glaucoma in the Melbourne visual impairment project. *Ophthalmology* 1998; 105: 733–9.
4. Statistisches Bundesamt: Bevölkerungsfortschreibung Fachserie 1 Reihe 1.3 – 2005. Wiesbaden 2006. www-ec.destatis.de/csp/shop/sfg/bpm.html.cms.cBroker.cls?cmspath=struktur,vollanzeige.csp&ID=1019551
5. Statistisches Bundesamt: Bevölkerung Deutschlands bis 2050–11. Koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung. Wiesbaden 2006. www-ec.destatis.de/csp/shop/sfg/bpm.html.cms.cBroker.cls?cmspath=struktur,vollanzeige.csp&ID=1020576
6. BVA (Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.), DOG (Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V.): Augenärzte informieren: Glaukom (grüner Star) www.augeninfo.de/patinfo/patinfo.php
7. Quigley HA: Open-angle glaucoma. *N Engl J Med* 1993; 328: 1097–106.
8. Mitchell P, Smith W, Attebo K, Healey PR: Prevalence of open-angle glaucoma in Australia. The Blue Mountains eye study. *Ophthalmology* 1996; 103: 1661–9.
9. Antony K, Genser D, Fröschl B: Erkennungsgüte und Kosteneffektivität von Screeningverfahren zur Erfassung von primären Offenwinkelglaukomen. HTA-Bericht. http://gripsdb.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta144_bericht_de.pdf
10. Knauer C, Pfeiffer N: Erblindung in Deutschland – heute und 2030 [Blindness in Germany – today and in 2030]. *Ophthalmologie* 2006; 103: 735–41.
11. Quigley HA, Broman AT: The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 262–7.
12. BVA (Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.), DOG (Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V.): Detektion des primären Offenwinkelglaukoms (POWG): Glaukom-Screening von Risikogruppen, Glaukomverdacht, Glaukomdiagnose, Leitlinie Nr. 15c. www.augeninfo.de/leit/leit15c.htm
13. Lamoureux EL, Lo K, Ferraro JG et al.: The agreement between the Heidelberg retina tomograph and a digital nonmydriatic retinal camera in assessing area cup-to-disc ratio. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 93–8.
14. Yamada N, Chen PP, Mills RP et al.: Screening for glaucoma with frequency-doubling technology and Damato campimetry. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 1479–84.
15. Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, Sample PA, Weinreb RN: Influence of disease severity and optic disc size on the diagnostic performance of imaging instruments in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 1008–15.
16. Robin TA, Muller A, Rait J, Keeffe JE, Taylor HR, Mukesh BN: Performance of community-based glaucoma screening using frequency doubling technology and Heidelberg retinal tomography. *Ophthalmic Epidemiol* 2005; 12: 167–78.
17. Tuck MW, Crick RP: The cost-effectiveness of various modes of screening for primary open angle glaucoma. *Ophthalmic Epidemiol* 1997; 4: 3–17.
18. Conseil d'évaluation des technologies de la santé du Québec (CETS). The screening of primary open-angle glaucoma. Montreal: CETS, 1995, xvi, 93. www.aetmis.gouv.qc.ca/site/download.php?f=d7375b87adf105a0600de66893aa64b7

19. Gemeinsamer Bundesausschuss: Ein Glaukom-Screening ist nicht sinnvoll. www.g-ba.de/informationen/aktuell/pressemitteilungen/62/
20. The AGIS Investigators: „The advanced glaucoma interventions study 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration“. *Am J Ophthalmol* 2000; 130: 429–40.
21. U.S. Preventive Services Task Force: Screening for glaucoma: recommendation statement. AHRQ publication No. 04-0548-A. Agency for Healthcare Research and Quality. www.ahrq.gov/clinic/uspstf05/glaucoma/glaucrs.htm
22. Mardin CY, Horn FK, Jonas JB, Budde WM: Preperimetric glaucoma diagnosis by confocal scanning laser tomography of the optic disc. *Br J Ophthalmol* 1999; 83: 299–304.
23. Harasymowycz PJ, Papamatheakis DG, Fansi AK, Gresset J, Lesk MR: Validity of screening for glaucomatous optic nerve damage using confocal scanning laser ophthalmoscopy (Heidelberg retina tomograph II) in high-risk populations: a pilot study. *Ophthalmology* 2005; 112: 2164–71.
24. Yamada N, Chen PP, Mills RP et al.: Glaucoma screening using the scanning laser polarimeter. *J Glaucoma* 2000; 9: 254–61.
25. Ivers RQ, Optom B, Macaskill P, Cumming RG, Mitchell P: Sensitivity and specificity of tests to detect eye disease in an older population. *Ophthalmology* 2001; 108: 968–75.

Anschrift für die Verfasser

Prof. Dr. med. Georg Michelson
 Augenklinik mit Poliklinik
 Universität Erlangen-Nürnberg
 Schwabachanlage 6
 91054 Erlangen
 E-Mail: Georg.Michelson@uk-erlangen.de

SUMMARY

The Papilla as Screening Parameter for Early Diagnosis of Glaucoma

Introduction: In the industrialized countries 67 million people suffer from glaucoma, which represents the third most common cause of blindness and thus has a high economic impact. Early diagnosis of glaucoma, which does not necessarily involve raised intraocular pressure, is essential because by the time the patient notices functional impairment the damage is irreversible. Early treatment can decrease the rate of blindness 20 years later by about 50%. **Methods:** Selective literature review and clinical investigation of early glaucoma detection and of screening methods. **Results:** Currently, no evidence-based recommendations for glaucoma screening can be found in the literature. No single method or combination of screening procedures can be recommended unambiguously on economic grounds. **Discussion:** From the clinical perspective sensitive, specific, and cost-effective glaucoma screening seems feasible. The high-risk group would need to be defined on the basis of age and family history. A two-stage screening process would then have to be established with initial computer-supported telemedical sorting followed by telemedical ophthalmological diagnosis of cases selected for clarification.

Dtsch Arztebl 2008; 105(34–35): 583–9

DOI: 10.3238/arztebl.2008.0583

Key words: glaucoma, prevention, early detection of disease, ophthalmology, telemedicine



The English version of this article is available online:
www.aerzteblatt-international.de

eLiteratur:
www.aerzteblatt.de/it3408

ÜBERSICHTSARBEIT

Die Papille als Screening-Parameter für die Früherkennung des Glaukoms

Georg Michelson, Joachim Hornegger, Simone Wärtgtes, Berthold Lausen

eLITERATUR

- e1. U.S. Preventive Services Task Force: Screening for Glaucoma: Recommendation Statement. *Ann Fam Med* 2005; 3: 171–2.
- e2. Hattenhauer MG, Johnson DH, Ing HH, Herman DC, Hodge DO, Yawn BP, Butterfield LC, Gray DT: The probability of blindness from open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 1998; 105: 2099–104.
- e3. Weinreb RN: Glaucoma neuroprotection: What is it? Why is it needed? *Can J Ophthalmol* 2007; 42: 396–8.
- e4. Hare WA, WoldeMussie E, Weinreb RN, Ton H, Ruiz G, Wijono M, Feldmann B, Zangwill L, Wheeler L: Efficacy and safety of memantine treatment for reduction of changes associated with experimental glaucoma in monkey, II: Structural measures. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: 2640–51.
- e5. Jonasson F, Damji KF, Arnarsson A, Sverrisson T, Wang L, Sasaki H, Sasaki K: Prevalence of open-angle glaucoma in Iceland: Reykjavik Eye Study. *Eye* 2003; 17: 747–53.
- e6. Wolfs RC, Grobbee DE, Hofman A, de Jong PT: Risk of acute angle-closure glaucoma after diagnostic mydriasis in nonselected subjects: the Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38: 2683–7.
- e7. Goldbloom R, Battista RN, Anderson G, Beaulieu MD, Elford RW, Feightner JW, Feldman W, Logan AG, Morrison B, Offord D, Patterson C, Spitzer WO, Wange E, Mickelson P, Dingle J, MacMillan H, Micleod R, Moutquin JM: Periodic health examination, 1995 update: 3. Screening for visual problems among elderly patients. *CMAJ* 1995; 152: 1211–22.
- e8. Detry-Morel M, Zeyen T, Kestelyn P, Collignon J, Goethals M: Belgian Glaucoma Society. Screening for glaucoma in a general population with the non-mydriatic fundus camera and the frequency doubling perimeter. *Eur J Ophthalmol* 2004; 14: 387–93.
- e9. De Mul M, De Bont AA, Reus NJ, Lemij HG, Berg M: Improving the quality of eye care with tele-ophthalmology: shared-care glaucoma screening. *J Telemed Telecare* 2004; 10: 331–6.
- e10. Tanito M, Itai N, Ohira A, Chihara E: Reduction of posterior pole retinal thickness in glaucoma detected using the retinal thickness analyzer. *Ophthalmology*. 2004; 111: 265–75.
- e11. Vass C, Hirn C, Sycha T, Findl O, Bauer P, Schmetterer L: Medical interventions for primary open angle glaucoma and ocular hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (4): CD003167.
- e12. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, Parrish RK 2nd, Wilson MR, Gordon MO: The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002; 120: 701–13; discussion 829–30.
- e13. Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW, Guire KE, Janz NK, Wren PA, Mills RP; CIGTS Study Group: Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomized to medications or surgery. *Ophthalmology* 2001; 108: 1943–53.
- e14. Janz NK, Wren PA, Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW, Guire KE, Mills RP; CIGTS Study Group: The Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study: interim quality of life findings after initial medical or surgical treatment of glaucoma. *Ophthalmology* 2001; 108: 1954–65.
- e15. Burr J, Azuara-Blanco A, Avenell A: Medical versus surgical interventions for open angle glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (2): CD004399.