

Aus dem Zentrum für Augenheilkunde der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Allgemeine Augenheilkunde
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. C. Cursiefen

Intratägliche Variabilität und diagnostische Aussagekraft von Makulaschichtmessungen mittels SD-OCT bei mildem Glaukom

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Vadim Machmutov
aus Mendelejewsk, Russland

promoviert am 29. April 2026

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität zu Köln sowie das Jahr der Erstellung (2026)

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink
1. Gutachter: Privatdozent Dr. med. Dr. phil. L. M. Heindl
2. Gutachter: Privatdozent Dr. med. R. Hörster

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich keine Unterstützungsleistungen erhalten.

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die den Ergebnissen dieser Arbeit zugrunde liegenden Patientenuntersuchungen wurden von mir in der Augenarztpraxis von Herrn Dr. H. Pöstgens durchgeführt. Die apparativen Untersuchungen erfolgten durch die medizinischen Fachangestellten der Augenarztpraxis Frau Schwering, Frau Höing und Frau Wachtmeister. Die Patientendaten sowie die Messergebnisse wurden von mir selbst gesammelt und eigenständig ausgewertet.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe, und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 12.12.2025

Unterschrift:

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen bedanken, die mich auf dem Weg zur Fertigstellung dieser Doktorarbeit begleitet und unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Univ.-Prof. Dr. Dr. L. Heindl für seine wertvolle wissenschaftliche Unterstützung, seine inspirierenden Ideen und sein stets offenes Ohr für meine Fragen. Seine fachliche Expertise und motivierende Betreuung haben maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Ebenso möchte ich mich bei meinem Betreuer Herrn PD Dr. A. Rokohl bedanken, der mich mit seiner umfangreichen Erfahrung und seinen hilfreichen Anregungen durch alle Phasen meiner Arbeit begleitet hat. Seine Unterstützung und Geduld waren für mich von unschätzbarem Wert.

Für die statistische Beratung danke ich herzlich Herrn PD Dr. rer. biol. hum. W. Adler und Frau Jithmi Weliwitage. Ihre Expertise in der Datenanalyse und ihre wertvollen Hinweise haben mir geholfen, meine Ergebnisse präzise und fundiert darzustellen.

Ein besonderer Dank gilt auch Herrn Dr. H. Pöstgens, in dessen Praxis ich meine wissenschaftlichen Arbeiten durchführen durfte. Seine Unterstützung und die Bereitstellung der notwendigen Infrastruktur waren für das Gelingen dieser Arbeit von großer Bedeutung. Er hat mich stets motiviert, die Arbeit erfolgreich abzuschließen, und mir mit wertvollen Tipps aus seiner wissenschaftlichen Erfahrung zur Seite gestanden.

Abschließend danke ich allen weiteren Kolleginnen und Kollegen sowie Freundinnen und Freunden, die mich während dieser Zeit unterstützt und motiviert haben. Diese Arbeit wäre ohne ihre Hilfe und Ermutigung nicht möglich gewesen.

Vielen lieben Dank!

Diese Arbeit widme ich meinen Eltern, die mir durch ihre unermüdliche Unterstützung und ihren Glauben an mich das Medizinstudium ermöglicht haben. Ohne ihre bedingungslose Förderung wäre dieser Weg nicht möglich gewesen.

Ebenso widme ich diese Arbeit meiner lieben Frau Alsu sowie meinen Kindern Daniel und Olivia, die mich mit ihrer Liebe, Geduld und unerschütterlichen Unterstützung auf dieser Reise begleitet haben. Euer Rückhalt hat mir die Kraft gegeben, dieses Ziel zu erreichen.

Zudem widme ich diese Arbeit meinem Bruder Denis und seiner Frau Anna, die mich stets begleitet und gestärkt haben und denselben Weg gegangen sind wie ich.

Vielen Dank für alles!

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS | 7 |
| 1. ZUSAMMENFASSUNG | 8 |
| 2. EINLEITUNG | 10 |
| 2.1. Hintergrund und Relevanz | 10 |
| 2.1.1. Glaukom: Ein globales Gesundheitsproblem und epidemiologische Aspekte | 10 |
| 2.1.2. Pathophysiologie und Risikofaktoren | 11 |
| 2.1.3. Diagnostik und die Bedeutung einer frühzeitigen Diagnose | 13 |
| 2.1.4. Die optische Kohärenztomographie als Schlüsseltechnologie in der Glaukomdiagnostik | 15 |
| 2.1.5. Diagnostische Bedeutung der Papille und der Makula bei Glaukom: Ein OCT- basierter Ansatz | 15 |
| 2.2. Aktueller Stand und Herausforderungen in der Forschung | 17 |
| 2.2.1. Intratägliche Variabilität: Herausforderungen bei der Messgenauigkeit | 18 |
| 2.2.2. Diagnostische Bedeutung der retinalen Schichten im hinteren Pol | 18 |
| 2.3. Fragestellungen und Ziel der Arbeit | 19 |
| 2.3.1. Fragestellung 1: Intratägliche Variabilität und Unabhängigkeit von IOD | 19 |
| 2.3.2. Fragestellung 2: Diagnostische Aussagekraft der Makulaschichtmessungen im posterioren Pol und in entsprechenden Hemisfeldern | 19 |
| 3. MATERIAL UND METHODEN | 20 |
| 3.1. Material | 20 |
| 3.1.1. Studiendesign und Ethikvotum | 20 |
| 3.1.2. Ein- und Ausschlusskriterien | 20 |
| 3.1.3. Patientengruppen und Patientendaten | 21 |
| 3.2. Methoden | 22 |
| 3.2.1. Durchführung der SD-OCT-Aufnahme | 22 |
| 3.2.2. Statistische Analysen | 24 |
| 4. ERGEBNISSE | 26 |
| 4.1. Demografische Daten | 26 |

| | |
|---|-----------|
| 4.2. Intra-tägliche Variabilität von Makulaschichtmessungen und Unabhängigkeit von intraokularem Druck | 27 |
| 4.2.1. Bland-Altman-Diagramm | 27 |
| 4.2.2. Intraklassen-Korrelationskoeffizienten | 30 |
| 4.2.3. Random-Effects-Modell | 30 |
| 4.2.4. Spearmans Rangkorrelationskoeffizient | 30 |
| 4.3. Diagnostische Aussagekraft der Makulaschichtmessungen im posterioren Pol und in entsprechenden Hemisfeldern | 31 |
| 4.3.1. Altersabhängige Dicke unter Verwendung von Moderator- und Mediatoranalysen | 31 |
| 4.3.2. Diagnostische Aussagekraft der Makulaschichtmessungen | 32 |
| 5. DISKUSSION | 36 |
| 5.1. Interpretation der Ergebnisse der intra-täglichen Variabilität von Makulaschichtmessungen und Unabhängigkeit von intraokularem Druck | 36 |
| 5.2. Interpretation der Ergebnisse der diagnostischen Aussagekraft der Makulaschichtmessungen im posterioren Pol und in entsprechenden Hemisfeldern | 38 |
| 5.3. Stärken und Limitationen der Studie | 41 |
| 5.4. Zusammenfassung der Forschungsimpulse | 42 |
| 6. LITERATURVERZEICHNIS | 44 |
| 7. ANHANG | 53 |
| 7.1. Abbildungsverzeichnis | 53 |
| 7.2. Tabellenverzeichnis | 54 |
| 8. VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN | 55 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---------|---|
| AUC | Fläche unter der Kurve (engl.: area under the curve) |
| BMO | Bruch-Membran-Öffnung (engl.: Bruch's membrane opening) |
| BMO-MRW | Minimale Randsaumbreite der Bruch-Membran-Öffnung (engl.: Bruch's membrane opening minimum rim width) |
| cRNFL | circumpapillären retinalen Nervenfaserschicht (engl.: circumpapillary retinal nerve fiber layer) |
| dB | Dezibel |
| dpt | Dioptrien |
| GCL | Ganglienzellschicht (engl.: ganglion cell layer) |
| ICC | Intraklassen-Korrelationskoeffizient (engl.: intraclass correlation coefficient) |
| ILM | Membrana limitans interna (engl.: internal limiting membrane) |
| INL | Innere Körnerschicht (engl.: inner nuclear layer) |
| IPL | Innere plexiforme Schicht (engl.: inner plexiform layer) |
| IOD | Intraokularer Druck |
| MD | Mean Deviation |
| OCT-A | Optische Kohärenztomographie-Angiographie (engl.: spectral-domain optical coherence tomography angiography) |
| OHT | Okuläre Hypertension |
| OWG | Offenwinkelglaukom |
| P | P-Wert |
| pAUC | Partielle Fläche unter der Kurve (engl.: partial area under the curve) |
| RGC | Retinale Ganglienzellen (engl.: retinal ganglion cells) |
| RNFL | Retinale Nervenfaserschicht (engl.: retinal nerve fiber layer) |
| ROC | Receiver-operating Characteristic Analyse (engl.: receiver-operating characteristic) |
| RT | Gesamte Retinadicke (engl.: retinal thickness) |
| SD | Standardabweichung (engl.: standard deviation) |
| SD-OCT | Spektral-Domain optische Kohärenztomographie (engl.: spectral-domain optical coherence tomography) |
| SS-OCT | Swept-Source optische Kohärenztomographie (engl.: swept-source optical coherence tomography) |

1. Zusammenfassung

Die rechtzeitige Erkennung der Progression der optischen Neuropathie ist ein wichtiger Aspekt des Glaukom-Managements, da die frühzeitige Erkennung von Veränderungen in der Morphologie des Sehnervs und der Makulaarchitektur den Behandelnden helfen kann, die Behandlung der Patienten anzupassen und einen dauerhaften Sehverlust zu verhindern.^{1,2} Dafür sind präzise diagnostische Werkzeuge wie die Spektral-Domain optische Kohärenztomographie (SD-OCT) erforderlich, die zuverlässige und reproduzierbare Daten liefern. Genauigkeit und Wiederholbarkeit von SD-OCT-Messungen sind entscheidend für eine korrekte Analyse der Glaukomprogression und der Dynamik der Erkrankung.^{3,4}

Schwierigkeiten bei der richtigen Feststellung der Glaukomprogression beinhalten nicht nur die Komplexität, wahre krankheitsbedingte Veränderungen von normalen Alterungsprozessen der Retina zu unterscheiden, sondern auch die Variabilität der SD-OCT-Messungen selbst.^{5,6} Die Papille und die Makula sind von entscheidender Bedeutung für die Diagnostik und die Verlaufsbeurteilung des Glaukoms. Darüber hinaus konzentrieren sich aktuelle Forschungen darauf, die retinalen Schichten mit der höchsten diagnostischen Aussagekraft zu identifizieren und empfindliche Zonen makulärer Schädigungen aufzudecken, die frühe Glaukomdefekte anzeigen könnten.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass makuläre morphometrische Parameter des SD-OCT eine eindeutige Wiederholbarkeit zwischen zwei Messungen im Abstand von 5,5 Stunden aufweisen. Intraklassen-Korrelationskoeffizienten bestätigten eine sehr hohe Übereinstimmung der Parameter in drei untersuchten Gruppen: Glaukomgruppe, OHT-Gruppe und Kontrollgruppe. Die Zeitpunkte hatten einen signifikanten Einfluss auf die Variablen, jedoch scheinen Schwankungen der Dicke der gesamten Netzhaut (RT), der retinalen Nervenfaserschicht (RNFL), der inneren plexiformen Schicht (IPL) und der inneren Körnerschicht (INL) unabhängig von moderaten Augeninnendruck-Variationen zu sein. Eine schwache positive Korrelation wurde zwischen der Differenz des Augeninnendrucks und der Ganglienzellschichtdicke (GCL) festgestellt.

Die SD-OCT-Dickenmessungen von GCL, RNFL und IPL zeigten die höchste diagnostische Effizienz zur Differenzierung von Glaukom- und Kontrollaugen. Die vergleichbare diagnostische Aussagekraft zwischen Messungen des gesamten hinteren Netzhautpols und der entsprechenden Hemifelder deutet darauf hin, dass der Vergleich der Hemifelder aufgrund stark gemittelter Messwerte keine optimale Methode zur Diagnostik des milden Glaukoms

darstellt. Um die klinische Praxis zu verbessern, sollte der Einfluss des Alters auf die Glaukomerkrankung weiter untersucht werden.

2. Einleitung

2.1. Hintergrund und Relevanz

2.1.1. Glaukom: Ein globales Gesundheitsproblem und epidemiologische Aspekte

Das Glaukom, eine progressive Optikusneuropathie, gehört weltweit zu den häufigsten Ursachen für irreversible Erblindung. Charakteristisch sind morphologische Veränderungen des Sehnervenkopfs, ein Verlust retinaler Ganglienzellen, und die Verdünnung der retinalen Nervenfaserschicht (engl.: retinal nerve fiber layer; RNFL).^{1,3,7} Ohne frühzeitige Behandlung führen diese Veränderungen zu Gesichtsfeldeinschränkungen bis hin zur vollständigen Erblindung.^{1,2,8}

Laut der Metaanalyse von Bourne et al. aus dem Jahr 2016 waren im Jahr 2010 weltweit etwa 2,1 Millionen Menschen aufgrund eines Glaukoms erblindet, während 4,4 Millionen Menschen durch ein Glaukom schwer sehbehindert waren. Im Vergleich zu 1990 handelt es sich um einen signifikanten Anstieg. Dabei zeigt die regionale Verteilung der Krankheitslast deutliche Unterschiede: In Ländern mit höheren Einkommen und älterer Bevölkerung hat das Glaukom einen größeren Anteil an der Erblindung. Insgesamt war einer von 15 Blinden und einer von 45 Schwersehbehinderten von einem Glaukom betroffen.⁹

Die im British Journal of Ophthalmology veröffentlichte Studie zur Sehkraftverlustanalyse in hochentwickelten Ländern sowie in Ost- und Mitteleuropa zeigt einen deutlichen Rückgang der Sehbehinderungen und Blindheit im Jahr 2015 im Vergleich zu früheren Jahren. Besonders auffällig war ein 50 %-iger Rückgang der Blindheit und ein 38 %-iger Rückgang mittelschwerer bis schwerer Sehbehinderungen (MSVI). Diese Verbesserung wird hauptsächlich den Fortschritten in der Gesundheitsversorgung wie der Kataraktchirurgie und einer besseren Behandlung chronischer Krankheiten wie Diabetes zugeschrieben. Glaukom und diabetische Retinopathie bleiben gemäß dieser Studie jedoch weiterhin bedeutende Ursachen für Erblindung.¹⁰

Im Jahr 2013 wurde die Zahl der Menschen im Alter von 40 bis 80 Jahren, die an Glaukom leiden, auf 64,3 Millionen geschätzt. Prognosen deuten darauf hin, dass diese Zahl bis 2020 auf 76 Millionen und bis 2040 auf 111,8 Millionen ansteigen könnte. In Europa liegt die Prävalenz des Glaukoms in dieser Altersgruppe bei 2,93 %.¹¹ Das Offenwinkelglaukom (OWG) ist dabei die häufigste Form und zeigt in verschiedenen Regionen und ethnischen Gruppen eine variierende Prävalenz.¹¹ Laut Höhn et al. ist das OWG in

Deutschland, basierend auf der Gutenberg Health Study, die dominierende Glaukomform. Dieses Ergebnis stimmt mit vielen Studien überein.^{11,12}

In einer systematischen Übersichtsarbeit wurden globale Unterschiede in der Prävalenz von primärem OWG sowie die Einflüsse von Alter, Geschlecht und ethnischer Zugehörigkeit untersucht. Die Studie zeigte, dass die Prävalenz mit zunehmendem Alter in allen ethnischen Gruppen ansteigt, wobei das höchste Risiko in der hispanischen Bevölkerung festgestellt wurde. Zudem war das Risiko bei Männern höher als bei Frauen (Odds Ratio: 1,33).¹³

In einer Publikation aus dem Jahr 2024 wird die aktuelle Prävalenz von Glaukom in der erwachsenen Bevölkerung mit über 40 Jahren mit etwa 2,1 % angegeben. Dies entspricht einer Anzahl von rund 980.000 Betroffenen sowie mindestens einer weiteren Million Menschen mit okulärer Hypertension (OHT). Zwei Drittel der diagnostizierten Glaukomfälle treten bei Personen mit über 70 Jahren auf. Aufgrund der demografischen Entwicklung hin zu einer zunehmend älteren Bevölkerung wird erwartet, dass die Prävalenz des Glaukoms bis zum Jahr 2060 auf 2,8 % ansteigt.¹⁴ Diese Entwicklung unterstreicht die wachsende Bedeutung von präventiven Screening-Maßnahmen und frühzeitiger Diagnose.

2.1.2. Pathophysiologie und Risikofaktoren

Das Glaukom ist gekennzeichnet durch eine fortschreitende Schädigung der retinalen Ganglienzellen, die für die Übertragung visueller Informationen von der Retina zum Gehirn verantwortlich sind.⁸ Die Axone retinaler Ganglienzellen (engl.: retinal ganglion cell, RGC) verlaufen durch den Sehnerv und passieren dabei die Lamina cribrosa. Veränderungen in diesem Bereich können den axonalen Transport behindern, was zum Verlust der retinalen Ganglienzellen führt.⁸

Erhöhter intraokularer Druck (IOD), eine geringe Perfusion und Veränderungen des Liquordrucks können den axonalen Transport durch eine Veränderung der lamina cribrosa stören.¹⁵ Die Degeneration der RGC resultiert in einem Gesichtsfeldverlust, der in der Peripherie sowie in funktionellen Einschränkungen wie einer reduzierten Kontrast- und Farbwahrnehmung beginnt.¹⁶ Obwohl der genaue Mechanismus des retinalen Ganglienzellverlusts noch nicht vollständig verstanden ist, wird eine multifaktorielle Ursache angenommen.²

Die Einteilung von Glaukomen erfolgt anhand spezifischer struktureller Veränderungen im vorderen Augenabschnitt, wodurch eine Differenzierung in verschiedene Typen möglich ist. Der Kammerwasserabfluss, der eine wesentliche Rolle bei der Regulierung des Augeninnendrucks spielt, erfolgt hauptsächlich über das Trabekelmaschenwerk und den

Schlemm-Kanal im Kammerwinkel.² Ein weiterer, wenngleich weniger bedeutender, Abflussweg verläuft über die uveosklerale Route. Der Kammerwinkel befindet sich zwischen der Iris und der peripheren Rückfläche der Hornhaut, wobei der Schlemm-Kanal unterhalb des Trabekelmaschenwerks lokalisiert ist.²

Offenwinkelglaukome sind durch einen makroskopisch offenen Kammerwinkel gekennzeichnet, während beim akuten Winkelverschluss die Iris den Abfluss plötzlich blockiert, was zu einem raschen und starken Anstieg des Augeninnendrucks führt. Die zugrundeliegenden Mechanismen des primären OWGs sind bislang jedoch unzureichend verstanden. Sekundäre Offenwinkelglaukome hingegen weisen Veränderungen im Kammerwinkel auf wie Pigmentablagerungen (beim Pigmentdispersionsglaukom) oder Eiweißansammlungen (beim Pseudoexfoliationsglaukom), die mit einer IOD-Erhöhung einhergehen.^{2,17,18}

Auch bei einem im Normalbereich liegenden Augeninnendruck können glaukombedingte Veränderungen am Sehnerv auftreten, sog. Normaldruckglaukome. Diese Erkrankung stellt nach wie vor eine Herausforderung für die Medizin dar.^{2,19} Angenommen wird, dass Gefäßveränderungen zur Entwicklung eines Offenwinkelglaukoms, insbesondere eines Normaldruckglaukoms, beitragen. Dabei ist ein übermäßiger Blutdruckabfall während der Nacht bei Personen, die ansonsten einen normalen Blutdruck haben, ein bedeutender Faktor. Diese nächtliche Hypotonie kann die okuläre Perfusion des Sehnervenkopfes negativ beeinflussen und somit zur Progression glaukomatöser Schäden beitragen.^{20,21}

Zu den wesentlichen Risikofaktoren für die Entwicklung eines Glaukoms zählen ein höheres Alter, ein erhöhter Augeninnendruck, eine familiäre Vorbelastung mit der Erkrankung sowie eine hohe Myopie.²²⁻²⁵ Zu den pathogenen Faktoren, die bei stark myopen Augen eine Rolle spielen können, zählen die Ausdünnung der lamina cribrosa, erhöhte Scherbelastung die durch Augenbewegungen auf diese Struktur einwirken, sowie die erschwerte Beurteilung der Exkavation des Sehnervenkopfes.^{26,27}

Der normale Augeninnendruck liegt durchschnittlich bei ca. 16 mmHg.²⁸ Zyklische sowie interindividuelle Schwankungen des Augeninnendrucks können auch bei gesunden Personen beobachtet werden.² Ein erhöhter Augeninnendruck stellt den bislang einzig identifizierten Risikofaktor für ein OWG dar, der modifizierbar ist. Eine Reduktion des erhöhten Augeninnendrucks um etwa 20 % kann das 5-Jahres-Risiko für die Entwicklung eines OWGs nahezu halbieren.²⁹ Eine Senkung des IODs kann bei Patienten mit Offenwinkelglaukom dazu beitragen, das Gesichtsfeld zu erhalten.³⁰ Die Hornhautdicke kann einen Einfluss auf die

Messung des Augeninnendrucks ausüben. Da sie jedoch im Verlauf eines Tages starken Schwankungen unterliegt, ist eine sorgfältige Berücksichtigung ihres Einflusses auf die gemessenen IOD-Werte erforderlich.^{2,31}

2.1.3. Diagnostik und die Bedeutung einer frühzeitigen Diagnose

Das Offenwinkelglaukom manifestiert sich häufig in einem fortgeschrittenen Stadium, wobei es über einen langen Zeitraum asymptomatisch bleiben kann. Visuelle Einschränkungen, die durch Gesichtsfeldausfälle verursacht werden, treten typischerweise nicht in den gleichen Bereichen der Gesichtsfelder beider Augen auf, sodass sie durch das binokulare Sehen weitgehend kompensiert werden.² Daher geben Betroffene mit OWG in der Regel an, keine subjektiven Beschwerden zu haben, und sind sich ihrer Erkrankung oft nicht bewusst.^{32,33} Im Gegensatz dazu manifestiert sich ein akuter Winkelverschluss häufig durch konjunktivale Hyperämie, Sehbeeinträchtigungen, augenausstrahlende Schmerzen sowie mitunter durch Übelkeit und Erbrechen.² Diese charakteristischen Symptome erlauben eine zeitnahe Diagnosestellung und ermöglichen den sofortigen Beginn einer Behandlung, um schwerwiegende Augenschäden zu verhindern.²

Da die Mehrheit der Glaukome ohne Symptome verläuft, sind regelmäßige Screening- und Diagnostikverfahren von besonderer Bedeutung, vor allem bei Personen aus Risikogruppen. Diese Maßnahmen ermöglichen eine frühzeitige Erkennung der Erkrankung und eine rechtzeitige Intervention, was die Prognose verbessert. Ein empfohlenes Screening-Protokoll umfasst:

- detaillierte Anamnese,
- Bestimmung der Sehschärfe,
- Tonometrie,
- Spaltlampenuntersuchung sowie
- stereoskopische Beurteilung des Sehnervenkopfs.²

Da kein Screeningverfahren als optimal bezeichnet werden kann, stellt die Bildgebung des Sehnervs und der retinalen Nervenfaserschicht den effektivsten Ansatz dar.¹ Allerdings wird das Glaukom-Screening in vielen europäischen Ländern nicht von den Krankenkassen finanziert, was den Zugang zu präventiver Diagnostik einschränkt.²

Die Diagnostik des Glaukoms stützt sich primär auf die funduskopische Beurteilung des Sehnervenkopfes mittels der Spaltlampe.² Glaukomatöse Veränderungen zeichnen sich durch einen fortschreitenden Gewebeverlust im neuroretinalen Randsaum aus, der zu einer Vergrößerung der Sehnervenexkavation führt.² Des Weiteren lassen sich folgende charakteristische Befunde feststellen:

- pathologische Asymmetrie der Sehnervenexkavationen zwischen beiden Augen,
- Papillenrandblutungen,
- eine ausgeprägte Ausdünnung der retinalen Nervenfaserschicht sowie
- eine peripapilläre Atrophie des retinalen Gewebes.^{2,7,34}

Die quantitative Analyse des Sehnervenkopfes umfasst morphometrische Messungen der RNFL und des neuroretinalen Randsaums, die mithilfe der optischen Kohärenztomographie durchgeführt werden.^{2,35,36} Im Vergleich zur konfokalen Scanning-Laser-Ophthalmoskopie, die über einen längeren Zeitraum als Goldstandard galt, bietet die Spektral-Domain optische Kohärenztomographie eine verlässlichere Methode zur morphometrischen Untersuchung der Papille.³⁶⁻⁴³

Die Gesichtsfelduntersuchung stellt eine weitere Standardmethode in der Diagnostik des Glaukoms dar. Sie dient der Erfassung funktioneller Einschränkungen, die durch den Verlust von Sehnervenfasern entstehen, und liefert wertvolle Hinweise für die Therapieplanung und Verlaufskontrolle.² Ein signifikanter Verlust von Sehnervenfasern kann allerdings ebenso vor dem Auftreten perimetrischer Defekte eintreten. Die diagnostische Genauigkeit der Gesichtsfelduntersuchung steigt demnach mit dem Fortschreiten des Glaukoms an,⁴⁴ was bei einem beginnenden Glaukom jedoch als Nachteil betrachtet werden muss. Nichtsdestotrotz stellt die Perimetrie neben der SD-OCT ein wichtiges Verfahren zur Verlaufskontrolle des Glaukoms dar, das eng mit Veränderungen des Sehnervs korreliert.^{45,46} Sie erfasst den subjektiven, psychophysischen Defekt, wie er vom Patienten wahrgenommen wird, zeigt jedoch eine vergleichsweise hohe Variabilität zwischen den einzelnen Untersuchungen.¹

Die optische Kohärenztomographie-Angiographie (OCT-A) stellt eine vielversprechende Methode zur Diagnose und Überwachung der glaukomatösen Optikusneuropathie dar. Die Methode erlaubt eine nicht-invasive Visualisierung des oberflächlichen und tiefen Netzhautgefäßnetzwerks und ermöglicht die frühzeitige Detektion sowohl struktureller als auch vaskulärer Veränderungen. Das OCT-A ist eine wertvolle Ergänzung zu etablierten Verfahren wie der SD-OCT und der Perimetrie, insbesondere durch die Erfassung mikrovaskulärer Schäden, die eng mit dem Krankheitsverlauf korrelieren. Ihr Potenzial liegt in der Verbesserung der diagnostischen Präzision und der Optimierung des Verlaufsmonitorings bei Glaukompatienten.⁴⁷⁻⁵¹ Wegen der eingeschränkten Verfügbarkeit der OCT-A spielt diese Methode im klinischen Alltag bislang keine große Rolle.

2.1.4. Die optische Kohärenztomographie als Schlüsseltechnologie in der Glaukomdiagnostik

Die optische Kohärenztomographie hat sich in den letzten Jahrzehnten als Standardverfahren zur Glaukomdiagnostik etabliert.^{4,37,52} Die gegenwärtig am häufigsten zum Einsatz kommenden Verfahren, die Spektral-Domain optische Kohärenztomographie und die Swept-Source optische Kohärenztomographie (SS-OCT), ermöglichen durch ihre hohe Auflösung (bis zu 3,9 µm, vergleichbar mit einem histologischen Schnitt in vivo) und Wiederholgenauigkeit neue Einblicke in die Pathophysiologie des Glaukoms.^{4,53,54} Insbesondere empfindliche Strukturen der Netzhaut, die beim Glaukom betroffen sind, wie die circumpapillären retinalen Nervenfasern, die Ganglienzellen sowie die retinalen Nervenfasern im Makulabereich, können mit hoher Sensitivität und Präzision untersucht werden. Moderne Geräte erreichen Scan-Geschwindigkeiten von bis zu 100.000 A-Scans pro Sekunde.⁴

Das SD-OCT arbeitet typischerweise mit Wellenlängen im Bereich von 840 nm, was eine hohe laterale Auflösung für die Untersuchung der Makula und des Sehnervenkopfs ermöglicht. Die SS-OCT hingegen zeichnet sich durch eine längere Wellenlänge (1050 nm) aus, was eine bessere Penetration in tiefere Gewebeschichten erlaubt. Dies ist insbesondere für die Analyse von Strukturen wie der Lamina cribrosa von Bedeutung.^{55,56} Die hohe Scan-Geschwindigkeit moderner Geräte minimiert Bewegungsartefakte und ermöglicht eine präzisere Rekonstruktion retinaler Strukturen. Dadurch können in frühen Glaukomstadien subtile Veränderungen wie ein selektiver Verlust der Ganglienzellschicht in der Makula detektiert werden, bevor es zu Gesichtsfelddefekten kommt.⁵⁷

Die Kombination aus hoher räumlicher Auflösung, schneller Bildakquisition und der Fähigkeit zur präzisen Schichtanalyse macht die optische Kohärenztomographie zu einem wichtigen Werkzeug in der modernen Glaukomdiagnostik und -verlaufsbeurteilung.

2.1.5. Diagnostische Bedeutung der Papille und der Makula bei Glaukom: Ein OCT-basierter Ansatz

Die Papille und die Makula spielen eine zentrale Rolle bei der Diagnostik und Verlaufsbeurteilung des Glaukoms. SD-OCT-Messungen basieren auf der Öffnung der Bruch-Membran (BMO) und umfassen quantitative Parameter wie

- minimale Randsaumbreite der BMO (engl.: Bruch's Membrane Opening-Minimum Rim Width, BMO-MRW),
- die Dicke der circumpapillären retinalen Nervenfaserschicht (cRNFL) und
- die Untersuchung der Makulaarchitektur im hinteren Pol.^{4,52}

Für präzise und reproduzierbare Messungen ist es nicht ausreichend, sich allein auf die klinische Beurteilung des Papillenrandes zu stützen. Die jüngste Anwendung der OCT-Technologie zur Bestimmung der minimalen neuroretinalen Randsaumbreite basiert auf der Identifikation des Endes der Bruch-Membran sowie der Membrana limitans interna (ILM).⁴ Dies erlaubt eine präzisere Darstellung der Papillengrenze sowie eine exaktere Messung des neuroretinalen Randes.⁴ Die BMO-MRW-Messung definiert die kürzeste Entfernung zwischen der BMO und der ILM und erfasst damit den neuroretinalen Rand entlang der axonalen Bahnen der retinalen Ganglienzellen. Studien belegen, dass die BMO-MRW-Messung eine höhere diagnostische Genauigkeit bei der Glaukomdetektion aufweist als andere Randparameter und ebenso eine höhere Korrelation mit visuellen Funktionstests bietet.^{4,42,58,59}

Die Messung der Dicke der retinalen Nervenfaserschicht mittels SD-OCT im Bereich der Papille, sog. cRNFL, ist ein häufig verwendeter klinischer morphometrischer Parameter zur Beurteilung neuronaler Schäden beim Glaukom.^{42,60-64} Die Analyse der cRNFL-Dicke erfolgt typischerweise in peripapillären Regionen, die mithilfe von Ringscans erfasst werden.⁶⁵⁻⁶⁷ Ringscans in SD-OCT-Systemen verschiedener Hersteller weisen in der Regel Durchmesser von 2,9 bis 4,5 mm auf. Gezeigt werden konnte, dass ein kreisförmiger Scan mit einem Durchmesser von 3,4 mm, der auf den Sehnervenkopf zentriert ist, im Vergleich zu anderen Ringscan-Durchmessern eine höhere Reproduzierbarkeit bietet.^{68,69} Zudem wurde berichtet, dass ein kreisförmiger Scan mit einem Durchmesser von 3,4 mm eine gute diagnostische Genauigkeit zur Erkennung von Glaukomen aufweist.^{62,70-73} Ghassibi et al. berichteten in einer aktuellen Studie zum Vergleich verschiedener Durchmesser, dass ein Durchmesser von 4,2 mm eine signifikant höhere diagnostische Genauigkeit bei der Glaukomdiagnose ermöglicht.⁶⁸ Heindl et al. zeigten jedoch in einer anderen Arbeit, dass die diagnostische Aussagekraft breiterer kreisförmiger Scans sich nicht signifikant unterscheidet, sondern vergleichbar bleibt.⁷⁴

Obwohl die Messung der Dicke der circumpapillären RNFL der wichtigste und am häufigsten verwendete Parameter in der Glaukomdiagnostik mittels SD-OCT ist,^{5,42,43,54,63} kann die Analyse der Makulaarchitektur, insbesondere der Dicke der makulären RNFL, GCL und IPL, eine ergänzende diagnostische Methode für die Glaukomfrüherkennung darstellen.^{5,75-78} Dank fortgeschrittener und hoch reproduzierbarer Segmentierungsalgorithmen für alle Netzhautschichten im Bereich der Makula gewinnt diese Art der Analyse zunehmend an Bedeutung für die klinische Diagnostik glaukomatöser Läsionen.^{5,79-82}

Da etwa die Hälfte der retinalen Ganglienzellen in der Makula lokalisiert sind, könnte der Makulabereich anfälliger für glaukomatöse Läsionen sein.^{5,52,75-77,83} Darüber hinaus bietet die

Untersuchung der Makula Vorteile gegenüber der Untersuchung der Papille, da mögliche Einflüsse durch peripapilläre Atrophie und peripapilläre Gefäße aufgrund der geringeren Gefäßdichte in der Makula reduziert werden können.^{52,84}

Neuere Studien zeigen, dass die Dicke der äußeren Netzhautschichten bei Glaukompatienten weitgehend stabil bleibt. Dies hat das Interesse an der Untersuchung der Gesamtdicke der Netzhaut oder der inneren Netzhautschichten zur Erkennung glaukomatöser Schäden geweckt.^{77,80} Zu den inneren Netzhautschichten gehören die retinale Nervenfaserschicht, die Ganglienzellschicht, die innere plexiforme Schicht und die innere Körnerschicht. Da das Glaukom hauptsächlich die retinalen Ganglienzellen betrifft, die zusammen mit der RNFL und der IPL den makulären Ganglienzellkomplex bilden, ermöglicht die Segmentierung und Analyse dieses Komplexes eine genauere Erkennung glaukomatöser Läsionen.^{52,77,78,85-87}

In der Studie von Oddone et al. wurde die diagnostische Genauigkeit von makulären Parametern im Vergleich zu Parametern der peripapillären RNFL bei der Glaukomdiagnose untersucht. Obwohl RNFL-Parameter für die Diagnose eines manifesten Glaukoms weiterhin den Makulaparametern vorzuziehen sind, zeigen die Ergebnisse, dass sowohl makuläre als auch RNFL-Messungen im OCT eine vergleichbare diagnostische Aussagekraft haben.⁸⁸

Eine andere Studie postuliert, dass makuläre Messungen in bestimmten klinischen Szenarien überlegen sein könnten, insbesondere bei Frühstadien des Glaukoms. Die Ergebnisse der Studie legen nahe, dass die makulären Messungen, insbesondere die äußere temporale GCL-Dicke, eine ähnliche diagnostische Leistung bei der Unterscheidung zwischen gesunden Personen und solchen mit Glaukom aufweisen wie die cRNFL-Dicke. Dies etabliert die makulären Parameter als eine brauchbare Alternative, insbesondere in Fällen, in denen die cRNFL-Daten aufgrund von Artefakten unzuverlässig sind. Die Ergebnisse der Studie unterstreichen die Bedeutung der Integration von Messungen der Makulaschichtdicke in die Glaukomdiagnostik. Dadurch kann die Sensitivität und Spezifität der Glaukomerkennung erhöht werden.⁶⁶

2.2. Aktueller Stand und Herausforderungen in der Forschung

Die hohe Präzision moderner OCT-Messungen, unterstützt durch stetig verbesserte Auflösungen, ermöglicht die Erfassung altersbedingter Veränderungen retinaler Zellen und ihrer Nervenfasern. Dies stellt jedoch eine methodische Herausforderung dar, da die Differenzierung zwischen physiologischem Zellverlust und pathologischen Veränderungen im Rahmen eines frühen Glaukoms anspruchsvoll bleibt.⁸⁹ Insbesondere bei der Interpretation der Messergebnisse ist die Unterscheidung zwischen natürlichem Altersverlust und

krankheitsbedingten Prozessen essenziell, da sich beide in ähnlichen retinalen Strukturen manifestieren können.⁹⁰

Hinzu kommt die interindividuelle Variabilität der Progressionsraten, die von genetischen, anatomischen und umweltbedingten Faktoren beeinflusst wird.^{3,91} Um zuverlässige diagnostische Aussagen zu treffen, sind daher wiederholbare präzise intraindividuelle Messungen erforderlich. Diese erlauben eine longitudinale Beobachtung und bieten die Möglichkeit, pathologische Veränderungen frühzeitig zu detektieren und von physiologischen Prozessen abzugrenzen.⁵⁷

2.2.1. Intratägliche Variabilität: Herausforderungen bei der Messgenauigkeit

Mit der zunehmenden Anzahl von SD-OCT-Nachuntersuchungen bei Glaukompatienten, die durch die weitverbreitete Nutzung möglich geworden sind, stellt sich die Frage, inwieweit die intraindividuelle Messvariabilität die Ergebnisse von vergleichenden Progressionsanalysen beeinflussen kann.^{3,5,37} Wiederholte präzise Messungen sind entscheidend für eine korrekte Analyse des Glaukomprogresses und der intraindividuellen Krankheitsdynamik.^{3,4}

Nun wird die Hypothese aufgestellt, dass anatomische Variationen des Sehnervs durch intraindividuelle Schwankungen des IODs und des Blutflusses im Sehnerv bedingt sein könnten.^{37,54} Solche Schwankungen in den anatomischen Strukturen könnten ferner für die Makula charakteristisch sein und die genaue Erkennung des Glaukomfortschritts erschweren, je nachdem, zu welchem Zeitpunkt die SD-OCT-Untersuchung durchgeführt wird.⁵

Durch das Wissen über das Vorhandensein und die quantitativen Werte der tageszeitlichen Variationen der Makulaarchitektur kann zwischen echter glaukomatöser Progression und Messvariabilität morphometrischer Parameter unterschieden werden. Allerdings fehlen bisher bestätigte Daten zu diesem Thema.

2.2.2. Diagnostische Bedeutung der retinalen Schichten im hinteren Pol

Die diagnostische Genauigkeit der SD-OCT wird ständig verbessert und ermöglicht die Erkennung intraindividuelle asymmetrischer und lokaler glaukomatöser Läsionen in der Makula. Trotz dieser Fortschritte gibt es weiterhin Lücken im Verständnis darüber, welche spezifischen Makulaschichten die zuverlässigsten diagnostischen Informationen über das Glaukom in den verschiedenen Bereichen des hinteren Augenpols liefern. Obwohl neuere Studien auf signifikante Veränderungen der Makulastruktur bei Glaukompatienten hinweisen,^{92,93} gibt es wenige Studien, die die diagnostische Aussagekraft spezifischer Makulaschichtmessungen im posterioren Pol und den entsprechenden Hemifeldern vergleichen.

2.3. Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Die vorliegende Dissertation beschäftigt sich mit der Analyse der Makulaschichtmessungen bei glaukomatösen und nicht-glaukomatösen Patienten mithilfe der Spektral-Domain Optischen Kohärenztomographie. Die Dissertation strebt an, die Rolle der SD-OCT-Messungen sowohl in der präzisen Diagnostik des Glaukoms als auch in der Validierung ihrer Wiederholbarkeit zu evaluieren. Die Ergebnisse sollen neue Einblicke in die diagnostische Nutzung der SD-OCT bieten und helfen, ihre Anwendung im klinischen Alltag zu optimieren.

2.3.1. Fragestellung 1: Intratägliche Variabilität und Unabhängigkeit von IOD

Ziel der ersten Fragestellung ist es, die intratägliche Wiederholbarkeit der Makulaschichtmessungen bei glaukomatösen und nicht-glaukomatösen Patienten zu bewerten. Das SD-OCT wird verwendet, um Messungen der Makulaschichten zu verschiedenen Tageszeiten durchzuführen und mögliche Variabilität zu analysieren. Ein besonderer Fokus liegt dabei auf der Untersuchung, ob diese Messungen unabhängig von intraindividuellen Schwankungen des intraokularen Drucks sind. Da der IOD als potenzieller Einflussfaktor für strukturelle Veränderungen gilt, ist es entscheidend, seinen Effekt auf die Wiederholbarkeit der Messungen zu klären. Ziel ist es, die Zuverlässigkeit der SD-OCT-Messungen zu validieren und deren klinische Relevanz im Glaukommanagement zu stärken.

2.3.2. Fragestellung 2: Diagnostische Aussagekraft der Makulaschichtmessungen im posterioren Pol und in entsprechenden Hemifeldern

Die zweite Fragestellung zielt darauf ab, die diagnostische Aussagekraft der Makulaschichtmessungen mittels SD-OCT für die Erkennung von Glaukom zu untersuchen. Dabei wird ein besonderes Augenmerk auf die Dicke der retinalen Nervenfaserschicht, Ganglienzellschicht und inneren plexiformen Schicht im posterioren Pol und den entsprechenden Hemifeldern gelegt. Im Rahmen dieser Untersuchung soll eruiert werden, ob spezifische Makulaschichtmessungen als verlässliche Indikatoren für die Frühdiagnose eines Glaukoms dienen können und ob ein Vergleich der horizontalen Asymmetrie dieser Messungen mittels SD-OCT ein geeignetes diagnostisches Vorgehen darstellt.

3. Material und Methoden

3.1. Material

3.1.1. Studiendesign und Ethikvotum

Die vorliegende monozentrische Studie mit Zeitpunktsvergleich wurde zwischen Februar 2020 und Juni 2021 in einem deutschen ophthalmologischen Primärversorgungszentrum (Augenarztpraxis Dr. med. H. Pöstgens, Borken/Reken) durchgeführt. Alle in dieser Studie durchgeführten Verfahren entsprachen den ethischen Standards des institutionellen und/oder nationalen Forschungsausschusses sowie der Deklaration von Helsinki von 1964 und deren späteren Änderungen oder vergleichbaren ethischen Standards. Die Zustimmung zur Durchführung der Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln (Antragsnummer 19-1663) eingeholt. Von allen Teilnehmern wurde eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt.

In dieser Studie wurden SD-OCT und die Goldmann-Appplanationstonometrie zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten mit einem Zeitintervall von 5 Stunden am gleichen Tag (morgens und nachmittags) durchgeführt. Die Perimetrie wurde im Rahmen dieser Studie einmalig durchgeführt, während die daraus resultierenden Daten direkt für die statistische Analyse verwendet wurden.

3.1.2. Ein- und Ausschlusskriterien

Die folgenden Einschlusskriterien wurden berücksichtigt:

- die Fähigkeit zur eigenständigen Einwilligung oder die Einwilligung des gesetzlichen Vertreters,
- ausreichende Deutschkenntnisse, um die Inhalte dieser Studie zu verstehen, sowie
- eine gute Kooperation seitens des Patienten.

Aus dieser Studie wurden folgende Patienten ausgeschlossen:

- minderjährige Patienten,
- schwangere Patientinnen,
- Patienten mit einer aktuellen oder in der Anamnese vorliegenden systemischen Erkrankung mit Augenbeteiligung (z. B. diabetische Makulo- oder Retinopathie),
- Patienten mit retinalen Gefäßerkrankungen, aktuell oder in der Anamnese (z. B. schwere hypertensive Retinopathie, arterielle und venöse Gefäßverschlüsse, retinale Vaskulitiden),
- Patienten mit Gesichtsfeldausfällen anderer Genese als Glaukom,

- Patienten mit einer Myopie von mehr als 6,00 dpt im stärksten Hauptschnitt, aktuell oder in der Anamnese,
- Patienten mit funduskopischen oder auf SD-OCT beruhenden pathologischen Veränderungen im Makulabereich (z. B. ausgeprägte epiretinale Gliose),
- Patienten mit einer oder mehreren der folgenden Erkrankungen oder Syndrome des Sehnervs, aktuell oder in der Anamnese: Drusenpapille, große peripapilläre Atrophie, peripapilläre choroidale Neovaskularisation, Fibrae medullares, Neuritis nervi optici, AION, NAION, Stauungspapille, Grubenpapille, Optikusatrophie anderer Genese als Glaukom,
- Patienten mit fortgeschrittener Katarakt oder ausgeprägten zentralen Hornhauttrübungen und -degenerationen, aktuell oder in der Anamnese,
- Patienten mit Augenoperationen an der zentralen Netzhaut in der Anamnese (einschließlich panretinaler Laserkoagulation).

3.1.3. Patientengruppen und Patientendaten

Die Patienten wurden in drei klinischen Gruppen unterteilt:

- Glaukomgruppe: Patienten mit diagnostiziertem Glaukom,
- OHT-Gruppe: Patienten mit okulärer Hypertension,
- Kontrollgruppe: Patienten ohne Hinweise auf ein Glaukom.

Spezifische Ausschlusskriterien für Kontrollprobanden

- Intraokularer Druck < 10 mmHg oder > 21 mmHg,
- pathologisches Gesichtsfeld.

Spezifische Kriterien für Glaukompatienten

1. Einschlusskriterien:

- primäres Offenwinkelglaukom, Pseudoexfoliationsglaukom, Pigmentdispersionsglaukom, primäres Winkelblockglaukom, sekundäres Offenwinkelglaukom:
 - IOD > 21 mmHg (anamnestisch oder bei Diagnosestellung),
 - glaukومتypische Gesichtsfelddefekte und charakteristische Veränderungen des Sehnervenkopfes, bestätigt von zwei Ophthalmologen.
- Normaldruckglaukom:
 - IOD ≤ 21 mmHg (anamnestisch oder bei Diagnosestellung),
 - glaukومتypische Gesichtsfelddefekte und charakteristische Veränderungen des Sehnervenkopfes, bestätigt von zwei Ophthalmologen,
 - keine Anzeichen eines sekundären Glaukoms.

2. Ausschlusskriterien:

- Extrem hoher IOD (> 40 mmHg) bei der initialen Messung,
- Gesichtsfelddefekte, die durch andere Erkrankungen als Glaukom verursacht sind.

Für die Glaukomgruppe wurden keine Ausschlusskriterien hinsichtlich vorangegangener chirurgischer oder Laserbehandlungen angewendet. Die Einbeziehung verschiedener Glaukom-Subtypen wurde trotz der potenziellen Einschränkungen durch die Heterogenität der Kohorte bewusst als methodische Entscheidung getroffen. So sollte das klinische Spektrum des Glaukoms genauer abgebildet werden. In der Folge sollte die externe Validität und translationale Relevanz der Ergebnisse verbessert werden.

Die OHT-Gruppe wurde in der zweiten Fragestellung aus praktischen oder methodischen Gründen nicht berücksichtigt, da der Fokus auf der spezifischen Unterscheidung zwischen Glaukompatienten und Kontrollprobanden lag, wobei die OHT-Patienten aufgrund ihrer Risikofaktoren nicht direkt in den diagnostischen Vergleich einbezogen wurden.

Im Rahmen dieser Studie wurden folgende Patientendaten systematisch erfasst:

1. Basisinformationen:

- Alter, Geschlecht und ethnische Herkunft der Patienten,
- allgemeinmedizinische Anamnese,
- ophthalmologische Anamnese, einschließlich familiärer Vorbelastungen mit Augenerkrankungen.

2. Befunde aus den ophthalmologischen Untersuchungen:

- bestkorrigierter Visus,
- objektive Refraktion,
- IOD-Messung mittels Applanationstonometrie nach Goldmann,
- Spaltlampenuntersuchung der vorderen und hinteren Augenabschnitte sowie Ophthalmoskopie,
- statische automatische Perimetrie mit der 30-2-Standardstrategie und
- Untersuchung mittels SD-OCT.

3.2. Methoden

3.2.1. Durchführung der SD-OCT-Aufnahme

Der untersuchte Patient nahm auf einem Stuhl vor dem Gerät Platz, wobei seine Stirn fest gegen die integrierte Stirnstütze und sein Kinn auf die Kinnstütze des Geräts aufgesetzt wurden. Zur Gewährleistung einer optimalen Bildqualität musste der Patient während der Aufnahme seine Augen ruhig halten und den Blick ausschließlich auf das Fixationslicht richten.

Bei Vorliegen von Benetzungstörungen wurde ein hyaluronsäurehaltiger Tränenersatz angewendet, um die Aufnahmequalität zu verbessern. Für die SD-OCT-Untersuchung war keine pharmakologische Pupillenweiterung erforderlich.

Das Spektral-Domain-Optische Kohärenztomographie Spectralis® Glaukom-Modul Premium Edition (Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Deutschland) wurde mit der Betriebssystemversion 6.13 verwendet. Das SD-OCT wurde gemäß den allgemeinen Gebrauchsanweisungen unter Verwendung des Glaukom-Programms durchgeführt. Die Position der Fovea sowie das Zentrum des BMO wurden automatisch detektiert und nach einer Überprüfung manuell bestätigt. Bei jedem Patienten erfolgten die Messungen unter Verwendung der voreingestellten Programme „ONH-RC“ (BMO-MRW-Analyse und peripapilläre RNFL-Dickenmessung) sowie „PPoleH“ (Horizontale Posterior-Pole-Analyse), unterstützt durch ein automatisches anatomisches Positionierungssystem. Für die Posterior-Pole-Analyse wurde eine Scan-Größe in der Makularegion von $25 \times 30^\circ$ mit einer zentralen Position des Musters angewendet. Die Anzahl der Scans in dieser Region betrug 61, wobei der Abstand zwischen den Regionen bei $120 \mu\text{m}$ lag. Nach erfolgreicher Messung beider Augen wurden die erfassten Daten vom Untersucher gespeichert. Der minimale akzeptable Qualitätswert der SD-OCT-Aufnahme lag auf einer Skala von 1 bis 40 bei 15 dB.

Der Fokus der Studie lag auf der Analyse des hinteren Augenpols (8×8-Gitter mit 64 Quadraten pro Schicht) und der Dickenmessung der folgenden morphometrischen Parameter (Abbildung 1):

- gesamte Netzhautdicke,
- retinale Nervenfaserschicht,
- Ganglienzellschicht,
- innere plexiforme Schicht und
- innere Körnerschicht.

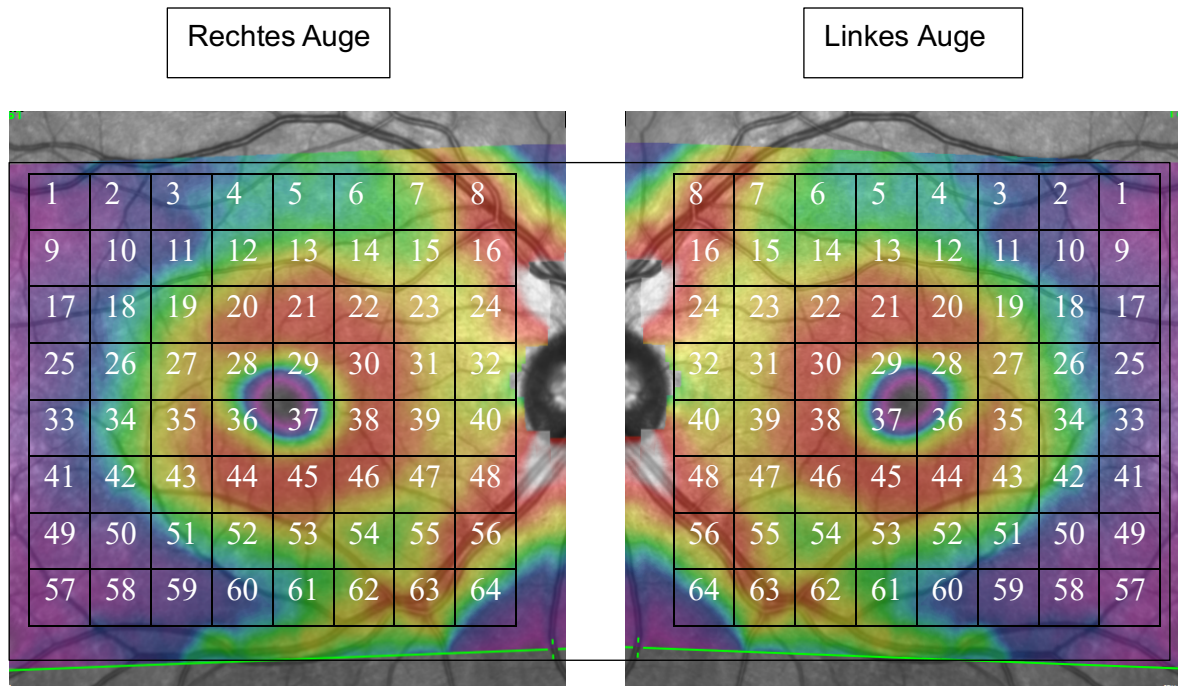


Abbildung 1: Bezeichnung der Quadrate des 8x8 Posterior-Pole-Gitters (eigene Darstellung). Das Bild konfokaler Scanning-Laser-Ophthalmoskopie des Auges mit darauf projiziertem Posterior-Pole-Gitter (schwarz) und der Nummerierung des Felds (weiße Zahl).

Die Ergebnisse der Analyse des posterioren Pols wurden im Rahmen der zweiten Fragestellung in drei Bereiche unterteilt, um einen differenzierten Vergleich der Daten zu ermöglichen:

- das superiore Hemifeld (Felder 1–32),
- das inferiore Hemifeld (Felder 33–64) und
- das gesamte Feld (alle 64 Felder).

3.2.2. Statistische Analysen

Die Patientendaten wurden unter Verwendung der statistischen Programmiersprache IBM SPSS Statistics Version 27.0 (IBM Corp. Armonk, NY, USA) und R Version 4.2.3 (R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) pseudonymisiert, analysiert und graphisch dargestellt. Der Schwellenwert für die statistische Signifikanz war $P < 0,05$.

Für die statistische Analyse zur Beantwortung der ersten Fragestellung wurden folgende Methoden angewendet: Abhängigkeiten zwischen den Gruppen, Zeitpunkten und makulären morphometrischen Parametern wurden mit Random-Effects-Modellen untersucht. Typ-C-Intraklassen-Korrelationskoeffizienten (ICC) wurden berechnet, um die Übereinstimmung der morphometrischen Parameter zu quantifizieren. Das Bland-Altman-Diagramm wurde zur grafischen Auswertung verwendet. Spearmans Rangkorrelationsanalysen wurden verwendet, um Korrelationen zwischen den morphometrischen Parametern und dem Augeninnendruck zu testen.

Für die statistische Auswertung der zweiten Fragestellung wurden Mediator- und Moderatoranalysen verwendet, um den Einfluss des Alters auf die Dicke bei der Vorhersage des Glaukoms zu untersuchen. Der altersabhängige Dickenwert wurde als Standardwert unter Verwendung eines bootstrap-linearen Regressionsmodells berechnet, um Vorhersageverzerrungen aufgrund des Alters zu kontrollieren. Eine Receiver-operating Characteristic Analyse (ROC) wurde durchgeführt, um die diagnostische Leistung zu bewerten. Die statistische Signifikanz der ROC-basierten Analyse wurde mit dem Delong-Test bestimmt. P-Werte, die aus dem Bootstrapping abgeleitet wurden, wurden verwendet, um die partielle Fläche unter der Kurve (engl.: area under the curve, AUC) der Makulaschichtmessungen zu vergleichen. Inter-Augen-Korrelationen wurden in der ROC-Analyse durch Resampling auf Probandenebene kontrolliert. Diese Sicherstellung gewährleistete, dass die mittels Bootstrap ermittelten Schätzwerte der ROC-Kurve und der AUC die Clusterstruktur der Daten widerspiegeln und somit eine genaue Schätzung der Standardfehler und eine zuverlässige diagnostische Leistung ermöglicht wurden.

Außerdem wurde im Rahmen der zweiten Fragestellung ein statistisches Modell zur Bewertung der diagnostischen Leistungsfähigkeit der Makulaschichten unter Verwendung von Moderator- und Mediatoranalysen durchgeführt. Die Messung der Dicke wurde altersabhängig angepasst, um ein mögliches Bias des Alters bei der Glaukomdiagnose zu vermeiden. Die Altersanpassung basiert auf den von Heindl L. M. et al. veröffentlichten Daten.⁷⁴ Das Analyseverfahren wurde für alle Variablen durchgeführt. Ein bootstrap-lineares Regressionsmodell wurde erstellt, um die Dicke der Makulaschichten in Abhängigkeit vom Alter vorherzusagen. Die Anzahl der Bootstrap-Stichproben betrug 1000. Die durchschnittlichen Koeffizienten der bootstrap-linearen Regressionsmodelle wurden verwendet, um die altersabhängige Dicke vorherzusagen. Das Vorhersagemodell lautet: $\text{Thickness}_{\text{age_dependent}} = \text{coef.intercept}_{\text{bootstrap}} + \text{coef.age}_{\text{bootstrap}} * \text{age}$. Anschließend wurde das Verhältnis der Dicke als tatsächliche Dicke/altersabhängige Dicke berechnet, woraufhin dieses Verhältnis als Standarddickenmaß in der ROC-Analyse verwendet wurde, um die diagnostische Leistung zu bestimmen.

4. Ergebnisse

4.1. Demografische Daten

In dieser Studie wurden 221 Patienten (442 Augen) eingeschlossen, wobei beide Augen der Teilnehmer in die Analyse einbezogen wurden. Die unzureichende Bildqualität der SD-OCT-Scans (Qualität < 15 dB) führte zum Studienausschluss von 18 Augen. Zusätzlich schieden 15 Patienten (30 Augen) aus, da sie an der zweiten Untersuchung nicht teilnahmen. Anschließend wurden die 394 Augen (204 Patienten) mit einem Durchschnittsalter von $58,14 \pm 12,57$ Jahren in die statistischen Analysen einbezogen (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Demografische und Ausgangsdaten der Probanden.

| Gruppen | Glaukomgruppe (N = 88 Augen) | OHT-Gruppe (N = 53 Augen) | Kontrollgruppe (N = 253 Augen) |
|---------------------------------|---------------------------------|------------------------------|-----------------------------------|
| Geschlecht, N (%) | | | |
| Männer | 39 (44,3%) | 16 (30,2%) | 91 (36,0%) |
| Frauen | 49 (55,7%) | 37 (69,8%) | 162 (64,0%) |
| Auge, N (%) | | | |
| rechtes | 43 (48,9%) | 28 (52,8%) | 128 (50,6%) |
| linkes | 45 (51,1%) | 25 (47,2%) | 125 (49,4%) |
| Alter, Jahr | | | |
| Mittelwert \pm SD | 64,39 \pm 8,88 | 58,51 \pm 11,73 | 55,89 \pm 13,12 |
| Median | 65,50 | 59,00 | 59,00 |
| Linsenstatus, N (%) | | | |
| Klare Linse | 43 (48,9%) | 37 (69,8%) | 189 (74,7%) |
| Katarakt | 35 (39,7%) | 15 (28,3%) | 51 (20,2%) |
| Pseudophakie | 10 (11,4%) | 1 (1,9%) | 13 (5,1%) |
| Bestkorrigierter Visus (LogMAR) | | | |
| Mean \pm SD | 0,05 \pm 0,09 | 0,02 \pm 0,05 | 0,01 \pm 0,05 |
| Sphärisches Äquivalent, D | | | |
| Mittelwert \pm SD | 0,24 \pm 1,39 | 0,17 \pm 1,78 | 0,24 \pm 1,69 |
| Bereich | -4,37 - 2,50 | -5,50 - 4,75 | -4,50 - 4,38 |
| IOD, mmHg, Mittelwert \pm SD | | | |
| Erste Untersuchung | 16,06 \pm 3,90 | 21,92 \pm 2,82 | 15,64 \pm 2,85 |
| Zweite Untersuchung | 15,31 \pm 3,74 | 20,32 \pm 3,14 | 14,73 \pm 2,94 |
| Maximaler IOD in der Anamnese | 26,36 \pm 5,85 | 24,64 \pm 2,26 | 17,00 \pm 2,62 |
| Mean Deviation, dB | | | |
| Mittelwert \pm SD | -3,30 \pm 4,05 | -1,47 \pm 2,11 | -1,33 \pm 1,95 |

OHT – okuläre Hypertension, dB – Dezibel, IOD – intraokularer Druck, D – Dioptrien, SD – Standardabweichung

Die Daten wurden bereits in der Publikation des Autors dargestellt.⁹⁴

Die Verteilung der Glaukomgruppe war wie folgt: 68 Augen (77,3 %) hatten ein primäres Offenwinkelglaukom, 8 Augen (9,1 %) hatten ein Normaldruckglaukom, 4 Augen (4,5 %) hatten ein Pseudoexfoliationsglaukom, 4 Augen (4,5 %) hatten ein primäres Winkelblockglaukom, 2 Augen (2,3 %) hatten ein Pigmentdispersionsglaukom und 2 Augen

(2,3 %) hatten ein sekundäres Offenwinkelglaukom im Zusammenhang mit einer Glukokortikoid-Therapie.

In der Glaukomgruppe wurden die meisten Patienten (68,2 %) als Glaukom im Frühstadium eingestuft, während 10,2 % ein mittelschweres und 3,4 % ein schweres Glaukom gemäß der Hodapp-Parrish-Anderson-Klassifikation aufwiesen. In 18,2 % der Fälle waren die Perimetrie-Ergebnisse aufgrund mangelnder Zuverlässigkeit nicht auswertbar. Insgesamt wurden 13 von 88 Patienten (14,8 %) der Glaukomgruppe einer Laser- oder chirurgischen Behandlung unterzogen, während 75 Patienten (85,2 %) keine interventionelle Therapie erhielten. Der am häufigsten durchgeführte chirurgische Eingriff war die Goniotripanation, die bei sieben Patienten (8,0 %) durchgeführt wurde. Bei drei Patienten (3,4 %) wurde eine YAG-Iridotomie und in zwei Fällen (2,3 %) eine selektive Lasertrabekuloplastik (SLT) durchgeführt. Bei einem Patienten (1,1 %) wurde ein iStent implantiert.

4.2. Inträtägliche Variabilität von Makulaschichtmessungen und Unabhängigkeit von intraokularem Druck

Die ersten SD-OCT-Untersuchungen wurden am Morgen zwischen 7:10 Uhr und 12:43 Uhr durchgeführt ($9:40 \pm 1:12$), während die zweiten SD-OCT-Untersuchungen zwischen 13:04 Uhr und 17:15 Uhr stattfanden ($15:17 \pm 0:51$). Der Unterschied zwischen der ersten und der zweiten Untersuchung betrug im Durchschnitt 5 Stunden und 36 Minuten (336 ± 60 Minuten). Der Mittelwert des Fokusscan war in der ersten SD-OCT-Untersuchung $0,46 \pm 1,64$ Dioptrien und in der zweiten SD-OCT-Untersuchung $0,45 \pm 1,63$ Dioptrien. Tabelle 2 zeigt die Mittelwerte der makulären morphometrischen Parameter und deren absolute Differenz zu den beiden Zeitpunkten.

Tabelle 2: Mittelwerte der morphometrischen Parameter und deren absolute Differenz zu zwei Zeitpunkten.

| Retinale Schichten | Glaukomgruppe | | | OHT-Gruppe | | | Kontrollgruppe | | |
|---------------------|---|--|---|---|--|---|---|--|---|
| | Erste Untersuchung Mittelwert \pm SD | Zweite Untersuchung Mittelwert \pm SD | Absolute Differenz Mittelwert \pm SD | Erste Untersuchung Mittelwert \pm SD | Zweite Untersuchung Mittelwert \pm SD | Absolute Differenz Mittelwert \pm SD | Erste Untersuchung Mittelwert \pm SD | Zweite Untersuchung Mittelwert \pm SD | Absolute Differenz Mittelwert \pm SD |
| RT, μm | 282,19 \pm 14,51 | 281,62 \pm 14,83 | 1,80 \pm 1,81 | 293,70 \pm 14,92 | 292,88 \pm 14,59 | 1,52 \pm 1,27 | 292,63 \pm 11,51 | 291,99 \pm 11,35 | 1,37 \pm 1,16 |
| RNFL, μm | 34,61 \pm 7,72 | 34,57 \pm 7,82 | 0,83 \pm 0,95 | 41,39 \pm 4,99 | 41,60 \pm 4,96 | 0,83 \pm 1,09 | 41,55 \pm 4,72 | 41,57 \pm 4,62 | 0,63 \pm 0,68 |
| GCL, μm | 28,73 \pm 3,92 | 28,68 \pm 3,85 | 0,43 \pm 0,44 | 32,61 \pm 2,30 | 32,43 \pm 2,26 | 0,40 \pm 0,37 | 32,62 \pm 2,50 | 32,51 \pm 2,46 | 0,37 \pm 0,36 |
| IPL, μm | 24,90 \pm 2,34 | 24,82 \pm 2,32 | 0,38 \pm 0,39 | 26,90 \pm 1,74 | 26,66 \pm 1,63 | 0,39 \pm 0,46 | 27,02 \pm 1,99 | 26,81 \pm 1,94 | 0,36 \pm 0,50 |
| INL, μm | 31,69 \pm 2,58 | 31,74 \pm 2,60 | 0,53 \pm 0,62 | 31,03 \pm 1,72 | 31,02 \pm 1,72 | 0,45 \pm 0,34 | 30,89 \pm 1,78 | 30,99 \pm 1,77 | 0,40 \pm 0,36 |

OHT – okuläre Hypertension, RT – gesamte Netzhautdicke, RNFL – Nervenfaserschicht der Netzhaut, GCL – Ganglienzellschicht, IPL – innere plexiforme Schicht, INL – innere Körnerschicht, SD – Standardabweichung. Die Daten wurden bereits in der Publikation des Autors dargestellt.⁹⁴

4.2.1. Bland-Altman-Diagramm

In allen 3 Gruppen gab es eine gute Übereinstimmung der SD-OCT-Messungen: Die makulären morphometrischen Messungen waren zwischen den Untersuchungen zu zwei

verschiedenen Zeitpunkten am gleichen Tag wiederholbar. Der Mittelwert der Differenz der morphometrischen Parameter zu den beiden Zeitpunkten war in der Glaukomgruppe für RT = $0,57 \pm 2,50 \mu\text{m}$, RNFL = $0,05 \pm 1,26 \mu\text{m}$, GCL = $0,05 \pm 1,62 \mu\text{m}$, IPL = $0,08 \pm 0,54 \mu\text{m}$ und INL = $-0,05 \pm 0,81 \mu\text{m}$, in der OHT-Gruppe für RT = $0,83 \pm 1,80 \mu\text{m}$, RNFL = $-0,20 \pm 1,36 \mu\text{m}$, GCL = $0,17 \pm 0,51 \mu\text{m}$, IPL = $0,24 \pm 0,56 \mu\text{m}$ und INL = $0,01 \pm 0,57 \mu\text{m}$, in der Kontrollgruppe für RT = $0,64 \pm 1,68 \mu\text{m}$, RNFL = $-0,01 \pm 0,93 \mu\text{m}$, GCL = $0,11 \pm 0,51 \mu\text{m}$, IPL = $0,21 \pm 0,58 \mu\text{m}$ und INL = $-0,10 \pm 0,53 \mu\text{m}$ und war größtenteils innerhalb der Standardabweichungen ($\pm 1,96 \text{ SD}$) verteilt. Die Mittelwerte lagen in einem engen Bereich. Zwischen den Differenzen und den steigenden oder sinkenden Mittelwerten der morphometrischen Parameter gab es keine Beziehung (Abbildung 2, Abbildung 3, Abbildung 4).

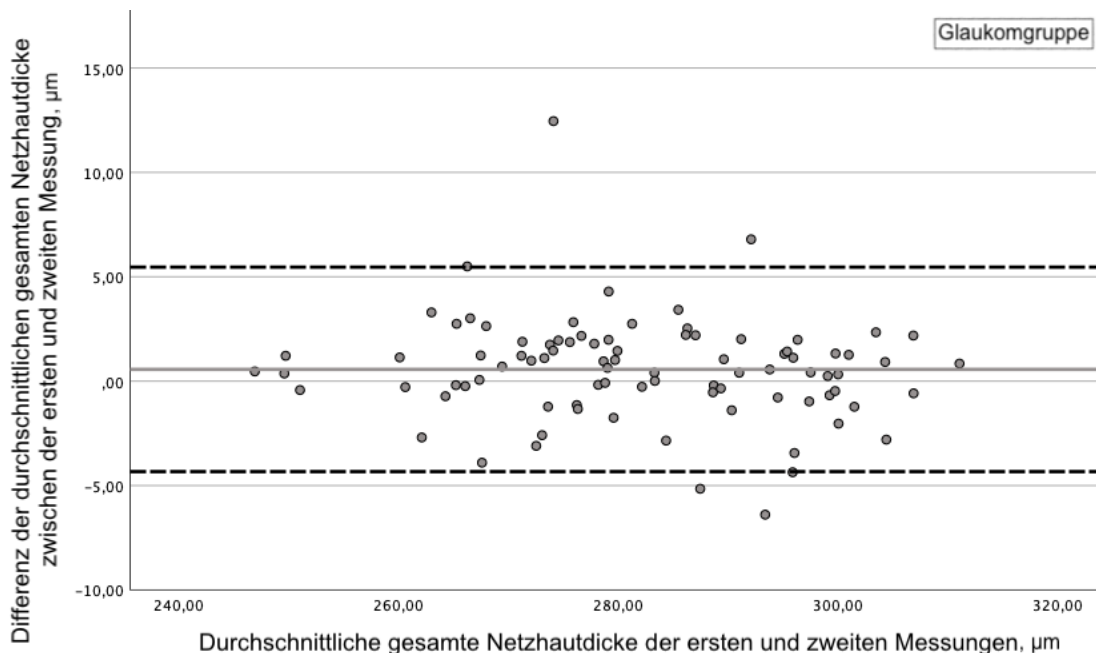


Abbildung 2: Bland-Altman-Diagramm zur Wiederholbarkeit der gesamten Netzhautdicke (RT) in der Glaukomgruppe (N = 88).

Die durchgezogene Linie zeigt den Bias ($0,57 \mu\text{m}$), während die gestrichelten Linien die 95%-Übereinstimmungsgrenzen markieren (obere Grenze: $5,47 \mu\text{m}$; untere Grenze: $-4,33 \mu\text{m}$). Der Bias liegt leicht oberhalb der Nulllinie, was darauf hindeutet, dass die erste Messung tendenziell etwas höhere Werte aufweist. Die Nähe des Bias zur Nulllinie sowie die enge Verteilung der Differenzen zeigen eine hohe Übereinstimmung der Messergebnisse und damit eine gute Wiederholbarkeit. Die Daten wurden bereits in der Publikation des Autors dargestellt.⁹⁴

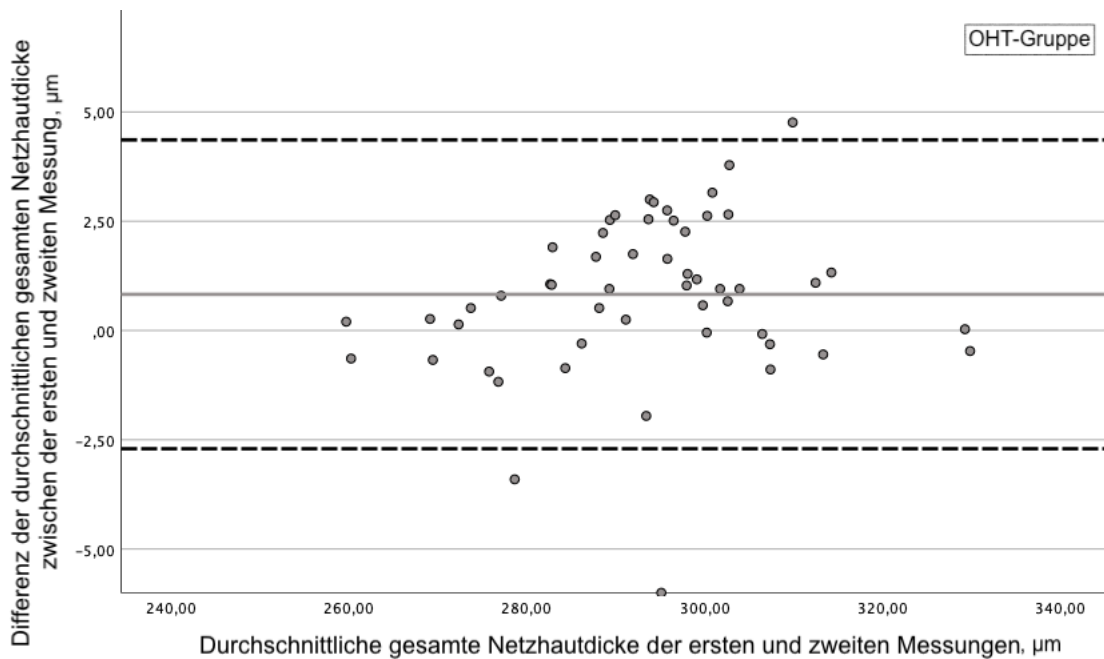


Abbildung 3: Bland-Altman-Diagramm zur Darstellung der Wiederholbarkeit der gesamten Netzhautdicke (RT) in der OHT-Gruppe (N = 53).

Die durchgezogene Linie zeigt den Bias ($0,83 \mu\text{m}$), während die gestrichelten Linien die 95 %-Übereinstimmungsgrenzen markieren (obere Grenze: $4,36 \mu\text{m}$; untere Grenze: $-2,71 \mu\text{m}$). Der Bias liegt leicht oberhalb der Nulllinie, was darauf hinweist, dass die Messwerte der ersten SD-OCT-Aufnahme im Durchschnitt höher ausfielen als bei der zweiten. Die Nähe des Bias zur Nulllinie sowie die enge Verteilung der Differenzen zeigen eine hohe Übereinstimmung der Messergebnisse und damit eine gute Wiederholbarkeit. Die Daten wurden bereits in der Publikation des Autors dargestellt.⁹⁴

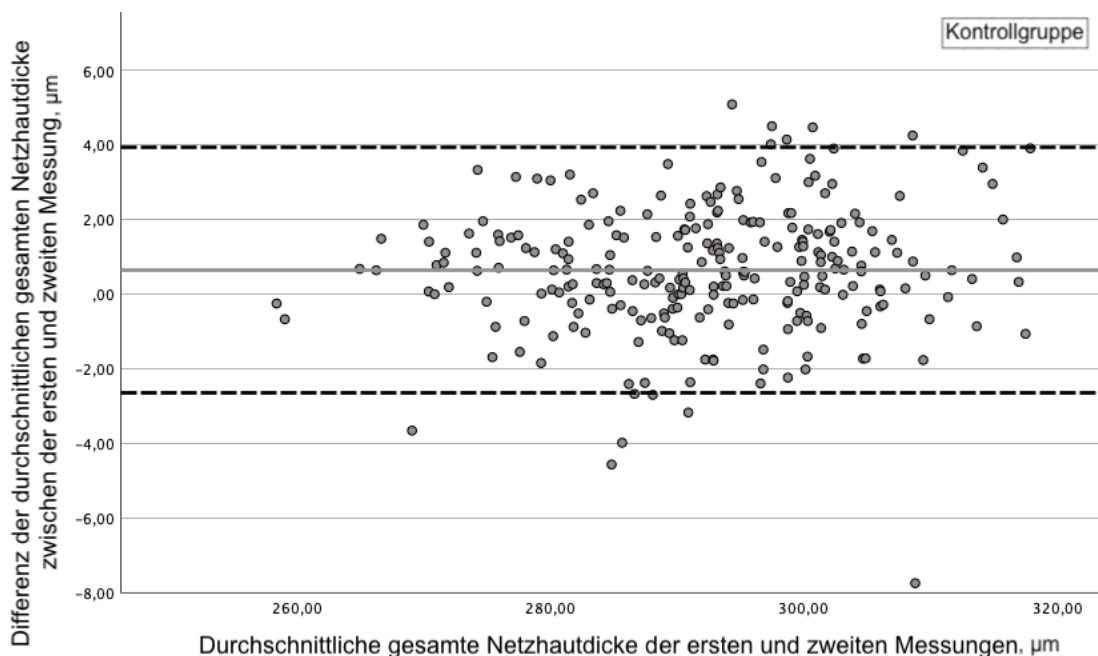


Abbildung 4: Bland-Altman-Diagramm zur Darstellung der Wiederholbarkeit der gesamten Netzhautdicke (RT) in der Kontrollgruppe (N = 253).

Die durchgezogene Linie zeigt den Bias ($0,64 \mu\text{m}$), während die gestrichelten Linien die 95 %-Übereinstimmungsgrenzen markieren (obere Grenze: $3,93 \mu\text{m}$; untere Grenze: $-2,64 \mu\text{m}$). Der Bias liegt leicht oberhalb der Nulllinie, was darauf hinweist, dass die Messwerte der ersten SD-OCT-Aufnahme im Durchschnitt höher ausfielen als bei der zweiten. Die Nähe des Bias zur Nulllinie sowie die enge Verteilung der Differenzen

zeigen eine hohe Übereinstimmung der Messergebnisse und damit eine gute Wiederholbarkeit. Die Daten wurden bereits in der Publikation des Autors dargestellt.⁹⁴

4.2.2. Intraklassen-Korrelationskoeffizienten

Die 95 %-Konfidenzintervalle des ICC in der Glaukomgruppe lagen von 0,988 bis 0,995 für RT ($P < 0,001$), von 0,990 bis 0,996 für RNFL ($P < 0,001$), von 0,990 bis 0,996 für GCL ($P < 0,001$), von 0,979 bis 0,991 für IPL ($P < 0,001$) und von 0,962 bis 0,984 für INL ($P < 0,001$). In der OHT-Gruppe lagen sie von 0,990 bis 0,998 für RT ($P < 0,001$), von 0,967 bis 0,989 für RNFL ($P < 0,001$), von 0,974 bis 0,992 für GCL ($P < 0,001$), von 0,933 bis 0,983 für IPL ($P < 0,001$) und von 0,952 bis 0,984 für INL ($P < 0,001$). In der Kontrollgruppe lagen sie von 0,990 bis 0,996 für RT ($P < 0,001$), von 0,987 bis 0,992 für RNFL ($P < 0,001$), von 0,985 bis 0,992 für GCL ($P < 0,001$), von 0,962 bis 0,983 für IPL ($P < 0,001$) und von 0,970 bis 0,982 für INL ($P < 0,001$) (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Intraklassen-Korrelationskoeffizienten der makulären morphometrischen Parameter zwischen zwei Messungen.

| Retinale Schichten | Glaukomgruppe | OHT-Gruppe | Kontrollgruppe |
|--------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| RT | 0,992 (0,988-0,995) | 0,996 (0,990-0,998) | 0,994 (0,990-0,996) |
| RNFL | 0,993 (0,990-0,996) | 0,981 (0,967-0,989) | 0,990 (0,987-0,992) |
| GCL | 0,994 (0,990-0,996) | 0,986 (0,974-0,992) | 0,989 (0,985-0,992) |
| IPL | 0,986 (0,979-0,991) | 0,967 (0,933-0,983) | 0,975 (0,962-0,983) |
| INL | 0,975 (0,962-0,984) | 0,972 (0,952-0,984) | 0,976 (0,970-0,982) |

Die Werte dieser Parameter spiegeln den Mittelwert und die 95 %-Konfidenzintervalle wider. OHT – okuläre Hypertension, RT – gesamte Netzhautdicke, RNFL – Nervenfaserschicht der Netzhaut, GCL – Ganglienzellschicht, IPL – innere plexiforme Schicht, INL – innere Körnerschicht. Die Daten wurden bereits in der Publikation des Autors dargestellt.⁹⁴

4.2.3. Random-Effects-Modell

Der feste Effekt der Gruppenvariable war in allen drei Gruppen statistisch signifikant ($P < 0,001$). Die paarweisen Vergleiche der morphometrischen Parameter (RT, RNFL, GCL, IPL) zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Glaukom-Gruppe und der OHT-Gruppe ($P < 0,001$) sowie zwischen der Glaukom-Gruppe und der Kontrollgruppe ($P < 0,001$), jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der OHT-Gruppe und der Kontrollgruppe. Die festen Effekte für die Zeitpunkte (RT: $\eta^2 = 0,1055$, $P < 0,001$; GCL: $\eta^2 = 0,0374$, $P < 0,001$; IPL: $\eta^2 = 0,0944$, $P < 0,001$; INL: $\eta^2 = 0,0141$, $P = 0,018$) waren statistisch signifikant, außer im Fall von RNFL ($\eta^2 = 0,0006$, $P = 0,635$).

4.2.4. Spearmans Rangkorrelationskoeffizient

Der mittlere IOD betrug bei der ersten Untersuchung $16,58 \pm 3,76$ mmHg (min = 8 mmHg, max = 29 mmHg) und bei der zweiten Untersuchung $15,61 \pm 3,67$ mmHg (min = 6 mmHg, max = 28 mmHg). Der intraindividuelle absolute Mittelwert der IOP-Differenz zwischen den beiden Messungen zu zwei verschiedenen Zeitpunkten betrug $1,82 \pm 1,66$ mmHg. Die intraindividuelle absolute Mittelwert-Variabilität der morphometrischen Parameter bei den

Patienten in allen drei Gruppen betrug $1,49 \pm 1,35 \mu\text{m}$ für RT, $0,70 \pm 0,81 \mu\text{m}$ für RNFL, $0,39 \pm 0,38 \mu\text{m}$ für GCL, $0,37 \pm 0,47 \mu\text{m}$ für IPL und $0,44 \pm 0,43 \mu\text{m}$ für INL. Zwischen der absoluten intraindividuellen Variabilität des IODs und der absoluten Differenz von RT wurde keine statistisch signifikante Korrelation gefunden ($\rho = 0,088$, $P = 0,082$), RNFL ($\rho = 0,087$, $P = 0,085$), IPL ($\rho = -0,035$, $P = 0,488$) und INL ($\rho = 0,040$, $P = 0,435$). Eine statistisch signifikante schwache positive Korrelation wurde zwischen der mittleren absoluten Differenz des IODs und der mittleren absoluten Differenz von GCL festgestellt ($\rho = 0,109$, $P = 0,031$).

4.3. Diagnostische Aussagekraft der Makulaschichtmessungen im posterioren Pol und in entsprechenden Hemifeldern

Im gesamten posterioren Pol betrug die durchschnittliche Netzhautdicke $282,19 \pm 14,51 \mu\text{m}$ bei glaukomatösen Augen und $292,63 \pm 11,51 \mu\text{m}$ bei Kontrollaugen. Tabelle 4 enthält detaillierte Daten zu den Dicken der makulären morphometrischen Parameter in analysierten Messbereichen.

Tabelle 4: Dicke der makulären Schichten im superioren und inferioren Hemifeld sowie im gesamten Feld.

| Studiengruppe | Messbereich | Dicke der retinalen Schichten, $\mu\text{m} \pm \text{SD}$ | | | | |
|----------------|---------------------|--|------------------|------------------|------------------|------------------|
| | | RT | RNFL | GCL | IPL | INL |
| Glaukomgruppe | Superiores Hemifeld | $284,09 \pm 13,88$ | $33,19 \pm 7,08$ | $28,87 \pm 4,00$ | $25,41 \pm 2,37$ | $31,63 \pm 2,58$ |
| | Inferiores Hemifeld | $280,14 \pm 16,5$ | $36,07 \pm 9,96$ | $28,55 \pm 4,37$ | $24,31 \pm 2,59$ | $31,73 \pm 2,74$ |
| | Gesamtes Feld | $282,19 \pm 14,51$ | $34,61 \pm 7,72$ | $28,73 \pm 3,92$ | $24,90 \pm 2,34$ | $31,69 \pm 2,58$ |
| Kontrollgruppe | Superiores Hemifeld | $293,32 \pm 11,96$ | $38,68 \pm 4,92$ | $32,58 \pm 2,67$ | $27,38 \pm 2,09$ | $31,04 \pm 1,86$ |
| | Inferiores Hemifeld | $292,01 \pm 11,61$ | $44,40 \pm 5,27$ | $32,69 \pm 2,49$ | $26,68 \pm 2,05$ | $30,75 \pm 1,85$ |
| | Gesamtes Feld | $292,63 \pm 11,51$ | $41,55 \pm 4,72$ | $32,62 \pm 2,50$ | $27,02 \pm 1,99$ | $30,89 \pm 1,78$ |

RT – gesamte Netzhautdicke, RNFL – retinale Nervenfaserschicht, GCL – Ganglienzellschicht, IPL – innere plexiforme Schicht, INL – innere Körnerschicht, SD – Standardabweichung.

Zwischen der Dicke der Makulaschichten (RT, RNFL, GCL, IPL) und dem Mean Deviation (MD) bei Glaukopatienten wurden in allen untersuchten Bereichen moderate bis starke positive Korrelationen ($P < 0,001$) beobachtet, mit einer leicht negativen Korrelation für INL (superiores Hemifeld $P = 0,008$, inferiores Hemifeld $P = 0,002$, gesamtes Feld $P = 0,002$). In der Kontrollgruppe wurden für die meisten Schichten keine signifikanten Korrelationen festgestellt ($P < 0,001$), mit Ausnahme einer leicht negativen Korrelation für INL im unteren Hemifeld ($P = 0,008$) und im gesamten Feld ($P = 0,019$).

4.3.1. Altersabhängige Dicke unter Verwendung von Moderator- und Mediatoranalysen

Um den Einfluss des Alters auf die Beziehung zwischen der Dicke der Makulaschichten und dem Glaukom zu bestimmen, wurden Moderator- und Mediatoranalysen durchgeführt. Kleinere signifikante Mediator-Effekte des Alters wurden in den Beziehungen zwischen Glaukom und den Dickenmessungen (5 Schichten in jeweils 3 untersuchten Messbereichen)

festgestellt. Bezüglich der Vorhersage eines Glaukoms gab es wiederum keine signifikanten Interaktionseffekte zwischen Alter und Dickenmessungen. Die Haupteffekte des Alters waren jedoch signifikant. Das Alter korrelierte moderat negativ mit den Schichtdicken (Korrelationsbereich: -0,2 bis -0,4). Zudem bestand ein signifikanter Altersunterschied zwischen Glaukom- und Kontrollgruppe festgestellt ($P < 0,001$).

4.3.2. Diagnostische Aussagekraft der Makulaschichtmessungen

Um die diagnostische Aussagekraft makulärer morphometrischer Parameter in drei unterschiedlichen Messbereichen zur Unterscheidung von Glaukom zu bewerten und zu vergleichen, wurden ROC-Analysen durchgeführt. Die Dicke der GCL im gesamten Feld wies mit einer Fläche unter der Kurve von 0,757 (CI: 0,693–0,821) den höchsten Wert auf, gefolgt von der GCL im unteren Hemifeld mit 0,748 (CI: 0,681–0,815), der GCL im oberen Hemifeld mit 0,732 (CI: 0,666–0,799), der RNFL im gesamten Feld mit 0,730 (CI: 0,662–0,798) und der IPL im gesamten Feld mit 0,718 (CI: 0,654–0,783) (siehe Tabelle 5, Abbildung 5, Abbildung 6, Abbildung 7).

Tabelle 5: ROC-Analyse zur Bewertung der Sensitivität bei 95 % und 90 % Spezifität.

| Retinale Schichten | Messbereich | Glaukomgruppe vs. Kontrollgruppe | | | | | |
|--------------------|---------------------|----------------------------------|----------------------------------|-------|-------------|-------|-------------|
| | | Sensitivität bei 95 % Spezifität | Sensitivität bei 90 % Spezifität | AUC | CI für AUC | pAUC | CI für pAUC |
| RT | Superiores Hemifeld | 0,172 | 0,218 | 0,644 | 0,575-0,714 | 0,016 | 0,009-0,024 |
| | Inferiores Hemifeld | 0,287 | 0,368 | 0,656 | 0,583-0,728 | 0,027 | 0,019-0,037 |
| | Gesamtes Feld | 0,230 | 0,287 | 0,660 | 0,590-0,729 | 0,021 | 0,013-0,031 |
| RNFL | Superiores Hemifeld | 0,345 | 0,368 | 0,681 | 0,612-0,751 | 0,034 | 0,025-0,044 |
| | Inferiores Hemifeld | 0,391 | 0,471 | 0,723 | 0,650-0,795 | 0,038 | 0,028-0,049 |
| | Gesamtes Feld | 0,391 | 0,448 | 0,730 | 0,662-0,798 | 0,037 | 0,027-0,048 |
| GCL | Superiores Hemifeld | 0,345 | 0,437 | 0,732 | 0,666-0,799 | 0,032 | 0,022-0,042 |
| | Inferiores Hemifeld | 0,391 | 0,460 | 0,748 | 0,681-0,815 | 0,037 | 0,027-0,047 |
| | Gesamtes Feld | 0,379 | 0,483 | 0,757 | 0,693-0,821 | 0,035 | 0,025-0,046 |
| IPL | Superiores Hemifeld | 0,253 | 0,356 | 0,696 | 0,631-0,762 | 0,024 | 0,015-0,035 |
| | Inferiores Hemifeld | 0,299 | 0,345 | 0,717 | 0,649-0,784 | 0,028 | 0,019-0,038 |
| | Gesamtes Feld | 0,264 | 0,310 | 0,718 | 0,654-0,783 | 0,025 | 0,016-0,035 |
| INL | Superiores Hemifeld | 0,195 | 0,264 | 0,605 | 0,532-0,678 | 0,018 | 0,011-0,027 |
| | Inferiores Hemifeld | 0,230 | 0,299 | 0,636 | 0,565-0,708 | 0,021 | 0,013-0,031 |

Gesamtes Feld 0,230 0,276 0,621 0,548-0,693 0,021 0,013-0,030

RT – Gesamte Netzhautdicke, RNFL – retinale Nervenfaserschicht, GCL – Ganglienzellschicht, IPL – Innere plexiforme Schicht, INL – Innere Körnerschicht, AUC – Fläche unter der Kurve, pAUC – partielle AUC, ROC – Receiver-Operator-Charakteristik, CI – Konfidenzintervall.

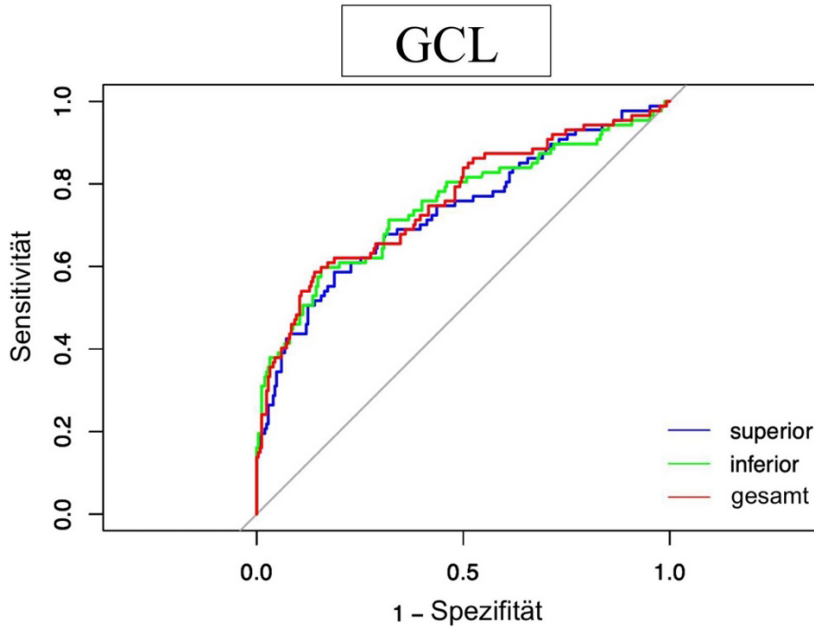


Abbildung 5: ROC-Analysegrafiken zur Bewertung der diagnostischen Aussagekraft der Dickenmessungen der Ganglienzellschicht (GCL) im oberen Hemifeld (superior, blaue Linie), unteren Hemifeld (inferior, grüne Linie) und im gesamten Feld (gesamt, rote Linie).

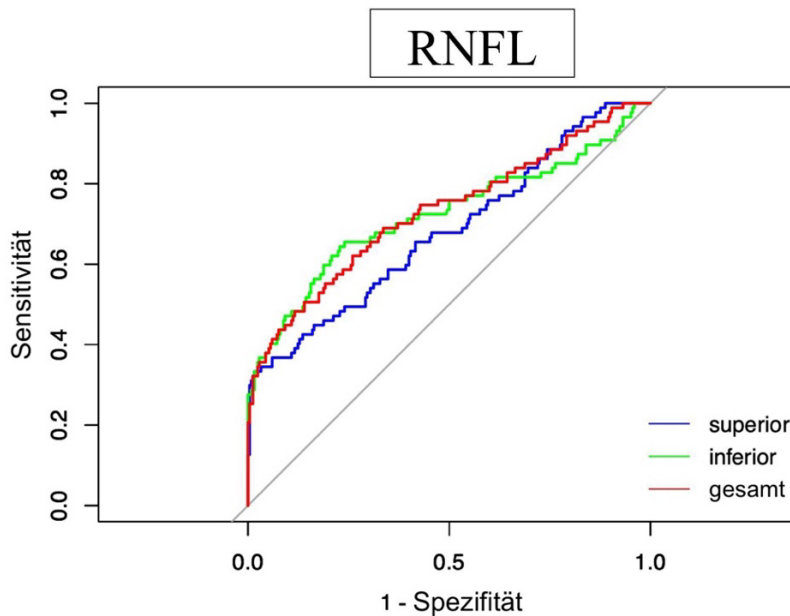


Abbildung 6: ROC-Analysegrafiken zur Bewertung der diagnostischen Aussagekraft der Dickenmessungen der retinalen Nervenfaserschicht (RNFL) im oberen Hemifeld (superior, blaue Linie), unteren Hemifeld (inferior, grüne Linie) und im gesamten Feld (gesamt, rote Linie).

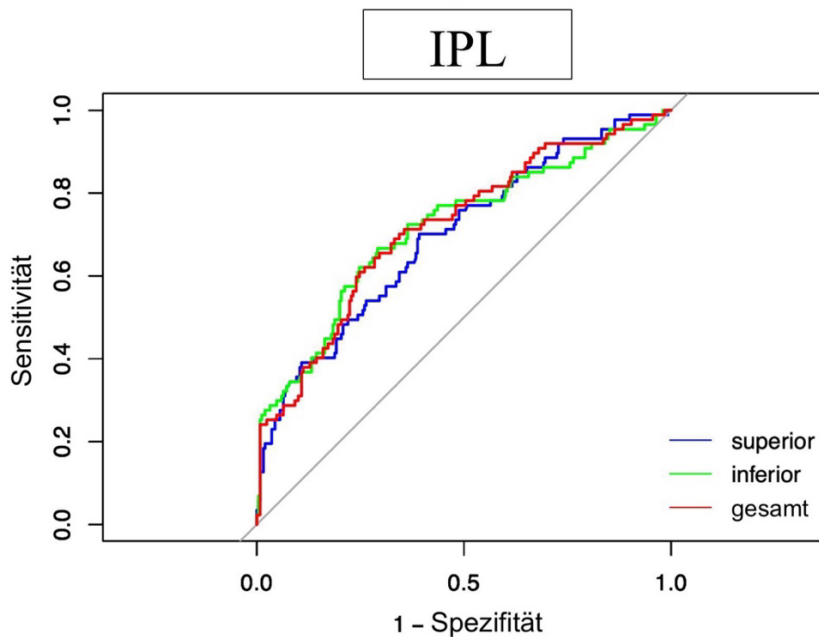


Abbildung 7: ROC-Analysegrafiken zur Bewertung der diagnostischen Aussagekraft der Dickenmessungen der inneren plexiformen Schicht (IPL) im oberen Hemifeld (superior, blaue Linie), unteren Hemifeld (inferior, grüne Linie) und im gesamten Feld (gesamt, rote Linie).

Wie Tabelle 5 zeigt, liegen die pAUC-Werte für die RNFL im unteren Hemifeld bei 0,038 (95 %-KI: 0,028–0,049), für die RNFL im gesamten Feld bei 0,037 (95 %-KI: 0,027–0,048), für die GCL im unteren Hemifeld bei 0,037 (95 %-KI: 0,027–0,047) und für die GCL im gesamten Feld bei 0,035 (95 %-KI: 0,025–0,046).

Ein DeLong-Test und eine Bootstrap-Analyse wurden durchgeführt, um die AUCs und pAUCs (partielle Fläche unter der Kurve) zwischen verschiedenen Netzhautschichten in drei Messbereichen zu vergleichen. Wie in Tabelle 6 dargestellt ist, zeigten die Vergleiche der AUCs keine signifikanten Unterschiede zwischen den Dickenmessungen. Der ursprünglich beobachtete Unterschied in der RNFL zwischen dem oberen Hemifeld und dem gesamten Feld ($P = 0,022$) war nach Anpassung des Schwellenwerts nicht mehr signifikant.

Tabelle 6: DeLong-Test und bootstrap-geschätzte P-Werte zum Vergleich der AUCs.

| Retinale Schichten | AUC superiores Hemifeld | AUC inferiores Hemifeld | P | AUC inferiores Hemifeld | AUC gesamtes Feld | P | AUC superiores Hemifeld | AUC gesamtes Feld | P |
|--------------------|-------------------------|-------------------------|-------|-------------------------|-------------------|-------|-------------------------|-------------------|-------|
| RT | 0,644 | 0,656 | 0,636 | 0,656 | 0,660 | 0,748 | 0,644 | 0,6 | 0,229 |
| RNFL | 0,681 | 0,723 | 0,203 | 0,723 | 0,730 | 0,597 | 0,681 | 0,730 | 0,022 |
| GCL | 0,732 | 0,748 | 0,546 | 0,748 | 0,757 | 0,504 | 0,732 | 0,757 | 0,078 |
| IPL | 0,696 | 0,717 | 0,402 | 0,717 | 0,718 | 0,898 | 0,696 | 0,718 | 0,112 |
| INL | 0,605 | 0,636 | 0,159 | 0,636 | 0,621 | 0,241 | 0,605 | 0,621 | 0,137 |

RT – Gesamte Netzhautdicke, RNFL – retinale Nervenfaserschicht, GCL – Ganglienzellschicht, IPL – Innere plexiforme Schicht, INL – Innere Körnerschicht, AUC – Fläche unter der Kurve. Schwellenwert $\alpha=0,017$ für Bonferroni-Korrektur bei Mehrfachvergleichen innerhalb von Schichten.

Vergleiche der pAUCs ergaben statistisch signifikante Unterschiede bei den Messungen der gesamten Netzhautdicke in allen drei Bereichen. Nach Adjustierung für multiple Vergleiche galten die Ergebnisse jedoch nur für das obere und untere Hemifeld ($P = 0,001 < 0,017$). In keiner der anderen untersuchten Makulalagen wurden darüber hinaus statistisch signifikante Unterschiede beobachtet (siehe Tabelle 7). Obwohl ein signifikanter Unterschied in der AUC der RNFL zwischen dem oberen Hemifeld und dem gesamten Feld festgestellt wurde ($P = 0,022$), war dies bei der pAUC nicht der Fall ($P = 0,285$).

Tabelle 7: DeLong-Test und bootstrap-geschätzte P-Werte zum Vergleich der pAUCs.

| Retinale Schichten | pAUC superiores Hemifeld | pAUC inferiores Hemifeld | P | pAUC inferiores Hemifeld | pAUC gesamtes Feld | P | pAUC superiores Hemifeld | pAUC gesamtes Feld | P |
|---------------------------|---------------------------------|---------------------------------|----------|---------------------------------|---------------------------|----------|---------------------------------|---------------------------|----------|
| RT | 0,016 | 0,027 | 0,001 | 0,027 | 0,021 | 0,019 | 0,016 | 0,021 | 0,05 |
| RNFL | 0,034 | 0,038 | 0,414 | 0,038 | 0,037 | 0,829 | 0,034 | 0,037 | 0,285 |
| GCL | 0,032 | 0,037 | 0,286 | 0,037 | 0,035 | 0,581 | 0,032 | 0,035 | 0,234 |
| IPL | 0,024 | 0,028 | 0,338 | 0,028 | 0,025 | 0,138 | 0,024 | 0,025 | 0,913 |
| INL | 0,018 | 0,021 | 0,373 | 0,021 | 0,021 | 0,8 | 0,018 | 0,021 | 0,263 |

RT – Gesamtdicke der Netzhaut, RNFL – retinale Nervenfaserschicht, GCL – Ganglienzellschicht, IPL – Innere plexiforme Schicht, INL – Innere Körnerschicht, pAUC – Partielle Fläche unter der Kurve. Schwellenwert $\alpha=0,017$ für Bonferroni-Korrektur bei Mehrfachvergleichen innerhalb von Schichten.

5. Diskussion

5.1. Interpretation der Ergebnisse der intratäglichen Variabilität von Makulaschichtmessungen und Unabhängigkeit von intraokularem Druck

Der erste Teil der vorliegenden Studie konzentrierte sich auf die intratägliche Wiederholbarkeit der Makulaschichtmessungen. Dabei wurde untersucht, inwieweit die mit dem SD-OCT erhobenen Messungen über den Tagesverlauf konsistente Ergebnisse lieferten und ob intraindividuelle Schwankungen des intraokularen Drucks einen Einfluss auf diese Reproduzierbarkeit hatten.

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die makulären morphometrischen Parameter (RT, RNFL, GCL, IPL, INL) einen hohen Grad an Übereinstimmung zwischen den Messungen am Morgen und am Nachmittag aufwiesen. Anhand der Bland-Altman-Diagramme und Intraklassen-Korrelationskoeffizienten kann geschlossen werden, dass die Variationen der morphometrischen Parameter während des Tages klinisch nicht signifikant sind. Zudem belegen die Messergebnisse in allen drei Gruppen (Glaukom, okuläre Hypertension und Kontrollgruppe) insgesamt eine ausgezeichnete Wiederholbarkeit.

Ctori et al. berichteten ebenfalls über eine gute Wiederholbarkeit und Reproduzierbarkeit einzelner Messungen der retinalen Schichtdicke bei jungen gesunden Freiwilligen. In dieser Studie führten zwei Untersucher unabhängig voneinander zwei SD-OCT-Untersuchungen für jeden Teilnehmer bei einem einzelnen Besuch durch.⁸¹ In der Literatur wird zudem über Arbeiten gesprochen, die sich damit befassen, inwiefern die Variabilität der morphometrischen Parameter des Sehnervenkopfes bewertet werden kann. Enders et al. berichteten von einer hohen Wiederholbarkeit innerhalb eines Tages nach der Bewertung der Variabilität des globalen BMO-MRW, der globalen RNFL-Dicke und des globalen BMO minimum rim area zu zwei verschiedenen Zeitpunkten mit einer Zeitlücke von mehr als 5 Stunden.⁵⁴

Auf der anderen Seite zeigte die Analyse unter Verwendung des Random-Effects-Modells einen statistisch signifikanten Einfluss der Zeitpunkte auf die Messung der Makulaarchitektur. Diese Variabilität zwischen den Messungen an einem Tag könnte durch die Unfähigkeit erklärt werden, eine absolut identische SD-OCT-Untersuchung in der klinischen Praxis durchzuführen. Gründe hierfür könnten die Patientenkooperation während der Untersuchung sowie die Fähigkeiten des Personals sein, das die SD-OCT-Untersuchung durchgeführt hat. Die schwankende Qualität der SD-OCT-Bilder kann eine Rolle bei der Variation der Retinadicke und ihrer Schichten spielen, da die korrekte Bestimmung der Grenzen dieser Schichten automatisch durch die Software des OCT-Geräts erfolgt. Je höher die Qualität der

Bilder, desto genauer arbeiten die Segmentierungsalgorithmen der Software und desto präziser wird die Makulaarchitektur erkannt.

Jede durchgeführte Untersuchung sollte zudem von einem Behandelnden überprüft werden. Manuelle Korrekturen der automatischen Segmentierung der Retinaschichten sollten vorgenommen werden, wenn dies erforderlich ist.^{4,74} Wie bereits bestätigt wurde, erhöht die manuelle Segmentierungskorrektur die diagnostische Aussagekraft eines anderen morphometrischen SD-OCT-Parameters wie der circumpapillären RNFL zur Erkennung glaukomatöser Veränderungen.^{52,95,96}

Die absolute mittlere Variabilität der RT, RNFL, IPL und INL korrelierte in der vorliegenden Studie nicht mit den absoluten Augeninnendruck-Variationen bei den beiden SD-OCT-Untersuchungen. Die Spearman-Korrelation der mittleren absoluten Differenz von GCL und der mittleren absoluten Differenz des IODs hat einen Wert von $\rho = 0,109$ ($P = 0,031$) und kann als schwache positive Korrelation beschrieben werden, da sie im Bereich von 0,1 bis 0,3 liegt. Jedoch kann nicht erklärt werden, warum nur eine schwache positive Korrelation mit der Ganglienzellschicht besteht. Möglicherweise ist diese Schicht der Retina empfindlicher gegenüber IOD-Variationen als die anderen Retinenschichten oder die gesamte Retina selbst. Weitere Studien sind erforderlich, um ein umfassendes Verständnis der möglichen Auswirkungen von IOD-Veränderungen auf makuläre morphometrische Parameter zu erlangen, insbesondere angesichts der in dieser Studie gering ausgeprägten intratäglichen IOD-Schwankungen. Enders et al. fanden keine signifikante Korrelation zwischen der intraindividuellen Variabilität der morphometrischen Parameter der Papille (globaler BMO-MRW, globale RNFL-Dicke, globaler BMO minimum rim area) und den intraindividuellen Augeninnendruck-Veränderungen bei zwei Untersuchungen, die am gleichen Tag durchgeführt wurden.⁵⁴

Die hohe intratägliche Reproduzierbarkeit der SD-OCT-Messungen, die in der vorliegenden Studie demonstriert wurde, könnte die klinische Anwendung dieser Technologie weiter stärken. Aufgrund der fehlenden signifikanten Unterschiede zwischen den Messungen zu verschiedenen Tageszeiten kann davon ausgegangen werden, dass die Behandelnden in der täglichen Praxis darauf vertrauen können, dass die SD-OCT-Untersuchung auch bei Messungen zu unterschiedlichen Tageszeiten zuverlässige Ergebnisse liefert. Dies könnte insbesondere in Situationen von Vorteil sein, in denen Patienten zu unterschiedlichen Zeiten im Rahmen ihrer regelmäßigen Kontrolluntersuchungen gesehen werden.

Ein wesentlicher Aspekt dieser Studie ist, dass die Reproduzierbarkeit der SD-OCT-Messungen unabhängig vom intraokulären Druck gegeben war. Dieses Erkenntnis ist insbesondere für den klinischen Alltag von Bedeutung, da bei vielen Glaukompatienten im Verlauf der Behandlung Schwankungen des intraokulären Drucks zu beobachten sind.⁹⁷⁻¹⁰⁰ Wenn SD-OCT-Messungen unter verschiedenen IOD-Bedingungen konsistent bleiben, könnte diese Technologie als verlässliches diagnostisches Instrument zur Überwachung von Glaukompatienten eingesetzt werden, ohne dass der IOD-Wert die Messergebnisse signifikant beeinflusst.

Die Ergebnisse der Studie legen nahe, dass die intratägliche Wiederholbarkeit in verschiedenen Patientengruppen, darunter Glaukom-, OHT- und Kontrollgruppen, hoch war. Dies deutet darauf hin, dass SD-OCT eine vielseitige Methode für verschiedene klinische Szenarien darstellt. Die Möglichkeit, diese Technologie sowohl bei Risikopatienten als auch in der Routineuntersuchung bei gesunden Patienten mit hoher Präzision zu verwenden, könnte ihre Anwendung in der breiten klinischen Praxis weiter fördern.

Die hohe Reproduzierbarkeit der SD-OCT-Messungen könnte überdies dazu beitragen, die Diagnose und das Monitoring von Glaukom im Frühstadium zu optimieren. Die präzise und wiederholbare Messung der Netzhautstrukturen ermöglicht die frühzeitige Erkennung früher, subtiler Veränderungen, was zu einer verbesserten Prävention und Überwachung des fortschreitenden Glaukoms führt.

5.2. Interpretation der Ergebnisse der diagnostischen Aussagekraft der Makulaschichtmessungen im posterioren Pol und in entsprechenden Hemifeldern

Der zweite Teil der Studie zielte darauf ab, die diagnostische Aussagekraft von Messungen der Makulaschichten bei der Erkennung von Glaukomen zu bewerten, indem Messungen über den gesamten hinteren Netzhautpol und die entsprechenden Hemifelder miteinander verglichen wurden. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass (gemessen anhand der AUCs) die Beurteilung der Ganglienzellschichtdicke im Vergleich zu anderen Makulaschichten die höchste diagnostische Kraft aufweist, sowohl über das gesamte Feld als auch über die Hemifelder hinweg. Vergleiche der AUCs und pAUCs ergaben jedoch keine signifikanten Unterschiede in der diagnostischen Aussagekraft zwischen GCL, RNFL und IPL. Nach der Korrektur für multiple Vergleiche erreichten die P-Werte nicht mehr die angepasste Signifikanzschwelle. Größere Stichproben oder weniger Vergleiche in zukünftigen Studien könnten zu schlüssigeren Ergebnissen führen. Dennoch wurde in den untersuchten Bereichen ein statistisch signifikanter Unterschied in der diagnostischen Leistung zwischen GCL und RT

beobachtet. Dies unterstreicht die wichtige Rolle der GCL bei der Erkennung und Charakterisierung der Glaukompathologie. Frühere Forschungsergebnisse haben gezeigt, dass der Verlust retinaler Ganglienzellen, die den Großteil der GCL auf der SD-OCT ausmachen, bereits bei präperimetrischem Glaukom beobachtet werden kann und ein Hinweis auf frühe glaukomatöse Schäden ist.^{101,102}

Die Dickenmessungen der GCL wurden dicht gefolgt von Messungen der retinalen Nervenfaserschicht und der inneren plexiformen Schicht, die ebenfalls eine auffällige diagnostische Aussagekraft zeigten. Übereinstimmend mit früheren Studien betreffen glaukomatöse Veränderungen in der Makulaarchitektur maßgeblich die retinalen Ganglienzellen sowie deren Axone und Dendriten, die auf der SD-OCT GCL, RNFL und IPL entsprechen.⁷⁶⁻⁷⁸

Die Auswertung der Makulaschichten birgt somit ein großes Potenzial zur Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit, insbesondere im Vergleich zur alleinigen Analyse der circumpapillären RNFL.¹⁰³⁻¹⁰⁵ Daher wird empfohlen, dass Kliniker diese Messungen immer in Kombination mit traditionellen peripapillären RNFL-Bewertungen verwenden, um eine umfassendere Beurteilung von Frühstadien des Glaukoms zu ermöglichen. Darüber hinaus wird vorgeschlagen, dass SD-OCT-Hersteller solche Protokolle standardmäßig in Untersuchungsberichte integrieren.

Obwohl ein statistisch signifikanter Unterschied in den Messungen der gesamten Netzhautdicke beim Vergleich der pAUC-Werte festgestellt wurde, ergaben sich keine signifikanten Unterschiede beim Vergleich der AUC-Werte. Die diagnostische Aussagekraft der Messung der gesamten Netzhautdicke könnte durch subtile Variationen beeinflusst werden, die jedoch möglicherweise nicht stark genug sind, um die Gesamt-AUC zu beeinträchtigen. Wenngleich frühere Studien gezeigt haben, dass die Messung der gesamten retinalen Dicke bei der Glaukomdiagnostik von Vorteil sein kann,¹⁰⁶⁻¹⁰⁸ könnte die gleichzeitige Mitbewertung der äußeren Netzhautschichten, die bei Glaukom minimale Veränderungen aufweisen, die Sensitivität bei der Erkennung glaukomatöser Schäden verringern.⁵²

Während beim Vergleich der AUC-Werte der RNFL zwischen dem superioren Hemifeld und dem gesamten Feld statistisch signifikante Unterschiede festgestellt wurden, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei den pAUC-Werten. Die diagnostische Aussagekraft anderer makulärer Schichten unterschied sich nicht signifikant zwischen den Messbereichen, was auf einen vergleichbaren diagnostischen Wert in jedem Hemifeld und im gesamten Feld hindeutet.

Eine mögliche Erklärung hierfür könnte darin liegen, dass der Vergleich der diagnostischen Aussagekraft der Makulaschichtdickenmessungen zwischen zwei Hemifeldern und dem gesamten Feld in der Berechnung stark gemittelt wurde. Folglich können Messungen einer bestimmten Makulaschicht über das gesamte Feld oder ein einzelnes Hemifeld, die jeweils aus 32 Feldern bestehen, zwar eine hohe Reproduzierbarkeit aufweisen,⁹⁴ während diese Messwerte aber über größere Bereiche des posterioren Pols stark gemittelt werden. Dadurch könnte die Möglichkeit verloren gehen, lokale Defekte der Makulaschichten zu erkennen, die für Glaukome häufig charakteristisch sind. Zukünftige Studien könnten davon profitieren, maschinelle Lernalgorithmen einzusetzen, um die automatisierte Erkennung horizontaler Asymmetrien zwischen Messungen der Makulaarchitektur in den superioren und inferioren Hemifeldern zu verbessern.

Laut Literatur können glaukomatöse Veränderungen der circumpapillären RNFL sowie der Makulaarchitektur ein asymmetrisches Muster aufweisen und lokale Schäden zeigen, insbesondere in frühen Stadien des Glaukoms.^{80,109-111} Daher sollte die Glaukomdiagnose auf Basis eines Vergleichs zwischen den Hemifeldern mit Vorsicht erfolgen. Vielmehr sollte sie stets in Kombination mit anderen sensibleren Parametern wie der Dicke der circumpapillären RNFL und des makulären Ganglienzellkomplexes betrachtet werden. Dafür wird empfohlen, Software für SD-OCT zu entwickeln, die fortschrittliche Segmentierungsalgorithmen enthält und spezifische Makulabereiche analysieren kann, um subtile, lokalisierte glaukomatöse Veränderungen zu erkennen.

Um die Herausforderungen bei der Messung großer Netzhautbereiche zu bewältigen, könnte die zukünftige Forschung hochspezifische Makulabereiche und präzisere Vergleichsmethoden untersuchen, um die Erkennung lokalisierter Glaukomläsionen zu verbessern. Um T. W. et al. analysierten fünf korrespondierende Zonen der Makula in beiden Hemifeldern und konnten eine statistisch signifikante horizontale Asymmetrie in den Messungen feststellen.¹¹² Yamada H. et al. kamen zu dem Schluss, dass die Verwendung eines speziellen Scanmusters – wie des Makula-Scan-Protokolls mit 19 vertikalen Scanlinien über einem 30x15-Grad-Bereich der Makula, der auf die Fovea zentriert ist – vielversprechende Ergebnisse liefert. Dieser Studie zufolge können Indizes der Asymmetrie der Makulaschichtdicke als frühe Marker für glaukomatöse Netzhautschäden dienen.¹¹³ Die Bewertung der horizontalen Asymmetrie in der Makulaschichtdicke zwischen Hemifeldern unter Verwendung spezifischer Protokolle und gezielter Bereiche des hinteren Netzhautpols könnte sich als diagnostisches Werkzeug zur Früherkennung von Glaukomen erweisen.

Auf der anderen Seite könnte gemäß den Ergebnissen der aktuellen Studie die vergleichbare diagnostische Aussagekraft der Messungen in jedem Hemifeld klinisch vorteilhaft sein, um die Netzhaut auf glaukomatöse Veränderungen zu untersuchen, insbesondere in Fällen von gleichzeitig bestehenden Netzhautanomalien, die ein Hemifeld stärker betreffen als das andere. Mit anderen Worten könnte die Messung eines einzelnen Hemifelds ausreichen, da dessen diagnostische Aussagekraft vergleichbar mit der des gesamten Feldes sein könnte. Vorteilhaft wäre in diesem Zusammenhang, das Potenzial von maschinellem Lernen zu untersuchen, um prädiktive Modelle zur Analyse von Mustern in SD-OCT-Daten zu entwickeln; entweder über beide Hemifelder hinweg oder in einem einzelnen Feld, insbesondere bei gleichzeitiger Netzhautpathologie.

Die vorliegende Analyse ergab signifikante Korrelationen zwischen der Dicke der Makulaschichten (RT, RNFL, GCL und IPL) und dem MD bei der Perimetrie von Glaukompatienten. Insbesondere zeigte die Glaukomgruppe moderate bis starke positive Korrelationen mit der Dicke der retinalen Nervenfaserschicht und der Ganglienzellschicht. Diese Befunde stimmen mit früheren Studien überein, die einen starken Zusammenhang zwischen der Reduktion der RNFL- und GCL-Dicke und dem Gesichtsfeldverlust bei Glaukompatienten nachgewiesen haben.¹¹⁴⁻¹¹⁶ Dies spiegelt die Struktur-Funktions-Beziehung wider, die der Krankheitsprogression zugrunde liegt. Darüber hinaus korrelieren die innere plexiforme Schicht und die kombinierte Ganglienzell-innere plexiforme Schicht (GCIPL) mit dem MD.¹¹⁴ Somit gelten diese Schichten als zuverlässige Biomarker für frühe glaukomatöse Schäden.

Demzufolge konnte gezeigt werden, dass die innere Körnerschicht bei Glaukompatienten strukturelle Veränderungen aufweist, die häufig mit dem MD-Wert in der Perimetrie korrelieren. Obwohl die initiale Schädigung der Netzhaut beim Glaukom primär die retinalen Ganglienzellen und ihre axonalen und dendritischen Strukturen betrifft, können Veränderungen der INL sekundäre Effekte wie retrograde transsynaptische Degeneration oder reaktive Gliaprozesse widerspiegeln. Studien deuten darauf hin, dass die Dicke der INL einen geringen, aber signifikanten Zusammenhang mit dem MD und der Papillenblutung aufweist, was auf eine mögliche Beteiligung an der Krankheitsprogression und dem retinalen Remodeling schließen lässt.^{117,118}

5.3. Stärken und Limitationen der Studie

Die gute Dokumentation der morphometrischen Parameter der Retina durch hochauflösende SD-OCT ist ein Vorteil dieser Arbeit. Demgegenüber stellt die begrenzte Stichprobengröße, insbesondere in der OHT-Gruppe (N = 53), eine relevante Limitation dieser Studie dar. Die reduzierte Stichprobengröße könnte die statistische Aussagekraft der Analyse beeinträchtigen

und die Generalisierbarkeit der Ergebnisse auf eine größere Population einschränken. Möglicherweise wären kleinere Effekte oder Unterschiede zwischen den Gruppen in einer größeren, vielfältigeren Stichprobe eher sichtbar geworden. Eine Erweiterung der Stichprobengröße in zukünftigen Studien könnte daher die Robustheit der Ergebnisse stärken und eine differenziertere Analyse von Subgruppen ermöglichen.

Ein weiterer einschränkender Faktor dieser Studie ist der Ansatz eines einzigen Zentrums. Die Studie wurde in einer einzigen ophthalmologischen Praxis durchgeführt, was die Vielfalt der Patientengruppe und die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Kliniken oder geografische Regionen einschränkt. In einer größeren, multizentrischen Studie könnte ein breiteres Spektrum von Patienten mit unterschiedlichen klinischen Bedingungen untersucht werden, was die Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse erhöhen würde.

In dieser Studie wurden hinzukommend die bestimmten inneren Makulaschichten untersucht, da bereits nachgewiesen wurde, dass Veränderungen in diesen bei einer Progression des Glaukoms auftreten.^{77,78} Um ein vollständiges Bild der möglichen intraindividuellen Variationen der makulären morphometrischen Parameter im Verlauf des Tages zu erhalten, wäre es sinnvoll, alle Retinenschichten zu untersuchen.

Das statistische Modell zur Auswertung der Dickenmessungen wurde angepasst, um das Alter der Patienten zu berücksichtigen und potenzielle Verzerrungen bei der Glaukomerkenung zu minimieren. Das Modell zeigte keine signifikanten Unterschiede in den AUC-Werten zwischen den verschiedenen Hemifeldern und dem gesamten hinteren Pol für nahezu alle untersuchten Makulaschichten. Allerdings könnten die absoluten AUC-Werte vom Alter beeinflusst worden sein, was direkte Vergleiche mit anderen Studienpopulationen, die unterschiedliche Altersverteilungen aufweisen, erschweren könnte. Daher spiegeln die Patientendaten die epidemiologischen Merkmale der breiteren Bevölkerung möglicherweise nicht vollständig wider. Darauf aufbauend wird empfohlen, zukünftige Studien mit dem Ziel durchzuführen, altersadjustierte diagnostische Modelle zu entwickeln, um die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf unterschiedliche Patientengruppen zu verbessern.

5.4. Zusammenfassung der Forschungsimpulse

Die Variabilität der retinalen vaskulären Eigenschaften in der Makularegion und deren potenzieller Einfluss auf intraindividuelle Schwankungen der makulären morphometrischen Messungen könnten in zukünftigen Studien mit optischer Kohärenztomographie-Angiographie weiter untersucht werden. Zudem könnten sich zukünftige Untersuchungen auf spezifische Makulazonen, insbesondere auf kleinere, lokal stark begrenzte Bereiche, konzentrieren. Mithilfe spezialisierter Scan-Protokolle, die dichte Scans über Zonen mit dem höchsten

diagnostischen Wert ermöglichen, ließe sich die Erkennung lokalisierter glaukomatöser Schäden weiter verbessern. Ergänzend könnten diagnostische Algorithmen entwickelt werden, um die Asymmetrie zwischen dem oberen und unteren Hemifeld innerhalb eines Auges sowie zwischen beiden Augen zu vergleichen, was die Sensitivität bei der Früherkennung von Glaukomen erhöhen könnte. Schließlich könnten zukünftige Studien untersuchen, wie maschinelles Lernen SD-OCT-Daten analysieren kann, um frühe glaukomatöse Schädigungsmuster zu identifizieren, die mit herkömmlichen Methoden und Untersuchungsprotokollen schwer erkennbar sind.

6. Literaturverzeichnis

1. Jonas JB, Aung T, Bourne RR, Bron AM, Ritch R, Panda-Jonas S. Glaucoma. *Lancet* 2017; **390**(10108): 2183-93.
2. Schuster AK, Erb C, Hoffmann EM, Dietlein T, Pfeiffer N. The Diagnosis and Treatment of Glaucoma. *Dtsch Arztebl Int* 2020; **117**(13): 225-34.
3. Mardin CY. [Structural diagnostics of course observation for glaucoma]. *Ophthalmologe* 2013; **110**(11): 1036-44.
4. Mardin C. [Optical Coherence Tomography in Glaucomas: Tips and Tricks]. *Klin Monbl Augenheilkd* 2020; **237**(4): 539-51.
5. Grewal DS, Tanna AP. Diagnosis of glaucoma and detection of glaucoma progression using spectral domain optical coherence tomography. *Curr Opin Ophthalmol* 2013; **24**(2): 150-61.
6. Knight OJ, Girkin CA, Budenz DL, Durbin MK, Feuer WJ. Effect of race, age, and axial length on optic nerve head parameters and retinal nerve fiber layer thickness measured by Cirrus HD-OCT. *Arch Ophthalmol* 2012; **130**(3): 312-8.
7. Jonas JB, Budde WM, Panda-Jonas S. Ophthalmoscopic evaluation of the optic nerve head. *Surv Ophthalmol* 1999; **43**(4): 293-320.
8. Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *Jama* 2014; **311**(18): 1901-11.
9. Bourne RR, Taylor HR, Flaxman SR, et al. 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.
10. Bourne RRA, Jonas JB, Bron AM, et al. Prevalence and causes of vision loss in high-income countries and in Eastern and Central Europe in 2015: magnitude, temporal trends and projections. *Br J Ophthalmol* 2018; **102**(5): 575-85.
11. Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 2014; **121**(11): 2081-90.
12. Höhn R, Nickels S, Schuster AK, et al. Prevalence of glaucoma in Germany: results from the Gutenberg Health Study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2018; **256**(9): 1695-702.
13. Kapetanakis VV, Chan MP, 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* 2016; **100**(1): 86-93.
14. Wolfram C. The Epidemiology of Glaucoma - an Age-Related Disease. *Klin Monbl Augenheilkd* 2024; **241**(2): 154-61.
15. Tian H, Li L, Song F. Study on the deformations of the lamina cribrosa during glaucoma. *Acta Biomater* 2017; **55**: 340-8.

16. Erb C. [Functional disorders in the chronological progression of glaucoma]. *Ophthalmologe* 2015; **112**(5): 402-9.
17. Okafor K, Vinod K, Gedde SJ. Update on pigment dispersion syndrome and pigmentary glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2017; **28**(2): 154-60.
18. Miglior S, Bertuzzi F. Exfoliative glaucoma: new evidence in the pathogenesis and treatment. *Prog Brain Res* 2015; **221**: 233-41.
19. Leung DY, Tham CC. Normal-tension glaucoma: Current concepts and approaches-A review. *Clin Exp Ophthalmol* 2022; **50**(2): 247-59.
20. Barbosa-Breda J, Van Keer K, Abegão-Pinto L, et al. Improved discrimination between normal-tension and primary open-angle glaucoma with advanced vascular examinations - the Leuven Eye Study. *Acta Ophthalmol* 2019; **97**(1): e50-e6.
21. Pillunat KR, Spoerl E, Jasper C, et al. Nocturnal blood pressure in primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol* 2015; **93**(8): e621-6.
22. Ramdas WD, Wolfs RC, Hofman A, de Jong PT, Vingerling JR, Jansonius NM. Ocular perfusion pressure and the incidence of glaucoma: real effect or artifact? The Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; **52**(9): 6875-81.
23. Ekström C. Risk factors for incident open-angle glaucoma: a population-based 20-year follow-up study. *Acta Ophthalmol* 2012; **90**(4): 316-21.
24. 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* 2003; **44**(9): 3783-9.
25. Czudowska MA, Ramdas WD, Wolfs RC, et al. Incidence of glaucomatous visual field loss: a ten-year follow-up from the Rotterdam Study. *Ophthalmology* 2010; **117**(9): 1705-12.
26. Nagaoka N, Jonas JB, Morohoshi K, et al. Glaucomatous-Type Optic Discs in High Myopia. *PLoS One* 2015; **10**(10): e0138825.
27. Wang X, Rumpel H, Lim WE, et al. Finite Element Analysis Predicts Large Optic Nerve Head Strains During Horizontal Eye Movements. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016; **57**(6): 2452-62.
28. Chan MP, Grossi CM, Khawaja AP, et al. Associations with Intraocular Pressure in a Large Cohort: Results from the UK Biobank. *Ophthalmology* 2016; **123**(4): 771-82.
29. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, et al. 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**(6): 701-13; discussion 829-30.
30. Garway-Heath DF, Crabb DP, Bunce C, et al. Latanoprost for open-angle glaucoma (UKGTS): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; **385**(9975): 1295-304.

31. Harper CL, Boulton ME, Bennett D, et al. Diurnal variations in human corneal thickness. *Br J Ophthalmol* 1996; **80**(12): 1068-72.
32. Crabb DP, Smith ND, Glen FC, Burton R, Garway-Heath DF. How does glaucoma look?: patient perception of visual field loss. *Ophthalmology* 2013; **120**(6): 1120-6.
33. Kim KE, Kim MJ, Park KH, et al. Prevalence, Awareness, and Risk Factors of Primary Open-Angle Glaucoma: Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2008-2011. *Ophthalmology* 2016; **123**(3): 532-41.
34. Jonas JB, Budde WM. Diagnosis and pathogenesis of glaucomatous optic neuropathy: morphological aspects. *Prog Retin Eye Res* 2000; **19**(1): 1-40.
35. Hoffmann EM, Miglior S, Zeyen T, et al. The Heidelberg retina tomograph ancillary study to the European glaucoma prevention study: study design and baseline factors. *Acta Ophthalmol* 2013; **91**(8): e612-9.
36. Enders P, Adler W, Kiessling D, et al. Evaluation of two-dimensional Bruch's membrane opening minimum rim area for glaucoma diagnostics in a large patient cohort. *Acta Ophthalmol* 2019; **97**(1): 60-7.
37. Gardiner SK, Ren R, Yang H, Fortune B, Burgoyne CF, Demirel S. A method to estimate the amount of neuroretinal rim tissue in glaucoma: comparison with current methods for measuring rim area. *Am J Ophthalmol* 2014; **157**(3): 540-9.e1-2.
38. Reis AS, O'Leary N, Yang H, et al. Influence of clinically invisible, but optical coherence tomography detected, optic disc margin anatomy on neuroretinal rim evaluation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; **53**(4): 1852-60.
39. Enders P, Schaub F, Hermann MM, Cursiefen C, Heindl LM. Neuroretinal rim in non-glaucomatous large optic nerve heads: a comparison of confocal scanning laser tomography and spectral domain optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol* 2017; **101**(2): 138-42.
40. Enders P, Schaub F, Adler W, et al. Bruch's membrane opening-based optical coherence tomography of the optic nerve head: a useful diagnostic tool to detect glaucoma in macrodiscs. *Eye (Lond)* 2018; **32**(2): 314-23.
41. Enders P, Schaub F, Adler W, Nikoluk R, Hermann MM, Heindl LM. The use of Bruch's membrane opening-based optical coherence tomography of the optic nerve head for glaucoma detection in microdiscs. *Br J Ophthalmol* 2017; **101**(4): 530-5.
42. Chauhan BC, O'Leary N, AlMobarak FA, et al. Enhanced detection of open-angle glaucoma with an anatomically accurate optical coherence tomography-derived neuroretinal rim parameter. *Ophthalmology* 2013; **120**(3): 535-43.
43. Toshev AP, Lamparter J, Pfeiffer N, Hoffmann EM. Bruch's Membrane Opening-Minimum Rim Width Assessment With Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Performs Better Than Confocal Scanning Laser Ophthalmoscopy in Discriminating Early Glaucoma Patients From Control Subjects. *J Glaucoma* 2017; **26**(1): 27-33.

44. Kerrigan-Baumrind LA, Quigley HA, Pease ME, Kerrigan DF, Mitchell RS. Number of ganglion cells in glaucoma eyes compared with threshold visual field tests in the same persons. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; **41**(3): 741-8.
45. Drance S, Anderson DR, Schulzer M. Risk factors for progression of visual field abnormalities in normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2001; **131**(6): 699-708.
46. Musch DC, Gillespie BW, Lichter PR, Niziol LM, Janz NK. Visual field progression in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study the impact of treatment and other baseline factors. *Ophthalmology* 2009; **116**(2): 200-7.
47. Shen R, Chan LKY, Yip ACW, Chan PP. Applications of optical coherence tomography angiography in glaucoma: current status and future directions. *Front Med (Lausanne)* 2024; **11**: 1428850.
48. Rao HL, Pradhan ZS, Suh MH, Moghimi S, Mansouri K, Weinreb RN. Optical Coherence Tomography Angiography in Glaucoma. *J Glaucoma* 2020; **29**(4): 312-21.
49. Bojikian KD, Chen PP, Wen JC. Optical coherence tomography angiography in glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2019; **30**(2): 110-6.
50. Hong J, Tan SS, Chua J. Optical coherence tomography angiography in glaucoma. *Clin Exp Optom* 2024; **107**(2): 110-21.
51. Akagi T, Iida Y, Nakanishi H, et al. Microvascular Density in Glaucomatous Eyes With Hemifield Visual Field Defects: An Optical Coherence Tomography Angiography Study. *Am J Ophthalmol* 2016; **168**: 237-49.
52. Tatham AJ, Medeiros FA, Zangwill LM, Weinreb RN. Strategies to improve early diagnosis in glaucoma. *Prog Brain Res* 2015; **221**: 103-33.
53. Schrems-Hoesl LM, Schrems WA, Laemmer R, Kruse FE, Mardin CY. Precision of Optic Nerve Head and Retinal Nerve Fiber Layer Parameter Measurements by Spectral-domain Optical Coherence Tomography. *J Glaucoma* 2018; **27**(5): 407-14.
54. Enders P, Bremen A, Schaub F, et al. Intraday Repeatability of Bruch's Membrane Opening-Based Neuroretinal Rim Measurements. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017; **58**(12): 5195-200.
55. Fujimoto J, Swanson E. The Development, Commercialization, and Impact of Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016; **57**(9): Oct1-oct13.
56. Spaide RF, Koizumi H, Pozzoni MC. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2008; **146**(4): 496-500.
57. Hood DC, Raza AS. On improving the use of OCT imaging for detecting glaucomatous damage. *Br J Ophthalmol* 2014; **98 Suppl 2**(Suppl 2): ii1-9.
58. Zangalli CS, Vianna JR, Reis ASC, et al. Bruch's membrane opening minimum rim width and retinal nerve fiber layer thickness in a Brazilian population of healthy subjects. *PLoS One* 2018; **13**(12): e0206887.

59. Wang G, Zhen M, Liu S, et al. Diagnostic Classification of Bruch's Membrane Opening-Minimum Rim Width and Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Myopic Eyes by Optical Coherence Tomography. *Front Med (Lausanne)* 2021; **8**: 729523.
60. Ajtony C, Balla Z, Somoskeoy S, Kovacs B. Relationship between visual field sensitivity and retinal nerve fiber layer thickness as measured by optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; **48**(1): 258-63.
61. Aptel F, Sayous R, Fortoul V, Beccat S, Denis P. Structure-function relationships using spectral-domain optical coherence tomography: comparison with scanning laser polarimetry. *Am J Ophthalmol* 2010; **150**(6): 825-33.
62. Chen TC. Spectral domain optical coherence tomography in glaucoma: qualitative and quantitative analysis of the optic nerve head and retinal nerve fiber layer (an AOS thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc* 2009; **107**: 254-81.
63. He L, Yang H, Gardiner SK, et al. Longitudinal detection of optic nerve head changes by spectral domain optical coherence tomography in early experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; **55**(1): 574-86.
64. Rougier MB, Korobelnik JF, Malet F, et al. Retinal nerve fibre layer thickness measured with SD-OCT in a population-based study of French elderly subjects: the Alienor study. *Acta Ophthalmol* 2015; **93**(6): 539-45.
65. Kim MJ, Park KH, Yoo BW, Jeoung JW, Kim HC, Kim DM. Comparison of macular GCIPL and peripapillary RNFL deviation maps for detection of glaucomatous eye with localized RNFL defect. *Acta Ophthalmol* 2015; **93**(1): e22-8.
66. Nieves-Moreno M, Martínez-de-la-Casa JM, Bambo MP, et al. New Normative Database of Inner Macular Layer Thickness Measured by Spectralis OCT Used as Reference Standard for Glaucoma Detection. *Transl Vis Sci Technol* 2018; **7**(1): 20.
67. Prager AJ, Hood DC, Liebmann JM, et al. Association of Glaucoma-Related, Optical Coherence Tomography-Measured Macular Damage With Vision-Related Quality of Life. *JAMA Ophthalmol* 2017; **135**(7): 783-8.
68. Ghassibi MP, Chien JL, Patthanathamrongkasem T, et al. Glaucoma Diagnostic Capability of Circumpapillary Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Circle Scans With Different Diameters. *J Glaucoma* 2017; **26**(4): 335-42.
69. Schuman JS, Pedut-Kloizman T, Hertzmark E, et al. Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1996; **103**(11): 1889-98.
70. Leung CK, Medeiros FA, Zangwill LM, et al. American Chinese glaucoma imaging study: a comparison of the optic disc and retinal nerve fiber layer in detecting glaucomatous damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; **48**(6): 2644-52.

71. Leite MT, Rao HL, Zangwill LM, Weinreb RN, Medeiros FA. Comparison of the diagnostic accuracies of the Spectralis, Cirrus, and RTVue optical coherence tomography devices in glaucoma. *Ophthalmology* 2011; **118**(7): 1334-9.
72. Leite MT, Zangwill LM, Weinreb RN, Rao HL, Alencar LM, Medeiros FA. Structure-function relationships using the Cirrus spectral domain optical coherence tomograph and standard automated perimetry. *J Glaucoma* 2012; **21**(1): 49-54.
73. Rao HL, Zangwill LM, Weinreb RN, Leite MT, Sample PA, Medeiros FA. Structure-function relationship in glaucoma using spectral-domain optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2011; **129**(7): 864-71.
74. Heindl LM, Adler W, El-Malahi O, et al. The Optimal Diameter for Circumpapillary Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Measurement by SD-OCT in Glaucoma. *J Glaucoma* 2018; **27**(12): 1086-93.
75. Unterlauff JD, Theilig T, Hasan S, Böhm MR, Rauscher F. [Analysis of Glaucomatous Changes of the Macula Using Optical Coherence Tomography]. *Klin Monbl Augenheilkd* 2020; **237**(2): 185-91.
76. Unterlauff JD, Rehak M, Böhm MRR, Rauscher FG. Analyzing the impact of glaucoma on the macular architecture using spectral-domain optical coherence tomography. *PLoS One* 2018; **13**(12): e0209610.
77. Takayama K, Hangai M, Durbin M, et al. A novel method to detect local ganglion cell loss in early glaucoma using spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; **53**(11): 6904-13.
78. Hood DC. Improving our understanding, and detection, of glaucomatous damage: An approach based upon optical coherence tomography (OCT). *Prog Retin Eye Res* 2017; **57**: 46-75.
79. Pazos M, Dyrda AA, Biarnés M, et al. Diagnostic Accuracy of Spectralis SD OCT Automated Macular Layers Segmentation to Discriminate Normal from Early Glaucomatous Eyes. *Ophthalmology* 2017; **124**(8): 1218-28.
80. Hood DC, Raza AS, de Moraes CG, Liebmann JM, Ritch R. Glaucomatous damage of the macula. *Prog Retin Eye Res* 2013; **32**: 1-21.
81. Ctori I, Huntjens B. Repeatability of Foveal Measurements Using Spectralis Optical Coherence Tomography Segmentation Software. *PLoS One* 2015; **10**(6): e0129005.
82. Jeoung JW, Choi YJ, Park KH, Kim DM. Macular ganglion cell imaging study: glaucoma diagnostic accuracy of spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; **54**(7): 4422-9.
83. Curcio CA, Allen KA. Topography of ganglion cells in human retina. *J Comp Neurol* 1990; **300**(1): 5-25.

84. Hood DC, Kardon RH. A framework for comparing structural and functional measures of glaucomatous damage. *Prog Retin Eye Res* 2007; **26**(6): 688-710.
85. Kim NR, Lee ES, Seong GJ, Kim JH, An HG, Kim CY. Structure-function relationship and diagnostic value of macular ganglion cell complex measurement using Fourier-domain OCT in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; **51**(9): 4646-51.
86. Garas A, Vargha P, Holló G. Diagnostic accuracy of nerve fibre layer, macular thickness and optic disc measurements made with the RTVue-100 optical coherence tomograph to detect glaucoma. *Eye (Lond)* 2011; **25**(1): 57-65.
87. Kita Y, Kita R, Takeyama A, Takagi S, Nishimura C, Tomita G. Ability of optical coherence tomography-determined ganglion cell complex thickness to total retinal thickness ratio to diagnose glaucoma. *J Glaucoma* 2013; **22**(9): 757-62.
88. Oddone F, Lucenteforte E, Michelessi M, et al. Macular versus Retinal Nerve Fiber Layer Parameters for Diagnosing Manifest Glaucoma: A Systematic Review of Diagnostic Accuracy Studies. *Ophthalmology* 2016; **123**(5): 939-49.
89. Harwerth RS, Carter-Dawson L, Shen F, Smith EL, 3rd, Crawford ML. Ganglion cell losses underlying visual field defects from experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; **40**(10): 2242-50.
90. Bussell II, Wollstein G, Schuman JS. OCT for glaucoma diagnosis, screening and detection of glaucoma progression. *Br J Ophthalmol* 2014; **98 Suppl 2**(Suppl 2): ii15-9.
91. Wolfs RC, Klaver CC, Ramrattan RS, van Duijn CM, Hofman A, de Jong PT. Genetic risk of primary open-angle glaucoma. Population-based familial aggregation study. *Arch Ophthalmol* 1998; **116**(12): 1640-5.
92. Sun AJ, Gomide G, Tsamis E, et al. Understanding Patterns of Preserved Retinal Ganglion Cell Layer in Advanced Glaucoma as Seen With Optical Coherence Tomography. *J Glaucoma* 2024; **33**(8): 539-48.
93. Hood DC, La Bruna S, Leshno A, et al. A Model of Progression to Help Identify Macular Damage Due to Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2023; **64**(15): 8.
94. Makhmutov V, Adler W, Matos PAW, et al. Intraday repeatability of macular layers measurements in glaucomatous and non-glaucomatous patients using spectral-domain optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2024; **262**(10): 3287-94.
95. Rüfer F, Bartsch JJ, Erb C, Riehl A, Zeitz PF. Epiretinal membrane as a source of errors during the measurement of peripapillary nerve fibre thickness using spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2016; **254**(10): 2017-23.
96. Mansberger SL, Menda SA, Fortune BA, Gardiner SK, Demirel S. Automated Segmentation Errors When Using Optical Coherence Tomography to Measure Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2017; **174**: 1-8.

97. Asrani SG, McGlumphy EJ, Al-Aswad LA, et al. The relationship between intraocular pressure and glaucoma: An evolving concept. *Prog Retin Eye Res* 2024; **103**: 101303.
98. Birhanu G, Tegegne AS. Predictors for elevation of Intraocular Pressure (IOP) on glaucoma patients; a retrospective cohort study design. *BMC Ophthalmol* 2022; **22**(1): 254.
99. Rabiolo A, Montesano G, Crabb DP, Garway-Heath DF. Relationship between Intraocular Pressure Fluctuation and Visual Field Progression Rates in the United Kingdom Glaucoma Treatment Study. *Ophthalmology* 2024; **131**(8): 902-13.
100. Ranran C, Jinming L, Yujie L, et al. Machine Learning Models for Predicting 24-Hour Intraocular Pressure Changes: A Comparative Study. *Med Sci Monit* 2024; **30**: e945483.
101. Nakano N, Hangai M, Nakanishi H, et al. Macular ganglion cell layer imaging in preperimetric glaucoma with speckle noise-reduced spectral domain optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2011; **118**(12): 2414-26.
102. Kim HJ, Park KH, Kim YK, Jeoung JW. Evaluation of Layer-by-Layer Segmented Ganglion Cell Complex Thickness for Detecting Early Glaucoma According to Different Macular Grids. *J Glaucoma* 2017; **26**(8): 712-7.
103. Chien JL, Ghassibi MP, Patthanathamrongkasem T, et al. Glaucoma Diagnostic Capability of Global and Regional Measurements of Isolated Ganglion Cell Layer and Inner Plexiform Layer. *J Glaucoma* 2017; **26**(3): 208-15.
104. Na JH, Kook MS, Lee Y, Yu SJ, Choi J. Detection of macular and circumpapillary structural loss in normal hemifield areas of glaucomatous eyes with localized visual field defects using spectral-domain optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012; **250**(4): 595-602.
105. Mori S, Hangai M, Sakamoto A, Yoshimura N. Spectral-domain optical coherence tomography measurement of macular volume for diagnosing glaucoma. *J Glaucoma* 2010; **19**(8): 528-34.
106. Giovannini A, Amato G, Mariotti C. The macular thickness and volume in glaucoma: an analysis in normal and glaucomatous eyes using OCT. *Acta Ophthalmol Scand Suppl* 2002; **236**: 34-6.
107. Leung CK, Chan WM, Yung WH, et al. Comparison of macular and peripapillary measurements for the detection of glaucoma: an optical coherence tomography study. *Ophthalmology* 2005; **112**(3): 391-400.
108. Greenfield DS, Bagga H, Knighton RW. Macular thickness changes in glaucomatous optic neuropathy detected using optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2003; **121**(1): 41-6.
109. Seo JH, Kim TW, Weinreb RN, Park KH, Kim SH, Kim DM. Detection of localized retinal nerve fiber layer defects with posterior pole asymmetry analysis of spectral domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; **53**(8): 4347-53.

110. Asrani S, Rosdahl JA, Allingham RR. Novel software strategy for glaucoma diagnosis: asymmetry analysis of retinal thickness. *Arch Ophthalmol* 2011; **129**(9): 1205-11.
111. Gupta D, Asrani S. Macular thickness analysis for glaucoma diagnosis and management. *Taiwan J Ophthalmol* 2016; **6**(1): 3-7.
112. Um TW, Sung KR, Wollstein G, Yun SC, Na JH, Schuman JS. Asymmetry in hemifield macular thickness as an early indicator of glaucomatous change. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; **53**(3): 1139-44.
113. Yamada H, Hangai M, Nakano N, et al. Asymmetry analysis of macular inner retinal layers for glaucoma diagnosis. *Am J Ophthalmol* 2014; **158**(6): 1318-29.e3.
114. Kim EK, Park HL, Park CK. Segmented inner plexiform layer thickness as a potential biomarker to evaluate open-angle glaucoma: Dendritic degeneration of retinal ganglion cell. *PLoS One* 2017; **12**(8): e0182404.
115. Zhang C, Tatham AJ, Weinreb RN, et al. Relationship between ganglion cell layer thickness and estimated retinal ganglion cell counts in the glaucomatous macula. *Ophthalmology* 2014; **121**(12): 2371-9.
116. Mohammadzadeh V, Su E, Rabiolo A, et al. Ganglion Cell Complex: The Optimal Measure for Detection of Structural Progression in the Macula. *Am J Ophthalmol* 2022; **237**: 71-82.
117. Hasegawa T, Akagi T, Yoshikawa M, et al. Microcystic Inner Nuclear Layer Changes and Retinal Nerve Fiber Layer Defects in Eyes with Glaucoma. *PLoS One* 2015; **10**(6): e0130175.
118. Kim EK, Park HL, Park CK. Relationship between Retinal Inner Nuclear Layer Thickness and Severity of Visual Field Loss in Glaucoma. *Sci Rep* 2017; **7**(1): 5543.

7. Anhang

7.1. Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Bezeichnung der Quadrate des 8x8 Posterior-Pole-Gitters (eigene Darstellung). Das Bild konfokaler Scanning-Laser-Ophthalmoskopie des Auges mit darauf projiziertem Posterior-Pole-Gitter (schwarz) und der Nummerierung des Quadrates (weiße Zahl). 24
- Abbildung 2: Bland-Altman-Diagramm zur Wiederholbarkeit der gesamten Netzhautdicke (RT) in der Glaukomgruppe (N = 88). 28
- Abbildung 3: Bland-Altman-Diagramm zur Darstellung der Wiederholbarkeit der gesamten Netzhautdicke (RT) in der OHT-Gruppe (N = 53). 29
- Abbildung 4: Bland-Altman-Diagramm zur Darstellung der Wiederholbarkeit der gesamten Netzhautdicke (RT) in der Kontrollgruppe (N = 253). 29
- Abbildung 5: ROC-Analysegrafiken zur Bewertung der diagnostischen Aussagekraft der Dickenmessungen der Ganglienzellschicht (GCL) im oberen Hemifeld (superior, blaue Linie), unteren Hemifeld (inferior, grüne Linie) und im gesamten Feld (gesamt, rote Linie). 33
- Abbildung 6: ROC-Analysegrafiken zur Bewertung der diagnostischen Aussagekraft der Dickenmessungen der retinalen Nervenfaserschicht (RNFL) im oberen Hemifeld (superior, blaue Linie), unteren Hemifeld (inferior, grüne Linie) und im gesamten Feld (gesamt, rote Linie). 33
- Abbildung 7: ROC-Analysegrafiken zur Bewertung der diagnostischen Aussagekraft der Dickenmessungen der inneren plexiformen Schicht (IPL) im oberen Hemifeld (superior, blaue Linie), unteren Hemifeld (inferior, grüne Linie) und im gesamten Feld (gesamt, rote Linie). 34

7.2. Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1: Demografische und Ausgangsdaten der Probanden. | 26 |
| Tabelle 2: Mittelwerte der morphometrischen Parameter und deren absolute Differenz zu zwei Zeitpunkten. | 27 |
| Tabelle 3: Intraklassen-Korrelationskoeffizienten der makulären morphometrischen Parameter zwischen zwei Messungen. | 30 |
| Tabelle 4: Dicke der makulären Schichten im superioren und inferioren Hemifeld sowie im gesamten Feld. | 31 |
| Tabelle 5: ROC-Analyse zur Bewertung der Sensitivität bei 95 % und 90 % Spezifität. | 32 |
| Tabelle 6: DeLong-Test und bootstrap-geschätzte P-Werte zum Vergleich der AUCs. | 34 |
| Tabelle 7: DeLong-Test und bootstrap-geschätzte P-Werte zum Vergleich der pAUCs. | 35 |

8. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

Makhmutov V, Adler W, Matos PAW, et al. Intraday repeatability of macular layers measurements in glaucomatous and non-glaucomatous patients using spectral-domain optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2024; 262(10): 3287-94.