

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

**Vergleich morphometrischer Vermessungen von  
Makropapillen mittels optischer  
Kohärenztomographie und konfokaler Laser-  
Scanning Tomographie zur Glaukomdiagnostik**

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

vorgelegt von  
Vincent Weber  
aus Minden

promoviert am 03. Februar 2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

2022



## **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.

*Vincent Weber*

---

Köln, den 07.03.2022

Unterschrift

## **Anmerkung des Autors**

Im Folgenden wird zur Vermeidung der Geschlechterdiskriminierung oder einer Verletzung des Gleichheitsgrundsatzes unter Zuhilfenahme des Doppelpunktes eine geschlechtergerechte Sprache angewandt. Unter den Variationen der genderneutralen Optionen wurde sich aufgrund umfassenden Einbezugs aller Geschlechteridentifikationen und größtmöglicher Barrierefreiheit für die Verwendung des Doppelpunktes entschieden.

## **Danksagung**

Ich möchte mich bei meinem Doktorvater Herrn Professor Ludwig Heindl für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und seine fortwährend konstruktive Unterstützung und Motivation bedanken.

Mein besonderer Dank gilt zudem den Mitarbeitenden von Poliklinik und augendiagnostischem Funktionslabor des Zentrums für Augenheilkunde der Universität zu Köln. Ich danke meinen Schwestern, meiner Familie und meinen Freunden für den starken sozialen Rückhalt und die zusätzlichen Augenpaare während der Korrektur.

Zudem danke ich meiner Mama Birgit für ihre Liebe, Motivation, Unterstützung und ihren schier grenzenlosen Optimismus, über den Rahmen dieser Promotion hinaus.

Abschließend gilt der größte Dank meiner Ehefrau Charlotte dafür, dass sie mir gezeigt hat, was im Leben wirklich wichtig ist. Etwas Schöneres als dich an meiner Seite zu haben, gibt es nicht.



*Für meinen Papa*

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>8</b>
<b>1 Zusammenfassung</b> .....	<b>9</b>
<b>2 Einleitung</b> .....	<b>11</b>
2.1 Das Glaukom - Eine Erkrankung von globaler Relevanz .....	11
2.1.1 Definition und Begriffsherkunft.....	11
2.1.2 Epidemiologische Situation .....	12
2.1.3 Klassifikation und Differentialdiagnose .....	13
2.1.4 Ätiologie und Risikofaktoren.....	14
2.1.5 Pathophysiologie.....	16
2.1.6 Klinische Präsentation.....	19
2.1.7 Ansatzpunkte der Glaukomtherapie.....	20
2.2 Streifzug durch die Glaukomdiagnostik .....	22
2.2.1 Anatomische Grundlagen des hinteren Augenabschnittes .....	23
2.2.2 Strukturelle glaukomatöse Veränderungen.....	24
2.2.2.1 Diagnostische Herausforderungen bei Mikro- und Makropapillen.....	25
2.2.3 Funktionelle Diagnostik mittels Perimetrie .....	26
2.3 Fragestellungen und Ziel der Arbeit .....	28
<b>3 Material und Methoden</b> .....	<b>30</b>
3.1 Studiendesign.....	30
3.2 Rekrutierung, Datenerhebung und Anonymisierung .....	31
3.3 Morphometrische Vermessungsmethoden.....	35
3.3.1 Die optische Kohärenztomographie .....	35
3.3.1.1 Grundlegendes Funktionsprinzip.....	35
3.3.1.2 Grundlagen der OCT des hinteren Augenabschnittes .....	37
3.3.1.3 Bruch-Membran-Öffnungsfläche .....	37
3.3.1.4 BMO-MRW als morphometrischer Parameter.....	40
3.3.1.5 RNFL als morphometrischer Parameter.....	43
3.3.1.6 Durchführung der OCT-Analysen.....	45

3.3.2	Die konfokale Laser-Scanning Tomographie .....	45
3.3.2.1	Grundlegendes Funktionsprinzip.....	46
3.3.2.2	DM-RA als morphometrischer Parameter .....	46
3.3.2.3	Durchführung der cSLT-Analyse .....	47
3.4	Perimetrie .....	47
3.4.1	Das Octopus 101 Perimeter.....	48
3.4.2	Perimetrische Indizes.....	48
3.4.3	Klassifikation perimetrischer Ergebnisse .....	51
3.4.4	Durchführung der Perimetrie.....	51
3.5	Statistische Auswertung .....	52
<b>4</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>54</b>
4.1	Makropapille und Glaukom.....	54
4.1.1	Struktur-Funktionsbeziehungen .....	56
4.2	Makropapille und okuläre Hypertension .....	60
4.3	Makropapille ohne glaukomatöse Schäden.....	62
4.4	Vergleich der diagnostischen Power der Parameter .....	63
4.5	Sektorielle Analyse .....	67
4.5.1	Bruch-Membran basierte minimale Randsaumbreite.....	67
4.5.2	Peripapilläre retinale Nervenfaserschichtdicke .....	70
4.5.3	Neuroretinale Randsaumfläche.....	73
4.5.4	Sektoriieller Vergleich der diagnostischen Power der Parameter.....	76
<b>5</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>80</b>
5.1	Aktueller Forschungsstand in Bezug auf die Fragestellung .....	80
5.2	Struktur-Funktionsbeziehungen.....	82
5.3	Bruch-Membran basierte minimale Randsaumbreite .....	85
5.4	Sektorielle Analysen .....	87
5.5	Vergleich der diagnostischen Power der Parameter .....	89
5.6	Ausblick auf die weitere wissenschaftliche Forschung .....	90
5.7	Limitationen dieser Studie .....	91
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>93</b>

<b>7 Anhang</b> .....	<b>100</b>
7.1 Abbildungsverzeichnis .....	100
7.2 Tabellenverzeichnis .....	102
<b>8 Veröffentlichungen</b> .....	<b>103</b>

## Abkürzungsverzeichnis

OWG	Offenwinkelglaukom
pOWG	Primäres Offenwinkelglaukom
AUC	Area under the Curve (engl.) = Fläche unter der Kurve
BCVA	Best-corrected visual acuity (engl.) = Bestkorrigierter Visus
BMO	Bruch's membrane opening (engl.) = Bruch-Membran-Öffnungsfläche
BMO-MRW	Bruch's membrane opening minimum rim width (engl.) = BMO-basierte minimale Randsaumbreite
cSLT	Confocal scanning laser tomography (engl.) = Konfokale Laser-Scanning Tomographie
DM-RA	Disc margin rim area (engl.) = Neuroretinale Randsaumfläche
EGS	Europäische Glaukomgesellschaft
FD	Functional defect (engl.) = Funktioneller Defekt
FD-OCT	Frequency-domain-OCT (engl.), Synonym: SD-OCT
HRT	Heidelberg Retina Tomograph
ILM	Membrana limitans interna (engl.) = Intern limitierende Membran
IOD	Intraokularer Druck
MD	Mean deviation (engl.) = Mittlere Defekttiefe
N.	Nervus
OCT	Optical coherence tomography (engl.) = Optische Kohärenztomographie
PEX	Pseudoexfoliation
RNFL	Retinal nerve fiber layer (engl.) = Peripapilläre retinale Nervenfaserschichtdicke
ROC	Receiver Operating Characteristic (engl.)
SD-OCT	Spectral-domain-OCT (engl.), Synonym: FD-OCT

# 1 Zusammenfassung

Die Einführung der (Spectral-domain-) Optischen Kohärenztomographie (SD-OCT) hat die Vorsorge des Glaukoms revolutioniert. Ihre diagnostischen Möglichkeiten scheinen auch für Patient:innen mit einer herausfordernden Papillenmorphologie im Sinne einer Mikro- oder Makropapille neue Pfade im Rahmen von Prophylaxe und Verlaufsbeurteilung zu eröffnen.

Gleichwohl existieren trotz fortgeschrittener Etablierung der Methodik zum Zeitpunkt dieser Studie noch keine festen Referenzwerte oder -bereiche für Makropapillen, da die Mehrzahl der Studien zur Erweiterung der normativen Datengrundlage primär Individuen mit normalgroßen Papillen in die Analysen einbezog. Aus diesem Grunde hat sich die Notwendigkeit einer vergleichenden Analyse hinsichtlich der diagnostischen Wertigkeit der randsaumbasierten Vermessungen im Rahmen der konfokalen Laser-Scanning Tomographie (cSLT) (Neuroretinale Randsaumfläche, DM-RA) sowie der Bruch-Membran-Öffnungsfläche (BMO)-orientierten OCT-Diagnostik (BMO-basierte minimale Randsaumbreite, BMO-MRW und peripapilläre retinale Nervenfaserschichtdicke, RNFL) unter der Berücksichtigung von Makropapillen ergeben.

In diese Studie wurden 125 Patient:innen mit Makropapille aus dem Zentrum für Augenheilkunde des Universitätsklinikums Köln eingeschlossen und in drei diagnostische Gruppen eingeteilt: Glaukom (44 Patient:innen), okuläre Hypertension (11 Personen) und ohne Hinweise auf glaukomatöse Veränderungen (70 Proband:innen). Die drei im Fokus stehenden morphometrischen Parameter wurden innerhalb der drei Diagnosegruppen ermittelt und bei glaukomatös veränderten Papillen auf Korrelationen untereinander untersucht. Alle Korrelationen waren dabei signifikant positiv, am stärksten fiel der Zusammenhang zwischen der BMO-MRW und der DM-RA aus ( $p$ -Wert  $< 0,001$ ).

Darüber hinaus wurde die Struktur-Funktionsbeziehung der Messparameter entlang zweier perimetrischer Stadieneinteilungen untersucht. Dazu wurden diese mit funktionellen Schädigungen als Ergebnis perimetrischer Daten korreliert. Am prägnantesten fiel die Korrelation zwischen der BMO-MRW und dem Mean Defekt (MD) aus ( $p$ -Wert  $< 0,001$ ). Betrachtet man die Zusammenhänge im Verlauf der Glaukomstadien, zeigten alle Parameter einen signifikanten Negativtrend entlang der Progression.

Um die drei Vermessungsparameter bezüglich ihrer diagnostischen Güte zur Detektion eines Glaukoms bei Patient:innen mit Makropapille vergleichend zu beurteilen, wurde auf signifikante Unterschiede der diagnostischen Power zwischen ihnen geprüft. Dabei zeigte sich die AUC (Area under the Curve) der BMO-MRW im Rahmen der ROC (Receiver Operating Characteristic)-Analyse am größten (AUC = 0,96), gefolgt von der DM-RA (AUC = 0,91) und der RNFL (AUC = 0,89). Es kann darauf geschlossen werden, dass die diagnostische Power der BMO-MRW somit am größten ist. Diese Untersuchungsergebnisse decken sich mit der ergänzenden Analyse im Alterskollektiv > 44 Jahre.

Zuletzt erfolgte mithilfe der drei Vermessungsparameter die differenzierte Betrachtung einzelner Papillensektoren bezüglich Veränderungen bei Glaukompatient:innen. Für alle Sektoren wurde die diagnostische Power der drei Parameter bestimmt und auf signifikante Unterschiede geprüft. Erwartungsgemäß präsentierten sich BMO-MRW, RNFL sowie DM-RA aller analysierten Sektoren bei Personen mit Glaukom-Diagnose signifikant reduziert verglichen mit der Kontrollgruppe. Die Betrachtung der einzelnen Sektoren mittels BMO-MRW sowie RNFL zeigte, dass die Abnahme in den inferioren Abschnitten am größten ausfiel. Allein für den Fall der DM-RA zeigte sich die absolute Differenz zwischen den Patient:innengruppen nasal und temporal am größten. Passend dazu zeigte sich die diagnostische Power bei allen Parametern in den temporalen Sektoren am größten. Die diagnostische Power der BMO-MRW überstieg die von RNFL und DM-RA in allen Sektoren.

Unter Berücksichtigung der Befunde vorausgegangener Studien zeigte sich auch in dieser Untersuchung die BMO-MRW in einem hohen Maße fähig, Glaukompatient:innen und gesunde Individuen mit Makropapillen voneinander zu diskriminieren. Die auf der SD-OCT-basierenden Parameter übertrafen insgesamt den HRT-Messwert DM-RA. Zudem scheint die BMO-MRW am besten dazu in der Lage zu sein, die Struktur-Funktionsbeziehung abzubilden. Es liegt nahe, dass die BMO-basierten Analyseverfahren, die aufgrund der breiten Studienlage schon seit längerem Teil des Standarddiagnostikums sind, für den Fall spezieller Papillenmorphologien auf eine breitere Datenbasis gestellt werden sollten. Um noch fundiertere Aussagen für Patient:innen mit besonderen Morphologien im Rahmen von Vorsorge und Progressionsanalyse zu

liefern, sollten weitere Studien mit dem Fokus auf belastbare Referenzbereiche erfolgen. So kann die diagnostische Wertigkeit der BMO-basierten Vermessungen der Papille noch mehr Menschen zugutekommen.

## **2 Einleitung**

### **2.1 Das Glaukom - Eine Erkrankung von globaler Relevanz**

Das Glaukom stellt eines der bedeutsamsten Krankheitsbilder der Augenheilkunde dar und ist sowohl in Deutschland als auch weltweit die zweithäufigste Erblindungsursache [1]. Auch aufgrund des meist bis zum weit fortgeschrittenen Erkrankungsstadium symptomlosen Verlaufes stellt die klinische Diagnostik dieser chronisch progredienten Optikusneuropathie eine besondere Herausforderung dar [2]. Zusätzlich rückt die aufgrund steigender Lebenserwartung stetig wachsende Inzidenz ein besonderes wissenschaftliches Interesse auf die effektive Früherkennung der Erkrankung, welche die augenärztlichen Berufsverbände für Patient:innen ab etwa 40 Jahren empfehlen [2, 3]. Der Therapiebeginn in frühen Erkrankungsstadien ist insbesondere innerhalb der bekannten Risikogruppen von entscheidender Bedeutung für die Betroffenen und kann ein Fortschreiten von Folgeschäden häufig entweder aufhalten oder zumindest verlangsamen [2]. Eine Regeneration der durch ein Glaukom verursachten Schäden an den Sehnervenfasern ist nicht möglich [2].

#### **2.1.1 Definition und Begriffsherkunft**

Unter dem Begriff Glaukom oder laienhaft „Grüner Star“ fasst man eine sehr heterogene Gruppe von Erkrankungen zusammen, welchen eine progrediente, neurodegenerative Komponente gemein ist. Es kommt zu Schädigungen des Nervus opticus (N. opticus), die als Vergrößerung der zentralen Exkavation der Papille und Verschmälerung des neuroretinalen Randsaumes sichtbar werden. Diese irreversiblen Schäden des Sehnervenkopfes sowie der retinalen Nervenfaserschicht haben Verluste der visuellen Funktion in Form charakteristischer Gesichtsfeldausfälle zur Folge. Häufig, jedoch nicht ausschließlich, ist eine Erhöhung des intraokularen Druckes (IOD) Ursache des Nervenfaserverlustes. Primäre Glaukome treten spontan und ohne bekannte Assoziation zu anderen Erkrankungen auf. Das sekundäre Glaukom hingegen tritt in



Folge anderer ophthalmologischer oder systemischer Erkrankungen, Medikamentengaben oder anderer Therapiemaßnahmen auf. [4]

Seit der frühen Medizinhistorie unterlag der Glaukom-Begriff einem ständigen Wandel. War der erhöhte Augeninnendruck lange ein fester Bestandteil der Definition, so weiß man zum Zeitpunkt der Veröffentlichung dieser Arbeit, dass es sich zwar um einen entscheidenden Risikofaktor handelt, dieser jedoch nicht pathognomonisch ist [5]. Auch bei normwertigem Augeninnendruck kann es zu glaukomatösen Veränderungen der Papille kommen (Normaldruckglaukom). Bei der sogenannten okulären Hypertension hingegen liegt eine Erhöhung des Augeninnendruckes vor, ohne gleichzeitig auftretende pathologische Veränderungen. Die neuere Fassung der Glaukom-Definition führt nicht selten zu Verständnisproblemen, auch auf Patient:innenseite, da das Glaukom häufig allein mit der Erhöhung des Augeninnendruckes assoziiert und beschrieben wird. [2]

### 2.1.2 Epidemiologische Situation

Weltweit stellt das Glaukom in Ländern des Globalen Südens<sup>1</sup> wie Nordens<sup>2</sup> die zweithäufigste Ursache für Erblindungen nach der Katarakt dar und erlangt damit hohe gesellschaftliche und wirtschaftliche Relevanz. In Deutschland sowie den meisten anderen Ländern des Globalen Nordens wird die altersbedingte Makuladegeneration für etwa 50 % der Fälle von Erblindung verantwortlich gemacht, gefolgt von Glaukom und diabetischer Retinopathie. [1, 6]

Bei Menschen mit europäischer Herkunft sowie weltweit betrachtet kommt das primäre Offenwinkelglaukom (pOWG) am häufigsten vor (90% aller Glaukome, Prävalenz 3,1 %, höchster Wert mit 4,2 % auf dem afrikanischen Kontinent) [7]. Die Prävalenz in Deutschland kann bei den über 40-jährigen mit etwa 3,5 % angegeben werden und

---

Durch die Verwendung der im Folgenden erläuterten Begriffe soll eine sprachliche Hierarchie zwischen sog. „Industrie“- und „Entwicklungsländern“ vermieden werden. Die Bezeichnungen sind losgelöst von der geografischen Lage dieser Länder zu verstehen.

<sup>1</sup> **Länder des Globalen Südens** = Länder, welche gesellschaftspolitisch und ökonomisch benachteiligt sind (meist in Folge des Kolonialismus) und oft über eine mangelhafte Gesundheitsversorgung verfügen.

<sup>2</sup> **Länder des Globalen Nordens** = Länder, welche gesellschaftspolitisch und ökonomisch gegenüber anderen Ländern privilegiert sind und oft über eine sehr gute und hochmoderne medizinische Versorgung verfügen.

steigt mit dem Alter (Altersgruppe > 90 Jahre) sogar auf ca. 10 % an [8]. Männer sind zudem marginal häufiger betroffen [8].

Die Prävalenz des Engwinkelglaukoms liegt weltweit bei 0,5 %, davon betreffen 75 % der Fälle Patient:innen mit asiatischer Abstammung [7]. Kongenitale und juvenile Glaukome sind deutlich seltener verbreitet [9]. Für die genaue Einteilung des Glaukoms siehe Kapitel 2.1.3 Klassifikation und Differentialdiagnose.

Schätzungen gehen bei einer steigenden Lebenserwartung von einer weltweit steigenden Prävalenz des Glaukoms aus. Lebten im Jahr 2013 etwa 64,3 Millionen Menschen zwischen 40 und 80 Jahren mit der Diagnose Glaukom, so wird angenommen, dass es bis 2040 zu einem erneuten Anstieg der Fallzahlen auf bis zu 112 Millionen kommen wird [7, 10].

Darüber hinaus wird in Deutschland von einer Dunkelziffer an nicht diagnostizierten, manifesten Glaukomerkrankungen von etwa 50 % ausgegangen. In Ländern des Globalen Südens kann sogar mit einer noch höheren Dunkelziffer gerechnet werden [11]. Aus der Tatsache der weltweit steigenden Prävalenz des Glaukoms sowie dem Aspekt, dass sich das Fortschreiten der Erkrankung in der Regel durch eine frühe und konsequente Therapie maßgeblich verlangsamt und eine Erblindung oft sogar verhindert werden kann, ergibt sich die hohe Relevanz effektiver Früherkennungsmethodik. Aufgrund der hohen volkswirtschaftlichen Belastungen durch diese in Deutschland zweithäufigste Erblindungsursache ist die Verbesserung der Screening- und Diagnostikmethoden auch aus ökonomischer Sicht von hoher Relevanz [1].

### **2.1.3 Klassifikation und Differentialdiagnose**

Die europäische Glaukomgesellschaft (EGS) unterteilt das Glaukom unter anderem in [12]:

1. Kongenitales Glaukom
  - a. Primäres kongenitales Glaukom
  - b. Sekundäres kongenitales Glaukom
2. Offenwinkelglaukom (OWG)
  - a. Primäres Offenwinkelglaukom<sup>3</sup>

---

<sup>3</sup> Zur Vereinfachung wird im Rahmen dieser Arbeit fortan mit dem Begriff „primäres Offenwinkelglaukom“ (pOWG) stets das primäre Offenwinkelglaukom mit Erhöhung des Intraokulardruckes bezeichnet.

- i. Primäres Offenwinkelglaukom mit IOD-Erhöhung
    - ii. Normaldruckglaukom
  - b. Sekundäres Offenwinkelglaukom
    - i. (Pseudo-) Exfoliationsglaukom (PEX-Glaukom)
    - ii. Pigmentdispersionsglaukom
    - iii. Phakolytisches Glaukom
    - iv. Hämorrhagisches Glaukom
    - v. Traumatisches Glaukom
    - vi. Steroidglaukom
    - vii. Iatrogen (beispielsweise Silikonölglaukom)
- 3. Engwinkelglaukom
  - a. Primäres Engwinkelglaukom
    - i. Akutes Engwinkelglaukom
    - ii. Chronisches Engwinkelglaukom
  - b. Sekundäres Engwinkelglaukom
    - i. Neovaskularisationsglaukom
    - ii. Iridocorneales Endothelsyndrom

Im Rahmen differentialdiagnostischer Überlegungen des pOWG ist neben anderen Glaukomformen primär die okuläre Hypertension zu nennen. Eine okuläre Hypertension zeichnet sich durch einen über einen längeren Zeitraum hinweg erhöhten Intraokulardruck ohne Zeichen glaukomatöser Sehnervenschädigungen oder Ausbildung von Gesichtsfelddefekten aus. Je nach vorliegendem Risikoprofil betroffener Patient:innen (beispielsweise sehr hohe Druckwerte, junges Alter, positive Familienanamnese) kann das Risiko für die Ausbildung eines OWG jedoch deutlich erhöht sein. [2]

#### **2.1.4 Ätiologie und Risikofaktoren**

Die heterogene Gruppe der Glaukome verbindet die fortschreitende Degeneration retinaler Ganglienzellen mit entsprechendem Funktionsverlust, welcher sich in Form irreversibler, schleichend progredienter Gesichtsfelddefekte manifestiert und insbesondere untherapiert nahezu immer in einer Erblindung mündet [13]. Vor allem bei den chronischen Glaukomen konnten die diesen Vorgängen zugrundeliegenden

biologischen Mechanismen bis zum Zeitpunkt des Verfassens dieser Arbeit noch nicht vollständig aufgedeckt werden [14].

Bei der Ätiologie der Glaukome fällt dem Intraokulardruck eine besondere Bedeutung zu, dessen pathophysiologische Grundlagen an anderer Stelle ausführlich beschrieben werden sollen (s. 2.1.5 Pathophysiologie). Der Zusammenhang zwischen Augennendruckwerten sowie der Entwicklung und Progredienz glaukomatöser Erkrankungen ist bekannt [13]. In vielen Fällen zeigen sich jedoch auch normwertige beziehungsweise nur moderat erhöhte Druckwerte [15]. Dies deckt sich mit der Erkenntnis, dass etwa 40 % der OWG-Patient:innen keine Druckwerte zeigen, welche nach derzeitiger Norm als erhöht zu bewerten wären (Normaldruckglaukom) [16]. Obwohl eine Erhöhung des IOD deutlich mit dem Auftreten einer glaukomatösen Erkrankung korreliert, diese jedoch nicht die Diagnose determiniert, kann lediglich von einem der wichtigsten und zum derzeitigen Stand einzigen modifizierbaren Risikofaktor gesprochen werden.

Ein weiterer, maßgeblicher Risikofaktor ist das Lebensalter. Die Inzidenz glaukomatöser Gesichtsfeldausfälle und Erblindungen steigt mit dem Alter deutlich an, weshalb sich die Prävalenz an der Bevölkerungsstruktur zu orientieren scheint [17, 18]. Im Falle des OWG beträgt diese in der Altersgruppe bis 55 Jahre < 1% und steigt mit einem Alter von 80 Jahren auf 4% an [19]. Bei Engwinkelglaukomen erkannte man einen Inzidenzsprung ab dem 60. Lebensjahr [20]. Auch die ethnische Abstammung spielt bei Betrachtung der Risikofaktoren eine Rolle. Im Vergleich tritt das OWG bei Menschen mit schwarzer Hautfarbe dreimal häufiger auf als in der weißen Bevölkerung [19]. Auch tritt die Erkrankung bei „Person of Colour“ in der Regel früher auf und ist häufig schwieriger zu regulieren [19]. Die höchsten Erkrankungsraten im Falle des Engwinkelglaukoms konnten in der asiatischen Bevölkerung und bei Inuit gemessen werden [21]. In der europäischen Bevölkerung liegt die Prävalenz im Vergleich am geringsten [16]. Beim OWG sind darüber hinaus eine familiäre Prädisposition [22], vasculäre Erkrankungen wie beispielsweise ein arterieller Hypertonus [23], Diabetes mellitus [24] sowie hohe Myopie (mit Brechkraftfehlern > -4 dpt.) [25] als Risikofaktoren zu nennen. Betrachtet man die Gruppe der Engwinkelglaukome konnten neben familiärer Disposition [22] ein weibliches Geschlecht [26], Hyperopie [27] sowie die Anwendung

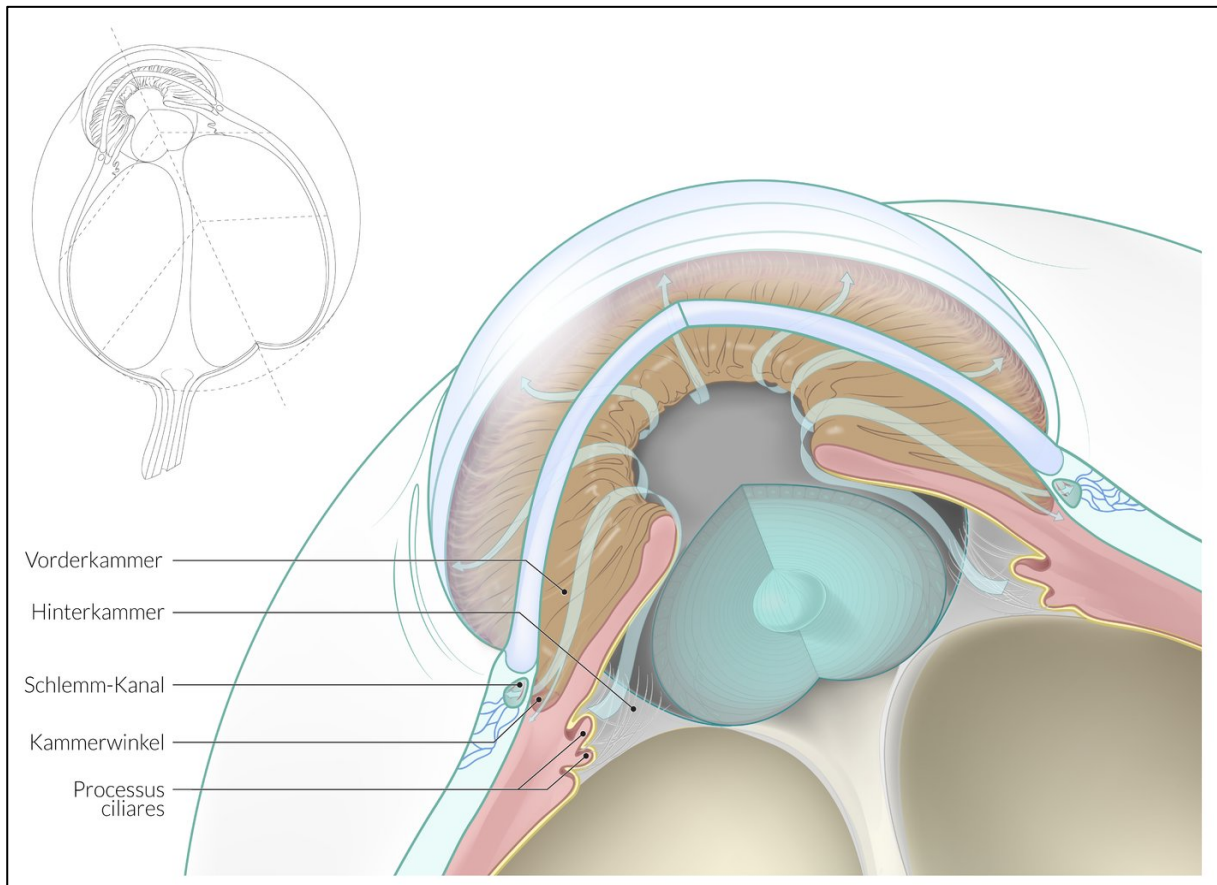
beziehungsweise Einnahme verschiedener Medikamente (unter anderem Phenylephrin, Glukokortikoide, Atropin und trizyklische Antidepressiva) [28] als Risikofaktoren identifiziert werden.

Generell wird bei glaukomatösen Erkrankungen von einer multifaktoriellen Genese unter dem Einfluss verschiedener genetischer Veranlagungen und Umwelteinflüssen ausgegangen [29].

### **2.1.5 Pathophysiologie**

Die besondere Rolle einer intraokularen Druckerhöhung wurde bereits angesprochen. Im Rahmen der Krankheitsentstehung sollen nun die pathophysiologischen Mechanismen genauer betrachtet werden.

Das Kammerwasser, welches durch die Zotten des Ziliarkörpers gebildet wird, pulsiert von der hinteren Augenkammer durch die Pupille in die Vorderkammer, wobei die Iris durch entsprechende Druckverhältnisse verdrängt werden muss (sog. Pupillarwiderstand) [30]. Der Großteil (ca. 85 %) der zirkadian sekretierten Flüssigkeit gelangt über den Kammerwinkel und das dort verlaufende Trabekelmaschenwerk in den skleral gelegenen Schlemm-Kanal (siehe Abbildung 1). Dieser zieht sich zirkulär um das Auge und verbindet den Kammerwinkel mit den episkleralen Venen. Ein kleiner Anteil des Kammerwassers fließt uveoskleral über die Iriswurzel ab [31]. Der Intraokulardruck wird also aus der Balance zwischen Sekretion, Drainage in die Vorderkammer und Abfluss bestimmt. Unter physiologischen Bedingungen verhalten sich die Zunahme des Intraokulardrucks und die Erhöhung der Abflussrate dabei proportional, sodass unter dauerhaften chronobiologischen sowie interindividuellen Schwankungen meist ein Druck zwischen 11 und 21 mmHg aufrechterhalten werden kann. Damit liegt dieser Wert etwas höher als der atmosphärische Druck, etwa auf dem Niveau der intrakraniellen Druckverhältnisse und wesentlich über dem mittleren Gewebedruck anderer Organe [30]. Zu einer Erhöhung des Druckes führen dabei in erster Linie Abflusshindernisse im Sinne pathologischer Veränderungen der drainierenden Strukturen und nicht die erhöhte Kammerwasserproduktion [2].



**Abbildung 1:** Abfluss des Kammerwassers über den Schlemm-Kanal.

Die Glaukome können nach der Konfiguration des Kammerwinkels in Offen- und Engwinkelglaukome, sowie angeborene Glaukome eingeteilt werden (siehe 2.1.3 Klassifikation und Differentialdiagnose) [32]. Im Falle des pOWG besteht ein freier Abflussweg für das Kammerwasser durch einen unauffälligen Kammerwinkel. Entwickeln sich unter diesen Konditionen bei normalen IOD-Werten glaukomatöse Schädigungen, spricht man von einem Normaldruckglaukom. Hier scheint eine papilläre Druckempfindlichkeit im Fokus zu stehen, die von vaskulären Veränderungen flankiert zu werden scheint [33-35]. Bei sekundären Ursachen besteht hingegen ein erhöhter Abflusswiderstand durch Ablagerungen verschiedenen Ursprungs im Bereich von Trabekelmaschenwerk oder Schlemm-Kanal. Neben dem PEX-Glaukom beruhen auch das Pigmentdispersions- sowie das phakolytische Glaukom auf diesem Mechanismus. Bei Pigmentdispersionsglaukomen fallen Anteile des Pigmentepithels der Iris aus und das phakolytische Glaukom ist mit dem Auftreten einer hypermaturen Katarakt assoziiert, wodurch Linsenproteine den Kammerwinkel verlegen. Der IOD ist in all diesen Fällen erhöht.

Auch in Fällen des pOWG kann eine Druckerhöhung (ohne offensichtliche Veränderungen) vorliegen, jedoch sind in diesem Falle die Umstände, welche dieser Tatsache zugrunde liegen noch nicht vollständig verstanden worden. [36, 37]

Im Falle eines Engwinkelglaukoms liegen spezielle Gegebenheiten vor, sodass die peripheren Anteile der Iris in direktem Kontakt zu Trabekelmaschenwerk und Cornea stehen. Durch diesen Zustand ist der Kammerwinkel verengt, es kommt zu einer Abflussbehinderung des Kammerwassers, welches sich somit zurückstaut und der IOD ansteigt. Einerseits wird der beschriebene iridocorneale Kontakt durch anatomische Varianten begünstigt (z.B. eine flache Vorderkammer bei Hyperopie oder die Vorwölbung der Linsenvorderfläche). Andererseits entsteht durch den erhöhten Abflusswiderstand eine Druckdifferenz zwischen Vorder- (niedriger Druck) und Hinterkammer (höherer Druck), welche zusätzlich die Kontaktfläche zwischen Linsenvorderfläche und Irisrückseite und damit wiederum den Abflusswiderstand vergrößert. Bei Vorliegen der genannten Konditionen, spricht man von einer primären Form des Engwinkelglaukoms [38]. Im Rahmen des sekundären Engwinkelglaukoms wird der Kammerwinkel durch verschiedenartige Ursachen verlegt. Häufig sind Neovaskularisationsprozesse der Iris (Rubeosis iridis der peripheren Irisanteile) beispielsweise im Rahmen retinaler Ischämien bei diabetischer Retinopathie, Vernarbungs- und Sklerosierungsprozesse von Cornea oder Trabekelmaschenwerk (z.B. im Rahmen einer chronisch-entzündlichen Uveitis) oder fibrotische Verwachsungen zwischen Iris und Linse (Synechien) ursächlich [39].

Den Glaukomformen ist die Neuropathie des N. opticus gemeinsam, welche sich als Verlust der Nervenfasern des neuroretinalen Randsaumes, welcher aus Nervenfasern und Astrozyten gebildet wird, sowie einer Exkavation des Sehnervenkopfes manifestiert [40]. Auch wenn die pathophysiologischen Grundlagen des Glaukoms sowie die Mechanismen des zum Teil massiven Ganglienzellverlustes einer weiteren wissenschaftlichen Klärung bedürfen, scheint der Sehnervenkopf als Austrittsstelle retinaler Ganglienzellen eine herausgehobene Rolle einzunehmen. Im Speziellen fungiert die Lamina cribrosa sclerae an dieser Stelle als siebartige Struktur aus Kollagenfasern, durch welche Nervenfasern und Blutgefäße von intra- nach extrabulbär ziehen. Jenseits dieser Lamelle setzen sich die Axone retinaler Ganglienzellen umgeben von

Myelinscheiden als N. opticus fort. Eine intraokuläre Druckerhöhung führt neben einem verringerten Perfusions- beziehungsweise Liquordruckes ebenfalls zu einem Druckgradienten entlang der Lamina cribrosa, welcher sich als mögliche Kompression und Deformation von Grenzsicht und durchtretenden Strukturen, sowie einer papillären Minderperfusion manifestiert. Insbesondere kann es durch Remodellierungsprozesse infolge der druckbedingten Formveränderung zu einer Beeinträchtigung des beschriebenen axonalen Transportes und einer dadurch bedingten Ischämie kommen, welche in einem Ganglienzelluntergang sowie Vernarbung des Bereiches mündet. [41, 42]

### **2.1.6 Klinische Präsentation**

Symptome in frühen Erkrankungsstadien sind im Falle des pOWG eine Seltenheit. So machen sich die zumeist initial auftretenden Einschränkungen des peripheren Gesichtsfeldes nicht sofort bemerkbar, sofern die zentrale Sehkraft noch erhalten ist. Vielmehr zeigen sich erst durch einen manifesten und weit fortgeschrittenen Ganglienzellverlust prominente Einschränkungen des Sehvermögens mit Auswirkungen auf den Alltag der Patient:innen. Es wird davon ausgegangen, dass es im Mittel 25 Jahre dauert, bis Personen mit einem vormals intakten Gesichtsfeld ohne Anwendung einer Therapie vollständig erblindet sind. [43] Dieser Aspekt hebt erneut die bedeutende Rolle der Früherkennung hervor, welche durch einen rechtzeitigen Behandlungsbeginn die Progredienz glaukomatöser Schäden aufhalten beziehungsweise verlangsamen kann [38]. Häufig erfolgt eine zufällige Diagnosestellung auf Grundlage charakteristischer Veränderungen des Sehnervenkopfes in der Routineuntersuchung, welche jedoch durch eine breite interindividuelle Varianz dieser Struktur nicht immer sicher zu erkennen sind (siehe Kapitel 2.2 Streifzug durch die Glaukomdiagnostik). In einem Drittel der Fälle liegt bei Diagnosestellung bereits ein mindestens fortgeschrittenes Stadium vor. [40, 44] Darüber hinaus können Patient:innen mit Kontrast- beziehungsweise Farbsinnstörungen und Beeinträchtigung ihrer Lesefähigkeit auffällig werden. [45]

Auch im Falle des primären Winkelblockglaukoms gibt es asymptomatische Verläufe, besonders wenn der IOD nur langsam ansteigt. Jedoch kann ein sogenannter Pupillarblock zu einem Druckanstieg in der Hinterkammer führen, welcher sich in Form eines Winkelblocks manifestiert und mit einer typischen Klinik einhergeht. Dieser akute Zustand geht in der Regel mit einer sehr starken Erhöhung des IOD einher, der im



Gegensatz zu einer mäßigen Druckerhöhung meist zu einer ausgeprägten Symptomatik führt. Die typische Trias aus konjunktivalen beziehungsweise ziliaren Injektionen, Mydriasis mit träger Pupillenreaktion und palpatorisch hartem Bulbus wird unter anderem von einem meist starken, dumpfen Kopf- und Gesichtsschmerz, Übelkeit und Erbrechen, sowie ipsilateralen Verschwommensehen begleitet. In der klinischen Untersuchung zeigt sich bei vollständiger Ausprägung neben einem stark erhöhten IOD das Bild der Iris bombata im Sinne einer Vorwölbung der Iris durch die bestehende Druckerhöhung sowie eine druckbedingt eingetrübte Hornhaut. [39] Es handelt sich um einen augenheilkundlichen Notfall, der rasch versorgt werden muss [46].

### **2.1.7 Ansatzpunkte der Glaukomtherapie**

Alle Therapiekonzepte vereinen das Ziel, ein Fortschreiten der Gesichtsfelddefekte zu verhindern, sowie eine Stabilisierung der optischen Neuropathie zu bewirken. Bereits eingetretene Schäden sind dabei stets irreversibel. Hauptansatzpunkt ist dabei eine Reduktion des Augeninnendrucks. [47, 48] Dies kann sowohl durch eine Pharmakotherapie, als auch durch interventionelle Therapiemethoden mittels Laser oder chirurgischer Maßnahmen erreicht werden.

Therapieziele und -methodik sind individuell unter Berücksichtigung von Schwere der bestehenden Schäden, Risikofaktoren, Komorbidität und Compliance auszuwählen. Auch die Zielmarken hinsichtlich des Augeninnendrucks unterscheiden sich jeweils in Abhängigkeit oben genannter Faktoren. Je weiter die Erkrankung fortgeschritten ist, desto niedriger wird in der Regel der individuelle Zieldruck festgelegt. [49]

Die meist lokal angewandte Pharmakotherapie ist eine seit Jahrzehnten erprobte und die häufig initial gewählte Therapiemethode nach Diagnosestellung [50]. Es können unter anderem folgende Wirkmechanismen und Stoffklassen unterschieden werden, wobei bei der Auswahl vor allem die Art der Anwendung am Auge, Nebenwirkungsprofil und Verträglichkeit eine Rolle spielen:

Wirkstoffgruppen	Inhibition der Kammerwasserproduktion	Verbesserung des trabekulären Abflusses	Verbesserung des uveoskleralen Abflusses
<b>β-Blocker (z.B. Timolol)</b>	X		
<b>Carboanhydrasehemmerstoffe (z.B. Dorzolamid)</b>	X		
<b>α<sub>2</sub>-Agonisten (z.B. Bromonidin)</b>	X		X
<b>Prostaglandinderivate (z.B. Latanoprost)</b>		X	X
<b>Miotika (z.B. Pilocarpin)</b>		X	
<b>α-Adrenergika (z.B. Adrenalin)</b>		X	

**Tabelle 1:** Pharmakologische Wirkstoffklassen der antiglaukomatösen Therapie [51].

Nachteile der topisch angewandten Wirkstoffe sind unter anderem die komplexen Schemata der Anwendung sowie ein breites Spektrum möglicher Nebenwirkungen, beispielsweise lokale Beschwerden wie Brennen oder systemische Folgen einer Aktivierung des autonomen Nervensystems. Diese Faktoren führen in Verbindung mit der meist bestehenden Symptomfreiheit häufig zu einer geringen Compliance. Es wird vermutet, dass ein Jahr nach Therapiebeginn weniger als 50 % der Patient:innen ihre Behandlung wie verordnet fortführen, weshalb den behandelnden Ärzt:innen die wichtige Aufgabe der Informationsvermittlung sowie Aufklärung im Rahmen einer von ihnen verordneten Pharmakotherapie bewusst sein sollte. [52]

Kann mit einer pharmakologischen (Mehrfach-)Therapie keine adäquate Druckreduzierung erreicht werden, kommen (laser-) chirurgische Eingriffe in Betracht. Dazu gehören nach aktuellem Stand unter anderem die Trabekulektomie [53], die

Kanaloplastik [13], die i-Stent-Implantation, die minimal invasiven Methoden der Glaukom-Chirurgie [54] oder eine (selektive) Lasertrabekuloplastik [12, 49].

Die Wahl der Therapie ist stets eine individuelle Entscheidung, bei welcher insbesondere die Patient:innenperspektive in den Blick genommen werden sollte.

## **2.2 Streifzug durch die Glaukomdiagnostik**

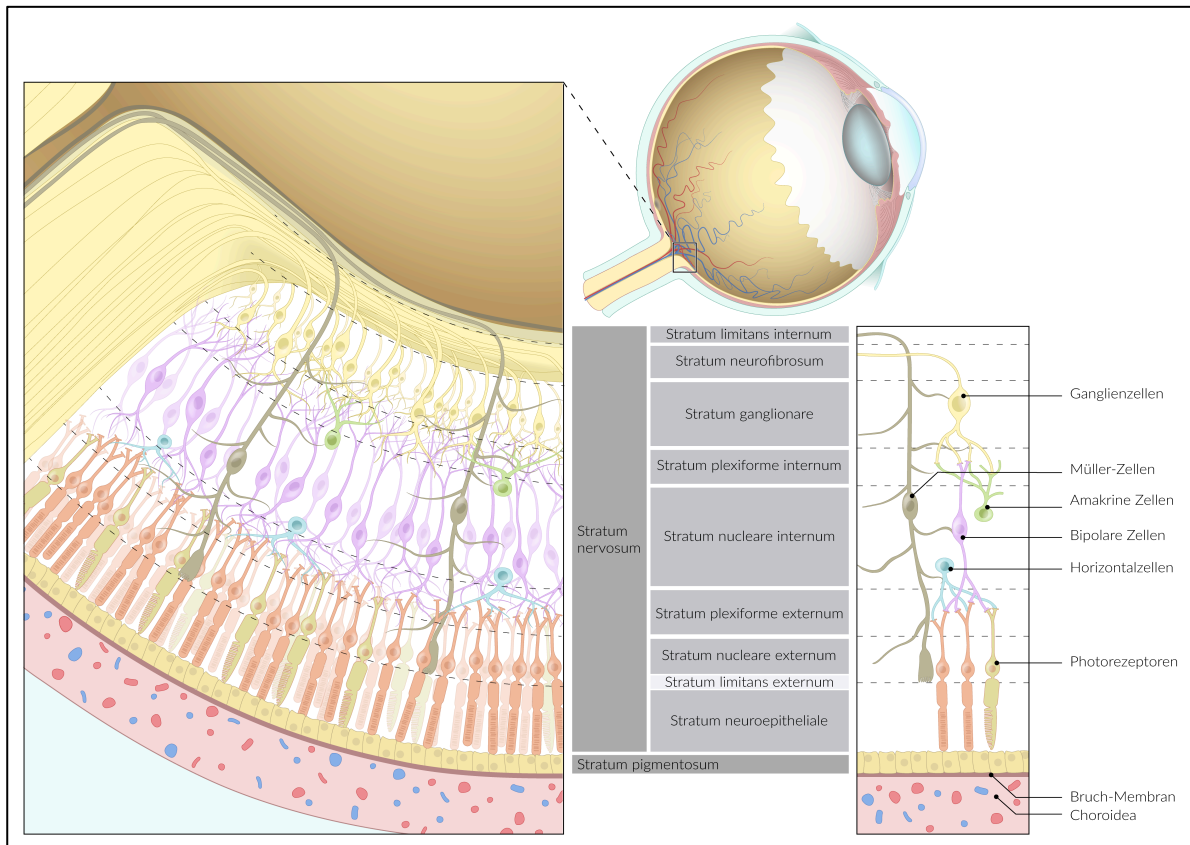
Im Allgemeinen stellt die Untersuchung des Fundus einen wichtigen Bestandteil der ophthalmologischen Routineuntersuchung dar. Sie gehört neben einer ausführlichen Anamnese, der stereoskopischen Begutachtung von peri-/papillärer Nervenfaserschicht und einer Tonometrie zu einer ausführlichen Grundlagenuntersuchung im Rahmen des Glaukom-Screenings. [3] Die non-invasive Ophthalmoskopie kann von erfahrenen Untersucher:innen schnell durchgeführt werden und ist meist überall verfügbar. In diagnostischer Mydriasis und bei relativer Raumdunkelheit ausgeführt, kann die Papille innerhalb des peripapillären sogenannten Elschnig'schen Rings als Markierung des Papillenrandes meist recht gut beurteilt werden. Beim Gesunden stellt sich diese randscharf, gelb bis orange und auf Netzhautniveau dar. Es kann sich eine zentrale Einziehung (Exkavation) zeigen, deren Tiefe stereoskopisch gesehen werden kann. [39]

In der Regel lassen sich glaukomatöse Schäden objektiv deutlich früher nachweisen als sie für die Patient:innen subjektiv bemerkbar werden. Die strukturellen Schäden in Form des Untergangs der retinalen Nervenfasern sind meist an der Papille funduskopisch sichtbar und lassen sich durch verschiedene Messverfahren objektivieren. Die funktionellen Folgen in Form von fortschreitenden Einschränkungen des Gesichtsfeldes werden in der Perimetrie dargestellt. Neben engmaschigen Augeninnendruckmessungen sind in der Diagnostik daher regelmäßige morphometrische Beurteilungen der Papille sowie Gesichtsfeldmessungen zur Kontrolle einer möglichen Erkrankungsprogredienz unerlässlich. [2] Da die irreversiblen glaukomatösen Schädigungen in erster Linie das neuroretinale Gewebe des Sehnervenkopfes und retinale Nervenfaserschicht betreffen, spielen diese in der Diagnostik eine immer wichtigere Rolle.

### **2.2.1 Anatomische Grundlagen des hinteren Augenabschnittes**

Die Retina lässt sich als neuronales Netzwerk des Zentralnervensystems bezeichnen, welches über ungefähr 130 Millionen Photorezeptoren verfügt. Diese wandeln einfallendes Licht in elektrische Potenziale um, welche weiterverarbeitet und schließlich zu den retinalen Ganglienzellen geleitet werden. Deren etwa 1,2 Millionen Axone verlaufen innerhalb der retinalen Nervenfaserschicht, vereinigen sich im Sehnervenkopf und transportieren die visuellen Informationen nach Durchtritt durch eine bindegewebige Auskleidung der Papille (Lamina cribrosa) als N. opticus zum primären, visuellen Kortex (siehe Abbildung 2). [30, 55]

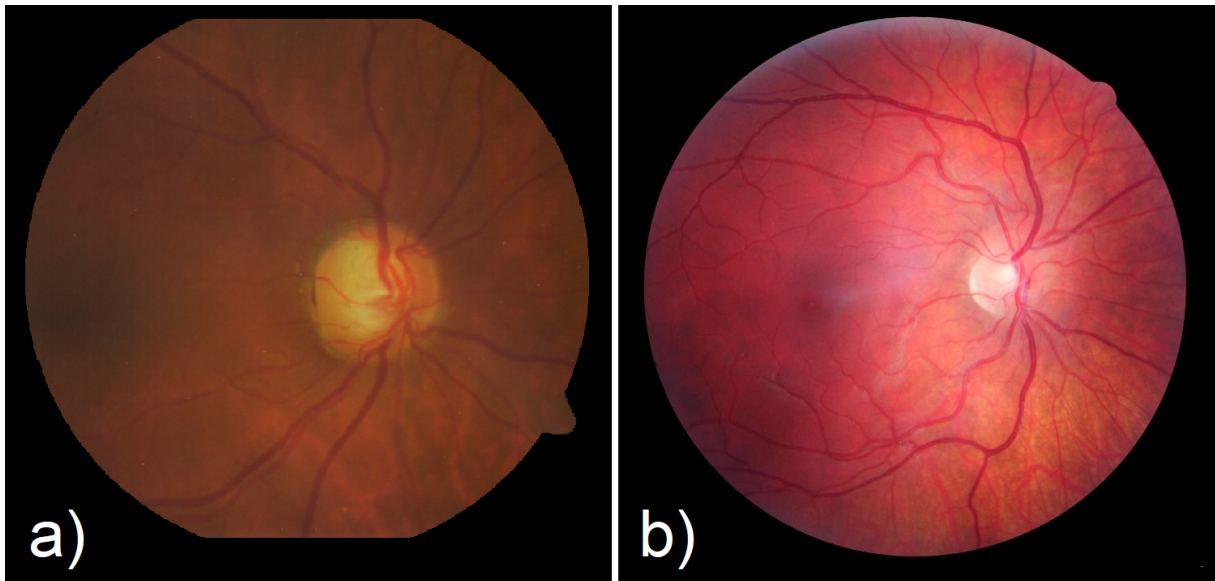
Die peripapilläre retinale Nervenfaserschichtdicke (RNFL) ist über den Fundus betrachtet nicht überall gleich, sondern zeigt durch den bündelförmigen Verlauf der Nervenfasern eine starke Varianz. Im Bereich der Papille liegt dabei das Maximum und mit zunehmendem Abstand ergibt sich eine Abnahme der Nervenfaserschichtdicke. [56] Im super- beziehungsweise inferioren Anteil der Papille befinden sich die meisten Nervenfasern, sodass sich erste pathologische Veränderungen meist in diesen Bereichen zeigen. Die potenziellen Schädigungen müssen jedoch von physiologischen Alterungsprozessen und den großen interindividuellen Schwankungen abgegrenzt werden. [56] Die Papille ist als intrabulbärer Anteil des Sehnervens mittels Funduskopie der direkten Untersuchung zugänglich. Da an dieser Stelle keine Photorezeptoren vorhanden sind, befindet sich hier ein physiologischer Gesichtsfeldausfall („blinder Fleck“) [39]. Sie lässt sich gegenüber dem umliegenden Gewebe als blassgelbes, kreisförmiges und physiologisch hochovales Areal stark abgrenzen und gliedert sich in den äußeren neuroretinalen Randsaum (oder auch „Rim“) mit den dort verlaufenden Nervenfaserbündeln sowie eine zentral gelegene Exkavation [57, 58]. Die Randsaumkonfiguration folgt einer Regelmäßigkeit, nach welcher der inferiore Abschnitt jeweils am breitesten ist. Danach folgen in absteigender Reihenfolge superiorer, nasaler sowie temporaler Bereich. Das Verhältnis von Durchmesser der Exkavation zu Gesamtdurchmesser der Papille spielt vor allem bei der Verlaufsbeurteilung neben Veränderungen des Randsaumes eine zentrale Rolle. [55]



**Abbildung 2:** Überblick über den Aufbau der Pars optica der Retina.

### 2.2.2 Strukturelle glaukomatöse Veränderungen

Für das Glaukom pathognomonische Veränderungen der Papille sind der Verlust von Gewebeanteilen des neuroretinalen Randsaumes, die Vertiefung und Verbreiterung der zentralen Exkavation sowie mögliche papilläre Randblutungen [59]. Das Verhältnis zwischen Größe der Exkavation und Größe des Sehnerven („Cup to Disc Ratio“) ist dadurch verändert. Diese strukturellen Schäden sind in der Regel funduskopisch zu sehen und mittels spezieller Bildgebung objektivierbar, was sowohl in der Diagnostik als auch bei Verlaufskontrollen unverzichtbar ist. In Abgrenzung zu einer physiologischen Exkavation der Papille, welche sich in der Regel rund darstellt, liegt im Falle glaukomatöser Schäden aufgrund des Verlustes vitalen Gewebes (unter anderem Nervenfasern und Gliazellen) eine vertikale Elongation der Exkavation mit gleichzeitiger atrophiebedingter Ablassung (parapapilläre Beta-Zone) vor. [60]



**Abbildung 3:** Papille bei chronischem Glaukom (a) und die eines gesunden Auges (b) im Vergleich. a) Abgeblasste und unscharf begrenzte Papille mit abknickenden Gefäßen am Rand bei chronischem Glaukom. b) Papille randscharf begrenzt, keine Auffälligkeiten der Gefäße, keine Hinweise auf Pathologien, Normalbefund.

Die medizinische Beurteilung gibt darüber hinaus meist recht genau Aufschluss über das Stadium der Erkrankung. Eine Verlaufsbeurteilung ermöglicht die Fotodokumentation des Fundus, bei welcher mit Hilfe der Stereofotografie auch eine dreidimensionale Abbildung ermöglicht wird. Bei der genauen Vermessung stößt die Papillenfotografie jedoch rasch an ihre Grenzen. [39] Deutlich detailliertere und vor allem bei der Progressionsbeurteilung aussagekräftigere Methoden zur Vermessung der glaukomatösen Schäden bieten morphometrische Verfahren wie die optische Kohärenztomographie (OCT) oder auch die konfokale Laser-Scanning Tomographie (cSLT), auf die später genauer eingegangen werden soll (siehe Kapitel 3.3.1 und Kapitel 3.3.2).

### 2.2.2.1 Diagnostische Herausforderungen bei Mikro- und Makropapillen

Bei der Papillendiagnostik stellt der Umstand, dass die physiologische Präsentation des Sehnervenkopfes einer erheblichen Varianz unterworfen ist, eine große Herausforderung dar. Bei der detaillierten Ausmessung des Sehnerven spielen Größe und Form des neuroretinalen Randsaumes sowie der Exkavation eine zentrale Rolle, die beide in Abhängigkeit der Papillengröße variieren. [61] Physiologische Normvarianten wie überdurchschnittlich kleine (Mikropapillen) oder große Sehnervenköpfe (Makropapillen) sind daher bei der Vermessung unbedingt zu berücksichtigen. Auch hat besagte

Größe Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit, dass glaukomatöse Schäden erkannt werden. Je kleiner eine Papille nämlich ist, desto schwieriger sind diese zu erkennen. Neben individuellen Größen- und Formunterschieden spielen auch ethnische Herkunft und Fehlsichtigkeiten eine Rolle. [62]

Die durchschnittliche Papillengröße hängt von der Messmethode ab. Gemessen in der cSLT ist eine Mikropapille in der Fläche als kleiner  $1,63 \text{ mm}^2$  und Makropapille größer als  $2,43 \text{ mm}^2$  definiert [63]. Makropapillen ohne glaukomatöse Schädigung präsentieren sich zumeist mit runder und nicht mit vertikal elongierter Konfiguration ihrer Exkavation, wie sie für das Glaukom typisch wäre [2]. Dennoch erscheint der neuroretinale Randsaum in der funduskopischen Untersuchung aufgrund der physiologisch vergrößerten sowie irregulären Papillenexkavation häufig ausgedünnt und lässt ein Glaukom vermuten. In der täglichen Praxis wird in diesen Fällen nicht selten vorschnell über die Einleitung von im Falle einer Makropapille überflüssiger Therapiemaßnahmen entschieden, obwohl die Ganglienzellzahl verglichen mit regulär konfigurierten Sehnervenköpfen zumeist mindestens auf gleichem oder sogar höherem Niveau liegt. Mikropapillen mit einer entsprechend kleineren Exkavation werden im Rahmen der Diagnostik hingegen oft fälschlicherweise unterschätzt. Es bleibt an dieser Stelle festzuhalten, dass die funduskopische Untersuchung eine hohe Untersucher:innenabhängigkeit aufweist. [64]

### **2.2.3 Funktionelle Diagnostik mittels Perimetrie**

Glaukomatöse Schädigungen äußern sich in progredienten Gesichtsfelddefekten, die von den Patient:innen anfangs in der Regel lange nicht bemerkt werden, da sie durch die kompensatorische, kontralaterale Wahrnehmung suffizient ausgeglichen werden können. Daher sind diese Schäden perimetrisch nachweisbar lange bevor diese subjektiv wahrgenommen werden. Aus diesem Grund stellt die Überprüfung des Gesichtsfeldes in der funktionellen Diagnostik des Glaukom-Screenings und der Verlaufskontrollen einen essenziellen Bestandteil dar. [2]

Bei der Perimetrie wird grundsätzlich zwischen kinetischen und statischen Methoden unterschieden. Eine kinetische Untersuchung basiert auf bewegten Lichtstimuli,

welche sich in regelmäßigen Abständen auf einer Linie von peripher nach zentral bewegen. Mittels auslösbarer akustischer Signale signalisiert die untersuchte Person das Wahrnehmen der Lichtreize. Die Position der erstmaligen Wahrnehmung werden übertragen und ergeben sogenannte Isoptere, die konzentrische Kreise gleicher Wahrnehmung von Lichtmarken identischer Helligkeit und Größe darstellen. Kinetische Gesichtsfelduntersuchungen können manuell (klassische Methode nach Goldmann) oder softwaregesteuert durchgeführt werden. Auf diese Weise lassen sich besonders periphere Schädigungen an den Gesichtsfeldgrenzbereichen gut detektieren. Die statische Perimetrie (Lichtunterschiedsempfindlichkeitsmessung) wird in der ophthalmologischen Praxis wesentlich routinierter und in der Regel softwarebasiert angewandt. Sie beruht auf einer Intensitätsänderung unbewegter Lichtmarken. Die Lichtintensität wird so lange gesteigert, bis der Stimulus wahrgenommen werden kann. Die Lichtempfindlichkeit nimmt klassischerweise kontinuierlich von zentral nach peripher ab. Die statische Perimetrie ist der kinetischen in Bezug auf die Glaukomdiagnostik überlegen, da nicht nur periphere Schädigungen, sondern auch zentraler gelegene beginnende Skotome detektiert werden können. [2]

Generell bestehen bei perimetrischen Untersuchungen unter anderem anatomische (Stellung der Augen und Augenbrauen), altersbedingte (Trübung der optischen Medien und Ganglienzellverlust) sowie patient:innenbezogene (Kooperationsfähigkeit, Mitarbeit und mangelnde Reaktionszeit) Einschränkungen, die bei der Auswertung und Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden sollten. [65]

Im Falle des Glaukoms betreffen erste Schäden zumeist den Sehnervenkopf mit dem umgebenden neuroretinalen Randsaum. Sie manifestieren sich meist zunächst als charakteristische, parazentrale Ausfälle nasal oben oder seltener nasal unten mit einem vergrößerten blinden Fleck. Die typischen bogenförmigen, parazentralen Skotome werden Bjerrum-Skotome genannt. Im Verlauf kommt es dann zur Einengung des peripheren Gesichtsfeldes, betont superonasal. Im Endstadium kann eine zentrale oder peripherere sogenannte „Restinsel“ des Gesichtsfeldes zurückbleiben. [2]



Im Rahmen der Diagnostik sollte beachtet werden, dass Gesichtsfelddefekte häufig asymmetrisch auftreten. So ist meist ein Auge früher betroffen als das kontralaterale und die Progredienz bestehender Schäden ist nicht selten interokulär verschieden [66]. Die Perimetrie nimmt als relativ einfach anzuwendende Methode eine wichtige Stellung in der Diagnostik ein, auch wenn nachweisbare Gesichtsfeldeinschränkungen bereits mit einem erheblichen Nervenzellverlust assoziiert sind. So bleibt erneut festzuhalten, dass für eine effektive Früherkennung ein großer Bedarf besteht, da viele Glaukome oft lange unerkannt bleiben. [65]

### **2.3 Fragestellungen und Ziel der Arbeit**

Primäres Ziel der Arbeit ist der Vergleich von auf verschiedenen anatomischen Strukturen basierenden Parametern zur Vermessung des Sehnervenkopfes in Bezug auf ihre diagnostische Power in der Glaukomdiagnostik speziell bei Patient:innen mit Makropapille.

Die seit Langem etablierte Methode der cSLT, die im Heidelberg Retina Tomograph (HRT) zum Einsatz kommt, basiert auf der Charakterisierung der neuroretinalen Randsaumfläche (DM-RA). Mit der Einführung der OCT wurden neben dem Parameter der RNFL neuere morphometrische Vermessungsmethoden entwickelt, die im Gegensatz zu bisher bekannten Verfahren auf der anatomischen Struktur der Bruch-Membran-Öffnungsfläche (BMO) basieren. Dazu gehört unter anderem die BMO-basierte minimale Randsaumbreite (BMO-MRW).

Um den bereits anfänglich geschilderten Herausforderungen der diagnostischen Bestrebungen bei Vorliegen spezifischer morphologischer Besonderheiten wie der Makropapille besser zu begegnen, ist es dringend erforderlich, die diagnostische Wertigkeit der bisher primär an normal großen Sehnervenköpfen untersuchten Parameter auch bei Patient:innen mit Makropapillen gezielt zu evaluieren.

Mittels des Vergleiches der unterschiedlichen Vermessungsparameter mit in der Perimetrie detektierbaren, funktionellen glaukomatösen Schäden soll daher die

diagnostische Aussagekraft von DM-RA, RFNL und BMO-MRW zur Glaukomerken-  
nung bei Patient:innen mit Makropapillen untersucht werden.

Neben einer globalen Analyse soll hier zusätzlich eine in Bezug auf den Sehnerven-  
kopf sektorielle Betrachtung der cSLT- sowie OCT-Messwerte hinsichtlich deren Ver-  
änderungen bei Glaukompatient:innen erfolgen.

## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Studiendesign**

Dieses Forschungsvorhaben wurde der Geschäftsstelle der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln mit Antrag vom 21.03.2021 angezeigt. Laut Stellungnahme vom 20.09.2021 besteht aufgrund des retrospektiven Forschungsansatzes gemäß § 15 Abs. 1 der Berufsordnung für die Nordrheinischen Ärzt:innen keine berufsrechtliche Beratungspflicht. Demnach ist seitens der Ethikkommission keine Beratung notwendig und es gibt keine Bedenken gegen die Durchführung dieser Promotionsarbeit. Die Wirksamkeit der Anonymisierung der genutzten personenbezogenen Daten wurde dabei laufend, d.h. auch nach ihrer Verarbeitung, überprüft und sichergestellt.

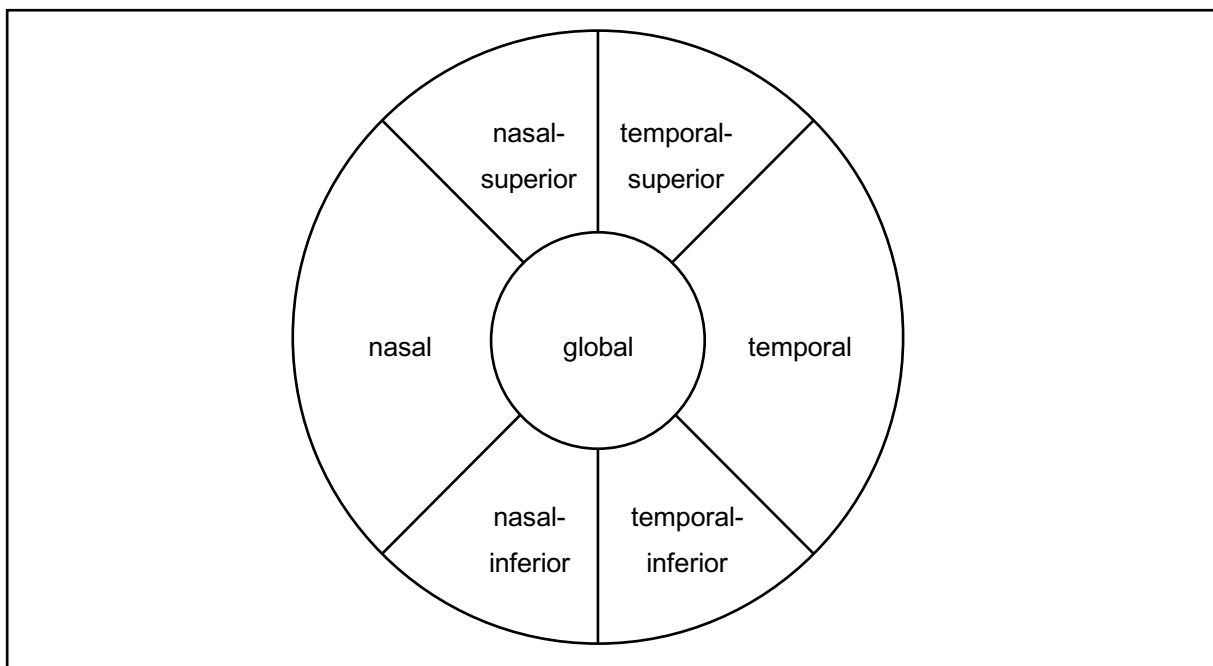
Primäres Ziel der Arbeit ist der Vergleich von auf verschiedenen anatomischen Strukturen basierenden Parametern zur Vermessung des Sehnervenkopfes in Bezug auf ihre diagnostische Power in der Glaukomdiagnostik bei Makropapille.

Die 125 inkludierten Personen mit Makropapille wurden hierzu gemäß der 4. Edition der Leitlinien der EGS [12] in drei diagnostische Gruppen aufgeteilt. Es resultierten 44 Patient:innen mit Glaukom, 11 mit okulärer Hypertonie sowie 70 Personen ohne Hinweis auf glaukomatöse Veränderungen. Es wurden die in Kapitel 3.2 aufgeführten klinischen Daten erhoben und Ergebnisse perimetrischer Untersuchungen ausgewertet und anhand zweier Stadieneinteilungen klassifiziert.

Die drei ausgewählten morphometrischen Parameter, die BMO-MRW, die RNFL sowie die DM-RA wurden von den Patient:innen aller drei Diagnosegruppen ermittelt. Es wurde auf Korrelationen zwischen den drei Parametern bei Patient:innen mit Glaukom untereinander untersucht. Darüber hinaus wurde die Struktur-Funktionsbeziehung der morphometrischen Parameter entlang zweier perimetrischer Stadieneinteilungen untersucht. Dazu wurden diese mit funktionellen glaukomatösen Schädigungen als Ergebnis perimetrischer Untersuchungsdaten korreliert.

Um die drei untersuchten Vermessungsparameter bezüglich ihrer diagnostischen Güte zur Detektion eines Glaukoms bei Patient:innen mit Makropapille zu beurteilen und zu vergleichen, wurde auf signifikante Unterschiede der diagnostischen Power zwischen den drei Parametern geprüft.

Als abschließender Punkt erfolgte dann die differenzierte Betrachtung einzelner Papillensektoren innerhalb der drei Vermessungsmethoden hinsichtlich deren Veränderungen bei Glaukompatient:innen. Für die sektorielle Analyse wurden folgende sechs Segmente ermittelt (vergleiche Abbildung 4): Nasal ( $136^\circ - 225^\circ$ ), nasal-superior ( $91^\circ - 135^\circ$ ), nasal-inferior ( $226^\circ - 270^\circ$ ), temporal ( $316^\circ - 45^\circ$ ), temporal-inferior ( $271^\circ - 315^\circ$ ) sowie temporal-superior ( $46^\circ - 90^\circ$ ). Für alle Sektoren wurde die diagnostische Power von BMO-MRW, RNFL sowie DM-RA bestimmt und auf signifikante Unterschiede zwischen den Parametern geprüft.



**Abbildung 4:** Schematische Darstellung der einzelnen untersuchten Sektoren des Sehnervenkopfes.

### 3.2 Rekrutierung, Datenerhebung und Anonymisierung

Die Daten dieser monozentrischen und retrospektiv angelegten Untersuchung wurden im Zeitraum von September 2014 bis März 2016 im Zentrum für Augenheilkunde des

Klinikums der Universität zu Köln erhoben. Alle Patient:innen, die im Rahmen der klinischen Routine am selben Behandlungstag eine Spectral-domain-OCT (SD-OCT)- als auch eine HRT-Untersuchung der Sehnervenpapille erhielten, kamen prinzipiell für einen Einschluss in die Studie in Frage und wurden auf das Vorhandensein einer Makropapille untersucht. Eine weitere Voraussetzung war das Vorliegen einer Gesichtsfelduntersuchung in einem Zeitabstand von bis maximal vier Wochen zu der HRT- und SD-OCT-Diagnostik.

Des Weiteren wurden die im Folgenden genannten Datenpunkte erhoben:

- Vorliegen und Form einer Glaukomdiagnose,
- Bisherige glaukomchirurgische Interventionen,
- Bestkorrigierter Visus (BCVA),
- Intraokularer Druck am betreffenden Behandlungstag, gemessen mittels Rebound-Tonometrie unter Verwendung des Icare-Tonometer TA01i der Fa. I-care sowie mittels Applanationstonometrie nach Goldmann,
- Topische, drucksenkende Anwendung von Pharmaka des Auges,
- Augenheilkundliche Anamnese und Diagnosen sowie
- Demographische Daten wie Alter und Geschlecht.

Von den in Frage kommenden Patient:innen wurden diejenigen herausgesucht, bei denen eine Makropapille vorlag (Definition: Papillenfläche in der HRT-Untersuchung  $> 2,43 \text{ mm}^2$ ). Dabei handelte es sich um 220 Augen. Der Schwellenwert ergab sich durch ein Überschreiten der oberen Grenze des normativen Kollektivs in der HRT-Untersuchung gemäß Heidelberg Eye Explorer V.3.1.0.2.-Software.

Eingeschlossen wurden ausschließlich Patient:innen mit Makropapille und der Diagnose eines pOWG, PEX-Glaukoms und Pigmentdispersionsglaukoms mit beginnenden Gesichtsfeldeinschränkungen, Personen mit Makropapille und okulärer Hypertension sowie solche mit Makropapille ohne Hinweis auf glaukomatöse Schäden. Einschlusskriterium für Individuen ohne Glaukomdiagnose war ein intaktes Gesichtsfeld (Mean defect (MD)  $> -3 \text{ dB}$ ).

Im Folgenden ausgeschlossen wurden Patient:innen mit Gesichtsfeld- und Nervenfaserausfällen, die auf eine andere als eine Glaukomerkrankung zurückzuführen waren, Personen mit einem BCVA > 0,4 logMAR, Patient:innen mit einer anderen als oben genannten Glaukomformen, Mangel an klinischen Daten oder mit einer unzureichenden Qualität der SD-OCT- beziehungsweise HRT-Aufnahme oder der Gesichtsfelduntersuchung. Wenn beide Augen alle Kriterien zum Studieneinschluss erfüllten, wurde das Auge mit der größeren Papille ausgewählt.

Von den 220 Augen mit Makropapille konnten nach Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien 125 Augen von 125 Patient:innen in die Studie eingeschlossen werden.

Das Zusammentragen sämtlicher Untersuchungs- und weiterer Daten erfolgte durch angestelltes, wissenschaftliches oder ärztliches Personal des Zentrums für Augenheilkunde der Universität zu Köln. Vor der weiteren Bearbeitung der Daten für dieses Promotionsprojekt wurden diese dann wirksam anonymisiert und dem Promovenden anschließend in dieser Form zur Verfügung gestellt. Im Einzelnen wurden die anamnestischen Angaben zu größeren Kategorien aggregiert sowie die Patient:innen in Altersgruppen eingeteilt, wodurch eine Reidentifizierung von Studienteilnehmenden mit Werten an den Rändern der Verteilung ausgeschlossen wurde. Zudem entschied man sich gegen ein Aggregieren der Messwerte der Untersuchungen, da diese als datenschutzrechtlich weniger problematisch einzuordnen waren.

Das Kollektiv der Studie inklusive der Charakteristika der Proband:innen stellt sich wie folgt dar:

	Glaukom	OHT	Gesund
<b>Patient:innen-/Augenanzahl n</b>			
	44	11	70
<b>Geschlecht n</b>			
Weiblich	23 (52,3 %)	4 (36,4 %)	38 (54,3 %)
Männlich	21 (47,7 %)	7 (63,6 %)	32 (45,7 %)
<b>Alter (Jahre)</b>			
Mittelwert (SD)	68,4 (± 12,4)	51,0 (± 12,4)	38,2 (± 25,0)
Median	71	49,0	33,5
Spannweite	22 bis 88	33 bis 77	3 bis 86
<b>Auge n (%)</b>			
Rechts	20 (45,5 %)	5 (45,5 %)	34 (48,6 %)
Links	24 (54,5 %)	6 (54,5 %)	36 (51,4 %)
<b>Papillenfläche in der HRT (mm<sup>2</sup>)</b>			
Mittelwert (SD)	2,8 (± 0,28)	2,95 (± 0,41)	2,98 (± 0,41)
Spannweite	2,44 bis 3,72	2,50 bis 3,83	2,45 bis 4,23
<b>BCVA (logMAR)</b>			
Mittelwert (SD)	0,191 (± 0,244)	0,045 (± 0,129)	0,025 (± 0,088)
Median	0,1	0,0	0,0
<b>IOD am Untersuchungstag (mmHg)</b>			
Mittelwert (SD)	17,7 (± 7,5)	15,5 (± 3,6)	17,1 (± 3,5)
Median	16	16,0	18,0
<b>MD in 30/2-Perimetrie (dB)</b>			
Mittelwert (SD)	-10,05 (± 6,09)	-1,14 (± 0,78)	-0,62 (± 1,61)
Median	-8,8	-1,1	-0,85
Spannweite	-24,9 bis -0,9	-2,1 bis 0,2	-2,80 bis 5,30
<b>Glaukomstadium nach Aulhorn n</b>			
I	13 (29,5 %)	k.A.	k.A.
II	11 (25,0 %)		
III	10 (22,7 %)		
IV	8 (18,2 %)		
V	2 (4,5 %)		
<b>Glaukomstadium nach HAP n</b>			
I	14 (31,8 %)	k.A.	k.A.
II	15 (34,1 %)		
III	15 (34,1 %)		

**Tabelle 2:** Klinische und epidemiologische Daten der 125 eingeschlossen Patient:innen nach Diagnose gruppiert. Abkürzungen: BCVA = Bestkorrigierter Visus, HAP = Hodapp-Anderson-Parrish, HRT = Heidelberg Retina Tomograph, IOD = Intraokularer Druck, k.A. = keine Angabe, MD = Mittlere Defekttiefe, OHT = Okuläre Hypertonie, SD = Standardabweichung.

### **3.3 Morphometrische Vermessungsmethoden**

#### **3.3.1 Die optische Kohärenztomographie**

Die optische Kohärenztomographie kann als sensitivste und gleichzeitig vielversprechendste diagnostische Methode zur Detektion von Schäden optischer Strukturen bezeichnet werden. Die Möglichkeiten der OCT bereiteten den Weg für einen Quantensprung insbesondere in der Diagnostik und Verlaufsbeurteilung des Glaukoms verglichen mit den bisherigen Maßstäben in diesem Bereich. Neben der ophthalmologischen Anwendung hat sich die OCT als kontaktloses, non-invasives, bildgebendes Verfahren ohne den Einsatz ionisierender Strahlung auch in anderen Bereich der Medizin (z.B. der Kardiologie) etabliert. [13, 30]

##### **3.3.1.1 Grundlegendes Funktionsprinzip**

Die optische Kohärenztomographie beruht auf einer Lichtstrahlung von geringer Kohärenzlänge (Wellenlänge von etwa 820 nm), welche von einer Diode erzeugt und zunächst mit Hilfe eines Strahlenteilers in zwei Einzelstrahlen geteilt wird. Ein Teil wird dann auf die zu untersuchende Probe gerichtet, ein anderer durchläuft eine festgelegte Strecke und wird durch einen Spiegel reflektiert und dient als Referenz. Auf der Erzeugung eines Interferenzsignals, sprich der Analyse von Verzögerung und Intensität der reflektierten Lichtstrahlen im Vergleich mittels eines Photodetektors beruht die Diskrimination von unterschiedlichen Geweben entlang der optischen Achse und damit die Erzeugung eines Bildes. Dabei ist im Gegensatz zur Ultraschall Diagnostik kein direkter Kontakt zum Gewebe nötig. Aufgrund des sehr großen Auflösungsvermögens (etwa 2  $\mu\text{m}$ ) und einer Eindringtiefe von etwa 5 mm sind so neben Untersuchungen der Vorderkammer unter anderem auch genaue Aufnahmen des Sehnerven und der Lamina cribrosa ähnlich einem histologischen Schnittbild in einer Untersuchungszeit von nur wenigen Sekunden möglich. [30, 67]

Im Rahmen der sogenannten Time-domain-OCT ermöglicht die Modulation der Position des Referenzspiegels wiederholte Messungen in unterschiedlichen Gewebstiefen an einem Messpunkt und damit die Gewinnung weiterer Tiefeninformationen. Aus den gewonnenen, sogenannten A-Scans kann als Funktion aus Tiefen- sowie Transversaldaten im Anschluss ein zweidimensionales Schnittbild der verschiedenen



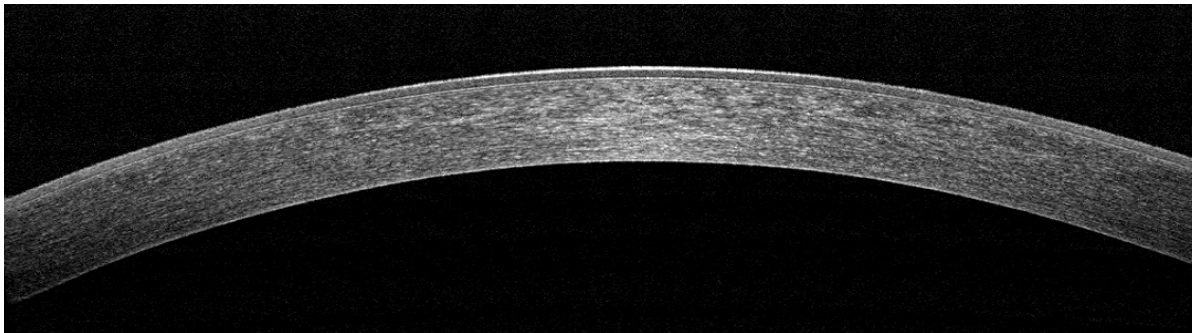
Gewebeschichten am Messpunkt abgeleitet werden (ein sog. „Tomogramm“). Wird dieser B-Scan nun an verschiedenen orthogonalen Positionen zu einer dritten Raumebene verbunden, ergibt sich schließlich eine dreidimensionale Darstellung. Bei der Interpretation sollte beachtet werden, dass es sich bei der Darstellung um eine mathematische Rekonstruktion von Absorptions- beziehungsweise Reflektionswerten und nicht um eine reale Abbildung der Strukturen handelt. [30, 68]

Die wesentlich modernere sog. Frequency-domain-OCT (FD-OCT) oder auch SD-OCT hingegen nutzt die Analyse des Interferenzspektrums der reflektierten Lichtsignale (siehe Abbildung 5). Dies ermöglicht die gleichzeitige Messung in unterschiedlichen Gewebetiefen bei höherem Auflösungsvermögen und kürzerer Untersuchungsdauer. Gleichzeitig können etwaige Linsentrübungen eine Untersuchung der retinalen Gewebe erschweren und es wird ein hohes Maß an Fixationsvermögen seitens der Patient:innen für eine adäquate Aufnahme benötigt. Generell wird die Anfertigung der Aufnahmen jedoch trotz dieser Einschränkung sehr gut toleriert. [30, 66]

Eine weitere Variation der FD-OCT stellt die Swept-source-OCT dar, welche eine Differenzierung der Wellenlängen des reflektierten Lichtbündels vornimmt. Als Strahlenursprung dient in diesem Falle langwelliges Licht, welches sehr schnell moduliert werden kann, um ein Interferenzmuster durch Kohärenz mit dem Referenzstrahl zu erreichen. Die Bilderzeugung durch Penetration des langwelligen Lichtes biologischer Gewebe, wie etwa von Lamina cribrosa und vorderem Kammerwinkel, kann auf diese Weise in wesentlich kürzerer Zeit bei gleichzeitig noch höherer Auflösung gelingen. Ergänzend kommen die Adaptive-optics-OCT sowie die Polarization-sensitive-OCT hinzu. Erstere ermöglicht die Berücksichtigung interindividueller Refraktionsfehler, wodurch eine Verbesserung der Bildqualität durch Reduzierung von Artefakten erreicht werden kann. Im Rahmen der Polarisation-sensitive-OCT werden weitere Wechselwirkungen zwischen Gewebsschichten und Polarisation des Lichtes analysiert und über gewebetypische Kontraste eine verbesserte Bilddiskrimination erzielt. [69]

Zu den großen Vorteilen der OCT in der ophthalmologischen Anwendung gehört, dass sie kontaktfrei und non-invasiv bei relativ tiefem Eindringen in das zu untersuchende

Gewebe zügig qualitative Messergebnisse bezüglich des Volumens und der Biometrie liefert. Die Anwendung der modernen SD-OCT erweiterte die Möglichkeiten einer sensitiven Diagnostik morphologischer Auffälligkeiten insbesondere der retinalen Nervenfaserschicht und des Sehnervenkopfes enorm, sodass sie sich mittlerweile als Standardverfahren in der Glaukomdiagnostik etabliert hat, zumeist bereits im Rahmen der Initialdiagnostik angewandt wird und zudem die Möglichkeit einer einfachen, dynamischen Verlaufsbeurteilung bietet. [30]



**Abbildung 5:** Gesunde Cornea eines 24-jährigen Patienten in der Spectral domain-OCT. Abkürzungen: OCT = Optische Kohärenztomographie.

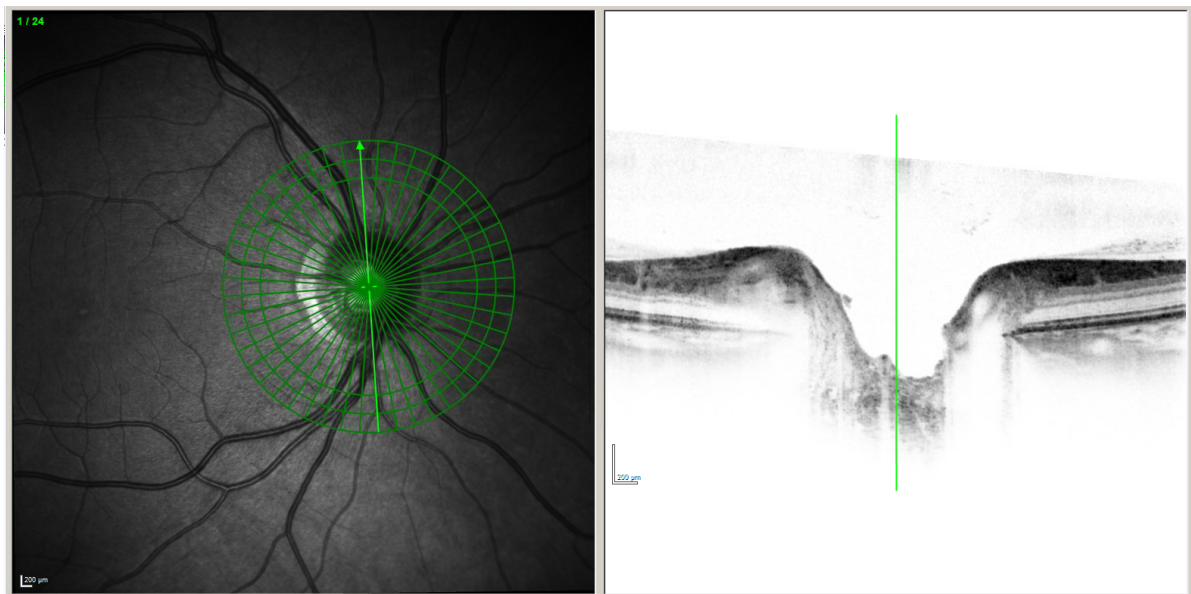
### 3.3.1.2 Grundlagen der OCT des hinteren Augenabschnittes

Die Einführung der OCT ermöglichte durch ihre wesentlich detailliertere anatomische Abbildung der Papille eine grundlegende Weiterentwicklung der bisherigen diagnostischen Möglichkeiten. So konnten erstmals auch tieferliegende Strukturen des prälaminairens Anteils der Sehnervenpapille, welcher sich von der retinalen Oberfläche bis hin zum vorderen Abschnitt der Lamina cribrosa streckt, abgebildet und somit in die Beurteilung einbezogen werden. Auch eine Orientierung anhand der Bruchmembran sowie darüber hinaus die detaillierte, visuelle Darstellung von Pigmentepithel, Elschnig'schem Grenzgewebe und der Skleralkanalöffnung wurde erst durch die Einführung dieser technischen Entwicklung möglich. [70]

### 3.3.1.3 Bruch-Membran-Öffnungsfläche

Die recht stabile BMO dient allen retinalen Axonen als Austrittspforte und bildet das Ende der Bruch'schen Membran. Sie kann als Begrenzungsstruktur der Papille angesehen werden, da sie sowohl für neuronale Strukturen als auch für Gefäße

undurchdringlich ist. Da sich die Membran über das Elschnig'sche Grenzgewebe als Auskleidung des Vorderabschnittes des Canalis n. opticus hinweg ausdehnen kann, können BMO-basierte und klinisch ophthalmologisch bestimmte Papillengrenzen differieren. So wird die Membranöffnung klinisch oft nicht gesehen und deckt sich daher auch nicht mit der ophthalmologisch sichtbaren Papille, die kein anatomisches Korrelat besitzt und daher eher einem klinischen Konstrukt ähnelt als dass sich diese eignet, ein Maß für das neuronale Gewebe darzustellen [71]. In der OCT-Diagnostik kann sie hingegen als konstante anatomische Landmarke recht eindeutig identifiziert werden und erlangte daher schnell diagnostische Relevanz (vergleiche Abbildung 6). [70, 72, 73]

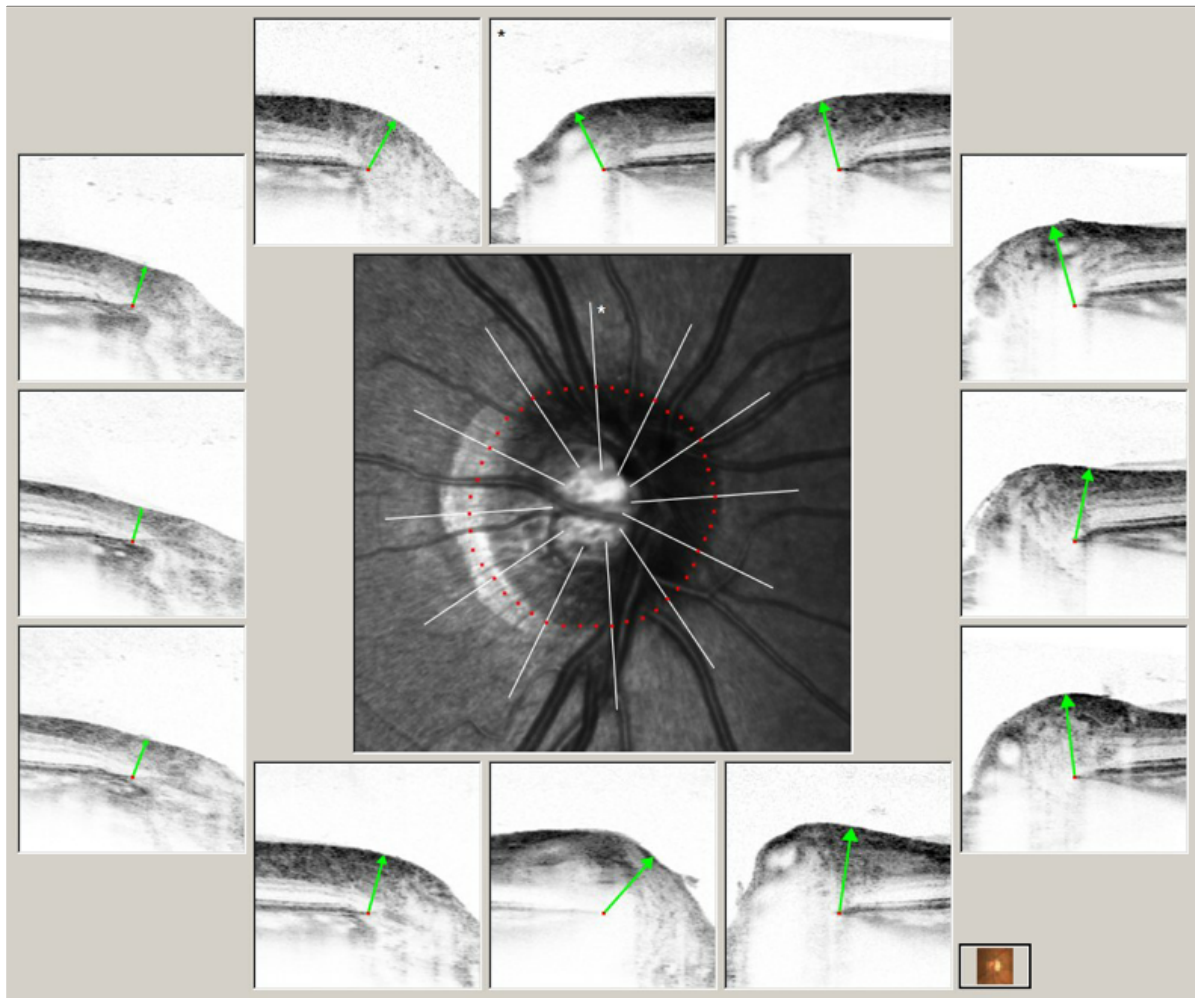


**Abbildung 6:** Exemplarische, detaillierte Darstellung der Bruch'schen Membranöffnung in einem der 24 radialen B-Scans (grüne Pfeilmarkierung) des SD-OCT-Scans einer unauffälligen Papille. Abkürzungen: OCT = Optische Kohärenztomographie, SD-OCT = Spectral-domain-OCT.

Die genannte Variabilität zwischen klinisch sichtbaren Papillengrenzen und den anatomisch präzisen Korrelaten führt zu einer großen interpersonellen Streuung im Rahmen der ophthalmologischen Beurteilung sowie zu Ungenauigkeiten in Fundusfotografie und Laser-Scanning-Tomographie, welche die anatomischen Gegebenheiten nicht in Gänze abbilden können. Somit besteht großer Bedarf an einer diagnostischen

Methode, welche mehr Präzision verspricht und somit mehr Sicherheit im Rahmen der Vorsorge schafft. [74]

Die Bruch-Membran an sich besteht aus elastischen sowie kollagenen Faserstrukturen und befindet sich unterhalb des pigmentierten Epithels sowie der Choroidea. Hauptsächlich fungiert sie als Stabilisator. So kann sie beispielsweise kurzfristige Schwankungen des Intraokulardrucks durch ihre elastischen Eigenschaften ausgleichen und spielt im Rahmen von Stoffdiffusion sowie Lipoproteinstoffwechsel der Fotorezeptoren eine tragende Rolle. [75] Herausfordernd in der praktischen Anwendung BMO-basierter Messparameter ist der Umstand, dass die Konfiguration der Bruch-Membran zu den anterioren Abschnitten des Elschnig'schen Grenzgewebes intersektorielle Abweichungen zeigt. So kann das Elschnig'sche Grenzgewebe entweder über die sklerale Öffnung hinausragen, die Bruch'sche Membran hinter der Gewebekante zurückstehen oder Grenzgewebe und Vorderkante des Skleralkanals parallel zueinander abschließen (siehe Abbildung 7). [76] Zudem konnte nachgewiesen werden, dass die Schichtdicke der Bruch-Membran im OCT-Scan nicht unbedingt mit in vitro gemessenen histologischen Befunden korrelieren muss. Nicht selten kommt die etwa 2 - 5 µm messende Membran als hyperreflektive Bande zur Darstellung und scheint augenscheinlich der Ausdehnung des etwa 14 µm betragenden Pigmentepithels zu entsprechen. Hier kommt der Einfluss der großen Reflektivität des Lichtes an Grenzflächen zu tragen, denn die Bruch-Membran setzt sich aus fünf Einzelschichten zusammen. [77, 78]

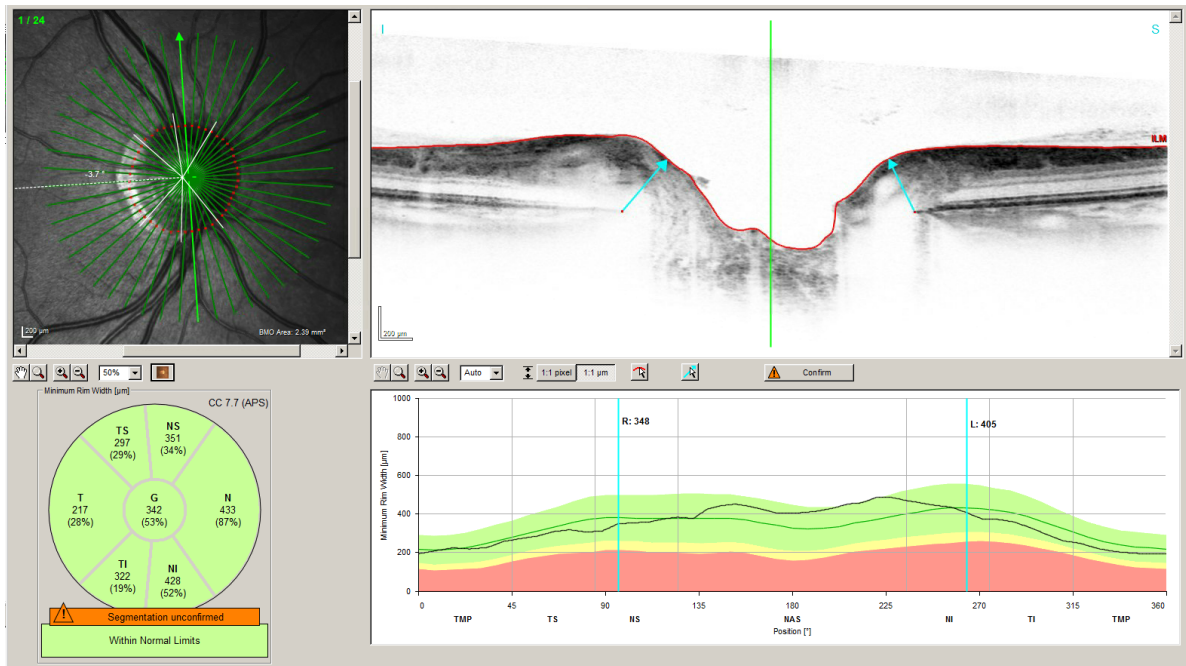


**Abbildung 7:** Sektorielle Darstellung der Bruch'schen Membranöffnung (grüne Pfeilmarkierung) einer unauffälligen Papille in der SD-OCT. Abkürzungen: OCT = Optische Kohärenztomographie, SD-OCT = Spectral-domain-OCT.

#### 3.3.1.4 BMO-MRW als morphometrischer Parameter

Die auf der BMO-basierende BMO-MRW, welche sich im Rahmen der Diagnostik bereits fest etabliert hat, ist definiert als geringster Abstand zwischen innerer limitierender Membran und der Bruch'schen Membranöffnung zur Papille hin und wird zumeist segmental angegeben. Die Erfassung basiert auf einem Schnittbild des neuroretinalen Randsaums, durch welchen die Nervenfasern retinaler Ganglienzellen hindurchziehen, um sich im Verlauf als N. opticus zu vereinigen. Somit kann angenommen werden, dass ein senkrechter Schnitt durch die sich kreuzenden Axone eine objektive Abstraktion zur Quantifizierung des neuroretinalen Randsaums liefert. [79]

In seiner Verwendung als diagnostischer Parameter besteht zum einen der Vorteil, dass er auf der messtechnisch objektivierbaren Öffnung der Bruchmembran und somit auf einer stabilen und akkuraten geometrischen Begrenzung basiert. Zum anderen bietet die radiäre Orientierung der Messungen am Verlauf der Axone beim Austritt aus dem Auge eine wesentlich höhere Genauigkeit. In der klinischen Praxis wird im Rahmen des standardisierten Bildgebungsverfahrens zur Erhebung des primären axialen A-Scans eine Lichtquelle mit einer Wellenlänge von 870 nm auf das zu erfassende Gewebe gerichtet. Die Ausrichtung des Scan-Schemas wird anhand des Mittelpunktes der zirkulären BMO zentriert. Zur Erfassung der BMO-MRW entspringen aus diesem Knotenpunkt 24 hochauflösende B-Scans, welche in einem Abstand von 15° äquidistant zueinander angeordnet sind. Jeder dieser B-Scans ergibt sich jeweils gemittelt aus 27 Einzel-B-Scans. Das Schnittbild gibt dieser Anordnung folgend somit Auskunft über zwei Maße der BMO-MRW, jeweils an einem Ende der Bruch'schen Membran im Querschnitt der Apertur mit dem Winkel  $\theta$  zur gewählten BMO-Ebene. Aus diesen 48 Messpunkten, welche sich aus den 24 radialen B-Scans ableiten lassen, ergibt sich durch Extrapolieren in toto die globale BMO-MRW als gemittelter Parameter. Diese Extrapolation kann auch anhand sektorieller Grenzen erfolgen, sodass eine orientierende Einschätzung der Papillenfläche in bestimmten Bereichen gewonnen werden kann (siehe Abbildung 8). [76]



**Abbildung 8:** SD-OCT einer unauffälligen Papille mit sektorieller Klassifikation der BMO-MRW nach Abgleich mit einer normativen Vergleichsdatenbank. Abkürzungen: BMO = Bruch-Membran-Öffnungsfläche, BMO-MRW = BMO-basierte minimale Randsaumbreite, OCT = Optische Kohärenztomographie, SD-OCT = Spectral-domain-OCT.

Beachtet werden sollte darüber hinaus, dass sich die Scan-Ausrichtung an der interindividuell variierenden Achse zwischen dem Zentrum der Fovea centralis und dem Mittelpunkt der BMO orientieren sollte. Da diese den Nervenfaserverlauf zu einem wesentlichen Teil beeinflussen kann und durch Cyclotorsion natürlichen Positionierungsschwankungen unterworfen ist, sollten die Messungen an einen individuell festzulegenden Winkel zwischen Fovea und Papille geknüpft werden. [74, 79]

Wichtig im Rahmen der Erfassung qualitativ hochwertiger Messdaten ist die manuelle Begutachtung und gegebenenfalls Korrektur der genauen Zentrierung des B-Scans zur Papille sowie der automatisierten Erfassung von innerer Grenzmembran (ILM) und BMO durch zwei voneinander unabhängige Untersuchende. Es ist wichtig zu beachten, dass es bei Vorliegen einer Myopie zu einer fehlerhaften Einschätzung der BMO-MRW kommen kann, da die BMO-Fläche mit der Achsenlänge des Bulbus positiv korreliert. [80]

### **3.3.1.5 RNFL als morphometrischer Parameter**

Die Beurteilung der Charakteristik der retinalen Nervenfaserschicht, welche neben Nervenzellfortsätzen auch Gliazellen und Gefäße enthält, nimmt auch in anderen Bereichen der Ophthalmologie eine wichtige Stellung im Rahmen der Diagnostik einer Vielzahl von Erkrankungen ein [56]. Wie bereits erläutert, zeichnen sich die Glaukomerkrankungen durch einen konsekutiven Verlust retinaler Ganglienzellen und damit durch eine Reduktion der Nervenfaserschichtdicke aus. Bereits kleinste Defekte können dabei Hinweise auf eine Optikopathie darstellen. [81] In der Regel äußern sich Schädigungen der RNFL im Rahmen eines Glaukoms sehr viel früher als sich funktionelle Ausfälle bemerkbar machen [82]. Dies geht so weit, dass ein Skotom in der Perimetrie bereits mit einem Nervenzellverlust von rund 40 % assoziiert sein kann [81].

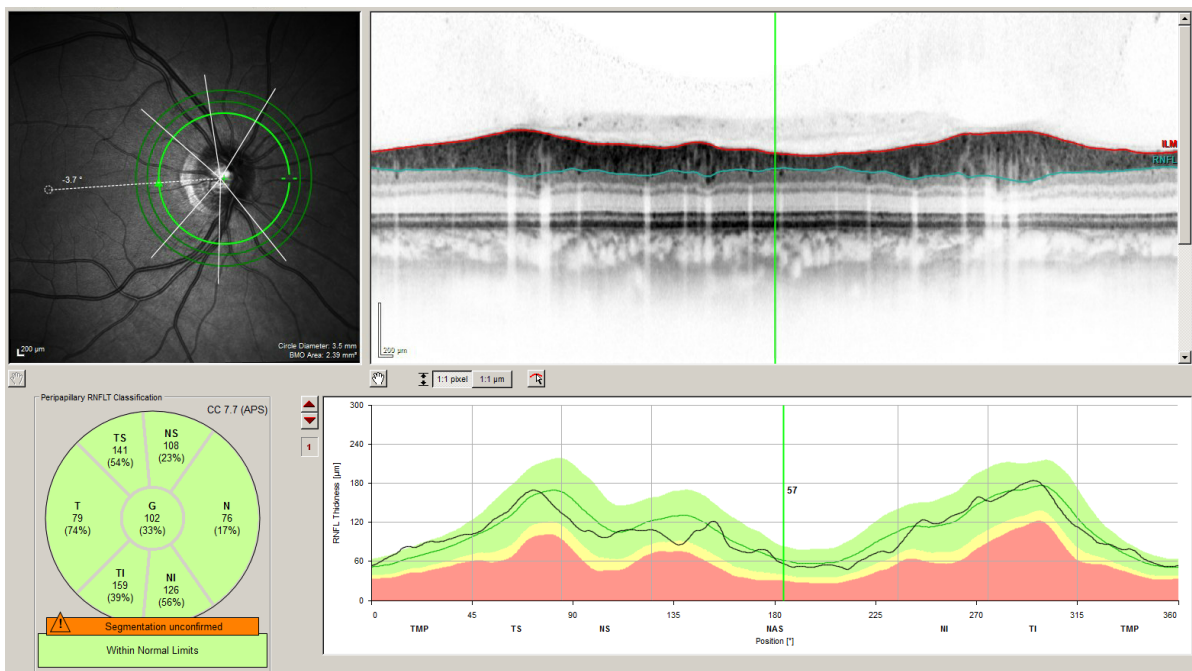
Im Rahmen der SD-OCT kann die RNFL durch das hohe Maß an Präzision als innerste Netzhautschicht direkt unterhalb der ILM identifiziert werden. Die Ganglienzellfortsätze ziehen innerhalb dieser Schicht zur Papille hin, wo sie sich zum N. opticus vereinigen. Das gesunde Auge enthält zwischen 800.000 und 1.500.000 Nervenfasern, die bündelförmig verlaufen. Die Nervenfasern weisen im Bereich der Papille die größte Dichte auf und es zeigen sich, oft auch im Seitenvergleich zum Partnerauge, physiologische Unregelmäßigkeiten ihrer Anordnung. Aufgrund des bündelförmigen Verlaufes resultiert eine mit wachsendem Papillenabstand abnehmende RNFL zur Peripherie hin. Im superioren und inferioren Bereich der Papille verläuft die größte Menge an Nervenfasern, während sich die RNFL im nasalen und temporalen Segment schmaler zeigt. Pathologische Defekte sind daher meist superior und inferior am eindrucklichsten sichtbar. Mit steigendem Alter nimmt die Zahl der Nervenfasern besonders im superioren sowie inferioren Sektor ab, was jedoch nicht zwangsläufig mit einer pathologischen Genese assoziiert sein muss. [56, 64, 81]

In der SD-OCT stellt sich die RNFL als hyperreflektive Bande direkt unterhalb der ILM dar. Im Rahmen des standardisierten Messvorgangs erfolgt eine Zentrierung auf den Mittelpunkt der BMO-Zirkumferenz. Es werden drei kreisförmige Scans erfasst, mit einem Durchmesser von 3,5 mm, 4,1 mm sowie 4,7 mm. An jeden Punkt des Kreisscans wird der ermittelte Wert mit einer normativen Datengrundlage abgeglichen. Die



Darstellung eines RNFL-Profiles erfolgt durch Zuordnung des Messwertes in  $\mu\text{m}$  (y-Achse) zum jeweiligen zirkulären Messpunkt von  $0^\circ - 360^\circ$  (x-Achse) innerhalb des Kreisscans. Es resultiert ein linienförmiges Dickenprofil. Farbliche Markierungen für die normativen Grenzen erleichtern die Einordnung im Rahmen der Befundung (siehe Abbildung 9). Auf diese Weise lassen sich leicht regionale Defekte beziehungsweise physiologische Unregelmäßigkeiten erkennen. [83]

Bei Patient:innen mit normwertig großer Papille bildet die RNFL häufig den Ausgangspunkt bei der Glaukomdiagnostik, da sich diese insbesondere in Frühstadien als besonders aussagekräftig erwiesen hat. Auch bietet die Möglichkeiten zur Verlaufsbeobachtung unabhängig von einem einzelnen Ausgangswert wertvolle Informationen hinsichtlich einer möglichen fortschreitenden Atrophie. Die Beurteilung des Höhenprofils der RNFL soll in dieser Arbeit als weiterer morphologischer Parameter herangezogen werden. [84]



**Abbildung 9:** SD-OCT einer unauffälligen Papille mit sektorieller Klassifikation der RNFL nach Abgleich mit einer normativen Vergleichsdatenbank. Abkürzungen: OCT = Optische Kohärenztomographie, SD-OCT = Spectral-domain-OCT, RNFL = Peripapilläre retinale Nervenfaserschichtdicke.

### **3.3.1.6 Durchführung der OCT-Analysen**

In der vorliegenden Arbeit sollen verschiedene morphometrische Vermessungsmethoden hinsichtlich ihrer diagnostischen Aussagekraft miteinander verglichen werden. Aufgrund oben genannter Eigenschaften wurden die in der Glaukomdiagnostik etablierten Parameter RNFL sowie die BMO-MRW in die Analyse mit einbezogen.

Die morphometrischen Untersuchungen, die dieser Studie zugrunde liegen, wurden unter Befolgung der Standardarbeitsanweisungen allesamt mit dem Spectralis SD-OCT der Fa. Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Deutschland durchgeführt. Entsprechend des Standardprozedere der Bilderfassung wurde eine 870 nm Lichtquelle verwendet. Zwei unabhängige klinisch tätige Ophthalmolog:innen kontrollierten den bei der Erfassung der BMO-MRW verwendeten Knotenpunkt der B-Scans, der auf der Papille zentriert liegen muss und überprüften zudem die Aufnahmequalität. Der Bildqualitätsindex lag bei  $> 15\text{dB}$ . Darüber hinaus wurden mögliche Fehler der Erfassung der ILM und der BMO korrigiert. Die für die Analyse gewonnenen Daten erfolgte mithilfe des Glaukom-Modul-Premium-Edition-Tools, der Heidelberg Eye Explorer Betriebssoftware des Spectralis SD-OCT sowie eines Daten-Export-Batches des Herstellers.

### **3.3.2 Die konfokale Laser-Scanning Tomographie**

Die technischen Entwicklungen im Bereich der cSLT verfolgten primär das Ziel eine Aufnahmetechnik zu etablieren, die einfach zu reproduzierende und quantifizierbare Messungen des Sehnervenkopfes ermöglicht. Dieses Ziel konnte mit der Markteinführung des HRT und deren spätere Etablierung als Routineverfahren weitestgehend erreicht werden. [30]

Der Heidelberg Retina Tomograph III (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Deutschland) ist ein konfokales Laser-Scanning-Ophthalmoskop, welches sich insbesondere in der Bildgebung von Sehnervenkopf und hinterem Augenabschnitt im Allgemeinen einsetzen lässt. Es ermöglicht zügig, leicht reproduzierbare, non-invasive, quantitative Informationen der Topografie von Papille, peripapillärer Retina und Nervenfaserschicht

zu gewinnen. Zu nennen sind hier unter anderem die Cup-to-Disc-Ratio sowie Fläche, Volumen und Profil des neuroretinalen Randsaumes. [85, 86]

### **3.3.2.1 Grundlegendes Funktionsprinzip**

Als Lichtquelle dient ein schnell scannender Diodenlaser mit einer Wellenlänge von 670 nm, welcher sowohl Retinaoberfläche als auch Papille entlang einer fokalen Ebene, welche senkrecht zur optischen Achse steht, in horizontaler und vertikaler Richtung entlanggeführt wird. Ein Photodetektor dient der Messung der Intensität der reflektierten Lichtstrahlung, wobei eine Lochblende das von unter- beziehungsweise oberhalb der Fokalebene reflektierte Licht ausblendet. Die Eindringtiefe beträgt zwischen 1 und 4 mm. In der topographischen Abbildung mit Falschfarben erscheinen hochliegende Strukturen dunkler als die heller zur Darstellung kommenden tieferliegenden Gewebe. [86]

Aus den resultierenden (je nach Scantiefe 16-64) zweidimensionalen Schnittbildern kann im Anschluss eine dreidimensionale Darstellung erstellt werden. Darüber hinaus erfolgt über die Analyse von Mehrfachmessungen die Bestimmung eines mittleren topographischen Bildes. Durch einen alters- und papillenbezogenen Datenbankabgleich können Abweichungen von Normwerten dargestellt und so die Verlaufsbeurteilung und Früherkennung erleichtert werden. [85-87]

### **3.3.2.2 DM-RA als morphometrischer Parameter**

Der neuroretinale Randsaum entspricht der Fläche zwischen dem äußeren Papillrand und der Grenze der Exkavation und enthält die innerhalb der Papille verlaufenden Nervenfasern. Glaukomatös bedingte Sehnervenschäden sind mittels abnehmender DM-RA mess- und vergleichbar. Da die Randsaumfläche positiv mit der Papillengröße korreliert, besteht bei überdurchschnittlich großen oder kleinen Papillen eine erhöhte Gefahr von diagnostischen Fehlinterpretationen. Bei Makropapillen bestünde somit das Risiko, glaukomatöse Defekte zu übersehen. Die Software Heidelberg Eye Explorer des HRT III bedient sich bei der Analyse und Einordnung der Messwerte der Moorfields-Regressionsanalyse, welche auf physiologischen Gegebenheiten beruht. In die Relation wird zum einen der Einfluss zwischen Papillengröße und Randsaumfläche,

die altersbedingte Reduzierung des neuroretinalen Randsaumgewebes sowie die Unregelmäßigkeiten in der Morphologie der Papille eines glaukomatös geschädigten Auges miteinbezogen. [85]

Die Messergebnisse werden unter Zuhilfenahme einer normativen Datenbank in Grenzbereiche eingeteilt. Die akkurate Erfassung des neuroretinalen Randsaumes durch die Untersuchenden ist dabei von entscheidender Bedeutung für die weitere Datenverarbeitung, da alle in der Folge abgeleiteten Parameter der Papillenmorphometrie von dieser Referenz abhängig sind. [85, 87]

### **3.3.2.3 Durchführung der cSLT-Analyse**

Der in dieser Arbeit miteinbezogene Parameter DM-RA wurde mittels cSLT im HRT III bestimmt. Die weitere Prozessierung der akquirierten Daten erfolgte mit der Heidelberg Eye Explorer V.3.1.0.2.-Software auf einem mit dem HRT III verbundenen Desktop-PC unter Verwendung von Windows 7.

Zwei unabhängig klinisch tätige Ophthalmolog:innen überprüften die Aufnahmequalität und erfassten bei der cSLT manuell die Konturgrenze, welchen den neuroretinalen Randsaum kennzeichnet. Die Papillengrenzen wurden im Rahmen dessen mit Punktmarkierungen versehen, aus welchen von der Software eine zirkuläre Markierung errechnet wird, die im Anschluss an die Randsaumgrenzen angepasst werden kann. Im Falle einer signifikanten, interindividuellen Differenz wurde die Erfassung der Randsaumgrenzen wiederholt, bis ein Konsens zwischen den Untersuchenden erreicht werden konnte. Der Randsaum wurde durch die Software automatisch mit deren standardisierter Bezugsebene errechnet. Für die Bildqualität wurde eine Standardabweichung von  $< 40 \mu\text{m}$  als Schwellenwert definiert.

## **3.4 Perimetrie**

Wie bereits thematisiert geht das Glaukom mit charakteristischen Gesichtsfeldausfällen einher. Während die morphologischen Untersuchungsmethoden einen glaukomatösen Schaden anhand der Analyse struktureller Veränderungen quantifizieren können, zielt die Perimetrie auf die Messung der visuellen Funktion ab.

### **3.4.1 Das Octopus 101 Perimeter**

Das Messverfahren der statischen, automatisierten Weiß-auf-Weiß-Perimetrie des Octopus 101 Perimeter beruht auf dem Prinzip der sog. Projektionsperimetrie. Dabei dient eine sphärisch geformte Innenfläche einer halbrunden Kugel mit einem Radius von 42,5 cm als Projektionsfläche. Die Lichtstimuli mit einer Helligkeit von 4 abs (= 1,27 cd/m<sup>2</sup>) werden durch eine Öffnung mithilfe einer Spiegelkonstruktion auf die Innenfläche des Messinstrumentes projiziert. Die Testmarken entsprechen einer Größe von 0,432° (nach Goldmann-III-Standard), bestehen aus farblosem Licht und werden die Proband:innen in 1.500 ms Abständen für je 100 ms präsentiert. Eine grüne Kreuzmarke mit einem Helligkeitsgrad von 30 % dient neben einer zusätzlichen Infrarotkamera, welche Bulbusbewegung und Lidschlag kontrolliert, als Anhaltspunkt beziehungsweise Kontrolle der visuellen Fixierung. Wenn nötig, werden Refraktionsanomalien beziehungsweise Presbyopie mittels Linsenkorrektur ausgeglichen. Im Untersuchungsprogramm G2 werden in einer ersten Phase 59 Lokalisationen innerhalb des zentral gelegenen 30°-Feldes getestet. Dabei werden vermehrt Areale typischer glaukomatöser Skotome parazentral und nasal fokussiert. [88]

### **3.4.2 Perimetrische Indizes**

Die Basis der perimetrischen Untersuchungsdaten bilden die absoluten Empfindlichkeiten an den unterschiedlichen Testlokalisationen. Aus den ermittelten Helligkeitskontrasten der Schwellenwerte resultiert eine numerische Darstellung, wobei die Messwerte zwischen 0 und 40 dB liegen können. Nach einem Abgleich mit alters- und testlokalisationsspezifischen Normalwerten ergibt sich zudem eine zahlenmäßige Abbildung der relativen Empfindlichkeiten im Vergleich. Dabei entsprechen negative Werte einer im Sinne einer zugrundeliegenden Pathologie reduzierten, 0 dB einer regulären und positive Werte einer überdurchschnittlichen Empfindlichkeitsschwelle. [88]

Eine bildliche Übersicht ergibt die Darstellung der relativen Empfindlichkeiten in Form einer farbcodierten Übersichtskarte. Dabei stehen helle Farben (im Viewer der PeriData-Anwendung Grün- beziehungsweise Gelbtöne) für regelrechte oder überdurchschnittliche Messergebnisse und dunkle Farben oder Grautöne (im PeriData-Viewer

Rot- oder Orangetöne) repräsentieren reduzierte Empfindlichkeitsschwellen. Schwarz eingefärbte Flächen markieren hingegen einen absoluten Gesichtsfelddefekt. An freien Stellen vervollständigt eine Interpolation die zusammenhängende Visualisierung. Die Plots beziehen darüber hinaus normwertige Raten der Schwellenabsenkung bei der Umsetzung der relativen Empfindlichkeiten in Grau- oder Farbtöne mit ein. [89]

Eine Möglichkeit der statistischen Analyse der relativen Schwellenwerte bietet die Erstellung einer kumulativen Kurve, welche auch als Bebié-Kurve bezeichnet wird. Dazu werden die Messwerte in abnehmender Reihenfolge unabhängig von der Testlokalisierung (y) in einem kartesischen Koordinatensystem gegen die kumulierte Häufigkeit (x) aufgetragen. Als Referenz kann die Bebié-Kurve eines gesunden Kontrollkollektivs zu Rate gezogen werden. Für den Fall, dass eine generelle Herabsetzung der Kurve vorliegt, so kann von einem diffusen Artefakt ausgegangen werden, zum Beispiel durch eine Visusminderung im Rahmen einer Linsentrübung. Dann sollte das Niveau im Sinne einer sog. „korrigierten Abweichung“ entsprechend angepasst werden. Kurzzeitige Fluktuationen können einerseits als Messfehler gewertet werden oder sich in Folge einer pathologischen Schwellenabweichung manifestieren. Der global betrachtete Messwert der Short-term-fluctuation beschreibt daher die Standardabweichung verschiedener Messwerte wiederholter Prüfungen an derselben Testlokalisierung. [88, 89]

Statistische, globale Indizes der Perimetrie vergleichen unter Berücksichtigung verschiedener Schwerpunkte Mittelwerte lokaler Gesichtsfelddefekte, lassen sich darüber hinaus in der Relation zu normwertigen Grenzen betrachten und erlauben somit Aussagen über das gesamte Gesichtsfeld hinweg, unabhängig von der Testlokalisierung. Die aus ihnen abgeleiteten Aussagen sind aus dem Grunde sehr aussagekräftig, da im Rahmen der Berechnung einzelne Abweichungen durch die Quadratwurzel der Anzahl an Testorten reduziert werden kann. Auch im Zuge von Verlaufskontrollen beweisen die gemittelten Messparameter ihre Praktikabilität. [88]

Betrachtet werden:

- MD als arithmetischer Mittelwert der Gesamtheit an numerischen Messergebnissen der relativen Empfindlichkeit. Der MD repräsentiert somit das alters- und

testlokalisationsunabhängige Maß des globalen Gesichtsfelddefektes. Der Normbereich liegt zwischen -2 und +2 dB. [88]

- Functional defect (FD) als Übersetzung der logarithmierten Einheit Dezibel in einen Prozentwert. Der FD ermöglicht im Rahmen der perimetrischen Befundung eine direkte Aussage des Ausmaßes eines gegebenenfalls vorliegenden Schadens. [13]
- Die Pattern standard deviation hilft bei der Einordnung eher lokalisierter Defektareale, weshalb auch im Rahmen ihrer Berechnung globale Reduzierungen der Empfindlichkeitsschwelle auf der Grundlage diffuser Veränderungen mitberücksichtigt werden. [13]

Neben diesen globalen Messwerten sollen des weiteren Kontrollindizes der Verlässlichkeit des Untersuchungsablaufes Eingang in die Betrachtung finden:

- Der Index „FalschNeg“ gibt den Anteil von falsch-negativen Antworten auf die Fangfragen falsch-negativen Verhaltens als Prozentzahl an. Hierzu werden an Lokalisationen, welche im selben Testdurchlauf bereits niedrige Empfindlichkeitsschwellen gezeigt haben, Testimpulse besonders hoher Intensität ausgespielt. Das Nicht-Reagieren auf diese Lichtreize wird somit als falsch-negatives Verhalten bewertet. Ob es sich dabei um fehlende Aufmerksamkeit seitens der Patient:innen oder eine krankheitsverdächtige Kurzzeitfluktuation handelt, muss im Anschluss beurteilt werden.
- Der Realibilitätsindex „FalschPos“ gibt hingegen das Verhältnis aus falsch-positiven Antworten in Bezug auf die Gesamtheit falsch-positiver Fangfragen an. Zur Prüfung werden in diesem Falle Lichtstimuli verwandt, die aufgrund ihrer geringen Leuchtdichte nicht wahrgenommen werden können. Das Ausspielen geht aber dennoch mit einem akustischen Geräusch einher. Sprechen Patient:innen in diesem Falle an, kann Aufgeregtheit, ein hohes Maß an Motivation oder eine mangelhafte Einweisung dahinterstecken.
- Als weiteres Maß gibt die „MalFixation“ den Prozentwert von Testdurchgängen im Verhältnis der Gesamtheit aller Teststimuli an, in denen das Auge nicht auf die vorgesehene Markierung gerichtet ist. Gemessen wird dies durch

Präsentation von Reizen, die mit der Lage der Fovea centralis bei korrekter Fixierung korrespondieren und somit nicht wahrzunehmen sein sollten. [13]

### **3.4.3 Klassifikation perimetrischer Ergebnisse**

Es existieren multiple perimetrische Stadieneinteilungen glaukomatöser Gesichtsfelddefekte. Zu den verbreitetsten gehören die Klassifikation nach Aulhorn et al. sowie die Klassifikation nach Hodapp et al. [90].

Die 1977 veröffentlichte perimetrische Stadieneinteilung eines Glaukoms durch Aulhorn und Karmeyer umfasst fünf Progressionsstufen. Die Einteilung umfasst im ersten Stadium das Vorliegen isolierter, relativer Defekte. Erst in Stadium II liegen bereits punkt-, streifen- oder bogenförmige Skotome vor, die im Rahmen ihrer Ausdehnung jedoch nicht in Verbindung zum blinden Fleck stehen. Das dritte Stadium erfüllt das Kriterium von absoluten, bogenförmigen Ausfällen mit Verbindung zum blinden Fleck. So kann beispielsweise ein sogenanntes Bjerrum-Skotom vorliegen. Das Defektausmaß betrifft jedoch noch keinen kompletten Quadranten. Stadium IV zeichnet sich durch das Vorliegen absoluter ausgedehnter ring- oder halbringförmiger Ausfälle aus, welche mehr als einen Quadranten betreffen und das Zentrum aussparen. Im terminalen fünften Stadium liegt ein sogenannter subtotaler Gesichtsfeldverlust vor, der lediglich einen temporal erhaltenen Randbereich aufweisen kann. [91]

Die Stadieneinteilung nach Hodapp-Anderson-Parrish beinhaltet drei Stadien, die auch von der EGS übernommen wurden. Die Einteilung orientiert sich dabei am MD. Einem MD kleiner als -6 dB wird eine milde Form (Stadium 1) zugeordnet, einem MD zwischen -6 dB und -12 dB eine moderate Form (Stadium 2) und ein MD > 12 dB entspricht der schweren Form (Stadium 3). [90, 92]

### **3.4.4 Durchführung der Perimetrie**

Um die Struktur-Funktionsziehungen der in dieser Studie untersuchten morphometrischen Parameter zu untersuchen, wurden diese mit funktionellen glaukomatösen Schädigungen als Ergebnis perimetrischer Untersuchungsdaten korreliert.



Dazu wurde eine statische, automatisierte 30/2 Tendency-oriented Weiß-auf-Weiß-Perimetrie verwendet, welche unter Standardbedingungen und Verwendung des Octopus 101 Perimeter (Haag-Streit AG, Koeniz, Schweiz) durchgeführt wurde. Die Verarbeitung der ermittelten Gesichtsfelddaten erfolgte mit der PeriData-Software 3.1 (PeriData GmbH, Hürth, Deutschland) auf einem mit dem Octopus 101 Perimeter gekoppelten Desktop-PC. Dabei wurde Alter und Refraktion der Patient:innen berücksichtigt. Die Perimetrie wurde für beide Augen separat monokular durchgeführt. Als Schwellenwerte für falsch-positive und falsch-negative Antworten wurden  $\leq 30\%$  beziehungsweise  $\leq 20\%$  festgelegt.

Die Ergebnisse der perimetrischen Vermessungen wurden manuell auf das Vorliegen glaukomatöser Skotome untersucht und im Anschluss der Klassifikation nach Aulhorn und Karmeyer sowie einer vereinfachten Klassifikation nach Hodapp–Anderson–Parish unterworfen.

### **3.5 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung sowie alle im Rahmen dessen erstellten Grafiken wurden mit RStudio 2021.09.1 (© 2009-2021 RStudio, PBC) mit der Programmiersprache R Version 4.1.2 (The R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) durchgeführt.

In Abhängigkeit von bestehender Normalverteilung wurde zum Nachweis möglicher Korrelationen der Pearson-Korrelationskoeffizient  $r$  oder Spearman-Rangkorrelationskoeffizient  $\rho$  berechnet. Als Signifikanzniveau wurde  $\alpha = 0,05$  gewählt.

Bei der Untersuchung der Struktur-Funktionsbeziehungen wurde mittels Jonckheere-Terpstra Test auf einen Negativtrend der drei Vermessungsparameter entlang der perimetrischen Stadien getestet, ebenfalls mit einem Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,05$ . Beim Jonckheere-Terpstra-Test handelt es sich um einen rangbasierten, nicht-parametrischen Trendtest [93]. Auch hier wurde als Signifikanzniveau  $\alpha = 0,05$  gewählt.

Um die drei untersuchten Vermessungsparameter BMO-MRW, RNFL und DM-RA bezüglich ihrer diagnostischen Power zu beurteilen und zu vergleichen, wurde eine „Receiver Operating Characteristic“ (ROC)-Analyse durchgeführt. Dabei wird für jeden Parameter eine ROC-Kurve („Area under the Curve“, AUC) erstellt, die durch Auftragen von Wertepaaren von diagnostischer Sensitivität und Spezifität durch Variation des Schwellenwertes entsteht. Dadurch lässt sich der beste Schwellenwert des jeweiligen Parameters identifizieren. Durch Bestimmung der Fläche unterhalb der ROC-Kurve kann die Qualität des Parameters beurteilt werden und folglich die diagnostische Wertigkeit verschiedener Parameter miteinander verglichen werden. Die AUC entspricht hier der Wahrscheinlichkeit, mit der die Diagnose eines Glaukoms bei Patient:innen mit Makropapille korrekt gestellt beziehungsweise verworfen wird. Die AUC kann Werte zwischen 0,5 und 1 annehmen, wobei 1 einer perfekten Vorhersage entspräche. [94, 95]

Um auf statistische Signifikanz der Unterschiede zwischen den ROC-Kurven der drei Parameter zu testen, wurden ein DeLong-Test durchgeführt mit einem Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,05$ . Bei multiplen Tests wurde eine Holm-Bonferroni-Korrektur zur p-Wert-Korrektur durchgeführt [96].

Im Rahmen der sektoriellen Analyse wurde aufgrund im Kolomorov-Smirnov-Test nicht ausreichend gegebener Normalverteilung ein zweiseitiger Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben mit einem Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,05$  durchgeführt, um in jedem Papillensektor auf signifikante Unterschiede zwischen den Patient:innengruppen zu untersuchen.

## 4 Ergebnisse

Die klinischen und epidemiologischen Daten der in die Studie eingeschlossenen 125 Augen mit Makropapillen von 125 Patient:innen sind in Tabelle 2 nach Diagnose gruppiert aufgeführt. Es handelt sich um 65 weibliche und 60 männliche Proband:innen, die zum Untersuchungszeitpunkt zwischen 3 und 86 Jahre alt waren. Die klinischen Untersuchungen sind zwischen September 2014 und März 2016 erfolgt. Bei 70 Patient:innen (56 %) bestand kein Hinweis für das Vorliegen einer glaukomatösen Erkrankung, während bei 44 (35,2 %) ein Glaukom diagnostiziert wurde. Bei 11 Personen (8,8 %) lag eine okuläre Hypertonie vor. Neben der Erhebung der klinischen Daten wurden die morphometrischen Parameter BMO-MRW, RNFL und DM-RA bestimmt.

### 4.1 Makropapille und Glaukom

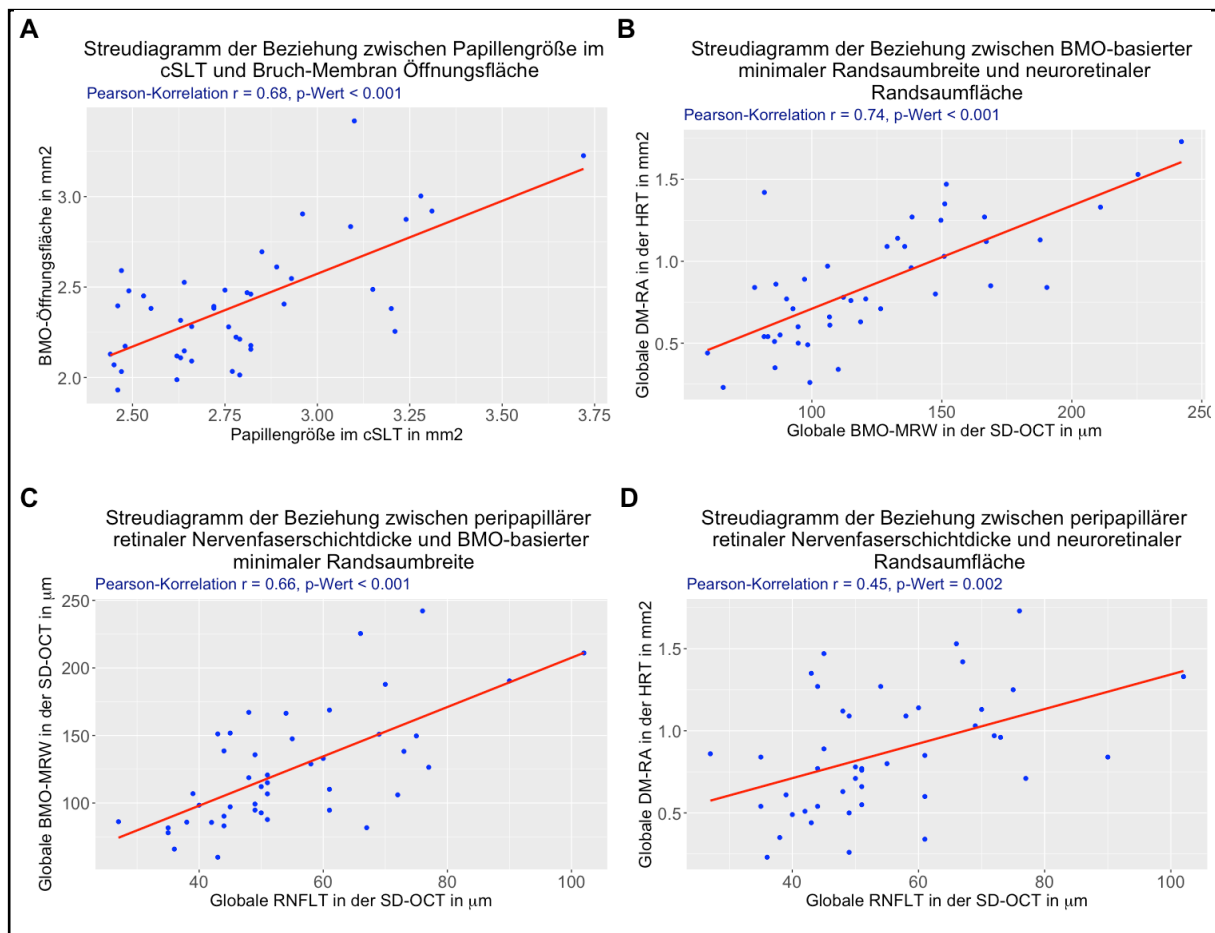
Bei den 44 Augen mit Makropapille und diagnostizierter glaukomatöser Erkrankung lag die Papillengröße im cSLT entsprechend der Inklusionskriterien zwischen 2,44 und 3,72 mm<sup>2</sup> mit einem Mittelwert von  $2,8 \pm 0,28$  mm<sup>2</sup>. Die mittels SD-OCT gemessene Fläche der BMO lag zwischen 1,93 und 3,42 mm<sup>2</sup>, im Mittel bei  $2,41 \pm 0,34$  mm<sup>2</sup>. Es lag eine signifikante Korrelation der Papillengröße (cSLT) und der BMO-Öffnungsfläche mit einem Pearson-Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,68$  (p-Wert < 0,001) (siehe Abbildung 10 A) vor.

Es handelte sich um 24 Frauen und 20 Männer, die zum Untersuchungszeitpunkt zwischen 22 und 88 Jahre alt waren mit einem Mittelwert von 68,4 Jahren. Der bestkorrigierte Visus lag in dieser Gruppe bei  $0,19 \pm 0,24$  logMAR. In der 30/2-Perimetrie zeigten sich bei 29,5 % glaukomatöse Schäden in Stadium 1 nach Aulhorn, bei 25 % in Stadium 2 sowie bei 22,7 %, 18,2 % und 4,5 % in den Stadien 3, 4 und 5. Die mittlere Aulhorn-Klassifikation lag bei  $2,43 \pm 1,22$ . Bei der Gesichtsfelduntersuchung wurde eine mittlere Defekttiefe von  $10,0 \pm 9,1$  dB gemessen.

Die auf der Öffnungsfläche der Bruch-Membran basierende BMO-MRW dieser glaukomatösen Makropapillen lag zwischen 59,87 und 242,17 µm, im Mittel bei  $124,33 \pm 42,53$  µm. Die RNFL betrug  $54,41 \pm 15,43$  µm mit einer Spannweite zwischen 27 und

102  $\mu\text{m}$ . Die mittels cSLT errechnete DM-RA lag zwischen 0,23 und 1,73  $\text{mm}^2$  und im Mittel bei  $0,86 \pm 0,36 \text{ mm}^2$ .

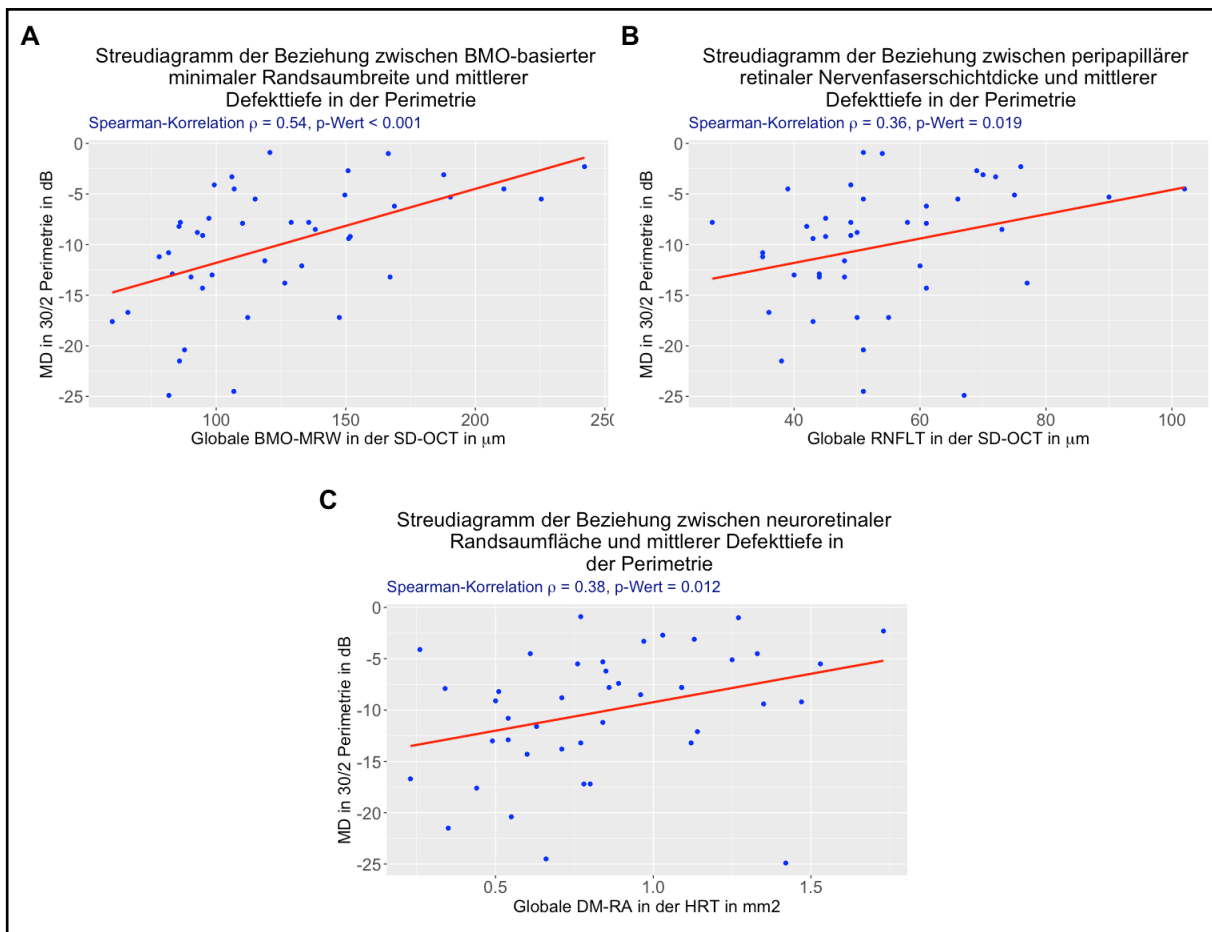
Zwischen den drei untersuchten morphometrischen Parametern (BMO-MRW, RNFL und DM-RA) lagen signifikante, positive Korrelationen vor. Es wurde jeweils das parametrische Verfahren der Pearson-Korrelation mit einem Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,05$  bestimmt. Der stärkste Zusammenhang war zwischen der BMO-MRW und der DM-RA mit einem Pearson-Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,74$  ( $p\text{-Wert} < 0,001$ ) messbar (siehe Abbildung 10 B). Die Korrelationen zwischen der BMO-MRW und der RNFL sowie zwischen der DM-RA und der RNFL fielen mit  $r = 0,66$  ( $p\text{-Wert} < 0,001$ ) und  $r = 0,45$  ( $p\text{-Wert} = 0,002$ ) entsprechend geringer aus (siehe Abbildung 10 C und D). Alle Korrelationen waren signifikant positiv.



**Abbildung 10:** Streudiagramme zwischen A) Papillengröße im cSLT und BMO-Öffnungsfläche, B) globaler BMO-MRW und DM-RA, C) RNFL und BMO-MRW und D) RNFL und DM-RA. Bei allen lag eine signifikante, positive Korrelation vor. Abkürzungen: BMO = Bruch-Membran-Öffnungsfläche, BMO-MRW = BMO-basierte minimale Randsaumbreite, cSLT = Konfokale Laser-Scanning Tomographie, DM-RA = Neuroretinale Randsaumfläche, HRT = Heidelberg Retina Tomograph, OCT = Optische Kohärenztomographie, RNFL = Peripapilläre retinale Nervenfaserschichtdicke, SD-OCT = Spectral-domain-OCT.

#### 4.1.1 Struktur-Funktionsbeziehungen

Zur Untersuchung der drei morphometrischen Parameter in Bezug auf deren Korrelation zu funktionellen glaukomatösen Defekten wurde jeweils die nicht-parametrische Rangkorrelation zwischen diesen und der mittleren Defekttiefe in der 30/2-Perimetrie mit einem Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,05$  berechnet. Die stärkste Korrelation zeigte sich zwischen der BMO-MRW und der MD mit einem Spearman-Korrelationskoeffizienten von  $\rho = 0,54$  ( $p$ -Wert  $< 0,001$ ) (siehe Abbildung 11 A). Zwischen der MD und der RNFL ( $\rho = 0,36$  ( $p$ -Wert =  $0,019$ )) beziehungsweise DM-RA ( $\rho = 0,38$  ( $p$ -Wert =  $0,012$ )) war die Korrelation weniger stark ausgeprägt (siehe Abbildung 11 B und C).



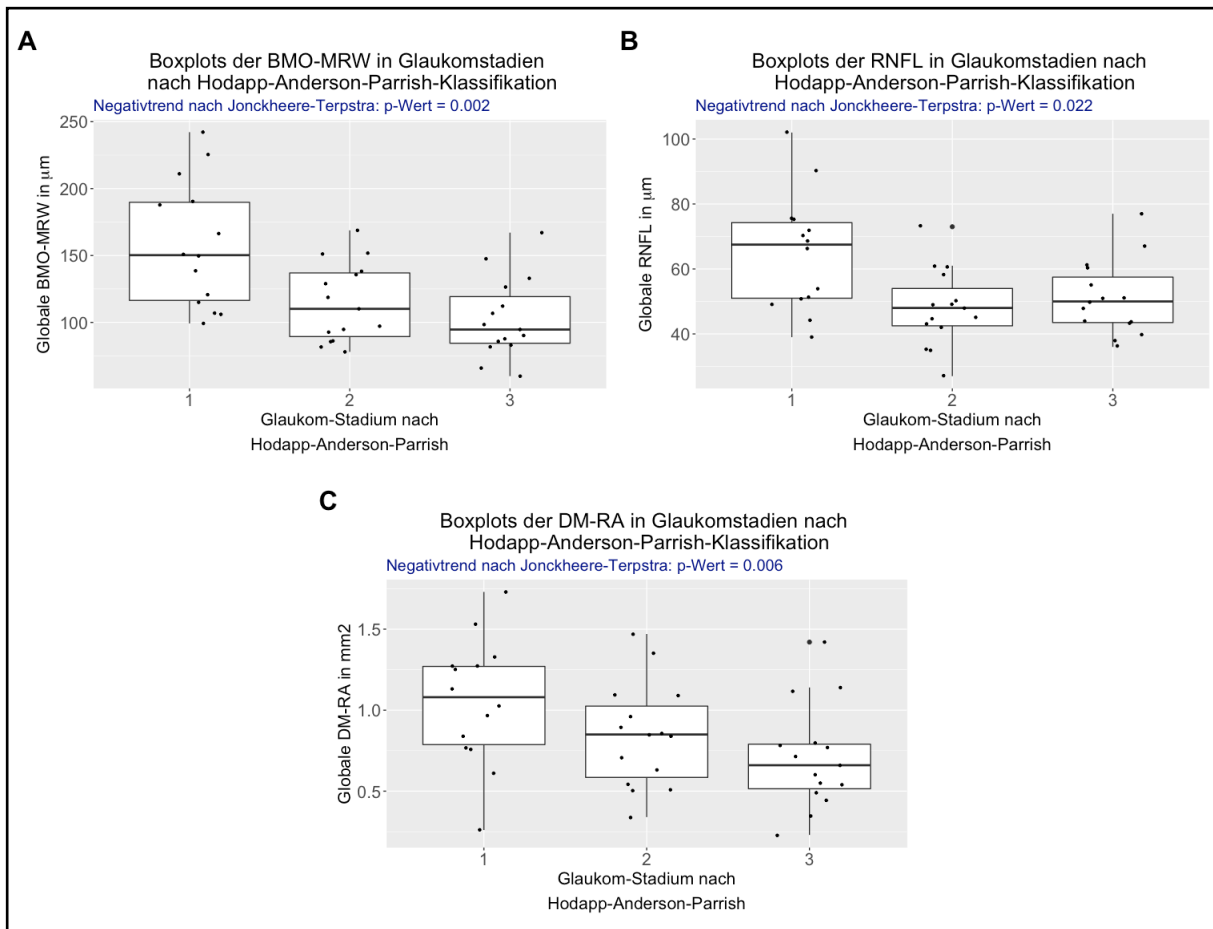
**Abbildung 11:** Streudiagramme zwischen mittlerer Defekttiefe in der 30/2-Perimetrie und A) der globalen BMO-MRW, B) der RNFLT und C) der DM-RA. Bei allen lag eine signifikante Korrelation vor. Abkürzungen: BMO = Bruch-Membran-Öffnungsfläche, BMO-MRW = BMO-basierte minimale Randsaumbreite, DM-RA = Neuroretinale Randsaumfläche, HRT = Heidelberg Retina Tomograph, OCT = Optische Kohärenztomographie, RNFLT = Peripapilläre retinale Nervenfaserschichtdicke, SD-OCT = Spectral-domain-OCT.

Um die Struktur-Funktionsbeziehungen der drei Parameter weitergehend zu untersuchen, wurden diese in verschiedenen Perimetrie-Stadien des Glaukoms bestimmt und deren Entwicklung im Krankheitsverlauf genauer betrachtet. Dazu wurden die BMO-MRW, die RNFLT und die DM-RA in den drei Glaukomstadien der Hodapp-Anderson-Parrish-Klassifikation sowie in den fünf Glaukomstadien nach Aulhorn bestimmt (siehe Tabelle 3). Mittels Jonckheere-Terpstra Test wurde auf einen signifikanten Negativtrend entlang der perimetrischen Stadien getestet mit einem Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,05$ . Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Perimetrie-Klassifikation	Stadium	BMO-MRW mit SD	RNFL mit SD	DM-RA mit SD
<b>Hodapp-Anderson-Parrish</b>	1	157.88 ± 47.19	64.86 ± 17.96	1.05 ± 0.39
	2	114.64 ± 29.45	48.07 ± 11.73	0.84 ± 0.32
	3	102.71 ± 29.88	51 ± 11.39	0.71 ± 0.32
<b>Jonckheere-Terpstra</b>		signifikant (p-Wert = 0,002) JT = 164, p-value = 0.002	signifikant (p-Wert = 0,022) JT = 227.5, p-value = 0.022	signifikant (p-Wert = 0,006) JT = 202, p-value = 0.006
<b>Aulhorn</b>	1	162.65 ± 47.32	64.85 ± 18.05	1.05 ± 0.39
	2	118.74 ± 26.01	49.55 ± 12.26	0.92 ± 0.37
	3	100.88 ± 21.55	49 ± 12.32	0.72 ± 0.21
	4	106.58 ± 38.52	49.75 ± 12.8	0.62 ± 0.29
	5	94.26 ± 17.71	59 ± 11.31	1.04 ± 0.54
<b>Jonckheere-Terpstra</b>		signifikant (p-Wert = 0,002) JT = 187, p-value = 0.002	signifikant (p-Wert = 0,018) JT = 282, p-value = 0.018	signifikant (p-Wert = 0,024) JT = 250.5, p-value = 0.024

**Tabelle 3:** Aufgeführt sind Werte der drei morphometrischen Parameter BMO-MRW, RNFL und DM-RA mit deren Standardabweichung in den verschiedenen Glaukomstadien nach Hodapp-Anderson-Parrish sowie nach Aulhorn. Abkürzungen: BMO = Bruch-Membran-Öffnungsfläche, BMO-MRW = BMO-basierte minimale Randsaumbreite, DM-RA = Neuroretinale Randsaumfläche, RNFL = Peripapilläre retinale Nervenfaserschichtdicke, SD = Standardabweichung.

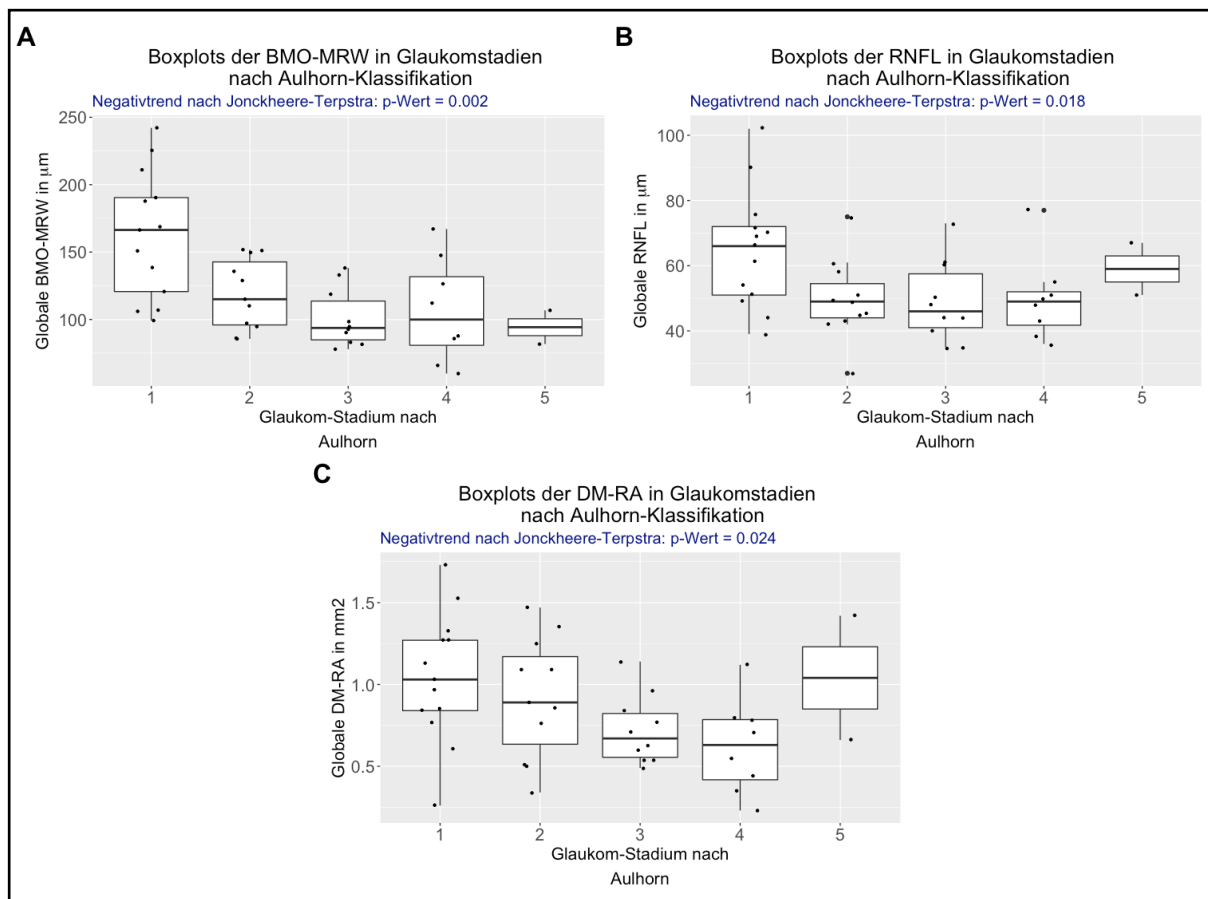
Bei der Betrachtung der Hodapp-Anderson-Parrish-Klassifikation zeigt sich, dass mit zunehmenden glaukomatösen Gesichtsfeldeinschränkungen erwartungsgemäß eine Abnahme sowohl der BMO-MRW als auch der RNFL und der DM-RA einhergeht. Bei allen war ein signifikanter Negativtrend entlang der Stadien nachweisbar (siehe Abbildung 12).



**Abbildung 12:** Boxplots der morphometrischen Parameter BMO-MRW, RNFL und DM-RA der einzelnen perimetrischen Glaukomstadien nach der Hodapp-Anderson-Parrish-Klassifikation. Bei allen drei Parametern zeigt sich ein signifikanter Negativtrend im Jonckheere-Terpstra-Test entlang der Glaukomstadien. Abkürzungen: BMO = Bruch-Membran-Öffnungsfläche, BMO-MRW = BMO-basierte minimale Randsaumbreite, DM-RA = Neuroretinale Randsaumfläche, RNFL = Peripapilläre retinale Nervenfaserschichtdicke.

Dazu passend zeigen sich bei den drei Parametern tendenziell abnehmende Werte entlang der Progression der glaukomatösen Gesichtsfelddefekte gemäß Aulhorn-Klassifikation. Auch hier zeigte sich bei allen ein signifikanter Negativtrend entlang der Stadien (siehe Abbildung 13).





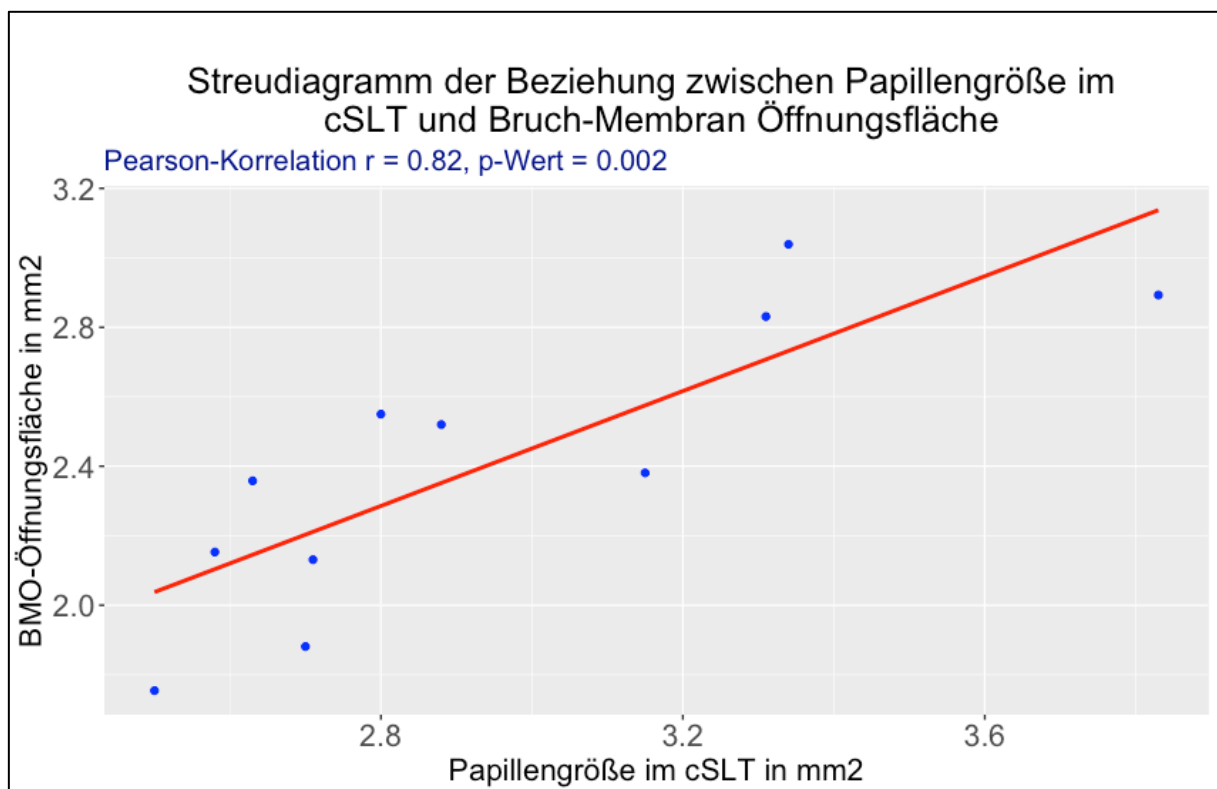
**Abbildung 13:** Boxplots der morphometrischen Parameter BMO-MRW, RNFL und DM-RA der einzelnen perimetrischen Glaukomstadien nach der Aulhorn-Klassifikation. Bei allen drei Parametern zeigt sich ein signifikanter Negativtrend im Jonckheere-Terpstra-Test entlang der Glaukomstadien. Abkürzungen: BMO = Bruch-Membran-Öffnungsfläche, BMO-MRW = BMO-basierte minimale Randsaumbreite, DM-RA = Neuroretinale Randsaumfläche, RNFL = Peripapilläre retinale Nervenfaserschichtdicke.

## 4.2 Makropapille und okuläre Hypertension

Bei den 11 untersuchten Augen mit Makropapille handelte es sich um Augen von 4 Frauen und 7 Männern, die zum Untersuchungszeitpunkt zwischen 33 und 77 Jahre alt waren mit einem Mittelwert von 51 Jahren. Der bestkorrigierte Visus lag in dieser Patient:innengruppe bei  $0,05 \pm 0,13$  logMAR. In der 30/2-Perimetrie zeigte sich eine mittlere Defekttiefe von  $-1,14 \pm 0,78$  dB mit einer Spannweite zwischen -2,1 und 0,2 dB.

Die Papillengröße im cSLT lag entsprechend der Inklusionskriterien zwischen 2,5 und 3,83 mm<sup>2</sup> mit einem Mittelwert  $2,95 \pm 0,41$  mm<sup>2</sup>. Die mittels SD-OCT gemessene Fläche der BMO betrug zwischen 1,75 und 3,04 mm<sup>2</sup>, im Mittel  $2,41 \pm 0,41$  mm<sup>2</sup>.

Es lag eine signifikante, positive Korrelation der Papillengröße im cSLT und der BMO-Öffnungsfläche vor mit einem Pearson-Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,82$  (p-Wert = 0,002, siehe Abbildung 14).



**Abbildung 14:** Streudiagramm der Beziehung zwischen der Papillengröße im cSLT und der BMO-Öffnungsfläche bei Patient:innen mit Makropapille und okulärer Hypertension. Es zeigt sich eine signifikante, positive Korrelation. Abkürzungen: BMO = Bruch-Membran-Öffnungsfläche, cSLT = Konfokale Laser-Scanning Tomographie.

Bezüglich der in dieser Arbeit untersuchten drei morphometrischen Parameter wurden bei Augen mit Makropapille und okulärer Hypertension mehrere Werte errechnet. Die auf der Öffnungsfläche der Bruch-Membran basierende BMO-MRW dieser glaukoma-tösen Makropapillen lag zwischen 177,88 und 302,39  $\mu\text{m}$ , im Mittel bei  $226,38 \pm 38,37$   $\mu\text{m}$ . Die RNFL betrug  $72,27 \pm 17,19$   $\mu\text{m}$  mit einer Spannweite zwischen 49 und 106

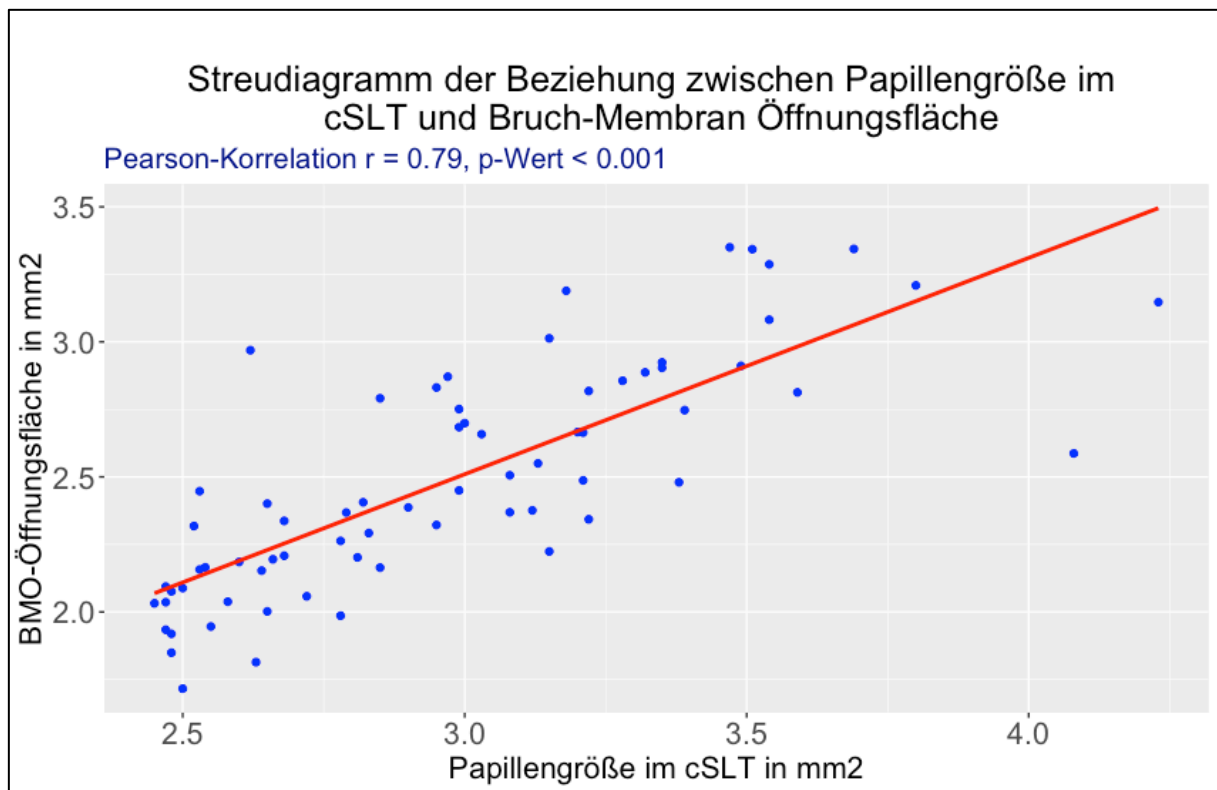
$\mu\text{m}$ . Die mittels cSLT errechnete DM-RA lag zwischen 1,22 und 2,02  $\text{mm}^2$  und im Mittel bei  $1,66 \pm 0,39 \text{ mm}^2$ .

### **4.3 Makropapille ohne glaukomatöse Schäden**

Bei den 70 untersuchten Augen mit Makropapille ohne glaukomatöse Schäden handelte es sich um Augen von 38 Frauen und 32 Männern, die zum Untersuchungszeitpunkt zwischen 3 und 86 Jahre alt waren mit einem Mittelwert von 38,2 Jahren. Der bestkorrigierte Visus lag in dieser Gruppe bei  $0,03 \pm 0,09 \text{ logMAR}$ . In der 30/2-Perimetrie zeigte sich eine mittlere Defekttiefe von  $-0,62 \pm 1,61 \text{ dB}$  mit einer Spannweite zwischen -2,8 und 5,3 dB.

Die Papillengröße im cSLT lag entsprechend der Inklusionskriterien zwischen 2,45 und 4,23  $\text{mm}^2$  mit einem Mittelwert  $2,98 \pm 0,41 \text{ mm}^2$ . Die mittels SD-OCT gemessene Fläche der BMO betrug zwischen 1,72 und 3,35  $\text{mm}^2$ , im Mittel  $2,49 \pm 0,42 \text{ mm}^2$ .

Es lag eine signifikante, positive Korrelation der Papillengröße im cSLT und der BMO-Öffnungsfläche vor mit einem Pearson-Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,79$  (p-Wert  $< 0,001$ , siehe Abbildung 15).



**Abbildung 15:** Streudiagramm der Beziehung zwischen der Papillengröße im cSLT und der BMO-Öffnungsfläche bei Patient:innen mit Makropapille ohne glaukomatöse Schäden. Es zeigt sich eine signifikante, positive Korrelation. Abkürzungen: BMO = Bruch-Membran-Öffnungsfläche, BMO-MRW = BMO-basierte minimale Randsaumbreite, cSLT = Konfokale Laser-Scanning Tomographie.

Bezüglich der in dieser Arbeit untersuchten drei morphometrischen Parameter wurden bei Augen mit Makropapille ohne glaukomatöse Schäden mehrere Werte errechnet. Die auf der Öffnungsfläche der Bruch-Membran basierende BMO-MRW dieser glaukomatösen Makropapillen lag zwischen 120,13 und 358,83  $\mu\text{m}$ , im Mittel bei  $243,14 \pm 43,12 \mu\text{m}$ . Die RNFL betrug  $82,69 \pm 15,76 \mu\text{m}$  mit einer Spannweite zwischen 37 und 110  $\mu\text{m}$ . Die mittels cSLT errechnete DM-RA lag zwischen 0,74 und 2,51  $\text{mm}^2$  und im Mittel bei  $1,54 \pm 0,34 \text{mm}^2$ .

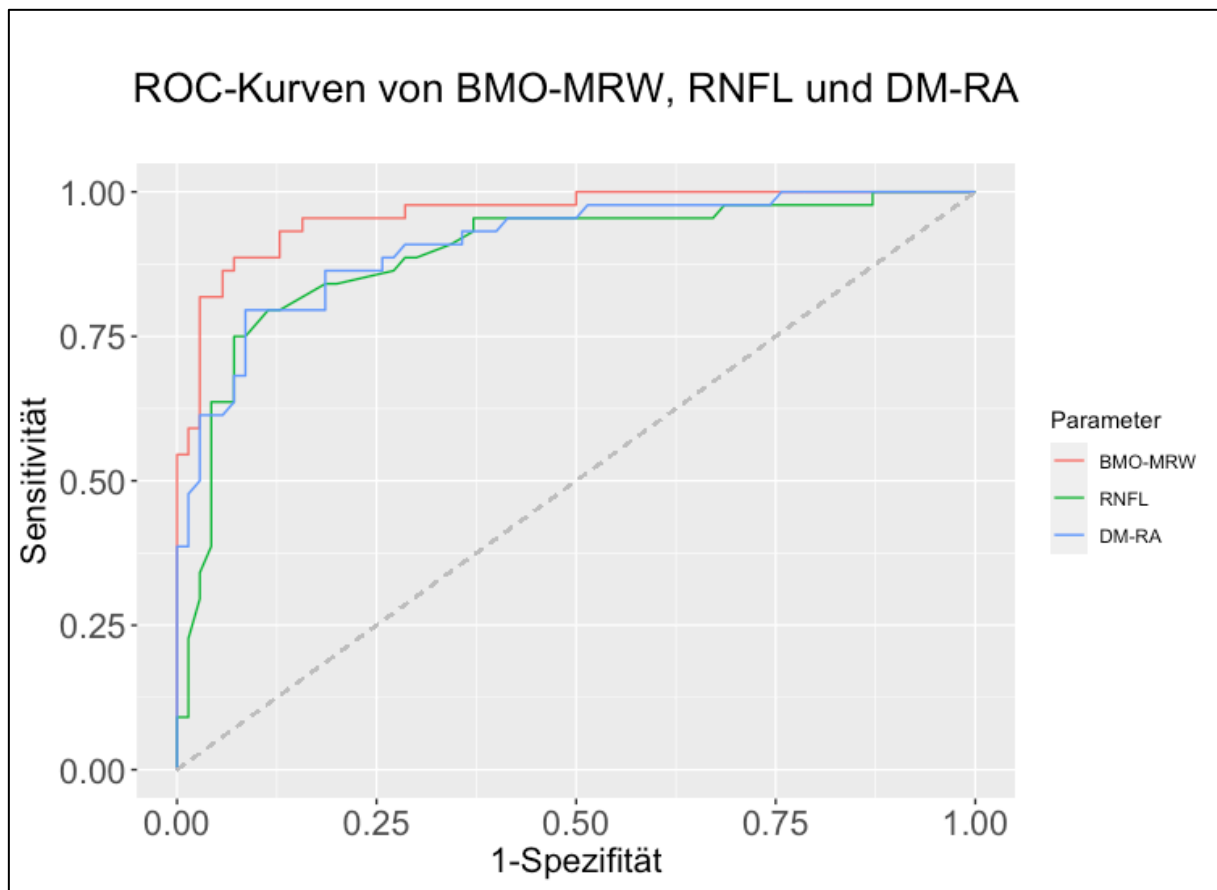
#### 4.4 Vergleich der diagnostischen Power der Parameter

Um die untersuchten Vermessungsparameter BMO-MRW, RNFL und DM-RA auf ihre diagnostischen Güte zur Detektion eines Glaukoms bei Patient:innen mit Makropapille zu beurteilen und zu vergleichen, wurde eine ROC-Analyse durchgeführt (siehe Abbildung 16).

Die AUC, welche Aussagen über die Qualität eines Parameters erlaubt, war bei der BMO-MRW mit 0,96 am größten, gefolgt von der DM-RA (AUC = 0,91) und der RNFL (AUC = 0,89). Die AUC entspricht dabei der Wahrscheinlichkeit, mit der die Diagnose eines Glaukoms bei Personen mit Makropapille korrekt gestellt beziehungsweise verworfen wird.

Mittels DeLong Test (Signifikanzniveau  $\alpha = 0,05$ ) mit Holm-Bonferroni-Korrektur wurde auf statistische Signifikanz der Unterschiede zwischen den diagnostischen Wertigkeiten geprüft. Die BMO-MRW zeigte eine signifikant größere diagnostische Power sowohl als die RNFL (p-Wert = 0,02) als auch im Vergleich zur DM-RA (p-Wert = 0,007). Zwischen der RNFL und der DM-RA konnte hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich ihrer diagnostischen Power nachgewiesen werden (p-Wert = 0,647).

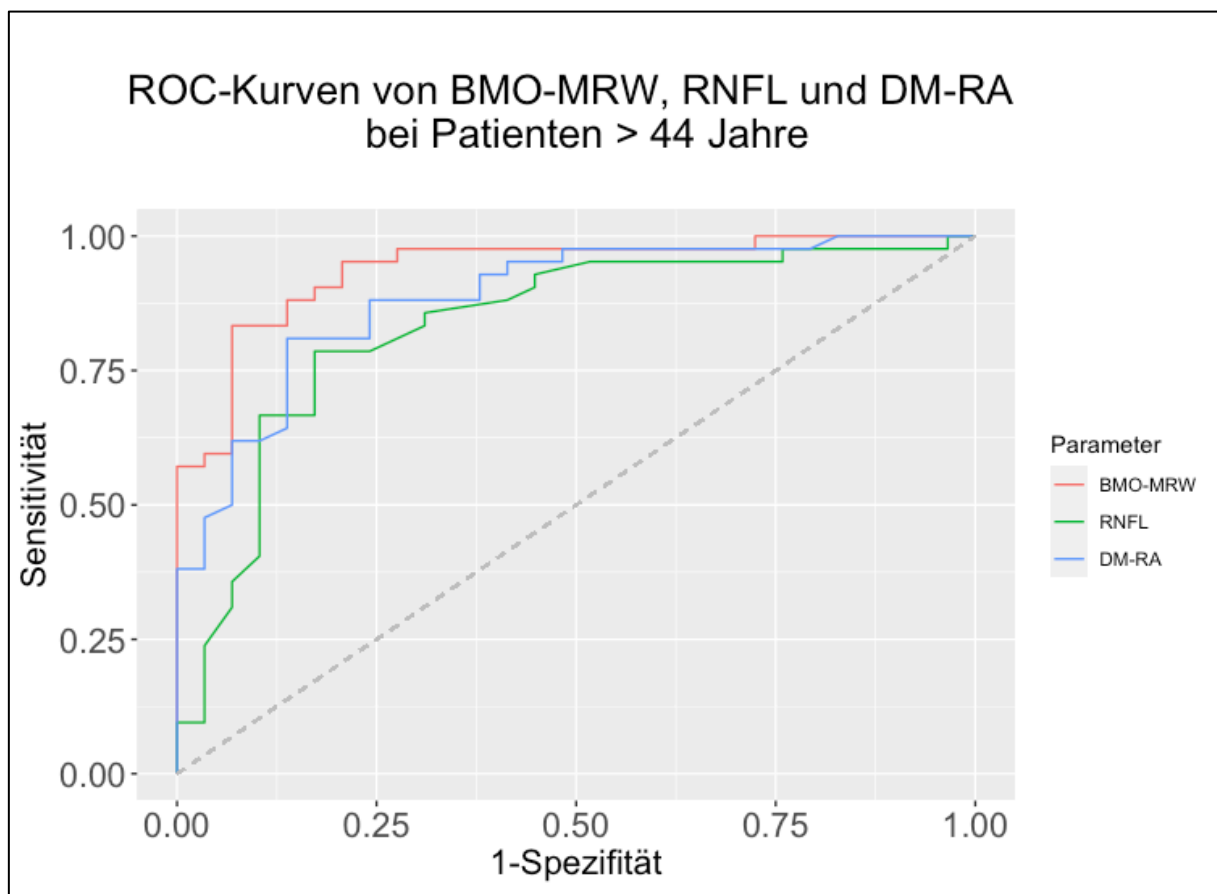
Bei einer Sensitivität von 95 % lag die Spezifität bei dem Vermessungsparameter BMO-MRW bei 84 %, bei der RNFL bei 61 % und bei der DM-RA bei 60 %. Als beste Schwellenwerte wurde für die BMO-MRW ein Wert von 172,43  $\mu\text{m}$  errechnet, was einer Sensitivität von 89 % mit einer Spezifität von 93 % entspricht. Bei der RNFL lag der beste Schwellenwert bei 67,5  $\mu\text{m}$  mit einer Sensitivität von 80 % und einer Spezifität von 90 %. Für die DM-RA wurde ein Schwellenwert von 1,15 mm mit einer Sensitivität von 80 % und einer Spezifität von 91 % errechnet.



**Abbildung 16:** Vergleich der drei ROC-Kurven der Glaukomerkennung von BMO-MRW, RNFL und DM-RA. Aufgetragen sind Wertepaare diagnostischer Sensitivität und Spezifität in Abhängigkeit des jeweiligen Schwellenwertes. Zu erkennen ist, dass die AUC der BMO-MRW deutlich größer ist als die der beiden anderen untersuchten Parameter. Abkürzungen: AUC = Area under the Curve, BMO = Bruch-Membran-Öffnungsfläche, BMO-MRW = BMO-basierte minimale Randsaumbreite, DM-RA = Neuroretinale Randsaumfläche, RNFL = Peripapilläre retinale Nervenfaserschichtdicke, ROC = Receiver Operating Characteristic.

Aufgrund des signifikanten Altersunterschiedes zwischen den beiden Gruppen (Glaukom im Mittel 68,4 Jahre, Kontrollgruppe im Mittel 38,8 Jahre, T-Test, Signifikanzniveau  $\alpha = 0,05$ , p-Wert  $< 0,001$ ) wurde ein weiterführender Vergleich der diagnostischen Wertigkeit der untersuchten Parameter durchgeführt, bei dem lediglich Patient:innen über 44 Jahren berücksichtigt wurden. Dadurch resultierten verkleinerte Gruppen mit 42 Glaukmpatient:innen und 29 gesunde Proband:innen mit Makropapille ohne Glaukom. Mit einem Mittel von 65,2 Jahren (Glaukom) und 70,1 Jahren (Kontrollgruppe) zeigten sich die Gruppen in Bezug auf ihr Alter vergleichbar (T-Test, Signifikanzniveau  $\alpha = 0,05$ , p-Wert = 0,063).

Die für diese Gruppen errechneten ROC-Kurven sind in Abbildung 17 dargestellt. Auch in den so modifizierten Gruppen war die AUC der BMO-MRW am größten mit 0,94. Bei der DM-RA lag diese bei 0,89 und bei der RNFL bei 0,83. Mittels DeLong Test zeigte sich auch dort die diagnostische Power der BMO-MRW signifikant größer als die der RNFL (p-Wert = 0,027) und die Power der DM-RA (p-Wert = 0,047). Zwischen der RNFL und der DM-RA konnte auch hier kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich ihrer diagnostischen Power nachgewiesen werden (p-Wert = 0,38).



**Abbildung 17:** Vergleich der drei ROC-Kurven der Glaukomerkennung von BMO-MRW, RNFL und DM-RA bei Patient:innen > 44 Jahre. Aufgetragen sind Wertepaare diagnostischer Sensitivität und Spezifität in Abhängigkeit des jeweiligen Schwellenwertes. Zu erkennen ist, dass die AUC der BMO-MRW deutlich größer ist als die der beiden anderen untersuchten Parameter. Abkürzungen: AUC = Area under the Curve, BMO = Bruch-Membran-Öffnungsfläche, BMO-MRW = BMO-basierte minimale Randsaumbreite, DM-RA = Neuroretinale Randsaumfläche, RNFL = Peripapilläre retinale Nervenfaserschichtdicke, ROC = Receiver Operating Characteristic.

## 4.5 Sektorielle Analyse

Bei der sektoriellen Analyse wurde die BMO-MRW, die RNFL sowie die DM-RA für die einzelnen Sektoren des Sehnervenkopfes separat (siehe Abbildung 4) sowohl bei den Patient:innen mit Makropapille und Glaukom als auch bei denjenigen mit Makropapille ohne glaukomatöse Schäden bestimmt. Die Ergebnisse wurden in Abbildung 18 (BMO-MRW), Abbildung 20 (RNFL) und Abbildung 22 (DM-RA) separat dargestellt.

### 4.5.1 Bruch-Membran basierte minimale Randsaumbreite

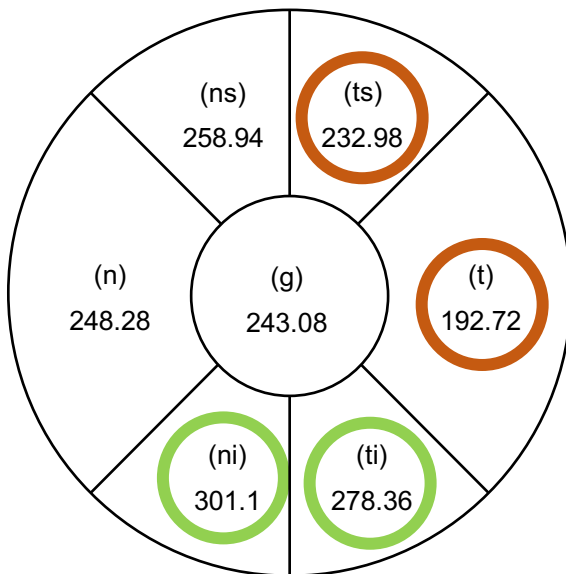
In den untersuchten Sektoren zeigen die Patient:innen mit diagnostiziertem Glaukom eine deutlich geringere Randsaumbreite (siehe Abbildung 18). In beiden Gruppen ist die BMO-MRW nasal-inferior am breitesten (Gesund: 301,1  $\mu\text{m}$ , Glaukom: 157,08  $\mu\text{m}$ ), temporal und temporal-superior am geringsten. Absolut gesehen besteht temporal-inferior (158,98  $\mu\text{m}$ ) gefolgt von nasal-inferior (144,02  $\mu\text{m}$ ) die größte Differenz zwischen den Patient:innengruppen. Am geringsten fällt die Differenz temporal (82,68  $\mu\text{m}$ ) und nasal (114,57  $\mu\text{m}$ ) aus. Bei Betrachtung des relativen Unterschieds bezogen auf die absolute Breite der einzelnen Sektoren zeigt sich temporal-superior (58,34 %) dicht gefolgt von temporal-inferior (57,11 %) die am stärksten ausgeprägte Minderung der BMO-MRW. Am geringsten war auch die prozentuale Minderung temporal mit 42,9 % und nasal mit 46,15 % ausgebildet.

In Abbildung 19 sind die Werte der BMO-MRW der einzelnen Papillensektoren von Proband:innen mit Makropapille ohne sowie mit diagnostiziertem glaukomatösen Schaden in Boxplots nebeneinander dargestellt, um den Vergleich zwischen den Gruppen zu erleichtern. In allen Sektoren ist ein deutlicher Unterschied zwischen den Gruppen zu erkennen. Aufgrund im Kolomorov-Smirnov-Test nicht ausreichend gegebener Normalverteilung wurde jeweils ein zweiseitiger Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben mit einem Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,05$  durchgeführt. In allen Sektoren zeigte dieser einen signifikant geringeren Wert bei Patient:innen mit Makropapille und diagnostiziertem Glaukom.

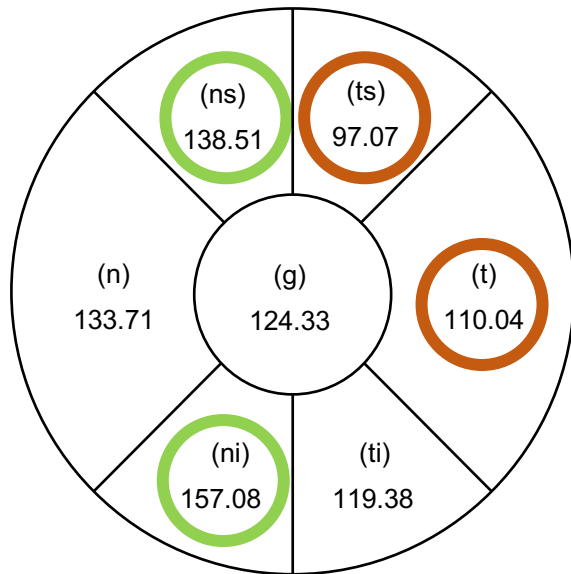


## BMO basierte Randsaumbreite (BMO-MRW) in $\mu\text{m}$

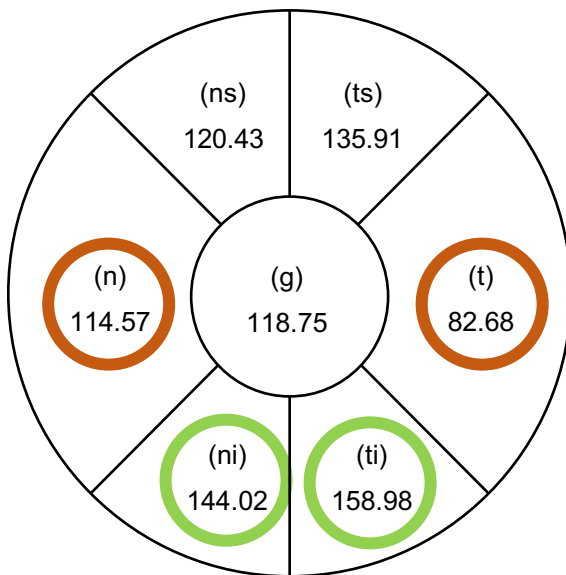
### A) Makropapille gesund



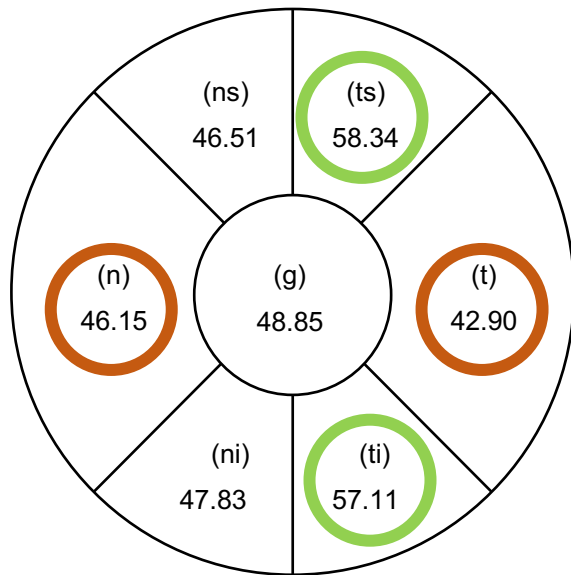
### B) Makropapille Glaukom



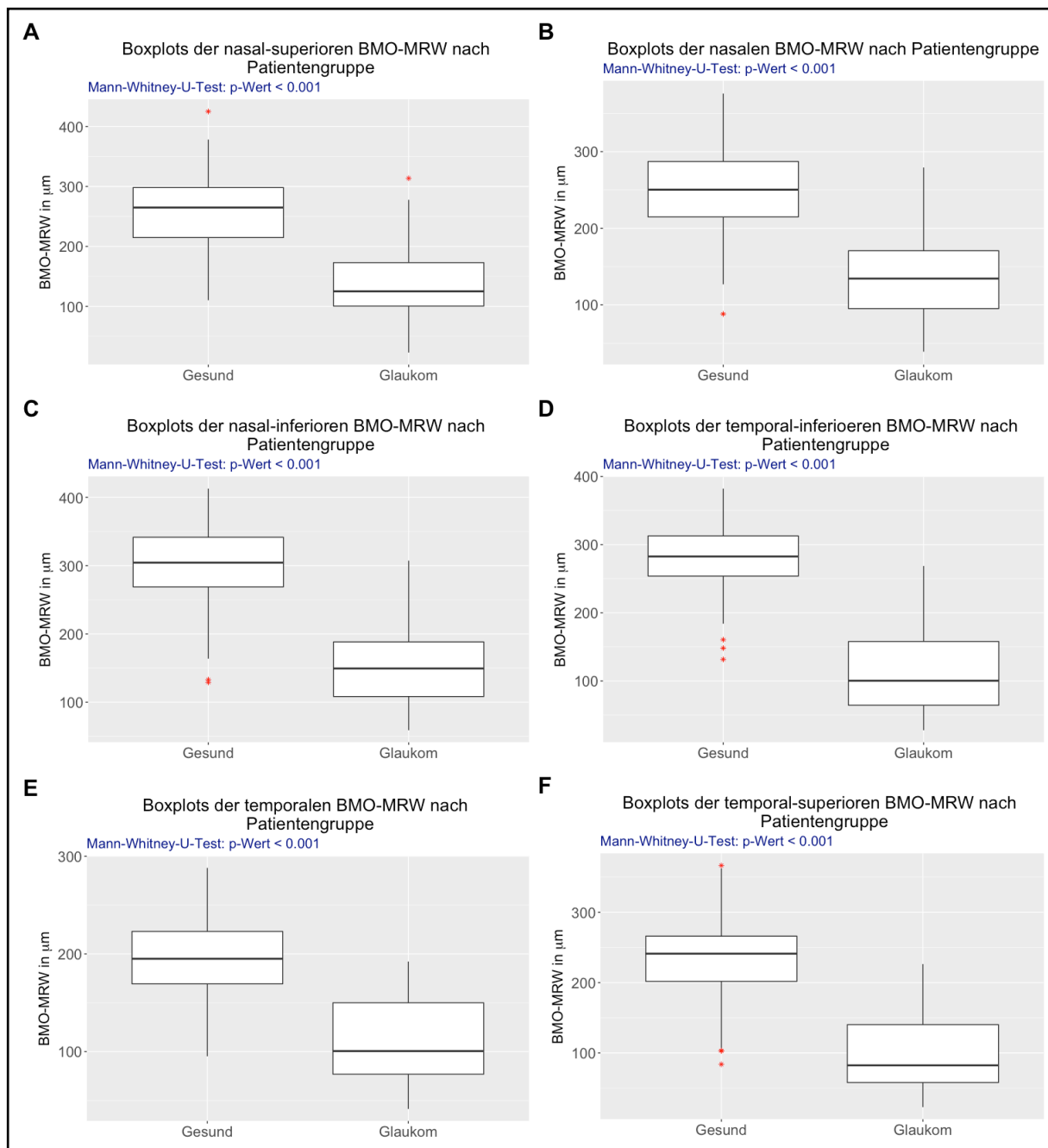
### C) Absolute Differenz



### D) Minderung, in %



**Abbildung 18:** Sektorielle Analyse der BMO-MRW bei Patient:innen mit Makropapille und ohne glaukomatöse Schäden (A) und Patient:innen mit Makropapille und diagnostiziertem Glaukom (B). In (C) sind die absoluten Differenzen der Werte aus (A) - (B) aufgeführt. (D) stellt die prozentuale Minderung der BMO-MRW zwischen Patient:innen mit und ohne glaukomatösen Schäden dar. Die beiden größten Werte sind jeweils grün umrandet, die kleinsten Werte rot. Abkürzungen: BMO = Bruch-Membran-Öffnungsfläche, BMO-MRW = BMO-basierte minimale Randsaumbreite, g = global, ns = nasal-superior, n = nasal, ni = nasal-inferior, ts = temporal-superior, t = temporal, ti = temporal-inferior.



**Abbildung 19:** Vergleich der BMO-MRW der einzelnen Papillensektoren zwischen Patient:innen mit Makropapille ohne und mit diagnostiziertem glaukomatösen Schaden. Dargestellt sind Boxplots der A) nasal-superioren, B) nasalen, C) nasal-inferioren, D) temporal-inferioren, E) temporalen und F) temporal-superioren BMO-MRW. Jeweils angegeben ist der p-Wert des durchgeführten Mann-Whitney-U-Tests zum Vergleich zwischen den Patient:innengruppen. Bei allen Sektoren liegt ein statistisch signifikanter Unterschied vor. Abkürzungen: BMO = Bruch-Membran-Öffnungsfläche, BMO-MRW = BMO-basierte minimale Randsaumbreite.

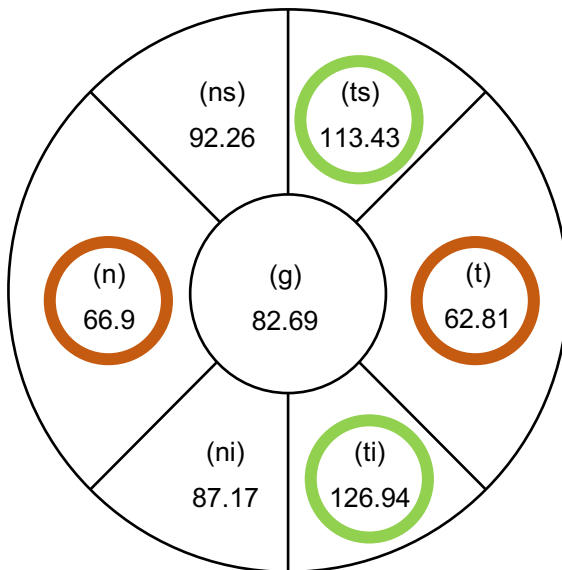
#### 4.5.2 Peripapilläre retinale Nervenfaserschichtdicke

Die RNFL der einzelnen Papillensektoren sind in Abbildung 20 aufgeführt. Es zeigt sich in allen Sektoren ein deutlich verminderter Wert bei Patient:innen mit Makropapille und Glaukom im Vergleich zu Personen ohne glaukomatösen Schaden. Es fällt auf, dass in beiden Gruppen nach Ordnung der Sektoren entlang der Größe der RNFL eine nahezu identische Reihenfolge der Sektoren besteht. Am breitesten zeigt sich diese temporal inferior (Gesund: 126,91  $\mu\text{m}$ , Glaukom: 71,09  $\mu\text{m}$ ) gefolgt von temporal-superior (Gesund: 113,43  $\mu\text{m}$ , Glaukom: 66,11  $\mu\text{m}$ ), danach in absteigender Reihenfolge nasal-superior, nasal-inferior und global. Während der geringste Wert bei Gesunden temporal vorliegt (62,81  $\mu\text{m}$ ), zeigt sich dieser bei Glaukom-Patient:innen nasal (44,52  $\mu\text{m}$ ). Absolut gesehen besteht wie bei der BMO-MRW temporal-inferior die größte Differenz zwischen den Gruppen (55,85  $\mu\text{m}$ ), während diese nasal (22,38  $\mu\text{m}$ ) und temporal (11,79  $\mu\text{m}$ ) am geringsten ausgefallen ist. Ebenfalls wie bei der BMO-MRW ist der Unterschied prozentual temporal-superior mit 47,71 % und temporal-inferior mit 44,5 % am stärksten und temporal mit 18,77 % und nasal mit 33,45 % am geringsten ausgeprägt.

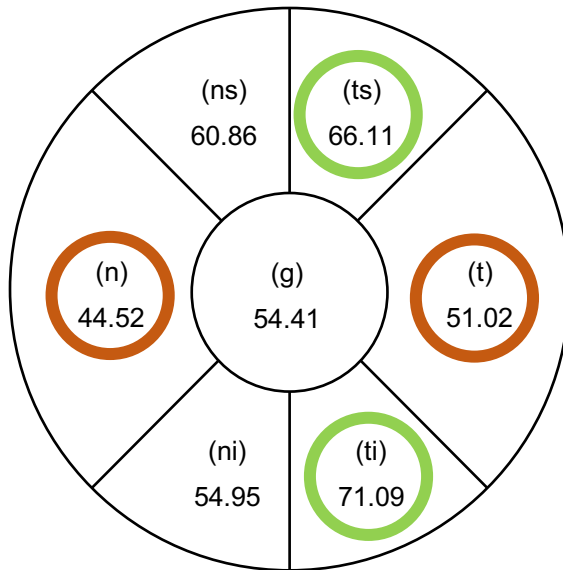
Abbildung 21 zeigt die Verteilung und Streuung der RNFL der einzelnen sechs Sektoren beider Gruppen in Boxplots. In allen Darstellungen ist zu erkennen, dass Patient:innen mit Makropapille und Glaukom ohne Ausnahme deutlich geringe RNFL-Werte in allen Papillensektoren aufweisen. Es wurde jeweils ein zweiseitiger Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben mit einem Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,05$  durchgeführt, der in den Sektoren einen signifikant geringeren Wert bei Personen mit Makropapille und diagnostiziertem Glaukom nachweist.

## Peripapilläre retinale Nervenfaserschichtdicke (RNFL) in $\mu\text{m}$

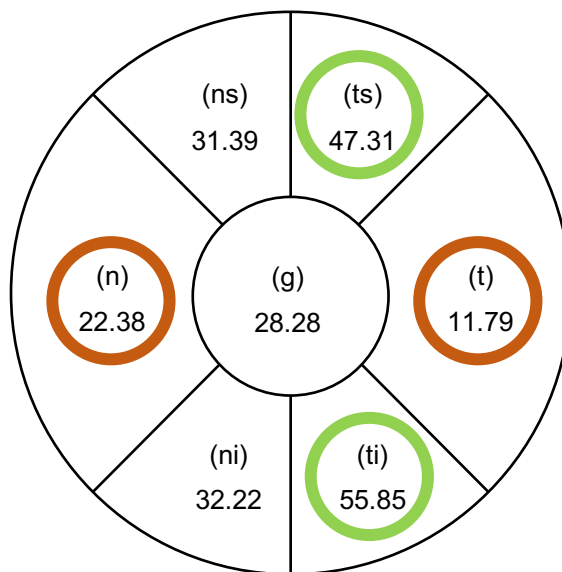
### A) Makropapille gesund



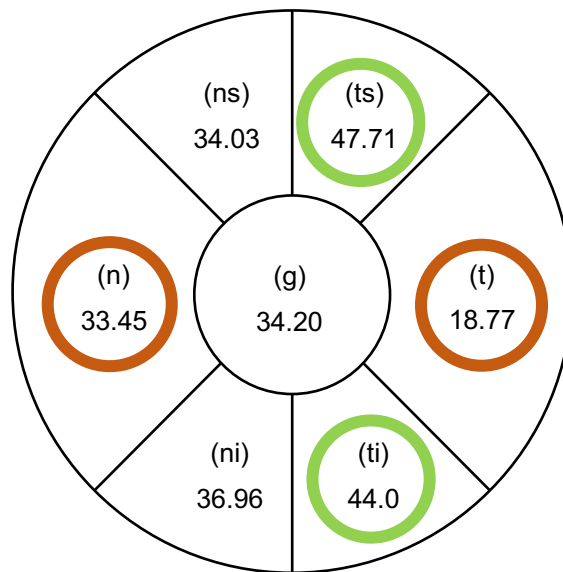
### B) Makropapille und Glaukom



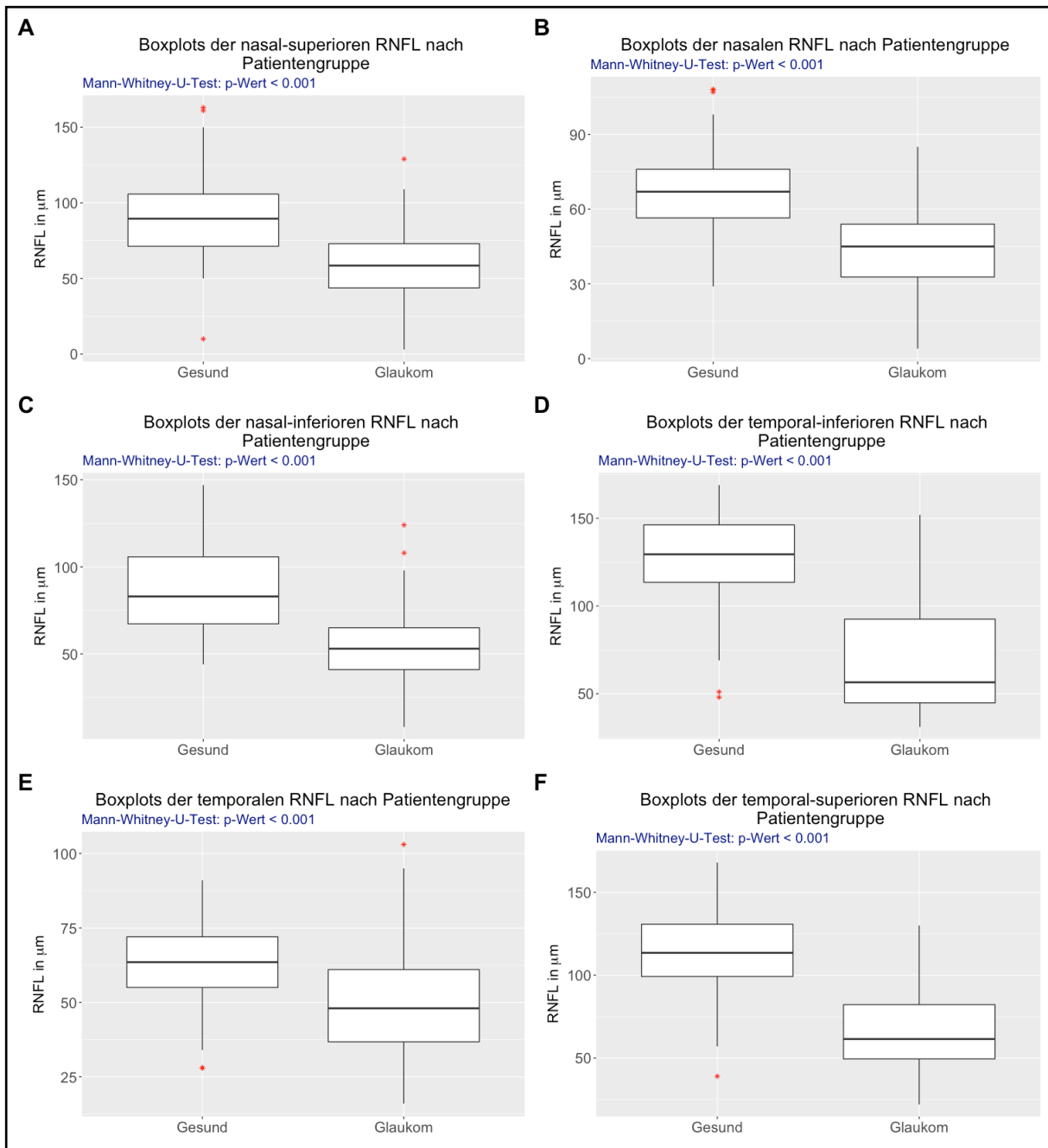
### C) Absolute Differenz



### D) Minderung, in %



**Abbildung 20:** Sektorielle Analyse der RNFL bei Patient:innen mit Makropapille ohne glaukomatöse Schäden (A) und Personen mit Makropapille und Glaukom (B). In (C) sind die absoluten Differenzen der Werte aus (A) - (B) aufgeführt. (D) stellt die prozentuale Minderung der RNFL zwischen Patient:innen mit und ohne glaukomatösen Schäden dar. Die beiden größten Werte sind jeweils grün umrandet, die kleinsten Werte rot. Abkürzungen: RNFL = Peripapilläre retinale Nervenfaserschichtdicke, g = global, ns = nasal-superior, n = nasal, ni = nasal-inferior, ts = temporal-superior, t = temporal, ti = temporal-inferior.



**Abbildung 21:** Vergleich der RNFL der einzelnen Papillensektoren zwischen Patient:innen mit Makropapille ohne und mit diagnostiziertem glaukomatösen Schaden. Dargestellt sind Boxplots der A) nasal-superioren, B) nasalen, C) nasal-inferioren, D) temporal-inferioren, E) temporalen und F) temporal-superioren RNFL. Jeweils angegeben ist der p-Wert des durchgeführten Mann-Whitney-U-Tests zum Vergleich zwischen den Patient:innengruppen. Bei allen Sektoren liegt ein statistisch signifikanter Unterschied vor. Abkürzungen: RNFL = Peripapilläre retinale Nervenfaserschichtdicke.

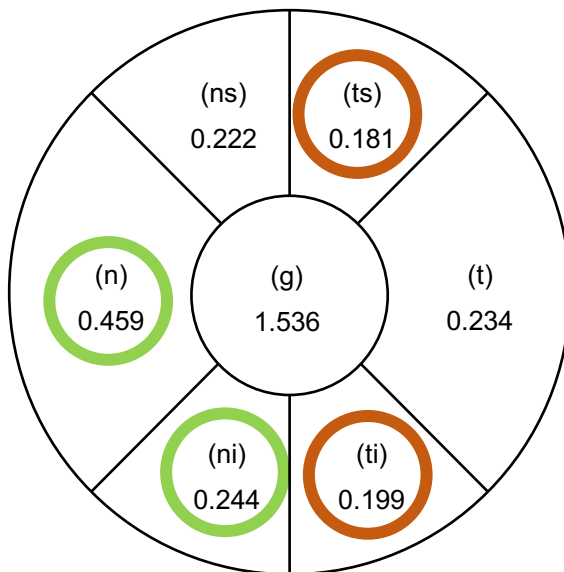
### 4.5.3 Neuroretinale Randsaumfläche

In Abbildung 22 ist die DM-RA der einzelnen Sektoren der beiden Patient:innengruppen aufgeführt. Ebenfalls zeigt sich in allen Sektoren ein deutlich verminderter Wert bei Personen mit Makropapille und Glaukom im Vergleich zu Patient:innen ohne glaukomatösen Schaden. In beiden Gruppen ist der globale Wert am größten (Gesund: 1,536 mm, Glaukom: 0,863 mm), in Bezug auf die sechs Sektoren nasal (Gesund: 0,459 mm, Glaukom: 0,281 mm) gefolgt von nasal-inferior (Gesund: 0,244 mm, Glaukom: 0,143 mm). Der geringste Wert zeigt sich erneut in beiden Gruppen temporal-superior (Gesund: 0,181 mm, Glaukom: 0,077 mm). Die absolute Differenz zwischen den Gruppen ist entgegen der BMO-MRW und der RNFL bei Vergleich der sechs Sektoren nasal (0,178 mm) und temporal (0,106) am größten. Am geringsten ist die DM-RA nasal-superior mit 0,084 mm. Relativ gesehen hat sich die DM-RA temporal-superior (57,41 %) und temporal-inferior (51,51 %) bei Proband:innen mit Makropapille und Glaukom im Vergleich zu Personen mit Makropapille ohne glaukomatösen Schaden am stärksten vermindert, nasal-superior (37,98 %) und nasal (38,81 %) am wenigsten.

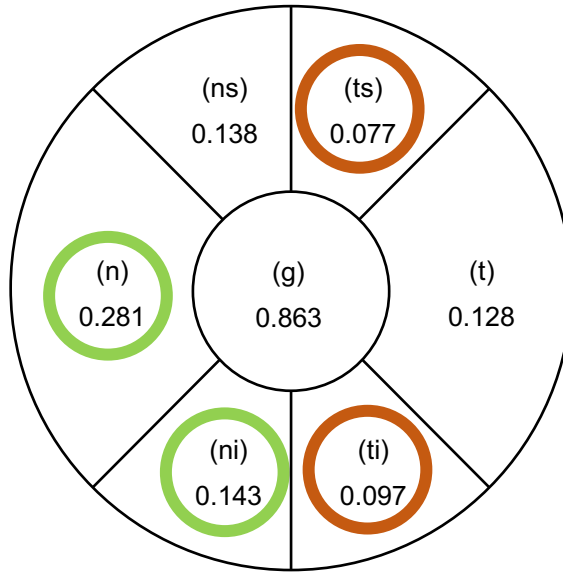
Die Verteilung und Streuung der DM-RA der sechs untersuchten Sektoren beider Patient:innengruppen ist in Boxplots in Abbildung 23 dargestellt. Ausnahmslos ist für die Sektoren zu erkennen, dass Personen mit Makropapille und Glaukom deutlich geringe DM-RA-Werte aufweisen. Ein durchgeführter zweiseitiger Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben mit einem Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,05$  zeigt in allen Sektoren einen signifikant geringeren Wert bei Proband:innen mit Makropapille und diagnostiziertem Glaukom als bei Personen mit Makropapille ohne glaukomatöse Schäden.

## Neuroretinale Randsaumfläche (DM-RA) in mm<sup>2</sup>

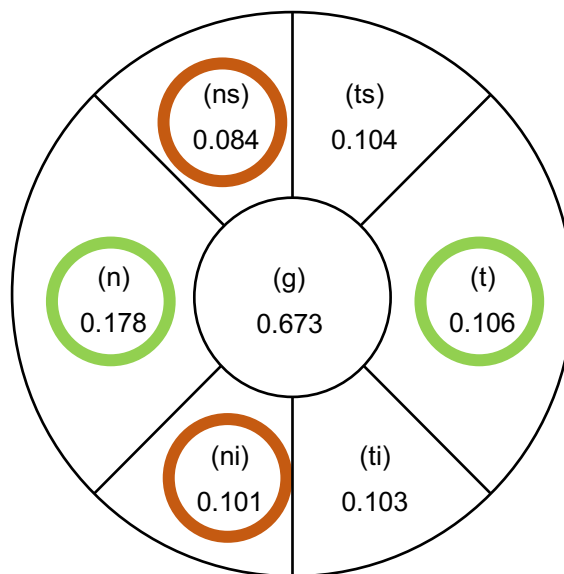
### A) Makropapille gesund



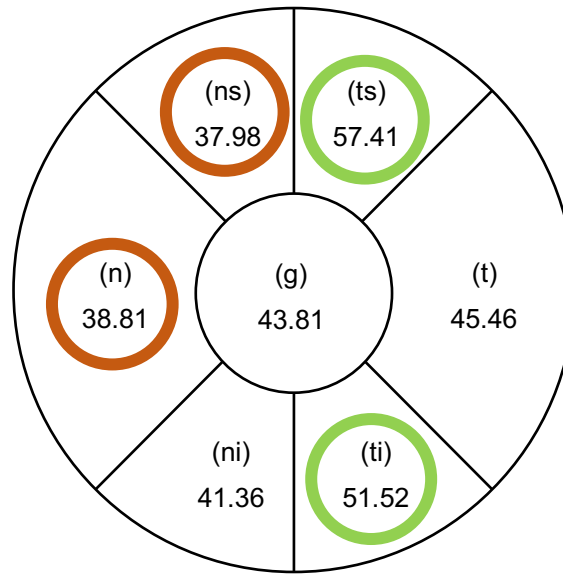
### B) Makropapille und Glaukom



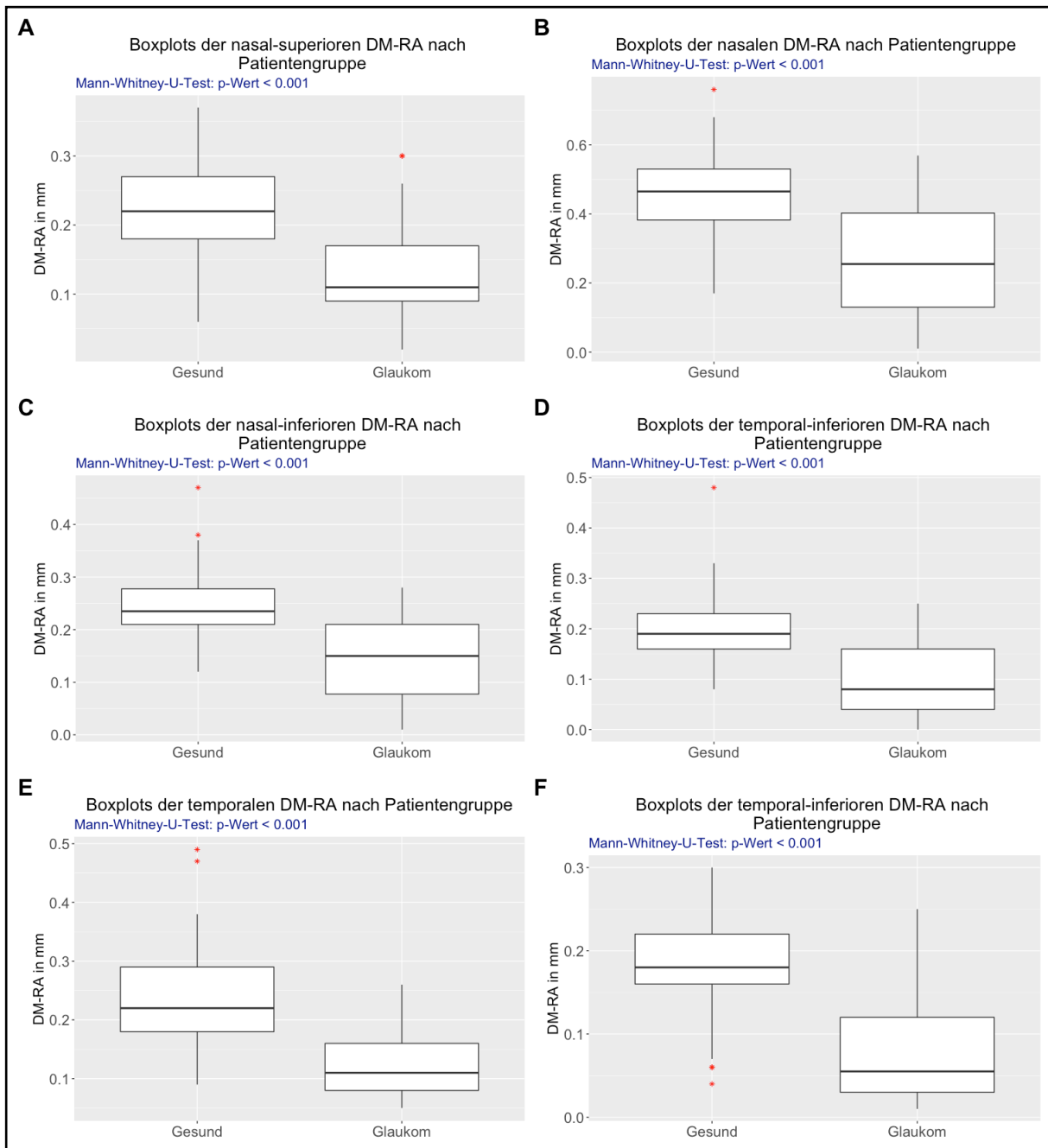
### C) Absolute Differenz



### D) Minderung, in %



**Abbildung 22:** Sektorielle Analyse der DM-RA bei Patient:innen mit Makropapille ohne glaukomatöse Schäden (A) und Personen mit Makropapille und Glaukom (B). In (C) sind die absoluten Differenzen der Werte aus (A) - (B) aufgeführt. (D) stellt die prozentuale Minderung der DM-RA zwischen Proband:innen mit und ohne glaukomatösen Schäden dar. Die beiden größten Werte der 6 Sektoren sind jeweils grün umrandet, die beiden kleinsten Werte rot. Der globale Wert wurde bezüglich der farblichen Markierungen ausgenommen. Abkürzungen: DM-RA = Neuroretinale Randsaumfläche, g = global, ns = nasal-superior, n = nasal, ni = nasal-inferior, ts = temporal-superior, t = temporal, ti = temporal-inferior.



**Abbildung 23:** Vergleich der DM-RA der einzelnen Papillensektoren zwischen Patient:innen mit Makropapille ohne und mit diagnostiziertem glaukomatösen Schaden. Dargestellt sind Boxplots der A) nasal-superioren, B) nasalen, C) nasal-inferioren, D) temporal-inferioren, E) temporalen und F) temporal-superioren DM-RA. Jeweils angegeben ist der p-Wert des durchgeführten Mann-Whitney-U-Tests zum Vergleich zwischen den Gruppen. Bei allen Sektoren liegt ein statistisch signifikanter Unterschied vor. Abkürzungen: DM-RA = Neuroretinale Randsaumfläche.



#### 4.5.4 Sektorieller Vergleich der diagnostischen Power der Parameter

Parameter	Sektor	AUC (95 %-Konfidenzintervall)	Sensitivität bei 95 % Spezifität (%)	Spezifität bei 95 % Sensitivität (%)
<b>BMO-MRW</b>	Temporal-inferior	0,9591 (0,9268-0,9915)	81,4	78,6
	Temporal-superior	0,9485 (0,9125-0,9845)	67,4	77,1
	Temporal	0,9104 (0,8597-0,9611)	61,4	61,4
	Nasal-inferior	0,9334 (0,8881-0,9787)	70,5	64,3
	Nasal-superior	0,9068 (0,8478-0,9659)	52,3	58,6
	Nasal	0,9289 (0,8796-0,9782)	70,5	72,9
<b>RNFL</b>	Temporal-inferior	0,8817 (0,8092-0,9541)	65,3	23,0
	Temporal-superior	0,9067 (0,8477-0,9656)	52,3	48,6
	Temporal	0,7318 (0,6294-0,8343)	29,6	0,1
	Nasal-inferior	0,836 (0,756-0,9161)	45,5	30,0
	Nasal-superior	0,8151 (0,7331-0,8971)	43,2	30,0
	Nasal	0,8174 (0,7344-0,9004)	36,4	25,7
<b>DM-RA</b>	Temporal-inferior	0,8666 (0,7976-0,9355)	55,7	40,3
	Temporal-superior	0,8938 (0,8303-0,9573)	60,0	46,9
	Temporal	0,8575 (0,7904-0,9246)	45,3	48,7
	Nasal-inferior	0,8518 (0,7795-0,9241)	52,3	34,6
	Nasal-superior	0,8149 (0,7295-0,9004)	51,1	26,1
	Nasal	0,8083 (0,7204-0,8962)	56,8	21,7

**Tabelle 4:** Aufgeführt sind Werte der AUC im 95 %-Konfidenzintervall, der Sensitivität bei 95 % Spezifität sowie der Spezifität bei 95 % Sensitivität, welche sich auf die diagnostische Aussagekraft der drei morphometrischen Parameter BMO-MRW, RNFL und DM-RA in den verschiedenen Sektoren der Papille beziehen. Abkürzungen: AUC = Area under the Curve, BMO = Bruch-Membran-Öffnungsfläche, BMO-MRW = BMO-basierte minimale Randsaumbreite, DM-RA = Neuroretinale Randsaumfläche, RNFL = Peripapilläre retinale Nervenfaserschichtdicke.

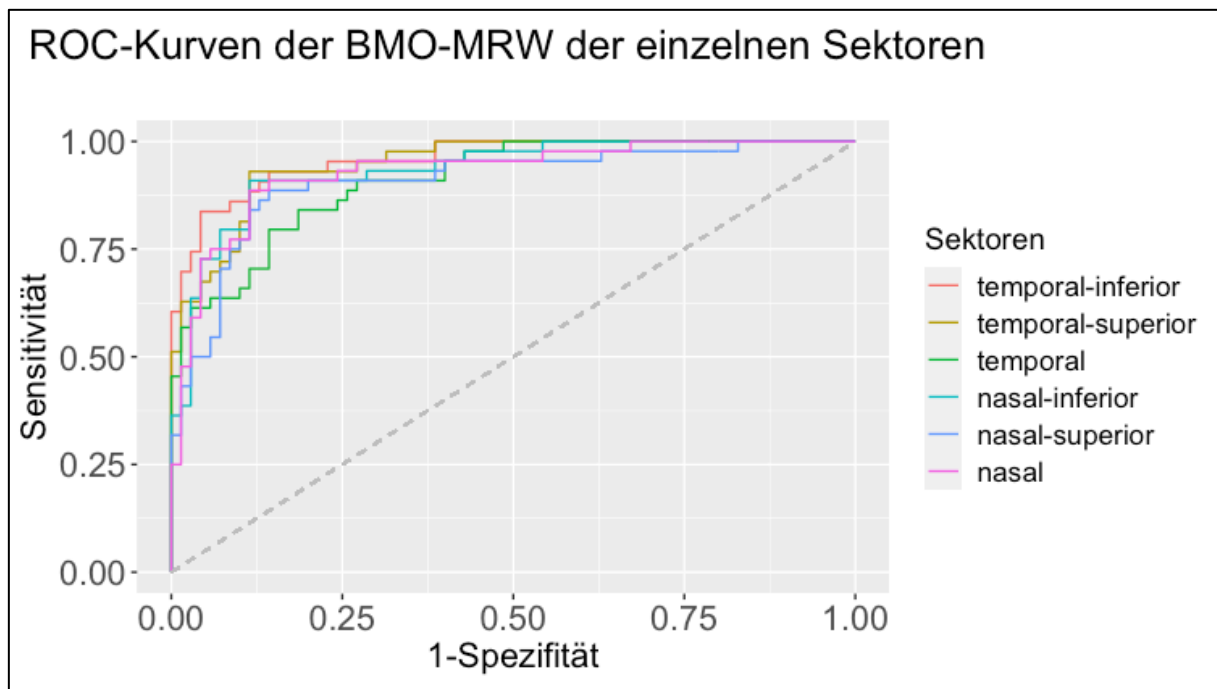
Die AUC kann als Merkmal des Unterscheidungspotentials für das Glaukom angesehen werden. Betrachtet man die Ergebnisse der verschiedenen Messparameter fallen einige Unterschiede auf.

Im Falle der BMO-MRW zeigen sich die größten Werte im temporal-inferioren beziehungsweise temporal-superioren Segment mit einer AUC im 95 %-Konfidenzintervall von 0.9591 beziehungsweise 0.9485. Den geringsten Messwert zeigt mit 0.9068 der nasal-superiore Sektor.

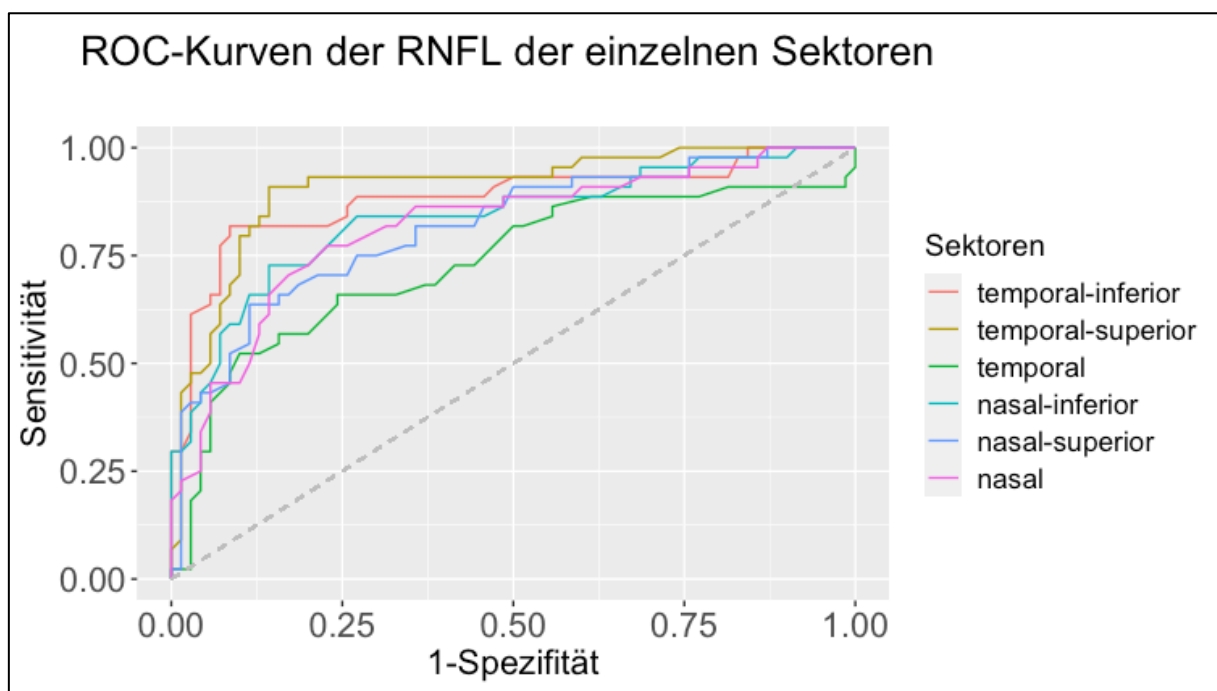
Für die RNFL ergibt sich ein ähnliches Bild. Es zeigen die temporalen Abschnitte die größten Messwerte bezogen auf die AUC im 95 %-Konfidenzintervall. Der temporal-superiore Abschnitt misst 0.9067 und der temporal-inferiore 0.8817.

Betrachtet man die Messwerte der DM-RA zeigen der temporal-superiore Abschnitt mit 0.8938 sowie der temporal-inferiore Sektor mit 0.8666 die größten Messwerte.

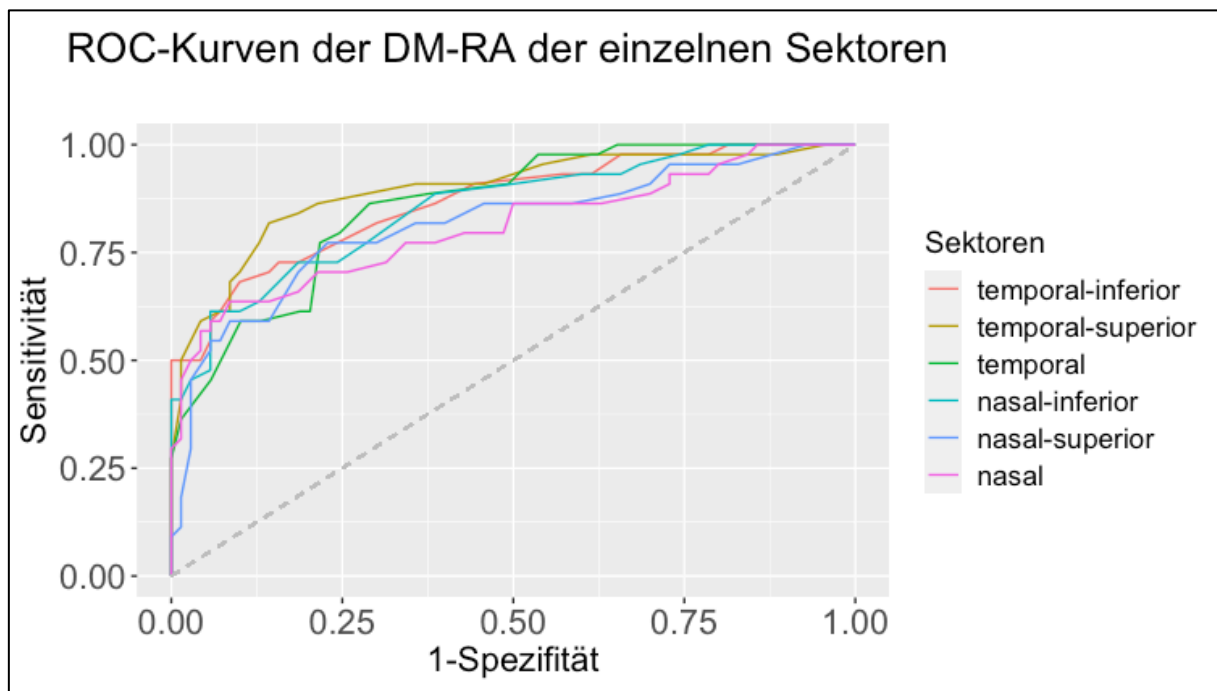
Bei genauerer Betrachtung der Analyseergebnisse fällt auf, dass der Sektor mit dem geringsten Wert für die AUC im 95 %-Konfidenzintervall in Bezug auf die BMO-MRW der nasal-superiore mit einem Wert von 0.9068 ist. Verglichen mit den sektoriellen Ergebnissen der anderen beiden Messparameter zeigt sich, dass die stärksten Werte für die AUC sowohl der RNFL (0.9067 im temporal-superioren Abschnitt) als auch der DM-RA (0.8938 im temporal-superioren Segment) unterhalb des beschriebenen schwächsten Ergebnisses der BMO-MRW angesiedelt sind.



**Abbildung 24:** Vergleich der ROC-Kurven der diagnostischen Power der BMO-MRW der sechs Sektoren. Aufgetragen sind Wertepaare diagnostischer Sensitivität und Spezifität in Abhängigkeit des jeweiligen Schwellenwertes. Abkürzungen: BMO = Bruch-Membran-Öffnungsfläche, BMO-MRW = BMO-basierte minimale Randsaumbreite, ROC = Receiver Operating Characteristic.



**Abbildung 25:** Vergleich der ROC-Kurven der diagnostischen Power RNFL der sechs Sektoren. Aufgetragen sind Wertepaare diagnostischer Sensitivität und Spezifität in Abhängigkeit des jeweiligen Schwellenwertes. Abkürzungen: AUC = Area under the Curve, RNFL = Peripapilläre retinale Nervenfaserschichtdicke, ROC = Receiver Operating Characteristic.



**Abbildung 26:** Vergleich der ROC-Kurven der diagnostischen Power der DM-RA der sechs Sektoren. Aufgetragen sind Wertepaare diagnostischer Sensitivität und Spezifität in Abhängigkeit des jeweiligen Schwellenwertes. Abkürzungen: DM-RA = Neuroretinale Randsaumfläche, ROC = Receiver Operating Characteristic.

## 5 Diskussion

### 5.1 Aktueller Forschungsstand in Bezug auf die Fragestellung

Die BMO-basierte SD-OCT hat die diagnostischen Möglichkeiten der Beurteilung der neuronalen Schädigung bezogen auf einen möglichen Gesichtsfeldverlust innerhalb kürzester Zeit revolutioniert und wurde so schnell zu einem wichtigen Instrument im Rahmen von Vorsorgeuntersuchung und Verlaufsbeurteilung von Glaukomerkrankungen. Die zuvor über 20 Jahre lang als Goldstandard eingesetzte cSLT gerät immer weiter in den Hintergrund. Auch da man sich der Schwächen der bislang vorherrschenden Diagnostik mittels cSLT bewusst war, wurden die Forschungsbemühungen zur Potentialsteigerung in der Glaukomdiagnostik zusehends intensiviert. Hervorzuheben sind an dieser Stelle primär die Inkonsistenz des Randsaumes als bislang verwandte anatomische Messgrundlage sowie die fehlende Orientierung am retinalen Gewebe bei der Vermessung des Sehnervenkopfes. Stets spielte die Korrelation des strukturellen Schadens des Sehnerven mit der funktionellen Gesichtsfeldausfälle eine entscheidende Rolle. [74, 76, 97]

In zahlreichen Studien konnte die diagnostische Überlegenheit der OCT-Parameter BMO-MRW und RNFL gegenüber der DM-RA belegt werden. Insbesondere die BMO-MRW zeigte eine hohe Sensitivität in der Diskriminierung zwischen Glaukompatient:innen und gesunden Kontrollproband:innen. Exemplarisch sei an dieser Stelle auf Arbeiten von Chauhan et al. und Gardiner et al. verwiesen. [70, 73, 74, 79, 97, 98]

Als Beleg für den Sensitivitätsvorsprung der BMO-basierten OCT wurde unter anderem herangezogen, dass die physiologische Reduktion der BMO-MRW mit steigendem Alter eine größere Korrelation aufweist als die Reduktion einer RNFL-Abnahme [97]. Mehrere Autor:innen weisen insbesondere darauf hin, dass die SD-OCT basierte bildgebende Diagnostik durch die wesentlich genauere Detektion tieferliegender Gewebsschichten des Sehnervenkopfes besser in der Lage ist, auch präperimetrische Glaukome zu detektieren, wodurch sich bereits ein Vorteil im für das beim Glaukom so wichtigen Screening anzudeuten scheint [70, 79, 99].

An diesem Punkt reihen sich auch die Untersuchungsergebnisse von Toshev et al. ein, die untermauern konnten, dass die BMO-MRW-basierten Diagnoseverfahren insbesondere Frühstadien besser von gesunden Kontrollbefunden diskriminieren konnten und die cSLT in diesem Punkt signifikant übertrafen [98].

Neben der Frage, welcher der oben bereits genannten OCT-Parameter jeweils überlegen ist, gewinnt innerhalb der Diskussion um die diagnostische Wertigkeit neuer Messparameter die interindividuelle Beschaffenheit des Sehnervenkopfes an Bedeutung [70, 74, 79, 97, 100]. Denn auch im Falle einer herausfordernden Papillenmorphologie öffnen sich zusehends neue diagnostische Pfade im Rahmen der sowohl qualitativen als auch quantitativen Beurteilung einer möglichen neuronalen Schädigung. Morphometrische Parameter für den klinischen Einsatz müssen daher in der Lage sein, mit einer hohen Präzision krankhafte Zustände zu erkennen. So veröffentlichte die Arbeitsgruppe um Enders et al. 2016 Ergebnisse der vergleichenden Analyse des neuroretinalen Randsaumes in OCT und cSLT gesunder Proband:innen mit vorliegender Makropapille, die eine Verbreiterung normativer Daten von Makropapillen zum Ziel hatte [101]. Auch bei Papillen größeren Ausmaßes zeigte die BMO-MRW eine bessere Korrelation mit der mittels SD-OCT bestimmten Dicke der retinalen Nervenfaserschicht. Die Arbeit knüpfte außerdem an die Bemühungen von Chauhan et al. an, die verfügbare Datengrundlage zu erweitern und so die Aussagekraft allgemeingültiger Klassifikationen auf eine stabilere Basis fußen zu lassen. Die Papillengröße als Einflussfaktor blieb in dieser Studie jedoch außen vor. [97]

In einer Publikation desselben Forscherverbundes konnte im gleichen Jahr gezeigt werden, dass bei Glaukompatient:innen mit Mikropapillen die BMO-MRW am stärksten mit dem vorliegenden Grad des Gesichtsfeldverlustes korreliert und folglich am besten glaukomatös veränderte und gesunde Papillen voneinander diskriminieren kann. Auch in dieser Studie wurden die OCT-Parameter der BMO-MRW und der RNFL mit Messungen der DM-RA im Rahmen der cSLT verglichen. [102]

Vorausgegangen waren Analysen, die andere spezielle Konstellationen in den Blick nahmen. So veröffentlichte die Gruppe um Malik et al. 2016 eine Arbeit bezüglich der diagnostischen Aussagekraft besagter Methoden bei der Glaukomdetektion in myopen Augen. Erneut bewies die BMO-orientierte OCT-Untersuchung ihre hohe diagnostische Aussagekraft. [103]

Generell kommt es bei Vorliegen einer Makropapille durch die größere Papillenfläche auch ohne glaukomatöse Pathologie zu reduzierten Messwerten der BMO-MRW sowie der RNFL, wodurch allgemeingültige Grenzwerte trotz der festen Etablierung der Methodik bereits Insuffizienzen offenbaren [97]. Dieser Umstand gesellt sich zu der Tatsache, dass die Cup-to-Disc-Ratio hin zu höheren Werten verschoben ist, ohne dass dies eine per se pathologische Situation bedeuten muss [100]. Auch unterliegt die beobachtete Abnahme der BMO-MRW- und RNFL-Reduzierung mit steigendem Alter keiner größeren Progression als innerhalb des Normalkollektives [101]. Eine entscheidende Rolle spielt an dieser Stelle die Tatsache, dass sich im Falle einer makropapillären Situation eine physiologische Anzahl an Nervenfasern auf einer insgesamt größeren Grundfläche des N. opticus verteilen.

Bei einem Glaukom beziehungsweise bei einer okulären Hypertension mit einer makropapillären Morphologie ist die Datenlage hinsichtlich belastbarer Referenzwerte jedoch noch dünner, da vergangene Analysen mehrheitlich auf die Erweiterung der normativen Datengrundlage zielten und daher vorrangig normal große Papillen in die Untersuchungen eingebunden wurden. Vor dem Hintergrund, dass normative Werte stark von der Papillengröße abhängig sind, stellt sich der weitere Forschungsbedarf noch dringlicher dar [63].

Aus diesem Grunde ergibt sich die Notwendigkeit eines Vergleiches hinsichtlich der diagnostischen Wertigkeit der randsaumbasierten Vermessungen im Rahmen der cSLT sowie der BMO-orientierten OCT-Diagnostik, um damit die Datenverfügbarkeit innerhalb dieses Bereiches anzureichern.

## **5.2 Struktur-Funktionsbeziehungen**

Das Verständnis einer Struktur-Funktionsbeziehung im glaukomatösen Auge bleibt im Sinne der Aufdeckung des Gesamtzusammenhangs weiterhin Teil der aktuellen Forschungsbemühungen. Fest steht, dass strukturelle Veränderungen dem Auftreten eines funktionellen Schadens in einer klaren Mehrheit der Fälle weit vorausgehen und sich dadurch die klinische Relevanz einer frühen Diagnosestellung manifestiert. [104, 105]

Zwecks Analyse der morphometrischen Messparameter DM-RA sowie BMO-MRW und RNFL bezüglich der Stärke ihrer jeweiligen Korrelationen zu glaukomatösen Defekten wurde die nicht-parametrische Rangkorrelation zwischen den Messwerten und der MD in der 30/2-Perimetrie berechnet. Die stärkste Korrelation zeigt sich zwischen der BMO-MRW und der MD aus der 30/2-Perimetrie. Dies spricht dafür, dass es einen signifikanten Zusammenhang zwischen fortschreitendem Funktionsverlust und Reduktion der Messergebnisse für die BMO-MRW gibt.

Es bestätigt sich an dieser Stelle die Erwartung, welche sich aus früheren Untersuchungen derselben Arbeitsgruppen speiste. So konnte in einer Fall-Kontroll-Studie die Überlegenheit der BMO-basierten Messverfahren gegenüber der eindimensionalen Methodik auf Grundlage des neuroretinalen Randsaumes belegt werden [63]. Zuvor deuteten die Untersuchungen von Muth et al. bereits eine Überlegenheit der BMO-basierten Parameter an, die möglicherweise eine frühere Diagnostik glaukomatöser Defekte ermöglichen könnten [100]. Lee et al. gaben außerdem an, dass die SD-OCT besonders für glaukomatöse Erkrankungszustände in frühen Stadien eine detaillierte Zustandsbeschreibung der Struktur-Funktionsbeziehung liefern kann, welche dadurch in der Lage ist, einen wichtigen Beitrag zur frühestmöglichen Diagnosestellung zu liefern [106].

Rezniceks Erhebungen bezüglich der Vergleichbarkeit der beiden SD-OCT-Parameter BMO-MRW und RNFL im Hinblick auf ihre Korrelation zum funktionellen MD zeigten einen etwas stärkeren Zusammenhang bei der BMO-MRW, den die Autor:innen jedoch eher im Sinne einer leichten Tendenz als eine signifikante Unterscheidung interpretierten. Auch sie wiesen der BMO-MRW gesamtheitlich betrachtet aufgrund ihrer anatomisch exakteren Messgrundlage einen Vorteil zu. [107]

Bei der in der vorliegenden Studie im Anschluss durchgeführten Betrachtung der Hodapp-Parrish-Klassifikation zeigt sich erneut eine Beobachtung, die sich mit den Ergebnissen anderer Untersuchungen größtenteils deckt [71]. Mit einem zunehmend glaukomatös geschädigten Gesichtsfeldbefund nehmen alle untersuchten Messparameter tendenziell ab, was sich jeweils in einem signifikanten Negativtrend manifestiert. Erwartungsgemäß fällt auch die Beobachtung aus, dass sich alle Messwerte mit fortschreitend abnehmenden Werten im Verlauf der Glaukom-Progression präsentieren.



Entlang aller Stadien zeigt sich ein signifikanter Befund, der sich gut mit vorherigen Studien in Einklang bringen lässt [108].

Die Überlegenheit der BMO-MRW manifestiert sich somit auch innerhalb der funktionellen diagnostischen Komponente. Durch die bessere Detektion papillärer Auffälligkeiten bei bereits bestehendem Gesichtsfeldverlust ergeben sich Vorteile für die klinische Anwendung. Da bei bereits begonnener glaukomatöser Schädigung ein rascher Therapiebeginn angestrebt werden sollte, ergibt sich für sensitivere Untersuchungsmodalitäten letztlich ein stärkerer Einfluss auf den positiven Versorgungseffekt auf der Patient:innenseite.

Kompressionen und Ausdehnungen retinaler Fasern sind zwar noch keiner direkten Schädigung gleichzusetzen, können jedoch als frühes Zeichen des Glaukoms eingeordnet werden. Auch wenn es um die Detektion dieser strukturellen Auffälligkeiten geht, ist die BMO-MRW besser als die RNFL und DM-RA dazu in der Lage, diese bereits frühzeitig aufzudecken. [109, 110]

Reznicek et al. gaben bezogen auf eine sektorielle Betrachtung der Korrelation des MD sowohl mit der BMO-MRW als auch mit der RNFL an, dass stets die globale Analyse der Ergebnisse gegenüber den einzeln analysierten Sektoren überlegen ist. Eine Ausnahme bilden hier der temporal-superiore sowie der temporal-inferiore Papillenabschnitt. Somit präsentieren sich die Ergebnisse recht erwartungsgemäß, da diese Bereiche sensibler auf das Auftreten glaukomatöser Schädigungen zu reagieren scheinen. [107]

Die Ergebnisse decken sich auch mit der sektoriellen Betrachtung dieser Arbeit (siehe Kapitel 4.4 Vergleich der diagnostischen Power der Parameter).

Bei der Auswertung ist hinsichtlich der funktionellen Analysen der Perimetrie Vorsicht geboten, da Gewöhnungseffekte seitens des zu untersuchenden Kollektivs zu erwarten sind. Daher sind prognostische Aussagen mit allgemeiner Gültigkeit mit äußerster Vorsicht zu treffen. [111]

Auch wiesen vorausgegangene Studien auf mögliche Varianzen in Bezug auf die Messungen mit unterschiedlichen Bildgebungsmodalitäten hin. So wiesen beispielsweise

Bowd et al. auf signifikante Unterschiede in den Struktur-Funktionsbeziehungen hin, wenn für die Analysen verschiedene OCT-, HRT- beziehungsweise Polarimeter-Modelle verwendet wurden [99]. So zeigten auch andere, vorherige Untersuchungen eine hohe Variabilität ihrer Ergebnisse in Abhängigkeit von der eingesetzten Untersuchungstechnik. Auch offenbarten sich zusätzliche Varianzen mit Blick auf das eingeschlossene Patient:innenkollektiv und die innerhalb dessen vorliegenden Diagnosen und Eigenschaften. [112, 113]

### **5.3 Bruch-Membran basierte minimale Randsaumbreite**

Die aktuelle Untersuchung stützt die These, dass die BMO-MRW unter den analysierten Parametern die höchste Sensitivität besitzt, um Glaukompatient:innen vom Kontrollkollektiv zu diskriminieren. Damit deckt sich dieser Befund mit einer der ersten Studien, die sich dieser Fragestellung widmete. Chauhan et al. belegten mittels AUC sowie 95 %-Sensitivität, dass die BMO-MRW ein höheres Unterscheidungspotential für das Glaukom besitzt als die RNFL [79].

Auch Gmeiner et al. attestierten sowohl der BMO-MRW als auch der RNFL die verlässliche Detektion präperimetrischer Glaukome als auch solcher mit einer perimetrischen Schädigung [84]. Eine größer angelegte Vergleichsstudie der Arbeitsgruppe um Enders et al. konnte zu einem späteren Zeitpunkt innerhalb einer recht heterogenen Patient:innen-Kohorte mit Glaukom ebenfalls zeigen, dass die BMO-MRW eine hohe diagnostische Power besitzt, welche die der DM-RA übersteigt und somit weitergehende Einsatzmöglichkeiten im Rahmen der Früherkennung bietet [114].

Als einen möglichen Hauptgrund für die Überlegenheit der BMO-basierten Vermessungen verwies Gmeiner auf die geometrisch exaktere anatomische Messgrundlage der Methode. Der minimale Abstand zwischen BMO und innerer limitierender Membran scheint sich wesentlich besser im Rahmen der Diagnostik zu eignen als früher verwendete horizontale Abstandsmessungen, da die Begrenzungen des neuroretinalen Randsaumes inklusive der lokalisationsbezogenen Papillenvarianz viel präziser erkannt werden können. Es kann somit eine Messung erfolgen, die sich an den interindividuellen Gegebenheiten des zu untersuchenden Auges orientiert. [84]

So beschreiben auch Chauhan et al. die Wichtigkeit der Orientierung des Scan-Schemas am Zentrum der BMO zur Fovea centralis [70], die seither schnell Eingang in die praktisch-klinische Anwendung fand [110].

Betrachtet man weitere besondere Papillenmorphologien (beispielsweise Myopie oder ein „Tilting“ der Papille, sprich ein „schräger Sehnervenkopf“) zeigten sich auch dort die BMO-basierten Messverfahren den bisher etablierten Bildgebungsmodalitäten überlegen [103]. Eine weitere Studie der bereits genannten Arbeitsgruppe um Enders et al. konnte im Falle einer mikropapillären Situation zeigen, dass auch hier die BMO-MRW eine hohe diagnostische Wertigkeit besitzt und darüber hinaus auch eine gute strukturelle Komponente besitzt, da die BMO-MRW eine starke Korrelation zur Funktionseinschränkung im Rahmen perimetrischer Vermessungen zeigte [102].

Die Untersuchungsergebnisse dieser Arbeit deuten analog an, dass die peripapilläre RNFL aufgrund der geringsten AUC im Rahmen diagnostischer Tests keine belastbare Messgröße darstellt. Dies wurde bereits durch frühere Studien belegt, in denen unter anderem der Reduktion der BMO-MRW ein höheres Maß an Sensitivität zur Detektion glaukomatöser Schäden attestiert wurde als der Abnahme der RNFL [97].

Auch kürzlich veröffentlichte Arbeiten, die sich mit dieser Thematik beschäftigten, zeigten analoge Untersuchungsergebnisse. So befasste sich die Arbeitsgruppe um Li et al. mit der Vergleichbarkeit verschiedener Messparameter hinsichtlich ihrer diagnostischen Kapazität zur Detektion früher pOWG-Stadien. Auch an diesem Punkt zeigte die globale BMO-MRW eine hohe diagnostische Wertigkeit [115].

In einer weiteren Arbeit mit der gleichen Ausgangsfrage zeigte sich eine leichte Überlegenheit der BMO-MRW, die sich auch mit den Ergebnissen dieser Arbeit in Einklang bringen lässt. Di Staso et al. bescheinigten dieser Kenngröße sowohl eine gute Sensitivität als auch eine hohe diagnostische Präzision für das Glaukom. [116]

Der Hauptgrund für die Überlegenheit BMO-basierter Messungen liegt letztlich begründet in der Tatsache, dass diese sehr akkurate Methode in der Lage ist, die Anatomie des Sehnervenkopfes besser zu berücksichtigen und somit genauer mit der Anzahl der den Sehnerv bildenden Axonen korreliert [74]. Es fanden sich jedoch in mehreren

Untersuchungen Hinweise darauf, dass strukturelle Gegebenheiten einen größeren Einfluss auf die Messung der BMO-basierten Messungen haben als auf diejenige der RNFL. Eine solche Beeinflussung zeigte sich unter anderem durch einen akuten IOD-Anstieg beziehungsweise typische retinale Glia- oder Gefäßformationen [74, 109, 117]. Die Reduktion der BMO-MRW in Folge der akuten Augeninnendrucksteigerung konnte in diesem Zusammenhang nachgewiesen werden [118].

## **5.4 Sektorielle Analysen**

Im Rahmen unabhängiger Analysen wurden in dieser Arbeit die Messparameter BMO-MRW, RNFL sowie DM-RA in den einzelnen Sektoren der Papille sowohl der Glaukompatient:innen als auch innerhalb des gesunden Kontrollkollektives separat betrachtet. Bereits bekannt war, dass ein Ganglienzellverlust sowie eine Abnahme der Dicke der inneren plexiformen Schicht sensitive Marker für die Detektion des Glaukoms sind [119] und die Reduzierung der BMO-MRW sowie der RNFL einen physiologischen Prozess mit steigendem Lebensalter darstellt [97]. Daraus lässt sich jedoch keineswegs eine zwingende Korrelation zwischen den beiden Parametern ableiten, wie die Ausführungen zu den verschiedenartigen Messgrundlagen bereits belegen [97]. Neben der beschriebenen Abhängigkeit von der strukturellen Varianz scheint auch die Berücksichtigung altersbedingter Einflüsse bei der Beurteilung eine wichtige Rolle zu spielen [120]. An dieser Stelle manifestiert sich erneut die Notwendigkeit weiterer, breit angelegter Studien, die einen Fokus auf den Verlauf entlang der Progression der Glaukomerkrankung legen und die Messparameter nach verschiedenen Kriterien bewerten. Diese könnten an die Analysen von Gardiner et al. anknüpfen, welche der Reduktion der RNFL im Rahmen der Glaukomprogression einen starken prädiktiven Wert für weitere funktionelle Einschränkungen beimaßen und damit den OCT-basierten Vermessungen einen diagnostischen Vorteil attestierten [121].

Wie bereits erläutert, befindet sich im superioren sowie inferioren Papillenabschnitt der Großteil der Nervenfasern, sodass sich erste pathologische Veränderungen meist in diesen Bereichen zeigen [56]. Erwartet wurden vor Beginn dieser Arbeit somit niedrigere Messwerte in diesen beiden Sektoren. Jederzeit mitbedacht werden muss dabei, dass die Messungen von physiologischen Alterungsprozessen und großen

interindividuellen Schwankungen abgänglich sind und diese bei der Beurteilung des glaukomatösen Einflusses mit in die Betrachtung einbezogen werden müssen. Erwartungsgemäß präsentieren sich die Randsaumbreite, die RNFL sowie die DM-RA aller analysierten Sektoren bei Patient:innen mit Glaukom-Diagnose signifikant reduziert verglichen mit den gesunden Individuen.

Betrachtet man separat die BMO-MRW in Bezug auf den Vergleich zwischen den beiden Patient:innengruppen, kann gezeigt werden, dass die Differenz in den inferioren Abschnitten (temporal- sowie nasal-inferior) am größten ist und damit die Erwartung, die im Vorfeld der Analyse bestand, bestätigt werden kann. Auch mit Blick auf die relativen Unterschiede der einzelnen Sektoren fallen die Reduktionen bei Glaukoma-Patient:innen erwartungsgemäß superior und inferior am ausgeprägtesten aus. Auch die Analyse der RNFL zeigt, dass die größte Differenz absolut gesehen im inferioren Abschnitt besteht. Somit deckt sich auch dieser Befund mit der aufgestellten Vermutung. Allein die Analyse der neuroretinalen Randsaumfläche zeigt einen anderen Trend. Die absolute Differenz zwischen den Patient:innengruppen ist hier nasal und temporal am größten.

Die Betrachtung der relativen Minderung sowie der absoluten Differenzen allein liefert keine belastbaren Aussagen hinsichtlich der diagnostischen Aussagekraft der Untersuchungsmethoden. Die weitere Untersuchung der AUC sowie der Sensitivität allerdings ist im Stande, dieses Bild zu vervollständigen. Die BMO-MRW zeigt dabei über alle untersuchten Sektoren hinweg größere Messwerte bezogen auf die AUC im 95 %-Konfidenzintervall als die RNFL und die DM-RA. Die jeweils höchsten Werte ergeben sich dabei in den temporalen Segmenten (temporal-inferior sowie -superior). Das bedeutet, dass die diagnostische Wertigkeit der BMO-MRW diejenige der RNFL sowie der DM-RA in den gemessenen Sektoren übersteigt. Die hohen Messwerte in den superioren und inferioren Abschnitten überraschen dabei nicht, betreffen doch glaukomatöse Fröhschädigungen häufig die superioren beziehungsweise inferioren Bereiche des Sehnervenkopfes.

Die Arbeitsgruppe um Li et al. schloss ebenfalls eine gleichartige sektorielle Betrachtung in ihre Untersuchungen mit ein. Dabei zeigte sich, dass die BMO-MRW und die

RNFL in den supero-nasalen, supero-temporalen sowie infero-temporalen Abschnitten der Papille jeweils eine vergleichbare diagnostische Aussagekraft aufweisen. Im infero-nasalen Abschnitt übertraf die diagnostische Stärke der BMO-MRW diejenige der RNFL jedoch in einem signifikanten Maße. Unter der Voraussetzung, dass insbesondere die Detektion glaukomatöser Fröhschädigungen eine wesentliche Rolle spielt, zeigte sich auch durch diese Ergebnisse insgesamt eine Überlegenheit in der diagnostischen Einsatzmöglichkeit der BMO-basierten Messverfahren. Die Autoren empfahlen, diesen im praktischen, klinischen Einsatzfeld einen Vorzug einzuräumen. [115]

### **5.5 Vergleich der diagnostischen Power der Parameter**

Die Betrachtung der AUC als Marker für die Qualität eines Messparameters zeigt den größten Wert für die BMO-MRW, gefolgt von der DM-RA und der RNFL. Das heißt, dass auf Grundlage der hier durchgeführten Analyse die BMO-MRW mit der größten Wahrscheinlichkeit eine Glaukom-Diagnose bei Personen mit Makropapille korrekt stellen oder verwerfen kann. Die Ergebnisse hinsichtlich der statistischen Signifikanz der Unterschiede zwischen den diagnostischen Wertigkeiten der Parameter ergab für die BMO-MRW eine signifikant größere diagnostische Power sowohl als die RNFL als auch im Vergleich zur DM-RA.

Die gemessene hohe diagnostische Wertigkeit der BMO-MRW deckt sich mit jüngeren Ergebnissen der Arbeitsgruppe um Li et al., die ihrer Analyse morphologischer Messparameter in Bezug auf die Einsatzmöglichkeiten im Rahmen der Glaukomdiagnostik auch eine Betrachtung der eingeschlossenen Individuen mit Makropapille anfügten. Es zeigte sich auch in diesem Aspekt eine hohe diagnostische Leistungsfähigkeit der BMO-MRW. Zudem deckte die Messung der BMO-MRW sowohl sektorielle als auch globale signifikante Unterschiede zwischen Patient:innen mit regulärer Papille sowie mit Makropapille auf. [115]

Andere Studien mit einem ähnlichen Fokus deuteten zuvor bereits eine herausragende Rolle der BMO-MRW als Messparameter an. So können heute die Arbeiten der Gruppe um Chauhan et al. als Grundlage der weiteren Forschungsarbeiten herangezogen werden. Diese zeigten schon früh, dass die BMO-basierten Diagnostika und insbesondere die BMO-MRW als Messparameter in der Glaukomdiagnostik die größte Sensitivität zeigen. [79]

Darauf aufbauend konnte die Forschungsgruppe um Schrems-Hoels et al. in ihren Analysen eine große messtechnische Präzision nachweisen [122]. Die Autoren wiesen zudem auf vorausgegangene Untersuchungen um Reis et al. hin, welche der BMO-MRW zudem eine sehr gute Inter- und Intraobserver-Variabilität zusprachen [123]. Eine geringe Störanfälligkeit sowie eine größtmögliche Untersucherunabhängigkeit stellen wichtige Qualitätsmerkmale im klinischen Alltag dar.

Grundvoraussetzung bleibt jedoch stets eine gute bis sehr gute Qualität der Bilddaten, weshalb für die ophthalmologische Praxis an Qualitätsindikatoren gearbeitet werden sollte, an welchen sich idealerweise sowohl bei der Interpretation als auch der Anfertigung der Untersuchungsergebnisse orientiert werden sollte [124, 125].

Mit Hinblick auf die cSLT war man sich der Einschränkungen im klinischen Alltag schon seit Längerem im Klaren. Die Durchführung erwies sich im praktischen Einsatz als sehr untersucherabhängig und die Eindringtiefe beschränkte das Untersuchungsgebiet auf den eher oberflächlichen Teil des Sehnervenkopfes. Mögliche Limitationen dieser Bildgebungsmodalität insbesondere bei Makropapillen könnten auch auf Projektionsfehler zurückzuführen sein, die sich mit der Zunahme des Cup-to-Disc-Ratios ergeben. Durch diese wird die Randsaumbreite fälschlicherweise zu groß angegeben. Es scheint sich dabei um eine auf die cSLT beschränkte Problematik zu handeln, da sich beim Einsatz der SD-OCT bisher kein Hinweis auf einen vergleichbaren Trend abzeichnet. [101]

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sprechen darüber hinaus dafür, dass im Gegensatz zu anderen besonderen Sehnervenkonfigurationen wie beispielsweise bei der Myopie die ergänzende Bestimmung der peripapillären RNFL bei Makropapillen keine zusätzlichen diagnostischen Vorteile birgt.

## **5.6 Ausblick auf die weitere wissenschaftliche Forschung**

Ein Fokus der weiteren wissenschaftlichen Bestrebungen sollte auf die Benennung und Erprobung weiterer BMO-basierter Messparameter der SD-OCT gelegt werden, die im Stande sein könnten, die Möglichkeiten der frühen Glaukomdiagnostik weiter auszubauen. Auch wurden bisher die meisten vergleichenden Analysen der einzelnen Parameter mit Menschen aus kaukasischem Herkunftsgebiet durchgeführt, sodass

sich für den Einsatz innerhalb weiterer Populationen ein zusätzlicher Forschungsbedarf ergibt. Exemplarisch sei an dieser Stelle auf die Arbeit von Sanfilippo et al. verwiesen, in der verschiedene BMO-basierte Messparameter in einem recht großen, gesunden Patient:innenkollektiv quantifiziert wurden, um die normative Datenbasis der Untersuchungsmethode zu erweitern [126].

Wünschenswert sind darauf aufbauend groß angelegte Vergleichsstudien, welche die diagnostische Wertigkeit von Parametern weiter untermauern könnten. Dabei sollte im besten Fall sowohl ein möglichst breites Progressionsspektrum verschiedener Glaukome als auch Patient:innen mit unterschiedlichen Papillengrößen inkludiert werden, um bessere Aussagen hinsichtlich herausfordernder Morphologien treffen zu können. Ein weiterer, wenn auch im Vergleich zur Frühdetektion weniger vordringlicher Fokus kommender Forschungsarbeit sollte zudem die Einsatzmöglichkeit der SD-OCT im Rahmen der Glaukom-Progression darstellen. Da es sich um eine Erkrankung handelt, welche sich durch einen schleichend voranschreitenden Verlauf kennzeichnet, ist es wichtig, dass die diagnostischen Verfahren darüber hinaus in der Lage sind, auch die Progression papillärer Schädigungen bestmöglich zu objektivieren.

Frühere Analysen um Gardiner et al. sahen für den Einsatz im Rahmen eines kontinuierlichen Monitorings jeweils die RNFL-Messung als überlegen an, da diese eine bessere Korrelation mit der funktionellen Komponente aus der Perimetrie zeigten [73, 127]. Es bleibt zu klären, inwiefern und unter welchen Voraussetzungen die SD-OCT das Einsatzgebiet der Progressionsanalyse funktioneller Schädigungen unter Umständen noch zuverlässiger abbilden könnte.

Zwar deutet sich an, dass für Kinder ähnliche Grenzwerte bezogen auf BMO-MRW und RNFL zu gelten scheinen, dennoch empfiehlt es sich für den Einsatz in dieser Altersgruppe das Kollektiv normativer Daten perspektivisch zu erweitern.

## **5.7 Limitationen dieser Studie**

Zunächst ist das retrospektive Studiendesign als limitierender Faktor dieser Untersuchung zu nennen. Ein möglicher Selektionsbias könnte zudem aus den Einschlusskriterien der Patient:innen resultieren. So konnten Untersuchungsergebnisse aufgrund



von Datenunstimmigkeiten oder unzureichender Qualität der Aufnahme nicht in die Analyse einfließen. Dieser Bias kann durch die Größe des untersuchten Kollektivs nur eingeschränkt kompensiert werden. Zudem stellt die Anzahl der betrachteten Individuen an sich einen einschränkenden Faktor dar.

Auch wenn bei der Auswahl der Patient:innen nach grundlegenden und epidemiologischen Gesichtspunkten darauf geachtet wurde, eine charakteristische Gruppe für das Glaukom auszuwählen, kann die vollständige Repräsentanz nicht garantiert werden. Zudem muss beachtet werden, dass für den Einschluss ausschließlich Personen des Zentrums für Augenheilkunde der Uniklinik Köln herangezogen werden konnten, die mehrheitlich der Gruppe der weißen Kaukasier angehörten. Somit blieben Unterschiede der Papillengröße, die sich aufgrund der ethnischen Herkunft anzudeuten scheinen, in dieser Untersuchung unberücksichtigt.

Limitierend könnte sich außerdem auswirken, dass jeweils nur ein perimetrisches Untersuchungsergebnis herangezogen werden konnte.

Eine Einflussnahme auf die Ergebnisse hinsichtlich der diagnostischen Aussagekraft der Messparameter könnte auch das Erkrankungsstadium der jeweiligen Individuen haben. Perspektivisch kann daher überlegt werden, die Analysen jeweils separat für Patient:innen unterschiedlicher Glaukomstadien durchzuführen und zu analysieren, inwiefern sich die Aussagekraft insbesondere mit Hinblick auf das Frühstadium unterscheidet. Die Studienlage hinsichtlich der Frage, ob sich BMO-basierte Messverfahren für breit angelegte Screening Programme ganzer Bevölkerungsteile eignen, ist ebenfalls noch lückenhaft und weiterführender Analysen würdig.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Nicola Pfau, P.D.A.O.K., Dr. Christian Wolfram, Dr. Margrit Kalcklösch, Dr. Franziska Prütz, GBE-Themenheft Blindheit und Sehbehinderung. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, gemeinsam getragen von RKI und Destatis., 2017.
2. Lang, G.K., Augenheilkunde. 2019: Thieme.
3. e.V., B.d.A.r.D. and D.O.G. e.V., Leitlinie Nr. 15 c: Detektion des primären Offenwinkelglaukoms (POWG): Glaukom-Screening von Risikogruppen, Glaukomverdacht, Glaukomdiagnose. 2006, © 1998-2006 BVA. p. 15.
4. Leffler, C.T., et al., The early history of glaucoma: the glaucous eye (800 BC to 1050 AD). *Clin Ophthalmol*, 2015. 9: p. 207-15.
5. Bathija, R., et al., Changing definition of glaucoma. *J Glaucoma*, 1998. 7(3): p. 165-9.
6. Resnikoff, S., et al., Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ*, 2004. 82(11): p. 844-51.
7. Tham, Y.C., et al., Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*, 2014. 121(11): p. 2081-90.
8. Rudnicka, A.R., et al., Global variations and time trends in the prevalence of childhood myopia, a systematic review and quantitative meta-analysis: implications for aetiology and early prevention. *Br J Ophthalmol*, 2016. 100(7): p. 882-890.
9. Marx-Gross, S., et al., The Prevalence of Glaucoma in Young People. *Dtsch Arztebl Int*, 2017. 114(12): p. 204-210.
10. Kapetanakis, V.V., et al., 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): p. 86-93.
11. Hirvela, H., A. Tuulonen, and L. Laatikainen, Intraocular pressure and prevalence of glaucoma in elderly people in Finland: a population-based study. *Int Ophthalmol*, 1994. 18(5): p. 299-307.
12. European\_Glaucoma\_Society, Terminologie und Leitlinien für das Glaukom, E.G.E. S.n.c., Editor. 2014, PubliComm: Savona, Italien. p. 197.
13. Kanski, J.J., K. Nischal, and B. Bowling, *Klinische Ophthalmologie*. 7.Aufl. ed. 2012, München: Elsevier. 918 S.
14. Nickells, R.W., et al., Under pressure: cellular and molecular responses during glaucoma, a common neurodegeneration with axonopathy. *Annu Rev Neurosci*, 2012. 35: p. 153-79.
15. Bengtsson, B., et al., Fluctuation of intraocular pressure and glaucoma progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology*, 2007. 114(2): p. 205-9.
16. Prum, B.E., Jr., et al., Primary Open-Angle Glaucoma Suspect Preferred Practice Pattern((R)) Guidelines. *Ophthalmology*, 2016. 123(1): p. P112-51.
17. Czudowska, M.A., et al., Incidence of glaucomatous visual field loss: a ten-year follow-up from the Rotterdam Study. *Ophthalmology*, 2010. 117(9): p. 1705-12.

18. Bourne, R.R., 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): p. e0162229.
19. Friedman, D.S., et al., Prevalence of open-angle glaucoma among adults in the United States. *Arch Ophthalmol*, 2004. 122(4): p. 532-8.
20. Prum, B.E., Jr., et al., Primary Angle Closure Preferred Practice Pattern((R)) Guidelines. *Ophthalmology*, 2016. 123(1): p. P1-p40.
21. Foster, P.J. and G.J. Johnson, Glaucoma in China: how big is the problem? *Br J Ophthalmol*, 2001. 85(11): p. 1277-82.
22. Leighton, D.A., Survey of the first-degree relatives of glaucoma patients. *Trans Ophthalmol Soc U K*, 1976. 96(1): p. 28-32.
23. Zhao, D., et al., The association of blood pressure and primary open-angle glaucoma: a meta-analysis. *Am J Ophthalmol*, 2014. 158(3): p. 615-27.e9.
24. Zhao, D., et al., Diabetes, fasting glucose, and the risk of glaucoma: a meta-analysis. *Ophthalmology*, 2015. 122(1): p. 72-8.
25. Elgin, U., et al., Comparison of Refractive Status and Anterior Segment Parameters of Juvenile Open-Angle Glaucoma and Normal Subjects. *Turk J Ophthalmol*, 2018. 48(6): p. 295-298.
26. Seah, S.K., et al., Incidence of acute primary angle-closure glaucoma in Singapore. An island-wide survey. *Arch Ophthalmol*, 1997. 115(11): p. 1436-40.
27. Lavanya, R., et al., Screening for narrow angles in the singapore population: evaluation of new noncontact screening methods. *Ophthalmology*, 2008. 115(10): p. 1720-7, 1727.e1-2.
28. Lai, J.S. and R.A. Gangwani, Medication-induced acute angle closure attack. *Hong Kong Med J*, 2012. 18(2): p. 139-45.
29. Wiggs, J.L. and L.R. Pasquale, Genetics of glaucoma. *Hum Mol Genet*, 2017. 26(R1): p. R21-r27.
30. Kaschke, M., K.-H. Donnerhacke, and M.S. Rill, Optical devices in ophthalmology and optometry technology, design principles, and clinical applications. 2014, Weinheim: Wiley-VCH Verlag. 619 S.
31. Alward, W.L., Biomedicine. A new angle on ocular development. *Science*, 2003. 299(5612): p. 1527-8.
32. Kwon, Y.H., et al., Primary open-angle glaucoma. *N Engl J Med*, 2009. 360(11): p. 1113-24.
33. Drance, S., D.R. Anderson, and M. Schulzer, Risk factors for progression of visual field abnormalities in normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol*, 2001. 131(6): p. 699-708.
34. Anderson, D.R., S.M. Drance, and M. Schulzer, Factors that predict the benefit of lowering intraocular pressure in normal tension glaucoma. *Am J Ophthalmol*, 2003. 136(5): p. 820-9.
35. Pillunat, K.R., et al., Nocturnal blood pressure in primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol*, 2015. 93(8): p. e621-6.
36. Ritch, R., Exfoliation syndrome-the most common identifiable cause of open-angle glaucoma. *J Glaucoma*, 1994. 3(2): p. 176-7.
37. Moroi, S.E., et al., Long anterior zonules and pigment dispersion. *Am J Ophthalmol*, 2003. 136(6): p. 1176-8.

38. Weinreb, R.N., T. Aung, and F.A. Medeiros, The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *Jama*, 2014. 311(18): p. 1901-11.
39. Lang, G.K., *Augenheilkunde*. 2014: Thieme.
40. Weinreb, R.N. and P.T. Khaw, Primary open-angle glaucoma. *Lancet*, 2004. 363(9422): p. 1711-20.
41. Burgoyne, C.F., et al., The optic nerve head as a biomechanical structure: a new paradigm for understanding the role of IOP-related stress and strain in the pathophysiology of glaucomatous optic nerve head damage. *Prog Retin Eye Res*, 2005. 24(1): p. 39-73.
42. Tian, H., L. Li, and F. Song, Study on the deformations of the lamina cribrosa during glaucoma. *Acta Biomater*, 2017. 55: p. 340-348.
43. Heijl, A., et al., Natural history of open-angle glaucoma. *Ophthalmology*, 2009. 116(12): p. 2271-6.
44. Heijl, A., B. Bengtsson, and S.E. Oskarsdottir, Prevalence and severity of undetected manifest glaucoma: results from the early manifest glaucoma trial screening. *Ophthalmology*, 2013. 120(8): p. 1541-5.
45. Erb, C., [Functional disorders in the chronological progression of glaucoma]. *Ophthalmologe*, 2015. 112(5): p. 402-9.
46. Leibowitz, H.M., The red eye. *N Engl J Med*, 2000. 343(5): p. 345-51.
47. Leske, M.C., et al., Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol*, 2003. 121(1): p. 48-56.
48. Maier, P.C., et al., Treatment of ocular hypertension and open angle glaucoma: meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj*, 2005. 331(7509): p. 134.
49. Chan, M.P., et al., Associations with Intraocular Pressure in a Large Cohort: Results from the UK Biobank. *Ophthalmology*, 2016. 123(4): p. 771-82.
50. Prum, B.E., Jr., et al., Primary Open-Angle Glaucoma Preferred Practice Pattern((R)) Guidelines. *Ophthalmology*, 2016. 123(1): p. P41-p111.
51. Erb, C., Glaukom, in *Medikamentöse Augentherapie*, C. Erb and T. Schlote, Editors. 2016, Georg Thieme Verlag.
52. Schwartz, G.F. and H.A. Quigley, Adherence and persistence with glaucoma therapy. *Surv Ophthalmol*, 2008. 53 Suppl1: p. S57-68.
53. Rulli, E., et al., Efficacy and safety of trabeculectomy vs nonpenetrating surgical procedures: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Ophthalmol*, 2013. 131(12): p. 1573-82.
54. Richter, G.M. and A.L. Coleman, Minimally invasive glaucoma surgery: current status and future prospects. *Clin Ophthalmol*, 2016. 10: p. 189-206.
55. Flittiger, C., *Technische Diagnostik in der Augenheilkunde*. 1. Aufl. ed. 2012, Bern: Huber. 248 S.
56. Minckler, D.S., The organization of nerve fiber bundles in the primate optic nerve head. *Arch Ophthalmol*, 1980. 98(9): p. 1630-6.
57. Grehn, F., *Augenheilkunde*. 2011: Springer Berlin Heidelberg.
58. Bach, M. and A. Kampik, *Augenärztliche Diagnostik: 7 Tabellen*. 2003: Thieme.
59. Jonas, J.B., et al., Glaucoma. *Lancet*, 2017. 390(10108): p. 2183-2193.
60. Burk, *Ophthalmoskopische Diagnostik*, in *Glaukom 2006*. 2007, Springer: Berlin, Heidelberg.
61. Bengtsson, B., The variation and covariation of cup and disc diameters. *Acta Ophthalmol (Copenh)*, 1976. 54(6): p. 804-18.

62. Hoffmann, E.M., et al., Optic disk size and glaucoma. *Surv Ophthalmol*, 2007. 52(1): p. 32-49.
63. Enders, P., et al., Novel Bruch's Membrane Opening Minimum Rim Area Equalizes Disc Size Dependency and Offers High Diagnostic Power for Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016. 57(15): p. 6596-6603.
64. Jonas, J.B., et al., Human optic nerve fiber count and optic disc size. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1992. 33(6): p. 2012-8.
65. Dietze, H., *Die optometrische Untersuchung*. 2015: Thieme.
66. Ferreras, A., *Glaucoma Imaging*. 2015: Springer International Publishing.
67. Tomlins, P. and R. Wang, Theory, developments and applications of optical coherence tomography. *J. Phys. D: Appl. Phys*, 2005. 38: p. 2519-2535.
68. Fercher, A., et al., *Optical Coherence Tomography—Principles and Applications*. *Rep. Prog. Phys*, 2003. 66.
69. Kostanyan, T., G. Wollstein, and J.S. Schuman, New developments in optical coherence tomography. *Curr Opin Ophthalmol*, 2015. 26(2): p. 110-5.
70. Chauhan, B.C. and C.F. Burgoyne, From Clinical Examination of the Optic Disc to Clinical Assessment of the Optic Nerve Head: A Paradigm Change. *American Journal of Ophthalmology*, 2013. 156(2): p. 218-227.e2.
71. Reis, A.S., et al., Optic disc margin anatomy in patients with glaucoma and normal controls with spectral domain optical coherence tomography. *Ophthalmology*, 2012. 119(4): p. 738-47.
72. Agoumi, Y., et al., Lamellar and prelaminar tissue displacement during intraocular pressure elevation in glaucoma patients and healthy controls. *Ophthalmology*, 2011. 118(1): p. 52-9.
73. Gardiner, S.K., et al., Structural Measurements for Monitoring Change in Glaucoma: Comparing Retinal Nerve Fiber Layer Thickness With Minimum Rim Width and Area. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015. 56(11): p. 6886-91.
74. Gardiner, S.K., et al., 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): p. 540-9 e1-2.
75. Kellner, U., Wachtlin, J. (Herausgeber), *Retina: Diagnostik und Therapie von Erkrankungen des hinteren Augenabschnitts*. 2008: Thieme.
76. Reis, A.S., 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): p. 1852-60.
77. Curcio, C.A., et al., Human chorioretinal layer thicknesses measured in macula-wide, high-resolution histologic sections. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011. 52(7): p. 3943-54.
78. Ramrattan, R.S., et al., Morphometric analysis of Bruch's membrane, the choriocapillaris, and the choroid in aging. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1994. 35(6): p. 2857-64.
79. Chauhan, B.C., et al., Enhanced detection of open-angle glaucoma with an anatomically accurate optical coherence tomography-derived neuroretinal rim parameter. *Ophthalmology*, 2013. 120(3): p. 535-43.
80. Tan, N.Y.Q., et al., Glaucoma in myopia: diagnostic dilemmas. *Br J Ophthalmol*, 2019. 103(10): p. 1347-1355.
81. Quigley, H.A., E.M. Addicks, and W.R. Green, Optic nerve damage in human glaucoma. III. Quantitative correlation of nerve fiber loss and visual field defect

- in glaucoma, ischemic neuropathy, papilledema, and toxic neuropathy. Arch Ophthalmol, 1982. 100(1): p. 135-46.
82. Sommer, A., et al., Clinically Detectable Nerve Fiber Atrophy Precedes the Onset of Glaucomatous Field Loss. Archives of Ophthalmology, 1991. 109(1): p. 77-83.
  83. Heidelberg\_Engineering, BMO-Positionierung und OCT Interpretation bei Glaucom, H.E. GmbH, Editor. 2016, Heidelberg Engineering GmbH: Heidelberg.
  84. Gmeiner, J.M., et al., Comparison of Bruch's Membrane Opening Minimum Rim Width and Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Early Glaucoma Assessment. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2016. 57(9): p. Oct575-84.
  85. Hoffmann, E.M., et al., [Glaucoma diagnosis and follow-up using the Heidelberg Retina Tomograph]. Ophthalmologe, 2009. 106(8): p. 687-8, 690-5.
  86. Girkin, C., Fingeret, M., Flanagan, J., Liebmann, J., HRT-Fibel. 2006, Heidelberg: Heidelberg Engineering
  87. Burk, R.O., [Laser-scanning-tomography in clinical routine]. Klin Monbl Augenheilkd, 2012. 229(2): p. 119-25.
  88. Weijland, A., et al., Automated perimetry : visual field digest. Vol. V. 2004, Koeniz/Bern: Haag-Streit International.
  89. Weber, J., Atlas der Computerperimetrie. 1993, Berlin etc.: Springer. XII, 237 S.
  90. Scheuerle, A.F., U. Schiefer, and K. Rohrschneider, Funktionsdiagnostische Möglichkeiten bei fortgeschrittenem oder präterminalem Glaukom. Der Ophthalmologe, 2012. 109(4): p. 337-344.
  91. Aulhorn, E. and H. Karmeyer, Frequency distribution in early glaucomatous visual field defects. Docum Ophthal Proc Series, 1977. 14: p. 17-83.
  92. Hodapp, E.P.R.K.A.D.R., Clinical decisions in glaucoma. 1993, St. Louis, Mo.: Mosby.
  93. Jonckheere, A.R., A Distribution-Free k-Sample Test Against Ordered Alternatives. Biometrika, 1954. 41(1/2): p. 133-145.
  94. Hilgers, R.D., N. Heussen, and S. Stanzel, ROC-Kurve, in Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik, A.M. Gressner and T. Arndt, Editors. 2019, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 2080-2080.
  95. Hilgers, R.D., N. Heussen, and S. Stanzel, AUC, in Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik, A.M. Gressner and T. Arndt, Editors. 2019, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 230-230.
  96. Eichstaedt, K.E., K. Kovatch, and D.A. Maroof, A less conservative method to adjust for familywise error rate in neuropsychological research: the Holm's sequential Bonferroni procedure. NeuroRehabilitation, 2013. 32(3): p. 693-6.
  97. Chauhan, B.C., et al., Bruch's Membrane Opening Minimum Rim Width and Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in a Normal White Population: A Multicenter Study. Ophthalmology, 2015. 122(9): p. 1786-94.
  98. Toshev, A.P., et al., 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): p. 27-33.

99. Bowd, C., et al., Structure-function relationships using confocal scanning laser ophthalmoscopy, optical coherence tomography, and scanning laser polarimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006. 47(7): p. 2889-95.
100. Muth, D.R. and C.W. Hirneiss, Structure-Function Relationship Between Bruch's Membrane Opening-Based Optic Nerve Head Parameters and Visual Field Defects in Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015. 56(5): p. 3320-8.
101. Enders, P., et al., 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*, 2016.
102. Enders, P., et al., The use of Bruch's membrane opening-based optical coherence tomography of the optic nerve head for glaucoma detection in microdiscs. *Br J Ophthalmol*, 2016.
103. Malik, R., et al., Diagnostic Accuracy of Optical Coherence Tomography and Scanning Laser Tomography for Identifying Glaucoma in Myopic Eyes. *Ophthalmology*, 2016. 123(6): p. 1181-9.
104. Keltner, J.L., et al., The association between glaucomatous visual fields and optic nerve head features in the Ocular Hypertension Treatment Study. *Ophthalmology*, 2006. 113(9): p. 1603-12.
105. Hirooka, K., et al., Use of the structure-function relationship in detecting glaucoma progression in early glaucoma. *BMC Ophthalmol*, 2014. 14: p. 118.
106. Lee, J.R., et al., Structure-function relationships in normal and glaucomatous eyes determined by time- and spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010. 51(12): p. 6424-30.
107. Reznicek, L., et al., Structure-function relationship comparison between retinal nerve fibre layer and Bruch's membrane opening-minimum rim width in glaucoma. *Int J Ophthalmol*, 2017. 10(10): p. 1534-1538.
108. Chen, T.C., 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: p. 254-81.
109. Strouthidis, N.G., et al., Effect of acute intraocular pressure elevation on the monkey optic nerve head as detected by spectral domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011. 52(13): p. 9431-7.
110. He, L., et al., Anatomic vs. acquired image frame discordance in spectral domain optical coherence tomography minimum rim measurements. *PLoS One*, 2014. 9(3): p. e92225.
111. Pierre-Filho Pde, T., et al., Learning effect in visual field testing of healthy subjects using Humphrey Matrix frequency doubling technology perimetry. *Eye (Lond)*, 2010. 24(5): p. 851-6.
112. Pearce, J.G. and T. Maddess, Inter-visit Test-Retest Variability of OCT in Glaucoma. *Optom Vis Sci*, 2017. 94(3): p. 404-410.
113. Hwang, Y.H., M.K. Kim, and S.I. Ahn, Consistency of Bruch Membrane Opening Detection as Determined by Optical Coherence Tomography. *J Glaucoma*, 2016. 25(11): p. 873-878.
114. Enders, P., 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): p. 60-67.

115. Li, R., et al., Diagnostic capability of different morphological parameters for primary open-angle glaucoma in the Chinese population. *BMC Ophthalmol*, 2021. 21(1): p. 151.
116. Di Staso, S., et al., Diagnostic capability of optic nerve head rim width and retinal nerve fiber thickness in open-angle glaucoma. *Eur J Ophthalmol*, 2018. 28(4): p. 459-464.
117. Fortune, B., et al., Does optic nerve head surface topography change prior to loss of retinal nerve fiber layer thickness: a test of the site of injury hypothesis in experimental glaucoma. *PLoS One*, 2013. 8(10): p. e77831.
118. Lee, E.J. and T.W. Kim, Lamina Cribrosa Reversal after Trabeculectomy and the Rate of Progressive Retinal Nerve Fiber Layer Thinning. *Ophthalmology*, 2015. 122(11): p. 2234-42.
119. Mwanza, J.C., et al., Glaucoma diagnostic accuracy of ganglion cell-inner plexiform layer thickness: comparison with nerve fiber layer and optic nerve head. *Ophthalmology*, 2012. 119(6): p. 1151-8.
120. Vianna, J.R., et al., Importance of Normal Aging in Estimating the Rate of Glaucomatous Neuroretinal Rim and Retinal Nerve Fiber Layer Loss. *Ophthalmology*, 2015. 122(12): p. 2392-8.
121. Gardiner, S.K., et al., Changes in Retinal Nerve Fiber Layer Reflectance Intensity as a Predictor of Functional Progression in Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016. 57(3): p. 1221-7.
122. Schrems-Hoesl, L.M., et al., Precision of Optic Nerve Head and Retinal Nerve Fiber Layer Parameter Measurements by Spectral-domain Optical Coherence Tomography. *J Glaucoma*, 2018. 27(5): p. 407-414.
123. Reis, A.S.C., et al., Intra- and interobserver reproducibility of Bruch's membrane opening minimum rim width measurements with spectral domain optical coherence tomography. *Acta Ophthalmol*, 2017. 95(7): p. e548-e555.
124. Cheung, C.Y., et al., Relationship between retinal nerve fiber layer measurement and signal strength in optical coherence tomography. *Ophthalmology*, 2008. 115(8): p. 1347-51, 1351.e1-2.
125. Folio, L.S., et al., Variation in optical coherence tomography signal quality as an indicator of retinal nerve fibre layer segmentation error. *Br J Ophthalmol*, 2012. 96(4): p. 514-8.
126. Sanfilippo, P.G., et al., Spectral-Domain Optical Coherence Tomography-Derived Characteristics of Bruch Membrane Opening in a Young Adult Australian Population. *Am J Ophthalmol*, 2016. 165: p. 154-63.
127. Gardiner, S.K., B. Fortune, and S. Demirel, Signal-to-Noise Ratios for Structural and Functional Tests in Glaucoma. *Transl Vis Sci Technol*, 2013. 2(6): p. 3.



## 7 Anhang

### 7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Abfluss des Kammerwassers über den Schlemm-Kanal. Aus: Amboss. Kapitel: „Glaukom“, <a href="https://www.amboss.com/de/library#xid=IO0YFT">https://www.amboss.com/de/library#xid=IO0YFT</a> [Stand: 06.04.2019, 18:00] Dank an den Autor der Abbildung (Afonso Borges) für die freundliche Genehmigung zur Verwendung. ....	17
Abbildung 2: Überblick über den Aufbau der Pars optica der Retina. Aus: Amboss. Kapitel: „Auge und Orbita“, <a href="https://www.amboss.com/de/library#xid=Ho0KWS">https://www.amboss.com/de/library#xid=Ho0KWS</a> [Stand: 06.04.2019, 18:00] Dank an den Autor der Abbildung (Afonso Borges) für die freundliche Genehmigung zur Verwendung. ....	24
Abbildung 3: Papille bei chronischem Glaukom und die eines gesunden Auges im Vergleich. Aus: „Flickr“, <a href="https://www.flickr.com/photos/pitel/6400051373/in/photostream/">https://www.flickr.com/photos/pitel/6400051373/in/photostream/</a> [Stand: 13.04.2019], Urheber: Jan Kaláb, lizenziert unter CC BY-SA 2.0. ....	25
Abbildung 4: Schematische Darstellung der einzelnen untersuchten Sektoren des Sehnervenkopfes. ....	31
Abbildung 5: Gesunde Cornea eines 24-jährigen Patienten in der Spectral domain-OCT. „SD-OCT Corneal Cross-Section“, <a href="https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/b/be/SD-OCT_Corneal_Cross-Section.png">https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/b/be/SD-OCT_Corneal_Cross-Section.png</a> [Stand: 26.07.2019], Urheber: Wies6014, lizenziert unter CC BY-SA 4.0. ....	37
Abbildung 6: Exemplarische, detaillierte Darstellung der Bruch'schen Membranöffnung in der SD-OCT. ....	38
Abbildung 7: Sektorielle Darstellung der Bruch'schen Membranöffnung in der SD-OCT. ....	40
Abbildung 8: SD-OCT einer unauffälligen Papille mit sektorieller Klassifikation der BMO-MRW. ....	42
Abbildung 9: SD-OCT einer unauffälligen Papille mit sektorieller Klassifikation der RNFL. ....	44

Die Abbildungen 6-9 wurden angefertigt durch Ludwig Koerfer (Fotograf).  
Verwendung mit freundlicher Genehmigung durch Prof. Dr. Norbert Schrage,  
Augenklinik Köln-Merheim.

Abbildung 10: Streudiagramme zwischen Papillengröße im cSLT und BMO- Öffnungsfläche, globaler BMO-MRW und DM-RA, RNFL und BMO-MRW und RNFL und DM-RA.....	56
Abbildung 11: Streudiagramme zwischen mittlerer Defekttiefe in der 30/2-Perimetrie und der globalen BMO-MRW, der RNFL und der DM-RA.....	57
Abbildung 12: Boxplots der morphometrischen Parameter BMO-MRW, RNFL und DM-RA der einzelnen perimetrischen Glaukomstadien nach der Hodapp- Anderson-Parrish-Klassifikation.....	59
Abbildung 13: Boxplots der morphometrischen Parameter BMO-MRW, RNFL und DM-RA der einzelnen perimetrischen Glaukomstadien nach der Aulhorn- Klassifikation.....	60
Abbildung 14: Streudiagramm der Beziehung zwischen der Papillengröße im cSLT und der BMO-Öffnungsfläche bei Patient:innen mit Makropapille und okulärer Hypertension.....	61
Abbildung 15: Streudiagramm der Beziehung zwischen der Papillengröße im cSLT und der BMO-Öffnungsfläche bei Patient:innen mit Makropapille ohne glaukomatöse Schäden. ....	63
Abbildung 16: Vergleich der drei ROC-Kurven der Glaukomerkenung von BMO- MRW, RNFL und DM-RA.....	65
Abbildung 17: Vergleich der drei ROC-Kurven der Glaukomerkenung von BMO- MRW, RNFL und DM-RA bei Patient:innen > 44 Jahre.....	66
Abbildung 18: Ergebnisse der sektoriellen Analyse der BMO-MRW. ....	68
Abbildung 19: Vergleich der BMO-MRW der einzelnen Papillen-Sektoren. ....	69
Abbildung 20: Ergebnisse der sektoriellen Analyse der RNFL. ....	71
Abbildung 21: Vergleich der RFNL der einzelnen Papillen-Sektoren. ....	72
Abbildung 22: Ergebnisse der sektoriellen Analyse der DM-RA.....	74
Abbildung 23: Vergleich der DM-RA der einzelnen Papillen-Sektoren.....	75
Abbildung 24: Vergleich der ROC-Kurven der diagnostischen Power der BMO-MRW der sechs Sektoren.....	78
Abbildung 25: Vergleich der ROC-Kurven der diagnostischen Power RNFL der sechs Sektoren. ....	78

Abbildung 26: Vergleich der ROC-Kurven der diagnostischen Power der DM-RA der sechs Sektoren. ....79

## 7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Pharmakologische Wirkstoffklassen der antiglaukomatösen Therapie.....21

Tabelle 2: Klinische und epidemiologische Daten der eingeschlossen Patient:innen.. .....34

Tabelle 3: Werte der drei morphometrischen Parameter BMO-MRW, RNFL und DM-RA mit deren Standardabweichung in den verschiedenen Glaukomstadien nach Hodapp-Anderson-Parrish sowie nach Aulhorn.....58

Tabelle 4: Werte der AUC im 95 %-Konfidenzintervall, der Sensitivität bei 95 % Spezifität sowie der Spezifität bei 95 % Sensitivität der drei morphometrischen Parameter BMO-MRW, RNFL und DM-RA in den verschiedenen Sektoren der Papille. ....76

## 8 Veröffentlichungen

Enders P, Adler W, Kiessling D, **Weber V**, Schaub F, Hermann MM, Dietlein T, Cur-siefen C, Heindl LM. Evaluation of two-dimensional Bruch's membrane opening minimum rim area for glaucoma diagnostics in a large patient cohort. *Acta Ophthalmol.* 2019 Feb;97(1):60-67. doi: 10.1111/aos.13698. Epub 2018 Mar 24. PMID: 29575745.