

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

Archetypische Muster von Gesichtsfeldausfällen in der Oktopus-Perimetrie:  
Klinische Korrelate und Struktur-Funktions-Analyse

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

vorgelegt von

Antonia Luisa Büscher  
aus Münster

Mainz, 2026

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.- Prof. Dr. med. Philipp Drees

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 02. Februar 2026

Nachnutzungslizenz: CC-BY-ND-4.0





## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	I
Abbildungsverzeichnis .....	III
Tabellenverzeichnis .....	IV
1 Einleitung .....	1
2 Anatomie des Auges .....	4
2.1 Aufbau des Augapfels .....	4
2.2 Kammerwasser und Kammerwasserabfluss .....	5
2.3 Retina .....	6
3 Glaukom .....	9
3.1 Definition .....	9
3.2 Epidemiologie .....	10
3.3 Klassifikation .....	10
3.3.1 Primäres Offenwinkelglaukom .....	12
3.3.2 Primäre Winkelblockglaukom .....	13
3.3.3 Primäre Kongenitale Glaukom .....	14
3.3.4 Pseudoexfoliationsglaukom .....	15
3.3.5 Pigmentdispersionsglaukom .....	15
3.4 Diagnostik .....	16
3.5 Therapie .....	18
4 Perimetrie .....	19
4.1 Grundlagen .....	19
4.2 Historische Entwicklung .....	20
4.3 Statische und kinetische Perimetrie .....	21
4.4 Manuelle und automatisierte Perimetrie .....	22
4.5 Statistische automatisierte Perimetrie beim Glaukom .....	23
4.5.1 Schwellenwertbestimmung .....	23
4.5.2 Messstrategien .....	24
4.5.3 Prüfpunktraster .....	27
4.5.4 Zuverlässigkeit der Testergebnisse .....	29
4.5.5 Statistische Analyse .....	30
4.6 Stadieneinteilung für HFA und Octopus-Perimeter .....	32
4.7 Gesichtsfeldausfälle beim Glaukom .....	33
5 Optische Kohärenztomographie .....	36
6 Fundusfotografie .....	40
7 Struktur-Funktions-Betrachtungen .....	41
7.1 Anatomische Grundlagen .....	41
7.1.1 Retinale Nervenfaserschicht .....	41
7.1.2 Optischer Sehnervenkopf .....	43
7.2 Struktur- und Funktionsveränderungen .....	44

7.3	Struktur-Funktions-Modelle.....	45
8	Quantitative Mustererkennung mittels Archypenanalyse .....	48
9	Material und Methoden .....	53
9.1	Patientendaten .....	53
9.1.1	Quelle der Daten.....	53
9.1.2	Zeitraum .....	53
9.2	Archypenanalyse .....	53
9.2.1	Einschlusskriterien.....	53
9.2.2	Statistische Auswertung.....	53
9.2.3	Visualisierung der Archypen .....	54
9.2.4	Klinische Validierung .....	55
9.3	Struktur-Funktions-Analyse bei Glaukmpatienten .....	55
9.3.1	Einschlusskriterien.....	55
9.3.2	Statistische Auswertung.....	57
10	Ergebnisse .....	59
10.1	Patientenkollektiv .....	59
10.2	Archypen der Gesichtsfelddefekten .....	61
10.3	Klinische Validierung der Archypen .....	67
11	Diskussion.....	73
11.1	Allgemein .....	73
11.2	Einschränkungen der Methodik und ihre Bedeutung.....	73
11.3	Einordnung.....	74
11.3.1	Archypenanalyse und ihre Vergleichbarkeit .....	74
11.3.2	Archypenanalyse-typische Veränderungen bei klinischen Erkrankungen... 77	
11.3.3	Struktur-Funktions-Analyse.....	78
11.3.4	Ein Blick in die Zukunft.....	81
11.4	Schlussfolgerung.....	82
12	Zusammenfassung.....	83
13	Literaturverzeichnis .....	85
14	Danksagung.....	99
15	Tabellarischer Lebenslauf .....	100

## Abkürzungsverzeichnis

AA	Archetypenanalyse
AAC	Acute Angle Closure Crisis, Glaukomanfall
AMD	Altersbedingte Makuladegeneration
BMO	Bruch's Membrane Opening, Bruch-Membran-Öffnung
BMO-MRW	Bruch's Membrane Opening-based Minimum Rim Width, BMO-basierte minimale Randsaumbreite
CCT	Central Corneal Thickness, zentrale Hornhautdicke
Db	Dezibel
Dpt	Dioptrien
FA	Faktorenanalyse
FCM	Fuzzy-C-Means-Clustering
GON	Glaukomatöse Optikusneuropathie
HFA	Humphrey Field Analyzer
ICA	Independent Component Analysis, unabhängige Komponentenanalyse
ILM	Internal Limiting Membrane, innere limitierende Membran
IOD	Intraokulardruck
L	Leuchtdichte
LUE	Lichtunterschiedlichkeitsempfindlichkeit
MD	Mean Deviation, mittlere Abweichung
MS	Mean Sensitivity, mittlere Empfindlichkeit
ML	Machine Learning, maschinelles Lernen
NDG	Normaldruckglaukom
OCT	Optical Coherence Tomography, optische Kohärenztomographie
OHTS	Ocular Hypertension Treatment Study, Studie zur Behandlung von okulärer Hypertension
OWG	Offenwinkelglaukom

PACG	Primary Angle Closure Glaucoma, primäres Winkelblockglaukom
PCA	Principal Component Analysis, Hauptkomponentenanalyse
PDS	Pigmentdispersionssyndrom
PEX	Pseudoexfoliationsglaukom
PG	Pigmentglaukom
POWG	primäres Offenwinkelglaukom
PSD	Pattern Standard Deviation, Musterstandardabweichung
RGC	Retinal Ganglion Cells, retinale Ganglienzellen
RNFL	Retinal Nerve Fiber Layer, retinale Nervenfaserschicht
SAP	Standardisierte Automatische Perimetrie
SITA	Swedish Interactive Thresholding Algorithm
TOP	Tendency Oriented Perimetry, tendenzorientierte Perimetrie
VF	Visual Field, Gesichtsfeld
WHO	Weltgesundheitsorganisation

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kammerwasserabfluss.....	6
Abbildung 2: Schichten der menschlichen Netzhaut.....	8
Abbildung 3: Klassifikation der Glaukome.....	11
Abbildung 4: Gesichtsfeldberg.....	19
Abbildung 5: Isopterendarstellung.....	22
Abbildung 6: Testraster des Humphrey Field Analyzer.....	28
Abbildung 7: Testorte des G1-Programms des Octopus Perimeters.....	29
Abbildung 8: Kumulative Defektkurve.....	32
Abbildung 9: Stadieneinteilung des Gesichtsfeldes beim Glaukom.....	35
Abbildung 10: Aufbau Michelson-Interferometer.....	37
Abbildung 11: Dickenprofil der RNFL.....	40
Abbildung 12: Augenhintergrund.....	40
Abbildung 13: Struktur-Funktionskarte.....	46
Abbildung 14: Histogramm Altersdynamik.....	59
Abbildung 15: Histogramm MD-Dynamik.....	60
Abbildung 16: Identifizierung des optimalen Grenzwerts für die Anzahl an Archetypen.....	61
Abbildung 17: Visualisierung der 14 verschiedenen Archetypen.....	62
Abbildung 19: Struktur-Funktions-Beziehung in glaukomatösen Augen.....	72

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Einteilung der Glaukomstadien .....	33
Tabelle 2: Klinische Diagnose der Stichprobe .....	63
Tabelle 3: Klinische Merkmale der Stichprobe .....	70

## 1 Einleitung

Das Glaukom ist eine chronisch fortschreitende Optikusneuropathie, die durch charakteristische Veränderungen am Sehnervenkopf sowie einer Degeneration der retinalen Nervenfaserschicht und damit verbundenen Gesichtsfelddefekten gekennzeichnet ist (1). Diese strukturellen Veränderungen und funktionellen Einschränkungen können in verschiedenen Stadien der Erkrankung auftreten und haben einen wesentlichen Einfluss auf die Behandlungsstrategie. Laut der Europäischen Glaukomgesellschaft (2) handelt es sich bei dem Glaukom um die zweithäufigste Erblindungsursache weltweit. Mindestens 50% der Glaukomfälle, die in den westlichen Ländern auftreten, werden nicht erkannt oder die Diagnoseerstellung erfolgt spät. Über 10% der an einem Glaukom erkrankten Patienten erblinden im Laufe ihres Lebens oder entwickeln schwere Gesichtsfelddefekte an beiden Augen.

Bei Patienten mit gesicherter Glaukomdiagnose ist der Nachweis einer Verschlechterung entscheidend, um den Therapieplan gegebenenfalls anpassen zu können. Insbesondere bei Verdacht auf ein Glaukom kann die präzise Beobachtung des Krankheitsfortschritts den Erfolg der klinischen Betreuung durch ein dann frühzeitiges Einschreiten wesentlich beeinflussen. Es ist bekannt, dass glaukomatöse Gesichtsfeldverluste charakteristisch räumlichen Mustern folgen, die die zugrunde liegenden anatomischen Schäden widerspiegeln (3, 4). Auch andere Augenerkrankungen und neurologische Störungen können mit typischen Gesichtsfeldausfällen einhergehen (5). Traditionelle Klassifizierungsschemata basieren häufig auf der visuellen Beurteilung durch Experten und sind nur eingeschränkt in der Lage, die gesamte Heterogenität sowohl glaukomatöser als auch neuroophthalmologischer Defekte zu erfassen (6).

Anhand moderner Analyseverfahren ist es möglich, die komplexen Muster von Gesichtsfeldausfällen mathematisch zu beschreiben und in Beziehung zur anatomischen Struktur zu setzen; dies ist ein Fortschritt gegenüber den herkömmlichen Methoden wie den globalen Gesichtsfeldindizes, die bei der Individualisierung von Gesichtsfeldmustern an ihre Grenzen stoßen. Ein vielversprechender Ansatz zur quantitativen Charakterisierung funktioneller Verluste ist die Archetypanalyse, ein datengesteuertes, unüberwachtes Verfahren, das prototypische Muster innerhalb komplexer Datensätze identifiziert. Dabei wird jede Beobachtung als konvexe Kombination gelernter Archetypen dargestellt (5, 7).

Die Archetypen-Analyse wurde bereits erfolgreich auf Gesichtsfelddaten eines Humphrey-Perimeters angewendet (6), jedoch bisher nicht auf dem Octopus-Perimeter. Der Humphrey Field Analyser (HFA, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) verwendet in seinen häufig verwendeten 24-2-Programmen ein Raster von 54 Punkten, die in einem gleichmäßigen Abstand von 6° zueinander angeordnet sind. Davon liegen 12 der 54 Testpunkte im zentralen

10°-Bereich und 4 im zentralen 8°-Bereich (8, 9). Allerdings tragen mehr als 30° aller retinalen Ganglienzellen zur Funktion dieses Makulabereichs bei, was darauf hindeutet, dass der HFA 24-2-Test das zentrale Gesichtsfeld möglicherweise nicht ausreichend abbildet, weshalb 10-2-Untersuchungen weiterentwickelt wurden (9-11). Es besteht weitestgehende Einigkeit darüber, dass die begrenzte räumliche Auflösung des HFA 24-2-Programms bei der Darstellung des zentralen Makulabereich ein relevanter Faktor für die Unterschätzung der Funktionsbeeinträchtigung beim Glaukom ist, unabhängig vom Krankheitsstadium (10).

Im Vergleich dazu verwendet das G1-Testprogramm des Octopus-Perimeters (Haag-Streit AG, Koeniz-Bern, Schweiz) ein ungleichmäßig verteiltes Raster von 59 Testpunkten, die die zentralen 30° des Gesichtsfeldes abdecken (12, 13). Dieses Layout zeichnet sich durch eine größere Dichte der Testpunkte auf der nasalen Seite im Vergleich zur temporalen Seite und eine höhere Testpunktdichte im Makulabereich als in der Peripherie aus. Konkret umfasst das G1-Programm fünf zentral gelegene Testpunkte im Abstand von 2,8°, um den Bereich um die Fovea zu beurteilen sowie insgesamt 17 Punkte, die der Makula gewidmet sind. Diese Konfiguration ermöglicht die gleichzeitige Beurteilung sowohl der zentralen als auch der peripheren Gesichtsfeldbereiche und bietet eine verbesserte räumliche Auflösung in einer einzigen Testsitzung (12-14).

Aufgrund dieser unterschiedlichen räumlichen Verteilung der Testpunkte sowie der Unterschiede in der Stimulus- und Hintergrundintensität (15) kann die archetypische Analyse zwischen den beiden verschiedenen Perimetern zu unterschiedlichen Archetypen führen. Frühere Arbeiten, die auf Daten des Humphrey-Perimeters basieren, sind dementsprechend nicht direkt auf andere Perimeter übertragbar. Darüber hinaus können unterschiedliche Teststrategien, wie SITA oder SITA-FAST im HFA-Perimeter oder die dynamische Strategie im Octopus-Perimeter, die Analyse beeinflussen.

In dieser Arbeit wird die Archetypen-Analyse auf einen umfassenden Datensatz von Octopus-Gesichtsfelduntersuchungen angewendet, um reproduzierbare, interpretierbare Archetypen des Gesichtsfeldes abzuleiten. Zudem wird ihre Präsenz in klinischen Fällen kontrolliert und eine Struktur-Funktions-Beziehung bei Glaukomen untersucht.

Folgende Fragestellungen stehen im Zentrum dieser Arbeit:

1. Lassen sich aus den klinischen Gesichtsfelddaten des G1-Programms des Octopus-Perimeters mittels Archetypenanalyse Muster von Gesichtsfeldverlusten identifizieren?
2. Gibt es spezifische Archetypen, die besonders häufig bei Glaukomerkrankungen auftreten? Lassen sich mit der Archetypenanalyse identifizierte Muster klar von Gesichtsfelddefekten anderer Ursachen (z.B. neuroophthalmologische Erkrankungen) abgrenzen?

3. Können durch die Archetypen systematische Beziehungen zwischen den funktionellen Gesichtsfelddefekten und strukturellen Parametern der retinalen Nervenfaserschichtdicken hergestellt werden?

## 2 Anatomie des Auges

### 2.1 Aufbau des Augapfels

Der menschliche Augapfel (Bulbus oculi) ähnelt in seiner Form einer Kugel (16) und ist zentraler Bestandteil des visuellen Systems (17). Seine anatomischen Komponenten bilden eine mehrschichtige Wand und den Augapfelinhalt (18).

Die Wand des Bulbus besteht aus drei Schichten. Die äußere Tunica fibrosa oculi besteht aus der weißlichen Lederhaut (Sklera) und der in ihr eingebetteten Cornea (Hornhaut). Die mittlere Tunica vasculosa bulbi, auch Uvea genannt, wird aus Chorioidea (Aderhaut), Iris (Regenbogenhaut) und Ziliarkörper (Strahlenkörper) gebildet. Die innere Schicht bildet die Tunica interna bulbi; diese wird als Retina (Netzhaut) bezeichnet (18). Sie besteht aus dem lichtunempfindlichen Pars caeca retina und dem lichtempfindlichen Teil, dem Pars optica retinae (19).

Der Innenraum des Bulbus lässt sich in drei Binnenräume gliedern. Die vordere Augenkammer kommt zwischen der Hinterfläche der Cornea und der Vorderfläche der Iris zu liegen. Auch die Linsenvorderfläche, die nicht von der Pupille bedeckt ist, begrenzt diese Kammer. Daran anliegend bildet sich die hintere Augenkammer. Ihre Begrenzung bilden die hintere Fläche der Iris, Linse und Strahlenkörper und die vordere Fläche des Glaskörpers (19). Der Glaskörper stellt ein wasserklares Gel dar und füllt den Glaskörperraum aus (20).

Cornea, Linse und Glaskörper bilden gemeinsam mit dem Kammerwasser den lichtbrechenden Apparat. Dieser wird auch dioptrischer Apparat genannt. Die nicht zu den Wandschichten des Augapfels zugehörige Linse wird diesem zugeteilt. Die Netzhaut gehört zu dem lichtwahrnehmenden Teil des Auges. Auf dieser wird durch den dioptrischen Apparat ein umgekehrtes und verkleinertes Bild erzeugt (16).

Der beschriebene optische Apparat stellt ein System dar, dessen anatomischen Bestandteile aufgrund unterschiedlicher Dichte mehrere Übergangsflächen bilden. Durch dessen Zusammenspiel entsteht das auf der Netzhaut auftreffende Bild (17). Die Gesamtbrechkraft des emmetropen Auges beträgt 58,8 dpt (16).

Die Hornhaut des Menschen ist transparent und avaskulär und macht durch seinen charakteristischen vorderen Krümmungsradius sowie Brechungsindex mit +43 dpt den größten Teil der Brechkraft des Auges aus. Das Licht wird an dem Oberflächenepithel gebrochen, das den Übergang von Luft zum Tränenfilm darstellt (16, 21, 22).

Die Akkommodation der Linse geht mit einer Formveränderung einher und führt zur Anpassung ihrer Brechkraft. So entspannen sich bei einem gesetzten Fokus in der Ferne die an der Linsenkapsel befestigten Ziliarmuskeln. Dadurch entfernen sie sich von der Linse und

die Kapselspannung nimmt zu. Die Linse flacht ab. In diesem fernakkommodierten Zustand hat die Linse eine Brechkraft von +19,5 dpt (16). Bei einem Auge, das nahfokussiert ist und die Ziliarmuskeln zusammengezogen sind, verdickt sich die Linse dementsprechend (23).

Den kleinsten Anteil an der Gesamtbrechkraft des Auges macht die Hornhautrückfläche und deren Übergang in die Vorderkammer aus, die mit Kammerwasser gefüllt ist (16).

Dieses optische System kann gestört werden, sobald eine der beschriebenen Komponenten verändert vorliegt (24). Astigmatismus beschreibt unscharfes Sehen aufgrund einer unregelmäßigen Krümmung der Hornhaut oder der Linse. Myopie oder Kurzsichtigkeit ist das Ergebnis eines zu langen Augapfels. Im Gegensatz dazu ist bei einer Hyperopie oder Weitsichtigkeit der Augapfel zu kurz oder die Linse zu dünn (25).

Werden die Nervenfasern der Netzhaut irreversibel durch eine intraokuläre Drucksteigerung oder eine verringerte Stabilität des Sehnervenkopfes, vermehrte Scherkräfte bei hoher Myopie oder Durchblutungsstörungen beschädigt, kann dies zu einer Aushöhlung des Sehnervenkopfes mit Abnahme des neuroretinalen Randsaums und als Folge dessen zu Gesichtsfeldausfällen führen. Dieses Krankheitsbild, welches im kommenden Kapitel genauer beschrieben wird, nennt man Glaukom (grüner Star). Bei Patienten, die zwar diese Schädigungen, jedoch keinen erhöhten intraokulären Druck (IOD) aufweisen, spricht man von einem Normaldruckglaukom (16).

Zu den sogenannten Anhangsgebilden zählen die Bindehaut (Konjunctiva), Lider (Palpebrae) und Tränenorgane (18).

## **2.2 Kammerwasser und Kammerwasserabfluss**

Die Produktion des Kammerwassers findet im Ziliarkörper durch einen aktiven Prozess statt. Mittels Ultrafiltration wird Plasmaflüssigkeit aus den Kapillaren des Ziliarkörpers gebildet. Die Epithelzellen des Ziliarkörpers sekretieren die sich im Extrazellulärraum befindliche Flüssigkeit als Kammerwasser aktiv in die hintere Augenkammer. Von dort fließt sie durch die Pupille in die vordere Augenkammer (16). Dies geschieht pulsartig, da es einen ausreichend hohen Druck benötigt, der die Iris von der Linse abheben lässt und die Passage des Kammerwassers in die Vorderkammer ermöglicht (26). Die Linse und die Hornhaut werden durch das Kammerwasser ernährt (18).

Der größte Anteil des Kammerwasser wird im Trabekelwerk resorbiert, welches sich im Kammerwinkel befindet. Von dort fließt das Kammerwasser über den zirkulären Schlemm-Kanal mit den ableitenden Kollektorkanälen in das venöse Gefäßsystem ab (19).

Ein funktionierendes Zusammenspiel aus der Produktion und dem Abfluss des Kammerwassers ist essenziell, um den Innendruck des Auges konstant zu halten. Angaben

zu dessen physiologischem Wert schwanken, liegen aber bei ungefähr 12-21 mmHg (16). Pro Auge füllen insgesamt 250 µl die Vorderkammer aus, wobei jeden Tag ungefähr 3 ml Kammerwasser produziert und resorbiert wird (19).

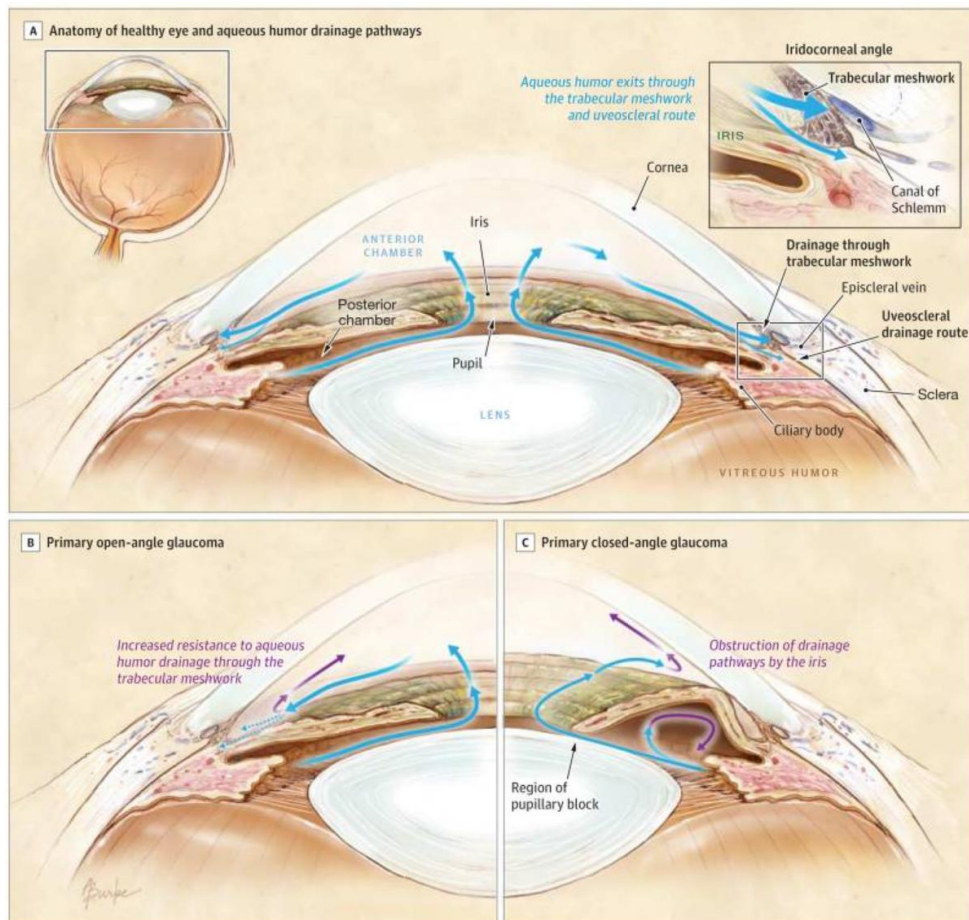


Abbildung 1: Kammerwasserabfluss

A) Gesundes Auge; B) Primäres Offenwinkelglaukom; C) Primäres Winkelblockglaukom (27)

## 2.3 Retina

Die Retina entwickelt sich in der Embryonalphase aus Teilen des Gehirns und stellt ein neuronales Netzwerk dar (16). Kurz zusammengefasst werden die auf der Retina ankommenden visuellen Lichtreize aus der Umwelt in elektrische Signale umgewandelt und anschließend über den Sehnerven an das Gehirn weitergeleitet (28).

Die etwa 200 µm dicke Netzhaut kann funktionell auf unterschiedliche Weise eingeteilt werden (17). Man unterscheidet zunächst den lichtunempfindlichen, blinden Teil, den Pars caeca retinae, von dem lichtwahrnehmenden Teil, dem Pars optica retinae. Der Übergang von einem in den anderen Teil stellt die Ora serrata dar (19).

Des Weiteren lässt sich die Pars optica retinae bei Betrachtung in einem histologischen Querschnitt in ein strukturiertes, mehrschichtiges Netzwerk gliedern (29).

Diese Schichten sind wie folgt definiert und beschrieben: An den Glaskörper unmittelbar angrenzend liegt das stratum nervosum. Dieses lässt sich weiter in 9 Schichten unterteilen. Die innere Grenzmembran (Membrana limitans interna) stellt die innerste, dem Glaskörper zugewandte, Schicht dar. Nach einer Nervenfaserschicht, die die Axone des 3. Neurons (Ganglienzellen) trägt und als stratum neurofibrarum definiert ist, folgt das stratum ganglionicum, in der die Perikarya der Ganglienzellen liegen. Im stratum plexiforme internum (innere plexiforme Schicht) liegen die Fortsätze von sowohl bipolaren und amakrinen Zellen als auch der Ganglienzellen, wobei die bipolaren Zellen das 2. Neuron darstellt; dort bilden sie synaptische Kontakte. Auf das stratum nucleare internum (innere Körnerschicht) mit den Perikarya von bipolaren Zellen, Horizontal- und amakrinen Zellen, sowie die kerntragenden Teile der Müller-Gliazellen, folgt das stratum plexiforme externum (äußere plexiforme Schicht). In dieser Schicht sammeln sich die Fortsätze der in der inneren Körnerschicht liegenden Zellen. Die Perikarya der Rezeptorzellen kommen im stratum nucleare externum (äußere Körnerschicht) zu liegen. Die für die Umwandlung der visuellen Information essenziellen Photorezeptoren, die als 1. Neuron fungieren, teilen sich in Innen- und Außensegmente. Die Innensegmente befinden sich im stratum limitans externum. Das stratum segmentorum externorum et internorum schließt sich diesem an und beinhaltet sowohl die Innen- als auch Außensegmente der Photorezeptoren. Diese Schicht ist die letzte Schicht des stratum nervosum (19, 24).

Da die Photorezeptoren im hinteren Teil der Netzhaut liegen, wird das menschliche Auge als invers bezeichnet (19), denn die das Auge an der Pupille erreichenden visuellen Informationen werden erst im Pigmentepithel von den Photorezeptoren anfänglich verarbeitet (28).

An das Stratum nervosum grenzt das Stratum pigmentosum an. Dieses wird aus den retinalen Pigmentepithelzellen gebildet, die in ihrer Gesamtheit eine Monoschicht bilden und die in ihr eingebetteten Außensegmente der Photorezeptoren beinhalten. An diesem stratum pigmentosum liegt die Bruch-Membran an, welche als Grenzmembran zwischen dem retinalen Pigmentepithel und der Choroidea fungiert (17, 30).

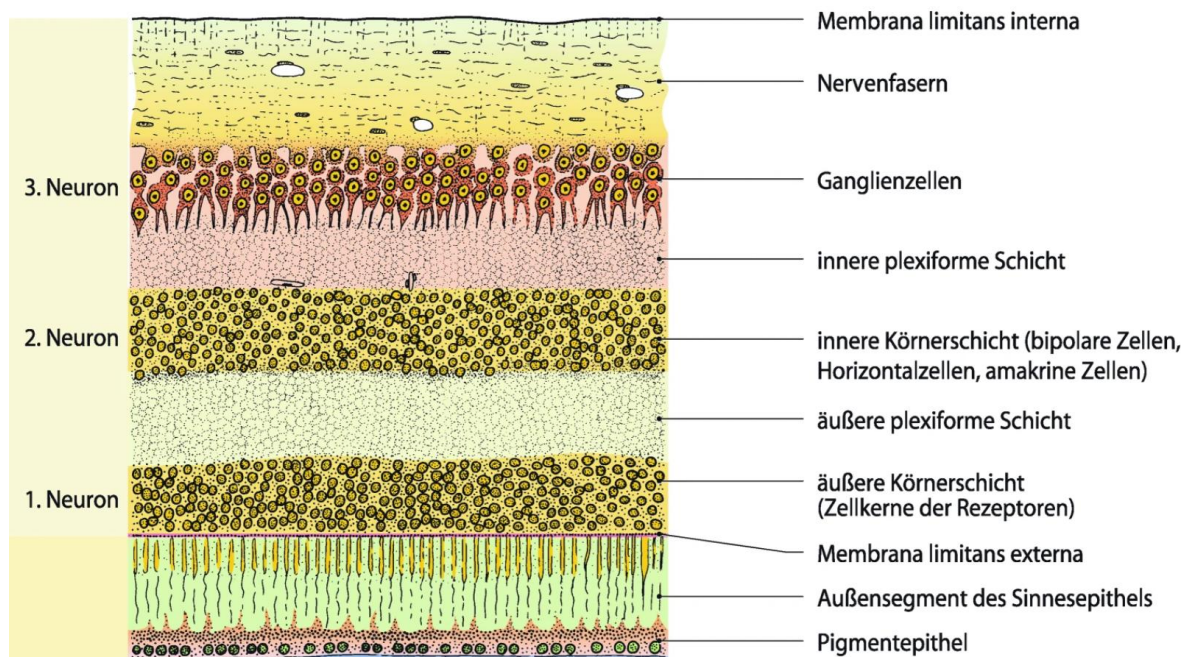


Abbildung 2: Schichten der menschlichen Netzhaut

Schematische Darstellung der Schichten und Zelltypen der Retina (31)

Wichtige anatomische Strukturen sind am Augenhintergrund zu erkennen. Dazu zählen die Macula lutea (gelber Fleck) und die Papilla nervi optici (Sehnervenkopf, optical nerv head, ONH) (16).

Die Macula lutea bildet eine querovale Form in der Mitte der Retina und stellt den empfindlichsten Bereich der Netzhaut dar. Sie erhält durch Carotinoide eine gelbliche Pigmentierung, die ihre Namensgebung begründet; zentral befindet sich eine gefäßlose Netzhautgrube, die Fovea centralis retinae. Sie beinhaltet nur Zapfen, die jeweils einzeln innerviert werden. Hier können visuelle Informationen, ohne durch die bipolaren Zellen und Ganglienzellen behindert zu werden, zu den Photorezeptoren dringen. Die Fovea stellt somit den Ort des schärfsten Sehens dar (28, 32).

Die Papille stellt dazu konträr den blinden Fleck im Gesichtsfeld dar. Dort enthält die Retina weder Zapfen noch Stäbchen (18). Je nach Alter des Patienten zeigt sie sich während der Funduskopie gelb-orange oder blass bis blass-rosa. Die Nervenfasern aus der Netzhaut bündeln sich in der Papille. Der für den Untersucher sichtbare Rand der Papille entsteht durch die Öffnung, die im Pigmentepithel und in der Aderhaut ausgespart ist. Die bogenförmig verlaufenden Nervenfasern der temporalen Netzhaut münden oberhalb und unterhalb in die Papille. Bis zur Papille liegen die Nervenfasern nicht-myelinisiert vor. Nach dem Durchtritt durch die Lamina cribrosa liegen die Nervenfasern myelinisiert vor und bilden in ihrer

Gesamtheit den Sehnerv, den N. opticus, welcher als zweiter Hirnnerv mit Hirnhäuten umhüllt ist (32).

In Bezug auf die Früherkennung von glaukomatösen Veränderungen ist die Analyse des Sehnervenkopfes und der peripapillären Region auf strukturelle Veränderungen wichtig. So können ein großer Teil der Nervenfasern an der Papille schon beschädigt sein, ohne dass der Patient in der Perimetrie mit Gesichtsfelddefekten auffällig wird (33). Als Hinweise auf ein Glaukom können verschiedene Veränderungen sprechen, wie beispielsweise Randsaum-Veränderungen, eine Papillenrandblutung, retinale Nervenfaserverdefekte, peripapilläre Aderhautatrophien oder papillennahe Gefäßveränderungen (34).

Die Früherkennung von Sehnervenkopfveränderungen ist für die Diagnostik, Therapie sowie bei der Überwachung eines fortschreitenden Glaukoms von maßgeblicher Relevanz (35).

### **3 Glaukom**

#### **3.1 Definition**

Das Glaukom lässt sich nicht als eine einheitliche Erkrankung definieren. Es stellt vielmehr eine heterogene Gruppe von Augenerkrankungen dar, die durch die Schädigung des Sehnervs (Nervus opticus) charakterisiert ist; sie wird unter dem Begriff der glaukomatösen Optikusneuropathie (GON) zusammengefasst (36). Der Untergang retinaler Ganglienzellen ist, zusammen mit einer stetig dünner werdenden retinalen Nervenfaserschicht (RNFL) und größer werdenden Exkavation des Sehnervenkopfes, Kennzeichen des Krankheitsbildes und führt im progredienten Verlauf zu diesem in Beziehung stehenden Gesichtsfelddefekten (37). Umgangssprachlich wird von einem „grünen Star“ gesprochen (38). Die genaue Pathogenese des Glaukoms ist Bestandteil aktueller Forschung und zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht vollständig verstanden (27). So galt bis vor einigen Jahren ein erhöhter Augeninnendruck (intraokulärer Druck, IOD) noch als pathognomonisch (39). Heute stellt der erhöhte Augeninnendruck zwar einen wichtigen Hauptrisikofaktor für die Entstehung eines Glaukoms dar, muss aber nicht notwendigerweise vorliegen (18). So kann es zu pathologischen Veränderungen kommen, obwohl der Augeninnendruck nicht erhöht ist, man spricht hier von einem Normaldruckglaukom. Auch kann trotz erhöhten Druckwerten, dem entsprechen permanente Druckwerte über 21 mmHg, die Papille nicht glaukomatös verändert vorliegen: dies wird okuläre Hypertension genannt (18). Kurzfristige Druckabweichungen des physiologischen Augeninnendrucks nach oben (Hypertonie) oder unten (Hypotonie) können vom menschlichen Auge toleriert werden und stellen keinen Glaukomverdacht dar (40).

### 3.2 Epidemiologie

Sowohl in Deutschland als auch weltweit stellt das Glaukom die zweithäufigste Erblindungsursache dar (41). Weltweit gesehen ist der Katarakt die häufigste Erkrankung, die zur Erblindung führt. Auf Deutschland gesehen ist die altersbedingte Makuladegeneration (AMD) vorherrschend (42). Laut der Weltgesundheitsorganisation (WHO) führen Glaukome weltweit bei bis zu 4,5 bis 5 Millionen Menschen zur Erblindung (38).

Schätzungen zufolge waren im Jahr 2020 ungefähr 76 Millionen Menschen an einem Glaukom erkrankt (43). Diese Zahl wird laut Tham et al. (44) durch die wachsende und immer älter werdende Bevölkerung bis 2040 auf 112 Millionen an Glaukom erkrankten Patientenfälle steigen. In der Augenheilkunde nimmt daher die Früherkennung und korrekte Behandlung des Glaukoms aufgrund des demografischen Wandels eine immer zentralere Rolle ein, sowohl für den einzelnen Patienten, als auch in Bezug auf das gesundheitliche Ökonomiesystem (38). Die oft lange asymptomatisch verlaufende Erkrankung lässt vermuten, dass die Dunkelziffer an nicht diagnostizierten Glaukomfällen beträchtlich hoch ist (44).

Die Prävalenz einer Glaukomerkrankung liegt bei Patienten im Alter zwischen 40 und 80 Jahren bei 2,93% (44), bei über 90-jährigen Patienten bei 10% (36). Unter den Glaukomerkrankungen ist das primäre Offenwinkelglaukom (POWG) am weitesten verbreitet, vor allem in Westeuropa; 2013 betrug die Prävalenz weltweit 3,1%. Die Prävalenz unterscheidet sich jedoch stark je nach ethnischer Zugehörigkeit (45). So tritt das POWG häufiger in der schwarzen Bevölkerung auf, während das Winkelblockglaukom vor allem in ostasiatischen Bevölkerungsgruppen verbreitet ist (2).

### 3.3 Klassifikation

Prinzipiell können die unterschiedlichen Glaukomarten in zwei Hauptgruppen eingeteilt werden – die primären und sekundären Glaukome. Primäre Glaukome entstehen ohne erkennbare Verbindung zu anderen Erkrankungen und entwickeln sich spontan. Im Gegensatz dazu resultiert ein sekundäres Glaukom aus bestehenden ophthalmologischen oder systemischen Erkrankungen, der Einnahme bestimmter Medikamente oder medizinischen Behandlungen (46).

Je nach Pathophysiologie können sowohl die primären als auch die sekundären Glaukome als Subklasse zu übergeordneten Glaukomformen gezählt werden.

Die europäische Glaukomgesellschaft (EGS) klassifiziert wie folgt (2):

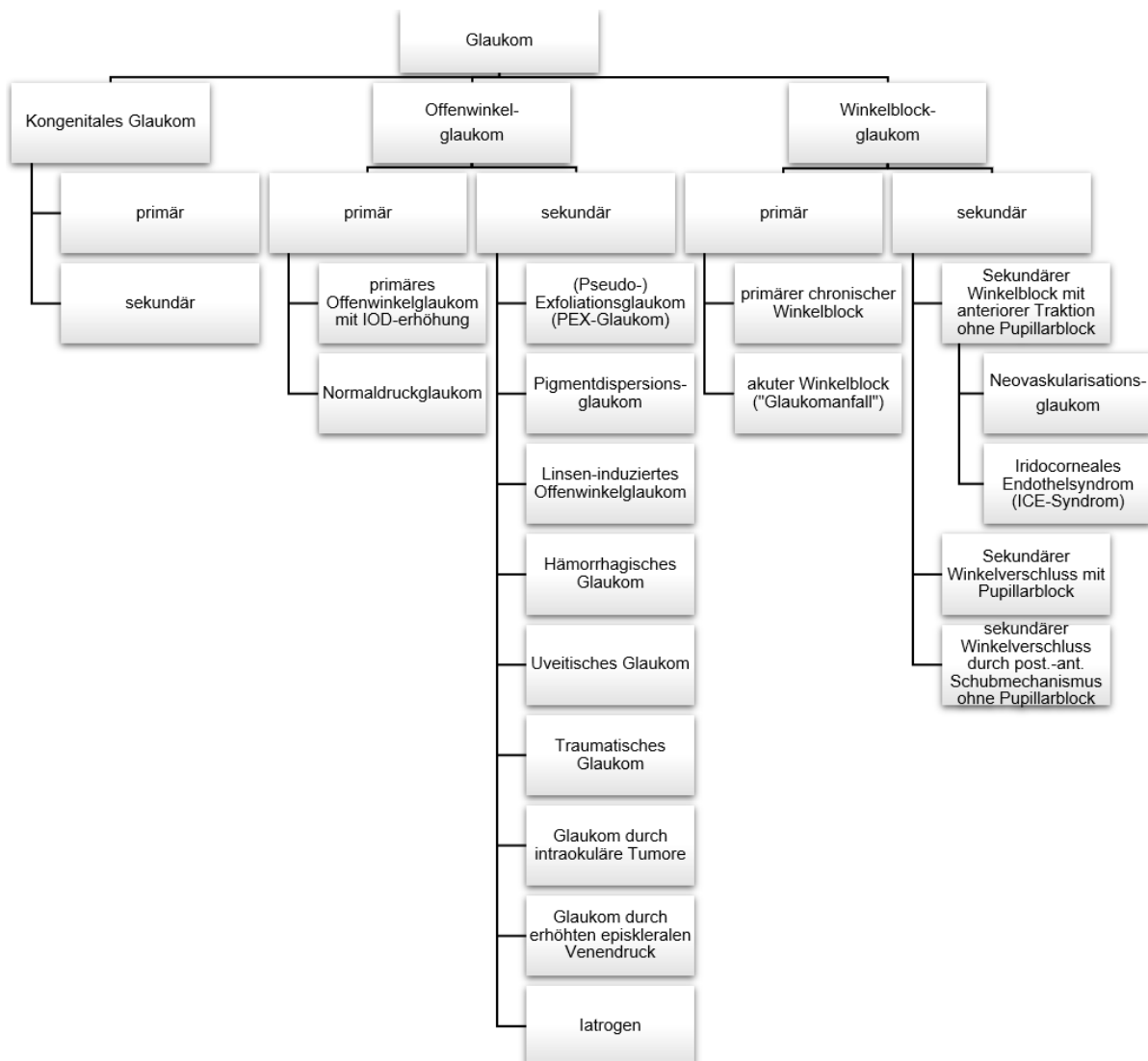


Abbildung 3: Klassifikation der Glaukome

Eigene Darstellung auf Grundlage der Daten aus der 5. Auflage der European Glaucoma Society „Terminologie und Leitlinien für das Glaukom“ (2).

Neben der Unterscheidung in primäre und sekundäre Glaukome erfolgt, wie in der vorangegangenen Grafik ersichtlich, eine weitere übergeordnete Einteilung in Glaukome mit offenem und geschlossenem Kammerwinkel (= Winkelblock). Dabei bilden sekundäre Glaukome eine äußerst heterogene Gruppe, sodass folgend vertiefend auf die primären Glaukomarten und lediglich auf eine Auswahl der sekundären Glaukomarten ergänzend eingegangen wird:

### 3.3.1 Primäres Offenwinkelglaukom

Das primäre Offenwinkelglaukom (POWG) stellt weltweit mit einer Prävalenz von 3,1% die häufigste Form des Glaukoms dar (45). Die Erkrankung ist definiert als eine „chronische, fortschreitende, potenziell erblindende, irreversible Augenerkrankung, die zu einem Verlust des Sehnervenrands und der RNFL mit damit verbundenen VF-Defekten führt“ (2). Dabei ist der Kammerwinkel offen (27).

Das primäre Offenwinkelglaukom tritt meistens bilateral und asymmetrisch auf (47).

Die charakteristische Papillenexkavation des Glaukoms liegt in dem Untergang von Sehnervenfasern begründet. Ein erhöhter IOD, eine Minderperfusion des Optikusnervs und mechanische Komponenten können im Verhältnis zur Stabilität des Sehnervenkopfes diesen Nervenfaserverlust bedingen. Ersteres ist zwar ein zentrale Risikofaktor, der zu einem Glaukomschaden führen kann, er ist jedoch nicht, wie lange Zeit angenommen, ein unabdingbarer Faktor zur Entwicklung dessen (18).

Der Augeninnendruck kann biorhythmisch zwischen 12 und 21 mmHg schwanken und ist patientenabhängig sehr individuell (48). Dabei entsteht der vorherrschende IOD durch die Balance zwischen der Sekretion und des Abflusses des Kammerwassers. Das Kammerwasser wird von den Zotten des Ziliarkörpers gebildet und fließt von der hinteren Augenkammer durch die Pupille zur vorderen Augenkammer, indem durch den Pupillarwiderstand die Iris verdrängt wird (48). Anschließend fließt der Großteil des Kammerwassers, wie im vorangegangenen Kapitel bereits beschrieben, über den Kammerwinkel und das Trabekelwerk in den Schlemm-Kanal. Eine kleine Menge der Kammerwasserflüssigkeit fließt über den uveoskleralen Abflussweg ab (49).

Ein Anstieg der Kammerwassermenge führt physiologisch zu einem verstärkten Abfluss, während eine Abnahme den Abfluss reduziert (27).

Im Falle eines Offenwinkelglaukoms kommt es zu einer Kammerwasserabflussstörung durch einen erhöhten Abflusswiderstand im Trabekelmaschenwerk (27) und in den Kollektorkanälen. Der Widerstand im Trabekelmaschenwerk wird von dem juxtakanalikulären Bindegewebe (JCT) und dem Innenwandendothel des Schlemm-Kanals (SC) reguliert. Tamm et al. (50) unterstützen die Aussage, dass der erhöhte Abflusswiderstand in der biologischen

Veränderung der Zellen des JCT begründet liegt. Dabei komme es zu strukturellen Veränderungen, die dazu führen, dass jene Zellen sich funktionell zu Zellen mit kontraktile Eigenschaften umwandeln. Zur Folge komme es zu einer Versteifung des Trabekelwerks und Anlagerung an den Schlemm-Kanal. Druckveränderungen können nicht mehr toleriert werden und das Gleichgewicht zwischen Kammerwasserproduktion und -abfluss ist gestört. Der dadurch bedingte Kammerwasserstau hat zur Folge, dass sich der intraokuläre Druck (IOD) erhöht und die Lamina cribrosa komprimiert werden kann (27). Dies kann potenziell eine Schädigung der Axone der retinalen Ganglienzellen sowie eine Beeinträchtigung des axonalen Transports nach sich ziehen. Dadurch ist ein Prozess gestartet, der in der Apoptose der unterversorgten Retinalen Ganglienzellen (RGZ) resümiert, denn ohne einen funktionierenden Transport der nährenden Faktoren zu den RGZ, der durch den axonalen Transport gewährleistet wird, gehen diese Zellen zugrunde (51, 52). Zusammenfassend geht man davon aus, dass die Axone nicht nur durch den erhöhten IOD an sich geschädigt werden, sondern dass das Zusammentreffen weiterer mechanischer Faktoren, wie die Beeinträchtigung der Lamina cribrosa, aber auch das Vortreffen von vaskulären Störfaktoren, letztendlich zu der Bildung eines POWG führen. Zu den vaskulären Störfaktoren gehören beispielsweise eine Minderperfusion des Sehnervenkopfes, die durch allgemeinanamnestische Erkrankungen wie dem systemischen Bluthochdruck oder einer Arteriosklerose verursacht werden kann (53, 54).

Da das Offenwinkelglaukom einen meist schmerzlosen Verlauf hat, ein erhöhter Augeninnendruck nicht zwingend vorliegen muss und die betroffenen Patienten keinen Sehverlust angeben, wird diese Art des Glaukoms meist erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert (18).

Es gibt einige Risikofaktoren, die die Ausbildung eines POWG begünstigen können. Dabei sind diese nicht alle gleich zu gewichten; es ist viel mehr die Anhäufung von einzelnen Faktoren, die die Entwicklung eines Glaukoms begünstigen (18). Folgend sind die Risikofaktoren aufgelistet, die maßgeblich zur Entwicklung eines POWG beitragen: ein hohes Alter, ein erhöhter IOD, die Abstammung aus dem südlich der Sahara gelegenen Afrika, eine positive Familienanamnese, die Einnahme von bestimmten Medikamenten und eine hohe Myopie (55). Auch stehen folgende systemische Erkrankungen in Diskussion, weitere Risikofaktoren darzustellen: Arterielle Hyper- aber auch Hypotonie, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, obstruktive Schlafapnoe, chronische Niereninsuffizienz, Migräne (56).

### 3.3.2 Primäre Winkelblockglaukom

Bei einem primären Winkelblockglaukom (*Primary Angle-Closure Glaucoma*, PACG) handelt es sich um eine glaukomatöse Optikusneuropathie, bei der es durch einen geschlossenen Kammerwinkel konsekutiv zu einem erhöhten Augeninnendruck kommt. Dabei liegt der

pathophysiologische Mechanismus darin, dass die periphere Iris den Abfluss des Kammerwassers behindert. Das Resultat ist ein iridotrabekulärer Kontakt, meist verursacht durch einen Pupillarblock. Dabei kann das Kammerwasser nicht mehr von der Hinter- in die Vorderkammer fließen. Der Augeninnendruck kann auf bis zu 50-70 mmHg ansteigen, die Iris wird gegen das Trabekelwerk gedrückt und der Kammerwinkel wird so verschlossen (18).

Man kann das Primäre Winkelblockglaukom je nach Zeitpunkt des Auftretens in eine akute (Winkelblock/Glaukomanfall) oder chronische Form (chronisches Winkelblockglaukom) einteilen. Auch der intermittierende und subakute Winkelblock sei an dieser Stelle der Vollständigkeit halber genannt, jedoch nicht weiter beschrieben. Der akute Winkelblock (*acute angle closure crisis*, ACC) tritt spontan auf und ist meist mit Symptomen wie starken Schmerzen, Rötungen des Auges und Sehverlust assoziiert. Im Gegensatz dazu ist das chronische Winkelblockglaukom nicht obligatorisch mit Symptomen verbunden und entwickelt sich schleichend. Dementsprechend tritt es oft bei klinischen Routineuntersuchungen als Zufallsbefund auf (57).

Epidemiologisch tritt das PACG zwar insgesamt weniger häufig als das POWG auf, besitzt aber ein höheres Risiko zur Erblindung zu führen. Die Inzidenz des akuten Winkelblocks ist in Japan und bei den in Singapur lebenden Chinesen insgesamt 4 bis 8 mal häufiger als bei Europäern (58). Die Prävalenz, an der chronische Form des PACG zu erkranken, ist im Vergleich zum Vorkommen der akuten Form weitaus höher. Etwa 83% der PACG sind chronisch (59). Insgesamt gibt es aber auch in dieser Glaukomentität ethnische Unterschiede. Die Prävalenz an einem PACG zu erkranken, ist bei der in Afrika oder Europa lebenden Bevölkerung mit 0,4% gegenüber einer Prävalenz der aus China stammenden Bevölkerung mit 1,5% bedeutend geringer. Die Prävalenz steigt mit dem Alter an (60, 61).

Die Risikofaktoren, die zu einer Verlegung oder dem Verschluss des Kammerwinkels und in Folge zu einer Entwicklung eines Primären Winkelblockglaukom führen, sind im Folgenden in keiner geordneten Reihenfolge genannt: Anatomische risikosteigernde Faktoren wie eine kürzere Achsenlänge, eine flache Vorderkammer, Linsenveränderungen oder Iriskonfigurationen, ein hohes Lebensalter, das weibliche Geschlecht, Weitsichtigkeit, die ethnische Herkunft aus Ostasien, eine positive Familienanamnese, wie auch die Einnahme von bestimmten Medikamenten (55, 57).

### 3.3.3 Primäre Kongenitale Glaukom

Das meist bilateral vorkommende primäre kongenitale Glaukom kommt insgesamt selten vor. Es entsteht aufgrund einer unvollständigen Entwicklung des Kammerwinkels während der Embryonalphase. Dabei bleibt embryonales Gewebe im Trabekelmaschenwerk und im Schlemm-Kanal bestehen, was den Abfluss des Kammerwassers beeinträchtigt.

Infolgedessen steigt der Augeninnendruck chronisch an. Dies führt sekundär zu einer Vergrößerung des Augapfels und der Hornhaut, die sich trübt. Die jungen Patienten fallen häufig während ihres ersten Lebensjahrs klinisch durch auffällig große Augen, Lichtempfindlichkeit und eine trübe Hornhaut auf, oft besteht eine schwere Sehbehinderung (2).

### 3.3.4 Pseudoexfoliationsglaukom

Das zu den sekundären Offenwinkelglaukomen gehörende Pseudoexfoliationsglaukom (PEX-Glaukom) ist mit 25-70 % weltweit die häufigste Form eines Sekundärglaukoms (62). Das PEX-Glaukom ist vom Pseudoexfoliationssyndrom (PEX) zu unterscheiden, welches sich jedoch über die Jahre hinweg in ein PEX-Glaukom entwickeln kann und Grundlage für die Bildung eines PEX-Glaukoms darstellt; Umweltfaktoren beeinflussen diesen pathogenetischen Prozess (2).

Die Prävalenz, an einem PEX-Glaukom zu erkranken, steigt mit dem Alter und ist dementsprechend in Ländern, in denen viele Menschen mit höherem Lebensalter leben, größer (63).

Die Bildung des sogenannten Pseudoexfoliationsmaterials ist pathognomonisch, die Produktion wird mit verschiedenen Genvarianten in Verbindung gebracht. Das Bekannteste ist das Lysyloxidase-like 1 Gen, LOXL1-Gen, das das Enzym LOXL1 kodiert. Anastasopoulos et al. (64) beschreiben jedoch, dass die gestörte Expression dieses Gens nicht allein für die Bildung eines PEX/PEX-Glaukoms verantwortlich ist und weitere genetische und umweltbezogene Faktoren an der Bildung beteiligt sind. Das Pseudoexfoliationsmaterial besteht aus Bausteinen der extrazellulären Matrix, wie Fibrillin-1, Elastin und vernetzten Glykoproteinen. Dabei ist es unlöslich und ist in der Lage, mit enthaltenden Enzymen umliegendes Gewebe abzubauen (65). Das Pseudoexfoliationsmaterial lagert sich am Auge vorwiegend an der vorderen Linsenkapsel, auf der Iris und den Ziliarfortsätzen und den Zonulae ab (66). Diese Ablagerung behindert im Folgenden den suffizienten Kammerwasserabfluss, sodass sich ein erhöhter IOD einstellt.

Das PEX-Glaukom zeigt sich in der Klinik meist ohne Symptome. Es kommt überwiegend bilateral vor, auch wenn meist zu Beginn zunächst nur ein Auge betroffen ist; Gesichtsfelddefekte sind meist erst im weiteren Verlauf erkennbar. Die Pathophysiologie ist noch nicht abschließend geklärt, und es gibt noch keine vorbeugende Behandlung abseits der Augeninnendrucksenkung (67).

### 3.3.5 Pigmentdispersionsglaukom

Das Pigmentdispersionsglaukom wird auch den sekundären Glaukomen zugeordnet. Dabei wird ebenfalls, ähnlich wie beim PEX/PEX-Glaukom, zwischen einem

Pigmentdispersionssyndrom (PDS) und einem Pigmentglaukom (PG) unterschieden. Das PDS zeichnet sich durch Pigmentablagerungen auf der Hornhaut aus, sowie durch eine verstärkte Pigmentierung des Trabekelmaschenwerks. Dabei entwickelt sich aus einem PDS ein PG, wenn sich, durch diese Faktoren bedingt, ein erhöhter IOD einstellt und es, in Verbindung dazu, zu der Entwicklung einer glaukomatösen Optikusneuropathie führt (68). Das Risiko, dass aus einem PDS ein PG entsteht, wird von Niyadurupola et al. (69) auf 35 – 50 % geschätzt. Zu den Risikofaktoren gehören Myopie, das männliche Geschlecht und die hellhäutige europäische Herkunft.

Ein Pigmentdispersionssyndrom kann durch eine nach hinten gewölbte Iris begünstigt werden. Dadurch kommt es zu einem Kontakt zwischen der Iris und den Zonulafasern, wodurch durch Reibung Pigmentgranula aus dem Irisepithel gelöst werden. Diese Melaningranula gelangen mit dem Kammerwasser in die Vorderkammer und werden dort von den Zellen des Trabekelwerks phagozytiert. Infolge der Pigmentaufnahme sterben einige dieser Zellen ab und das Trabekelwerk zeigt die für das Pigmentdispersionssyndrom charakteristische Pigmentierung (2).

### 3.4 Diagnostik

Die Europäische Glaukomgesellschaft veröffentlichte 2021 in ihrer 5. Leitlinienausgabe (2) jene Untersuchungen, die bei der Erstvorstellung eines Patienten mit Glaukomverdacht zur Diagnose herangezogen werden sollten. Dazu zählen neben der Beurteilung der Sehschärfe und der Fehlsichtigkeit, die Spaltlampenuntersuchung und die Gonioskopie. Die klinische Beurteilung des Sehnervenkopfes (ONH), der retinalen Nervenfaserschicht (RNFL) und der Makula sollen ebenfalls erfolgen. Des Weiteren werden die Durchführung einer Tonometrie und einer Gesichtsfelduntersuchung (Perimetrie) empfohlen. In Bezug auf die optische Kohärenztomografie (OCT) der Papille/RNFL/Makula wird keine Empfehlung ausgesprochen. Die Untersuchung wird als möglicherweise hilfreich beschrieben, die Glaukomdiagnose könne jedoch nicht auf Grundlage von dieser allein gestellt werden.

Die Symptome der Glaukomerkrankung werden oft erst im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf diagnostisch sichtbar, was bis heute zu einer großen Schwierigkeit führt, die Erkrankung in frühen Stadien zu diagnostizieren und in folgenden Verlaufsuntersuchungen zu kontrollieren und erfolgreich zu therapieren (26). Alle am Patienten durchgeführten klinischen Untersuchungen sollten nach einer vorangegangenen allgemeinen und speziellen Anamnese folgen, um relevante Vorerkrankungen, Risikofaktoren und ein umfassendes Beschwerdebild zu erfassen (18). Im Folgenden sollen einige der oben genannte Untersuchungstechniken zur Diagnosestellung kurz beschrieben werden:

Mit dem Spaltlampenmikroskop können sowohl die Augenoberfläche als auch die Hornhaut, Vorderkammer und Linse genauer untersucht werden. Dies geschieht unter Beleuchtung und in 6- bis 40-facher Vergrößerung (18).

Die Gonioskopie, im Deutschen als Kammerwinkelspiegelung bezeichnet, ermöglicht die Visualisierung und anschließende Beurteilung des Kammerwinkels und der Vorderkammer. Sie stellt so eine unersetzliche Möglichkeit dar, einen Winkelblock oder weitere Ursachen festzustellen, die den IOD ansteigen lassen. So ist beispielsweise bei der Auswahl bestimmter Therapieoptionen, wie der Lasertrabekuloplastik, die Beurteilung des Kammerwinkels essenziell, da ein offener Winkel bei dieser Operation von Nöten ist. Auch eine von der Norm abweichende übermäßige Pigmentierung des Trabekelmaschenwerks, was auf ein PEX-Glaukom oder Pigmentglaukom deuten lässt, ist durch die Gonioskopie ermittelbar. Erkennbare Veränderungen der Iris, der Gefäße oder Goniosynechien werden ebenfalls sichtbar (2). Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass diese Art der Diagnostik bei einem bestehenden Glaukomverdacht immer durchzuführen ist, um Fehldiagnosen und falsch gewählte Therapieoptionen verhindern zu können (70).

Die Messung des Augeninnendruck ist in der Glaukom-Diagnostik unerlässlich und erfolgt durch die Tonometrie, ein nicht invasives Untersuchungsverfahren. Man unterscheidet dabei zwischen Kontakt- und Nicht-Kontakt-Tonometern. Die Applanationstonometrie nach Goldmann wird standardmäßig verwendet und kann den IOD sehr genau bestimmen. Da es sich hierbei um ein Kontakt-Tonometer handelt, wird die Hornhaut mit Oberflächenanästhetikum betäubt. Anschließend wird das Tonometerköpfchen auf die Kornea gesetzt und bestimmt die Kraft, die notwendig ist, um eine definierte Fläche der Hornhaut durch diese aufgebaute Kraft abzuflachen. Dieser ermittelte Wert entspricht dem IOD. Bei der Interpretation der Messergebnisse ist die zentrale Hornhautdicke (*central corneal thickness*, CCT) zu berücksichtigen, da sie die Messwerte beeinflussen kann. Daher sollte die CCT vor der Auswertung mittels Pachymetrie bestimmt werden. Eine überdurchschnittlich dicke Hornhaut kann zu fälschlich erhöhten Druckwerten führen, während eine dünne Hornhaut den gemessenen Druck irrtümlich als zu niedrig erscheinen lässt (18).

Die Funduskopie (Ophtalmoskopie) sowie die Gesichtsfelduntersuchung (Perimetrie) und die Optische Kohärenztomografie (OCT) stellen weitere Untersuchungsmethoden dar, die in der Diagnostik und Verlaufsbeobachtung des Glaukoms ihre Anwendung finden. Diese Methoden werden folgend weiter erläutert, weshalb sie an dieser Stelle nur vollständigkeithalber erwähnt werden.

### 3.5 Therapie

Die Therapie eines Glaukoms ist vielfältig und unterscheidet sich, je nach Glaukomform und der Ausprägung des Glaukomschadens. Allgemein wird zwischen der medikamentösen, laserchirurgischen und chirurgischen Therapie unterschieden. Sobald sich glaukomatöse Veränderungen einstellen, ist eine Therapie indiziert, um den Fortschritt der Erkrankung einzudämmen (18, 71).

Das primäre Ziel der Therapie besteht darin, den intraokularen Druck (IOD) zu senken, wobei der angestrebte IOD von verschiedenen Faktoren abhängig ist. Dabei muss der Ziel-IOD umso drastischer gesenkt werden, je geringer der Anstieg des Drucks war, der die glaukomatösen Veränderungen erzeugt hat und je größer die Gesichtsfelddefekte ausgeprägt sind (18). Wie stark der IOD gesenkt werden muss, ist ebenfalls von weiteren Faktoren abhängig, wie beispielsweise der Fortschritt des Glaukoms, die Anzahl an Risikofaktoren oder das Alter des Patienten. Der Zieldruck wird meist zu Beginn der Behandlung festgelegt, er muss innerhalb der Verlaufskontrollen jedoch stetig angepasst werden (72). In den meisten Fällen wird die Drucksenkung zunächst durch die Anwendung topischer Augentropfen angestrebt. Erreicht die medikamentöse Behandlung nicht den angestrebten Augeninnendruck oder liegt ein akuter Notfall vor, kommen operative Verfahren wie die Lasertherapie oder weiterführende chirurgische Eingriffe zum Einsatz (73).

Die verabreichten Augentropfen umfassen verschiedene Wirkstoffklassen, die sich bezüglich ihrer Wirkweise, der Drucksenkungseffizienz und ihren Nebenwirkungen unterscheiden. Sie lassen sich in zwei Untergruppen einteilen: Die eine Medikamentengruppe sorgt für eine verminderte Kammerwasserproduktion, die andere sorgt für einen verbesserten Abfluss des Kammerwassers. Die insgesamt sechs Wirkstoffklassen sind: Prostaglandin-Analoga,  $\beta$ -Blocker, Carboanhydrasehemmer, Parasympathomimetika, Alpha-2-Agonisten, Rho-Kinase-Hemmer (74).

In der Regel wird die Therapie mit der Verabreichung eines einzelnen Präparats eingeleitet. Zeigt diese initiale Monotherapie keine ausreichende Wirkung, erfolgt ein Wechsel auf ein alternatives Präparat. Führt auch dieser Ansatz zu unzureichenden Augeninnendruckwerten, wird eine Kombinationstherapie mit einem zusätzlichen Medikament eingeleitet. Die Verträglichkeit der topischen medikamentösen Therapie kann durch den Einsatz konservierungsmittelfreier Augentropfen verbessert werden. Zur Sicherstellung der Therapieadhärenz sollte die regelmäßige Anwendung der Medikation durch kontinuierliche Kontrolluntersuchungen überwacht werden (74).

Eine chirurgische Intervention ist indiziert, wenn trotz einer kombinierten Therapie mit lokal applizierten Augentropfen keine Besserung eintritt und stattdessen eine fortschreitende

Verschlechterung der Gesichtsfeldausfälle beobachtet wird. Ebenso sollte ein operativer Eingriff in Betracht gezogen werden, wenn eine Unverträglichkeit gegenüber den verabreichten Augentropfen besteht.

## 4 Perimetrie

### 4.1 Grundlagen

Als Gesichtsfeld (GF; eng. *visual field*, VF) wird der Bereich bezeichnet, in dem der Mensch mit fixiertem Blick und unbewegtem Kopf Lichtreize wahrnehmen kann (75). Es wird in Grad gemessen und umfasst das zentrale und periphere Sehen. Physiologisch reichen die Außengrenzen des menschlichen Gesichtsfelds etwa bis: nasal ca. 60°, temporal ca. 90°, nach oben ca. 50° und ca. 70° nach unten. Der zu den Außengrenzen verzeichnende Abfall der Sehkraft ist nach nasal hin stärker als nach temporal und ist auf der x-Achse des „Gesichtsfeldbergs“ dargestellt. Je „höher“ der Berg, desto höher die Lichtempfindlichkeit, was auf der y-Achse repräsentiert wird (Abbildung 4). Die Fovea centralis bildet die „Spitze“ und beschreibt den Punkt, an dem der Visus am besten ist. Temporal, etwa zwischen 10° und 20°, liegt der blinde Fleck, sodass im Gesichtsfeld an dieser Stelle eine Lücke entsteht (76, 77).

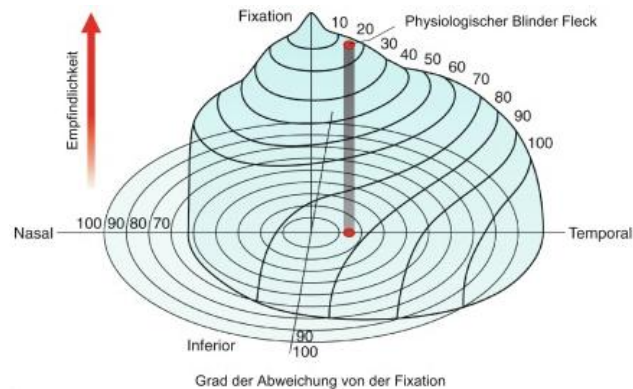


Abbildung 4: Gesichtsfeldberg

Die Empfindlichkeit nimmt zur Peripherie hin ab; der blinde Fleck ist als roter Punkt markiert (77)

Die Gesichtsfeldüberprüfung oder Perimetrie gehört heute standardmäßig zur funktionsdiagnostischen Untersuchung des Gesichtsfeldes. Dies ist zur Diagnose und Verlaufsbeobachtung von Augenerkrankungen, die mit dem Verlust des Gesichtsfelds einhergehen, ein wichtiger prognostischer Faktor (78). Da die größte Anzahl der retinalen Nervenfasern in den zentralen 30° lokalisiert sind und die ersten glaukomatösen Gesichtsfelddefekte in diesem Bereich auftreten, ist die Bestimmung des 30°-Gesichtsfeldes das standardmäßig verwendete Testverfahren (79).

Durch die Perimetrie misst man die Lichtunterschiedlichkeitsempfindlichkeit (LUE) des Auges, indem Lichtreize (Stimuli) auf bestimmte Punkte eines Hintergrundes des Gerätes projiziert werden. So kann die visuelle Funktion des Auges, sowohl in Bezug auf die räumliche Ausdehnung des Gesichtsfeldes als auch in Bezug auf die Lichtsensitivität, punktgenau kontrolliert werden.

Die Lichtunterschiedlichkeitsempfindlichkeit (LUE) wird in Dezibel (dB) gemessen und beschreibt die Fähigkeit, Helligkeitsunterschiede zwischen dem Lichtreiz und dem Hintergrund wahrzunehmen. Sowohl der Stimulus als auch der Hintergrund sind mit einer bestimmten Leuchtdichte  $L$  definiert, ihr Leuchtdichtenunterschied ist als  $\Delta L$  definiert. Der Quotient aus  $L / \Delta L$  beschreibt die Lichtunterschiedlichkeitsempfindlichkeit (LUE). Während der Untersuchung variiert die Leuchtdichte des Lichtreizes, um festzustellen, ab welcher minimalen Differenz  $\Delta L$  der Patient den Reiz wahrnimmt. Dieser Wert wird als Schwellenwert beschrieben. Je kleiner diese Differenz ist, desto höher ist die Lichtunterschiedlichkeitsempfindlichkeit des Patienten. Kann der Patient einen Lichtreiz erkennen, dessen Helligkeit sich nur minimal vom Hintergrund unterscheidet, besitzt er eine hohe LUE (76). Diese ist im Bereich der Fovea centralis, dem Ort des schärfsten Sehens, am höchsten und nimmt zur Peripherie hin ab, was in Abbildung 4 mit dem Gesichtsfeldberg grafisch dargestellt ist.

## 4.2 Historische Entwicklung

Die Perimetrie hat in seinen Entwicklungsschritten einen Wandel erfahren. Mit dem Bogenperimeter von Foerster hatte man Anfang des 19. Jahrhunderts ein System, bei dem händisch die Reizmarken aus Papier mit einem Durchmesser von 1 cm<sup>2</sup> navigiert wurden. Diese Größe war zu groß, um kleine Defekte zu erkennen. Auch verwendete man eine Lichtquelle, die keinem Standard entsprach. Darauf folgende Systeme, wie der Bjerrum-Schirm oder der Bogenperimeter nach Maggiore, hatten ebenfalls noch keine standardisierte Technik oder verkleinerte Durchmesser der Reizmarken.

Dies änderte sich in den 1940er Jahren mit dem Goldmannschen Halbkugelprojektionsperimeter. Mit diesem konnte erstmalig eine Konstante der Helligkeit zwischen Umfeld und der Reizmarke geschaffen werden. Auch die Fixation konnte nun mittels Augenkontrolle überwacht werden. Die Reizmarken erreichten eine Größe von einem Viertel Quadratmillimeter. Dennoch konnten die Untersuchungen, da sie manuell durch den Untersucher durchgeführt wurden, bei einem Untersucherwechsel nicht gut reproduziert werden.

Bis zu diesem Zeitpunkt hatte man verschiedene Techniken und Systeme geschaffen, die man insgesamt zur kinetischen Perimetrie zählt. Kleine Skotome, wie sie in den ersten Stadien der Glaukomentstehung auftreten, konnten hier selten detektiert werden. Erst die Kombination mit

der statischen Handperimetrie machte dies, durch die Anwendung von oft wiederholter Schwellenbestimmung an für Skotom typischen Punkten, möglich (80). Ein Skotom ist definiert als ein Bereich eines reduzierten oder vollständigen Sehverlust innerhalb des Gesichtsfeldes (76).

Der schweizerische Augenarzt Professor Frank Fankhauser entwickelte gemeinsam mit dem Physiker Jürg Spahr im Jahre 1974 das erste automatische Perimeter und somit einen Ersatz für den Goldmann-Perimeter, den Octopus 201. In den darauffolgenden Jahren wurden mit dem ZEISS Humphrey ein weiterer Perimeter geschaffen, der bis heute, zwar in einer weiterentwickelten Version, aber in den Grundzügen gleich geblieben, im klinischen Alltag seine Anwendung findet (81) .

### 4.3 Statische und kinetische Perimetrie

Die statische und kinetische (dynamische) Perimetrie unterscheiden sich grundlegend in ihrer Funktionsweise und finden oft in unterschiedlichen Bereichen ihre Anwendung.

Die statische Perimetrie wird verwendet, um zentrale Veränderungen im Gesichtsfeld zu dokumentieren. An einer fixen Position werden Stimuli von unterschiedlicher Leuchtdichte gesetzt. Dabei verändern sich die Positionen der Stimuli nicht. Mit der Erhöhung oder Verringerung der Leuchtdichte wird der Schwellenwert für diese genaue Position im Gesichtsfeld des Patienten ermittelt. Dementsprechend wird ermittelt, mit welcher Leuchtdichte ein Reiz gerade gesehen oder gerade eben nicht gesehen wird. Das Ergebnis ist eine punktgenaue Darstellung der Retinasensitivität. Diese Art der Perimetrie wird standardmäßig bei langsam fortschreitenden Augenerkrankungen wie dem Glaukom durchgeführt.

Die kinetische Perimetrie wird verwendet, um periphere Veränderungen im Gesichtsfeld zu dokumentieren. Dabei behält der Stimulus seine fest definierte Leuchtdichte und Größe bei. Dieser Reiz bewegt sich von einem nichtsehenden Bereich in einen sehenden Bereich des Gesichtsfeldes; an diesem Übergangspunkt wird der Reiz vom Patienten wahrgenommen und meldet dies umgehend zurück. Dieses Vorgehen wird an mehreren Meridianen wiederholt. Die Punkte, an denen der Patient das Wahrnehmen bestätigt hat, werden markiert und verbunden, sodass Isoptere für diese spezifische Intensität des Reizes erstellt werden, also ein bestimmter Horizontalschnitt aus dem Gesichtsfeldberg (76).

Eine Isoptere ist definiert als eine Linie, die Punkte mit gleicher Lichtempfindlichkeit miteinander verbindet. So kann der oben genannte Gesichtsfeldberg auf einem zweidimensionalen sogenannten Isopterenplot dargestellt werden, wo die Isopteren dann den Umrissen einer Landkarte entsprechen. Dies ist in Abbildung 5 dargestellt (76, 77).

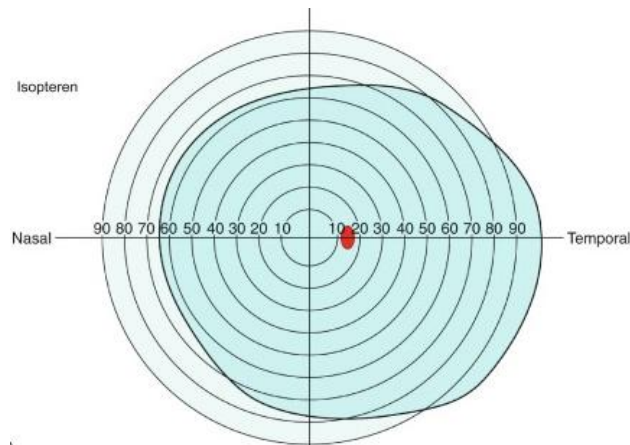


Abbildung 5: Isopterendarstellung

Im Rahmen der kinetischen Perimetrie. Die Papille als physiologisches Skotom ist rot und punktförmig markiert (77)

Zusätzlich zu der Unterscheidung zwischen statischer und kinetischer Perimetrie, wird zwischen der manuellen und automatisierten Perimetrie unterschieden.

#### 4.4 Manuelle und automatisierte Perimetrie

Mit unterschiedlichen Arten der Perimetrie lassen sich heutzutage mehrere Mechanismen des visuellen Systems und unterschiedliche Stellen der Sehbahn untersuchen. Die zu Beginn des 19. Jahrhunderts vorherrschende manuelle Perimetrie ist heutzutage überwiegend von der standardisierten automatischen Perimetrie (SAP) ersetzt worden. Durch den Einsatz von immer besserer Software und Testalgorithmen kann die Gesichtsfelduntersuchung mit hoher Genauigkeit und Reproduzierbarkeit erfolgen.

In Zeiten der manuellen Perimetrie waren die Untersuchungen stark von der Geschicklichkeit des Perimetristen während der Durchführung, als auch von seinem klinischen Wissen und seiner Expertise in Bezug auf die Interpretation der erhobenen Daten abhängig (82).

Mit der Einführung der automatisierten Perimetrie konnten große Fehlerquellen, die auch die Reproduzierbarkeit der Untersuchung unmöglich machten, eliminiert werden. Dennoch ist der Erfolg der perimetrischen Untersuchung bis heute von der Kompetenz des Untersuchers abhängig. So ist dieser für die korrekte Einstellung des Perimeters hinsichtlich des zu untersuchenden Bereiches und die Art, wie diese Untersuchung abläuft, zuständig. Hier werden die Lichtpunkte im Voraus von dem Untersucher bestimmt, die das Programm anschließend systematisch ausführt (80, 83). Auch der Patient muss von ihm sachgemäß über die Durchführung und die obligate Mitarbeit aufgeklärt werden, da die Perimetrie ein subjektives diagnostisches Mittel darstellt (84).

Die manuelle Perimetrie ist zwar durch die Anwendung von automatisierten Verfahren weitestgehend verdrängt worden, bei Patienten mit kognitiver Einschränkung, denen es schwer fällt, Anweisungen in Bezug auf das automatisierte Verfahren umzusetzen, kommt die manuelle Perimetrie aber heute noch zum Einsatz (76).

Die Einführung der standardisierten automatisierten Perimetrie (SAP), die im heutigen Klinikalltag bevorzugt in der sinnesphysiologischen Diagnostik seine Verwendung findet, erweitert die Vorteile der automatisierten Perimetrie, indem die Daten computerbasiert ausgewertet werden.

Die Testmarker (Stimuli) in der SAP werden gitterförmig über dem Gesichtsfeldberg definiert; das zentralgelegene Raster umfasst dabei  $24^\circ$  oder  $30^\circ$  (85). Diese Stimuli werden dabei auf Grundlage eines computergesteuerten Algorithmus von dem Perimeter erzeugt. Die Intensität der einzelnen Stimuli wird schrittweise verändert – entweder leicht über oder unter der Wahrnehmungsschwelle, so lange, bis eine Reaktionsänderung auftritt. Folglich bedeutet das, dass Reizquellen, die zuvor erkannt wurden, nach Änderung unbeachtet bleiben oder umgekehrt, dass unbeachtete Reize anschließend wahrgenommen werden. Durch diese Vorgehensweise wird an jedem festgelegten Ort im Gesichtsfeld die lokale Lichtunterschiedlichkeitsschwelle bestimmt.

Der Goldstandard dieses Diagnostikverfahrens ist die automatisierte, statische Weiß-Weiß-Perimetrie (WWP), oder auch standardisierte automatische Perimetrie (SAP), auch als achromatische Perimetrie bezeichnet (86). Das bedeutet, dass weiße Stimuli auf einen weißen Hintergrund des Perimeters projiziert werden. Weißes Licht hat die Eigenschaft, dass es von allen Zelltypen der Netzhaut erkannt werden kann, es ist also nicht-selektiv. Insgesamt soll die Hintergrundleuchtdichte nicht zu dunkel gewählt werden, um eine zeitintensive Dunkeladaptation des Auges zu verhindern. Ist sie allerdings zu hell gewählt, so können sehr schwache Stimuli nicht erkannt werden und der dynamische Prüfbereich ist zu klein. In Bezug auf die Leuchtdichte des Stimulus gilt, dass ein Stimulus mit zu hoher Reizintensität am Augenhintergrund Streulicht erzeugt, welches die Testergebnisse verfälscht. Auch hier gilt, dass eine zu niedrig gewählte Leuchtdichte des Stimulus zu einem kleinen dynamischen Testbereich führt (79).

### **4.5 Statistische automatisierte Perimetrie beim Glaukom**

#### **4.5.1 Schwellenwertbestimmung**

In der Glaukomdiagnostik wird die Perimetrie sowohl zur topografischen Bestimmung der Defekten im GF als auch zur Verlaufskontrolle der Erkrankung herangezogen (87).

Die Perimetrie umfasst meist die zentralen 30° des Gesichtsfeldes, was ungefähr 83% des visuellen Cortex umfasst. Glaukombedingte Gesichtsfelddefekte können im gesamten Gesichtsfeld vorkommen, die größte Anzahl kann aber, vor allem in frühen Stadien, mittels Perimeter innerhalb dieser 30° erfasst werden (78, 88).

Anhand der perimetrischen Untersuchungen können an mehreren Stellen der Retina sowohl generelle Sensibilitätsverluste als auch fokale Defekte identifiziert werden, indem die unterschiedliche Lichtempfindlichkeit an definierten Stellen im Gesichtsfeld bestimmt wird (89). Glaukombedingte Gesichtsfeldausfälle können zum einen lokal, als auch diffus verteilt sein.

Ein Schwellenwert ist definiert als ein Punkt, an dem ein gegebener, ortsfester Stimulus ( ein projizierter weißer Lichtpunkt) in 50 % der Fällen wahrgenommen wird und in 50% der Fällen nicht. Dabei geht man davon aus, dass diejenigen Reize, die eine hellere Leuchtdichte haben als die des Schwellenwertes, gesehen werden können und die weniger helleren nicht mehr wahrgenommen werden (83, 90).

Die Lichtempfindlichkeit des Patienten wird anhand der dB-Skala ausgedrückt. Dabei ist 1 dB 0,1 log-Einheit. Zu jedem Testort gibt es Empfindlichkeitsangaben der Normalbevölkerung, die alterskorrigiert sind. Nimmt ein Patient einen Punkt bei 27 dB wahr, obwohl ein altersgleicher Gesunder an diesem Punkt eine Empfindlichkeit von 29 dB besitzt, so besteht eine Gesamtabweichung an dieser Stelle um -2 dB. Eine Gesamtabweichung von -10 dB ist eine um Faktor 10 verringerte Empfindlichkeit (91). Der numerische dB-Graph erstreckt sich von 0 bis 50. Dabei stellt 0 den niedrigsten Wert dar: der Patient erkennt den hellsten Stimulus nicht, 50 bedeutet, dass der dunkelste Stimulus nicht erkannt wurde (2).

Die standardisierten Größen der runden Stimuli haben sich seit ihrer Einführung von Hans Goldmann nicht verändert. So spricht man heute noch von den Goldmann-Größen I – V, wobei der Goldmann-Stimulus III in der heutigen Praxis der klassischerweise verwendete Stimulus ist. Sein Durchmesser beträgt 0,43° und ist damit um einiges kleiner als der physiologische blinde Fleck. Liegt ein sehr fortgeschrittenes Glaukom vor, so kann die Wahl des Goldmann-Stimulus V mit einem Durchmesser von 1,7° sinnvoll sein (79).

Die heute mit Abstand am häufigsten verwendete Perimeter sind der Humphrey Field Analyzer (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) und der Octopus-Perimeter (Haag-Streit AG, Koeniz-Bern, Schweiz), die sich sowohl in ihren Testrastern, als auch in der verwendeten Schwellenwertstrategie unterscheiden (79).

### 4.5.2 Messstrategien

In der statischen Perimetrie kommen unterschiedliche Teststrategien zum Einsatz, die sich im Wesentlichen in quantitative und qualitative Verfahren unterteilen lassen. Beide Ansätze

verfolgen unterschiedliche diagnostische Ziele und sind daher in verschiedenen klinischen Kontexten relevant. Quantitative Teststrategien bestimmen präzise die lokale Empfindlichkeitsschwelle einzelner Punkte im Gesichtsfeld. So können funktionelle Defekte detailliert kartiert werden und unterschiedlichste Pathologien, wie das Glaukom, können charakterisiert und in ihrem Verlauf kontrolliert werden. Qualitative Teststrategien dienen vorwiegend einer schnellen Einschätzung der Gesichtsfeldfunktion und können keine exakten Schwellenwerte liefern. Sie geben an, ob ein bestimmter Bereich des Gesichtsfeldes auf einen Reiz reagiert oder nicht. Diese Verfahren kommen typischerweise in augenärztlichen Screening-Untersuchungen oder funktionellen Eignungstest wie bei der Beurteilung der Fahrtüchtigkeit zur Anwendung. Nicht die exakte Quantifizierung, sondern die pragmatische Erkennung von auffälligen Gesichtsfelddefekten steht hier im Vordergrund.

Allgemein können auf einem Perimeter unterschiedliche Teststrategien ausgewählt werden. Die auf dem Humphrey Field Analyzer (HFA) verfügbaren und heute routinemäßig verwendeten Strategien sind der *Swedish Interactive Thresholding Algorithm Standard*, kurz SITA Standard, und der SITA Fast (92). Auf den Octopus-Perimetern werden die Programme *Tendency Oriented Perimetry*, kurz TOP und die Dynamikstrategie verwendet (79).

SITA Standard und SITA Fast sind die Teststrategien, die die Humphrey Full-Threshold Strategie als Nachfolger im HFA ablösen. Letztere war sehr zeitintensiv, was zum einen im Klinikalltag unpraktisch war und zum anderen zu patientenbedingten Ermüdungsartefakten führte. Mit dem SITA gibt es eine Schwellenwertstrategie, die unter Verwendung eines modifizierten Bracketing-Protokolls, eine Gesichtsfelduntersuchung durch weniger gesetzte Stimuli schneller durchführen kann, ohne qualitative Einbußen im Vergleich zum Vorgänger zu verzeichnen. Dies führt zu standardmäßigem Einsatz der SITA-Programme im Glaukomscreening (93, 94). SITA stellt einen adaptiven Schwellenwertalgorithmus dar, der nicht mehr alle Schwellenwerte vollständig austestet, sondern die Anzahl der Reize kontextabhängig minimiert, sobald ein ausreichend sicherer Schwellenwert ermittelt worden ist. Um dies zu gewährleisten, nutzt SITA gewisse Optimierungsmechanismen: Zunächst bedient sich der Algorithmus vorab definierten Normdatenbanken, um initiale Schätzungen für die Schwellenwerte an jedem Testpunkt zu generieren. Außerdem registriert er, wie schnell oder langsam der Patient auf die Reize reagiert und kann so durch Schätzung der Schwellenunsicherheit Ermüdungseffekte besser filtern. Nach jeder Antwort auf einen Reiz aktualisiert der Algorithmus an dieser Reizlokalisierung die Wahrscheinlichkeitsverteilung der Schwelle. Sinkt die Unsicherheit unter einen definierten Schwellenwert, liegt also ein geringer *Error Related Factor* (ERF) vor, so wird der Test für diesen spezifischen Ort beendet. Punkte, dessen Schwelle durch bereits getestete Nachbarpunkte gut hervorsagbar sind, werden, bei stabilem Wahrscheinlichkeitsmodell, seltener geprüft oder teils auch übersprungen. Mit SITA Standard ist die Untersuchung pro Auge in fünf bis sieben Minuten durchführbar. Da SITA Fast

eine höhere Toleranz für die Schwellenunsicherheit besitzt reduziert sich die Testzeit hier auf drei bis fünf Minuten pro Auge, kann bei frühen oder subtilen Defekten jedoch zu geringerer Sensitivität führen (89, 94-97). Die aktuellste Strategie, die im HFA verfügbar ist, ist nun die SITA-Faster-Strategie. Diese liefert nahezu identische Ergebnisse wie SITA Fast bei durchschnittlich 30% kürzerer Testdauer (97).

Die TOP-Teststrategie ist eine Schwellenwertstrategie des Octopus-Perimeters, bei der nicht an jedem Ort im Gesichtsfeld ein individueller Schwellenwert vollständig bestimmt wird, sondern die gesammelten Informationen auf die umliegenden Punkte extrapoliert werden. Man geht davon aus, dass benachbarte Testpunkte im Gesichtsfeld in ihrer Empfindlichkeit korrelieren, und so nutzt man die Werte der bereits getesteten Punkte für die angenommene Empfindlichkeit der weiteren Punkte. Dies bedeutet konkret, dass, wenn an einer Stelle beispielsweise ein niedriger Schwellenwert gemessen wurde, es wahrscheinlich ist, dass auch die daran angrenzenden Bereiche funktionell beeinträchtigt sind. Die anfangs erfassten Schwellenwerte dienen dementsprechend als Ausgangspunkt für die Schätzungen der Schwellenwerte der benachbarten Punkte. Dabei wird das Gesichtsfeld vorab in vier definierte Gruppen unterteilt, die erfahrungsgemäß ähnliche Schwellenverläufe aufweisen. Für jede dieser vier ineinandergreifenden Untergruppen des Gesichtsfeldes wird mit Hilfe einer fünfstufigen Schwellenwerttechnik ein Schwellenwert festgelegt. Der verwendete mathematische Algorithmus kombiniert dabei drei Ebenen der Informationsverarbeitung: Neben den vertikalen Tendenzen auf derselben Längsachse und den horizontalen Tendenzen auf derselben Breitenachse werden clusterbasierte Korrelationen formuliert. Für jeden noch nicht getesteten Punkt wird bereits während der Testung ein initialer Schwellenwert geschätzt, der auf den Werten aus diesen drei Richtungen basiert. Erst wenn diese Schätzungen nicht in das bisherige Muster passen, wird ein individueller Testreiz an dieser Stelle angesetzt. Als Konsequenz läuft diese insgesamt mit wenig Reizen auskommende Testung in einer kurzen Testzeit von ungefähr zwei bis vier Minuten pro Auge ab. Obschon diese Art der Testung sehr effizient ist, birgt sie das Risiko, atypische oder fokal isolierte Defekte nicht zu erkennen oder mit Glättungsartefakten zu versehen (79, 93).

Die Dynamische-Teststrategie ist ebenfalls eine Strategie, die im Octopus-Perimeter Anwendung findet. Es ist ein schnelles Verfahren, das, bei Verwendung des G-Prüfrasters, innerhalb von sechs bis acht Minuten pro Auge Daten zu frühen Gesichtsfeldausfällen und isolierten Gesichtsfelddefekten generieren kann. Generell können auch andere Testmuster verwendet werden. Basierend auf dem Staircase-Verfahren werden die Reize an die lokale Empfindlichkeit angepasst. Es werden kleine Stufen von ca. 2 dB bei normalen Bereichen vorgenommen; bei größeren Defekten können die Stufen 10 dB groß sein. Die Empfindlichkeitsschwelle wird nur einmal überschritten, das heißt sie wird mit nur einer Umkehrung bestimmt, bevor daraus der Mittelwert aus zuletzt gesehener und nicht

gesehenem Reiz gebildet wird. Daraus ergibt sich in gesunden Arealen eine Genauigkeit von  $\pm 1$  dB, in geschädigten Bereichen von  $\pm 5$  dB (79, 98).

Überschwellige Testverfahren messen keine bestimmten Schwellenwerte, sondern dienen lediglich der groben Überprüfung des Gesichtsfeldes. Schon bei leicht zu gering oder zu hoch gewählter Intensität kann es bei diesem Test zu falsch positiven oder falsch negativen Ergebnissen kommen, sodass diese Art der Perimetrie als erstes Screeningverfahren und zum Kennenlernen der Untersuchungsmethode für ungeübte Patienten dient, nicht jedoch in der Glaukomdiagnostik (99).

#### 4.5.3 Prüfpunktraster

Sowohl der HFA als auch der Octopus-Perimeter besitzen eine Auswahl an Programmen mit unterschiedlichen standardisierten Testrastern, die zur jeweiligen klinischen Situation passend ausgesucht werden können. Je nach Pathologie sind manche Bereiche des Gesichtsfeldes relevanter als andere. Durch die Möglichkeit, unterschiedliche Testraster zu wählen, wird gewährleistet, dass die jeweils in der vorliegenden klinischen Situation wichtigen Bereiche des Gesichtsfeldes mit einer hohen Dichte an Testpunkten getestet werden. In weniger relevanten Bereichen liegen dagegen die Testpunkte in etwas größeren Abständen zueinander. Somit erreicht man die maximale Anzahl an wichtigen perimetrischen Informationen, ohne die Aufmerksamkeitsspanne des Patienten unnötig zu beanspruchen und dadurch die Ergebnisse in den klinisch wichtigen Bereichen durch Ermüdungsartefakte ungenau werden zu lassen (79, 100).

Zu den Testrastern des HFA gehören die 30-2, 24-2 und 10-1-Programme sowie das Makulaprogramm (101). Ersteres hat die Fovea als Fixationspunkt und misst das zentrale 30°-Gesichtsfeld, der Radius des entstehenden Gesichtsfeldes beträgt somit 30°. Die Ziffer hinter dem Bindestrich bezieht sich jeweils auf die Lage der Punkte in Bezug zur horizontalen oder vertikalen Mittellinie. Bei der Ziffer 1 liegen die Punkte jeweils auf diesen Mittellinien, bei der Ziffer 2 liegen sie daneben, jeweils gleich weit entfernt. Dadurch, dass die Testpunkte also nicht genau auf dieser Linie liegen, können gewisse Krankheitsbilder besser erfasst werden; das Glaukom beispielsweise folgt der horizontalen Mittellinie. Der 30-2-Test misst in einem Abstand von 6° insgesamt 76 Punkte auf der Netzhaut. Die dazwischen liegenden Punkte werden nicht getestet.

Werden die äußersten Punkte gestrichen, so handelt es sich um den 24-2-Test; 2 nasale Testpunkte bleiben dabei jedoch erhalten, um mögliche Nasenstufen bei einem Glaukom nicht zu übersehen. Insgesamt beinhaltet das 24-2 Programm des HFA 54 Testpunkte. Alle Punkte liegen gleichmäßig mit einem Abstand von 6° zueinander verteilt, dabei liegen 12 der 54 Testpunkte im zentralen 10°-Bereich und 4 im zentralen 8°-Bereich (8, 9). Da mehr als 30%

aller retinalen Ganglienzellen zur Funktion des Makulabereiches beitragen, und um parazentrale Skotome in dem 24-2-Testprogramm aufgrund des Abstandes von  $6^\circ$  zwischen den Messpunkten nicht zu übersehen, sollte, sofern ein Defekt nahe der Fixation auftritt, ein Test mit dem 10-2 Programm folgen. Dieser Test weist eine höhere Auflösung auf und kann jene Gesichtsfelddefekte besser dokumentieren. Dabei werden die zentralen  $10^\circ$  der Netzhaut mit 68 Punkten gemessen, die in einem Abstand von  $2^\circ$  voneinander entfernt liegen. Das Makulaprogramm misst die zentral gelegenen 16 Punkte des 10-2-Programmes (92). Bei einem sehr fortgeschrittenen Glaukom kann es sinnvoll sein, das Makulaprogramm zu wählen (102). Es besteht weitestgehende Einigkeit darüber, dass die begrenzte räumliche Auflösung des HFA 24-2-Programms bei der Darstellung des zentralen Makulabereichs ein relevanter Faktor für die Unterschätzung der Funktionsbeeinträchtigung bei einem Glaukom ist, unabhängig vom Krankheitsstadium (10).

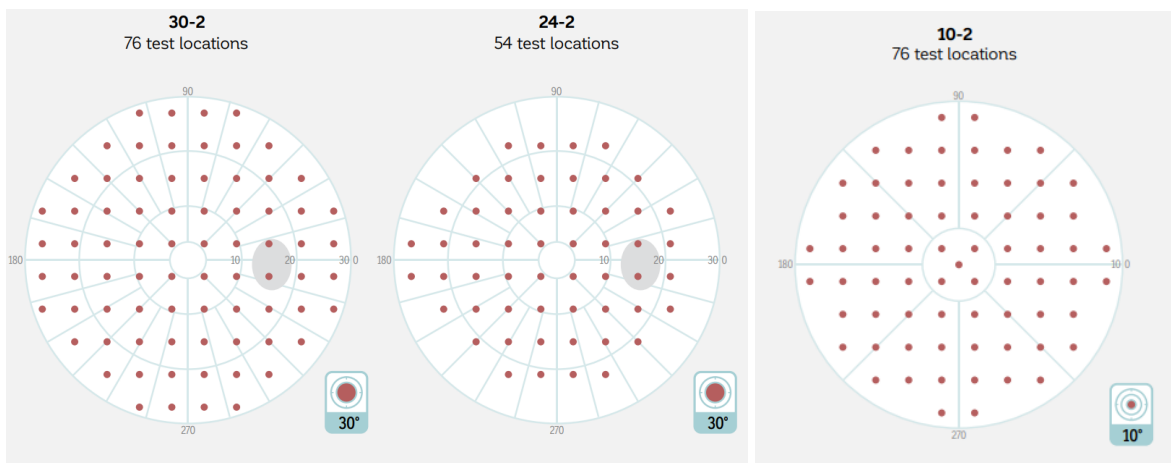


Abbildung 6: Testraster des Humphrey Field Analyzer

Links: das 30-2 Programm mit insgesamt 76 Testorten innerhalb der zentralen  $30^\circ$  des Gesichtsfeldes

Mitte: das 24-2 Programm mit insgesamt 54 Testorten innerhalb der zentralen  $30^\circ$  des Gesichtsfeldes, die äußeren Punkte (bis auf 2 nasale Punkte) werden nicht getestet

Rechts: das 10-2 Programm mit insgesamt 76 Testorten innerhalb der zentralen  $10^\circ$  des Gesichtsfeldes

Im Vergleich dazu verwendet das G1-Testprogramm des Octopus-Perimeters ein ungleichmäßig verteiltes Raster von 59 Testpunkten, die die zentralen  $30^\circ$  des Gesichtsfeldes abdecken (12, 13). Dieses Layout zeichnet sich durch eine größere Dichte der Testpunkte auf der nasalen Seite im Vergleich zur temporalen Seite und eine höhere Testpunktdichte im Makulabereich als in der Peripherie aus. Konkret umfasst das G1-Testprogramm fünf zentral gelegene Testpunkte im Abstand von  $2,8^\circ$ , um den Foveabereich zu beurteilen, sowie insgesamt 17 Punkte, die der Makula gewidmet sind – die Sehbereiche, die für die Objekterkennung und das Lesen wichtig sind. Der blinde Fleck wird nicht getestet (13).

Insgesamt liegen die Testorte so, dass sie entlang der retinalen Nervenfaserbündel verteilt liegen, um einen glaukomatösen Sehverlust besser erkennen zu können (Abbildung 6) (79). Diese Konfiguration ermöglicht die gleichzeitige Beurteilung sowohl der zentralen als auch der peripheren Gesichtsfeldbereiche und bietet eine verbesserte räumliche Auflösung in einer einzelnen Testsitzung (12-14).

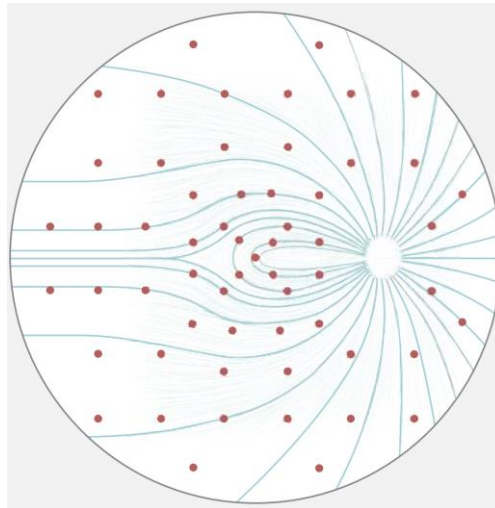


Abbildung 7: Testorte des G1-Programms des Octopus Perimeters

Die Testorte (rot) liegen entlang der retinalen Nervenfaserbündel verteilt, die blau markiert sind (79)

#### 4.5.4 Zuverlässigkeit der Testergebnisse

Da die statische automatisierte Perimetrie einen subjektiven Test darstellt, werden anhand sogenannter Zuverlässigkeitswerte die Antworten des untersuchten Patienten überprüft. Ein unkonzentrierter und/oder ungeübter Patient verzeichnet des Öfteren Fixationsverluste, was die Genauigkeit der getesteten Ergebnisse einschränkt. Aus diesem Grund sollte die Fixationsverlustrate und der Fixationsverlauf als Zuverlässigkeitsparameter stets dokumentiert werden. Steigt die Rate der Fixationsverluste auf über 20%, sollte der Test wiederholt werden.

Die Testzeit stellt ebenfalls einen Verlässlichkeitsindex da. Überschreitet die Zeit die üblich benötigte Testzeit deutlich, so war der Patient zum Zeitpunkt des Testes möglicherweise unkonzentriert oder erschöpft, sodass er an einem anderen Tag wiederholt werden sollte.

Durch bewusst falsch-positiv oder falsch-negativ gesetzte Stimuli - die sogenannten Fangfragen - kann ebenfalls die Konzentration des Patienten überprüft werden, oder ob der Patient gut über die Testdurchführung instruiert worden ist und diese korrekt ausführen kann. Bei einer falsch-positiven Antwort gibt der Patient an, einen nicht gesetzten Stimulus wahrgenommen zu haben. Dabei gibt der Perimeter zwar das vor dem Stimulus gesetzte Geräusch frei, der anschließende Stimulus bleibt aber aus. Die Rate der falsch-positiven

Antworten sollte 20% nicht überschreiten. Anderenfalls ist der Test als nicht zuverlässig zu werten. Bei einer falsch-negativen Antwort nimmt ein Patient einen Stimulus nicht wahr, dessen Intensität heller ist als bereits wahrgenommene Stimulusintensitäten. Der Patient kann entweder erschöpft sein, oder reagiert nur auf sehr sicher wahrgenommene Stimuli. Falsch-negative Antworten treten bei einem fortgeschrittenen Glaukomschaden häufiger auf. Der Perimeter erkennt in diesem Fall nicht, dass es keine falsch-negative Antwort ist, sondern es sich um einen Gesichtsfelddefekt handelt. Aus diesem Grund sind im Falle einer Glaukomerkrankung den falsch-negativen Antworten eine geringere Bedeutung beizumessen (86, 99).

#### 4.5.5 Statistische Analyse

Die durch die Perimetrie ermittelten Ergebnisse müssen anschließend mittels statistischer Analyse ausgewertet werden. Daraus ergeben sich verschiedene Darstellungen und Indizes der Schwellenwerte.

Mithilfe einer Graustufendarstellung können die einzelnen Werte verschiedenen Graustufen zugeordnet werden und so mögliche Gesichtsfelddefekte graphisch dargestellt werden. Je höher der dB-Wert ist, desto heller ist die Graustufe, bei niedrigen dB-Werten ist die Graustufe dementsprechend dunkel (50 dB ist weiß, 0 dB ist schwarz). Gesichtsfelddefekte zeigen sich als grauen bis hin zu schwarzem Fleck, der, je nach Defektgröße von unterschiedlicher Ausdehnung ist. Die Graufelddarstellung dient als grobe Orientierung und zur plakativen Demonstration möglicher Defekte für den Patienten.

Die Gesamtabweichung (Total Deviation) gibt an, wie stark ein gemessener Schwellenwert an einem bestimmten Gesichtsfeldort von einem Normalwert abweicht. Der Normalwert stammt aus einer Referenzgruppe, die eine große Gruppe geprüfter und augengesunder Personen darstellt. Da die Kontrastempfindlichkeit mit dem Alter abnimmt, werden die Referenzwerte entsprechend einem altersangepassten Wert korrigiert. Die Musterabweichung (*pattern deviation*) korrigiert zusätzlich diffuse Einflüsse wie beispielsweise einen Katarakt und hebt so fokale Defekte besser hervor. So können lokal begrenzte Ausfälle von flächiger Sensitivitätsminderungen besser unterschieden werden.

Gesichtsfeldindizes fassen die Messwerte des gesamten Gesichtsfeldes zu wenigen Kennzahlen zusammen und können so leichter einen Vergleich zwischen beiden Augen herstellen oder mehrere Untersuchungen eines Patienten miteinander in Beziehung setzen:

- Die **Mittlere Empfindlichkeit (Mean Sensitivity, MS)** gibt den Durchschnitt aller gemessenen Schwellenwerte an.
- Die **Mittlere Abweichung (Mean Deviation, MD)** im HFA und die **Mittlere Defekttiefe (Mean Defect, MD)** im Octopus-Perimeter geben die durchschnittliche Differenz zwischen den gemessenen Sensitivitätswerten an allen Testorten und den entsprechenden alterskorrigierten Schwellensensitivitätswerten an. Sie dienen der Progressionsbeurteilung im fortgeschrittenen Glaukomstadium. Beträgt die mittlere Defekttiefe beispielsweise mehr als 8 dB, werden falsch-negative Antworten weniger gewichtet, da die fehlende Sensitivität mit dem Gesichtsfelddefekt zu erklären ist.
- Die **Musterstandardabweichung (Pattern Standard Deviation, PSD)** im HFA und die **Verlustvarianz (Loss Variance, LV)** im Octopus-Perimeter: sind ein Maß für die Streuung der Gesichtsfeldausfälle und stellt lokalisierte Ausfälle dar. Ist dieser Wert hoch, spricht dies für einen fokalen Sensitivitätsabfall.

Während man früher davon ausging, dass Glaukome nur lokale Gesichtsfeldausfälle (Skotome) verursachen, weiß man heute, dass diese auch recht diffus ausfallen können. Um diese beiden Typen differenzieren und sie quantifizieren zu können, führten Bebie et al. die kumulative Defektkurve, auch Bebie-Kurve genannt, ein. Sie zeigt die kumulative Häufigkeit der Empfindlichkeitswerte und ist auf den Octopus-Perimetern verfügbar (103). Sie ordnet alle gemessenen Defekte im Gesichtsfeld ortsentkoppelt nach ihrer Defekttiefe und ermöglicht so die Darstellung einer Empfindlichkeitsminderung im untersuchten Gesichtsfeld. Auf der y-Achse wird die Gesamtabweichung (in dB) der einzelnen Messpunkte – nach ihrer Größe sortiert - abgetragen. Die x-Achse präsentiert den prozentualen Anteil der Testpunkte. Durch das Ranking der Einzelsensitivitäten lassen sich Normalkurven von diffusen Schwellenreduktionen und fokalen Defekten klar unterscheiden.

Die Normalkurve eines unauffälligen Gesichtsfeldes fällt leicht nach rechts ab. Für diesen Kurvenverlauf ist ein Normalbereich angegeben, das das 95%-Referenzintervall der Normalgruppe darstellt. Ein rein diffuser Defekt weist eine Kurve auf, die in ihrer Gesamtheit zwar unterhalb dieses Referenzintervalls liegt, der Kurvenverlauf entspricht jedoch dem einer Normalkurve; sie ist parallel zu dieser verschoben. Ein fokaler Gesichtsfelddefekt hat eine zunächst wie ein gesundes Gesichtsfeld beginnende Kurve, der rechte Teil der Kurve sinkt

jedoch steil nach unten ab. Die Art des Defektes kann so zwar beschrieben werden, die genaue Lokalisation des Defektes ist nicht möglich (99).

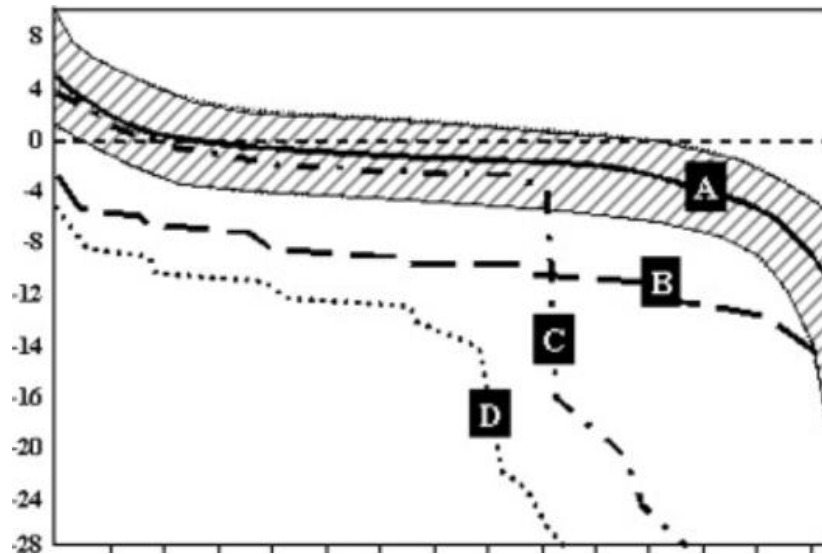


Abbildung 8: Kumulative Defektkurve

A) unauffälliges Gesichtsfeld; B) diffuse Defekte; C) fokale Defekte; D) gemischte Defekte (104)

#### 4.6 Stadieneinteilung für HFA und Octopus-Perimeter

Um den funktionellen Glaukomschaden standardisiert klassifizieren zu können entwickelten Mills et al. (105) eine Stadieneinteilung, die auf den Gesichtsfelduntersuchungen des Humphrey Field Analyzer basierten. Da in den europäischen Ländern die Gesichtsfelduntersuchung in der Regel mit Octopus-Perimetern durchgeführt wird, wurden die Humphrey-Schwellenwerte in Octopus-Werte umgerechnet. Zusammenfassend erhielt man so ein einheitliches, objektives Staging-System, das den Verlauf einer Glaukomerkrankung auf Basis von Gesichtsfeldern untersucht und eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse unterschiedlicher Perimeter herstellt.

Die Einteilung erfolgt primär anhand des Mean-Deviation (MD) - Wertes in dB und differenziert sechs Krankheitsstadien. Der MD-Wert ist das zentrale, quantifizierbare Maß, das die Schwere des funktionellen Schadens abbildet; die jeweiligen MD-Grenzwerte wurden von den Autoren definiert und sind in nachfolgender Tabelle aufgelistet (Tabelle 1).

Tabelle 1: Einteilung der Glaukomstadien

Stadium	Bezeichnung	HFA-MD [dB]	Octopus-MD [dB]
0	Okuläre Hypertension/kein Defekt	>0	≤ -0,8
1	Frühglaukom	0 bis -5,0	-0,7 bis 4,4
2	Moderates Glaukom	-5,01 bis -12,0	4,5 bis 9,5
3	Fortgeschrittenes Glaukom	-12,01 bis -20,0	9,5 bis 15,3
4	Schweres Glaukom	< -20,0 oder schlechter	15,4 bis 23,1
5	Endstadium/ Blindheit	-	≥ 23,2

#### 4.7 Gesichtsfeldausfälle beim Glaukom

Anhand der oben beschriebenen schwellennah-überschwelligen Teststrategien können nicht erkannte Testorte als absolute oder relative Skotome klassifiziert werden. Skotome sind Ausfälle im Gesichtsfeld, die entweder verminderte oder aufgehobene Empfindlichkeiten innerhalb von Bereichen mit normaler Sensitivität verzeichnen. Um diese Unterscheidung treffen zu können, wird bei einem nicht erkannten Stimulus an demselben getesteten Gesichtsfeldort ein erneuter Reiz mit maximaler Leuchtdichte angeboten. Wird dieser Reiz nicht erkannt, handelt es sich um ein absolutes Skotom und der Test für diesen Punkt ist abgeschlossen. Wird dieser Reiz jedoch erkannt, handelt es sich um ein Relativskotom und kann folgend gezielt auf seine charakteristische Schwelle getestet werden. Während relative Skotome als „grau verwaschener Fleck“ registriert werden, kann beim absolutem Skotom keine Wahrnehmung in diesem Bereich mehr stattfinden (106).

Im Gesichtsfeld werden die Skotome anhand ihrer topografischen Lage in zentral, parazentral und peripher eingeteilt. Sie bilden oft typische Defektmuster, die sich im fortschreitenden Krankheitsverlauf ausbreiten und der Verteilung der Nervenfaserbündel folgen. Dabei folgen die Axone der retinalen Ganglienzellen den Gefäßen der superioren und inferioren Hemisphäre, die das horizontale Meridian nicht überschreiten.

Bjerrum entdeckte die glaukomtypischen bogenförmigen Skotome (Bogenskotome), die heute auch unter dem nach ihm benannten Namen Bjerrum-Skotom bekannt sind. Es ist ein Parazentralskotom, das mit dem blinden Fleck konfluiert und dem bogenförmigen Verlauf der Nervenfasern folgt. Da die retinalen Nervenfasern die horizontale Mittellinie nicht überschreiten, kann es bei einem glaukombedingten Skotom zu dem charakteristischen Gesichtsfelddefekt des nasalen Sprungs kommen. Bjerrums Assistent Henning Rönne hat ihn erstmalig beschrieben, weshalb er auch als Rönne-Sprung beschrieben wird (107). Seidel beschrieb das bei einer Glaukomerkrankung früh auftretende Skotom, das als kommaförmige Erweiterung des blinden Flecks zu erkennen ist (108).

Ein zunächst unauffälliges Gesichtsfeld kann sich im Verlauf typischerweise durch das Auftreten eines diffusen Defekts mit einer parazentral gelegenen Insel herabgesetzter Empfindlichkeit verändern. Diese Region kann sich in einen bogenförmigen Gesichtsfelddefekt entwickeln, klassischerweise endet dieser im nasalen Gesichtsfeld abrupt an der horizontalen Mittellinie. Mit fortschreitender Schädigung nimmt sowohl die Tiefe als auch die räumliche Ausdehnung des Defekts zu - mit Einbeziehung der unteren Gesichtshälfte. Im Spätstadium bleibt oft nur ein kleiner Restbereich mit erhaltender Funktion (99).

Aulhorn und Karmeyer unterteilten die Progression des Glaukoms in 5 Stadien, die folgend in Text und Bild weiter beschrieben werden:

Stadium I: relative Skotome (Verlauf: von peripher nach zentral)

Stadium II: absolute Skotome ohne Verbindung des blinden Flecks

Stadium III: absolute Bogenskotome, kommaförmige Verlängerung des blinden Flecks (Seidel) mit oder ohne nasalen Sprung (Rönne)

Stadium IV: ausgedehnte absolute Skotome unter Erhalt einer zentralen Insel

Stadium V: zentraler Defekt mit peripheren temporalen Gesichtsfeldresten





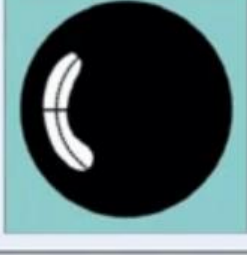
Stadium		Aulhorn und Karmeyer	Mills et al.
Stadium 1		nur relative Ausfälle	0,01 bis 5 dB MD und $\geq 1$ Punkt unter 1%
Stadium 2		punkt-, streifen- oder bogenförmige Ausfälle ohne Verbindung zum blinden Fleck	5,01 bis 12 dB MD und 12-18 Punkte unter 1%
Stadium 3		absolute bogenförmige Ausfälle mit Verbindung zum blinden Fleck, mit oder ohne nasalen Sprung	12,01 bis 20 dB MD und 19-36 Punkte unter 1%
Stadium 4		ausgedehnte ring- oder halbringförmige Ausfälle mit erhaltener zentraler Insel	> 20 dB und und 37-74 Punkte unter 1%
Stadium 5		periphere temporale Gesichtsfeldreste ohne zentrale Insel	keine 30° statische Perimetrie mehr möglich wegen Zentralskotom

Abbildung 9: Stadieneinteilung des Gesichtsfeldes beim Glaukom

Am Beispiel eines fortschreitenden Skotoms des linken Auges (106)

## 5 Optische Kohärenztomographie

Die optische Kohärenztomographie (engl. *optical coherence tomography*, OCT) ist ein nichtinvasives bildgebendes Untersuchungsverfahren, das besonders in der Augenheilkunde zur Untersuchung der Netzhaut verwendet wird (109). Darüber hinaus findet es auch in anderen medizinischen Bereichen Anwendung, beispielsweise zur Früherkennung von Karzinomen in der Dermatologie und Gastroenterologie oder in der Diagnostik von Koronaren Herzkrankheiten in der Kardiologie (110-112). Vorteilhaft gegenüber der mikroskopischen Untersuchung ist, dass die Untersuchung mittels OCT im Gegensatz zu jener ohne eine Probenentnahme zur Untersuchung des Gewebes auskommt (113). Ein weiterer Vorteil besteht darin, dass es sich um eine rein optische Methode handelt; der Einsatz von ionisierender Strahlung bleibt aus, sodass es sich um ein sehr sicheres Untersuchungsverfahren handelt, welches sowohl für den Behandler als auch für den Patienten risikoarm ist (112).

Das Konzept der OCT ist von mehreren Arbeitsgruppen parallel entdeckt worden. So beschrieben Fercher et al. (114) an der Universität Wien diese Idee 1990; ein Jahr später konnten Huang et al. (115) am „Massachusetts Institute of Technology“ (MIT) diese Entdeckung erstmalig klinisch umsetzen.

Die OCT bedient sich einer kontaktfreien Technik, die mittels Niedrigkohärenzinterferometrie zwei- oder dreidimensionale Schnittbilder des zu untersuchenden Gewebes darstellt und ist der Sonografie mit dieser Darstellung sehr nahe; die anatomische Struktur wird bei Letzterem anhand von Ultraschallwellen durchdrungen, bei der OCT bedient man sich Licht, dessen Wellenlänge im Nahinfrarotbereich liegt (113). Zwei Wellen sind kohärent zueinander, wenn sie die gleiche Wellenlänge und Phasenverschiebung besitzen. Kohärente Wellen besitzen die Eigenschaft, miteinander zu interferieren, d.h. sich zu überlagern und sich dementsprechend entweder auszulöschen oder zu verstärken (112).

Das kohärente Licht, das in dem Tomographen erzeugt wird, macht die Darstellung der Retina in Schichten möglich. Diese Technik beruht auf dem Prinzip des Michelson-Interferometers. Bereits 1887 zeigte das Experiment von Michelson und Morley die Grundlagen für dessen Gültigkeit (116). Der Aufbau und die Funktion des Interferometers ist wie folgt: Die Bauteile des Gerätes sind ein Strahlenteiler, zwei Spiegel und ein Detektor. Aus einer Strahlenquelle trifft Licht auf den Strahlenteiler, der das ankommende Licht in zwei senkrecht zueinanderstehende Strahlen aufteilt. Beide Strahlen werden jeweils von einem Spiegel reflektiert und treffen nach Durchlaufen unterschiedlicher optischer Pfade wieder auf den Strahlenteiler, bevor sie von dort auf den Detektor treffen und dort interferieren. Die entstehenden Interferenzmuster sind empfindlich gegenüber Änderungen der optischen Weglänge (116).

Beziehen wir dieses Modell auf die Ophthalmologie, so verkörpert die Retina den Spiegel, der im Michelson-Interferometer gegenüber des Strahlenteilers liegt. Wie oben beschrieben, wird das Licht auch hier in zwei Strahlen geteilt. Der erste Strahl wird von dem vorgeschalteten Spiegel reflektiert und fungiert als Referenzstrahl. Der zweite Strahl dringt in das Auge ein, wo er an den unterschiedlich aufgebauten Schichten der Netzhaut reflektiert wird; das Licht wird also anders als bei einem Spiegel nicht aus einer Ebene reflektiert, sondern aus den unterschiedlichen Tiefen der Netzhaut; dieser Lichtstrahl fungiert als Probenstrahl. Beide Strahlen treffen auf das Interferometer (Detektor).

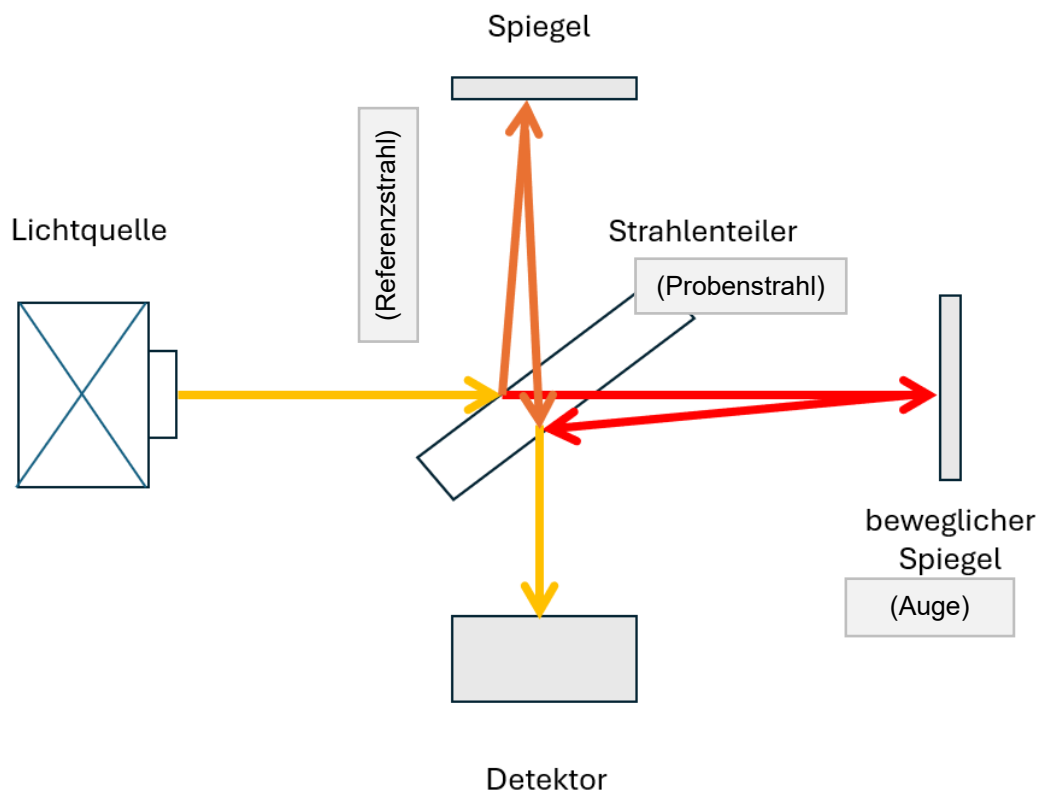


Abbildung 10: Aufbau Michelson-Interferometer

Modifizierte Darstellung unter Verwendung der Informationen aus (117, 118).

Das Interferometer nutzt zur Analyse die Intensität des reflektierten Referenzlichts und vergleicht sie mit der Intensität der Reflexionen der verschiedenen Netzhautschichten. Dabei führen Gewebeschichten mit höherer Lichtreflektivität zu einer stärkeren Interferenz, also Überlagerung der Wellen (112). Es entstehen in-vivo Tiefschnittbilder, in denen die unterschiedliche Reflektivität des Gewebes farb- oder graukodiert dargestellt wird. Vorteilhaft für die Bildqualität ist, dass das Licht durch das lichtdurchlässige Auge ungehindert auf die Retina treffen kann, ohne auf dessen Weg stark absorbiert oder gestreut zu werden (119).

Welche Lichtquelle verwendet wird, hängt von dem zu untersuchenden Abschnitt des Auges ab. Wie tief das Licht in ein bestimmtes Gewebe eindringen kann, ist durch die Lichtabsorption und -streuung begrenzt. In dem Wellenlängenbereich von 700 bis 1400 nm, dem sogenannten optischen Fenster, kann das Licht das biologische Gewebe tief durchdringen, ohne stark absorbiert oder gestreut zu werden. Dementsprechend wird bei der Untersuchung der hinteren Augenabschnitte, wie beispielsweise für die Untersuchung der Netzhautdicke, eine Superlumineszenz-Dioden mit einer Wellenlänge von 840 nm eingesetzt; da für die Untersuchung des vorderen Augenabschnitts weniger Kammerwasser durchdrungen wird, werden Spezial-Dioden mit Wellenlängen von 1300 nm verwendet, bei denen sich die Eindringtiefe auf ungefähr 1 cm verringert (118, 120).

Das OCT stellt die unterschiedlichen Reflexionseigenschaften des Gewebes entweder farbkodiert oder in Grautönen dar. Hierfür kommen zwei Verfahren zum Einsatz: das ältere Time-Domain-Verfahren oder das moderne Fourier-Domain-Verfahren (= Spectral-Domain) (121).

Im Jahr 1996 kam das erste OCT-Gerät mit der Time-Domain-OCT-Technologie auf den Markt. Hier haben technische Nachteile die Anwendung und ausgewerteten Daten noch stark beeinträchtigt. Es zeichnete sich durch eine langsame Arbeitsweise und schlechte Bildqualität aus. Um einen Punkt in einer bestimmten Tiefe zu messen, muss der Referenzstrahl dieselbe Distanz zurücklegen wie der Probenstrahl. Dafür wird der Referenzspiegel kontinuierlich vor- und zurückbewegt, um aus einzelnen Punktscans einen Tiefenscan zu erzeugen, der dem A-Scan im Ultraschall ähnelt. Bewegt man den Lichtstrahl seitlich entlang einer Linie, lassen sich mehrere A-Scans zu einem zweidimensionalen Schnittbild kombinieren, ähnlich einem B-Scan beim Ultraschall (112).

Die mechanische Bewegung des Referenzspiegels und die serielle Messung der Tiefen begrenzen jedoch die Geschwindigkeit des Time-Domain-Verfahrens. Erst mit Einführung der Spectral-Domain-OCT konnten diese Beeinträchtigungen beseitigt werden; ohne die Bewegung des Referenzspiegels ist mit dieser Technik die Möglichkeit zur Hochgeschwindigkeitsbildgebung geboten (121).

Mit dem SPECTRALIS von Heidelberg Engineering liegt diese Technik seit 2006 mit einem Scanning Laser Ophthalmoskop kombiniert vor und sorgte mit Markteinführung für den technischen Durchbruch und für noch nie dagewesene diagnostische Möglichkeiten. Durch den Einsatz des konfokalen Scanning Laser Ophthalmoskop mit den retinalen Querschnitt-OCT-Bildern erfolgt eine Kolokalisation der abgefahrenen Strukturen. Dadurch können Bewegungen genauestens verfolgt werden und jede ausgemessene Stelle kann in Folgeuntersuchungen erneut gescannt und mit alten Daten verglichen werden (113). Zusammenfassend kann heute im Vergleich zur ersten klinischen Anwendung eine circa 10-

fach bessere Auflösung bei gleichzeitig 1000-fach höherer Geschwindigkeit erreicht werden (112). Durch die Möglichkeit, die Netzhaut hochauflösend abzubilden, ist die OCT in der Augenheilkunde ein wichtiges Verfahren zur Diagnostik von Erkrankungen wie dem Glaukom oder Makulopathien (115).

Um die Messungen auf ihren Krankheitswert zu bewerten oder um festzustellen, ob es sich bei den gesammelten Daten um Normwerte handelt, werden die gemessenen Ergebnisse mit einer normativen Datenbank verglichen. Diese Referenzdatenbank wird durch den Stichprobenumfang (246 Augen von 246 Personen), den abgedeckten Altersbereich (20 bis 87 Jahre), den abgedeckten Bereich der Papillengröße (BMO-Fläche 1,0 bis 3,4 mm<sup>2</sup>; 8 Fälle mit einer BMO-Fläche >2,5 mm<sup>2</sup>), den abgedeckten Refraktionsbereich (+6 bis -6 Dioptrien) und die europäische Abstammung begrenzt. Dabei wird durch den Hersteller Heidelberg Engineering darauf hingewiesen, dass die begrenzte Datenbank bei der Bewertung und Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden sollte; so sind beispielsweise nur hellhäutige Patienten eingeschlossen, was Einfluss auf die gesetzten Grenzen der Papillengröße hat (122, 123).

Mithilfe einer Software kann die Dicke der retinalen Nervenfaserschicht um die Papille herum mit Abweichungskarten graphisch visualisiert werden. Der zugrunde liegende Algorithmus bestimmt dabei die obere und untere Begrenzung der RNFL, indem der kleinste Abstand zwischen der Bruch'schen Membranöffnung (BMO) und der inneren limitierenden Membran (ILM) bestimmt wird. Dies bezeichnet man als BMO-basierte minimale Randsaumbreite (BMO-MRW). Diese gemessene BMO-MRW wird als schwarze Kurve in einem Diagramm dargestellt und beschreibt den IST-Zustand. Die Dickenbereiche der RNFL der altersgleichen Normalpopulation sind farblich kodiert, sodass gemessene Werte der patientenindividuellen schwarzen Kurve der jeweiligen Zone zuzuordnen sind. Der Vergleich mit der Referenzdatenbank ergibt einen grünen, einen gelben und einen roten Bereich. So wird gezeigt, wie die vorliegende RNFL-Messung in Bezug auf die korrespondierenden Perzentile in der Normalverteilung liegen. Im grünen Bereich liegt der IST-Wert oberhalb des 5. Perzentils der Augen der Referenzdatenbank („innerhalb der normalen Grenzen“). Zwischen dem 1. und 5. Perzentil liegen sie im gelben Bereich („grenzwertig“) und „außerhalb der normalen Grenzen“ im roten Bereich unterhalb des 1. Perzentils. Daraus kann eine gestreckte TSNIT-Grafik (temporal-superior-nasal-inferior-temporal) erstellt werden. An der Position 0 ist die temporale RNFL dargestellt, die, da es sich um einen Kreisscan handelt, an der Position 360 wieder erreicht wird. Insgesamt werden bei der RNFL-Messung 768 Einzelmessungen durchgeführt (91, 123, 124). In Abbildung 11 ist ein in seiner Gesamtheit reduziertes RNFL-Dickenprofil gezeigt, welches einen moderaten Defekt darstellt.

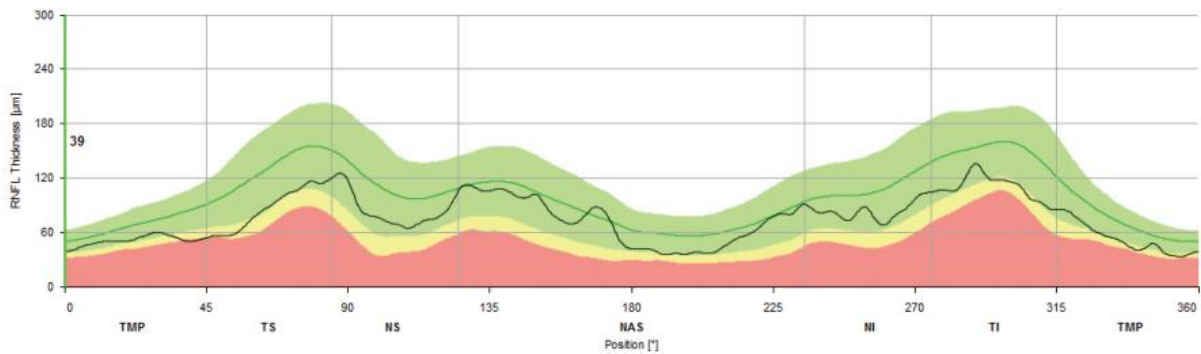


Abbildung 11: Dickenprofil der RNFL

Die y-Achse zeigt die Dicke der RNFL in Mikrometern, auf der x-Achse ist die Position am Kreisscan aufgetragen. Die schwarze Linie spiegelt die aktuell gemessene peripapilläre RNFL-Dicke wider. Der Bezug zur Referenzdatenbank wird mithilfe der Farbkodierung hergestellt (123).

## 6 Fundusfotografie

Mit der Erfindung des Ophthalmoskops hatte man Mitte des 19. Jahrhunderts als Untersucher erstmalig die Gelegenheit, die Retina auf Erkrankungen zu untersuchen (125). Später gab es mit der Fundusfotografie die Möglichkeit, die Untersuchungsergebnisse festzuhalten. Mit dem Beginn der Digitalisierung konnte der technische Fortschritt dieser Methode weiter voranschreiten (126).

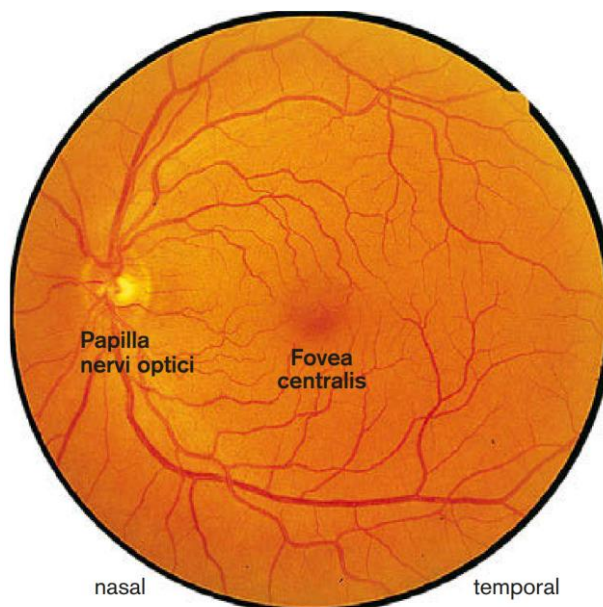


Abbildung 12: Augenhintergrund

Fundusfoto eines gesunden, linken Auges. Mittig befindet sich die pigmentierte Macula lutea, in deren Bereich die Fovea centralis liegt. Man erkennt die Netzhautarterien und -venen (17)

Zur Untersuchung und zur Erkennung von Pathologien des Augenhintergrundes kann mit Hilfe einer Spiegelreflexkamera der Augenhintergrund dokumentiert werden. Besonders bei krankhaften Prozessen in den innersten Schichten der Netzhaut, wie bei Veränderungen der Nervenfaserschicht, Mikroaneurysmen oder Blutungen, sorgt das rotfreie Bild einer Funduskamera für eine kontrastreichere Darstellung. Auch die Überwachung des Krankheitsverlaufs kann mittels Fundusaufnahmen gestützt werden (32).

Bei der rotfreien Fotografie, die 1968 von Mizuno et al. erstmalig beschrieben wurde, wird das rote Licht mit einer Wellenlänge von 500 nm durch den Einsatz von speziellen Filtern blockiert (127). Dadurch wird der Augenhintergrund mit blauem Licht beleuchtet und die epiretinalen Membranen werden sichtbar. Bis heute findet sie Anwendung und kann bei der Diagnostik und Verlaufskontrolle von glaukomatösen Erkrankungen Veränderungen in der retinalen Nervenfaserschicht erkennen lassen (128).

Neben der rotfreien-Fotografie kann der Augenhintergrund ebenfalls mittels (Nahinfrarot-) Autofluoreszenz als ein weiteres nicht-invasives Verfahren untersucht werden. Hierbei kann insbesondere das retinale Pigmentepithel dargestellt werden, da das in ihnen enthaltene Melanin abgebildet werden kann (129).

Aktuelle Forschungsansätze setzen auf verschiedene teleophthalmologische Programme, um die kostengünstige Fundusfotografie sowohl in Screeningprogrammen als auch in App-basierten Anwendungen zu etablieren (130).

## **7 Struktur-Funktions-Betrachtungen**

### **7.1 Anatomische Grundlagen**

#### **7.1.1 Retinale Nervenfaserschicht**

Die retinale Nervenfaserschicht (engl. *retinal nerve fiber layer*, RNFL) ist die innere Schicht der Netzhaut. Sie besteht hauptsächlich aus den Axonen der retinalen Ganglienzellen (28). Die ca. 1,1 Millionen Axone dieser Zellen bündeln sich in der Papille. Dort bilden sie, an der Lamina cribrosa sclerae beginnend, in ihrer Gesamtheit den Sehnerv. Erst dann erhalten die Sehnervenfasern eine Myelinscheide (131).

Dabei führt der Weg der unmyelinisierten Axone von den temporal gelegenen retinalen Ganglienzellen bogenförmig zur Papille. So umgehen diese Fasern die Fovea centralis retina fast vollständig, sodass die Transparenz der Fovea erhalten bleibt und die hohe Sehschärfe in diesem Bereich nicht beeinträchtigt ist (18, 19). Nasale retinale Nervenfasern münden sowohl temporal, als auch nasal radiär in die Papille ein (131).

An der Papille weist die Dicke der Nervenfaserschicht topografische Unterschiede auf; dies führt zu einem charakteristischen Muster des Nervenfaserpólsters (132). In einer gesunden Papille ist dieses im unteren (inferioren) Bereich am dicksten, wird im oberen (superioren) und nasalen Bereich schmaler und ist im temporalen Bereich am dünnsten, entsprechend der ISNT-Regel (18).

Die retinale Nervenfaserschicht lässt sich in einzelne Segmente gliedern. So unterscheidet man die circumpapilläre RNFL von der makulären RNFL. Erstere beschreibt den unmittelbaren Bereich um die Papille. Dieser wird typischerweise mit dem OCT-Ringscan erfasst. Frühe Anzeichen eines Glaukoms manifestieren sich oftmals als fokale Ausdünnung der cRNFL. Messungen in diesem Bereich sind besonders sensitiv für glaukomatöse Veränderungen, da dort die Axone der retinalen Ganglienzellen in den Sehnerv übertreten.

Allgemein lassen sich strukturelle Veränderungen der Dicke der RNFL mittels optischer Kohärenztomografie (OCT) klinisch sehr genau darstellen. Durch die Technik der OCT ist es heute möglich, die Ganglienzellschicht der Makula, die retinale Nervenfaserschicht und den Sehnervenkopf bis zur Lamina cribrosa mit einer Auflösung von 3,9 µm bei geringen Messunterschieden darzustellen. Dementsprechend gleicht diese Aufnahme einem histologischen in vivo Schnittbild sehr (133). Erste klinische RNFL-Untersuchungen starteten Anfang des 19. Jahrhunderts mit der von Vogt (134) eingeführten rotfreien Fundusaufnahme. Diese Technik griffen Hoyt et al. (135) im Jahr 1973 auf und dokumentierten schlitzförmige Defekte in der Nervenfaserschicht bei Glaukompatienten. Seither hat sich die rotfreie Fotografie als etabliertes Standardverfahren zur Detektion solcher Defekte durchgesetzt.

Besonders gut lassen sich Veränderungen in den oberen und unteren bogenförmigen Nervenfaserbündeln erfassen. Defekte in den zentralen Fasern hingegen, insbesondere des papillomakulären und papillofovealen Bündel, die von der Makula beziehungsweise von der Fovea zum Sehnervenkopf ziehen, sind auf rotfreien Aufnahmen deutlich schwerer zu identifizieren. Grund dafür ist vor allem die geringe Dicke der Nervenfaserschicht in diesen Regionen (136). Kamalipour et al. (137) beschrieben, dass sowohl papillomakuläre als auch papillofoveale Defekte des RNFL-Bündels bei einem wesentlichen Teil der untersuchten, an einem Glaukom erkrankten Augen vorkommen, was sich in Form von auffälligen Gesichtsfeldern manifestiert.

Einen besonderen Stellenwert hat die Technik der OCT für die Analyse der Nervenfaserschicht im Hinblick auf das Glaukom. So können präperimetrische Veränderungen von glaukomatösen Augen wie die verminderte Nervenfaserschichtdicke und Veränderungen des neuroretinalen Randsaums präzise sichtbar gemacht werden (138). Dadurch ist dieses Untersuchungsverfahren sowohl im Rahmen einer Erstdiagnostik als auch zur Verlaufskontrolle eines Glaukoms etabliert.

Die Nervenfaserschichtdicke nimmt mit dem Alter ab. Dies ist ein natürlicher Alterungsprozess und kann mit den heute angewandten präzisen Messmethoden von den Veränderungen durch glaukomatöse Prozesse unterschieden werden (139). Auch kommt es zu unterschiedlichen Nervenfaserschichtdicken in gesunden Augen. Diese natürliche Asymmetrie sollte bei einer Glaukomverlaufdiagnostik und der Bewertung des Krankheitsverlaufes berücksichtigt werden (140).

### 7.1.2 Optischer Sehnervenkopf

Der Sehnervenkopf, auch als Papille (*Papilla nervi optici*) bezeichnet, stellt die Austrittsstelle der Axone der retinalen Ganglienzellen dar und markiert somit den Beginn des Sehnervens (32). Sie enthält keine Photorezeptoren und entspricht daher dem blinden Fleck im Gesichtsfeld (31).

Zentral oder etwas nach temporal versetzt, befindet sich physiologisch eine Vertiefung (Exkavation), die auch besonders auftritt, wenn die Papille einen großen Durchmesser hat und somit nicht vollständig von den Nervenfasern ausgefüllt ist. Dabei grenzt die Exkavation bei einem gesunden Auge nie an den Papillenrand. Die Gefäße verlaufen in der Regel zentral durch die Papille.

Die Papille ist in der Regel leicht hochoval geformt; diese Form kann aber bei ausgeprägter Myopie oder Astigmatismus abweichen (18). Sie ist trotz der Nervenfasern, die sie überlagern, scharf begrenzt; da diese unmyelinisiert vorliegen, erscheinen sie als durchsichtige Struktur (141). Im Durchschnitt beträgt ihr horizontaler Durchmesser  $1,76 \pm 0,31$  mm, der vertikale Durchmesser liegt bei durchschnittlich  $1,92 \pm 0,29$  mm, und die durchschnittliche Fläche beträgt  $2,69 \pm 0,7$  mm<sup>2</sup> (142). Allerdings variiert die Größe und Form patientenindividuell, sodass Abweichungen von diesen Maßen nicht direkt für einen pathologischen Wert sprechen. So konnten Cavalotti et. al (143) eine Zunahme der Sehnervenfläche und einen verbreiteten Durchmesser des Sehnervens bei gleichzeitig verringerter Anzahl an Nervenfasern bei Menschen im höheren Alter feststellen. Die Entität der Patienten kann ebenfalls Einfluss auf die Papillengröße haben (122). Auch führen unterschiedliche Untersuchungstechniken und der Fakt, dass die Untersucher die Grenzen des Sehnervenkopfes unterschiedlich festlegen, zu unterschiedlichen Größenangaben (144).

In der Diagnostik von Anomalien oder Erkrankungen des Sehnervens, wie dem Glaukom, spielt die Morphologie der Papille und der peripapillären Region eine zentrale Rolle (145). Ein früher Hinweis auf ein Glaukom kann die Randsaumverschmälerung (*neuroretinal rim loss*) sein, da der Randsaum das funktionell aktive Gewebe des Sehnervenkopfes darstellt. Der Verlust beginnt typischerweise zuerst in den inferioren und superioren Bereichen, also an den Stellen, an denen das Nervenpolster physiologisch am dicksten ist. Ein mechanisch erhöhter

Augeninnendruck kann zu folgenden pathomechanischen Ereignissen führen: Die Axone der Nervenfasern können abknicken, sodass der retrograde Axontransport nicht mehr gewährleistet und die Apoptose der Zellen eingeleitet wird. Durchblutungsstörungen führen zu einer Minderversorgung der Papille und der Degeneration von Nervenfasern. Infolgedessen kommt es zu einer Ausdünnung der retinalen Nervenfaserschicht und Aushöhlung der Papille (Papillenexkavation). Dadurch stellt sich eine Zunahme der Cup-to-Disc-Ratio (C/D-Ratio) ein. Die Cup-to-Disc-Ratio beschreibt das Verhältnis zwischen dem Durchmesser der zentralen Vertiefung (Cup) und dem Gesamtdurchmesser der Papille (Disc). Es liefert Hinweis auf glaukomatöse Veränderungen, ein erhöhter Wert kann jedoch auch physiologisch sein (146).

Auch die Verformung oder Verlagerung der Lamina cribrosa nach posterior kann zu kompressionsbedingten axonalen Schädigungen führen (141). Liegt an der Lamina cribrosa eine hohe mechanische Belastung vor oder ein erhöhter Augeninnendruck, können Papillenblutungen auftreten, die als Risikomarker für weitere Progression gelten.

Durch den strukturierten Verlauf der retinalen Nervenfasern, die nach geordnetem topografischem Muster in die Papille münden, führen lokale Schädigungen in der Papille zu charakteristischen Gesichtsfeldausfällen. Die anatomische und funktionelle Analyse des Sehnervenkopfs ist daher ein integraler Bestandteil der Struktur-Funktions-Betrachtung beim Glaukom.

### **7.2 Struktur- und Funktionsveränderungen**

Der für das Glaukom pathognomonische Verlust von retinalen Ganglienzellen und deren Axone führt zu einem strukturellen Schaden der Netzhaut. Dadurch manifestieren sich Gesichtsfeldausfälle, die während perimetrischer Untersuchungen klinisch gemessen werden können (147). Die Strukturveränderungen, zu denen der Verlust des neuroretinalen Randsaums am Sehnervenkopf und die Ausdünnung der Nervenfaserschicht gezählt werden, können mittels OCT als bildgebendes Verfahren erfasst werden. Insgesamt lässt sich festhalten, dass die Erfassung funktioneller Einschränkungen durch die Perimetrie und die strukturelle Bildgebung mittels OCT wesentliche Bestandteile in der Beurteilung und Betreuung von Glaukompatienten sind und sich klinisch ergänzen (148).

Die Beziehung zwischen den strukturellen Veränderungen und den funktionellen Defiziten im Gesichtsfeld ist komplex und wird durch verschiedene Faktoren, wie die anatomische Beschaffenheiten von Achsenlänge und Durchmesser des Auges, sowie die Grenzen der diagnostischen Verfahren, beeinflusst. Seit einigen Jahren ist die Interpretation der gemessenen Daten und die daraus sich ergebene zusammenhängende Beziehung Bestandteil vieler Debatten. Mit der Zeit konnte das wachsende Verständnis über diese Beziehung die Früherkennung von Glaukomen verbessern (149).

Dennoch besteht noch keine Einigkeit über die Frage, ob ein Gesichtsfelddefizit erst dann auftritt, wenn zunächst ein wesentlicher Anteil der RGC untergegangen ist. In den diese These stützenden, veröffentlichten Studien variieren die genauen Angaben dazu. Kerrigan et al. (150) geben an, dass perimetrische Untersuchungen erst auffällig werden, wenn ein Verlust von 25 bis 35% der RGC zu verzeichnen ist; Micieli et al. (151) geben sogar einen 30 bis 50-prozentigen Verlust an, der für erste Auffälligkeiten in der SAP von Nöten sei.

Hood et al. (152) untersuchten eben jene Studien, die obige Aussagen stützen und stellten inkorrekte Zitierungen fest. Sie stellten schlussfolgernd und gegensätzlich fest, dass vor dem Untergang von retinalen Ganglienzellen ein Gesichtsfeldempfindlichkeitsverlust auftritt.

Einigkeit in der Wissenschaft herrscht heute darüber, dass teilweise strukturelle und funktionelle Veränderungen simultan auftreten und nur aufgrund der heute zur Verfügung stehenden Messverfahren der Eindruck entsteht, dass in den frühen Stadien des Glaukoms strukturelle Schäden den funktionellen vorausgingen (148). Teilweise treten aber auch perimetrisch Gesichtsfelddefizite auf, ohne dass strukturelle Veränderungen detektiert wurden, sodass bei einigen Patienten erst strukturelle, bei anderen erste funktionelle Veränderungen sichtbar werden (149). Patienten können mit gleich erscheinendem Verlust des neuroretinalen Randsaums unterschiedlich ausgeprägte Defizite in ihrem Gesichtsfeld aufweisen. Auch können Hinweise auf eine glaukomatöse Optikusneuropathie bestehen, obwohl das Gesichtsfeld intakt erscheint (149). Diese Beispiele verdeutlichen die Grenzen der heutigen strukturellen Bildgebungsverfahren und die daraus möglicherweise entstehenden Fehler in der Interpretation. Bisher können keine Veränderungen erfasst werden, die aufgrund des retinalen Ganglienzellverlusts weiter entlang der Sehbahn auftreten. Auch können aktuelle OCT-Messungen noch nicht unterscheiden, ob eine strukturell intakt erscheinende Zelle ihre Funktion vollständig ausübt oder nicht (153). Dementsprechend sollten im klinischen Alltag sowohl die Perimetrie als auch die OCT eingesetzt werden, um in den verschiedenen Stadien der Glaukomerkrankung auf strukturelle oder funktionelle Auffälligkeiten stoßen zu können (154).

Die Kombination beider Untersuchungsergebnisse bildet die Grundlage von Struktur-Funktions-Modellen und kann zukünftig die Früherkennung eines Glaukoms beschleunigen..

### 7.3 Struktur-Funktions-Modelle

Anhand von erstellten Struktur-Funktions-Modellen ist es möglich, den in der Perimetrie aufgezeichneten Verlust der Empfindlichkeitsschwelle mit dem Verlust der retinalen Nervenfaserschicht beziehungsweise der Veränderung des Sehnervenkopfes (ONH) in Beziehung zu setzen. Diese Karten ordnen lokalen Gesichtsfeldbereichen spezifische Regionen des Sehnervenkopfes zu (91).

Um diese räumliche Beziehung mithilfe der Karten beschreiben zu können, werden funktionelle und strukturelle Messuntersuchungen benötigt. Die SAP stellt heutzutage immer noch den Goldstandard zur funktionellen Beurteilung bei einem Glaukom dar. Für die strukturelle Analyse der ONH-Topografie und der retinalen Nervenfaserdicke kommen neben der optischen Kohärenztomographie auch weitere Scanning-Systeme zum Einsatz (155). Für das Herstellen von Daten in Bezug auf die strukturelle Beziehungskomponente der Karten werden typischerweise in der aktuellen Forschung OCT-Messungen durchgeführt (148). Die Messung der RNFL-Dicke erfolgt durch einen zirkumpapillären Scan um den Sehnervenkopf, wodurch die Nervenfaserschicht an ihrer physiologisch dicksten Stelle erfasst wird. Dort münden die Axone in den Sehnervenkopf.

In Bezug auf die Struktur-Funktions-Beziehung stellt die Garway-Heath-Karte die populärste Karte dar, die den Sehnervenkopf und das Gesichtsfeld miteinander in Beziehung setzt. Garway-Heath et al. (156) entwickelten sie im Jahr 2000, seither stellt sie die Grundlage aktueller Glaukomstudien in Bezug auf die Kartierung von Struktur und Funktion dar (157). Die Netzhautbilder mit retinalen Nervenfaserverdefekten von insgesamt 63 Patienten mit Normaldruckglaukom sind dabei auf ein 24-2 Gesichtsfeldgitter übertragen worden, während sowohl der Sehnervenkopf als auch das Gesichtsfeld in sechs Sektoren aufgeteilt werden. Diese werden miteinander korreliert, was farblich hervorgehoben wird (Abbildung 13).

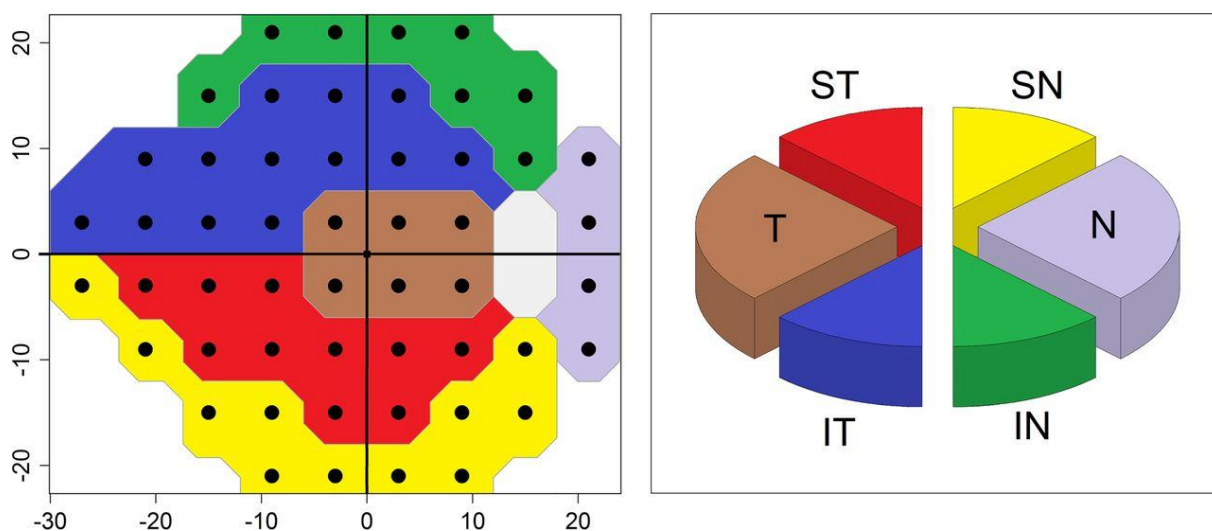


Abbildung 13: Struktur-Funktionskarte

Projektion der RNFL auf das Gesichtsfeld nach Garway-Heath et al. (156).

IT: inferotemporal; T: Temporal; ST: Superotemporal; SN: superonasal, N: nasal; IN: inferonasal

Diese Art der Struktur-Funktionskarte berücksichtigt keine interindividuellen Augenparameter, wie die Zuordnung bestimmter Papillenbereiche zu den entsprechenden Nervenfaserbündeln. Weitere relevante anatomische Faktoren - wie beispielsweise die Achsenlänge, die Form oder

die Neigung der Papille – bleiben ebenfalls unberücksichtigt, obwohl sie einen wesentlichen Einfluss auf die Struktur-Funktions-Beziehung haben, in diese generalisierte Karte aber nicht mit einfließen (157).

Die Karte setzt dennoch sehr deskriptiv die Orte der Gesichtsfelduntersuchungen mit der Eintrittsposition der retinalen Nervenfaserbündel in den Sehnervenkopf in Beziehung. Zuvor wurden dazu schon Studien veröffentlicht, die mithilfe von histologischen Untersuchungen an Primatenaugen an diesem Zusammenhang forschten. Radius et al. (158) und Fitzgibbon et al. (159) beschrieben so die Positionierung der Axone der retinalen Ganglienzellen innerhalb der Nervenfaserschicht und des Sehnervenkopfes bereits Ende des 20. Jahrhunderts.

Weitere frühere Arbeiten zur Struktur-Funktions-Beziehung beim Glaukom betonen die räumliche Kopplung zwischen Sehnervenkopf und Gesichtsfeld. Weber et al. (160) zeigten anhand ihrer Analysen Korrelationen zwischen dem neuroretinalen Randsaum und entsprechenden Gesichtsfeldarealen, während Gardiner et al. (161) diese Ansätze durch die Erstellung topografischer Karten empirisch erweitern. Beide Studien verdeutlichen damit den Nutzen struktur-funktioneller Kartierung, wiesen jedoch zugleich auf die Variabilität und begrenzte Vorhersagekraft solcher Modelle hin.

Jansonius et al. (162) entwickelten ein mathematisches Modell, das auf der Garway-Gesichtsfelddarstellung aufbaut. Dabei wird das klassische 24-2-Muster auf eine 30° abgebildete Gesichtsfeldfläche erweitert. Das Modell beschreibt den Verlauf der RNFL-Bündeltrajektorien unter Einfluss von Faktoren wie der Refraktion, der Papillengröße und -position.

Die verschiedenen Ansätze zur Beschreibung des Verlaufs des Nervenfaserbündels, die von histologischen Untersuchungen bis zu mathematischen Modellierungen reichen, verdeutlichen die Schwierigkeit, die Anordnung der retinalen Nervenfaserbündel zu verstehen. Das Verständnis darüber ist entscheidend für die erfolgreiche Erstellung einer topografischen Struktur-Funktions-Karte und somit auch für eine präzise Diagnostik und Therapie des Glaukoms.

Lamparter et al. (157) zeigten, dass der in der Perimetrie stimulierte Netzhautort nicht zwangsläufig mit dem Ursprung der dort verlaufenden Nervenfasern korrespondiert. Dementsprechend beeinflussen Ganglienzellen aus entfernteren Netzhautarealen die Funktion anderer Axone, was die korrekte Kartierung zudem erschwert. Dabei ist der topografische Versatz der Ganglienzellen von der Länge der Henle-Fasern abhängig. Für die Berechnung dieses Ausmaßes werden Mittelwerte herangezogen, die unter anderem auf histologischen Untersuchungen basieren (163). Diese Studie verzeichnet eine Übereinstimmung mit dem von Denniss et al. (164) zuvor veröffentlichten computerbasiertem

Simulationsmodell, anhand dessen die Abhängigkeit der Positionen der ONH-Sektoren und der Gesichtsfeldpositionen von bestimmten anatomischen Augenparameter beschrieben wird. So konnte man Netzhautpositionen mit ONH-Sektoren unter Rücksichtnahme dieser Faktoren wie unterschiedlichen Achsenlängen, der ONH-Position und -dimension besser analysieren.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass okuläre Parameter einen entscheidenden Einfluss auf die Struktur-Funktion-Beziehung haben. Zukünftige Modelle müssen diese in ihrer Beurteilung aufgreifen und somit patientenindividualisierten Ansätze folgen. Dies ist der Schlüssel zur individuellen Glaukomerkrankung und – verlaufskontrolle. Die aufgeführten Verfahren zur strukturellen und funktionellen Beurteilung von Veränderungen, die OCT und SAP, zeigen teils erhebliche Schwankungen zwischen Wiederholungsmessungen. Diese Variabilität erschwert eine zuverlässige Aussage zur Progression der Glaukomerkrankung. Ergänzend dazu fehlt zur Zeit ein allgegenwärtiger Konsens über die genauen Parameter, die zur strukturellen und funktionellen Diagnose und Verlaufskontrolle gewählt werden sollten (165).

Dennoch gibt es bereits Versuche, anhand von Programmen, die auf maschinellem Lernen basieren, eine glaukomatöse Progression zu identifizieren. Ein Teilbereich des maschinellen Lernens (*Machine Learning*, ML) ist das unüberwachte statistische Lernen, mit dem, anhand von einem computergesteuerten Algorithmus, Muster kategorisiert werden können. Ohne vorhandenes Vorwissen lernt das System selbstständig und kann so große Datenmengen klassifizieren und gruppieren. Zu diesen Methoden werden beispielsweise die Clusteranalyse und die Archetypenanalyse gezählt (7, 165).

## **8 Quantitative Mustererkennung mittels Archetypenanalyse**

Gegenstand aktueller Forschung ist die Entwicklung von Verfahren, unter deren Verwendung es möglich ist, die Glaukomdiagnose von den Erfahrungen der Augenärzte zu entkoppeln. Die Klassifizierung durch ärztliche Einteilung basiert auf ophthalmologischen Hintergrundwissen und zählt zu den qualitativen Modellen. Dabei werden die Gesichtsfelder visuell beurteilt und verbal passende Kategorien aus diesen Daten festgelegt.

Ein Beispiel dafür stellten Keltner et al. (166) mit ihrer *Ocular Hypertension Treatment Study* (OHTS) vor. Die OHTS ist eine umfangreiche, randomisierte klinische Studie, in der die Gesichtsfelder von an okulärer Hypertonie erkrankten Patienten analysiert und ein qualitativ abgeleitetes Klassifikationsschema erstellt wurden. Dabei sind alle auffälligen Gesichtsfelder in 17 sich gegenseitig ausschließenden Kategorien eingeteilt worden, die jeweils zu Nervenfaseranomalien oder Nicht-Nervenfaserbündelanomalien gezählt werden können. Zu Letzteren werden wahrscheinliche Artefaktanomalien und Anomalien, die aufgrund anderer

Augenerkrankungen als dem Glaukom gehören, gezählt. Diese Kategorien sind von den Autoren festgelegt worden, ohne sich weiterer Methoden zu bedienen.

Die Klassifizierung der Gesichtsfeldausfälle kann auch anhand quantitativer Modelle auf Basis unüberwachter statistischer Lernverfahren geschehen (7). Dabei werden insgesamt zwei verschiedene Ansätze unterschieden: Zum einen können die Daten in unterschiedliche Komponenten eingeteilt werden, zum anderen können verschiedene Prototypen gebildet werden.

Die Prototypenanalyse ist ein Clusterverfahren des unüberwachten Lernens, das typische Muster innerhalb großer Datensätze identifiziert, indem es ähnliche Messungen gruppiert und jede Gruppe durch einen Cluster-Mittelwert, der den jeweiligen Prototypen darstellt, repräsentiert. Ein gängiger Algorithmus dafür ist *k-means*. In der Glaukomforschung lassen sich so charakteristische Formen des Gesichtsfeldverlusts, wie beispielsweise bogenförmige oder zentrale Defekte, erfassen. Diese Methode liefert klinisch gut interpretierbare Muster und unterscheidet sich von dem komponentenbasierten Verfahren, da sie auf Gruppierung statt auf abstrakter Datenzerlegung abzielt. Dadurch können jedoch auch keine verborgenen Strukturen identifiziert werden (7, 167).

Die Hauptkomponentenanalyse (engl. *principal component analysis*, PCA) ist ein komponentenbasiertes Verfahren des unüberwachten Lernens, das darauf abzielt, die zugrunde liegende Struktur komplexer Datensätze durch Reduktion auf wenige Hauptachsen (Komponenten) zu erfassen. Diese Komponenten haben die größtmögliche Varianz in den Daten und sind orthogonal zueinander. In der Glaukomforschung kann PCA typische Muster des Gesichtsfeldverlusts als lineare Kombinationen solcher Komponenten darstellen. Im Gegensatz zur Prototypenanalyse gruppiert PCA die Daten nicht, sondern beschreibt sie durch abstrakte, statisch optimale Richtungen – was mathematisch effizient, aber weniger intuitiv interpretierbar ist, denn es entstehen keine prototypischen Krankheitsmuster (7).

Mittels Faktorenanalyse (FA) hingegen können durch das Aufnehmen von messortspezifischem Rauschen auch latente Ursachen modelliert werden. Noch spezifischer ist die unabhängige Komponentenanalyse (*Independent Component Analysis*, ICA), die statistische Unabhängigkeit der Komponenten fordert und dadurch für nicht-normalverteilte, heteroskedastische Daten geeignet ist – so wie sie bei perimetrischen Schwellenwerten häufig vorkommen.

Ein weiterentwickelter Ansatz ist die variationale Bayes'sche ICA (vICA), bei der die zuvor beschriebene ICA innerhalb separater Cluster durchgeführt wird. So können sowohl funktionelle Subgruppen als auch deren unabhängige Ausfallmuster differenziert erfasst

werden. Nichtsdestotrotz bleiben die Ergebnisse komponentenbasiert – im Gegensatz zur archetypischen Analyse.

Die Archetypenanalyse (AA) ist ein datengesteuertes Verfahren des unüberwachten Lernens, das klinisch erkennbare Muster des Gesichtsfeldverlusts beim Glaukom und anderen Sehnervenerkrankungen quantitativ erfassen kann und nicht auf Achsen basiert. Diese Muster sind das Ergebnis von konvexen Kombinationen und werden Archetypen genannt (5). Jedes Gesichtsfeld wird als gewichtete Kombination mehrerer Archetypen dargestellt, wobei die jeweiligen Prozentgewichte angeben, wie stark ein bestimmter Archetyp zur Gesamtform beiträgt. Die Archetypen spiegeln „extreme“ Muster am Rande des Datenraums dar. Diese Archetypen ähneln echten Gesichtsfeldern deutlich stärker und erlauben daher, pathologische Veränderungen in einer für Kliniker nachvollziehbaren Weise zu beschreiben (168). Dies stellte einen Fortschritt gegenüber den schwer klinisch interpretierbaren Achsen der Hauptkomponenten oder unabhängigen Komponentenanalyse dar (7).

Die Ursprünge dieses Analyseverfahren sind im Jahr 1994 von Cutler und Breiman (169) vorgestellt worden. Sie entwickelten mit der Archetypenanalyse ein computergestütztes Verfahren, das mithilfe eines alternierenden Optimierungsalgorithmus das Problem der nichtlinearen kleinsten Quadrate löst. Auf dieser Grundlage lassen sich aus einem Datensatz charakteristische Muster, die Archetypen, ableiten. Jedes Individuum im Datensatz wird anschließend als gewichtete Summe dieser Archetypen dargestellt, wodurch eine quantitative Beschreibung der zugrunde liegenden Strukturen möglich ist. Während Cutler und Breimann einen Algorithmus erstellten, der in Fortran geschrieben war, etablierten die Autoren Eugster und Leisch im Jahre 2009 (170) ein Archetypen R-Paket, das im Comprehensive R Archive Network verfügbar ist.

Harwerth et al. (171) entwickelten ein nicht-lineares Struktur-Funktions-Modell, das die Beziehung zwischen dem Verlust der retinalen Nervenfaserschicht (RNFL) und der gemessenen Sehempfindlichkeit in der Perimetrie quantifiziert. Dieses Modell zeigte, dass der funktionelle Schaden bei Glaukomerkrankungen eng mit der strukturellen Degeneration der Ganglienzellaxone verknüpft ist und ermöglicht damit eine bessere Interpretation klinischer Standardtests. Besonders bedeutsam war der Nachweis prädiktiver Zusammenhänge zwischen RNFL-Dicke und perimetrisch bestimmter Sehempfindlichkeit, wodurch das Modell wichtige Grundlagen für die Bewertung glaukomatöser Progression lieferte.

Elze et al. (7) analysierten 13.231 Gesichtsfeldmessungen aus einem Universitätsklinikum und identifizierten daraus 17 typische Archetypen für Gesichtsfeldverlust. Diese wurden rein datengetrieben berechnet, ohne klinisches Vorwissen einzubeziehen. Dennoch zeigte sich eine hohe Übereinstimmung mit den qualitativ definierten Mustern der OHTS-Klassifikation.

Jede Gesichtsfeldmessung kann als gewichtete Kombination mehrere Archetypen beschrieben werden.

Nach der Einführung durch Elze et al. wurde die Archetypenanalyse in einer Reihe von Studien weiterentwickelt und auf unterschiedliche klinische Fragestellungen angewendet. Cai et al. (172) bestätigten die klinische Relevanz der Archetypenanalyse, indem sie mit einer großen Glaukomkohorte zeigen konnten, dass die rechnerisch abgeleiteten Muster mit typischen klinischen Befunden übereinstimmen und eine zuverlässige Übertragbarkeit möglich ist. Wang et al. (173, 174) zeigten, dass die Archetypenanalyse nicht nur die Klassifikation glaukomatöser Gesichtsfeldausfälle verbessert, sondern auch eine zuverlässige Detektion und Quantifizierung von Progressionen ermöglicht. Dabei wurde anhand von über 12.000 Augen für jedes Gesichtsfeld die zeitliche Entwicklung der Archetypengewichte analysiert. Das Verfahren identifizierte eine Progression deutlich häufiger als klassische Methoden. Daran anknüpfend zeigten Yousefi et al. (175), dass archetypenbasierte Verfahren in Kombination mit maschinellem Lernen die Vorhersage des Progressionsrisiko weiter verbessern können. Durch das Erstellen eines KI-gestützten Dashboards konnten glaukomatöse Funktionsverluste visualisiert werden und durch die Archetypenanalyse kategorisiert und anschließend in Progressions- und Nicht-Progressions-Daten eingeteilt werden. Ergänzend belegten Choi et al. (176), dass sich mit musterbasierter Information aus Archetypen die Test-Retest-Variabilität von Gesichtsfeldern deutlich verbessert vorhersagen lässt, was die Robustheit und klinische Nützlichkeit der Analyse untermauert. Schließlich wendeten Wang et al. (177) die Archetypenanalyse auf über 2900 zentrale 10-2-Gesichtsfelder von Patienten mit endstadium Glaukom an und identifizierten 14 typische Verlustmuster. Sie führten an, dass die archetypenbasierte Klassifikation in die klinische Entscheidungsfindung integriert werden kann und belegten einen direkten Nutzen dieses Ansatzes im Versorgungsalltag. Mit dem Einsatz einer *Deep Archetypal Analysis* konnten Thakur et al. (178) anhand von erstellten Musterprojektionen auf visuelle Felder bereits mehrere Jahre vor klinischem Auftreten ein Glaukom vorhersagen. Dies unterstreicht, dass durch die Verwendung einer archetypenbasierten Analyse eine frühere Erkennung der Erkrankung möglich sein kann. Auch Singh et al. (179) lieferten eine klinisch relevante Risikoprognose durch Archetypen-basierte Modelle in den OHTS-Daten (6), die das Glaukomrisiko und die Progression deutlich besser vorhersagten. Kang et al. (180) lieferten epidemiologische Erkenntnisse: Sie zeigten ethnische Unterschiede in der Verteilung bestimmter glaukomatöser Muster und belegten damit das Potenzial, mittels Archetypenanalyse populationsspezifische Risikoprofile zu erstellen. Kim et al. (181) kombinierten die Archetypenanalyse mit *fuzzy-c-means-clustering* (FCM) und zeigten, dass sich dadurch Progressionsmuster verlässlicher vorhersagen lassen, was die prognostische Genauigkeit gegenüber der reinen Archetypenanalyse deutlich steigerte. Szanto et al. (182) wiesen nach, dass sich Archetypen unabhängig von der verwendeten

Stimulusgröße, genauer wurden die Stimulusgrößen III und V verglichen, konsistent darstellen lassen, was ihre Robustheit gegenüber perimetrischen Testparametern im klinischen Alltag bestätigt. Schließlich konnten Sekimitsu et al. (183) zeigen, dass spezifische Archetypenmuster mit polygenetischen Risikoprofilen assoziiert sind, was auf eine genetische Prädisposition bestimmter Gesichtsfeldverluste hinweist.

## **9 Material und Methoden**

### **9.1 Patientendaten**

#### 9.1.1 Quelle der Daten

Aus der Octopus-Perimeter-Datenbank der Augenklinik und Poliklinik der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz wurden alle VF-Untersuchungen, die mit der G-Dynamik-Strategie durchgeführt wurden, extrahiert (in ihrer Gesamtheit 147.751 VF-Untersuchungen).

#### 9.1.2 Zeitraum

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie wurden Messdaten eines Patientenkollektivs berücksichtigt, die im Zeitraum vom 10. Januar 2001 bis zum 04. April 2025 erhoben wurden.

### **9.2 Archetypenanalyse**

#### 9.2.1 Einschlusskriterien

Es wurden nur Test mit 0% falsch-positiven und 0% falsch-negativen Ergebnissen berücksichtigt, um eine hohe Zuverlässigkeit zu gewährleisten, insgesamt verblieben 64.499 VF-Untersuchungen, die in die folgende Analyse eingeschlossen sind.

Waren für ein Patientenaugen mehrere Tests verfügbar, wurde nur der jüngste Test berücksichtigt. Wenn nur eine zuverlässige Messung für ein Auge verfügbar war, wurde diese Messung berücksichtigt.

Zur Standardisierung wurden die Felder des linken Auges entlang der vertikalen Mittellinie gespiegelt, um der anatomischen Darstellung des rechten Auges zu entsprechen (n= 27.309).

#### 9.2.2 Statistische Auswertung

Die Darstellung der Gesichtsfelddefekte erfolgt in den meisten Analysetools in normalisierter Form. Es wird die Differenz zu einer altersbezogenen Norm berechnet und der Anteil der Differenz zum Normwert dargestellt. Da die Archetypen rein auf dem absoluten Defekt und nicht auf den altersspezifischen Normen basieren, wurden die Diagramme zur Visualisierung auf der Grundlage der mittleren Normwerte des Datensatzes erstellt, was der Verwendung der Normwerte für das mittlere Alter im Datensatz (mittleres Alter = 59) entspricht.

Die mittleren Standardabweichungen (MD) und die Quadratwurzel der Verlustvarianz (sLV) wurden nach folgender Formel berechnet:

$$MD = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N d_i; d_i = n_i - x_i;$$

$n_i$ : Normalwert am Testort  $i$ , und

$$sLV = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N (d_i - MD)^2}.$$

Die Archetyp-Analyse wurde in Python 3.10 unter Verwendung der Archetypen-Bibliothek (Version 0.6.2) implementiert.

Die optimale Anzahl von Archetypen ( $m$ ) wurde durch 10-fache Kreuzvalidierung ermittelt. Der Datensatz wurde nach dem Zufallsprinzip in zehn Teilmengen aufgeteilt. In jeder Wiederholung diente eine Teilmenge als Validierungssatz, während die restlichen neun Teilmengen für das Training verwendet wurden. Der Generalisierungsfehler wurde als Residualsumme der Quadrate (residual sum of squares, RSS), auf den Stichprobenumfang normiert, berechnet. In der Regel nimmt der Generalisierungsfehler mit zunehmendem  $m$  aufgrund einer verbesserten Modellanpassung schnell ab, pendelt sich dann ein und nimmt schließlich zu, wenn eine Überanpassung auftritt.

Während der minimale Generalisierungsfehler theoretisch die optimale Dimensionalität anzeigen würde (184), zeigt die Fehlerkurve oft ein Plateau und die Schätzungen der Kreuzvalidierung können verrauscht sein. Anstatt das absolute Minimum auszuwählen, wurde daher ein sparsamerer Ansatz gewählt, indem das erste  $m$  identifiziert wurde, über das hinaus zusätzliche Dimensionen nicht zu einer bedeutenden Verringerung des Fehlers führen.

Um dies zu erreichen wurde ein Sliding-Window-Ansatz verwendet: Für jeden Kandidaten  $m_k$  wurde ein lineares Modell an die Generalisierungsfehler von  $m_k$  bis  $m_k+1$  angepasst und bewertet, ob sich die Steigung signifikant von Null unterschied. Zur Unterscheidung zwischen der Nullhypothese (Steigung = 0) und der Alternative (Steigung  $\neq 0$ ) wurde ein Modellvergleich mit Hilfe des Bayesschen Informationskriteriums (BIC) (185, 186) durchgeführt. Eine positive BIC-Differenz zugunsten des Nullmodells wurde als Beweis dafür interpretiert, dass zusätzliche Archetypen die Modelleistung nicht verbessern. Die optimale Anzahl von Archetypen ( $m_{opt}$ ) wurde als das kleinste  $m_k$  definiert, für das die Steigung nicht signifikant von Null abwich (7).

### 9.2.3 Visualisierung der Archetypen

Die Archetypen wurden anhand einer Graustufen-Farbkarte visualisiert, wobei dunklere Werte tiefere Gesichtsfelddefekte darstellen und hellere Werte geringeren oder keinen Defekten entsprechen. Diese Darstellung unterscheidet sich von der Standardausgabe der Haag-Streit

EyeSuite Software, die einen Glättungsalgorithmus anwendet und ein anderes Farbschema verwendet. Der physiologisch vorhandene blinde Fleck wird als dunkles Oval dargestellt. Aus Gründen der Einheitlichkeit werden alle Archetypen so dargestellt, als ob sie vom rechten Auge stammen.

#### 9.2.4 Klinische Validierung

Um mögliche Zusammenhänge zwischen Archetyp-Merkmalen und spezifischen klinischen Diagnosen zu untersuchen, wurde das elektronische Krankenaktensystem der Einrichtung nach diagnostischen Informationen abgefragt. Für jeden Archetyp wurden die 20 Patienten ausgewählt, deren Gesichtsfelder die höchsten Archetyp-Gewichtungen aufwiesen. In Fällen, in denen ein und dieselbe Person Gesichtsfelder für beide Augen innerhalb der ersten 20 beisteuerte, wurde ein zusätzlicher Patient einbezogen, um eine Überrepräsentation von bilateralen Fällen, wie sie bei neurologischen Erkrankungen vorkommen, zu vermeiden.

Der Schweregrad des Glaukoms wurde anhand des Gesichtsfeldverlusts klassifiziert, der anhand der mittleren Abweichung (MD) in Dezibel bei der Octopus-Gesichtsfelduntersuchung bestimmt wurde (105):

	MD
Stadium 1:	4,5 dB
Stadium 2:	≥ 4,5 dB bis < 9,5 dB
Stadium 3:	≥ 9,5 dB

### 9.3 Struktur-Funktions-Analyse bei Glaukompatienten

#### 9.3.1 Einschlusskriterien

Um die Struktur-Funktions-Beziehung zwischen den Gesichtsfeld-Archetypen und dem Profil der circumpapillären retinalen Nervenfaserschicht (cRNFL) zu bewerten, wurde eine klinische Kohorte anhand folgender Einschlusskriterien ausgewählt: Innerhalb eines Zeitfensters von vier Wochen mussten folgende Untersuchungen durchgeführt worden sein: eine Fundusfotografie des Sehnervenkopfes (Zeiss Funduskamera FF450 und Zeiss Funduskamera CLARUS), eine perimetrische Untersuchung (30°-Octopus-Perimeter; Haag-Streit AG, Koeniz-Bern, Schweiz) und eine Spektral-Domain-OCT-Bildgebung des Sehnervenkopfes (Glaucoma Module, Spectralis OCT, Heidelberg Engineering). Mit Hilfe der klinischen Datenbank wurden 6.644 Augen von 3.382 Patienten identifiziert. Alle Fälle wurden im *Mainz Ophthalmic Reading Center* auf das Vorhandensein eines Glaukoms oder anderer okulären Pathologien überprüft, wobei Fundusfotografien, perimetrische Untersuchungen und SD-OCT-Messungen einbezogen wurden.

Durch die Software HEYEX der Firma Heidelberg Engineering ist das Speichern und Segmentieren der OCT-Untersuchung möglich. Die gespeicherten OCT-Bilder der untersuchten Patienten sind auf ihre korrekte Segmentierung kontrolliert worden. Dabei ist bevorzugt der peripapilläre Kreisscan von 3,5 mm herangezogen worden. Lag die Segmentierung der Software nicht korrekt vor, so sind betroffene Aufnahmen ausgeschlossen worden. Dabei können die Ursachen der fehlerhaften Segmentierung unterschiedlichen Ursprungs sein. Folgend sind einige Gründe genannt:

Lag die von dem System gesetzte BMO vor der Choriokapillaris, handelt es sich um einen Fehler und das Bild ist ausgeschlossen worden. Bei gravierenden Ausreißern innerhalb der BMO-Punkte, wurde dies ebenfalls als fehlerhafte Segmentierung bewertet. Ist die Grenze der retinalen Nervenfaserschicht nicht detektiert worden oder ist es durch eine Glaskörpertraktion zu Verzerrungen der Grenzen gekommen, führte dies zum Ausschluss des betrachteten Bildes. Die BMO-Kontur ist ebenfalls von der Verfasserin kontrolliert worden. Lag diese unkorrigiert vor, ist der entsprechende Patient auch bei korrekt vorliegender Segmentierung des OCT-Bildes nicht miteingeschlossen worden.

Die gesichteten OCT-Aufnahmen sind bei korrekt definierter Segmentierung gespeichert worden. In einer Excel-Tabelle wurde festgehalten, welche Aufnahme von welchem Auge des Patienten korrekt (1) oder fehlerhaft (0) von der Software segmentiert worden ist.

Zu Patienten mit vorliegenden korrekt segmentierten OCT-Bildern, Fundusfotografie und Gesichtsfelduntersuchung sind dem klinischen Informationssystem SAP folgende Daten entnommen worden: Geschlecht, Geburtsdatum, untersuchtes Auge, Form des Glaukoms, Familienanamnese, Wert des höchsten gemessenen Augeninnendrucks, Datum und Art der ersten Operation, Anzahl weiterer stattgefundenen Operationen, stattgefundenene Kataraktoperationen.

In dem Falle, dass der Patient an der Augenklinik und Poliklinik der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz vorstellig wurde, nachdem in externen Einrichtungen schon Operationen stattgefunden haben, wurden Datum und Art der extern durchgeführten Operation als erste Operation angenommen. Falls keine Daten dazu aus den Arztbriefen entnommen werden konnten, galt die in an der Augenklinik der Universitätsmedizin Mainz vorgenommene Operation als Erstoperation.

Aufgrund der retrospektiven Datenerhebung lagen die Daten teilweise unvollständig vor. Alle Daten, die dem klinischen Informationssystem SAP in Form von Arztbriefen oder Operationsberichten einsichtig waren, wurden verwendet. Alle angefertigten Dateien sind anonymisiert worden und zur statistischen Auswertung herangezogen worden.

Im Rahmen der Auswertung erfolgte eine Doppelbewertung von Fundusaufnahmen auf Augenebene im *Mainz Ophthalmic Reading Center* anhand sogenannter „Triplets“. Dabei wurden die Aufnahmen hinsichtlich glaukomtypischer Veränderungen beurteilt, darunter neuroretinale Randsaumverdünnung der Papille, Kerbenbildung, Nervenfaserbündeldefekte sowie Papillenrandblutungen. Die Bewertung erfolgte unter Berücksichtigung einer möglichen Korrelation mit einer RNFL-Verdünnung im OCT sowie entsprechenden Gesichtsfelddefekten. Unabhängig davon wurde für jedes Auge eine binäre Einschätzung hinsichtlich des Vorliegens eines Glaukoms (ja/nein) sowie potenzieller anderer Pathologien des Sehnervenkopfes vorgenommen. Weitere klinische Daten waren hierbei nicht einsehbar.

Im Anschluss wurden die Ergebnisse mit den Einträgen der klinischen Datenbank abgeglichen. Bei Diskrepanzen erfolgt eine zusätzliche Begutachtung durch drei unabhängige Glaukomexperten, die für jedes Auge eine Bewertung im Sinne von „nein“, „möglicherweise“ oder „ja“ vornahmen. Eine eindeutige Entscheidung und somit Aufnahme in die finale Datenbank wurden bei mindestens zwei übereinstimmenden Bewertungen mit „ja“ oder „nein“ festgelegt. Fälle ohne eindeutiges Votum wurden ausgeschlossen (n=24).

Augen wurden in die Studie aufgenommen, wenn entweder (a) der Sehnervenkopf als gesund eingestuft wurde und die mittlere Abweichung (MD) besser oder gleich -2,5 dB war, wie bei einem normalen Fall, oder (b) bei dem Auge ein Glaukom diagnostiziert wurde. In Fällen, in denen für dasselbe Auge mehrere Untersuchungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten vorlagen, wurde nur die letzte Untersuchung berücksichtigt.

### 9.3.2 Statistische Auswertung

Für die Struktur-Funktions-Analyse wurden nur diejenigen Archetypen ausgewählt, die bei Glaukompatienten klinisch vorherrschend waren, und eine minimale topographische Überlappung aufwiesen. Für jeden dieser Archetypen wurden nur die Gesichtsfeldteststellen in die Analyse einbezogen, die eine relative Defekttiefe von  $\geq 0,9$  im Vergleich zu normativen Daten aufwiesen. Diese Stellen wurden als charakteristische Fehlerpunkte des jeweiligen Archetyps definiert.

Anhand dieser Punkte wurde für jedes Gesichtsfeld der Glaukomkohorte ein individueller archetypspezifischer Score berechnet. Dieser Score spiegelt den Grad der Übereinstimmung des Gesichtsfeldes mit dem räumlichen Defektmuster eines bestimmten Archetyps wider. Der Score wurde wie folgt berechnet:

$$Score = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N v_i - x_i ;$$

N ist die Anzahl der Punkte mit tiefen Defekten im Archetyp;  $v_i$  ist der Defektwert des Archetyps am Punkt i, und  $x_i$  ist der Wert des individuellen Gesichtsfeldes am Punkt i. Höhere Scores bedeuten eine größere Ähnlichkeit mit dem archetypischen Defektmuster.

Anschließend wurde für jedes Gesichtsfeld eine Punktzahl für alle ausgewählten Archetypen berechnet. Diese Scores wurden dann als Prädiktoren in einem multivariablen linearen Regressionsmodell mit der RNFL-Dicke (pro Segment) als abhängige Variable verwendet. Um die Korrelation zwischen den Augen zu berücksichtigen, wurde ein GEE-Ansatz (*Generalized Estimating Equation*) angewendet, der beide Augen jeder Person miteinander verknüpfte. Die RNFL-Dickenmessung wurden aus dem standardmäßigen 3,5 mm zirkumpapillären Ringscan (Spectralis OCT, Heidelberg Engineering) abgeleitet. Die 768 individuellen A-Scan-Messungen wurden in zusammenhängenden Sechserblöcken gemittelt und ergaben 128 aggregierte RNFL-Segmente. Auf diese Weise konnten spezifische zirkumpapilläre RNFL-Regionen identifiziert werden, die mit jedem der archetypischen Gesichtsfeldausfälle in Zusammenhang stehen. Eine Bonferroni-Korrektur wurde angewandt, um Mehrfachtests auszuschließen. Die statistische Analyse wurde mit der Bibliothek statsmodels (105) und Python 3.10 durchgeführt.

## 10 Ergebnisse

### 10.1 Patientenkollektiv

Insgesamt sind 27.309 Gesichtsfelder von 17.941 Patienten (54,2% Frauen) in die Analyse einbezogen worden.

Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung (Abbildung 14) betrug im Median 59,3 Jahre. Die Altersverteilung war leicht rechtsschief (Q1: 46,6; Q3: 69,1). Die mittlere Abweichung der Gesichtsfeldtests betrug im Median 2,49 dB (Q1: 0,71 dB; Q3: 5,42 dB; gesamter Bereich -4,72 - 27,39), was auf eine heterogene Stichprobe mit einem breiten Spektrum an Funktionsverlusten hinweist (Abbildung 15).

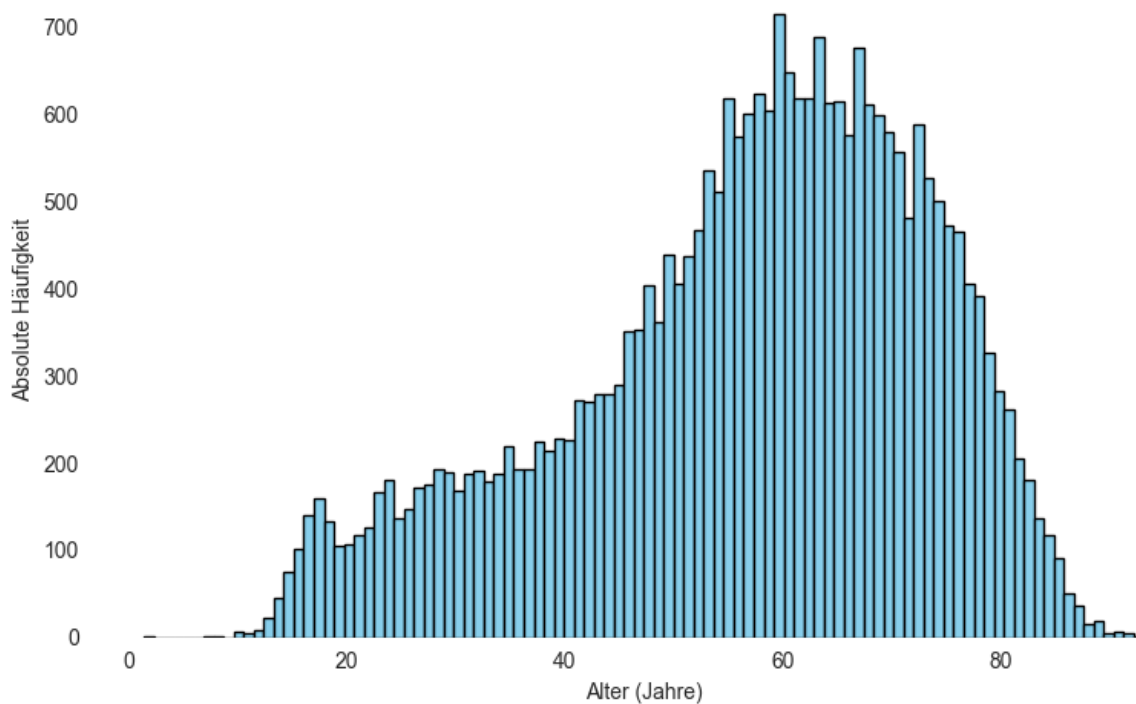


Abbildung 14: Histogramm Altersdynamik

Die Altersverteilung bei der Gesichtsfelduntersuchung für die Berechnung der Archetypen

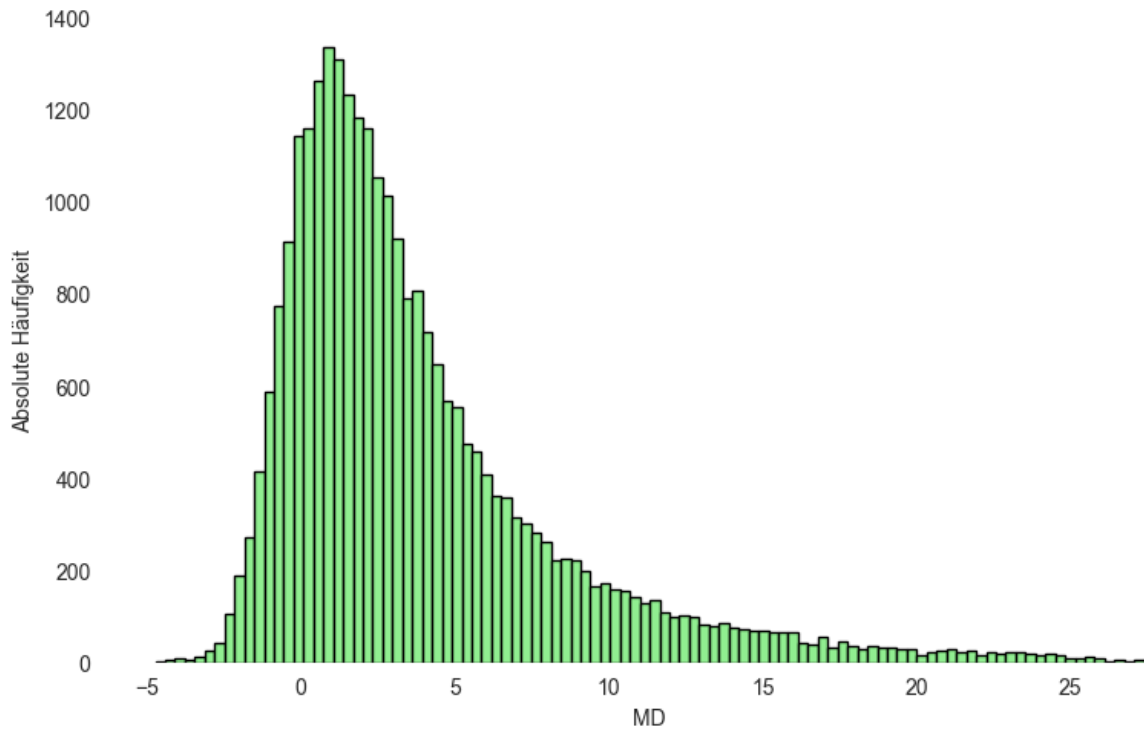


Abbildung 15: Histogramm MD-Dynamik

Der mittlere Defekt bei der Gesichtsfelduntersuchung für die Berechnung der Archetypen

Unter Verwendung einer 10-fachen Kreuzvalidierung und eines BIC-basierten Modellvergleichs mittels sliding-windows identifizierten wir 14 als die optimale Anzahl von Archetypen. Dies war der kleinste Wert, über den hinaus zusätzliche Archetypen keine signifikante Verringerung des Generalisierungsfehlers bewirkten (Abbildung 16).

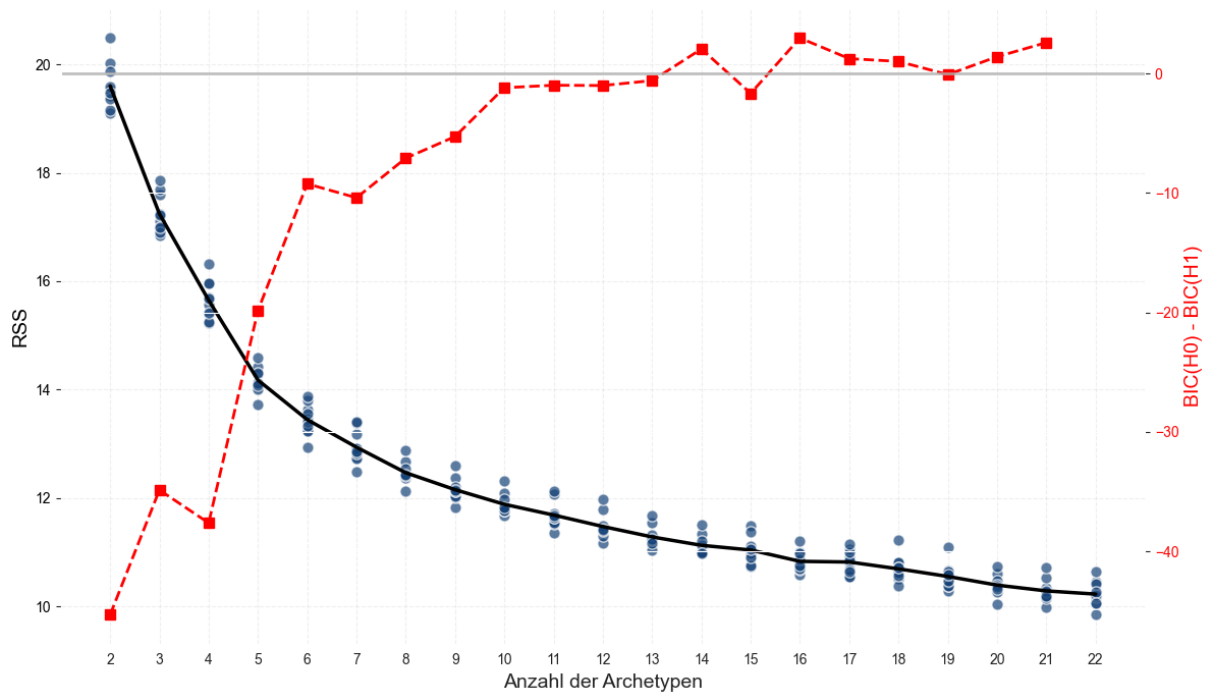


Abbildung 16: Identifizierung des optimalen Grenzwerts für die Anzahl an Archetypen

RSS: Residualsumme der Quadrate

BIC(H0): Bayes'sches Informationskriterium unter der Nullhypothese (Steigung = 0)

BIC (H1): Bayes'sches Inforamtionskriterium unter der Alternativhypothese (Steigung  $\neq$  0)

## 10.2 Archetypen der Gesichtsfelddefekten

Die optimale Anzahl von Archetypen wurde auf der Grundlage eines Gleichgewichts zwischen Modellanpassung und Komplexität auf 14 festgelegt (Abbildung 16).

Die identifizierten Archetypen erfassten ein breites Spektrum an VF-Defekten, darunter diffuse Depressionen, zentrale und parazentrale Skotome, bogenförmige Defekte und hemianoptische Muster (Abbildung 17).

Jedes Gesichtsfeld im Datensatz konnte als konvexe Kombination dieser Archetypen dargestellt werden. In Tabelle 2 sind alle 14 Archetypen zusammen mit ihrer durchschnittlichen Ausprägung im Datensatz und ihrer klinischen Interpretation visualisiert. Einige Archetypen traten vorwiegend bei Patienten mit typischen glaukomatösen Schäden auf, während andere nicht-glaukomatöse Muster wie Artefakte des oberen Augenlids oder neurologische Gesichtsfeldausfälle widerspiegeln.

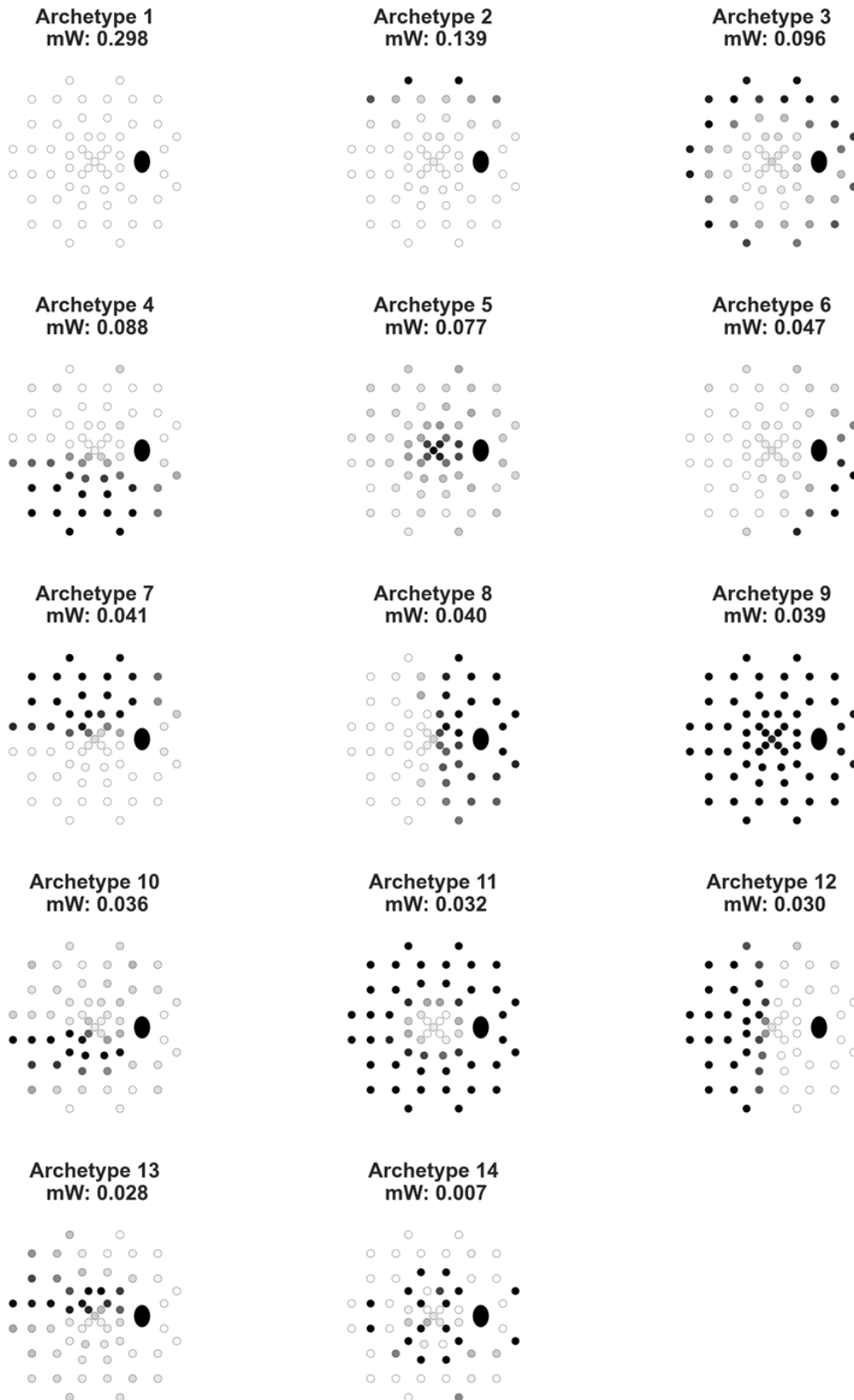
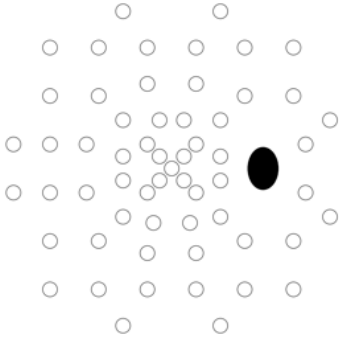
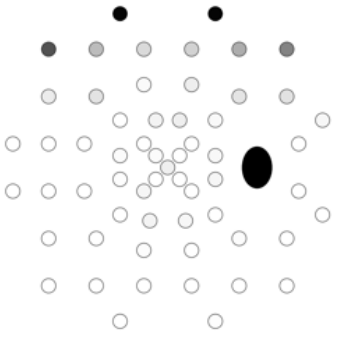
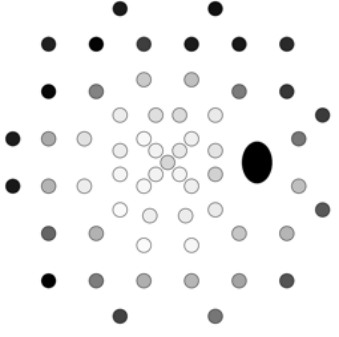


Abbildung 17: Visualisierung der 14 verschiedenen Archetypen

mW: mittleres Gewicht

Tabelle 2: Klinische Diagnose der Stichprobe

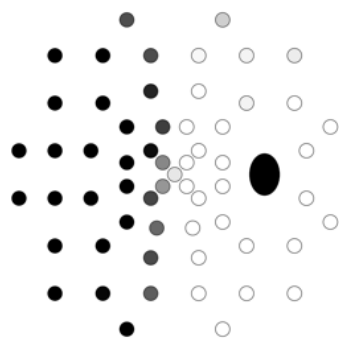
Für jeden Archetypen wurden unter Verwendung der Octopus-Gesichtsfeldmessungen die obersten 20 Patienten (n= 20) mit dem höchsten relativen Gewicht anhand der klinischen Datenbank herangezogen und bewertet, welche Pathologie vorliegt.

AT	Gesichtsfeld	Assoziierte Diagnosen (nach Häufigkeit sortiert)
Typ 1		
Typ 2		Keine bekannte Pathologie (40%) Vergrößerte Papille (20%) Okuläre Hypertension (20%) Ausschluss eines Glaukoms (10%) Primäres Offenwinkelglaukom (5%) Traumatische Bindehautverletzung (5%)
Typ 3		Retinitis pigmentosa (25%) Hyperopie (25%) Optikusneuritis (15%) Primäres Offenwinkelglaukom (15%) Altersbedingt Makuladegeneration (5%) Netzhautablösung (5%) Pseudoexfoliationsglaukom (5%) Normaldruckglaukom (5%)

Typ 4		<p>Anteriore ischämische Optikusneuropathie (35%)</p> <p>Primäres Offenwinkelglaukom (25%)</p> <p>Normaldruckglaukom (5%)</p> <p>Pseudoexfoliationsglaukom (5%)</p> <p>Sekundäres Glaukom (steroidinduziert) (5%)</p> <p>Toxoplasmose-Chorioretinitis (5%)</p> <p>Optikusatrophie (post-operative Hypophysen-Meningeomresektion) (5%)</p> <p>Hemizentraler Netzhautarterienverschluss (5%)</p>
Typ 5		<p>Primäres Offenwinkelglaukom (30%)</p> <p>Makuladystrophie (20%)</p> <p>Hohe Myopie (15%)</p> <p>Retrobulbäre Neuritis (15%)</p> <p>Retinale Venenverschlüsse (10%)</p> <p>Leber'sche hereditäre Optikusneuropathie (5%)</p> <p>Normaldruckglaukom (5%)</p> <p>Altersbedingte Makuladegeneration (5%)</p>
Typ 6		<p>Endokrine Orbitopathie (25%)</p> <p>Primäres Offenwinkelglaukom (25%)</p> <p>Pseudoexfoliationsglaukom (15%)</p> <p>Pigmentglaukom (10%)</p> <p>Engwinkelglaukom (10%)</p> <p>Optikusneuropathie z.N. Radiatio (5%)</p> <p>Postinflammatorische Netzhautnarben (5%)</p> <p>Normaldruckglaukom (5%)</p>
Typ 7		<p>Primäres Offenwinkelglaukom (60%)</p> <p>Normaldruckglaukom (20%)</p> <p>Pigmentglaukom (10%)</p> <p>Papilläres Kolobom (5%)</p> <p>Optikusgrube (5%)</p>

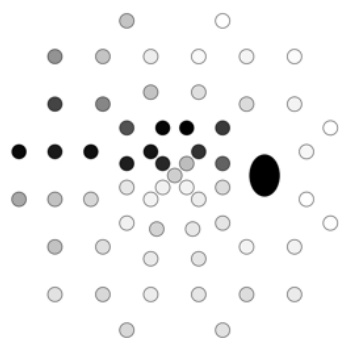
Typ 8		<p>Hirntumor / z.N. Tumorresektion (50%)                      Schlaganfall (30%)                      Traumatische Hirnverletzung (10%)                      Primäres Offenwinkelglaukom (5%)                      Normaldruckglaukom (5%)</p>
Typ 9		<p>Zentrale Netzhautarterienverschluss (25%)                      Arterielle anteriorore ischämische                      Optikusneuropathie (15%)                      Sekundäres Glaukom (15%)                      Stumpfes Augentrauma (10%)                      Altersbedingt Makuladegeneration (10%)                      Primäres Offenwinkelglaukom (10%)                      Pseudoexfoliationsglaukom (10%)                      Leber'sche kongenitale Amaurose (5%)</p>
Typ 10		<p>Normaldruckglaukom (60%)                      Primäres Offenwinkelglaukom (40%)</p>
Typ 11		<p>Retinitis pigmentosa (30%)                      Primäres Offenwinkelglaukom (20%)                      Optikusneuritis (15%)                      Normaldruckglaukom (10%)                      Morbus Coats (5%)                      Proliferative diabetische Retinopathie (5%)                      Dysthyreote Optikusneuropathie (5%)                      Juveniles Glaukom (5%)                      Primäres Winkelverschlussglaukom (5%)</p>

Typ 12



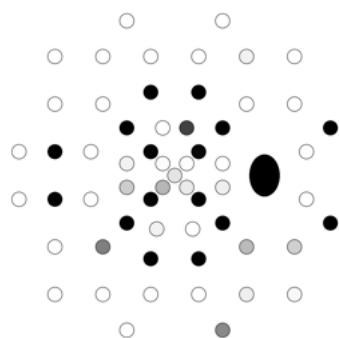
Hirntumor / z.N. Tumorresektion (45%)  
vorangegangener Schlaganfall (40%)  
Primäres Offenwinkelglaukom (10%)  
Traumatische Hirnverletzung (5%)

Typ 13



Primäres Offenwinkelglaukom (55%)  
Normaldruckglaukom (35%)  
Pigmentglaukom (5%)

Typ 14



Testpositionen zu Beginn des Octopus-  
Perimetrie-Algorithmus

### 10.3 Klinische Validierung der Archetypen

Unter den 14 identifizierten archetypischen Gesichtsfeldmustern erweist sich Typ 1 als eine Referenzkonfiguration ohne erkennbare Defekte. Die außergewöhnlich niedrige räumliche Verlustvariabilität (sLV = 2,24 dB), die ausgesprochen niedrige mittlere Abweichung (MD = -7,39 dB) und das höchste mittlere Gewicht (mW = 0,298) deuten darauf hin, dass es wahrscheinlich ein physiologisch intaktes oder normales Gesichtsfeld repräsentiert, was es zu einer geeigneten Basislinie für den Vergleich macht.

Typ 2 zeigt ein Muster, das einem Oberlid-Artefakt ähnelt, einem häufigen nicht-pathologischen Befund in der Perimetrie. Diese Interpretation wird durch die klinischen Daten gestützt: 40 % der Personen, die diesem Archetyp zugeordnet wurden, wiesen keine bekannte Pathologie auf, und bei den übrigen wurde meist eine vergrößerte Papille oder eine okuläre Hypertension diagnostiziert. Die moderate MD (1,73 dB) und sLV (4,55 dB) sowie das hohe mittlere Gewicht (0,139) unterstreichen seine Bedeutung als häufiges, aber nicht krankheitsspezifisches Muster.

Typ 3 ist durch einen konzentrischen peripheren Gesichtsfelddefekt gekennzeichnet. Dieses Muster ist zwar nicht mit einer bestimmten Krankheit verbunden, tritt jedoch bei einer Vielzahl von klinischen Erkrankungen wie Retinitis pigmentosa oder Optikusneuritis auf. Die Analyse der objektiven Refraktion in den 20 Augen, die am stärksten mit diesem Archetypen assoziiert (d.h. diejenigen mit den höchsten archetypischen Gewichten) sind, ergab, dass elf Augen (55%) sphärische Werte von  $\geq +3,00$  Dioptrien aufweisen, was einer mittleren bis hohen Hyperopie entspricht. Das sphärische Äquivalent reichte von -3,50 D bis + 11,0 D, mit einer deutlichen Tendenz zu hyperopischen Refraktionsfehlern. Dies könnte teilweise auf einen Artefakt zurückzuführen sein, der durch eine unzureichende Refraktionskorrektur während der Perimetrie entsteht. Bei hyperopischen Patienten kann eine suboptimale Fokussierung die Empfindlichkeit im peripheren Feld verringern und ein Muster erzeugen, das einen echten konzentrischen Defekt imitiert. Die Kombination aus mäßig erhöhter MD (9,28 dB), sLV (7,60 dB) und einem relativ hohen mittleren Gewicht (0,096) deutet auf eine periphere unspezifische oder im Frühstadium befindliche Netzhautdysfunktion hin.

Eine deutlich andere Konfiguration ist bei Typ 4 zu beobachten, der einen breiten bogenförmigen Defekt aufweist, der hauptsächlich das untere Halbfeld betrifft. Starke Assoziationen mit Pathologien des Sehnervs wie der anterioren ischämischen Optikusneuropathie (35 %) und dem primären Offenwinkelglaukom (25 %) unterstreichen den konsequenten Zusammenhang mit lokalisierten Strukturschäden. Die funktionelle Beeinträchtigung spiegelt sich in einer hohen MD (8,56 dB), einem erhöhten sLV (10,18 dB) und einem mäßigen mittleren Gewicht (0,088) wider.

Typ 5 konzentriert sich auf ein zentrales Skotom. Er umfasst Erkrankungen, die sowohl die Makula als auch den Sehnerv betreffen, einschließlich POWG (30 %), Makuladystrophien und retrobulbäre Neuritis. Die MD- (7,38 dB) und sLV-Werte (6,94 dB) spiegeln einen mäßigen, lokalisierten Defekt wider; das mittlere Gewicht (0,077) deutet auf eine mittlere Häufigkeit hin.

Typ 6 spiegelt einen VF-Defekt wider, der auf eine temporale Stufe oder eine frühe Hemianopie hindeutet. Dieser diagnostisch heterogene Typ umfasst Fälle von endokriner Orbitopathie, Hemianopie nach Schlaganfall und verschiedene Formen des Glaukoms. Der MD (3,95 dB) und der sLV (6,82 dB) deuten auf ein mittleres Niveau des Funktionsverlustes hin, während das moderate mittlere Gewicht (0,047) auf eine nicht zu vernachlässigende Prävalenz hinweist.

Ein bogenförmiger Defekt, der vorwiegend das obere Halbfeld betrifft, definiert Typ 7. Dieses Muster ist stark mit POWG (60 %) und NTG (20 %) assoziiert, was seine klinische Spezifität für Glaukom unterstreicht. Hohe Werte für die MD (9,70 dB) und insbesondere für die sLV (10,87 dB) unterstützen die Rolle dieses Typs als charakteristischer Glaukom-Archetyp, obwohl sein mittleres Gewicht (0,041) auf ein selektiveres Auftreten hindeutet.

Typ 8 ist durch eine klassische temporale Hemianopie definiert, die auf eine neurologische Beteiligung hinweist. Bei den meisten Betroffenen wurden Hirntumore (50 %), zerebrovaskuläre Unfälle (30 %) oder traumatische Hirnverletzungen (10 %) diagnostiziert. Die funktionelle Beeinträchtigung ist schwer (MD = 9,66 dB, sLV = 11,62 dB) und das mittlere Gewicht (0,040) deutet auf eine mäßige Prävalenz in neuroophthalmologischen Zusammenhängen hin.

Typ 9 steht für einen globalen Feldverlust. Obwohl Diagnosen wie Zentralarterienverschluss, arterielle anteriore ischämische Optikusneuropathie und Glaukom im Endstadium häufig assoziiert sind, hatte ein beachtlicher Anteil (30 %) keine bekannte Pathologie. Die sehr hohe MD (25,56 dB) bei sehr niedrigem sLV (2,32 dB) deutet entweder auf eine fortgeschrittene Erkrankung oder schwere Artefakte hin. Das mittlere Gewicht beträgt 0,039.

Typ 10 weist einen schmalen bogenförmigen Defekt im inferioren Feld auf. Mit starken Assoziationen zu NTG (60 %) und POWG (40 %) stellt dieser Archetyp ein prototypisches glaukomatöses Muster dar. MD (7,98 dB) und sLV (9,11 dB) spiegeln einen lokalisierten, aber fortgeschrittenen Verlust wider. Das mittlere Gewicht (0,036) unterstreicht seine Spezifität, aber auch eine relativ geringe Häufigkeit.

Typ 11 ist durch eine zentrale Insel mit erhaltenem Sehvermögen und peripherem Verlust gekennzeichnet, ein Muster, das häufig bei Retinitis pigmentosa (30 %), aber auch bei verschiedenen Optikusneuropathien auftritt. Mit einer hohen MD (18,72 dB) und einem

erhöhten sLV (9,27 dB) stellt diese Konfiguration eine fortgeschrittene Erkrankung dar. Das mittlere Gewicht beträgt 0,032.

Typ 12 spiegelt die neurologischen Auswirkungen von Typ 8 wider, tritt jedoch als nasale Hemianopie auf. In den meisten Fällen waren Hirntumore (45 %) oder frühere Schlaganfälle (40 %) beteiligt. Schwere MD (11,25 dB) und sLV (12,07 dB) bestätigen einen erheblichen Funktionsverlust. Das mittlere Gewicht beträgt 0,030.

Ein dünner bogenförmiger Defekt im oberen Hemifeld definiert Typ 13, der überwiegend mit POWG (55 %) und NTG (35 %) assoziiert ist. Im Vergleich zu Typ 7 scheint er stärker lokal zu sein (MD = 7,52 dB, sLV = 8,71 dB), was möglicherweise auf ein früheres oder weniger fortgeschrittenes Krankheitsstadium hinweist. Das mittlere Gewicht beträgt 0,028.

Typ 14 entspricht keinem anerkannten pathologischen Muster. Er umfasst Teststellen, die typischerweise zu Beginn der dynamischen Perimetrieprotokolle (z. B. *Octopus Dynamic strategy*) auftreten, was die Möglichkeit von Testartefakten oder Lerneffekten aufwirft. Der sehr hohe sLV (12,60 dB) und das niedrige mittlere Gewicht (0,007) sprechen für seine geringe klinische Relevanz.

#### Struktur-Funktions-Beziehung bei Gesunden und Glaukompatienten

Der gesamte Datensatz umfasste 3.240 Augen (2.116 Probanden), wobei der Anteil an weiblichen Patienten leicht überwiegt (54,3%). Das Durchschnittsalter lag bei 65,1 Jahren (IQR: 56,8 - 73,5). Bei allen Augen betrug die mittlere Abweichung (MD) im Median 2,17 dB (Q1: 0,40; Q3: 7,29) und die Quadratwurzel der Verlustvarianz (sLV) lag bei 3,62 dB (Q1: 2,46; Q3: 6,09).

In der Untergruppe der gesunden Augen (n = 1.411 von 1.031 Probanden) lag das Durchschnittsalter bei 60,9 Jahren (IQR1: 52,8 - 68,5), wobei 56,5 % der Fälle weiblich waren. Die MD-Verteilung lag bei etwa 0,37 dB (IQR: - 0,59 - 1,37) was einer minimalen, nicht relevanten, funktionellen Beeinträchtigung entspricht.

Im Gegensatz dazu war die Glaukom-Untergruppe (n = 1.829 von 1.312 Probanden) mit einem Durchschnittsalter von 68,2 Jahren (IQR: 60,2 - 76,1) und einer etwas ausgeglicheneren Geschlechterverteilung (52,6% Frauen) älter. Die MD war mit einem Median von 6,39 dB (IQR: 3,02 - 11,06) deutlich reduziert, während die sLV mit einem Median von 5,62 dB (IQR: 3,94 - 7,60) eine erhöhte Variabilität aufwies, was auf eine Stichprobe mit relevantem heterogenem Gesichtsfeldausfall bei glaukomatösen Augen hinweist (Tabelle 3).

Tabelle 3: Klinische Merkmale der Stichprobe

Die Stichprobe umfasst an einem Glaukom erkrankte Augen und eine gesunde Kontrollgruppe

<b>Variable</b>	<b>Gesamte Kohorte (n = 3,240)</b>	<b>Gesunde Augen (n = 1,411)</b>	<b>Glaukomatöse Augen (n = 1,829)</b>
Geschlecht, weiblich	54.3 % (1,759)	56.5 % (797)	52.6 % (962)
Alter (Jahre)	65.1 (56.8–73.5)	60.9 (52.8–68.5)	68.2 (60.2–76.1)
Zirkumpapilläre RNFL-dicke ( $\mu\text{m}$ , mean $\pm$ SD)	75.80 $\pm$ 18.87	91.81 $\pm$ 11.17	64.08 $\pm$ 14.14
Mittlere Abweichung (dB, median, IQR)	2.17 (0.40–7.29)	0.37 (–0.59–1.37)	6.39 (3.02–11.06)
Quadratwurzel der Verlustvarianz (dB, median, IQR)	3.62 (2.46–6.09)	2.44 (2.03–3.00)	5.62 (3.94–7.60)
Maximaler Augeninnen-druck (mmHg, mean $\pm$ SD)	-	-	27.52 $\pm$ 8.88
Art des Glaukoms	-	-	POWG: 51.1 % (934) NDG: 26.9 % (492) PEX-glaukom: 9.2 % (168) Pigmentglaukom: 4.6 % (84) Engwinkelglaukom: 2.4 % (44) Juveniles Glaukom: 2.3 % (42) Sekundäres Glaukom: 1.1 % (20) Sonstige: 2.4 % (44)

Stadium des			Stadium 1: 36.7 % (671)
Glaukoms (nach	-	-	Stadium 2: 31.1 % (569)
Gesichtsfelddefekt)			Stadium 3: 32.2 % (589)

---

### Struktur-Funktions-Analyse

Die Struktur-Funktions-Analyse, basierend auf nicht überlappenden 95%-Konfidenzintervallen für die kreisförmigen RNFL-Dickenmessungen (unter Einbeziehung multipler Testungen), ergab deutliche und räumlich kohärente Zusammenhänge für mehrere Archetypen.

Archetyp 4 zeigte eine signifikante Struktur-Funktions-Korrespondenz im oberen temporalen Sektor, die sich über  $65^\circ$  -  $219^\circ$  erstreckt, was mit seinem charakteristischen unteren bogenförmigen Gesichtsfelddefekt übereinstimmt.

Im Gegensatz dazu zeigte Archetyp 10, der ebenfalls ein unteres bogenförmiges Muster aufweist, jedoch stärker lokalisiert ist, einen schmaleren und zeitlich begrenzteren Sektor zwischen  $20^\circ$  -  $96^\circ$  auf. Dies deutet darauf hin, dass die entsprechende RNFL-Ausdünnung bei Archetyp 10 einen kleineren, fokalen Bereich des Sehnervenkopfes betrifft, die im Vergleich zu Archetyp 4 weiter temporal liegt.

In ähnlicher Weise wies Archetyp 7 einen breiten oberen bogenförmigen Defekt auf, der sich strukturell in einer signifikanten RNFL-Reduktion im unteren temporalen Sektor ( $211^\circ$  -  $309^\circ$ ) widerspiegelte.

Archetyp 13, der ebenfalls einen oberen Gesichtsfeldausfall aufweist, wenn auch in geringerem Ausmaß, war mit einer begrenzteren RNFL-Ausdünnung zwischen  $287^\circ$  -  $346^\circ$  assoziiert, die ebenfalls temporal gelegen war. Diese Ergebnisse unterstreichen eine Abstufung der strukturellen Beteiligung, wobei die Archetypen 10 und 13 im Vergleich zu ihren umfangreicheren Gegenstücken (Archetypen 4 bzw. 7) stärker umschriebene und temporal verschobene RNFL-Defekte aufweisen.

Solche Muster stützen die Vorstellung einer anatomischen Entsprechung zwischen lokalisiertem Funktionsverlust und fokaler RNFL-Schädigung bei glaukomatösen Gesichtsfeldarchetypen.

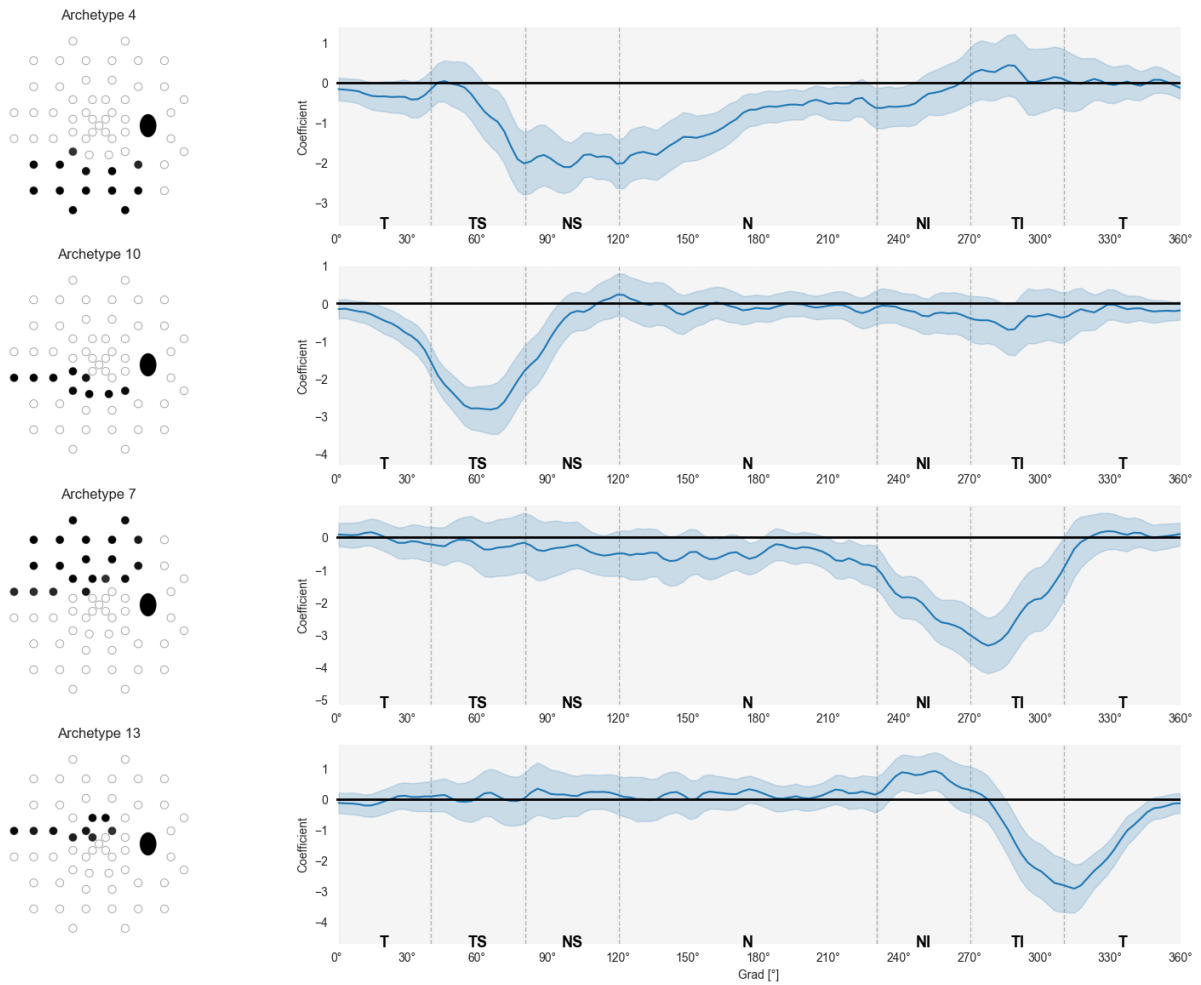


Abbildung 18: Struktur-Funktions-Beziehung in glaukomatösen Augen

Unter Verwendung einer archetypischen Analyse und einer OCT-basierten RNFL-Messung. Die RNFL-Messung zeigt die charakteristischen Defektpunkte von jedem Archetypen.

## **11 Diskussion**

### **11.1 Allgemein**

Diese Studie zeigt, dass sich mit Hilfe der Archetypenanalyse reproduzierbare und klinisch sinnvolle Muster des Gesichtsfeldverlust aus Octopus-Perimetriedaten extrahieren lassen. Die gefundenen Archetypen spiegeln sowohl physiologische als auch pathologische Veränderungen wider und zeigen strukturfunktionelle Zusammenhänge. Insbesondere für glaukomatöse und neurologische Erkrankungen konnten charakteristische Archetypen festgelegt werden. Die identifizierten klinischen Merkmale unterstreichen die klinische Validität der Gesichtsfeldarchetypen, ebenso wie die Struktur-Funktions-Analyse in einer großen Glaukomkohorte.

### **11.2 Einschränkungen der Methodik und ihre Bedeutung**

Es sind mehrere Einschränkungen zu beachten. Erstens stammt der Datensatz aus einem Zentrum der tertiären Versorgung mit einem starken Fokus auf Glaukomerkrankungen, was zu einer Unterrepräsentation von Gesichtsfelddefekten im Zusammenhang mit nicht-glaukomatösen Erkrankungen geführt haben könnte. Infolgedessen sind bestimmte Archetypen, die mit weniger verbreiteten, aber eindeutigen Pathologien zusammenhängen, möglicherweise nicht aufgetaucht.

Ergänzend wurden nur Gesichtsfelder einbezogen, die die höchste Zuverlässigkeitskriterien erfüllten (definiert als 0% falsch-positive und 0% falsch-negative Antworten). Dieser strenge Grenzwert minimiert zwar das Messrauschen, kann aber auch bestimmte klinisch relevante Muster ausschließen, insbesondere solche die bei Patienten mit schlechter Testleistung oder fortgeschrittenen Krankheitsstadien auftreten.

Auch basierte die Bestimmung der optimalen Anzahl von Archetypen auf einem BIC-Modellvergleich mit einem gleitenden Zweipunktfenster ( $n = 2$ ). Obwohl dieser Ansatz auf Parsimonie abzielt und aufgrund der relativ geringen räumlichen Auflösung des Gesichtsfeldrasters (59 Testpunkte) bewusst gewählt wurde, könnte er zu einer zu restriktiven Dimensionalität geführt haben, wodurch möglicherweise subtilere oder komplexere Muster übersehen wurden.

Auch die zeitliche Beziehung zwischen strukturellen und funktionellen Veränderungen bleibt ein wichtiger Aspekt. Während unsere Querschnittsanalyse gleichzeitige Struktur-Funktions-Beziehungen aufzeigt, sind Längsschnittstudien erforderlich, um zu verstehen, wie sich diese Beziehungen im Laufe der Zeit entwickeln und ob bestimmte archetypische Muster spezifische Verläufe der Krankheitsprogression vorhersagen.

## 11.3 Einordnung

### 11.3.1 Archetypenanalyse und ihre Vergleichbarkeit

#### Vergleich mit früheren HFA-basierten Archetypen-Studien

Vergleicht man diese Ergebnisse, die auf den Gesichtsfelddaten eines Octopus-Perimeters beruhen, mit denen, die mit dem Humphrey Field Analyzer (HFA) gewonnen wurden, so zeigt sich ein hohes Maß an Übereinstimmung zwischen den identifizierten Archetypen, trotz kleinerer Unterschiede in der Gesamtzahl der extrahierten Muster. In der ursprünglichen HFA-basierten Studie wurden 17 Archetypen identifiziert, während diese Analyse 14 ergab. Diese Diskrepanz ist wahrscheinlich auf methodische Unterschiede zurückzuführen, darunter Unterschiede in der Gesichtsfeldrasterdichte, den perimetrischen Algorithmen und den Kriterien für die Auswahl der Archetypen (7).

Nichtsdestotrotz hat fast jeder in dieser Studie gefundene Archetyp eine klare Entsprechung in der HFA-basierten Klassifikation. Insbesondere AT1 in unserer Studie entspricht AT1 in der HFA-Studie und repräsentiert ein normales Gesichtsfeld. AT2 entspricht auch dem AT2 der HFA-Studie, beide weisen auf Lidartefakte hin.

AT4 in dieser Studie ähnelt AT13 im HFA-Datensatz, beide zeigen einen inferioren bogenförmigen Defekt. In ähnlicher Weise ist AT5 dem AT7 der HFA zugeordnet, was jeweils ein zentrales Skotom widerspiegelt (7).

AT6 aus dieser Studie mit dem Octopus-Perimeter zeigt teilweise Ähnlichkeit mit AT9 der HFA-Studie, beide zeigen temporale Gesichtsfeldausfälle, obwohl AT6 in dieser Studie etwas weiter temporal liegt. AT7 entspricht AT8 im HFA-Datensatz, wobei beide auf bogenförmige Defekte im oberen Hauptfeld hinweisen. AT8 entspricht AT12 der HFA-Studie, der durch temporale Hemianopiemuster gekennzeichnet ist, die oft mit neurologischen Erkrankungen in Verbindung gebracht werden. AT9 ähnelt AT6 aus dem HFA-Datensatz, beide spiegeln einen diffusen oder globalen Feldverlust wider. AT10 korrespondiert gut mit AT16 – einem unteren bogenförmigen Defekt.

AT11 beschreibt in beiden Datensätzen eine erhaltene zentrale Insel, die von peripheren Ausfällen umgeben ist, wie sie häufig bei Retinitis pigmentosa auftritt. AT12 stimmt mit AT15 (nasale Hemianopie) überein, während AT13 mit AT14 (dünner superiorer bogenförmiger Defekt) übereinstimmt (7).

Für AT14 aus dieser Analyse gibt es kein direktes Analogon in der HFA-Studie. Dieser Archetyp spiegelt wahrscheinlich Artefakte wider, die durch die dynamische Teststrategie und die Punktdichte des Octopus-Perimeters eingeführt wurden, insbesondere da er die am frühesten getesteten peripheren Punkte umfasst, die anfällig für Lerneffekte sind.

Umgekehrt haben mehrere HFA-Archetyphen keine direkte Entsprechung in diesen Octopus-basierten Ergebnissen. Die HFA-Typen AT3 und AT5 (nasale Stufendefekte), AT4 (temporaler Verlust, der teilweise Ähnlichkeit mit unserem AT6 haben könnte) und AT10 (nasaler Bogengang oder potenzielle Quadrantenanopsie) wurden nicht unabhängig voneinander wiedergefunden. Es ist möglich, dass diese Muster in diesem Datensatz mit einer höheren Anzahl von extrahierten Archetyphen auftauchen würden. Darüber hinaus hat AT17 des HFA, das zuvor als perimetrisches Artefakt identifiziert wurde, keine Entsprechung in den vom Octopus abgeleiteten Archetyphen, was auf seine geringe klinische Relevanz hindeutet (6).

Zusammengenommen belegen die erheblichen Überschneidungen zwischen beiden Studien die Robustheit und Verallgemeinerbarkeit der Archetyphenanalyse über verschiedene perimetrische Plattformen hinweg. Gleichzeitig verdeutlichen geringfügige Abweichungen den Einfluss gerätespezifischer Merkmale und analytischer Entscheidungen auf die Archetyphen-Extraktion.

#### Vergleich mit klassischen statistischen Analyseverfahren

Im Vergleich zu klassischen statistischen Analyseverfahren zeigen die vorliegenden mittels Archetyphenanalyse generierten Studienergebnisse spezifische Vorteile für die Untersuchung glaukomatöser Gesichtsfeldausfälle. Verfahren wie die Hauptkomponentenanalyse (PCA) identifizieren zwar die Hauptrichtungen größter Varianz, liefern jedoch Achsen im Datenraum und keine klinisch leichter interpretierbaren Muster. Clusteranalysen verfehlen das Ziel, auch verborgene Strukturen und feine Unterschiede innerhalb der Subtypen abbilden zu können. Die Faktorenanalyse (FA) setzt eine Gaußverteilung der latenten Variablen voraus, was nicht immer den realen Daten entspricht. Zwar erlaubt die unabhängige Komponentenanalyse die Berücksichtigung nicht-gaußer Verteilung, generiert jedoch auch keine klinisch sinnvollen, leichter interpretierbaren Muster. Die Archetyphenanalyse überwindet diese Einschränkungen, indem sie repräsentative Muster am Rand des Datenraums identifiziert, die näher an realen Gesichtsfeldern liegen und somit für die klinische Interpretation besonders geeignet sind. Die Anwendung der Archetyphenanalyse bietet den Vorteil, dass keine starren Klassengrenzen gesetzt und subtile Veränderungen registriert werden können (7).

#### Vergleich mit den Ergebnissen der Studie zur okulären Hypertension

Die Klassifizierung der einzelnen Typen in der OHT-Studie erfolgte ohne statistisches Lernen und basiert stattdessen auf Grundlage klinischer Erfahrungswerte und bekannten Struktur-Funktions-Beziehungen im Zusammenhang mit der Sehnervenfaserschicht. Sowohl in dieser Studie mit Octopus-Perimeterdaten, als auch in vorangegangenen Studien mit HFA-Perimetern wurden die Archetyphen rein mathematisch generiert und sind unabhängig von der retinalen Schichtdicke und ihrer Beziehung zum Funktionsverlust erstellt worden.

Umso bemerkenswerter ist die große Übereinstimmung zwischen sowohl den Archetypen dieser Studie als auch der HFA-Archetypen mit den verbal festgelegten OHTS-Klassen. Beispielsweise spiegeln die vorliegenden Archetypen AT4, AT7, AT10 und AT13 glaukomatöse bogenförmige Defekte wider; in der OHTS wurden ebenfalls partielle bogenförmige glaukombedingte Gesichtsfelddefekte beschrieben, also Archetypen, dessen Erscheinungsbild mit dem Verlauf der retinalen Nervenfasern in Verbindung gebracht werden können.

Allgemein lässt sich festhalten, dass in Übereinstimmung mit der OHTS-Klassifizierung Archetypen definiert werden können, die in Zusammenhang mit RNFL-Verläufen stehen und andere Archetypen, bei denen dieser Zusammenhang nicht besteht. Zu letzterer Kategorie gehören die AT8 und AT12 dieser Studie, die mit ihrer temporalen bzw. nasalen Hemianopsie Hinweis auf neurologische Schäden geben können.

Im Gegensatz zur OHTS schließen sich in dieser Studie die durch die Archetypenanalyse identifizierten Muster nicht gegenseitig aus, sodass keine starre Unterteilung in die in der OHT-Studie definierten Hauptkategorien „Nervenfaserverdefekte“ und „Nicht-Nervenfaserverdefekte“ erfolgt. Dennoch lassen sich die festgelegten Archetypen eindeutig einer dieser Gruppen zuordnen. Während in der Studie von Elze et al. (7) nervenfaserbezogene Archetypen so hohe MD-Werte ( $\leq -20$  dB) aufwiesen, dass sie auch zu der Kategorie des totalen Verlustes und somit ebenfalls zu der Gruppe „Nicht-Nervenfaserverdefekte“ zugeordnet werden konnten, ist dies bei den in dieser Studie festgelegten Archetypen nicht der Fall. Lediglich AT9 weist eine mittlere Abweichung von über 20 dB auf; er beschreibt einen globalen Feldverlust und kann dementsprechend passend zu den Nicht-Nervenfaserverdefekten gezählt werden. Zusammenfassend stimmen die in dieser Studie vorliegenden Archetypen mit der verbal festgelegten Einteilung in nervenfaserbezogen und nicht-nervenfaserbezogen überein. Dies bestätigt, dass die Archetypenanalyse die in der OHTS gefundenen klinisch etablierten Muster nicht ersetzt, sondern bestätigt diese quantitativ und erweitert sie.

In der OHTS (6) sind bestimmte visuell definierte Gesichtsfeldmuster, insbesondere die nervenfaserbezogenen Defekte, mit einem höheren Risiko für eine spätere Konversion von okulärer Hypertension zu einem Glaukom assoziiert. Die Einteilung erfolgte zwar rein qualitativ, dennoch konnte die Arbeit von Elze et al. (7) zeigen, dass die mittels Archetypenanalyse ermittelten Muster weitgehend mit den OHTS-Kategorien übereinstimmen. In dieser Studie konnte, basierend auf Octopus-Perimetriedaten, ebenfalls glaukomatöse Archetypen identifiziert werden, die mit den Archetypen der HFA-Daten von Elze et al. und dementsprechend ebenfalls mit den OHTS-Kategorien weitestgehend übereinstimmen. Auch wenn die Konversionswahrscheinlichkeit nicht direkt prospektiv untersucht wurde, legt die enge Übereinstimmung mit den OHTS-Kategorien nahe, dass die Archetypenanalyse nicht nur

eine quantitative Bestätigung bestehender Klassifikationen darstellt, sondern potenziell auch prognostisch relevante Informationen liefert.

### 11.3.2 Archetypenanalyse-typische Veränderungen bei klinischen Erkrankungen

#### Klinische und anatomische Spezifität der archetypischen Gesichtsfeldmuster

Die in dieser Studie identifizierten 14 archetypischen Gesichtsfeldmuster spiegeln ein breites Spektrum physiologischer, anatomischer sowie pathologischer Merkmale wider. Ihre Verteilung und klinischen Assoziationen geben Aufschluss über krankheitsspezifische und unspezifische funktionelle Gesichtsfeldveränderungen.

#### Krankheitsspezifische Archetypen

Mehrere Archetypen wiesen eine hohe klinische Spezifität für genau definierte Krankheitsbilder auf, insbesondere für das Glaukom und neurologische Erkrankungen. Die Archetypen AT4, AT7, AT10 und AT13 sind stark mit glaukomatösen oder Sehnervenbedingten Schäden assoziiert.

AT4 weist einen breiten unteren Bogendefekt auf und wurde häufig bei Patienten mit anteriorer ischämischer Optikusneuropathie und primärem Offenwinkelglaukom (POWG) beobachtet. Dieses Muster steht im Einklang mit einer lokalisierten strukturellen Schädigung des Sehnervenkopfes und spiegelt somit einen papillenspezifischen Defekt wider.

AT7 und AT10 stellen obere bzw. untere Bogendefekte dar, die bei über 90% der Patienten mit Normaldruckglaukom (NDG) oder POWG diagnostiziert werden und somit als prototypische Glaukom-Muster gelten. AT13 ähnelt zwar topografisch AT7, ist jedoch lokaler und spiegelt möglicherweise ein früheres Krankheitsstadium wider.

Die Archetypen AT8 und AT12 spiegeln klassische hemianopische Muster wider, jeweils temporal bzw. nasal, die mit postchiasmatischen neurologischen Läsionen einhergehen. Diese wurden vorwiegend bei Patienten nach einer Hirntumoroperation oder zerebrovaskulären Ereignissen beobachtet und ihre bilaterale Symmetrie spricht für eine Ätiologie, die hinter dem Corpus geniculatum laterale der Sehbahn liegt. Diese Archetypen können als Marker für ein neuro-ophthalmologisches Screening dienen.

#### Anatomisch oder physiologisch bedingte Archetypen

AT1 repräsentiert wahrscheinlich die normale Gesichtsfeldkonfiguration. Die hohe Prävalenz, die geringe räumliche Verlustvariabilität (sLV) und die minimale mittlere Abweichung (MD) sprechen für seine Rolle als physiologische Grundkonfiguration. AT2 entspricht einem Oberlidartefakt, einem häufigen nicht-pathologischen perimetrischen Merkmal, insbesondere bei älteren Patienten oder solchen mit Dermatochalasis. AT14, gekennzeichnet durch einen

verrauschten und nicht lokalisierten Defekt, spiegelt wahrscheinlich eher frühe Testsequenzen oder Lerneffekte wider, die für die Octopus Dynamic-Strategie typisch sind und keine echte Pathologie.

#### Unspezifische oder gemischte Archetypen

AT3 (konzentrischer peripherer Verlust) und AT6 (temporale Stufe oder unvollständige Hemianopie) wiesen eine mäßige Prävalenz auf und wurden mit einer Vielzahl von Erkrankungen in Verbindung gebracht, darunter Optikusneuritis, endokrine Orbitopathie und Hyperopie, was ihre diagnostische Spezifität einschränkt. In ähnlicher Weise treten AT5 (zentrales Skotom) bei Erkrankungen mit zentraler wie Makuladystrophien oder retrobulbärer Neuritis auf, während AT11 (zentrale Insel mit peripherem Verlust) bei Retinitis pigmentosa oder im fortgeschrittenen Stadium des Glaukoms auftritt. Diese Archetypen spiegeln funktionell bedeutsame Defekte wider, die jedoch nicht eindeutig einer einzigen Diagnose zuzuordnen sind.

AT9 spiegelt einen globalen Gesichtsfeldausfall mit hohem MD und niedrigem sLV wider, was auf eine Erkrankung hindeutet, die zu einer schweren Sehbeeinträchtigung führt (zentrale Netzhautarterienverschluss, arterielle anteriore ischämische Optikusneuropathie, ein Glaukom im Endstadium). Sein Vorhandensein signalisiert eine schwere funktionelle Beeinträchtigung, wenn auch mit geringerer diagnostischer Spezifität.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Archetypen AT4, AT7, AT10 und AT13 eine hohe Spezifität für glaukomatöse oder papillenassoziierte Schäden aufweisen und in diesem Zusammenhang als robuste Biomarker für das Gesichtsfeld dienen können. AT8 und AT12 bieten einen analogen Nutzen bei der Identifizierung postchiasmatischer neurologischer Pathologien.

AT1 und AT2 stellen physiologische und anatomische Varianten dar, die wichtig sind, um echte Pathologien von normalen Varianten zu unterscheiden. Im Gegensatz dazu sind Archetypen wie AT3, AT5, AT6 und AT11 diagnostisch heterogen, was die Bedeutung einer kontextbezogenen klinischen Interpretation unterstreicht. Schließlich sollte AT14, der wahrscheinlich durch Testartefakte verursacht wird, mit Vorsicht interpretiert werden und hat möglicherweise nur eine begrenzte klinische Relevanz. Dies steht im Einklang mit den für die HFA-Archetypen beschriebenen klinischen Korrelaten (172).

#### 11.3.3 Struktur-Funktions-Analyse

Die vorliegende Struktur-Funktions-Analyse von Gesichtsfeldarchetypen liefert neue Erkenntnisse über die topografische Entsprechung zwischen funktionellen Defektmustern und der Ausdünnung der retinalen Nervenfaserschicht beim Glaukom. Diese Ergebnisse zeigen räumlich kohärente und anatomisch plausible Zusammenhänge zwischen archetypischen

Gesichtsfelddefekten und entsprechenden RNFL-Sektoren, die über traditionelle Ansätze hinausgehen, indem sie diskrete, klinisch relevante Defektmuster anstelle einzelnen Testpunkten charakterisieren.

#### Vergleich mit etablierten Struktur-Funktions-Kartierungen

Der archetypische Ansatz zur Struktur-Funktions-Analyse stellt eine Abkehr von früheren Methoden dar, die sich in erster Linie auf punktuelle Korrelationen zwischen einzelnen Gesichtsfeldpositionen und Sehnervenkopfssektoren konzentrierten.

Die Arbeit von Garway-Heath et al. (156) schuf den grundlegenden Rahmen für die Zuordnungen von Gesichtsfeldtestpunkten zu Sehnervenkopfreionen bei Normaldruckglaukom und erstellte eine klinisch nützliche Referenzkarte auf der Grundlage des anatomischen Verlaufs der retinalen Nervenfaserbündel. In ähnlicher Weise demonstrierten Weber et al. (160) durch planimetrische Analyse des Sehnervenkopfes die räumliche Beziehung zwischen Anatomie und Funktion bei Glaukomen und stellten Korrelationen zwischen den dünnsten Sektoren des neuroretinalen Rand und den entsprechenden perimetrischen Regionen her. Ihre Arbeit legte den Grundstein für das Verständnis, wie sich fokale Schäden sowohl strukturell als auch funktionell manifestieren, obwohl ihre Analyse auf eine kleinere Anzahl von Fällen mit fokalen Schadensmustern beschränkt war. Gardiner et al. (161) trieben dieses Forschungsgebiet voran, indem sie topografische Karten erstellten, die Korrelationen zwischen den Sektoren des Sehnervenkopfes und den Standorten des Gesichtsfeldes anhand empirischer Querschnittsdaten aufzeigten. Ihr Ansatz demonstrierte den Nutzen der Struktur-Funktions-Kartierung für Fälle von lokalisiertem glaukomatösem Verlust.

Unsere Ergebnisse ergänzen und erweitern das von Harwerth et al. (171) vorgeschlagene nicht-lineare Struktur-Funktions-Modell, das quantitative Beziehungen zwischen dem Verlust der Sehempfindlichkeit und der RNFL-Ausdünnung herstellt. Ihr Modell lieferte wichtige Informationen zum Verständnis der Ergebnisse klinischer Standardtests und der durch Glaukom verursachten neuronalen Verluste und zeigte prädiktive Beziehungen zwischen der RNFL-Dicke und der Sehempfindlichkeit aus der klinischen Perimetrie auf. Ihr Ansatz konzentrierte sich jedoch auf kontinuierliche Beziehungen und nicht auf die Erkennung diskreter Muster.

#### Vorteile des archetypischen Ansatzes

Die in dieser Studie angewandte archetypische Methodik bietet gegenüber herkömmlichen punktweisen Ansätzen mehrere Vorteile. Durch die Identifizierung und Analyse diskreter, klinisch erkennbarer Muster des Gesichtsfeldausfalls wurden die natürliche Häufung von Schäden erfasst, die bei Glaukomen auftreten und reduzieren gleichzeitig das bei der Analyse

einzelner Testpunkte auftretende Rauschen. Dieser Ansatz steht im Einklang mit dem Konzept, dass glaukomatöse Schäden vorhersehbaren Mustern folgen, die auf der Anatomie der Nervenfaserbündel der Netzhaut basieren, wie es von Jansonius et al. mathematisch beschrieben wurde (162). Die archetypische Analyse hat sich darüber hinaus als Verbesserung der Vorhersage des zukünftigen Ausbruchs eines Glaukoms bei Patienten mit okulärer Hypertension erwiesen.

Die bevorzugte Assoziation der Archetypen AT10 und AT13 mit NDG (60 % bzw. 35 %) im Vergleich zu den breiteren Mustern der Archetypen AT4 und AT7 steht im Einklang mit etablierten Beobachtungen, dass das NDG typischerweise mit lokaleren, zentralen Gesichtsfeldausfällen einhergeht. Diese klinische Unterscheidung wird strukturell bestätigt, da der Archetyp AT10 ( $20^{\circ}$  -  $96^{\circ}$ ) im Vergleich zum Archetyp AT4 ( $65^{\circ}$  -  $219^{\circ}$ ) eine geringere RNFL-Ausdünnung aufweist.

Jüngste genetische Erkenntnisse von Sekimitsu et al. (183) liefern biologische Belege für diese archetypischen Zusammenhänge. Ihre Ergebnisse stützen unsere Feststellung, dass NDG-assoziierte Archetypen eher lokalisierte Muster aufweisen. Umgekehrt standen die genetischen Risikowerte für das POWG in Zusammenhang mit einem vollständigen Gesichtsfeldausfall, aber einer geringeren Wahrscheinlichkeit für parazentrale Defekte, was mit unserer Beobachtung übereinstimmt, dass die Archetypen AT4 und AT7 breite Defektmuster mit einer umfangreicheren Beteiligung der RNFL aufweisen.

Diese übereinstimmenden Erkenntnisse deuten darauf hin, dass unterschiedliche pathophysiologische Wege an verschiedenen glaukomatösen Schadensmustern beteiligt sind, wobei NDG-assoziierte Gene diffusere pathologische Prozesse fördern.

### Klinische Relevanz und zukünftige Ausrichtungen

Die archetypische Struktur-Funktions-Analyse bietet mehrere potenzielle klinische Vorteile. Durch die Konzentration auf klinisch erkennbare Muster anstelle einzelner Testpunkte kann dieser Ansatz robustere und besser interpretierbare Bewertungen des Krankheitsverlaufs und den Behandlungserfolg liefern. Die diskrete Natur archetypischer Muster kann die Entwicklung musterbezogener Diagnose- und Überwachungsstrategien erleichtern.

Darüber hinaus stützt die Identifizierung räumlich kohärenter Struktur-Funktions-Beziehungen innerhalb archetypischer Muster die anatomische Grundlage dieser funktionellen Gruppierungen. Die Tatsache, dass jeder für die Struktur-Funktions-Beziehungsanalyse verwendete Archetyp einzigartige RNFL-Ausdünnungssignaturen aufweist, die ihren funktionellen Eigenschaften entsprechen, bestätigt die klinische Relevanz der archetypischen Klassifizierung und deutet auf potenzielle Anwendung in der personalisierten Glaukombehandlung hin.

Diese Ergebnisse zeigen, dass die archetypischen Muster glaukomatöser Gesichtsfelddefekte in Octopus-Perimeterdaten identifizierbar sind. Daraus ergibt sich die Perspektive, dass eine Integration der archetypischen Struktur-Funktions-Analyse in die Routinediagnostik einen Mehrwert für die Glaukomerkenung bieten könnte – sowohl im Hinblick auf die Früherkennung diskreter Defekte als auch für die standardisierte Verlaufsbeurteilung. Die Zerlegung eines Gesichtsfelds in Archetypen liefert eine funktionelle Darstellung, die potenziell sensitiver auf Veränderungen reagieren könnte als globale Indizes, wie der mittlere Defekt oder die Verlustvarianz. Ein solches Verfahren könnte in zukünftigen Anwendungen als Ergänzung zu etablierten Parametern dienen und die klinische Entscheidungsfindung unterstützen. Gleichwohl ist zu betonen, dass diese Arbeit ausschließlich auf bereits vorliegenden Gesichtsfelddaten basierte und die Implementierung der Archetypenanalyse in die klinische Perimetrie bislang nicht erfolgt ist. Ob sich die Methode in der praktischen Anwendung bewährt, muss daher in prospektiven Studien und durch technische Implementierung in einem Perimeter, wie beispielsweise dem Octopus-Perimeter, überprüft werden.

#### 11.3.4 Ein Blick in die Zukunft

##### Tiefe Archetypenanalyse

Die klassische Archetypenanalyse ist auf lineare Extrempunkte beschränkt (169). Die Tiefe Archetypenanalyse (engl. *Deep Archetypanalysis*, DAA) kann die Archetypen nichtlinear in einem durch neuronale Netze gelernten latenten Raum definieren und dadurch komplexe, hochdimensionale Muster besser erfassen und interpretierbar machen. Diese Kombination aus archetypischen Mustern und neuronaler Netze ermöglicht eine Früherkennung subtiler, präklinischer Veränderungen im Gesichtsfeld und bietet einen Mehrwert in der automatischen Erkennung und Überwachung von Glaukomen (178).

Diese Studie beschränkt sich auf die Entwicklung von Archetypen aus Gesichtsfelddaten eines Octopus-Perimeters und die Ergebnisse wurden nicht weiterführend mit einem neuronalen Netz kombiniert. Dadurch können keine Angaben dazu gemacht werden, inwiefern auf den vorliegenden Datensatz und Patientenkollektiv die mögliche Anwendung von DAA die Erkennung, Überwachung oder auch Prognose von einem Glaukom durch die verbesserte Mustererkennung weiterentwickelt werden kann, wie es in anderen Studien bereits geschehen ist (178, 187).

##### Forschung an den Kernen der retinalen Ganglienzellen

Die in dieser Studie entwickelten Archetypen ermöglichen eine differenzierte Identifikation glaukomatöser Muster im Gesichtsfeld. Die Implementierung eines solchen Analyseverfahrens

in den klinischen Alltag könnte die Früherkennung des Glaukoms deutlich erleichtern. Eine Prävention der Krankheitsentstehung selbst ist damit jedoch nicht möglich.

Ansätze in diese Richtung verfolgten Fry et al. (153), die versuchten, strukturelle Veränderungen der retinalen Ganglienzellen (RGC) frühzeitig darzustellen, um deren Degeneration und damit die Entwicklung eines glaukomatösen Schadens zu verhindern, da eine primäre Ursache des Glaukoms die irreversible Schädigung der RGCs ist. In einer Studie mittels bildgebenden Verfahren konnten Hood et al. (188) zeigen, dass funktionelle und strukturelle Veränderungen der RGCs messbar sind, bevor es zu einem perimetrisch nachweisbaren Gesichtsfeldausfall kommt. Gelingt es, diese Degeneration rechtzeitig zu verhindern, ließe sich die klassische Früherkennung auf das Niveau einer Glaukomprävention heben und in einem Stadium eingreifen, in dem die Schädigungen potenziell noch reversibel sind.

Dies verdeutlicht, dass die Früherkennung zellulärer Veränderungen langfristig die Entstehung glaukomatöser Gesichtsfeldausfällen verhindern könnte. Auch wenn diese Studie diesen Aspekt nicht weiterverfolgt, unterstreicht er die Bedeutung der kontinuierlichen Forschung im Bereich der Neuroprotektion, um das Glaukom umfassender zu verstehen und wirksam eindämmen zu können.

#### **11.4 Schlussfolgerung**

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die archetypische Analyse von Octopus-Gesichtsfelddaten die Identifizierung eindeutiger, klinisch relevanter Gesichtsfeldmuster ermöglicht. Diese Archetypen können als Bausteine für zukünftige automatisierte und personalisierte Ansätze bei Augenerkrankungen dienen, insbesondere bei der Diagnose und Überwachung des Glaukoms.

## 12 Zusammenfassung

Das Glaukom ist weltweit die zweithäufigste Ursache für eine irreversible Erblindung. Eine frühzeitige Diagnosestellung ist essenziell, wird jedoch durch die begrenzte Sensitivität und die subjektive Interpretation etablierter Gesichtsfelduntersuchungen erschwert. Klassische Klassifikationsschemata beruhen auf Experteneinschätzungen und bilden die Heterogenität glaukomatöser Gesichtsfeldausfälle nur unzureichend ab. Vor diesem Hintergrund bietet die Archypenanalyse einen datengetriebenen, objektiven Ansatz, der wiederkehrende Muster von Gesichtsfelddefekten identifiziert und somit neue Möglichkeiten zur Früherkennung und Verlaufsbeurteilung eröffnet.

Ziel dieser Arbeit war es, visuelle Archypen auf Basis von einem Datensatz eines Octopus-Perimeters zu charakterisieren, ihre klinische Validität zu prüfen und ihre Beziehung zu strukturellen Veränderungen der retinalen Nervenfaserschicht (RNFL) zu analysieren. Damit unterscheidet sich die vorliegende Studie wesentlich von früheren Studien, die fast ausschließlich Daten des Humphrey Field Analyzer nutzten und dort bereits die Relevanz und Robustheit der Archypenanalyse zeigen konnten. In dieser Arbeit haben wir untersucht, ob sich diese Befunde auch auf Daten des Octopus-Perimeters übertragen lassen und welche Unterschiede oder Gemeinsamkeiten sich zwischen beiden Systemen ergeben.

Hierfür wurden retrospektiv 27.309 verlässliche Gesichtsfelder von 17.941 Patienten untersucht, die mit der G1-Dynamic-Strategie des Octopus-Perimeters erhoben worden sind. Mittels 10-facher Kreuzvalidierung und BIC-basierter Modellselektion konnte die optimale Zahl von 14 Archypen (AT) bestimmt werden. Ergänzend wurden für eine Subkohorte von 1.829 glaukomatösen und 1.411 gesunden Augen Struktur-Funktions-Analysen durchgeführt, bei denen die Archypengewichte mit der zirkumpapillären retinalen Nervenfaserschichtdicke (cRNFL) aus OCT-Daten korreliert wurden.

Die Analyse ergab 14 distinktive Archypen: AT1 als normales Referenzmuster, AT2 als Oberlid-Artefakt, AT3 mit konzentrischem Gesichtsfeldverlust, AT4 als breiter inferiorer bogenförmiger Defekt, AT5 mit zentralem Skotom, AT6 mit temporaler Stufe/frühe Hemianopsie, AT7 als breiter superiorer bogenförmiger Defekt, AT8 mit temporaler Hemianopsie, AT9 mit globalem Verlust, AT10 als fokaler inferiorer bogenförmiger Defekt, AT11 mit zentraler Insel, AT12 mit nasotemporaler Hemianopsie, AT13 als schmaler superiorer bogenförmiger Defekt sowie AT14 als Lernartefakt. Besonders AT4, AT7, AT10 und AT13 zeigten eine enge Assoziation mit glaukomatösen Schädigungen. Die Struktur-Funktions-Analyse belegte eine topographisch präzise Übereinstimmung zwischen diesen funktionellen Mustern und fokaler RNFL-Dünnung.

Diese Ergebnisse unterstreichen, dass die Archetypenanalyse klinisch interpretierbare und reproduzierbare Muster liefert, die den Zusammenhang zwischen struktureller und funktioneller Schädigung beim Glaukom abbilden. Sie ermöglicht eine objektive Klassifikation, die über traditionelle Ansätze hinausgeht und könnte somit zur Verbesserung der Früherkennung, zur differenzierten Verlaufskontrolle und zur Unterstützung therapeutischer Entscheidung beitragen. Perspektivisch erscheint eine Integration in personalisierte Prognosemodelle vielversprechend.

### 13 Literaturverzeichnis

1. Weinreb RN, Khaw PT. Primary open-angle glaucoma. *Lancet*. 2004;363(9422):1711-20.
2. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 5th Edition. *Br J Ophthalmol*. 2021;105(Suppl 1):1-169.
3. Schiefer U, Papageorgiou E, Sample PA, Pascual JP, Selig B, Krapp E, et al. Spatial pattern of glaucomatous visual field loss obtained with regionally condensed stimulus arrangements. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(11):5685-9.
4. Germano RAS, Germano CS, Susanna FN, Susanna R. Patterns of Visual Field Loss in Early, Moderate, and Severe Stages of Open Angle Glaucoma. *J Glaucoma*. 2022;31(7):609-13.
5. Eisenack K, Villamayor-Tomas S, Epstein G, Kimmich C, Magliocca N, Manuel-Navarrete D, et al. Design and quality criteria for archetype analysis. *Ecology and Society*. 2019;24(3).
6. Keltner JL, Johnson CA, Cello KE, Edwards MA, Bandermann SE, Kass MA, et al. Classification of visual field abnormalities in the ocular hypertension treatment study. *Arch Ophthalmol*. 2003;121(5):643-50.
7. Elze T, Pasquale LR, Shen LQ, Chen TC, Wiggs JL, Bex PJ. Patterns of functional vision loss in glaucoma determined with archetypal analysis. *J R Soc Interface*. 2015;12(103).
8. Ehrlich AC, Raza AS, Ritch R, Hood DC. Modifying the Conventional Visual Field Test Pattern to Improve the Detection of Early Glaucomatous Defects in the Central 10°. *Transl Vis Sci Technol*. 2014;3(6):6.
9. Asaoka R. Mapping glaucoma patients' 30-2 and 10-2 visual fields reveals clusters of test points damaged in the 10-2 grid that are not sampled in the sparse 30-2 grid. *PLoS One*. 2014;9(6):e98525.
10. Grillo LM, Wang DL, Ramachandran R, Ehrlich AC, De Moraes CG, Ritch R, et al. The 24-2 Visual Field Test Misses Central Macular Damage Confirmed by the 10-2 Visual Field Test and Optical Coherence Tomography. *Transl Vis Sci Technol*. 2016;5(2):15.
11. Phu J, Kalloniatis M. Comparison of 10-2 and 24-2C Test Grids for Identifying Central Visual Field Defects in Glaucoma and Suspect Patients. *Ophthalmology*. 2021;128(10):1405-16.
12. Gloor B, Gloor E. [Detectability of glaucomatous visual field defects with the Octopus automatic perimeter. A comparison between program G-1 and programs 31 and 32 and their combinations]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 1986;188(1):33-8.
13. Roberti G, Manni G, Riva I, Holló G, Quaranta L, Agnifili L, et al. Detection of central visual field defects in early glaucomatous eyes: Comparison of Humphrey and Octopus perimetry. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186793.

14. Hood DC, Nguyen M, Ehrlich AC, Raza AS, Sliesoraityte I, De Moraes CG, et al. A Test of a Model of Glaucomatous Damage of the Macula With High-Density Perimetry: Implications for the Locations of Visual Field Test Points. *Transl Vis Sci Technol.* 2014;3(3):5.
15. Anderson DR, Feuer WJ, Alward WL, Skuta GL. Threshold equivalence between perimeters. *Am J Ophthalmol.* 1989;107(5):493-505.
16. Eysel U. Sehen: Licht, Auge und Abbildung. In: Brandes R, Lang F, Schmidt RF, editors. *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2019. p. 723-31.
17. Eysel U. Sehsystem und Augenbewegungen. In: Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S, editors. *Physiologie.* 10., vollständig überarbeitete Auflage ed: Georg Thieme Verlag KG; 2023.
18. Grehn F. *Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie des Auges.* Augenheilkunde. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2019. p. 5-21.
19. Amunts K, Bechmann I, Nitsch R, Paulsen F, Schmitt O, Wree A, et al. Nervensystem und Sinnesorgane. *Anatomie.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2010. p. 599-764.
20. Spraul CW, Lang GK. Glaskörper (Corpus vitreum). In: Lang GK, Lang SJ, editors. *Augenheilkunde.* 7., überarbeitete Auflage ed: Georg Thieme Verlag KG; 2024.
21. Eghrari AO, Riazuddin SA, Gottsch JD. Chapter Two - Overview of the Cornea: Structure, Function, and Development. In: Hejtmancik JF, Nickerson JM, editors. *Progress in Molecular Biology and Translational Science.* 134: Academic Press; 2015. p. 7-23.
22. DelMonte DW, Kim T. Anatomy and physiology of the cornea. *Journal of Cataract & Refractive Surgery.* 2011;37(3):588-98.
23. Danysh BP, Duncan MK. The lens capsule. *Exp Eye Res.* 2009;88(2):151-64.
24. Chang R, Budenz DL. New developments in optical coherence tomography for glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 2008;19(2):127-35.
25. Ludwig PE, Jessu R, Czyz CN. *Physiology, Eye.* StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing  
Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.
26. Lang GK, Lang SJ. Glaukom. In: Lang GK, Lang SJ, editors. *Augenheilkunde.* 7., überarbeitete Auflage ed: Georg Thieme Verlag KG; 2024.
27. Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *Jama.* 2014;311(18):1901-11.
28. Nguyen KH, Patel BC, Tadi P. *Anatomy, Head and Neck: Eye Retina.* StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.

29. Coupland SE, Bechrakis N, Kellner U. Allgemeiner Teil. In: Kellner U, Wachtlin J, editors. *Retina*. 1. Auflage ed: Thieme; 2008.
30. Szalai E, Nickerson JM, Grossniklaus HE. RPE-Histopathologie und Morphometrie. In: Klettner AK, Dithmar S, editors. *Das Retinale Pigmentepithel – Physiologie und Pathologie*. Cham: Springer International Publishing; 2024. p. 3-18.
31. Grehn F. Netzhaut. In: Grehn F, editor. *Augenheilkunde*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2019. p. 281-356.
32. Lang GE, Lang GK. Netzhaut (Retina). In: Lang GK, Lang SJ, editors. *Augenheilkunde*. 7., überarbeitete Auflage ed: Georg Thieme Verlag KG; 2024.
33. Jonas JB, Nguyen NX, Naumann GOH. The Retinal Nerve Fiber Layer in Normal Eyes. *Ophthalmology*. 1989;96(5):627-32.
34. Hommer A, Resch H. Glaukomtypische peripapilläre Veränderungen. In: Krieglstein GK, editor. *Glaukom 2007: Die Papille beim Glaukom*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2008. p. 91-9.
35. Chauhan BC, McCormick TA, Nicoleta MT, LeBlanc RP. Optic disc and visual field changes in a prospective longitudinal study of patients with glaucoma: comparison of scanning laser tomography with conventional perimetry and optic disc photography. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(10):1492-9.
36. Schuster AK, Erb C, Hoffmann EM, Dietlein T, Pfeiffer N. Diagnostik und Therapie der Glaukome. *Dtsch Arztebl International*. 2020;117(13):225-34.
37. DOG. Update 2024: Bewertung von Risikofaktoren für das Auftreten des Offenwinkelglaukoms. 2024.
38. Dietlein TS, Hermann MM, Jordan JF. The medical and surgical treatment of glaucoma. *Dtsch Arztebl Int*. 2009;106(37):597-605; quiz 6.
39. Bathija R, Gupta N, Zangwill L, Weinreb RN. Changing definition of glaucoma. *J Glaucoma*. 1998;7(3):165-9.
40. Naumann GOH. Glaucoma and Ocular Hypotony: Pathology of Abnormal Intraocular Pressure. *Pathology of the Eye*. New York, NY: Springer New York; 1986. p. 771-847.
41. Pfau N, Kern AO, Wolfram C, Kalcklösch M, Prütz F. *Blindheit und Sehbehinderung*. Robert Koch-Institut; 2017.
42. Bourne RRA, Jonas JB, Bron AM, Cicinelli MV, Das A, Flaxman SR, et al. Prevalence and causes of vision loss in high-income countries and in Eastern and Central Europe in 2015: magnitude, temporal trends and projections. *Br J Ophthalmol*. 2018;102(5):575-85.

43. Flaxman SR, Bourne RRA, Resnikoff S, Ackland P, Braithwaite T, Cicinelli MV, et al. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990-2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2017;5(12):e1221-e34.
44. Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2081-90.
45. Höhn R, Nickels S, Schuster AK, Wild PS, Münzel T, Lackner KJ, et al. Prevalence of glaucoma in Germany: results from the Gutenberg Health Study. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2018;256(9):1695-702.
46. Johnson DH, Brubaker RF. Glaucoma: An Overview. *Mayo Clinic Proceedings*. 1986;61(1):59-67.
47. Quigley HA. Glaucoma. *Lancet*. 2011;377(9774):1367-77.
48. Kaschke M, Donnerhacke KH, Rill M. *Optical Devices in Ophthalmology and Optometry: Technology, Design Principles, and Clinical Applications* 2014.
49. Alward WL. Biomedicine. A new angle on ocular development. *Science*. 2003;299(5612):1527-8.
50. Tamm ER, Braunger BM, Fuchshofer R. Intraocular Pressure and the Mechanisms Involved in Resistance of the Aqueous Humor Flow in the Trabecular Meshwork Outflow Pathways. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2015;134:301-14.
51. Fechtner RD, Weinreb RN. Mechanisms of optic nerve damage in primary open angle glaucoma. *Surv Ophthalmol*. 1994;39(1):23-42.
52. Pease ME, McKinnon SJ, Quigley HA, Kerrigan-Baumrind LA, Zack DJ. Obstructed axonal transport of BDNF and its receptor TrkB in experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41(3):764-74.
53. Agarwal R, Gupta SK, Agarwal P, Saxena R, Agrawal SS. Current concepts in the pathophysiology of glaucoma. *Indian J Ophthalmol*. 2009;57(4):257-66.
54. Bonomi L, Marchini G, Marraffa M, Bernardi P, Morbio R, Varotto A. Vascular risk factors for primary open angle glaucoma: the Egna-Neumarkt Study. *Ophthalmology*. 2000;107(7):1287-93.
55. Jonas JB, Aung T, Bourne RR, Bron AM, Ritch R, Panda-Jonas S. Glaucoma. *Lancet*. 2017;390(10108):2183-93.
56. Voigt AM, Grabitz S, Hoffmann EM, Schuster AK. Systemic Diseases in Primary Open-Angle Glaucoma. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2024;241(2):170-6.
57. Crowston JG, Bell KC. Primärer Winkelblock und Primäres Winkelblockglaukom. In: Pfeiffer N, Cursiefen C, Holz FG, Lagrèze WA, editors. *Die Augenheilkunde: Das Referenzwerk*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2025. p. 1-9.

58. Seah SK, Foster PJ, Chew PT, Jap A, Oen F, Fam HB, et al. Incidence of acute primary angle-closure glaucoma in Singapore. An island-wide survey. *Arch Ophthalmol*. 1997;115(11):1436-40.
59. Dandona L, Dandona R, Mandal P, Srinivas M, John RK, McCarty CA, et al. Angle-closure glaucoma in an urban population in southern India. The Andhra Pradesh eye disease study. *Ophthalmology*. 2000;107(9):1710-6.
60. Day AC, Baio G, Gazzard G, Bunce C, Azuara-Blanco A, Munoz B, et al. The prevalence of primary angle closure glaucoma in European derived populations: a systematic review. *Br J Ophthalmol*. 2012;96(9):1162-7.
61. He M, Jiang Y, Huang S, Chang DS, Munoz B, Aung T, et al. Laser peripheral iridotomy for the prevention of angle closure: a single-centre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;393(10181):1609-18.
62. Vazquez LE, Lee RK. Genomic and proteomic pathophysiology of pseudoexfoliation glaucoma. *Int Ophthalmol Clin*. 2014;54(4):1-13.
63. Pasutto F, Zenkel M, Hoja U, Berner D, Uebe S, Ferrazzi F, et al. Pseudoexfoliation syndrome-associated genetic variants affect transcription factor binding and alternative splicing of LOXL1. *Nat Commun*. 2017;8:15466.
64. Anastasopoulos E, Founti P, Topouzis F. Update on pseudoexfoliation syndrome pathogenesis and associations with intraocular pressure, glaucoma and systemic diseases. *Curr Opin Ophthalmol*. 2015;26(2):82-9.
65. Mastronikolis S, Pagkalou M, Baroutas G, Kyriakopoulou K, Makri O E, Georgakopoulos CD. Pseudoexfoliation syndrome: The critical role of the extracellular matrix in pathogenesis and treatment. *IUBMB Life*. 2022;74(10):995-1002.
66. Desai MA, Lee RK. The medical and surgical management of pseudoexfoliation glaucoma. *Int Ophthalmol Clin*. 2008;48(4):95-113.
67. Thomas MN, Skopiński P, Roberts H, Woronkiewicz M. The Ocular Surface and the Anterior Segment of the Eye in the Pseudoexfoliation Syndrome: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci*. 2025;26(2).
68. Scuderi G, Contestabile MT, Scuderi L, Librando A, Fenicia V, Rahimi S. Pigment dispersion syndrome and pigmentary glaucoma: a review and update. *International Ophthalmology*. 2019;39(7):1651-62.
69. Niyadurupola N, Broadway DC. Pigment dispersion syndrome and pigmentary glaucoma--a major review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2008;36(9):868-82.
70. Cutolo CA, Bonzano C, Scotto R, Iester M, Bagnis A, Pizzorno C, et al. Moving beyond the Slit-Lamp Gonioscopy: Challenges and Future Opportunities. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(12).

71. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Bengtsson B, Hussein M. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol*. 2002;120(10):1268-79.
72. Yanoff M, Duker JS. *Ophthalmology E-Book: Elsevier Health Sciences*; 2018.
73. Li T, Lindsley K, Rouse B, Hong H, Shi Q, Friedman DS, et al. Comparative Effectiveness of First-Line Medications for Primary Open-Angle Glaucoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Ophthalmology*. 2016;123(1):129-40.
74. Pfeiffer N. Medikamentöse Glaukomtherapie. In: Pfeiffer N, Cursiefen C, Holz FG, Lagrèze WA, editors. *Die Augenheilkunde: Das Referenzwerk*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2025. p. 1-9.
75. Burk A, Burk R. Untersuchungen. In: Burk A, Burk R, editors. *Checkliste Augenheilkunde. 6., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage ed: Georg Thieme Verlag KG*; 2018.
76. Übersetzung D, Nentwich M. Kapitel 1 - Untersuchungstechniken. In: Salmon JF, editor. *Kanskis Klinische Ophthalmologie (Neunte Ausgabe)*. Munich: Urban & Fischer; 2023. p. 1-36.
77. Bowling B, Kanski, J. J. *Klinische Ophthalmologie. 7. deutsche Auflage ed. München: Elsevier GmbH*; 2012.
78. Lämmer R, Huchzermeyer C. [Value of Perimetric Measurements for Glaucoma Detection]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2021.
79. Racette L, Fischer M, Bebie H, Holló G, Johnson C, Matsumoto C. *Visual Field Digest 2016*.
80. Leydhecker W. Perimetrie. *Die Glaukome in der Praxis: Ein Leitfaden*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1991. p. 81-90.
81. Monhart M AP. Eine kurz(weilig)e Geschichte der Perimetrie. *Ophta*. 2020.
82. Automated perimetry. *American Academy of Ophthalmology. Ophthalmology*. 1996;103(7):1144-51.
83. Anderson DR. Standard perimetry. *Ophthalmol Clin North Am*. 2003;16(2):205-12, vi.
84. Johnson CA, Wall M, Thompson HS. A history of perimetry and visual field testing. *Optom Vis Sci*. 2011;88(1):E8-15.
85. Krieglstein GKH, Burk, R., Dietlein, Th., Funk, J., Grehn, F., Hommer, A. B., Michelson, G. *Glaukom 2006 - Eine Konsensus-Konferenz: Springer Medizin Verlag, Heidelberg*; 2007.

86. Hommer AB. Sinnesphysiologie und funktionelle Diagnostik. In: Kriegelstein GK, editor. Glaukom 2006: Eine Konsensus-Konferenz. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2007. p. 51-81.
87. Garway-Heath DF, Zhu H, Cheng Q, Morgan K, Frost C, Crabb DP, et al. Combining optical coherence tomography with visual field data to rapidly detect disease progression in glaucoma: a diagnostic accuracy study. *Health Technol Assess*. 2018;22(4):1-106.
88. Weijland A, Fankhauser FI, Bebie H, Flammer J, editors. Automated perimetry : visual field digest2004.
89. Bosworth CF, Sample PA, Johnson CA, Weinreb RN. Current practice with standard automated perimetry. *Semin Ophthalmol*. 2000;15(4):172-81.
90. Systems H. HUMPHREY® FIELD ANALYZER II BENUTZERHANDBUCH. Modelle 720, 730, 735, 740, 745, 750 ed1999. 298 p.
91. Hood DC, Kardon RH. A framework for comparing structural and functional measures of glaucomatous damage. *Prog Retin Eye Res*. 2007;26(6):688-710.
92. Ruia S, Tripathy K. Humphrey Visual Field. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing  
Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.
93. King AJ, Taguri A, Wadood AC, Azuara-Blanco A. Comparison of two fast strategies, SITA Fast and TOP, for the assessment of visual fields in glaucoma patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2002;240(6):481-7.
94. Bengtsson B, Heijl A. Evaluation of a new perimetric threshold strategy, SITA, in patients with manifest and suspect glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand*. 1998;76(3):268-72.
95. Bengtsson B, Heijl A. SITA Fast, a new rapid perimetric threshold test. Description of methods and evaluation in patients with manifest and suspect glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand*. 1998;76(4):431-7.
96. Costa VP, Zangalli CS, Jammal AA, Medeiros FA, Miyazaki J, Perez V, et al. 24-2 SITA Standard versus 24-2 SITA Faster in Perimetry-Naive Normal Subjects. *Ophthalmol Glaucoma*. 2023;6(2):129-36.
97. Heijl A, Patella VM, Chong LX, Iwase A, Leung CK, Tuulonen A, et al. A New SITA Perimetric Threshold Testing Algorithm: Construction and a Multicenter Clinical Study. *Am J Ophthalmol*. 2019;198:154-65.
98. Weber J, Klimaschka T. Test time and efficiency of the dynamic strategy in glaucoma perimetry. *Ger J Ophthalmol*. 1995;4(1):25-31.
99. H D. Die optometrische Untersuchung. 3. Auflage ed: Thieme; 2024.

100. Wild JM, Searle AE, Dengler-Harles M, O'Neill EC. Long-term follow-up of baseline learning and fatigue effects in the automated perimetry of glaucoma and ocular hypertensive patients. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1991;69(2):210-6.
101. Wu Z, Medeiros FA. Recent developments in visual field testing for glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2018;29(2):141-6.
102. Weber J, Schultze T, Ulrich H. The visual field in advanced glaucoma. *Int Ophthalmol*. 1989;13(1-2):47-50.
103. Bebie H, Flammer J, Bebie T. The cumulative defect curve: separation of local and diffuse components of visual field damage. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1989;27(1):9-12.
104. Brusini P, Johnson CA. Staging functional damage in glaucoma: review of different classification methods. *Surv Ophthalmol*. 2007;52(2):156-79.
105. Mills RP, Budenz DL, Lee PP, Noecker RJ, Walt JG, Siegartel LR, et al. Categorizing the stage of glaucoma from pre-diagnosis to end-stage disease. *Am J Ophthalmol*. 2006;141(1):24-30.
106. Scheuerle AF, Schiefer U, Rohrschneider K. Funktionsdiagnostische Möglichkeiten bei fortgeschrittenem oder präterminalem Glaukom. *Der Ophthalmologe*. 2012;109(4):337-44.
107. Hommer A. Entwicklung von Diagnose und Therapie des Glaukoms in den letzten 200 Jahren und der Beitrag der Wiener Augenklinik. *Spektrum der Augenheilkunde*. 2013;27(1):62-6.
108. Lauber H. Spezielle Pathologie des Gesichtsfeldes. In: Lauber H, editor. *Das Gesichtsfeld Untersuchungsgrundlagen, Physiologie und Pathologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1944. p. 160-446.
109. Le PH, Kaur K, Patel BC. *Optical Coherence Tomography Angiography*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
- Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.
110. Deng C, Liu Z, Zhao R, Shi B. Intravascular imaging and functional assessment for coronary in-stent restenosis: Current status and future directions. *Int J Cardiol*. 2025;421:132918.
111. Badiu IM, Korecka K, Orzan AO, Spadafora M, Longo C, Forsea AM, et al. A Review of Non-Invasive Skin Imaging in Merkel Cell Carcinoma: Diagnostic Utility and Clinical Implications. *Cancers (Basel)*. 2024;16(21).
112. Husvogt L, Ploner S, Maier A. Optical Coherence Tomography. In: Maier A, Steidl S, Christlein V, Hornegger J, editors. *Medical Imaging Systems: An Introductory Guide*. Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 251-61.
113. Aumann S, Donner S, Fischer J, Müller F. Optical Coherence Tomography (OCT): Principle and Technical Realization. In: Bille JF, editor. *High Resolution Imaging in Microscopy*

and Ophthalmology: New Frontiers in Biomedical Optics. Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 59-85.

114. Fercher AF, Mengedocht K, Werner W. Eye-length measurement by interferometry with partially coherent light. *Opt Lett*. 1988;13(3):186-8.

115. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical coherence tomography. *Science*. 1991;254(5035):1178-81.

116. Michelson AA, Morley EW. On the relative motion of the Earth and the luminiferous ether. *American Journal of Science*. 1887;s3-34:333--45.

117. Wang C, Kim J, Jin C, Leong P, McEwan A. Review: Near infrared spectroscopy in optical coherence tomography. *Journal of Near Infrared Spectroscopy*. 2012;20:237.

118. Horstmann J, Lankenau E. Physikalische Grundlagen der Vorderabschnitts-OCT. In: Heindl LM, Siebelmann S, editors. *Optische Kohärenztomographie des vorderen Augenabschnitts: Atlas*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2022. p. 21-41.

119. Drexler W, Fujimoto JG. State-of-the-art retinal optical coherence tomography. *Prog Retin Eye Res*. 2008;27(1):45-88.

120. Kampik A GF. *Augenärztliche Diagnostik*. H H, editor. Stuttgart: Thieme; 2003.

121. Wojtkowski M, Leitgeb R, Kowalczyk A, Bajraszewski T, Fercher AF. In vivo human retinal imaging by Fourier domain optical coherence tomography. *J Biomed Opt*. 2002;7(3):457-63.

122. Zangwill LM, Weinreb RN, Berry CC, Smith AR, Dirkes KA, Coleman AL, et al. Racial differences in optic disc topography: baseline results from the confocal scanning laser ophthalmoscopy ancillary study to the ocular hypertension treatment study. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(1):22-8.

123. HeidelbergEngineering. SPECTRALIS®HRA+OCTGebrauchsanweisung

Softwareversion 5.7. Heidelberg

Engineering GmbH. 2013:16-9; 57-9; 129; 260-70;74-77; 69-70.

124. Mardin C. [Optical Coherence Tomography in Glaucomas: Tips and Tricks]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2020;237(4):539-51.

125. Tasman W. History of Retina 1896&#x2013;1996. *Ophthalmology*. 1996;103:S143-S52.

126. Oh JK, Ryu J, Tsang SH. Fundus Photography Methodologies to Assess RP Patients. In: Tsang SH, Quinn PMJ, editors. *Retinitis Pigmentosa*. New York, NY: Springer US; 2023. p. 81-90.

127. Mizuno K, Majima A, Ozawa K, Ito H. Fundus photography in red-free light (rhodopsin photography). *Vision Res*. 1968;8(4):481-2.

128. 1.7 Rotfreie Fotografie und Nahinfrarot-Fotografie. 2010 2014/04/04. In: Atlas des Augenhintergrundes [Internet]. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG. Available from: <http://www.thieme-connect.de/products/ebooks/lookinside/10.1055/b-0034-40449>.
129. Kellner S, Weinitz S, Farmand G, Kellner U. [Near-infrared Fundus Autofluorescence: Clinical Application and Diagnostic Relevance]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2022;239(8):1059-76.
130. Beniz LAF, Campos VP, Medeiros FA. Optical Coherence Tomography Versus Optic Disc Photo Assessment in Glaucoma Screening. *Journal of Glaucoma.* 2024;33(8S).
131. Beisse F. [From visual field to optic pathway lesion]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2015;232(2):211-20; quiz 21-2.
132. Cho KH, Sato N, Yamamoto M, Watanabe G, Taniguchi S, Murakami G, et al. Histology of the optic nerve head with special reference to the layer-specific distribution of composite fibers at and near the lamina cribrosa: An immunohistochemical study using specimens from elderly donated cadavers. *Annals of Anatomy - Anatomischer Anzeiger.* 2023;247:152051.
133. Schrems-Hoesl LM, Schrems WA, Laemmer R, Kruse FE, Mardin CY. Precision of Optic Nerve Head and Retinal Nerve Fiber Layer Parameter Measurements by Spectral-domain Optical Coherence Tomography. *J Glaucoma.* 2018;27(5):407-14.
134. Vogt A. Herstellung eines gelbblauen Lichtfiltrates, in welchem die Macula centralis in vivo in gelber Färbung erscheint, die Nervenfasern der Netzhaut und andere feine Einzelheiten derselben sichtbar werden, und der Grad der Gelbfärbung der Linse ophthalmoskopisch nachweisbar ist. *Albrecht von Graefes Archiv für Ophthalmologie.* 1913;84(2):293-311.
135. Hoyt WF, Frisén L, Newman NM. Fundoscopy of nerve fiber layer defects in glaucoma. *Invest Ophthalmol.* 1973;12(11):814-29.
136. Leung CKS, Guo PY, Lam AKN. Retinal Nerve Fiber Layer Optical Texture Analysis: Involvement of the Papillomacular Bundle and Papillofoveal Bundle in Early Glaucoma. *Ophthalmology.* 2022;129(9):1043-55.
137. Kamalipour A, Moghimi S, Khosravi P, Tansuebchueasai N, Vasile C, Adelpour M, et al. Retinal Nerve Fiber Layer Optical Texture Analysis and 10-2 Visual Field Assessment in Glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2024;266:118-34.
138. Gmeiner JM, Schrems WA, Mardin CY, Laemmer R, Kruse FE, Schrems-Hoesl LM. 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):Oct575-84.
139. Mardin CY. [Structural diagnostics of course observation for glaucoma]. *Ophthalmologie.* 2013;110(11):1036-44.
140. Kurimoto Y, Matsuno K, Kaneko Y, Umihira J, Yoshimura N. Asymmetries of the retinal nerve fibre layer thickness in normal eyes. *Br J Ophthalmol.* 2000;84(5):469-72.

141. Grehn F. Sehnerv. In: Grehn F, editor. *Augenheilkunde*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2019. p. 375-97.
142. Jonas JB, Gusek GC, Naumann GO. Optic disc, cup and neuroretinal rim size, configuration and correlations in normal eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1988;29(7):1151-8.
143. Cavallotti C, Pacella E, Pescosolido N, Tranquilli-Leali FM, Feher J. Age-related changes in the human optic nerve. *Can J Ophthalmol*. 2002;37(7):389-94.
144. Reis AS, Sharpe GP, Yang H, Nicoleta MT, Burgoyne CF, Chauhan BC. Optic disc margin anatomy in patients with glaucoma and normal controls with spectral domain optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2012;119(4):738-47.
145. Abstracts. *Der Ophthalmologe*. 2013;110(1):1-166.
146. Gao XR, Wu F, Yuhas PT, Rasel RK, Chiariglione M. Automated vertical cup-to-disc ratio determination from fundus images for glaucoma detection. *Sci Rep*. 2024;14(1):4494.
147. Glück R, Rohrschneider K, Kruse FE, Völcker HE. [Detection of glaucomatous nerve fiber damage. Laser polarimetry in comparison with equivalent visual field loss]. *Ophthalmologe*. 1997;94(11):815-20.
148. Denniss J, Turpin A, McKendrick AM. Relating optical coherence tomography to visual fields in glaucoma: structure-function mapping, limitations and future applications. *Clin Exp Optom*. 2019;102(3):291-9.
149. Malik R, Swanson WH, Garway-Heath DF. 'Structure-function relationship' in glaucoma: past thinking and current concepts. *Clin Exp Ophthalmol*. 2012;40(4):369-80.
150. Kerrigan-Baumrind LA, Quigley HA, Pease ME, Kerrigan DF, Mitchell RS. Number of ganglion cells in glaucoma eyes compared with threshold visual field tests in the same persons. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41(3):741-8.
151. Micieli JA, Newman NJ, Biousse V. The role of optical coherence tomography in the evaluation of compressive optic neuropathies. *Curr Opin Neurol*. 2019;32(1):115-23.
152. Hood DC. Does Retinal Ganglion Cell Loss Precede Visual Field Loss in Glaucoma? *J Glaucoma*. 2019;28(11):945-51.
153. Fry LE, Fahy E, Chrysostomou V, Hui F, Tang J, van Wijngaarden P, et al. The coma in glaucoma: Retinal ganglion cell dysfunction and recovery. *Prog Retin Eye Res*. 2018;65:77-92.
154. Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, Mansouri K, Weinreb RN. The structure and function relationship in glaucoma: implications for detection of progression and measurement of rates of change. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(11):6939-46.
155. Townsend KA, Wollstein G, Schuman JS. Imaging of the retinal nerve fibre layer for glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(2):139-43.

156. Garway-Heath DF, Poinosawmy D, Fitzke FW, Hitchings RA. Mapping the visual field to the optic disc in normal tension glaucoma eyes. *Ophthalmology*. 2000;107(10):1809-15.
157. Lamparter J, Russell RA, Zhu H, Asaoka R, Yamashita T, Ho T, et al. The influence of intersubject variability in ocular anatomical variables on the mapping of retinal locations to the retinal nerve fiber layer and optic nerve head. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(9):6074-82.
158. Radius RL, Anderson DR. The course of axons through the retina and optic nerve head. *Arch Ophthalmol*. 1979;97(6):1154-8.
159. Fitzgibbon T, Taylor SF. Retinotopy of the human retinal nerve fibre layer and optic nerve head. *J Comp Neurol*. 1996;375(2):238-51.
160. Weber J, Dannheim F, Dannheim D. The topographical relationship between optic disc and visual field in glaucoma. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1990;68(5):568-74.
161. Gardiner SK, Johnson CA, Cioffi GA. Evaluation of the structure-function relationship in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(10):3712-7.
162. Jansonius NM, Nevalainen J, Selig B, Zangwill LM, Sample PA, Budde WM, et al. A mathematical description of nerve fiber bundle trajectories and their variability in the human retina. *Vision Res*. 2009;49(17):2157-63.
163. Watson AB. A formula for human retinal ganglion cell receptive field density as a function of visual field location. *J Vis*. 2014;14(7).
164. Denniss J, McKendrick AM, Turpin A. An anatomically customizable computational model relating the visual field to the optic nerve head in individual eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(11):6981-90.
165. Thompson AC, Jammal AA, Medeiros FA. A Review of Deep Learning for Screening, Diagnosis, and Detection of Glaucoma Progression. *Transl Vis Sci Technol*. 2020;9(2):42.
166. Keltner JL, Johnson CA, Cello KE, Edwards MA, Bandermann SE, Kass MA, et al. Classification of Visual Field Abnormalities in the Ocular Hypertension Treatment Study. *Archives of Ophthalmology*. 2003;121(5):643-50.
167. Hartigan JA, Wong MA. Algorithm AS 136: A k-means clustering algorithm. *Journal of the royal statistical society series c (applied statistics)*. 1979;28(1):100-8.
168. Branco J, Elze T, Wang JK, Pasquale LR, Garvin MK, Kardon R, et al. Archetypal analysis of longitudinal visual fields for idiopathic intracranial hypertension patients presenting in a clinic setting. *PLOS Digit Health*. 2023;2(5):e0000240.
169. Cutler A, and Breiman L. Archetypal Analysis. *Technometrics*. 1994;36(4):338-47.
170. Eugster MJA, Leisch F. From Spider-Man to Hero — Archetypal Analysis in R. *Journal of Statistical Software*. 2009;30(8):1 - 23.

171. Harwerth RS, Wheat JL, Fredette MJ, Anderson DR. Linking structure and function in glaucoma. *Prog Retin Eye Res.* 2010;29(4):249-71.
172. Cai S, Elze T, Bex PJ, Wiggs JL, Pasquale LR, Shen LQ. Clinical Correlates of Computationally Derived Visual Field Defect Archetypes in Patients from a Glaucoma Clinic. *Curr Eye Res.* 2017;42(4):568-74.
173. Wang M, Shen LQ, Pasquale LR, Petrakos P, Formica S, Boland MV, et al. An Artificial Intelligence Approach to Detect Visual Field Progression in Glaucoma Based on Spatial Pattern Analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019;60(1):365-75.
174. Wang M, Shen LQ, Pasquale LR, Boland MV, Wellik SR, De Moraes CG, et al. Artificial Intelligence Classification of Central Visual Field Patterns in Glaucoma. *Ophthalmology.* 2020;127(6):731-8.
175. Yousefi S, Elze T, Pasquale LR, Saeedi O, Wang M, Shen LQ, et al. Monitoring Glaucomatous Functional Loss Using an Artificial Intelligence-Enabled Dashboard. *Ophthalmology.* 2020;127(9):1170-8.
176. Choi EY, Li D, Fan Y, Pasquale LR, Shen LQ, Boland MV, et al. Predicting Global Test-Retest Variability of Visual Fields in Glaucoma. *Ophthalmol Glaucoma.* 2021;4(4):390-9.
177. Wang M, Tichelaar J, Pasquale LR, Shen LQ, Boland MV, Wellik SR, et al. Characterization of Central Visual Field Loss in End-stage Glaucoma by Unsupervised Artificial Intelligence. *JAMA Ophthalmol.* 2020;138(2):190-8.
178. Thakur A, Goldbaum M, Yousefi S. Convex Representations Using Deep Archetypal Analysis for Predicting Glaucoma. *IEEE J Transl Eng Health Med.* 2020;8:3800107.
179. Singh RK, Smith S, Fingert J, Gordon M, Kass M, Scheetz T, et al. Machine Learning-Derived Baseline Visual Field Patterns Predict Future Glaucoma Onset in the Ocular Hypertension Treatment Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2024;65(2):35.
180. Kang JH, Wang M, Frueh L, Rosner B, Wiggs JL, Elze T, et al. Cohort Study of Race/Ethnicity and Incident Primary Open-Angle Glaucoma Characterized by Autonomously Determined Visual Field Loss Patterns. *Transl Vis Sci Technol.* 2022;11(7):21.
181. Kim H, Moon S, Lee J, Kim E, Jin SW, Kim JL, et al. Fuzzy clustering of 24-2 visual field patterns can detect glaucoma progression. *PLoS One.* 2024;19(9):e0309011.
182. Szanto D, Wall M, Chong LX, Woods B, Elze T, Wang JK, et al. Archetypal Analysis Reveals Consistent Visual Field Patterns for Stimulus Sizes III and V in Glaucoma and NAION. *Transl Vis Sci Technol.* 2024;13(12):15.
183. Sekimitsu S, Selvan K, Zhao Y, Hashemabad SK, Eslami M, Wang M, et al. Genetic Risk for Open-Angle Glaucoma Subtypes Is Associated with Specific Visual Field Defect Classes. *Ophthalmology.* 2025.
184. Prechelt L. Automatic early stopping using cross validation: quantifying the criteria. *Neural Netw.* 1998;11(4):761-7.

185. Schwarz G. Estimating the Dimension of a Model. *The Annals of Statistics*. 1978;6(2):461-4.

186. Kass RE, Raftery AE. Bayes Factors. *Journal of the American Statistical Association*. 1995;90(430):773-95.

187. Ling XC, Chen HS, Yeh PH, Cheng YC, Huang CY, Shen SC, et al. Deep Learning in Glaucoma Detection and Progression Prediction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomedicines*. 2025;13(2).

188. Hood DC, Raza AS, de Moraes CG, Liebmann JM, Ritch R. Glaucomatous damage of the macula. *Prog Retin Eye Res*. 2013;32:1-21.

## **14 Danksagung**

## **15 Tabellarischer Lebenslauf**