

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

Mikrostrukturen und Mikrovaskularität beim Glaukom

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

Vorgelegt von

Lukas Eales
aus Erbach im Odenwald

Mainz, 2024

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Hansjörg Schild

1. Gutachter: PD Dr. med. habil. Juliane Matlach

2. Gutachter: PD Dr. med. Heike Elflein

Tag der Promotion: 04. April 2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	iii
Abbildungsverzeichnis	iv
Tabellenverzeichnis	v
1. Einleitung	1
2. Literaturdiskussion.....	3
2.1 Glaukom.....	3
2.2 Epidemiologie.....	3
2.3 Einteilung	4
2.4 Symptome	5
2.5 Pathogenese und Verlauf.....	6
2.6 Therapie	8
2.7 Diagnostik	8
2.7.1 Tonometrie	9
2.7.2 Perimetrie.....	10
2.7.3 Gonioskopie (Kammerwinkeluntersuchung)	12
2.7.4 Spaltlampe/Funduskopie	13
2.7.5 Optische Kohärenztomografie	14
2.7.6 Retinale Fotorezeptoren	18
2.7.7 OCT-Angiografie	19
2.7.8 ERG	21
3. Patienten & Methoden	23
3.1 Studiendesign	23
3.2 Patienten	23
3.3 Untersuchungsmethoden	25
3.3.1 Voruntersuchungen	25
3.3.2 Hauptuntersuchungen	25
3.3.2.1 Untersuchungstechnik OCT mit HMM	26
3.3.2.2 Automatische Zapfenzählung	27
3.3.2.3 Ganglienzellparameter (GCL), Outer Nuclear Layer (ONL).....	29
3.3.2.4 Peripapilläre Retinale Nervenfaserschicht (pRNFL).....	30
3.3.2.5 OCT-Angiographie	31
3.3.2.6 Multifokales ERG.....	32
3.4 Statistische Methodik	33
3.5 Literaturrecherche	34
4 Ergebnisse	35
4.1.1 Studienpopulation.....	35
4.1.2 Gesichtsfeld:	39
4.1.3 Visus:	40

4.2 Untersuchungen OCT	40
4.2.1 Ganglienzellparameter (GCL).....	40
4.2.2 Peripapilläre Nervenfaserschichtdicke μm (pRNFL)	43
4.2.3 - kapilläre Flussdichte.....	45
4.2.4 Retinale Zapfendichte.....	47
4.2.5 ONL.....	50
4.3 ERG	52
4.3.1 P1-Welle	52
4.3.2 N1-Welle	53
5 Diskussion.....	55
Allgemeine Fragestellung.....	55
5.1 Patientencharakteristika	55
5.2 GCL-Dicke	56
5.3 RNFL.....	57
5.4 Bildgebung HMM, Auszählung	59
5.5 Zapfendichte	62
5.6 Zapfenfunktion ERG.....	63
5.7 OCT-A Kapillarstruktur	65
5.8 ONL	67
6. Zusammenfassung	68
7. Literaturverzeichnis.....	70
8. Anhang	75
9. Erklärung.....	77
10. Danksagung	78
11. Lebenslauf.....	79

Abkürzungsverzeichnis

AMD	Altersbedingte Makuladegeneration
ANOVA	Einfaktorielle Varianzanalyse
BMO	Bruch Membran Öffnung
CDR	Cup Disc Ratio
CI	Konfidenzintervall (engl. Confidence Intervall)
cSLO	Konfokales Scanning Laser Ophthalmoskop
dB	Dezibel
dpt	Dioptrie
EGS	European Glaucoma Society
ERG	Elektroretinogramm
FLA	Fluoreszenzangiographie
GAT	Applanationstonometrie nach Goldmann
GCL	Ganglienzellschicht (engl. Ganglien Cell Layer)
HMM	Vergrößerungslinse (engl. High Magnification Module)
HRA	Heidelberg Retina Angiograph
HR-Mode	Hochauflösender Bildmodus (engl. High Resolution)
HRT	Heidelberg Retina Tomograph
Hz	Hertz
ILM	Innere Limitierende Membran, Innere Limitierende Membran
ISNT-Regel	Inferior-Superior-Nasal-Temporal-Regel
LoG Blob Detection	Laplacian of Gaussian Blob Detection Methode
logMAR	Logarithmus der kleinsten Auflösung (engl. logarithm of the smallest angle of resolution)
Macl	Makula Inferior
MacM	Makula Mitte
MacS	Makula Superior
MD	Mittlere Defekttiefe
mfERG	multifokales Elektroretinogramm
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
N1	N1-Welle des Elektroretinogramms
N2	N2-Welle des Elektroretinogramms
NDG	Normaldruckglaukom
NI	Nasal Inferior
NM	Nasal Mitte
NS	Nasal Superior
OCT	Optische Kohärenztomographie (engl. Optic Coherence Tomography)
OCT-A	Optische Kohärenztomographie Angiographie
ONH	Sehnervenkopf (engl. Optic Nerve Head)
ONL	Outer Nuclear Layer
P1	P1-Welle des Elektroretinogramms
POWG	Primäres Offenwinkelglaukom
PSD/sLV	Wurzel der Verlustvarianz
RNFL	Retinale Nervenfaserschicht (engl. Retinal Nerve Fiber Layer)
SAP	Standardisierte Automatische Perimetrie
TI	Temporal Inferior
TM	Temporal Mitte
TS	Temporal Superior (Abschnitt des Augenhintergrundes)

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Gegenüberstellung Gesichtsfelddefekte in der Perimetrie.....	11
Abbildung 2 Goldmann Perimetrie	12
Abbildung 3 Fundusfoto glaukomatöse Papillenexkavation.....	14
Abbildung 4 OCT- RNFL ISNT-Regel.....	15
Abbildung 5 OCT, RNFL Glaukom.....	16
Abbildung 6 Vergleich Netzhautdicke Normal und Glaukom.	17
Abbildung 7 Darstellung Zapfenmosaik mit SD-OCT mit HMM-Vorsatzlinse.	19
Abbildung 8 OCTA Vergleich Normal vs. Glaukom.	20
Abbildung 9 ERG. Darstellung der Ergebnisse des ERG.	22
Abbildung 10 HMM-Bild eines gesunden Probanden.	26
Abbildung 11 Anordnung der 6° Bildausschnitte anhand des Augenhintergrundes eines rechten Auges.....	27
Abbildung 12 Automatisierte Zapfenzählung.....	29
Abbildung 13 OCT-Segmentierungsraster.....	30
Abbildung 14 RNFL-Vergleich.	31
Abbildung 15 OCTA Makula.....	32
Abbildung 16 Gruppen ERG.....	33
Abbildung 17 Anzahl der Studienteilnehmer verteilt auf die Gruppen.....	35
Abbildung 18 Boxplot Altersverteilung Normalprobanden vs. Glaukompatienten.....	38
Abbildung 19 Boxplot Altersverteilung Normalprobanden und Glaukomuntergruppen.....	39
Abbildung 20 Boxplot des mittleren Gesichtsfelddefektes Normal vs. Glaukomuntergruppen	40
Abbildung 21 Dichtekarte der GCL.	41
Abbildung 22 Boxplot Vergleich der makulären Ganglienzellschichtdicke Normal vs. Glaukomuntergruppen.....	42
Abbildung 23 Vergleich GCL-Dicke in Bereichen mit VF-Defekten.....	43
Abbildung 24 Boxplot RNFL Normal vs. Glaukomuntergruppen.....	44
Abbildung 25 RNFL-Vergleich.	45
Abbildung 26 OCTA Glaukom vs. Normal.....	46

Abbildung 27 Boxplot Gefäßdichte in % Normalprobanden vs. Glaukompatienten	47
Abbildung 28 Boxplot Vergleich der Zapfendichte Normal vs. Glaukom	48
Abbildung 29 Zapfendichte Vergleich zwischen Glaukom und Normal in Bereichen mit Gesichtsfelddefekten.	49
Abbildung 30 Boxplot Vergleich ONL Normal vs. Glaukom	50
Abbildung 31 Boxplot Vergleich P1-Amplitude in Mikrovolt Normalprobanden vs. Glaukompatienten	52
Abbildung 32 Boxplot Vergleich N1-Amplitude in Mikrovolt Normalprobanden vs. Glaukompatienten	53
Abbildung 33 Vergleich der Aufnahmequalität.....	60
Abbildung 34 Zapfenzählung.....	61

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Quelle: modifiziert nach den EGS_Guidelines_4_German.pdf	5
Tabelle 2 Patientencharakteristika	37
Tabelle 3 Vergleich der makulären Ganglienzellschichtdicke Normal vs. Glaukomuntergruppen.....	41
Tabelle 4 Vergleich der peripapillären Nervenfaserschicht Normal vs. Glaukomuntergruppen	44
Tabelle 5 Vergleich der Zapfendichte Normal vs. Glaukom.....	48
Tabelle 6 Vergleich der Outer Nuclear Layer Normal vs. Glaukomuntergruppen	51
Tabelle 7 ERG P1- und N1-Welle Vergleich Normal vs. Glaukomuntergruppen.....	54

1. Einleitung

Das Glaukom ist eine degenerative Sehnervenerkrankung, bei der durch einen irreversiblen Verlust retinaler Ganglienzellen und deren Axone eine progrediente Schädigung des Sehnervens entsteht und die mit charakteristischen Gesichtsfeldausfällen assoziiert ist (1). Weltweit stellt das Glaukom eine der führenden Ursachen für Erblindung dar (2). Die Diagnose wird vor allem klinisch anhand der Beurteilung des Sehnervenkopfes mit der typischen Papillenexkavation und entsprechenden Gesichtsfelddefekten in der Perimetrie gestellt. Der erhöhte Augeninnendruck stellt hierbei einen Risikofaktor dar, ist jedoch beim Glaukom nicht immer erhöht. Aufgrund der meist asymptomatischen Krankheitsmanifestation in frühen Stadien erfolgt die Diagnosestellung ohne adäquate Vorsorgeuntersuchungen meist erst im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf (3, 4). Studien konnten zeigen, dass Gesichtsfelddefekte in der Perimetrie häufig erst auffällig werden, wenn bereits mehr als 50% der retinalen Ganglienzellen und deren Axone zugrunde gegangen sind (4). Weiterführende Diagnostik findet unter Umständen verspätet statt, obwohl durch heute fest etablierte bildgebende Routinediagnostik wie die Optische Kohärenztomographie (OCT), Analysemethoden zur Verfügung stehen, durch die ein objektiver Nachweis der einzelnen Netzhautschichten wie dem retinalen Nervenfaserverpolster oder der Ganglienzellschicht ermöglicht wird. Mit Hilfe dieser diagnostischen Mittel lässt sich ein retinaler Nervenfaserverlust bereits frühzeitig objektiv quantifizieren und der Krankheitsverlauf durch regelmäßige Kontrolluntersuchungen gerade in frühen Krankheitsstadien zuverlässig beurteilen. Obwohl das Glaukom als eine neurodegenerative Erkrankung der Ganglienzellen und deren Axone angesehen wird, besteht Uneinigkeit darüber, ob die retinalen Fotorezeptoren wie Zapfen und Stäbchen, die den Ganglienzellen vorgeschaltet sind und ihre optisch detektierten Reize an diese weiterleiten, als Folge einer retrograden Degeneration ebenfalls zugrunde gehen oder an Funktion verlieren. In der Literatur finden sich hierzu unterschiedliche Ergebnisse. Während einige Autoren einen Zapfenverlust zeigen konnten (5-7), bestätigte sich dies bei anderen wiederum nicht (8, 9). Mit Hilfe neuer hochauflösender bildgebender Verfahren bzw. Erweiterungen, können retinale Zapfen in vivo dargestellt (10), sowie automatisiert ausgezählt und ihre Dichte quantifiziert werden. Gemeinsam mit funktionellen

Einleitung

Untersuchungstechniken wie der multifokalen ERG (mfERG), können detaillierte Aussagen zur Funktionsfähigkeit der Fotorezeptoren getroffen werden. Dies könnte das Verständnis des Glaukoms als rein neurodegenerative Erkrankung verändern und neue Wege zu diagnostischen Methoden beim Glaukom ebnen.

Ziel dieser Dissertation soll daher sein, ob es beim Glaukom zu einem quantitativen und qualitativen Zapfenverlust im Vergleich zu gesunden Probanden kommt. Des Weiteren soll untersucht werden, ob es in Netzhautbereichen korrespondierend zu den Gesichtsfeldausfällen bei Glaukompatienten zu Strukturveränderungen der Kapillardichte, des retinalen Nervenfaserpelsters, der Ganglienzellparameter sowie der Zapfendichte kommt. Weiter soll untersucht werden, ob es intraindividuell zu qualitativen Veränderungen der Zapfenfunktion kommt. Abschließend sollen die in dieser Studie benutzten bildgebenden Verfahren hinsichtlich ihrer Qualität und Anwendbarkeit dahingehend evaluiert werden, ob diese in Zukunft in der Diagnostik und Verlaufskontrolle von Glaukomen und anderen mit Zapfenveränderungen einhergehenden Erkrankungen eine größere Rolle spielen könnten.

2. Literaturdiskussion

2.1 Glaukom

Unter dem Begriff Glaukom wird eine Gruppe ätiologisch unterschiedlicher Krankheiten verstanden, bei denen es zum Untergang retinaler Ganglienzellen und deren Axonen, die im weiteren Verlauf den Sehnerven bilden, kommt (3, 11).

Charakteristisch für das Glaukom sind die typische Exkavation der Sehnervenpapille und Gesichtsfeldausfälle in der Perimetrie (11). Weltweit sind mehr als 70 Millionen Menschen von einem Glaukom betroffen, was die Krankheit zu einer der führenden Ursachen für Erblindung macht (3). Die Pathophysiologie für die Entstehung des Glaukoms ist noch nicht abschließend geklärt. Einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung eines Glaukoms stellt ein erhöhter Augeninnendruck dar.

2.2 Epidemiologie

Das Glaukom ist weltweit eine der häufigsten Ursachen für Erblindung (2, 11, 12).

Epidemiologische Studien gehen davon aus, dass die Zahl der an Glaukom erkrankten Personen in den kommenden Jahren weiter steigen wird (2, 12).

Während die weltweite Prävalenz im Jahr 2013 etwa 64,3 Millionen betrug, wird erwartet, dass diese bis zum Jahr 2040 auf 111,8 Millionen anwachsen wird (12).

Dies hängt vor allem mit der gestiegenen Lebenserwartung zusammen, da mit fortschreitendem Alter das Risiko an einem Glaukom zu erkranken steigt (12, 13).

Etwa 3,5% der erwachsenen Bevölkerung zwischen 40-80 Jahren litten im Jahr 2010 an einem Glaukom (12). Im Jahr 2010 waren Glaukome der Grund für 6,6% der weltweiten Erblindungen sowie 2,2% der Sehbeeinträchtigungen (2). Die

Dunkelziffer ist hierbei deutlich höher und wird von manchen Autoren auf 50% in Industrienationen und bis zu 90% in Entwicklungsländern geschätzt (11). Die am

häufigsten vorkommende Glaukomform ist mit einer Prävalenz von 3,1% das

Primäre Offenwinkelglaukom (POWG) (14). Dieses ist auch die am häufigsten

vorkommende Glaukomform bei Menschen mit weißer Hautfarbe (11, 12). Jedoch

bestehen Unterschiede in der Prävalenz zwischen der geografischen und ethnischen

Abstammung. In Asien beträgt sie 2,3%, bei Europäern 2,5%, in Nordamerika 3,3%,

in Lateinamerika und der Karibik 3,7% und in Afrika 4,2% (12). Menschen mit

afrikanischer Abstammung und dunkler Hautfarbe sind etwa 4-mal häufiger vom POWG betroffen als Menschen mit weißer Hautfarbe und kaukasischer Abstammung (11, 12). Eine Unterform des POWG ist das Normaldruckglaukom (NDG). In kaukasischen Bevölkerungen machen die NDG einen Anteil von 30-40% der POWG aus, wohingegen sie in asiatischen Bevölkerungsgruppen mit einem Anteil zwischen 50-90% der POWG deutlich häufiger vertreten sind (14, 15). Primäre Winkelblockglaukome sind mit einer weltweiten Prävalenz von 0,5% im Jahre 2013 seltener vorzufinden (14). Sie treten häufiger im asiatischen Raum auf, jedoch gibt es auch hier erhebliche geografische Unterschiede (12, 14). Während die Prävalenz in Grönland mit 5%, Südindien 4,3%, Asien 1,1% und Lateinamerika/Karibik 0,85% angegeben wird, beträgt sie in Europa 0,4%, Nordamerika 0,3% und Afrika 0,6% (14). Frauen sind häufiger vom primären Winkelblockglaukom betroffen, wohingegen beim POWG der Anteil der Männer überwiegt (11, 12). Das Glaukom ist eine Erkrankung des fortgeschrittenen Lebensalters und manifestiert sich typischerweise zwischen dem 40.-50. Lebensjahr (13). Kongenitale Glaukome sind mit einer Prävalenz von 1:10.000 bis 1:30.000 in der kaukasischen Bevölkerung selten (16). Jungen sind dabei mit 65% häufiger betroffen als Mädchen (14). Aufgrund des rezessiven Erbgangs zeigt sich jedoch ein gehäuftes Auftreten in konsanguinen Bevölkerungsgruppen wie bei den slowakischen Roma (1:1250), in Saudi-Arabien (1:2500) oder Südindien (1:3300) (16).

2.3 Einteilung

Bei der Einteilung von Glaukomen wird zwischen primären und sekundären Formen unterschieden. Primäre Glaukome treten spontan auf, sekundäre Glaukome als Folge anderer Erkrankungen, Medikamente, Operationen oder Verletzungen (11). Weiter erfolgt die Unterteilung anhand des Kammerwinkels in Offenwinkel- und Winkelblockglaukome (11, 14). Diese Einteilung ist insbesondere für die Therapieplanung äußerst wichtig, um diese leitliniengerecht durchführen zu können. Der Schweregrad kann anhand des strukturellen oder funktionellen Verlusts mit verschiedenen Klassifikationssystemen eingeteilt werden. Für diese Arbeit soll die Einteilung von Hodapp-Parrish-Anderson genutzt werden, die dem internationalen Standard entspricht und von den meisten Autoren für Forschungszwecke genutzt wird (17). Hierbei wird der Glaukomschaden anhand des Gesichtsfeldes mit einer

Kombination aus Mittlerer Defekttiefe (MD) und der Wurzel der Verlustvarianz (PSD/sLV) in 3 Schweregrade, früh, moderat und fortgeschritten eingeteilt (17). Die entsprechenden Kriterien sind in Tabelle 1 dargestellt:

Klassifikation nach Hodapp-Parrish-Anderson (18)
Früher Glaukomatöser Gesichtsfelddefekt <ul style="list-style-type: none">• MD < -6 dB• < 18 Messpunkte unter die 5% Irrtumswahrscheinlichkeit reduziert und < 10 Punkte unter dem Signifikanzniveau $p < 1\%$• Kein Messpunkt im zentralen 5 Grad Gesichtsfeld mit einer Empfindlichkeit von < 15 dB
Moderater Glaukomatöser Gesichtsfelddefekt <ul style="list-style-type: none">• MD < -12 dB• < 37 Messpunkte unter die 5% Irrtumswahrscheinlichkeit reduziert und < 20 Punkte unter dem Signifikanzniveau $p < 1\%$• Kein absoluter Defekt (0 dB) im zentralen 5 Grad Gesichtsfeld• Nur ein Halbfeld mit einer Empfindlichkeit von < 15 dB im zentralen 5 Grad Gesichtsfeld
Fortgeschrittener Glaukomatöser Gesichtsfelddefekt <ul style="list-style-type: none">• MD > -12 dB• > 37 Messpunkte unter die 5% Irrtumswahrscheinlichkeit reduziert und > 20 Punkte unter dem Signifikanzniveau $p < 1\%$• Absoluter Defekt (0 dB) im zentralen 5 Grad Gesichtsfeld• In beiden Halbfeldern Empfindlichkeit auf < 15 dB im zentralen 5 Grad Gesichtsfeld reduziert

Tabelle 1 Quelle: modifiziert nach den EGS_Guidelines_4_German.pdf

Eine Sonderform der Glaukome stellen die kongenitalen und juvenilen Glaukome dar. Sie können als primär kongenitales Glaukom bereits bei Geburt vorhanden sein oder sich als primär infantiles Glaukom bis zum 2. Lebensjahr manifestieren (14). Die Früherkennung ist hier besonders wichtig um eine frühe Schädigung des Sehnerven zu verhindern und ggf. rückgängig zu machen (11). Juvenile Glaukome treten zwischen dem 14.-40. Lebensjahr auf und entsprechen pathophysiologisch den POWG bei Erwachsenen. Sie zeigen ebenfalls eine Abflussbehinderung des Kammerwassers mit Augennendruckerhöhung, jedoch im Gegensatz zu kongenitalen und infantilen Glaukomen keinen Buphthalmus (14).

2.4 Symptome

Hier muss zwischen POWG und primärem Winkelblockglaukom differenziert werden. Das Offenwinkelglaukom verursacht im frühen Stadium kaum Symptome (3, 11). Frühe Gesichtsfelddefekte werden durch das gesunde Auge lange kompensiert und

erst mit Fortschreiten der Erkrankung und zunehmenden Gesichtsfeldausfällen bemerken Patienten eine Sehverschlechterung (11). Bei 50-70% der kaukasischen Bevölkerung lässt sich ein erhöhter Augeninnendruck messen, jedoch wird dieser von den meisten Patienten nicht bemerkt (11). Funduskopisch lässt sich die typische Papillenexkavation, abknickende Gefäße am Papillenrand und gelegentlich Papillenrandblutungen feststellen (11). In der Perimetrie finden sich typischerweise parazentrale Skotome im nasalen Gesichtsfeld mit Begrenzung an der horizontalen Mittellinie (sogenannte Bjerrum-Skotome) (11). Beim primären Winkelblockglaukom kommt es hingegen zu akut auftretenden starken Schmerzen und einer Sehverschlechterung im Bereich des betroffenen Auges. Zusätzlich können vegetative Symptome wie Übelkeit und Erbrechen, sowie Herzrhythmusstörungen auftreten (3, 11). Beim sogenannten akuten Winkelblock handelt es sich um einen Notfall, der dringend behandlungsbedürftig ist. Der Augendruck kann hierbei Werte über 70 mmHg erreichen. Palpatorisch lässt sich ein steinharter Bulbus tasten. Zusätzlich bestehen eine sklerale Injektion, Hornhautödem, sowie eine weite und lichtstarre Pupille. In der Gonioskopie ist ein verschlossener Kammerwinkel sichtbar. Unbehandelt kann dies bereits nach wenigen Stunden zu irreversiblen Schäden an Netzhaut und Papille führen und erfordert eine sofortige Therapieeinleitung.

2.5 Pathogenese und Verlauf

Beim Glaukom kommt es zum Untergang von retinalen Ganglienzellen und deren Axonen. Experimentelle Studien konnten außerdem zeigen, dass auch Neurone im Nucleus geniculatus lateralis und im visuellen Cortex verloren gehen (1). Der Verlust dieser Zellen steht in Verbindung mit einem erhöhten intraokularen Druck (3, 11, 14). Jedoch findet sich bei 30-50% der Glaukome kein erhöhter Augeninnendruck, sodass bei diesen Formen eine vaskuläre Minderperfusion der Papille angenommen wird (Normaldruckglaukom) (14). Es wird vermutet, dass ein niedriger subarachnoidaler Liquordruck vorliegt, wodurch es bereits bei normalem Augeninnendruck zu einem erhöhten Druckgradienten an der Lamina cribrosa kommt (3). Der axonale Transport, retrograd sowie orthograd, spielt eine wichtige Rolle, da hierdurch neuronale Wachstumsfaktoren transportiert werden, ohne die es zur Apoptose der entsprechenden Nerven kommt (19, 20). Dies ist ein Faktor, der durch den erhöhten intraokularen Druck behindert wird. Das Kammerwasser wird

vom Ziliarkörper produziert. Ein erhöhter Augeninnendruck kann als Folge einer Überproduktion des Kammerwassers oder aufgrund einer Abflussbehinderung durch Widerstandserhöhung im Trabekelmaschenwerk oder Schlemm-Kanal auftreten (3). Der erhöhte Augeninnendruck führt dabei zu mechanischem Stress auf die hinteren Strukturen des Auges, besonders der Lamina cribrosa (21). Diese stellt den schwächsten Punkt des Auges dar, da sich dort die Durchtrittsstelle der Nervenfasern und Gefäße aus dem Auge befindet (3). Mechanischer Stress führt an dieser Stelle zur Kompression und Remodellierung der Durchtrittsstelle, wodurch es zur Zerstörung der Nervenfasern sowie gestörtem axonalem Transport kommt, der für das Überleben der Nervenfasern jedoch essenziell ist (19, 20). Ebenso wird vermutet, dass der Energiebedarf der Ganglienzellen und Astrozyten durch dysfunktionelle Mitochondrien während starkem oxidativem Stress in Phasen von hohen Augeninnendruckwerten nicht aufrechterhalten werden kann (3, 22). Weiter wird diskutiert, ob es durch eine gestörte Mikrozirkulation, oxidativen Stress, Exzitotoxizität und eine veränderte Immunantwort zum Glaukom kommt (3). Primäre Neurotoxizität könnte durch eine Veränderung des gewohnten Umfelds auch andere Zellen beeinflussen und diese empfänglicher für schädigende Einflüsse machen (23). Der retinale Nervenfasersaum wird dünner, es kommt zur typischen Aushöhlung des Sehnervenkopfes.

Kongenitale Glaukome werden autosomal-rezessiv vererbt und sind bereits bei Geburt vorhanden oder entstehen als infantiles Glaukom bis zum 2. Lebensjahr (11, 14). Aufgrund einer Dysgenese des Kammerwinkels kommt es zum erhöhten Augeninnendruck (11, 14). Dieser führt aufgrund der Elastizität zum Buphthalmus und typischen Einrissen der Descemet Membran (Haab'sche Leisten) mit Hornhauttrübung (11, 14). Beim primär-juvenilen Offenwinkelglaukom geht man ebenfalls von einer genetischen Determination aus, bei der sich in bis zu 17% der Fälle eine autosomal-dominante Mutation im Myocilin-Gen (MYOC-Gen) nachweisen lässt (16). Weiterhin gibt es Varianten mit autosomal-rezessiven Mutationen im CYP1B1-Gen (16). Beide Varianten können hierbei auch parallel auftreten (14). Die kongenitalen und juvenilen Glaukome wurden in dieser Arbeit nicht miteingeschlossen.

2.6 Therapie

Da der erhöhte Augeninnendruck den größten Risikofaktor darstellt an einem Glaukom zu erkranken, ist das Ziel der Glaukomtherapie den zu hohen Augeninnendruck des Patienten zu senken, um eine Progression des Glaukomschadens zu verhindern. Hierfür stehen grundsätzlich 3 Therapiemöglichkeiten zur Verfügung: lokal oder systemisch drucksenkende Medikation, Laser und Operation. Hierbei kommt meist die medikamentöse Therapie an erster Stelle (11). Zur Verfügung stehen Prostaglandine, Betablocker, Karboanhydrasehemmer, Sympathomimetika und Parasympathomimetika. Sollte eine Monotherapie nicht ausreichen, stehen Kombinationspräparate für Mehrfachtherapien zur Verfügung. Ist eine Therapie durch Medikamente nicht ausreichend, wird ergänzend die Lasertherapie oder alternativ eine Operation durchgeführt, um den für den Patienten individuellen Zieldruck zu erreichen (3, 11). Als Laserverfahren wird die Trabekuloplastik mit unterschiedlichen Lasertypen verwendet, um den Kammerwasserabfluss zu verbessern. Zyklodestruktive Verfahren (Zyklophoto- und Zyklokryokoagulation) verringern die Produktion des Kammerwassers durch die Verödung des Ziliarkörpers. Bei den Operationsmethoden unterscheidet man zwischen perforierenden, nicht-perforierenden Verfahren und Kammerwinkel-Operationen. Als Standardverfahren unter den perforierenden Methoden wird die Trabekulektomie angewendet. Zu den nicht-perforierenden Operationstechniken zählen die tiefe Sklerektomie, Viskokanalostomie sowie die Kanaloplastik. Es gibt mittlerweile sehr viele Verfahren in der Kammerwinkelchirurgie unter anderem mit sogenannten Glaukom-Drainage-Implantaten, die zu einer Verbesserung des Kammerwasserabflusses führen(24, 25). Vorrangig zum Einsatz kommen hierbei das Ahmed-, Baerveldt- oder Paul-Implantat (24). Alle operativen Methoden zielen darauf ab, den Abfluss des Kammerwassers zu verbessern und dadurch den Augendruck zu senken.

2.7 Diagnostik

Die Diagnostik bei Glaukomen besteht primär aus der klinischen Untersuchung des Augenhintergrundes in Kombination mit der Perimetrie, sowie der Messung des Augeninnendrucks. Dies wird ergänzt durch apparative Diagnostik zur Bestimmung der Schwere des Glaukomschadens und zur Differenzierung des Glaukomtyps

(Gonioskopie, etc.). Auf die einzelnen Untersuchungstechniken soll im Folgenden näher eingegangen werden. Der Fokus dieser Arbeit liegt auf den bildgebenden Verfahren.

2.7.1 Tonometrie

Goldstandard ist die Applanationstonometrie nach Goldmann (GAT) (17). Diese misst genau und reproduzierbar (11). Hierzu wird am sitzenden Patienten nach Applikation eines Lokalanästhetikums mit Hilfe eines planen Messkörperchens der Anpressdruck gemessen, der nötig ist, um eine Fläche von 3,06 mm Durchmesser abzuplatten (11). Dies entspricht dann indirekt dem Augeninnendruck. Messfehler können hierbei durch die individuell unterschiedliche Hornhautdicke entstehen. Diese beträgt im Mittel 550 μm , Abweichungen von 50 μm führen hierbei bereits zu höheren oder niedrigeren Werten von 1-2 mmHg (11). Um genaue Werte zu erhalten, wird sie stets mit der Hornhautdickenmessung (Pachymetrie) kombiniert. Aufgrund tageszeitlicher Schwankungen des Augeninnendrucks ist es sinnvoll mehrere Messungen am Tag und in der Nacht durchzuführen. Dies ermöglicht es ein Druckprofil des Augeninnendrucks zu erstellen und etwaige Spitzendrücke zu identifizieren, die bei einmaligen punktuellen Messungen nicht erfasst werden. Der normale Augeninnendruck beim Erwachsenen beträgt zwischen 10-21 mmHg und liegt im Mittel bei 15,5 mmHg. Bei Säuglingen beträgt der normale Augeninnendruck ca. 12 mmHg. Weitere Varianten der Augeninnendruckmessung sind die kontaktlosen Verfahren, wie die Non-Contact-Tonometrie, bei der die Hornhaut durch einen Luftstoß abgeplattet wird. Diese bieten den Vorteil, dass keine Keimübertragung oder Verletzung der Cornea entstehen kann. Jedoch ist hierbei die Messgenauigkeit geringer als bei der Applanationstonometrie nach Goldmann (11). Eine weitere Möglichkeit den Augeninnendruck abzuschätzen ist die Palpation des Bulbus. Dieses Verfahren erfordert viel Erfahrung durch den Anwender und liefert nur subjektive Ergebnisse. Der Untersucher palpiert hierbei den nach unten schauenden Bulbus des Patienten mit 2 Fingern. Bei normalem Augeninnendruck sind leichte Fluktuationen des Bulbus tastbar, wohingegen bei erhöhtem Augeninnendruck die Bulbuswand härter getastet wird. Weitere, in der klinischen Routine jedoch weniger etablierte Methoden der Messung des Augeninnendrucks sind intraokulare Implantate oder Kontaktlinsen.

2.7.2 Perimetrie

Die Perimetrie ist ein wichtiges diagnostisches Mittel in der Glaukomdiagnostik (17). Man unterscheidet statische und kinetische Verfahren (11). Während dem Patienten bei der statischen Perimetrie einzelne Lichtpunkte an unterschiedlichen Stellen dargeboten werden, wird bei der kinetischen Perimetrie ein langsam von der Peripherie ins Zentrum wandernder Lichtreiz oder andersherum verwendet (11). Mittel der Wahl in der frühen Glaukomdiagnostik stellt die Standardisierte Automatische Perimetrie (SAP) dar (17). Hierbei handelt es sich um eine computergestützte statische Schwellenperimetrie der zentralen 30° des Gesichtsfeldes mit weißen Stimuli auf einem abgedunkelten weißen Hintergrund (17). Der Patient fixiert hierbei einen Punkt in der Mitte der Untersuchungshalbkugel und drückt einen Knopf, sobald er die vom Gerät dargebotenen Stimuli erkennt. Dies erfolgt jeweils monokular. Das Gerät ermittelt schließlich anhand der erkannten Intensität der Lichtreize die Bereiche der Netzhaut, in denen es zu einem Gesichtsfelddefekt gekommen ist. Die Ergebnisse können als Zahlenwerte oder farbig als Verlaufskarte dargestellt werden, wobei der Untersucher aus verschiedenen Indizes und Darstellungsmethoden wählen kann (17). (Abbildung 1)

Literaturdiskussion

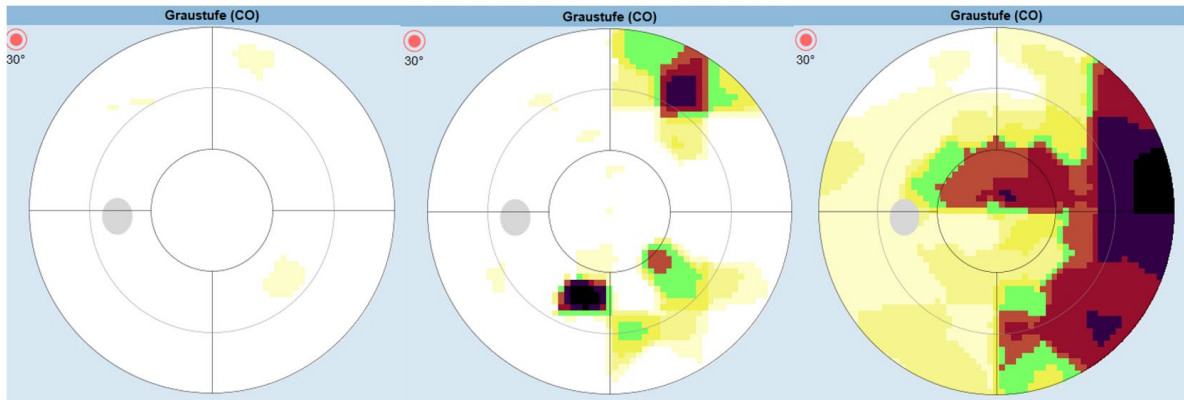


Abbildung 1 Gegenüberstellung Gesichtsfelddefekte in der Perimetrie

Linkes Bild Gesichtsfeld eines gesunden Auges, Mitte Glaukom im frühen Stadium mit milden Gesichtsfelddefekten , rechts fortgeschrittenes Glaukom mit fortgeschrittenen Gesichtsfelddefekten und Bjerrum-Skotom Quelle: Eigene Darstellung

Eine weitere in der Diagnostik fortgeschrittenerer Glaukome eingesetzte Gesichtsfelduntersuchung ist die Goldmann-Perimetrie. Hierbei handelt es sich um ein kinetisches Verfahren, bei dem der Patient bei Fixation eines zentralen Punktes sich bewegende Lichtmarken dargeboten bekommt. Vom Patienten erkannte Lichtreize gleicher Intensität werden auf einer Gesichtsfeldkarte aufgetragen und miteinander verbunden. Die so entstehende Linie wird Isopter genannt. Hierbei ist vom Untersucher darauf zu achten, die Lichtmarken mit gleichförmiger Bewegung und möglichst senkrecht auf die zu erwartende Isoptere zuzubewegen (26). Hierfür wird eine Winkelgeschwindigkeit von $2^\circ/s$ im zentralen und $5^\circ/s$ im peripheren Gesichtsfeld empfohlen (26). Um eine hinreichende Darstellung des individuellen Gesichtsfeldes zu erreichen, sollen mindestens 4 verschiedene Isopteren mit ausreichendem Abstand zueinander geprüft werden (26). Mit Hilfe der Isopteren können Gesichtsfeldgrenzen dargestellt, Skotome nachgewiesen, sowie deren Form und Ausbreitung weiter untersucht werden.

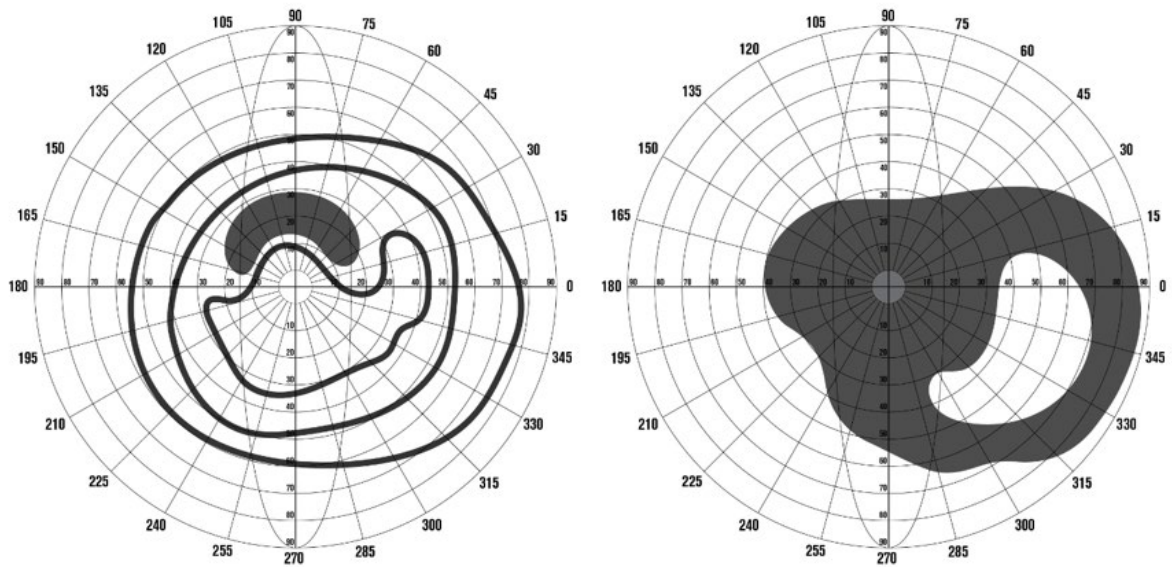


Abbildung 2 Goldmann Perimetrie. Links frühes Glaukom, rechts fortgeschrittenes Glaukom. Quelle: Eigene Darstellung

Bei der Perimetrie gibt es einen gewissen Lerneffekt, so dass Patienten häufig zu Beginn der Untersuchungen eine Verbesserung der Ergebnisse zeigen, die durch eine höhere Zuverlässigkeit und Sensitivität erklärt werden kann (17). Artefakte können durch hängende Augenlider, Unaufmerksamkeit, Streulicht, mangelhaften Ausgleich von Refraktionsfehlern und Fixationsverlust entstehen (17, 26).

2.7.3 Gonioskopie (Kammerwinkeluntersuchung)

Die Gonioskopie ermöglicht die Beurteilung des Kammerwinkels, der von Hornhaut und Iris gebildet wird. Hierzu werden Gonioskopielinsen verwendet, die auf die anästhesierte Hornhaut aufgesetzt werden und über Spiegel in der Linse die Totalreflexion an der Grenzfläche zwischen Cornea und Luft aufheben. Dies ermöglicht den Einblick in den Kammerwinkel. Die Gonioskopie gibt hierbei Hinweise auf den Öffnungsgrad des Kammerwinkels und dient der Differenzierung zwischen Offenwinkel- und Winkelblockglaukom. Außerdem lassen sich Verklebungen oder Pigmentierungen des Trabekelwerkes erkennen, die Hinweise auf ein Pigmentdispersionsglaukom oder sekundäre Glaukome liefern können. Eine weitere Möglichkeit dient dem Erkennen von Gefäßneubildungen, die Ursache für ein Neovaskularisationsglaukom sein können.

2.7.4 Spaltlampe/Funduskopie

Die Beurteilung der Papille (engl. Optic nerve head, ONH) ist eine elementare Säule in der Diagnostik von Glaukomen, da diese definitionsgemäß mit typischen Veränderungen einhergehen und noch nicht vollständig durch apparative Diagnostik ersetzt werden können (27). Durch direkte oder indirekte Ophthalmoskopie kann der neuroretinale Randsaum, der die intrapapillären retinalen Nervenfasern darstellt, beurteilt werden. Bei Glaukomen kommt es typischerweise zur Abnahme des neuroretinalen Randsaums und damit verbunden zur charakteristischen Exkavation der Papille, die sich lokal mit Einkerbungen, diffus oder als Kombination darstellen kann (11, 17, 27). Durch die normalerweise hochovale Form der Papille findet sich bei gesunden Augen typischerweise eine leichte Abnahme der Breite des neuroretinalen Randsaums von inferior über superior nach nasal und schließlich temporal (sog. ISNT-Regel) (11, 17). Abweichungen von dieser Regel sind aber nicht beweisend für ein Glaukom, da sie auch bei Makropapillen oder myopen Augen vorkommen (28). Bei großen und kleinen Papillen kann die Beurteilung dadurch erschwert sein, dass sich der neuroretinale Randsaum anders verteilt bzw. dass die Exkavation nicht erkannt wird. Ein weiteres Problem in der Beurteilung ergibt sich bei hoch myopen Augen, bei denen der Austritt des Sehnervs schräg verlaufen kann, wodurch sich ein geneigtes Bild des neuroretinalen Randsaums ergibt, das eine Abnahme desselben vortäuschen kann (29). Der Verlust des neuroretinalen Randsaums führt zu einer sichtbaren Exkavation der Papille mit Änderung des Verhältnisses von Exkavation zu Papille. Dies wird mit der Cup-Disc-Ratio (CDR) angegeben. Durch interindividuelle Schwankungen in der Papillengröße gibt es hierfür jedoch keine allgemeingültigen Werte, die auf ein Glaukom hinweisen. Jedoch ist die individuelle CDR bei Patienten zwischen beiden Augen in der Regel gleich, sodass eine Differenz von mehr als 0,2 zwischen den Augen als glaukomverdächtig interpretiert werden kann (27). Gefäßveränderungen können für die Verlaufsbeurteilung von Glaukomen herangezogen werden. Mit Fortschreiten der glaukomatösen Optikusatrophie und zunehmender Papillenexkavation knicken die Gefäße am Rand der Papille zunehmend ab. Das sog. Bayonettphänomen kann in Folgeuntersuchungen als Verlaufsbeschreibung dienen, da es Hinweise auf eine Progression des Verlustes des neuroretinalen Randsaumes gibt. Papillenrandblutungen sind ein weiterer prognostischer Faktor bei der Beurteilung

des ONH (30). Studien konnten zeigen, dass diese mit einem erhöhten Progressionsrisiko verbunden sind und sich bei Augen mit Papillenrandblutungen die Rate des Ganglienzellverlusts signifikant erhöhte (27).

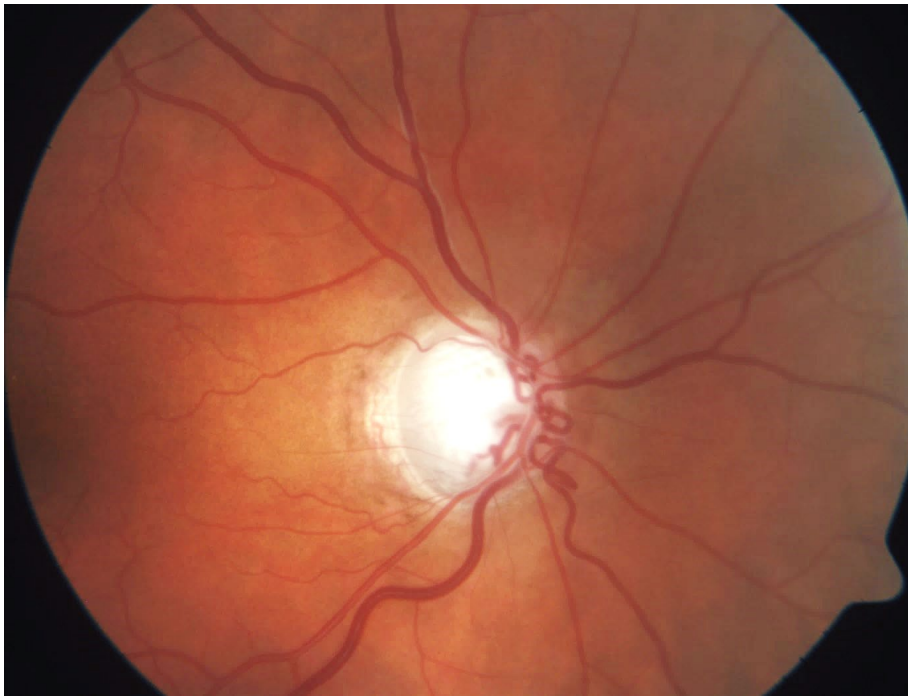


Abbildung 3 Fundusfoto glaukomatöse Papillenexkavation. Augenhintergrund eines Glaukoms mit exkavierter Papille und abknickenden Gefäßen im Bereich des Sehnervenkopfes. Quelle: Eigene Aufnahme

2.7.5 Optische Kohärenztomografie

Die optische Kohärenztomografie (engl. optical coherence tomography, OCT) ist ein apparatives, schnittbildgebendes Verfahren, das es ermöglicht, schnell und hochauflösend Strukturen des Auges darzustellen. Mit einer axialen Auflösung von bis zu 4 μm bei Messvariabilitäten von 1,4 μm ist es möglich eine *in vivo* Histologie der Netzhaut darzustellen. Vor allem die Schichtdickenmessung der retinalen Nervenfaserschicht (engl. retinal nerve fiber layer, RNFL) und Ganglienzellschicht (engl. ganglion cell layer, GCL) sind für die Glaukomdiagnostik von Interesse und können mit gesunden Probanden verglichen werden. Auswertungsalgorithmen und optische Bildstabilisationsprogramme helfen dem Anwender hierbei eine objektive Diagnosestellung und Verlaufskontrolle durchführen zu können. Die Früherkennung von Glaukomen konnte so durch objektive Messung der RNFL und GCL weiter vorangebracht werden. Zur Segmentierung der RNFL wird die automatische Funktion des Gerätes benutzt, da sich die RNFL als innerste Schicht des Scans hochreflexiv darstellt und sowohl Innen- als auch Außengrenze gut abgrenzbar sind.

Literaturdiskussion

Ein papillenzentrierter Kreisscan mit einem üblichen Durchmesser von 3,4 mm erfasst hierbei alle Nervenfasern, die auf die Papille zulaufen.

Eine Weiterentwicklung hiervon ist das SPECTRALIS Glaukom Modul Premium, bei dem drei Kreisscans in unterschiedlichen Abständen zum Sehnervenkopf durchgeführt werden (31). Gemeinsam mit einem anatomischen Positionierungssystem, das zwei Referenzpunkte am Augenhintergrund (Fovea und Zentrum der Bruch'schen Membranöffnung) nutzt, wird eine optimale und auch für Folgeuntersuchungen eindeutige individuelle Zuordnung der anatomisch wichtigen Strukturen erstellt (31). Zusätzlich erfolgen 24 Radialschans des Sehnervenkopfes, wodurch die sogenannte minimale Randsaumweite - der Abstand zwischen innerer Grenzmembran und der Bruch'schen Membranöffnung - gemessen werden kann (31). Dies ermöglicht eine genauere Bestimmung der tatsächlichen Position des Papillenrandes und eine bessere Abgrenzung zu anderen okulären Neuropathien.

In der Darstellung wird ein B-Bild benutzt, auf dem man bei gesunden Augen die typische Doppelgipfelstruktur erkennt. Diese kommt dadurch zustande, da nach der ISNT-Regel im Bereich, der temporal inferioren und superioren Netzhaut die Dicke der RNFL am größten ist.

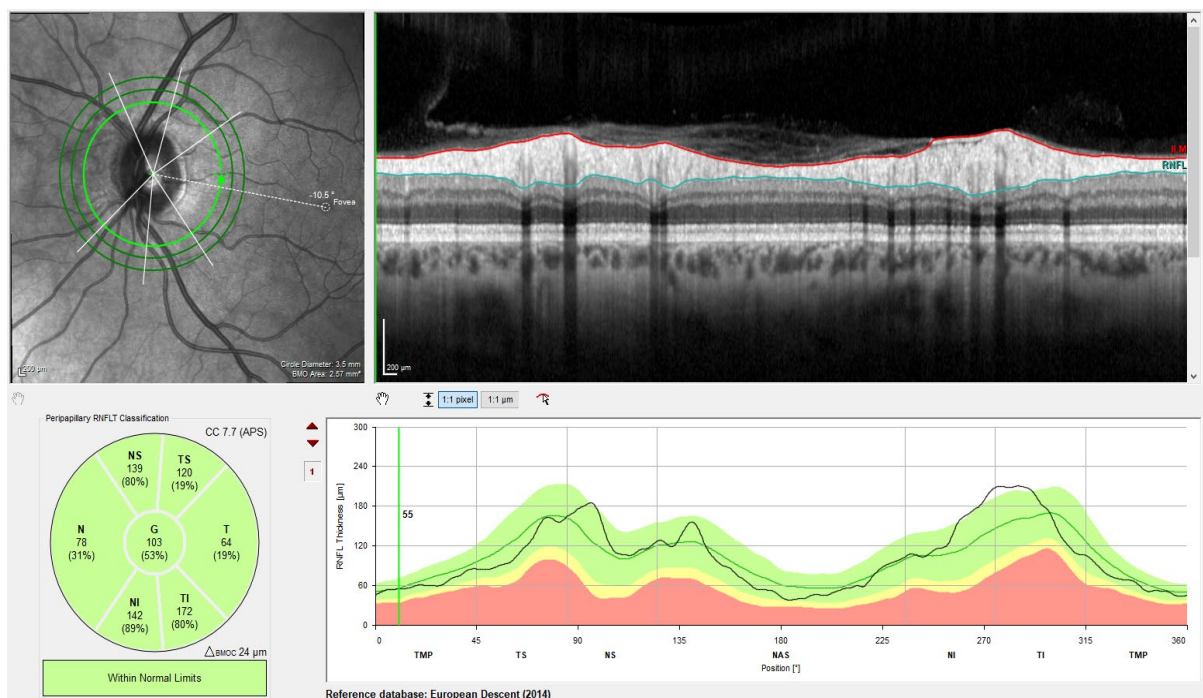


Abbildung 4 OCT- RNFL ISNT-Regel. Zu erkennen ist die typische Doppelgipfelkontur der retinalen Nervenfaserschicht, die in den inferioren und superioren Bereichen am stärksten ausgeprägt ist und nasal sowie temporal geringer wird. Quelle: Eigene Aufnahme

Literaturdiskussion

Die ermittelte Schichtdicke wird in μm angegeben und in Sektoren eingeteilt, sowie als durchschnittlicher Gesamtwert angegeben. Das Programm vergleicht diese automatisch mit der von Normalprobanden und stellt Abweichungen farblich dar. Hierfür wird die Normalpopulation grün dargestellt, die 2-fache Standardabweichung mit der 95%-Perzentile gelb (grenzwertig) und die 99%-Perzentile rot (pathologisch). Probleme bei der Auswertung können durch Artefakte in der Bildgebung entstehen, die es der Analysesoftware durch ihre optisch ähnliche Dichte erschweren, die innere Grenzmembran (engl. inner limiting Membrane, ILM) korrekt zu erkennen. Dies kann zu Segmentierungsfehlern führen, weshalb jeder Scan von einem erfahrenen Anwender auf korrekte Segmentierung kontrolliert und ggf. korrigiert werden sollte (32). In diesem Zusammenhang zu nennende Fehlerquellen sind schlechte Bildqualität mit Verzerrung des Bildausschnittes, anatomisch auffällige Papillen, ein myoper Konus, epiretinale Pathologien wie z.B. Blutungen oder peripapilläre Atrophie (33). Da bei Glaukomen die retinalen Nervenfasern zugrunde gehen, zeigt sich in den B-Scans eine Abnahme der RNFL-Dicke. Dies tritt bevorzugt superior und/oder inferior auf und nimmt mit Fortschreiten der Erkrankung zu.

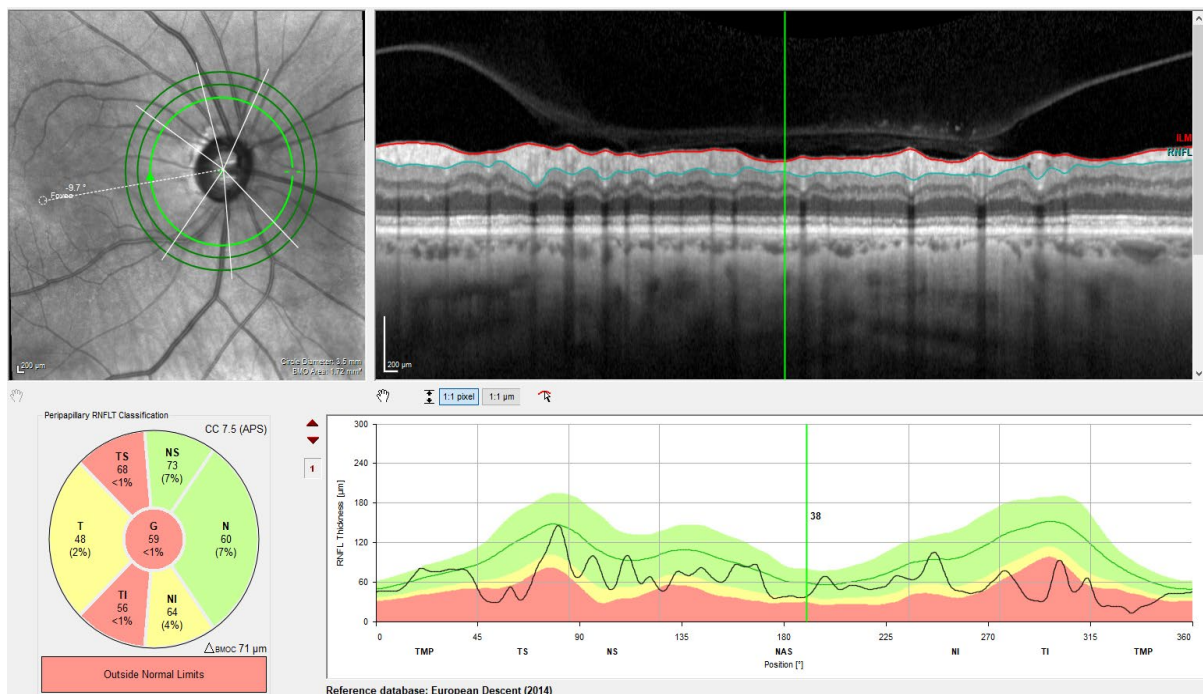


Abbildung 5 OCT, RNFL Glaukom. Der Verlust der RNFL beginnt in den inferioren und superioren Bereichen und befindet sich in der Abbildung bereits außerhalb der normalen Grenzwerte. Quelle: Eigene Aufnahme

Literaturdiskussion

Volumenscans ermöglichen es durch das Zusammenfügen mehrerer B-Scans unterschiedlicher Dichte ein 3-dimensionales Abbild des Scanausschnitts anzufertigen. Mit Hilfe von Scanrastern können die einzelnen Netzhautschichten wie z.B. Netzhautgesamtdicke, GCL oder RNFL segmentiert und ihre Dicke individuell bestimmt werden. Zur besseren optischen Darstellung wird ein Falschfarbenbild mit eingeblendetem Raster (meist 8x8 mm Grundfläche) benutzt, wobei warme Farben eine höhere und kalte Farben eine geringere Schichtdicke anzeigen.

Die Makula ist der Ort, an dem sich die höchste Ganglienzelldichte der Netzhaut befindet. Nach Curcio et al. befinden sich etwa 50% aller Ganglienzellen in einem Radius von 4,5 mm um die Foveola und nehmen zusammen mit der RNFL 30-35% der gesamten Netzhautschichtdicke ein (34). Dies zeigt sich in Volumenscans als typische ringförmige Verdickung um die Fovea.

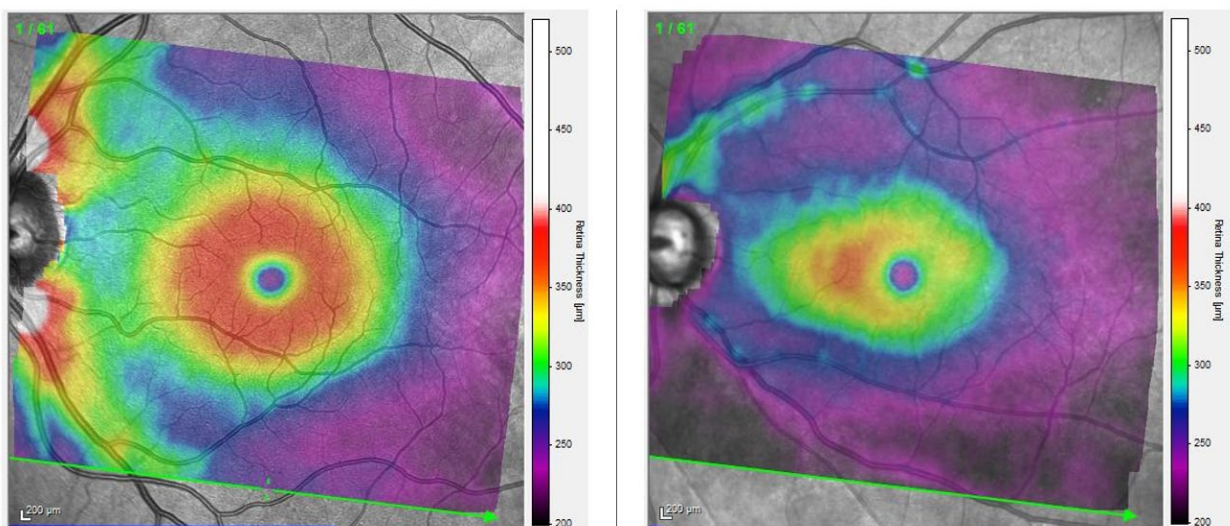


Abbildung 6 Vergleich Netzhautdicke Normal und Glaukom. Links im Bild Auge eines gesunden Probanden. Um die Fovea zeigt sich die typische Verdickung mit der Donut-Form. Zum Vergleich rechts im Bild ein Patient mit Glaukom, bei dem die Netzhautdicke bereits deutlich reduziert und die Donut-Form nicht mehr vorhanden ist. Quelle: Eigene Aufnahme

Bei Glaukomen kommt es zum Verlust der Ganglienzellen. Betrachtet man Volumenscans der GCL bei Glaukomen und vergleicht diese mit der von gesunden Augen fällt auf, dass bei Glaukomen die typische Ringform verloren geht. Dies zeigt sich besonders deutlich in Bereichen, die korrespondierend einen Gesichtsfeldausfall zeigen. Volumenscans sind durch ihre längere Scanzeit anfälliger für Artefakte und Blickbewegungen (29).

2.7.6 Retinale Fotorezeptoren

Während ein allgemeiner Konsens darin besteht, dass bei Glaukomen die retinalen Ganglienzellen zugrunde gehen, finden sich in verschiedenen Studien bisher jedoch widersprüchliche Aussagen dazu, ob es bei Glaukomen auch zu einem Struktur- und Funktionsverlust von retinalen Fotorezeptoren kommt (35). Einige Autoren beschreiben einen Zapfenverlust (5-7), wohingegen andere dies nicht bestätigen konnten (8, 9). Vincent et al. sowie Poinoosawmy et al. konnten in ihren Studien zeigen, dass es bei Glaukomen zu funktionellen Störungen der Zapfen kommt (36, 37). Bildgebende Verfahren in Kombination mit elektrophysiologischen Untersuchungen sind hierfür das Mittel der Wahl. Erste Aufnahmen der retinalen Zapfen gelangen Miller et al. 1995 mit Hilfe einer experimentellen Funduskamera (38). Weitere Autoren wie Roorda und Williams konnten 1999 mit Hilfe spezieller Vorsatzlinsen für die OCT, sogenannter Adaptiver Optiken retinale Strukturen auf zellulärer Ebene zuverlässig und mit guter Bildqualität darstellen (10). Dies erlaubt eine *in vivo* Histologie der Strukturen der äußeren Netzhaut. Außerdem ist es so möglich, die Zapfen einzeln darzustellen und für weitere Untersuchungen wie Quantifizierung und Dichtebestimmung zugänglich zu machen. Li und Roorda entwickelten hierfür im Jahr 2007 einen Algorithmus, der es mit einer Genauigkeit von 94,1 % erlaubt die Zapfen automatisiert zu erkennen und auszuzählen (39). Der große Aufwand mit dem die Anwendung der adaptiven Optiken jedoch verbunden ist, führte dazu, dass von verschiedenen Forschungsgruppen alternative Verfahren entwickelt wurden um eine vergleichbare Darstellungsmöglichkeit der retinalen Zapfen mit kommerziell erhältlichen Geräten zu ermöglichen. Hier legten Wolsley et al. im Jahr 2010 den Grundstein mit der Anwendung eines modifizierten Heidelberg Retina Tomographen (HRT; Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg) (40). Eine andere Untersuchungstechnik zur Darstellung mikroskopischer Strukturen der Netzhaut wurde durch Modifizierung eines konfokalen Scanning-Laser-Ophthalmoskops (cSLO) entwickelt. Mulholland et al. sowie Matlach et al. konnten in ihren Arbeiten die Anwendbarkeit und Weiterentwicklung eines abgewandelten Heidelberg Retina Angiographen 2 (HRA2; Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg) demonstrieren (35, 41). Für die vorliegende Arbeit wurde ein von Heidelberg Engineering entwickeltes Vergrößerungsobjektiv (engl. high magnification module, HMM) für ein standardmäßig eingesetztes Spectral-Domain-

OCT (SPECTRALIS®-OCT; Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg) verwendet. So können mit hoher Auflösung Bildausschnitte von annähernd 8° analysiert werden.

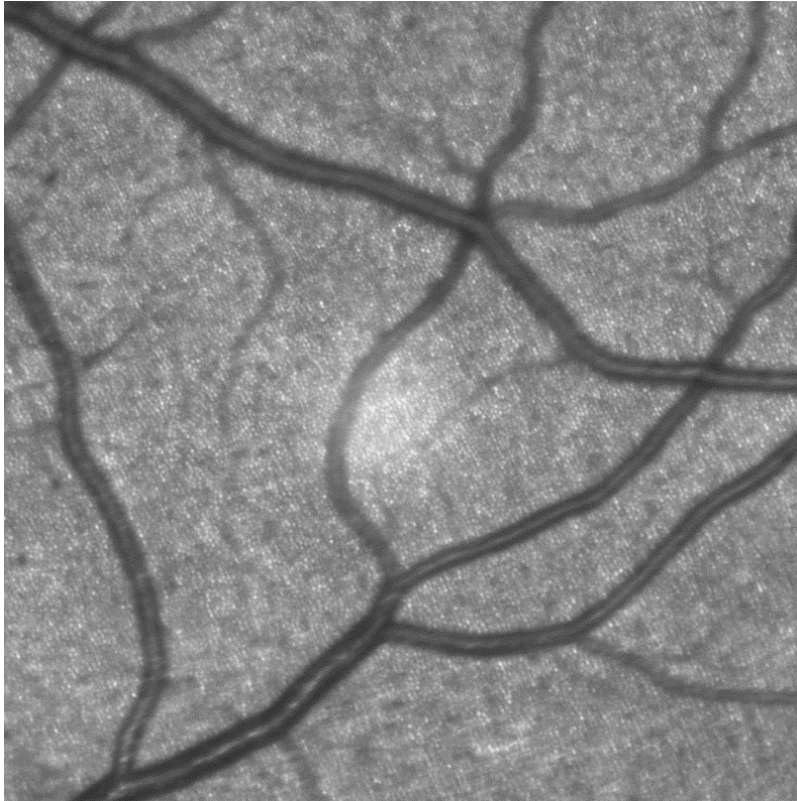


Abbildung 7 Darstellung Zapfenmosaik mit SD-OCT mit HMM-Vorsatzlinse. Man erkennt kleine helle Sechsecke auf dunklerem Hintergrund, die den retinalen Zapfen entsprechen. Quelle: Eigene Aufnahme

2.7.7 OCT-Angiografie

Die OCT-Angiographie (OCT-A) ist ein Verfahren, das erstmals 2006 zur Anwendung kam und der kontaktlosen Visualisierung der Kapillarstruktur in Netzhaut, Aderhaut und Sehnerv dient (42). Anders als bei der Fluoreszenzangiografie (FLA) ist hierbei keine Gabe von intravenösem Kontrastmittel nötig. Die OCT-A beruht auf dem Prinzip des Vergleichs von statischen und dynamischen Aspekten im Auge. Das Gerät führt mehrere Scans eines Bereichs durch und vergleicht diese anschließend. Statische Anteile wie Gewebe werden hierbei schwarz dargestellt, dynamische Anteile wie der Blutfluss in den Gefäßen weiß. Ursprünglich wurde die OCT-A für systemische Erkrankungen und Pathologien der Netzhaut und Aderhaut benutzt. Aufgrund der in mehreren Studien gezeigten guten Reproduzierbarkeit der quantitativen Analyse des Blutflusses wurde dieses Untersuchungsverfahren jedoch auch für die

Glaukomdiagnostik interessant (43). Verschiedene Forschungsgruppen zeigten, dass die Durchblutung des Sehnervenkopfes bei Glaukomen im Vergleich mit gesunden Augen reduziert ist (44-47). Dies wird vor allem in den temporalen Sektoren, inferior und superior deutlich, in denen korrespondierend die RNFL als erstes abnimmt (46, 48). Die Abnahme des vaskulären Blutflusses bleibt jedoch nicht auf den Sehnervenkopf und die peripapilläre Region beschränkt. Auch im Bereich der Makula konnten Studien zeigen, dass es zu einer Abnahme der Flussdichte kommt (45, 49-51). In der Studie von Chen et al. konnte gezeigt werden, dass die Genauigkeit der Flussdichtemessung im Bereich der Makula mit der OCT-A zur Differenzierung zwischen Glaukomen und Gesunden eine ähnliche Präzision aufweist, wie die Bestimmung der peripapillären RNFL-Dicke und der makulären GCL-Dicke (49). Eine Überlegenheit gegenüber dieser Verfahren konnte hierbei jedoch nicht gezeigt werden (45, 52-54). Eine interessante Möglichkeit könnten jedoch fortgeschrittene Glaukome darstellen, bei denen der sog. Floor-Effect zum Tragen kommt (53). Hierbei handelt es sich um die unterste Grenze, bis zu der ein Messinstrument zuverlässige Ergebnisse liefert. Die OCT-A scheint hierfür weniger anfällig zu sein und könnte deshalb neben der Perimetrie in Zukunft eine größere Rolle spielen (53).

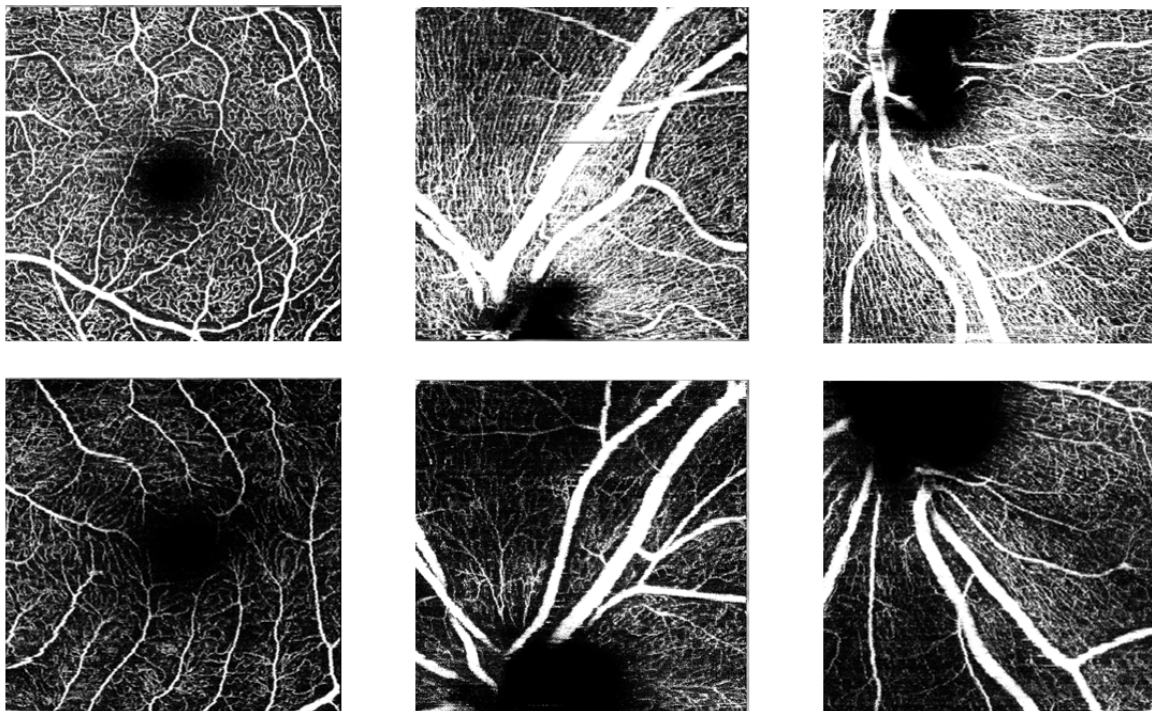


Abbildung 8 OCTA Vergleich Normal vs. Glaukom. Vergleich der Gefäßplexus eines gesunden Auges (obere Reihe) mit einem Glaukom (untere Reihe). Beim Glaukom ist die Gefäßdichte deutlich reduziert. Quelle: Eigene Aufnahme

2.7.8 ERG

Das Elektretinogramm (ERG) stellt eine objektive Untersuchungsmethode der Sehbahn dar. Im Gegensatz zur Perimetrie ist das ERG nicht bzw. weniger von der subjektiven Wahrnehmung des Patienten abhängig, sondern erlaubt eine objektivere Bewertung des Sehvorgangs. Voraussetzung ist jedoch eine stabile Fixation, da ansonsten Fehler in der topographischen Zuordnung entstehen können. Hierbei werden von Kopfelektroden Potenzialschwankungen registriert, die durch die Generierung von Impulsen in den Nervenzellen des Auges entstehen (55). Je nach Fragestellung können verschiedene ERG-Programme genutzt werden, die unterschiedliche Aspekte der Sehbahn untersuchen. Bei Glaukomen wird das multifokale ERG (mfERG) und das Muster ERG eingesetzt. Das Muster-ERG dient hierbei zur Untersuchung der retinalen Ganglienzellen und eignet sich besonders in der Früherkennung von Glaukomen, da es häufig schon auffällig wird, bevor im OCT Veränderungen des RNFL sichtbar werden (56). Das mfERG ermöglicht es, die Netzhaut zeitgleich an topografisch unterschiedlichen Stellen zu untersuchen (55, 57). Abgeleitet werden die äußeren Schichten der Retina, die den Zapfen und Bipolarzellen entsprechen (57). Da in dieser Studie die Funktion der Zapfen von Interesse ist, soll daher näher auf das mfERG eingegangen werden. Bei dieser Untersuchung fixiert der Patient einen Punkt zentral auf dem Ausgabemonitor und bekommt durch das Programm Blitzreize in Form von Hexagonen dargeboten. Diese werden unabhängig voneinander zufällig vom Programm generiert und erlauben somit eine genaue topographische Zuordnung jedes Feldes (57, 58). Es kann typischerweise eine biphasische Welle abgeleitet werden, die initial negativ ist (N1), dann positiv wird (P1) und schließlich wieder ins Negative abfällt (N2) (57). Von jeder Welle werden Amplitude und Latenz bestimmt. Hierbei spiegelt die Amplitude die Anzahl der Impulse generierenden Nervenzellen dar, die Latenz entspricht der Signalverarbeitung in den Nervenzellen (55). Das mfERG ermöglicht es, lokale Dysfunktionen der Netzhaut darzustellen. Ein Krankheitsprozess, der die Latenz von N1- und P1-Welle verlängert oder deren Amplitude verringert, befindet sich unmittelbar vor oder auf Höhe der Bipolarzellen (57). Das mfERG wird daher genutzt, um Veränderungen der Zapfen oder Bipolarzellen zu untersuchen (57).

3. Patienten & Methoden

3.1 Studiendesign

Bei der durchgeführten Studie handelt es sich um eine monozentrische, prospektive beobachtende Fall-Kontroll-Studie. Die Glaukom-Patienten wurden aus der Universitätsaugenklinik Mainz rekrutiert. Infrage kamen hierfür hauptsächlich Patienten, die sich zum stationären Tages-Tensio-Profil mit Nachtmessung in der Augenklinik befanden. Anhand der Patientenakten wurde eine Vorauswahl getroffen und in Frage kommende Patienten nach Interesse an der Studienteilnahme befragt. Jeder Patient erhielt eine Bedenkzeit von 24 Stunden, mit der Möglichkeit die Studie jederzeit abbrechen zu können. Die Vergleichsprobanden waren sowohl Mitarbeiter der Klinik, Freunde und Familienangehörige, als auch nicht-verwandte Angehörige von Patienten, sowie Patienten der Augenklinik. Hierbei wurde darauf geachtet, für jeden Glaukompatienten einen etwa gleichaltrigen Vergleichsprobanden zu finden, um möglichen Altersverzerrungen vorzubeugen. Zur Anonymisierung wurden alle Studienteilnehmer anhand einer individuellen Buchstaben- und Zahlenkombination pseudonymisiert.

3.2 Patienten

Die Teilnehmer wurden anhand der folgenden allgemeinen Kriterien ausgewählt:

Beide Gruppen

- Männliche und weibliche Patienten im Alter ab 18 Jahren
- Bester korrigierter Visus $\geq 0,8$
- Refraktion $\leq \pm 4,5$ Dioptrien (dpt), Astigmatismus ≤ 2 dpt am getesteten Auge
- Stabiler, behandelter/unbehandelter Augeninnendruck < 21 mmHg
- Keine relevanten Trübungen der Hornhaut oder Linse

Ausschlusskriterien beide Gruppen

- Pathologien der Makula inklusive altersbedingter Makuladegeneration (AMD), epiretinaler Gliose, vitreomakulärem Traktionssyndrom, sowie erblichen, diabetischen oder durch Hypertension bedingten Netzhauterkrankungen mit Beteiligung der Makula

Patienten & Methoden

- Schäden des Sehnervenkopfes, die nicht auf ein Glaukom zurückzuführen sind
 - Intraokuläre Operationen (die zu einer Beeinträchtigung der Sehkraft führten) mit folgenden Ausnahmen:
 - Unkomplizierte Katarakt-Operation
 - Unkomplizierte Trabekulektomie
 - Laserverfahren
- Schlechte Qualität der Scans in den Voruntersuchungen
- Unzuverlässige Ergebnisse der Gesichtsfelduntersuchung (Fixationsverlust > 33% oder falsch-positive sowie falsch-negative Rate > 33%)
- Einschränkungen der Einwilligungsfähigkeit aufgrund von psychiatrischen oder altersbedingten Erkrankungen oder mangelndem Verständnis der deutschen Sprache.

Für beide Studienpopulationen kamen außerdem folgende speziellen Kriterien zur Anwendung:

Probanden

- Keine Anzeichen für ein Glaukom oder degenerativen Optikuskrankungen
- Unauffällige Befunde in der Gesichtsfelduntersuchung.

Glaukom-Patienten

- POWG oder NDG
- Signifikante Gesichtsfeldausfälle, gleichmäßig verteilt nach Stärke des Gesichtsfelddefektes auf 3 Untergruppen.

Zur Einteilung der Untergruppen wurde die Klassifikation nach Hodapp-Parrish-Anderson der European Glaucoma Society benutzt (siehe Tabelle 1).

3.3 Untersuchungsmethoden

3.3.1 Voruntersuchungen

Alle Teilnehmer wurden vor Beginn der Studie augenärztlich untersucht und die Ergebnisse in einem Protokollbogen festgehalten (siehe Anhang). Folgende Voruntersuchungen wurden hierbei durchgeführt:

- Klinische Anamnese (Medikamente, vorausgegangene Operationen, Erkrankungen, Familienanamnese)
- Objektive Refraktionsmessung mit dem Autorefraktometer (Righton RETINOMAX® K Plus 2)
- Bestimmung des bestkorrigierten Visus mit Zahlervisus in 5m Entfernung. Ein Durchgang wurde als bestanden gewertet, sobald 4/5 der dargebotenen Zahlen einer Reihe richtig erkannt wurden.
- Standardisierte automatische Perimetrie der zentralen 30° der Netzhaut mit weißen Stimuli auf weißem Hintergrund. Octopus 900 (Haag-Streit Diagnostics) mit dem Programm EyeSuite (i9.6.3.0)
- Applanationstonometrie nach Goldmann
- Untersuchung des vorderen und hinteren Augenabschnitts in Miosis
- SPECTRALIS®-OCT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Deutschland V6.16.6_INT) von
 - Makula (Posterior Pole, 30° x 25°)
 - Papille (zirkulärer Scan, BMO Rim Analysis)

Anschließend wurde das am besten zu den Studienkriterien passende Auge ausgewählt. Ergab sich in den Voruntersuchungen kein Unterschied zwischen dem rechten und linken Auge, wurde zufällig entschieden. Insofern keine Ausschlusskriterien gefunden werden konnten, folgten die Hauptuntersuchungen.

3.3.2 Hauptuntersuchungen

Als Hauptuntersuchungen wurden die OCT-Angiographie, die OCT mit HMM-Vorsatzlinse zur Zapfendarstellung sowie ein multifokales Elektroretinogramm am Studienauge durchgeführt

Auf die einzelnen Verfahren im Detail soll in den folgenden Kapiteln näher eingegangen werden.

3.3.2.1 Untersuchungstechnik OCT mit HMM

Die Bildgebung der retinalen Zapfen wurde mit einem SPECTRALIS®-OCT mit einer speziell entwickelten Vorsatzlinse (HMM, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Deutschland) in einem Abbildungswinkel von $7,5^\circ \times 7,5^\circ$ durchgeführt. Diese wurde vom Hersteller so konzipiert, dass sie mit der Standardlinse des OCT als Wechselobjektiv ausgetauscht werden konnte. Das Gerät nutzte zur verbesserten Darstellung die konfokale Scanning-Laser-Technologie (59). Für die Bildgebung wurde der High Resolution Modus (HR-Mode) des OCT genutzt und bei neutraler Pupille 9 Aufnahmen in einem festgelegten Muster zirkulär um die Makula durchgeführt. Es folgten zudem 4-5 Aufnahmen im Bereich der Papille bzw. peripapillär.

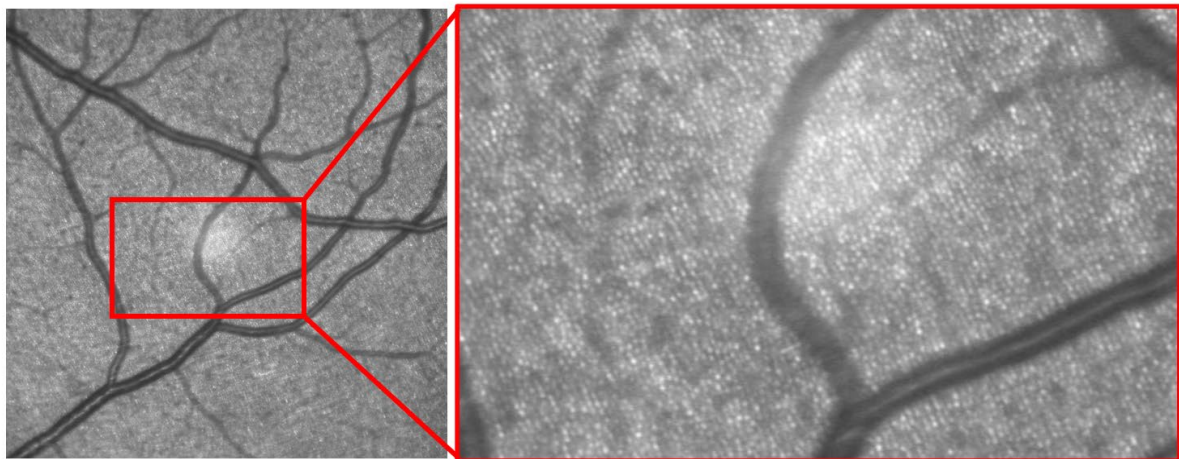


Abbildung 10 HMM-Bild eines gesunden Probanden. Rechts im Bild vergrößerte Ansicht der Struktur der Fotorezeptoren
Quelle: Eigene Aufnahme

Für jede Lokalisation wurden mehrere Aufnahmen angefertigt und anschließend manuell die qualitativ hochwertigste Aufnahme ausgewählt (Fokus, Verwacklungsfreiheit, beste Ausleuchtung). Um eine Vergleichbarkeit der Bildausschnitte der HMM-Aufnahmen mit denen des Segmentierungsrasters der OCT für die RNFL und GCL zu erreichen, legten wir fest, den Bildausschnitt auf 6° zu verkleinern. Dies entspricht etwa 4 Kästchen des OCT-Segmentierungsrasters mit einer Seitenlänge von 3° . Mit Hilfe des Programms Paint 3D wurden zunächst störende Elemente wie schwarze Bildränder oder Herstellerlogos entfernt. So

erhielten wir Bilder mit einer Auflösung von 1534 x 1534 Pixeln. Anschließend wurde der Bildausschnitt anhand der Pixelzahl auf eine Größe von ca. 6° x 6° (1125 x 1125 Pixel) verkleinert. Es wurden 9 Lokalisationen definiert: Temporal Superior (TS), Temporal Mitte (TM), Temporal Inferior (TI), Makula Superior (MacS), Makula Mitte (MacM), Macula Inferior (MacI), Nasal Superior (NS), Nasal Mitte (NM), Nasal Inferior (NI) und diesen ein entsprechendes Bild mit 6° Bildausschnitt zugeordnet.

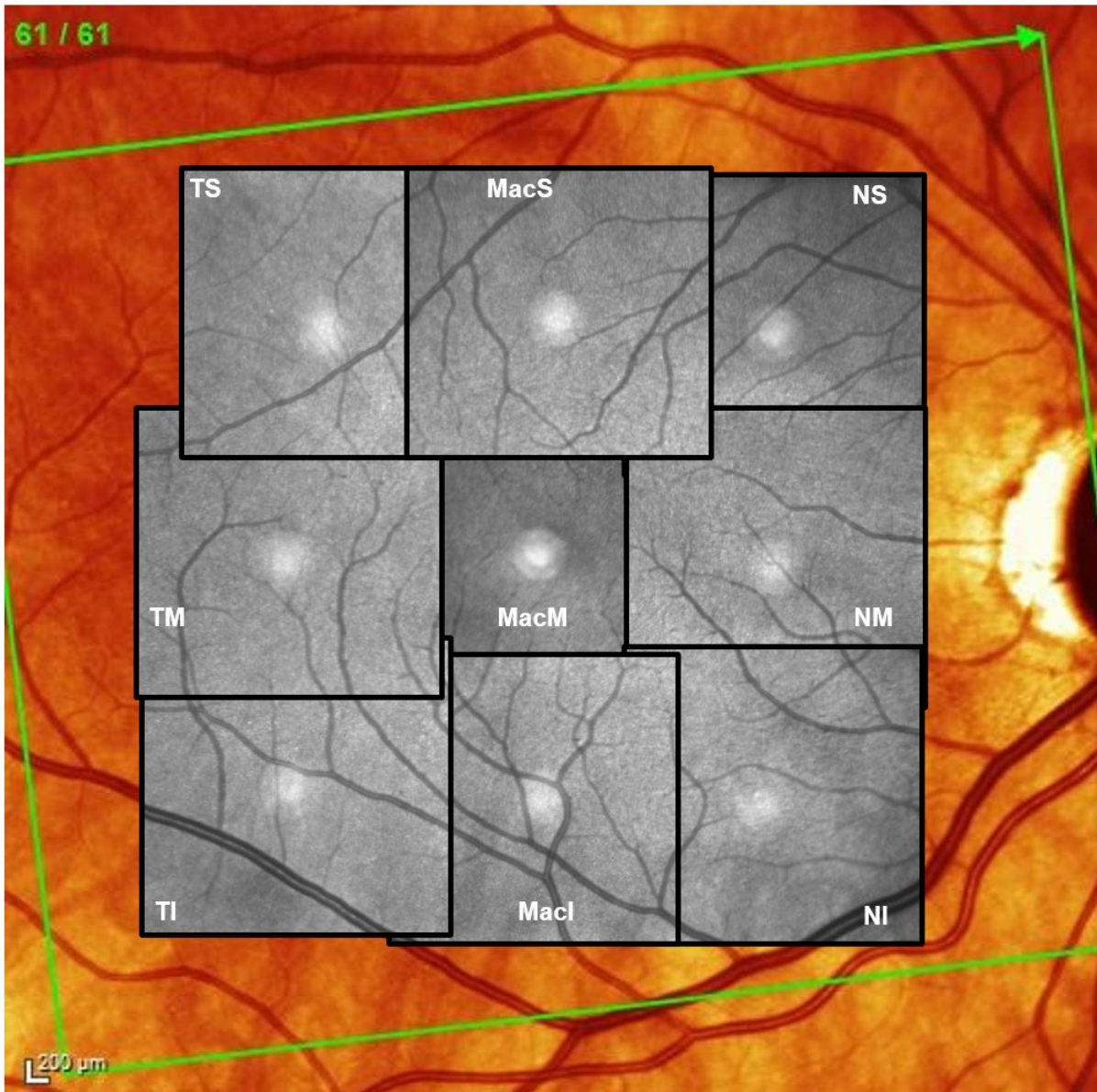


Abbildung 11 Anordnung der 6° Bildausschnitte anhand des Augenhintergrundes eines rechten Auges. Quelle: Eigene Darstellung

3.3.2.2 Automatische Zapfenzählung

Für die Auszählung der retinalen Zapfen und die Analyse der Zapfendichte wurde die Software VHT Cone Vessel Analysis genutzt, die uns vom Fraunhofer Institut aus

Darmstadt entwickelt wurde. Diese Software ermöglichte es uns die mit der HMM-Vorsatzlinse aufgenommenen Bilder automatisch auszuwerten. Für jeden Studienteilnehmer wurden 9 Bilder (1 Bild pro Lokalisation) analysiert, so dass insgesamt 477 Aufnahmen bei 53 Studienteilnehmern ausgewertet wurden. Die Zapfen stellten sich hierbei als ein Mosaik aus kleinen reflektierenden Sechsecken auf dunklem Untergrund dar. Durch den Algorithmus wurde jeder Zapfen mit einem grünen Punkt markiert und anschließend die absolute Zapfenzahl sowie die durchschnittliche Anzahl pro mm^2 berechnet. Wie bereits Li und Roorda 2007 beschrieben, lässt sich der Kontrast der retinalen Zapfen im Vergleich zum dunkleren Hintergrund nutzen, um diese für Analysesoftware erkennbar zu machen (39). Dies diente auch dem von uns genutzten Algorithmus als Grundlage (60). Durch die geringere Bildqualität der Aufnahmen mit dem HMM im Vergleich zu Darstellungen mit Adaptiven Optiken (stärkeres Bildrauschen, Bewegungsunschärfe) kamen zusätzlich verschiedene Filter zur Anwendung, um die Anzahl falsch detektierter Zapfen gering zu halten. Zuerst wurde eine Belichtungskorrektur durchgeführt, um eine gleichmäßige Helligkeit der Aufnahme zu erreichen (60, 61). Im nächsten Schritt folgte die Laplacian of Gaussian Blob Detection Methode (LoG Blob Detection), mit der anhand von Bereichen konstanter Helligkeit, die sich von ihrer Umgebung abheben die Zapfen erkannt wurden (60). Da hierbei auch inkorrekt Zapfen in Gefäßen gezählt wurden folgte eine Segmentierung der Gefäße und anschließend der Ausschluss entsprechend falsch detektierter Zapfen (60). Im nächsten Schritt wurden durch einen Schwellenwert-Filter funktionslose oder beschädigte Zapfen herausgefiltert, die sich gegenüber gesunden Zapfen mit einer geringeren Helligkeit darstellten (60). Hierzu nutzte der Algorithmus die Otsu Thresholding Methode (60). Im letzten Schritt wurde eine Non Maximum Suppression angewendet, um zu verhindern, dass räumlich zu nah beieinander liegende Signale als mehrere Zapfen gezählt wurden (60).

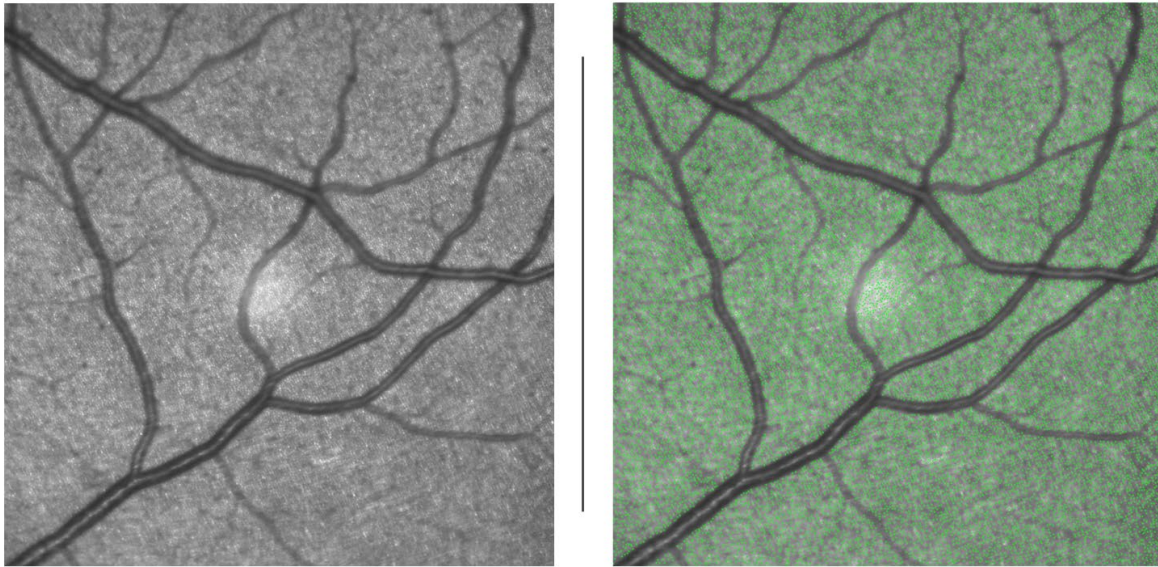


Abbildung 12 Automatisierte Zapfenzählung. Links vor der Auszählung, rechts nach der Auszählung. Jeder grüne Punkt stellt einen Zapfen dar. Quelle: Eigene Aufnahme

3.3.2.3 Ganglienzellparameter (GCL), Outer Nuclear Layer (ONL)

Um eine lückenlose Abdeckung der zentralen 30° des Augenhintergrundes zu erreichen, wurden die Bilder der einzelnen Zapfenscans anhand der Posterior Pole-Aufnahme der OCT manuell angeordnet. Hierfür wurden die 9 definierten Lokalisationen als Matrize verwendet, um den Analyseausschnitt sowohl der GCL als auch der ONL zu bestimmen. Für den nächsten Schritt wurde das Segmentierungsraster des OCT genutzt, parallel zum Bildrand ausgerichtet und dessen Transparenz angepasst. Anhand charakteristischer Landmarken der Aufnahme (z.B. Blutgefäße) konnte die Matrize passgenau über das Bild geschoben und ausgerichtet werden. Für den gewählten Bildausschnittes von 6° waren hierfür vier der 3°x 3° Quadrate des Rasters notwendig. Aus den so ermittelten 4 Dickenmessungen wurde der Mittelwert gebildet, der für die weitere Auswertung verwendet wurde.

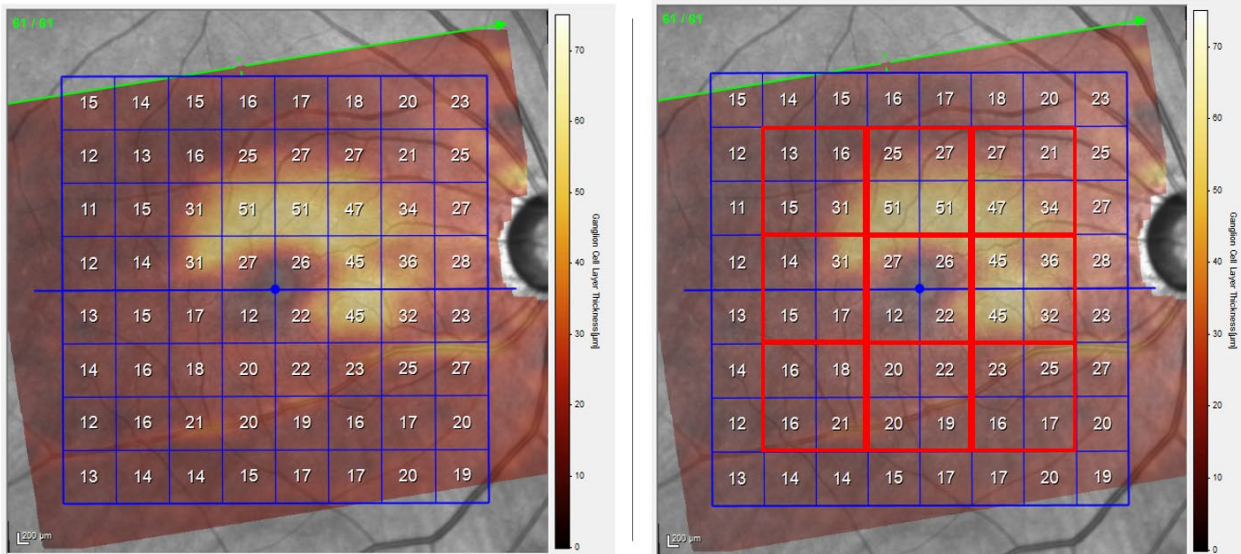


Abbildung 13 OCT-Segmentierungsraaster. Ausrichtung des Segmentierungsrasters parallel zur Bildkante (linkes Bild). Transparenzanpassung und Zusammenfassung von je 4 blauen Kästchen mit 3° Seitenlänge zu insgesamt 9 roten Kästchen mit 6° Seitenlänge. Quelle: Eigene Darstellung

3.3.2.4 Peripapilläre Retinale Nervenfaserschicht (pRNFL)

Zur Bestimmung des RNFL wurde eine Aufnahme der Papille mit dem Glaukom-Modul des SPECTRALIS®-OCT (BMO-Rim-Analysis) durchgeführt. Hierbei wurden 24 Radialschans mit je 15° augengeometrischer Länge mit Schnittpunkt im Papillenzentrum erstellt. Durch die Software wurde anschließend automatisiert die Innere limitierende Membran (ILM) und die Öffnung der Bruch-Membran (engl. Bruch's membrane opening, BMO) segmentiert. Nach manueller Kontrolle der korrekten Segmentierung wurde die Dicke der peripapillären Nervenfaserschicht bestimmt. Hierzu ermittelte das Programm den kürzesten Längenabstand zwischen BMO und ILM im B-Scan, womit die Dicke des retinalen Randsaumes beschrieben wird. Die Datenausgabe des Gerätes erfolgte hierbei für 6 Bereiche um die Papille. Zusätzlich wurde ein Durchschnittswert aller Bereiche (Global) errechnet. Anschließend wurden die ermittelten Werte des Patienten mit Durchschnittswerten der Allgemeinbevölkerung verglichen. Abweichungen wurden farblich dargestellt und ermöglichen dem Untersucher eine rasche Einordnung der Untersuchungsergebnisse.

Patienten & Methoden

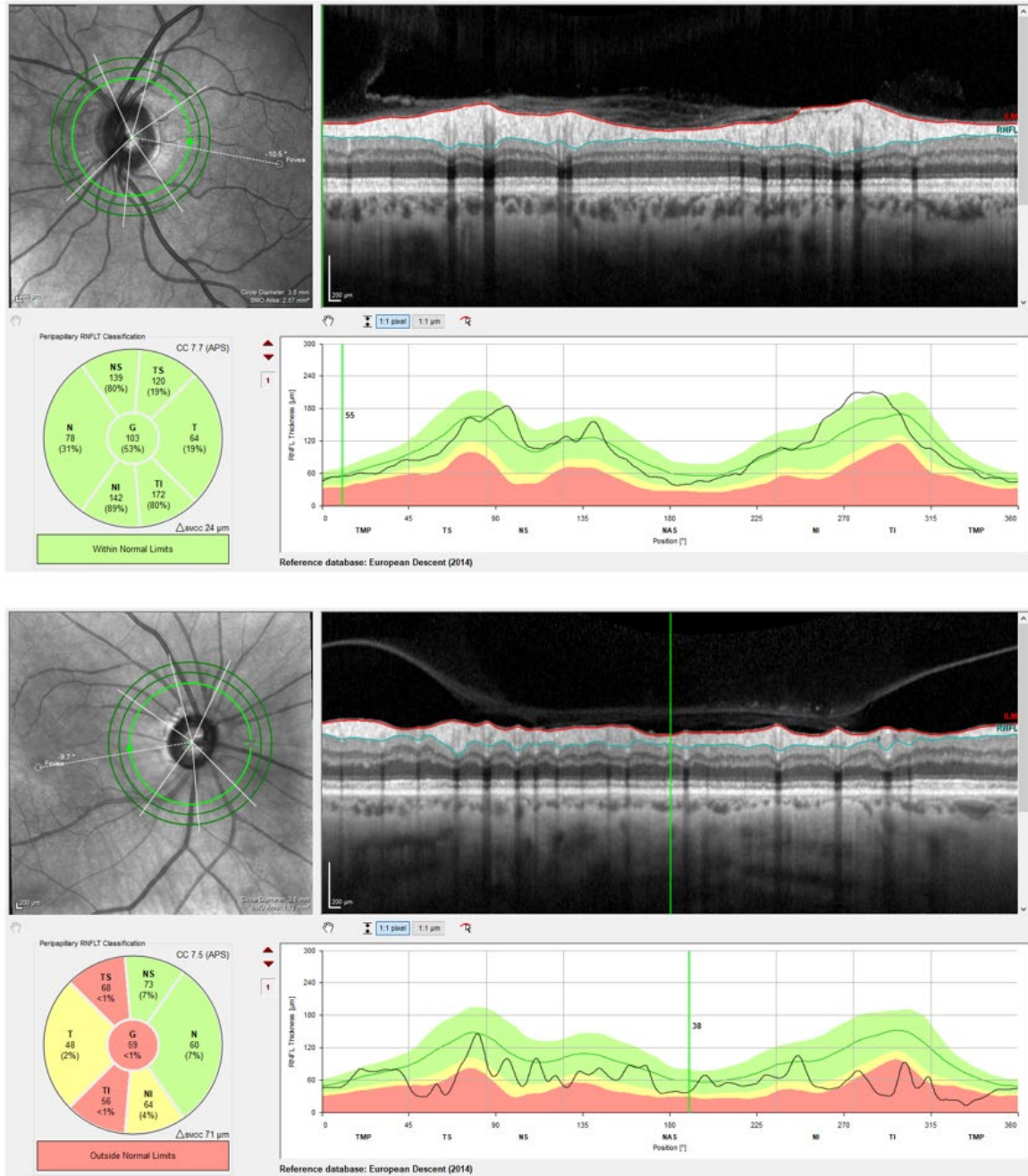


Abbildung 14 RNFL-Vergleich. Oben gesundes Auge, unten Glaukom. Während sich die RNFL beim gesunden Auge innerhalb der Referenzwerte befindet, sind beim Glaukom bereits Bereiche mit einer Reduzierung des RNFL zu erkennen. Quelle: Eigene Aufnahme

3.3.2.5 OCT-Angiographie

Die Bildgebung der retinalen Gefäße wurde mit dem Angiografie-Modul des SPECTRALIS®-OCT durchgeführt. Es wurden jeweils 4 verschiedene Aufnahmen in einem Scanwinkel von 10°x10° angefertigt. Einem Bild der Makula folgten 3 Scans der Papille. Die Angiografie-Aufnahmen wurden manuell qualitativ, sowie

automatisiert mit Hilfe eines neuronalen U-Netzes ausgewertet. Hierbei wurde die Kapillardichte der Aufnahmen betrachtet. Jedem Glaukom-Patienten wurde ein altersentsprechendes gesundes Auge gegenübergestellt, um bereits makroskopisch sichtbare Auffälligkeiten zwischen den Studienpopulationen aufzuzeigen.

Anschließend wurde der Rückgang der Kapillardichte in Bereichen der Netzhaut untersucht, die in der Gesichtsfelduntersuchung Auffälligkeiten gezeigt hatten.

Mit Hilfe eines neuronalen Netzes (U-Netz), erfolgte die Segmentierung der Gefäßschicht. Das hierzu erforderliche Programm wurde in Zusammenarbeit mit dem Fraunhofer Institut aus Darmstadt programmiert und beruhte auf dem bereits 2015 von Ronneberger et al. beschriebenen Konzept des maschinellen Lernens zur Segmentierung medizinischer Bilder (62). Hierzu wurde das Verhältnis der weißen Pixel, die den Gefäßen entsprechen an der Summe der gesamten Pixelanzahl der Aufnahme bestimmt. Durch maschinelles Lernen konnte so eine automatisierte Auswertung der Gefäßschicht erreicht werden.

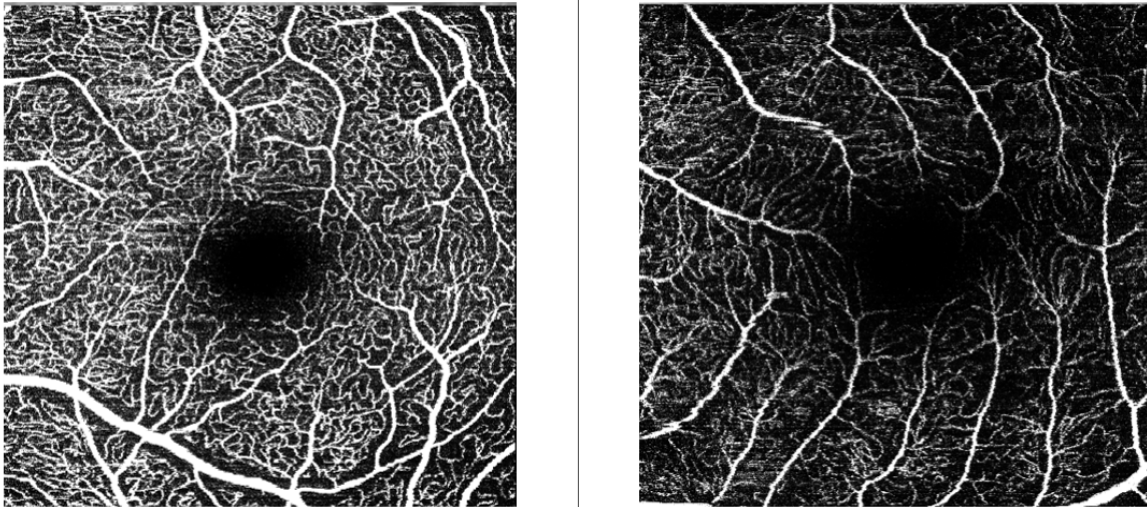


Abbildung 15 OCTA Makula. Links gesundes Auge, rechts Glaukom. Beim Glaukom ist die generelle Kapillardichte reduziert, das Bild wirkt dunkler. Quelle: Eigene Aufnahme

3.3.2.6 Multifokales ERG

Hierzu wurde ein multifokales ERG (Roland Consult, Brandenburg a.d. Havel, Deutschland) angefertigt. Die Pupille wurde mit einem Parasympatholytikum (Tropicamid 0,5%, Mydriaticum Stulln®) weitgestellt und entsprechende Refraktionsfehler durch eine Vorsatzlinse ausgeglichen. Das nicht getestete Auge wurde abgedeckt. Zum Anlegen der Bindehautelektrode wurde ein Tropfen

Patienten & Methoden

Proparackain 1% als Lokalanästhetikum verwendet. Für die Untersuchung wurde ein standardisiertes mfERG-Programm (RetiScan, Version 3.21.0.15) mit 8 Analysedurchgängen à 47 Sekunden mit binären m-Sequenzen bei Bildwiederholungsraten von 60,01Hz benutzt. Von einem aus 61-Hexagonen bestehendem Muster, das in 260mm Entfernung bei einer Bildschirmhöhe von 300mm dargeboten wurde und die zentralen 30° der Retina abdeckte, wurden die N1- und P1-Amplitude sowie die zugehörige Latenz jedes Feldes gemessen. Für die Auswertung wurden manuell 9 Gruppen erstellt, die jeweils aus 7 der 61 hexagonalen Felder bestanden und so gewählt wurden, dass sie räumlich und von ihrer Größe mit den analysierten Bildausschnitten der OCT übereinstimmten. Das Hexagon der zentralen Makula wurde separat betrachtet.

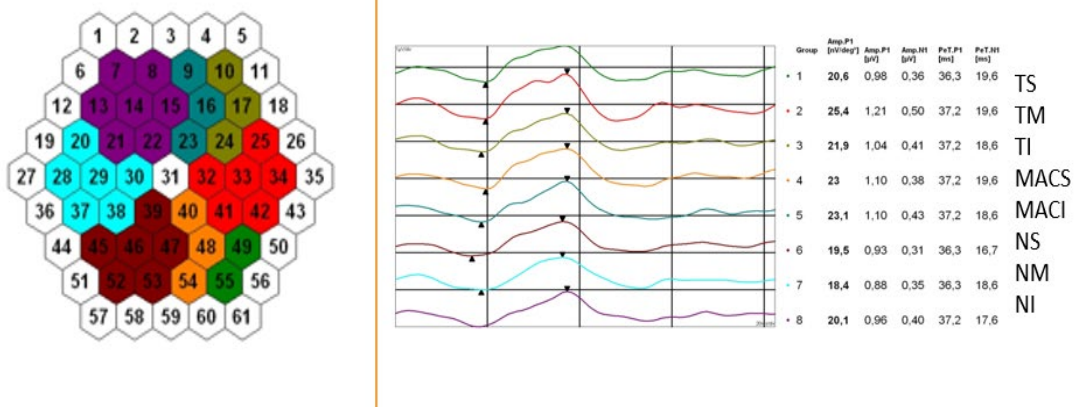


Abbildung 16 Gruppen ERG. Jeweils 7 Sechsecke wurden farblich markiert und zu einer Gruppe zusammengefasst. Quelle: Eigene Darstellung

3.4 Statistische Methodik

Das Ziel dieser Studie war es herauszufinden, ob es einen qualitativen und quantitativen Verlust von retinalen Zapfen beim Glaukom gibt. Außerdem wurde die Zapfenanzahl der Glaukompatienten mit unterschiedlicher Krankheitsprogression mit Probanden ohne Glaukom, sowie die einzelnen Glaukomsgruppen miteinander verglichen. Darüber hinaus wurde untersucht, ob sich die Kapillardichte innerhalb der einzelnen Studienpopulationen unterscheidet. Die bildgebenden Verfahren

wurden auch hinsichtlich der Ganglienzell-Parameter, der Zapfendichte und ihrer Funktion sowie der OCT-Angiografie beim Glaukom evaluiert.

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS (IBM SPSS Statistics 27) unter Beratung der Mitarbeiter des Instituts für medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik der Universitätsmedizin Mainz. Zum Vergleich der unabhängigen Gruppen (Glaukom vs. gesunde Probanden) wurden t-Tests durchgeführt. Für die Untersuchung der Glaukomuntergruppen wurde eine einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) berechnet. Die Häufigkeiten aller Gruppen wurden mittels Chi²-Tests ermittelt. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgesetzt. Zum Vergleich der Glaukomsgruppen wurde der Levene-Test zur Prüfung der Varianzhomogenität verwendet und anschließend der Tukey-B-Test durchgeführt, um auf Unterschiede zu testen.

3.5 Literaturrecherche

Die Recherche der verwendeten Literatur erfolgte mit Hilfe von „PubMed, US-National Library of Medicine, National Institutes of Health“. Als Literaturverwaltungsprogramm wurde EndNote X9 (Version X9.3.3 Bld 13966) verwendet.

4 Ergebnisse

4.1.1 Studienpopulation

In unserer Studie untersuchten wir insgesamt 53 Augen von 53 Patienten bzw. Probanden; hiervon 33 Glaukom-Patienten und 20 augengesunde altersähnliche Probanden. Die Gruppe der Glaukom-Patienten wurde weiterhin nach Ausprägung des Glaukomstadiums anhand der Hodapp-Parrish-Anderson Klassifikation in 3 Untergruppen (früh, moderat und fortgeschritten) eingeteilt. Hierbei stellte die Gruppe der moderaten Glaukome mit 14 (42,4 %) untersuchten Augen den größten Anteil dar. Hierauf folgten die fortgeschrittenen Glaukome mit 10 (30,3 %) und schließlich die frühen Glaukome mit 9 (27,3 %) untersuchten Teilnehmern. Am häufigsten hatten mit insgesamt 21 (63,6 %) Patienten ein POWG, gefolgt von 12 (36,4 %) Patienten mit NDG.

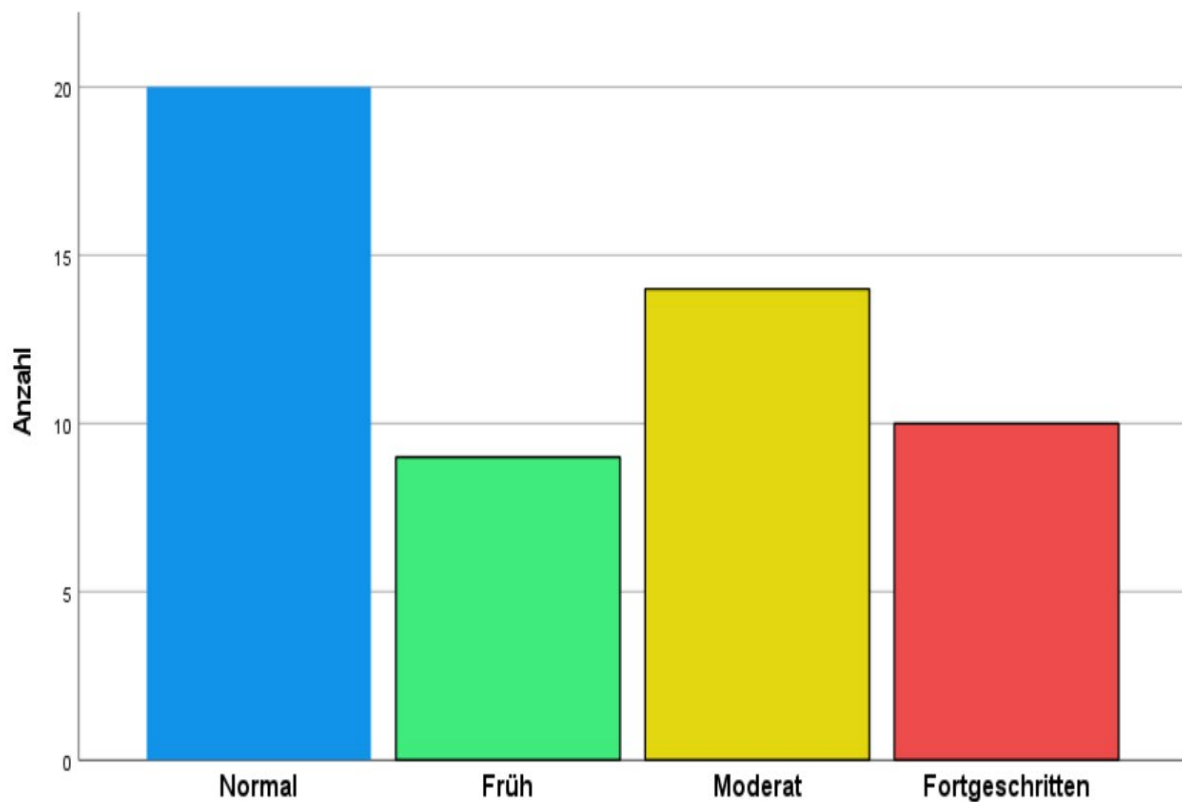


Abbildung 17 Anzahl der Studienteilnehmer verteilt auf die Gruppen

Ergebnisse

Bezüglich Alter, Geschlecht, Refraktion und Augeninnendruck waren die Studienpopulationen untereinander vergleichbar. Unterschiede ergaben sich beim Visus, mittlerem Defekt (MD), Wurzel der Verlustvarianz (PSD_sLV) sowie beim Astigmatismus. Außerdem hatten 6 (18,2 %) der Glaukom-Patienten eine künstliche Linse, wohingegen beim normalen Kollektiv keiner der Probanden zuvor eine Katarakt-Operation hatte. Der größte Teil unserer Studienpopulation (88,7 %) wies keine relevanten Voroperationen auf. In der Gruppe der gesunden Probanden waren alle 20 Teilnehmer (100 %) ohne Voroperation. Die am häufigsten vorkommenden Interventionen waren die Trabekulektomie sowie Laser-Trabekuloplastik, jeweils mit einer Häufigkeit von 3,8 %, gefolgt von Kammerwinkelstents mit 1,9 %. Needling und XEN wurden jeweils bei 0,9 % der Patienten durchgeführt.

Ergebnisse

Detallierte Angaben zu den Studienparametern ist in Tabelle 2 dargestellt.

Merkmal	Glaukompatienten	Normalprobanden	p-Wert
Anzahl der Augen	33	20	
Alter, Jahre	63,8 ± 6,9	60,4 ± 6,8	0,09
Geschlecht, ♀ : ♂	22 (66,7 %):11 (33,3 %)	12 (60 %):8 (40 %)	0,63
Visus, dezimal	0,9 ± 0,1	1,1 ± 0,2	0,002*
Visus logMAR	0 ± 0,1	0 ± 0,1	0,004*
Refraktion, dpt			
Sphäre	+0,5 ± 1,7	+0,8 ± 1,2	0,53
Sphärisches Äquivalent	0,1 ± 1,7	0,5 ± 1,2	0,36
Astigmatismus	-0,7 ± 0,6	-0,5 ± 0,3	0,04*
Augeninnendruck, mmHg	13,3 ± 3,4	14,1 ± 1,2	0,24
Pseudophakie	6 (18,2 %)	0 (0 %)	0,01*
Gesichtsfeld, dB			
MD	9,8 ± 4,6	2,9 ± 1,4	< 0,001*
PSD_sLV	7,8 ± 2,4	2,8 ± 1,1	< 0,001*
Glaukomform			
POWG : NDG	21 (63,6 %):12 (36,4 %)	-	-
Glaukomschwere			
Mild	9(27,3 %)	-	-
moderat	14(42,4 %)	-	-
fortgeschritten	10(30,3 %)	-	-
Voroperation			
Keine	22 (66,8 %)	20 (100 %)	-
Trabekulektomie	4 (12,1 %)	-	-
Lasertrabekuloplastik	4 (12,1 %)	-	-
Kammerwinkelstent (i-Stent; IVANTIS)	2 (6,1 %)	-	-
Mittelwert ± Standardabweichung; absolute (relative) Werte			
t-Test, <u>Abkürzungen</u> : dpt Dioptrien; dB Dezibel, MD mittlerer Defekt, POWG primäres Offenwinkelglaukom; NDG-Normaldruckglaukom, PSD_sLV Wurzel der Verlustvarianz, logMAR logarithm of the smallest angle of resolution			
Signifikanzniveau p < 0,05			
Signifikante Werte sind mit * gekennzeichnet			

Tabelle 2 Patientencharakteristika

Ergebnisse

Für das Alter ergab sich eine Normalverteilung. Die durch den Shapiro-Wilk-Test ermittelte Signifikanz betrug $p = 0,39$, somit waren die Glaukomgruppe und die gesunden Probanden bezüglich des Alters untereinander vergleichbar. Das mittlere Alter der Studienpopulationen betrug 63,8 Jahre bei den Glaukom-Patienten und 60,4 Jahre bei den Normalprobanden.

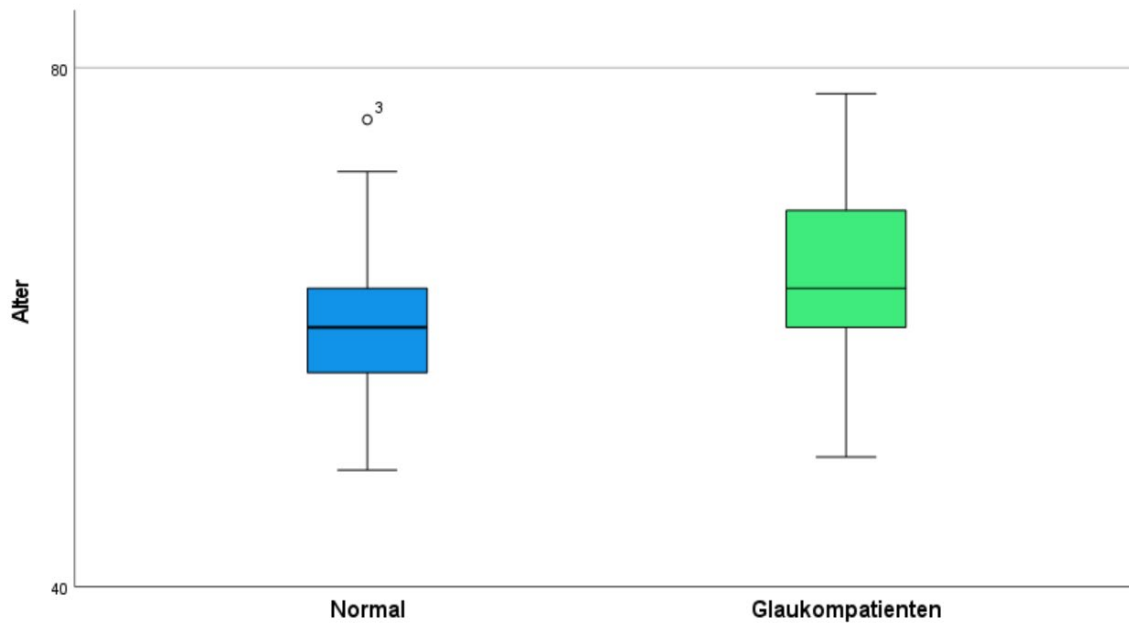


Abbildung 18 Boxplot Altersverteilung Normalprobanden vs. Glaukompatienten

Ergebnisse

Die Altersverteilung in den Subkollektiven ergab ein durchschnittliches Alter von 62,4 Jahren für die frühen, 58,7 Jahre für die moderaten und 66 Jahre für die fortgeschrittenen Glaukomformen.

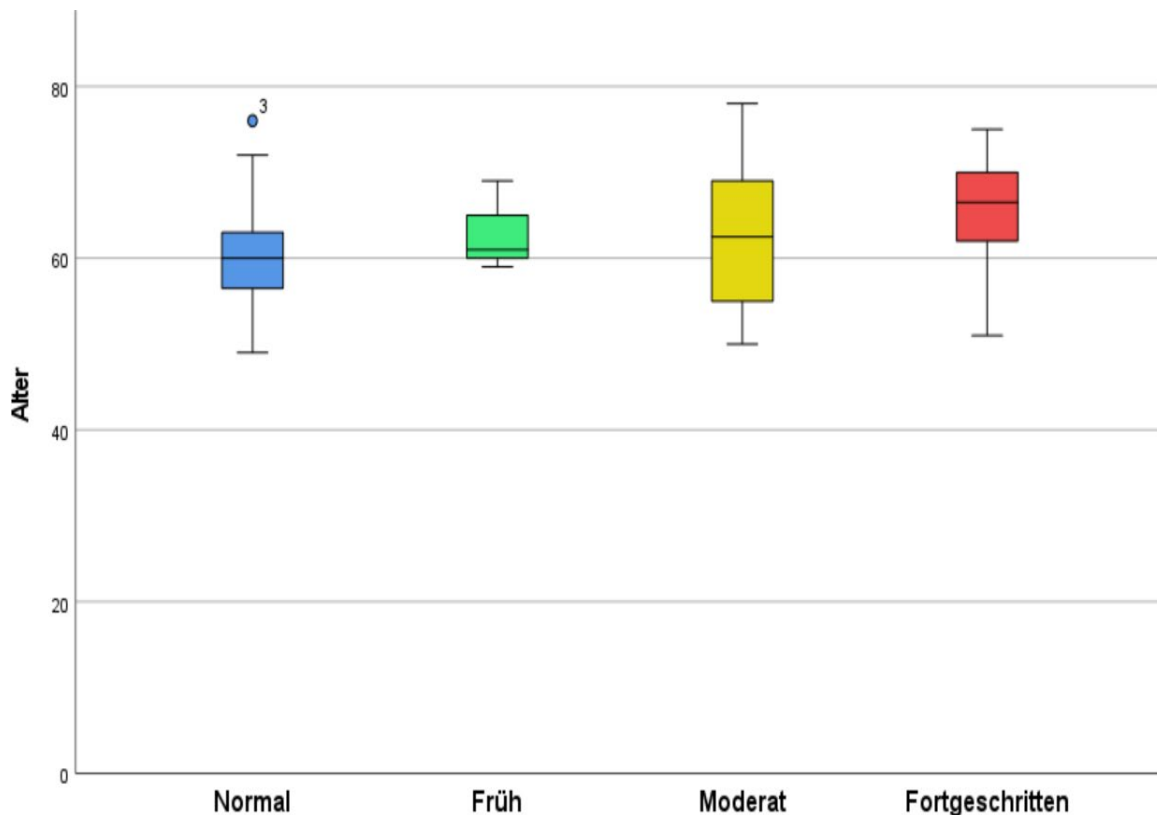


Abbildung 19 Boxplot Altersverteilung Normalprobanden und Glaukomuntergruppen

Das Geschlecht zeigte in beiden Gruppen einen höheren Anteil an weiblichen Probanden. Hier fanden sich bei den gesunden Probanden 12 (66,7 %) und bei den Glaukom-Patienten 22 (60 %) weibliche Studienteilnehmer. Im Vergleich der beiden Patientenkollektive zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,63$).

4.1.2 Gesichtsfeld:

Die Untersuchungen des Gesichtsfeldes ergaben zu erwartende signifikante Unterschiede zwischen den Studienpopulationen. Während der mittlere Defekt (MD) bei den gesunden Probanden 2,9 dB betrug, zeigten die Glaukom-Patienten im Mittel einen Defekt von 9,8 dB. Bei genauerer Betrachtung der drei Schweregrade des Glaukoms ergaben sich Werte von 4,35 dB für das frühe Stadium, 9,23 dB für das moderate Stadium und 15,45 dB für das fortgeschrittene Stadium.

Ergebnisse

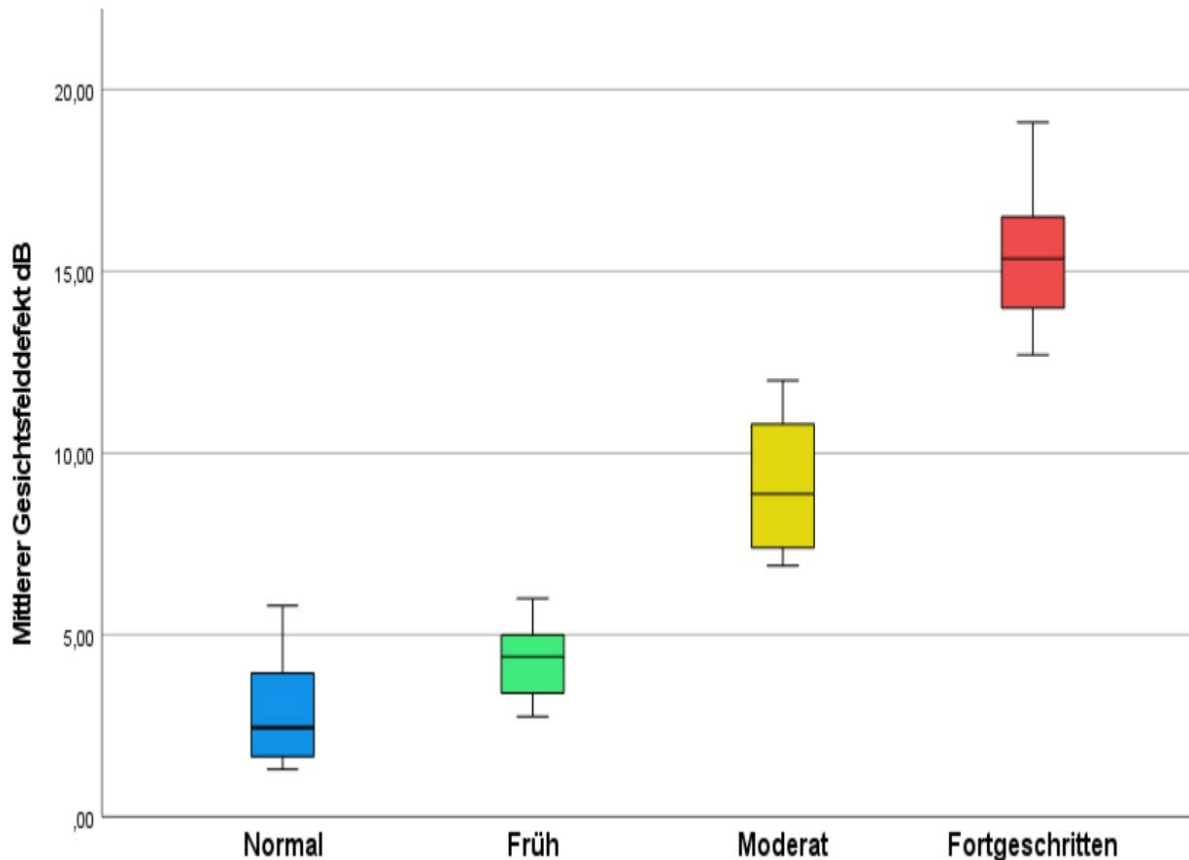


Abbildung 20 Boxplot des mittleren Gesichtsfelddefektes Normal vs. Glaukomuntergruppen

4.1.3 Visus:

Der bestkorrigierte Visus betrug bei den normalen Probanden im Mittel 1,1 und bei den Glaukom-Patienten 0,9. In den Glaukomuntergruppen fanden sich mittlere Werte von 1,0 für die frühe Glaukomgruppe, 0,9 für die moderate Form und 0,9 bei der fortgeschrittenen Gruppe.

4.2 Untersuchungen OCT

4.2.1 Ganglienzellparameter (GCL)

In unserem Patientenkollektiv zeigte sich für die Dicke der GCL in μm ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der Normalprobanden und den Glaukom-Patienten an allen betrachteten Lokalisationen (t-Test, $p < 0,001$). Hierbei betrug die maximale Abweichung der beiden Gruppen in den zentralen 30° der Netzhaut bis zu 40,6 %. Die stärksten Abweichungen bestanden in den temporalen

Ergebnisse

Netzhautbereichen. In der Makula reduzierte sich die GCL-Dicke im Mittel um bis zu 36,7%.

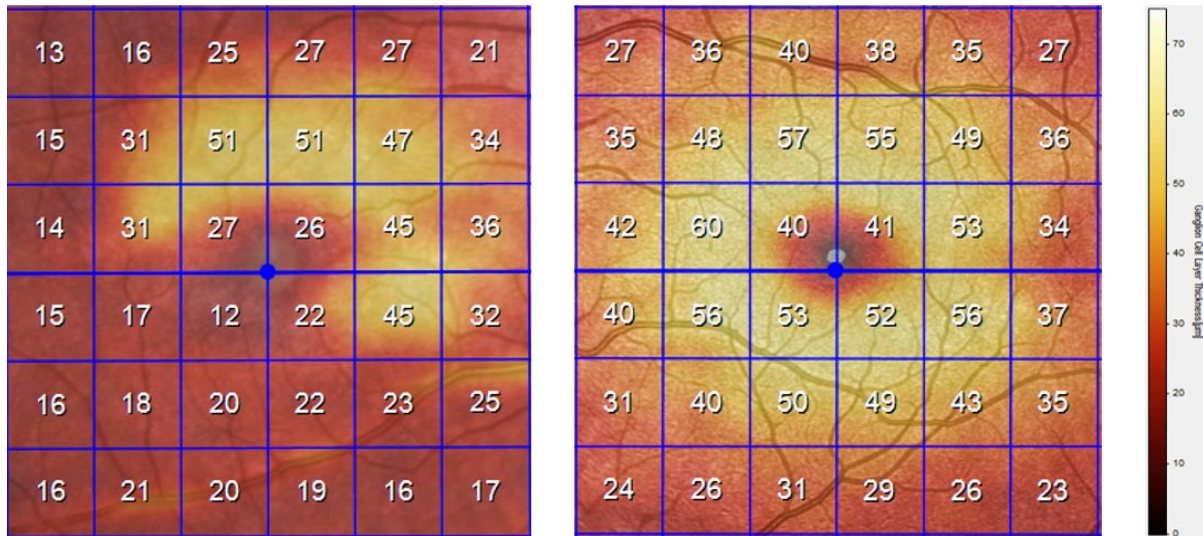


Abbildung 21 Dichtekarte der GCL. Linkes Bild zeigt ein Glaukom mit ausgedünnter Dicke im temporal inferioren Bereich. Im Vergleich dazu auf dem rechten Bild ein gesundes Auge mit gleichmäßiger GCL-Dicke. Quelle: Eigene Aufnahme

Um die Glaukomsgruppen miteinander zu vergleichen, wurde zunächst der Levene-Test für Varianzhomogenität durchgeführt. Im Anschluss folgte eine ANOVA. Es fanden sich an den Lokalisationen TM sowie MacS signifikante Unterschiede, wohingegen die restlichen Lokalisationen keine Signifikanz aufwiesen (Tabelle 3).

Makuläre Ganglienzellschichtdicke μm					
Lokalisation	Normal	Glaukom früh	Glaukom moderat	Glaukom fortgeschritten	p-Wert
Temporal Mitte	40,9 \pm 4,1 Min-Max 30,5-48,8	28,2 \pm 4,1 Min-Max 22,8-36,3	24,5 \pm 4,1 Min-Max 18,3-32,5	20,7 \pm 3,8 Min-Max 16,8-28,5	0,001*
Makula superior	39,9 \pm 3,8 Min-Max 31,5-46,3	36,9 \pm 5,7 Min-Max 27,5-48	31 \pm 5,8 Min-Max 24,8-44,5	28 \pm 5,2 Min-Max 21,3-37,3	0,006*
Makula Mitte	37,5 \pm 5,2 Min-Max 29-46,8	31,9 \pm 5,3 Min-Max 20,5-37,5	28,5 \pm 6,5 Min-Max 18,5-41	28,8 \pm 8,4 Min-Max 18,3-42,3	0,49
Makula inferior	40,8 \pm 3,6 Min-Max 35,7-47,8	29 \pm 6,7 Min-Max 21-37,8	26,4 \pm 7,4 Min-Max 15,8-35,5	22,2 \pm 3,9 Min-Max 17,3-28,8	0,08
Nasal Mitte	45,6 \pm 3,9 Min-Max 38-51,8	42,4 \pm 6,9 Min-Max 28,7-51,8	38,2 \pm 6,2 Min-Max 28-48	35,4 \pm 7,4 Min-Max 23,8-45,5	0,09
Mittelwert \pm Standardabweichung ANOVA Normal vs Glaukomsgruppen Min Minimum - Max Maximum Signifikanzniveau $p < 0,05$ Signifikante Werte sind mit * gekennzeichnet					

Tabelle 3 Vergleich der makulären Ganglienzellschichtdicke Normal vs. Glaukomuntergruppen

Ergebnisse

Im Tukey post-hoc Test zeigte sich, dass die makuläre Ganglienzellschichtdicke TM zwischen frühen und fortgeschrittenen Glaukomen signifikant geringer war ($p < 0,001$; 7,4 95 % - CI [2,91;11,98]). Dies entspricht einer mittleren Abweichung von 26,4 %. Ebenso zeigte sich für die Lokalisation MacS ein signifikanter Unterschied zwischen frühen und fortgeschrittenen Glaukomen ($p 0,005$; 8,91 95 % - CI [2,57;15,26]) von 24,2 %. Für alle anderen getesteten Lokalisationen lieferten die Vergleiche der Subgruppen weder zwischen frühen und moderaten Glaukomen noch zwischen moderaten und fortgeschrittenen Glaukomen statistisch signifikante Ergebnisse.

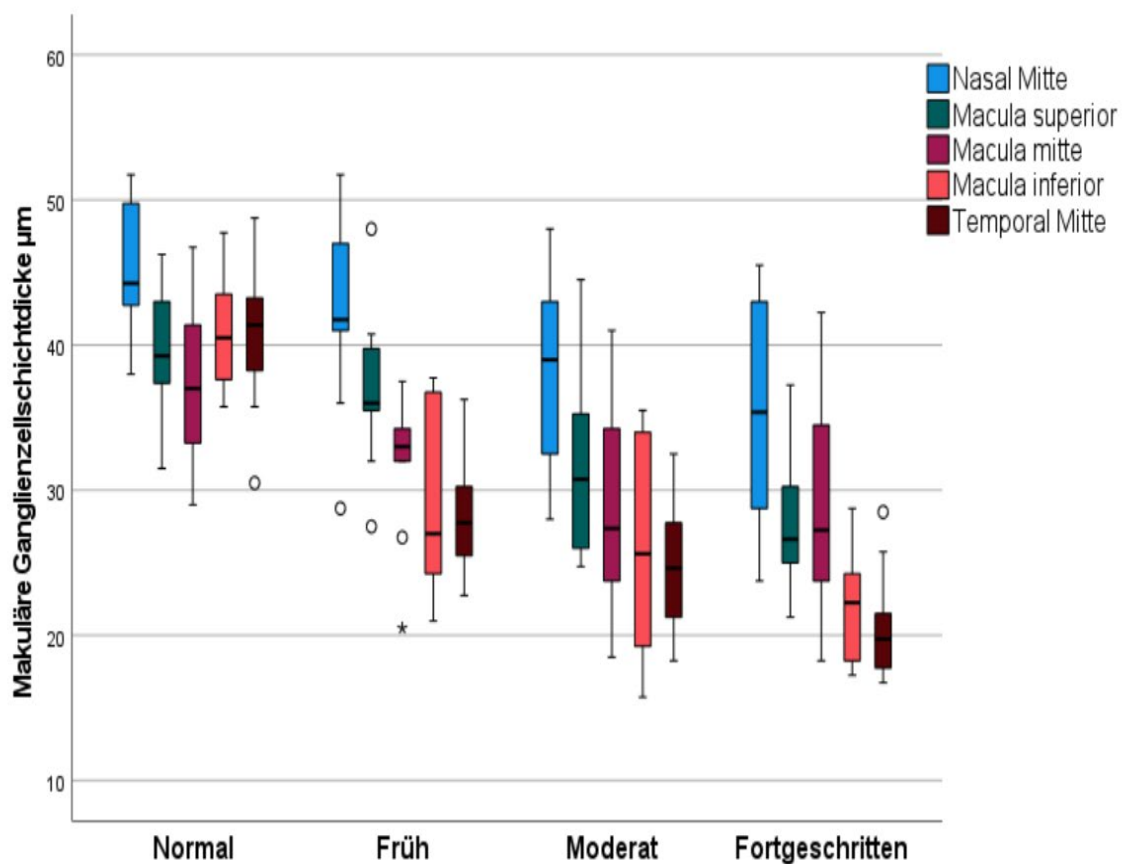


Abbildung 22 Boxplot Vergleich der makulären Ganglienzellschichtdicke Normal vs. Glaukomuntergruppen

Ergebnisse

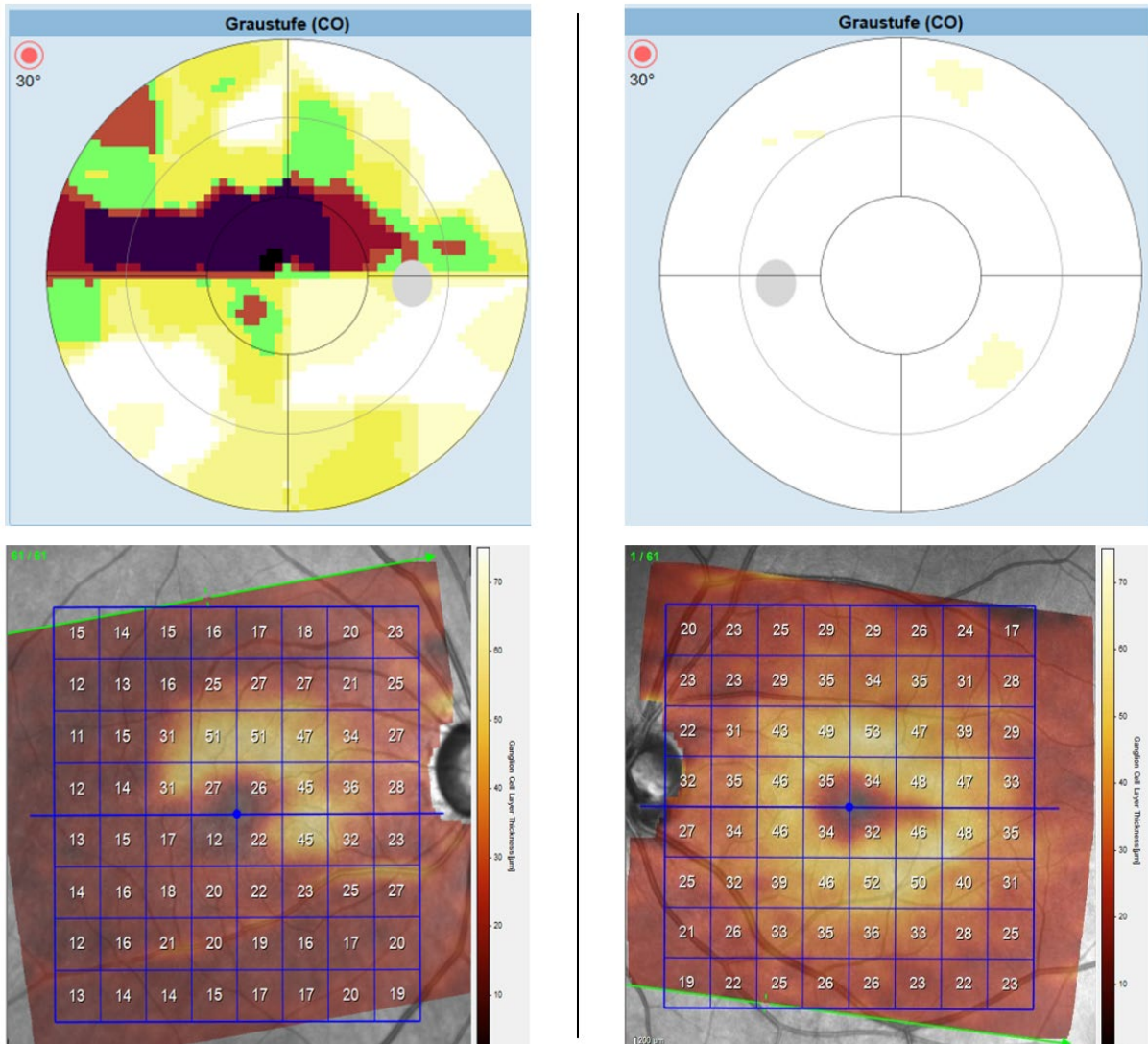


Abbildung 23 Vergleich GCL-Dicke in Bereichen mit VF-Defekten. Oben Graukom mit Reduktion der Dicke der GCL im temporal inferioren Bereich der Netzhaut. Korrespondierend zeigt sich der Defekt im Gesichtsfeld in der superioren Netzhaut. Unten: Auge eines altersentsprechenden gesunden Probanden mit gleichmäßiger Verteilung der GCL-Dicke. Quelle: Eigene Darstellung

4.2.2 Peripapilläre Nervenfaserschichtdicke μm (pRNFL)

Die Glaukomgruppe zeigte eine zu erwartende signifikant geringere pRNFL-Dicke als die Normalprobanden an allen untersuchten Lokalisationen (t-Test, $p < 0,001$). Die globale pRNFL war bei den Glaukomen durchschnittlich um 36,9 % niedriger, wobei die maximale Abweichung an der Lokalisation TI mit 54,3 % gefunden wurde. Der Vergleich der Glaukomuntergruppen ergab, dass auch hier signifikante Unterschiede der RNFL anhand der Schwere des Glaukomstadiums bestanden. Besonderes Augenmerk wurde hierbei auf die für Glaukome typischen Lokalisationen TS, TI und die globale RNFL gelegt (Tabelle 4).

Ergebnisse

Peripapilläre Nervenfaserschicht μm					
Lokalisation	Normal	Glaukom früh	Glaukom moderat	Glaukom fortgeschritten	p-Wert
Temporal superior	133 \pm 25 Min-Max 87-180	112 \pm 15 Min-Max 94-137	68 \pm 22 Min-Max 39-97	59 \pm 17 Min-Max 43-95	< 0,001*
Temporal inferior	149 \pm 19 Min-Max 96-172	81 \pm 29 Min-Max 52-125	68 \pm 28 Min-Max 34-109	56 \pm 16 Min-Max 30-83	0,12
Global	98 \pm 11 Min-Max 76-116	74 \pm 10 Min-Max 60-86	62 \pm 8 Min-Max 49-75	50 \pm 7 Min-Max 41-59	< 0,001*

Mittelwert \pm Standardabweichung
ANOVA (Glaukomsgruppen)
Min Minimum - *Max* Maximum
Signifikanzniveau $p < 0,05$
Signifikante Werte sind mit * gekennzeichnet

Tabelle 4 Vergleich der peripapillären Nervenfaserschicht Normal vs. Glaukomsgruppen

Die RNFL-Dicke war TS zwischen frühen und moderaten ($p < 0,001$; 43,78 95 % - CI[23,93;63,65]) sowie frühen und fortgeschrittenen Glaukomen ($p < 0,001$; 53,12 95 % - CI[31,76;74,48]) signifikant geringer. Zwischen moderaten und fortgeschrittenen Glaukomen konnte kein signifikantes Ergebnis gefunden werden.

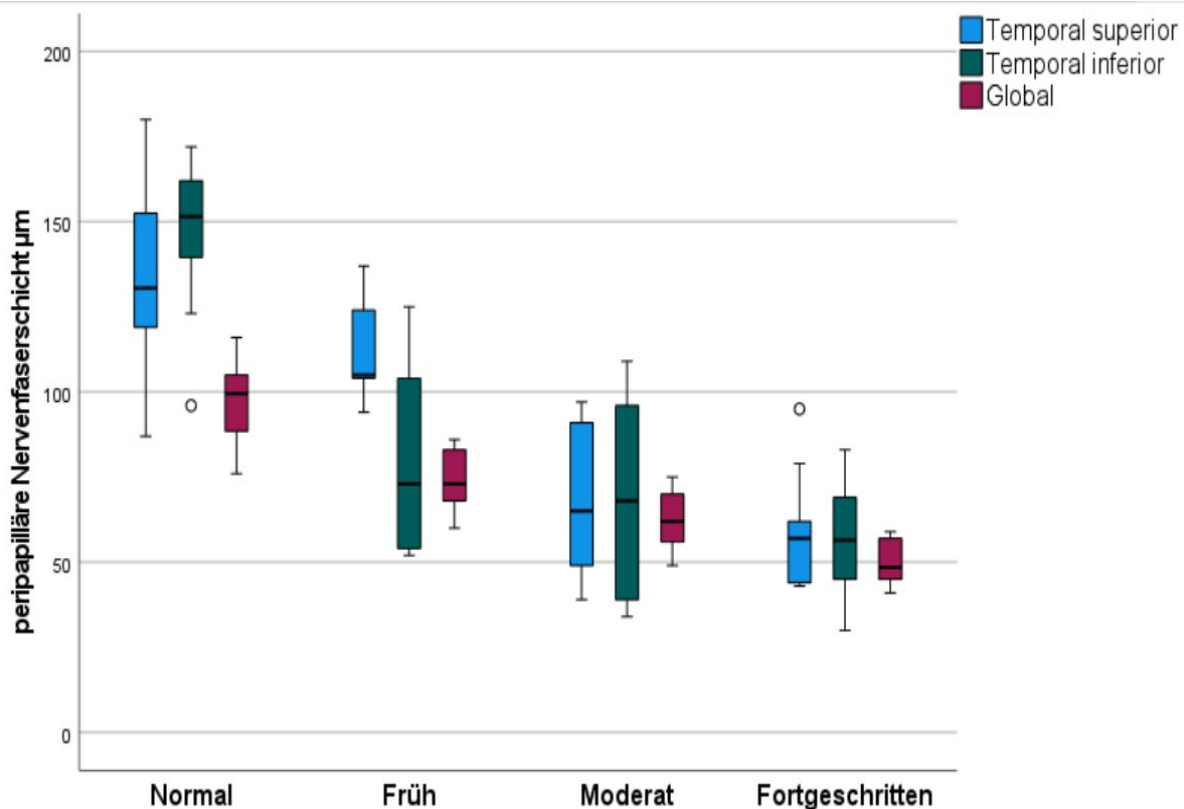


Abbildung 24 Boxplot RNFL Normal vs. Glaukomsgruppen

Ergebnisse

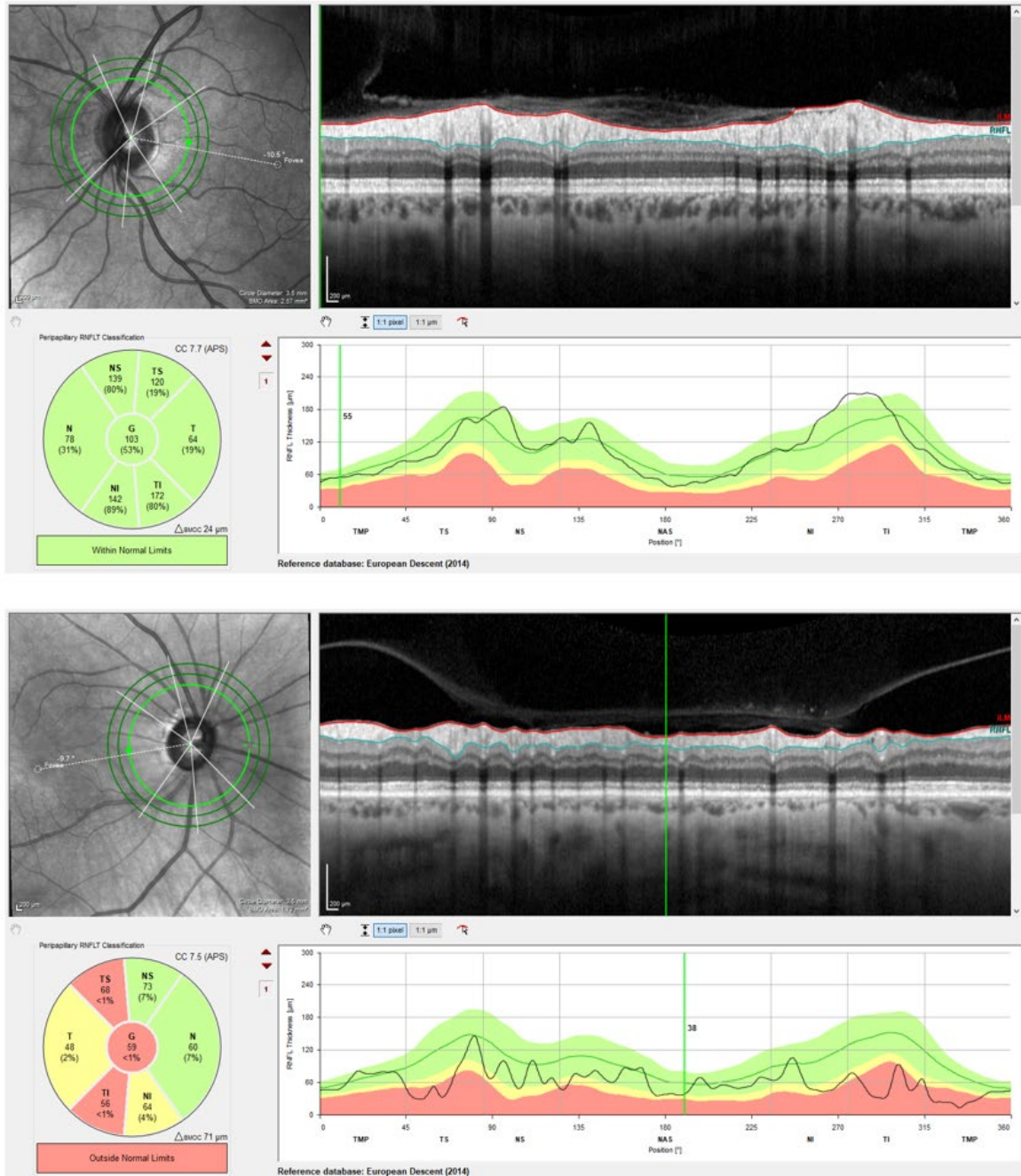


Abbildung 25 RNFL-Vergleich. Oben gesundes Auge, unten Glaukom. Quelle: Eigene Aufnahme

4.2.3 - kapilläre Flussdichte

Für die qualitative Bildanalyse wurden die mit der OCT-A erstellten Bilder der Glaukomgruppe und deren entsprechende Gesichtsfelduntersuchungen mit altersentsprechenden augengesunden Probanden verglichen. Besonderer Fokus wurde hierbei auf Bereiche mit Defekten (MD) im Gesichtsfeld gelegt. Zusätzlich wurden die Aufnahmen von Glaukom-Patienten unterschiedlicher Schweregrade

Ergebnisse

miteinander verglichen, um auch hier Unterschiede in der Kapillardichte untersuchen zu können. Die Glaukome wiesen hierbei im Vergleich mit gesunden Augen eine insgesamt reduzierte Dichte des äußeren Gefäßplexus auf. Die Aufnahmen waren insgesamt dunkler und das Gefäßnetz rarefiziert. Besonders deutlich sichtbar wurde dies in Bereichen mit korrespondierenden Gesichtsfelddefekten, in denen stellenweise keine Kapillaren mehr zu erkennen waren. Bei Glaukomen, die in der Perimetrie bogenförmige Skotome aufwiesen, konnten auch in der OCT-A bogenförmige Bereiche mit reduzierter Kapillarstruktur gefunden werden. Der Vergleich der Schweregrade der Glaukomgruppe zeigte subjektiv einen fortschreitenden Verlauf von milden zu schweren Glaukomen.

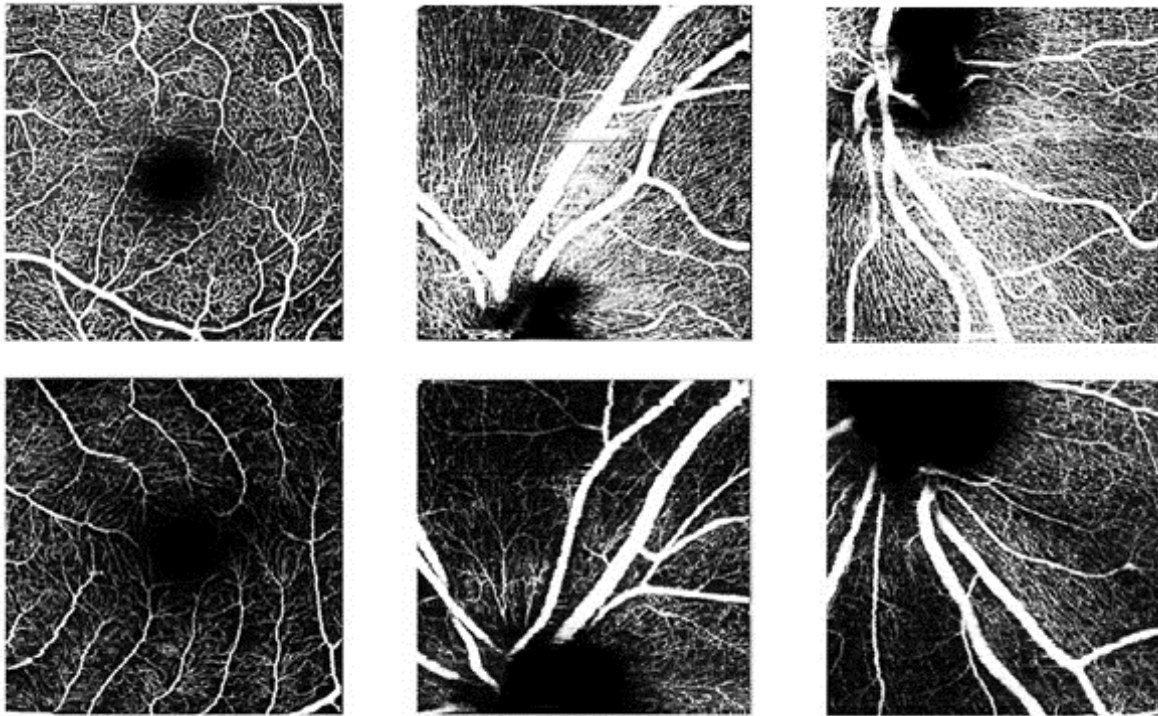


Abbildung 26 OCTA Glaukom vs. Normal. Obere Reihe gesundes Auge, untere Reihe Glaukom mit reduzierter Gefäßzeichnung. Quelle: Eigene Aufnahmen

Diese Ergebnisse spiegeln sich auch in der prozentualen Auswertung wider. Während der Anteil des Gefäßplexus bei den normalen Probanden im Mittel bei 46,8% lag, betrug er bei den Glaukompatienten lediglich 39,4% und war somit signifikant geringer ($p < 0,001$; 7,3 95 % - CI[6,1;8,6]) . Vergleicht man den prozentualen Anteil des Gefäßplexus in verschiedenen Bereichen, ergeben sich auch hier Unterschiede. So lag der Mittelwert im Bereich der Makula bei den Gesunden bei 46,2%, bei den Glaukompatienten lediglich bei 36,9% ($p < 0,001$; 9,2

Ergebnisse

95 % - CI[6,60;11,82]). Im Bereich der superioren Papille fanden sich bei den gesunden Probanden 48,6% und bei den Glaukmpatienten 42,5% ($p < 0,001$; 6,1 95 % - CI[4,0;8,2]). Im Bereich der inferioren Papille betrug die Dichte des Gefäßsystems durchschnittlich 45,5% bei den Gesunden und 38,8% ($p < 0,001$; 6,7 95 % - CI[4,3;9,1]) bei den Glaukmpatienten.

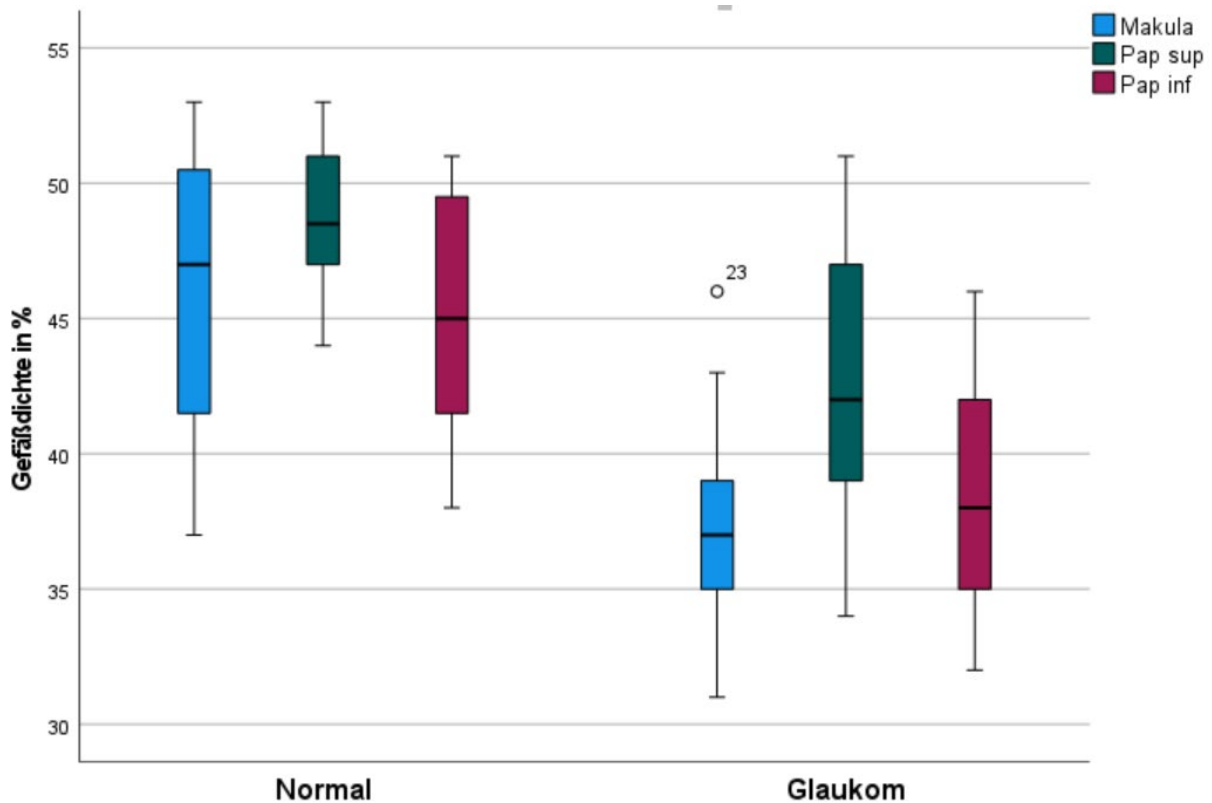


Abbildung 27 Boxplot Gefäßdichte in % Normalprobanden vs. Glaukmpatienten

Der Vergleich der Glaukomsgruppen ergab keine signifikanten Unterschiede in der prozentualen Dichte der Gefäße.

4.2.4 Retinale Zapfendichte

Es wurde die Dichte der Zapfen pro mm^2 bestimmt. An allen untersuchten Lokalisationen wurde eine signifikant geringere Dichte retinaler Zapfen zwischen der Gruppe der Normalprobanden und den Glaukomen festgestellt (t-Test, $p < 0,001$) (Tabelle 5).

Dieser Unterschied zeigte sich insbesondere in Bereichen mit Gesichtsfelddefekten. Die stärkste Abweichung betrug hierbei im Bereich MacM 22,9 %, gefolgt von TS mit 21,2 %. Die geringsten Abweichungen wurden im Bereich MacS mit 14,2 % und NI

Ergebnisse

mit 15,5 % beobachtet. Im Mittel wiesen die Glaukom-Patienten eine um 18,4 % geringere Anzahl an retinalen Zapfen auf.

Zapfen/mm ² Normal : Glaukom			
Lokalisation	Normal	Glaukom gesamt	p-Wert
TS	5227 ± 698, Min-Max 3764-6270	4117 ± 994 Min-Max 1422-6077	< 0,001*
TM	5090 ± 782 Min-Max 3451-6758	4129 ± 1119 Min-Max 1455-6503	0,001*
TI	5021 ± 1033 Min-Max 3584-7920	4031 ± 1236 Min-Max 1196-6367	0,004*
MacS	5218 ± 875 Min-Max 3246-6315	4473 ± 840 Min-Max 2423-6032	0,003*
MacM	5006 ± 961 Min-Max 2975-7671	3862 ± 771 Min-Max 1027-5058	< 0,001*
MacI	5091 ± 861 Min-Max 3051-7472	4295 ± 1051 Min-Max 2068-6559	0,006*
NS	5221 ± 863 Min-Max 3327-6809	4257 ± 1211 Min-Max 2284-6988	0,003*
NM	5187 ± 1034 Min-Max 2805-7841	4199 ± 1139 Min-Max 1160-6406	0,003*
NI	4841 ± 982 Min-Max 2423-7303	4091 ± 1029 Min-Max 2184-6127	0,012*

T-Test
Mittelwert ± Standardabweichung
Min-Max = Minimum-Maximum
Abkürzungen: *TS* Temporal Superior; *TM* Temporal Mitte; *TI* Temporal Inferior; *MacS* Makula Superior; *MacM* Makula Mitte; *MacI* Makula Inferior; *NS* Nasal Superior; *NM* Nasal Mitte; *NI* Nasal Inferior
Signifikanzniveau $p < 0,05$
Signifikante Werte sind mit * gekennzeichnet

Tabelle 5 Vergleich der Zapfendichte Normal vs. Glaukom

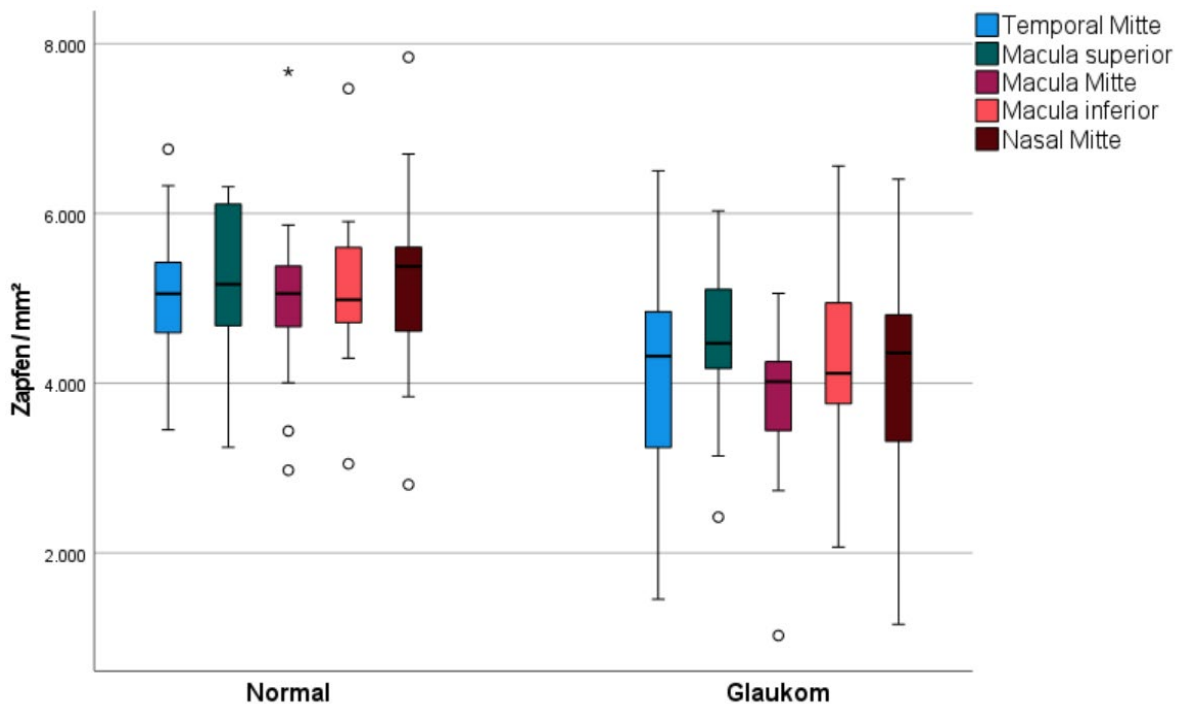


Abbildung 28 Boxplot Vergleich der Zapfendichte Normal vs. Glaukom

Ergebnisse

Betrachtet man die Glaukomuntergruppen untereinander, konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Schweregraden gefunden werden. Hier zeigte sich eine große Streuung der ermittelten Zapfen/mm² um die errechneten Mittelwerte.

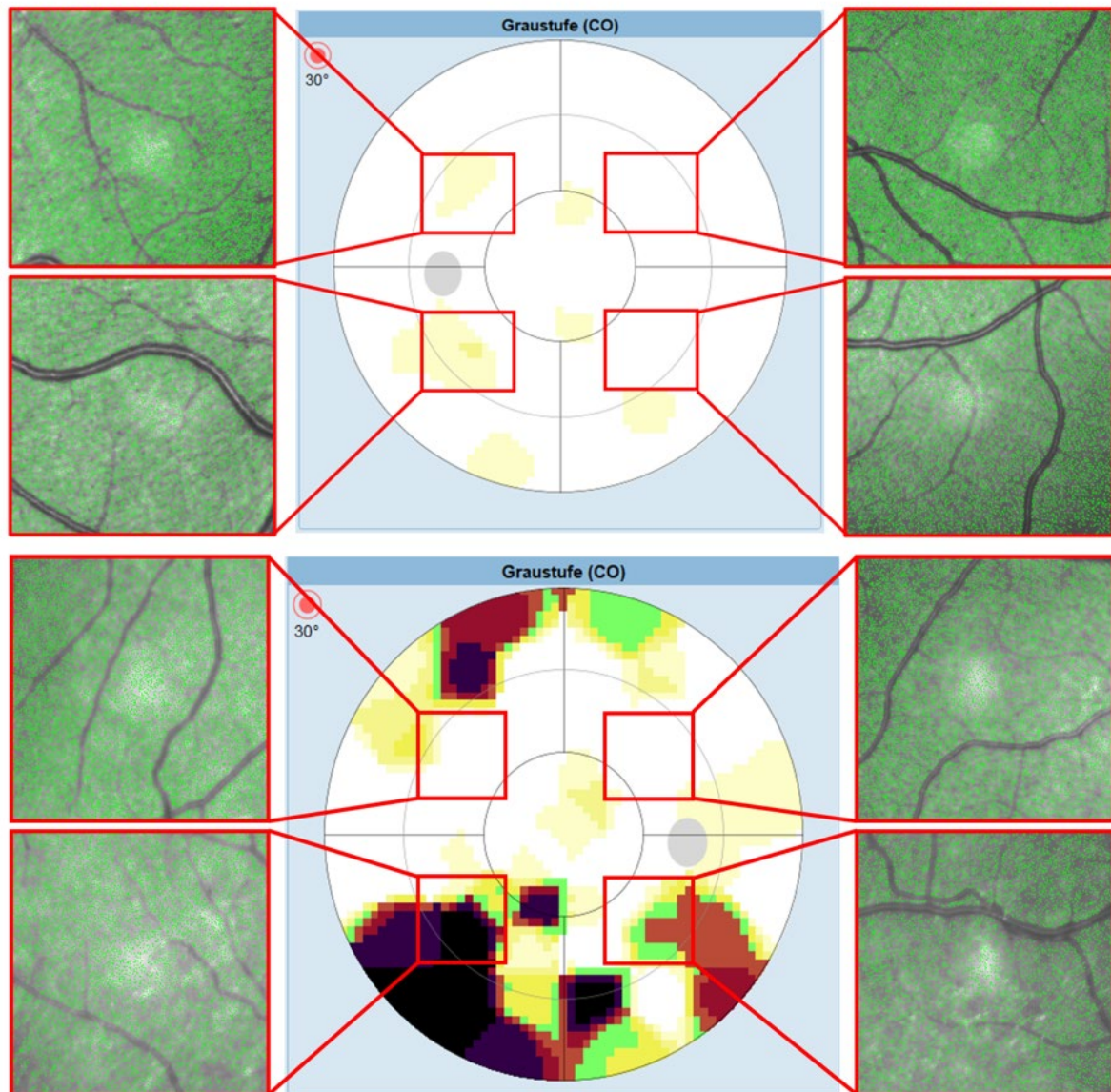


Abbildung 29 Zapfendichte Vergleich zwischen Glaukom und Normal in Bereichen mit Gesichtsfelddefekten. Jeder grüne Punkt entspricht einem Zapfen. Man erkennt in Bereichen mit Gesichtsfelddefekten eine geringere Dichte der Zapfen. In Bereichen ohne VF-Defekte ist die Zapfendichte normal. Zum Vergleich unten Auge eines altersentsprechenden Gesunden. Quelle: Eigene Darstellung

Ergebnisse

4.2.5 ONL

Die Bestimmung der ONL-Dicke ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen Glaukomen und Gesunden.

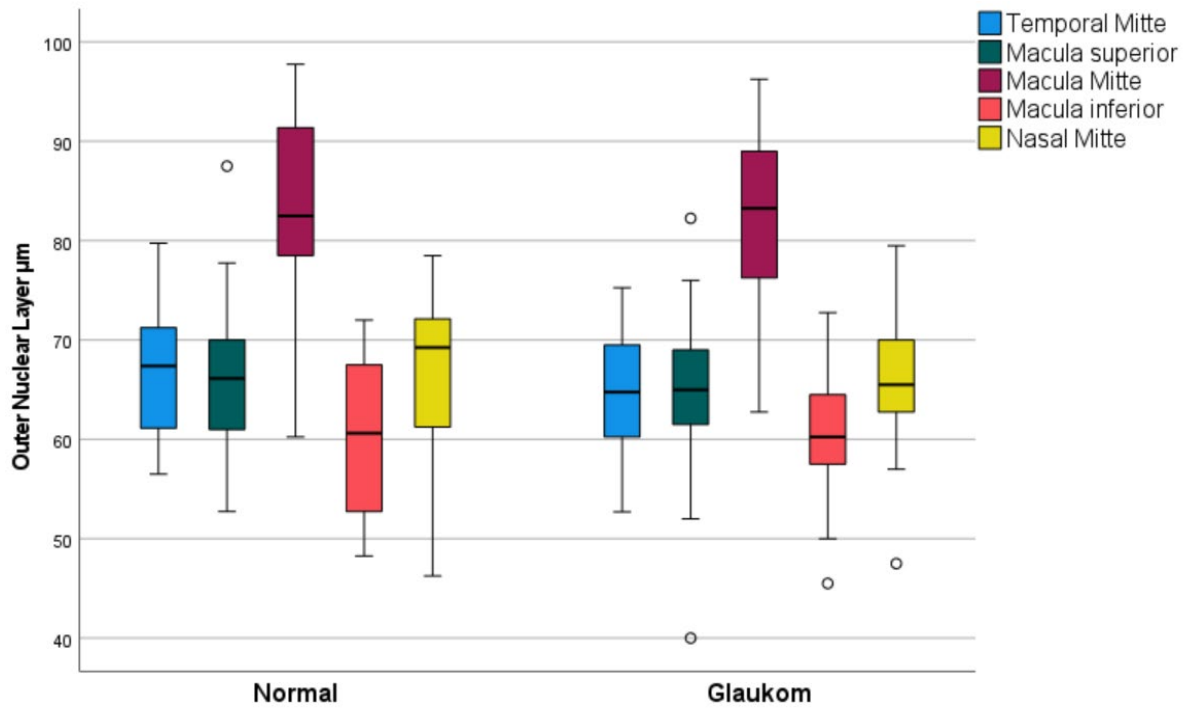


Abbildung 30 Boxplot Vergleich ONL Normal vs. Glaukom

Ergebnisse

Im Vergleich der Glaukomuntergruppen wurden signifikante Unterschiede im nasalen Bereich zwischen moderaten und fortgeschrittenen Glaukomen festgestellt ($p < 0,01$; 7,75 95 % - CI[1,43;14,07]). Auch im inferioren Bereich der Makula ergab sich ein signifikantes Ergebnis, das sich im Tukey post hoc Test jedoch nicht bestätigte. An den übrigen Lokalisationen konnten keine signifikanten Ergebnisse gefunden werden (Tabelle 6).

Outer Nuclear Layer μm					
Lokalisation	Normal	Glaukom früh	Glaukom moderat	Glaukom fortgeschritten	p-Wert
TM	66,3 \pm 6,8 Min-Max 56,5-79,7	65,7 \pm 5,6 Min-Max 58,0-75,2	65,6 \pm 6,2 Min-Max 55,2-75,2	63,0 \pm 6,6 Min-Max 52,7-73,2	0,53
MacS	66,4 \pm 7,7 Min-Max 52,7-87,5	66,2 \pm 6,7 Min-Max 59,5-82,2	65,5 \pm 6,6 Min-Max 52,0-76,0	61,3 \pm 8,8 Min-Max 40,0-69,0	0,28
MacM	83,1 \pm 9,8 Min-Max 60,2-97,7	81,6 \pm 8,3 Min-Max 66,5-94,2	83,0 \pm 9,5 Min-Max 62,7-96,2	80,5 \pm 6,8 Min-Max 72,5-91,7	0,77
MacI	59,9 \pm 7,9 Min-Max 48,2-72,0	62,8 \pm 3,7 Min-Max 57,7-68,7	61,9 \pm 5,5 Min-Max 50,0-72,5	56,7 \pm 6,9 Min-Max 45,5-72,7	0,04*
NM	66,7 \pm 7,8 Min-Max 46,2-78,5	65,9 \pm 6,0 Min-Max 57,2-79,0	69,6 \pm 5,2 Min-Max 62,7-79,5	61,8 \pm 7,4 Min-Max 47,5-73,7	0,02*
Mittelwert \pm Standardabweichung p-Wert bezieht sich auf ANOVA der Glaukomsgruppen <i>Min</i> Minimum - <i>Max</i> Maximum Abkürzungen: <i>TM</i> Temporal Mitte; <i>MacS</i> Makula Superior; <i>MacM</i> Makula Mitte; <i>MacI</i> Makula Inferior; <i>NM</i> Nasal Mitte Signifikanzniveau $p < 0,05$ Signifikante Werte sind mit * gekennzeichnet					

Tabelle 6 Vergleich der Outer Nuclear Layer Normal vs. Glaukomuntergruppen

4.3 ERG

Für die Auswertung des ERG wurden pro Patient 9 Gruppen definiert, die topografisch den Lokalisationen der Zapfenscans entsprachen. Hierzu wurden jeweils 8 der insgesamt 61 Hexagone zu einer Gruppe zusammengefasst, mit Ausnahme der zentralen Makula, die nur durch 1 Hexagon dargestellt wurde. In jeder Gruppe wurde die P1-Amplitude sowie deren Latenz bestimmt. Auf die gleiche Weise wurde bei der Bestimmung der N1-Amplitude und deren Latenz vorgegangen.

4.3.1 P1-Welle

Die Auswertung der P1-Welle ergab ein statistisch signifikantes Ergebnis für die Amplitude im Bereich Macula Mitte zwischen Glaukomen und gesunden Probanden ($p = 0,043$).

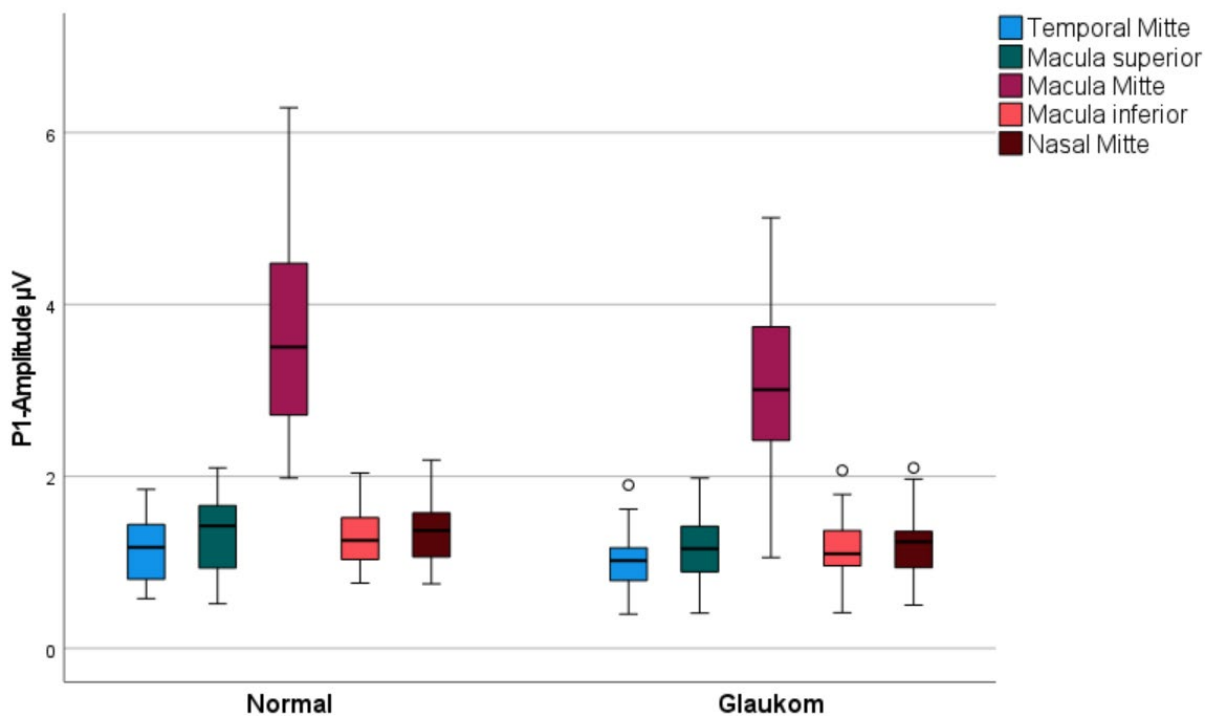


Abbildung 31 Boxplot Vergleich P1-Amplitude in Mikrovolt Normalprobanden vs. Glaukompatienten

Die Latenz hingegen zeigte an keiner Lokalisation einen relevanten Unterschied. Ein ähnliches Ergebnis wurde auch im Vergleich der Glaukomsgruppen beobachtet. Weder die Amplitude noch die Latenz waren statistisch signifikant unterschiedlich.

Ergebnisse

4.3.2 N1-Welle

Im Gegensatz dazu konnten wir zwischen gesunden Probanden und Glaukompatienten einen signifikanten Rückgang der N1-Amplitude in 5 von 9 untersuchten Regionen feststellen. Besonders betroffen waren hierbei die nasalen Bereiche der Netzhaut.

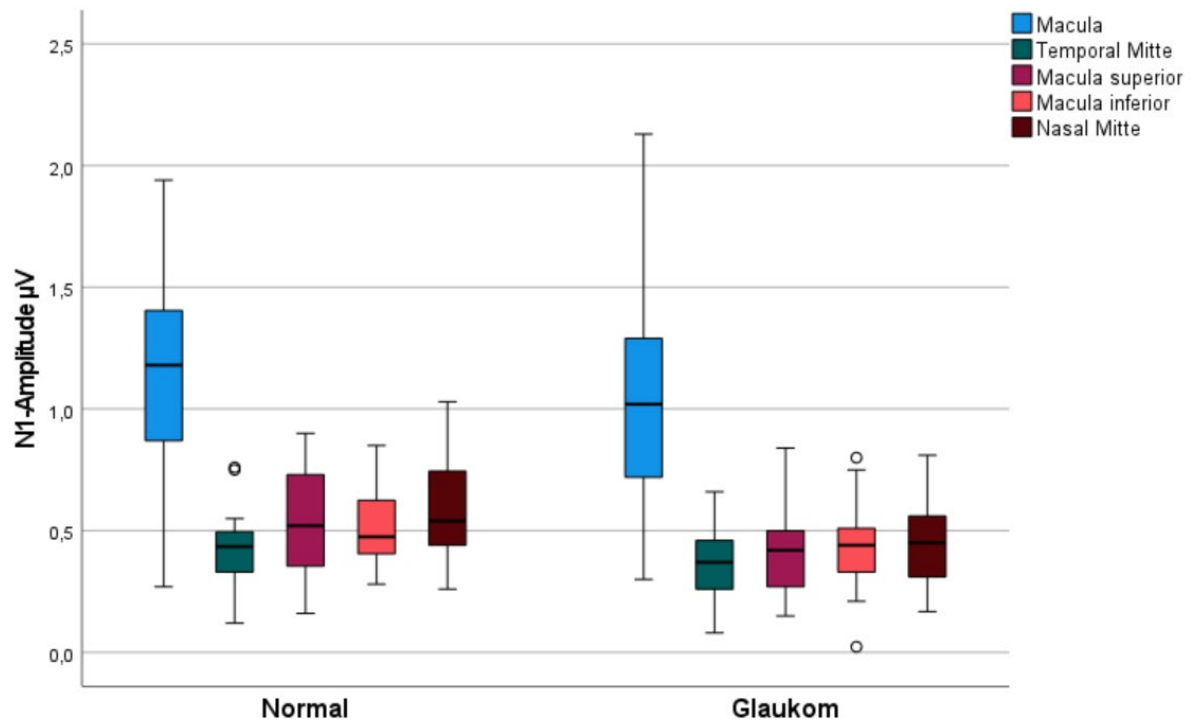


Abbildung 32 Boxplot Vergleich N1-Amplitude in Mikrovolt Normalprobanden vs. Glaukompatienten

Der Vergleich der drei Glaukomstadien ergab lediglich im Bereich der inferioren Makula ein signifikantes Ergebnis der N1-Amplitude (Tabelle 7).

Ergebnisse

ERG P1 Amplitude μV / Latenz ms					
Lokalisation	Normal	Glaukom früh	Glaukom moderat	Glaukom fortgeschritten	p-Wert
TM	1,1 \pm 0,3	1,1 \pm 0,4	0,9 \pm 0,3	0,9 \pm 0,3	0,24
MacS	1,3 \pm 0,4	1,2 \pm 0,4	1,1 \pm 0,3	1,0 \pm 0,4	0,40
MacM	3,6 \pm 1,2	3,2 \pm 0,8	3,0 \pm 0,9	2,6 \pm 1,2	0,48
MacI	1,3 \pm 0,3	1,3 \pm 0,3	1,1 \pm 0,2	1,0 \pm 0,3	0,07
NM	1,3 \pm 0,4	1,3 \pm 0,3	1,1 \pm 0,3	1,1 \pm 0,4	0,36
ERG N1 μV / Latenz ms					
TM	0,4 \pm 0,1	0,4 \pm 0,1	0,3 \pm 0,1	0,3 \pm 0,1	0,16
MacS	0,5 \pm 0,2	0,4 \pm 0,2	0,4 \pm 0,1	0,3 \pm 0,1	0,67
MacM	1,1 \pm 0,4	1,1 \pm 0,4	1,0 \pm 0,4	1,0 \pm 0,4	0,65
MacI	0,5 \pm 0,1	0,5 \pm 0,1	0,4 \pm 0,1	0,3 \pm 0,1	0,04*
NM	0,5 \pm 0,2	0,5 \pm 0,1	0,4 \pm 0,1	0,4 \pm 0,2	0,27
<p>Mittelwert \pm Standardabweichung p-Wert bezieht sich auf ANOVA der Glaukomsgruppen Abkürzungen: <i>TM</i> Temporal Mitte; <i>MacS</i> Makula Superior; <i>MacM</i> Makula Mitte; <i>MacI</i> Makula Inferior; <i>NM</i> Nasal Mitte Signifikanzniveau $p < 0,05$ Signifikante Werte sind mit * gekennzeichnet</p>					

Tabelle 7 ERG P1- und N1-Welle Vergleich Normal vs. Glaukomuntergruppen

5 Diskussion

Allgemeine Fragestellung

Die hier vorliegende Arbeit beschäftigte sich mit Mikrostrukturen und Mikrovaskularität beim Glaukom im Vergleich zu gesunden Augen. Hierzu wurden Ganglienzellparameter betrachtet, sowie die Dichte der retinalen Zapfen ermittelt und deren Funktion elektrophysiologisch untersucht. Von besonderem Interesse für diese Studie war weiterhin, wie sich die Kapillarstruktur der oberflächlichen Netzhautschichten zwischen Glaukom-Patienten und gesunden Probanden verändert und ob sich bildgebende Verfahren wie die OCT-A und die Darstellung der retinalen Zapfen mittels HMM in diesem Zusammenhang als Screening-Instrumente zur Früherkennung eignen könnten.

5.1 Patientencharakteristika

Das mittlere Alter der Studienteilnehmer in der Glaukomgruppe betrug $63,8 \pm 6,9$ Jahre, wobei der jüngste Teilnehmer 51 Jahre und der Älteste 78 Jahre alt war. Das Glaukom tritt typischerweise im fortgeschrittenen Lebensalter auf und entspricht dem Altersbereich, der in der Studie von Kapetanakis et al. 2016 beschrieben wurde (13). Um eine Vergleichbarkeit der Studienpopulationen zu erreichen, legten wir fest, jedem Glaukom ein altersgleiches gesundes Auge gegenüberzustellen. Die Rekrutierung einer ausreichenden Anzahl gesunder, altersgleicher Probanden gestaltete sich im Studienverlauf jedoch schwierig. Dies war hauptsächlich dadurch bedingt, dass wir sehr selektive Anforderungen an die Charakteristika der Studienteilnehmer stellen mussten, um eine gute Qualität der Scans gewährleisten zu können. Ein ausreichend hohes Alter in Kombination mit geringen und engen Grenzen für Refraktion bei gleichzeitig gutem Visus stellten hierbei die größten Schwierigkeiten dar. Aus zeitlichen Gründen musste die Rekrutierung deshalb vorzeitig beendet und eine kleinere Anzahl von Vergleichsprobanden eingeschlossen werden - 20 anstatt der geplanten 33 Probanden.

5.2 GCL-Dicke

Das Glaukom ist charakterisiert durch den Verlust retinaler Ganglienzellen und deren Axone. Die in dieser Studie gefundenen Ergebnisse bestätigen diese Aussage. An allen untersuchten Netzhautlokalisationen hatten Glaukom-Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden eine statistisch signifikant niedrigere Dicke der Ganglienzellschicht. Dies bestätigt, dass es bei einem Glaukom zu einem globalen Verlust von retinalen Ganglienzellen kommt, wobei es zu bedenken gilt, dass die Dichte der GCL mit zunehmendem Alter abnimmt und auch hierdurch Abweichungen in der Dicke der GCL zu erklären sind (3, 9). In dieser Studie gab es jedoch keinen signifikanten Altersunterschied zwischen den beiden Studienpopulationen, was darauf hindeutet, dass der beobachtete Rückgang der GCL tatsächlich auf das Vorliegen eines Glaukoms zurückzuführen ist. Dies wird weiter durch die Tatsache unterstützt, dass der GCL-Verlust in Bereichen mit Defekten in der Perimetrie besonders deutlich wurde, insbesondere in den temporalen Bereichen, die als typisch für das Glaukom gelten (3, 11). Hier fanden sich die größten Unterschiede zwischen Glaukomen und gesunden Augen mit Abweichungen von bis zu 40%. Betrachtet man die Dicke der GCL zwischen den Glaukomsgruppen, konnten statistisch signifikante Unterschiede an zwei untersuchten Positionen zwischen frühen und fortgeschrittenen Glaukomen gefunden werden. Hier waren die Bereiche superior der Makula (MacS) und temporal mittig (TM) auffällig ($p < 0,05$). Die restlichen untersuchten Lokalisationen ergaben keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die deskriptive Analyse der Daten ergab, dass mit zunehmender Schwere des Glaukoms die Dicke der GCL abnahm. Dies konnten bereits Zivkovic et al. in ihrer Arbeit aus 2018 zeigen. Sie fanden in ihrer Studie statistisch signifikante Unterschiede der GCL-Dicke zwischen den verschiedenen Schweregraden des Glaukoms (63). Darüber hinaus konnten sie zeigen, dass der Rückgang der GCL mit Gesichtsfelddefekten in der Perimetrie korreliert (63). Ein Grund für die ausbleibende statistische Signifikanz der hier vorliegenden Arbeit könnte an der kleinen Studienpopulation gelegen haben. Mit insgesamt 53 untersuchten Augen im Gegensatz zu 153 Augen aus der Studie von Zivkovic war der Umfang der hier vorliegenden Arbeit geringer, was zu einer verringerten Testpower geführt haben könnte. Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass in beiden Studien unterschiedliche OCT-Hersteller und damit verbunden andere

Segmentierungsalgorithmen verwendet wurden. Dies macht die Ergebnisse nur bedingt vergleichbar.

5.3 RNFL

Bendschneider et al. geben für das in dieser Studie verwendete SPECTRALIS®-OCT eine normale RNFL-Dicke von $98,6 \pm 9,4 \mu\text{m}$ an (64), die wir in unserer Studie mit $98 \pm 11 \mu\text{m}$ reproduzieren konnten. Im Vergleich der beiden Studienpopulationen zeigte sich bei den Glaukomen ein Verlust der peripapillären Nervenfasern von durchschnittlich 36,9 %. Ähnliche Werte finden sich auch in anderen Studien (29, 65). Hierbei muss jedoch berücksichtigt werden, dass die angegebenen Werte auch vom jeweiligen Gerätehersteller abhängig sind und sich dadurch mitunter große Abweichungen ergeben und die Ergebnisse nur bedingt miteinander vergleichbar sind. Weiter muss bedacht werden, dass einige Autoren ihre Werte alterskorrigiert angeben, da es mit fortschreitendem Alter ebenfalls zu einer Abnahme der RNFL kommt, die nicht durch einen Glaukomschaden bedingt ist. Die stärkste Abweichung der RNFL zeigte sich im Vergleich zwischen Gesunden und Glaukom-Patienten im Bereich des temporal inferioren Abschnittes der Netzhaut. Ähnliche Ergebnisse wurden auch in den Studien von Unterlaufft und Hood 2018 beschrieben, die ebenfalls einen Verlust des RNFL hauptsächlich im inferioren Bereich der Netzhaut beobachteten (66, 67). Jedoch gibt Unterlaufft zu bedenken, dass deren Ergebnisse möglicherweise durch die geringe Studienpopulation von 15 Glaukom-Patienten beeinflusst wurden. In der hier vorliegenden Arbeit mit 33 untersuchten Glaukom-Patienten kamen wir jedoch zu dem gleichen Ergebnis. Die signifikanten Unterschiede im temporal superioren Bereich der Netzhaut, die in dieser Studie gefunden wurden, lassen sich durch den Verlauf der Nervenfasern am Augenhintergrund erklären. Während die nasalen und makulären Fasern einen geradlinigen Verlauf aufweisen, ziehen die temporalen, peripheren Fasern bogenförmig zur Papille und sind dadurch anfälliger für einen Glaukomschaden. Im inferioren temporalen Abschnitt fanden wir keine signifikanten Unterschiede zwischen den Glaukom-Subtypen. Dies ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass die Gesichtsfelddefekte unserer Patienten eher im superioren Bereich der Netzhaut lagen. Es sollte außerdem bedacht werden, dass sich die typische Doppelgipfelstruktur bei myopen Augen durch den längeren Bulbus nach temporal

Diskussion

verschieben kann und dann zu Messwerten außerhalb der Normgrenzen führt, was in dieser Arbeit jedoch durch den Ausschluss hochmyoper Patienten nicht von Relevanz war (29).

5.4 Bildgebung HMM, Auszählung

Die für diese Arbeit eingesetzte HMM-Vorsatzlinse kann mit einem SPECTRALIS®-OCT verwendet werden. Jedoch bedarf es eines gewissen Trainings, um die optimale Bildqualität der Scans zu erreichen. Die notwendige Expertise konnte jedoch nach ausreichender Übung und unter Supervision eines erfahrenen Anwenders schnell erlangt werden. Der Austausch der Standardlinse mit der HMM-Linse funktionierte durch einen integrierten Drehmechanismus einfach und problemlos, vergleichbar mit dem Wechsel eines Fotoobjektives, sodass keine größeren Umbauten am Gerät erforderlich waren. Die Bildqualität der Aufnahmen erwies sich bei Patienten die mit neutraler, enggestellter Pupille untersucht wurden am besten. In Mydriasis wurden die Aufnahmen häufig unscharf, was dazu führte, dass das Zapfenmosaik kaum zu erkennen und so für die weitere Analyse nicht zugänglich war. Die Untersuchung der Studienteilnehmer erfolgte daher ausschließlich in enger, neutraler Pupille, um die bestmögliche Qualität der Scans zu erhalten. Schwierigkeiten bei der Bildgebung ergaben sich bei Patienten mit höherer Myopie. Hier konnten oft nur verzerrte oder unscharfe Aufnahmen erzielt werden, so dass für diese Studie lediglich Augen bis zu einem Dioptriewert von $\pm 2,5$ dpt eingeschlossen wurden. Im Gegensatz dazu wirkte sich eine milde Hyperopie durch einen Lupeneffekt positiv auf die Bildqualität aus. Auf den Einsatz des Eye-Trackers während des Betriebes mit der HMM-Vorsatzlinse wurde verzichtet, da es ansonsten zu einem unscharfen Rand der Aufnahme kam, an dem keine Auszählung der Zapfen möglich war. Somit war der Untersucher auf eine gute Mitarbeit des Patienten angewiesen. Fixationsverlust der Patienten bzw. Probanden stellte hier das häufigste Problem in der Anwendung dar.

Diskussion

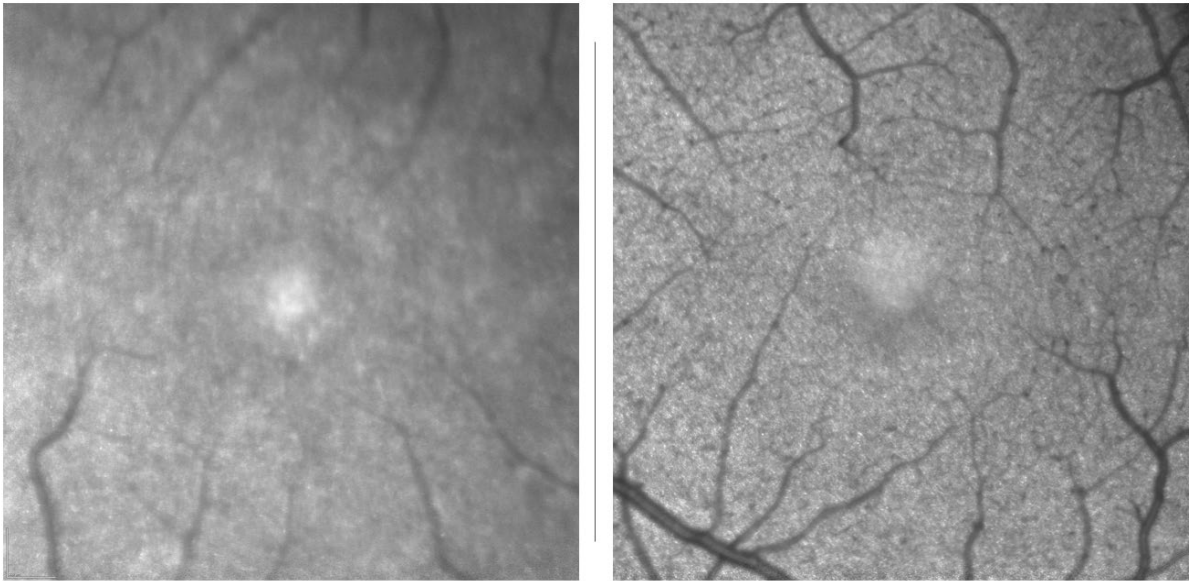


Abbildung 33 Vergleich der Aufnahmequalität. Links Patient mit Myopie in Mydriasis, rechts Patient mit Hyperopie in neutraler Pupille. Quelle: Eigene Aufnahme

Das automatische Auszählen und Erkennen der Zapfenscans funktionierte zuverlässig. Die stichprobenartige manuelle Überprüfung von 10 Scans ergab eine Übereinstimmung von 94-96 % mit den automatisiert ausgewerteten Scans durch den Algorithmus. Li und Roorda beschrieben in ihrer Arbeit aus 2007 Werte von 94,1 % Genauigkeit für die automatisierte Auswertung retinaler Zapfen mittels eines Analysealgorithmus (39). Die in dieser Arbeit benutzte und in Zusammenarbeit mit dem Fraunhofer Institut aus Darmstadt entwickelte Analysesoftware konnte dementsprechend vergleichbare Ergebnisse liefern. Der Anteil nicht erkannter Zapfen variierte hierbei zwischen 1-3 %. Schwierigkeiten traten bei schlechter Bildqualität auf. Durch mangelnden Kontrast und Unschärfe konnten die Zapfen nicht immer mit ausreichender Genauigkeit durch das Programm erkannt werden. Kleine Kapillaren erwiesen sich stellenweise als problematisch, da hier fälschlicherweise Zapfen in den Gefäßen detektiert und gezählt wurden. Der Algorithmus wies eine durchschnittliche Falsch-Positiv-Rate von 2-3 % bei der Erkennung der Zapfen auf. Insgesamt konnten zufriedenstellende Ergebnisse erzielt werden, da der geringen prozentualen Abweichung im Vergleich zur manuellen Auswertung ein deutlicher Zeitgewinn gegenübersteht. Für das manuelle Auswerten eines Zapfenbildes in voller Bildgröße benötigt ein erfahrener Anwender mindestens 1 Stunde, während das Programm dies in weniger als 10 Sekunden schafft. Bei insgesamt 477 ausgewerteten Bildern stellt die automatisierte Auswertung somit eine deutliche Anwendungserleichterung dar.

Diskussion

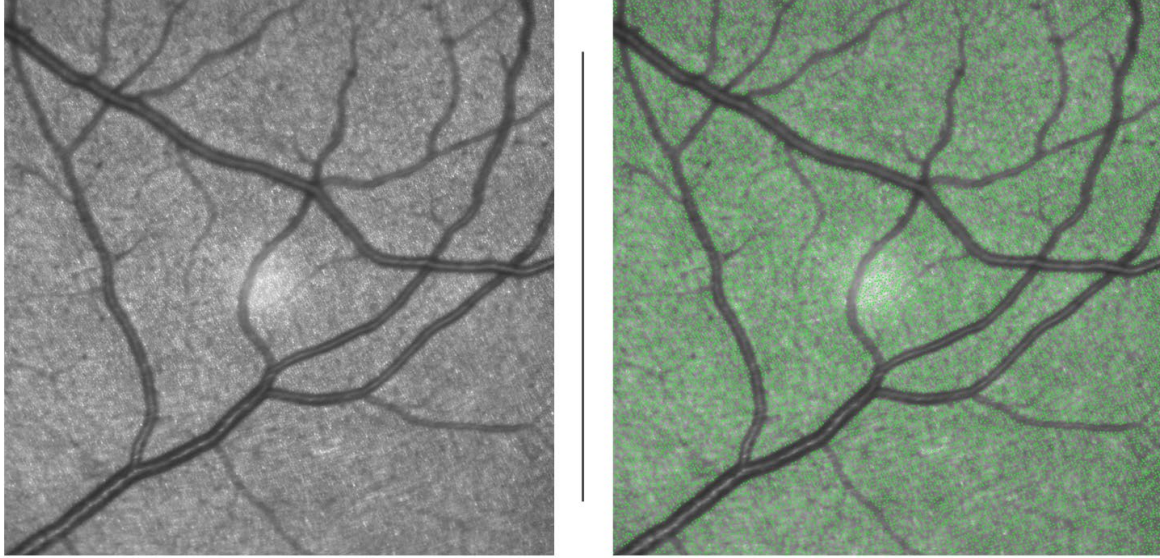


Abbildung 34 Zapfenzählung. Jeder grüne Punkt entspricht einem Zapfen. Quelle: Eigene Aufnahme

5.5 Zapfendichte

In dieser Studie konnte eine geringere Dichte von retinalen Zapfen bei Glaukom-Patienten in allen untersuchten Bereichen nachgewiesen werden. Besonders deutlich war dieser Zapfenverlust in Bereichen mit Gesichtsfelddefekten zu erkennen. Wir können somit an die Ergebnisse aus vorherigen Studien anknüpfen, die ebenfalls einen Zapfenverlust bei Glaukomen in Bereichen mit Gesichtsfelddefekten zeigen konnten (5-7). Dies unterstützt die Aussagen aus früheren Studien anderer Autoren, dass das Glaukom nicht als rein neurodegenerative Erkrankung zu verstehen ist, sondern dass es ebenfalls zu einem Verlust der Fotorezeptoren kommt. Vergleicht man die strukturellen Untersuchungen mit den funktionellen des ERG zeigen sich hier vor allem in Bereichen mit Gesichtsfelddefekten Übereinstimmungen.

Vergleicht man die Zapfendichte unserer Patienten mit denen aus anderen Studien, stellt man fest, dass wir mit durchschnittlich 5100 Zapfen/mm² niedrigere Ausgangswerte bei gesunden Augen gefunden haben. Curcio et al. beschrieben Werte von 9700 Zapfen/mm² in 2,5 mm (ca. 9°), Song et al. 8600 Zapfen/mm² in der gleichen Exzentrizität. Matlach et al. fanden Werte von 7242 Zapfen/mm² während in der Studie von Jonas et al., Werte von ca. 6000 Zapfen/mm² in einer Exzentrizität von 5° berichtet wurden (68). Gründe hierfür könnten in der unterschiedlichen Umrechnung von Grad° Exzentrizität zu Millimetern liegen. Das flache Aufspannen der Netzhaut in histologischen Studien ist möglicherweise ein weiterer Faktor, der zu Abweichungen beigetragen haben könnte. Differierende Patientencharakteristika der Studienpopulationen spielen ebenfalls eine Rolle. So ist das mittlere Alter unserer Studienpopulation mit 60,4 Jahren um 13 Jahre höher als bei Jonas et al. die ein durchschnittliches Alter von 47 Jahren angeben. Ein genereller Zapfenverlust in fortschreitendem Alter ist damit ein weiterer Faktor. Limitierend muss betrachtet werden, dass Probanden und Glaukom-Patienten nur bis zu einer Refraktion von $\pm 2,5$ dpt eingeschlossen wurden, da die Aufnahmen anderenfalls nicht mit ausreichender Bildqualität gelungen wären. Die fehlende Signifikanz im Vergleich der Zapfendichte ist höchstwahrscheinlich auf die große interindividuelle Variabilität der Ausgangswerte der Zapfendichte zurückzuführen.

5.6 Zapfenfunktion ERG

Im Vergleich der Studienpopulationen zeigte sich bei Glaukom-Patienten im ERG eine verringerte Amplitude der N1-Welle, bei gleicher Latenz. Die N1-Welle ist der erste negative Ausschlag der ERG-Kurve und repräsentiert die Erregung der Bipolarzellen, denen die Zapfen vorgeschaltet sind (36, 56, 57). Die Amplitude der N1-Welle spiegelt die Anzahl der Zellen wider, die an der Generierung eines Aktionspotentials beteiligt sind. In dieser Studie wurde an 5 von 9 Lokalisationen eine verringerte Amplitude der N1-Welle festgestellt. Dies deutet darauf hin, dass sich auch im multifokalen ERG indirekte Hinweise auf einen Zapfenverlust bei Glaukomen finden lassen. Betrachtet man hierbei die N1-Amplitude in Netzhautbereichen mit Defekten im Gesichtsfeld, lassen sich im Vergleich zu altersgleichen gesunden Augen stellenweise niedrigere Amplituden messen, jedoch kommt es nicht zu einer generalisierten Abnahme der Amplitude. Da signifikante Unterschiede lediglich bei der Amplitude, nicht aber bei der Latenz festgestellt wurden, lässt dies darauf schließen, dass die Funktion der restlichen Zapfen erhalten bleibt.

Am stärksten betroffen waren hierbei die nasalen Netzhautbereiche. Dies bestätigt die Aussagen von Vincent aus 2010, der bei fortgeschrittenen Glaukomen die größten Funktionsbeeinträchtigungen in den nasalen Netzhautarealen beschrieb (36). Dies ist plausibel, da verschiedene Studien gezeigt haben, dass sich in den nasalen Bereichen der Netzhaut die meisten Zapfen befinden und diese zuerst betroffen sind (68, 69). Der Vergleich der Glaukomsgruppen untereinander führte nicht zu signifikanten Ergebnissen. Vincent et al beschreiben in ihrer Studie über die Asymmetrie der Verteilung von Fotorezeptoren, dass es bei Glaukomen mit einer relativ dicken RNFL nicht zu einem messbaren Rückgang der Amplitude der Zapfen gekommen ist (36). Dies könnte dadurch begründet sein, dass es eine große interindividuelle Variabilität in der Anzahl der Zapfen gibt. Weiter gilt es zu bedenken, dass für die Rekrutierung dieser Studie die Gruppe an moderaten Glaukomen den größten Anteil ausmachte und keine einheitliche Gruppengröße zwischen den Glaukomsgruppen bestand. Dies könnte dahingehend Einfluss auf die Ergebnisse gehabt haben, da bereits Vincent 2010 beschrieb, dass bei moderaten Glaukomen das papillomakuläre Bündel noch nicht von einem Rückgang betroffen ist und eine

Diskussion

retrograde Degeneration der Zapfen in diesem Glaukomstadium noch nicht auftritt (36). Dies konnte erst bei fortgeschrittenen Glaukomen nachgewiesen werden.

Das mfERG erfordert eine sehr gute Mitarbeit der Patienten bzw. Probanden, da ansonsten Artefakte auftreten können und es zu Fehlinterpretationen bei der Lagebestimmung kommen kann. Hier traten insbesondere bei den Glaukom-Patienten Schwierigkeiten in der Durchführung der Untersuchung auf. Aufgrund von Fixationsverlust oder Fehlfixation mussten die Untersuchungen wiederholt und die Patienten kontinuierlich daran erinnert werden, das vom Gerät vorgegebene Kreuz zu fixieren. Dies erforderte eine hohe Konzentration und mit zunehmender Untersuchungsdauer traten vermehrt Ermüdung und ein dadurch bedingtes Abdriften des Auges auf. Das Abkleben des nicht zu untersuchenden Auges erschwerte dies zusätzlich. In diesem Zusammenhang könnte die binokulare Testung einen Vorteil bieten und zu einer besseren Blickstabilität und Fixation durch den Patienten führen. Der Untersucher ist auf die zuverlässige Mitarbeit des Patienten angewiesen und eine Überwachung des Patienten erfolgte in dieser Studie lediglich durch direkte Beobachtung von außen. Eine bessere Möglichkeit zur Prüfung der Blickstabilität stellt die Überwachung mit einer Infrarotkamera dar (70). Neuere Geräte erlauben mit Hilfe eines Scanning-Laser-Ophthalmoskops die gleichzeitige Fundusbeobachtung und können so noch genauere Ergebnisse liefern (70). Ein weiterer häufig beobachteter Störfaktor, der zu Artefakten führte, war vermehrtes Blinzeln, insbesondere bei Patienten mit trockenen Augen. Das Blinzeln führte hierbei zu einer Übersteuerung des zu messenden Signals und musste durch einen entsprechend eingestellten Hochpassfilter herausgerechnet werden (70). Überstieg der Anteil der Artefaktüberlagerungen einen gewissen Grenzsatz waren die Ergebnisse nicht mehr ausreichend verwertbar und die Untersuchung musste wiederholt werden. Die Studienteilnehmer mussten regelmäßig darauf hingewiesen werden, möglichst wenig zu blinzeln, was von den meisten als unangenehm empfunden wurde. Darüber hinaus konnten nur Patienten mit einem Visus von mindestens 0,8 untersucht werden, wodurch das Patientenkontingent eingeschränkt wurde.

5.7 OCT-A Kapillarstruktur

Wir konnten im qualitativen Vergleich der OCTA-Aufnahmen eine geringere Dichte der Kapillarstruktur bei Glaukom-Patienten im Vergleich zu gesunden Augen erfassen und diesbezüglich an die bereits in anderen Studien getroffenen Aussagen anknüpfen (44, 71, 72). Insbesondere bei Glaukomen konnte die OCT-A einen Verlust der Kapillaren der oberflächlichen Netzhautschichten in Gebieten mit korrespondierenden Gesichtsfeldausfällen zeigen. Verschiedene Studien beschrieben, dass hiervon hauptsächlich der oberflächliche Gefäßplexus betroffen ist, wobei auch im tiefer liegenden Plexus Differenzen zu gesunden Augen gefunden wurden (45, 73). Unsere Ergebnisse sind somit vergleichbar mit Studien von Akil et al. und Wang et al., die einen Rückgang der Dichte der Kapillaren der Netzhaut bei Glaukomen zeigen konnten (44, 72). Weiter beschreiben sie in ihrer Studie eine Korrelation zwischen Kapillardichte und RNFL-Dicke (44, 72). Auch in der hier vorliegenden Arbeit konnte ein Rückgang der RNFL-Dicke bei Glaukomen beobachtet und ein Rückgang der Vaskularisation beschrieben werden. Akil et al. beschreiben außerdem, dass bereits Auffälligkeiten der Kapillardichte nachweisbar waren, bevor die Perimetrie auffällig wurde (44). In Zusammenschau der deskriptiven Betrachtung der in dieser Studie gemachten OCT-A-Aufnahmen mit den objektiv durch den Analysealgorithmus ermittelten Werten erscheint diese Aussage durchaus plausibel. Bereits bei frühen Stadien des Glaukoms zeigten die OCT-A-Bilder eine Beeinträchtigung der Kapillarstruktur, die mit zunehmender Schwere des Glaukoms deutlicher wurde. Dies bestätigte sich in den objektiv gewonnenen Daten. Einen statistisch signifikanten Unterschied der Glaukomsgruppen konnten wir jedoch nicht nachweisen. Dies könnte eine Perspektive für zukünftige Studien sein, um genaue Grenzwerte zu ermitteln.

Schwierigkeiten bei der Auswertung mit Hilfe des Algorithmus waren schlechte Bildqualität oder Artefakte durch Fixationsverlust der Patienten während der Untersuchung. Hierdurch musste der Scan häufig neu gestartet werden, brauchte sehr lange oder wurde durch das Gerät vorzeitig abgebrochen, so dass kein auswertbarer Datensatz generiert werden konnte. Es mussten somit mehrere zeitaufwendige Versuche unternommen werden, eine ausreichende Bildqualität zu erreichen, die für den klinischen Alltag noch Optimierungsbedarf aufweist.

Diskussion

Die Ergebnisse der qualitativen Auswertung unterstützen jedoch die Aussagen aus vorherigen Studien, die eine Abnahme der Gefäßdichte in den Gefäßplexus zeigen konnten. Die OCT-A bietet hierbei für den Patienten den Vorteil, dass sie im Gegensatz zur FLA nicht invasiv ist und mit relativ geringem Aufwand durchgeführt werden kann. Die OCT-A könnte potenziell dazu beitragen, frühzeitig zwischen beginnendem Glaukom und einem gesunden Auge zu unterscheiden (44). Limitierend für die Aussagekraft dieser Studie ist jedoch die geringe Anzahl an Probanden. Somit sind weitere Studien erforderlich, um objektive Datensätze zu generieren.

5.8 ONL

Im Vergleich zu gesunden Augen ergab sich bei Glaukom-Patienten kein wesentlicher Unterschied in der Dicke der ONL. Bei der Betrachtung der Glaukomsgruppen konnte jedoch festgestellt werden, dass in den nasalen Bereichen der Netzhaut ein Unterschied zwischen Patienten mit moderatem und fortgeschrittenem Glaukom bestand. Hier wiesen die fortgeschrittenen Glaukom-Patienten eine geringere Dicke der ONL auf. Bereits in einer Studie aus 1995 beschrieb Kendell, dass sich die Dicke der ONL zwischen Glaukomen und gesunden Augen nicht wesentlich unterscheidet (9). Diese Studie wurde jedoch postmortem an Augen durchgeführt, wodurch sie nur bedingt vergleichbar ist, da Artefakte durch die Aufbereitung entstanden sein können. In ihrer Arbeit aus 2018 kommen Unterlauff et al. zu dem Ergebnis, dass die ONL bei Glaukomen im Vergleich zu gesunden Augen unbeeinträchtigt bleibt und sich Veränderungen primär in den inneren Schichten der Netzhaut abspielen (66). Kendell diskutiert in seiner Arbeit weiter, dass es verschiedene Möglichkeiten gibt, nach denen sich ein Verlust von Zapfen auf die ONL auswirken kann. Er postuliert zwei Möglichkeiten: Entweder die Dicke der ONL bleibt gleich und die Dichte der Fotorezeptoren wird geringer oder die Dicke der ONL wird geringer und die Dichte der Fotorezeptoren bleibt gleich (9). In dieser Arbeit fanden wir Dichteunterschiede der retinalen Zapfen an allen untersuchten Stellen bei den Glaukomen, jedoch unterschied sich die Dicke der ONL nur an einer einzelnen untersuchten Stelle. Die Ergebnisse dieser Arbeit unterstützen somit die Aussage, dass die ONL-Dicke unverändert bleibt, während die Dichte der Fotorezeptoren abnimmt.

6. Zusammenfassung

Das Glaukom ist eine neurodegenerative Erkrankung, die im Verlauf zu einer deutlichen Beeinträchtigung mit erheblichen Gesichtsfelddefekten bis zur hochgradigen Sehbehinderung führt. Da sie in der Regel schmerzlos und langsam verläuft, werden frühe Glaukomstadien oft erst verspätet erkannt und behandelt. Dies führt dazu, dass es bereits zu irreversiblen Schäden am Sehnerv gekommen ist, bevor eine Therapie eingeleitet wird. In der hier vorliegenden Arbeit wurden die retinalen Mikrostrukturen und Mikrovaskularität beim Glaukom mit denen von gesunden Augen verglichen. Hierbei wurde untersucht, ob es bei Glaukomen zu einem quantitativen und qualitativen Verlust der retinalen Zapfen sowie der Durchblutung des äußeren Gefäßplexus kommt. Weiter sollten die eingesetzten bildgebenden Verfahren wie HMM-Vorsatzlinse und OCTA auf ihre Nützlichkeit in der Früherkennung von Glaukomen evaluiert werden.

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass es bei Glaukomen zu einem quantitativen Verlust retinaler Zapfen kommt. Dies zeigte sich besonders deutlich in Bereichen, in denen die Glaukome einen Gesichtsfelddefekt in der Perimetrie aufwiesen. Die Zapfendichte pro mm^2 war bei Glaukomen im Mittel um 18,4 % geringer als bei gesunden Augen. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit frühem, moderatem und fortgeschrittenem Glaukom gefunden werden.

Im Hinblick auf die Anwendbarkeit eines automatisierten Algorithmus zur Auszählung der retinalen Zapfen konnten wir die Ergebnisse aus früheren Studien replizieren und mit einer ermittelten Übereinstimmung von 94-96% im Vergleich zur manuellen Auswertung und eine gute Anwendbarkeit feststellen. Die RNFL war bei den Glaukom-Patienten im Mittel um 36% geringer als bei den Vergleichsprobanden. Zudem zeigte sich eine signifikant geringere Dicke der GCL bei den Glaukom-Patienten im Vergleich mit den gesunden Augen und knüpft somit an die Ergebnisse früherer Studien an. In Bezug auf die ONL-Dicke zeigte sich kein wesentlicher Unterschied zwischen Glaukom-Patienten und gesunden Augen.

Die hier eingesetzte spezielle Bildgebung erlaubt dem Anwender bei einem selektiven Patientenkollektiv die Aufnahme hochauflösender Bilder und die

Zusammenfassung

Abgrenzung einzelner retinaler Zapfen ohne den aufwendigen Einsatz von adaptiver Optik. Hierfür ist jedoch ein gewisses Training notwendig, um die nötige Routine im Umgang mit dem Gerät zu erlangen. Die neue Vorsatzlinse mit dem High Magnification Module (HMM) eignet sich daher – nach vorhergehender Einweisung und Übung – gut für den Einsatz in der klinischen Routine und birgt einen vielversprechenden Nutzen auch bei anderen Erkrankungen in der Augenheilkunde.

Die Auswertung der OCT-A-Ergebnisse deuten darauf hin, dass sich die mikrovaskuläre Versorgung des äußeren Gefäßplexus bei Glaukomen von der bei gesunden Augen unterscheidet. Unser Ziel, dies durch einen automatisierten Algorithmus objektiv darstellbar zu machen, konnte somit erreicht werden, bietet jedoch noch weiteren Optimierungsbedarf, um ein auch in der klinischen Routine einsetzbares Tool liefern zu können. Dennoch lieferte unsere Studie Hinweise dafür, dass die OCT-A ein vielversprechendes Instrument für Patienten darstellt, um Veränderungen der Mikrovaskularität aufzuzeigen, ohne dass ein invasives Verfahren wie beispielsweise die FLA zum Einsatz kommen muss. Dies könnte ein Ansatzpunkt für zukünftige Studien sein.

Zusammenfassend konnte somit die zentrale Fragestellung dieser Arbeit beantwortet werden. Zudem konnten wir einige bereits aus der Literatur bekannten Erkenntnisse und Resultate bestätigen. Darüber hinaus legt der gefundene Rückgang der retinalen Zapfen nahe, dass es bei Glaukomen nicht nur zu einem Untergang der retinalen Nervenfasern, sondern auch der ihnen vorgeschalteten Fotorezeptoren kommt. Hiermit konnten wir weitere Resultate zum besseren Verständnis der Pathophysiologie des Glaukoms liefern.

7. Literaturverzeichnis

1. Weinreb RN, Khaw PT. Primary open-angle glaucoma. *Lancet*. 2004;363(9422):1711-20.
2. Bourne RR, Taylor HR, Flaxman SR, Keeffe J, Leasher J, Naidoo K, et al. Number of People Blind or Visually Impaired by Glaucoma Worldwide and in World Regions 1990 - 2010: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(10):e0162229.
3. Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *Jama*. 2014;311(18):1901-11.
4. Quigley HA, Dunkelberger GR, Green WR. Retinal ganglion cell atrophy correlated with automated perimetry in human eyes with glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1989;107(5):453-64.
5. Nork TM, Ver Hoeve JN, Poulsen GL, Nickells RW, Davis MD, Weber AJ, et al. Swelling and loss of photoreceptors in chronic human and experimental glaucomas. *Arch Ophthalmol*. 2000;118(2):235-45.
6. Werner JS, Keltner JL, Zawadzki RJ, Choi SS. Outer retinal abnormalities associated with inner retinal pathology in nonglaucomatous and glaucomatous optic neuropathies. *Eye (Lond)*. 2011;25(3):279-89.
7. Choi SS, Zawadzki RJ, Lim MC, Brandt JD, Keltner JL, Doble N, et al. Evidence of outer retinal changes in glaucoma patients as revealed by ultrahigh-resolution in vivo retinal imaging. *Br J Ophthalmol*. 2011;95(1):131-41.
8. Wygnanski T, Desatnik H, Quigley HA, Glovinsky Y. Comparison of ganglion cell loss and cone loss in experimental glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1995;120(2):184-9.
9. Kendell KR, Quigley HA, Kerrigan LA, Pease ME, Quigley EN. Primary open-angle glaucoma is not associated with photoreceptor loss. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1995;36(1):200-5.
10. Kozak I. Retinal imaging using adaptive optics technology. *Saudi J Ophthalmol*. 2014;28(2):117-22.
11. Grehn F. *Augenheilkunde*. 32nd ed. 2019 ed. Berlin, Heidelberg 2019.
12. 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.
13. Kapetanakis VV, Chan MP, Foster PJ, Cook DG, Owen CG, Rudnicka AR. Global variations and time trends in the prevalence of primary open angle glaucoma (POAG): a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(1):86-93.
14. Höhn R, Pfeiffer N. [Not Available]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2017;234(7):931-48.
15. Cho HK, Kee C. Population-based glaucoma prevalence studies in Asians. *Surv Ophthalmol*. 2014;59(4):434-47.
16. Khan AO. Genetics of primary glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2011;22(5):347-55.
17. <EGS_Guidelines_4_German.pdf>.
18. Hodapp EA, Parrish RK, Anderson DR, editors. *Clinical Decisions In Glaucoma* 1993.
19. Burgoyne CF, Downs JC, Bellezza AJ, Suh JK, Hart RT. The optic nerve head as a biomechanical structure: a new paradigm for understanding the role of IOP-related stress and strain in the pathophysiology of glaucomatous optic nerve head damage. *Prog Retin Eye Res*. 2005;24(1):39-73.

Literaturverzeichnis

20. Fechtner RD, Weinreb RN. Mechanisms of optic nerve damage in primary open angle glaucoma. *Surv Ophthalmol.* 1994;39(1):23-42.
21. Quigley HA, Addicks EM, Green WR, Maumenee AE. Optic nerve damage in human glaucoma. II. The site of injury and susceptibility to damage. *Arch Ophthalmol.* 1981;99(4):635-49.
22. Ju WK, Kim KY, Lindsey JD, Angert M, Duong-Polk KX, Scott RT, et al. Intraocular pressure elevation induces mitochondrial fission and triggers OPA1 release in glaucomatous optic nerve. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49(11):4903-11.
23. Almasieh M, Wilson AM, Morquette B, Cueva Vargas JL, Di Polo A. The molecular basis of retinal ganglion cell death in glaucoma. *Prog Retin Eye Res.* 2012;31(2):152-81.
24. Ayyala RS, Duarte JL, Sahiner N. Glaucoma drainage devices: state of the art. *Expert Rev Med Devices.* 2006;3(4):509-21.
25. Molteno AC. New implant for drainage in glaucoma. Animal trial. *Br J Ophthalmol.* 1969;53(3):161-8.
26. <EmpfehlungSinnesphysUntersuchungsmeth-Version-20.pdf>.
27. Greslechner R, Spiegel D. [Clinical evaluation of the optic disc in glaucoma]. *Ophthalmologie.* 2016;113(10):816-23.
28. Mardin CY, Horn F, Viestenz A, Lämmer R, Jünemann A. [Healthy optic discs with large cups--a diagnostic challenge in glaucoma]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2006;223(4):308-14.
29. Mardin CY. [Principles of glaucoma diagnostics with optical coherence tomography]. *Ophthalmologie.* 2015;112(8):639-45.
30. Leske MC, Heijl A, Hussein M, Bengtsson B, Hyman L, Komaroff E. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol.* 2003;121(1):48-56.
31. <93702-005_SPECTRALIS_Brochure_Glaucoma-Insert_DE.pdf>.
32. Brinkmann CK. [Reliable recognition of glaucoma by spectral domain optical coherence tomography?]. *Ophthalmologie.* 2015;112(8):654-60.
33. Gardiner SK, Ren R, Yang H, Fortune B, Burgoyne CF, Demirel S. A method to estimate the amount of neuroretinal rim tissue in glaucoma: comparison with current methods for measuring rim area. *Am J Ophthalmol.* 2014;157(3):540-9.e1-2.
34. Curcio CA, Allen KA. Topography of ganglion cells in human retina. *J Comp Neurol.* 1990;300(1):5-25.
35. Matlach J, Mulholland PJ, Cilkova M, Chopra R, Shah N, Redmond T, et al. Relationship between Psychophysical Measures of Retinal Ganglion Cell Density and In Vivo Measures of Cone Density in Glaucoma. *Ophthalmology.* 2017;124(3):310-9.
36. Vincent A, Shetty R, Devi SA, Kurian MK, Balu R, Shetty B. Functional involvement of cone photoreceptors in advanced glaucoma: a multifocal electroretinogram study. *Doc Ophthalmol.* 2010;121(1):21-7.
37. Poinosawmy D, Nagasubramanian S, Gloster J. Colour vision in patients with chronic simple glaucoma and ocular hypertension. *Br J Ophthalmol.* 1980;64(11):852-7.
38. Miller DT, Williams DR, Morris GM, Liang J. Images of cone photoreceptors in the living human eye. *Vision Res.* 1996;36(8):1067-79.
39. Li KY, Roorda A. Automated identification of cone photoreceptors in adaptive optics retinal images. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis.* 2007;24(5):1358-63.

Literaturverzeichnis

40. Wolsley CJ, Saunders KJ, Silvestri G, Anderson RS. Comparing mfERGs with estimates of cone density from in vivo imaging of the photoreceptor mosaic using a modified Heidelberg retina tomograph. *Vision Res.* 2010;50(15):1462-8.
41. Mulholland PJ, Matlach J, Cilkova M, Redmond T, Garway-Heath DF, Anderson RS. Adaptive Optics Free Photoreceptor Imaging – Comparison of Manual and Automated Cone Counts. ARVO 1- 5 May 2016 Seattle, Washington, USA. 2016.
42. Makita S, Hong Y, Yamanari M, Yatagai T, Yasuno Y. Optical coherence angiography. *Opt Express.* 2006;14(17):7821-40.
43. Venugopal JP, Rao HL, Weinreb RN, Pradhan ZS, Dasari S, Riyazuddin M, et al. Repeatability of vessel density measurements of optical coherence tomography angiography in normal and glaucoma eyes. *Br J Ophthalmol.* 2018;102(3):352-7.
44. Akil H, Huang AS, Francis BA, Sadda SR, Chopra V. Retinal vessel density from optical coherence tomography angiography to differentiate early glaucoma, pre-perimetric glaucoma and normal eyes. *PLoS One.* 2017;12(2):e0170476.
45. Alnawaiseh M, Lahme L, Müller V, Rosentreter A, Eter N. Correlation of flow density, as measured using optical coherence tomography angiography, with structural and functional parameters in glaucoma patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2018;256(3):589-97.
46. Chen CL, Zhang A, Bojikian KD, Wen JC, Zhang Q, Xin C, et al. Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer Vascular Microcirculation in Glaucoma Using Optical Coherence Tomography-Based Microangiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(9):Oct475-85.
47. Jia Y, Wei E, Wang X, Zhang X, Morrison JC, Parikh M, et al. Optical coherence tomography angiography of optic disc perfusion in glaucoma. *Ophthalmology.* 2014;121(7):1322-32.
48. Manalastas PIC, Zangwill LM, Daga FB, Christopher MA, Saunders LJ, Shoji T, et al. The Association Between Macula and ONH Optical Coherence Tomography Angiography (OCT-A) Vessel Densities in Glaucoma, Glaucoma Suspect, and Healthy Eyes. *J Glaucoma.* 2018;27(3):227-32.
49. Chen HS, Liu CH, Wu WC, Tseng HJ, Lee YS. Optical Coherence Tomography Angiography of the Superficial Microvasculature in the Macular and Peripapillary Areas in Glaucomatous and Healthy Eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58(9):3637-45.
50. Choi J, Kwon J, Shin JW, Lee J, Lee S, Kook MS. Quantitative optical coherence tomography angiography of macular vascular structure and foveal avascular zone in glaucoma. *PLoS One.* 2017;12(9):e0184948.
51. Lommatzsch C, Rothaus K, Koch JM, Heinz C, Grisanti S. OCTA vessel density changes in the macular zone in glaucomatous eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2018;256(8):1499-508.
52. Chung JK, Hwang YH, Wi JM, Kim M, Jung JJ. Glaucoma Diagnostic Ability of the Optical Coherence Tomography Angiography Vessel Density Parameters. *Curr Eye Res.* 2017;42(11):1458-67.
53. Rao HL, Kadambi SV, Weinreb RN, Puttaiah NK, Pradhan ZS, Rao DAS, et al. Diagnostic ability of peripapillary vessel density measurements of optical coherence tomography angiography in primary open-angle and angle-closure glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2017;101(8):1066-70.
54. Rao HL, Pradhan ZS, Weinreb RN, Riyazuddin M, Dasari S, Venugopal JP, et al. A comparison of the diagnostic ability of vessel density and structural measurements of

Literaturverzeichnis

- optical coherence tomography in primary open angle glaucoma. *PLoS One*. 2017;12(3):e0173930.
55. Meigen T. [Electrophysiology in ophthalmology]. *Ophthalmologe*. 2015;112(6):533-44; quiz 45-6.
56. Bach M, Poloschek CM. Electrophysiology and glaucoma: current status and future challenges. *Cell Tissue Res*. 2013;353(2):287-96.
57. Hoffmann MB, Bach M, Kondo M, Li S, Walker S, Holopigian K, et al. ISCEV standard for clinical multifocal electroretinography (mfERG) (2021 update). *Doc Ophthalmol*. 2021;142(1):5-16.
58. Sutter EE, Tran D. The field topography of ERG components in man--I. The photopic luminance response. *Vision Res*. 1992;32(3):433-46.
59. <200444-001_Brochure_SPECTRALIS-Insert-HMM_DE (1).pdf>.
60. Hertlein A-S, Wesarg S, Schmidt J, Boche B, Pfeiffer N, Matlach J. Automated Cone and Vessel Analysis in Adaptive Optics Like Retinal Images for Clinical Diagnostics Support. 2023.
61. Chen Y, He Y, Wang J, Li W, Xing L, Zhang X, et al. DeepLab and Bias Field Correction Based Automatic Cone Photoreceptor Cell Identification with Adaptive Optics Scanning Laser Ophthalmoscope Images. *Wireless Communications and Mobile Computing*. 2021;2021:2034125.
62. Ronneberger O, Fischer P, Brox T. U-Net: Convolutional Networks for Biomedical Image Segmentation. *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2015. Lecture Notes in Computer Science*2015. p. 234-41.
63. Zivkovic M, Dayanir V, Zlatanovic M, Zlatanovic G, Jaksic V, Jovanovic P, et al. Ganglion Cell-Inner Plexiform Layer Thickness in Different Glaucoma Stages Measured by Optical Coherence Tomography. *Ophthalmic Res*. 2018;59(3):148-54.
64. Bendschneider D, Tornow RP, Horn FK, Laemmer R, Roessler CW, Juenemann AG, et al. Retinal nerve fiber layer thickness in normals measured by spectral domain OCT. *J Glaucoma*. 2010;19(7):475-82.
65. Weinreb RN, Shakiba S, Sample PA, Shahrokni S, van Horn S, Garden VS, et al. Association between quantitative nerve fiber layer measurement and visual field loss in glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1995;120(6):732-8.
66. Unterlauff JD, Rehak M, Böhm MRR, Rauscher FG. Analyzing the impact of glaucoma on the macular architecture using spectral-domain optical coherence tomography. *PLoS One*. 2018;13(12):e0209610.
67. Hood DC, Raza AS, de Moraes CG, Liebmann JM, Ritch R. Glaucomatous damage of the macula. *Prog Retin Eye Res*. 2013;32:1-21.
68. Jonas JB, Schneider U, Naumann GO. Count and density of human retinal photoreceptors. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1992;230(6):505-10.
69. Curcio CA, Sloan KR, Kalina RE, Hendrickson AE. Human photoreceptor topography. *J Comp Neurol*. 1990;292(4):497-523.
70. Seeliger MW, Jurklies B, Kellner U, Palmowski A, Bach M, Kretschmann U. Multifokale Elektroretinographie (mfERG). *Der Ophthalmologe*. 2001;98(11):1112-30.
71. Piltz-seymour JR, Grunwald JE, Hariprasad SM, Dupont J. Optic nerve blood flow is diminished in eyes of primary open-angle glaucoma suspects. *Am J Ophthalmol*. 2001;132(1):63-9.
72. Wang X, Jiang C, Ko T, Kong X, Yu X, Min W, et al. Correlation between optic disc perfusion and glaucomatous severity in patients with open-angle glaucoma: an optical

Literaturverzeichnis

coherence tomography angiography study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015;253(9):1557-64.

73. Takusagawa HL, Liu L, Ma KN, Jia Y, Gao SS, Zhang M, et al. Projection-Resolved Optical Coherence Tomography Angiography of Macular Retinal Circulation in Glaucoma. *Ophthalmology*. 2017;124(11):1589-99.

8. Anhang

Voruntersuchungsbogen

Study record sheet

Juliane Matlach

"Structure-function of retinal photoreceptors in glaucoma"

In vivo imaging of retinal cones using small-angle confocal scanning laser ophthalmoscopy and small-field objective lens and measurement of cone function by electrophysiology

Version 1.1 (01.11.2016)

Date:	Participant study ID:	DOB:
-------	-----------------------	------

Preliminary tests

History

Diagnosis

Previous ocular surgery

Topical medication

General health and systemic medication

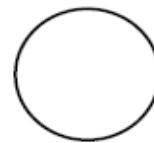
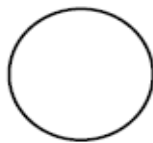
RE

LE

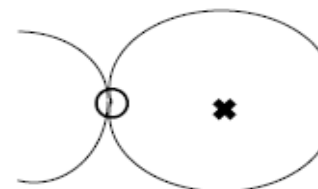
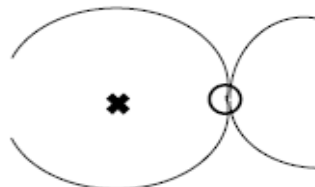
Visual acuity

Intraocular pressure

Anterior segment



Posterior segment



Optic disc



Study record sheet

Juliane Matlach

"Structure-function of retinal photoreceptors in glaucoma"

In vivo imaging of retinal cones using small-angle confocal scanning laser ophthalmoscopy and small-field objective lens and measurement of cone function by electrophysiology

Version 1.1 (01.11.2018)

Date:	Participant study ID:	DOB:
-------	-----------------------	------

- visual field test
- OCT macula and optic disc
- autorefracton

to be attached.

Main tests

Study eye

IMAGING OF RETINAL CONES

Remarks to small-angle cSLO and small-field objective lens scans

MULTIFOCAL ERG

Remarks to ERG

9. Erklärung

Hiermit erkläre Ich, Lukas Eales, dass die hier vorgelegte Dissertation von mir selbstständig und ohne unzulässige Hilfe Dritter verfasst wurde. Als Hilfsmittel wurden ausschließlich die von mir als solche gekennzeichneten und mit bibliografischen Angaben versehenen Textpassagen sowohl inhaltlich als auch wörtlich benutzt. Unterstützungsleistungen von anderen Personen für diese Arbeit wurden als solche benannt.

Diese Dissertation wurde bisher an keiner anderen Fakultät und keinem anderen Fachbereich vorgelegt, dies betrifft sowohl das In- als auch Ausland. Weiterhin erkläre ich hiermit, dass ich nicht im Besitz eines anderen Doktorgrades bin oder bereits ein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe.

Überdies ist mir bekannt, dass die Zulassung zur Promotion versagt werden kann, sollten die Unterlagen und Angaben unvollständig oder unrichtig sein. Ich bin mir dessen bewusst, dass Ich zum Führen des Dokortitels erst nach Aushändigung der Promotionsurkunde berechtigt bin.

Michelstadt, 22.10.2024

10. Danksagung

1. Als erstes möchte ich mich an dieser Stelle bei Frau PD. Dr. med. Juliane Matlach für die Überlassung des Themas sowie die wunderbare Betreuung bedanken. Durch dich habe ich neue Einblicke in das wissenschaftliche Arbeiten sowie spezielle augenärztliche Untersuchungstechniken bekommen. Du hattest immer ein offenes Ohr und standest mir bei Fragen jeglicher Art mit Rat und Tat zur Seite. Ohne deine Unterstützung und Expertise wäre diese Arbeit in ihrer heutigen Form nie zustande gekommen. Vielen lieben Dank dafür.

2. Meiner Mutter Mona und meinem Vater Thomas. Ihr habt mich in meinem Leben immer unterstützt und mich zu dem Menschen gemacht, der ich heute bin.

3. Meiner Freundin Leandra, du hast immer an mich geglaubt und mich motiviert, auch wenn ich einmal keine Lust mehr hatte oder gefrustet war. Du gibst mir so viel Kraft und neue Denkanstöße. Ohne dich hätte ich das nicht geschafft.

4. Meiner Familie, insbesondere meiner Oma Rita, meinem Bruder Oliver sowie meiner lieben Tante Barbara und meinem Onkel Michael, die sich von mir haben untersuchen lassen und so zum Erfolg dieser Arbeit beigetragen haben.

5. Marlies und Heide Kroh, bei denen ich so nett aufgenommen wurde und die mittlerweile selbst wie Familie für mich geworden sind.

6. Abschließend gilt ein besonderer Dank auch den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Sehschule und der Funktionsdiagnostik der Universitätsaugenklinik Mainz. Vielen Dank, dass ich trotz des laufenden Tagesgeschäftes die Geräte benutzen konnte und ihr mir bei Fragen immer helfend zur Seite gestanden habt. Ein ganz besonderer Dank gilt auch den ärztlichen Kolleginnen und Kollegen auf der Station AIDAH, die es mir ermöglicht haben Patientenakten durchzusehen und durch Rücksichtnahme einen reibungslosen Ablauf der Studienuntersuchungen zu organisieren. Vielen vielen Dank.

11. Lebenslauf

Name: Lukas Eales
Geburtsdatum: 04.06.1991
Geburtsort: Erbach (Odenwald)
Familienstand: ledig

Bildung:

Studium:

10/2017 – 11/2023 Studium der Medizin an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
August 2019 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Oktober 2022 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
November 2023 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Dezember 2023 Approbation als Arzt

Ausbildung und berufliche Tätigkeit:

Seit 07/2024 Assistenzarzt Innere Medizin Gesundheitszentrum Odenwaldkreis
01/2024 – 06/2024 Assistenzarzt Anästhesie Klinikum Darmstadt
10/2017 – 12/2023 Werkstudent als Notfallsanitäter beim DRK Kreisverband Odenwaldkreis
09/2012 – 09/2017 Hauptberufliche Tätigkeit als Rettungsassistent/Notfallsanitäter beim DRK Kreisverband Odenwaldkreis

Anhang

2015	Ergänzungslehrgang zum Notfallsanitäter
09/2011 - 09/2012	Ausbildung zum Rettungsassistent
10/2010 - 09/2011	FSJ als Rettungsanitäter beim DRK Kreisverband Odenwaldkreis

Schulbildung:

1997 - 2001	Grundschule am Treppenweg, Erbach/Odenwald
2001 - 2003	Förderstufe, Schule am Sportpark, Erbach/Odenwald
2003 - 2010	Gymnasium Michelstadt

Abschluss:

06/2010	Allgemeine Hochschulreife
---------	---------------------------

Famulaturen/Praktika

04.09.2021 – 03.10.2021	Famulatur Anästhesie, Gesundheitszentrum Odenwaldkreis
24.07.2021 - 22.08.2021	Famulatur im Neuro-Centrum Odenwald, Erbach
22.08.2020 – 20.09.2020	Famulatur in der Augenklinik der Universitätsmedizin Mainz
17.02.2020 – 17.03.2020	Hausarzt-Famulatur, Ärztezentrum Bad König
04.07.2016 - 08.07.2016	Internistische Gemeinschaftspraxis Schiener-Rothe-Treusch, Michelstadt

Michelstadt, 22.10.2024