

Aus der Augenklinik  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. G. Geerling

Vergleich von morphologischen und funktionellen Methoden  
zur Frühdiagnostik von präperimetrischen Glaukomen

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Anja Katharina Dong-Sun Grünert

(2016)

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Erstgutachterin: Univ.-Prof. Dr. med. Antonia Jousen

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Ulrich Decking

Für meine Eltern

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Klamann, M.K.J., Grünert, A., Maier, A.-K.B., Gonnermann, J., Jousseaume A.M., Huber, K.K. (2013), Comparison of Functional and Morphological Diagnostics in Glaucoma Patients and Healthy Subjects, *Ophthalmic Research* (49) 192-198



## Zusammenfassung

**Fragestellung und Ziele:** Das Glaukom ist eine chronische Optikusneuropathie, bei der es durch einen Verlust von retinalen Ganglienzellen und ihrer Axone zu einem progredienten, irreversiblen Gesichtsfeldausfall kommt. Da dieser von den Betroffenen meist erst im Spätstadium bemerkt wird, ist eine frühe Diagnose und Therapie von besonderer Bedeutung. Heutzutage steht dazu eine Vielzahl von diagnostischen Verfahren zur Verfügung, die entweder die morphologischen oder die funktionellen glaukomatösen Veränderungen erfassen. Es ist jedoch umstritten, welches Verfahren – morphologisches oder funktionelles – als erstes Veränderungen nachweisen kann. Ziel dieser Arbeit war es, neue morphologische und funktionelle Diagnostik-Verfahren bei präperimetrischen Glaukomen miteinander zu vergleichen und im Hinblick auf ihre diagnostische Sensitivität zu untersuchen.

**Methodik:** In einer prospektiven Studie wurden 22 Augen mit einem primär chronischen Offenwinkelglaukom (POWG) im präperimetrischen Stadium und 24 Augen einer gesunden Kontrollgruppe mittels zweier morphologischer Verfahren, der konfokalen Laser Scanning Tomographie (Heidelberg Retina Tomograph, HRT III) und der optischen Kohärenztomographie (OCT), und zweier funktioneller Verfahren, der Blau-Gelb-Perimetrie und der Mikroperimetrie, untersucht. Als morphologischer Parameter wurde jeweils die retinale Nervenfaserschichtdicke (RNFL-Dicke) ausgewertet. Als funktionelle Parameter wurden die Mittlere Sensitivität (MS) und der Mittlere Defekt (MD) analysiert.

**Ergebnisse und Diskussion:** Die RNFL-Dicke der POWG-Patienten war, sowohl mit dem HRT III als auch mit dem OCT gemessen, signifikant geringer als die der gesunden Kontrollgruppe ( $p=0,018$  und  $p<0,0001$ ). Bezüglich der MS und des MD konnten wir hingegen weder mit der Mikroperimetrie ( $p=0,281$  und  $p=0,121$ ) noch mit der Blau-Gelb-Perimetrie ( $p=0,321$ ) einen signifikanten Unterschied zwischen den POWG-Patienten und der Kontrollgruppe nachweisen. Dabei zeigte sich sowohl eine gute Korrelation zwischen den beiden morphologischen Verfahren ( $r=0,488$ ,  $p=0,001$ ) als auch zwischen den beiden funktionellen Verfahren (MS:  $r=0,606$ ,  $p<0,001$ ; MD:  $r=-0,433$ ,  $p=0,003$ ). Im Gegensatz zur Blau-Gelb-Perimetrie konnte für die Mikroperimetrie auch eine gute Korrelation mit den beiden morphologischen Verfahren gezeigt werden.

**Schlussfolgerungen:** Bei Patienten mit einem POWG im Frühstadium sind morphologische glaukomatöse Veränderungen früher detektierbar als funktionelle Veränderungen. Das OCT hat dabei eine höhere diagnostische Sensitivität als das HRT. Die geringere Sensitivität der funktionellen Verfahren ist unter anderem durch eine höhere Variabilität der Normwerte bedingt. Bei der Blau-Gelb-Perimetrie spielt zudem die Absorption des kurzwelligen Lichtes durch Katarakte eine Rolle. Da morphologische und funktionelle Befunde nicht immer miteinander korrelieren, sollten bei der Frühdiagnostik von Glaukompatienten immer beide Verfahren angewandt und in der Zusammenschau beurteilt werden.

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abb.</b>	Abbildung
<b>AD</b>	autosomal dominant
<b>ALT</b>	Argon-Laser-Trabekuloplastik
<b>AR</b>	autosomal rezessiv
<b>asb</b>	Apostilb
<b>AUC</b>	area under the curve (Fläche unterhalb der Kurve)
<b>AV-Block</b>	Atrioventrikulärer Block
<b>BVA</b>	Berufsverband der Augenärzte Deutschlands
<b>bzw.</b>	beziehungsweise
<b>ca.</b>	circa
<b>cd</b>	Candela
<b>CDR</b>	Cup/Disc-Ratio (Exkavations/Papillen-Verhältnis)
<b>CLV</b>	corrected loss variance (korrigierte Verlustvarianz)
<b>CPK</b>	Cyclophotokoagulation
<b>dB</b>	Dezibel
<b>d.h.</b>	das heißt
<b>et al.</b>	et aliae (und andere)
<b>Fa.</b>	Firma
<b>FDF</b>	flicker-defined form (Flickerperimetrie)
<b>FDT</b>	Frequency Doubling Technology (Frequenzverdopplungsperimetrie)
<b>FOSC</b>	Frequency of seeing curve (Schwellenkurve)
<b>GDx</b>	glaucoma diagnosis-Scanning-Laser-Polarimetry (Glaukomdiagnose-Laserscan-Polarimetrie)
<b>HRP</b>	high-pass resolution perimetry (Ringperimetrie)

<b>HRT</b>	Heidelberg Retina Tomograph
<b>IGeL</b>	individuelle Gesundheitsleistung
<b>IN</b>	inferior-nasal
<b>ISNT</b>	inferior→superior→nasal→temporal
<b>IOD</b>	intraokulärer Druck, Augeninnendruck
<b>IT</b>	inferior-temporal
<b>Inc.</b>	incorporated
<b>J.</b>	Jahr(e)
<b>LCD</b>	liquid-crystal display (Flüssigkristallanzeige)
<b>LOCS</b>	lens opacities classification system (Linsentrübungs-Klassifikations-System)
<b>LV</b>	loss variance (Verlustvarianz)
<b>L-Zapfen</b>	long wavelength-, (Rot-)Zapfen
<b>M.</b>	Musculus (Muskel)
<b>m<sup>2</sup></b>	Quadratmeter
<b>MD</b>	mean defect (Mittlerer Defekt)
<b>min.</b>	Minute
<b>Mio.</b>	Millionen
<b>µm</b>	Mikrometer
<b>mm</b>	Millimeter
<b>mm<sup>2</sup></b>	Quadratmillimeter
<b>mm<sup>3</sup></b>	Kubikmillimeter
<b>mmHg</b>	Millimeter Quecksilbersäule
<b>MP(-1)</b>	Mikroperimeter(-1)
<b>ms</b>	Millisekunde
<b>MS</b>	mean sensitivity (Mittlere Sensitivität)
<b>M-Zapfen</b>	medium wavelength-, (Grün-)Zapfen

<b>nm</b>	Nanometer
<b>OCT</b>	optical coherence tomography (Optische Kohärenztomographie)
<b>p-Wert</b>	Irrtumswahrscheinlichkeit
<b>POAG / POWG</b>	primary open angle glaucoma (primäres Offenwinkelglaukom)
<b>r</b>	Pearson-Korrelationskoeffizient
<b>ROC-Kurve</b>	receiver operating characteristic (Grenzwertoptimierungs-) Kurve
<b>RF</b>	reliability factor (Zuverlässigkeitsfaktor)
<b>RNFL</b>	retinal nerve fiber layer (retinale Nervenfaserschicht)
<b>RPE</b>	retinales Pigmentepithel
<b>RTA</b>	retinal thickness analyzer (Netzhautdicken-Messgerät)
<b>SAP</b>	standardized automated perimetry (standardisierte automatische Perimetrie, Weiß-Weiß-Perimetrie)
<b>SITA</b>	Swedish interactive threshold algorithm (schwedischer interaktiver Schwellenwert-Algorithmus)
<b>SF</b>	short time fluctuation (Kurzzeitfluktuation)
<b>SLO</b>	Scanning-Laser-Ophthalmoskop
<b>SN</b>	superior-nasal
<b>sog.</b>	sogenannt
<b>ST</b>	superior-temporal
<b>SWAP</b>	short wavelength automated perimetry (automatische Kurzwellenperimetrie, Blau-Gelb-Perimetrie)
<b>S-Zapfen</b>	short wavelength-, (Blau-)Zapfen
<b>USA</b>	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
<b>v.a.</b>	vor allem
<b>z.B.</b>	zum Beispiel
<b>Z.n.</b>	Zustand nach

## Symbole

°	Grad
>	größer / über
<	kleiner / unter
≤	kleiner gleich
±	Plus / Minus
/	pro / je
%	Prozent

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Einführung in die Thematik	1
1.1.1 Das Glaukom	1
1.1.1.1 Definition	1
1.1.1.2 Einteilung	1
1.1.2 Anatomische Grundlagen	2
1.1.2.1 Makroskopische Anatomie der Netzhaut	2
1.1.2.2 Mikroskopische Anatomie der Netzhaut	3
1.1.2.3 Die retinale Nervenfaserschicht	5
1.1.2.4 Der Sehnervenkopf	6
1.1.3 Das primär chronische Offenwinkelglaukom (POWG)	8
1.1.3.1 Epidemiologie	10
1.1.3.2 Pathogenese und Risikofaktoren	11
1.1.3.3 Diagnostik und Screening	16
1.1.3.4 Therapie	19
1.2 Hintergrund der vorliegenden Arbeit	23
1.3 Fragestellung und Ziele	24
<b>2. Material und Methoden</b>	<b>24</b>
2.1 Studiendesign	24
2.2 Probanden	25

2.2.1 Kontrollgruppe	25
2.2.2 Glaukompatienten	25
2.2.3 Einschlusskriterien	26
2.2.4 Ausschlusskriterien	26
2.3 Methoden	26
2.3.1 Morphologische Diagnostik	26
2.3.1.1 Konfokale Laser Scanning Tomographie (HRT)	26
2.3.1.2 Optische Kohärenztomographie (OCT)	31
2.3.2 Funktionelle Diagnostik	36
2.3.2.1 Blau-Gelb-Perimetrie	39
2.3.2.2 Mikroperimetrie	45
2.3.3 Untersuchungsablauf	48
2.4 Datenverarbeitung und statistische Auswertung	48
2.4.1 Deskriptive Statistik	48
2.4.2 Statistische Testverfahren	49
2.4.3 Signifikanzniveau	50
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>50</b>
3.1 Probanden	50
3.2 Morphologische Diagnostik	51
3.2.1 Vergleich von HRT III und Stratus OCT	51
3.3 Funktionelle Diagnostik	53

3.3.1 Vergleich von Blau-Gelb-Perimetrie und Mikroperimetrie	54
3.4 Vergleich von morphologischer und funktioneller Diagnostik	56
3.4.1 Vergleich von HRT III und Blau-Gelb-Perimetrie	56
3.4.2 Vergleich von HRT III und Mikroperimetrie	56
3.4.3 Vergleich von Stratus OCT und Blau-Gelb-Perimetrie	57
3.4.4 Vergleich von Stratus OCT und Mikroperimetrie	58
3.5 ROC-Analyse	59
<b>4. Diskussion</b>	<b>63</b>
4.1 Morphologische Diagnostik	63
4.1.1 Konfokale Laser Scanning Tomographie (HRT)	64
4.1.2 Optische Kohärenztomographie (OCT)	66
4.1.3 Vergleich von OCT und HRT	68
4.2 Funktionelle Diagnostik	70
4.2.1 Blau-Gelb-Perimetrie	71
4.2.2 Mikroperimetrie	74
4.2.3 Vergleich von Blau-Gelb-Perimetrie und Mikroperimetrie	77
4.3 Vergleich von morphologischer und funktioneller Diagnostik	77
4.3.1 Vergleich zwischen RNFL-Dicke und Blau-Gelb-Perimetrie	79
4.3.2 Vergleich zwischen RNFL-Dicke und Mikroperimetrie	80
4.3.3 Probleme beim Vergleich von morphologischer und funktioneller Diagnostik	82



<b>5. Schlussfolgerungen</b>	<b>85</b>
Literatur- und Quellenverzeichnis	87
Danksagung	
Eidesstattliche Versicherung	

# **1. Einleitung**

## **1.1 Einführung in die Thematik**

### **1.1.1 Das Glaukom**

#### **1.1.1.1 Definition**

Das Glaukom (altgriechisch „*glaukos*“: blau-grünlich, schimmernd) bezeichnet eine Optikusneuropathie unterschiedlicher Genese, die mit charakteristischen strukturellen Schäden des Sehnervs und einem Gesichtsfeldausfall assoziiert ist [1].

#### **1.1.1.2 Einteilung**

1. Primäre Glaukome
  - a) primär chronisches Offenwinkelglaukom (POWG)
  - b) Normaldruckglaukom
  - c) primäres Engwinkelglaukom
  - d) primäres kongenitales Glaukom
2. Sekundäre Glaukome
  - a) Neovakularisationsglaukom
  - b) Pigmentdispersionsglaukom
  - c) Pseudoexfoliationsglaukom
  - d) steroidinduziertes Glaukom
  - e) entzündlich bedingtes Glaukom
  - f) traumatisch bedingtes Glaukom
  - g) mit Glaukom einhergehende Fehlbildungen

## 1.1.2 Anatomische Grundlagen

Bei einem Glaukom werden vor allem die nervalen Strukturen des Auges, d.h. die Netzhaut (Retina) und der Sehnervenkopf (Papille, *Papilla nervi optici*), geschädigt. Ein Verlust von Nervenfasern führt zu Defekten in der retinalen Nervenfaserschicht (*retinal nerve fiber layer*, RNFL) und zu einer typischen glaukomatösen Konfiguration des Sehnervenkopfes.

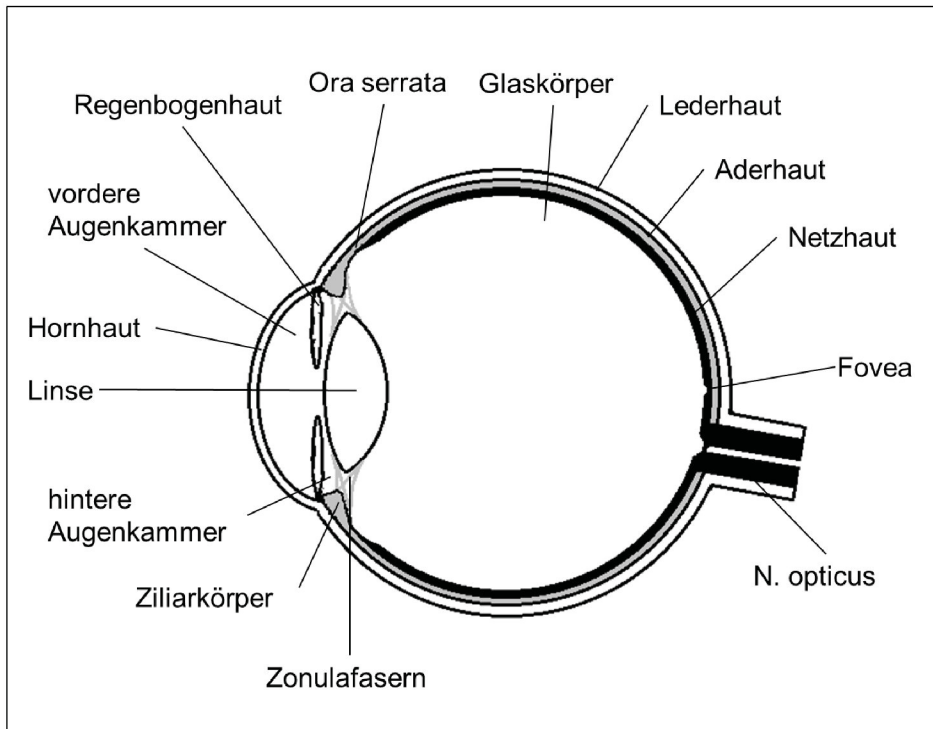
### 1.1.2.1 Makroskopische Anatomie der Netzhaut

Die Netzhaut ist die innerste Schicht der Augapfelwand (siehe Abb. 1). Sie enthält Sinneszellen und Neurone für die Aufnahme und Verarbeitung von Lichtreizen. Die Netzhaut gliedert sich in die lichtempfindliche *Pars optica retinae* und die lichtunempfindliche *Pars caeca retinae*, die nur das Pigmentepithel enthält. Die Grenze zwischen den beiden Abschnitten bildet die *Ora serrata*.

In der Netzhautmitte befindet sich die Makula (*Macula lutea*) mit einem Durchmesser von etwa 5,5 mm. Sie enthält Xanthophyll und hat daher eine gelbliche Farbe. Die *Fovea centralis*, der Bereich des schärfsten Sehens, bildet eine trichterförmige Grube im Zentrum der Makula und hat einen Durchmesser von etwa 1,5 mm. Die tiefste Stelle der Fovea ist die Foveola mit einem Durchmesser von 0,35 mm. Anders als in der Netzhautperipherie befinden sich in der Fovea ausschließlich Zapfen als Photorezeptoren.

3-4 mm (ca.15 Grad) nasal der Fovea befindet sich die Sehnervenpapille. Hier treffen sich die ca. 1,1 Mio. Axone der retinalen Ganglienzellen und verlassen als Sehnerv den Bulbus. Da an dieser Stelle nur Nervenfasern vorhanden sind, befindet sich an der entsprechenden Stelle des Gesichtsfelds ein blinder Fleck.

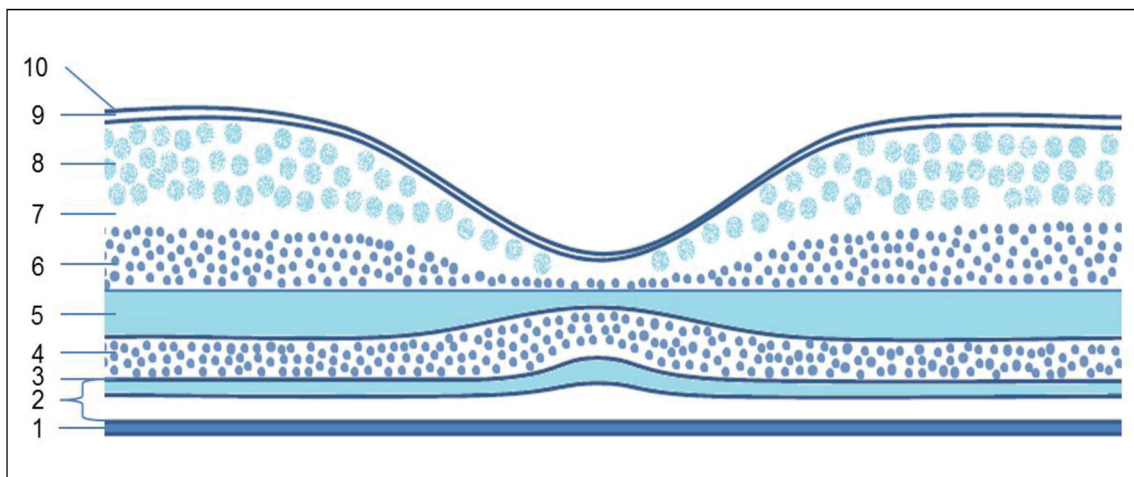
Die Dicke der Netzhaut nimmt vom Sehnervenkopf nach peripher hin ab. Am Sehnervenkopf beträgt die Netzhautdicke etwa 0,56 mm, parafoveal 0,23 mm, am Äquator 0,18 mm und oranah nur noch 0,12 mm [2].



**Abb. 1: Waagerechter schematischer Schnitt durch den rechten Augapfel**, von oben gesehen (N.: Nervus).

### 1.1.2.2 Mikroskopische Anatomie der Netzhaut

Die *Pars optica retinae* lässt sich mikroskopisch in 10 Schichten unterteilen (siehe Abb. 2).



**Abb. 2: Mikroskopische Anatomie der Retina.** Schnitt durch die Fovea centralis.

1 Pigmentepithel, 2 Photorezeptoren (weiß: Außensegmente, blau: Innensegmente), 3 äußere Gliagrenzmembran, 4 äußere Körnerschicht (Zellkerne der Photorezeptoren) 5 äußere plexiforme Schicht, 6 innere Körnerschicht, 7 innere plexiforme Schicht, 8 Ganglienzellschicht, 9 Nervenfaserschicht, 10 innere Gliagrenzmembran.

Die äußerste Schicht ist das Pigmentepithel (*Stratum pigmentosum*). Das einschichtige, kubische Epithel wird durch eine dünne Basalmembran (Bruch-Membran) von der Aderhaut getrennt. Die Funktion des Pigmentepithels besteht in der Verarbeitung von Stoffwechselprodukten aus der innen anliegenden Sinneszellschicht.

Die übrigen neun Schichten bilden zusammen das *Stratum nervosum*. Es liegt dem Pigmentepithel im Bereich der *Pars optica retinae* locker von innen an und ist lediglich an der Austrittsstelle des Sehnervs und an der *Ora serrata* mit diesem verwachsen. Drei der neun Schichten bestehen aus einer Ansammlung von Zellkörpern, während die übrigen sechs Schichten aus den Zellfortsätzen und Synapsen dieser Zellkörper bestehen.

Die äußerste Zellschicht, die äußere Körnerschicht (*Stratum nucleare externum*), enthält die Zellkörper der Photorezeptoren. Sie nehmen als 1. Neuron der Sehbahn Lichtreize auf und wandeln sie in neuronale Signale um. Man unterscheidet zwei verschiedene Arten von Photorezeptoren, die Stäbchen und die Zapfen. Die Netzhaut enthält ca. 120 Mio. Stäbchen und ca. 6 Mio. Zapfen. In der Netzhautperipherie findet man vor allem Stäbchen, die dem skotopischen Sehen (Dämmerungssehen) dienen. Die Zapfen befinden sich vor allem im zentralen Bereich der Netzhaut und sind für das Farbsehen und für das photopische Sehen (Helligkeitssehen) verantwortlich. In der *Fovea centralis* findet man ausschließlich Zapfen. Anhand ihres spektralen Sensitivitätsmaximums unterscheidet man S- (*short wavelength*-, Blau-), M- (*medium wavelength*-, Grün-) und L- (*long wavelength*-, Rot-) Zapfen [3].

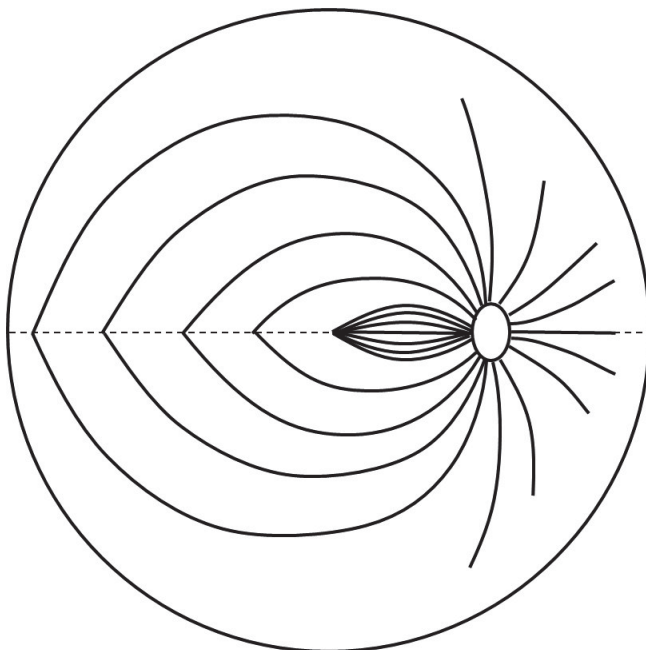
Die mittlere Zellschicht, die innere Körnerschicht (*Stratum nucleare internum*) enthält die Zellkerne der Bipolarzellen, der Horizontalzellen, der amakrinen Zellen und der Müller-Gliazellen. Die Bipolarzellen leiten als 2. Neuron der Sehbahn die Signale der Photorezeptoren an die Ganglienzellen weiter. Dabei findet eine Signalverarbeitung und -modulation durch inhibitorische Interneurone (Horizontalzellen und amakrine Zellen) statt.

Die innere Zellschicht, das *Stratum ganglionare* wird von den Zellkörpern der Ganglienzellen gebildet. Diese bilden mit ihren Axonen die Nervenfaserschicht

und den Sehnerven. Die Ganglienzellen sind die 3. Neurone der Sehbahn. Man unterscheidet zwei Ganglienzellsysteme: Magnozelluläre Ganglienzellen mit großen rezeptiven Feldern, die vor allem Signale der Stäbchen erhalten und parvozelluläre Ganglienzellen mit kleinen rezeptiven Feldern, die vor allem Signale von Zapfen erhalten. Die parvozellulären Ganglienzellen spielen eine Rolle bei der Blau-Gelb-Perimetrie.

### 1.1.2.3 Die retinale Nervenfaserschicht

Die RNFL besteht aus den Axonen der ca. 1,1 Mio. retinalen Ganglienzellen. Die retinalen Ganglienzellaxone sind nicht myelinisiert und bilden durch ihren Verlauf ein organisiertes Streifenmuster. Die Axone aus den nasalen, oberen und unteren Netzhautbereichen verlaufen radiär zur Papille. Die makulären Axone ziehen als papillomakuläres Bündel ebenfalls direkt zur Papille, während die Axone der temporal davon gelegenen Ganglienzellen bogenförmig um die Makula herum verlaufen, um am oberen und unteren Pol der Papille in den Sehnerv einzutreten. Durch diesen Verlauf entsteht temporal der Makula eine horizontale Raphe (siehe Abb. 3) [4, 5].



**Abb. 3: Verlauf der retinalen Nervenfasern des rechten Auges.** Die temporal der Makula gelegenen Ganglienzellaxone laufen bogenförmig um die Makula herum zur Papille.

Nervenfasern, die von peripheren Ganglienzellen ausgehen, liegen unten in der RNFL und treten am Papillenrand in den Sehnerven ein. Die Nervenfasern der näher an der Papille liegenden Ganglienzellen lagern sich diesen von innen an und liegen somit weiter zentral in der Papille. Aufgrund dieser Anordnung nimmt die Dicke der RNFL von der Netzhautperipherie in Richtung Papille zu: In der Peripherie ist die RFNL etwa 20 µm dick. 1 mm vom der Papille entfernt beträgt die Nervenfaserschichtdicke nasal und temporal etwa 40-50 µm, superior und inferior etwa doppelt so viel. Die dickste Zone der RFNL befindet sich mit über 300 µm direkt am superioren und inferioren Sehnervenrand [6]. Dadurch entsteht bei einem kreisförmigen Schnitt um die Papille eine charakteristische doppelgipfelige Kurve mit zwei Gipfeln am superioren und inferioren Pol und zwei Tälern am nasalen und temporalen Pol.

Das Glaukom kann lokalisierte oder diffuse Schäden der RNFL verursachen. Diese können der Entwicklung von nachweisbaren Gesichtsfelddefekten um Jahre vorausgehen [7]. Ein diffuser Nervenfaserverlust führt zu einer generalisierten Verdünnung der RFNL. In fortgeschrittenen Fällen lassen sich spalt- oder keilförmige Defekte der RNFL nachweisen, die dem Verlauf der retinalen Nervenfasern entsprechen.

#### **1.1.2.4 Der Sehnervenkopf**

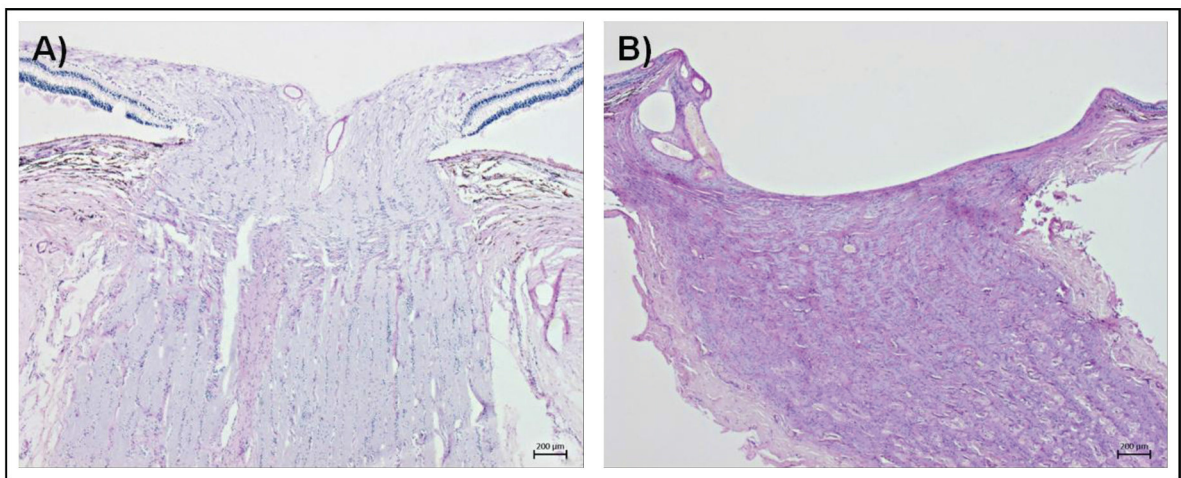
Der Sehnervenkopf – auch als *Papilla nervi optici* oder Papille bezeichnet – ist der intrabulbäre, ophthalmoskopisch sichtbare Teil des Sehnervs. Hier vereinigen sich die Axone der retinalen Ganglienzellen zum *Nervus opticus* und verlassen das Auge durch die *Lamina cribrosa* der Sklera. Auch die *Arteria* und *Vena centralis retinae* verlaufen durch die Papille.

Die Papille ist ca. 2,7 mm<sup>2</sup> groß und hat eine leicht hochovale Form. Ihre physiologische Farbe ist gelb-orange. Im Zentrum der Papille oder etwas nach temporal verschoben befindet sich eine physiologische Vertiefung, die auch als Exkavation oder *Cup* bezeichnet wird. Die Größe der Exkavation korreliert mit der Papillengröße. Im Mittel beträgt die Exkavationsfläche ca. 0,7 mm<sup>2</sup>. Die Exkavation wird vom neuroretinalen Randsaum umgeben, in dem die Sehnervenfasern verlaufen. Der neuroretinale Randsaum ist am inferioren Pol der



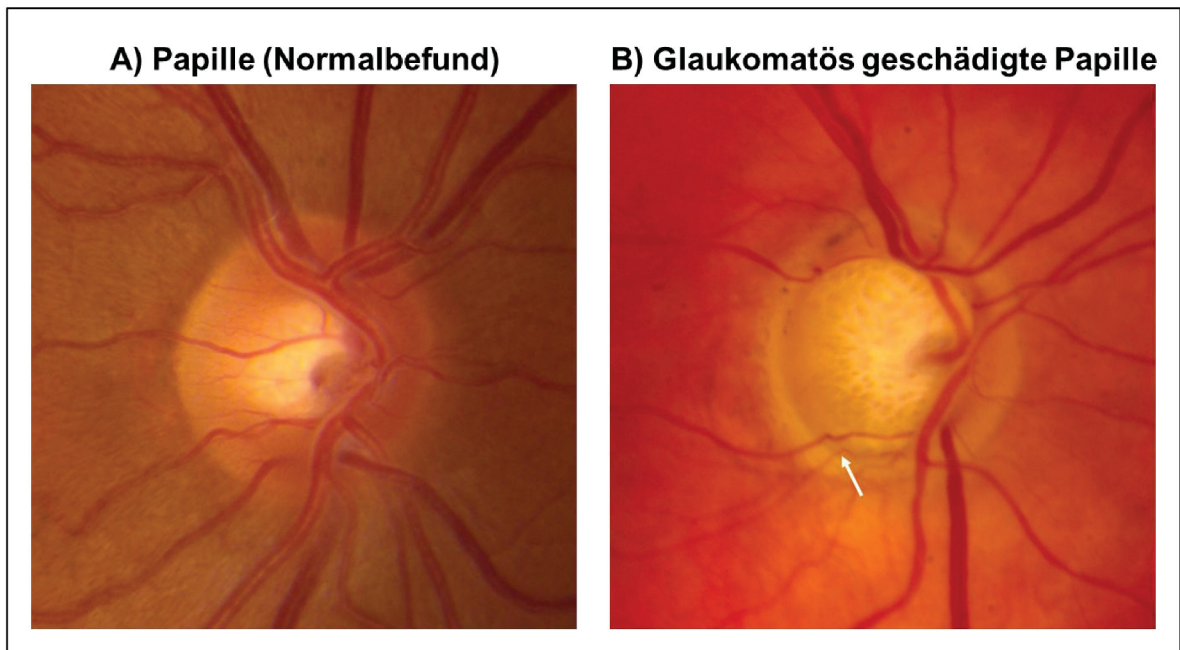
Papille am breitesten, gefolgt vom **superioren**, **nasalen** und **temporalen** Papillenpol (ISNT-Regel). Durch diese Anordnung der Nervenfasern erhält die Exkavation eine querovale Form.

Eine glaukomatöse Papillenschädigung geht mit einem Verlust von Sehnervenfasern einher, woraus eine Verdünnung des neuroretinalen Randsaums und eine Vergrößerung der Exkavation resultieren (siehe Abb. 4). Weitere Merkmale einer glaukomatös geschädigten Papille sind eine Farbabblassung sowie am Papillenrand „bajonettförmig“ abknickende Gefäße (siehe Abb. 5). Papillenrandblutungen können ebenfalls auftreten.



**Abb. 4: Histologische Schnitte durch die Papille.** A) Physiologischer Befund. B) Typischer Befund einer glaukomatös geschädigten Papille. Es zeigt sich ein deutlicher Gewebeverlust im Bereich des Nervenfaserpelsters und der retinalen Nervenfaserschicht. Die Exkavation ist vergrößert und vertieft. (Bilder verwendet mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. L. Holbach, Ophthalmopathologisches Labor der Augenklinik des Universitätsklinikums Erlangen).





**Abb. 5: Papillenfotografien.** A) Physiologische Papille eines rechten Auges. B) Glaukomatös geschädigte Papille eines rechten Auges. Die Farbe der Papille ist abgeblasst. Das Nervenfaserpelster ist verschmälert und die Exkavation deutlich vergrößert. In der Tiefe der Exkavation ist bereits die Lamina cribrosa erkennbar. Die Gefäße knicken am Papillenrand „bajonettförmig“ ab (siehe weißer Pfeil) (Quelle: Foto-Datenbank der Augenklinik des Universitätsklinikums Düsseldorf).

### 1.1.3 Das primär chronische Offenwinkelglaukom

Das POWG, das auch als *Glaucoma chronicum simplex* bezeichnet wird, ist eine meist beidseitige, progressive, chronische Optikusneuropathie bei gonioskopisch offenem Kammerwinkel. Durch einen erhöhten intraokularen Druck (IOD) sowie durch vaskuläre und andere, teils unbekannte Faktoren kommt es zu einem Verlust von retinalen Ganglienzellen und ihrer Axone und somit zu einer Optikusatrophie. Die Empfindlichkeit des Sehnervs gegenüber schädigenden Einwirkungen variiert von Mensch zu Mensch, so dass bei einigen Individuen ein Glaukomschaden schon bei niedrigeren Druckwerten eintritt als bei anderen. Meist sind beide Augen betroffen, jedoch häufig asymmetrisch. Das POWG macht ca. 90% der Glaukomerkrankungen in der weißen Bevölkerung aus [8].

Charakteristische klinische Merkmale des POWG [9, 10]:

- glaukomtypische Sehnervenveränderungen und/oder Gesichtsfelddefekte
  - diffuse Verdünnung, fokale Einengung oder Kerbenbildung des neuroretinalen Randsaumes (einhergehend mit diffusen oder lokalisierten Veränderungen der peripapillären retinalen Nervenfaserschicht), insbesondere am inferioren oder am superioren Pol
  - progressive Verdünnung des neuroretinalen Randsaumes mit gleichzeitiger Vergrößerung der Exkavation
  - Papillenrandblutungen
  - Seitendifferenz des neuroretinalen Randsaums
  - Gesichtsfelddefekte, die mit dem Verlauf der retinalen Nervenfasern übereinstimmen (z.B. nasaler Sprung, Bogenskotom)
  - Gesichtsfelddefekte in einer Gesichtsfeldhälfte, die die horizontale Mittellinie respektieren (analog zur Verteilung der retinalen Nervenfasern)
  - Fehlen von anderen Ursachen für die Gesichtsfelddefekte
- Erkrankungsbeginn im Erwachsenenalter
- unbehandelter Augeninnendruck zumindest zeitweise über 21 mmHg
- offener, unauffälliger Kammerwinkel
- Fehlen von anderen bekannten Ursachen (z.B. Sekundärglaukome)

Ein erhöhter IOD über 21 mmHg gehört zwar zu den häufigsten Risikofaktoren für ein POWG, wird aber heutzutage nicht mehr als Definitionskriterium angesehen [1, 11], da glaukomtypische Sehnervenveränderungen und Gesichtsfeldausfälle auch bei einem statistisch „normalen“ Augeninnendruck auftreten können (sog. Normaldruckglaukom). Umgekehrt gibt es auch Fälle mit einem statistisch erhöhten Augeninnendruck ohne Nachweis eines Sehnervenschadens oder von

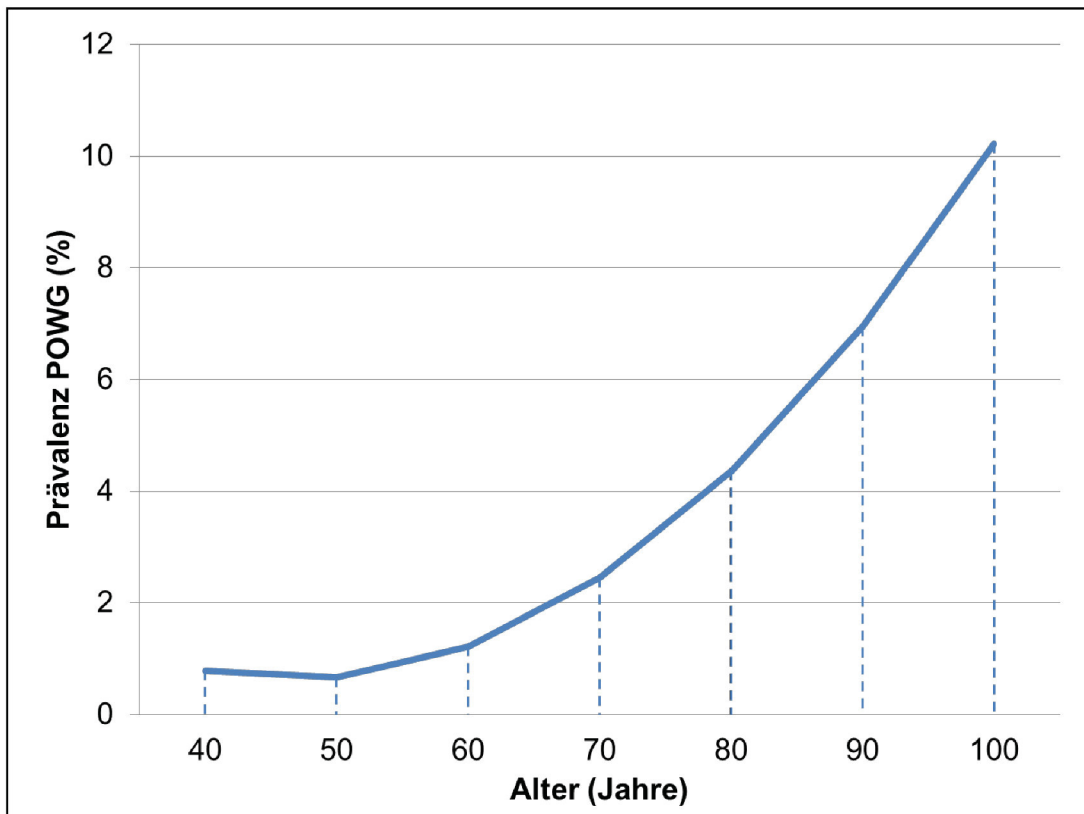
Gesichtsfelddefekten. Dies bezeichnet man als „Okuläre Hypertension“. Im weiteren Verlauf kann eine Okuläre Hypertension in ein manifestes Glaukom übergehen. Ohne eine medikamentöse Senkung des IOD beträgt die Konversionsrate innerhalb von 5 Jahren 9,5% [12].

### 1.1.3.1 Epidemiologie

Das Glaukom gehört zu den häufigsten Erblindungsursachen weltweit. Daten aus populationsbasierten Studien weisen darauf hin, dass ca. 60 Millionen Menschen weltweit betroffen und ca. 8,4 Millionen Menschen bilateral an einem Glaukom erblindet sind [11]. Allein in Deutschland leiden 800.000 bis 900.000 Menschen an einem Glaukom [13]. Die Aufdeckungsrate der Glaukome beträgt nach internationalen Studien ca. 50% [14], so dass zusätzlich von einer noch einmal so hohen Dunkelziffer auszugehen ist. Die Prävalenz des POWG beträgt für die europäische Bevölkerung über dem 40. Lebensjahr 2,42% [10, 15] und steigt mit zunehmendem Alter (siehe Tabelle 1 und Abb.6).

Altersgruppe	Glaukom mit nachgewiesenem Sehnervschaden	Nachgewiesenes Glaukom einschließlich aller Verdachtsfälle mit Behandlungsbedarf
40-54 Jahre	0,2%	0,4%
55-74 Jahre	1,3%	2,6%
75-89 Jahre	3,8%	7,6%

**Tabelle 1: Altersbezogene Prävalenz.** (modifiziert nach [10, 16]).



**Abb. 6: Prävalenz des Primären Offenwinkelglaukoms als Funktion des Alters.** (nach dem Modell von Quigley [17]) (POWG: Primäres Offenwinkelglaukom).

Aufgrund der demographischen Entwicklung in Deutschland mit einem steigenden Prozentsatz der älteren Bevölkerung ist in den nächsten Jahren mit einer weiteren Zunahme der Glaukompatienten zu rechnen. Nach einer Hochrechnung von Michelson steigt die Anzahl der Glaukompatienten in Deutschland auf 1,1 Mio. im Jahr 2030 um dann bis zum Jahr 2050 wieder leicht auf 1,05 Mio. abzufallen [14].

### 1.1.3.2 Pathogenese und Risikofaktoren

Das POWG ist eine multifaktoriell bedingte Erkrankung. Für verschiedene Risikofaktoren konnte eine Assoziation mit der Entstehung und dem Fortschreiten des POWG nachgewiesen werden. Bisher gibt es zwei Erklärungsansätze für die Entstehung eines Glaukomschadens:

1. Mechanisch durch einen zu hohen Augeninnendruck [18, 19]
2. Ischämisch durch einen zu niedrigen okulären Perfusionsdruck [20, 21]

Bei vielen weiteren Risikofaktoren konnte der genaue Pathomechanismus noch nicht hinreichend geklärt werden [22].

Die wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung eines POWG sind [9, 23]:

- a) erhöhter intraokulärer Druck (IOD) [18, 19]
- b) höheres Alter [17, 24]
- c) positive Familienanamnese [25, 26]
- d) genetische Mutationen [27, 28]
- e) ethnische Zugehörigkeit [29, 30]
- f) niedriger okulärer Perfusionsdruck [20, 21]
- g) Myopie [31, 32]
- h) Diabetes mellitus Typ 2 [33, 34]

#### **a) Erhöhter intraokulärer Druck (IOD)**

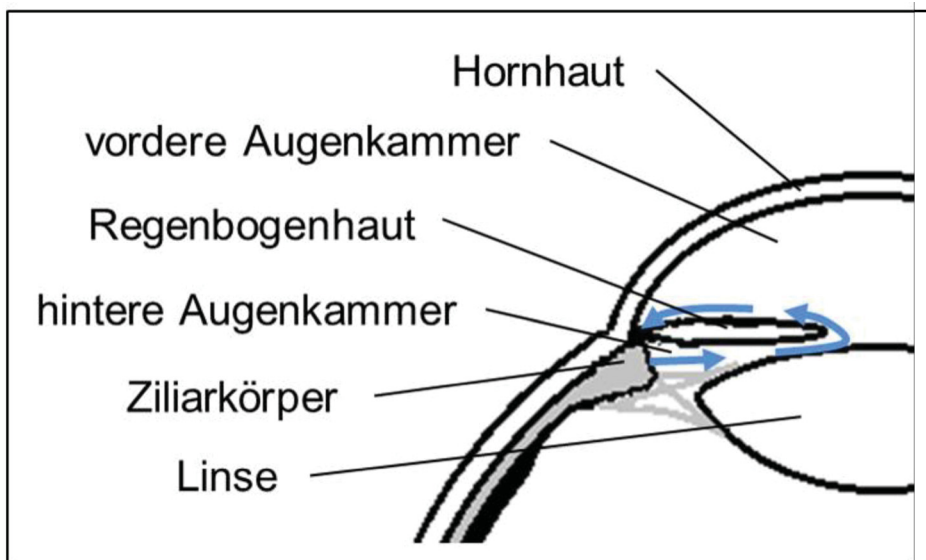
Der normale Augeninnendruck beträgt  $15,5 \pm 2,75$  mmHg, d.h. die Normalwerte ( $\pm 2$  Standardabweichungen) liegen zwischen 10 und 21 mmHg [8]. Der IOD wird durch das Verhältnis von Kammerwasserproduktion und Kammerwasserabfluss bestimmt. Das Kammerwasser wird von den Epithelzellen des Ziliarkörpers gebildet und von diesen durch aktive Sekretion in die hintere Augenkammer (Hinterkammer) abgegeben. Die Sekretionsrate unterliegt tageszeitlichen Schwankungen und beträgt im Durchschnitt ca.  $2,4 \text{ mm}^3/\text{min}$ . Von der Hinterkammer fließt das Kammerwasser durch die Pupille in die vordere Augenkammer (Vorderkammer) und gelangt von dort über das im Kammerwinkel gelegene Trabekelmaschenwerk in den Schlemm'schen Kanal (trabekulärer Abfluss, siehe Abb. 7). Anschließend wird das Kammerwasser über intra- und episklerale Venen dem venösen Blutkreislauf zugeführt. Ca. 10% des Kammerwassers verlässt das Auge über den uveoskleralen Abfluss und wird über das Venensystem in Ziliarkörper, Choroidea und Sklera drainiert. Neben der Aufrechterhaltung des Augeninnendrucks und somit der Augapfelform dient das

Kammerwasser auch der Ernährung und Versorgung von angrenzenden Strukturen wie z.B. Linse und Hornhaut [8].

Ein erhöhter IOD entsteht in der Regel durch eine Behinderung des Kammerwasserabflusses über das Trabekelmaschenwerk. Dies kann Folge einer pathologischen Veränderung oder einer Verlegung des Trabekelmaschenwerks sein.

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass die Prävalenz des POWG mit zunehmendem Augeninnendruck zunimmt [18, 19]. Ein experimentell oder spontan erhöhter Augeninnendruck löst bei Tieren einen Verlust von retinalen Ganglienzellen aus [11, 35]. Pathogenetisch führt ein erhöhter IOD zu einer Schädigung von Axonen am Sehnervenkopf und damit zu einer Blockade des anterograden und retrograden axonalen Transports. So kommt es in den retinalen Ganglienzellen zu einer Reduktion der von ihnen benötigten Neurotrophine und schließlich zur Apoptose. Ein weiterer Pathomechanismus führt über eine Reduktion des okulären Perfusionsdrucks zu einer Minderversorgung und Degeneration von Nervenfaser- und Gliagewebe.

Der IOD ist derzeit der einzige modifizierbare Risikofaktor für ein POWG. Mehrere randomisierte Studien haben gezeigt, dass eine Reduktion des IOD die Progression eines Glaukomschadens verlangsamen kann [12, 36].



**Abb. 7: Zirkulation des Kammerwassers.** Das Kammerwasser wird vom Ziliarkörper gebildet und fließt dann zwischen Regenbogenhaut und Linsenvorderfläche entlang durch die Pupille in die Vorderkammer und wird dort vom Trabekelmaschenwerk drainiert (blaue Pfeile).



## b) Höheres Alter

Sowohl die Prävalenz als auch die Inzidenz des POWG steigen mit dem Alter erheblich an (siehe „Epidemiologie des POWG“, S. 10). Somit ist ein höheres Alter als ein wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung eines POWG anzusehen.

## c) Positive Familienanamnese

Das Risiko an einem Glaukom zu erkranken ist signifikant höher, wenn ein Verwandter 1. Grades ebenfalls an einem Glaukom erkrankt ist. In einer Studie, in der alle Geschwister von Glaukopatienten und gesunden Vergleichspersonen untersucht wurden, war die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines POWG 9,2-fach höher, wenn ein Verwandter 1. Grades (Geschwister oder Eltern) ein nachgewiesenes Glaukom hatte [25]. Die in Zwillingsstudien erhobene Erblichkeit des POWG beträgt 13% [26].

## d) Genetische Mutationen

Das erste Gen, bei dem ein Zusammenhang mit dem POWG nachgewiesen wurde, ist das Myocilin-Gen (MYOC) auf Chromosom 1q [37]. In einer Studie mit 1703 Glaukopatienten aus fünf verschiedenen Populationen konnte in 2-4% der Fälle eine Mutation des Myocilin-Gens nachgewiesen werden [27]. Die genaue Funktion des Proteins Myocilin ist jedoch noch nicht geklärt. Spätere Studien konnten die Genloci von einigen weiteren POWG-assoziierten Genen identifizieren [28] (siehe Tabelle 2).

Chromosom	Locus (Gen)	Vererbungsmodus
1q23	GLC1A	AD, komplex
2cen-2q13	GLC1B	AD
3q21-24	GLC1C	AD
5q22	GLC1G (WDR36)	AD, komplex
7q35	GLC1F	AD
8q23	GLC1D	AD
9q22	GLC1J	AD
10p15-p14	GLC1E (OPTN)	AD
14q11	noch nicht bekannt	komplex
15q11-q13	GLC1I	komplex
20p12	GLC1K	AD

**Tabelle 2: POWG-assoziierte Gene.** (modifiziert nach [28]) (AD: autosomal dominant).

### **e) Ethnizität**

Die altersbezogene Prävalenz des POWG ist bei Afroamerikanern vier- bis fünfmal so hoch wie in der weißen Bevölkerung [29]. Meist erkrankt diese Bevölkerungsgruppe auch früher und schwerer an einem Glaukom als Weiße [29].

### **f) Niedriger okulärer Perfusionsdruck**

Der okuläre Perfusionsdruck kann als systolischer, diastolischer oder mittlerer Perfusionsdruck angegeben werden. Der mittlere okuläre Perfusionsdruck wird nach folgender Formel berechnet:

okulärer Perfusionsdruck (mmHg) = 2/3 des mittleren arteriellen Blutdrucks (mmHg) – IOD (mmHg).

Verschiedene epidemiologische und klinische Studien haben gezeigt, dass ein niedriger okulärer Perfusionsdruck mit einer höheren Prävalenz und Inzidenz des POWG einhergeht [20, 21]. Der Einfluss des okulären Perfusionsdrucks auf die Progression des Glaukoms wurde in der Early Manifest Glaucoma Treatment Study untersucht. Dort war ein systolischer okulärer Perfusionsdruck  $\leq 125$  mmHg mit einem erhöhten Progressionsrisiko assoziiert [38]. Man geht davon aus, dass ein niedriger okulärer Perfusionsdruck zu Mikrozirkulationsstörungen an der Papille führt und so zu einem progressiven Verlust von Nervenfasern- und Gliagewebe beiträgt.

### **g) Myopie**

Die Myopie ist mit einer erhöhten POWG-Prävalenz assoziiert [31, 32]. Nach Angaben der European Glaucoma Society (EGS) beträgt das kombinierte relative Risiko gegenüber nicht-myopen Personen 1,88 [39]. Zudem werden myope Augen durch das Glaukom stärker geschädigt als nicht-myope Augen [40].

### **h) Diabetes mellitus Typ 2**

Verschiedene Studien konnten einen Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus Typ 2 und POWG zeigen [33, 34]. Bei einem relativen Risiko von 1,93 ist das Risiko, an einem POWG zu erkranken, für Diabetiker fast doppelt so hoch wie für



Personen ohne Diabetes [39]. Als Ursache werden mikrovaskuläre Veränderungen des Sehnervs angesehen.

### 1.1.3.3 Diagnostik und Screening

Da das Glaukom meist asymptomatisch verläuft und Gesichtsfeldausfälle erst im Spätstadium bemerkt werden, wird es häufig nicht oder zu spät erkannt. Sogar in den Industrienationen bleiben ca. 50% der Glaukome unentdeckt [11]. Da ein eingetretener Glaukomschaden im Sinne von strukturellen Veränderungen der RNFL und des Sehnervenkopfes und daraus resultierende Gesichtsfelddefekte irreversibel sind, ist eine frühe Diagnosestellung und Therapie von besonderer Bedeutung.

Die Diagnose eines Glaukoms wird in der Regel anhand von Untersuchungen des Sehnervenkopfes und des IOD in Kombination mit Gesichtsfelduntersuchungen gestellt. Neben der funduskopischen Beurteilung des Sehnervenkopfes und der standardisierten automatischen Perimetrie (*standardized automated perimetry*, SAP, Weiß-Weiß-Perimetrie) steht heutzutage eine Vielzahl von diagnostischen Verfahren zur Verfügung, die eine frühe Glaukomerkenkung ermöglichen.

Dazu gehören neuere morphologische Methoden wie die konfokale Laser-Scanning-Tomographie (z.B. mittels Heidelberg Retina Tomograph, HRT), die optische Kohärenztomographie (*optical coherence tomography*, OCT) und die Scanning-Laser-Polarimetrie (z.B. mittels GDx (*glaucoma diagnosis*) - *Nerve Fiber Analyzer*) sowie neuere funktionelle Methoden wie die Blau-Gelb-Perimetrie (*short wavelength automated perimetry*, SWAP), die Mikroperimetrie, die Frequenzverdopplungsperimetrie (*Frequency Doubling Technology*, FDT), die Ringperimetrie (Hochauflösungs-Perimetrie, *High-pass resolution perimetry*, HRP) und die Flickerperimetrie (*Flicker-Defined-Form*, FDF).

Während die klassischen morphologischen Untersuchungen wie die Funduskopie und Fotografie des Sehnervenkopfes und der RNFL immer einer subjektiven Interpretation bedürfen, stehen mit den neueren, computergestützten, bildgebenden Verfahren Methoden zur genauen objektiven und quantitativen Analyse zur Verfügung. Der Heidelberg Retina Tomograph III (HRT III) ist ein

konfokales Laser-Scan-Ophthalmoskop, das dreidimensionale Bilder des Sehnervenkopfes und des hinteren Augenabschnitts aufnehmen und analysieren kann. Die optische Kohärenztomographie mittels Stratus OCT ermöglicht eine hochauflösende Schichtdarstellung und Dickenmessung der Netzhaut. Beide Verfahren weisen dabei eine gute Diskriminationsfähigkeit zwischen normalen und glaukomatös geschädigten Augen auf [41, 42].

Als Goldstandard für die Gesichtsfelduntersuchung wird meist die konventionelle Weiß-Weiß-Perimetrie eingesetzt. Der Theorie folgend, dass beim Glaukom bestimmte Unterarten von Ganglienzellen ihre Funktion eher verlieren als andere, wurden im Laufe der Zeit verschiedene – für bestimmte Ganglienzellen selektive – Verfahren, wie z.B. die Blau-Gelb-Perimetrie, entwickelt. Dadurch können Gesichtsfelddefekte früher erkannt werden als mit der standardisierten automatischen Perimetrie [43]. Die Mikroperimetrie ermöglicht eine Korrelation des Gesichtsfeldes mit den entsprechenden morphologischen Befunden und kann glaukombedingte Gesichtsfelddefekte schon nachweisen, wenn die Weiß-Weiß-Perimetrie noch einen Normalbefund anzeigt [44, 45].

Zur Diagnosestellung eines Glaukoms gehört neben der speziellen morphologischen und funktionellen Diagnostik immer auch eine komplette ophthalmologische Untersuchung inklusive Anamnese, Familienanamnese, Bestimmung der besten korrigierten Sehschärfe, Spaltlampenmikroskopie, Gonioskopie, Funduskopie in Mydriasis und Messung des IOD mittels Goldmann-Appplanationstonometer. Häufig wird dabei ein – zumindest zeitweise – erhöhter Augeninnendruck über 21 mmHg gemessen.

Um Fehlinterpretationen bei der Bestimmung des Augeninnendrucks mit dem Goldmann-Appplanationstonometer zu vermeiden, ist es wichtig, die Hornhautdicke des Patienten zu messen und zu berücksichtigen. Eine dickere Hornhaut führt zur Überschätzung und eine dünnere Hornhaut zur Unterschätzung des tatsächlichen Augeninnendrucks [46, 47]. Eine Augeninnendruckmessung zu verschiedenen Uhrzeiten (z.B. im Rahmen eines stationären Tagestensioprofils) kann hilfreich sein, um tageszeitliche Augeninnendruckschwankungen zu erfassen. Unbemerkte

Schwankungen des Augeninnendrucks können zu einem Fortschreiten des POWG führen [48, 49].

Screening-Untersuchungen können die Aufdeckungsrate von Glaukomen verbessern und so eine frühzeitige Therapie mit Verhinderung oder Verlangsamung einer Progression und Erhalt der Lebensqualität ermöglichen. In Deutschland existiert bisher kein systematisiertes Screeningprogramm für das Glaukom und dessen Kosten werden auch nicht von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen. Es ist jedoch möglich, ein Glaukomscreening als sogenannte „Individuelle Gesundheitsleistung“ (IGeL) beim Augenarzt durchführen zu lassen.

Screening-Verfahren nach den Leitlinien des BVA [23]:

- a) Erhebung der Vorgeschichte zu Risikofaktoren
- b) Stereoskopische Befundung von Papille und peripapillärer Nervenfaserschicht
- c) Applanationstonometrie nach Goldmann
- d) Spaltlampenuntersuchung der vorderen und mittleren Augenabschnitte (falls diese innerhalb des letzten Jahres nicht vorgenommen wurde)
- e) Dokumentation

Die Kombination aus stereoskopischer Beurteilung der Papille und der parapapillären Nervenfaserschicht und Applanationstonometrie erreicht eine Sensitivität von 61-80% und eine Spezifität von 84-99% [23] und ist somit geeignet, eine hohe Zahl von Glaukomerkrankungen aufzudecken. Sowohl die Sensitivität als auch die Spezifität sind dabei jedoch sehr vom Untersucher abhängig.

Nach den BVA-Leitlinien sollte im Alter von 40 bis 64 Jahren alle 3 Jahre und ab einem Lebensalter von 65 Jahren alle 1-2 Jahre eine Screeninguntersuchung durchgeführt werden [23]. Bei Vorhandensein von weiteren Risikofaktoren abgesehen vom Lebensalter wie z.B. hohem Augeninnendruck, Glaukom in der

Verwandtschaft 1. Grades oder hoher Myopie werden kürzere und individuell angepasste Screeningintervalle empfohlen.

### **1.1.3.4 Therapie**

Da ein bereits eingetretener Glaukomschaden stets irreversibel ist, zielt die Therapie des Glaukoms auf die Stabilisierung des Sehnerven- und Nervenfaserschichtstatus und des Gesichtsfeldes ab. Viele Therapien setzen bei der Senkung des IOD an. Dieser gehört zu den wenigen modifizierbaren Ursachen eines Glaukomschadens. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass die Progressionsrate eines Glaukomschadens umso stärker reduziert wird je stärker der Augeninnendruck gesenkt wird [12, 36, 50]. Dabei soll eine Senkung um 25% oder mehr gegenüber dem Ausgangswert eine Glaukomprogression verhindern [36, 50]. Der Zieldruck und das Therapieverfahren sollten dabei für jeden Patienten je nach Prognose, Schwere des Glaukomschadens, Progressionsrate, Risikofaktoren, Compliance, Lebensqualität, und Lebenserwartung individuell angepasst werden. Zur Senkung des Augeninnendruckes stehen verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung:

- a) Medikamentöse Therapie
- b) Lasertherapie
- c) Chirurgische Therapie
- d) Auch eine Verbesserung der Durchblutung kann die Progression eines Glaukoms reduzieren. Für Dorzolamid konnten z.B. auch positive vaskuläre Effekte gezeigt werden [51].

#### **a) Medikamentöse Therapie**

Der initiale Schritt zur Augeninnendrucksenkung besteht zumeist in der (lokalen) medikamentösen Therapie. Es stehen verschiedene Präparate zur Verfügung, die abhängig von Nebenwirkungen, Verträglichkeit, Kosten und Applikationshäufigkeit individuell gewählt werden sollten. Wenn der Augeninnendruck durch ein einzelnes Präparat nicht ausreichend gesenkt werden kann, kann eine Therapieumstellung oder – erweiterung (ggf. durch ein Kombinationspräparat)

notwendig sein. Die medikamentöse Therapie des Glaukoms erfordert eine gute Compliance und Therapieeinhaltung seitens des Patienten. Einen Überblick über verschiedene augeninnendrucksenkende Medikamente gibt Tabelle 3.

Substanzklasse	Wirkungsweise	IOD-Senkung	Nebenwirkungen	Kontraindikationen
<b>Prostaglandinanaloga</b>	Steigerung des uveoskleralen und/oder trabekulären Abflusses	25% - 33%	<ul style="list-style-type: none"> <li>- zystoides Makulaödem</li> <li>- konjunktivale Injektion</li> <li>- vermehrtes Wimpernwachstum</li> <li>- periokuläre Hyperpigmentation</li> <li>- Veränderung der Irisfarbe</li> <li>- mögliche Herpesvirusreaktivierung</li> <li>- Uveitis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Makulaödem</li> <li>- Z.n. Herpeskeratitis</li> </ul>
<b>Betablocker</b>	Verminderung der Kammerwasserproduktion	20% -25%	<ul style="list-style-type: none"> <li>- korneale Toxizität</li> <li>- allergische Reaktionen</li> <li>- Bronchospasmen</li> <li>- Bradykardie</li> <li>- Depressionen</li> <li>- Impotenz</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- chronisch obstruktive Lungenerkrankungen</li> <li>- Asthma</li> <li>- Bradykardie</li> <li>- Hypotonie</li> <li>- AV-Block &gt; 1.Grades</li> </ul>

<p><b>Alpha-Agonisten</b></p>	<p>Verbesserung des Kammerwasserabflusses, Verminderung der Kammerwasserproduktion</p>	<p>20% -25%</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- konjunktivale Injektion</li> <li>- allergische Reaktionen</li> <li>- Müdigkeit / Schläfrigkeit</li> <li>- Kopfschmerzen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Therapie mit Monoaminoxidase-Hemmern</li> <li>- Kinder &lt; 2 Jahre</li> </ul>
<p><b>Parasympathomimetika</b></p>	<p>Steigerung des trabekulären Abflusses</p>	<p>20% - 25%</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Verstärkung einer Myopie</li> <li>- Augen- oder Brauensmerzen</li> <li>- Herabsetzung der Sehschärfe</li> <li>- Katarakt</li> <li>- periokuläre Kontaktdermatitis</li> <li>- korneale Toxizität</li> <li>- paradoxer Winkelblock</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Neovaskularisations-, uveitisches, oder malignes Glaukom</li> </ul>
<p><b>Carboanhydrasehemmer</b></p>	<p>Verminderung der Kammerwasserproduktion, Verbesserung der vaskulären Komponente</p>	<p>15% - 20%</p>	<p><u>Topisch:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- metallischer Geschmack</li> <li>- allergische Dermatitis /Konjunktivitis</li> <li>- Hornhautödem</li> </ul> <p><u>Systemisch:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Stevens-Johnson-Syndrom</li> <li>- Unwohlsein, Anorexie, Depressionen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sulfonamidallergie</li> <li>- Nierensteine</li> <li>- aplastische Anämie</li> <li>- Thrombozytopenie</li> <li>- Sichelzellanämie</li> </ul>

			<ul style="list-style-type: none"> <li>- Elektrolytstörungen</li> <li>- Nierensteine</li> <li>- Blutbildveränderungen</li> <li>- metallischer Geschmack</li> </ul>	
--	--	--	--	--

**Tabelle 3: Antiglaukomatöse Medikamente** (modifiziert nach [9]).

### **b) Lasertherapie**

Die Argon-Laser-Trabekuloplastik (ALT) und die selektive Lasertrabekuloplastik (SLT) senken den Augeninnendruck durch eine Steigerung des Kammerwasserabflusses. Mit einer Drucksenkung um ca. 5-6 mmHg kommen sie vor allem für Patienten mit weniger fortgeschrittenen Glaukomstadien in Frage, wenn die medikamentöse Therapie nicht mehr ausreichend ist oder eine Augentropfenunverträglichkeit besteht. Der drucksenkende Effekt hält meist nur wenige Jahre an.

Bei der Cyclophotokoagulation (CPK) werden die nicht-pigmentierten Epithelzellen des Ziliarkörpers verödet, was zu einer Reduktion der Kammerwasserproduktion und somit zu einer Augeninnendrucksenkung führt. Da es keine eindeutige Dosis-Wirkungs-Beziehung gibt, wird die CPK in der Regel etwas unterdosiert, um eine Schrumpfung des Augapfels in Folge einer Überdosierung zu vermeiden. Eine einmalige Behandlung führt jedoch nur selten zu einem dauerhaften Behandlungserfolg. Je jünger die Patienten sind, desto schlechter ist der Erfolg der CPK [52].

### **c) Chirurgische Therapie**

Eine filtrierende Operation ist indiziert, wenn der Augeninnendruck durch medikamentöse Therapie oder Lasertherapie nicht mehr kontrolliert werden kann. In einigen Fällen, wie z.B. bei sehr fortgeschrittenem Glaukomschaden oder schlechter Compliance, kann auch primär eine chirurgische Therapie durchgeführt werden. Durch eine rechteckige (Trabekulektomie) oder runde (Goniotrepanation) Öffnung im Trabekelmaschenwerk und ein darüber liegendes Skleradeckelchen

wird ein dauerhafter Abfluss von Kammerwasser aus der Vorderkammer unter die Bindehaut ermöglicht. Da es sich um einen augapfeleröffnenden Eingriff handelt, beinhaltet eine filtrierende Operation immer gewisse Risiken. Schwere Komplikationen wie eine Filterkisseninfektion oder eine Endophthalmitis sind jedoch mit 1,3% relativ selten [53]. Zu den häufigeren Komplikationen gehört eine durch die natürliche Wundheilung bedingte Filterkissenvernarbung. Um diese zu verhindern, wird in der Regel intraoperativ Mitomycin C zur Hemmung der Fibroblastenaktivität lokal appliziert. Ergänzend kann postoperativ 5-Fluorouracil subkonjunktival injiziert werden.

Glaukomimplantate bestehen aus einem dünnen Silikonschlauch, der das Kammerwasser aus der Vorderkammer in eine episkerale Endplatte in der Äquatorialregion des Auges leitet. Sie werden in Fällen eingesetzt, in denen die Trabekulektomie versagt hat. Die erzielte Augeninnendrucksenkung ist mit der der Trabekulektomie vergleichbar. Zu den möglichen Langzeitkomplikationen gehört eine persistierende Hornhauttrübung aufgrund eines progredienten Endothelzellverlustes.

## **1.2 Hintergrund der vorliegenden Arbeit**

Der zeitliche Ablauf und der Zusammenhang von morphologischen und funktionellen Veränderungen im Rahmen des Glaukoms spielen für die Bestimmung der am besten geeigneten Verfahren zur Glaukomdiagnostik und –verlaufsbeobachtung eine große Rolle. In der Literatur herrschen kontroverse Meinungen darüber, welcher Glaukomschaden – morphologisch oder funktionell – zuerst nachweisbar ist [54, 55]. Sichtbare Veränderungen des Sehnervenkopfes und der retinalen Nervenfaserschicht gehen messbaren Gesichtsfelddefekten häufig voraus [7, 56]. Umgekehrt sind auch funktionelle Defekte vor dem Eintritt von morphologischen Veränderungen möglich [57-59]. Dies erschwert nicht nur die Diagnosestellung sondern auch die Einteilung des Glaukoms in verschiedene Schweregrade.

Es gibt bisher nur wenige Studien, die die neueren morphologischen und funktionellen Verfahren prospektiv miteinander verglichen haben. Vor allem für sehr frühe, präperimetrische Glaukomstadien existieren nur wenige Daten, da in



den meisten Studien Glaukompatienten mit bereits vorhandenen Gesichtsfeldausfällen in der Standardperimetrie untersucht wurden. Das präperimetrische Glaukom hingegen ist durch einen normalen Befund in der Standardperimetrie bei bereits vorhandenen Papillen- und Nervenfaserveränderungen charakterisiert [60-62].

### **1.3 Fragestellung und Ziele**

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Korrelation zwischen zwei morphologischen Verfahren – dem HRT III und dem Stratus OCT – und zwei funktionellen Verfahren – der Blau-Gelb-Perimetrie und der Mikroperimetrie – bei Patienten mit präperimetrischem primärem Offenwinkelglaukom zu untersuchen.

Desweiteren sollen die Sensitivität und die diagnostische Genauigkeit der genannten Verfahren für die Abgrenzung präperimetrischer Glaukomstadien von Normalbefunden analysiert und miteinander verglichen werden.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Studiendesign**

In dieser prospektiven Studie wurden 22 Patienten mit einem präperimetrischen POWG mit 24 gesunden Kontrollpersonen verglichen. Das durchschnittliche Alter der Glaukompatienten betrug zum Untersuchungszeitpunkt  $62,45 \pm 13,18$  Jahre (Range: 39 bis 80 Jahre) und das der Kontrollgruppe  $59,08 \pm 9,25$  Jahre (Range: 43 bis 79 Jahre;  $p = 0,326$ ). In die Glaukomgruppe wurden 9 Frauen und 13 Männer und in die Kontrollgruppe 15 Frauen und 9 Männer eingeschlossen. Alle Patienten und Probanden wurden schriftlich und mündlich über die Studie aufgeklärt und willigten in die Teilnahme ein. Eine Stellungnahme der zuständigen Ethikkommission (Studiennummer 5244) wurde eingeholt. Pro Patient wurde jeweils ein zufällig ausgewähltes Auge untersucht. Bei jedem Studienteilnehmer wurde eine komplette ophthalmologische Untersuchung inklusive Anamnese, Bestimmung der bestkorrigierten Sehschärfe, Spaltlampenmikroskopie, Messung des IOD mittels Goldmann-Appanationstonometer, Gonioskopie, Funduskopie in

Mydriasis, Stereofotografie der Sehnervenpapille und einer bilateralen automatischen Schwellenwertperimetrie mit dem G2-Programm (Octopus, Haag-Streit) durchgeführt.

## **2.2 Probanden**

### **2.2.1 Kontrollgruppe**

Die in die Kontrollgruppe eingeschlossenen Probanden hatten einen IOD  $< 18$  mmHg ( $13,42 \pm 3,26$  mmHg), keine Glaukomerkrankung in der Familienanamnese und keinen erhöhten Augeninnendruck  $> 21$  mmHg in der Vorgeschichte. Die Papillen entsprachen einem Normalbefund. Funduskopisch und anhand der Analyse von Stereofotografien zeigten sich am Sehnerven keine Hämorrhagien, Kerben, glaukomatöse Exkavation, lokalisierte Blässe oder Nervenfaserverdefekte. Die Weiß-Weiß-Gesichtsfelder waren regelrecht mit einem Mittleren Defekt (MD, Mean Defect)  $< 2$  dB. Es lagen keine weiteren Augen- und/oder Allgemeinerkrankungen vor.

### **2.2.2 Glaukumpatienten**

Die Diagnose eines präperimetrischen POWG wurde anhand eines in der Anamnese erhöhten IOD  $> 21$  mmHg – gemessen mit dem Goldmann-Appanationstonometer –, einer funduskopisch erkennbaren glaukomatösen Sehnervenexkavation und einem offenen Kammerwinkel in der Gonioskopie gestellt. Zum Zeitpunkt der Untersuchung befanden sich alle Patienten unter medikamentöser Lokalthherapie und hatten darunter einen Augeninnendruck im Normbereich ( $13,73 \pm 3,97$  mmHg). Die glaukomatösen Sehnerven wurden anhand der von Jonas beschriebenen diagnostischen Kriterien nach ihrem Exkavationsgrad (Grad 0 bis V) klassifiziert [63]. Die Klassifikation erfolgte dabei stets durch den gleichen Untersucher. Die gonioskopische Kammerwinkelklassifikation erfolgte nach Shaffer [64]. Alle eingeschlossenen Glaukumpatienten hatten ein sehr frühes, präperimetrisches Glaukomstadium. Dies wurde durch mindestens 2 aufeinander folgende, reproduzierbare, normale Gesichtsfeldbefunde (MD  $< 2$  dB) ohne charakteristische glaukomatöse Gesichtsfelddefekte wie nasaler Sprung, Bogen-, Bjerrum-, Seidel- oder

parazentrales Skotom belegt. Bis auf die glaukomatöse Veränderung lagen keine weiteren Augen- und/oder Allgemeinerkrankungen vor.

### **2.2.3 Einschlusskriterien**

Es wurden nur Probanden mit einem bestkorrigierten Visus  $> 0,3$ , einer Refraktion innerhalb  $\pm 5,0$  Dioptrien Sphäre und  $\pm 3,0$  Dioptrien Zylinder, einem gonioskopisch offenen Kammerwinkel und klaren brechenden Medien (nukleäre Opaleszenz, nukleäre Farbe und Rindenveränderungen bis einschließlich Grad 3 (NO1-3, NC 1-3, C1-3) nach dem *Lens Opacities Classification System III*) in die Studie eingeschlossen [65].

### **2.2.4 Ausschlusskriterien**

Probanden mit vorhergehenden intraokulären Eingriffen oder Laserbehandlungen, retinalen oder makulären Pathologien und Sehnervenanomalien wie zum Beispiel einem schrägem Sehnerveneintritt wurden ausgeschlossen. Eine fehlende Bereitschaft oder Unfähigkeit zur Teilnahme an der Studie stellte, ebenso wie ein Alter  $< 18$  Jahren, ein Ausschlusskriterium dar.

## **2.3 Methoden**

### **2.3.1 Morphologische Diagnostik**

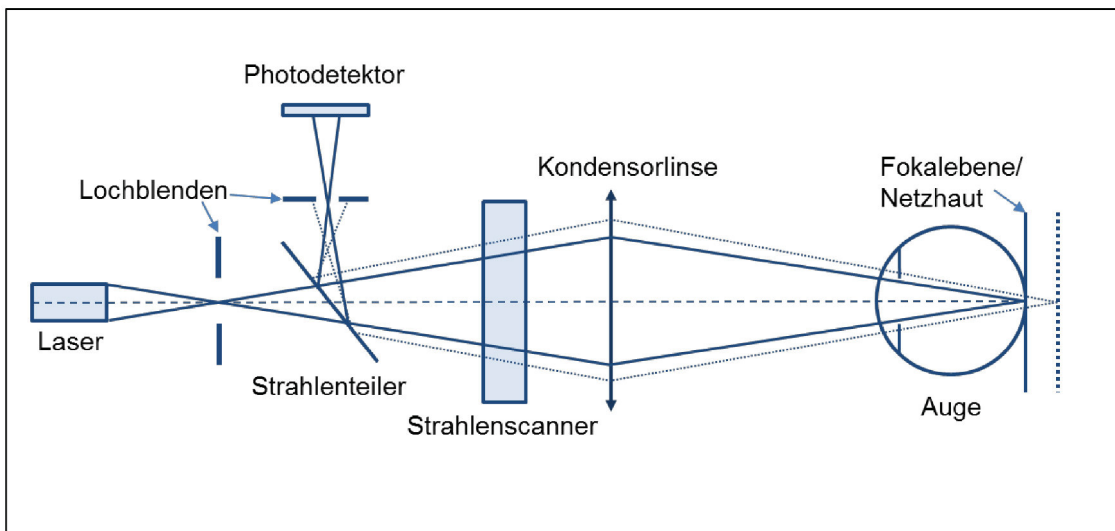
#### **2.3.1.1 Konfokale Laser Scanning Tomographie**

Der Heidelberg Retina Tomograph III (HRT III, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Deutschland) ist ein konfokales Laser-Scanning-Ophthalmoskop zur Aufnahme und Analyse dreidimensionaler Bilder des Sehnervenkopfes und des hinteren Augenabschnitts [66] (siehe Abb.8) Mit Hilfe der konfokalen Laser-Scanning-Technik werden schnell, reproduzierbar und nicht invasiv, quantitative, topographische Informationen über den Sehnervenkopf (Größe, Kontur, Form, neuroretinaler Randsaum, Exkavation) sowie über die peripapilläre Retina und die Nervenfaserschicht gewonnen [66].



**Abb. 8: Heidelberg Retina Tomograph III.**

Als Lichtquelle wird ein Diodenlaser mit einer Wellenlänge von 670 nm genutzt. Dieser gehört zur Laserklasse 1 und ist für den Patienten unbedenklich. Der Laserstrahl fährt die Netzhautoberfläche und den Sehnervenkopf entlang einer Fokalebene, die senkrecht zur optischen Achse steht, in horizontaler und vertikaler Richtung ab. Mit einem Photodetektor wird die Intensität des reflektierten Lichts gemessen. Vor dem lichtempfindlichen Detektor befindet sich eine Lochblende, die bewirkt, dass das von oberhalb oder unterhalb der Fokalebene reflektierte Licht ausgeblendet wird (siehe Abb. 9) [66].

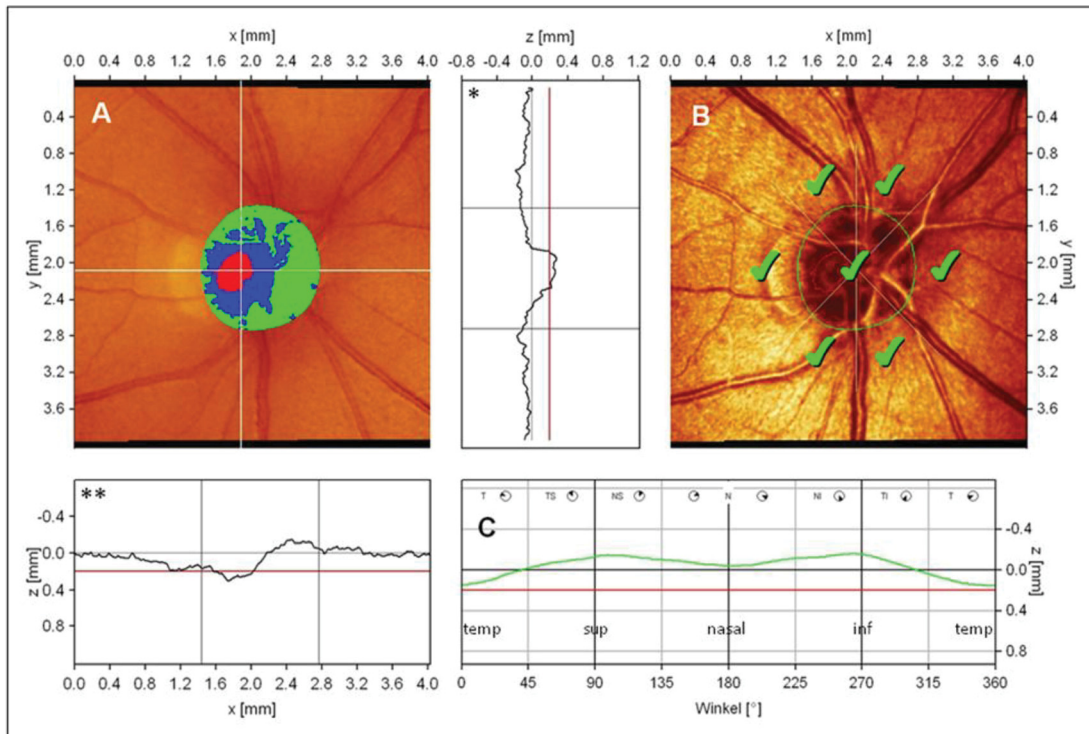


**Abb. 9: Schematische Darstellung der konfokalen Laser-Scan-Systems** (modifiziert nach [66]).

So erhält man ein zweidimensionales Bild mit einem Sichtwinkel von  $15^\circ \times 15^\circ$ , welches einen optischen Schnitt des hinteren Augenabschnittes entlang der Fokalebene darstellt. Durch eine automatische Bewegung der konfokalen Apertur wird die Fokalebene auf verschiedene Tiefen des untersuchten Gewebes eingestellt, so dass eine Serie von Schnittbildern entsteht, aus der dann ein geschichtetes dreidimensionales Bild erzeugt wird. Je nach Scantiefe werden 16 bis 64 optische Schnittbilder mit einer Auflösung von  $384 \times 384$  Pixeln aufgenommen. Der Abstand zwischen zwei aufeinanderfolgenden Schnittbildern beträgt  $0,0625$  mm, so dass die mögliche Scantiefe des HRT III von  $1$  mm bis  $4$  mm reicht [66].

Ein aufgenommenes dreidimensionales Schichtbild enthält an jedem Punkt des  $15^\circ$ -Bildes die Reflexionswerte aus allen Fokalebene. Da die Reflexionsintensität an der inneren Grenzmembran am stärksten ist, kann durch Bestimmung des Intensitätsverlaufs entlang der Longitudinalachse (d.h. in die Tiefe) die Höhe der Netzhaut an dem entsprechenden Punkt gemessen werden. Aus insgesamt  $147.456$  ( $384 \times 384$ ) Höhenmessungen werden dann ein topographisches Bild und ein Reflexionsbild erstellt (siehe Abb.10). In der Falschfarbendarstellung des topographischen Bildes erscheinen hochliegende Strukturen dunkler und tiefliegende Strukturen heller. Zusätzlich können die Exkavation und der neuroretinale Randsaum der Papille farbkodiert dargestellt werden. Das Reflexionsbild stellt die lokale Gesamreflexion an den einzelnen Messpunkten dar [66].





**Abb. 10: HRT-Ausdruck einer Papille (Normalbefund).** **A) Farbkodiertes, topographisches Bild.** Der rote Bereich kennzeichnet die Exkavation, der blaue (ansteigende) und grüne (flache) Bereich den neuroretinalen Randsaum. In den beiden Graphen rechts (\*) und unterhalb (\*\*) des Bildes ist das Höhenprofil entlang der waagerechten (x-Achse) und senkrechten (y-) Achse durch die Papille (weiße Linien) dargestellt. **B) Reflexionsbild mit Konturlinie.** Strukturen mit hoher Gesamtrefektivität werden hell und Strukturen mit geringer Gesamtrefektivität werden dunkel dargestellt. Die grünen Häkchen in den einzelnen Sektoren zeigen an, dass das Verhältnis zwischen Randsaumfläche und Papillenfläche jeweils „innerhalb normaler Grenzen“ liegt (Moorfields-Regressionsanalyse). **C) Höhenprofil der Retinoberfläche entlang der Konturlinie (grüne Linie).** Es zeigt sich ein charakteristischer Doppelgipfel bei 90° und 270° im Bereich des superioren und inferioren Papillenpols. Beide Gipfel überschreiten die schwarze Nulllinie (mittlere Netzhauthöhe). Die Dicke der retinalen Nervenfaserschicht (RNFL) ergibt sich aus der Differenz zwischen der Höhe der Referenzebene (rote Linie) und der mittleren Höhe der Retina entlang der Konturlinie (grün). Die RNFL ist nasal deutlich dicker als temporal (Quelle: HRT-Datenbank der Augenklinik des Universitätsklinikums Düsseldorf).

Nach einem vorläufigen Scan, bei dem die Tiefe des jeweiligen Sehnervenkopfes für die automatische Einstellung der Feinfokussierung und der Scantiefe bestimmt wird, wird automatisch eine Serie aus drei dreidimensionalen Bildern aufgenommen. Bildserien, die aufgrund von Blinzeln oder Augenbewegungen unbrauchbar sind, werden mittels einer automatischen Qualitätskontrolle identifiziert und wiederholt. Anschließend wird aus den drei topographischen Bildern ein mittleres topographisches Bild erstellt. Durch diese Mehrfachmessung kann die individuelle Variabilität berechnet und für spätere Verlaufskontrollen berücksichtigt werden.

Weiter wird eine Konturlinie entlang des Papillenrandes festgelegt, indem der Untersucher 8 Punkte am Übergang zwischen Papille und Retina definiert. Zur Orientierung können dabei der Elschnig'sche Skleralring, peripapilläre Atrophien und der Verlauf der Blutgefäße genutzt werden. Auch das durch das HRT generierte dreidimensionale Bild und konventionelle Papillenfotografien können zur genaueren Beurteilung hinzugezogen werden. Die einzelnen Punkte werden dann automatisch durch einen Kreis miteinander verbunden und die HRT III-Software berechnet die entsprechenden stereometrischen Parameter, die der quantitativen Analyse der Papillenstruktur dienen.

Die wichtigsten stereometrischen Parameter, die der Erkennung einer glaukomatösen Papillenschädigung dienen, sind Exkavationsform (*Cup Shape Measure*), Randsaumfläche (*Rim Area*), mittlere RNFL-Dicke (*Mean RNFL Thickness*) und Höhenprofilkontur (*Height Variation Contour*) [42, 67]. Die Berechnung dieser Parameter (mit Ausnahme der Exkavationsform) erfolgt in Relation zu einer Referenzebene, die als eine parallele Ebene 50 µm unterhalb der Konturlinie am papillomakulären Bündel (4-10 Grad unterhalb der horizontalen Achse) festgelegt wird [68]. Die Referenzebene stimmt in etwa mit der unteren Grenze der Nervenfaserschicht überein. Das Volumen des neuroretinalen Randsaums ist definiert als das Volumen innerhalb der Konturlinie und oberhalb der Referenzebene, während sich die Exkavation unterhalb der Referenzebene befindet. Die retinale Nervenfaserschichtdicke ergibt sich aus der Differenz zwischen mittlerer Höhe der Retina entlang der Konturlinie und Höhe der Referenzebene.

Die Höhenkontur der Retina und die Referenzlinie werden im HRT-Ausdruck graphisch dargestellt (siehe Abb.10). Im Höhenprofil wird zunächst der temporale Pol der Konturlinie dargestellt, anschließend der superiore, nasale, inferiore und zuletzt wieder der temporale Pol. Da die Nervenfaserschicht am oberen und am unteren Pol dicker ist [6], weist das peripapilläre Höhenprofil normalerweise einen Doppelgipfel auf. Es existieren aber auch zahlreiche interindividuelle Variationen. Da bei einem Glaukom ein Verlust von Nervenfasern stattfindet, kann auch hier das Höhenprofil der Retina abgeflacht sein [67]. Das HRT III verfügt über eine rassespezifische, normative Datenbank, die eine Einschätzung und Klassifizierung

der gewonnenen Daten erleichtert. Für die weiße Bevölkerung setzt sich die normative Datenbank aus den Daten von 733 Augen eines gesunden Normalkollektivs zusammen [69].

In dieser Studie wurden alle Untersuchungen mit dem HRT III von demselben Untersucher durchgeführt. Dieser setzte auch die Konturlinien bei allen untersuchten Augen. Zur besseren Beurteilung der Sehnervenkontur wurden zusätzlich stereoskopische Sehnervenfotos herangezogen. Die Untersuchung erfolgte bei spielender Pupille (ohne medikamentöse Weit- oder Engstellung). Refraktionsanomalien wurden mithilfe der verstellbaren Objektivlinse an der Kamera ausgeglichen. Es wurden nur topographische Bilder mit einer guten Bildqualität (Gesamt-Standardabweichung  $\leq 30 \mu\text{m}$ ) in die Studie eingeschlossen.

### 2.3.1.2 Optische Kohärenztomographie (OCT)

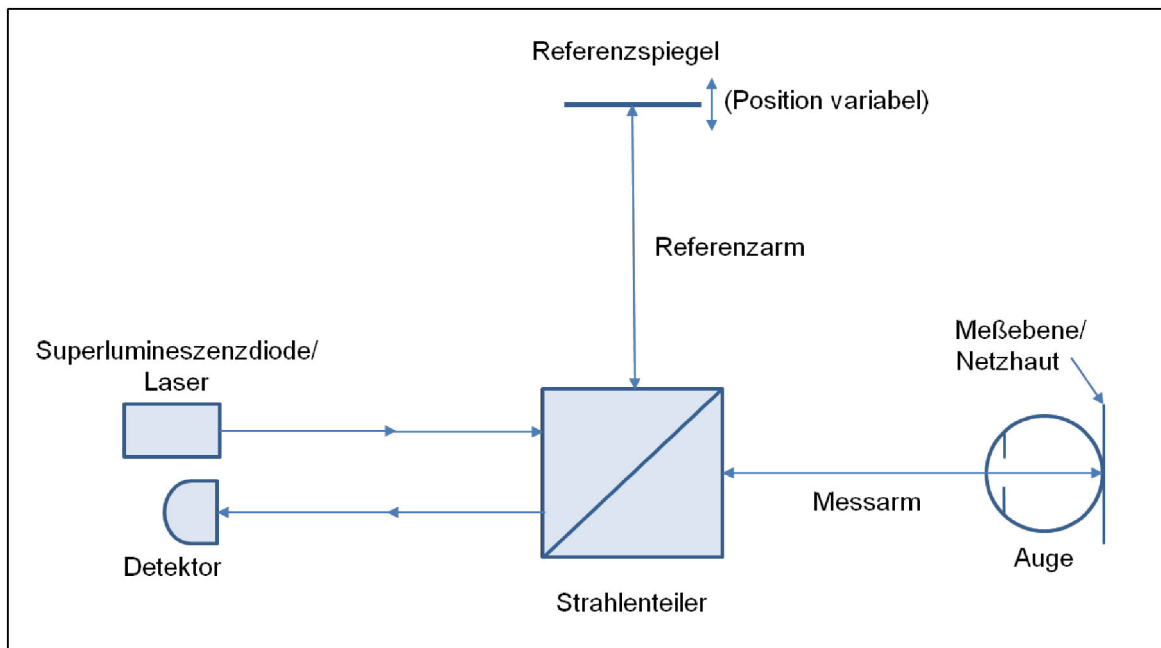
Die optische Kohärenztomographie (OCT) ist ein nicht-invasives, bildgebendes Verfahren, das eine hochauflösende Darstellung der verschiedenen Netzhautschichten ermöglicht [70] (siehe Abb.11). Das in dieser Studie verwendete Stratus OCT 3 (Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, California, USA) erreicht dabei eine axiale Auflösung von weniger als  $10 \mu\text{m}$ .



**Abb. 11: Stratus OCT.** (Quelle: Broschüre „Stratus OCT with Software Version 5.0 – Real Answers in Real Time“ © Carl Zeiss Meditec, verwendet mit freundlicher Genehmigung der Carl Zeiss Meditec Vertriebsgesellschaft mbH).



Die Technik basiert auf dem Prinzip der Michelson Interferometrie [70]. Die Funktionsweise ähnelt der des Ultraschalls, es wird jedoch Licht anstelle des Schalls eingesetzt. Der Stratus OCT verfügt über eine Superlumineszenzdiode, die einen Laserstrahl im nahen Infrarot-Bereich (820 nm) emittiert (siehe Abb.12). Dieser trifft auf einen halbdurchlässigen Spiegel, der ihn in 2 separate Strahlen teilt. Der Messstrahl trifft senkrecht auf die Netzhaut und wird von dieser – in Abhängigkeit von den Brechungsindizes der einzelnen Schichten – reflektiert, während der Referenzstrahl auf einen Referenzspiegel geleitet und von diesem reflektiert wird. Die reflektierten Lichtstrahlen werden dann an einem Interferometer neu kombiniert, wobei ein als Interferenz bekanntes Phänomen auftritt. Diese Interferenz wird von einem Fotodetektor erkannt und gemessen. Interferenzen können nur dann auftreten, wenn die beiden Lichtreflexe das Interferometer nahezu zeitgleich erreichen. Mit zunehmendem Laufzeitunterschied fällt das Interferenzsignal rapide ab. Dies erklärt auch die hohe Tiefenauflösung des OCTs. Da das durch die Retina reflektierte Licht aus mehreren Reflexionen mit unterschiedlichen Laufzeiten besteht, wird die Position des Referenzspiegels kontinuierlich variiert, um auch hier verschiedene Laufzeiten zu erzeugen. Aus der Referenzspiegelposition und der gleichzeitigen Messung der Amplitude des Interferenzsignals lassen sich somit die Amplituden und Laufzeiten der Gewebereflexionen bestimmen. Ein so entstehendes axiales Reflexionsprofil ist mit einem A-Scan in der Sonographie vergleichbar [71].

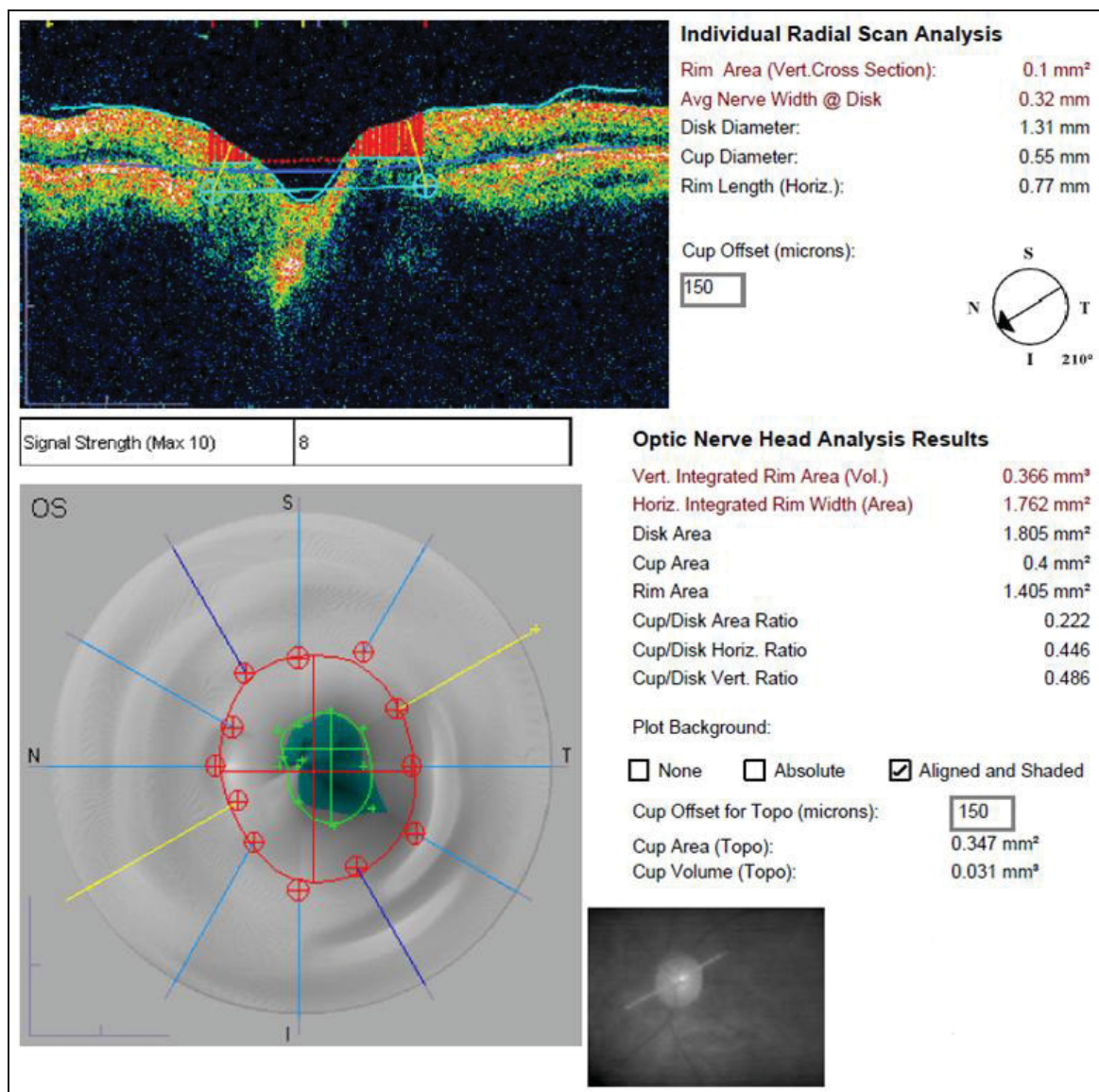


**Abb. 12: Schematische Darstellung des Funktionsprinzips der Optischen Kohärenztomographie (modifiziert nach [72, 73]).**

Jeder A-Scan besteht aus 1024 Datenpunkten über 2mm Tiefe. Durch eine Bewegung des Laserstrahls über die Retina wird aus einer Sequenz von mehreren A-Scans ein Schnittbild der Netzhaut erzeugt, das dem B-Scan in der Sonographie entspricht. Zur Erstellung eines solchen Schnittbildes (Tomogramms) werden jeweils 131.072 bis 786.432 Datenpunkte erfasst. Pro Sekunde werden 400 A-Scans aufgenommen, so dass ein Schnittbild bei einer minimalen Scandauer von 0,32 Sekunden und einer maximalen Scandauer von 1,92 Sekunden aus 128 bis 768 A-Scans besteht. Daraus wird erkennbar, dass auf Kosten der transversalen Auflösung eine kürzere Scandauer erzielt werden kann. Die höchste theoretisch erzielbare transversale Auflösung ist durch die Größe des bildgebenden Lichtstrahles bestimmt und beträgt ca. 20  $\mu\text{m}$ . Auf dem Monitor werden die Schnittbilder in Falschfarben dargestellt, die den Reflektivitätsgrad der verschiedenen Netzhautschichten repräsentieren. Stark reflektierende Strukturen werden rot dargestellt, während solche mit mittlerer Reflektivität grün und solche mit niedriger Reflektivität blau erscheinen [71] (siehe Abb.13).

Die Software des OCTs enthält verschiedene Scan- und Analyseprotokolle für die Untersuchung der Papille, der retinalen Nervenfaserschicht und der Makula. In dieser Studie wurden das Scanprotokoll Optic Disc verwendet. Das Optic Disc-

Scanmuster wurde speziell für die Untersuchung der Papille beim Glaukom entwickelt. Es besteht aus einer Reihe von 6 bis 24 radialen, gleichmäßig verteilten Linienscans durch einen gemeinsamen zentralen Punkt (siehe Abb. 13). Die Linienlänge ist mit 4 mm vorgegeben. Die erhobenen Daten wurden mittels Optic Nerve Head-Analyseprotokoll ausgewertet. Dieser Algorithmus erkennt automatisch die vordere Oberfläche der RNFL und des retinalen Pigmentepithels (RPE), indem jeder A-Scan von vorne nach hinten abgesucht wird. Der erste gemessene Reflektivitätswert entspricht der RNFL-Oberfläche. Die Stelle mit der höchsten Reflektivitätsänderung hinter der RNFL zeigt die Grenze zwischen den Photorezeptoren und RPE an. Die Papillengrenzen werden dort definiert, wo das RPE unterbrochen ist. Basierend auf diesen anatomischen Anhaltspunkten bestimmt der Algorithmus die stereometrischen Parameter der Papille (siehe Abb. 13). Der Papillendurchmesser (*Disc Diameter*) wird durch das Zeichnen einer geraden Linie zwischen den beiden Papillenbezugspunkten gemessen. Der Exkavationsdurchmesser (*Cup Diameter*) wird an einer parallel zur Papillenlinie verlaufenden, um 150 µm nach vorne verschobenen Linie gemessen. Der Bereich oberhalb der Exkavationslinie innerhalb der Papillengrenzen entspricht dem neuroretinalen Randsaum (*Rim Area*). Zusätzlich wird auf jeder Seite der Papille der kleinste Abstand zwischen RPE und Retina-Oberfläche gemessen und daraus die durchschnittliche Nervenbündelbreite an der Papille (*Average Nerve Width @ Disc*) ermittelt. Aus den genannten Parametern werden dann folgende Papillenparameter abgeleitet: Das geschätzte Gesamtvolumen des RNFL-Gewebes im Papillenrand (*Vertical Integrated Rim Area (Volume)*), die geschätzte Gesamtfläche des Papillenrandes (*Horizontal Integrated Rim Width (Area)*), die Papillenfläche (*Disc Area*), die Exkavationsfläche (*Cup Area*), das Verhältnis von Exkavationsfläche zu Papillenfläche (*Cup/Disc Area Ratio*), sowie die horizontale und vertikale *Cup/Disc Ratio*.



**Abb. 13: OCT-Ausdruck einer Papille (Normalbefund)** (erstellt mit dem Optic Disc-Scan). Die hellblauen Kreise im oberen Bild markieren die Grenzen des retinalen Pigmentepithels. Die durchgezogene hellblaue Linie zwischen diesen beiden Papillenbezugspunkten entspricht dem Papillendurchmesser. Der Exkavationsdurchmesser wird an der rot gestrichelten Linie 150 µm oberhalb der hellblauen Papillenlinie gemessen. Der Bereich oberhalb der Exkavationslinie innerhalb der Papillengrenzen entspricht dem neuroretinalen Randsaum (rot gestreifte Fläche). Die beiden durchgezogenen gelben Linien, die die Papillenbezugspunkte mit dem nächsten Punkt an der Netzhautoberfläche verbinden repräsentieren die durchschnittliche Nervenbündelbreite an der Papille (Quelle: OCT-Datenbank der Augenklinik des Universitätsklinikums Düsseldorf).

Ein erfahrener Untersucher führte alle OCT-Untersuchungen im Rahmen dieser Studie durch. Vor der Untersuchung wurden die Pupillen mit Tropicamid AT (1,0%) erweitert. Dies ist zwar beim Stratus OCT im Gegensatz zu den Vorgängermodellen nicht zwingend erforderlich, kann jedoch die

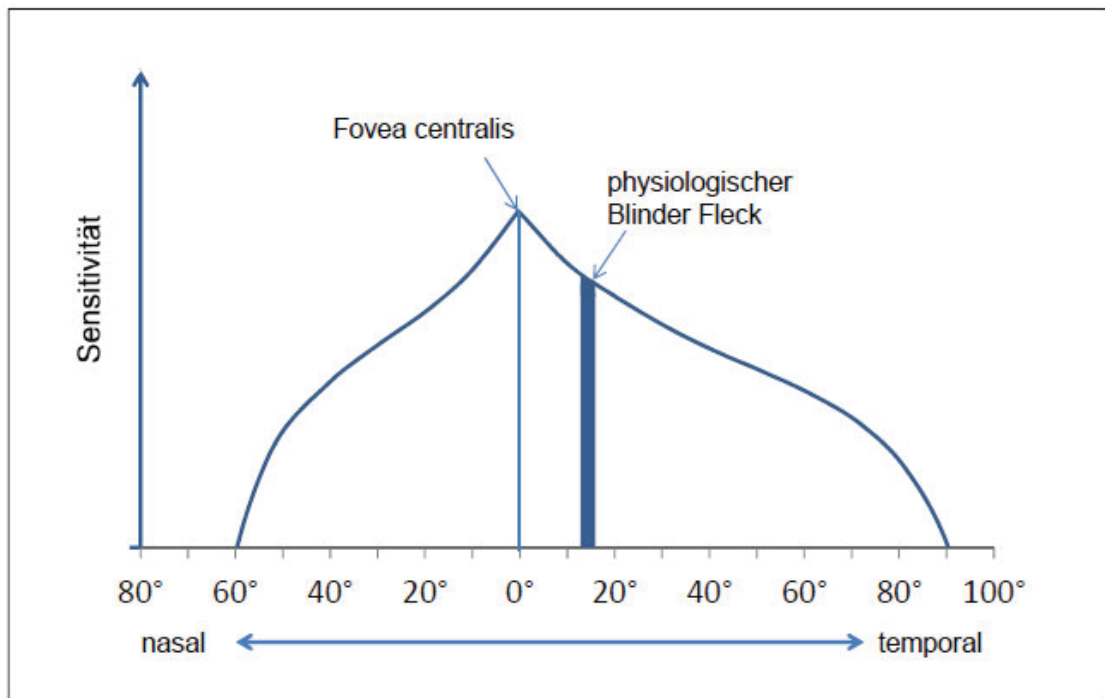
Abbildungsqualität verbessern. Es wurden nur OCT-Scans mit einer hochwertigen Bildqualität und einer Mindestsignalstärke von 8/10 in die Studie eingeschlossen. Scans mit Artefakten, fehlenden Bildsegmenten oder anormaler Anatomie wurden ausgeschlossen.

### **2.3.2 Funktionelle Diagnostik**

Da das Glaukom mit progredienten Gesichtsfelddefekten einhergeht, gehört die Gesichtsfelduntersuchung (Perimetrie, von griech. *peri* „herum“, *metron* „das Maß“) zu den wichtigsten Untersuchungsmethoden bei der Diagnostik und Verlaufskontrolle von Glaukompatienten [23]. Im Gegensatz zu den morphologischen Verfahren, die einen Glaukomschaden durch die Analyse von strukturellen Veränderungen des Sehnervenkopfes und der Nervenfaserschicht ermitteln, misst die Perimetrie die visuelle Funktion [74].

Das Gesichtsfeld ist definiert als das Areal, aus dem von einem fixierenden Auge simultan Licht wahrgenommen wird. Die Untersuchung erfolgt monokular. Das Partnerauge wird während der Untersuchung abgedeckt.

Die normalen Gesichtsfeldaußengrenzen liegen nasal und oben ca. 60°, unten ca. 70° und temporal etwas über 90° vom Fixierpunkt entfernt [74]. Die Netzhautempfindlichkeit nimmt vom Zentrum zur Peripherie hin ab. Besonders anschaulich lässt sich dies in Form eines Gesichtsfeldbergs darstellen (siehe Abb.14).



**Abb. 14: Regelrechter Gesichtsfeldberg des rechten Auges.** (horizontaler Schnitt durch die Fovea centralis). In der Fovea centralis ist die Sensitivität am höchsten und nimmt zur Peripherie hin ab (modifiziert nach [75]).

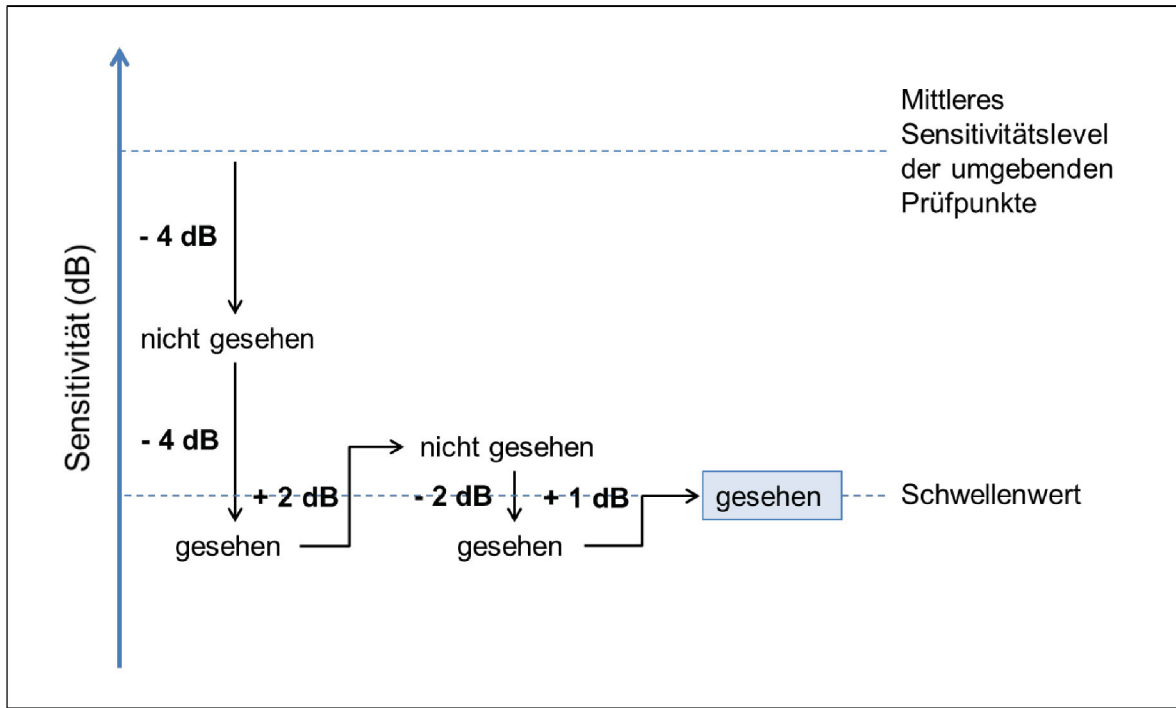
Man unterscheidet die kinetische Perimetrie (Isopterenperimetrie) von der statischen Perimetrie (Schwellenwertperimetrie).

Bei der kinetischen Perimetrie werden Lichtmarken mit vorgegebener Größe und Leuchtdichte radiär von der Peripherie in Richtung Gesichtsfeldmitte bewegt.

In unserer Studie wurde die statische Schwellenwertperimetrie angewendet, bei der die retinale Sensitivität an verschiedenen Stellen des Gesichtsfeldes bestimmt wird. Dazu werden unbewegte Reizmarken mit variierender Helligkeit (Leuchtdichte) an verschiedenen Gesichtsfeldorten auf ein konstant mit einer definierten Helligkeit ausgeleuchtetes Umfeld projiziert [75]. Der Untersuchte signalisiert die Wahrnehmung einer Reizmarke jeweils durch einen Knopfdruck. Die statische Perimetrie lässt sich manuell am Goldmann- oder Tübinger-Perimeter oder automatisch (computergesteuert) durchführen. Das erste vollautomatische Perimeter Octopus 201 (Fa. Interzeag, Bern, Schweiz) wurde um das Jahr 1975 von Prof. Fankhauser und seinen Mitarbeitern an der Universitätsaugenklinik Bern entwickelt.

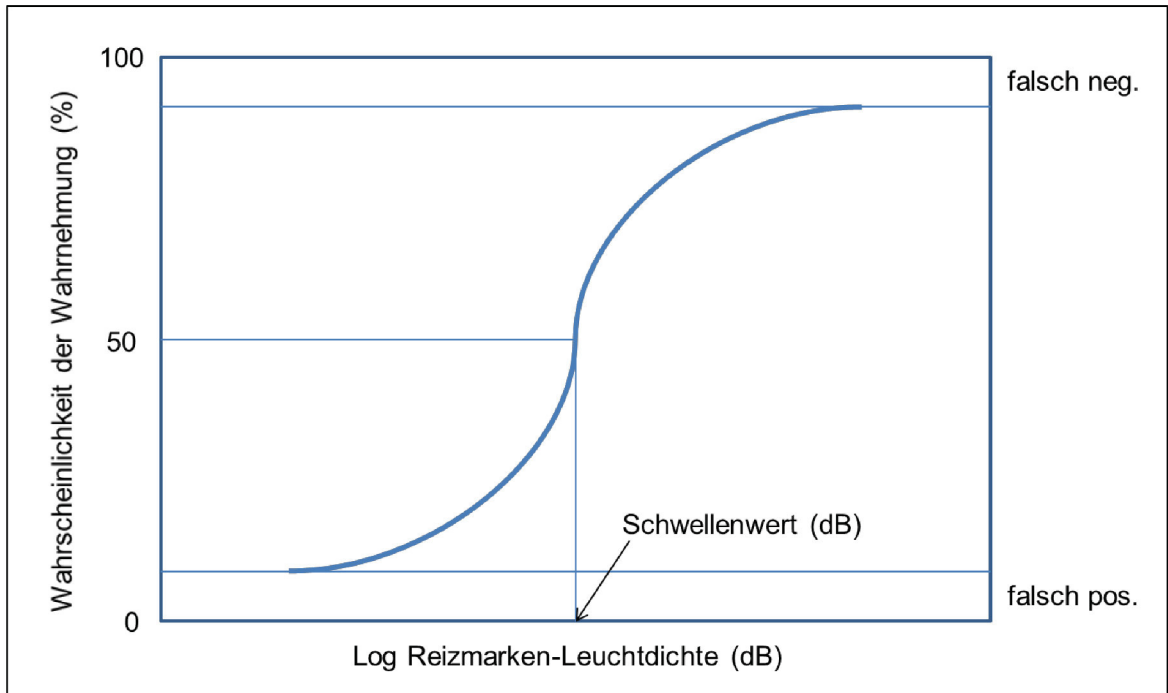


Durch wechselnde Darbietung unter- und überschwelliger Reizmarken wird der lokale Schwellenwert (*threshold of differential light sensitivity*) ermittelt, an dem ein Stimulus an vorgegebenen Gesichtsfeldorten gerade noch wahrgenommen wird (sog. *Bracketing* oder *Staircasing*, siehe Abb.15).



**Abb. 15: Schematische Darstellung einer 4-2-1 dB-Bracketing-Strategie** (modifiziert nach [74]).

Dieser Schwellenwert ist definiert als die Reizmarken-Leuchtdichte, die mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% wahrgenommen, d.h. von der Untergrundbeleuchtung unterschieden wird. Dieses lässt sich mithilfe der *Frequency-of-seeing Curve* (FOSC) veranschaulichen, in der die Wahrscheinlichkeit der Wahrnehmung eines Stimulus in Abhängigkeit von seiner Leuchtdichte aufgetragen wird (siehe Abb.16). Im klinischen Gebrauch werden die Schwellenwerte aufgrund der großen Streubreite nicht in physikalischen Leuchtdichteinheiten wie z.B.  $\text{cd}/\text{m}^2$  oder Apostilb (asb), sondern anhand von Dezibelskalen angegeben. Beispielsweise ist der Ursprung der Dezibelskala des Octopus 101 Perimeters (Fa. Haag-Streit, Köniz, Schweiz) bei einer Leuchtdichte von  $1000\text{ asb}$  ( $314\text{ cd}/\text{m}^2$ ) angesetzt.



**Abb. 16: Frequency-of-Seeing Curve.** Die *Frequency-of-Seeing Curve* (FOSC) beschreibt die Wahrscheinlichkeit der Wahrnehmung eines Stimulus (in %) in Abhängigkeit von seiner Leuchtdichte. Der Schwellenwert ist die Reizmarken-Leuchtdichte, die mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% wahrgenommen wird (modifiziert nach [74]).

Für eine genaue Definition der Schwellenwerte und zur Verlaufsbeurteilung müssen bestimmte Testbedingungen konstant gehalten werden [74]. Zu diesen Testbedingungen gehören:

- Helligkeit und Farbe der Hintergrundbeleuchtung
- Reizmarkengröße und -farbe
- Dauer der Reizdarbietung

In dieser Studie wurden die Blau-Gelb-Perimetrie und die Mikroperimetrie als funktionelle diagnostische Verfahren eingesetzt.

### 2.3.2.1 Blau-Gelb-Perimetrie

Die Blau-Gelb-Perimetrie wurde in unserer Studie mit dem Octopus 101 Perimeter (Fa. Haag-Streit, Köniz, Schweiz) durchgeführt. Es handelt sich um ein 90°-



Halbkugelperimeter, das mit einem Rechner verbunden ist, von dem aus es gesteuert wird (siehe Abb.17).



**Abb. 17: Octopus 101 Perimeter.**

Die Blau-Gelb-Perimetrie (SWAP, *short wavelength automated perimetry*) ist der automatischen Schwellenwertperimetrie zuzuordnen. Sie wird vor allem zur Früherkennung von Gesichtsfeldausfällen bei Glaukom eingesetzt [43, 76, 77], aber auch andere Erkrankungen wie Diabetes mellitus [78, 79], HIV [80] oder neuroophthalmologische Erkrankungen [81] können Gesichtsfeldveränderungen in der Blau-Gelb-Perimetrie verursachen.

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass die Blau-Gelb-Perimetrie frühe glaukomatöse Gesichtsfelddefekte und deren Progression früher nachweisen kann als die konventionelle Weiß-Weiß-Perimetrie [43, 76, 77, 82]. Nach Racette und Sample sollen mit Hilfe der Blau-Gelb-Perimetrie Gesichtsfelddefekte 3-5 Jahre und deren Veränderungen bis zu 3 Jahre früher detektiert werden können [83]. Johnson et al. stellten fest, dass Gesichtsfelddefekte in der Blau-Gelb-Perimetrie als früher Indikator für einen Glaukomschaden angesehen werden können und einen drohenden Gesichtsfeldverlust in der Weiß-Weiß-Perimetrie vorhersagen können [43]. In einer weiteren Studie konnten sie zeigen, dass auch eine Progression bereits vorhandener, früher Gesichtsfeldausfälle mit der Blau-Gelb-Perimetrie sensitiver nachgewiesen werden kann als mit der Weiß-Weiß-Perimetrie [76]. Die Blau-Gelb-Perimetrie beruht auf der 1939 von Stiles

eingeführten Technik, die selektiv die Blauzapfen (S-Zapfen, SWS (*short wavelength sensitive*)- Zapfen) stimuliert [84]. Dadurch lässt sich auch die höhere Sensitivität der Blau-Gelb-Perimetrie erklären: Die Blauzapfen sind mit ca. 9-12% die kleinste Zapfenuntergruppe. Foveal kommen sie überhaupt nicht vor und parafoveal beträgt ihr Anteil an den Zapfen nur ca. 2-3% [85]. Aufgrund ihrer reduzierten Redundanz können Ausfälle nicht ausreichend kompensiert werden und treten somit früher in Erscheinung als dies bei anderen Zellpopulationen der Fall ist. Die Blauzapfen senden Ihre Signale über Bipolarzellen an parvozelluläre, bistratifizierte Ganglienzellen, die etwa 9% der gesamten retinalen Ganglienzellpopulation ausmachen [86]. Quigley et al. konnten zeigen, dass die parvozellulären Ganglienzellen aufgrund ihres großen Nervenfaserdurchmessers früher einen Glaukomschaden erleiden als Zellen mit einem kleineren Nervenfaserdurchmesser [87]. Dies bietet einen weiteren Erklärungsansatz für die höhere Empfindlichkeit im Vergleich zur Weiß-Weiß-Perimetrie.

Bei der Blau-Gelb-Perimetrie wird eine blaue Reizmarke mit einer Wellenlänge von ca. 440 nm (Bandbreite 35 nm) und Goldmann-Größe V (1,8° Durchmesser) für eine Dauer von 200 msec auf einen gelben Hintergrund mit einer Leuchtdichte von 315 asb ( $100 \text{ cd/m}^2$ ) projiziert [88]. Durch den hellen gelben Hintergrund werden die Grünzapfen (M-Zapfen, MWS (*medium wavelength sensitive*)-Zapfen), die Rotzapfen (L-Zapfen, LWS (*long wavelength sensitive*)- Zapfen) und die Stäbchen supprimiert, während die Blauzapfen unbeeinflusst bleiben. So lässt sich ein gewisser Grad der Isolation, d.h. eine reine Blauzapfenantwort, die nicht von den anderen Zapfen und Stäbchen beeinflusst wird, erreichen. Der Bereich der Isolation liegt zentral bei 18 dB und 20° exzentrisch bei 12 dB [74]. Aufgrund des Isolationsgrades ist die Blau-Gelb-Perimetrie vor allem für die Untersuchung von Patienten mit geringen bis moderaten Gesichtsfelddefekten geeignet. Wenn die Defekttiefe den Isolationsgrad überschreitet, wird die Reizantwort nicht mehr über das Blauzapfensystem, sondern über das achromatische System vermittelt [89].

Die Gesichtsfelduntersuchungen wurden jeweils vom gleichen Untersucher durchgeführt. Vor der Untersuchung wurden die Patienten über den Untersuchungsablauf aufgeklärt und über drei bis fünf Minuten an den gelben

Hintergrund adaptiert, um eine vollständige Suppression der Rot- und Grünzapfen sowie der Stäbchen zu gewährleisten.

Bei einem Halbkugelradius von 42,5 cm wurde bei der Untersuchung zusätzlich zum Refraktionsausgleich eine dem Alter entsprechende Nahaddition verwendet (siehe Tabelle 4).

<b>Alter (Jahre)</b>	<b>Nahaddition</b>
<b>40-44</b>	+1,0 dpt
<b>45-49</b>	+1,25 dpt
<b>50-54</b>	+1,75 dpt
<b>≥ 55</b>	+2,0 dpt

**Tabelle 4: Erforderliche Nahaddition für das Octopus 101-Perimeter nach Alter.**

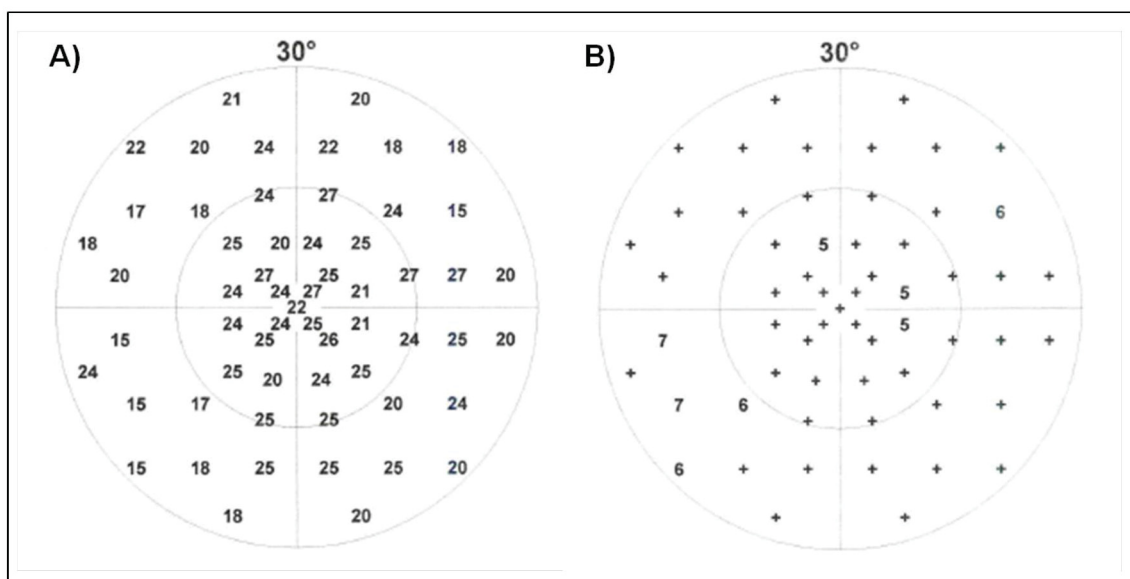
Die Zuverlässigkeit der Untersuchungen wurde anhand der falsch-positiven und falsch-negativen Antworten bewertet. Falsch-positive Antworten bedeuten, dass der Signalknopf gedrückt wurde, obwohl kein Reiz dargeboten wurde. Bei falsch-negativen Antworten hingegen wurde der Signalknopf nicht gedrückt, obwohl ein Reiz mit maximaler Helligkeit an einem Ort projiziert wurde, an dem zuvor schon weniger helle Reizmarken erkannt wurden. Untersuchungen mit  $\geq 33\%$  falsch-positiven oder falsch-negativen Antworten wurden nicht in die Studie einbezogen.

Um Fixationsverluste zu vermeiden, ist das Octopus 101-Perimeter mit einem Kontrollsystem ausgestattet, das die Pupille des Patienten überwacht. Bei einem Fixationsverlust oder bei geschlossenem Auge wird die Untersuchung unterbrochen und erst bei adäquater Fixation wieder aufgenommen. Um eine Beeinflussung der Fixation zu vermeiden, wurde die Reihenfolge der getesteten Prüfpunkte nach dem Zufallsprinzip festgelegt.

Das Testmuster des in dieser Studie verwendeten G2-Untersuchungsprogramms wurde speziell für die Glaukomdiagnostik entwickelt und ist an die zu erwartenden Gesichtsfeldveränderungen beim Glaukom angepasst [74]. Da das zentrale 30°-Gesichtsfeld 83% des visuellen Kortex repräsentiert und nahezu alle

pathologischen Veränderungen im Rahmen des Glaukoms hier zu finden sind, konzentriert sich das G2-Programm mit 59 Testpunkten auf das 30°-Gesichtsfeld [74]. Das Prüfraster ist parazentral verdichtet, so dass hier eine Auflösung bis zu 2,8° erreicht wird und deckt auch den Bereich des nasalen Sprungs ab (siehe Abb.18).

Die retinale Sensitivität an den einzelnen Prüfpunkten lässt sich nicht nur in Form des lokalen Schwellenwertes, sondern auch als lokaler Defekt wiedergeben. Die Software des Octopus 101-Perimeters enthält alterskorrigierte Normalwerte für die einzelnen Prüfpunkte und Perimetriemethoden. Die Abweichung vom jeweiligen alterskorrigierten Normwert wird als „lokaler Defekt“ bezeichnet. Im Befundausdruck werden lokale Defekte bis zu 4 dB als „+“ dargestellt, da diese nicht signifikant für die Erkennung von lokalen Skotomen sind [74]. Defekte über 4 dB werden mit dem jeweiligen Wert angegeben (siehe Abb. 18).



**Abb. 18: Testmuster des Octopus-G2-Programms** für ein linkes Auge mit 59 Prüfpunkten im zentralen 30°- Gesichtsfeld. A) Mittlere Sensitivität an den jeweiligen Prüfpunkten (in dB). B) Mittlerer Defekt an den jeweiligen Prüfpunkten (in dB). Defekte bis zu 4 dB werden als „+“ dargestellt (Quelle: Octopus 101-Datenbank der Augenklinik des Universitätsklinikums Düsseldorf).

Um die Untersuchungsdauer zu verkürzen und durch Ermüdungseffekte bedingte Fehler zu reduzieren, wurde als Prüfstrategie die dynamische Strategie des Octopus 101 Perimeters verwendet. Anders als bei der Normalstrategie, die eine Bracketing-Methode mit festgelegter Schrittgröße (4-2-1 dB) und zweifacher Überkreuzung des Schwellenwerts nutzt, wird die Schrittgröße bei der

dynamischen Strategie der jeweiligen Frequency-Of-Seeing-Curve (FOSC) angepasst. Sie variiert zwischen 2 dB in Bereichen mit normaler Sensitivität und 10 dB in Bereichen mit einer stark herabgesetzten Sensitivität, d.h. mit einer flachen FOSC. Der Schwellenwert wird dabei nur einmal überschritten. Der endgültige Messwert wird als Mittelwert zwischen den letzten beiden Stimulusleuchtdichten berechnet. Die Messgenauigkeit ist in Bereichen mit normaler Sensitivität mit der Normalstrategie vergleichbar und nimmt mit zunehmender Defekttiefe ab. Die dynamische Strategie stellt somit eine effiziente Methode zur Früherkennung von beginnenden Gesichtsfeldveränderungen und von fokalen Gesichtsfelddefekten dar. Durch ihre Anwendung kann die Untersuchungszeit um etwa 30-50% gegenüber der Normalstrategie verkürzt werden [74].

Um die Auswertung der einzelnen Daten zu erleichtern, können mithilfe der Octopus 101-Software verschiedene Gesichtsfeldindizes bestimmt werden. Die Gesichtsfeldindizes des Octopus-Perimeters wurden 1985 durch Flammer eingeführt [90]. Sie dienen der Beschreibung des gesamten Gesichtsfeldes ohne die genaue Lokalisation der Defekte zu berücksichtigen. So lässt sich die erhobene Menge an Daten durch wenige mathematische Kenngrößen quantifizieren und auswerten. Desweiteren sind die Gesichtsfeldindizes unempfindlicher gegenüber lokalen Fluktuationen und somit stabiler und zuverlässiger bei der Verlaufsbeobachtung von Gesichtsfeldveränderungen [74].

In der vorliegenden Studie wurden die Gesichtsfeldindizes „Mittlere Sensitivität“ und „Mittlerer Defekt“ sowohl als globale Indizes als auch für die einzelnen Gesichtsfeldquadranten (superior temporal, superior nasal, inferior temporal und inferior nasal) berechnet und analysiert. Dabei wurden die Gesichtsfeldquadranten nach den jeweils entsprechenden Papillenbereichen (also entgegengesetzt der Sicht des Patienten) benannt, um den Vergleich mit den morphologischen Verfahren und mit der Mikroperimetrie zu erleichtern. Die Mittlere Sensitivität (*Mean Sensitivity*, MS) ist definiert als das arithmetische Mittel aller gemessenen Schwellenwerte in einem vorgegebenen Gesichtsfeld. Sie wird in der Einheit Dezibel (dB) angegeben und ist altersabhängig. Der Mittlere Defekt (*Mean Defect*, MD) ist das arithmetische Mittel aller lokal gemessenen Gesichtsfelddefekte, die

als Abweichung von altersentsprechenden Normwerten angegeben werden. 90% der normalen Gesichtsfelder weisen einen Mittleren Defekt im Bereich von -2 dB bis +2 dB auf, wobei ein Wert von 0 dB dem altersentsprechenden Normwert entspricht und ein positives Vorzeichen eine Depression des Gesichtsfeldes anzeigt [74]. Da der Mittlere Defekt bereits eine Korrektur für das Alter beinhaltet, ist dieser Wert gut geeignet, um den Trend einer Gesichtsfeldveränderung über die Zeit zu beschreiben.

### 2.3.2.2 Mikroperimetrie

Das MP1-Mikroperimeter (MP1, Nidek Technologies, Padua, Italien) (siehe Abb. 19) kombiniert eine digitale Funduskamera und ein automatisches Perimeter in einem Untersuchungsgerät. Dadurch ist eine direkte Korrelation von morphologischen und funktionellen Veränderungen möglich [91-93]. Die Mikroperimetrie oder Fundusperimetrie ist vor allem zur Diagnosestellung und Verlaufsbeobachtung von makulären Erkrankungen wie z.B. AMD, diabetischem Makulaödem, vitreoretinalen Traktionen oder Makulaforamen geeignet, bei denen die Fixation aufgrund eines zentralen Gesichtsfelddefektes erschwert ist [91, 93]. Aber auch bei glaukomatös bedingten retinalen Nervenfaserverdefekten wurde die Mikroperimetrie bereits eingesetzt und in verschiedenen Studien untersucht [44, 94-96]. Dabei konnte gezeigt werden, dass frühe Gesichtsfelddefekte mit der Mikroperimetrie bereits nachgewiesen werden können, während die Weiß-Weiß-Perimetrie noch unauffällig ist [95].



**Abb. 19: MP1-Mikroperimeter.** (Bild freundlicherweise zur Verfügung gestellt durch OCULUS Optikgeräte GmbH).



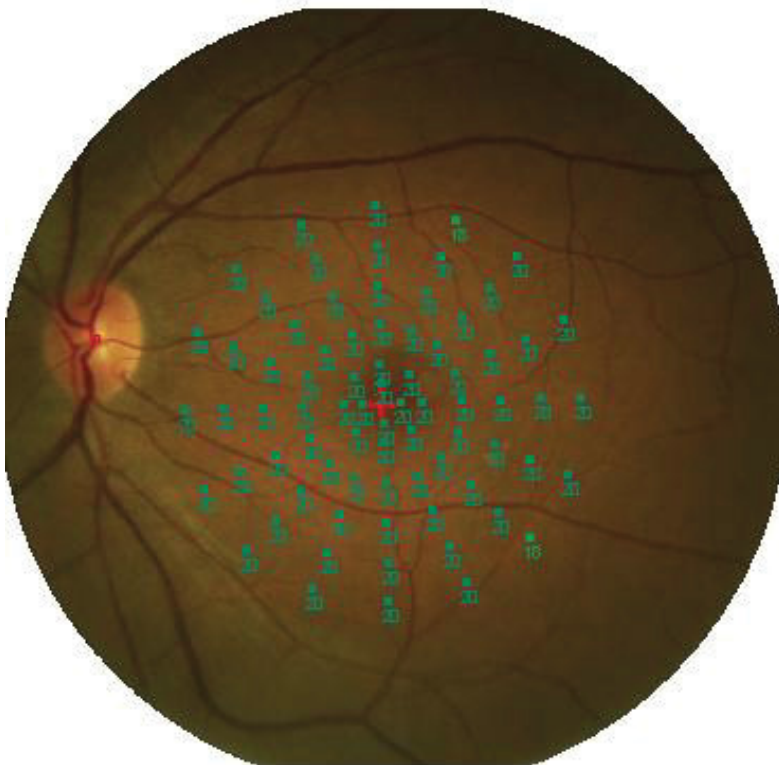
Die Kontrolle der Fixationsstellung des Auges erfolgt anhand eines zu Beginn der Untersuchung festgelegten Referenzfeldes, das hochreflektive Strukturen am Augenhintergrund mit einem hohen Wiedererkennungswert beinhaltet [97]. Dies können z.B. Gefäßaufzweigungen oder –kreuzungen sein. Vor der eigentlichen Gesichtsfelduntersuchung wird ein Schwarz-Weiß-Bild des Fundus mittels der im MP1 integrierten Infrarotkamera aufgenommen. Auf diesem Bild markiert der Untersucher das Referenzfeld. Die Wahl des Referenzfeldes wird durch die Software des MP1 mit einem Güteindex unterstützt. Je höher der Güteindex, desto besser ist das gewählte Referenzfeld für die Untersuchung geeignet. Das Infrarot-Fundusfoto mit dem markierten Referenzfeld wird vom Gerät digital gespeichert und während der Untersuchung mit den Live-Videobildern des Fundus verglichen. So analysiert das Gerät 25 Mal pro Sekunde die Fixationsstellung und projiziert die vorher durch das Testmuster festgelegten Lichtreize mittels eines LCD-Bildschirms direkt auf die entsprechenden Netzhautstellen. Der Abstand zwischen Auge und LCD-Bildschirm beträgt dabei 47,1 mm.

Wie bei der Blau-Gelb-Perimetrie, wird die Wahrnehmung der Lichtreize durch Drücken eines Signalknopfes signalisiert. Wird der Signalknopf nicht betätigt, wird der projizierte Stimulus als „nicht wahrgenommen“ gewertet. Am Ende der Untersuchung wird mithilfe einer 45° Kamera ein digitales Farbfoto des Augenhintergrundes erstellt. Die maximale Auflösung dieses Fundusfotos beträgt 780x582 Pixel. Der Untersucher hat nun die Möglichkeit, das Fundusfoto mit den zuvor gewonnenen Perimetriedaten zu überlagern, so dass ein direkter Vergleich von morphologischen und funktionellen Befunden möglich ist. Dafür stehen eine numerische Darstellung mit den gemessenen Dezibelwerten (siehe Abb. 20), eine schematische Darstellung oder ein interpoliertes Farbschema zur Verfügung.

Die Untersuchungsparameter des MP1-Mikroperimeters lassen sich nach der klinischen Fragestellung variieren. In dieser Studie wurden weiße Goldmann III-Stimuli mit einer maximalen Leuchtdichte von  $127 \text{ cd/m}^2$  für eine Dauer von 200 ms auf einen weißen Hintergrund mit einer Hintergrundbeleuchtung von  $1,27 \text{ cd/m}^2$  projiziert. Als Fixierobjekt wurde ein einzelnes, zentrales Fixierkreuz mit einem Durchmesser von  $2^\circ$  gewählt. Das Testmuster bestand aus 76 Prüfpunkten, die radiär vom Fixierpunkt ausgehend das makuläre

20° Gesichtsfeld erfassen (siehe Abb. 20). Die Schwellenwerte der Leuchtdichteunterschiedsempfindlichkeit wurden mit Hilfe einer 4-2 Bracketing Strategie ermittelt, wobei der Dezibelwert des zuletzt gesehenen Stimulus als endgültiger Empfindlichkeitswert angenommen wurde.

Analog zur Blau-Gelb-Perimetrie wurden auch hier die Gesichtsfeldindizes „Mittlere Sensitivität“ und „Mittlerer Defekt“ für das gesamte Gesichtsfeld und für die einzelnen Quadranten berechnet.



**Abb. 20: Befundausdruck einer Mikroperimetrie-Untersuchung mittels MP-1 (Normalbefund)** (linkes Auge). Die einzelnen Prüfpunkte lassen sich auf dem Fundusfoto einer genauen Position zuordnen. Die retinale Sensitivität ist jeweils in dB angegeben (Quelle: Mikroperimetrie-Datenbank der Augenklinik des Universitätsklinikums Düsseldorf).

Aufgrund der gezielten, funduskontrollierten Projektion der Lichtreize sind die mittels Mikroperimetrie erhobenen Befunde sehr zuverlässig. Die gemessenen Werte lassen sich präzise den jeweils definierten Netzhautlokalisationen zuordnen. Bei Fixationsverlusten wird die Projektion der Lichtreize automatisch so lange angehalten, bis die Fixation wieder aufgenommen wurde. Um die Fixation nicht zu beeinflussen, wurden die Lichtreize in einer zufälligen Reihenfolge präsentiert. Zusätzlich wurden als Fangfragen für falsch-positive Antworten auch



Lichtreize gezielt auf die Papille, also auf den blinden Fleck, projiziert. Untersuchungen mit  $\geq 33\%$  falsch-positiven Antworten wurden aus der Studie ausgeschlossen.

### **2.3.3 Untersuchungsablauf**

Die Untersuchung wurde stets von demselben Untersucher (A. Grünert) durchgeführt und erfolgte nach einem standardisierten Schema: Als erstes wurde die Blau-Gelb-Perimetrie durchgeführt. Anschließend wurden die HRT-Bilder bei noch spielender, unbeeinflusster Pupille aufgenommen. Nach einer einstündigen Erholungspause und Weitstellung der Pupille mit Tropicamid AT (1,0%) erfolgte die Mikroperimetrie-Untersuchung und zuletzt die Aufnahme der OCT-Bilder.

## **2.4 Datenverarbeitung und statistische Auswertung**

Die erhobenen Daten wurden in Microsoft Office Excel 2007 übertragen. Für die statistische Auswertung der Daten wurden die Analyseprogramme PAWS (v 18.0, Version für Macintosh) und GraphPad Prism (Version 6.01) verwendet. Die Tabellen und graphischen Darstellungen wurden mit Excel 2007 und GraphPad Prism (Version 6.01) erstellt.

### **2.4.1 Deskriptive Statistik**

Um die Ergebnisse zu beschreiben, wurden jeweils die Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (STAW) der getesteten Parameter berechnet.

Der Mittelwert ist das arithmetische Mittel oder der Durchschnitt der Werte einer Stichprobe. Er wird berechnet, indem man alle Werte  $x$  einer Stichprobe addiert und anschließend deren Summe durch den Stichprobenumfang  $n$  dividiert:

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$$

Die Standardabweichung ist ein Maß dafür, wie weit die jeweiligen Werte um den Mittelwert (Durchschnitt) streuen. Sie wird nach folgender Formel berechnet:

$$s = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}$$

## 2.4.2 Statistische Testverfahren

Der Pearson'sche Korrelationskoeffizient (Produkt-Moment-Korrelationseffizient) wurde verwendet, um den linearen Zusammenhang zwischen zwei Merkmalen ( $x$  und  $y$ ) zu analysieren. Den Korrelationskoeffizienten  $r$  erhält man, indem man die Kovarianz zweier Merkmale durch die beiden Standardabweichungen dividiert:

$$r_{xy} := \frac{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \cdot \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}}$$

Der Pearson'sche Korrelationskoeffizient ist dimensionslos und kann Werte von -1 bis +1 annehmen. Um den prädiktiven Wert der erhobenen Messwerte für die Unterscheidung eines Glaukoms von einem Normalbefund zu untersuchen, wurden der t-Test und der Mann-Whitney-U-Test angewendet. Der t-Test für unabhängige Stichproben (ungepaarter t-Test) prüft, wie sich die Mittelwerte zweier unverbundener Stichproben zueinander verhalten. Die Voraussetzungen dieses Tests sind, dass die Daten beider Stichproben aus normalverteilten Grundgesamtheiten mit gleicher Varianz stammen [98]. Daher bezeichnet man ihn als parametrischen Test. Bei nicht-normalverteilten Daten wird anstelle des t-Tests der Mann-Whitney-U-Test angewendet. Es handelt sich dabei um einen verteilungsfreien, nicht-parametrischen Test. Der Mann-Whitney-U-Test vergleicht die Mediane zweier unverbundener Stichproben miteinander.

Die Geschlechtsverteilung in den beiden Gruppen (Glaukompatienten versus Kontrollgruppe) wurde mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests (Chi<sup>2</sup>-Test, Vierfelder-Test) analysiert. Der Chi<sup>2</sup>-Test untersucht die Unabhängigkeit zweier Alternativmerkmale [98], indem beobachtete Häufigkeiten mit erwarteten Häufigkeiten verglichen werden. Um die verschiedenen Diagnoseverfahren und die jeweils untersuchten Parameter miteinander zu vergleichen, wurden „Receiver Operating Characteristic“-Kurven (ROC-Kurven, Grenzwertoptimierungskurven) erstellt. Dazu wird für verschiedene Parameterwerte die entsprechende Sensitivität gegen die Falsch-Positiv-Rate (100% - Spezifität) in einem Koordinatensystem eingetragen. Als Qualitätsmaß für die Gesamtgenauigkeit der

untersuchten Diagnoseverfahren, wurde jeweils die Fläche unter der ROC-Kurve (AUC, *area under the curve*) bestimmt. Je größer die AUC ist, desto besser ist der Test bzw. das untersuchte Diagnoseverfahren. Zusätzlich zur Fläche unter der Kurve wurden jeweils das 95%-Konfidenzintervall und der entsprechende p-Wert berechnet. Desweiteren wurde anhand der ROC-Kurve für jedes Diagnoseverfahren die Sensitivität bei einer Spezifität von 90% und 80% bestimmt.

Alle durchgeführten Tests waren zweiseitig.

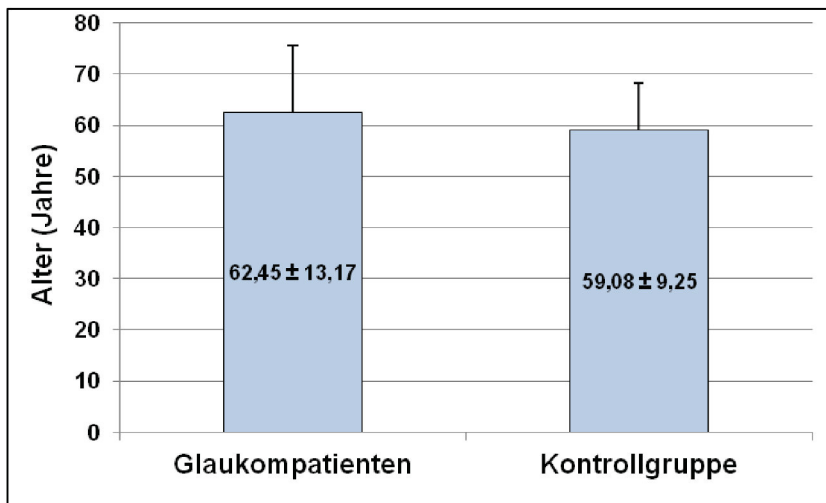
### **2.4.3 Signifikanzniveau**

Das Signifikanzniveau ( $\alpha$ -Niveau) wurde bei 5% festgelegt. Dies bedeutet, dass die maximale Größe des  $\alpha$ -Fehlers (die Alternativhypothese wird angenommen, obwohl in Wirklichkeit die Nullhypothese richtig ist) bei 5% liegt. Als Prüfgröße für die Signifikanz wurde jeweils der p-Wert angegeben. Wenn p kleiner ist als das Signifikanzniveau  $\alpha$ , also hier 0,05, so wird die Alternativhypothese angenommen. Bei  $p < 0,05$  besteht also ein statistisch signifikanter Unterschied (mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5%).

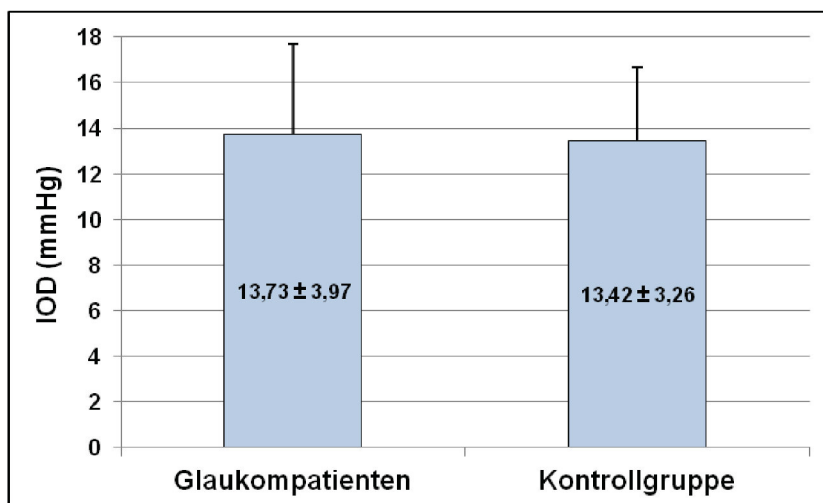
## **3. Ergebnisse**

### **3.1 Probanden**

Die beiden Vergleichsgruppen (Glaukompatienten versus Kontrollgruppe) waren in Bezug auf das Alter aneinander angepasst ( $p = 0,326$ , siehe Abb. 21). Der mittlere IOD der Glaukompatienten unter Therapie war im Normbereich und zeigte keine signifikante Abweichung von der Kontrollgruppe ( $p = 0,754$ , siehe Abb. 22). Während die Glaukomgruppe aus 9 Frauen und 13 Männern zusammengesetzt war, bestand die Kontrollgruppe aus 15 Frauen und 9 Männern. Bezüglich dieser Geschlechtsverteilung zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ( $p = 0,148$ ).



**Abb. 21: Deskriptive Statistik des Alters.** Mittelwert und Standardabweichung.



**Abb. 22: Deskriptive Statistik des Augeninnendrucks.** Mittelwert und Standardabweichung.

### 3.2 Morphologische Diagnostik

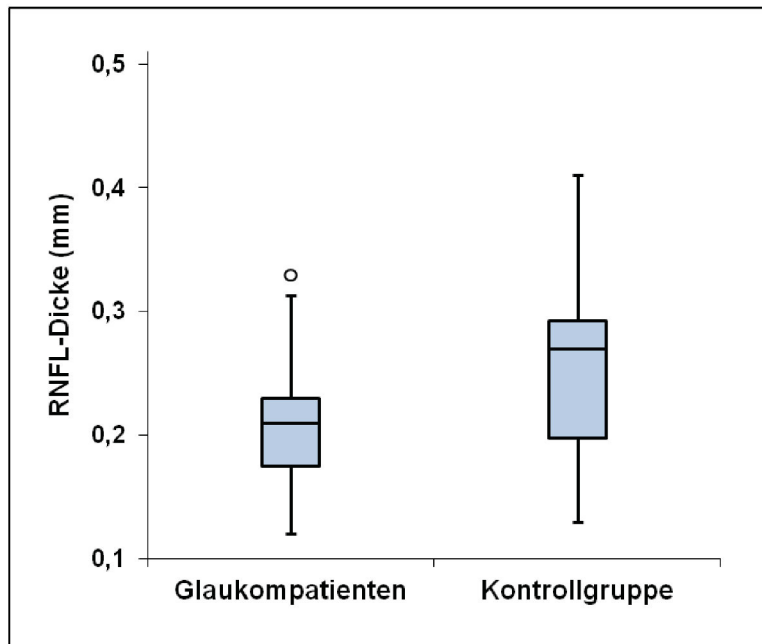
Die RNFL der Glaukmpatienten war sowohl mit dem HRT III als auch mit dem OCT gemessen signifikant geringer als die der gesunden Kontrollgruppe (siehe Tabelle 5, Abb. 23 und Abb. 24).

#### 3.2.1 Vergleich von HRT III und Stratus OCT

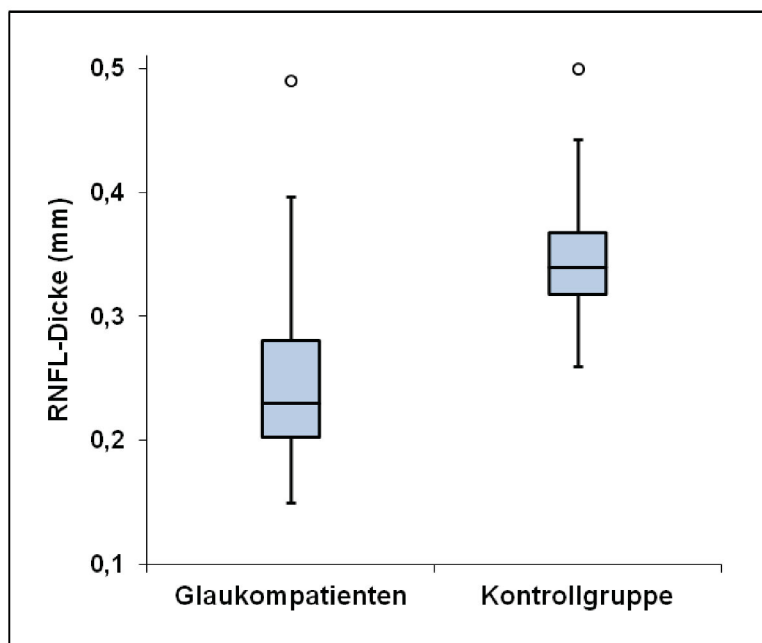
Die mittels HRT III und OCT gemessenen Nervenfaserschichtdicken korrelierten signifikant miteinander ( $r = 0,488$ ,  $p = 0,001$ ).

	Glaukpatienten	Kontrollgruppe	p-Wert
<b>RNFL-Dicke HRT (mm)</b>	0,21 ± 0,051	0,25 ± 0,067	p = 0,018
<b>RNFL-Dicke OCT (mm)</b>	0,24 ± 0,079	0,35 ± 0,065	p < 0,0001

**Tabelle 5: Vergleich der Nervenfaserschichtdicke (RNFL-Dicke) bei Glaukpatienten und einer gesunden Kontrollgruppe. Mittelwert und Standardabweichung.**



**Abb. 23: Mittels HRT III gemessene RNFL-Dicke (in mm) in der Gruppe der Glaukpatienten und in der Kontrollgruppe.** (Box-and-whiskers-plot; o = maximaler Ausreißer).



**Abb. 24: Mittels Stratus OCT gemessene RNFL-Dicke (in mm) in der Gruppe der Glaukpatienten und in der Kontrollgruppe.** (Box-and-whiskers-plot; o = maximaler Ausreißer).

### 3.3 Funktionelle Diagnostik

Sowohl die Blau-Gelb-Perimetrie als auch die Mikroperimetrie konnten keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Mittleren Sensitivität ( $p = 0,321$  und  $p = 0,281$ ) oder bezüglich des Mittleren Defekts ( $p = 0,321$  und  $p = 0,121$ ) bei Glaukmapatienten im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigen. Auch in den einzelnen Gesichtsfeldquadranten (superior temporaler Quadrant, superior nasaler Quadrant, inferior temporaler Quadrant, inferior nasaler Quadrant) ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen nachweisen (siehe Tabelle 6 und Tabelle 7).

	Glaukmapatienten (n = 24)	Kontrollgruppe (n = 22)	p-Wert
<b>Blau-Gelb-Perimetrie</b>			
ges. MS (dB)	18,17 ± 6,47	19,65 ± 3,63	0,321
MS ST (dB)	17,90 ± 6,43	19,05 ± 3,98	0,525
MS SN (dB)	17,21 ± 7,44	18,86 ± 4,17	0,603
MS IT (dB)	19,38 ± 5,94	19,75 ± 4,09	0,886
MS IN (dB)	18,35 ± 6,64	20,33 ± 3,61	0,212
<b>Mikroperimetrie</b>			
ges. MS (dB)	18,01 ± 2,89	19,16 ± 1,14	0,281
MS ST (dB)	17,58 ± 4,60	19,27 ± 0,90	0,511
MS SN (dB)	17,62 ± 4,22	19,32 ± 1,09	0,325
MS IT (dB)	18,37 ± 1,94	19,03 ± 1,20	0,437
MS IN (dB)	18,48 ± 1,98	19,02 ± 1,49	0,445

**Tabelle 6: Mittlere Sensitivität (dB) in der Blau-Gelb-Perimetrie und in der Mikroperimetrie bei Glaukmapatienten und einer gesunden Kontrollgruppe.** Mittelwerte und Standardabweichungen. ges. MS = gesamte Mittlere Sensitivität, MS = Mittlere Sensitivität; ST = superior temporaler Quadrant; SN = superior nasaler Quadrant; IT = inferior temporaler Quadrant; IN = inferior nasaler Quadrant.

	Glaukmpatienten (n = 24)	Kontrollgruppe (n = 22)	p-Wert
<b>Blau-Gelb-Perimetrie</b>			
ges. MD (dB)	3,03 ± 5,15	1,99 ± 2,80	0,321
MD ST (dB)	2,25 ± 5,28	1,68 ± 3,18	0,736
MD SN (dB)	3,41 ± 6,24	2,21 ± 3,36	0,785
MD IT (dB)	3,41 ± 6,26	2,24 ± 2,77	0,662
MD IN (dB)	4,42 ± 6,52	1,99 ± 2,85	0,164
<b>Mikroperimetrie</b>			
ges. MD (dB)	-1,19 ± 2,15	-0,29 ± 1,07	0,121
MD ST (dB)	-2,39 ± 4,61	-0,61 ± 0,91	0,286
MD SN (dB)	-2,23 ± 4,23	-0,56 ± 1,09	0,215
MD IT (dB)	-0,74 ± 1,88	0,25 ± 1,21	0,228
MD IN (dB)	-0,56 ± 1,90	-0,04 ± 1,46	0,369

**Tabelle 7: Mittlerer Defekt in der Blau-Gelb-Perimetrie und in der Mikroperimetrie bei Glaukmpatienten und einer gesunden Kontrollgruppe.** Mittelwerte und Standardabweichungen. ges. MD = gesamter Mittlerer Defekt; MD = Mittlerer Defekt; ST = superior temporaler Quadrant; SN = superior nasaler Quadrant; IT = inferior temporaler Quadrant; IN = inferior nasaler Quadrant.

### 3.3.1 Vergleich von Blau-Gelb-Perimetrie und Mikroperimetrie

Die gesamte Mittlere Sensitivität in der Blau-Gelb-Perimetrie korrelierte signifikant mit der gesamten Mittleren Sensitivität der Mikroperimetrie ( $r = 0,606$ ,  $p < 0,001$ ). Auch in den einzelnen Quadranten zeigte sich jeweils eine signifikante Korrelation (siehe Tabelle 8).

Quadrant	Pearson-Korrelationskoeffizient (r)	p-Wert (zweiseitig)
ges. MS	0,606	< 0,001
MS ST	0,567	< 0,001
MS SN	0,606	< 0,001
MS IT	0,363	< 0,001
MS IN	0,469	0,001

**Tabelle 8: Korrelation der Mittleren Sensitivität in der Blau-Gelb-Perimetrie und in der Mikroperimetrie.** ges. MS = gesamte Mittlere Sensitivität; MS = Mittlere Sensitivität; ST = superior temporaler Quadrant; SN = superior nasaler Quadrant; IT = inferior temporaler Quadrant; IN = inferior nasaler Quadrant.

Der gesamte Mittlere Defekt in der Blau-Gelb-Perimetrie zeigte eine signifikante negative Korrelation mit dem gesamten Mittleren Defekt in der Mikroperimetrie ( $r = -0,433$ ,  $p = 0,003$ ). Bei Betrachtung der einzelnen Quadranten war diese Korrelation allerdings nur in den beiden superioren Quadranten signifikant (siehe Tabelle 9).

Quadrant	Pearson-Korrelationskoeffizient (r)	p-Wert (zweiseitig)
ges. MD	-0,433	0,003
MD ST	-0,545	< 0,001
MD SN	-0,609	< 0,001
MD IT	-0,169	0,261
MD IN	-0,28	0,059

**Tabelle 9: Korrelation des Mittleren Defekts in der Blau-Gelb-Perimetrie und in der Mikroperimetrie.** ges. MD = gesamter Mittlerer Defekt; MD = Mittlerer Defekt; ST = superior temporaler Quadrant; SN = superior nasaler Quadrant; IT = inferior temporaler Quadrant; IN = inferior nasaler Quadrant.



### 3.4 Vergleich von morphologischer und funktioneller Diagnostik

#### 3.4.1 Vergleich von HRT III und Blau-Gelb-Perimetrie

Die mittels HRT III gemessene RNFL zeigte weder mit der Mittleren Sensitivität noch mit dem Mittleren Defekt der Blau-Gelb-Perimetrie eine signifikante Korrelation ( $r = 0,103$ ,  $p = 0,497$  und  $r = -0,067$ ,  $p = 0,658$ ). Auch für die einzelnen Quadranten ließ sich keine signifikante Korrelation nachweisen (siehe Tabelle 10).

Quadrant	Pearson-Korrelationskoeffizient (r)	p-Wert (zweiseitig)
ges. MS	0,103	0,497
MS ST	0,089	0,557
MS SN	0,085	0,574
MS IT	0,069	0,647
MS IN	0,091	0,546
ges. MD	-0,067	0,658
MD ST	-0,072	0,633
MS SN	-0,065	0,668
MD IT	-0,0004	0,998
MS IT	-0,024	0,874

**Tabelle 10: Korrelation der mittels HRT III gemessenen RNFL mit der Mittleren Sensitivität und dem Mittleren Defekt in der Blau-Gelb-Perimetrie.** ges. MS = gesamte Mittlere Sensitivität; MS = Mittlere Sensitivität; ges. MD = gesamter Mittlerer Defekt, MD = Mittlerer Defekt; ST = superior temporaler Quadrant; SN = superior nasaler Quadrant; IT = inferior temporaler Quadrant; IN = inferior nasaler Quadrant.

#### 3.4.2 Vergleich von HRT III und Mikroperimetrie

Die mittels HRT III gemessene RNFL korrelierte signifikant mit der gesamten mittleren Sensitivität in der Mikroperimetrie ( $r = 0,300$ ,  $p = 0,043$ ). Ebenso zeigte sich eine signifikante Korrelation mit der mittleren Sensitivität in den beiden superioren Quadranten (superior temporal:  $r = 0,304$ ,  $p = 0,040$  und superior nasal:  $r = 0,349$ ,  $p = 0,017$ ; siehe Tabelle 11).

Zwischen der RNFL-Dicke im HRT und dem gesamten Mittleren Defekt in der Mikroperimetrie ließ sich keine signifikante Korrelation nachweisen ( $r = 0,256$ ,  $p = 0,861$ ). Analog zur Mittleren Sensitivität zeigte sich jedoch eine signifikante Korrelation mit dem Mittleren Defekt in den beiden superioren Quadranten (superior temporal:  $r = 0,308$ ,  $p = 0,037$  und superior nasal:  $r = 0,337$ ,  $p = 0,022$ ; siehe Tabelle 11).

Quadrant	Pearson-Korrelationskoeffizient (r)	p-Wert (zweiseitig)
ges. MS	0,3	0,043
MS ST	0,304	0,04
MS SN	0,349	0,017
MS IT	0,159	0,293
MS IN	0,171	0,256
ges. MD	0,256	0,086
MD ST	0,308	0,037
MS SN	0,337	0,022
MD IT	0,182	0,227
MS IT	0,152	0,315

**Tabelle 11: Korrelation der mittels HRT III gemessenen RNFL mit der Mittleren Sensitivität und dem Mittleren Defekt in der Mikroperimetrie.** ges. MS = gesamte Mittlere Sensitivität; MS = Mittlere Sensitivität; ges. MD = gesamter Mittlerer Defekt, MD = Mittlerer Defekt; ST = superior temporaler Quadrant; SN = superior nasaler Quadrant; IT = inferior temporaler Quadrant; IN = inferior nasaler Quadrant.

### 3.4.3 Vergleich von Stratus OCT und Blau-Gelb-Perimetrie

Die mit dem OCT gemessene RNFL-Dicke zeigte ebenso wie die mit dem HRT gemessene RNFL-Dicke keine signifikante Korrelation zu der gesamten Mittleren Sensitivität oder dem gesamten Mittleren Defekt in der Blau-Gelb-Perimetrie ( $r = 0,089$ ,  $p = 0,555$  und  $r = -0,053$ ,  $p = 0,725$ ). Ebenso verhielt es sich bei dem Vergleich mit der Mittleren Sensitivität und dem Mittleren Defekt in den einzelnen Gesichtsfeldquadranten (siehe Tabelle 12).

Quadrant	Pearson-Korrelationskoeffizient (r)	p-Wert (zweiseitig)
ges. MS	0,089	0,555
MS ST	0,023	0,881
MS SN	0,129	0,392
MS IT	-0,022	0,882
MS IN	0,153	0,31
ges. MD	-0,053	0,725
MD ST	0,008	0,957
MS SN	-0,116	0,442
MD IT	0,114	0,449
MS IT	-0,068	0,655

**Tabelle 12: Korrelation der mittels OCT gemessenen RNFL mit der Mittleren Sensitivität und dem Mittleren Defekt in der Blau-Gelb-Perimetrie.** ges. MS = gesamte Mittlere Sensitivität; MS = Mittlere Sensitivität; ges. MD = gesamter Mittlerer Defekt, MD = Mittlerer Defekt; ST = superior temporaler Quadrant; SN = superior nasaler Quadrant; IT = inferior temporaler Quadrant; IN = inferior nasaler Quadrant.

#### 3.4.4 Vergleich von Stratus OCT und Mikroperimetrie

Es zeigte sich eine signifikante Korrelation der RNFL im OCT sowohl mit der gesamten Mittleren Sensitivität ( $r = 0,307$ ,  $p = 0,038$ ) als auch mit dem gesamten Mittleren Defekt ( $r = 0,329$ ,  $p = 0,026$ ) der Mikroperimetrie. Bei Betrachtung der einzelnen Gesichtsfeldquadranten war jeweils für den temporal unteren Quadranten eine signifikante Korrelation nachweisbar ( $r = 0,318$ ,  $p = 0,031$  und  $r = 0,329$ ,  $p = 0,026$ ; siehe Tabelle 13)

Quadrant	Pearson-Korrelationskoeffizient (r)	p-Wert (zweiseitig)
ges. MS	0,307	0,038
MS ST	0,277	0,063
MS SN	0,277	0,062
MS IT	0,318	0,031
MS IN	0,266	0,074
ges. MD	0,329	0,026
MD ST	0,282	0,057
MS SN	0,261	0,08
MD IT	0,329	0,026
MS IT	0,267	0,073

**Tabelle 13: Korrelation der mittels OCT gemessenen RNFL mit der Mittleren Sensitivität und dem Mittleren Defekt in der Mikroperimetrie.** ges. MS = gesamte Mittlere Sensitivität; MS = Mittlere Sensitivität; ges. MD = gesamter Mittlerer Defekt, MD = Mittlerer Defekt; ST = superior temporaler Quadrant; SN = superior nasaler Quadrant; IT = inferior temporaler Quadrant; IN = inferior nasaler Quadrant.

### 3.5 ROC-Analyse

Die ROC-Kurven für die untersuchten morphologischen Methoden (HRT III und OCT) sind in Abb. 25 und die für die funktionellen Methoden (Blau-Gelb-Perimetrie und Mikroperimetrie) in Abb. 26 dargestellt.

Die ROC-Analyse ergab für das HRT III eine Fläche unter der Kurve von 0,703 ( $p = 0,019$ ) und für das OCT eine Fläche unter der Kurve von 0,886 ( $p < 0,0001$ ; siehe Tabelle 14).

Für die Blau-Gelb-Perimetrie betrug die Fläche unter der Kurve 0,586 ( $p = 0,317$ ) für die MS und 0,585 ( $p = 0,322$ ) für den MD. Für die Mikroperimetrie ergab sich eine Fläche unter der Kurve von 0,594 ( $p = 0,276$ ) für die MS und von 0,632 ( $p = 0,127$ ) für den MD. Die ROC-Analysen für die Blau-Gelb-Perimetrie und die Mikroperimetrie sind in Tabelle 15 und Tabelle 16 aufgeführt.

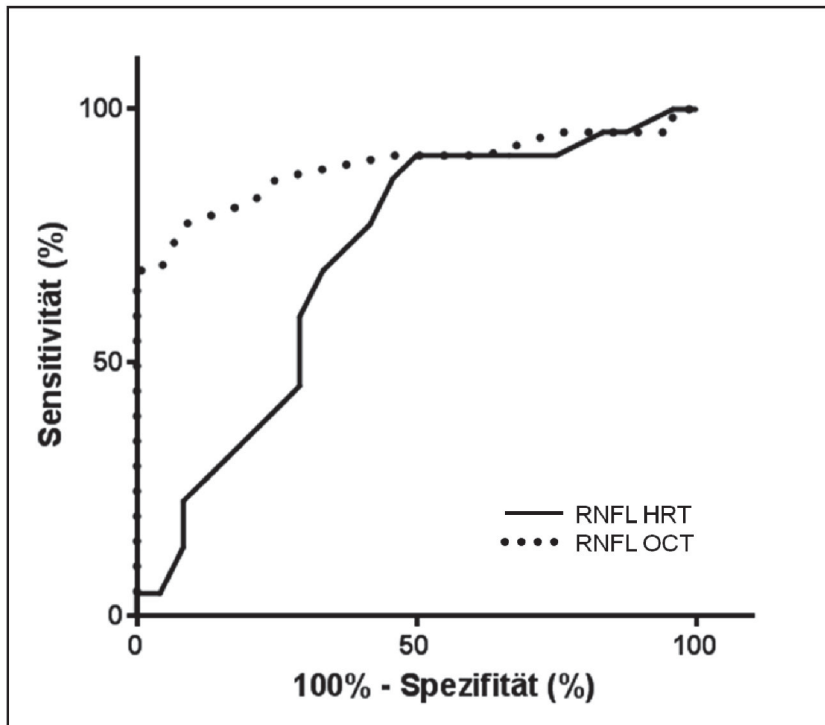


Abb. 25: ROC-Kurven für die mit dem HRT III und mit dem OCT gemessene RNFL-Dicke. (ROC: Receiver-Operator-Characteristic, Grenzwertoptimierungskurve, RNFL: retinale Nervenfaserschichtdicke; HRT: Heidelberg Retina Tomograph; OCT: Optische Kohärenztomographie).

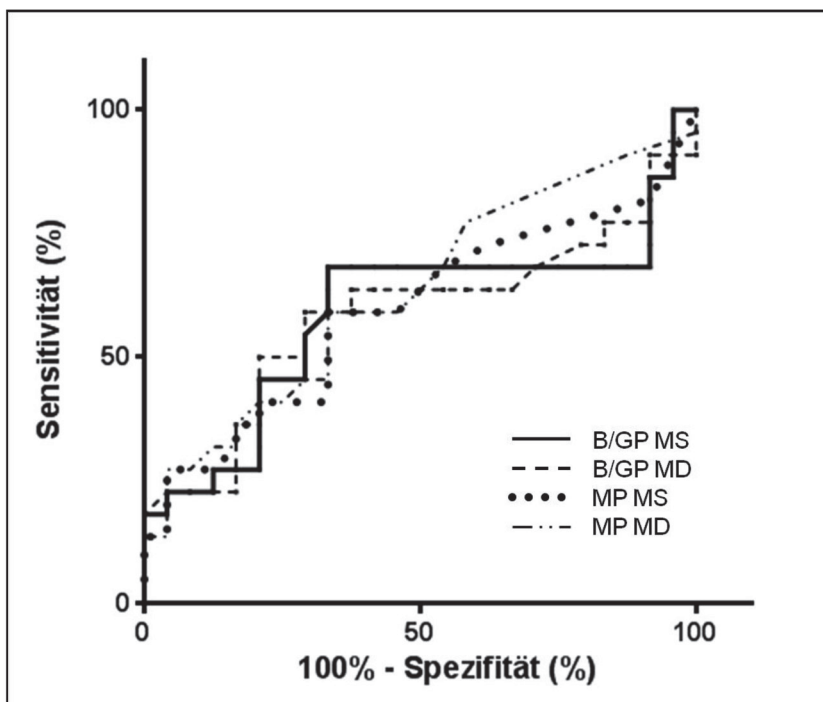


Abb. 26: ROC-Kurven für die mit der Blau-Gelb-Perimetrie (B/GP) und mit der Mikroperimetrie (MP) gemessene gesamte Mittlere Sensitivität (MS) und den gesamten Mittleren Defekt (MD). (ROC: Receiver-Operator-Characteristic, Grenzwertoptimierungskurve).

	AUC	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
<b>RNFL HRT</b>	0,703	0,548-0,857	0,019
<b>RNFL OCT</b>	0,886	0,778-0,994	< 0,0001

**Tabelle 14: Fläche unter der ROC-Kurve für das HRT III und für das OCT.** (ROC: Receiver-Operator-Characteristic, Grenzwertoptimierungskurve; AUC: area under the curve, Fläche unter der ROC-Kurve, HRT III: Heidelberg Retina Tomograph III; OCT: Optische Kohärenztomographie).

Quadrant	AUC	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
ges. MS	0,586	0,409-0,763	0,317
MS ST	0,555	0,381-0,729	0,524
MS SN	0,545	0,367-0,724	0,598
MS IT	0,513	0,339-0,687	0,878
MS IN	0,609	0,429-0,788	0,206
ges. MD	0,585	0,410-0,760	0,322
MD ST	0,529	0,358-0,701	0,733
MS SN	0,525	0,348-0,701	0,775
MD IT	0,538	0,362-0,714	0,660
MS IN	0,620	0,443-0,798	0,163

**Tabelle 15: Fläche unter der ROC-Kurve für die Blau-Gelb-Perimetrie.** (ROC: Receiver-Operator-Characteristic, Grenzwertoptimierungskurve; AUC: area under the curve, Fläche unter der ROC-Kurve, ges. MS = gesamte Mittlere Sensitivität; MS = Mittlere Sensitivität; ges. MD = gesamter Mittlerer Defekt, MD = Mittlerer Defekt; ST = superior temporaler Quadrant; SN = superior nasaler Quadrant; IT = inferior temporaler Quadrant; IN = inferior nasaler Quadrant).

Quadrant	AUC	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
ges. MS	0,594	0,424-0,764	0,276
MS ST	0,556	0,383-0,729	0,517
MS SN	0,585	0,412-0,758	0,322
MS IT	0,568	0,397-0,740	0,429
MS IN	0,566	0,395-0,738	0,442
ges. MD	0,632	0,468-0,795	0,127
MD ST	0,593	0,424-0,761	0,281
MS SN	0,607	0,440-0,774	0,214
MD IT	0,606	0,437-0,775	0,218
MS IT	0,579	0,410-0,747	0,362

**Tabelle 16: Fläche unter der ROC-Kurve für die Mikroperimetrie.** (ROC: *Receiver-Operator-Characteristic*, Grenzwertoptimierungskurve; AUC: *area under the curve*, Fläche unter der ROC-Kurve, ges. MS = gesamte Mittlere Sensitivität; MS = Mittlere Sensitivität; ges. MD = gesamter Mittlerer Defekt, MD = Mittlerer Defekt; ST = superior temporaler Quadrant; SN = superior nasaler Quadrant; IT = inferior temporaler Quadrant; IN = inferior nasaler Quadrant).

Tabelle 17 zeigt die anhand der jeweiligen ROC-Kurven ermittelten Sensitivitäten bei einer Spezifität von 90% bzw. 80%.

	Sensitivität bei einer Spezifität von 90% (in %)	Sensitivität bei einer Spezifität von 80% (in %)
RNFL HRT	24,6	35,5
RNFL OCT	77,9	81,5
MS B/GP	22,7	27,3
MD B/GP	22,7	36,4
MS MP	27,3	36,4
MD MP	29,1	40,0

**Tabelle 17: Sensitivität der verschiedenen Methoden (in %) bei einer Spezifität von 80% und 90%.**



## **4. Diskussion**

Da das POWG mit Schäden des Sehnerven und der RNFL einhergeht, die zu Gesichtsfeldausfällen führen, kann die Schwere des Glaukoms einerseits nach morphologischen und andererseits nach funktionellen Kriterien beurteilt werden. Das Ziel dieser Studie war es, verschiedene morphologische und funktionelle Verfahren für die Diagnose von primären Offenwinkelglaukomen in sehr frühen (präperimetrischen) Stadien miteinander zu vergleichen.

### **4.1 Morphologische Diagnostik**

Beim Glaukom kommt es zum Absterben von retinalen Ganglienzellen und ihrer Axone, die die RNFL bilden und am Sehnervenkopf zusammenlaufen [99]. Bei einem Verlust dieser Axone kommt es konsekutiv zu einer Verdünnung der RNFL. Die RNFL-Dicke wurde bereits mehrfach als geeigneter Parameter zur Differenzierung zwischen glaukomatösen und normalen Augen beschrieben [41, 100-102]. Dabei zeigte die RNFL-Dicke in der inferioren Region oft die beste Diskriminationsfähigkeit zwischen gesunden und glaukomatös veränderten Augen mit einer Sensitivität von 67 bis 84% bei einer Spezifität von über 90% [102-106].

Die RNFL kann funduskopisch, durch Fotografie mit rotfreiem Licht oder durch moderne, bildgebende Verfahren untersucht werden [107]. Dazu gehören die Scanning Laser Ophthalmoskopie, die Scanning Laser Polarimetrie und die optische Kohärenztomographie. Sie ermöglichen eine quantitative und objektive Analyse des Sehnervenkopfes sowie der RNFL [107].

In unserer Studie wurde die RNFL-Dicke mittels HRT III und Stratus OCT ermittelt.

Die in dieser Dissertationsschrift beschriebenen ROC-Kurven für die mit dem HRT III und mit dem OCT gemessene RNFL-Dicke (siehe Abb. 25) weichen von den publizierten ROC-Kurven ab. Nach mehrfacher Überprüfung sind die in der Dissertationsschrift dargestellten ROC-Kurven und die dazugehörigen Daten korrekt.

#### 4.1.1 Konfokale Laser Scanning Tomographie (HRT)

In einigen Studien konnte bereits gezeigt werden, dass der HRT Unterschiede in der RNFL-Dicke bei gesunden Augen und solchen mit frühen Glaukomstadien erkennen kann [42, 60, 108]. Desweiteren ist die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der Messungen mit dem HRT durch eine Vielzahl von Studien belegt worden [109-112]: Der mittlere Variationskoeffizient der stereometrischen Parameter lag bei 2,9 bis 5,2% [111] und der Reproduzierbarkeitskoeffizient bei 60,5 bis 99,4% [112]. Durch Untersuchungen an Primaten konnte zudem eine signifikante Korrelation zwischen der mittels HRT gemessenen RNFL-Dicke und der histologischen Nervenfasernzahl in Sehnerven nachgewiesen werden [113].

Zangwill et al. konnten zeigen, dass die RNFL-Dicke entlang des Sehnervenrandes (peripapillär) eine bessere Unterscheidung zwischen gesunden Augen und solchen mit frühem bis moderatem Glaukom ermöglicht als die parapapilläre RNFL-Dicke [108]. Auch in unserer Studie wurde die RNFL-Dicke peripapillär bestimmt.

Wir konnten einen signifikanten Unterschied zwischen der RNFL-Dicke von Glaukopatienten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe nachweisen. Diese Ergebnisse stimmen mit denen von Hatch et al. überein, die zeigen konnten, dass die HRT-Parameter „Randsaumvolumen“, „Exkavationsform“ und „mittlere RNFL-Dicke“ sowohl zwischen Okulärer Hypertension als auch einem präperimetrischen Glaukom und einem manifesten, morphologischen und funktionellen Glaukomschaden unterscheiden können [114].

Die Fläche unter der ROC-Kurve für das HRT III betrug in unserer Studie 0,703. Die Sensitivität ist jedoch mit 24,6% bei einer Spezifität von 90% bzw. mit 35,5% bei einer Spezifität von 80% eher gering. Medeiros et al. erhielten für die mittels HRT II gemessene mittlere RNFL-Dicke einen ähnlichen Wert für die Fläche unter der ROC-Kurve [115]. In ihrer Studie betrug die Fläche unter der ROC-Kurve 0,73. Die Sensitivität war jedoch mit 56% bei einer Spezifität von 85% höher als in unserer Studie. Dies lässt sich am ehesten durch den Einschluss von Glaukopatienten mit fortgeschritteneren Glaukomstadien erklären, während in unserer Studie präperimetrische Glaukomstadien untersucht wurden. Bei

Zangwill et al. betrug die Fläche unter der ROC-Kurve für die peripapilläre RNFL-Dicke 0,863 und die Sensitivität 68% bei einer Spezifität von 90% [108]. Die im Vergleich zu unseren Untersuchungen größere Fläche unter der ROC-Kurve und deutlich höhere Sensitivität bei Zangwill et al. könnte sowohl durch den Einschluss von Fällen mit moderatem Glaukomschaden als auch durch das signifikant höhere Alter der Glaukomgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe bedingt sein. Bei der Betrachtung der RNFL ist die Berücksichtigung des Alters von besonderer Wichtigkeit, da die RNFL-Dicke mit zunehmendem Alter abnimmt [107]. So beschrieben Jonas et al. mit zunehmendem Alter einen mittleren jährlichen Verlust von 4000 Nervenfasern [116]. Um diesen möglichen, einflussnehmenden Faktor zu vermeiden, wurde auf eine gleiche Altersstruktur in beiden Gruppen (Kontrollgruppe und Glaukompatienten) geachtet.

Die in unserer Studie eher niedrige Sensitivität der mit dem HRT gemessenen RNFL-Dicke bei einer festgelegten Spezifität von 80 bzw. 90% könnte durch eine deutliche Überschneidung der RNFL-Werte der Glaukompatienten mit denen der Kontrollgruppe erklärt werden (siehe Abb. 23). Ebenso verhielt es sich in einer Studie von Mardin et al., in der eine Gruppe mit präperimetrischen Glaukomen mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen wurde [60]. Es konnte eine hohe interindividuelle Variabilität der mit dem HRT erhobenen Sehnervenparameter beobachtet werden. In Folge dessen war die Sensitivität bei der Erkennung von präperimetrischen Glaukomen mit 26,5% bei einer Spezifität von 95% relativ gering. Für die Gruppe mit perimetrischem Glaukom hingegen betrug die Sensitivität der RNFL-Dicke 60,7% bei einer Spezifität von 95%. Dies zeigt wiederum, dass die Sensitivität des HRT mit der Ausprägung des Glaukomschadens zunimmt.

Auch bei Hatch et al. gab es signifikante Überschneidungen der RNFL-Werte zwischen den untersuchten Gruppen, so dass vorgeschlagen wurde, den klinischen Wert des HRT in Bezug auf das Glaukom eher in der Dokumentation und Verlaufsbeobachtung intraindividuelle Veränderungen, als im Vergleich eines Individuums mit feststehenden Normwerten zu sehen [114]. Die deutliche interindividuelle Variabilität der Sehnervenparameter in verschiedenen Studien könnte durch die Heterogenität der Papillenmerkmale in der Bevölkerung bedingt

sein [60]. Verschiedene Autoren konnten große interindividuelle Unterschiede der Papille innerhalb eines gesunden Probandenkollektivs nachweisen [117, 118]. Aber auch methodische Faktoren, wie die untersucherabhängige Definition der Konturlinie und die Nutzung einer daraus abgeleiteten Standardreferenzebene könnten die Variabilität der mit dem HRT gemessenen topographischen Parameter beeinflussen [119-121]. Um solche methodische Einflussfaktoren möglichst gering zu halten, wurde die Konturlinie in unserer Studie immer von demselben Untersucher gesetzt.

Zusammenfassend konnten wir mit dem HRT trotz einer hohen Variabilität der RNFL-Werte einen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit einem präperimetrischen Glaukom und einer gesunden Kontrollgruppe feststellen.

#### **4.1.2 Optische Kohärenztomographie (OCT)**

Verschiedene Autoren haben gezeigt, dass die mittels OCT gemessene RNFL-Dicke zu den besten Parametern gehört, um zwischen glaukomatösen und normalen Augen zu differenzieren [41, 100, 103, 104, 106]. Die Reproduzierbarkeit und Zuverlässigkeit des OCT wurde bereits durch mehrere Studien belegt [122-125]. Nach Budenz et al. liegt der Reproduzierbarkeitskoeffizient für die RNFL-Dicke bei 97-98% [123] und der Variabilitätskoeffizient bei 3,8-5,2% [126].

In unserer Studie unterschied sich die mittels OCT gemessene RNFL-Dicke der Glaukopatienten signifikant von der der gesunden Kontrollgruppe. Die Fläche unter der ROC-Kurve für das OCT betrug 0,886. Die Sensitivität lag bei 77,9% einer Spezifität von 90% bzw. bei 82,5% bei einer Spezifität von 80%. Andere Autoren konnten noch höhere Werte sowohl für die Fläche unter der ROC-Kurve als auch für die Sensitivität erzielen. Budenz et al. beschrieben für die mittlere RNFL-Dicke eine Fläche unter der ROC-Kurve von 0,966 und eine Sensitivität von 84% bei einer Spezifität von 98% [104]. Wollstein et al. gaben für die mittlere peripapilläre RNFL-Dicke eine Fläche unterhalb der ROC-Kurve von 0,94, sowie eine Sensitivität von 84,6% bei einer Spezifität von 95% an [100]. Bei Medeiros et al. lag die Fläche unterhalb der ROC-Kurve bei 0,91 und die Sensitivität bei 71% bei einer Spezifität von 95% [41]. Das Patientenkollektiv bei Budenz et al. bestand

aus 18 Patienten mit mildem, 21 Patienten mit moderatem und 24 Patienten mit schwerem Gesichtsfeldschaden. In der Studie von Wollstein et al. wurden 14 Patienten mit frühem, 10 Patienten mit moderatem und 13 Patienten mit schwerem Glaukomschaden eingeschlossen. Bei Medeiros et al. hatten 61 Patienten einen frühen, 15 einen moderaten und 12 einen schweren glaukombedingten Gesichtsfeldschaden. Die jeweils ermittelten Flächen unterhalb der ROC-Kurven spiegeln wider, dass die Sensitivität des OCT - ebenso wie die des HRT - vom untersuchten Patientenkollektiv abhängig ist und mit der Schwere des Glaukomschadens zunimmt [127]. In der Studie von Budenz et al. wurde zusätzlich eine separate Sensitivitätsanalyse für die 18 Patienten mit frühen glaukomatösen Gesichtsfelddefekten durchgeführt. In dieser Gruppe war die Sensitivität mit 78% deutlich niedriger als in der Gesamtgruppe (84% bei einer Spezifität von 98%) und entsprach somit unseren Werten [104].

Nouri-Mahdavi et al. stellten fest, dass die Genauigkeit des OCT bei der Erkennung von Patienten mit frühen Glaukomstadien (definiert durch Papillen- und Gesichtsfeldveränderungen) besser ist als bei der Erkennung von Patienten mit lediglich Glaukomverdacht (mit Papillenveränderungen bei normalen Gesichtsfeldbefunden) [103]. Die in unserer Studie im Vergleich zu den vorgenannten Studien geringere Fläche unterhalb der ROC-Kurve scheint dadurch erklärbar, dass Wollstein et al., Medeiros et al. und Budenz et al. verschiedene Stadien des Glaukoms in ihre Studien eingeschlossen haben, während in unserer Studie lediglich Patienten mit einem sehr frühen (präperimetrischen) Stadium des Glaukoms – entsprechend der Gruppe mit Glaukomverdacht aus der Studie von Nouri-Mahdavi et al. – berücksichtigt wurden. Die sehr große Fläche unterhalb der ROC-Kurve in der Studie von Budenz et al. könnte zusätzlich durch den großen Altersunterschied zwischen der Glaukomgruppe ( $86,4 \pm 12,8$  Jahre) und der Kontrollgruppe ( $42,8 \pm 14,6$  Jahre) beeinflusst worden sein. So ist hier allein aufgrund des niedrigeren Alters in der Kontrollgruppe von einer höheren RNFL-Dicke auszugehen als in der Glaukomgruppe.

Budenz et al. untersuchten in einer großen Querschnittstudie verschiedene Faktoren, die die mit dem OCT gemessene RNFL-Dicke beeinflussen könnten [128]: Dünnere RNFL-Messungen waren mit höherem Alter, höherer Achsenlänge

oder kleinerer Papillenfläche assoziiert. Bei einem Anstieg des Lebensalters um 10 Jahre, verringerte sich die gemessene RNFL-Dicke um etwa 2,0  $\mu\text{m}$ . Für jeden Millimeter höherer Achsenlänge war die gemessene RNFL-Dicke etwa 2,2  $\mu\text{m}$  dünner. Bei einer um einen Quadratmillimeter geringeren Papillenfläche wurde eine um etwa 3,3  $\mu\text{m}$  dünnere RNFL-Dicke gemessen. Es konnte kein Zusammenhang von gemessener RNFL-Dicke und Auge (rechts/links) oder Geschlecht nachgewiesen werden. Im Gegensatz zu Budenz et al. konnten Hougaard et al. in einer ähnlichen Studie keinen Einfluss der Papillenfläche auf die gemessene RNFL-Dicke [129] und Hoh et al. keine Abhängigkeit der mittleren RNFL-Dicke vom myopen sphärischen Äquivalent oder von der Achsenlänge nachweisen [130]. Während die Altersstruktur der Glaukomgruppe und der Kontrollgruppe in unserer Studie aufeinander abgestimmt war, wurden die Achsenlänge und die Papillenfläche nicht gesondert berücksichtigt. Hohe Refraktionsanomalien und Sehnervenanomalien wie ein schräger Sehnerveneintritt oder Makro- und Mikropapillen galten jedoch als Ausschlusskriterium.

Eine Limitation des OCT ist, dass peripapilläre Blutgefäße mit in die RNFL-Messungen mit einbezogen werden. Sie machen ca. 13% der mittleren RNFL-Dicke aus [131]. Bei einem zunehmenden Glaukomschaden mit Reduktion der Nervenfasern steigt dieser Anteil. Bei den von uns untersuchten Patienten gehen wir aufgrund des sehr frühen Stadiums zwar davon aus, dass der Anteil der Blutgefäße in der Glaukomgruppe ähnlich dem in der Kontrollgruppe war, aber dennoch könnte eine Schätzung und Berücksichtigung des Anteils der Blutgefäße zu genaueren Messungen führen und die Variabilität der Messungen reduzieren.

#### **4.1.3 Vergleich von OCT und HRT**

Eine gute Korrelation zwischen verschiedenen HRT- und OCT-Parametern wurde bereits beschrieben [132-134]. Auch wir konnten eine signifikante Korrelation zwischen der mittels HRT III und der mittels Stratus OCT 3 gemessenen RNFL-Dicke zeigen. In einer Studie von Mistlberger et al. korrelierte die mittels OCT gemessene mittlere RNFL-Dicke mit einer Reihe von mittels HRT gemessenen Sehnervenparametern (Cup-Disc-Ratio, Randsaumfläche, Randsaumvolumen,

RNFL und RNFL-Querschnitt) [132]. Auch Schuman et al. konnten sowohl zwischen HRT und OCT 2 als auch zwischen HRT und OCT 3 eine hohe statistisch signifikante Korrelation der Sehnervenparameter nachweisen [133]. Hoffmann et al. analysierten die Übereinstimmung von Heidelberg Retina Tomograph (HRT II), Retinal Thickness Analyzer (RTA) und Optischer Kohärenztomographie (Stratus OCT) bei der Messung von Sehnervenparametern. Sie fanden ebenfalls eine signifikante Korrelation zwischen HRT und OCT, wobei die mit dem HRT gemessene mittlere Papillenfläche signifikant geringer war als die mit dem OCT gemessene Papillenfläche (mittlerer Unterschied 0,18 mm<sup>2</sup>). Die 95%-Übereinstimmungsgrenzen reichten von -0,76 mm<sup>2</sup> bis 0,39 mm<sup>2</sup>. Dies zeigt, dass die beiden Untersuchungsmethoden trotz einer guten Korrelation nicht untereinander auswechselbar eingesetzt werden können [134]. Dies lässt sich auch dadurch erklären, dass das HRT und das OCT die retinale Nervenfaserschichtdicke auf unterschiedliche Weise messen. Das HRT schätzt die RNFL-Dicke anhand einer Referenzebene, die 50 µm unterhalb der Konturlinie am papillomakulären Bündel festgelegt wird, ab. Das OCT hingegen misst die RNFL-Dicke direkt anhand von Reflektivitätsänderungen [68]. Im Gegensatz zu uns und den zuvor aufgeführten Autoren konnten Medeiros et al. und Greaney et al. lediglich eine moderate zufallskorrigierte Übereinstimmung zwischen HRT und OCT zeigen [115, 135].

In vielen Studien, die das OCT und das HRT im Hinblick auf ihre Fähigkeit bei der Erkennung von Glaukomen miteinander verglichen haben, konnte keine diagnostische Überlegenheit einer der beiden Methoden nachgewiesen werden [101, 115, 135, 136]. Badala et al. beschreiben jedoch eine im Vergleich zum HRT bessere Sensitivität des OCT bei hoher Spezifität [137]. Dies deckt sich mit den Ergebnissen unserer Studie. Während das OCT eine Sensitivität von 77,9% bei einer Spezifität von 90% aufweist, beträgt die Sensitivität des HRT bei einer Spezifität von 90% lediglich 24,6%. Bei einer Spezifität von 80% hat das OCT eine Sensitivität von 81,5% und das HRT eine Sensitivität von 35,5%. Anhand der beiden ROC-Kurven lässt sich dies veranschaulichen (siehe Abb. 26). Während die ROC-Kurve des OCT direkt senkrecht ansteigt und dann flacher weiter läuft, steigt die ROC-Kurve des HRT zunächst weniger steil an. Bei einer Spezifität von



≤ 50% laufen die beiden ROC-Kurven annähernd auf gleichem Niveau. Dementsprechend ist die mittels OCT gemessene RNFL-Dicke mit einer Fläche unter der ROC-Kurve von 0,886 etwas besser geeignet, um zwischen Glaukompatienten und einer normalen Kontrollgruppe zu differenzieren, als die mittels HRT gemessene RNFL-Dicke mit einer Fläche unter der ROC-Kurve von 0,703. Auch die Überschneidung der RNFL-Werte der Glaukomgruppe mit denen der Kontrollgruppe war beim OCT wesentlich geringer ausgeprägt als beim HRT (siehe Abb. 24 und Abb. 25).

## **4.2 Funktionelle Diagnostik**

In dieser Studie wurden die Blau-Gelb-Perimetrie und die Mikroperimetrie als funktionelle diagnostische Verfahren eingesetzt. Dabei wurden als Gesichtsfeldindizes jeweils die Mittlere Sensitivität und der Mittlere Defekt analysiert. Die Mittlere Sensitivität nimmt bei Glaukompatienten im Verlauf der Glaukomprogression ab. Mit dem Mittleren Defekt verhält es sich genau anders herum; er nimmt bei einem fortschreitenden Glaukomschaden zu. Beide Indizes beinhalten die gleiche Information, da der Mittlere Defekt aus dem Vergleich der Mittleren Sensitivität mit altersentsprechenden Normwerten hergeleitet wird. Während die Mittlere Sensitivität altersabhängig ist, ist der Mittlere Defekt altersunabhängig und somit praktischer anzuwenden [74]. Daher wird in den meisten Studien lediglich der Mittlere Defekt analysiert.

In unserer Studie zeigte sich jeweils eine signifikante Korrelation zwischen der Mittleren Sensitivität und dem Mittleren Defekt in der Blau-Gelb-Perimetrie mit den entsprechenden Werten in der Mikroperimetrie. Während die Mittlere Sensitivität in allen Quadranten gut miteinander korrelierte, war die Korrelation des Mittleren Defekts nur in den beiden superioren Quadranten signifikant. Allerdings konnten weder die Blau-Gelb-Perimetrie noch die Mikroperimetrie einen signifikanten Unterschied zwischen Glaukompatienten und Kontrollgruppe nachweisen.

Die in dieser Dissertationsschrift beschriebenen ROC-Kurven für die mit der Blau-Gelb-Perimetrie und mit der Mikroperimetrie gemessene gesamte Mittlere Sensitivität und den gesamten Mittleren Defekt (siehe Abb. 26) weichen von den publizierten ROC-Kurven ab. Nach mehrfacher Überprüfung sind die in der

Dissertationsschrift dargestellten ROC-Kurven und die dazugehörigen Daten korrekt.

#### **4.2.1 Blau-Gelb-Perimetrie**

Frühere Studien konnten zeigen, dass die Blau-Gelb-Perimetrie frühe Gesichtsfeldausfälle im Rahmen eines Glaukoms erkennen und deren Progression vorhersagen kann [43, 76, 77, 82].

Zhong et al. untersuchten die diagnostische Fähigkeit der Blau-Gelb-Perimetrie bei Patienten mit präperimetrischem Glaukom [138]. In ihrer Studie konnte nur bei 42% der Patienten mit präperimetrischem Glaukom ein Gesichtsfeldverlust in der Blau-Gelb-Perimetrie nachgewiesen werden. Die Fläche unter der Kurve für den Mittleren Defekt betrug 0,665. Die Sensitivität für den Nachweis eines präperimetrischen Glaukoms bei einer Spezifität von 80% lag bei 43%. In unserer Studie war die Fläche unter der Kurve für den Mittleren Defekt mit 0,585 sogar noch etwas kleiner. Dementsprechend war auch die Sensitivität mit 36,4% bei einer Spezifität von 80% bzw. 22,7% bei einer Spezifität von 90% geringer als in der Studie von Zhong et al..

Im Gegensatz dazu erhielten Soliman et al. für den Mittleren Defekt in der Blau-Gelb-Perimetrie eine deutlich größere Fläche unter der ROC-Kurve (0,924 versus 0,585 in unserer Studie) [139]. Allerdings wurden bei Soliman et al. Glaukompatienten mit bereits vorhandenen, typisch glaukomatösen Gesichtsfelddefekten untersucht, während es sich in unserer Studie um Patienten mit präperimetrischem Glaukom handelte, bei denen noch keine typischen glaukomatösen Gesichtsfeldausfälle nachweisbar waren. Eine mögliche Erklärung liefert die Studie von Nomoto et al. [132]. Hier wurde der Einfluss des untersuchten Glaukomstadiums auf die Fläche unter der ROC-Kurve und auf die Sensitivität untersucht. Für Patienten mit Glaukomverdacht, die ähnliche Einschlusskriterien wie unsere Patienten mit präperimetrischem Glaukom hatten, betrug die Fläche unter der ROC-Kurve 0,64 und die Sensitivität 29% bei einer Spezifität von 95%. Für Patienten mit einem frühen Glaukomstadium betrug die Fläche unter der ROC-Kurve 0,88 und die Sensitivität 66% bei einer Spezifität von 90%. Bei einem moderaten Glaukomschaden hatte die Blau-Gelb-Perimetrie

bereits eine sehr hohe Fläche unter der ROC-Kurve von 0,99. Die Sensitivität bei einer Spezifität von 100% betrug 92%. Patienten mit fortgeschrittenem Glaukomschaden ließen sich mit Hilfe der Blau-Gelb-Perimetrie zu 100% von normalen Personen unterscheiden. Die Fläche unter der ROC-Kurve betrug 1,0. Mit Ausnahme der Patienten mit Glaukomverdacht unterschieden sich die Flächen unter der ROC-Kurve jeweils signifikant von 0,5 [132].

Zusätzlich zum Mittleren Defekt wurde in unserer Studie auch die Mittlere Sensitivität analysiert. Auch diese konnte mit einer ROC-Kurve von 0,586 und einer Sensitivität von 22,7% bei einer Spezifität von 90% bzw. 36,4% bei einer Spezifität von 80% nicht zwischen Patienten mit präperimetrischem Glaukom und gesunden Personen differenzieren.

Die mangelnde diagnostische Sensitivität der Blau-Gelb-Perimetrie für präperimetrische Glaukomstadien könnte – analog zum HRT – durch eine hohe interindividuelle Variabilität der Messwerte erklärt werden. In unserer Studie überschritten sich die Werte der Glaukopatienten deutlich mit denen der Kontrollgruppe, wobei die Standardabweichung jeweils in der Glaukomgruppe höher war (siehe Tabelle 6 und Tabelle 7). Die interindividuelle Variabilität der normalen Schwellenwerte ist bei der Blau-Gelb-Perimetrie durchschnittlich 2,7 mal so hoch bzw. nach Berücksichtigung des Einflusses der Absorption durch okuläre Medien durchschnittlich 1,9 mal so hoch wie bei der Weiß-Weiß-Perimetrie [140]. Daher haben die Normalwerte der in der Gerätesoftware integrierten Datenbank eine große Range, so dass gering ausgeprägte Gesichtsfelddefekte in der B/G-Perimetrie nicht als pathologisch gewertet und somit unterschätzt werden können. Zudem könnte die geringe Fallzahl in unserer Studie zu einer Unterschätzung der Sensitivität geführt haben.

Wie bei der Weiß-Weiß-Perimetrie konnte auch bei der Blau-Gelb Perimetrie ein Lerneffekt nachgewiesen werden. In einer Studie von Wild und Moss verbesserte sich die mittlere Empfindlichkeit unabhängig vom Alter oder von Erfahrungen mit der Weiß-Weiß-Perimetrie um ca. 6,5% gegenüber dem Ausgangswert [141]. Die Erstuntersuchung sollte daher nur immer mit Vorsicht interpretiert werden. Die mangelnde Vorerfahrung unserer Probanden mit der Blau-Gelb-Perimetrie könnte

zu einer scheinbar generalisierten retinalen Sensitivitätsminderung und so zu einer Unterschätzung von fokalen Gesichtsfelddefekten geführt haben. Desweiteren führen eine kataraktbedingte Absorption des kurzwelligen Lichts und Streuungseffekte zu einer Empfindlichkeitsreduktion in der Blau-Gelb-Perimetrie, die mit dem Alter zunimmt [142, 143]. Wild et al. beschrieben eine Sensitivitätsminderung um 1,5 bis 2,2 dB pro Lebensdekade [140]. Daher wurden in unsere Studie nur Probanden mit relativ klaren brechenden Medien bis einschließlich LOCS III - Grad 3 eingeschlossen. Andere Autoren wie z.B. Soliman et al. werteten für ihre Studien bereits eine Linsentrübung > Grad I nach dem LOCS-System als Ausschlusskriterium [139]. Da jedoch sowohl die Prävalenz des Glaukoms als auch die der Katarakt mit zunehmendem Alter ansteigen, gehen diese Erkrankungen häufig miteinander einher.

Wild et al. stellten fest, dass die Blau-Gelb-Perimetrie bei gesunden Augen etwa 15% mehr Zeit in Anspruch nimmt als die Weiß-Weiß-Perimetrie [140]. Mit zunehmendem Alter der Probanden verlängert sich die Untersuchungsdauer [140]. Um die Untersuchungsdauer zu verkürzen, wurden verschiedene kürzere Teststrategien entwickelt. Bengtsson et al. verglichen das von ihnen entwickelte SITA (Swedish Interactive Threshold Algorithm)-Programm mit dem älteren Test-Programm (full-threshold) des Humphrey Field Analyzer in Hinblick auf den Nachweis glaukomatöser Gesichtsfelddefekte mit der Blau-Gelb-Perimetrie. Sie fanden heraus, dass das um ca. 70% kürzere SITA-Testprogramm mindestens genau so sensitiv ist wie das längere „full-threshold“-Programm [144]. Auch in unserer Studie wurde mit der dynamischen Strategie des Octopus 101 Perimeters eine entsprechende, kürzere Teststrategie für die Blau-Gelb-Perimetrie angewandt, um Ermüdungseffekte zu verhindern bzw. zu reduzieren. Ermüdungseffekte wurden bei der Blau-Gelb-Perimetrie bisher nicht so intensiv untersucht wie bei der Weiß-Weiß-Perimetrie, es ist jedoch davon auszugehen, dass das deren Ausmaß gleich hoch oder aufgrund der längeren Untersuchungsdauer sogar höher sein kann als bei der konventionellen Perimetrie. Hinzu kommt, dass die Blau-Gelb-Perimetrie von Patienten häufig als anstrengender empfunden wird, da die blauen Stimuli auf dem intensiven gelben

Hintergrund für die Patienten schwieriger zu erkennen sind als Weiß-auf-Weiß Stimuli [145].

Einige Autoren haben die diagnostische Überlegenheit der Blau-Gelb-Perimetrie über die konventionelle Weiß-Weiß-Perimetrie in Frage gestellt: Soliman et al. beschreiben die Blau-Gelb-Perimetrie als deutlich weniger effizient bei der Erkennung von Gesichtsfelddefekten als die konventionelle Perimetrie oder die Frequenzverdopplungsperimetrie [139]. Su et al. konnten bei Patienten mit Glaukomverdacht keinen signifikanten Unterschied zwischen der Blau-Gelb-Perimetrie und der konventionellen Perimetrie feststellen [146]. Auch in einer prospektiven Studie von Bengtsson et al. war die diagnostische Sensitivität der konventionellen Perimetrie nicht signifikant niedriger als die der Blau-Gelb-Perimetrie [144].

Aufgrund der Vielzahl an Faktoren, die die klinische Anwendbarkeit der Blau-Gelb-Perimetrie reduzieren und der umstrittenen Überlegenheit gegenüber der konventionellen Standardperimetrie bleibt der Nutzen der Blau-Gelb-Perimetrie in der Glaukomfrüherkennung fraglich.

#### **4.2.2 Mikroperimetrie**

Der Einsatz der Mikroperimetrie in der Glaukomdiagnostik wurde bereits von einigen Autoren als Alternative zur standardisierten automatischen Perimetrie in Betracht gezogen und untersucht [44, 45, 94, 96].

Orzalesi et al. verglichen die Mikroperimetrie mit der automatischen Weiß-Weiß-Perimetrie bei 25 Patienten mit fokalem RNFL-Defekt [44]: Während die Mikroperimetrie bei allen Patienten eine retinale Sensitivitätsminderung im Bereich des RNFL-Defektes nachweisen konnte, war ein korrespondierender Gesichtsfelddefekt in der Weiß-Weiß-Perimetrie nur bei 14 Patienten vorhanden. Dabei korrelierte eine starke Sensitivitätsminderung > 5 dB in der Mikroperimetrie mit vorhandenen Gesichtsfelddefekten in der Weiß-Weiß-Perimetrie und eine leichte Sensitivitätsminderung zwischen 1 und 4 dB mit normalen Gesichtsfeldern in der Weiß-Weiß-Perimetrie. Diese Ergebnisse werden gestützt durch eine Studie vom Lima et al. die feststellten, dass die Mikroperimetrie bei glaukomatösen

Augen mit parazentralen Gesichtsfelddefekten nicht nur signifikant mit der standardisierten automatischen Perimetrie korreliert, sondern noch zusätzliche gering ausgeprägte Gesichtsfelddefekte aufdecken kann [45]. Die mikroperimetrischen Befunde stimmen dabei mit strukturellen Veränderungen im OCT überein [45].

Öztürk et al. untersuchten die Übereinstimmung zwischen der Mikroperimetrie und der Weiß-Weiß-Perimetrie beim Nachweis von makulären, glaukomatösen Gesichtsfelddefekten und konnten auch hier eine gute Korrelation zeigen [94]. Im Gegensatz zu den zuvor genannten Studien wurden in unsere Studie nur Patienten mit einem präperimetrischen Stadium eingeschlossen. Die Mikroperimetrie konnte ebenso wie die Weiß-Weiß-Perimetrie keinen signifikanten funktionellen Unterschied zwischen Glaukompatienten und der Kontrollgruppe nachweisen. Folglich war die Fähigkeit, zwischen gesunden und glaukomatösen Augen zu differenzieren, mit einer Fläche unterhalb der ROC-Kurve von 0,594 (mittlere Sensitivität) und 0,632 (mittlerer Defekt) gering ( $p$ -Wert jeweils  $> 0,05$ ).

Die Sensitivität der Mikroperimetrie bei einer Spezifität von 90% betrug 27,3% für die Mittlere Sensitivität und 29,1% für den Mittleren Defekt. Bei einer Spezifität von 80% betrug die Sensitivität 36,4% für die Mittlere Sensitivität und 40,0% für den Mittleren Defekt. Die jeweils etwas bessere Sensitivität des Mittleren Defekts lässt sich dadurch erklären, dass in diesem Wert bereits eine Alterskorrektur enthalten ist, während die Mittlere Sensitivität altersunabhängig ist [74]. Die niedrige Sensitivität der Mikroperimetrie in unserer Studie könnte dadurch bedingt sein, dass die RNFL-Defekte der von uns untersuchten Patienten zu diffus waren, um durch die Mikroperimetrie erkannt zu werden. Miglior stellte fest, dass der klinische Nutzen der Mikroperimetrie auf die Untersuchung von Patienten mit lokalisierten RNFL-Defekten beschränkt ist, da sie bei diffusen RNFL-Defekten keinen Vorteil gegenüber der Standardperimetrie bietet [95]. Auch Öztürk et al. erhielten für die mittels Mikroperimetrie gemessene makuläre Sensitivität nur eine geringe Fläche unterhalb der ROC-Kurve von 0,65 [94]. Die Ergebnisse dieser Studien lassen darauf schließen, dass die Mikroperimetrie allein zur Frühdiagnostik des Glaukoms eher ungeeignet zu sein scheint. Bei bereits vorhandenen lokalisierten, morphologischen Veränderungen und normalen Befunden in der

Standardperimetrie kann sie jedoch frühzeitig auch funktionelle Schädigungen erkennen. Dabei können spezielle, an den morphologischen Befund angepasste Prüfraster sinnvoll sein, wie sie z.B. in der Studie von Orzalesi et al. [44] verwendet wurden. Auch andere Prüfraster wurden für die Glaukomdiagnostik vorgeschlagen. Convento et al. konnten z.B. zeigen, dass die Mikroperimetrie mithilfe eines peripapillären Prüfrasters signifikante Unterschiede zwischen Glaukomaugen oder Augen mit okulärer Hypertension und einer Kontrollgruppe nachweisen konnte [147]. Im Bereich des oberen und unteren Papillenpols war die Mikroperimetrie dabei sogar sensitiver als die Messung der peripapillären RNFL-Dicke mittels OCT [147]. Der hohe diagnostische Wert der Mikroperimetrie wurde zusätzlich durch eine Fläche unterhalb der ROC-Kurve von 0,98 für die Erkennung von Patienten mit manifestem Glaukom bzw. 0,78 für die Erkennung von Patienten mit okulärer Hypertension belegt [147]. Im Gegensatz dazu konnten Sato et al. in einer ähnlichen Studie nur im Bereich großer Nervenfaserverluste (bei 6, 7, 8 und 11 Uhr) einen signifikanten Sensitivitätsunterschied zwischen der Glaukomgruppe und der Kontrollgruppe zeigen [148], so dass weitere Untersuchungen erforderlich sind, um den Nutzen eines peripapillären Prüfrasters zu evaluieren.

Weitere Untersuchungen zur Standardisierung der Mikroperimetrie in der Glaukomdiagnostik wären wünschenswert. Ein Problem dabei ist, dass unterschiedliche Mikroperimetrie-Geräte auf dem Markt sind: Das Scanning-Laser-Ophthalmoskop (SLO, Rodenstock, Ottobrunn) und das Mikroperimeter MP1 (Nidek, Padua, Italien). Es existiert noch kein einheitliches Untersuchungsprotokoll (Stimulusgröße, Stimulusleuchtdichte, Hintergrundleuchtdichte, Dichte der Testpunkte etc.) für Glaukompatienten. Da glaukombedingte RNFL-Defekte individuell verschiedene Formen annehmen können, ist die Festlegung eines standardisierten Prüfrasters allerdings schwierig. Bei dem von uns verwendeten zentralen 20°-Gesichtsfeld des MP1-Mikroperimeters sind für die peripheren Testpunkte keine Normaldaten verfügbar, so dass der mittlere Defekt für diese Testpunkte nicht berechnet werden kann. Periphere Gesichtsfelddefekte könnten dadurch übersehen werden. Desweiteren konnten auch für die Mikroperimetrie Lerneffekte nachgewiesen werden [149]. Dies könnte ein weiterer limitierender



Faktor in unserer Studie sein, da alle Mikroperimetrie-Untersuchungen Erstuntersuchungen waren.

Zusammenfassend scheint die Mikroperimetrie eine sinnvolle Zusatzdiagnostik bei Glaukompatienten mit lokalisierten RNFL-Defekten und normalen Standardgesichtsfeldern zu sein. Gegenüber der konventionellen Perimetrie bietet sie den Vorteil, dass bei Verlaufskontrollen wieder exakt dieselben Testpunkte funduskontrolliert untersucht werden können und so eine gezielte Progressionsbeurteilung möglich ist. Allerdings sind entsprechende Untersuchungsgeräte bisher eher gering verbreitet.

#### **4.2.3 Vergleich von Blau-Gelb-Perimetrie und Mikroperimetrie**

Aufgrund der unterschiedlichen Prüfraster des Octopus 101-Perimeters und des MP1-Perimeters stimmten die untersuchten Testpunkte in den beiden Gesichtsfelduntersuchungen nicht exakt miteinander überein. Während mit der Blau-Gelb-Perimetrie das zentrale 30°-Gesichtsfeld untersucht wurde, wurde mit der Mikroperimetrie lediglich das zentrale 20°-Gesichtsfeld untersucht. Auch die genaue Lage der Prüfpunkte zueinander war unterschiedlich. Dennoch wurden vergleichbare Areale durch die beiden Untersuchungen abgedeckt und für die statistische Auswertung nach Quadranten gemittelt. So konnten wir eine gute Korrelation zwischen Blau-Gelb-Perimetrie und Mikroperimetrie zeigen. Die diagnostische Sensitivität der Mikroperimetrie war im Vergleich zur Blau-Gelb-Perimetrie mit einer etwas größeren Fläche unter der ROC-Kurve geringfügig höher. Keines der beiden Perimetrieverfahren war jedoch geeignet, um Augen mit einem sehr frühen Glaukomstadium von gesunden Augen zu unterscheiden.

#### **4.3 Vergleich von morphologischer und funktioneller Diagnostik**

Die zeitliche Korrelation von morphologischen und funktionellen Veränderungen spielt bei der Bestimmung der besten Methode zur Glaukomdiagnostik und Progressionserkennung eine große Rolle. Logisch betrachtet, sollten sich die Schwellenwerte in der Gesichtsfelduntersuchung und die RNFL-Dicke proportional zueinander verhalten, da beide Parameter durch die Zahl der retinalen Ganglienzellen in dem entsprechenden Areal der Retina bestimmt werden [150].

Verschiedene Studien haben jedoch gezeigt, dass strukturelle Veränderungen des Sehnervenkopfes und der RNFL messbaren Gesichtsfeldveränderungen bei Glaukompatienten vorausgehen [7, 151-153]. Desweiteren konnte eine Verdünnung der RNFL in longitudinalen Untersuchungen eine spätere Progression des Gesichtsfeldverlustes vorhersagen [57, 154]. Auch histologische Untersuchungen ergaben, dass die glaukombedingten Ganglienzellverluste und Gesichtsfelddefekte nicht proportional zu einander verlaufen [155, 156]. Auch wenn sich noch keine oder nur geringe Sensitivitätsminderungen in der Gesichtsfelduntersuchung nachweisen lassen, kann es schon zu einem erheblichen Ganglienzellverlust gekommen sein. In einer Studie von Quigley et al. entsprach eine Sensitivitätsminderung um 5 dB innerhalb des zentralen 30°-Gesichtsfeldes bereits einem Verlust von 20% der retinalen Ganglienzellen; eine Sensitivitätsminderung um 10 dB entsprach einem Ganglienzellverlust von 40% [155]. Die Ergebnisse dieser Studie werden durch eine weitere histologische Studie von Harwerth et al. unterstützt die feststellten, dass bei Primaten Ganglienzellverluste bis zu 50% nur mit geringen Gesichtsfeldverlusten bis zu 6 dB einhergehen, währenddessen weiter fortgeschrittene Ganglienzellverluste eine systematischere Korrelation mit den Gesichtsfelddefekten zeigen [156]. Wollstein et al. untersuchten, ab welcher RNFL-Dicke eine Korrelation mit Gesichtsfeldveränderungen nachweisbar ist [157]: In einer „*broken stick*“-Analyse konnten sie bei einer mittleren RNFL-Dicke von 75,3 µm (17% unterhalb der altersentsprechenden RNFL-Dicke gesunder Augen) einen *tipping point* identifizieren, ab dem die funktionellen Veränderungen eine deutliche Assoziation mit den strukturellen Veränderungen zeigten. Bei einer RNFL-Dicke oberhalb des *tipping points* zeigte sich keine Assoziation mit Gesichtsfeldveränderungen. In vergleichbaren Studien fanden Kwon et al. und Ajtoni et al. bei einer RNFL-Dicke > 70 µm keine oder nur geringe Gesichtsfeldausfälle, während es bei einer Verdünnung der RNFL unter 70 µm zu einer raschen Abnahme der Sensitivität kam [158, 159].

Es gibt auch Fälle, die sich bezüglich der zeitlichen Abfolge den zuvor genannten Studien genau entgegengesetzt verhalten. In Untersuchungen von Sehi et al. ging

eine Progression des Gesichtsfeldausfalls in 37% der Fälle dem Nachweis von strukturellen Veränderungen mittels OCT voraus [57].

Der Zusammenhang zwischen Ganglienzellverlust und Gesichtsfeldveränderungen variiert nicht nur mit dem Ausmaß des Glaukomschadens, sondern auch mit den benutzten Methoden, um diese Veränderungen zu erheben [54, 160]. Die Variabilität der Methode spielt dabei eine große Rolle: Besteht eine hohe Variabilität in der Normalbevölkerung, so muss eine Veränderung größer sein, um eine statistische Signifikanz zu erreichen [161]. Verschiedene Methoden zur Bestimmung der strukturellen und der funktionellen Progression wie das HRT, das OCT und die Perimetrie weisen daher nur eine geringe Übereinstimmung miteinander auf [59, 162, 163].

Ebenso beeinflusst die Skalierung der Parameter die Art ihrer Korrelation [164]. Harwerth et al. konnten z.B. anhand eines experimentellen Glaukommodells an Rhesusaffen zeigen, dass die gemessene Sensitivität in der Perimetrie eine lineare Korrelation mit der histologischen Zahl der retinalen Ganglienzellen aufweist, wenn beide Größen logarithmisch dargestellt werden [164].

#### **4.3.1 Vergleich zwischen RNFL-Dicke und Blau-Gelb-Perimetrie**

Mistlberger et al. konnten eine hohe Korrelation zwischen der mit dem HRT oder dem OCT gemessenen RNFL-Dicke und dem Mittleren Defekt in der achromatischen Perimetrie zeigen [132]. Auch Teesalu et al. beschreiben eine signifikante Korrelation des Mittleren Defekts in der Blau-Gelb-Perimetrie mit verschiedenen HRT-Parametern – darunter auch mit der RNFL [165]. Im Gegensatz dazu konnten wir in unserer Studie keine signifikante Korrelation zwischen der mittels HRT III oder Stratus OCT 3 gemessenen RNFL-Dicke und der Mittleren Sensitivität oder dem Mittleren Defekt in der Blau-Gelb-Perimetrie nachweisen. Das Patientenkollektiv der Arbeiten von Mistlberger et al. und Teesalu et al. unterschied sich jedoch dadurch von unserem Patientenkollektiv, dass fortgeschrittene Stadien des POWG eingeschlossen wurden, während wir lediglich Patienten im präperimetrischen Stadium untersucht haben. Sánchez-Galeana et al. fanden sogar eine topographische Korrelation der mittels OCT gemessenen RNFL-Dicke und der mittels Blau-Gelb-Perimetrie bestimmten

Gesichtsfelddefekte [166]. Allerdings wurden auch hier Patienten eingeschlossen, die bereits reproduzierbare Gesichtsfeldausfälle in der Blau-Gelb-Perimetrie hatten. Zhong et al. untersuchten ein mit unserer Studie vergleichbares Patientenkollektiv mit präperimetrischem Glaukom. Sie konnten zwar eine geringe signifikante Korrelation zwischen der Musterstandardabweichung in der Blau-Gelb-Perimetrie und der mittels Stratus OCT gemessenen durchschnittlichen RNFL-Dicke zeigen, zwischen dem Mittleren Defekt in der Blau-Gelb-Perimetrie und verschiedenen OCT-Parametern gab es jedoch, in Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen, keinen signifikanten Zusammenhang [138]. Die fehlende Korrelation der Blau-Gelb-Perimetrie mit den morphologischen Verfahren in unserer Studie könnte sich durch eine geringere Sensitivität der Blau-Gelb-Perimetrie für sehr frühe Glaukomstadien erklären lassen. Dies spiegelt sich auch in den ROC-Kurven der entsprechenden Methoden wieder. Zudem wirkt sich die hohe interindividuelle Variabilität der Blau-Gelb-Perimetrie negativ auf ihre Sensitivität aus [140]. Ebenso könnte die geringe Sensitivität der Blau-Gelb-Perimetrie durch die geringe Fallzahl in unserer Studie bedingt sein.

#### **4.3.2 Vergleich zwischen RNFL-Dicke und Mikroperimetrie**

Sato et al. führten OCT-Messungen und eine peripapilläre mikroperimetrische Untersuchung an Glaukompatienten und einer gesunden Kontrollgruppe durch. Während die peripapilläre RNFL-Dicke bei Glaukompatienten zirkulär dünner war als bei der Kontrollgruppe, war die mittels Mikroperimetrie gemessene retinale Sensitivität nur bei 6, 7, 8 und 11 Uhr signifikant geringer als die der Kontrollgruppe [148]. Eine signifikante Korrelation zwischen den mittels Mikroperimetrie gemessenen Gesichtsfelddefekten und der RNFL-Dicke zeigte sich nur im unteren temporalen Papillenbereich, wo auch die Atrophie der RNFL größer war als in den anderen Papillenbereichen [148]. Auch in unserer Studie ließ sich bei Unterteilung des Gesichtsfeldes in einzelne Quadranten nicht für alle Quadranten eine Korrelation zwischen morphologischen und funktionellen Parametern nachweisen. Während sich eine Korrelation zwischen Mikroperimetrie und OCT 3 wie bei Sato et al. nur im inferior temporalen Quadranten zeigte, bestand zwischen Mikroperimetrie und HRT III eine Korrelation in beiden superioren Quadranten. Diese Diskrepanz könnte dadurch bedingt sein, dass das

OCT 3 und das HRT III die retinale Nervenfaserschichtdicke auf unterschiedliche Art und Weise messen: Das OCT misst den Abstand zwischen retinalem Pigmentepithel und der Retinaoberfläche, das HRT hingegen den Abstand der peripapillären Höhenkonturlinie zu einer definierten Referenzebene [132]. Jonas et al. beschreiben, dass es bei der Glaukomprogression zunächst zu einer Schädigung des inferotemporalen Papillenbereichs, gefolgt vom superotemporalen, temporal horizontalen, nasal inferioren und schließlich nasal superioren Bereich kommt [167]. Dadurch ließe sich die Korrelation zwischen Mikroperimetrie und OCT im inferotemporalen Quadranten erklären: Da dies der Bereich ist, der am frühesten geschädigt wird, wird hier auch als erstes eine Korrelation sichtbar. Im Falle von fokalen RNFL-Defekten konnten Orzalesi et al. entsprechende lokalisierte Bereiche mit verminderter Sensitivität in der Mikroperimetrie nachweisen [44]. Da sowohl Sato et al. als auch Orzalesi et al. Glaukmpatienten mit bereits vorhandenen, morphologisch erkennbaren Glaukomschäden untersuchten, ist es schwer, eine Aussage bezüglich des zeitlichen Zusammenhangs mit Ausfällen in der Mikroperimetrie zu treffen. Die Ergebnisse von Sato et al. lassen vermuten, dass morphologische Schäden mittels OCT früher nachweisbar sind als entsprechende funktionelle Schäden mittels Mikroperimetrie, da in Bereichen mit bereits eingetretener RNFL-Verdünnung noch kein funktioneller Schaden nachweisbar war [148]. Im Gegensatz dazu konnten Convento et al. zeigen, dass die mittels Mikroperimetrie bestimmte peripapilläre Lichtempfindlichkeit in den superioren und inferioren Papillenbereichen bei Glaukmpatienten und Patienten mit okulärer Hypertension sogar stärker verändert ist als die Morphologie, und die Mikroperimetrie damit einen möglicherweise beginnenden Glaukomschaden schon früher detektieren kann als die OCT [147]. In unserer Studie zeigte sich bei präperimetrischen Glaukmpatienten zwar eine gute Korrelation zwischen Mittlerer Sensitivität in der Mikroperimetrie und der RNFL-Dicke, bezüglich der diagnostischen Sensitivität war die Mikroperimetrie den morphologischen Verfahren jedoch unterlegen (siehe ROC-Kurven, S. 60).

#### 4.3.4 Probleme beim Vergleich von morphologischer und funktioneller Diagnostik

Der Vergleich von morphologischer und funktioneller Glaukomdiagnostik wird durch verschiedene Faktoren erschwert: Sowohl für die Beurteilung der Sensitivität und der Spezifität verschiedener diagnostischer Verfahren als auch für die Beurteilung der Korrelation von morphologischen und funktionellen Befunden spielen die Definition des Glaukoms, der Schweregrad der Erkrankung, die Einschlusskriterien und die verwendeten Untersuchungsmethoden und -parameter eine große Rolle [168]. Vor allem der Schweregrad der Glaukomerkrankung der untersuchten Patienten hat dabei einen entscheidenden Einfluss, da sich die Korrelation zwischen morphologischen und funktionellen Veränderungen im Laufe der Glaukomprogression verändert [54]. Je fortgeschrittener die Glaukomerkrankung ist, desto besser ist die Korrelation zwischen Morphologie und Funktion [157]. Zudem ist der zeitliche Zusammenhang zwischen Veränderungen des Sehnerven und des Gesichtsfelds sehr gering ausgeprägt [163]. Der Verlauf kann interindividuell verschieden sein: Meist scheinen die morphologischen Veränderungen früher detektierbar zu sein als die funktionellen [7, 151-153], aber auch umgekehrte Fälle wurden bereits beschrieben [57, 58]. Die Ergebnisse dieser Studie könnten dahingehend limitiert sein, dass morphologische Veränderungen bereits als Einschlusskriterium galten, während dessen mit den Standardmethoden noch keine funktionellen Veränderungen nachweisbar waren. Dies könnte zu einer besseren diagnostischen Sensitivität der morphologischen Verfahren in unserer Studie beigetragen haben.

Wir vermuten, dass es – analog zur Weiß-Weiß-Perimetrie – auch für die Blau-Gelb-Perimetrie und für die Mikroperimetrie einen *tipping point* gibt, ab dem eine gute Korrelation zwischen morphologischen und funktionellen Parametern zu beobachten ist. Nach unserem Kenntnisstand gibt es jedoch bisher keine Studien, die dies für die Blau-Gelb-Perimetrie oder für die Mikroperimetrie untersucht haben. Da es sich bei unserem Patientenkollektiv um Patienten ohne Gesichtsfeldausfälle in der konventionellen Perimetrie handelt, können wir davon ausgehen, dass der *tipping point* noch nicht erreicht und die Korrelation daher noch nicht signifikant ist. Die mittleren RNFL-Werte der von uns untersuchten

Glaukompatienten (HRT: 210  $\mu\text{m}$ , OCT: 240  $\mu\text{m}$  (siehe Tabelle 5, S. 52)) liegen weit oberhalb der für die Weiß-Weiß-Perimetrie als *tipping point* beschriebenen RNFL-Werte von 70  $\mu\text{m}$  bzw. 75,3  $\mu\text{m}$  [157-159]. Aufgrund der Vielzahl an unterschiedlichen Instrumenten und einer noch größeren Zahl an unterschiedlichen Scanprogrammen zur Bestimmung der RNFL-Dicke scheint ein direkter Vergleich mit (auf unterschiedliche Art und Weise) festgelegten RNFL-Werten aber eher schwierig.

Die Vergleichbarkeit von Gesichtsfeldbefunden mit morphologischen Parametern wird weiterhin dadurch eingeschränkt, dass es sich bei den morphologischen Verfahren um objektive Messmethoden handelt, während die Gesichtsfelduntersuchung immer subjektiv ist. Sie erfordert eine gute Mitarbeit seitens des Patienten und kann durch viele Faktoren, wie z.B. Lern- und Ermüdungseffekte beeinflusst werden [141, 149, 169]. Da die strukturellen und funktionellen Veränderungen beim Glaukom als gemeinsame Ursache den Verlust von retinalen Ganglienzellen haben, wird bei den verschiedenen Diagnoseverfahren jeweils indirekt die Zahl der Ganglienzellen bzw. deren Funktion überprüft. Dabei repräsentiert die peripapilläre RNFL die Ganglienzellen der gesamten Netzhaut, bei der Gesichtsfelduntersuchung werden allerdings nur diejenigen Ganglienzellen an den jeweils getesteten Prüfpunkten berücksichtigt. Die Verteilung der Prüfpunkte bei der Gesichtsfelduntersuchung variiert je nach dem angewandten Testmuster und entspricht nicht der Verteilung der retinalen Ganglienzellen in der Retina [170]. Bereiche mit einem verdichteten Prüfraster werden bei der Gesichtsfeldauswertung im Vergleich zu anderen Bereichen überrepräsentiert. In diesen Netzhautbereichen ist auch das Signal-zu-Rausch-Verhältnis besser als in den übrigen Netzhautbereichen, so dass hier meist eine bessere Korrelation mit den korrespondierenden RNFL-Sektoren besteht [171]. Die RNFL-Sektoren repräsentieren dabei nicht eins-zu-eins einen Gesichtsfeldbereich, sondern die verschiedenen Gesichtsfeldbereiche überschneiden sich in den RNFL-Sektoren [171]. Auch die Größe der rezeptiven Felder spielt eine Rolle bei der Korrelation von Gesichtsfeldbefunden mit morphologischen Veränderungen. In Netzhautbereichen mit einer hohen Ganglienzellredundanz treten Gesichtsfeldausfälle erst später auf, als in



Bereichen mit einer geringen Ganglienzelldichte. Daraus folgt, dass in solchen Fällen morphologische Veränderungen des Sehnervenkopfes und der peripapillären RNFL früher auftreten können als funktionelle Veränderungen. Dies entspricht einem präperimetrischem Glaukom. Laut Harwerth et al. repräsentiert das präperimetrische Glaukom jedoch keine Dekorrelation des Zusammenhangs zwischen Struktur und Funktion, sondern ist durch die im Vergleich zu RNFL-Messungen geringere Sensitivität der Perimetrie für kleine neuronale Verluste bedingt [150]. Diese Sensitivitätsunterschiede erklärt Harwerth dadurch, dass der Zusammenhang zwischen visueller Sensitivität und neuronalen Detektoren (Ganglienzellen) am ehesten logarithmisch zu beschreiben ist, während die RNFL-Dicke einer linearen Funktion der Zahl der Axone entspricht [150]. Durch den linearen Zusammenhang ergibt sich eine höhere Sensitivität für geringe Veränderungen bei einer niedrigeren Auflösung im oberen Bereich der Messungen [164]. Als weiteren Grund für die geringere Sensitivität der Perimetrie für frühe glaukombedingte Defekte gibt Harwerth die im Vergleich zu morphologischen Verfahren höhere interindividuelle Variabilität an [150]. Für die Quantifikation von fortgeschrittenen glaukomatösen Defekten und deren Progression ist die Perimetrie jedoch aufgrund ihrer großen dynamischen Breite besser geeignet als die RNFL-Messung [150].

Im Gegensatz zu vielen anderen Studien wurden in unserer Studie lediglich Patienten mit einem präperimetrischen Glaukomstadium eingeschlossen, um den diagnostischen Wert der verschiedenen Untersuchungsverfahren speziell für diese Patientengruppe zu evaluieren. Es gibt jedoch bisher nur wenige prospektive Langzeitstudien zum Vergleich der morphologischen und funktionellen Diagnostik präperimetrischer Glaukome. Da die Patienten auch in unserer Studie lediglich zu einem Zeitpunkt untersucht wurden, lässt sich keine Aussage über die Progression treffen. Desweiteren sollten Studien mit einer höheren Fallzahl durchgeführt werden, um die Beobachtungen unserer Studie zu erhärten.



## 5. Schlussfolgerungen

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die von uns untersuchten morphologischen Diagnoseverfahren, das HRT III und das Stratus OCT, besser für die Diagnose eines präperimetrischen Glaukoms geeignet sind, als die funktionellen Diagnoseverfahren Blau-Gelb-Perimetrie und Mikroperimetrie. Dabei weisen sowohl die beiden morphologischen Verfahren als auch die beiden funktionellen Verfahren eine gute Korrelation miteinander auf. Dennoch können diese aufgrund unterschiedlicher Messmethoden mit unterschiedlichen Normwerten, Sensitivitäten etc. nicht untereinander auswechselbar eingesetzt werden.

Sowohl das HRT III als auch das Stratus OCT sind geeignet, um zwischen Patienten mit einem präperimetrischen Glaukom und einer gesunden Kontrollgruppe zu differenzieren. Im Vergleich dieser beiden Methoden schnitt das OCT in Bezug auf den diagnostischen Wert etwas besser ab als das HRT III. Im Gegensatz zu den morphologischen Verfahren sind weder die Mikroperimetrie noch die Blau-Gelb-Perimetrie in der Lage, Patienten mit einem präperimetrischen Glaukom (in der Weiß-Weiß-Perimetrie) von einer gesunden Kontrollgruppe abzugrenzen. Die niedrigere Sensitivität der funktionellen Verfahren könnte unter anderem durch eine höhere Variabilität der Normwerte bedingt sein. Die Mikroperimetrie hat dabei eine etwas höhere diagnostische Sensitivität als die Blau-Gelb-Perimetrie. Während wir zwischen der Blau-Gelb-Perimetrie und der mittels HRT und OCT bestimmten RNFL-Dicke keine signifikante Korrelation nachweisen konnten, zeigte sich zwischen der Mikroperimetrie und der RNFL-Dickenmessung mit beiden Verfahren, OCT und HRT III, eine gute Korrelation.

Da heutzutage eine Vielzahl von morphologischen und funktionellen Verfahren verfügbar ist und sich diese zudem rapide weiterentwickeln, ist es schwer, einen generellen Vergleich von morphologischer und funktioneller Glaukomdiagnostik anzustellen. In den letzten Jahren ging die Entwicklung der morphologischen Verfahren den funktionellen Verfahren voraus, so dass sie diesen zurzeit besonders bei der Frühdiagnostik von Glaukomen überlegen sind. Da jedoch beide Verfahren weitgehend unabhängige Informationen über glaukomatöse

Veränderungen und deren Progression liefern [163], sollten möglichst beide Arten der Glaukomerkennung parallel eingesetzt und in der Zusammenschau ausgewertet werden. Hierdurch kann die Sicherheit bei der Diagnosestellung und Progressionsbeurteilung eines Glaukoms erhöht werden.

## Literatur und Quellenverzeichnis

1. Foster, P.J., et al., *The definition and classification of glaucoma in prevalence surveys*. Br J Ophthalmol, 2002. **86**(2): p. 238-42.
2. Lang, G.K., *Augenheilkunde*. 3 ed. 2004, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
3. Jacobs, G.H., *Primate photopigments and primate color vision*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1996. **93**(2): p. 577-81.
4. Minckler, D.S., *The organization of nerve fiber bundles in the primate optic nerve head*. Arch Ophthalmol, 1980. **98**(9): p. 1630-6.
5. Radius, R.L. and D.R. Anderson, *The course of axons through the retina and optic nerve head*. Arch Ophthalmol, 1979. **97**(6): p. 1154-8.
6. Quigley, H.A. and E.M. Addicks, *Quantitative studies of retinal nerve fiber layer defects*. Arch Ophthalmol, 1982. **100**(5): p. 807-14.
7. Sommer, A., et al., *Clinically detectable nerve fiber atrophy precedes the onset of glaucomatous field loss*. Arch Ophthalmol, 1991. **109**(1): p. 77-83.
8. Grehn, F., *Augenheilkunde*. 30 ed. 2008, Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
9. American Academy of Ophthalmology Glaucoma Panel, *Preferred Practice Pattern Guidelines. Primary Open Angle Glaucoma*. 2010, San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology.
10. Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. und Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V., *Leitlinie Nr. 15 a: Primäres chronisches Offenwinkelglaukom, Normaldruckglaukom und Okuläre Hypertension*. 2006.
11. Quigley, H.A., *Glaucoma*. Lancet, 2011. **377**(9774): p. 1367-77.
12. Kass, M.A., et al., *The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma*. Arch Ophthalmol, 2002. **120**(6): p. 701-13; discussion 829-30.
13. Dietlein, T.S., M.M. Hermann, and J.F. Jordan, *The medical and surgical treatment of glaucoma*. Dtsch Arztebl Int, 2009. **106**(37): p. 597-605; quiz 606.
14. Kriegelstein G.K. et al., *Glaukom 2006. Eine Konsensuskonferenz*. 2007, Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
15. Quigley, H.A., *Number of people with glaucoma worldwide*. Br J Ophthalmol, 1996. **80**(5): p. 389-93.
16. Tuck, M.W. and R.P. Crick, *The age distribution of primary open angle glaucoma*. Ophthalmic Epidemiol, 1998. **5**(4): p. 173-83.
17. Quigley, H.A. and S. Vitale, *Models of open-angle glaucoma prevalence and incidence in the United States*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1997. **38**(1): p. 83-91.
18. Sommer, A., et al., *Relationship between intraocular pressure and primary open angle glaucoma among white and black Americans. The Baltimore Eye Survey*. Arch Ophthalmol, 1991. **109**(8): p. 1090-5.
19. Weih, L.M., et al., *Prevalence and predictors of open-angle glaucoma: results from the visual impairment project*. Ophthalmology, 2001. **108**(11): p. 1966-72.
20. Leske, M.C., *Ocular perfusion pressure and glaucoma: clinical trial and epidemiologic findings*. Curr Opin Ophthalmol, 2009. **20**(2): p. 73-8.
21. Tielsch, J.M., et al., *Hypertension, perfusion pressure, and primary open-angle glaucoma. A population-based assessment*. Arch Ophthalmol, 1995. **113**(2): p. 216-21.
22. Nickells, R.W., et al., *Under pressure: cellular and molecular responses during glaucoma, a common neurodegeneration with axonopathy*. Annu Rev Neurosci, 2012. **35**: p. 153-79.

23. Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. und Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V., *Leitlinie Nr. 15 c: Detektion des primären Offenwinkelglaukoms (POWG): Glaukom-Screening von Risikogruppen, Glaukomverdacht, Glaukomdiagnose*. 2006.
24. Leske, M.C., et al., *Incidence of open-angle glaucoma: the Barbados Eye Studies*. The Barbados Eye Studies Group. Arch Ophthalmol, 2001. **119**(1): p. 89-95.
25. Wolfs, R.C., et al., *Genetic risk of primary open-angle glaucoma. Population-based familial aggregation study*. Arch Ophthalmol, 1998. **116**(12): p. 1640-5.
26. Teikari, J.M., *Genetic factors in open-angle (simple and capsular) glaucoma. A population-based twin study*. Acta Ophthalmol (Copenh), 1987. **65**(6): p. 715-20.
27. Fingert, J.H., et al., *Analysis of myocilin mutations in 1703 glaucoma patients from five different populations*. Hum Mol Genet, 1999. **8**(5): p. 899-905.
28. Wiggs, J.L., *Genetic etiologies of glaucoma*. Arch Ophthalmol, 2007. **125**(1): p. 30-7.
29. Tielsch, J.M., et al., *Racial variations in the prevalence of primary open-angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey*. JAMA, 1991. **266**(3): p. 369-74.
30. Racette, L., et al., *Primary open-angle glaucoma in blacks: a review*. Surv Ophthalmol, 2003. **48**(3): p. 295-313.
31. Wong, T.Y., et al., *Refractive errors, intraocular pressure, and glaucoma in a white population*. Ophthalmology, 2003. **110**(1): p. 211-7.
32. Wu, S.Y., B. Nemesure, and M.C. Leske, *Glaucoma and myopia*. Ophthalmology, 2000. **107**(6): p. 1026-7.
33. Mitchell, P., et al., *Open-angle glaucoma and diabetes: the Blue Mountains eye study, Australia*. Ophthalmology, 1997. **104**(4): p. 712-8.
34. Bonovas, S., V. Peponis, and K. Filioussi, *Diabetes mellitus as a risk factor for primary open-angle glaucoma: a meta-analysis*. Diabet Med, 2004. **21**(6): p. 609-14.
35. Howell, G.R., R.T. Libby, and S.W. John, *Mouse genetic models: an ideal system for understanding glaucomatous neurodegeneration and neuroprotection*. Prog Brain Res, 2008. **173**: p. 303-21.
36. Heijl, A., et al., *Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial*. Arch Ophthalmol, 2002. **120**(10): p. 1268-79.
37. Gong, G., et al., *Genetic dissection of myocilin glaucoma*. Hum Mol Genet, 2004. **13 Spec No 1**: p. R91-102.
38. Leske, M.C., et al., *Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial*. Ophthalmology, 2007. **114**(11): p. 1965-72.
39. European Glaucoma Society, *Terminologie und Handlungsrichtlinien für die Glaukome*. Vol. 3. 2008, Savona, Italien: Editrice Dogma S.r.l.
40. Kanski J.J., *Klinische Ophthalmologie*. 6 ed. 2008, München: Elsevier GmbH.
41. Medeiros, F.A., et al., *Evaluation of retinal nerve fiber layer, optic nerve head, and macular thickness measurements for glaucoma detection using optical coherence tomography*. Am J Ophthalmol, 2005. **139**(1): p. 44-55.
42. Bathija, R., et al., *Detection of early glaucomatous structural damage with confocal scanning laser tomography*. J Glaucoma, 1998. **7**(2): p. 121-7.
43. Johnson, C.A., et al., *Blue-on-yellow perimetry can predict the development of glaucomatous visual field loss*. Arch Ophthalmol, 1993. **111**(5): p. 645-50.
44. Orzalesi, N., et al., *Microperimetry of localized retinal nerve fiber layer defects*. Vision Res, 1998. **38**(5): p. 763-71.
45. Lima, V.C., et al., *A comparison between microperimetry and standard achromatic perimetry of the central visual field in eyes with glaucomatous paracentral visual-field defects*. Br J Ophthalmol, 2010. **94**(1): p. 64-7.
46. Ehlers, N., T. Bramsen, and S. Sperling, *Applanation tonometry and central corneal thickness*. Acta Ophthalmol (Copenh), 1975. **53**(1): p. 34-43.

47. Ehlers, N., *On corneal thickness and intraocular pressure. II. A clinical study on the thickness of the corneal stroma in glaucomatous eyes.* Acta Ophthalmol (Copenh), 1970. **48**(6): p. 1107-12.
48. Barkana, Y., et al., *Clinical utility of intraocular pressure monitoring outside of normal office hours in patients with glaucoma.* Arch Ophthalmol, 2006. **124**(6): p. 793-7.
49. Bagga, H., J.H. Liu, and R.N. Weinreb, *Intraocular pressure measurements throughout the 24 h.* Curr Opin Ophthalmol, 2009. **20**(2): p. 79-83.
50. Leske, M.C., et al., *Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial.* Arch Ophthalmol, 2003. **121**(1): p. 48-56.
51. Martinez, A. and M. Sanchez, *Effects of dorzolamide 2% added to timolol maleate 0.5% on intraocular pressure, retrobulbar blood flow, and the progression of visual field damage in patients with primary open-angle glaucoma: a single-center, 4-year, open-label study.* Clin Ther, 2008. **30**(6): p. 1120-34.
52. Kirwan, J.F., P. Shah, and P.T. Khaw, *Diode laser cyclophotocoagulation: role in the management of refractory pediatric glaucomas.* Ophthalmology, 2002. **109**(2): p. 316-23.
53. Stein, J.D., et al., *Longitudinal rates of postoperative adverse outcomes after glaucoma surgery among medicare beneficiaries 1994 to 2005.* Ophthalmology, 2008. **115**(7): p. 1109-1116 e7.
54. Girkin, C.A., *Relationship between structure of optic nerve/nerve fiber layer and functional measurements in glaucoma.* Curr Opin Ophthalmol, 2004. **15**(2): p. 96-101.
55. Malik, R., W.H. Swanson, and D.F. Garway-Heath, *'Structure-function relationship' in glaucoma: past thinking and current concepts.* Clin Experiment Ophthalmol, 2012. **40**(4): p. 369-80.
56. Jonas, J.B., et al., *Predictive factors of the optic nerve head for development or progression of glaucomatous visual field loss.* Invest Ophthalmol Vis Sci, 2004. **45**(8): p. 2613-8.
57. Sehi, M., et al., *Retinal nerve fiber layer atrophy is associated with visual field loss over time in glaucoma suspect and glaucomatous eyes.* Am J Ophthalmol, 2013. **155**(1): p. 73-82 e1.
58. Medeiros, F.A., et al., *Prediction of functional loss in glaucoma from progressive optic disc damage.* Arch Ophthalmol, 2009. **127**(10): p. 1250-6.
59. Strouthidis, N.G., et al., *Optic disc and visual field progression in ocular hypertensive subjects: detection rates, specificity, and agreement.* Invest Ophthalmol Vis Sci, 2006. **47**(7): p. 2904-10.
60. Mardin, C.Y., et al., *Preperimetric glaucoma diagnosis by confocal scanning laser tomography of the optic disc.* Br J Ophthalmol, 1999. **83**(3): p. 299-304.
61. Kamal, D.S., et al., *Detection of optic disc change with the Heidelberg retina tomograph before confirmed visual field change in ocular hypertensives converting to early glaucoma.* Br J Ophthalmol, 1999. **83**(3): p. 290-4.
62. Baraibar, B., et al., *Preperimetric glaucoma assessment with scanning laser polarimetry (GDx VCC): analysis of retinal nerve fiber layer by sectors.* J Glaucoma, 2007. **16**(8): p. 659-64.
63. Jonas, J.B., *Biomorphometrie des Nervus Opticus.* Bücherei des Augenarztes. Vol. 120. 1989, Stuttgart: Enke. 1-184.
64. Shaffer, R.N., *Primary glaucomas. Gonioscopy, ophthalmoscopy and perimetry.* Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol, 1960. **64**: p. 112-27.
65. Chylack, L.T., Jr., et al., *The Lens Opacities Classification System III. The Longitudinal Study of Cataract Study Group.* Arch Ophthalmol, 1993. **111**(6): p. 831-6.
66. Girkin, C., *HRT-Fibel*, ed. M. Fingeret, J. Flanagan, and J. Liebmann. 2006, Heidelberg: Heidelberg Engineering.



67. Fingeret, M., *HRT Fibel*, ed. M. Fingeret, J.G. Flanagan, and J. Liebmann. 2006, Heidelberg: Heidelberg Engineering.
68. Burk, R.O., et al., *Development of the standard reference plane for the Heidelberg retina tomograph*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2000. **238**(5): p. 375-84.
69. Heidelberg Engineering, *Heidelberg retina tomograph glaucoma module: operating instructions software version 3.0*, 2005, Heidelberg Engineering: Heidelberg, Germany.
70. Huang, D., et al., *Optical coherence tomography*. Science, 1991. **254**(5035): p. 1178-81.
71. Jaffe, G.J. and J. Caprioli, *Optical coherence tomography to detect and manage retinal disease and glaucoma*. Am J Ophthalmol, 2004. **137**(1): p. 156-69.
72. Hee, M.R., et al., *Optical coherence tomography of the human retina*. Arch Ophthalmol, 1995. **113**(3): p. 325-32.
73. Thomas, D. and G. Duguid, *Optical coherence tomography--a review of the principles and contemporary uses in retinal investigation*. Eye (Lond), 2004. **18**(6): p. 561-70.
74. Weijland A., F.F., Bebie H., Flammer J., *Automated Perimetry*. Visual Field Digest. 5 ed. 2004: Haag-Streit AG.
75. Piltz-Seymour, J.R., O. Heath-Phillip, and S.M. Drance, *Duane's Ophthalmology*, W. Tasman and E.A. Jaeger, Editors. 2006, Lippincott Williams & Wilkins.
76. Johnson, C.A., et al., *Progression of early glaucomatous visual field loss as detected by blue-on-yellow and standard white-on-white automated perimetry*. Arch Ophthalmol, 1993. **111**(5): p. 651-6.
77. Sample, P.A., et al., *Short-wavelength color visual fields in glaucoma suspects at risk*. Am J Ophthalmol, 1993. **115**(2): p. 225-33.
78. Lutze, M. and G.H. Bresnick, *Lens-corrected visual field sensitivity and diabetes*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1994. **35**(2): p. 649-55.
79. Nomura, R., et al., *Blue-on-yellow perimetry to evaluate S cone sensitivity in diabetics*. Ophthalmic Res, 2000. **32**(2-3): p. 69-72.
80. Plummer, D.J., et al., *Visual field loss in HIV-positive patients without infectious retinopathy*. Am J Ophthalmol, 1996. **122**(4): p. 542-9.
81. Keltner, J.L. and C.A. Johnson, *Short-wavelength automated perimetry in neuro-ophthalmologic disorders*. Arch Ophthalmol, 1995. **113**(4): p. 475-81.
82. Girkin, C.A., et al., *Short-wavelength automated perimetry and standard perimetry in the detection of progressive optic disc cupping*. Arch Ophthalmol, 2000. **118**(9): p. 1231-6.
83. Racette, L. and P.A. Sample, *Short-wavelength automated perimetry*. Ophthalmol Clin North Am, 2003. **16**(2): p. 227-36, vi-vii.
84. Stiles, W., *The directional sensitivity of the retina and the spectral sensitivities of the rods and cones*. Proc R Soc B, 1939. **127**: p. 64-105.
85. Erb, C., *Bedeutung der Blau-Gelb-Perimetrie für die Frühdiagnostik eines Glaukomschadens*. MedReview, 2007. **02/2007**: p. 9-11.
86. Dacey, D.M. and B.B. Lee, *The 'blue-on' opponent pathway in primate retina originates from a distinct bistratified ganglion cell type*. Nature, 1994. **367**(6465): p. 731-5.
87. Quigley, H.A., G.R. Dunkelberger, and W.R. Green, *Chronic human glaucoma causing selectively greater loss of large optic nerve fibers*. Ophthalmology, 1988. **95**(3): p. 357-63.
88. Sample, P.A., et al., *Optimum parameters for short-wavelength automated perimetry*. J Glaucoma, 1996. **5**(6): p. 375-83.
89. Demirel, S. and C.A. Johnson, *Isolation of short-wavelength sensitive mechanisms in normal and glaucomatous visual field regions*. J Glaucoma, 2000. **9**(1): p. 63-73.
90. Flammer, J., et al., *Quantification of glaucomatous visual field defects with automated perimetry*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1985. **26**(2): p. 176-81.
91. Rohrschneider, K., S. Bultmann, and C. Springer, *Use of fundus perimetry (microperimetry) to quantify macular sensitivity*. Prog Retin Eye Res, 2008. **27**(5): p. 536-48.

92. Springer, C., et al., *Fundus perimetry with the Micro Perimeter 1 in normal individuals: comparison with conventional threshold perimetry*. *Ophthalmology*, 2005. **112**(5): p. 848-54.
93. Midena, E., *Microperimetry*. *Arch Soc Esp Oftalmol*, 2006. **81**(4): p. 183-6.
94. Ozturk, F., et al., *A comparison among Humphrey field analyzer, Microperimetry, and Heidelberg Retina Tomograph in the evaluation of macula in primary open angle glaucoma*. *J Glaucoma*, 2008. **17**(2): p. 118-21.
95. Miglior, S., *Microperimetry and glaucoma*. *Acta Ophthalmol Scand Suppl*, 2002. **236**: p. 19.
96. Okada, K., et al., *Alternative method of evaluating visual field deterioration in very advanced glaucomatous eye by microperimetry*. *Jpn J Ophthalmol*, 2003. **47**(2): p. 178-81.
97. Sabates, N.R., *The MP-1 Microperimeter Clinical Applications in Retinal Pathologies*. *Highlights of Ophthalmology*, 2005. **33**(4): p. 12-17.
98. Weiß, C., *Basiswissen Medizinische Statistik*. Vol. 4. 2008, Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
99. Townsend, K.A., G. Wollstein, and J.S. Schuman, *Imaging of the retinal nerve fibre layer for glaucoma*. *Br J Ophthalmol*, 2009. **93**(2): p. 139-43.
100. Wollstein, G., et al., *Comparison of three optical coherence tomography scanning areas for detection of glaucomatous damage*. *Am J Ophthalmol*, 2005. **139**(1): p. 39-43.
101. Pueyo, V., et al., *Diagnostic ability of the Heidelberg retina tomograph, optical coherence tomograph, and scanning laser polarimeter in open-angle glaucoma*. *J Glaucoma*, 2007. **16**(2): p. 173-7.
102. Schuman, J.S., et al., *Quantification of nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous eyes using optical coherence tomography*. *Arch Ophthalmol*, 1995. **113**(5): p. 586-96.
103. Nouri-Mahdavi, K., et al., *Identifying early glaucoma with optical coherence tomography*. *Am J Ophthalmol*, 2004. **137**(2): p. 228-35.
104. Budenz, D.L., et al., *Sensitivity and specificity of the StratusOCT for perimetric glaucoma*. *Ophthalmology*, 2005. **112**(1): p. 3-9.
105. Kanamori, A., et al., *Evaluation of the glaucomatous damage on retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography*. *Am J Ophthalmol*, 2003. **135**(4): p. 513-20.
106. Bowd, C., et al., *Detecting early glaucoma by assessment of retinal nerve fiber layer thickness and visual function*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2001. **42**(9): p. 1993-2003.
107. Anton, A., et al., *Usefulness of optical coherence tomography parameters of the optic disc and the retinal nerve fiber layer to differentiate glaucomatous, ocular hypertensive, and normal eyes*. *J Glaucoma*, 2007. **16**(1): p. 1-8.
108. Zangwill, L.M., et al., *Heidelberg retina tomograph measurements of the optic disc and parapapillary retina for detecting glaucoma analyzed by machine learning classifiers*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004. **45**(9): p. 3144-51.
109. Chauhan, B.C., et al., *Test-retest variability of topographic measurements with confocal scanning laser tomography in patients with glaucoma and control subjects*. *Am J Ophthalmol*, 1994. **118**(1): p. 9-15.
110. Cioffi, G.A., et al., *Confocal laser scanning ophthalmoscope. Reproducibility of optic nerve head topographic measurements with the confocal laser scanning ophthalmoscope*. *Ophthalmology*, 1993. **100**(1): p. 57-62.
111. Rohrschneider, K., et al., *Reproducibility of the optic nerve head topography with a new laser tomographic scanning device*. *Ophthalmology*, 1994. **101**(6): p. 1044-9.
112. Mikelberg, F.S., K. Wijsman, and M. Schulzer, *Reproducibility of topographic parameters obtained with the heidelberg retina tomograph*. *J Glaucoma*, 1993. **2**(2): p. 101-3.



113. Yucel, Y.H., et al., *Relationship of optic disc topography to optic nerve fiber number in glaucoma*. Arch Ophthalmol, 1998. **116**(4): p. 493-7.
114. Hatch, W.V., et al., *Laser scanning tomography of the optic nerve head in ocular hypertension and glaucoma*. Br J Ophthalmol, 1997. **81**(10): p. 871-6.
115. Medeiros, F.A., et al., *Comparison of the GDx VCC scanning laser polarimeter, HRT II confocal scanning laser ophthalmoscope, and stratus OCT optical coherence tomograph for the detection of glaucoma*. Arch Ophthalmol, 2004. **122**(6): p. 827-37.
116. Jonas, J.B., et al., *Human optic nerve fiber count and optic disc size*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1992. **33**(6): p. 2012-8.
117. Jonas, J.B., et al., *Variability of the real dimensions of normal human optic discs*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 1988. **226**(4): p. 332-6.
118. Funk, J., T. Dieringer, and F. Grehn, *[Normal values of various papillary parameters and correlation to papillary size]*. Fortschr Ophthalmol, 1990. **87**(2): p. 153-7.
119. Orgul, S., G.A. Croffi, and E.M. Van Buskirk, *Variability of contour line alignment on sequential images with the Heidelberg Retina Tomograph*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 1997. **235**(2): p. 82-6.
120. Swindale, N.V., et al., *Automated analysis of normal and glaucomatous optic nerve head topography images*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2000. **41**(7): p. 1730-42.
121. Greenfield, D.S., *Optic nerve and retinal nerve fiber layer analyzers in glaucoma*. Curr Opin Ophthalmol, 2002. **13**(2): p. 68-76.
122. Olmedo, M., et al., *Reproducibility of optic nerve head measurements obtained by optical coherence tomography*. Eur J Ophthalmol, 2005. **15**(4): p. 486-92.
123. Budenz, D.L., et al., *Reproducibility of retinal nerve fiber thickness measurements using the stratus OCT in normal and glaucomatous eyes*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2005. **46**(7): p. 2440-3.
124. Pueyo, V., et al., *[Reproducibility of optic nerve head and retinal nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography]*. Arch Soc Esp Oftalmol, 2006. **81**(4): p. 205-11.
125. Carpineto, P., et al., *Reliability of nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography in normal and glaucomatous eyes*. Ophthalmology, 2003. **110**(1): p. 190-5.
126. Budenz, D.L., et al., *Reproducibility of peripapillary retinal nerve fiber thickness measurements with stratus OCT in glaucomatous eyes*. Ophthalmology, 2008. **115**(4): p. 661-666 e4.
127. Medeiros, F.A., et al., *Influence of disease severity and optic disc size on the diagnostic performance of imaging instruments in glaucoma*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2006. **47**(3): p. 1008-15.
128. Budenz, D.L., et al., *Determinants of normal retinal nerve fiber layer thickness measured by Stratus OCT*. Ophthalmology, 2007. **114**(6): p. 1046-52.
129. Hougaard, J.L., et al., *Modelling the normal retinal nerve fibre layer thickness as measured by Stratus optical coherence tomography*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2006. **244**(12): p. 1607-14.
130. Hoh, S.T., et al., *Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness variations with myopia*. Ophthalmology, 2006. **113**(5): p. 773-7.
131. Hood, D.C., et al., *Blood vessel contributions to retinal nerve fiber layer thickness profiles measured with optical coherence tomography*. J Glaucoma, 2008. **17**(7): p. 519-28.
132. Mistlberger, A., et al., *Heidelberg retina tomography and optical coherence tomography in normal, ocular-hypertensive, and glaucomatous eyes*. Ophthalmology, 1999. **106**(10): p. 2027-32.

133. Schuman, J.S., et al., *Comparison of optic nerve head measurements obtained by optical coherence tomography and confocal scanning laser ophthalmoscopy*. Am J Ophthalmol, 2003. **135**(4): p. 504-12.
134. Hoffmann, E.M., et al., *Agreement among 3 optical imaging methods for the assessment of optic disc topography*. Ophthalmology, 2005. **112**(12): p. 2149-56.
135. Greaney, M.J., et al., *Comparison of optic nerve imaging methods to distinguish normal eyes from those with glaucoma*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2002. **43**(1): p. 140-5.
136. Zangwill, L.M., et al., *Discriminating between normal and glaucomatous eyes using the Heidelberg Retina Tomograph, GDx Nerve Fiber Analyzer, and Optical Coherence Tomograph*. Arch Ophthalmol, 2001. **119**(7): p. 985-93.
137. Badala, F., et al., *Optic disk and nerve fiber layer imaging to detect glaucoma*. Am J Ophthalmol, 2007. **144**(5): p. 724-32.
138. Zhong, Y., et al., *Blue-on-yellow perimetry and optical coherence tomography in patients with preperimetric glaucoma*. Clin Experiment Ophthalmol, 2009. **37**(3): p. 262-9.
139. Soliman, M.A., et al., *Standard achromatic perimetry, short wavelength automated perimetry, and frequency doubling technology for detection of glaucoma damage*. Ophthalmology, 2002. **109**(3): p. 444-54.
140. Wild, J.M., et al., *Statistical aspects of the normal visual field in short-wavelength automated perimetry*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1998. **39**(1): p. 54-63.
141. Wild, J.M. and I.D. Moss, *Baseline alterations in blue-on-yellow normal perimetric sensitivity*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 1996. **234**(3): p. 141-9.
142. Moss, I.D. and J.M. Wild, *The influence of induced forward light scatter on the normal blue-on-yellow perimetric profile*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 1994. **232**(7): p. 409-14.
143. Moss, I.D., J.M. Wild, and D.J. Whitaker, *The influence of age-related cataract on blue-on-yellow perimetry*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1995. **36**(5): p. 764-73.
144. Bengtsson, B. and A. Heijl, *Diagnostic sensitivity of fast blue-yellow and standard automated perimetry in early glaucoma: a comparison between different test programs*. Ophthalmology, 2006. **113**(7): p. 1092-7.
145. Reddy, G., *A Visual Field Evaluation with Automated Devices*. Vol. 2. 2006, New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers.
146. Su, W.W., et al., *Comparison of standard white-on-white automated perimetry and short-wavelength automated perimetry in early glaucoma patients*. Chang Gung Med J, 2004. **27**(3): p. 188-92.
147. Convento, E., et al., *Peripapillary fundus perimetry in eyes with glaucoma*. Br J Ophthalmol, 2006. **90**(11): p. 1398-403.
148. Sato, S., et al., *Correlation between retinal nerve fibre layer thickness and retinal sensitivity*. Acta Ophthalmol, 2008. **86**(6): p. 609-13.
149. Wu, Z., et al., *Intrasession test-retest variability of microperimetry in age-related macular degeneration*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013. **54**(12): p. 7378-85.
150. Harwerth, R.S., et al., *The relationship between nerve fiber layer and perimetry measurements*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2007. **48**(2): p. 763-73.
151. Quigley, H.A., E.M. Addicks, and W.R. Green, *Optic nerve damage in human glaucoma. III. Quantitative correlation of nerve fiber loss and visual field defect in glaucoma, ischemic neuropathy, papilledema, and toxic neuropathy*. Arch Ophthalmol, 1982. **100**(1): p. 135-46.
152. Johnson, C.A., et al., *Structure and function evaluation (SAFE): II. Comparison of optic disk and visual field characteristics*. Am J Ophthalmol, 2003. **135**(2): p. 148-54.
153. Caprioli, J., *Correlation of visual function with optic nerve and nerve fiber layer structure in glaucoma*. Surv Ophthalmol, 1989. **33 Suppl**: p. 319-30.

154. Quigley, H.A., et al., *An evaluation of optic disc and nerve fiber layer examinations in monitoring progression of early glaucoma damage*. *Ophthalmology*, 1992. **99**(1): p. 19-28.
155. Quigley, H.A., G.R. Dunkelberger, and W.R. Green, *Retinal ganglion cell atrophy correlated with automated perimetry in human eyes with glaucoma*. *Am J Ophthalmol*, 1989. **107**(5): p. 453-64.
156. Harwerth, R.S., et al., *Ganglion cell losses underlying visual field defects from experimental glaucoma*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1999. **40**(10): p. 2242-50.
157. Wollstein, G., et al., *Retinal nerve fibre layer and visual function loss in glaucoma: the tipping point*. *Br J Ophthalmol*, 2012. **96**(1): p. 47-52.
158. Ajtony, C., et al., *Relationship between visual field sensitivity and retinal nerve fiber layer thickness as measured by optical coherence tomography*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007. **48**(1): p. 258-63.
159. Kwon, Y.H., et al., *Correlation of automated visual field parameters and peripapillary nerve fiber layer thickness as measured by scanning laser polarimetry*. *J Glaucoma*, 2000. **9**(4): p. 281-8.
160. Xin, D., et al., *A comparison of functional and structural measures for identifying progression of glaucoma*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011. **52**(1): p. 519-26.
161. Hood, D.C. and R.H. Kardon, *A framework for comparing structural and functional measures of glaucomatous damage*. *Prog Retin Eye Res*, 2007. **26**(6): p. 688-710.
162. Leung, C.K., et al., *Evaluation of retinal nerve fiber layer progression in glaucoma a prospective analysis with neuroretinal rim and visual field progression*. *Ophthalmology*, 2011. **118**(8): p. 1551-7.
163. Artes, P.H. and B.C. Chauhan, *Longitudinal changes in the visual field and optic disc in glaucoma*. *Prog Retin Eye Res*, 2005. **24**(3): p. 333-54.
164. Harwerth, R.S., et al., *Scaling the structure--function relationship for clinical perimetry*. *Acta Ophthalmol Scand*, 2005. **83**(4): p. 448-55.
165. Teesalu, P., et al., *Correlation of blue-on-yellow visual fields with scanning confocal laser optic disc measurements*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1997. **38**(12): p. 2452-9.
166. Sanchez-Galeana, C.A., et al., *Short-wavelength automated perimetry results are correlated with optical coherence tomography retinal nerve fiber layer thickness measurements in glaucomatous eyes*. *Ophthalmology*, 2004. **111**(10): p. 1866-72.
167. Jonas, J.B., M.C. Fernandez, and J. Sturmer, *Pattern of glaucomatous neuroretinal rim loss*. *Ophthalmology*, 1993. **100**(1): p. 63-8.
168. Sharma, P., et al., *Diagnostic tools for glaucoma detection and management*. *Surv Ophthalmol*, 2008. **53 Suppl1**: p. S17-32.
169. Hudson, C., J.M. Wild, and E.C. O'Neill, *Fatigue effects during a single session of automated static threshold perimetry*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1994. **35**(1): p. 268-80.
170. Garway-Heath, D.F., et al., *Mapping the visual field to the optic disc in normal tension glaucoma eyes*. *Ophthalmology*, 2000. **107**(10): p. 1809-15.
171. Ferreras, A., et al., *Mapping standard automated perimetry to the peripapillary retinal nerve fiber layer in glaucoma*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008. **49**(7): p. 3018-25.

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei allen bedanken, die mich fachlich und/oder moralisch unterstützt und das Zustandekommen dieser Arbeit ermöglicht haben.

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. Antonia Jousen für die Bereitstellung des spannenden Promotionsthemas, die engagierte fachliche Betreuung und die Möglichkeit, diese Arbeit in der Augenklinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf durchführen zu können.

Weiterhin möchte ich mich herzlich bei Frau PD Dr. Klaudia Huber-van der Velden und Herrn Dr. Matthias Klamann für die stets freundliche und geduldige Unterstützung bei der Planung, Durchführung und Auswertung dieser Arbeit, für die Hilfsbereitschaft bei Problemen sowie für die konstruktiven Anregungen bedanken.

Frau Gerlinde Westphal, Frau Kerstin Bisgiel, Frau Antje Lokietek und Frau Elena Kleinert danke ich für die tatkräftige Unterstützung beim Erlernen der Untersuchungsmethoden und für die hilfreichen Tipps und Tricks beim Bedienen der Untersuchungsinstrumente.

Ich danke Frau Kathrin Ziemes für das Heraussuchen der Papillenfotos und Herrn Prof. Dr. Leonard Holbach für die freundliche Bereitstellung von histologischem Bildmaterial.

Mein Dank gilt außerdem meinen Mentoren, Prof. Dr. Gerd Geerling, Prof. Dr. Friedrich Kruse und Prof. Dr. Dr. Thomas Fuchsluger, die mich in meinem beruflichen Werdegang begleitet und unterstützt haben.

*Last but not least* möchte ich mich bei meinen Freunden und meiner Familie für die andauernde Unterstützung und Motivation (sowie für teils willkommene Ablenkungen) bedanken. Besonders danke ich meinen Eltern, die mir das Medizinstudium und somit diese Promotion ermöglicht haben.

## **Eidesstattliche Versicherung**

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

18. Mai 2016, Anja Grünert