

Diplomarbeit

**Vergleich optischer Kohärenztomographie und konfokaler
Laser Ophthalmoskopie im Bezug auf Makropapillen**

eingereicht von

Susanne Sailer

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitäts-Augenklinik Graz

unter der Anleitung von

OA. Priv. Doz. Dr. Georg Mossböck

Ass. Dr. Christoph Schwab

Graz, am 05.03.2016

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 05.03.2016

Susanne Sailer eh.

Danksagung

In erster Linie möchte ich mich aufs Herzlichste bei meinen Eltern bedanken, die mir finanziell dieses Studium ermöglicht, aber es vor allem durch Zuspruch, Motivation und immer offene Ohren zu einem angenehmen Lebensabschnitt gemacht haben. Was mich auch zu der nächsten Person bringt, bei der ich mich sehr bedanken will, meinem Freund Urban, der mich nicht nur immer emotional sondern auch immer wieder mit Rat und Tat unterstützt, mich vom Beginn bis nun zum Ende des Studiums begleitet, mit mir gefeiert und auf schwierige Prüfungen hingefiebert und nun, auch beim Schreiben dieser Arbeit, bei Computerproblemen immer eine Lösung gefunden hat. Auch bei meiner Familie, besonders bei meinem Bruder Johannes, meinen StudienkollegInnen und FreundInnen möchte ich mich bedanken, da sie diesen Lebensabschnitt zu einer schönen Zeit für mich gemacht haben. Besonders möchte ich mich dabei noch bei meinen Freunden, Sebastian und Lisa bedanken. Sebastian Wöhrer BA. half mir, Bilder am Computer zu erstellen, um die Arbeit anschaulicher und verständlicher zu gestalten und Lisa Eckerstorfer BSc. MSc., war mir beim Prüfen der Daten auf Signifikanz und beim Erstellen der ROC-Kurven eine große Hilfe.

Meinen Betreuern, Priv. Doz. Dr. Georg Mossböck und Dr. Christoph Schwab möchte ich für die gute Zusammenarbeit und das Begleiten durch diese Diplomarbeit danken. Vor allem für die Strukturierung und rasche Korrektur möchte ich mich bei Priv. Doz. Dr. Georg Mössböck bedanken. Dr. Christoph Schwab war immer und jederzeit zu erreichen, beantwortete aufkommende Fragen sofort und fand stets aufmunternde und motivierende Worte. Ich könnte mir keine bessere Betreuung vorstellen, als jene, welche ich durch diese beiden Betreuer erhalten durfte.

Dr. Christoph Schwab stellte den Kontakt zu der Statistikerin Dipl.-Ing. Dr. Riedl Regina her, bei welcher ich mich ebenfalls bedanken möchte, da sie mir sehr mit meiner Statistik half. Auch beim gesamten Team der Glaukomambulanz möchte ich mich herzlich für die Unterstützung bedanken.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	II
Inhaltsverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis	V
Zusammenfassung	VI
Abstract.....	VIII
1 Grundlagen	1
1.1 Nervus Opticus	2
1.1.1 Verlauf des Nervus Opticus.....	2
1.2 Die gesunde Papille	4
1.3 Papillen-Anomalien	7
1.3.1 Papillen-Größen-Anomalien.....	8
1.3.2 Pathologische Papille.....	11
1.4 Das Glaukom	14
1.4.1 Definition.....	14
1.4.2 Die Geschichte des Glaukoms.....	15
1.4.3 Epidemiologie.....	16
1.4.4 Klassifizierung.....	18
1.4.5 Therapie	24
1.5 Diagnostische Möglichkeiten.....	25
1.5.1 Die Gesichtsfeldmessung mittels Octopus	25
1.5.2 Der Heidelberg Retina Tomograph (HRT).....	26
1.5.3 Die optische Kohärenztomographie (OCT).....	27
1.6 Ziel und Motivation	29
2 Material und Methode	31
2.1 Ethikantrag.....	31
2.2 Einschlusskriterien.....	31

2.3	PatientInnenendaten.....	31
2.4	Untersuchungen	32
2.5	Statistische Auswertung.....	36
3	Ergebnisse	37
3.1	PatientInnenkollektiv	37
3.2	Auswertung der Ergebnisse des Heidelberg Retina Tomographen (HRT).....	40
3.2.1	Ergebnisse der Moorfields Regressionsanalyse (MRA).....	42
3.2.2	Ergebnisse des Glaucoma Probability Score (GPS).....	43
3.3	Auswertung der Ergebnisse der optischen Kohärenztomographie (OCT)	45
3.4	Als pathologisch klassifizierte Sektoren pro PatientIn	47
3.5	Prozentuelle-Übereinstimmung der Moorfieldregressionsanalyse, des Glaucoma Probability Scores und der optischen Kohärenztomographie innerhalb der Sektoren	48
3.5.1	Prozentuelle-Übereinstimmung der drei Methoden innerhalb der physiologischen Makropapillengruppe	48
3.5.2	Prozentuelle-Übereinstimmung der drei Methoden innerhalb der Glaukomgruppe.....	50
4	Diskussion.....	52
4.1	Literaturvergleich der Ergebnisse des Heidelberg Retina Tomographen mit denen der optischen Kohärenztomographie	53
4.2	Klinischer Alltag.....	56
4.3	Der Heidelberg Retina Tomograph und Makropapillen	57
4.4	Die optische Kohärenztomographie und Makropapillen	59
4.5	Literaturvergleich der Ergebnisse des Heidelberg Retina Tomographen und der optischen Kohärenztomographie anhand von Makropapillen	59
5	Literatur.....	64
6	Abbildungsverzeichnis.....	70
7	Tabellenverzeichnis.....	71

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria (lat.) Arterie
Aa.	Arteriae (lat.) Arterien
AUROC	Area under receiver operating characteristic curve (engl.) Fläche unter der Receiver-Operating-Characteristic- Kurve
bzw.	Beziehungsweise
C/D-Ratio	Cup/Disc-Ratio (engl.) Verhältnis der Exkavation zur Papillenfläche
ca.	Circa
engl.	Englisch
FSM	Frederik S.Mikelberg (Diskriminanzfunktion)
g	Gramm
GPS	Glaucoma Probability Score (engl.) Glaukom-Wahrscheinlichkeitswert
HRT	Heidelberg Retina Tomograph
IOL	Intraokularlinse
IOP/IOD	Intraocular pressure/ Intraokulärer Druck
ISNT-Regel	Inferior>Superior>Nasal>Temporal-Regel
lat.	Latein
MD	Mean Deviation (engl.) mittlere Defekt
mm	Millimeter
mm ²	Quadratmillimeter
MRA	Moorfield Regressionsanalyse
N.	Nervus(lat.) Nerv
OCT	Optische Kohärenztomographie
POWG	Primäres Offenwinkelglaukom
RB	Reinhard Burk (Diskriminanzfunktion)
RNFL/RNFS	Retinale nervefiberlayer (engl.) Retinale Nervenfaserschicht
Tab.	Tabelle
V.	Vena (lat.) Vene
zb.	Zum Beispiel

Zusammenfassung

Einleitung

Das Glaukom bezeichnet eine Gruppe von Erkrankungen mit Optikusneuropathie, welchen ein progressiver Ganglienzellverlust mit einhergehenden irreversiblen Gesichtsfelddefekten gemein ist. Die Früherkennung und Therapie des Glaukoms ist essenziell zur Verzögerung des irreversiblen Sehverlusts. Die Differenzierung zwischen Makropapillen (Papillenfläche $>2,43\text{mm}^2$) mit entsprechend großen Exkavationen und glaukomatös geschädigten Papillen ist oftmals schwierig. Zur Glaukomdiagnostik werden unter anderem bildgebende Verfahren wie die konfokale Laser Scanning Tomographie mittels Heidelberg Retina Tomographen (HRT) und die optische Kohärenztomographie (OCT) verwendet. Ziel dieser Arbeit ist es, herauszufinden, ob eines dieser Verfahren zur Differenzierung zwischen nicht glaukomatösen und glaukomatösen Makropapillen besser geeignet ist als das Andere.

Methoden

50 Augen von 50 PatientInnen mit Makropapillen (Papillenfläche $>2,43\text{mm}^2$ mittels HRT3 gemessen) wurden in die Studie eingeschlossen. Davon entfielen 33 in die Gruppe der physiologischen Makropapillen und 17 in die Gruppe der glaukomatös geschädigten Papillen. Alle Augen wurden sorgfältig mittels Spaltlampe untersucht. Gesichtsfelduntersuchung (Octopus), Achsenlängenmessung (IOL-Master) sowie HRT- und OCT- Untersuchung wurden bei jedem Auge durchgeführt und die Ergebnisse notiert und statistisch ausgewertet. Die farbkodierten Ergebnisse der Moorfields Regressionsanalyse (MRA), des Glaucoma Probability Scores (GPS) und der OCT wurden miteinander verglichen.

Ergebnisse

Die Sensitivität des globalen Wertes, beträgt gemessen mittels MRA, GPS und OCT jeweils 1,0, 1,0 und 0,706. Die Spezifität des globalen Wertes, beträgt gemessen mittels MRA, GPS und OCT jeweils 0,242, 0,030 und 0,939. Die Fläche unter der Receiver-Operating-Characteristic- Kurve (AUROC) des globalen Wertes weist für MRA, GPS und OCT jeweils die Werte 0,782, 0,522 und 0,842 auf. Die höchsten Konkordanzen innerhalb der Sektoren zeigen sich zwischen MRA und OCT sowie MRA und GPS, während die

Konkordanz zwischen GPS und OCT, vor allem in der Gruppe der physiologischen Makropapillen mit einem Maximum von 6,3% sehr gering ausfällt.

Schlussfolgerung

Makropapillen können große Exkavationen aufweisen, sollten deshalb jedoch nicht als Glaukom fehldiagnostiziert werden. Die Ergebnisse der Studie deuten daraufhin, dass sich die OCT besser zur Identifizierung von physiologischen Makropapillen eignen könnte als der HRT. Die richtige Erkennung von glaukomatös geschädigten Makropapillen betreffend, wären weiterführende Studien mit einer größeren Fallzahl sinnvoll.

Abstract

Introduction

Glaucoma is a group of eye diseases with optic neuropathy, resulting in progressive loss of retinal ganglion cell axons which may manifeste as irreversible visual field loss. Early detection and treatment of glaucoma is essential to prevent irreversible vision loss.

Differentiation between macrodiscs (disc size $>2,43\text{mm}^2$) with macrocups and glaucomatous discs can be difficult. Heidelberg retinal tomography (HRT) and optical coherence tomography (OCT) are both imaging techniques, used amongst others, for diagnosing glaucoma. The aim of this study is, to find the better technique regarding the differentiation of macrodiscs and glaucoma.

Methodes

50 eyes from 50 patients exhibiting macrodiscs (disc size $>2,43\text{mm}^2$ measured with HRT 3) were included in this study. All eyes underwent careful slitlamp examination, visual field testing (Octopus), axial measurement (IOL-Master) as well as OCT and HRT imaging. The results were noted and statistically analysed. The color-coded results from Moorfields regression analysis (MRA), Glaucoma probability score (GPS) and OCT were compared.

Results

The sensitivities of global MRA, GPS and OCT were 1.0, 1.0 and 0.706, respectively. The specificities of global MRA, GPS and OCT were 0.242, 0.03 and 0.939, respectively. Area under receiver operating characteristic curve (AUROC) of global MRA, GPS and OCT were 0.782, 0.522 and 0.842, respectively. The highest percentages of agreement were found between MRA and OCT and between MRA and GPS. GPS and OCT appear to have very little agreement with one another with a maximum of 6.3% concordance.

Conclusion

A macrodisc may also have a macrocup but should not be misdiagnosed as glaucoma. The results of the present study indicate that OCT could be more suitable to identify a non glaucomatous macrocup than HRT. Regarding the recognition of glaucomatous macrocups further research with more glaucomatous eyes would be necessary

1 Grundlagen

Der Bulbus oculi, der Augapfel, ist bei Erwachsenen etwa 7,5g schwer [47] und bei Normalsichtigen in axialer Richtung etwa 24 mm lang [9, 47]. Geschützt liegt er, umgeben von einer lockeren bindegewebigen Hülle (der Tenon-Kapsel) in der knöchernen Orbita [47], gepolstert in Fettgewebe [9, 47] mit wenigen Bindegewebezügen [47]. Zusätzlich geschützt wird er durch Palpebra superior und inferior (Oberes- und Unteres Augenlid), Zilien (Wimpern) und Superzilien (Augenbrauen) [47]. Vier gerade und zwei schräge Augenmuskeln sowie der nasal hinten eintretende Nervus opticus halten den Bulbus in seiner Lage [47]. Der Bulbus besteht aus einer mehrschichtigen Wand, welche den Inhalt umgibt [9]. Diese Wand wird gebildet durch die Hülle aus Sklera (Lederhaut) und Kornea (Hornhaut), die Chorioidea (Aderhaut) und die Retina (Netzhaut) [9]. Der Augapfelinhalt wird gebildet durch die Iris (Regenbogenhaut), das Corpus ciliare (Ziliarkörper), die Linse und das Corpus vitreum (Glaskörper) [9].

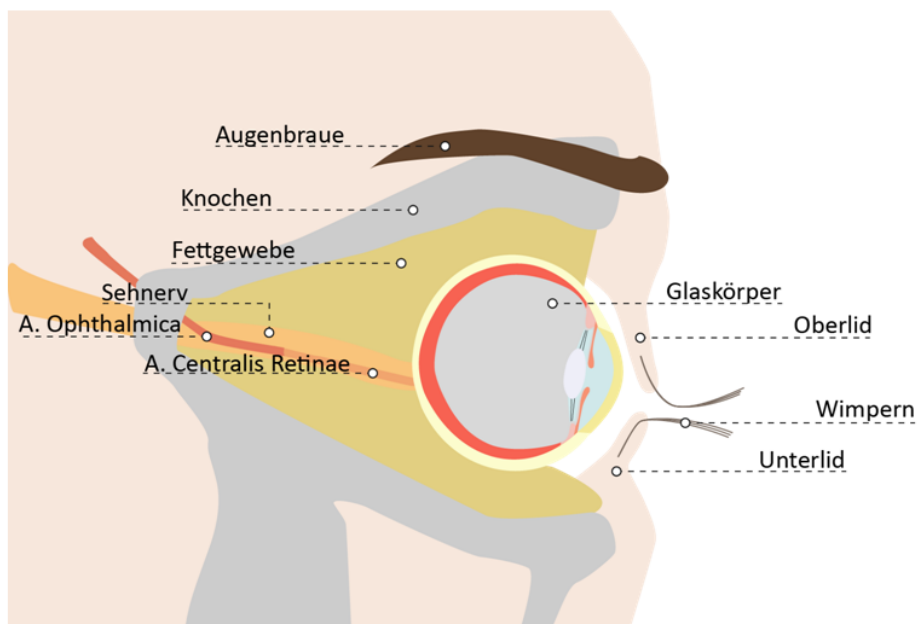


Abbildung 1 Schnitt durch das Auge in der Orbita*

Da für diese Diplomarbeit vorwiegend der Sehnerv, und hier vor allem der Sehnervenkopf, von Bedeutung ist, werde ich an dieser Stelle den Sehnerv im Folgenden näher beschreiben.

1.1 Nervus Opticus

Der Sehnerv ist streng genommen kein Nerv, sondern eine Ausstülpung des Gehirns [50]. Er stellt eine extrakraniell verlaufende Hirnbahn dar und entspricht sowohl morphologisch als auch funktionell der weißen Gehirns substanz [47] und wird von Dura mater, Arachnoidea und Pia mater umhüllt [47, 9]. Die Hirnhäute sind am Bulbus fest mit der Sklera verwoben, die Dura mater geht am Rande des Sehnervs in die Sklera über [47]. Bestehend aus etwa einer Million Nervenfasern, Axonen der retinalen Ganglienzellen, leitet der Sehnerv die Sehinformation, an die Zentren des Gehirns weiter [47].

1.1.1 Verlauf des Nervus Opticus

Der Nervus opticus zieht von der Papille, wo die Sehnervenfasern die Retina verlassen, durch die Lamina cribrosa der Sklera, wo er aus dem Auge austritt [9]. Außerhalb des Bulbus, erhalten die Axone eine Myelinscheide [9]. Der Sehnerv verläuft S-förmig in der Orbita (dieser Verlauf ermöglicht extreme Augenbewegungen) [47] und zieht anschließend durch den Canalis opticus bis zum Chiasma opticum in der mittleren Schädelgrube [50]. Er erreicht auf dieser Strecke eine Gesamtlänge von 35-55 mm, variabel je nach Schädelform[29]. In seinem Verlauf gliedert er sich in drei Abschnitte [29].

1. Den intrabulbären, also den im Bulbus oculi gelegenen Teil
 2. Den intraorbitalen, also den in der Orbita gelegenen Teil
 3. Den intrakraniellen, also den in der mittleren Schädelgrube gelegenen Teil
- [29]

Teilweise wird der Abschnitt, in welchem der Sehnerv durch den Canalis opticus zieht, als eigener Abschnitt (Pars intracanalisis) beschrieben, da er hier bei Knochenfrakturen oder Blutungen besonders gefährdet ist [47].

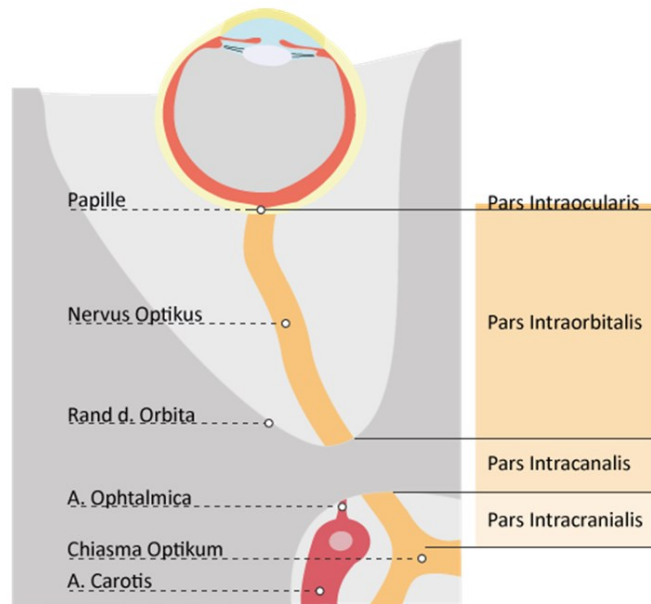


Abbildung 2 Verlauf des Nervus Opticus*

Nach dem Chiasma Optikum ziehen die Sehnervenfasern als Tractus opticus weiter und strahlen letztlich in das Corpus geniculatum laterale des Thalamus ein [9, 50]. Der intrabulbäre Anteil des Sehnervs kann ophthalmologisch, als Papilla nervi optici, eingesehen werden [29, 50, 9].

Auf diese möchte ich nun aufgrund ihrer Relevanz für meine Diplomarbeit im Weiteren näher eingehen. Zudem ergibt sich die Wichtigkeit der Papille aus der Tatsache, dass viele Erkrankungen des Nervus opticus durch eine ophthalmologische Untersuchung der Papille erkannt werden können [50].

1.2 Die gesunde Papille

Aus allen Richtungen des Fundus, laufen die Nervenfasern zusammen, um an der Papille, den Bulbus, gemeinsam mit A. und V. centralis retinae, über einen fenestrierten Anteil der Sklera (der Lamina cribrosa), zu verlassen [51, 28]. Die Papille bildet im Gesichtsfeld den sogenannten „blinden Fleck“, da an dieser Stelle die Photorezeptoren fehlen [47, 28].

Form

Bei Gesunden ist die Papille ein senkrecht stehendes Oval [8, 47, 9, 28, 19]. Der mittlere Durchmesser der Papille beträgt in etwa 1,5 mm [8, 55] und die mittlere Fläche der Papille entspricht bei KaukasierInnen zwischen 1,65 und 2,34mm² [26] wobei es allerdings eine sehr große interindividuelle Größenvariabilität gibt [8, 47, 9, 28, 19]. Die physiologische Varianz für die Papillenfläche ist 1:7 [19, 21, 34, 29] und für den Durchmesser 1:2,5 [29].

Farbe

Die Papille ist gelb-orange [29, 50] bis rosa [8, 9] gefärbt. Die Farbe der Papille entsteht durch die Kapillaren, welche der Ernährung der Sehnervenfasern dienen [9]. Diese sind nasal, in der dichteren Faserschicht zahlreicher als temporal [9, 47]. Dadurch ergibt sich das charakteristische Bild der Papille, welche temporal schärfer begrenzt und heller erscheint als nasal [9, 47].

Eine physiologische Pigmentsichel oder ringförmiges Pigment, kann um die Papille herum sichtbar sein [47].

Begrenzung

Die Papille ist randscharf begrenzt [50, 29, 9, 47]. Die Nervenfasern sind aufgrund fehlender Myelinscheiden durchsichtig, weshalb die Papillen-Begrenzung scharf ist, obwohl die Nervenfasern kontinuierlich darüber hinweg ziehen [9]. Nasal liegen die Fasern besonders dicht und können einen leichten Wulst bilden, wodurch die Grenzen leicht verwaschen erscheinen [9, 47].



Abbildung 3 gesunde Papille**

Der sichtbare Papillenrand ergibt sich durch das Fehlen von Pigmentepithel und Aderhaut [9].

Physiologische Exkavation

Hierunter versteht man eine Aushöhlung des Sehnervs [29].

Da die Exkavation keine Nervenfasern enthält, sodass an dieser Stelle die Lamina cribrosa durchscheint, erscheint sie heller als die übrige Papille [9, 47].

Die normale Papille weist eine zentrale [50, 29, 47, 8] oder leicht nach temporal verschobene Exkavation auf [9]. Die Größe dieser physiologischen Exkavation kann interindividuell stark variieren [9, 47, 19]. Eine besonders kleine Exkavation, bezeichnet man als Gefäßtrichter[47]. Die physiologische Exkavation ist im Gegensatz zur pathologischen Exkavation queroval und zudem reicht sie nie bis zum Papillenrand [9]. Ansonsten liegt die Papille jedoch im Netzhautniveau [29] oder ist relativ zu dieser leicht erhöht [8].

An der Stelle der Exkavation treten die Netzhautgefäße in das Auge ein [47, 9]. Etwa 10 mm hinter dem Bulbus treten die A.centralis retinae und die zugehörige Vene in den Sehnerv ein, ziehen in seinem Zentrum nach vorne, um an der Papille, in großer Variabilität, wieder auszutreten [47]. Meist jedoch treten die Blutgefäße zentral in der Papille ein und verlaufen anschließend am Rand der Exkavation nach nasal [24].

Das Verhältnis der Exkavation zum Papillendurchmesser (= cup/disc ratio), welches im vertikalen und im horizontalen Meridian bestimmt werden soll, ist genetisch bedingt und hängt stark von der Papillengröße ab [28, 19, 55]. Eine große Papille weist auch eine dementsprechend große Exkavation auf [28, 19]. Da der neuroretinale Randsaum, welcher die Nervenfasern enthält, in unterschiedlichen Augen jedoch immer eine etwa gleich große Fläche einnimmt, ist er bei großen Papillen dementsprechend schmal [8, 55, 47, 19]. Normalerweise ist der Cup-/Disc-Ratio 0,5 [55] oder weniger [47]. Bei großen Papillen, ist auch diese Ratio erhöht [26, 19]. Es muss also beachtet werden, dass eine erhöhte Cup-/Disc-Ratio nicht immer pathologisch sein muss sondern auch bei großen gesunden Papillen vorhanden sein kann[26]. Eine zunehmende Vergrößerung der Exkavation, bedeutet einen Sehnervenfaserverlust, weswegen die Dokumentation der Exkavationsgröße von besonderer Wichtigkeit ist [29].

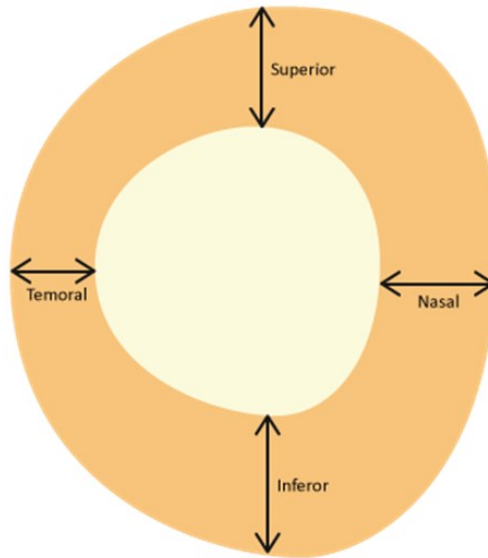


Abbildung 4 Unterschiedliche Papillengröße, jedoch mit der gleichen neuroretinalen Randsaumfläche und der gleichen Anzahl an neuroretinalen Nervenfasern*

Neuroretinaler Randsaum

Als neuroretinalen Randsaum wird das Gewebe zwischen äußerem Rand der Exkavation und Papillenrand bezeichnet, welches die Bündelung aller Sehnervenfasern darstellt. Dieser weist eine charakteristische Konfiguration auf, welche der sogenannten ISNT-Regel unterliegt. Inferior ist er am breitesten, wohingegen er superior über nasal schmaler und temporal am schmälisten ist. [28, 9, 24, 55]

Eine Abweichung von dieser Regel kann beginnenden Nervenfaserverlust anzeigen [34]. Somit ist das Verhältnis zwischen Randsaum und Papille in diesen vier Quadranten hilfreich bei der Dokumentation der Progression eines Glaukomschadens [24].



Inferior > Superior > Nasal > Temporal

Abbildung 5 ISNT-Regel des neuroretinalen Randsaums*

Vaskuläre Versorgung der Papille

Die Papille selbst wird über den Circulus arteriosus Zinnii (Zinn-Haller-Gefäßkranz), welcher eine Anastomosierung von Seitenästen der Aa. Ciliares posteriores breves und der A. centralis retinae ist, versorgt [28]. Beide Gefäßgruppen stammen aus der A. Ophthalmica und diese wiederum, zweigt aus der A. carotis interna ab [29].

1.3 Papillen-Anomalien

Die Papille kann, in Bezug auf Größe, Gestalt oder aufgrund untypischen Gewebes am Sehnervenkopf als anomal bezeichnet werden. Papillen-Anomalien können angeboren oder erworben sein und man kann physiologische Variationen von pathologischen unterscheiden. [8]

Anomalien, bezogen auf die Papillengröße, wären beispielsweise eine Papillen Aplasie, hier fehlt die gesamte Papille, eine besonders kleine Papille, genannt eine Mikropapille oder eine besonders große Papille, eine sogenannte Makropapille. Bei Papillengestaltsanomalien, entspricht zwar die Größe der Papille der Norm, jedoch haben diese Papillen

eine abnormale Form, Tiefe, oder ein abnormales Erscheinungsbild der Blutgefäße oder der Umgebenden Retina. [8]

1.3.1 Papillen-Größen-Anomalien

Die Papillen-Größe-und Form kann sehr individuell sein und unterliegt von Mensch zu Mensch ausgeprägter Variabilität, weshalb die Beurteilung der Papilla nervi optici bei Extremvarianten sehr schwierig sein kann. Ist die Papille besonders klein, weist sie auch eine kleine Exkavation auf, wodurch etwaige glaukomatöse Schäden unterschätzt oder gar übersehen werden können. Andererseits kann die physiologisch vergrößerte Exkavation bei Makropapillen mit einer glaukomatösen Veränderung verwechselt werden. [34, 24, 26]

Die Variabilität der Papillen-Größe ist, aufgrund der Korrelation der Papillen-Größe mit diversen Krankheiten, wichtig. So korrelieren beispielsweise Papillendrusen und nicht-arteriitische ischämische Optikusneuropathien signifikant mit kleinen Papillen, wohingegen Grubenpapillen oder das Morning-Glory-Syndrom eher bei großen Papillen vorkommen. [19, 26]

Die Übersichtsarbeiten von Jonas und KollegInnen und Hoffmann und KollegInnen, zeigen, dass sich vorangegangene Studien uneinig darüber sind, ob das Geschlecht, Auswirkungen auf die Größe der Papille hat [19, 13]. Einigkeit herrscht jedoch darüber, dass die Papillen-Größe unabhängig vom Alter [19, 26, 11] ist und dass die Papille bei stark myopen Augen signifikant größer [26, 13, 19] bzw. signifikant kleiner bei stark hyperopen Augen als bei Normalsichtigen, ist [26, 19].

Es konnte auch gezeigt werden, dass die Papillen-Größe zwischen ethnischen Gruppen variiert [19, 13]. Während KaukasierInnen vergleichsweise eher einen kleinen Sehnervenkopf aufweisen, zeigt sich ein Anstieg der Größe von HispanoamerikanerInnen zu AsiatInnen zu Afro-AmerikanerInnen, welche die relativ größten Papillen aufweisen [13, 19]. Allerdings konnte keine Korrelation zwischen Pigmentierung oder Farbe der Iris und Papillen-Größe innerhalb ethnischer Gruppen gefunden werden [19].

Makropapille

Eine Makropapille wird rein durch die Größe der Papille definiert. Ist diese größer als die durchschnittliche Papille plus zweifacher Standardabweichung, spricht man von einer Makropapille. [19, 26] Makropapillen haben verglichen mit kleineren Papillen:

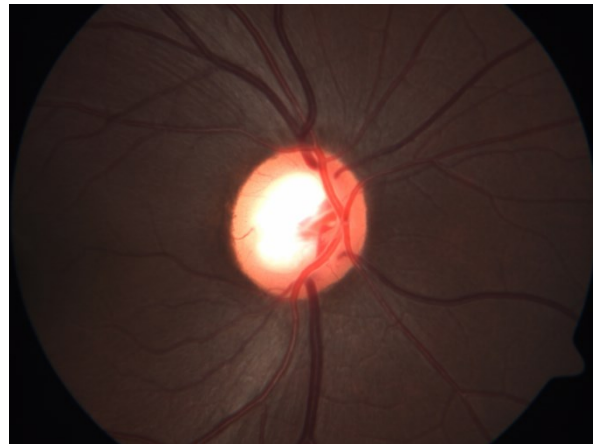


Abbildung 6 physiologische Makropapille einer Studienteilnehmerin mit einer Papillenfläche von 3,42mm^{2}**

- einen größeren neuroretinalen Randsaum [19, 13, 2]
- mehr optische Nervenfasern [13, 19]
- weniger Nervenfasern pro Quadratmillimeter Papillenfläche [19]
- eine größere Anzahl und größere totale Fläche der Lamina cribrosa Poren [19, 13] sowie einen höheren Anteil von Zwischenporenbindegewebe zur gesamten Lamina cribrosa [19]
- eine größere Anzahl an retinalen Photorezeptoren und Pigmentepithelzellen [19]
- größere Netzhautoberfläche [19]
- längeren horizontalen und vertikalen Durchmesser des Bulbus [19]

Die Tatsache, dass Afro-AmerikanerInnen tendenziell eher zu Makropapillen neigen als KaukasierInnen und zudem eine höhere Glaukomanfälligkeit aufweisen ließ auf einen Zusammenhang zwischen der Größe der Papille und der Glaukomanfälligkeit schließen [19, 13]. Dies führte zu der Hypothese, dass Augen mit großer Papille anfälliger für glaukomatösen Papillenschaden sind als Augen mit kleinen Papillen [13, 19]. Zudem unterstützen rein mechanische Fakten diese Hypothese, da der Druckgradient über die Lamina cribrosa eine ausgeprägtere Verformung der Lamina cribrosa bei großen Papillen, welche auch eine größere Fläche der Lamina cribrosa aufweisen, bewirkt als bei kleinen [13, 19, 20, 41]. Somit könnten große Papillen, nach Laplace's Gesetz ($\sigma = IOP * \frac{R}{2t}$; σ =tangentielle Spannung, R=Krümmungsradius, t=Dicke,) [27] anfälliger auf Schäden aufgrund hohen Augeninnendrucks sein [13, 41].

Zudem müssen die Nervenfasern bei Makropapillen eine längere Distanz zum Gefäßstammausgang überwinden und sind dadurch vermutlich einer höheren Vulnerabilität ausgesetzt [19].

Jedoch haben demgegenüber größere Papillen eine größere Lamina cribrosa-Fläche und mehr Lamina-Poren als kleine Papillen, was den Nervenfasern mehr Platz zum hindurchziehen gäbe und somit das Risiko von Druckschäden an den Axonen theoretisch verhindern könnte [13]. Der Einfluss der Papillengröße auf die Lamina cribrosa ist komplex und noch nicht vollständig geklärt [13].

Innerhalb der Makropapillen kann zwischen primären und sekundär erworbenen Formen unterschieden werden [19].

Primäre Makropapille

Die Größe der primären Makropapille ist nach dem ersten Lebensjahr unabhängig vom Alter. Zudem ist sie unabhängig bis leicht abhängig von Refraktionsanomalien. [19]

Desweiteren korreliert sie marginal mit der Größe der Hornhaut. Je größer die Papille, desto größer der Hornhautdurchmesser und der vordere Hornhautkrümmungsradius. [19]

Die primären Makropapillen können des Weiteren unterteilt werden in „Asymptomatische primäre Makropapillen“ welche weder morphologischen noch funktionelle Defekte aufweisen und in „Symptomatische primäre Makropapillen“ mit morphologischen und funktionellen Defekten. Symptomatische primäre Makropapillen wären beispielsweise die Grubenpapille oder Papillen im Rahmen des Morning-Glory-Syndroms.[19]

Sekundär erworbene Makropapille

Im Gegensatz zur primären Makropapille vergrößert sich die sekundär erworbene Makropapille nach der Geburt und kommt in stark myopen Augen vor [19].

Die Sekundär erworbenen Makropapillen können subklassifiziert werden in „Augen mit primär starker Myopie“, welche aus noch nicht geklärten Gründen auftreten und in „Augen mit sekundärer starker Myopie“, welche durch das kongenitale Glaukom verursacht wurden. Beiden Subtypen ist gemein, dass sie positiv mit der Myopie korrelieren. Nachdem die Myopie mit dem Alter fortschreiten kann, steigt auch die Größe der Papille bei PatientInnen mit progredienter Myopie. [19]

1.3.2 Pathologische Papille

Aufgrund der Wichtigkeit des Glaukoms für diese Arbeit möchte ich im Weiteren nun auf die glaukomatös-geschädigte Papille eingehen.

Die glaukomatös-geschädigte Papille

Bei einer glaukomatösen Schädigung der Papille kommt es zu einer Atrophie des Sehnervenkopfs. Die Papille verändert sich im Sinne eine Vertiefung und Vergrößerung der Exkavation. Es kommt zu einem Verlust des neuroretinalen Randsaums (NRR) und zur Freilegung der Lamina cribrosa-Poren. Eine Veränderung zeigt sich auch anhand der retinalen Gefäße im

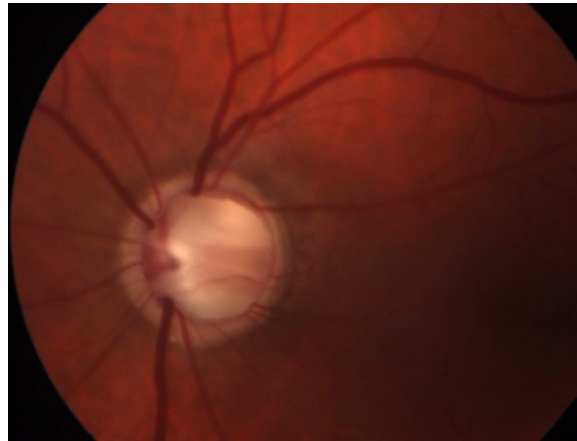


Abbildung 7 Glaukomatöse Papille eines Studienteilnehmers**

Sinne von Unregelmäßigkeiten der Gefäßkaliber, Abknicken der Gefäße am Elschnig'schen Skleralring und Freilegung im neuroretinalen Randsaum.[34]

Die Atrophie des neuroretinalen Randsaums, welcher zu der relativen Vergrößerung der Exkavation führt, führt auch zur oben bereits erwähnten Erhöhung der Cup-Disc-Ratio (Verhältnis Exkavation zur Papille) [34]. Glaukomatöse Veränderungen zeigen sich meist zuerst durch eine Beschädigung der superotemporalen und inferotemporalen Axone, wodurch zuerst eine Erhöhung der vertikalen und später der horizontalen Cup-/Disc-Ratio entsteht [26]. Die vertikale Ratio stellt damit die empfindlichste Variable zur frühen Detektion einer Glaukompapille dar [34]. Zu beachten ist jedoch, dass ein Ratio von 0,8, welche allgemein als pathologisch gilt, bei Makropapillen noch normal sein kann [34]. Wichtig ist somit auch die klinische Betrachtung des neuroretinalen Randsaums, dessen Breite, Symmetrie und Farbe [34, 24]. Besonders häufige präperimetische Zeichen können Kerben des neuroretinalen Randsaums oder der Verlust des neuroretinalen Randsaums temporal-unten und temporal-oben mit vertikaler Erweiterung der Exkavation, sein [34]. Der Verlauf der glaukomatösen Papillenschädigung wird von der European Glaucoma Society [55] in 4 Formen mit jeweils zwei Stadien eingeteilt:

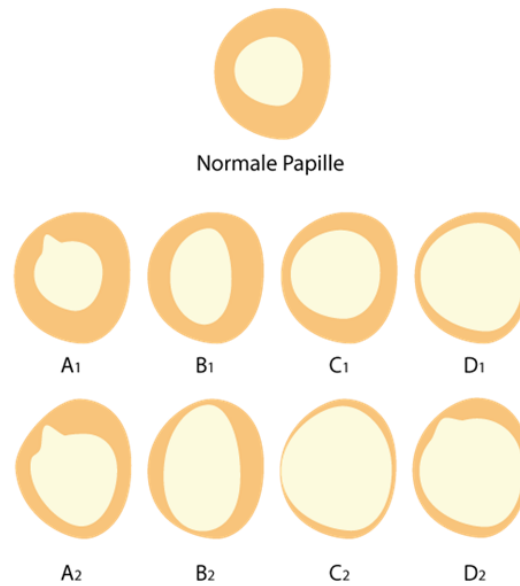


Abbildung 8 Verlauf der glaukomatösen Papillenschädigung nach [55]*

- **A1** ist charakterisiert durch frühen **lokalisierten Nervenfaserverlust**.
A2 zeigt fortgeschrittenen lokalisierten und **zusätzlich diffusen** Randsaumverlust.
- **B1** ist gekennzeichnet durch frühen **lokalisierten Randsaumverlust mit Kerben** an den Papillenpolen.
B2 zeigt mehrere, **fortgeschrittene Kerben**.
- **C1** ist charakterisiert durch **diffusen oder konzentrischen Randsaumverlust** im Frühstadium.
C2 zeigt dieselben Charakteristika von C1 jedoch in **fortgeschrittenerem Ausmaß**.
- **D1** ist charakterisiert durch **diffusen Randsaumverlust**.
D2 zeigt dieselben Charakteristika von D1 gefolgt von lokalisierten Randsaumverlust im Sinne von **Kerben**.

[55]

Eine andere Einteilung, die Papillenstadien nach Jonas, hat sich mit ihrer abgeleiteten ISNT-Regel, im klinischen Alltag bewährt [34]. Die Einteilung definiert die Stadien von 0-5 wobei 0 eine Normale Papille darstellt und 5 die absolute Atrophie des neuroretinalen Randsaums. Dazwischen liegen die Stadien

1. konzentrischer Nervenfaserverlust
2. fokaler Randsaumverlust/ Randsaumkerbe
3. erweiterte Randsaumkerbe
4. temporale Randständigkeit der Exkavation

[34].

Eine Abweichung der ISNT Regel kann einen beginnenden Nervenfaserverlust, anzeigen [34]. Jedoch kann bei Makropapillen [39] oder schrägen, myopischen oder Papillen mit inverser Lage des Gefäßstamms, eine Abweichung der ISNT Regel physiologischerweise vorhanden sein [34].

1.4 Das Glaukom

Aufgrund der Relevanz des Glaukoms für diese Arbeit möchte ich im Weiteren auf dieses eingehen.

1.4.1 Definition

Der Begriff Glaukom umfasst eine Gruppe von ätiologisch unterschiedlichen Erkrankungen, denen eine charakteristische Optikusneuropathie gemeinsam ist, welche zu einem fortschreitenden Gesichtsfeldverlust und unbehandelt zu irreversibler Erblindung führt. Es gibt keine Definition die alle Formen des Glaukoms einschließt, da die Pathophysiologie, die klinische Präsentation und die Therapie der unterschiedlichen Formen sehr verschieden sind. [29, 24, 17] Auf molekularer Ebene ist jedoch allen Glaukom-formen das Vorhandensein von ELAM-1 (endotheliales Leukozytenadhäsionsmolekül 1) gemein, welches die Aktivierung einer Stressreaktion in den Zellen des Trabekelwerks anzeigt [24].

Das Glaukom wurde traditionell als eine Gruppe von Augenerkrankungen bezeichnet, welche durch den hohen IOD charakterisiert wurde [17]. Lange Zeit wurde der Augeninnendruck als einziger pathogenetischer Faktor angesehen. Heute ist er in seiner Bedeutung jedoch etwas relativiert worden und zwei weitere Risikofaktoren neben dem Intraokulardruck müssen berücksichtigt werden. Zum einen die vaskuläre Dysregulation und zum anderen der systemische Blutdruck. [29]

Allerdings bleibt der erhöhte IOD infolge eines reduzierten Kammerwasserabflusses durch den filtrierenden Kammerwinkel, der wichtigste Risikofaktor zur Entwicklung eines Glaukoms [24].

Das Kammerwasser wird in den Ziliarzotten gebildet und fließt normalerweise von der hinteren Kammer durch die Pupille in die Vorderkammer und verlässt dort das Auge über das Trabekelwerk (90% des Kammerwasserabflusses), über die uveosklerale Route (10% des Kammerwasserabflusses) oder über die Iris (ein minimaler Anteil) wie in Abbildung 9 dargestellt. Ist der Abfluss auf dieser Route blockiert oder der Widerstand erhöht, kommt es zu einem erhöhten IOD. [29]

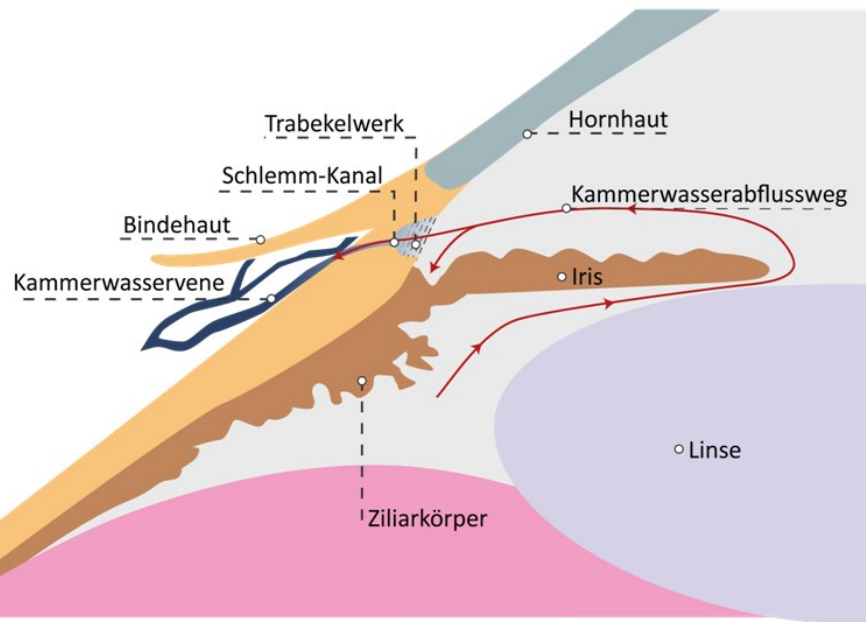


Abbildung 9. Normaler Kammerwasserabflussweg*

1.4.2 Die Geschichte des Glaukoms

Bereits seit dem Altertum ist das Glaukom in der Medizin bekannt [10, 30]. Der Begriff „Glaukom“ leitet sich aus dem griechischen $\gamma\lambda\alpha\upsilon\kappa\acute{o}\varsigma$ (*glaukos*) ab [30]. Die Interpretation der von den antiken GriechInnen, als $\gamma\lambda\alpha\upsilon\kappa\acute{o}\varsigma$ (*glaukos*) beschriebenen Augen, zeigt sich kontrovers [30]. Manche Historiker übersetzen den Begriff mit „blau“, wohingegen andere der Meinung sind, „grün“ oder „grau“ wäre eine passendere Übersetzung [30]. Leffler und KollegInnen beschreiben in ihrer Studie, dass wahrscheinlich der Begriff *glaukos*, repräsentativ für alle drei Farben, und somit für eine Beschreibung heller Augen, stand [30]. Homer (c.800BC) beschrieb als Erster mit diesem Begriff gesunde, helle (blaue, grüne oder hellgraue) Augen [30]. Somit vergleichen die AutorInnen [30], den damaligen Begriff *glaukos*, als Beschreibung hellerer Augen, mit dem heutigen Begriff „blond“, welcher ebenfalls einen Farbbereich beschreibt [30]. Nachdem „Glaukopsis“ übersetzt „leichtäugig“ oder auch „eulenäugig“ bedeutet, könnte der „Grüne Star“ also auch ebenso gut die „blaue Eule“ genannt werden [10]. Darüber, woher der deutsche Begriff „Grüner Star“ kommt, gibt es verschiedene Theorien [10]. Wobei sich der Begriff „Star“ wahrscheinlich vom deutschen Wort „starren“ ableitet, vom auffällig starren Blick hochgradig Sehschwacher [10]. Obwohl heutzutage wenig beachtet, kann das Winkelblockglaukom einen grünlichen Pupillenfarbton verursachen [30]. Eine *glaukous*

oder grünliche Papille, einhergehend mit Sehverlust wurde seit dem Altertum bis durch das 19. Jahrhundert hindurch beschrieben [30].

Hippokrates beschreibt in seinen Schriften „Glaukoseis“ als eine im hohen Alter eintretende Erblindung, bei welcher die Pupillenfarbe jener des Meeres gleiche [10] und ist damit der Erste, welcher *glaucomus* in Zusammenhang mit einer Augenerkrankung bringt [30]. Die Drucksteigerung war damals allerdings noch nicht bekannt [33] und so war *glaucomus* eher ein vages Symptom [10].

Der zuvor interpretationsfähig beschriebene Pupillenfarbton, wurde im Europäischen Mittelalter genauer, als grün, beschrieben [30]. 1622 war es der englische Augenarzt Dr. Richard Banister, welcher erstmals einen Zusammenhang zwischen dieser Erkrankung mit dem unheilbaren Sehverlust und der grünen Linse [30] und einer erhöhten Spannung des Augapfels beschreibt [10, 30]. Banister bezeichnet die Erkrankung als gutta serena oder „schwarzen Katarakt“ [30]. 1862 bezeichnete Donders den hohen Augeninnendruck als Ursache der Erblindung und nannte die entsprechende Erkrankung „Glaucoma simplex“ [10]. Die erste wirksame Operation gelang 1856/1857 v. Graefe mit der Iridektomie [33, 10]. 1875 begann die medikamentöse Behandlung des Glaukoms mit der Entdeckung des Pilocarpins [10].

1.4.3 Epidemiologie

Das Glaukom ist weltweit, nach der Katarakt, die zweithäufigste Erblindungsursache [17, 25], stellt aber die häufigsten Ursachen für irreversible Erblindung dar [56]. Weltweit waren 2013 geschätzte 64,3 Millionen Personen im Alter zwischen 40 und 80 von dieser Erkrankung betroffen [56]. Es wird erwartet, dass diese Zahl 2020 auf 76 Millionen und bis 2040 auf 111,8 Millionen ansteigt [56].

Das Offenwinkelglaukom ist der häufigste Glaukom-Typ in europäischer [17] oder afrikanischer abstammenden Bevölkerungsgruppen [56], wobei Personen afrikanischer Abstammung eher an einem primären Offenwinkelglaukom (POWG) erkranken als Personen europäischer Abstammung [56]. Die Prävalenz des POWG ist in Afrika mit 4,20% am höchsten [56] und Personen afrikanischer Abstammung weisen die höchste Prävalenz für ein Glaukom, mit 6,11%, auf [56]. Geschätzte 44 Millionen Menschen

zwischen 40 und 80 Jahren weltweit litten 2013 an einem Offenwinkelglaukom und es wird prognostiziert, dass diese Zahl bis 2020 auf 53 Millionen ansteigt [17, 56].

Das Winkelblockglaukom hingegen ist häufiger verbreitet in Bevölkerungsgruppen asiatischer Abstammung [17]. AsiatInnen haben mit 1,2%, die höchste Prävalenz für ein primäres Winkelblockglaukom [56].

Die weltweite Prävalenz für ein POWG wird von Tham und KollegInnen auf 3,05% geschätzt, während diese für das primäre Winkelblockglaukom bei 0,50% liegt [56].

In Deutschland beispielsweise, beschrieben Lang und KollgeInnen 2008 [29], lebten 800 000 an einem Glaukom erkrankte und vom Augenarzt diagnostizierte Personen und etwa 80 000, sofern nicht rechtzeitig erkannt und behandelt, mussten mit irreversibler Erblindung rechnen. Lang und Kollegen bezeichnen die Früherkennung des Glaukoms aufgrund dieser Tatsachen, als eine der wichtigsten Aufgaben des öffentlichen Gesundheitswesens. [29]

Das Lebenszeitrisko, bei diagnostiziertem Glaukom an mindestens einem Auge zu erblinden, wurde in einer Studie von Peters und KollegInnen als bei über 40% liegend beschrieben [43]. Nach 10 Jahren erblindeten in ihrer Studie 26,5% und nach 20 Jahren 38,1% an mindestens einem Auge [43]. Die Erblindungsrate, kann jedoch durch einen frühen Therapiebeginn um die Hälfte gesenkt werden kann [38].

Auch in den Vereinigten Staaten, um ein weiteres Beispiel zu nennen, ist das Glaukom eine Belastung für PatientInnen und Gesundheitssystem [17]. Diese Erkrankung verursacht bei den betroffenen Personen nicht nur eine erniedrigte Lebensqualität und Schwierigkeiten in Alltagsaktivitäten, wie Autofahren, wodurch Betroffene häufiger in Verkehrsunfälle verwickelt sind, sondern verursacht auch Kosten von geschätzten 1,5 Milliarden pro Jahr [17], was zeigt, wie wichtig eine frühzeitige Erkennung und Behandlung dieser Erkrankung wäre.

1.4.4 Klassifizierung

Das Glaukom kann entweder *kongenital*, also entwicklungsbedingt, oder *erworben* sein. Zudem kann, basierend auf dem jeweiligen pathophysiologischen Mechanismus, welcher zur Kammerwasserabflussverminderung führt, unterklassifiziert werden. Zum einen existieren die *Offenwinkelformen* und zum anderen die *Winkelblockformen*. Das Glaukom kann außerdem in *primär* oder *sekundär* eingeteilt werden. Als *primäres Glaukom* bezeichnet man ein Glaukom, welches nicht die Folge einer anderen Augenerkrankung ist, wohingegen ein *sekundäres Glaukom* in Folge einer anderen Augenerkrankung oder zum Augeninnendruckanstieg beitragender, assoziierter Faktoren, auftritt. Das sekundäre Glaukom hat viele Subtypen, bei welchen der Augeninnendruckanstieg beispielsweise durch Entzündungen, Trauma, Medikamenten Nebenwirkung oder im Rahmen einer Pseudoexfoliation oder einer Pigmentdispersion, bedingt sein kann. [29, 24, 17]

Das Glaukom kann zudem nach seinem Auftreten in *akut*, *subakut* oder *chronisch* eingeteilt werden [17].

Offenwinkelglaukom

Das Offenwinkelglaukom ist eine Optikusneuropathie, welche durch zuerst peripheren gefolgt von zentralen Gesichtsfeldverlust, gekennzeichnet ist [17].

Bezeichnend ist, dass der Kammerwinkel bei dieser Form stets offen ist [29].

Das primäre chronische Offenwinkelglaukom

Die Pathogenese des POWG ist nicht bekannt, allerdings weiß man, dass ein erhöhter Abflusswiderstand im Trabekelwerk vorliegt. Der Kammerwinkel ist gonioskopisch voll einsehbar und unauffällig. [17, 24, 29]

Das POWG beginnt im mittleren und späteren Lebensalter [29]. Mit über 90% aller Erwachsenen glaukome ist das primäre Offenwinkelglaukom im europäischen Raum, die mit Abstand häufigste Glaukomform [29]. Ungefähr 1 von 100 Personen über 40 Jahre aus der Allgemeinbevölkerung ist von dieser Erkrankung betroffen [24].

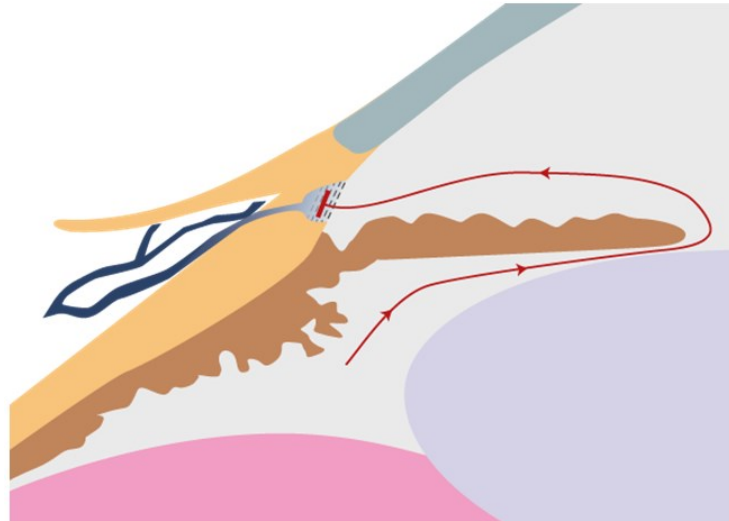


Abbildung 10 Abflusswiderstand beim primären Offenwinkelglaukom*

Risikofaktoren und Assoziationen

Alter

Während die Diagnose POWG, bei Personen welche jünger als 40 Jahre sind, eine Seltenheit darstellt, so steigt die Häufigkeit nach dem 40. Lebensjahr stark an [24, 29]. Auch die Häufigkeit von irreversibler Erblindung nimmt mit dem Alter zu [17].

Ab dem 40. Jahre, steigt die Prävalenz deutlich an [56, 46]. Für Personen europäischer Abstammung wird ein Anstieg der Prävalenz von unter 1% bei den unter 45 jährigen auf ca. 1% bei den 60 jährigen und knapp unter 5% bei den 80 jährigen beschrieben [56].

Ethnie

Bei AfroamerikanerInnen tritt das POWG signifikant häufiger auf [56], beginnt früher und verläuft schwerwiegender, als bei KaukasierInnen [24]. Die geschätzte Prävalenz von Offenwinkelglaukomen ist bei AfroamerikanerInnen etwa dreimal höher als bei KaukasierInnen [17]. Die an das Alter angepasste Zahl an Erblindung aufgrund dieser Erkrankung ist bei AfroamerikanerInnen 6,6-mal so hoch als bei KaukasierInnen, bei einem 10 Jahre früheren Beginn der Erblindung bei AfroamerikanerInnen [17]. Obwohl POWG die höchste Prävalenz über alle Altersgruppen bei Personen afrikanischer Abstammung aufweist, zeigt der Verlauf der Prävalenz des POWG im Alter bei HispanoamerikanerInnen und Personen europäischer Abstammung einen steileren Anstieg [56].

Familienanamnese und genetische Disposition

Eine positive Familienanamnese stellt einen signifikanten Risikofaktor für das POWG dar [17], weswegen eine genetische Genese wahrscheinlich ist [24]. Allerdings zeigt sich kein einfaches Vererbungsmuster nach Mendel'schen Regeln [17], sondern ein viel komplexeres Bild [24, 59]. Es wird angenommen, dass die verantwortlichen Gene eine unvollständige Penetranz und eine variable Expressivität aufweisen [24] und zudem mit Umwelteinflüssen wechselwirken [17]. Wolfs und KollegInnen [59] beschreiben in ihrer Studie ein 9,2-fach erhöhtes Lebenszeitrisiko für Verwandte ersten Grades von GlaukopatientInnen [59].

Okuläre Hypertension

Der mittlere IOD liegt bei 16 mmHg und die Ober- und Untergrenzen des statistisch normalen IOD entsprechen zwei Standardabweichungen in jede Richtung und ergeben 11 und 21 mmHg. Die Prävalenz des POWG steigt mit dem IOD. Ist dieser im „Normbereich“ beträgt die Prävalenz des POWG 1,5%. Ist der IOD zwischen 22 und 29 steigt die Prävalenz auf 8% an und ist er größer oder gleich 30 liegt die Prävalenz bei 25 %. [24]

Jedoch sollte auch beachtet werden, dass etwa 16% aller Patienten mit ansonsten charakteristischem POWG einen IOD von ständig unter 22 mmHg aufweisen und dass die Mehrheit der Personen mit einem IOD oberhalb der Normgrenze nicht an einem Glaukom erkrankt [24], weswegen ein erhöhter IOD als Risikofaktor, nicht aber notwendig oder ausreichend ist, um ein POWG zu diagnostizieren [17].

Weitere Faktoren

Weitere Risikofaktoren stellen beispielsweise Myopie, Netzhauterkrankungen oder reduzierter Perfusionsdruck dar [24].

Das sekundäre Offenwinkelglaukom

Ist definiert über das verlegte Trabekelwerk, durch welches sich der Abflusswiderstand erhöht. Der Kammerwinkel ist gonioskopisch voll einsehbar, es können jedoch sekundär verlegende Zellen erkennbar sein. [29]

Das Trabekelwerk kann aus unterschiedlichen Gründen verlegt sein, aus welchen sich die verschiedenen Formen des sekundären Offenwinkelglaukoms ergeben. [29] Zu den wichtigsten Formen zählen:

das ***Pseudoexfoliationsglaukom***, bei welchem sich amorphes, zellfreies Material abgelagert und das Trabekelwerk verlegt [24, 29].

das ***Pigmentdispersionsglaukom***, bei welchem durch aus dem Irispigmentepithel freigesetzte Pigmentgranula, eine Verlegung des Trabekelwerks hervorgerufen wird. Es beginnt typischerweise in der dritten und vierten Lebensdekade und ist mit Myopie, sowie männlichem Geschlecht assoziiert. [24, 29]

das ***Cortisonglaukom***, welches vermutlich durch vermehrte Ablagerung von Mukopolysacchariden im Trabekelwerk und den damit verbundenen erhöhten Abflusswiderstand entsteht. Der genaue Mechanismus ist jedoch unklar. (Beginn: nach drei-wöchiger lokaler oder systemischer Steroidgabe reagieren etwa 35-40% der Bevölkerung mit IOD-Erhöhung, etwa 5% davon sind sogenannte „High-Responder“ welche IOD-Werte von über 30 mmHg aufweisen. Nach Beendigung der Steroidgabe ist dieser Effekt zumeist reversibel.) [24, 29]

das ***Phakolytische Glaukom***, welches in Augen mit maturen und hypermaturen Katarakten vorkommt. Es entsteht durch die Verlegung des Trabekelwerks mit proteingeladenen Makrophagen und denaturiertem Linsenprotein. [29]

Zudem kann das sekundäre Offenwinkelglaukom nach dem Ort der Obstruktion unterklassifiziert werden. So gibt es das *prätrabekuläre*, das *trabekuläre* und das *posttrabekuläre Glaukom*. [24]

Winkelblockglaukom

Das Winkelblockglaukom ist gekennzeichnet durch Verengung oder Verschluss des Kammerwinkels. Während normalerweise das Kammerwasser, wie bereits in Abbildung 9 beschrieben abfließt, ist der Abfluss über das Trabekelwerk bei einem Winkelblockglaukom aufgrund der Blockierung nicht möglich und es kommt zu einer Erhöhung des Augeninnendrucks, was eine Beschädigung des Sehnervs zur Folge haben kann. Der Kammerwinkel ist bei dieser Glaukomform gonioskopisch nicht einsehbar und die Kammerwinkelstrukturen somit nicht erkennbar. [58, 24, 29]

Das sekundäre Winkelblockglaukom

Es entsteht wie auch das primäre Winkelblockglaukom durch Verlegung des Trabekelwerkes, hier jedoch ohne dass die primäre Vorderkammerkonfiguration entscheidend ist. Der Kammerwinkel ist gonioskopisch nicht einsehbar und die Kammerwinkelstrukturen sind durch die verlegenden Strukturen nicht erkennbar. [29, 24]

Die wichtigsten Ursachen sind:

Rubeosis iridis: Neugebildete Gefäße wachsen über die Irisoberfläche auf den Kammerwinkel zu. Durch Kontraktion wird die Periphere Iris „reißverschlussartig“ über das Trabekelwerk gezogen und es entsteht ein Winkelblock. [24]

Trauma: Kann zu vorderen Synechien mit Kammerwinkelverschluss führen [29].

Uveitis: Infolge einer Uveitis kann es zu Synechien kommen, welche ein sekundäres Winkelblockglaukom bedingen können [31].

Das kongenitale und infantile Glaukome

Es tritt meist sporadisch und nur in etwa 10% der Fälle vererbt auf und macht etwa 1 % aller Glaukome aus. Die Hemmung des regelrechten Kammerwasserabflusses entsteht durch eine isolierte Trabekulodysgenese. Die konsekutive Augeninnendruckerhöhung bedingt die Dilatation der Bulbuswand und insbesondere der Hornhaut, wodurch das charakteristische große Auge (Buphthalmus) entsteht. [29, 24]

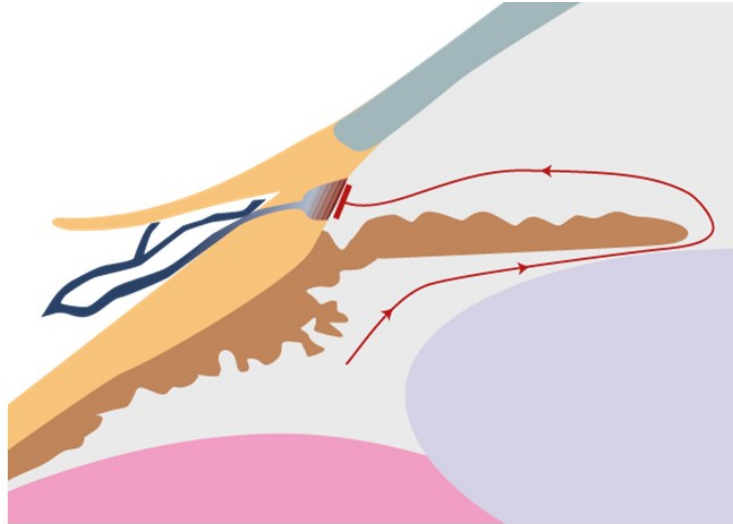


Abbildung 11 Abflusswiderstand beim kongenitalen Glaukom*

1.4.5 Therapie

Das Ziel der Therapie ist es, das Sehvermögen und die damit einhergehende Lebensqualität unter tragbaren Unannehmlichkeiten und Nebenwirkungen für die PatientInnen und unter tragbaren Kosten für die PatientInnen und das Gesundheitssystem, zu erhalten [55]. Eine individuelle Therapie ist dabei anzustreben, da beispielsweise jüngere PatientInnen mit manifestem Glaukom oder PatientInnen mit schwerem Funktionsverlust, eine aggressivere Therapie mit kürzeren Kontrollintervallen erhalten sollten als PatientInnen mit wenig bis keinem Risiko [55]. Es gibt noch keine Heilung für diese Erkrankung [29].

Die Glaukom-Therapie besteht in der Senkung des Augeninnendrucks um die Progression der Sehfeldverschlechterung zu bremsen [55].

Hierzu gibt es folgende Möglichkeiten:

- **Medikamentöse Therapie** (topische: β -Blocker, α -Agonisten, Prostaglandin-Analoga, topische und systemische Carboanhydrase-hemmer...) [5, 55, 29]
- **Operative Therapie** (Trabekulotomie, Trabekulektomie, antiglaukomatöse Implantate...) [29, 5, 55]
- **Laser Therapie** (Laseriridotomie, Laser-Trabekuloplastik, Cyclophotokoagulation, Laser-Iridoplastik) [55]

Zwar werden auch nicht augendrucksenkende Therapieansätze (zb: Kalziumantagonisten bei vasospastischen Symptomen, Mineralokortikosteroide bei deutlicher arterieller Hypotonie) diskutiert, jedoch gibt es noch keinen hohen Evidenzgrad bisheriger Studien, der für ihren Einsatz spricht. [5]

1.5 Diagnostische Möglichkeiten

Aufgrund der Relevanz für meine Diplomarbeit möchte ich hier auf die Gesichtsfeldmessung mittels Octopus und die beiden bildgebenden Verfahren, die konfokale Scanning Laser Ophthalmoskopie mittels Heidelberg Retina Tomographen (HRT) und die optische Kohärenztomographie (OCT) eingehen.

Die European Glaucoma Society schlägt in ihren Leitlinien von 2014 vor, bildgebende Verfahren bei Patienten mit Glaukomverdacht mit normalem Gesichtsfeld oder unzuverlässiger Gesichtsfelduntersuchung sowie bei Glaukompatienten mit frühem und/oder mäßig ausgeprägtem Schaden zu verwenden [55]. Mittels bildgebender Verfahren können Parameter des Sehnervenkopfes sowie der retinalen Nervenfaserschicht quantitativ und objektiv analysiert werden um so besser zwischen einer glaukomatös geschädigten und einer physiologischen Papille unterscheiden zu können [26].

1.5.1 Die Gesichtsfeldmessung mittels Octopus

Die Octopus-Perimetrie, stellt eine Form der standardisierten automatischen Perimetrie (SAP) dar [55]. Mittels weißer Stimuli auf abgedunkeltem weißem Hintergrund erfolgt eine statische, computergesteuerte Schwellenperimetrie des zentralen Gesichtsfeldes [55]. Die Messpunktraster decken die zentralen 30° ab [29, 55], in welchen sich die meisten retinalen Ganglienzellen befinden [55]. Beim Glaukom wird die Perimetrie dabei mit dem Goldmann Stimulus der Größe 3 durchgeführt [55]. Das Gerät kann statistische Analysen als graphische Darstellung des Gesichtsfeldes ausgeben, und so Gesichtsfeldverluste mit den vermuteten anatomischen Regionen in Verbindung bringen [55]. Zudem gibt es Zuverlässigkeits-Indizes, welche zur Abschätzung der Kooperation des Patienten dienen, wobei viele falsch negative Antworten ein Zeichen schlechter Kooperation sind und auch viele falsch positive Antworten ebenso die Aussagekraft mindern [55]. Zusätzlich gibt es Gesichtsfeldindizes wie den mittleren Defekt (MD), welcher die mittlere Differenz zwischen normalen alterskorrelierten Empfindlichkeitswerten und gemessenen Schwellenwerten der Testpunkte darstellt [55], wobei bei einem physiologischen Gesichtsfeld der MD zwischen +2 und -2 dB sein sollte [42].

Anzumerken ist, dass bei der Gesichtsfeldperimetrie ein Lerneffekt beim Patienten auftritt, wodurch sich während der ersten Untersuchung eine Verbesserung der Ergebnisse zeigt

[55]. Ist also das erste Gesichtsfeld anormal, jedoch nicht eindeutig, sollte es noch einmal wiederholt werden [55].

Mögliche Fehlerquellen der Gesichtsfeldmessung können eine Miosis, eine Linsentrübung, ein unkorrigierter Refraktionsfehler, Brillengläser, eine Ptosis oder eine unzureichende Netzhautadaptation, darstellen [24].

1.5.2 Der Heidelberg Retina Tomograph (HRT)

Der HRT ist ein konfokales Scanning Laser System (cSLO) bei welchem ein Laser die Retina abtastet, mit der Aufnahme der Netzhautoberfläche beginnt um dann im selben Bereich in tiefere Schichten vorzudringen. Das dreidimensionale Bild ergibt sich aus einer Kombination der Einzelbilder. In der Glaukomdiagnostik wird eine Serie dreidimensionaler tomografischer Bilder der Papille und der retinalen Nervenfaserschicht aufgenommen, um eine dreidimensionale Topographie der Netzhautoberfläche sowie der Papille erhalten zu können, anhand welcher glaukomatöse Veränderungen analysiert werden können. [15]

Der HRT erlaubt somit eine dreidimensionale Vermessung von Strukturen am Augenhintergrund mit hoher Reproduzierbarkeit und Genauigkeit [49]. Die zwei aus der tomographischen Bildserie errechneten Bilder sind das Reflexivitätsbild und das Topographiebild [49], welche in dem Methodenteil dieser Arbeit zu sehen sind. Anhand dieser beiden Bilder wird die Außengrenze der Papille manuell, wie weiter unten beschrieben, eingezeichnet [49]. Das erstellte Sehnervenkopf-Profil wird anschließend mit einem Profil, abgeleitet aus einer Regressionsanalyse, verglichen [24]. Der HRT 3 besitzt für diese Zwecke, eine große normierende Datenbank, welche auch Versuchspersonen aus europäischer, afrikanischer und indischer Abstammung inkludiert [26].

Die Abgeleitete Moorfields Regressionsanalyse (MRA) wird als Diagramm mit sieben Säulen dargestellt, wobei eine Säule für jedes Segment der Papille steht und eine für die gesamte Papille. Liegt die grüne Säule über dem 95% Konfidenzintervall so wird das entsprechende Segment als „normal“ bewertet. Liegt sie zwischen 95 und 99,9% wird es als „grenzwertig“ bezeichnet und liegt sie unter der 99,9% Grenze wird das Segment als „pathologisch“ bewertet. [24, 26, 49]

Ein fundamentaler Teil der Analyse besteht aus dem Erkennen und Einzeichnen der Papillen-Grenzen durch den/die UntersucherIn [26]. Dabei sollte man sich möglichst am Elschmig-Skleralring orientieren [49]. Die exakte Erkennung und manueller Umrandung der Papillen-Grenzen kann jedoch aufgrund von Netzhautgefäßen oder peripapillärer Atrophie, wie sie auch beispielsweise beim Glaukom auftritt, erschwert sein [26]. Der/Die UntersucherIn kann das dreidimensionale Bild des Sehnervenkopfes verwenden um die Grenzlinie einzuzeichnen [26].

Einige Papillen-Messwerte basieren auf der Bezugsebene dieser manuell eingezeichneten Papillen-Konturlinie [26]. Eine inkorrekte Lage der Referenzebene kann zu einer erheblichen Verfälschung der Strukturparameter führen und auch das Höhenprofil der Konturlinien wird stark dadurch beeinflusst [49].

Der Glaucoma Probability Score (GPS), eine neuere Methode zur Papillen-Analyse mittels HRT, beruht nicht auf dieser manuell gezeichneten Bezugsebene [26, 42]. Der GPS verwendet fünf Parameter um daraus die Wahrscheinlichkeit des Bestehens eines mit Glaukom vereinbaren Schadens, abzuschätzen [57, 54]. Dazu teilt der GPS die Ergebnisse in drei Kategorien analog der MRA ein wobei 65-100% als außerhalb des Normbereichs oder pathologisch, 28-64% als grenzwertig und 0-27% als innerhalb des Normbereichs oder normal gewertet wird [57].

1.5.3 Die optische Kohärenztomographie (OCT)

Die Bildgebung durch die optische Kohärenztomographie kann mit jener, erzeugt durch Ultraschallanwendung verglichen werden, mit dem Unterschied, dass anstatt des Ultraschalls, Licht verwendet wird. Die Interferometrie mit kurzkohärentem Licht, ist das grundlegende physikalische Messverfahren hinter diesem bildgebenden Verfahren. [48]

Eine Superlumineszenzdiode, oder ein extrem kurz gepulster Laser, emittieren Licht mit breiter Bandbreite [22] welches geteilt wird, wobei ein Teil zum Untersuchungsobjekt, und der andere Teil des Lichts ins Innere des Geräts gelangt [48, 22].

Bei der Time-Domain-OCT werden die mittels Michelson-Interferometer gemessenen unterschiedlichen Wegzeiten der beiden Strahlen zur Auswertung herangezogen, während

bei der Fournier-Domain-OCT, diese Unterschiede in einem Spektrometer und durch Fourier-basierte mathematische Transformationen charakterisiert werden. [22]

Die hierdurch entstandene Information entspricht jener des A-Scans bei der Ultraschalluntersuchung. Das dem B-Bild entsprechende zweidimensionale Schnittbild, entsteht durch Aneinanderreihen mehrerer Untersuchungsvorgänge. [48]

Zusammenfassend, repräsentiert ein OCT Bild also die Amplitude optischer Rückstreuung von Gewebe [48].

Die OCT kann die Morphologie der Papille und der Nervenfaserschicht analysieren [26] und ermöglicht das Darstellen von retinalen und papillären Strukturen im Querschnitt [35]. Es können Strukturen wie die retinale Nervenfaserschicht und der Sehnervenkopf bis zur Oberfläche der Lamina cribrosa, einem in vivo histologischen Schnitt ähnlich, mit einer axialen Auflösung von bis zu 4 μm dargestellt werden [35]. Mit einer Variabilität der Messungen von 1,4 μm zeigt diese Untersuchungsmethode eine hohe Präzision [35]. Es muss beachtet werden, dass durch die Interpolation der Daten, Information über kleine Defekte des Neuroretinalenrandsaums verloren gehen könnten [26].

1.6 Ziel und Motivation

Wie bereits erwähnt, ist das Glaukom weltweit, nach der Katarakt, die zweithäufigste Erblindungsursache [17, 25]. Im Gegensatz zur Seheinschränkung durch einen grauen Star ist ein glaukombedingter Gesichtsfeld bzw. Sehverlust irreversibel [25]. Das Lebenszeitrisiko, bei diagnostiziertem Glaukom an mindestens einem Auge zu erblinden, wurde in einer Studie von Peters und KollegInnen als bei über 40%, liegend, beschrieben [43]. Nach 10 Jahren erblindeten in ihrer Studie 26,5% und nach 20 Jahren 38,1% an mindestens einem Auge [43]. Da die Erblindungsrate nach 20 Jahren allerdings durch einen frühen Therapiebeginn um die Hälfte gesenkt werden kann, ist die frühe Diagnosestellung bzw. Therapieeinleitung essentiell [38]. Sommer A. und KollegInnen fanden in ihrer Studie heraus, dass 60% ihrer ProbandInnen 6 Jahre bevor ein Gesichtsfelddefekt auftrat, bereits Nervenfaserschichtdefekte aufwiesen [52].

Veränderungen am Sehnervenkopf treten häufig vor Gesichtsfelddefekten (so genanntes präperimetrisches oder auch frühes Glaukom) auf [18, 52, 53], weshalb neben der Funduskopie, bildgebende Verfahren wie die optische Kohärenztomographie (OCT) und die konfokale Laser Ophthalmoskopie (HRT) eine wichtige Rolle in der Früherkennung von Glaukompatienten spielen [49].

Objektive und exakte Untersuchungsmethoden, welche Veränderungen an der Papille und der Nervenfaserschicht detektieren können, können die Diagnosestellung eines Glaukoms verbessern [49].

Die beiden bildgebenden Untersuchungsmethoden wurden in vorangegangenen Studien als äquivalent beschrieben [1]. Dabei wurden jedoch nur Papillen mit einbezogen, welche eine durchschnittliche Größe aufwiesen [1]. In der klinischen Praxis sind jedoch häufig größer konfigurierte Papillen anzutreffen. Oftmals ist es eine Herausforderung diese von glaukomatös geschädigten Papillen zu unterscheiden [44], da Makropapillen durch die größere Exkavation [21] häufig im Sinne eines Glaukoms überschätzt werden [34, 24, 26]. Allerdings gibt es auch Hinweise, dass Makropapillen einer erhöhten Anfälligkeit gegenüber einer Glaukomerkrankung ausgesetzt sind [19, 13].

Makropapillen können eine größere Exkavation haben, sollten deshalb aber nicht als Glaukom fehldiagnostiziert werden [41].

Während bei Makropapillen bereits beschrieben wurde, dass eine HRT basierte Analyse nur eingeschränkt beurteilbar [14, 7, 40] zu sein scheint, scheint die Papillengröße eine OCT basierte Analyse weniger zu beeinflussen. [40, 7, 26]

Ein direkter Vergleich der Untersuchungsergebnisse von HRT und OCT bei Makropapillen soll Aufschluss darüber geben, ob eine der beiden Methoden in der klinischen Praxis, zur Differenzierung zwischen physiologischen Makropapillen und glaukomatös geschädigten Papillen, geeigneter ist als die Andere.

Wenn man die Stärken und Limitationen der Sehnervenkopfanalyse mittels HRT und OCT berücksichtigt, kann eine objektive Papillenanalyse die Entscheidungsfindung in der klinischen Praxis unterstützen, besonders in schwierigen Fällen [57] wie beispielsweise bei größer konfigurierten Papillen mit größere Exkavation.

Aus diesem Grund soll mittels dieser Arbeit herausgefunden werden, ob sich die Untersuchungsergebnisse von OCT und HRT bei Makropapillen im Bezug auf die Diagnose Glaukom unterscheiden.

2 Material und Methode

2.1 Ethikantrag

Es wurde ein Ethikantrage bei der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz eingereicht. Der Antrag dieser Studie im Rahmen der Diplomarbeit wurde, in Übereinstimmung mit den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki, positiv beschieden.

2.2 Einschlusskriterien

Einschlusskriterien:

- PatientInnen im Alter zwischen 18 und 99 Jahren
- PatientInnen welche eine Makropapille (=Papillengröße welche sich oberhalb des Geltungsbereiches der Moorfieldregressionsanalyse befindet, also größer als $2,43\text{mm}^2$.) aufweisen.

2.3 PatientInnendaten

Es wurden die Daten von 50 PatientInnen der Augenklinik Medizinischen Universität Graz, welche in der Glaukomambulanz untersucht wurden, in die Studie eingeschlossen. PatientInnen welche im Zeitraum von Juni-November 2015 in der Glaukomambulanz vorstellig waren und eine Papillenfläche von größer als $2,43\text{mm}^2$ mittels HRT 3 gemessen, aufwiesen, wurden für diese Studie ausgewählt um ihre Daten von HRT, OCT, Gesichtsfeldmessung mittels Octopus und IOL-Master in eine Excel-Tabelle zu übertragen. Dazu wurden Daten der eingeschlossenen PatientInnen welche im Zeitraum von Oktober 2014 bis November 2015 generiert wurden verwendet.

2.4 Untersuchungen

Es wurde ein Vergleich der Untersuchungsergebnisse von HRT und OCT geplant. Diese Untersuchungen werden routinemäßig bei allen Patienten, welche in die Glaukom-Ambulanz überwiesen werden, durchgeführt. Zudem wurden die Ergebnisse der Gesichtsfelduntersuchung und des IOL-Masters notiert. Die Diagnose einer manifesten Glaukom-Erkrankung wurde anhand Glaukom-typischer Gesichtsfelddefekte in Zusammenschau mit der Funduskopie gestellt.

Die für diese Studie benötigten Daten aller ProbandInnen aus OCT, HRT, Gesichtsfeldmessung mittels Octopus und Biometrie mittels IOL-Master wurden in eine Excel-Datei übertragen.

Erwähnenswert ist, dass es sich bei allen geplanten Untersuchungsmethoden um nichtinvasive, kontaktfreie Verfahren aus der klinischen Routine handelt.

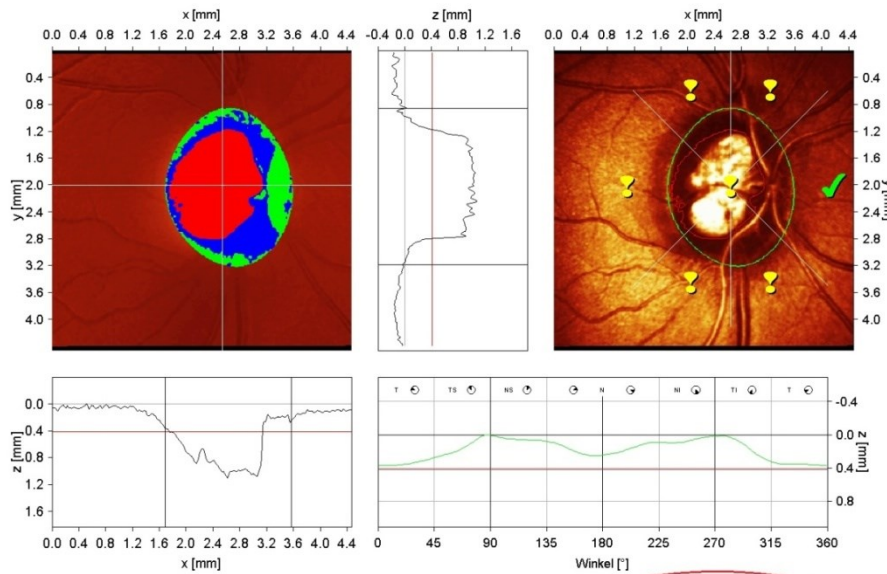
HRT 3 (= Heidelberg Retina Tomograph)

Bei allen ProbandInnen wurde eine HRT-Untersuchung der Papille, von auf das Gerät eingeschultem, erfahrenem Personal durchgeführt und die Konturlinie rund um den äußeren Rand der Papille manuell eingezeichnet.

Von der Strukturanalyse des Sehnervenkopfes mittels HRT, wurden die unten mit rot eingekreisten Messdaten in Excel übertragen und analysiert. Wobei nur Augen mit einer Papillenfläche über $2,43\text{mm}^2$, welche somit über der vom HRT vorgegebenen Normgrenze von $1,63\text{mm}^2$ - $2,43\text{mm}^2$ liegen, in die Studie eingeschlossen wurden.

Patient: XXXXXXXXXX
 Geschlecht: weiblich Geb.: XXXXXX Pat-ID: ---
 Untersuchung: Datum: 29.Jun.2015
 Aufnahme: Fokus: -1.00 dpt Scantiefe: 3.25 mm Operator: XXXXXX IOD: ---

R



Stereometrische Analyse		Normalbereich
Papillenfläche	3.42 mm ²	1.63 - 2.43
Exkavationsfläche	1.64 mm ²	0.11 - 0.68
Randsaumfläche	1.79 mm ²	1.31 - 1.96
Exkavationsvolumen	0.71 mm ³	-0.01 - 0.18
Randsaumvolumen	0.43 mm ³	0.30 - 0.61
Flächenquotient (C/D Ratio)	0.48	0.07 - 0.30
Lineare C/D Ratio	0.69	0.27 - 0.55
Mittlere Exkavationstiefe	0.43 mm	0.10 - 0.27
Maximale Exkavationstiefe	0.93 mm	0.32 - 0.76
Exkavationsform (3.Mom.)	-0.06	-0.28 - -0.15
Höhenvariation der Kontur	0.37 mm	0.31 - 0.49
RNFS-Dicke	0.24 mm	0.20 - 0.32
RNFS-Querschnitt	1.58 mm ²	0.99 - 1.66
Referenzhöhe	412 µm	
Topographie Standardabw.	17 µm	
FSM	-0.31	
RB	1.01	

Erwartet [mm ²]	1	2	3	4	5	6	7
Exkavation	1.1	1.2	1.3	1.4	1.5	1.6	1.7
Randsaum	1.8	1.9	2.0	2.1	2.2	2.3	2.4
Erwartet	2.9	3.0	3.1	3.2	3.3	3.4	3.5

Moorfields Klassifikation: Grenzwertig (*)
 (*) Moorfields Klassifikation (Ophthalmology 1998;105:1557-1563). Die Klassifikation beruht auf Statistik. Die Diagnose liegt in der Verantwortung des Arztes.

Kommentar:

Datum: 25.Jän.2016 Unterschrift:

Software Version: 3.1.2/4259

Abbildung 12 HRT 3 Untersuchungsergebnis einer Patientin mit physiologischer Makropapille ohne Gesichtsfelddefekt**

Bei der Moorfields Regressionsanalyse wurden die farbkodierten Ergebnisse der sieben Diagrammsäulen, welche entweder als grünes Häkchen, gelbes Ausrufezeichen oder rotes Kreuz, dargestellt werden, als „n“ für „normal“, als „g“ für „grenzwertig“ oder als „p“ für „pathologisch“ in die Excel-Tabelle übertragen.

Neben der Sektorenbewertung mittels Moorfields Regressionsanalyse, wurde die Papille zusätzlich mittels GPS(= Glaucoma Probability Score), welcher unabhängig von der manuell eingezeichneten Bezugsebene berechnet wird [26, 42], nach demselben Schema bewertet sowie zusätzlich die Qualität notiert und in die Excel-Tabelle übertragen.

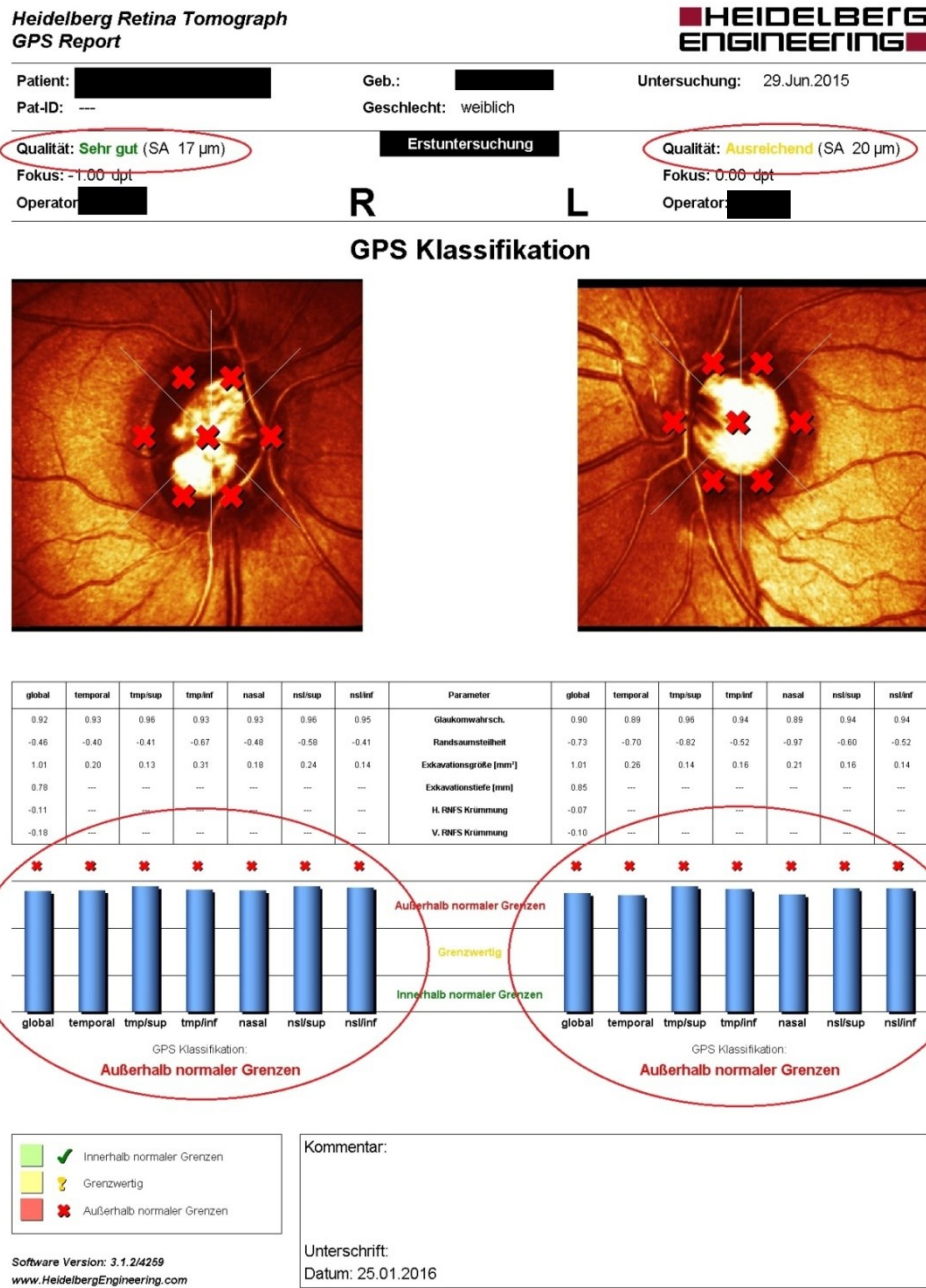


Abbildung 13 GPS Ergebnis der selben Patientin mit physiologischer Makropapille**

Heidelberg Spectralis OCT (=Optische Kohärenztomographie)

Auch die OCT-Untersuchung wurde bei allen PatientInnen von erfahrenem Pflegepersonal durchgeführt. Messwerte, welche mittels OCT erhoben und in unsere Excel-Tabelle übertragen wurden, schlossen die Sektorenbewertung, analog zur Bewertung der MRA und der GPS, sowie den Qualitätsfaktor ein.

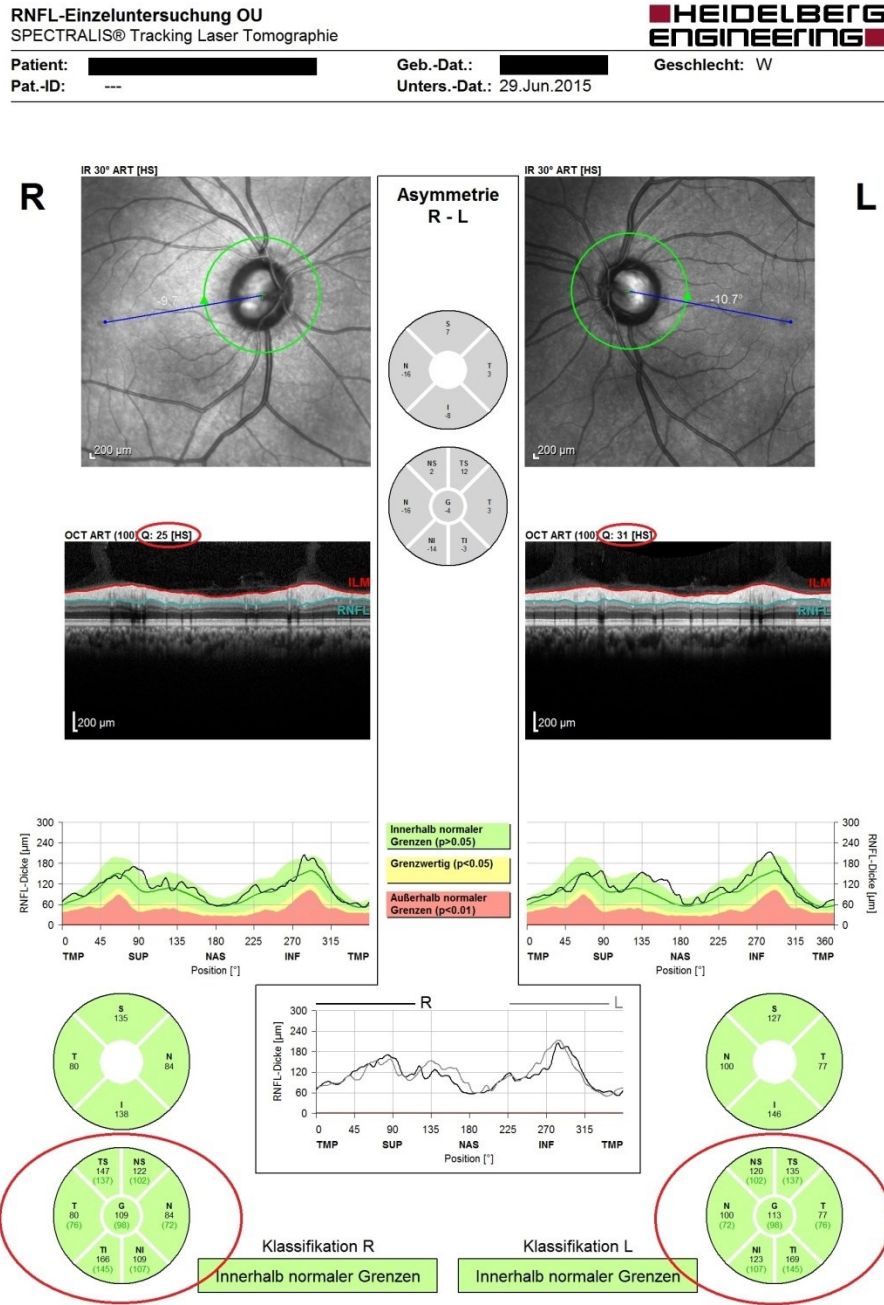


Abbildung 14 OCT-Untersuchungsergebnis der selben Patientin mit physiologischer Makropapille**

Biometrie mittels IOL-Master

Mittels Biometrie wurden die Achsenlänge sowie Hornhautkrümmungsradien und –achsen gemessen und in die Excel-Tabelle übertragen.

Gesichtsfeldmessung mittels Octopus

Bei der Gesichtsfeldmessung mittels Interzeag-Octopus 101 Programm G2 wurden mittlere Defekttiefe (MD), als Maß für den gesamten Gesichtsfeldverlust, die Anzahl der falsch positiven und falsch negativen Fangfragen, der RF (=Zuverlässigkeitsindizes) die Pupillengröße und die Dauer der Untersuchung in die Excel-Tabelle übertragen.

2.5 Statistische Auswertung

Es wurden insgesamt die Daten von 50 PatientInnen (100 Augen), in eine Excel-Tabelle übertragen. Zur statischen Analyse wurde jedoch jeweils nur ein Auge pro PatientIn mit einbezogen. Wenn beide Augen die Kriterien (Papillenfläche $>2,43\text{mm}^2$) einer Makropapille erfüllten, wurde das Auge, welches als glaukomatös diagnostiziert wurde, ausgewählt. Erfüllten beide Augen die Einschlusskriterien und wurden zudem beide Augen als glaukomatös oder beide Augen als nicht glaukomatös diagnostiziert, wurde jenes Auge, welches eine größere Papillenfläche aufwies, zur weiteren statistischen Analyse ausgewählt.

Die statistische Auswertung wurde mit SPSS (Version 18) durchgeführt und erfolgte stratifiziert nach PatientInnen mit und ohne Glaukom. Als signifikant wurden Ergebnisse mit $p\leq 0,05$ gewertet. Die PatientInnenkollektivdaten wurden mittels Kolomogorow-Smirnow-Test auf Normalverteilung geprüft. Zeigten sie sich normalverteilt, wurden sie mittels T-Test ausgewertet. War dies nicht der Fall, wurden sie mittels Mann-Whitney-U-Test ausgewertet.

3 Ergebnisse

3.1 PatientInnenkollektiv

Insgesamt wurden 50 PatientInnen mit einer Makropapille in die Studie eingeschlossen, wovon 34 PatientInnen beidseits und 14 PatientInnen einseitig eine Makropapille (Papillenfläche $>2,43\text{mm}^2$) aufwiesen. Bei 2 PatientInnen konnten bezüglich der Papillenfläche nur Daten zu einem Auge ausfindig gemacht werden. Es wurden 33 physiologische Makropapillen in die Analyse miteinbezogen, davon hatten 4 nur links und 7 nur rechts eine Makropapille, die übrigen 22 PatientInnen wiesen beidseits Makropapillen auf. Es wurde pro Individuum allerdings, wie im Methodenteil beschrieben, nur eine Papille miteinbezogen. Von den 50 in die Studie eingeschlossenen PatientInnen wurden 17 PatientInnen als glaukomatös eingestuft. Von diesen waren 14 beidseits und 3 einseitig erkrankt.

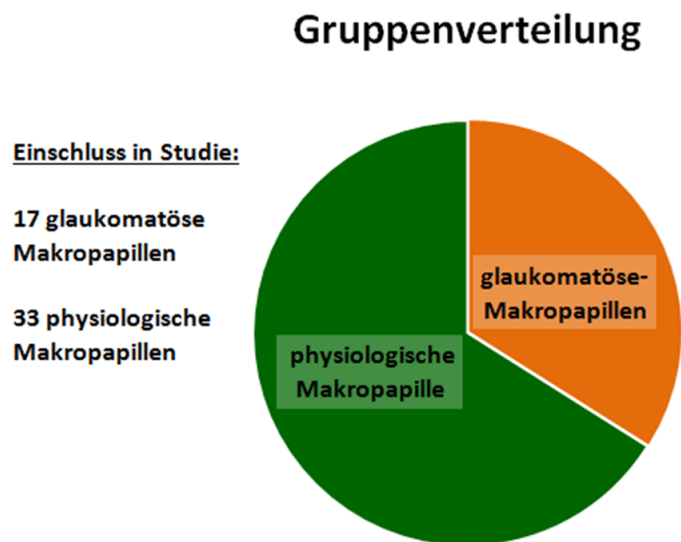


Abbildung 15 PatientInnenanzahl pro Untersuchungsgruppe

Das durchschnittliche Alter der 33 PatientInnen mit physiologischen Makropapillen belief sich im Mittel auf 49 Jahre $\pm 16,0$ Jahre und bewegte sich im Bereich von 18,9 und 77,7 Jahren mit einem Median von 51,8 Jahren.

Das durchschnittliche Alter der Gruppe der glaukomatösen Makropapillen, belief sich im Mittel auf 65 Jahren $\pm 10,8$ Jahren und bewegte sich im Bereich von 41,4 und 77,4 Jahren mit einem Median von 69,5 Jahren. (Siehe Abbildung 16)

Der Altersunterschied der beiden Gruppen ist, berechnet mittels Mann-Whitney-U-Test, signifikant ($p=0,001$).

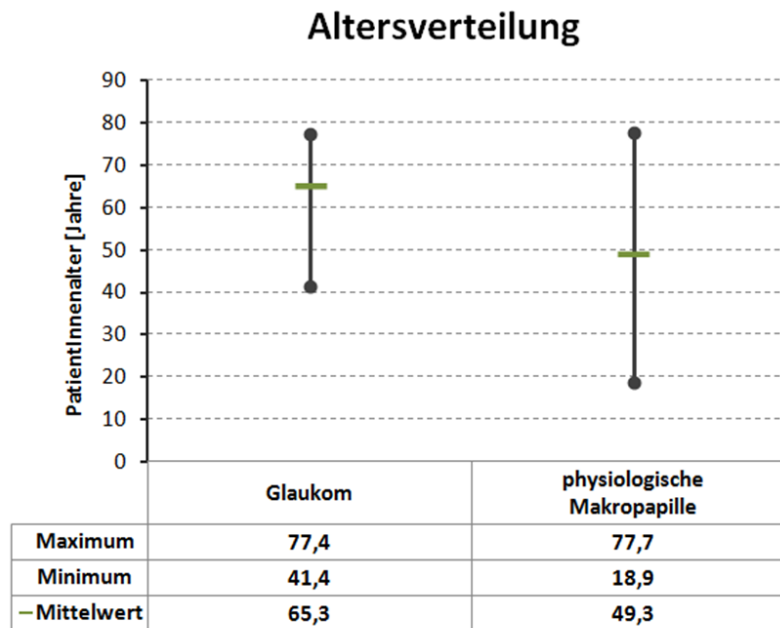


Abbildung 16 Verteilung des Alters unter Berücksichtigung des Vorliegens eines Glaukoms

In der Gesichtsfeldmessung mittels Octopus ließ sich ein durchschnittlicher MD von $1,6 \pm 1,7$ dB in der Gruppe der physiologischen Makropapillen und ein durchschnittlicher MD von $10,8 \pm 7,3$ dB in der Gruppe der glaukomatösen Makropapillen nachweisen. Bei 2 PatientInnen der Glaukomgruppe konnten aufgrund des fortgeschrittenen glaukomatösen Schaden keine Octopus-Perimetrie durchgeführt werden, weswegen bei diesen die MD-Werte fehlen. Der Unterschied bezüglich des MD-Wertes der beiden Gruppen ist berechnet mittels Mann-Whitney-U-Test, signifikant ($p < 0,001$).

Der RF als Zuverlässigkeitsindex, belief sich in der Gruppe der physiologischen Makropapillen im Mittel auf $3,7 \pm 4,9$ und in der Gruppe der auf $8,7 \pm 6,2$. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen erweist sich mittels Mann-Whitney-U-Test als signifikant ($p=0,009$).

Die Untersuchung mittels IOL-Master zeigte in der Gruppe der 17 Glaukome eine durchschnittliche Achsenlänge von $24,4 \pm 2,2$ mm und in der Gruppe der 33 physiologischen Makropapillen ein arithmetisches Mittel von $23,6 \pm 0,9$ mm. Bezüglich der

Achsenlänge zeigte sich berechnet mittels T-Test, kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0,202$).

Die durchschnittliche retinale Nervenfaserschicht(RNFS)–Dicke des globalen Wertes mittels OCT gemessen, lag in der Gruppe der Glaukome bei $66,1\pm 23 \mu\text{m}$ und in der Gruppe der physiologischen Makropapillen bei $101,2\pm 15,6 \mu\text{m}$. Der Unterschied der beiden Gruppen bezüglich der RNFS-Dicke innerhalb des globalen Wertes ist berechnet mittels Mann-Whitney-U-Test Test, signifikant ($p<0,001$).

Die durchschnittliche Papillenfläche mittels HRT gemessen, lag in der Gruppe der Glaukome bei $2,90\pm 0,26 \text{ mm}^2$ und in der Gruppe der physiologischen Makropapillen bei $2,98\pm 0,47 \text{ mm}^2$. Der Unterschied bezüglich der beiden Gruppen bezüglich der Papillenfläche ist mittels T-Test berechnet, nicht signifikant ($p=0,441$).

Es wurden 20 Frauen, 15 mit physiologischer Makropapille und 5 mit Glaukom, sowie 30 Männer, 18 in mit physiologischer Makropapille und 12 mit Glaukom, in die Studie eingeschlossen. Im Chi-Quadrat-Test zeigt sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Geschlechterverteilung in den jeweiligen Gruppen ($p=0,273$). In Tabelle 1 werden die oben beschriebenen Daten zusammengefasst.

Tabelle 1 PatientInnenkollektivdaten nach Gruppen

	Glaukomgruppe	Physiologische Makropapillengruppe	p-Wert
Alter	65±10,8 Jahre	49 ±16,0 Jahre	p=0,001
Geschlecht	♂12 ♀5	♂18 ♀15	p=0,273
Achsenlänge	24,4±2,2 mm	23,6±0,9 mm	p=0,202
Mittlerer Defekt	10,8±7,3 dB	1,6±1,7 dB	p<0,001
Papillenfläche	2,90±0,26 mm ²	2,98±0,47 mm ²	p=0,441
Globale RNFS-Dicke	66,1±23 μm	101,2±15,6 μm	p<0,001

Abkürzung: retinale Nervenfaserschicht (RNFS)-Dicke; p-Wert $\leq 0,05$ wird als signifikant bewertet

3.2 Auswertung der Ergebnisse des Heidelberg Retina Tomographen (HRT)

In den untenstehenden Tabelle 2 und Tabelle 3 werden die statistischen Ergebnisse der stereometrischen Analyse des HRT für die Gruppe der glaukomatösen Makropapillen sowie für die Gruppe der physiologischen Makropapillen dargestellt. Es lässt sich kein Unterschied bezüglich der Papillenflächen der beiden Gruppen erkennen, in welchen der Mittelwert der Glaukom-Gruppe $2,90 \text{ mm}^2 \pm 0,26$ und der Median $2,87 \text{ mm}^2$ und der Mittelwert der physiologischen Makropapillen-Gruppe $2,98 \text{ mm}^2 \pm 0,47$ und der Median $2,79 \text{ mm}^2$ beträgt. Auffallend ist jedoch, dass in der Gruppe der Glaukome sowohl der Mittelwert als auch der Median der beiden Diskriminanzfunktionen FSM (Frederik S. Mikelberg) und RB (Reinhard Burk) negativ ist, während in der Gruppe der physiologischen Makropapillen die Diskriminanzfunktion FSM im Mittelwert und im Median negativ, die Diskriminanzfunktion RB allerdings im Mittelwert und im Median positiv ist. Ein Unterschied der beiden Gruppen ist auch in der Randsaumfläche zu erkennen, welche sich in der Glaukomgruppe im arithmetischen Mittel auf $0,89 \text{ mm}^2 \pm 0,42$ und in der Gruppe der physiologischen Makropapillen auf $1,57 \text{ mm}^2 \pm 0,24$ belief. Auch die Topographie Standardabweichung zeigt einen Unterschied zwischen den beiden Gruppen, wobei sie in der Gruppe der Glaukome mit durchschnittlich $46,76 \pm 22,39 \mu\text{m}$ deutlich höher ist als in der Gruppe der physiologischen Makropapillen mit durchschnittlich $18,18 \pm 10,59 \mu\text{m}$.

Tabelle 2 Ergebnisse des Heidelberg Retina Tomographen der Glaukomgruppe

Variable	Patient- Innen	Mittel- wert	Standard- abweichung	Median	Minimum	Maximum
Papillenfläche	17	2.90	0.26	2.87	2.46	3.47
Randsaumfläche	17	0.89	0.42	0.81	0.12	1.51
Randsaumvolumen	17	0.16	0.10	0.18	0.01	0.37
Exkavationsform	17	0.00	0.18	0.01	-0.50	0.36
Höhenvariation der Kontur	17	0.39	0.15	0.36	0.21	0.67
RNFS-Dicke	17	0.10	0.05	0.11	0.00	0.16
Topographie SD.	17	46.76	22.39	48.00	14.00	94.00
FSM	17	-3.64	2.32	-3.74	-8.04	0.16
RB	17	-1.01	1.47	-1.16	-4.93	1.77

Abkürzungen: retinale Nervenfaserschicht (RNFS)-Dicke, Frederik S. Mikelberg(FSM) und Reinhard Burk (RB), Standardabweichung(SD)

Tabelle 3 Ergebnisse des Heidelberg Retina Tomographen der physiologischen Makropapillengruppe

Variable	Patient- Innen	Mittel- wert	Standard- abweichung	Median	Minimum	Maximum
Papillenfläche	33	2.98	0.47	2.79	2.46	4.19
Randsaumfläche	33	1.57	0.24	1.54	0.98	2.10
Randsaumvolumen	33	0.35	0.11	0.33	0.17	0.60
Exkavationsform	33	-0.10	0.06	-0.10	-0.25	0.01
Höhenvariation der Kontur	33	0.38	0.07	0.38	0.24	0.52
RNFS-Dicke	33	0.22	0.05	0.22	0.11	0.37
Topographie SD.	33	18.18	10.59	16.00	9.00	59.00
FSM	33	-0.29	1.44	-0.54	-2.85	3.61
RB	33	0.83	0.68	0.97	-0.35	2.38

Abkürzungen: retinale Nervenfaserschicht (RNFS)-Dicke, Frederik S. Mikelberg(FSM) und Reinhard Burk (RB), Standardabweichung(SD)

3.2.1 Ergebnisse der Moorfields Regressionsanalyse (MRA)

Die niedrigste Sensitivität zeigt sich im temporalen Sektor, in welchem ein Glaukom nur in 47,1% der Fälle als pathologisch erkannt wurde und in 23,5% der Fälle sogar als normal bewertet wurde. Der am häufigsten richtig als pathologisch erkannte Sektor zeigt sich im nasal/inferioren Sektor, in welchem 88,2% der Glaukome als pathologisch erkannt wurden. Es wurden allerdings auch 5,9% der Glaukome in diesem Sektor als normal bewertet. Würde man auch die als grenzwertig angezeigten Glaukome als pathologisch erkannt bewerten, so würden der nasale Sektor, der temporal/inferiore Sektor und der globale-Wert mit 100% als richtigerweise pathologisch erkannter Glaukome, am besten abschneiden.

Betrachtet man nun die mittels MRA bewerteten physiologischen Makropapillen, so kann man erkennen, dass die meisten gesunden Makropapillen als grenzwertig oder pathologisch klassifiziert wurden. Im nasal/inferioren Sektor, wurden nur 7, der 33 physiologischen Makropapillen richtig als normal erkannt. Auch der globale-Wert zeigte nur 8 physiologische Makropapillen als innerhalb des Normbereichs liegend an. Der temporale sowie der temporal/superiore Sektor schneiden bezüglich der richtigen Erkennung gesunder Makropapillen mit 26 bzw. 18 richtig klassifizierten Makropapillen innerhalb der MRA am besten ab. In der untenstehenden Tabelle 4 wird die genaue Auswertung nach Sektoren und Gruppen dargestellt.

Tabelle 4 Ergebnisse der Moorfields Regressionsanalyse-Bewertung nach Sektoren

Sektor	Bewertung	kein Glaukom, n=33		Glaukom, n=17	
		Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
Global	Normal	8	24.2		
	Grenzwertig	15	45.5	3	17.7
	Pathologisch	10	30.3	14	82.4
Temporal	Normal	26	78.8	4	23.5
	Grenzwertig	5	15.2	5	29.4
	Pathologisch	2	6.1	8	47.1
Temporal/ superior	Normal	18	54.6	2	11.8
	Grenzwertig	12	36.4	3	17.7
	Pathologisch	3	9.1	12	70.6
Temporal/ inferior	Normal	11	33.3		
	Grenzwertig	19	57.6	3	17.7
	Pathologisch	3	9.1	14	82.4
Nasal	Normal	11	33.3		
	Grenzwertig	4	12.1	4	23.5
	Pathologisch	18	54.6	13	76.5
Nasal/ superior	Normal	11	33.3	1	5.9
	Grenzwertig	8	24.2	2	11.8
	Pathologisch	14	42.4	14	82.4
Nasal/ inferior	Normal	7	21.2	1	5.9
	Grenzwertig	11	33.3	1	5.9
	Pathologisch	15	45.5	15	88.2

Den globalen-Wert betreffend, zeigt sich für die Fläche unter der Receiver-Operating-Characteristic-Kurve (AUROC) ein Wert von 0,842. Hierbei wurden auch die als grenzwertig erkannten Sektoren zu den als pathologisch erkannten hinzugerechnet.

3.2.2 Ergebnisse des Glaucoma Probability Score (GPS)

Hier ist anzumerken, dass von den 17 Glaukom-PatientInnen bei 2 PatientInnen kein globaler Wert der GPS-Messung mittels HRT 3 ermittelt werden konnte und bei 5 PatientInnen die Sektorenbewertung mittels GPS nicht möglich war. Auch in der Gruppe der physiologischen Makropapillen konnte bei einer/einem Patientin/Patienten zwar der globale Wert nicht aber die Bewertungen der einzelnen Sektoren angezeigt und damit in die Analyse einbezogen werden.

Auffällig in der Sektorenbewertung mittels GPS ist, dass in der Gruppe der Glaukome kein einziges Glaukom als normal klassifiziert wurde. Im temporal/superioren Sektor wurden 100% der Glaukome als pathologisch bewertet. In der Gruppe der physiologischen Makropapillen wurden jedoch nur 2 Papillen richtigerweise als normal in den temporal/superioren, nasalen und nasal/inferioren Sektor bewertet. In allen anderen Sektoren sowie auch in dem globalen-Wert, wurde nur eine physiologische Makropapille korrekterweise als normal klassifiziert.

Somit zeigt sich anhand der Ergebnisse des GPS, dass dieser zwar eine ausgezeichnete Sensitivität aufweist, jedoch nur eine sehr geringe Spezifität, was die Aussagekraft der Untersuchung mindert. In Tabelle 5 ist die genaue statistische Auswertung des GPS aufgelistet.

Tabelle 5 Ergebnisse der Glaucoma Probability Score-Bewertung nach Sektoren

Sektor	Bewertung	kein Glaukom, n=33		Glaukom, n=17	
		Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
Global	Normal	1	3.0		
	Grenzwertig	9	27.3	4	26.7
	Pathologisch	23	69.7	11	73.3
Temporal	Normal	1	3.1		
	Grenzwertig	10	31.3	4	33.3
	Pathologisch	21	65.6	8	66.7
Temporal/ superior	Normal	2	6.3		
	Grenzwertig	4	12.5		
	Pathologisch	26	81.3	12	100.0
Temporal/ inferior	Normal	1	3.1		
	Grenzwertig	9	28.1	3	25.0
	Pathologisch	22	68.8	9	75.0
Nasal	Normal	2	6.3		
	Grenzwertig	9	28.1	4	33.3
	Pathologisch	21	65.6	8	66.7
Nasal/ superior	Normal	1	3.1		
	Grenzwertig	9	28.1	2	16.7
	Pathologisch	22	68.8	10	83.3
Nasal/ inferior	Normal	2	6.3		
	Grenzwertig	8	25.0	3	25.0
	Pathologisch	22	68.8	9	75.0

Den globalen-Wert betreffend, zeigt sich für die Fläche unter der Receiver-Operating-Characteristic-Kurve (AUROC) ein Wert von 0,522. Hierbei wurden auch die als grenzwertig erkannten Sektoren zu den als pathologisch erkannten hinzugerechnet.

3.3 Auswertung der Ergebnisse der optischen Kohärenztomographie (OCT)

Betrachtet man die Ergebnisse der sektoriellen Auswertung der RNFL-Dicke, so ist auffällig, dass in der Gruppe der physiologischen Makropapillen keine der 33 Papillen als pathologisch bewertet wurde. In den nasalen, nasal/inferioren und den temporal/inferioren Sektoren wurden sogar alle 33 physiologischen Makropapillen richtig als normal klassifiziert. Der globale-Wert schneidet diesbezüglich am schlechtesten ab mit zwei als grenzwertig klassifizierten Makropapillen.

Die Gruppe der glaukomatösen Makropapillen betreffend, zeigt sich, dass hier oftmals Glaukome als normal bewertet wurden. Besonders häufig war dies der Fall im temporalen, sowie im nasal/inferioren Sektor, in welchen 10 der 17 Glaukome als innerhalb normaler Grenzen liegend beurteilt wurden. Eine bessere Sensitivität zeigt sich in den temporal/superioren und temporal/ inferioren Sektoren in welchen 13 bzw. 12 der 17 Glaukome richtig als nicht-innerhalb normaler Grenzen liegend erkannt wurden und 11 bzw. 12 als außerhalb normaler Grenzen gekennzeichnete wurden. Auch der globale-Wert klassifizierte 11 Glaukome als außerhalb normaler Grenzen liegend und ein Glaukom als grenzwertig und zeigte somit verglichen zu anderen Sektoren eine bessere Erkennung von glaukomatösen Papillen.

Es lässt sich also zusammenfassend erkennen, dass mittels OCT gemessener RNFL-Dicke, physiologische Makropapillen in den meisten Fällen als solche erkannt werden und eine Spezifität von 100% in manchen Sektoren erreicht werden konnte. Die Sensitivität war jedoch niedriger. Die genauen Werte sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Tabelle 6 Ergebnisse der optischen Kohärenztomographie-Bewertung nach Sektoren

Sektor	Bewertung	kein Glaukom, n=33		Glaukom, n=17	
		Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
Global	Normal	31	93.9	5	29.41
	Grenzwertig	2	6.1	1	5.9
	Pathologisch			11	64.7
Temporal	Normal	32	97.0	10	58.8
	Grenzwertig	1	3.0	3	17.7
	Pathologisch			4	23.5
Temporal/ superior	Normal	32	97.0	4	23.5
	Grenzwertig	1	3.0	2	11.8
	Pathologisch			11	64.7
Temporal/ inferior	Normal	33	100.0	5	29.41
	Grenzwertig				
	Pathologisch			12	70.6
Nasal	Normal	33	100.0	9	52.94
	Grenzwertig			6	35.3
	Pathologisch			2	11.8
Nasal/ superior	Normal	32	97.0	8	47.1
	Grenzwertig	1	3.0	4	23.5
	Pathologisch			5	29.4
Nasal/ inferior	Normal	33	100.0	10	58.8
	Grenzwertig			1	5.9
	Pathologisch			6	35.3

Den globalen-Wert betreffend, zeigt sich für die Fläche unter der Receiver-Operating-Characteristic-Kurve (AUROC) ein Wert von 0,842. Hierbei wurden auch die als grenzwertig erkannten Sektoren zu den als pathologisch erkannten hinzugerechnet.

3.4 Als pathologisch klassifizierte Sektoren pro PatientIn

Mittels MRA wurde in der Gruppe der physiologischen Makropapillen im Median ein Sektor und Maximal 4 Sektoren pro PatientIn als außerhalb der normalen Grenzen liegend bewertet. Bei der Untersuchung mittels OCT wurde kein Sektor bei einem/einer PatientIn aus dieser Gruppe als pathologisch gewertet. Wohingegen im Median 6 Sektoren pro PatientIn falsch als pathologisch klassifiziert wurden.

In der Gruppe der Glaukome wurden im Median mittels MRA 5 Sektoren pro PatientIn als pathologisch bewertet, wohingegen es bei der OCT nur 2 und beim GPS 6 Sektoren waren, welche als pathologisch bewertet wurden. Eine genaue Auflistung der als pathologisch klassifizierten Sektoren findet sich in der untenstehenden Tabelle 7

Tabelle 7 Pathologische Sektoren pro PatientIn

Variable	kein Glaukom, n=33				Glaukom, n=17			
	N	Median	Minimum	Maximum	N	Median	Minimum	Maximum
sect_MRA	33	1	0	4	17	5	0	6
sect_OCT	33				17	2	0	5
sect_GPS	32	6	0	6	12	6	1	6

Moorfieldregressionsanalyse (MRA), Glaucoma Probability Score (GPS), optische Kohärenztomographie (OCT), Sektor (sect)

3.5 Prozentuelle-Übereinstimmung der Moorfields Regressionsanalyse, des Glaucoma Probability Scores und der optischen Kohärenztomographie innerhalb der Sektoren

Zusätzlich wurde die prozentuelle-Übereinstimmung der drei Methoden untersucht.

Hier wurden die unterschiedlichen Sektoren von jeweils 2 Methoden bezüglich deren Übereinstimmung analysiert. Als Konkordanz wurde eine vollkommene Übereinstimmung der jeweiligen Sektoren bewertet, also normal-normal, grenzwertig-grenzwertig, pathologisch-pathologisch. Als Relative Konkordanz wurde bezeichnet, wenn eine der beiden zu vergleichenden Methoden einen Sektor als normal, die andere ihn jedoch als grenzwertig bewertete oder wenn eine der zu vergleichenden Methoden einen Sektor als grenzwertig, die andere ihn jedoch als pathologisch klassifizierte. Als Diskordanz wurde eine gegensätzliche Aussage von zwei zu vergleichenden Methoden gewertet, also bei einer Klassifizierung als normal durch eine und als pathologisch durch die andere Methode.

3.5.1 Prozentuelle-Übereinstimmung der drei Methoden innerhalb der physiologischen Makropapillengruppe

Auffällig zeigt sich hier die geringe Konkordanz zwischen GPS und OCT bei der Gruppe der physiologischen Makropapillen die sich prozentuell zwischen 3 und 6,3% über alle Sektoren hindurch bewegt, während die Diskordanz alle Sektoren betreffend stets über 60% liegt und im temporal/superioren Sektor mit 78,1% auf Platz eins der Diskordanz rangiert.

Im Vergleich dazu zeigen sich zwischen MRA und OCT sowie MRA und GPS größere Übereinstimmungen. Die größte Konkordanz zwischen MRA und OCT zeigt sich im temporalen Sektor mit 81,8%, in welchem MRA und GPS die geringste Übereinstimmung mit 9,4% aufweist. Die größte Übereinstimmung von MRA und GPS zeigt sich im nasal/inferioren Sektor bei welchen die zwei Methoden in 53,1% der Fälle übereinstimmen. In genau diesem Sektor zeigt sich die geringste Konkordanz zwischen

MRA und OCT mit 21,2% Übereinstimmung. Errechnet man das arithmetische Mittel der Konkordanzen der einzelnen Sektoren und des globalen-Wertes zwischen MRA und OCT, beträgt dieses 41,99% während das arithmetische Mittel aller Konkordanzen der jeweiligen Sektoren und des globalen Wertes zwischen MRA und GPS auf 33,74% kommt. Das arithmetische Mittel der Diskordanz aller jeweiliger Sektoren plus des globalen Wertes ergibt für MRA und OCT 26,86% und MRA und GPS 22,74% ergibt. Die genauen prozentuellen Angaben der Übereinstimmung der verschiedenen Methoden in den jeweiligen Sektoren ist in Tabelle 8 aufgelistet.

Tabelle 8 Prozentuell Übereinstimmung der Methoden bei physiologischen Makropapillen

Physiologische Makropapillen	Global		Temporal		Temporal/ superior		Temporal/ inferior		Nasal		Nasal/ superior		Nasal/ inferior	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
MRA_OCT														
Konkordanz	10	30.3	27	81.8	19	57.6	11	33.3	11	33.3	12	36.4	7	21.2
Relative Konkordanz	13	39.4	4	12.1	11	33.3	19	57.6	4	12.1	7	21.2	11	33.3
Diskordanz	10	30.3	2	6.1	3	9.1	3	9.1	18	54.6	14	42.4	15	45.5
MRA_GPS														
Konkordanz	14	42.4	3	9.4	5	15.6	8	25.0	15	46.9	14	43.8	17	53.1
Relative Konkordanz	16	48.5	15	46.9	15	46.9	17	53.1	11	34.4	13	40.6	11	34.4
Diskordanz	3	9.1	14	43.8	12	37.5	7	21.9	6	18.8	5	15.6	4	12.5
GPS_OCT														
Konkordanz	1	3.0	1	3.1	2	6.3	1	3.1	2	6.3	1	3.1	2	6.3
Relative Konkordanz	11	33.3	11	34.4	5	15.6	9	28.1	9	28.1	10	31.3	8	25.0
Diskordanz	21	63.6	20	62.5	25	78.1	22	68.8	21	65.6	21	65.6	22	68.8

Moorfieldregressionsanalyse (MRA), Glaucoma Probability Score (GPS), optische Kohärenztomographie (OCT)

3.5.2 Prozentuelle-Übereinstimmung der drei Methoden innerhalb der Glaukomgruppe

In der Gruppe der glaukomatösen Makropapillen ist auffällig, dass im Vergleich zu der Gruppe mit physiologischen Makropapillen eine größere Übereinstimmung zwischen GPS und OCT herrscht. Die größte Konkordanz zeigt sich im temporal/superioren Sektor, in welchem eine Übereinstimmung in 66,7% der Fälle zu finden ist. Im nasalen Sektor gibt es die geringste Übereinstimmung der zwei Methoden, die größte Diskordanz jedoch ist im nasal/inferioren Sektor mit 50% lokalisiert.

Stellt man MRA und GPS gegenüber, so kann man erkennen, dass es eine geringe Diskordanz zwischen den beiden Methoden gibt. Im temporal/inferioren, nasalen, nasal/inferioren und auch bei dem globalen-Wert wurde nie eine gegensätzliche Aussage dieser unterschiedlichen Methoden erstellt. Die geringste Konkordanz zeigt sich im temporalen Sektor wo sie sich auf 33,3% beläuft. In den übrigen Sektoren und dem globalen-Wert bewegt sich die Konkordanz zwischen 66,7 und 83,3%, mit dem Maximum im nasalen Sektor.

Die prozentuelle Konkordanz von MRA und OCT zeigt ihr Maximum von 70,6% im temporal/inferioren Sektor, gefolgt von dem temporal/superioren Sektoren und dem globalen-Wert mit jeweils 64,7% sowie ihr Minimum im nasalen Sektor mit 5,9%, gefolgt von dem nasal/superioren Sektor mit 35,3% Konkordanz. Die geringste Diskordanz weist der temporal/superiore Sektor mit 5,9% auf. Auf Platz zwei der niedrigsten Diskordanz rangieren mit einer gegensätzlichen Aussage der beiden Methoden in 11,8% der Fälle, der temporal/inferiore Sektor sowie der globale-Wert. Die beiden höchsten Diskordanzen sind im nasal/inferioren und im nasalen Sektor mit 47,1 und 35,3 % zu finden. Die genaue Auswertung der prozentuellen Übereinstimmung von MRA, GPS und OCT in der Gruppe der Glaukome findet sich in Tabelle 9.

Tabelle 9 Prozentuelle Übereinstimmung der Methoden bei glaukomatösen Makropapillen

Glaukome	Global		Temporal		Temporal/ superior		Temporal/ inferior		Nasal		Nasal/ superior		Nasal/ inferior	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
MRA_OCT														
Konkordanz	11	64.7	8	47.1	11	64.7	12	70.6	1	5.9	6	35.3	7	41.2
Relative Konkordanz	4	23.5	6	35.3	5	29.4	3	17.7	10	58.8	6	35.3	2	11.8
Diskordanz	2	11.8	3	17.7	1	5.9	2	11.8	6	35.3	5	29.4	8	47.1
MRA_GPS														
Konkordanz	11	73.3	4	33.3	8	66.7	9	75.0	10	83.3	9	75.0	9	75.0
Relative Konkordanz	4	26.7	7	58.3	2	16.7	3	25.0	2	16.7	2	16.7	3	25.0
Diskordanz			1	8.3	2	16.7					1	8.3		
GPS_OCT														
Konkordanz	7	46.7	2	16.7	8	66.7	7	58.3	1	8.3	3	25.0	2	16.7
Relative Konkordanz	5	33.3	5	41.7			3	25.0	6	50.0	5	41.7	4	33.3
Diskordanz	3	20.0	5	41.7	4	33.3	2	16.7	5	41.7	4	33.3	6	50.0

Moorfieldregressionsanalyse (MRA), Glaucoma Probability Score (GPS), optische Kohärenztomographie (OCT)

4 Diskussion

Eines der Probleme der Glaukomdiagnostik stellt die große Variabilität der Größe und der Morphologie des Sehnervenkopfs dar [16].

Eine Herausforderung besteht darin, herauszufinden, ob eine große Exkavation aufgrund einer physiologischen großen Papille oder im Rahmen eines Glaukoms bestehen. Aufgrund der Ähnlichkeit kann es dazu kommen, dass physiologische große Exkavationen in großen Papillen als Glaukom fehldiagnostiziert und therapiert werden. [41] Um dies zu vermeiden, ist es wichtig zu wissen, wie man diese beiden Bilder am besten differenzieren kann. Anhand dieser Studie lässt sich die Tendenz dazu erkennen, dass die OCT zur Erkennung von physiologischen Makropapillen besser geeignet sein könnte, als der HRT, jedoch weist sie verglichen mit dem HRT leichte Defizite in der korrekten Erkennung von glaukomatösen Makropapillen auf.

Makropapillen haben, wie bereits in den Grundlagen erwähnt, eine größere Lamina cribrosa Fläche und mehr Lamina Poren als kleinere Papillen, wodurch die Nervenfasern mehr Platz hätten um durch die Lamina cribrosa hindurchzuziehen, was das Risiko einer Kompression der Nervenfasern reduzieren würde [13, 41]. Andererseits kann das Druckdifferential über die Lamina cribrosa Fläche bei größeren Papillen leichter zu Deformationen und Verschiebungen führen als bei kleinen, was Makropapillen theoretisch Glaukom-anfälliger machen könnte [20, 19, 41]. Dies ist bis dato noch nicht vollständig geklärt.

Mittels bildgebender Verfahren können Parameter des Sehnervenkopfes sowie der retinalen Nervenfaserschicht quantitativ und objektiv analysiert werden um zwischen einer glaukomatös geschädigten und einer nicht-glaukomatös geschädigten Papille zu unterscheiden[26].

Die European Glaucoma Society schlägt in ihren Leitlinien von 2014 vor, bildgebende Verfahren, bei Patienten mit Glaukomverdacht, mit normalem Gesichtsfeld oder unzuverlässiger Gesichtsfelduntersuchung sowie bei Glaukompatienten mit frühem und/oder mäßig ausgeprägtem Schaden, zu verwenden [55].

4.1 Literaturvergleich der Ergebnisse des Heidelberg Retina Tomographen mit denen der optischen Kohärenztomographie

Badala und Kollegen haben unter anderem die Effizienz von OCT und HRT bei der Glaukom-Diagnostik anhand normal großer Papillen verglichen. Bei einer Sensitivität von 95% lag die Spezifität des am besten abschneidenden Parameters bei der Untersuchung mittels OCT bei 89% und bei der Untersuchung mittels HRT 3 bei 70%. [1]

Bei einem Vergleich von Parametern mit der höchsten Sensitivität bei 80%, konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der Spezifität der zwei Methoden festgestellt werden. [1]

Auch Pueyo und KollegInnen kamen zu dem Schluss, dass HRT und OCT gleich hilfreich zur Differenzierung zwischen gesunden und glaukomatösen Augen sein können und konnten keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Methoden feststellen. [45]

Bei 157 untersuchten PatientInnen mit fortgeschrittenem Glaukom zeigte sich in einer Studie von Hewitt und KollegInnen bei der Quadranten-Analyse des OCT und der MRA des HRT eine ähnliche Sensitivität der beiden Methoden mit jeweils 96,8% (OCT) und 97,5%(HRT). [12]

Die diagnostischen Fähigkeiten von HRT 3 und SD-OCT bezüglich der Glaukomerkennung anhand von Papillen- oder RNFL-Schäden wurden auch von Michelessi und KollegInnen [37] in ihrem Review, in welches sie 106 Studien miteinbezogen welche in Summe 16 260 Augen analysierten, als ähnlich beschrieben. Bei einem Vergleich der Parameter mit der jeweils höchsten diagnostischen Odds Ratio der beiden Methoden, zeigte sich eine erstaunliche Ähnlichkeit, wobei in den meisten der von ihnen miteinbezogenen Studien die Sensitivität bei 0,7 bei einer hohen Spezifität von 0,95 lag, mit steigender Sensitivität bei Studien mit weiter fortgeschrittenen Glaukomen, allerdings mit der Anmerkung, dass die Genauigkeit der Methoden eventuell aufgrund der Studiendesigns überschätzt wurden. [37]

Dass die Untersuchungsmethoden gleiche Sensitivität und Spezifität aufweisen, scheint jedoch wie anhand der vorliegenden Studie zu erkennen ist, bei Makropapillen nicht der Fall zu sein, da zwar die Spezifität, also die Fähigkeit eine physiologische Makropapille als

eine solche zu erkennen, mittels OCT höher war, jedoch die Sensitivität bei dieser Untersuchungsmethode geringer ausfiel als bei jener mittels HRT. So zeigt sich, vergleicht man den globalen Wert der drei Untersuchungsmethoden GPS, MRA und OCT für den GPS eine Spezifität von nur 3%, jedoch eine Sensitivität (hier nur auf die richtig als außerhalb der Normgrenzen liegenden Papillen, bezogen und jene die als grenzwertig klassifiziert wurden, außer Acht gelassen) von 73,3% , für die MRA eine Spezifität von 24,2% und eine Sensitivität von 82,4% sowie für die OCT eine Spezifität von 93,9% und eine Sensitivität von 64,7%.

Leung und Kollegen konnten in ihrer Studie zeigen, dass bei vergleichbarer Spezifität, die RNFL-Messung mittels OCT eine höhere Sensitivität erzielt als die Papillen-Messung mittels HRT und dass damit erstere Methode besser zur Erkennung eines Glaukoms geeignet sein könnte [32].

Die Sensitivität beider Untersuchungsmethoden steigt mit zunehmender glaukomatöser Schädigung [7, 26]. Geht es jedoch darum, das Glaukom in seinem Anfangsstadium mit oder ohne Gesichtsfeldausfall zu diagnostizieren, so scheint die Untersuchung mittel OCT jener mittels Konfokalem Scanning Laser System überlegen zu sein. [23]

Studien zeigten, dass die Größe der Papille die Diagnosefähigkeit des HRT 2 [7] und 3 [40], nicht jedoch der OCT, beeinflusst [7, 40, 26], was darauf schließen lassen könnte, dass die OCT im Bezug auf die Untersuchung von Makropapillen besser geeignet sein könnte als der HRT.

Perdicchi und KollegInnen, welche die Übereinstimmung zwischen HRT und OCT anhand von MRA, GPS und OCT bei GlaukompatientInnen und PatientInnen mit okulärer Hypertension prüften, kamen zu dem Ergebnis, dass OCT und GPS, welches beide automatische Methoden zur Klassifizierung des anatomischen Sehnervenkopfes und des peripapillären retinalen Nervenfaserschichtschadens sind, keine zufriedenstellende Übereinstimmung zeigten [42]. Im direkten Vergleich zeigten GPS und MRA eine gute Übereinstimmung bei allen untersuchten Augen und beide Untersuchungen wiesen eine vergleichbare Sensitivität und Spezifität auf [42]. Die im Rahmen der Diplomarbeit durchgeführte Studie kommt bezüglich der Übereinstimmung zwischen den unterschiedlichen Untersuchungsmethoden zu einem der Studie von Perdicchi und KollegInnen [42] ähnlichen Ergebnis. Auch in der vorliegenden Studie wird gezeigt, dass die Übereinstimmung zwischen OCT und GPS die physiologischen Makropapillen

betreffend mit einem Maximum der Konkordanz von 6,3% bei 33 untersuchten Makropapillen, nicht zufriedenstellend und hier sogar in allen Quadranten noch schlechter als von Perdicchi und KollegInnen [42] beschrieben, ist. Die größte Übereinstimmung physiologische Makropapillen betreffend, zeigt sich in der vorliegenden Studie zwischen MRA und OCT im temporalen Sektor mit 81,8%, welcher den einzigen Sektor bei Vergleich dieser zwei Methoden darstellt, in welchem in der vorliegenden Studie eine größere Übereinstimmung gefunden werden kann als bei Perdicchi et.al. [42]. Diese geben in diesem Sektor eine Konkordanz von 74% an, was auch bei ihrer Studie [42] die größte Konkordanz zweier Methoden bei physiologischen Makropapillen darstellt. Auch bezüglich der Konkordanz zwischen MRA und GPS wird, wie in der Studie von Perdicchi et.al [42], in der vorliegenden Studie derselbe Quadrant als jener mit der größten Übereinstimmung identifiziert. Dieser ist der nasal/inferiore Sektor, welcher in dieser Studie bei 53,1% und bei Perdicchi et.al bei 55% Konkordanz [42] liegt. In der vorliegenden Studie liegen in allen weiteren Sektoren wie auch beim globalen-Wert, die Prozentsätze der Konkordanz unter denen der Vergleichsstudie von Perdicchi et.al. [42], mit Ausnahme des nasalen Sektors, in welchem das Ergebnis meiner Studie um 7,4% höher liegt.

Bezogen auf die Gruppe der Glaukome zeigt sich in der Studie von Perdicchi et. al. [42] zwischen MRA und GPS eine hohe Konkordanz, welche in meiner Studie in jedem Sektor noch höher ausfällt, mit Ausnahme des Sektors mit der niedrigsten Konkordanz, welche im temporalen Sektor mit 33,3% liegt und in der Studie von Perdicchi mit 39% als ebenfalls niedrigste Konkordanz zwischen MRA und GPS beschrieben wird. Vergleicht man OCT und MRA, ist der nasale Sektor bezüglich der Konkordanz, beschrieben von Perdicchi und KollegInnen, im Vergleich zur vorliegenden Studie auffällig, da ersterer eine Konkordanz von 50% beschreibt während sich diese in dieser Studie nur auf 5,9% beläuft und damit die niedrigste Konkordanz der gesamten Glaukomgruppe im Vergleich der jeweiligen Methoden aufweist. Die höchste Konkordanz zwischen MRA und OCT weist in beiden Studien der temporal/inferiore Sektor auf: 70,6% in der vorliegenden Studie und 72,1% in der Studie von Perdicchi und KollegInnen. Im Vergleich von GPS und OCT zeigt sich in der vorliegenden Studie die höchste Konkordanz im temporal/superioren Sektor (66,7%), gefolgt vom temporal/inferioren Sektor (58,3%). Auch in der Studie von Perdicchi und KollegInnen sind diese beiden Sektoren diejenigen mit der höchsten Konkordanz, jedoch in vertauschter Reihenfolge [42].

Betrachtet man jeweils die höchste und zweithöchste Konkordanz zwischen zwei Methoden, ist auffällig, dass unter diesen immer der temporal/inferiore Sektor vertreten ist. Dies könnte, wie auch schon von Perdicchi und KollegInnen beschrieben [42], darauf hinweisen, dass dieser Sektor sich am besten zur Identifizierung von Glaukomen eignet.

4.2 Klinischer Alltag

Verglichen mit vorhergehenden Studien, bei welchen gesunde PatientInnen-Augen von Augen von Glaukom-PatientInnen differenziert wurden, zeigt in der Studie von Prata und KollegInnen, das SD-OCT bei der Differenzierung von frühen Glaukomen und suspekt erscheinenden, jedoch physiologischen großen Exkavationen, schlechtere Diagnosefähigkeiten. Wobei die AutorInnen der Studie überzeugt sind, dass diese Art der PatientInnenkollektivauswahl, klinisch relevanter ist, da es eher den praktischen Alltag repräsentiert.[44]

Auch Medeiros et al. [36] gingen mit einer ähnlichen Idee vor und zeigten dass die Resultate von Studien bezüglich des HRT bei klar definierten Studiengruppen mit oder ohne Glaukom, besser, als es die Ergebnisse im klinischen Alltag bei weniger klar definierten Populationen sind [44, 36]. Diese hebt hervor, wie wichtig die kritische Auswahl einer Studienpopulation und der Methode der Studie sind, um Rückschlüsse auf die klinisch relevante Bevölkerung zu ermöglichen [36].

Ein Kliniker muss nämlich auch häufig mit Zuhilfenahme von bildgebenden Verfahren herausfinden, ob einE PatientIn mit verdächtig erscheinender Papille, aber keinem Gesichtsfelddefekt einen glaukomatösen Schaden oder eine physiologische Papillenvariation hat [36]. Die Sensitivität und Spezifität von bildgebenden Verfahren sind jedoch häufig anhand PatientInnenpopulationen gemessen, welche nicht jene Population widerspiegelt, für welche sie eigentlich verwendet werden [36].

Medeiros et al. schlossen aus ihrer Studie, dass die Diagnosefähigkeit des HRT das Glaukom betreffend stark von den ausgewählten Studienpopulationen abhängig ist [36].

Dieses Verhalten lässt sich auch mittels der vorliegenden Studie unterstützen, in welcher die Spezifität bei Makropapillen gemessen mittels HRT deutlich niedriger ausfällt als in bereits oben beschriebenen Studien. Auch die Sensitivität bei Makropapillen gemessen

mittels OCT fällt in der vorliegenden Studie geringer aus als in vorhergehenden Studien beschrieben. Somit konnte in dieser Studie ebenfalls eine von vielen Standarddesigngruppen, welche durchschnittlich konfiguriert Papillen aufweisen, abweichende Studienpopulation analysiert werden.

Selbstverständlich repräsentiert eine Studie, in welche ausschließlich Makropapillen mit einbezogen wurden, auch nicht das alltägliche PatientInnenkollektiv, jedoch ist es essenziell, die Stärken und Schwächen der jeweiligen Methoden zu kennen, um sie gezielter zur diagnostischen Entscheidungsfindung heranziehen zu können.

In der Literatur sind bereits Studien zu finden, in welchen man sich der Untersuchung von Makropapillen mittels HRT widmete. Hier konnten folgendes herausgefunden werden.

4.3 Der Heidelberg Retina Tomograph und Makropapillen

Wie bereits erwähnt und in den Grundlagen näher beschrieben, beeinflusst die Papillenfläche signifikant die Größe der Exkavation [4]. Auch die Wahrscheinlichkeit, dass die ISNT-Regel verletzt wird nimmt mit der Größe der physiologischen Papille zu [39].

Die Diagnosefähigkeit des HRT scheint jedoch bei extremen Papillengrößen abzunehmen, da sowohl die Anzahl der falsch positiven Ergebnisse bei Makropapillen [55, 4], als auch die Anzahl der falsch negativen Ergebnisse bei Mikropapillen zunimmt [4].

In ihrer Studie untersuchten Cankaya und KollegInnen [2] 69 physiologische Makropapillen mittels HRT und verglichen die Ergebnisse mit einer Kontrollgruppe von Papillen mit normaler Größe. Es zeigte sich, dass in der Gruppe der Makropapillen eine signifikante Anzahl an Augen bei der MRA als abnormal klassifiziert wurde. [2]

Auch Zheng und KollegInnen beschreiben für die MRA in ihrer Studie eine Zunahme der Sensitivität, aber auch eine Zunahme der Anzahl an falsch positiven Papillen bei Papillen mit größerer Fläche [61].

In einer weiteren Studie [57], welche 2015 veröffentlicht wurde, wird beschrieben, dass die Sensitivität des HRT bei der Glaukomdiagnostik bei Makropapillen im Vergleich zu normal konfigurierten Papillen, zunimmt [57].

In meiner Studie zeigt sich anhand der untersuchten Makropapillen zwar eine hohe Anzahl an richtig als außerhalb normaler Grenzen liegenden Papillen der beiden Untersuchungsmethoden des HRT, welche sich in einigen Sektoren auf 100% belief, jedoch eine deutlich geringere Spezifität, also eine geringere Anzahl an richtig erkannten physiologisch exkavierten Makropapillen. Mittels GPS wurden im Median 6 Sektoren innerhalb eines/einer Patienten/Patientin mit physiologischer Makropapille als pathologisch klassifiziert und der Prozentsatz an richtig normal bewerteten Papillen pro Sektor, übersteigt nie 6,3%. Die MRA betreffend, zeigen sich bessere Ergebnisse in der Erkennung von physiologischen Makropapillen, jedoch wurde auch bei dieser Untersuchungsmethode im Median ein Sektor pro PatientIn mit physiologischer Makropapille fälschlicherweise als pathologisch bewertet.

Konträre Ergebnisse bezüglich der Spezifität zeigen sich in der Studie von Iester und KollegInnen [16], in welcher sie die Spezifität, die Sensitivität und die Präzision des HRT bei kleinen, mittelgroßen und großen Papillen, verglichen. Sie fanden heraus, dass die Sensitivität, Spezifität und Präzision der gesamten Gruppen bei 74%, 88% und 80% lag. Die Spezifität stieg von 83% auf 90% bei kleinen zu mittelgroßen Papillen und lag bei großen Papillen bei 89%. Die Sensitivität tendierte zu einer Zunahme mit der Größe der Papille und stieg von 65% bei kleinen auf 79% bei mittelgroßen auf 83% bei großen Papillen an, die Zunahme war jedoch nicht statistisch signifikant. [16]

Diese Resultate deuteten darauf hin, dass kleine Papillen, nicht jedoch Makropapillen Schwierigkeiten in der Auswertung mittels HRT bereiten könnten. Anzumerken ist jedoch die geringe Fallzahl von 21 Makropapillen, wovon nur 9 nicht glaukomatös waren. [16]

In meiner Studie wurden hingegen 50 Makropapillen miteinbezogen und bei diesen war der Anteil der physiologischen Makropapillen mit 33 deutlich größer, wodurch statistisch relevantere Angaben bezüglich der Spezifität getätigt werden können.

4.4 Die optische Kohärenztomographie und Makropapillen

Önmez und KollegeInnen [41] untersuchten in ihrer Studie 145 gesunde Makropapillen mittels OCT und verglichen die Ergebnisse mit jenen von 148 gesunden Papillen mit einer Größe im Normbereich. In der Studie wird angegeben, dass dies die erste Studie sei, in welcher gesunde Makropapillen mittels OCT im Bezug auf die Papillen-Parameter untersucht wurden. Das Resultat dieser Studie zeigte, dass Makropapillen im Bezug auf die RNFL-Dicke und die Randsaumfläche mit einer Papille im Größennormbereich vergleichbar ist. Aufgrund dessen kommen die Autoren zu dem Schluss, dass diese 2 Parameter hilfreich sind, um eine Makropapille von einer glaukomatösen Papille zu unterscheiden. [41]

Anhand meiner Studie kann man erkennen dass die optische Kohärenztomographie sehr gut zur richtigen Erkennung von physiologischen Makropapillen geeignet ist, da sie keine einzige physiologische Makropapille als pathologisch wertete. Jedoch weist sie verglichen mit dem HRT eine geringe Sensitivität auf.

4.5 Literaturvergleich der Ergebnisse des Heidelberg Retina Tomographen und der optischen Kohärenztomographie anhand von Makropapillen

Im Jänner 2015 wurde eine Studie [57], der vorliegenden sehr ähnlich, veröffentlicht, in welcher ebenfalls mittels HRT und OCT 80 PatientInnen mit Glaukom und 80 PatientInnen ohne Glaukom untersucht wurden. . Die Papillengröße wurde bei allen TeilnehmerInnen mittels HRT 3 gemessen und gleich wie bei der vorliegenden Studie wurden die Grenzen zur Makropapille als $>2,43\text{mm}^2$ und die normal großen Papillen als zwischen $1,63$ und $2,43\text{mm}^2$ definiert. Die konkrete Anzahl an eingeschlossenen Makropapillen wurde in ihrem Paper nicht beschrieben. Die Studie untersuchte die farbkodierten Ergebnisse von HRT3 (MRA und GPS) und OCT. Die Ergebnisse der Studie lassen erkennen, dass die MRA, besonders bei PatientInnen mit großen Papillen eine

bessere Sensitivität aufweist, die OCT jedoch eine bessere Spezifität bei PatientInnen mit großen, wie auch mit durchschnittlichen Papillen aufweist. Der GPS zeigte eine sehr hohe Sensitivität, jedoch auch eine zu niedrige Spezifität, worunter die diagnostische Genauigkeit leidet. [57]

Dies lässt sich in gleicher Weise anhand der von mir durchgeführten Studie bestätigen, denn auch hier zeigt die MRA eine bessere Sensitivität verglichen zu der optischen Kohärenztomographie, jedoch weist diese eine höher Spezifität auf. Auch den GPS betreffend, zeigen sich meine Ergebnisse konform mit jenen von Ulas et.al [57].

In der Studie von Ulas und KollegInnen zeigte sich folgendes: Während die Sensitivität bei der Untersuchung mittels HRT bei Makropapillen zunahm, nahm diese bei der Untersuchung mittels OCT bei Makropapillen ab. [57]

Ulas et.al. rechneten die als grenzwertig gekennzeichneten Sektoren zu den pathologisch gewerteten Sektoren zur Berechnung der Sensitivität hinzu [57]. Somit kamen sie bezüglich der Sensitivität bei Makropapillen für globale-Werte von MRA, GPS und OCT auf jeweils 0,85, 1 und 0,425 [57]. Geht man bei den Ergebnissen der vorliegenden Studie mit derselben Methode vor, ergeben sich für die globalen-Werte von MRA, GPS und OCT Sensitivitäten von jeweils 1,00, 1,00 und 0,706.

Die Spezifität beschreiben Ulas und KollegInnen innerhalb ihrer Makropapillengruppe mit 0,425 für den globalen Wert der MRA, und mit 0,025 und 0,8 für den globalen Wert jeweils des GPSs und der OCT [57]. Ähnliche Tendenzen weist meine Studie mit Spezifitäten des globalen MRA, GPS und OCT von jeweils 0,242; 0,03 und 0,939 auf. Detaillierte Gegenüberstellung in Tabelle 10.

Auch bezüglich AUROC im globalen-Wert zeigen sich in meiner Studie ähnliche Tendenzen wie von Ulas et. al. [57] beschrieben, wenngleich die OCT in meiner Studie besser abschneidet. Während Ulas et. al. im globalen-Wert von MRA, GPS und OCT, AUROC- Werte von jeweils 0,746, 0,576 und 0,627, beschreiben [57], zeigen sich in meiner Studie hierfür die Werte 0,782, 0,522 und 0,842.

In ihrer Studie [57] verglichen die Autoren auch frühere Studien, bei welchen Sensitivität und Spezifität von MRA und GPS anhand von Papillen mit Größen im Normbereich untersuchten [57, 3, 6, 60]. Die Ergebnisse sind in Tabelle 10 aufgelistet. Wobei hier vor allem der große Unterschied von den in diesen Studien dargestellten Spezifitäten des

GPSs, welche im Bereich zwischen 58 und 82,3% liegen [57, 3, 6, 60] und der Spezifität des GPS bei Makropapillen ermittelt von in der vorliegenden Studie und der Studie von Ulas und KollegInnen [57], welche im Bereich von 2,5 und 3 % liegen, auffällt.

Tabelle 10 Vergleich unterschiedlicher Studien bezüglich Sensitivität und Spezifität, zitiert aus [57] nach [6, 60, 3]

	<u>Sensitivität</u>	<u>Spezifität</u>	<u>Papillenfläche Gesunde-Gruppe</u> <u>in mm²</u>	<u>Papillenfläche</u> <u>Glaukom-Gruppe in</u> <u>mm²</u>
Ferreras et. al.[57, 6]				
MRA	84,4%	83,8%	2,04	2,16
GPS	93,3%	58,0%		
Zangwill et. al.[60, 57]				
MRA	67,7%	88,7%	1,76	1,97
GPS	71,7%	82,3%		
Coops et.al.[3, 57]				
MRA	78%	66%	1,9	2,0
GPS	78%	63%		
	<u>Sensitivität</u>		<u>Spezifität</u>	
	normale Papillengröße	Makropapille	normale Papillengröße	Makropapille
	Ulas et.al [57]			
Global-MRA	0,75	0,85	0,55	0,425
Global-GPS	0,95	1,0	0,15	0,025
Global-OCT	0,725	0,425	0,85	0,80
	vorliegende Studie			
Global-MRA	/	1	/	0,242
Global-GPS	/	1	/	0,03
Global-OCT	/	0,706	/	0,939

Moorfieldregressionsanalyse (MRA), Glaucoma Probability Score (GPS), optische Kohärenztomographie (OCT)

Stärken der Studie:

Die vorliegende Studie weist eine relativ große Fallzahl an physiologischen Makropapillen auf. Zwar führten Ulas und KollegInnen [57] bereits eine der vorliegenden, sehr ähnliche Studie durch, jedoch wurde diese in der Türkei mit einem anderen PatientInnengut durchgeführt. Meine Studie konnte nun die Relevanz für das PatientInnengut an der Medizinischen Universität Graz überprüfen.

Anhand dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die optische Kohärenztomographie bessere Ergebnisse bezüglich der richtigen Erkennung von physiologischen Makropapillen liefert und damit zur Identifizierung von physiologischen Makropapillen besser geeignet sein könnte als der HRT. Zusätzlich konnte mittels Vergleich der prozentuellen Übereinstimmung von MRA, GPS und OCT gezeigt werden, dass es bei physiologischen Makropapillen nur eine sehr geringe Konkordanz zwischen OCT und GPS gibt, was in Anbetracht der hohen Spezifität der OCT innerhalb dieser Gruppe noch einmal betont, dass der GPS zur Erkennung von physiologischen Makropapillen nicht geeignet ist. Die Ergebnisse stimmen mit jenen, zweier kürzlich durchgeführter Studien, einmal im Bezug auf die bessere Spezifität der OCT im Vergleich zum HRT [57], und einmal bezüglich der geringen Konkordanz zwischen GPS und OCT bei nicht-glaukomatös geschädigten Papillen [42], überein, wobei die Übereinstimmung innerhalb der Sektoren bei Makropapillen noch geringer ausfällt.

Schwächen der Studie:

Da die in die Studie miteinbezogenen PatientInnendaten keinen Aufschluss über den weiteren Verlauf geben, ist unbekannt wieviele PatientInnen, mit durch den Facharzt diagnostizierten physiologischen Makropapillen, im späteren Verlauf an einem Glaukom erkranken. Eine höhere Aussagekraft könnte mit einer longitudinalen Studie erreicht werden.

Zudem ist die Anzahl der glaukomatös geschädigten Makropapillen mit nur 17 Papillen relativ niedrig und Werte bezüglich der Sensitivität der Methoden können aufgrund dieser Tatsache verfälscht sein.

Fazit

Eine Makropapille kann eine große Exkavation aufweisen, sollte deshalb aber nicht als Glaukom fehldiagnostiziert werden [41]. Anhand dieser Studie kann man erkennen dass die OCT zur Erkennung physiologischer Makropapillen besser geeignet ist als der HRT.

Innerhalb der derzeit verfügbaren Literatur gibt es Widersprüche und auch die hier vorliegende Studie zeigt divergierende Ergebnisse zu veröffentlichten Studien bezüglich der Diagnosefähigkeit von HRT und OCT [1] bzw. GPS und MRA [57, 3, 6, 60] Zwar gibt es zahlreiche Untersuchungen, welche diagnostische Methoden miteinander vergleichen, jedoch ist immer noch unklar, welche dieser Methoden/Untersuchungen oder welche Kombination aus diesen das Outcome bei Glaukom-PatientInnen positiv, nachhaltig und kosteneffizient verbessern [55].

In einer alternden Gesellschaft nimmt das Glaukom an Stellenwert zu [38]. Es wird erwartet, dass die Zahl der Glaukome weltweit 2020 auf 76 Millionen und bis 2040 auf 111,8 Millionen ansteigt [56]. Bei etwa der Hälfte der GlaukompatientInnen in westlichen Ländern, ist die Erkrankung nicht diagnostiziert [55]. Eine frühe Diagnosestellung und Therapieeinleitung sind jedoch essenziell, um den Gesichtsfeldverlust zu verzögern, was nicht nur für die Lebensqualität des/der PatientIn wichtig ist, sondern auch für das Gesundheitssystem [38, 29], wobei das Gesundheitssystem nicht aufgrund von falsch diagnostizierten Glaukomen, wie es beispielsweise bei Makropapillen vorkommen kann, belastet werden sollte.

Dies unterstreicht die Wichtigkeit weiterer Untersuchungen, für welche diese Studie als Ausgangspunkt oder Grundlage dienen kann, da es essenziell ist, die Schwächen und Stärken der Untersuchungsmethoden zu kennen, um diese gezielter zur diagnostischen Entscheidungsfindung heranziehen zu können

5 Literatur

1. Badalà F, Nouri-Mahdavi K, Raoof DA et al (2007) Optic disk and nerve fiber layer imaging to detect glaucoma. *American journal of ophthalmology* 144(5): 724–732. doi: 10.1016/j.ajo.2007.07.010
2. Cankaya AB, Simsek T (2012) Topographic differences between large and normal optic discs: a confocal scanning laser ophthalmoscopy study. *European journal of ophthalmology* 22(1): 63–69. doi: 10.5301/ejo.5000024
3. Coops A, Henson DB, Kwartz AJ et al (2006) Automated analysis of heidelberg retina tomograph optic disc images by glaucoma probability score. *Investigative ophthalmology & visual science* 47(12): 5348–5355. doi: 10.1167/iovs.06-0579
4. Dascalu AM, Alexandrescu C, Pascu R et al (2010) Heidelberg Retina Tomography analysis in optic disks with anatomic particularities. *Journal of medicine and life* 3(4): 359–364
5. Dietlein TS, Hermann MM, Jordan JF (2009) The medical and surgical treatment of glaucoma. *Deutsches Ärzteblatt international* 106(37): 597-605; quiz 606. doi: 10.3238/arztebl.2009.0597
6. Ferreras A, Pablo LE, Pajarin AB et al (2008) Diagnostic ability of the Heidelberg Retina Tomograph 3 for glaucoma. *American journal of ophthalmology* 145(2): 354–359. doi: 10.1016/j.ajo.2007.09.039
7. Garudadri CS, Rao HL, Parikh RS et al (2012) Effect of optic disc size and disease severity on the diagnostic capability of glaucoma imaging technologies in an Indian population. *Journal of glaucoma* 21(7): 475–480. doi: 10.1097/IJG.0b013e31821829f1
8. Golnik KC (2015) Congenital anomalies and acquired abnormalities of the optic nerve. http://www.uptodate.com/contents/congenital-anomalies-and-acquired-abnormalities-of-the-optic-nerve?source=search_result&search=optic+nerv&selectedTitle=2~150. Zugegriffen: 18. September 2015
9. Grehn F (2012) *Augenheilkunde*, 31., überarbeitete Auflage. Springer-Lehrbuch. Springer, Berlin, Heidelberg
10. Grewe R (1986) Zur Geschichte des Glaukoms (The history of glaucoma). *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 188(2): 167–169. doi: 10.1055/s-2008-1050606
11. Hellström a, Svensson E (1998) Optic disc size and retinal vessel characteristics in healthy children. *Acta Ophthalmol. Scand.*(76): 260–267

12. Hewitt AW, Chappell AJ, Straga T et al (2009) Sensitivity of confocal laser tomography versus optical coherence tomography in detecting advanced glaucoma. *Clinical & experimental ophthalmology* 37(9): 836-41; quiz 903-4. doi: 10.1111/j.1442-9071.2009.02181.x
13. Hoffmann EM, Zangwill LM, Crowston JG et al (2007) Optic disk size and glaucoma. *Survey of Ophthalmology* 52(1): 32–49. doi: 10.1016/j.survophthal.2006.10.002
14. HRT Glaukom Modul - Technologie | Heidelberg Engineering - Das Hightech-Unternehmen für diagnostische Geräte in der augenheilkundlichen Praxis. <https://www.augenklinik.uni-bonn.de/dokumente/HRT-Interpretation-der-Erstuntersuchung-in-60-Sek.pdf>. Zugegriffen: 19. Januar 2016
15. HRT Glaukom Modul - Technologie | Heidelberg Engineering - Das Hightech-Unternehmen für diagnostische Geräte in der augenheilkundlichen Praxis. <http://www.heidelbergengineering.com/germany/produkte/hrt/hrt-glaukom/technologie/>. Zugegriffen: 19. Januar 2016
16. Iester M, Mikelberg FS, Drance SM (1997) The effect of optic disc size on diagnostic precision with the Heidelberg retina tomograph. *Ophthalmology* 104(3): 545–548
17. Jacobs DS (2015) Open-angle glaucoma: Epidemiology, clinical presentation, and diagnosis. http://www.uptodate.com/contents/open-angle-glaucoma-epidemiology-clinical-presentation-and-diagnosis?source=search_result&search=glaucoma&selectedTitle=1~150. Zugegriffen: 15. Juni 2015
18. Johnson CA, Sample, PhD, Pamela A, Zangwill LM et al (2003) Structure and function evaluation (SAFE). II. comparison of optic disk and visual field characteristics. *American journal of ophthalmology* 135(2): 148–154. doi: 10.1016/S0002-9394(02)01930-X
19. Jonas JB, Budde WM, Panda-Jonas S (1999) Ophthalmoscopic Evaluation of the Optic Nerve Head. *Survey of Ophthalmology* 43(4): 293–320. doi: 10.1016/S0039-6257(98)00049-6
20. Jonas JB, Mardin CY, Schlotzer-Schrehardt U et al (1991) Morphometry of the human lamina cribrosa surface. *Investigative ophthalmology & visual science* 32(2): 401–405
21. Jonas JB, Naumann GOH (1991) The Anatomical Structure of the Normal and Glaucomatous Optic Nerve. In: Krieglstein GK (ed) *Glaucoma Update IV*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp 66–73

22. Jousseaume AM (2012) Retinale Gefäßkrankungen. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
23. Kanamori A, Nagai-Kusuhara A, Escaño MFT et al (2006) Comparison of confocal scanning laser ophthalmoscopy, scanning laser polarimetry and optical coherence tomography to discriminate ocular hypertension and glaucoma at an early stage. Graefes archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie 244(1): 58–68. doi: 10.1007/s00417-005-0029-0
24. Kanski JJ (2008) Klinische Ophthalmologie. Lehrbuch und Atlas, 6., aktualisierte und erw. Aufl. Elsevier Urban & Fischer, München
25. Kingman S (2004) Glaucoma is second leading cause of blindness globally. Bulletin of the World Health Organization(82 (11)): 887–888
26. Kozobolis V, Konstantinidis A, Labiris G (2013) Recognizing a Glaucomatous Optic Disc. In: Rumelt S (ed) Glaucoma - Basic and Clinical Aspects. InTech
27. Krieglstein GK (2008) Glaukom 2007. Die Papille beim Glaukom. Glaukom. Springer Medizin Verlag Heidelberg, Berlin Heidelberg
28. Lang GK, Esser J (2014) Augenheilkunde, 5., überarb. Aufl. Thieme, Stuttgart
29. Lang GK, Gareis O, Lang GE (2008) Augenheilkunde, 4., überarb. Aufl. Thieme, Stuttgart
30. Leffler CT, Schwartz SG, Giliberti FM et al (2015) What was Glaucoma Called Before the 20th Century? Ophthalmology and eye diseases 7: 21–33. doi: 10.4137/OED.S32004
31. Lemmer B, Brune K (2010) Pharmakotherapie. Klinische Pharmakologie. Springer Berlin Heidelberg, Berlin/Heidelberg
32. Leung CK, Ye C, Weinreb RN et al (2010) Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography a study on diagnostic agreement with Heidelberg Retinal Tomograph. Ophthalmology 117(2): 267–274. doi: 10.1016/j.optha.2009.06.061
33. Leydhecker W (2012) Glaukom. Springer, [Place of publication not identified]
34. Mardin CY (2012) Die wichtigsten ophthalmologischen Papillenveränderungen bei den Glaukomen (The most important signs of a glaucomatous disc). Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde 229(2): 112–118. doi: 10.1055/s-0031-1299127
35. Mardin CY (2015) Grundlagen der optischen Kohärenztomographie-basierten Glaukomdiagnostik (Principles of glaucoma diagnostics with optical coherence

- tomography). *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft* 112(8): 639–645. doi: 10.1007/s00347-015-0098-3
36. Medeiros FA, Ng D, Zangwill LM et al (2007) The Effects of Study Design and Spectrum Bias on the Evaluation of Diagnostic Accuracy of Confocal Scanning Laser Ophthalmoscopy in Glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 48(1): 214–222. doi: 10.1167/iovs.06-0618
 37. Michelessi M, Lucenteforte E, Oddone F et al (2015) Optic nerve head and fibre layer imaging for diagnosing glaucoma. *The Cochrane database of systematic reviews* 11: CD008803. doi: 10.1002/14651858.CD008803.pub2
 38. Michelson G, Wärtges S, Hornegger J et al (2008) The papilla as screening parameter for early diagnosis of glaucoma. *Deutsches Ärzteblatt international* 105(34-35): 583–589. doi: 10.3238/arztebl.2008.0583
 39. Nayak NV, Berezina TL, Fechtner RD et al (2015) Effect of age and disc size on rim order rules by Heidelberg Retina Tomograph. *Journal of glaucoma* 24(5): 377–382. doi: 10.1097/IJG.0b013e31829f9c15
 40. Oddone F, Centofanti M, Tanga L et al (2011) Influence of disc size on optic nerve head versus retinal nerve fiber layer assessment for diagnosing glaucoma. *Ophthalmology* 118(7): 1340–1347. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.12.017
 41. Onmez FE, Satana B, Altan C et al (2014) A comparison of optic nerve head topographic measurements by Stratus OCT in patients with macrodiscs and normalized healthy discs. *Journal of glaucoma* 23(8): e152-6. doi: 10.1097/IJG.0000000000000021
 42. Perdicchi A, Iester M, Iacovello D et al (2015) Evaluation of Agreement between HRT III and iVue OCT in Glaucoma and Ocular Hypertension Patients. *Journal of ophthalmology* 2015: 691031. doi: 10.1155/2015/691031
 43. Peters D, Bengtsson B, Heijl A (2013) Lifetime risk of blindness in open-angle glaucoma. *American journal of ophthalmology* 156(4): 724–730. doi: 10.1016/j.ajo.2013.05.027
 44. Prata TS, Dorairaj S, Trancoso L et al (2014) Eyes with large disc cupping and normal intraocular pressure: using optical coherence tomography to discriminate those with and without glaucoma. *Medical hypothesis, discovery and innovation in ophthalmology* 3(3): 91–98

45. Pueyo V, Polo V, Larrosa JM et al (2009) Ability of different optical imaging devices to discriminate between healthy and glaucomatous eyes. *Annals of ophthalmology (Skokie, Ill.)* 41(2): 102–108
46. Quigley HA, Broman AT (2006) The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *The British journal of ophthalmology* 90(3): 262–267. doi: 10.1136/bjo.2005.081224
47. Sachsenweger M, Klauß V (2003) *Augenheilkunde*, [Online-Ausg.], 2., vollst. überarb. und erw. Aufl. Duale Reihe. Thieme, Stuttgart
48. Schaudig U (2001) Optische Kohärenztomographie. *Der Ophthalmologe* 98(1): 26–34. doi: 10.1007/s003470170196
49. Scheuerle AF, Schmidt E, Kruse FE et al (2003) Diagnostik und Verlaufskontrolle beim Glaukom mit dem Heidelberg Retina Tomograph. *Ophthalmologe* 100(1): 5–12. doi: 10.1007/s00347-002-0758-y
50. Schünke M, Schulte E, Schumacher U et al (2009) *Kopf, Hals und Neuroanatomie. 115 Tabellen*, 2., überarb. und erw. Aufl. Prometheus, *LernAtlas der Anatomie / Michael Schünke; Erik Schulte; Udo Schumacher. Ill. von Markus Voll; Karl Wesker.* Thieme, Stuttgart
51. Shields MB, Krieglstein GK (1993) *Glaukom. Grundlagen Differentialdiagnose Therapie.* Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
52. Sommer A, Katz J, Quigley HA et al (1991) Clinically detectable nerve fiber atrophy precedes the onset of glaucomatous field loss. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)* 109(1): 77–83
53. Sommer A, Miller NR, Pollack I et al (1977) The Nerve Fiber Layer in the Diagnosis of Glaucoma. *Archives of Ophthalmology* 95(12): 2149–2156. doi: 10.1001/archophth.1977.04450120055003
54. Swindale NV, Stjepanovic G, Chin A et al (2000) Automated analysis of normal and glaucomatous optic nerve head topography images. *Investigative ophthalmology & visual science* 41(7): 1730–1742
55. European Glaucoma Society (2014) *Terminology and guidelines for glaucoma*, 4th ed. PubliComm, Savona
56. Tham Y, Li X, Wong TY et al (2014) Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 121(11): 2081–2090. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.05.013

57. Ulaş F, Doğan Ü, Kaymaz A et al (2015) Evaluation of subjects with a moderate cup to disc ratio using optical coherence tomography and Heidelberg retina tomograph 3: Impact of the disc area. *Indian Journal of Ophthalmology* 63(1): 3–8. doi: 10.4103/0301-4738.151454
58. Weizer JS (2015) Angle-closure glaucoma. http://www.uptodate.com/contents/angle-closure-glaucoma?source=search_result&search=closed+angel+glaucoma&selectedTitle=2~150. Zugegriffen: Dec 2015
59. Wolfs RCW (1998) Genetic Risk of Primary Open-angle Glaucoma. *Arch Ophthalmol* 116(12): 1640. doi: 10.1001/archoph.116.12.1640
60. Zangwill LM, Jain S, Racette L et al (2007) The effect of disc size and severity of disease on the diagnostic accuracy of the Heidelberg Retina Tomograph Glaucoma Probability Score. *Investigative ophthalmology & visual science* 48(6): 2653–2660. doi: 10.1167/iovs.06-1314
61. Zheng Y, Wong TY, Lamoureux E et al (2010) Diagnostic ability of Heidelberg Retina Tomography in detecting glaucoma in a population setting: the Singapore Malay Eye Study. *Ophthalmology* 117(2): 290–297. doi: 10.1016/j.optha.2009.07.018

6 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Schnitt durch das Auge in der Orbita*	1
Abbildung 2 Verlauf des Nervus Opticus*	3
Abbildung 3 gesunde Papille**	4
Abbildung 4 Unterschiedliche Papillengröße, jedoch mit der gleichen	6
Abbildung 5 ISNT-Regel des neuroretinalen Randsaums*	7
Abbildung 6 physiologische Makropapille einer Studienteilnehmerin mit einer Papillenfläche von $3,42\text{mm}^2$ **	9
Abbildung 7 Glukomatöse Papille eines Studienteilnehmers**	11
Abbildung 8 Verlauf der glukomatösen Papillenschädigung nach [55]*	12
Abbildung 9. Normaler Kammerwasserabflussweg*	15
Abbildung 10 Abflusswiderstand beim primären Offenwinkelglukom*	19
Abbildung 11 Abflusswiderstand beim kongenitalen Glukom*	23
Abbildung 12 HRT 3 Untersuchungsergebnis einer Patientin mit physiologischer Makropapille ohne Gesichtsfelddefekt**	33
Abbildung 13 GPS Ergebnis der selben Patientin mit physiologischer Makropapille**	34
Abbildung 14 OCT-Untersuchungsergebnis der selben Patientin mit physiologischer Makropapille**	35
Abbildung 15 PatientInnenanzahl pro Untersuchungsgruppe	37
Abbildung 16 Verteilung des Alters unter Berücksichtigung des Vorliegens eines Glukoms	38

* Abbildung in Zusammenarbeit mit Sebastian Wöhler BA., erstellt.

** Daten und Fotos von PatientInnen dieser Studie, aus dem Archiv der Medizinischen
Universität Graz.

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 PatientInnenkollektivdaten nach Gruppen.....	39
Tabelle 2 Ergebnisse des Heidelberg Retina Tomographen der Glaukomgruppe.....	41
Tabelle 3 Ergebnisse des Heidelberg Retina Tomographen der physiologischen Makropapillengruppe.....	41
Tabelle 4 Ergebnisse der MRA Bewertung nach Sektoren	43
Tabelle 5 Ergebnisse der GPS Bewertung nach Sektoren	44
Tabelle 6 Ergebnisse der optischen Kohärenztomographie-Bewertung nach Sektoren.....	46
Tabelle 7 Pathologische Sektoren pro PatientIn.....	47
Tabelle 8 Prozentuell Übereinstimmung der Methoden bei physiologischen Makropapillen	49
Tabelle 9 Prozentuelle Übereinstimmung der Methoden bei glaukomatösen Makropapillen	51
Tabelle 10 Vergleich unterschiedlicher Studien bezüglich Sensitivität und Spezifität, zitiert aus [57] nach [6, 60, 3].....	61