

Aus der Augenklinik und Poliklinik  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. Siegfried Priglinger

**Die Optische Kohärenztomographie (OCT) - Analyse  
der retinalen Nervenfaserschichtdicke und  
Retinafundusdicke nach Alter, Papillengröße und  
Refraktionsfehler sowie bei Patienten mit  
Optikopathien und arterieller Hypertonie**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von  
Franziska Barbara Baudisch, geb. Hinterholzinger

Aus München

2018

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. med. Thomas Berninger

Mitberichterstatter: Prof. Aljoscha S. Neubauer

Prof. Julia Gallwas

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 18.01.2018

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>6</b>
<b>2</b>	<b>Anatomische Strukturen des Auges</b>	<b>8</b>
2.1	Die retinale Nervenfaserschicht	8
2.2	Der Sehnervenkopf	9
2.3	Die Makula	11
<b>3</b>	<b>Allgemeine Bildgebung in der Augenheilkunde</b>	<b>12</b>
3.1	Fotodokumentation mittels Funduskamera	12
3.2	Heidelberg Retina Tomographie (HRT)	14
<b>4</b>	<b>Optische Kohärenztomographie (OCT)</b>	<b>16</b>
4.1	Technische Grundlagen der Optischen Kohärenztomographie	17
4.2	Time-Domain-Analyse	18
4.3	Spectral-/Fourier-Domain-Analyse	19
4.4	Fehlerquellen der Optischen Kohärenztomographie	20
4.5	Normwerteanalyse der Optischen Kohärenztomographie	20
4.6	Posterior Pole Asymmetrie Analyse	21
<b>5</b>	<b>Ophthalmologische Krankheitsbilder</b>	<b>23</b>
5.1	Glaukom	23
5.2	Optikusneuritis (NNO)	26
5.3	Optikusatrophie	28
5.4	Drusenpapille	30
<b>6</b>	<b>Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit</b>	<b>33</b>
<b>7</b>	<b>Methodik und Material</b>	<b>35</b>
7.1	Patienten	35
7.1.1	Einteilungskriterien	35
7.1.2	Ausschlusskriterien	36
7.2	Untersuchungsmethoden	36

7.2.1	Refraktionsmessung.....	36
7.2.2	OCT-Messung .....	37
7.3	Datenverarbeitung.....	39
7.4	Statistische Auswertung .....	42
<b>8</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>44</b>
8.1	Alter in der Norm-Gruppe .....	45
8.1.1	Einfluss des Alters auf die RNFL-Dicke .....	46
8.1.2	Einfluss des Alters auf die Retina-Dicke des Fundus.....	50
8.1.3	Gesamtvergleich der RNFL-Dicke und Retinadicke des Fundus in verschiedenen Altersgruppen .....	52
8.2	Refraktionsfehler in der Norm-Gruppe .....	55
8.2.1	Einfluss des Refraktionsfehlers auf die RNFL-Dicke.....	56
8.2.2	Einfluss des Refraktionsfehlers auf die Retina-Dicke des Fundus.....	59
8.3	Papillengröße in der Norm-Gruppe .....	59
8.3.1	Einfluss der Papillengröße auf die RNFL-Dicke .....	59
8.3.2	Einfluss der Papillengröße auf die Retina-Dicke des Fundus .....	63
8.4	Gruppenvergleich der Normwerte mit Krankheitsbefunden .....	63
8.4.1	Vergleich der Normwerte mit Optikopathien und Hypertonie-Patienten.....	68
8.4.2	Zusammenfassung der Ergebnisse im Mann-Whitney-U-Test.....	78
8.4.2.1	Drusenpapille .....	79
8.4.2.2	Optikusatrophie .....	80
8.4.2.3	Vergleich der Glaukom-, NNO- und Hypertonie-Patienten mit der „älteren“ Normgruppe.....	80
<b>9</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>85</b>
9.1	Einfluss des Patientenalters auf die RNFL-Dicke und die Retinafundusdicke .....	86
9.2	Einfluss des Refraktionsfehlers auf die RNFL-Dicke und Retinafundusdicke .....	89
9.3	Einfluss der Papillengröße auf die RNFL-Dicke und Retinafundusdicke .....	92
9.4	Vergleich der Normwerte mit Optikopathien und Hypertonie-Patienten.....	95
9.4.1	Glaukom .....	96
9.4.2	Optikusneuritis (NNO) .....	101

9.4.3	<i>Optikusatrophie</i> .....	103
9.4.4	<i>Drusenpapille</i> .....	104
9.4.5	<i>Arterielle Hypertonie</i> .....	106
<b>10</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>110</b>
<b>11</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>115</b>
<b>12</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>118</b>
<b>13</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>119</b>
<b>14</b>	<b>Danksagung</b> .....	<b>133</b>
<b>15</b>	<b>Eidesstattliche Versicherung</b> .....	<b>134</b>

# 1 Einleitung

Die Optische Kohärenztomographie (OCT) ist in der heutigen modernen Augenheilkunde eine unverzichtbare Diagnostikmethode. Anhand detaillierter Bilder der einzelnen Netzhautschichten und des Sehnerven kann man schon kleinste Defekte der Netzhaut und des Sehnerven in sehr frühen Stadien erfassen und gezielt behandeln.

Dabei kommt zunehmend der Beurteilung der retinalen Nervenfaserschichtdicke (RNFL-Dicke) eine entscheidende Bedeutung bei der Diagnostik sowie bei der Verlaufskontrolle verschiedener Optikopathien zu [2-7]. Die Auswertung der OCT-Bilder erfolgt bisher automatisch anhand einer normativen Datenbank, die aus 201 Kaukasiern im Alter zwischen 18 und 78 Jahren (Fehlsichtigkeiten von +5 dpt bis -7 dpt eingeschlossen) besteht [8].

In mehreren Studien über die Optische Kohärenztomographie, aber auch über den Heidelberg Retina Tomograph (HRT) wird ein möglicher Einfluss der Sehnervenkopfgröße (Papillengröße), des Alters und des Refraktionsfehlers eines Patienten auf die retinale Nervenfaserschichtdicke beschrieben. Dennoch sind weitere Untersuchungen sinnvoll, um feste und reproduzierbare Bezugswerte in der OCT-Beurteilung zu berücksichtigen und die verschiedenen Einflüsse auf die OCT-Messungen zu analysieren [9-12].

Auch hat sich gezeigt, dass glaukomatöse Veränderungen und andere Optikopathien sowie systemische Erkrankungen mit Augenbeteiligung mit einer Verdünnung der Netzhaut einhergehen [13-17]. Hier benötigt man zum Vergleich zwischen pathologischen und normalen Befunden eine ausreichend große Anzahl an Normwerten, um eine stabile und zuverlässige Beurteilung zu ermöglichen. Findet sich eine Korrelation zwischen beschriebenen Einflussfaktoren und der Retina-Dicke im Bereich des hinteren Augenabschnittes, könnte dies in der OCT-Auswertung nicht berücksichtigt werden und womöglich falsch positive Ergebnisse erbringen.

Ziel der Arbeit war es, eine größere Anzahl an Normwerten zu ermitteln und auszuwerten, um mögliche falsche Interpretationen zu vermeiden. Durch den Vergleich der Normwerte mit verschiedenen Optikopathien, sollte die Differenzierung zwischen kranken und gesunden Augen in der OCT-Diagnostik verstärkt werden. Zudem sollte der Nutzen der Optischen Kohärenztomographie in der Früherkennung und Verlaufskontrolle einiger wichtiger Optikopathien deutlicher hervorgehoben werden. Weiterhin sollten Einflussfaktoren für die Beurteilung der OCT-Bilder ermittelt werden.

## 2 Anatomische Strukturen des Auges

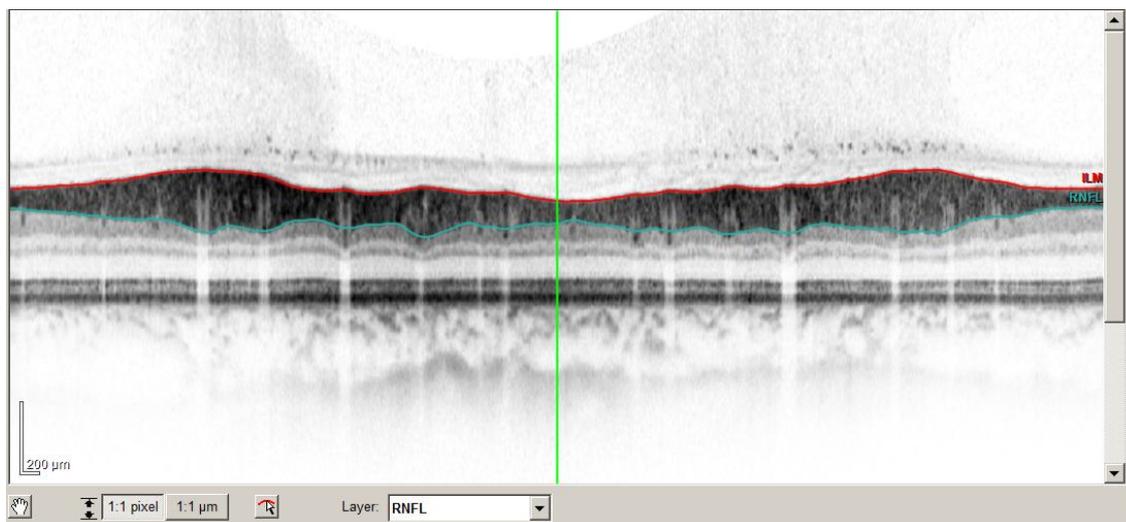
### 2.1 Die retinale Nervenfaserschicht

Die Beurteilung der retinalen Nervenfaserschicht (RNFL) (s.Abb.1) spielt in der Diagnostik der Augenheilkunde eine entscheidende Rolle. Schon kleine Defekte der RNFL können sehr früh auf eine mögliche Optikopathie hinweisen und dabei kann vor allem die Verlaufskontrolle und Früherkennung verschiedener Erkrankungen entscheidend verbessert werden [2, 18-22].

Schon im Jahr 1983 zeigten Hoyt und Newman, dass Anomalitäten der RNFL früheste Zeichen für ein Glaukom darstellen können [23]. Weitere Studien konnten nachweisen, dass RNFL-Veränderungen dem Beginn von Gesichtsfelddefekten beim Glaukom zum Teil sogar um mehr als 6 Jahre vorausgehen [24].

Die retinale Nervenfaserschicht ist als innerste Schicht der Netzhaut nur durch die Membrana limitans vom Glaskörper getrennt. Die nicht-myelinisierten Axone der Ganglienzellen verlaufen in der retinalen Nervenfaserschicht und formieren sich im Bereich der Papille zum Nervus opticus (Sehnerv). Die Anzahl an Nervenfasern im gesunden Auge variiert zwischen ca. 800.000 bis 1,5 Millionen [25]. Im Bereich der Papille (Sehnervenkopf) ist die Dicke der Nervenfaserschicht am größten. Die Anordnung der Nervenfasern ist dabei nicht gleichmäßig, sondern bündelförmig, woraus sich bei größerem Abstand zur Papille eine immer dünner werdende Nervenfaserschicht ergibt. Zwei Papillendurchmesser vom Optikusrand entfernt, beträgt die RNFL-Dicke circa 40µm, in der Peripherie noch etwa 20 µm. Der superiore und inferiore Teil der Papille enthält den größten Anteil an Nervenfasern, nasal und temporal hingegen ist die Anzahl der Nervenfasern verringert [26]. Daher erscheinen Unregelmäßigkeiten der Nervenfaserschichtdicke am ehesten in der Nähe des Papillenrandes oben und unten am auffälligsten. Klemm et al. [18] konnten in Ihrer Studie eine hohe Schwankungsbreite der RNFL-Dicke zwischen den einzelnen Individuen zeigen. Im Alter kommt es über viele Jahre zu einer physiologischen geringen Verdünnung der retinalen Nervenfaserschicht, die aber nicht mit einer krankhaften Veränderung zu verwechseln ist [9, 27-29]. Ein Verlust von Nervenfasern

kann durch mannigfaltige Erkrankungen der Netzhaut und des Sehnerven bedingt sein [18, 30]. Zudem kann es zwischen beiden Augen zu physiologischen Asymmetrien der RNFL-Dicke kommen [31]. Myers et al. [32] betrachteten sowohl das Geschlecht, vorangegangene Katarakt-Operationen als auch Hornhautverkrümmung und Alkoholkonsum von Patienten ohne Netzhautschaden und konnten einen signifikanten Zusammenhang ( $P < 0.001$ ) mit der Dicke der retinalen Nervenfaserschicht und den untersuchten Störfaktoren beweisen. Daher sollten viele mögliche Einflussfaktoren in die Beurteilung der Krankheitsgeschichte einbezogen werden.



**Abbildung 1: OCT-Darstellung der retinalen Nervenfaserschicht im Querschnitt (Bereich zwischen roter und blauer Markierung im Bild)**

## 2.2 Der Sehnervenkopf

Die Papille (Sehnervenkopf) ist als intrabulbärer Teil des Sehnervs ophthalmologisch sichtbar. Die Beurteilung der Papillenmorphologie ist von entscheidender Bedeutung für die Diagnostik von Anomalien und Erkrankungen des Sehnerven [33]. Im Sehnervenkopf münden alle retinalen Nervenfasern zusammen. Im Bereich der Papille befinden sich keine Photorezeptoren, weshalb an dieser Stelle ein absoluter Sehverlust im Gesichtsfeld hervorgerufen wird, den man deshalb den blinden Fleck bezeichnet. Die Form und Größe der Papille ist normalerweise hoch oval. Sie hat im Mittel einen horizontalen Durchmesser von  $1,76 \pm 0,31$  mm, einen mittleren vertikalen Durchmesser von  $1,92 \pm 0,29$  mm und im Mittel eine Oberfläche von  $2,69 \pm 0,7$  mm<sup>2</sup> [34]. Da die Form und Größe der Papille bei jeder Person sehr verschieden sein

kann, sollte diese immer individuell beurteilt werden [35-37]. Daher befassten sich bereits verschiedene Studien mit unterschiedlichen Einflussfaktoren auf die Papillenmorphologie. Histologische Untersuchungen von Cavalotti et al. [38, 39] konnten beispielsweise eine Verkleinerung des Sehnervenkopfes im Alter feststellen. Ebenso die Zugehörigkeit zu einer ethnischen Gruppe spielt im Bezug auf die Papillengröße eine entscheidende Rolle. Zangwill et al. bestätigten mit ihrer Studie, dass der Durchmesser der Papille im Durchschnitt bei der afroamerikanischen Bevölkerung am größten sei (n= 439) [36]. Auch bei hoher Myopie (Kurzsichtigkeit) und starkem Astigmatismus (Hornhautverkrümmung) der brechenden Medien kann die Form der Papille stark von der Norm abweichen. Die Papille ist gegenüber dem umliegenden retinalen Gewebe scharf begrenzt, nasal liegen die Nervenfasern dichter zusammen, weshalb die Abgrenzung nasal etwas undeutlicher als temporal ist. Eine deutliche Prominenz und Randunschärfe der Papille findet sich vor allem bei der Stauungspapille, aber auch bei verschiedenen Optikopathien. Die Papille gliedert sich auf in den neuroretinalen Randsaum, in dem sich die retinalen Nervenfasern befinden und in eine leicht exzentrisch gelegene Aushöhlung des Sehnervs, die Exkavation. Bei großem Papillendurchmesser kann diese auch physiologisch sein. Sie befindet sich normalerweise im Zentrum der Papille oder ist leicht nach temporal verschoben und nervenfaserfrei. Die physiologische Exkavation wird mit höherem Alter größer, aber nicht randständig [30, 40, 41].

Da die Papillengröße mit einigen Erkrankungen des Sehnerven korreliert, beschreiben Jonas et al. [25, 34] eine Korrelation zwischen der Größe des Sehnervenkopfes und verschiedener Einflussfaktoren wie zum Beispiel dem Alter des Patienten. Große Papillen haben vermutlich mehr Sehnervenfasern als kleine Papillen, was eine größere anatomische Reservekapazität mit sich bringt. Dies kann für Patienten mit fortschreitenden Optikusneuropathien, z.B. dem Glaukom oder der Optikusatrophie, wichtig sein. Große Papillen haben auch einen größeren neuroretinalen Randsaum und höhere E/P-Werte (Exkavationsdurchmesser/Papillendurchmesser) [25, 30, 34, 42]. Gerade in der Analyse der Glaukomprogression spielt die Früherkennung von Veränderungen des Sehnervenkopfes eine entscheidende Rolle. Diagnostische Entscheidungen und gegebenenfalls die Überwachung und Anpassung einer Behandlung können dadurch maßgeblich beeinflusst werden [43].

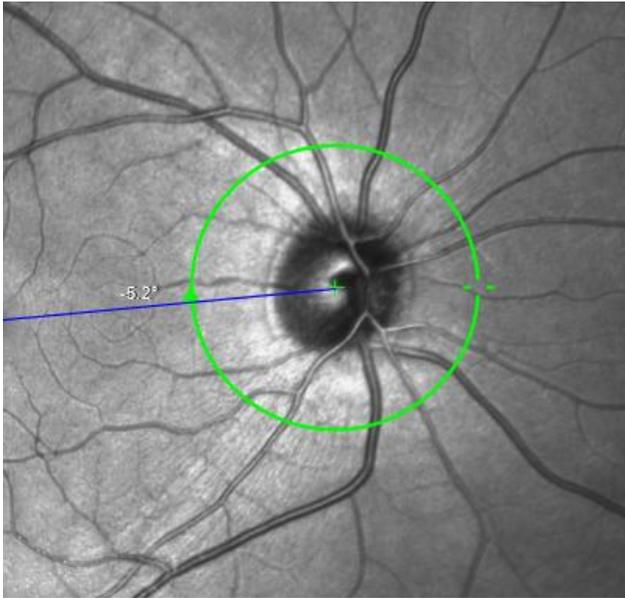


Abbildung 2: OCT-Darstellung der Papille

### 2.3 Die Makula

Die Makula lutea, der sog. Gelbe Fleck, umschreibt das Gebiet der Netzhautmitte, in dessen Zentrum sich die gefäßlose Grube, die Fovea centralis befindet. Die Fovea centralis ist der Punkt des schärfsten Sehens, da sie ausschließlich Zapfen (keine Stäbchen) enthält, die einzeln innerviert werden. Sie befindet sich ca. 3-4 mm temporal und unterhalb der Papille. Ihr Durchmesser entspricht etwa einem Papillendurchmesser [40]. Die größte Dichte an Ganglienzellen befindet sich im Bereich der Makula, 50% davon liegen in einem Radius 4,5 mm um die Fovea [44]. Zahlreiche Studien zeigen, dass ein Untergang der Ganglienzellschicht in Bereich der Makula schon sehr früh einen wichtigen Hinweis auf verschiedene Optikopathien geben kann [5, 13, 14, 17, 45-48]. Zeimer et al. [49] belegten, dass eine Asymmetrie zwischen den einzelnen Hemisphären eines Auges im Bereich der Makula relativ spezifisch für einen frühen glaukomatösen Schaden ist. Diese Asymmetrie kann beispielsweise durch die Posterior Pole Asymmetrie Analyse (PPA-Analyse) der OCT festgestellt werden und hat im Glaukom-Management eine zunehmend wichtige Funktion. Die gute Reproduzierbarkeit der PPA-Analyse der OCT wurde von Kochendorfer et al. [50] belegt und weist auf die Bedeutung der Beurteilung der Makula in der ophthalmologischen Diagnostik hin [13, 27, 51].

## 3 Allgemeine Bildgebung in der Augenheilkunde

### 3.1 Fotodokumentation mittels Funduskamera

Da sich viele Augenerkrankungen im Bereich des Augenhintergrundes abbilden, sind morphologische Untersuchungen am Fundus ein wichtiger Bestandteil in der Diagnostik der Ophthalmologie. Mittels einer Funduskamera, die einen unmittelbar räumlichen Eindruck des Augenhintergrundes vermittelt, wird eine genaue Dokumentation ermöglicht. Ein Vergleich von Aufnahmen, die zu unterschiedlichen Zeiten aufgenommen wurden, ermöglicht zudem eine detailliertere Beobachtung von Krankheitsverläufen und deren Veränderungen [52]. Man unterscheidet hierbei zwischen der Rotfreien- und der Nahinfrarot-Fotografie. Die Rotfreie Fotografie mit Schwarz-Weiss-Filmen wurde schon 1968 beschrieben [53]. Das rotfreie Bild der Funduskamera stellt insbesondere pathologische Prozesse an der Netzhautoberfläche, wie Veränderungen der Nervenfaserschicht, Blutungen oder Mikroaneurysmen kontrastreicher dar [40]. Die Beleuchtung mittels eines spezifischen Lasers, dem Scanning Laser Ophthalmoskop, ermöglicht die rotfreie Fotografie ohne Filterung, was eine exakte und optimierte Auflösung erlaubt [54-56]. Ein wesentlicher Vorteil der rotfreien Fotografie ist die sensitive Darstellung von epiretinalen Veränderungen wie der epiretinalen Gliose, aber auch die Beurteilung der retinalen Nervenfaserschicht beim Glaukom [56]. Auch die Erfassung der diabetischen Retinopathie lässt sich durch rotfreie Abbildungen wirksam und kostengünstig gestalten [57]. Ein Jahr später 1969, kam die Nahinfrarot-Fotografie mit Infrarotfilmen zum Einsatz, die zur Darstellung von Aderhautläsionen genutzt wurde, aber wegen des besonderen Filmmaterials sehr kompliziert war [58]. Bei der Nahinfrarot-Fotografie wird das Licht von verschiedenen Strukturen reflektiert. Durch das tiefere Eindringen des längerwelligen Lichts lässt es eine genaue Abbildung der Netzhautoberfläche, intra- und subretinaler Strukturen sowie Aderhaut und Retinalem Pigmentepithel zu. Im Gegensatz zur rotfreien Fotografie, ist die Nahinfrarot-Fotografie für Strukturveränderungen in verschiedenen retinalen Schichten sensitiver. Retinale oder choroidale Erkrankungen lassen sich

somit durch die Nahinfrarot-Fotografie gut ermitteln [59-62]. Die Fundus-Fotografie ist stark von der Erfahrung des Untersuchers abhängig und bedarf meistens einer Weitstellung der Pupillen und vor allem klare optische Medien, um gute Ergebnisse zu erzielen. Die eingeschränkte quantitative Aussagekraft und die subjektive Interpretation durch den Arzt sind der Grund gewesen, bessere und objektivere Möglichkeiten für Aufnahmen zu entwickeln [63, 64]. Trotz dieser Problematik ist die Fotodokumentation mittels Funduskamera mittlerweile eine unverzichtbare Methode in der Diagnosestellung und Verlaufskontrolle vieler Netzhaut- und Sehnervenerkrankungen [52, 65-67].



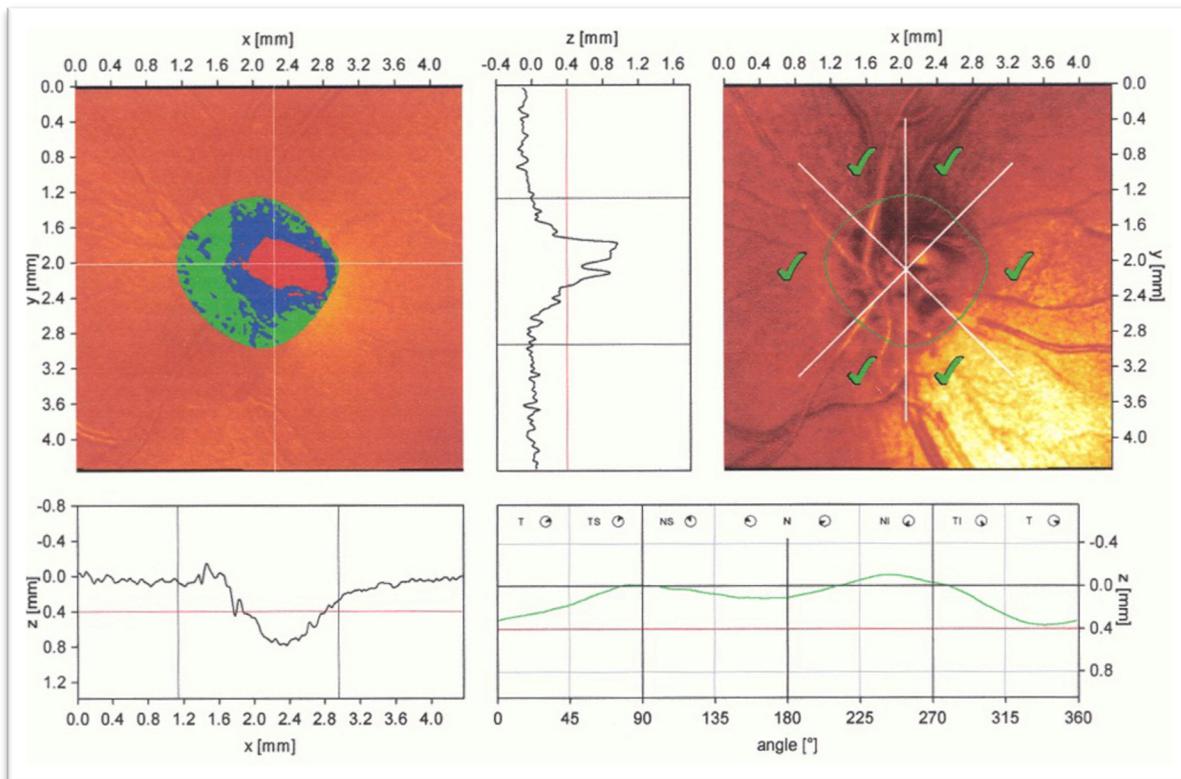
**Abbildung 3: Fundusfarbfoto (Normalbefund). Das Bild zeigt den zentralen Augenhintergrund mit der etwas dunkler pigmentierten Makula und dem Sehnervenkopf mit den dort austretenden Netzhautgefäßen**

### 3.2 Heidelberg Retina Tomographie (HRT)

In den letzten 20 Jahren wurden Aufnahmetechniken für das Auge entwickelt, die sich zum Ziel gesetzt hatten, reproduzierbare und quantitative Messungen des Sehnervenkopfes anzufertigen. Die Entwicklung der konfokalen Laser-Scan-Technik konnte dieses Ziel weitgehend verwirklichen. Der Heidelberg Retina Tomograph (HRT) hat sich hierbei in der Augenheilkunde als Routineverfahren bei Erkrankungen oder Veränderungen am Sehnerven durchgesetzt. Der HRT kann schnell und nichtinvasiv zwei- und dreidimensionale Bilder der Papille entwerfen, die Aufschluss über mögliche Papillenveränderungen geben. Aufgrund der genaueren Beurteilung vor allem von Veränderungen am Sehnerven und der einfachen Ausführung sowie des geringeren Einflusses von Medientrübungen, stellt die Messung mittels HRT gegenüber herkömmlichen Methoden einen großen Fortschritt und eine wesentliche Optimierung in der Diagnostik dar [63, 64, 68-70].

Der HRT nimmt Reflexionsbilder in 16 bis 64 Schnittebenen auf, indem es mit einem schnell scannenden Diodenlaser (670nm) den Sehnerv und die Netzhaut abbildet. Die Kamera enthält einen Detektor, der die von der Retinaoberfläche und dem Sehnervenkopf reflektierten Lichtstrahlen registriert. Die Reflexion am Augenhintergrund erfolgt auf einer Fokalebene, die durch das Gewebe bewegt wird, sodass mehrere Schnittbilder entstehen. Der Computer errechnet hieraus eine Reihe von kontrastreichen zweidimensionalen digitalen Bildern, die er anschließend zu einer dreidimensionalen Darstellung zusammenfügt. Die Beeinträchtigung der Bildqualität ist im Vergleich zu konventionelleren Techniken wie der Fundusfotografie weniger stark ausgeprägt. Man erhält die genaue Größe der Papille, Tiefe und Volumen der Exkavation sowie die Fläche und das Volumen des neuroretinalen Randsaums und die Dicke der peripapillären retinalen Nervenfaserschicht. Die gewonnenen Parameter werden mit umfangreichen Datenbanken verglichen und Abweichungen von der Norm dargestellt. Unter Berücksichtigung des Alters und der individuellen Papillengröße ist eine Klassifizierung des Auges möglich. Gerade zur Verlaufskontrolle ist der Heidelberg Retina Tomograph besonders geeignet. Somit kann „die Notwendigkeit einer Behandlung (mit Medikamenten oder einer Operation) und deren ausreichende Wirksamkeit mit dem HRT besser und vor allem früher als bisher erkannt werden“ [43, 63, 71-74].

Durch Einbindung in die Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS) konnte sogar belegt werden, dass ein positives Ergebnis mit dem HRT den höchsten Vorhersagewert für die spätere Entwicklung eines Glaukoms hat (n=451) [75-78]. Die gute Reproduzierbarkeit begründet den hohen Stellenwert, den der HRT in der ophthalmologischen Diagnostik einnimmt [79-81].



**Abbildung 4: HRT-Aufnahme eines normalen Sehnervenkopfes**

## 4 Optische Kohärenztomographie (OCT)

Die Optische Kohärenztomographie (OCT) ist ein nichtinvasives, kontaktloses Untersuchungsverfahren, das zwei-oder dreidimensionale Schnittbilder von Gewebe mit hoher räumlicher Auflösung erlaubt. Die Aufnahmen der OCT können mit dem B-Bild der Sonographie verglichen werden, nur dass hierbei als Trägermedium statt Ultraschall Licht verwendet wird. Die grundlegenden Techniken der optischen Kohärenztomographie wurden bereits 1986 durch Fercher et al. an der technischen Universität in Wien entwickelt [82]. Erste klinische Umsetzungen durch in-vivo-Schichtaufnahmen des hinteren Augenabschnitts fanden 1991 durch Huang et al. am „Massachusetts Institute of Technology“ (MIT) statt [83]. Die OCT findet auch in anderen medizinischen Fachbereichen wie der Dermatologie, Kardiologie oder Gynäkologie vereinzelt Gebrauch. Am häufigsten jedoch kommt es in der Ophthalmologie zum Einsatz, da hier das Licht physiologischerweise ungehindert in das Auge eindringen kann und dabei kaum absorbiert oder gestreut wird. Dies ermöglicht hochauflösende in-vivo-Tiefenschnittbilder der Netzhaut. Aufgrund der erheblich technologischen Fortschritte in den letzten Jahren und der schnellen und für den Patienten gering belastbaren Untersuchungsform nimmt die OCT einen immer größeren Stellenwert in der ophthalmologischen Diagnostik ein. Zur Beurteilung von Netzhaut-Veränderungen und zeitlichen Verlaufskontrollen vieler ophthalmologischer Erkrankungen ist die OCT ein etabliertes und wichtiges Untersuchungsverfahren in der Augenheilkunde geworden [1, 84-86]. Das Glaukom stellt neben den Makulopathien einen wichtigen Anwendungsbereich der optischen Kohärenztomographie dar [87].



Abbildung 5: SPECTRALIS®-OCT der Firma Heidelberg Engineering

#### 4.1 Technische Grundlagen der Optischen Kohärenztomographie

Durch die Kohärenzeigenschaft der OCT-Lichtquelle ist eine Schichtaufnahme der Netzhaut und deren Umgebung möglich. Das Licht, welches im Infrarotbereich (Wellenlängenbereich  $\geq 840$  nm) liegt, kann durch Lichtreflektion an den verschiedenen Schichten der Netzhaut, detailreiche Aufnahmen des Augenhintergrundes erzeugen [62].

Hierbei macht man sich die sog. Michelson-Interferometrie zu Nutze. Das Licht wird dabei in zwei Strahlen aufgespalten. Der erste Strahl wird als Referenzstrahl von einem Spiegel reflektiert, der zweite Strahl dringt in das Auge ein und wird von den verschiedenen Schichten der Netzhaut reflektiert. Das Interferometer vergleicht bei der Auswertung die Intensität des reflektierten Referenzlichts mit der Intensität der Reflexionen von den unterschiedlichen Netzhautschichten. Bei Gewebeschichten, die mehr Licht reflektieren, wird eine stärkere Interferenz (Überlagerungserscheinungen beim Zusammentreffen von Wellen) hervorgerufen und Streulicht wird dabei vom Bild ausgeblendet. Die OCT kann dabei die unterschiedlichen Reflektivitäten des Gewebes entweder farbkodiert oder grautonkodiert wiedergeben. Es stehen hierfür zwei Techniken zur Verfügung, das ältere Time-Domain-Prinzip oder das neuere Fourier-Domain-Prinzip.

## 4.2 Time-Domain-Analyse

Die Time-Domain-OCT (TD-OCT) misst durch Bewegen eines Reflexspiegels die Zeit, die die Reflexion des Lichtstrahls benötigt. Auch hier wird die Interferometrie angewendet. Ein Impuls (gelber Strahl in Abb.6) einer Laser-Diode (blauer Kegel in Abb.4) trifft auf einen Trennspiegel (grauer Balken in Abb.6) und wird dabei in zwei Strahlen geteilt. Dabei wird der 1.Strahl (rot gekennzeichnet in Abb.6) vom bewegten Referenzspiegel (Mirror in Abb.6) reflektiert, durchdringt den Trennspiegel und trifft als Referenzstrahl auf den Detektor. Der 2.Strahl (beige gekennzeichnet in Abb.6) trifft ins Auge, wo er zuerst von den einzelnen Schichten und anschließend vom Trennspiegel auf den Detektor reflektiert wird. Beide reflektierten Strahlen (braun gekennzeichnet in Abb.6) werden wieder vereint und deren Interferenz gemessen (s.Abb.6). So können unterschiedliche Tiefen, Dicken und Reflektivitäten der Netzhaut dargestellt werden. Es ermöglicht ein sog. axiales Scanning (A-Scans). Die A-Scans werden lateral entlang einer Linie über die Netzhaut verschoben und dadurch können zweidimensionale Querschnittsbilder (B-Scans) erzeugt werden. Nachteile der TD-Funktion sind die relativ lange Messzeit, die geringe Datenmenge und die schlechtere Bildqualität. Es lassen sich nur maximal ca. 400 A-Scans pro Sekunde ermitteln [62, 83, 88, 89].

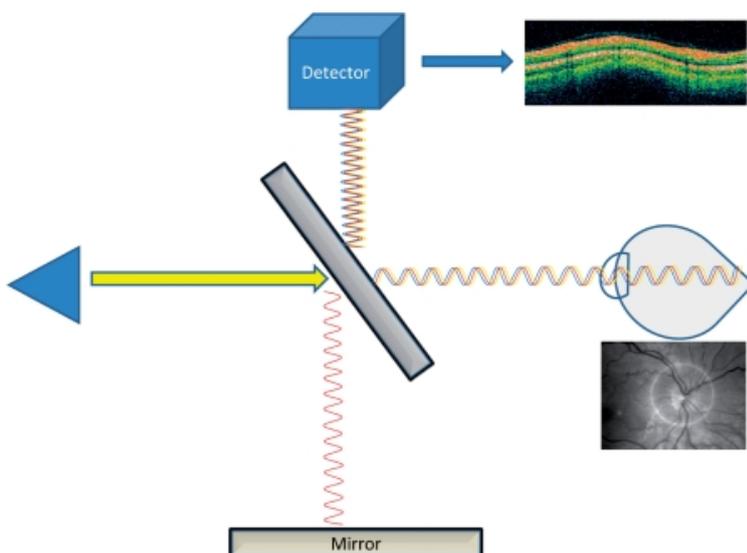


Abbildung 6: Funktionsweise der optischen Kohärenztomographie (TD-Prinzip) [90]

### 4.3 Spectral-/Fourier-Domain-Analyse

Neuere OCT-Geräte der 4. Generation verwenden die Spectral-/Fourier-Domain-Analyse, wodurch ein höheres Auflösungsvermögen und eine schnellere Aufnahmezeit ermöglicht wird (s.Abb.7). Hier ist keine mechanische Spiegelbewegung notwendig. Es können dreidimensionale Bilder mit hoher räumlicher Auflösung der Retina durch Aufnahme von B-Scans mit einem Abstand von nur 11  $\mu\text{m}$  erstellt werden [8].

Die Augen unserer Patienten wurden mit dem SPECTRALIS®-Domain-OCT (SD-OCT) der Firma Heidelberg Engineering untersucht. Dieses verwendet ein Konfokales Scanning Laser Ophthalmoskop, welches einen sehr genauen und schnellen Tracker (Spektrometer) des Fundus-Bildes besitzt. Das SD-OCT kann mittels Fourier-Transformation (= komplexe mathematische Algorithmen) alle Wellenlängen des reflektierten Lichtstrahls gleichzeitig durch ein Spektrometer messen und verarbeiten. So ist es möglich, dass nicht die zeitliche Änderung zwischen Referenz-und Probestrahl wie bei der TD-Analyse, sondern die Interferenz der einzelnen spektralen Komponenten dokumentiert wird. Der Tracker der Spectralis-OCT ermöglicht eine „deutliche Steigerung der Schnelligkeit der Messung (SD-OCT ca. 40.000 A-Scans pro Sekunde, TD-OCT ca. 400 A-Scans/s) und ein verbessertes Signal-Rauschen-Verhältnis“ [91]. Zudem können mittels Tracker Messungen am exakt gleichen Ort zu unterschiedlichen Zeiten aufgezeichnet werden, welche für eine Verlaufskontrolle von verschiedenen Optikopathien einen großen Vorteil schaffen. Artefakte durch Augenbewegungen des Patienten können durch die Eye-Tracking-Technologie (TruTrack Aktives Eye Tracking, Heidelberg Engineering) unterdrückt werden, indem mehrere Scans am gleichen Ort aufgenommen und gemittelt werden. Eine Weitstellung der Pupillen ist laut Hersteller bei der Spectralis-OCT im Gegensatz zur TD-OCT nicht mehr notwendig, wenngleich hierdurch die Bildqualität beispielsweise bei Katarakt-Patienten verbessert werden kann [8]. Die optische axiale Auflösung bei der Spectralis-OCT liegt bei ca. 5 - 7  $\mu\text{m}$  und ist damit auch höher als bei der TD-OCT [92].

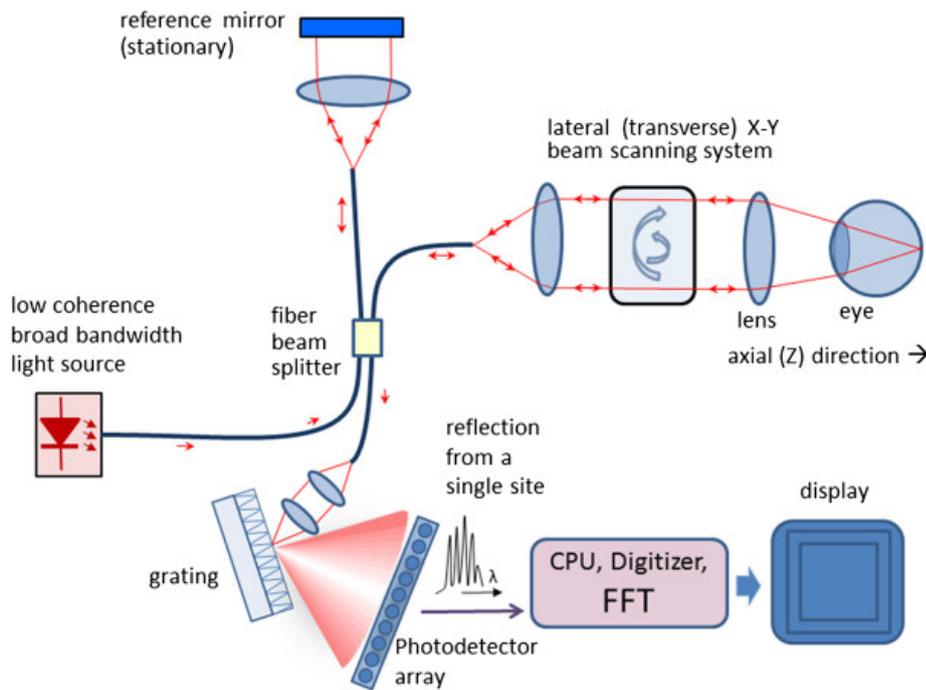


Abbildung 7: Fourier-Transformation-Funktion der OCT [93]; Beide reflektierten Wellenzüge treffen, nachdem sie vereinigt und interferiert wurden („fiber beam splitter“ im Bild), auf ein Gitter („grating“ im Bild) und werden somit nach ihren Frequenzen räumlich separiert. Durch eine CPU-Detektorleiste werden die Wellenzüge registriert und durch Weiterverarbeitung mittels Digitizer und FFT erhält man wieder das bekannte Zeitsignal einer TD-OCT

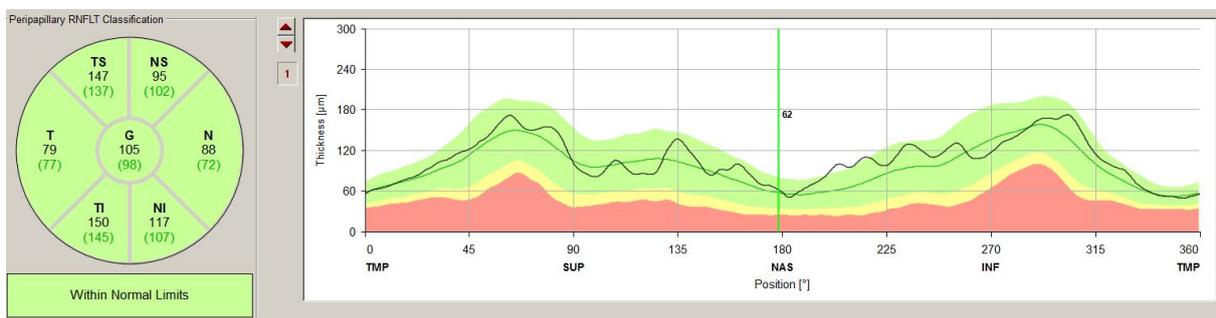
#### 4.4 Fehlerquellen der Optischen Kohärenztomographie

Wie alle retinalen bildgebenden Techniken weist auch die OCT Schwächen auf. Optische Störungen wie Hornhaut- oder Glaskörpertrübungen sowie Benetzungstörungen können zu Problemen bei den Aufnahmen führen. Es ist problematisch, Geräte von unterschiedlichen Herstellern, die auch verschiedene Algorithmen zur Bestimmung der Strukturen benutzen, zu verwenden. Hier ergeben sich Unterschiede bei der Vermessung von retinalen Schichten. Dies muss beim Vergleichen von Ergebnissen beachtet werden [62, 88].

#### 4.5 Normwertanalyse der Optischen Kohärenztomographie

Die Unterscheidung, ob die ermittelten Messungen in normalen Grenzen oder außerhalb der Norm liegen, beurteilt das System, indem es die Messergebnisse mit

einer normativen Datenbank vergleicht (s.Abb.8). Diese beinhaltet bei SPECTRALIS®-Domain-OCT 201 Kaukasier im Alter zwischen 18 und 78 Jahren, wobei eine Fehlsichtigkeit der Patienten von +5 dpt bis -7 dpt einbezogen wurde. Der Hersteller (hier: Heidelberg Engineering) weist darauf hin, dass die Größe der Papille, das Alter des Patienten und die Eingrenzung der normativen Datenbank (z.B. nur hellhäutige Patienten) bei der Interpretation der Klassifizierungsergebnisse berücksichtigt werden muss [8].



**Abbildung 8: OCT-Auswertung eines "normalen" Auges (rot: außerhalb normaler Grenzen, gelb: grenzwertig, grün: innerhalb normaler Grenzen, schwarze Konturlinie zeigt IST-Zustand)**

#### 4.6 Posterior Pole Asymmetrie Analyse

Die OCT ermöglicht eine hochauflösende, dreidimensionale Darstellung der retinalen Nervenfaserschicht-Dicke, deren Veränderung eine wertvolle Aussagekraft für die Diagnostik und Verlaufskontrolle verschiedener Optikopathien und Retinopathien hat [1-3, 5-7, 18, 88, 94]. Die Posterior Pole Asymmetrie Analyse (PPAA-Analyse) der SPECTRALIS®-OCT erlaubt eine Kombination der Analyse der gesamten Netzhautdicke des hinteren Augenpols mit der Asymmetrie-Analyse sowohl zwischen oberer und unterer Hemisphäre eines Auges als auch zwischen beider Augen. Durch eine Rasterdarstellung kann die Retinadicke für den gesamten hinteren Augenpol dargestellt werden - ein OCT-Volumenscan mit 30° x 25°. „Für jede Zelle der Hemisphäre wird die mittlere Retinadicke mit dem Wert der entsprechenden Zelle der gegenüberliegenden Hemisphäre verglichen. Verglichen werden Zellen mit gleichem vertikalen Abstand von der Achse Fovea-Papille“ (s.Abb.9) [8, 16].

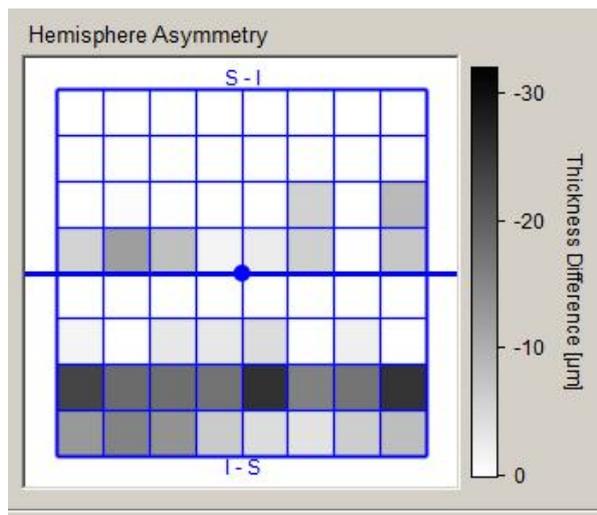


Abbildung 9: Hemisphären-Analyse der SPECTRALIS®-OCT eines "normalen" Auges

Verschiedene Studien belegen, dass die Kombination der Netzhautdickenmessung mit der Dicke der retinalen Nervenfaserschicht und die Asymmetrie-Analyse ein wichtiger Parameter zu Früherkennung des Glaukoms darstellt [13, 49, 50, 89, 95-97].

## 5 Ophthalmologische Krankheitsbilder

### 5.1 Glaukom

Das Glaukom ist weltweit, sowohl in den Industrienationen als auch in den Entwicklungsländern, die zweithäufigste Erblindungsursache. Das Risiko, an einem Glaukom zu erkranken, steigt mit zunehmenden Lebensalter an und beträgt bei > 65 Jährigen ca. 2-4% [98]. Im Jahr 2010 waren ca. 8,4 Millionen Erblindungsfälle bekannt, die durch das Glaukom verursacht wurden. Schätzungen zufolge steigt die Zahl der Erblindungsfälle im Jahr 2020 auf 11,1 Millionen an [99]. Dies kennzeichnet die wesentliche Bedeutung für Screening- sowie Analyseverfahren und Gesundheitsstrategien in diesem Bereich [100, 101].

Unter dem Begriff Glaukom wird eine Anzahl ätiologisch unterschiedlicher Krankheiten zusammengefasst, die zu einer fortschreitenden Schädigung des Sehnerven mit Verlust visueller Funktionen führt [102]. Der erhöhte Augeninnendruck (IOD) ist ein wichtiger Risikofaktor der Erkrankung, aber kein unabdingbarer, fester Bestandteil der Glaukomdefinition mehr [103]. Die Steigerung des intraokulären Drucks (IOD) entsteht durch eine Behinderung des Kammerwasserabflusses im Trabekelwerk zwischen Hornhaut und Iris (Kammerwinkel). Ursachen des Druckanstiegs sind krankhafte Veränderungen des Trabekelwerks oder eine verstärkte Kammerwasserproduktion. Auch eine Durchblutungsstörung im Sehnervenkopf kann ursächlich für die Entstehung eines Glaukoms sein [40, 41, 52].

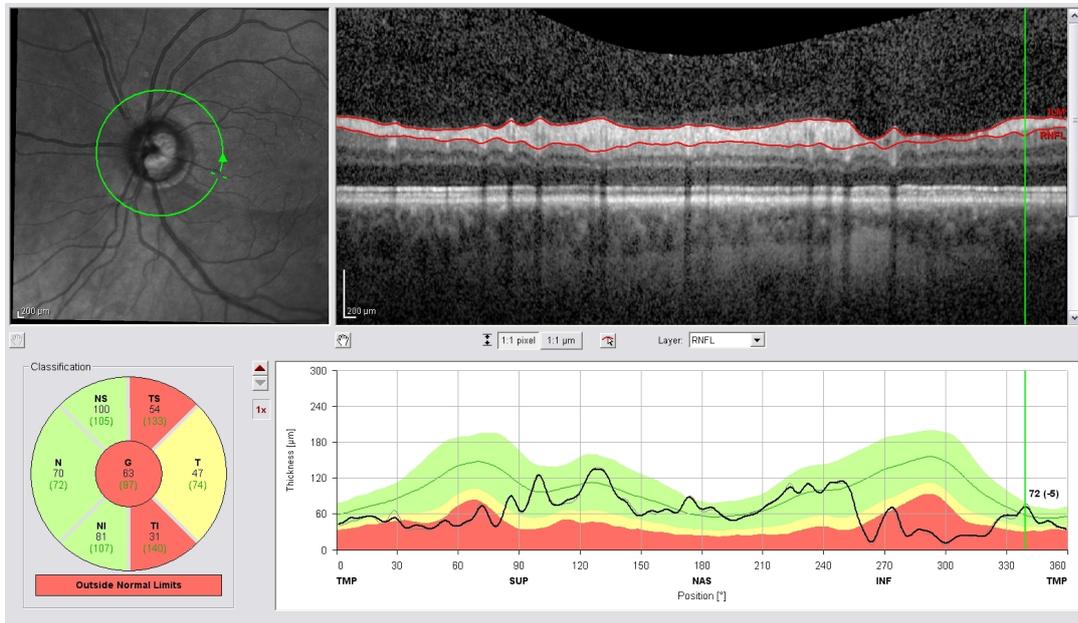
Man unterscheidet verschiedene Formen des Glaukoms:

- primäre Glaukome: treten spontan auf
- sekundäre Glaukome: sind Folge von anderen Augenerkrankungen, Verletzungen, Allgemeinerkrankungen oder Nebenwirkungen von therapeutischen Maßnahmen (z.B. von Kortison)
- Offenwinkelglaukome: 90% der primären Glaukome; hier ist der Kammerwinkel stets offen

- Winkelblockglaukom: < 5% der primären Glaukome; hier wird der Kammerwinkel durch die Irisbasis verlegt und hierdurch der Kammerwasserabfluss blockiert
- Juveniles kongenitales Glaukom: tritt meist spontan auf, kann aber auch durch Genmutationen hervorgerufen werden; es besteht eine Kammerwinkelfehlbildung mit Abflussbehinderung, Vergrößerung des Auges und der Hornhaut
- Normaldruckglaukom: Minderdurchblutung des Sehnervenkopfes mit zunehmender glaukomatöser Optikusatrophie bei „normalem“ intraokulären Druck. In asiatischen Ländern ist dies der überwiegende Anteil [103]. In einer großen japanisch-amerikanischen Studie (n=1732) 2009 zeigte sich, dass von allen Glaukomekranken 70% ein Normaldruckglaukom hatten [104].

Misch-oder Sonderformen der verschiedenen Glaukomarten finden sich häufig. Der individuell erhöhte Intraokuläre Druck (IOD) stellt ein wichtigen Risikofaktor für die Entwicklung eines Glaukoms dar. Der IOD liegt in der Allgemeinbevölkerung zwischen 10 und 21mmHg [103]. Bei einigen Patienten können aber bereits bei einem Druck < 21mmHg Glaukomschäden beobachtet werden (Normaldruckglaukom), während andere Patienten unbeschadet Werte bis 30mmHg tolerieren (okuläre Hypertension). Der für den individuellen Patienten erhöhte Augeninnendruck ruft langfristig die für das Glaukom typische Exkavation, eine meist vertikale Elongation, der Papille hervor. „Mit zunehmenden Schaden des Sehnervens gehen retinale Nervenfasern, fibrovaskuläres und auch gliales Gewebe zugrunde. Diese Gewebsatrophie führt sowohl zu einer Zunahme der Exkavation als auch zu einer farblichen Abblasung der Papille“ [40]. Moderne Geräte wie die OCT oder die HRT erlauben eine genaue dreidimensionale Dokumentation des Sehnervs, die im Falle einer verdächtigen Glaukomekrankung wegweisend sein kann [33, 43, 64]. Diskrete retinale Nervenfaserschichtdefekte können bei einem Glaukom schon einige Jahre vor der Entwicklung einer Papillenschädigung und von Gesichtsfelddefekten beobachtet werden. Gerade deshalb kommt der Beurteilung der retinalen Nervenfaserschicht eine überaus immense Bedeutung in der Diagnostik des Glaukoms zu. Eine Asymmetrie im Bereich der Makula zwischen den Hemisphären beider Augen können sehr häufig einen Hinweis auf ein glaukomatösen Schaden geben. Die OCT ermöglicht hierbei

einerseits eine sehr effektive Quantifizierung der Nervenfaserschicht (s.Abb.10) und andererseits mit der Posterior Pole Asymmetrie Analyse eine Unterscheidung zwischen den Hemisphären beider Augen [2, 18, 20, 23, 24, 67, 105, 106].



**Abbildung 10: Nervenfaserschichtdickenmessung im OCT [107]. Die Verdünnung der retinalen Nervenfaserschicht in den rot-markierten Sektoren TS und TI (li. unten im Bild) können ein Hinweis auf ein beginnenden Glaukomschaden geben. Die schwarze Konturlinie (re.unten im Bild) zeigt den gemessenen Bereich des Patienten**

Die Schäden, die durch ein Glaukom verursacht werden, sind nicht reversibel. Die Gefahr, die für viele Patienten besteht, ist, dass das Glaukom anfangs keinerlei subjektive Symptome verursacht und somit unbemerkt fortschreitet. Gerade deshalb ist es von Bedeutung, dass die Erkrankung so früh wie möglich erkannt und behandelt wird. Die Diagnostik beinhaltet neben einer ausführlichen Anamnese, verschiedenste Verfahren, die bei jedem Kontrolltermin eines Patienten durchgeführt werden sollte:

- Applationstonometrie nach Goldmann: Goldstandard zur genauen Messung des Augeninnendrucks
- Gonioskopie: Kammerwinkeluntersuchung zur Klassifizierung der jeweils vorliegenden Glaukomform
- Spaltlampenuntersuchung des vorderen Augenabschnitts
- Gesichtsfelduntersuchung (Perimetrie)

- Ophthalmoskopie und bildgebende Verfahren der Papille und Netzhaut mittels Fundusfotografie, HRT, Scanning-Laser-Polarimetrie, Retina Thickness Analyser oder OCT

Die Therapie des Glaukoms beruht auf drei unterschiedlichen Säulen. Erstmöglich sollte eine dauerhafte medikamentöse Drucksenkung erfolgen. Wenn diese Monotherapie nicht zum Erfolg führt, sollte zusätzlich eine Laser-Trabekuloplastik zur Verbesserung des Kammerabflusses durchgeführt werden. Kann man hierdurch auch nicht den erwünschten Erfolg erzielen, muss eine chirurgische Trabekuloektomie (Bildung einer Fistel, damit das Kammerwasser aus der Vorderkammer abfließen kann) erfolgen [40, 41, 52].

## 5.2 Optikusneuritis (NNO)

Die Optikusneuritis (Neuritis nervi optici= NNO) ist ein entzündlicher, infektiöser oder demyelinisierender Prozess, der den Nervus opticus betrifft. Es kommt zu einer akut auftretenden, meist einseitigen Visusverschlechterung, die häufig mit Schmerzen bei Augenbewegungen einhergeht. Das typische Erkrankungsalter liegt zwischen 18 und 45 Jahren, wovon häufiger Frauen betroffen sind. Man findet die Optikusneuritis als isoliertes Krankheitsbild bei 30-40% der Patienten mit einer möglich chronisch entzündlichen Erkrankung des Zentralen Nervensystems (ZNS) im Sinne einer Multipler Sklerose (MS). Bei 15-20% der MS-Patienten tritt eine NNO als Erstsymptom auf. Beck et al. konnten das 10-Jahres-Risiko für die Entwicklung einer MS nach einer akuten Optikusneuritis auf 38% einstufen [108-111].

Die NNO kann ophthalmologisch in drei Klassen unterteilt werden:

- Retrobulbärneuritis: häufigste Form des Erwachsenenalters (65%); Ophthalmologisch unauffälliger Papillenbefund, histologisch zeigt sich eine Demyelinisierung des Nervus opticus; häufig mit Multipler Sklerose assoziiert
- Papillitis: häufigste Form des Kindes-und Jugendalters, aber auch im Erwachsenenalter möglich; gekennzeichnet durch eine Hyperämie und ein

Ödem der Papille, dadurch zeigen sich ophthalmologisch verwaschene Papillengrenzen und die Exkavation verstreicht

- Neuroretinitis: seltenste Form; gekennzeichnet durch eine Papillitis mit einer Entzündung der retinalen Nervenfaserschicht und einer Makulasternfigur; selten mit einer Demyelinisierung beobachtet

Die bei Weitem häufigste Ursache der Optikusneuritis ist die Demyelinisierung der Nervenfasern. Nach Virusinfektionen oder nach einer Immunisierung kann es ebenfalls, zur einer Optikusneuritis kommen. Selten beobachtet man eine Optikusneuritis bei infektiösen Erkrankungen wie Syphilis oder Borreliose oder im Rahmen von Autoimmunerkrankungen wie dem Lupus erythematoses oder der Sarkoidose [112].

Klinisch manifestiert sich die Optikusneuritis mit einer akuten Sehverschlechterung, die meistens monokular auftritt und sich zunehmend verschlechtert. Ein typisches Zeichen einer NNO sind retroorbitale oder supraorbitale Schmerzen, die oft als Gesichtsschmerz oder Augenbewegungsschmerz beschrieben werden. Sie geht mit einer Minderung des Farbsehens und Gesichtsfelddefekten einher [112].

Um die Diagnose einer Optikusneuritis zu stellen, nutzt man verschiedene Untersuchungsmethoden. Die genaue Beschreibung der Symptome, eine Visusbestimmung und eine Gesichtsfelduntersuchung sollten stets durchgeführt werden. Eine afferente Pupillenstörung des betroffenen Auges ist ein frühes diagnostisches Zeichen, das mittels eines Pupillenreaktionstests überprüft werden kann [111]. Die Untersuchung der visuell evozierten Potenziale bei der Optikusneuritis zeigte in einer retrospektiven Studie keine hohe Sensivität (37%) und ist zur Diagnosesicherung nicht notwendig [112]. Die Magnetresonanztomographie (MRT) dagegen ist eine wichtige Zusatzuntersuchung zur Detektion einer Optikusneuritis. Das MRT ist geeignet, zerebrale Entzündungsherde nachzuweisen oder auszuschließen. Verschiedene Studien belegten, dass eine Optikusneuritis in den meisten Fällen mit einer Verdünnung der retinalen Nervenfaserschicht einhergeht [5, 94]. Diese und die typischen Papillenveränderungen bei einer Optikusneuritis lassen sich auch mittels OCT deutlich nachweisen. Deshalb ist die OCT mittlerweile auch in der Diagnostik der Multiplen Sklerose, der häufig eine NNO vorausgeht, ein zielführendes Untersuchungsverfahren [22, 113-116]. Wichtige auszuschließende

Differentialdiagnosen zu einer Optikusneuritis sind die anteriore ischämische Optikusneuropathie (AION), die Lebersche hereditäre Optikusneuropathie (LHON) sowie die Neuromyelitis optica [117]. Die ähnlichen Symptome lassen sich durch die Anamnese des Patienten, die ophthalmologischen Untersuchungen und mitunter durch den Verlauf der Erkrankung von einer Optikusneuritis unterscheiden [112].

Die Behandlung einer NNO richtet sich nach der Grunderkrankung. Bei starker Visusminderung ist eine hochdosierte Gabe von Kortikosteroiden möglich. Die Steroid-Therapie beeinflusst das endgültige Visusergebnis jedoch nicht und die meisten Patienten benötigen keine Behandlung [118]. Symptome wie Farbsehstörung, Minderung der Kontrastempfindlichkeit und die Wahrnehmung von hellem Licht können häufig pathologisch bleiben. Morphologisch findet sich sehr häufig, insbesondere nach rezidivierenden Anfällen, eine Abblassung der Papille (partielle Optikusatrophie) [40, 41, 52, 109, 119].

### 5.3 Optikusatrophie

Eine Optikusatrophie entsteht in Folge von Degeneration und Schwund der Myelinscheiden und Axone des Nervus opticus und ist häufig die Folge verschiedener Krankheitsprozesse oder hereditären Ursprungs. Sie ist eine der häufigsten Gründe für kindliche schwere Sehbehinderung [120]. Eine primäre Optikusatrophie entsteht ohne vorausgehende Papillenschwellung. Ursachen sind Läsionen der Sehbahn, die beispielsweise durch toxische Schädigung, bei Durchblutungsstörungen, einer Kompression durch Tumore, einer Optikusneuritis, eines Traumas oder durch hereditäre (erbliche) Neuropathien zustande kommen kann. Der sekundären Optikusatrophie dagegen geht eine lange bestehende Papillenschwellung voraus wie beispielsweise bei einer chronischen Stauungspapille, einer anterioren ischämischen Optikusneuropathie oder einer Papillitis. Das Glaukom kann ebenfalls zu einer Optikusatrophie führen [41]. Angeborene Formen der Optikusneuropathien wie beispielsweise die Lebersche hereditäre Optikusneuropathie (LHON) oder die autosomal-dominante Optikusatrophie (ADOA) lassen sich nur durch genaue molekulargenetische Analysen unterscheiden [121].

Die Ausprägungen der Symptome bei einer Optikusatrophie sind sehr vielseitig. Gesichtsfeldausfälle, Störungen der Farbwahrnehmung und eine deutliche Visusminderung können auftreten.

Zur Diagnosestellung der Optikusatrophie werden verschiedene Untersuchungsmethoden angewendet, wie zum Beispiel die Ophthalmoskopie, die Perimetrie (Gesichtsfelduntersuchung), die Heidelberg Retina Tomographie (HRT), visuelle evozierte kortikale Potenziale und die Optische Kohärenztomographie (OCT). Den Stellenwert, den die OCT auch bei diesem Krankheitsbild einnimmt, zeigt die Studie von Mizoguchi et al. [17]. Bei ca. 20% der Patienten mit einer hereditären Optikusatrophie (Leber-Atrophie) sind zu Beginn der Erkrankung keine Auffälligkeiten im Fundus zu sehen, aber mit der OCT konnten schon in diesem Stadium morphologische Veränderungen der Makula aufgedeckt werden (s.Abb.11). Somit ermöglicht die OCT auch in Bereichen der Neuroophthalmologie neue Perspektiven für die Diagnostik und Behandlungsstrategien wichtiger Erkrankungen, die schlimmstenfalls zur Erblindung führen können [6].

Da es sich bei der Optikusatrophie um eine irreversible Schädigung der Nervenfasern handelt, existiert derzeit keine wirksame Therapie zur Heilung der Erkrankung. Sie richtet sich nach der Grunderkrankung des Patienten, ist aber meist problematisch und unbefriedigend. Vitamin-B-Komplexe und durchblutungsfördernde Medikamente können oft keine wesentliche Besserung erbringen. Jedoch kann bei Früherkennung der Erkrankung ein weiteres Fortschreiten der Optikusatrophie gegebenenfalls verhindert werden [40, 41]. Eine gründliche Differentialdiagnostik ist hierbei ebenso wichtig wie die Früherkennung der zugrundeliegenden Ursache der Optikusatrophie, da beispielsweise bei der Leberschen hereditären Optikusneuropathie seit 2015 mit Raxone ein zugelassenes Medikament zur Verfügung steht, welches eine weitere Sehbehinderung verhindert und damit den natürlichen Verlauf der Erkrankung positiv beeinflusst [122]. Auch beim Glaukom kann mit entsprechender Therapie ein Fortschreiten der Optikusatrophie vermieden werden (vgl. Kap. 5.1).

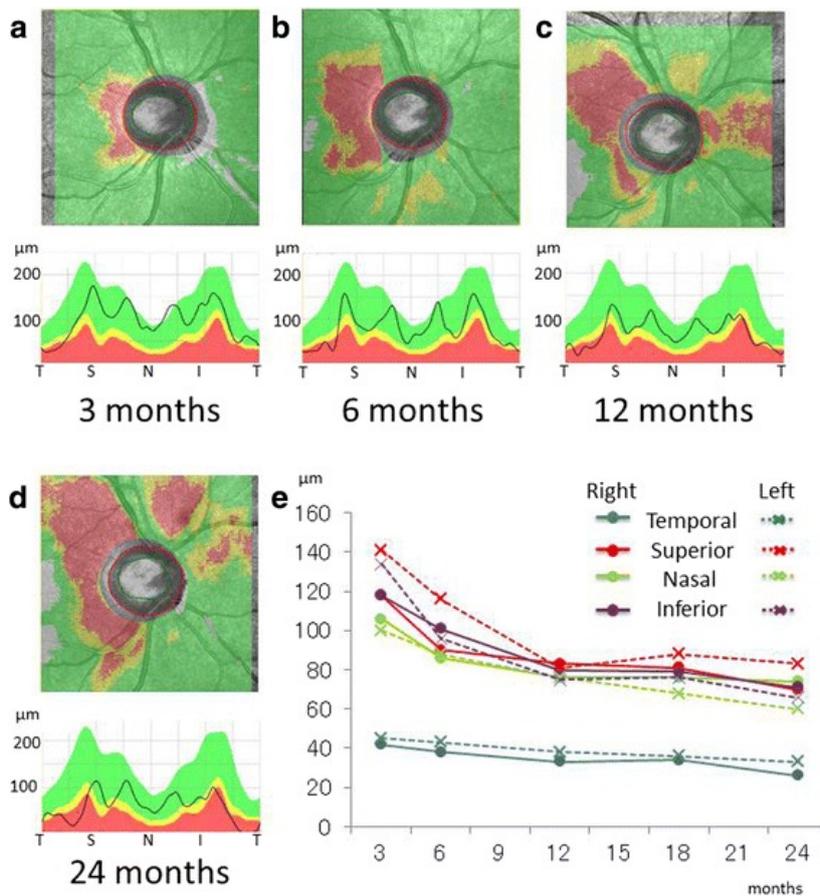


Abbildung 11: OCT-Aufnahme des rechten Auges bei hereditärer Leber-Atrophie. (a-d) Peripapilläre retinale Nervenfaserschicht-Veränderung über einen Zeitraum von 3 bis 24 Monaten seit der ersten Untersuchung. (e) Zeitliche Veränderungen der RNFL in beiden Augen [17]

## 5.4 Drusenpapille

Die Drusenpapille ist eine Optikusneuropathie mit genetischer Disposition, die sich anfangs symptomlos zeigt, aber im Verlauf zu progredienten Gesichtsfelddefekten führen kann. Sie kennzeichnet sich durch hyalinartiges, kalzifiziertes Material (Drusen) in der Papillensubstanz. Die Hyalinkörperchen nehmen meist eine kristall- oder sagokornähnliche Gestalt an. Drusen kommen in ca. 75% der Fälle bilateral vor und lassen sich bei oberflächlicher Lage ophthalmologisch erkennen, bei tiefer Lage im Optikoskleralkanal dagegen nicht [123]. Die Inzidenz der Erkrankung wird in Autopsiestudien mit ca. 2,0% angegeben [124]. Es findet sich laut Studien eine deutliche familiäre Häufung der Drusenpapille [125].

Die Pathogenese der Drusenbildung ist noch nicht ausreichend geklärt. Vermutlich sind die Drusen bei den meisten Patienten schon seit Geburt vorhanden und kommen erst später durch Vergrößerung zur Oberfläche (zitiert nach: Schargus et al.) [126]. In der Literatur finden sich verschiedene Hypothesen zur Entstehung von Drusen. Durch eine relativ enge Sklerakanalfläche und einer anomalen Vaskularisation der Papille kann es zu einer Behinderung des axoplasmatischen Flusses kommen und somit die Entstehung einer Drusenpapille begünstigen [117, 127]. Eine Degeneration von Axonen und der damit einhergehenden Anreicherung von Zellbestandteilen im prälaminiären (vor der Lamina cribrosa) Bereich könnte ebenfalls eine erklärbare Hypothese für die Drusenbildung sein [128, 129].

Die klinische Symptomatik der Drusenpapille verläuft anfangs symptomlos und ist daher meist ein Zufallsbefund. Bis zu 87% der Patienten (von selektierten Kohorten) berichten laut Studien über langsam fortschreitende, asymptomatische Gesichtsfeldausfälle, ähnlich dem Glaukom [123]. Neueste Studien von Moreno et al. zeigen aber, dass bei jungen Patienten mit Drusenpapille ein Gesichtsfelddefekt sehr schnell eintreten kann und somit die Komplikationen der Erkrankung nicht zu unterschätzen sind [130]. Durch die progredient-verlaufenden Skotome (Gesichtsfeldausfälle) kann es in schweren Fällen zu Fahruntauglichkeit des Patienten kommen. Die zentrale Sehschärfe bleibt meist unbeeinträchtigt. Selten tritt durch spontane Blutungen an der Papille eine Visusverschlechterung ein. Die häufigste vaskuläre Komplikation, die bei Patienten mit einer Drusenpapille beschrieben wurde, stellt die Anteriore ischämische Optikoneuropathie (AION) dar, die im schlimmsten Falle zur Erblindung führen kann [41, 131-133].

Die Diagnostik der Drusenpapille beinhaltet neben der Ophthalmoskopie weitere Verfahren, die auch tiefersitzende Drusen diagnostizieren können wie beispielsweise der B-Scan des Ultraschalls, aber auch mittels Autofluoreszenz im OCT. Studien konnten nachweisen, dass eine Drusenpapille sehr häufig retinale Nervenfaserschichtverluste aufweist (s.Abb.12) [7, 124]. Diese können mittels OCT genau identifiziert und beurteilt werden, womit eine bessere Verlaufskontrolle möglich ist [134]. Roh et.al zeigten beispielsweise, dass mittels OCT stärkere retinale Nervenfaserverluste bei Patienten mit Drusenpapille zu sehen waren als von Nervenfaserdarstellungen mittels Rotfreier Fundusfotografie. So können RNFL-Defekte

auch bei Drusenpapillen früher und sensitiver erfasst werden und die Langzeitbeobachtungen und Kontrollen von Patienten, zusätzlich zur unverzichtbaren Gesichtsfelduntersuchung, positiv beeinflusst werden [21, 126].

Differentialdiagnostisch zur Drusenpapille findet man am häufigsten eine Papillenschwellung bzw. Stauungspapille, da tieferliegende Drusen ophthalmologisch nicht sichtbar sind und den Untersucher vor diagnostische Schwierigkeiten stellt [126]. Auch hierbei kann die Bildgebung mittels OCT (Autofluoreszenz) eine nützliche Methode zur Unterscheidung dieser beiden Erkrankungen sein [135].

Eine studiengesicherte Therapie der Drusenpapille gibt es derzeit nicht. Schargus et al. fanden in ihrer prospektiven Pilotstudie heraus, dass eine Augeninnendruck-senkende Therapie die Progression der Gesichtsfeldverschlechterung über knapp zwei Jahre verlangsamen kann (n=32). Somit scheint laut Schargus et al. eine Behandlung mit drucksenkenden Medikamenten vor allem bei Progressionstendenz des Papillenbefundes oder der Gesichtsfelddefekte empfehlenswert [40, 126].

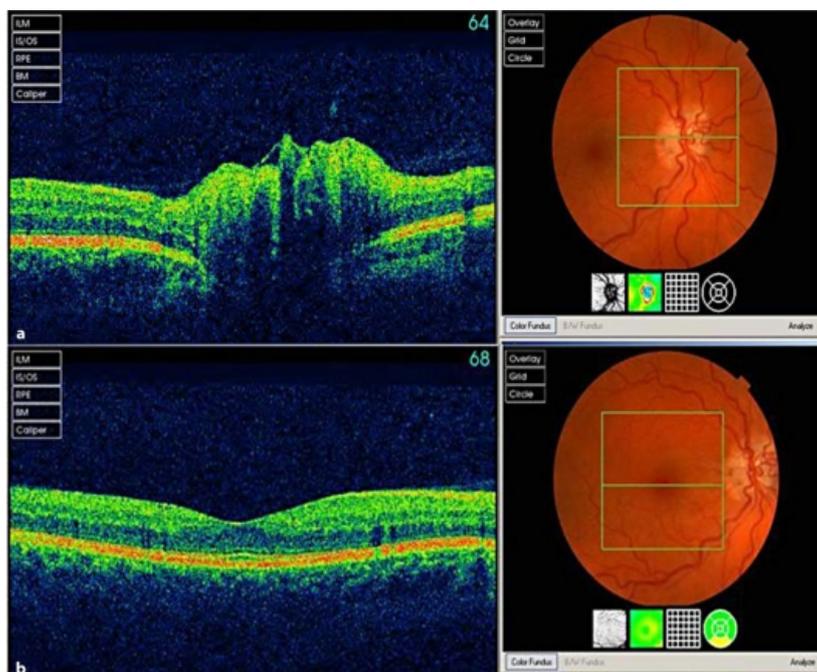


Abbildung 12: OCT-Scans. Oben: li. Auge mit Drusen in der Papille, Unten: re. Auge ohne Drusen (Normalbefund) [136]

## 6 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit

Verschiedene Optikopathien und systemische Erkrankungen mit Augenbeteiligung, wie bereits beschrieben, können zu charakteristischen Veränderungen der retinalen Nervenfaserschicht und der retinalen Dicke des hinteren Augenpols führen [3, 5, 13, 14, 21, 137]. Um möglichst früh schon kleinste strukturelle Schäden der Retina festzustellen und minimale Veränderungen in kurzen Abständen zu dokumentieren, nutzt man bildgebende Verfahren, die dies ermöglichen. Die Optische Kohärenztomographie kann hochauflösende zwei- und dreidimensionale Bilder des Augenhintergrundes erzeugen [1]. Sie liefert neben quantifizierbaren Daten zur retinalen Nervenfaserschichtdicke und zur retinalen Dicke des gesamten hinteren Augenabschnitts, eine Asymmetrie-Analyse der Hemisphären beider Augen und zwischen oberer und unterer Hemisphäre. Dies ermöglicht eine Früherkennung und bessere Kontrollierbarkeit verschiedener Optikopathien. Es können Vergleiche von früheren Untersuchungen an exakt der gleichen Stelle des Fundus erhoben werden, welche eine bessere Verlaufskontrolle und eine angepasste Behandlungsstrategie erlaubt. Die schnelle und kontaktlose Untersuchung ist für den Patienten ohne jegliche Belastung durchzuführen [62]. Die gute Reproduzierbarkeit und die geringe Variabilität zwischen einzelnen Untersuchern und Untersuchungen erklärt unter anderem den großen Vorteil des Verfahrens [50, 85, 105, 138]. Die OCT wird in der heutigen modernen Augenheilkunde als Routineuntersuchung bei Verdacht auf pathologische Veränderungen im Bereich des hinteren Augenabschnittes und zur Früherkennung verschiedener Erkrankungen eingesetzt und nimmt für die Zukunft einen immer größeren Stellenwert ein.

Die Unterscheidung, ob die Messungen in normalen Grenzen oder außerhalb der Norm liegen, beurteilt die OCT, indem es die Werte mit einer normativen Datenbank vergleicht. Der Hersteller (hier: Heidelberg Engineering) weist darauf hin, dass die Größe der Papille, das Alter des Patienten und die Eingrenzung der normativen Datenbank bei der Interpretation der Klassifizierungsergebnisse berücksichtigt werden muss [8]. Doch hierbei kann es zum Beispiel durch Nichtbeachtung dieser Hinweise zu Fehlinterpretationen der OCT-Auswertungen kommen. Dies führte zu der

Überlegung, in wie weit die Größe des Sehnervenkopfes, das Alter oder auch die Sehschärfe eines Patienten Einfluss auf die Ergebnisse der OCT-Messungen nimmt. Bereits bestehende Studien konnten einen bedeutenden Zusammenhang dieser Einflussfaktoren auf die Dicke der retinalen Nervenfaserschicht feststellen [9-12]. Dennoch erschien es sinnvoll, in vorliegender Studie alle genannten Einflussfaktoren gleichzeitig zu untersuchen.

Ziel der Arbeit war es, eine weitere große Anzahl an Normwerten zu ermitteln und auszuwerten, um die Differenzierung zwischen „fraglich-pathologischen“ und physiologischen Befunden bei der OCT-Analyse zu verbessern sowie falsche Interpretationen zu vermeiden. Dies könnte bereits bestehende Studienergebnisse bestätigen [10, 12, 139].

Der Einfluss des Alters sowie der Papillengröße und der Sehschärfe eines Patienten auf die Retinadicke des gesamten hinteren Augenabschnitts („Posterior Pole Asymmetrie Analyse“) ist ein bisher geringer Bestandteil von Studien [13-17]. Dies nahmen wir zum Anlass, auch hier eine größere Anzahl an Normwerten zu ermitteln und zu interpretieren, um zuverlässige und vergleichbare Bezugswerte für die ophthalmologische Diagnostik zu erhalten. Gegebenenfalls sollten zukünftig gewisse Einflussfaktoren in die Beurteilung und Analyse der OCT-Aufnahmen einbezogen werden.

Zudem wurde hinterfragt, wie groß sich der Nutzen der Optischen Kohärenztomographie in der Früherkennung und Verlaufskontrolle einiger wichtiger Optikopathien darstellt. Hierzu wurde in dieser Arbeit analysiert, in welchen der verschiedenen Bereichen der retinalen Nervenfaserschicht und retinalen Fundusdicke der größte Schaden bei den einzelnen Optikopathien hervortrat, um auch im klinischen Alltag die Möglichkeiten der Befunderhebung zu erleichtern. Auch hier zeigen bereits viele Studien eindruckliche Ergebnisse, die in dieser Arbeit weitgehend bestätigt werden konnten [2, 5, 14, 17, 21, 140-145].

## 7 Methodik und Material

### 7.1 Patienten

#### 7.1.1 Einteilungskriterien

In der Studie wurden 339 Augen (Rechts:167, Links:172) von 170 Patienten, davon 102 weibliche und 68 männliche Patienten im Alter von 6 bis 90 Jahren eingeschlossen. Es konnten insgesamt 300 Augen als „gesund“ (= Norm-Gruppe) und 39 Augen als „pathologisch“ (=Krankheits-Befunde) eingestuft werden.

Die Befunde der „Norm-Gruppe“ in der Studie (n=300) stammten allesamt von Patienten, die zur regelmäßigen Routineuntersuchung zum Augenarzt kamen. Der größte Teil von Ihnen kam zur Refraktionskontrolle und wegen unterschiedlichen Erkrankungen des Auges, die allesamt keinen Schaden der Netzhaut und des Sehnervens zeigten. Alle Patienten wurden somit standardmäßig nach vorgegebenen Richtlinien der Augenarztpraxis mit der optischen Kohärenztomographie untersucht und die Befunde konnten später in die Studie aufgenommen werden. Alle 300 „normalen“ Augen wurden von Fachärzten der Augenarztpraxis beurteilt und als „gesund“ eingestuft. Es wurden nur morphologisch unauffällige Augen und Patienten, die keine systemische Erkrankung mit Augenbeteiligung oder andere Optikopathien aufwiesen, in die „Norm-Gruppe“ eingeschlossen. Eine ophthalmologische Routineuntersuchung (Spaltlampenuntersuchung, Perimetrie, Tonometrie, Funduskopie) wurde altersentsprechend bei allen Patienten durchgeführt und die Ergebnisse ergaben keine auffälligen Befunde.

Die Augen von Patienten, die ein Glaukom (n=12), eine Neuritis nervi optici (n=5), eine angeborene (n=1) oder erworbene (n=3) Optikusatrophie oder eine Drusenpapille (n=6) aufwiesen, wurden den „Krankheits-Befunden“ zugeordnet. Ebenso wurden 8 Augen von Patienten mit behandlungsbedürftiger arterieller Hypertonie in diese Gruppe eingeschlossen. Daraus ergaben sich insgesamt 39 „pathologische“ Augen der

untersuchten Befunde. Alle Erkrankungen in dieser Gruppe wurden durch notwendige Untersuchungen und durch die Beurteilung der Augenärzte bestätigt.

### **7.1.2 Ausschlusskriterien**

Alle Patienten, die an einer systemischen Erkrankung mit Augenbeteiligung wie zum Beispiel an Diabetes mellitus oder Bluthochdruck oder an anderen akuten oder chronischen Erkrankungen litten, die zu einer Netzhautschädigung führen, wurden aus der Normwerte-Studie ausgeschlossen. Patienten mit stark ausgeprägtem Katarakt oder vorangegangenen Augen-Operationen wurden ebenfalls nicht eingeschlossen. Weitere Ausschlusskriterien waren ein Visus  $< 0,8$  und ein zylindrischer Refraktionsfehler über  $-1,5$  Dioptrien (dpt). Patienten mit ernsthaften Augenerkrankungen (wie z.B. Iritis, Uveitis) oder intra-und extraokulären Infektionen wurden ebenfalls von der Studie ausgeschlossen. Qualitativ schlechte OCT-Aufnahmen durch starke Benetzungstörungen sowie mangelnde Mitarbeit des Patienten wurden nicht verwertet.

## **7.2 Untersuchungsmethoden**

### **7.2.1 Refraktionsmessung**

Die Sehstärke der Patienten wurde durch objektive Refraktionsbestimmung mittels Auto-Refraktometer ermittelt. Der sphärische Refraktionsfehler aller „Normal-Befunde“ lag im Mittel bei  $-0,5$  Dioptrien. Einige Patienten wiesen höhere Refraktionsfehler bis  $-9,75$  dpt und  $+7$  dpt auf, die aber nach statistischer Überprüfung in die „Norm-Gruppe“ eingeschlossen werden konnten. Es zeigte sich, dass auch Patienten mit höheren Refraktionsfehlern ( $-9,75$  bis  $+7$  dpt) keine statistisch signifikanten Unterschiede zu Patienten mit Dioptrien von  $-4$  bis  $+4$  hatten. Ausnahmen zeigten hierbei die nasal-superioren und nasal-inferioren Sektoren der RNFL-Dicke, die unterschiedliche Ergebnisse mit höheren Refraktionsfehler aufwiesen.

Diese sind in Kapitel 5.2 ausführlicher beschrieben. Der zylindrische Refraktionsfehler beträgt bei allen „normalen“ Augen  $< -1,5$  dpt und der Visus mehr als 0,8.

## 7.2.2 OCT-Messung

### Untersuchungsablauf

Alle Patienten in dieser Studie wurden routinemäßig mit der SPECTRALIS®-OCT der Firma Heidelberg Engineering (Software Version: 6.0.9) untersucht. Dabei wurden bei jedem Patienten beide Augen gescannt. Die Augen der Patienten mussten nicht weitgestellt werden und nur bei wenigen Fällen wurde zur besseren Benetzung der Hornhaut künstliche Tränenflüssigkeit verwendet. Häufiges Blinzeln wurde toleriert und beeinträchtigte die Ergebnisse nicht. Alle Patienten wurden darauf hingewiesen, dass die Untersuchung absolut sicher und nicht invasiv ablaufen wird. Ein Einverständnis der Patienten wurde vor der Messung eingeholt. Dazu sollten alle Patienten darauf achten, dass sie während der gesamten Untersuchung ihre Stirn gegen die Stirnstütze des Gerätes lehnen und ihr Kinn auf die Kinnstütze legen, um eine möglichst optimale Aufnahme zu gewährleisten. Nach Einstellung der passenden Tisch- und Kopfstütze starteten wir die Untersuchung. Die Patienten wurden aufgefordert, konstant einen blauen Punkt zu fixieren ohne dabei Ihre Position der Augen zu verändern. Es wurden nur Aufnahmen mit guter Bildqualität in die Studie eingeschlossen, sodass bei einigen Patienten eine zweite Aufnahme notwendig war. Die „ART Mean“-Funktion (Automatical Real Time) der OCT erzeugt automatisch gemittelte Bilder, wodurch eine bessere Bildqualität durch Rauschunterdrückung erreicht wird. Die Zahl der Bilder, z.B. 100 frames zeigt an, wie viele Bilder ein gemittelt Bild ergeben. In den vorliegenden Scan-Einstellungen wurden ausschließlich ART  $> 80$  frames verwendet, um eine optimale Bildqualität zu gewährleisten [8]. Zusätzlich wurden alle OCT-Scans von Fachärzten der Augenarztpraxis unter Bezugnahme von eventueller Krankheitsgeschichte oder anderer individueller Einflussfaktoren beurteilt.

## Analyse-und Messverfahren

In vorliegender Studie wurde von jedem Auge der Patienten eine Dickenmessung der retinalen Nervenfaserschicht (Registerkarte „RNFL“) sowie eine „Posterior Pole Asymmetrie Analyse“ (Registerkarte „Posterior Pole“) mittels SPECTRALIS®-OCT (siehe Kap.3.4.3) eingeschlossen [8].

Im OCT-Schnittbild wird die retinale Nervenfaserschicht automatisch segmentiert und die RNFL-Dicke im gesamten Verlauf des Scans gemessen. Bei der Segmentierung können Schwierigkeiten bei der Klassifizierung der RNFL-Dicke (Registerkarte „Thickness Profile“) auftreten, wenn die Segmentierungslinie weniger als 95% des Segments erfasst. Darum wurden alle Segmentierungslinien später kontrolliert und gegebenenfalls nachträglich manuell korrigiert. Im cSLO- Bild (konfokales Scanning Laser Ophthalmoskop) konnte die gesamte Papille und mittels Kreisdiagramm die Klassifizierungsergebnisse für den Gesamtdurchschnitt (Global=G) des Kreisscans und der sechs Sektoren (Temporal (T), Temporal-Superior (TS), Temporal-Inferior (TI), Nasal (N), Nasal-Superior (NS) und Nasal-Inferior (NI) ) eingesehen werden (s.Abb.13). Durch Vergleich mit einer normativen Datenbank wurde mir angezeigt, ob der Patient im Bereich normaler Grenzen (grün dargestellt), grenzwertig (gelb dargestellt) oder außerhalb normaler Grenzen (rot dargestellt) lag [8].

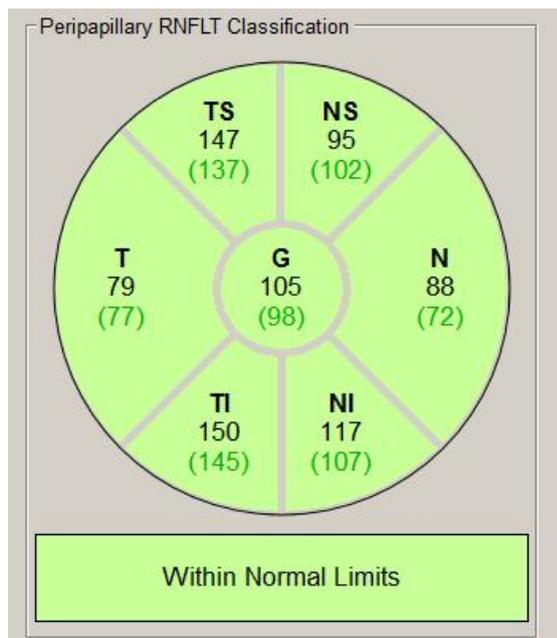


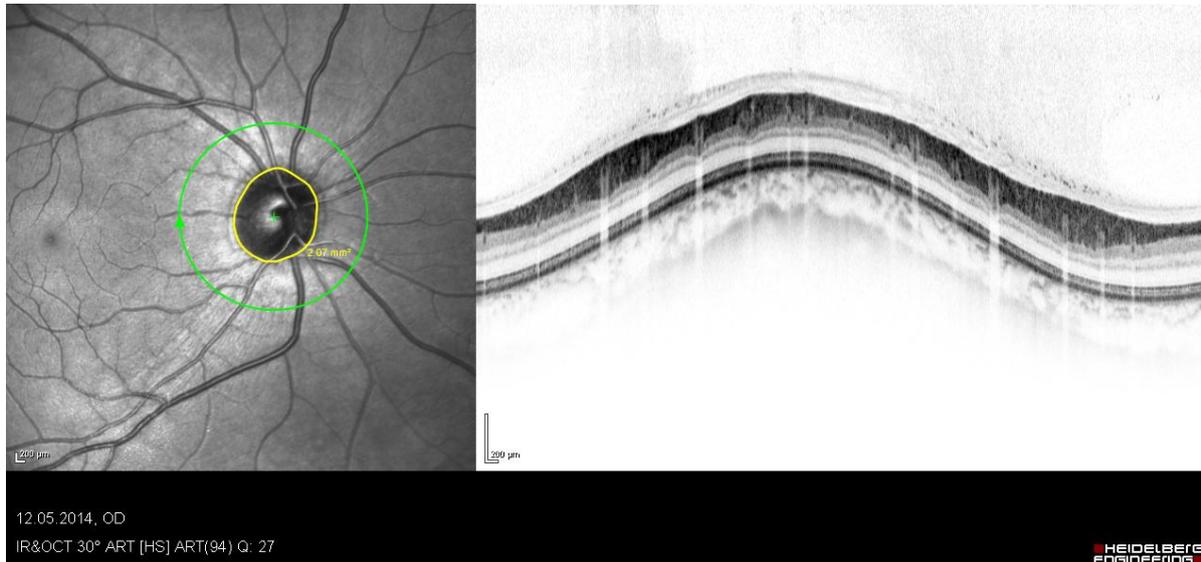
Abbildung 13: OCT-Kreisscandiagramm mit peripapillären Sektoren-Einteilung (G, T, TS, TI, N, NS, NI) und Normwertedarstellung der RNFL-Dicke in µm (grüne Ziffern in Klammern)

Die Posterior Pole- Analyse stellte die Retinadicke aller Augen für den gesamten hinteren Augenpol dar. Mittels Rasterdarstellung wurde in jeder Zelle die mittlere Retinadicke in Mikrometern angezeigt. „Die Breite und Höhe jeder Zelle beträgt 860 µm, entsprechend einem Scanwinkel von 3°. Wenn für weniger als 50% einer Zelle ein gültiger Dickenwert gemessen wurde, wird kein Wert angezeigt“ [8]. In jedem „cSLO-Bild mit Raster“ wurde durch mich das 8x8-Raster symmetrisch zur Achse Fovea-Papille nachträglich korrekt positioniert, um exakte Dickenwerte der Retina zu erhalten (s.Abb.15). Durch die Hemisphären-Asymmetrie wird die Asymmetrie zwischen der oberen und unteren Hemisphäre mit der Achse Fovea-Papille als Symmetrieachse angezeigt (s.Abb.9) [8].

### 7.3 Datenverarbeitung

Alle OCT-Aufnahmen der Patienten wurden weiter bearbeitet, um nutzbare Daten zur Auswertung heranziehen zu können.

Die Papille wurde manuell nach klinischem Eindruck des Untersuchers (Registerkarte „Display“ Werkzeuge) im Kreisscan des cSLO-Bildes durch eine um die Papille gezogene Konturlinie vermessen (s.Abb.14). Alle Sehnervenmessungen wurden von der gleichen Person (FB) ausgewertet, sodass sich Fehler bei der Auswertung der Papillengröße herausmitteln.



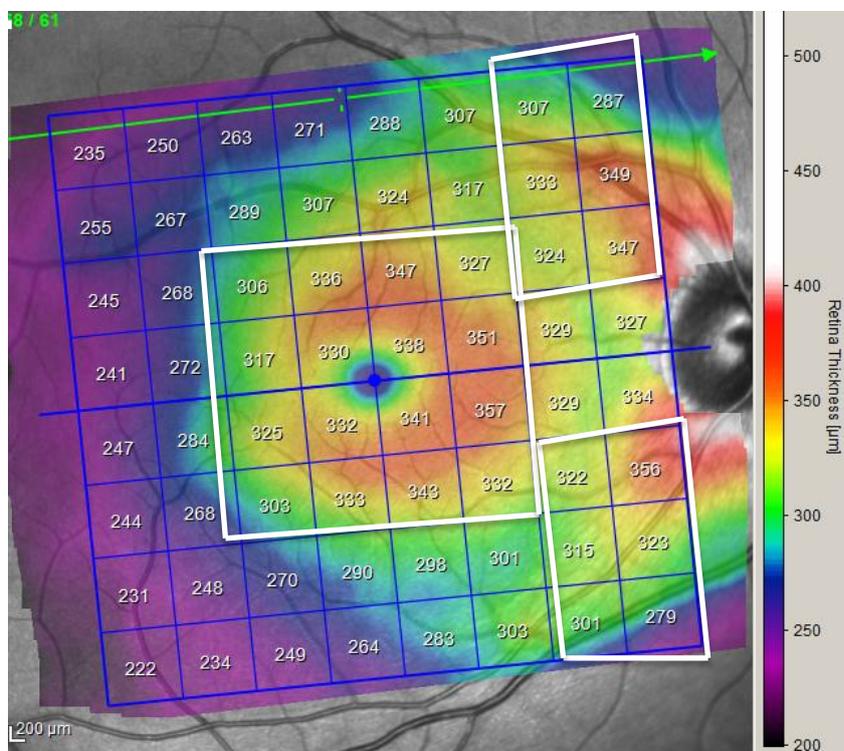
**Abbildung 14: Gelbe Konturlinie um die Papille mittels manueller Vermessung im OCT-Bild links**

Die Größe der Papille, das Alter des Patienten sowie der Refraktionsfehler (Zylinder, Visus und Sphäre) wurden in eine Excel-Tabelle eingefügt.

Die RNFL-Dicke in MEAN (Mittelwert) für den Gesamtdurchschnitt des Kreisscans (RNFL-G) und für die sechs Sektoren wurde in einer Excel-Datei dargestellt (RNFL-T, RNFL-TS, RNFL-TI, RNFL-N, RNFL-NS, RNFL-NI).

Die Retinadicke des gesamten hinteren Augenabschnitts wurde in drei Sektoren gegliedert, wobei einige Bereiche vernachlässigt werden konnten. Die drei Sektoren wurden studienbasierend (u.a. Klemm et al., 2001; Hood et al., 2014; Zeimer et al., 1998) und aufgrund anatomischer Grundlagen der Netzhautstruktur festgelegt, da genau in diesen Bereichen am häufigsten retinale Dickenänderungen bei vielen Optikopathien und systemischen Erkrankungen des Auges zu finden sind. Gerade im temporal-superioren und -inferioren Bereich des Fundus finden sich am häufigsten Verdünnungen der Retina beim Glaukom [18]. Der superiore und inferiore Pol enthält

die meisten retinalen Nervenfasern (s.Kap.3.1) [26]. Der Bereich der Makula beinhaltet, mit der größten Dichte an Ganglienzellen, ein ebenso wichtiges Beurteilungskriterium verschiedener Optikopathien, bei denen es im Verlauf zu einem nennenswerten Untergang an Ganglienzellen kommt (s.Kap.3.3) [5, 13, 14, 44, 45]. Der Bereich oberhalb der Papille wurde als „Superior“, der Bereich unterhalb der Papille als „Inferior“ und der Bereich der Makula als „Foveal“ gekennzeichnet. Der Mittelwert wurde aus den Retinadicken-Mittelwerten von jeweils 6 Rasterzellen für den Bereich „Superior“ und „Inferior“ ermittelt. Für den Bereich „Foveal“ ergab sich der Mittelwert aus 16 Rasterzellen (s.Abb.15). Diese drei Mittelwerte wurden ebenso in einer Excel-Datei eingefügt.



**Abbildung 15: OCT-Rasterdarstellung des hinteren Augenabschnitts mit Retinadickenangaben in µm; Bereiche: Superior (Oben), Inferior (Unten) und Foveal (Mitte) weiß markiert**

Alle drei Excel-Dateien wurden nun über die Patienten-Identifikationsnummer und damit anonymisiert zusammengefügt und konnten so zur Auswertung herangezogen werden.

## 7.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte über die Software LibreOffice calc (4.2.8.2) und dem statistischen Auswertungsprogramm SPSS Version 22.0. (IBM Corp, 2013). Für alle Werte wurden die Mittelwerte und die Standardabweichung bestimmt. Um eine mögliche Assoziation zwischen dem Alter, dem Refraktionsfehler und der Papillengröße mit der mittleren Dicke der retinalen Nervenfaserschicht (in 7 Sektoren) und der mittleren retinalen Dicke des Fundus (in 3 Sektoren) herzustellen, wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson herangezogen. Dieser dient der Charakterisierung eines linearen Zusammenhangs zwischen zwei normalverteilten Variablen. Die Variablen müssen dabei mindestens intervallskaliert sein. Mittels Korrelationsanalyse lassen sich nur die Stärke und Richtung eines Zusammenhangs zwischen einen oder mehreren Variablen feststellen. Es beweist keine kausale Beziehung zwischen den Variablen [146, 147].

Der Korrelationskoeffizient nach Pearson (R) nimmt Werte zwischen +1 und -1 an:

- +1: perfekter positiver linearer Zusammenhang
- -1: perfekter negativer linearer Zusammenhang
- 0 : kein linearer Zusammenhang

Die Interpretation der Größe des Korrelationskoeffizienten hängt stark von der Art der untersuchten Daten ab. Es gilt: je größer der Betrag des Korrelationskoeffizienten ist, desto stärker ist der lineare Zusammenhang. In dieser Studie wird ein Korrelationskoeffizient von 0,2 bis 0,4 als „mäßiger linearer Zusammenhang“ und von 0,4 bis 0,6 als „mittelstarker linearer Zusammenhang“ bewertet. „Da der Korrelationskoeffizient auf die Entdeckung von linearen Zusammenhängen beschränkt ist, kann auch bei einem Koeffizienten von null ein perfekter, jedoch nicht linearer Zusammenhang zwischen den betrachteten Variablen vorliegen“ [146]. Durch die grafische Darstellung der Befunde in Scatterplots (Streudiagramme) lässt sich ein guter optischer Eindruck von der Stärke und Form des Zusammenhangs gewinnen und Ausreißer lassen sich leichter erkennen.

Mittels ANOVA (analysis of variance) wurden die Mittelwerte der RNFL-Dicke und der

Retinafundusdicke von verschiedenen Altersgruppen verglichen. Die Werte müssen hierfür normalverteilt sein und eine Varianzhomogenität der Daten muss vorliegen. Diese wurde mittels des Levene-Tests überprüft und lag vor [148].

Zum Vergleich der Mittelwerte der Norm-Befunde mit den Krankheits-Befunden wurde der nicht-parametrische Mann-Whitney U-Test (auch Wilcoxon-Rangsummentest genannt) für unverbundene Stichproben angewendet. Dieser beurteilt, ob ein signifikanter Unterschied der zwei Stichproben vorliegt oder nicht [147]. Um die Variablen graphisch vorzustellen, werden Boxplots angewendet.

Generell wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit unter 5 % ( $p < 0.05$ ) als statistisch signifikant und unter 1% ( $p < 0.01$ ) als hoch-signifikant gewertet. Wird ein p-Wert ermittelt, der  $> 0.05$  liegt, somit wurde das Signifikanzniveau verfehlt [146].

## 8 Ergebnisse

In der Studie wurde der Einfluss von verschiedenen Parametern auf die Dicke der retinalen Nervenfaserschicht (in 7 Sektoren) sowie auf die Dicke der Retina des hinteren Augenabschnitts (in 3 Sektoren) mittels OCT untersucht. Dafür wurden die Messungen von 300 „normalen“ Augen und 39 „pathologischen“ Augen ausgewertet.

Die drei Einflussfaktoren, die zum Zeitpunkt der Untersuchung vorlagen, wurden wie folgt festgelegt:

- Alter des Patienten
- Papillengröße (Oberfläche in mm<sup>2</sup>)
- Sphärischer Refraktionsfehler des Patienten (Dioptrien, dpt)

Die Klassifizierung der peripapillären RNFL-Dicke gliedert sich wie folgt (gemäß OCT-Analyse) (s. Kap.4.3) (Tab.1):

**Tabelle 1. Normwertedarstellung der peripapillären RNFL-Sektoren; Vergleich zwischen vorgegebenen Normwerten durch SPECTRALIS®-OCT und ermittelte Normwerte**

RNFL-Bereiche	Vorgegebene Bezugsnormwerte  (in µm)  SPECTRALIS®-OCT (HE, SV:6.0.9) Stand: Mai 2014	Vergleichswerte Norm- Gruppe  (n=300)  (MW + SD in µm) (Sig.)
RNFL-G: Global	98	96,7 +/- 11,7 (p<0.001)
RNFL-T: Temporal	77	74,9 +/- 14,9 (p<0.01)
RNFL-TI: Temporal-Inferior	145	147,1 +/- 22,8 (p<0.01)

RNFL-TS: Temporal-Superior	137	133,2 +/- 20,6 (p<0.001)
RNFL-N: Nasal	72	69,1 +/- 15,9 (p<0.001)
RNFL-NI: Nasal-Inferior	107	105,1 +/- 25,9 (p<0.001)
RNFL-NS: Nasal-Superior	102	100,4 +/- 23,2 (p<0.001)

Die Einteilung der mittleren Retina-Dicke des hinteren Augenabschnitts erfolgte in 3 Sektoren (s. Kap.4.3):

- Inferior: unterhalb der Papille
- Superior: oberhalb der Papille
- Foveal: Bereich der Makula

Die mittlere Dicke im Bereich „Inferior“ lag in der Normal-Gruppe bei 309,6  $\mu\text{m}$  +/- 25,5 (p<0.05). Im Bereich „Superior“ bei 312,5  $\mu\text{m}$  +/- 19,9 (p<0.14) und im fovealen Bereich bei 328,4  $\mu\text{m}$  +/- 17,4 (p<0.89).

## 8.1 Alter in der Norm-Gruppe

Das Alter der Patienten in der Norm-Gruppe lag im Durchschnitt bei 47,6 +/- 21,1 Jahren. Es wurden sehr junge Patienten von 6 Jahren und ältere Patienten von 90 Jahren in die Studie eingeschlossen, um eine möglichst weite Spannbreite zu evaluieren. Es wurde insgesamt für die Korrelation „Alter“ in der Norm-Gruppe nur jeweils ein Auge der 150 Patienten ausgewertet.

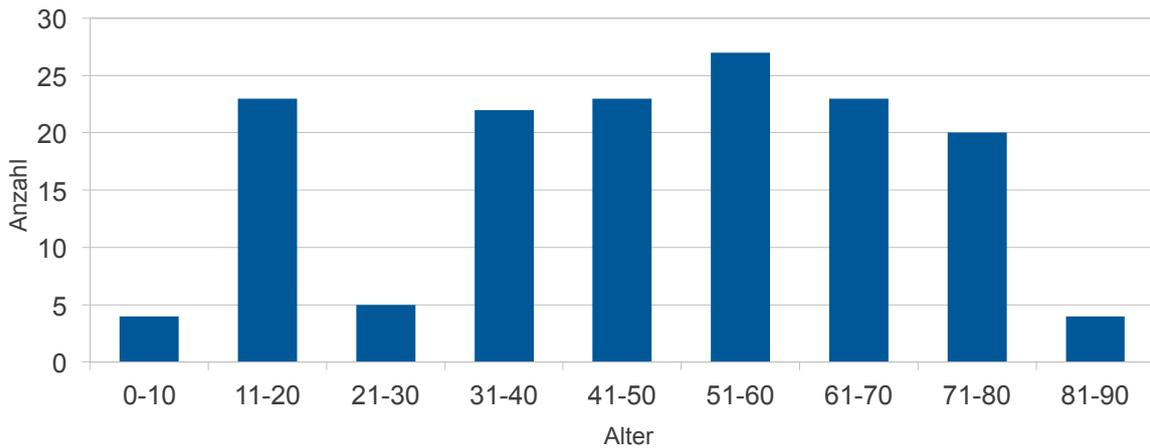


Abbildung 16: Altersverteilung der "Norm-Gruppe"

### 8.1.1 Einfluss des Alters auf die RNFL-Dicke

Das Alter der Patienten hat insgesamt, wie angenommen, einen großen Einfluss auf die Dicke der retinalen Nervenfaserschicht. Es lässt sich schlussfolgern, dass mit höherem Alter die RNFL-Dicke tendenziell leicht abnimmt. Vereinzelt Ausreißer in der Auswertung sind auf beginnende Erkrankungen des anderen Auges der Patienten, welches nicht ausgewertet wurde, zurückzuführen.

#### **RNFL-Global**

Der Einfluss des Alters auf die RNFL-Dicke im globalen Sektor stellt sich als schwach heraus (s. Abb. 17). Es lässt sich jedoch ableiten, je älter die Patienten, desto - geringfügig - dünner die globale RNFL-Dicke. Dies bestätigt ein negativer Korrelationskoeffizient von **R= - 0,28** ( $p < 0.001$ ).

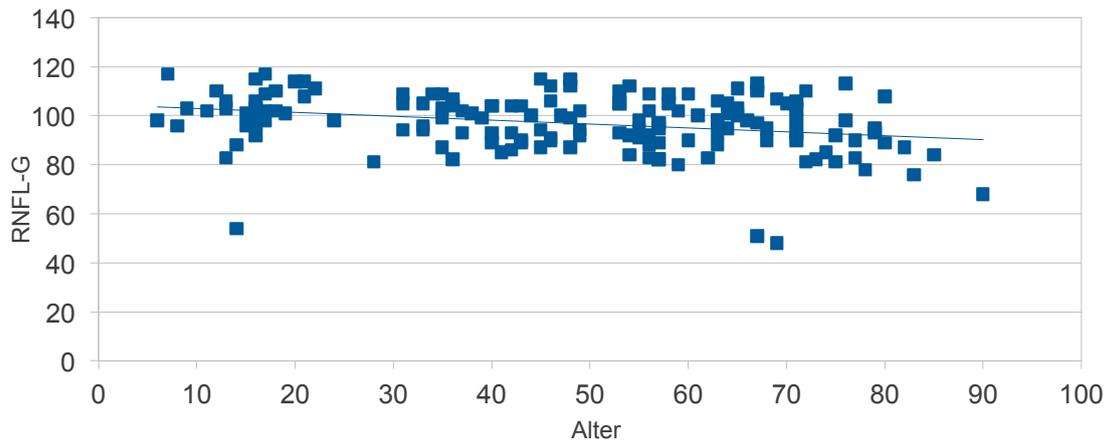


Abbildung 17: Korrelation Alter/RNFL-Global

### **RNFL-Temporal**

Der temporale Sektor der RNFL-Dicke zeigt keinerlei lineare Korrelation mit dem Alter der Patienten (s. Abb. 18). Bestätigt durch  $R= 0,01$ . Es liegt keine statistische Signifikanz vor ( $p < 0.91$ ). Dies beweist jedoch nicht, dass nicht doch ein Zusammenhang zwischen Alter und temporaler RNFL-Dicke besteht, jedoch kein linearer Zusammenhang (s. Kap. 4.4).

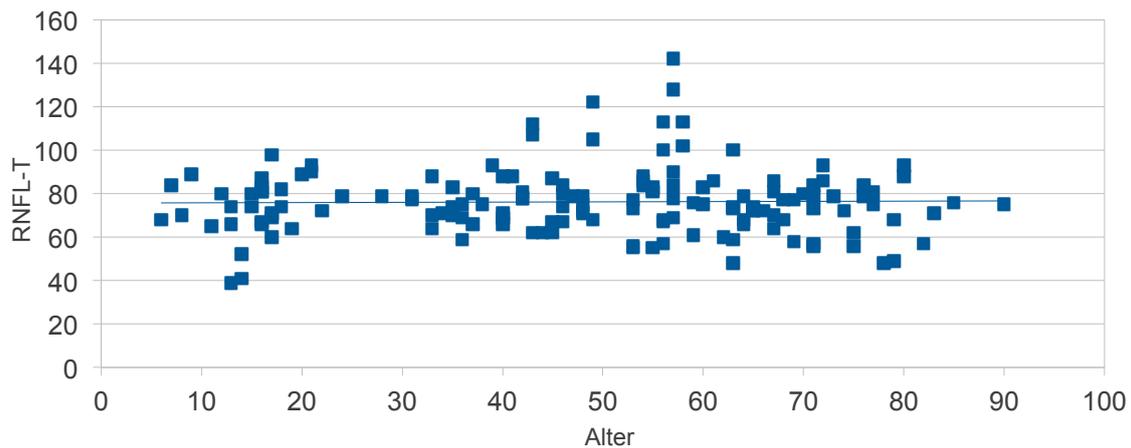


Abbildung 18: Korrelation Alter/RNFL-Temporal

### RNFL-Temporal-Inferior (Abb.19)

Es besteht eine sehr mäßige Tendenz zur Abnahme der temporal-inferioren RNFL-Dicke mit Zunahme des Alters ( $R = -0,26$ ). ( $p < 0.01$ )

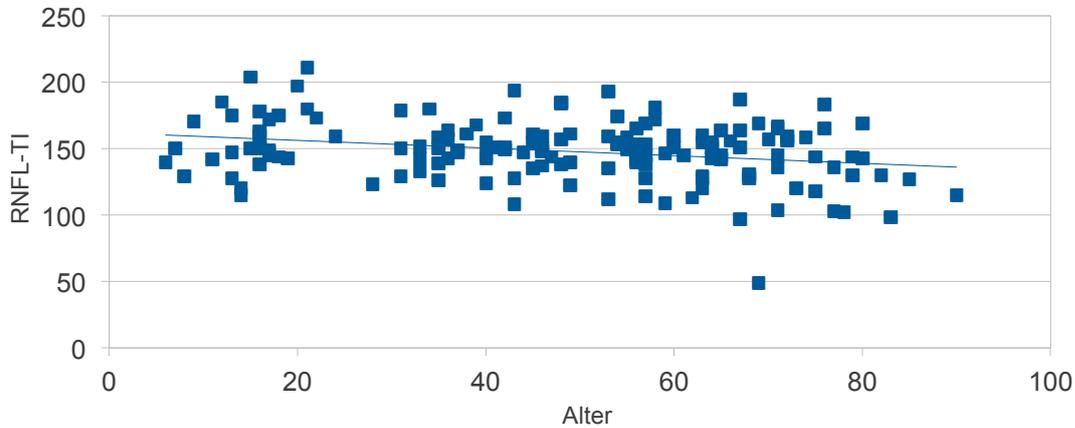


Abbildung 19: Korrelation Alter/RNFL-Temporal Inferior

### RNFL-Temporal-Superior (Abb. 20)

Im temporal-superioren Bereich der retinalen Nervenfaserschicht zeigt sich die stärkste lineare Korrelation von allen gemessenen Sektoren mit Zunahme des Alters.  $R = -0,32$  ( $p < 0.01$ ). Somit geht die RNFL-Dicke im temporal-superioren Bereich signifikant mit dem Alter zurück.

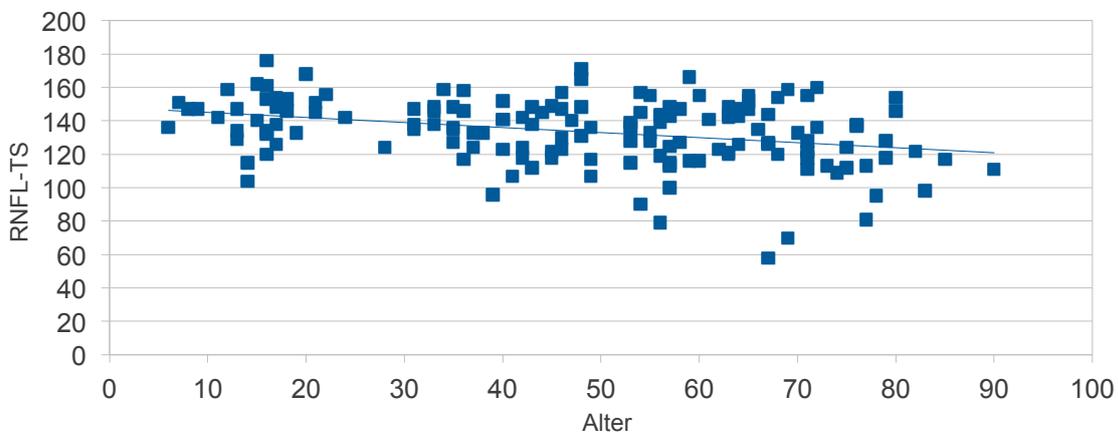


Abbildung 20: Korrelation Alter/RNFL-Temporal Superior

### RNFL-Nasal (Abb.21)

Der nasale Sektor der RNFL-Schicht wird nur geringfügig durch das Alter der Patienten beeinflusst. Der lineare Korrelationskoeffizient ergab  $R = -0,13$ . Es liegt keine statistische Signifikanz vor ( $p < 0,12$ ).

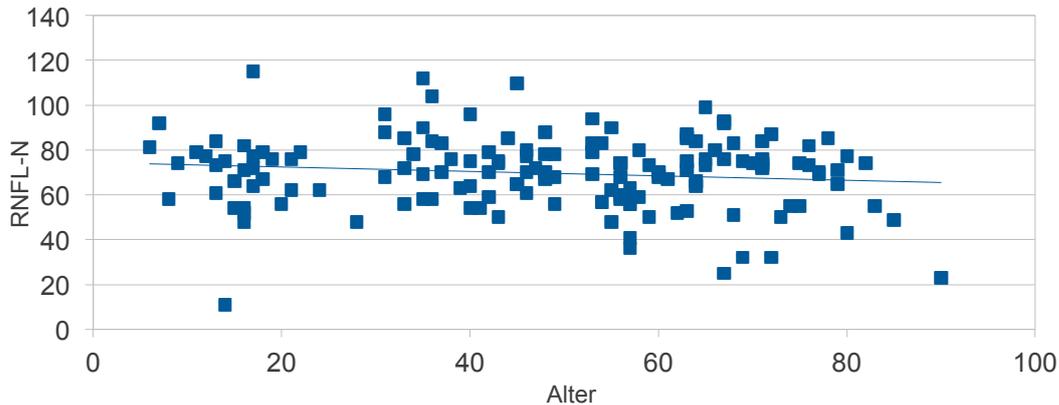


Abbildung 21: Korrelation Alter/RNFL-Nasal

### RNFL-Nasal-Inferior (Abb.22)

Auch im nasal-inferiorem Bereich der retinalen Nervenfaserschicht zeigt sich kaum ein Zusammenhang mit dem Alter der Patienten.  $R = -0,18$  ( $p < 0,1$ ). Es liegt keine statistische Signifikanz vor.

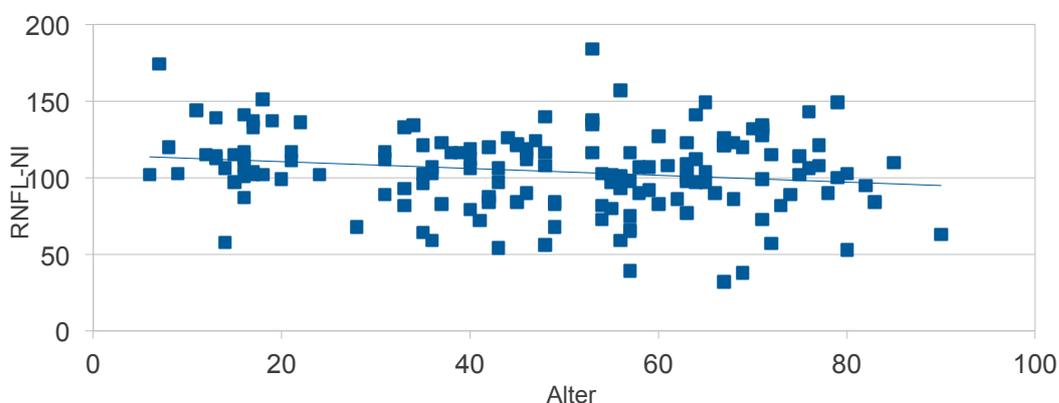


Abbildung 22: Korrelation Alter/RNFL-Nasal Inferior

### RNFL-Nasal-Superior (Abb.23)

Der Einfluss des Alters auf die RNFL-Dicke im nasal-superioren Bereich erweist sich mit einem Korrelationskoeffizienten von **R= -0,25** ( $p < 0.01$ ) als schwach.

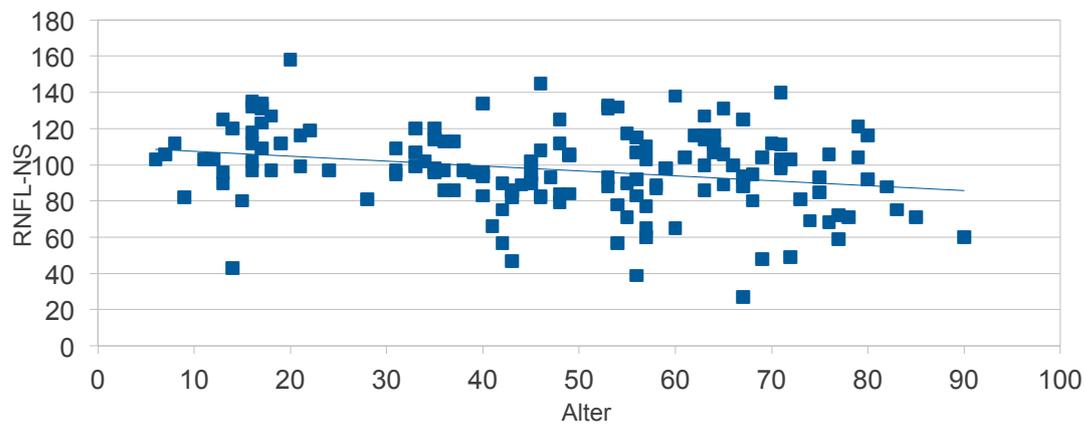


Abbildung 23: Korrelation Alter/RNFL-Nasal Superior

### 8.1.2 Einfluss des Alters auf die Retina-Dicke des Fundus

Der Einfluss des Alters auf die Retinadicke war mäßig. Im „superioren“ Bereich konnte jedoch eine signifikante Abnahme der Retinadicke mit höherem Alter festgestellt werden.

#### Bereich: Foveal

Im fovealen Bereich der Retinadicke erkennt man eine schwache negative lineare Korrelation mit dem Alter des Patienten (s. Abb.24). Je älter der Patient, desto -mäßig-dünner die foveale Retinadicke. **R= -0,22** ( $p < 0.01$ ).

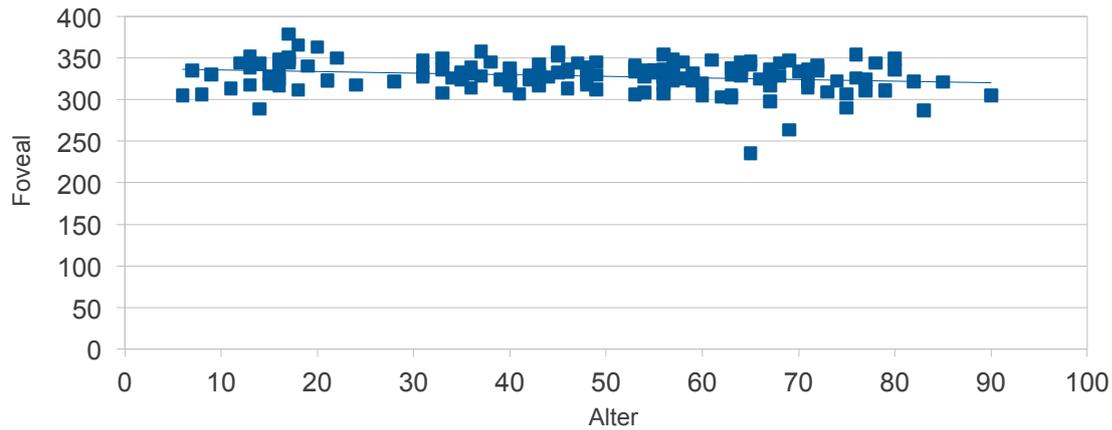


Abbildung 24: Korrelation Alter/ Retinafundusdicke Foveal

### **Bereich: Superior**

Die Dickenmessung im „superioren“ Bereich der Retina ist vom Alter der Patienten abhängig (s. Abb.25). Dies beweist ein negativer linearer Korrelationskoeffizient von **R= -0,37** ( $p < 0.0001$ ). Insgesamt lässt sich davon ableiten, dass die Retinadicke im „superioren“ Bereich, oberhalb der Papille, mit dem Alter des Patienten signifikant abfällt.

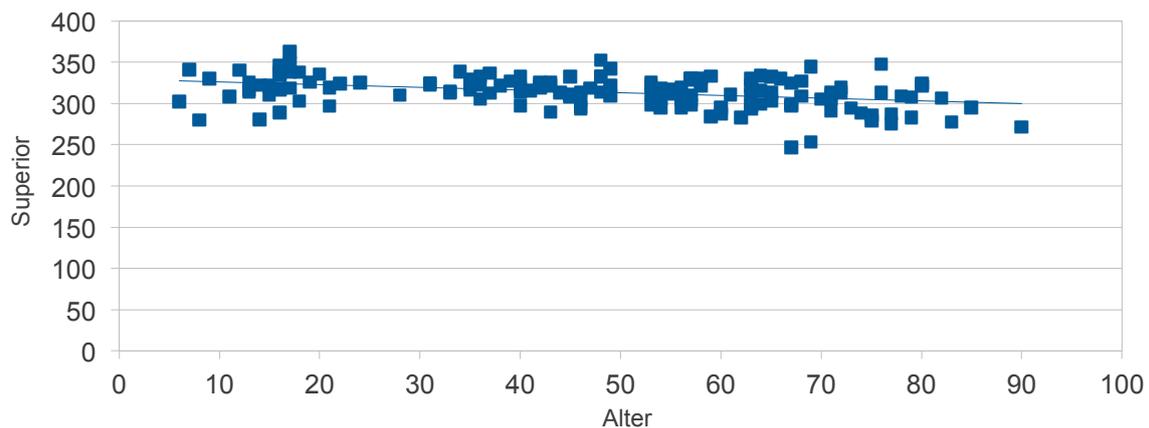


Abbildung 25: Korrelation Alter/ Retinafundusdicke Superior

## **Bereich: Inferior**

Die Dicke des „inferioren“ Bereiches der Retina nimmt mit höherem Alter der Patienten ab (s. Abb.26). Dies belegt der lineare Korrelationskoeffizient von  $R = -0,27$  ( $p < 0.001$ ).

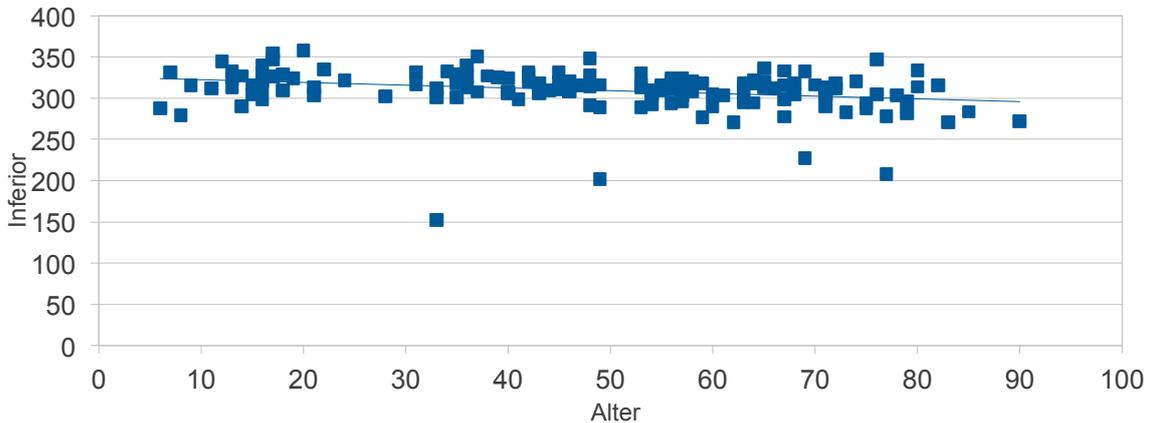


Abbildung 26: Korrelation Alter/Retinafundusdicke Inferior

### **8.1.3 Gesamtvergleich der RNFL-Dicke und Retinadicke des Fundus in verschiedenen Altersgruppen**

Es stellte sich heraus, dass in den meisten RNFL-Bereichen so wie im Retinafundusbereich zwischen den einzelnen Altersgruppen (Alter in Lebensjahren: 0-15, 16-35, 36-50, 51-70, 71-90) signifikante Unterschiede ( $p < 0.05$ ) vorliegen. Nur im temporalen, nasalen und nasal-inferioren RNFL-Bereich lag keine statistische Signifikanz vor. In Tab.2 sind die Mittelwerte, Standardabweichungen und Fallzahlen der verschiedenen Altersgruppierungen in den jeweiligen RNFL- und Retinafundusbereichen dargestellt.

Tabelle 2: Vergleich der Mittelwerte der RNFL-Dicke und Retinafundusdicke nach Altersgruppen (ANOVA)

RNFL-Bereich/ Retinafundusbereich	Altersgruppe (Jahre)	Fallzahl	Mittelwert ( $\mu\text{m}$ )	Standardabweichung	Standardfehler	95 % Konfidenzintervall für Mittelwert		Minimum	Maximum
						Untergrenze	Obergrenze		
RNFL-G	0-15	13	96.69	15.521	4.305	87.31	106.07	54	117
	16-35	30	102.90	8.462	1.545	99.74	106.06	81	117
	36-50	34	97.79	8.940	1.533	94.67	100.91	82	115
	51-70	50	95.80	12.999	1.838	92.11	99.49	48	113
	71-90	24	90.96	11.423	2.332	86.13	95.78	68	113
RNFL-T	0-15	13	67.85	15.545	4.311	58.45	77.24	39	89
	16-35	30	77.00	9.348	1.707	73.51	80.49	60	98
	36-50	34	78.56	14.884	2.553	73.37	83.75	59	122
	51-70	50	78.16	18.372	2.598	72.94	83.38	48	142
	71-90	24	72.54	13.289	2.713	66.93	78.15	48	93
RNFL-TS	0-15	13	139.46	16.348	4.534	129.58	149.34	104	162
	16-35	30	143.90	13.034	2.380	139.03	148.77	120	176
	36-50	34	134.09	17.509	3.003	127.98	140.20	96	171
	51-70	50	131.12	22.420	3.171	124.75	137.49	58	166
	71-90	24	122.75	19.324	3.944	114.59	130.91	81	160
RNFL-TI	0-15	13	150.38	26.437	7.332	134.41	166.36	115	204
	16-35	30	156.53	20.829	3.803	148.76	164.31	123	211
	36-50	34	150.97	17.801	3.053	144.76	157.18	108	194
	51-70	50	145.74	24.307	3.438	138.83	152.65	49	193

	71-90	24	138.21	24.121	4.924	128.02	148.39	98	183
<b>RNFL-N</b>	0-15	13	68.08	20.230	5.611	55.85	80.30	11	92
	16-35	30	73.13	16.636	3.037	66.92	79.35	48	115
	36-50	34	72.88	13.629	2.337	68.13	77.64	50	110
	51-70	50	68.00	16.313	2.307	63.36	72.64	25	99
	71-90	24	65.33	16.696	3.408	58.28	72.38	23	87
	<b>RNFL-NS</b>	0-15	13	95.62	21.352	5.922	82.71	108.52	43
16-35		30	111.87	16.243	2.966	105.80	117.93	81	158
36-50		34	93.53	19.602	3.362	86.69	100.37	47	145
51-70		50	95.46	25.078	3.547	88.33	102.59	27	138
71-90		24	88.96	22.231	4.538	79.57	98.35	49	140
<b>RNFL-NI</b>		0-15	13	115.38	27.223	7.550	98.93	131.84	58
	16-35	30	110.33	21.408	3.909	102.34	118.33	64	151
	36-50	34	100.38	22.367	3.836	92.58	108.19	54	140
	51-70	50	101.50	29.461	4.166	93.13	109.87	32	184
	71-90	24	102.08	25.680	5.242	91.24	112.93	53	149
	<b>Inferior</b>	0-15	13	313.5515	19.44514	5.39311	301.8010	325.302 1	278.83
16-35		30	317.4997	34.73307	6.34136	304.5301	330.469 2	151.67	358.00
36-50		34	313.7206	23.98105	4.11272	305.3532	322.088 0	202.50	350.17
51-70		50	307.3934	18.12742	2.56360	302.2416	312.545 2	227.33	335.83
71-90		24	297.8329	27.01120	5.51364	286.4271	309.238 7	207.83	347.17
<b>Superior</b>	0-15	13	314.615	19.1345	5.3069	303.053	326.178	279.5	340.7

	16-35	30	324.400	15.3834	2.8086	318.656	330.144	288.7	362.8
	36-50	34	318.608	13.9554	2.3933	313.738	323.477	289.7	352.2
	51-70	50	309.797	19.0741	2.6975	304.376	315.218	246.7	344.7
	71-90	24	301.048	18.4998	3.7763	293.237	308.860	270.8	347.8
Foveal	0-15	13	324.7023	18.31472	5.07959	313.6348	335.769 8	289.06	352.31
	16-35	30	336.6433	16.51449	3.01512	330.4767	342.809 9	308.25	378.63
	36-50	34	330.8791	12.56006	2.15403	326.4967	335.261 5	307.06	358.06
	51-70	50	325.9914	21.04673	2.97646	320.0100	331.972 8	235.31	354.00
	71-90	24	322.1842	16.96709	3.46339	315.0196	329.348 7	287.31	353.88

## 8.2 Refraktionsfehler in der Norm-Gruppe

Es wurden insgesamt in die „Norm-Gruppe“ 284 Augen mit einem Refraktionsfehler von -9,75 bis +7 dpt eingeschlossen. Es wurde jedoch in einem gesonderten Test beurteilt, ob ein signifikanter Unterschied der Ergebnisse auftritt, wenn diese hohen Dioptrienwerte in die „Norm-Gruppe“ eingeschlossen werden oder nur Werte in einem Bereich von -4 und +4 dpt ausgewertet werden. Es wurde hierbei nur im nasal-superioren und nasal-inferioren Bereich der retinalen Nervenfaserschicht ein geringer Unterschied der Korrelationsergebnisse festgestellt, der sich statistisch nicht signifikant auswirkte und somit alle Refraktionsanomalien von -9,75 bis +7 Dioptrien in die „Norm-Gruppe“ eingeschlossen werden konnten.

Im Mittel liegt der sphärische Refraktionsfehler der Patienten in der „Norm-Gruppe“ bei -0,5 dpt. Insgesamt liegt der Refraktionsfehler bei 251 Augen zwischen -4 und +4 dpt. Bei 25 Augen liegt der Refraktionsfehler zwischen -4,25 und -7dpt und bei

lediglich 4 Augen zwischen -7,25 und -9,75 dpt. Eine Hyperopie (Weitsichtigkeit) mit > +4 dpt besteht bei 4 Patienten.

### 8.2.1 Einfluss des Refraktionsfehlers auf die RNFL-Dicke

Den stärksten Einfluss der Refraktionsanomalien der Patienten auf die Dicke der retinalen Nervenfaserschicht besteht im nasal-inferioren Bereich. Hier lässt sich feststellen, dass Patienten mit Hyperopie (n=164) eine dickere retinale Nervenfaserschicht im nasal-inferioren Bereich aufweisen als Patienten mit einer Myopie (Kurzichtigkeit) (n=120). Ebenso der nasale und nasal-superiore Bereich zeigt eine relativ hohe lineare Korrelation mit höheren Refraktionsfehlern der Patienten. Daraus könnte sich ableiten, dass die retinale Nervenfaserschicht im nasalen, nasal-inferioren sowie nasal-superioren Bereich bei hyperopen Augen tendenziell dicker ist als bei myopen Augen.

Im temporalen (R = 0,26), temporal-superioren (R = 0,22) und temporal-inferioren (R = 0,23) Bereich besteht insgesamt nur eine geringe lineare Korrelation mit der Höhe des Refraktionsfehlers der Patienten.

Der globale Sektor zeigt wiederum einen stärkeren Zusammenhang mit Zunahme des Refraktionsfehlers (R = 0,38).

Vereinzelte Ausreißer in den Graphiken stammen von Patienten (5 Patienten), die auf dem jeweilig anderem Auge (den „Krankheits-Befunden“ zugeordnet) eine Optikopathie aufwiesen. Demzufolge ist in den vorliegenden Fällen das gesunde Auge schon „mitbetroffen“ und sollte im Nachhinein ausgeschlossen werden.

#### **RNFL-Global** (Abb.27)

Linearer Korrelationskoeffizient **R= 0,38** (p < 0.0001)

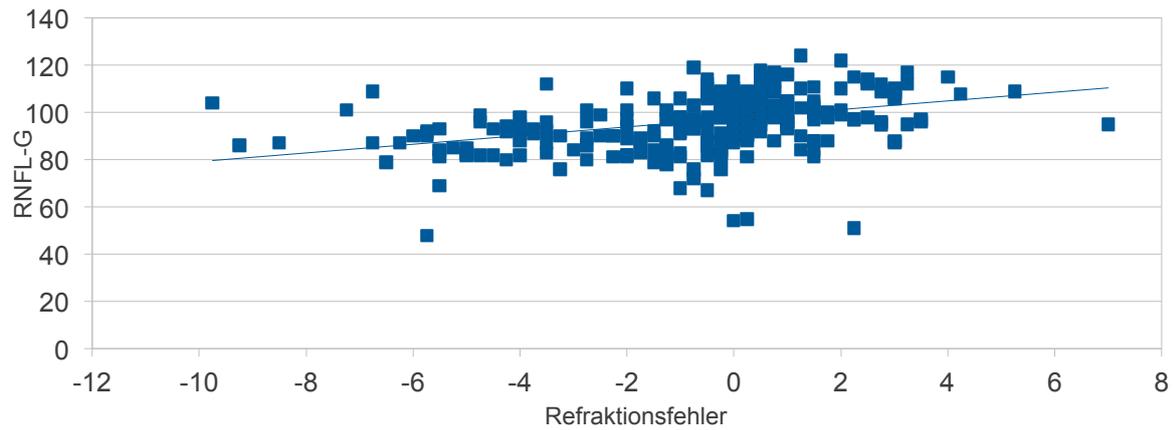


Abbildung 27: Korrelation Refraktionsfehler/RNFL-Global

### RNFL-Nasal (Abb.28)

Linearer Korrelationskoeffizient **R= 0,39** ( $p < 0.0001$ )

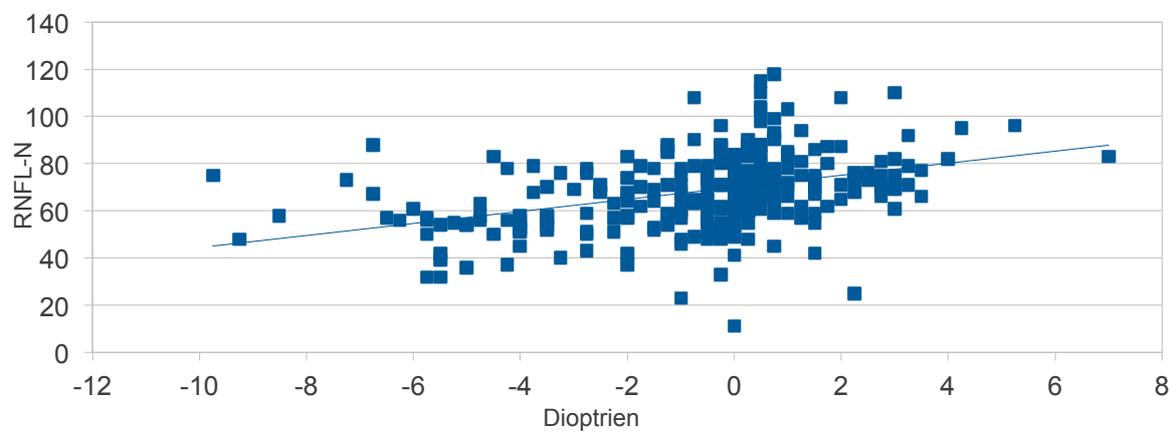


Abbildung 28: Korrelation Refraktionsfehler/RNFL-Nasal

### RNFL-Nasal-Superior (Abb.29)

Linearer Korrelationskoeffizient **R= 0,41** ( $p < 0.0001$ )

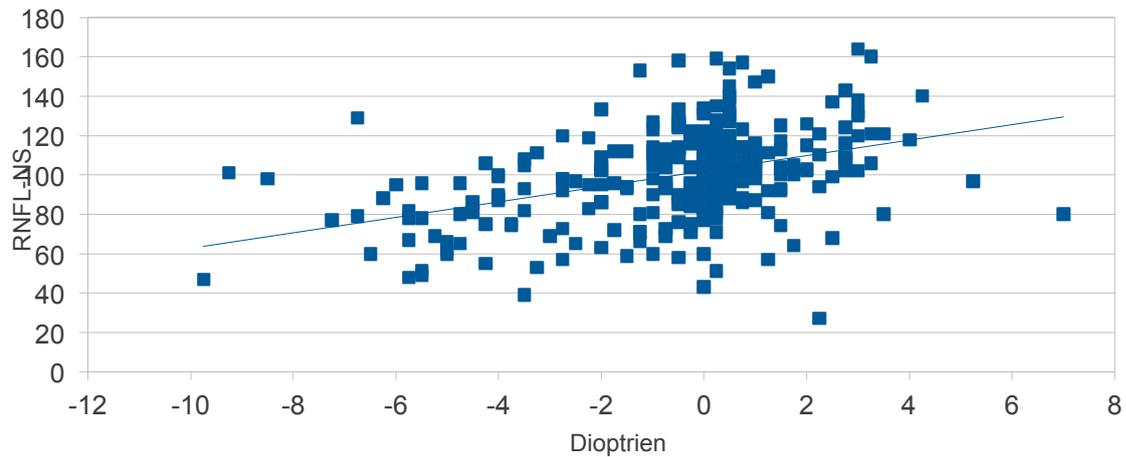


Abbildung 29: Korrelation Refraktionsfehler/RNFL-Nasal Superior

### RNFL-Nasal-Inferior (Abb.30)

Mit einem linearem Korrelationskoeffizient von **R= 0,47** ( $p < 0.0001$ ) zeigt sich ein sehr starker Einfluss der Refraktion auf den nasal-inferioren Bereich der retinalen Nervenfaserschichtdicke.

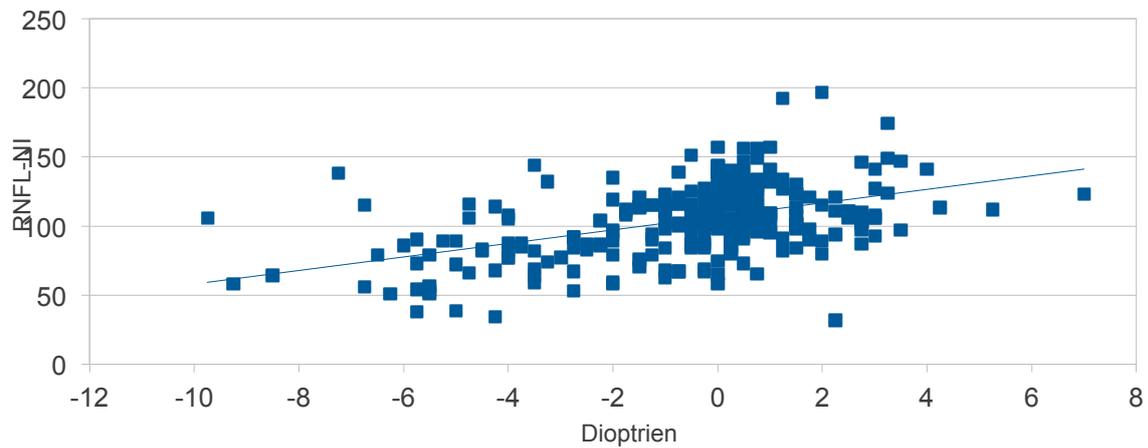


Abbildung 30: Korrelation Refraktionsfehler/RNFL-Nasal Inferior

## 8.2.2 Einfluss des Refraktionsfehlers auf die Retina-Dicke des Fundus

Es fand sich kein statistisch signifikanter linearer Zusammenhang zwischen dem Refraktionsfehler der Patienten und der Dicke der Retina im „superioren“, „inferioren“ und „fovealen“ Bereich in unserer „Norm-Gruppe“ ( $p = 0.13$ ). Der lineare Korrelationskoeffizient liegt in allen Bereichen unter 0,1.

## 8.3 Papillengröße in der Norm-Gruppe

Bei 194 Augen der Norm-Gruppe liegt die Papillenfläche zwischen  $1,7\text{mm}^2$  und  $2,7\text{mm}^2$ , welche als „normal“ eingestuft wurde. Die restlichen 106 Augen zeigen einen sehr kleinen ( $<1,7\text{mm}^2$ ) oder sehr großen ( $>2,7\text{mm}^2$ ) Sehnervenkopf.

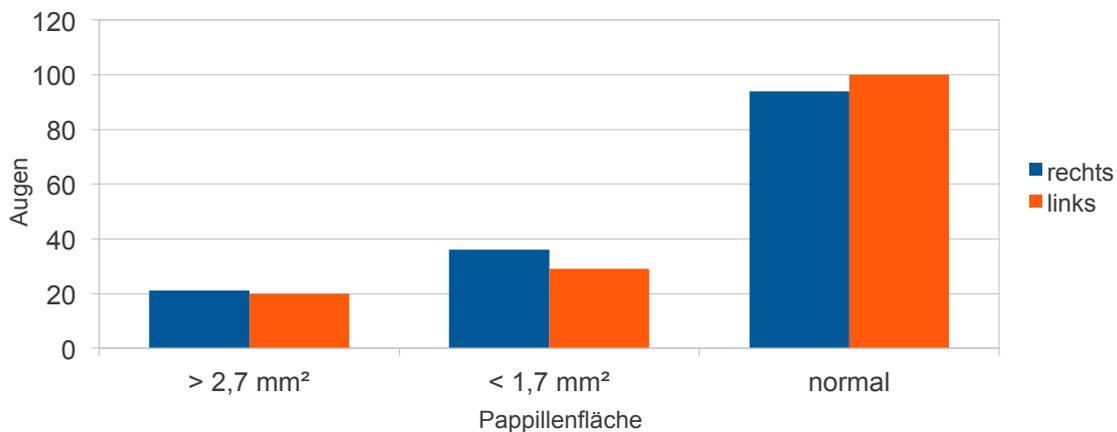


Abbildung 31: Größeneinteilung der Papille in der "Norm-Gruppe"

### 8.3.1 Einfluss der Papillengröße auf die RNFL-Dicke

Der größte Einfluss der Papillengröße auf die Dicke der retinalen Nervenfaserschicht besteht im nasalen Bereich. Ebenso der nasal-inferiore und nasal-superiore Bereich

zeigt eine schwache positive lineare Korrelation der RNFL-Dicke mit größeren Papillenwerten.

In den temporalen Bereichen stellt sich der größte Einfluss der Papillengröße auf die retinale Nervenfaserschichtdicke im temporal-superioren Bereich ( $R = 0,27$ ) heraus. Die Korrelation der Papillengröße mit der temporal-inferioren RNFL-Dicke erweist sich als sehr schwach mit  $R = 0,16$  ( $p < 0.01$ ). Der temporale Bereich zeigt sogar eine schwache negative lineare Korrelation der RNFL-Dicke mit Zunahme der Papillengröße mit  $R = -0,17$  ( $p < 0.01$ ). Dies könnte darauf hindeuten, dass Patienten mit einem sehr großen Sehnervenkopf tendenziell eine dünnere retinale Nervenfaserschicht im temporalen Sektor aufweisen als Patienten mit einem kleinen Sehnervenkopf.

In den meisten RNFL-Sektoren (RNFL-G, RNFL-TS, RNFL-N, RNFL-NS) zeigt sich bei sehr kleinen Papillengrößen ( $< 1,5\text{mm}^2$ ) eine signifikante Reduktion der RNFL-Dicke.

### **RNFL-Global**

Es zeigt sich eine positive Korrelation der Papillengröße mit der globalen RNFL-Dicke bei  **$R = 0,26$**  ( $p < 0.0001$ ), diese waren hochsignifikant verändert (s. Abb.32). Es zeigt sich in der Norm-Gruppe, dass sehr kleine Papillen  $< 1,5\text{mm}^2$  auch eine moderat dünnere globale RNFL-Dicke aufweisen.

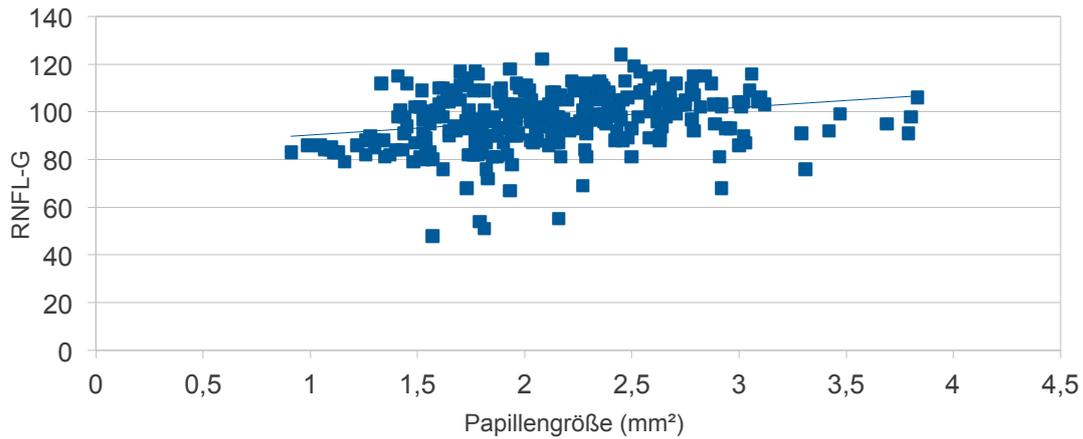


Abbildung 32: Korrelation Papillengröße/RNFL-Global

### RNFL-Nasal (Abb.33)

Mit Zunahme der Papillengröße zeigt sich eine signifikant dickere retinale Nervenfaserschicht im nasalen Bereich mit  $R = 0,30$  ( $p < 0.0001$ ). Bei sehr großen Papillen  $> 3,2\text{mm}^2$  nimmt die RNFL-Dicke im nasalen Bereich wieder leicht ab.

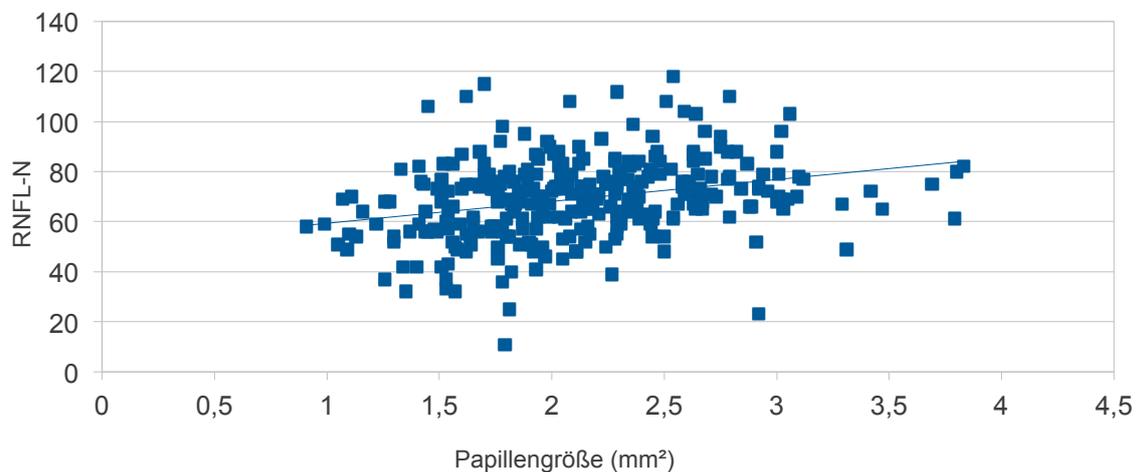


Abbildung 33: Korrelation Papillengröße/RNFL-Nasal

### RNFL-Nasal-Superior (Abb.34)

Linearer Korrelationskoeffizient von  $R = 0,23$  ( $p < 0.01$ ). Auch hier lässt sich feststellen, dass Patienten mit einem kleinen Sehnervenkopf ( $< 1,5\text{mm}^2$ ) tendenziell eine dünnere retinale Nervenfaserschicht im nasal-superioren Bereich aufweisen.

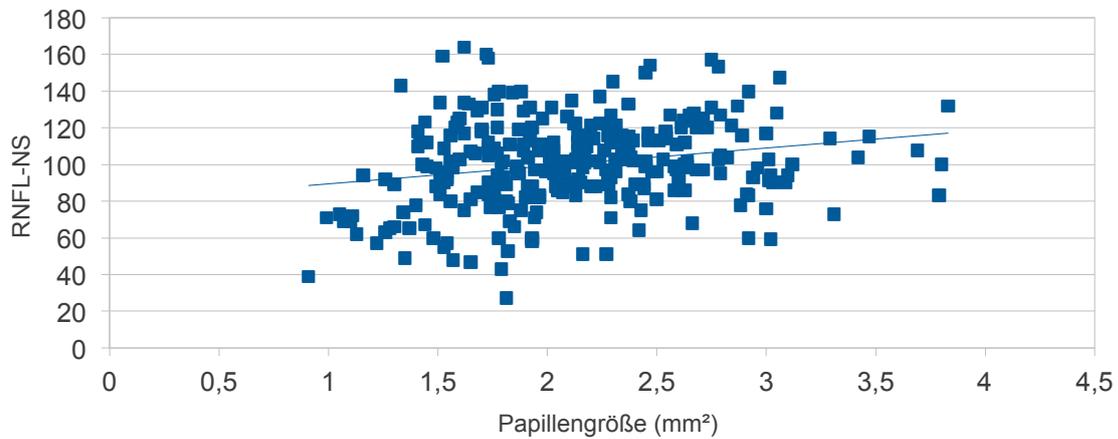


Abbildung 34: Korrelation Papillengröße/RNFL-Nasal Superior

### RNFL-Nasal-Inferior (Abb.35)

Linearer Korrelationskoeffizient  $R = 0,25$  ( $p < 0.01$ ). Es zeigt sich wieder eine leichte Abnahme der RNFL-Dicke im nasal-inferioren Bereich bei extrem großen Papillen  $> 3,2\text{mm}^2$ .

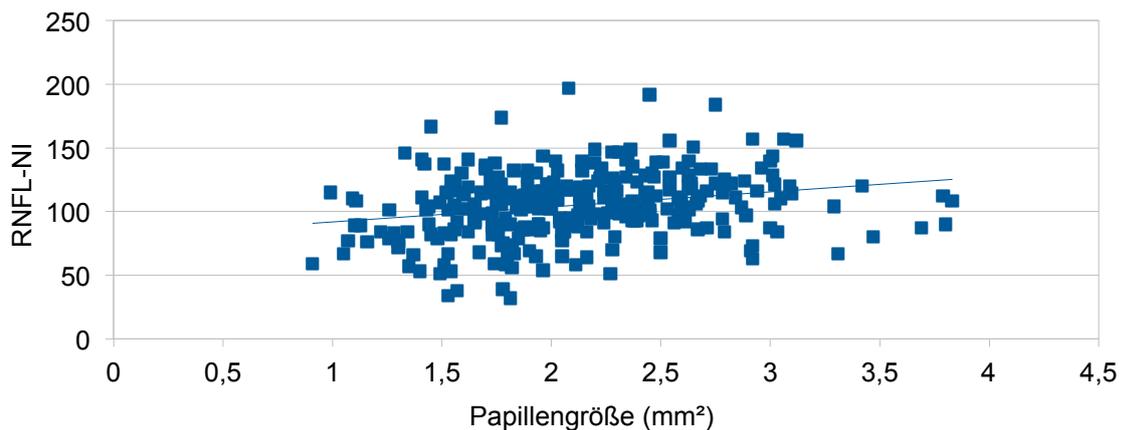


Abbildung 35: Korrelation Papillengröße/RNFL-Nasal Inferior

### RNFL-Temporal-Superior (Abb.36)

Linearer Korrelationskoeffizient  $R = 0,27$  ( $p < 0.0001$ ). Hier zeigt sich ebenfalls eine signifikante Verringerung der RNFL-Dicke im temporal-superioren Bereich bei sehr kleinen Papillenwerten  $< 1,3\text{mm}^2$ .

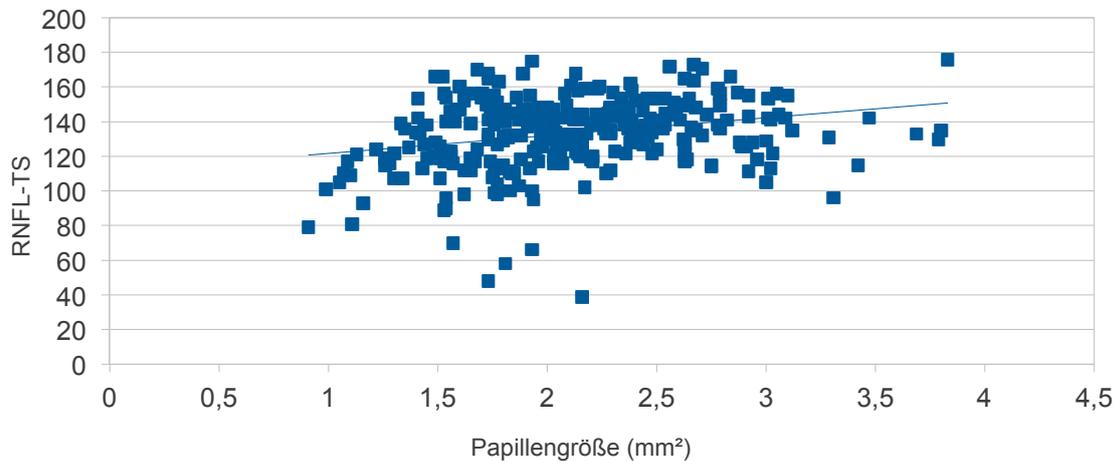


Abbildung 36: Korrelation Papillengröße/RNFL-Temporal Superior

### 8.3.2 Einfluss der Papillengröße auf die Retina-Dicke des Fundus

Die Papillengröße hat keinen Einfluss auf die Retina-Dicke des Fundus. Der lineare Korrelationskoeffizient im „inferioren“ Bereich der Retina ergibt in der „Norm-Gruppe“ einen Wert von  $R = 0,11$  ( $p < 0.05$ ). Dies zeigt, dass kein starker linearer Zusammenhang zwischen Papillengröße und Retinadicke im „inferioren“ Bereich besteht. Ebenso im „superioren“ und „fovealen“ Bereich zeigen sich Werte von  $R < 0,1$  ( $p < 0.08$ ).

### 8.4 Gruppenvergleich der Normwerte mit Krankheitsbefunden

In die Gruppe der Krankheits-Befunde wurden insgesamt 39 Augen von 20 Patienten im Alter von 16 bis 88 Jahren eingeschlossen. Im Mittel lag bei den Patienten die Papillengröße bei  $2,08\text{mm}^2$  und wurde somit als „normal“ eingestuft. Der zylindrische Refraktionsfehler beträgt bei allen „normalen“ Augen  $< -1,5\text{dpt}$  und der Visus mehr als 0,8. Der sphärische Refraktionsfehler ist für jedes untersuchte Auge der erkrankten Patienten mit dazugehörigem Alter und Erkrankung in Tab.3 aufgeführt.

Insgesamt ergaben sich daraus 5 Gruppen (Tab.3):

- 4 Patienten mit arterieller Hypertonie (davon 8 Augen)
- 3 Patienten mit Drusenpapille (davon 6 Augen)
- 3 Patienten mit Neuritis nervi optici (davon 5 Augen)
- 4 Patienten mit Optikusatrophie (davon 8 Augen)  
(3 erworbene Optikusatrophien; eine angeborene Optikusatrophie)
- 6 Patienten mit Glaukom (davon 12 Augen)

**Tabelle 3: Charakteristika der Krankheitsbefunde**

Pat-Nr.	Alter	Refraktion (Sph)	Auge	Erkrankung
1	80	+4.25 -0.25	RA LA	Arterielle Hypertonie
2	74	+0.25 -0.75	RA LA	Arterielle Hypertonie
3	79	+2.75 -1.5	RA LA	Arterielle Hypertonie
4	80	-3.75 +3.5	RA LA	Arterielle Hypertonie
5	38	0 0	RA LA	Drusenpapille
6	16	-0.75 -1.0	RA LA	Drusenpapille
7	36	+1.0 +2.25	RA LA	Drusenpapille
8	30	-1.0 -1.0	RA LA	NNO
9	59	+0.75 +0.5	RA LA	NNO
10	60	+0.25	LA	NNO
11	29	-1.0 -0.75	RA LA	Optikusatrophie

12	40	-5.5 -2.5	RA LA	Optikusatrophie
13	37	-2.25 -9.0	RA LA	Optikusatrophie
14	70	+0.25 +3.75	RA LA	Optikusatrophie
15	54	0 +0.5	RA LA	Glaukom
16	53	+0.25 -2.25	RA LA	Glaukom
17	88	+0.5 -0.75	RA LA	Glaukom
18	77	+2.75 +2.25	RA LA	Glaukom
19	79	+4.5 +4.5	RA LA	Glaukom
20	77	+0.25 0	RA LA	Glaukom

Zunächst wurden die RNFL-Bereiche und die Retinafundusdicke im superioren, inferioren und fovealen Bereich auf signifikante Veränderungen untersucht.

Um einen möglichst genauen Eindruck vom Vergleich der Normwerte mit den Krankheitsbefunden zu erhalten, wurden zwei differenzierte Tests durchgeführt.

Der erste Test beinhaltet alle 300 Normwerte und wird als „große“ Norm-Gruppe bezeichnet. Der zweite Test wurde altersbegrenzt vorgenommen, da das Alter einen signifikanten Einfluss auf die Dicke der retinalen Nervenfaserschicht und die Retinafundusdicke nimmt (s.Kap. 5.1). In dem altersbegrenzten Test wurden 65 Patienten im Alter zwischen 20 und 45 Jahren (n=65) ausgewählt.

In Tabelle 4 sind die jeweiligen Ergebnisse der RNFL-Dickenmessung aufgelistet und für jede Gruppe einzeln dargestellt. Die Ergebnisse des nicht-parametrischen Mann-Whitney-U Tests sind jeweils für den Vergleich der „großen“ Norm-Gruppe mit den Krankheitswerten (n=39) mitangegeben.

**Tabelle 4: RNFL-Werte der Norm-Gruppen/Krankheitsbefunde**

RNFL-Bereich	<b>Norm-Gruppe (n=300)</b> MW (µm) +/-SD	Altersbegrenzte Norm-Gruppe (n=65) MW (µm) +/- SD	<b>Krankheits- Befunde (n=39)</b> MW (µm) +/- SD (Sig.)
RNFL-Global	96,7 +/- 11,7	100,2 +/- 8,9	71,8 +/- 13,9 (p<0.0001)
RNFL- Nasal	69,1 +/- 15,9	72,8 +/- 14,4	52,7 +/- 14,3 (p<0.0001)
RNFL-Nasal- Superior	100,4 +/- 23,2	100,6 +/- 22,2	78,9 +/- 22,4 (p<0.0001)
RNFL-Nasal-Inferior	105,1 +/- 25,9	107,4 +/- 24,7	78,7 +/- 20,7 (p<0.0001)
RNFL-Temporal	74,9 +/- 14,9	77,9 +/- 13,2	55,2 +/- 16,7 (p<0.0001)
RNFL-Temporal- Superior	133,2 +/- 20,6	137,8 +/- 17,4	97,4 +/- 26,6 (p<0.0001)
RNFL-Temporal- Inferior	147,1 +/- 22,8	154,2 +/- 20,1	103,7 +/- 26,2 (p<0.0001)

An den Mittelwerten ist ersichtlich, dass es bei allen Variablen deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen gibt. In allen RNFL-Sektoren zeigt sich eine signifikante Reduktion der retinalen Nervenfaserschichtdicke bei den Krankheitsbefunden im Vergleich zu den Normwerten, sowohl in der „großen“ Norm-Gruppe (n=300) als auch in der altersbegrenzten Norm-Gruppe (n=65). Diese Differenzen sind in der „großen“ Norm-Gruppe hochsignifikant verändert (p<0.0001).

Die stärkste Reduktion der retinalen Nervenfaserschichtdicke zeigt sich im temporal-inferioren Bereich im Vergleich beider Normgruppen mit den Krankheitsbefunden. Insgesamt sind alle retinalen Nervenfaserschichtdickenwerte in der „großen“ Norm-Gruppe geringfügig stärker reduziert als in der altersbegrenzten Norm-Gruppe, was nach Korrelationsüberprüfung des Alters auf die RNFL-Dicke zu erwarten war, da die RNFL-Dicke mit höherem Alter signifikant abnimmt (s.Kap.5.1).

Auch in den Bereichen des hinteren Augenabschnittes (Superior, Inferior und Foveal) zeigt sich eine signifikante Abnahme der Netzhautdicke bei den Krankheits-Befunden im Vergleich zu beiden Norm-Gruppen (s.Tab.5).

**Tabelle 5. Retinafundusdickenwerte der Norm-Gruppen/Krankheitsbefunde**

Retinafundus-bereich	<b>Norm-Gruppe (n=300)</b> MW (µm) +/- SD	Altersbegrenzte Norm-Gruppe (n=65) MW (µm) +/- SD	<b>Krankheits-Befunde (n=39)</b> MW (µm) +/- SD (Sig.)
Superior	312,5 +/- 19,9	320,1 +/- 12,3	279,2 +/- 16,2 (p<0.0001)
Inferior	309,6 +/- 25,5	319,1 +/- 12,1	274,2 +/- 18,8 (p<0.0001)
Foveal	328,4 +/- 17,4	333,2 +/- 13,1	303,2 +/- 17,3 (p<0.0001)

In allen drei Bereichen der Retina-Fundusdicke zeigt sich im Vergleich der „großen“ Norm-Gruppe mit den Krankheitsbefunden ein hochsignifikanter Unterschied (p<0.0001 im nicht-parametrischen Mann-Whitney-U Test). Die stärkste Reduktion der retinalen Fundusdicke findet sich im „Inferioren“ Bereich, eine etwas schwächere Dickenabnahme dagegen im „Fovealen“ Bereich.

Die Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests für den Vergleich der altersbegrenzten Normgruppe (n=65) und der Krankheitsbefunde (n=39) ist für jede einzelne RNFL-Schicht und alle drei Retinafundusbereiche in Tabelle 6 dargestellt. Auch hier liegen stets hochsignifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen vor (p<0.001).

**Tabelle 6. Vergleich Gesamt Gesund/Krank im Mann-Whitney-U-Test**

	Mittlerer Rang				
	<b>Gesund</b>	<b>Krank</b>	<b>U-Wert</b>	<b>Effektstärke r</b>	<b>p-Wert</b>

RNFL-G	70,86	21,90	74,000	-0,786	<.001
RNFL-T	66,38	29,36	365,000	-0,594	<.001
RNFL-TS	68,20	26,33	247,000	-0,672	<.001
RNFL-TI	69,65	23,92	153,000	-0,734	<.001
RNFL-N	66,98	28,37	326,500	-0,62	<.001
RNFL-NS	62,22	36,31	636,000	-0,416	<.001
RNFL-NI	65,08	31,53	449,500	-0,539	<.001
Inferior	71,85	20,24	9,500	-0,828	<.001
Superior	71,52	20,81	31,500	-0,814	<.001
Foveal	69,78	23,71	144,500	-0,739	<.001

#### 8.4.1 Vergleich der Normwerte mit Optikopathien und Hypertonie-Patienten

Zusätzlich wurden die einzelnen untersuchten Optikopathien (Glaukom, Drusenpapille, NNO, Optikusatrophie) und Hypertonie-Patienten jeweils mit der Norm-Gruppe verglichen. Es wurden ebenfalls alle RNFL-Bereiche und Retinafundusbereiche auf signifikante Größen-Veränderungen überprüft und im Folgenden einzeln aufgelistet. Die Ergebnisse des Mann-Whitney-U Tests sind jeweils mitangegeben.

#### **RNFL-Global**

Im globalen RNFL-Bereich ergibt sich bei allen Optikopathien und Hypertonie-Patienten eine hochsignifikante Reduktion der retinalen Nervenfaserschicht im Vergleich zu den gesunden Probanden (s.Abb.37).

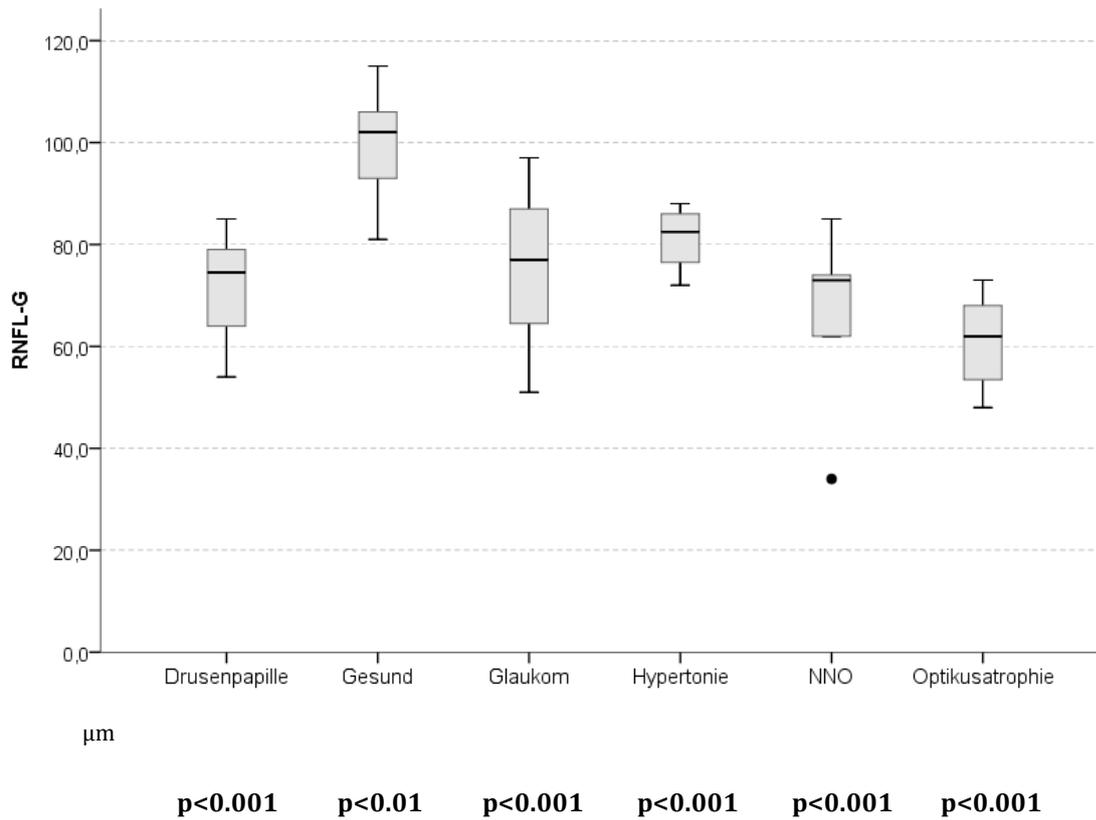


Abbildung 37: Boxplot der globalen RNFL-Schicht im Vergleich Gesund/Krank.

### **RNFL- Temporal**

Die Dicke der retinalen Nervenfaserschicht stellt sich im temporalen Bereich bei allen Optikopathien im Vergleich zur Normgruppe stark signifikant verringert dar (s.Abb.38). Bei Patienten mit Hypertonie zeigt sich keine signifikante Dickenabnahme im temporalen RNFL-Sektor.

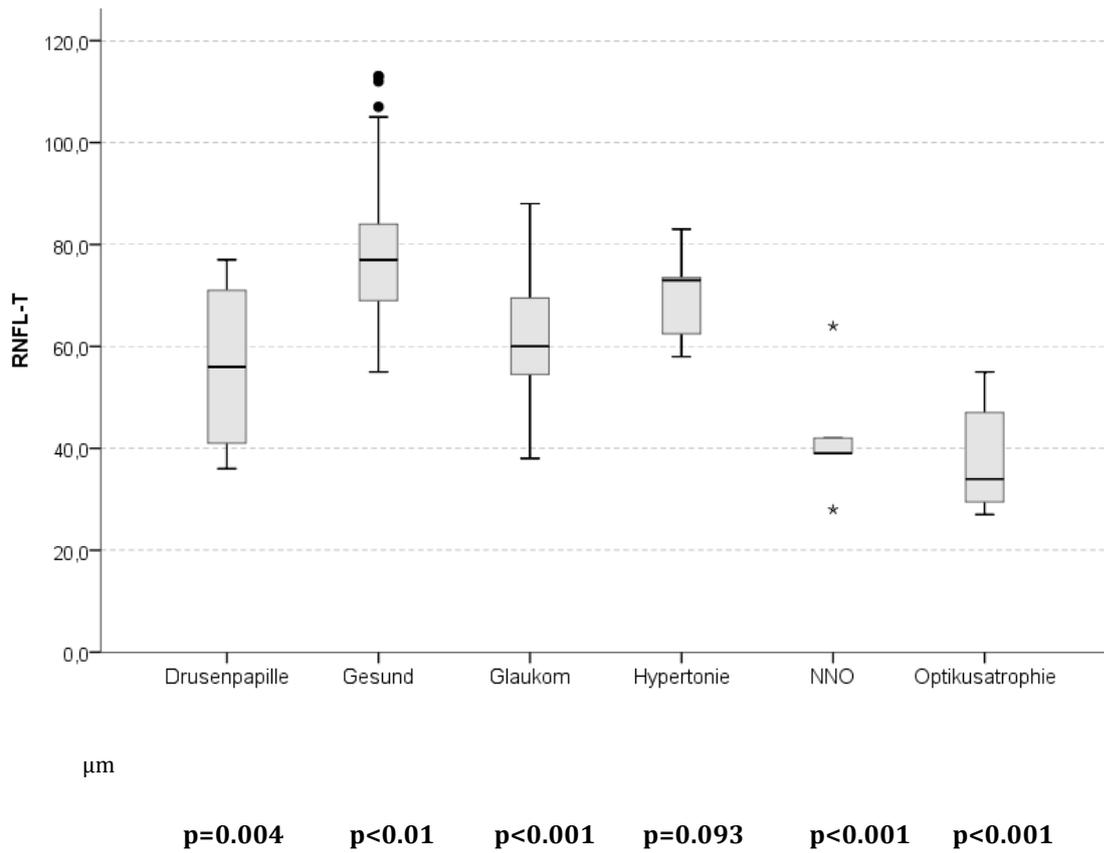


Abbildung 38: Boxplot des temporalen RNFL-Bereichs im Vergleich Gesund/Krank.

### RNFL-Temporal-Superior

Der Temporal-superiore RNFL-Bereich zeigt bei allen Optikopathien und Hypertonie-Patienten im Vergleich zur Normgruppe stark signifikante Veränderungen (s.Abb.39).

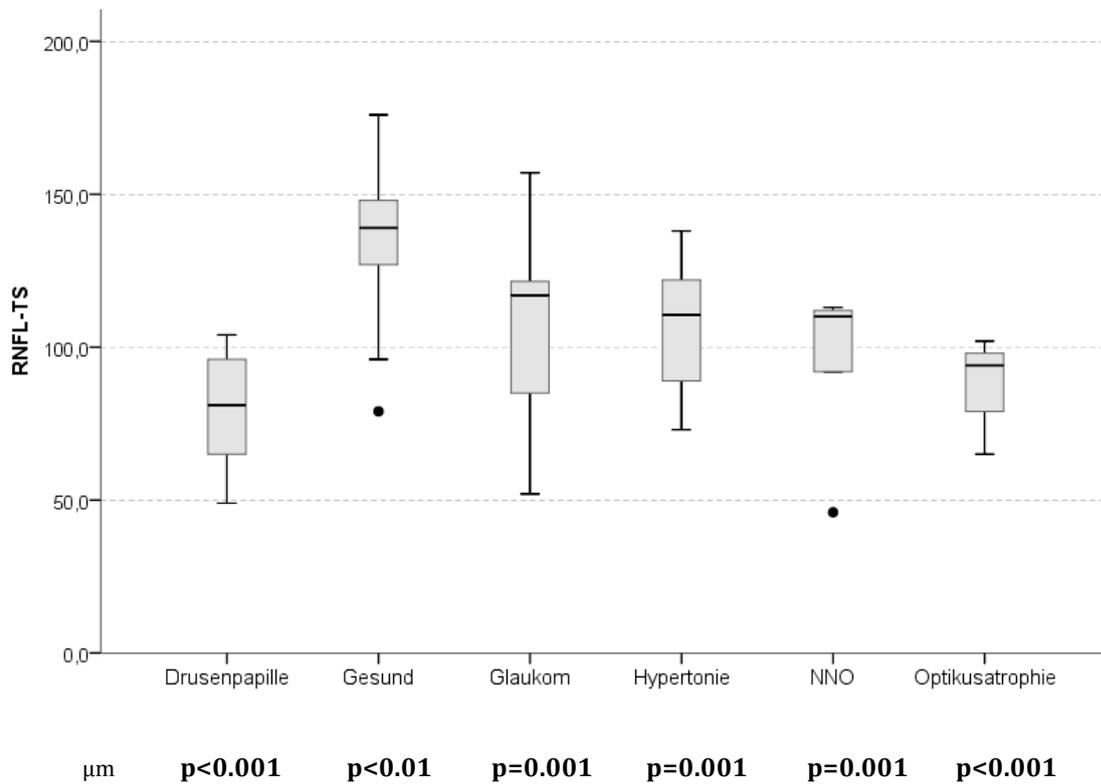


Abbildung 39: Boxplot des temporal-superioren RNFL-Bereichs im Vergleich Gesund/Krank.

### RNFL- Temporal-Inferior

Auch im temporal-inferioren Bereich zeigen sich bei allen Optikopathien und Hypertonie-Patienten stark signifikante Verringerungen der RNFL-Dicke (s.Abb.40).

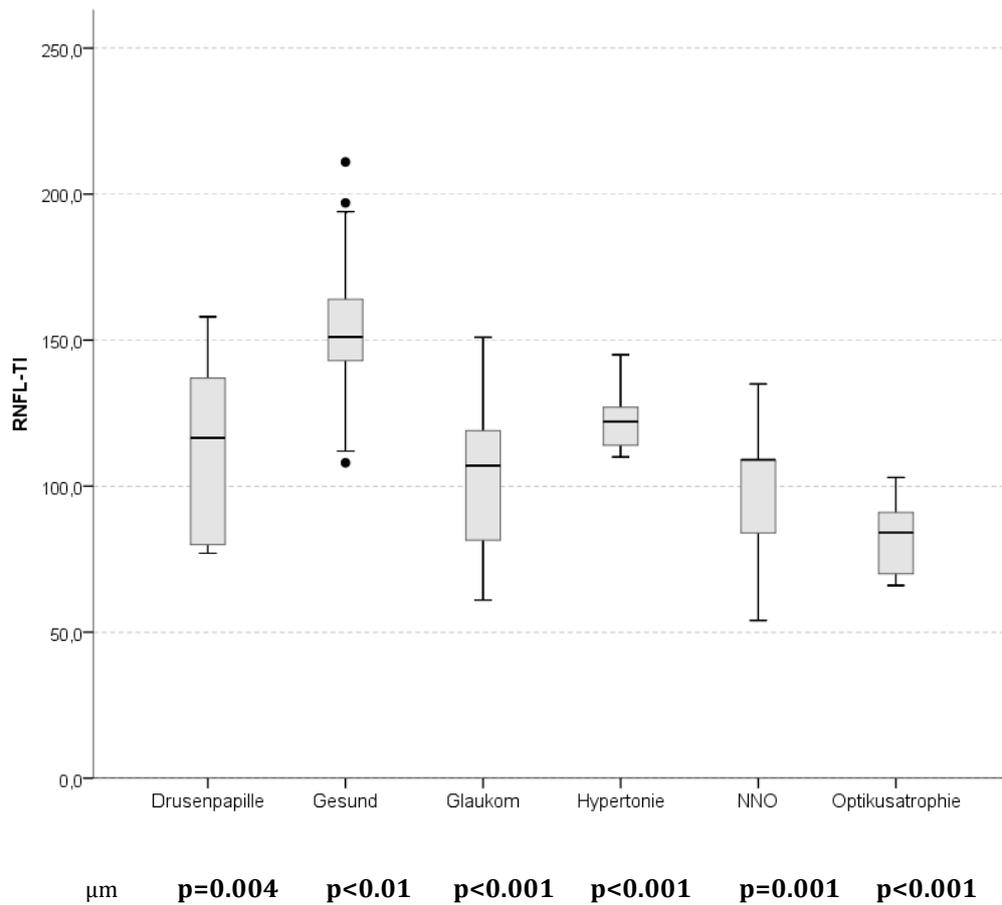


Abbildung 40: Boxplot des temporal-inferioren RNFL-Bereichs im Vergleich Gesund/Krank.

### RNFL-Nasal

Im nasalen Bereich der retinalen Nervenfaserschicht sind bei allen Optikopathien und Hypertonie-Patienten die Dickenwerte im Vergleich zu den Gesunden stark signifikant reduziert (s.Abb.41).

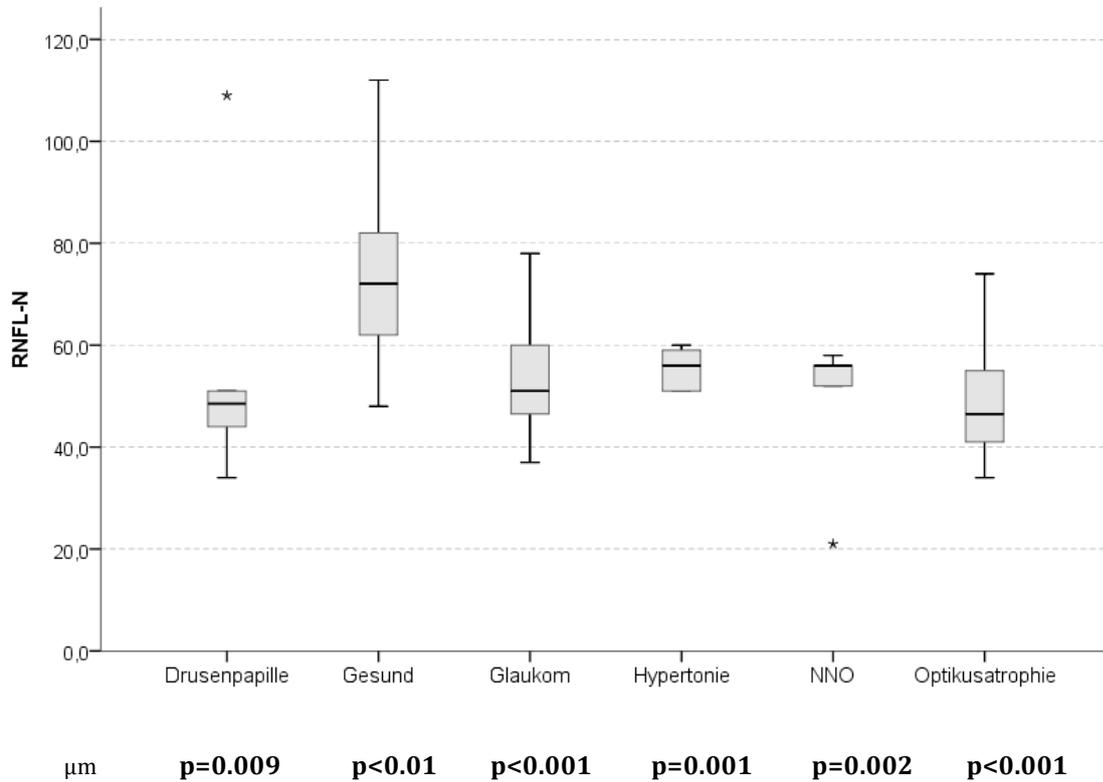


Abbildung 41: Boxplot des nasalen RNFL-Bereichs im Vergleich Gesund/Krank.

### **RNFL- Nasal-Superior**

Bei Hypertonie-Patienten sowie Patienten mit Drusenpapille und Optikusatrophie zeigt sich im nasal-superioren Bereich eine signifikante Dickenabnahme der RNFL-Schicht. Bei Patienten mit Glaukom sowie Neuritis nervi optici dagegen konnte keine signifikante Dickenabnahme festgestellt werden (s.Abb.42), dennoch lassen sich im

Vergleich der Mittelwerte der NNO-Patienten mit der „älteren“ Normgruppe deutliche Größenunterschiede erkennen (NNO: 68,0 +/-27,6µm; Norm: 96,5 +/-24,2µm) (vgl. Tab.11).

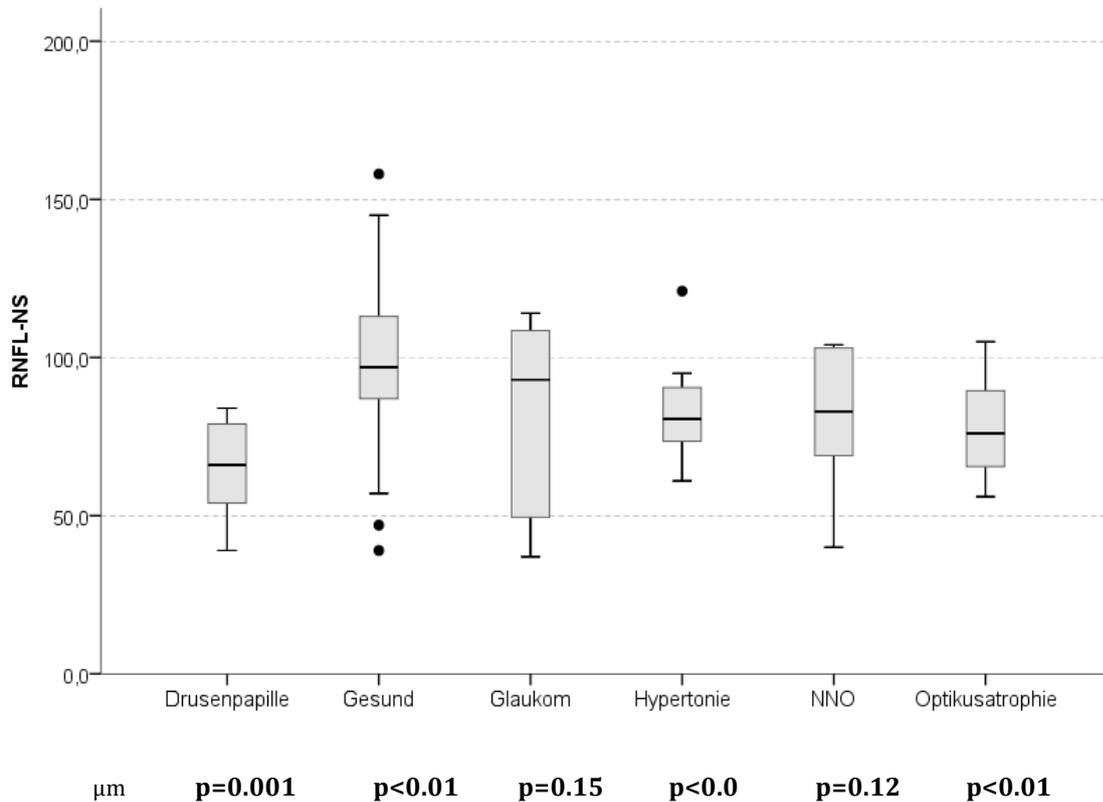


Abbildung 42: Boxplot des nasal-superioren Bereichs im Vergleich Gesund/Krank.

### RNFL-Nasal-Inferior

Im nasal-inferioren Bereich der retinalen Nervenfaserschicht ergibt sich bei allen Optikopathien eine signifikante Verringerung der RNFL-Dicke im Vergleich zur Normgruppe. Ausgenommen sind Patienten mit Drusenpapille, bei denen sich keine signifikante Abnahme der RNFL-Dicke im nasal-inferioren Bereich zeigt (s.Abb.43).

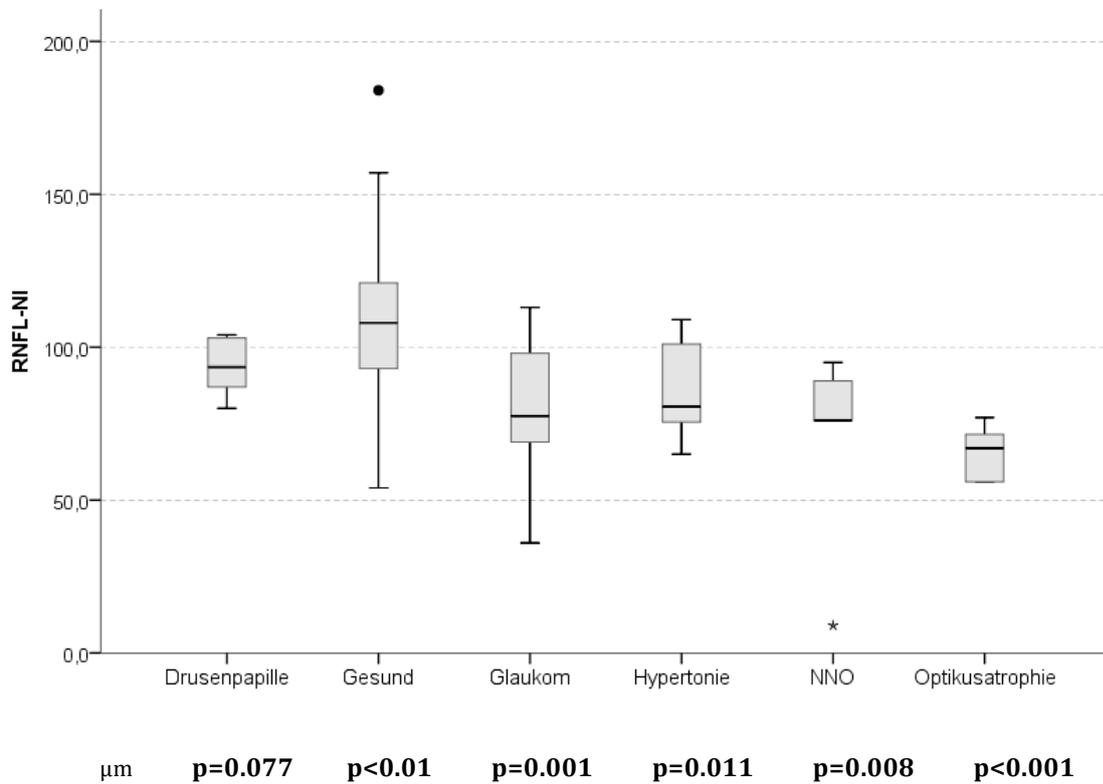


Abbildung 43: Boxplot des nasal-inferioren Bereichs im Vergleich Gesund/Krank.

### **Retinafundusbereich - Inferior**

Die Retinafundusdicke zeigt im inferioren Bereich bei allen Optikopathien und Hypertonie-Patienten hochsignifikante Verringerungen im Vergleich zu den gesunden Probanden (s.Abb.44).

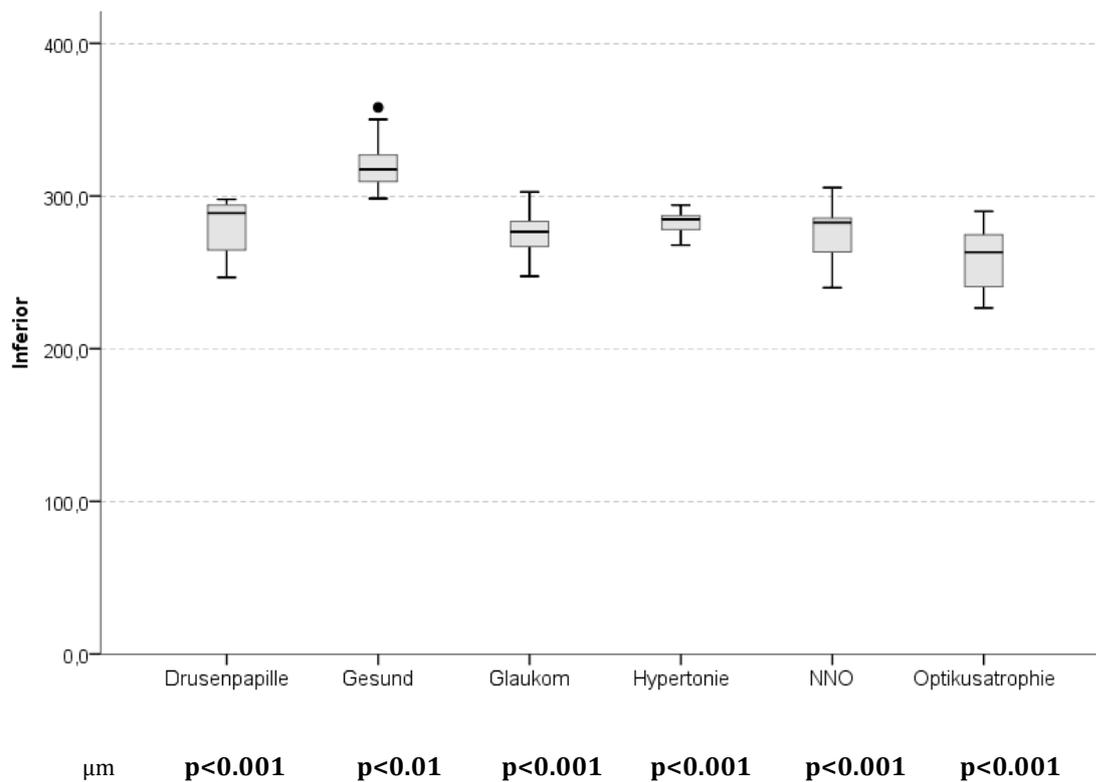


Abbildung 44: Boxplot des inferioren Retinafundusbereichs im Vergleich Gesund/Krank.

### Retinafundusbereich – Superior

Auch im superioren Fundusbereich der Retina stellte sich bei allen untersuchten Optikopathien und Hypertonie-Patienten im Vergleich zur Normgruppe eine hochsignifikante Reduzierung der Retinadicke dar (s.Abb.45).

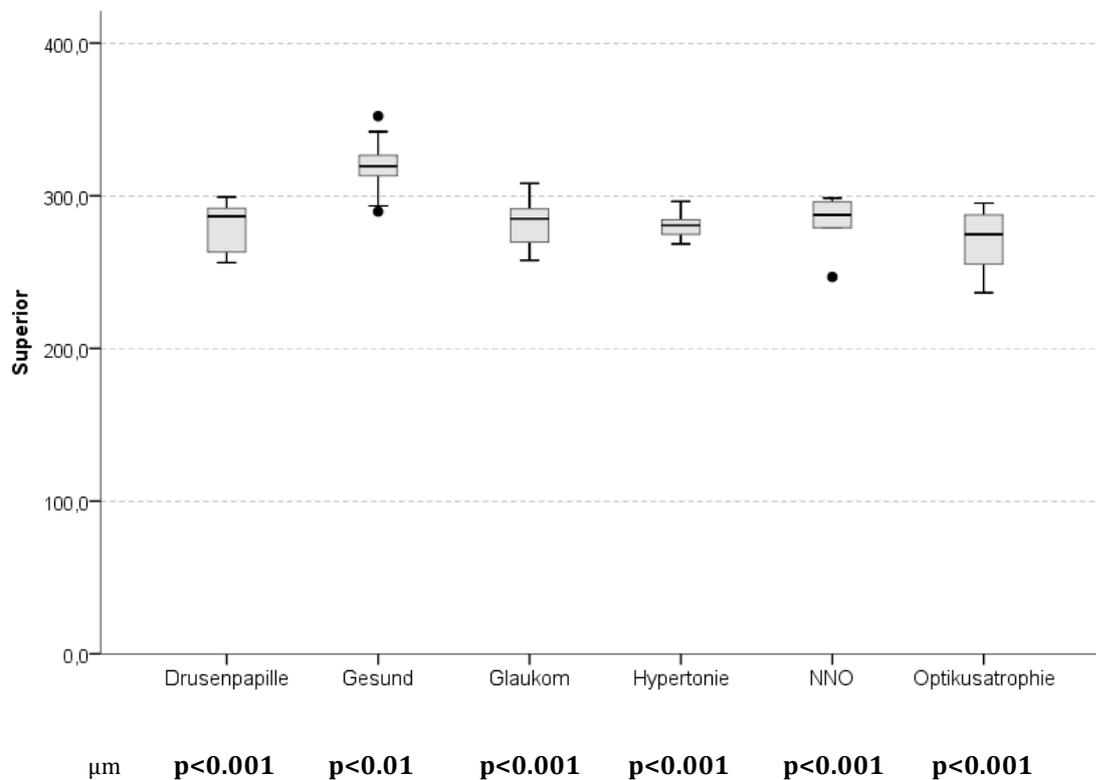


Abbildung 45: Boxplot des superioren Retinafundusbereichs im Vergleich Gesund/Krank.

### **Retinafundusbereich – Foveal**

Die Retinadicke des Fundus im fovealen Bereich zeigt sich ebenso bei allen Optikopathien und Hypertonie-Patienten im Vergleich zu den gesunden Probanden hochsignifikant verringert (s.Abb.46).

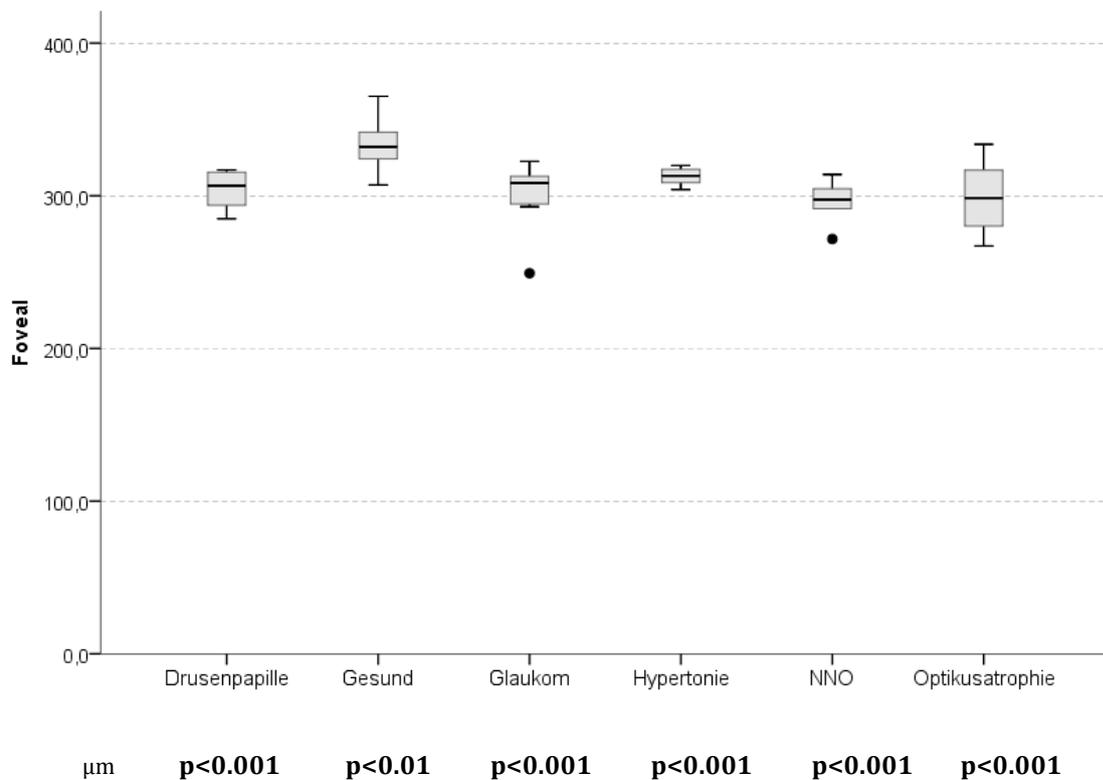


Abbildung 46: Boxplot des fovealen Retinafundusbereichs im Vergleich Gesund/Krank.

#### 8.4.2 Zusammenfassung der Ergebnisse im Mann-Whitney-U-Test

Abschließend werden zur Übersicht die einzelnen Mittelwerte der Patienten mit Drusenpapille (Kap.8.4.2.1) und Optikusatrophie (Kap.8.4.2.2) für jede RNFL-Schicht und alle Retinafundusbereiche im Vergleich zur Normgruppe tabellarisch dargestellt, um einen besseren Vergleich zwischen gesunden und pathologischen Werten zu erhalten. Das Signifikanzniveau der Untersuchungen wird im Folgenden beschrieben.

Da das Alter bei den Glaukom-, NNO- und Hypertonie-Patienten im Mittel bei 68,5 Jahren (vgl.Tab.3) lag, wurde ein weiterer gesonderter Test mit „älteren“

Normpatienten im Alter von 60 bis 80 Jahren (n=45) durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Kap. 8.4.2.3 beschrieben.

### 8.4.2.1 Drusenpapille

Bei Patienten mit Drusenpapille lässt sich in allen Bereichen der retinalen Nervenfaserschicht eine signifikante Verringerung der RNFL-Dicke im Vergleich zu den gesunden Probanden nachweisen. Diese ist sogar im globalen und temporal-superioren Bereich hochsignifikant ( $p < 0.01$ ) verringert. Ausschließlich der nasal-inferiore Bereich der retinalen Nervenfaserschicht zeigt keine signifikante Dickenabnahme ( $p = 0.077$ ), dennoch ist auch hier eine ersichtlich dünnere RNFL-Schicht im Vergleich zur Normgruppe nachweisbar (vgl.Tab.7). Ebenso weisen alle drei untersuchten Sektoren des Retinafundus hochsignifikant dünnere Retina-Schichten als bei der Normgruppe auf ( $p < 0.01$ ).

**Tabelle 7. Mittelwerte OCT-Messungen altersbegrenzte Normgruppe/Drusenpapille**

		RNFL- G	RNFL- T	RNFL- TS	RNFL- TI	RNFL- N	RNFL- NS	RNFL- NI	Inferior	Superior	Foveal
Drusenpapille	Fallzahl	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	Mittelwert (µm)	71,83	56,17	79,33	114,17	55,83	64,67	93,50	280,140	280,528	304,0950
	Median	74,50	56,00	81,00	116,50	48,50	66,00	93,50	288,835	286,415	306,7200
	Standardabweichung	11,125	16,266	20,096	32,320	26,739	16,464	9,354	20,2248	17,0776	12,51044
	Minimum	54	36	49	77	34	39	80	246,7	256,2	284,94
	Maximum	85	77	104	158	109	84	104	297,8	299,2	316,94
Gesund	Fallzahl	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65
	Mittelwert (µm)	100,20	77,92	137,77	154,25	72,85	100,63	107,42	319,133	320,074	333,1555
	Median	102,00	77,00	139,00	151,00	72,00	97,00	108,00	317,330	319,500	332,1900
	Standardabweichung	8,915	13,218	17,381	20,073	14,445	22,222	24,670	12,0721	12,2817	13,07575
	Minimum	81	55	79	108	48	39	54	298,3	289,7	307,06
	Maximum										

Maximum	115	113	176	211	112	158	184	358,0	352,2	365,13
---------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-------	-------	--------

### 8.4.2.2 Optikusatrophie

Bei Patienten mit Optikusatrophie zeigt sich durchgehend eine Verringerung der Dicke in allen Schichten der retinalen Nervenfasern sowie in allen untersuchten Retinafundusbereichen (vgl.Tab.8). Diese waren im Vergleich zur Normgruppe alle hochsignifikant reduziert ( $p < 0.01$ ).

**Tabelle 8. Mittelwerte der OCT-Messungen altersbegrenzte Normgruppe/Optikusatrophie**

		RNFL- G	RNFL- T	RNFL- TS	RNFL- TI	RNFL- N	RNFL- NS	RNFL- NI	Inferior	Superior	Foveal
Gesund	Fallzahl	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65
	<b>Mittelwert (µm)</b>	100,20	77,92	137,77	154,25	72,85	100,63	107,42	319,133	320,074	333,1555
	Median	102,00	77,00	139,00	151,00	72,00	97,00	108,00	317,330	319,500	332,1900
	Standardabweichung	8,915	13,218	17,381	20,073	14,445	22,222	24,670	12,0721	12,2817	13,07575
	Minimum	81	55	79	108	48	39	54	298,3	289,7	307,06
	Maximum	115	113	176	211	112	158	184	358,0	352,2	365,13
Optikusatrophie	Fallzahl	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
	<b>Mittelwert (µm)</b>	61,00	37,88	88,63	82,38	49,13	77,88	65,25	259,229	270,874	298,9775
	Median	62,00	34,00	94,00	84,00	46,50	76,00	67,00	263,250	274,830	298,6250
	Standardabweichung	8,896	10,683	13,169	13,125	12,654	16,392	8,311	21,8389	21,2729	24,21245
	Minimum	48	27	65	66	34	56	56	226,7	236,5	267,13
	Maximum	73	55	102	103	74	105	77	290,0	295,2	333,69

### 8.4.2.3 Vergleich der Glaukom-, NNO- und Hypertonie-Patienten mit der „älteren“ Normgruppe

Es zeigte sich, dass bei den NNO-Patienten im Vergleich mit der „älteren“ (60-80 Jahre) Normgruppe (n=45) signifikante ( $p < 0.05$ ), teils sogar hochsignifikante ( $p < 0.01$ ) Unterschiede in den meisten RNFL-Bereichen vorlagen. Nur der nasal-supereore

Bereich und die Retinafundusbereiche waren nicht signifikant verringert. Bei den Glaukom- und Hypertonie-Patienten zeigten sich kaum signifikante Unterschiede der RNFL-Bereiche und Retinafundusbereiche im Vergleich mit der „älteren“ Normgruppe (Ausnahme: Glaukom/„ältere“ Normgruppe im temporalen RNFL-Bereich  $p < 0.05$ ), was durch die geringe Fallzahl der Glaukom-bzw. Hypertonie-Patienten und die Altersstreuung zu erklären wäre. Die Ergebnisse sind in Boxplots graphisch dargestellt (Abb.47) und die Mittelwerte mit Standardabweichung zur besseren Übersicht tabellarisch gegenübergestellt (Tab.9).

**Tabelle 9: Vergleich der Mittelwerte von Glaukom/NNO/Hypertonie mit "älterer" Normgruppe**

Art der Erkrankung		RNFL-G	RNFL-T	RNFL-TS	RNFL-TI	RNFL-N	RNFL-NS	RNFL-NI	Inferior	Superior	Foveal
<b>Gesund</b>	Fallzahl	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
	<b>Mittelwert (µm)</b>	<b>94.71</b>	<b>72.98</b>	<b>128.98</b>	<b>142.16</b>	<b>69.73</b>	<b>96.47</b>	<b>104.42</b>	<b>303.1589</b>	<b>305.237</b>	<b>323.0780</b>
	Median	97.00	74.00	128.00	145.00	73.00	100.00	106.00	306.1700	307.500	328.1900
	Standardabweichung	13.613	12.206	22.588	25.568	16.187	24.229	26.798	24.90925	20.9652	22.60213
	Minimum	48	48	58	49	25	27	32	207.83	246.7	235.31
	Maximum	113	100	160	187	99	140	149	347.17	347.8	353.88
<b>Glaukom</b>	Fallzahl	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	<b>Mittelwert (µm)</b>	<b>93.75</b>	<b>65.92</b>	<b>126.25</b>	<b>127.58</b>	<b>72.92</b>	<b>108.67</b>	<b>109.50</b>	<b>284.0142</b>	<b>298.318</b>	<b>321.8333</b>
	Median	101.00	64.50	133.00	128.00	80.50	116.00	112.50	289.9150	297.330	320.8750
	Standardabweichung	19.749	11.595	29.074	28.205	26.217	36.044	30.405	47.81082	17.9240	17.47020
	Minimum	53	51	52	61	37	37	55	146.50	266.5	294.75
	Maximum	116	94	156	169	130	153	155	330.67	332.5	349.94
<b>Hypertonie</b>	Fallzahl	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	<b>Mittelwert (µm)</b>	<b>99.08</b>	<b>69.83</b>	<b>129.17</b>	<b>145.00</b>	<b>74.33</b>	<b>113.83</b>	<b>115.75</b>	<b>305.8333</b>	<b>300.000</b>	<b>323.7350</b>
	Median	99.00	70.50	131.00	144.50	79.00	111.00	123.00	303.5850	303.000	320.3450



Dennoch zeigen sich sowohl bei den Glaukom- wie auch bei den NNO-Patienten im Vergleich mit der altersbegrenzten Normgruppe in fast allen RNF-Schichten und Retinafundusbereichen signifikante, teils sogar hochsignifikante, Unterschiede (s.Abb.37-46). Im Vergleich der Mittelwerte zeigen sich hier auch deutliche Unterschiede (s.Tab.10,11).

**Tabelle 10: Mittelwerte OCT-Messungen Gesund altersbegrenzt/Glaukom**

		RNFL-G	RNFL-T	RNFL-TS	RNFL-TI	RNFL-N	RNFL-NS	RNFL-NI	Inferior	Superior	Foveal
Gesund	Fallzahl	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65
	<b>Mittelwert (µm)</b>	100,20	77,92	137,77	154,25	72,85	100,63	107,42	319,133	320,074	333,1555
	Median	102,00	77,00	139,00	151,00	72,00	97,00	108,00	317,330	319,500	332,1900
	Standardabweichung	8,915	13,218	17,381	20,073	14,445	22,222	24,670	12,0721	12,2817	13,07575
	Minimum	81	55	79	108	48	39	54	298,3	289,7	307,06
	Maximum	115	113	176	211	112	158	184	358,0	352,2	365,13
Glaukom	N	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	<b>Mittelwert (µm)</b>	75,25	61,75	107,08	102,42	53,50	83,08	79,67	274,973	282,236	302,2500
	Median	77,00	60,00	117,00	107,00	51,00	93,00	77,50	276,500	285,085	308,3100
	Standardabweichung	14,809	12,743	33,660	26,397	12,523	28,808	21,622	15,0716	14,7183	19,29773
	Minimum	51	38	52	61	37	37	36	247,5	257,7	249,25
	Maximum	97	88	157	151	78	114	113	302,7	308,2	322,56

**Tabelle 11: Mittelwerte OCT-Messungen Gesund altersbegrenzt/Hypertonie**

		RNFL-G	RNFL-T	RNFL-TS	RNFL-TI	RNFL-N	RNFL-NS	RNFL-NI	Inferior	Superior	Foveal
Gesund	N	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65
	<b>Mittelwert (µm)</b>	100,20	77,92	137,77	154,25	72,85	100,63	107,42	319,133	320,074	333,1555

Median	102,00	77,00	139,00	151,00	72,00	97,00	108,00	317,330	319,500	332,1900	
Standardabweichung	8,915	13,218	17,381	20,073	14,445	22,222	24,670	12,0721	12,2817	13,07575	
Minimum	81	55	79	108	48	39	54	298,3	289,7	307,06	
Maximum	115	113	176	211	112	158	184	358,0	352,2	365,13	
<b>Hypertonie</b>	<b>N</b>	8	8	8	8	8	8	8	8	8	
	<b>Mittelwert (µm)</b>	<b>81,25</b>	<b>69,88</b>	<b>106,75</b>	<b>122,63</b>	<b>55,38</b>	<b>83,88</b>	<b>86,00</b>	<b>282,729</b>	<b>280,540</b>	<b>312,7500</b>
	Median	82,50	73,00	110,50	122,00	56,00	80,50	80,50	284,835	280,665	313,1250
	Standardabweichung	6,182	8,391	22,626	11,326	3,889	18,098	15,757	8,4507	8,3921	5,69192
	Minimum	72	58	73	110	51	61	65	267,8	268,5	304,06
	Maximum	88	83	138	145	60	121	109	294,0	296,3	319,81

## 9 Diskussion

Die Optische Kohärenztomographie ist in der Ophthalmologie ein unverzichtbares und wichtiges Diagnostikinstrument zur Früherkennung und Verlaufskontrolle vieler Optikopathien. Der große Nutzen des OCT wurde in vielen Studien bereits belegt [47, 115, 149-152]. In dieser Arbeit sollte anhand einer großen Normwertstudie die Unterscheidung zwischen gesunden und pathologischen Befunden verstärkt werden und die Bedeutung der Optischen Kohärenztomographie noch weiter hervorgehoben werden.

Doch auch die OCT weist in ihren Analyseverfahren noch vereinzelt Schwächen auf. Durch eine vorgegebene Datenbank, die aus 201 Kaukasiern im Alter zwischen 18 und 78 Jahren (Fehlsichtigkeiten von +5 dpt bis -7 dpt eingeschlossen) besteht, wertet die Software des Herstellers Heidelberg Engineering automatisch die einzelnen OCT-Scans aus, ohne dabei die Einflussnahme von möglichen „Störfaktoren“ zu berücksichtigen (trotz Hinweis des Herstellers) [8]. So kann die OCT beispielsweise keinen Unterschied zwischen sehr jungen und alten Patienten vornehmen. Auch die Papillengröße eines Auges könnte ein möglicher limitierender Faktor der OCT-Beurteilung sein. Dies wurde zum Anlass genommen, gewisse Einflüsse zu untersuchen, um zukünftig noch stabilere und reproduzierbare Antworten der OCT-Auswertung zu erhalten.

Im ersten Teil dieser Arbeit wurde hierzu eine repräsentative Zahl an Patienten (n=300) im Alter von 6 bis 90 Jahren rekrutiert. Es wurden gewisse Einflussfaktoren wie das Alter der Patienten, die Papillengröße und der Refraktionsfehler bezüglich der Dicke der retinalen Nervenfaserschicht und der Retinafundusdicke mittel OCT-Messungen untersucht. Die Dicke der retinalen Nervenfaserschicht sowie die Retinafundusdicke in bestimmten Sektoren spielt in der Diagnostik vieler Optikopathien eine entscheidende Rolle zur Beurteilung des Krankheitsstadiums-und verlaufes [2, 5, 13, 14, 18, 20-22, 26]. Darum wurden sieben Bereiche der retinalen Nervenfaserschicht (Global, Temporal, Temporal-Superior, Temporal-Inferior, Nasal, Nasal-Superior, Nasal-Inferior) und drei Bereiche des Retinafundus (Superior, Inferior, Foveal) genauer analysiert (s. Kap. 7.2, 7.3).

Im zweiten Teil der Arbeit wurden die OCT-Messungen von ausgewählten Optikopathien (Glaukom, Optikusneuritis, Drusenpapille, Optikusatrophie) und Hypertonie-Patienten (n=39) mit der Kontrollgruppe verglichen, um eine genauere Differenzierung zwischen gesunden und kranken Befunden zu erhalten und die Optische Kohärenztomographie als nützliches Untersuchungsverfahren für die frühe Entdeckung und Verlaufsbeobachtung bei Optikopathien zu etablieren. Alle Optikopathien wurden gesondert für jeden Bereich der retinalen Nervenfaserschicht und des Retinafundus auf Größenveränderungen untersucht und mit den Normwerten verglichen.

Ziel der Arbeit war es herauszufinden, ob die Optische Kohärenztomographie durch eine größere und differenzierte Normwertestudie, die Diskrepanz zwischen pathologischen und normalen Befunden erhöhen kann. Mögliche „Störfaktoren“ könnten somit in Zukunft in die Beurteilung der OCT-Auswertung einbezogen werden, um die Quantität und Aussagekraft der Optischen Kohärenztomographie zu erhöhen.

### **9.1 Einfluss des Patientenalters auf die RNFL-Dicke und die Retinafundusdicke**

Aus dieser Studie geht hervor, dass die Dicke in fast allen RNFL-Bereichen sowie im Retinafundusbereich mit höherem Alter abnimmt (Abb.17-23). Diese Erkenntnis konnte durch zahlreiche andere Studien bestätigt werden. Diese stimmen ebenso mit der Notwendigkeit, in zukünftigen OCT-Auswertungen die Alterszugehörigkeit zu berücksichtigen, überein [9, 10, 29, 38, 153-155].

Die Ergebnisse dieser Arbeit deckten sich größtenteils mit denen von Bendschneider et al. [10]. In ihrer Studie nahm die RNFL-Dicke signifikant mit dem Alter der Patienten ab ( $R=-0,214$ ;  $p=0.005$ ). Die mittlere RNFL-Dicke lag hier bei  $97,2\mu\text{m}$  ( $\pm 9,7$ ). Es wurde ein Auge von 170 gesunden Probanden im Alter von 20 bis 78 Jahren zufällig ausgewählt und mittels Spectralis OCT (SOCT) der Firma Heidelberg Engineering untersucht. Die Unterteilung der RNFL-Bereiche gliederte sich in vier Sektoren (Inferior, Superior, Nasal, Temporal). Sie konnten feststellen, dass im Durchschnitt die RNFL-Dicke pro Jahrzehnt um  $1,90\mu\text{m}$  abnimmt und konnten damit die Ergebnisse von Budenz et al. [9] mit  $2,0\mu\text{m}$  pro Jahrzehnt bestätigen. Die Arbeitsgruppe konnte

feststellen, dass die Messungen mit der SOCT der Firma Heidelberg Engineering ähnliche Ergebnisse erzielte wie mit der Stratus-OCT der Firma Zeiss. Bendschneider et al. kamen zu dem Entschluss, dass die Auswirkungen des Alters auf die RNFL-Dicke zwar gering seien, dennoch nicht vernachlässigt werden dürfen, da in einigen Segmenten die Reduzierung der RNFL-Dicke doch erheblich sein kann und zu falschen Diagnosen führen könnte. Die Autoren verwiesen außerdem darauf, dass für die Erstellung einer normativen Datenbank der SOCT die RNFL-Werte dem Alter angepasst werden sollten [10]. Diese Aussage konnte auch vorliegende Studie bestätigen.

Diese Studie lässt sich ebenso mit der von Budenz et.al [9] vergleichen. Die Autoren untersuchten in ihrer Studie die RNFL-Dicke mittels Stratus-OCT der Firma Zeiss. Sie analysierten den Einfluss des Alters, der Herkunft, der Papillengröße sowie des Refraktionsfehlers von Patienten auf die RNFL-Dicke. Dafür wurde je ein Auge von 328 gesunden Probanden im Alter von 18-85 Jahren ausgewählt und mittels OCT vermessen. Sie konnten eine signifikante Verringerung der RNFL-Dicke mit höherem Alter feststellen ( $p < 0.001$ ). Etwa  $0,2\mu\text{m}$  pro Jahr verringerte sich die RNFL-Dicke eines Individuums, was eine Reduzierung von etwa  $2,0\mu\text{m}$  pro Jahrzehnt ausmacht. Dies bedeutet, wie in vorliegender Studie bestätigt, dass es im Alter physiologisch zu einer geringen Verdünnung der RNF-Schicht kommt. Auch wenn Budenz et al. in ihrer Studie darauf verweisen, dass diese Variablen klinisch relativ klein erscheinen, sollten sie zukünftig in Interpretationen der Krankheitsgenese aufgenommen werden. Sie schlussfolgerten, dass die Grenze der Norm altersgerecht angepasst werden sollte, um falsche Ergebnisse zu vermeiden und bestätigten hiermit schon zahlreiche vorangegangene Studien [9, 29, 156, 157].

Die Ergebnisse von Budenz et al. und Bendschneider et al. werden durch die beschriebenen Auswertungen größtenteils bestätigt. Diese besagen ebenso, dass die RNFL-Dicke signifikant mit höherem Alter abnimmt. Dafür wurde je ein Auge von 300 Patienten im Alter von 6 bis 90 Jahren untersucht und die stärkste Abnahme im temporal-superioren Bereich ( $R = -0,32$ ) sowie in den globalen, temporal-inferioren und nasal-superioren RNFL-Bereichen festgestellt. Alle Werte waren stark signifikant verringert. Im temporalen sowie nasalen und nasal-inferioren Bereich zeigte sich in der Normgruppe nur eine sehr geringe RNFL-Dickenabnahme mit höherem Alter der Patienten, hier zeigten sich auch keine signifikanten Veränderungen. Auch bei den

Messungen von Bendschneider et al. zeigte sich keine signifikante Abnahme der RNFL-Dicke im nasalen Bereich [10].

Zwei Bereiche des Retinafundus wurden in dieser Arbeit genauer betrachtet. Der Bereich oberhalb der Papille (Superior) sowie der Bereich unterhalb der Papille (Inferior). Diese Aufteilung findet sich, nach derzeitigem Kenntnisstand, bisher in keinen literarischen Angaben.

Es konnte festgestellt werden, dass sich im superioren Bereich, oberhalb der Papille, die stärkste Korrelation mit dem Alter des Patienten zeigte. Je höher das Alter des Patienten, desto signifikant dünner erschien die Retinafundusdicke im superioren Bereich ( $R = -0,37$ ;  $p < 0,001$ ) (Abb.25). Es lässt sich schlussfolgern, dass insgesamt die stärkste Abnahme in allen superioren Bereichen beobachtet wurde, sowohl in den RNFL-Bereichen als auch im Retinafundusbereich oberhalb der Papille. Im fovealen Bereich konnte ebenso eine Retinadickenabnahme nachgewiesen werden ( $R = -0,22$ ) (Abb.24). Dieses Ergebnis stimmte mit der Studie von Girkin et al. [153] überein. Die Autoren untersuchten 632 Augen von 350 Patienten mit unterschiedlicher Herkunft mit der Spectralis-OCT und stellten eine hochsignifikante Verringerung der Retinadicke im Bereich der Makula bei älteren Patienten fest ( $p < 0,0001$ ). Sie weisen darauf hin, dass in zukünftigen OCT-Beurteilungen die Alterszugehörigkeit bei der Krankheitsgenese berücksichtigt werden sollte. In der Studie von Alamouti et al. [12] zeigte sich ebenso eine signifikante Verringerung der gesamten Retinadicke mit Zunahme des Alters ( $p = 0,0002$ ). Dieser Einfluss des Alters auf die gesamte Retinadicke sei jedoch laut Alamouti et al. vernachlässigbar

Die Studie von Kashani et al. [158] unterschied sich jedoch teils von denen anderer [153]. Sie stellten in ihrer Arbeit fest, dass gewisse Bereiche der Retina mit dem Alter an Volumen verlieren, jedoch die zentrale und mittlere Foveadicke mit höherem Alter eher zunimmt. Wahrscheinlich liegt dieser Unterschied daran, dass Kashani et al. in ihrer Studie 129 Patienten mittels Stratus-OCT untersuchten, von denen 78 an Diabetes erkrankt waren und nur 48 Patienten keine systemische Erkrankung aufwiesen. Jedoch zeigte sich auch in dieser Studie ein Trend zu verminderten Retinadicke im gesamten Makulabereich sowie in unteren und oberen äußeren Makulabereichen, welcher sich wiederum mit vorliegender Studie deckte.

Auch Cavalotti et al. [38] stellten histologische Veränderungen der Retinadicke im Bezug zum Alter der Patienten fest. So lag die mittlere Retinadicke bei jüngeren Patienten im Alter von 22 Jahren und jünger bei  $426\mu\text{m}$  ( $\pm 34,2$ ), bei älteren Patienten im Alter von 66 Jahren und älter dagegen nur bei  $261\mu\text{m}$  ( $\pm 18,9$ ).

Zusammenfassend lässt sich schlussfolgern, dass auch im Bereich des hinteren Augenabschnittes die Retinadicke mit dem Alter des Patienten korrelierte, obgleich in unterschiedlichem Ausmaß und unterschiedlichen Bereichen. Dennoch gilt es auch hier die Alterszugehörigkeit bei der Beurteilung der Retinadicke nicht zu vernachlässigen. In weiteren Studien sollte der Bereich oberhalb sowie unterhalb der Papille aufgenommen werden und auf mögliche Einflussfaktoren (z.B. Alter) untersucht werden, um reproduzierbare Ergebnisse zu erhalten.

Die beschriebenen Ergebnisse sowie die genannten Studien unterstreichen die Bedeutung der Festlegung von altersbezogenen Normwerten für die RNFL- und Retinafundusdicke bei zukünftigen OCT-Auswertungen.

## **9.2 Einfluss des Refraktionsfehlers auf die RNFL-Dicke und Retinafundusdicke**

Es konnte in dieser Arbeit erneut bestätigt werden, dass der Refraktionsfehler der Patienten maßgeblich auf die retinale Nervenfaserschichtdicke Einfluss nimmt. Einige Studien [9-11] befassten sich bereits mit dieser Fragestellung und konnten signifikante Zusammenhänge mit der Sehstärke der Patienten und der Dicke der retinalen Nervenfaserschicht feststellen.

Die beschriebenen Ergebnisse entsprechen überwiegend denen von Sowmya et al. [11]. Sie untersuchten 300 Augen von 150 gesunden Probanden mittels TOPCON-3D-OCT-2000 und konnten feststellen, dass Patienten mit höherer Myopie (Kurzsichtigkeit) signifikant dünnere RNF-Schichten aufwiesen als Patienten mit Hyperopie (Weitsichtigkeit), deren RNF-Schicht sich im Durchschnitt dicker erwies ( $p < 0.001$ ). Hierfür wurden fünf Bereiche der retinalen Nervenfaserschicht untersucht (Global, Superior, Inferior, Nasal, Temporal). Im Vergleich zeigte sich bei stark

hyperopen Patienten ( $> +3,0\text{dpt}$ ) eine durchschnittliche RNFL-Dicke von  $114,68\mu\text{m}$  ( $\pm 5,1$ ) zu stärker myopen Patienten ( $> -3,0\text{dpt}$ ) mit einer durchschnittlichen RNFL-Dicke von  $105,05\mu\text{m}$  ( $\pm 6,82$ ). Im Vergleich wurden bei Myopie-Patienten stärker signifikante Veränderungen als bei hyperopen Patienten beobachtet ( $p=0.001/p=0.031$ ). Hierbei waren vor allem die nasalen Bereiche bei bereits schon schwächer hyperopen Patienten ( $< +3,0\text{dpt}$ ) signifikant verändert, die temporalen Bereiche dagegen nicht. Diese Beobachtungen konnten mit vorliegender Studie bestätigt werden. Hier zeigte sich, dass der stärkste Einfluss der Refraktionsanomalien auf die Dicke der retinalen Nervenfaserschicht im nasal-inferioren Bereich bestand ( $R=0,47;p<0.001$ ) (Abb.30). Ebenso der nasale ( $R=0,39;p<0.001$ ) und nasal-superiore ( $R=0,41;p<0.001$ ) Bereich zeigte eine starke Korrelation mit höheren Refraktionsfehlern der Patienten (Abb.28,29). Daraus lässt sich ableiten, dass die retinale Nervenfaserschicht im nasalen, nasal-inferioren sowie nasal-superioren Bereich bei hyperopen Augen dicker ist als bei myopen Augen. In den temporalen Bereichen konnte ebenso nur ein schwacher Zusammenhang der RNFL-Dicke mit der Höhe des Refraktionsfehlers der Patienten festgestellt werden ( $R<0.26$ ). Die RNFL-Dicke im nasalen Bereich zeigte sich bei Sowmya et al. [11] dagegen in stärker myopen Augen ( $> -3\text{dpt}$ ) nicht signifikant verändert. Ähnlich wie in vorliegender Studie, zeigte sich, dass ab Werten über  $-6$  Dioptrien tendenziell in den nasalen Bereichen wieder eine leichte Zunahme der Dicke zu erkennen ist. Bei stärker hyperopen Augen ( $> +3\text{dpt}$ ) fand sich in allen Bereichen eine signifikant dickere retinale Nervenfaserschicht und diese Ergebnisse stimmten mit unseren Ergebnissen überein. Je höher der Grad der Hyperopie, desto dicker ist die retinale Nervenfaserschicht. Zudem zeigte sich sowohl in der Studie von Sowmya et al. als auch in vorliegenden Untersuchungen, dass im globalen Bereich ein enger Zusammenhang der RNFL-Dicke mit Zunahme des Refraktionsfehlers besteht ( $R = 0,38$ ). Bendschneider et al. sowie Budenz et al. [9, 10] berichteten von ähnlichen Ergebnisse. Sie zeigten, dass der Refraktionsfehler sowie die axiale Länge des Auges signifikant mit der Dicke der retinalen Nervenfaserschicht korrelierte ( $R= 0,396; p<0.001; n=170$ ).

Die beschriebenen Ergebnisse sowie die genannten Studien unterstreichen die Ansicht, dass bei RNFL-Normwerten, gemessen mittels optischer Kohärenztomographie, der Refraktionsfehler des Patienten berücksichtigt werden sollte, um mögliche falsche Interpretationen zu vermeiden. Hierfür sollte bestmöglich eine auf den

Refraktionsfehler des einzelnen Patienten angepasste Auswertung stattfinden. Die Spectralis-OCT der Firma Heidelberg Engineering verwendet hierfür die Möglichkeit, die Refraktion für jeden einzelnen Patienten vor der Messung einzustellen, jedoch findet diese Variable in der Auswertung der einzelnen OCT-Scans bisher keine Anwendung und kann somit nicht in die Beurteilung der Ergebnisse einbezogen werden (Stand 2013, Version 5.7) [8]. Neuere Softwareprogramme der Firma Heidelberg Engineering (Version 6.7, 2016) können mittlerweile durch die Eingabe des C-Scan-Wertes (Hornhautkrümmungsradius) vor der ersten Messung die Länge des Augapfels des Patienten besser berücksichtigen [159]. Somit werden Patienten mit höheren Refraktionsfehlern nicht automatisch als „pathologisch“ eingestuft. Dies ermöglicht in Zukunft eine noch bessere Differenzierung zwischen pathologischen und gesunden Befunden.

Die Dicke im Retinafundusbereich dagegen zeigte keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Refraktionsfehler der Patienten ( $R < 0.1$ ), entsprechende Zusammenhänge scheinen aber dennoch möglich. Samuel et al. [160] beispielsweise stellte einen signifikanten Zusammenhang mit dem Refraktionsfehler der Patienten und der fovealen Dicke her. Sie untersuchten hierfür 125 Patienten mit myopen Augen unterschiedlichen Grades mittels OPTOS-SPECTRAL OCT/SLO und konnten feststellen, dass die foveale Dicke bei stark-myopen Patienten ( $> -6\text{dpt}$ ) dicker erschien als bei moderat und schwach myopen Patienten ( $-3,25$  bis  $-6\text{dpt}$ ;  $-0,5$  bis  $-3\text{dpt}$ ) ( $p=0.028$ ;  $p < 0.05$ ). Jedoch zeigte sich auch, dass die durchschnittliche Makuladicke nicht mit unterschiedlichen Myopie-Graden variierte und bestätigte hiermit die Ergebnisse von vorliegender Studie sowie die Arbeit von Lim et al. [161]. Es kann angenommen werden, dass der Unterschied zu der vorliegenden Arbeit in der Einteilung der Makulabereiche liegt. Samuel et al. gliederten die Makula in unterschiedliche Sektoren (Zentral, innerer und äußerer Ring) im Gegensatz zu den beschriebenen Messungen, die die gesamte Makuladicke und den Bereich um die Makula herum beinhalteten (vgl. Kap.4.2.2, Abb.15). Lam et al. [162] konnten in ihren Untersuchungen ähnliche Ergebnisse hervorbringen wie die Studie von Samuel et al. Zudem konnten Sie jedoch feststellen, dass die Makuladicke im äußeren Ring bei stark myopen Patienten (über  $-6\text{dpt}$ ) dicker erschien als bei schwach myopen ( $-0,5$  bis  $-6\text{dpt}$ ) oder normalsichtigen ( $< -0,5\text{dpt}$ ) Patienten. Sie verwiesen darauf, dass bei der Analyse der Makuladicke im Bezug auf Makula-Erkrankungen und Glaukom-Erkrankte der Refraktionsfehler

zusammen mit dem Ort der Messung berücksichtigt werden sollte. Weitere Untersuchungen im Retinafundusbereich in Korrelation mit dem Refraktionsfehler erscheinen sinnvoll, um reproduzierbare Werte zu erhalten.

### 9.3 Einfluss der Papillengröße auf die RNFL-Dicke und Retinafundusdicke

Es konnte gezeigt werden, dass die Papillengröße positiv mit der Dicke der retinalen Nervenfaserschicht korrelierte. In einigen RNFL-Bereichen stellte sich dieser Zusammenhang eher schwach heraus. Es lässt sich jedoch feststellen, dass in vielen Bereichen bei extrem kleinen ( $<1,5\text{mm}^2$ ) sowie extrem großen ( $>3,5\text{mm}^2$ ) Papillen vermehrt Unterschiede in der Dicke der retinalen Nervenfaserschicht zu finden sind und in weiteren OCT-Beurteilungen in Betracht gezogen werden sollten.

In vorliegender Arbeit konnte eine leichte Zunahme der RNFL-Dicke mit Zunahme der Papillengröße festgestellt werden. Diese war in den nasalen Bereichen ( $R=0,30; p<0.0001$ ) am stärksten ausgeprägt, in den temporalen Bereichen dagegen sehr schwach. Alle Werte waren hierbei signifikant verändert (Abb.32-36). Ein möglicher Erklärungsansatz könnte die unterschiedliche Anzahl der Nervenfasern bei großen bzw. kleinen Papillen geben. Vermutlich haben große Papillen mehr Sehnervenfasern als kleine Papillen und könnten somit auch eine dickere retinale Nervenfaserschicht aufweisen. Zudem liegen nasal die Nervenfasern dichter zusammen und könnten in diesem Bereich auch die stärksten Unterschiede bezüglich der RNFL-Dicke aufzeigen [25, 30, 34, 40-42]

Ähnliche Ergebnisse brachte die Studie von Savini et al. [163] hervor. Sie untersuchten je ein Auge von 54 Patienten im Alter zwischen 15 und 54 Jahren mittels Stratus-OCT (Zeiss) und konnten vor allem, vergleichbar mit dieser Arbeit und dem SPECTRALIS OCT der Firma Heidelberg Engineering, in den nasalen ( $R=0,3024; p=0.026$ ) sowie inferioren ( $R=0,4048; p=0.0024$ ) und superioren ( $R=0,3822; p=0.0043$ ) Bereichen eine signifikante positive Korrelation mit der Papillengröße feststellen. In den temporalen Bereichen konnten Savini et al. einen ähnlichen Trend zeigen, jedoch keine signifikanten Ergebnisse hervorbringen. In den beschriebenen Untersuchungen dagegen ließen sich auch in allen temporalen Bereichen signifikante

Größenveränderungen nachweisen. Diese waren, mit Ausnahme des temporalen ( $R=-0,17$ ;  $p<0.001$ ) Bereiches, alle positiv ( $R>0,16$ ;  $p<0.01$ ). Diese Unterschiede könnten möglicherweise auf die unterschiedlichen Messverfahren der OCT-Geräte und der verschiedenen Untersucher zurückzuführen sein. Im Vergleich zu meiner Arbeit wurde die Papillengröße von Savini et al. mittels Stratus-OCT (Zeiss) automatisch vermessen. Bei ungenauen Messungen wurden die Papillenränder durch zwei unterschiedliche Untersucher korrigiert, wobei sich möglicherweise Unterschiede in den Vermessungen finden lassen. In vorliegender Studie wurde jede Papillenfläche manuell von einem einzelnen Untersucher eingezeichnet und konnte hier womöglich eine genauere Begrenzung der Ränder berücksichtigen. Ein weiterer Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse könnte an der geringeren Studiengröße ( $n=300/n=54$ ) sowie der Begrenzung des Alters auf 54 Jahren liegen. Die Autoren betrachteten zwei mögliche Hypothesen, die den Anstieg der RNFL-Dicke mit Zunahme der Papillenfläche erklären könnten. Einerseits wäre die zunehmende Anzahl an Axonen mit größerer Papillenfläche eine mögliche Ursache für die RNFL-Dickenzunahme. Dieser Effekt wurde bereits in der Studie von Jonas et al. analysiert [164]. Andererseits könnte der kleine Abstand zwischen den kreisförmigen Scans, mit festen 3,4mm Durchmesser, und dem wahren Papillenrand die Ursache für die RNFL-Dickenzunahme belegen [165]. Savini et al. verweisen darauf, dass weitere Studien nötig seien, um diese Hypothesen zu überprüfen.

Zu ähnlichen Erkenntnissen wie auch in vorliegender Studie, fanden Budenz et al. [9]. Sie konnten feststellen, dass die Papillengröße der Probanden ( $n=328$ ) signifikant mit der RNFL-Dicke korrelierte und verwendeten hierfür Messungen der Stratus-OCT ( $p=0.01$ ). Wie bereits beschrieben, können die Messungen der unterschiedlichen OCT-Geräte (Stratus-OCT/ SPECTRALIS-OCT) weitgehend miteinander verglichen werden [10]. In den Untersuchungen von Budenz et al. stieg die RNFL-Dicke um etwa  $3,3\mu\text{m}$  pro Quadratmillimeter Anstieg der Papillenfläche (95%KI, 0,6-5,6). Bendschneider et al. [10] dagegen konnte sogar ein Anstieg von  $6,28\mu\text{m}$  pro Quadratmillimeter Anstieg der Papillenfläche beschreiben. Möglicherweise könnte dieser Unterschied in der Vermessung der Papillengröße liegen. Bendschneider et al. [10] verwendeten für die Vermessung der Papillengröße den Heidelberg Retina Tomograph (HRT3), Budenz et al. [9] dagegen verwendete die automatische Vermessung der Stratus-OCT. Es kann angenommen werden, dass hier eventuell verschiedene Größen erzielt wurden sowie

mögliche „Störfaktoren“ nicht berücksichtigt wurden und dies den unterschiedlichen Anstieg der RNFL-Dicke erklären könnte. Dennoch kamen beide Arbeitsgruppen auf ähnliche Ergebnisse wie in der vorliegenden Studie, die besagt, dass die Papillengröße positiv mit der RNFL-Dicke korreliert. In der Arbeitsgruppe von Bendschneider et al. [10] waren diese Werte nicht signifikant verändert und sehr schwach ( $R=0,124$ ) ausgeprägt. Die Autoren selbst erklärten, dass diese Ergebnisse möglicherweise zustande kamen, da in ihren Untersuchungen die Papillen eine „normale“ durchschnittliche Größe zeigten und sehr große Papillen kaum vertreten waren.

In den vorliegenden Untersuchungen dagegen waren bei 41 Augen sehr große Papillen über  $2,7\text{mm}^2$  und bei 65 Augen sehr kleine Papillen unter  $1,7\text{mm}^2$  zu finden. Die Papillengröße wurde in dieser Studie von der gleichen Person ausgewertet, sodass sich Fehler bei der Auswertung der Papillengröße herausmittelten. Die höhere Anzahl an sehr großen bzw. sehr kleinen Papillen sowie die manuelle Einzeichnung der Papillenfläche könnte diese Unterschiede zu anderen Studien erklären. Hier erscheint es sinnvoll, weitere Untersuchungen durchzuführen, die mögliche Unterschiede zwischen der automatischen Vermessung und der manuellen Vermessung der Papillenfläche mit unterschiedlichen OCT-Geräten hervorbringen könnten.

Bei sehr großen Papillen ( $>3,5\text{mm}^2$ ) konnte in einigen Bereichen der RNFL-Schicht sogar wieder eine leichte Abnahme der RNFL-Dicke festgestellt werden, ähnlich zu den Erkenntnissen von Mansoori et al. [166]. Diese beschrieben, dass im globalen, temporalen und superioren Bereich Papillengrößen über  $4\text{mm}^2$  eine dünnere RNFL-Schicht aufwiesen und vorsichtig interpretiert werden sollten.

Vergleichbar mit den Erkenntnissen von Budenz et al. [9] und Mansoori et al. [166] sollte abschließend darauf verwiesen werden, dass die Größe der Papille in zukünftigen OCT-Auswertungen beachtet werden sollte, um eine noch präzisere Aussagekraft für die Beurteilung der retinalen Nervenfaserschicht zu erreichen [9].

Widersprüchlich zu den vorliegenden Auswertungen, konnten Huang et al. [167] dagegen keinen signifikanten Zusammenhang der Papillengröße mit der Dicke der retinalen Nervenfaserschicht herstellen. Die Autoren verwiesen darauf, dass in bisherigen Veröffentlichungen, die einen solchen Zusammenhang feststellen konnten,

möglicherweise die Aufnahmen durch Auswirkungen der axialen Länge des Auges verzerrt waren. Die Autoren schlussfolgerten, dass sowohl die axiale Länge der Augen als auch das Alter der Patienten zu einer engeren Begrenzung der Normwerte führt und in der Beurteilung der Papillengröße berücksichtigt werden sollte. Diese Aussage kann mit den beschriebenen Ergebnissen weitgehend geteilt werden.

Im Bereich des hinteren Augenabschnitts konnte kein Zusammenhang der Papillengröße mit der Dicke der Retina festgestellt werden ( $R < 0,11$ ), wenngleich entsprechende Zusammenhänge dennoch möglich erscheinen. Bis zum jetzigen Zeitpunkt finden sich auch in der Literatur keine vergleichbaren Studien. Die Arbeitsgruppe von Enomoto et al. [168] konnte zwar in ihrer Studie einen Einfluss der Papillengröße auf die Dicke des Makula-Ganglienzellkomplexes feststellen, verwiesen aber dennoch auf weitere Studien, die diese Ergebnisse belegen sollten.

#### **9.4 Vergleich der Normwerte mit Optikopathien und Hypertonie-Patienten**

Im zweiten Teil dieser Arbeit wurden 39 Augen von 20 Patienten mit Optikopathien und Hypertonie untersucht. Diese wurden mit den Normwerten der OCT-Scans verglichen, um eine genauere Differenzierung zu erhalten und den Übergang von pathologischen zu normalen Befunden zu konkretisieren. Insgesamt lässt sich in vorliegender Studie feststellen, dass die RNFL-Dicke bei allen untersuchten Erkrankungen im Vergleich zur Normgruppe hochsignifikant reduziert war. Nach Korrelationsüberprüfung des Alters in Bezug auf die RNFL- und Retinafundusdicke und statistischer Überprüfung, wurde zudem ein altersbegrenzter Test (20-40Jahre) mit einer reduzierten Anzahl an Normwerten ( $n=65$ ) durchgeführt und brachte ähnliche Ergebnisse hervor. Auch in dieser Studienpopulation zeigte die RNFL-Dicke sowie die Dicke des Retinafundus eine stark signifikante Reduktion in allen Bereichen (Tab.6, Abb.37-46).

Daraus lässt sich schlussfolgern, dass die RNFL-Dicke sowie die Dicke des Retinafundusbereiches ein wichtiges Diagnostik-Kriterium für verschiedene Optikopathien und Hypertonie-Patienten darstellt. Hierbei sollte jedoch, wie bereits beschrieben, das Alter, der Refraktionsfehler sowie die Papillengröße stets mitbeachtet werden, um falsche Interpretationen im Grenzbereich zu vermeiden [9-11, 153].

Da das Alter bei den Glaukom-, NNO- und Hypertonie-Patienten im Mittel bei 68,5 Jahren (vgl.Tab.3) lag, wurde ein weiterer gesonderter Test mit „älteren“ Normpatienten im Alter von 60 bis 80 Jahren (n=45) durchgeführt (s.Kap.8.4.2.3). Es zeigte sich, dass bei den NNO-Patienten im Vergleich mit der „älteren“ Normgruppe signifikante, teils sogar hochsignifikante, Unterschiede vorliegen. Bei den Glaukom- und Hypertonie-Patienten zeigten sich kaum signifikante Ergebnisse. Mögliche Ursachen sind in nachfolgenden Kapiteln (s.Kap.9.4.1; 9.4.5) beschrieben.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der einzelnen untersuchten Optikopathien und Hypertonie-Patienten im Vergleich mit den Normwerten beschrieben und mit einer Reihe von Studien verglichen.

#### 9.4.1 Glaukom

Das Glaukom ist als chronisch progrediente und bei ausbleibender Behandlung zur Erblindung führender Erkrankung des Sehnervs gekennzeichnet. Gesichtsfelddefekte oder eindeutige Sehnervenveränderungen jedoch zeigen sich meist erst in einem fortgeschrittenem Stadium und können somit kein Hinweis auf ein frühes Glaukomstadium liefern [169]. Dies impliziert die enorme Bedeutung für eine zielführendere Untersuchungsmethode zur Glaukomfrüherkennung in der Ophthalmologie. Da retinale Nervenfaserschichtdefekte pathogenetisch schon frühzeitig bei einer Glaukomerkrankung auftreten, ist es auch sinnvoll diese direkt zu erfassen. Die optische Kohärenztomographie kann die retinale Nervenfaserschicht differenziert und hochauflösend abbilden und dabei mögliche Veränderungen frühzeitig feststellen. Dementsprechend ist die Anwendung der OCT bei der Frühdiagnose des Glaukoms überaus hilfreich sein [150, 170, 171].

Die vorliegenden Untersuchungen konnten nachweisen, dass bei Glaukom-Patienten (n=12) fast alle Bereiche der retinalen Nervenfaserschicht und alle drei untersuchten Bereiche der Retinadicke hochsignifikant verringert waren im Vergleich zur altersbegrenzten Normgruppe (Patienten im Alter von 20-45 Jahren). Zusammenfassend konnte festgestellt werden, dass diese Ergebnisse vergleichbar mit denjenigen zahlreicher anderer Studien waren [2, 27, 50, 105, 106, 145, 170-174].

Da das Alter bei den Glaukom-Patienten im Mittel bei 71,3 Jahren lag, wurde ein weiterer Test mit „älteren“ Norm-Patienten im Alter von 60 bis 80 Jahren durchgeführt. Im Vergleich mit der „älteren“ Normgruppe zeigten sich kaum, außer im temporalen RNFL-Bereich, signifikante Unterschiede zu den Glaukom-Patienten ( $p < 0.05$ ). Die geringe Fallzahl der Glaukom-Patienten (Tab.3) und die unterschiedliche Altersverteilung in der Normgruppe (Abb.16) könnte diesen Unterschied erklären. Hier wären somit zukünftige Studien mit größeren Fallzahlen und entsprechend gleichmäßiger Altersverteilung sinnvoll.

Der nasal-superiore RNFL-Bereich zeigte in den vorliegenden Untersuchungen keine signifikanten Unterschiede zu beiden (altersbegrenzt/ältere) Normgruppen. Wie auch bei früheren Studien waren die Messungen im nasalen Bereich am schlechtesten reproduzierbar, im superioren und inferioren Bereich dagegen am besten [175, 176]. Die zugrundeliegende Ursache ist nicht geklärt. Möglicherweise könnte dies an den dichter liegenden Nervenfasern im nasalen Bereich liegen [30, 40, 41]. Deshalb wäre nasal eine unschärfere Abgrenzung möglich und somit könnte ein Untergang der retinalen Nervenfasern in einem frühen Glaukomstadium noch nicht in signifikanter Ausprägung auffallen. Hier scheint die Unterteilung in superiore und inferiore Bereiche durchaus sinnvoll.

Leung et.al [172] konnten nachweisen, dass sich vor allem die inferioren Bereiche der retinalen Nervenfaserschicht sehr gut zur Differenzierung zwischen gesunden und glaukomatösen Augen eignen. Auch in der vorliegenden Arbeit zeigten sich im inferioren Bereich im Vergleich mit der altersbegrenzten Normgruppe stark signifikante Unterschiede, sowohl temporal als auch nasal. Sihota et al. [171] stellten zudem fest, dass nicht nur die inferioren RNFL-Bereiche, sondern auch die globale RNFL-Dicke am effektivsten zur Unterscheidung zwischen gesunden und glaukomatösen Augen beitragen. Hier konnten auch hochsignifikante Veränderungen im Vergleich mit der altersbegrenzten Normgruppe nachgewiesen werden ( $p < 0.001$ ). Die stärkste Reduzierung der retinalen Nervenfaserschicht konnte in den temporal-inferioren sowie temporal-superioren Bereichen gezeigt werden. In beiden Testverfahren, sowohl mit der altersbegrenzten als auch mit der „älteren“ Normgruppe konnten im temporalen Bereich signifikante Unterschiede gezeigt werden. Studien mittels Cirrus-OCT zeigten dagegen im temporalen Bereich die schlechteste

Reproduzierbarkeit [177]. Man kann annehmen, dass dies einerseits an der Messtechnik, andererseits an den unterschiedlichen Krankheitsstadien des Glaukoms liegt, da die Verdünnung der retinalen Nervenfaserschicht vom Ausmaß des Glaukomschadens abhängig ist und die Werte somit stark variieren können. Vergleichbar mit vorliegender Arbeit, kamen Moonsoori et al. [178] abschließend auf das Ergebnis, dass in allen Bereichen, sowohl temporal wie nasal als auch inferior und superior reproduzierbare Werte mit der SPECTRALIS®-OCT gemessen wurden.

Zahlreiche Studien befassten sich bereits mit der Frage, ob die Dickenmessung der retinalen Nervenfaserschicht oder der Makula besser zur Glaukomdiagnostik geeignet sei [179-181]. In dieser Arbeit konnten in beiden Messungen signifikante Unterschiede zur altersbegrenzten Normgruppe gezeigt werden.

In der Studie von Na et al. [180] mit 424 Glaukom-Patienten war die RNFL-Dickenmessung der Makuladickenmessung in der Glaukomdiagnostik überlegen. Die Untersuchungen von Leung et al. [179] brachten dasselbe Ergebnis hervor. Auch Guedes et.al [181] konnten in allen Bereichen der retinalen Nervenfaserschichtdicke signifikante Unterschiede zur Normgruppe feststellen ( $p < 0.001$ ). Sie verglichen hierfür die OCT-Messungen (OCT1, Zeiss-Humphrey) von 368 glaukomatöse Augen mit 166 gesunden Augen, wobei Sie zusätzlich zwischen verschiedenen Glaukomstadien der Patienten unterschieden. Es zeigte sich auch, dass der zentrale Bereich der Makula sowie der innere und äußere Ring der Makula signifikant dünner erschien bei Patienten mit fortgeschrittenem Glaukom, der äußere Ring erwies sich hierbei am stärksten reduziert ( $p < 0.001$ ). Dennoch stellte sich heraus, dass die Messungen der RNFL-Dicke stärker mit dem Glaukomschaden korrelierten als die Messungen der Makuladicke. Es kann angenommen werden, dass dieser Unterschied in dem veralteten Messverfahren liegt (Stand: 2004). Die Autoren selbst verweisen darauf, dass zukünftige OCT-Geräte bessere Scanverfahren aufweisen und somit die Makula und der gesamte Retinafundusbereich exakter abgebildet werden kann. Genau dieses Phänomen wurde mit der Posterior Pole Analyse der SPECTRALIS®-OCT (Heidelberg Eng.) bereits weitgehend gelöst und in dieser Arbeit beschrieben. Frühere Studien konnten feststellen, dass glaukomatöse Veränderungen meistens nur in einer der beiden horizontalen Hemisphären eines Auges nachweisbar sind [182, 183]. Dies lässt

sich ebenso mit der Posterior Pole Asymmetry Analyse erfassen [8]. Zur endgültigen Beurteilung sind weitere Untersuchungen an großen Fallzahlen notwendig.

Um et al. [96] konnten in ihrer Arbeit feststellen, dass eine Asymmetrie der Makuladicke zwischen den Hemisphären eines Auges (gemessen mittels Posterior Pole Asymmetrie Analyse der SPECTRALIS OCT) ein besserer Frühindikator für die Entwicklung eines Glaukoms darstellt als die durchschnittliche RNFL-Dicke im Hinblick auf die diagnostische Sensivität (mit einem ähnlichen Maß an Spezifität). Dies zeigte sich vor allem bei Glaukom-Patienten im Frühstadium ( $p=0.008$ ). Bei fortgeschrittenem Glaukom dagegen zeigte sich kein Unterschied. Bei Unterteilung der einzelnen Bereiche der retinalen Nervenfaserschicht stellte sich ein ähnliches Niveau für die Diagnoseleistung ein wie bei der Asymmetrie Analyse der Makuladicke. Die Autoren schlussfolgerten, dass die Asymmetrie-Analyse der Makula in der frühen Glaukomdiagnostik eine nützliche Alternative darstellt.

Durch die Posterior Pole Asymmetrie Analyse konnte in dieser Arbeit in den Quadranten oberhalb und unterhalb der Papille eine hochsignifikante Verringerung der Retinadicke bei Glaukom-Patienten im Vergleich zur altersbegrenzten Normgruppe gezeigt werden ( $p<0.001$ ). Dies könnte ein früher Hinweis für ein beginnenden Glaukomschaden darstellen. Im Vergleich mit der „älteren“ Normgruppe dagegen zeigte sich in diesen Bereichen kein signifikanter Unterschied. Auch hier scheint es somit sinnvoll bei der Interpretation der OCT-Abbildungen immer das Alter des Patienten zu berücksichtigen. Denn, wie bereits beschrieben, ist auch mit zunehmenden Alter die Retinadicke oberhalb der Papille signifikant verringert. Somit würde sich gerade bei älteren prädisponierenden Patienten fälschlicherweise der Verdacht eines Glaukoms herausstellen, obwohl möglicherweise eine physiologische Verdünnung der Retinadicke im Bereich oberhalb der Papille vorliegt. Zur Vermeidung einer Fehlinterpretation ist eine alterskorrelierte Auswertung der OCT-Aufnahmen hilfreich, um eine präzise und vor allem zielführende Glaukomdiagnostik zu ermöglichen und wurde mittlerweile bei der SPECTRALIS-OCT der Firma Heidelberg Engineering berücksichtigt.

Die Arbeitsgruppe von Rao et al. [145] dagegen konnte durch ihre Untersuchungen schlussfolgern, dass sowohl die Dicke der retinalen Nervenfaserschicht als auch der innere Bereich der Makula gleichermaßen ein nützliches Diagnostikverfahren

darstellen. Sie verglichen hierfür 140 glaukomatöse Augen mit 74 gesunden Augen mittels OCT (RTvue SPECTRALIS OCT) und konnten feststellen, dass der AUC-Wert („Area under curve“) der RNFL-Dicke im inferioren Bereich sowie des inneren Bereichs der Makula signifikant höher war als verschiedene Papillen-Parameter (AUC: 0.884 vs 0.812,  $p=0.04$ ). Zeimer et al. [49] bestätigten in ihren Untersuchungen, dass der Bereich der Makula ein wichtiges Diagnostikkriterium für einen Glaukomschaden darstellt. Auch hier stimmen beschriebene Ergebnisse im Vergleich mit der altersbegrenzten Normgruppe überein. Diese zeigen im fovealen Bereich eine hochsignifikante Verdünnung der Retinadicke ( $p<0,001$ ) und ein Größenunterschied von über  $30\mu\text{m}$  bei Glaukom-Patienten im Vergleich zu den gesunden Werten. Dennoch zeigt die foveale Dickenabnahme in dieser Arbeit die stärkste Reduktion bei Patienten mit Z.n. Optikusneuritis.

Akashi et al. sowie Kim et al. [141, 142] konnten mit unterschiedlichen OCT-Geräten ähnliche Ergebnisse hervorbringen. Diese besagen, dass die Makulaparameter (innere Ganglienzellschicht; Ganglienzellkomplex) ebenso geeignet sind für die Entdeckung eines Glaukomschadens wie die RNFL-Dickenmessung. Hood et al. [13] dagegen kamen zu dem Schluss, dass die Makuladickenmessung eher für die Diagnostik von Schäden im Bereich der Makula geeignet ist und die RNFL-Dickenmessung eher für die Entdeckung von Schäden außerhalb der Makula. Sie verweisen abschließend darauf, dass zukünftig Verfahren entwickelt werden sollten, die die Ergebnisse von beiden Methoden kombinieren, um eine effiziente Diagnostik zu ermöglichen.

In der hier vorliegenden Studie konnte erneut gezeigt werden, dass die Optische Kohärenztomographie eine geeignete Untersuchungsmethode der Glaukomdiagnostik darstellt und gerade im Frühstadium schon geringe Schäden identifizierbar sind. Für die Überwachung der Progression der Erkrankung leistet die OCT ebenso ihren maßgeblichen Beitrag. Sowohl die Verdünnung der retinalen Nervenfaserschicht als auch Bereiche der Makula können hier wichtige Differenzierungsmerkmale sein. Der Bereich oberhalb sowie unterhalb der Papille zeigte in vorliegenden Messungen ebenso eine signifikante Retinaverdünnung im Vergleich mit der altersbegrenzten Normgruppe. Im Vergleich mit der „älteren“ Normgruppe konnten dagegen kaum signifikante Unterschiede gezeigt werden, sodass auch hier zukünftige Untersuchungen

an größeren Fallzahlen sinnvoll erscheinen, um reproduzierbare und klinisch verwertbare Daten zu erhalten.

#### 9.4.2 Optikusneuritis (NNO)

Die Optikusneuritis (NNO) geht sehr häufig einer Multiplen Sklerose (MS) voraus [111]. In zahlreichen Studien konnte auch hier eine Verdünnung der retinalen Nervenfaserschicht gezeigt werden [5, 94, 140]. In der vorliegenden Studie wurden 3 Patienten mit NNO ohne neurologische Zeichen einer Multiplen Sklerose untersucht. Es konnte bei allen NNO-Patienten in fast allen Bereichen der retinalen Nervenfaserschicht eine signifikante Dickenabnahme beobachtet werden, sowohl im Vergleich mit der altersbegrenzten (20-45 Jahre) wie auch mit der „älteren“ (60-80 Jahre) Normgruppe. Der nasal-superiore Bereiche stellte sich nicht signifikant verringert dar ( $p=0,126$ ). Möglicherweise könnte dies zu erklären sein, dass im nasalen Bereich die retinalen Nervenfasern dichter zusammenliegen. So könnte ein mäßiger Untergang an Nervenfasern im Frühstadium noch ausreichend „kompensiert“ werden und noch nicht signifikant in Erscheinung treten. Temporal-inferior konnte die stärkste RNFL-Abnahme im Vergleich zur altersbegrenzten Normgruppe beobachtet werden ( $154\mu\text{m}$  vs.  $98\mu\text{m}$ ;  $p=0.001$ ). Die geringe Fallzahl an NNO-Patienten ist wahrscheinlich auch ein begrenzender Einflussfaktor dieser Ergebnisse.

Die beschriebenen Befunde entsprechen weitgehend denjenigen von Khanifar et al. [140]. Die Autoren untersuchten hierfür 94 Augen von MS-Patienten mittels SPECTRALIS-OCT (Heidelberg Eng.), davon 69 Augen ohne vorangegangener Optikusneuritis und 25 Augen mit bekannter Optikusneuritis. Sie stellten fest, dass die durchschnittliche Dicke der retinalen Nervenfaserschicht bei MS-Patienten mit Optikusneuritis im Vergleich zu MS-Patienten ohne Optikusneuritis signifikant verringert war ( $83\mu\text{m}$  vs.  $90,5\mu\text{m}$ ;  $p=0.02$ ). Wie in dieser Arbeit, konnten Sie ebenso im nasal-superioren Bereich keine signifikante RNFL-Reduzierung nachweisen ( $p=0.71$ ), im temporal-inferioren dagegen fand sich ebenso die stärkste Abnahme ( $134\mu\text{m}$  vs.  $119\mu\text{m}$ ;  $p=0.004$ ). Zudem konnte mit zunehmender Dauer der Erkrankung festgestellt werden, dass sich die Werte weiter reduzierten. Damit schlussfolgerten die Autoren, dass die Optische Kohärenztomographie auch optimal für die

Verlaufskontrolle von MS-Patienten geeignet ist. Im Bereich der Makula jedoch konnten keine signifikanten Veränderungen nachgewiesen werden, was möglicherweise an der unterschiedlichen Erkrankungsdauer der einzelnen NNO-Patienten liegen könnte.

In den vorliegenden Auswertungen zeigte sich, dass nur im Vergleich mit der altersbegrenzten Normgruppe signifikante Unterschiede ( $p < 0.001$ ) in den Retinafundusbereichen vorliegen, im Vergleich mit der „älteren“ Normgruppe dagegen nicht. Dies könnte an der geringen Fallzahl der NNO-Patienten liegen und sollte im Rahmen einer Folgeuntersuchung überprüft werden.

Soler-Garcia et al. [94] brachten ähnliche Ergebnisse in den OCT-Messungen hervor. Auch in ihren Untersuchungen war bei allen 62 MS-Patienten mit Optikusneuritis-Episoden die retinale Nervenfaserschicht signifikant verringert im Vergleich zu den 12 gesunden Probanden ( $p < 0.05$ ). Je länger die Optikusneuritis bestand, desto stärker nahm die retinale Nervenfaserschichtdicke ab. Im Bereich der Makula konnten auch Soler-Garcia et al. [94] keine signifikanten Veränderungen nachweisen.

Bertuzzi et al. [184] konnten in ihrer Studie nachweisen, dass der Schaden nach einer Retrobulbär-Optikusneuritis optimal mittels OCT durch eine Verdünnung der retinalen Nervenfaserschicht zu identifizieren ist. Auch hier zeigte sich die stärkste diagnostische Aussagekraft im temporalen Bereich der retinalen Nervenfaserschicht (AUC 0.92; Sensivität 0.72; Spezifität 0.95).

Hu et al. [143] stellten ebenso mittels Humphrey-OCT- (OCT-3000, Zeiss) Aufnahmen signifikante RNFL-Abnahmen in allen Bereichen bei MS-Patienten mit Optikusneuritis fest. Verglichen mit der vorliegenden Studie, zeigte sich auch hier die schwächste Abnahme im nasalen Bereich und die stärkste Abnahme im superioren Bereich. Die Autoren fanden jedoch auch eine signifikante Makuladickenabnahme bei MS-Patienten mit Optikusneuritis im Vergleich zu MS-Patienten ohne Optikusneuritis ( $173,30\mu\text{m}$  vs  $180,24\mu\text{m}$ ;  $p < 0.01$ ). Auch in dieser Arbeit lässt sich feststellen, dass bei NNO-Patienten der foveale Bereich die stärkste Abnahme der Retinadicke von allen untersuchten Optikopathien und Hypertonie-Patienten zeigt (NNO:  $295,83\mu\text{m}$  vs. Gesund:  $333,16\mu\text{m}$ ;  $p < 0,001$ ).

Huang-Link et al. [5] bestätigten diese Befunde. Die Autoren fanden in den OCT-Abbildungen bei vier MS-Patienten mit Optikusneuritis eine signifikante Abnahme der Ganglienzellschicht der Makula. Im Vergleich konnte sogar eine Abnahme der makulären Ganglienzellschicht schon vor Ausdünnung der RNF-Schicht bei einer Optikusneuritis festgestellt werden. Dies bietet die Möglichkeit mittels einer OCT-Untersuchung schon einen frühen Verlust von Axonen festzustellen und somit die Diagnose der Multiplen Sklerose früher zu erfassen.

Kupersmith et al. [185] konnten ähnliche Ergebnisse erbringen. Zusätzlich zu der Verdünnung der Ganglienzellschicht fanden die Autoren die innere Schicht der Makula als geeigneten Biomarker für die Identifizierung einer Optikusneuritis. Es zeigte sich auch hier, dass die Verdünnung beider Schichten früher als die Verdünnung der retinalen Nervenfaserschicht zu messen ist.

Auch bei den NNO-Patienten wäre aufgrund der geringen Fallzahl eine Wiederholung der Untersuchungen mit einer größeren Fallzahl sinnvoll, um die signifikanten Ergebnisse zu überprüfen und reproduzierbare Werte zu erhalten.

### 9.4.3 Optikusatrophie

Auch bei Patienten mit einer Optikusatrophie lässt sich mittels Optischer Kohärenztomographie eine genaue Diagnosestellung erfassen. Es zeigt sich in einigen Studien [17, 45], dass die RNFL-Dicke sowie die Makuladicke bei Patienten mit einer länger bestehenden (> 6 Monate) Optikusatrophie im Vergleich zu gesunden Probanden verringert ist. Hier ist vor allem die Makuladickenabnahme hervorzuheben, die in vorangegangenen Studien schon früher eintritt als die Reduzierung der retinalen Nervenfaserschichtdicke, die erst im Verlauf der Erkrankung abnimmt. Mizoguchi et al. sowie Zhang et al. [14, 17] konnten dieses Ergebnis in ihren Studien belegen. Auch in der vorliegenden Arbeit zeigte sich in allen RNFL-Bereichen sowie in allen untersuchten Retinafundusbereichen eine hochsignifikante Dickenabnahme bei Optikusatrophie-Patienten (n=8) im Vergleich zu den gesunden Probanden (n=65) (s.Tab.8; Abb.37-46)

Barboni et al. [45] verglichen in ihren Untersuchungen 38 Patienten mit einer hereditären Leber-Optikusatrophie mit 75 gesunden Probanden. Sie unterschieden hierbei zwischen Patienten, die über sechs Monate (n=30) erkrankt waren mit Patienten, die unter sechs Monaten (n=8) an einer Optikusatrophie litten. Es zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen der Dauer der Erkrankung und den Veränderungen der RNFL-Dicke. Wenngleich bei Patienten mit einer beginnenden (<6 Monate) Optikusatrophie die RNFL-Dicke tendenziell zunahm, zeigte sich bei allen Patienten mit länger bestehender (>6 Monate) Optikusatrophie eine deutlich signifikante Abnahme der RNFL-Dicke ( $p < 0.001$ ). Der temporale RNFL-Bereich erwies sich hier am stärksten und frühesten betroffen. Der nasale Bereich zeigte sich dagegen am schwächsten reduziert (38% vs. 42%-49,8% in allen anderen Quadranten). In dieser Studie waren alle Patienten mit Optikusatrophie länger als zwölf Monate erkrankt und zeigten somit allesamt deutliche RNFL-Abnahmen sowie Retinafundusdickenabnahmen. Im Bereich oberhalb sowie unterhalb der Papille wurde bei Patienten mit Optikusatrophie die stärkste Retinadicken-Abnahme von allen untersuchten Optikopathien und Hypertonie-Patienten festgestellt. Dies zeigt eindrücklich, dass diese Bereiche in der Diagnostik der Optikusatrophie nicht zu vernachlässigen sind. Die Optische Kohärenztomographie ermöglicht hierbei die genaue und hochauflösende Abbildung dieser Retinabereiche, um die Diagnose der Optikusatrophie für den Untersucher somit einfacher zu gestalten und für den Patienten gegebenenfalls eine frühe und adäquate Therapie einzuleiten.

#### 9.4.4 Drusenpapille

In dieser Arbeit konnte festgestellt werden, dass bei Patienten mit Drusenpapille (n=6) in fast allen Bereichen der retinalen Nervenfaserschicht eine signifikante Verringerung der RNFL-Dicke im Vergleich zu den gesunden Probanden (n=65) nachzuweisen ist. Im nasal-inferioren Bereich zeigte sich keine signifikante Dickenabnahme ( $p = 0,077$ ). Die stärkste Reduktion der RNFL-Dicke konnte im temporal-superioren Bereich nachgewiesen werden (Tab.7).

Diese Ergebnisse können teilweise mit denen von Casado et al. [7] verglichen werden. Sie zeigten, dass sich die RNFL-Dicke, gemessen mittels Cirrus-OCT, bei Augen mit

Drusenpapille im Vergleich zu normalen Augen (33% vs. 0%) signifikant dünner herausstellte ( $p=0,002$ ). Je höher der Grad der Erkrankung, desto dünner ist die gemessene retinale Nervenfaserschicht.

Auch weitere Autoren wie Roh et al. [21] konnten in ihren Untersuchungen feststellen, dass Patienten mit Drusenpapille eine signifikant dünnere retinale Nervenfaserschicht aufweisen als Patienten ohne klinisch sichtbare Drusenpapille. Dafür nahmen Sie 23 Augen von 15 Patienten mit Drusenpapille und 27 gesunde Augen mittels OCT auf. Hierbei untersuchten sie den inferioren und superioren RNFL-Bereich genauer, da sich in früheren Studien zeigte, dass diese Bereiche die geringste Variabilität aufweisen (vgl. Schuman et al. [29]). Es zeigte sich in beiden Bereichen beim Gesamtvergleich eine signifikante Verringerung der RNFL-Dicke. Im inferioren Bezirk etwas schwächer ( $p=0,004$ ) als im superioren Bezirk ( $p<0,001$ ). Es konnte dennoch, ähnlich wie bei den vorliegenden Ergebnissen, bei Grad I und II (mildes und mittleres Erkrankungsstadium) im Vergleich zu den gesunden Augen keine signifikante RNFL-Abnahme im inferioren Pol festgestellt werden. Nur bei Patienten im stark fortgeschrittenem Stadium zeigte sich eine signifikante Verringerung der inferioren retinalen Nervenfaserschicht. Ein Nachteil der Studie von Roh et al. [21] könnte sich darin zeigen, dass nicht weitere Bereiche der retinalen Nervenfaserschicht untersucht wurden und somit nur der gesamte inferiore Pol in die Auswertungen einbezogen wurde. In vorliegenden Untersuchungen jedoch konnte durch genauere Unterteilung des inferioren Bereiches in temporal und nasal, einen Unterschied in den Ergebnissen festgestellt werden. So wurde auch im temporal-inferioren Bereich eine signifikante RNFL-Abnahme beobachtet, nur der nasal-inferiore Bereich zeigte keine signifikanten Veränderungen, was wiederum an den dichter liegenden Nervenfasern in diesem Bereich liegen könnte. Somit erweist sich die weitere Unterteilung der RNFL-Bereiche als sinnvoll, um möglicherweise nicht den gesamten inferioren Bereich bei Patienten mit Drusenpapille als nicht-signifikant verringert einzustufen.

Ebenso im Bereich des Retinafundus konnten in dieser Arbeit in allen drei Bereichen hochsignifikant dünnere Retina-Schichten als bei der Normgruppe dargestellt werden ( $p<0,001$ ). Dennoch finden sich bisher in der Literatur keinen weiteren Untersuchungen zu diesen Ergebnissen, sodass zukünftige Studien sinnvoll erscheinen, um diese Aussage weiter zu spezifizieren.

#### 9.4.5 Arterielle Hypertonie

Die Arterielle Hypertonie ist eine Erkrankung des Gefäßsystems mit dauerhaft erhöhten Blutdruckwerten. Nach den Leitlinien der European Society of Hypertension (ESH) und der European Society of Cardiology (ESC) 2013 liegt eine arterielle Hypertonie vor, wenn die systolischen Blutdruckwerte über 140 mmHg und/oder die diastolischen Blutdruckwerte über 90 mmHg steigen. In Europa beträgt die Prävalenz der arteriellen Hypertonie derzeit ca. 50%, im Alter steigt diese zunehmend an [186]. Die arterielle Hypertonie ist der wichtigste Risikofaktor für kardiovaskuläre Herz-Kreislauf-Erkrankungen und damit einhergehender erhöhter Sterblichkeit, die weltweit ein großes Problem des öffentlichen Gesundheitswesens darstellt. So löst die arterielle Hypertonie eine Reihe von pathophysiologischen Veränderungen am Auge aus und beeinflusst maßgeblich die Blutzirkulation der Retina, der Choroidea (Aderhaut) und des Sehnervs. Die Netzhaut ist der einzige Ort im menschlichen Körper, wo mikrovaskuläre Veränderungen direkt erfasst werden können und somit wertvolle Informationen im Zusammenhang mit der arteriellen Hypertonie und deren Prognose und Therapie liefern können [187].

Zahlreiche Studien [188, 189] konnten bisher eine Korrelation der arteriellen Hypertonie mit einem erhöhten Glaukomrisiko und hypertensiven Retinopathien feststellen. Der Zusammenhang zwischen arterieller Hypertonie und dem Glaukomrisiko scheint jedoch sehr komplex. Der nächtliche arterielle Blutdruck beispielsweise spielt eine wichtige Rolle bei der Durchblutung des Sehnervs und zu niedrige sowie zu hohe Blutdruckwerte können das Glaukomrisiko hierbei deutlich erhöhen.

Zhao et al. [190] konnten 2014 in ihrer großen Meta-Analyse aus 60 Beobachtungsstudien feststellen, dass ein erhöhter Blutdruck mit einem erhöhtem intraokulären Druck einhergeht und damit möglicherweise das Risiko an einem Offenwinkelglaukom zu erkranken ebenso erhöht scheint (vgl. Kap. 5.1). In der „Blue Mountains Eye Study“ 2004 [191] mit 3654 Hypertonie-Patienten im Alter von 49-97 Jahren zeigte sich in gleicher Weise, dass ein erhöhter und besonders schlecht eingestellter Blutdruck mit einem moderat erhöhtem Glaukomrisiko einhergeht,

wenngleich kein erhöhter intraokulärer Druck oder andere Risikofaktoren bestanden. Gepstein et al. [192] kamen in ihrer Studie 2012 zu dem Fazit, dass sich eine wirksame gute Blutdruckeinstellung positiv auf vaskuläre Veränderungen der Netzhaut auswirkt (n=285). Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass moderne Geräte wie die Optische Kohärenztomographie durch exakte Abbildung der einzelnen Netzhautschichten die Diagnose, Prognose und Behandlung der arteriellen Hypertonie entscheidend verbessern könnte.

Dies wurde zum Anlass genommen, die arterielle Hypertonie als bedrohliches und weit verbreitetes Krankheitsbild der heutigen Gesellschaft in diese Studie aufzunehmen. Hierfür wurde insbesondere die Dicke der retinalen Nervenfaserschicht und des Retinafundusbereiches bei arterieller Hypertonie analysiert, um erneut den Stellenwert der Optischen Kohärenztomographie als Diagnostikverfahren hervorzuheben. Alle untersuchten Patienten wiesen eine behandlungsbedürftige und länger bestehende (>1 Jahr) arterielle Hypertonie auf, zeigten aber keine glaukomverdächtigen Befunde. Es konnte festgestellt werden, dass viele Bereiche der retinalen Nervenfaserschicht bei den Hypertonie-Patienten im Vergleich zu den gesunden Probanden signifikant verringert waren, vor allem im globalen sowie temporal-inferioren und temporal-superioren Bereich zeigten sich hochsignifikant dünnere RNF-Schichten. Diese Ergebnisse können durch eine Reihe von Studien bestätigt werden [193, 194].

Da die Hypertonie-Patienten in dieser Studie alle im Alter zwischen 70 und 80 Jahre waren, wurde auch hier ein zweiter Test mit einer „älteren“ Normgruppe im Alter von 60-80 Jahren durchgeführt. Hier zeigte sich, dass in allen RNFL- sowie Retinafundusbereichen bei den Hypertonie-Patienten im Vergleich zur „älteren“ Normgruppe keine signifikanten Unterschiede vorlagen. Diese Ergebnisse sind wahrscheinlich durch die geringe Anzahl an Hypertonie-Patienten (n=4) und die Altersverteilung begründet und sollten in zukünftigen Untersuchungen evaluiert werden.

Gangwani et al. [194] konnten in einer großen prospektiven Querschnittsstudie 2015 mit 4000 Hypertonikern eine signifikante Abnahme der globalen retinalen Nervenfaserschicht bei Hypertonie-Patienten feststellen. Damit konnten sie die

Ergebnisse der „Los Angeles Latinos Eye Study 2010“ [188] bestätigen. Diese besagt, dass Patienten mit erhöhtem systolischen und mittleren arteriellen Blutdruck sowie einen erniedrigten diastolischen Wert ein höheres Risiko für die Entwicklung eines Offenwinkelglaukoms (vgl. Kap.5.1) haben als Patienten mit normalen Blutdruck.

Xu et al. [195] konnten anhand Fundusfotographie-Abbildungen bestätigen, dass Patienten mit systemischer (= arterieller) Hypertonie diskrete Nervenfaserschichtdefekte aufweisen und diese mit unterschiedlichen Graden der arteriellen Hypertonie korrelierten. Sie konnten zudem feststellen, dass die Odds Ratio für die Korrelation zwischen der arteriellen Hypertonie und lokalisierten RNFL-Defekten höher war als die zwischen arterieller Hypertonie und mikrovaskulärer Netzhautanomalien. Die Autoren schlussfolgerten, dass lokalisierte RNFL-Defekte und die Beurteilung von Netzhautanomalien für die Einstufung der arteriellen Hypertonie nützlich sein können.

Sahin et al. [196] zeigten in ihrer Studie mit 59 Hypertonie-Patienten (53,6 +/- 10,7 Jahre) signifikante RNFL-Reduzierungen in den superioren und inferioren Bereichen ( $p < 0,001$ ). Durch gezielte Abbildung der einzelnen RNFL-Bereichen konnte in dieser Arbeit eine noch genauere Veränderung der retinalen Nervenfaserschicht bei Hypertonie nachgewiesen werden. Dennoch wurde die arterielle Hypertonie nicht in unterschiedliche Stadien eingeteilt und es wurden keine weiteren Risikofaktoren für die Entstehung einer arteriellen Hypertonie berücksichtigt. Wie bereits beschrieben, könnte das Alter der Hypertonie-Patienten in dieser Studie ebenso eine mögliche Fehlerquelle bei der Auswertung der RNFL-Veränderungen sein. In vorliegender Arbeit waren alle Hypertonie-Patienten zwischen 74 und 80 Jahren und könnten somit auch eine physiologische Verdünnung der retinalen Nervenfaserschicht mit höherem Alter aufweisen. Diese Hypothese wird durch den erweiterten Test mit der „älteren“ Normgruppe und den Hypertonie-Patienten gestützt (Tab.9,11; Kap.8.4.2.3). So könnte möglicherweise nicht die Hypertonie als Ursache der RNFL-Veränderung gesehen werden, sondern nur das höhere Alter der Patienten zu einer RNFL-Dickenabnahme geführt haben. Diese Annahme könnte die Studie von Akay et al. [144] bestätigen. Die Autoren untersuchten hierfür 80 jüngere Hypertonie-Patienten im Alter von 20-29 Jahren (23,8 +/- 2,8) und konnten keine RNFL-Veränderungen feststellen. Hier scheinen weitere Studien an jüngeren Hypertonie-Patienten sinnvoll, um die

Beziehung zwischen RNFL-Defekten und Hypertonie zu klären und das Alter als denkbaren Störfaktor auszuschalten.

Im Bereich des Retinafundus zeigten sich in der vorliegenden Arbeit bei den Hypertonie-Patienten ebenso auffallende Ergebnisse. Der foveale Bereich sowie der Bereich oberhalb und unterhalb der Papille ist im Vergleich zur altersbegrenzten Normgruppe hochsignifikant verringert ( $p < 0.001$ ). Hier könnte möglicherweise wiederum ein Zusammenhang mit dem höheren Alter der Patienten bestehen. Diese Erkenntnis spiegelt sich auch in der Studie von Akay et al. [144] wieder. Die Autoren konnten feststellen, dass Patienten mit Hypertonie eine signifikant dünnere zentrale Makuladicke als gesunde Patienten aufwiesen ( $p < 0,05$ ). Das Alter als möglich auswirkender Faktor auf die RNFL-Dicke wurde hier wiederum berücksichtigt, da ausschließlich jüngere Patienten im Alter von 20-29 Jahren in die Studie aufgenommen wurden. Kong et al. [197] bestätigte 2015 diese Erkenntnis durch ihrer populationsbezogene Querschnittsstudie mit 827 koreanischen Erwachsenen. Auch sie konnten eine signifikante Abnahme der Makuladicke, ausgenommen der fovealen Dicke, bei Hypertonie-Patienten feststellen ( $p < 0,05$ ). Die Autoren verwiesen abschließend darauf, dass bei der Beurteilung der Makuladicke zukünftig die systemische Hypertonie mitberücksichtigt werden sollte.

Der Bereich oberhalb sowie unterhalb der Papille sollte zukünftig bei OCT-Auswertungen mehr beachtet werden. Hier könnten möglicherweise falsch-positive Befunde erhoben werden, die ggf. zu einer Fehldiagnose eines Glaukoms führen und unnötige Therapieverfahren und eine Verunsicherung der Patienten bedingen. Eine genaue Krankheitsanamnese des Patienten vor der Beurteilung der OCT-Bilder ist hier zusätzlich erforderlich.

## 10 Zusammenfassung

Die Optische Kohärenztomographie (OCT) ist ein nichtinvasives, kontaktloses Untersuchungsverfahren, das zwei- oder dreidimensionale Schnittbilder von biologischem Gewebe mit hoher räumlicher Auflösung erlaubt. Die OCT ist in der heutigen modernen Augenheilkunde zu einer unverzichtbaren und nützlichen Diagnostikmethode für eine Reihe von bedeutender Optikopathien und Netzhauterkrankungen geworden. Anhand detaillierter hochauflösender Bilder der einzelnen Netzhautschichten und des Sehnerven kann man schon kleinste Defekte der Netzhaut in sehr frühen Stadien erfassen und gezielt behandeln. Um feine Unterschiede zwischen gesunden und kranken Patienten früh zu entdecken, ist es wichtig, eine große möglichst differenzierte Normwertstudie zu haben.

Dabei kommt vor allem der Beurteilung der retinalen Nervenfaserschichtdicke (RNFL-Dicke) und der Retinafundusdicke eine entscheidende Bedeutung und klinische Relevanz bei der Diagnostik sowie der Verlaufskontrolle verschiedener Optikopathien zu. Da die Auswertung der OCT-Bilder bisher automatisch anhand einer vorhandenen normativen Datenbank der Firma Heidelberg Engineering (SPECTRALIS-OCT) stattfindet, stellte sich die Frage, inwieweit bestimmte Einflussfaktoren wie das Alter, der Refraktionsfehler und die Papillengröße des Patienten Einfluss auf die Dicke der retinalen Nervenfaserschicht und der Retinafundusdicke nehmen. Es gibt bereits eine große Anzahl an Normwerten, jedoch wurden nach aktueller vorliegender Erkenntnis noch nie alle Parameter (Refraktion, Alter, Papillengröße) gleichzeitig in einer Studie an Kaukasiern in breiter Altersstreuung mit der SPECTRALIS-OCT untersucht.

Ziel dieser Arbeit war es, nach Korrelationsüberprüfung beschriebener Einflussfaktoren noch stabilere und reproduzierbare Antworten der OCT-Auswertung zu erhalten. Hierzu wurde eine repräsentative Zahl an Normalprobanden (n=300) im Alter von 6 bis 90 Jahren rekrutiert. Alle Patienten wurden mit der SPECTRALIS®-OCT der Firma Heidelberg Engineering (Software-Version: 6.0.9, 2014) untersucht. Die Papillengröße wurde von einem einzigen Untersucher manuell eingezeichnet und vermessen, der Refraktionsfehler der Patienten wurde durch objektive Refraktionsbestimmung mittels Auto-Refraktometer ermittelt. Es wurden nur gesunde Patienten mit morphologisch unauffälligen Augen untersucht. In allen OCT-Aufnahmen

wurden sieben verschiedenen RNFL-Bereiche (Global, Temporal, Temporal-Inferior, Temporal-Superior, Nasal, Nasal-Inferior, Nasal-Superior) und drei Retinafundusbereiche (Foveal, Superior, Inferior) genauer betrachtet (vgl. Abb.13,15).

Die vorliegende Arbeit zeigt, wie in bereits bestehenden Studien bestätigt, dass Patienten mit höherem Alter in fast allen RNFL-Bereichen eine dünnere retinale Nervenfaserschicht aufweisen als jüngere Patienten. Im Bereich oberhalb der Papille und im fovealen Bereich zeigte sich ebenso eine signifikante Verdünnung der Retina mit höherem Alter der Patienten. Gerade im Bezug auf einige Optikopathien sollten diese Bereiche in Zukunft noch kritischer interpretiert werden. Auch können beispielsweise Veränderungen, durch eine Hypertonie verursacht, als Frühglaukom fehlinterpretiert werden und zeigen erneut, wie wichtig eine exakte Anamnese des Patienten ist.

Ebenso konnten bei myopen (=kurzsichtig) Augen ( $> -2,5\text{dpt}$ ) vor allem in den nasalen Bereichen und dem globalen Bereich (Nasal-Inferior  $>$  Nasal-Superior  $>$  Nasal  $>$  Global) eine hochsignifikant dünnere RNF-Schicht nachgewiesen werden. Bei hyperopen (=weitsichtig) Augen ( $> +2,5\text{dpt}$ ) erwies sich die retinale Nervenfaserschicht tendenziell in den meisten RNFL-Bereichen dicker. Die temporalen Bereiche zeigten hier wiederum eher schwächere Korrelationen mit dem Refraktionsfehler der Patienten, aber erbrachten dennoch signifikante Ergebnisse hervor (Temporal  $>$  Temporal-Inferior  $>$  Temporal-Superior). Die Retinafundusdicke korrelierte in den Untersuchungen nicht signifikant mit dem Refraktionsfehler der Patienten.

Die Papillengröße als Einflussfaktor zeigte ebenso relevante Ergebnisse. So wurde eine leichte Zunahme der RNFL-Dicke mit Zunahme der Papillengröße festgestellt. Diese war in den nasalen (Nasal  $>$  Nasal-Inferior  $>$  Nasal-Superior) Bereichen am stärksten ausgeprägt, in den temporalen Bereichen dagegen sehr schwach. Die größere Anzahl der Nervenfasern im nasalen Bereich könnte hierfür eine Erklärung sein. Sehr große ( $>3,5\text{mm}^2$ ) sowie sehr kleine Papillen ( $<1,7\text{mm}^2$ ) wiederum zeigten kontroverse Ergebnisse. So kann es bei sehr großen Papillen wieder zu einer Abnahme der retinalen Nervenfaserschicht kommen. Die Ursache hierfür ist nicht geklärt. Es sollte jedoch in zukünftigen Studien dieser Zusammenhang weiter überprüft werden. Die Papillengröße hatte in den Auswertungen keinen signifikanten Einfluss auf die Dicke im Retinafundusbereich.

Zusammenfassend unterstreichen vorliegende Ergebnisse sowie zahlreiche beschriebene Studien die Ansicht, dass bei den RNFL-Normwerten, gemessen mittels optischer Kohärenztomographie, das Alter und der Refraktionsfehler des Patienten berücksichtigt werden sollte, um mögliche falsche Interpretationen zu vermeiden. Hierfür sollte bestmöglich eine auf das Alter und den Refraktionsfehler des einzelnen Patienten angepasste Auswertung stattfinden. Die Papillengröße sollte bei jeder OCT-Auswertung ebenso berücksichtigt werden, um mögliche zweifelhafte Diagnosen erneut zu überprüfen. Im Bereich des Retinafundus sollte bei OCT-Beurteilungen ebenso das Alter der Patienten nicht vernachlässigt werden, da signifikante Unterschiede im Bezug auf die Dicke oberhalb der Papille sowie foveal mit höherem Alter auftreten können. Die Altersabhängigkeit der Normgrenzen wird bei der SPECTRALIS-OCT der Firma Heidelberg Engineering berücksichtigt, indem bei jedem Patienten das Alter als Pflichtfeld mitangegeben werden muss [8]. Mittlerweile wird auch bei neueren Software-Programmen (Version 6.7, 2016) von Heidelberg Engineering durch die Einführung des c-Scan-Wertes (Hornhautkrümmungsradius) und Eingabe des Wertes vor der ersten OCT-Messung noch besser die Länge des Augapfels der Patienten berücksichtigt [159]. Weitere Studien sollten dies berücksichtigen.

Um die Bedeutung der Normwertestudie und die Wertigkeit der Optischen Kohärenztomographie hervorzuheben, wurde eine kleine Anzahl an Patienten mit unterschiedlichen Erkrankungen des Sehnervs und mit Hypertonie untersucht. Damit konnte gezeigt werden, dass es bei jedem individuellen Patienten zu frühzeitigen Veränderungen im OCT kommt und gerade deshalb der Übergang von pathologischen zu normalen Befunden durch exakte Normwertedarstellung verbessert werden kann.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die RNFL-Dicke bei allen untersuchten Erkrankungen im Vergleich zur Normgruppe hochsignifikant reduziert war. Nach Korrelationsüberprüfung des Alters in Bezug auf die RNFL- und Retinafundusdicke, wurde zudem ein altersbegrenzter Test mit einer reduzierten Anzahl an Normwerten durchgeführt. Zudem wurde in einem weiteren Test eine „ältere“ Normgruppe mit den „älteren“ Glaukom-, Hypertonie- und Optikusneuritis-Patienten verglichen. In der älteren Studienpopulation zeigten sich kaum signifikante RNFL- sowie Retinafundusveränderungen bei Glaukom- und Hypertonie-Patienten, was

wahrscheinlich durch die geringe Fallzahl der Erkrankten bedingt ist. Bei den Optikusneuritis-Patienten dagegen konnten in den meisten RNFL-Bereichen in beiden Testverfahren signifikante Ergebnisse erzielt werden. Welche Bereiche im Einzelnen bei den unterschiedlichen Optikopathien verändert sind, wurde in dieser Arbeit hervorgehoben. So ist beim Glaukom vor allem der temporale Bereich verringert, ähnlich wie bei der Optikusneuritis und der Drusenpapille. Der nasal-superiore sowie nasal-inferiore Bereich stellte sich insgesamt von allen untersuchten Optikopathien, ausgenommen der Optikusatrophie, am schwächsten verringert dar. Bei Patienten mit Optikusatrophie zeigten alle Bereiche stark signifikante Veränderungen. Insgesamt finden sich im Bereich der Retinafundusdicke vor allem bei Patienten mit Optikusatrophie und Drusenpapille hochsignifikante Veränderungen. Folglich sollten bei jedem Patienten mit einer Optikopathie oder arterieller Hypertonie diese Bereiche der retinalen Nervenfaserschicht und spezielle Bereiche des Retinafundus differenzierter betrachtet werden. Weiterhin scheint es sinnvoll, diese Ergebnisse an größeren Fallzahlen und alterskorreliert zu evaluieren. Zudem sollte überprüft werden, inwieweit unterschiedliche Erkrankungsstadien und die individuelle Krankheitsanamnese des Patienten unterschiedliche Veränderungen der RNFL- und Retinafundusdicke aufweisen.

Zusammenfassend konnte in der hier vorliegenden Studie erneut gezeigt werden, dass die Optische Kohärenztomographie eine geeignete und vor allem reproduzierbare Untersuchungsmethode zur Diagnostik von vielen Optikopathien ist. Gerade im Frühstadium lassen sich hiermit schon geringste Defekte durch detaillierte Abbildungen der Netzhaut identifizieren. Für die Überwachung der Progression der jeweiligen Optikopathien leistet die OCT ebenso ihren maßgeblichen Beitrag. Sowohl die Verdünnung der retinalen Nervenfaserschicht als auch Bereiche der Makula und des Retinafundus können hier wichtige Differenzierungsmerkmale sein. Jedoch sind bis heute noch bestimmte Fehlerquellen der OCT-Auswertung ein bestehender limitierender Faktor in der Diagnosestellung von bestimmten Optikopathien. Eine Optimierung der Messmethode und die Berücksichtigung der Refraktion, des Patientenalters und der Papillengröße sollte zukünftig eine bessere Auswertung ermöglichen. Diese Erkenntnis ist bereits Gegenstand aktueller Forschung. Heidelberg Engineering beispielsweise wird in Zukunft mit der Einführung des c-Wertes eine noch bessere Trennschärfe erreichen, wenn vor der Messung die c-Kurve und damit der

Hornhautkrümmungsradius (Näherungswert an die Augenlänge des Patienten) des Patienten berücksichtigt wird und hierdurch Patienten mit höheren Refraktionsanomalien nicht automatisch als pathologisch eingestuft werden. Damit sollte es noch einfacher werden, gesunde Augen von kranken Augen zu unterscheiden und schon früher Veränderungen zu erkennen [159].

Die OCT-Aufnahme ist mittlerweile als Routineuntersuchung im klinischen Alltag fest etabliert und ermöglicht dem Patienten die bestmögliche und vor allem eine frühzeitige Therapie.

## 11 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: OCT-Darstellung der retinalen Nervenfaserschicht im Querschnitt (Bereich zwischen roter und blauer Markierung im Bild) .....	9
Abbildung 2: OCT-Darstellung der Papille.....	11
Abbildung 3: Fundusfarbfoto (Normalbefund). Das Bild zeigt den zentralen Augenhintergrund mit der etwas dunkler pigmentierten Makula und dem Sehnervenkopf mit den dort austretenden Netzhautgefäßen.....	13
Abbildung 4: HRT-Aufnahme eines normalen Sehnervenkopfes .....	15
Abbildung 5: SPECTRALIS®-OCT der Firma Heidelberg Engineering.....	17
Abbildung 6: Funktionsweise der optischen Kohärenztomographie (TD-Prinzip) [90]	18
Abbildung 7: Fourier-Transformation-Funktion der OCT [93]; Beide reflektierten Wellenzüge treffen, nachdem sie vereinigt und interferiert wurden („fiber beam splitter“ im Bild), auf ein Gitter („grating“ im Bild) und werden somit nach ihren Frequenzen räumlich separiert. Durch eine CPU-Detektorleiste werden die Wellenzüge registriert und durch Weiterverarbeitung mittels Digitizer und FFT erhält man wieder das bekannte Zeitsignal einer TD-OCT .....	20
Abbildung 8: OCT-Auswertung eines "normalen" Auges (rot: außerhalb normaler Grenzen, gelb: grenzwertig, grün: innerhalb normaler Grenzen, schwarze Konturlinie zeigt IST-Zustand).....	21
Abbildung 9: Hemisphären-Analyse der SPECTRALIS®-OCT eines "normalen" Auges	22
Abbildung 10: Nervenfaserschichtdickenmessung im OCT [107]. Die Verdünnung der retinalen Nervenfaserschicht in den rot-markierten Sektoren TS und TI (li. unten im Bild) können ein Hinweis auf ein beginnenden Glaukomschaden geben. Die schwarze Konturlinie (re.unten im Bild) zeigt den gemessenen Bereich des Patienten .....	25
Abbildung 11: OCT-Aufnahme des rechten Auges bei hereditärer Leber-Atrophie. (a-d) Peripapilläre retinale Nervenfaserschicht-Veränderung über einen Zeitraum von 3 bis 24 Monaten seit der ersten Untersuchung. (e) Zeitliche Veränderungen der RNFL in beiden Augen [17].....	30
Abbildung 12: OCT-Scans. Oben: li. Auge mit Drusen in der Papille, Unten: re. Auge ohne Drusen (Normalbefund) [136].....	32
Abbildung 13: OCT-Kreisscandiagramm mit peripapillären Sektoren-Einteilung (G, T, TS, TI, N, NS, NI) und Normwertedarstellung der RNFL-Dicke in $\mu\text{m}$ (grüne Ziffern in Klammern) .....	39

Abbildung 14: Gelbe Konturlinie um die Papille mittels manueller Vermessung im OCT-Bild links.....	40
Abbildung 15: OCT-Rasterdarstellung des hinteren Augenabschnitts mit Retinadickenangaben in $\mu\text{m}$ ; Bereiche: Superior (Oben), Inferior (Unten) und Foveal (Mitte) weiß markiert .....	41
Abbildung 16: Altersverteilung der "Norm-Gruppe" .....	46
Abbildung 17: Korrelation Alter/RNFL-Global.....	47
Abbildung 18: Korrelation Alter/RNFL-Temporal.....	47
Abbildung 19: Korrelation Alter/RNFL-Temporal Inferior .....	48
Abbildung 20: Korrelation Alter/RNFL-Temporal Superior .....	48
Abbildung 21: Korrelation Alter/RNFL-Nasal .....	49
Abbildung 22: Korrelation Alter/RNFL-Nasal Inferior .....	49
Abbildung 23: Korrelation Alter/RNFL-Nasal Superior .....	50
Abbildung 24: Korrelation Alter/ Retinafundusdicke Foveal .....	51
Abbildung 25: Korrelation Alter/ Retinafundusdicke Superior.....	51
Abbildung 26: Korrelation Alter/Retinafundusdicke Inferior .....	52
Abbildung 27: Korrelation Refraktionsfehler/RNFL-Global .....	57
Abbildung 28: Korrelation Refraktionsfehler/RNFL-Nasal .....	57
Abbildung 29: Korrelation Refraktionsfehler/RNFL-Nasal Superior .....	58
Abbildung 30: Korrelation Refraktionsfehler/RNFL-Nasal Inferior .....	58
Abbildung 31: Größeneinteilung der Papille in der "Norm-Gruppe" .....	59
Abbildung 32: Korrelation Papillengröße/RNFL-Global.....	61
Abbildung 33: Korrelation Papillengröße/RNFL-Nasal .....	61
Abbildung 34: Korrelation Papillengröße/RNFL-Nasal Superior .....	62
Abbildung 35: Korrelation Papillengröße/RNFL-Nasal Inferior .....	62
Abbildung 36: Korrelation Papillengröße/RNFL-Temporal Superior .....	63
Abbildung 37: Boxplot der globalen RNFL-Schicht im Vergleich Gesund/Krank. ....	69
Abbildung 38: Boxplot des temporalen RNFL-Bereichs im Vergleich Gesund/Krank..	70

Abbildung 39: Boxplot des temporal-superioren RNFL-Bereichs im Vergleich Gesund/Krank. ....	71
Abbildung 40: Boxplot des temporal-inferioren RNFL-Bereichs im Vergleich Gesund/Krank. ....	72
Abbildung 41: Boxplot des nasalen RNFL-Bereichs im Vergleich Gesund/Krank. ....	73
Abbildung 42: Boxplot des nasal-superioren Bereichs im Vergleich Gesund/Krank. ....	74
Abbildung 43: Boxplot des nasal-inferioren Bereichs im Vergleich Gesund/Krank. ....	75
Abbildung 44: Boxplot des inferioren Retinafundusbereichs im Vergleich Gesund/Krank. ....	76
Abbildung 45: Boxplot des superioren Retinafundusbereichs im Vergleich Gesund/Krank. ....	77
Abbildung 46: Boxplot des fovealen Retinafundusbereichs im Vergleich Gesund/Krank. .....	78
Abbildung 47: Boxplot von Gesund ("ältere" Normgruppe) mit Glaukom/NNO/Hypertonie .....	82

## 12 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Normwertedarstellung der peripapillären RNFL-Sektoren; Vergleich zwischen vorgegebenen Normwerten durch SPECTRALIS®-OCT und ermittelte Normwerte.....	44
Tabelle 2: Vergleich der Mittelwerte der RNFL-Dicke und Retinafundusdicke nach Altersgruppen (ANOVA).....	53
Tabelle 3: Charakteristika der Krankheitsbefunde.....	64
Tabelle 4: RNFL-Werte der Norm-Gruppen/Krankheitsbefunde .....	66
Tabelle 5. Retinafundusdickenwerte der Norm-Gruppen/Krankheitsbefunde.....	67
Tabelle 6. Vergleich Gesamt Gesund/Krank im Mann-Whitney-U-Test .....	67

## 13 Literaturverzeichnis

1. Arevalo, J.F., et al., *Clinical applications of optical coherence tomography in the posterior pole: the 2011 Jose Manuel Espino Lecture - Part II*. Clin Ophthalmol, 2013. **7**: p. 2181-206.
2. Hoffmann, E.M., [*Optical coherence tomography (OCT) in glaucoma diagnostics*]. Klin Monbl Augenheilkd, 2012. **229**(2): p. 135-42.
3. Mardin, C.Y., [*The most important signs of a glaucomatous disc*]. Klin Monbl Augenheilkd, 2012. **229**(2): p. 112-8.
4. Horn, F.K., et al., *Correlation between local glaucomatous visual field defects and loss of nerve fiber layer thickness measured with polarimetry and spectral domain OCT*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2009. **50**(5): p. 1971-7.
5. Huang-Link, Y.M., A. Al-Hawasi, and H. Lindehammar, *Acute optic neuritis: retinal ganglion cell loss precedes retinal nerve fiber thinning*. Neurol Sci, 2015. **36**(4): p. 617-20.
6. Rebolleda, G., et al., *OCT: New perspectives in neuro-ophthalmology*. Saudi J Ophthalmol, 2015. **29**(1): p. 9-25.
7. Casado, A., et al., *Measurement of retinal nerve fiber layer and macular ganglion cell-inner plexiform layer with spectral-domain optical coherence tomography in patients with optic nerve head drusen*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2014. **252**(10): p. 1653-60.
8. HeidelbergEngineering, *SPECTRALIS®HRA+OCT Gebrauchsanweisung Softwareversion 5.7*, in Art.-Nr. 97310-006 INT.DE13. 2013, Heidelberg Engineering GmbH. p. 16-19; 57-59; 129; 260-270;274-277; 69-70.
9. Budenz, D.L., et al., *Determinants of normal retinal nerve fiber layer thickness measured by Stratus OCT*. Ophthalmology, 2007. **114**(6): p. 1046-52.
10. Bendschneider, D., et al., *Retinal nerve fiber layer thickness in normals measured by spectral domain OCT*. J Glaucoma, 2010. **19**(7): p. 475-82.
11. Sowmya, V., V.R. Venkataramanan, and V. Prasad, *Effect of Refractive Status and Axial Length on Peripapillary Retinal Nerve Fibre Layer Thickness: An Analysis Using 3D OCT*. J Clin Diagn Res, 2015. **9**(9): p. NC01-4.
12. Alamouti, B. and J. Funk, *Retinal thickness decreases with age: an OCT study*. Br J Ophthalmol, 2003. **87**(7): p. 899-901.
13. Hood, D.C., et al., *Glaucomatous damage of the macula*. Prog Retin Eye Res, 2013. **32**: p. 1-21.

14. Zhang, Y., et al., *Characterization of macular thickness changes in Leber's hereditary optic neuropathy by optical coherence tomography*. BMC Ophthalmol, 2014. **14**: p. 105.
15. Delbarre, M., et al., *[Diagnostic use of macular layer analysis by SD-OCT in primary open angle glaucoma]*. J Fr Ophtalmol, 2013. **36**(9): p. 723-31.
16. Iester, M., S. Violanti, and L. Borgia, *Clinical assessment of retinal changes by spectral-domain OCT*. Eur J Ophthalmol, 2015: p. 0.
17. Mizoguchi, A., et al., *Macular thickness changes in a patient with Leber's hereditary optic neuropathy*. BMC Ophthalmol, 2015. **15**(1): p. 27.
18. Klemm, M., et al., *[Quantification of retinal nerve fiber thickness. A comparison of laser scanning ophthalmoscopy, polarimetry and optical coherence tomography in healthy and glaucomatous eyes]*. Ophthalmologe, 2001. **98**(9): p. 832-43.
19. Hoffmann, E.M., *[Optic disc photography and retinal nerve fiber layer photography]*. Ophthalmologe, 2009. **106**(8): p. 683-6.
20. Hoffmann, E.M., *[New possibilities in glaucoma diagnosis]*. Ophthalmologe, 2009. **106**(8): p. 674-5.
21. Roh, S., et al., *Effect of optic nerve head drusen on nerve fiber layer thickness*. Ophthalmology, 1998. **105**(5): p. 878-85.
22. Soufi, G., et al., *Evaluation of retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography in Moroccan patients with multiple sclerosis*. J Fr Ophtalmol, 2015.
23. Hoyt, W.F. and N.M. Newman, *The earliest observable defect in glaucoma?* Lancet, 1972. **1**(7752): p. 692-3.
24. Sommer, A., et al., *Clinically detectable nerve fiber atrophy precedes the onset of glaucomatous field loss*. Arch Ophthalmol, 1991. **109**(1): p. 77-83.
25. Jonas, J.B., et al., *Histomorphometry of the human optic nerve*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1990. **31**(4): p. 736-44.
26. Minckler, D.S., *The organization of nerve fiber bundles in the primate optic nerve head*. Arch Ophthalmol, 1980. **98**(9): p. 1630-6.
27. Mardin, C.Y., *[Structural diagnostics of course observation for glaucoma]*. Ophthalmologe, 2013. **110**(11): p. 1036-44.
28. Jampel, H., et al., *Retinal thickness in eyes of older normal individuals and its implication for the diagnosis of glaucoma*. J Glaucoma, 2009. **18**(1): p. 37-43.
29. Schuman, J.S., et al., *Quantification of nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous eyes using optical coherence tomography*. Arch Ophthalmol, 1995. **113**(5): p. 586-96.

30. Kampik A, G.F., *Augenärztliche Diagnostik*. 2003: Thieme. 48, 71.
31. Kurimoto, Y., et al., *Asymmetries of the retinal nerve fibre layer thickness in normal eyes*. Br J Ophthalmol, 2000. **84**(5): p. 469-72.
32. Myers, C.E., et al., *Retinal thickness measured by spectral-domain optical coherence tomography in eyes without retinal abnormalities: the Beaver Dam Eye Study*. Am J Ophthalmol, 2015. **159**(3): p. 445-56 e1.
33. Lehmann, F., *Vergleich der subjektiven Beurteilung der Papillenmorphologie mit der objektiven Auswertung des Spectralis-OCT bei beginnenden Glaukomen*. Der Ophthalmologe, 2013(110): p. 16.
34. Jonas, J.B., G.C. Gusek, and G.O. Naumann, *Optic disc, cup and neuroretinal rim size, configuration and correlations in normal eyes*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1988. **29**(7): p. 1151-8.
35. Mardin, C.Y., et al., *Preperimetric glaucoma diagnosis by confocal scanning laser tomography of the optic disc*. Br J Ophthalmol, 1999. **83**(3): p. 299-304.
36. Zangwill, L.M., et al., *Racial differences in optic disc topography: baseline results from the confocal scanning laser ophthalmoscopy ancillary study to the ocular hypertension treatment study*. Arch Ophthalmol, 2004. **122**(1): p. 22-8.
37. Reis, A.S., et al., *Optic disc margin anatomy in patients with glaucoma and normal controls with spectral domain optical coherence tomography*. Ophthalmology, 2012. **119**(4): p. 738-47.
38. Cavallotti, C., et al., *Age-related changes in the human retina*. Can J Ophthalmol, 2004. **39**(1): p. 61-8.
39. Cavallotti, C., et al., *Age-related changes in the human optic nerve*. Can J Ophthalmol, 2002. **37**(7): p. 389-94.
40. Lang, G., *Augenheilkunde*. 5.Auflage ed. 2014, Stuttgart: Thieme. 270-272; 274; 230; 176-202;277-283.
41. Grehn, F., *Augenheilkunde*. 31.Auflage ed. 2012, Berlin: Springer-Verlag. 288-292;316-336; 295-302.
42. Jonas, J.B. and A. Dichtl, *Evaluation of the retinal nerve fiber layer*. Surv Ophthalmol, 1996. **40**(5): p. 369-78.
43. Balwantray C., P., *HRT-Fibel*. Nachweis glaukomatöser Veränderungen des Sehnervenkopfes. Heidelberg Engineering. 54, 53.
44. Curcio, C.A. and K.A. Allen, *Topography of ganglion cells in human retina*. J Comp Neurol, 1990. **300**(1): p. 5-25.
45. Barboni, P., et al., *Early macular retinal ganglion cell loss in dominant optic atrophy: genotype-phenotype correlation*. Am J Ophthalmol, 2014. **158**(3): p. 628-36 e3.

46. Leal-Fonseca, M., et al., *A comparison of false positives in retinal nerve fiber layer, optic nerve head and macular ganglion cell-inner plexiform layer from two spectral-domain optical coherence tomography devices*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2014. **252**(2): p. 321-30.
47. Hassenstein, A., et al., [*Optical coherence tomography for macula diagnostics. Review of methods and standardized application concentrating on diagnostic and therapy control of age-related macula degeneration*]. Ophthalmologe, 2009. **106**(2): p. 116-26.
48. Jeong, J.S., et al., *Pattern of Macular Ganglion Cell-Inner Plexiform Layer Defect Generated by Spectral-Domain OCT in Glaucoma Patients and Normal Subjects*. J Glaucoma, 2015.
49. Zeimer, R., et al., *Quantitative detection of glaucomatous damage at the posterior pole by retinal thickness mapping. A pilot study*. Ophthalmology, 1998. **105**(2): p. 224-31.
50. Kochendorfer, L., et al., *Posterior pole asymmetry analysis with optical coherence tomography*. Klin Monbl Augenheilkd, 2014. **231**(4): p. 368-73.
51. Hood, D.C., et al., *Early glaucoma involves both deep local, and shallow widespread, retinal nerve fiber damage of the macular region*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2014. **55**(2): p. 632-49.
52. Hansen, L., *Augenheilkunde systematisch*. 2.Auflage ed. 2007, Bremen: Uni-Med Verlag. 102-109;274-288;217-220.
53. Mizuno, K., et al., *Red-free light fundus photography. Photographic optogram*. Invest Ophthalmol, 1968. **7**(3): p. 241-9.
54. Rohrschneider, K., et al., [*Possibilities for imaging the retinal nerve fiber layer with the scanning laser ophthalmoscope*]. Ophthalmologe, 1995. **92**(4): p. 515-20.
55. Jorzik, J.J., et al., *Digital simultaneous fluorescein and indocyanine green angiography, autofluorescence, and red-free imaging with a solid-state laser-based confocal scanning laser ophthalmoscope*. Retina, 2005. **25**(4): p. 405-16.
56. Scheuerle A.F., S.E., *Atlas of Laser Scanning Ophthalmoscopy*. 2004, Berlin: Springer. 1-2.
57. Venkatesh, P., et al., *Detection of retinal lesions in diabetic retinopathy: comparative evaluation of 7-field digital color photography versus red-free photography*. Int Ophthalmol, 2012.
58. Kodolitsch, F.X., [*Infrared color photography in the ocular area*]. Klin Monbl Augenheilkd, 1969. **155**(2): p. 284-7.
59. Pasychnikova, N., et al., *Digital imaging of the fundus with long-wave illumination*. Klin Oczna, 2009. **111**(1-3): p. 18-20.

60. Weinberger, A.W., et al., *Fundus near infrared fluorescence correlates with fundus near infrared reflectance*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2006. **47**(7): p. 3098-108.
61. von Denffer, H. and P. Warth, *[Further fields of application of the infrared false colour film in ophthalmological photography (author's transl)]*. Klin Monbl Augenheilkd, 1977. **171**(6): p. 959-65.
62. Heimann H., K.U., Inhoffen W., *Atlas des Augenhintergrundes*. 2010, Thieme: Stuttgart. p. 24-25, Auszugsausgabe 26-31.
63. Girkin C., M.D., *HRT Fibel*. Grundlagen der konfokalen Laser-Scan-Technik und seine Bedeutung für den Arzt. Heidelberg Engineering. 1-9.
64. Funk, J., *Imaging of the optic disc in glaucoma: which way to go?* Curr Opin Ophthalmol, 1998. **9**(2): p. 71-6.
65. Leydhecker, W., *Die Glaukome in der Praxis-Ein Leitfadens*. Vol. 91-92. 1991, Berlin: Springer.
66. Varma, R., W.C. Steinmann, and I.U. Scott, *Expert agreement in evaluating the optic disc for glaucoma*. Ophthalmology, 1992. **99**(2): p. 215-21.
67. Pache, M. and J. Funk, *[High tech in the diagnosis of glaucoma]*. Klin Monbl Augenheilkd, 2006. **223**(6): p. 503-8.
68. Strouthidis, N.G. and D.F. Garway-Heath, *New developments in Heidelberg retina tomograph for glaucoma*. Curr Opin Ophthalmol, 2008. **19**(2): p. 141-8.
69. Scheuerle, A.F., et al., *[Diagnosis and follow-up in glaucoma patients using the Heidelberg retina tomograph]*. Ophthalmologe, 2003. **100**(1): p. 5-12.
70. Koh, V., et al., *Can an inexperienced observer accurately plot disc contours using Heidelberg retinal Tomograph?* Can J Ophthalmol, 2014. **49**(3): p. 249-55.
71. Burk, R.O., *[Laser-scanning-tomography in clinical routine]*. Klin Monbl Augenheilkd, 2012. **229**(2): p. 119-25.
72. Burk, R.O., Völcker, E. *Verräterische Zeichen*. Presse [Homepage Universität Heidelberg] 1999 23.04.2015.
73. Hoffmann, E.M., et al., *[Glaucoma diagnosis and follow-up using the Heidelberg Retina Tomograph]*. Ophthalmologe, 2009. **106**(8): p. 687-8, 690-5.
74. Kamal, D.S., et al., *Detection of optic disc change with the Heidelberg retina tomograph before confirmed visual field change in ocular hypertensives converting to early glaucoma*. Br J Ophthalmol, 1999. **83**(3): p. 290-4.
75. Zangwill, L.M., et al., *Baseline topographic optic disc measurements are associated with the development of primary open-angle glaucoma: the Confocal Scanning Laser Ophthalmoscopy Ancillary Study to the Ocular Hypertension Treatment Study*. Arch Ophthalmol, 2005. **123**(9): p. 1188-97.

76. Bowd, C., et al., *Confocal scanning laser ophthalmoscopy classifiers and stereophotograph evaluation for prediction of visual field abnormalities in glaucoma-suspect eyes*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2004. **45**(7): p. 2255-62.
77. Kamal, D.S., et al., *Use of sequential Heidelberg retina tomograph images to identify changes at the optic disc in ocular hypertensive patients at risk of developing glaucoma*. Br J Ophthalmol, 2000. **84**(9): p. 993-8.
78. Wollstein, G., D.F. Garway-Heath, and R.A. Hitchings, *Identification of early glaucoma cases with the scanning laser ophthalmoscope*. Ophthalmology, 1998. **105**(8): p. 1557-63.
79. Kruse, F.E., et al., *Reproducibility of topographic measurements of the optic nerve head with laser tomographic scanning*. Ophthalmology, 1989. **96**(9): p. 1320-4.
80. Rohrschneider, K., et al., *Reproducibility of the optic nerve head topography with a new laser tomographic scanning device*. Ophthalmology, 1994. **101**(6): p. 1044-9.
81. Mikelberg, F.S., K. Wijsman, and M. Schulzer, *Reproducibility of topographic parameters obtained with the heidelberg retina tomograph*. J Glaucoma, 1993. **2**(2): p. 101-3.
82. Fercher, A.F., K. Mengedoht, and W. Werner, *Eye-length measurement by interferometry with partially coherent light*. Opt Lett, 1988. **13**(3): p. 186-8.
83. Huang, D., et al., *Optical coherence tomography*. Science, 1991. **254**(5035): p. 1178-81.
84. Schaudig, U., *[Optical coherence tomography]*. Ophthalmologe, 2001. **98**(1): p. 26-34.
85. Serbecic, N., et al., *Reproducibility of high-resolution optical coherence tomography measurements of the nerve fibre layer with the new Heidelberg Spectralis optical coherence tomography*. Br J Ophthalmol, 2011. **95**(6): p. 804-10.
86. Drexler, W., et al., *Ultrahigh-resolution ophthalmic optical coherence tomography*. Nat Med, 2001. **7**(4): p. 502-7.
87. Chang, R. and D.L. Budenz, *New developments in optical coherence tomography for glaucoma*. Curr Opin Ophthalmol, 2008. **19**(2): p. 127-35.
88. Schulze, A., J. Lamparter, and E.M. Hoffmann, *[New options of high resolution optical coherence tomography in glaucoma diagnostic]*. Ophthalmologe, 2009. **106**(8): p. 702-4, 706-8.
89. Schuman, J.S., *Spectral domain optical coherence tomography for glaucoma (an AOS thesis)*. Trans Am Ophthalmol Soc, 2008. **106**: p. 426-58.
90. Greenberg, B.M. and E. Frohman, *Optical coherence tomography as a potential readout in clinical trials*. Ther Adv Neurol Disord, 2010. **3**(3): p. 153-60.

91. Helb, H.M., et al., *Clinical evaluation of simultaneous confocal scanning laser ophthalmoscopy imaging combined with high-resolution, spectral-domain optical coherence tomography*. *Acta Ophthalmol*, 2010. **88**(8): p. 842-9.
92. Leung, C.K., et al., *Comparison of macular thickness measurements between time domain and spectral domain optical coherence tomography*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008. **49**(11): p. 4893-7.
93. Gramatikov, B.I., *Modern technologies for retinal scanning and imaging: an introduction for the biomedical engineer*. *Biomed Eng Online*, 2014. **13**: p. 52.
94. Soler Garcia, A., et al., *Analysis of macular and nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis patients according to severity level and optic neuritis episodes*. *Neurologia*, 2014.
95. Gabriele, M.L., et al., *Optical coherence tomography: history, current status, and laboratory work*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011. **52**(5): p. 2425-36.
96. Um, T.W., et al., *Asymmetry in hemifield macular thickness as an early indicator of glaucomatous change*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012. **53**(3): p. 1139-44.
97. Grewal, D.S. and A.P. Tanna, *Diagnosis of glaucoma and detection of glaucoma progression using spectral domain optical coherence tomography*. *Curr Opin Ophthalmol*, 2013. **24**(2): p. 150-61.
98. Unterlauff, J.D. and M.R. Bohm, *[Role of the aging visual system in glaucoma]*. *Ophthalmologe*, 2017.
99. Quigley, H.A. and A.T. Broman, *The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020*. *Br J Ophthalmol*, 2006. **90**(3): p. 262-7.
100. Tham, Y.C., et al., *Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis*. *Ophthalmology*, 2014. **121**(11): p. 2081-90.
101. Michelson, G., et al., *The papilla as screening parameter for early diagnosis of glaucoma*. *Dtsch Arztebl Int*, 2008. **105**(34-35): p. 583-9.
102. Foster, P.J., et al., *The definition and classification of glaucoma in prevalence surveys*. *Br J Ophthalmol*, 2002. **86**(2): p. 238-42.
103. Gesellschaft, D.O. *Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft zur Glaukomvorsorge*. 2012 [cited 2017 27.01.2017]; Available from: <http://www.dog.org/wp-content/uploads/2009/08/Glaukomvorsorge-Stand-August-2012.pdf>.
104. Pekmezci, M., et al., *The characteristics of glaucoma in Japanese Americans*. *Arch Ophthalmol*, 2009. **127**(2): p. 167-71.
105. Soltani-Moghadam, R., et al., *Reproducibility of peripapillary retinal nerve fiber layer thickness measurements with cirrus HD-OCT in glaucomatous eyes*. *Int J Ophthalmol*, 2015. **8**(1): p. 113-7.

106. Wu, H., et al., *Correlation of localized glaucomatous visual field defects and spectral domain optical coherence tomography retinal nerve fiber layer thinning using a modified structure-function map for OCT*. Eye (Lond), 2015. **29**(4): p. 525-33.
107. Heidelberg Engineering, H. *TruTrack Aktives Eye Tracking*. [<http://www.heidelbergengineering.com/germany/produkte/spectralis/technologie/trutrack-aktives-eye-tracking/>] 8.05.2015].
108. Beck, R.W., et al., *High- and low-risk profiles for the development of multiple sclerosis within 10 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial*. Arch Ophthalmol, 2003. **121**(7): p. 944-9.
109. Balcer, L.J., *Clinical practice. Optic neuritis*. N Engl J Med, 2006. **354**(12): p. 1273-80.
110. Frohman, E.M., et al., *Most patients with multiple sclerosis or a clinically isolated demyelinating syndrome should be treated at the time of diagnosis*. Arch Neurol, 2006. **63**(4): p. 614-9.
111. Ziemssen, T., H. Wilhelm, and F. Ziemssen, [*Multiple sclerosis. An update with practical guidelines for ophthalmologists*]. Ophthalmologie, 2006. **103**(7): p. 621-41; quiz 642-3.
112. Wilhelm, H., Schabet M., *The diagnosis and treatment of optic neuritis*. Deutsches Ärzteblatt, 2015(112): p. 616-26.
113. Frohman, E., et al., *Optical coherence tomography in multiple sclerosis*. Lancet Neurol, 2006. **5**(10): p. 853-63.
114. Huang, J., et al., [*Clinical investigation of optical coherence tomography in evaluating the impairment of optic nerve secondary to multiple sclerosis*]. Zhonghua Yan Ke Za Zhi, 2014. **50**(12): p. 900-5.
115. Kemenyova, P., et al., *Optical coherence tomography and its use in optical neuritis and multiple sclerosis*. Bratisl Lek Listy, 2014. **115**(11): p. 723-9.
116. Balk, L.J. and A. Petzold, *Current and future potential of retinal optical coherence tomography in multiple sclerosis with and without optic neuritis*. Neurodegener Dis Manag, 2014. **4**(2): p. 165-76.
117. Jonas, J.B., et al., *Optic nerve head drusen associated with abnormally small optic discs*. Int Ophthalmol, 1987. **11**(2): p. 79-82.
118. Gal, R.L., S.S. Vedula, and R. Beck, *Corticosteroids for treating optic neuritis*. Cochrane Database Syst Rev, 2012. **4**: p. CD001430.
119. Toosy, A.T., D.F. Mason, and D.H. Miller, *Optic neuritis*. Lancet Neurol, 2014. **13**(1): p. 83-99.

120. Denne, C., B. Kasmann-Kellner, and K.W. Ruprecht, [*Prevalence of optic atrophy and associated ocular and systemic diseases in a department of paediatric ophthalmology*]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2003. **220**(11): p. 767-73.
121. Leo-Kottler, B., et al., [*How to distinguish between autosomal dominant optic atrophy and Leber's hereditary optic neuropathy*]. *Ophthalmologe*, 2007. **104**(12): p. 1060-5.
122. Klopstock, T., et al., *Persistence of the treatment effect of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy*. *Brain*, 2013. **136**(Pt 2): p. e230.
123. Auw-Haedrich, C., F. Staubach, and H. Witschel, *Optic disk drusen*. *Surv Ophthalmol*, 2002. **47**(6): p. 515-32.
124. Friedman, A.H., S. Gartner, and S.S. Modi, *Drusen of the optic disc. A retrospective study in cadaver eyes*. *Br J Ophthalmol*, 1975. **59**(8): p. 413-21.
125. Lorentzen, S.E., *Drusen of the optic disc. A clinical and genetic study*. *Acta Ophthalmol (Copenh)*, 1966: p. Suppl 90:1-180.
126. Schargus, M. and E. Gramer, [*Optic disc drusen*]. *Ophthalmologe*, 2008. **105**(7): p. 693-710.
127. Mullie, M.A. and M.D. Sanders, *Scleral canal size and optic nerve head drusen*. *Am J Ophthalmol*, 1985. **99**(3): p. 356-9.
128. Lam, B.L., C.G. Morais, Jr., and J. Pasol, *Drusen of the optic disc*. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2008. **8**(5): p. 404-8.
129. Tso, M.O., *Pathology and pathogenesis of drusen of the optic nervehead*. *Ophthalmology*, 1981. **88**(10): p. 1066-80.
130. Moreno, M., et al., *Severe and acute loss of visual field in a young patient with optic disc drusen*. *Arch Soc Esp Oftalmol*, 2014. **89**(8): p. 324-8.
131. Cousin, P., et al., [*Bilateral anterior acute ischemic optic neuropathy complicating optic nerve head drusen. Apropos of a case*]. *J Fr Ophtalmol*, 1999. **22**(1): p. 79-83.
132. Munteanu, M. and C. Lehaci, [*Acute anterior ischemic optic neuropathy in association with optic nerve drusen*]. *Oftalmologia*, 2004. **48**(3): p. 16-9.
133. Gawecki, M., M. Doroszkiewicz, and J. Rydzewski, [*Acute anterior ischemic optic neuropathy in the course of optic nerve drusen*]. *Klin Oczna*, 2007. **109**(10-12): p. 446-9.
134. Yi, K., et al., *Imaging of optic nerve head drusen: improvements with spectral domain optical coherence tomography*. *J Glaucoma*, 2009. **18**(5): p. 373-8.
135. Sarac, O., et al., *Differentiation of optic disc edema from optic nerve head drusen with spectral-domain optical coherence tomography*. *J Neuroophthalmol*, 2012. **32**(3): p. 207-11.

136. Rotsos, T., et al., *A case of a young asymptomatic woman with optic disc drusen and vasculitis*. Case Rep Ophthalmol, 2011. **2**(2): p. 232-7.
137. Cho, H.Y., et al., *Diabetic retinopathy and peripapillary retinal thickness*. Korean J Ophthalmol, 2010. **24**(1): p. 16-22.
138. Cremasco, F., et al., *Intrasession, intersession, and interexaminer variabilities of retinal nerve fiber layer measurements with spectral-domain OCT*. Eur J Ophthalmol, 2011. **21**(3): p. 264-70.
139. Ma, X., et al., *Effect of Refractive Correction Error on Retinal Nerve Fiber Layer Thickness: A Spectralis Optical Coherence Tomography Study*. Med Sci Monit, 2016. **22**: p. 5181-5189.
140. Khanifar, A.A., et al., *Retinal nerve fiber layer evaluation in multiple sclerosis with spectral domain optical coherence tomography*. Clin Ophthalmol, 2010. **4**: p. 1007-13.
141. Akashi, A., et al., *The ability of macular parameters and circumpapillary retinal nerve fiber layer by three SD-OCT instruments to diagnose highly myopic glaucoma*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013. **54**(9): p. 6025-32.
142. Kim, Y.J., et al., *Comparative study of macular ganglion cell complex thickness measured by spectral-domain optical coherence tomography in healthy eyes, eyes with preperimetric glaucoma, and eyes with early glaucoma*. Jpn J Ophthalmol, 2014. **58**(3): p. 244-51.
143. Hu, S.J., Y.A. You, and Y. Zhang, *A study of retinal parameters measured by optical coherence tomography in patients with multiple sclerosis*. Int J Ophthalmol, 2015. **8**(6): p. 1211-4.
144. Akay, F., et al., *Retinal structural changes in systemic arterial hypertension: an OCT study*. Eur J Ophthalmol, 2016: p. 0.
145. Rao, H.L., et al., *Comparison of different spectral domain optical coherence tomography scanning areas for glaucoma diagnosis*. Ophthalmology, 2010. **117**(9): p. 1692-9, 1699 e1.
146. Held L., R.K., Seifert B., *Medizinische Statistik. Konzepte, Methoden, Anwendungen*. 2013, Hallbergmoos: Pearson. 102-107;136-140;120-123.
147. Hüsler J., Z.H., *Statistische Prinzipien für medizinische Projekte*, ed. 5.Auflage. 2010, Bern: Verlag Hans Huber. 127-131;99;205-209.
148. Field, A., *Discovering Statistics Using IBM SPSS Statistics*. 2013, London: SAGE Publications Ltd.
149. Wong, J.J., et al., *Macular imaging for glaucoma using spectral-domain optical coherence tomography: a review*. Semin Ophthalmol, 2012. **27**(5-6): p. 160-6.
150. Schuman, J.S., et al., *Optical coherence tomography: a new tool for glaucoma diagnosis*. Curr Opin Ophthalmol, 1995. **6**(2): p. 89-95.

151. Tawse, K.L., et al., *Optical coherence tomography shows retinal abnormalities associated with optic nerve disease*. Br J Ophthalmol, 2014. **98 Suppl 2**: p. ii30-3.
152. Jaffe, G.J. and J. Caprioli, *Optical coherence tomography to detect and manage retinal disease and glaucoma*. Am J Ophthalmol, 2004. **137**(1): p. 156-69.
153. Girkin, C.A., et al., *Variation in optic nerve and macular structure with age and race with spectral-domain optical coherence tomography*. Ophthalmology, 2011. **118**(12): p. 2403-8.
154. Alasil, T., et al., *Analysis of normal retinal nerve fiber layer thickness by age, sex, and race using spectral domain optical coherence tomography*. J Glaucoma, 2013. **22**(7): p. 532-41.
155. Zhang, X., et al., *Longitudinal and Cross-Sectional Analyses of Age Effects on Retinal Nerve Fiber Layer and Ganglion Cell Complex Thickness by Fourier-Domain OCT*. Transl Vis Sci Technol, 2016. **5**(2): p. 1.
156. Varma, R., S. Bazzaz, and M. Lai, *Optical tomography-measured retinal nerve fiber layer thickness in normal latinos*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2003. **44**(8): p. 3369-73.
157. Sony, P., et al., *Quantification of the retinal nerve fibre layer thickness in normal Indian eyes with optical coherence tomography*. Indian J Ophthalmol, 2004. **52**(4): p. 303-9.
158. Kashani, A.H., et al., *Retinal thickness analysis by race, gender, and age using Stratus OCT*. Am J Ophthalmol, 2010. **149**(3): p. 496-502 e1.
159. HeidelbergEngineering, G., *SPECTRALIS Glaukom Modul Premium Edition Gebrauchsanweisung Softwareversion 6.7*. 2016. 13,14.
160. Samuel, N.E. and S. Krishnagopal, *Foveal and Macular Thickness Evaluation by Spectral OCT SLO and Its Relation with Axial Length in Various Degree of Myopia*. J Clin Diagn Res, 2015. **9**(3): p. NC01-4.
161. Lim, M.C., et al., *Use of optical coherence tomography to assess variations in macular retinal thickness in myopia*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2005. **46**(3): p. 974-8.
162. Lam, D.S., et al., *Regional variations in the relationship between macular thickness measurements and myopia*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2007. **48**(1): p. 376-82.
163. Savini, G., et al., *Correlation between retinal nerve fibre layer thickness and optic nerve head size: an optical coherence tomography study*. Br J Ophthalmol, 2005. **89**(4): p. 489-92.
164. Jonas, J.B., et al., *Human optic nerve fiber count and optic disc size*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1992. **33**(6): p. 2012-8.
165. Schuman, J.S., et al., *Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography*. Ophthalmology, 1996. **103**(11): p. 1889-98.

166. Mansoori, T., N. Balakrishna, and K. Viswanath, *Influence of disc area on retinal nerve fiber layer thickness measurement by spectral domain optical coherence tomography*. Indian J Ophthalmol, 2014. **62**(5): p. 615-8.
167. Huang, D., et al., *Does optic nerve head size variation affect circumpapillary retinal nerve fiber layer thickness measurement by optical coherence tomography?* Invest Ophthalmol Vis Sci, 2012. **53**(8): p. 4990-7.
168. Enomoto, N., et al., *Size of the Optic Nerve Head and Its Relationship with the Thickness of the Macular Ganglion Cell Complex and Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer in Patients with Primary Open Angle Glaucoma*. J Ophthalmol, 2015. **2015**: p. 186249.
169. Kerrigan-Baumrind, L.A., et al., *Number of ganglion cells in glaucoma eyes compared with threshold visual field tests in the same persons*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2000. **41**(3): p. 741-8.
170. Quigley, H.A., N.R. Miller, and T. George, *Clinical evaluation of nerve fiber layer atrophy as an indicator of glaucomatous optic nerve damage*. Arch Ophthalmol, 1980. **98**(9): p. 1564-71.
171. Sihota, R., et al., *Diagnostic capability of optical coherence tomography in evaluating the degree of glaucomatous retinal nerve fiber damage*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2006. **47**(5): p. 2006-10.
172. Leung, C.K., et al., *Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography: analysis of the retinal nerve fiber layer map for glaucoma detection*. Ophthalmology, 2010. **117**(9): p. 1684-91.
173. Wollstein, G., et al., *Optical coherence tomography (OCT) macular and peripapillary retinal nerve fiber layer measurements and automated visual fields*. Am J Ophthalmol, 2004. **138**(2): p. 218-25.
174. Kanamori, A., et al., *Evaluation of the glaucomatous damage on retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography*. Am J Ophthalmol, 2003. **135**(4): p. 513-20.
175. Blumenthal, E.Z., et al., *Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements by use of optical coherence tomography*. Ophthalmology, 2000. **107**(12): p. 2278-82.
176. Budenz, D.L., et al., *Reproducibility of retinal nerve fiber thickness measurements using the stratus OCT in normal and glaucomatous eyes*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2005. **46**(7): p. 2440-3.
177. Vazirani, J., et al., *Reproducibility of retinal nerve fiber layer measurements across the glaucoma spectrum using optical coherence tomography*. Indian J Ophthalmol, 2015. **63**(4): p. 300-5.
178. Mansoori, T., K. Viswanath, and N. Balakrishna, *Reproducibility of peripapillary retinal nerve fibre layer thickness measurements with spectral domain optical*

- coherence tomography in normal and glaucomatous eyes.* Br J Ophthalmol, 2011. **95**(5): p. 685-8.
179. Leung, C.K., et al., *Comparison of macular and peripapillary measurements for the detection of glaucoma: an optical coherence tomography study.* Ophthalmology, 2005. **112**(3): p. 391-400.
  180. Na, J.H., et al., *Macular and retinal nerve fiber layer thickness: which is more helpful in the diagnosis of glaucoma?* Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011. **52**(11): p. 8094-101.
  181. Guedes, V., et al., *Optical coherence tomography measurement of macular and nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous human eyes.* Ophthalmology, 2003. **110**(1): p. 177-89.
  182. Susanna, R., Jr., et al., *Automated perimetry: a study of the glaucoma hemifield test for the detection of early glaucomatous visual field loss.* J Glaucoma, 1994. **3**(1): p. 12-6.
  183. Asman, P. and A. Heijl, *Glaucoma Hemifield Test. Automated visual field evaluation.* Arch Ophthalmol, 1992. **110**(6): p. 812-9.
  184. Bertuzzi, F., et al., *Diagnostic validity of optic disc and retinal nerve fiber layer evaluations in detecting structural changes after optic neuritis.* Ophthalmology, 2010. **117**(6): p. 1256-1264 e1.
  185. Kupersmith, M.J., et al., *Retinal ganglion cell layer thinning within one month of presentation for optic neuritis.* Mult Scler, 2016. **22**(5): p. 641-8.
  186. Herold. [http://www.herold-innere-medizin.de/pdf/Arterielle\\_Hypertonie.pdf](http://www.herold-innere-medizin.de/pdf/Arterielle_Hypertonie.pdf). 24.09.2016].
  187. Konstantinidis, L. and Y. Guex-Crosier, *Hypertension and the eye.* Curr Opin Ophthalmol, 2016.
  188. Memarzadeh, F., et al., *Blood pressure, perfusion pressure, and open-angle glaucoma: the Los Angeles Latino Eye Study.* Invest Ophthalmol Vis Sci, 2010. **51**(6): p. 2872-7.
  189. Hayreh, S.S., et al., *Nocturnal arterial hypotension and its role in optic nerve head and ocular ischemic disorders.* Am J Ophthalmol, 1994. **117**(5): p. 603-24.
  190. Zhao, D., et al., *The association of blood pressure and primary open-angle glaucoma: a meta-analysis.* Am J Ophthalmol, 2014. **158**(3): p. 615-27 e9.
  191. Mitchell, P., et al., *Open-angle glaucoma and systemic hypertension: the blue mountains eye study.* J Glaucoma, 2004. **13**(4): p. 319-26.
  192. Gepstein, R., et al., *Association of retinal microvascular caliber with blood pressure levels.* Blood Press, 2012. **21**(3): p. 191-6.

193. Punjabi, O.S., et al., *Does treated systemic hypertension affect progression of optic nerve damage in glaucoma suspects?* *Curr Eye Res*, 2007. **32**(2): p. 153-60.
194. Gangwani, R.A., et al., *The Correlation of Retinal Nerve Fiber Layer Thickness With Blood Pressure in a Chinese Hypertensive Population.* *Medicine (Baltimore)*, 2015. **94**(23): p. e947.
195. Xu, L., et al., *Localized retinal nerve fiber layer defects and arterial hypertension.* *Am J Hypertens*, 2013. **26**(4): p. 511-7.
196. Sahin, O.Z., et al., *The impact of hypertension on retinal nerve fiber layer thickness and its association with carotid intima media thickness.* *Blood Press*, 2015. **24**(3): p. 178-84.
197. Kong, M., et al., *Association Between Systemic Hypertension and Macular Thickness Measured by Optical Coherence Tomography.* *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015. **56**(4): p. 2144-50.

## 14 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Dr. med. Thomas Berninger. Für die Überlassung des Themas meiner Dissertation und die ausdauernde Betreuung möchte ich mich herzlich bedanken. In jeder Phase der Entstehung dieser Arbeit stand Herr Prof. Berninger und sein Team mir mit großartiger und geduldiger Unterstützung zur Seite.

Für die Hilfe bei der Untersuchung der Patienten und den Umgang mit den Geräten bedanke ich mich beim ganzen Praxisteam der Augenarztpraxis Olching.

Bei Frau Alexandra Kniele von der Firma Heidelberg Engineering bedanke ich mich für die nützlichen Ratschläge zur verbesserten Durchführung und Qualität der OCT-Aufnahmen.

Herrn Stephan Schulz der Firma Heidelberg Engineering möchte ich ebenfalls für seine hilfreichen Ideen zur Umsetzung dieser Arbeit und sein spezialisiertes Fachwissen ein großes Dank aussprechen.

Für die Hilfe bei der Planung der Statistik bedanke ich mich herzlich für die Zeit und Geduld bei Petra Telschow, Herrn Prof. Jörg Hasford und Herr Dipl.-Stat. Frederic Klein.

Abschließend möchte ich mich bei meiner Familie, besonders meinen Eltern Cornelia und Jan Hinterholzinger und vor allem bei meinem Mann Thomas Baudisch bedanken, die mich von Beginn meines Studiums bis zur Vollendung dieser Arbeit in allen Schritten uneingeschränkt unterstützt und motiviert haben.

## 15 Eidesstattliche Versicherung

Baudisch, Franziska Barbara 16.12.1984

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema:

*Die Optische Kohärenztomographie (OCT) - Analyse der retinalen Nervenfaserschichtdicke und Retinafundusdicke nach Alter, Papillengröße und Refraktionsfehler sowie bei Patienten mit Optikopathien und arterieller Hypertonie*

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 18.01.2018

Unterschrift Doktorandin

