

Aus der Klinik für Augenheilkunde
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Untersuchung retinaler Perfusionsdichten mittels OCT-
Angiographie beim Primären Offenwinkelglaukom vs.
Pseudoexfoliationsglaukom

Examination of retinal perfusion densities using OCT
angiography in primary open-angle glaucoma vs.
pseudoexfoliation glaucoma

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Anna Christina Cornelius

aus Berlin

Datum der Promotion: 03.03.2023

Einleitende Bemerkung

Anteile dieser Arbeit, inklusive Abbildungen, sind bereits unter dem Titel „Macular, papillary and peripapillary Perfusion Density measured with Optical Coherence Tomography Angiography in Primary Open Angle Glaucoma and Pseudoexfoliation Glaucoma“ im Journal Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology, 2021 veröffentlicht worden, wodurch es wesentliche inhaltliche Überschneidungen gibt [1].

Inhaltsverzeichnis

1.	Tabellenverzeichnis	4
2.	Abbildungsverzeichnis	5
3.	Abkürzungsverzeichnis	6
4.	Abstract (Deutsch)	7
5.	Abstract (Englisch)	8
6.	Manteltext	9
6.1.	Einleitung	9
6.2.	Vertiefende Darstellung der Methodik	13
6.2.1.	Probanden.....	13
6.2.2.	Basisuntersuchungen	13
6.2.3.	OCT und OCT-Angiographie	14
6.2.4.	Graphische Evaluation mit Image J	17
6.2.5.	Statistische Auswertung	19
6.3.	Ergebnisse	20
6.3.1.	Charakteristik der Studiengruppen und Basisdiagnostik	20
6.3.2.	Peripapilläre und papilläre Gefäßparameter	21
6.3.3.	Makuläre Gefäßparameter.....	22
6.3.4.	Korrelationsanalysen	23
6.4.	Diskussion	24
6.4.1.	Vaskuläre Pathogenese beim POWG und PXG.....	24
6.4.2.	Quantitative Gefäßanalysen mit der OCT-A.....	25
6.4.3.	OCT-A in der Glaukomdiagnostik	27
6.5.	Literaturverzeichnis	28
7.	Eidesstattliche Erklärung	33
8.	Ausführliche Anteilserklärung	34
9.	Auszug aus der Journal Summary List	35
10.	Druckexemplar der Publikation	37
11.	Lebenslauf	46
12.	Publikationsliste	48
13.	Danksagung	49

1. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakterisierung der Studiengruppen und Basisdiagnostik

Tabelle 2: Peripapilläre und Papilläre Gefäßparameter

Tabelle 3: Makuläre Gefäßparameter

Tabelle 4: Korrelationsanalysen

2. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 OCT-A Segmentierung

Abbildung 2 Netzhautschichten (OCT)

Abbildung 3 Angioplex® Angiografie-Scans

Abbildung 4 Schematische Auswertung der Angioplex® Angiografie-Scans mit Image J anhand eines 4,5x4,5mm ONH Angiografie-Scan zur Bestimmung der peripapillären Perfusionsdichte

Abbildung 5 Schematische Auswertung der Angioplex® Angiografie-Scans mit Image J anhand eines 3x3mm Angiografie-Scan des superfiziellen makulären Gefäßplexus zur Bestimmung der superfiziellen perifovealen Perfusionsdichte

3. Abkürzungsverzeichnis

CDR	Cup-disc-ratio
FA	Fluoreszenz-Angiographie
FAZ	Foveale Avaskuläre Zone
ILM	Inner limiting membrane (Innere Grenzmembran)
IOP	Intraocular pressure (Augeninnendruck)
IPL	Innere Plexiforme Schicht (inner plexiform layer)
MD	Mean deviation (mittlerer Defekt)
MTA	Macula thickness analysis (Makula-Dickenanalyse)
OCT	Optical coherence tomography (Optische Kohärenztomographie)
OCT-A	Optical coherence tomography angiography (Optische Kohärenztomographie-Angiographie)
ONH	Optic nerve head (Sehnervenkopf)
OPL	Outer plexiform layer (Äußere Plexiforme Schicht)
PD	Perfusion density (Perfusionsdichte)
PEX	Pseudoexfoliation
POWG	Primäres Offenwinkelglaukom
PXG	Pseudoexfoliationsglaukom (PEX-Glaukom)
RNFL	Retinal nerve fiber layer (Retinale Nervenfaserschicht)
RPC	Radiäre peripapilläre Kapillaren
RPE	Retinales Pigmentepithel
SSI	Signalstärkeindex
VD	Vessel density (Gefäßdichte)

4. Abstract (Deutsch)

Die vaskuläre Dysfunktion stellt einen wichtigen Bestandteil der Pathogenese der Glaukomerkrankung dar. Mittels der optischen Kohärenztomographie-Angiographie (OCT-A) lassen sich retinale Gefäße darstellen und quantitativ untersuchen. In glaukomatösen Augen konnte bereits mittels der OCT-A ein Perfusionsdefizit der papillären, peripapillären und makulären Gefäßplexi der Retina demonstriert werden. Die individuelle vaskuläre Pathogenese der einzelnen Glaukomentitäten ist noch weitestgehend ungeklärt. In der vorliegenden Arbeit wurden mittels OCT-A retinale Perfusionsdichten (PD) beim Primären Offenwinkelglaukom (POWG) und Pseudoexfoliationsglaukom (PXG) untersucht.

Hierfür wurden 26 POWG- und 23 PXG-Patienten mit dem Cirrus HD-OCT (Cirrus 5000 HD-OCT; Carl Zeiss Meditec, Inc, Dublin, California, USA) untersucht und retinale PD-Analysen durchgeführt. Über die geräteeigenen Analysen des Cirrus HD-OCT durch die Angioplex[®]-Gerätematrix hinaus, wurden quantitative Gefäßanalysen mit dem Graphikprogramm Image J untersucht (Version 1.52o). Bei der Auswertung mit Angioplex[®] konnte eine signifikante Reduktion der perifovealen Gefäßdichte beim PXG gegenüber dem POWG festgestellt werden, während sich die Gruppen hinsichtlich der peripapillären Gefäßdichte nicht unterschieden. Die zusätzliche graphische Analyse mit Image J zeigte keine Unterschiede in der peripapillären und perifovealen Gefäßdichte zwischen den beiden untersuchten Gruppen. Es konnte eine Korrelation der PD-Parameter zur retinalen Nervenfaserschichtdicke (RNFL) festgestellt werden. Die Ergebnisse dieser Arbeit deuten darauf hin, dass letzten Endes nicht die Glaukomform über das Ausmaß der vaskulären Dysfunktion entscheidet, sondern die Krankheitsschwere. Eine zusätzliche graphische Evaluation von OCT-A-Scans kann möglicherweise die Vergleichbarkeit bei quantitativen Gefäßanalysen optimieren. Weitere Studien sind erforderlich, die die vaskuläre Pathogenese beim Glaukom und das methodische Vorgehen der quantitativen Gefäßanalyse mit der OCT-A weiter untersuchen.

5. Abstract (Englisch)

Vascular dysfunction is an important part of the pathogenesis of glaucoma. Using optical coherence tomography angiography (OCT-A), retinal vessels can be visualized and examined quantitatively. In glaucomatous eyes a perfusion deficit of the papillary, peripapillary and macular vascular plexuses of the retina could already be demonstrated by means of OCT-A. The individual vascular pathogenesis of the individual glaucoma entities is still largely unexplained. In the present work retinal perfusion densities (PD) in primary open-angle glaucoma (POAG) and pseudoexfoliation glaucoma (PXG) were investigated using OCT-A. For this purpose, 26 POWG and 23 PXG patients were examined with the Cirrus HD-OCT (Cirrus 5000 HD-OCT; Carl Zeiss Meditec, Inc, Dublin, California, USA) and retinal PD analyzes were carried out. In addition to the device's own analyzes of the Cirrus HD-OCT through the Angioplex® device matrix, quantitative vascular analyzes were examined with the graphics program Image J (version 1.52o). The evaluation with Angioplex® showed a significant reduction in perifoveal vessel density in PXG compared to POWG, while the groups did not differ in terms of peripapillary vessel density. The additional graphic analysis with Image J showed no differences in the peripapillary and perifoveal vessel density between the two groups examined. A correlation between the PD parameters and the thickness of the retinal nerve fibers (RNFL) could be established. The results of this work indicate that ultimately it is not the form of glaucoma that determines the extent of the vascular dysfunction, but the severity of the disease. An additional graphic evaluation of OCT-A scans can possibly optimize the comparability in quantitative vascular analyzes. Further studies are required to further investigate the vascular pathogenesis in glaucoma and the methodical approach of quantitative vascular analysis with OCT-A.

6. Manteltext

6.1. Einleitung

Die Glaukomerkrankung ist eine hoch-prävalente Erkrankung des Auges und stellt nach der Katarakt die zweithäufigste Ursache für Erblindung weltweit dar [2]. Diese kennzeichnet sich durch eine irreversible Degeneration des Sehnervenkopfes (ONH, Optic nerve head) und geht mit einer Reduktion der peripapillären retinalen Nervenfaserschichtdicke (RNFL) einher. Im Verlauf der Erkrankung kommt es klinisch zu den typischen Gesichtsfelddefekten, die dann letztendlich bis zur vollständigen Erblindung fortschreiten können [3][4]. Der erhöhte Augeninnendruck (IOP, intraocular pressure) stellt dabei neben dem Lebensalter und der familiären Disposition einen wichtigen modifizierbaren Risikofaktor dar [5]. Wesentliche Untersuchungen im Rahmen der Glaukomvorsorge sind die Augeninnendruckmessung (Tonometrie), die Gesichtsfelduntersuchung (Perimetrie) mit Bestimmung des mittleren Defektes (MD, mean deviation), sowie die Spiegelung des Augenhintergrundes (Funduskopie) mit Beurteilung der Papillenexkavation (CDR, Cup-disc-ratio). Neben den vorwiegend prävalenten primären Glaukomformen, dem Primären Offenwinkelglaukom (POWG) und dem Primären Winkelblockglaukom (Engwinkelglaukom), gibt es sekundäre Glaukomformen, die z.B. als Folge oder Komplikation weiterer Augenerkrankungen auftreten können. Ein Beispiel hierfür stellt das Pseudoexfoliationsglaukom (PXG) dar. Diese Glaukomform charakterisiert sich durch die Bildung eines proteinähnlichen Materials (PEX, Pseudoexfoliation), welches die häufigste identifizierbare Ursache eines Offenwinkelglaukoms darstellt. Im Vergleich zum POWG zeichnet sich das PXG durch einen progressiveren Verlauf aus [6]. Therapeutisch stehen bei der Glaukomerkrankung neben der lokalen Therapie mit antiglaukomatösen Augentropfen zur Senkung des Augeninnendrucks auch verschiedene chirurgische Verfahren zur Verfügung [7].

Neben der mechanischen, IOP-bedingten, Schädigung des Sehnerven wird ebenso die vaskuläre Pathogenese der Glaukomerkrankung zunehmend diskutiert und untersucht [8]. Es gibt zunehmende Evidenz dafür, dass die vaskuläre Dysfunktion eine entscheidende Rolle beim Progress der Erkrankung spielt und mit den strukturellen und funktionellen Schäden assoziiert ist [9]. Nicht nur allgemeine systemische Einflussfaktoren, wie z.B. die arterielle Hypertonie, sondern auch speziell der okuläre Perfusionsdruck scheint als vaskulärer Faktor im Krankheitsverlauf Einfluss zu nehmen [10]. In verschiedenen Arbeiten konnte die retinale vaskuläre Dysfunktion beim Glaukom anhand quantitativer Perfusionsdefizite des Sehnervenkopfes, der peripapillären Retina und der Makula bereits demonstriert werden [11][12][13].

Zur Darstellung und Untersuchung retinaler Gefäße steht mit der optischen Kohärenztomographie-Angiographie (OCT-A) eine relativ neue, nicht-invasive

Untersuchungsmethode zur Verfügung. Im Gegensatz zur Fluoreszenzangiographie (FA), ein herkömmliches bildgebendes Verfahren zur retinalen Gefäßdiagnostik, kann hierbei auf die Applikation von Kontrastmittel verzichtet werden [14]. In der Diagnostik und Dokumentation verschiedenster retinaler Gefäßpathologien liefert die OCT-A schnelle und vielversprechende Ergebnisse [15]. Die Methodik basiert auf der herkömmlichen optischen Kohärenztomographie (OCT)-Technologie. Mittels repetitiver Schnittbildgebung werden dabei zusätzlich Bewegungen von Erythrozyten anhand zeitlicher Kontraständerungen in den Gefäßen der Netzhaut detektiert und so die Position der perfundierten Gefäße in der Netzhaut ermittelt. Durch diese Informationen kann durch einen individuellen geräteeigenen Algorithmus die dreidimensionale Darstellung des retinalen Gefäßnetzes (Volumenscan) erfolgen und für verschiedene Schichten innerhalb der Netzhaut getrennt dargestellt werden (Segmentierung). Anhand der OCT-Schnittbilder (B-Scans) kann die jeweilige erfasste Ebene zugeordnet werden. Die parallele Erfassung von B-Scan und Angiographie-Scan ermöglicht die gleichzeitige Betrachtung struktureller und vaskulärer Veränderungen der Netzhaut im Bereich der Papille und der Makula.

In der Regel werden mit der OCT-A folgende Strukturen der Netzhaut erfasst: die vitreoretinale Grenzfläche (1), die Netzhaut (2), die Choriocapillaris (3) und die Aderhaut (4) (s. Abbildung 1). Die neurosensorische Netzhaut (Pars optica retinae) umfasst den Bereich von der inneren Grenzmembran (ILM, internal limiting membrane) bis zum retinalen Pigmentepithel (RPE). Abbildung 2 gibt eine Übersicht der einzelnen Netzhautschichten. Während die inneren Schichten der Netzhaut (ILM bis zur inneren Körnerschicht) durch die Zentralarterie (A. centralis retinae) versorgt werden, sind die äußeren Schichten (äußere Netzhautschicht bis zum Pigmentepithel) kapillarfrei und werden vor allem durch Diffusion aus der Aderhaut ernährt. Die Gefäße innerhalb der Netzhaut lassen sich in einen oberflächlichen und tiefen Gefäßplexus einteilen. Der Bereich des oberflächlichen Gefäßplexus (2a, s. Abbildung 1) wird von innen durch die ILM und von außen durch die innere plexiforme Schicht (IPL, inner plexiform layer) begrenzt. Der tiefe Gefäßplexus umfasst den Bereich vom IPL bis zur äußeren plexiformen Schicht (OPL, outer plexiform layer) (2b, s. Abbildung 1). Im Bereich der Fovea liegt die foveale avaskuläre Zone (FAZ), welche keine Gefäße enthält.

Neben der rein strukturellen Darstellung von retinalen Gefäßen lassen sich mit der OCT-A quantitative Gefäßanalysen vornehmen, wie z.B. die Bestimmung von Perfusions- (PD, perfusion density) und Gefäßdichten (VD, vessel density). Durch die Möglichkeit der Segmentierung können diese Analysen getrennt für verschiedene Ebenen der Netzhaut durchgeführt werden [16][17]. Ebenso kann die Fläche der FAZ als quantitativer Parameter bestimmt werden.

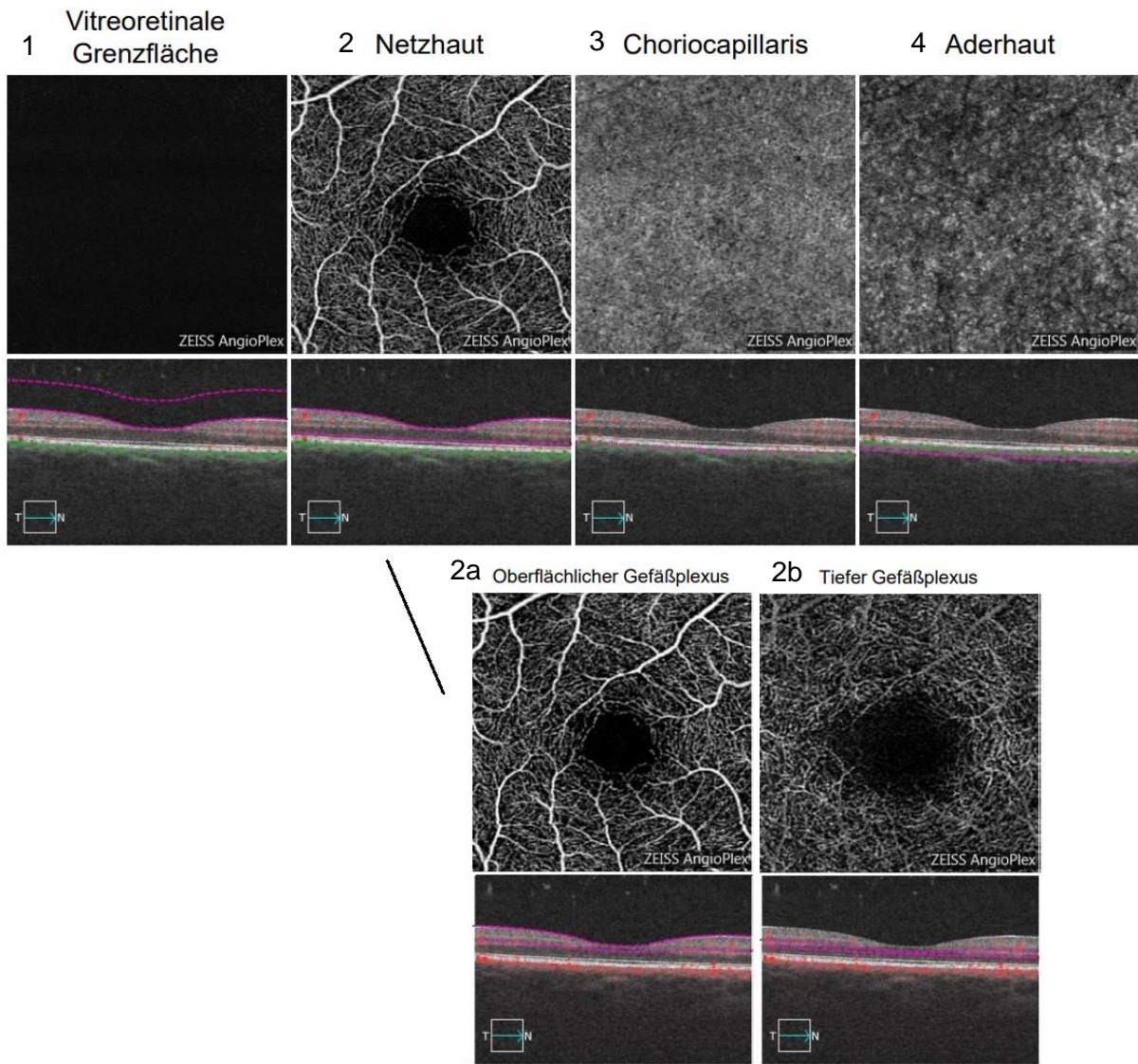


Abbildung 1: OCT-A Segmentierung; in Anlehnung an [18]

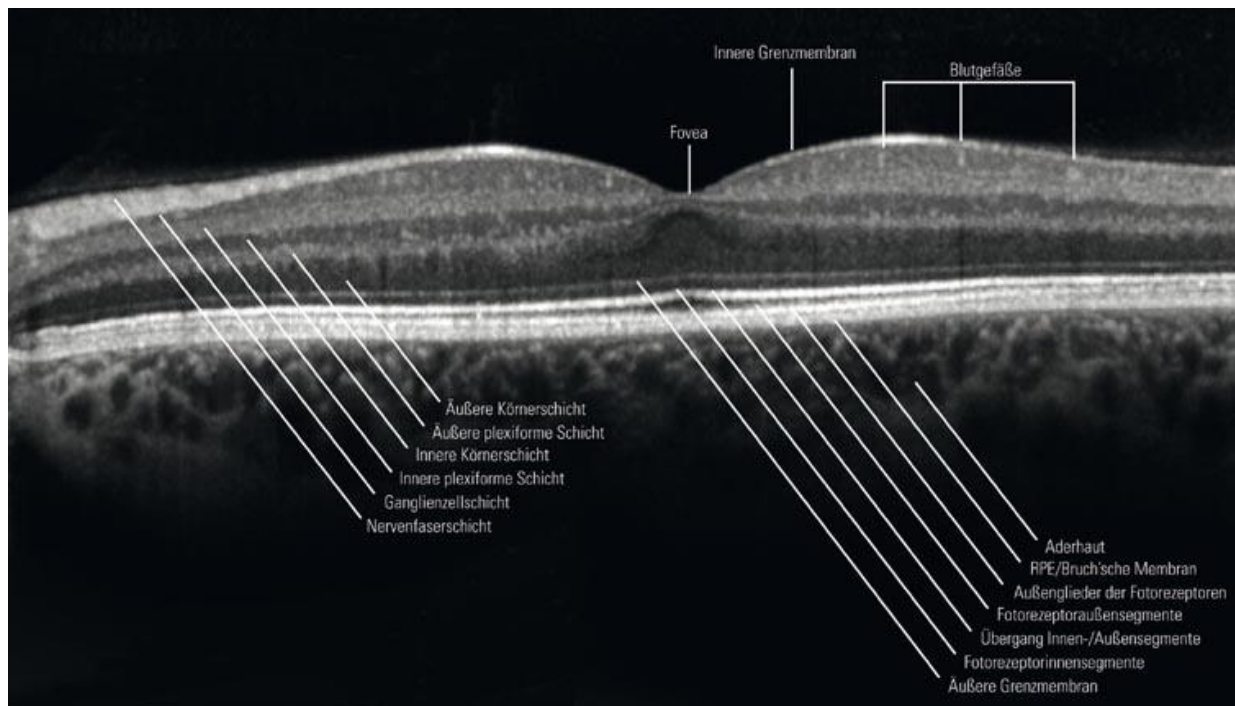


Abbildung 2: Netzhautschichten (OCT) [19]

Mittels der OCT-A konnten für die Glaukomerkrankung Perfusionsdefizite im papillären, peripapillären und perifovealen Gefäßplexus nachgewiesen werden [11][12][13]. Zudem konnten auch Assoziationen der vaskulären Parameter zu strukturellen (RNFL) und funktionellen Parametern (MD) der Glaukomschwere aufgezeigt werden [20][21][22]. Mit Fortschreiten der Erkrankung konnte eine Vergrößerung der an der Fovea centralis gelegenen FAZ beobachtet werden [23].

Inwiefern sich die vaskuläre Pathogenese, im Sinne eines quantitativen Perfusionsdefizites, zwischen den einzelnen Glaukomentitäten unterscheidet, ist Gegenstand aktueller Studien. Mehrere Arbeiten haben sich bereits mit der quantitativen Gefäßanalyse mittels OCT-A beim POWG und PXG beschäftigt [24][25]. Zum aktuellen Zeitpunkt ist noch unklar, ob sich diese beiden Glaukomentitäten hinsichtlich der PD und somit insgesamt hinsichtlich ihrer individuellen vaskulären Pathogenese unterscheiden. Während einige Studien reduzierte Perfusionsdichten im peripapillären und makulären Gefäßplexus bei PXG-Patienten, verglichen mit POWG-Patienten, mit der OCT-A festgestellt haben, konnten andere Arbeiten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Glaukomentitäten nachweisen [20][25][26][27]. Auch bei der Untersuchung der FAZ bei Patienten mit diesen beiden Glaukomformen mit der OCT-A ist die Studienlage noch unklar [25][28].

Die OCT-A findet bereits Anwendung in der Diagnostik verschiedener ophthalmologischer Krankheitsbilder, jedoch ist sie noch nicht abschließend im klinischen Alltag integriert und stellt

aktuell nur eine zusätzliche Bildgebung im Rahmen retinaler Gefäßpathologien dar [29]. Sie ist aktuell nicht Gegenstand der routinemäßigen Untersuchungen in der Glaukomdiagnostik. Die Stellenwerte in der Diagnostik verschiedener ophthalmologischer Krankheitsbilder, die Vergleichbarkeit der Analysen zwischen den verschiedenen Geräteherstellern und das standardisierte Vorgehen bei der Auswertung und Qualitätskontrolle von OCT-A-Daten sind wesentliche Aspekte, die noch zur Diskussion stehen [29][30][31].

Ziel dieser Arbeit war es, quantitative Gefäßanalysen mittels der OCT-A bei Patienten mit POWG und PXG durchzuführen und die Gruppen hinsichtlich der papillären, peripapillären und makulären PD zu vergleichen. Ebenso sollten Assoziationen der PD-Parameter zu strukturellen (RNFL) und funktionellen (MD) Parametern untersucht werden. Zusätzlich erfolgte eine graphische Evaluation der OCT-A Daten, um zusätzliche Erkenntnisse in der Auswertung von quantitativen Gefäßanalysen zu erlangen und die Methodik zu optimieren [1].

6.2. Vertiefende Darstellung der Methodik

6.2.1. Probanden

54 Patienten mit einem Mindestalter von 18 Jahren und diagnostiziertem Glaukom wurden in der Augenklinik der Charité – Universitätsmedizin Berlin für die der Publikation zugrundeliegenden Studie eingeschlossen [1]. Von jedem Patienten wurden ausschließlich die Messungen eines Auges für Auswertung der Daten ausgewählt, wobei die Auswahl des Auges nach dem Zufallsprinzip erfolgte. Ausgeschlossen wurden Probanden mit fehlender Basis-Diagnostik, unzureichenden Qualitätskriterien der OCT-A Aufnahmen, sowie generellen Ausschlusskriterien der Studie [1]. Von 49 verbleibenden Patienten wurden 26 Patienten mit POWG und 23 Patienten mit PXG untersucht und standen zur statistischen Auswertung für die Publikation zur Verfügung [1].

6.2.2. Basisuntersuchungen

Die Studienpatienten erhielten eine umfassende ophthalmologische Untersuchung. Zu den Basisuntersuchungen gehörten eine kurze Anamnese (u.a. aktuelle Therapie, Begleiterkrankungen), Visus-Bestimmung nach Snellen, applanatorische Druckmessung nach Goldmann, eine automatisierte 66-Punkte Gesichtsfeld-Perimetrie, Fundus-Spiegelung zur Beurteilung der Papillenexkavation (CDR) und der Netzhaut in diagnostischer Mydriasis, Untersuchung des Vorderabschnitts mit der Spaltlampe und eine Blutdruck- sowie Pulsmessung.

6.2.3. OCT und OCT-Angiographie

In der Promotionsarbeit wurde mit dem Cirrus HD-OCT (Cirrus 5000 HD-OCT; Carl Zeiss Meditec, Inc, Dublin, California, USA) gearbeitet [1]. Neben den herkömmlichen OCT-Würfelscans (Papillen-OCT, Makula-OCT) bietet das Gerät die Möglichkeit der Angiografie-Scans. Dabei werden mittels sequenzieller B-Scans Kontrastunterschiede der Retina erfasst und so eine detailreiche, dreidimensionale Abbildung des retinalen Gefäßnetzes generiert. Über den geräteeigenen Algorithmus „Optical Micro Angiography Complex“ (OMAGc) kann mittels kombinierter Amplituden- und Phasensignaldetektion der B-Scans ein kontrastreiches und genaues Bild der retinalen Vaskularisation erfolgen. Das Fast-Eye-Tracking-System FastTrac™ kann dabei kleinste Augenbewegungen verfolgen, wodurch Bewegungsartefakte deutlich reduziert werden können [17]. Die geräteeigene Matrix Angioplex® ermöglicht die Auswertung des retinalen Perfusionsstatus. Hierfür stehen verschiedene En-face-Bilder ausgewählter Abschnitte zur Verfügung, sowie Auswertungen der superfiziellen, tiefen oder auch avaskulären Retina. Dank der Segmentierungslinien im dazugehörigen B-Scan kann der Scanbereich kontrolliert und bei Bedarf durch Verschieben der Segmentierungslinien angepasst werden.

In dieser Arbeit wurden vier verschiedene Scantypen des Cirrus HD-OCT verwendet. Es wurden jeweils 2 Würfelscans und 2 Angiografie-Scans je untersuchtem Auge durchgeführt und ausgewertet [1].

Würfel-Scans der Makula und der Papille

A-Scans unterschiedlicher Tiefe ermöglichen die dreidimensionale Darstellung der Papille sowie der Makula. Mittels des Papillenwürfel-Scans (200x200 mm) wurde bei Zentrierung des Sehnervenkopfes die RNFL innerhalb eines Kreises mit einem Durchmesser von 3,4mm für die jeweiligen Quadranten (superior, inferior, temporal, nasal) ermittelt. Zusätzlich können mit diesem Scan Größe des Sehnervenkopfes, Exkavation, Randsaum und Volumen beurteilt werden. Der Würfelscan der Makula wurde zur Makula-Dickenanalyse (MTA) genutzt (Makulawürfel-Scan 512x128 mm). Unter Zentrierung der Fovea wurde die innere Makuladicke für den fovealen Bereich, sowie für einen perifovealen Ring, in Quadranten (superior, inferior, temporal, nasal) ermittelt. Ebenso erlaubt der Scan die Beurteilung der Ganglienzellschichtdicke.

Cirrus OCT-Angiografie (Angioplex®)

Für die Gefäßdarstellung stehen beim CIRRUS HD-OCT verschiedene Angiografie-Scan-Blöcke zur Verfügung (Angiografie-Scans, Montage-Angio-Scans, ONH-Angiografie-Scans). Zur Gefäß-Quantifizierung werden von Angioplex® zwei verschiedene Parameter in der Analyse

generiert. Die Gefäßdichte (Vessel density, VD) beschreibt dabei das Verhältnis der Gefäßfläche zur insgesamt abgebildeten Fläche (in mm/mm²). Der Parameter Perfusionsdichte (Perfusion density, PD) beschreibt das Verhältnis der binarisierten Bildfläche zur gesamten abgebildeten Fläche (in %).

Für die Gefäßdarstellung des Sehnervenkopfes (ONH) wurde ein 4,5 x 4,5 mm Scanblock gewählt, der bei Zentrierung des Sehnervenkopfes die peripapilläre Perfusion darstellt und von der Angioplex[®]-Gerätematrix hinsichtlich der Perfusionsdichte/Flussindex (PD) und Gefäßdichte (VD) automatisiert untersucht wird. Hierbei wird von Angioplex[®] als Segmentierung die radiale peripapilläre kapilläre (RPC)-Schicht gewählt, die als Scanbereich die RNFL als untere und die ILM als obere Begrenzung umfasst (s. Abbildung 3).

Für die makulären Gefäßanalysen wurde ein 3x3mm Angiografie-Scan-Block gewählt. Der Scan erfolgte bei Zentrierung der Fovea centralis und die Gefäßanalyse erfolgte für den fovealen sowie perifovealen Bereich, der als Ring in Quadranten unterteilt analysiert wurde. Hier wurde in dieser Arbeit der superfizielle Plexus untersucht, welcher im Scanblock als innere Begrenzung die ILM und als äußere Begrenzung die IPL umfasst. Neben der Gefäß- und Perfusionsdichte (VD/PD) wurde hier als zusätzliche Metrik von Angioplex[®] die Untersuchung der fovealen avaskulären Zone (FAZ) miteinbezogen. Die FAZ kann automatisiert durch Angioplex[®] detektiert und ausgemessen werden (in mm²), jedoch wurde sich für bei dieser Arbeit für eine manuelle Einzeichnung des avaskulären Bereiches entschieden und nur die anschließende Ausmessung der Zone erfolgte durch Angioplex[®] (s. Abbildung 3).

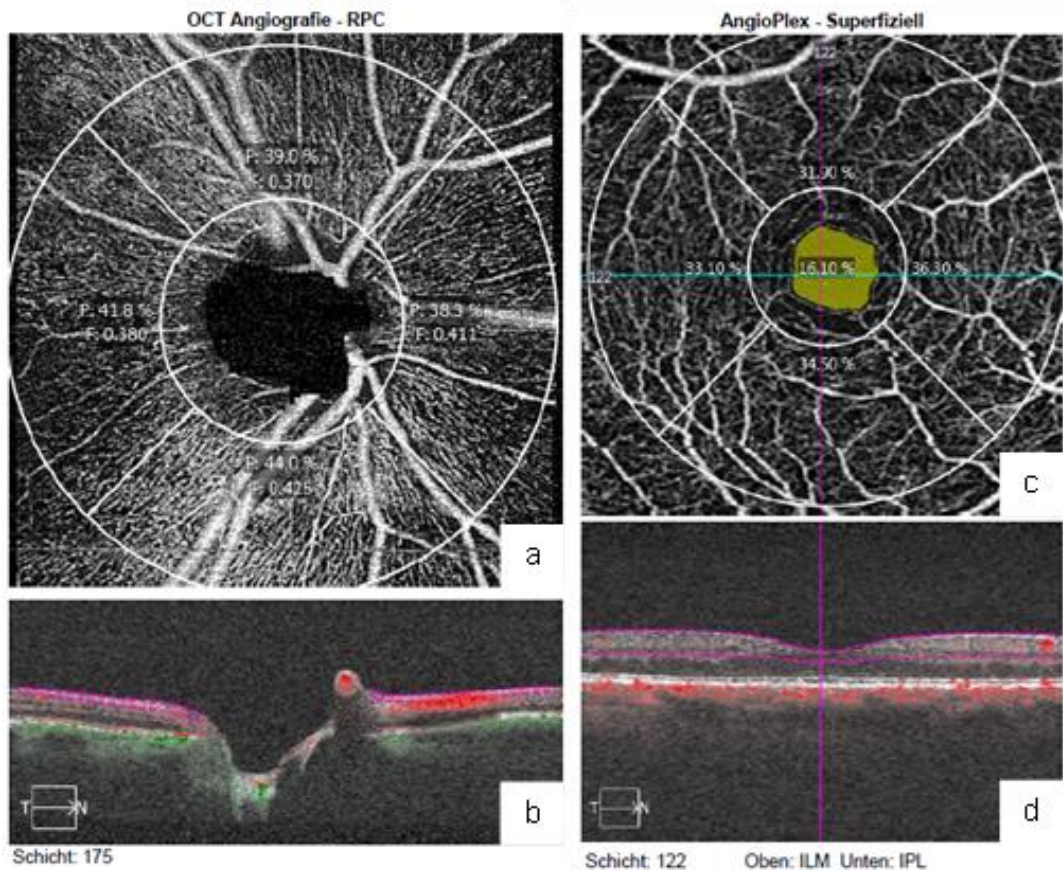


Abbildung 3: Angioplex® Angiografie-Scans des a) Sehnervenkopfes (4,5x4,5 mm ONH-Angiografie-Scan) und b) der Makula (3x3 mm Angiografie-Scan) a) Der Sehnervenkopf wurde zentriert und peripapillär wurde in Quadranten (superior, inferior, temporal, nasal) die PD ermittelt. Der untersuchte Bereich umfasste als innere Begrenzung die RNFL und als äußere Begrenzung die ILM (b). c) Die Fovea centralis wurde zentriert und die perifoveale PD wird in Quadranten (superior, inferior, temporal, nasal) ermittelt. Zusätzlich erfolgte die Bestimmung der FAZ. Der Scan umfasste den Bereich mit der IPL als innere und der ILM als äußere Begrenzung (d). *Lila gestrichelte Linien= Segmentierungslinien, weiße Linien= Begrenzung der untersuchten Quadranten, gelbe Fläche = FAZ (foveale avaskuläre Zone), ILM = Innere Grenzmembran, IPL= Innere Plexiforme Schicht, RPC = radiäre peripapilläre Kapillaren, PD= Perfusionsdichte, RNFL= Retinale Nervenfaserschichtdicke; in Anlehnung an [1]*

Scan-Qualitätskontrolle

Die Scans werden bei Angioplex® automatisch auf Akzeptanz überprüft und im Anschluss an die Datenerfassung öffnet sich die Auswertung der Scan-Qualitätskontrolle. So kann im Irisbild die Position der Pupille auch rückwirkend kontrolliert sowie die Schärfe und homogene Ausleuchtung des Fundusbildes bei dem dazugehörigen Scan sichergestellt werden. Die Zentrierung der Scan-Überlagerung auf der Fovea bzw. auf dem Sehnervenkopf muss dann kontrolliert werden, sowie Sakkaden bzw. Artefakte vor allem innerhalb des zu analysierenden Bereiches ausgeschlossen werden. Angioplex® gibt für die Signalstärke von Scans des posterioren Segments automatisch eine Bewertung auf einer Skala von 0 bis 10 an. 10 stellt dabei die höchstmögliche Signalstärke des Scans dar. Signalstärkewerte <6 gelten dabei als

nicht akzeptabel und werden durch die Indikatorfarbe Rot, statt Grün, automatisch gekennzeichnet. Bei FastTrac™-Scans gibt es zusätzlich noch den Fundusbild-Qualität-Score, wobei ein Score von >6 angibt, dass eine ausreichende Qualität vorliegt. Für die die Auswertung der Studiendaten wurden Scans mit nicht ausreichender Signalstärke (<6), sowie Scans mit deutlichen Bewegungsartefakten oder Segmentierungsfehlern ausgeschlossen.

6.2.4. Graphische Evaluation mit Image J

Zusätzlich zu den von Angioplex® automatisiert ermittelten Werten für die Perfusionsdichte (PD) der beiden verwendeten Angiografie-Scans erfolgte eine zusätzliche Evaluation durch das Graphikprogramm Image J (Version 1.52o). Grundlage hierfür bildete ein Enface-Scan des Sehnervenkopfes sowie für die Makula der Angiografie-Scan mit Darstellung des superfiziellen Plexus. Die Scans wurden als jpg-Datei hierfür vom Cirrus HD-OCT exportiert und zunächst mittels Image J für die weitere Analyse in eine 8-bit Version umgewandelt. Mit einer Schablone wurden, analog zur Angioplex®-Auswertung, die Bereiche der entsprechenden peripapillären bzw. perifovealen Auswertungen zugeschnitten (s. Abbildung 4,5). Zusätzlich wurde auch eine Analyse des papillären Plexus unter Verwendung des Enface-Scans des Sehnervenkopfes mit Image J durchgeführt, wozu von Angioplex® keine Daten zur Verfügung standen. Es erfolgte dann eine Ermittlung der Gesamtpixel des zu untersuchenden Bereiches mit der „Auto Local Treshold“-Funktion [32]. Im Anschluss erfolgte die Binarisierung des Bildes mithilfe des Niblack-Tools, um die darauf befindlichen Gefäße zu detektieren und quantifizieren. Die Perfusionsdichte (PD) wurde im Anschluss mithilfe folgender Formel berechnet:

$$\text{Perfusionsdichte (PD) in \%} = \frac{\text{Anzahl Gesamtpixel des zu untersuchenden Areals (n)}}{\text{Anzahl binarisierte Pixel (n)} * 100}$$

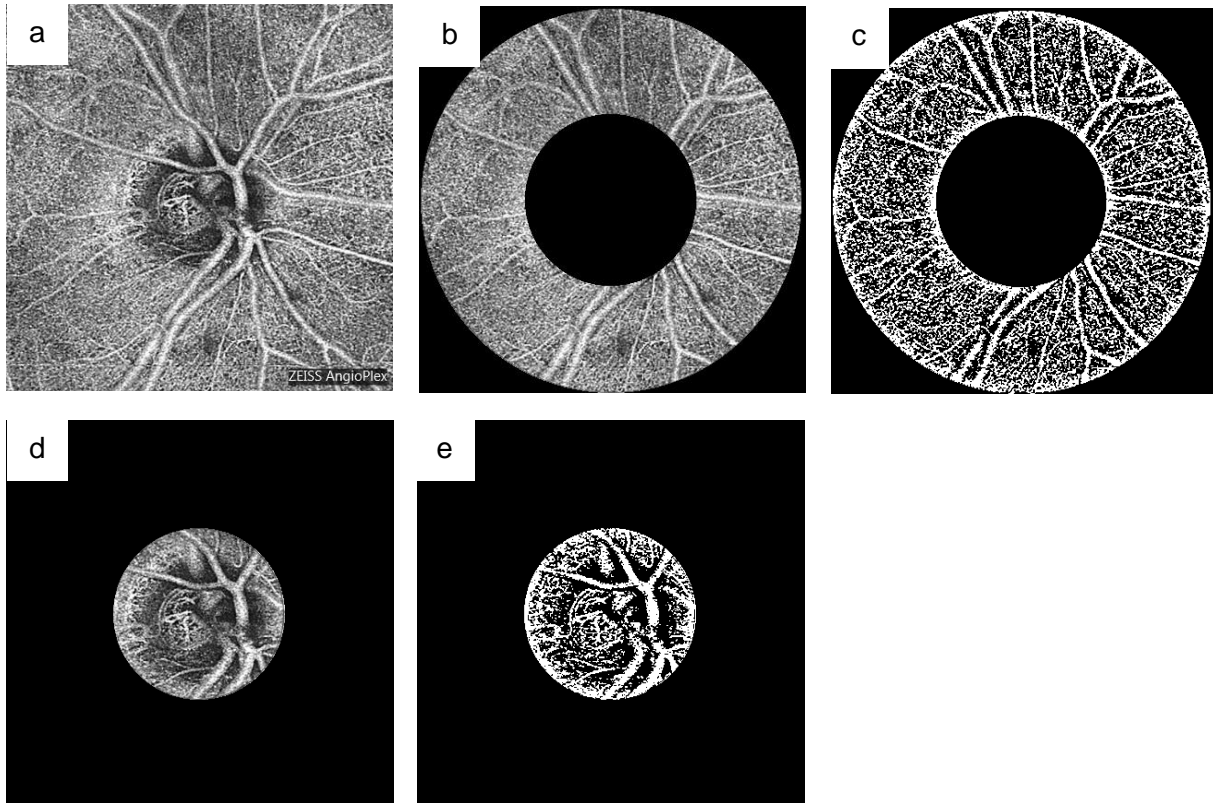


Abbildung 4: Schematische Auswertung der Angioplex® Angiografie-Scans mit Image J anhand eines 4,5x4,5mm ONH Angiografie-Scan zur Bestimmung der peripapillären und papillären Perfusionsdichte. a) Hier diente als Grundlage ein von Angioplex® generierter Angiografie-Enface-Scan des Sehnervenkopfes. Es erfolgte der Zuschnitt des Bildes auf den Angioplex® definierten peripapillären (b) sowie papillären (d) Bereich und die Gesamtpixel wurden ermittelt. Durch Verwendung des Niblack-Tools wurde das Bild binarisiert und so die Anzahl der binarisierten Pixel bestimmt (c, e). ONH = *Optic Nerve Head (Sehnervenkopf)*; *in Anlehnung an [1]*

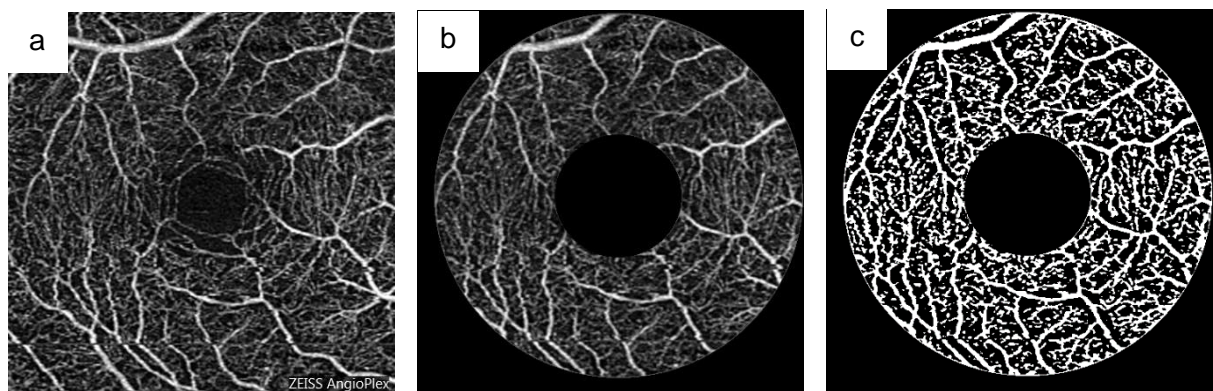


Abbildung 5: Schematische Auswertung der Angioplex® Angiografie-Scans mit Image J anhand eines 3x3mm Angiografie-Scan des superfiziellen makulären Gefäßplexus zur Bestimmung der superfiziellen perifovealen Perfusionsdichte. a) Hier diente als Grundlage ein von Angioplex® generierter Scan des makulären superfiziellen Gefäßplexus b) Es erfolgte der Zuschnitt des Bildes auf den Angioplex® definierten perifovealen Bereich und die Gesamtpixel wurden ermittelt c) Durch Verwendung des Niblack-Tools wurde das Bild binarisiert und die Anzahl der binarisierten Pixel bestimmt; *in Anlehnung an [1]*

6.2.5. Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung wurde das Programm SPSS, Version 26 (IBM SPSS Statistics), genutzt. Die Daten wurden mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung getestet. Für den Vergleich von qualitativen Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test und bei metrischen Variablen t-test bzw. Mann-Whitney-U-Test verwendet. Die Korrelationsanalysen erfolgten mit dem Spearman- bzw. Pearson-Test. Lag die Irrtumswahrscheinlichkeit unter fünf Prozent (p -Wert $<5\%$), wurden Unterschiede als signifikant gewertet.

6.3. Ergebnisse

Im Folgenden werden die Daten und Ergebnisse der Publikation zitiert, sowie um darüber hinaus in der Arbeit zusätzlich erhobene Parameter (Gefäßdichte, VD) ergänzt [1].

6.3.1. Charakteristik der Studiengruppen und Basisdiagnostik

Wie der Tabelle 1 zu entnehmen ist, konnten insgesamt 26 Patienten mit POWG und 23 Patienten mit PXG in dieser Arbeit untersucht werden. Die Gruppen zeigten vergleichbare Parameter bezüglich der Geschlechterverteilung ($p=0,689$), des Vorliegens eines Diabetes mellitus ($p=0,654$) und einer arteriellen Hypertonie ($p=0,295$). Zusätzlich zeigten sich auch vergleichbare Blutdruck- und Pulswerte ($p=0,213$, $p=0,109$, $p=0,722$). Hinsichtlich des Alters der Probanden ($p<0,001$) gab es einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Des Weiteren zeigten sich die klinischen Parameter CDR ($p=0,727$) und MD ($p=0,387$), sowie die Anzahl der antiglaukomatösen Wirkstoffe ($p=0,515$) der jeweils aktuellen Glaukom-Therapie der Probanden homogen verteilt. Bezüglich der erhobenen Parameter Visus und IOP zeigten sich abweichende Werten zwischen den beiden Gruppen ($p=0,008$, $p=0,037$). Die RNFL-Messungen zeigten für beide Gruppen vergleichbare Nervenfaserschichtdicken (gesamt, superior, inferior, temporal, nasal) ($p=0,346-0,975$). Ebenso vergleichbar zeigten alle Werte der Makuladickenmessungen ($p=0,157-0,896$). Die Signalstärke (SSI) der Aufnahmen war ähnlich ausgeprägt bei beiden Scantypen (Papillenwürfel-Scan, Makulawürfel-Scan) ($p=0,454$, $p=0,298$).

Parameter	POWG	PXG	P
Anzahl Patienten (n)	26	23	
Anzahl Augen (n)	26	23	
Geschlecht (% männlich)	42,3	52,2	0,698 ^a
Alter (±SA)	59 (±15)	74 (±7)	<0,001^b
Diabetes mellitus (%)	7,7	4,3	0,654 ^a
Arterielle Hypertension (%)	30,8	43,5	0,295 ^a
RRsyst in mmHg (± SA)	128 (±24)	138 (±21)	0,213 ^c
RRdiast in mmHg (± SA)	78 (±10)	84 (±8)	0,109 ^b
Puls in n/min (± SA)	74 (±10)	75 (±9)	0,722 ^c
Anzahl antiglaukomatöser Wirkstoffe (± SA)	2,3 (±1,1)	2,4 (±1,3)	0,515 ^b
Visus in LogMAR (±SA)	0,23 (±0,12)	0,13 (±0,12)	0,008^b
IOP in mmHg (±SA)	15,9 (±3,6)	13,6 (±3,3)	0,037^b
GF MD (±SA)	1,03 (±3,31)	1,39 (±9,31)	0,387 ^b
CDR	0,66 (±0,20)	0,64 (±0,21)	0,727 ^b
OCT (Papillenwürfel-Scan 200x200)			
RNFL in µm (±SA)			
Gesamt	77,38 (±9,46)	77,48 (±10,81)	0,975 ^c
Superior	90,85 (±17,59)	92,62 (±16,05)	0,723 ^c
Inferior	94,31 (±15,98)	96,48 (±17,26)	0,658 ^c
Temporal	59,69 (±12,19)	56,43 (±10,98)	0,346 ^c
Nasal	64,50 (±9,92)	64,43 (±11,83)	0,630 ^b
SSI	7,31 (±0,79)	7,00 (±1,16)	0,454 ^a
Makuladickenanalyse (Makulawürfel-Scan 512x128)			
Innere Makuladicke in µm (±SA)			
Foveal	267,81 (±20,83)	276,17 (±34,06)	0,464 ^b
pfSuperior	322,00 (±19,21)	321,30 (±17,79)	0,896 ^c
pfInferior	311,50 (±19,41)	318,48 (±21,76)	0,241 ^c
pfTemporal	307,85 (±19,05)	311,13 (±20,92)	0,568 ^c
pfNasal	320,69 (±16,60)	328,13 (±19,60)	0,157 ^c
SSI	8,12 (±0,95)	7,52 (±1,08)	0,298 ^a

Tabelle 1: Charakterisierung der Studiengruppen und Basisdiagnostik, POWG= Primäres Offenwinkelglaukom; PXG = Pseudoexfoliationsglaukom; RRsyst = Blutdruck systolisch; RRdiast = Blutdruck diastolisch; IOP = Intraocular Pressure (Augeninnendruck); GF MD = Gesichtsfeld Mean Deviation (Mittlere Abweichung); CDR = Cup-Disc-Ratio (Papillenexkavation); OCT = Optische Kohärenztomographie; RNFL = Retinale Nervenfaserschichtdicke; SSI = Signalstärkeindex; pfSuperior = perifoveal superior; pfinferior = perifoveal inferior; pfTemporal = perifoveal temporal; pfNasal = perifoveal nasal; SA= Standardabweichung, ^aChi-Quadrat-Test, ^bMann-Whitney U-Test, ^ct-Test; in Anlehnung an [1]

6.3.2. Peripapilläre und papilläre Gefäßparameter

Alle Parameter für den peripapillären Plexus, die mit dem Cirrus HD-OCT erhoben und mittels Angioplex[®] ausgewertet worden sind, zeigten sich vergleichbar zwischen den Gruppen (s. Tabelle 2). Dies galt sowohl für den gesamten peripapillären Bereich als auch bei Betrachtung der einzelnen untersuchten Quadranten (superior, inferior, temporal, nasal). Der Signalstärkeindex der Scans zeigte sich dabei zwischen den Gruppen vergleichbar (p=0,061). Mittels Image J konnte ebenso kein signifikanter Unterschied in der gesamten peripapillären Perfusiondichte festgestellt werden (p=0,127).

Die Untersuchung des papillären Plexus mit Image J ergab keinen signifikanten Perfusionsunterschied zwischen den Gruppen ($p=0,761$).

Parameter	Angioplex®			Image J		
	POWG	PXG	P	POWG	PXG	P
Peripapillärer Plexus PD in % (\pmSA)						
Gesamt	42,09 (\pm 2,29)	40,98 (\pm 3,04)	0,152 ^c	46,95 (\pm 0,50)	46,65 (\pm 0,83)	0,127
Superior	40,35 (\pm 3,95)	39,52 (\pm 4,03)	0,469 ^c			
Inferior	40,99 (\pm 4,32)	40,03 (\pm 4,51)	0,316 ^b			
Temporal	45,34 (\pm 2,86)	44,19 (\pm 2,76)	0,325 ^b			
Nasal	41,43 (\pm 2,29)	40,04 (\pm 2,83)	0,074 ^b			
SSI	8,65 (\pm 1,13)	8,00 (\pm 1,21)	0,061 ^a			
Papillärer Plexus PD in % (\pmSA)						
Gesamt				46,88 (\pm 1,67)	47,03 (\pm 1,84)	0,761 ^c

Tabelle 2: Peripapilläre und Papilläre Gefäßparameter PD= Perfusionsdichte; SSI= Signalstärkeindex; POWG= Primäres Offenwinkelglaukom; PXG= Pseudoexfoliationsglaukom; SA= Standardabweichung, ^aChi-Quadrat-Test, ^bMann-Whitney U-Test, ^ct-Test; in Anlehnung an [1]

6.3.3. Makuläre Gefäßparameter

Angioplex® stellt für die makulären Angiographie Scans verschiedene Parameter (PD, VD, FAZ) für die Analyse zur Verfügung. Bezüglich der fovealen PD und VD gab es zwischen den Gruppen keinen signifikanten Unterschied ($p=0,167$, $p=0,113$). Bei Betrachtung des gesamten perifovealen Bereiches waren beide Parameter von Angioplex® für das PXG signifikant erniedrigt verglichen mit der POWG-Gruppe ($p=0,007$, $p=0,003$). Die untersuchten perifovealen Quadranten einzeln betrachtet, zeigten sich für die PD der superiore Quadrant ($p=0,004$), sowie bei der VD alle Quadranten beim POWG signifikant höher als beim PXG ($p=0,002-0,030$). Jedoch zeigten die untersuchten Scans abweichende Signalstärkeindices ($p=0,002$). Die Auswertung des perifovealen Bereiches mit Image J ergab keinen signifikanten Gruppenunterschied ($p=0,194$). Ebenso zeichneten sich beide Gruppen durch eine ähnliche Größe der FAZ aus ($p=0,961$).

Parameter	Angioplex®			Image J		
	POWG	PXG	P	POWG	PXG	P
Perfusionsdichte (PD) in % (±SA)						
Foveal	17,13 (±4,57)	15,18 (±4,74)	0,167 ^b			
Gesamt Perifoveal	34,92 (±2,11)	32,57 (±3,57)	0,007^c	33,35 (±0,95)	32,97 (±1,11)	0,194
Superior	35,50 (±3,95)	31,64 (±4,76)	0,004^c			
Inferior	33,49 (±3,29)	31,22 (±4,88)	0,063 ^c			
Temporal	35,13 (±3,15)	33,65 (±4,31)	0,180 ^c			
Nasal	35,46 (±3,59)	33,76 (±4,34)	0,144 ^c			
Gefäßdichte (VD) in mm/mm² (±SA)						
Foveal	9,86 (±2,65)	8,62 (±2,65)	0,113 ^c			
Gesamt Perifoveal	19,26 (±1,48)	17,47 (±2,36)	0,003^c			
Superior	19,40 (±2,32)	16,86 (±3,03)	0,002^c			
Inferior	18,72 (±1,77)	16,89 (±3,10)	0,015^c			
Temporal	19,25 (±1,75)	17,88 (±2,41)	0,028^c			
Nasal	19,95 (±1,93)	18,25 (±2,41)	0,030^c			
SSI	8.56 (±0.65)	7.57 (±1.08)	0,002^a			
FAZ in mm² (±SA)						
Größe	0,23 (±0,09)	0,23 (±0,10)	0,961 ^c			

Tabelle 3: Makuläre Gefäßparameter, PD= Perfusionsdichte; VD= Vessel Density (Gefäßdichte); SSI= Signalstärkeindex; POWG= Primäres Offenwinkelglaukom; PEX= Pseudoexfoliationsglaukom; SA= Standardabweichung^a Chi-Quadrat-Test, ^b Mann-Whitney U-Test, ^c t-Test; in Anlehnung an [1]

6.3.4. Korrelationsanalysen

Korrelationen der PD-Parameter zu den klinischen Parametern RNFL und MD wurden untersucht. RNFL zeigte dabei eine signifikante Korrelation zu den mit Angioplex® erhobenen PD-Parametern für den superfiziellen peripapillären Plexus und den Image J-Daten des peripapillären und superfiziell perifovealen Plexus ($p < 0,001$, $p = 0,032$, $p = 0,020$). Weder die PD-Parameter von Angioplex®, noch die Daten von Image J korrelierten mit den MD-Werten. Eine signifikante Korrelation konnte jedoch zwischen den Signalstärkeindices und den von Angioplex® erhobenen PD-Parametern festgestellt werden ($p = 0,018$, $p < 0,001$).

Parameter	Angioplex® PD		Image J PD		
	Superfizieller Peripapillärer Plexus	Superfizieller Perifovealer Plexus	Peripapillärer Plexus	Superfizieller Perifovealer Plexus	Papillärer Plexus
RNFL	0,722 ^b p < 0,001^b	0,224 ^b $p = 0,068b$	0,272 ^b p = 0,032^b	0,301 ^b p = 0,020^b	0,147 ^b $p = 0,161b$
MD	-0,250 ^a $p = 0,068a$	0,052 ^a $p = 0,381a$	0,051 ^a $p = 0,382a$	-0,096 ^a $p = 0,286a$	-0,177 ^a $p = 0,147a$
SSI	0,367 ^a p = 0,009^a	0,611 ^a p < 0,001^a			

Tabelle 4: Korrelationsanalysen, RNFL = Retinale Nervenfaserschichtdicke; MD= Mean Deviation (Gesichtsfeld Mittlere Abweichung); SSI= Signalstärkeindex; ^a Spearman, ^b Pearson; in Anlehnung an [1]

6.4. Diskussion

6.4.1. Vaskuläre Pathogenese beim POWG und PXG

In dieser Arbeit wurden retinale Perfusionsdichten mit der OCT-A bei Patienten mit POWG und PXG ähnlicher Glaukomschwere untersucht. Sowohl mit Angioplex[®], als auch mit Image J konnte kein signifikanter Unterschied für die PD-Parameter des superfiziellen peripapillären Plexus gefunden werden (s. Tabelle 2). Die Gefäßparameter PD und VD des gesamten superfiziellen perifovealen Plexus zeigten sich jedoch beim PXG signifikant reduziert gegenüber dem POWG, wobei aber die Signalstärken der Scans unterschiedliche Werte zeigten. Bei der Auswertung der makulären OCT-A-Scans mit Image J konnte kein quantitativer Unterschied in der Perfusion des peripapillären, papillären und superfiziell perifovealen Gefäßplexus zwischen dem POWG und dem PXG festgestellt werden. Die Größe der FAZ zeigte sich bei den beiden untersuchten Gruppen vergleichbar.

In vorhergehenden Arbeiten sind retinale Perfusionsdichten mittels der OCT-Angiographie beim POWG und PXG bereits untersucht worden. Hierbei wurde mit OCT-A-Geräten verschiedener Hersteller gearbeitet. Zum aktuellen Zeitpunkt ist nicht klar, inwiefern sie die vaskuläre Pathogenese, im Sinne eines quantitativ unterschiedlichen retinalen Perfusionsdefizites, zwischen diesen beiden Glaukomentitäten unterscheidet. Während einige Arbeiten eine Reduktion retinaler makulärer und peripapillärer PD-Parameter beim PXG gegenüber dem POWG feststellen konnten, haben andere Arbeiten ebenso keinen quantitativen Unterschied zwischen den beiden Glaukomentitäten feststellen können [25][26][27][28][33]. Ebenso ist unklar, ob sich die Größe der FAZ beim POWG und PXG gleicher Erkrankungsschwere unterscheidet [25][28]. Insgesamt legen die Ergebnisse dieser Arbeit nahe, dass sich bei Patienten mit POWG und PXG vergleichbarer Erkrankungsschwere keine Unterschiede hinsichtlich der quantitativen retinalen Perfusion zeigen. Dies würde bedeuten, dass die beiden Glaukomformen ein vergleichbares Ausmaß der vaskulären Dysfunktion aufweisen. Hierzu passen die Daten dieser Arbeit zur fovealen avaskulären Zone, sodass wir davon ausgehen, dass auch die Größe des fovealen avaskulären Bereiches nicht durch die Glaukomform determiniert wird.

Obwohl sich die untersuchten Gruppen hinsichtlich der Parameter Alter, Tensio und Visus unterschieden, was als wesentliche Limitation dieser Arbeit genannt werden muss, gehen wir doch von einer guten Aussagekraft der Ergebnisse aus, da die funktionellen Parameter der Glaukomschwere (CDR, MD, RNFL) ähnlich ausgeprägt waren (s. Tabelle 1). Die Tensiwerte zeigten sich zudem, trotz abweichenden Mittelwerten der beiden Gruppen, innerhalb der Normalwerte.

Als weitere Limitation haben die makulären Angioplex®-Scans der beiden untersuchten Gruppen unterschiedliche Scanqualitäten, wodurch die erhobenen PD- und VD-Parameter nur schwer vergleichbar sind und somit eine limitierte Aussagekraft haben. Für die peripapillären und papillären Gefäßparameter, bei denen die Untersuchungen vergleichbare Scanqualitäten erreichten, bestätigten die Image J-Analysen die von Angioplex® generierten Perfusionsverhältnisse. Für die makulären PD- und VD-Parameter zeigten die Image J-Analysen im Gegensatz zu den Angioplex®-Daten keine unterschiedliche perifoveale Perfusionsdichte, was auch andere Arbeiten berichten [26][27].

Dass sich das POWG und das PXG hinsichtlich des quantitativen retinalen Perfusionsdefizites und somit auch insgesamt in ihrer vaskulären Pathogenese unterscheiden, lässt sich anhand dieser Arbeit nicht vermuten. Jedoch sind weitere OCT-A-Studien erforderlich, die diese konkrete Fragestellung weiter untersuchen und auch weitere Erkenntnisse über die individuelle vaskuläre Pathogenese der einzelnen Glaukomformen schaffen.

6.4.2. Quantitative Gefäßanalysen mit der OCT-A

Wie in Tabelle 4 zu sehen ist, korrelierten die mit Angioplex® erhobenen PD-Parameter stark mit dem Signalstärkeindex (SSI) der dazugehörigen Angiographie-Scans. Dieser Zusammenhang ist in vorhergehenden Arbeiten bereits festgestellt worden, wodurch der SSI ein wichtiges Gütekriterium in der Interpretation von OCT-A-Analysen darstellt [34][35]. Ebenso ist es wichtig in der Interpretation von OCT-A-Daten mögliche Artefakte zu erkennen und diese für eine optimale Auswertung zu reduzieren [36][37]. Dunkle Bereiche in den Scans müssen kein kapilläres Dropout bedeuten, sondern können auf ein lokal schlechtes Bildsignal unterschiedlicher Ursache (wie z.B. Glaskörpertrübungen) zurückzuführen sein. Weitere begleitende Pathologien des Auges, wie z.B. eine posteriore subkapsuläre Kapseltrübung, können ebenso ein erhöhtes Auftreten von Artefakten begünstigen, was Einfluss auf die Detektion retinaler Gefäße hat [38][39]. Der Ausschluss von Artefakten muss aktiv durch den Untersucher erfolgen und ist besonders wichtig für die Auswertung von quantitativen Analysen. Neben dem in dieser Arbeit verwendeten Cirrus HD-OCT stehen weitere OCT-A-Geräte im klinischen Alltag zur Verfügung (z.B. OCT Angio Topcon DRI OCT Triton, AngiVue Optovue RTVue XR Avanti, Spectralis OCT2 Heidelberg Engineering), die sich hinsichtlich ihrer jeweiligen Algorithmen und Qualität unterscheiden [30]. Mehrere Arbeiten haben bereits OCT-A-Untersuchungen auf deren Reproduzierbarkeit, sowie die Vergleichbarkeit von Gefäßparametern zwischen verschiedenen Geräten untersucht. Hierbei kann zusammenfassend gesagt werden, dass sich für die Geräte im Einzelnen eine gute Reproduzierbarkeit feststellen lässt, aber der Vergleich zwischen den Geräten tendenziell

schwierig ist [30][31][40]. Der Vergleich mit anderen Arbeiten, die quantitative Gefäßanalysen mit OCT-A-Geräten anderer Hersteller zur Fragestellung dieser Arbeit gemacht haben, ist also beim aktuellen Erkenntnisstand schwierig. Eine Arbeit, die ebenso mit dem Angioplex[®] gearbeitet hat und retinale Gefäßanalysen bei Patienten mit POWG und PXG durchgeführt hat, konnte ebenso keine quantitativen Perfusionsunterschiede feststellen [33]. Da die Arbeit noch vergleichend Analysen mit einem anderen OCT-A-Gerät durchgeführt hat und diskrepante Ergebnisse aufzeigen konnte, wird das Problem der Vergleichbarkeit nochmals hervorgehoben [33].

In der vorliegenden Arbeit wurde über die durch Angioplex[®] generierten PD-Parameter eine zusätzliche graphische Evaluation der Angiographie Scans mit dem Programm Image J durchgeführt. Für die papillären PD-Parameter bestätigt die Image J-Auswertung die durch Angioplex[®] generierten Perfusionsverhältnisse des peripapillären Plexus. Die reduzierten makulären Angioplex[®]-PD-Parameter beim PXG können durch die reduzierte Bildqualität (SSI) erklärt werden. Die Image J-Auswertung zeigt vergleichbare makuläre Perfusionsverhältnisse, sodass die Evaluation durch ein Graphikprogramm möglicherweise ein sinnvoller Schritt ist, um Bildartefakte zu reduzieren und eine bessere Vergleichbarkeit zwischen den Angioplex[®]-Scans herzustellen. Man sollte weiterhin auch diskutieren, inwiefern eine solche Auswertung ein sinnvoller methodischer Schritt ist, um die aktuell problematische Vergleichbarkeit zwischen den verschiedenen OCT-A-Geräten zu verbessern.

Für die Analyse der FAZ wurde sich in dieser Arbeit auch für eine manuelle Einzeichnung entschieden, da sich in einer anderen Arbeit gezeigt hatte, dass die manuelle Detektion hinsichtlich der Reproduzierbarkeit der FAZ der geräteigenen Detektion durch den Angioplex[®]-Algorithmus überlegen ist [41]. Da dies auch mit einem nicht unerheblichen Arbeitsaufwand durch den Untersucher verbunden ist, sollte dies auch an anderen Geräten untersucht und an einer einheitlichen Methodik zur Detektion und Ausmessung FAZ gearbeitet werden.

Insgesamt müssen weitere Arbeiten die Prozesse der quantitativen Gefäßanalyse mit der OCT-A weiter untersuchen, um die Methodik einheitlich zu gestalten und die Vergleichbarkeit solcher Analysen, auch zwischen den verschiedenen Geräten, herzustellen. Der Untersucher sollte ein hohes Maß an Kenntnis von möglichen Artefakten aufweisen, da besonders die Gefäß-Quantifizierung stark von der Qualität der Untersuchung beeinflusst wird [35][36].

6.4.3. OCT-A in der Glaukomdiagnostik

Wie in Tabelle 4 zu sehen, korrelierten die PD-Parameter des superfiziellen peripapillären Plexus (Angioplex®), sowie die Image J-Parameter des peripapillären und superfiziell perifovealen Plexus mit den RNFL-Parametern. So lassen die Ergebnisse dieser Arbeit vermuten, dass weniger die Glaukomentität sondern vielmehr der Progress der Erkrankung (hier in Form von RNFL-Verlust) determinierend für die retinale Perfusion und somit die vaskuläre Pathogenese der Erkrankung ist. Die erhobenen MD-Parameter korrelieren nicht mit den PD-Parametern, was wir auf den weniger objektiven Charakter dieses Parameters (z.B. Abhängigkeit von der Mitarbeit des Patienten) im Vergleich zu dem strukturellen Parameter RNFL zurückführen. Neben den bekannten strukturellen Schäden der Glaukomerkrankung (RNFL-Verlust) ist also ebenso ein Defizit der retinalen Perfusion des Sehnervenkopfes, sowie der Makula, im Krankheitsverlauf zu detektieren und dieses Perfusionsdefizit korreliert mit dem Progress der Erkrankung [11][12]. Die OCT-A eignet sich somit als gutes weiteres diagnostisches Mittel, um strukturelle Schäden der Erkrankung am Gefäßnetz zu erfassen. Im Rahmen der weiteren Erforschung der vaskulären Pathogenese beim Glaukom sollte die OCT-A weiter Anwendung finden.

Als unkomplizierte, nichtinvasive Untersuchungsmethode, sollte sie auch zunehmend im klinischen Alltag für den Einsatz in der Glaukom-Diagnostik diskutiert werden und die Einsatzmöglichkeiten in der Früherkennung und für das Monitoring der Erkrankung weiter evaluiert werden.

6.5. Literaturverzeichnis

1. Cornelius A, Pilger D, Riechardt A, Reitemeyer E, RübSam A, Winterhalter S, Maier A. Macular, papillary and peripapillary perfusion densities measured with optical coherence tomography angiography in primary open angle glaucoma and pseudoexfoliation glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* [Internet]. 2021 Sep 9 [cited 2021 Sep 25]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34499247/>
2. Quigley H, Broman A. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 2006 Mar [cited 2021 Sep 25];90(3):262–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16488940/>
3. Wessel J, Horn F, Tornow R, Schmid M, Mardin C, Kruse F, Juenemann A, Laemmer R. Longitudinal analysis of progression in glaucoma using spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2013 [cited 2021 Sep 25];54(5):3613–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23633657/>
4. Sehi M, Zhang X, Greenfield D, Chung Y, Wollstein G, Francis B, Schuman J, Varma R, Huang D. Retinal nerve fiber layer atrophy is associated with visual field loss over time in glaucoma suspect and glaucomatous eyes. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2013 [cited 2021 Sep 25];155(1):73-82.e1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23036570/>
5. Le A, Mukesh B, McCarty C, Taylor H. Risk factors associated with the incidence of open-angle glaucoma: the visual impairment project. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2003 Sep 1 [cited 2021 Sep 25];44(9):3783–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12939292/>
6. Nobl M, Mackert M. [Pseudoexfoliation Syndrome and Glaucoma]. *Klin Monbl Augenheilkd* [Internet]. 2019 [cited 2021 Sep 25];236(9):1139–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31412384/>
7. Gazzard G, Konstantakopoulou E, Garway-Heath D, Garg A, Vickerstaff V, Hunter R, Ambler G, Bunce C, Wormald R, Nathwani N, Barton K, Rubin G, Morris S, Buszewicz M. Selective laser trabeculoplasty versus drops for newly diagnosed ocular hypertension and glaucoma: the LiGHT RCT. *Health Technol Assess* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2021 Sep 25];23(31):1–101. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31264958/>
8. Koustenis A, Harris A, Gross J, Januleviciene I, Shah A, Siesky B. Optical coherence tomography angiography: an overview of the technology and an assessment of applications for clinical research. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2020 Jul 9];101(1):16–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27707691>
9. Durmuş Ece BŞ, Sarıcaoğlu MS. Examination of retinal vascular density changes via

- optical coherence tomography angiography in patients with glaucoma. *Int Ophthalmol* [Internet]. 2020 Oct 22 [cited 2021 Feb 3];1–12. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10792-020-01626-8>
10. Tielsch JM, Katz J, Sommer A, Quigley HA, Javitt JC. Hypertension, Perfusion Pressure, and Primary Open-angle Glaucoma A Population-Based Assessment [Internet]. Vol. 113, *Arch Ophthalmol*. 1995. Available from: <https://jamanetwork.com/>
 11. Lommatzsch C, Koch JM, Claußnitzer H, Heinz C. OCT Angiography of the Glaucoma Optic Nerve. *Klin Monbl Augenheilkd* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2020 Aug 2];235(2):205–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28282698/>
 12. Lommatzsch C, Rothaus K, Koch JM, Heinz C, Grisanti S. OCTA vessel density changes in the macular zone in glaucomatous eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2020 Jul 22];256(8):1499–508. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29637255>
 13. Jia Y, Morrison J, Tokayer J, Tan O, Lombardi L, Baumann B, Lu C, Choi W, Fujimoto J, Huang D. Quantitative OCT angiography of optic nerve head blood flow. *Biomed Opt Express* [Internet]. 2012 Dec 1 [cited 2021 Sep 25];3(12):3127. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23243564/>
 14. Spaide RF, Klancnik JM, Cooney MJ. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *JAMA Ophthalmol* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2020 Aug 3];133(1):45–50. Available from: <https://jamanetwork.com/>
 15. Yu S, Lu J, Cao D, Liu R, Liu B, Li T, Luo Y, Lu L. The role of optical coherence tomography angiography in fundus vascular abnormalities. *BMC Ophthalmol* [Internet]. 2016 Jul 13 [cited 2021 Oct 10];16(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27412442/>
 16. Hajzadeh F, Ebrahimiadib N. OCT Angiography (OCT-A). In: Mohammadpour M, editor. *Diagnostics in Ocular Imaging: Cornea, Retina, Glaucoma and Orbit* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2021. p. 421–8. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-030-54863-6_13
 17. Lang G, Enders C, Werner J. [New Possibilities in Retinal Diagnostics Using OCT Angiography]. *Klin Monbl Augenheilkd* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2021 Jul 17];233(5):613–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27187882/>
 18. Carl Zeiss Meditec AG. Eine strukturorientierte Einführung in die Befundung von OCT-Angiografieaufnahmen. [cited 2021 Oct 17]; Available from: https://www.zeiss.de/content/dam/Meditec/ref_master/campaigns/oct-angiography/documents/1_6_oct_basiswissen_angiografie.pdf
 19. OCT | Auge Online [Internet]. [cited 2021 Oct 17]. Available from: <https://www.auge->

- online.de/diagnostik/spezialdiagnostik/oct
20. Park JH, Yoo C, Girard MJA, Mari JM, Kim YY. Peripapillary Vessel Density in Glaucomatous Eyes: Comparison between Pseudoexfoliation Glaucoma and Primary Open-angle Glaucoma. *J Glaucoma* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2020 Jul 9];27(11):1009–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30134370>
 21. Yarmohammadi A, Zangwill LM, Diniz-Filho A, Suh MH, Yousefi S, Saunders LJ, Belghith A, Manalastas PIC, Medeiros FA, Weinreb RN. Relationship between Optical Coherence Tomography Angiography Vessel Density and Severity of Visual Field Loss in Glaucoma. *Ophthalmology* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2020 Jul 9];123(12):2498–508. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27726964>
 22. Mansoori T, Sivaswamy J, Gamalapati JS, Balakrishna N. Radial Peripapillary Capillary Density Measurement Using Optical Coherence Tomography Angiography in Early Glaucoma. *J Glaucoma* [Internet]. 2017 May [cited 2020 Jul 9];26(5):438–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28234680>
 23. Lommatzsch C, Heinz C, Koch JM, Heimes-Bussmann B, Hahn U, Grisanti S. Does the Foveal Avascular Zone Change in Glaucoma? *Klin Monbl Augenheilkd* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2021 Jan 10];237(7):879–88. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32274775/>
 24. Subasi S, Yuksel N, Basaran E, Pirhan D. Comparison of vessel density in macular and peripapillary regions between primary open-angle glaucoma and pseudoexfoliation glaucoma using OCTA. *Int Ophthalmol* [Internet]. 2020 Aug 26 [cited 2020 Dec 4];1–12. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10792-020-01564-5>
 25. Köse HC, Tekeli O. Optical coherence tomography angiography of the peripapillary region and macula in normal, primary open angle glaucoma, pseudoexfoliation glaucoma and ocular hypertension eyes. *Int J Ophthalmol* [Internet]. 2020 May 18 [cited 2020 Jul 9];13(5):744–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32420221/>
 26. Jo YH, Sung KR, Shin JW. Peripapillary and Macular Vessel Density Measurement by Optical Coherence Tomography Angiography in Pseudoexfoliation and Primary Open Angle Glaucoma. *J Glaucoma* [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 9];29(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32079991/>
 27. Lommatzsch C, Rothaus K, Koch JM, Heinz C, Grisanti S. Vessel density in glaucoma of different entities as measured with optical coherence tomography angiography. *Clin Ophthalmol* [Internet]. 2019 [cited 2020 Dec 4];13:2527–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31908407/>
 28. Philip S, Najafi A, Tantraworasin A, Chui TYP, Rosen RB, Ritch R. Macula vessel density and foveal avascular zone parameters in exfoliation glaucoma compared to

- primary open-angle glaucoma. *Investig Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2020 Jul 26];60(4):1244–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30924849/>
29. Stellungnahme des BVA, der DOG und der RG: OCT-Angiographie in Deutschland. *Der Ophthalmol* 2017 1145 [Internet]. 2017 Apr 12 [cited 2021 Oct 10];114(5):432–8. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00347-017-0485-z>
 30. Munk M, Giannakaki-Zimmermann H, Berger L, Huf W, Ebnetter A, Wolf S, Zinkernagel M. OCT-angiography: A qualitative and quantitative comparison of 4 OCT-A devices. *PLoS One* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2021 Sep 25];12(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28489918/>
 31. Corvi F, Pellegrini M, Erba S, Cozzi M, Staurengi G, Giani A. Reproducibility of Vessel Density, Fractal Dimension, and Foveal Avascular Zone Using 7 Different Optical Coherence Tomography Angiography Devices. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2020 Nov 15];186:25–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29169882/>
 32. Auto Local Threshold [Internet]. [cited 2021 Oct 9]. Available from: <https://imagej.net/plugins/auto-local-threshold>
 33. Rebolleda G, Pérez-Sarriegui A, De Juan V, Ortiz-Toquero S, Muñoz-Negrete FJ. A comparison of two optical coherence tomography-angiography devices in pseudoexfoliation glaucoma versus primary open-angle glaucoma and healthy subjects. *Eur J Ophthalmol* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2020 Jul 9];29(6):636–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30318904>
 34. Lim H Bin, Kim YW, Nam KY, Ryu CK, Jo YJ, Kim JY. Signal Strength as an Important Factor in the Analysis of Peripapillary Microvascular Density Using Optical Coherence Tomography Angiography. *Sci Rep* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2020 Nov 16];9(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31705032/>
 35. Yu JJ, Camino A, Liu L, Zhang X, Wang J, Gao SS, Jia Y, Huang D. Signal Strength Reduction Effects in OCT Angiography. *Ophthalmol Retin* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2020 Nov 16];3(10):835–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31257069/>
 36. Lang GE, Enders C, Loidl M, Lang GK, Werner JU. Accurate OCT-angiography Interpretation - Detection and Exclusion of Artifacts. *Klin Monbl Augenheilkd* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2020 Dec 23];234(9):1109–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28628928/>
 37. Spaide R, Fujimoto J, Waheed N. IMAGE ARTIFACTS IN OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY. *Retina* [Internet]. 2015 Oct 27 [cited 2021 Sep 26];35(11):2163–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26428607/>

38. Say EAT, Ferenczy S, Magrath GN, Samara WA, Khoo CTL, Shields CL. Image quality and artifacts on optical coherence tomography angiography. *Retina* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2020 Dec 23];37(9):1660–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27893622/>
39. Holló G. Influence of Posterior Subcapsular Cataract on Structural OCT and OCT Angiography Vessel Density Measurements in the Peripapillary Retina. *J Glaucoma* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2020 Dec 23];28(4):E61–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30946711/>
40. Trachsler S, Baston AE, Menke M. Intra- and Interdevice Deviation of Optical Coherence Tomography Angiography. *Klin Monbl Augenheilkd* [Internet]. 2019 [cited 2020 Dec 23];236(4):551–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30919402/>
41. Lin A, Fang D, Li C, Cheung CY, Chen H. Reliability of foveal avascular zone metrics automatically measured by Cirrus optical coherence tomography angiography in healthy subjects. *Int Ophthalmol* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2020 Nov 16];40(3):763–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31792852/>

7. Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Anna Christina Cornelius, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

„Untersuchung retinaler Perfusionsdichten mittels OCT-Angiographie beim Primären Offenwinkelglaukom vs. Pseudoexfoliationsglaukom“ / „Examination of retinal perfusion densities using OCT angiography in primary open-angle glaucoma vs. pseudoexfoliation glaucoma“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Berlin, den

Unterschrift (Anna Christina Cornelius)

8. Ausführliche Anteilserklärung

Frau *Anna Christina Cornelius*, geboren in Berlin, hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Publikation: Cornelius, A., Pilger, D., Riechardt, A., Reitemeyer, E., Rüksam, A., Winterhalter S., Maier, AB. Macular, papillary and peripapillary perfusion densities measured with optical coherence tomography angiography in primary open angle glaucoma and pseudoexfoliation glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* (2021). <https://doi.org/10.1007/s00417-021-05321-x>

Beitrag im Einzelnen:

- Beitrag zur Planung und Organisation der Studie (etwa 50%)
- Größtenteils selbstständige Patientenrekrutierung und Datenerhebung: Patientenrekrutierung, Studienmessungen (insbesondere OCT-A-Messungen) und Datenerhebung (z.B. Anamnese)
- Selbstständige Auswertung Studienmessungen mit Image J-Analysen und statistischen Untersuchungen (s. Tabellen 1-7 der Publikation)
- Erstellen der Abbildungen 1 und 2 der Publikation
- Die Literaturrecherche für die Publikation erfolgte bis auf die Auswahl einzelner Referenzen in der Publikation eigenständig
- Verfassen des Papers (insbesondere Einleitung, Methodik und Ergebnisse) ist größtenteils selbstständig erfolgt. Vorwiegend im Diskussionsteil erfolgten Hinweise durch die Mitautoren
- Überarbeitung des Manuskripts im Rahmen der Revision größtenteils selbstständig unter Rücksprache mit der Betreuerin

Unterschrift, Datum und Stempel der betreuenden Hochschullehrerin
(PD Dr. med. Anna-Karina Maier-Wenzel)

Unterschrift Promovendin (Anna Christina Cornelius)

9. Auszug aus der Journal Summary List

(ISI WEB OF KNOWLEDGESM)

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2019** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **"OPHTHALMOLOGY"** Selected Category Scheme: WoS
Gesamtanzahl: 60 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	PROGRESS IN RETINAL AND EYE RESEARCH	7,056	14.860	0.010040
2	Ocular Surface	2,919	12.336	0.005910
3	OPHTHALMOLOGY	38,634	8.470	0.045350
4	JAMA Ophthalmology	5,821	6.198	0.022220
5	Annual Review of Vision Science	601	5.897	0.003700
6	SURVEY OF OPHTHALMOLOGY	5,601	4.195	0.004480
7	AMERICAN JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY	25,827	4.013	0.025500
8	RETINA-THE JOURNAL OF RETINAL AND VITREOUS DISEASES	12,071	3.649	0.019350
9	BRITISH JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY	20,834	3.611	0.020300
10	INVESTIGATIVE OPHTHALMOLOGY & VISUAL SCIENCE	52,362	3.470	0.053050
11	ACTA OPHTHALMOLOGICA	8,902	3.362	0.012640
12	EXPERIMENTAL EYE RESEARCH	11,692	3.011	0.011910
13	VISUAL NEUROSCIENCE	2,228	3.000	0.001320
14	CURRENT OPINION IN OPHTHALMOLOGY	3,370	2.983	0.004530
15	CLINICAL AND EXPERIMENTAL OPHTHALMOLOGY	3,532	2.832	0.004560
16	JOURNAL OF REFRACTIVE SURGERY	4,268	2.711	0.005920
17	JOURNAL OF CATARACT AND REFRACTIVE SURGERY	13,229	2.689	0.010870
18	OPHTHALMIC AND PHYSIOLOGICAL OPTICS	2,968	2.624	0.003890

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
19	VISION RESEARCH	15,459	2.610	0.008800
20	Contact Lens & Anterior Eye	1,735	2.578	0.002280
21	JOURNAL OF NEURO-OPHTHALMOLOGY	1,731	2.513	0.002130
22	EYE	9,413	2.455	0.010690
23	GRAEFES ARCHIVE FOR CLINICAL AND EXPERIMENTAL OPHTHALMOLOGY	8,431	2.396	0.010700
24	Eye and Vision	481	2.241	0.001830
25	CORNEA	10,455	2.215	0.011370
26	MOLECULAR VISION	6,016	2.202	0.004230
27	JOURNAL OF VISION	8,941	2.145	0.014330
28	OCULAR IMMUNOLOGY AND INFLAMMATION	2,271	2.112	0.003060
28	Translational Vision Science & Technology	1,144	2.112	0.003870
30	JOURNAL OF GLAUCOMA	4,355	1.992	0.006340
31	OPHTHALMIC RESEARCH	1,573	1.961	0.001970
32	OPHTHALMOLOGICA	2,215	1.926	0.002010
33	JOURNAL OF OCULAR PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS	2,257	1.925	0.002600
34	Clinical and Experimental Optometry	1,781	1.918	0.002670
35	CURRENT EYE RESEARCH	5,098	1.754	0.006480
36	JAPANESE JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY	2,200	1.725	0.002150
37	EUROPEAN JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY	2,684	1.642	0.003670
38	Eye & Contact Lens-Science and Clinical Practice	1,879	1.521	0.002760

10. Druckexemplar der Publikation

Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology
<https://doi.org/10.1007/s00417-021-05321-x>

GLAUCOMA



Macular, papillary and peripapillary perfusion densities measured with optical coherence tomography angiography in primary open angle glaucoma and pseudoexfoliation glaucoma

Anna Cornelius¹ · Daniel Pilger¹ · Aline Riechardt¹ · Emanuel Reitemeyer¹ · Anne Rüksam¹ · Sibylle Winterhalter¹ · Anna-Karina B. Maier¹

Received: 15 April 2021 / Revised: 1 July 2021 / Accepted: 7 July 2021
© The Author(s) 2021

Abstract

Purpose To compare the blood flow situation in primary open-angle glaucoma (POAG) and pseudoexfoliation glaucoma (PXG) using optical coherence tomography angiography (OCTA).

Methods In this prospective study a total of 26 POAG and 23 PXG eyes were included. All patients underwent a complete ophthalmological examination including standard automated perimetry, stereoscopic photographs of the optic disc, peripapillary retinal nerve fibre layer analysis and examination of vascular parameters of the optic nerve head (ONH), the peripapillary region and macula using OCTA. In addition to the vascular parameters recorded by the device, the vascular images were graphically evaluated using Image J. All recorded vascular parameters were compared between both groups and correlated to structural and functional parameters.

Results The mean superficial perifoveal plexus perfusion density (PD) was significantly lower in PXG eyes than compared to POAG eyes using OCTA ($32.57\% \pm 3.57\%$ vs. $34.92\% \pm 2.11\%$, $p=0.007$). The mean PD parameters for the superficial peripapillary plexus ($40.98\% \pm 3.04\%$ vs. $42.09\% \pm 2.29\%$, $p=0.152$) as well as the size of the foveal avascular zone (FAZ) ($0.23 \text{ mm}^2 \pm 0.1 \text{ mm}^2$ vs. $0.23 \text{ mm}^2 \pm 0.09 \text{ mm}^2$) did not differ between both groups. Additional graphic evaluation using Image J showed no significant difference for superficial perifoveal plexus PD ($32.97\% \pm 1.11\%$ vs. $33.35\% \pm 0.95\%$, $p=0.194$) and peripapillary plexus PD ($46.65\% \pm 0.83\%$ vs. $46.95\% \pm 0.5\%$, $p=0.127$) between the groups. Retinal nerve fibre layer (RNFL) thickness correlated significantly with peripapillary plexus PD for both OCTA data and Image J data ($p < 0.001$, $p = 0.032$).

Conclusion The severity of the glaucoma seems to be crucial for peripapillary and macular perfusion densities, and not the form of glaucoma. An additional graphic evaluation is a possible step that could be implemented to improve the comparability of OCTA scans and to optimize the possibility of quantitative perfusion analysis in the case of deviating quality criteria.

Key messages

- For glaucoma disease, a reduction in perifoveal and peripapillary perfusion density of the retina was demonstrated using OCTA.
- It is not the form of glaucoma but the severity of the glaucoma (loss of RNFL) that has a decisive effect on peripapillary and perifoveal vascular density.
- An additional graphic evaluation is a possible step that could be implemented to improve the comparability of OCTA scans and to optimize the possibility of quantitative perfusion analysis.

✉ Anna-Karina B. Maier
anna-karina.maier@charite.de

¹ Department of Ophthalmology, Campus Virchow Klinikum, Charité – University Medicine Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin and Berlin Institute of Health, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany

Published online: 09 September 2021

Springer

Keywords Pseudoexfoliation glaucoma · Primary open-angle glaucoma · OCT angiography · Peripapillary vessel density · Macular vessel density

Introduction

Glaucoma is a highly prevalent disease of the eye and one of the leading causes of pathophysiological damage to the retinal ganglion cell layer, which results in severe vision loss. It is therefore very important to detect glaucoma early, using IOP (intraocular pressure) controls and examinations of the optic nerve head, as well as to clarify the pathology in order to establish further diagnostic methods [1]. In addition to the intraocular pressure (IOP)-dependent mechanisms in the pathology of glaucoma, it is known that vascular mechanisms, which are known in the context of e.g. diabetes or arterial hypertension, influence the course of the disease [2, 3]. Vascular imaging of the retina has therefore become increasingly important in glaucoma, and its use in the early diagnosis is discussed [4–8]. Optical coherence tomography angiography (OCTA) represents a non-invasive method for vascular imaging of the retina and optic nerve head (ONH), as well as their quantitative assessment and imaging of the foveal avascular zone (FAZ).

Differences in contrast on the retina can be recorded using OCTA so that vessels could be detected and quantified e.g. in terms of perfusion densities (PD) [9]. PD is defined as the total area of perfused vasculature per unit area. Previous PD examinations using OCTA mainly examined the area of the ONH (papillary plexus), the area surrounding the ONH (peripapillary plexus) and the area around the fovea centralis (perifoveal plexus). Differences in perfusion density (PD) in glaucomatous eyes, more precisely reduced macular, peripapillary and papillary vascular densities compared to healthy eyes, have been demonstrated by OCTA [4–6, 8]. The OCTA also shows the presence of an enlarged perimeter of the FAZ with reduced circularity in glaucomatous eyes compared to healthy eyes, while no difference could be found in the size of the FAZ [10–12]. Since vascular dysfunction plays an important role in the pathogenesis of glaucoma disease, studies have focused on the different manifestations of vascular dysfunction in the different entities of glaucoma. In this regard, various questions about the blood flow situation in primary open-angle glaucoma (POAG) and pseudo-exfoliation glaucoma (PXG) have been investigated using different OCTA devices. Uniform results regarding differences in vascular parameters between POAG and PXG could not be ensured yet using the various devices (RTVue-XR SD-OCT, Cirrus HD-OCT, DRI OCT Triton; Topcon) [12–19]. So far, there has been a tendency for PXG to show a reduction in perfusion density,

especially in the peripapillary region, compared to POAG [13, 15, 16]. There was also a trend towards an increased loss of macular perfusion density in PXG compared to POAG [13, 17]. In connection with clinical and functional parameters of the PD in glaucomatous eyes, it has already been established in various studies, that these parameters correlate primarily with the retinal nerve layer thickness (RNFL) and the mean deviation (MD) [13–15]. The aim of this study was to gain further knowledge about the quantitative evaluation of retinal blood flow in glaucomatous eyes, to work out their differences between these entities of glaucoma and thus to further investigate the different vascular pathogenesis of the disease. Also, there is a need for an additional graphic evaluation.

Patients and methods

Patients

In this prospective study we included 49 eyes, 26 POAG patients and 23 PXG patients, at the Department of Ophthalmology, at the Charité – Universitätsmedizin Berlin between April 2018 and October 2020. We included patients diagnosed with POAG or PXG with the following inclusion criteria: Patient age > 18 years and informed consent for participation in the study. All included eyes had no concurrent pathology or history of eye disease such as: retinal detachment, optic neuropathy and previous ocular trauma or surgery (except cataract or glaucomatous surgery). Additionally, patients with a history of neurologic disorders were excluded. This study adhered to the ethical standards of the Declaration of Helsinki, and institutional ethical approval was obtained by the Ethics Committee of the Charité – Universitätsmedizin Berlin (EA4/168/17). Patients gave informed consent for participation in the study. Each patient received a comprehensive ophthalmological history and examination. The best corrected visual acuity (BCVA) measurement tested with a Snellen chart, slit-lamp examination, IOP measurement using Goldmann's applanation tonometry, gonioscopy, dilated fundus examination, and stereoscopic photographs of the optic disc using Optos wide-field imaging (Optos PLC, Dunfermline, UK) were assessed. A baseline bilateral standard automated 66 points perimetry threshold visual test using OCULUS Twinfield 2 Kinetic Perimetry (OCULUS, Germany, Wetzlar) was performed. In addition, blood pressure and pulse measurements were taken on the same day just before the imaging.

RNFL and macular thickness analysis

SD-OCT was performed by Cirrus HD-OCT (Cirrus 5000 HD-OCT; Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA, USA). RNFL thickness was assessed with a scan centred on the optic disc with a diameter of 3.4 mm.

For macular thickness analysis we used a SD-OCT measurement consisting of 128 horizontal B-scans and 512 A-scans, centred on the fovea. Macular thickness in μm was automatically calculated by the device software for peripapillary region.

OCT-A

The PD analyses were examined with angiography scans of the Cirrus HD-OCT using AngioPlex Metrix.

Papillary and peripapillary plexus PD

We used a 4.5×4.5 mm OCT-A scan of the optic nerve head for determining papillary and peripapillary vessel densities (Fig. 1). The optic nerve head area was automatically centred in a predefined annulus. The scan captured the superficial vascular layer, using the ILM-layer as the inner boundary and the RNFL-layer as the outer boundary. The peripapillary region was automatically set as a $750\text{-}\mu\text{m}$ width annulus around the optic nerve head area, and PD was automatically given for predefined quadrants (the upper, lower, nasal and temporal sectors). We analysed PD for all sectors, such as the entire peripapillary annulus as well as the optic nerve head area. In addition, analysis of the perfusion density was carried out in a $4.5\text{ mm} \times 4.5\text{ mm}$ ONH-Enface Scan generated by the OCTA-device using Image J (Version 1.52o). Perfusion density was determined by using the "Auto Local Threshold/Niblack"-Tool for the peripapillary and optic nerve head area in the same annulus, as explained above.

Perifoveal PD and FAZ

For this purpose, a cube-shaped scan with a 3-mm edge length of the superficial layer was created (Fig. 2). The scan was centred on the fovea, and PD of the foveal and perifoveal regions were measured by the device. The perifoveal PD was automatically determined in a predefined annulus and then divided into quadrants, around the foveal zone. FAZ was drawn in manually. A graphic evaluation was also carried out with Image J in order to determine the perifoveal PD.

Scans with poor quality, defined by a low signal strength index $< 6/10$, bad image illumination, motion artefacts or segmentation errors were excluded.

Statistical methods

Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics program (IBM Corp. Released 2019. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp). A sample size calculation was based on the assumption of a mean superficial peripapillary PD $40.21\% \pm 5.13\%$ based on the available data for AngioPlex in the literature and a distribution of 1:1 [16]. At a power of 80% and an alpha level of 5%, we estimated that a group size of 38 patients would allow detection of a difference of 5%. Descriptive statistics were expressed as mean \pm standard deviation (SD). Normality was tested for all outcome measures with the Kolmogorov–Smirnov test, and the appropriate statistical test was used. A correlation analysis between superficial peripapillary or peripapillary PD and RNFL, MD or SSI was performed using the Spearman and Pearson tests. Differences were considered statistically significant when p -values were less than 0.05.

Results

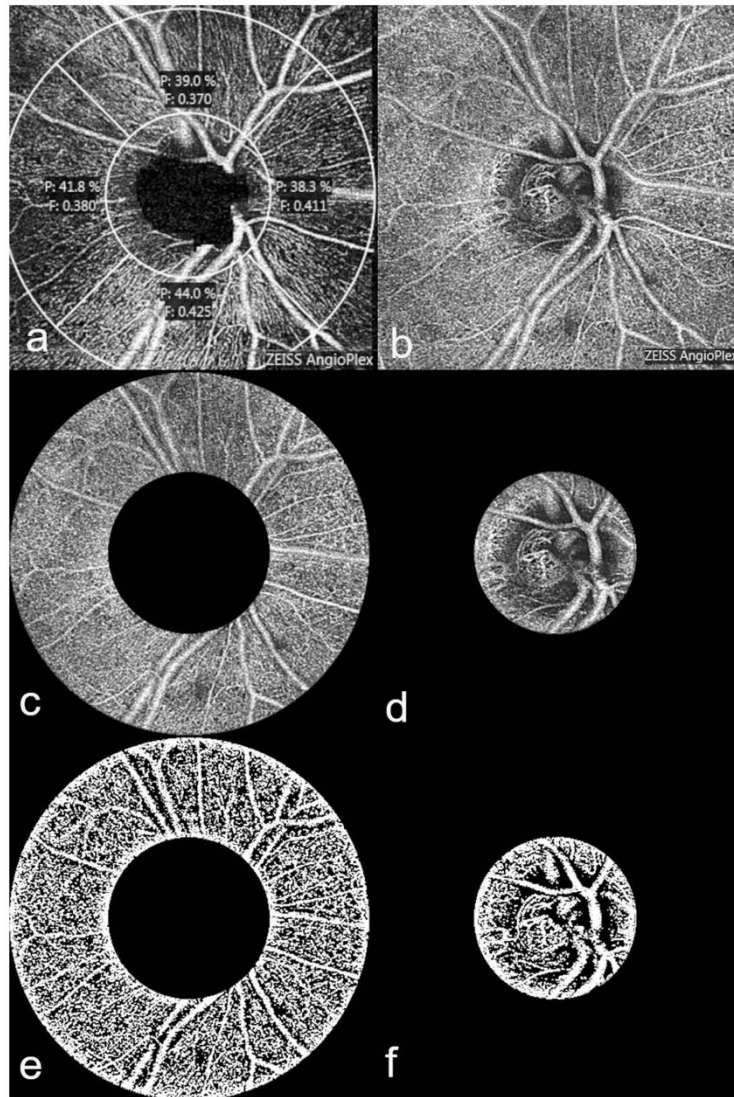
A total of 30 POAG patients and 24 PXG patients were enrolled in the study. Five patients had to be excluded because of poor image quality as aforementioned. Only one eye of each patient was included randomly. Therefore, the data of 26 eyes of POAG patients and 23 eyes of PXG patients were included.

Table 1 shows the baseline characteristics of the groups. Comparing both groups, there were no significant differences in gender distribution, presence of diabetes, diagnosed arterial hypertension, current blood pressure values, pulse rate and number of used antiglaucomatous eye drops (p -values from 0.109 to 0.722). There was a significant difference in age of the examined subjects ($59 \text{ y} \pm 15 \text{ y}$ vs. $74 \text{ y} \pm 7 \text{ y}$, $p < 0.001$).

Table 2 summarizes the clinical characteristics and diagnostic measurements of each group. There were no significant differences in mean RNFL thickness ($p = 0.975$) and inner macula thickness (p -values from 0.157 to 0.896) between the groups. In addition, the underlying image recordings did not differ significantly in their image quality (signal strength index (SSI)) ($p = 0.298$). Also, CDR ($p = 0.727$) and visual field MD ($p = 0.387$) did not differ significantly between both groups. However, there was a significant difference in IOP (15.9 ± 3.6 vs. 13.6 ± 3.3 , $p = 0.037$) and BCVA values (0.23 ± 0.12 vs. 0.13 ± 0.12 , $p = 0.008$).

Table 3 shows the angiographic parameters for the superficial peripapillary and superficial peripapillary plexus measured by AngioPlex. When comparing PD parameters of both groups, there was a significant difference in mean and

Fig. 1 Evaluation of the papillary and peripapillary perfusion densities (PD). Peripapillary PD was determined for the superficial papillary plexus (a) by AngioPlex OCT angiography (Cirrus HD-OCT, HD-OCT 5000, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, US). The enface image (b), generated by AngioPlex, was tailored to the peripapillary (c) and papillary (d) regions. The images were processed using the "Auto Local Threshold" function and the Niblack tool of the Image J program, and PD was determined (e, f)



superior areas for the superficial perifoveal plexus ($p=0.007$, $p=0.004$). A statistical difference could be determined in the images of the macular region regarding the signal strength of the underlying scans ($p=0.002$). PD parameters for the superficial peripapillary plexus did not differ significantly between the groups (p -values from 0.074 to 0.469). The signal strength of the underlying scans was comparable and did not

differ significantly ($p=0.061$). There was also no significant difference between the groups in the size of FAZ ($p=0.961$) (Table 3).

The additional analysis of the scans with the Image J program did not reveal any significant differences between both groups regarding papillary, peripapillary and perifoveal plexus PD ($p=0.761$, $p=0.127$, $p=0.194$) (Table 4).

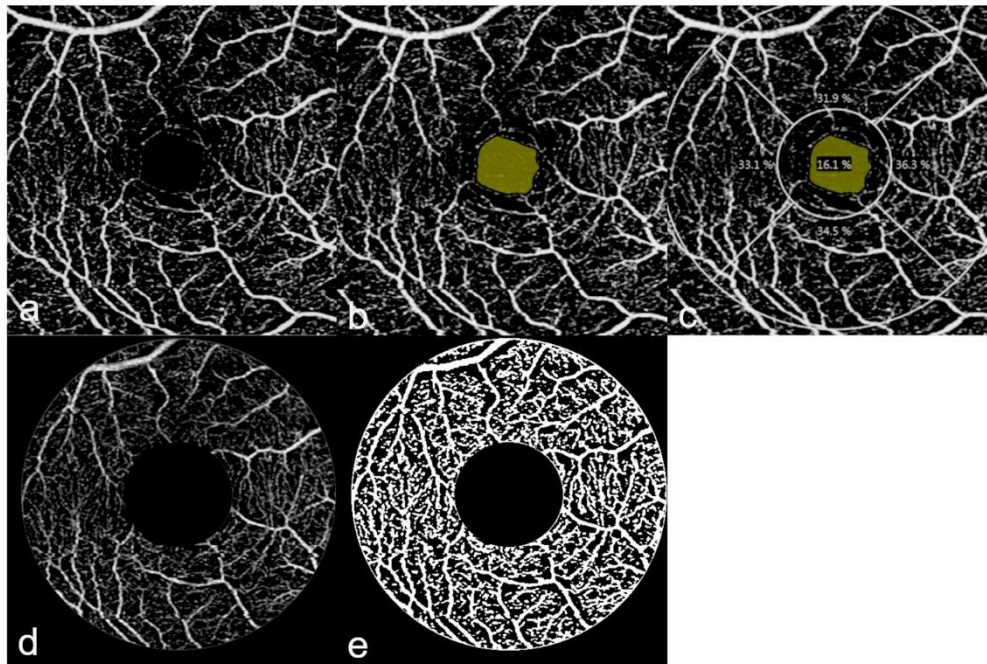


Fig. 2 Evaluation of the macular perfusion density (PD). The image of the superficial macular plexus (a) was generated by AngioPlex OCT angiography (Cirrus HD-OCT, HD-OCT 5000, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, US), and the foveal avascular zone (FAZ) was

determined (b). An automatic determination of the superficial peripapillary PD and FAZ was carried out by AngioPlex (c), and the perfoveal PD was also determined using the "Auto local Threshold" function and the "Niblack" tool of the Image J program (d, e)

Correlation analyses (Table 5) were used to examine the correlations between vascular parameters (superficial peripapillary and superficial perfoveal plexus PD) and the functional parameters RNFL and MD. For the evaluation of the AngioPlex data, there was a significant correlation of the PD of the superficial peripapillary plexus to the RNFL ($p \leq 0.001$), but not to MD ($p = 0.068$). For the superficial perfoveal plexus a correlation with RNFL and MD could not be demonstrated ($p = 0.052$, $p = 0.381$). The same correlation analysis was performed for the peripapillary, superficial perfoveal and papillary PD parameters collected with Image J (Table 6). A correlation between the peripapillary PD and the RNFL was found ($p = 0.032$). In our study, the vascular parameters of the superficial perfoveal region also correlated with the RNFL ($p = 0.020$). There was no correlation between the papillary plexus PD parameters to RNFL ($p = 0.161$), and none of the plexuses correlated to MD ($p = 0.382$, $p = 0.286$, $p = 0.147$) (Table 6).

Table 1 Characteristics of the study groups

Parameters	POAG	PXG	P
Number of patients	26	23	
Number of eyes	26	23	
Sex (% male)	42.3	52.2	0.698 ^a
Mean age in years (\pm SD)	59 (\pm 15)	74 (\pm 7)	< 0.001^b
Diabetes mellitus (%)	7.7	4.3	0.654 ^a
Arterial hypertension (%)	30.8	43.5	0.295 ^a
RRsyst in mmHg (\pm SD)	128 (\pm 24)	138 (\pm 21)	0.213 ^c
RRdiast in mmHg (\pm SD)	78 (\pm 10)	84 (\pm 8)	0.109 ^b
Pulse in n/min (\pm SD)	74 (\pm 10)	75 (\pm 9)	0.722 ^c
Mean number of antiglaucomatous eye drops (\pm SD)	2.3 (\pm 1.1)	2.4 (\pm 1.3)	0.515 ^b

POAG primary open angle glaucoma, PXG pseudoexfoliation glaucoma, SD standard deviation

^achi-Quadrat test

^bMann-Whitney *U* test

^c*t*-test

Bold letters indicate $p \leq 0.05$

Table 2 Diagnostic measurements

Parameters	POAG	PXG	P
Visus in LogMAR (±SD)	0.23 (±0.12)	0.13 (±0.12)	0.008^b
IOP in mmHg (±SD)	15.9 (±3.6)	13.6 (±3.3)	0.037^b
VF MD (±SD)	1.03 (±3.31)	1.39 (±9.31)	0.387 ^b
CDR	0.66 (±0.20)	0.64 (±0.21)	0.727 ^b
RNFL in µm (±SD)			
Mean	77.38 (±9.46)	77.48 (±10.81)	0.975 ^c
Superior	90.85 (±17.59)	92.62 (±16.05)	0.723 ^c
Inferior	94.31 (±15.98)	96.48 (±17.26)	0.658 ^c
Temporal	59.69 (±12.19)	56.43 (±10.98)	0.346 ^c
Nasal	64.50 (±9.92)	64.43 (±11.83)	0.630 ^b
SSI	7.31 (±0.79)	7.00 (±1.16)	0.454 ^a
Inner macular thickness in µm (±SD)			
Foveal	267.81 (±20.83)	276.17 (±34.06)	0.464 ^b
pSuperior	322.00 (±19.21)	321.30 (±17.79)	0.896 ^c
pInferior	311.50 (±19.41)	318.48 (±21.76)	0.241 ^c
pTemporal	307.85 (±19.05)	311.13 (±20.92)	0.568 ^c
pNasal	320.69 (±16.60)	328.13 (±19.60)	0.157 ^c
SSI	8.12 (±0.95)	7.52 (±1.08)	0.298 ^a

Differences between the groups are shown as mean ± standard deviation. Bold letters indicate $p \leq 0.05$

POAG primary open angle glaucoma, PXG pseudoexfoliation glaucoma, IOP intraocular pressure, VF MD visual field mean deviation, RNFL retinal nerve fibre layer thickness, CDR cup-disc-ratio, pf parafoveal, SSI signal strength index

^achi-Quadrat test

^bMann-Whitney U test

^ct-test

A strong correlation was given for both PD parameters, for the peripapillary ($p=0.009$) as well as for the superficial perifoveal plexus ($p < 0.001$), to the signal strengths of the underlying scans (Table 7). For AngioPlex and also for Image J, the superficial perifoveal plexus correlates to the superficial peripapillary plexus (AngioPlex correlation coefficient 0.341 ($p=0.018$), Image J correlation coefficient 0.312 ($p=0.026$)).

Discussion

In this prospective observational study, we compared the outcome of retinal PD using OCT angiography of patients with PXG and POAG. IOP was well controlled, and functional parameters of glaucoma severity (RNFL, MD, CDR) did not differ between both patient groups.

Using AngioPlex OCT angiography, we were able to show a reduced PD for the superior area as well as the mean perifoveal area of the superficial perifoveal plexus in PXG compared to POAG. We also determined that the PD of the

Table 3 Angiography parameters AngioPlex

PD	POAG	PXG	P
Superficial peripapillary plexus			
PD (%)			
Mean	42.09 (±2.29)	40.98 (±3.04)	0.152 ^c
Superior	40.35 (±3.95)	39.52 (±4.03)	0.469 ^c
Inferior	40.99 (±4.32)	40.03 (±4.51)	0.316 ^b
Temporal	45.34 (±2.86)	44.19 (±2.76)	0.325 ^b
Nasal	41.43 (±2.29)	40.04 (±2.83)	0.074 ^b
SSI	8.65 (±1.13)	8.00 (±1.21)	0.061 ^a
Superficial macular plexus			
PD (%)			
PD Inside disc	17.13 (±4.57)	15.18 (±4.74)	0.167 ^b
PDpf mean	34.92 (±2.11)	32.57 (±3.57)	0.007^c
PDpf superior	35.50 (±3.95)	31.64 (±4.76)	0.004^c
PDpf inferior	33.49 (±3.29)	31.22 (±4.88)	0.063 ^c
PDpf temporal	35.13 (±3.15)	33.65 (±4.31)	0.180 ^c
PDpf nasal	35.46 (±3.59)	33.76 (±4.34)	0.144 ^c
FAZ (mm2)	0.23 (±0.09)	0.23 (±0.10)	0.961 ^c
SSI	8.56 (±0.65)	7.57 (±1.08)	0.002^a

Differences between the groups are shown as mean ± standard deviation. Bold letters indicate $p \leq 0.05$

POAG primary open angle glaucoma, PXG pseudoexfoliation glaucoma, PD perfusion density, PDpf perfusion density perifoveal, FAZ foveal avascular zone, SSI signal strength index

^achi-Quadrat test

^bMann-Whitney U test

^ct-test

superficial peripapillary plexus and the FAZ did not differ between the groups. In contrast, we found no differences in the papillary, peripapillary and superficial perifoveal plexus between PXG and POAG patients, when using an additional graphic evaluation with Image J.

Currently, it is hard to differentiate to what extent the vascular pathogenesis of PXG and POAG differs regarding the quantitative vascular deficit.

Table 4 Angiography parameters using Image J

PD	POAG	PXG	P
Peripapillary plexus			
Peripapillary PD (%)	46.95 (±0.50)	46.65 (±0.83)	0.127 ^c
Superficial perifoveal plexus			
Perifoveal PD (%)	33.35 (±0.95)	32.97 (±1.11)	0.194 ^c
Papillary plexus			
Papillary PD (%)	46.88 (±1.67)	47.03 (±1.84)	0.761 ^c

Differences between the groups are shown as mean ± standard deviation

POAG primary open angle glaucoma, PXG pseudoexfoliation glaucoma, PD perfusion density

^ct-test

Table 5 Correlation analysis PD and clinical parameters using AngioPlex

<i>Clin. parameters</i>	<i>Superficial peripapillary plexus PD</i>	<i>Superficial perifoveal plexus PD</i>
RNFL	0.722 ^b $p < 0.001^b$	0.243 ^a $p = 0.052^a$
MD	-0.250 ^a $p = 0.068^a$	0.052 ^a $p = 0.381^a$

Bold letters indicate $p \leq 0.05$

RNFL retinal nerve fibre layer thickness, MD mean deviation, PD perfusion density

^aSpearman

^bPearson

While some studies show a tendency towards a macular vascular deficit in PXG compared to POAG eyes using OCTA [13, 17], others do not [14, 18].

In addition to the studies using OCTA to determine a quantitative difference in vessel density in the peripapillary plexus between PXG and POAG in terms of vascular reduction in PXG patients [13, 15], there were other studies [12, 14, 18], such as ours, that could not determine any quantitative difference in vessels in the peripapillary vascular plexus.

Rebolleda et al. [16], who also used AngioPlex to examine peripapillary vascular parameters, were unable to determine any peripapillary vessel density differences with AngioPlex, while significant reductions in many peripapillary vascular parameters could be demonstrated using another OCTA device (AngioVue). Regarding the size of the FAZ, Köse et al. [13] demonstrated a larger FAZ size for PXG than for POAG, while there were no significant differences in other studies [12, 17].

Comparing our findings to other studies is challenging due to a lack of comparability between the various OCTA devices [20]; this is also exemplified by the study of Rebolleda et al. [16]. One important factor when evaluating images from OCTA devices is the signal strength (SSI) of the underlying scans. Recent research indicated that the number of detected vessels, measured with an OCTA device, was directly dependent on the signal strength of the

Table 6 Correlation analysis PD and clinical parameters using Image J

<i>Clin. parameters</i>	<i>Peripapillary plexus PD</i>	<i>Superficial perifoveal plexus PD</i>	<i>Papillary plexus PD</i>
RNFL	0.272 ^b $p = 0.032^b$	0.301 ^b $p = 0.020^b$	0.147 ^b $p = 0.161^b$
MD	0.051 ^a $p = 0.382^a$	-0.096 ^a $p = 0.286^a$	-0.177 ^a $p = 0.147^a$

Bold letters indicate $p \leq 0.05$

RNFL retinal nerve fibre layer thickness, MD mean deviation, PD perfusion density

^aSpearman

^bPearson

Table 7 Correlation analysis PD and signal strength index (SSI) of the respective scan by AngioPlex

	<i>Peripapillary plexus PD</i>	<i>Superficial perifoveal plexus PD</i>
SSI	0.367 ^a $p = 0.009^a$	0.611 ^a $p < 0.001^a$

Bold letters indicate $p \leq 0.05$

SSI signal strength index, PD perfusion density

^aSpearman

underlying scan [21, 22]. Therefore, we tried to ensure that the scans of the groups had comparable signal strengths and at least a signal strength of 6 (out of 10). Our scans of the macular showed a significant difference between the signal strength indices of the groups. Therefore, the underlying PD parameters in our case could only be assessed to a limited extent. Evidence of a clear correlation between the SSI and the vascular parameters surveyed, strengthened this hypothesis. In order to possibly contain the deficits of the AngioPlex scans, we examined an additional graphic evaluation with Image J. There was no quantitative difference of the superficial perifoveal PD between patients with PXG and POAG. This confirms the suspicion that there is no rather quantitative vascular difference of the perifoveal plexus in PXG and POAG eyes with comparable glaucoma severity, as already reported in other OCTA studies [14, 18].

For the data of the peripapillary plexus, in which the SSI of the OCT scans did not differ significantly between the groups, no quantitative difference in the PD could be determined with Image J either (Table 4). This supports our thesis that no different results should be expected from an additional graphic evaluation when the SSI of AngioPlex scans is comparable. Due to the fact that our comparable OCTA data is supported by the Image J data, we assume that the peripapillary vascular deficit in PXG and POAG does not differ quantitatively in eyes with comparable glaucoma severity. This is supported by further studies [12, 14, 18].

For macular plexus scans, Image J seems to improve certain deficits of the OCTA scans and should be further discussed as a useful tool in case of deviating SSI. But further studies are required to examine the comparability of the scans regarding the quantitative vessel analysis in case of deviating signal strengths.

Using the graphics program, our data demonstrated no difference between superficial perifoveal, papillary and peripapillary PD between patients with PXG and POAG of similar severity of glaucoma. This is supported by the missing significant difference of the FAZ. Philip et al. [17] were also able to demonstrate in an OCTA study that there were no differences between POAG and PXG regarding the FAZ size, while Köse et al. [13] could determine an enlarged FAZ area of the PXG compared to POAG. Lee et al. [23] were able to show that the FAZ detected by the

OCTA, as well as their PD parameters, correlate with the signal strength of the scan. Overall, we assume that here too, it is not the glaucoma occurrence but the severity of the glaucoma that essentially determines the size of the FAZ and that the signal strength must be considered when examining using OCTA [23]. Furthermore, Lin et al. [24] have shown that better repeatability can be achieved by manual drawing in the FAZ measurement for the survey of the FAZ at AngioPlex. Therefore, we also decided to use manual drawing. It must be clarified to what extent this applies to other OCTA devices and how the best comparability of FAZ measurements can be achieved.

To show good comparability of the severity of the glaucomatous damage, we measured comparable functional parameters for RNFL thicknesses, as well as visual field defect (MD) and CDR. The patients also had similar blood pressure values as a systemic influencing factor. Limitations of our study are the deviating values for age and the IOP values. Although this represents a limitation of the study, we were able to determine a comparable severity of glaucoma in the subjects of both groups through functional parameters. This indicates that the study data is sufficiently informative regarding the progression of vascular pathogenesis. Despite the significant differences in IOP values between the groups, these were within the well-controlled IOP values. Although the POAG patients had higher IOP values, the VD parameters of the macular plexus of AngioPlex were higher than those of the PXG patients.

Even though our data suggests that there are no significant differences between PXG and POAG patients after a differentiated analysis, there was a significant correlation between RNFL and our PD parameters for the peripapillary and superficial perfoveal plexus. This is given for our data from AngioPlex for the peripapillary plexus as well as in the Image J data for the peripapillary and superficial perfoveal plexus. Several studies confirmed this correlation examining data from various OCTA devices [13, 15]. Controversially, Rebolleda et al. [16], who also worked with AngioPlex, could not find any correlations between their PD parameters and RNFL, as well as MD. Although various studies found a correlation between MD and the PD parameters measured by OCTA, our study did not show any correlation in this regard [13, 15]. At this point, we assume that the MD value was less meaningful than the RNFL regarding the objective glaucoma damage, because a subjective sensory physiological examination depends on the cooperation of the patient. For the papillary plexus, neither a correlation to RNFL nor to MD could be established with the Image J data, which could possibly be an indication that this plexus could be of less importance in the vascular pathogenesis of glaucoma.

Overall, our study confirms that the progression of the glaucoma disease, in this case only expressed by RNFL, significantly influences the PD. In addition, the two plexuses

seem to be equally affected by the vascular pathogenesis of glaucoma due to correlating PD parameters.

In general, the vascular pathogenesis of glaucoma disease has been thoroughly investigated in recent years by several studies. Finally, it must be further discussed to what extent vascular diagnostics in glaucoma is relevant in early diagnostics and in follow-up. For further quantitative vessel analysis using OCTA, clear quality criteria should be formulated for the various devices, the comparability of the various devices should be discussed and the necessity of a graphics program for more precise vessel detection should be investigated.

Conclusion

Our study examines retinal vascular densities in two types of glaucoma and differentiates between an automated software evaluation and an additive evaluation of vascular scans with a graphics program. Using AngioPlex, a decreased PD in the superficial perfoveal plexus can be found in PXG compared to POAG, but not for the superficial peripapillary plexus and the FAZ. Considering the different signal strengths of the macular scans between the PXG and POAG patients and the comparable PD parameters using Image J for the macular analysis, our data indicates a comparable quantitative vascular reduction in the clinical picture of PXG and POAG.

Additionally, we demonstrated a significant correlation between RNFL and our PD parameters for the papillary and perfoveal macular plexus for both AngioPlex as well as Image J data.

Therefore, we assume that the severity of the glaucoma is decisive for PD, both peripapillary and macular, and not the form of glaucoma, PXG or POAG. Furthermore, it should be emphasized that additional graphic evaluation is a possible step to improve the comparability of OCTA scans and to optimize the possibility of quantitative perfusion analysis in the case of deviating quality criteria.

Acknowledgements The authors wish to acknowledge Julia Löwen and Julia Koester for their assistance with the study measurements and Jessamy Hardie for English proof reading.

Author contribution AKM was the project leader. AKM and AR developed the concept of the study. AC did the patient recruitment with support from AKM. AC did the data collection and performed the data analysis with help from ER and AKM. Statistical analysis was performed by AC with support from DP and AKM. AC wrote the manuscript with help from AKM, AR, SW and DP. All authors (AC, DP, AR, AR, SW, ER and AKM) discussed the results and contributed to the manuscript.

Declarations

Ethics approval This study adhered to the ethical standards of the Declaration of Helsinki. Institutional ethical approval was obtained by the Ethics Committee of the Charité – Universitätsmedizin Berlin (EA4/168/17).

Consent to participate All participants provided their written informed consent.

Conflict of interest All authors certify that they have no affiliations with or involvement in any organization or entity with any financial interest (such as honoraria, educational grants, participation in speakers' bureaus, membership, employment, consultancies, stock ownership, or other equity interest and expert testimony or patent-licensing arrangements), or non-financial interest (such as personal or professional relationships, affiliations, knowledge or beliefs) in the subject matter or materials discussed in this manuscript.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

References

- Chamard C, Villain M, Bron A, Causse A, Bentaleb Y, Pelen F, Baudouin C, Daien V (2020) Prevalence of unknown ocular hypertension, glaucoma suspects, and glaucoma in patients seen in an ophthalmology center in France. *Ophthalmic Res* 63(3):295–301
- Mitchell P, Smith W, Chey T, Healey PR (1997) Open-angle glaucoma and diabetes: the Blue Mountains eye study. *Australia Ophthalmology* 104(4):712–718
- Tielsch JM, Katz J, Sommer A, Quigley HA, Javitt JC (1995) Hypertension, perfusion pressure, and primary open-angle glaucoma: A population-based assessment. *Arch Ophthalmol* 113(2):216–221
- Lommatzsch C, Rothaus K, Koch JM, Heinz C, Grisanti S (2018) OCTA vessel density changes in the macular zone in glaucomatous eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 256(8):1499–1508
- Lommatzsch C, Rothaus K, Koch JM, Heinz C, Grisanti S (2018) Vessel density in OCT angiography permits differentiation between normal and glaucomatous optic nerve heads. *Int J Ophthalmol* 11(5):835–843
- Akil H, Huang AS, Francis BA, Sadda SR, Chopra V (2017) Retinal vessel density from optical coherence tomography angiography to differentiate early glaucoma, pre-perimetric glaucoma and normal eyes. *PLoS One* 12(2):e0170476
- Triolo G, Rabiolo A, Shemonski ND, Fard A, Di Matteo F, Sacconi R, Bettin P, Magazzini S, Querques G, Vazquez LE, Barboni P, Bandello F (2017) Optical coherence tomography angiography macular and peripapillary vessel perfusion density in healthy subjects, glaucoma suspects, and glaucoma patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 58(13):5713–5722
- Chung JK, Hwang YH, Wi JM, Kim M, Jung JJ (2017) Glaucoma diagnostic ability of the optical coherence tomography angiography vessel density parameters. *Curr Eye Res* 42(11):1458–1467
- Spaide RF, Klancnik JM Jr, Cooney MJ (2015) Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *JAMA Ophthalmol* 133(1):45–50
- Choi J, Kwon J, Shin JW, Lee J, Lee S, Kook MS (2017) Quantitative optical coherence tomography angiography of macular vascular structure and foveal avascular zone in glaucoma. *PLoS One* 12(9):e0184948
- Lommatzsch C, Heinz C, Koch JM, Heimes-Bussmann B, Hahn U, Grisanti S (2020) Verändert sich die foveale avaskuläre Zone beim Glaukom? [Does the foveal avascular zone change in glaucoma?]. *Klin Monbl Augenheilkd* 237(7):879–888
- Subasi S, Yuksel N, Basaran E, Pirhan D (2020) Comparison of vessel density in macular and peripapillary regions between primary open-angle glaucoma and pseudoexfoliation glaucoma using OCTA. *Int Ophthalmol*. <https://doi.org/10.1007/s10792-020-01564-5>
- Köse HC, Tekeli O (2020) Optical coherence tomography angiography of the peripapillary region and macula in normal, primary open angle glaucoma, pseudoexfoliation glaucoma and ocular hypertension eyes. *Int J Ophthalmol* 13(5):744–754
- Jo YH, Sung KR, Shin JW (2020) Peripapillary and macular vessel density measurement by optical coherence tomography angiography in pseudoexfoliation and primary open-angle glaucoma. *J Glaucoma* 29(5):381–385
- Park JH, Yoo C, Girard MJA, Mari JM, Kim YY (2018) Peripapillary vessel density in glaucomatous eyes: comparison between pseudoexfoliation glaucoma and primary open-angle glaucoma. *J Glaucoma* 27(11):1009–1016
- Rebolleda G, Pérez-Sarriegui A, De Juan V, Ortiz-Toquero S, Muñoz-Negrete FJ (2019) A comparison of two optical coherence tomography-angiography devices in pseudoexfoliation glaucoma versus primary open-angle glaucoma and healthy subjects. *Eur J Ophthalmol* 29(6):636–644
- Philip S, Najafi A, Tantraworasin A, Chui TYP, Rosen RB, Ritch R (2019) Macula vessel density and foveal avascular zone parameters in exfoliation glaucoma compared to primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 60(4):1244–1253
- Lommatzsch C, Rothaus K, Koch JM, Heinz C, Grisanti S (2019) Vessel density in glaucoma of different entities as measured with optical coherence tomography angiography. *Clin Ophthalmol* 13:2527–2534
- Pradhan ZS, Rao HL, Dixit S, Sreenivasiah S, Reddy PG, Venugopal JP, Puttaiah NK, Devi S, Weinreb RN, Mansouri K, Webers CAB (2019) Choroidal microvascular dropout in pseudoexfoliation glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 60(6):2146–2151
- Corvi F, Pellegrini M, Erba S, Cozzi M, Staurenghi G, Giani A (2018) Reproducibility of vessel density, fractal dimension, and foveal avascular zone using 7 different optical coherence tomography angiography devices. *Am J Ophthalmol* 186:25–31
- Lim HB, Kim YW, Nam KY, Ryu CK, Jo YJ, Kim JY (2019) Signal strength as an important factor in the analysis of peripapillary microvascular density using optical coherence tomography angiography. *Sci Rep* 9(1):16299
- Yu JJ, Camino A, Liu L, Zhang X, Wang J, Gao SS, Jia Y, Huang D (2019) Signal strength reduction effects in OCT angiography. *Ophthalmol Retina* 3(10):835–842
- Lee TH, Lim HB, Nam KY, Kim K, Kim JY (2019) Factors affecting repeatability of assessment of the retinal microvasculature using optical coherence tomography angiography in healthy subjects. *Sci Rep* 9(1):16291
- Lin A, Fang D, Li C, Cheung CY, Chen H (2020) Reliability of foveal avascular zone metrics automatically measured by Cirrus optical coherence tomography angiography in healthy subjects. *Int Ophthalmol* 40(3):763–773

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

11. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

12. Publikationsliste

von

Frau Anna Christina Cornelius

geboren in Berlin

Erstautorenschaft

Cornelius, A., Pilger, D., Riechartd, A., Reitemeyer, E., Rübsam, A., Winterhalter S., Maier, AB. Macular, papillary and peripapillary perfusion densities measured with optical coherence tomography angiography in primary open angle glaucoma and pseudoexfoliation glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* (2021). <https://doi.org/10.1007/s00417-021-05321-x>

Akzeptiert: 07/2021

Journal: Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology

Impact Factor: 3,117(2020)

Eigenfaktor: 0,011120

13. Danksagung

Zuerst möchte ich meiner Betreuerin Frau PD Dr. Anna-Karina Maier-Wenzel für die hervorragende Betreuung bei dieser Arbeit danken. Ich danke ihr für ihre Unterstützung, ihr Engagement sowie für ihre Motivation und Hilfestellung bei der Planung und Durchführung der Arbeit.

Des Weiteren möchte ich mich bei allen Mitarbeitern der Augenklinik der Charité bedanken, die mich im Rahmen der Studienmessungen und beim Verfassen der Publikation unterstützt haben, wobei ich an dieser Stelle besonderen Dank an Julia Löwen und Julia Koester richten möchte.

Zuletzt danke ich meinen Eltern, meinen Geschwistern, sowie meinem Freund für ihren Rückhalt während meines gesamten Studiums und dieser Promotionsarbeit.