

DISSERTATION

Angiografische Darstellung und binarisierte Auswertung
makulärer und (peri)papillärer Vaskularisationsdichten
nach filtrierender Glaukomoperation / Angiographic depiction and
binarized evaluation of macular and (peri)papillary vascular density after
filtering glaucoma surgery

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Emanuel Valentin Reitemeyer

Erstbetreuung: PD Dr. med. Anna-Karina Maier-Wenzel

Datum der Promotion: 30. Juni 2024

Inhaltsverzeichnis

TABELLENVERZEICHNIS.....	IV
ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	V
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	VI
ZUSAMMENFASSUNG.....	1
ABSTRACT	2
1 EINLEITUNG.....	3
1.1 VORWORT.....	3
1.2 GRUNDLAGEN- OKULÄRE GEFÄßVERSORGUNG UND KAMMERWASSER FUNKTION	3
1.2.1 GEFÄßVERSORGUNG.....	3
1.2.2 KAMMERWASSER.....	4
1.3 GLAUKOM	4
1.3.1. DEFINITION GLAUKOM.....	4
1.3.2. GLAUKOMFORMEN	6
1.3.3. GLAUKOMDIAGNOSTIK.....	7
1.3.4. MIKROVASKULARISATION UND GLAUKOM.....	9
1.3.4. GLAUKOMTHERAPIE.....	11
1.3.4.1 ANSÄTZE DER GLAUKOMTHERAPIE	11
1.3.4.2 MEDIKAMENTÖSE GLAUKOMTHERAPIE	13
1.3.4.3. LASERCHIRURGISCHE GLAUKOMTHERAPIE	14
1.3.4.4. CHIRURGISCHE GLAUKOMTHERAPIE, SPEZIELL DIE FILTRIERENDEN OPERATIONEN TRABEKULEKTOMIE UND DER XEN-STENT	15
1.4 FRAGESTELLUNG	19
2 METHODIK	20
2.1 STUDIENAUFBAU UND PATIENT:INNENKOLLEKTIV	20
2.2 PATIENT:INNENINFORMATION UND -AUFKLÄRUNG	22

2.3 (BIOMETRISCHE) DATENERHEBUNG.....	22
2.4 AUSWERTUNG DES BILDMATERIALS.....	23
2.4.1 ERHEBUNG DER VAD PARAMETER.....	23
2.4.2 RNFL UND RETINALE SCHICHTDICKE.....	26
2.4.3 ERFASSUNG DER AVZ.	28
2.5 STATISTIK	29
<u>3. ERGEBNISSE</u>	<u>30</u>
3.1 DEMOGRAPHISCHE DATEN	30
3.2. OCT- MESSWERTE	32
3.2.1 RETINALE NERVENFASERSCHICHTDICKE (RNFL).....	32
3.2.2 RETINALE SCHICHTDICKE DER MAKULA	33
3.3. OCTA MESSWERTE	34
3.4. VERLAUFSPARAMETER.....	35
3.4.1 INTRAOKULARE DRUCKWERTE UND ANZAHL WIRKSTOFFE GLAUKOMTHERAPIE.....	35
3.4.2 VERLAUFSPARAMETER MAKULA	36
3.4.3 VERLAUFSPARAMETER (PERI-)PAPILLÄREN SCHICHTEN	37
3.5. KORRELATIONSANALYSE	38
3.6. POSTOPERATIVE KOMPLIKATIONEN	40
<u>4. DISKUSSION</u>	<u>41</u>
4.1 KURZE ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE	41
4.2 INTERPRETATION UND EINBETTUNG DER ERGEBNISSE IN DEN BISHERIGEN FORSCHUNGSSTAND.....	41
4.2.2 OCTA ERMITTELTE VAD PARAMETER: MAKULA UND (PERI)PAPILLÄRE SCHICHTEN	42
4.2.3 FILTRIERENDE OPERATIVE VERFAHREN IM VERGLEICH	43
4.2.4 OCTA WERTE IN DER GLAUKOM DIAGNOSTIK	44
4.2.5 LIMITATIONEN DER ARBEIT	44
4.2.5 IMPLIKATIONEN FÜR DIE PRAXIS UND ZUKÜNFTIGE FORSCHUNG	47
<u>5 SCHLUSSFOLGERUNGEN UND KERNAUSSAGEN.....</u>	<u>49</u>
<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	<u>50</u>

<u>EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG</u>	<u>56</u>
<u>ANTEILSERKLÄRUNG AN DEN ERFOLGTEN PUBLIKATIONEN</u>	<u>57</u>
<u>LEBENS LAUF PERSÖNLICHE DATEN</u>	<u>77</u>
<u>KOMPLETTE PUBLIKATIONS LISTE</u>	<u>78</u>
<u>DANKSAGUNG</u>	<u>79</u>

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Wirkstoffklassen der medikamentösen Glaukomtherapie.....	14
Tabelle 2 Klinische Parameter zum Baseline Zeitpunkt	31
Tabelle 3 Korrelationsanalyse zwischen den Gefäßschichten und den Parametern retinale Nervenfaserschichtdicke und mittlere Defekttiefe.....	39
Tabelle 4 Korrelationsanalyse zwischen den Differenzwerten des Augeninnendrucks und den Differenzwerten der Gefäßdicke und der avaskulären makulären Zone	40

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Darstellung der Optischen Kohärenztomografie Angiografie Gefäßschichten in Korrelation zur schematischen Netzhautanatomie	11
Abbildung 2 Vereinfachtes Stufenschema der Glaukomtherapie.	13
Abbildung 3 Schematische Zeichnung einer Trabekulektomie Operation (Vereinfachte Darstellung)	17
Abbildung 4 Schematische Zeichnung der XEN-Stent Lokalisation (Vereinfachte Darstellung)	18
Abbildung 5 Studiendesign	21
Abbildung 6 Darstellung der ImageJ Module im Schritt-für-Schritt Piktogramm.....	25
Abbildung 7 Gesamtüberblick der erfassten Optischen Kohärenztomografie Angiografie Schichten im 375µm und 750µm Radius.....	26
Abbildung 8 Retinale Nervenfaserschichtdicken Werte (in µm) in segmentaler Optischer Kohärenztomografie Darstellung	27
Abbildung 9 Retinale Schichtdicken Werte (in µm) in segmentaler Optischer Kohärenztomografie Darstellung	28
Abbildung 10 Beispielhafte Einzeichnung der makulären avaskulären Zonen (in mm ²) in Optischen Kohärenz Tomografie Angiografie Bildern.....	29
Abbildung 11 Übersicht über Ablauf der Patient:innenrekrutierung.....	30
Abbildung 12 Segmentale Darstellung der retinalen Nervenfaserschichtdicken Werte zum Baseline Zeitpunkt	32
Abbildung 13 Segmentale Darstellung der Schichtdickenmessungen der Makula zum Baseline Zeitpunkt	33
Abbildung 14 Segmentale Darstellung der Gefäßdichte der Optischen Kohärenztomografie Angiografie Werte zum Baseline Zeitpunkt	34
Abbildung 15 Intraokulare Druckwerte und Wirkstoffanzahl der Glaukomtherapie	35
Abbildung 16 Darstellung der Verlaufsparemeter der Makula	36
Abbildung 17 Darstellung der Verlaufsparemeter der (peri-)papillären Schichten.....	37
Abbildung 18 Darstellung der Hersteller-abhängigen Unterschiede der Optischen Kohärenz Tomografie Angiografie Schichteinteilung.....	47

Abkürzungsverzeichnis

aHT = arterielle Hypertonie

AVZ = Avaskuläre makuläre Zone

CCL= Choriokapillaris Schicht (choriocapillary layer)

CL= Choroidale Schicht (choroidal layer)

DVC = Tiefer Gefäßplexus (deep vascular complex)

IOD = Intraokulärer-Druck / Augeninnendruck

OCT = Optische Kohärenztomografie

OCTA = Optische Kohärenztomografie Angiografie

PAP = Papille

PDS = Pigmentdispersionssyndrom

PEX = Pseudoexfoliationssyndrom

POWG = Primäres Offenwinkelglaukom

RNFL = Retinale Nervenfaserschichtdicke

SSI= Signal Strength Index / Bildqualität

SVC = Superfizieller Gefäßplexus

TE = Trabekulektomie

VAD= Vessel Area Density / Gefäßdichte

Zusammenfassung

ZIEL: Untersuchung von Veränderungen der Gefäßdichte (VAD) in den papillären, peripapillären und makulären Schichten in unzureichend therapierten Glaukompatient:innen nach filtrierender, drucksenkender Operation (Trabekulektomie (TE) versus XEN-Stent Implantation) mittels einer quantitativen Optischen Kohärenztomografie Angiografie (OCTA) Gefäßanalyse. Aufgrund ihrer unterschiedlichen drucksenkenden Wirkung wurden neben einer Auswertung im Allgemeinen auch die beiden Verfahren hinsichtlich ihrer Effekte auf die VAD untereinander verglichen. **METHODIK:** Eingeschlossen wurden 45 Patient:innen, die nach festgelegten Kriterien entweder mit einem XEN Stent oder einer TE in einem Verhältnis von 2:1 versorgt wurden. Anschließend wurden die Patient:innen in den folgenden postoperativen-Intervallen mittels OCTA untersucht: 3 Tage, 6 Wochen, 3 Monate und mehr als 6 Monate. Die anschließende binarisierte Bildauswertung erfolgte unter standardisierten Bedingungen mittels dem ImageJ Programm. Primärer Forschungsschwerpunkt lag auf der quantitativen Auswertung der VAD verschiedener retinaler Perfusionsschichten und der avaskulären Zone der Makula (AVZ). Für den Vergleich von qualitativen Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test und bei metrischen Variablen der t-test bzw. Mann-Whitney-U-Test verwendet. **ERGEBNISSE:** Es konnte eine signifikante Senkung des Augeninnendrucks (IOD) bei beiden filtrierenden Verfahren erreicht werden (XEN-Stent 17.6 ± 3.8 auf 13.7 ± 3.8 mmHg; TE 21.2 ± 5.4 auf 8.8 ± 2.6 mmHg). Die TE wies einen signifikant stärkeren drucksenkenden Effekt auf im Vergleich zum XEN-Stent nach mehr als 6 Monaten ($p < 0,001$). Zudem verringerte sich dazu auch die Anzahl der verabreichten therapeutischen Glaukomwirkstoffe bei beiden signifikant (XEN $p < 0,001$, TE $p = 0,002$). Im Verlauf zeigte sich keine signifikante Veränderung der VAD oder der AVZ. Prä- und postoperativ zeigten sich signifikante Korrelationen von Mittlerer Defekttiefe (MD) und retinaler Nervenfaserschichtdicke (RNFL) zur VAD verschiedener Gefäßschichten. **ZUSAMMENFASSUNG:** Sowohl der XEN-Stent als auch die TE senken den IOD signifikant und stabilisieren die VAD verschiedener Perfusionsschichten bei präoperativ moderat eingestellten Augeninnendruckwerten. Eine Zunahme der VAD konnte nicht festgestellt werden. Die OCTA hat das Potential die Glaukomdiagnostik zu ergänzen, da die VAD mit der Glaukomschwere zu korrelieren scheint.

Abstract

PURPOSE: To analyze the changes in vessel area density (VAD) in various layers of perfusion ((peri-)papillary and macular region) in patients who received intraocular pressure (IOP)-lowering filtering glaucoma surgery (either XEN Stent implantation or Trabeculectomy (TE)) using the optical coherence tomography angiography (OCTA). Due to their different IOP-lowering effects, a comparison between the two surgeries was also investigated. **METHODS:** We included 45 patients, that were recruited according to the in- and exclusion criteria. Patients received filtering surgery in a ratio of 2:1 for XEN and TE, respectively. Patients were postoperatively examined with the following scheduled visits: 3 days, 6 weeks, 3 months and more than 6 months. Analysis of OCTA images was conducted using the ImageJ programme with a standardized method. Primary endpoint was the quantitative evaluation of VAD in various layers of retinal perfusion. The chi-square test was used for comparing qualitative variables, while the t-test or Mann-Whitney U test was used for metric variables. **RESULTS:** A significant reduction in IOP was achieved in both treatment groups (XEN-Stent 17.6 ± 3.8 to 13.7 ± 3.8 mmHg; TE 21.2 ± 5.4 to 8.8 ± 2.6 mmHg). The TE had a significantly stronger IOP lowering effect compared to XEN stent implantation ($p < 0,001$). Additionally, a significant reduction in number of anti-glaucoma active ingredients was achieved in both treatment groups (XEN $p < 0,001$, TE $p = 0,002$). No significant changes in VAD were detected regardless of the treatment group. Pre- and postoperatively significant correlations were observed for VAD with mean defect depth (MD) and retinal nerve fiber layer thickness (RNFL). **CONCLUSION:** TE and XEN-Stent implantation significantly lower the IOP and stabilize VAD in various layers of perfusion in preoperative moderately IOP elevated eyes. VAD increase was not observed. Due to significant correlation with extend of glaucomatous damage the OCTA has the potential to enhance future diagnostics in glaucoma.

1 Einleitung

1.1 Vorwort

Weltweit sind ca. 1 Milliarde Menschen moderat bis stark sehbeeinträchtigt, wobei dieser Zustand in etwa der Hälfte der Fälle hätte verhindert werden können (World-Health-Organization, 2022). Diese Beeinträchtigungen können sich ganz vielseitig unter anderem durch eine Reduktion der Sehschärfe, des Gesichtsfeldes und/oder auch der Farb- und Kontrastwahrnehmung äußern. Primär betroffen sind Menschen aus Ländern mit einem geringen Einkommen und mit einem Lebensalter von >50 Jahren (World-Health-Organization, 2022). Im Jahr 2020 waren davon schätzungsweise 76 Millionen Menschen (Tham et al., 2014) von einem Glaukom betroffen und es wird angenommen, dass diese Zahl bis 2040 auf etwa 112 Millionen Menschen ansteigen wird (Burton et al., 2021). Solch eine starke Zunahme der Betroffenen beinhaltet auch einen Anstieg der Konsequenzen einer ausgeprägten Sehbeeinträchtigung aufgrund eines Glaukoms wie zum Beispiel Stürze, Autounfälle oder soziale Isolation (Burton et al., 2021). Des Weiteren bleiben Patient:innen oft bezüglich Ihrer Erkrankung im Unwissen, so dass sich schätzungsweise nur 10-50% ihrer Glaukomdiagnose überhaupt bewusst sind (Weinreb et al., 2014, Sathyamangalam et al., 2009, Budenz et al., 2013, Leite et al., 2011). Der chronische, oft lange asymptomatische Verlauf und die vielen noch offenen Wissenslücken wie z.B. hinsichtlich der Pathophysiologie, stellen weiterhin eine Herausforderung in der adäquaten Betreuung von Glaukopatient:innen dar. Dennoch gibt es auch bereits viele Fortschritte und Erkenntnisse, die zu unserem heutigen Kenntnisstand maßgeblich beitragen.

1.2 Grundlagen- Okuläre Gefäßversorgung und Kammerwasser Funktion

1.2.1 Gefäßversorgung (Grehn, 2011):

Arteriell Gefäßsystem: Die Gefäßversorgung des Auges unterteilt sich in drei hauptversorgende Systeme; das retinale, das konjunktivale und das ziliare Gefäßsystem. Das retinale Gefäßsystem ist ein Endsystem (bildet keine Kollateralen) und entsteht durch einen direkten Ast der Arteria ophthalmica, welche einen Zentimeter cm nach der Abzweigung, innerhalb des Nervus Opticus verläuft, und im Bereich der Lamina cribrosa

intraretinal bis in die Peripherie verläuft. Unterteilt man die Choroidea, ergibt sich ein anteriores und ein posteriores Gefäßsystem. Das posteriore Gefäßsystem versorgt hauptsächlich die Choroidea selbst und entsteht aus den Aa. posteriores breves. Die Aa. posteriores longes bilden die Iris versorgenden Arterien: A. iridis nasalis und A. temporalis. Teile der posterioren Ziliargefäße versorgen auch die Papille selber. Die anterioren Ziliargefäße versorgen Ziliarkörper und Iris. Venöses Gefäßsystem: Die V. centralis retinae drainiert das Blut der Netzhautgefäße und verläuft intraneural im N. Opticus, wobei die Aderhaut von den Vortexvenen (Vv.vorticosae) drainiert wird.

1.2.2 Kammerwasser

Das Kammerwasser ist verantwortlich für die Entstehung des Augeninnendruckes (IOD). Produziert wird es von den Zellen des Ziliarkörpers und entsteht primär als Ultrafiltrat aus dem Blut. Es ernährt vor allem die Hornhaut und die Linse, erhält die Form des Augapfels und sorgt auch für den Abtransport potentiell gefährlicher Substanzen wie freie Sauerstoffradikale (Tsao et al., 2021). Indirekt ist das Kammerwasser durch den Erhalt der charakteristischen kornealen Wölbung auch für die Refraktion der Hornhaut verantwortlich (Tsao et al., 2021). Des Weiteren ermöglicht der IOD die Aufrechterhaltung eines gleichbleibenden Abstandes zwischen Hornhaut, Linse und Netzhaut, was für die Abbildung eines scharfen Bildes auf der Netzhaut notwendig ist. Der Abfluss erfolgt zum größten Teil über das Trabekelmaschenwerk, über das es über den Schlemm-Kanal und die Sammelkanälchen in das episklerale und konjunktivale venöse Drainagesystem abgeleitet wird. Ein kleiner Anteil des Kammerwassers (ca. 15%) wird uveoskleral über „die Septen des Ziliarmuskels“ abgeleitet (Grehn, 2011). Ein pathologisch erhöhter IOD wird primär durch eine Abflussstörung des Kammerwassers verursacht.

1.3 Glaukom

1.3.1. Definition Glaukom

Das Glaukom ist eine chronische Erkrankung und definiert sich durch die fortschreitende axonale Schädigung von Sehnervenfasern (European-Glaucoma-Society, 2020). Durch diese Schädigung entstehen Defekte im Gesichtsfeld. Dabei ist der Begriff „Glaukom“ als Schirm- bzw. Sammelbegriff für eine Vielzahl von ätiologisch unterschiedlichen Erkrankungen anzusehen, die jedoch eine gemeinsame Endstrecke im Sinne einer chronisch progressiven Optikusneuropathie haben.

Die genaue Pathophysiologie des Glaukoms ist dabei noch ungeklärt, vermutlich handelt es sich um eine multifaktorielle Erkrankung. Ein allgemein bekannter Risikofaktor ist der erhöhte IOD. Jedoch sind folgend exemplarisch nur einige Aspekte aufgeführt, die darauf hinweisen, dass eine reine und ausschließliche Augeninnendruckkausalität nicht zutrifft:

-Obwohl der durchschnittliche IOD unabhängig von der Ethnie ist, weisen Menschen mit afroamerikanischer Herkunft häufiger einen Glaukomschaden auf (Tielsch et al., 1995)

-Etwa 1/6 der Glaukompatient:innen haben auch nach wiederholten Messungen keinen erhöhten IOD (Sommer et al., 1991)

-Der durchschnittliche IOD ist nicht abhängig vom Geschlecht, jedoch weisen Frauen zweimal so häufig ein Normaldruckglaukom auf wie Männer. (Muthu Krishnan et al., 2018)

Neben weiteren bekannten Risikofaktoren wie beispielsweise Kurzsichtigkeit (Myopie), arterielle Hypertonie (aHT) oder Diabetes mellitus (Flammer, 1994) gibt es auch andere Faktoren, die an der Entstehung bzw. Progression der Optikusneuropathie beteiligt sind.

Neurodegeneration

Zusätzlich sind komplexe, druckunabhängige, neurodegenerative Veränderungen bei Betroffenen nicht nur im Bereich des Sehnervens (Nervus Opticus), sondern auch im Bereich der Sehrinde oder des seitlichen Kniehöckers (Corpus Geniculatum laterale) bereits beschrieben und beobachtet worden (Chaturvedi et al., 1993) (Fujita et al., 2001, Gupta et al., 2006). So gliedert sich das primäre Offenwinkelglaukom (POWG) (in Abschnitt 1.3.2 genauer definiert) neben Erkrankungen wie dem Morbus Alzheimer auch zu den neurodegenerativen Erkrankungen ein.

Vaskuläre These

Neben IOD und neurodegenerativen Veränderungen scheint die Vaskularisation auch eine wichtige Rolle zu spielen (Grieshaber et al., 2007). Hier kann ein zu niedriger Blutdruck oder auch instabiler IOD aufgrund von beispielsweise arteriosklerotischen Gefäßveränderungen bei Patient:innen mit aHT zu einer instabilen bzw. reduzierten Augendurchblutung führen (Flammer et al., 2013). Aufgrund der gestörten Perfusion und resultierender unkontrollierter Reperfusion wird der oxidative Stress vermehrt. Dies löst kom-

plexe metabolische Stoffwechselforgänge aus, welche zu einem Zelluntergang und Gewebeumbau führen können (Mozaffarieh et al., 2008) (Gass et al., 1997) (Barthelmes et al., 2017). Zu hohe, aber auch zu niedrige Blutdruckspitzenwerte z.B. sogenannte nächtliche Over-Dipper Patient:innen (>20% Abfall des regulären Blutdruckes) wiesen in Studien die ausgeprägtesten Gesichtsfelddefekte auf (Graham et al., 1995) (Hayreh et al., 1994) (Collignon et al., 1998) (Hayreh et al., 1999) (Lee et al., 2015) (Choi et al., 2006). Maßgeblich für die Autoregulation und die Aufrechterhaltung einer guten okulären Perfusion sind die kontraktiven Eigenschaften der perizytären Bindegewebszellen um die Gefäße herum (Flammer, 1994, Flammer and Mozaffarieh, 2008). Häufen sich zu viele Metabolite wie z.B. Kohlenstoffdioxid bei einer gestörten Durchblutung an, so kommt es zu einer Vasodilatation und folglich auch zu einer Abnahme des Perfusionswiderstandes (Flammer and Mozaffarieh, 2008).

1.3.2. Glaukomformen

Das Glaukom steht für eine Vielzahl von ätiologisch unterschiedlichen Erkrankungen. Folgend sind exemplarisch verschiedene Offenwinkelglaukome und das primäre Winkelblockglaukom aufgeführt, da diese Gegenstand der weiteren Untersuchung waren. Diese werden in primär und sekundär aufgeteilt (European-Glaucoma-Society, 2020) (Grehn, 2011):

Primär:

- POWG. Hier kommt es zu den typischen glaukomatösen Veränderungen des Sehnervenkopfes, ohne dass eine andere Augenerkrankung oder kongenitale Anomalien vorliegen. Der Kammerwinkelbefund ist nicht pathologisch verändert. Unklar ist weiterhin die Ätiologie, jedoch gibt es Hinweise für den Einfluss von genetischen Faktoren und von Comorbiditäten (European-Glaucoma-Society, 2020). Die wichtigsten Risikofaktoren sind ein erhöhter Augeninnendruck und ein hohes Lebensalter. Das POWG stellt die häufigste Glaukomform dar.
- Normaldruckglaukom. Es weist wie das POWG „weitgehend dasselbe Schädigungsmuster“ (European-Glaucoma-Society, 2020) auf jedoch befindet sich der IOD hier im niedrigen Druckniveau. Zudem scheint es auch häufiger bei Frauen mit vaskulären Dysregulationen wie Raynaud-Syndrom aufzutreten. (European-Glaucoma-Society, 2020)
- Primäres Winkelblockglaukom. Optikusneuropathie aufgrund einer Kammerwasserabflussstörung durch die eigene Iris (sogenannter iridotrabekulärer Kontakt). Prädisponierend ist hierbei ein enger Kammerwinkel.

Sekundär (Glaukom aufgrund einer anderen bekannten Ursache):

-Pigmentdispersionsglaukom (PDS). Durch Kontakt zwischen Iris und Zonulafasern werden Pigmentgranula freigesetzt, die von den Zellen des Trabekelmaschenwerkes phagozytiert werden und daraufhin absterben. Am häufigsten primär betroffen sind Menschen im jüngeren Alter (unter 50 Jahren) und vor allem kurzsichtige kaukasische Männer.

-Pseudoexfoliationsglaukom (PEX). Pseudoexfoliation bezieht sich auf die fibrilläre Protein-Ablagerungen im Kammerwinkel. Dieser ist hierbei meist offen, wobei gonioskopisch kennzeichnend für das PEX die Ablagerungen vor der Schwalbe-Linie als sogenannte Sampaolesi-Linie sind. Neben Umweltfaktoren, höherem Lebensalter (über 50 Jahren), möglicher Assoziation zu anderen Erkrankungen wie zum Beispiel Leistenhernien oder Gebärmuttersenkung besteht hier eine starke genetische Assoziation vor allem zu zwei kodierenden sowie mehreren nicht-kodierenden Polymorphismen im LOXL1-Gen auf Chromosom 15q24.1.

1.3.3. Glaukomdiagnostik

Die Glaukomdiagnostik beinhaltet verschiedene Verfahren und erfordert oft eine Zusammenschau unterschiedlicher Befunde und Aspekte. Die zwei wichtigsten Standardverfahren sind die OCT-Untersuchung (Optische Kohärenztomografie) und die Gesichtsfelduntersuchung (Perimetrie). Das OCT eignet sich zur strukturellen Beurteilung der retinalen Nervenfaserschichtdicke (RNFL) und die Perimetrie zur Beurteilung des funktionellen Gesichtsfelddefekts aufgrund einer Sehnervenatrophie (Sethi et al., 2023, Matheu Fabra et al., 2023). Beide der genannten diagnostischen Verfahren ergeben einen Überblick bezüglich des aktuellen Befundes und können im Verlauf, vergleichend mit vorherigen Aufnahmen, einen Rückschluss auf die Dynamik und Progression der Krankheit ermöglichen. Beide Verfahren stellen jedoch nur einen Teilaspekt der Untersuchung dar. Diese sollte unbedingt unter anderem durch die klinische Untersuchung (wie Tonometrie, Fundus- und Gonioskopie) und der (Familien) Anamnese ergänzt werden. Wie bei anderen chronischen Erkrankungen, sollte die Diagnostik auch die Exploration der individuellen Lebensqualität und -umstände mit beinhalten. Dies kann essentiell sein, um frühzeitig Anzeichen psychosozialer Folgen wie z.B. das höhere Depressionsrisiko (Chen et al., 2018) bei Glaukompatient:innen zu erkennen.

Perimetrie

Um die Progressionsrate oder den Therapieerfolg zu bewerten, sind regelmäßige Gesichtsfelduntersuchungen als fester Bestandteil der Verlaufsuntersuchungen essentiell. Bevorzugt eingesetzt wird die statisch computergesteuerte Perimetrie, da sie frühe glaukomatöse Schäden erkennt und weniger von den Patient:innen beeinflusst werden kann (European-Glaucoma-Society, 2020). Üblicherweise erfolgt die Erfassung mittels standardisierter weißer Stimuli der Goldmann Standardgröße III auf weißem Hintergrund im zentralen 30° Gesichtsfeld. Um eine Progression festzustellen und gegebenenfalls zu quantifizieren, sollten diese Untersuchungen in regelmäßigen Abständen erfolgen. Ein Parameter, der sich zur Auswertung eignet, ist der sogenannte MD (Mittlerer Defekt) Wert. MD steht für mittlerer Defekt aller Defekttiefenwerte und wird ab >12 dB als fortgeschritten definiert (European-Glaucoma-Society, 2020).

OCT

Die OCT ist ein kontaktloses und nichtinvasives Bildgebungsverfahren, welches auf dem Prinzip der Weißlichtinterferometrie beruht. Hier wird die Relation von ausgestrahltem Referenzlicht und zurückreflektiertem Licht des zu untersuchenden Gewebes genutzt. Mittels eines Interferometers wird aus dieser Differenz die Tiefenangaben, mit Eindringtiefen von bis zu 15 µm (Tsai et al., 2010, Leitgeb et al., 2004) des Gewebes ermittelt. Dieses objektive Verfahren ist nicht direkt von den Patient:innen beeinflussbar. Bei der Untersuchung ist jedoch darauf zu achten, dass die Patient:innen stets den selben Lichtpunkt fixieren um Artefakt belastete Bilder zu verhindern und um die allgemeine Bildqualität zu steigern. Die erhobenen Daten werden anhand eines normativen Kollektivdatensatzes verglichen und entsprechend bewertet. Der in der Diagnostik und Verlaufsbeobachtung mit am meisten verwendete Parameter ist die RNFL. Fortschreitende Atrophien würden sich dementsprechend als Schichtdickenabnahme durch erniedrigte Werte darstellen. Für die Beurteilung ist Rücksicht auf die Bildqualität und das Patientenalter (physiologische RNFL Abnahme im höheren Lebensalter) zu nehmen, da diese auch zu erniedrigten RNFL Werten führen können.

1.3.4. Mikrovaskularisation und Glaukom

Die Vaskularisation hat einen wichtigen Einfluss auf die Entstehung des Glaukoms, so dass das Glaukom in der Literatur auch als vaskuläre Neuropathie beschrieben wird. Im Durchschnitt weisen Glaukmpatient:innen eine schlechtere okuläre Durchblutung als Nichtbetroffene auf (Flammer and Orgul, 1998). Ursächlich dafür ist keine Arteriosklerose, sondern vielmehr eine vaskuläre Dysregulation, bei der die okuläre Autoregulation gestört ist (Gherghel et al., 1999, Grieshaber et al., 2007). Die Autoregulation der intraokulären Gefäße sorgt für die angemessene Versorgung und Perfusion, wie man es auch bei anderen Organsystemen als Teil der vielseitigen körpereigenen Homöostase kennt. Eine Störung dieser autoregulatorischen Mechanismen macht das Auge anfälliger für Änderungen der hämodynamischen Verhältnisse wie beispielsweise systemische Blutdruck- oder intraokuläre Druckschwankungen.

Die wichtigsten Aufgaben des okulären Blutflusses sind neben der Sauerstoffversorgung der Zellen auch die metabolische Bedarfsanpassung und die Thermoregulation des Auges (Delaey and Van De Voorde, 2000). Entsteht nun ein solches Missverhältnis von Bedarf und Versorgung von Sauerstoff durch die Störung der Autoregulation, so birgt dies stets das Risiko einer Ischämie. Dies kann für das minderperfundierte Gewebe durch die postischämische Reperfusionssphase mit einer Ansammlung von freien Sauerstoffradikalen (Pena et al., 2000) erhebliche Konsequenzen haben. So bezeichnen Flammer und Kollegen (Flammer and Mozaffarieh, 2008) den Glaukomschaden in diesem Zusammenhang als Reperfusionsschaden.

Zu welchem genauen Ausmaß das Glaukom an der Entstehung dieser Dysregulation beteiligt ist, ist noch ungenügend geklärt. Der mutmaßliche Zusammenhang von Vaskularisation und der Entstehung des Glaukoms ist nicht gerade erst seit kurzem Gegenstand der Forschung. So gab es auch schon früh in wegweisenden Studien (Weinreb, 2008) Hinweise auf diesen Zusammenhang (Mursch-Edlmayr et al., 2021). Die Möglichkeiten diese Thematik jedoch genauer zu verfolgen, änderte sich maßgeblich mit moderneren Diagnostikmethoden und Auswertungsverfahren. Neben der Untersuchung der Hämodynamik und der allgemeinen okulären Blutversorgung wird nun viel mehr auch auf die Mikrovaskularisation und die kapilläre Versorgung wie z.B. die der Papille und der Makula eingegangen.

Ergänzend zum OCT kann in der Optischen Kohärenztomografie Angiografie (OCTA) in Hochauflösung von wenigen Mikrometern pro Pixel die durchbluteten retinalen und chorioidalen Gefäße ohne Kontrastmittel indirekt dargestellt werden, indem das Reflexionsverhalten der sich bewegenden korpuskulären, intravasalen Anteile (primär Erythrozyten) des Blutes detektiert wird. Für die Darstellung der Blutgefäße werden hierbei komplexe Umrechnungsalgorithmen verwendet (Chen and Wang, 2017).

Durch Aufnahmen im Verlauf lässt sich mittels OCTA eine Änderung der Mikroperfusion darstellen und durch unterschiedliche Verfahren auch quantifizieren. Somit eignet sich das OCTA Gerät potentiell zur Erforschung des Glaukomeinflusses auf die intraokuläre Mikrovaskularisation.

Zusammenhänge zwischen Vaskularisation und Optikusneuropathie werden in der aktuellen Literatur immer wieder diskutiert. So korrelieren bereits signifikant die vaskulären Parameter wie die peripapillären und makulären Gefäße und die Choroidea mit der Schwere oder Ausprägung der glaukomatösen Gesichtsfeldschädigung (Yarmohammadi et al., 2016). In der Studie von Yarmohammadi et al. (Yarmohammadi et al., 2016) zeigte sich in der Auswertung von OCTA Bildern, dass Augen mit POWG eine geringere VAD als gesunde Vergleichsaugen aufwiesen. Zudem wurde in dieser Studie diskutiert, ob dieser Unterschied auf einen Rückgang der Kapillaren oder auf einem verminderten okulären Blutfluss zu führen ist. Auch hinsichtlich therapeutischer Verfahren gibt es bereits Analysen, in denen beispielsweise der positive Einfluss nach einer TE auf den okulären Blutfluss beobachtet wurde (Berisha et al., 2005). Welchen weiteren Einfluss die TE auf die VAD hat, ist nicht genau bekannt beziehungsweise in der aktuellen Literatur kontrovers diskutiert. Teilweise wird von einer Zunahme der VAD peripapillär (Shin et al., 2017, In et al., 2018, Miraftabi et al., 2021) und papillär (Kim et al., 2018)) als auch von keiner VAD Veränderung gesprochen (Lommatzsch et al., 2019, Zeboulon et al., 2017).

Andere Operationsverfahren, vor allem die neueren filtrierenden Operationen wie der XEN-Stent, sind bisher laut unserem Kenntnisstand nicht in diese Diskussion mit eingebunden und sind angesichts der zunehmenden Verwendung im klinischen Alltag von Bedeutung.

Zusätzlich von Interesse ist die Analyse der avaskulären foveolären Zone (AVZ). Diese befindet sich in dem gefäßfreien Bereich der Makula, in dem die Fovea liegt. Die Perfusion in diesem Bereich erfolgt durch das darunter liegende chorioidale Gefäßsystem und von den angrenzenden peripheren Gefäßen. In der Literatur gibt es Hinweise darauf, dass bei Glaukompatient:innen die AVZ signifikant vergrößert ist (Lommatzsch et al., 2020).

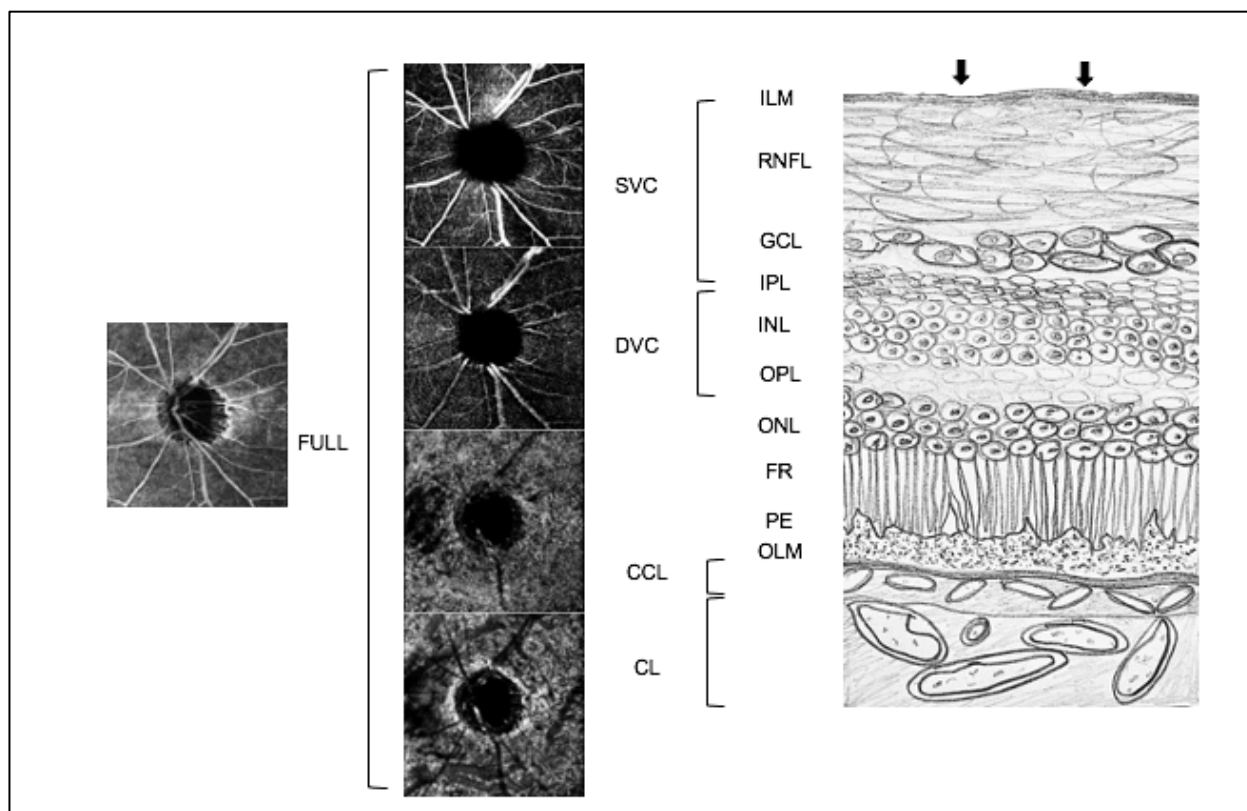


Abbildung 1 Darstellung der Optischen Kohärenztomografie Angiografie Gefäßschichten in Korrelation zur schematischen Netzhautanatomie

SVC= Superfizieller Gefäßplexus, DVC= Tiefer Gefäßplexus, CCL= Choriokapillaris Schicht, CL= Chorioidale Schicht, ILM= Membrana limitans interna, RNFL= retinale Nervenfaserschichtdicke, GCL= Ganglienzellschicht, IPL= Interne Plexusschicht, INL= Interne Kernschicht, OPL= Äußere Plexusschicht, ONL= Äußere Kernschicht, FR= Fotorezeptorenschicht, PE= Pigmentepithel, OLM= Membran limitans externa. Eigene Darstellung.

1.3.4. Glaukomtherapie

1.3.4.1 Ansätze der Glaukomtherapie

Derzeit ist das Glaukom nicht heilbar. Ziel einer Therapie ist es, eine Progression der Erkrankung zu vermeiden und somit funktionelle Beeinträchtigungen zu verhindern. Hier gibt es aktuell verschiedene Ansätze, dies zu erreichen.

Neuroprotektion

Ziel der neuroprotektiven Maßnahmen ist es, das Absterben der Nervenfaserzellen, durch Unterbrechung der Apoptose-Kaskade zu verhindern. Prinzipiell zunächst noch im experimentellen Ansatz beinhaltet dies unter anderem die Stoffwechselstabilisierung der Mitochondrien unter Verwendung von Substanzen wie beispielsweise Coenzym Q10 oder Citicolin (Erb, 2020). Versuche auch neurotrophe Faktoren lokal zu applizieren wie die Gabe von neurotrophem Wachstumsfaktor (NGF) zeigten bereits Ansätze, die Progression in vivo zu verlangsamen (Colafrancesco et al., 2011). Eine fest etablierte klinische Vorgehensweise gibt es jedoch bisher noch nicht, so dass bisher in nur vier europäischen Ländern Citicolin zugelassen ist (Sena and Lindsley, 2017).

Perfusionsverbesserung

Neben neuroprotektiven Strategien ist es auch von Interesse, eine gute und vor allem konstante Perfusion der zu versorgenden Gewebeschichten zu erreichen. Die physiologische vaskuläre Autoregulation ermöglicht es uns, trotz unterschiedlichster Einflussfaktoren wie z.B. Lagerungswechsel des Körpers oder Sport, die Perfusion im Körper und auch im Auge relativ konstant zu halten. Glaukompatient:innen leiden unter einer gestörten Autoregulation, so dass nicht immer ein guter okulärer Blutfluss mit ausreichender Perfusion gewährleistet ist (Flammer and Orgul, 1998). Die Gabe von Carboanhydrasehemmern, eines der schnellsten arbeitenden Enzyme des menschlichen Körpers und einem Präparat der medikamentösen Glaukomtherapie, baut dieses Kohlendioxid ab und trägt somit zu einer verbesserten okulären Perfusion bei (Eichhorn, 2013)

Augeninnendrucksenkung

Der wichtigste bekannte Risikofaktor für eine Progression stellt die IOD Erhöhung dar. Die Senkung des IOD ist daher zentraler Punkt der antiglaukomatösen Therapie. Hierbei wird der Zielaugeninnendruck für jede:n Patient:in individuell festgelegt und sollte dem höchsten tolerierbaren Wert entsprechen, bei dem ein Fortschreiten der Sehnervenschädigung verhindert beziehungsweise ganz gestoppt werden kann. Dabei zu berücksichtigen sind unter anderem das Glaukomstadium und dessen Progressionsrate, die Höhe des initial unbehandelten Augeninnendruckes und die Lebensumstände der Patient:innen (Alter, Familienanamnese, Komorbiditäten oder okuläre Risikofaktoren wie das Pseudoexfoliationssyndrom, sowie die Lebenserwartung) (European-Glaucoma-Society, 2020).

Im Folgenden wird nun auf die therapeutischen Möglichkeiten des Glaukoms eingegangen.

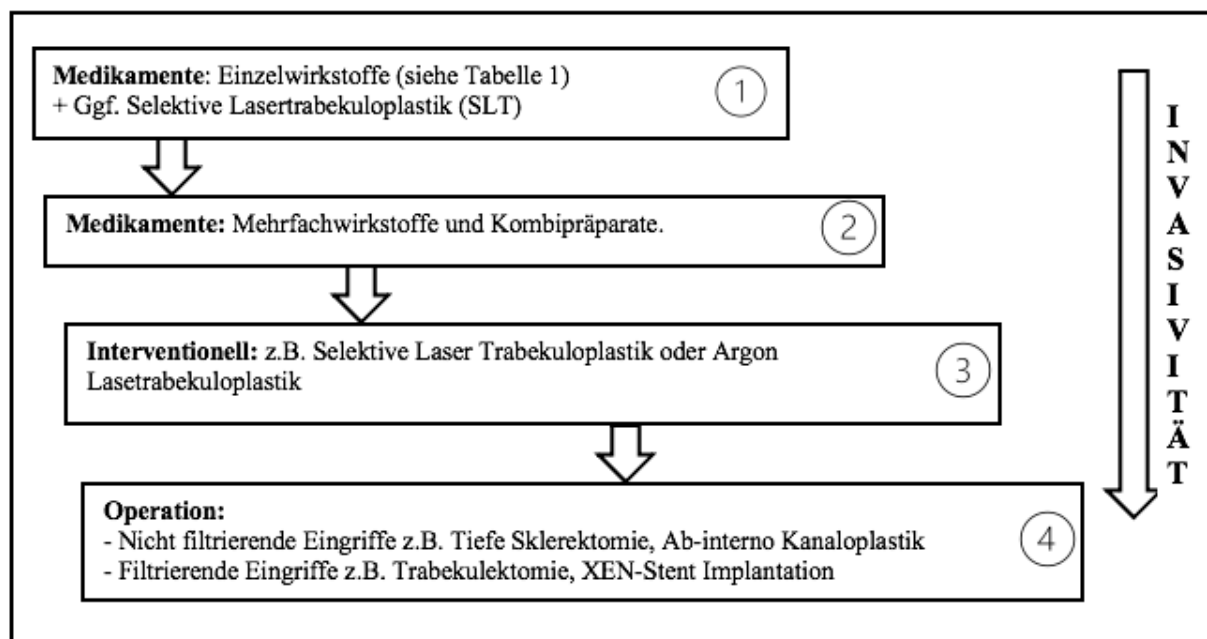


Abbildung 2 Vereinfachtes Stufenschema der Glaukomtherapie.

Eigene Darstellung.

1.3.4.2 Medikamentöse Glaukomtherapie

Zur Senkung des IOD stehen verschiedene Wirkstoffe zu Verfügung, die unterschiedliche therapeutische Ansätze und Wirkmechanismen aufweisen. Sie sind ein wichtiger Bestandteil der Versorgung und stellen oft die Basis und den Hauptteil der Therapie dar. Folgend werden in Tabelle 1 die etabliertesten Wirkstoffe (European-Glaucoma-Society, 2020) mit kurzer Erläuterung des Wirkmechanismus (Grehn, 2011) erwähnt.

Tabelle 1 Wirkstoffklassen der medikamentösen Glaukomtherapie.

Eigene Darstellung.

Wirkstoff	Wirkmechanismus
Prostaglandinderivate	Verbesserter uveoskleraler Abfluss.
Alpha-2-Agonisten	Agonistische Wirkung durch Verminderung der präsynaptischen Noradrenalin Freisetzung. Folglich erfolgt eine Senkung der Kammerwasserproduktion.
Parasympathomimetika	Wirkung erfolgt auf die postsynaptischen cholinergen Rezeptoren. Durch eine Erweiterung der Maschen im Trabekelwerk verbessert sich der Kammerwasserabfluss im Schlemm-Kanal.
Betablocker	Senkung der Kammerwasserproduktion.
Karboanhydrasehemmer	Verminderung der Kammerwasserproduktion.
Rhokinase Inhibitoren	Verminderung der Trabekelmaschenwerk Kontraktion u.a. durch verminderte Endothelin-1 Wirkung. (Rao and Epstein, 2007)

1.3.4.3. Laserchirurgische Glaukomtherapie

Man unterscheidet verschiedene Laserinterventionen. Zum einen wird bei der peripheren Laseriridotomie im gefäßfreien Areal der Iris, vorzugsweise in den sogenannten Iriskrypten, eine circa 200 µm große Öffnung mittels eines Nd:YAG Laser geschaffen. Somit verbessert sich der Fluss von der Hinterkammer in die Vorderkammer. Dieses Verfahren wird vorzugsweise bei Glaukomentitäten angewendet mit einem engen Kammerwinkel (z.B. primärer Winkelblock).

Bei den Lasertrabekuloplastiken werden die Kammerwinkelstrukturen aufgesucht und das pigmentierte Trabekelwerk mittels Nd:YAG Laser mit kurzen Expositionszeiten behandelt. Hierbei unterscheidet man vor allem zwei gängige Laserverfahren. Zum einen die frequenzverdoppelte Argon-Lasertrabekuloplastik (ALT) bei der mit Energie von bis zu 1000mW behandelt wird. Dieses Verfahren ist aufgrund seiner permanenten Zerstörung der Trabekelmaschenwerkszellen und mechanischen Erweiterung nur einmalig möglich. Mit deutlich weniger Energie von bis zu 1,2 mJ erfolgt die sogenannte kurzgepulste frequenzverdoppelte Selektive-Lasertrabekuloplastik (SLT) die aufgrund der geringeren Energie und geringeren Invasivität eher für eine Ausschwemmung des Pigmentes im Maschenwerk sorgt und somit gegebenenfalls erneut angewendet werden kann. In beiden Verfahren wird in das Trabekelwerk bis zu 100 Laserherde von 180° -360° gesetzt - hierbei entstehen kleine Gasbläschen sogenannte „Champagnerbläschen“. Obwohl die Wirkung dieser Verfahren mit der Zeit nachlassen, lässt sich eine gemittelte

Drucksenkung von 6-9 mmHg erreichen und eine Senkung der Anzahl operationsbedürftiger Patient:innen, wie nun in der großen aktuellen LiGHT Studie gezeigt wurde (Gazzard et al., 2023).

1.3.4.4. Chirurgische Glaukomtherapie, speziell die filtrierenden Operationen Trabekulektomie und der XEN-Stent

Die Glaukomtherapie im Erwachsenenalter erfolgt in den meisten Fällen zunächst medikamentös oder durch einen Lasereingriff. Nur wenn dies nicht ausreicht, um den individuellen Zieldruck zu erreichen oder zu erhalten, gestaltet sich die weiterführende Therapie meist operativ. Laut der „European Glaucoma Society“ (EGS) stellen folgende Kriterien eine Indikation zur Operation dar (European-Glaucoma-Society, 2020):

- Kein Ansprechen auf eine medikamentöse Therapie oder Laserverfahren
- Bei Non-Compliance oder ausgeprägten Nebenwirkungen der Medikamente
- Wenn der Zieldruck durch Medikamente oder Laserintervention nicht zu erreichen ist
- Bei Patienten mit stark fortgeschrittenen Befunden und hohem präoperativen IOD

Neben den unten aufgeführten und für diese Studie relevanten Operationsverfahren, sollte noch der Vollständigkeit halber erwähnt werden, dass es eine Vielzahl weiterer Verfahren gibt. So gibt es beispielsweise nicht-penetrierende Operationen wie die Kanakoplastik und die tiefe Sklerektomie, kammerwinkelchirurgische Verfahren wie zum Beispiel der iStent inject (Glaukos Corporation, Laguna Hills, CA, USA) oder aber auch alternative filtrierende Verfahren wie zum Beispiel die Implantation eines Schlauchimplantats wie dem Ahmed Valve (New World Medical, Rancho Cucamonga, LA, USA). Allgemein gilt, dass jede geplante Operation individuell gemeinsam mit den Patient:innen auf Risiko und Nutzen sorgfältig abgewogen werden sollte.

Trabekulektomie [(Grehn, 2011),(European-Glaucoma-Society, 2020)]

Die TE stellt den Goldstandard der operativen Verfahren dar. Es ist ein bereits seit längerer Zeit bestehendes filtrierendes Operationsverfahren. Um den IOD zu senken, wird ein subkonjunktivaler Abfluss für das Kammerwasser geschaffen. Zunächst wird operativ die Sklera des Auges unmittelbar hinter dem Hornhaut Limbus als „Deckel“ präpariert. Danach wird eine kleine Verbindung zur Vorderkammer des Auges gestanzt. Zudem wird in die Iris im Rahmen einer Iridektomie geschnitten, um ein Vorfallen der Iris in den ge-

stanzten Bereich zu vermeiden. Der sklerale „Deckel“ wird nach erfolgter Perforation wieder so zugenäht und fixiert, dass der Kammerabfluss kontrolliert erfolgt und das Kammerwasser nicht übermäßig abfließt. Durch den alternativen Abflussweg fließt das Kammerwasser an den Seiten des Deckels unter die Bindehaut und es entsteht ein Filterkissen. Die häufigste Komplikation bei der TE ist die Vernarbung des Filterkissens und des Deckels, was zu einem Anstieg des IOD führt. Der Abfluss kann mittels einer operativen Lösung der Verklebungen im Rahmen eines „Filterkissen-Needlings“ wiederhergestellt werden. Das Risiko, der in diesem Fall hinderlichen Wundheilung, kann durch den intraoperativen Einsatz von Mitomycin-C und im postoperativen Verlauf durch den Einsatz von steroidhaltigen Augentropfen und subkonjunktival appliziertem 5-Fluorouracil vermindert werden. Eine weitere Komplikation stellt eine gesteigerte Inzidenz von Katarakten dar, wie in der Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS) gezeigt werden konnte (AGIS-Investigators, 2000)].

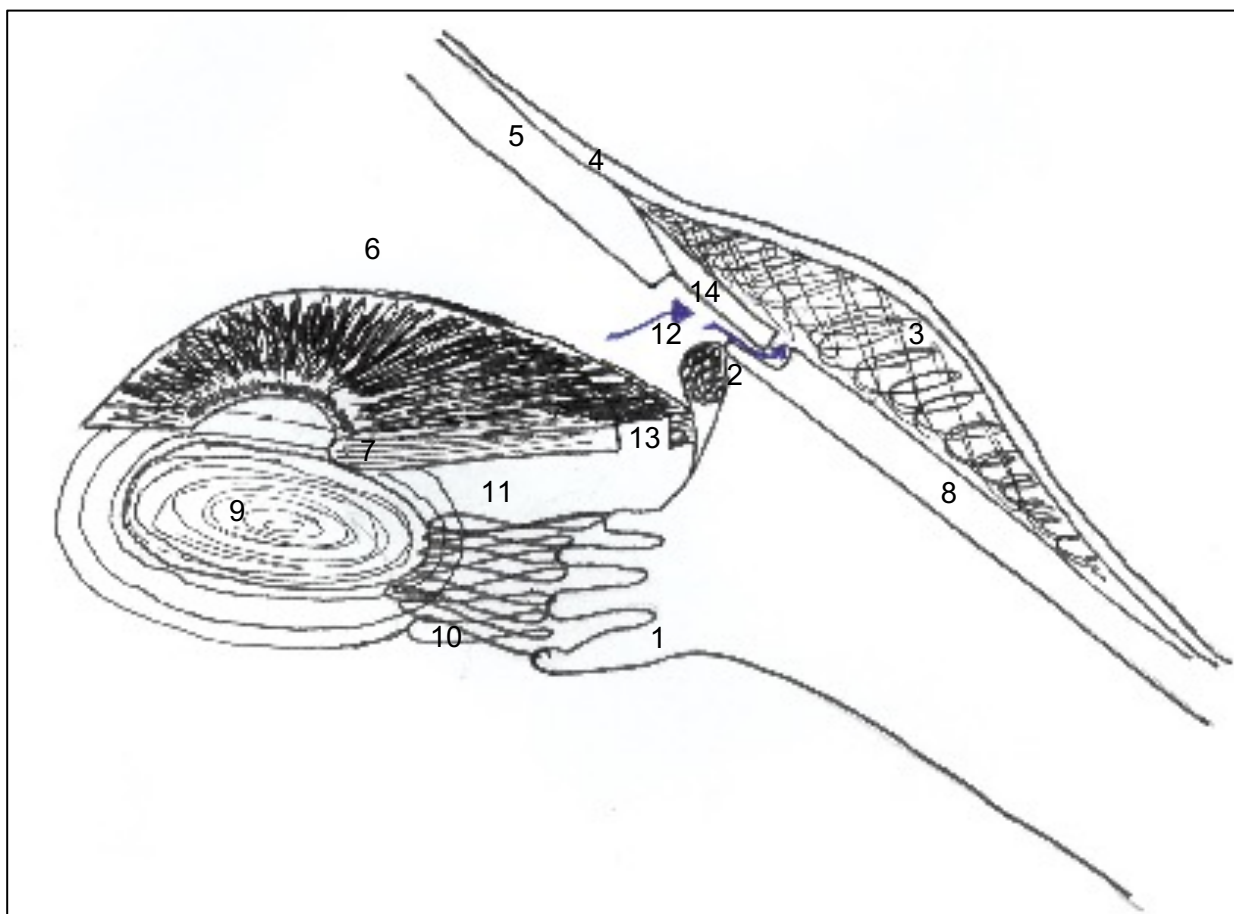


Abbildung 3 Schematische Zeichnung einer Trabekulektomie Operation (Vereinfachte Darstellung)

1= Ziliarkörper, 2= Trabekelmaschenwerk (Hauptabfluss für das Kammerwasser), 3= Subkonjunktivale Drainage/Sickerkissen, 4= Konjunktiva, 5= Kornea, 6= Vorderkammer, 7= Iris, 8= Sklera, 9= Linse, 10= Zonula-Fasern, 11= Hinterkammer, 12= Trabekulektomie 13= Iridektomie 14= Skleradeckel. Eigene Darstellung.

XEN-Stent Implantation (Vera et al., 2020)

Der XEN-Stent (Allergan Inc., CA, USA) gehört zu den Schlauchimplantaten und stellt eine neuere Anwendung in der Glaukombehandlung dar. Auch hier wird ein subkonjunktivaler Abfluss des Kammerwassers eingeleitet. Im Gegensatz zur TE Operation wird hier kein skleraler Deckel präpariert, da das Kammerwasser über das Implantat abgeleitet wird. Somit leitet das XEN-Implantat das Kammerwasser direkt von der Vorderkammer in das subkonjunktivale Gewebe. Das in dieser Studie verwendete XEN-Implantat umfasst einen inneren Durchmesser von $45\mu\text{m}$ und ist ungefähr 6 mm lang. Durch den normierten Lumendurchmesser wird die Durchflußmenge limitiert. Somit soll eine früh postoperative hypotone Phase vermieden werden. Das XEN Implantat wird nach Hornhautinzision im superioren nasalen Bereich oberhalb des Trabekelmaschenwerk durch die

Sklera in den subkonjunktivalen Raum injiziert. Das Implantat besteht aus Gelatine und kann durch den Kontakt mit dem Kammerwasser quellen. Dies ist primär wichtig für den Erhalt und die Stabilisierung der Implantatlokalisierung. Vergleichbar mit der TE besteht das häufigste Komplikationsrisiko in der Vernarbung des Filterkissens.

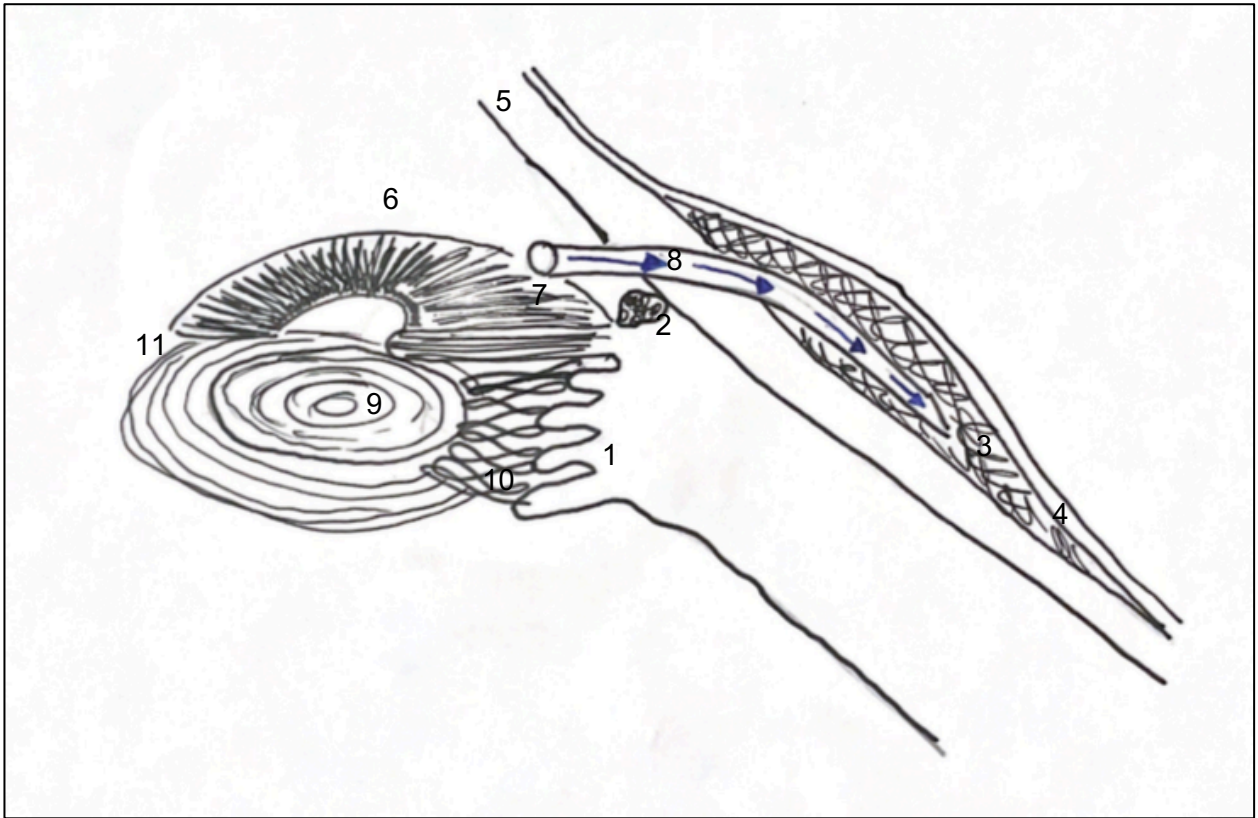


Abbildung 4 Schematische Zeichnung der XEN-Stent Lokalisation (Vereinfachte Darstellung)

1= Ziliarkörper, 2= Trabekelmaschenwerk (Hauptabfluss für das Kammerwasser), 3= Subkonjunktivale Drainage/Filterkissen, 4= Konjunktiva, 5= Kornea, 6= Vorderkammer, 7= Iris, 8= XEN Stent (mit eingezeichnete Flussrichtung), 9= Linse, 10= Zonula-Fasern, 11= Hinterkammer. Eigene Darstellung.

1.4 Fragestellung

Wie ausgeführt gibt es Hinweise, dass der Augeninnendruck einen Einfluss auf die Mikrovaskularisation in den verschiedenen Perfusionsschichten hat. Vor allem nach TE konnte in einigen Arbeiten eine Verbesserung der Mikrovaskularisation bei Glaukompatient:innen festgestellt werden. Moderne filtrierende Operationen wie zum Beispiel die XEN-Implantation sind bisher in diese Fragestellung laut unserem Kenntnisstand nicht mit eingebunden worden.

Ziel dieser Arbeit war es, Änderungen der VAD in den papillären, peripapillären und makulären Schichten in unzureichend therapierten Glaukompatient:innen nach filtrierender, drucksenkender Operation nach TE und nach XEN-Implantation mittels einer quantitativen OCTA Gefäßanalyse zu untersuchen. Da die TE mutmaßlich einen stärkeren drucksenkenden Effekt als der XEN-Stent aufweist, wurden neben einer Auswertung im Allgemeinen auch die beiden Verfahren hinsichtlich ihrer Effekte auf die VAD untereinander verglichen.

2 Methodik

2.1 Studienaufbau und Patient:innenkollektiv

Diese prospektive Kohortenstudie wurde an der Augenklinik am Campus Virchow Klinikum der Charité Universitätsmedizin Berlin über den Zeitraum vom August 2018 bis zum Juni des Jahres 2021 durchgeführt.

Der Ein- und Ausschluss in die Studie erfolgte unter festgesetzten Kriterien. Folgende Kriterien waren für eine Teilnahme an der Studie erforderlich:

- Mindestalter von 18 Jahren
- Diagnostiziertes POWG, PEX, PDS, Normaldruckglaukom und primäres Winkelblockglaukom
- Geplante operative Versorgung mittels TE oder XEN-Stent Implantation

Ausschlusskriterien

- Sekundärglaukom bei Uveitis, da hier aufgrund der inflammatorischen Genese eine andere Pathophysiologie zu Grunde liegt, die möglicherweise die Gefäßdichte beeinflusst
- Andere glaukomchirurgische Versorgung als XEN-Stent Implantation oder TE
- Patient:innen mit ausgeprägter Myopie (sphärisches Äquivalent $\geq -6,0$ Dioptrien). Aufgrund der verlängerten Achsenlänge sind die OCTA Aufnahmen eingeschränkt verwertbar, da hier die anatomische Schichtzugehörigkeit oft fehlerhaft ist. Die manuelle Nachkorrektur ist teilweise gar nicht möglich oder würde die allgemeine Vergleichbarkeit zu den anderen Aufnahmen reduzieren.
- Patient:innen mit ausgeprägter Katarakt. Aufgrund der Linsentrübung sind die Aufnahmen von der Bildauflösung des hinteren Augenabschnittes zu schlecht für die weitere Bearbeitung.
- Patient:innen mit zu erwartender mangelnder Compliance wurden aufgrund der relativ langen Nachbeobachtungszeit dieser Studie ausgeschlossen.
- Mangelnde präoperative Qualität des OCTA Bildmaterials. Dies beinhaltet sowohl Bildartefakte z.B. aufgrund vom vorzeitigen Lidschluss während der Aufnahme oder Bilder, die in Ihrer Gesamtauflösung eine Auswertung nicht möglich machten. Diese verminderte Bildqualität kann z.B. durch jegliche Trübung der optischen Medien entstehen. OCTA Bilder mussten einen Signal Strength Index von mindestens

>20 (Angabe erfolgte über die Herstellersoftware) für die weitere Bearbeitung und Auswertung aufweisen.

Studiendesign:

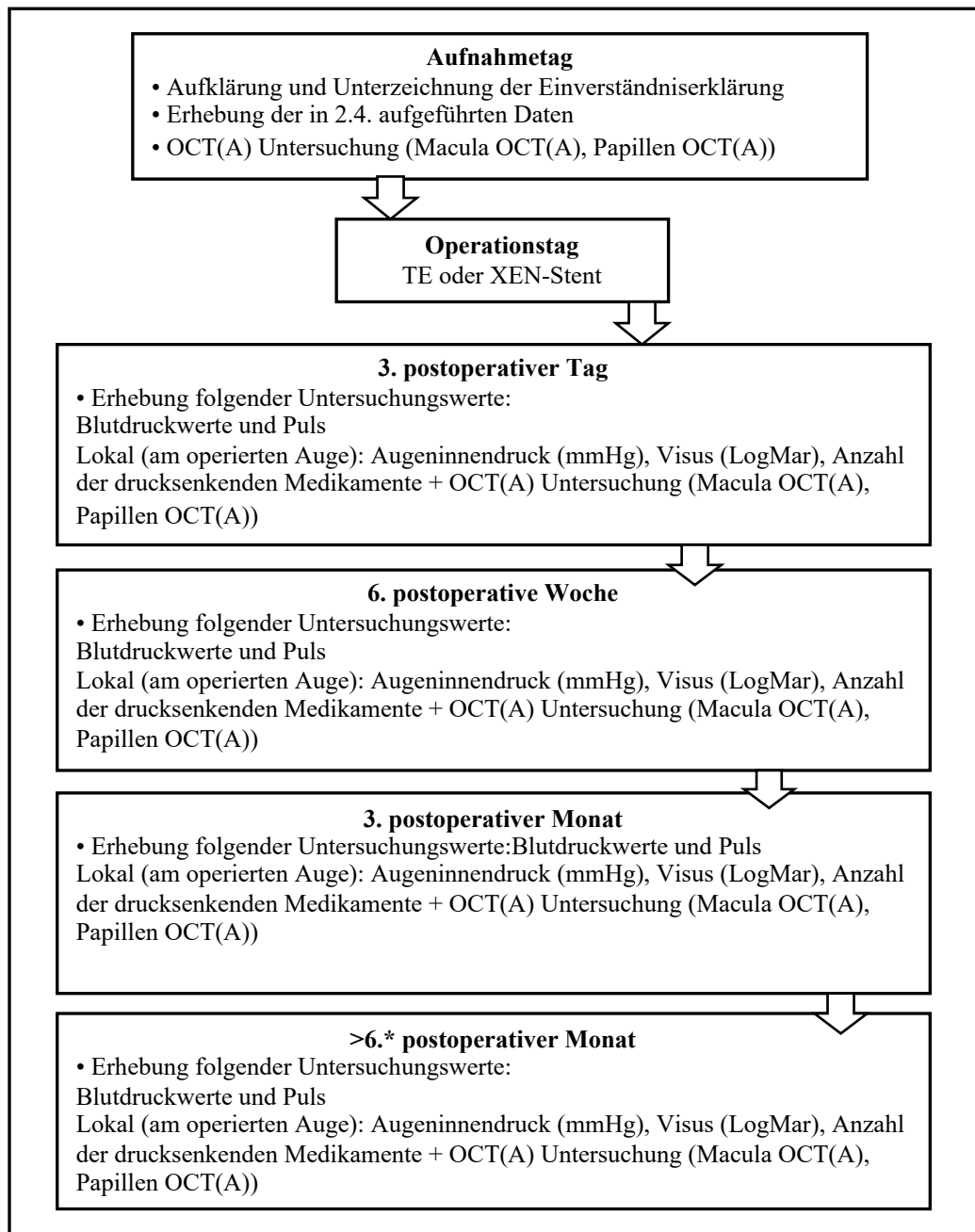


Abbildung 5 Studiendesign

Eigene Darstellung.

*Aufgrund der Corona Pandemie wurde das letzte Follow-Up Intervall von 6 Monaten postoperativ auf 6-12 Monate erweitert.

2.2 Patient:inneninformation und -aufklärung

Alle teilnehmenden Patient:innen wurden über die Studie aufgeklärt, erhielten ein Informationsblatt und unterzeichneten die Einverständniserklärung. Die Studie wurde seitens der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin unter Einhaltung der Ethikstandards von Helsinki genehmigt (EA4/168/17).

2.3 (Biometrische) Datenerhebung

Folgende Angaben beziehen sich auf den Zeitpunkt und Inhalt der biometrischen Datenerhebung. Einmalig erfolgte am präoperativen Untersuchungstag die Erfassung folgender Daten: Geburtsdatum und Alter, Geschlecht, Operationsverfahren (XEN oder TE), Seitenangabe des zu operierenden Auges, Glaukomform, Makulopathien, Linsenstatus (Klare Linse, Katarakt, Pseudophakie), Cup-Disc-Ratio (CDR), kardiovaskuläre Erkrankungen (Diabetes und aHT), Perimetrie (Angabe in MD).

Zu diesem und zu jedem weiteren Untersuchungszeitpunkt wurden folgende Daten erfasst:

Blutdruckwerte (systolisch, diastolisch und Untersuchungszeitpunkt), Pulswerte (Angabe in Schlägen pro Minute und Untersuchungszeitpunkt), IOD (in mmHg mittels Goldmann-Appanationstonometrie), Anzahl der verabreichten drucksenkenden Therapiewirkstoffe, Sehschärfeangabe (in Dezimal und Umrechnung in LogMAR), OCT (RNFL, Makuladicke) und OCTA Bilderfassung mittels des Spectral-Domain OCT(A) (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Deutschland) am operierten Auge (Makula und ((peri)papillär). Zusätzlich zur Bildaufnahme mittels OCTA erfolgte die Erfassung der Bildqualität (SSI = Signal Strength Index) jeder Bilddatei und eine Flächeneinzeichnung der AVZ (in mm²) jeweils von zwei Untersucher:innen. Zusätzlich wurden Komplikationen sowie erforderliche postoperative Eingriffe dokumentiert.

2.4 Auswertung des Bildmaterials

2.4.1 Erhebung der VAD Parameter

Die Auswertung der OCTA Bilder erfolgte mittels ImageJ Programm (National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA) (Schneider et al., 2012).

Die Auswertung erfolgte schrittweise in immer derselben Reihenfolge. Das ImageJ Piktogramm (Abbildung 6) zeigt exemplarisch den Verlauf der Bilderauswertung zu Erhebung der VAD.

Anleitung ImageJ Methode

A. Grundmodul Papille- Erstellung der Schablone und Errechnung der papillären VAD.

- 1.1 Import des papillären OCTA Bildes (Jpeg Format) in das ImageJ Programm: Version ImageJ 1.52o.
- 1.2 Umformatierung von dem additiven Farbsystem „RGB- Color“ (Rot, Grün und Blau) in das 8-bit Format. Software bedingt muss für das weitere Verarbeiten der Bilder jeder Pixel durch 8-bit repräsentiert werden.
- 1.3 Erstellung der Papillen-Schablone. Einzeichnung der Schablone mittels des ellipsoiden „Tracing-Tools“ (Einzeichnungsutensil) anhand der metrischen anatomischen Maßstäbe am Bildrand. Die anatomischen Dimensionen wurden zunächst am OCTA Gerät selber erfasst und eingezeichnet. Die Papille wurde hierbei so in den Sagittalschnitten aufgesucht, in der die Unterbrechung der Bruch'schen Membran ersichtlich war. Nach Fertigstellung der Maßstäbe ergeben sich drei Werte. Die vertikale und horizontale Achse der Papille und jeweils die Einzeichnung eines Maßstabes von 750 μ m (und/oder gegebenenfalls 375 μ m) für die spätere Auswertung der peripapillären Schichten. Der Maßstab wurde hier außerhalb des zu berechnenden Pixelbereiches eingezeichnet.
- 1.4 Einfügung der angefertigten Papillen-Schablone auf die Papille.
- 1.5 Ausschneidung und somit Eingrenzung des zu berechnenden Bereiches
- 1.6 Analyse und Messung der eingegrenzten Gesamtpixel.
- 1.7 Binarisierung der Bilddatei. Erarbeitung und Einstellung eines automatischen örtlichen Kontrastschwellenwertes (Version v1.10). Hier wurde als Standard-schwellenwert (sog. Threshold) 255 verwendet mit der Darstellung der überschwelligen (sog. above threshold) Pixel in Weiß. Die Binarisierung erfolgte

mittels der Niblack Methode (Kim et al., 2018, Cornelius et al., 2022, Reitemeyer et al., 2022).

1.8 Erneute Analyse und Messung der eingegrenzten weißen Pixel.

1.9 Errechnete papilläre VAD anhand der beiden Pixelwerte erfolgte mittels folgender Gleichung:

$$\text{Pixelanzahl binarisierte Bilddatei} \div \text{Pixelanzahl Originalbilddatei}$$

B. Erweiterungsmodul peripapilläre Schichten

2.1. Wiederholung von Punkt 1.1 und 1.2.

2.2. Erstellung der peripapillären Schablone. Zunächst Kopieren und Einfügen der bereits erstellten Papillen-Schablone. Einzeichnung des peripapillären Bereiches anhand vom anliegenden Maßstab (750µm oder gegebenenfalls 375µm). Hier wird zunächst achsengerecht gearbeitet (entweder Anpassung der vertikalen oder der horizontalen Achse), da sonst schneller Ungenauigkeiten in der Ausmessung des Gesamtumfanges entstehen können.

2.3. Wiederholung von Punkt 1.5.-1.8.

2.4. Bestimmung der peripapillären VAD anhand der Pixelwerte erfolgte mittels folgender Gleichung:

$$(\text{Pixelanzahl binarisierte gesamte Bilddatei} - \text{Pixelanzahl binarisierte papilläre Bilddatei}) \div \text{Pixelanzahl Originalbilddatei}$$

C. Modul Makula

3.1 Wiederholung von Punkt 1.1 und 1.2

3.2 Eingrenzung und Einzeichnung des zu bearbeitenden Bereiches mittels dem rechteckigen „Tracing-Tools“ (Einzeichnungsutensils).

3.3 Wiederholung von Punkt 1.5.-1.8.

3.4 Errechnete makuläre VAD anhand der beiden Pixelwerte erfolgte mittels folgender Gleichung:

$$\text{Pixelanzahl binarisierte Bilddatei} \div \text{Pixelanzahl Originalbilddatei}$$

Für die peripapillären Schichten wurde jeweils ein Radius von 375µm und 750µm gewählt. Bei einigen OCTA Bildern war nur die Einzeichnung eines 375µm Radius möglich (zum Beispiel bei Incompliance des Patienten oder kleinerer Auswahl des Diagnostikfensters von weniger als 15 x 15). Ein vollständiges Set an ImageJ Modulen und differenzierten peripapillären Radien ist in Abbildung 7 dargestellt. Die Schwellenwert Binariisierungsmethode mittels Niblack hat sich in vorherigen Analysen (Chen et al., 2022,

Laiginhas et al., 2020, Freedman et al., 2022) hinsichtlich Ihrer Konsistenz und Einheitlichkeit bewährt.

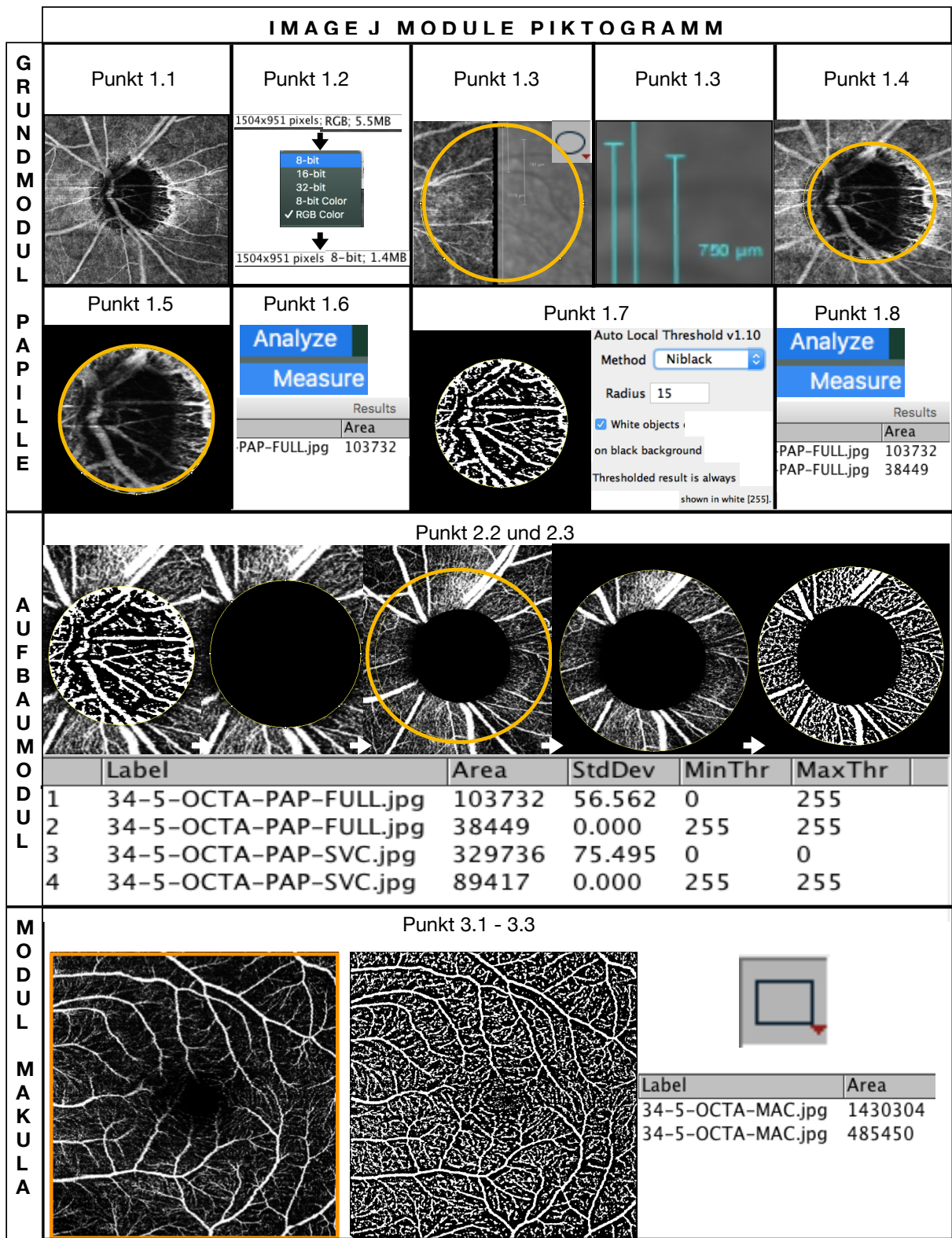


Abbildung 6 Darstellung der ImageJ Module im Schritt-für-Schritt Piktogramm

Eigene Darstellung.

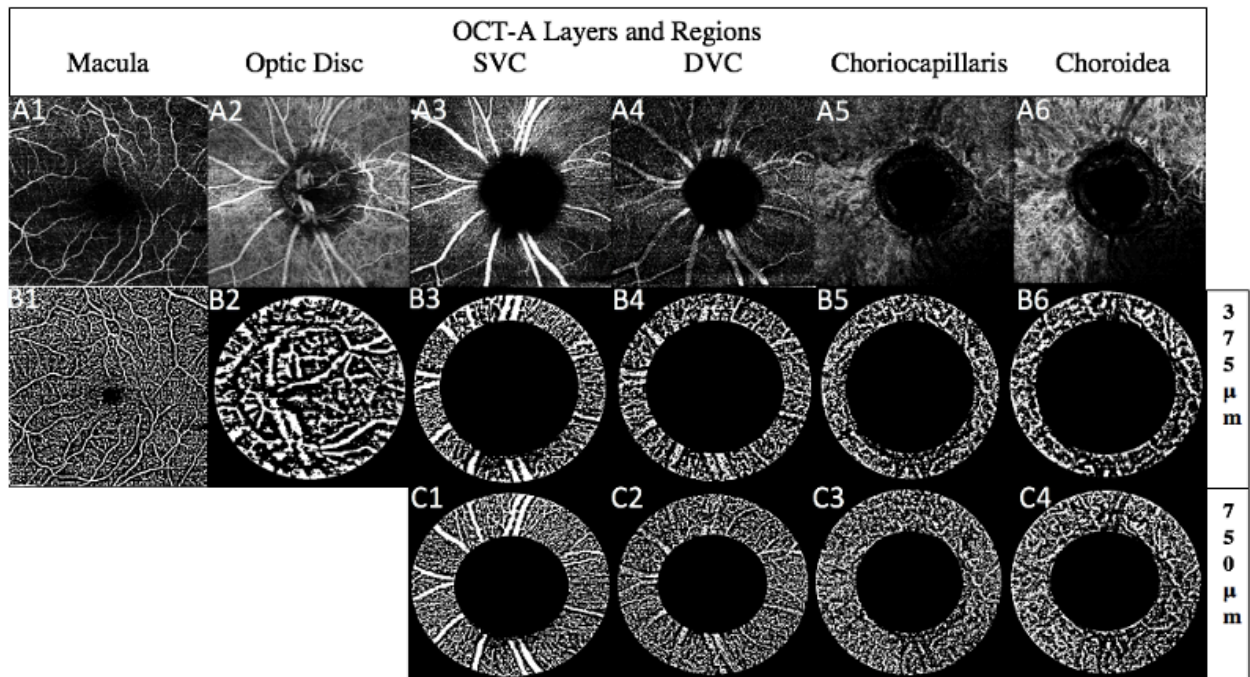


Abbildung 7 Gesamtüberblick der erfassten Optischen Kohärenztomografie Angiografie Schichten im 375µm und 750µm Radius

A1 Macula, A2 Papille, A3 Superfizieller Plexus, A4 Tiefer Plexus, A5 Choriocapillaris, A6 Choroidea B = Binarisierte Bilddateien (B3-B6 mit 375µm Radius und C1-C4 mit 750µm Radius). Quelle: (Reitemeyer et al., 2022)

2.4.2 RNFL und retinale Schichtdicke

Die RNFL und die retinale Schichtdicke wurden mittels OCT erfasst (Abbildung 8 und 9). Für die Ermittlung der RNFL wurde die Aufnahme jeweils in 5 Segmente wie folgt unterteilt: Superior, Inferior, Nasal, Temporal und Global (Mittelwert aus allen Teilsegmenten). Für die Mittelung der einzelnen superioren und inferioren Werte, wurde folgende Formel verwendet: $(\text{Nasal superior} + \text{temporal superior}) / 2 = \text{Superior}$.

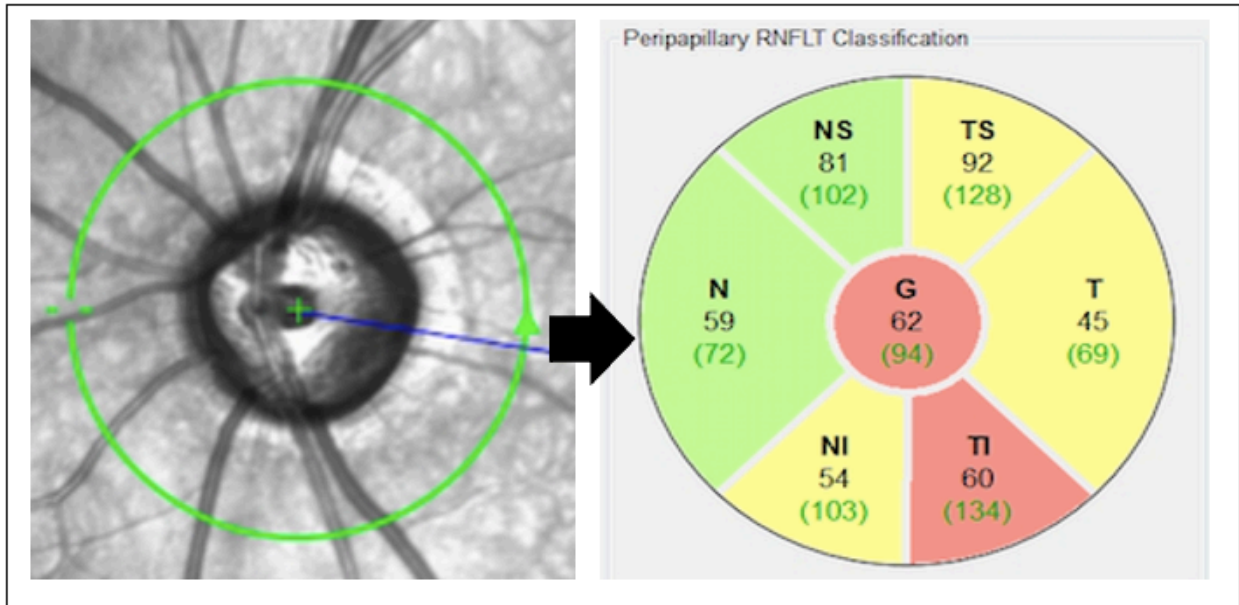


Abbildung 8 Retinale Nervenfaserschichtdicken Werte (in μm) in segmentaler Optischer Kohärenztomografie Darstellung

NS= Nasal Superior, TS= Temporal Superior, T= Temporal, TI= Temporal Inferior, NI= Nasal Inferior, N= Nasal, G= Global. Eigene Darstellung.

Die schwarzen numerischen Werte sind die tatsächlich ermittelten RNFL Werte der Patient:innen. Die grünen numerischen RNFL Werte in Klammern sind die Mittelwerte des normativen Kollektivs.

Für die Ermittlung der retinalen Schichtdicke wurde die Aufnahme ebenfalls in 5 Segmente wie folgt unterteilt: Superior, Inferior, Nasal, Temporal und Global (Mittelwert aus allen Teilssegmenten).

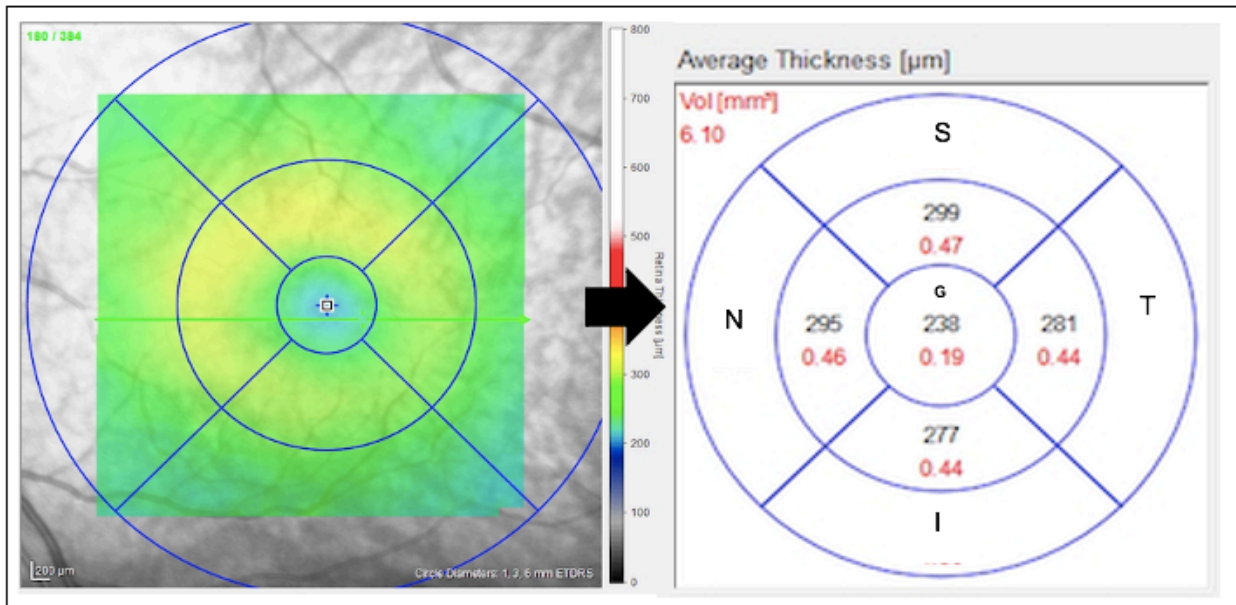


Abbildung 9 Retinale Schichtdicken Werte (in µm) in segmentaler Optischer Kohärenztomografie Darstellung

N= Nasal T= Temporal, I= Inferior, S= Superior NI= Nasal Inferior, N= Nasal, G= Global. Eigene Darstellung.

Die schwarzen numerischen Werte sind die tatsächlich ermittelten retinalen Schichtdickenwerte der Patient:innen in µm. Die roten Werte beziehen sich auf das makuläre Volumen, welches nicht mit erhoben wurde.

2.4.3 Erfassung der AVZ.

Zur Erfassung der AVZ wurde in Abgrenzung zu den anliegenden Gefäßen mittels eines Tracer Tools des Spectralis Heidelberg Engineering Herstellerprogramm jener Bereich eingezeichnet, der kein weißes Pixelsignal erfasste. Da jene Untersuchungsergebnisse anfälliger für einen Untersuchungs- und Ausführungsbias waren, wurden alle Daten von zwei verschiedenen Untersucher:innen eingezeichnet und ausgewertet. Verwendet wurde dann der Mittelwert der beiden Messungen. Erfasst und mit angegeben wurde jeweils die Fläche der AVZ in mm². Abbildung 10 stellt die im OCTA erfasste AVZ und deren Einzeichnung dar.

Flächeneinzeichnung der AVZ (in mm²) jeweils von zwei Untersucher:innen.

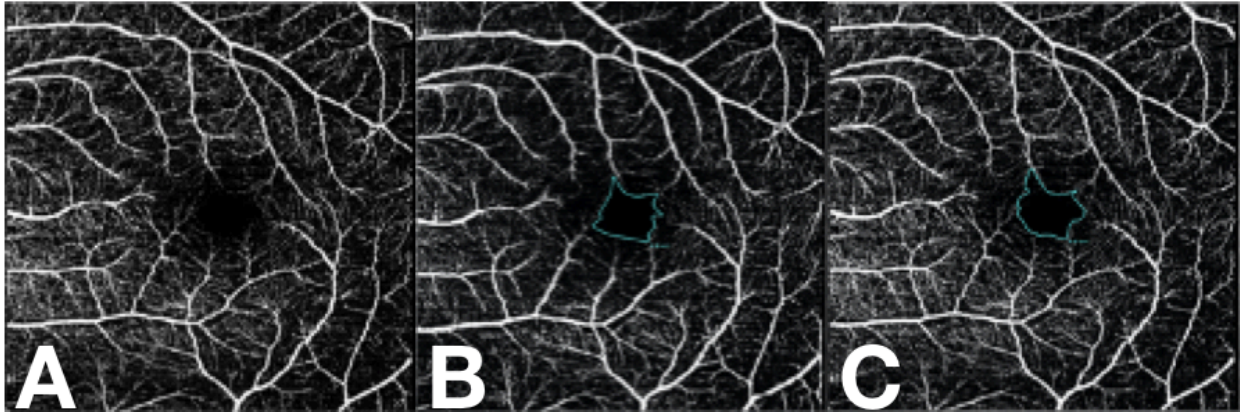


Abbildung 10 Beispielhafte Einzeichnung der makulären avaskulären Zonen (in mm^2) in Optischen Kohärenz Tomografie Angiografie Bildern

A= Originaldatei, B= eingezeichnete AVZ Untersucher:in 1 C= eingezeichnete AVZ Untersucher:in 2
Quelle: (Reitemeyer et al., 2022)

2.5 Statistik

Für die statistische Auswertung wurde das Programm IBM SPSS Statistik Programm (IBM Corp. Released 2019. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp) genutzt.

Eine Berechnung der Stichprobengröße basierte auf der Annahme einer mittleren VAD im superfiziellen Plexus von $32,97 \% \pm 1,11 \%$ basierend auf den verfügbaren Daten unserer Arbeitsgruppe (Cornelius et al., 2022) unter Verwendung einer ImageJ-Analyse und einer Verteilung der Operation von 2:1 zugunsten der XEN Implantation. Bei einer Power von 80 % und einem Alpha-Fehler von 5 % berechneten wir, dass eine Gruppengröße von 36 Patient:innen einen Unterschied von 1,0 % VAD erkennen lassen würde.

Die Daten wurden mit dem Shapiro-Wilktest auf Normalverteilung getestet und daraufhin der geeignete statistische Test genutzt. Für den Vergleich von qualitativen Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test und bei metrischen Variablen der t-test bzw. Mann-Whitney-U-Test verwendet. Die Korrelationsanalysen zwischen RNFL, MD, vaskulärer Risikofaktoren und VAD erfolgten mit dem Spearman- bzw. Pearson-Test. Lag die Irrtumswahrscheinlichkeit unter fünf Prozent ($p\text{-Wert} < 5\%$), wurden Unterschiede als signifikant gewertet.

3. Ergebnisse

Die Auswertung erfolgte nach Erfassung aller Daten und Abschluss der Follow-Up Untersuchungen. Das Diagramm (Abbildung 11) gibt Auskunft über den verarbeiteten Patient:innendatensatz.

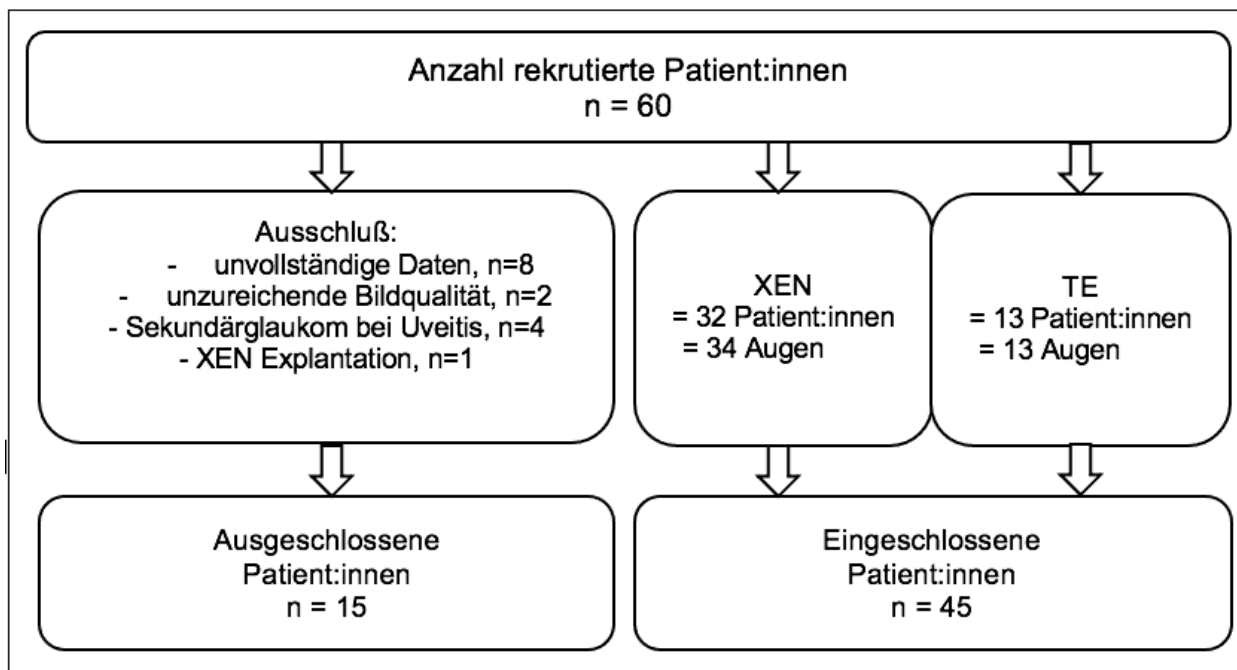


Abbildung 11 Übersicht über Ablauf der Patient:innenrekrutierung

Eigene Darstellung.

3.1 Demographische Daten

66% der Patient:innen, die eine XEN Implantation erhielten, waren weiblich. In der TE Gruppe waren es 39%. In Betracht der kardiovaskulären Risikofaktoren (Tabelle 2) waren in der XEN Gruppe ca. 9% Diabetiker:innen und mehr als die Hälfte (ca. 53%) von einer arteriellen Hypertonie betroffen. In der TE Gruppe gab es keine Diabetiker:innen und ca. 39% hatten eine arterielle Hypertonie. In Tabelle 4 werden die präoperativen funktionellen und biometrischen Daten aufgeführt. Zwischen den beiden Gruppen gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Sehschärfe, MD in der Perimetrie, Cup-To-Disc Ratio (CDR), Anzahl der Wirkstoffe in der drucksenkenden Therapie oder in den RNFL Werten. Patient:innen, in der TE Gruppe hatten einen signifikant höheren initialen Augeninnendruck ($21,2 \pm 5,4$ mmHg) im Vergleich zur XEN Gruppe ($17,6 \pm 3,8$ mmHg), ($p = 0,013$).

Tabelle 2 Klinische Parameter zum Baseline Zeitpunkt

Klinische Parameter	XEN Stent	TE	p-Wert
Anzahl der Patient:innen	32	13	
Anzahl der Augen	34	13	
Weibliches Geschlecht in %	68	39	0,086 ^a
Durchschnittsalter in Jahren (\pm SD)	74 \pm 12	66 \pm 18	0,198 ^b
Pseudophakie—in %	76	77	0,947 ^a
Diabetes mellitus—in %	9	0	0,268 ^a
Arterielle Hypertension—in %	47	39	0,596 ^a
RR-systolisch in mmHg (\pm SD)	141 \pm 25	135 \pm 2	0,526 ^c
RR-diastolisch in mmHg (\pm SD)	85 \pm 12	80 \pm 7	0,088 ^b
Mittlerer arterieller Druck in mmHg (\pm SD) [¶]	104 \pm 15	98 \pm 10	0,319 ^b
Pulsrate in Schlägen/Min (\pm SD)	72 \pm 8	71 \pm 8	0,639 ^c
Anzahl Anti-Glaukom Wirkstoffe (\pm SD)	3,2 \pm 1,0	2,8 \pm 1,5	0,420 ^b

^a Chi-Quadrat Test ^b Mann-Whitney U Test ^c t-Test (Reitemeyer et al., 2022)

3.2. OCT- Messwerte

3.2.1 Retinale Nervenfaserschichtdicke (RNFL)

Die Ergebnisse der Mittelwerte der RNFL ergab für die globale Messung eine Dicke von $63,3 \pm 20,6 \mu\text{m}$ (XEN) und $67,9 \pm 14,8 \mu\text{m}$ (TE). Sowohl diese als auch die sektoriellen Werte und die Bildqualität (SSI) wiesen keine signifikanten Unterschiede auf (Abbildung 12).

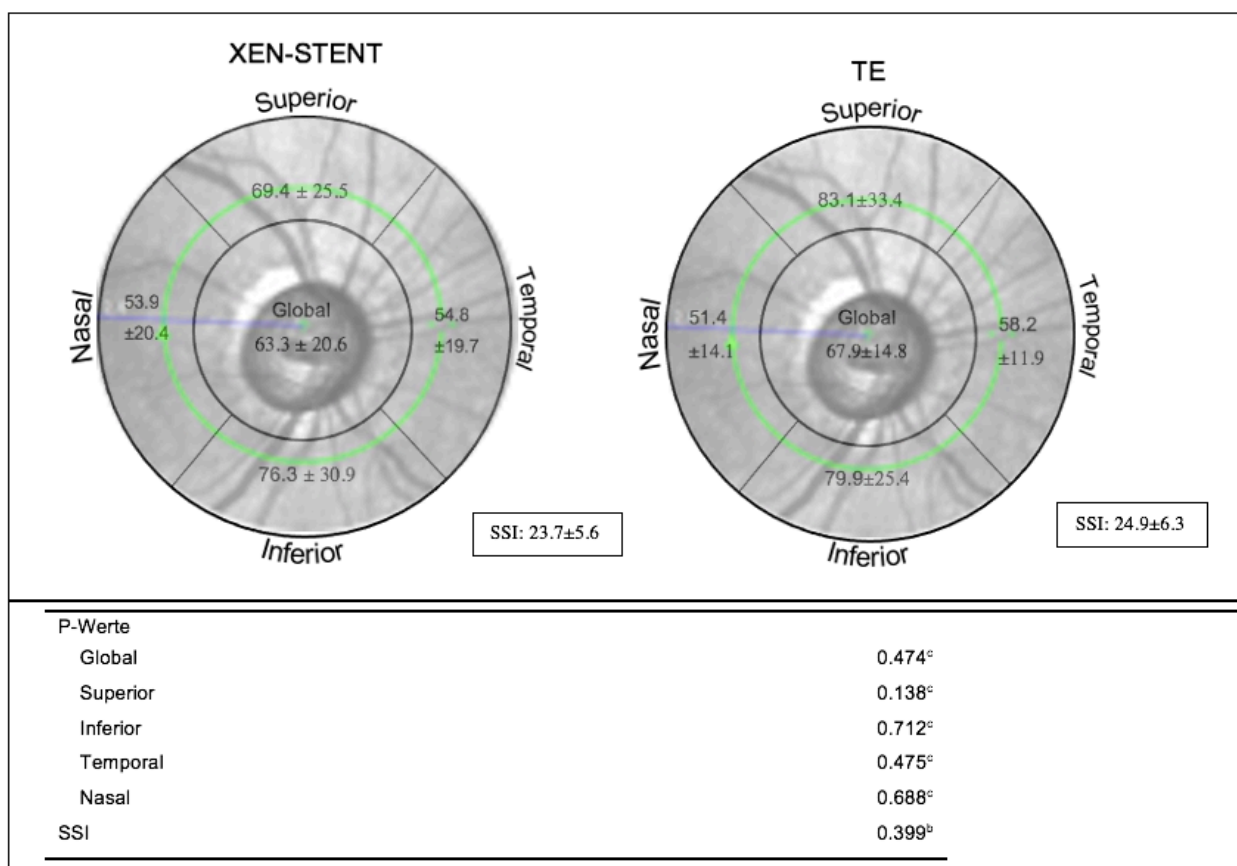


Abbildung 12 Segmentale Darstellung der retinalen Nervenfaserschichtdicken Werte zum Baseline Zeitpunkt

Global: Errechneter Mittelwert der vier abgebildeten Sektoren der Papille, SSI: Signal Strength Index / Bildqualität ^b Mann-Whitney U Test ^c t-Test. Eigene Darstellung.

3.2.2 Retinale Schichtdicke der Makula

Die Ergebnisse der Mittelwerte der retinalen Schichtdicke ergaben für die globale Messung eine Dicke von $314,7 \pm 40,0 \mu\text{m}$ (XEN) und $308,9 \pm 29,0 \mu\text{m}$ (TE). Sowohl diese als auch die sektoriellen Werte und die Bildqualität (SSI) wiesen keine signifikanten Unterschiede auf (Abbildung 13).

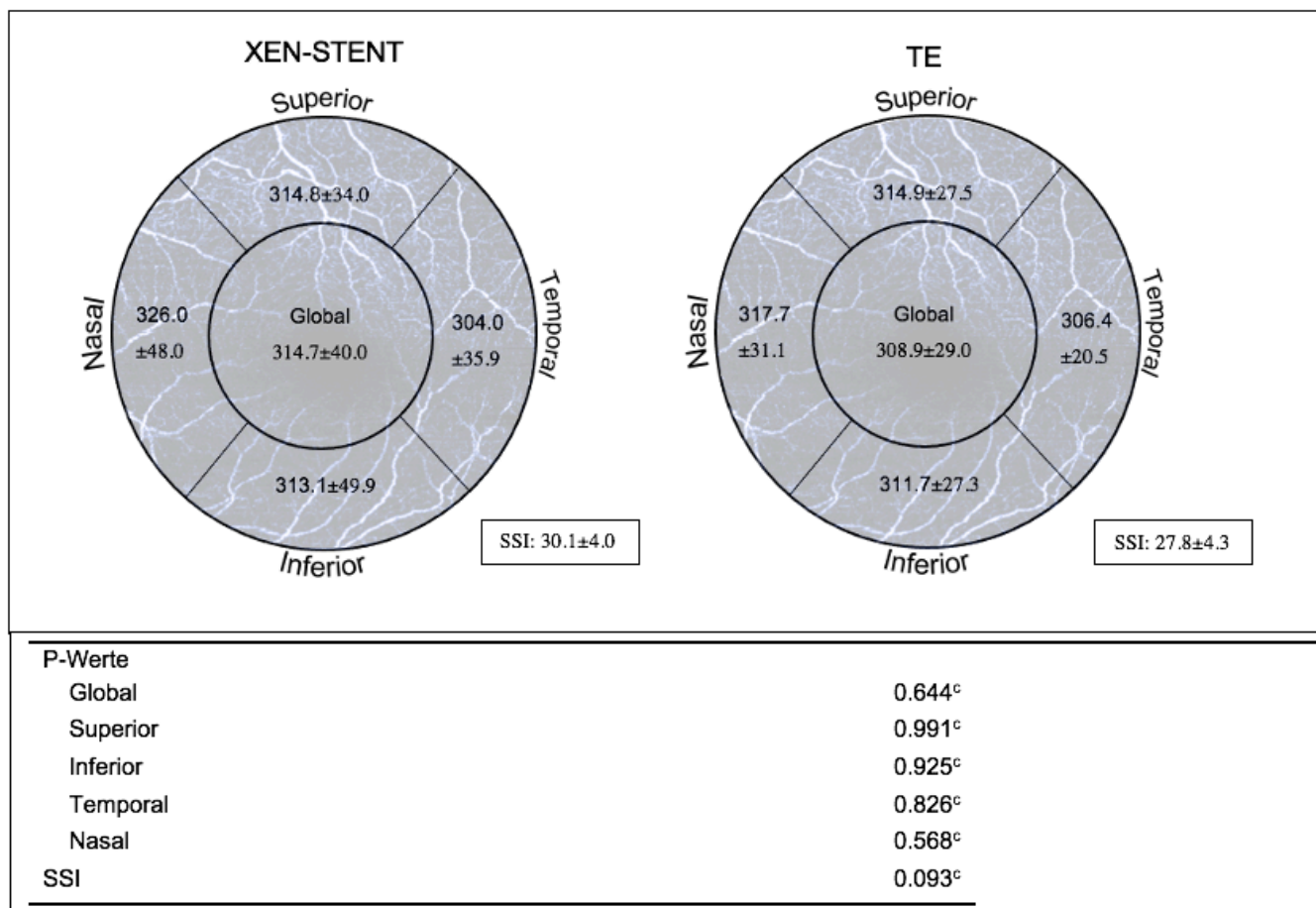


Abbildung 13 Segmentale Darstellung der Schichtdickenmessungen der Makula zum Baseline Zeitpunkt

Global: Errechneter Mittelwert der vier abgebildeten Sektoren der Makula, SSI: Signal Strength Index / Bildqualität ^c t-Test. Eigene Darstellung.

3.3. OCTA Messwerte

Die Ergebnisse der präoperativen OCTA Schichtaufnahme, sowohl für die 375µm als auch die 750µm, sind in Abbildung 14 dargestellt. Es gab keine signifikanten Unterschiede der VAD zwischen den beiden Gruppen außer die chorioidale VAD. Hier wiesen die Werte in der XEN Gruppe eine leicht höhere VAD auf. Die Bildqualität (SSI) wies keinen signifikanten Unterschied auf.

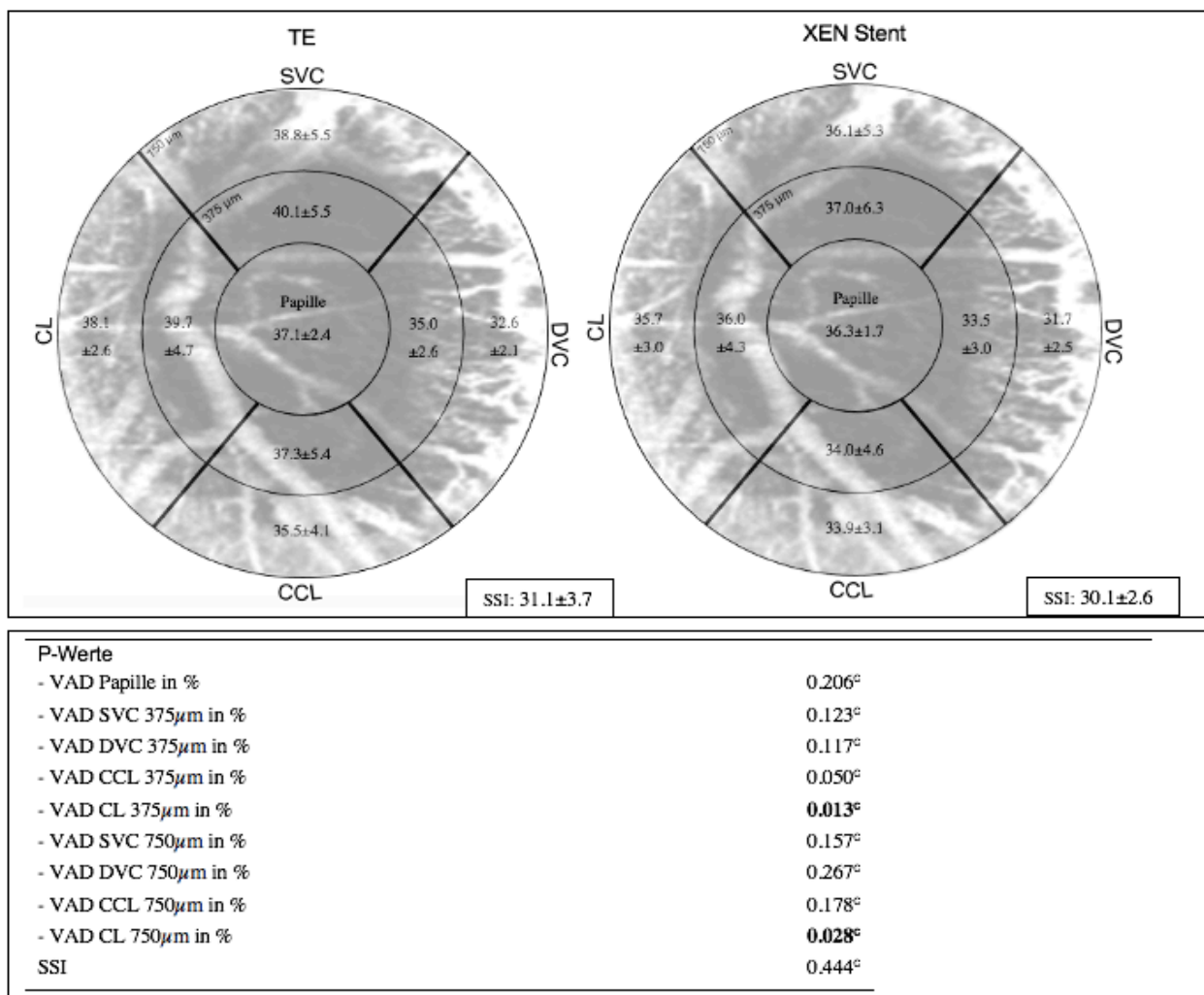


Abbildung 14 Segmentale Darstellung der Gefäßdichte der Optischen Kohärenztomografie Angiografie Werte zum Baseline Zeitpunkt

VAD=Gefäßdichte, SVC= Superfizieller Plexus, DVC= Tiefer Plexus, CCL= choriokapillaris Schicht, CL= chorioidale Schicht 375µm Radius und 750µm Radius SSI: Bildqualität. ^c t-Test. Eigene Darstellung.

3.4. Verlaufsparmeter

3.4.1 Intraokulare Druckwerte und Anzahl Wirkstoffe Glaukomtherapie

In beiden Gruppen konnte eine signifikante intraokulare Drucksenkung erreicht werden (Abbildung 15 A). In der XEN Gruppe erfolgte dies von $17,6 \pm 3,8$ mmHg präoperativ auf $13,7 \pm 3,8$ mmHg nach > 6 Monaten ($p < 0,001$) und bei der TE Gruppe von $21,2 \pm 5,4$ mmHg präoperativ auf $8,8 \pm 2,6$ mmHg nach > 6 Monaten ($p = 0,001$). Im Vergleich der beiden Gruppen untereinander zeigten sich die Werte in der XEN Gruppe als signifikant höher als die der TE Gruppe zu folgenden Untersuchungszeitpunkten: nach 6 Wochen: $p = 0,022$, nach 3 Monaten: $p < 0,001$ und nach mehr als 6 Monaten: $p < 0,001$. Die Anzahl der Wirkstoffe hinsichtlich der medikamentösen Glaukomtherapie konnte ebenfalls von präoperativ zu nach > 6 Monaten signifikant gesenkt werden (XEN $p < 0,001$, TE $p = 0,002$) (Abbildung 15 B). Hier gab es im Vergleich der beiden Gruppen untereinander keinen signifikanten Unterschied.

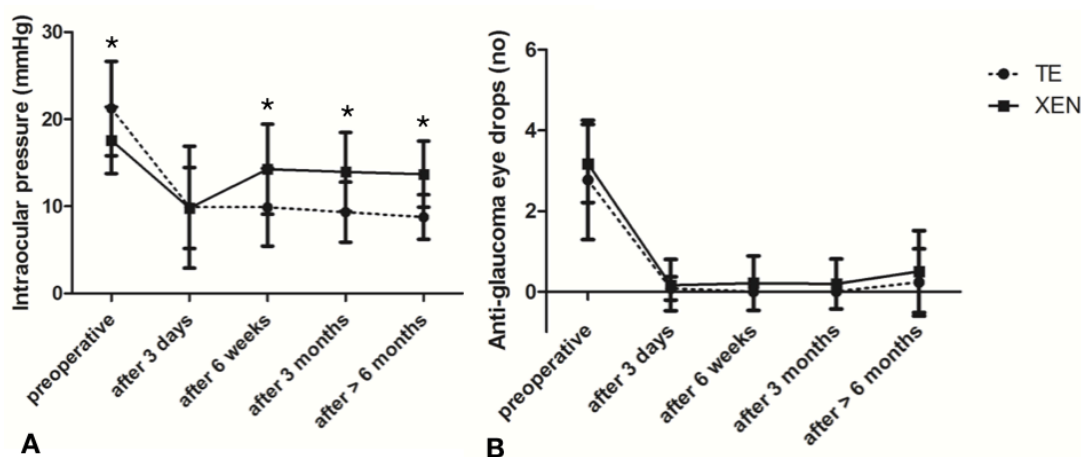


Abbildung 15 Intraokulare Druckwerte und Wirkstoffanzahl der Glaukomtherapie

Verlaufsdarstellung der (A) intraokularen Druckwerte in mmHg und (B) der Anzahl der Wirkstoffe in der Glaukomtherapie. *Markierung zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen an. Quelle: (Reitemeyer et al., 2022).

3.4.2 Verlaufsparemeter Makula

In Abbildung 16 (A) ist der Verlauf der retinalen Schichtdicken für die beiden Gruppen im Verlauf dargestellt. Es zeigte sich keine signifikante Veränderung im Gesamtverlauf unabhängig von der erfolgten Therapie. Auch zwischen den beiden Gruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied, lediglich unmittelbar direkt nach der Operation am dritten postoperativen Tag erwiesen sich die Werte in der TE Gruppe als höher. Hier ist aber zu betonen, dass sich zu diesem Untersuchungszeitpunkt die Bildqualität der Makula-OCT Aufnahme ebenfalls signifikant unterschied mit einer besseren Bildqualität nach TE im Vergleich zur XEN Gruppe (SSI, $p = 0,028$). Die makuläre VAD (Macula VAD) ist in Abbildung 16 (B) dargestellt. Im Verlauf zeigte sich keine signifikante Veränderung der VAD im Bereich der Makula. Die Werte blieben über den Studienverlauf relativ konstant. Im Vergleich beider Gruppen untereinander zeigt sich für die TE Gruppe ein leicht höhere makuläre VAD nach > 6 Monaten im Vergleich zur XEN Gruppe ($p = 0,008$). Abbildung 16 (C) stellt den Verlauf der avaskulären Zone der Makula dar. Auch hier gibt es im Verlauf keinen signifikanten Unterschied zum präoperativen Befund.

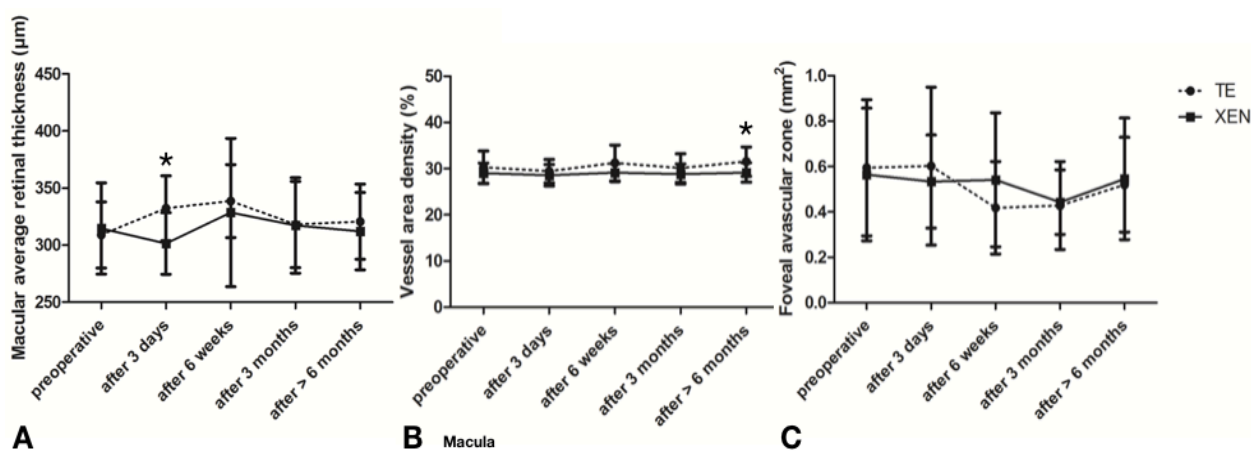


Abbildung 16 Darstellung der Verlaufsparemeter der Makula

Verlaufsdarstellung der makulären Parameter: (A) retinale Schichtdicke in μm (B) Vessel area density/ VAD in % und (C) AVZ/ Avaskuläre Zone in mm^2 . *Markierung zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen an. Quelle: (Reitemeyer et al., 2022).

3.4.3 Verlaufsparemeter (Peri-)Papillären Schichten

Abbildung 17 (A) zeigt die RNFL Werte (in μm) im Verlauf und die Analyse der VAD Parameter für die Papille als auch für die peripapillären Schichten (Abbildung 17 B-F). Hier zeigte sich im Gesamtverlauf nur in der XEN Gruppe eine signifikante RNFL Abnahme ($p = 0,013$) und eine VAD Zunahme in der peripapillären Choriokapillaris im 375 μm Radius ($p = 0,012$). Alle anderen Auswertungen zeigten keine signifikanten Veränderungen.

Im Vergleich beider Gruppen untereinander zeigten Patient:innen, die eine TE Operation erhielten, signifikante höhere VAD Werte im SVC 375 μm und 750 μm ($p = 0,011$, $p = 0,017$), im DVC 375 μm ($p = 0,029$) und im Bereich der Papille ($p = 0,028$) nach mehr als 6 Monaten.

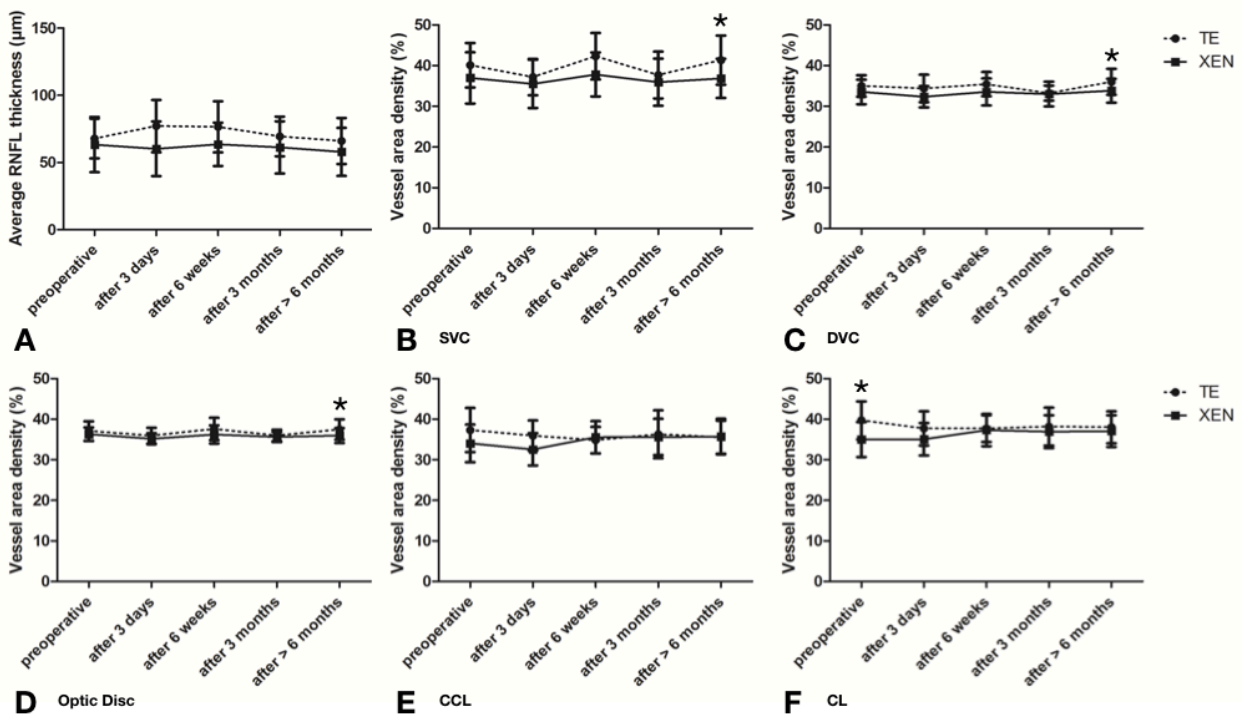


Abbildung 17 Darstellung der Verlaufsparemeter der (peri-)papillären Schichten

SVC= Superfizieller Gefäßplexus, DVC= Tiefer Gefäßplexus, CCL = Choriokapillaris Schicht , CL = Choroidale Schicht.

Verlaufsdarstellung der (peri-)papillären Parameter: (A) retinale Nervenfaserschichtdicke in μm , (B) VAD SVC in %, (C) VAD DVC in %, (D) VAD Papille in %, (E) VAD CCL in %, (F) VAD CL in %. *Markierung zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen an. Quelle: (Reitemeyer et al., 2022).

3.5. Korrelationsanalyse

In Tabelle 3 sind die Ergebnisse der Korrelationsanalyse dargestellt. Diese beziehen sich sowohl auf den strukturellen Parameter RNFL als auch auf den funktionellen MD Wert im Bezug auf die OCTA ermittelten VAD der verschiedenen Perfusionsschichten und der AVZ.

Präoperative Ergebnisse: Für den MD Wert und die RNFL zeigten sich signifikante Korrelationen zur makulären VAD ($r = -0,573$, $p < 0,001$, $r = 0,329$, $p = 0,031$) und zur SVC VAD ($r = -0,634$, $p < 0,001$, $r = 0,415$, $p = 0,004$). Zudem zeigte sich nur für den MD Wert eine signifikante Korrelation zur papillären VAD ($r = -0,326$, $p = 0,043$) und zur DVC VAD ($r = -0,402$, $p = 0,011$).

Postoperative Ergebnisse nach mehr als 6 Monaten: Erneut zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen der MD bzw. der RNFL und der makulärer VAD ($r = -0,667$, $p < 0,001$, $r = 0,498$, $p = 0,001$) und der SVC VAD ($r = -0,642$, $p < 0,001$, $r = 0,550$, $p < 0,001$). Zudem korrelierte die MD signifikant mit der papillären VAD ($r = -0,577$, $p < 0,001$) und mit der DVC VAD ($r = -0,460$, $p = 0,003$) und die RNFL mit der choriokapillären VAD ($r = -0,372$, $p = 0,007$) und mit der choroidalen VAD ($r = -0,309$, $p = 0,034$).

Tabelle 3 Korrelationsanalyse zwischen den Gefäßschichten und den Parametern retinale Nervenfaserschichtdicke und mittlere Defekttiefe

Parameter	Makula VAD	AVZ	Papille VAD	SVC VAD	DVC VAD	CCL VAD	CL VAD
Präoperativ							
MD	- 0,573	0,189	- 0,326	- 0,634	- 0,402	- 0,001	- 0,016
	p < 0,001^b	p = 0,277 ^a	p = 0,043^b	p < 0,001^b	p = 0,011^b	p = 0,995 ^b	p = 0,923 ^b
RNFL	0,329	0,076	0,008	0,415	- 0,099	- 0,266	- 0,220
	p = 0,031^b	p = 0,627 ^a	p = 0,956 ^b	p = 0,004^b	p = 0,514 ^b	p = 0,074 ^b	p = 0,142 ^b
Nach > 6 Monaten							
MD	- 0,667	0,237	- 0,577	- 0,642	- 0,460	0,115	0,160
	p < 0,001^b	p = 0,191 ^b	p < 0,001^b	p < 0,001^b	p = 0,003^b	p = 0,485 ^b	p = 0,924 ^b
RNFL	0,498	- 0,039	0,550	0,550	0,258	- 0,418	- 0,309
	p = 0,001^b	p = 0,809 ^b	p < 0,001 ^b	p < 0,001^b	p = 0,080 ^b	p = 0,003^b	p = 0,034^b

VAD= Vessel Area Density / Gefäßdichte , MD = Mittlere Defekttiefe, RNFL= retinale Nervenfaserschichtdicke, AVZ= foveoläre avaskuläre Zone, SVC = Superfizieller Gefäßplexus, DVC = Tiefer Gefäßplexus, CCL= Choriokapillaris Schicht, CL= Choroidale Schicht. ^aSpearman ^bPearson. Signifikante Werte (p < 0,05) sind fett gedruckt. Quelle: (Reitemeyer et al., 2022)

In Tabelle 4 ist die Korrelationsanalyse zwischen der intraokularen Drucksenkung und der Änderung der VAD Werte dargestellt. Die Werte beziehen sich auf die errechnete Differenz zwischen den Werten zum letzten Untersuchungszeitpunkt (nach > 6 Monaten) und dem präoperativen Wert. Die Änderung der VAD Werte der untersuchten Schichten zeigte keine signifikante Korrelation zu der intraokularen Drucksenkung.

Tabelle 4 Korrelationsanalyse zwischen den Differenzwerten des Augeninnendrucks und den Differenzwerten der Gefäßdichte und der avaskulären makulären Zone

Parameter	Makula VAD > 6 Monate - Makula präoperativ	AVZ > 6 Monate - AVZ präoperativ	Papillen VAD > 6 Monate - Papillen VAD präoperativ	SVC VAD > 6 Monate - SVC VAD präoperativ
IOP > 6 Monate— IOP präoperativ	- 0,235 p = 0,145 ^b	0,282 p = 0,078 ^a	- 0,184 p = 0,216 ^b	- 0,131 p = 0,384 ^b

VAD= Vessel Area Density / Gefäßdichte , AVZ= foveoläre avaskuläre Zone, Optic Disc= Papille, SVC= superfizieller Gefäßplexus , ^aSpearman ^bPearson. Quelle: (Reitemeyer et al., 2022).

3.6. Postoperative Komplikationen

Folgende postoperative Komplikationen und daraufhin notwendige Eingriffe ereigneten sich im Gesamtverlauf der Studie:

1. Filterkissen-Needling (Lösen von Verklebungen und/oder Zystenruptur im Filterkissenbereich mittels Nadel): 18 XEN Patient:innen, wovon 9 eine einzige Intervention und ebenso viele mehr als eine Intervention bekamen. Bei einer TE erfolgte ein Filterkissen-Needling.
2. Filterkissen-Revision (Eröffnung der Bindehaut im Filterkissenbereich mit mechanischer Entfernung von Verklebungen): 4 XEN Patient:innen
3. Laser Suturelyse: 5 TE Patient:innen.
4. Postoperative Hypotonie (<6mmHg): 4 XEN Patient:innen und 1 TE Patient:in wurden mit einer frühen postoperativen Hypotonie diagnostiziert (davon 1 hypotone Makulopathie). Die hypotone Makulopathie, die sich durch eine Papillenschwellung, vaskulärer Tortuositas und/oder chorioretinaler Fältelung äußern kann (Jampel et al., 2005), bedurfte keiner weiteren interventionellen Versorgung, da sie sich im Verlauf bei steigenden Tensiwerten von alleine zurückbildete.

4. Diskussion

4.1 Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse

Präoperativ wiesen die beiden Gruppen keine wesentlichen demographischen oder biometrischen Unterschiede auf. Die TE Gruppe hatte initial lediglich signifikant höhere intraokulare Druckwerte. Die OCT und OCTA Werte wiesen präoperativ keinen signifikanten Unterschied auf. Die Anzahl der medikamentösen Glaukomwirkstoffe sowie der intraokulare Augeninnendruck konnte nach mehr als 6 Monaten signifikant gesenkt werden. Die Parameter der Makula (AVZ, VAD, Makula OCT), sowie auch der Papille und der peripapillären Schichten zeigten im Verlauf keine signifikanten Veränderungen. In der Korrelationsanalyse konnte eine signifikante Korrelation zwischen den VAD und der Schwere des Glaukoms (MD, RNFL) festgestellt werden.

4.2 Interpretation und Einbettung der Ergebnisse in den bisherigen Forschungsstand

4.2.1 Intraokularer Druck und Anzahl der medikamentösen Wirkstoffe

Beide Operationsverfahren konnten den Augeninnendruck signifikant senken und die Anzahl der glaukomatösen Wirkstoffe signifikant reduzieren, wie dies bereits durch die „Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study“ (Janz et al., 2001) als auch in anderen Studien (AGIS-Investigators, 2000) gezeigt werden konnte. Der drucksenkende Effekt war hierbei stärker nach Trabekulektomie als nach XEN Implantation welches sich durch die aktuelle Datenlage auch so widerspiegeln lässt (Cappelli et al., 2022, Zeboulon et al., 2017). Die Reduktion der glaukomatösen Wirkstoffe war zwischen den Verfahren vergleichbar, wodurch die Lebensqualität der Patient:innen verbessert werden kann, da nicht länger komplizierte intensive Tropfschemata eingehalten werden müssen (Pahljina et al., 2022).

4.2.2 OCTA ermittelte VAD Parameter: Makula und (peri)papilläre Schichten

Neben den bereits in anderen Studien untersuchten Gefäßschichten, analysierte diese Studie auch noch die choroidalen Schichten und bezog laut unserem Kenntnisstand erstmalig den XEN Stent in die VAD Analyse mit ein. In unserer Studie konnten wir keine signifikanten Veränderungen der VAD Parameter in allen Schichten feststellen, mit Ausnahme der choriokapillären Schicht in der XEN Gruppe.

Die diesbezügliche Literatur zeigt kontroverse Ergebnisse. So konnte die Arbeit von Lommatzsch et al. (Lommatzsch et al., 2019) und Zéboulon et al. (Zeboulon et al., 2017) auch keine Veränderungen der (peri)papillären VAD 1 Monat bzw. 6 Monate nach Trabekulektomie detektieren, wobei letztere Studie nur den superfiziellen Plexus untersuchte. Andere Arbeitsgruppen hingegen konnten teilweise einen signifikanten Anstieg, sowohl papillär als auch peripapillär der VAD nach Trabekulektomie detektieren (Kim et al., 2018, Shin et al., 2017, In et al., 2018, Miraftabi et al., 2021).

Im Vergleich zu unserer Studie war beispielsweise jedoch die anatomische Plexuseinteilung der Netzhaut OCTA herstellerbedingt anders (siehe 4.2.5. Abbildung 18). Auch differierten teilweise die Untersuchungsintervalle, welche entscheidend sein könnten. Wir übertrugen und vereinten die jeweiligen Untersuchungsintervalle der oben genannten VAD Studien und konnten in den nun insgesamt 4 Follow-Up Datensätzen unserer Studie nach 3 Tagen, 6 Wochen, 3 Monaten und mehr als 6 Monaten -wie im Ergebnisteil dargestellt- keine signifikanten Veränderungen der VAD Parameter feststellen.

Zusätzlich könnte die Ausprägung oder Schwere des Glaukoms die VAD mit beeinflussen. So wiesen die Patient:innen in der Studie von Miraftabi et al. (Miraftabi et al., 2021) initial ausgeprägtere Gesichtsfelddefektwerte im Vergleich zu unserer Studie auf. So dass sich die Frage stellt, ob bei noch nicht so fortgeschrittenen Gesichtsfelddefekten wie in unserer Studie eventuell die Plexusarchitektur noch ausreichend intakt ist und es somit zu keinen Effekten auf die VAD kommt.

Des Weiteren sollte erwähnt werden, dass im Vergleich zu anderen Studien der präoperative Augeninnendruck unterschiedlich war. So zeigt sich im Vergleich zu In et al. (In et al., 2018) in unserer Studie präoperativ moderate Durchschnittswerte von ungefähr 20mmHg. In oben genannter Studie waren sowohl die mittleren initialen Druckwerte (ungefähr 30mmHg) als auch die Drucksenkung signifikant höher. So könnte eine geringere Drucksenkung, bei initial moderaten Durchschnittswerten, einen geringeren Einfluss auf die VAD haben.

Die Analyse der AVZ zeigte in unserer Arbeit keine signifikante Veränderung im Gegensatz zu der aktuellen Arbeit von Shoji et al. (Shoji et al., 2022) und Park et al. (Park et al., 2021). Mutmaßlich könnte dies an Ungenauigkeiten unserer eigenen Methode liegen, da Shoji et al. (Shoji et al., 2022) beispielsweise eine Auswertung mit einem externen Software Programm präferierten mit der Möglichkeit das Bild stark zu vergrößern und unterschiedlich farbcodierend einzuzichnen. Dies mag bei der Einzeichnung der fein vaskularisierten Grenzbereiche der AVZ ausschlaggebend sein. Andererseits passen unsere Ergebnisse einer fehlenden Änderung der AVZ zu den zuvor diskutierten Ergebnissen einer fehlenden Änderung der VAD.

4.2.3 Filtrierende Operative Verfahren im Vergleich

In beiden Verfahren, unabhängig vom Effekt auf den intraokularen Druck, konnte weder ein signifikanter Anstieg noch eine Abnahme der VAD Parameter im Verlauf gemessen werden. Die gewählten unterschiedlichen operativen Maßnahmen konnten neben einer signifikanten Drucksenkung somit die mikrovaskuläre VAD stabilisieren. Im Vergleich der beiden Verfahren miteinander konnten wir eine höhere VAD im peripapillären superfiziellen, tiefen und papillären Plexus bei der TE im Vergleich zur XEN Implantation zum letzten Untersuchungszeitpunkt feststellen. Möglicherweise hat eine sehr gute Drucksenkung auf niedrignormale Tensiwerte langfristig einen günstigen Effekt auf die Gefäßdichte.

Bei der TE blieben die RNFL Werte stabil, wobei sich bei der XEN Gruppe eine minimale Abnahme im Verlauf zeigte. Eine Abnahme der RNFL spricht für einen Verlust von Nervenaxonen und mutmaßlich somit auch für ein Fortschreiten des glaukomatösen Schadens. Dies ist möglicherweise bedingt durch die effektivere Drucksenkung nach TE im Vergleich zur XEN Implantation. Hingegen ist es an dieser Stelle erwähnenswert, dass die TE Gruppe bereits präoperativ höhere RNFL Werte aufwies.

Hinsichtlich der postoperativen Komplikationen zeigten sich in beiden Gruppen unterschiedliche Schwerpunkte. In der XEN Gruppe wurde bei 18 Patient:innen ein Filterkissen-Needling durchgeführt und 4 Filterkissen-Revisionen, wohin gegen nur ein Needling in der TE Gruppe nötig war. Dies deckt sich auch mit der aktuellen Literatur, in der darauf hingewiesen wird, dass mehr Needlings nach XEN Implantation nötig sind als bei der TE, da es im Rahmen der XEN Implantation zur höheren Fibrosierungsraten des Filterkissens kommt (Yang et al., 2022). Operationsbedingt waren dafür mehr Suturolysen in der TE

Gruppe notwendig. Bezüglich der postoperativen Hypotonien zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich der Operationsverfahren.

4.2.4 OCTA Werte in der Glaukom Diagnostik

Wie auch bereits in der Literatur erwähnt, korrelierten die VAD Parameter mit der RNFL und dem MD Wert in unserer Studie, und somit scheinbar mit der Schwere des Glaukoms (Lin et al., 2020, Kral et al., 2022). Abgesehen vom Ausprägungsgrad gibt es auch Ansätze anhand von OCTA Aufnahmen über die VAD auf die Entitäten des Glaukoms (z.B. POWG oder PEX) zu schließen. Hier besteht, ähnlich wie bei den filtrierenden Operationen, eine kontroverse Studienlage. Während manche Studien in verschiedenen Perfusionsschichten Unterschiede erkennen konnten (Kose and Tekeli, 2020, Jo et al., 2020, Park et al., 2018, Rebolleda et al., 2019) war dies bei anderen Arbeiten nicht der Fall (Cornelius et al., 2022, Lommatzsch et al., 2019). Nichtsdestotrotz könnte die OCTA Untersuchung durch Ihre Korrelation mit der Ausprägung des Krankheitsbildes und ihrer nicht invasiven Anwendungsweise die Betreuung und Diagnostik von Patient:innen im Rahmen des Glaukom Managements erweitern.

4.2.5 Limitationen der Arbeit

Die Beobachtungen und Ergebnisse dieser Studie sind anhand ihrer Stärken und Schwächen kritisch zu prüfen. Folgende Punkte limitieren die Aussagen der Ergebnisse:

1. Anzahl der Patient:innen. Die Fallzahl von insgesamt 45 und die Relation von XEN zu TE Patient:innen limitiert die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Allgemeinheit. Eine größere Fallzahl und eine ausgeglichene Relation würden die Irrtumswahrscheinlichkeit weiter senken.
2. Methodik und ImageJ Auswertung. Die Auswertung und Erhebung der Daten erfolgten zwar nach einem standardisierten und erarbeiteten Schema, jedoch stets manuell. Dies beinhaltet zum einen das Einzeichnen der anatomischen Begrenzung in den Originaldateien (primär Papille und davon betroffen auch die peripapilläre Region), zum anderen auch die Verarbeitung mittels des ImageJ Programmes. Unabhängig von der Exaktheit der manuellen Auswertung, ist diese immer anfällig für Ungenauigkeiten zum Beispiel durch abweichende Grenzwerte bei einer Datenserie bezüglich der Papille oder Abweichung der angepassten papillären Schablone nach Binarisie-

rung. Ein Vorteil gegenüber den standardisierten OCTA Auswertungen oder Auswertungssoftwares ist jedoch, dass fehlerhaft eingezeichnete anatomische Schichten schneller als solche erkannt und korrigiert werden können. So kann potenziell eine bessere Abgrenzung und Zuteilung der Vaskularisationsschichten ermöglicht werden. Zudem weist die Benutzung eines solchen Grafikprogrammes den Vorteil auf, auch weniger anfällig für Bildartefakte zu sein (Anvari et al., 2021, Mello et al., 2022). Um den Bias bei der Einzeichnung der avaskulären Zone im Bereich der Makula zu vermindern, wurde diese von zwei unabhängigen erfahrenen Untersucher:innen durchgeführt.

3. Studiendesign und Untersuchungsintervalle. Die Studie stellt eine prospektive Kohortenstudie dar. Auch wenn nach festgelegten Ein- und Ausschlussverfahren die Rekrutierung der Patient:innen erfolgte, kann eine Selektionsbias auftreten, auch weil keine Randomisierung zu den Operationsverfahren erfolgte. Der 3. postoperative Untersuchungstag war sowohl für die Patient:innen als auch für die Untersucher:innen durch die Compliance und den gereizten Zustand des Auges erschwert. Dies wurde bei der Auswertung zwar berücksichtigt, sollte jedoch bei Wiederholung oder weiteren Studien mitberücksichtigt werden. Größere Intervallunterschiede gibt es im Untersuchungszeitraum nach 6 Monaten aufgrund der erschwerten Studienbedingungen während der Corona-Pandemie. So wurden zwar Langzeitdaten mit erhoben, jedoch ist es dementsprechend nicht genau möglich einen genaueren Zeitpunkt für die Stabilisierung der VAD zu terminieren als nach >6 Monaten.
4. Patient:innenkollektiv. Wie bereits erwähnt, hatte der Durchschnitt der in dieser Studie eingeschlossenen Patient:innen einen, im Vergleich zu Literatur, nur moderat erhöhten präoperativen IOD. In der Diskussion wird darauf eingegangen, dass mehrere Arbeiten, welche eine Veränderung der VAD feststellen konnten, eine höhere Druckdifferenz zwischen präoperativ und postoperativen Werten beziehungsweise einen höheren präoperativen Ausgangsaugeninnendruck aufwiesen als in dieser Studie. Der initiale präoperative Augeninnendruck könnte somit maßgeblich beeinflussend für die zu erwartenden Ergebnisse in Bezug auf VAD Veränderungen sein.
5. Bildqualität. Ein Signal Strength Index von mindestens mehr als 20 impliziert, dass OCTA Aufnahmen zwar eine Mindestanforderung bezüglich der Bildqualität erfüllten, jedoch trotzdem Qualitätsunterschiede zwischen Aufnahmen bestehen bleiben. Um

die Vergleichbarkeit von OCTA Aufnahmen noch besser zu gestalten, sollte die Bildqualitätsgrenze so hoch wie möglich gesetzt werden und idealerweise eine kleine Bandbreite an Qualitätswerten aufweisen. Je höher die Bildqualität, desto höher scheint auch die Reproduzierbarkeit der errechneten OCTA Parameter in den Aufnahmen zu sein (Czako et al., 2019).

6. Kardiovaskuläre Risikofaktoren. Der Diabetes mellitus und die arterielle Hypertonie führen bekanntermaßen zu (mikro)angiopathischen Veränderungen und können daher die Vaskularisation mit beeinflussen, was Konsequenzen für die VAD Auswertung haben kann. Jedoch sind diese Erkrankungen auch typische Komorbiditäten bei Glaukompatienten und stellen daher Real-life-Daten nach Glaukomchirurgie dar. Zusätzlich erfolgte in unserer Studie eine intraindividuelle Untersuchung im Zeitverlauf, bei der diese Effekte weniger eine Rolle spielen.
7. Weitere statistische Limitationen: In dieser Studie führten wir keine multiplen Testungen durch, was die Ergebnisse limitiert. Multiple Testung würde eine Besserung der Einzeltests darstellen, um die individuelle Irrtumswahrscheinlichkeit eines jeden Tests zu senken. Ein Mangel an statistischer Signifikanz bedeutet auch nicht, dass beide Verfahren in Bezug auf die Ergebnisse gleichzusetzen sind. Unabhängig davon, sind die Ergebnisse und Ihre Interpretationen von explorativer Natur und bedürfen zur konfirmatorischen Validierung weiterer Studien.

In Zusammenschau der oben aufgeführten Limitationen der Arbeit wird folgend noch auf die Generalisierbarkeit der Studie und die Übertragung auf die Allgemeinheit eingegangen:

- Epidemiologische und diagnostische Daten. Aus den sogenannten Baseline Werten war in dieser Studie kein signifikanter Unterschied zwischen den Kohorten festzustellen. Der Altersdurchschnitt, die Geschlechterverteilung und auch die Anzahl an ophthalmologischen Komorbiditäten entspricht annähernd dem der betroffenen Allgemeinheit mit einem Glaukom. Die zu erwartenden Effekte sind jedoch möglicherweise aufgrund der Patient:innenauswahl (Selektionsbias) beeinflusst. Die in unserer Studie eingeschlossenen Patient:innen waren aus unserer Glaukomsprechstunde rekrutiert und bereits gut therapiert. Dies ist jedoch nicht auf alle Patient:innen mit einem Glaukom übertragbar.
- Schichten im OCTA. Die hier untersuchten Schichten im OCTA werden je nach Hersteller jeweils gering unterschiedlich anatomisch definiert. Dies verdeutlicht die

unten aufgeführte Abbildung 18. Auch wenn sich die Schichten teilweise nur gering unterscheiden ist es von Bedeutung, dass somit die Ergebnisse zwischen den Studien nur bedingt direkt übertragen und verglichen werden können. Zukünftig sind einheitliche Definitionen hinsichtlich der VAD Messung wünschenswert. Auch wäre eine standardisierte Auswertung der VAD für eine bessere Vergleichbarkeit zur aktuellen Literatur sinnvoll.

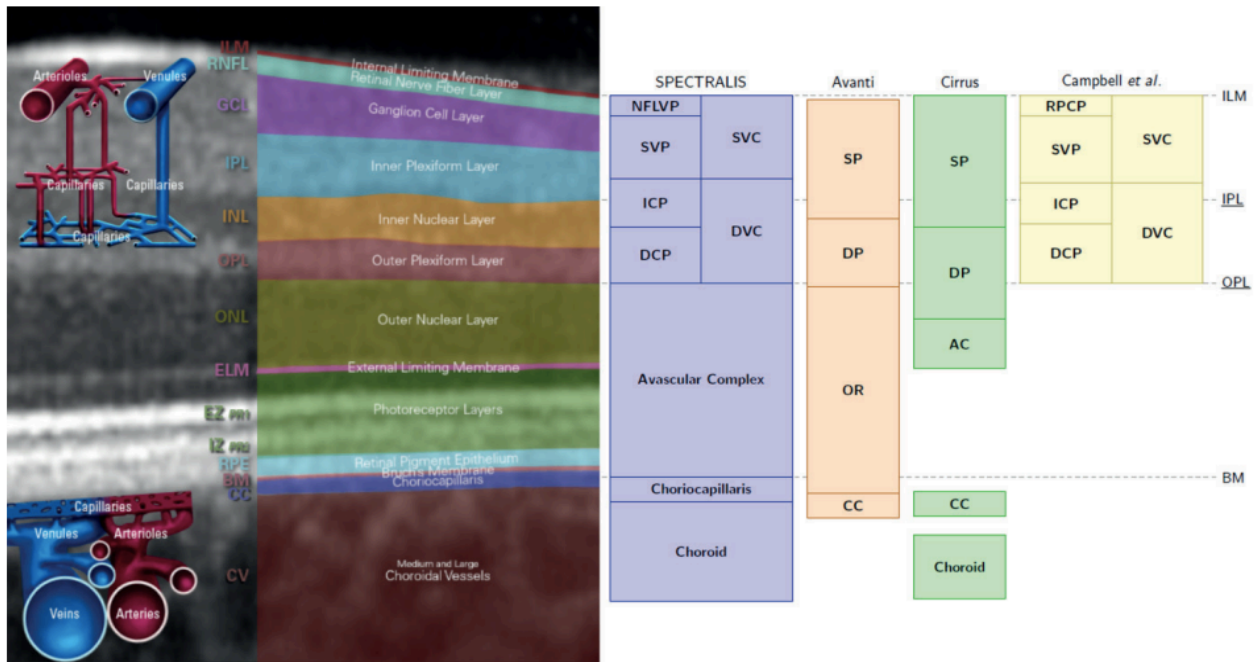


Abbildung 18 Darstellung der Hersteller-abhängigen Unterschiede der Optischen Kohärenz Tomografie Angiografie Schichteinteilung

Quelle: (SPECTRALIS:Heidelberg-Engineering, 2017, Avanti-Optovue, 2016, Cirrus:Carl-Zeiss-Meditec Inc., 2016, Campbell et al., 2017, Roland Rocholz et al.)

4.2.5 Implikationen für die Praxis und zukünftige Forschung

Aus der hier durchgeführten Studie lassen sich einige Kernaspekte auf die Praxis beziehungsweise auf den Alltag der ophthalmologischen Betreuung von Glaukoma-Patient:innen übertragen:

1. OCTA. Die OCTA ist eine nicht invasive und bisher noch tendenziell experimentelle Untersuchungsmethode. Jedoch gibt es immer mehr Ansätze für die Anwendung in der täglichen Praxis. Die Darstellung der retinalen und choroidalen Schichten wird aktuell mit als Verlaufskontrolle (zum Detektieren von choroidalen Neovaskularisationen) bei Patient:innen mit einer altersbedingten Makuladegeneration genutzt. Im

Gegensatz zu invasiven Darstellungsmethoden wie zum Beispiel der Fluoreszenzangiographie (FAG) bedarf die OCTA Untersuchung kein Anlegen eines peripheren Venenverweilkatheters oder birgt die Risiken einer allergischen Reaktion auf den Farbstoff. Die Schulung und Einarbeitung ist bei Kenntnis der OCT Untersuchung übersichtlich. Im Glaukom Management könnte es zudem das Spektrum und die Möglichkeiten der Diagnostik dieses chronischen und teilweise schwierig zu erfassendem Krankheitsbild erleichtern. Wie in der Analyse bereits erwähnt, zeigte sich eine Korrelation zwischen der Schwere der Erkrankung und den vaskulären Parametern im OCTA. Somit gilt, laut aktuellem Kenntnisstand, dass es unter Vorbehalt eines höheren Zeitaufwandes, das Glaukomscreening und die Verlaufskontrolle potenziell ergänzen könnte.

2. Filtrierende Operationen. Es gibt immer mehr Ansätze, Patient:innen mit einem medikamentös und / oder anderweitig austerapiertem Glaukom eskalierend zu behandeln. Beide Methoden (TE und XEN Stent Implantation) zeigten einen signifikanten Effekt in der intraokularen Drucksenkung. Der hohe Augeninnendruck als nicht alleiniger, aber sicherlich wichtigster Risikofaktor kann somit effektiv reduziert werden. Basierend auf unseren Ergebnissen, profitieren Patient:innen mit dem Bedarf einer ausreichenden Drucksenkung oder bei unkontrollierbarem intraokularem Druck mehr von einer Trabekulektomie.

Allgemein scheinen aber beide Verfahren die Durchblutung und damit tendenziell die Versorgung von funktionellem Gewebe zu stabilisieren. Folglich war auch die notwendige Anzahl der zu verwendenden medikamentösen Wirkstoffe signifikant gesunken.

5 Schlussfolgerungen und Kernaussagen

- Die Augeninnendrucksenkung mittels filtrierender Operation führte zu einer Stabilisierung der VAD Parameter, jedoch bei moderat erhöhten präoperativen Augeninnendruckwerten zu keiner Verbesserung. Im Vergleich der beiden Operationsverfahren zeigte die TE Gruppe leicht höhere VAD Werte im postoperativen Verlauf.
- Die Trabekulektomie hat einen stärkeren drucksenkenden Effekt als die XEN Stent Implantation. Durch beide Verfahren kann die Anzahl der medikamentösen Wirkstoffe klinisch relevant gesenkt werden.
- Die VAD Parameter zeigen eine Korrelation mit der Schwere des Glaukoms. Das OCTA stellt somit eine potentielle Erweiterung der Glaukomdiagnostik dar.

Literaturverzeichnis

- AGIS-INVESTIGATORS 2000. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. The AGIS Investigators. *Am J Ophthalmol*, 130, 429-40.
- ANVARI, P., ASHRAFKHORASANI, M., HABIBI, A. & FALAVARJANI, K. G. 2021. Artifacts in Optical Coherence Tomography Angiography. *J Ophthalmic Vis Res*, 16, 271-286.
- AVANTI-OPTOVUE, A. 2016. Optovue RTVue XR OCT Avanti System User Manual.
- BARTHELMES, J., NAGELE, M. P., LUDOVICI, V., RUSCHITZKA, F., SUDANO, I. & FLAMMER, A. J. 2017. Endothelial dysfunction in cardiovascular disease and Flammer syndrome-similarities and differences. *EPMA J*, 8, 99-109.
- BERISHA, F., SCHMETTERER, K., VASS, C., DALLINGER, S., RAINER, G., FINDL, O., KISS, B. & SCHMETTERER, L. 2005. Effect of trabeculectomy on ocular blood flow. *Br J Ophthalmol*, 89, 185-8.
- BUDENZ, D. L., BARTON, K., WHITESIDE-DE VOS, J., SCHIFFMAN, J., BANDI, J., NOLAN, W., HERNDON, L., KIM, H., HAY-SMITH, G., TIELSCH, J. M. & TEMA EYE SURVEY STUDY, G. 2013. Prevalence of glaucoma in an urban West African population: the Tema Eye Survey. *JAMA Ophthalmol*, 131, 651-8.
- BURTON, M. J., RAMKE, J., MARQUES, A. P., BOURNE, R. R. A., CONGDON, N., JONES, I., AH TONG, B. A. M., ARUNGA, S., BACHANI, D., BASCARAN, C., BASTAWROUS, A., BLANCHET, K., BRAITHWAITE, T., BUCHAN, J. C., CAIRNS, J., CAMA, A., CHAGUNDA, M., CHULUUNKHUU, C., COOPER, A., CROFTS-LAWRENCE, J., DEAN, W. H., DENNISTON, A. K., EHRlich, J. R., EMERSON, P. M., EVANS, J. R., FRICK, K. D., FRIEDMAN, D. S., FURTADO, J. M., GICHANGI, M. M., GICHUHI, S., GILBERT, S. S., GURUNG, R., HABTAMU, E., HOLLAND, P., JONAS, J. B., KEANE, P. A., KEAY, L., KHANNA, R. C., KHAW, P. T., KUPER, H., KYARI, F., LANSINGH, V. C., MACTAGGART, I., MAFWIRI, M. M., MATHENGE, W., MCCORMICK, I., MORJARIA, P., MOWATT, L., MUIRHEAD, D., MURTHY, G. V. S., MWANGI, N., PATEL, D. B., PETO, T., QURESHI, B. M., SALOMAO, S. R., SARAH, V., SHILIO, B. R., SOLOMON, A. W., SWENOR, B. K., TAYLOR, H. R., WANG, N., WEBSON, A., WEST, S. K., WONG, T. Y., WORMALD, R., YASMIN, S., YUSUFU, M., SILVA, J. C., RESNIKOFF, S., RAVILLA, T., GILBERT, C. E., FOSTER, A. & FAAL, H. B. 2021. The Lancet Global Health Commission on Global Eye Health: vision beyond 2020. *Lancet Glob Health*, 9, e489-e551.
- CAMPBELL, J. P., ZHANG, M., HWANG, T. S., BAILEY, S. T., WILSON, D. J., JIA, Y. & HUANG, D. 2017. Detailed Vascular Anatomy of the Human Retina by Projection-Resolved Optical Coherence Tomography Angiography. *Sci Rep*, 7, 42201.
- CAPPELLI, F., CUTOLO, C. A., OLIVARI, S., TESTA, V., SINDACO, D., PIZZORNO, C., CICCIONE, S., TRAAVERSO, C. E. & IESTER, M. 2022. Trabeculectomy versus Xen gel implant for the treatment of open-angle glaucoma: a 3-year retrospective analysis. *BMJ Open Ophthalmol*, 7, e000830.
- CHATURVEDI, N., HEDLEY-WHYTE, E. T. & DREYER, E. B. 1993. Lateral geniculate nucleus in glaucoma. *Am J Ophthalmol*, 116, 182-8.
- CHEN, C. L. & WANG, R. K. 2017. Optical coherence tomography based angiography [Invited]. *Biomed Opt Express*, 8, 1056-1082.
- CHEN, S., ZHENG, G., YU, X., JIANG, Y., LIN, Z., LIN, G., CHEN, W., SHEN, M. & LU, F. 2022. Impact of Penetration and Image Analysis in Optical Coherence

- Tomography on the Measurement of Choroidal Vascularity Parameters. *Retina*, 42, 1965-1974.
- CHEN, Y. Y., LAI, Y. J., WANG, J. P., SHEN, Y. C., WANG, C. Y., CHEN, H. H., HU, H. Y. & CHOU, P. 2018. The association between glaucoma and risk of depression: a nationwide population-based cohort study. *BMC Ophthalmol*, 18, 146.
- CHOI, J., JEONG, J., CHO, H. S. & KOOK, M. S. 2006. Effect of nocturnal blood pressure reduction on circadian fluctuation of mean ocular perfusion pressure: a risk factor for normal tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 47, 831-6.
- CIRRUS:CARL-ZEISS-MEDITEC-INC. 2016. CIRRUS HD-OCT User Manual Models 500, 5000, .
- COLAFRANCESCO, V., PARISI, V., SPOSATO, V., ROSSI, S., RUSSO, M. A., COASSIN, M., LAMBIASE, A. & ALOE, L. 2011. Ocular application of nerve growth factor protects degenerating retinal ganglion cells in a rat model of glaucoma. *J Glaucoma*, 20, 100-8.
- COLLIGNON, N., DEWE, W., GUILLAUME, S. & COLLIGNON-BRACH, J. 1998. Ambulatory blood pressure monitoring in glaucoma patients. The nocturnal systolic dip and its relationship with disease progression. *Int Ophthalmol*, 22, 19-25.
- CORNELIUS, A., PILGER, D., RIECHARDT, A., REITEMEYER, E., RUBSAM, A., WINTERHALTER, S. & MAIER, A. B. 2022. 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*, 260, 957-965.
- CZAKO, C., ISTVAN, L., ECSEDY, M., RECSAN, Z., SANDOR, G., BENYO, F., HORVATH, H., PAPP, A., RESCH, M., BORBANDY, A., NAGY, Z. Z. & KOVACS, I. 2019. The effect of image quality on the reliability of OCT angiography measurements in patients with diabetes. *Int J Retina Vitreous*, 5, 46.
- DELAEY, C. & VAN DE VOORDE, J. 2000. Regulatory mechanisms in the retinal and choroidal circulation. *Ophthalmic Res*, 32, 249-56.
- EICHHORN, M. 2013. [Mode of action, clinical profile and relevance of carbonic anhydrase inhibitors in glaucoma therapy]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 230, 146-9.
- ERB, C. 2020. [Secondary Neuroprotection in Glaucoma Through the Concepts of Complementary Drug Therapy]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 237, 163-174.
- EUROPEAN-GLAUCOMA-SOCIETY 2020. Guidelines.
- FLAMMER, J. 1994. The vascular concept of glaucoma. *Surv Ophthalmol*, 38 Suppl, S3-6.
- FLAMMER, J., KONIECZKA, K. & FLAMMER, A. J. 2013. The primary vascular dysregulation syndrome: implications for eye diseases. *EPMA J*, 4, 14.
- FLAMMER, J. & MOZAFFARIEH, M. 2008. Autoregulation, a balancing act between supply and demand. *Can J Ophthalmol*, 43, 317-21.
- FLAMMER, J. & ORGUL, S. 1998. Optic nerve blood-flow abnormalities in glaucoma. *Prog Retin Eye Res*, 17, 267-89.
- FREEDMAN, I. G., LI, E., HUI, L., ADELMAN, R. A., NWANYANWU, K. & WANG, J. C. 2022. The Impact of Image Processing Algorithms on Optical Coherence Tomography Angiography Metrics and Study Conclusions in Diabetic Retinopathy. *Transl Vis Sci Technol*, 11, 7.
- FUJITA, N., TANAKA, H., TAKANASHI, M., HIRABUKI, N., ABE, K., YOSHIMURA, H. & NAKAMURA, H. 2001. Lateral geniculate nucleus: anatomic and functional identification by use of MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*, 22, 1719-26.
- GASS, A., FLAMMER, J., LINDER, L., ROMERIO, S. C., GASSER, P. & HAEFELI, W. E. 1997. Inverse correlation between endothelin-1-induced peripheral microvascular

- vasoconstriction and blood pressure in glaucoma patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 235, 634-8.
- GAZZARD, G., KONSTANTAKOPOULOU, E., GARWAY-HEATH, D., ADELEKE, M., VICKERSTAFF, V., AMBLER, G., HUNTER, R., BUNCE, C., NATHWANI, N., BARTON, K. & LI, G. H. T. T. S. G. 2023. Laser in Glaucoma and Ocular Hypertension (LiGHT) Trial: Six-Year Results of Primary Selective Laser Trabeculoplasty versus Eye Drops for the Treatment of Glaucoma and Ocular Hypertension. *Ophthalmology*, 130, 139-151.
- GHERGHEL, D., ORGUL, S., DUBLER, B., LUBECK, P., GUGLETA, K. & FLAMMER, J. 1999. Is vascular regulation in the central retinal artery altered in persons with vasospasm? *Arch Ophthalmol*, 117, 1359-62.
- GRAHAM, S. L., DRANCE, S. M., WIJSMAN, K., DOUGLAS, G. R. & MIKELBERG, F. S. 1995. Ambulatory blood pressure monitoring in glaucoma. The nocturnal dip. *Ophthalmology*, 102, 61-9.
- GREHN, F. 2011. Augenheilkunde.
- GRIESHABER, M. C., MOZAFFARIEH, M. & FLAMMER, J. 2007. What is the link between vascular dysregulation and glaucoma? *Surv Ophthalmol*, 52 Suppl 2, S144-54.
- GUPTA, N., ANG, L. C., NOEL DE TILLY, L., BIDAISEE, L. & YUCEL, Y. H. 2006. Human glaucoma and neural degeneration in intracranial optic nerve, lateral geniculate nucleus, and visual cortex. *Br J Ophthalmol*, 90, 674-8.
- HAYREH, S. S., PODHAJSKY, P. & ZIMMERMAN, M. B. 1999. Beta-blocker eyedrops and nocturnal arterial hypotension. *Am J Ophthalmol*, 128, 301-9.
- HAYREH, S. S., ZIMMERMAN, M. B., PODHAJSKY, P. & ALWARD, W. L. 1994. Nocturnal arterial hypotension and its role in optic nerve head and ocular ischemic disorders. *Am J Ophthalmol*, 117, 603-24.
- IN, J. H., LEE, S. Y., CHO, S. H. & HONG, Y. J. 2018. Peripapillary Vessel Density Reversal after Trabeculectomy in Glaucoma. *J Ophthalmol*, 2018, 8909714.
- JAMPEL, H. D., MUSCH, D. C., GILLESPIE, B. W., LICHTER, P. R., WRIGHT, M. M., GUIRE, K. E. & COLLABORATIVE INITIAL GLAUCOMA TREATMENT STUDY, G. 2005. Perioperative complications of trabeculectomy in the collaborative initial glaucoma treatment study (CIGTS). *Am J Ophthalmol*, 140, 16-22.
- JANZ, N. K., WREN, P. A., LICHTER, P. R., MUSCH, D. C., GILLESPIE, B. W., GUIRE, K. E., MILLS, R. P. & GROUP, C. S. 2001. The Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study: interim quality of life findings after initial medical or surgical treatment of glaucoma. *Ophthalmology*, 108, 1954-65.
- JO, Y. H., SUNG, K. R. & SHIN, J. W. 2020. Peripapillary and Macular Vessel Density Measurement by Optical Coherence Tomography Angiography in Pseudoexfoliation and Primary Open-angle Glaucoma. *J Glaucoma*, 29, 381-385.
- KIM, J. A., KIM, T. W., LEE, E. J., GIRARD, M. J. A. & MARI, J. M. 2018. Microvascular Changes in Peripapillary and Optic Nerve Head Tissues After Trabeculectomy in Primary Open-Angle Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 59, 4614-4621.
- KOSE, H. C. & 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, 744-754.
- KRAL, J., LESTAK, J. & NUTTEROVA, E. 2022. OCT angiography, RNFL and the visual field at different values of intraocular pressure. *Biomed Rep*, 16, 36.

- LAIGINHAS, R., CABRAL, D. & FALCAO, M. 2020. Evaluation of the different thresholding strategies for quantifying choriocapillaris using optical coherence tomography angiography. *Quant Imaging Med Surg*, 10, 1994-2005.
- LEE, J., CHOI, J., JEONG, D., KIM, S. & KOOK, M. S. 2015. Relationship between daytime variability of blood pressure or ocular perfusion pressure and glaucomatous visual field progression. *Am J Ophthalmol*, 160, 522-537 e1.
- LEITE, M. T., SAKATA, L. M. & MEDEIROS, F. A. 2011. Managing glaucoma in developing countries. *Arq Bras Oftalmol*, 74, 83-4.
- LEITGEB, R., DREXLER, W., UNTERHUBER, A., HERMANN, B., BAJRASZEWSKI, T., LE, T., STINGL, A. & FERCHER, A. 2004. Ultrahigh resolution Fourier domain optical coherence tomography. *Opt Express*, 12, 2156-65.
- LIN, Y. H., HUANG, S. M., YEUNG, L., KU, W. C., CHEN, H. S., LAI, C. C. & CHUANG, L. H. 2020. Correlation of Visual Field With Peripapillary Vessel Density Through Optical Coherence Tomography Angiography in Normal-Tension Glaucoma. *Transl Vis Sci Technol*, 9, 26.
- LOMMATZSCH, C., HEINZ, C., KOCH, J. M., HEIMES-BUSSMANN, B., HAHN, U. & GRISANTI, S. 2020. [Does the Foveal Avascular Zone Change in Glaucoma?]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 237, 879-888.
- LOMMATZSCH, C., ROTHUS, K., KOCH, J. M., HEINZ, C. & GRISANTI, S. 2019. Retinal perfusion 6 months after trabeculectomy as measured by optical coherence tomography angiography. *Int Ophthalmol*, 39, 2583-2594.
- MATHEU FABRA, A., SAINT-GERONS TRECUI, M., QUIROZ QUIROGA, M. J., ARMENTIA PEREZ DE MENDIOLA, J., MARTINEZ PALMER, A. & MARTIN BARANERA, M. 2023. Discrimination of glaucomatous from non-glaucomatous optic neuropathy with swept-source optical coherence tomography. *J Fr Ophthalmol*.
- MELLO, L. G. M., RODRIGUES NETO, T. D. S., DA SILVA NETO, E. D., PRETI, R. C., MONTEIRO, M. L. R. & ZACHARIAS, L. C. 2022. A standardized method to quantitatively analyze optical coherence tomography angiography images of the macular and peripapillary vessels. *Int J Retina Vitreous*, 8, 75.
- MIRAFTABI, A., JAFARI, S., NILFORUSHAN, N., ABDOLALIZADEH, P. & RAKHSHAN, R. 2021. Effect of trabeculectomy on optic nerve head and macular vessel density: an optical coherence tomography angiography study. *Int Ophthalmol*, 41, 2677-2688.
- MOZAFFARIEH, M., GRIESHABER, M. C. & FLAMMER, J. 2008. Oxygen and blood flow: players in the pathogenesis of glaucoma. *Mol Vis*, 14, 224-33.
- MURSCH-EDLMAYR, A. S., BOLZ, M. & STROHMAIER, C. 2021. Vascular Aspects in Glaucoma: From Pathogenesis to Therapeutic Approaches. *Int J Mol Sci*, 22.
- MUTHU KRISHNAN, V., DATTA GULNAR, P., VASUDEVA ANAND, R., VIJAYAKUMAR, C. & BALASUBRAMANIAN, G. 2018. Ocular and Systemic Risk Factors and Correlation with Glaucomatous Damage in Normal Tension Glaucoma. *Cureus*, 10, e2638.
- PAHLJINA, C., SARNY, S., HOEFLECHNER, L., FALB, T., SCHLIESSLEDER, G., LINDNER, M., IVASTINOVIC, D., MANSOURI, K. & LINDNER, E. 2022. Glaucoma Medication and Quality of Life after Phacoemulsification Combined with a Xen Gel Stent. *J Clin Med*, 11.
- PARK, H. L., HONG, K. E., SHIN, D. Y., JUNG, Y., KIM, E. K. & PARK, C. K. 2021. Microvasculature Recovery Detected Using Optical Coherence Tomography Angiography and the Rate of Visual Field Progression After Glaucoma Surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 62, 17.

- PARK, J. H., YOO, C., GIRARD, M. J. A., MARI, J. M. & KIM, Y. Y. 2018. Peripapillary Vessel Density in Glaucomatous Eyes: Comparison Between Pseudoexfoliation Glaucoma and Primary Open-angle Glaucoma. *J Glaucoma*, 27, 1009-1016.
- PENA, J. D., MELLO, P. A. & HERNANDEZ, M. R. 2000. Synthesis of elastic microfibrillar components fibrillin-1 and fibrillin-2 by human optic nerve head astrocytes in situ and in vitro. *Exp Eye Res*, 70, 589-601.
- RAO, V. P. & EPSTEIN, D. L. 2007. Rho GTPase/Rho kinase inhibition as a novel target for the treatment of glaucoma. *BioDrugs*, 21, 167-77.
- REBOLLEDA, G., PEREZ-SARRIEGUI, A., DE JUAN, V., ORTIZ-TOQUERO, S. & MUNOZ-NEGRETE, F. J. 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, 636-644.
- REITEMEYER, E., PAHLITZSCH, M., CORNELIUS, A., PILGER, D., WINTERHALTER, S. & MAIER, A. B. 2022. Stabilization of macular, peripapillary and papillary vascular parameters after XEN and trabeculectomy visualized by the optical coherence tomography angiography. *Sci Rep*, 12, 17251.
- ROLAND ROCHOLZ, P., MICHEL M. TEUSSINK, P., ROSA DOLZ-MARCO, M., PHD;, HOLZHEY, C., JAN F. DECHENT, P., TAFRESHI, A. & STEPHAN SCHULZ, P. SPECTRALIS Optical Coherence Tomography Angiography (OCTA): Principles and Clinical Applications. *Heidelberg-Engineering-Spectralis*.
- SATHYAMANGALAM, R. V., PAUL, P. G., GEORGE, R., BASKARAN, M., HEMAMALINI, A., MADAN, R. V., AUGUSTIAN, J., PREMA, R. & LINGAM, V. 2009. Determinants of glaucoma awareness and knowledge in urban Chennai. *Indian J Ophthalmol*, 57, 355-60.
- SCHNEIDER, C. A., RASBAND, W. S. & ELICEIRI, K. W. 2012. NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis. *Nat Methods*, 9, 671-5.
- SENA, D. F. & LINDSLEY, K. 2017. Neuroprotection for treatment of glaucoma in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 1, CD006539.
- SETHI, A., RASHIDISABET, H., HALLAK, J. A. & VAJARANANT, T. S. 2023. Which OCT parameters can best predict visual field progression in glaucoma? *Eye (Lond)*.
- SHIN, J. W., SUNG, K. R., UHM, K. B., JO, J., MOON, Y., SONG, M. K. & SONG, J. Y. 2017. Peripapillary Microvascular Improvement and Lamina Cribrosa Depth Reduction After Trabeculectomy in Primary Open-Angle Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 58, 5993-5999.
- SHOJI, T., KANNO, J., WEINREB, R. N., YOSHIKAWA, Y., MINE, I., ISHII, H., IBUKI, H. & SHINODA, K. 2022. OCT angiography measured changes in the foveal avascular zone area after glaucoma surgery. *Br J Ophthalmol*, 106, 80-86.
- SOMMER, A., TIELSCH, J. M., KATZ, J., QUIGLEY, H. A., GOTTSCH, J. D., JAVITT, J. & SINGH, K. 1991. Relationship between intraocular pressure and primary open angle glaucoma among white and black Americans. The Baltimore Eye Survey. *Arch Ophthalmol*, 109, 1090-5.
- SPECTRALIS:HEIDELBERG-ENGINEERING 2017. OCT Angiography Module User Manual.
- THAM, Y. C., LI, X., WONG, T. Y., QUIGLEY, H. A., AUNG, T. & CHENG, C. Y. 2014. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*, 121, 2081-90.
- TIELSCH, J. M., KATZ, J., SOMMER, A., QUIGLEY, H. A. & JAVITT, J. C. 1995. Hypertension, perfusion pressure, and primary open-angle glaucoma. A population-based assessment. *Arch Ophthalmol*, 113, 216-21.

- TSAI, C. C., CHEN, T. H., LIN, Y. S., WANG, Y. T., CHANG, W., HSU, K. Y., CHANG, Y. H., HSU, P. K., JHENG, D. Y., HUANG, K. Y., SUN, E. & HUANG, S. L. 2010. Ce³⁺:YAG double-clad crystal-fiber-based optical coherence tomography on fish cornea. *Opt Lett*, 35, 811-3.
- TSAO, Y. T., WU, W. C., CHEN, K. J., YEH, L. K., HWANG, Y. S., HSUEH, Y. J., CHEN, H. C. & CHENG, C. M. 2021. Analysis of aqueous humor total antioxidant capacity and its correlation with corneal endothelial health. *Bioeng Transl Med*, 6, e10199.
- VERA, V., GAGNE, S., MYERS, J. S. & AHMED, I. I. K. 2020. Surgical Approaches for Implanting Xen Gel Stent without Conjunctival Dissection. *Clin Ophthalmol*, 14, 2361-2371.
- WEINREB, R. N. 2008. Ocular blood flow in glaucoma. *Can J Ophthalmol*, 43, 281-3.
- WEINREB, R. N., AUNG, T. & MEDEIROS, F. A. 2014. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *JAMA*, 311, 1901-11.
- WORLD-HEALTH-ORGANIZATION 2022. Blindness and vision impairment.
- YANG, X., ZHAO, Y., ZHONG, Y. & DUAN, X. 2022. The efficacy of XEN gel stent implantation in glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol*, 22, 305.
- YARMOHAMMADI, A., ZANGWILL, L. M., DINIZ-FILHO, A., SUH, M. H., YOUSEFI, S., SAUNDERS, L. J., BELGHITH, A., MANALASTAS, P. I., MEDEIROS, F. A. & WEINREB, R. N. 2016. Relationship between Optical Coherence Tomography Angiography Vessel Density and Severity of Visual Field Loss in Glaucoma. *Ophthalmology*, 123, 2498-2508.
- ZEBOULON, P., LEVEQUE, P. M., BRASNU, E., ARAGNO, V., HAMARD, P., BAUDOUIN, C. & LABBE, A. 2017. Effect of Surgical Intraocular Pressure Lowering on Peripapillary and Macular Vessel Density in Glaucoma Patients: An Optical Coherence Tomography Angiography Study. *J Glaucoma*, 26, 466-472.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Emanuel Reitemeyer, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Angiografische Darstellung und binarisierte Auswertung makulärer und (peri)papillärer Vaskularisationsdichten nach filtrierender Glaukomoperation/ Angiographic depiction and binarized evaluation of macular and (peri)papillary vascular density after filtering glaucoma surgery“ 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.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen

Emanuel Valentin Reitemeyer hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Autoren: **Reitemeyer, E.**, Pahlitzsch, M., Cornelius, A., Pilger, D., Winterhalter, S., & Maier, A. B. Titel: "Stabilization of macular, peripapillary and papillary vascular parameters after XEN and trabeculectomy visualized by the optical coherence tomography angiography." Journal: *Scientific reports* Erscheinungsjahr: 2022

Beitrag im Einzelnen: In der oben aufgeführten Studie habe ich folgenden Beitrag geleistet:

- Erstellung der Fragestellung in Zusammenarbeit mit Milena Pahlitzsch
 - Durchführung und Koordinierung der prospektiven Kohortenstudie (dies beinhaltet die Rekrutierung, die Anamnese- und Datenerhebung, Verwaltung und Organisation der gesamten Rohdaten, die präoperative Untersuchung inklusive OCT(A) und in Teilen die postoperativen OCT(A) Untersuchungen.)
 - Einzeichnung und Erfassung der OCT(A) Bilder mit Hilfe Anna Cornelius, Robin Strothmann und Dirk Scharf.
 - Erarbeitung der ImageJ Methode und der gesamten Bildauswertung.
 - Statistische Ausarbeitung in Zusammenarbeit mit Anna-Karina Maier-Wenzel und Daniel Pilger.
 - Erstellung und Schreiben des Papers in Zusammenarbeit mit Anna-Karina Maier-Wenzel, mit Korrektur und Feedback von Milena Pahlitzsch und den oben genannten Co-Autor:innen.
- Folgende Abbildungen und Tabellen wurden von mir ganz alleine erstellt: Abbildung 1, 2. Gemeinsam erstellt wurden alle Tabellen mit Hilfe von Anna-Karina Maier-Wenzel. Abbildungen 3-5 wurden gemeinsam mit Anna-Karina Maier-Wenzel erstellt, hier erstellte ich die Beschriftung der Achsen und zeichnete die Signifikanzwerte ein.

Publikation 2: Autoren: Cornelius, A., Pilger, D., Riechardt, A., **Reitemeyer, E.**, Rübsam, A., Winterhalter, S., & Maier, A. B. Titel: "Macular, papillary and peripapillary perfusion densities measured with optical coherence tomography angiography in primary open angle glaucoma and pseudoexfoliation glaucoma". Journal: *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie* Erscheinungsjahr: 2022

Beitrag im Einzelnen: In der oben aufgeführten Studie habe ich folgenden Beitrag geleistet:


- Erarbeitung und Schulung bezüglich der ImageJ Methode zur Bildauswertung
- Mithilfe bei der Erstellung des Papers

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin



OPEN **Stabilization of macular, peripapillary and papillary vascular parameters after XEN and trabeculectomy visualized by the optical coherence tomography angiography**


Emanuel Reitemeyer, Milena Pahlitzsch, Anna Cornelius, Daniel Pilger, Sibylle Winterhalter & Anna-Karina B. Maier 

To analyze the effect of filtration in glaucoma surgery, XEN versus trabeculectomy, on the vessel area density (VAD) of the macular, papillary and peripapillary regions using optical coherence tomography angiography (OCT-A). This prospective cohort study analyzes the vascular architecture of 47 eyes of 45 patients after two different filtering surgery procedures (XEN stent and trabeculectomy (TE)) using the OCT-A. Participants who had an outsourced medical anti-glaucoma therapy received filtering surgery in a 2:1 (XEN: TE) ratio. The primary outcome measurements were changes in the VAD in various layers of retinal perfusion and the foveal avascular zone (FAZ). Both interventions achieved a significant postoperative reduction in IOP (XEN 17.6 ± 3.8 – 13.7 ± 3.8 mmHg; TE 21.2 ± 5.4 – 8.8 ± 2.6 mmHg). VAD values did not change significantly after filtering surgery. Comparing both procedures, a significantly higher VAD for patients treated with TE was seen for the superficial vessel complex (SVC) $375 \mu\text{m}$ and $750 \mu\text{m}$ ($p = 0.011$, $p = 0.017$), deep vessel complex (DVC) $375 \mu\text{m}$ ($p = 0.029$) and the optic disc ($p = 0.028$) after 6 months, while all other parameters did not differ significantly. In conclusion, VAD does not significantly improve after filtering surgery in preoperative moderately IOP elevated eyes. The IOP lowering effect of filtering surgery, however, can stabilize vascular parameters in all layers of perfusion.

Glaucoma is one of the leading causes of vision impairment and accounts for about 3.6 million of the 33.6 million adults, who are aged 50 and above, living with blindness in 2020¹. In addition to intraocular pressure (IOP)-dependent mechanisms, vascular mechanisms such as in the context of diabetes or arterial hypertension, play a role in the pathology of glaucoma and influence the course of the disease as observed in systematic reviews² or clinical studies like AGIS³. Aside from an elevation or change in IOP, Yarmohammadi et al.⁴ provide evidence that changes in retinal vessels might also be relevant and have even been detected prior to visual field damage.

A new approach to investigate the effects of vascular dysregulation and their relations is the analysis of ocular perfusion using the optical coherence tomography angiography (OCT-A). The analysis of microvasculature changes might be a useful biomarker for detecting vascular insufficiency—known to play a key role in glaucomatous changes of the eye^{2,3,5,6}. Additionally, monitoring the vessel architecture might be a major factor in the decision-making of surgical glaucoma therapy. In previous studies using this new approach, patients diagnosed with glaucoma, have been associated with a lower vessel area density (VAD) compared to healthy persons^{7–9}.

The reduction of IOP by medical treatment or by surgical intervention is currently the only effective known modality to prevent further optic disc damage^{10,11}. Filtering surgeries show the strongest effect of IOP lowering interventions¹², with trabeculectomy (TE) still being the standard surgical therapy. In recent years, however, new glaucoma devices have evolved, for example the XEN stent (Allergan Inc., CA, USA). The subconjunctival

Department of Ophthalmology, Campus Virchow - Klinikum, Charité—Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt- Universität Zu Berlin and Berlin Institute of Health, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany. email: anna-karina.maier@charite.de

filtration via XEN stent shows good IOP lowering effects with a better safety profile^{13–17}. Although first studies showed a better IOP lowering effect by trabeculectomy compared to XEN stent, it proved a higher risk for postoperative hypotony^{18–20}.

The effect of IOP lowering by trabeculectomy on the VAD by OCT-A show controversial findings regarding the influence of IOP-lowering surgery on the retinal and (peri) papillary perfusion. While some studies show an increase in optic disc perfusion²¹ or peripapillary perfusion^{22–24}, other studies do not^{25,26}.

Because of differences of the IOP lowering effect in the early and later postoperative period between the filtering procedures—trabeculectomy and XEN stent—and its possible effects on the vessel area density, we investigated changes in VAD in the macular, peripapillary and papillary layers in glaucomatous eyes after IOP lowering by trabeculectomy and by XEN stent using OCT-A.

Patients and methods

Study setting. In this prospective, comparative, outcome study, we included eyes from patients that underwent filtering glaucoma surgery. This included either minimally invasive glaucoma surgery (MIGS) representative XEN stent implantation or standard trabeculectomy at the Department of Ophthalmology, Charité—Universitätsmedizin Berlin. Patients were recruited and their data recorded from 08/2018 to 06/2021. This trial was approved by the ethics committee, Charité—Universitätsmedizin Berlin, EA4/168/17. This study adhered to the ethical standards of the Declaration of Helsinki. All patients involved in this study provided written, informed consent for participation in the study.

Trial population. Patients were eligible if they were at least 18 years of age and had a diagnosed form of glaucoma including open-angle glaucoma (primary and pseudoexfoliative glaucoma), pigmentary glaucoma, normal tension glaucoma and angle-closure glaucoma. The key indication for patients to undergo surgery was the progression of glaucomatous damage of the optic disc, despite maximum and outsourced anti-glaucomatous medical treatment or an individually assessed intraocular pressure that would be associated with a predicted damage of the optic disc or visual field. Key exclusion criteria were glaucoma patients who received a different treatment, patients with difficult admissions findings like extreme myopia, cataract, uveitis, a lack of compliance or unusable preoperative OCT-A pictures.

After surgery follow-ups were scheduled as follows: 3 days, 6 weeks, 3 months and 6–12 months (average 7.3 ± 2.3 months). The following parameters were collected on any follow-up appointment: blood pressure, pulse rate, number of anti-glaucomatous medication, IOP (using Goldmann-applanation-tonometry), BCVA and OCT (-A) images via device examination on the eye that underwent surgery. Additionally, any complications and additional treatments associated with the surgery were recorded.

Patients received surgical treatment, XEN stent implantation or trabeculectomy according to the recommendation by the European Glaucoma Society. Stage of glaucoma, IOP before treatment, age and life expectancy, rate of progression and presence of risk factors for progression were used for defining the individual target pressure.

Primary and secondary outcomes. The primary outcome was a composition of changes in the VAD in the macula, the optic disc and the peripapillary regions. In addition to the VAD, changes in the retinal nerve fiber layer (RNFL) and of the foveal avascular zone (FAZ) were also seen as primary outcomes. Secondary outcomes were changes in IOP, changes in sight, and changes in number of anti-glaucoma medication.

Primary outcome measurements. To record both the OCT and the OCT-A images, the Heidelberg Engineering Spectralis (Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Germany) was used. It primarily detects intravascular motion of corpuscular blood components and hence, indirectly allows for a depiction of intraocular vessels.

Most images were aimed to be taken in a 15×15 window and the image quality range was set between 20 and 50.

Vessel area density. All calculations regarding the VAD were done with the ImageJ software program (publicly available and provided by the National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA)²⁷.

1. OCT-A images were imported into ImageJ²⁷ and converted into 8bit images.
2. The margins for the optic disc were determined using the scales set outside the en-face image. The scales have been determined prior the import using the associated OCT b-scans. The optic disc was defined anatomically by the absence of the bruch membrane.
3. The total area of the optic disc was circled using the oval selection tool and its area calculated and measured as the total pixel count (TPC).
4. The image was then binarized using the Niblack's method^{21,28} with a threshold set to 255. The obtained black and white were also measured for their area as the white pixel count (WPC) value. The WPC was divided by the TPC. The number deducted from the results therefore gave a percentage area of white particles (i.e. vessels)/VAD.
5. The VAD value was calculated for the following regions:
6. Macular, optic disc, peripapillary superficial vascular complex (SVC), peripapillary deep vascular complex (DVC), peripapillary choriocapillary layer (CCL), peripapillary chorioideal layer (CL).
7. The peripapillary regions were defined as the circular region around the optic disc with a distance of 375 μm and/or 750 μm to the optic disc. Some OCT-A images were not suitable for a 750 μm analysis because of artifacts or a lack of appropriate size.

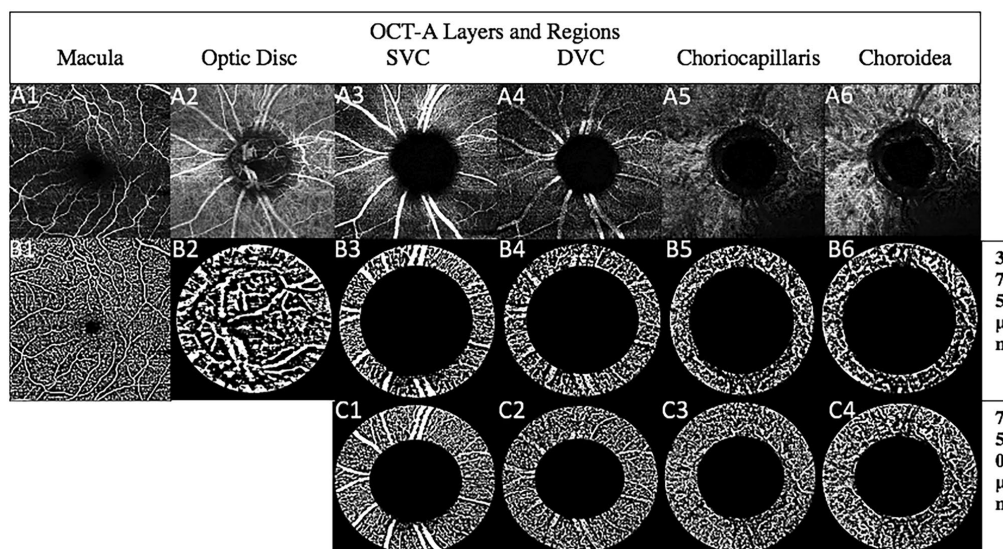


Figure 1. Shows examples of OCT-A en-face images. A(1–6)=Original OCT-A macular A1, optic disc A2 and peripapillary layer including SVC A3, DVC A4, CCL A5 and CL A6. B(1–6)= equivalent binarized OCT-A images of the original images (B3–6, 375 µm peripapillary circle and C1–4, 750 µm peripapillary circle).

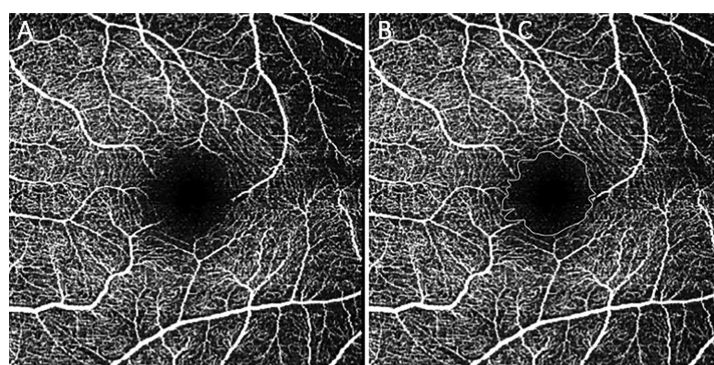


Figure 2. OCT-A images of the macula with the FAZ in the center showing the original (A) and the traced FAZ (B).

Figure 1 offers a visualization of a complete set of OCT-A images per patient per examination date.

Foveal avascular zone. All measurements regarding the FAZ were done using the tracing tool on the Heidelberg Engineering Spectralis device on the original images. The avascular zone was defined as the zone in which no white pixel signal was detected. To minimize the bias and examiners subjective tracing method, each FAZ was drawn by two experienced conductors (ER, AC) separately.

An exemplary FAZ tracing is shown in Fig. 2.

Retinal nerve fiber layer (RNFL). The RNFL values were obtained for the peripapillary region and defined as the area between the internal limiting membrane and the ganglion cell layer. The RNFL values were divided into the following sections: superior, inferior, nasal, temporal and average.

Clinical parameters	XEN stent	TE	p-value
Number of patients	32	13	
Number of eyes	34	13	
Female sex in %	68	39	0.086 ^a
Mean age in years (±SD)	74 ± 12	66 ± 18	0.198 ^b
Pseudophakic IOL—in %	76	77	0.947 ^a
Diabetes mellitus—in %	9	0	0.268 ^a
Arterial hypertension—in %	47	39	0.596 ^a
RRsystolic in mmHg (±SD)	141 ± 25	135 ± 2	0.526 ^c
RRdiastolic in mmHg (±SD)	85 ± 12	80 ± 7	0.088 ^b
MAP in mmHg (±SD) ^d	104 ± 15	98 ± 10	0.319 ^b
Pulse in n/min (±SD)	72 ± 8	71 ± 8	0.639 ^c
Anti-glaucoma eye drops—no. (±SD)	3.2 ± 1.0	2.8 ± 1.5	0.420 ^b

Table 1. Clinical characteristics of the patients at baseline. *IOL* intraocular lens, *RR* Riva-Rocci blood pressure, *MAP* mean arterial pressure. ^aThe mean arterial pressure is the diastolic pressure added to one third of the difference between systolic and diastolic pressure in mmHg. ^bChi-Quadrat test. ^cMann-Whitney *U* test. ^d*t* test.

Retinal thickness. The retinal thickness values were obtained for the macular region. The retinal thickness values were divided into the following sections: superior, inferior, nasal, temporal and average.

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 VAD SVC 32.97% ± 1.11% based on the available data of our study group using ImageJ²⁷ analysis and a distribution of 2:1²⁸. At a power of 80% and an alpha level of 5%, we estimated that a group size of 36 patients would allow detecting a difference of 1.0% VAD. Descriptive statistics were expressed as mean ± standard deviation (SD). Normality was tested for all outcome measures with the Shapiro-Wilk test and the appropriate statistical test was used. A correlation analysis between RNFL thickness, mean deviation, vascular risk factors and VAD; as well as reduction in intraocular pressure and changes in VAD; was performed using the Spearman and Pearson test. Differences were considered statistically significant when p-values were less than 0.05.

Results

Of 60 patients initially assessed for eligibility, a total of 13 TE patients and 32 XEN stent patients were enrolled in the study. Eight patients had to be excluded because of lost of follow-up, two patients because of poor image quality, one patient because of XEN stent removal within the first month, and four patients because of a secondary glaucoma due to a diagnosed uveitis.

Images had to be excluded or could not be analyzed for further analysis when image quality was too poor (below a signal strength index of 18) or if a patient missed the OCT-A imaging. Furthermore, the last follow-up appointment was extended to 6–12 months after filtering surgery because of the COVID-19 pandemic. In total, data of 13 eyes of 13 TE patients and 34 eyes of 32 XEN stent patients were included because they reached the last scheduled follow-up.

Baseline characteristics of both treatment groups are demonstrated by Table 1. There were no significant differences between the two treatment groups regarding demographic characteristics and cardiovascular parameters ($p > 0.05$).

Table 2 summarizes the clinical characteristics and diagnostic measurements of each group. There were no significant differences between the two groups regarding visual acuity, perimetrical mean deviation, RNFL or cup-to-disc ratio (CDR). However, the initial intraocular pressure was significantly lower in eyes receiving XEN stent surgery 17.6 ± 3.8 mmHg than TE 21.2 ± 5.4 mmHg ($p = 0.013$).

Table 3 shows the angiographic parameters. Angiographic parameters for the macular and optic disc region did not differ significantly between the two groups. In the peripapillary region, the only statistically significant difference was measured for the CL in both the 375 μm (36 ± 4% versus 40 ± 5%, $p = 0.013$) and 750 μm diameter (36 ± 3% versus 38 ± 3%, $p = 0.028$) with lower VAD values for the patients that received a XEN stent.

Figures 3, 4, 5 show the course of the analyzed parameters over time. IOP and number of glaucoma medication decreased significantly for both treatment groups (XEN: $p < 0.001$, $p < 0.001$, TE: $p = 0.001$, $p = 0.002$) after more than 6 months compared to preoperative values (Fig. 3). Patients receiving a XEN stent had significantly higher IOP values post 6 weeks: $p = 0.022$, post 3 months: $p < 0.001$, post > 6 months: $p < 0.001$ (Fig. 3).

Analysis of the macular parameters showed no significant differences over time for both treatment groups (Fig. 4), but there was a significant difference between the two groups with a statistically significant higher macular VAD for patients receiving a TE treatment after 6 months ($p = 0.008$) (Fig. 4). Additionally, TE treated patients showed a significantly higher retinal thickness 3 days after surgery ($p = 0.018$), but also a significant

Parameters	XEN stent	TE	p-value
Visus in LogMAR (\pm SD)	0.27 \pm 0.28	0.24 \pm 0.30	0.745 ^b
IOP in mmHg (\pm SD)	17.6 \pm 3.8	21.2 \pm 5.4	0.013^c
VF MD in dB (\pm SD)	12.8 \pm 6.6	9.4 \pm 6.0	0.135 ^c
CDR (\pm SD)	0.8 \pm 0.2	0.8 \pm 0.1	0.230 ^b
RNFL thickness in μm (\pmSD)			
Average	63.3 \pm 20.6	67.9 \pm 14.8	0.474 ^c
Superior	69.4 \pm 25.5	83.1 \pm 33.4	0.138 ^c
Inferior	76.3 \pm 30.9	79.9 \pm 25.4	0.712 ^c
Temporal	54.8 \pm 19.7	58.2 \pm 11.9	0.475 ^c
Nasal	53.9 \pm 20.4	51.4 \pm 14.1	0.688 ^c
SSI	23.7 \pm 5.6	24.9 \pm 6.3	0.399 ^b
Retinal thickness in μm (\pmSD)			
Average	314.7 \pm 40.0	308.9 \pm 29.0	0.644 ^c
Superior	314.8 \pm 34.0	314.9 \pm 27.5	0.991 ^c
Inferior	313.1 \pm 49.9	311.7 \pm 27.3	0.925 ^c
Temporal	304.0 \pm 35.9	306.4 \pm 20.5	0.826 ^c
Nasal	326.0 \pm 48.0	317.7 \pm 31.1	0.568 ^c
SSI	30.1 \pm 4.0	27.8 \pm 4.3	0.093 ^c

Table 2. Diagnostic measurements. Significant values are in bold. Differences between the groups are shown as mean \pm standard deviation. *IOP* intraocular pressure, *VF MD* visual field mean deviation, *RNFL* Retinal nerve fiber layer thickness, *CDR* cup-to-disc-ratio, *pf* parafoveal, *SSI* signal strength index. ^aChi-Quadrat test. ^bMann-Whitney *U* test. ^c*t* test.

OCT-A parameters	XEN stent	TE	p-value
Macular OCT-A			
FAZ in mm ²	0.57 \pm 0.29	0.59 \pm 0.30	0.781 ^b
VAD in %	29.0 \pm 2.2	30.3 \pm 3.6	0.163 ^c
SSI	30.5 \pm 3.7	30.7 \pm 4.3	0.918 ^c
Optic disc OCT-A			
VAD in %	36.3 \pm 1.7	37.1 \pm 2.4	0.206 ^c
Peripapillary OCT-A			
VAD SVC 375 μ m in %	37.0 \pm 6.3	40.1 \pm 5.5	0.123 ^c
VAD DVC 375 μ m in %	33.5 \pm 3.0	35.0 \pm 2.6	0.117 ^c
VAD CCL 375 μ m in %	34.0 \pm 4.6	37.3 \pm 5.4	0.050 ^c
VAD CL 375 μ m in %	36.0 \pm 4.3	39.7 \pm 4.7	0.013^c
VAD SVC 750 μ m in %	36.1 \pm 5.3	38.8 \pm 5.5	0.157 ^c
VAD DVC 750 μ m in %	31.7 \pm 2.5	32.6 \pm 2.1	0.267 ^c
VAD CCL 750 μ m in %	33.9 \pm 3.1	35.5 \pm 4.1	0.178 ^c
VAD CL 750 μ m in %	35.7 \pm 3.0	38.1 \pm 2.6	0.028^c
SSI	31.1 \pm 3.7	30.1 \pm 2.6	0.444 ^c

Table 3. OCT-Angiography parameters. Significant values are in bold. Differences between the groups are shown as mean \pm standard deviation. *FAZ* foveal avascular zone, *VAD* vessel area density, *SSI* Signal Strength Index, *SVC* superficial vascular complex, *DVC* deep vascular complex, *CCL* choriocapillaris layer, *CL* chorioideal layer, 375 μ m radius around optic disc, 750 μ m radius around optic disc. ^aChi-Quadrat test. ^bMann-Whitney *U* test. ^c*t* test.

better image quality ($p = 0.028$) compared to XEN treated patients. There were no further statistically significant differences regarding the parameters of the macula (Fig. 4).

Analyzing the peripapillary and optic disc area, RNFL decreased ($p = 0.013$) and VAD of CCL 375 μ m increased ($p = 0.012$) significantly over time for eyes treated with XEN stent while all other parameters (peri-papillary) showed no significant differences over time for both treatment groups (Fig. 5). Comparing both treatment groups, patients treated with TE showed significantly higher results in VAD of SVC 375 μ m and 750 μ m ($p = 0.011$, $p = 0.017$), in VAD DVC 375 μ m ($p = 0.029$) and optic disc VAD ($p = 0.028$) after 6 months while all other peripapillary parameters did not differ significantly between the groups (Fig. 5).

The Spearman and Pearson correlation analysis (Table 4) were used to examine the correlations between OCT-A parameters and the structural parameter RNFL and the functional visual field mean deviation (MD).

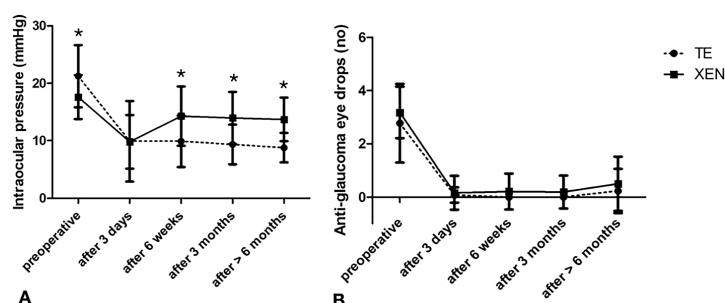


Figure 3. Change in (A) intraocular pressure (in mmHg) and (B) number of anti-glaucoma eye drops for the follow-up intervals. *marked significant differences between both treatment groups.

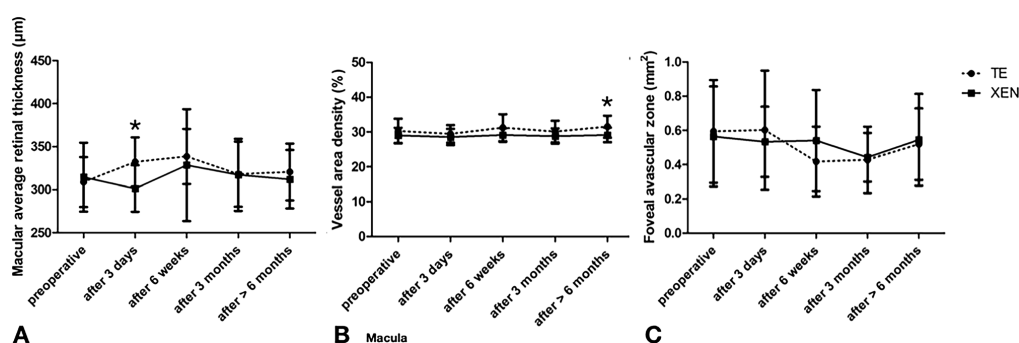


Figure 4. Change in (A) average retinal thickness (in μm), (B) macular vessel area density (in percentage) and (C) foveal avascular zone (in mm^2) for the follow-up intervals. *marked significant differences between both treatment groups.

Regarding the preoperative data, MD and average RNFL both showed significant correlation for the macular VAD ($r = -0.573$, $p < 0.001$, $r = 0.329$, $p = 0.031$ respectively) and the superficial vessel complex VAD ($r = -0.634$, $p < 0.001$, $r = 0.415$, $p = 0.004$ respectively). MD additionally showed significant correlation to the optic disc VAD ($r = -0.326$, $p = 0.043$) and the DVC VAD ($r = -0.402$, $p = 0.011$).

After 6 months, a similar pattern of statistically significant correlation can be observed. MD and average RNFL both showed significant correlation for the macular VAD ($r = -0.667$, $p < 0.001$, $r = 0.498$, $p = 0.001$ respectively) and the SVC VAD ($r = -0.642$, $p < 0.001$, $r = 0.550$, $p < 0.001$ respectively). MD additionally showed significant correlation to the optic disc VAD ($r = -0.577$, $p < 0.001$) and the DVC VAD ($r = -0.460$, $p = 0.003$) and average RNFL to the CCL ($r = -0.372$, $p = 0.007$) and the CL ($r = -0.309$, $p = 0.034$).

Further analysis was carried out using Spearman and Pearson to correlate reduction of IOP with change in VAD. All vessel complexes did not significantly correlate to the change in IOP as represented by Table 5.

Post-surgery complications. Post-surgery 18 of 34 XEN stent eyes (53%) and 1 of 13 TE eyes (8%) received a bleb needling. 3 of 34 XEN stent eyes (9%) and 1 of 13 TE eyes (8%) were diagnosed with postoperative hypotony (< 6 mmHg).

Discussion

IOP-lowering filtering surgery (either XEN stent or TE) did not significantly change the vascular parameters of the papillary, peripapillary and macular region in preoperative moderately IOP elevated eyes. Comparing both treatments, TE treated patients showed minimally significant higher results in VAD (SVC, DVC and optic disc) than the XEN stent group after 6 months.

Both filtering surgeries, XEN stent and TE, reduce the IOP significantly^{12,14–17}. Similar to previous findings, the decrease in number of anti-glaucoma eye drops was comparable between both procedures, but the IOP-lowering effect was stronger in the TE group than in the XEN stent group^{14–17}.

To our knowledge, this is the first report that analyzed VAD comprehensively by exploring the SVC, DVC, CL, CCL and optic disc layer in filtering glaucoma surgery and thus advances glaucoma therapy concepts. Analyzing the influence of IOP lowering on the microvasculature, we found no significant changes in VAD over

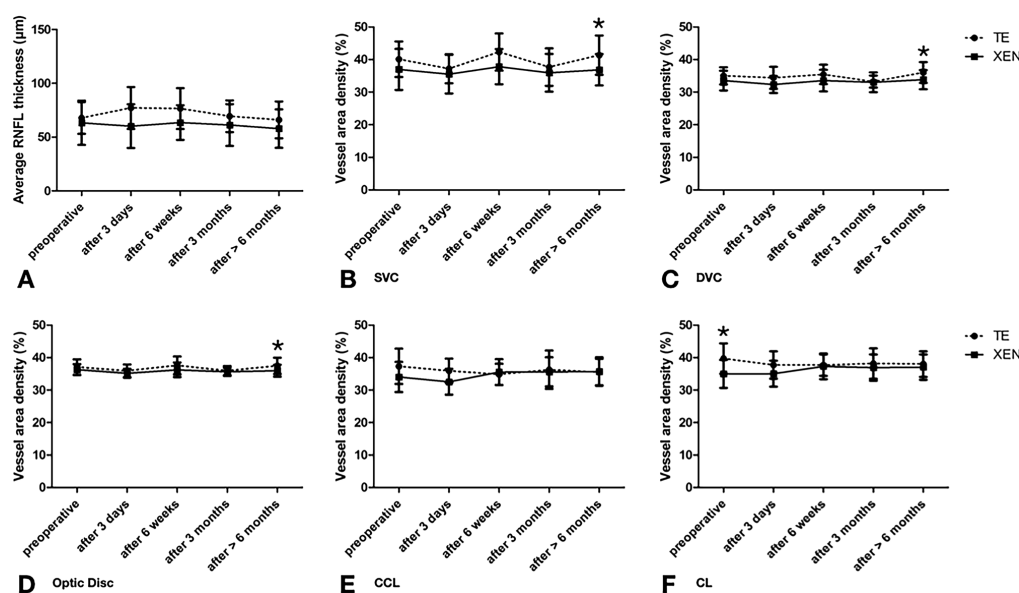


Figure 5. Change in (A) average RNFL thickness (in μm), (B) SVC superficial vascular complex (in percentage), (C) DVC deep vascular complex (in percentage), (D) optic disc (in percentage), (E) CCL choriocapillaris layer (in percentage) and (F) CL chorioideal layer (in percentage) for the follow-up intervals. *marked significant differences between both treatment groups.

Clinical parameters	Macular VAD	FAZ	Optic disc VAD	SVC VAD	DVC VAD	CCL VAD	CL VAD
Preoperative							
MD	-0.573	0.189	-0.326	-0.634	-0.402	-0.001	-0.016
	$p < 0.001^b$	$p = 0.277^a$	$p = 0.043^b$	$p < 0.001^b$	$p = 0.011^b$	$p = 0.995^b$	$p = 0.923^b$
RNFL	0.329	0.076	0.008	0.415	-0.099	-0.266	-0.220
	$p = 0.031^b$	$p = 0.627^a$	$p = 0.956^b$	$p = 0.004^b$	$p = 0.514^b$	$p = 0.074^b$	$p = 0.142^b$
After > 6 months							
MD	-0.667	0.237	-0.577	-0.642	-0.460	0.115	0.160
	$p < 0.001^b$	$p = 0.191^b$	$p < 0.001^b$	$p < 0.001^b$	$p = 0.003^b$	$p = 0.485^b$	$p = 0.924^b$
RNFL	0.498	-0.039	0.550	0.550	0.258	-0.418	-0.309
	$p = 0.001^b$	$p = 0.809^b$	$p < 0.001^b$	$p < 0.001^b$	$p = 0.080^b$	$p = 0.003^b$	$p = 0.034^b$

Table 4. Correlation analysis. Significant values are in bold. MD mean deviation, RNFL retinal nerve fiber layer thickness, VAD vessel area density, FAZ foveal avascular zone, SVC superficial vessel complex, DVC deep vascular complex, CCL choriocapillaris layer, CL Chorioideal layer. ^aSpearman. ^bPearson. All values are shown as correlation coefficient and p value.

Clinical parameters	Macular VAD after > 6 months—macular VAD preoperative	FAZ after > 6 months—FAZ preoperative	Optic disc VAD after > 6 months—optic disc VAD preoperative	SVC VAD after > 6 months—SVC VAD preoperative
IOP after > 6 months—IOP preoperative	-0.235	0.282	-0.184	-0.131
	$p = 0.145^b$	$p = 0.078^a$	$p = 0.216^b$	$p = 0.384^b$

Table 5. Correlation analysis. VAD vessel area density, FAZ foveal avascular zone, SVC superficial vessel complex. ^aSpearman. ^bPearson.

time in all regions of perfusion—except for the CCL layer in XEN stent patients. Comparable to these results, Zéboulon et al.²⁹ did not detect any changes in the VAD of the superficial peripapillary layer 1 month after TE. With similar results 6 months post-surgery, Lommatzsch et al.²⁵ also did not detect changes in the papillary and peripapillary layer. However, a significant increase in VAD of the peripapillary layer following 3 months after TE surgery was reported by Shin et al.²³, In et al.²⁴ and Miraftebi et al.³⁰. Kim et al.²¹ could detect papillary VAD increase 3 months following TE but not in the peripapillary layer.

Considering these irregular post-surgery follow-up intervals found in current literature, we deduced that the time period selected to detect changes in VAD could be crucial because of influential factors like post-surgery inflammation (for example anterior chamber reaction or corneal edema) that might influence image quality. For example, we assume that the significantly lower retinal thickness observed 3 days after XEN ($p=0.018$) compared to TE treated patients, is due to the significantly worse image quality ($p=0.028$) during that period. For our study, we tried to include all intervals that seemed significant for the investigation but as aforementioned, we could not detect significant changes or specific trends in VAD at any follow-up interval.

Regarding the FAZ results, Shoji et al.³¹ and Park et al.³² were able to detect a significant change and reduction 3 months after glaucoma surgery, whereas we could not. This might be linked to a lack of accuracy of our method. Shoji et al.³¹ used the same OCT-A but different external software programs on their study that allowed for magnified view and specific color coding making the tracing potentially more appropriate to detect changes in the FAZ. On the other hand, our results of the lack of change in FAZ match to our results of VAD. In contrast to In et al.²⁴, who found a significantly increased VAD after TE treatment, and Park et al.³², who showed an increase in VAD in the optic disc and a decrease of FAZ after glaucoma surgery, our patients had a preoperative, moderately IOP elevated glaucoma (about 20 mmHg). The IOP amplitude was significantly lower compared to their study where the IOP amplitude was high and IOP preoperatively was poorly regulated (about 30 mmHg)²⁴. It is possible, that the effect of IOP reduction in preoperative moderately IOP controlled glaucoma, might not be as influential to changes in the VAD. This is additionally supported by our correlation analysis where none of the vessel complexes significantly correlate to changes in IOP. The influence of higher pre-surgery baseline IOP values has been discussed before and it is speculated that the “lower pressure range autoregulation can compensate the changes” in the VAD adequately as stated by Lommatzsch et al.²⁵. Another potential influence might be initial severity of glaucoma as measured by, for example, the visual field MD. Miraftebi et al.³⁰, who had patients with slightly more pronounced visual field loss as obtained from the higher baseline MD values, observed a significant increase in VAD after TE. It could be argued again that severity of glaucoma might influence the vascular architecture.

Kim et al.²¹ linked their improved diagnostic outcome of the vascular parameters more to the reduction of lamina cribrosa depth (LCD) rather than to the IOP reduction. Changes in LCD were not analyzed in this study.

Filtrating glaucoma surgery has become more varied in recent years and, as aforementioned, offers the best IOP lowering alternative. The XEN stent has a lower IOP lowering effect than the TE treatment. In addition, we find a slight decrease of the RNFL after 6 months for the XEN group. No significant increase in VAD could be detected, but VAD also did not decrease. This lets us deduct or at least assume that aside from lowering IOP, filtrating surgery might also stabilize vasculature architecture in glaucoma-affected eyes. In comparing the two procedures with one another, TE treated eyes showed significantly higher VAD values in the SVC, DVC and the optic disc after 6 months. These better results, and the more effective IOP reduction after TE treatment, could point out that a long-term sufficiently lowered IOP could potentially better stabilize the RNFL and VAD. The positive influence of the type of glaucoma surgery on VAD is probably a further reason aside from higher preoperative IOP levels for significant VAD differences after filtrating surgery as reported by In et al.²⁴ and Park et al.³², where the majority of patients received trabeculectomy and only a small fraction different shunt implantation.

On the other hand, the preoperative RNFL was also higher in the TE group than in the XEN group without a significant difference. To get more information about the long-term effects after filtrating surgery, longer follow-up periods would be necessary.

Early hypotony, occurring in four patients in this study, also showed no significant influence on the VAD in the overall course.

Though analysis of VAD might not have been as indicative for detection of change in post-surgery vasculature architecture, our correlation analysis showed a significant correlation between the extent of glaucomatous damage, given in functional parameters, and VAD. More specifically, MD and RNFL significantly correlated with several layers of perfusion before and after surgery. Our findings go along with previous propositions made by Yarmohammadi et al.^{4,33} where the extent of glaucomatous damage could be associated to the microvascularization. OCT-A, in itself, might therefore be helpful in complementing and offering a wider range of glaucomatous damage. Specifically, through detection of early changes in microvascularization that could possibly be seen prior to irreversible RNFL or visual field loss. These changes, along with classical parameters like IOP, could offer an enhancement in the current management and potential screening of glaucoma patients.

The results of this study are assessable to a certain extent. Vascular systemic diseases such as diabetes and high blood pressure need be excluded in future studies. On the other hand, these comorbidities are very common in glaucoma patients too. Thus we show real life data after glaucoma surgery. Intra-statistical analysis of patients, as also performed in our study, allows a reduction in that bias compared to inter-statistical analysis. The influence and impact of image quality on the results should also be considered as it is known that this can significantly influence the results²⁴. We have tried to minimize chance of influencing by setting a minimum to the signal strength index (not below 20). Czako et al.³⁴ indicate that the repeatability of OCTA parameters increased along with increasing image quality. Additionally, we also did not find a significant difference in image quality between the two groups expect of 3 days after surgery as discussed before. The sample size of the study might also influence the statistical significance of the results. Due to the number of patients and the ratio of TE to XEN patients, it should be pointed out that a lack of statistically significant difference does not directly imply that both

treatment groups are the same or similar in terms of the results. In addition, analysis and anatomical definition of perfusion layer slightly varies depending on the OCT-A device used and is therefore defined differently in other studies. A more standardized definition and classification of perfusion layer is necessary in the future, ideally with a standardized method for VAD analysis. However, we find significant correlations comparable to results in current literature.

Conclusion

The current study situation regarding microvasculature after filtering surgery remains ambivalent. Our study's findings can imply that VAD does not significantly improve after filtering surgery in preoperative moderately IOP elevated eyes, but IOP lowering by filtering surgery could potentially stabilize the vascular architecture. VAD seems to correlate with the extent of glaucomatous damage, which could have potential in diagnosing and caring for glaucoma patients. Future studies should have a more standardized approach to evaluate VAD and perfusion layers so that findings are more comparable.

Data availability

We have full access to all the data in the study and take responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Received: 30 March 2022; Accepted: 10 October 2022

Published online: 14 October 2022

References

1. GBD 2019 Blindness and Vision Impairment Collaborators; Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob Health* **9**: e144–e160. (2021)
2. Grzybowski, A., Och, M., Kanclerz, P., Leffler, C. & Moraes, C. G. Primary open angle glaucoma and vascular risk factors: A review of population based studies from 1990 to 2019. *J. Clin. Med.* **9**, 761 (2020).
3. AGIS Investigators. The advanced glaucoma intervention study (AGIS): 12. Baseline risk factors for sustained loss of visual field and visual acuity in patients with advanced glaucoma. *Am. J. Ophthalmol.* **134**, 499–512 (2002).
4. Yarmohammadi, A. *et al.* Peripapillary and macular vessel density in patients with glaucoma and single-hemifield visual field defect. *Ophthalmology* **124**, 709–719 (2017).
5. Bekkers, A. *et al.* Microvascular damage assessed by optical coherence tomography angiography for glaucoma diagnosis: A systematic review of the most discriminative regions. *Acta Ophthalmol.* **98**, 537–558 (2020).
6. Abegão Pinto, L. *et al.* Ocular blood flow in glaucoma—The Leuven eye study. *Acta Ophthalmol.* **94**, 592–598 (2016).
7. Yip, V. C. H. *et al.* Optical coherence tomography angiography of optic disc and macula vessel density in glaucoma and healthy eyes. *J. Glaucoma* **28**, 80–87 (2019).
8. Richter, G. M. *et al.* Diagnostic performance of macular versus peripapillary vessel parameters by optical coherence tomography angiography for glaucoma. *Transl. Vis. Sci. Technol.* **7**, 21 (2018).
9. Kromer, R., Glusa, P., Framme, C., Pielon, A. & Junker, B. Optical coherence tomography angiography analysis of macular flow density in glaucoma. *Acta Ophthalmol.* **97**, e199–e206 (2018).
10. Leske, M. C., Heijl, A., Hyman, L. & Bengtsson, B. Early manifest glaucoma trial: Design and baseline data. *Ophthalmology* **106**, 2144–2153 (1999).
11. Kass, M. A. *et al.* The ocular hypertension treatment study: A randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch. Ophthalmol.* **120**, 701–713 (2002).
12. Feiner, L. & Piltz-Seymour, J. R. collaborative initial glaucoma treatment study. Collaborative initial glaucoma treatment study: A summary of results to date. *Curr. Opin. Ophthalmol.* **14**, 106–111 (2003).
13. Eriчев, V. P., Abdullaeva, E. H. & Mazurova, U. V. Chastota i kharakter intra- i rannikh posleoperatsionnykh oslozhenii posle antiglaukomnykh operatsii (Russian). [Frequency and nature of intraoperative and early postoperative complications after glaucoma surgeries]. *Vestn. Oftalmol.* **137**, 54–59 (2021).
14. Schargus, M. *et al.* Outcome of a single XEN microstent implant for glaucoma patients with different types of glaucoma. *BMC Ophthalmol.* **20**, 490 (2020).
15. Marcos Parra, M. T., Salinas López, J. A., López Grau, N. S., Ceausescu, A. M. & Pérez Santonja, J. J. XEN implant device versus trabeculectomy, either alone or in combination with phacoemulsification, in open-angle glaucoma patients. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* **257**, 1741–1750 (2019).
16. Reitsamer, H. *et al.* Apex study group. Two-year results of a multicenter study of the ab interno gelatin implant in medically uncontrolled primary open-angle glaucoma. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* **257**, 983–996 (2019).
17. Wanichwecharungruang, B. & Ratprasatporn, N. 24-month outcomes of XEN45 gel implant versus trabeculectomy in primary glaucoma. *PLoS ONE* **16**, e0256362 (2021).
18. Schwenn, O., Kersten, I., Dick, H. B., Müller, H. & Pfeiffer, N. Effects of early postfiltration ocular hypotony on visual acuity, long-term intraocular pressure control and posterior segment morphology. *J. Glaucoma* **10**, 85–88 (2001).
19. Chihara, E. & Chihara, T. Ocular hypotension and epiretinal membrane as risk factors for visual deterioration following glaucoma filtering surgery. *J. Glaucoma* **30**, 515–525 (2021).
20. Craven, E. R. *et al.* Reoperation rates and disease costs for primary open-angle glaucoma patients in the US treated with incisional glaucoma surgery. *Ophthalmol. Glaucoma* **S2589–4196**, 00246–00255 (2021).
21. Kim, J. A., Kim, T. W., Lee, E. J., Girard, M. J. A. & Mari, J. M. Microvascular changes in peripapillary and optic nerve head tissues after trabeculectomy in primary open-angle glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **59**, 4614–4621 (2018).
22. Holló, G. Influence of large intraocular pressure reduction on peripapillary OCT vessel density in ocular hypertensive and glaucoma eyes. *J. Glaucoma* **26**, e7–e10 (2017).
23. Shin, J. W. *et al.* Peripapillary microvascular improvement and lamina cribrosa depth reduction after trabeculectomy in primary open-angle glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **58**, 5993–5999 (2017).
24. In, J. H., Lee, S. Y., Cho, S. H. & Hong, Y. J. Peripapillary vessel density reversal after trabeculectomy in glaucoma. *J. Ophthalmol.* **2018**, 8909714 (2018).
25. Lommatzsch, C., Rothaus, K., Koch, J. M., Heinz, C. & Grisanti, S. Retinal perfusion 6 months after trabeculectomy as measured by optical coherence tomography angiography. *Int. Ophthalmol.* **39**, 2583–2594 (2019).

26. Raghu, N., Pandav, S. S., Kaushik, S., Ichhujani, P. & Gupta, A. Effect of trabeculectomy on RNFL thickness and optic disc parameters using optical coherence tomography. *Eye* **26**, 1131–1137 (2012).
27. Schneider, C. A., Rasband, W. S. & Eliceiri, K. W. NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis. *Nat. Methods* **9**, 671–675 (2012).
28. Cornelius, A. *et al.* 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.* <https://doi.org/10.1007/s00417-021-05321-x> (2021).
29. Zéboulon, P. *et al.* Effect of surgical intraocular pressure lowering on peripapillary and macular vessel density in glaucoma patients: An optical coherence tomography angiography study. *J. Glaucoma* **26**, 466–472 (2017).
30. Miraftehi, A., Jafari, S., Nilforushan, N., Abdolalizadeh, P. & Rakhshan, R. Effect of trabeculectomy on optic nerve head and macular vessel density: an optical coherence tomography angiography study. *Int. Ophthalmol.* **41**, 2677–2688 (2021).
31. Shoji, T. *et al.* OCT angiography measured changes in the foveal avascular zone area after glaucoma surgery. *Br. J. Ophthalmol.* **106**(1), 80–86. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-317038> (2022).
32. Park, H. L. *et al.* Microvasculature recovery detected using optical coherence tomography angiography and the rate of visual field progression after glaucoma surgery. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **62**(15), 17 (2021).
33. Yarmohammadi, *et al.* Relationship between optical coherence tomography angiography vessel density and severity of visual field loss in glaucoma. *Ophthalmology* **123**, 2498–2508 (2016).
34. Cecilia, C. *et al.* The effect of image quality on the reliability of OCT angiography measurements in patients with diabetes. *Int. J. Retina Vitreous* **5**, 46. <https://doi.org/10.1186/s40942-019-0197-4> (2019).

Acknowledgements

The authors wish to acknowledge Dirk Scharf and Robin Strothmann for their assistance with the study measurements and Catherine Barney for English proof reading.

Author contributions

A.K.M. was the project leader. A.K.M., M.P. and E.R. developed the concept of the study. E.R. did the patient recruitment with support from A.K.M. and M.P. E.R. and A.K.M. did the data collection and performed the data analysis with help from A.C. Statistical analysis was performed by A.K.M. with support from D.P. and A.R. E.R. wrote the manuscript with help from A.K.M., M.P., A.R., S.W. and D.P. All authors (E.R., M.P., A.C., D.P., A.R., S.W. and A.K.M.) discussed the results and contributed to the manuscript.

Funding

Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL. We acknowledge financial support from the Open Access Publication Fund of Charité – Universitätsmedizin Berlin and the German Research Foundation (DFG).

Competing interests

AKM and SW received speaker's honoraria and educational training from Allergan (Allergan Inc., CA, USA). All other 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.

Additional information

Correspondence and requests for materials should be addressed to A.-K.B.M.

Reprints and permissions information is available at www.nature.com/reprints.

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



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/>.

© The Author(s) 2022

Publikation 2

Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology (2022) 260:957–965
<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 Rübsam¹ · Sibylle Winterhalter¹ · Anna-Karina B. Maier¹

Received: 15 April 2021 / Revised: 1 July 2021 / Accepted: 7 July 2021 / Published online: 9 September 2021
 © The Author(s) 2021, corrected publication 2022

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

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 perifoveal 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- μm 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 perifoveal 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 perifoveal 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

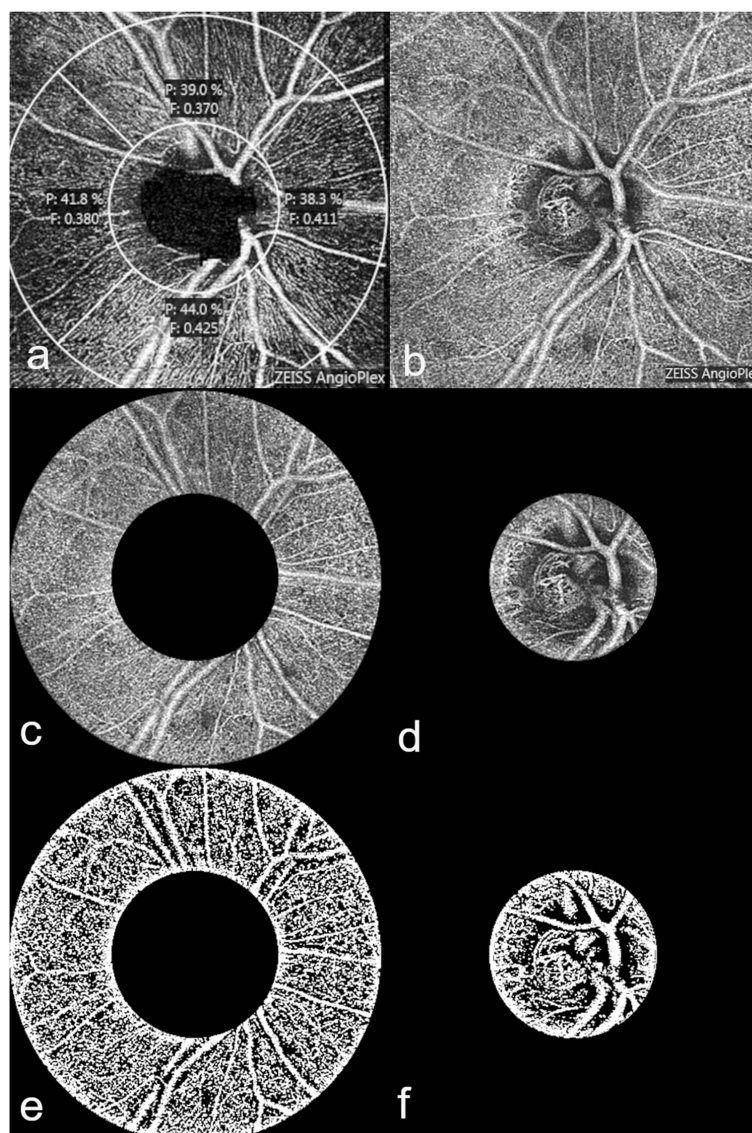
A total of 30 POAG patients and 24 PXG patients were enrolled in the study. Five patients had to be excluded because of poor image quality as aforementioned. Only one eye of each patient was included randomly. Therefore, the data of 26 eyes of POAG patients and 23 eyes of PXG patients were included.

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 perifoveal 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).

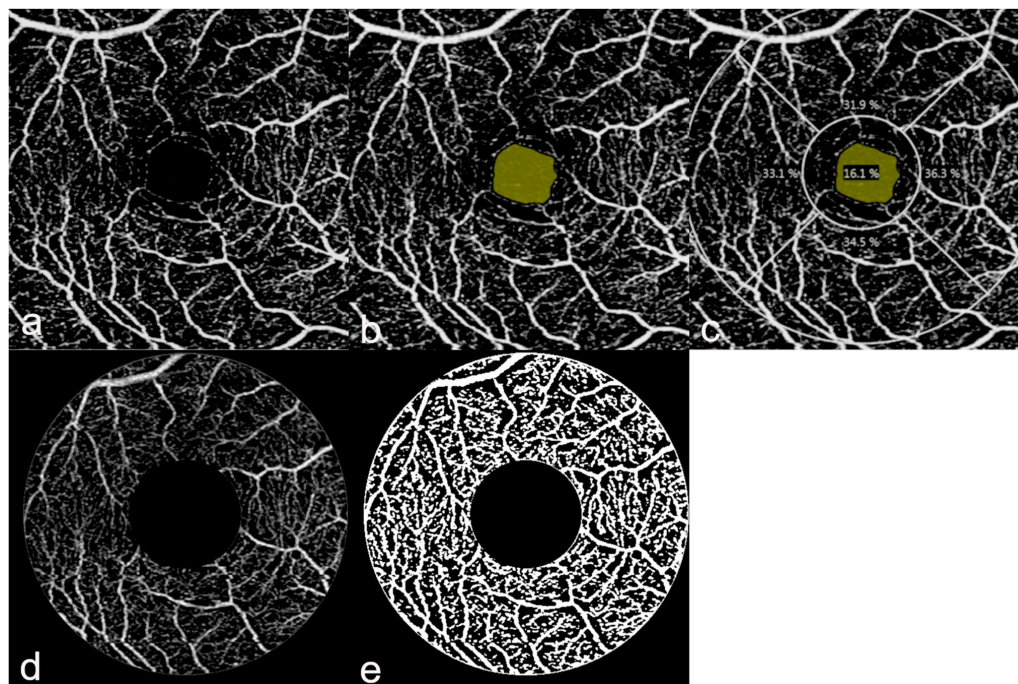


Fig. 2 Evaluation of the macular perfusion density (PD). The image of the superficial macular plexus (a) was generated by AngioPlex OCT angiography (Cirrus HD-OCT, HD-OCT 5000, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, US), and the foveal avascular zone (FAZ) was

determined (b). An automatic determination of the superficial peripapillary PD and FAZ was carried out by AngioPlex (c), and the peripapillary 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 perifoveal 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 perifoveal 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 perifoveal 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 perifoveal 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
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

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 (mm ²)	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

Clin. parameters	Superficial peripapillary plexus PD	Superficial perifoveal plexus PD
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

Clin. parameters	Peripapillary plexus PD	Superficial perifoveal plexus PD	Papillary plexus PD
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

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

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 perifoveal 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 perifoveal 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 perifoveal 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 perifoveal 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.

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

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, Klancknik 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, Staurengi 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.

Lebenslauf

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

Komplette Publikationsliste

1. **Reitemeyer, E.**, Pahlitzsch, M., Cornelius, A., Pilger, D., Winterhalter, S., & Maier, A. B. (2022). Stabilization of macular, peripapillary and papillary vascular parameters after XEN and trabeculectomy visualized by the optical coherence tomography angiography. *Scientific reports*, 12(1), 17251.
5-Jahres Impact factor: 4.9 (2022)
2. Cornelius, A., Pilger, D., Riechardt, A., **Reitemeyer, E.**, Rübsam, A., Winterhalter, S., & Maier, A. B. (2022). Macular, papillary and peripapillary perfusion densities measured with optical coherence tomography angiography in primary open angle glaucoma and pseudoexfoliation glaucoma. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*, 260(3), 957–965.
5-Jahres Impact factor: 2.9 (2022)
3. Hülse, P., **Reitemeyer, E.**, Rübsam, A., Pleyer, U., & Maier, A. B. (2023). Cytomegalovirus-positive Posner-Schlossman syndrome: to compare differences in retinal vessel area density between the affected and non-affected eye using optical coherence tomography angiography. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*, 10.1007/s00417-023-06171-5. Advance online publication.
5-Jahres Impact factor: 2.9 (2022)
4. Pahlitzsch, M., Davids, A. M., Winterhalter, S., Zorn, M., **Reitemeyer, E.**, Klammann, M. K. J., Torun, N., Bertelmann, E., & Maier, A. K. (2021). Selective Laser Trabeculoplasty Versus MIGS: Forgotten Art or First-Step Procedure in Selected Patients with Open-Angle Glaucoma. *Ophthalmology and therapy*, 10(3), 509–524.
5-Jahres Impact factor: 3.4 (2022)

Danksagung

Mein Dank gilt allen vielzähligen Beteiligten, die mich über die Jahre in meinem Promotionsverfahren unterstützten. Hervorheben möchte ich hier die gute Zusammenarbeit und einen gesonderten Dank ausrichten an: Herr Dirk Scharf, Herr Robin Strothmann, Frau PD Dr. med. Milena Pahlitzsch, Frau Dr. med. Anna Cornelius und Frau PD Dr. med. Sibylle Winterhalter.

Einen sehr wichtigen Beitrag leistete meine Betreuerin Frau PD Anna-Karina Maier-Wenzel, die für mich nicht zuletzt auch stets als Vorbild in vielerlei Hinsicht agierte. Ich konnte immer mit viel Unterstützung und stets ehrlich-konstruktiver Kritik rechnen. Auch in herausfordernden Momenten wurde ich ermutigt fortzufahren.

Des Weiteren, gilt vor allem meinen Eltern, Geschwistern und engsten Freunden ein außerordentlicher Dank, die mir immer liebe- und verständnisvoll zur Seite stehen.

„Nicht weil das Auge das edelste Organ ist, sondern weil es mir wegen seiner Klarheit und Durchsichtigkeit auf manche pathologischen und therapeutische Fragen die beste Antwort gibt.“ (Albrecht von Graefe in einem Brief an seine Mutter, 1851)