

Aus der Augenklinik Bellevue Kiel

DISSERTATION

Einfluss einer epiretinalen Gliose auf die automatische
Schichtdickenmessung der peripapillären retinalen
Nervenfaserschicht mittels Spektral-Domain optischer
Kohärenztomographie (OCT)

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Julia Jasmin Bartsch

aus Brunsbüttel

Datum der Promotion: 05.06.2016

Meinen Eltern gewidmet.

INHALTSVERZEICHNIS

Inhaltsverzeichnis	III
Zusammenfassung (deutsch).....	VI
Abstract (englisch)	VIII
Abkürzungsverzeichnis.....	X
1. Einleitung	1
1.1 Glaukom: Definition und Epidemiologie.....	1
1.2 Morphologie der Papille beim Glaukom.....	1
1.3 Glaukom-Diagnostik	3
1.4 Optische Kohärenztomographie	
1.4.1 Allgemeines	4
1.4.2 Anwendung in der Augenheilkunde	4
1.5 Epiretinale Gliose: Definition, Einteilung und Epidemiologie	5
1.6 Einteilung der epiretinalen Gliose nach Gass	6
1.7 Epiretinale Gliose in der optischen Kohärenztomographie	8
2. Ziel und Motivation der Arbeit.....	9
3. Patienten und Methoden	
3.1 Patienten	10
3.2 Ausschlusskriterien.....	14
3.3 Datenakquisition	15
3.4 Optische Kohärenztomographie - Funktionsweise.....	16
3.5 Optische Kohärenztomographie - Untersuchungsablauf	18

3.6	Optische Kohärenztomographie - Softwareauswertung	20
3.7	Definition und Einteilung der Messfehler	22
3.8	Statistische Methoden	27
4.	Ergebnisse	
4.1	Prüfung der demografischen Daten und ophthalmologischen Parameter auf Normalverteilung (Shapiro-Wilk-Test)	28
4.2	Deskriptive Daten	30
4.3	Epiretinale Gliose (Einteilung nach Gass)	35
4.4	Netzhautdicke	36
4.5	Peripapilläre retinale Nervenfaserschichtdicke nach Quadranten	38
4.6	Lineare und vertikale Cup/Disc-Ratio und Disc Area	40
4.7	Messfehler in der optischen Kohärenztomographie (Kreisscan) insgesamt	42
4.7.1	Messfehler insgesamt im Chi-Quadrat-Test	42
4.7.2	Messfehler nach einzelnen Quadranten der Papille	43
4.7.3	Messfehlerhäufigkeiten nach Stadien der epiretinalen Gliose nach Gass	44
4.7.4	Häufigkeiten der Messfehler nach Kategorie 1 bis 4	45
4.8	Dicke der peripapillären RNFS - Epiretinale Gliose versus Normalwerte	46
5.	Diskussion	
5.1	Aspekte zur Spektral-Domain optischen Kohärenztomographie	48
5.2	Diskussion der Methodik	
5.2.1	Vergleichbarkeit der beiden Gruppen	49
5.2.2	Messfehler in der optischen Kohärenztomographie durch Medientrübnungen	51
5.3	Aspekte zu den Messfehlerkategorien	53
5.4	Messfehler in der optischen Kohärenztomographie durch	

retinale Pathologien	54
5.5 Pathophysiologie der epiretinalen Gliose	57
5.6 Auffälligkeiten in den Messungen der einzelnen Quadranten der Papille	59
5.7 Konsequenzen für die Glaukomfrühdagnostik	60
5.8 Ausblick	61
6. Literaturverzeichnis	62
7. Eidesstattliche Versicherung	69
8. Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen.....	70
9. Lebenslauf	73
10. Komplette Publikationsliste	74
11. Danksagung	75

Zusammenfassung

Einleitung:

Die Messung der peripapillären retinalen Nervenfaserschicht (RNFS) mittels optischer Kohärenztomographie ist ein wichtiger Teil der Glaukomdiagnostik. In der vorliegenden Doktorarbeit wurde untersucht, ob eine epiretinale Gliose einen Einfluss auf die automatisierte Messung der peripapillären RNFS hat.

Methodik:

Es wurden 97 Augen von 97 Patienten (56 w., 41 m.) in die Studie einbezogen. Bei allen Augen wurden mittels 3D-OCT 2000 (Fa. Topcon, Tokyo, Japan) je ein Makula-Scan und ein Papillen-Kreissscan durchgeführt.

Gruppe 1 beinhaltete 53 Patienten mit epiretinale Gliose (Altersdurchschnitt $70,9 \pm 6,17$ Jahre). Gruppe 2 beinhaltete 44 Patienten und stellte die Kontrollgruppe ohne Pathologien der Makula dar (Altersdurchschnitt: $69,6 \pm 7,57$ Jahre). Systemerkrankungen waren in beiden Gruppen in etwa gleich verteilt. Unterschiede in der Dicke der retinalen Nervenfaserschicht sowie Segmentierungsfehler in der Begrenzung der retinalen Nervenfaserschicht (RNFS) wurden untersucht und mittels statistischer nicht parametrischer Tests ausgewertet.

Ergebnisse:

Die Netzhautdicke im Zentrum betrug in Gruppe 1 $357 \pm 79,4$ μm (Median \pm mittlere absolute Abweichung) und in Gruppe 2 $222 \pm 30,2$ μm ($p < 0,001$). Die mittlere Nervenfaserschichtdicke zeigte einen signifikanten Unterschied im temporalen Quadranten ($p < 0,001$) zwischen beiden Gruppen. Segmentierungsfehler der RNFS erschienen in Gruppe 1 bei 19 von 53 Augen (35,8%) und in Gruppe 2 bei keinem von 44 Augen (0%). Dieses Ergebnis war hoch signifikant ($p < 0,001$). RNFS Segmentierungsfehler traten in Gruppe 1 bei 5 von 18 Augen (26,3%) mit einer epiretinale Gliose im Stadium 0 nach Gass auf, bei 4 von 15 Augen (21,1%) mit Stadium I und bei 10 von 18 Augen (52,6%) mit Gass Stadium II.

Vier Messfehlerarten wurden entdeckt: Messfehler nur der oberen Segmentierungslinie der RNFS (10,5%), nur der unteren Segmentierungslinie der RNFS (26,3%), beider Segmentierungslinien der RNFS (57,9%), sowie Zentrierungsartefakte („cut out“ Artefakte) (5,3%).

V.a. der nasale Quadrant der RNFS Messung wies Messfehler auf (37,9%), gefolgt vom temporalen (31,0%), superioren (20,8%) und inferioren (10,3%) Quadranten.

Schlussfolgerungen:

Bei Augen mit einer epiretinalen Gliose kommt es signifikant häufiger zu Messfehlern in der Papillen-OCT als bei Augen ohne Pathologien der Netzhaut. Dieses Ergebnis könnte die Glaukomdiagnostik und mögliche Therapieentscheidungen beeinflussen.

Abstract

Purpose:

Measuring the peripapillary retinal nerve fiber layer (RNFL) is an important part of glaucoma routine diagnostics. The current study examined, whether epiretinal membrane leads to misreadings of the peripapillary RNFL.

Methods:

Ninety seven eyes of 97 patients (56 f., 41 m.) were included in the study. All patients underwent 3D-OCT 2000 (Fa. Topcon, Tokyo, Japan) with foveal scans of the macula and ring scans of the optic nerve head. Group 1 consisted of 53 patients with epiretinal membrane (mean age 70.9 ± 6.17 years). Group 2 served as a control with 44 patients (mean age 69.6 ± 7.57 years) without retinal or optic nerve head pathologies. Systemic diseases were distributed similarly between both groups. Differences between retinal thickness, RNFL and detection errors of different retinal layers were proved for statistical significance by non parametric tests.

Results:

The mean central retinal thickness was 357 ± 79.4 μm in group 1 and 222 ± 30.2 μm in group 2, ($p < 0.001$). The mean RNFL between both groups were statistically significant temporally ($p < 0.001$). Errors in RNFL detection occurred in group 1 in 19 of 53 eyes (35.8%), in group 2 in none of 44 eyes (0%). This difference was highly significant ($p < 0.001$). RNFL detection errors in group 1 were present in 5 of 18 eyes (26.3%) with stage 0, in 4 of 15 eyes (21.1%) with stage I and in 10 of 18 eyes (52.6%) with stage II epiretinal membrane classification by Gass. Four detection errors of the RNFL were discovered: detection error of the upper RNFL border (10.5%), detection error of the lower RNFL border (26.3%), detection error of both upper and lower RNFL border (57.9%) and centration / „cut out“ errors (5.3%).

Especially the nasal quadrant of the peripapillary RNFL was influenced by detection errors (37.9%), followed by the temporal (31.0%), superior (20.8%) and inferior (10.3%) quadrant.

Conclusion:

Eyes with epiretinal membrane showed highly significant RNFL detection errors compared to eyes without retinal pathologies. These findings could interfere with glaucoma diagnostics in eyes with both epiretinal membrane and glaucoma.

Abkürzungsverzeichnis

AMD	Altersabhängige Makuladegeneration
CDR	Cup/Disc-Ratio
COPD	Chronisch obstruktive Lungenkrankheit
dpt	Dioptrien
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LOCS	Lens Opacities Classification System
MAA	Mittlere absolute Abweichung
Max	Maximum
Min	Minimum
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
POWG	Primäres Offenwinkelglaukom
RPE	Retinales Pigmentepithel
RNFL	retinal nerve fiber layer
RNFS	Retinale Nervenfaserschicht
SSN	Schräger Sehnervenaustritt
Z.n.	Zustand nach

1. Einleitung

1.1 Glaukom: Definition und Epidemiologie

Das primäre Offenwinkelglaukom (POWG) ist eine chronische Optikusneuropathie, bei der es zu einem progredienten Verlust von Nervenfasern kommt. [1-3]

Das Glaukom zählt mit zu den häufigsten Erblindungsursachen in den Industrienationen. Es wird geschätzt, dass weltweit 67 Millionen Menschen an einem Glaukom leiden, die Hälfte davon, ohne es zu wissen. [4] Die Inzidenz in Deutschland wurde im Jahr 1999 mit 1,6/100.000 angegeben. [5] Etwa 1/10 aller Patienten erblinden durch das Glaukom oder sind erheblich sehbehindert. [6]

1.2 Morphologie der Papille beim Glaukom

Die Papille (Papilla nervi optici, Sehnervenkopf) (Beispiele s. Abb 1.1 bis 1.4) weist beim Glaukom verschiedene morphologische Veränderungen auf. Es kommt zu einem progredienten Nervenfaserver- und Perizytenverlust mit folgender Vergrößerung der Papillenexkavation, sodass die hinter der Papille befindliche Lamina cribrosa sichtbar wird. Das Verhältnis von Exkavation zur Papillenfläche wird als Cup/Disc-Ratio angegeben. Von weiterer Bedeutung ist der fortschreitende Verlust des neuronalen Gewebes (s. Abb. 1.3 und 1.4) mit Verlust von neuroretinalem Randsaum und größerer Exkavation im Vergleich zu Abb. 1.1 und 1.2 mit physiologischer Konfiguration. [1-3,7]



Abb. 1.1

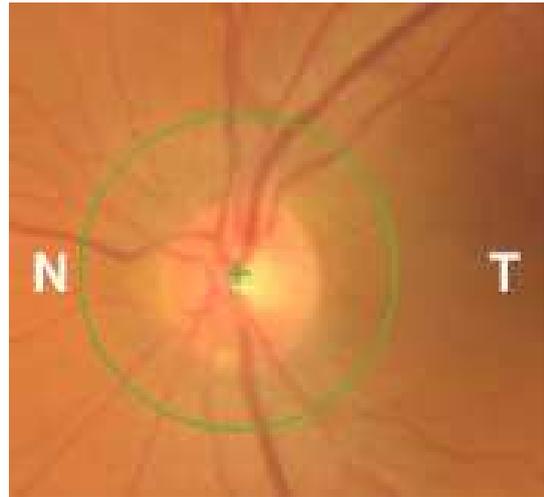


Abb. 1.2

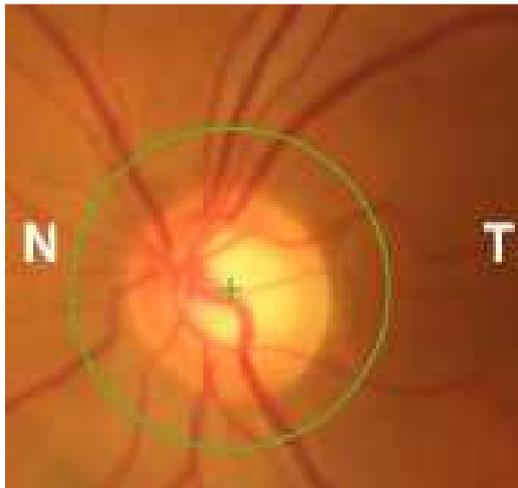


Abb. 1.3



Abb. 1.4

Abb. 1.1: Rechte Papille eines 48-jährigen Patienten mit normaler Papillenkongfiguration: Disc Area: 2,07 mm², lineare CDR: 0,26, vertikale CDR: 0,27.

Abb. 1.2: Linke Papille einer 56-jährigen Patientin: Disc Area: 1,87 mm², lineare CDR: 0,42, vertikale CDR: 0,43. Die beginnende Exkavation wird sichtbar.

Abb. 1.3: Linke Papille einer 64-jährigen Patientin: Disc Area: 3,3 mm², lineare CDR: 0,74, vertikale CDR: 0,75. Die Exkavation ist deutlich erkennbar, der Gefäßbaum ist nach nasal verschoben.

Abb. 1.4: Linke Papille einer 76-jährigen Patientin: Disc Area: 3,54 mm², lineare CDR: 0,89, vertikale CDR: 0,98. Fortgeschrittener Papillenschaden.

1.3 Glaukom-Diagnostik

Zusammen mit der Messung des Augeninnendrucks sowie der Gesichtsfeldokumentation stellen die Erfassung von charakteristischen morphologischen Veränderungen der Papille und der retinalen Nervenfaserschicht (RNFS) einen wichtigen Eckpfeiler in der Glaukomdiagnostik dar. [8]

Die glaukombedingte Abnahme der RNFS kann der klinisch sichtbaren Exkavation des Sehnervenkopfes oder auftretenden Gesichtsfeldausfällen in der achromatischen Perimetrie um mehrere Jahre vorausgehen. [1-3, 9-11] Die Dickenbewertung der RNFS ist daher wichtig zur Frühdiagnose und Verlaufskontrolle des Glaukoms. [12]

Wichtige Zusatzinformationen zur Verlaufskontrolle von morphologischen Veränderungen an der Papille liefern technische Geräte wie die Scanning-Laser-Tomographie, Scanning-Laser-Polarimetrie, Retinal Thickness Analyzer und optische Kohärenztomographie. Bei der Scanning-Laser-Polarimetrie wird die doppelbrechende Eigenschaft der peripapillären Nervenfasern ausgenutzt, wobei eine Beleuchtung des Fundus mit polarisiertem Licht erfolgt. Die Polarisationssebene wird im Bereich der Nervenfasern verändert, wobei die Änderung der Polarisationsrichtung proportional zur Dicke der peripapillären Nervenfaserschicht ist. [8] Bei diesem Verfahren wird somit im Prinzip die Dicke der peripapillären Nervenfaserschicht bestimmt. [8,13]

Der Retinal Thickness Analyzer misst im Gegensatz zur Scanning-Laser-Polarimetrie nicht die Nervenfaserschicht, sondern die Dicke aller Retinaschichten zusammen. [13] Die Funktion dieses Gerätes ist vom Prinzip her wie eine Spaltlampe. Mit einem schmalen Lichtstreifen eines Helium-Neon-Lasers (543 nm) wird die Netzhaut beleuchtet und ermöglicht Bildergebnisse, die einem histologischen Schnitt ähneln. Der Abstand zwischen Netzhautoberfläche und Pigmentepithel wird somit ermittelt. Bei der Scanning-Laser-Tomographie werden, ähnlich wie bei der Computertomographie, Schnittbilder verschiedener Ebenen im Bereich der Papille angefertigt. Aus diesen Schnittbildern kann die Software des Gerätes das Oberflächenprofil von Papille und peripapillärer Nervenfaserschicht dreidimensional rekonstruieren. [8]

In dieser Arbeit wird das Hauptaugenmerk auf die optische Kohärenztomographie gelegt. Mit diesem Verfahren lassen sich drei relevante Strukturen untersuchen: Papille, peripapilläre Nervenfaserschichtdicke und Makula.

1.4 Optische Kohärenztomographie

1.4.1 Allgemeines

Bei der optischen Kohärenztomographie (OCT) handelt es sich um ein nicht invasives Verfahren zur Darstellung der Strukturen des vorderen und hinteren Augenabschnittes. Die optische Kohärenztomographie benutzt ein Interferometer mit niedrig kohärentem Licht, um dreidimensionale Querschnittsbilder der gesamten Netzhaut zu erhalten, von denen die Dicke der RNFS quantitativ errechnet wird. [14,15] Das Verfahren wird in Abschnitt 3.4 detaillierter beschrieben.

1.4.2 Anwendung in der Augenheilkunde

Wie bereits erwähnt, wird die OCT zur Frühdiagnose und Verlaufskontrolle von Glaukompatienten angewendet, da die RNFS und die CDR mit hoher Reproduzierbarkeit gemessen werden können. [12,16-19]

Weitere Anwendungsbereiche stellen die Diagnose und Verlaufskontrolle von allen Pathologien dar, die zu morphologischen Veränderungen der Netzhaut am hinteren Pol führen, wie z.B. einer altersabhängigen Makuladegeneration, diabetischen Retinopathie, epiretinalen Gliose, Makulaforamen oder eines Makulaödems. [20-24]

Bei funduskopischem Verdacht auf das Vorliegen oben genannter Pathologien kann die Diagnose hiermit objektiv bestätigt werden. [25]

Vor einem operativen Eingriff, wie z.B. einer pars plana Vitrektomie, die zur Behandlung einer epiretinalen Gliose eingesetzt wird, kann der Operateur einen Eindruck über die intraokularen Verhältnisse gewinnen und postoperativ den Heilungsverlauf kontrollieren (s. Abb. 1.9 und Abb. 1.10). Abbildung 1.5 zeigt einen axialen Makula-Scan eines Patienten ohne Makulopathologien.

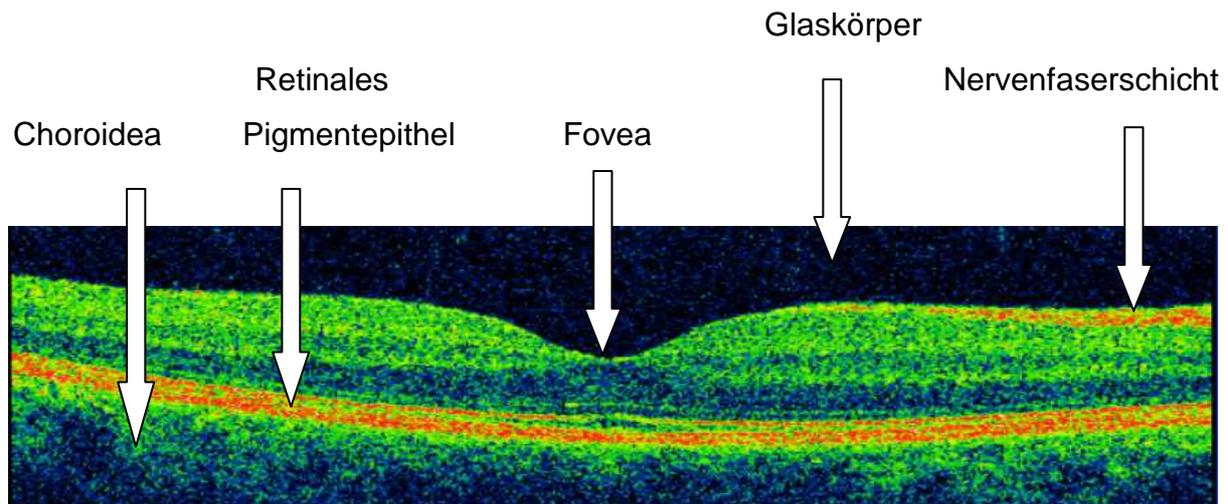


Abb. 1.5: Axialer Makula-Scan einer 53-jährigen Patientin mit normaler Fovea-konfiguration.

1.5 Epiretinale Gliose: Definition, Einteilung und Epidemiologie

Zum größten Teil beruht die Entwicklung einer epiretinalen Gliose auf Gliazellen, die durch rhegmatogene Netzhautlöcher auf die Retinaoberfläche gelangen. Diese Löcher entstehen durch die im fortgeschrittenen Lebensalter auftretende hintere Glaskörperabhebung und den daraus resultierenden Zug auf die Netzhaut. [26] Es kommt zu einem Wachstum der Gliazellen auf der Netzhautoberfläche, bis sich eine Membran gebildet hat. Durch Myofibroblasten kommt es im Verlauf zur Kontraktion der Membranen mit Fältelung der inneren Netzhautschichten und möglicher Schichtforamen-Bildung der Makula. [26] Bei ausgedehnter epiretinaler Membran kann ein Pseudoforamen mit veränderter Foveakonfiguration entstehen. [27-29]

Eine epiretinale Gliose kann jedoch auch durch Mikrozirkulationsstörungen ausgelöst werden. [30]

Nach Ursache der Gliose werden primäre Gliosen (s. oben) von sekundären, d.h. durch verschiedene Erkrankungen verursachte Gliosen, z.B. bei Entzündungen oder Laserbehandlungen und als Sonderform das vitreomakuläre Traktionssyndrom (eine auf die Fovea beschränkte Traktion des Glaskörpers) unterschieden. [31]

Die Beaver Dam Eye Study in Wisconsin untersuchte an knapp 5000 Patienten im Alter von 43 bis 84 Jahren die Prävalenz der epiretinalen Gliose. Sie liegt bei Patienten unter 55 Jahren bei 2,7% und bei Patienten über 75 Jahren bei 12,8%. [32]

1.6 Einteilung der epiretinalen Gliose nach Gass

Je nach Ausprägungsgrad können drei verschiedene klinische Stadien der epiretinalen Gliose nach der Einteilung von Gass [33] unterschieden werden:

- Grad 0 (Zellophanmakulopathie):
Zellophanartiges Glitzern am hinteren Pol ohne sichtbare Membran (s. Abb. 1.6).
- Grad I (faltige Zellophanmakulopathie, Surface Wrinkling Retinopathie):
Fältelung der Membrana limitans interna und der inneren Netzhautschichten, Gefäßverziehungen (Tortuositas) (s. Abb. 1.7).
- Grad II („Macular pucker“):
Graue Membran, ausgeprägte Gefäßverziehung und retinale Distorsion, in 90% mit hinterer Glaskörperabhebung (s. Abb. 1.8).



Abb. 1.6: Gass Grad 0: Klinisch erkennbar ist lediglich ein zarter Oberflächenreflex.
[34]

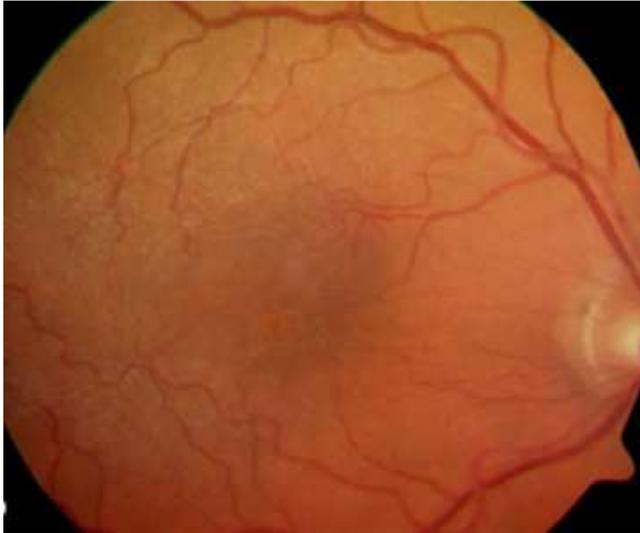


Abb. 1.7: Gass Grad I: Vermehrte Falten im Bereich der Netzhautoberfläche erkennbar. [34]



Abb. 1.8: Gass Grad II: Zunehmend gräuliche Färbung der epiretinalen Membran mit vermehrter Faltenbildung der Netzhaut. [34]

Bei allen drei Ausprägungsgraden der epiretinalen Gliose nach Gass sind keine funduskopischen Veränderungen an der Papille durch die Gliose zu sehen.

1.7 Epiretinale Gliose in der optischen Kohärenztomographie

Die OCT erfasst präzise und objektiv das Ausmaß und die Lokalisation struktureller Veränderungen bei der epiretinalen Gliose. [27]

Epiretinale Membranen stellen sich in der OCT als hoch reflektive Strukturen dar, die der Netzhaut komplett bzw. in Fältelung aufliegen oder teilweise von ihr abgehoben sind (s. Abb. 1.9 und 1.10). Sie sind dichter und starrer als die hintere Glaskörpergrenzmembran. Durch den Zug auf die Netzhaut kommt es meist zu einem Verlust der Foveakonfiguration, einer diffusen Netzhautverdickung und ggf. intraretinalen Zystenräumen. [27]

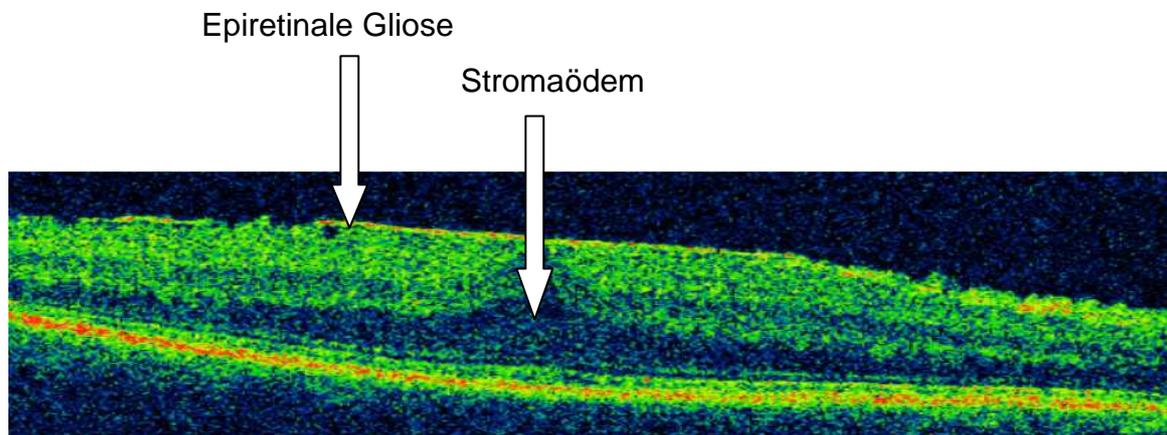


Abb. 1.9: Axialer Makula-Scan eines 54-jährigen Patienten: Epiretinale Gliose mit diffusem Stromaödem.

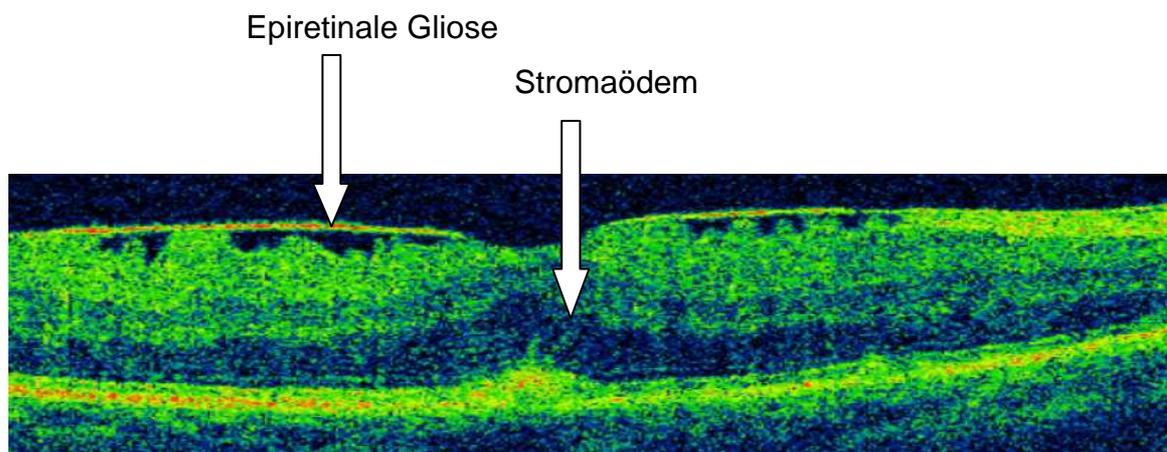


Abb. 1.10: Axialer Makula-Scan eines 74-jährigen Patienten: Epiretinale Gliose mit deutlicher Netzhautfältelung und diffusem Stromaödem.

2. Ziel und Motivation der Arbeit

Die technische Entwicklung neuer Gerätegenerationen von optischen Kohärenztomographien (Spektral-Domain optischer Kohärenztomographie (SD-OCT)) ermöglicht die Darstellung von Strukturen des vorderen und hinteren Augenabschnittes in immer höherer Auflösung und Aufnahmegeschwindigkeit. [35] Dadurch ist es möglich, sensitiver als bisher, feine zeitliche Veränderungen im Bereich der Netzhaut und der Papille zu detektieren.

Bei einer Tiefenauflösung von ca. 5-6 μm (3D-OCT 2000, Fa. Topcon, Tokyo, Japan) steigt damit auch das Risiko für Fehlinterpretationen. [36]

Es existieren bereits bekannte Störfaktoren für die Papillen-Messung in der OCT. Diese sind beispielsweise Glaskörpertrübungen, Linsentrübungen und Hornhautveränderungen. [12, 37-40]

Inwieweit auch retinale Pathologien, wie z.B. eine epiretinale Gliose, die Interpretation der für die Progression eines Glaukoms so wichtigen Papillendiagnostik beeinflussen, ist bisher nicht ausreichend bekannt. Daraus ergeben sich die folgenden Fragestellungen:

1. Wird durch eine epiretinale Gliose die automatische Erkennung der Nervenfaserschicht bei einem Kreisscan um die Papille beeinträchtigt?
2. Bei wie vielen Patienten kommt es zu Abweichungen in der Messung der RNFS?
3. In welchem Ausmaß und welche Bereiche der peripapillären Nervenfaserschicht sind davon besonders betroffen?
4. Kommt es zu einer Über- oder Unterschätzung der vorhandenen RNFS?
5. Ist eventuell ein bestimmtes Muster erkennbar?
6. Entsteht ein quantifizierbarer systematischer Fehler und ist eine mögliche etwaige Fehlmessung korrigierbar?
7. Welche Konsequenzen ergeben sich bei der Glaukomdiagnostik, wenn Patienten zusätzlich eine epiretinale Gliose aufweisen?

3. Patienten und Methoden

3.1 Patienten

Das Datenmaterial stammt aus einer retrospektiven Auswertung von 97 Patienten, die in den Jahren 2013 - 2014 in der Augenklinik Bellevue Kiel behandelt worden sind. Es wurde gemäß der Deklaration von Helsinki vorgegangen und das Votum der Ethikkommission der Charité eingeholt. Die Patienten wurden immer von dem gleichen Untersucher untersucht, nacheinander, an verschiedenen Tagen, in die Studie eingeschlossen und bekamen je eine fortlaufende ID-Nummer.

Es erfolgte eine Einteilung der Patienten in zwei Gruppen:

- Gruppe 1: 53 Patienten mit epiretinaler Gliose
- Gruppe 2 : 44 Patienten ohne Pathologien der Netzhaut (s. Abschnitt 4.1)

Die Untersuchungsergebnisse stammten von 53 Patienten, die sich aufgrund einer epiretinalen Gliose einer pars plana Vitrektomie mit Membrane Peeling unterziehen mussten.

Als Kontrolle wurden Untersuchungsergebnisse von 44 Patienten herangezogen, die zum Ausschluss retinaler Pathologien vor geplanter Kataraktoperation (milde Linsenkerndichte, Stadium NO-NI nach LOCS II (Lens Opacities Classification System II [41])) analog untersucht worden sind.

Das LOCS II (Lens Opacities Classification System) ist ein System, dass zur einheitlichen Beschreibung von Kataraktstadien entwickelt wurde. An der Spaltlampe wird die Linse mit vorgegebenen Standardfotografien verglichen (s. Abb. 3.1).

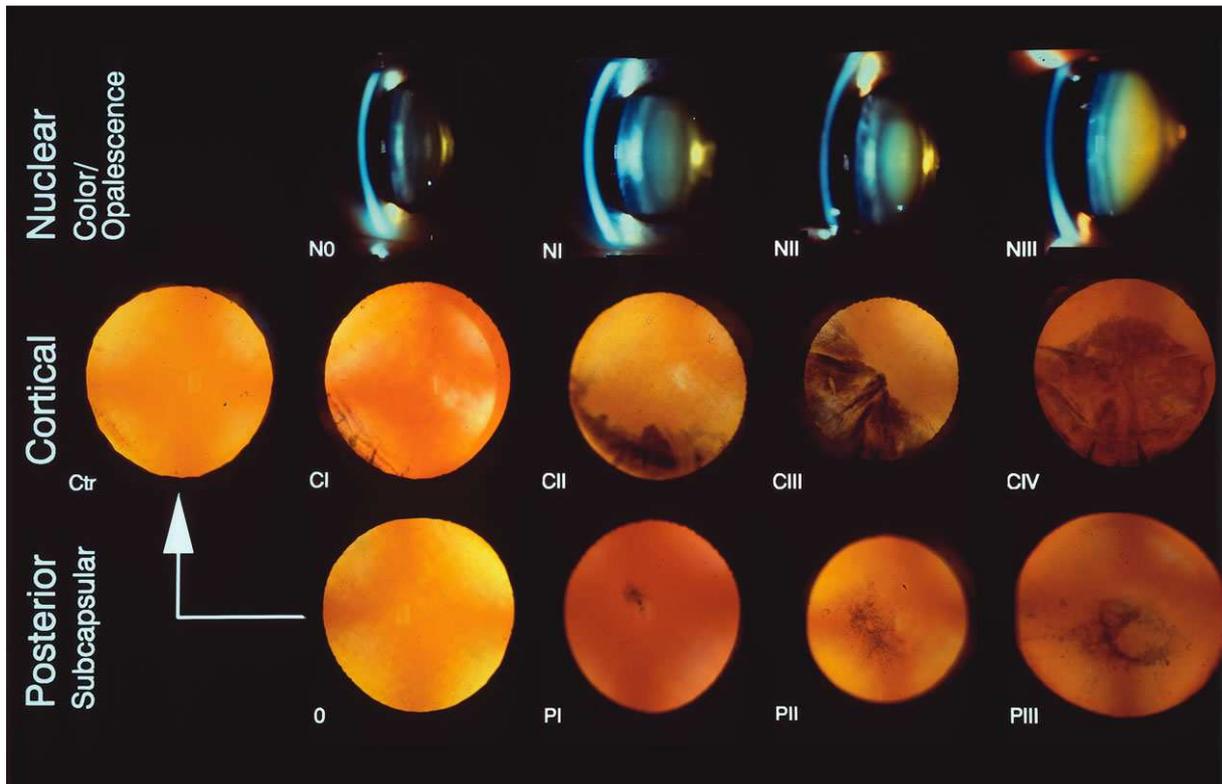


Abb. 3.1: LOCS II (Lens Opacities Classification System): Stadieneinteilung anhand von Standardfotografien [41].

Dabei wird die Dichte des Linsenkerns (nuclear, N) in vier Stadien, Ausmaß der Rindentrübung (cortical, C) in fünf Stadien und Stärke einer posterioren subkapsulären Trübung (posterior subcapsular, P) in vier Stadien angegeben. Je höher die Stufe, desto stärker die Verfärbung in dem entsprechendem Bereich [41], (s Abb. 3.1 und Tab. 3.1).

	Nuclear	Cortical (C)	Posterior
--	---------	--------------	-----------

	opalescence (N)		subcapsular (P)
0	Klarer Linsenkern	Klare Rinde	Klar
1	Zarte Trübung	Zarte, aber deutlich sichtbare Trübung	Zarte Trübung
2	Moderate Trübung	Moderate Trübung	Moderate Trübung
3	Fortgeschrittene Trübung	Fortgeschrittene Trübung (circa 50% der Pupillenfläche)	Fortgeschrittene Trübung
4	-	Sehr fortgeschrittene Trübung (circa 90% der Pupillenfläche)	-

Tab. 3.1: LOCS II (Lens Opacities Classifications System) Stadieneinteilung [41].

Die Erfassung der weiteren Patientencharakteristika erfolgte aus der bestehenden Dokumentation der Krankengeschichte der Klinik.

Bei den eingeschlossenen Patienten bestanden keine sonstigen Augenerkrankungen, wie z.B. Glaukom, diabetische Retinopathie, Netzhautforamina, Traumata oder intraokulare Entzündungen.

Vorbestehende systemische Grunderkrankungen, wie z.B. arterieller Hypertonus oder Asthma traten in beiden Gruppen gleich häufig auf und werden in Abschnitt 4.3 detaillierter beschrieben.

Alle Patienten wurden zunächst mit der Spaltlampenbiomikroskopie untersucht und ein bestkorrigierter Visus in logMAR (dekadischer Logarithmus des minimalen Auflösungswinkels) erhoben. Des Weiteren wurde der Augenhintergrund funduskopisch beurteilt und der Augeninnendruck in mm Hg gemessen.

Im Anschluss erfolgten eine OCT-Aufnahme (3D-OCT 2000, Fa. Topcon, Tokyo, Japan; s. Abb. 3.3) der Makula und der Papille (Kreisscan), wobei jeweils nur ein Auge des Patienten ausgewählt wurde. Es wurden nur OCT-Scans mit guter optischer Qualität

(Image Quality >30) verwendet. Die Image Quality wird durch eine im Gerät implementierte Software errechnet und ist von mehreren Faktoren, wie z.B. Trübungen der optischen Medien, abhängig. Die genaue Definition der Bildqualität ist jedoch Firmengeheimnis und nicht eruiert. Ein Scan mit unzureichender optischer Qualität wurde dementsprechend wiederholt oder nicht verwertet.

3.2 Ausschlusskriterien

Nicht mit in die Auswertung genommen wurden Patienten mit anderen aktiven oder abgelaufenen Netzhauterkrankungen, Trübungen der optischen Medien, die eine ausreichende Bildqualität (s. Abschnitt 3.1) nicht erlaubten, sowie Anomalien am hinteren Pol oder an der Papille. Daraus ergaben sich die folgenden Ausschlusskriterien:

- Diabetes mellitus Typ 1 und 2
- Glaukom
- Altersabhängige Makuladegeneration
- Gefäßerkrankungen der Retina (z.B. hypertensive Retinopathie, Z.n. arteriellem oder venösem retinalen Gefäßverschluss, aktive oder abgelaufene retinale Vaskulitiden)
- Stark getrübt optische Medien (Linsenkerndichte NII-NIII, sowie Rindentrübung CI-CIV und posteriore subkapsuläre Trübung PI-PIII), nach dem Lens Opacities Classification System II (LOCS II) [41], (s. Abschnitt 3.1)
- Hornhauttrübungen, Hornhautdegenerationen
- Glaskörpertrübungen
- Schräger Sehnervenaustritt (SSN)
- Papillenatrophie
- Peripapilläre chorioretinale Atrophie (mit Beta Zone) [42]
- Pupillendurchmesser < 2,5 mm

3.3 Datenakquisition

In einer Excel Tabelle (Firma Microsoft, USA, Version 2010) wurden folgende primäre Daten der Patienten beider Gruppen erfasst:

- Alter
- Geschlecht
- Auge (rechts, links)
- Refraktion
- Sphärisches Äquivalent
- Bestkorrigierter Visus in logMAR
- Mittlere Netzhautdicke in μm
- Zentrale Netzhautdicke in μm
- Netzhautvolumen in mm^3
- Stadium der epiretinalen Gliose nach Gass (0-II)
- Vorhandensein einer vitreoretinalen Traktion
- Papillenfläche in mm^2
- Lineare CDR
- Vertikale CDR
- Mittlere retinale Nervenfaserschichtdicke nach Quadranten in μm (superior, temporal, inferior, nasal)
- Linsenkerndichte (N0-NI) bzw. Pseudophakie
- Augeninnendruck in mm Hg

3.4 Optische Kohärenztomographie – Funktionsweise

Bei der einst verwendeten Time-Domain OCT (TD-OCT) wird ein Laserstrahl nahe dem Infrarotlicht (ca. 840 nm) über einen Strahlenteiler in einen Mess- und einen Referenzstrahl aufgespalten. Der Referenzstrahl wird von einem Referenzspiegel in variabler, bekannter Position zurückgeworfen. Der Messstrahl wird von retinalen Strukturen reflektiert und ist abhängig von Dicke, Reflektivität und Entfernung des Gewebes. Vom Strahlenteiler werden die beiden reflektierten Strahlen wieder vereint und die Interferenz des vereinten Strahls gemessen. Die unterschiedlichen Intensitäten der Interferenz liefern Informationen über Struktur und Dicke des Gewebes. Über den mechanisch verstellbaren Referenzspiegel wird die Länge des Referenzstrahls verändert, um verschiedene Schichten aufzunehmen. Diese Technik begrenzt die maximale Anzahl auf rund 400 A-Scans pro Sekunde. (Das Auflösungsvermögen beträgt axial ca. 10 μm und transversal ca. 20 μm (Stratus-OCT, Carl Zeiss Meditec AG, Jena)). [35,43,44]

Mit der Entwicklung der Spektral (Fourier)-Domain optischen Kohärenztomographie (SD-OCT) im Jahre 2006 wurden die Aufnahmegeschwindigkeit und das Auflösungsvermögen deutlich verbessert. Bei dieser Methode wird nicht die Zeitänderung des Messstrahls im Vergleich zum Referenzstrahl (TD-OCT), sondern die Interferenz der einzelnen spektralen Komponenten ermittelt. Mit Hilfe von mathematischen Algorithmen (Fourier-Transformation) werden die aufgenommenen Informationen verarbeitet. Der Vorteil dieser Technik liegt in der simultanen Messung der Tiefeninformation, ohne eine mechanische Positionsänderung des Referenzspiegels zu benötigen. Bei der Spektral-OCT (3D-OCT 2000, Fa. Topcon, Tokyo Japan) liegt die optische Auflösung bei ca. 5-6 μm bei rund 50.000 A-Scans pro Sekunde (s. Abb. 3.2). [35,43,44]

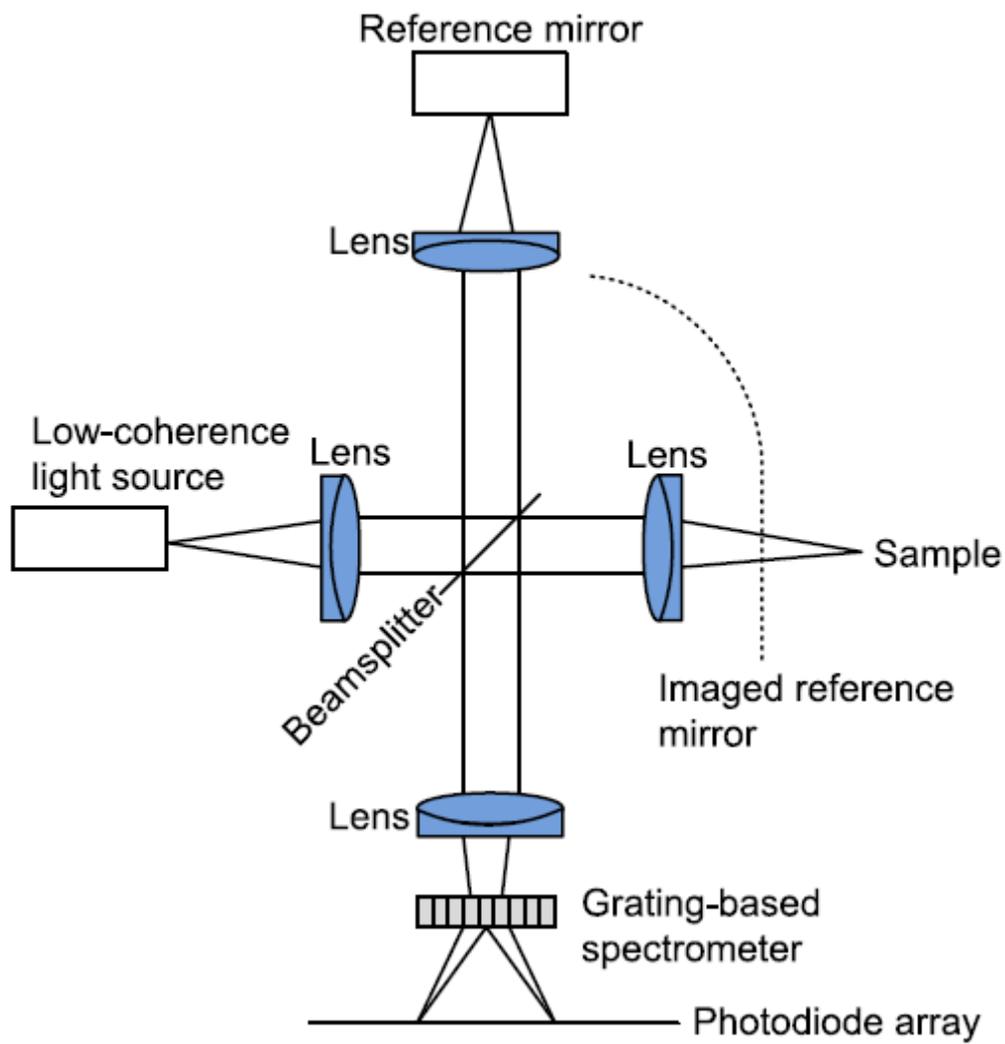


Abb. 3.2: Spektral-Domain-OCT (Grundaufbau) [45]

3.5 Optische Kohärenztomographie – Untersuchungsablauf

Bei allen zu untersuchenden Augen wurde zunächst mit einem Tropfen Tropicamid eine Mydriasis der Pupille erzeugt, so dass eine Pupillenweite von mindestens 2,5 mm vorhanden war. Die Patienten wurden im Sitzen, mit dem Kopf stabil an der Kinn- und Stirnstütze des OCT-Gerätes, positioniert. Dadurch erfolgte eine Optimierung der Bedingungen für möglichst bewegungsartefaktfreie Aufnahmen. Mit dem zu untersuchenden Auge fixierte der Patient im OCT-Gerät eine vom Untersucher vorgegebene Stelle, die bei der eigentlichen Messung das Zentrum des linearen Scans bildete. Auf diese Weise kam die Foveola bzw. die Papille automatisch ins Zentrum der Messung und garantierte exaktere Ergebnisse bezüglich der Reproduzierbarkeit als bei einer „externen Fixierhilfe“ über das nicht untersuchte Auge. [46] Zur Augenpositionskontrolle wurde mittels einer Infrarot-Videokamera dem Untersucher auf dem Videomonitor ein Schwarz-Weiß-Bild des Fundus eingespielt.

Die Aufnahme erfolgte über eine in der OCT integrierte Digitalkamera (16,2 Megapixel), die einen unter einer Millisekunde anhaltenden Blitz verwendet und somit sehr detaillierte Schnittbilder der Netzhaut bzw. der Papille erzielt. [35] Auf einen angeschlossenen Computerbildschirm wurde das soeben angefertigte Bild übertragen und in den einzelnen Schichten dargestellt.



Abb. 3.3: Topcon 3D-OCT 2000 [47]

3.6 Optische Kohärenztomographie – Softwareauswertung

Mit der OCT kann die Papille vermessen und die Dicke der retinalen Nervenfaserschicht sowie der Makula bestimmt werden. Durch die Entwicklung der Spektral-Domain-OCT-Technik ist eine weitere Verbesserung des Auflösungsvermögens erzielt worden. Erstmals ist eine dreidimensionale hochauflösende Rekonstruktion und Vermessung der Papille möglich. [35,43]

Mit einem um die Papille zentrierten Kreisscan wird die RNFS-Dicke bestimmt, wobei der Kreis einen Durchmesser von 3,4 mm hat. Viermal wird an 1024 Punkten entlang des Kreises die Dicke gemessen (Scanprotokoll „RNFS“). Die Ermittlung des Papillenmittelpunktes erfolgt automatisch, kann aber manuell über eine simultane Infrarotaufnahme des Fundus korrigiert werden. [35,43]

Zusätzlich erfolgt die Abbildung der aktuellen Messung als schwarze Linie in einem Liniendiagramm (TSNIT-Graph: Schichtdicke einer Kreisbahn, beginnend im Sektor T (temporal), über S (superior), N (nasal), I (inferior) und wieder T dargestellt, s. Abb. 3.4) und ein Vergleich mit einer normativen Datenbank (Version 3.5, insgesamt 861 Personen, davon 158 kaukasischer Abstammung). Im grünen Bereich liegt die Dicke der RNFS im Normalbereich (95%-Konfidenzintervall), im gelben Bereich im Grenzbereich ($p < 5\%$) und im roten Bereich außerhalb des Normalbereichs ($p < 1\%$). [35,43]

Beim Gesunden ergibt sich eine Doppelgipfligkeit der peripapillären Nervenfasern, die beim Glaukompatienten mit der Zeit verloren geht. [43]

Da glaukomatöse Veränderungen nicht an jeder Stelle gleich ablaufen, wird die Papille in vier Quadranten eingeteilt, sodass auch die Parameter einzelner Abschnitte im Verlauf beurteilt werden können (s. Abb. 3.5).

Es werden im Scanprotokoll tabellarisch verschiedene Papillenparameter, wie z.B. Disc Area (Papillenfläche) in mm^2 sowie lineare CDR und vertikale CDR (Verhältnis von Exkavations- zu Papillengröße) aufgeführt. [43]

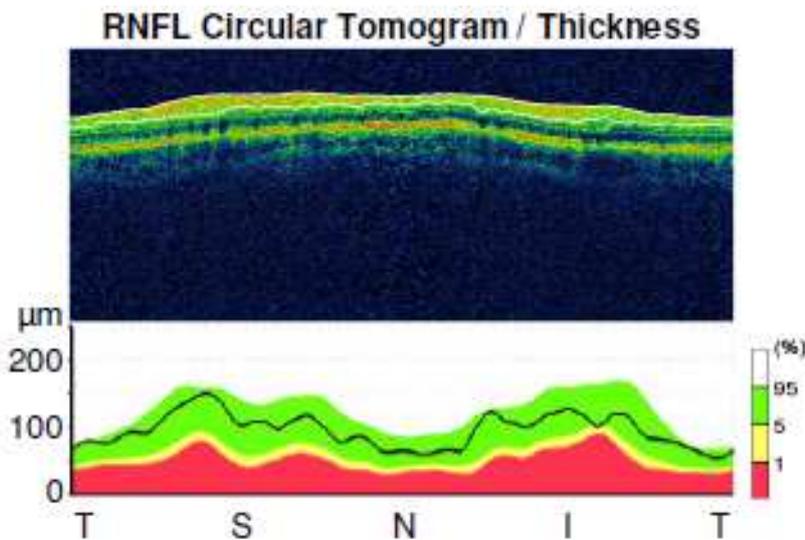


Abb. 3.4: Das Analyseprotokoll „RNFL Circular Tomogram/Thickness“ misst die Dicke der retinalen Nervenfaserschicht, dargestellt als TSNIT-Graph. Hier wird die Schichtdicke einer Kreisbahn, beginnend im Sektor T (temporal), über S (superior), N (nasal), I (inferior) und wieder T dargestellt. Die schwarze Linie stellt die aktuelle Messung dar, die auf dieser Abbildung im grünen Bereich = Normbereich liegt. [43]

Die normative Datenbank (Version 3.5) stammt von insgesamt 861 Personen, davon 158 kaukasischer Abstammung. Im grünen Bereich liegt die Dicke der RNFS im Normalbereich (95%-Konfidenzintervall), im gelben Bereich im Grenzbereich ($p < 5\%$) und im roten Bereich außerhalb des Normalbereichs ($p < 1\%$). [43]

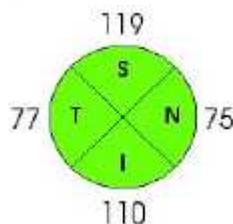


Abb. 3.5: Zahlenmäßige Darstellung der Dicke der retinalen Nervenfaserschichtdicke als Kreisdiagramm über 4 Sektoren (S=superior, T=temporal, I=inferior, N=nasal). Im superioren und inferioren Sektor ist die Nervenfaserschicht am dicksten, gefolgt vom temporalen und nasalen Sektor.

3.7 Definition und Einteilung der Messfehler

Bei den Auswertungen wurde speziell darauf geachtet, ob die Messungen der peripapillären RNFS fehlerfrei und plausibel waren, sodass die Grenzschichten der RNFS (s. „weiße Linien“ in Abb. 3.4) entsprechend erkannt wurden. Die obere Begrenzung der RNFS stellt der Glaskörper bzw. die innere Grenzmembran dar, die untere Begrenzung der RNFS ist die Ganglienzellschicht (s. Abb. 3.6).

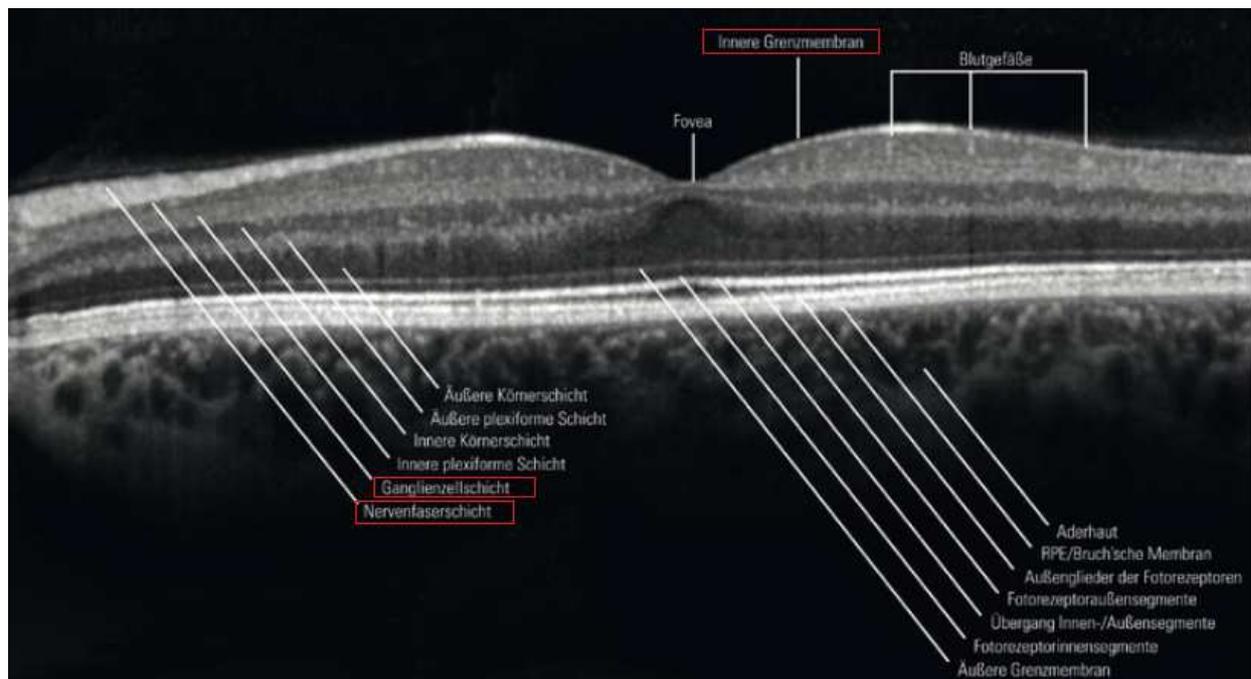


Abb. 3.6: Einzelne Schichten der Retina im SD-OCT. [48] Die roten Kästchen heben die innere Grenzmembran, Nervenfaser- und Ganglienzellschicht hervor.

Als Messfehler im Kreisscan der Papille wurde eine unplausible Abweichung der „weißen“ Begrenzungslinien, die im Folgenden als Segmentierungslinien bezeichnet werden, von der zu erwartenden Grenzfläche definiert. D.h., es erfolgte eine ungenaue oder inkorrekte Identifikation der entsprechenden Netzhautschicht.

Dabei reichte schon eine Abweichung von einer Segmentierungslinie aus, um mit in die Auswertung einbezogen zu werden (s. Abb. 3.7-3.10).

Die Messfehler wurden in 4 Kategorien eingeteilt (s. Abb. 3.7-3.10):

Kategorie 1:

Nur die obere Segmentierungslinie der RNFS wurde nicht, bzw. falsch erkannt.

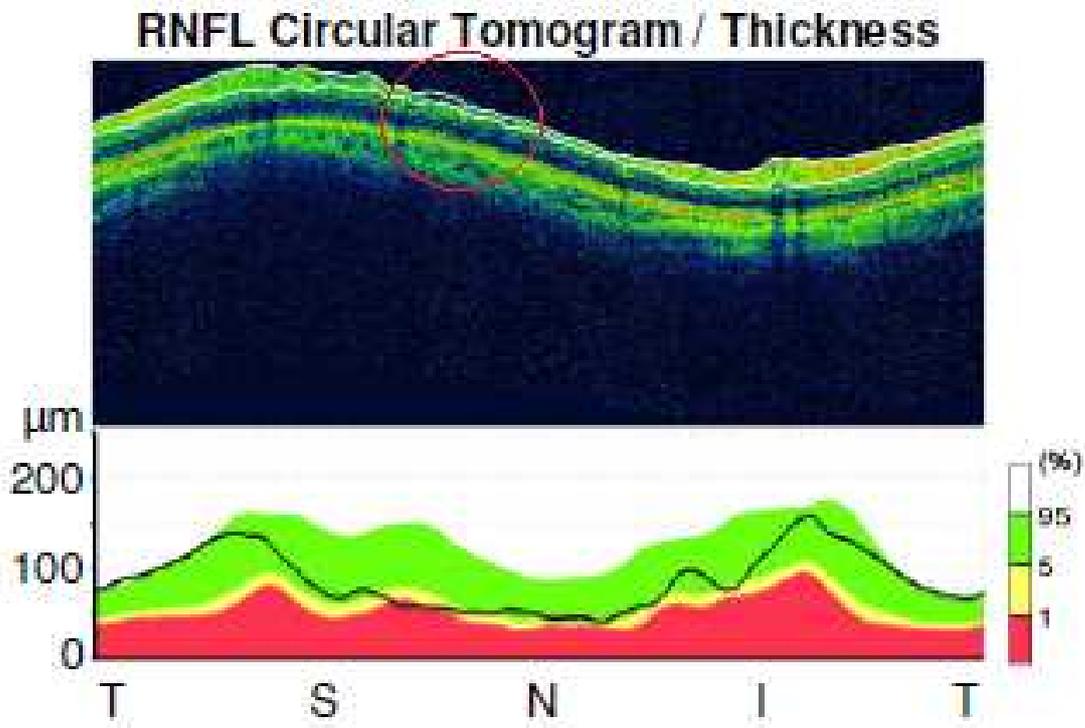
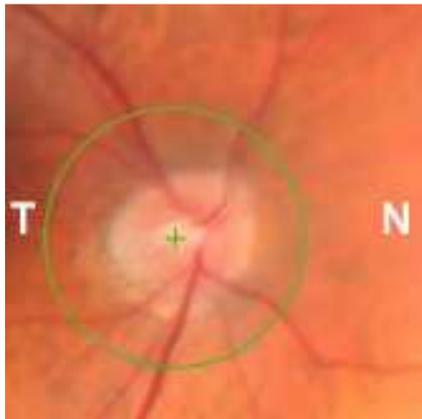


Abb. 3.7: Papillen-Kreisscan eines 62-jährigen Patienten. Der rote Kreis zeigt den Bereich des Messfehlers im superior-nasalen Sektor.

Kategorie 2:

Nur die untere Segmentierungslinie der RNFS wurde nicht, bzw. falsch erkannt.

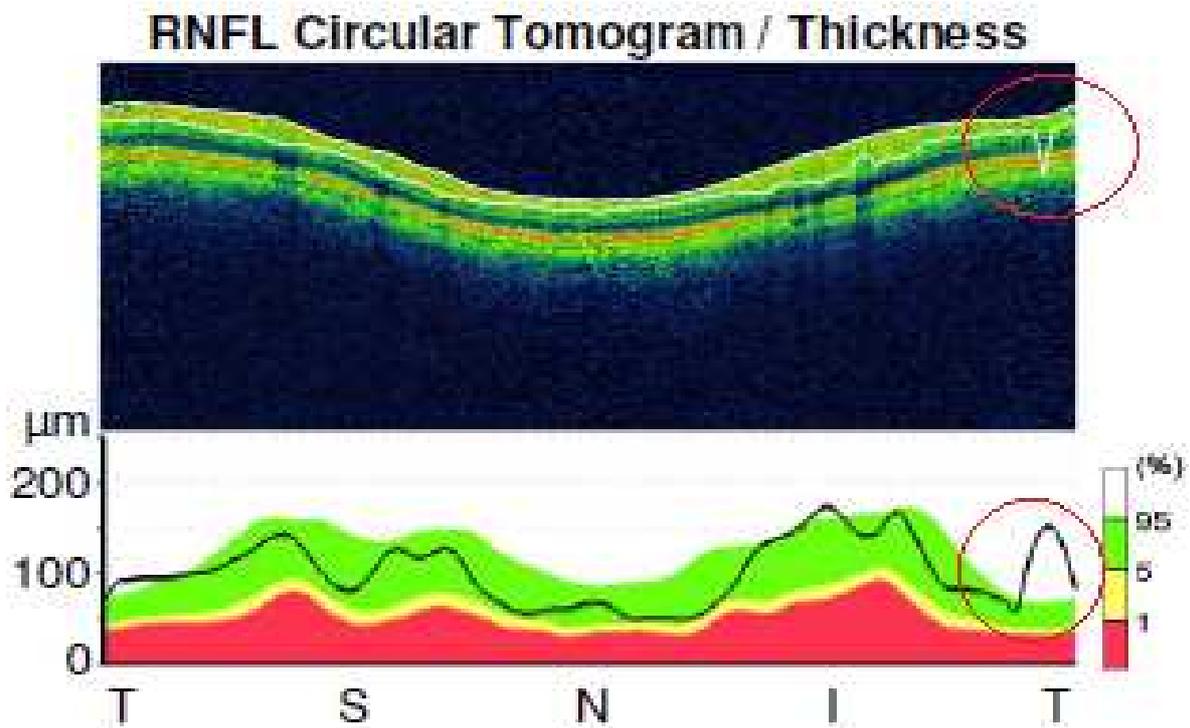
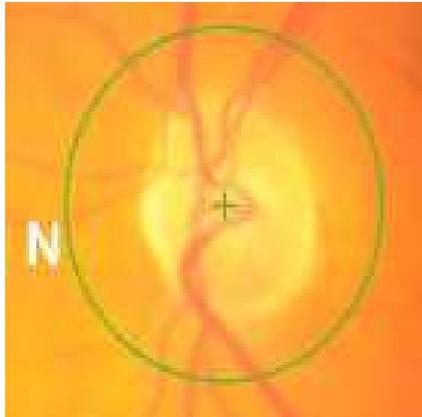


Abb. 3.8: Papillen-Kreisscan einer 67-jährigen Patientin. Messfehler temporal, s. rote Kreise.

Kategorie 3:

Beide (obere und untere) Segmentierungslinien der RNFS wurden nicht, bzw. falsch erkannt.

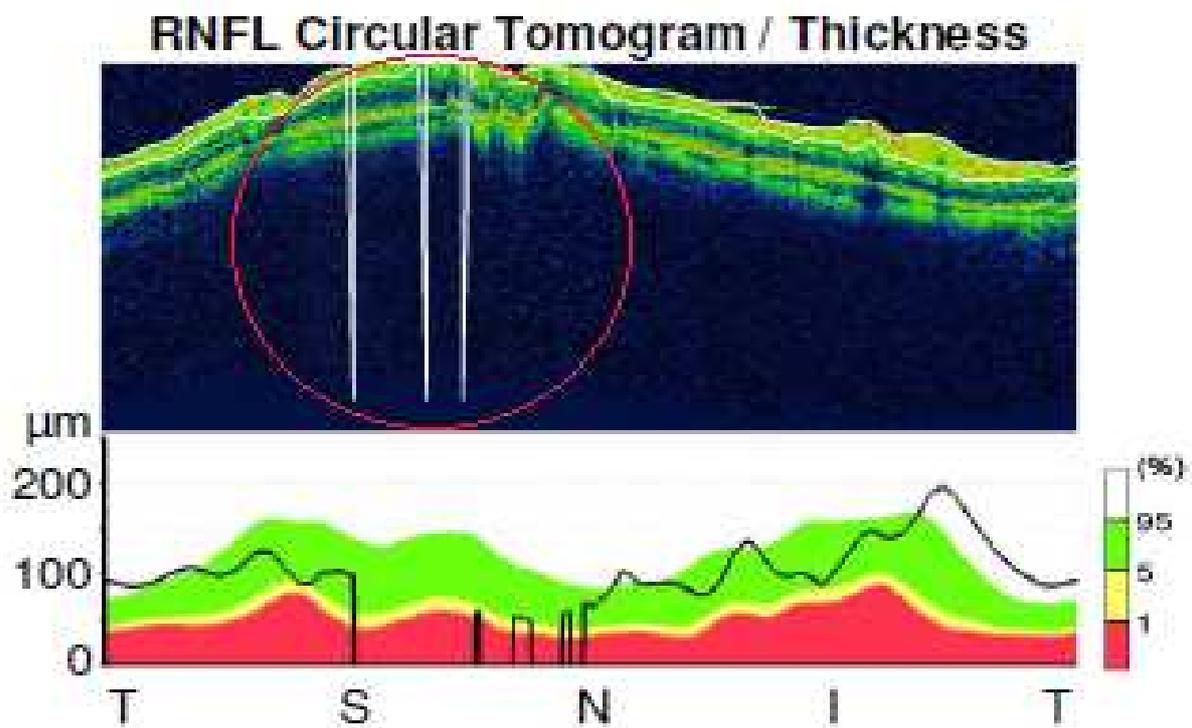
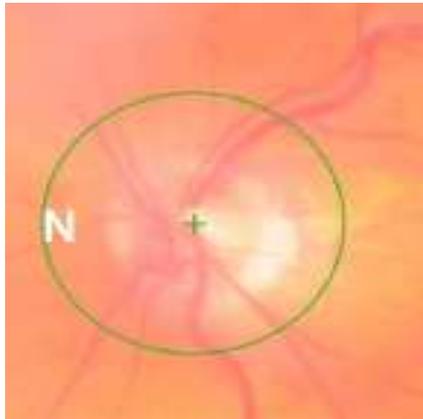


Abb. 3.9: Papillen-Kreisscan einer 84-jährigen Patientin. Deutliche Abweichung der beiden Segmentierungslinien (superior und nasal), s. roter Kreis.

Kategorie 4:

Zentrierungsartefakt („cut out“ Artefakt), d.h. ein Artefakt, das dadurch entsteht, dass der errechnete Kreis zum Teil außerhalb des gescannten quadratischen Areals liegt. Dadurch ergibt sich ein Aussehen wie ein „schwarzer Balken“, der die kompletten Netzhautschichten auslöscht.

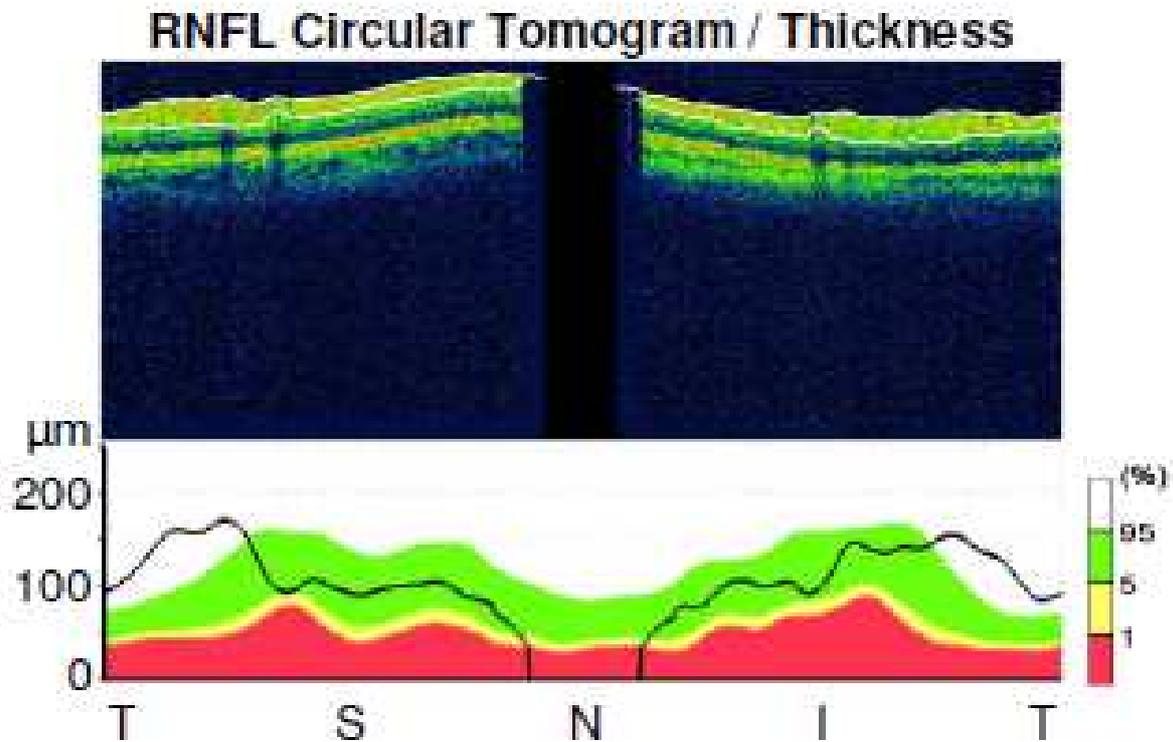
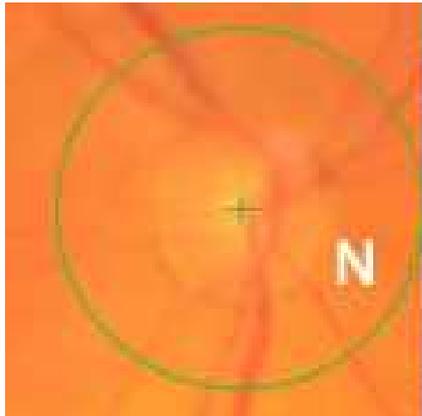


Abb. 3.10: Papillen-Kreisscan einer 76-jährigen Patientin. Messfehler nasal (schwarzer Balken).

3.8 Statistische Methoden

Für die statistische Auswertung wurden die Daten in einer Excel-Datei (Firma Microsoft, USA, Version 2010) bzw. in einer SPSS-Datei (Statistical Package for the Social Sciences) für Windows, Version 15.00 (Firma IBM Inc. ® Armonk/USA) zusammengefügt.

Zur Beschreibung der Ergebnisse dieser Studie wurden folgende statistische Methoden verwendet:

1. Überprüfung der Daten mittels Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung.
2. Deskriptive Beschreibung der Parameter in beiden Gruppen, wie z.B. Alter, Geschlecht, Netzhaut- und Papillenparameter nach Median, mittlerer absoluter Abweichung, Minimum und Maximum.
3. Verwendung des Chi-Quadrat-Tests zur Überprüfung von Häufigkeitsverteilungen bei Variablen mit nominalem Skalenniveau.
4. Mann-Whitney-U-Test als nicht parametrischer Test zur Beschreibung zweier unabhängiger Stichproben (wenn keine Gauß'sche Normalverteilung der Messwerte angenommen werden konnte).

Die Nullhypothese besagt, dass kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen besteht. Die Nullhypothese nimmt an, dass eine Normalverteilung der Grundgesamtheit vorliegt, wenn die Daten $> 0,05$ sind.

Wenn die Nullhypothese hingegen abgelehnt wird, besteht ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen.

5. Holm-Bonferroni-Korrektur: Damit der Gesamtfehler (die Wahrscheinlichkeit, mindestens eine falsch positive Aussage zu machen) nicht α (zum Beispiel 5 %) überschreitet, teilt man das multiple Gesamtniveau durch die Anzahl durchgeführter Tests und vergleicht jeden p-Wert mit dieser kleineren Schranke.

Abgelehnt werden können Nullhypothesen mit p-Werten, die kleiner als die zugehörige Schranke waren. [49]

Das Signifikanzniveau wurde für alle Werte mit $p \leq 0,05$ festgelegt.

Werte $\leq 0,01$ galten als hoch signifikant, Werte $\leq 0,001$ als sehr hoch signifikant.

4. Ergebnisse

4.1 Prüfung der demografischen Daten und ophthalmologischen Parameter auf Normalverteilung (Shapiro-Wilk-Test)

Um herauszufinden, welcher Test zur Auswertung der demografischen Daten und ophthalmologischen Parameter verwendet werden konnte, wurde zunächst der Shapiro-Wilk-Test durchgeführt.

Es wurde geprüft, ob eine Normalverteilung ($p > 0,05$) der erhobenen Daten in beiden Gruppen vorliegt, um die Grundgesamtheit der Daten vergleichen zu können.

Nur das Alter der Patienten, die zentrale Netzhautdicke und die temporale sowie nasale RNFS waren in beiden Gruppen (epiretinale Gliose vs. Kontrollgruppe) normalverteilt.

Bei den restlichen Parametern zeigte sich meist je nur in einer Gruppe eine Normalverteilung der Daten. So wiesen das sphärische Äquivalent, die superiore RNFS und Disc Area in Gruppe 1 eine Normalverteilung auf, in Gruppe 2 hingegen nicht. Im Gegensatz dazu zeigte sich in Gruppe 2 eine Normalverteilung der Daten bei der mittleren Netzhautdicke und beim Netzhautvolumen, jedoch nicht in der Gruppe 1. Keine Normalverteilung in beiden Gruppen wiesen die inferiore RNFS, sowie die lineare und vertikale CDR auf. Die Übersichtstabelle 4.1 zeigt die gesamten normalverteilten Daten in beiden Gruppen anhand der rot markierten Zahlen.

	Patienten mit epiretinaler Gliose (Gruppe 1) p-Wert	Patienten ohne Makulopathologien (Gruppe 2) p-Wert
Alter	0,062	0,553
Sphärisches Äquivalent	0,166	0,003
Mittlere Netzhautdicke	0,016	0,903
Netzhautdicke Zentrum	0,074	0,443
Netzhautvolumen	0,019	0,934
RNFS superior	0,447	0,003
RNFS temporal	0,620	0,667
RNFS inferior	0,001	0,000
RNFS nasal	0,979	0,546
Lineare CDR	0,002	0,008
Vertikale CDR	0,002	0,003
Disc Area	0,169	0,000

Tab 4.1.: Shapiro-Wilk-Test; p-Werte der zu untersuchenden Parameter der beiden Gruppen.

Rot markierte Zahlen = Normalverteilung der Daten ($p > 0,05$).

CDR Cup/Disc-Ratio

RNFS Retinale Nervenfaserschicht

Sphärisches Äquivalent (refraktive Aberration 1. Ordnung (Sphärische dpt) + $\frac{1}{2}$ × Aberration 2. Ordnung (zylindrische dpt))

4.2 Deskriptive Daten

Für die Datensammlung wurden 97 Patientenaugen analysiert. Insgesamt befanden sich 53 Patienten in Gruppe 1 (Patienten mit epiretinale Gliose) und 44 Patienten in Gruppe 2 (Patienten ohne Makulopathologien; Kontrollgruppe).

Das Durchschnittsalter aller Patienten betrug insgesamt 69,9 Jahre, in beiden Gruppen befanden sich prozentual mehr Frauen als Männer (s. Tab. 4.2).

	Patienten mit epiretinale Gliose (Gruppe 1)	Patienten ohne Makulopathologien (Gruppe 2)	Insgesamt
Patientenanzahl	53	44	97
Alter (Mittelwert)	70,9	69,6	69,9
Weiblich	31	25	56
Männlich	22	19	41
Rechtes Auge	30	22	52
Linkes Auge	23	22	45

Tab. 4.2: Demografische Daten beider Gruppen.

Beide Gruppen zeigten keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens einer Linsentrübung bzw. Pseudophakie ($p > 0,05$), (s. Tab. 4.3).

In Gruppe 1 wiesen insgesamt 47,2% der Patienten eine Kerntrübung Grad 0 oder I (LOCS II [41]) auf, in der Gruppe 2 56,8% (s. Tab.4.3).

Der Anteil an Systemerkrankungen war in beiden Gruppen ähnlich und wies bei keinem Parameter einen statistisch signifikanten Unterschied auf ($p > 0,05$), (s. Tab. 4.3). Kein Auge zeigte Anzeichen einer diabetischen Retinopathie oder eines Glaukoms (s. Ausschlusskriterien; Abschnitt 3.2).

	Patienten mit epiretinale r Gliose (Gruppe 1) n=53	Patienten ohne Makulopathologien (Gruppe 2) n=44	p-Wert (Chi-Quadrat-Test)
Linsenkerndichte NO [41], s. Tab. 3.1	13 (24,5%)	15 (34,1%)	0,3
Linsenkerndichte NI [41], s. Tab. 3.1	12 (22,7%)	10 (22,7%)	1,0
Pseudophakie	28 (52,8%)	19 (43,2%)	0,3
Arterieller Hypertonus	28 (52,8%)	18 (40,9%)	0,2
KHK, pAVK	7 (13,2%)	3 (6,8%)	*
Z.n. Thrombose	1 (1,9%)	1 (2,3%)	*
Z.n. Lungenem- bolie	1 (1,9%)	1 (2,3%)	*
Vorhofflimmern	3 (5,7%)	2 (4,5%)	*
COPD, Asthma	5 (9,4%)	2 (4,5%)	*
Morbus Raynaud	0 (0%)	1 (2,3%)	*
Niereninsuffizienz	1 (1,9%)	2 (4,5%)	*
Hypothyreose	2 (3,8%)	2 (4,5%)	*

Tab. 4.3: Linsenstatus und Systemerkrankungen in beiden Gruppen, sowie Chi-Quadrat-Test mit p-Werten der einzelnen Parameter.

* *Berechnung nicht erfolgt, da Gruppengröße zu klein.*

COPD Chronisch obstruktive Lungenkrankheit

KHK Koronare Herzkrankheit

pAVK Periphere arterielle Verschlusskrankheit

Z.n. Zustand nach

Da die erhobenen Parameter (z.B. Netzhautparameter, RNFS etc.) (s. Abschnitt 4.1) zum Teil nicht normalverteilt waren, wurde im Folgenden, zur Auswertung der in Abschnitt 4.1 genannten Daten, der Mann-Whitney-U-Test als nicht parametrischer Test verwendet.

In Tabelle 4.4 werden zur Übersicht die untersuchten Parameter hinsichtlich eines bestehenden signifikanten Unterschiedes bzw. eines nicht signifikanten Unterschiedes aufgeführt.

Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ergab sich bei den Parametern: Sphärisches Äquivalent, mittlere und zentrale Netzhautdicke, Netzhautvolumen sowie RNFS temporal (s. Tab. 4.4, rot markierte Schrift). Die restlichen Parameter (Alter, lineare und vertikale CDR, Disc Area, RNFS superior, nasal und inferior) wiesen keinen signifikanten Unterschied zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2 auf. Diese Ergebnisse werden in den Abschnitten 4.4 bis 4.6 noch detaillierter dargestellt.

Zum Ausschluss falsch positiver Ergebnisse beim multiplen Testen wurde bei den Parametern mit signifikantem Unterschied die Holm-Bonferroni-Korrektur (s. Abschnitt 3.8) angewendet (s. Tab. 4.4). Diese ergab, dass das Sphärische Äquivalent in beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied mehr aufwies. Der signifikante Unterschied zwischen beiden Gruppen bei den Parametern: mittlere Netzhautdicke, zentrale Netzhautdicke, Netzhautvolumen sowie temporaler RNFS blieb jedoch bestehen.

	Patienten mit epiretinale Gliose (Gruppe 1) Median±MAA	Patienten ohne Makula- pathologien (Gruppe 2) Median±MAA	Mann-Whitney-U- Test; p-Wert	Holm- Bonferroni- Korrektur
Alter (Jahre)	70±4,77	70±5,79	0,332	
Sphärisches Äquivalent (dpt)	0,13±1,1	-0,56±1,6	0,041	0,0062
Mittlere Netzhaut- dicke (µm)	317,4±26,8	270,2±11,0	0,000	0,0042
Netzhaut- dicke Zentrum (µm)	357±79,4	222±30,2	0,000	0,0045
Netzhaut- volumen (mm ³)	9,0±0,8	7,64±0,3	0,000	0,005
Lineare CDR	0,5±0,2	0,5±0,2	0,936	
Vertikale CDR	0,5±0,2	0,5±0,2	0,537	
Disc Area (mm ³)	2,4±0,4	2,2±0,4	0,137	
RNFS temporal	88±17	73±9	0,000	0,0056
RNFS inferior	121±17	118±15	0,135	
RNFS nasal	87±15	89±14	0,283	
RNFS superior	115±15	114±9	0,645	

Tab. 4.4: Mediane, mittlere absolute Abweichungen (MAA) und p-Werte des Mann-Whitney-U-Tests der beiden Gruppen; rote Schrift: Parameter mit signifikantem Unterschied. Holm-Bonferroni-Korrektur der signifikanten Parameter.

dpt	Dioptrien
MAA	Mittlere absolute Abweichung
mm	Millimeter
RNFS	Retinale Nervenfaserschicht
μm	Mikrometer
CDR	Cup/Disc-Ratio

4.3 Epiretinale Gliose (Einteilung nach Gass)

Die Patienten in Gruppe 1 wurden nach dem jeweiligen Gliosestadium nach Gass (s. Abschnitt 1.7) eingeteilt. Dabei kamen alle drei Gliosestadien (Gass 0-II) in etwa gleich häufig vor. 18 Patienten (34,0%) wiesen eine epiretinale Gliose nach Gass im Stadium 0 auf, 15 Patienten (28,3%) befanden sich im Gass Stadium I und 18 Patienten (34,0%) im Gass Stadium II. Als Sonderform galt das vitreoretinale Traktionssyndrom (VTS), das nur 2 Patienten (3,7%) aufwiesen (s. Abb. 4.1).



Abb. 4.1: Einteilung der Patienten mit epiretinale Gliose (Gruppe 1) in die Gliosestadien nach Gass (0-II) sowie vitreoretinales Traktionssyndrom (VTS).

4.4 Netzhautdicke

In Tabelle 4.5 sind die Mediane und mittleren absoluten Abweichungen sowie die Maxima und Minima der Netzhautparameter (mittlere und zentrale Netzhautdicke, Netzhautvolumen) dargestellt. Patienten mit epiretinaler Gliose wiesen in allen drei Netzhautparametern durch das meist vorhandene Stromaödem höhere Werte auf als Patienten ohne Makulopathologien. Am deutlichsten wird dies an der Netzhautdicke im Zentrum, die bei Patienten mit epiretinaler Gliose im Median deutlich höher ist (357 μm) als bei Patienten ohne Makulopathologien (222 μm).

	Patienten mit epiretinaler Gliose (Gruppe 1)	Patienten ohne Makulopathologien (Gruppe 2)
Mittlere Netzhautdicke (μm)		
Median \pm MAA	317,4 \pm 26,8	270,2 \pm 11,0
Min-Max	235,5-445,1	241,7-302,5
Netzhautdicke Zentrum (μm)		
Median \pm MAA	357,0 \pm 79,4	222,0 \pm 30,2
Min-Max	156,0-772,0	136,0-320,0
Netzhautvolumen (mm^3)		
Median \pm MAA	9,0 \pm 0,8	7,6 \pm 0,3
Min-Max	6,6-12,6	6,8-8,5

Tab. 4.5: Netzhautparameter der beiden Gruppen mit jeweiligem Median, mittlerer absoluter Abweichung (MAA), Minimum und Maximum. Alle Unterschiede zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2 waren statistisch signifikant, (p-Werte s. Übersicht Tab. 4.4).

MAA Mittlere absolute Abweichung

Min Minimum

Max Maximum

Zur Übersicht sind in Abb. 4.2 und 4.3 die Mittelwerte der einzelnen Netzhautparameter der beiden Gruppen graphisch dargestellt.

Es ist deutlich zu erkennen, dass die Netzhautparameter bei Patienten mit epiretinaler Gliose höher sind als bei Patienten ohne Makulopathologien.

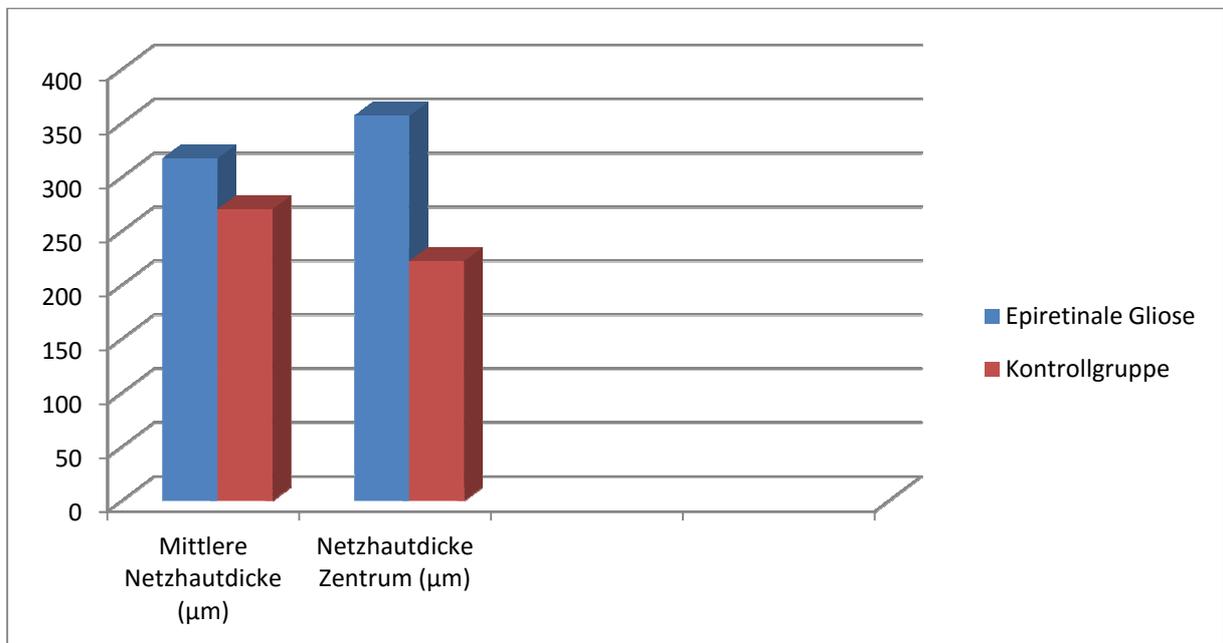


Abb. 4.2: Mediane der mittleren Netzhautdicke (µm) und zentralen Netzhautdicke (µm) von beiden Gruppen.

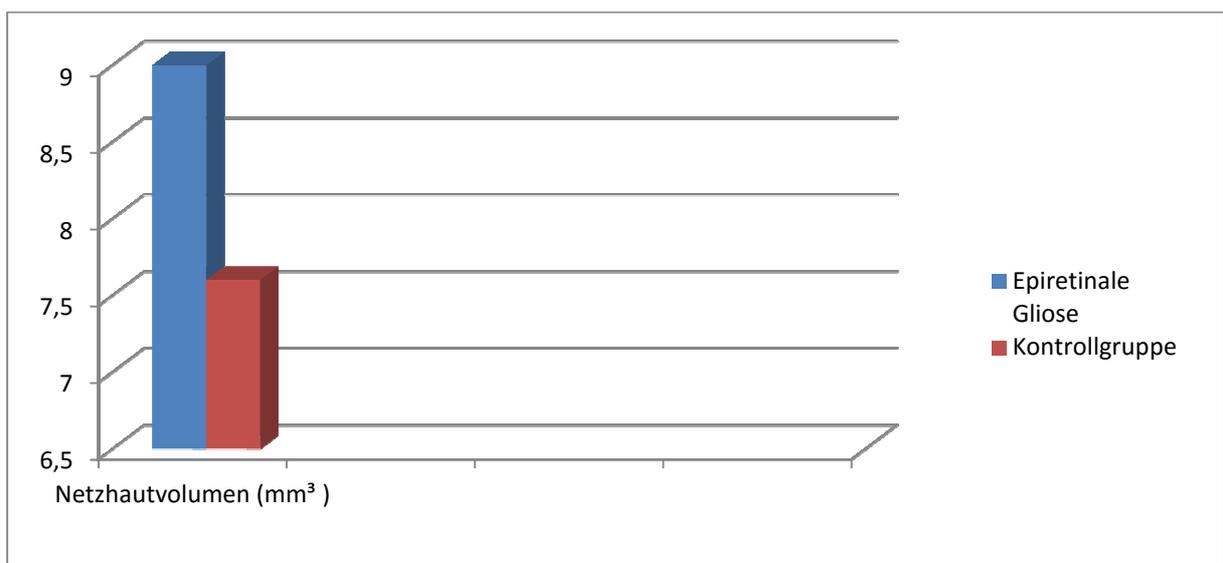


Abb. 4.3: Mediane des Netzhautvolumens (mm³) der beiden Gruppen.

4.5 Peripapilläre retinale Nervenfaserschichtdicke nach Quadranten

In Tab. 4.6 sind die Werte der peripapillären RNFS (Kreisscan) in den Quadranten: superior, inferior, temporal, und nasal in beiden Gruppen in μm dargestellt.

	Patienten mit epiretinale Gliose (Gruppe 1)	Patienten ohne Makulopathologien (Gruppe 2)
RNFS superior Median \pm MAA Min-Max	115 \pm 15 62-160	114 \pm 9 72-157
RNFS inferior Median \pm MAA Min-Max	121 \pm 17 22-162	118 \pm 15 32-141
RNFS temporal Median \pm MAA Min-Max	88 \pm 17 25-156	73 \pm 9 48-96
RNFS nasal Median \pm MAA Min-Max	87 \pm 15 35-129	89 \pm 14 15-133

Tab.4.6: Mediane und mittlere absolute Abweichungen (MAA) sowie Minima und Maxima der retinalen Nervenfaserschichtdicke der einzelnen Quadranten der Papille der beiden Untersuchungsgruppen in μm (p-Werte s. Übersicht Tab. 4.4).

MAA Mittlere absolute Abweichung

Min Minimum

Max Maximum

RNFS Retinale Nervenfaserschicht

Zur Übersicht ist die mediane RNFS der einzelnen Quadranten der Papille in Abb. 4.4 graphisch dargestellt. In beiden Gruppen ist die mediane RNFS der einzelnen Quadranten in etwa gleich groß. Die dickste Nervenfaserschicht befindet sich in beiden Gruppen im superioren und inferioren Quadranten, eine geringere Nervenfaserschichtdicke weisen die temporalen und nasalen Quadranten auf.

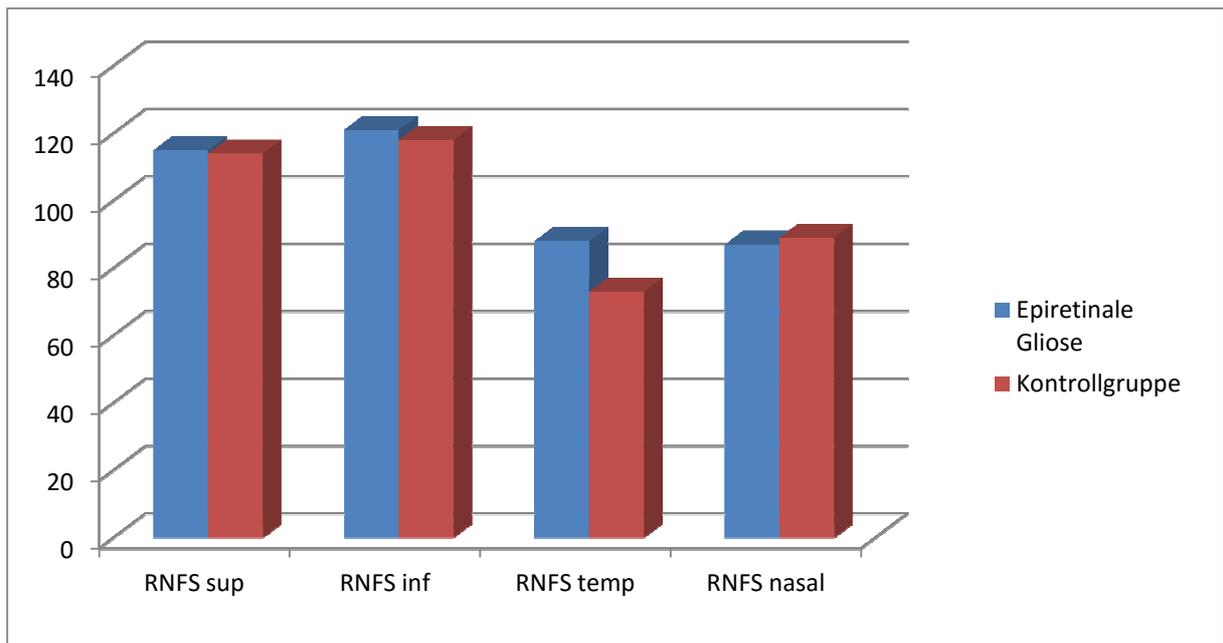


Abb. 4.4: Mediane der RNFS (μm) der einzelnen Quadranten der Papille in beiden Gruppen.

RNFS Retinale Nervenfaserschicht

4.6 Lineare und vertikale Cup/Disc-Ratio und Disc Area

Es zeigte sich, dass bei den Patienten mit epiretinaler Gliose (Gruppe 1) sowie bei Patienten ohne Pathologien der Makula (Gruppe 2) die Konfiguration der Papillen bezüglich linearer und vertikaler CDR, sowie Disc Area im Mittel nahezu gleich waren (s. Tab. 4.7 sowie Abb. 4.5).

	Patienten mit epiretinaler Gliose (Gruppe 1)	Patienten ohne Makulapathologien (Gruppe 2)
Lineare CDR Median±MAA	0,5±0,2	0,5±0,2
Vertikale CDR Median±MAA	0,5±0,2	0,5±0,2
Disc Area (mm ³) Median±MAA	2,4±0,4	2,3±0,4

Tab. 4.7 : Mediane und Mittlere absolute Abweichungen der Papillenparameter (lineare und vertikale CDR) sowie Disc Area der beiden Gruppen (p-Werte s. Übersicht Tab. 4.4).

CDR Cup/Disc-Ratio

MAA Mittlere absolute Abweichung

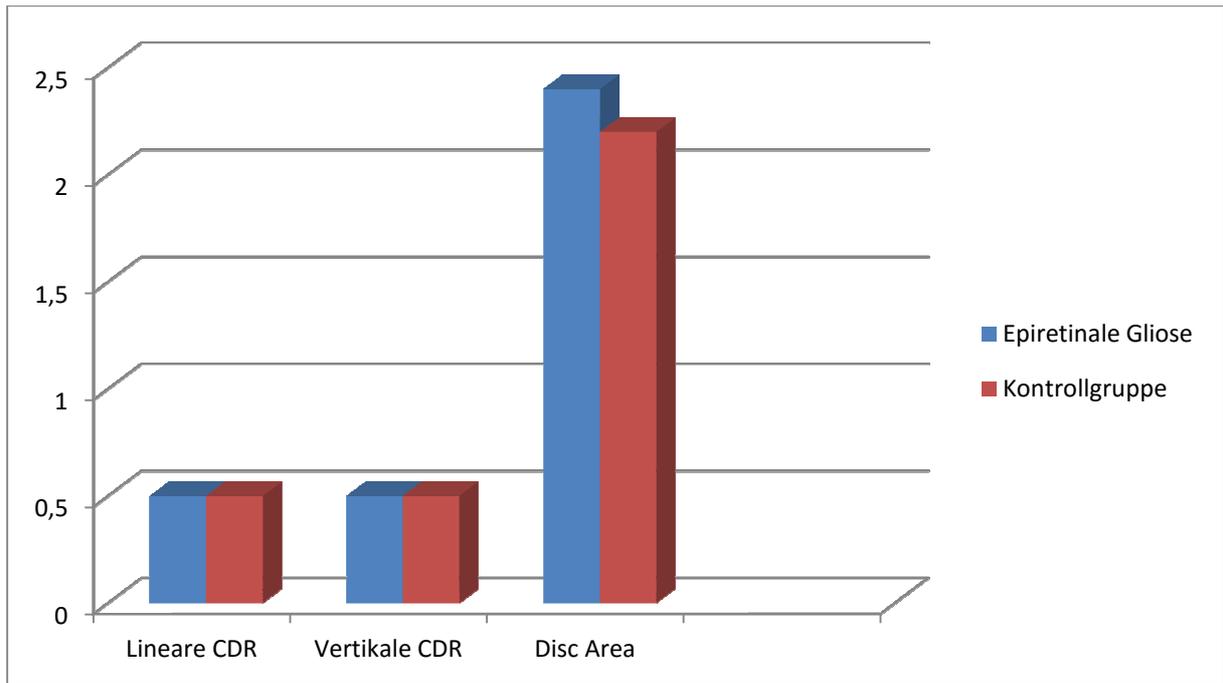


Abb. 4.5: Mediane der linearen und vertikalen CDR sowie Disc Area (mm³) in beiden Gruppen.

CDR Cup/Disc-Ratio

4.7 Messfehler in der optischen Kohärenztomographie (Kreisscan) insgesamt

Von den 53 Augen mit epiretinaler Gliose (Gruppe 1) wurde bei 19 Augen (35,8%) ein Messfehler der Kategorie 1 bis 4 (s. Abschnitt 3.7) detektiert. In Gruppe 2 (ohne Makulopathologien) trat bei keinem von insgesamt 44 Augen ein Fehler der Kategorie 1 bis 4 auf.

4.7.1 Messfehler insgesamt im Chi-Quadrat-Test

	Patienten mit epiretinaler Gliose (Gruppe 1)	Patienten ohne Makulopathologien (Gruppe 2)	Summe
Grenzschichten richtig erkannt	34	44	78
Messfehler	19	0	19
Summe	53	44	97

Tab. 4.8: Chi-Quadrat-Test für Fehlerhäufigkeiten der Kategorie 1 bis 4 im Vergleich zwischen Patienten mit epiretinaler Gliose (Gruppe 1) und Patienten ohne Makulopathologien (Gruppe 2); Chi-Quadrat = 19,6 ($p < 0,001$).

Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war sehr hoch signifikant (s. Definition Abschnitt 3.8), d.h. es besteht ein deutlicher Unterschied zwischen beiden Gruppen.

Patienten mit epiretinaler Gliose weisen demnach statistisch signifikant häufiger Messfehler bei der automatisierten Ausmessung der peripapillären RNFS auf als Patienten ohne Pathologien der Makula.

4.7.2 Messfehler nach einzelnen Quadranten der Papille

	Patienten mit epiretinale Gliose (Gruppe 1)	Patienten ohne Makulopathologien (Gruppe 2)
Nasal	11 (37,9%)	0
Temporal	9 (31,0%)	0
Superior	6 (20,8%)	0
Inferior	3 (10,3%)	0

Tab. 4.9: Messfehlerverteilung in beiden Gruppen in den einzelnen Quadranten der Papille.

Der nasale Quadrant der Papillenmessung in der optischen Kohärenztomographie war am häufigsten von Messfehlern der Kategorie 1-4 betroffen, danach folgten der temporale und der superiore Quadrant. Der inferiore Quadrant war am seltensten von Messfehlern betroffen.

Dabei wurde jeder Quadrant einzeln mit in die Auswertung einbezogen, egal ob bei einem Auge nur in einem oder mehreren Quadranten Messfehler auftraten.

4.7.3 Messfehlerhäufigkeiten nach Stadien der epiretinalen Gliose nach Gass

Es zeigte sich, dass etwa jeder zweite Patient (52,6%), der eine epiretinale Gliose im Stadium II nach Gass aufwies, im Kreisscan der Papille einen Messfehler der Kategorie 1-4 zeigte. Bei der epiretinalen Gliose im Stadium 0 und I nach Gass traten prozentual deutlich weniger Messfehler in Erscheinung, sodass, über alle Stadien gemittelt, bei etwa jedem dritten Auge ein Messfehler im Kreisscan der Papille festzustellen war (s. Tab. 4.10).

Stadien nach Gass	Messfehler bei Patienten mit epiretinaler Gliose (Gruppe 1)
Gass 0 (n=18 Patienten)	5 (26,3%)
Gass I (n=15 Patienten)	4 (21,1%)
Gass II (n=18 Patienten)	10 (52,6%)

Tab. 4.10: Messfehlerverteilung in den Gliosegruppen nach Gass (Definition s. Abschnitt 1.7).

4.7.4 Häufigkeiten der Messfehler nach Kategorie 1 bis 4

In Gruppe 1 (Patienten mit epiretinaler Gliose) zeigte mehr als jeder zweite Patient (57,9%) einen Messfehler der Kategorie 3 (Abweichungen beider Segmentierungslinien) (Erläuterung s. Abschnitt 3.7) bei einem Kreisscan. Am zweithäufigsten (26,3%) fanden sich Messfehler der Kategorie 2 mit Abweichungen nur der unteren Segmentierungslinie. Etwas weniger häufig waren die Messfehler der Kategorie 1 mit Abweichungen nur der oberen Segmentierungslinie (10,5%) und der Kategorie 4, Zentrierungsartefakte, „cut out“ Artefakte (5,3%), zu finden (s. Tab. 4.11).

	Patienten mit epiretinaler Gliose (Gruppe 1)	Patienten ohne Makulopathologien (Gruppe 2)
Kategorie 1 Obere Segmentierungslinie	2 (10,5%)	0
Kategorie 2 Untere Segmentierungslinie	5 (26,3%)	0
Kategorie 3 Beide Segmentierungslinien	11 (57,9%)	0
Kategorie 4 Zentrierungsartefakte („cut out“ Artefakte)	1 (5,3%)	0

Tab. 4.11: Häufigkeiten der Messfehlerkategorien 1-4 in beiden Gruppen. Die Prozentzahlen sind auf die Verteilung der Fehler innerhalb der Gruppe 1 bezogen.

4.8 Dicke der peripapillären RNFS - epiretinale Gliose versus Normalwerte

Es wurde ausgewertet, ob die automatisch gemessene peripapilläre RNFS bei Augen mit epiretinale Gliose im zugehörigen 95%-Konfidenzintervall [43] (s. auch Abb. 3.4) lag oder ob die Nervenfaserschicht aufgrund des vorhandenen Gliosegewebes davon abwich.

Zunächst wurde das Kriterium überprüft, ob bei Augen mit epiretinale Gliose bei mindestens einem der 4 Quadranten eine gegenüber Normalprobanden erhöhte peripapilläre RNFS vorlag.

In Gruppe 1 (epiretinale Gliose) wiesen deutlich häufiger einzelne Quadranten eine gegenüber Normalprobanden erhöhte RNFS auf als in Gruppe 2 (ohne Makulopathologien). Dieser Unterschied war im Chi-Quadrat-Test statistisch sehr hoch signifikant

($p < 0,001$; s. Tab. 4.12).

	Patienten mit epiretinale Gliose (Gruppe 1)	Patienten ohne Makulopathologien (Gruppe 2)	Summe
RNFS innerhalb des 95% - Konfidenzintervalls	11	30	41
RNFS oberhalb des 95%-Konfidenzintervalls	42	14	56
Summe	53	44	97

Tab. 4.12: Anzahl der Patienten mit epiretinale Gliose, bei denen die RNFS innerhalb des 95%-Konfidenzintervalls [43] in mindestens einem Quadranten der Papille ist, im Vergleich zur Kontrollgruppe versus RNFS oberhalb des 95%-Konfidenzintervalls in den beiden Gruppen (Chi-Quadrat = 22,2; $p < 0,001$).

In der Auswertung nach den einzelnen Quadranten der Papille zeigte sich, dass die Ergebnisse bei der temporalen und inferioren RNFS als sehr signifikant eingestuft werden konnten, hingegen die Ergebnisse der superioren und nasalen RNFS nicht signifikant waren (s. Tab. 4.13).

	Patienten mit epiretinaler Gliose (Gruppe 1)	Patienten ohne Makulopathologien (Gruppe 2)	Chi-Quadrat-Test p-Werte
RNFS temporal innerhalb KI	15	38	
RNFS temporal oberhalb KI	33	6	<0,001
RNFS inferior innerhalb KI	40	43	
RNFS inferior oberhalb KI	13	1	0,002
RNFS nasal innerhalb KI	42	37	
RNFS nasal oberhalb KI	11	7	0,54
RNFS superior innerhalb KI	45	42	
RNFS superior oberhalb KI	8	2	0,08

Tab. 4.13: Chi-Quadrat-Test: Anzahl der Augen mit epiretinaler Gliose mit erhöhter peripapillärer RNFS in den einzelnen Quadranten der Papille gegenüber dem 95%-Konfidenzintervall [43] im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Rote Schrift: signifikanter Unterschied.

KI Konfidenzintervall

RNFS Retinale Nervenfaserschicht

5. Diskussion

5.1 Aspekte zur Spektral-Domain optischen Kohärenztomographie

In der vorliegenden Dissertation wird der Fragestellung nachgegangen, ob die SD-OCT durch das verbesserte Auflösungsvermögen bei Patienten mit einer epiretinalen Gliose gleichzeitig zu einer höheren Anzahl an Messfehlern im Papillen-OCT-Kreisscan führt und ob eine Glaukomdiagnostik eventuell beeinflusst werden kann.

Die technische Entwicklung neuer Gerätegenerationen von optischen Kohärenztomographien ermöglicht die Darstellung von Strukturen des vorderen und hinteren Augenabschnittes in immer höherer Auflösung und Aufnahmegeschwindigkeit. [35]

Mit einer Tiefenauflösung von ca. 5-6 μm beim Spektral-Domain 3D-OCT 2000 steigt jedoch auch das Risiko für Fehlinterpretationen. [36]

Aref et al. zeigten eine hohe Reproduzierbarkeit der Makula- und Papillen-Scan-Ergebnisse beim SD-OCT. Die SD-OCT Technologie wird jedoch durch Signalqualität, Bildartefakte und bestimmte Augenerkrankungen limitiert. [50]

Hoffmann beschrieb die Vorteile der SD-OCT neben der besseren Auflösung, in einer extrem schnellen Bildaufnahme, die 3-D-Darstellung der Papille und der retinalen Nervenfasern, sowie die Möglichkeit der gesonderten Darstellung einzelner Schichten der Netzhaut. [35]

Asrani et al. postulierten, dass Messfehler mit SD-OCT Geräten besser zu erkennen sind als mit TD-OCT Geräten, da sie die Details der inneren Glaskörpergrenzmembran besser darstellen können. Es bedeutet aber auch, dass eine höhere Auflösung mehr Artefakte hervorbringen kann. [36]

Wie bei allen anderen Hightech-Geräten (Scanning-Laser-Polarimetrie, etc.), (s. Abschnitt 1.3), liegt die Stärke der OCT eher in der Verlaufskontrolle als in der Diagnosestellung. Die morphologisch sehr hoch aufgelösten Veränderungen ermöglichen erst in Zusammenschau mit den Gesichtsfeldbefunden, dem Augeninnendruck und dem gesamten Verlauf, die sichere Diagnosestellung eines Glaukoms. [8] Für die RNFS-Messungen gibt es für das in dieser Studie verwendete Topcon 3D-OCT 2000 momentan eine Normdatenbank von 861 Augen, davon 168 Kaukasier, auf die bei der Befund-

beurteilung zurückgegriffen wird. [8] Diese Anzahl könnte evtl. zu gering sein, um eine sichere Aussage treffen zu können.

Eine Fehlerquelle in der OCT-Messung liegt möglicherweise in dem Algorithmus zur Festlegung der RNFS-Begrenzung. [12] Die OCT ordnet Bereiche gleicher Reflektivität bestimmten histologischen Strukturen zu. Die Berechnung der RNFS erfolgt anhand eines Computeralgorithmus, der die vordere und hintere Begrenzung der RNFS identifiziert. [21] Inwieweit die hier gewählte vordere und hintere Begrenzung den anatomischen Begebenheiten der RNFS tatsächlich entsprechen, kann nicht sicher beurteilt werden. [12] D.h., die Unterschiede in der Reflektivität müssen nicht zwangsläufig der histologischen Schichtung entsprechen.

5.2 Diskussion der Methodik

5.2.1 Vergleichbarkeit der beiden Gruppen

Um auszuschließen, dass durch die Zugehörigkeit zur Gruppe der Augen mit epiretinaler Gliose oder zur Kontrollgruppe ein Bias aufgetreten sein könnte, wurden die demografischen Daten beider Gruppen und die ophthalmologischen Parameter gegenübergestellt und auf statistisch signifikante Unterschiede hin geprüft.

Ein systematischer Fehler hinsichtlich ophthalmologischer Ausgangsparameter erscheint sehr unwahrscheinlich. Bei den Papillenparametern: Papillenfläche, lineare und vertikale CDR, bestanden keine signifikanten Unterschiede (s. Abschnitt 4.5).

Gäbe es zwischen beiden Gruppen Abweichungen, hätte dieser Aspekt in einer Gruppe womöglich zu mehr Messfehlern oder zu einer systematischen Abweichung bei der Bestimmung der peripapillären RNFS führen können. Die Reproduzierbarkeit der Messung der peripapillären Nervenfaserschicht ist von einigen Autoren als besser in gesunden Papillen als in glaukomatös veränderten Papillen beschrieben worden [51,52], daher wurden in dieser Studie glaukomatös veränderte Papillen von vornherein ausgeschlossen (s. Ausschlusskriterien, Abschnitt 3.2). Auch das sphärische Äquivalent (s. Tab. 4.4, Abschnitt 4.2) sowie die Häufigkeit und der Ausprägungsgrad einer Katarakt in beiden Gruppen (s. Tab. 4.3, Abschnitt 4.2) wiesen keine statistisch signifikanten Unterschiede auf.

Es wurde ebenfalls ausgeschlossen, dass zwischen beiden Gruppen ein relevantes Ungleichgewicht hinsichtlich Systemerkrankungen mit möglichem Einfluss auf die Netzhautkonfiguration bestand. Häufige Systemerkrankungen, wie z.B. arterieller Hypertonus, traten in beiden Gruppen in etwa gleich häufig auf (s. Abschnitt 4.2). Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und 2 wurden von vornherein ausgeschlossen (s. Ausschlusskriterien, Abschnitt 3.2).

Die in diesem Studienkollektiv ermittelten Netzhautparameter, wie z.B. die mittlere zentrale Netzhautdicke der Kontrollgruppe: $222 \pm 30,2 \mu\text{m}$ (s. Abschnitt 4.4), stimmten gut mit bereits publizierten Ergebnissen anderer OCT-Messungen überein. [53,54]

So beschrieben Chan et al. [54] eine mittlere zentrale Netzhautdicke von durchschnittlich $212 \mu\text{m}$ und Chaber et al. [53] eine mittlere zentrale Netzhautdicke von $230 \mu\text{m}$ bei gesunden Augen.

Die Netzhautparameter in Gruppe 1 (Patienten mit epiretinale Gliose) weisen erwartbar höhere Werte auf - mittlere zentrale Netzhautdicke bei $357 \pm 79,4 \mu\text{m}$ - als in der Gruppe 2 (Patienten ohne Makulopathologien), da eine epiretinale Gliose in der Regel von einem diffusen Stromaödem begleitet wird. [31]

Die verwendete Methodik weist jedoch auch einige Limitationen auf:

Es erfolgten jeweils nur eine Papillen-OCT und eine Makula-OCT. Nur die Aufnahmen schlechter Qualität (Image Quality <30 , s. Abschnitt 3.1) wurden für die Auswertung nicht berücksichtigt. Das Studiendesign war retrospektiv, d.h. die Aufnahmen, bei denen Messfehler auftraten, wurden nicht wiederholt. Bei einem prospektiven Studiendesign hätte die Reproduzierbarkeit der einzelnen Messfehler geprüft werden können.

5.2.2 Messfehler in der optischen Kohärenztomographie durch Medientrübenungen

Eine Pupillenerweiterung zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p > 0,005$) auf die Qualität des OCT-Scans. [37] Die Messung mit dem 3D-OCT 2000 ist ab einem Pupillendurchmesser von 2,5 mm fehlerfrei möglich. [47] Savini G et al. [55] und Massa GC et al. [56] bestätigten 2006 und 2010 in Studien, dass der Pupillendurchmesser keinen signifikanten Einfluss auf die Ergebnisse der Papillen-Scans im SD-OCT hat. In diesem Studienkollektiv ist daher keine erhöhte Fehlerhäufigkeit der Ergebnisse zu erwarten, da alle eingeschlossenen Augen einen Pupillendurchmesser von mindestens 2,5 mm aufwiesen.

Bei den eigenen Ergebnissen stellte sich heraus, dass in Gruppe 1 (Patienten mit epiretinale Gliose) 47,2% der Patienten eine Kerntrübung Grad 0 oder I (nach LOCS II [41]) aufwiesen und in der Kontrollgruppe 56,8%. In der Kontrollgruppe kam es jedoch zu keinem einzigen Messfehler. Somit konnte indirekt gezeigt werden, dass eine Kerntrübung Grad I-II keinen signifikanten Einfluss auf die optische Qualität und Fehlerhäufigkeit in der Papillen-OCT hatte.

In der Vergangenheit haben verschiedene Autoren die Messfehlerhäufigkeit bei OCT-Scans durch Medientrübenungen beschrieben.

So wurde beispielsweise in einer Studie von Cheng et al. an 25 Augen vor und nach einer Kataraktoperation die peripapilläre RNFS mittels OCT untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass die Entfernung der Katarakt zu einer signifikanten Verbesserung der Reproduzierbarkeit der Messergebnisse der RNFS führte ($p < 0,001$). [37]

Nakatani et al. untersuchten bei 53 Patientenaugen den Effekt einer Katarakt auf den Signalstärke Index (SSI) und die Dickenmessung der peripapillären RNFS mittels RTVue-100 SD-OCT. In Augen mit einer Katarakt erschienen häufig Segmentierungsfehler in der peripapillären RNFS. Nach Kataraktentfernung stiegen die Werte der RNFS signifikant an ($p < 0,001$). [57]

Lee et al. [39] sowie Velthofen et al. [40] postulierten ebenfalls, dass einige Parameter im OCT-Scan durch optische Medientrübenung beeinflusst werden aufgrund von Veränderungen in der Signalstärke. Die durchschnittliche RNFS-Dicke insgesamt, die RNFS-Dicke in den einzelnen Quadranten der Papille und die Signalstärke der OCT-Scans stiegen signifikant nach einer Katarakt-Operation an ($p < 0,05$). [39,40]

Dabei hatten allerdings nur kortikale und posteriore Kataraktformen einen signifikanten Einfluss auf die RNFS-Dicken-Messung ($p < 0,05$). Es zeigten sich falsch zu tief gemessene RNFS-Werte bei kortikaler und posteriorer subkapsulärer Katarakt vor der Katarakt-Operation, die nach der Operation deutlich anstiegen. Eine Cataracta nuclearis zeigte hingegen keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der RNFS-Dicke prä- und postoperativ ($p > 0,05$). Die Ursache dafür ist, dass bei einer Cataracta nuclearis Infrarotlicht besser durchlässig ist und somit weniger Lichtstreuung entsteht. [39,40] Bei kortikalen und posterioren Kataraktformen wird das Licht in höherem Maße in der Linse reflektiert, sodass weniger Licht die Netzhaut erreicht und für die Analyse durch die OCT zur Verfügung steht. [46, 58] Eine geringe Transparenz der optischen Medien reduziert die Intensität des reflektierten Signals von der RNFS. [39,46]

Asrani et al. untersuchten im Jahr 2010, ähnlich wie in der vorliegenden Studie, die Arten von Messfehlern in der Messung der peripapillären Nervenfaserschicht in der OCT, allerdings bei Glaukompatienten. [59]

Bei 15,7% der insgesamt 89 untersuchten Augen traten OCT-Scan-Messfehler in der Messung der RNFS der Papille auf. Diese wurden eingeteilt in Zentrierungsfehler, Messfehler der Segmentierungslinien der RNFS, „cut edge“ Messfehler (s. Abschnitt 5.3, Han et al. [38]) und schlechte Scan-Qualität. Am häufigsten waren leichte Zentrierungsfehler der Papille, v.a. im superioren und inferioren Quadranten der Papille zu finden und bei Patienten, bei denen gleichzeitig eine Katarakt bestand. [59]

Die restlichen Messfehlerarten, z.B. die Missidentifikation der Grenzschichten der RNFS, traten v. a. bei schlechter Signalstärke des Bildes auf. [59]

Ebenfalls kam es zu Messfehlern bei Patienten mit hoher Myopie und atrophischer Papille, prominenter posteriorer hinterer Glaskörperabhebung und Augen mit starken Hornhaut- und Glaskörpertrübungen. Patienten mit gleichzeitigem Vorliegen einer epiretinalen Gliose waren jedoch in dieser Studie nicht vertreten. Jegliche Patienten, die eine Netzhauterkrankung, wie z.B. ein zystoides Makulaödem oder eine epiretinale Gliose aufwiesen, wurden von dieser Studie ausgeschlossen. [59]

Des Weiteren wurden bei unseren Untersuchungen nur OCT-Scans mit einer Image Quality > 30 (Definition s. Abschnitt 3.1) in die Auswertungen einbezogen und konnten daher nicht Ursache der Messfehler sein. Bei Patienten mit hoher Myopie (> -6 dpt) wurde von einigen Autoren eine häufige Fehlmessung im Sinne einer Fehlidentifikation der Segmentierungslinien der RNFS erkannt. [60,61] Bei unseren Ergebnissen zeigte

sich bei den Messfehlern eine maximale Myopie von -1,5 dpt und kann damit nicht als Ursache der Messfehler verantwortlich gemacht werden. Bei hyperopen Augen wurden keine Hinweise auf vermehrte Messfehler in der Papillen-OCT gefunden. [62,63]

5.3 Aspekte zu den Messfehlerkategorien

In den eigenen Ergebnissen konnte gezeigt werden, dass circa jeder dritte Patient mit epiretinale Gliose im Papillen-OCT-Kreisscan einen Messfehler der Kategorie 1-4 aufwies (s. Abschnitt 4.7.4).

Denkbar wäre auch die Erwartung gewesen, dass durch die epiretinale Gliose, die sich anatomisch am dichtesten an der inneren Retinaschicht befindet, eigentlich der Messfehler der „oberen Segmentierungslinie“ (Kategorie 1; s. Abschnitt 4.7.4) am häufigsten auftreten würde.

Es stellte sich jedoch heraus, dass am häufigsten der Messfehler „in beiden Segmentierungslinien gleichzeitig“ (Kategorie 3) auftrat, gefolgt von Messfehlern nur der „unteren Segmentierungslinie“ und dann erst nur der „oberen Segmentierungslinie“ und Zentrierungsartefakte („cut out“ Artefakte).

Eventuell wird durch die Streuung des Lichts an der Oberfläche durch die epiretinale Gliose der Softwarealgorithmus so gestört, dass es häufig zu Messfehlern in beiden Segmentierungslinien kommt.

Aktuelle Studien mit hochauflösender SD-OCT konnten zeigen, dass nicht nur die vitreale Oberfläche der Netzhaut mit den sichtbaren Traktionen und epiretinalen Proliferationen von Bedeutung ist, sondern dass es im Rahmen der epiretinalen Membranbildung auch zu einer Schädigung der äußeren Netzhautschichten kommen kann. [64-66] Damit könnte ebenfalls erklärt werden, warum bei einer epiretinalen Gliose auch Messfehler in der unteren Segmentierungslinie gehäuft auftreten.

Berücksichtigt man den starken Abfall der RNFS-Dicke mit zunehmender Entfernung zur Papille, wird offenkundig, dass selbst geringfügige Verschiebungen des Messortes beträchtliche Veränderungen der RNFS-Messdaten bewirken können. [12]

Diese Abweichungen sind jedoch nicht so stark exzentrisch wie die in der eigenen Arbeit als Kategorie 4 bezeichneten Zentrierungsartefakte („cut out“ Artefakte).

Andere „Messfehlererscheinungen“, wie zu starke Trübungen der optischen Medien (Linsenkerndichte N II-N III nach LOCS II, Lens Opacities Classification System II[41]),

Hornhaut- oder Glaskörpertrübungen, wurden von vornherein von der Studie ausgeschlossen und konnten somit nicht für die detektierten Artefakte verantwortlich gemacht werden, s. Ausschlusskriterien (Abschnitt 3.2).

5.4 Messfehler in der optischen Kohärenztomographie durch retinale Pathologien

In der Vergangenheit haben sich einige Autoren mit Messfehlern im OCT-Scan der Makula und Papille durch Pathologien der Augen beschäftigt.

Ray et al. untersuchten im Jahr 2004 an 171 Augen Messfehler bei der Makuladickenmessung mit der TD-OCT. Ausgewertet wurde auch, ob auftretende Messfehler von Systemerkrankungen der Patienten, demografischen Daten oder der okulären Therapie abhängig waren. [67]

Bei 43,2% ($p=0,049$) fanden sich Messfehler bei Augen mit Pathologien der Makula, und davon wiesen 62,2% einen Fehler in der Messung der Retinadicke auf. Netzhauterkrankungen wie neovaskuläre AMD, Makulaforamen oder die Behandlung der Netzhaut mittels Photodynamischer Therapie, waren alle mit einer hohen Anzahl von Messfehlern bei einem Makula-OCT-Scan vergesellschaftet. [67]

Es wurden insgesamt 6 Messfehlerarten identifiziert: 1. Messfehler der inneren Retinaschicht; 2. Messfehler der äußeren Retinaschicht; 3. „out of register“ Messfehler, d.h. die obere Retinaschicht ist nach superior verschoben, sodass die innere Retinaschicht abgeschnitten und nicht messbar ist; 4. schlechte Scanqualität; 5. „cut edge“ Messfehler, bei dem der seitliche Rand des Scans abgeschnitten ist und 6. „off center“ Messfehler, bei dem es zu einer Missidentifikation der Fovea kommt. [67]

Die Einteilung der Messfehler nach Fehlerkennung der inneren und äußeren Retinaschichten ist gut mit der Messfehlereinteilung (Kategorie 1 und 2) in der vorliegenden Arbeit vergleichbar (s. Abschnitt 3.7). Zusätzlich wurde in der eigenen Auswertung eine neue Kategorie, Messfehler in beiden Segmentierungslinien gleichzeitig, gebildet. Die von Ray et al. [67] als „cut edge“ Messfehler betitelten Erscheinungen sind mit den als Zentrierungsartefakt („cut out“ Artefakt) bezeichneten Erscheinungen in der eigenen Arbeit vergleichbar. Messfehler aufgrund einer schlechten Scanqualität wurden in der vorliegenden Studie nicht mit in die Auswertung einbezogen, um möglichst gezielt die

Abhängigkeit der Messfehler von der epiretinalen Gliose untersuchen und quantifizieren zu können. Vergleichbare Erscheinungen wie die von Ray et al. [67] beschriebenen „out of register“ Messfehler traten bei der eigenen Auswertung nicht auf, was möglicherweise mit weiter entwickelten Softwarealgorithmen zusammenhängen könnte, oder mit der Tatsache, dass die Beschaffenheit der Glaskörperstrukturen im Bereich der Makula anders ist als im Bereich der Papille.

Eine Erklärung für die Messfehler beim Makula-Scan bei Augen mit neovaskulärer AMD ist, dass das retinale Pigmentepithel (RPE) durch die choroidale Neovaskularisation unterbrochen ist und es so zu einer Missidentifikation der äußeren Retinaschichten kommen kann. Ebenso wurde in Augen mit vitreoretinaler Traktion von Missidentifikationsartefakten der inneren Retinaschichten berichtet, da die Software die vitreale

Membran fälschlicherweise als innere Retinaschicht identifizierte. [67]

Ähnliches wurde 2010 in einer Studie von Han et al. berichtet. [38] Dort wurden verschiedene Arten von Artefakten in der Makulavolumenmessung bei Patienten mit gesunden Augen und Patienten mit Pathologien der Augen in der SD-OCT identifiziert. [38] Ähnlich wie Ray et al. [67], teilten Han et al. [38] die Messfehler ein: Fehlidentifikation der inneren Retinaschicht, Fehlidentifikation der äußeren Retinaschicht, schlechte Scanqualität, „out of register“-, „cut edge“-, sowie Bewegungsartefakt-Messfehler. Der Großteil der Messfehler war auf Softwarefehler begründet und v.a. bei Patienten mit Pathologien der Augen (z.B. AMD, Uveitis, diabetische Retinopathie) zu finden. [38]

Die häufigsten Messfehler waren die der Missidentifikation der inneren und äußeren Retinagrenzen. Die Missidentifikation der inneren Retinagrenze trat dabei am häufigsten auf (72,4% der Scans), vor allem bei Patienten mit Uveitis und diabetischer Retinopathie. In Augen mit AMD war hingegen die Missidentifikation der äußeren Retina am häufigsten vertreten. [38]

Giani et al. beschrieben 2010, dass bei Patienten mit einer epiretinalen Gliose in einem hohen Prozentsatz in der Makula-OCT Messfehler auftreten [68]. In seiner Studie wurden Messfehler der automatischen inneren und äußeren Retinabegrenzungen bei gesunden Augen und Augen mit Pathologien untersucht. Die Messfehlerhäufigkeit im Makula-Scan betrug in den gesunden Augen 6,9% und in den Augen mit Pathologien 32,7%. Am höchsten war die Messfehlerhäufigkeit in Augen mit Makulaforamen

(83,3%), gefolgt von epiretinaler Gliose (66,6%) und durch eine durch choroidale Neovaskularisationen entstandene AMD (50,3%). [68]

Asrani et al. untersuchten im Jahr 2014 in einer Studie 277 Glaukomentpatienten mittels Makula-OCT und Papillen-OCT. [36]

Dabei wurden 131 Makula-Scans und 277 RNFS-Scans durchgeführt. Von den 131 Patienten, bei denen eine Makula-OCT durchgeführt wurde, wiesen 37 (28,2%) Messfehler auf, und bei den 277 Patienten, bei denen eine Papillen-OCT durchgeführt wurde, wurde bei 55 (19,9%) ein Messfehler gefunden.

Der häufigste Grund für die Messfehler im Makula- und Papillen-OCT in Asranis et al. Studie waren erneut okuläre Pathologien, insbesondere eine epiretinale Gliose.

Es war bei den Ergebnissen von Asrani et al. [36] nicht überraschend, dass okuläre Pathologien zu Messfehlern in der OCT führen, es war allerdings unerwartet, dass epiretinale Membranen dabei den größten Anteil an Messfehlern zeigten, vor allem in den peripapillären RNFS-Scans.

Die Erklärung für die Messfehler in den OCT-Scans bei Patienten mit epiretinaler Gliose wurde darin gesehen, dass der Software Algorithmus der OCT die epiretinale Gliose oft als innere Grenzschicht identifiziert und nicht die Membrana limitans interna (innere Grenzmembran) (s. Abb. 3.6), welches zu Fehlinterpretationen führt. [36,38,67] Wie in der Abb. 1.10 zu sehen, weist der Bereich der epiretinalen Gliose eine stärkere optische Dichte auf als Abb. 1.5 (ohne Makulopathologien), was an der verminderten Intensität der Darstellung der darunter liegenden Schichten zu sehen ist.

Da die OCT ein optisches Verfahren ist, ist die Eindringtiefe limitiert von der optischen Lichtstreuung und der Abschwächung der Lichtintensität durch das Gewebe. [36]

Da eine epiretinale Gliose peripapillär mittels Spaltlampenbiomikroskopie klinisch nicht in Erscheinung tritt, konnte der mögliche Einfluss auf die Glaukomdiagnostik bisher nicht quantifiziert werden.

Aufgrund der Aufmerksamkeit bei der epiretinalen Gliose auf die Fovea, ist wenig im Bewusstsein, dass auch andere Bereiche der Netzhaut, wie die Papille, von der epiretinalen Gliose betroffen sein könnten.

5.5 Pathophysiologie der epiretinalen Gliose

Eine mögliche Erklärung für die erhöhte Anzahl der Messfehler in der Papillen-OCT bei Augen mit epiretinaler Gliose könnte möglicherweise in der Histopathologie von epiretinalen Membranen begründet liegen.

Die exakten Entstehungsmechanismen epiretinaler Membranen sind auch heute noch nicht vollständig geklärt. Gandorfer et al. zeigten 2002, dass epiretinale Membranen überwiegend aus Gliazellen (fibröse Astrozyten, Müller Zellen, Mikroglia) und extraglijalen Zellen (Myofibroblasten, Fibrozyten, Hyalozyten, retinale Pigmentepithelzellen, Makrophagen) bestehen. [69]

Dawczynski et al. beschrieben 2006, dass im Hämatoxylin-Eosin gefärbten Schnitt differenzierte Zell- und Membranmuster gefunden werden konnten. Diese reichten von zellarmen, extrazellulär-matrixreichen Präparaten bis hin zu Membranen mit hoher Zell- und Proliferationsaktivität (hauptsächlich Fibroblasten). [70]

Das bedeutet, dass epiretinale Membranen entsprechend der zugrunde liegenden Ursache (z.B. primär, sekundär: Diabetes mellitus 2) stark in ihrem histologischen Aufbau und ihrer Zelldifferenzierung variieren. Grundlegend ist jedoch eine Einteilung in vaskularisierte Membranen und nicht vaskularisierte Membranen möglich. [70]

Es kann angenommen werden, dass Membranen, bestehend aus einer hohen Zellzahl und starker Vaskularisation, häufiger zu Messfehlern führen, als zellarme Membranen mit geringer Vaskularisation, da diese eine andere Lichtreflexantwort in der OCT hervorrufen. Da eine derartige Unterscheidung aber in vivo nicht möglich ist, kann diese Annahme vorerst nicht belegt werden. [70]

Epiretinale Proliferationen können als einschichtiger oder mehrschichtiger Zellverband vorliegen. Dieser Zellverband kann entweder direkt auf der vitrealen Seite der ILM (Membrana limitans interna) oder auf einer Kollagenschicht proliferieren, die der vitrealen Seite der ILM aufliegt. [71]

Eine Erklärung zur Entstehung epiretinaler Membranen ist die Migration und Proliferation glialer retinaler Zellen (s. Abschnitt 1.5) durch kleine Defekte der Membrana limitans interna, die womöglich als Folge der Abhebung des hinteren Glaskörpers auftreten. [72]

Diese Aussage steht jedoch im Widerspruch zur hohen klinischen Prävalenz der epiretinalen Gliose, da in histologischen Präparaten diese Defekte jedoch relativ selten zu finden sind. [73] Dies lässt annehmen, dass andere Faktoren, wie z.B. die Proliferation von Hyalozyten im Bereich der vitreoretinalen Grenzschicht in der Pathogenese von

größerer Bedeutung sein könnten [73] und diese auch bei den gefundenen Messfehlern eine größere Rolle spielen könnten. Ob unterschiedliche Ursachen einer epiretinalen Gliose auch zu einem unterschiedlich stark ausgeprägten störenden Einfluss auf die Messung der peripapillären RNFS haben, kann bisher nicht beantwortet werden.

In den vorliegenden Ergebnissen zeigte sich, dass es in der Gruppe der Augen mit einer epiretinalen Gliose im Stadium II nach Gass signifikant häufiger zu Messfehlern kam (52,6%) als bei Augen mit einer epiretinalen Gliose in den weniger fortgeschrittenen Stadien 0 (26,3%) und I (21,1%), (s. Abschnitt 4.7.3).

Dieses Ergebnis ist möglicherweise darin begründet, dass eine Gliose nach Gass im Stadium II eine stärker verdickte epiretinale Membran und mehr Zellen aufweist und somit auch im Bereich der Papille eine höhere Reflektivität mit dementsprechend häufiger auftretenden Messfehlern vorhanden sein könnte.

5.6 Auffälligkeiten in den Messungen der einzelnen Quadranten der Papille

Die histopathologischen Mechanismen der epiretinalen Gliose könnten auch eine Ursache für die in der vorliegenden Arbeit gemachten Beobachtung liefern, dass in der Gruppe 1 (Patienten mit epiretinaler Gliose) signifikant häufiger eine peripapilläre RNFS oberhalb des 95%-Konfidenzintervalls der altersgematchten gesunden Normalprobanden festgestellt wurde.

Signifikante Unterschiede gab es bei ca. 1/3 der Augen mit epiretinaler Gliose im temporalen und inferioren Quadranten, sodass es dort wahrscheinlich durch Messfehler bedingt zu Ausreißern nach oben bei der eigentlich vorhandenen RNFS kam. Warum vor allem die temporalen und inferioren Quadranten betroffen waren, muss in weiterführenden Studien geklärt werden. Es könnte eine Assoziation zu den dort dickeren Nervenfaserbündeln (inferioren Quadrant) hergestellt werden oder vaskulär begründet sein, da die Diffusionsstrecke zum temporalen Quadranten am größten ist und somit am anfälligsten gegenüber Durchblutungsstörungen ist. [74]

In einer Studie von Kim et al. wurden 2014 die Prävalenz einer vitreopapillären Traktion und die Effekte auf die peripapillären Strukturen bei Augen mit ideopathischer epiretinaler Gliose mittels SD-OCT untersucht. [75] 44,8% der untersuchten Augen mit ideopathischer epiretinaler Gliose wiesen eine vitreopapilläre Traktion auf. Die retinale Nervenfaserschichtdicke insgesamt und im temporalen Quadranten der Papille war signifikant höher als in Augen ohne vitreopapilläre Traktion. [75] Dies deckt sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Dissertation, bei denen ebenfalls eine Erhöhung der RNFS temporal, aber auch inferior bestätigt werden konnte.

Eine epiretinale Gliose entsteht nicht immer zentral im Bereich der Fovea, sondern auch exzentrisch an anderen Stellen im Bereich des hinteren Pols. [34] Dabei kann das Zentrum der tangentialen Traktion extrafoveal liegen, die Fovea selbst aber durch sekundäre Veränderungen wie Faltenbildung und Netzhautödem betroffen sein. [34]

Erstaunlich an unseren Ergebnissen war vor diesem Hintergrund, dass der nasale Quadrant in der Papillen-OCT am häufigsten (37,9%) von Messfehlern betroffen war, gefolgt vom temporalen, superioren und inferioren Quadranten (s. Abschnitt 4.7.2). Theoretisch wäre denkbar gewesen, dass der temporale Quadrant durch den anatomisch engeren Bezug zur Makula und damit zur möglichen „Traktion“ durch die epiretinale Gliose die meisten Messfehler aufweisen würde. Bisher gibt es nach best-

möglicher Kenntnis der Literatur keine vergleichbaren Studienergebnisse auf diesem Gebiet, die die Häufigkeit des Auftretens von Messfehlern nach einzelnen Quadranten genauer beschrieben haben.

Womöglich könnte die erhöhte Fehlerwahrscheinlichkeit des nasalen Quadranten damit zusammenhängen, dass der nasale Quadrant am exzentrischsten von der Achse der Papille liegt und somit im Randbereich des OCT-Messbereiches. Hierfür können allerdings anhand der vorliegenden Daten keine Belege geliefert werden.

5.7 Konsequenzen für die Glaukomfrühdagnostik

Die Messung der retinalen Nervenfaserschichtdicke stellt einen wichtigen Faktor in der Glaukomdiagnostik dar. Zur Glaukomfrüherkennung eignet sich besonders der inferiore Quadrant, da dort die erste Reduktion der RNFS nachweisbar ist. [76-78]

In der Literatur sind der superiore und inferiore Quadrant der Papille mit der dicksten Nervenfaserschicht beschrieben worden [7,12,79,80], welches mit den eigenen Ergebnissen bestätigt werden konnte (s. Abschnitt 4.5).

Die wahrscheinlich falsch zu hoch gemessenen Werte der RNFS im inferioren und temporalen Quadranten in den eigenen Untersuchungsergebnissen könnten in Einzelfällen zu Fehlinterpretationen in der Glaukomdiagnostik führen und fatale Behandlungsfehler nach sich ziehen. Eine mögliche Reduktion der RNFS inferior könnte durch die Überschätzung der RNFS genau dort möglicherweise nicht erkannt werden. Als Folge würde eine notwendige Therapie eventuell nicht rechtzeitig begonnen werden, und deshalb könnte eine Glaukomprogression mit Gesichtsfeldausfällen drohen. Damit ist der inferiore Quadrant zur Glaukomfrüherkennung mit der SD-OCT bei Patienten mit epiretinale Gliose nicht geeignet.

5.8 Ausblick

Das Verstehen der verschiedenen auftretenden Messfehlerarten im Papillen-OCT-Kreisscan bei Patienten mit epiretinale Gliose hilft dem Untersucher, diese Daten sicherer zu interpretieren und die beste Therapieentscheidung für den Patienten zu treffen.

Je dichter die epiretinale Gliose ist (Gass II), desto eher wahrscheinlich ist es, dass die RNFS vor allem im temporalen und inferioren Quadranten der Papille überschätzt wird. Bei der Auswertung sollte daher explizit auf die korrekte Identifizierung der Segmentierungslinien sowie auf die Zentrierung des Kreisscans um die Papille geachtet werden.

Mit besserer Kenntnis der möglichen Messfehler ist eine wünschenswerte Weiterentwicklung des OCT-Software-Algorithmus denkbar, um diese Arten von Messfehlern in Zukunft zu minimieren.

Zudem wäre eine prospektive longitudinale Studie sinnvoll, in der zwischen den verschiedenen Formen und Ursachen der epiretinalen Gliose unterschieden wird und die Unterschiede im zeitlichen Verlauf besser herausgearbeitet werden können.

6. Literaturverzeichnis

1. Airaksinen PJ, Drance SM, Douglas GR, Schulzer M, Wijsman K. Visual field and retinal nerve fiber layer comparisons in glaucoma. *Archives of Ophthalmology* 1985; 103:205–207.
2. Quigley HA, Addicks EM. Quantitative Studies of Retinal Nerve Fiber Layer Defects. *Archives of Ophthalmology* 1982; 100:807–814.
3. Quigley HA, Katz J, Derick RJ, Gilbert D, Sommer A. An evaluation of optic disc and nerve fiber layer examinations in monitoring progression of early glaucoma damage. *Ophthalmology* 1992; 99:19–28.
4. Michelson G, Groh MJ. Screening models for glaucoma. *Current Opinion in Ophthalmology* 2001; 12:105–111.
5. Krumpaszky HG, Lüdtker R, Mickler A, Klauss V, Selbmann HK. Blindness incidence in Germany. A population-based study from Württemberg-Hohenzollern. *Ophthalmologica* 1999; 213:176–182.
6. DOG, D. O. G. (2012). Stellungnahme der DOG zur Glaukomversorgung.
7. Jonas JB, Schmidt AM, Müller-Bergh JA, Schlötzer-Schrehardt UM, Naumann GO. Human optic nerve fiber count and optic disc size. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 1992; 33:2012–2018.
8. Pache M, Funk J. Hightech in der Glaukomdiagnostik. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 2006; 223:503–508.
9. Hoyt WF, Newman NM. The earliest observable defect in glaucoma? *Lancet* 1972; 1:692–693.
10. Glück R, Rohrschneider K, Kruse FE, Völcker HE. Nachweis von glaukomatösen Nervenfaserschäden. Laserpolarimetrie im Vergleich zum entsprechenden Gesichtsfeldausfall. *Ophthalmologie* 1997; 94:815–820.
11. Sommer A, Katz J, Quigley HA, Miller NR, Robin AL, Richter RC, Witt KA. Clinically detectable nerve fiber atrophy precedes the onset of glaucomatous field loss. *Archives of Ophthalmology* 1991; 109:77–83.
12. Klemm M, Rumberger E, Walter A, Richard G. Reproduzierbarkeit von Messungen der retinalen Nervenfaserschichtdicke. *Ophthalmologie* 2002:345–351.
13. Funk J, Maier P. Glaukomdiagnostik mit dem GDx und der Netzhautdickenmessung (RTA). *Ophthalmologie* 2003; 100:21–27.

14. Fercher AF, Hitzenberger C, Juchem M. Measurement of Intraocular Optical Distances Using Partially Coherent Laser Light. *Journal of Modern Optics* 1991; 38:1327–1333.
15. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte T, Gregory K, Puliafito CA. Optical coherence tomography. *Science* 1991; 254:1178–1181.
16. Leite MT, Rao HL, Weinreb RN, Zangwill LM, Bowd C, Sample PA, Tafreshi A, Medeiros FA. Agreement among spectral-domain optical coherence tomography instruments for assessing retinal nerve fiber layer thickness. *American Journal of Ophthalmology* 2011; 151:85-92.e1.
17. Blumenthal EZ, Williams JM, Weinreb RN, Girkin CA, Berry CC, Zangwill LM. Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements by use of optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2000; 107:2278–2282.
18. Carpineto P, Ciancaglini M, Zuppardi E, Falconio G, Doronzo E, Mastropasqua L. Reliability of nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography in normal and glaucomatous eyes. *Ophthalmology* 2003; 110:190–195.
19. Jones AL, Sheen NJ, North RV, Morgan JE. The Humphrey optical coherence tomography scanner: Quantitative analysis and reproducibility study of the normal human retinal nerve fibre layer. *British Journal of Ophthalmology* 2001; 85:673–677.
20. Tanner V, Chauhan DS, Jackson TL, Williamson TH. Optical coherence tomography of the vitreoretinal interface in macular hole formation. *British Journal of Ophthalmology* 2001; 85:1092–1097.
21. Hee MR, Izatt JA, Swanson EA, Huang D, Schuman JS, Lin CP, Puliafito CA, Fujimoto JG. Optical coherence tomography of the human retina. *Archives of Ophthalmology* 1995; 113:325–332.
22. Hee MR, Puliafito CA, Wong C, Duker JS, Reichel E, Schuman JS, Swanson EA, Fujimoto JG. Optical coherence tomography of macular holes. *Ophthalmology* 1995; 102:748–756.
23. Hee MR, Puliafito CA, Duker JS, Reichel E, Coker JG, Wilkins JR, Schuman JS, Swanson EA, Fujimoto JG. Topography of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1998; 105:360–370.
24. Drexler W, Sattmann H, Hermann B, Ko TH, Stur M, Unterhuber A, Scholda C, Findl O, Wirtitsch M, Fujimoto JG, Fercher AF. Enhanced visualization of macular

- pathology with the use of ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Archives of Ophthalmology* 2003; 121:695–706.
25. Drexler W. Methodische Weiterentwicklungen, Hochauflösende OCT. *Ophthalmologe* 2004; 101: 804-812.
 26. Foos RY. Vitreoretinal juncture; epiretinal membranes and vitreous. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 1977:416–422.
 27. Wilkins JR, Puliafito CA, Hee MR, Duker JS, Reichel E, Coker JG, Schuman JS, Swanson EA, Fujimoto JG. Characterization of epiretinal membranes using optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1996; 103:2142–2151.
 28. Mori, Keisuke MD, Gehlbach, Peter L. MD, Sano AM, Deguchi TO, Yoneya, Shin MD, Comparison of Epiretinal Membranes of Differing Pathogenesis Using Optical Coherence Tomography. *Retina* 2004:57–62.
 29. Azzolini C, Patelli F, Codenotti M, Pierro L, Brancato R. Optical coherence tomography in idiopathic epiretinal macular membrane surgery. *European Journal of Ophthalmology* 1999; 9:206–211.
 30. Grieshaber MC, Orgül S, Schoetzau A, Flammer J. Relationship between retinal glial cell activation in glaucoma and vascular dysregulation. *Journal of glaucoma* 2007;16(2):215-219.
 31. Hassenstein A, Scholz F, Richard G. OCT bei epiretinaler Gliose. *Ophthalmologe* 2005; 102:127–132.
 32. Klein R, Klein BE, Wang Q, Moss SE. The epidemiology of epiretinal membranes. *Transactions of the American Ophthalmological Society*. 1994; 92: 425-30.
 33. Gass, J. Donald M. Stereoscopic atlas of macular diseases: Diagnosis and treatment, 4th edn. St.Louis, Mosby, 1997;938-946.
 34. Haritoglou C, Schumann RG, Wolf A. Epiretinale Gliose. *Ophthalmologe* 2014; 111:485–497.
 35. Hoffmann E. Stellenwert der optischen Kohärenztomografie (OCT) für die Glaukomdiagnostik. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 2012; 229:135–142.
 36. Asrani S, Essaid L, Alder BD, Santiago-Turla C. Artifacts in Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Measurements in Glaucoma. *JAMA Ophthalmology* 2014;132: 396-402.
 37. Cheng CSM, Natividad MG, Earnest A, Yong V, Lim BA, Wong HT, Yip LW. Comparison of the influence of cataract and pupil size on retinal nerve fibre layer thick-

- ness measurements with time-domain and spectral-domain optical coherence tomography. *Clinical & Experimental Ophthalmology* 2011; 39:215–221.
38. Han IC, Jaffe GJ. Evaluation of Artifacts Associated with Macular Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology* 2010; 117:1177–1189.
 39. Lee DW, Kim JM, Park KH, Choi CY, Cho JG. Effect of media opacity on retinal nerve fiber layer thickness measurements by optical coherence tomography. *Journal of Ophthalmic & Vision Research* 2010; 5:151–157.
 40. van Velthoven, M E J. Influence of cataract on optical coherence tomography image quality and retinal thickness. *British Journal of Ophthalmology* 2006; 90:1259–1262.
 41. Chylack LT, Leske MC, McCarthy D, Khu P, Kashiwagi T, Sperduto R. Lens opacities classification system II (LOCS II). *Archives of Ophthalmology* 1989; 107:991–997.
 42. Jonas JB, Gusek GC, Naumann GO. Optic disc, cup and neuroretinal rim size, configuration and correlations in normal eyes. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 1988; 29:1151–1158.
 43. Schulze A, Lamparter J, Hoffmann EM. Neue Möglichkeiten der hochauflösenden optischen Kohärenztomographie in der Glaukomdiagnostik. *Ophthalmologe* 2009; 106:702–708.
 44. Yaqoob Z, Wu J, Yang C. Spectral domain optical coherence tomography: A better OCT imaging strategy. *Bio Techniques* 2005; 39:S6-13.
 45. Wang LV, Wu H. *Biomedical optics: Principles and imaging*. Hoboken, N.J. Wiley-Interscience, 2007:198.
 46. Schuman JS, Pedut-Kloizman T, Hertzmark E, Hee MR, Wilkins JR, Coker JG, Puliafito CA, Fujimoto JG, Swanson EA. Reproducibility of Nerve Fiber Layer Thickness Measurements using Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology* 1996:1889–1898.
 47. <http://www.topcon-medical.de/de/products/32-3d-oct-2000.html#specifications>.
 48. <https://www.auge-online.de/Diagnostik/Spezialdiagnostik/OCT/oct.html>.
 49. Victor A, Elsässer A, Hommel G, Blettner M. Wie bewertet man die p-Wert-Flut? *Deutsches Ärzteblatt* 2010; 107:50-56.
 50. Aref AA, Budenz DL. Spectral Domain Optical Coherence Tomography in the Diagnosis and Management of Glaucoma. *Ophthalmic Surgery Lasers and Imaging* 2010; 41:15.

51. Barkana Y, Burgansky-Eliash Z, Gerber Y, Melamed S, Neudorfer M, Avni I, Bartov E, Morad Y. Inter-device variability of the Stratus optical coherence tomography. *American Journal of Ophthalmology* 2009; 147:260–266.
52. Wu Z, Vazeen M, Varma R, Chopra V, Walsh AC, La Bree LD, Sadda SR. Factors associated with variability in retinal nerve fiber layer thickness measurements obtained by optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2007; 114:1505–1512.
53. Chaber S, Helbig H, Gamulescu M. Time-domain-OCT versus Frequency-domain-OCT: Messunterschiede der Makuladicke bei Normalprobanden. *Ophthalmologie* 2010; 107:36–40.
54. Chan A, Duker JS, Ko TH, Fujimoto JG, Schuman JS. Normal macular thickness measurements in healthy eyes using Stratus optical coherence tomography. *Archives of Ophthalmology* 2006; 124:193–198.
55. Savini G, Zanini M, Barboni P. Influence of pupil size and cataract on retinal nerve fiber layer thickness measurements by Stratus OCT. *Journal of Glaucoma* 2006; 15:336–340.
56. Massa GC, Vidotti VG, Cremasco F, Lupinacci, APC, Costa VP. Influence of pupil dilation on retinal nerve fibre layer measurements with spectral domain OCT. *Eye (London)* 2010; 24:1498–1502.
57. Nakatani Y, Higashide T, Ohkubo S, Takeda H, Sugiyama K. Effect of cataract and its removal on ganglion cell complex thickness and peripapillary retinal nerve fiber layer thickness measurements by fourier-domain optical coherence tomography. *Journal of Glaucoma* 2013; 22:447–455.
58. El-Ashry M, Appaswamy S, Deokule S, Pagliarini S. The Effect of Phacoemulsification Cataract Surgery on the Measurement of Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Using Optical Coherence Tomography. *Current Eye Research* 2006; 31:409–413.
59. Asrani S, Edghill B, Gupta Y, Meerhoff G. Optical Coherence Tomography Errors in Glaucoma. *Journal of Glaucoma* 2010;1: 237-242.
60. Leung CK, Mohamed S, Leung KS, Cheung CY, Chan SL, Cheng DK, Lee AK, Leung GY, Rao SK. Retinal nerve fiber layer measurements in myopia: An optical coherence tomography study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2006; 47:5171–5176.
61. Hoh S, Lim, Marcus CC, Steve KL, Albert TH, Chew S, Foster PJ, Aung T. Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness variations with myopia. *Ophthalmology* 2006; 113:773–777.

62. Bowd C, Zangwill LM, Blumenthal EZ, Vasile C, Boehm AG, Gokhale PA, Mohammadi K, Amini P, Sankary TM, Weinreb RN. Imaging of the optic disc and retinal nerve fiber layer: the effects of age, optic disc area, refractive error, and gender. *Journal of the Optical Society of America A* 2002; 19:197–207.
63. Yoo YC, Lee CM, Park JH. Changes in peripapillary retinal nerve fiber layer distribution by axial length. *Optometry & Vision Science* 2012; 89:4–11.
64. Oster SF, Mojana F, Brar M, Yuson, Ritchie MS, Cheng L, Freeman WR. Disruption of the photoreceptor inner segment/outer segment layer on spectral domain-optical coherence tomography is a predictor of poor visual acuity in patients with epiretinal membranes. *Retina* 2010; 30:713–718.
65. Inoue M, Morita S, Watanabe Y, Kaneko T, Yamane S, Kobayashi S, Arakawa A, Kadonosono K. Inner segment/outer segment junction assessed by spectral-domain optical coherence tomography in patients with idiopathic epiretinal membrane. *American Journal of Ophthalmology* 2010; 150:834–839.
66. Mayer WJ, Vogel M, Neubauer A, Kernt M, Kampik A, Wolf A, Haritoglou C. Pars plana vitrectomy and internal limiting membrane peeling in epimacular membranes: correlation of function and morphology across the macula. *Ophthalmologica* 2013; 230:9–17.
67. Ray R, Stinnett S, Jaffe G. Evaluation of image artifact produced by optical coherence tomography of retinal pathology. *American Journal of Ophthalmology* 2005; 139:18–29.
68. Giani A, Cigada M, Esmaili DD, Salvetti P, Luccarelli S, Marziani E, Luiselli C, Sabella P, Cereda M, Eandi C, Staurenghi G. Artifacts in automatic retinal segmentation using different optical coherence tomography instruments. *Retina* 2010; 30:607–616.
69. Gandorfer A, Rohleder M, Kampik A. Epiretinal pathology of vitreomacular traction syndrome. *British Journal of Ophthalmology* 2002; 86:902–909.
70. Dawczynski J, Janz S, Kasper M, Franke S, Königsdörffer E, Augsten R, Strobel J. Histologische und immunhistologische Untersuchungen humaner epiretinaler Membranen. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 2006; 223:687–690.
71. Haritoglou C, Schumann RG, Kampik A, Gandorfer A. Glial cell proliferation under the internal limiting membrane in a patient with cellophane maculopathy. *Archives of Ophthalmology* 2007; 125:1301–1302.

72. Roth AM, Foos RY. Surface wrinkling retinopathy in eyes enucleated at autopsy. *Transactions- American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology* 1971; 75:1047–1058.
73. Gandorfer A, Schumann R, Scheler R, Haritoglou C, Kampik A. Pores of the inner limiting membrane in flat-mounted surgical specimens. *Retina* 2011; 31:977–981.
74. Jonas JB, Fernández MC. Shape of the neuroretinal rim and position of the central retinal vessels in glaucoma. *British Journal of Ophthalmology* 1994;78(2):99-102.
75. Kim YW, Jeoung JW, Yu HG. Vitreopapillary Traction in Eyes with Idiopathic Epiretinal Membrane: A Spectral Domain Optical Coherence Tomography Study. *Ophthalmology* 2014;121: 1976-1982.
76. Bowd C, Zangwill LM, Berry CC, Blumenthal EZ, Vasile C, Sanchez-Galeana C, Bosworth CF, Sample PA, Weinreb RN. Detecting early glaucoma by assessment of retinal nerve fiber layer thickness and visual function. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2001; 42:1993–2003.
77. Guedes V, Schuman JS, Hertzmark E, Wollstein G, Correnti A, Mancini R, Lederer D, Voskanyan S, Velazquez L, Pakter HM, Pedut-Kloizman T, Fujimoto JG, Mattox C. Optical coherence tomography measurement of macular and nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous human eyes. *Ophthalmology* 2003; 110:177–189.
78. Zangwill LM, Bowd C, Berry CC, Williams J, Blumenthal EZ, Sánchez-Galeana CA, Vasile C, Weinreb RN. Discriminating between normal and glaucomatous eyes using the Heidelberg Retina Tomograph, GDx Nerve Fiber Analyzer and Optical Coherence Tomograph. *Archives of Ophthalmology* 2001; 119:985–993.
79. Klemm M, Rumberger E, Walter A, Richard G. Quantifizierung der retinalen Nervenfaserschichtdicke. *Ophthalmologe* 2001:832–843.
80. Menke MN, Knecht P, Sturm V, Dabov S, Funk J. Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements using 3D fourier-domain OCT. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2008; 49:5386–5391.

7. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Julia Jasmin Bartsch, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Einfluss einer epiretinalen Gliose auf die automatische Schichtdickenmessung der peripapillären retinalen Nervenfaserschicht mittels Spektral-Domain optischer Kohärenztomographie (OCT)“ 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 beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

Unterschrift

8. Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Julia Bartsch hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

- Publikation 1: Bartsch J, Rüfer F, Uthoff D, Erb C, Franko Zeitz P, Messfehler im Papillen-OCT bei epiretinale Gliose, Ophthalmologische Nachrichten, 2014; 9:20.

Beitrag im Einzelnen:

Die Messung der peripapillären retinalen Nervenfaserschicht (RNFS) mittels optischer Kohärenztomographie (OCT) ist ein wichtiger Teil der Glaukomdiagnostik.

Es wurde untersucht, ob eine epiretinale Gliose einen Einfluss auf die Messung der peripapillären RNFS hat und die Glaukomdiagnostik dadurch verfälscht werden könnte.

97 Augen wurden in die Studie einbezogen. Bei allen Augen wurden mittels 3D-OCT 2000 (Topcon) je ein Makula-Scan und ein Papillen-Kreisscan aufgenommen.

Gruppe 1 beinhaltete Patienten mit epiretinale Gliose, Gruppe 2 stellte die Kontrollgruppe ohne Pathologien der Makula dar.

Von der Studie ausgeschlossen wurden Augen mit jeder anderen Art von Erkrankungen (z.B. Diabetische Retinopathie, Trübung der optischen Medien). Die Papillenparameter (Papillenfläche, Cup/Disc Ratio) waren in beiden Gruppen statistisch nicht signifikant unterschiedlich verteilt.

Die Augen der Gruppe 1 (epiretinale Gliose) wurden den Stadien der epiretinalen Gliose nach Gass (0-II) zugeteilt. Alle drei Stadien nach Gass waren in etwa gleich häufig vertreten.

Unterschiede in der Dicke der RNFS (retinale Nervenfaserschicht) sowie Erkennungsfehler der RNFS durch die Software (Segmentierungsfehler) wurden untersucht und die Resultate zwischen beiden Gruppen verglichen.

Die mittlere zentrale Netzhautdicke war in Gruppe 1 (epiretinale Gliose) mit ca. 357 μm deutlich höher als in der Kontrollgruppe (ca. 222 μm).

Die mittlere peripapilläre Nervenfaserschichtdicke, aufgeschlüsselt nach den einzelnen Quadranten der Papille, zeigte einen signifikanten Unterschied im temporalen und infe-

rioren Quadranten. Die Messung fiel bei Augen mit epiretinale Gliose temporal und inferior im Mittel um etwa 7-14 μm höher aus als in der Kontrollgruppe.

Als Messfehler im Papillen-OCT Kreisscan wurde eine unplausible Abweichung der Segmentierungslinien von der zu erwartenden Grenzfläche im Kreisscan der Papille definiert. Es wurden vier Messfehlerkategorien gebildet: 1. Messfehler nur der oberen Segmentierungslinie, 2. Messfehler nur der unteren Segmentierungslinie, 3. Messfehler in beiden Segmentierungslinien gleichzeitig, 4. „Cut out“ Messfehler.

Die Ergebnisse zu den Messfehlern waren hoch signifikant ($p < 0,001$).

Ungefähr jedes zweite Auge mit einer fortgeschrittenen epiretinale Gliose im Stadium II, wies einen Messfehler der Kategorie 3 (beide Segmentierungslinien betroffen) im Papillen-OCT auf. Insgesamt erschienen Segmentierungsfehler der RNFS unabhängig vom Gliosestadium bei ca. einem Drittel der Augen. In der Kontrollgruppe kam es zu keinen Fehlerkennungen.

In der Praxis ist es wichtig, die einzelnen Messfehler bei der Auswertung eines Papillen-OCTs zu erkennen und die Befunde entsprechend vorsichtig zu interpretieren.

Bei epiretinale Gliose kommt es häufig zu Messfehlern im Papillen-OCT. Je weiter die epiretinale Gliose fortgeschritten ist, desto wahrscheinlicher ist es, dass das Papillen-OCT einen Messfehler aufweist.

Vor allem der inferiore Quadrant der Papille ist wichtig für die Glaukomfrühdagnostik, weil dort vielfach als erstes eine Reduktion der retinalen Nervenfasern nachweisbar ist. Dies könnte im Einzelfall weitreichende Folgen haben:

Eine mögliche Reduktion der RNFS inferior wird durch die Überschätzung der RNFS dort nicht erkannt, eine Therapie eventuell nicht rechtzeitig begonnen, eine Glaukomprogression mit Gesichtsfeldausfällen droht.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

9. Lebenslauf

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

10. Komplette Publikationsliste

- Bartsch J, Rüfer F, Uthoff D, Erb C, Franko Zeitz P, Messfehler im Papillen-OCT bei epiretinale Gliese, Ophthalmologische Nachrichten, 2014; 9:20.

11. Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei allen Personen bedanken, die mich beim Erstellen meiner Dissertation unterstützt haben.

Zu allererst möchte ich Herrn Dr. Franko Zeitz, Praxis Zeitz Düsseldorf erwähnen. Er war es, der die Idee und Fragestellungen zu dieser Dissertation ins Leben rief. Ich danke ihm für das freundliche Überlassen des Themas.

Meinem Doktorvater Prof. Erb., Augenklinik am Wittenbergplatz Berlin, danke ich für die Bereitschaft der Übernahme der Erstbetreuung und die vielseitigen Anregungen zum Thema der Dissertation.

Mein größter Dank gilt Herrn PD Dr. Rüfer, Augenklinik Bellevue Kiel, der mir der beste Betreuer an der Augenklinik Bellevue war, den man sich wünschen kann. Durch seine exzellente Unterstützung, ständige Diskussions- und Hilfsbereitschaft sowie schnellen Korrekturarbeiten und Rückmeldungen konnte diese Arbeit innerhalb kürzester Zeit fertiggestellt werden. Durch seine Begeisterungsfähigkeit und sein Engagement wurde mein Interesse für wissenschaftliches Arbeiten geboren.

Prof. Uthoff, damaliger Inhaber der Augenklinik Bellevue, der mir die Möglichkeit gab, meine Dissertation an seiner Klinik zu erstellen, danke ich ebenfalls recht herzlich.

Des Weiteren möchte ich mich bei Frau Annette Werner für die Unterstützung bei der Literaturrecherche bedanken.

Meinen Eltern danke ich für die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens und ihre immerwährende Unterstützung in meinem Leben. Ihnen ist diese Arbeit gewidmet.

.

