

Aus der Klinik und Poliklinik der Augenheilkunde
der Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. Jost Hillenkamp

Nycthemerale Augeninnendruckschwankungen und Glaukomprogression



Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Vaia Agorastou

aus München

Würzburg, August 2021

Referent: Prof. Dr. med. Nils Loewen

Korreferent: Prof. Dr. Frank Puppe

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 17.03.2022

Die Promovendin ist Ärztin

Στους πολυαγαπημένους μου γονείς

Χωρίς εσάς τίποτα

Στον άντρα μου, Δήμο

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	1
1.1. DEFINITION UND GESCHICHTE	1
1.2. EPIDEMIOLOGIE	2
1.3. SOZIOÖKONOMISCHER STATUS.....	3
1.4. RISIKOFAKTOREN FÜR EIN GLAUKOM.....	4
1.4.1. <i>Lebensalter und ethnische Zugehörigkeit</i>	4
1.4.2. <i>Myopie</i>	4
1.4.3. <i>Erhöhter Intraokulardruck</i>	4
1.4.4. <i>Hornhautdicke</i>	5
1.5. PRIMÄRE GLAUKOME	5
1.5.1. <i>Primäres Offenwinkelglaukom</i>	5
1.5.2. <i>Normaldruckglaukom</i>	6
1.5.3. <i>Primäres Winkelblockglaukom</i>	6
1.5.4. <i>Primäres kongenitales Glaukom</i>	6
1.6. SEKUNDÄRE GLAUKOME	7
1.6.1. <i>Pseudoexfoliationsglaukom</i>	7
1.6.2. <i>Pigmentdispersionsglaukom</i>	7
1.6.3. <i>Kortisonglaukom</i>	7
1.6.4. <i>Phakolytisches Glaukom</i>	8
1.6.5. <i>Sekundäres Winkelblockglaukom</i>	8
1.7. DIAGNOSTIK.....	8
1.7.1. <i>IOD-Fluktuation und Erstellung der Tagesdruckkurve</i>	8
1.7.2. <i>Messung der retinalen Nervenfaserschicht</i>	11
1.7.3. <i>Progressionsanalyse</i>	13
1.7.4. <i>Okulärer Perfusionsdruck</i>	14
1.8. THERAPIE	15
2. ZIELSETZUNG	17
3. MATERIAL UND METHODE	18
3.1. AUFBAU	18
3.2. TAGESDRUCKPROFILERSTELLUNG IN DER AUGENKLINIK DER UNIVERSITÄT WÜRZBURG	19
3.3. BILDANALYSE DER MANUELL AUFGENOMMENEN IOD-PROFILE	19
3.4. DURCHFÜHRUNG DER IOD-MESSUNG	21
3.5. STATISTISCHE AUSWERTUNG	21

3.5.1.	<i>Vorgehen</i>	21
3.5.2.	<i>Shapiro-Wilk-Test</i>	22
3.5.3.	<i>Pearson Test</i>	23
3.5.4.	<i>Spearman Test</i>	24
4.	ERGEBNISSE	25
4.1.	HIOP-READER	25
4.2.	CHARAKTERISIERUNG VON GLAUKOMTYPEN	25
4.2.1.	<i>Alter und Geschlecht</i>	26
4.3.	NYKTEMERALER IOD UND AKROPHASEN.....	27
4.4.	SIGNIFIKANZ DER INTRAOKULAREN DRUCKWERTE NACH GLAUKOMTYP.....	28
4.5.	KORRELATION DER BASISVARIABLEN	28
4.6.	KORRELATION ZWISCHEN TAGESDRUCKKURVE UND RETINALER NERVENFASERDICKE	29
4.6.1.	<i>Korrelation zwischen IOD-Parameter und RNFL</i>	29
4.6.2.	<i>Korrelation zwischen IOD-Parameter und Differenz des RNFL- Verlustes</i>	30
4.7.	KORRELATION ZWISCHEN TAGESDRUCKKURVE UND PROGRESSIONSANALYSE	30
4.7.1.	<i>Korrelation zwischen IOD-Parameter und p-value der Progressionsanalyse</i>	30
4.7.2.	<i>Korrelation zwischen IOD-Parameter und Verlust der RNFL (slope)</i>	31
4.8.	VERGLEICH ZWISCHEN PROGRESSOREN UND NICHT-PROGRESSOREN	31
4.8.1.	<i>Identifizierung der Progressoren</i>	31
4.8.2.	<i>Vergleich zwischen TDK und regulärer Sprechstunde</i>	33
4.8.3.	<i>Vergleich der Progression zwischen rechten und linken Auge</i>	35
4.9.	KORRELATION ZWISCHEN TAGESDRUCKKURVE UND OKULÄREM PERFUSIONSDRUCK.....	36
4.9.1.	<i>Korrelation zwischen okulärem Perfusionsdruck und IOD- Parameter</i>	36
4.9.2.	<i>Korrelation zwischen okulärem Perfusionsdruck und P-value der Progressionsanalyse</i>	36
4.9.3.	<i>Korrelation zwischen okulärem Perfusionsdruck und Verlust der RNFL (slope)</i> 36	
5.	DISKUSSION	37
6.	ZUSAMMENFASSUNG	43
7.	LITERATURVERZEICHNIS	44
8.	ANHANG	
8.1.	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	
8.2.	ABBILDUNGSVERZEICHNIS/BILDRECHTE	
8.3.	DANKSAGUNG.....	
8.4.	LEBENS LAUF.....	

1. Einleitung

1.1. Definition und Geschichte

Seit dem Altertum ist das Glaukom als klinische Erkrankung in der Medizin bekannt [1]. Es umfasst eine Anzahl von Grunderkrankungen unterschiedlicher Genese, die ihre Ursache häufig, aber nicht ausschließlich in einer Erhöhung des intraokularen Drucks hat. Dadurch kommt es zu charakteristischen Gesichtsfelddefekten und einer progredienten und irreversiblen Optikusneuropathie. Die Glaukomdefinition erfuhr in den letzten Jahren wesentliche Modifikationen, da früher das Krankheitsbild maßgeblich über den erhöhten intraokularen Druck beschrieben worden ist. Derzeit wird ein Prozess zur Erstellung einer Definition der glaukomatösen Optikusneuropathie unter Verwendung quantitativer, objektiver Daten aus Struktur- und Funktionstests erstellt [2]. Überwiegend besteht eine Störung des Abflusses des Kammerwassers bei normaler Produktionsrate des Kammerwassers (2,5 µl/min). Generell unterscheidet man zwischen einem primären und einem sekundären Glaukom. Primär bezeichnet man das Glaukom, welches als Ursache keine grundlegende Augenerkrankung hat. Dazu gehören das primäre Offenwinkelglaukom, das primäre Winkelblockglaukom und das primäre kongenitale Glaukom. Das sekundäre Glaukom resultiert aus einem anderen Augenleiden und die Augeninnendruckerhöhung ist Folge einer anderen Augenerkrankung. Dazu gehören das sekundäre Offenwinkelglaukom und das sekundäre Winkelblockglaukom [3].

Der Begriff Glaukom, welcher von Aristoteles zuerst erwähnt worden ist, kommt vom altgriechischen Wort γλαυκός und bedeutet hellblau. Unter der Bezeichnung „Glaucos“ findet man im altgriechischen Wörterbuch neben der Bedeutung hellblau, die Bedeutung „Licht“, „leuchtend“ und „glänzend“. Aristoteles, Hippokrates, Celsus und andere antike Persönlichkeiten verwendeten allgemein das Wort Glaukom, um Krankheiten zu beschreiben, bei denen die Iris in die blaue Farbe übergeht. In altägyptischen Papyri sind Cannabis-Behandlungen für Augenkrankheiten beschrieben worden. Moderne Analysen berichten einen Zusammenhang der Therapie mit Glaukom oder chronischer Entzündung. Hippokrates beschreibt in seinen Aphorismen, dass „wenn die Pupille wie die Farbe des Meeres wird, ist das Augenlicht zerstört und häufig trifft Erblindung auch das andere Auge“ [1]. Im Deutschen hört man regelmäßig den Begriff „grüner Star“. Der schlesische Arzt Johann Caspar Sommer veröffentlichte im Jahr 1743 seine Übersetzung eines Buches des belgischen Mediziners Michel Brisseau aus dem Französischen. Darin wurde das Wort „Glaukom“ als „grüner Star“ fehlinterpretiert. Der Begriff Star kommt von dem deutschen Wort „starren“, da eine fortgeschrittene

Visusminderung einen starren Blick verursacht [1]. Im Volksmund wird der Begriff „grüner Star“ weniger verwendet, um Verwechslungen mit dem grauen Star (Linsentrübung) zu vermeiden. Nachdem der deutsche Physiologe und Physiker Hermann Ludwig Ferdinand Helmholtz im Jahre 1849 zur Untersuchung des Augenhintergrundes den Augenspiegel erfunden hatte, konnten erstmals Veränderungen am Sehnervenkopf beim Glaukom betrachtet werden. Diese Veränderungen wurden von den deutschen Ophthalmologen Julius Jacobson im Jahre 1853 und Friedrich Wilhelm Ernst Albrecht von Graefe im Jahre 1854, sowie von dem aus Wien stammenden Ophthalmologen Eduard Jäger von Jaxtthal im Jahre 1854 beschrieben. Der deutsche Anatom Heinrich Müller hat sich im Jahre 1858 mit der Physiologie des Auges, sowie der Exkavation des Sehnervs und der Atrophie des Nervenfaserpolsters befasst [4] [5].

1.2. Epidemiologie

Das primäre Offenwinkelglaukom (POWG) ist eine der Hauptursachen für irreversible Blindheit [5]. In Deutschland ist das Glaukom nach der altersbedingten Makuladegeneration (AMD) die zweithäufigste Erblindungsursache, gefolgt von der diabetischen Retinopathie [6, 7]. Genauer gesagt, liegt die altersbedingte Makuladegeneration bei 50 % der geschätzten Häufigkeit schwerer Sehbehinderungen und Blindheit, gefolgt vom Glaukom mit 15 % und der diabetischen Augenerkrankung mit 10 %. Bis im Jahre 2030 wird eine Erhöhung der aktuellen Inzidenz erwartet [8]. Peters et al. konnten nachweisen, dass 42,2 % aller Glaukompatienten (n = 250) letztendlich an einem Auge und 16,4 % (n = 97) bilateral erblinden [9]. 2,1 Millionen Menschen, global, sind im Jahr 2010 durch ein Glaukom erblindet [10]. Es wird geschätzt, dass in Deutschland acht Millionen Menschen mit einem Glaukomrisiko leben, 800.000 ein sogar vom Augenarzt gesichertes Glaukom haben und bei 80.000 eine Erblindung prognostiziert ist, wenn keine therapeutischen Maßnahmen gegen den Progress der Krankheit eingeleitet werden [6]. Nach der Gutenberg-Studie 2019 tritt das Glaukom häufiger bei Frauen als bei Männern auf (12,5 gegen 8,7 %) [11]. Weltweit waren 2015 57,5 Millionen Menschen von einem primären Offenwinkelglaukom betroffen, während es 2020 65,5 Millionen waren [12]. Heute ist aufgrund der häufigen operativen Versorgung des Katarakts, das Risiko für einen akuten Glaukomanfall und eine Engwinkelsituation deutlich niedriger geworden. Durch die dünne Kunstlinse wird die Vorderkammer vertieft, sodass die Iris flacher und der Kammerwinkel erweitert wird [10]. Global wird die Zahl der Menschen mit Glaukom im Jahr 2040 auf 111,8 Millionen ansteigen [13]. Unabhängig vom Stadium der Erkrankung verlieren 53 % aller

Betroffenen während der initialen Behandlung weiterhin Sehvermögen [14] und 32 % müssen innerhalb von einem Jahr operiert werden [15].

1.3. Sozioökonomischer Status

Der Grüne Star gehört zu den häufigsten Erblindungsursachen und betrifft sowohl die Industrie- als auch die Entwicklungsländer. Bekannt ist, dass der sozioökonomische Status eng mit dem Glaukom verbunden ist [16]. Die Kosten für die Glaukomversorgung steigen weltweit. Einer der Hauptgründe ist, dass durch die steigende Lebenserwartung höhere Ausgaben für Glaukom-Behandlungskosten für das Gesundheitssystem als auch für die Gesellschaft entstehen [17]. Besonderer Wert hat die Früherkennung des Glaukoms, da eine spätere glaukombedingte Erblindung oder Sehbehinderung mehr Kosten im Vergleich zur frühzeitigen Diagnostik und Therapie mit sich bringt. In Deutschland sind die Behandlungskosten im Vergleich durch das glaukombedingte Blindengeld, Ausfall von Arbeitskraft und Frühberentung deutlich höher. In Deutschland betragen die Blindengeld-/Blindenhilfeszahlungen monatlich 765,43 Euro für Volljährige, bzw. 383,37 Euro für Minderjährige (Stand: Juli 2020) (DBSV Deutscher Blinden- und Sehbehindertenverband e.V.). In Bayern liegen die Kosten bei 651 Euro (Stand: Januar 2021) (Blindengeld-Deutschlandkarte, DBSV Deutscher Blinden- und Sehbehindertenverband e.V.). Sung et al. konnten eine Korrelation zwischen sozioökonomischem Status und Sehbehinderung beim primären Offenwinkelglaukom nachweisen. Dabei zeigte die Studie, dass Glaukompatienten mit hohem Einkommen ein niedrigeres Quotenverhältnis zur Sehbehinderung haben im Vergleich zu Patienten mit niedrigem und mittlerem Einkommen [18]. Aus diesem Grund ist die Bedeutung der Glaukomerkrankung und der Vorsorgeuntersuchung besonders für einen niedrigen sozioökonomischen Status sehr groß. Die Gesundheitskosten für Glaukompatienten bei denen medizinische Empfehlungen befolgt werden, betragen 62,782 USD und bei Non-Compliance Patienten 52,722 USD, die durch eine mangelnde Mitarbeit bzw. Kooperation bei einer medizinischen Behandlung bedingt sind [19]. Patienten mit fortgeschrittenem Stadium eines Offenwinkelglaukoms haben höhere ambulante Kosten (639 USD) im Vergleich zu Patienten mit milderem Verlauf des Krankheitsbildes (546 USD) [20]. Wichtig ist auch hier, die Früherkennungsuntersuchungen ab einem Alter von 40 Jahre durchzuführen [21].

1.4. Risikofaktoren für ein Glaukom

Bekannte Risikofaktoren die zur Entstehung eines Glaukoms führen können, sind neben dem erhöhten Augeninnendruck, eine dünne Hornhaut, eine Myopie, ein höheres Lebensalter und die ethnische Zugehörigkeit. Eine familiäre Vorbelastung, vor allem bei Verwandten 1. Grades, ein Pseudoexfoliationssyndrom, ein Pigmentdispersions-syndrom, vaskuläre Erkrankungen, die arterielle Hypo-/Hypertonie und Diabetes mellitus, Steroideinnahme, Migräne, Fettstoffwechselstörungen, Schlafapnoe-Syndrom, erhöhter Stress und immunologische Störungen wie ein erhöhter Antiphospholipid-Antikörper-Spiegel sind ebenfalls mit Glaukom assoziiert [6].

1.4.1. Lebensalter und ethnische Zugehörigkeit

Menschen im höheren Alter haben ein erhöhtes Risiko an einer Glaukomerkrankung zu leiden. Die Prävalenz liegt im Alter von 60 Jahren bei 5,2 % und bei der Altersgruppe der über 80-Jährigen bei 12,2 % [12].

Allgemein, ist die Entstehung des chronisches Offenwinkelglaukoms höher bei Menschen afroamerikanischer Herkunft. Die Baltimore Eye Survey ergab ein viermal höheres Glaukomrisiko der afroamerikanischen im Vergleich zur weißen Population [22].

1.4.2. Myopie

Wesentlicher Risikofaktor ist eine sphärische Äquivalenz von über - 4 Dioptrien [23]. Bei hoher Myopie erkennt man eine Vergrößerung des Augapfels. Große Papillen sind mit einer hohen Myopie eng verbunden. Ein vergrößerter Sehnervenkopf hat im Vergleich zu einem normal großen oder kleinen eine 3,2-fach höhere Wahrscheinlichkeit an einer glaukomatösen Optikusneuropathie zu erkranken [24]. Liegt ein schräger Sehnerveneintritt mit einem myopen Konus vor, ist die Beurteilung der Vermessung des Nervenfaserpols erschwert.

1.4.3. Erhöhter Intraokularer Druck

Ein hoher Augeninnendruck stellt sich als einer der wichtigsten Risikofaktoren dar. Ramdas et al. studierten die Assoziation des okulären Perfusionsdrucks mit der Entstehung eines Offenwinkelglaukoms. Es konnte festgestellt werden, dass der okuläre Perfusionsdruck keinen unabhängigen Risikofaktor darstellt, vielmehr ist der intraokulare Druck entscheidend für die Entstehung eines Glaukoms als der okuläre Perfusionsdruck

[25]. Die randomisierte Studie „Ocular Hypertension Treatment Study“ zeigte, dass eine 22,5-prozentige Augeninnendrucksenkung (initial 21-32 mmHg) die Gefahr einer Entstehung eines Offenwinkelglaukoms in einen Zeitraum von 5 Jahren von 9,5 % auf 4,4 % herabmindern kann [26].

1.4.4. Hornhautdicke

Goldmann und Schmidt diskutierten im Jahre 1957 die Auswirkung der zentralen Hornhautdicke auf die Augeninnendruckmessung und erklärten, dass die zentrale Hornhautdicke 520 µm beträgt und in geringem Ausmaß Abweichung zeigt [27, 28]. Dünnere Hornhautdicken weisen falsch-niedrige intraokulare Druckwerte und dickere Hornhäute falsch-höhere intraokulare Druckwerte auf [28]. Die Dicke der zentralen Hornhaut kann das Ausmaß und die Geschwindigkeit der Glaukomprogression beeinflussen. Die Dicke der Lamina cribrosa spielt für die Glaukomentstehung eine wichtige Rolle. Ein Zusammenhang zwischen den oben genannten Faktoren konnte nicht bewiesen werden [29].

1.5. Primäre Glaukome

1.5.1. Primäres Offenwinkelglaukom

Das primäre Offenwinkelglaukom ist die häufigste Glaukomform in europäischen und afrikanischen Ländern. Es beginnt im Erwachsenenalter und zeigt eine langsame Progression im späteren Verlauf. Ein Maximum wird zwischen dem 60.-70. Lebensjahr erreicht [30]. Ein wichtiges Merkmal dieser Gruppeneinteilung ist unter anderem ein offener Kammerwinkel. Des Weiteren wird es durch einen in unbestimmter Zeit gemessenen intraokularen Druck von über 21 mmHg (bei einem gesunden Auge liegt der IOD zwischen 10 und 21 mmHg) und einen typischen Gesichtsfelddefekt bei Progression des Glaukomschadens gekennzeichnet. Es entsteht durch Ablagerung von Plaque-Material (hyalines Material) im Trabekelmaschenwerk. Die Folge ist ein Druckanstieg. Bei Patienten mit positiver Familienanamnese ist die Gefahr an einem primären Offenwinkelglaukom zu erkranken höher. Diese Glaukomform ist mit einem Diabetes mellitus eng verbunden [31]. Ein POWG muss von einer okulären Hypertension unterschieden werden. Eine okuläre Hypertension wird von einem IOD über 21 mmHg charakterisiert, ohne nachweisbare Gesichtsfelddefekte oder Schädigung des Nervenfaserpols. Eine okuläre Hypertension kann sich jedoch mit einem Risiko von 10 % pro 5 Jahre zu einem Glaukom entwickeln [32].

1.5.2. Normaldruckglaukom

Es handelt sich um eine Glaukomform, welche charakteristische Gesichtsfelddefekte aufweist mit einer Schädigung des Sehnervs bei Augeninnendruckwerten die ohne lokale oder systemische Therapie in der Norm liegen. Betroffene Patienten weisen oft eine anomale Regulation des Gefäßtonus [33], wie Raynaud-Phänomen [34], eine systemische Hypotonie und obstruktive Schlafapnoe auf [35]. Die Durchführung einer 24-Stunden Blutdruckmessung ist von großer Bedeutung, da nächtliche Hypotonien damit ausgeschlossen werden können und eine Minderperfusion des Sehnervenkopfes festgestellt werden kann. Eine Migräne wird oft mit einem Glaukom in Verbindung gesetzt, vor allem tritt diese mit zunehmender Häufigkeit bei Patienten mit einem Normaldruckglaukom vor [36].

1.5.3. Primäres Winkelblockglaukom

Es weist eine Häufigkeit von 1:1000 in der Altersgruppe von > 60 Jahren auf. Frauen sind im Vergleich zu Männern stärker betroffen (w:m = 3:1). Ein wichtiges Merkmal dieser Glaukomform ist ein geschlossener Kammerwinkel. Das Kammerwasser kann aufgrund der flachen Vorderkammer nicht durch die Pupille fließen, sodass die periphere Iris vor das Trabekelmaschenwerk nach vorne gedrängt wird und der Druck in der Hinterkammer ansteigt. Der Kammerwasserabfluss wird akut blockiert und so kommt es zu einem typischen akuten Winkelblock. Wichtige Merkmale eines Winkelblockglaukoms sind Übelkeit, Kopfschmerzen und Brechreiz. Patienten stellen sich notfallmäßig mit akuten Augenschmerzen, die durch Äste des N. trigeminus ausgelöst werden, Verschwommensehen und Wahrnehmung von Lichtquellen (Halos) und Farbringen, die durch die Hornhauteintrübung aufgrund des akuten enormen Anstiegs des intraokularen Drucks entstehen, in der Ambulanz vor [28].

1.5.4. Primäres kongenitales Glaukom

Kongenitale Glaukome machen etwa 1 % aller Glaukome aus. Wichtige Merkmale dieser autosomal-rezessiv vererbten Erkrankung sind der Buphthalmus („großes Auge“), da im 1. Lebensjahr die bindegewebige Festigkeit der Bulbushüllen unvollständig ist, und der progressive Hornhautdurchmesser [28]. Es wird in ein primäres kongenitales Glaukom (bis zum 2. Lebensjahr), ein primäres kindliches Glaukom (2.-14. Lebensjahr), sekundäre kindliche Glaukome und spätjuvenile Glaukome eingeteilt [37].

1.6. Sekundäre Glaukome

1.6.1. Pseudoexfoliationsglaukom

Skandinavische Länder zeigen eine erhöhte Prävalenz [6]. Es verursacht 20-25 % aller Offenwinkelglaukome [38]. Das Pseudoexfoliationsglaukom wird durch Ablagerung von extrazellulärem fibrillärem Material in der vorderen Augenkammer gekennzeichnet [39]. Das Resultat ist eine mechanische Obstruktion des Trabekelmaschenwerks. Diese Glaukomform wird durch hohe Augeninnendruckwerte und Augeninnendruckschwankungen gekennzeichnet, sowie einen aggressiven Verlauf [40].

1.6.2. Pigmentdispersionsglaukom

Meist sind myope Männer im jungen Alter betroffen. Die Ursache eines Pigmentdispersionsglaukoms liegt daran, dass Pigment, welches aus der Rückfläche der Iris stammt, freigesetzt wird, da durch eine Fehlanlage der Iris, die Irisbasis auf den Zonulafasern reibt. Das Pigment wird auf das Hornhautepithel abgelagert (in der Spaltlampenuntersuchung als Krukenbergspindel charakterisiert) und das Trabekelmaschenwerk im Kammerwinkel erscheint als verdickt, da die Pigmentgranula von den Zellen im Trabekelmaschenwerk phagozytiert werden. Durch die Pigmentlücken der Iris kommt es zum Kirchenfensterphänomen, da diese im rückfallenden Licht rot erscheinen und mit den Rosettenfenstern gotischer Kathedralen ähneln. Innerhalb von fünf Jahren kann sich ein Pigmentdispersionssyndrom mit einem Risiko von 5 % in ein Pigmentdispersionsglaukom entwickeln [37].

1.6.3. Kortisonglaukom

Eine Ansammlung von Mukopolysacchariden im Trabekelmaschenwerk durch eine mehrwöchige lokale oder systemische Steroidgabe bewirkt bei sensiblen Patienten ein sekundäres Offenwinkelglaukom. 80-90 % der Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom sind Steroidresponder. Nicht jede Kortison-Eingabe resultiert in einer Erhöhung des Augeninnendrucks. Meist weisen Patienten eine Augeninnendruckerhöhung von 2-8 mmHg auf. Etwa 5 % der Patienten zeigen einen höheren Anstieg mit mehr als 15 mmHg. Als besonderer Risikofaktor stellt sich eine hohe Myopie dar, deshalb sollten alle Patienten durch regelmäßige Tensiokontrollen angebunden sein [3].

1.6.4. Phakolytisches Glaukom

Eine Cataracta matura und hypermatura führt zum Eindringen von Linsenprotein durch die Linsenkapsel in die Vorderkammer und wird phagozytiert [6]. Das Trabekelmaschenwerk wird durch die Makrophagen und das Protein obstruiert. Die trübe Linse muss operativ entfernt werden.

1.6.5. Sekundäres Winkelblockglaukom

Das sekundäre Winkelblockglaukom entsteht durch Verlegung des Trabekelmaschenwerks durch „krankhafte“ neu bildende Gefäße (Rubeosis iridis), Narben oder Synechien. In der Gonioskopie sind keine Kammerwinkelstrukturen darstellbar. Diese Form hat eine Häufigkeit von 2-4 % [6, 28].

1.7. Diagnostik

1.7.1. IOD-Fluktuation und Erstellung der Tagesdruckkurve

Das Glaukom ist weltweit die häufigste Ursache für irreversible Blindheit mit zunehmender Prävalenz. Da das Glaukom erst in sehr fortgeschrittenem Stadium Symptome bereitet, wird es häufig erst spät diagnostiziert [41]. Eine Augeninnendrucksenkung ist daher für die Therapie von sehr großer Bedeutung und stellt ein wichtiges diagnostisches Mittel dar [42]. Zur besseren Abschätzung der Wirksamkeit der Behandlung, zur Erfassung von Druckspitzen, die während einer regulären Sprechstunde nicht erkannt werden, werden Patienten in deutschsprachigen Ländern häufig zur nycthemeralen (24-Stunden) Druckprofilmessung (Tagesdruckkurve, TDK) stationär eingewiesen [43]. Obwohl die TDK bereits seit über 100 Jahren [44] im deutschsprachigen Raum als glaukomdiagnostisches Hilfsmittel annähernd millionenfach erstellt wurde, ist ihre diagnostische Validität abwesend [45]. Dies ist überraschend, da ein erhöhter intraokularer Druck (IOD) als Ursache des Glaukoms experimentell [46] belegt und epidemiologisch [47] und therapeutisch [48] demonstriert ist. IOD-Schwankungen und Druckspitzen während regulärer Sprechstundenzeiten sind ebenfalls mit Glaukomprogression korreliert [49]. Bei gesunden Menschen beträgt der mittlere IOD Wert $14,7 \pm 2,8$ mmHg [50] und die Schwankung des Augeninnendrucks über einen Zeitraum von 24 Stunden wird um 4-6 mmHg geschätzt [51]. Bei gesunden Personen wird diese nicht überschritten. Die Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft zeigt einen Mittelwert von $15,5 \pm 5,5$ mmHg welches

einen Normalwert von 10-21 mmHg ergibt [52]. „Umkehrschlüsse“, dass jede Person mit einem intraokularen Druck zwischen 10 und 21 mmHg keinen Glaukomschaden entwickeln wird oder jede Person mit IOD Wert >21 mmHg sicher an Glaukom erkrankt ist, sollten nicht getroffen werden. Eine wichtige Rolle für die Glaukomprogression spielen die einzelnen Augeninnendruckmessungen in der Praxis, die Schwankungen [53], die Peaks [54] und der Verlauf des IODs. Eine Studie von Park et. al konnte bei Patienten mit juvenilem Glaukom eine im Verlauf stärkere Fluktuation über den Tag erfassen [55]. Studien in europäischen Ländern beschreiben tageszeitliche Schwankungen, die typischerweise am Morgen und frühen Nachmittag ihren Höhepunkt erreichen, während der Tiefpunkt am Nachmittag und in der Nacht erzielt wird [56]. Die Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study konnte die IOD-Fluktuation als Progressionsfaktor benennen [57]. Diese kann, anhand des Zeitraums, über den der IOD überwacht wurde, kategorisiert werden [58].

1. Momentane IOD-Fluktuation, tritt nur in einem kurzen Zeitraum von Sekunden und ist durch z.B. Sakkaden, Blinzeln oder Augenreiben bedingt.
2. Nycthemerale (zentrale oder humorale) IOD-Fluktuation, tritt im Laufe des Tages auf.
3. Kurzfristige IOD-Fluktuation, erscheint im Laufe von Tagen bis Wochen.
4. Langfristige IOD-Fluktuation, bilden sich im Laufe von Monaten bis Jahre.

Verschiedene Augendruck-Typen wurden von Langley Swanljung 1951 und Hager 1958 beschrieben [59].

1. Tag-Typ: Dieser stellt mit 49 % den häufigsten Typ dar und betrifft meist Patienten mit einem primären Offenwinkelglaukom. Er wird durch einen Vormittags-Typ mit maximalem IOD-Wert zwischen 7 und 9 Uhr und ein Nachmittags-Typ mit maximalem IOD-Wert zwischen 17 und 21 Uhr charakterisiert.
2. Nacht-Typ: Hier werden die Druckspitzen zwischen 0 und 4 Uhr aufgezeichnet.
3. Flach-Typ: Betrifft am meisten Patienten mit einem Normaldruckglaukom, die ohne Hinweis auf Druckmaxima, einen hohen Augeninnendruckniveau aufweisen.
4. Variierender Typ: Hier werden wechselnde IOD-Spitzen beobachtet.
5. Spitzen-Typ: Er zeichnet sich durch ein niedriges Augeninnendruckniveau mit einzelnen hohen Druckmaxima aus.

50 % der Glaukompatienten weisen einen initial normalen Augeninnendruck auf [42]. Einige der Betroffenen zeigen trotz niedriger IOD-Lage eine Progression mit Zunahme der Gesichtsfelddefekte und Schädigung des glaukomatösen Sehnervs. Um den Erfolg der Therapie besser abschätzen zu können, ist es sinnvoll den IOD-Wert mehrmals am Tag zu messen. In der Praxis ist dies nicht möglich da eine einzelne Messung, wenn diese am Nachmittag erfolgt, bei fehlender Morgen- oder Nachtmessung, keinen verlässlichen Aufschluss über das Druckniveau geben kann und mehrere Messungen im Tagesverlauf erforderlich sind. In Deutschland werden in Kliniken täglich Tagesdruckkontrollen durchgeführt. Hierbei werden Patienten, für die Erstellung eines Tagesdruckprofils mit Nachtmessung stationär aufgenommen. Unter diesen Bedingungen können Druckschwankungen im Tagesverlauf analysiert werden und Druckspitzen ausgeschlossen werden. Für Patienten mit Normaldruckglaukom ist die Nachtmessung im Liegen von großer klinischer Bedeutung, da nicht selten in der Nacht Augeninnendruckspitzen auftreten können. Indikationen zur Messung von Tagesdruckkurven stellen folgende Parameter auf [60]:

1. Patienten mit Normaldruckglaukom um Nachtspitzen auszuschließen, die in der Praxis nicht erfasst werden können.
2. Patienten mit Verschlechterung der Gesichtsfelder und Verlust von Nervenfasern trotz gut regulierter Tensiologie.
3. Vor der Einleitung einer Lokalthherapie um den Therapieerfolg zu beobachten.
4. Bei Patienten mit unklarer Optikusatrophie, die eine fortführende Diagnostik mittels Bildgebung erfordern.
5. Bei Patienten mit Behinderung (mentale Retardierung) und fraglicher Compliance

Der IOD Wert wird im stationären Aufenthalt über den Tag um 11, 14, 17, 21 und 24 Uhr gemessen. Bei Bedarf können weitere Messungen erforderlich sein.

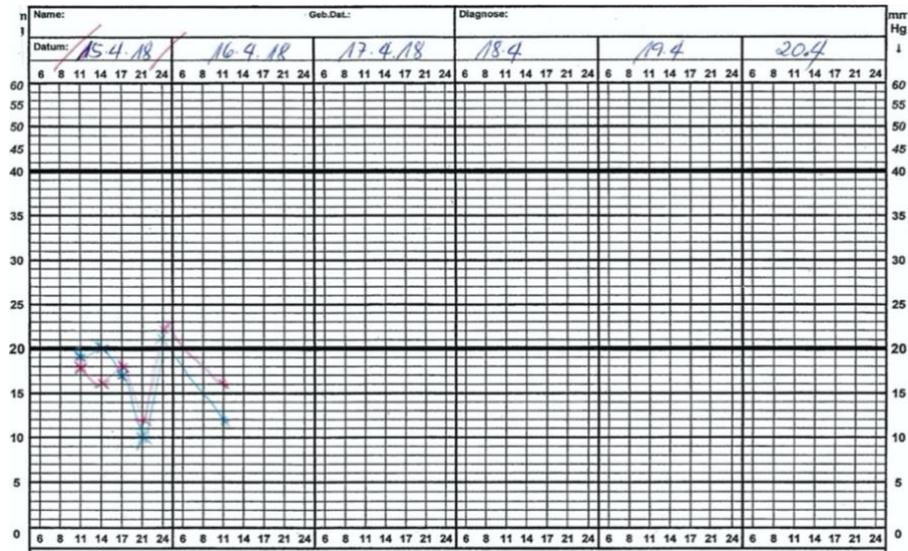


Abbildung 1.7.1: Beispiel einer 24-h-Tagesdruckkurve. Die Zeit wird auf einer nicht linearen x-Achse mit ungeraden Intervallen und der IOD auf einer nicht linearen y-Achse mit einer über 40 mmHg komprimierten Skala dargestellt. Blau= rechtes Auge, rot= linkes Auge (mit freundlicher Genehmigung der Augenklinik des Universitätsklinikums Würzburg).

1.7.2. Messung der retinalen Nervenfaserschicht

Das Glaukom ist eine fortschreitende Erkrankung, daher ist die Identifizierung von Veränderung im Laufe der Zeit ein wichtiger Schritt zur Diagnosebestätigung und zur Überwachung der Wirksamkeit der Behandlung. Da die Nervenfaserschicht über die Zeit gesehen abnimmt, noch bevor Veränderungen an der Papille und Gesichtsfelddefekte vorliegen, ist eine Früherkennung von großer Bedeutung. Die Lamina cribrosa ist die poröse Eintrittsstelle des Sehnervens in das Augeninnere und stellt einen biomechanischen Schwachpunkt dar, an dem es zu Nervenfaserverlust bei hohem Druckgradient vom Augeninneren zum -äußeren kommt [61]. Einer der großen Meilensteine und wichtiges Computerhilfsmittel steht hierfür zur Verfügung: die optische Kohärenztomografie (SD-OCT) [62]. Damit können objektive Messungen der retinalen Nervenfaserschicht (RNFL), des Sehnervenkopfes und der Makula durchgeführt und das Fortschreiten des Glaukoms beurteilt werden [63]. Mit einem Infrarotlaser wird die Oberfläche der Papille gescannt. Diese hochauflösende Technik ermöglicht schnelle Bildaufnahmen mit bis zu 100.000 A-Scans pro Sekunde. Die Sektoren (temporal-superior-nasal-inferior-temporal), die als Messwerte der retinalen Nervenfaserschicht (RNFL) liegen, werden 360° in einer Grafik dargestellt. Für das Glaukom spricht eine Abnahme der neuroretinalen Randsaumbreite, die am häufigsten den temporal superioren und temporal inferioren Sektor betrifft. Die frühe und späte Erkennung der

Glaukomprogression ist von großer Bedeutung. Die Progression wird den Krankheitsverlauf und den Arzt bezüglich der Einleitung oder Ergänzung der Therapie erheblich beeinflussen [62]. Die optische Kohärenztomografie (SD-OCT) hat mit ihrer Scangeschwindigkeit, Auflösung und Reproduzierbarkeit eine frühere und genauere glaukomatöse Erkennung bzw. Fortschreiten ermöglicht [64]. Eine Arbeit von Liu et al. zeigte, dass die Hälfte der kontralateralen Augen bei Patienten mit unilateraler Progression eine statistisch signifikante Progression mit SD-OCT zeigte [65]. Das Nutzen der Fortschrittsanalyse ist wichtig um eine Progression nicht zu verpassen. Die OCT-Progressionsanalyse von Spectralis® basiert auf den Messkreisdaten der Nervenfaserschicht (RNFL). Zur Unterstützung und zur besseren Beurteilung der Progressionsanalyse ist es ratsam mehrere Messungen im Jahr durchzuführen, um kurzfristige Änderung statistisch festzuhalten. Empfohlen werden viertel- oder halbjährliche Verlaufskontrollen. Es sind mindestens fünf Messungen erforderlich, bevor die trendbasierte statistische Analyse mit dem Spectralis® OCT Gerät durchgeführt werden kann [66]. Um zuverlässige Messungen zu gewährleisten ist es wichtig auf die korrekte Positionierung des Kreisscans auf die Papille und die Zentrierung des Makulavolumens auf die Stelle des schärfsten Sehens zu achten. Einflussfaktoren die zur falschen Segmentierung führen und damit zur reduzierten Beurteilbarkeit sind epiretinale Membranen mit Gefäßverziehungen, Traktionen, zystoide Ödeme bei neovaskulärer altersbedingter Makuladegeneration. Schräge Sehnerveneintritte und hochmyope Augen mit hoher Achsenlänge und ein posteriores Staphylom sind für die OCT-Untersuchung eine Herausforderung [67].

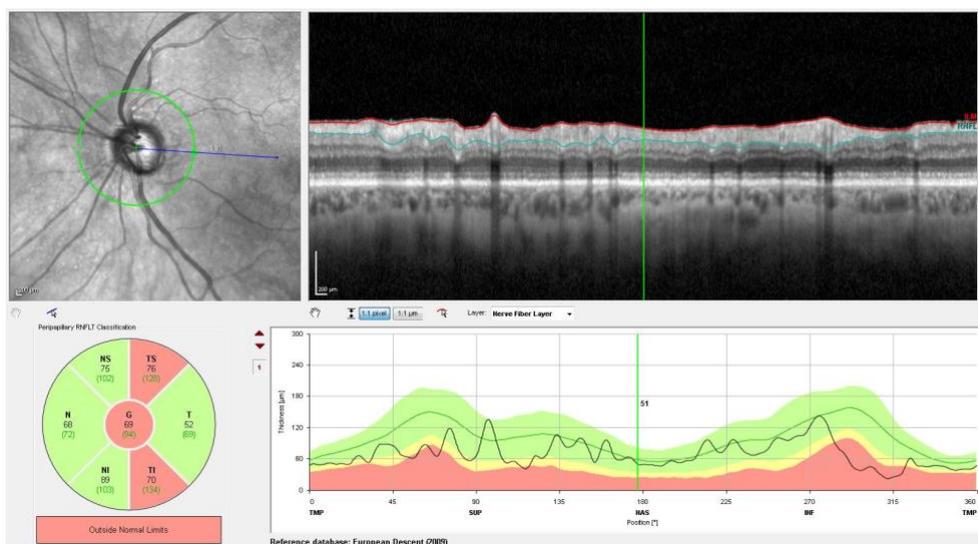


Abbildung 1.7.2: Beispiel einer optischen Kohärenztomografie des linken Auges (spectral domain optical coherence tomography®, SD-OCT®, Heidelberg) mit Darstellung der Dicke der retinalen Nervenfaserschicht (in Mikrometern) aller peripapillären Quadranten. Mit freundlicher Genehmigung der Augenklinik des Universitätsklinikums Würzburg.

1.7.3. Progressionsanalyse

Die OCT-Progressionsanalyse von Spectralis® bietet eine Trendanalyse für die RNFL-Dicke. Diese Untersuchung ermöglicht, die zeitliche Veränderung zu beurteilen und festzustellen, ob die beobachtete Veränderung als statistisch signifikant angesehen wird. Die blaue Regressionslinie zeigt die geschätzte Änderung der RNFL-Dicke über die Zeit und eine Einschätzung über einen 5-Jahres-Trend. Die grüne Linie zeigt die physiologische RNFL-Ausdünnung, anhand des Alters. Die Änderungsrate („slope“) bezieht sich auf die Steigung der Änderung basierend auf die Entwicklung aufeinanderfolgender Tests über die Zeit und wird mit der normalen altersbedingten Steigung verglichen. So wird dem Untersucher ermöglicht, den Unterschied (falls gegeben) zwischen der physiologischen RNFL-Änderungsrate und der aus den verfügbaren Tests berechneter Änderungsrate des Patienten zu erkennen. Der Slope wird als retinaler Nervenfaserverlust in μm pro Jahr gemessen. Der p-Wert gibt an, ob diese Rate signifikant schneller als die normale Alterung ist. Ist der P-value $<0,05$ so wird dieser als statistisch signifikant und wahrscheinlich klinisch relevant angesehen. Der farbcodierte Hintergrund demonstriert, wann eine Messung innerhalb der anormalen oder definitiv anormalen Grenzbereiche liegt. Das ist auch eines der wichtigen Merkmale der Progressionsanalyse. Die Untersuchung ist neben dem globalen Durchschnitt auch für alle sektoralen Messungen (temporal, temporal superior, temporal inferior, nasal, nasal superior, nasal inferior) möglich [66].

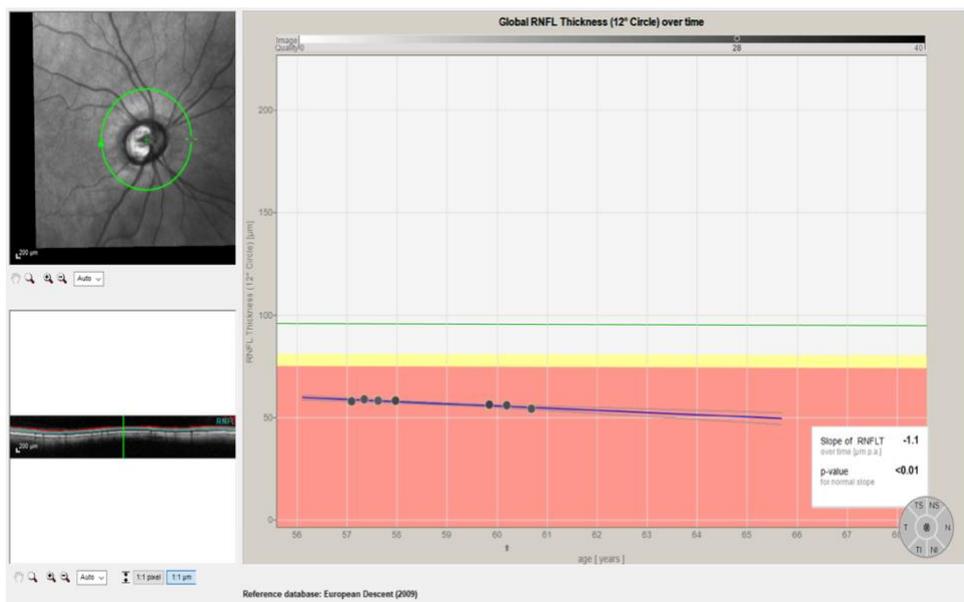


Abbildung 1.7.3: Beispiel einer Progressionsanalyse mit Signifikanz ($p < 0,01$) am rechten Auge, Progression trend analysis report®, Heidelberg (mit freundlicher Genehmigung der Augenklinik des Universitätsklinikums Würzburg).

1.7.4. Okulärer Perfusionsdruck

Entscheidend für die Glaukomprogression scheint ebenfalls der Perfusionsdruck zu sein [68]. Leske et al. aus dem Early Manifest Glaucoma Trial konnten einen niedrigen systolischen okulären Perfusionsdruck als Risikofaktor für die Glaukomprogression bestätigen ($p=0,0268$) [69]. Tielsch et al. zeigten in einer Studie einen Zusammenhang zwischen niedrigem Perfusionsdruck und erhöhter Prävalenz von primärem Offenwinkelglaukom [70]. Bei Glaukompatienten ist die Durchblutung des Sehnervs reduziert. Grundwald et al. warfen Bedenken auf, ob eine Behandlung der systemischen Hypertonie den Blutfluss des Sehnervs bei Glaukompatienten weiter verringern könnte, da Patienten mit Glaukom und ohne systemische Hypertonie eine geringere Sehnervendurchblutung aufwiesen als Patienten mit Hypertonie [71]. Nächtlicher Blutdruckabfall ist ein physiologischer Prozess. Kommt es allerdings zum Non-Dipping-Phänomen, das bedeutet, dass der physiologische Prozess ausfällt, führt dies bei Patienten mit arterieller Hypertonie zum Anstieg der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität. Bei Patienten mit arterieller Hypotonie würde ein starker Blutdruckabfall eine Sehnervenschädigung verursachen [72]. Besonders bei Patienten mit einem Normaldruckglaukom wurde eine starke Korrelation mit nächtlicher Hypotonie beschrieben ($p=0,0044$) [73]. Der okuläre Perfusionsdruck wird als Differenz zwischen dem arteriellen Blutdruck und dem Augeninnendruck ausgedrückt, der als Ersatz für den Venendruck angesehen wird. Wichtig ist zwischen systolischem, diastolischem und mittlerem Perfusionsdruck zu unterscheiden. Der mittlere Perfusionsdruck kann folgendermaßen berechnet werden [74]:

$$\mathbf{MOPP = 2/3 \times (MAP - IOP)}$$

$$\mathbf{MAP = DBP + 1/3 \times (SBP - DBP)}$$

MOPP = Mittlerer okulärer Perfusionsdruck

MAP = Mittlerer arterieller Druck

SBP = Systolischer Blutdruck

DBP = Diastolischer Blutdruck

1.8. Therapie

Ziel der Glaukomtherapie ist das Vermeiden der Sehnervenschädigung und der Erhalt des Sehvermögens. Beides kann durch Senkung des Augeninnendrucks erfolgen. Nachdem der Zieldruck individuell bestimmt wurde, kann die Therapie eingeleitet werden. Die European Glaucoma Society (EGS) empfiehlt zunächst die Drucksenkung lokal und systemisch zu beheben [75].

Folgende Substanzklassen stehen zur lokalen/systemischen drucksenken Medikation zur Verfügung:

Substanzgruppen
Betablocker
Sympathomimetika
Parasympathomimetika
Prostaglandinanaloga
Carboanhydrasehemmer
Osmotika
Rho-Kinase-Inhibitoren

Abbildung 1.8: Tabellarische Auflistung der Substanzklassen für die medikamentöse Behandlung des Glaukoms.

Sofern der Augeninnendruck unter lokaler drucksenkender Medikation nicht gut reguliert wird, kommen Lasereingriffe und Operationen zum Einsatz.

Es gibt zwei Hauptarten von Laseroperationen zur Behandlung des Glaukoms. Sie verbessern den Kammerwasserabfluss [6, 76].

- Trabekuloplastik (ALT/SLT): Dieses Verfahren ist für Menschen geeignet, die ein Offenwinkelglaukom haben. Der Augenchirurg setzt einen Laser ein, um den Abflusswinkel besser funktionieren zu lassen. Auf diese Weise fließt die Flüssigkeit richtig ab und der Augendruck wird gesenkt.
- Iridotomie (YAG-Iridotomie): Dies ist für Menschen geeignet, die an einem Winkelblockglaukom leiden. Der Augenarzt benutzt einen YAG-Laser, um ein winziges Loch in der Iris zu erzeugen. Dieses Loch unterstützt den Flüssigkeitsabfluss zum Abflusswinkel.

Weitere Therapieangebote die in der Glaukomchirurgie angeboten werden, sind [6, 75, 77]:

- Klassische Glaukomoperationen: Trabekulektomie, tiefe Sklerektomie, Kanalplastik, Trabekulotomie
- Minimalinvasive Verfahren (MIGS): Microshunt (PreserFlo©), XEN, iStent inject©, Ab-interno-Kanalplastik (ABiC©)
- Drainage-Implantate: Baerveldt, Ahmed Valve und suprachoroidale Implantate
- Kataraktoperation und kombinierte Verfahren
- Zyklodestruktive Verfahren: Zyklphoto- und Kryokoagulation, MicroPulse Laser
- Weitere Laserverfahren: Iridoplastik, Goniopunktion

2. Zielsetzung

Ziel dieser Studie war es, eine Korrelation zwischen der 24h-Augeninnendruckmessung und der Progressionsanalyse nachzuweisen. Die primäre Hypothese war, dass der 24-stündige stationäre IOD mit einer statistisch signifikanten Abnahme der superotemporalen, temporalen oder inferotemporalen retinalen Nervenfaserschicht korreliert ist. Gründe für die fehlende überzeugende Korrelation waren in der Vergangenheit Schwierigkeiten in der Auswertung der manuell angelegten Tagesdruckkurven und die objektive Bestimmung einer Verschlechterung des Glaukoms. Am Universitätsklinikum Würzburg konnte jedoch beides durchgeführt werden. Die manuell angelegten Tagesdruckkurven konnten nun durch eine computergestützte Bildanalyse (HIOP-Reader©, Prof. Dr. Puppe, Lehrstuhl für Informatik VI – Künstliche Intelligenz und Angewandte Informatik, Julius-Maximilians-Universität Würzburg) automatisch erfasst und ausgewertet werden. Die objektive Bestimmung einer Glaukomverschlechterung konnte durch die moderne optische Kohärenztomografie (spectral domain optical coherence tomography©, SD-OCT, Heidelberg) und die Progressionssoftware (Progression trend analysis report©) des Sehnervenfaserpólsters erfolgen (Professor Loewen, Direktor Glaukom-Sektion, Universitätsklinikum Würzburg). Die sekundäre Hypothese war, dass der okuläre Perfusionsdruck mit dem Fortschreiten des Glaukoms korreliert ist. Die Ergebnisse dieser Studie werden wichtige Daten über die Beziehung zwischen nycthemeralem IOD, Perfusionsdruck und Sehnervenverschlechterung im SD-OCT, die bislang fehlen, liefern.

3. Material und Methode

3.1. Aufbau

Da es sich um eine retrospektive Datenanalyse handelte, war ein Antrag bei der hiesigen Ethikkommission nicht vonnöten. Zur Auswertung wurden 225 Patienten mit verschiedenen Glaukomtypen eingeschlossen, bei denen an der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde des Universitätsklinikums Würzburg (UKW) im Zeitraum von 2017 bis 2019 eine Tagesdruckkontrolle mit Nachtmessung durchgeführt wurde. Das Kollektiv der Probanden setzte sich zusammen aus 88 Männern und 137 Frauen. Unter den Probanden waren Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom, Normaldruckglaukom, Pseudoexfoliationsglaukom, Pigmentdispersionsglaukom, juveniles Glaukom und solche mit Glaukomverdacht. Aus der Studie wurden Patienten mit einem Neovaskularisationsglaukom und andere Formen eines sekundären Winkelblockglaukoms ausgeschlossen.

Die Einschlusskriterien waren:

- Stationäre Aufnahme zur Erstellung eines Tagesdruckprofils mit Nachtmessung im Liegen (fünf Messungen an bestimmten Uhrzeiten)
- Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom, sekundärem Offenwinkelglaukom, primärem Winkelblockglaukom und Verdacht auf ein primäres Offenwinkelglaukom.

Die Ausschlusskriterien waren:

- Weit fortgeschrittenes Glaukom und praktisch erblindete Augen
- Patienten mit sekundären Winkelblockglaukomen

Für die Datenanalyse wurden 550 Augen (225 rechte Augen und 225 linke Augen) identifiziert. Bei der Korrelation der Tagesdruckkurve und des Papillen-OCTs konnte bei fünf Patienten nur ein Auge eingeschlossen werden, aufgrund einer Phthisis bulbi oder einer Eucleatio bulbi des Partnerauges. Bei 224 rechten Augen und 221 linken Augen waren Aufzeichnungen der optischen Kohärenztomografien vorhanden. Bei 116 Patienten war eine Progressionsanalyse verfügbar. Bei den Blutdruckwerten musste der systolische und diastolische Wert, der bei Aufnahme gemessen wurde, genommen werden, da kein 24-Stunden-Blutdruckprofil erhältlich war. Bei zehn Patienten wurde kein Blutdruck gemessen.

3.2. Tagesdruckprofilerstellung in der Augenklinik der Universität Würzburg

Zum stationären Augeninnendruckprofil wurden Patienten nach Empfehlung der Glaukomsprechstunde der Klinik oder nach Einweisung des niedergelassenen Augenarztes einbestellt. Die Patienten wurden für einen Tag stationär aufgenommen. Am Aufnahmetag erfolgte nach Messung des Blutdruckes eine ausführliche Patientenanamnese, in der nach subjektiven Beschwerden, Allgemeindiagnosen, Operationen, die aktuelle Lokalthherapie und ggf. einer systemischen Therapie gefragt wurde. Wichtig war die Dokumentation der Erstdiagnose des Glaukoms, des höchsten je gemessenen Augeninnendruckes und der Familienanamnese bezüglich eines Glaukoms. Es folgte eine umfassende ophthalmologische Untersuchung, die eine Sehschärfenprüfung, Spaltlampenuntersuchung, Gonioskopie, Augeninnendruckmessung und Funduskopie beinhaltete. Im Rahmen des stationären Aufenthaltes erfolgte eine ausführliche Glaukomdiagnostik. Dazu gehörten eine Gesichtsfelduntersuchung (Octopus 900©, Haag Streit) eine Vermessung des Nervenfaserpols (Spectralis© OCT, HEYEX Version 2.4.1), eine Bestimmung der Hornhautdicke mittels Pachymetrie und eine Vermessung der Papille (Heidelberg-Retina-Tomograph©, HRT, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Deutschland). Gesichtsfelduntersuchung und Papillen-OCT wurden alle drei bis sechs Monate, Pachymetrie und HRT einmal durchgeführt. Die Erstellung der Tagesdruckkurve erfolgte zu den Uhrzeiten 10:00, 14:00, 17:00, 21:00 Uhr mit Messung des Augeninnendruckes an der Spaltlampe und um 00:00 Uhr im Liegen. Der Augeninnendruck der einzelnen Probanden wurde anhand der Goldmann-Applanations-Tonometrie (AT 900©, Haag-Streit, König, Schweiz) erhoben. Für die Nachtmessung im Liegen wurde eine mobile Applanationstonometrie (Perkins-Tonometer Mk3©, Haag-Streit, Köniz, Schweiz) benutzt. Vor Entlassung erfolgte eine Funduskopie in Mydriasis und eine Befund- und Therapiebesprechung. Für die Berechnung des okulären Perfusionsdrucks wurde im Rahmen des stationären Aufenthaltes der systolische und diastolische Blutdruck gemessen.

3.3. Bildanalyse der manuell aufgenommenen IOD-Profile

Die Bildanalyse wurde von Herrn Julian Schön und Herrn Professor Puppe (Informatik VI-Künstliche Intelligenz und Angewandte Informatik, Julius-Maximilians-Universität Würzburg) entwickelt. Um eine Bildanalyse der manuell aufgezeichneten IOD-Profile durchzuführen, wurde der HIOP-Reader© entwickelt. Es handelt sich um ein Python-

basierendes Programm, das aus eingescannten 24-Stunden-IOP-Profilen den Patientennamen, das Untersuchungsdatum und die IOP-Werte mit der Untersuchungszeit detektiert. Für die Bildverarbeitung wurden OpenCV [78], Tesseract [79] für die optische Zeichenerkennung und TensorFlow [80] und scikit-learn [81] für das Maschinelernen verwendet. Die Analyse wurde in drei Teile unterteilt: Vorverarbeitung, Werterkennung und Extraktion von Namen und Untersuchungsdatum. Die Vorverarbeitung erkannte den Rahmen, der das IOD-Profil enthielt und schnitt das Bild auf die relevante Region zu. Eine manuelle Anpassung war möglich. Nach dem Zuschneiden des Bildes hatten alle gescannten Bilder das gleiche Format und die gleiche Größe. Um die in das Profil eingetragenen IOD-Werte zu erkennen, wurden die Linien, die die verschiedenen Untersuchungszeitpunkte repräsentieren, mithilfe des Canny-Edge-Algorithmus [82] zur Erkennung von Kanten und der Hough-Linien-Transformation [83] erkannt. Alle falsch erkannten oder horizontalen Linien wurden entfernt. So wurden die genauen Positionen, die die verschiedenen Untersuchungszeiten repräsentieren, erzielt. Alle IOP-Werte für das linke Auge waren in Rot und alle Werte für das rechte Auge in Blau eingetragen. Mithilfe dieser Eigenschaft wurde eine Maske sowohl für die blauen als auch für die roten Pixelwerte erstellt. Diese Masken enthielten nur den Teil des Bildes, der blau bzw. rot war. Mithilfe dieser Masken und der Nachbarregionen um jede Linie wurden alle markierten IOD-Werte erkannt. Anhand der Größe des erkannten Objekts wurden alle anderen Artefakte, die sich in der Nähe der Zeitleiste befinden konnten, entfernt. Da alle Bilder das gleiche Format hatten, konnte schließlich anhand der Pixelposition des erkannten Eintrags direkt auf den IOD-Wert geschlossen werden. Um das Untersuchungsdatum auszulesen, wurde einem eher klassischen Ansatz des Maschinlernens gefolgt. Zunächst wurde der Bereich isoliert, in dem das Datum eingetragen war. Dann wurden mithilfe von Konturen, die „Zahlen“ und die „Begrenzer“ getrennt. Die Zahlen wurden schließlich mit einem sogenannten faltenden neuronalen Netzwerk vorhergesagt, das auf dem MNIST-Datensatz [84] trainiert wurde. Da die Patientennamen meist mit maschinengeschriebenen Etiketten erfasst wurden, konnte die optische Zeichenerkennung mit Tesseract verwendet werden, um den gesamten maschinengeschriebenen Text auf dem Formular zu erkennen und zu extrahieren. Alle gesammelten Informationen wurden dann als CSV-Dateien gespeichert. Um eine schnelle Bearbeitung und Fehlerkorrektur zu ermöglichen, wurde außerdem eine grafische Benutzeroberfläche für das Programm entwickelt.

3.4. Durchführung der IOD-Messung

Der Augeninnendruck wurde, wie bei der klinischen Routine üblich, mit Applanationstonometrie nach Goldmann (Haag-Streit©, Köniz, Schweiz) gemessen. Die Messung wurde mit einer Spaltlampe am sitzenden Patienten durchgeführt. Ein Tonometerköpfchen, welches ein Doppelprisma beinhaltet und im blauen Licht beleuchtet wird, wurde an einer Federwaage an der Spaltlampe befestigt. Nachdem das zu untersuchende Auge mit einem Lokalanästhetikum betäubt und mit einem Fluoreszein-haltigem Film benetzt worden war, berührte das Tonometer-Messköpfchen die Vorderfläche der Hornhaut und applanierte diese auf eine festgestellte Flächengröße. Die Überlagerung zwei erscheinender Halbkreise zeigte dem Untersucher diese erreichte Fixgröße an und erlaubte, die aufgewendete Kraft in mmHg an der Stellschraube abzulesen. [6, 28].

3.5. Statistische Auswertung

3.5.1. Vorgehen

Die Probandenliste enthielt alle verschlüsselten Identitäten, Alter, Geschlecht und die zugehörigen Glaukomformen, Tagesdruckmessungen, systolische und diastolische Blutdruckwerte, sowie Nervenfaserpolster und Glaukomprogression-Variablen und die Hornhautdicke, lokale drucksenkende Medikation und Glaukomoperationen. Durch den HIOP-Reader© wurden die eingescannten 24-Stunden-IOD-Profile mit den Patientennamen, das Untersuchungsdatum und die IOD-Werte mit der Untersuchungszeit hinzugefügt. Notiert wurde der höchste gemessene Augeninnendruck (T_{max}), der niedrigste gemessene Augeninnendruck (T_{min}), der Durchschnitt des intraokularen Drucks (T_{avg}) und die Varianz des intraokularen Drucks ($IOP_{var} = T_{max} - T_{min}$). Zusätzlich wurde die mittlere okuläre Perfusion als zwei Drittel der Differenz zwischen mittlerem arteriellem Druck und IOD-Durchschnitt berechnet. Das Fortschreiten der Erkrankung wurde mit einem Spectral Domain OCT© (Spectralis OCT©, Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Deutschland) beurteilt. Die Dicke der retinalen Nervenfaserschicht (RNFL) (in Mikrometern) aller peripapillären Quadranten wurde erfasst. Veränderungen der RNFL-Dicke wurden mit der HEYEX-Software (Version 2.4.1., Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Deutschland) ausgewertet, die sowohl die Rate des RNFL-Verlustes als auch einen statistischen Vergleich mit einer normalen altersbedingten RNFL-Verlustrate lieferte. Auf diese Weise wurde die Progression sowohl als kontinuierliche als auch als dichotome Variable

berechnet. Eine lineare Regression wurde verwendet, um die Beziehung zwischen mehreren kontinuierlichen Variablen (wie IOP_{var}) und der Rate des RNFL-Verlustes, der die Krankheitsprogression darstellt, zu bewerten. Eine Kontingenzanalyse wurde durchgeführt, um die Sensitivität und Spezifität der Verwendung von 15 und 22 mmHg als IOD-Höchstwert bei der Erkennung von Krankheitsprogression in jedem Quadranten zu bestimmen. Um diese Werte mit einer hypothetischen ambulanten Situation zu vergleichen, wurden diese Sensitivitäts- und Spezifitätsmessungen dann nur mit den Werten von 10 Uhr, 14 Uhr und 17 Uhr berechnet.

Die Daten wurden mit der Statistik-Software JMP Software© (JMP 15.2.1, SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA) erstellt. Zunächst wurde eine Tabelle erstellt, sodass sich zwei Datensätze in der x und y Spalte befinden. Nach Beginn der Analyse wurde auf die Normalverteilung geprüft. Empfohlen wurde der Shapiro-Wilk-Test. Je nach Verteilung wurde für den Zusammenhang zwischen zwei Daten entweder der Pearson Korrelationstest für normalverteilte Daten oder der Spearman Test für nicht normalverteilte Daten angewendet. Unabhängige Stichproben t-Tests wurden verwendet, um Mittelwerte von kontinuierlichen Variablen zu vergleichen, während ein Chi-Quadrat-Test die Mittelwerte von kategorialen Variablen verglich. Wenn Datensätze nicht normalverteilt waren, wurde ein Korrelationskoeffizient nach Spearman's Rangordnung (anstelle eines Korrelationskoeffizienten nach Pearson) angegeben. Für alle unsere Analysen wurde ein p-Wert von 0,05 oder weniger als statistisch signifikant angesehen.

3.5.2. Shapiro-Wilk-Test

Der Shapiro-Wilk-Test wurde 1965 nach Samuel Sanford Shapiro und Martin Wilk benannt. Der Test zielt darauf ab, festzustellen, ob die gegebene Stichprobe aus einer normalverteilten Grundgesamtheit stammt oder nicht. Es handelt sich um ein Anpassungsmaß für die Abweichung von der Normalverteilung. Die Nullhypothese nimmt an, dass die Verteilung der Grundgesamtheit normal ist. Die Alternativhypothese geht dagegen davon aus, dass keine Normalverteilung vorliegt. Wenn der Wert der Teststatistik größer als der kritische Wert ist, wird die Nullhypothese nicht verworfen und es wird angenommen, dass die Verteilung normal ist. Ist der p-Test dieser Methode über 0,05, so liegt eine Normalverteilung vor [85, 86].

3.5.3. Pearson Test

In der Statistik ist der Pearson-Korrelationskoeffizient ein Maß für die lineare Korrelation zwischen zwei Datensätzen. Er berechnet den linearen Zusammenhang zweier intervallskaliert Variablen [87]. Es ist die Kovarianz zweier Variablen, geteilt durch das Produkt ihrer Standardabweichungen. Somit ist es im Wesentlichen ein normalisiertes Maß der Kovarianz, so dass das Ergebnis immer einen Wert zwischen -1 und +1 hat. Ein positiver linearer Zusammenhang besteht, wenn der r-Wert größer als Null ($r > 0$) ist. Im Umkehrschluss kann man davon ausgehen, dass bei r-Wert kleiner als Null ($r < 0$) ein negativer linearer Zusammenhang besteht. Bei einem Wert von Null ($r = 0$) besteht kein Zusammenhang zwischen den Variablen.

Wie die Kovarianz selbst, kann das Maß nur eine lineare Korrelation von Variablen widerspiegeln und ignoriert viele andere Arten von Beziehungen oder Korrelationen. Der Pearson-Test ist auch als auch Bravais-Pearson-Korrelation bekannt und wurde von Karl Pearson aus einer verwandten Idee entwickelt, die von britischem Naturforscher Sir Francis Galton (1822-1911) in den 1880er-Jahren eingeführt wurde und für die die mathematische Formel von Auguste Bravais 1844 abgeleitet und veröffentlicht wurde [88]. Im Jahr 1885 definierte Sir Francis Galton erstmals den Begriff „Regression“ und vervollständigte die Theorie der bivariaten Korrelation. Ein Jahrzehnt später entwickelte Karl Pearson den Index, den wir immer noch zur Messung der Korrelation verwenden, „Pearson r“ [89]. Voraussetzungen sind, dass die Variablen intervallskaliert, normalverteilt und der untersuchte Zusammenhang zwischen den Variablen linear sein muss. Die „Enge“ des Zusammenhangs wird durch den Korrelationskoeffizient r nach Bravais-Pearson berechnet. Pearson entwickelte die mathematische Formel für dieses wichtige Maß erstmals 1895.

$$\frac{\sum_{i=0}^n (a_i - \bar{a})(b_i - \bar{b})}{\sqrt{(\sum_{i=0}^n (a_i - \bar{a})^2)(\sum_{i=0}^n (b_i - \bar{b})^2)}}$$

\bar{x} stellt den Erwartungswert dar - a und b sind die Zufallsvariablen

3.5.4. Spearman Test

In der Statistik ist der Spearman'sche Rangkorrelationskoeffizient oder „Spearman's ρ “ nach Charles Spearman benannt und wird oft mit dem griechischen Buchstaben ρ gekennzeichnet. Es ist ein nichtparametrisches Äquivalent für die Rangkorrelation [90]. Es bewertet, wie gut die Beziehung zwischen zwei Variablen durch eine monotone Funktion beschrieben werden kann. Die Spearman-Korrelation zwischen zwei Variablen ist gleich der Pearson-Korrelation zwischen den Rangwerten dieser beiden Variablen. Während die Pearson-Korrelation lineare Beziehungen bewertet, bewertet die Spearman-Korrelation monotone Beziehungen [91]. Wenn es keine wiederholten Datenwerte gibt, tritt eine perfekte Spearman-Korrelation von +1 oder -1 auf, wenn jede der Variablen eine perfekte monotone Funktion der anderen ist. Voraussetzung ist, dass die Variablen mindestens ordinal skaliert sind. Er wird angewandt, wenn die Voraussetzungen für ein parametrisches Verfahren nicht erfüllt sind [92]. Der Korrelationskoeffizient ρ wird anhand der folgenden Formel bezeichnet:

$$\rho = 1 - \frac{6 * \sum_{i=1}^n (a_i - b_i)^2}{z^3 - z}$$

a_i = Rangplatz innerhalb der x-Variable des i-ten Probanden

b_i = Rangplatz innerhalb der y-Variable des i-ten Probanden

z = Anzahl der Probanden

Werte zwischen -1 und +1 werden angenommen. Ist der ρ Wert größer als Null ($\rho > 0$), so besteht ein positiver linearer Zusammenhang. Bei einem Wert kleiner als Null ($\rho < 0$), besteht ein negativer linearer Zusammenhang. Kein Zusammenhang zwischen den Variablen besteht bei einem Wert von Null ($\rho = 0$).

4. Ergebnisse

4.1. HIOP-Reader

Für die Verarbeitung einer Datei wurden durchschnittlich $3,60 \pm 0,81$ Sekunden benötigt, ohne Berücksichtigung der menschlichen Fehlerkorrektur. Im Gegensatz dazu dauerte die manuelle Datenextraktion $429,06 \pm 96,61$ Sekunden oder 119-mal länger. Die IOP-Kurven zeigten einen Mittelwert von 8,43 Einträgen pro Auge. Die Namen wurden mit einer Genauigkeit von 75,32% korrekt erkannt, die Erkennung des Datums war nur in 42,85% der Fälle korrekt. Die eingegebenen Werte wurden mit hoher Genauigkeit erkannt. Im Durchschnitt gab es 0,4675 falsch erkannte Einträge pro IOD-Kurve. Bei durchschnittlich 8,43 Einträgen pro Auge ergibt dies eine Falsch-Positiv-Rate von 5,54%. Im Durchschnitt wurden 0,3376 Einträge pro IOD-Kurve nicht erkannt, was eine Falsch-Negativ-Rate von 4% ergibt. Für die erkannten Einträge betrug der durchschnittliche Abstand zwischen dem tatsächlichen Wert und dem vorhergesagten Wert 0,0927. Es wurde ein Mittelwert von 14,72 pro Eintrag beobachtet, was einen mittleren relativen Fehler von 0,63% ergab.

4.2. Charakterisierung von Glaukomtypen

Das Studienkollektiv von 225 Patienten setzte sich aus 88 Männern (39,1 %) und 137 Frauen (60,9 %) zusammen. In der Abbildung 4.2 wird dargestellt, dass die höchste Anzahl der Patienten an einem primärem Offenwinkelglaukom (56 %) erkrankt waren, gefolgt vom Normaldruckglaukom (18 %) und Pseudoexfoliationsglaukom (17 %). Weitere Glaukomtypen, wie das Pigmentdispersionsglaukom (2 %), das juvenile Offenwinkelglaukom (1 %) und das primäre Winkelblockglaukom (1 %) traten seltener auf.

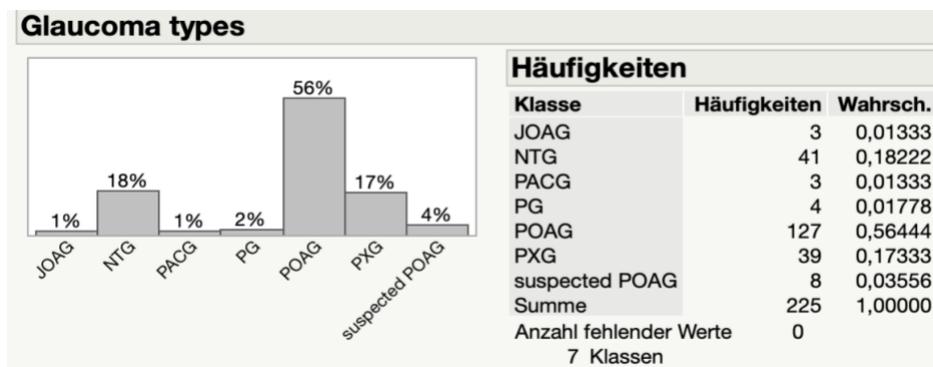


Abbildung 4.2: Balkendiagramm mit Häufigkeit der zu untersuchenden Glaukomtypen in relativen und absoluten Zahlen. Das primäre Offenwinkelglaukom (56 %) gehörte zur häufigsten Glaukomart.

4.2.1. Alter und Geschlecht

Alle 225 Probanden hatten ein Durchschnittsalter von $75,4 \pm 11,2$ Jahre, wobei Frauen signifikant älter waren als die männlichen Probanden ($72,8 \pm 12,6$ Jahre und $77,0 \pm 10,0$ Jahre für Männer bzw. Frauen, $p = 0,006$). Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom, Normaldruckglaukom und Pseudoexfoliationsglaukom waren älter als solche mit Pigmentdispersionsglaukom und juvenilem Glaukom ($p > 0,001$). Im Vergleich zum 3:2-Verhältnis von Frauen zu Männern in dieser Studie, gab es überproportional mehr Frauen (75 %, $n=32$) mit Normaldruckglaukom als Männer (25 %, $n=9$).

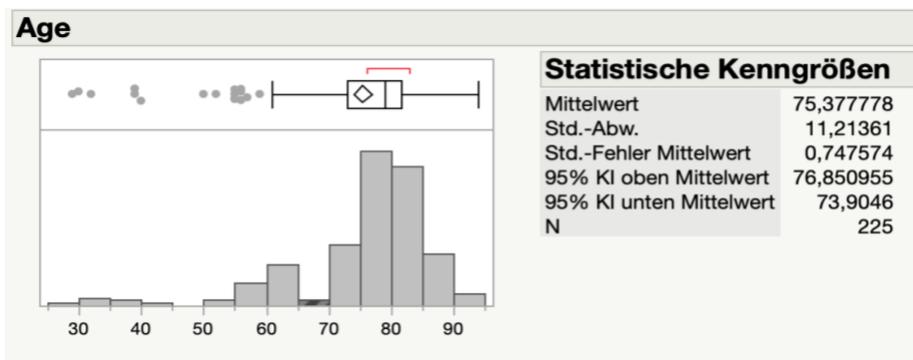


Abbildung 4.2.1a: Statistische Aufzeichnung der Altersgruppen in absoluten Zahlen. Das Studienkollektiv hatte ein Durchschnittsalter von $75,4 \pm 11,2$ Jahre.

Häufigkeiten		glctype							Summe
		JOAG	NTG	PACG	PG	POAG	PXG	suspected POAG	
Sex	Gesamt %								
	Spalte %								
	Zeile %								
	F	0	32	2	1	75	21	6	137
	0,00	14,22	0,89	0,44	33,33	9,33	2,67	60,89	
	0,00	78,05	66,67	25,00	59,06	53,85	75,00		
	0,00	23,36	1,46	0,73	54,74	15,33	4,38		
M	3	9	1	3	52	18	2	88	
	1,33	4,00	0,44	1,33	23,11	8,00	0,89	39,11	
	100,00	21,95	33,33	75,00	40,94	46,15	25,00		
	3,41	10,23	1,14	3,41	59,09	20,45	2,27		
Summe	3	41	3	4	127	39	8	225	
	1,33	18,22	1,33	1,78	56,44	17,33	3,56		

Abbildung 4.2.1b: Tabellarische Auflistung der Häufigkeit des Geschlechts in den untersuchten Glaukomentypen in absoluten Zahlen. Das Studienkollektiv von 225 Patienten setzte sich aus 88 Männern (39,1 %) und 137 Frauen (60,9 %) zusammen.

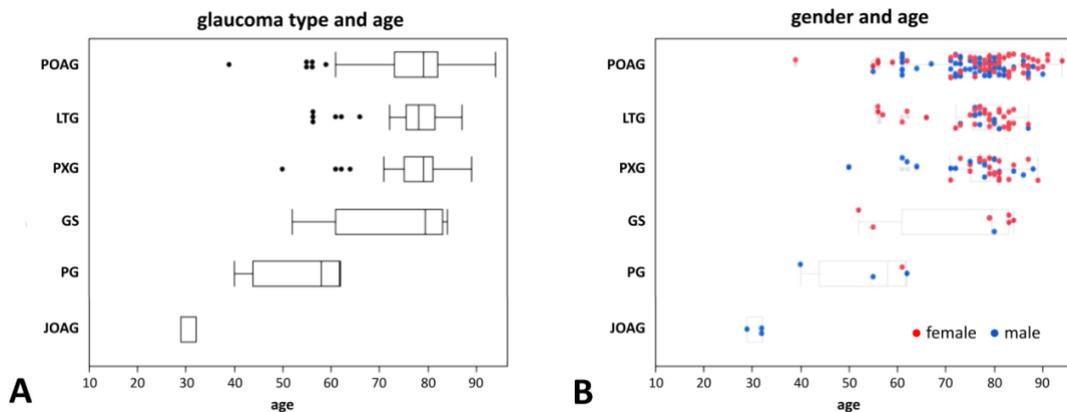


Abbildung 4.2.1c: A) Glaukomtyp und Altersverteilung. POWG-, LTG-, PXG- und GS-Patienten hatten ähnliche Durchschnittswerte, während PG-Patienten jünger und JOAG-Patienten am jüngsten waren. B) Geschlecht und Altersverteilung. Es gab überproportional mehr weibliche LTG-Patienten, die jünger waren als männliche LTG-Patienten.

4.3. Nyktemeraler IOD und Akrophasen

Die beobachteten durchschnittlichen IODs waren über den Tag hinweg relativ ähnlich und reichten von einer Spitze von $15,8 \pm 5,1$ mmHg um 10:00 Uhr bis zu einem Tiefpunkt von $14,5 \pm 4,6$ mmHg um 21:00 Uhr ($p=0,519$; Abbildung 4.3.A). 109 Patienten hatten eine Akrophase mit Spitzen-IOD um 10:00 Uhr. 116 Patienten hatten eine Akrophasenverschiebung um $8,4 \pm 3,8$ Stunden. Wenn alle 24h-IOD-Kurven so angepasst wurden, dass sie übereinstimmende Akrophasen aufwiesen, wurde um 10:00 Uhr ein IOD-Spitzenwert von $18,1 \pm 5,3$ mmHg und um 21:00 Uhr ein Tiefstwert von $14,2 \pm 4,1$ mmHg erreicht ($p < 0,001$; Abbildung 4.3.B), ein Unterschied von lediglich $4,0 \pm 3,3$ mmHg.

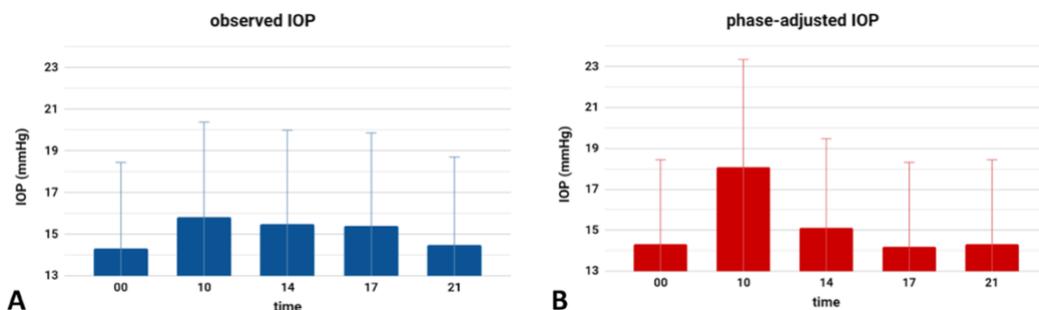


Abbildung 4.3: Nyktemeraler (24-h) IOD wie beobachtet (A) und nach geschätzten Akrophasen geordnet (B).

4.4. Signifikanz der intraokularen Druckwerte nach Glaukomtyp

Im rechten Auge hatten POAG-, PXG- und PACG-Patienten im Vergleich zu NTG-Patienten eine signifikant höhere IOP_{var} und T_{max}. Die Daten waren nicht normalverteilt und es wurde der nichtparametrische Wilcoxon-Test benutzt.

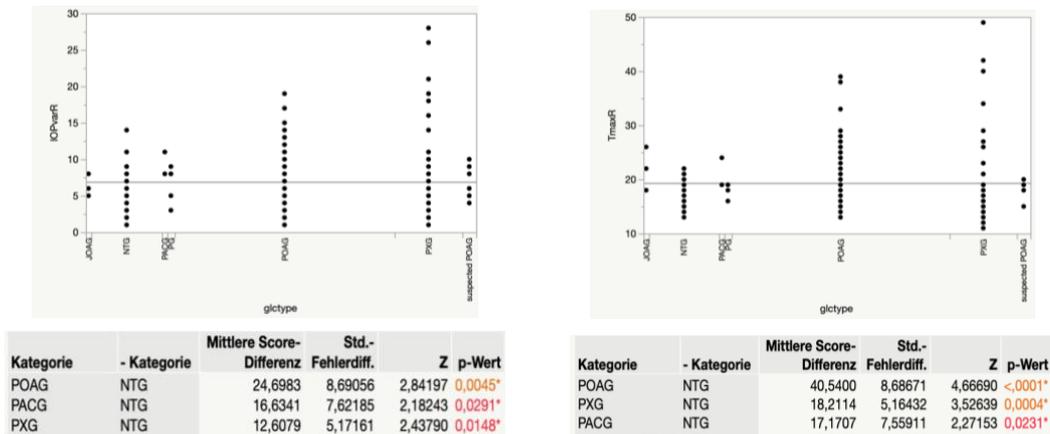


Abbildung 4.4: Vergleich der unterschiedlichen Glaukomtypen mit signifikanter IOD-Variation (A) und T_{max} (B) im Vergleich zum Normaldruckglaukom, nach Wilcoxon, in mmHg am rechten Auge.

Betrachtete man sich das linke Auge, war dies ähnlich. Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom, Pseudoexfoliationsglaukom und primärem Winkelblockglaukom hatten einen signifikant höheren IOD-Durchschnitt (POAG: p = 0,0017, PACG: p = 0,0135, PXG: p = 0,0024), T_{max} (POAG p = 0,0005, PACG: p = 0,0110, PXG: p = 0,0012) und T_{min} (POAG: p = 0,0122, PACG: p = 0,0433, PXG: p = 0,0108) im Vergleich zu Patienten mit Normaldruckglaukom. Bei nicht normalverteilten Daten wurde der nichtparametrische Wilcoxon-Test benutzt.

4.5. Korrelation der Basisvariablen

Eine signifikante Korrelation konnte beidseits zwischen IOD-Durchschnitt, T_{max} und T_{min} dargestellt werden. Des Weiteren korrelierte der T_{max} signifikant sowohl mit T_{min} als auch mit IOD-Variation. Es handelte sich um nicht normalverteilte Daten, sodass der Spearman-Korrelationstest benutzt wurde.

A	<u>T_{avg}</u>	<u>T_{max}</u>	<u>T_{min}</u>	<u>IOP_{var}</u>
<u>T_{avg}</u>	-			
<u>T_{max}</u>	0.74	-		
<u>T_{min}</u>	0.87	0.54	-	
<u>IOP_{var}</u>	0.11	0.64	-0.21	-

B	<u>T_{avg}</u>	<u>T_{max}</u>	<u>T_{min}</u>	<u>IOP_{var}</u>
<u>T_{avg}</u>	-			
<u>T_{max}</u>	0.90	-		
<u>T_{min}</u>	0.87	0.68	-	
<u>IOP_{var}</u>	0.27	0.58	-0.12	-

Abbildung 4.5: Tabellarische Auflistung von Korrelationskoeffizienten der nicht normalverteilten IOD-Parameter am rechten (A) und linken (B) Auge. Die markierten Korrelationskoeffizienten zeigten eine Signifikanz <0,05.

4.6. Korrelation zwischen Tagesdruckkurve und retinaler Nervenfaserdicke

4.6.1. Korrelation zwischen IOD-Parameter und RNFL

Eine schwach positive Korrelation konnte zwischen IOD-Durchschnitt, T_{max} und T_{min} und der retinalen Nervenfaserdicke am linken Auge gezeigt werden. Dabei wurde eine lineare Regression angepasst. Im rechten Auge konnte keine Korrelation dargestellt werden.

	<u>T_{avg}</u>	<u>T_{max}</u>	<u>T_{min}</u>	<u>IOP_{var}</u>
<u>NGabsL</u>	0.2	0.15	0.2	-0.001
<u>NTSabsL</u>	0.17	0.1	0.18	-0.04
<u>NTabsL</u>	0.3	0.23	0.24	0.08
<u>NTlabsL</u>	0.21	0.16	0.23	-0.01

Abbildung 4.6.1: Tabellarische Auflistung von Korrelationskoeffizienten, nach linearer Regression, der IOD-Parameter zum Nachweis eines Zusammenhangs mit der retinalen Nervenfaserdicke am linken Auge. Die markierten Korrelationskoeffizienten zeigten eine Signifikanz <0,05.

4.6.2. Korrelation zwischen IOD-Parameter und Differenz des RNFL-Verlustes

Man konnte am linken Auge eine schwach positive Korrelation zwischen IOD-Parametern und der Differenz, bzw. dem Verlust der RNFL erkennen. Zur Identifizierung der Korrelation wurde eine lineare Regression angepasst. Im rechten Auge korrelierten diese Parameter nicht mit strukturellen Unterschieden zwischen den erwarteten, normativen RNFL-Dicken und der tatsächlich gemessenen RNFL. Zum Nachweis einer Korrelation wurde eine lineare Regression angepasst.

	<u>T_{avg}</u>	<u>T_{max}</u>	<u>T_{min}</u>	<u>IOP_{var}</u>
<u>dGL</u>	0.23	0.2	0.22	0.03
<u>dTSL</u>	0.2	0.15	0.2	0.005
<u>dTL</u>	0.3	0.24	0.24	0.1
<u>dTIL</u>	0.24	0.2	0.25	0.03

Abbildung 4.6.2: Tabellarische Auflistung von Korrelationskoeffizienten, nach linearer Regression, der IOD-Parameter zum Nachweis eines Zusammenhangs mit der Differenz des RNFL-Verlustes am linken Auge. Die markierten Korrelationskoeffizienten zeigten eine Signifikanz <0,05.

4.7. Korrelation zwischen Tagesdruckkurve und Progressionsanalyse

4.7.1. Korrelation zwischen IOD-Parameter und p-value der Progressionsanalyse

OCT-Progressionsdaten waren bei 116 von 225 Patienten verfügbar. Da der p-value kein direkt metrischer Parameter ist und die mögliche Signifikanz der Progressionsanalyse aussagt, wurde eine binomiale logistische Regression durchgeführt. Im rechten Auge konnte keine signifikante Korrelation angegeben werden. Im temporalen Sektor der RNFL des linken Auges zeigte, im Gesamtmodell-Testbericht, die Chi-Quadrat-Statistik (8,21) einen kleinen p-Wert (0,0419), was darauf hinwies, dass das Gesamtmodell signifikant war. Die Parameterschätzung für T_{avg}, T_{max}, T_{min} und IOP_{var} hatte jedoch einen p-Wert >0,05, sodass diese statistisch nicht signifikant waren.

4.7.2. Korrelation zwischen IOD-Parameter und Verlust der RNFL (slope)

Es konnte gezeigt werden, dass am rechten Auge die IOD-Parameter T_{max} , T_{avg} und T_{min} , sowie IOD_{var} nicht mit der Steigung (Geschwindigkeit) des RNFL-Verlustes korrelieren ($p > 0,05$). Im linken Auge konnte eine schwach positive Korrelation zwischen IOD-Durchschnitt und slope ($r = 0,24$), sowie T_{max} und slope ($r = 0,23$) am temporalen Sektor demonstriert werden. Alle Daten waren nicht-normalverteilt, sodass der Spearman Test durchgeführt wurde.

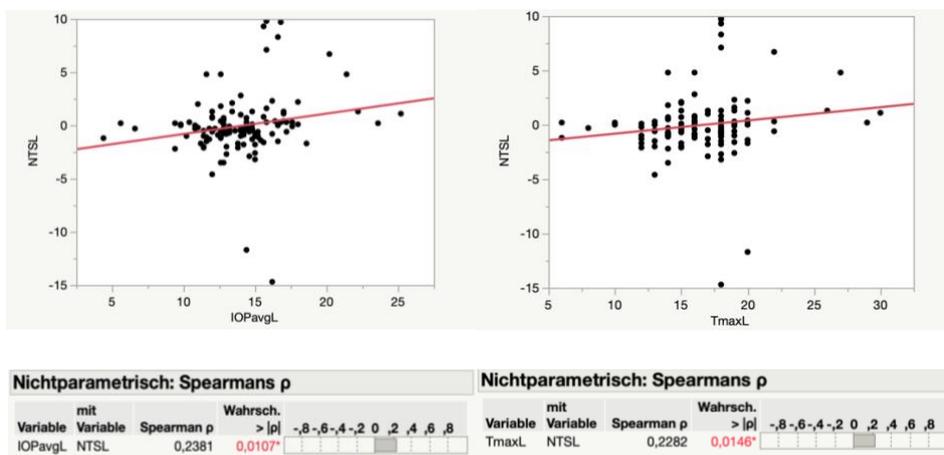


Abbildung 4.7.2: Korrelation zwischen IODavg und NTSL (A) und zwischen Tmax und NTSL (B) am linken Auge.

4.8. Vergleich zwischen Progressoren und Nicht-Progressoren

4.8.1. Identifizierung der Progressoren

42 % der rechten Augen und 31 % der linken Augen hatten eine signifikante Verschlechterung der retinalen Nervenfaserschichtdicke. 59% der rechten Augen und 52 % der linken Augen zeigten eine Progression in eines den untersuchten Sektoren des Nervenfaserpolsters. Mehr Patienten hatten eine Progression im TI (31 %) und TS (36 %) Quadranten als im T Quadranten (22 %) des rechten Auges. Ein ähnliches Bild konnte auch am linken Auge gezeigt werden.

	no		yes	
	N	% von Gesamt	N	% von Gesamt
anyNPR	48	41%	68	59%
NPGRyes	67	58%	49	42%
NTSPRyes	74	64%	41	36%
NTPRyes	91	78%	25	22%
NTIPRyes	80	69%	36	31%
anyNPL	55	48%	60	52%
NGPLYes	79	69%	36	31%
NTSPLYes	80	70%	35	30%
NTPLYes	89	77%	26	23%
NTIPLYes	82	71%	33	29%

Abbildung 4.8.1a: Identifizierung und Vergleich zwischen Progressoren ($p < 0,05$) und Nicht-Progressoren ($p > 0,05$).

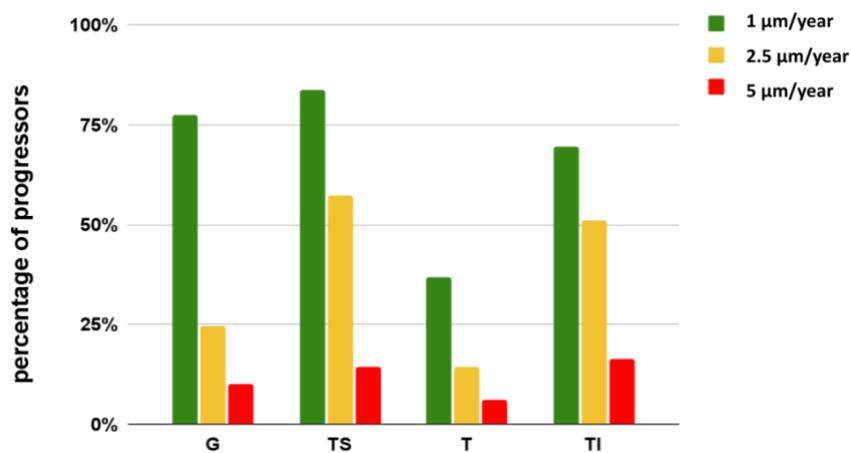


Abbildung 4.8.1b: Der Prozentsatz der Progressoren, die einen Verlust der retinalen Nervenfaserschicht von mindestens 1 (grün), 2,5 (gelb) und 5 (rot) Mikrometer pro Jahr aufwiesen. G: globale peripapilläre Region. TS: temporal-superiorer Quadrant. T: Temporaler Quadrant. TI: temporal-inferiorer Quadrant.

Die meisten Progressionen traten in den Sektoren TS und TI auf. Die RNFL-Abnahme bei diesen Progressoren betrug durchschnittlich $2,3 \pm 1,7$ und $2,9 \pm 1,8$ Mikrometer pro Jahr am rechten bzw. am linken Auge. Von allen Progressoren hatten 10 % einen RNFL-Verlust von mehr als fünf Mikrometern pro Jahr im globalen (peripapillären) Bereich, während 78 % und 24 % eine Rate von mehr als 1 bzw. 2,5 Mikrometern pro Jahr aufwiesen. Progressoren hatten ihren maximalen intraokularen Druck häufiger um 21.00 und 24.00 Uhr. Trotz unterschiedlicher Spitzenzeiten gab es keinen signifikanten Unterschied bei den Durchschnittswerten.

4.8.2. Vergleich zwischen TDK und regulärer Sprechstunde

Maximale IOD-Werte > 15 mmHg (Abbildung 4.8.2a: rot umrandete Kästchen) würden während der Sprechzeiten in der Ambulanz nicht erkannt werden. Die Größe der angezeigten Punkte zeigt die Höhe der Variation des intraokularen Drucks für die gezeigten Patienten an (d.h. Patienten mit hohem intraokularem Druck, die gesehen wurden, hatten zu anderen Zeiten keinen so hohen intraokularen Druck).

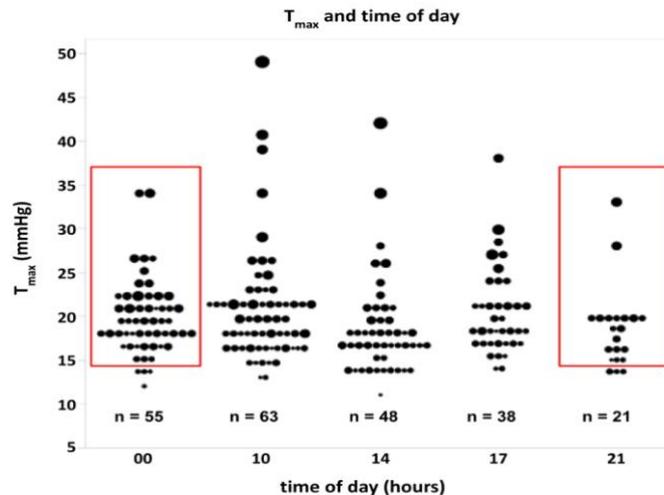


Abbildung 4.8.2a: Intraokulare Druckwerte an bestimmten Untersuchungszeitpunkten mit Angabe der Maximalwerte. Jede Blase repräsentiert die T_{max} eines Patienten während der 24-stündigen stationären IOD-Messung. Die Größe der Blasen zeigt die Höhe der 24-Stunden-OP-Variation an. Rote Kästchen zeigen T_{max}-Messungen über 15 mmHg an, die während typischer ambulanter Sprechstunden nicht erkannt werden würden.

Verglichen wurden Patienten mit Tagesdruckprofil und ambulante Patienten, die während des regulären Tagesgeschäfts gesehen werden konnten. Tabelle 4.8.2b stellt die Sensitivität und Spezifität der Verwendung von IOD-Werten von 15 und 22 mmHg als Cut-off-Werte bei der Erkennung einer Krankheitsprogression dar und vergleicht 24-Stunden-Nycthemeral-Werte mit denen einer hypothetischen ambulanten Situation. Im Allgemeinen waren die ambulanten Sensitivitäts- und Spezifitätswerte den nycthemeralen Messungen nicht unterlegen und im Falle eines Cut-Off-Wertes von 15 mmHg war die Spezifität sogar überlegen.

IOD-Höchstwerte		24h-IOD	OPD-IODs	Differenz
15 mmHg	Sensitivität	0.69	0.63	0.06
	Spezifität	0.23	0.40	- 0.17
22 mmHg	Sensitivität	0.07	0.06	0.01
	Spezifität	0.87	0.89	-0.02

Abbildung 4.8.2b: Vergleich der Sensitivität und Spezifität zwischen Tmax-Messungen unter Verwendung von 15 bzw. 22 mmHg als IOD-Höchstwert. OPD-IOD = IOD-Messungen während der ambulanten Zeiten (10 Uhr, 14 Uhr, 17 Uhr).

Abbildung 4.8.2c wendet das Konzept von Tmax und Tavg als Test für die Glaukom-Progression auf eine Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurve an. Alle Kurven, unabhängig von den stationären oder ambulanten Werten, lagen nahe an der Referenzlinie, was auf eine schlechte Leistung hinweist. IOPvar-Werte von < 5 mmHg wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Diese Abbildung zeigt eine sehr geringe Vorhersagekraft für die Krankheitsprogression für alle Parameter. Gut funktionierende Tests haben eine hyperbolische ROC-Kurve mit Sensitivität und Spezifität nahe 90%.

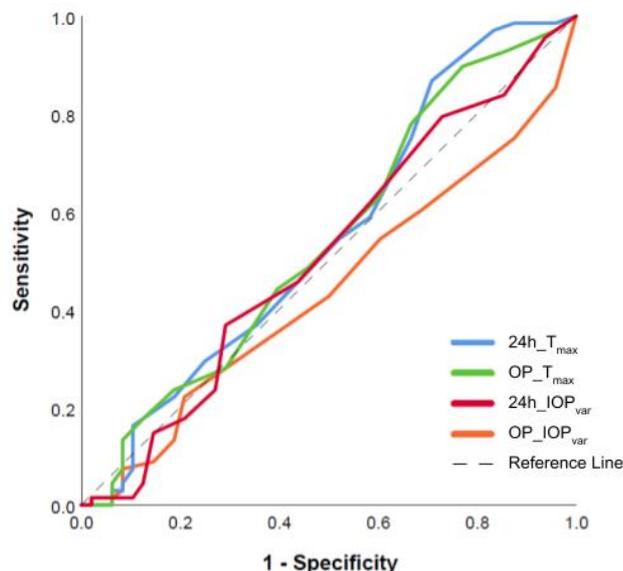


Abbildung 4.8.2c: Receiver-Operating-Characteristic (ROC)-Kurven, die 24-Stunden- und ambulante Parameter von Tmax und IOPvar für die Krankheitsprogression vergleichen. 24h = nächtliche Messungen; OP = Messungen während ambulanter Zeiten.

Ebenfalls wurde das Progressionsrisiko der Patienten berechnet, die während des Screenings im ambulanten Rahmen nicht hätten detektiert werden können. Dabei wurde ein IOD > 22 mmHg, der traditionell als Grenzwert für POWG gilt und ein IOD > 15 mmHg, der nahe am durchschnittlichen normalen IOD liegt, verwendet. Am rechten Auge, wiesen 14 % und 78 % der TDK-Probanden mit IOD-Höchstwerte von 15 bzw. 22 mmHg ein Risiko einer Glaukomprogression im Vergleich zu 12 % und 69 % der Probanden, die während der regulären Sprechstunde hätten gesehen werden würden, auf. Am linken Auge konnte ein ähnliches Bild demonstriert werden.

	N		% von Gesamt	
	no	yes	no	yes
24h22R	192	32	86%	14%
24h15R	49	176	22%	78%
outpt22R	197	27	88%	12%
outpt15R	69	155	31%	69%
24h22L	198	26	88%	12%
24h15L	49	176	22%	78%
outpt22L	205	19	92%	8%
outpt15L	67	157	30%	70%

Abbildung 4.8.2d: Identifizierung der Patienten mit Progressionsrisiko, die während der ambulanten Sprechstunden nicht erkannt werden konnten.

4.8.3. Vergleich der Progression zwischen rechtes und linkes Auge

Das rechte Auge zeigte im Vergleich zum linken Auge eine häufigere Progression.

Kontingenztabelle				
		12NGPL		
Häufigkeiten		1	2	Summe
12NGPR	Gesamt %			
	Spalte %			
	Zeile %			
	1	24	22	46
		22,02	20,18	42,20
		68,57	29,73	
2	11	52	63	
	10,09	47,71	57,80	
	31,43	70,27		
	17,46	82,54		
Summe	35	74	109	
	32,11	67,89		

Tests				
	N	Freiheitsgrade	-LogLike	r ² (U)
	109	1	7,4016754	0,1082
Test	Chi ²	Wahrsch. > Chi ²		
Likelihood-Verhältnis	14,803	0,0001*		
Pearson	14,697	0,0001*		
Fishers exakter Test	Wahrsch.	Alternative Hypothese		
Links	1,0000	Wahrsch.(12NGPL=2) ist größer für 12NGPR=1 als für 2		
Rechts	0,0001*	Wahrsch.(12NGPL=2) ist größer für 12NGPR=2 als für 1		
2-seitig	0,0002*	Wahrsch.(12NGPL=2) ist unterschiedlich über 12NGPR		

Abbildung 4.8.3: Kontingenztabelle zum Vergleich der Progression zwischen rechten, bzw. linken Auge.

4.9. Korrelation zwischen Tagesdruckkurve und okulärem Perfusionsdruck

4.9.1. Korrelation zwischen okulärem Perfusionsdruck und IOD-Parameter

Der mittlere geschätzte okuläre Perfusionsdruck (MOPP) betrug $59,1 \pm 8,9$ mmHg. Dieser Parameter unterschied sich nicht nach Glaukomtyp ($p = 0,42$) oder Geschlecht ($p = 0,79$). In Bezug auf die IOD-Werte wurde festgestellt, dass MOPP negativ mit T_{avg} ($r = -0,14$, $p = 0,04$), T_{max} ($r = -0,15$, $p = 0,03$) und T_{min} ($r = -0,14$, $p = 0,04$), aber nicht mit IOP_{var} ($r = -0,03$, $p = 0,72$) am rechten Auge korreliert war. Im linken Auge konnte eine signifikantere Korrelation präsentiert werden. MOPP korrelierte negativ mit T_{avg} ($r = -0,2$, $p = 0,003$), T_{max} ($r = -0,18$, $p = 0,009$) und T_{min} ($r = -0,19$, $p = 0,006$), aber nicht mit IOP_{var} ($r = -0,1$, $p = 0,2$).

Nichtparametrisch: Spearmans ρ				
MOPPL	IOPavgL	-0,2029	0,0028*	
MOPPL	TmaxL	-0,1784	0,0088*	
MOPPL	TminL	-0,1877	0,0058*	
MOPPL	IOPvarL	-0,0871	0,2034	

Abbildung 4.9.1: Korrelation zwischen MOPPL und IOD-Parameter am linken Auge. Man kann erkennen, dass der mittlere okuläre Perfusionsdruck nicht mit der IOD-Variation korreliert.

4.9.2. Korrelation zwischen okulärem Perfusionsdruck und P-value der Progressionsanalyse

Da der P-value kein direkt metrischer Parameter ist und die mögliche Signifikanz der Progressionsanalyse aussagt, wurde eine binominale logistische Regression durchgeführt. Eine Korrelation zur Progressionsanalyse im Allgemeinen konnte nicht gefunden werden ($p = 0,34$).

4.9.3. Korrelation zwischen okulärem Perfusionsdruck und Verlust der RNFL (slope)

Dennoch konnte eine negative Korrelation zwischen MOPP und der Steigung der temporalen superioren Netzhautfaserschichtdicke des rechten Auges gefunden werden ($r = -0,09$, $p = 0,04$). Im linken Auge konnte ebenfalls ein negativer Zusammenhang zwischen MOPP und der Steigung der temporalen superioren Netzhautfaserschichtdicke ($r = -0,2$, $p = 0,04$) nachgewiesen werden.

5. Diskussion

Ein hocheffizientes Lesegerät wurde speziell für die Extraktion von nycthemeralen IOD-Daten aus manuell gezeichneten Diagrammen zur Beurteilung der Krankheitsprogression mit einem SD-OCT und Progressionsanalyse-Software entwickelt. HIOP-Reader konnte schnell eine große Menge an Bilddaten mit einer geringen Fehlerquote verarbeiten und extrahieren. Dieses Programm wird der wissenschaftlichen Gemeinschaft über GitHub ([Schön J. HIOP-Reader.; 2021](#)) [93] ein öffentliches Software-Repository, zur Verfügung gestellt. Weitere Verbesserungen konnten bei der Datenextraktion mithilfe von Komponentenbeschriftung und Support-Vector-Machine-Klassifikation [94] oder Hidden Markov Model [95] -basierten Methoden erzielt werden. Die Funktionalität, die eine statistische Analyse der handgeschriebenen IOD-Profile ermöglicht, funktionierte gut. Insbesondere zeigte sich das Programm unempfindlich gegenüber Unvollkommenheiten, die den von verschiedenen Benutzern manuell gezeichneten IOD-Profilen eigen sind, und die IOD-Werte wurden mit hoher Genauigkeit erkannt. Dies ermöglichte, große Mengen an handgeschriebenen Daten zu verarbeiten und zu nutzen, die nur schwer zu erfassen gewesen wären. HIOP-Reader wird ein nützliches Mining-Tool sein, um die vielen Jahrzehnte an Daten zu verarbeiten, die in stationären Augenkliniken vorhanden sind, die in der Vergangenheit nycthemerale IOD-Messungen durchgeführt haben.

Das Geschlechterverhältnis von Männern zu Frauen war in dieser Studie etwa 2:3. Eine Studie aus dem Jahr 2018 über die Prävalenz des Glaukoms in Deutschland zeigte ein ähnliches Verhältnis mit einem Frauenanteil von 60 % aller Glaukomfälle in diesem Land [96]. Beim Vergleich der IOD-Daten zwischen den verschiedenen Glaukom-Subtypen wiesen NTG-Patienten im Vergleich zu PXG- und POWG-Patienten einen signifikant niedrigeren T_{avg} und T_{max} auf. Aufgrund der Art und Definition der Erkrankung war dies nicht überraschend [97]. Unter den Glaukom-Subtypen ist insbesondere das LTG dafür bekannt, dass es bei Frauen häufiger vorkommt [98], und dies zeigte sich auch in der Aufschlüsselung der Glaukom-Subtypen nach Geschlecht dieser Studie. Dieser Unterschied schien jedoch keinen Einfluss auf die mittleren IOD-Werte zwischen beiden Gruppen zu haben. Mit Ausnahme des Alters unterschieden sich die beiden Geschlechter in keiner ihrer demografischen Variablen signifikant, was eine Verzerrung der Studie unwahrscheinlich macht.

Nach der Akrophasenanpassung wurde festgestellt, dass die Patienten ihren IOD-Spitzenwert um 10 Uhr morgens und ihren Tiefstwert um 21 Uhr abends hatten. In

Übereinstimmung mit früheren Studien wurde festgestellt, dass die Spitzenwerte des IOD in den Morgenstunden lagen [99]. Eine Studie aus dem Jahr 2017 zur IOD-Variation bei 74 POWG-Augen ergab einen Spitzenwert des IOD von $13,5 \pm 3,1$ mmHg um 1 Uhr morgens. Zusätzlich lag der Tiefpunkt um 7 Uhr mit einem Wert von $12,6 \pm 2,4$ mmHg [100]. Eine andere Studie verzeichnete über die tageszeitliche IOD-Schwankung bei Patienten mit Normaldruck- und Offenwinkelglaukom für beide Erkrankungen Spitzenwerte um 8 Uhr morgens [101]. Der IOD-Tiefstwert dieser Studie um 21 Uhr unterschied sich deutlich von den Ergebnissen der beiden vorherigen Studien (17 Uhr [99] bzw. 14 Uhr [101]). Andererseits ergab eine Studie über IOD-Fluktuationen bei 24 Patienten mit frühen glaukomatösen Veränderungen (Papillenanomalien und Gesichtsfelddefekte) ähnliche Zeitpunkte für Spitzen- und Tiefstwerte, wobei diese Aufzeichnungen um 5:30 Uhr bzw. um 21:30 Uhr erfolgten [102].

Zur Hypothese 1, dass die Tagesdruckkurve mit der Progressionsanalyse korreliert, konnte eine schwach positive Korrelation zwischen IOD-Durchschnitt, T_{\max} und T_{\min} und der retinalen Nervenfaserdicke am linken Auge gezeigt werden. Die o.g. IOD-Parameter konnten auch eine schwach positive Gegenseitigkeit mit der Differenz zwischen dem erwarteten Normalwert und dem tatsächlich gemessenen Wert der retinalen Nervenfaserdicke zeigen. Es konnte keine Bindung zwischen irgendeinem IOD-Parameter und dem Fortschreiten der Erkrankung gefunden werden. Es konnte bestätigt werden, dass am rechten Auge die IOD-Parameter nicht mit der Steigung (Geschwindigkeit) des RNFL-Verlustes korrelieren ($p > 0,05$). Im linken Auge, hingegen, konnte eine schwach positive Korrelation zwischen IOD-Durchschnitt, bzw. T_{\max} und Slope ($r = 0,24$, bzw. $r = 0,23$) der temporal superioren Netzhautfaserschichtdicke demonstriert werden. Der Zusammenhang zwischen IOD-Schwankungen und Glaukom-Progression ist in der Literatur recht gut untersucht worden, wobei die Studien widersprüchliche Ergebnisse zeigten [103-107]. Eine Studie an 105 POWG-Augen mit normalen IOD-Werten in der Praxis zeigte, dass IOD-Schwankungen über 5 Tage ein unabhängiger Risikofaktor für die Krankheitsprogression (definiert als Gesichtsfeldausfall) sind [103]. In ähnlicher Weise zeigten andere Studien, dass kurzfristige (48 Stunden) und langfristige IOD-Schwankungen mit dem Fortschreiten von Gesichtsfeldausfällen korreliert sind [104, 107]. In dieser Studie wurde eine kurzfristige (24 Stunden) IOD-Schwankung betrachtet und es konnte keine Korrelation zur Krankheitsprogression gefunden werden. Ein Grund für diese Diskrepanz könnte die Verwendung des RNFL-Verlustes als Indikator für eine Verschlechterung des Glaukoms

in unserer Kohorte sein, im Gegensatz zu vielen der zuvor erwähnten Arbeiten, die das Fortschreiten der Erkrankung anhand von Gesichtsfeldtests beurteilten [103-107].

Es konnte eine stark signifikante Korrelation zwischen den Basisvariablen präsentiert werden. Diese zeigte, dass die Variabilität direkt vom hohen IOD-Wert abhängt, was nicht überraschend ist da bei Patienten mit nächtlich höherem Druck, die Amplitude generell höher liegt. Die Schwäche der Korrelation zwischen der IOD-Variation und dem IOD-Durchschnitt signalisierte die Bedeutung, dass wenn den Augeninnendruck in verschiedenen Tagen durch das Jahr gemessen wird, ein Durchschnittsdruck daraus resultiert, aber die IOD-Variation anerkannt werden muss. Ein generell hoher Augeninnendruck lässt nicht darauf hinweisen, dass der Patient auch einen erhöhten Augeninnendruck während der nächtlichen Stunden hat.

Verglichen wurden, ebenfalls, Progressoren und Nicht-Progressoren. Von 116 Patienten mit OCT-Daten hatten 49 (42 %), bzw. 36 (31 %) eine signifikante klinische Progression ihrer Erkrankung, gemessen anhand der Verlustrate der retinalen Nervenfaserschicht. Die meisten Progressionen traten am temporal inferioren und temporal superioren Sektor, aber nicht so sehr am temporalen Sektor (papillomakuläres Bündel) auf. Der Unterschied zwischen der Schnelligkeit der Abnahme der retinalen Nervenfaserdicke bei Patienten mit signifikanter Verschlechterung am rechten und linken Auge zeigte den asymmetrischen Schaden (durchschnittlich $2,3 \pm 1,7$ bzw. $2,9 \pm 1,8$ Mikrometer pro Jahr). Beim Vergleich der Sensitivitäts- und Spezifitätswerte verschiedener IOD-Höchstwerte zwischen stationären und hypothetischen ambulanten Messwerten wurde festgestellt, dass die ambulanten Werte denen der 24-Stunden-IOD-Überwachung nicht unterlegen sind. Sowohl nykthemerales als auch ambulante IOD-Messungen zeigten eine geringe Sensitivität bei der Erkennung von Glaukom-Progressoren. Die nykthemerales Überwachung scheint intuitiv die wahren IOD-Parameter besser widerzuspiegeln als ambulante Messungen. Progressoren wiesen ihren maximalen Augeninnendruckwert außerhalb der Sprechzeiten auf. Man konnte zwar eine Verschlechterung erkennen, aber es wurde nur ein „Spitzenwert“ außerhalb der regulären Sprechstunde gemessen, sodass dies nicht repräsentativ ist. Eine Studie aus dem Jahr 2007 an 71 behandelten POWG-Augen verglich den ambulanten-IOD (9-18 Uhr) mit 24-Stunden-IOD-Messungen und zeigte keine statistische Signifikanz in den mittleren IODs beider Gruppen. Andererseits war die IOD-Fluktuation ambulant deutlich geringer als bei den 24-Stunden-Messungen und beide konnten nicht korreliert werden [108]. Eine andere Studie untersuchte die Kombination von Büro-Stundenmessungen des IODs in Rückenlage und im Sitzen zur Schätzung der 24-Stunden-Parameter des IODs [109].

Die Ergebnisse zeigten, dass die Büro-Stunden-Werte die 24-Stunden-Parameter bei 30 %, 85 % bzw. 46 % der jungen Kontrollen, älteren Kontrollen und Patienten mit Glaukom repräsentierten [109].

Die ROC-Kurven konnten zeigen, dass die nycthemeralen und Büro-IOP-Variablen eine unzureichende Sensitivität und Spezifität bei der Identifizierung von Progressoren haben. Gut funktionierende medizinische Diagnostiktests, wie das SD-OCT, haben bei beiden Parametern einen Wert nahe 90% (was zu einer hyperbolischen Kurvenform führt) [110]. Dies bedeutet nicht, dass es keinen Zusammenhang zwischen 24-Stunden-IOD-Variablen und der Glaukomprogression gibt. Vielmehr verdeutlichen die Ergebnisse die Herausforderungen bei der Implementierung eines gut gemeinten Tests in einer geschäftigen klinischen Umgebung ohne die richtigen Methoden. Es gibt neue Erkenntnisse, die zeigen, dass IOD-Spitzen und Schwankungen der 24-Stunden-IOD-Messungen tatsächlich mit der Glaukom-Pathogenese in Verbindung stehen, wenn bedienerunabhängige, implantierbare IOD-Sensoren oder Kontaktlinsen zur Aufzeichnung der Drücke zu Hause verwendet werden [111-114].

Zur Hypothese 2, dass der okuläre Perfusionsdruck mit dem Fortschreiten des Glaukoms zusammenhängt, konnte festgestellt werden, dass der mittlere okuläre Perfusionsdruck negativ mit T_{avg} , T_{max} , T_{min} und der Steigung der temporalen superioren-Quadranten der RNFL-Dicke korreliert. Dies ist nicht überraschend, da erwartet wird, dass der Perfusionsdruck steigt, wenn der IOD sinkt. Ein Zusammenhang zur Progressionsanalyse im Allgemeinen konnte nicht gefunden werden. Dies steht im Widerspruch zu dem, was zuvor berichtet wurde. In der Tat wurde ein verminderter okulärer Perfusionsdruck mit dem Fortschreiten der Erkrankung bei vielen Glaukomtypen in Verbindung gebracht, einschließlich POWG, PXG und LTG [48, 115-117]. Wichtig zu erwähnen ist, dass auf die sogenannte Autoregulation geachtet werden soll, d. h. die Fähigkeit eines Gefäßbetts, den Gefäßwiderstand in Abhängigkeit vom OPD zu unterscheiden [118, 119]. Es wird zum Nachweis eines Zusammenhangs des okulären Perfusionsdrucks mit der Glaukomprogression geraten den absoluten Wert des intraokulären Drucks zu beabsichtigen [118]. Durch die Bereinigung des IODs wird die Interpretation der Regressionskoeffizienten dahin gehend verändert, so dass sie nicht mehr das dem Perfusionsdruckmaß zugeschriebene Risiko widerspiegeln [120].

Die Studie unterlag mehreren Einschränkungen. Erstens spiegeln die während des stationären Aufenthalts der Patienten gemessenen Werte möglicherweise nicht ihre wahren Werte zu Hause wider, da die Compliance mit den verordneten Tropfen während der nycthemeralen Überwachung doch erhöht war. Außerdem wurden die IOD-

Aufzeichnungen (00:00 Uhr) mit einem Perkins-Handgerät anstelle eines Goldmann-
Applanationstonometers gemessen. Mehrere Studien haben jedoch gezeigt, dass beide
Methoden in Bezug auf die Genauigkeit vergleichbar sind [121, 122]. Außerdem wurde
der IOD nur fünfmal am Tag gemessen, was möglicherweise nicht häufig genug war, um
den gesamten Bereich zu erfassen. Frühere Studien haben entweder häufigere
Messwerte verwendet [100] oder Kontaktlinsen eingesetzt, um den IOD kontinuierlich zu
messen [123]. Um dieses Problem zu umgehen, wurden die Messwerte in eine
Kosinuskurve eingepasst, die die natürliche IOD-Fluktuation über den Tag hinweg
besser darstellt. Außerdem wurden einige Patienten zur Bestätigung einer stabilen IOD-
Stabilität nach einem chirurgischen Eingriff oder einer Medikamentenänderung
aufgenommen. Diese Patienten könnten dazu geführt haben, dass der Anteil der
Progressoren in unserer Kohorte unterschätzt wurde. Die retrospektive Natur der Studie
und die Tatsache, dass die Progressionsanalyse nicht für alle Patienten verfügbar war,
trugen weiter zu unseren Einschränkungen bei. Ein weiterer Anhaltspunkt ist, dass viele
der Patienten im Zeitpunkt der Tagesdruckerstellung stabil waren, oder in Folge von
Operationen nicht mehr progressiv sein konnten.

Die Stärken dieser Studie liegen in der Tatsache, dass eine objektive, computergestützte
Methode zur Analyse der aufgezeichneten IOD-Kurven verwendet wurde (HIOP-
Reader). Außerdem gab es eine moderate, repräsentative Stichprobengröße mit Daten,
die aus meist vollständigen Diagrammen extrahiert wurden. Darüber hinaus wurde die
Krankheitsprogression mit einer speziellen Analysesoftware (HEYEX) bewertet.

Es gibt viele Studien, die über die Rolle bzw. den Zusammenhang zwischen der
Augeninnendruckschwankungen und der Glaukomprogression diskutieren [124]. Im
Gegensatz zu dieser Studie, wurden beim randomisierten Early Manifest Glaucoma Trial
(EMGT) neu diagnostizierte Glaukopatienten eingeschlossen um einen
Zusammenhang zwischen der Augeninnendruck-Fluktuation und der
Gesichtsfeldprogression nachzuweisen. Fortgeschrittene Gesichtsfelddefekte und ein
Augeninnendruck von über 33 mmHg zählten zu den Ausschlusskriterien. Eine
Korrelation konnte nicht nachgewiesen werden ($p=0,999$) [125]. Im Gegensatz zur
EMGT Studie wurde bei der prospektiven klinischen Studie der Advanced Glaucoma
Intervention Study (AGIS) ein weit fortgeschrittenes Glaukom und eine Korrelation
zwischen der IOD Fluktuation und der Gesichtsfeldprogression konnte demonstriert
werden ($p=0,0013$) [126]. Stewart et. al konnte nachweisen, dass die IOD-
Standartabweichung bei den Glaukomprogressoren im Vergleich zu den Nicht-
Progressoren größer war ($p=0,012$). Als Progression wurde der Verlust der Nervenfasern

klassifiziert [127]. Jonas et al. konnte mit seinem „Erlangen Glaucoma Register“ keine Korrelation zwischen Augeninnendruck-Fluktuation und Glaukomprogression beweisen ($p=0,09$). Im Vergleich zu dieser Studie wurden nur Patienten mit primären Offenwinkelglaukom, Normaldruckglaukom und okulären Hypertension eingeschlossen. Die Messung des Augeninnendrucks erfolgte nur bei sitzenden Patienten [128]. Die Augenklinik des Universitätsklinikums in Mainz ($n=283$) konnte keinen Hinweis eines Zusammenhangs zwischen Druckschwankung und Glaukomprogression ergeben. Die Tagesdruckkurve wurde über 48-Stunden durchgeführt [124].

Obwohl in dieser Studie kein stark signifikanter, bzw. sehr schwacher Zusammenhang zwischen Tagesdruckkurve und Glaukomprogression zu erkennen ist, kann auch im Hinblick der Limitation dieser retrospektiven Studie nicht festgehalten werden, ob Tagesdruckkurven im Allgemeinen noch sinnvoll sind. Um Augeninnendruckschwankungen auszuschließen, ist es von Nöten mehrmals den Augeninnendruck zu verschiedenen Tageszeiten auch in der Nacht zu messen. Durch einzelne Messungen werden Augeninnendruck-Schwankungen nicht erkannt. Es konnte definitiv nachgewiesen werden, dass die Patienten, außerhalb der regulären Sprechzeiten, die höchsten Augeninnendruckwerte haben [124]. Umso wichtig ist es weiterzuforschen, um zu erfahren, ob Tagesdruckprofile sinnvoll sind, um eine Glaukomprogression zu verhindern.

6. Zusammenfassung

Das Glaukom ist eine der Hauptursachen für irreversible Blindheit. Da es erst in sehr fortgeschrittenem Stadium Symptome bereitet, wird es häufig erst spät diagnostiziert. Die jährlichen sozioökonomischen Kosten des Glaukoms sind hoch. Der Bedarf an besseren Diagnosemöglichkeiten zur Prävention und Früherkennung ist daher groß. Um die Wirksamkeit der Behandlung besser abschätzen zu können, und Druckspitzen zu erfassen, die während einer regulären Sprechstunde nicht erkannt werden, werden Patienten in deutschsprachigen Ländern häufig zur nycthemeralen (24-Stunden) Druckprofilmessung (Tagesdruckkurve, TDK) stationär eingewiesen. Obwohl die TDK bereits seit über 100 Jahren im deutschsprachigen Raum als glaukomdiagnostisches Hilfsmittel annähernd millionenfach erstellt wurde, ist ihre diagnostische Validität zweifelhaft. Gründe für die bislang fehlende Korrelation von TDKs und Glaukomprogression sind die Schwierigkeiten der Auswertung der manuell angelegten TDKs und die objektive Bestimmung einer Glaukomverschlechterung. Durch die Computer-gestützte Bildanalyse konnten die TDKs manuell erfasst und ausgewertet werden. Die objektive Bestimmung einer Glaukomverschlechterung konnte durch moderne spectral domain optical coherence tomography© und Progressionssoftware (spectral-domain-OCT©, Heidelberg) des Sehnervenfaserspolsters erfolgen. Zur Hypothese 1 und 2 konnte einerseits eine schwach positive Korrelation zwischen den IOD-Parametern und der retinalen Nervenfaserdicke, bzw. des Verlustes der RNFL gezeigt werden. Andererseits konnte ein negativer Zusammenhang zwischen der Tagesdruckkurve und dem mittleren okulären Perfusionsdruck, bzw. dem mittleren okulären Perfusionsdruck und der Steigung der temporalen superioren Netzhautfaserschichtdicke nachgewiesen werden. Ein Zusammenhang mit dem P-value, der die Signifikanz der Progressionsanalyse aussagt, konnte nicht demonstriert werden. Des Weiteren konnte detektiert werden, dass Progressoren ihren maximalen Augeninnendruckwert außerhalb der Sprechzeiten aufweisen. Die Ergebnisse konnten diagnostische TDK-Merkmale und Risikofaktoren für eine Verschlechterung identifizieren. Obwohl in dieser Studie eine sehr schwache Korrelation zwischen der Erstellung der Tagesdruckkurve und der Glaukomprogression zu erkennen ist, kann auch im Hinblick der Limitation dieser retrospektiven Studie nicht festgehalten werden, ob Tagesdruckkurven im Allgemeinen noch sinnvoll sind.

7. Literaturverzeichnis

1. Grewe, R., [The history of glaucoma]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 1986. 188(2): p. 167-9.
2. Iyer, J., et al., Toward a new definition of glaucomatous optic neuropathy for clinical research. *Curr Opin Ophthalmol*, 2020. 31(2): p. 85-90.
3. Annelie Burk, R.B., *Checkliste Augenheilkunde*. 5. Auflage ed. 2014, Stuttgart. 620.
4. Lanzl, I.M., [Possibilities, limitations, and perspectives in diagnosis and treatment of glaucoma : Tried and tested procedures in a new light]. *Ophthalmologe*, 2016. 113(10): p. 814-815.
5. Pfeiffer, N., *Glaukom*. 2001.
6. Gerhard K. Lang, G.E.L., *Augenheilkunde*. 2015, Stuttgart.
7. Nicola Pfau, D., H.R.-W.D.C.W. Prof. Dr. Axel Olaf Kern, Universität Mainz, and D.F.P. Dr. Margrit Kalcklösch, Robert Koch-Institut, Blindheit und Sehbehinderung. *GBE-Themenhaft*, 2017: p. 33.
8. Finger, R.P., et al., Incidence of blindness and severe visual impairment in Germany: projections for 2030. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011. 52(7): p. 4381-9.
9. Peters, D., B. Bengtsson, and A. Heijl, Lifetime risk of blindness in open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol*, 2013. 156(4): p. 724-30.
10. Schuster, A.K., et al., Diagnostik und Therapie der Glaukome. *Dtsch Arztebl International*, 2020. 117(13): p. 225-234.
11. Wolfram, C.S., Alexander K.; Elflein, Heike M.; Nickels, Stefan; Schulz, Andreas; Wild, Philipp S.; Beutel, Manfred E.; Blettner, Maria; Münzel, Thomas; Lackner, Karl J.; Pfeiffer, Norbert, Prävalenz von Sehbehinderung in der erwachsenen Bevölkerung-Erkenntnisse aus der Gutenberg-Gesundheitsstudie. *Dtsch Arztebl Int*, 2019: p. 116.
12. Kapetanakis, V.V., et al., Global variations and time trends in the prevalence of primary open angle glaucoma (POAG): a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol*, 2016. 100(1): p. 86-93.
13. Tham, Y.C., et al., Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*, 2014. 121(11): p. 2081-90.
14. Leske, M.C., et al., FACTORS FOR GLAUCOMA PROGRESSION AND THE EFFECT OF TREATMENT. *Evidence-Based Ophthalmology*, 2003. 4(3): p. 134-136.
15. Jay, J.L. and S.B. Murray, Early trabeculectomy versus conventional management in primary open angle glaucoma. *British Journal of Ophthalmology*, 1988. 72(12): p. 881-889.
16. Oh, S.A., H. Ra, and D. Jee, Socioeconomic Status and Glaucoma: Associations in High Levels of Income and Education. *Curr Eye Res*, 2019. 44(4): p. 436-441.
17. Meier-Gibbons, F. and M. Töteberg-Harms, Influence of Cost of Care and Adherence in Glaucoma Management: An Update. *J Ophthalmol*, 2020. 2020: p. 5901537.

18. Sung, H., et al., The association between socioeconomic status and visual impairments among primary glaucoma: the results from Nationwide Korean National Health Insurance Cohort from 2004 to 2013. *BMC Ophthalmology*, 2017. 17(1): p. 153.
19. Newman-Casey, P.A., et al., Cost-Utility Analysis of Glaucoma Medication Adherence. *Ophthalmology*, 2020. 127(5): p. 589-598.
20. Shih, V., et al., Clinical and Economic Burden of Glaucoma by Disease Severity: A US Claims-Based Analysis. *Ophthalmol Glaucoma*, 2020.
21. e.V., B.d.A.D. and D.O.G. e.V., Detektion des primären Offenwinkelglaukoms (POWVG): Glaukom-Screening von Risikogruppen, Glaukomverdacht, Glaukomdiagnose. Leitlinien von BVA und DOG, 2009.
22. Allingham, R.R., *Textbook of Glaucoma*. fifth Edition ed. 2005, Philadelphia. 702.
23. Czudowska, M.A., et al., Incidence of glaucomatous visual field loss: a ten-year follow-up from the Rotterdam Study. *Ophthalmology*, 2010. 117(9): p. 1705-12.
24. Nagaoka, N., et al., Glaucomatous-Type Optic Discs in High Myopia. *PLoS One*, 2015. 10(10): p. e0138825.
25. Ramdas, W.D., et al., Ocular perfusion pressure and the incidence of glaucoma: real effect or artifact? The Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011. 52(9): p. 6875-81.
26. Kass, M.A., et al., The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*, 2002. 120(6): p. 701-13; discussion 829-30.
27. Erb, P.D.C., *Search on Glaucoma - Progressionsfaktoren beim Glaukom*. 2005, Amsterdam: Elsevier BV. 144.
28. Kanski, J.J., *Klinische Ophthalmologie*. 2015: Elsevier Health Sciences Germany.
29. Jonas, J.B. and L. Holbach, Central corneal thickness and thickness of the lamina cribrosa in human eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005. 46(4): p. 1275-9.
30. Weinreb, R.N., et al., Primary open-angle glaucoma. *Nature Reviews Disease Primers*, 2016. 2(1): p. 16067.
31. Song, B.J., L.P. Aiello, and L.R. Pasquale, Presence and Risk Factors for Glaucoma in Patients with Diabetes. *Curr Diab Rep*, 2016. 16(12): p. 124.
32. Hoffmann, E.M. and J. Lamparter, [Differentiation of ocular hypertension]. *Ophthalmologe*, 2016. 113(8): p. 715-28.
33. Gerste, R.D., Normaldruckglaukom und vaskuläre Dysregulationen: Augenleiden mit Tinnitus und kalten Extremitäten. *Dtsch Arztebl International*, 2014. 111(8): p. A-308-A-309.
34. Kim, J.H., et al., Comparison of the thickness of the lamina cribrosa and vascular factors in early normal-tension glaucoma with low and high intraocular pressures. *Korean J Ophthalmol*, 2014. 28(6): p. 473-8.
35. Chuang, L.H., et al., Normal tension glaucoma in obstructive sleep apnea syndrome: A structural and functional study. *Medicine (Baltimore)*, 2020. 99(13): p. e19468.
36. Xiong, C. and X. Zhang, [Progress of clinical correlation research on migraine and glaucoma]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*, 2018. 54(3): p. 224-228.

37. Höhn, R. and N. Pfeiffer, Klassifikation, Genetik und Epidemiologie der Glaukome. *Augenheilkunde up2date*, 2017. 7(02): p. 107-124.
38. Ritch, R., Exfoliation syndrome-the most common identifiable cause of open-angle glaucoma. *J Glaucoma*, 1994. 3(2): p. 176-7.
39. Nobl, M. and M. Mackert, [Pseudoexfoliation Syndrome and Glaucoma]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2019. 236(9): p. 1139-1155.
40. Nobl, M. and M. Mackert, Pseudoexfoliationssyndrom und Glaukom. *Augenheilkunde up2date*, 2019. 9(03): p. 287-303.
41. Prior, M., et al., Why do people present late with advanced glaucoma? A qualitative interview study. *Br J Ophthalmol*, 2013. 97(12): p. 1574-8.
42. Ho, C.H. and J.K.W. Wong, Role of 24-Hour Intraocular Pressure Monitoring in Glaucoma Management. *Journal of Ophthalmology*, 2019. 2019: p. 3632197.
43. Loewen, N.A., J.H. Liu, and R.N. Weinreb, Increased 24-hour variation of human intraocular pressure with short axial length. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010. 51(2): p. 933-7.
44. Sallmann, L. and A. Deutsch, Die klinische Bedeutung der Tagesdruckkurve und der Belastungsproben bei Glaukom. *Albrecht von Graefes Archiv für Ophthalmologie*, 1930. 124(4): p. 624-651.
45. Gobel, K., F. Rufer, and C. Erb, [Physiology of aqueous humor formation, diurnal fluctuation of intraocular pressure and its significance for glaucoma]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2011. 228(2): p. 104-8.
46. Nickells, R.W., et al., Surgical lowering of elevated intraocular pressure in monkeys prevents progression of glaucomatous disease. *Exp Eye Res*, 2007. 84(4): p. 729-36.
47. Leske, M.C., et al., Risk factors for open-angle glaucoma. The Barbados Eye Study. *Arch Ophthalmol*, 1995. 113(7): p. 918-24.
48. Leske, M.C., et al., Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol*, 2003. 121(1): p. 48-56.
49. De Moraes, C.G., et al., Risk factors for visual field progression in treated glaucoma. *Arch Ophthalmol*, 2011. 129(5): p. 562-8.
50. Wang, Y.X., et al., Intraocular pressure and its normal range adjusted for ocular and systemic parameters. The Beijing Eye Study 2011. *PLoS One*, 2018. 13(5): p. e0196926.
51. Mallick, J., et al., Update on Normal Tension Glaucoma. *J Ophthalmic Vis Res*, 2016. 11(2): p. 204-8.
52. Deutsche Ophthalmologische, G., Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft zur Glaukomfrüherkennung. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2016. 233(02): p. 198-201.
53. Xu, S.C., A.C. Gauthier, and J. Liu, The Application of a Contact Lens Sensor in Detecting 24-Hour Intraocular Pressure-Related Patterns. *Journal of ophthalmology*, 2016. 2016: p. 4727423-4727423.
54. Ho, C.H. and J.K.W. Wong, Rolle der 24-Stunden-Augeninnendruckmessung in der Glaukombehandlung. *Kompass Ophthalmologie*, 2020. 6(1): p. 5-14.
55. Kwun, Y., et al., Clinical Characteristics of Juvenile-onset Open Angle Glaucoma. *Korean J Ophthalmol*, 2016. 30(2): p. 127-33.

56. Kim, S.H., et al., The Effect of Diurnal Fluctuation in Intraocular Pressure on the Evaluation of Risk Factors of Progression in Normal Tension Glaucoma. *PLOS ONE*, 2016. 11(10): p. e0164876.
57. Musch, D.C., et al., The Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study: study design, methods, and baseline characteristics of enrolled patients. *Ophthalmology*, 1999. 106(4): p. 653-62.
58. Kim, J.H. and J. Caprioli, Intraocular Pressure Fluctuation: Is It Important? *J Ophthalmic Vis Res*, 2018. 13(2): p. 170-174.
59. Göbel, K., F. Rüfer, and C. Erb, Physiologie der Kammerwasserproduktion sowie der Tagesdruckschwankungen und deren Bedeutung für das Glaukom. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2011. 228(02): p. 104-108.
60. Erb, P.D.C. and A.d.M.H. Hannover, Notwendigkeit einer stationären 24-Stunden-Augeninnendruck-Messung für die Glaukomdiagnostik.
61. Burgoyne, C.F. and J.C. Downs, Premise and prediction-how optic nerve head biomechanics underlies the susceptibility and clinical behavior of the aged optic nerve head. *J Glaucoma*, 2008. 17(4): p. 318-28.
62. Mardin, C., OCT-Diagnostik beim Glaukom: Tipps & Tricks. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2020. 237(04): p. 539-551.
63. Bussel, I.I., G. Wollstein, and J.S. Schuman, OCT for glaucoma diagnosis, screening and detection of glaucoma progression. *The British journal of ophthalmology*, 2014. 98 Suppl 2(Suppl 2): p. ii15-ii19.
64. Leung, C.K., et al., Evaluation of retinal nerve fiber layer progression in glaucoma: a comparison between spectral-domain and time-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology*, 2011. 118(8): p. 1558-62.
65. Liu, T., et al., Rates of Retinal Nerve Fiber Layer Loss in Contralateral Eyes of Glaucoma Patients with Unilateral Progression by Conventional Methods. *Ophthalmology*, 2015. 122(11): p. 2243-51.
66. Bayer, A., Spectralis OCT's Progression Analysis, in *Optical Coherence Tomography in Glaucoma: A Practical Guide*, A. Akman, A. Bayer, and K. Nouri-Mahdavi, Editors. 2018, Springer International Publishing: Cham. p. 263-275.
67. Mardin, C., [Optical Coherence Tomography in Glaucomas: Tips and Tricks]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2020. 237(4): p. 539-551.
68. Schmidl, D., et al., Der okuläre Perfusionsdruck und seine Bedeutung für das Glaukom. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2015. 232(02): p. 141-146.
69. Leske, M.C., et al., Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology*, 2007. 114(11): p. 1965-72.
70. Milioti, G., et al., [Effect of Morphological and Functional Parameters on Ocular Pulse Amplitudes: An Analysis in Ocular Hypertension and Different Types of Glaucoma]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2017. 234(2): p. 223-230.
71. Grunwald, J.E., et al., Optic nerve blood flow in glaucoma: effect of systemic hypertension. *Am J Ophthalmol*, 1999. 127(5): p. 516-22.
72. Kremmer, S., et al., Das kardiovaskuläre Risikoprofil bei der Progression der Glaukomerkrankung. *Dtsch Arztebl International*, 2000. 97(34-35): p. 2241-.
73. Hayreh, S.S., et al., Nocturnal arterial hypotension and its role in optic nerve head and ocular ischemic disorders. *Am J Ophthalmol*, 1994. 117(5): p. 603-24.

74. Leske, M.C., Ocular perfusion pressure and glaucoma: clinical trial and epidemiologic findings. *Curr Opin Ophthalmol*, 2009. 20(2): p. 73-8.
75. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4th Edition - Chapter 3: Treatment principles and options
Supported by the EGS Foundation. Part 1: Foreword; Introduction; Glossary; Chapter 3 Treatment principles and options, 2017. 101(6): p. 130-195.
76. Kumar, H., et al., Lasers in glaucoma. *Indian J Ophthalmol*, 2018. 66(11): p. 1539-1553.
77. Lavia, C., et al., Minimally-invasive glaucoma surgeries (MIGS) for open angle glaucoma: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2017. 12(8): p. e0183142.
78. Kleist-Retzow, F.T.v., et al., Automated Calibration of RF On-Wafer Probing and Evaluation of Probe Misalignment Effects Using a Desktop Micro-Factory. *Journal of Computer and Communications*, 2016. 04(03): p. 61-67.
79. Reul, C., et al., OCR4all—An Open-Source Tool Providing a (Semi-)Automatic OCR Workflow for Historical Printings. *Applied Sciences*, 2019. 9(22).
80. al, M.A.e., *TensorFlow_A_system_for_large_scale_machine_learning*. 2016.
81. al., F.P.e., *Scikit-learn: Machine Learning in Python*. *Journal of Machine Learning Research*, 2011. 12: p. 2825-2830.
82. Canny, J., A Computational Approach to Edge Detection. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 1986. PAMI-8(6): p. 679-698.
83. Hough, P.V.C., 3D Object Recognition by Classification Using Neural Networks. *Journal of Software Engineering and Applications*, Vol.4 No.5, May 26, 2011, 1962.
84. Baldominos, A., Y. Saez, and P. Isasi, A Survey of Handwritten Character Recognition with MNIST and EMNIST. *Applied Sciences*, 2019. 9(15).
85. S. S. SHAPIRO, M.B.W., An analysis of variance test for normality *Biometrika*, 1965.
86. Mishra, P., et al., Descriptive statistics and normality tests for statistical data. *Ann Card Anaesth*, 2019. 22(1): p. 67-72.
87. Shih, J.H. and M.P. Fay, Pearson's chi-square test and rank correlation inferences for clustered data. *Biometrics*, 2017. 73(3): p. 822-834.
88. Stigler, S.M., Francis Galton's Account of the Invention of Correlation. *Statist. Sci.*, 1989. 4(2): p. 73-79.
89. Rodgers, J.L. and W.A. Nicewander, Thirteen Ways to Look at the Correlation Coefficient. *The American Statistician*, 1988. 42(1): p. 59-66.
90. Spearman's rank correlation coefficient. *Bmj*, 2018. 362: p. k4131.
91. de Winter, J.C., S.D. Gosling, and J. Potter, Comparing the Pearson and Spearman correlation coefficients across distributions and sample sizes: A tutorial using simulations and empirical data. *Psychol Methods*, 2016. 21(3): p. 273-90.
92. Akoglu, H., User's guide to correlation coefficients. *Turk J Emerg Med*, 2018. 18(3): p. 91-93.
93. Tsitoara, M., Common Git Problems, in *Beginning Git and GitHub: A Comprehensive Guide to Version Control, Project Management, and Teamwork for the New Developer*. 2020, Apress: Berkeley, CA. p. 269-279.

94. Mandal, R., et al., Date field extraction from handwritten documents using HMMs. 2015 13th International Conference on Document Analysis and Recognition (ICDAR), 2015: p. 866-870.
95. Morita, M.E., et al. Recognition of handwritten dates on bank checks using an HMM approach. in Proceedings 13th Brazilian Symposium on Computer Graphics and Image Processing (Cat. No.PR00878). 2000.
96. Hohn, R., et al., Prevalence of glaucoma in Germany: results from the Gutenberg Health Study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2018. 256(9): p. 1695-1702.
97. Hasegawa, K., et al., Diurnal variation of intraocular pressure in suspected normal-tension glaucoma. *Jpn J Ophthalmol*, 2006. 50(5): p. 449-454.
98. Drance, S., D.R. Anderson, and M. Schulzer, Risk factors for progression of visual field abnormalities in normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol*, 2001. 131(6): p. 699-708.
99. Lee, Y.R., et al., Circadian (24-hour) pattern of intraocular pressure and visual field damage in eyes with normal-tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012. 53(2): p. 881-7.
100. Itoh, Y., et al., Twenty-Four-Hour Variation of Intraocular Pressure in Primary Open-Angle Glaucoma Treated with Triple Eye Drops. *J Ophthalmol*, 2017. 2017: p. 4398494.
101. Saccà, S.C., et al., Fluctuations of intraocular pressure during the day in open-angle glaucoma, normal-tension glaucoma and normal subjects. *Ophthalmologica*, 1998. 212(2): p. 115-9.
102. Liu, J.H., et al., Twenty-four-hour intraocular pressure pattern associated with early glaucomatous changes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003. 44(4): p. 1586-90.
103. Asrani, S., et al., Large diurnal fluctuations in intraocular pressure are an independent risk factor in patients with glaucoma. *J Glaucoma*, 2000. 9(2): p. 134-42.
104. Matlach, J., et al., Investigation of intraocular pressure fluctuation as a risk factor of glaucoma progression. *Clinical ophthalmology (Auckland, N.Z.)*, 2018. 13: p. 9-16.
105. Bengtsson, B., et al., Fluctuation of intraocular pressure and glaucoma progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology*, 2007. 114(2): p. 205-9.
106. Medeiros, F.A., et al., Long-term intraocular pressure fluctuations and risk of conversion from ocular hypertension to glaucoma. *Ophthalmology*, 2008. 115(6): p. 934-40.
107. Caprioli, J. and A.L. Coleman, Intraocular pressure fluctuation a risk factor for visual field progression at low intraocular pressures in the advanced glaucoma intervention study. *Ophthalmology*, 2008. 115(7): p. 1123-1129.e3.
108. Nakakura, S., et al., Relation between office intraocular pressure and 24-hour intraocular pressure in patients with primary open-angle glaucoma treated with a combination of topical antiglaucoma eye drops. *J Glaucoma*, 2007. 16(2): p. 201-4.

109. Fogagnolo, P., et al., The circadian curve of intraocular pressure: can we estimate its characteristics during office hours? *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009. 50(5): p. 2209-15.
110. Loewen, N.A., et al., Combining measurements from three anatomical areas for glaucoma diagnosis using Fourier-domain optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol*, 2015. 99(9): p. 1224-9.
111. Mansouri, K., et al., Weekly and seasonal changes of intraocular pressure measured with an implanted intraocular telemetry sensor. *Br J Ophthalmol*, 2021. 105(3): p. 387-391.
112. Cutolo, C.A., et al., The Effect of Therapeutic IOP-lowering Interventions on the 24-hour Ocular Dimensional Profile Recorded With a Sensing Contact Lens. *J Glaucoma*, 2019. 28(3): p. 252-257.
113. Mansouri, K., H.L. Rao, and R.N. Weinreb, Short-Term and Long-Term Variability of Intraocular Pressure Measured with an Intraocular Telemetry Sensor in Patients with Glaucoma. *Ophthalmology*, 2021. 128(2): p. 227-233.
114. Rüfer, F., et al., The Value of Intraocular Pressure Telemetry in Monitoring the Therapeutic Effect of Glaucoma Medications. *J Glaucoma*, 2020. 29(6): p. e38-e40.
115. Joe, S.G., et al., Twenty-four hour blood pressure pattern in patients with normal tension glaucoma in the habitual position. *Korean J Ophthalmol*, 2009. 23(1): p. 32-9.
116. Bonomi, L., et al., Vascular risk factors for primary open angle glaucoma: the Egna-Neumarkt Study. *Ophthalmology*, 2000. 107(7): p. 1287-93.
117. Galassi, F., B. Giambene, and U. Menchini, Ocular perfusion pressure and retrobulbar haemodynamics in pseudoexfoliative glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2008. 246(3): p. 411-6.
118. Schmidl, D., et al., [Ocular perfusion pressure and its relevance for glaucoma]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2015. 232(2): p. 141-6.
119. Flammer, J. and M. Mozaffarieh, Autoregulation, a balancing act between supply and demand. *Can J Ophthalmol*, 2008. 43(3): p. 317-21.
120. Khawaja, A.P., D.P. Crabb, and N.M. Jansonius, The role of ocular perfusion pressure in glaucoma cannot be studied with multivariable regression analysis applied to surrogates. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013. 54(7): p. 4619-20.
121. Arora, R., H. Bellamy, and M. Austin, Applanation tonometry: a comparison of the Perkins handheld and Goldmann slit lamp-mounted methods. *Clin Ophthalmol*, 2014. 8: p. 605-10.
122. Baskett, J.S., T.M. Goen, and J.E. Terry, A comparison of Perkins and Goldmann applanation tonometry. *J Am Optom Assoc*, 1986. 57(11): p. 832-4.
123. Dubey, S., et al., Relationship between nocturnal intraocular pressure-related peak recorded by contact lens sensor and disease progression in treated glaucomatous eyes. *Indian J Ophthalmol*, 2020. 68(11): p. 2427-2433.
124. Rezapour, J. and E.M. Hoffmann, [The Role of Intraocular Pressure Fluctuation in the Development and Progression of Glaucoma]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2019. 236(5): p. 667-671.
125. Leske, M.C., et al., Early Manifest Glaucoma Trial: design and baseline data. *Ophthalmology*, 1999. 106(11): p. 2144-53.

126. Investigators, T.A., The advanced glaucoma intervention study (AGIS): 7. the relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. *American Journal of Ophthalmology*, 2000. 130(4): p. 429-440.
127. Stewart, W.C., et al., Factors associated with long-term progression or stability in primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol*, 2000. 130(3): p. 274-9.
128. Jonas, J.B., et al., Diurnal intraocular pressure profiles and progression of chronic open-angle glaucoma. *Eye (Lond)*, 2007. 21(7): p. 948-51.

8. Anhang

8.1. Abkürzungsverzeichnis

ALT	Argon-Laser-Trabekuloplastik
anyNPL	jede signifikante Progression der Nervenfaserschicht, linkes Auge
anyNPR	jede signifikante Progression der Nervenfaserschicht, rechtes Auge
et al.	et alii (und andere)
dGR	Verlust der RNFL im zentralen Sektor, rechtes Auge
dGL	Verlust der RNFL im zentralen Sektor, linkes Auge
dTSR	Verlust der RNFL im temporal superioren Sektor, rechtes Auge
dTSL	Verlust der RNFL im zentralen Sektor, linkes Auge
dTR	Verlust der RNFL im temporalen Sektor, rechtes Auge
dTL	Verlust der RNFL im zentralen Sektor, linkes Auge
dTIR	Verlust der RNFL im temporal inferioren Sektor, rechtes Auge
dTIL	Verlust der RNFL im zentralen Sektor, linkes Auge
IOD	intraokularer Druck
JOAG	juveniles Offenwinkelglaukom
LTG	Low-Tension-Glaucoma (Normaldruckglaukom)
n	Anzahl
NGabsL	Durchschnitt der Nervenfaserschicht aller Sektoren, linkes Auge
NGabsR	Durchschnitt der Nervenfaserschicht aller Sektoren, rechtes Auge
NGPL	p-Wert der RNFL für den Durchschnitt aller Sektoren, linkes Auge

NGPR	p-Wert der RNFL für den Durchschnitt aller Sektoren, rechtes Auge
NGSL	Steigung der RNFL-Abnahme am zentralen Sektor, linkes Auge
NGSR	Steigung der RNFL-Abnahme am zentralen Sektor, rechtes Auge
NPGLyes	Signifikanz des p-Werts für Progression im zentralen Sektor, links
NPGRyes	Signifikanz des p-Werts für Progression im zentralen Sektor, rechts
NTabsL	temporaler Sektor der Nervenfaserschicht, linkes Auge
NTabsR	temporaler Sektor der Nervenfaserschicht, rechtes Auge
NTG	Normaldruckglaukom
NTIabsL	temporal inferiorer Sektor der Nervenfaserschicht, linkes Auge
NTIabsR	temporal inferiorer Sektor der Nervenfaserschicht, rechtes Auge
NTSabsL	temporal superiorer Sektor der Nervenfaserschicht, linkes Auge
NTSabsR	temporal superiorer Sektor der Nervenfaserschicht, rechtes Auge
NTPL	p-Wert der RNFL für den temporalen Sektor, linkes Auge
NTPR	p-Wert der RNFL für den temporalen Sektor, rechtes Auge
NTIPR	p-Wert der RNFL für den temporal inferioren Sektor, rechtes Auge
NTIPL	p-Wert der RNFL für den temporal inferioren Sektor, linkes Auge
NTISL	Steigung der RNFL-Abnahme am temporal inferioren Sektor, links
NTISR	Steigung der RNFL-Abnahme am temporal inferioren Sektor, rechts
NTSL	Steigung der RNFL-Abnahme am temporalen Sektor, linkes Auge
NTSSL	Steigung der RNFL-Abnahme am temporal superioren Sektor, links

NTSSR	Steigung der RNFL-Abnahme am temporal superioren Sektor, rechts
NTSR	Steigung der RNFL-Abnahme am temporalen Sektor, rechtes Auge
NTSPL	p-Wert der RNFL für den temporal superioren Sektor, linkes Auge
NTSPR	p-Wert der RNFL für den temporal superioren Sektor, rechtes Auge
PACG	primäres Winkelblockglaukom
PG	Pigmentdispersionsglaukom
POAG	primäres Offenwinkelglaukom
PXG	Pseudoexfoliationsglaukom
RNFL	retinaler Nervenfaserpilster
SLT	selektive-Laser-Trabekuloplastik
YAG-Laser	Yttrium-Aluminium-Granat-Laser

8.2. Abbildungsverzeichnis/Bildrechte

Abbildung 1.7.1: Beispiel einer 24-h-Tagesdruckkurve. (mit freundlicher Genehmigung der Augenklinik des Universitätsklinikums Würzburg).

Abbildung 1.7.2: Beispiel einer optischen Kohärenztomografie des linken Auges (spectral domain optical coherence tomography©, SD-OCT©, Heidelberg) mit Darstellung der Dicke der retinalen Nervenfaserschicht (in Mikrometern) aller peripapillären Quadranten. Mit freundlicher Genehmigung der Augenklinik des Universitätsklinikums Würzburg.

Abbildung 1.7.3: Beispiel einer Progressionsanalyse mit Signifikanz ($p < 0,01$) am rechten Auge, Progression trend analysis report©, Heidelberg (mit freundlicher Genehmigung der Augenklinik des Universitätsklinikums Würzburg).

Abbildung 1.8: Tabellarische Auflistung der Substanzklassen für die medikamentöse Behandlung des Glaukoms. Nach eigener Erstellung mittels Microsoft Office Excel©.

Abbildung 4.2: Balkendiagramm mit Häufigkeit der zu untersuchenden Glaukomtypen in relativen und absoluten Zahlen. Nach eigener Erstellung mittels JMP Software©.

Abbildung 4.2.1a: Statistische Aufzeichnung der Altersgruppen in absoluten Zahlen. Nach eigener Erstellung mittels JMP Software©.

Abbildung 4.2.1b: Tabellarische Auflistung der Häufigkeit des Geschlechts in den untersuchten Glaukomtypen in absoluten Zahlen. Nach eigener Erstellung mittels JMP Software©.

Abbildung 4.2.1c: A) Glaukomtyp und Altersverteilung, B) Geschlecht und Altersverteilung. Nach eigener Erstellung mittels JMP Software©.

Abbildung 4.3: Nycthemeraler (24-h) IOD wie beobachtet (A) und nach geschätzten Akrophasen geordnet (B). Nach eigener Erstellung mittels JMP Software©.

Abbildung 4.4: Vergleich der unterschiedlichen Glaukomtypen mit signifikanter IOD-Variation (A) und Tmax (B) im Vergleich zum Normaldruckglaukom. Nach eigener Erstellung mittels JMP Software©.

Abbildung 4.5: Tabellarische Auflistung von Korrelationskoeffizienten der nicht normalverteilten IOD-Parameter am rechten (A) und linken (B) Auge. Nach eigener Erstellung mittels Microsoft Office Excel©.

Abbildung 4.6.1: Tabellarische Auflistung von Korrelationskoeffizienten, nach linearer Regression, der IOD-Parameter zum Nachweis eines Zusammenhangs mit der retinalen Nervenfaserdicke am linken Auge. Nach eigener Erstellung mittels Microsoft Office Excel©.

Abbildung 4.6.2: Tabellarische Auflistung von Korrelationskoeffizienten, nach linearer Regression, der IOD-Parameter zum Nachweis eines Zusammenhangs mit der Differenz des RNFL-Verlustes am linken Auge. Nach eigener Erstellung mittels Microsoft Office Excel©.

Abbildung 4.7.2: Korrelation zwischen Tavg und NTSL (A) und zwischen Tmax und NTSL (B) am linken Auge. Nach eigener Erstellung mittels JMP Software©.

Abbildung 4.8.1a: Identifizierung und Vergleich zwischen Progressoren ($p < 0,05$) und Nicht-Progressoren ($p > 0,05$). Nach eigener Erstellung mittels JMP Software©.

Abbildung 4.8.1b: Der Prozentsatz der Progressoren, die einen Verlust der retinalen Nervenfaserschicht von mindestens 1, 2,5 und 5 Mikrometer pro Jahr aufwiesen. Nach eigener Erstellung mittels JMP Software©.

Abbildung 4.8.2a: Intraokulare Druckwerte an bestimmten Untersuchungszeitpunkten mit Angabe der Maximalwerte. Nach eigener Erstellung mittels JMP Software©.

Abbildung 4.8.2b: Vergleich der Sensitivität und Spezifität zwischen Tmax-Messungen unter Verwendung von 15 bzw. 22 mmHg als IOD-Höchstwerte. Nach eigener Erstellung mittels Microsoft Office Excel©.

Abbildung 4.8.2c: Receiver-Operarating-Characteristic (ROC)-Kurven, die 24-Stunden- und ambulante Parameter von Tmax und IOPvar für die Krankheitsprogression vergleichen. Nach eigener Erstellung mittels Microsoft Office Excel©.

Abbildung 4.8.2d: Identifizierung der Patienten mit Progressionsrisiko, die während der ambulanten Sprechstunden nicht erkannt werden konnten. Nach eigener Erstellung mittels JMP Software©.

Abbildung 4.8.3: Kontingenztabelle zum Vergleich der Progression zwischen rechten, bzw. linken Auge. Nach eigener Erstellung mittels JMP Software©.

Abbildung 4.9.1: Korrelation zwischen MOPPL und IOD-Parameter am linken Auge. Nach eigener Erstellung mittels JMP Software©.

8.3. Danksagung

Ein ganz großes **DANKESCHÖN** gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Loewen, für die hervorragende Unterstützung, der freundlichen Hilfe und der mannigfachen Ideengebung während der gesamten Betreuung meiner Promotion. Ihre ständige Diskussions- und Hilfsbereitschaft werden mir in Erinnerung bleiben. Durch Sie wurde mein Interesse im Glaukombereich nunmehr verstärkt.

Ein großer Dank geht auch an die betreuenden Professoren, meinem Chef, Herrn Prof. Dr. Hillenkamp und dem Leiter des Lehrstuhls für Künstliche Intelligenz und Wissenssysteme, Herrn Prof. Dr. Puppe, sowie Herrn Schön, die mich während der Bearbeitung meiner Dissertation wissenschaftlich motiviert und unterstützt haben.

Tief verbunden und dankbar bin ich meinem Ehemann, Dimos Georgakopoulos, für den motivierenden und liebevollen Beistand.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern, meinem Bruder, die mich immer tatkräftig unterstützen und mir meinen bisherigen Lebensweg ermöglichten.

8.4. Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Vaia Agorastou
Geburtsdatum: 23.01.1991
Geburtsort: München
Nationalität: Deutsch-Griechisch
Familienstand: verheiratet
Eltern: Athanasios Agorastos, selbstständig
Stella Aslanidou, selbstständig

Schulischer Werdegang:

1997 bis 2003: Griechische Grundschule, München
2003 bis 2006: Griechisches Gymnasium, München
2006 bis 2009: Erstes Privates Gr. Lyceum, München

Berufserfahrung:

Oktober 2009 bis September 2016: Medizinstudium an der Universität von Thessalien, Griechenland
Seit 2. Januar 2017: Assistenzärztin der Augen- und Poliklinik des Universitätsklinikums Würzburg, Direktor: Prof. Dr. med. Hillenkamp
seit 1. April 2021: Funktionsoberärztin der Augen- und Poliklinik des Universitätsklinikums Würzburg, Schwerpunkt Glaukom, Direktor: Prof. Dr. med. Hillenkamp

Dissertation:

März 2020 bis März 2022:

„Nycthemerale Augeninnendruck-
schwankungen und Glaukomprogression“,
Prof. Dr. Nils Loewen, Augenklinik des
Universitätsklinikums Würzburg

Sprachkenntnisse:

Griechisch (muttersprachlich)
Deutsch (muttersprachlich, Goethe Institut
– Kleines Deutsches Sprachdiplom)
Englisch (University of Cambridge –
Level B2)

Würzburg, den 02.08.2021

Vaia Agorastou