

Quantifizierung der retinalen Nervenfaserschichtdicke – gemessen mit dem Nerve Fiber Analyzer (NFA) bei gesunden und glaukomkranken Augen*

Maren Klemm¹, E. Rumberger² und G. Richard¹

¹Universitätsaugenklinik Hamburg-Eppendorf (Direktor: Prof. Dr. Gisbert Richard)

²Physiologisches Institut der Universität Hamburg (Direktor: Prof. Kai Bromm, M. D.)

Zusammenfassung. *Hintergrund:* Neuere Verfahren ermöglichen die quantitative Erfassung der retinalen Nervenfaserschicht (RNFS) in vivo. Dies ist für die Frühdiagnostik der Glaukome von Bedeutung. Ziel der vorliegenden prospektiven Studie war der Vergleich der RNFS-Dicke in gesunden und glaukomkranken Augen anhand des Verfahrens der Scanning Laser Polarymetrie.

Patienten und Methoden: Die RNFS-Dicke von 43 normalen und 89 alterskorrelierten Augen wurde im Bereich einer um die Papille gelegenen Kreislinie anhand der Scanning Laser Polarymetrie (Nerve Fiber Analyzer [NFA]) gemessen. Die mediane RNFS-Dicke wurde für die superiore, inferiore, nasale und temporale Papillenumgebung getrennt bewertet.

In der superioren und inferioren Region zeigte sich eine statistisch signifikante Differenz zwischen der medianen RNFS-Dicke von normalen und glaukomkranken Augen ($p < 0,001$). Eindeutige Grenzwerte ließen sich nicht festsetzen.

Schlussfolgerung: Die Quantifizierung der RNFS-Dicke ist ein Parameter für die Glaukomdiagnostik und stellt eine sinnvolle Ergänzung zu den konventionellen Diagnostika dar.

Schlüsselwörter: Retinale Nervenfaserschicht (RNFS), Primär chronisches Glaukom, Nerve Fiber Analyzer (NFA).

Quantitative assessment of the retinal nerve fiber layer in glaucomatous versus healthy eyes using the Nerve Fiber Analyzer

Summary. *Background:* Chronic open angle glaucoma is characterized by thinning of the retinal nerve fiber layer (RNFL). Scanning laser polarymetry allows the quantitative assessment of the RNFL and, therefore, has potential application for the early diagnosis of glaucoma. This study was performed to assess the RNFL thickness in healthy eyes versus eyes of patients with primary open angle glaucoma by scanning laser polarymetry.

Methods: In this prospective study 43 normal eyes and 89 glaucomatous eyes of age-matched patients were enrolled. With the Nerve Fiber Analyzer (NFA) RNFL

thickness was measured on a circle around the optic nerve head. The RNFL was assessed for the total circumference of the optic nerve head as well as for the superior, inferior, nasal and temporal region.

Results: In the superior and inferior regions there was a statistically significant difference in the median RNFL thickness between normal and glaucomatous eyes ($p < 0.001$). Cut-off points to differentiate normal from glaucomatous eyes could not be defined.

Conclusions: Quantitative assessment of RNFL thickness may provide a sensitive parameter for diagnosing and monitoring glaucomas and thus complement the diagnostic armamentarium.

Key words: Retinal nerve fiber layer (RNFL), Primary open angle glaucoma, Nerve Fiber Analyzer (NFA).

Einleitung

Charakteristisch für die chronischen Offenwinkelglaukome ist eine progressive Optikusneuropathie, welche mit einem irreversiblen Verlust von retinalen Ganglienzellaxonen assoziiert ist. Dies führt zu einer Abnahme der retinalen Nervenfaserschicht-Dicke [2, 10, 11]. Die glaukombedingte Abnahme der retinalen Nervenfaserschicht (RNFS) kann der klinisch sichtbaren Exkavation des Sehnervenkopfes oder Gesichtsfeldausfällen um mehrere Jahre vorausgehen [5, 10, 11, 14]. Methoden, die RNFS-Dicke zu quantifizieren, versprechen eine frühzeitige Erkennung von RNFS-Defekten und Unterscheidung zwischen normaler und kranker RNFS. Dies könnte eine frühere Diagnosestellung und sensitivere Verlaufskontrolle des Glaukoms ermöglichen. Die Reproduzierbarkeit von RNFS-Messungen anhand der NFA- und OCT-Techniken wurden nachgewiesen [12]. In dieser prospektiven Studie wurde die RNFS-Dicke von gesunden und glaukomkranken Augen anhand des Nerve Fiber Analyzers (NFA) bestimmt, um die klinische Anwendbarkeit des Verfahrens zu bewerten.

Patienten und Methode

Insgesamt wurden von August bis September 1997 132 Patienten in diese prospektive, randomisierte Studie aufgenommen. Die RNFS-Dicke wurde bei 89 glaukomkranken (42 rechte und 47 linke) und 43 gesunden (25 rechte und 18 lin-

* Herrn Prof. Freyler zum Geburtstag gewidmet.

ke) Augen (Kontrollgruppe) bewertet. Beide Gruppen waren in Bezug auf Alter, Geschlecht und Refraktion vergleichbar.

Alle Probanden und Patienten dieser prospektiven, randomisierten Studie erhielten eine komplette ophthalmologische Untersuchung einschließlich einer Spaltlampenbiomikroskopie, einer Papillenstereophotographie, einer achromatischen automatischen Perimetrie und einer RNFS-Dickenmessung anhand des NFAs. Die Glaukompatienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchung zwischen 42 und 70 Jahre alt (Median 54 Jahre), die Probanden der Kontrollgruppe waren zwischen 40 und 70 Jahre alt (Median 54 Jahre). Alle Personen hatten eine Sehschärfe von 0,6 oder besser, die Refraktion lag unter $\pm 2,00$ Dioptrien Sphäre und 0,5 Dioptrien Zylinder.

Die Kontrollgruppe wies keine Augenerkrankungen auf. Der Augeninnendruck (IOD) lag, gemessen mit dem Goldmann-Appplanationstonometer unter 21 mm Hg, die Papille zeigte, basierend auf der klinischen stereoskopischen Untersuchung und einer Kontrolle anhand der Stereophotographie, einen Normalbefund, die Perimetrie war unauffällig. Das Fehlen einer glaukomatösen Optikusneuropathie wurde definiert als vertikale Cup/Disc-Asymmetrie von 0,2 oder weniger, eine Cup/Disc-Ratio von 0,6 oder weniger und als intakter neuroretinaler Randsaum ohne peripapilläre Hämorrhagien. Kerben oder lokalisierte Ablassungen. Die Patienten mit einem chronischen Offenwinkelglaukom waren charakterisiert durch fortgeschrittene Gesichtsfelddefekte, eine CUP/DiscRatio über 0,6, einen mindestens zweimaligen Augeninnendruck über 25 mm Hg, keine begleitenden Augenerkrankungen.

Die darstellenden Untersuchungen wurden innerhalb eines Monats nach der klinischen Untersuchung abgeschlossen.

Die RNFS-Messungen wurden durchgeführt mit dem Nerve Fiber Analyzer (NFA, Laser Diagnostic Technologies, California; Software Version 2.2.15 Alpha). Der Nerve Fiber Analyzer (NFA) misst die RNFS-Dicke mithilfe eines Polarimeters anhand der Verschiebung der Polarisationssebene eines auf die Netzhaut fokussierten Lichtstrahles [3].

Die Messung der RNFS-Dicke fand im Bereich einer zirkulär um die Papille laufenden Kennlinie von 3,4 mm Durchmesser statt.

Die Fixation erfolgte bei den Untersuchungen extern, d. h. mit dem kontralateralen Auge. Die Augen wurden pro Untersuchungsverfahren je dreimal in kurzen Abständen vom gleichen Untersucher examiniert. Bei jeder Untersu-

chung wurde die Kennlinie neu plazierte. Für alle weiteren Berechnungen wurde von dem Mittelwert dieser drei Messungen ausgegangen.

Entsprechend dem anatomischen Verlauf der retinalen Nervenfasern, die am oberen und unter Pol der Papille kumulieren, wurde die kreisförmige Kennlinie in 4 Auswertungsbereiche unterteilt; einen superioren, inferioren, nasalen und temporalen Bereich. Für diese 4 Areale wurden das Minimum, Maximum, der Median und die Interquartilen (IQR) berechnet.

Eine gängige Darstellungsform für Sensitivität und Spezifität ist die empirische Verteilungsfunktion. Die Verschiebung der Verteilungsfunktion der RNFS gesunder und glaukomkranker Augen wurde mittels des Mann-Whitney-Wilcoxon-Tests berechnet.

Ein Kriterium zur Differenzierung zwischen gesunder und glaukomkranker RNFS ist die Beurteilung der Frage, ob sich die Mediane der RNFS-Dicken bei den gesunden und Glaukomaugen signifikant unterscheiden. Diese Frage beantwortet der U-Test. Ein p-Wert $\leq 0,05$ wurde als statistisch signifikant gewertet.

Da die Verteilungsfunktion der Methoden keine eindeutige Unterscheidungsmöglichkeit zwischen der RNFS gesunder und glaukomkranker Augen ermöglichte, wurden zur Beurteilung der diagnostischen Leistungsfähigkeit der Verfahren die ROC- (Receiver Operating Characteristic) Kurven bestimmt und die Diskriminanzanalyse berechnet.

Ergebnisse

Die Glaukompatienten hatten bei der automatischen Perimetrie signifikant höhere mittlere Abweichungen und korrigierte Musterstandardabweichungen im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die NFA-Untersuchungen wurden bei allen Probanden erfolgreich durchgeführt. Die Ergebnisse der RNFS-Messungen sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Wie von den bekannten Eigenschaften der RNFS zu erwarten, zeigten sich in der oberen und unteren Region der Zirkumferenz deutlich höhere RNFS-Werte als nasal und temporal. Zwischen den superior und inferior gemessenen Werten bestanden kaum Unterschiede. Temporal war die RNFS am dünnsten.

Die mediane RNFS-Dicke war in der superioren und inferioren Region bei den gesunden Augen statistisch signifikant dicker ($p < 0,05$) als bei den glaukomkranken Augen. Dies wurde anhand des U-Tests ermittelt (Tabelle 2).

Eine graphische Darstellung dieser Befunde erlaubt die

Tabelle 1. Deskriptive Statistik, RNFS-Dicke [μm] aufgeteilt nach Regionen und Gruppen, gemessen mit dem NFA

	arithm. Mittel	Stand.abw.	VK(%)	Median	1. Quartil	3. Quartil	IQR	n	
sup	87,3	20,2	23,1	85,5	71,9	104,7	32,8	43	gesund
sup	72,1	19,9	27,6	68,6	57,6	84,1	26,5	89	Glaukom
inf	87,5	20,0	22,7	85,4	70,7	100,9	30,2	43	gesund
inf	74,1	20,2	26,8	70,9	58,6	87,0	28,4	89	Glaukom
nas	56,4	14,2	25,1	54,9	45,3	64,5	19,3	43	gesund
nas	53,9	13,2	24,5	51,2	44,6	59,5	14,9	89	Glaukom
temp	46,3	14,3	30,9	42,1	35,0	59,5	24,5	43	gesund
temp	44,3	14,1	31,8	41,1	33,5	51,2	17,7	89	Glaukom
total	69,4	15,4	22,1	65,2	57,2	82,2	25	43	gesund
total	61,2	15,3	25,0	57,0	50,3	69,7	19,4	89	Glaukom

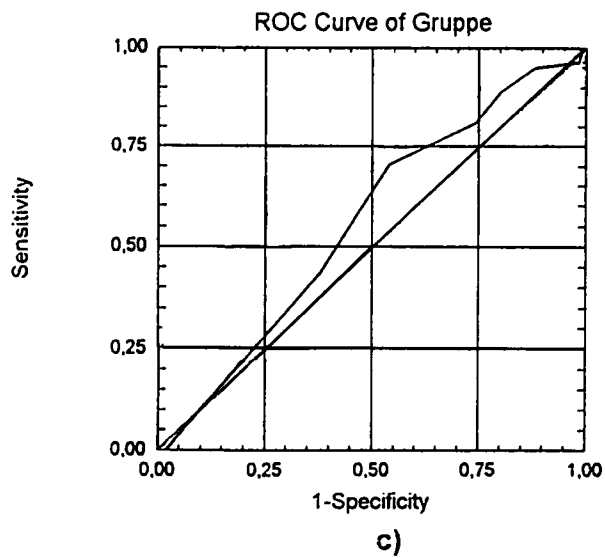
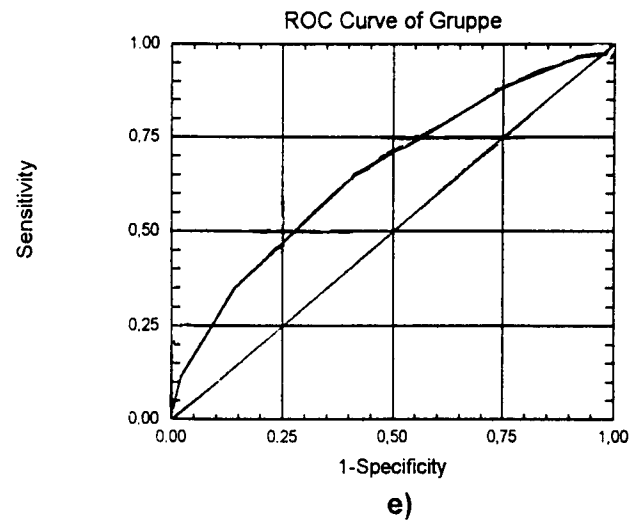
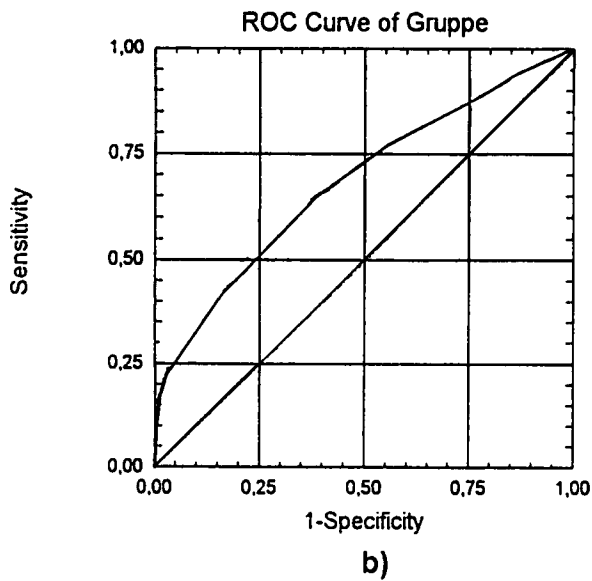
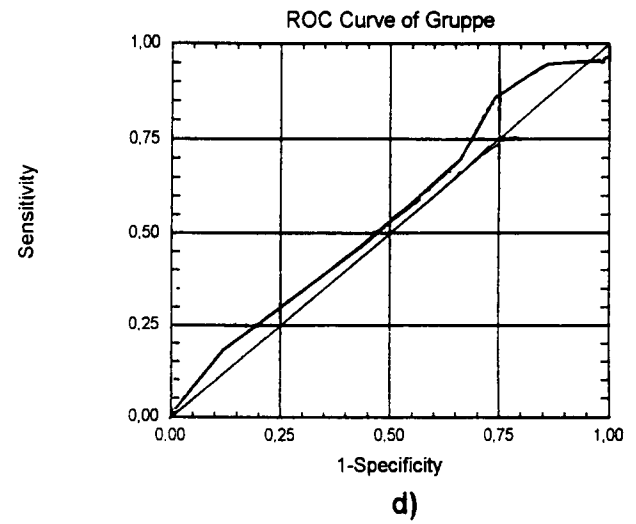
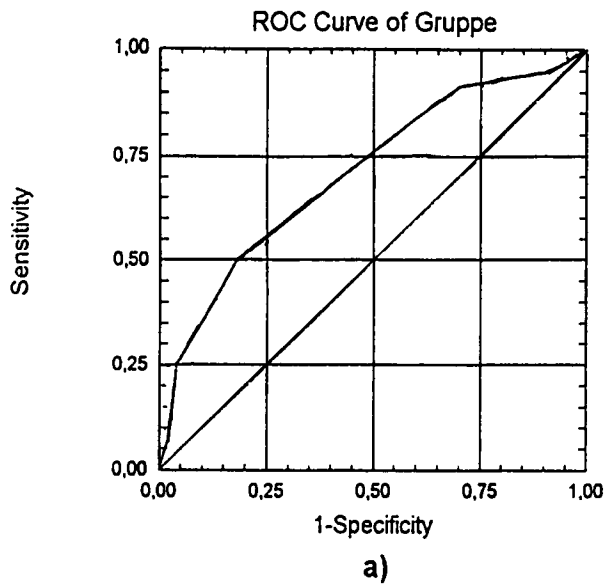


Abb. 2. ROC-Kurven der Verfahren aufgeteilt nach den vier Regionen und der Gesamtzirkumferenz: a) superior, b) inferior, c) nasal, d) temporal und e) Gesamtzirkumferenz

Tabelle 3. Trefferquoten NFA nach diskriminanzanalytischer Klassifizierung

		Klassifiziert als		Tatsächliche Anzahl	Trefferquoten		Gewichtete Mittel
		normal	Glaukom	Summe	normal	Glaukom	
superior	normal	24	19	43	56%	71%	67%
	Glaukom	26	63	89			
	Summe			132			
inferior	normal	25	18	43	58%	69%	66%
	Glaukom	28	61	89			
	Summe			132			
nasal	normal	22	21	43	50,5%	66%	62%
	Glaukom	29	59	89			
	Summe			132			
temporal	normal	18	25	43	42%	60%	55%
	Glaukom	36	53	89			
	Summe			132			
total	normal	30	13	43	70%	69%	69%
	Glaukom	28	61	89			
	Summe			132			

und inferioren Region ($p < 0,001$). Während zum Beispiel in der superioren Region immerhin etwa 40% der Glaukomaugen eine RNFS-Dicke von höchstens 65 μm aufweisen, liegen solch geringen RNFS-Werte lediglich bei etwa 5% der gesunden Augen vor. In der inferioren Region besteht eine ähnliche Verteilung.

Trotz der signifikanten Unterschiede zwischen der medianen RNFS-Dicke gesunder und glaukomkranker Augen in der superioren und inferioren Region war es nicht möglich, eine Grenze zwischen pathologischen und Normalwerten festzusetzen. Daher konnte im Einzelfall keine eindeutige Zuordnung in einen normalen oder einen Glaukombefund erfolgen.

Da die empirische Verteilungsfunktion des Verfahrens im Einzelfall keine eindeutige Unterscheidungsmöglichkeit zwischen gesunden und glaukomkranken Augen ermöglichte, wurden zusätzliche Tests zur Sensitivität und Spezifität durchgeführt. Diese erfolgten anhand der Bestimmung von ROC-Kurven und der Diskriminanzanalyse.

Abbildung 2 zeigt die ROC-Kurven für die vier verschiedenen Regionen. Sensitivität und Spezifität werden über die Messwerte kumuliert. Konvention ist, auf der Ordinate die Sensitivität abzutragen (1 = 100% kumuliert) und auf der Abszisse 1 – Spezifität (= Anteil der „normalen“ Probanden, bei denen die Geräte ein Glaukom signalisierten). Eine optimale ROC-Kurve läge vor, wenn diese auf der Ordinate von 0 bis 1 und anschließend parallel zur Abszisse verlief. Die Qualität der Verfahren entspricht den Flächen unter den Kurven (je größer die Fläche über der Diagonalen, desto höher die diagnostische Leistungsfähigkeit bzw. Unterscheidungsfähigkeit der Methode).

Die Analyse zeigt, dass das Verfahren nicht gleichmäßig über die gesamte Region zuverlässig ist. Vielmehr gibt es quantifizierte Knickpunkte („Cut offs“), die sich von Region zu Region unterscheiden. Der Kurvenverlauf der ROC-Ana-

lyse zeigt, dass das NFA in den einzelnen Messwertabschnitten der Regionen unterschiedlich zuverlässig diagnostiziert. In allen Regionen zeigt sich eine deutliche Abweichung von der Idealkurve.

Die „Trefferquoten nach diskriminanzanalytischer Klassifikation“ sind in Tabelle 3 angegeben. Hierbei handelt es sich um eine weitere statistische Analyse zur Beurteilung der Sensitivität und Spezifität der Verfahren. Die Trefferquoten schwanken von Region zu Region (42 bis 71%). Superior und inferior finden sich sowohl bei den gesunden als auch bei den Glaukomaugen jeweils die höchsten Trefferquoten, aber auch in diesen beiden Regionen liegen sie deutlich unter 100%. Die Trefferquoten nach diskriminanzanalytischer Klassifikation bestätigen die Ergebnisse der ROC-Analyse.

Diskussion

Die Frage, welche sich bezüglich des Messverfahrens zunächst stellt, ist, ob das Verfahren tatsächlich die RNFS misst. Die Ergebnisse bestätigen die Vermutung, dass die RNFS mit diesem Verfahren in vivo messbar ist. Dies stützt sich auf zunächst qualitative Similaritäten mit histologischen [6, 8, 13, 15] und funduskopischen [6, 9] Befunden. Die vorgelegten Ergebnisse bestätigen den histologischen Befund, dass die Netzhaut im superiortemporalen und inferiortemporalen Bereich der unmittelbaren Papillenumgebung eine dickere RNFS aufweist als nasal und im Bereich des papillomakulären Bündels [6, 9].

Unsere mit der NFA-Methode erhobenen Daten (superior und inferior um 90 μm , nasal und temporal um 60 μm) stimmen mit denen von Weinreb und Mitarbeitern [16] überein, welche superior und inferior ebenfalls eine signifikant dickere RNFS fanden als nasal und temporal.

Die genaue Beurteilung struktureller Schäden der RNFS in der Frühphase und Verlaufskontrolle einer glaukomatösen

Optikusschädigung ist kritisch. In der vorliegenden Studie wurde der glaukomatöse Nervenfaserschaden anhand einer neueren Methoden zur quantitativen RNFS-Dickenbestimmung morphologisch beurteilt, indem die Messdaten glaukomkranker und gesunder Augen verglichen wurden.

In der Literatur besteht Einigkeit darüber dass die Zahl der retinalen Nervenfasern bei Glaukomerkrankungen abnimmt [6, 9] Hierbei handelt es sich vorzugsweise um die dicken Nervenfasern [15]. Bei den Glaukomkranken ist daher eine dünnere RNFS zu vermuten ist als bei den Gesunden. Die superiore und inferiore Region der Papillenumgebung sind die Bereiche, in denen die RNFS im Querschnitt gipfelartig ansteigt und in denen Glaukomschäden überwiegend beobachtet werden [11]. Das Verfahren weist den zu erwartenden Schwund der RNFS bei Glaukompatienten im Bereich dieser gipfelartigen RNFS-Verdickung nach. Das NFA-Verfahren zeigt signifikante Unterschiede zwischen der RNFS-Dicke der gesunden und der Blaukomkranken Augen in der superioren und inferioren Region (Tabelle 2). Zu gleichen Ergebnissen kamen Weinreb und Mitarbeiter [16], die über die Messungen mit dem NFA-Verfahren berichten, die mittlere RNFS-Dicke in der superioren und inferioren Region sei bei gesunden Augen statistisch signifikant höher als bei glaukomkranken Augen. Dies gilt, in Übereinstimmung mit den von uns erhobenen Daten, nicht für die temporale und nasale Region. Graphisch lässt sich dies anhand der empirischen Verteilungsfunktion bestätigen. Während in den nasalen und temporalen Regionen die Verteilungsfunktionen der RNFS-Dicke für gesunde und Glaukomaugen dicht zusammenliegen, ist superior und inferior eine deutliche Verschiebung in den Kurven erkennbar. In der superioren und inferioren Region zum Beispiel hatten 40% der mit dem NFA-Verfahren gemessenen Glaukomaugen eine RNFS-Dicke von 65 μm oder weniger, verglichen mit nur etwa 5% der gesunden Augen. Grenzpunkte oberhalb derer keine Glaukompatienten oder unterhalb derer keine gesunden Probanden mehr aufzufinden sind, lassen sich nicht finden. Das bedeutet, dass sich die Mediane der gesunden und der Glaukomaugen in der superioren und inferioren Regionen zwar signifikant voneinander unterscheiden, dass für den Einzelfall jedoch keine eindeutige Zuordnung des RNFS-Dickenwertes zu einem gesunden oder einem pathologischen Befund erfolgen kann. Um im Hinblick auf diese Einschränkung genauere Aussagen über die diagnostische Leistungsfähigkeit des Verfahrens treffen zu können, wurden ROC-Kurven und eine Diskriminanzanalyse erstellt. Die Kurven der „Receiver Operating Characteristic-Analyse“ als Maß für die „diagnostische Leistungsfähigkeit“ verlaufen deutlich unterhalb der Ideal-Kurve. Das Verfahren gibt sowohl zwischen den vier Regionen als auch innerhalb einer Region wechselnde Zuverlässigkeiten an. Die Trefferquoten nach diskriminanzanalytischer Klassifikation bestätigen die Ergebnisse der ROC-Analyse.

Obwohl keine Grenzwerte für Normalbefunde festgelegt werden konnten, ist die RNFS-Dickenbestimmung eine wertvolle Ergänzung bisheriger diagnostischer Kriterien. Die quantitative RNFS-Dickenmessung ist eine objektive Methode für die morphologische Beurteilung von RNFS-Schäden und, bedingt durch wenig methodische Einschränkungen, einem breiten Spektrum an Augen zugänglich. Vorsorgeuntersuchungen und die Diagnostizierung von Glau-

komerkrankungen auf der Basis von RNFS-Dickenmessungen erfordern eine normative Datenbank, die auch die altersgemäße Abnahme der RNFS-Dicke und die hohe interindividuelle Schwankungsbreite der Messdaten berücksichtigt. Weitere Untersuchungen müssen klären, ob die hohe interindividuelle Schwankungsbreite der RNFS-Daten durch Verlaufskontrollen und Seitenvergleiche beider Augen relativiert werden kann.

Die klinischen Befunde führen, zu dem Schluss, dass die Bestimmung der RNFS-Dicke ein weiteres wichtiges Glaukomdiagnostikum darstellt, als alleiniges Kriterium zur Frühdiagnose derzeit allerdings nicht ausreicht.

Literatur

1. Airaksinen P, Drance S, Douglas F, Schulzer M, Wijsman K (1985) Visual field and retinal nerve fiber layer comparisons in glaucoma. *Arch Ophthalmol* 103:205–207
2. Airaksinen P, Drance S (1985) Neuroretinal rim area and retinal nerve fiber layer in glaucoma. *Arch Ophthalmol* 103: 203–204
3. Dreher AW, Reiter K (1992) Scanning laser polarimetry of the retina nerve fiber layer. *SPIE Proceedings* 1746: 34–38
4. Gluck R, Rohrschneider K, Kruse FE, Völker HE (1997) Detection of glaucomatous nerve fiber damage. *Laser polarimetry in comparison with equivalent visual field loss. Ophthalmologie* 94 (11): 815–820
5. Hoyt WF, Newman NM (1972) The earliest observable defect in glaucoma. *Lancet* 1: 692–693
6. Jonas J, Muller-Bergh J, Schlotzer-Schrehardt U, Naumann GO (1990) Histomorphometry of the human optic nerve. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 31: 736–744
7. Klemm M, Breidenbach K, Schwartz R, Walter A, Kohlhaas M, Pillunat L, Richard G (1998) Reproducibility of measurements of the retinal nerve fiber layer measured by Optical Coherence Tomography (OCT) and Scanning Laser Polarimetry (NFA). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 39/4: 934
8. Mikelberg FS, Drance SM, Schulzer M, Yidegiligne HM, Weiss MM (1989) The normal human optic nerve. Axon count and axon diameter distribution. *Ophthalmology* 96: 1325–1328
9. Minckler D (1980) The organization of nerve fiber bundles in the primate optic nerve head. *Arch Ophthalmol* 98: 1630–1636
10. Quigley H, Addicks E (1982) Quantitative studies of retinal nerve fiber layer defects. *Arch Ophthalmol* 100: 808–814
11. Quigley H, Katz J, Derick R, Gilbert D, Sommer A (1992) An evaluation of optic disc and nerve fiber layer examinations in monitoring progression of early glaucoma damage. *Ophthalmology* 99: 19–28
12. Quigley HA, Dunkelberger GR, Green WR (1988) Chronic human glaucoma causing selectively greater loss of large optic nerve fibers. *Ophthalmology* 95: 357–363
13. Radius R, Anderson D (1980) Thickness of the retina nerve fiber layer in primate eyes. *Arch Ophthalmol* 98: 1625–1629
14. Sommer A, Katz J, Quigley H et al (1991) Clinically detectable nerve fiber atrophy precedes the onset of glaucomatous field loss. *Arch Ophthalmol* 109: 77–83
15. Sommer A, Quigley HA, Robin AL, Miller NR, Katz J, Arkel S (1984) Evaluation of nerve fiber layer assessment. *Arch Ophthalmol* 102: 1766: 1771
16. Weinreb RN, Shakiba S, Zangwill L (1995) Scanning laser polarimetry to measure the nerve fiber layer of normal and glaucomatous eyes. *Am J Ophthalmol* 119: 627–636

Korrespondenz: Priv.-Doz.Dr. Maren Klemm, Universitätsaugenklinik Hamburg, Martinistrasse 52, D-20246 Hamburg, Deutschland.