Effizienz einer Routine-Untersuchung des Augenhintergrundes von Patienten mit definierten internistischen Erkrankungen mittels einer Ultraweitwinkelkamera (Optos) im Vergleich zur konventionellen Spaltlampenbiomikroskopie in Mydriasis

Inauguraldissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

des Fachbereichs Medizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Timo Bullmann

aus Paderborn

Gießen 2020

Aus der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde

des Fachbereichs Medizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

Direktorin: Univ. Prof. Dr. med. Birgit Lorenz

Gutachter: Prof. Dr. med. Birgit Lorenz

Gutachter: PD Dr. med. Thomas Karrasch

Tag der Disputation: 11.01.2021

Inhaltsverzeichnis

Kapitel 1 Einleitung 1

1.1 Fragestellung 1

1.2 Der Augenhintergrund – Anatomie und Physiologie 3

1.3 Okuläre Manifestation internistischer Grundkrankheiten 5

1.3.1 Endokrinologische Grundkrankheiten 6

1.3.2 Kardiologische Grundkrankheiten 9

1.3.3 Pneumologische Grundkrankheiten 11

1.4 Bildgebende Diagnostik der Netzhaut 13

1.4.1 Prävention, Screening und Telemedizin 14

1.4.2 Reading Zentren und Grading Protokolle 16

1.5 Konventionelle Spaltlampenbiomikroskopie in Mydriasis vs. Optos 17

Kapitel 2 Methoden und Patienten 19

2.1 Methoden 19

2.1.1 Arbeitsprogramm 19

2.1.2 Auswertungskriterien und Grading 21

2.1.3 Optos Ultra-Weitwinkel-Imaging Technologie 22

2.1.4 Konventionelle Spaltlampenbiomikroskopie in Mydriasis 23

2.2 Patienten 23

2.3 Statistische Auswertung 24

Kapitel 3 Ergebnisse 25

3.1 Patientenkollektiv 25

3.2 Deskriptive Auswertung des Gesamtkollektivs 25

3.2.1 Auswertung durch Untersucher des UKGM Gießen 25

3.2.2 Auswertung durch das Moorfields Reading Centre 28

3.2.3 Auswertung durch das Reading Centre der Universität Bonn 30

3.2.4 Auswertung des Patientenkollektivs nach bekannter Grunderkrankung 32

3.3 Interuntersucher-Reliabilität 36

3.3.1 Auswertung der Interuntersucher- Übereinstimmung bei den Untersuchern des UKGM Gießen 36

3.3.2 Interuntersucher-Übereinstimmung zwischen Befunder Moorfields Reading Center und den diversen Befundern des UKGM 37
3.3.3 Interuntersucher-Übereinstimmung zwischen Befundern Reading Center Bonn, Moorfields Reading Center, den beiden Facharztteams Spaltlampe und den beiden Oberärzten OPTOS Bildbefundung des UKGM 38
3.4 Konsiliarische augenärztliche Untersuchung 39
Kapitel 4 Diskussion 40
4.1 Diskrepanz der Ergebnisse 40
4.1.1 Untersucher UKGM Gießen 40
4.1.2 Befunder Reading Center Bonn und Moorfields 50
4.2 Analyse der Übereinstimmung in Abhängigkeit vom Schweregrad der Pathologie 56
4.3 Vorteile der digitalen Fundusfotografie und Wertung der Ergebnisse. 61
Kapitel 5 Zusammenfassung 65
Kapitel 6 Summary 66
Kapitel 7 Anhang 67
7.1 Anhang 1: Anamnese Fragebogen und medizinische Befunde 67
7.2 Anhang 2: Vordere Augenabschnitte an der Spaltlampe 68
7.3 Anhang 3: Untersuchungsprogramm 69
7.4 Anhang 4: Grading Protokoll für alle beteiligten Untersucher 70
7.5 Anhang 5: Einverständniserklärung 72
7.6 Anhang 6: Internistische Grundkrankheiten 81
Kapitel 8 Literaturverzeichnis 82
Kapitel 9 Abbildungsverzeichnis 90
Kapitel 10 Tabellenverzeichnis 91
Kapitel 11 Publikationsverzeichnis 92
Kapitel 12 Erklärung zur Dissertation 93
Kapitel 13 Danksagung 94
Kapitel 14 Curriculum Vitae 95

Kapitel 1 Einleitung

1.1 Fragestellung

Eine Augenerkrankung kann sich primär im Auge selbst entwickeln und dort seine Ursache haben oder aber als Folge einer akuten oder chronischen Systemerkrankung entstehen. Bei internistischen Krankheiten sind zahlreiche Manifestationen am Auge bekannt. Pathologien an der Netzhaut finden sich bei kardiovaskulären Erkrankungen wie beispielsweise der arteriellen Hypertonie (Wong et al. 2001) oder auch vor allem bei der chronischen Stoffwechselerkrankung Diabetes mellitus. Insbesondere zeigen sich dort oftmals erste charakteristische Veränderungen am Augenhintergrund bereits vor klinischer Manifestation und Auftreten von Symptomen. In der Routineversorgung ist daher eine schnelle und effiziente ophthalmologische Evaluation bei Risikogruppen vorgesehen (Cheung et al. 2010).

Sogenannte Disease-Management-Programme zur Vermeidung von Netzhautkomplikationen bei Diabetes mellitus, wie z.B. die regelmäßigen ophthalmologischen Vorsorgeuntersuchungen, existieren bereits (Stock et al. 2010), (Schorr et al. 2016), jedoch können gegebenenfalls methodologische Weiterentwicklungen die Effizienz des Screenings steigern, die Zahl der zu untersuchenden Patienten erhöhen und auch weitere Risikogruppen in die Untersuchungen einschließen. Von besonderem Interesse ist hierbei die Untersuchung von Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen, da auch bei diesen Patienten vermehrt okuläre Manifestationen mit Störungen der Mikrozirkulation beschrieben werden, die sich an der Netzhaut und dem Sehnervenkopf widerspiegeln können (Chew et al. 2016). Serielle Untersuchungen sind bei den meisten dieser Patientengruppen jedoch noch nicht bekannt.

Die Spaltlampenbiomikroskopie und die Funduskopie in Mydriasis sind Standardmethoden zur Untersuchung des Augenhintergrundes. Für Screening Untersuchungen und auch Verlaufskontrollen erscheinen bildgebende Verfahren wünschenswert, die insbesondere auch eine telemedizinische Beurteilung der Befunde ohne Notwendigkeit der persönlichen Vorstellung des Patienten beim Spezialisten erlauben.

Ein spezielles Scanning-Laser-Ophthalmoskop (SLO) mit Ultraweitwinkel-Imaging-Technologie (UWI) der Firma Optos (Optos plc, Dunfermline, Scotland, UK) ist seit dem Jahr 2000 erhältlich und kann gegebenenfalls als zusätzliches diagnostisches Instrument in der Routineversorgung im klinischen Alltag eingesetzt werden.

In spezialisierten Reading Zentren wurde Optos zur Erkennung von peripheren Netzhautveränderungen bereits eingesetzt. In einer Studie zur Untersuchung der altersbedingten Makuladegeneration (AMD) wurden Befunder speziell auf die Detektion von zuvor festgelegten Pathologien geschult. Durch den Einsatz entwickelter Grading Protokolle konnte durch Optos eine hohe Anzahl an pathologischen Veränderungen erkannt werden (Lengyel et al. 2015).

In einer weiteren klinischen Studie haben sich gute Übereinstimmungen zwischen Optos und der konventionellen Spaltlampenuntersuchung in Mydriasis bei der Detektion der diabetischen Retinopathie und eines klinisch relevanten Makulaödems bei Patienten mit bekanntem Diabetes mellitus gezeigt. Es wird ein Einsatz in telemedizinischen Screening Programmen für möglich gehalten (Neubauer et al. 2008a).

Bisher nicht untersucht ist der Einsatz von Optos für Konsiliaruntersuchungen in der klinischen Routine eines Universitätsklinikums. Nicht ausreichend untersucht ist, mit welcher Frequenz pathologische Veränderungen des Augenhintergrundes bei Patienten mit weiteren unterschiedlichen Grunderkrankungen, aber ohne spezifische Beschwerden gefunden werden und inwiefern Optos der konventionellen Spaltlampenbiomikroskopie in Mydriasis dabei gleichwertig oder sogar überlegen ist.

In der vorliegenden Arbeit wurde im Rahmen einer epidemiologischen, multizentrischen und prospektiven Studie ein Patientenkollektiv bestehend aus 634 Patienten aus dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen (UKGM) mit überwiegend chronischen endokrinologischen, kardiologischen und pneumologischen Grunderkrankungen untersucht.

Bei jedem Patienten wurden Aufnahmen von beiden Augen in Miosis angefertigt. Am gleichen Tag wurden zum Vergleich eine konventionelle Spaltlampenbiomikroskopie und Funduskopie in Mydriasis durch Fachärzte für Augenheilkunde durchgeführt

Im Anschluss an eine erste statistische Datenauswertung erfolgte eine weitere Befundung im Rahmen von wissenschaftlichen Kooperationen mit der Universitätsaugenklinik Bonn und dem Moorfields Eye Hospital, London.

Ziel dieser Arbeit war zu analysieren, ob Optos neben dem Einsatz in spezialisierten Reading Zentren auch im klinischen Alltag eines Universitätsklinikums als alleiniges diagnostisches Instrument in der Routineversorgung und für Screening Untersuchungen bei Patienten mit definierten internistischen Erkrankungen eingesetzt werden kann.

Dazu wurde das Bildmaterial von zwei Fachärzten für Augenheilkunde der Klinik und Poliklinik des Universitätsklinikums Gießen unabhängig voneinander beurteilt und mit dem Befund einer direkten konventionellen Spaltlampenbiomikroskopie und

Funduskopie in Mydriasis durch weitere Fachärzte für Augenheilkunde derselben Klinik verglichen. Die Untersucher hatten im Umgang mit Optos keinerlei Vorerfahrungen, waren aber von Mitarbeitern des Herstellers im Vorfeld geschult worden.

Nach ersten Datenauswertungen wurde das Optos Bildmaterial von zusätzlichen Befundern des Moorfields Eye Hospital Reading Centers, London sowie des Reading Centers der Universitätsaugenklinik Bonn beurteilt und die Ergebnisse mit denen der Gießener Untersucher verglichen.

Keinem der Untersucher war die zugrundeliegende allgemeinmedizinische Diagnose bekannt. Befundet wurde nach einem zuvor festgelegten Grading Protokoll.

Zusätzlich wurde untersucht, inwieweit sich bei dem untersuchten Patientenkollektiv allgemein Veränderungen am Auge zeigten. Aufgrund der Schwerpunktbildung in Gießen stellt die Patientengruppe mit pulmologischen Erkrankungen, bzw. pulmonaler Hypertonie deutschlandweit ein einmaliges Kollektiv dar.

Die Ergebnisse sollten auch dazu dienen, die Grundlage für einen evidenzbasierten dauerhaften Einsatz von Optos in Gießen zu erarbeiten und damit die Früherkennung von Augenveränderungen bei Patienten mit internistischen Grunderkrankungen zu verbessern, therapeutische Maßnahmen frühzeitig einzuleiten und dadurch die Gesamtmorbidität zu reduzieren.

1.2 Der Augenhintergrund – Anatomie und Physiologie

Mit der Erfindung des Augenspiegels (Ophthalmoskop) im Jahre 1850 durch den Wissenschaftler Hermann von Helmholtz gelang erstmalig der Einblick in das Innere des Auges. Mittels Lichtquelle und der Nutzung von Hohlspiegeln konnte der Untersucher das Auge intensiv beleuchten, ohne geblendet zu werden. Die Reflektion des Lichtes ermöglichte die optische Darstellung der Strukturen des Augenhintergrundes:

- Netzhaut (Retina)
- Sehnervenkopf (Papille)
- Gefäße (Arteria und Vena centralis retinae)
- Gelber Fleck (Makula lutea)
- Die Peripherie der Netzhaut

Die Netzhaut besteht aus einem mehrschichtigen, spezialisierten Nervengewebe und enthält ca. 127 Millionen Photorezeptorzellen, oder auch Sinneszellen genannt. Der zentrale Bereich der Netzhaut enthält die für das Tag- und Farbsehen nützlichen

Zapfenzellen und im peripheren Anteil finden sich die Stäbchenzellen zum Dämmerungs- und Nachtsehen. Die einfallenden Lichtreize werden in der Netzhaut aufgenommen und schließlich in Nervenimpulse umgewandelt. Am Sehnervenkopf (Papille) vereinigt sich die Netzhaut zum Nervus Opticus. Der Bereich der Papille wird auch als blinder Fleck bezeichnet, da in diesem Bereich keine Lichtrezeptoren vorhanden sind.

Die Makula lutea ist ein Bereich der Netzhaut und wird auch als Ort des schärfsten Sehens bezeichnet, da im zentralen Bereich (Fovea centralis) eine Ansammlung von ausschließlich Zapfenzellen vorliegt.

Versorgt wird die Netzhaut durch die Zentralarterie. In der Peripherie verzweigt sie sich zu Netzhautarteriolen. Es handelt sich um Endgefäße ohne Kollateralen untereinander oder mit anderen Gefäßsystemen.

Das venöse Gefäßsystem besteht aus Netzhautvenen, die im Bereich der Papille in die Vena centralis münden und das sauerstoffarme Blut aus der Netzhaut transportieren (Grehn 2012).

1.3 Okuläre Manifestation internistischer Grundkrankheiten

Mit zunehmendem Alter nimmt auch die Einschränkung der Sehkraft zu (Abdelhafiz und Austin 2003) und für viele Menschen ist damit eine schwerwiegende Lebenseinschränkung (Seland et al. 2011) mit Schwierigkeiten im Lebensalltag verbunden (Lam et al. 2013). Außerdem besteht die Annahme, dass durch den Verlust der Sehkraft auch die Sturzgefahr gerade bei älteren Menschen steigt (Dhital et al. 2010). Weltweit gehören zu den Hauptgründen des Verlustes der Sehkraft des Erwachsenen die nicht korrigierte Ametropie, die Katarakt, das Glaukom, die altersbedingte Makuladegeneration (AMD) und die diabetische Retinopathie (Pascolini und Mariotti 2012). Neben Diabetes mellitus verursachen aber auch weitere Volkskrankheiten wie die arterielle Hypertonie, ischämische Herzkrankheit oder auch chronische Lungenerkrankungen pathologische Veränderungen am Auge (Bhargava et al. 2012a) (Witt et al. 2006) (Chew et al. 2016). Aktuelle epidemiologische Studien wie beispielsweise die interdisziplinäre prospektive Gutenberg Gesundheitsstudie (GHS) aus Mainz beschäftigen sich derzeit intensiv mit der Erforschung der Prävalenz, Inzidenz und Behandlung von systemischen Erkrankungen und damit assoziierten ophthalmologischen Begleiterkrankungen sowie den Einfluss von Risikofaktoren (Höhn et al. 2015). Bevölkerungsberechnungen des statistischen Bundesamtes prognostizieren eine Altersverschiebung der deutschen Gesellschaft. Der Anteil an 65-jährigen und Älteren soll bis zum Jahr 2060 von 21 % auf 32-33 % zunehmen. Außerdem wird davon ausgegangen, dass in etwa 50 Jahren der Anteil der über 80- jährigen auf 13 % steigen wird (Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 28.04.2015). Zusätzlich durch den demographischen Wandel unserer Gesellschaft nimmt die Prävention und Früherkennung von Augenerkrankungen einen immer wichtigeren Stellenwert ein. Die Welt-Gesundheits-Organisation (WHO) versucht mit dem Projekt „Vision 2020: The Right to Sight“ die internationalen Kooperationen von Präventionsprojekten zu fördern und verdeutlicht den Stellenwert von interdisziplinären Studien und evidenzbasierten Screening Programmen sowie den Einsatz von Neuen Technologien. (World Health Organization. Action plan for the prevention of avoidable blindness and vision impairment 2010).

1.3.1 Endokrinologische Grundkrankheiten

Diabetes mellitus, eine Stoffwechselerkrankung mit erhöhten Blutzuckerwerten gehört zu den wichtigsten Volkskrankheiten des 21. Jahrhunderts. Allein in der Bundesrepublik Deutschland leiden nach aktuellen Hochrechnungen ca. 5,98 Millionen erwachsene Menschen an dieser Erkrankung. In den Altersgruppen ab 50 Jahren steigt die Prävalenz rapide an. (Heidemann C et al. 2011). Aufgrund des weltweiten demographischen Wandels, die Zunahme der über 65-jährigen Menschen, rechnet die WHO damit, dass im Jahre 2030 weltweit ca. 366 Millionen Menschen erkrankt sein werden (Wild et al. 2004).

Die diabetische Retinopathie, eine der häufigsten mikrovaskulären Komplikationen, tritt in einem Drittel aller Patienten mit Diabetes mellitus im Laufe der Erkrankung auf (Cheung et al. 2010). Neueste populationsbasierte Studien zeigen, dass es eine große Anzahl an nicht berichteten Fällen von Diabetes mellitus in Deutschland gibt und mehr als eine Viertel Million Menschen an einer Visus bedrohenden diabetischen Retinopathie leiden (Raum et al. 2015).

In großen populationsbasierten Untersuchungen der Gutenberg Gesundheitsstudie (GHS) zur Prävalenz der diabetischen Retinopathie in Deutschland wurde gezeigt, dass sich ein Viertel aller untersuchten Probanden ihrer Erkrankung nicht bewusst ist und okuläre Veränderungen bereits vor klinischer Manifestation und Auftreten von Beschwerden auftreten (Raum et al. 2015). Es wurde außerdem festgestellt, dass eine Assoziation zu bestimmten Risikofaktoren wie Alter, arterieller Hypertonie, Adipositas und Dauer der Erkrankung besteht (Raum et al. 2015). Zusätzlich haben Patienten mit Diabetes mellitus ein erhöhtes Risiko, an systemischen vaskulären Pathologien wie Schlaganfällen, koronarer Herzerkrankung (KHK) und Herzversagen zu erkranken (Cheung und Wong 2008).

Definiert ist die diabetische Retinopathie als eine Erkrankung der retinalen Gefäße. Betroffen sind die präkapillären Arteriolen, die Kapillaren, Venolen und auch größere Gefäße. Aufgrund des chronisch erhöhten Blutzuckerwertes entstehen histopathologisch nachweisbare Gefäß- und Erythrozytenveränderungen mit der Folge einer mikrovaskulären Okklusion, Gefäßperfusionsstörung, Netzhautischämie und letztendlich einer retinalen Hypoxie. Als Reaktion auf die Minderperfusion bildet der Körper arteriovenöse Shunts von Venolen zu Arteriolen. Diese werden auch intraretinale mikrovaskuläre Anomalien (IRMAs) genannt. Hypoxiebedingt kommt es außerdem zur Bildung von angiogenen Faktoren, die das Entstehen von Neovaskularisationen im Bereich der Netzhaut, Papille und Iris fördern sowie eine vermehrte Bildung von

Mikroaneurysmen in der Netzhaut. Diese sackförmigen Veränderungen der Kapillargefäße haben eine gesteigerte Permeabilität und es kann vermehrt zu Blutungen und der Ausbildung eines Netzhautödems bzw. Makulaödems kommen (Kanski und Burk 1996).

Das Stadium der Erkrankung wird nach den Kriterien der Early Treatment Diabetic Retinopathie Study (ETDRS) in eine nicht-proliferative diabetische Retinopathie (NPDR) (mild, moderat und schwer), eine proliferative diabetische Retinopathie (PDR) und eine diabetische Makulopathie eingeteilt (*Tabelle 1*). Als weitere Klassifikationen zur Stadieneinteilung im klinischen Alltag werden die International Clinical Diabetic Retinopathy Severity Scale (*Tabelle 2*) und die National Screening Committee (NSC) Klassifikation (*Tabelle 3*) verwendet.

Tabelle 1: ETDRS Kriterien (ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group 1991*)*

Nicht proliferative diabetische Retinopathie (NPDR)

Mild	moderat	schwer (4:2:1 Regel)
Mikroaneurysmen	Kombination aus zwei	Mikroaneurysmen oder retinale Blutungen in vier
Retinale Blutungen	Pathologien	Quadranten
Netzhautexsudate	der milden NPDR	Venöse Blutungen in zwei Quadranten
Intraretinale mikrovaskuläre Anomalien (IRMA)		IRMA in einem Quadranten

Proliferative diabetische Retinopathie (PDR)

Laser Narben
Neovaskularisationen
Subretinale Blutungen
Glaskörperblutungen

Diabetische Makulopathie

Netzhaut Exsudate
Netzhaut Ödeme
Netzhaut Blutungen in Foveanähe
Foveal angrenzende Mikroaneurysmen

Tabelle 2: International Clinical Diabetic Retinopathy Severity Scale (Wilkinson et al. 2003)

1. keine sichtbare Retinopathie	
2. NPDR	Mikroaneurysmen
3. moderate NPDR	Mikroaneurysmen intraretinale Blutungen oder venöse Blutungen
4. schwere NPDR	4:2:1 Regel ETDRS

Tabelle 3: National Screening Committee (NSC) Classification (Harding et al. 2003)

Level 0	keine Retinopathie
Level 1	Mikroaneurysmen retinale Blutungen
Level 2 (präproliferativ)	venöse Blutungen IRMA
Level 3 (proliferativ)	Gefäßneovaskularisationen präretinale Blutungen Glaskörperblutungen Netzhautablösungen

Mikroaneurysmen sind für den Augenarzt die ersten klinisch feststellbaren Veränderungen und zeigen sich mit großer Häufigkeit temporal der Makula als kleine, runde Punkte. Differentialdiagnostisch lassen sie sich oft schwierig gegenüber punktförmigen Blutungen abgrenzen. Präretinale Blutungen hingegen sind eher als halbmondförmig zu erkennen und intraretinale Blutungen sind eher fleckförmig. Kommt es zu einem Austritt von Flüssigkeit aus einem Mikroaneurysma, entsteht ein umschriebenes Netzhautödem. Dieses stellt sich klinisch als Netzhautverdickung dar. Im chronischen Verlauf zeigen sich dann Ablagerungen in der Netzhaut, bestehend aus Lipoprotein und lipidgefüllten Makrophagen. Diese werden auch harte Exsudate genannt und zeigen sich für den Betrachter als gelbes Erscheinungsbild, die in ringförmiger Anordnung die Mikroaneurysmen umgeben. Intraretinale mikrovaskuläre Anomalien (IRMAs) entstehen durch retinale Ischämie und ähneln oft Neovaskularisationen,

unterscheiden sich jedoch durch ihre Lokalisation innerhalb der Retina und kreuzen nicht über retinalen Hauptblutgefäßen. Cotton-wool Herde sind Folge kapillärer Minderdurchblutung und zeigen sich als weiße Läsionen auf der Netzhaut. Bei chronisch bestehender Netzhautischämie entwickeln sich Neovaskularisationen als Kompensationsmechanismus der Minderperfusion und sind Kennzeichen der proliferativen diabetischen Retinopathie. Sie zeigen sich entweder auf der Papille oder außerhalb entlang der großen temporalen Gefäße. Kommt es zu einer Glaskörperabhebung, bzw. Separation kann durch das erhöhte Blutungsrisiko der Neovaskularisationen auch eine Glaskörperblutung entstehen und dann folgende traktive Läsionen zu einer Netzhautablösung führen (Kanski und Burk 1996).

1.3.2 Kardiologische Grundkrankheiten

Die ischämischen Herzkrankheiten gehören in den westlichen, hochindustrialisierten Ländern heutzutage zu den Hauptursachen der Morbidität und Mortalität. In einer der weltweit bedeutendsten epidemiologischen Studie, der Framingham Heart Studie (1948-2000) bestand das Hauptziel in der Identifizierung von kardiovaskulären Risikofaktoren und es zeigte sich, dass die arterielle Hypertonie das Erkrankungsrisiko signifikant erhöht.

Die kardiale Erkrankung kann sich auch auf das Auge auswirken. Zahlreiche Studien haben dargelegt, dass mikrovaskuläre Veränderungen in der Retina sowohl in Verbindung mit dem Vorhandensein von arterieller Hypertonie, als auch linksventrikulärer Hypertrophie zusammenhängen (Wong et al. 2001).

Die retinalen Arteriolen reagieren im Anfangsstadium des systemischen Bluthochdrucks mit Vasokonstriktion und bei fortbestehender Erkrankung wird im Laufe der Zeit die Blut-Retina Schranke zerstört und es entwickelt sich eine Gefäß Leckage. Zusätzlich deuten Zeichen arteriosklerotischer Veränderungen auf die Manifestation einer hypertensiven Retinopathie oder auch Fundus Hypertonicus genannt.

Klinisch ist die Vasokonstriktion durch eine allgemeine arterioläre Verengung gekennzeichnet, jedoch auch abhängig vom vorbestehenden Stadium der Erkrankung und meist nur bei jüngeren Patienten sichtbar und daher in der Diagnostik schwierig.

Eine Gefäß Leckage als Zeichen der pathologisch veränderten Gefäßpermeabilität bei retinalen Mikroaneurysmen zeigt sich für den Untersucher als flammenförmige Blutung, Netzhautödem und durch das Auftreten von harten Exsudaten bis hin zum Papillenödem. Im schweren Stadium der hypertensiven Retinopathie zeigen sich außerdem sogenannte Cotton-wool-spots. Es handelt sich um „baumwollartige“ Verschattungen,

die auf eine ischämiebedingte Veränderung in der inneren Netzhaut zurückzuführen sind (Bhargava et al. 2012b).

Skandinavische Studien zeigen, dass Personen mit pathologischen Veränderungen der Retina, unabhängig von arterieller Hypertonie und weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren wie Übergewicht, Rauchen oder erhöhtem Serum Cholesterin insgesamt eine erhöhte Gesamtmortalität haben (Schouten et al. 1986).

Über den direkten Zusammenhang zwischen retinalen mikrovaskulären Veränderungen und ischämischer Herzerkrankung berichtet eine epidemiologische Studie aus dem Jahre 1990, die bei über 6000 Personen eine kardiovaskuläre- und funduskopische Untersuchung mittels Ophthalmoskop durchführt hat. Männer in der Altersgruppe von 35 bis 54 Jahren hatten 4-mal so häufig bereits Zeichen einer ischämischen Herzerkrankung, wenn in der ophthalmologischen Untersuchung auffällige retinale Gefäße entdeckt wurden. Bei Frauen in dieser Altersgruppe war die Häufigkeit sogar 6-fach erhöht. Die Notwendigkeit für eine regelmäßige augenärztliche Mitbeurteilung von kardiologischen oder generell internistischen Patienten wurde durch diese Ergebnisse bekräftigt. Die alleinige Funduskopie mittels Ophthalmoskop als Screening Instrument für kardiovaskuläre Erkrankungen zeigte jedoch eine schlechte Sensitivität und Spezifität (Gillum 1991).

Auch aktuellere Studien bekräftigen den Zusammenhang zwischen Retinopathie und kardiovaskulärer Mortalität (Wong et al. 2003a), sowie die Assoziation zu arterieller Hypertonie und die Häufigkeit von mikrovaskulären Veränderungen in der Retina gerade bei älteren Patienten ohne Diabetes mellitus als Begleiterkrankung (Wong et al. 2003b). Es zeigt sich generell eine ansteigende Prävalenz der Retinopathie in allen ethnischen Gruppen und empfohlen werden regelmäßige systemische und augenärztliche Untersuchungen bei Risikopatienten (Ojaimi et al. 2011). Zur Charakterisierung von retinalen Pathologien hat in den letzten Jahren die digitale Fotographie der Retina zunehmend an Bedeutung gewonnen. (McClintic et al. 2010).

1.3.3 Pneumologische Grundkrankheiten

Die pulmonale Hypertonie ist definiert als eine Gruppe von Erkrankungen bei denen es pathophysiologisch zu einer pulmonalvaskulären Druckerhöhung sowie obstruktiven mikrovaskulären Veränderungen im pulmonalen Gefäßkreislauf kommt. Der dadurch zunehmende Widerstand im Gefäßkreislauf der Lunge führt letztendlich zum Rechtsherzversagen mit frühzeitiger Todesfolge (Galiè et al. 2004). Auf dem Gebiet der Therapiemöglichkeiten gibt es in den letzten Jahren deutliche Fortschritte durch den Einsatz von hochdosierten Kalziumkanalblockern und Prostaglandinpräparaten. Die Indikation zur Lungentransplantation kann bei nicht ausreichender medikamentöser Therapie zusätzlich gegeben sein (Beck et al. 2003).

Physiologisch liegt der mittlere arterielle Druck in der Pulmonalarterie bei 9-12 mmHg. Ab einem Wert von über 25 mmHg in Ruhe und 30 mmHg bei Belastung spricht man von einer manifesten Erkrankung (Kwapiszewska et al. 2016).

Nach den European Society of Cardiology (ESC) und den European Respiratory Society (ERS) Guidelines 2015 wird die Erkrankung ursächlich in verschiedene Typen eingeteilt. Die seltene Manifestation im Bereich der distalen Pulmonalarterien wird pulmonalarterielle Hypertonie (PAH) genannt. Es kommt zur vermehrten Proliferation der Tunica intima der Arterienwand, einer Hypertrophie der Tunica media und Verdickung der Tunica adventitia mit entzündlichen Infiltraten sowie vermehrten Lymphfollikeln. Häufig ist die Ursache unbekannt und man spricht von idiopathischer pulmonalarterieller Hypertonie. Es besteht aber auch eine positive Assoziation zu Erkrankungen des Bindegewebes (Kollagenosen) und es finden sich Hinweise auf genetische Ursachen der Erkrankung. Weiterhin kann sich die pulmonale Hypertonie durch ischämische Herzerkrankungen wie z.B. linksventrikuläre systolische und diastolische Dysfunktionen, Klappenvitien oder angeborene Herzfehler sowie Kardiomyopathien manifestieren. Eine weitere wichtige Ursache zur Ausbildung der pulmonalen Hypertonie sind chronische Krankheiten der unteren Atemwege wie die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), interstitielle Lungenerkrankungen mit Fibrose oder das Schlaf-Apnoe Syndrom. Durch die chronische Hypoxie kommt es zur Vasokonstriktion der Lungengefäße, Entzündungsreaktionen und Verlust der Kapillaren. Ein höheres Risiko der Erkrankung haben auch Patienten mit chronischen thromboembolischen Obstruktionen im Lungenkreislauf (Galiè et al. 2015), (Yang et al. 2013), (Vonk Noordegraaf et al. 2016).

Eine okuläre Manifestation ist bei der pulmonalen Hypertonie bisher nur in wenigen Fällen in der Literatur beschrieben. Bei der pulmonalarteriellen Hypertonie wurde eine Assoziation mit erhöhtem Auftreten von Netzhautablösungen, eine Druckerhöhung in

okulären Venen und vermehrte Zentralvenenverschlüsse in der Netzhaut festgestellt. Für den Untersucher kann sich die venöse Gefäßerweiterung als korkenzieherhafte Darstellung der Gefäße zeigen (Beck et al. 2003), (Faure et al. 2012), (SARAN et al. 2001).

Sildenafil gehört heutzutage zur medikamentösen Therapie der PAH. Matieli et al. zeigen, dass der Einsatz des Medikamentes zu pathologische Schäden am Auge, wie ausgeprägte bilaterale Keratitis und verminderter Gefäßwiderstand in der Zentralarterie führen kann und raten zur regelmäßigen ophthalmologischen Untersuchung der Patienten unter Sildenafil Therapie (Matieli et al. 2016).

Neben der pulmonalen Hypertonie zeigen auch andere Krankheiten der unteren Atemwege eine extrapulmonale Manifestation am Auge. Bei der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) kommt es aufgrund unterschiedlicher Ursachen zu einer permanenten Entzündung der Bronchialschleimhaut mit zunehmender Einschränkung der Ventilation und Problemen besonders bei der Ausatmung. Die Patienten haben durch die chronische Hypoxie und verminderte Sauerstoffsättigung ein deutlich höheres Risiko, an ischämischen Herzerkrankungen oder arterieller Hypertonie zu erkranken. Eine erhöhte Prävalenz pathologischer Veränderungen zeigt sich besonders auch an den kleinen Gefäßen. Die Retina ist ein Gewebe mit hohem Sauerstoffbedarf und selbst geringe Minderperfusionen durch mikrovaskuläre Erkrankungen führen zu pathologischen Veränderungen. Sowohl die arteriellen als auch die venösen Gefäße der Netzhaut zeigen sich bei COPD Patienten vergrößert. Netzhautblutungen, Venenkompressionen an arteriovenösen Kreuzungsstellen (Gunn Zeichen) und Cotton-wool-Zeichen treten bei COPD Patienten häufiger als bei anderen Erkrankungsgruppen auf (Chew et al. 2016).

Auswertungen haben gezeigt, dass sich die herabgesetzte peripher arterielle Sauerstoffsättigung bei COPD Patienten in einer pathologisch verminderten Oxygenierung der Netzhaut reflektieren kann und so die Entstehung der oben genannten Retinopathien begünstigt ist (Palkovits et al. 2013).

1.4 Bildgebende Diagnostik der Netzhaut

Die Fundusfotographie gehört heutzutage neben der konventionellen Spaltlampenbiomikroskopie in Mydriasis, dem Goldstandard der Untersuchung des Augenhintergrundes, zum festen Bestandteil der bildgebenden Diagnostik und steht im ständigen Wandel ihres Stellenwertes. Sie findet Einsatz im Bereich der klinischen Praxis, steht im Fokus der wissenschaftlichen Weiterentwicklung und bietet neue Möglichkeiten auf dem Gebiet der Telemedizin. Dabei spielt die vereinfachte Dokumentation der Befunde und das Beurteilen von Pathologien im Verlauf eine wichtige Rolle (Witkin und Salz 2015).

Die erste Funduskamera wurde 1926 im Carl Zeiss Unternehmen hergestellt. Der maximale Bildwinkel betrug anfangs 20 Grad und wurde dann schrittweise auf 30 bis 50 Grad weiterentwickelt (Ciardella, A., Brown, D. 2007). Für ein gutes Resultat war die Kooperation des Patienten und die Positionierung der Kamera ausschlaggebend. Mit Bildaufnahmen aus verschiedenen Blickwinkeln und konsekutiver stereoskopischer Zusammensetzung wurde ein Eindruck von Tiefe und ein Einblick in die Peripherie erreicht. Beispielsweise bei der 7-Feld-Fundusfotographie der Early Treatment Diabetic Retinopathie Study (ETDRS) wurden 7 Standardaufnahmen angefertigt, eine überlappende Kollage erstellt und dadurch Bilder mit bis zu 75 Grad des Augenhintergrundes angefertigt (Holz und Spaide 2010).

1997 wurde erstmals die Retcam (Clarity Medical System, Inc., Pleasanton, CA) eingeführt. Bis zu 120 Grad der Retina konnten nun durch die fiberoptische, digitale Farbfotokamera visualisiert werden (Schwartz et al. 2000). Dem Untersucher standen dabei ein Kontaktlinsensystem mit verschiedenen Linsen als Zubehör zur Auswahl, mit denen jeweils verschiedene Sichtfelder abgebildet werden konnten. Schwierigkeiten ergaben sich jedoch bei der Untersuchung von erwachsenen Patienten mit bereits vorhandener Linsentrübung. Die Bildqualität war dort eingeschränkt. Daher wird die Retcam aktuell hauptsächlich im Bereich der Untersuchung von pädiatrischen Patienten eingesetzt. Die einfache Handhabung gerade bei sedierten Patienten ist dort von Vorteil (Kiss und Berenberg 2014), (Witmer und Kiss 2012). Bei der Frühgeborenen-Retinopathie (Retinopathie of prematurity – ROP), einer Erkrankung bei der die Reifung der Blutgefäße der Retina von Frühgeborenen gestört ist, konnte durch den Einsatz der Retcam gezeigt werden, dass ein telemedizinisches Screening Programm in klinischer Anwendung eine sichere und effektive Methode zur Detektion der ROP bei Frühgeborenen ist (Lorenz et al. 2009).

In den letzten Jahren hat sich die ophthalmologische Bildgebung besonders durch Fortschritte im technischen Bereich weiter entscheidend entwickelt. Im Bereich der Darstellung der peripheren Netzhaut führte die sogenannte Scanning-Laser-Ophthalmoskopie (SLO) für Neuerungen im klinischen Alltag.

Erstmals wurde die SLO von Webb und Hughes (1981) als bildgebendes Verfahren zur Darstellung des Augenhintergrundes beschrieben. Ein Laserstrahl scannt die Netzhaut, das Licht wird reflektiert, registriert und digital dargestellt.

Seit dem Jahr 2000 nutzt die Firma Optos aus Schottland einen solchen SLO Laser um mit einer einzigen Aufnahme bis zu 200 Grad, d.h. 82 % der Netzhaut darstellen zu können. Die Pupille muss dafür nicht medikamentös in Mydriasis gebracht werden (Atkinson und Mazo).

Die Untersuchung der peripheren Netzhaut rückt nun zunehmend mehr in den Fokus der Wissenschaft, da sich gerade in diesem Bereich Pathologien manifestieren (Witmer und Kiss 2013). Noch ist die Studienlage jedoch limitiert, aber erste Untersuchungen zeigen, dass durch die Ultraweitwinkeltechnologie und den damit verbundenen erweiterten Einblick in die Peripherie der Netzhaut neue Erkenntnisse zum Verständnis von wichtigen Volkskrankheiten wie Diabetes mellitus und der diabetischen Retinopathie gewonnen werden konnten (Lengyel et al. 2015) (Witmer und Kiss 2013).

1.4.1 Prävention, Screening und Telemedizin

Derzeit befinden sich mehr als 2500 UWF Kameras der Firma Optos weltweit in Gebrauch und die Technologie könnte im Bereich des Screenings auf bekannte Netzhautpathologien bei systemischen Erkrankungen weiter dauerhaft in Kliniken etabliert werden und zusätzlich auch bei internistischen Grunderkrankungen mit teilweise unbekannter Assoziation zur okulären Manifestation neue Erkenntnisse liefern (Neubauer et al. 2008a).

Zur Vermeidung des Verlustes der Sehfähigkeit gehört heutzutage beispielsweise bei der Diabetes mellitus Erkrankung die jährliche augenärztliche Vorsorgeuntersuchung bei Patienten ohne oder mit milder diabetischer Retinopathie. Im weiter fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung sind sogar häufigere Untersuchungen empfohlen. Zum Goldstandard der Untersuchungsmethodik zum Screening von Netzhautpathologien gehört die konventionelle Spaltlampenbiomikroskopie in Mydriasis (Fong et al. 2004), (Mackenzie et al. 2007). In vielen westlichen Staaten sind die Screeningraten jedoch sehr gering (Lee et al. 2014). In den Vereinigten Staaten von Amerika beispielsweise werden nur 40 bis 60 % der Patienten mit Diabetes mellitus jährlich von einem

Ophthalmologen untersucht. Hauptursachen dafür sind der erschwerte Zugang zu spezialisierter augenärztlicher Versorgung, der Mangel an Fachkräften und der Umstand, dass eine konventionelle Untersuchung mit erweiterter Pupille sehr zeitintensiv ist und das Führen eines Kraftfahrzeuges an diesem Tag nicht mehr möglich ist (Neubauer et al. 2008b) (Cummings et al. 2001).

Als kostengünstige, effektive und für den Patienten angenehmere Alternative gewinnt die digitale fotographische Darstellung der Retina mittels Ultraweitwinkeltechnologie zunehmend an Bedeutung zum Screening von großen Bevölkerungszahlen (Li et al. 2012), (Kernt et al. 2012).

Serielle Screening Untersuchungen der Netzhaut wie beispielsweise bei Patienten mit Diabetes mellitus zeigen, dass die Optos Weitwinkeltechnologie äquivalente Ergebnisse zur Beurteilung des Stadiums der diabetischen Retinopathie im Vergleich zur ETDRS 7-Feld-Fundusfotographie sowie konventioneller Spaltlampenbiomikroskopie in Mydriasis bietet und zusätzlich die Effektivität des Screenings deutlich steigern könnte (Kernt et al. 2012) (Silva et al. 2012). Gerade im peripheren Bereich der Retina ließen sich durch Optos häufiger netzhauttypische Pathologien der diabetischen Retinopathie darstellen. Dieser Bereich war durch die ETDRS 7-Feld-Fundusfotographie im Vergleich eingeschränkter einsehbar. Auch wurde gezeigt, dass die Bildgebung mittels Optos eine niedrigere Anzahl an nicht verwertbaren Aufnahmen im Gegensatz zur traditionellen Fundusfotographie aufweist (Silva et al. 2014), (Silva et al. 2016b).

Auch im Bereich der Telemedizin wäre der Einsatz von Optos möglich. Telemedizin bedeutet, dass Bildaufnahmen elektronisch ausgetauscht werden können. Durch Optos können Aufnahmen der peripheren Netzhaut von Patienten an unterschiedlichen Standorten aufgenommen und gespeichert werden. Zur weiteren Begutachtung und Auswertung besteht dann die Möglichkeit, die Bilder an spezialisierte Untersucher zur weiteren Evaluation elektronisch zu versenden. Patient und Arzt befinden sich an zwei verschiedenen Orten. Hausärzte können so ohne Weitstellung der Pupille schnelle Bilder der Netzhaut erstellen, größere Patientenzahlen untersuchen und so die Effektivität und Compliance der Patienten zum Screening weiter erhöhen (Witkin und Salz 2015).

Im Bereich der Detektion der diabetischen Retinopathie wurde der Einsatz von Optos bereits in großen telemedizinischen Studien evaluiert und es konnte die Zahl an aufgedeckten Netzhautpathologien verdoppelt werden (Silva et al. 2016b). Aber auch bei der Untersuchung von Patienten mit Diabetes mellitus Erkrankung zur Abklärung von nicht diabetischen Netzhautpathologien im Rahmen einer telemedizinischen Untersuchung wurde Optos eingesetzt und es konnten bei 20% der untersuchten

Personen weitere nicht direkt diabetisch spezifische pathologische Veränderungen für dieses Patientenkollektiv festgestellt werden (Silva et al. 2016a).

1.4.2 Reading Zentren und Grading Protokolle

Bei telemedizinischen Untersuchungen wie beispielweise im Rahmen von nationalen Screening Programmen zur Detektion von diabetischer Retinopathie werden oftmals eine große Anzahl von Patienten untersucht und eine große Menge an Bildmaterial gewonnen. In Großbritannien allein leben rund 2,8 Millionen Menschen mit Diabetes mellitus Erkrankung, von denen 80% durch Screening Programme untersucht werden konnten. Es wird berichtet, dass dabei ca. 11 Millionen Bilder zur Befundung aufgenommen wurden (Tang et al. 2013). Um diese große Anzahl an Bildbefundungen durchführen zu können, wurden spezialisierte Reading Zentren eingerichtet. In London beispielweise existiert das Moorfields Reading Center unter der Leitung von Prof. Dr. Tunde Peto. Speziell geschulte Bildbefunder (Grader) führen dort die Befundungen (Grading) durch. Es soll eine objektive Evaluation der Bilder gewährleistet werden.

Bei den Gradern handelt es sich um nicht-medizinisches Fachpersonal. Die Ausbildung dauert ca. 4-6 Monate und wird von einem „Senior-Grader“ geleitet und muss mit einer Prüfung abgeschlossen werden. Um die nötige praktische Erfahrung zu erlangen, muss ein Grader eine bestimmte Anzahl an Bildbefundungen mehrfach durchgeführt haben und die Ergebnisse werden mit den „Senior-Gradern“ verglichen.

Zur Beurteilung der Bildaufnahmen werden in vielen Studien Grading Protokolle entwickelt. Die Bildbefunder können anhand dieser Protokolle gezielt die Bildbefundungen durchführen und nach den zuvor festgelegten Pathologien analysieren. In Studien zur diabetischen Retinopathie haben die Grader bei Rasmussen et al. 2015 beispielsweise die Bilder nach den Kriterien der Early Treatment Diabetic Retinopathie Study (ETDRS) untersucht. Auch Silva et al. haben in ihrer Studie zur Untersuchung der peripheren Netzhaut durch Optos bei Patienten mit Diabetes mellitus die Pathologien anhand der ETDRS Klassifikation eingeteilt. Neubauer et al. dagegen benutzen in einer ähnlichen Studie die ICDR-Severity Scale zur Einteilung der diabetischen Retinopathie (Wilkinson et al. 2003).

1.5 Konventionelle Spaltlampenbiomikroskopie in Mydriasis vs. Optos

Trotz der steigenden Anzahl an Entwicklungen im Bereich der Ultraweitwinkeltechnologie ist die konventionelle Spaltlampenbiomikroskopie in Mydriasis stets der Goldstandard zur Feststellung von peripheren Netzhautschäden (Mackenzie et al. 2007). Es liegen bisher nur vereinzelt Studien in der Literatur vor, die sich mit dem Vergleich der neuen UWI Bildgebungsmethodik und der konventionellen Spaltlampenbiomikroskopie in Mydriasis beschäftigen.

Purbrick et al. 2014 haben die Interrater-Reliabilität zur Beurteilung der diabetischen Retinopathie bei Patienten mit Diabetes Mellitus unter realitätsnahen Bedingungen des klinischen Alltags untersucht. Dabei wurden Patienten einer Netzhaut-Klinik zufällig ausgewählt und von Ophthalmologen mit unterschiedlicher Untersuchungserfahrung mittels konventioneller Spaltlampenbiomikroskopie in Mydriasis untersucht, sowie von den gleichen Patienten Bildaufnahmen mittels Optos aufgenommen und von zwei weiteren Befundern ausgewertet. Alle Untersucher führten ihre Beurteilungen nach dem Englischen National Screening Committee (NSC) Grading Protokoll durch. Die Interrater-Reliabilität wurde durch die Berechnung von Cohens Kappa ermittelt und es zeigten sich mittelmäßige bis gute Übereinstimmungen zwischen den klinischen Untersuchungen mittels konventioneller Spaltlampenbiomikroskopie und den Befunden der Optos Aufnahmen, sowie sehr gute bis nahezu perfekte Übereinstimmungen zwischen den Befundern von Optos untereinander.

In einer weiteren Studie zur Untersuchung der Einsatzmöglichkeit von Optos im Vergleich zur konventionellen Spaltlampenbiomikroskopie in Mydriasis im Rahmen eines Screenings zur Identifizierung der diabetischen Retinopathie wurden gezielt Patienten mit mindestens drei Jahren bestehender Diabetes mellitus Erkrankung aus der Universitätsaugenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München ausgewählt. Insgesamt führten drei erfahrene Netzhaut Spezialisten unabhängig voneinander die Optos Befundungen durch und als Referenz diente ein weiterer erfahrener Netzhaut Spezialist zur Durchführung der konventionellen Spaltlampenbiomikroskopie in Mydriasis. Alle Untersucher nutzen diesmal zur Klassifizierung der diabetischen Retinopathie, sowie das Vorhandensein von Makulaödemen die ICDR Severity Scale. Die ermittelten Kappa Werte zeigten für die Feststellung der Retinopathie zwischen klinischem Untersucher und den drei Bildbefundern, sowie den Optos Befundern untereinander eine mittelmäßig bis gute Übereinstimmung. Bei der Detektion des Makulaödems zeigten sich zwischen konventioneller Spaltlampenbiomikroskopie in Mydriasis und Optos nur geringe Übereinstimmungen (Neubauer et al. 2008a).

Brown et al. evaluierten 2013 die Effektivität von Optos zur Steigerung der Detektion von Netzhautveränderungen in Kombination mit konventioneller Spaltlampenuntersuchung in Mydriasis. Das Patientenkollektiv bestand dabei zu 1/3 aus Probanden mit anamnestisch vorbestehenden Augenerkrankungen wie Glaukom, Drusen, Nävi oder peripherer Netzhautdegeneration und die restlichen Patienten wurden ohne bekannte Augenvorerkrankung ausgewählt. In dieser Studie führten trainierte und zertifizierte Techniker zuerst Aufnahmen der Patienten mittels Optos durch. Anschließend wurde durch qualifizierte und erfahrene Optometristen unabhängig voneinander bei jedem Patienten eine konventionelle Spaltlampenuntersuchung in Mydriasis durchgeführt, sowie darauffolgend eine bildgebungsassistierende konventionelle Spaltlampenuntersuchung in Mydriasis. Dabei wurden die Optos Bilder zuerst oder in Verbindung mit der Spaltlampenuntersuchung begutachtet mit dem Ziel Optos als unterstützende Diagnostik zu benutzen. Bei Diskrepanzen in der Befundung wurde eine weitere Untersuchung durch einen Netzhaut Spezialisten durchgeführt. Diese diente als Referenz und der Befunder konnte alle drei diagnostischen Möglichkeiten einsetzen. Veränderungen in verschiedenen Bereichen des Augenhintergrundes wurden jeweils als vorhanden bzw. nicht-vorhanden gewertet. Im Bereich des Sehnervenkopfes zeigten sich gute Übereinstimmungen in der Detektion von pathologischen Veränderungen durch die alleinige konventionelle Spaltlampenuntersuchung in Mydriasis, sowie durch die bildgebungsassistierte Spaltlampenuntersuchung. Im Bereich der Makula konnten Drusen mit mittelmäßiger Übereinstimmung registriert werden (Kappa rechtes Auge 0,42, Kappa linkes Auge 0,48), Blutungen mit guter Übereinstimmung (0,66; 0,76), jedoch nur leichte Übereinstimmungen für Nävi der Choroidea (0,30 0,33). Im Bereich der peripheren Netzhaut konnten Drusen mit leichter Übereinstimmung festgestellt werden und bei der Detektion von peripherer Netzhautdegeneration waren sich beide Diagnostiker mittelmäßig einig. Für die Identifizierung von Blutungen in der peripheren Netzhaut ergaben sich Cohens Kappa Werte von 0,32 (rechtes Auge) und 0,34 (linkes Auge) (Brown et al. 2013).

In einer ähnlichen Studie von Silva et al. wurden Patienten mit verschiedenen Krankheitsstadien der diabetischen Retinopathie nach dem ETDRS Schema untersucht. Optos Bilder wurden durch einen Optometristen aufgenommen und befundet, der speziell für die Identifizierung von Pathologien der Diabetes mellitus Erkrankung geschult war. Ein Netzhaut Spezialist wertete die ETDRS Standard Sieben Feld 35 mm Fotographien und die konventionelle Spaltlampenuntersuchung in Mydriasis aus. Bei Diskrepanzen in der Auswertung der Optos Bilder und der ETDRS Fotographien wertete ein weiterer Netzhaut Spezialist die Befunde einzeln erneut aus. Gab es dann weiterhin

Diskrepanzen in der Auswertung, wurden diese Aufnahmen direkt miteinander offen verglichen und die Ursache der Unstimmigkeit ermittelt. Insgesamt konnten bei 190 auswertbaren Bildern zwischen Optos und ETDRS Fotographien eine sehr gute Übereinstimmung in der Befundung festgestellt werden (Kappa 0,85). Auch die Befunde der konventionellen Spaltlampenuntersuchung in Mydriasis zeigten eine gute Übereinstimmung mit einem Kappa Wert von 0,77 durch Optos. In 30 Augen wurden Diskrepanzen zwischen Optos und ETDRS Fotographie in der Befundung des Krankheitsstadiums der diabetischen Retinopathie festgestellt. In den meisten Fällen wurden durch Optos weniger Diagnosen der diabetischen Retinopathie gestellt. Als Ursache wurde eine suboptimale Bildqualität der Ultraweitwinkeltechnologie angegeben (Silva et al. 2012).

Kapitel 2 Methoden und Patienten

2.1 Methoden

2.1.1 Arbeitsprogramm

Es handelt sich um eine prospektive, multizentrische, klinische Kooperationsstudie zwischen der Augenklinik des Universitätsklinikums Gießen und Marburg, Standort Gießen (UKGM) unter der Leitung von Frau Prof. Dr. med. Birgit Lorenz und den Kliniken der Inneren Medizin des UKGM. Die klinische Datenerhebung wurde über den Zeitraum von Juli 2012 bis Dezember 2012 durchgeführt. Die Studie wurde von der Ethikkommission der JLU, FB 11 Medizin mit der Nr. 64/12 vom 23.05.2012 genehmigt. Nach ersten Auswertungen der Daten wurde zunächst in Kooperation mit dem Moorfields Eye Hospital London unter der Leitung von Frau Prof. Dr. Tunde Peto eine erneute Auswertung des Bildmaterials im Moorfields Reading Centre durch einen zusätzlichen Befunder durchgeführt. Im Verlauf wurde eine weitere Kooperation mit der Universitätsaugenklinik Bonn unter der Leitung von Herrn Professor Dr. Frank Holz vereinbart und die Optos Bilder erneut durch das dortige GRADE Reading Center der Universität Bonn befundet. Die Daten wurden pseudonymisiert und auch für diese Auswertungen der Befundungen lag eine Genehmigung der Ethikkommission vor.

Zur Durchführung der Studie wurde von der Firma Optos ein neuentwickeltes Bildgebungsgerät mit Ultraweitwinkel-Imaging-Technologie (UWI) zur Verfügung gestellt. Außerdem wurde für die Spaltlampenmikroskopie eine konventionelle Spaltlampe (Haag Streit Typ 900, Haag Streit AG, Koeniz, Schweiz) und 90-diopter Linse (Volk Optical Inc, Mentor, OH, USA) verwendet. Bildgebende wie auch klinische Diagnostik konnten so direkt aufeinanderfolgend durchgeführt werden.

Zu Beginn der Untersuchungen wurde von einem Arzt in Weiterbildung (Assistenzarzt) von jedem Patienten eine allgemeine und ophthalmologische Anamnese nach einem vorgefertigten Schema erhoben (*Anhang 1*) und in einer elektronischen Datenbank notiert. Direkt danach erfolgte eine Untersuchung des Vorderaugenabschnitts mithilfe der Spaltlampe, um Kontraindikationen für eine medikamentöse Mydriasis auszuschließen. (*Anhang 2*).

Als allgemeine Ausschlusskriterien für die Studie wurden festgelegt:

-Keine gültige Einverständniserklärung des Patienten

-Anamnestische Ausschlusskriterien: keine internistische Grunderkrankung, schlechter Allgemeinzustand

-Kontraindikationen für medikamentöse Mydriasis (Engwinkelsituation, Tropfenunverträglichkeit, schlechter Allgemeinzustand)

Es wurden nur Patienten mit endokrinologischer, kardiologischer oder pneumologischer Grunderkrankung in die Studie eingeschlossen. Außerdem musste eine gültige Einverständniserklärung zur Durchführung der Studie vorliegen.

Das weitere genaue Untersuchungsprogramm ist im *Anhang 3* dargestellt.

Im Anschluss an die erste Datenerhebung und Beurteilung der Patienten wurde der Augenhintergrund in Miosis mit Optos durch einer in der Augenklinik trainierten medizinischen Fachangestellten (study nurse) sowie eines Arztes in Weiterbildung aufgenommen. Von jedem Patienten wurden Aufnahmen vom rechten und vom linken Auge erhoben und die Bilder mit der besten Aufnahmequalität für jedes Auge gespeichert.

Darauffolgend wurden die Pupillen des Patienten mittels Tropicamid (Mydriatikum Stulln®, Pharma Stulln, Germany) medikamentös erweitert. Es folgte die konventionelle Spaltlampenuntersuchung in Mydriasis vom rechten und linken Auge des Patienten jeweils von zwei weiteren unterschiedlichen Fachärzten für Augenheilkunde, die gegenüber den Ergebnissen des anderen Untersuchers und auch der OPTOS-Aufnahmen verblindet waren. Aufgrund des fortlaufenden Betriebes in der Augenklinik waren insgesamt fünf unterschiedliche Fachärzte an den Spaltlampenuntersuchungen beteiligt. Die Ärzte wurden in der späteren Auswertung als „Spaltlampe Arzt 1“ und „Spaltlampe Arzt 2“ klassifiziert.

Die anschließende Bildbefundung der Optos Aufnahmen wurde hingegen immer zunächst von zwei weiteren Fachärzten für Augenheilkunde der Universitätsklinik Gießen unabhängig voneinander und verblindet sowohl bezüglich der Bildbefundung

des zweiten Befunders als auch verblindet gegenüber den Untersuchungsergebnissen mittels konventioneller Spaltlampenmikroskopie durchgeführt. Die Untersucher wurden als „Optos Arzt 3“ und Optos Arzt 4“ klassifiziert.

Zur weiteren Validierung der ersten Ergebnisse der Studie wurden die Optos Bildaufnahmen pseudonymisiert an das Moorfields Eye Hospital in London gesendet und im dortigen Reading Centre durch einen trainierten Grader befundet. Es wurde das gleiche Grading Protokoll verwendet. Zur Befundung wurde dieses ins Englische übersetzt. Keine weiteren Manipulationen wurden vorgenommen und der Datenschutz der Patienten wurde gewahrt. Der Untersucher aus dem Moorfields Eye Hospital wurde als Grader Moorfields (GM) festgelegt.

Auch für die Untersuchung im GRADE Reading Center der Universität Bonn wurde das gleiche Grading Protokoll verwendet. Dies wurde in englischer Sprache verwendet, damit die gleiche Informationsbasis, wie für das Moorfields Reading Center vorlag. Das pseudonymisierte Optos Bildmaterial wurde dort durch insgesamt drei unterschiedliche ärztliche Untersucher befundet und die Ergebnisse unter Einhaltung des Datenschutzes bereitgestellt. Die Befunde der Untersucher des GRADE Reading Center der Universität Bonn wurden als Grader Bonn (GB) klassifiziert.

Bei den Untersuchern handelte es sich um einen Oberarzt, einen Assistenzarzt im 3. Ausbildungsjahr und einen Assistenzarzt im 4. Ausbildungsjahr. Keinem der beteiligten Befunder war die zugrundeliegende allgemeinmedizinische Diagnose des Patienten bekannt.

2.1.2 Auswertungskriterien und Grading

Zu Beginn der Studie wurden genaue Kriterien zur Befundung des Augenhintergrundes der Patienten festgelegt *(Anhang 4).* Sowohl bei der Bildanalyse, als auch bei der konventionellen Spaltlampenuntersuchung wurde immer genau dieses Grading Protokoll verwendet und von den Untersuchern direkt mit „trifft zu“ oder „trifft nicht zu“ für jedes Auge separat dokumentiert. Die Untersucher erhielten keine genaue Anleitung zur Klassifizierung der Kriterien des Grading Protokolls. Es fand kein gezieltes Training statt.

Untersucht wurde nach:

-Linsenpathologien

-Glaskörperpathologien

-Papillenpathologien

-Makulopathien

-Gefäßpathologien

-Retinopathien

-Tumoren

Bei der Auswertung der Daten wurden die Auswertungskriterien in eindeutige, klinisch leicht zu erfassende Kriterien unterteilt und diese dann ausgewertet (*Anhang 4*).

2.1.3 Optos Ultra-Weitwinkel-Imaging Technologie

Für alle Bildaufnahmen wurde die Optomap UWI Netzhaut Kamera Panoramic 200 Tx der Firma Optos (Optos plc, Dunfermline, Scotland, UK) verwendet. Das Gerät kann Netzhautaufnahmen von bis zu 200 Grad (82 % der Retina) mit einer Auflösung von 14 µm anfertigen. Eine Pupillenerweiterung vor Bildaufnahme war nicht notwendig. Selbst durch 2 mm enge Pupillen sind Aufnahmen möglich (Quelle: Broschüre Optomap 200 TX).

Jeder Patient wurde gebeten, seinen Kopf zwischen die einstellbare Kinn- und Stirnstütze zu positionieren und mit dem zu untersuchenden Auge geradeaus in die Linse der Kamera zu schauen. Auf dem Bildschirm neben der Kamera konnte das aufzunehmende Bild kontinuierlich vorab gesehen werden. Als Hinweis für den Untersucher erschienen zwei grüne Ringe auf dem Bildschirm bei korrekter Position. Das Bild konnte mithilfe der angefügten Fernbedienung erstellt werden. Ziel war es, ein bestmögliches Bildmaterial zu erhalten. Verwendet wurden nur klare Aufnahmen mit ausreichender Schärfe und größtmöglicher Retinadarstellung. Bei eingeschränktem Blickwinkel wurde das Oberlid des Patienten unterstützend gehoben.

Bei jedem Patienten wurden jeweils vom rechten und linken Auge Netzhautaufnahmen erstellt und jeweils ein auswertbares Bild für jedes Auge gespeichert. Das Gerät brauchte dazu durchschnittlich 0,25 Sekunden und pro Patient dauerten die Untersuchungen durchschnittlich 3 Minuten. Alle Bilder wurden mit einer Pixelgröße von 3900 x 3072 Pixeln gespeichert und zur anschließenden Befundung mit der Viewingsoftware Optomap Vantage 2, Version 1.0 bereitgestellt. Keine weiteren Veränderungen duften vorgenommen werden.

Das Gerät verwendet Laserstrahlen bestehend aus verschiedenen Wellenlängen und somit auch unterschiedlichen Eindringtiefen. Ein grünes Laserlicht mit 532 nm Wellenlängenfrequenz scannt die neurosensorische Retina bis hin zum retinalen Pigmentepithel (RPE) und ein rotes Laserlicht (635nm Wellenlängenfrequenz) zeigt den

choroidalen Bereich. Alle Aufnahmen können separat betrachtet werden oder auch als kombiniertes Überlagerungsbild von rotem und grünem Laser wie bei der Analyse der Bilder in dieser Studie (Quelle: Broschüre Optomap 200 TX).

2.1.4 Konventionelle Spaltlampenbiomikroskopie in Mydriasis

Die Beurteilung des vorderen Augenabschnitts zu Beginn der Untersuchungen durch den Assistenzarzt sowie die komplette Betrachtung des Augenhintergrundes durch geübte Fachärzte für Augenheilkunde erfolgten mit einer Spaltlampe der Firma Haag-Streit. Die Pupillen der Patienten wurden vor der Funduskopie medikamentös in Mydriasis gebracht. Dazu mussten 30 Minuten Wartezeit bis zum Wirkungseintritt des Medikamentes beachtet werden. Bei abgedunkeltem Raumlicht wurde der Patient dann untersucht und alle Befunde direkt vom Untersucher dokumentiert. Der reine Untersuchungszeitaufwand betrug durchschnittlich 6 Minuten pro Patient.

2.2 Patienten

Ein positives Votum der Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Universität Gießen lag zu Beginn der Studie vor (Nr. 64/12 vom 23.05.2012) und alle Patienten stimmten schriftlich in einer Einwilligungserklärung zu, in der auch der Ablauf der Untersuchungen festgehalten war (*Anhang 5*). Insgesamt wurden 634 Patienten über einen Zeitraum von 6 Monaten untersucht. Davon lagen bei 45 Patienten inkomplette Datensätze vor. Vorwiegend lag das Problem bei diesen Patienten beim vorzeitigen Studienabbruch durch inkomplette Teilnahme an den Untersuchungen. Schließlich wurden zunächst 589 Patienten (92,9%) ausgewertet. Es mussten vollständige Untersuchungsergebnisse der Optos Bildbefundung und konventionellen Spaltlampenbiomikroskopie in Mydriasis vorliegen. Insgesamt waren 437 Patienten in stationärer Behandlung und 149 in ambulanter Behandlung. Bei 3 Patienten wurden diesbezüglich keine Angaben gemacht. Alle stationären Patienten wurden von den internistischen Kliniken des UKGM rekrutiert. 229 davon stammten aus der Klinik für Pneumologie (Med. I) 137 Patienten aus der Klinik für Kardiologie (Med.II), 124 aus der Klinik für Endokrinologie (Med.III), 71 aus dem medizinischen Versorgungszentrum (MVZ) und 28 Patienten konnten nicht genau eingeordnet werden. Untersuchungstermine zur Durchführung der Studie wurden für die Patienten so vereinbart, dass keine Verzögerungen oder Änderungen in der Behandlung der Grunderkrankung auftraten und alle Patienten rechtzeitig wieder zurück auf ihre jeweiligen Behandlungsstationen konnten.

Nach weiterer Befundung der Optos Bildaufnahmen durch das Moorfields Reading Center und das Reading Center Bonn lag ein vollständiger Datensatz von 502 Patienten (79,18%) von allen Untersuchen vor. Die Gründe für die Reduzierung der Daten waren Optos Bilder, die in den Reading Zentren als nicht auswertbar gekennzeichnet wurden aufgrund zu geringer Bildqualität und somit aus der Auswertung entfernt wurden.

2.3 Statistische Auswertung

Die Auswertung der Daten erfolgte mithilfe der Computerprogramme IBM SPSS Statistics 20 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) und Microsoft Excel 2007 (Microsoft Office Enterprise 2007). In Form von Tabellen und Graphiken wurden Ergebnisse deskriptiv dargestellt. Mittels Cohens Kappa Berechnung wurde die Interuntersucher-Reliabilität ermittelt. Erstmals wurde diese Methode von Cohen (1960) angegeben und von Landis und Koch (1977) weiterempfohlen. Es wurden Kreuztabellen erstellt und die verschiedenen Befundungen der Untersucher bei den jeweiligen Patienten gegenübergestellt. *Tabelle 4* zeigt die Interpretation der Kappa Werte nach Altmann (1991).

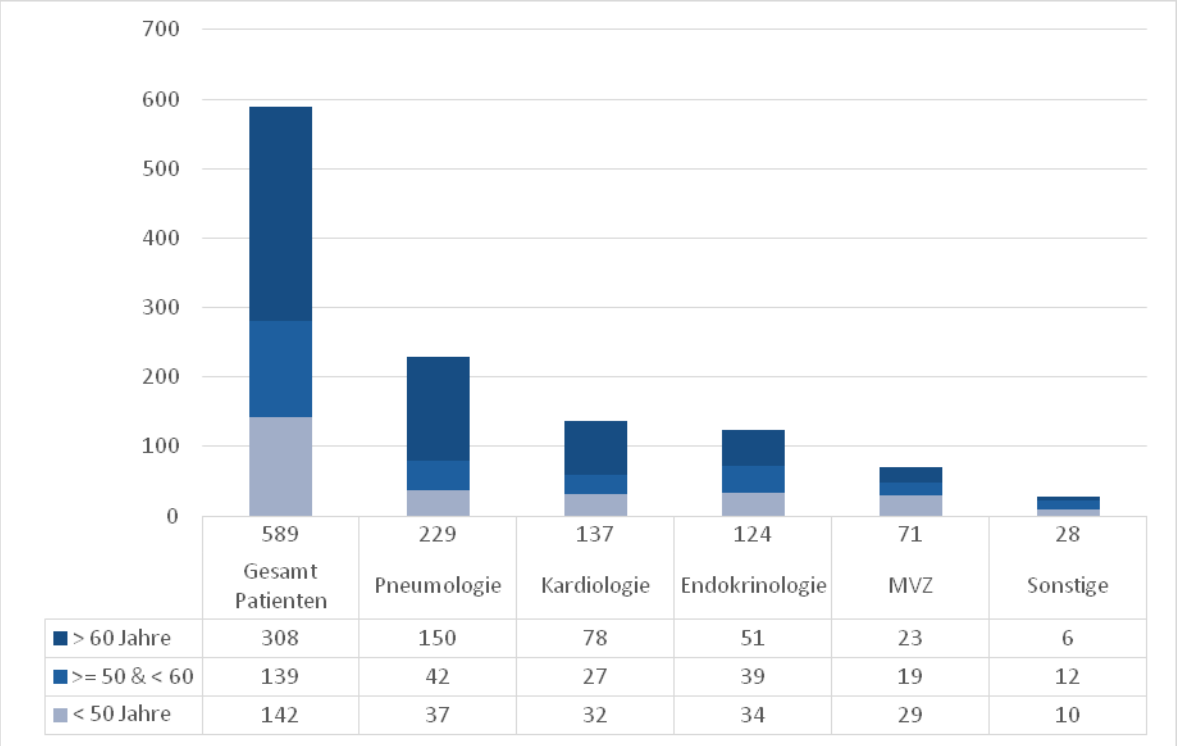
Tabelle 4: Einteilung der Kappa Werte zur Beurteilung der Interuntersucher-Reliabilität (Altman 1991)

Kappa Wert	Übereinstimmung
<0,20	schwach
0,21 - 0,40	leicht
0,41 - 0,60	mittelmäßig
0,61 - 0,80	gut
0,81 - 1,0	sehr gut

Kapitel 3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Von den 589 initial ausgewerteten Patienten, waren 301 weibliche und 288 männliche Patienten verschiedener Altersklassen (*Abbildung 1*). Das durchschnittliche Alter betrug 61 Jahre.



	589 Gesamt Patienten	229 Pneumologie	137 Kardiologie	124 Endokrinologie	71 MVZ	28 Sonstige
> 60 Jahre	308	150	78	51	23	6
>= 50 & < 60	139	42	27	39	19	12
< 50 Jahre	142	37	32	34	29	10

Abbildung 1: Altersverteilung der Patienten

3.2 Deskriptive Auswertung des Gesamtkollektivs

Alle Untersucher haben bei der Befundung der Augen der Patienten das gleiche Grading Protokoll (*Anhang 4*) verwendet. Untersucht wurden beide Augen, ausgewertet wurden die rechten Augen der Patienten. Alle Ergebnisse einer pathologischen Augenveränderung wurden bei der Auswertung in Linsenpathologien, Glaskörperpathologien, Papillenpathologien, Makulapathologien, Gefäßpathologien, Retinopathien und Tumoren gruppiert.

3.2.1 Auswertung durch Untersucher des UKGM Gießen

In *Tabelle 5 werden* die Häufigkeiten der angegebenen pathologischen Veränderungen aller rechten Augen durch die Untersucher aus Gießen dargestellt. Ausgewertet wurden eindeutigen Kriterien, die für die Untersucher klinisch leicht zu erfassen waren.

Tabelle 5: Häufigkeiten der eindeutigen, klinisch leicht zu erfassenden Pathologien aller rechten Augen (n=589)

Anmerkungen: SA1= Spaltlampe Arzt 1; SA2= Spaltlampe Arzt 2; OA3= Optos Arzt 3; OA4= Optos Arzt 4; SA1/SA2= Übereinstimmung bei gleichem Patient SA1 und SA2; OA3/OA4= Übereinstimmung OA3 und OA4; all= Übereinstimmung aller beteiligten Untersucher (gleicher Patient)
Spaltlampe Arzt 1 und 2 haben die konventionelle Spaltlampenbiomikroskopie in Mydriasis durchgeführt. Optos Arzt 3 und 4 führten die Bildbefundung der Optos Aufnahmen durch. Gezeigt wird, wie oft sich diese Untersucher einig untereinander waren und inwieweit sich alle Untersucher bei genau dem gleichen Patienten in der Befundung einig waren.

Pathologien	SA1	SA2	SA1/SA2	OA3	OA4	OA3/OA4	All
Linsenpathologien gesamt	**175**	**159**	**126**	**52**	**0**	**0**	**0**
Linse Cat provecta	85	77	43	40	0	0	0
Linse Cat prämatura	5	2	1	8	0	0	0
Linse Cat matura	1	1	1	3	0	0	0
Linse IOL	84	79	74	1	0	0	0
Glaskörperpathologien gesamt	**6**	**2**	**1**	**2**	**1**	**1**	**1**
Glaskörper Blutung	6	2	1	2	1	1	1
Papillenpathologien gesamt	**119**	**85**	**52**	**231**	**53**	**36**	**13**
Papille abgeblasst	83	49	22	180	27	13	2
Papillenexkavation CD>0,5	65	50	30	181	40	24	9
Papille Neovaskularisation	1	1	0	9	0	0	0
Makulopathien gesamt	**91**	**95**	**52**	**38**	**134**	**25**	**11**
Makula Blutung	10	8	2	7	15	4	0
Makula Ödem	6	9	5	1	3	0	0
Makula Exsudate	5	7	3	3	13	2	1
Makula Drusen	59	63	28	14	101	8	2
Makula Atrophie	8	9	4	6	15	2	1
Makula Fibrose	5	6	3	3	3	1	1
Makula Gliose	11	16	4	9	1	1	0
Gefäßpathologien gesamt	**23**	**30**	**18**	**18**	**11**	**1**	**0**
Gefäß Mikroaneurysmen	17	28	13	8	11	1	0
Gefäß Makroaneurysma	1	0	0	4	0	0	0
Gefäß Neovaskularisation	2	2	1	2	0	0	0
Gefäß IRMA	8	9	3	8	0	0	0
Retinopathien gesamt	**171**	**153**	**90**	**138**	**97**	**67**	**33**
Netzhaut Blutung präretinal	7	6	1	2	0	0	0
Netzhaut Blutung Intra/subretinal	31	33	19	31	43	24	12
Netzhaut Exsudate	2	11	0	10	5	1	0
Netzhaut Ödem	1	1	1	0	0	0	0
Netzhaut Abhebung	3	0	0	16	1	0	0
Netzhaut Cotton-Wool	8	10	5	10	2	2	1
Netzhaut Degeneration	129	113	55	63	58	28	9
Netzhaut Foramina	7	3	0	21	1	0	0
Tumor gesamt	**18**	**24**	**8**	**22**	**7**	**4**	**2**
Tumor pigmentiert	18	23	8	15	7	3	1
Tumor nicht pigmentiert	0	1	0	7	0	0	0

Die Untersucher der konventionellen Spaltlampenbiomikroskopie in Mydriasis haben insgesamt mehr pathologische Veränderungen als die Befunder von Optos dokumentiert. Gerade Pathologien im vorderen Augensegment wurden häufiger detektiert.

Auch im Bereich der Makula und bei der Beurteilung von Gefäßpathologien wurden durch die konventionelle Spaltlampenbiomikroskopie bessere Ergebnisse erzielt. Insbesondere bei der Feststellung von Makuladrusen und Gefäßmikroaneurysmen waren sich die Untersucher mittels Spaltlampe bei mehr Patienten einig als die Befunder von Optos Bildern.

Im Bereich der Netzhaut konnten hingegen durch Optos mehr übereinstimmende Ergebnisse beim Erkennen von intra- und subretinalen Netzhautblutungen erzielt werden als durch die konventionelle Spaltlampenbiomikroskopie in Mydriasis.

Insgesamt lagen jedoch große Diskrepanzen innerhalb der Befunde von Optos Arzt 1 und Optos Arzt 2 vor. Optos Arzt 1 hat im Bereich der Papille deutlich häufiger eine Papillenexkavation angegeben und identifizierte außerdem mehr abgeblasste Papillen. Optos Arzt 2 hat hingegen deutlich mehr Makuladrusen gesehen.

Die Anzahl an pathologischen Augenveränderungen, die durch die konventionelle Spaltlampenbiomikroskopie in Mydriasis und Optos übereinstimmend festgestellt wurden, war in allen Bereichen äußerst gering.

3.2.2 Auswertung durch das Moorfields Reading Centre

Es wurden die rechten Augen von 502 Patienten analysiert und die Ergebnisse zusammen mit den Daten der Untersucher aus Gießen in *Tabelle 6* dargestellt.

Tabelle 6: Häufigkeiten der eindeutigen, klinisch leicht zu erfassenden Pathologien aller rechten Augen mit dem zusätzlichen Grader des Moorfields Reading Centre (GM); n=502

Anmerkungen: SA1= Spaltlampe Arzt 1; SA2= Spaltlampe Arzt 2; OA3= Optos Arzt 3; OA4= Optos Arzt 4; GM= Grader Moorfields; SA1/GM= Übereinstimmung SA1 und GM; SA2/GM= Übereinstimmung SA2 und GM; OA3/GM= Übereinstimmung OA3 und GM; OA4/GM= Übereinstimmung OA4 und GM, SA1/SA2/GM= Übereinstimmung SA1, SA2 und GM; OA3/OA4/GM= Übereinstimmung OA3, OA4 und GM; all= Übereinstimmung alle Untersucher
Spaltlampe Arzt 1 und 2 haben die konventionelle Spaltlampenbiomikroskopie in Mydriasis durchgeführt. Optos Arzt 3 und 4 führten die Bildbefundung der Optos Aufnahmen durch und GM führte die Bildbefundungen im Moorfields Reading Center London durch.

Pathologien	SA 1	SA 2	OA 3	OA 4	GM	SA1 / GM	SA2 / GM	OA3 / GM	OA4 / GM	SA1/ SA2/ GM	OA3/ OA4/ GM	all
Linsenpathologien gesamt	**130**	**117**	**37**	**0**	**284**	**102**	**92**	**32**	**0**	**73**	**0**	**0**
Linse Cat provecta	61	52	31	0	28	11	10	8	0	6	0	0
Linse Cat prämatura	4	2	6	0	254	3	0	2	0	0	0	0
Linse Cat matura	0	1	0	0	26	0	0	1	0	0	0	0
Linse IOL	65	63	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Glaskörperpathologien Gesamt	**6**	**2**	**2**	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
Glaskörper Blutung	6	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Papillenpathologien gesamt	**96**	**66**	**195**	**39**	**78**	**35**	**31**	**42**	**17**	**22**	**12**	**6**
Papille abgeblasst	68	37	151	16	3	2	2	1	1	2	0	0
Papillenexkavation CD>0,5	49	38	153	31	74	27	19	32	16	16	9	5
Papille Neovaskularisation	0	1	8	0	4	0	0	0	0	0	0	0
Makulopathien gesamt	**76**	**81**	**29**	**110**	**144**	**35**	**28**	**20**	**44**	**20**	**13**	**4**
Makula Blutung	7	6	5	11	46	2	3	4	8	0	2	0
Makula Ödem	3	6	0	3	5	0	1	0	2	0	0	0
Makula Exsudate	4	4	2	12	19	3	2	2	4	2	1	1
Makula Drusen	50	53	12	83	97	19	14	9	27	10	6	1
Makula Atrophie	4	5	3	10	1	1	0	0	1	0	0	1
Makula Fibrose	3	4	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
Makula Gliose	11	15	8	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Gefäßpathologien gesamt	**20**	**27**	**17**	**9**	**44**	**12**	**15**	**11**	**5**	**11**	**1**	**0**
Gefäß Mikroaneurysmen	14	25	8	9	40	9	12	7	5	6	1	0
Gefäß Makroaneurysma	1	0	4	0	2	0	0	0	0	0	0	0
Gefäß Neovaskularisation	2	2	2	0	2	1	1	0	0	1	0	0
Gefäß IRMA	8	8	7	0	5	1	2	0	0	1	0	0
Retinopathien gesamt	**148**	**134**	**110**	**72**	**190**	**82**	**82**	**78**	**61**	**55**	**45**	**25**
Netzhaut Blutung präretinal	6	6	1	0	3	0	2	1	0	0	0	0
Netzhaut Blutung Intra/subretinal	24	25	22	31	64	17	20	18	24	12	18	9
Netzhaut Exsudate	2	9	7	5	10	1	2	4	2	0	1	0
Netzhaut Ödem	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Netzhaut Abhebung	2	0	14	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Netzhaut Cotton-Wool	5	7	7	1	14	3	4	4	2	2	1	0
Netzhaut Degeneration	115	101	51	43	131	49	45	34	31	26	17	6
Netzhaut Foramina	7	3	17	0	1	0	0	1	0	0	0	0
Tumor gesamt	**17**	**20**	**21**	**7**	**14**	**5**	**5**	**6**	**2**	**4**	**1**	**1**
Tumor pigmentiert	17	19	15	7	13	5	5	2	2	4	1	1
Tumor nicht pigmentiert	0	1	6	0	1	0	0	0	0	0	0	0

Die Grader des Moorfields Eye Hospital (GM) haben im Vergleich zu den Untersuchern aus Gießen deutlich mehr Linsenpathologien angegeben. Außerdem wurden viel mehr Makuladrusen und besonders Makulablutungen festgestellt. Auch Gefäßmikroaneurysmen und Netzhautblutungen intra/subretinal wurden durch „GM“ im Vergleich zu den anderen Untersuchern bei einer größeren Anzahl an Patienten gefunden.

Es fällt auf, dass sich nur sehr geringe Gesamtübereinstimmungen bei der Detektion von pathologischen Veränderungen durch alle beteiligten Untersucher zeigen, wenn die Daten auf die einzelnen Patienten heruntergebrochen werden.

Im Bereich der Netzhaut, konnten die meistens Übereinstimmungen pro Patient erkannt werden. Dabei wurden die Pathologien „Netzhaut Blutungen Intra/subretinal“ und „Netzhaut Degeneration“ am häufigsten angegeben.

3.2.3 Auswertung durch das Reading Centre der Universität Bonn

Tabelle 7: Häufigkeiten der eindeutigen, klinisch leicht zu erfassenden Pathologien aller rechten Augen mit dem weiteren zusätzlichen Grader des Reading Center der Universität Bonn (GB); n=502.

Anmerkungen: SA1= Spaltlampe Arzt 1; SA2= Spaltlampe Arzt 2; OA3= Optos Arzt 3; OA4= Optos Arzt 4; GM= Grader Moorfields; GB= Grader Bonn; SA1/GB= Übereinstimmung SA1 und GB; SA2/GB= Übereinstimmung SA2 und GB; OA3/GB= Übereinstimmung OA3 und GB; OA4/GB= Übereinstimmung OA4 und GB, GM/GB= Übereinstimmung GM und GB; SA1/SA2/GB= Übereinstimmung SA1, SA2 und GB; OA3/OA4/GB= Übereinstimmung OA3, OA4 und GB; OA3/OA4/GM/GB= Übereinstimmung OA3, OA4, GM und GB; all= Übereinstimmung alle Untersucher
Spaltlampe Arzt 1 und 2 haben die konventionelle Spaltlampenbiomikroskopie in Mydriasis durchgeführt. Optos Arzt 3 und 4 führten die Bildbefundung der Optos Aufnahmen des UKGM durch. GM führte die Bildbefundungen im Moorfields Reading Center London durch und GB führte die Bildbefundung für das Reading Center der Universität Bonn durch.

Pathologien	SA 1	SA 2	OA 3	OA 4	GM	GB	SA 1/ GB	SA2 / GB	OA3 / GB	OA 4/ GB	GM/ GB	SA1/ SA2/ GB	OA3/ OA4/ GB	OA3/ OA4/ GM/G B	all
Linsenpathologien gesamt	**130**	**117**	**37**	**0**	**284**	**5**	**4**	**5**	**3**	**0**	**3**	**4**	**0**	**0**	**0**
Linse Cat provecta	61	52	31	0	28	3	2	3	1	0	2	3	0	0	0
Linse Cat prämatura	4	2	6	0	254	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Linse Cat matura	0	1	0	0	26	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Linse IOL	65	63	0	0	0	2	1	1	0	0	0	1	0	0	0
Glaskörperpathologien Gesamt	**6**	**2**	**2**	**1**	**0**	**1**	**1**	**1**	**1**	**0**	**0**	**1**	**1**	**0**	**0**
Glaskörper Blutung	6	2	2	1	0	1	1	1	1	0	0	1	1	0	0
Papillenpathologien gesamt	**96**	**66**	**195**	**39**	**78**	**470**	**82**	**53**	**180**	**31**	**56**	**29**	**21**	**7**	**3**
Papille abgeblasst	68	37	151	16	3	6	0	3	4	1	0	0	1	0	0
Papillenexkavation CD>0,5	49	38	153	31	74	466	35	25	138	21	49	12	12	3	1
Papille Neovaskularisation	0	1	8	0	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Makulopathien Gesamt	**76**	**81**	**29**	**110**	**144**	**19**	**11**	**9**	**6**	**13**	**13**	**7**	**4**	**4**	**3**
Makula Blutung	7	6	5	11	46	5	2	1	2	3	4	0	1	1	0
Makula Ödem	3	6	0	3	5	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Makula Exsudate	4	4	2	12	19	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Makula Drusen	50	53	12	83	97	11	5	5	3	7	8	4	1	1	1
Makula Atrophie	4	5	3	10	1	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0
Makula Fibrose	3	4	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Makula Gliose	11	15	8	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gefäßpathologien Gesamt	**20**	**27**	**17**	**9**	**44**	**2**	**0**	**0**	**0**	**1**	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**
Gefäß Mikroaneurysmen	14	25	8	9	40	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gefäß Makroaneurysma	1	0	4	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gefäß Neovaskularisation	2	2	2	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gefäß IRMA	8	8	7	0	5	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Retinopathien Gesamt	**148**	**134**	**110**	**72**	**190**	**36**	**23**	**25**	**22**	**20**	**23**	**19**	**16**	**15**	**10**
Netzhaut Blutung präretinal	6	6	1	0	3	6	0	1	1	0	1	0	0	0	0
Netzhaut Blutung Intra/subretinal	24	25	22	31	64	10	6	7	8	9	9	4	8	8	4
Netzhaut Exsudate	2	9	7	5	10	4	0	1	1	1	1	0	1	1	0
Netzhaut Ödem	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Netzhaut Abhebung	2	0	14	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Netzhaut Cotton-Wool	5	7	7	1	14	3	1	3	1	0	1	1	0	0	0
Netzhaut Degeneration	115	101	51	43	131	22	11	13	3	7	10	10	2	2	1
Netzhaut Foramina	7	3	17	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tumor Gesamt	**17**	**20**	**21**	**7**	**14**	**15**	**5**	**4**	**6**	**4**	**1**	**3**	**2**	**0**	**0**
Tumor pigmentiert	17	19	15	7	13	14	5	3	5	4	1	3	1	0	0
Tumor nicht pigmentiert	0	1	6	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Der Befunder des Reading Centre der Universität Bonn (GB) hat auffallend wenig Linsenpathologien detektiert, jedoch im Vergleich zu allen anderen Untersuchern die meisten Papillenpathologien angegeben. Eine Papillenexkavation CD > 0,5 wurde bei 466 von 502 Patienten angegeben.

Pathologien im Bereich der Makula und Retina wurden durch GB insbesondere im Vergleich zu GM deutlich weniger gesehen. GM hat von allen Untersuchern die meisten Makulapathologien und Retinopathien identifiziert. GB hingegen hat die wenigsten Pathologien in diesem Bereich detektiert.

Nur bei 2 Patienten wurden durch den Befunder aus Bonn pathologische Gefäßveränderungen angegeben. GM hat im Vergleich die meisten Gefäßveränderungen identifizieren können (Gefäßmikroaneurysmen). Die Gesamtübereinstimmungen zwischen allen Untersuchern fällt auch durch die Hinzunahme von GB nur sehr gering aus.

3.2.4 Auswertung des Patientenkollektivs nach bekannter Grunderkrankung

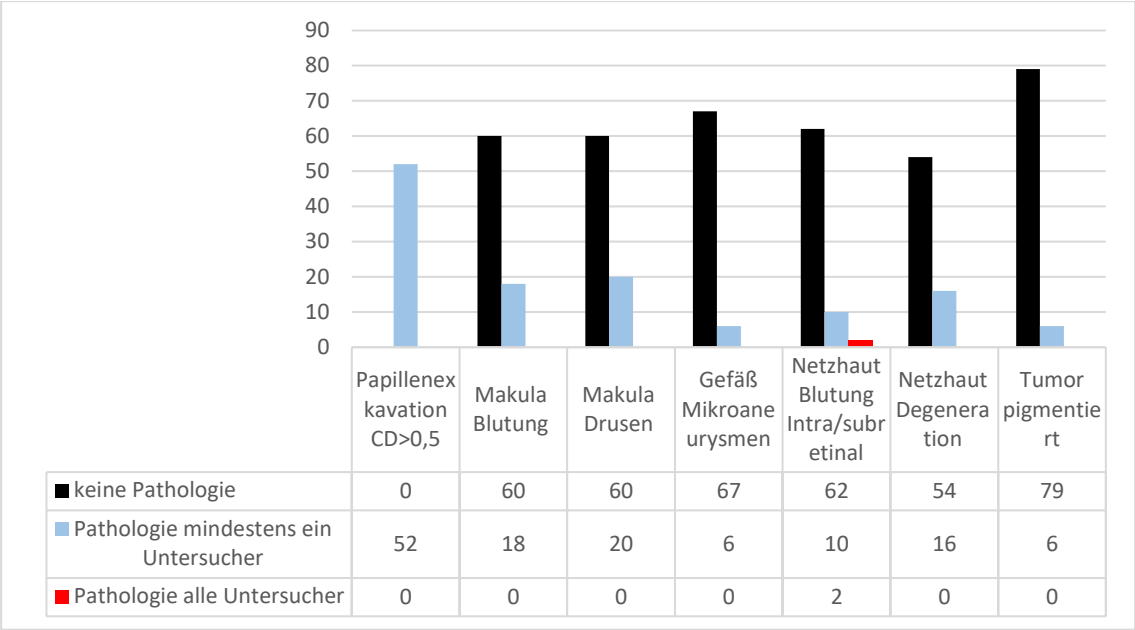
Von 502 ausgewerteten Patienten wurden 167 Patienten (33,26 %) aus der Klinik für Endokrinologie, 125 Patienten (24,9 %) aus der Klinik für Kardiologie und 183 Patienten (36,45 %) aus der Klinik für Pneumologie rekrutiert. 27 Patienten (5,37 %) konnten nicht genau eingeordnet werden. Art der Erkrankung und die Station, auf der die Behandlung des Patienten stattfand, wurde zu Beginn der Studie im Anamnesebogen erfragt. Die Krankheiten wurden nach der Internationalen Klassifikation der Krankheiten eingeteilt (ICD-10-GM Version 2016- Onlinefassung; Anhang 6).

Patienten mit endokrinologischen Erkrankungen:

Bei den 167 Patienten aus der Klinik für Endokrinologie waren die häufigsten Grunderkrankungen:

- Diabetes mellitus, n=88 Patienten
- Gastroenterologische Erkrankungen, n=28 Patienten
- Bestimmte Störungen mit Beteiligung des Immunsystems, n=8 Patienten
- Krankheiten der Schilddrüse, n=9 Patienten

Zur weiteren Auswertung wurden nur die 88 Patienten mit bekanntem Diabetes mellitus berücksichtigt.



	Papillenexkavation CD>0,5	Makula Blutung	Makula Drusen	Gefäß Mikroaneurysmen	Netzhaut Blutung Intra/subretinal	Netzhaut Degeneration	Tumor pigmentiert
keine Pathologie	0	60	60	67	62	54	79
Pathologie mindestens ein Untersucher	52	18	20	6	10	16	6
Pathologie alle Untersucher	0	0	0	0	2	0	0

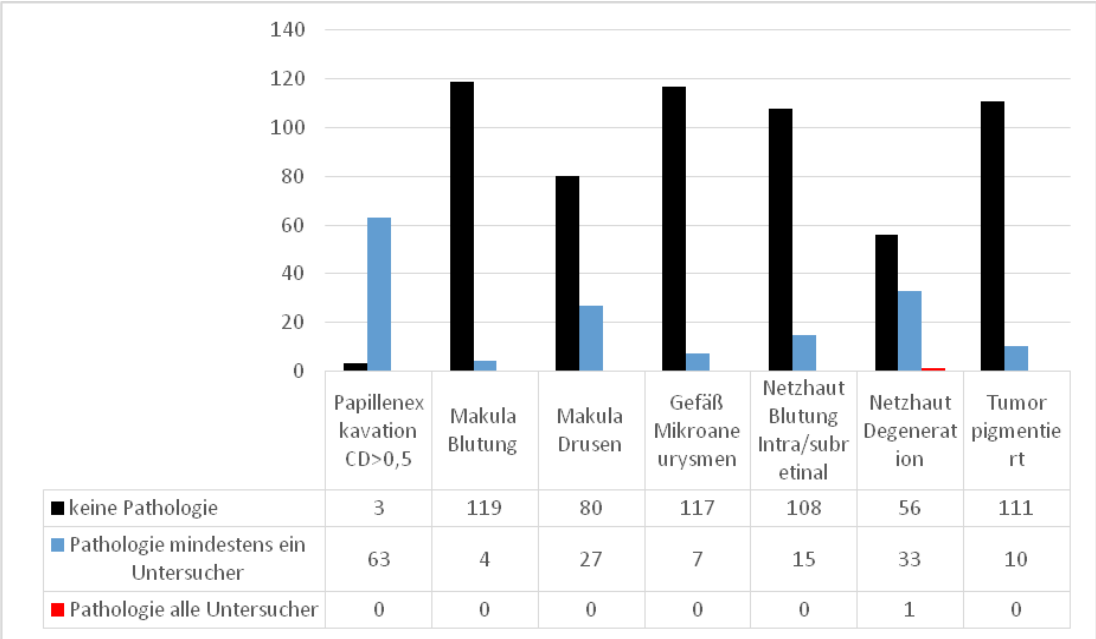
Abbildung 2: Anzahl der häufigsten Pathologien von Patienten mit Diabetes mellitus Erkrankung (rechte Augen; n= 88 Patienten)

Es wird dargestellt wie häufig mindestens ein Untersucher oder alle Untersucher (konventionelle Spaltlampenbiomikroskopie in Mydriasis und Optos) eine Pathologie gesehen haben.

Patienten mit kardiologischen Erkrankungen:

Von den 502 untersuchten Patienten waren 125 Patienten in Behandlung aufgrund einer kardialen Grunderkrankung. Die häufigsten Krankheitsbilder waren:

- Ischämische Herzkrankheiten, n=53 Patienten
- Sonstige Formen der Herzkrankheit, n=24 Patienten
- Hypertonie, n=18 Patienten
- Herzinsuffizienz, n= 7 Patienten



	Papillenexkavation CD>0,5	Makula Blutung	Makula Drusen	Gefäß Mikroaneurysmen	Netzhaut Blutung Intra/subretinal	Netzhaut Degeneration	Tumor pigmentiert
keine Pathologie	3	119	80	117	108	56	111
Pathologie mindestens ein Untersucher	63	4	27	7	15	33	10
Pathologie alle Untersucher	0	0	0	0	0	1	0

Abbildung 3: Anzahl der häufigsten Pathologien kardiologischer Patienten (rechte Augen; n= 125 Patienten).

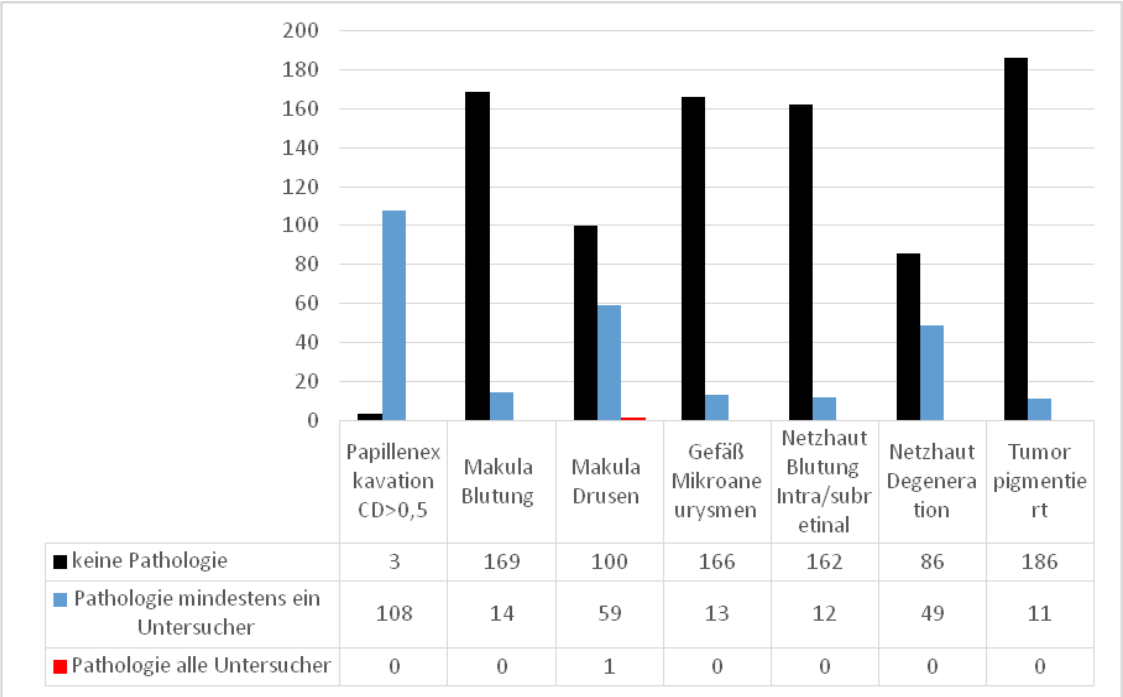
Es wird dargestellt wie häufig mindestens ein Untersucher oder alle Untersucher (konventionelle Spaltlampenbiomikroskopie in Mydriasis und Optos) eine Pathologie gesehen haben.

Patienten mit pneumologischen Erkrankungen:

Insgesamt haben 183 Patienten eine pneumologische Grunderkrankung angegeben. Die häufigsten Krankheitsbilder der Patienten mit pneumologischer Grunderkrankung waren:

- Pulmonale Hypertonie, n=62 Patienten
- Chronische Krankheiten der unteren Atemwege, n=34 Patienten
- Sonstige interstitielle Lungenkrankheiten mit Fibrose, n=18 Patienten
- Z.n. Lungentransplantation, n=12 Patienten
- Pneumonie und Grippe, n=11 Patienten

Die restlichen Patienten litten unter weiteren Erkrankungen wie Störungen mit Beteiligung des Immunsystems, bösartigen Neubildungen, Lungenembolie oder sonstigen unklaren Lungenfunktionsstörungen



	Papillenexkavation CD>0,5	Makula Blutung	Makula Drusen	Gefäß Mikroaneurysmen	Netzhaut Blutung Intra/subretinal	Netzhaut Degeneration	Tumor pigmentiert
keine Pathologie	3	169	100	166	162	86	186
Pathologie mindestens ein Untersucher	108	14	59	13	12	49	11
Pathologie alle Untersucher	0	0	1	0	0	0	0

Abbildung 4: Anzahl der häufigsten Pathologien pneumologischer Patienten (rechte Augen; n= 183 Patienten).

Es wird dargestellt wie häufig mindestens ein Untersucher oder alle Untersucher (konventionelle Spaltlampenbiomikroskopie in Mydriasis und Optos) eine Pathologie gesehen haben.

3.3 Interuntersucher-Reliabilität

3.3.1 Auswertung der Interuntersucher- Übereinstimmung bei den Untersuchern des UKGM Gießen

Die nachfolgende Tabelle zeigt die errechneten Kappa Werte zur Darstellung der Interuntersucher-Reliabilität bei 589 Augen von 589 Patienten. Es wurden die Befunder von Optos und die Untersucher der konventionellen Spaltlampenbiomikroskopie in Mydriasis analysiert.

Tabelle 8: Kappa Werte zur Beurteilung der Interuntersucher-Reliabilität (n=589 Patienten, rechte Augen)

Ausgewertet wurden die Ergebnisse aller vier Untersucher des UKGM Gießen.
Anmerkung: SA1= Spaltlampe Arzt 1; SA2= Spaltlampe Arzt 2; OA3= Optos Arzt 3; OA4= Optos Arzt 4; SA1-SA2= Kappa SA1 und SA2; OA3-OA4= Kappa OA3 und OA4; SA1-OA3= Kappa SA1 und OA3; SA2-OA3= Kappa SA2 und OA3; SA1-OA4= Kappa SA1 und OA4; SA2-OA4= Kappa SA2 und OA4; RA= rechtes Auge;

Untersucher	SA1-SA2	OA3-OA4	SA1-OA3	SA2-OA3	SA1-OA4	SA2-OA4
Pathologien	RA	RA	RA	RA	RA	RA
Linse	0,656	-----	0,100	0,133	-----	-----
Glaskörper	0,296	0,599	0,296	0,665	0,330	0,599
Papille	0,411	0,127	0,175	0,103	0,179	0,221
Makula	0,476	0,214	0,244	0,184	0,169	0,146
Gefäße	0,658	0,075	0,278	0,364	0,116	0,279
Retina	0,388	0,467	0,254	0,285	0,255	0,349
Tumor	0,364	0,277	0,236	0,241	0,321	0,197

Nach der Einteilung der Kappa Werte aus *Tabelle 4* nach Altmann zeigen sich zwischen den Befundern von Optos teilweise ungenügende Übereinstimmungen. Bei den Gefäßpathologien wurde nur ein Kappa Wert von 0,075 erreicht und auch beim Erkennen von Pathologien der Papille errechnete sich ein Kappa Wert von 0,127. Dies zeigt eine schwache Übereinstimmung zwischen den Befundern. Bei Netzhautpathologien (Kappa 0,467) und pathologischen Glaskörperveränderungen fanden sich mittelmäßige Übereinstimmungen.

Bei den Untersuchern der konventionellen Spaltlampenbiomikroskopie in Mydriasis zeigen sich gute Übereinstimmungen in der Feststellung von Pathologien der Linse und Veränderungen der Gefäße. Bei den Befunden an der Papille und der Makula wurden

durch die unterschiedlichen Fachärzte mittelmäßige Ergebnisse erreich. Nur leichte Übereinstimmungen fanden sich beim Erkennen von Tumoren und Pathologien der Netzhaut und des Glaskörpers.

3.3.2 Interuntersucher-Übereinstimmung zwischen Befunder Moorfields Reading Center und den diversen Befundern des UKGM

Die Ergebnisse der Befunder aus Moorfields wurden mit den Ergebnissen der Befunder aus Gießen vergleichend analysiert.

Tabelle 9: Kappa Werte zur Beurteilung der Interuntersucher-Reliabilität (n=502 Patienten, rechte Augen).

Ausgewertet wurden die Ergebnisse aller vier Untersucher des UKGM Gießen und der Reader aus dem Moorfields Reading Center. Anmerkung: SA1= Spaltlampe Arzt 1; SA2= Spaltlampe Arzt 2; OA3= Optos Arzt 3; OA4= Optos Arzt 4; GM= Grader Morfields; SA1-GM= Kappa SA1 und GM; SA2-GM= Kappa SA2 und GM; OA3-GM= Kappa OA3 und GM; OA4-GM= Kappa OA4 und GM; RA= rechtes Auge

Untersucher	SA1-GM	SA2-GM	OA3-GM	OA4-GM
Pathologien	RA	RA	RA	RA
Linse	0,213	0,192	0,079	-----
Glaskörper	-----	-----	-----	-----
Papille	0,279	0,336	0,110	0,209
Makula	0,150	0,053	0,149	0,130
Gefäße	0,339	0,381	0,328	0,164
Retina	0,230	0,281	0,336	0,325
Tumor	0,301	0,270	0,320	0,175

Zwischen dem Grader Moorfields und den Untersuchern der konventionellen Spaltlampenuntersuchung in Mydriasis sowie den beiden Optos Befundern aus Gießen zeigen sich für alle genannten Bereiche nur schwache bis leichte Übereinstimmungen.

3.3.3 Interuntersucher-Übereinstimmung zwischen Befundern Reading Center Bonn, Moorfields Reading Center, den beiden Facharztteams Spaltlampe und den beiden Oberärzten OPTOS Bildbefundung des UKGM

Die Ergebnisse von GB wurden mit denen von GM und denen der Untersucher aus Gießen vergleichend analysiert.

Tabelle 10: Kappa Werte zur Beurteilung der Interuntersucher-Reliabilität (n=502 Patienten, rechte Augen)

Ausgewertet wurden die Ergebnisse aller vier Untersucher des UKGM Gießen, des Untersuchers aus dem Moorfields Reading Center und dem Untersucher des Reading Center der Universität Bonn.
Anmerkung: SA1= Spaltlampe Arzt 1; SA2= Spaltlampe Arzt 2; OA3= Optos Arzt 3; OA4= Optos Arzt 4; GM= Grader Moorfields; GB= Grader Bonn; SA1-GB= Kappa SA1 und GB; SA2-GB= Kappa SA2 und GB; OA3-GB= Kappa OA3 und GB; OA4-GB= Kappa OA4 und GB; GM-GB= Kappa GM und GB; RA= rechtes Auge

Untersucher	SA1-GB	SA2-GB	OA3-GB	OA4-GB	GM-GB
Pathologien	RA	RA	RA	RA	RA
Linse	0,030	0,051	0,084	-----	0,002
Glaskörper	0,283	0,666	0,666	1,0	-----
Papille	0,041	0,043	0,017	0,025	0,085
Makula	0,182	0,126	0,214	0,146	0,099
Gefäße	0,007	0,007	0,007	0,176	0,036
Retina	0,152	0,204	0,217	0,304	0,094
Tumor	0,290	0,201	0,309	0,351	0,041

Es zeigt sich bei der Beurteilung der Interuntersucher Reliabilität zwischen GB und den weiteren Untersuchern der Studie nur eine schwache bis leichte Übereinstimmung.

3.4 Konsiliarische augenärztliche Untersuchung

Bei der Anamneseerhebung und Beurteilung der Vorderkammer durch den Assistenzarzt sowie bei der konventionellen Spaltlampenbiomikroskopie in Mydriasis durch die Fachärzte SA1 und SA2 wurde bei auffälligen Befunden eine weitere augenärztliche Untersuchung empfohlen. Dies war jedoch für die Optos Befunder nicht vorgesehen, da die Bildbefundung nicht unmittelbar am Untersuchungstag stattfand.

Insgesamt wurden bei 502 Patienten 62 Konsile zur weiteren Diagnostik durch OCT und Fluoreszenzangiographie zur Abklärung von Makulapathologien veranlasst. *Tabelle 11* zeigt, wie häufig bei diesen 62 Patienten pathologische Veränderungen gefunden worden waren, obwohl bei keinem der. Patienten eine Augenerkrankung vorbekannt gewesen war.

Tabelle 11: Darstellung Häufigkeiten der Befunde pathologischer Veränderungen durch die verschiedenen Untersucher. n= 62 Patienten zur weiteren Abklärung durch OCT und Fluoreszenzangiographie

Anmerkung: SA1= Spaltlampe Arzt 1; SA2= Spaltlampe Arzt 2; OA3= Optos Arzt 3; OA4= Optos Arzt 4; GM= Grader Moorfields; GM= Grader Bonn

	SA1	SA2	Einig SA1 und SA2	OA3	OA4	GM	GB	Einig alle Optos	Einig alle 6 Untersucher
Linse	18	16	12	2	0	35	1	0	0
Glaskörper	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Papille	8	8	3	20	8	7	61	3	1
Makula	16	16	12	7	20	30	8	1	0
Gefäße	7	10	7	6	3	12	2	0	0
Netzhaut	24	27	18	21	18	31	9	6	5
Tumor	6	3	2	1	2	3	3	0	0

Im Bereich der Makula wurden durch die Optos Befunder aus Gießen unterschiedlich viele pathologische Veränderungen angegeben. Optos Arzt 4 und GM haben die meisten Pathologien angegeben. Optos Arzt 3 und GB haben wenig Makulopathien identifiziert. Die Untersucher der konventionellen Spaltlampenbiomikroskopie in Mydriasis haben jeweils bei 16 von 62 Patienten Pathologien im Bereich der Makula angegeben. Nur bei 12 von 62 Patienten waren sie sich jedoch einig in der Befundung. GB hat bei fast allen Patienten Pathologien im Bereich der Papille angegeben. Allgemein wurden wenig übereinstimmende Befundungen durch alle Optos Befunder und auch durch alle beteiligten Untersucher zusammen festgestellt.

Kapitel 4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit hat sich mit dem Einsatz von Optos im Vergleich zur konventionellen Spaltlampenbiomikroskopie in Mydriasis in der klinischen Routine bei Patienten mit internistischen Vorerkrankungen beschäftigt. Die augenärztliche Untersuchung dieses großen Patientenkollektivs mit verschiedenen Vorerkrankungen mit dem Ziel der Früherkennung von pathologischen Augenveränderungen durch die neuartige Bildgebung wurde in dieser Art in der Literatur noch nicht beschrieben.

4.1 Diskrepanz der Ergebnisse

4.1.1 Untersucher UKGM Gießen

Bei der Betrachtung der Inter-Untersucher Variabilität in unserer Studie zeigten sich initial bei der Befundung von 589 Patienten durch die unterschiedlichen Untersucher aus Gießen große Diskrepanzen untereinander. Zwischen Optos und konventioneller Spaltlampenbiomikroskopie in Mydriasis wurden bei nahezu allen Untersuchungen nur schwache bis leichte Übereinstimmungen festgestellt. Auch bei der Betrachtung der Befundungen der Untersucher von Optos untereinander (Optos Arzt 3 und Optos Arzt 4) zeigten sich insgesamt diskrepante Ergebnisse.

Die Abbildungen 5-11 zeigen die quantitativen Daten für die einzelnen Pathologien pro Untersucher sowie die Übereinstimmungen zwischen den Untersuchern.

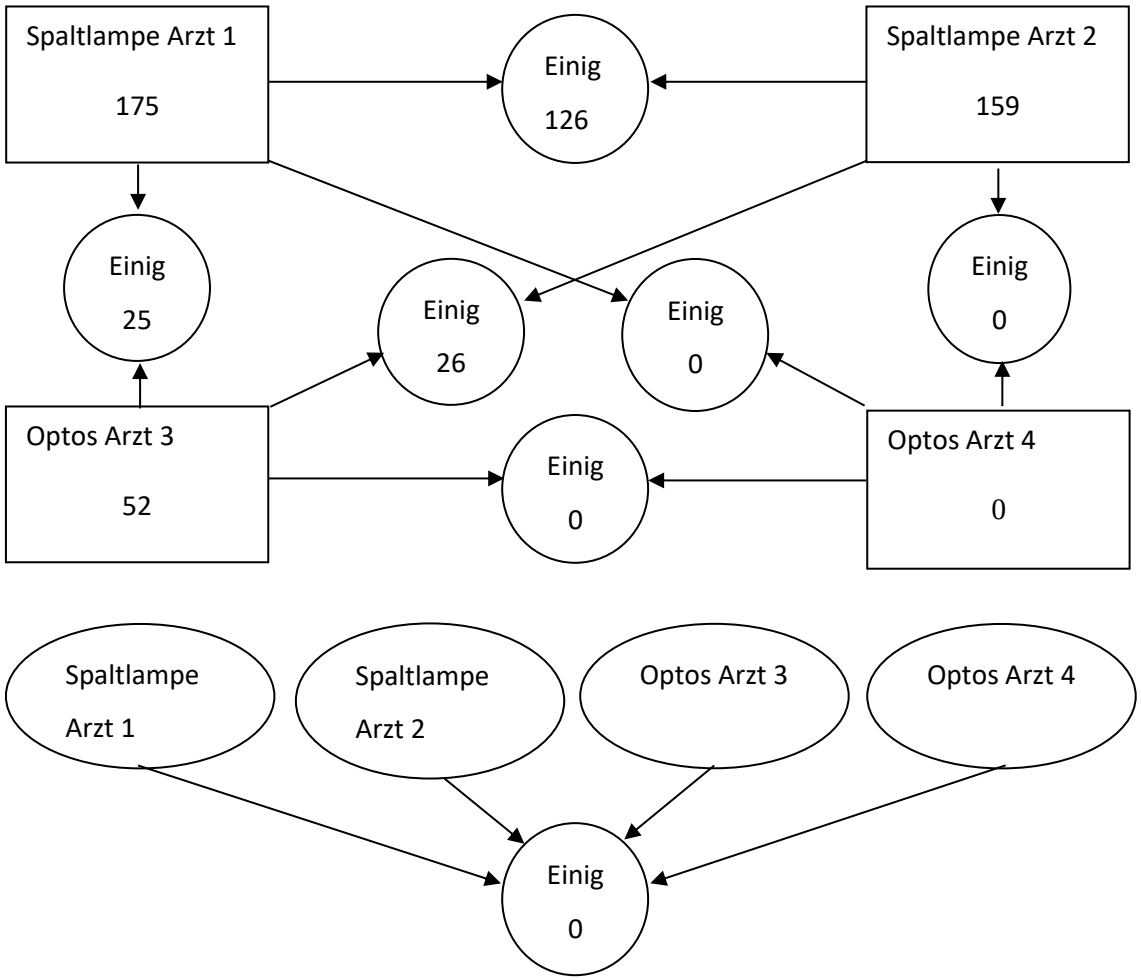


Abbildung 5: Auswertung Pathologien der Linse durch alle Untersucher

Häufigkeiten der Befundungen von pathologischen Linsenveränderungen aller rechten Augen der 589 Patienten durch die Befunder der Bilder der Optos Kamera und der konventionellen Spaltlampenbiomikroskopie in Mydriasis. Unter Linsenpathologien wurden Cataracta provecta, praematura und matura sowie das Vorliegen einer postoperativen Intraokularlinse (Linse IOL) zusammengefasst. Die größte Übereinstimmung fand sich erwartungsgemäß zwischen den Spaltlampenärzten. Allerdings waren sich die beiden Spaltlampenärzte bei insgesamt 208 Patienten nur bei 126 = 60% einig.

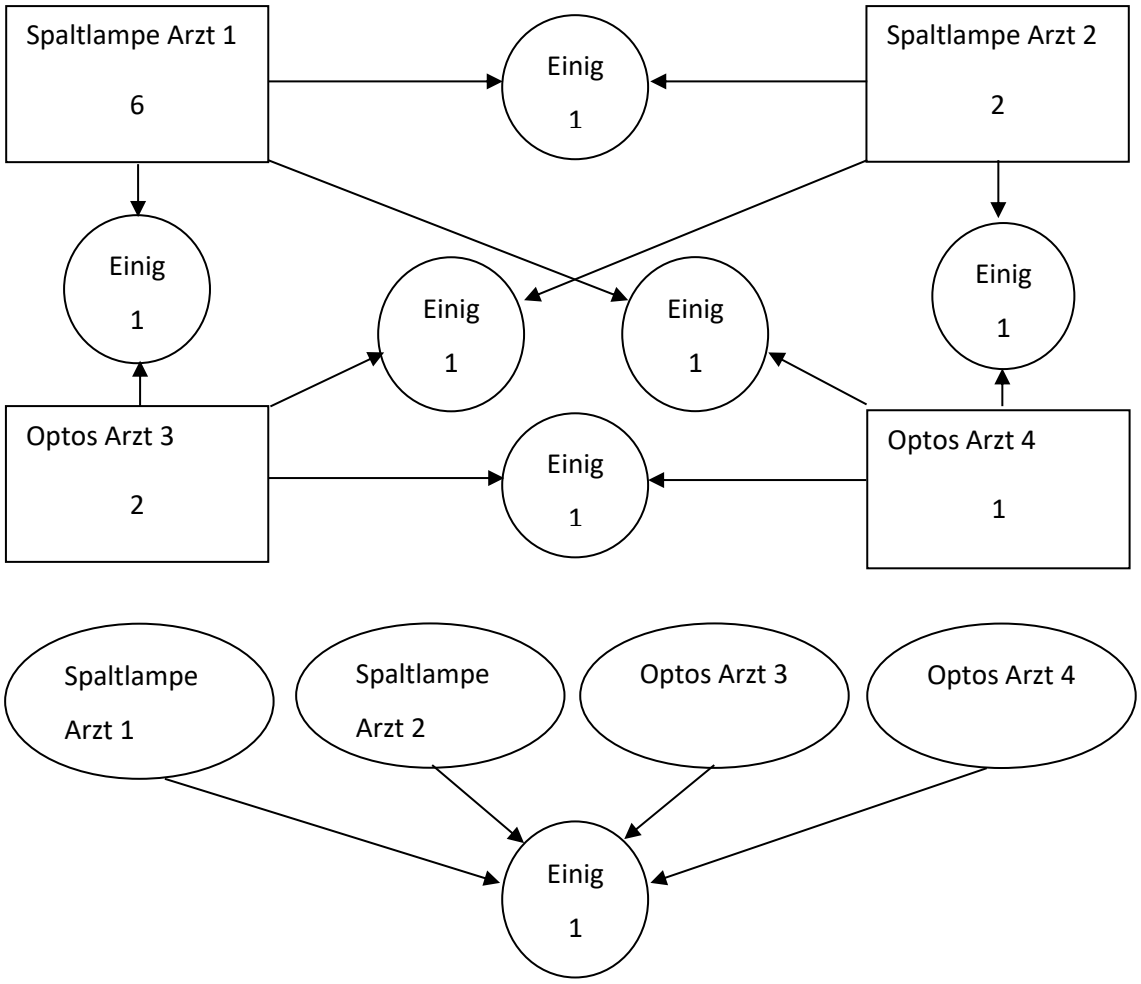


Abbildung 6: Auswertung Pathologien des Glaskörpers durch alle Untersucher

Häufigkeiten der Befundungen von pathologischen Glaskörperveränderungen aller rechten Augen der 589 Patienten durch die Befunder der Bilder der Optos Kamera und der konventionellen Spaltlampenbiomikroskopie in Mydriasis. Unter Glaskörperpathologien wurden Glaskörperblutungen klassifiziert. Glaskörperblutungen waren in dem Patientenkollektiv insgesamt sehr selten.

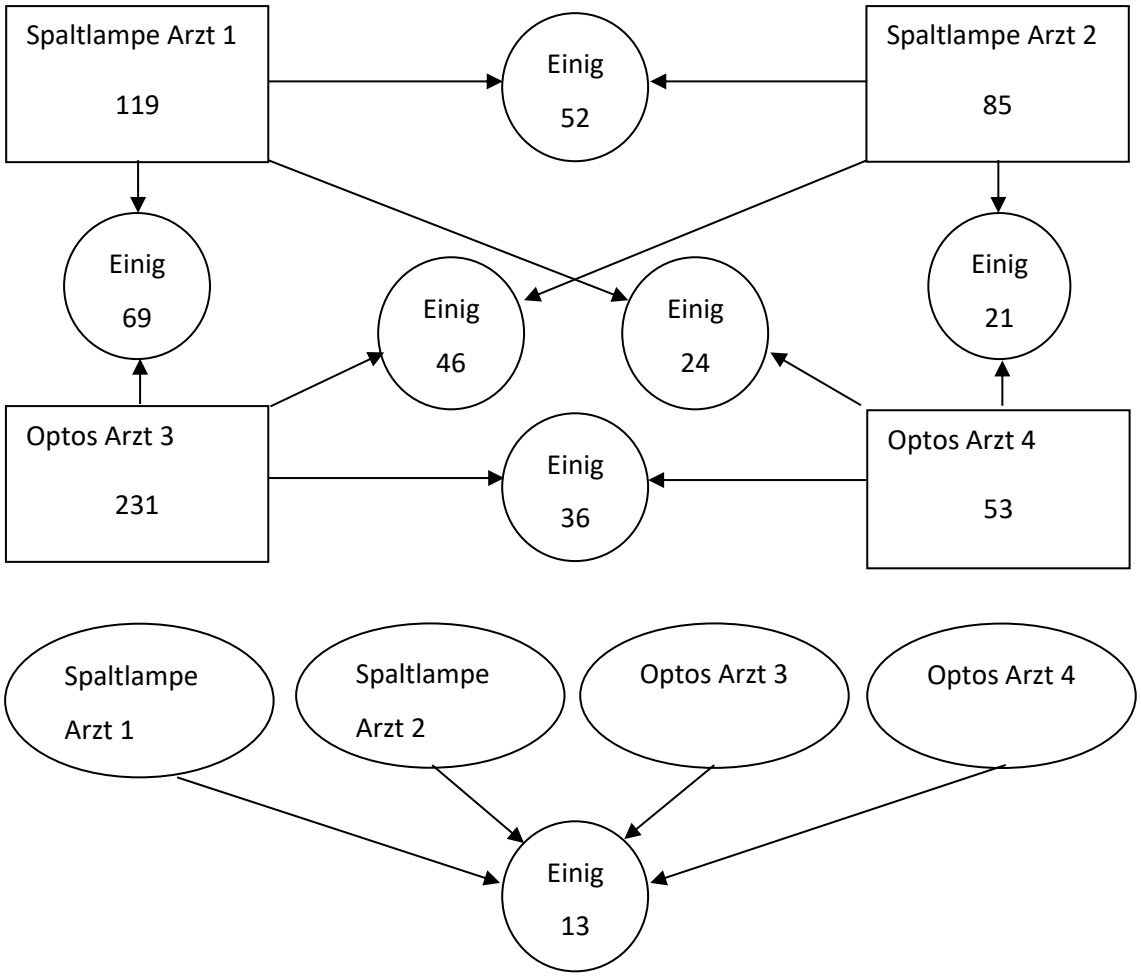


Abbildung 7: Auswertung Pathologien der Papille durch alle Untersucher

Häufigkeiten der Befundungen von pathologischen Papillenveränderungen aller rechten Augen der 589 Patienten durch die Befunder der Bilder der Optos Kamera und der konventionellen Spaltlampenbiomikroskopie in Mydriasis. Unter Papillenpathologien wurden eine abgeblasste Papille, eine Papillenexkavation (Aushöhlung des Sehnervenkopfes) mit Cup-Disc Ratio > 0,5 und Neovaskularisationen der Papille zusammengefasst. Extrem unterschiedlich sind die Befunde der beiden Optos Ärzte, aber auch bei den Spaltlampenärzten ist die Übereinstimmung bei 52 Augen von insgesamt 152 Augen mit Pathologien unbefriedigend. Nur bei 34% der Augen waren sich die Spaltlampenärzte einig. Nur bei 13 der 589 Augen waren sich alle Untersucher einig, dass eine Papillenpathologie vorlag.

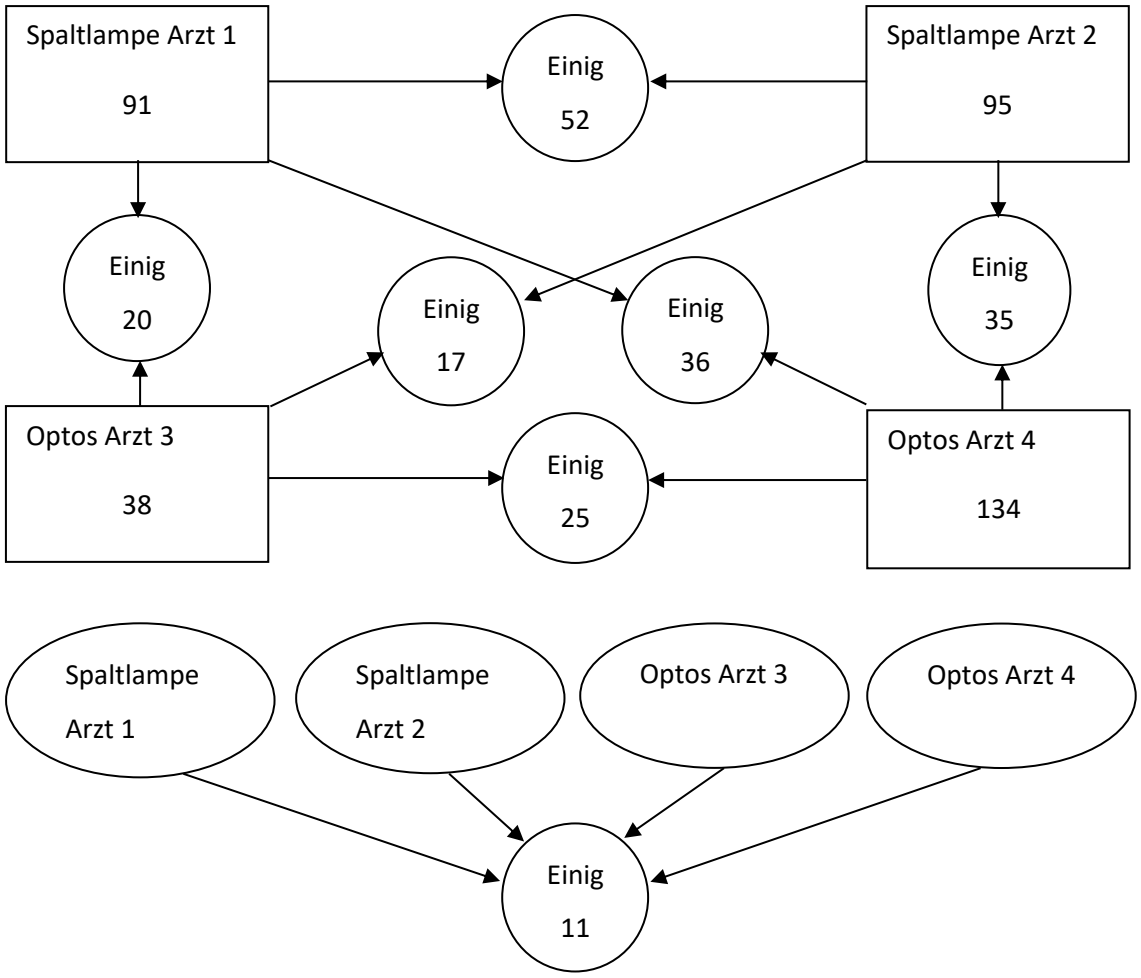


Abbildung 8: Auswertung Pathologien der Makula durch alle Untersucher

Häufigkeiten der Befundungen von pathologischen Makulaveränderungen aller rechten Augen der 589 Patienten durch die Befunder der Bilder der Optos Kamera und der konventionellen Spaltlampenbiomikroskopie in Mydriasis. Unter Makulapathologien wurden Blutungen, Ödem, Exsudate und Drusen der Makula, sowie das Vorliegen von Makula-Atrophie, -Fibrose und Gliose zusammengefasst. Die größte Übereinstimmung fand sich zwischen den Spaltlampenärzten, allerdings auch nur in 56% bei ca. gleich viel als pathologisch befundeten Augen. Zwischen Optos Arzt 3 und 4 bestand die größte Diskrepanz. Optos Arzt 4 sah Pathologien bei genauso vielen Augen (134), wie beide Spaltlampenärzte zusammen, allerdings bei weitgehend anderen Augen als die beiden Spaltlampenuntersucher. Einig waren sich alle 4 Untersucher nur bei 11 Augen.

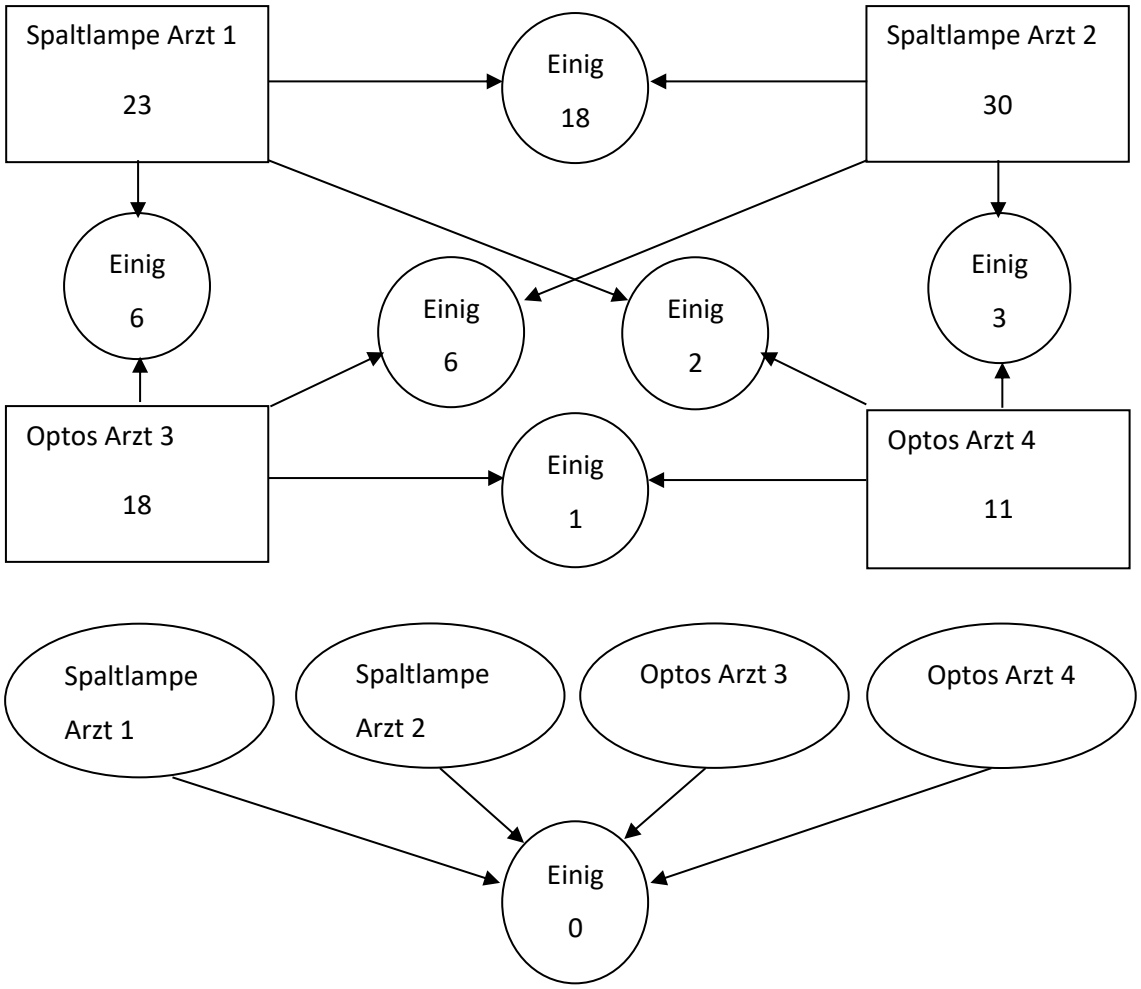


Abbildung 9: Auswertung Pathologien der Gefäße durch alle Untersucher

Häufigkeiten der Befundungen von pathologischen Gefäßveränderungen aller rechten Augen der 589 Patienten durch die Befunder der Bilder der Optos Kamera und der konventionellen Spaltlampenbiomikroskopie in Mydriasis. Unter Gefäßpathologien wurden Mikroaneurysmen, Makroaneurysmen, Neovaskularisation und intraretinale mikrovaskuläre Anomalien (IRMA) zusammengefasst. Die größte Übereinstimmung fand sich bei den beiden Spaltlampenuntersuchern, nämlich bei 18 Augen = 51% von 35 Augen, aber eben auch nur bei der Hälfte der Augen mit pathologischen Befunden. Die geringste Übereinstimmung fand sich zwischen den beiden Optos-Ärzten.

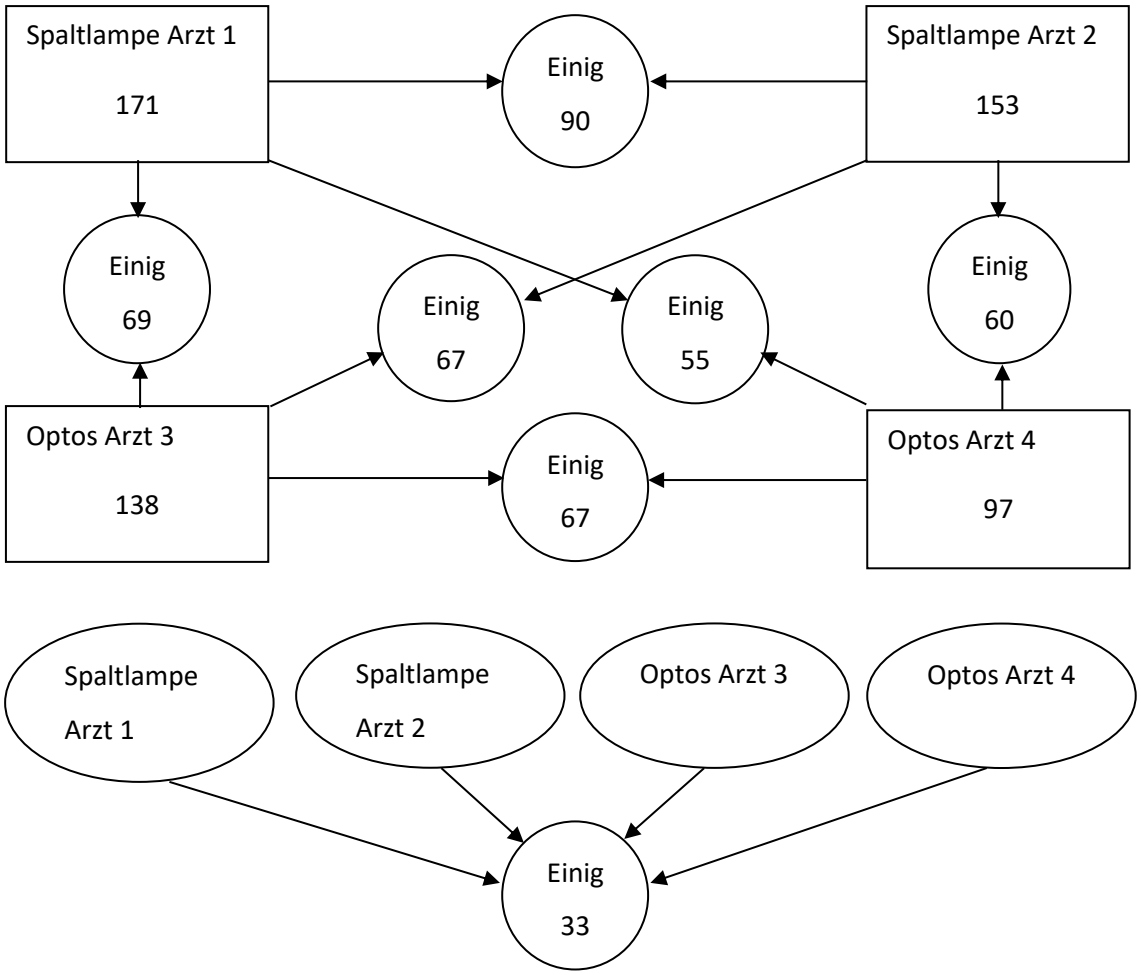


Abbildung 10: Auswertung Pathologien der Netzhaut durch alle Untersucher

Häufigkeiten der Befundungen von pathologischen Netzhautveränderungen aller rechten Augen der 589 Patienten durch die Befunder der Bilder der Optos Kamera und der konventionellen Spaltlampenbiomikroskopie in Mydriasis. Unter Retinopathien wurden Netzhaut Blutungen präretinal, intra/subretinal, Netzhaut Exsudate, Ödeme, Abhebungen, Cotton-Wool Spots, Degeneration und Netzhaut Foramina zusammengefasst. Bei relativ vielen Augen wurde eine Pathologie der Netzhaut gesehen. Hier fanden sich bei immerhin 33 der 589 Augen eine Übereinstimmung zwischen allen 4 Untersuchern. Die beiden Spaltlampenuntersucher sahen Pathologien bei insgesamt 234 der 589 Augen, eine Übereinstimmung zwischen den Untersuchern fand sich bei 90 Augen = 38%.

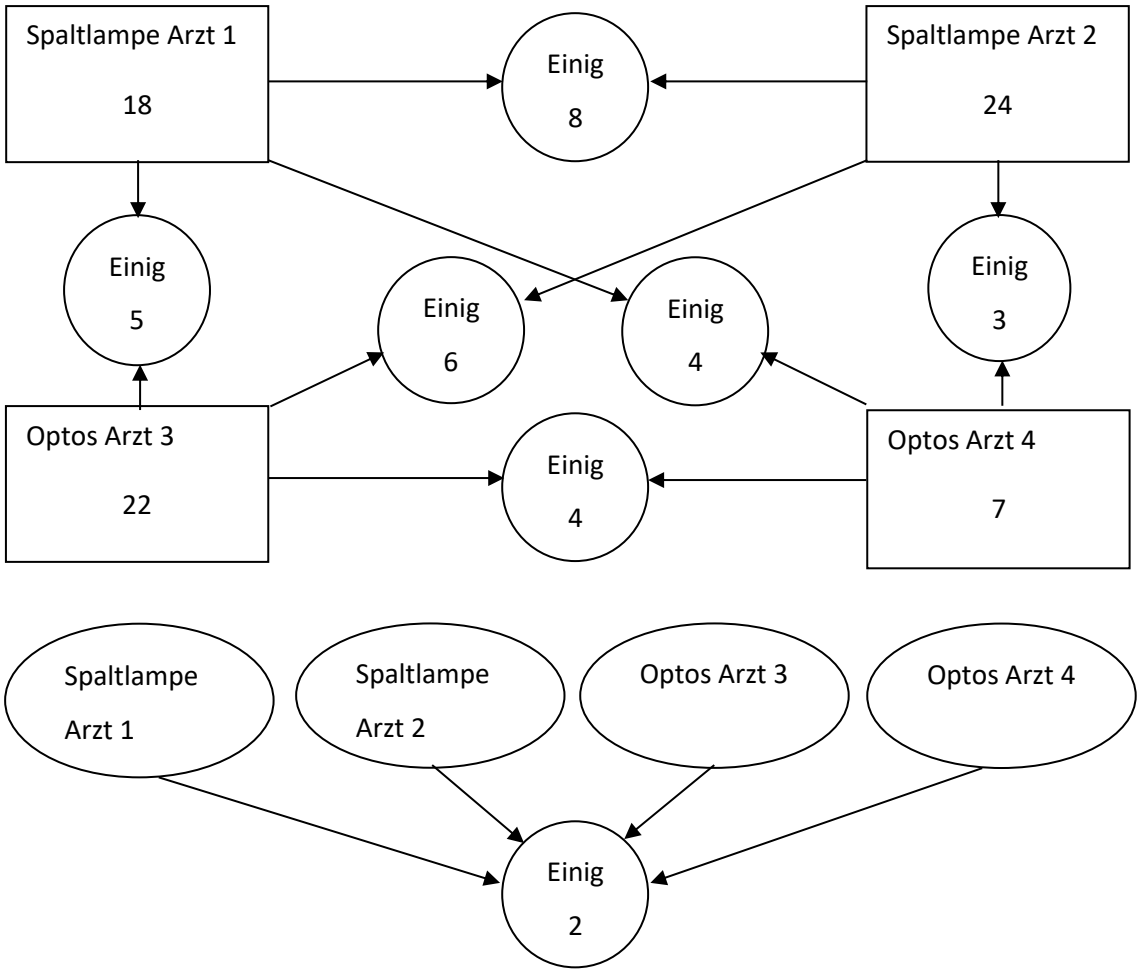


Abbildung 11: Auswertung Pathologien der Tumore durch alle Untersucher

Häufigkeiten der Befundungen von Tumoren bei allen rechten Augen der 589 Patienten durch die Befunder der Bilder der Optos Kamera und der konventionellen Spaltlampenbiomikroskopie in Mydriasis. Tumore wurden in pigmentiert und nicht pigmentiert zusammengefasst. Die Übereinstimmung war bei allen Untersuchern gering. So fand sich eine Übereinstimmung nur bei 8 von insgesamt 36 Augen, die die beiden Spaltlampensucher als pathologisch befundeten.

In vergleichsweise ähnlichen Studien zur Beurteilung der diabetischen Retinopathie konnten mittelmäßige bis gute Übereinstimmungen zwischen den klinischen Untersuchungen der konventionellen Spaltlampenbiomikroskopie in Mydriasis und den Befunden von Optos, sowie sehr gute bis nahezu perfekte Übereinstimmungen zwischen den Befundern der Optos Aufnahmen untereinander aufgezeigt werden. Aufgrund dieser Ergebnisse beschreiben die Autoren die Optos Bildgebung als hilfreiches Instrument zur Detektion von Netzhautveränderungen bei diabetischer Retinopathie und sehen sogar den alleinigen Einsatz in „Virtuellen“ Kliniken als möglich (Purbrick et al. 2014).

Auch Neubauer et al. konnten im Rahmen ihrer Studie mittelmäßig bis gute Übereinstimmungen zwischen Optos und konventioneller Spaltlampenbiomikroskopie in Mydriasis zur Beurteilung der diabetischen Retinopathie bei Patienten mit Diabetes mellitus Erkrankung auswerten (Kappa 0,68, 0,68, 0,51). Untereinander zeigen die Optos Befunder mittelmäßige bis gute Kappa Werte (0,49; 0,66 und 0,72). Die Autoren bewerteten aufgrund der Ergebnisse ihrer Studie die Optos Bildgebung als valides Untersuchungsinstrument im Vergleich zur Goldstandard Untersuchung der konventionellen Spaltlampenbiomikroskopie in Mydriasis und folgern, dass Optos als Screening Instrument der diabetischen Retinopathie eingesetzt werden kann (Neubauer et al. 2008a).

Ein Grund für die diskrepanten Ergebnisse in unserer Studie könnte sein, dass die Befunder der Optos Bildaufnahmen nicht ausreichend trainiert waren. Insbesondere in der Erkennung von Veränderungen im Bereich des Vorderaugenabschnitts fand keine spezielle Schulung statt.

Ein weiterer wesentlicher Grund kann sein, dass keine Patienten mit definierten Erkrankungen wie z.B. diabetischer Retinopathie untersucht wurden, sondern im Prinzip ganz unterschiedliche Pathologien möglich waren. Deswegen wurden auch dezidiert nach einzelnen Veränderungen gefragt, wobei nur Ja-Nein-Antworten möglich waren und der Schweregrad der Veränderungen nicht in die Wertung einging.

Auch waren es keine Patienten, die sich zur Abklärung einer Augenbeteiligung bei einer Systemerkrankung in der Augenklinik vorgestellt haben, sondern es handelte sich um eine Screeninguntersuchung bei internistischen Erkrankungen von Patienten in den jeweiligen internistischen Abteilungen eines Universitätsklinikums ohne speziellen Verdacht auf eine Augenerkrankung, aber durchaus mit relevanten Risikofaktoren für signifikante Netzhaut- und Sehnervenpathologien.

Auch bei der Befundung durch die konventionelle Spaltlampenbiomikroskopie in Mydriasis wären insgesamt überzeugendere Übereinstimmungen durch die Untersucher

zu erwarten gewesen. Es handelte sich um erfahrene Fachärzte für Augenheilkunde, die zwar keine Informationen über die Grunderkrankungen der Patienten hatten, sich aber des Studienaufbaus und der Relevanz der Untersuchung voll bewusst waren.

Aufgrund der Struktur einer Universitätsaugenklinik umfassten die Gruppen Untersucher „Spaltlampe Arzt 1“ und „Spaltlampe Arzt 2“ letztendlich einen Pool von fünf verschiedenen Ärzten. die zwar verblindet gegeneinander die Untersuchungen durchgeführt haben, aber nicht zwingend immer in derselben Gruppe waren. Die Situation reflektiert die reale Situation, wie Konsiluntersuchungen in einer Universitätsklinik mit begrenzten personellen Ressourcen durchgeführt werden. Auch waren die eingesetzten Fachärzte keine ausgesprochenen Spezialisten für Netzhauterkrankungen. Andererseits wurden nur typische und allgemein bekannte Veränderungen abgefragt ohne diagnostische Zuordnung zu einer spezifischen Augenerkrankung. Daher sind die Ergebnisse der klassischen augenärztlichen Befundungen überraschend und waren in dieser Form nicht zu erwarten. Sie relativieren auch den Wert von Routinekonsilen. Auch wenn so aufgrund der Ergebnisse keine Referenzbildung möglich ist, um beispielsweise die Sensitivität und Spezifität der OPTOS UWI Bildgebung zu ermitteln gegenüber einem „Goldstandard“, so zeigen die Befunde doch, dass dringender Verbesserungsbedarf besteht. Ob dies durch die automatisierte Auswertung im Sinn der Künstlichen Intelligenz möglich sein wird, muss die Zukunft erweisen.

Neubauer et al. nutzten einen Untersucher der konventionellen Spaltlampenbiomikroskopie als Goldstandard im Vergleich zu Optos und werteten diesen als Basis für die statistischen Auswertungen (Neubauer et al. 2008a). Ob die von einem Untersucher erhobenen Daten tatsächlich als Goldstandard gewertet werden können, bleibt zu hinterfragen. In Arbeiten zur Detektion der Frühgeborenen Retinopathie (ROP) ist beschrieben, dass besonders das Screening nach Gefäßveränderungen wie Aufweitung und Gefäßschlängelung, auch als plus disease bezeichnet, das Problem einer subjektiven Befundung birgt. Brown et al legten dazu eine Referenz-Standard-Diagnose (RSD) an. Hierzu zählte die Befundung von Bildaufnahmen durch insgesamt drei Spezialisten unabhängig voneinander und zusätzlich wurde eine klinische Diagnose mittels Funduskopie in Mydriasis durch einen Facharzt für Augenheilkunde durchgeführt. Durch dieses System der Erweiterung des „Goldstandards“ auf eine Referenz-Standard-Diagnose konnte im Bereich des Screenings auf ROP eine hohe Spezifität und Sensitivität für Deep-Learning-Algorithmen verzeichnet werden (Brown et al. 2018). Auf das Potenzial von Deep Learning und KI wird weiter unten noch detaillierter eingegangen.

Im Gegensatz zu Studien der diabetischen Retinopathie und Frühgeborenen Retinopathie stand bei der Rekrutierung der Patienten in unserer Studie die internistische Erkrankung im Vordergrund. Es wurden Patienten mit bekannter Vorerkrankung nach unspezifischer okulärer Manifestation untersucht und nicht die Progredienz einer bereits bekannten Retinopathie untersucht.

4.1.2 Befunder Reading Center Bonn und Moorfields

Aufgrund der teilweise gravierenden Diskrepanzen der Untersucher untereinander wurden die Optos Bildaufnahmen zusätzlich durch weitere Befunder aus spezialisierten Reading Zentren evaluiert. Es wurden Kooperationen mit dem Moorfields Reading Center in London und dem GRADE Reading Center der Universitätsaugenklinik Bonn geschlossen. Das Bildmaterial wurde versandt und die Ergebnisse anschließend ausgewertet. Von anfänglich 589 Patienten, waren nun komplette Datensätze von 502 Patienten vorhanden.

Bei der Betrachtung der absoluten Häufigkeiten der befundeten Pathologien zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen den Gradern der Reading Center Moorfields (GM) und Bonn (GB). GB detektierte fast keine Linsenpathologien (5 von 502 Patienten=0,99%). GM dagegen stellte bei 284 Patienten (56,6%) Linsenpathologien fest.

Im Moorfields Reading Center ist bereits eine Optos Befundung etabliert. Im Reading Center Bonn wurden dagegen in der Vergangenheit Optos Bilder nicht routinemäßig ausgewertet. Dadurch besitzen die Befunder von Moorfields mehr Erfahrung und sind geübter im Erkennen von Linsenveränderungen und über die dadurch bedingte Veränderung der Bildqualität.

Auffallend war auch die ausgewertete Anzahl an Papillenpathologien durch den Grader Bonn (GB). Da die Befunder aus Bonn keine Erfahrung mit Optos Bildern hatten, wurden Papillenveränderungen überdurchschnittlich häufig als pathologisch befundet, wahrscheinlich aufgrund der Falschfarbendarstellung der Papillenstrukturen der Optos Aufnahmen weshalb der Aspekt deutlich von der funduskopisch erkennbaren Färbung abweicht.

In den folgenden Abbildungen 12 -15 werden Beispiele gezeigt für übereinstimmende und diskrepante Befundungen aller Untersucher im Bereich der Papille und Makula.

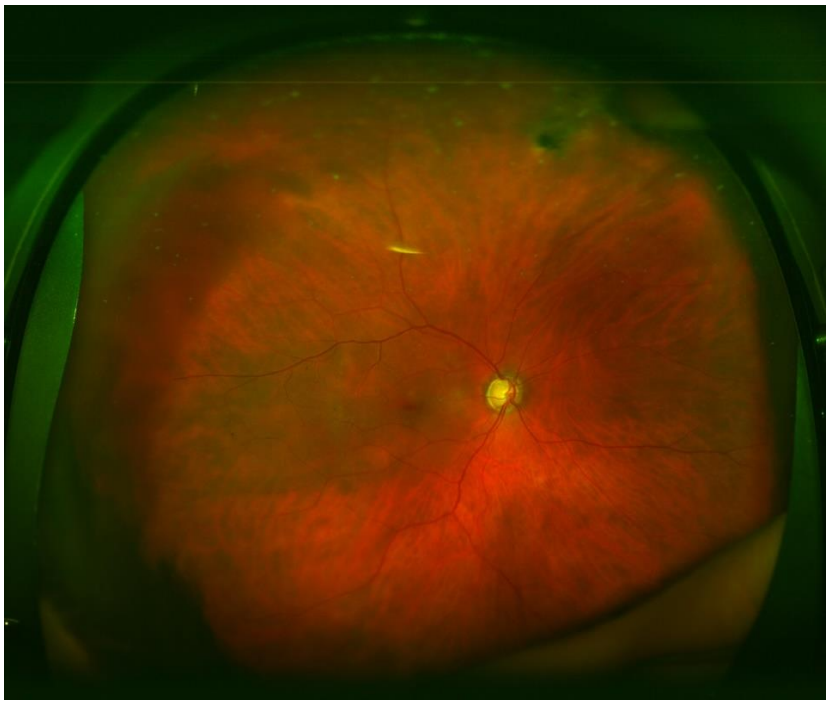


Abbildung 12a: Optos Optomap Panoramic 200 Tx Aufnahme. Übereinstimmung aller Befunder für das Vorliegen einer Papillenpathologie (rechtes Auge, Patient HF0002). Alle Befunder erkannten eine Papillenexkavation CD>0,5



Abbildung 12b: Optos Optomap Panoramic 200 Tx Aufnahme. Übereinstimmung aller Befunder für das Vorliegen einer Papillenpathologie (rechtes Auge, Patient HF0002). Ausschnittsvergrößerung des hinteren Augenpols



Abbildung 13a: Optos Optomap Panoramic 200 Tx Aufnahme. Diskrepanz aller Befunder für das Vorliegen einer Papillenpathologie (rechtes Auge, Patient WL0002).



Abbildung 13b: Optos Optomap Panoramic 200 Tx Aufnahme. Diskrepanz aller Befunder für das Vorliegen einer Papillenpathologie (rechtes Auge, Patient WL0002). Ausschnittsvergrößerung des hinteren Augenpols.

Bei der Befundung des in Abb. 13 gezeigten Patienten waren sich die beiden Untersucher der konventionellen Spaltlampenbiomikroskopie in Mydriasis uneinig. SA1 gab eine physiologische Exkavation der Papille an und SA2 vermerkte eine Exkavation CD>0,5. Auch die beiden Optos Untersucher waren sich uneinig in der Befundung. OA3 gab eine pathologische Papille an und OA4 sah keinen Anhalt auf eine Exkavation über 0,5 CD. Auch die Befunder der Reading Center waren sich uneinig. Während das Reading Center Moorfields eine pathologische Papillenexkavation angab, wurde durch die Befunder des Reading Center Bonn eine physiologische Exkavation der Papille angegeben.

Am wahrscheinlichsten ist das Vorliegen einer physiologischen Exkavation der Papille, da kein Abknicken der der Gefäße am Exkavationsrand zu sehen ist. Ohne weitere Spezialuntersuchung wie der heute üblichen optischen Kohärenztomographie (OCT) mit Analyse der Nervenfaserschichtdicke ist eine eindeutige Einordnung des Papillenbefundes aber schwierig. Für den Patienten sicherer ist die Befundung: V.a. pathologische Papillenexkavation, da so eine weitere Spezialuntersuchung angeregt wird.

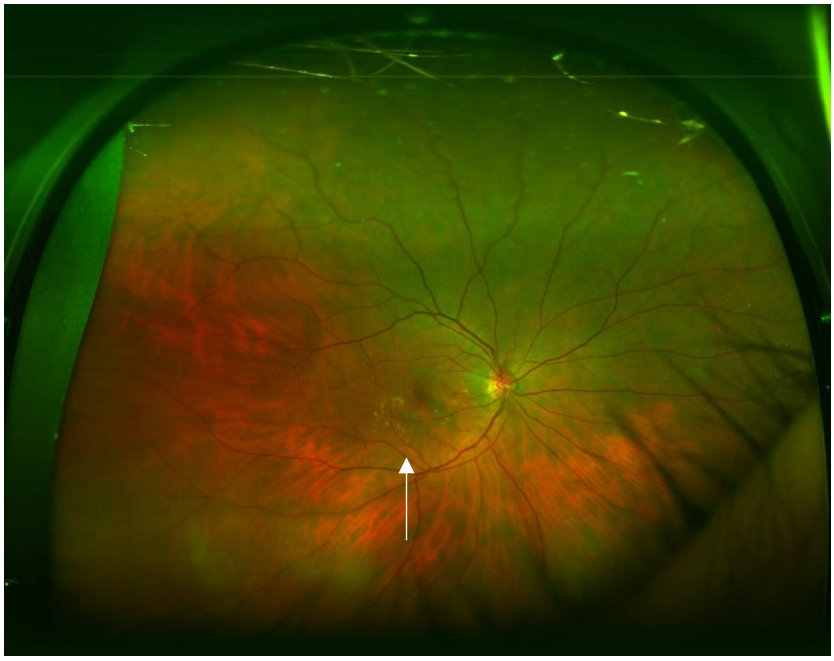


Abbildung 14a: Optos Optomap Panoramic 200 Tx Aufnahme. Übereinstimmung aller Befunder für das Vorliegen einer Makulopathie (rechtes Auge, Patient EH0004). Alle Befunder erkannten insbesondere Makuladrusen. Diese sind durch einen weißen Pfeil markiert.

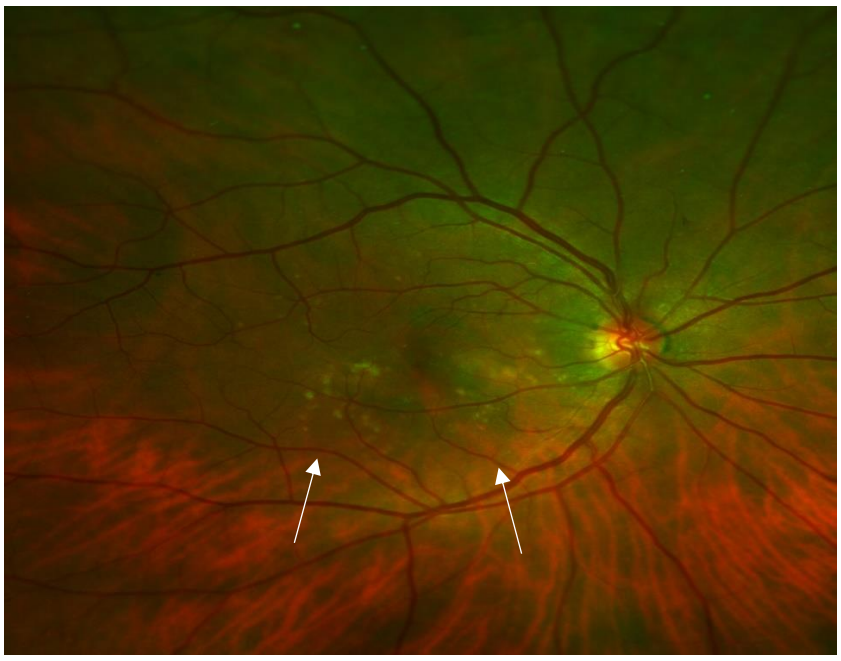


Abbildung 14b: Optos Optomap Panoramic 200 Tx Aufnahme. Übereinstimmung aller Befunder für das Vorliegen einer Makulopathie (rechtes Auge, Patient EH0004). Ansicht mit Vergrößerung des hinteren Augenpols. Makuladrusen sind mit weißen Pfeilen markiert.

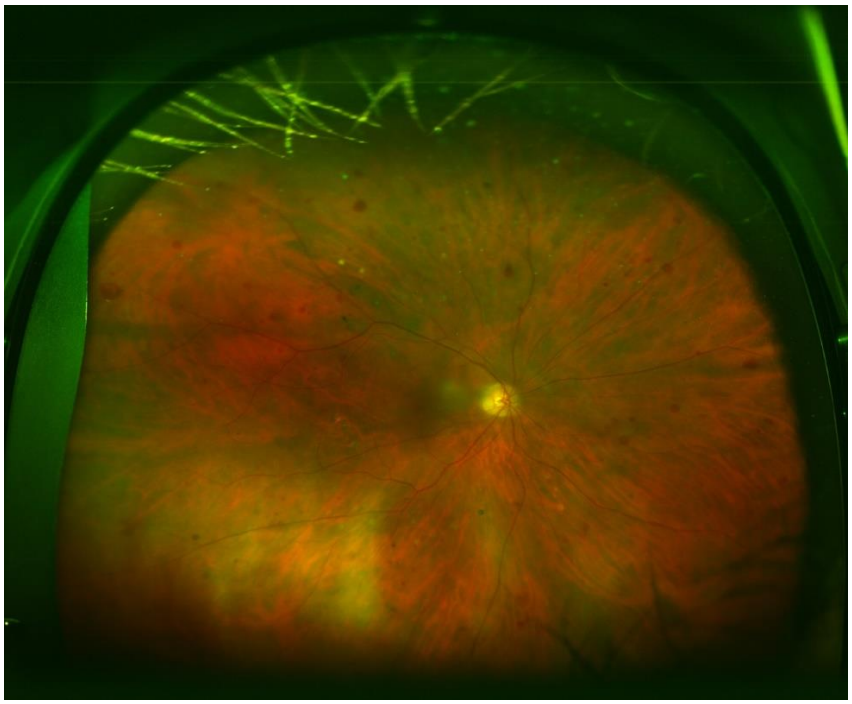


Abbildung 15a: Optos Optomap Panoramic 200 Tx Aufnahme. Diskrepanz aller Befunder für das Vorliegen einer Makulopathie (rechtes Auge, Patient WT0002)

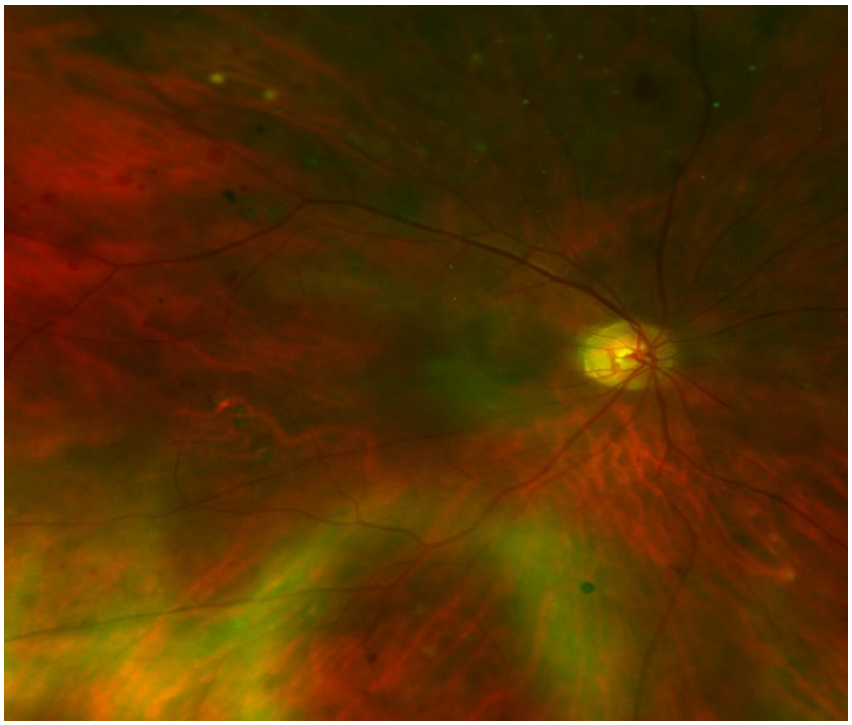


Abbildung 15b: Optos Optomap Panoramic 200 Tx Aufnahme. Diskrepanz aller Befunder für das Vorliegen einer Makulopathie (rechtes Auge, Patient WT0002). Ausschnittsvergrößerung des hinteren Augenpols.

Optos Arzt 4, Spaltlampe Arzt 2 und die Befunder des Reading Center Moorfields gaben das Vorliegen einer pathologischen Makulaveränderung an. Hierzu zählten insbesondere die Makulablutungen. Zusätzlich wurden folgende weitere Pathologien angegeben: GM: Papille Neovaskularisation, Makula Blutung, Gefäßmikroaneurysmen, Netzhaut Blutung intra/subretinal; OA4: Makula Blutung, Netzhaut Blutung intra/subretinal; SA2: Makula Gliose, Netzhaut Blutung intra-subretinal.

Die anderen Befunder gaben keine pathologische Makulaveränderung an. Eine genaue Einordnung erfordert wie für die Papille eine OCT-Untersuchung.

Zusätzlich haben bei dem in Abb. 15 gezeigten Patienten alle Untersucher Netzhautblutungen gesehen. Diese zeigten sich als Flecken in der Peripherie. Außerdem waren sich der Befunder Spaltlampe Arzt 1 und die Befunder des Reading Center Moorfields einig, dass, Gefäßmikroaneurysmen vorliegen.

Bei einer erneuten retrospektiven Befundung zeigten sich keine Makulablutungen, sondern periphere Netzhautblutungen und die beschriebenen Neovaskularisationen an der Papille.

4.2 Analyse der Übereinstimmung in Abhängigkeit vom Schweregrad der Pathologie

Bei der weiteren Analyse der Gründe für die Diskrepanzen in der Befundung durch die einzelnen Untersucher stellten wir fest, dass in unserer Studie bei 109 von 502 Patienten (21,7%) mindestens von einem Untersucher eine Pathologie im Grading Protokoll angegeben wurde. Bei der genauen Betrachtung der Befundungen lag jedoch nur ein geringer Prozentsatz an eindeutigen Patholgien vor. Bei 88 untersuchten Patienten mit der Grunderkrankung Diabetes mellitus, hat nur bei 6 Patienten mindestens einer der Befunder eine pathologische Gefäßveränderung im Sinne von Mikroaneurysmen detektiert. Bei 67 von diesen 88 Patienten wurden keine Gefäßmikroaneurysmen durch die Befunder detektiert. Es zeigten sich also bei den Patienten in unserer Studie nur milde Befunde. Unspezifische Pathologien haben sicher ein viel höheres Risiko für eine diskrepante Klassifikation im Gegensatz zum Screening nach gezielten Netzhautveränderungen wie beispielsweise bei Patienten mit bereits bekannter diabetischer Retinopathie.

In der populationsbasierten Gutenberg-Gesundheitsstudie mit Untersuchung von insgesamt 15.010 Probanden wurden zur Prävalenz der diabetischen Retinopathie und Makulopathie bei 1124 untersuchten Diabetikern nach ETDRS Klassifikation bei 21,7 % der Patienten eine diabetische Retinopathie und bei 2,3 % der Patienten eine diabetische

Makulopathie diagnostiziert. Es wurden Bildaufnahmen in Miosis mittels Fundus Kamera (Visucam Pro NM, Carl Zeiss AG, Jena, Deutschland) durchgeführt und das Bildmaterial wurde von zwei zertifizierten Gradern des Reading Centers des Moorfields Eye Hospital in London evaluiert. Die Grader legten fest ob eine diabetische Retinopathie vorlag und klassifizierten das jeweilige Stadium der Erkrankung. Dabei liegen keine Angaben vor, ob die Daten von mindestens 2 verblindeten Gradern parallel befundet worden sind (Raum et al. 2015).

Es lässt sich die Hypothese stellen, dass die Übereinstimmung von 2 und mehr Untersuchern abhängig ist vom Schweregrad der pathologischen Veränderung. Je diskreter die Befunde sind, desto wahrscheinlicher werden diskrepante Daten erhoben. Zur weiteren Analyse wurden daher in unserer Studie die intra- und subretinalen Netzhautblutungen erneut von einem unabhängigen Untersucher beurteilt, der die Bilder bis dahin nicht gesehen hatte und der das Ergebnis der anderen Befunder nicht kannte, außer der Tatsache, dass mindestens 1 Befunder initial eine Netzhautblutung gesehen hatte. Diese retrospektive Bewertung wurde von Frau Prof. Lorenz als erfahrene Netzhautspezialistin durchgeführt. Das Kriterium Netzhautblutungen wurde ausgewählt, da diese am eindeutigsten zu befunden sein sollten. Insgesamt wurden von den sechs ursprünglichen Untersuchern/Gradern bei 81 rechten Augen von 502 Patienten Netzhautblutungen von mindestens einem der 6 Untersucher angegeben. Dabei erfolgte folgende Klassifkation: keine Netzhautblutung – 1 bis 2 Netzhautblutungen – 3 bis 10 Netzhautblutungen und > 10 Netzhautblutungen. Tabelle 12 und Abbildung 16 zeigen die Ergebnisse.

Tabelle 12: Darstellung der Häufigkeiten von Netzhautblutungen initial und retrospektiv nach erneuter Befundung

Anmerkung: Die retrospektive Befundung erfolgte verblindet durch Frau Prof. Dr. Lorenz unter weiterer Einteilung in Subgruppen mit unterschiedlicher Anzahl an gesehenen Netzhautblutungen

Initiale Befundung		**Retrospektive Befundung**			
Anzahl der Befunder	Anzahl Patienten mit Netzhautblutung	keine Netzhautblutung	1-2 Netzhautblutungen	3-10 Netzhautblutungen	> 10 Netzhautblutungen
1 Befunder	45	38	6	1	0
2 Befunder	14	5	5	2	2
3 Befunder	2	0	2	0	0
4 Befunder	7	1	2	2	2
5 Befunder	9	0	2	6	1
6 Befunder	4	0	1	2	1
	81	44	18	13	6

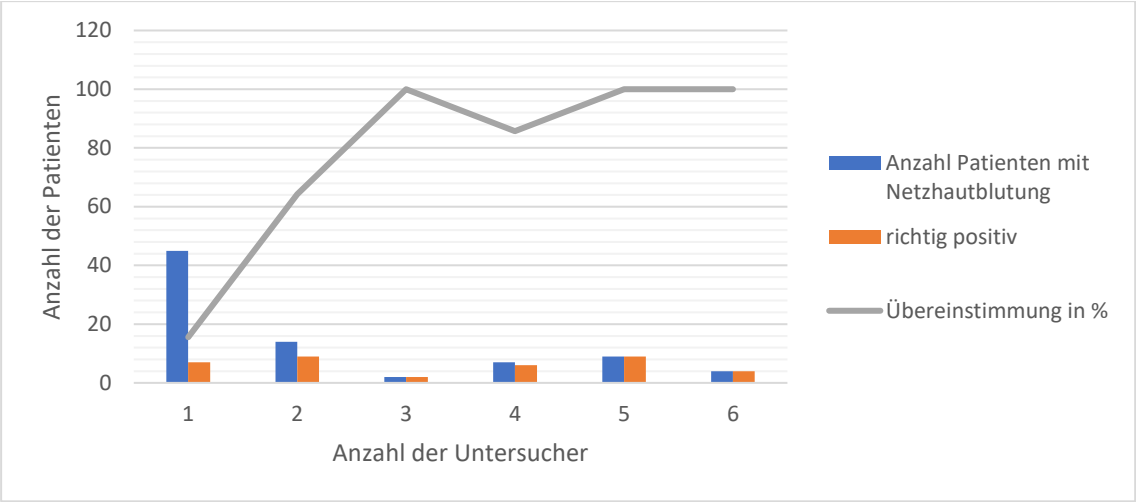


Abbildung 16: Grafische Darstellung der Ergebnisse der erneuten Retrospektiven Befundung von Netzhautblutungen

Nun wird ersichtlich, dass in unserer Studie insgesamt wenig Patienten mit eindeutigen Befunden an Netzhautblutungen vorlagen und somit die Diskrepanzen in der Befundung erklärbar sind. Bei dem Anteil an Patienten, bei denen die initialen Untersucher sich uneinig in der Befundung waren, lagen retrospektiv auch wenig eindeutige Befunde vor, bzw. wurde retrospektiv oftmals keine Netzhautblutung detektiert. Bei Patienten mit retrospektiv eindeutigen Befunden stimmten die initialen Untersucher zu einem hohen Prozentsatz überein.

Die Abbildungen 17a-d zeigen Beispielbilder von Augen, die erneut auf das Vorliegen von Netzhautblutungen durch Frau Prof. Lorenz befundet wurden.

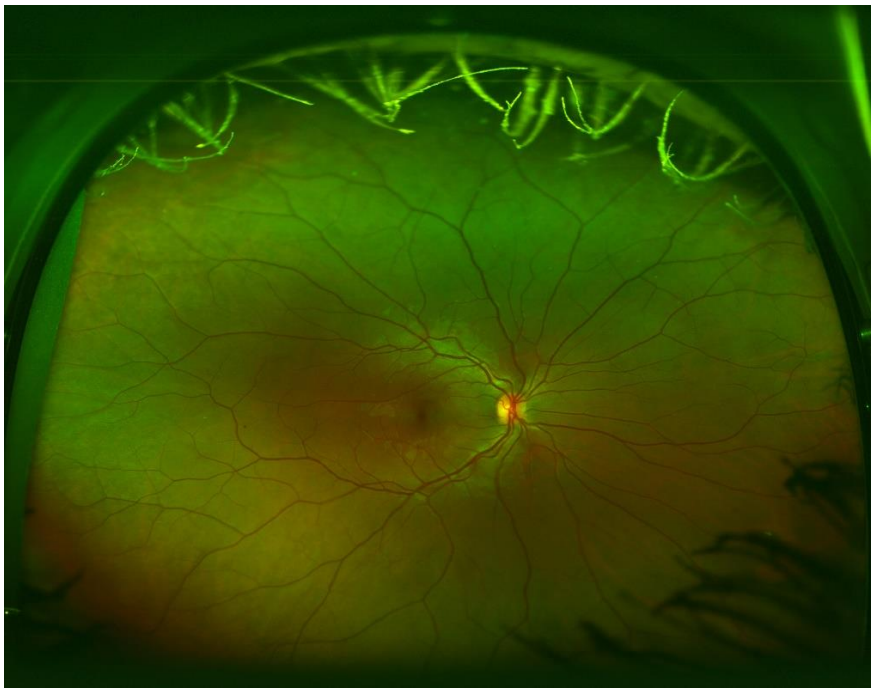


Abbildung 17a: Optos Optomap Panoramic 200 Tx Aufnahme. Nur Grader Moorfields antwortete bei der Frage auf eine Netzhautblutung mit ja. Das Bild beweist, dass keine Netzhautblutung vorliegt (Rechtes Auge, Patient AE0003, retrospektive Befundung durch Prof. Lorenz).

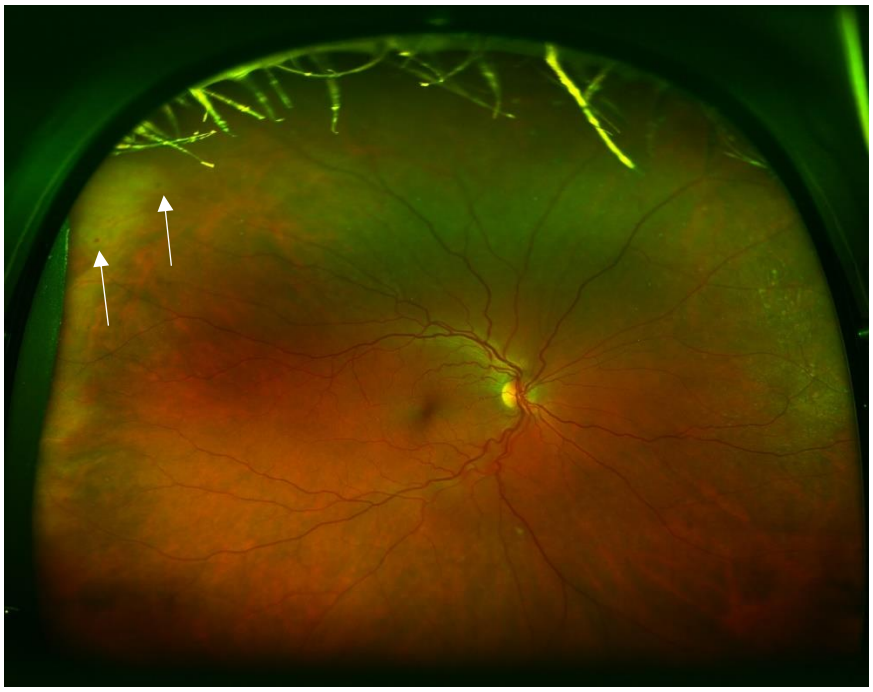


Abbildung 17b: Optos Optomap Panoramic 200 Tx Aufnahme. Grader Moorfields und OA3 erkannten initial eine Netzhautblutung. Auf dem Bild sind 2 Netzhautblutungen bei 10 Uhr erkennbar, markiert durch 2 weiße Pfeile (rechtes Auge, Patient BM0001, retrospektive Befundung durch Prof. Lorenz).

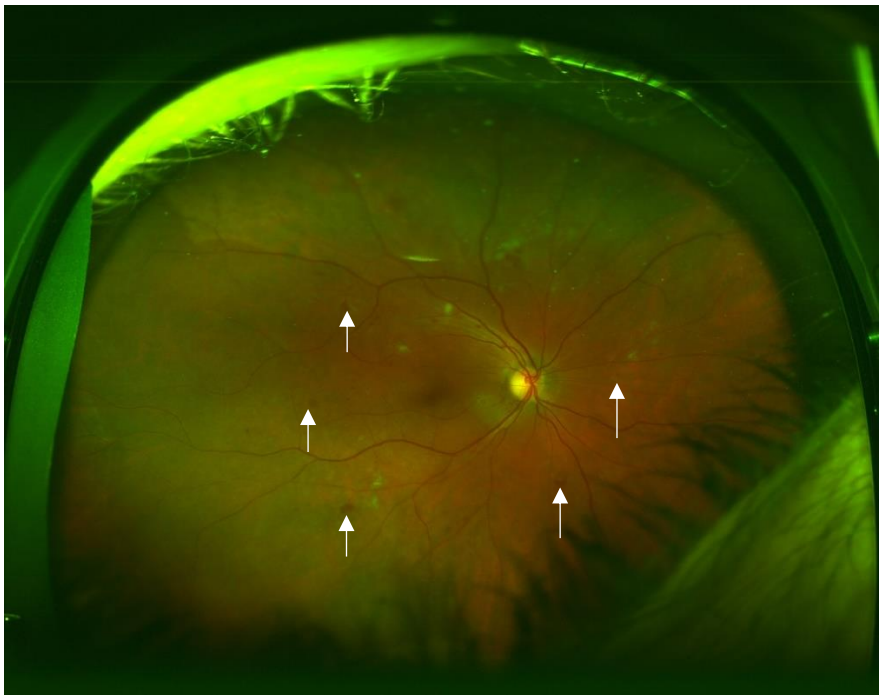


Abbildung 17c: Optos Optomap Panoramic 200 Tx Aufnahme. Alle Befunder erkannten initial eine Netzhautblutung. Bei der retrospektiven Befundung durch Prof. Lorenz wurden 5 Netzhautblutungen detektiert, markiert durch die weißen Pfeile (rechtes Auge, Patient SW0002, retrospektive Befundung durch Prof. Lorenz).

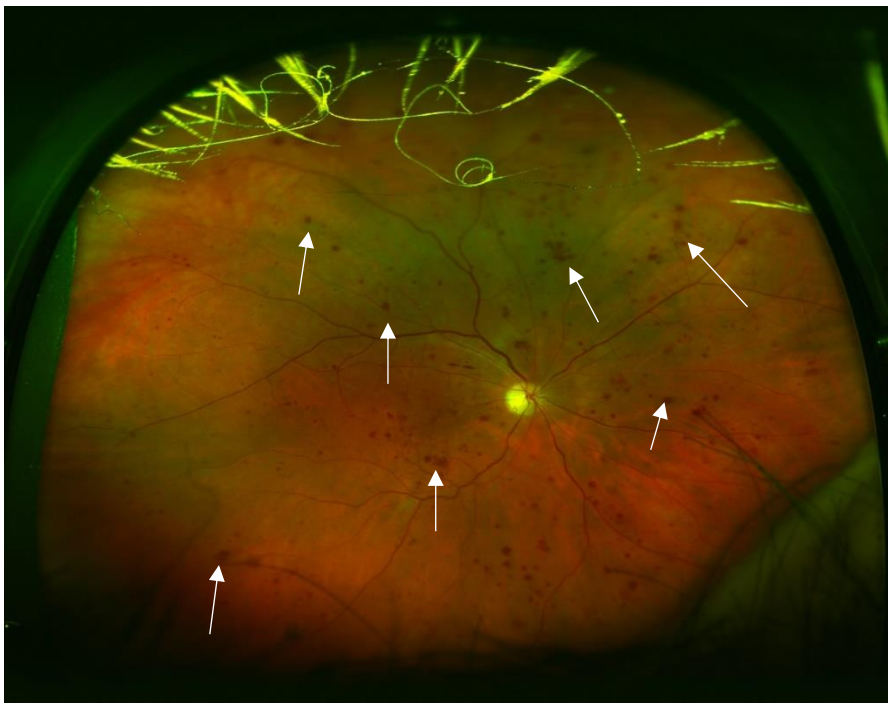


Abbildung 17d: Optos Optomap Panoramic 200 Tx Aufnahme. Alle Befunder erkannten initial eine Netzhautblutung. Die retrospektive Befundung zeigte einen eindeutigen Befund mit > 10 Netzhautblutungen, markiert durch die weißen Pfeile (rechtes Auge, Patient HW0004, retrospektive Befundung durch Prof. Lorenz).

Durch unseren Studienaufbau mit dem breit angelegten Screening auf Augenhintergrundveränderungen aller Art ohne zusätzliche Klassifikation nach Schweregrad bei Patienten mit unterschiedlichen internistischen Vorerkrankungen hatte nur ein relativ kleiner Teil der Patienten schwerwiegende Augenveränderungen. Insgesamt fanden sich bei 21% aller Patienten gewisse Auffälligkeiten. Das Beispiel der Netzhautblutungen zeigt, dass dabei aber der Anteil von Patienten mit deutlichen Befunden sehr klein war (Abb.16). Bei eindeutigen Pathologien fand sich dabei eine hohe Übereinstimmung.

4.3 Vorteile der digitalen Fundusfotografie und Wertung der Ergebnisse.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass Optos-Aufnahmen in Miosis gegenüber der konventionellen Spaltlampenbiomikroskopie in Mydriasis die Möglichkeit haben, den Netzhautbefund objektiv über 200 Grad zu dokumentieren. So kann der Befund vergleichend und auch retrospektiv beurteilt werden. Auch sind Verlaufsbeurteilungen bei Risikopatienten objektiv möglich. Dies ist gerade bei den regelmäßigen Untersuchungen von Patienten mit diabetischer Retinopathie von Vorteil (Shoughy et al. 2015). Aber auch bei Patienten mit weiteren internistischen Erkrankungen können so im Verlauf der Behandlungen weitere Kontrolluntersuchungen des Augenhintergrundes miteinander verglichen werden und so sowohl der natürliche Verlauf als auch mögliche therapeutische Effekte beurteilt werden. Allerdings sind Bildartefakte wie z.B. Veränderung der Strukturen durch die Falschfarbendarstellung als auch Nichtabbildung insbesondere der oberen und unteren Netzhautperipherie durch Wimpernabschattung zu beachten. Für die Interpretation der Falschfarbendarstellung ist eine spezielle Expertise erforderlich.

Für den Patienten ist der Ablauf der Untersuchung als einfach zu werten. Es bedarf keiner medikamentösen Weitstellung der Pupillen und die Untersuchung verläuft deutlich schneller als die konventionelle Spaltlampenbiomikroskopie in Mydriasis. Die durchschnittliche Untersuchungszeit mit Optos dauerte 3 Minuten gegenüber 6 Minuten mit der konventionellen Spaltlampenbiomikroskopie, bei der noch 20 Minuten Einwirkzeit des Mydriatikums hinzukommen für die obligate Pupillenerweiterung. Die Patienten konnten von ihrer behandelnden Station zeitlich gut rekrutiert werden und der Ablauf der stationären Behandlung wurde durch die Untersuchung durch Optos nicht wesentlich gestört. Es zeigte sich eine gute interdisziplinäre Zusammenarbeit. Für den Untersucher

waren die Bildaufnahmen direkt ersichtlich. Bei fehlender Qualität konnte ein erneutes Foto angefertigt werden und erst bei ausreichender Bildqualität abgespeichert werden.

Bei den beiden Befundern von Optos aus Gießen handelte es sich um erfahrene Fachärzte für Augenheilkunde. Keiner hatte jedoch zuvor Erfahrungen mit dem Umgang von Optos oder ein spezifisches Training zur Befundung der Bilder erhalten. Vor Beginn der Studie erhielten die Befunder lediglich eine Einführung über die Firma. Bei der Befundung von über 500 Bilddatensätzen kann aber davon ausgegangen werden, dass die Befunder der Studie nach kurzer Zeit ausreichend geübt waren, dazumal ihnen ja die medizinischen Befunde geläufig waren im Gegensatz zu nichtmedizinischen Gradern, die rein auf Mustererkennung trainiert sind. Es konnten aber auch deutliche Diskrepanzen zwischen den Befundern der beiden Reading Zentren festgestellt werden, obwohl exakt das gleiche Grading Protokoll verwendet wurde. Allerdings war nur das Reading Center Moorfields auf die Optos Befundung trainiert, wobei es sich bei den Gradern nicht um Mediziner handelte, sondern um auf Mustererkennung geschultes Personal. Die Papille wurde durch die Befunder des Reading Center Bonn überdurchschnittlich häufig als pathologisch befundet und Linsenpathologien wurden im Durchschnitt weniger erkannt, da keine Erfahrung mit den Effekten der Falschfarbendarstellung der Optos Fotografie vorlagen. Alle Befunder des Reading Centers Bonn sind Mediziner. Unklar bleibt aber trotzdem, warum die Befunder des Reading Center Bonn deutlich weniger Gefäßpathologien und Makulopathien detektiert haben, als das Reading Center Moorfields und warum sich auch die Optos Befunder aus Gießen sehr häufig uneinig waren in der Befundung der Gefäßveränderungen und Makulopathien.

Die Befunder des Reading Center Moorfields waren aufgrund ihrer Erfahrung geübter im Erkennen von Linsenveränderungen über die dadurch bedingte Veränderung der Bildqualität sowohl als die Gießener Optos Ärzte als die Bonner Grader.

Durch ein entsprechendes Training und Festlegung von Standards anhand von Beispielbildern im Hinblick auf die Probleme der Falschfarbendarstellung und den Einfluss von Linsenpathologien können diese Schwierigkeiten überwunden werden.

Das Grading Protokoll unserer Studie war sehr breit gestellt, da die Patienten multiple Vorerkrankungen hatten und die „Real-Life“ Situation mit dem Gedanken der allgemeinen Suche nach Augenmitbeteiligung bei ganz unterschiedlichen Systemerkrankungen im Vordergrund stand. Die Untersucher mussten keine direkte Diagnose stellen, wie z.B. die diabetische Retinopathie, sondern sie sollten ausschließlich einzelne gut bekannte Pathologien wie z.B. Netzhautblutung,

Mikroaneurysma, Drusen etc. dokumentieren. Die Befunder hatten als Auswahlmöglichkeit „trifft zu“ oder „trifft nicht zu“. Ihnen war die Grunderkrankung des Patienten absichtlich nicht bekannt, um keinen Bias in der Bewertung zu erzeugen. Retrospektiv ist allerdings anzunehmen, dass die alleinige Angabe von Befunden ohne gezielte Diagnosestellung für die Untersucher schwieriger war als zu einer vorgegebenen Verdachtsdiagnose wie z.B. diabetische Retinopathie Stellung zu nehmen. Auch lagen wie bereits oben erwähnt viele milde Befunde vor, bei denen ein Bias in der Beurteilung wahrscheinlich ist, was beispielsweise auch bei der Bewertung milderer ROP-Stadien bekannt ist (Chiang et al. 2009).

Im Blick auf die Zukunft ist durch die zunehmende Nutzung von Bildgebenden Verfahren auch eine zunehmende Digitalisierung in der Augenheilkunde zu verzeichnen. Steigende Patientenzahlen und umfangreiche notwendige Screeningmethoden wie beispielsweise zur Detektion der diabetischen Retinopathie haben neuartige Weiterentwicklungen im Bereich der digitalen Medien angestoßen. Hierzu gehört auch die Artifizielle Intelligenz (AI), die nicht nur innerhalb der Augenheilkunde eine zunehmende Rolle spielt. Hierbei ist es möglich, große Datenmengen automatisch zu analysieren und sogenannte Deep-Learning Algorithmen zu entwickeln, um bestimmte charakteristisch festgelegte Muster automatisiert und vor allem sicher zu erkennen.

Mittels großer Datenmengen, wie sie beispielsweise beim Imaging der Netzhaut entstehen, wird als sogenannte Künstliche Intelligenz die automatisierte exakte Erkennung von pathologischen Veränderungen „trainiert“. Die zu erkennenden pathologischen Befunde werden anhand von Beispielbildern festgelegt und das Computersystem lernt bestimmte Pixelintensitäten auf den Fundusfotographien als Pathologie der diabetischen Retinopathie einzustufen. Der Lernvorgang wird durch eine große Menge an Trainingsbildern perfektioniert. Das System lernt aus Erfahrung bzw. Beispielen und verallgemeinert diese dann. Auf diese Weise konnte in einer Studie bei über 9000 Patienten die diabetische Retinopathie mit hoher Sensitivität und Spezifität durch AI diagnostiziert werden (Gulshan et al. 2016). Auch in weiteren Untersuchungen zum Screening der diabetischen Retinopathie lag insbesondere eine hohe Sensitivität für den Nutzen der Artifiziellen Intelligenz vor (Abràmoff et al. 2013), (Gargeya und Leng 2017). Durch eine Unterstützung im Routine Screening mittels artifizieller Intelligenz wäre der klinisch tätige Augenarzt deutlich entlastet und er könnte mehr Zeit für die Behandlung von Erkrankten aufwenden (Zarbin 2020).

Neben dem Screening der diabetischen Retinopathie wurde Deep Learning (DL) auch zur Detektion von Blutungen im Bereich der Retina erprobt. Diese sind nicht nur Zeichen der fortschreitenden diabetischen Retinopathie, sondern können auch ein Hinweis für

viele weitere systemische Erkrankungen sein. So waren auch Gefäßveränderungen in unserer Studie ein wichtiger diagnostischer Faktor. In der Studie von Li et al 2020 wurden 16827 Ultra-weitwinkel-Aufnahmen mittels Optos Daytona ausgewertet und ein spezieller Referenz Standard festgelegt, um ein Deep Learning Model valide zu trainieren. Zum Referenz Standard gehörten drei Netzhaut Spezialisten mit fünf Jahren Erfahrung. Alle Bildaufnahmen wurden nach der Übereinstimmung durch diese Referenz klassifiziert und bei Diskrepanzen untereinander wurde eine weitere Begutachtung durch einen Spezialisten mit 20-jähriger Erfahrung durchgeführt. Erst nach diesen Maßnahmen wurde das DL Modell für die Bildbefundung trainiert und konnte nun im Vergleich zu weiteren Befundungen durch Ophthalmologen eingesetzt werden. Es zeigte sich eine hohe Sensitivität (97.6%, 96.7%, and 98.9%) und hohe Spezifität (98.0%, 98.7%, and 99.4%) Auch die Übereinstimmung zwischen dem DL Modell und dem Referenz Standard war nahezu perfekt (Li et al. 2020). Diese Studie zeigt, dass DL durchaus eingesetzt werden könnte, um das Screening zu optimieren. Vorausgesetzt aber ist die Festlegung eines validen Referenz Standards, der sich an der Übereinstimmung von Spezialisten definiert.

Auch wenn der Nutzen von Artifizieller Intelligenz und Deep Learning Modellen derzeit viele positive Aspekte und revolutionäre Ideen mit sich bringt, muss darauf geachtet werden, dass der Arzt- Patientenkontakt nicht zu kurz kommt. Der Nutzen von AI als Zusatzinstrument zur Empfehlung einer weiteren Behandlung und zur Unterstützung von Screening Programmen erzielt bereits viele positive Erfolge, jedoch gerade der Arzt-Patientenkontakt mit der gezielten Besprechung von Behandlungsalternativen und Aufklärungen über Komplikationen lässt sich durch AI nicht ersetzen. (Zarbin 2020) (Li et al. 2020).

Kapitel 5 Zusammenfassung

In dieser Studie wurden Patienten aus dem Universitätsklinikum Gießen mit unterschiedlichen internistischen Grunderkrankungen ausgewählt, um herauszufinden, ob digitale Fundusfotografie durch trainiertes medizinisches Hilfspersonal als Screeningmethode geeignet ist, die konventionelle konsiliarische Augenhintergrunduntersuchung durch den Augenarzt zu ersetzen. Daneben sollte die Prävalenz bis dato nicht diagnostizierter okulärer Beteiligung an internistischen Patienten eines Universitätsklinikums untersucht werden. In einer doppelt verblindeten prospektiven Untersuchung wurden insgesamt 502 Patienten einerseits von Augenärzten durch eine konventionelle Spaltlampenbiomikroskopie in Mydriasis untersucht und andererseits digitale Fundusaufnahmen in Miosis dieser Patienten mittels der Optos Ultraweitwinkel Kamera angefertigt, die von zwei weiteren Augenärzten unabhängig voneinander befundet wurden. Zur weiteren Validierung der Ergebnisse wurden die Bilder dann zusätzlich in zwei Reading-Zentren (Moorfields Eye Hospital London und Universitätsaugenklinik Bonn) nach dem gleichen Grading Schema ausgewertet. Die Ergebnisse zeigten deutliche Diskrepanzen zwischen den Ergebnissen der Auswertungen der Optos-Bilddaten untereinander und im Vergleich zu der konventionellen Spaltlampenbiomikroskopie in Mydriasis mit schwacher bis leichter Übereinstimmung in der Befundung. Ausgewertet wurden: Detektion von Linsenpathologien, Gefäßpathologien, Pathologien der Papille und Makula, sowie Tumorerkennung. Die Untersucher der konventionellen Spaltlampenbiomikroskopie in Mydriasis stimmten bei der Identifizierung dieser Pathologien zwar insgesamt häufiger überein, jedoch zeigten sich auch zwischen diesen klinisch erfahrenen Untersuchern nur leichte bis gute Übereinstimmungen. Weitere Auswertungen der Optos Bildaufnahmen durch die Reading Center London und Bonn zeigten weiterhin deutliche Diskrepanzen zwischen allen Untersuchern. Durch eine erneute retrospektive Subanalyse des Befundes Netzhautblutungen zeigte sich, dass nur sehr wenige schwerwiegende Befunde vorlagen, bei denen dann aber die Übereinstimmung aller Untersucher sehr hoch war. Für einfache Veränderungen ist das Grading Protokoll ohne Möglichkeit der Wertung des Schweregrades der Veränderungen problematisch, da es dann wie auch in anderen Studien zu einer nur geringen Übereinstimmung zwischen den Befundern kommt. Die Entwicklung von Algorithmen zur automatisierten Bildauswertung und Diagnosestellung im Sinn von Künstlicher Intelligenz eröffnet für die Zukunft neue Perspektiven, auch für die Verwendung der digitalen Weitwinkelfotographie des Augenhintergrundes für groß angelegte Screening-Untersuchungen mit einem relativ kleinen Anteil an schwerwiegenden Veränderungen und einem hohen Anteil an sehr diskreten Befunden als Hinweis auf eine beginnende ernsthafte Erkrankung.

Kapitel 6 Summary

In this study patients with different medical diseases were recruited from the University Hospital Gießen to evaluate whether digital fundus imaging through trained non-medical staff is with subsequent image reading by certified ophthalmologists a valid method to replace more time consuming conventional biomicroscopy in mydriasis by a certified ophthalmologist. In addition, we wanted to evaluate the prevalence of fundus changes in patients with pulmonary, endocrinological and cardiovascular diseases to detect early ocular manifestation. In a double-blind prospective study, 502 patients were examined by ophthalmologic specialists with conventional biomicroscopy in mydriasis and digital fundus photography in myosis was used with the special ultra-widefield retinal imaging device (UWI, OPTOS 200 Tx, Scotland). Images were evaluated by two further consultants independently. Follow up assessment of the results was performed by graders of the Moorfields Eye Hospital Reading Center London and the University of Bonn GRADE Reading Center. Results showed strong discrepancies in the image assessment between the Optos graders and also between Optos graders and ophthalmologists using conventional biomicroscopy in mydriasis with fair to poor inter-examiner agreement. Detected were lens-, vessel-, papilla- and macular pathologies and as well recognition of tumor. Overall the examiners of conventional biomicroscopy in mydriasis reached a higher agreement for these pathologic findings but there was also only fair to moderate agreement between these experienced examiners. Further evaluation of the Optos images by the Moorfields Reading Center London and the Grade Reading Center Bonn showed in addition significant discrepancies between all graders. Additional retrospective sub-analysis of the Optos images for retinal bleedings showed a low number of distinctive findings but inter-examiner agreement for this pathology by all graders was high. For ordinary ocular changes, the use of the grading scheme in this study without the possibility to assess the severity of the findings might be problematic as low inter-examiner agreement occurs. This could also be seen in further investigations. The development of algorithms for automated image assessment and diagnostic findings in the context of artificial intelligence will provide future perspectives as well in the use of ultra-widefield imaging for large screening examinations with a low number of distinctive ocular changes and a high number of discrete findings as a sign for the development of a serious eye disease.

Kapitel 7 Anhang

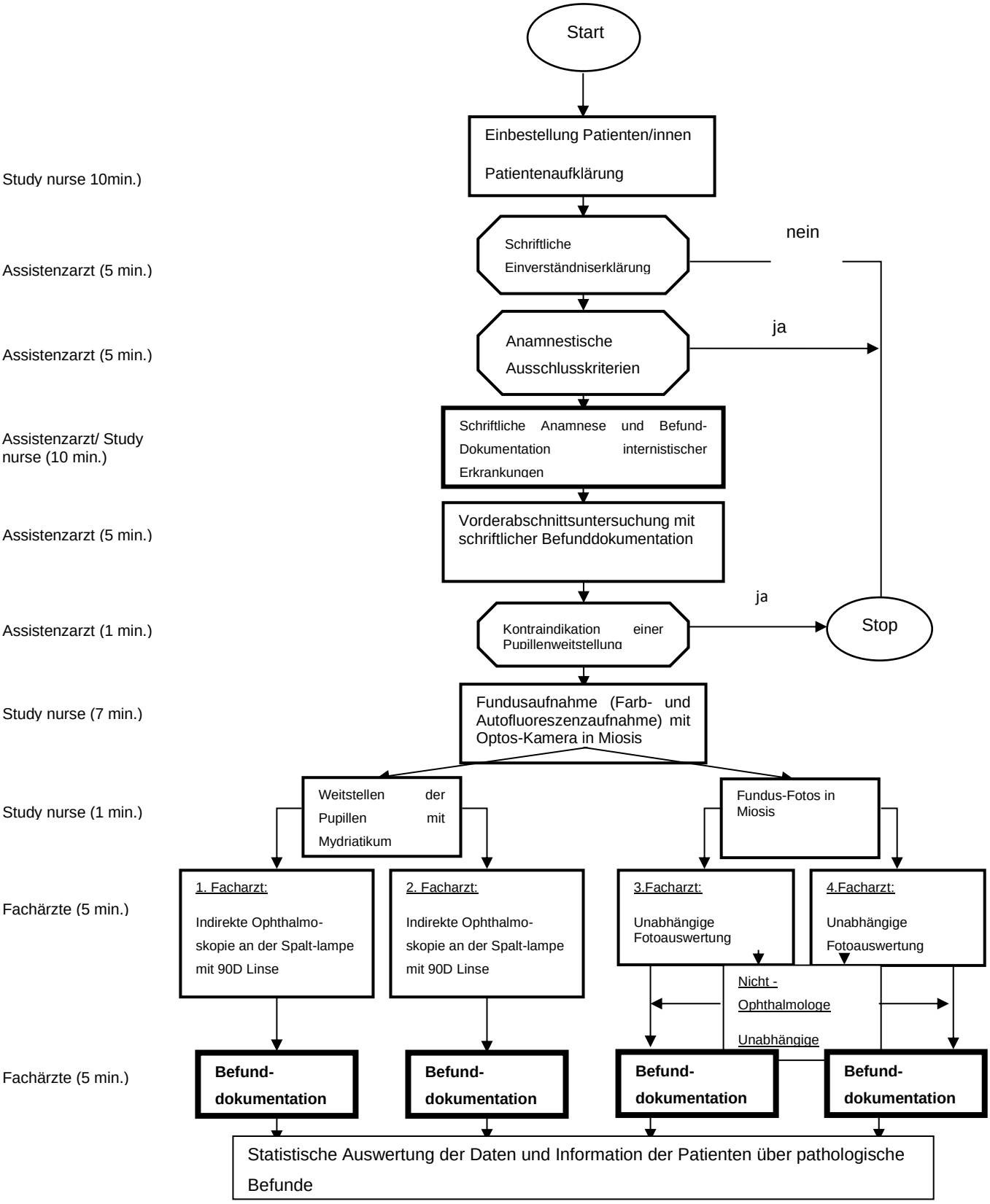
7.1 Anhang 1: Anamnese Fragebogen und medizinische Befunde

Teilnehmernummer	
Name, Vorname	
Straße, Postleitzahl, Wohnort, Tel.	
Geburtsdatum	
Geschlecht	
Internistische Station	
Ambulant/stationär	
Versicherung	
Hypertonie	Ja/nein
Diabetes Mellitus	Ja/nein
Herzrhythmusstörungen	Ja/nein
Entzündliches Rheuma	Ja/nein
Schilddrüsen Über-/Unterfunktion	Ja/nein/welche
Lungenerkrankungen	Ja/nein/welche
Schlafapnoesyndrom	Ja/nein/welche
Bluterkrankungen	Ja/nein/welche
Chloroquin/Amiodaron/Tamoxifen	Ja/nein
ASS/Marcumar/Plavix	Ja/nein
Bekannter grüner Star	Ja/nein
Laserbehandlungen der Netzhaut	Ja/nein
Bekannte Netzhauterkrankungen	Ja/nein/welche
Andere Augenerkrankungen	Ja/nein/welche
Augenerkrankungen in der Familie	Ja/nein/welche
Weitere augenärztliche Abklärung empfohlen	Ja/nein/welche
Derzeit Teilnahme an anderen Studien	Ja/nein/welche
Diagnose Grund der Aufnahme	Ja/nein/welche
Erhoben durch (Kürzel)	

7.2 Anhang 2: Vordere Augenabschnitte an der Spaltlampe

	Rechtes Auge/Linkes Auge
Teilnehmernummer	Trifft zu /trifft nicht zu
Hornhaut klar	Trifft zu /trifft nicht zu
Hornhaut getrübt	Trifft zu /trifft nicht zu
Linse klar	Trifft zu /trifft nicht zu
Linse Cat incip	Trifft zu /trifft nicht zu
Linse Cat provecta	Trifft zu /trifft nicht zu
Linse Cat prämatura	Trifft zu /trifft nicht zu
Linse Cat matura	Trifft zu /trifft nicht zu
Linse IOL	Trifft zu /trifft nicht zu
VK tief	Trifft zu /trifft nicht zu
VK mitteltief	Trifft zu /trifft nicht zu
VK flach	Trifft zu /trifft nicht zu
Befundet durch (Kürzel)	

7.3 Anhang 3: Untersuchungsprogramm



7.4 Anhang 4: Grading Protokoll für alle beteiligten Untersucher

Markierte Inhalte wurden als Kriterien gewertet, die für die Fachärzte klinisch leicht zu erfassen waren

	Rechtes Auge	Linkes Auge
Teilnehmernummer		
Linse klar	Trifft zu /trifft nicht zu	Trifft zu /trifft nicht zu
Linse Cat incip	Trifft zu /trifft nicht zu	Trifft zu /trifft nicht zu
Linse Cat provecta	Trifft zu /trifft nicht zu	Trifft zu /trifft nicht zu
Linse Cat prämatura	Trifft zu /trifft nicht zu	Trifft zu /trifft nicht zu
Linse Cat matura	Trifft zu /trifft nicht zu	Trifft zu /trifft nicht zu
Linse IOL	Trifft zu /trifft nicht zu	Trifft zu /trifft nicht zu
Einblick klar	Trifft zu /trifft nicht zu	Trifft zu /trifft nicht zu
Einblick leicht reduziert	Trifft zu /trifft nicht zu	Trifft zu /trifft nicht zu
Einblick stark reduziert	Trifft zu /trifft nicht zu	Trifft zu /trifft nicht zu
Einblick bis hinterer Pol	Trifft zu /trifft nicht zu	Trifft zu /trifft nicht zu
Einblick bis Gefäßbogen	Trifft zu /trifft nicht zu	Trifft zu /trifft nicht zu
Einblick bis Äquator	Trifft zu /trifft nicht zu	Trifft zu /trifft nicht zu
Einblick bis Ora serrata	Trifft zu /trifft nicht zu	Trifft zu /trifft nicht zu
Glaskörper Trübung	Trifft zu /trifft nicht zu	Trifft zu /trifft nicht zu
Glaskörper Abhebung	Trifft zu /trifft nicht zu	Trifft zu /trifft nicht zu
Glaskörper Blutung	Trifft zu /trifft nicht zu	Trifft zu /trifft nicht zu
Papille randscharf	Trifft zu /trifft nicht zu	Trifft zu /trifft nicht zu
Papille randunscharf	Trifft zu /trifft nicht zu	Trifft zu /trifft nicht zu
Papille vital	Trifft zu /trifft nicht zu	Trifft zu /trifft nicht zu
Papille abgeblasst	Trifft zu /trifft nicht zu	Trifft zu /trifft nicht zu
Papille blass	Trifft zu /trifft nicht zu	Trifft zu /trifft nicht zu
Papille prominent	Trifft zu /trifft nicht zu	Trifft zu /trifft nicht zu
Papille flach	Trifft zu /trifft nicht zu	Trifft zu /trifft nicht zu
Papillenexkavation CD <0,5	Trifft zu /trifft nicht zu	Trifft zu /trifft nicht zu
Papillenexkavation CD > 0,5	Trifft zu /trifft nicht zu	Trifft zu /trifft nicht zu
Papille Conus	Trifft zu /trifft nicht zu	Trifft zu /trifft nicht zu
Papille Neovaskularisation	Trifft zu /trifft nicht zu	Trifft zu /trifft nicht zu
Makula Blutung	Trifft zu /trifft nicht zu	Trifft zu /trifft nicht zu
Makula Ödem	Trifft zu /trifft nicht zu	Trifft zu /trifft nicht zu
Makula Exsudate	Trifft zu /trifft nicht zu	Trifft zu /trifft nicht zu

Makula Drusen	Trifft zu /trifft nicht zu	Trifft zu /trifft nicht zu
Makula Pigmentverschiebung	Trifft zu /trifft nicht zu	Trifft zu /trifft nicht zu
Makula Lasernarbe	Trifft zu /trifft nicht zu	Trifft zu /trifft nicht zu
Makula Atrophie	Trifft zu /trifft nicht zu	Trifft zu /trifft nicht zu
Makula Fibrose	Trifft zu /trifft nicht zu	Trifft zu /trifft nicht zu
Makula Gliose	Trifft zu /trifft nicht zu	Trifft zu /trifft nicht zu
Gefäß Mikroaneurysmen	Trifft zu /trifft nicht zu	Trifft zu /trifft nicht zu
Gefäß Makroaneurysma	Trifft zu /trifft nicht zu	Trifft zu /trifft nicht zu
Gefäß Neovaskularisation	Trifft zu /trifft nicht zu	Trifft zu /trifft nicht zu
Gefäß Tortuositas	Trifft zu /trifft nicht zu	Trifft zu /trifft nicht zu
Gefäß Engstellung	Trifft zu /trifft nicht zu	Trifft zu /trifft nicht zu
Gefäß Erweiterung	Trifft zu /trifft nicht zu	Trifft zu /trifft nicht zu
Gefäß IRMA	Trifft zu /trifft nicht zu	Trifft zu /trifft nicht zu
Netzhaut Blutung präretinal	Trifft zu /trifft nicht zu	Trifft zu /trifft nicht zu
Netzhaut Blutung Intra/subretinal	Trifft zu /trifft nicht zu	Trifft zu /trifft nicht zu
Netzhaut Exsudate	Trifft zu /trifft nicht zu	Trifft zu /trifft nicht zu
Netzhaut Ödem	Trifft zu /trifft nicht zu	Trifft zu /trifft nicht zu
Netzhaut Drusen	Trifft zu /trifft nicht zu	Trifft zu /trifft nicht zu
Netzhaut Abhebung	Trifft zu /trifft nicht zu	Trifft zu /trifft nicht zu
Netzhaut Traktion	Trifft zu /trifft nicht zu	Trifft zu /trifft nicht zu
Netzhaut Narbe	Trifft zu /trifft nicht zu	Trifft zu /trifft nicht zu
Netzhaut Laserherde	Trifft zu /trifft nicht zu	Trifft zu /trifft nicht zu
Netzhaut Cotton-Wool	Trifft zu /trifft nicht zu	Trifft zu /trifft nicht zu
Netzhaut Degeneration	Trifft zu /trifft nicht zu	Trifft zu /trifft nicht zu
Netzhaut Foramina	Trifft zu /trifft nicht zu	Trifft zu /trifft nicht zu
Netzhaut Aderhaut Falten	Trifft zu /trifft nicht zu	Trifft zu /trifft nicht zu
Tumor pigmentiert	Trifft zu /trifft nicht zu	Trifft zu /trifft nicht zu
Tumor nicht pigmentiert	Trifft zu /trifft nicht zu	Trifft zu /trifft nicht zu
Befundet durch (Kürzel)		

7.5 Anhang 5: Einverständniserklärung

Patienten-Information und -Einwilligung
zur Durchführung einer wissenschaftlichen Studie
mit volljährigen einwilligungsfähigen Patienten

Prüfstelle: Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde und

Medizinische Klinik I, II und III,

Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen

Prüfärzte: Prof. Dr.med. B. Lorenz, Dr. D. Gündüz, Dr. S. Kuhnert, Dr. M. Eckhardt

Epidemiologische Studie zur Untersuchung der Augenhintergrundsveränderungen (Netzhaut, Aderhaut, Sehnerv) von Patienten mit internistischen Erkrankungen in einem Universitätsklinikum der höchsten Versorgungsstufe mittels einer Spezialweitwinkelkamera (OPTOS) im Vergleich zur konventionellen augenärztlichen Untersuchung

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir möchten Sie fragen, ob Sie bereit sind, an der nachfolgend beschriebenen wissenschaftlichen Studie teilzunehmen.

Wissenschaftliche Studien sind notwendig, um Erkenntnisse über die Aussagekraft und Zuverlässigkeit von medizinischen Untersuchungsmethoden zu gewinnen oder zu erweitern. Die wissenschaftliche Studie, die wir Ihnen hier vorstellen, wurde von der zuständigen Ethikkommission zustimmend bewertet. Diese wissenschaftliche Prüfung wird in Gießen durchgeführt; es sollen insgesamt 2000 Personen daran teilnehmen. Die Studie wird veranlasst und organisiert durch die Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde (Direktorin Prof. Dr. med. B. Lorenz) in Kooperation mit der Medizinischen Klinik I/Schwerpunkt Kardiologie-Angiologie (Dr. D. Gündüz), Medizinischen Klinik

II/Schwerpunkt Pulmonologie, Infektiologie, Gastroenterologie, Nephrologie und Internistische Intensivmedizin (Dr. S. Kuhnert) und Medizinischen Klinik III/Schwerpunkt Endokrinologie, Diabetologie, Stoffwechsel und Ernährungsmedizin (Dr. M. Eckhard). Die Finanzierung erfolgt durch das Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen.

Ihre Teilnahme an dieser wissenschaftlichen Studie ist freiwillig. Sie werden in diese Prüfung also nur dann einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären. Sofern Sie nicht an der wissenschaftlichen Studie teilnehmen oder später aus ihr ausscheiden möchten, erwachsen Ihnen daraus keine Nachteile.

Sie wurden bereits auf die geplante Studie angesprochen. Der nachfolgende Text soll Ihnen die Ziele und den Ablauf erläutern. Anschließend wird ein Prüfarzt das Aufklärungsgespräch mit Ihnen führen. Bitte zögern Sie nicht, alle Punkte anzusprechen, die Ihnen unklar sind. Sie werden danach ausreichend Bedenkzeit erhalten, um über Ihre Teilnahme zu entscheiden.

1. Warum wird diese Studie durchgeführt?

Bei einer Vielzahl von internistischen Erkrankungen ist eine Augenbeteiligung bekannt. Über eine augenärztliche Reihenuntersuchung könnte jedoch bei einer Reihe von Erkrankungen, wie zum Bespiel der Diabetes mellitus eine Augenbeteiligung vor dem Auftreten von Beschwerden erfasst werden. Andererseits gibt es bislang bei Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen nur wenige Erkenntnisse über vorliegende Augenerkrankungen und deren Häufigkeit. Von der Durchführung der vorgesehenen wissenschaftlichen Prüfung erhoffen wir uns Informationen über die Auswirkungen der Lungenerkrankung zu gewinnen, insbesondere was die Durchblutung in den kleinen Gefäßen betrifft. Dazu ist die Untersuchung und Dokumentation der Durchblutungslage an der Netzhaut besonders geeignet.

2. Wie ist der Ablauf der Studie und was muss ich bei Teilnahme beachten?

Im Rahmen dieser wissenschaftlichen Studie werden Bildaufnahmen vom Augenhintergrund mit der Funduskamera der Firma OPTOS angefertigt. Anschließend sollen die in einer umfassenden augenärztlichen Untersuchung an der Spaltlampe erhobenen Befunde zur Bewertung der Qualität und Verlässlichkeit des Bildmaterials herangezogen werden. Dafür wird die Pupille weitgetropft und der Augenhintergrund mit einer Vergrößerungslupe untersucht. Die Bildaufnahmen und die augenärztliche

Untersuchung erfolgen im Rahmen der geplanten ambulanten und stationären Untersuchungen in den medizinischen Kliniken.

3. Welchen persönlichen Nutzen habe ich von der Teilnahme an der Studie?

Durch die Teilnahme an dieser Studie können bisher nicht bekannte Augenveränderungen aufgedeckt werden. Darüber hinaus können die Ergebnisse der Studie möglicherweise dazu beitragen, die Behandlung von chronischen Lungenerkrankungen zukünftig zu verbessern/besser beurteilen zu können.

4. Welche Risiken sind mit der Teilnahme an der Studie verbunden?

Bei der augenärztlichen Untersuchung wird eine Pupillenerweiterung durchgeführt. Dadurch kann es zu vorübergehendem Unscharfsehen und vermehrter Blendung kommen. Beides bildet sich innerhalb von 24 Stunden zurück. Die Teilnahme am Straßenverkehr und die Wiederaufnahme der beruflichen Tätigkeit sind daher erst am folgenden Tag wieder möglich.

Bitte teilen Sie den Mitarbeitern der Prüfstelle alle Beschwerden, Erkrankungen oder Verletzungen mit, die im Verlauf der wissenschaftlichen Studie auftreten. Falls diese schwerwiegend sind, teilen Sie den Mitarbeitern der Prüfstelle diese bitte umgehend mit, ggf. telefonisch.

5. Wer darf an dieser wissenschaftlichen Studie nicht teilnehmen?

An dieser wissenschaftlichen Studie dürfen alle Patienten teilnehmen die eine schriftliche Einverständniserklärung abgegeben haben. Sollten Sie an einer anderen wissenschaftlichen Studie oder wissenschaftlichen Forschungsprojekten teilnehmen, so teilen Sie uns dies bitte mit.

6. Entstehen für mich Kosten durch die Teilnahme an der wissenschaftlichen Studie? Erhalte ich eine Aufwandsentschädigung?

Durch Ihre Teilnahme an dieser wissenschaftlichen Studie entstehen für Sie keine Kosten.

7. Bin ich während der wissenschaftlichen Prüfung versichert?

Bei der wissenschaftlichen Studie sind Sie gemäß der Betriebshaftpflichtversicherung des Klinikums versichert. Der Umfang des Versicherungsschutzes ergibt sich aus den Versicherungsunterlagen, die Sie auf Wunsch ausgehändigt bekommen.

Wenn Sie vermuten, dass durch die Teilnahme an der wissenschaftlichen Prüfung Ihre Gesundheit geschädigt oder bestehende Leiden verstärkt wurden, müssen Sie dies unverzüglich den Prüfarzt informieren, um Ihren Versicherungsschutz nicht zu gefährden. Sofern Ihr Prüfarzt Sie dabei unterstützt, erhalten Sie eine Kopie der Meldung.

Bei der Aufklärung der Ursache oder des Umfangs eines Schadens müssen Sie mitwirken und alles unternehmen, um den Schaden abzuwenden und zu mindern.

Wir weisen Sie ferner darauf hin, dass Sie auf dem Weg von und zur Prüfstelle nicht unfallversichert sind.

8. Werden mir neue Erkenntnisse während der wissenschaftlichen Studie mitgeteilt?

Sie werden über neue Erkenntnisse, die in Bezug auf diese wissenschaftliche Studie bekannt werden und die für Ihre Bereitschaft zur weiteren Teilnahme wesentlich sein können, informiert. Auf dieser Basis können Sie dann Ihre Entscheidung zur weiteren Teilnahme an dieser wissenschaftlichen Prüfung überdenken.

9. Wer entscheidet, ob ich aus der wissenschaftlichen Studie ausscheide?

Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahme beenden, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile entstehen.

Unter gewissen Umständen ist es aber auch möglich, dass der Prüfarzt oder der für die Studie Verantwortliche entscheidet, Ihre Teilnahme an der wissenschaftlichen Prüfung vorzeitig zu beenden, ohne dass Sie auf die Entscheidung Einfluss haben. Die Gründe hierfür können z.B. sein:

- Ihre weitere Teilnahme an der wissenschaftlichen Studie ist ärztlich nicht mehr vertretbar;
- es wird die gesamte wissenschaftliche Studie abgebrochen.

Der Prüfarzt wird mit Ihnen besprechen, ob, wie und wo Sie weiter behandelt werden.

10. Was geschieht mit meinen Daten?

Während der wissenschaftlichen Studie werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von Ihnen erhoben und in der Prüfstelle in Ihrer persönlichen Akte niedergeschrieben oder elektronisch gespeichert. Die für die wissenschaftliche Studie wichtigen Daten werden zusätzlich in pseudonymisierter Form gespeichert, ausgewertet und gegebenenfalls weitergegeben. Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Angaben von Namen oder Initialen verwendet werden, sondern nur ein Nummern- und/oder Buchstabencode, evtl. mit Angabe des Geburtsjahres.

Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Eine Entschlüsselung erfolgt nur unter den vom Gesetz vorgeschriebenen Voraussetzungen. Einzelheiten entnehmen Sie bitte der Einwilligungserklärung, die im Anschluss an diese Patienteninformation abgedruckt ist.

11. Was geschieht mit meinen Aufnahmen mit bildgebenden Verfahren?

Die Aufnahmen mit bildgebenden Verfahren werden nach Abschluss der Studie in folgender Weise verwendet/aufbewahrt: pseudonymisiert.

12. An wen wende ich mich bei weiteren Fragen?

Beratungsgespräche an der Prüfstelle

Sie haben stets die Gelegenheit zu weiteren Beratungsgesprächen mit dem auf Seite 1 genannten oder einem anderen Prüfarzt.

Prüfstelle: Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde und

Medizinische Kliniken I, II und III

Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen

Prüfärzte: Prof. Dr.med. B. Lorenz Dr. D. Gündüz, Dr. S. Kuhnert, Dr. M. Eckhardt

Epidemiologische Studie zur Untersuchung von Augenhintergrundsveränderungen bei Patienten mit internistischen Erkrankungen in einem Universitätsklinikum der höchsten Versorgungsstufe mittels einer Spezialweitwinkelkamera (OPTOS) im Vergleich zur konventionellen augenärztlichen Untersuchung

Einwilligungserklärung

.....

Name des Patienten/der Patientin in Druckbuchstaben

geb. am ..... Teilnehmer-Nr. .....

Ich bin in einem persönlichen Gespräch durch den Prüfarzt

.....

Name der Ärztin/des Arztes

ausführlich und verständlich über die zu prüfende Behandlungsmethode und die Vergleichsmethode sowie über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der wissenschaftlichen Studie aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text der Patienteninformation sowie die hier nachfolgend abgedruckte Datenschutzerklärung gelesen und verstanden. Ich hatte die Gelegenheit, mit dem Prüfarzt über die Durchführung der wissenschaftlichen Prüfung zu sprechen. Alle meine Fragen wurden zufrieden stellend beantwortet.

Möglichkeit zur Dokumentation zusätzlicher Fragen seitens des Patienten oder sonstiger Aspekte des Aufklärungsgesprächs:

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden.

Mir ist bekannt, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an der Prüfung zurückziehen kann (mündlich oder schriftlich), ohne dass mir irgendwelche Nachteile entstehen.

Datenschutz:

Mir ist bekannt, dass bei dieser wissenschaftlichen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der wissenschaftlichen Prüfung folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, das heißt ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der wissenschaftlichen Prüfung teilnehmen.

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser wissenschaftlichen Studie personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, über mich erhoben und in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern im Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen aufgezeichnet werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) weitergegeben werden an das Institut für Medizinische Informatik, Gießen, Arbeitsgruppe Medizinische Statistik (Dr. J. Pons-Kühnemann, Leiter Dr. R.-H. Bödeker) den Verantwortlichen oder eine von diesem beauftragte Stelle zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung.

2. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Verantwortlichen sowie die zuständigen Überwachungsbehörden in meine beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten, insbesondere meine Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.

3. Ich bin bereits darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der wissenschaftlichen Prüfung beenden kann. Im Fall eines solchen Widerrufs meiner Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, erkläre ich mich damit einverstanden, dass die bis zu diesem Zeitpunkt gespeicherten Daten gelöscht werden.

4. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Studie zehn Jahre aufbewahrt werden. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.

Ich erkläre mich bereit,

an der oben genannten wissenschaftlichen Studie

freiwillig teilzunehmen.

Ein Exemplar der Patienten-Information und -Einwilligung habe ich erhalten. Ein Exemplar verbleibt im Prüfzentrum.

.....

Name des Patienten in Druckbuchstaben

....

Datum Unterschrift des **Patienten/**der **Patientin**

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung des Patienten eingeholt.

.....

Name des Prüfarztes/der Prüfärztin in Druckbuchstaben

....

Datum Unterschrift des aufklärenden **Prüfarztes/der Prüfärztin**

7.6 Anhang 6: Internistische Grundkrankheiten

Die verschiedenen Grundkrankheiten die von den Patienten angegeben wurden und die Abteilungen der Behandlung zur Zeit der Durchführung der Studie; n=589 Patienten

Anmerkung: P=Pulmologie; K=Kardiologie; E=Endokrinologie; MVZ=medizinisches Versorgungszentrum; S= sonstige; t=total

Grunderkrankung	P	K	E	MVZ	S	t
Diabetes Mellitus	2	0	36	65	0	103
Pulmonale Hypertonie	83	1	0	0	0	84
Ischämische Herzkrankheit	3	59	6	1	0	69
Chronische Krankheiten der unteren Atemwege	43	1	2	0	0	46
Krankheiten des Verdauungssystems	3	4	32	0	3	42
sonstige Formen der Herzkrankheit	1	28	1	1	0	31
Bestimmte Störungen mit Beteiligung des Immunsystems	10	2	10	0	5	27
Hypertonie	3	19	1	0	2	25
sonstige interstitielle Lungenkrankheiten mit Fibrose	23	0	1	0	0	24
Lungenödem	3	3	7	1	1	15
Bösartige Neubildungen	4	0	8	2	0	14
Grippe und Pneumonie	12	0	1	0	0	13
z.n. LungenTX	12	0	0	0	0	12
Herzinsuffizienz	2	7	3	0	0	12
Krankheiten der Schilddrüse	0	0	9	0	1	10
Lungenembolie	7	0	0	0	0	7
Bestimmte infektiöse und parasitäre Krankheiten	2	3	2	0	0	7
unklare Lungenfunktionsstörung	6	0	0	0	0	6
Krankheiten des Nervensystems	0	1	2	1	1	5
Arterielle Embolie und Thrombose	0	2	2	0	0	4
Niereninsuffizienz	2	0	0	0	1	3
Glaukomverdacht	0	0	0	0	2	2
Makuladegeneration	0	2	0	0	0	2
Thrombose, Phlebitis und Thrombophlebitis	0	1	0	0	1	2
Diagnose unklar	8	4	1	0	11	24
Total n	229	137	124	71	28	589

Kapitel 8 Literaturverzeichnis

Abdelhafiz, Ahmed H.; Austin, Christopher A. (2003): Visual factors should be assessed in older people presenting with falls or hip fracture. In: *Age and ageing* 32 (1), S. 26–30.

Abràmoff, Michael D.; Folk, James C.; Han, Dennis P.; Walker, Jonathan D.; Williams, David F.; Russell, Stephen R. et al. (2013): Automated analysis of retinal images for detection of referable diabetic retinopathy. In: *JAMA ophthalmology* 131 (3), S. 351–357. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2013.1743.

Altman, Douglas G. (1991): Practical statistics for medical research. 1st ed. London, New York: Chapman and Hall.

Atkinson, A.; Mazo, C.: Imaged area of the retina. Data on file, Optos.

Beck, R.; Eckard, A.; Ewert, R.; Guthoff, R. (2003): Netzhauterkrankungen bei primärer pulmonaler Hypertension. In: *Der Ophthalmologe* 100 (9), S. 732–735. DOI: 10.1007/s00347-003-0841-z.

Bhargava, M.; Ikram, M. K.; Wong, T. Y. (2012a): How does hypertension affect your eyes? In: *Journal of human hypertension* 26 (2), S. 71–83. DOI: 10.1038/jhh.2011.37.

Bhargava, M.; Ikram, M. K.; Wong, T. Y. (2012b): Ocular manifestations of hypertension. In: *Hipertensión y Riesgo Vascular* 29 (3), S. 96–105. DOI: 10.1016/j.hipert.2012.07.001.

Brown, James M.; Campbell, J. Peter; Beers, Andrew; Chang, Ken; Ostmo, Susan; Chan, R. V. Paul et al. (2018): Automated Diagnosis of Plus Disease in Retinopathy of Prematurity Using Deep Convolutional Neural Networks. In: *JAMA ophthalmology* 136 (7), S. 803–810. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2018.1934.

Brown, Kristen; Sewell; Trempe; Peto, Tunde; Travison (2013): Comparison of image-assisted versus traditional fundus examination. In: *EB*, S. 1. DOI: 10.2147/EB.S37646.

Cheung, Ning; Mitchell, Paul; Wong, Tien Yin (2010): Diabetic retinopathy. In: *The Lancet* 376 (9735), S. 124–136. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)62124-3.

Cheung, Ning; Wong, Tien Y. (2008): Diabetic retinopathy and systemic vascular complications. In: *Progress in Retinal and Eye Research* 27 (2), S. 161–176. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2007.12.001.

Chew, Sky Kh; Colville, Deb; Canty, Piers; Hutchinson, Anastasia; Wong, Alex; Luong, Vi et al. (2016): Hypertensive/Microvascular Disease and COPD: a Case Control Study. In: *Kidney & blood pressure research* 41 (1), S. 29–39. DOI: 10.1159/000368544.

Chiang, Michael F.; Gelman, Rony; Martinez-Perez, M. Elena; Du, Yunling E.; Casper, Daniel S.; Currie, Leanne M. et al. (2009): Image analysis for retinopathy of prematurity

diagnosis. In: *Journal of AAPOS : the official publication of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus* 13 (5), S. 438–445. DOI: 10.1016/j.jaapos.2009.08.011.

Ciardella, A., Brown, D. (2007): Wide field imaging. A. Agarwal (Ed.) Fundus Fluorescein and Indocyanine Green Angiography: A Textbook and Atlas. Slack Incorporated, New York, S. 79–83.

Cummings, D. M.; Morrissey, S.; Barondes, M. J.; Rogers, L.; Gustke, S. (2001): Screening for diabetic retinopathy in rural areas: the potential of telemedicine. In: *The Journal of rural health : official journal of the American Rural Health Association and the National Rural Health Care Association* 17 (1), S. 25–31.

Dhital, A.; Pey, T.; Stanford, M. R. (2010): Visual loss and falls. A review. In: *Eye* 24 (9), S. 1437–1446. DOI: 10.1038/eye.2010.60.

Faure, C.; Miocque, S.; Fleury, L.; Robert, M. P. (2012): Primary pulmonary arterial hypertension diagnosed via its ophthalmic features in an adult. Diagnosis and therapeutic challenges. In: *British Journal of Ophthalmology* 96 (3), S. 459–460. DOI: 10.1136/bjo.2010.187468.

Fong, Donald S.; Aiello, Lloyd; Gardner, Thomas W.; King, George L.; Blankenship, George; Cavallerano, Jerry D. et al. (2004): Retinopathy in diabetes. In: *Diabetes care* 27 Suppl 1, S. S84-7.

Galiè, Nazzareno; Humbert, Marc; Vachiery, Jean-Luc; Gibbs, Simon; Lang, Irene; Torbicki, Adam et al. (2015): 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. In: *Eur Heart J* 37 (1), S. 67–119. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv317.

Galiè, Nazzareno; Torbicki, Adam; Barst, Robyn; Dartevelle, Philippe; Haworth, Sheila; Higenbottam, Tim et al. (2004): Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. In: *European Heart Journal* 25 (24), S. 2243–2278. DOI: 10.1016/j.ehj.2004.09.014.

Gargeya, Rishab; Leng, Theodore (2017): Automated Identification of Diabetic Retinopathy Using Deep Learning. In: *Ophthalmology* 124 (7), S. 962–969. DOI: 10.1016/j.ophtha.2017.02.008.

Gillum, R. F. (1991): Retinal arteriolar findings and coronary heart disease. In: *American heart journal* 122 (1 Pt 1), S. 262–263.

Grehn, Franz (2012): Augenheilkunde. 31., überarbeitete Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; Imprint: Springer (Springer-Lehrbuch), zuletzt geprüft am 16.05.2016.

Gulshan, Varun; Peng, Lily; Coram, Marc; Stumpe, Martin C.; Wu, Derek; Narayanaswamy, Arunachalam et al. (2016): Development and Validation of a Deep Learning Algorithm for Detection of Diabetic Retinopathy in Retinal Fundus Photographs. In: *JAMA* 316 (22), S. 2402–2410. DOI: 10.1001/jama.2016.17216.

Harding, S.; Greenwood, R.; Aldington, S.; Gibson, J.; Owens, D.; Taylor, R. et al. (2003): Grading and disease management in national screening for diabetic retinopathy in England and Wales. In: *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 20 (12), S. 965–971.

Heidemann C; Du Y; Scheidt-Nave C (2011): Diabetes mellitus in Deutschland. Unter Mitarbeit von Heidemann C, Du Y, Scheidt-Nave C. Hg. v. Hrsg. Robert Koch-Institut Berlin. Online verfügbar unter www.rki.de/gbe-kompakt, zuletzt aktualisiert am (Stand: 06.05.2011).

Höhn, René; Kottler, Ulrike; Peto, Tunde; Blettner, Maria; Münzel, Thomas; Blankenberg, Stefan et al. (2015): The Ophthalmic Branch of the Gutenberg Health Study. Study Design, Cohort Profile and Self-Reported Diseases. In: *PLoS ONE* 10 (3), S. e0120476. DOI: 10.1371/journal.pone.0120476.

Holz, Frank G.; Spaide, Richard F. (2010): Medical retina. Focus on retinal imaging. Heidelberg, New York: Springer (Essentials in ophthalmology).

Kanski, Jack J.; Burk, Annelie (1996): Lehrbuch der klinischen Ophthalmologie. 2., überarb. und erw. Aufl. Stuttgart, New York: Thieme.

Kernt, M.; Hadi, I.; Pinter, F.; Seidensticker, F.; Hirneiss, C.; Haritoglou, C. et al. (2012): Assessment of Diabetic Retinopathy Using Nonmydriatic Ultra-Widefield Scanning Laser Ophthalmoscopy (Optomap) Compared With ETDRS 7-Field Stereo Photography. In: *Diabetes care* 35 (12), S. 2459–2463. DOI: 10.2337/dc12-0346.

Kiss, Szilárd; Berenberg, Thomas L. (2014): Ultra Widefield Fundus Imaging for Diabetic Retinopathy. In: *Curr Diab Rep* 14 (8). DOI: 10.1007/s11892-014-0514-0.

Kwapiszewska, G.; Hoffmann, J.; Kovacs, G.; Stacher, E.; Olschewski, A.; Olschewski, H. (2016): Pulmonal (arterielle) Hypertonie. In: *Pneumologie (Stuttgart, Germany). DOI:* 10.1055/s-0042-100537.

Lam, Byron L.; Christ, Sharon L.; Zheng, D. Diane; West, Sheila K.; Munoz, Beatriz E.; Swenor, Bonnielin K.; Lee, David J. (2013): Longitudinal Relationships among Visual

Acuity and Tasks of Everyday Life. The Salisbury Eye Evaluation Study. In: *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 54 (1), S. 193. DOI: 10.1167/iovs.12-10542.

Lee, D. J.; Kumar, N.; Feuer, W. J.; Chou, C.-F.; Rosa, P. R.; Schiffman, J. C. et al. (2014): Dilated eye examination screening guideline compliance among patients with diabetes without a diabetic retinopathy diagnosis. The role of geographic access. In: *BMJ Open Diabetes Research & Care* 2 (1), S. e000031-e000031. DOI: 10.1136/bmjdrc-2014-000031.

Lengyel, Imre; Csutak, Adrienne; Florea, Daniela; Leung, Irene; Bird, Alan C.; Jonasson, Fridbert; Peto, Tunde (2015): A Population-Based Ultra-Widefield Digital Image Grading Study for Age-Related Macular Degeneration–Like Lesions at the Peripheral Retina. In: *Ophthalmology* 122 (7), S. 1340–1347. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.03.005.

Li, Zhijian; Wu, Chengqing; Olayiwola, J. Nwando; Hilaire, Daniel St; Huang, John J. (2012): Telemedicine-based digital retinal imaging vs standard ophthalmologic evaluation for the assessment of diabetic retinopathy. In: *Connecticut medicine* 76 (2), S. 85–90.

Li, Zhongwen; Guo, Chong; Nie, Danyao; Lin, Duoru; Zhu, Yi; Chen, Chuan et al. (2020): Development and Evaluation of a Deep Learning System for Screening Retinal Hemorrhage Based on Ultra-Widefield Fundus Images. In: *Trans. Vis. Sci. Tech.* 9 (2), S. 3. DOI: 10.1167/tvst.9.2.3.

Lorenz, Birgit; Spasovska, Katerina; Elflein, Heike; Schneider, Nico (2009): Wide-field digital imaging based telemedicine for screening for acute retinopathy of prematurity (ROP). Six-year results of a multicentre field study. In: *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie* 247 (9), S. 1251–1262. DOI: 10.1007/s00417-009-1077-7.

Mackenzie, Paul J.; Russell, Matt; Ma, Patrick E.; Isbister, Carolyn M.; Maberley, David A. L. (2007): Sensitivity and specificity of the optos optomap for detecting peripheral retinal lesions. In: *Retina (Philadelphia, Pa.)* 27 (8), S. 1119–1124. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3180592b5c.

Matieli, Licia; Berezovsky, Adriana; Salomão, Solange Rios; Allemann, Norma; Martins, Elisabeth Nogueira; Hirai, Flavio E. et al. (2016): Ocular toxicity assessment of chronic sildenafil therapy for pulmonary arterial hypertension. In: *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. DOI:* 10.1007/s00417-016-3352-8.

McClintic, Benjamin R.; McClintic, Jedediah I.; Bisognano, John D.; Block, Robert C. (2010): The Relationship between Retinal Microvascular Abnormalities and Coronary Heart Disease. A Review. In: *The American Journal of Medicine* 123 (4), S. 374.e1. DOI: 10.1016/j.amjmed.2009.05.030.

Neubauer, Aljoscha S.; Kernt, Marcus; Haritoglou, Christos; Priglinger, Siegfried G.; Kampik, Anselm; Ulbig, Michael W. (2008a): Nonmydriatic screening for diabetic retinopathy by ultra-widefield scanning laser ophthalmoscopy (Optomap). In: *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 246 (2), S. 229–235. DOI: 10.1007/s00417-007-0631-4.

Neubauer, Aljoscha S.; Kernt, Marcus; Haritoglou, Christos; Priglinger, Siegfried G.; Kampik, Anselm; Ulbig, Michael W. (2008b): Nonmydriatic screening for diabetic retinopathy by ultra-widefield scanning laser ophthalmoscopy (Optomap). In: *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 246 (2), S. 229–235. DOI: 10.1007/s00417-007-0631-4.

Ojaimi, Elvis; Nguyen, Thanh T.; Klein, Ronald; Islam, F. AmirulM.; Cotch, Mary Frances; Klein, Barbara E.K. et al. (2011): Retinopathy Signs in People without Diabetes. In: *Ophthalmology* 118 (4), S. 656–662. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.08.007.

Palkovits, Stefan; Lasta, Michael; Boltz, Agnes; Schmidl, Doreen; Kaya, Semira; Hammer, Martin et al. (2013): Measurement of retinal oxygen saturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. In: *Investigative ophthalmology & visual science* 54 (2), S. 1008–1013. DOI: 10.1167/iovs.12-10504.

Pascolini, D.; Mariotti, S. P. (2012): Global estimates of visual impairment. 2010. In: *British Journal of Ophthalmology* 96 (5), S. 614–618. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2011-300539.

Purbrick, Robert M. J.; Izadi, Shahrnaz; Gupta, Ankur; Chong, N. Victor (2014): Comparison of Optomap ultrawide-field imaging versus slit-lamp biomicroscopy for assessment of diabetic retinopathy in a real-life clinic. In: *Clinical ophthalmology (Auckland, N.Z.)* 8, S. 1413–1417. DOI: 10.2147/OPTH.S66700.

Rasmussen, Malin L.; Broe, Rebecca; Frydkjaer-Olsen, Ulrik; Olsen, Birthe S.; Mortensen, Henrik B.; Peto, Tunde; Grauslund, Jakob (2015): Comparison between Early Treatment Diabetic Retinopathy Study 7-field retinal photos and non-mydriatic, mydriatic and mydriatic steered widefield scanning laser ophthalmoscopy for assessment of diabetic retinopathy. In: *Journal of Diabetes and its Complications* 29 (1), S. 99–104. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2014.08.009.

Raum, Philipp; Lamparter, Julia; Ponto, Katharina A.; Peto, Tunde; Hoehn, René; Schulz, Andreas et al. (2015): Prevalence and Cardiovascular Associations of Diabetic

Retinopathy and Maculopathy. Results from the Gutenberg Health Study. In: *PLoS ONE* 10 (6), S. e0127188. DOI: 10.1371/journal.pone.0127188.

SARAN, BRUCE R.; BRUCKER, ALEXANDER J.; BANDELLO, FRANCESCO; VEROUGSTRAETE, CLAIRE (2001): FAMILIAL PRIMARY PULMONARY HYPERTENSION AND ASSOCIATED OCULAR FINDINGS. In: *Retina* 21 (1), S. 34–39. DOI: 10.1097/00006982-200102000-00006.

Schorr, Susanne Gabriele; Hammes, Hans-Peter; Müller, Ulrich Alfons; Abholz, Heinz-Harald; Landgraf, Rüdiger; Bertram, Bernd (2016): The Prevention and Treatment of Retinal Complications in Diabetes. In: *Deutsches Arzteblatt international* 113 (48), S. 816–823. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0816.

Schouten, E. G.; Vandenbroucke, J. P.; van der Heide-Wessel, C.; van der Heide, R M (1986): Retinopathy as an independent indicator of all-causes mortality. In: *International journal of epidemiology* 15 (2), S. 234–236.

Schwartz, Steven D.; Harrison, Steven A.; Ferrone, Philip J.; Trese, Michael T. (2000): Telemedical evaluation and management of retinopathy of prematurity using a fiberoptic digital fundus camera. In: *Ophthalmology* 107 (1), S. 25–28. DOI: 10.1016/S0161-6420(99)00003-2.

Seland, Johan H.; Vingerling, Johannes R.; Augood, Cristina A.; Bentham, Graham; Chakravarthy, Usha; deJong, Paulus T. V. M. et al. (2011): Visual Impairment and quality of life in the Older European Population, the EUREYE study. In: *Acta Ophthalmologica* 89 (7), S. 608–613. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2009.01794.x.

Shoughy, Samir S.; Arevalo, J. Fernando; Kozak, Igor (2015): Update on wide- and ultra-widefield retinal imaging. In: *Indian journal of ophthalmology* 63 (7), S. 575–581. DOI: 10.4103/0301-4738.167122.

Silva, Paolo S.; Cavallerano, Jerry D.; Haddad, Nour Maya N.; Tolls, Dorothy; Thakore, Komal; Patel, Bina et al. (2016a): Comparison of Nondiabetic Retinal Findings Identified With Nonmydriatic Fundus Photography vs Ultrawide Field Imaging in an Ocular Telehealth Program. In: *JAMA ophthalmology* 134 (3), S. 330–334. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2015.5605.

Silva, Paolo S.; Cavallerano, Jerry D.; Sun, Jennifer K.; Noble, Jason; Aiello, Lloyd M.; Aiello, Lloyd Paul (2012): Nonmydriatic ultrawide field retinal imaging compared with dilated standard 7-field 35-mm photography and retinal specialist examination for evaluation of diabetic retinopathy. In: *American journal of ophthalmology* 154 (3), S. 549-559.e2. DOI: 10.1016/j.ajo.2012.03.019.

Silva, Paolo S.; Cavallerano, Jerry D.; Sun, Jennifer K.; Soliman, Ahmed Z.; Aiello, Lloyd M.; Aiello, Lloyd Paul (2013): Peripheral lesions identified by mydriatic ultrawide field imaging: distribution and potential impact on diabetic retinopathy severity. In: *Ophthalmology* 120 (12), S. 2587–2595. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.05.004.

Silva, Paolo S.; Cavallerano, Jerry D.; Tolls, Dorothy; Omar, Ahmed; Thakore, Komal; Patel, Bina et al. (2014): Potential efficiency benefits of nonmydriatic ultrawide field retinal imaging in an ocular telehealth diabetic retinopathy program. In: *Diabetes care* 37 (1), S. 50–55. DOI: 10.2337/dc13-1292.

Silva, Paolo S.; Horton, Mark B.; Clary, Dawn; Lewis, Drew G.; Sun, Jennifer K.; Cavallerano, Jerry D.; Aiello, Lloyd Paul (2016b): Identification of Diabetic Retinopathy and Ungradable Image Rate with Ultrawide Field Imaging in a National Teleophthalmology Program. In: *Ophthalmology* 123 (6), S. 1360–1367. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.01.043.

Statistisches Bundesamt, Wiesbaden (28.04.2015): 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechtigung.

Stock, Stephanie; Drabik, Anna; Büscher, Guido; Graf, Christian; Ullrich, Walter; Gerber, Andreas et al. (2010): German diabetes management programs improve quality of care and curb costs. In: *Health affairs (Project Hope)* 29 (12), S. 2197–2205. DOI: 10.1377/hlthaff.2009.0799.

Tang, Hongying Lilian; Goh, Jonathan; Peto, Tunde; Ling, Bingo Wing-Kuen; Al Turk, Lutfiah Ismail; Hu, Yin et al. (2013): The reading of components of diabetic retinopathy: an evolutionary approach for filtering normal digital fundus imaging in screening and population based studies. In: *PloS one* 8 (7), S. e66730. DOI: 10.1371/journal.pone.0066730.

Vonk Noordegraaf, Anton; Groeneveldt, Joanne A.; Bogaard, Harm Jan (2016): Pulmonary hypertension. In: *Eur Respir Rev* 25 (139), S. 4–11. DOI: 10.1183/16000617.0096-2015.

Webb, Robert H.; Hughes, George W. (1981): Scanning Laser Ophthalmoscope. In: *IEEE Trans. Biomed. Eng.* BME-28 (7), S. 488–492. DOI: 10.1109/TBME.1981.324734.

Wild, Sarah; Roglic, Gojka; Green, Anders; Sicree, Richard; King, Hilary (2004): Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. In: *Diabetes care* 27 (5), S. 1047–1053.

Wilkinson, C.P; Ferris, Frederick L.; Klein, Ronald E.; Lee, Paul P.; Agardh, Carl David; Davis, Matthew et al. (2003): Proposed international clinical diabetic retinopathy and

diabetic macular edema disease severity scales. In: *Ophthalmology* 110 (9), S. 1677–1682. DOI: 10.1016/S0161-6420(03)00475-5.

Witkin, AndreJ; Salz, DavidA (2015): Imaging in diabetic retinopathy. In: *Middle East Afr J Ophthalmol* 22 (2), S. 145. DOI: 10.4103/0974-9233.151887.

Witmer, Matthew T.; Kiss, Szilárd (2012): The Clinical Utility of Ultra-Wide-Field Imaging. A look at four widely available methods of imaging the peripheral retina that are making photography more clinically practical. In: *Review of Ophthalmology*.

Witmer, Matthew T.; Kiss, Szilárd (2013): Wide-field Imaging of the Retina. In: *Survey of Ophthalmology* 58 (2), S. 143–154. DOI: 10.1016/j.survophthal.2012.07.003.

Witt, N.; Wong, T. Y.; Hughes, A. D.; Chaturvedi, N.; Klein, B. E.; Evans, R. et al. (2006): Abnormalities of Retinal Microvascular Structure and Risk of Mortality From Ischemic Heart Disease and Stroke. In: *Hypertension* 47 (5), S. 975–981. DOI: 10.1161/01.HYP.0000216717.72048.6c.

Wong, T. Y.; Klein, R.; Klein, B. E.; Tielsch, J. M.; Hubbard, L.; Nieto, F. J. (2001): Retinal microvascular abnormalities and their relationship with hypertension, cardiovascular disease, and mortality. In: *Survey of Ophthalmology* 46 (1), S. 59–80.

Wong, Tien Yin; Klein, Ronald; Nieto, F.Javier; Klein, Barbara E.K; Sharrett, A.Richey; Meuer, Stacy M. et al. (2003a): Retinal microvascular abnormalities and 10-year cardiovascular mortality. In: *Ophthalmology* 110 (5), S. 933–940. DOI: 10.1016/S0161-6420(03)00084-8.

Wong, Tien Yin; Klein, Ronald; Sharrett, A.Richey; Manolio, Teri A.; Hubbard, Larry D.; Marino, Emily K. et al. (2003b): The prevalence and risk factors of retinal microvascular abnormalities in older persons. In: *Ophthalmology* 110 (4), S. 658–666. DOI: 10.1016/S0161-6420(02)01931-0.

World Health Organization. Action plan for the prevention of avoidable blindness and vision impairment (2010) 2009 - 2013.

Yang, Xiaoqin; Mardekian, Jack; Sanders, Kafi N.; Mychaskiw, Marko A.; Thomas, Joseph (2013): Prevalence of pulmonary arterial hypertension in patients with connective tissue diseases. A systematic review of the literature. In: *Clin Rheumatol* 32 (10), S. 1519–1531. DOI: 10.1007/s10067-013-2307-2.

Zarbin, Marco A. (2020): Artificial Intelligence. Quo Vadis? In: *Trans. Vis. Sci. Tech.* 9 (2), S. 1. DOI: 10.1167/tvst.9.2.1.

Kapitel 9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersverteilung der Patienten 25
Abbildung 2: Anzahl der häufigsten Pathologien von Patienten mit Diabetes mellitus Erkrankung 33
Abbildung 3: Anzahl der häufigsten Pathologien kardiologischer Patienten 34
Abbildung 4: Anzahl der häufigsten Pathologien pneumologischer Patienten 35
Abbildung 5: Auswertung Pathologien der Linse durch alle Untersucher 41
Abbildung 6: Auswertung Pathologien des Glaskörpers durch alle Untersucher 42
Abbildung 7: Auswertung Pathologien der Papille durch alle Untersucher 43
Abbildung 8: Auswertung Pathologien der Makula durch alle Untersucher 44
Abbildung 9: Auswertung Pathologien der Gefäße durch alle Untersucher 45
Abbildung 10: Auswertung Pathologien der Netzhaut durch alle Untersucher 46
Abbildung 11: Auswertung Pathologien der Tumore durch alle Untersucher 47
Abbildung 12a-b: Optos Optomap Panoramic 200 Tx Aufnahmen. Übereinstimmung aller Befunder für das Vorliegen einer Papillenpathologie 51
Abbildung 13a-b: Optos Optomap Panoramic 200 Tx Aufnahmen. Diskrepanz aller Befunder für das Vorliegen einer Papillenpathologie 52
Abbildung 14a-b: Optos Optomap Panoramic 200 Tx Aufnahmen. Übereinstimmung aller Befunder für das Vorliegen einer Makulopathie 54
Abbildung 15a-b: Optos Optomap Panoramic 200 Tx Aufnahmen. Diskrepanz aller Befunder für das Vorliegen einer Makulopathie 55
Abbildung 16: Grafische Darstellung der Ergebnisse der erneuten Retrospektiven Befundung von Netzhautblutungen 58
Abbildung 17a-d: Optos Optomap Panoramic 200 Tx Aufnahmen der erneuten Retrospektiven Befundung von Netzhautblutungen 59

Kapitel 10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: ETDRS Kriterien 7
Tabelle 2: International Clinical Diabetic Retinopathy Severity Scale..... 8
Tabelle 3: National Screening Committee (NSC) Classification 8
Tabelle 4: Einteilung der Kappa Werte zur Beurteilung der Interuntersucher-Reliabilität (Altman 1991)..... 24
Tabelle 5: Häufigkeiten der eindeutigen, klinisch leicht zu erfassenden Pathologien aller rechten Augen 26
Tabelle 6: Häufigkeiten der eindeutigen, klinisch leicht zu erfassenden Pathologien aller rechten Augen mit dem zusätzlichen Grader des Moorfields Reading Centre (GM) 28
Tabelle 7: Häufigkeiten der eindeutigen, klinisch leicht zu erfassenden Pathologien aller rechten Augen mit dem weiteren zusätzlichen Grader des Reading Center der Universität Bonn (GB) 30
Tabelle 8: Kappa Werte zur Beurteilung der Interuntersucher-Reliabilität..... 36
Tabelle 9: Kappa Werte zur Beurteilung der Interuntersucher-Reliabilität..... 37
Tabelle 10: Kappa Werte zur Beurteilung der Interuntersucher-Reliabilität..... 38
Tabelle 11: Darstellung Häufigkeiten der Befunde pathologischer Veränderungen durch die verschiedenen Untersucher..... 39
Tabelle 12: Darstellung der Häufigkeiten von Netzhautblutungen initial und retrospektiv nach erneuter Befundung..... 57

Kapitel 11 Publikationsverzeichnis

- Posterpräsentation ARVO 2014 Orlando, Florida, USA: Fundus-screening with Optos ultra-widefield retinal imaging versus biomicroscopy in patients with pneumological diseases

Kapitel 12 Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichen Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Just-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethnische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Gießen, den 16.06.2020 Timo Bullmann

Kapitel 13 Danksagung

Ich danke Frau Prof. Dr. Lorenz für die Planung und Leitung dieser wissenschaftlichen Studie und die ständige Bereitschaft und Motivation meine Arbeit bis zum Abschluss zu betreuen. Durch Sie konnte ich erlernen, was es bedeutet, fundiert wissenschaftlich zu arbeiten und so die sicherlich überraschenden Auswertungen durch eine langwierige, fleißtreibende Analyse letztendlich doch konkret darzustellen. Zur Posterpräsentation der ersten Ergebnisse wurde mir eine Forschungsreise in die USA auf der ARVO Tagung in Florida 2014 ermöglicht. Ich danke für dieses sicherlich besondere Erlebnis.

Im Laufe der Jahre sind durch das Engagement von Prof. Lorenz Kooperationen zur weiteren Befundung der Optos Bilder mit dem Moorfields Eye Hospital London und der Universitätsausgenklinik Bonn entstanden. Ich danke Frau Prof. Tunde Peto, Herrn Prof. Dr. Frank G. Holz und Herrn Prof. Dr. Schmitz-Valckenberg für die Unterstützung und Mitarbeit an unserer Studie.

Mein Dank gilt auch besonders der Medizinischen Klinik I/Schwerpunkt Kardiologie-Angiologie (Dr. D. Gündüz), Medizinischen Klinik II/Schwerpunkt Pulmonologie, Infektiologie, Gastroenterologie, Nephrologie und Internistische Intensivmedizin (Dr. S. Kuhnert) und Medizinischen Klinik III/Schwerpunkt Endokrinologie, Diabetologie, Stoffwechsel und Ernährungsmedizin (Dr. M. Eckhard) für die Bereitstellung der klinischen Daten und Hilfe bei der Rekrutierung der Patienten.

Mein großer Dank gilt außerdem Frau Dr. Andrassi-Darida als langjährige erste Ansprechpartnerin und weitere ständige Betreuerin, die jederzeit für Fragen zur Verfügung stand und viel kostbare Zeit neben ihrer anspruchsvollen Oberarzttätigkeit in die Korrektur meiner Arbeit investiert hat. So konnten wir gemeinsam ein Abstrakt zur wissenschaftlichen Publikation in einem Fachjournal erstellen.

Außerdem gilt mein Dank Herrn Prof. Stieger für die Teilnahme an den zahlreichen Besprechungen der Ergebnisse und die wertvollen Ideen und Kritik zur weiteren Auswertung.

Vielen Dank an Frau Mais und Frau Lenz für die Bereitstellung der Bilddateien und Organisation der Durchführung der Studie.

Letztendlich danke ich meinen Eltern, meiner Freundin und meinen engen Freunden für die langjährige Motivation und die Hilfe in schwierigen Phasen bei der Erarbeitung.

Der Lebenslauf wurde aus der elektronischen Version der Arbeit entfernt.

The curriculum vitae was removed from the electronic version of the paper.