Universitätsklinikum Ulm

Klinik für Augenheilkunde

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. G. K. Lang

Vergleich und Beurteilung der retinalen Perfusion bei Patienten mit retinalen Venenverschlüssen mit zwei unterschiedlichen Diagnostikverfahren

Fluoreszenzangiographie versus optische Kohärenz-Tomographie-Angiographie

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Felix Böhm

Straubing

2019

Amtierender Dekan:	Prof. Dr. Thomas Wirth
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Gabriele E. Lang
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Patrick J. Schuler

Tag der Promotion: 12.04.2021

Diese Dissertation widme ich meinen Eltern.

Gender Erklärung

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in dieser Dissertation die Sprachform des generischen Maskulinums angewendet.

Es wird an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass die ausschließliche Verwendung der männlichen Form geschlechtsunabhängig verstanden werden soll.

Vorträge und Publikationen

Teile dieser Dissertation wurden bereits veröffentlicht im Rahmen eines Vortrages beim DOG-Kongress 2017 unter dem Titel „Beurteilung der retinalen Perfusion mittels Fluoreszenzangiographie und optischer Kohärenztomographie-Angiographie bei Patienten mit retinalen Venenverschlüssen“, sowie im Rahmen einer E-Poster-Präsentation beim WOC-Kongress 2018 unter dem Titel „Comparison of Optical Coherence Tomography Angiography and Fluorescein Angiography in Patients with Retinal Vein Occlusion“.

Weiterhin wurden Ergebnisse dieser Dissertation beim 3. Anwendertreffen und Symposium 2018 „OCT-Angiographie in Deutschland“ der Retinologischen Gesellschaft im Rahmen eines Vortrags unter dem Titel „Differenzierung der OCT-A bei retinalen Venenverschlüssen“ vorgestellt.

Die Ergebnisse der Dissertation wurden 2019 publiziert:

Comparison of foveal avascular zone between optical coherence tomography angiography and fluorescein angiography in patients with retinal vein occlusion.

Werner JU, Böhm F, Lang GE, Dreyhaupt J, Lang GK, Enders C.

PLoS One. 2019 Jun 4;14(6):e0217849. doi: 10.1371/journal.pone.0217849. eCollection 2019. PMID: 31163058

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS VIII

1 EINLEITUNG 1

1.1 Anatomie und Blutversorgung des Auges 1

1.2 Retinale Venenverschlüsse des Auges 6

1.3 Fragestellung 15

2 MATERIAL UND METHODEN 16

2.1 Material 16

2.2 Methoden 31

3 ERGEBNISSE 42

3.1 Deskription 42

3.2 Statistische Ergebnisse bei Untersuchung der foveal avaskulären Zone 49

3.3 Statistische Ergebnisse bei Untersuchung der nicht-perfundierten Areale 55

3.4 Statistische Ergebnisse bei Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Perfusionstyp und foveal avaskulärer Zone 58

3.5 Ergebnisse beim Vergleich der Reader-Übereinstimmung 59

3.6 Bildbeispiele 60

4 DISKUSSION 67

4.1 Zusammensetzung der Studienpopulation 67

4.2 Vergleich der Fläche der foveal avaskulären Zone 67

4.3 Vergleich der Anzahl der nicht-perfundierten Areale 70

4.4 Vergleich der Flächen der nicht-perfundierten Areale 72

4.5 Subjektive Bewertbarkeit und Readervergleich 76

4.6 Diskussion der Untersuchungsfläche 77

4.7 Diskussion der Ergebnisse im Kontext aktueller Literatur 79

4.8 Limitationen der Studie 82

5 ZUSAMMENFASSUNG 84

6 LITERATURVERZEICHNIS 86

7 ABBILDUNGSVERZEICHNIS 93

8 TABELLENVERZEICHNIS 97

DANKSAGUNG XII

LEBENSLAUF XIII

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	**Erklärung**
A.	Arteria (dt. Arterie)
Aa.	Arteriae (dt. Arterien)
BCVA	best corrected visual acuity (dt. bestkorrigierter Visus)
BfArM	Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte
bzw.	beziehungsweise
CCD	charge-coupled device (dt. ladungsgekoppeltes Bauteil)
DCL	deep capillary layer (dt. tiefer Gefäßplexus in der OCT-A)
DCP	deep capillary plexus (dt. tiefer Kapillarplexus)
dt.	deutsch
et al.	et alii / et aliae (dt. und andere)
FAZ	foveal avaskuläre Zone
FDA	Food and Drug Administration (dt. Behörde für Lebens- und Arzneimittel)
FLA	Fluoreszenzangiographie
GCL	ganglion cell layer (dt. Ganglienzellschicht, lat. Stratum ganglionare)
ggf.	gegebenenfalls
ICP	intermediate capillary plexus (dt. Zwischenkapillarplexus)
INL	inner nuclear layer (dt. innere Körnerschicht, lat. Stratum nucleare internum)
IOD	intraokularer Druck

IPL	inner plexiform layer (dt. innere plexiforme Schicht, lat. Stratum plexiforme internum)
kg	Kilogramm
lat.	lateinisch
m	Meter
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mW	Milliwatt
n	Anzahl
N.	Nervus (dt. Nerv)
NaCl	Natriumchlorid
NFL	nerve fiber layer (dt. Nervenfaserschicht, lat. Stratum neurofibrarum)
nm	Nanometer
NPA	nicht-perfundierte Areale
OCT	optical coherence tomography (dt. optische Kohärenz-Tomographie)
OCT-A	optical coherence tomography angiography (dt. optische Kohärenz-Tomographie-Angiographie)
ONL	outer nuclear layer (dt. äußere Körnerschicht, lat. Stratum nucleare externum)

OPL	outer plexiform layer (dt. äußere plexiforme Schicht, lat. Stratum plexiforme externum)
p.	page (dt. Seite)
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PR	photoreceptor layer (dt. Photorezeptorschicht, lat. Stratum segmentorum)
RPCP	radial peripapillary capillary plexus (dt. radiärer peripapillärer Kapillarplexus)
RPE	retinal pigment epithelium (dt. retinales Pigmentepithel, lat. Stratum pigmentosum)
RVV	retinaler Venenverschluss
s	Sekunde
SCL	superficial capillary layer (oberflächlicher Gefäßplexus in der OCT-A)
sog.	sogenannt
Std. Dev.	standard deviation (dt. Standardabweichung)
SVP	superficial vascular plexus (dt. oberflächlicher Gefäßplexus)
V.	Vena (dt. Vene)
VAV	Venenastverschluss
VEGF	vascular endothelial growth factor (dt. vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)
vs.	versus (dt. gegen)
Vv.	Venae (dt. Venen)
z.B.	zum Beispiel

ZVV	Zentralvenenverschluss
µm	Mikrometer

1 Einleitung

1.1 Anatomie und Blutversorgung des Auges

1.1.1 Anatomie und Funktion

Der Augapfel (Bulbus oculi) besteht von außen nach innen aus der Tunica fibrosa bulbi, der Tunica vasculosa bulbi und der Tunica interna bulbi (Trepel 2012). Abbildung 1 zeigt diesen dreischichtigen Aufbau.

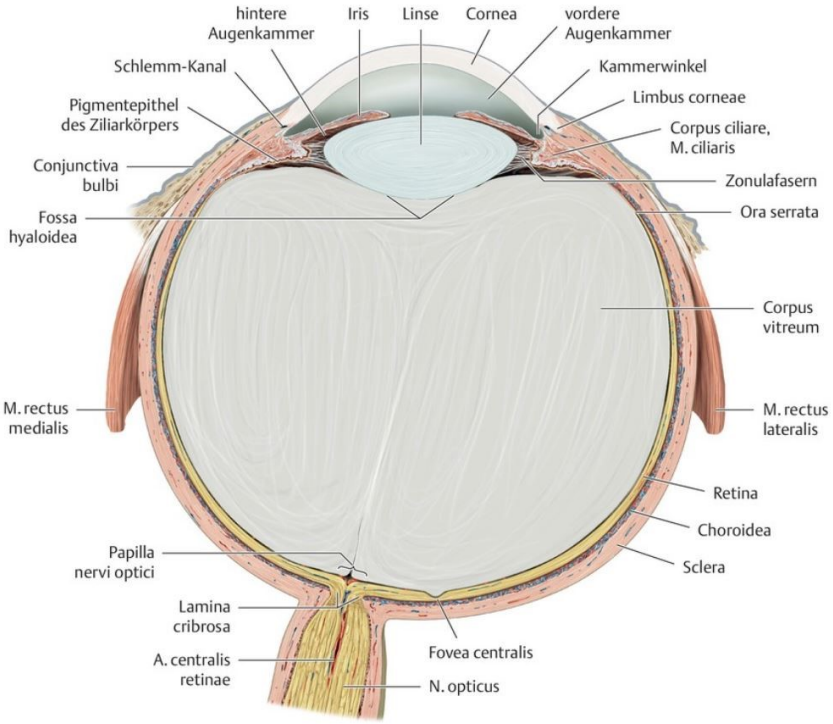


Abbildung 1: Schematischer Aufbau des Bulbus oculi
Entnommen aus dem Lehrbuch Augenheilkunde essentials (Langenbucher 2015, p. 18)

Die Tunica fibrosa bulbi wird von Sklera (Lederhaut) und Kornea (Hornhaut) gebildet. Die Kornea ist vollständig durchsichtig und stellt den vorderen Teil der Bulbuswand dar. Sie geht im Limbus corneae in die beinahe lichtundurchlässige Sklera über (Trepel 2012) (Szentmáry & Seitz 2015).

Die Tunica vasculosa bulbi wird auch Uvea oder mittlere Augenhaut genannt, sie liegt also zwischen Sklera und Retina. Die Uvea besteht im vorderen Teil des Bulbus aus Iris und Corpus ciliare (Ziliarkörper). Am Corpus ciliare geht sie in die Choroidea, die sog. Aderhaut, über. Die Choroidea ist stark vaskularisiert. Hauptaufgabe der Aderhaut ist die Versorgung der äußeren Netzhautschichten mit Nährstoffen und Sauerstoff von den Photorezeptoren bis zur äußeren plexiformen Schicht. Außerdem sorgt die Aderhaut für die

durchblutungsabhängige Regulierung der Netzhauttemperatur (Trepel 2012) (Lang & Lang 2014 a).

Die innerste Schicht des Bulbus oculi bildet die Tunica interna bulbi bzw. die Retina oder innere Augenhaut. Sie ist für die Umwandlung von optischen Signalen in elektrische Impulse verantwortlich, man bezeichnet sie als Pars optica retinae. Sie geht im Bereich der Ora serrata in die Pars caeca retinae über. Diese enthält nur Pigmentepithel und liegt auf der Rückseite von Iris und Ziliarkörper (Lang 2015).

Die Pars optica besteht aus einem äußeren Stratum pigmentosum (retinales Pigmentepithel) und einem inneren Stratum nervosum, welches Sinnes- und Nervenzellen enthält (Trepel 2012).

Das retinale Pigmentepithel hat mehrere Funktionen. Es bildet über apikale Zonulae occludentes (Tight junctions) und Zonulae adhaerentes (Gürteldesmosomen) eine Barriere gegenüber den Kapillaren der Choroidea und verhindert somit den Übertritt von toxischen Substanzen in die Retina. Zudem werden Glukose, Vitamin-A sowie andere Nährstoffe und Stoffwechselprodukte zwischen Retina und Choroidea aktiv transportiert, ebenso findet ein Austausch mittels Diffusion statt. Hierdurch wird die Nährstoffversorgung der äußeren Retinaschichten sichergestellt. Neben der Phagozytose von abgestorbenen Anteilen der Photorezeptoren hat das Pigmentepithel noch weitere Aufgaben, auf die hier nicht näher eingegangen werden soll (Trepel 2012) (Drenckhahn 2004 a).

Das Stratum nervosum gliedert sich lichtmikroskopisch von außen nach innen in die folgenden neun Schichten nach Trepel (Trepel 2012):

- Photorezeptorschicht
- Äußere Grenzmembran
- Äußere Körnerschicht
- Äußere plexiforme Schicht
- Innere Körnerschicht
- Innere plexiforme Schicht
- Ganglienzellschicht
- Nervenfaserschicht
- Innere Grenzmembran

Ausnahmen von dem oben beschriebenen Schichtaufbau bilden lediglich die Fovea centralis (Netzhautgrube) und die Papilla nervi optici (Trepel 2012).

In der Fovea centralis, einer trichterförmigen Grube der Makula lutea (gelber Fleck), befinden sich ausschließlich Zapfenzellen. Andere Zellelemente, die in den Schichten über den Rezeptoren liegen, werden zur Seite verlagert, einschließlich der Kapillaren. Die Fovea ist demnach völlig gefäßfrei (Trepel 2012).

Die Papilla nervi optici markiert den Beginn des Nervus opticus, hier besteht die Retina nur aus dem Stratum neurofibrarum. Die A. centralis retinae (Zentralarterie) und die V. centralis retinae (Zentralvene) treten hier in den Augapfel ein bzw. aus (Trepel 2012).

1.1.2 Blutversorgung

Die Blutversorgung des Bulbus erfolgt durch die A. ophthalmica, sie ist ein Ast der A. carotis interna. Die A. carotis interna tritt durch den Canalis caroticus im Os temporale pars petrosa (Felsenbein) an der Schädelbasis in die Schädelhöhle ein. Sie zieht weiter im Sulcus caroticus des Os sphenoidale (Keilbein), wo sie vom Sinus cavernosus umschlossen wird. Danach verläuft die A. carotis interna s-förmig nach vorne oben im sogenannten Karotissiphon und gelangt durch die Dura mater schließlich in den Subarachnoidalraum. Die A. ophthalmica zweigt am Knie des Siphon caroticum in Nachbarschaft des Processus clinoideus anterior nach ventral ab. Sie zieht dann gemeinsam mit dem Nervus opticus durch den Canalis opticus im Os sphenoidale in die Orbita (Trepel 2012) (Drenckhahn 2004 b).

In der Augenhöhle zweigt die A. centralis retinae von der A. ophthalmica ab. Sie wird von der Zentralvene begleitet. Beide Gefäße treten vor dem Bulbus von medial in den Sehnerv ein und ziehen dann in der Mitte des N. opticus zur Retina (Trepel 2012).

Die Äste der A. und V. centralis retinae verlaufen mit den Nervenfasern des Sehnervs in der Nervenfaserschicht der Retina. Dort teilen sie sich zuerst in einen oberen und unteren Arterienast auf, welcher sich anschließend wiederum in einen temporalen und einen nasalen Ast aufteilt. Die entstehenden vier Arterienäste heißen Arteriae temporales superior et inferior und Arteriae nasales superior et inferior, wobei es sich anatomisch gesehen um Arteriolen handelt. Sie versorgen die inneren Schichten der Pars opticae

retinae, bis hin zur inneren Körnerschicht. Jede Arteriole versorgt dabei jeweils einen Quadranten der Netzhaut (Trepel 2012) (Drenckhahn 2004 a). Abbildung 2 zeigt den Verlauf der retinalen Gefäße in der Fluoreszenzangiographie (FLA).

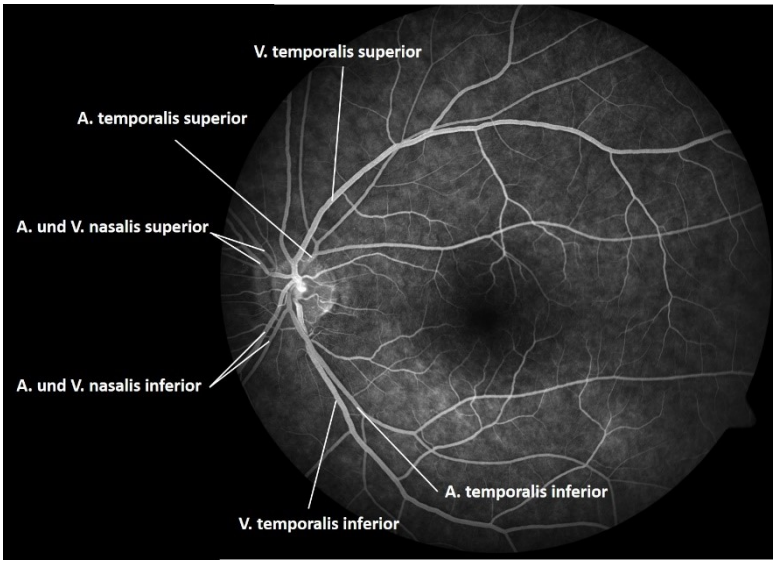


Abbildung 2: Fluoreszenzangiographie eines linken Auges mit Beschriftung der großen retinalen Gefäße [A. = Arteria (dt. Arterie), V. = Vena (dt. Vene)] (eigene Abbildung)

Die großen Arteriolen speisen zuerst den superfiziellen vaskulären Plexus (SVP), welcher sich in der Ganglienzellschicht (GCL) befindet und den radiären peripapillären kapillaren Plexus (RPCP), welcher darüber in der Nervenfaserschicht (NFL) parallel zu den Axonen der Nervenzellen verläuft. Weiter in der Tiefe aber oberhalb der inneren Körnerschicht (INL) liegt der intermediäre kapillare Plexus (ICP). Unterhalb der inneren Körnerschicht liegt der tiefe kapillare Plexus (DCP). Beide werden durch den superfiziellen vaskulären Plexus über vertikale Anastomosen versorgt. Der intermediäre kapillare Plexus entspricht dem anatomischen Übergang zwischen innerer Körnerschicht und innerer plexiformer Schicht (IPL). Die jetzigen Segmentationen der optischen Kohärenz-Tomographie-Angiographie (OCT-A) verwenden diesen Übergang als Grenze zwischen den Aufnahmen des tiefen (DCL) und superfiziellen Layers (SCL), wie in Abbildung 3 dargestellt. Die äußere Grenze des DCL befindet sich zwischen der äußeren plexiformen Schicht (OPL) und der äußeren Körnerschicht (ONL). Die Photorezeptorschicht (PR) und das retinale Pigmentepithel (RPE) sind avaskulär (Campbell et al. 2017).

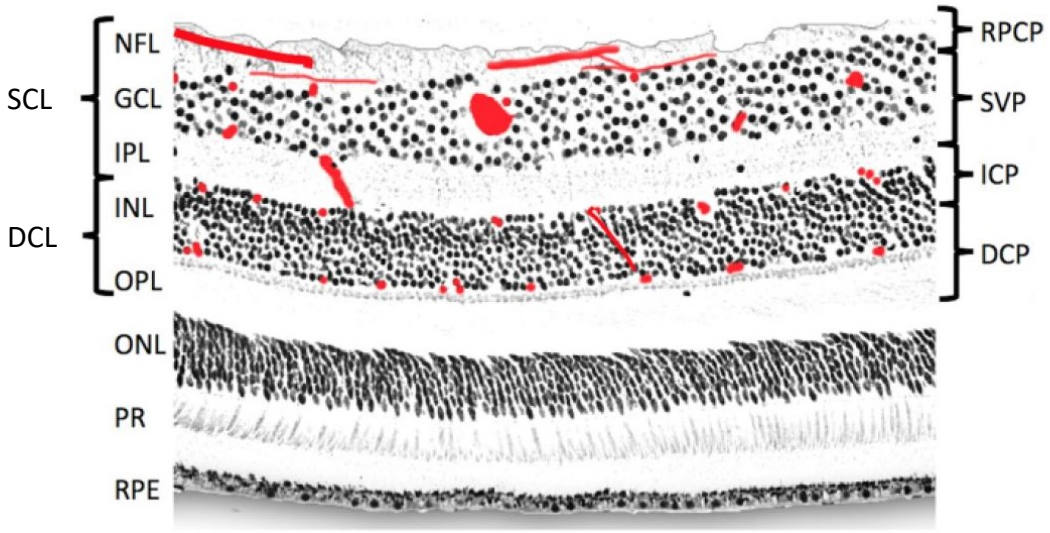


Abbildung 3: schematische Retinadarstellung mit Gefäßplexus und Segmentierungsschichten
links Beschriftung der anatomischen Retinaschichten (NFL, GCL, IPL, INL, OPL, ONL, PR, RPE) und Segmentation durch die optischen Kohärenz-Tomographie-Angiographie in einen tiefen (DCL) und einen superfiziellen Layer (SCL); rechts Lage der Gefäßplexus (RPCP, SVP, ICP, DCP) in den Retinaschichten

SCL = superficial capillary layer	*DCL = deep capillary layer*	*NFL = nerve fiber layer*
GCL = ganglion cell layer	*IPL = inner plexiform layer*	*INL= inner nuclear layer*
OPL = outer plexiform layer	*ONL = outer nuclear layer*	*PR = photoreceptor layer*
RPE = retinal pigment epithelium	*RPCP = radial peripapillary capillary plexus*	*SVP = superficial vascular plexus*
ICP = intermediate capillary plexus	*DCP = deep capillary plexus*	

Bild „Anatomic localization of vascular plexuses in the human retina in the macula, and current and proposed optical coherence tomography angiography segmentation boundaries“ modifiziert nach (Campbell et al. 2017, p. 2) Lizenz: CC BY 4.0 (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

Die venöse Drainage erfolgt über weitgehend den Arteriolen folgende Venolen in die V. centralis retinae. Diese mündet in die V. ophthalmica superior, welche durch die Fissura orbitalis superior im Os sphenoidale in die mittlere Schädelgrube läuft und dann in den Sinus cavernosus mündet (Trepel 2012) (Drenckhahn 2004 a) (Drenckhahn 2004 b).

Aus der A. ophthalmica zweigen neben der A. centralis retinae ebenfalls die Aa. ciliares posteriores longae und breves ab. Diese versorgen die Tunica vasculosa bulbi mit Blut (Trepel 2012).

Der venöse Abfluss der Choroidea erfolgt über vier Vv. vorticosae, die im hinteren Teil des Augapfels durch die Bulbuswand ziehen, um dann sowohl in die V. ophthalmica superior als auch in die V. ophthalmica inferior zu münden. Die V. ophthalmica inferior wiederum verläuft am Boden der Orbita. Sie teilt sich noch in der Orbita auf, wobei ein Ast in die Vena ophthalmica superior mündet. Der andere Ast zieht durch die Fissura orbitalis inferior zwischen Os sphenoidale und Os maxillare (Maxilla) zum Plexus pterygoideus (Trepel 2012) (Drenckhahn 2004 a) (Drenckhahn 2004 b).

Zusammenfassend wird die arterielle Blutversorgung der Retina durch zwei Anteile sichergestellt. Die äußeren Schichten der Retina werden bis zur äußeren plexiformen Schicht von der Choroidea versorgt. Die inneren Schichten bis zur inneren Körnerschicht werden von abgehenden Gefäßen der A. centralis retinae versorgt (Trepel 2012).

Analog zu den oben genannten Schichten verläuft der venöse Abfluss der Blutversorgung der äußeren Retinaschichten über die Choroidea und somit die Vv. vorticosae. Die Drainage der inneren Schichten erfolgt über Zuflüsse zur V. centralis retinae (Trepel 2012) (American Society of Ophthalmology 2018).

1.2 Retinale Venenverschlüsse des Auges

1.2.1 Epidemiologie und Pathologie

Retinale Venenverschlüsse (RVV) weisen eine Prävalenz von 0,3% bis 1,6% auf. Mit mehr als 16 Millionen betroffenen Menschen weltweit ist der retinale Venenverschluss die zweithäufigste vaskuläre Netzhauterkrankung. Das Risiko der Erkrankung steigt mit dem Lebensalter. Männer und Frauen erkranken gleich häufig (Rogers et al. 2010) (Lang & Lang 2018).

Man unterscheidet Zentralvenenverschlüsse (ZVV) von Venenastverschlüssen (VAV). Der Zentralvenenverschluss kann als Maximalvariante des retinalen Venenverschlusses angesehen werden, glücklicherweise treten bis zu 6-mal häufiger milder verlaufende Venenastverschlüsse auf (Zhou et al. 2013) (Lang & Lang 2018). Sind zwei Venenäste betroffen, handelt es sich um einen hemisphärischen bzw. hemizentralen retinalen Verschluss. Bei bereits bestehendem Verschluss an einem Auge ist das Risiko, innerhalb von 5 Jahren auch am kontralateralen Auge zu erkranken mit 5-12% deutlich erhöht (Lang 2015).

Abbildung 4 zeigt einen Venenastverschluss der Vena temporalis superior mit typischen Blutungen im vom Venenverschluss betroffenen Netzhautareal. Abbildung 5 zeigt einen Zentralvenenverschluss. Es sind alle Netzhautquadranten von Blutungen betroffen.



Abbildung 4: Venenastverschluss (eigene Abbildung)

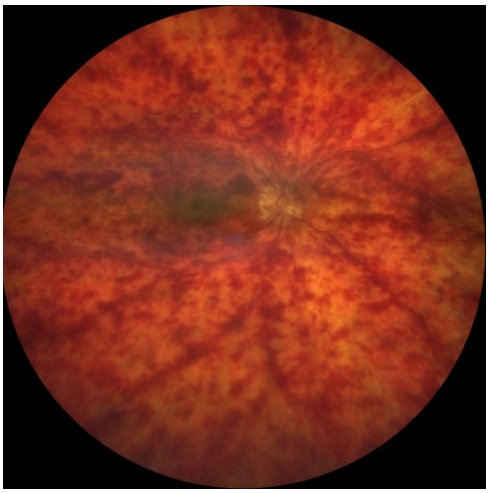


Abbildung 5: Zentralvenenverschluss (eigene Abbildung)

Symptomatisch äußert sich der RVV durch eine schmerzlose Visusminderung, die sich meist über mehrere Tage bis Wochen entwickelt. Die Sehminderung ist anfangs vor allem bedingt durch ein extrazelluläres Netzhautödem (Arunakirinathan, Ting & Crawley 2014). Sie kann aber auch durch eine ischämische Makulopathie, makuläre Blutungen oder eine Glaskörperblutung verursacht sein (Lang & Lang 2018). Kausal für die Entstehung eines Makulaödems ist einerseits die Zerstörung der Tight-Junctions des Kapillarendothels, was zu einer Barrierestörung der inneren Blut-Retina-Schranke führt. Andererseits kommt es durch lokalen Sauerstoff- und Glucosemangel zur Produktion des vascular endothelial growth factors (VEGF) in den Zellen des retinalen Pigmentepithels, in den endothelialen Zellen sowie in den Neuronen und Gliazellen der Retina. Gleichzeitig exprimieren die Endothelzellen auch verstärkt den VEGF-Rezeptor, was in Kombination mit der verstärkten VEGF-Produktion zur Aktivierung der Endothelzellen führt. Diese Aktivierung bedingt initial eine erhöhte Gefäßpermeabilität und führt gemeinsam mit der Störung der inneren Blut-Retina-Schranke zur Entstehung eines Makulaödems (Vinores et al. 1997) (Campochiaro 2016). Zu Beginn der Erkrankung ist das Ödem und somit die Verschlechterung des Visus bei betroffenen Patienten am Morgen nach dem Aufstehen deutlich stärker ausgeprägt als im Verlauf des Tages bzw. am Abend. Dies wird dadurch begründet, dass der hydrostatische Druck an der Retina im Liegen, also in der Nacht, deutlich höher ist als bei aufrechten Körperpositionen (Arunakirinathan, Ting & Crawley 2014). Retinale Venenverschlüsse, vor allem kleine, periphere Venenastverschlüsse, können auch asymptomatisch verlaufen, insbesondere dann, wenn Makula oder Papille nicht in das Verschlussareal miteinbezogen

sind (Pierru et al. 2017). Im Verlauf des Venenverschlusses kann es als Komplikation zur Ausbildung von Neovaskularisationen der Retina oder auch zur Rubeosis iridis kommen, hierunter versteht man Neovaskularisationen von Iris und Kammerwinkel. Diese sind bedingt durch den erhöhten VEGF-Spiegel, welcher nach Aktivierung der Endothelzellen dafür sorgt, dass sich diese aus ihrem Verband lösen und neue Blutgefäße bilden. Auch diese präretinalen Neovaskularisationen verursachen eine Verschlechterung des Visus, wenn es durch Einwachsen in den Glaskörper zu einer Glaskörperblutung oder Traktionsamotio kommt. Die Rubeosis iridis kann sekundär auch durch eine Verlegung des Kammerwinkels zu einem Winkelblockglaukom führen (Campochiaro 2014) (Löffler 2006).

Abbildung 6 zeigt den typischen Befund bei Rubeosis iridis. Man sieht deutlich die Neovaskularisationen auf der Irisoberfläche. Abbildung 7 zeigt Neovaskularisationen der Retina in OCT-A und zugehöriger Fluoreszenzangiographie.

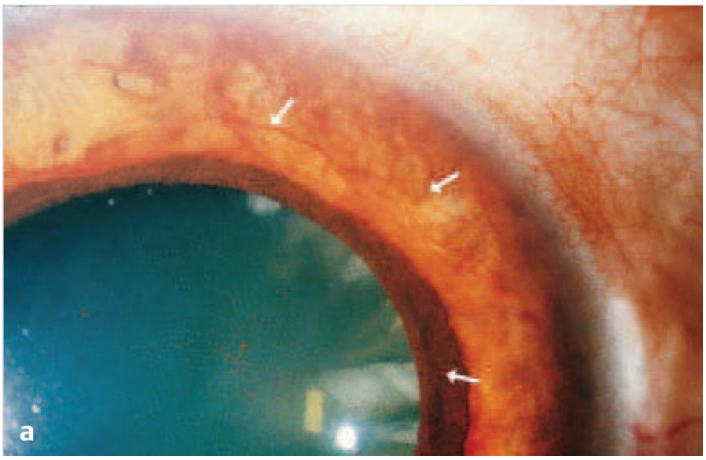


Abbildung 6: Neovaskularisationsglaukom – Rubeosis iridis und Ectropium uveae
Entnommen aus dem Lehrbuch Augenheilkunde (Lang 2014, p. 202)

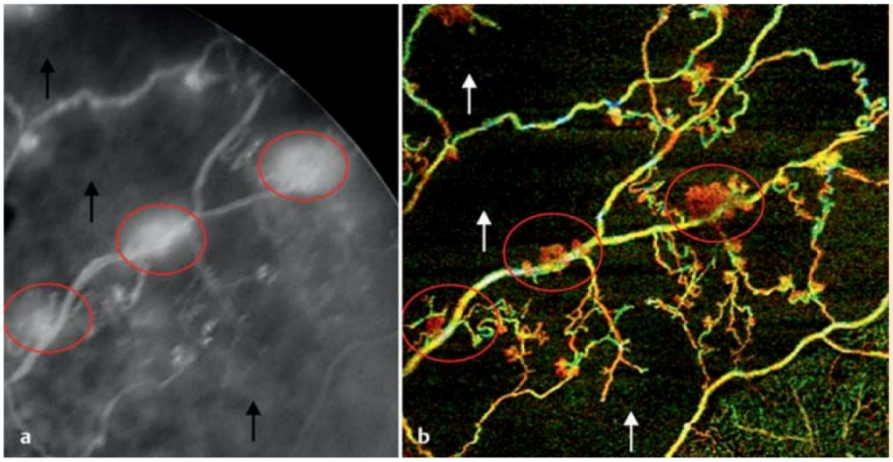


Abbildung 7: Neovaskularisationen (rot umrandet) der Retina in Fluoreszenzangiographie (links) und optische Kohärenz-Tomographie-Angiographie (rechts)
(Lang et al. 2016, p. 618)

Die genaue Pathophysiologie der Entstehung eines retinalen Venenverschlusses ist noch nicht vollständig geklärt. Als wahrscheinlichste Erklärung kommen primär atherosklerotische Veränderungen der retinalen Arterien in Frage, welche die benachbart verlaufenden Venen komprimieren. Durch den veränderten Blutfluss kommt es in den Venen zu einer lokalen Thrombenbildung (Seitz 1962). Bei Zentralvenenverschlüssen bildet sich der Thrombus meist in Höhe der Lamina cribrosa, also an der Durchtrittsstelle der Sehnervenfasern durch die Sklera. Bei Venenastverschlüssen erfolgt die Thrombenbildung meist an einer arteriovenösen Kreuzungsstelle (Lang 2015). Am häufigsten ist die Region der A. temporalis superior betroffen (Lang & Lang 2018).

Als zusätzliche oder additive Ursachen in der Pathogenese werden vorwiegend bei Venenastverschlüssen auch lokale Faktoren, wie atypische Glaskörperanheftungen an arteriovenösen Kreuzungsstellen oder erhöhte und ungleich verteilte Endothelin-1-Konzentrationen im Gefäßendothel des betroffenen Auges diskutiert (Feltgen & Pielen 2015). Endothelin-1 wird im arteriellen Gefäßendothel bei Hypoxie, die zum Beispiel durch Atherosklerose bedingt sein kann, vermehrt produziert und freigesetzt. Bei Patienten mit retinalen Venenverschlüssen können in vielen Fällen erhöhte Endothelin-1-Spiegel festgestellt werden. Endothelin-1 ist ein starker Vasokonstriktor und verengt so die retinalen Gefäße noch zusätzlich, was mit einer vermehrten Bildung von atherosklerotischen Veränderungen einhergeht (Fraenkl, Mozaffarieh & Flammer 2010) (Koyama et al. 2014).

Daneben besteht eine Assoziation mit kardiovaskulären Begleiterkrankungen und deren Risikofaktoren, was eine internistische Untersuchung nach Diagnosestellung dringend erforderlich macht (Feltgen & Pielen 2015).

Bekannte Risikofaktoren bzw. Komorbiditäten für die Entstehung eines RVV sind die arterielle Hypertonie, koronare Herzerkrankungen, welche bei einem Viertel bis zur Hälfte der Patienten mit retinalen Venenverschlüssen vorliegt, Diabetes mellitus sowohl Typ I als auch Typ II, Adipositas, Hyperlipidämie, Nikotinabusus, pAVK oder bereits stattgefundener Apoplex. Zu beachten ist, dass umgekehrt bei bisher gesunden RVV-Patienten das Risiko für die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie, einer Herzerkrankung, eines Diabetes oder einer zerebrovaskulären Erkrankung im weiteren Verlauf signifikant erhöht ist (Feltgen & Pielen 2015).

Tabelle 1 (Feltgen & Pielen 2015) zeigt beispielhaft Pathologien, die Risikofaktoren für die Entstehung eines retinalen Venenverschlusses darstellen, und um welchen Faktor das Risiko, einen RVV zu erleiden gegenüber der Normalbevölkerung erhöht ist. In Tabelle 2 (Feltgen & Pielen 2015) sind die Risiken für die Entwicklung einer mit RVV assoziierten Erkrankung dargestellt. Hierbei handelt es sich um die relativen Risiken, innerhalb von 10 Jahren eine der genannten Erkrankungen zu erleiden.

Tabelle 1: Risikofaktoren und Komorbiditäten für den retinalen Venenverschluss (RVV) mit Risikoerhöhung für die Entwicklung eines RVV gegenüber der Allgemeinbevölkerung nach (Feltgen & Pielen 2015)

Risikofaktoren und Komorbiditäten	Faktor der Risikoerhöhung gegenüber Normalbevölkerung
Arterielle Hypertonie	3
Diabetes mellitus	2,5
Hyperlipidämie	2,5
pAVK	1,8
Apoplex	1,4

Tabelle 2: Relatives Risiko bei Vorliegen eines retinalen Venenverschlusses (RVV) innerhalb von 10 Jahren eine mit RVV assoziierte Erkrankung zu erleiden nach (Feltgen & Pielen 2015)

Mit RVV assoziierte Erkrankungen	Relatives Erkrankungsrisiko
Arterielle Hypertonie	1,4
Herzerkrankung	1,4
Diabetes mellitus	1,5
Zerebrovaskuläre Erkrankung	1,5

Zusätzlich gibt es vorwiegend bei jungen Patienten Hinweise auf einen Zusammenhang mit der Thrombophilie. Vor allem das Vorliegen einer Resistenz gegen das aktivierte Protein C scheint das Risiko für retinale Venenverschlüsse zu erhöhen (Mirshahi et al. 2008). Ein Thrombophiliescreening sollte deshalb bei Patienten mit RVV erfolgen, die jünger als 45 Jahre sind oder bereits eine Thrombose erlitten haben, bzw. eine positive Familienanamnese für thromboembolische Ereignisse aufweisen (Lang & Lang 2018). Zusammenhänge mit der Einnahme von oralen Kontrazeptiva konnten bisher nicht nachgewiesen werden (Mirshahi et al. 2008).

Okuläre Risikofaktoren für das Auftreten eines retinalen Venenverschlusses sind vor allem das Glaukom oder seltener auch vorangegangene Traumata, sowie Vaskulitiden der retinalen Gefäße, z.B. bei Morbus Behçet, okklusiver Vaskulitis oder im Rahmen eines Lupus erythematodes (Feltgen & Pielen 2015).

Man unterscheidet zwei grundlegende Typen von retinalen Venenverschlüssen, einen perfundierten, nicht-ischämischen Typ von einem nicht-perfundierten, ischämischen Typ. Die Unterscheidung der beiden Typen erfolgt mittels der Größe der durch den Verschluss nicht mehr perfundierten Areale, welche in der FLA bestimmt werden. Diese Einteilung hat auch prognostische Relevanz, da ischämische Zentralvenenverschlüsse mit einer schlechteren Visusprognose, sowie einem höheren Risiko für Komplikationen, z.B. einem sekundären Winkelblock-Glaukom durch eine Rubeosis iridis, einhergehen (Tsui et al. 2011). Beim perfundierten Typ ist die Gesamtgröße der nicht-perfundierten Areale bei einem Venenastverschluss kleiner als fünf Papillenflächen. Beim Zentralvenenverschluss darf die Gesamtgröße der nicht-perfundierten Areale zehn Papillenflächen nicht überschreiten. Bei Verschlüssen mit größeren nicht-perfundierten Arealen spricht man vom nicht-perfundierten oder ischämischen Typ (Feltgen & Pielen 2015). Abbildungen 8 und 9 zeigen Beispiele für die beiden beschriebenen Typen.

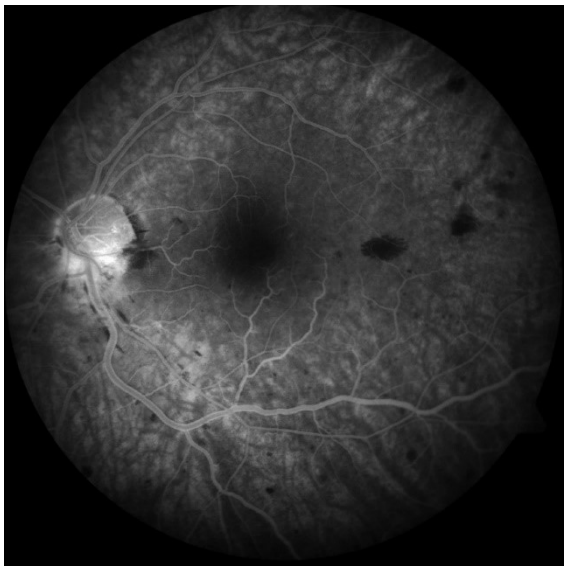


Abbildung 8: Fall 41 - Retinaler Zentralvenenverschluss perfundierter Typ (eigene Abbildung)



Abbildung 9: Fall 10 - Retinaler Venenastverschluss, nicht-perfundierter Typ (eigene Abbildung)

Kann diese Flächenbeurteilung aufgrund von ausgeprägten retinalen Blutungen nicht erfolgen, wird der Verschluss den unbestimmbaren retinalen Venenverschlüssen zugeordnet. Oftmals stellt sich bei diesem dritten Typ nach Abbau der retinalen Blutungen heraus, dass diese Verschlüsse meistens den nicht-perfundierten Verschlüssen zugehörig sind (Feltgen & Pielen 2015). Bei bis zu 34% der perfundierten retinalen Venenverschlüsse zeigt sich innerhalb von drei Jahren eine Größenprogredienz des nicht-perfundierten Areals, somit kann der Übergang in einen nicht-perfundierten Typ erfolgen (McIntosh et al. 2010). Patienten mit einem diagnostizierten ischämischen Typ haben, wie Studien zeigten, ein Risiko von bis zu 50% für das Auftreten von Neovaskularisationen innerhalb von vier Jahren, auch wenn sie mit VEGF-Inhibitoren therapiert werden (Brown et al. 2014). Deshalb sind Nachsorgeuntersuchungen zur Früherkennung sekundärer Komplikationen für alle Patienten mit retinalen Venenverschlüssen erforderlich (Feltgen & Pielen 2015).

1.2.2 Diagnostik

Zur Diagnosestellung eines RVV wird eine ophthalmologische Untersuchung durchgeführt. Diese beinhaltet neben allgemeiner und ophthalmologischer Anamnese eine Visusbestimmung, Funduskopie und Augeninnendruck-Messung, die Pupillenreaktionstestung, sowie die Kammerwinkelinspektion mittels Gonioskop. Die Visusbestimmung liefert erste Informationen über die Schwere des Verschlusses. Liegt die Makula im Verschlussgebiet kommt es meist zu einem ausgeprägten Visusverlust. Die Funduskopie dient der Beurteilung des Augenhintergrunds. Verschlussfolgen wie Blutungen oder Cotton-wool-Herde können hier detektiert werden. Augeninnendruck-Messung, Pupillenreaktionstestung und Kammerwinkelinspektion sind essentiell zum Ausschluss von Komplikationen durch Neovaskularisationen. Neovaskularisationen der Iris können die Reaktionsfähigkeit dieser beeinträchtigen. Verlegen sie den Kammerwinkel kann es dadurch zu einem sekundären Winkelblockglaukom kommen, was demnach akut behandlungsbedürftig ist. Auch die Durchführung einer FLA zählt zur Standarddiagnostik und sollte bei Erstdiagnose sobald als möglich durchgeführt werden (Feltgen & Pielen 2015). Sie dient neben der Quantifizierung der Perfusionsstörung auch zur Diagnostik der ischämischen Makulopathie und präretinaler Neovaskularisationen (Lang & Lang 2018). Bei Blutungen der Netzhaut kann es sinnvoll sein, die FLA erst später durchzuführen, da diese durch Überlagerungen sonst nur eingeschränkt beurteilbar ist. Zur Verlaufskontrolle und

bei Makulabeteiligung wird eine zusätzliche Untersuchung mittels optischer Kohärenz-Tomographie (OCT) empfohlen. Hierdurch kann vor allem das Vorliegen eines Makulaödems bestätigt oder ausgeschlossen werden (Feltgen & Pielen 2015).

In der Fundusfotografie sind morphologisch eine hyperämische, randunscharfe Papille und streifige oder punktförmige Blutungen der Netzhaut zu sehen. Bei einem Zentralvenenverschluss finden sich diese in allen vier Netzhautquadranten, bei Venenastverschlüssen dagegen nur im betroffenen Quadranten. Typisch sind auch Cotton-wool-Herde, Makula- und Papillenödeme sowie eine auffällige Tortuositas. Cotton-wool-Herde sind weiß und etwas unscharf begrenzt, wie in Abbildung 10 dargestellt. Sie beruhen auf ödematös aufgequollenem Gewebe in der Nervenfaser- und der Ganglienzellschicht (Reim, Kirchhof & Wolf 2004) (Lang & Lang 2014 b).

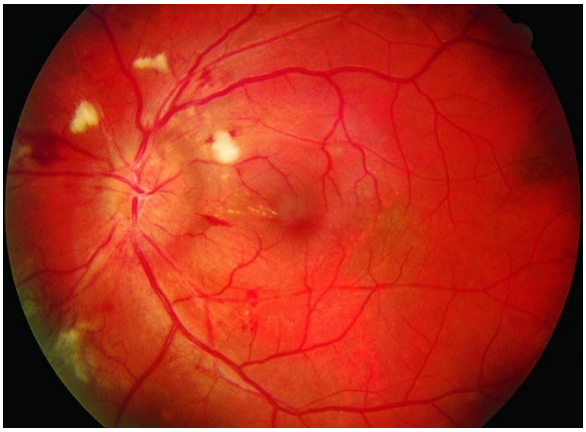


Abbildung 10: Fundusfotografie mit Cotton-wool Herden Entnommen aus dem Lehrbuch Augenheilkunde (Lang & Lang 2014 b, p. 243)

1.2.3 Therapie

Die modernen Therapieansätze zur Behandlung von retinalen Venenverschlüssen verfolgen das Ziel, die Folgen solcher Verschlüsse, wie Makulaödeme oder retinale Neovaskularisationen zu behandeln (Pulido et al. 2016).

Zur Behandlung eines Makulaödems werden als First-Line Therapie intravitreale Medikamentenapplikationen und als Second-Line Therapie fokale Laserbehandlungen mittels zentraler, gitterförmiger Laserbehandlung (GRID-Laserkoagulation) eingesetzt.

Es ist ein baldiger Behandlungsbeginn anzustreben, da ein persistierendes Makulaödem zu irreversiblen strukturellen Schäden und Visusverschlechterung führen kann. Als intravitreale Medikamente kommen VEGF-Hemmer oder Steroide in Frage. Zugelassen sind die VEGF-Inhibitoren Ranibizumab (Lucentis®) und Aflibercept (Eylea®), sowie das Steroid Dexamethason (Ozurdex®) (Pielen et al. 2013). Im Off-Label-Use kommen auch Bevacizumab (Avastin®) und Triamcinolon (Volon A®, Kenalog®) zum Einsatz. VEGF-Hemmer verhindern die Bindung des Wachstumsfaktors VEGF an seinen Rezeptor. Dadurch wird die Proliferation des retinalen Gefäßendothels gehemmt, die Durchlässigkeit des Endothels vermindert und die VEGF-induzierte Gefäßneubildung reduziert. VEGF-Hemmer wirken präventiv gegen Neovaskularisationen und Makulaödeme. Ebenso wurde gezeigt, dass sie zu einer Reduktion bestehender Makulaödeme führen können. Glucocorticoide wirken antiinflammatorisch und VEGF hemmend, weshalb sie ebenfalls zur Therapie des Makulaödems eingesetzt werden können (Feltgen & Pielen 2015).

Bei Therapieversagen bzw. unzureichendem Therapieansprechen kann die Second-Line-Therapie mittels GRID-Laserkoagulation erfolgen, ein gutes Therapieansprechen wird bei VAV-Patienten mit Makulaödem beschrieben (Lang & Lang 2018) (Hoerauf et al. 2010).

Bei der GRID-Laserkoagulation werden z.B. mit einem grünen Argonlaser oder frequenzverdoppeltem Nd:YAG-Laser (kurz für Neodym-dotierter Yttrium-Aluminium-Granat-Laser) Herde in einer Größe von 100 µm mit 100-200 mW für 0,1-0,2 s auf blutungsfreie betroffene Areale gesetzt. Auch bei einem Einsatz bei ZVV kam es zur Reduktion des Ödems, es ließ sich aber keine Visusverbesserung erzielen, weshalb die Indikation hier strenger gestellt werden sollte (Feltgen & Pielen 2015) (Hoerauf et al. 2010).

Zur Prophylaxe von Neovaskularisationen und Glaskörperblutungen ist bei ischämischen RVV die Laserkoagulation im Verschlussgebiet oder panretinal zusätzlich eine Therapieoption (Feltgen & Pielen 2015).

Im Verlauf der Erkrankung kommt es bei etwa einem Drittel der Patienten spontan zu einer Besserung des Sehvermögens, bei einem Drittel bleibt der Visus unverändert und bei einem Drittel verschlechtert sich die Sehstärke (Lang & Lang 2014 b).

Es sollte bei Patienten mit retinalen Venenverschlüssen eine internistische und neurologische Abklärung der im Kapitel Epidemiologie und Pathologie aufgezählten

Risikofaktoren und Komorbiditäten erfolgen und gegebenenfalls eine Therapie eingeleitet werden (Feltgen & Pielen 2015).

1.3 Fragestellung

Eine präzise Diagnose ist wichtig für die adäquate Behandlung der Patienten. Im Laufe der Zeit verändern sich Diagnostikverfahren, bisher bewährte Standarddiagnostik muss sich gegenüber neuen, moderneren Diagnostikverfahren behaupten oder aber technische Innovationen lösen bisherige Standardmethoden ab.

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Diagnostik von Perfusionsstörungen bei retinalen Venenverschlüssen. Die Fluoreszenzangiographie stellt bisher den Goldstandard als Untersuchungsmethode bei Stellung der Erstdiagnose oder Verlaufskontrollen retinaler Venenverschlüsse dar.

Durch die optische Kohärenz-Tomographie, welche stetig technisch weiterentwickelt und verbessert wurde, ist es heute möglich, den Blutfluss in Gefäßen von Netz- und Aderhaut auch nicht-invasiv darzustellen.

In dieser Arbeit sollen beide Untersuchungsverfahren verglichen werden mit der Fragestellung, ob mit der neuen Technik gleiche oder ähnliche Befunde in Bezug auf die Perfusion der Netzhaut bei retinalen Venenverschlüsse erhoben werden können. Hierzu werden die Größe der foveal avaskulären Zone (FAZ), sowie die Anzahl und Größe der nicht-perfundierten Areale (NPA) betrachtet. Zudem soll nach Möglichkeit geklärt werden, welches Verfahren besser geeignet ist, um das Krankheitsbild der retinalen Venenverschlüsse zu beurteilen, bzw. mit welchen Vor- und Nachteilen beide Verfahren einhergehen.

2 Material und Methoden

2.1 Material

2.1.1 Fluoreszenzangiographie

Mit Hilfe der Fluoreszenzangiographie, welche erstmals von Novotny und Alvis im Jahr 1961 beschrieben wurde (Novotny & Alvis 1961), können zahlreiche retinale und choroidale Erkrankungen diagnostiziert werden. Hierzu gehören z.B. die diabetische Retinopathie, altersbedingte Makuladegenerationen, entzündliche Netzhaut- und Aderhautprozesse und retinale Gefäßverschlüsse von Arterien und Venen (Lang & Lang 2014 b).

Bei der Fluoreszenzangiographie werden die Gefäße des Augenhintergrunds dargestellt. Durch diese Aufnahmen können Rückschlüsse auf die retinale und choroidale Perfusion gezogen werden. Grundlage für die Darstellung ist die Fluoreszenz eines Farbstoffes. Hierbei können bestimmte chemische Stoffe durch elektromagnetische Strahlung angeregt werden. Diese Anregung geschieht durch die Aufnahme der zur Anregung verwendeten Strahlungsenergie, sog. Absorption der Strahlungsenergie. Daraufhin gehen Elektronen des angeregten Materials in einen höheren Energiezustand über, welcher aber instabil ist. Die angeregten Elektronen fallen auf ihr Ausgangs-Energieniveau zurück, wobei Energie frei wird, welche wiederum in Form von elektromagnetischer Strahlung abgegeben wird. Bei diesem Vorgang tritt insgesamt ein Energieverlust auf, daraus folgt, dass die von der Substanz abgegebene Strahlung eine längere Wellenlänge hat als die Strahlung, welche zur Aktivierung benutzt wurde. Ursächlich hierfür ist der Grundsatz, dass die Energie elektromagnetischer Strahlung umgekehrt proportional zur Wellenlänge ist (Dithmar & Holz 2008 a).

Bei der Fluoreszenzangiographie macht man sich dieses Prinzip zunutze, indem man einen zur Fluoreszenz fähigen Stoff in den Blutkreislauf einbringt, diesen Stoff mittels Licht bestimmter Wellenlänge zur Fluoreszenz anregt und dann die abgegebene Strahlung detektiert (Dithmar & Holz 2008 a).

Derzeit gibt es zwei Methoden, um Fluoreszenzangiographien durchzuführen. Es kommen entweder Funduskameras mit speziellen Filtersystemen oder konfokale Scanning-Laser-Ophthalmoskope zum Einsatz (Dithmar & Holz 2008 a). In dieser Arbeit wurde ein Funduskamerasystem der Firma Zeiss, das „FF450PlusIR“ verwendet, weshalb nachfolgend nur diese Technik beschrieben wird.

Um mittels Funduskamera Fluoreszenzangiographien zu erstellen, muss eine Lichtquelle sowie mindestens zwei Filtersysteme verbaut sein. Als Lichtquelle dient in der hier verwendeten Funduskamera eine Blitzlampe, welche auch bei der Fundusfotografie und den anderen Aufnahme-Modi zur Belichtung eingesetzt wird (Nasemann 2003).

Als zur Fluoreszenz anzuregender Stoff wird Fluoresceinnatrium verwendet, welches über eine Kubitalvene in den Blutkreislauf injiziert wird. Die speziellen Eigenschaften des Fluoresceins werden nachfolgend beschrieben.

Um ausschließlich Licht mit der zur Anregung benötigten Wellenlänge auf die Retina treffen zu lassen, wird in den Strahlengang zwischen Lichtquelle und Auge ein Sperrfilter eingebracht, welcher nur für blaues Licht mit einer Wellenlänge von 465-490 nm durchgängig ist. Das blaue Licht regt das in den Gefäßen der Netzhaut zirkulierende Fluorescein zur Fluoreszenz an. Die daraufhin abgegebene elektromagnetische Strahlung besitzt eine Wellenlänge von 520-530 nm, dies entspricht grün-gelbem Licht des sichtbaren Spektrums, welches emittiert wird (Nasemann 2003).

Der zweite Filter dient der Verbesserung der Bildqualität, indem nur emittiertes Licht zur Abbildung gebracht und Streulicht entfernt werden soll. Dieser Filter, welcher sich im Strahlengang zwischen Auge und Detektor befindet, ist nur für grün-gelbes Licht mit oben genannter Wellenlänge durchlässig (Nasemann 2003).

Die Aufnahme erfolgt mittels einer Kamera mit CCD-Sensor. Es wird ein Schwarz-Weiß-Bild aufgenommen, auf welchem nach Filterung nur das durch die Fluoreszenz emittierte Licht zur Darstellung kommt (Nasemann 2003). Abbildung 11 zeigt schematisch den technischen Aufbau einer Funduskamera mit Fluoreszenzangiographie-Funktion.

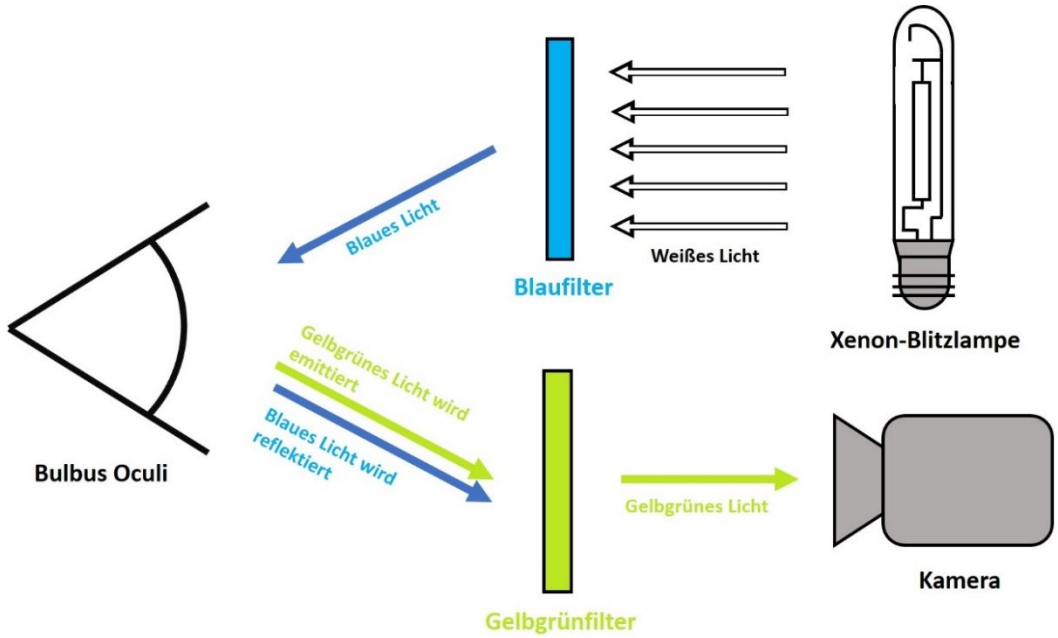


Abbildung 11: Schematischer Aufbau einer Funduskamera mit Fluoreszenzangiographie-Funktion (eigene Abbildung)

Der Augenhintergrund bietet besonders gute Voraussetzungen für eine Gefäßdarstellung mittels Fluoreszenz. Sowohl die innere als auch die äußere Blut-Retina-Schranke führen dazu, dass der anzuregende Stoff im Gefäßsystem verbleibt und nicht mittels Diffusion in das umliegende Gewebe austritt, sofern die Blut-Retina-Schranke intakt ist. Man unterscheidet eine innere und eine äußere Blut-Retina-Schranke. Die innere Schranke wird durch die Endothelzellen der retinalen Gefäße gebildet, welche untereinander Tight-Junctions ausbilden. Die äußere Schranke wird ebenfalls durch Tight-Junctions realisiert, diese befinden sich jedoch zwischen den Zellen des Pigmentepithels (Lüllmann-Rauch & Asan 2015) (Dithmar & Holz 2008 a).

Die Untersuchung beginnt nach Anlage eines peripher-venösen Zugangs und Applikation eines Mydriatikums in das zu untersuchende Auge. Zum Zeitpunkt der Fluorescein-Injektion wird mit einer Leeraufnahme begonnen, danach folgen definierte Phasen, welche die Anflutung und das Auswaschen des Fluoresceins beschreiben. Die choroidale Phase liegt in einem Zeitfenster von 7 – 15 s nach Injektion, hier kommt es zu einer ersten Anflutung des Fluoresceins in den Gefäßen der Aderhaut. Es folgt die arterielle Phase, bei welcher sich nur die retinalen Arterien gefüllt darstellen. Diese Phase ist sehr kurz und hat lediglich eine Dauer von 1 – 2 s, sie tritt direkt nach der Arm-Retina-Zeit auf. Die Arm-Retina-Zeit ist die Zeit, nach welcher das Fluorescein von der Injektionsstelle über Venen und Arterien die

Netzhautgefäße erreicht. Gegen Ende der arteriellen Phase wird im Fluoreszenzangiogramm die Füllung des Kapillarbetts sichtbar. Daraufhin folgt 25 – 35 s nach Injektion die arteriovenöse Passage, Arterien und Venen sind in etwa gleich stark kontrastiert. In dieser Arbeit wurden überwiegend Aufnahmen aus dem Ende dieser Phase untersucht, da die Kapillaren dann am besten beurteilbar sind. An die arteriovenöse Passage schließen sich noch eine mittlere venöse Phase und eine venöse Spätphase jeweils 1 min bzw. 10 min nach der Injektion an (Lang 2015).

Abbildung 12 zeigt eine Fluoreszenzangiographie, welche mit der in dieser Arbeit verwendeten Funduskamera „Zeiss FF450PlusIR“ aufgenommen wurde.



Abbildung 12: Typisches Fluoreszenzangiographiebild (eigene Abbildung)

Auf der Aufnahme sind zentral sowohl die Papille als auch die Makula mit der FAZ zu erkennen. Die Kontrastierung beginnt ausgehend von der Zentralarterie, welche im Bereich der Papille zur Darstellung kommt. Die Perfusion der Netzhaut und somit auch die Darstellung mittels Fluoreszenz beginnt im Bereich der zentralen Netzhaut und breitet sich nach peripher aus. Die venöse Drainage verhält sich analog dazu (Dithmar & Holz 2008 b). In der Abbildung 12 ist in der Bildmitte die Makula mit der FAZ als im Vergleich zur übrigen Retina deutlich dunklerer Bereich abzugrenzen. Diese Abdunkelung entsteht durch die verminderte Gefäßdichte im Bereich der Makula, bzw. der völlig avaskulären FAZ. So wird in diesem Bereich beim Gesunden keine Fluoreszenz erzeugt. Verstärkt wird dieser Effekt

noch durch das gelbe Makulapigment, welches Lutein und Zeaxanthin enthält. Diese beiden Substanzen führen zu einer Absorption des eingestrahlten blauen Lichts (Lang 2015). Eine weitere Besonderheit im Bereich der Makula stellt das retinale Pigmentepithel dar. Es enthält eine höhere Konzentration an Melanin als das periphere Pigmentepithel. Hierdurch wird ebenso mehr zur Anregung benötigtes Licht, wie auch von der Aderhaut emittiertes Licht absorbiert (Dithmar & Holz 2008 a).

Treten entsprechende Abdunkelungen, sog. Hypofluoreszenzen, auch außerhalb der Makularegion auf, muss entweder von Blockaden, welche durch Ödeme, Blut oder harte Exsudate verursacht werden, oder von Füllungsdefekten, welche Ausdruck einer Perfusionsstörung sind, ausgegangen werden (Lang 2015). In dieser Arbeit wurden neben der FAZ, zusammenhängende hypofluoreszente Bereiche, sogenannte nicht-perfundierte Areale untersucht.

2.1.2 Fluorescein

Bei der Fluoreszenzangiographie wird standardmäßig Fluoresceinnatrium-Lösung als zur Emission anzuregende Substanz verwendet (Lang & Lang 2014 b). Für diese Arbeit wurde Fluorescein Alcon ® 10% Injektionslösung von Novartis Pharma verwendet.

Fluorescein gehört zur Gruppe der Xanthenfarbstoffe. Es ist eine kristalline, gut wasserlösliche Substanz. Fluorescein wird im Blutkreislauf zu 70-80% an Plasmaproteine gebunden, der restliche Anteil liegt in ungebundener Form vor (Dithmar & Holz 2008 a).

Die fluoreszierenden Eigenschaften ergeben ein Absorptionsspektrum am Ende des blauen Bereichs des sichtbaren Lichts von 465-490 nm. Das emittierte Licht liegt in einem Wellenlängenbereich von 520 bis 530 nm, so entsteht eine grün-gelbliche Fluoreszenz. Die Fluoreszenz-Intensität des Fluoresceins ist pH-abhängig. Von Vorteil ist hierbei, dass es die maximale Fluoreszenz-Intensität bei einem physiologischen Blut-pH-Wert aufweist (Dithmar & Holz 2008 a).

Die Verabreichungsdosis bei Erwachsenen für eine Fluoreszenzangiographie mit einem herkömmlichen Aufnahmegerät beträgt 5 ml einer 10%igen Fluorescein-Lösung. Diese enthält 500 mg Fluorescein, welches hier in Form von 566 mg Fluorescein-Natrium vorliegt (Novartis Pharma GmbH 2017).

Die Applikation erfolgt via Injektion intravenös in eine Kubitalvene. Die Vene sollte vor und nach der Injektion mit 0,9%-iger steriler NaCl-Lösung gespült werden (Novartis Pharma GmbH 2017).

Aufgrund seiner pharmakokinetischen Eigenschaften sollte das Fluorescein nach 7 bis 14 Sekunden in der Zentralarterie des Auges anfluten, sofern keine Komplikationen bei der Injektion auftreten oder anatomisch-physiologische Veränderungen vorliegen. Der freie, nicht-gebundene Anteil des Fluoresceins kann sich in der Haut einlagern, was sich in einer entsprechenden Gelbfärbung der Haut äußert. Diese Erscheinungen bilden sich in der Regel in 6 bis 12 Stunden nach der Injektion zurück (Novartis Pharma GmbH 2017).

Die Exkretion von Fluorescein und dessen Metaboliten erfolgt überwiegend über die Niere, was die Dosisanpassung bei Dialysepatienten erforderlich macht. „Die Nieren-Clearance liegt bei einer Rate von 1,75 ml/min/kg, die konjugationsbedingte Leber-Clearance beträgt 1,5 ml/min/kg. Die systemische Fluorescein-Clearance ist im Wesentlichen 48-72 Stunden nach Verabreichung von 500mg Fluorescein abgeschlossen“ (Novartis Pharma GmbH 2017).

Tabelle 3: Häufigkeit der Nebenwirkungen bei Fluoresceingabe nach (Novartis Pharma GmbH 2017)

Systemorganklasse	**Häufigkeit**	**Nebenwirkungen**
Erkrankungen des Immunsystems	*Gelegentlich:* *Selten:* *Sehr selten:*	Überempfindlichkeit anaphylaktische Reaktion anaphylaktischer Schock
Erkrankungen des Nervensystems	*Häufig:* *Gelegentlich:* *Sehr selten:* *Nicht bekannt:*	Synkopen Dysphasie, Parästhesien, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen Konvulsionen apoplektischer Insult, vertebrobasiläre Insuffizienz, Verlust des Bewusstseins, Tremor, Hypoästhesie, Geschmacksstörung
Herzerkrankungen	*Selten:* *Sehr selten:* *Nicht bekannt:*	Herzstillstand Angina pectoris, Bradykardie, Tachykardie Myokardinfarkt
Gefäßerkrankungen	*Gelegentlich:* *Selten:* *Sehr selten:*	Thrombophlebitis Hypotonie, Schock Hypertonie, Vasospasmen, Gefäßdilatierung, Blässe, Hitzewallung
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	*Gelegentlich* *Selten:* *Sehr selten:* *Nicht bekannt:*	Husten, Engegefühl des Halses Bronchospasmen Atemstillstand, Lungenödem, Asthma, Kehlkopfödem, Dyspnoe, Nasenschleimhautödem, Niesen Rachenreizung
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	*Sehr häufig:* *Häufig:* *Gelegentlich:* *Nicht bekannt:*	Übelkeit abdominale Beschwerden, Erbrechen Abdominalschmerz Brechreiz
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	*Häufig:* *Gelegentlich:* *Nicht bekannt:*	Pruritus Urtikaria Ausschlag, kalter Schweiß, Ekzem, Erythem, Hyperhidrosis, Hautverfärbung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	*Häufig:* *Gelegentlich:* *Nicht bekannt:*	Extravasation Schmerzen, Wärmegefühl Brustkorbschmerz, Ödem, Unwohlsein, Asthenie, Schüttelfrost

Tabelle 3 zeigt bekannte Nebenwirkungen, welche bei der Injektion von Fluorescein auftreten können. In Tabelle 4 werden die Häufigkeitsdefinitionen zur Angabe von Nebenwirkungen nach BfArM-Kategorie aufgeführt.

Tabelle 4: Häufigkeitsdefinitionen von Nebenwirkungen nach den Kategorien des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte
(Bundesinstitut für Arzneimittel, 2015)

Häufigkeitsbegriff	Auftreten bei Behandelten	Prozentsatz
Sehr häufig	> 1/10	> 10%
Häufig	1-10 / 100	1 – 10%
Gelegentlich	1-10 / 1.000	0,1 – 1%
Selten	1-10 / 10.000	0,01 – 0,1%
Sehr Selten	< 1 / 10.000	< 0,01%
Nicht bekannt	Aufgrund der derzeitigen Datenlage ist die Häufigkeit nicht abschätzbar	

Lebensbedrohliche Komplikationen bei der Injektion von Fluorescein kommen selten bis sehr selten vor. Letale Komplikationen sind mit einer Inzidenz von 1:220.000 in der Literatur beschrieben (Dithmar & Holz 2008 a). Die Häufigkeit von Nebenwirkungen liegt insgesamt bei ca. 10%, nur 0,48% entwickeln schwere Nebenwirkungen, 0,01% der Behandelten erleiden ein Larynxödem mit schnell einsetzender Dyspnoe und raschem Handlungsbedarf (Lira et al. 2007). Der Patient muss daher während und 30 Minuten nach der Untersuchung engmaschig überwacht werden, der intravenöse Zugang sollte für mindestens fünf Minuten nach Injektion des Fluoresceins belassen werden. Ebenso ist vor der Applikation des Fluoresceins eine ausführliche Erhebung der Medikamentenanamnese sowie der Vorgeschichte des Patienten in Bezug auf Allergien und frühere Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Fluorescein erforderlich (Novartis Pharma GmbH 2017). Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit Herz-Kreislauferkrankungen und Beta-Blocker-Therapie geboten. Beta-Blocker können die Therapie des anaphylaktischen Schocks erheblich erschweren, da das Ansprechen der Patienten auf Adrenalin-Injektionen abgeschwächt und die vaskulären Kompensationsreaktionen auf die Anaphylaxie vermindert sein können (Novartis Pharma GmbH 2017).

2.1.3 Optische Kohärenz-Tomographie-Angiographie

Bei der optischen Kohärenz-Tomographie handelt es sich um ein nicht-invasives, innovatives bildgebendes Verfahren, welches zur Untersuchung und Tiefendarstellung von Gewebe in verschiedenen Bereichen der Medizin zur Anwendung kommt, so auch in der Augenheilkunde. In der Ophthalmologie eignet es sich besonders zur Darstellung der Retina mit ihren verschiedenen Schichten und zur Untersuchung des vorderen Augenabschnitts.

Das zugrundeliegende Messprinzip ähnelt dem der Ultraschalldiagnostik, bei welcher Schallwellen entsprechend der verschiedenen Dichten menschlichen Gewebes unterschiedlich stark reflektiert werden. Bei der OCT werden jedoch keine Schallwellen, sondern elektromagnetische Strahlung mit einem Wellenlängenbereich des sichtbaren Lichts verwendet. Verschieden dichtes Gewebe hat unterschiedliche Brechungsindizes sowohl für Schall als auch für Licht. An den Übergängen der Gewebe wird Strahlung reflektiert, welche dann detektiert werden kann. Aus diesen Reflektionen können dann Informationen über die Dichte und somit den Aufbau des untersuchten Gewebes gewonnen werden. Beim Ultraschall lassen sich Laufzeitunterschiede von Schallwellen direkt zeitlich detektieren, bei elektromagnetischer Strahlung bzw. sichtbarem Licht, welches sich mit einer Geschwindigkeit von annähernd $3 \cdot 10^8$ m/s bewegt, ist dies mit heutiger Technik noch nicht möglich. Um dieses Problem zu umgehen wird das physikalische Prinzip der Interferenz genutzt. Hierbei werden die Änderungen von Amplituden bei sich überlagernden Wellen beschrieben (Fujimoto et al. 2000).

Das Michelson-Interferometer ist die Basistechnik zur Herstellung und Untersuchung der Interferenz bei OCT-Geräten. Das klassische Michelson-Interferometer besteht aus einer monochromatischen Strahlungsquelle, einem halbdurchlässigen Spiegel, zwei vollständig reflektierenden Spiegeln und einem Detektor (Fujimoto et al. 2000).

Abbildung 13 zeigt den typischen Aufbau des Michelson-Interferometers. Der halbdurchlässige Spiegel teilt den Ausgangs-Lichtstrahl der Lichtquelle in zwei Strahlengänge, diese haben nach Durchtritt durch den Spiegel noch die gleiche Phase. Haben die beiden vollreflektierenden Spiegel exakt den gleichen Abstand zueinander, so bleibt die Phase der Lichtwelle gleich, ist allerdings einer der beiden vollreflektierenden Spiegel weiter entfernt vom halbdurchlässigen Spiegel, so kommt es aufgrund der

unterschiedlichen Laufzeiten des Lichtstrahls zu einer Phasenverschiebung, welche im Detektor registriert werden kann (Fujimoto et al. 2000).

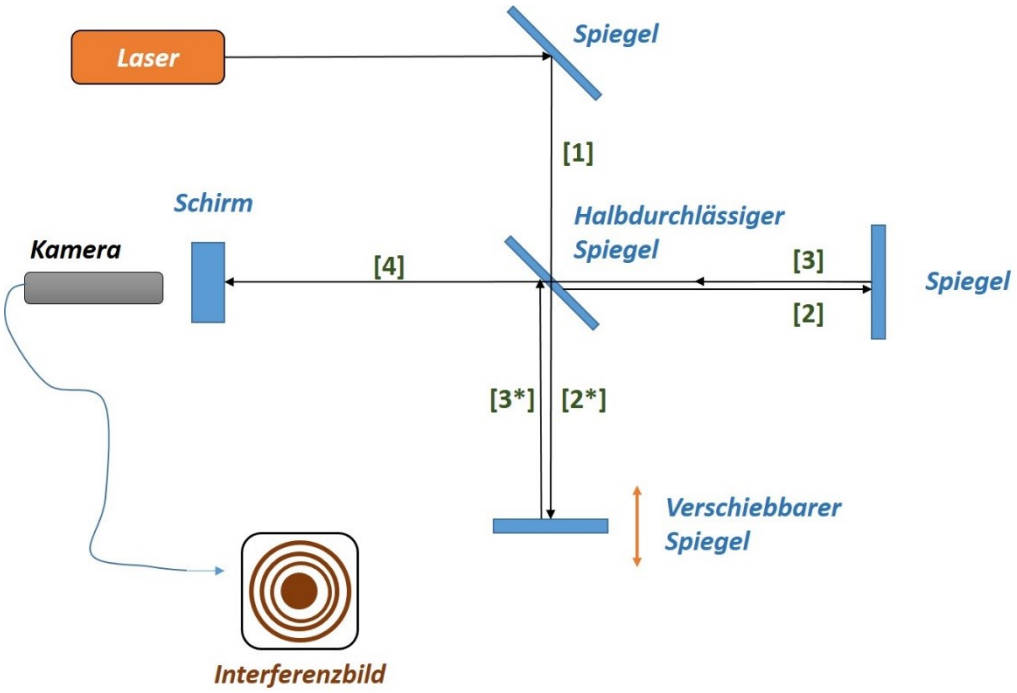


*Abbildung 13: Schematischer Aufbau eines Michelson-Interferometers, Zahlen in eckigen Klammern: Weg des Laserstrahls über die Zeit, * markiert den alternativen zweiten Weg des Lichts (eigene Abbildung)*

Bei der optischen Kohärenz-Tomographie tritt menschliches Gewebe an die Stelle eines der vollreflektierenden Spiegel, wobei der Lichtstrahl beim Auftreffen auf das Gewebe entweder absorbiert, gebrochen oder reflektiert werden kann. Je nachdem wo die Reflektion im Gewebe erfolgt, z.B. kurz nach dem Eintreten oder aber nach längerem Verlauf im Gewebe, entstehen Laufzeitunterschiede und somit Phasenverschiebungen im Interferenzmuster. Abbildung 14 zeigt den Aufbau dieser Abwandlung des Michelson-Interferometers (Fujimoto et al. 2000).

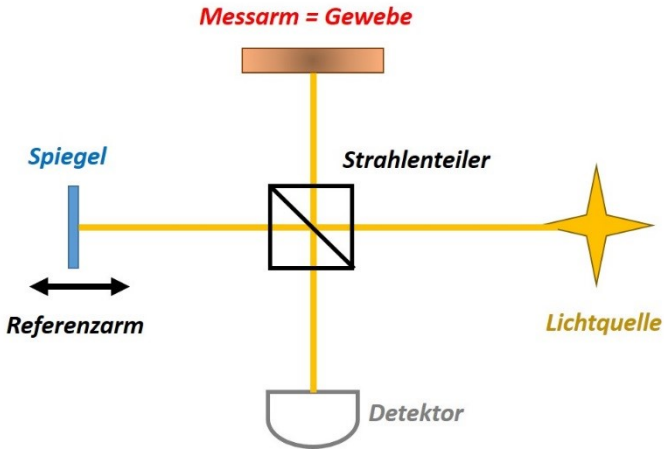


Abbildung 14: Schematischer Aufbau der Apparatur bei der optischen Kohärenz-Tomographie (eigene Abbildung)

Für diese Arbeit wurde das OCT-Gerät „Cirrus HD-OCT Modell 5000“ ausgestattet mit dem „AngioPlex“ Modul der Firma Zeiss verwendet. Es handelt sich dabei um ein Spectral-Domain-OCT Verfahren (Zeiss 2016). Hierbei wird polychromatisches Licht verwendet. Der jeweils vom Spiegel und Gewebe zurückgeworfene Lichtstrahl wird vor der Detektion mit einem Gitter spektral zerlegt. Die Detektion erfolgt bei diesem Gerät durch einen CCD-Sensor. Erfasst wird dann die Interferenz der einzelnen spektralen Komponenten des Lichts zueinander. Aus diesem Prinzip heraus ergibt sich die Bezeichnung Spectral-Domain-OCT. Über ein komplexes mathematisches Berechnungsverfahren, die sog. Fourier-Transformation, auf welche in dieser Arbeit nicht weiter eingegangen werden soll, erfolgt so die Aufschlüsselung der Intensitäten der einzelnen Reflexionen des ins Gewebe gesendeten Lichtstrahls nach ihrer zeitlichen Abfolge und nach Berechnung schließlich nach ihrem Abstand. Das entstandene Bild ist vergleichbar mit dem eines A-Scans beim Ultraschall (Choma et al. 2003).

Die axiale Auflösung, also der Mindestabstand, den die Reflexionen zueinander aufweisen müssen, um detektiert werden zu können, entspricht der Tiefenauflösung und ist abhängig von der verwendeten Lichtquelle. Das „Cirrus HD-OCT Modell 5000“ verfügt über eine Superlumineszenzdiode als Lichtquelle mit einer Zentralwellenlänge von 840 nm, welche eine axiale Auflösung von 5 µm im Gewebe ermöglicht (Zeiss 2016).

Führt man mehrere solcher A-Scans an benachbarten Stellen entlang einer Achse durch und setzt die Scans nebeneinander, so entsteht ein zweidimensionaler B-Scan, wieder analog zum Ultraschall. Wiederholt man dieses Vorgehen und fertigt mehrere benachbarte

B-Scans an, so erhält man einen dreidimensionalen C-Scan (Potsaid et al. 2008). Die Abbildungen 15 und 16 veranschaulichen dieses Prinzip. Das verwendete Untersuchungsgerät ist in der Lage 27.000 bis 68.000 A-Scans pro Sekunde bei einer transversalen Auflösung der A-Scans von 15 µm im Gewebe durchzuführen (Zeiss 2016).

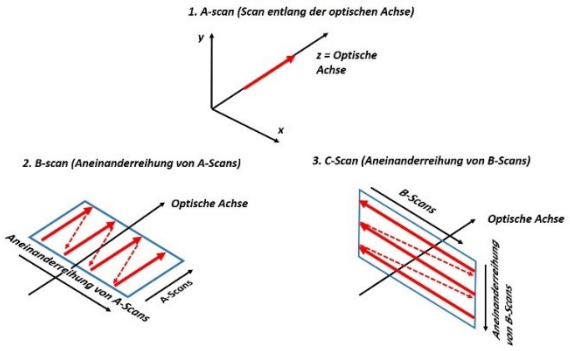


Abbildung 15: Schematische Darstellung der Erstellung von C-Scans (eigene Abbildung)

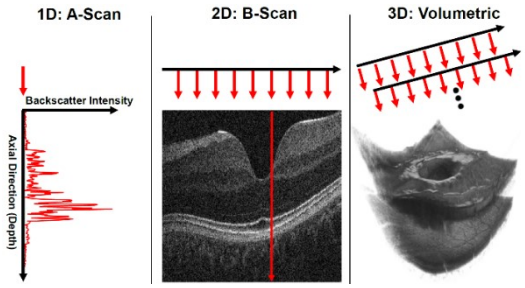


Abbildung 16: Beispiele für A-, B-, C-Scans der optischen Kohärenz-Tomographie (Kraus et al. 2012)

Diese Art der Bildgebung mittels OCT wurde von Huang et. al im Jahr 1991 erstmalig beschrieben und fand im Laufe der Jahre Einzug in die augenärztliche Routinediagnostik in Kliniken und Praxen. Durch kontinuierliche technische Weiterentwicklung und Verbesserung wurden Scangeschwindigkeit und Auflösung sukzessive verbessert, was heute mit modernen OCT-Geräten, wie oben beschrieben, die Darstellung von Blutfluss in Netz- und Aderhaut ermöglicht (Huang et al. 1991). Die Firma Optovue war die erste, welche ein Gerät mit dieser Funktion auf den Markt brachte (Ang, Cai & Tan 2016) (Spaide, Klancnik & Cooney 2015). Es folgte die Firma Zeiss, die mit dem AngioPlex-Software-Modul eine Erweiterung für das Standard-OCT-Gerät „Cirrus HD-OCT 5000“ entwickelte. Das Modul wurde im Jahr 2015 auf der Jahrestagung der American Academy of Ophthalmology vorgestellt und ist seitdem das erste von der FDA genehmigte OCT-Angiographie-Diagnostik-Verfahren (Zeiss 2015).

Die erzeugten Gefäßdarstellungen beruhen auf zeitlich versetzt aufgenommenen B-Scans, in denen Bewegungsunterschiede detektiert werden. Technische Grundvoraussetzung ist die schnelle Scangeschwindigkeit der modernen OCT-Geräte. Zur Detektion des Blutflusses in den retinalen Gefäßen werden mehrere B-Scans des exakt gleichen Netzhautareals zeitlich kurz hintereinander aufgenommen. Durch den Fluss der Erythrozyten in den retinalen Gefäßen ergeben sich zwischen den verschiedenen B-Scans an manchen Stellen

zeitliche Kontrastunterschiede. Im stabilen Retinagewebe ohne Blutfluss wird ein gleichbleibender Kontrast detektiert. Das „Cirrus HD-OCT 5000“ verwendet Algorithmen des „Optical Micro Angiography Complex“ (OMAGc), um diese Kontrastunterschiede über Amplituden- und Phasensignale festzustellen. Das ermöglicht schließlich eine dreidimensionale Analyse des retinalen Gefäßsystems. Stabile Retinaabschnitte werden in der OCT-Angiographie als schwarze Flächen im Bild dargestellt, Abschnitte mit detektierten Bewegungen werden dagegen als weiße Flächen ausgegeben. Die Gefäße zeichnen sich somit weiß ab. Es ist kein Kontrastmittel erforderlich, vielmehr dienen die sich physiologisch in den Gefäßen bewegenden Blutbestandteile als „intrinsisches Kontrastmittel“. Da durch das OCT-Verfahren dreidimensionale Tomogramme entstehen, kann dieses Bewegungsverhalten in unterschiedlichen Tiefen untersucht werden, z.B. in den einzelnen Schichten der Retina. Durch Segmentierung der dreidimensionalen Struktur-OCT-Aufnahme können OCT-angiographische En-face-Bilder der verschiedenen Netzhautschichten und ihrer Gefäßsysteme erstellt werden. Die AngioPlex-Software des „Cirrus-HD-OCT“ ermöglicht neben einer manuellen auch eine automatische Segmentierung. Automatisch segmentiert werden können das vitreoretinale Interface, der superfizielle Gefäßplexus der Retina, der tiefe Gefäßplexus der Retina, die avaskuläre Retina, die Choriocapillaris und die Choroidea. Die Abbildungen 17 und 18 zeigen diese Segmentierungsschichten und die dazugehörigen Struktur-OCT-Aufnahmen mit eingezeichneten Segmentierungslinien in der Farbe Lila.

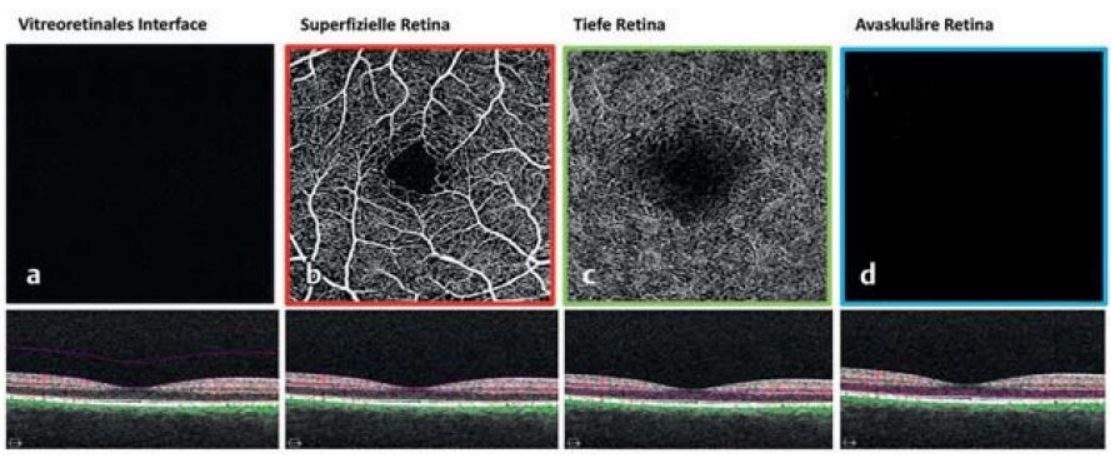


Abbildung 17: Automatische Segmentierung des vitreoretinalen Interface, der superfiziellen Retina, der tiefen Retina und der avaskulären Retina in der ersten Bildreihe mit dazugehörigem Struktur-OCT und eingezeichneten Segmentierungslinien in lila in der zweiten Bildreihe [OCT = optische Kohärenz-Tomographie]
(Lang et al. 2016)

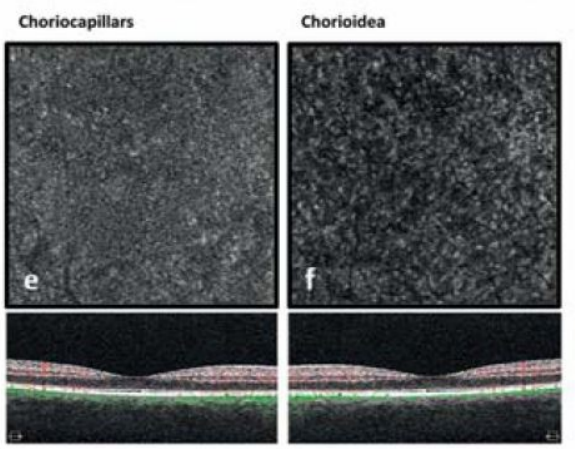


Abbildung 18: Automatische Segmentierung der Choriocapillaris und der Choroidea in der ersten Bildreihe mit dazugehörigem Struktur-OCT und eingezeichneten Segmentierungslinien in lila in der zweiten Bildreihe [OCT = optische Kohärenz-Tomographie]
(Lang et al. 2016)

Zusätzlich kann die Software die Gefäße der gesamten Retina als En-face-Bild darstellen, dabei werden die Gefäße der unterschiedlich tiefen Layer farbkodiert dargestellt. Außerdem erlaubt die OCT-Angiographie eine Überlagerung mit der OCT-Makuladicke oder die Projektion auf eine Fundusaufnahme. Durch kontinuierliche Weiterentwicklung der Software können zudem quantifizierbare Kapillardichtemessungen erfolgen (Lang et al. 2016).

Abbildung 19 zeigt die farbkodierte En-Face-OCT-Angiographie eines gesunden Auges. Die unterschiedlichen Farben symbolisieren die Tiefe, in welcher die Gefäße verlaufen. Rot steht hierbei für Gefäße, welche im superfiziellen Gefäßplexus verlaufen, grün dargestellte

Gefäße befinden sich im tiefen Gefäßplexus und blaue Gefäße entsprechen Bereichen, die beim Gesunden avaskulär erscheinen (Zeiss).



Abbildung 19: Farbkodierte En-Face-optische-Kohärenz-Tomographie-Angiographie (eigene Abbildung)

Abbildung 20 zeigt links eine OCT-Angiographie überlagert mit der Makuladicke, was besonders hilfreich bei der Interpretation der OCT-Angiographien vor allem bei Patienten mit Makulaödem ist. Rechts daneben wird eine OCT-Angiographie dargestellt, welche auf eine Fundusaufnahme projiziert wurde (Lang et al. 2016).

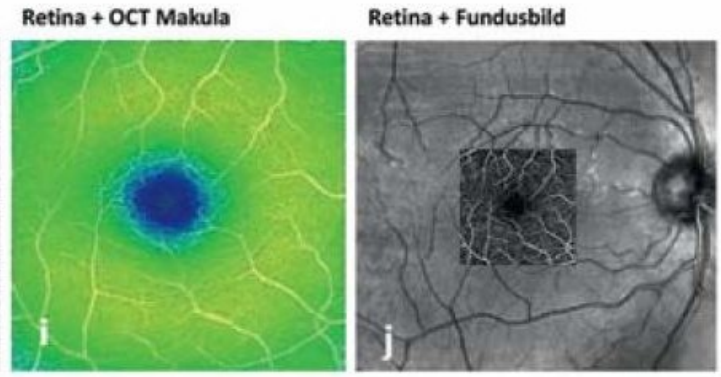


Abbildung 20: OCT-Angiographie überlagert mit der Makuladicke (links), OCT-A auf eine Fundusaufnahme projiziert (rechts); [OCT-A = optische Kohärenz-Tomographie-Angiographie]
(Lang et al. 2016)

Das „Zeiss Cirrus HD-OCT 5000“ bietet dem Untersucher 3 verschiedene Bildgrößen zur Auswahl. Es kann zwischen 3x3 mm, 6x6 mm und 8x8 mm großen Retinaausschnitten gewählt werden. Bei dieser Arbeit kamen, um eine größtmögliche Auflösung zu realisieren, 3x3 mm große Bildausschnitte zur Anwendung, welche auf die Fovea zentriert sind. Die Bilder besitzen eine Auflösung von 1024x1024 Bildpunkten, bzw. Pixeln.

In der hier vorliegenden Arbeit wurde die automatische Segmentierung des „Zeiss Cirrus HD-OCT 5000“ bei der Erstellung der Aufnahmen des SCL und DCL genutzt. Bei der

automatischen Segmentierung der Layer nutzt das System vor allem die Reflektivität und Lage bestimmter Netzhautschichten. Zeiss verwendet als innere Grenze für den oberflächlichen Gefäßplexus die innere Grenzmembran, als äußere Grenze die innere plexiforme Schicht. Abbildung 21 zeigt ein Struktur-OCT mit eingezeichneten Segmentierungslinien für den SCL (Zeiss).

Als innere Grenze für die Darstellung des tiefen Gefäßplexus wird die innere plexiforme Schicht, als äußere Grenze die äußere plexiforme Schicht verwendet. Abbildung 22 zeigt ein Struktur-OCT mit eingezeichneten Segmentierungslinien für den DCL (Zeiss).

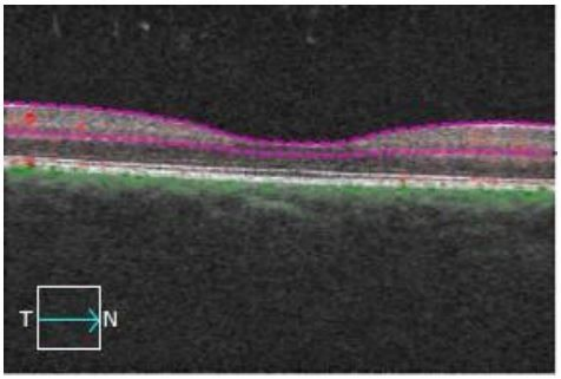


Abbildung 21: Struktur-OCT mit Segmentierungslinien für den superfiziellen Layer in lila [OCT = optische Kohärenz-Tomographie]
(Zeiss)

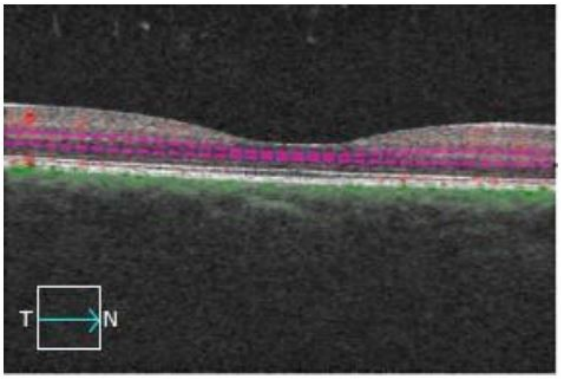


Abbildung 22: Struktur-OCT mit Segmentierungslinien für den tiefen Layer in lila [OCT = optische Kohärenz-Tomographie]
(Zeiss)

Ein ausgeprägtes Makulaödem führt zur Störung des normalen Schichtaufbaus der Retina, meist kommt es zur Flüssigkeitsansammlung in der inneren und äußeren plexiformen Schicht (Kampik & Grehn 2008). Dies kann die automatische Segmentierung beeinflussen und zu Fehlern im OCT-angiographischen Bild führen (Lang et al. 2017). Abbildung 23 und 24 zeigen, wie entsprechende Fehler bei der automatischen Segmentierung in der OCT-Angiographie entstehen, Segmentationsartefakte stellen sich als schwarze Areale dar. Um derartige Artefakte auszuschließen, sollte in der klinischen Routine bei der Betrachtung der OCT-A stets eine strukturelle OCT-Aufnahme gegenübergestellt werden.

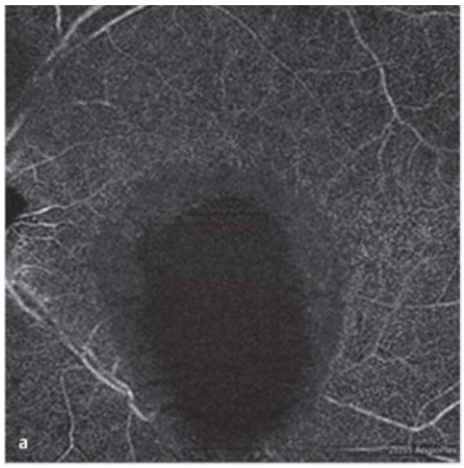


Abbildung 23: superfizieller Layer der OCT-A mit Abschattung in der Bildmitte [OCT-A = optische Kohärenz-Tomographie-Angiographie]
(Lang et al. 2017)

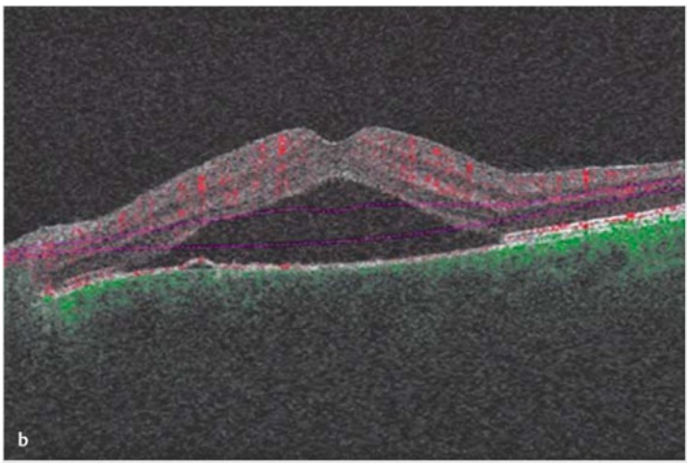


Abbildung 24: Korrespondierende Standard-OCT mit ausgeprägtem Makulaödem und automatischen Segmentierungslinien in blau; [OCT = optische Kohärenz-Tomographie]
(Lang et al. 2017)

Segmentationsartefakte lassen sich durch manuelles Nachsequenzieren der Tiefen der jeweiligen Layer reduzieren oder gänzlich entfernen, was jedoch einen erhöhten Arbeitsaufwand bedeutet. Zudem lässt sich die Bildqualität bei Patienten mit Makulaödem verbessern. Ein ähnliches Verfahren gibt es in der Fluoreszenzangiographie nicht.

2.2 Methoden

2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Für die Durchführung der Studie liegt ein positives Votum der Ethikkommission der Universität Ulm vor (Aktenzeichen 388/15).

Es handelt sich hierbei um eine prospektive Studie an konsekutiv eingeschlossenen Patienten mit retinalen Venenverschlüssen. Nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden die Daten nach einem vorher erarbeiteten Studienplan erhoben und nach Abschluss der Patientenrekrutierung und Datenerhebung ausgewertet.

Es wurden 47 konsekutive Patienten in einem Zeitraum vom 01.01.2016 bis zum 31.12.2016 in die Studie eingeschlossen.

Einschlusskriterien waren:

- Schriftliche Einwilligung zur Studie des Studienteilnehmers
- Einverständnis zur Untersuchung mittels beider Untersuchungstechniken
- Vorliegen einer Form der folgenden retinalen Venenverschlüsse
    - Zentralvenenverschluss (ZVV)
    - Hemisphärischer Venenastverschluss
    - Venenastverschluss (VAV)
- Durchgeführte Fluoreszenzangiographie
- Durchgeführte OCT-Angiographie (3x3 mm Makula-Aufnahme)
- Ausreichende Bildqualität sowohl in der Fluoreszenzangiographie, als auch in der OCT-Angiographie (minimale Signalstärke 5 / 10)

Ausschlusskriterien waren:

- Volljährigkeit noch nicht erreicht
- Schwangerschaft
- Vorbehandlungen, die eine Auswertung der Bilder beeinträchtigen würden
- Andere Netzhauterkrankungen die die Auswertung beeinträchtigen würden wie altersbezogene Makuladegeneration, diabetische Retinopathie, Z. n. Amotio retinae

2.2.2 Untersuchungsmethodik

Alle eingeschlossenen Patienten erhielten eine ophthalmologische Basisuntersuchung, welche eine ausführliche Anamnese, die Bestimmung des bestkorrigierten Visus, sowie eine Spaltlampenmikroskopie, eine IOD-Messung und eine Ophthalmoskopie beinhaltet. Zusätzlich wurde eine Fundusfotografie mit Fluoreszenzangiographie durchgeführt. Bei dem hierfür verwendeten Gerät handelt es sich um eine Funduskamera der Firma Zeiss, Model „FF450PlusIR“. Dieses Gerät ist neben der Fundusfotografie auch für die Anfertigung von Fluorescein- und Indocyaningrün-Angiographien geeignet. Zudem können Fundusautofluoreszenzaufnahmen angefertigt werden. Mit der Visupac-Software der Firma Zeiss ist es möglich, Montagen zu erstellen und Pathologien auszumessen (Zeiss 2002).

Außerdem wurden eine Struktur-OCT-Untersuchung der Makula und eine OCT-Angiographie durchgeführt. Hierfür wurde das „Zeiss Cirrus HD-OCT 5000 mit AngioPlex Modul“ mit der Software Version 9.5.1.13585 verwendet. Als Aufnahmen wurden Makula-zentrierte Bilder mit einem Ausschnitt von 3x3 mm untersucht, da diese die beste Auflösung über den zu untersuchenden Bereich besitzen. Hierbei wurde sowohl der superfizielle als auch der tiefe kapillare Plexus getrennt betrachtet, um tiefenselektiv mögliche Perfusionsunterschiede zu detektieren.

Nach Einschluss der Studienteilnehmer erfolgte die zur Auswertung erforderliche Bearbeitung der Bilder mittels Bildbearbeitungssoftware. Als Software wurde Adobe Photoshop CC 2015 verwendet. Mittels der Software wurden alle Bilder einer Kontrast- und Helligkeitsoptimierung unterzogen. Zudem wurden die Bilder nach der in Kapitel 2.2.3 beschriebenen Methode zugeschnitten, skaliert und ggf. rotiert.

Es wurden die FAZ und die NPA durch zwei unterschiedliche Reader (einen sehr erfahrenen und einen weniger erfahrenen) festgelegt und planimetriert. Bei unterschiedlichen Ausdehnungen der entsprechenden Flächen wurde ein dritter Reader (mit der größten Erfahrung) als Referenz-Reader hinzugezogen, welcher dann die endgültige Entscheidung fällte. Die Reihenfolge der Reader 1,2,3 ist analog zu ihrer Erfahrung bei der Auswertung von Fluoreszenzangiographien, wobei Reader 1 der unerfahrenste und Reader 3 der erfahrenste Reader ist.

2.2.3 Bearbeitung der Bilder

Um die Bilder der unterschiedlichen Untersuchungsmethoden quantitativ vergleichen zu können, müssen auf den Bildern identische Ausschnitte des Augenhintergrunds zur Darstellung kommen.

Das mittels Fluoreszenzangiographie erzeugte Bild stellt einen deutlich größeren Ausschnitt des Augenhintergrunds als die OCT-A dar.

Um identische Ausschnitte zu erzeugen, werden die Bilder der Fluoreszenzangiographie wie nachfolgend beschrieben bearbeitet.

Zunächst werden zwei markante Bildpunkte in der OCT-Angiographie des SCL der Makula Aufnahme identifiziert, siehe Abbildung 25.

Diese sollten möglichst auf gegenüberliegenden Bildseiten liegen, sowie möglichst weit voneinander entfernt sein. Es bieten sich Gefäßgabelungen, Gefäßkreuzungen und besondere Gefäßkurvenverläufe als Identifikationspunkte an. Der Abstand der beiden Punkte zueinander wird ausgemessen. Dies erfolgt mittels Bildbearbeitungssoftware. Als Maßstab wird festgelegt, dass 1024 Pixel 3 mm Länge entsprechen. Die gemessene Länge wird in der Einheit mm ausgegeben.

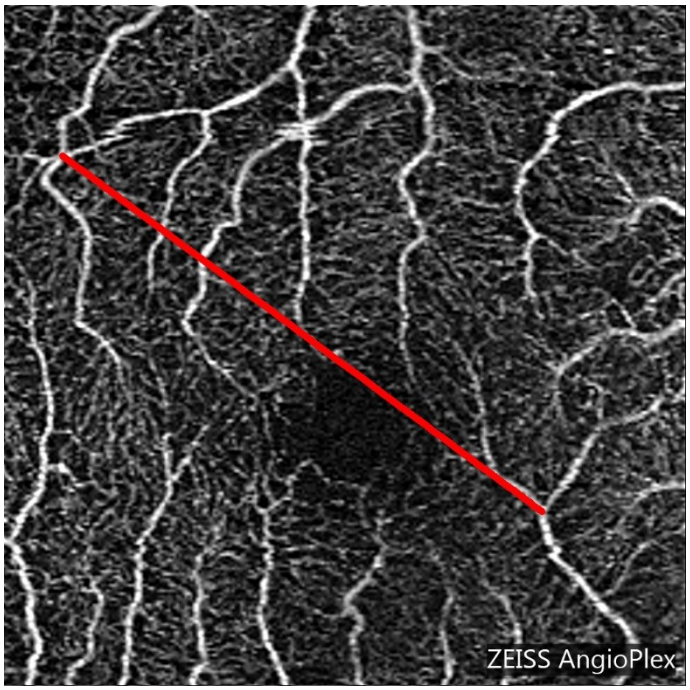


Abbildung 25: Fall 12 - erster Schritt der Bearbeitung in dem superfiziellen Layer der optischen Kohärenz-Tomographie-Angiographie (eigene Abbildung)

Als nächstes werden die gleichen Bildpunkte in der Fluoreszenzangiographie identifiziert und die Strecke ausgemessen. Die gemessene Länge wird in der Einheit Pixel ausgegeben. Abbildung 26 zeigt diesen Bearbeitungsschritt.

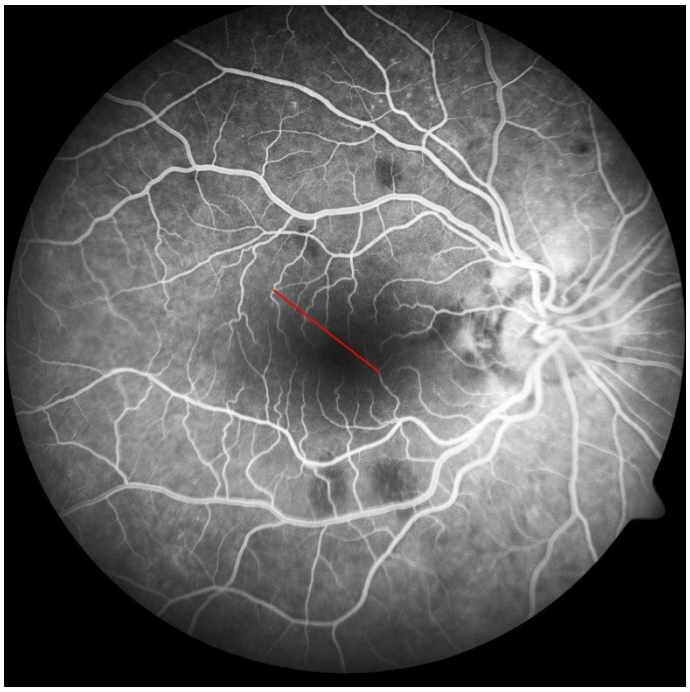


Abbildung 26: Fall 12 - Bearbeitung Fluoreszenzangiographie (eigene Abbildung)

Beim nächsten Schritt erfolgt die Umrechnung des Maßstabs der Bilder. Gemäß der Annahme, dass die beiden Strecken die gleiche reale Länge besitzen, kann das OCT-Angiographie-Bild auf den Maßstab der FLA angepasst werden.

Hierzu wird folgende Formel verwendet:

$$\frac{Pixelzahl\ gemessen\ in\ FLA}{Strecke\ in\ mm\ gemessen\ in\ OCTA} \times 3mm = Pixelzahl\ zur\ Skalierung\ des\ OCT\ Bildes$$

Anschließend wird das OCT-A Bild auf den gleichen Maßstab der FLA skaliert und in das FLA-Bild kopiert. Für die Skalierung wird in die Bildbearbeitungssoftware die mittels obiger Formel errechnete Pixelzahl in das Skalierungs-Tool eingegeben. Nach der Skalierung wird in dem FLA-Bild eine zweite Bildebene angelegt, in welche das skalierte OCT-A Bild kopiert wird. So entspricht in dem bearbeiteten FLA-Bild die tiefe Ebene der FLA und die

oberflächliche Ebene dem OCT-A Bild. Die Farbsättigung der OCT-A Ebene wird reduziert, wodurch eine Transparenz in der Bildbearbeitungssoftware entsteht.

Die OCT-A Ebene wird so verschoben, dass sie möglichst deckungsgleich auf den identischen Anteilen der FLA Ebene zu liegen kommt, wie in Abbildung 27 dargestellt. Um eine annähernde Deckungsgleichheit zu erreichen, musste in einigen Fällen die Ebene nicht nur verschoben, sondern die FLA-Ebene zusätzlich leicht gedreht werden wegen Zyklodeviationen des Auges bei den Aufnahmen.



Abbildung 27: Einfügen und Ausrichten der optischen Kohärenz-Tomographie-Angiographie in die Fluoreszenzangiographie (eigene Abbildung)

Ist eine zufriedenstellende Deckungsgleichheit erreicht, wird ein quadratischer Rahmen um den deckungsgleichen Bereich gelegt. Die Länge des Rahmens entspricht der bereits vorher errechneten Pixelzahl. Mit Hilfe des Rahmens wird ein Ausschnitt aus der tiefen Ebene im Bildbearbeitungsprogramm, also der FLA-Ebene, erzeugt. Der Ausschnitt wird in ein leeres Bild kopiert und dieses gespeichert.

So entstehen zwei vergleichbare und somit für die Planimetrie geeignete Bilder, siehe Abbildung 28 und 29.

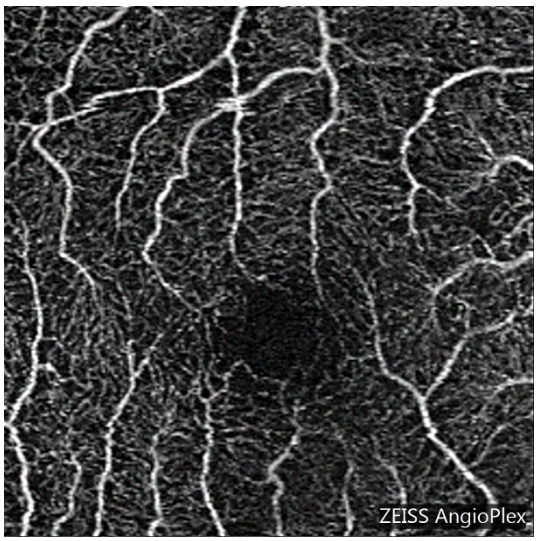


Abbildung 28: Fall 12 – Optische Kohärenz-Tomographie-Angiographie superfizieller Layer 3x3 mm (eigene Abbildung)

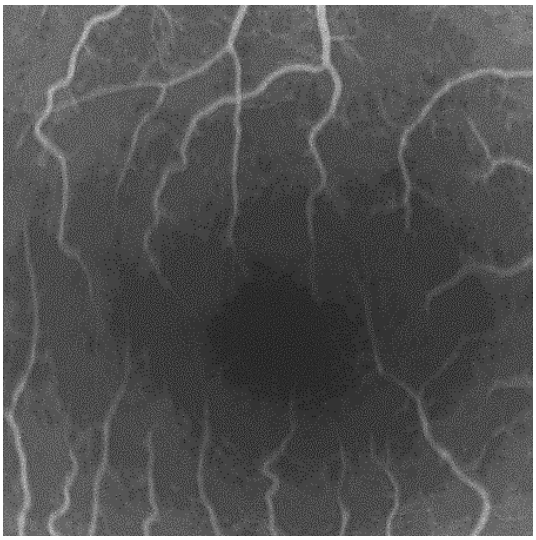


Abbildung 29: Fall 12 - Ausgeschnittene Aufnahme der Fluoreszenzangiographie (eigene Abbildung)

2.2.4 Planimetrie der Bilder

Planimetriert wurden maskiert im Folgenden die zugeschnittene FLA-Aufnahme sowie der SCL und DCL der Makula-OCT-Angiographie mit einem Ausschnitt von 3x3 mm.

Zuerst erfolgte die Anonymisierung der ausgewählten Bilder, sodass für die Reader bei der Erstbetrachtung und Planimetrie keine direkte Vergleichbarkeit zwischen OCT-A und FLA-Aufnahme möglich ist.

Zwei Reader markierten nun unabhängig voneinander mittels Bildbearbeitungssoftware die Flächen der foveal avaskulären Zone und die der nicht-perfundierten Areale auf allen Bildern und maßen deren Flächen in μm^2 aus. Im Anschluss wurden beide Auswertungen von einem dritten Reader verglichen, welcher bei Unstimmigkeiten in den Flächenausdehnungen eine endgültige Entscheidung bezüglich der Messungen traf.

Die foveal avaskuläre Zone ist in der OCT-A wie folgt definiert worden: In Bezug auf die Beschreibung der FAZ im Kapitel über die Anatomie der Retina handelt es sich bei der FAZ um einen völlig kapillarlosen Bereich im Zentrum der Makula. In der OCT-Angiographie wird eine zentrale schwarze Fläche planimetriert, die in ihrer Ausdehnung bis an Kapillaren oder größere Gefäße heranreicht.

Nicht-perfundierte Areale werden als zusammenhängende kapillarlose Flächen, bzw. Flächen mit deutlich rarefizierten Kapillaren in der OCT-A definiert.

In der FLA ist die FAZ als dunkle Zone ohne Kapillaren und Gefäße im Zentrum des Bildes definiert.

Nicht-perfundierte Areale, Areale ohne kapillare Perfusion, sind auch hier zusammenhängende Gebiete mit fehlenden oder deutlich verringerten Kapillaren.

2.2.5 Erfassung der Daten

Erfasst wurden mittels Anamnese und klinisch diagnostischer Untersuchung folgende Patientendaten:

- Alter
- Geschlecht
- Betroffenes Auge
- Bestkorrigierter Visus (BCVA)
- Vorerkrankungen, Vorbehandlungen und Operationen im ophthalmologischen Bereich
- Art des Venenverschlusses: VAV oder ZVV
- Perfusionstyp des Venenverschlusses: perfundiert, nicht-perfundiert, nicht bestimmbar
- Fläche FAZ in FLA und OCT-Angiographie (SCL und DCL)
- Anzahl und Gesamtfläche nicht-perfundierter Areale in FLA und OCT-Angiographie (SCL und DCL)
- Vorliegen eines Makulaödems (ja oder nein)
- Signalstärke der OCT-Angiographie-Aufnahmen (5 – 10)
- Subjektive Beurteilbarkeit der Bilder im Vergleich Fluoreszenzangiographie und OCT-A (besser – schlechter – gleichwertig)

2.2.6 Statistik, Bland-Altman Plot

Die Patientendaten wurden anonymisiert in einer Tabelle gespeichert, welche mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Excel 2016 erstellt wurde. Die weitere statistische Auswertung erfolgte mittels des Statistikprogramms SAS in der Version 9.4.

Sämtliche Daten wurden zum einen für das gesamte Patientenkollektiv und jeweils zusätzlich für die Untergruppen Patienten mit Makulaödem und Patienten ohne Makulaödem berechnet.

Bei den Daten für Alter, Signalstärke, BCVA, Fläche FAZ jeweils in FLA sowie in OCT-A SCL und DCL wurde das arithmetische Mittel, die Standardabweichung und die Varianz errechnet. Bei den Flächen der nicht-perfundierten Areale in FLA, OCT-A SCL und DCL wurde nur der Mittelwert berechnet. Dabei ist zu beachten, dass in die Berechnung der Fläche der nicht-perfundierten Areale nur die Patienten eingingen, die ein nicht-perfundiertes Areal aufwiesen.

Die Anzahl der nicht-perfundierten Areale wurde sowohl in FLA als auch im SCL und DCL der OCT-A ausgezählt und mittels Auszählung in der Tabelle die übereinstimmenden Bewertungen ermittelt. Für das Ergebnis wurde das 95%-Konfidenzintervall berechnet. Dieses gibt an, innerhalb welchen Bereiches der tatsächliche Übereinstimmungswert mit 95%-iger Wahrscheinlichkeit liegt. Das Konfidenzintervall ist kleiner, je größer die Stichprobe und je geringer die Streuung um den Mittelwert ist (Gaus & Muche 2014 b) (Dorey 2010).

Der Zusammenhang zwischen Perfusionstyp und Fläche der FAZ in FLA und OCT-A SCL und DCL wurde in einem Diagramm grafisch dargestellt.

Mittels Bland-Altman Plot wurden dann die Übereinstimmungen der gemessenen Flächen erfasst, jeweils zwischen:

- FAZ in FLA vs. OCT-A SCL
- FAZ in FLA vs. OCT-A DCL
- Anzahl nicht-perfundierte Areale in FLA vs. OCT-A SCL
- Anzahl nicht-perfundierte Areale in FLA vs. OCT-A DCL
- Gesamtfläche nicht-perfundierte Areale in FLA vs. OCT-A SCL
- Gesamtfläche nicht-perfundierte Areale in FLA vs. OCT-A DCL

Die Berechnung des arithmetischen Mittels erfolgte aus den gemessenen Werten mittels folgender Formel (Gaus & Muche 2014 a):

$$arithmetisches\ Mittel = \frac{Summe\ aller\ Werte}{Anzahl\ aller\ Werte}$$

$$\bar{x} = \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n} x_i$$

$$\bar{x} = arithmetisches\ Mittel$$

$$x_i = Einzelwerte$$

$$n = Anzahl\ der\ Werte$$

Die Berechnung der Varianz erfolgte nach folgender Formel:

$$Var(X) = \frac{\sum_{i=1}^{n}(x_i - \bar{x})^2}{n-1}$$

$$x_i = Einzelwerte$$

$$n = Anzahl\ der\ Werte$$

$$\bar{x} = arithmetisches\ Mittel$$

Die Standardabweichung berechnet sich dann aus der Quadratwurzel der Varianz (Gaus & Muche 2014 a).

Der Bland-Altman Plot ist eine etablierte Methode, um ein neues medizinisches Verfahren mit einem bereits bewährten Verfahren zu vergleichen. Die Entstehung des Diagramms des Plots wird nachfolgend beschrieben. Bei dem Diagramm handelt es sich um ein X-Y-Diagramm. Der Wert der X-Koordinate ist der Mittelwert der Messwerte beider Verfahren eines Studienteilnehmers. Bei der Y-Koordinate handelt es sich um die Differenz, die sich aus den Ergebnissen beider Messverfahren ergibt. So wird der Mittelwert der Messwerte der beiden Verfahren auf der X-Achse gegen die Differenz der Messwerte der beiden Verfahren auf der Y-Achse aufgetragen (Bland & Altman 1986).

Zusammengefasst: y-Achse ≙ Wert der Messmethode 1 – Wert der Messmethode 2

x-Achse ≙ (Wert der Messmethode 1 + Wert der Messmethode 2)/2

Anschließend wird noch der Mittelwert der Differenzen beider Messmethoden errechnet und als Parallele zur x-Achse in das Diagramm eingezeichnet. Zur Berechnung des Mittelwerts der Differenzen werden die Differenzen der Messmethoden jeweils aufsummiert und anschließend durch die Anzahl der Differenzen dividiert. Die so entstandene Parallele gibt den systematischen Fehler, den sog. Bias, der beiden Messmethoden an. Liegt die Parallele oberhalb der X-Achse bedeutet das, dass Messmethode 1 im Schnitt größere Messwerte generiert als Messmethode 2, genau umgekehrt verhält es sich, wenn die Parallele unterhalb der X-Achse, im Negativen, liegt (Bland & Altman 1986).

Des Weiteren muss neben dem systematischen Fehler der zufällige Fehler betrachtet werden. Hier geht man davon aus, dass Zufallsfehler einer Normalverteilung unterliegen. Sie sollten sich bei einer genügend großen Anzahl an Messungen ausgleichen (Bland & Altman 1986).

Beim Bland-Altman Plot wird der Zufallsfehler durch die Standardabweichung der Differenzen beschrieben. Deshalb wird als nächstes die Standardabweichung des Mittelwerts der Differenzen der Messmethoden mit Hilfe der oben bereits erläuterten Formel berechnet. Geht man davon aus, dass die Differenzen normalverteilt sind, müssen 95% der gemessenen Differenzen innerhalb von -1,96 und +1,96 Standardabweichungen liegen. Diese Grenzen werden im Bland-Altman Plot als Limits of Agreement bezeichnet, die mit folgenden Formeln berechnet werden können (Bland & Altman 1986):

Obere Grenze = Bias + (1,96 × Standardabweichung)

Untere Grenze = Bias – (1,96 × Standardabweichung)

Jetzt kann in der abschließenden Interpretation diskutiert werden, ob die Limits of Agreement klinisch relevant sind (Bland & Altman 1986).

Prinzipiell können zwei Methoden als gegeneinander austauschbar angesehen werden, wenn die klinischen Grenzen außerhalb der Limits of Agreement liegen (Bland & Altman 1986).

3 Ergebnisse

3.1 Deskription

Es wurden 47 Patienten untersucht. 23 Personen waren weiblich, 24 Personen männlich.

Nach dem arithmetischen Mittel beträgt das Durchschnittsalter des Patientenkollektivs zum Untersuchungszeitpunkt 66,85 Jahre. Der Median des Alters des Patientenkollektivs entspricht 70 Jahren. Die Altersspanne erstreckt sich dabei von 45 bis 92 Jahren für den jüngsten bzw. ältesten Studienteilnehmer. Die Standardabweichung vom Mittelwert des Alters beträgt 13 Jahre.

Es wurden 22 rechte Augen und 25 linke Augen untersucht.

Die Signalstärke lag dabei zwischen 5 und 10, wobei 10 die beste Signalstärke beschreibt. Tabelle 5 zeigt die Verteilung der Signalstärken. Der Mittelwert liegt bei 7,9. Die Standardabweichung beträgt 1,4. Tabelle 6 veranschaulicht diese Daten.

Tabelle 5: Signalstärke der optischen Kohärenz-Tomographie-Angiographien

Signalstärke	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit (in %)
5	3	6,38
6	4	8,51
7	12	25,53
8	11	23,40
9	9	19,15
10	8	17,02

Tabelle 6: Minimum, Maximum, arithmetisches Mittel, Standardabweichung (Std. Dev.), Perzentilen (Pctl.) der Signalstärke

n	Minimum	25th Pctl	50th Pctl	75th Pctl	Maximum	Mittelwert	Std. Dev.
47	5,0	7,0	8,0	9,0	10,0	7,9	1,4

Der BCVA der Patienten bewegte sich in einem Bereich zwischen 0,05 und 1,0. Der mittlere Visus lag dabei bei 0,342. Er ergibt sich aus dem Mittelwert der logarithmierten Sehschärfe-Werte und wird wie folgt berechnet:

$$10^{\,Mittelwert\ logarithmierte\ Sehschärfe} = mittlerer\ Visus$$

$$10^{-0,466} = 0,342$$

Zum Vergleich: der Visus eines Normalsichtigen beträgt 1,0. Die Sehschärfe eines Patienten errechnet sich aus dem Quotienten zwischen Ist- und Soll-Entfernung, in der der Patient die Objekte auf einer Visustafel bzw. einer Projektion noch wahrnehmen kann. In dieser Arbeit wurden zur Visusbestimmung Zahlenreihen mit jeweils 5 Ziffern verwendet.

Bestkorrigierter Visus bezeichnet die Sehschärfe nach optimaler Korrektur durch optische Hilfsmittel. Es werden eventuell vorhandene Myopien, Hyperopien oder Astigmatismen ausgeglichen. Die Tabelle 7 zeigt die Ergebnisse der statistischen Berechnungen im Detail.

Tabelle 7: Statistische Berechnungen bestkorrigierter Visus (best corrected visual acuity = BCVA) – Perzentilen (Pctl.), Minimum, Maximum, arithmetisches Mittel

n	Minimum	25th Pctl	50th Pctl	75th Pctl	Maximum	Mittelwert
47	0,050	0,200	0,320	0,630	1,000	0,342

In dem Patientenkollektiv dieser Arbeit sind 33 Studienteilnehmer von einem Venenastverschluss und 14 Studienteilnehmer von einem Zentralvenenverschluss betroffen.

Die Bestimmung des Perfusionstyps erfolgte mittels FLA. In dieser Studie hatten 4 Patienten einen Venenverschluss vom perfundierten Typ, 19 einen vom nicht-perfundierten Typ und 24 Patienten einen Verschluss unbestimmbaren Typs, siehe Tabelle 8.

Tabelle 8: Häufigkeitsverteilung des Perfusionstyps

Perfusionstyp	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit (in %)
Unbestimmbar	24	51,1
Perfundiert	4	8,5
Nicht-perfundiert	19	40,4

39 Patienten weisen zum Untersuchungszeitpunkt ein Makulaödem auf, bei den restlichen 8 Patienten konnte kein Makulaödem festgestellt werden.

Ein erfahrener Reader entschied die Beurteilbarkeit der Bilder, siehe Tabelle 9. Bei der Größe der FAZ war in 24 Fällen die OCT-A besser zur Beurteilung geeignet, in 21 Fällen wurden beide Methoden als gleichwertig angesehen, in lediglich 2 Fällen war die FLA besser geeignet.

Bei der Untersuchung der Anzahl der nicht-perfundierten Areale wurden beide Untersuchungsmethoden in 32 Fällen als gleichwertig angesehen, in 13 Fällen war die OCT-A besser, in 2 Fällen zeigte sich in der FLA eine bessere Beurteilbarkeit.

In 29 Fällen wurden FLA und OCT-A in der Bestimmung der Größe der nicht-perfundierten Areale als gleichwertig angesehen, in 16 Fällen schnitt die OCT-A besser ab, in 2 Fällen lieferte die FLA das bessere Bild.

Tabelle 9: Beurteilbarkeit der optischen Kohärenz-Tomographie-Angiographie (OCT-A) und Fluoreszenzangiographie (FLA) Bilder aus Sicht eines erfahrenen Readers in der Bestimmung der foveal avaskulären Zone (FAZ) und der nicht-perfundierten Areal (NPA)

	OCT-A besser	FLA besser	Gleichwertigkeit
Bestimmung Fläche FAZ	24	2	21
Bestimmung Anzahl NPA	13	2	32
Bestimmung Fläche NPA	16	2	29

Zur besseren Leserlichkeit der folgenden Abschnitte dieses Kapitels werden die Größen der erhobenen Flächen in mm^2 auf zwei Nachkommastellen gerundet im Text sowie in den

Tabellen angegeben. Die Rohdaten wurden in µm² erfasst, die Diagramme enthalten die Daten in µm².

Die Fläche der foveal avaskulären Zone des SCL der OCT-A beträgt im arithmetischen Mittel 0,50 mm². Die kleinste foveal avaskuläre Zone des SCL der OCT-A hat eine Fläche von 0,17 mm², die größte FAZ hat eine Fläche von 1,25mm², siehe Tabelle 10.

Tabelle 10: Berechnungen zur foveal avaskulären Zone in dem superfiziellen Layer der optischen Kohärenz-Tomographie-Angiographie in mm² – Perzentilen (Pctl.), Minimum, Maximum, arithmetisches Mittel, Standardabweichung (Std. Dev.)

n	Minimum	25th Pctl	50th Pctl	75th Pctl	Maximum	Mittelwert	Std. Dev.
47	0,17	0,28	0,43	0,65	1,25	0,50	0,27

Im DCL der OCT-A beträgt die FAZ im arithmetischen Mittel 3,17 mm². Dabei ist zu beachten, dass hier zwei Fälle aufgrund der Bildqualität nicht sicher beurteilbar waren und von der Auswertung ausgeschlossen wurden. Die kleinste foveal avaskuläre Zone des DCL hat eine Fläche von 0,29 mm², die größte FAZ eine Fläche von 8,29 mm², siehe Tabelle 11.

Tabelle 11: Berechnungen zur foveal avaskulären Zone in dem tiefen Layer der optischen Kohärenz-Tomographie-Angiographie in mm² – Perzentilen (Pctl.), Minimum, Maximum, arithmetisches Mittel, Standardabweichung (Std. Dev.)

n	Minimum	25th Pctl	50th Pctl	75th Pctl	Maximum	Mittelwert	Std. Dev.
45	0,29	1,35	2,91	4,59	8,29	3,17	1,98

Die Fläche der FAZ in der FLA beträgt im arithmetischen Mittel 0,45 mm². Dabei hat die kleinste FAZ eine Ausdehnung von 0,03 mm², die größte FAZ hat eine Fläche von 4,72 mm², siehe Tabelle 12.

Tabelle 12: Berechnungen zur foveal avaskulären Zone in der Fluoreszenzangiographie in mm² – Perzentilen (Pctl.), Minimum, Maximum, arithmetisches Mittel, Standardabweichung (Std. Dev.)

n	Minimum	25th Pctl	50th Pctl	75th Pctl	Maximum	Mittelwert	Std. Dev.
47	0,03	0,19	0,29	0,39	4,72	0,45	0,70

Betrachtet man die Patientengruppen mit und ohne Makulaödem getrennt, ergeben sich die folgenden, in Tabelle 13 dargestellten Werte für die Fläche der FAZ:

Tabelle 13: Arithmetische Mittel der Fläche der foveal avaskulären Zone (FAZ) für die Patientengruppen mit und ohne Makulaödem getrennt [FLA = Fluoreszenzangiographie; OCT-A = optische Kohärenz-Tomographie-Angiographie; SCL = superfizieller Layer, DCL = tiefer Layer]

	Fläche der FAZ (mm^2)		
	FLA	**OCT-A SCL**	**OCT-A DCL**
Patienten ohne Makulaödem	0,29	0,34	1,38
Patienten mit Makulaödem	0,48	0,53	3,55

Insgesamt finden sich 22 nicht-perfundierte Areale im SCL der OCT-A bei allen untersuchten Augen.

Hierbei zeigen sich 29 Patienten mit 0 NPA, 14 Patienten mit 1 NPA, 4 Patienten mit 2 NPA, siehe Tabelle 14. Das arithmetische Mittel der 22 NPA im SCL der OCT-A beträgt 1,70 mm^2, wobei die kleinste gefundene NPA-Gesamtgröße eine Fläche von 0,34 mm^2 umfasst und das größte gefundene NPA eine Fläche von 3,72 mm^2 hat, siehe Tabelle 15.

Tabelle 14: Anzahl der nicht-perfundierten Areale (NPA) in dem superfiziellen Layer der optischen Kohärenz-Tomographie-Angiographie

Anzahl an NPA pro Bild	**Absolute Häufigkeit**	**Relative Häufigkeit (in %)**
0	29	61,70
1	14	29,79
2	4	8,51

Tabelle 15: Berechnungen zur Fläche der nicht-perfundierten Areale des superfiziellen Layers der optischen Kohärenz-Tomographie-Angiographie in mm^2 - Minimum, Maximum, arithmetisches Mittel, Standardabweichung (Std. Dev.)

n	**Minimum**	**Maximum**	**Mittelwert**	**Std. Dev.**
22	0,34	3,72	1,70	1,11

Im DCL der OCT-A finden sich insgesamt 10 nicht-perfundierte Areale unter allen untersuchten Augen. Hierbei zeigten sich 35 Patienten mit 0 NPA, 10 Patienten mit 1 NPA, zwei Fälle waren nicht beurteilbar, siehe Tabelle 16. Das arithmetische Mittel der 10 NPA im DCL der OCT-A beträgt 2,04 mm². Die kleinste gefundene NPA-Gesamtgröße hat eine Fläche von 0,29 mm². Die größte gefundene NPA-Gesamtgröße hat eine Fläche von 3,69 mm², siehe Tabelle 17.

Tabelle 16: Anzahl der nicht-perfundierten Areale (NPA) in dem tiefen Layer der optischen Kohärenz-Tomographie-Angiographie

Anzahl NPA pro Bild	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit (in %)
0	35	77,78
1	10	22,22

Tabelle 17: Berechnungen zur Fläche der nicht-perfundierten Areale des tiefen Layers der optischen Kohärenz-Tomographie-Angiographie in mm² - Minimum, Maximum, arithmetisches Mittel, Standardabweichung (Std. Dev.)

n	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std. Dev.
10	0,29	3,69	2,04	1,27

Insgesamt finden sich 52 nicht-perfundierte Areale in der FLA unter allen untersuchten Augen. Hierbei zeigen sich 21 Patienten mit 0 NPA, 20 Patienten mit 1 NPA, 2 Patienten mit 2 NPA, 2 Patienten mit 3 NPA, 1 Patient mit 4 NPA, 1 Patient mit 18 NPA, siehe Tabelle 18. Das arithmetische Mittel der 52 NPA in der FLA beträgt 0,79 mm². Dabei hatte die kleinste gefundene NPA-Gesamtgröße eine Gesamtfläche von 0,04 mm², die größte NPA-Gesamtgröße hatte eine Fläche von 3,94 mm², siehe Tabelle 19.

Tabelle 18: Anzahl der nicht-perfundierten Areale (NPA) in der Fluoreszenzangiographie

Anzahl NPA pro Bild	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit (in %)
0	21	44,68
1	20	42,55
2	2	4,26
3	2	4,26
4	1	2,13
18	1	2,13

Tabelle 19: Berechnungen zur Fläche der nicht-perfundierten Areale in der Fluoreszenzangiographie in mm^2 - Minimum, Maximum, arithmetisches Mittel, Standardabweichung (Std. Dev.)

n	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std. Dev.
52	0,04	3,94	0,79	1,13

Betrachtet man die Patientengruppen mit und ohne Makulaödem getrennt, erhält man für die Fläche der NPA folgende in Tabelle 20 zusammengefassten Daten.

Tabelle 20: Fläche der nicht-perfundierten Areale (NPA) in mm^2 für die Patientengruppen mit und ohne Makulaödem [FLA = Fluoreszenzangiographie; OCT-A = optische Kohärenz-Tomographie-Angiographie; SCL = superfizieller Layer, DCL = tiefer Layer]

	Fläche der NPA (mm^2)		
	FLA	**OCT-A SCL**	**OCT-A DCL**
Patienten ohne Makulaödem	0,22	1,18	1,58
Patienten mit Makulaödem	1,14	1,75	2,09

3.2 Statistische Ergebnisse bei Untersuchung der foveal avaskulären Zone

Der Bland-Altman Plot für die Untersuchung der Übereinstimmung der Größe der FAZ in der OCT-A SCL und der Größe der FAZ in der FLA ergab die folgenden in Abbildung 30 dargestellten Daten:

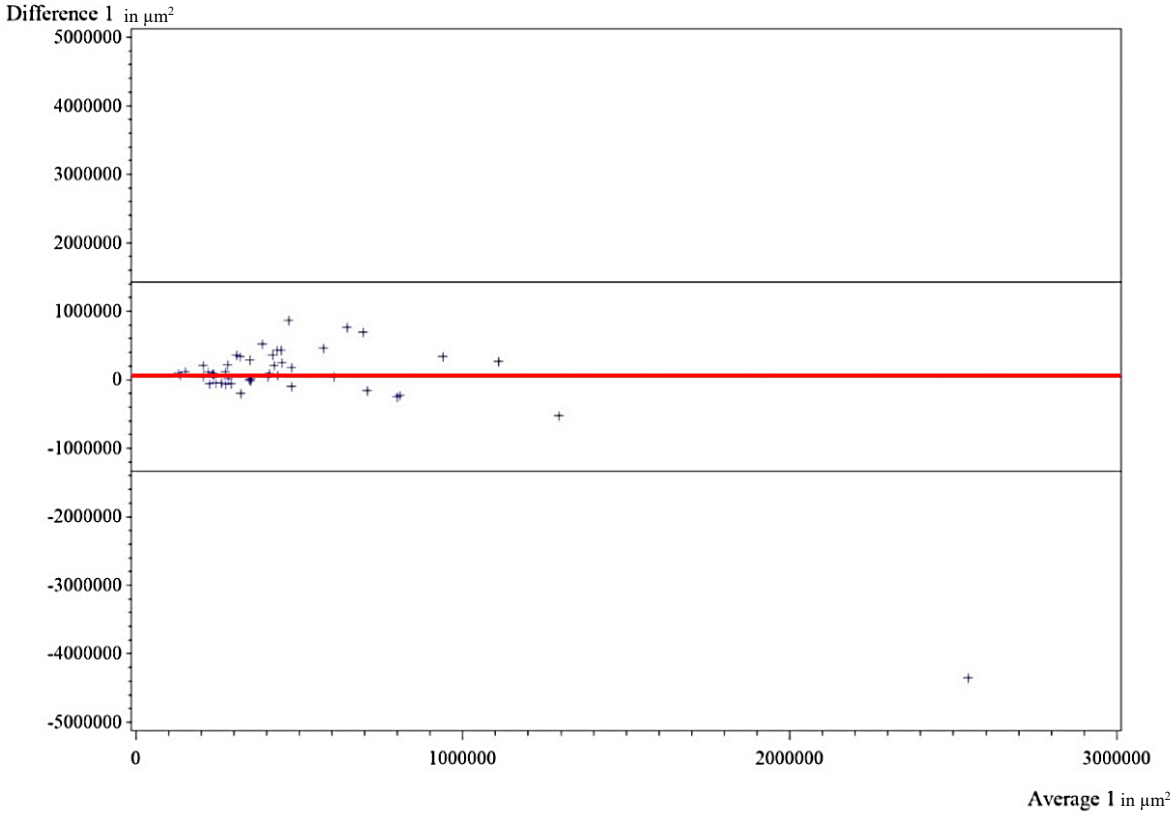


Abbildung 30: Bland-Altman Plot - Übereinstimmung Größe FAZ in OCT-A SCL und FLA
Bias (Linie in rot): 46463,22 µm², Limits of Agreement (Linien in schwarz): -1337862 µm² und 1430788 µm²
FAZ = Foveal avaskuläre Zone; OCT-A = optische Kohärenz-Tomographie-Angiographie; SCL = superfizieller Layer; FLA = Fluoreszenzangiographie;

Difference 1 ist die Differenz aus FAZ Größe in der OCT-A SCL minus FAZ Größe der FLA (in µm²). Average 1 sind die Mittelwerte der FAZ Größe OCT-A SCL und FLA (in µm²). Eingezeichnet in rot ist die mittlere Differenz beider Verfahren 0,05 mm², was bedeutet, dass die OCT-A die Fläche der FAZ im Mittel um 0,05 mm² größer misst als die FLA.

Die Limits of Agreement liegen in diesem Fall bei -1,34 mm² und 1,43 mm².

Der Bland-Altman Plot für die Übereinstimmung zwischen Fläche der FAZ in der OCT-A DCL und Fläche der FAZ in der FLA ergab folgende, in Abbildung 31 dargestellte Daten:

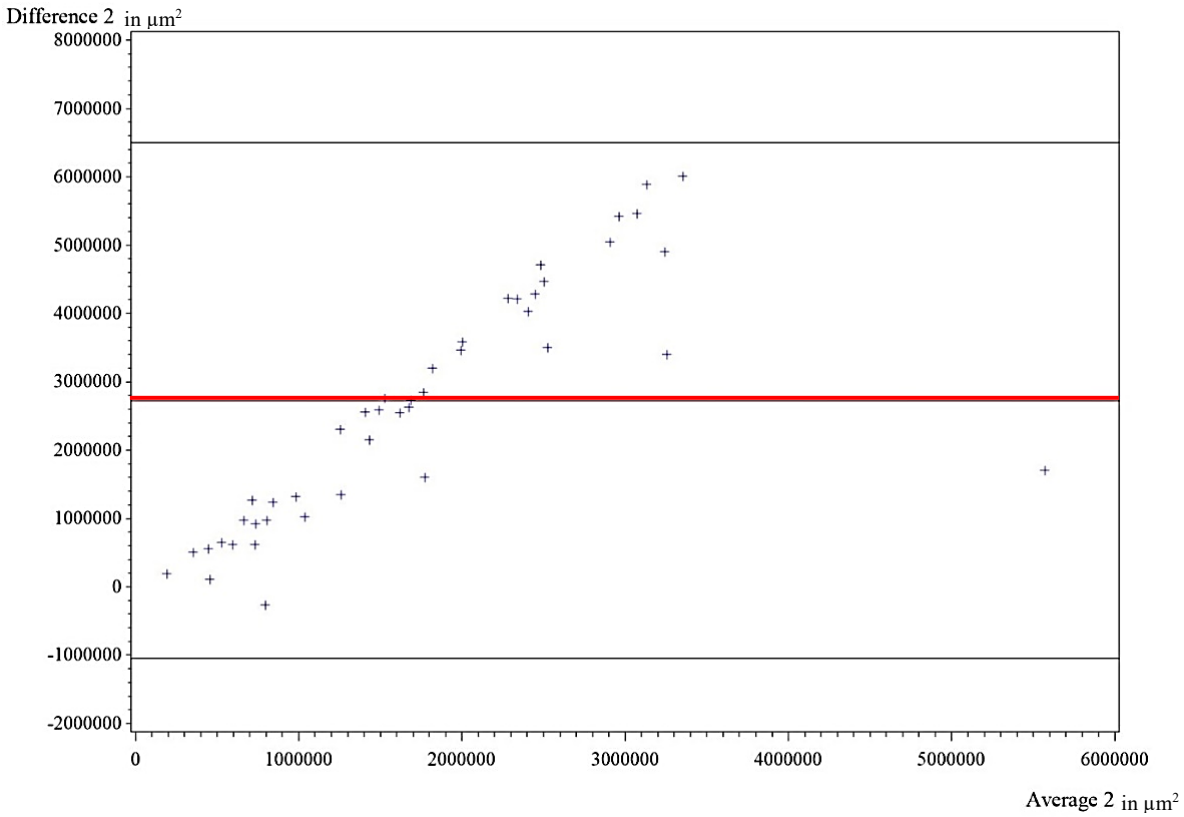


Abbildung 31: Bland-Altman Plot - Übereinstimmung Größe FAZ in OCT-A DCL und FLA
Bias (Linie in rot): 2724280.16 µm², Limits of Agreement (Linien in schwarz): -1045986 µm² und 6494546 µm²
FAZ = Foveal avaskuläre Zone; OCT-A = optische Kohärenz-Tomographie-Angiographie; DCL = tiefer Layer; FLA = Fluoreszenzangiographie;

Difference 1 ist die Differenz aus FAZ Größe in der OCT-A DCL minus FAZ Größe der FLA (in µm²). Average 1 sind die Mittelwerte der FAZ Größe OCT-A DCL und FLA (in µm²). Eingezeichnet in rot ist die mittlere Differenz beider Verfahren (2,72 mm²), was bedeutet, dass die OCT-A die Fläche der FAZ im Mittel um 2,72 mm² größer misst als die FLA.

Die Limits of Agreement liegen hier bei -1,05 mm² und 6,49 mm².

Abbildung 32 zeigt den Bland-Altman Plot für den Vergleich zwischen OCT-A SCL und FLA bei Patienten ohne Makulaödem.

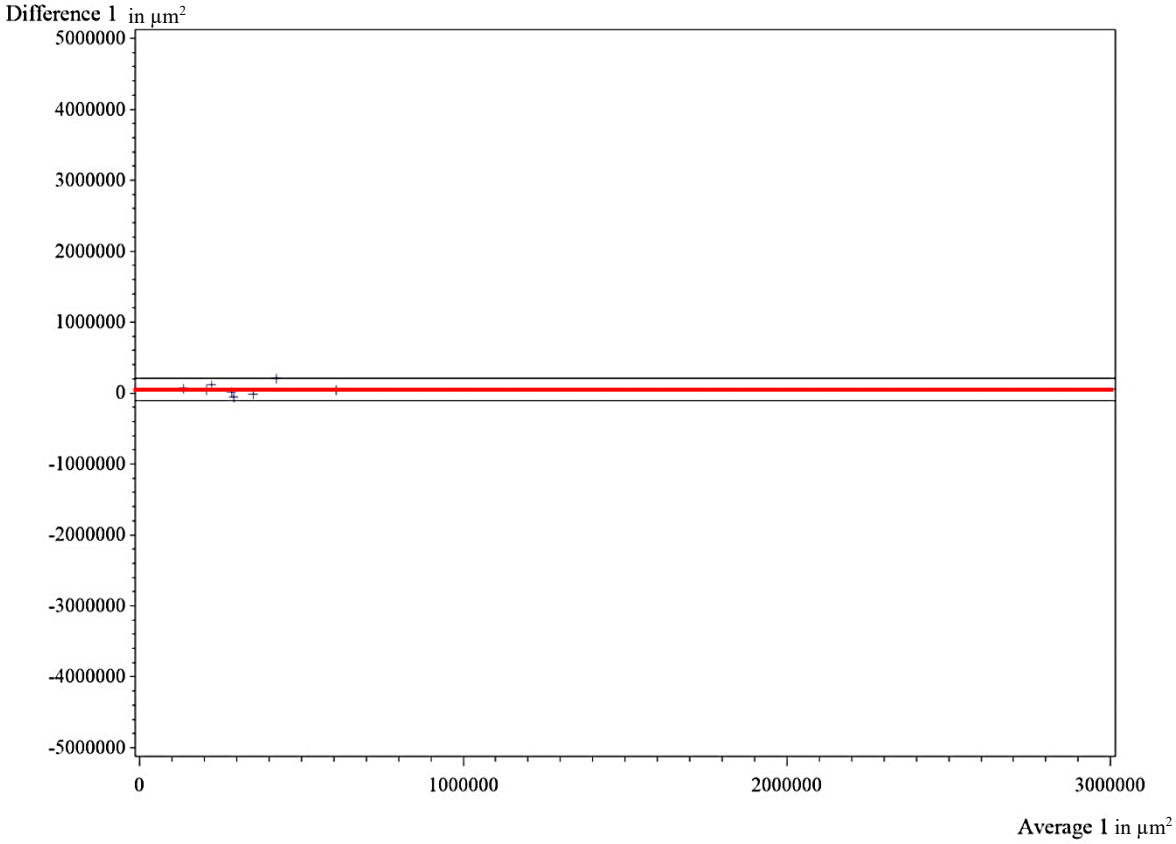


Abbildung 32: Bland-Altman Plot für die Übereinstimmung zwischen OCT-A SCL und FLA bei Patienten ohne Makulaödem
Bias (Linie in rot): 53945.84 µm², Limits of Agreement (Linien in schwarz): -103747.7µm² und 211639.3 µm²
FAZ = Foveal avaskuläre Zone; OCT-A = optische Kohärenz-Tomographie-Angiographie; SCL = superfizieller Layer; FLA = Fluoreszenzangiographie;

Difference 1 ist die Differenz aus FAZ-Größe in der OCT-A SCL und der FAZ-Größe der FLA (in µm²). Average 1 sind die Mittelwerte der FAZ Größe OCT-A SCL und FLA (in µm²). Eingezeichnet in rot ist die mittlere Differenz beider Verfahren (0,05 mm²), was bedeutet, dass die OCT-A die Fläche der FAZ im Mittel um 0,05 mm² größer misst als die FLA.

Die Limits of Agreement liegen hier bei -0,10 mm² und 0,21 mm².

Abbildung 33 zeigt den Bland-Altman Plot für den Vergleich zwischen OCT-A SCL und FLA bei Patienten mit Makulaödem.

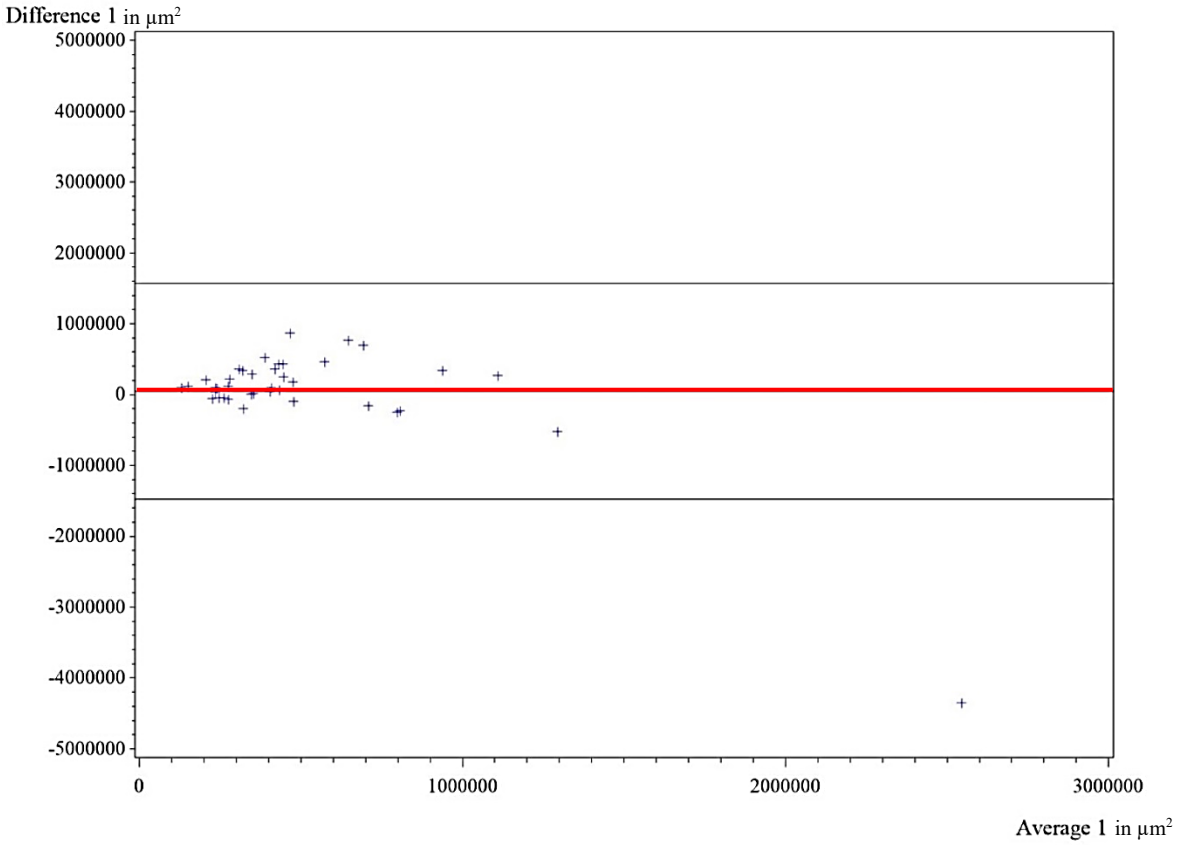


Abbildung 33: Bland-Altman Plot für die Übereinstimmung zwischen OCT-A SCL und FLA bei Patienten mit Makulaödem
Bias (Linie in rot): 44928.32 µm², Limits of Agreement (Linien in schwarz): -1476638 µm² und 1566494 µm²
FAZ = Foveal avaskuläre Zone; OCT-A = optische Kohärenz-Tomographie-Angiographie; SCL = superfizieller Layer; FLA = Fluoreszenzangiographie;

Difference 1 ist die Differenz aus FAZ-Größe in der OCT-A SCL und der FAZ-Größe der FLA (in µm²). Average 1 sind die Mittelwerte der FAZ Größe OCT-A SCL und FLA (in µm²). Eingezeichnet in rot ist die mittlere Differenz beider Verfahren (0,04 mm²), was bedeutet, dass die OCT-A die Fläche der FAZ im Mittel um 0,04 mm² größer misst als die FLA.

Die Limits of Agreement liegen hier bei -1,48 mm² und 1,57 mm².

Abbildung 34 zeigt den Bland-Altman Plot für den Vergleich zwischen OCT-A DCL und FLA bei Patienten ohne Makulaödem.

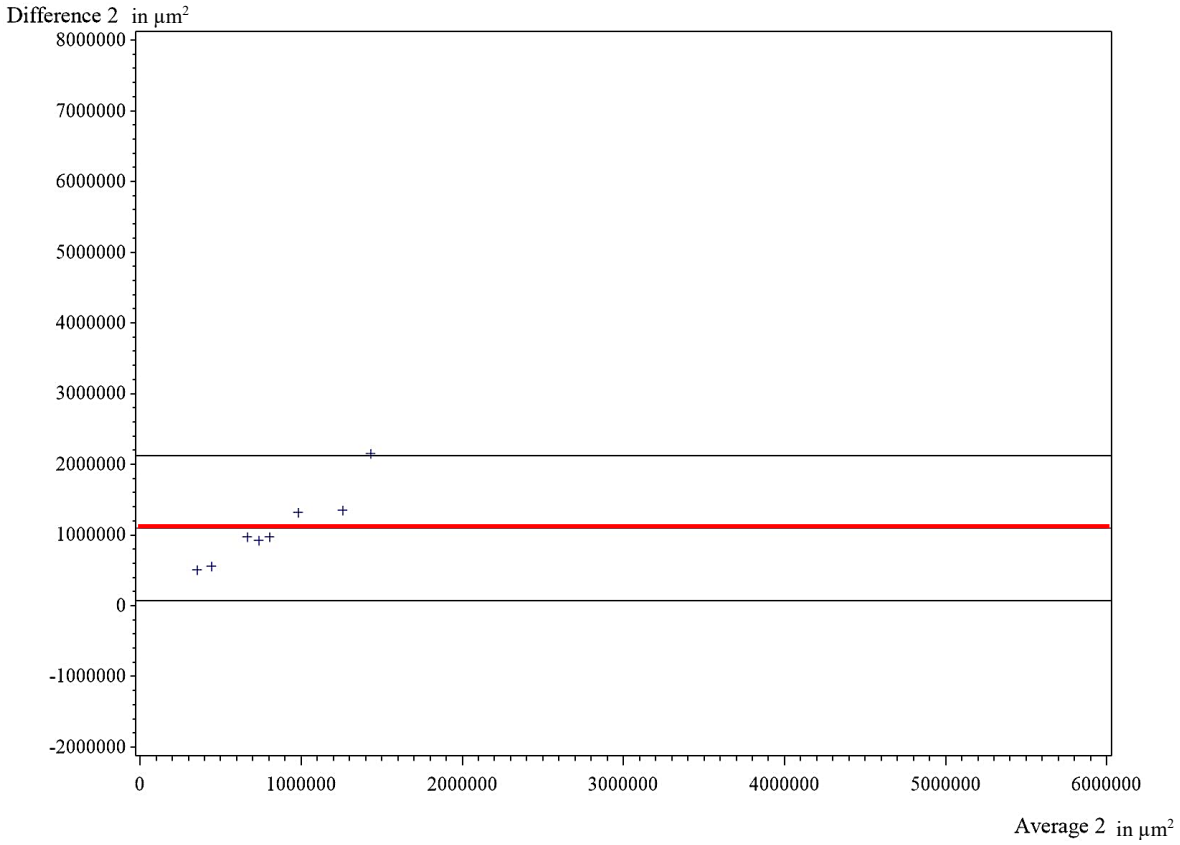


Abbildung 34: Bland-Altman Plot für die Übereinstimmung zwischen OCT-A DCL und FLA bei Patienten ohne Makulaödem
Bias (Linie in rot): 1095305.98 µm², Limits of Agreement (Linien in schwarz): 66998.86 µm² und 2123613 µm²
FAZ = Foveal avaskuläre Zone; OCT-A = optische Kohärenz-Tomographie-Angiographie; DCL = tiefer Layer;
FLA = Fluoreszenzangiographie;

Difference 1 ist die Differenz aus FAZ-Größe in der OCT-A DCL und der FAZ-Größe der FLA (in μm^2). Average 1 sind die Mittelwerte der FAZ Größe OCT-A DCL und FLA (in μm^2). Eingezeichnet in rot ist die mittlere Differenz beider Verfahren (1,10 mm^2), was bedeutet, dass die OCT-A die Fläche der FAZ im Mittel um 1,10 mm^2 größer misst als die FLA.

Die Limits of Agreement liegen hier bei 0,07 mm^2 und 2,12 mm^2.

Abbildung 35 zeigt den Bland-Altman Plot für den Vergleich zwischen OCT-A DCL und FLA bei Patienten mit Makulaödem.

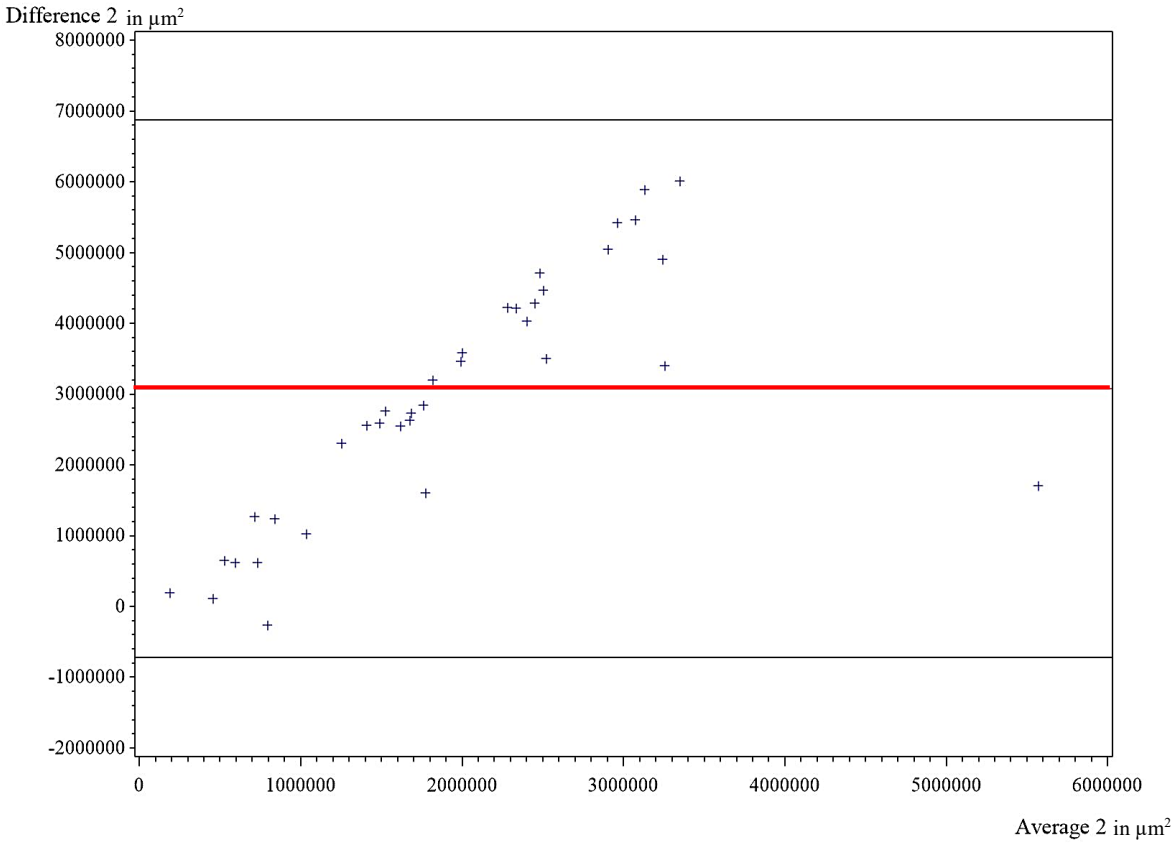


Abbildung 35: Bland-Altman Plot für die Übereinstimmung zwischen OCT-A DCL und FLA bei Patienten mit Makulaödem
Bias (Linie in rot): 3076490.80 µm², Limits of Agreement (Linien in schwarz): -719962.4 µm² und 6872944 µm²
FAZ = Foveal avaskuläre Zone; OCT-A = optische Kohärenz-Tomographie-Angiographie; DCL = tiefer Layer; FLA = Fluoreszenzangiographie;

Difference 1 ist die Differenz aus FAZ-Größe in der OCT-A DCL und der FAZ-Größe der FLA (in µm²). Average 1 sind die Mittelwerte der FAZ Größe OCT-A DCL und FLA (in µm²). Eingezeichnet in rot ist die mittlere Differenz beider Verfahren (3,08 mm²), was bedeutet, dass die OCT-A die Fläche der FAZ im Mittel um 3,08 mm² größer misst als die FLA.

Die Limits of Agreement liegen hier bei -0,72 mm² und 6,87 mm².

3.3 Statistische Ergebnisse bei Untersuchung der nicht-perfundierten Areale

Die Anzahl der nicht-perfundierten Areale wurde jeweils in der Tabelle 21 und 22 gegenübergestellt.

Tabelle 21: Vergleich Anzahl nicht-perfundierter Areale (NPA) im superfiziellen Layer der optischen Kohärenz-Tomographie-Angiographie (OCT-A) und der Fluoreszenzangiographie (FLA)

OCT-A Anzahl NPA	**FLA Anzahl NPA**						
	0	**1**	**2**	**3**	**4**	**18**	**Total**
0	19	6	1	1	1	1	29
1	2	11	1	0	0	0	14
2	0	3	0	1	0	0	4
Total	21	20	2	2	1	1	47

Zu Tabelle 21: Der Anteil der übereinstimmenden Bewertungen bei der Anzahl der nicht-perfundierten Areale beträgt: (19+11+0)/47. Dies entspricht einem Anteil von 0.638 Übereinstimmungen (95% Konfidenzintervall: 0.485 – 0.773).

Tabelle 22: Vergleich Anzahl nicht-perfundierter Areale (NPA) im tiefen Layer der optischen Kohärenz-Tomographie-Angiographie (OCT-A) und der Fluoreszenzangiographie (FLA)

OCT-A Anzahl NPA	**FLA Anzahl NPA**						
	0	**1**	**2**	**3**	**4**	**18**	**Total**
0	20	12	1	0	1	1	35
1	1	6	1	2	0	0	10
Total	21	18	2	2	1	1	45

Zu Tabelle 22: Der Anteil der übereinstimmenden Bewertungen bei der Anzahl der nicht-perfundierten Areale beträgt: (20+6)/45. Dies entspricht einem Anteil von 0.578 Übereinstimmungen (95% Konfidenzintervall: 0.422 – 0.723). Zu beachten ist, dass in diese Statistik 45 Aufnahmen eingingen, da zwei OCT-Aufnahmen aufgrund der schlechten Qualität des DCL nicht beurteilbar waren.

Der Bland-Altman Plot für die Übereinstimmung zwischen Fläche NPA in der OCT-A SCL und der Fläche der NPA in der FLA ergab folgende, in Abbildung 36 dargestellte Daten:

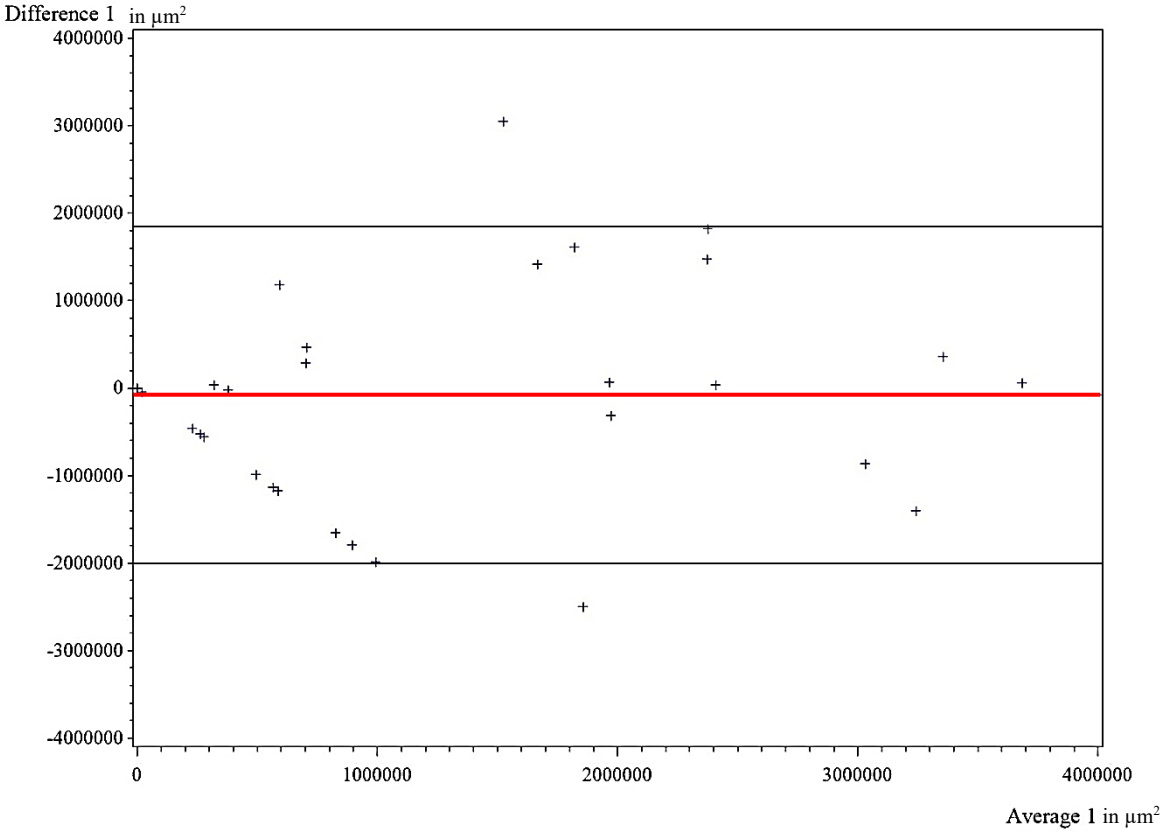


Abbildung 36: Bland-Altman Plot - Übereinstimmung Größe NPA in OCT-A SCL und FLA
Bias (Linie in rot): -75186.01 µm², Limits of Agreement (Linien in schwarz): -2000637 µm² und 1850265 µm²
NPA = nicht-perfundierte Areale; OCT-A = optische Kohärenz-Tomographie-Angiographie; SCL = superfizieller Layer; FLA = Fluoreszenzangiographie;

Difference 1 ist die Differenz aus der Größe der NPA OCT-A SCL minus FLA. Average 1 ist der Mittelwert aus der Größe der NPA von OCT-A SCL und FLA. Eingezeichnet in rot ist die mittlere Differenz aus beiden Verfahren, welche -0,08 mm^2 beträgt. Das bedeutet, dass die OCT-A die NPA im Mittel um -0,08 mm^2 kleiner als die FLA misst.

Die Limits of Agreement betragen hier -2,00 mm^2 und 1,85 mm^2.

Der Bland-Altman Plot für die Übereinstimmung zwischen der Fläche der NPA in der OCT-A DCL und der Fläche der NPA in der FLA ergab folgende, in Abbildung 37 dargestellte Daten:

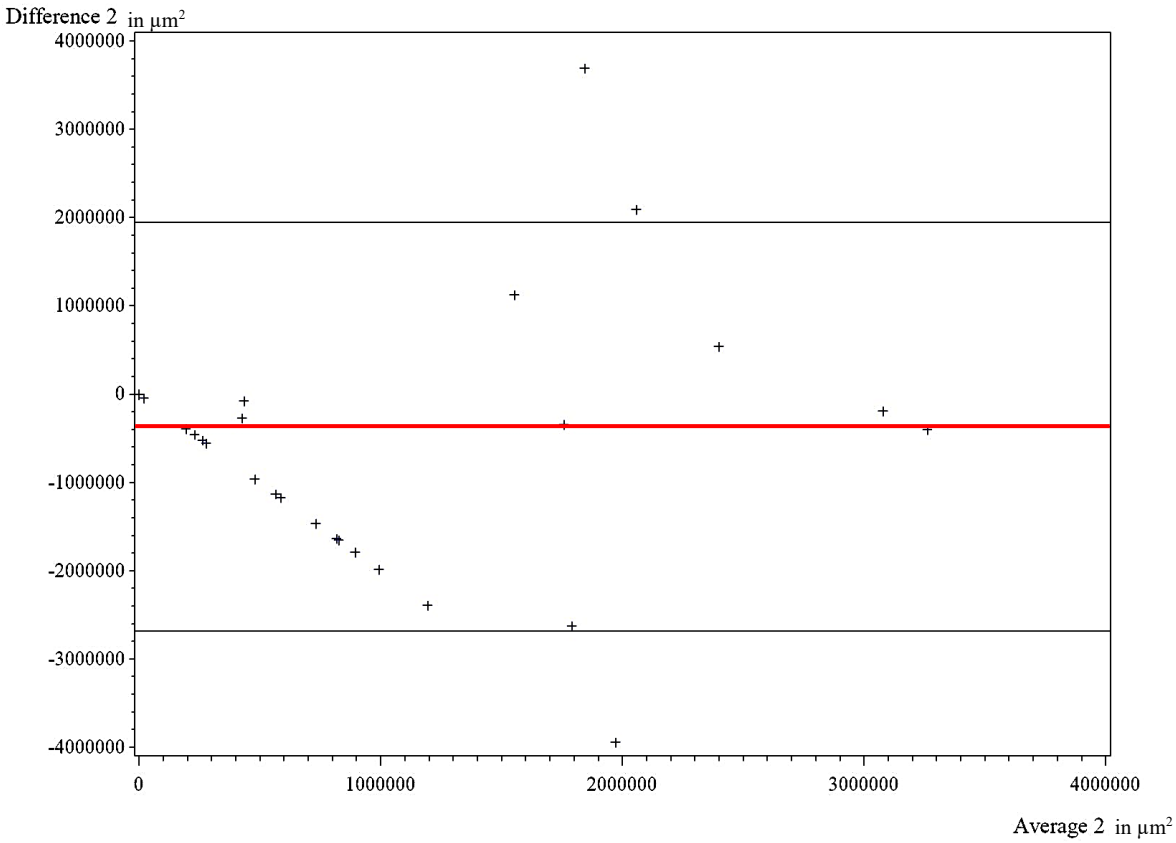


Abbildung 37: Bland-Altman Plot - Übereinstimmung Größe NPA in OCT-A DCL und FLA
Bias (Linie in rot): -368216.34 µm², Limits of Agreement (Linien in schwarz): -2680989 µm² und 1944556 µm²
NPA = nicht-perfundierte Areale; OCT-A = optische Kohärenz-Tomographie-Angiographie; DCL = tiefer Layer;
FLA = Fluoreszenzangiographie;

Difference 1 ist die Differenz aus der Größe der NPA OCT-A DCL minus die Größe der NPA in der FLA. Average 1 ist der Mittelwert aus der Größe der NPA von OCT-A DCL und FLA. Eingezeichnet in rot ist die mittlere Differenz aus beiden Verfahren, welche -0,37 mm² beträgt. Das bedeutet, dass die OCT-A die NPA im Mittel um -0,37 mm² kleiner als die FLA misst.

Die Limits of Agreement betragen hier -2,68 mm² und 1,94 mm².

3.4 Statistische Ergebnisse bei Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Perfusionstyp und foveal avaskulärer Zone

Bei dem Vergleich zwischen Größe der FAZ und dem Perfusionstyp konnte mittels keiner der drei Methoden ein Zusammenhang festgestellt werden.

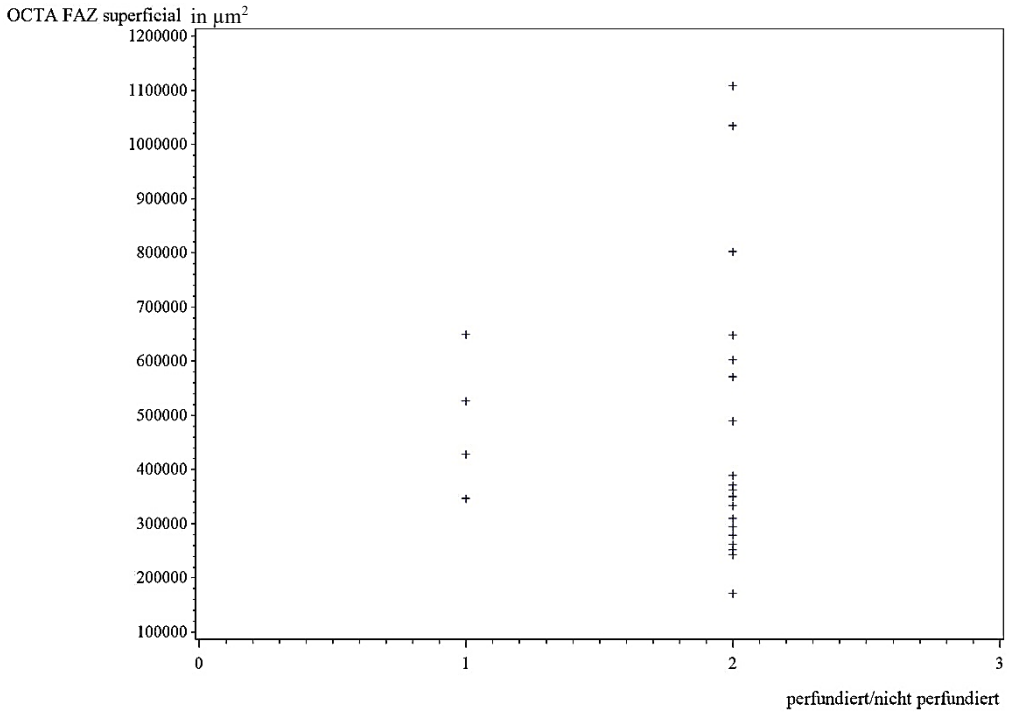


Abbildung 38: Zusammenhang Perfusionstyp und Größe der foveal avaskulären Zone (FAZ) im superfiziellen Layer der optischen Kohärenz-Tomographie-Angiographie (OCTA)

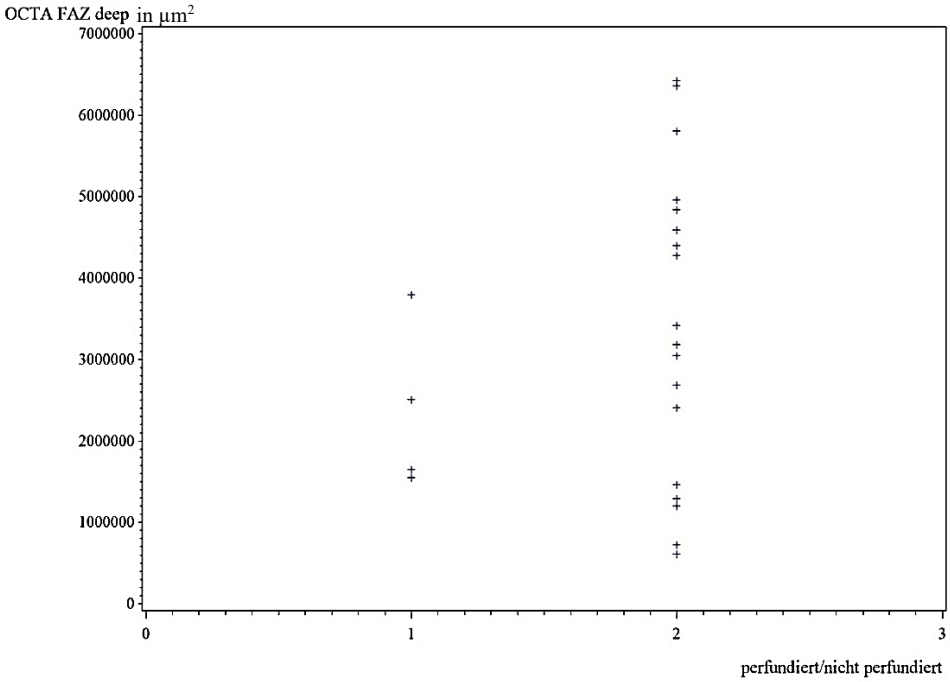


Abbildung 39: Zusammenhang Perfusionstyp und Größe der foveal avaskulären Zone (FAZ) im tiefen Layer der optischen Kohärenz-Tomographie-Angiographie (OCTA)

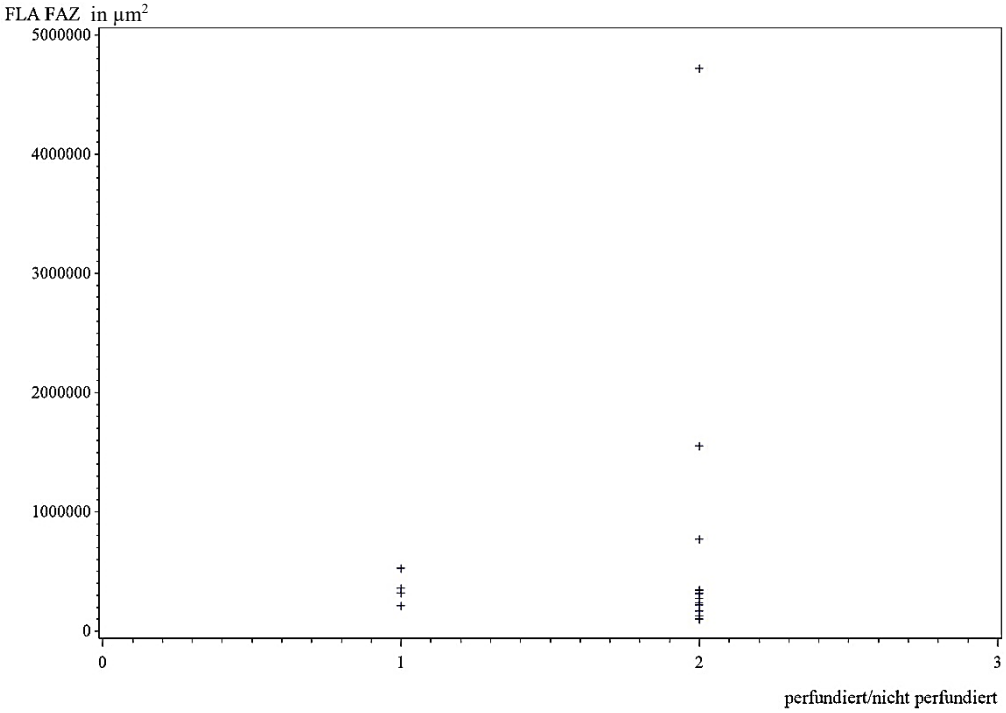


Abbildung 40: Zusammenhang Perfusionstyp und Größe der foveal avaskulären Zone (FAZ) in der Fluoreszenzangiographie (FLA)

Die Grafiken 38, 39 und 40 zeigen jeweils die gemessene Fläche der FAZ in den drei verschiedenen Aufnahmen aufgetragen gegen den Perfusionstyp. Hierbei steht 1 für perfundiert und 2 für nicht-perfundiert. Sowohl der perfundierte als auch der nicht-perfundierte Typ decken unterschiedlichste FAZ – Flächen ab.

3.5 Ergebnisse beim Vergleich der Reader-Übereinstimmung

Bei der Analyse der Planimetrie der unterschiedlichen Aufnahmen durch die unterschiedlichen Reader ergaben sich folgende Ergebnisse: In der OCT-Angiographie im SCL stimmten alle 3 Reader primär in 40 Fällen überein. In 2 Fällen stimmten der erfahrenere Reader 2 und der sehr erfahrene Reader 3 überein und überstimmten somit Reader 1. In 5 Fällen bestimmten alle Reader die zu erhebenden Flächen unterschiedlich, hier ging die Bestimmung von Reader 3 letztlich in die Datenauswertung ein.

Bei der OCT-A im DCL kam es bei 24 Fällen zu einer Übereinstimmung aller Reader. In 17 Fällen stimmten der erfahrene und der erfahrenste Reader überein. Bei 6 Fällen markierten

alle drei Reader unterschiedliche Flächen. Die Planimetrien des erfahrensten Readers gingen hier in die Berechnung ein.

Bei der FLA stimmten die Reader 30-mal in ihrer Flächenmarkierung überein. In 7 Fällen wurde der unerfahrene Reader durch den erfahrenen und den erfahrensten Reader übereinstimmend korrigiert. In 10 Fällen gab es keine Flächenübereinstimmung zwischen den Readern, hier wurden wie in der OCT-Angiographie die Flächenmarkierungen des erfahrensten Readers übernommen.

3.6 Bildbeispiele

3.6.1 Bildbeispiele für die Erfassung der Anzahl der nicht-perfundierten Areale

Die Abbildungen 41, 42 und 43 zeigen die FLA sowie die OCT-A DCL und SCL von Fall 13. In der FLA wurden 18 NPA detektiert, während sich in der OCT-A DCL und SCL keine NPA darstellen lassen aber eine insgesamt reduzierte Perfusion im DCL. Die Abbildung 44 zeigt die zu Fall 13 gehörige Fundusfotografie. Es sind multiple retinale Hämorrhagien sichtbar, die die Beurteilung der NPA in der FLA aufgrund von Blockade beeinflussen.

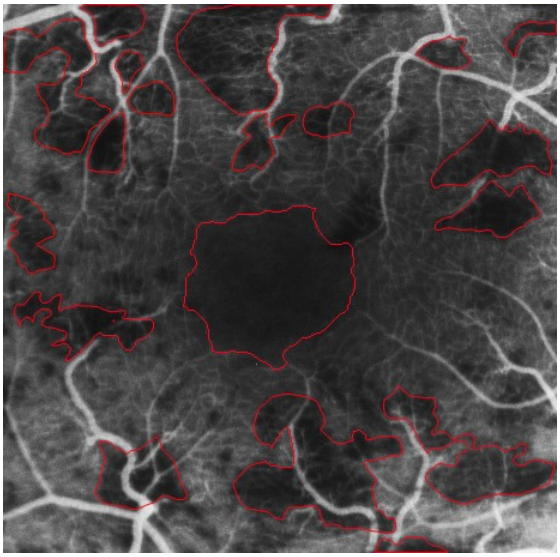


Abbildung 41: Fall 13 - Fluoreszenzangiographie mit 18 nicht-perfundierten Arealen (eigene Abbildung)

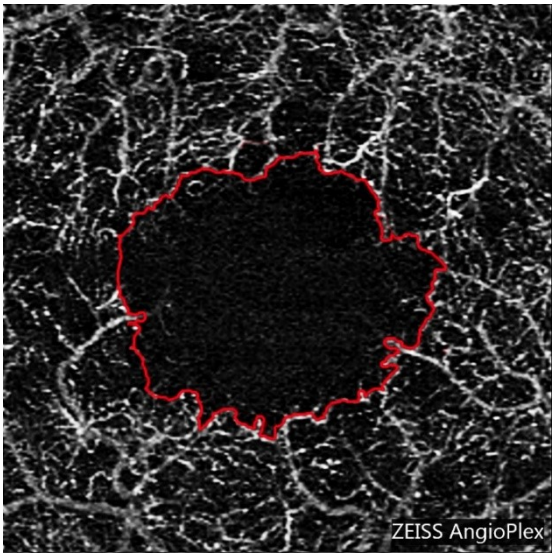


Abbildung 42: Fall 13 – tiefer Layer der optischen Kohärenz-Tomographie-Angiographie ohne nicht-perfundiertes Areal (eigene Abbildung)

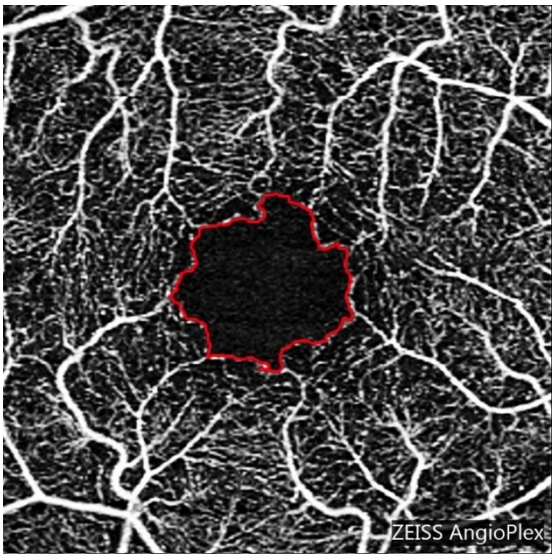


Abbildung 43: Fall 13 – superfizieller Layer der optischen Kohärenz-Tomographie-Angiographie ohne nicht-perfundiertes Areal (eigene Abbildung)



Abbildung 44: Fall 13 - Fundusfoto mit multiplen retinalen Hämorrhagien (eigene Abbildung)

Die Abbildungen 45 und 46 zeigen die OCT-A SCL und DCL von Fall 32. In der OCT-A SCL lässt sich ein parafoveales Areal von der FAZ abgrenzen. In der OCT-A DCL wurde dieses hingegen bei der Planimetrie in die FAZ integriert.

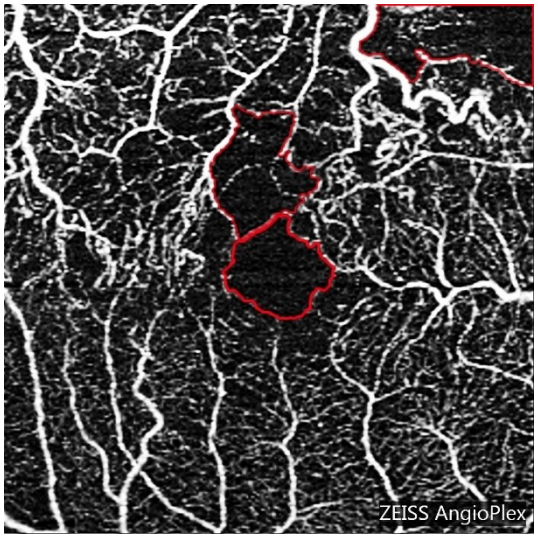


Abbildung 45: Fall 32 – superfizieller Layer der optischen Kohärenz-Tomographie-Angiographie mit einem parafovealen nicht-perfundierten Areal (eigene Abbildung)

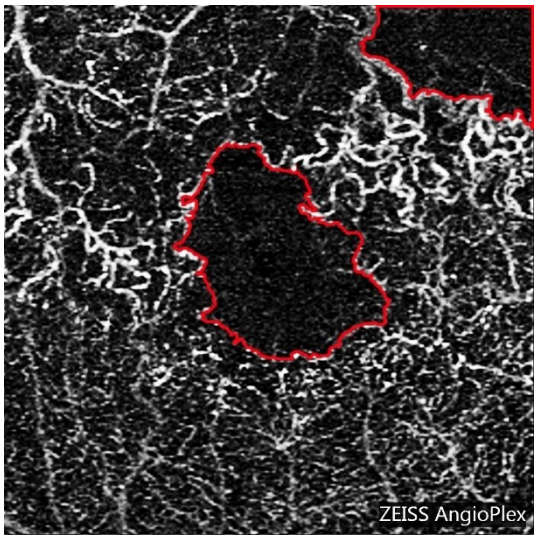


Abbildung 46: Fall 32 – tiefer Layer der optischen Kohärenz-Tomographie-Angiographie mit einem in die foveal avaskuläre Zone integrierten nicht-perfundierten Areal und einem zusätzlichen nicht-perfundierten Areal (eigene Abbildung)

Die Abbildungen 47 und 48 zeigen die FLA und die korrespondierende OCT-A SCL von Fall 16. In der FLA wurden 3 NPA planimetriert. In der OCT-A SCL konnten die Areale als teilweise zusammenhängend erkannt werden. Es wurden hier nur 2 NPA erfasst.

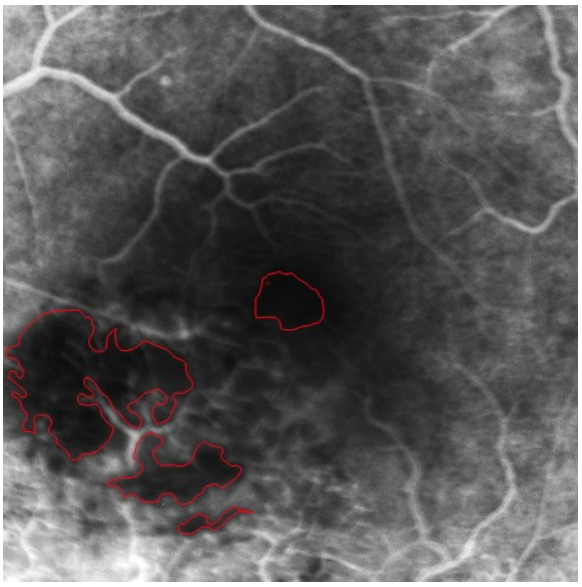


Abbildung 47: Fall 16 - Fluoreszenzangiographie mit Markierung der foveal avaskulären Zone und 3 nicht-perfundierten Arealen (eigene Abbildung)

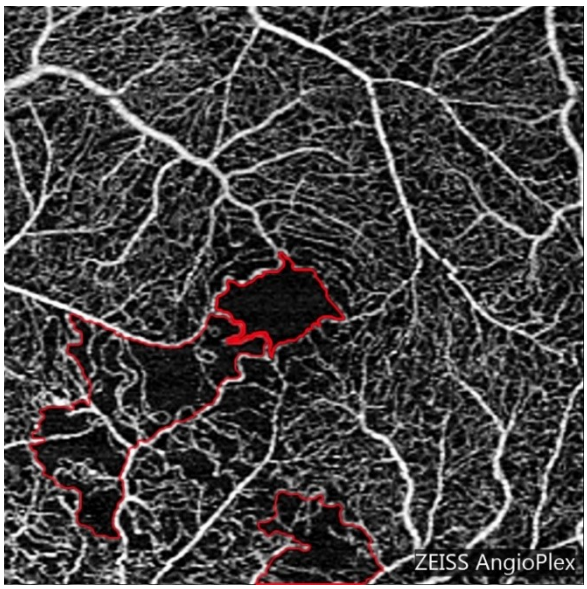


Abbildung 48: Fall 16 – superfizieller Layer der optischen Kohärenz-Tomographie-Angiographie mit Markierung von 2 nicht-perfundierten Arealen (eigene Abbildung)

Die Abbildungen 49, 50 und 51 zeigen FLA, OCT-A SCL und DCL von Fall 8. In der FLA wurden 3 NPA planimetriert. In der OCT-A SCL ist jedoch kein NPA erkennbar, sondern eine insgesamt reduzierte Perfusion. Betrachtet man die OCT-A DCL so ist hier deutlich ein großes NPA in der linken oberen Bildhälfte abzugrenzen als Ausdruck einer stärkeren Ischämie im DCL.

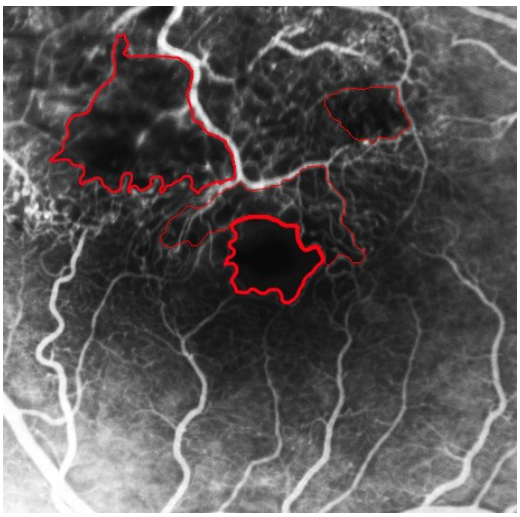


Abbildung 49: Fall 8 - Fluoreszenzangiographie mit drei nicht-perfundierten Arealen (eigene Abbildung)

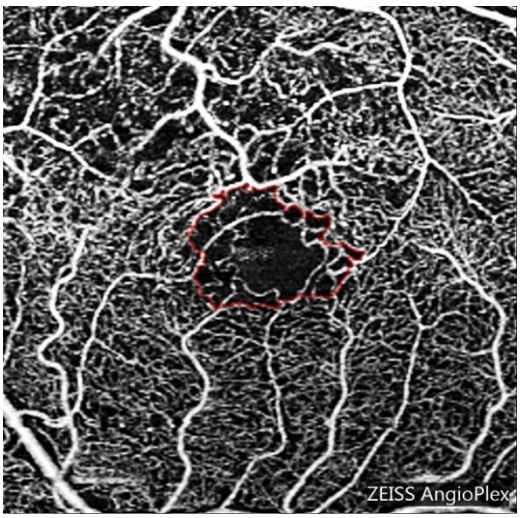


Abbildung 50: Fall 8 - superfizieller Layer der optischen Kohärenz-Tomographie-Angiographie ohne nicht-perfundiertes Areal (eigene Abbildung)

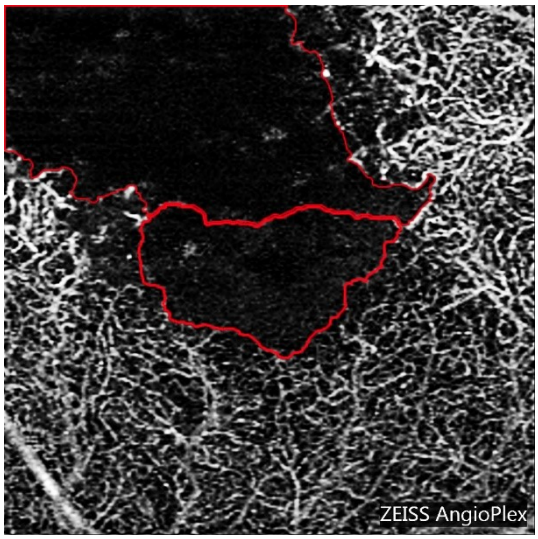


Abbildung 51: Fall 8 - tiefer Layer der optischen Kohärenz-Tomographie-Angiographie mit einem nicht-perfundierten Areal (eigene Abbildung)

3.6.2 Bildbeispiele für die Erfassung der Flächen der nicht-perfundierten Areale

Die Abbildungen 52 und 53 zeigen die OCT-A SCL und DCL von Fall 20. Das NPA ist im DCL ausgeprägter als im SCL.

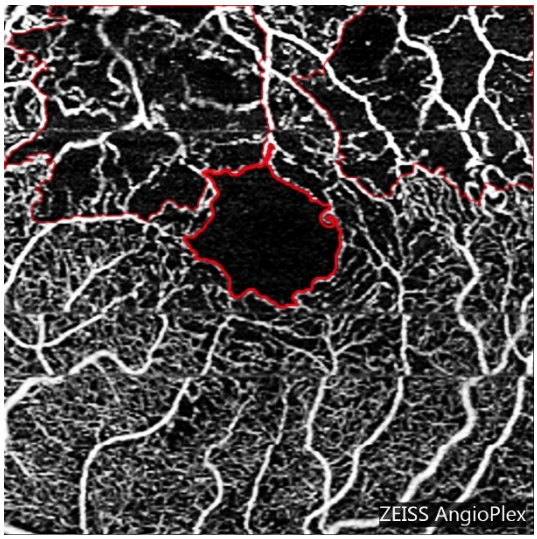


Abbildung 52: Fall 20 - superfizieller Layer der optischen Kohärenz-Tomographie-Angiographie mit zwei nicht-perfundierten Arealen (eigene Abbildung)

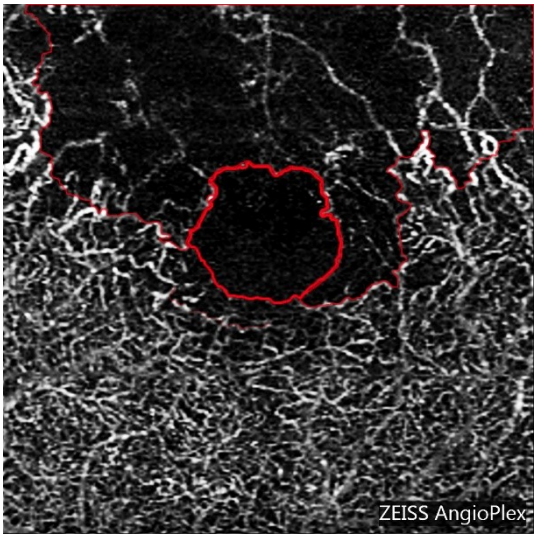


Abbildung 53: Fall 20 - tiefer Layer der optischen Kohärenz-Tomographie-Angiographie mit einem zusammenhängenden nicht-perfundierten Areal (eigene Abbildung)

Die Abbildungen 54 bis 57 zeigen die OCT-A SCL und die korrespondierende FLA von Fall 1 und Fall 10. Die planimetrierten NPA stimmen in ihrer Fläche sehr gut überein.

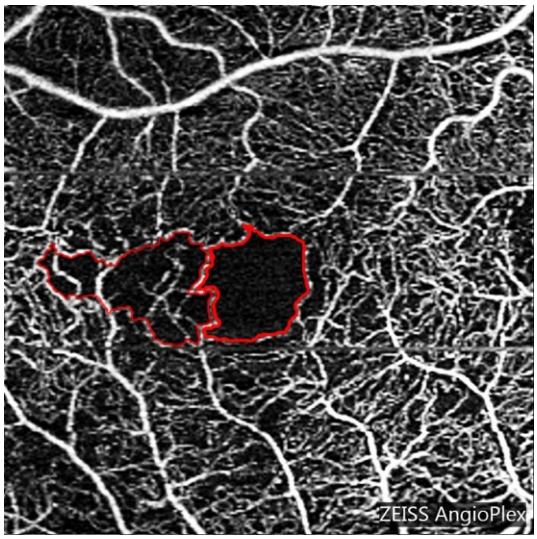


Abbildung 54: Fall 1 - superfizieller Layer der optischen Kohärenz-Tomographie-Angiographie mit einem nicht-perfundierten Areal (eigene Abbildung)

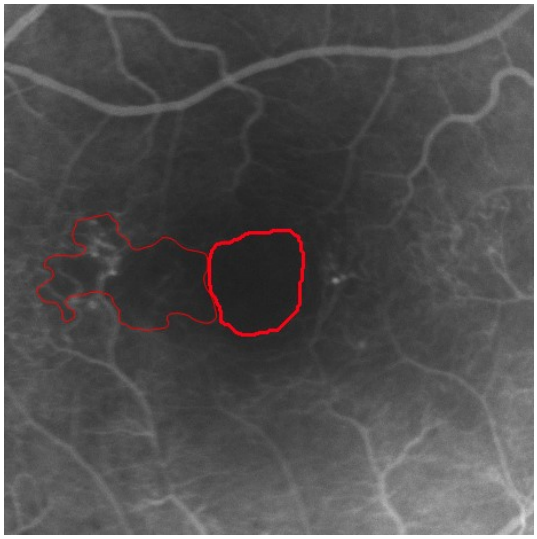


Abbildung 55: Fall 1 - Fluoreszenzangiographie mit einem nicht-perfundierten Areal (eigene Abbildung)

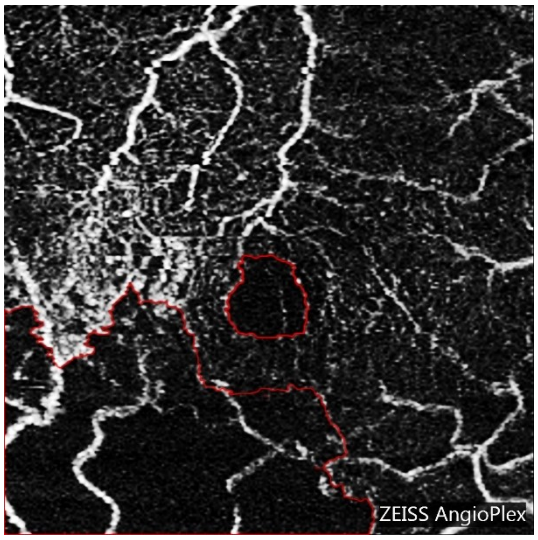


Abbildung 56: Fall 10 - tiefer Layer der optischen Kohärenz-Tomographie-Angiographie mit einem nicht-perfundierten Areal (eigene Abbildung)

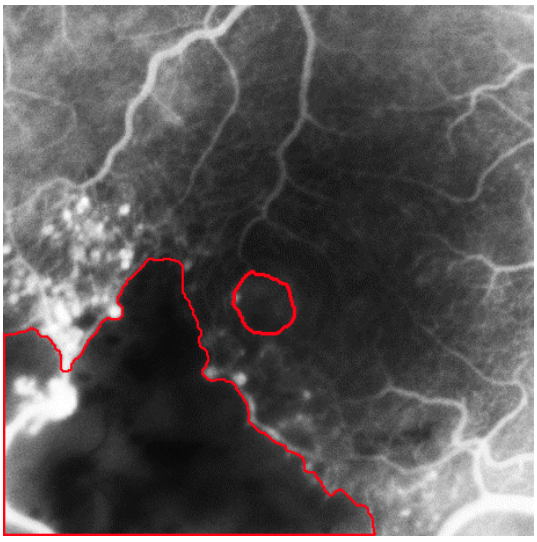


Abbildung 57: Fall 10 - Fluoreszenzangiographie mit einem nicht-perfundierten Areal (eigene Abbildung)

Die Abbildungen 58 und 59 zeigen die OCT-A SCL und die FLA von Fall 2. In der OCT-A SCL stellt sich ein größeres NPA als in der FLA dar aufgrund der Maskierung durch Fluoresceinextravasation.

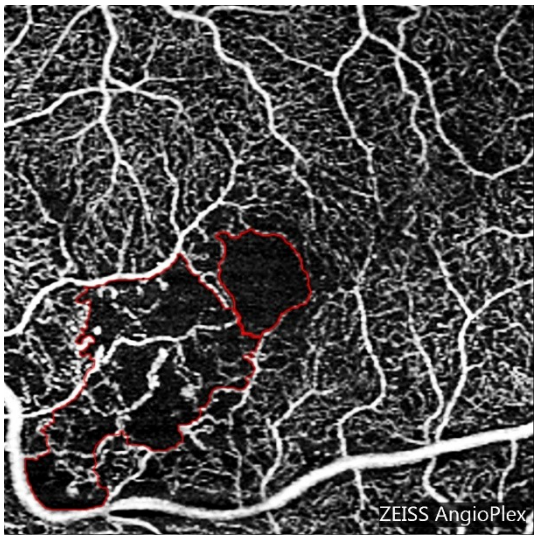


Abbildung 58: Fall 2 - superfizieller Layer der optischen Kohärenz-Tomographie-Angiographie mit nicht-perfundiertem Areal (eigene Abbildung)

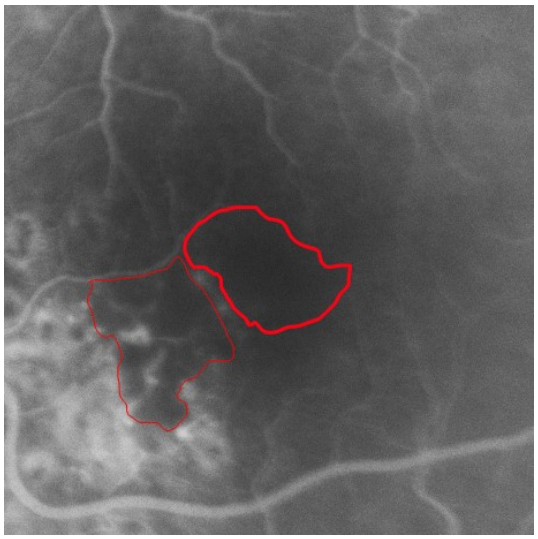


Abbildung 60: Fall 2 - Fluoreszenzangiographie mit kleinerem nicht-perfundierten Areal als in dem superfiziellen Layer der optischen Kohärenz-Tomographie-Angiographie und Fluoresceinextravasationen im unteren linken Bildrand (eigene Abbildung)

Abbildung 60 und 61 zeigen die FLA und die korrespondierende OCT-A SCL von Fall 19. Es wurde annähernd dieselbe Fläche planimetriert, welche in der FLA jedoch als 2, in der OCT-A SCL nur als ein NPA gewertet wurde.

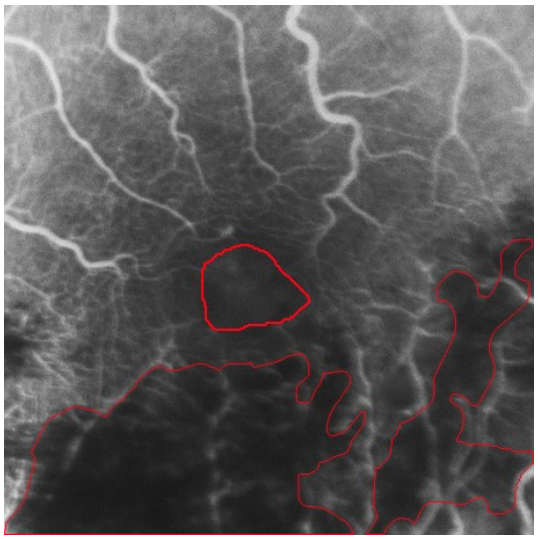


Abbildung 59: Fall 19 - Fluoreszenzangiographie mit zwei nicht-perfundierten Arealen (eigene Abbildung)

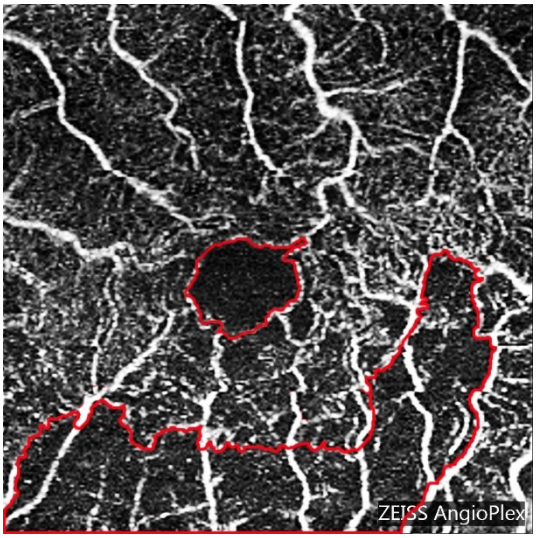


Abbildung 61: Fall 19 - superfizieller Layer der optischen Kohärenz-Tomographie-Angiographie mit einem zusammenhängenden nicht-perfundierten Areal (eigene Abbildung)

3.6.3 Bildbeispiele für die Einschätzung der Beurteilbarkeit

Die Abbildungen 62 bis 69 zeigen jeweils OCT-A SCL, DCL, FLA und Standard-OCT der Fälle 6 und 14. Die FLA wurde bei Fall 6 in allen Parametern (Bestimmung der Größe der FAZ, der Anzahl und Fläche der NPA) als besser beurteilbar bewertet im Vergleich zum DCL. Bei Fall 14 wurde die FLA als überlegen bei der Beurteilung der FAZ bewertet. Die Standard-OCT zeigt in beiden Fällen ein deutliches Makulaödem.

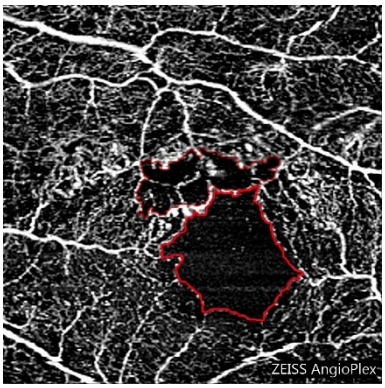


Abbildung 63: Fall 6 - superfizieller Layer der optischen Kohärenz-Tomographie-Angiographie (eigene Abbildung)

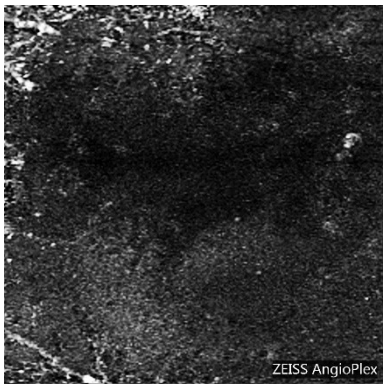


Abbildung 64: Fall 6 - tiefer Layer der optischen Kohärenz-Tomographie-Angiographie (eigene Abbildung)

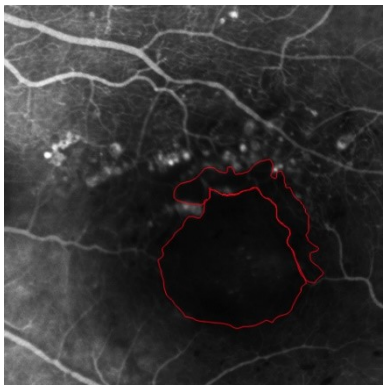


Abbildung 65: Fall 6 – Fluoreszenzangiographie (eigene Abbildung)

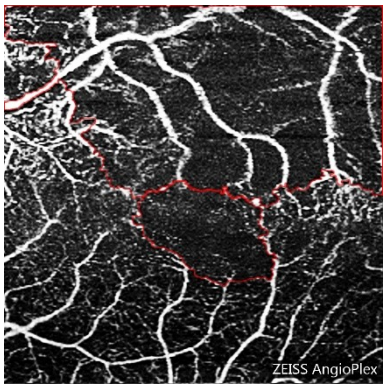


Abbildung 66: Fall 14 - superfizieller Layer der optischen-Kohärenz-Tomographie-Angiographie (eigene Abbildung)

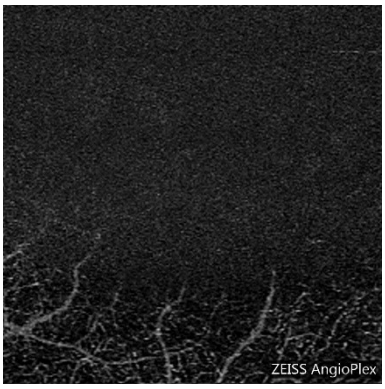


Abbildung 67: Fall 14 - tiefer Layer der optischen-Kohärenz-Tomographie-Angiographie (eigene Abbildung)

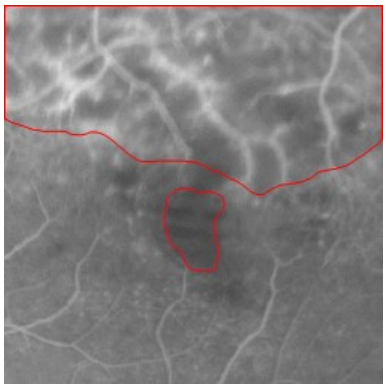


Abbildung 68: Fall 14 – Fluoreszenzangiographie (eigene Abbildung)

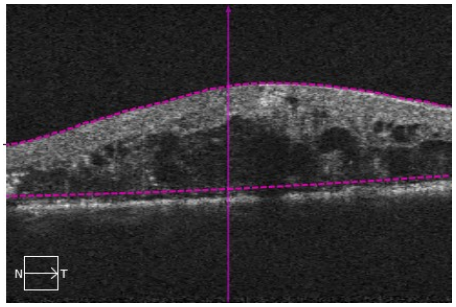


Abbildung 69: Fall 6 - Standard-OCT (Optische-Kohärenz-Tomographie) (eigene Abbildung)

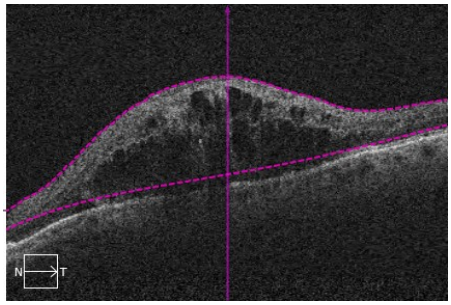


Abbildung 62: Fall 14 - Standard-OCT (Optische-Kohärenz-Tomographie) (eigene Abbildung)

4 Diskussion

Retinale Venenverschlüsse sind in aller Regel eine Blickdiagnose, da sich Blutungen im Verschlussgebiet finden. Dennoch sind technische Untersuchungen zur Therapieentscheidung und -planung erforderlich. Die Fluoreszenzangiographie ist seit Jahrzehnten der Goldstandard in der Beurteilung der retinalen Perfusion. Damit die OCT-A in Zukunft als Diagnostikverfahren bei retinalen Venenverschlüssen zum Einsatz kommen kann, muss sie eine zur FLA vergleichbare oder bessere Beurteilbarkeit retinaler Venenverschlüsse aufweisen. Wichtige Informationen, die die FLA liefert, sind das Vorliegen von ischämischer Makulopathie und Perfusionsstörungen der Netzhaut. Die Fläche der FAZ und der NPA sollten in der OCT-A in gleichem Maße wie in der FLA bestimmt werden können. Die wichtigsten erhobenen Parameter in dieser Arbeit sind hierfür die Fläche der FAZ, die Anzahl der NPA und die kumulative Fläche der NPA.

4.1 Zusammensetzung der Studienpopulation

Das mittlere Alter der Patienten mit RVV, die gleichmäßige Geschlechterverteilung und die höhere Prävalenz des VAV im Vergleich zum ZVV entsprechen bisherigen Erkenntnissen aus epidemiologischen Studien. Das deutet darauf hin, dass die Studienpopulation eine für retinale Venenverschlüsse repräsentative Zusammensetzung aufweist (Rogers et al. 2010) (Klein et al. 2008).

Die Studienpopulation ist im Vergleich zu bisher durchgeführten Studien zu diesem Thema deutlich größer.

4.2 Vergleich der Fläche der foveal avaskulären Zone

Vergleicht man die Fläche der FAZ von gesunden Menschen mit derjenigen des gesamten untersuchten Patientenkollektivs, können nachfolgende Feststellungen getroffen werden: Beim Gesunden beträgt die FAZ 0,27 mm² ± 0,1 mm² gemessen mit der OCT-A im SCL (Ghassemi et al. 2017) (Shahlaee et al. 2016). In dieser Arbeit wurden die Mittelwerte für die Flächen der FAZ in der OCT-A im SCL mit 0,50 mm^2, im DCL mit 3,17 mm^2 und in der FLA mit 0,45 mm^2 gemessen.

Man kann erkennen, dass der SCL der OCT-A und die FLA annähernd übereinstimmende Ergebnisse liefern, allerdings wird in beiden Verfahren die Fläche der FAZ größer gemessen als bei Gesunden. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit denen von Adhi et al., die ebenso eine größere FAZ im SCL der OCT-A mit 1,13 ± 0,25 mm^2 bei Patienten mit retinalen Venenverschlüssen im Vergleich zu Gesunden erhoben haben (Adhi et al. 2016). Dies lässt den Schluss zu, dass die in dieser Arbeit verwendeten Mess- und Auswerteverfahren methodisch korrekt sind.

Der Umstand, dass die Flächen für die FAZ im SCL der OCT-A tendenziell nur minimal größer bestimmt werden als in der FLA, siehe Vergleich der arithmetischen Mittel der FAZ im SCL, bestätigt sich auch im zugehörigen Bland-Altman Plot. 46 der 47 berechneten Punkte liegen in den Limits of Agreement von -1,34 mm^2 und 1,43 mm^2.

Die Beurteilung, ob die Limits of Agreement klinisch relevant sind, ist insofern schwierig, da vor allem die Lokalisation des retinalen Venenverschlusses eine Rolle für den Visus, die Symptomatik und die Prognose des Patienten spielt. Im Bereich der foveal avaskulären Zone sind ± 1,4 mm^2 Abweichung der beiden Messverfahren mit Sicherheit nicht tolerabel und somit klinisch relevant. Allerdings liegen die meisten Punkte des Bland-Altman Plots in deutlich engeren Limits of Agreement und die Ausreißer verzerren die Darstellung.

Der Bias der beiden Verfahren betrug 0,05 mm^2, das bedeutet, es liegt ein systematischer Messunterschied zwischen FLA und OCT-A vor. Die OCT-A misst im SCL die FAZ systematisch um 0,05 mm^2 größer. Klinisch ist ein bekannter Messunterschied dieser geringen Größe im Bereich der FAZ als irrelevant anzunehmen, sodass zur Beurteilung der Fläche der FAZ im SCL im Vergleich zur FLA beide Diagnostikverfahren gleich gut geeignet zu sein scheinen.

Unterteilt man nun das gesamte Patientenkollektiv in Patienten mit und ohne Makulaödem, so zeigt sich bei der Betrachtung der Patienten ohne Makulaödem im Bland-Altman Plot für die Fläche der FAZ in OCT-A SCL und FLA eine bemerkenswert genaue Übereinstimmung. Der Bias betrug ebenfalls nur 0,05 mm^2. Die Limits of Agreement bildeten mit -0,10 mm^2 und 0,21 mm^2 sehr enge Grenzen. Diese Toleranz spiegelt fast die oben genannte Variation der Größe der FAZ beim Gesunden wider. Bedenkt man, dass diese Studie pathologische Augen untersucht hat, sind diese Limits nicht als klinisch relevant anzusehen. Das bedeutet, dass die beiden Untersuchungsmethoden bei Patienten

ohne Makulaödem in der Darstellung der Fläche der FAZ als gleichwertig bzw. gegeneinander austauschbar anzusehen sind.

Bei allen Vergleichen in dieser Diskussion muss darauf hingewiesen werden, dass nur acht Patienten kein Makulaödem aufwiesen. Dieser Umstand schränkt die statistische Belastbarkeit der Ergebnisse bei Einzelbetrachtung der Patientengruppe ohne Makulaödem grundsätzlich ein.

Bei Patienten mit Makulaödem misst man im arithmetischen Mittel in der OCT-A SCL die FAZ 0,04 mm^2 größer als in der FLA. Die Limits of Agreement liegen hier bei -1,48 mm^2 und 1,57 mm^2. Grundsätzlich erschwerte das Vorliegen eines Makulaödems bei beiden Methoden die Auswertung der Bilder erheblich. Bei der OCT-A sind hierfür vor allem Segmentationsartefakte verantwortlich.

Der DCL der OCT-A stellt die FAZ deutlich größer dar als die beiden anderen Modalitäten FLA und OCT-A SCL. Studien von Casselholmde et al. und auch Chung et al. stellen ebenfalls fest, dass die FAZ bei RVV im DCL deutlich größer ist als im SCL (Casselholmde et al. 2016) (Chung et al. 2018).

Im Bland-Altman Plot zeigt sich insgesamt eine starke Streuung um den Bias, wobei gleichzeitig tendenziell die Differenz der Messverfahren mit der mittleren Größe der FAZ zunimmt. Für die Zunahme der mittleren Größe ist dabei vor allem die Größenzunahme der FAZ in der OCT-A DCL verantwortlich. Die FAZ Größen in der FLA bleiben unter einer Fläche von 1 mm^2, außer in zwei Fällen. In diesen beiden Fällen waren die Flächen der FAZ etwa 1,6 mm^2 und 4,7 mm^2 groß.

Denkbar ist, dass die Ausdehnung der Perfusionsstörung der FAZ in den tiefen Schichten der Retina deutlich ausgeprägter ist als in den oberflächlichen Schichten. Die FLA kann die einzelnen Schichten nicht getrennt voneinander darstellen, da es sich bei der FLA um ein Summationsbild von sowohl tiefen als auch oberflächlichen Schichten handelt. Somit ist hier die Vergleichbarkeit der beiden Verfahren eingeschränkt. Der SCL korrespondiert daher besser zur in der FLA gemessenen FAZ. Die OCT-A könnte jedoch zusätzliche, neue Erkenntnisse über die genaue Lokalisation von Perfusionsstörungen im Bereich der Makula aufzeigen.

Möglicherweise ist aber auch die OCT-A Messung im DCL gegenüber dem SCL allgemein anfälliger für Artefakte, z.B. Segmentierungsartefakte bei Makulaödemen. Einen Hinweis hierauf liefert der Vergleich der Limits of Agreement bei der Subgruppenanalyse. Die Limits of Agreement bei Patienten ohne Makulaödem sind mit 0,07 mm² und 2,12 mm² deutlich kleiner als die bei den Patienten mit Makulaödem. Hier betragen sie -0,72 mm² und 6,87 mm².

Bei Untersuchungen an gesunden Probanden wurde die FAZ im DCL ebenso größer gemessen als im SCL. Hier lässt sich davon ausgehen, dass die größere FAZ im DCL physiologisch ist (Magrath et al. 2017).

4.3 Vergleich der Anzahl der nicht-perfundierten Areale

Bei dem Vergleich der Anzahl der NPA zwischen FLA und OCT-A SCL besteht eine Übereinstimmung bei 30 von 47 Patienten. Das entspricht einem Anteil von 0.638. Dabei liegt das 95% Konfidenzintervall aufgrund der Größe der Stichprobe in einem Bereich zwischen 0.485 – 0.773. Das Konfidenzintervall könnte durch mehr Probanden geringer ausfallen.

Bei dem Vergleich der Anzahl der NPA zwischen OCT-A DCL und FLA lag der Anteil der übereinstimmenden Bewertungen bei 26 von 45, was einem Anteil von 0.578 entspricht. Das 95% Konfidenzintervall liegt zwischen 0.422 – 0.723. Zu beachten ist, dass in diese Statistik nur 45 Aufnahmen eingingen, da zwei OCT-Aufnahmen aufgrund schlechter Qualität des DCL nicht beurteilbar waren.

Die Übereinstimmung ist mit 64% und 58% mehr als nur Zufall, reicht aber trotzdem nicht aus, um beide Methoden als gegeneinander austauschbar anzusehen. In diesem Kontext muss aber darauf hingewiesen werden, dass die Vergleichbarkeit der beiden Verfahren grundsätzlich eingeschränkt ist, da nicht bekannt ist, welche der beiden Messmethoden den realen retinalen Perfusionsstatus letztendlich korrekt darstellt. Auffällig ist, dass die OCT-A SCL und DCL nur eine Anzahl von 0-2 bzw. 0-1 NPA pro Patient ergab, während die Anzahl bei der FLA zwischen 0-4 lag und in einem Fall sogar bei 18. Bei diesem außergewöhnlichen Fall zeigte sich gering reduzierte Perfusion in den OCT-A in beiden untersuchten Layern ohne nicht-perfundierte Areale, in der FLA sieht man einige

minderperfundierte Areale mit deutlich rarefizierten Kapillaren, siehe Abbildungen 41 bis 43 in Kapitel 3.6.1. In der OCT-A sind keine korrespondierenden Flächen zu den NPA in der FLA darstellbar. Ursächlich dafür ist, dass retinale Hämorrhagien im Bereich der registrierten NPA in der FLA vorliegen, vgl. Abbildung 44. Stattgehabte Blutungen maskieren die Fluoreszenz und gehen in der FLA mit einer Hypofluoreszenz, ähnlich wie NPA, einher. Solche retinalen Hämorrhagien enthalten keine sich mit dem Blutfluss bewegenden Erythrozyten, entsprechend werden diese in der OCT-A nicht abgebildet (Dithmar & Holz 2008 a).

Im DCL der OCT-A wurden deutlich weniger NPA detektiert als im SCL und in der FLA. 52 NPA in der Fluoreszenzangiographie wurden mit 10 detektierten NPA im DCL der OCT-A und 22 NPA im SCL verglichen. Diese Zahlenverhältnisse beeinträchtigen grundsätzlich die Vergleichbarkeit. Hier zeigt sich deutlich, dass der DCL der OCT-A Informationen über Gefäßschichten der Retina liefert, welche die FLA im Summationsbild zwar darstellt, allerdings können diese Informationen aus dem Bild nicht extrahiert und somit auch nicht genutzt werden. Eine weitere Ursache für die geringe Anzahl an detektierten NPA liefert der Vergleich des DCL mit dem SCL. Dabei zeigt sich in einigen Fällen, dass vor allem bei parafovealen NPA im DCL bei objektiven Auswertungskriterien keine Abgrenzung zur FAZ möglich ist. In der Folge wird die Fläche des parafovealen nicht-perfundierten Areals des SCL im DCL zur FAZ-Fläche addiert. Fall 32 stellt exemplarisch in den Abbildungen 45 und 46, siehe Kapitel 3.6.1, den so entstandenen Verlust an NPA im DCL dar.

Ein weiterer möglicher Grund für die insgesamt höhere Anzahl an NPA in der FLA ist, dass bei vielen Aufnahmen in der FLA die Diskriminierung, ob es sich bei dem NPA um ein zusammenhängendes Areal handelt oder ob doch zwei oder mehrere getrennte Areale vorliegen, erschwert ist wegen des Maskierungseffektes durch das austretende Fluorescein und die Hintergrundfluoreszenz. Bei der OCT-A konnte diese Bestimmung aufgrund der in der Regel deutlich besseren Bildqualität, der höheren Auflösung und fehlender Maskierung besser durchgeführt werden (Abbildung 47 und 48 in Kapitel 3.6.1).

Manche NPA welche in der FLA erfasst werden, sind nur in einem der beiden OCT-Layer sichtbar. Sie werden somit von der OCT-A durchaus erfasst, in der Statistik entsteht hierdurch beim Vergleich mit der FLA eine fehlende Übereinstimmung in einem der beiden Layer, siehe Abbildung 49 bis 51 in Kapitel 3.6.1.

Bei den Abbildungen ist im SCL der OCT-A im linken oberen Quadranten des Bildes (Abbildung 50) eine leichte Rarefizierung der Kapillaren zu erkennen, allerdings ist diese nicht ausreichend ausgeprägt, um die Fläche bereits als nicht mehr perfundiertes Areal zu klassifizieren. Im DCL (Abbildung 51) stellt sich die fehlende Perfusion als sehr ausgeprägt dar. Vergleicht man die OCT-Aufnahme mit der FLA (Abbildung 49), so erkennt man, dass in dem Bereich des NPA eine erhebliche Unschärfe in der FLA vorhanden ist. Dies kann z.B. durch ein beginnendes Netzhautödem oder Schrankenstörungen der Kapillaren an dieser Stelle zu erklären sein, die Darstellung in der OCT-Angiographie ist hier schärfer. Dies spiegelt sich bei diesem Fall auch in der Entscheidung der Reader bei der Festlegung der nicht-perfundierten Areale wider. Bei der OCT-Angiographie stimmten vom unerfahrensten bis zum erfahrensten Reader alle in der Festlegung überein. Der abschließende Entschluss und die Festlegung, dass drei NPA in der FLA zu diagnostizieren sind, musste durch den erfahrensten Reader erfolgen. Dieser Fall zeigt aber auch, dass man sich in der OCT-Angiographie nicht nur auf die Analyse eines Layers beschränken darf.

4.4 Vergleich der Flächen der nicht-perfundierten Areale

Vergleicht man die gemessenen Größen der NPA des gesamten Patientenkollektivs anhand ihrer arithmetischen Mittel, siehe Tabelle 15, 17 und 19 im Kapitel 3.1, so fällt auf, dass in der FLA im Durchschnitt die Flächen deutlich kleiner gemessen werden, als in der OCT-A, sowohl im SCL als auch im DCL. Der Durchschnitt der Flächen der NPA gemessen in der FLA ist um 0,91 mm² kleiner als im SCL der OCT-A und um 1,25 mm² kleiner als im DCL.

Die beiden untersuchten Layer der OCT-A hingegen stimmen miteinander deutlich besser überein. Hier beträgt die Differenz der Durchschnitte der gemessen Flächen von DCL zu SCL lediglich 0,34 mm². Im DCL werden die NPA im Schnitt etwas größer gemessen. Dieses Ergebnis deckt sich mit den oben beschriebenen Ergebnissen beim Vergleich der Flächen der FAZ. Der Umstand, dass sowohl FAZ als auch NPA im DCL größer gemessen werden, liefert einen Hinweis darauf, dass der tiefe kapillare Plexus sensibler auf Perfusionsstörungen zu reagieren scheint als der oberflächliche. Abbildungen 52 und 53 in Kapitel 3.6.2 zeigen korrespondierende NPA des SCL und DCL.

Teilt man das untersuchte Kollektiv erneut in zwei Gruppen, Patienten mit und ohne Makulaödem zeigt sich:

In der Gruppe der 8 Patienten ohne Makulaödem ist kein sinnvoller Vergleich der arithmetischen Mittel der Fläche der NPA möglich. In diese Gruppe fällt der im Kapitel 4.3 beschriebene Fall 13 mit 18 NPA, bei welchen es sich nicht um NPA sondern um Hämorrhagien handelt, die durch Maskierung die Beurteilung beeinflussen. In der FLA wurden in dieser Patientengruppe nur bei 2 weiteren Patienten jeweils 1 weiteres NPA detektiert. Bei der Bildung des arithmetischen Mittels der Flächen entsteht so ein ausgeprägter systematischer Fehler, da 2 NPA zu 18 Hämorrhaghie-Arealen addiert werden und dann die Fläche der 2 NPA durch 20 dividiert wird. Das arithmetische Mittel resultiert daher als falsch zu klein. In dem kleinen Patientenkollektiv bei Patienten ohne Makulaödem sind daher nur Einzelfallbetrachtungen sinnvoll.

Bei zwei dieser Patienten (Fall 1 und Fall 10) wurde sowohl in der FLA als auch im SCL der OCT-A ein NPA gefunden. Bei der Einzelbetrachtung dieser Fälle korrelieren die NPA im Bild sehr gut, siehe Abbildung 54 bis 57 in Kapitel 3.6.2. Auch die planimetrierten Daten stimmen bzgl. der gemessenen Flächen gut überein. Bei Fall 1 ist das NPA in der FLA 0,39 mm^2 groß, im SCL wurden 0,37 mm^2 gemessen. Im DCL konnte kein korrespondierendes NPA planimetriert werden, da die in FLA und SCL korrespondierende Fläche im DCL nicht von der FAZ abgegrenzt werden konnte.

In Fall 10 beträgt die Fläche des NPA in der FLA 1,93 mm^2, im SCL der OCT-A wurden 2,00 mm^2 gemessen. Die Größe des NPA im DCL beträgt 1,58 mm^2.

Im Rahmen der Einzellfallbetrachtung lässt sich folgern, dass die FLA und der SCL der OCT-A sowohl objektiv bei der Bestimmung der Fläche der NPA, sowie auch subjektiv bei der Korrelation der NPA in den untersuchten Aufnahmen sehr gut übereinstimmen. Um die Ergebnisse weiter zu validieren, empfiehlt es sich, diese Untersuchung in einer größeren Studienpopulation durchzuführen. Dabei sollten gezielt nicht-perfundierte Areale untersucht werden, die auch weiter peripher der Fovea liegen.

In der Gruppe der Patienten mit Makulaödem zeigt sich ähnlich wie im Gesamtkollektiv, dass im Durchschnitt die FLA die NPA etwas kleiner misst als die OCT-A. Die Differenz der arithmetischen Mittel des SCL der OCT-A zur FLA beträgt 0,61 mm^2, die Differenz des DCL zur FLA beträgt 0,95 mm^2. Diese Zahlen zeigen, dass die Übereinstimmung in der Patientengruppe mit Makulaödem etwas besser ist als im Gesamtkollektiv. Dies erscheint

schlüssig, da hier die Gruppe der Patienten ohne Makulaödem mit ihrer oben beschriebenen schlechten Vergleichbarkeit exkludiert ist.

Aus den Daten ergibt sich die Frage, weshalb die NPA in der FLA kleiner gemessen werden als in der OCT-A. Ein möglicher ursächlicher Grund hierfür sind Fluoresceinextravasationen, welche bei Patienten mit retinalen Venenverschlüssen in der FLA auftreten. Das aus den Gefäßen austretende Fluorescein bewirkt eine durch Lichtemission bedingte Aufhellung im Bild, NPA können so überstrahlt bzw. maskiert werden (Dithmar & Holz 2008 b) (Lang et al. 2016). Da verfahrensbedingt keine derartigen Artefakte in der OCT-A auftreten, können hier die NPA exakter identifiziert und planimetriert werden (Lang et al. 2016).

Die Abbildungen 58 und 59 in Kapitel 3.6.2 zeigen exemplarisch eine solche Konstellation.

Vergleicht man den SCL der OCT-A (Abbildung 58) mit der FLA (Abbildung 59), so fallen deutliche Fluoresceinextravasationen im linken unteren Randbereich des NPA auf. In dem Bereich der Extravasationen kann keine Aussage über den Perfusionsstatus des Areals getroffen werden. Im SCL der OCT-A (Abbildung 58) ist die kapillare Perfusionsstörung deutlich schärfer von Arealen mit gesunder Perfusion abzugrenzen.

Bei der Einzelbetrachtung der Bilder ergibt sich eine weitere mögliche Ursache für die größeren Durchschnittsflächen der NPA in der OCT-A gegenüber der FLA. Bei einigen in dieser Arbeit untersuchten Fällen fiel auf, dass bei einem NPA im SCL der OCT-A das korrelierende NPA in der FLA in mehrere unterschiedliche NPA geteilt wurde. Fall 19 wird nachfolgend hierfür beispielhaft beschrieben, die entsprechenden Abbildungen befinden sich in Kapitel 3.6.2. Bei der subjektiven Betrachtung der FLA und des SCL der OCT-A erscheinen die planimetrierten NPA ähnlich groß. Da allerdings in der FLA (Abbildung 60) 2 NPA planimetriert wurden und im SCL (Abbildung 61) nur 1 NPA, ergeben sich bei der Bildung des arithmetischen Mittels kleinere Durchschnittswerte für die FLA als für die OCT-A.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die OCT-A im SCL bei der Messung der Größen der NPA als vergleichbare Methode zur FLA anzusehen ist. Das deckt sich mit bisherigen Untersuchungen von Coscas et al. aus dem Jahr 2016, welche schlussfolgern, dass die sichtbaren Gefäße in der FLA größtenteils durch den SCL der OCT-A repräsentiert werden (Coscas et al. 2016).

Allerdings muss auch festgestellt werden, dass bei einem reinen Vergleich der beiden Messverfahren der DCL eher ungeeignet zur Beurteilung der FAZ und Fläche der NPA im Vergleich zur FLA erscheint. Momentan kann noch nicht abgeschätzt werden, ob die zusätzliche Tiefeninformation, welche die FLA nicht bietet, vielleicht langfristig durch weitere Studien deutlich mehr Erkenntnisse über die Pathogenese und den Verlauf retinaler Erkrankungen ergibt. Durch die OCT-A ist es erstmals möglich, ein 3-dimensionales Bild des retinalen Gefäßsystems zu erstellen und so auch Perfusionsstörungen tiefenselektiv zu detektieren und interpretieren (Lang et al. 2016). Es konnte z.B. gezeigt werden, dass die OCT-A bei einer ischämischen Makulopathie in der Lage ist, selbst kleine NPA zuverlässig zu erfassen. Diese können in der Analyse der verschiedenen Schichten der Retina (SCL und DCL) exakt detektiert werden (Lang et al. 2017).

Die Fläche der NPA ist vor allem in Bezug auf die Einteilung in ischämische und nicht-ischämische retinale Venenverschlüsse und damit auch für die Therapie der Patienten von Bedeutung. Die Standarddiagnostik zur Unterteilung ist die FLA. Die Differenz der arithmetischen Mittel der Fläche der NPA OCT-A SCL und FLA ergaben, dass die OCT-A SCL die Fläche der NPA im Mittel um 0,91 mm^2 größer misst als die FLA. Die durchschnittliche Papillenfläche eines Gesunden beträgt 2,90 mm^2 ± 0,74 mm^2 (Jonas et al. 2006), sodass diese Differenz in dem hier untersuchten, kleinen Untersuchungsausschnitt als klinisch irrelevant angenommen werden kann. Bei Betrachtung des gesamten Augenhintergrunds könnte diese Abweichung jedoch in Summe deutlich größer ausfallen und klinisch die Therapieentscheidung beeinflussen. Aus diesem Grund wären weitere Studien wünschenswert, in welchen ein größerer Ausschnitt des Augenhintergrunds mit beiden Untersuchungsmodalitäten erfasst und hinsichtlich der Fläche der NPA verglichen wird. Falls die OCT-A die Flächen der NPA genauer bestimmt als die FLA und sich der in dieser Arbeit ermittelte Trend, dass die OCT-A größere Flächen für die NPA als die FLA misst, z.B. aufgrund von fehlenden Überstrahlungen durch Fluoresceinextravasationen, bestätigt, so sollten in Zukunft mehr Patienten frühzeitig einer Therapie mittels peripherer Laserkoagulation im Verschlussgebiet zugeführt werden.

4.5 Subjektive Bewertbarkeit und Readervergleich

Auch die subjektive Beurteilbarkeit ist ein wichtiger Maßstab bei der Bewertung beider Untersuchungsmethoden. Sowohl bei der Größe der FAZ als auch bei Anzahl und Fläche der NPA bewertete der erfahrene Reader überwiegend die OCT-A als gleichwertig oder besser. In keinem Fall war die FLA der OCT-A in allen Parametern überlegen: Fläche der FAZ, Fläche der NPA und Anzahl der NPA. In nur 2 Fällen, Fall 3 und 14, war die FLA in der Bewertung der Fläche der FAZ als besser geeignet bewertet. In 2 weiteren Fällen, Fall 19 und 38, waren Anzahl und Fläche der NPA in der FLA besser beurteilbar. In allen Fällen, bei denen die FLA besser abschnitt, lag ein ausgeprägtes Makulaödem vor. Alle im Folgenden erwähnten Abbildungen sind im Kapitel 3.6.3 aufgeführt. Bei Fall 6 und Fall 14 ging der DCL (Abbildung 63 und 66) aufgrund schlechter Bewertbarkeit nicht in die Auswertung der Bilder ein. Wahrscheinlich war das ausgeprägte Makulaödem, welches in den Struktur-OCT Abbildungen 68 und 69 deutlich zur Darstellung kommt, und die sich daraus ergebenden Schwierigkeiten bei der Segmentierung, sowie die Verdrängung der Kapillaren durch das Ödem ursächlich dafür. Abbildung 62 und 65 zeigen die entsprechenden OCT-Angiographien des SCL, Abbildung 64 und 67 die korrespondierende FLA der oben genannten Fälle.

Ein möglicher Grund für die insgesamt schlechtere Bewertbarkeit der FLA könnte sein, dass es bei Venenverschlüssen oft zu Schrankenstörungen im Endothel oder Verlust von Endothelzellen der retinalen Venen kommt. Das führt dann zur Extravasation des Fluoresceins aus den Gefäßen und Maskierung (Adhi et al. 2016). Hierdurch kann die entstehende Fluoreszenzangiographie überstrahlt werden bzw. Bildanteile können nur noch schlecht beurteilt werden. Andererseits liefert die FLA somit auch Informationen über Funktionsstörungen des Gefäßsystems. Extravasationen können mittels OCT-A nicht dargestellt werden, da hier die Bewegung der Blutbestandteile Grundvoraussetzung für die Detektion ist.

Insgesamt spricht die Auswertung der subjektiven Bewertungen dafür, dass die OCT-A in Bezug auf die Beurteilbarkeit durchaus mit der FLA bei der Diagnostik retinaler Venenverschlüsse vergleichbar, wenn nicht sogar überlegen ist.

Die Übereinstimmung der unterschiedlich erfahrenen Reader gibt auch einen Hinweis darauf, dass die OCT-A und hier vor allem der SCL für noch nicht so erfahrene Untersucher

einfacher zu bewerten und interpretieren ist. In 40 Fällen konnte der unerfahrene Untersucher in der Aufnahme die FAZ und die NPA korrekt identifizieren, lediglich in 5 Fällen war dies nur dem erfahrensten Reader möglich. In der FLA konnte in 10 Fällen nur der erfahrenste Reader die korrekte Zuordnung treffen, in 30 Fällen stimmten alle Untersucher überein. Bei der subjektiven Bewertbarkeit ist die OCT-A der FLA klar überlegen. Dies lässt auch Rückschlüsse auf die Lernkurve zur Interpretation der Befunde zu.

4.6 Diskussion der Untersuchungsfläche

Die Untersuchung beschränkte sich auf ein Areal von 9 mm^2 Größe. Die Scan-Größe 3x3 mm wurde einer größeren von 6x6 mm oder 8x8 mm vorgezogen, da sich bei konstanter Pixelzahl mit zunehmender Scan-Größe die Auflösung verringert. Die Arbeit von Choi et al. zeigt, dass dies relevant ist. Die Studie ergab, dass durch die erhöhte transversale Abtastdichte bei kleineren Scangrößen eine bessere Darstellung der retinalen Gefäßstrukturen möglich ist (Choi et al. 2017). Cardoso et al. konnten zudem zeigen, dass 3x3 mm Scans gegenüber 8x8 mm Scans eine deutlich bessere Übereinstimmung bei der Darstellung der FAZ beim Vergleich zwischen OCT-A und FLA ermöglichen. Als Ursache hierfür sehen die Autoren die geringere Auflösung der 8x8 mm Scans gegenüber herkömmlichen Fundusfotografien und Fluoreszenzangiographien (Cardoso et al. 2016).

Nachteilig bei einer Scangröße von 3x3 mm ist, dass Pathologien, welche außerhalb der Makularegion lokalisiert sind, in der hier vorliegenden Studie nicht repräsentiert werden. Gerade in Bezug auf Therapieentscheidungen, wie mögliche Laserkoagulationen der Retina, ist ein solches Areal nicht ausreichend groß, um verlässliche Aussagen zu treffen. Trotzdem weist die gute Übereinstimmung zwischen OCT-A SCL und FLA bei der Anzahl und Fläche der NPA grundsätzlich darauf hin, dass die OCT-A ein großes Potential hat, NPA in Untersuchung und initialer Diagnose auch in anderen Regionen der Retina sicher zu detektieren.

Gegenüber den sehr begrenzten Ausschnitten von 3x3 mm, 6x6 mm oder 8x8 mm, welche mittels Spectral-Domain-OCT-Angiographie derzeit erzeugt werden können, bildet die FLA eine ausreichend große Region der Retina ab, um einen guten Gesamtüberblick über die Durchblutungssituation zu gewinnen. Bei der Darstellung ähnlich großer Bereiche mittels

OCT-A mussten bisher mehrere verschiedene Aufnahmen gemacht werden, was mitunter zeitaufwändig sein kann.

Neue OCT-Geräte, sogenannte Weitwinkel OCT-Geräte, können Flächen bis zu 144 mm^2 untersuchen. Das entspricht einem Bereich, der 16-mal so groß ist, wie der in dieser Arbeit untersuchte Ausschnitt. Sind diese Geräte neben den Standard-OCT-Geräten mit entsprechender Software zur OCT-Angiographie flächendeckend verfügbar, könnte der Untersucher letztendlich entscheiden, welche Art der Diagnostik benötigt wird. Eine hohe Auflösung mit genauer Differenzierung bieten die kleinen Ausschnitte mit wenigen mm^2 Fläche. Ein guter Überblick kann mit den Weitwinkel-OCTs erzeugt werden.

Eine Studie von De Carlo et al. verglich die Darstellung des retinalen Gefäßsystems durch eine Wide-Field-Montage von 3x3 mm OCT-A Scans mit der FLA und Single-Scan 8x8 mm OCT-A Aufnahmen. Dabei konnten die Autoren feststellen, dass bestimmte retinale Pathologien nur mit dem 3x3 mm Montage-Scan, nicht mit dem 8x8 mm Scan oder der FLA feststellbar waren (De Carlo et al. 2015).

Durch stetige Verbesserungen in der Software, z.B. die Entwicklung eines Planimetrie-Systems, können quantifizierbare Daten für die Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle erzeugt werden. Zudem liefert die OCT-A einen quantifizierbaren Parameter über die Signalstärke. Eine solche Funktion fehlt in der FLA. Weiterhin gibt es von Seiten der Software die Möglichkeit, größere Bildausschnitte der Retina durch die Zusammensetzung und Verbindung mehrerer OCT-A Scans zu generieren. Die Firma Zeiss hat dafür das Software-Tool „AngioPlex Montage“ entwickelt. Hier werden 14x14 mm große Bildausschnitte durch die Montage von fünf 8x8 mm OCT-A Scans erzeugt, die passgenaue Zusammensetzung und Bearbeitung geschieht vollautomatisch durch die Software. In der klinischen Praxis bedeutet dies eine enorme Zeitersparnis für den Untersucher. Dennoch erzeugt nach heutigem technischen Stand keine Automontage einen gleich großen oder größeren Bildausschnitt als eine Standard-FLA mit einem Winkel von 100 - 200°.

4.7 Diskussion der Ergebnisse im Kontext aktueller Literatur

Abschließend werden in diesem Kapitel einzelne Ergebnisse dieser Arbeit mit der bisher vorhandenen Literatur verglichen, vor allem in Bezug auf die Untersuchung von Patienten mit retinalen Venenverschlüssen und den Vergleich der beiden Diagnostikmethoden der OCT-A und FLA.

Die Diskriminierung und Beurteilung von NPA war für alle Reader in der OCT-A deutlich einfacher. Durch das bekannte Phänomen teils ausgeprägter Leckage von Fluorescein aus den retinalen Gefäßen bei Patienten mit retinalen Venenverschlüssen waren die fluoreszenzangiographischen Bilder in der Beurteilung der NPA deutlich eingeschränkt. Das Fehlen der Maskierungsartefakte spricht klar für die OCT-A, wenn es um die Beurteilung von NPA geht. Dynamische Informationen über die Perfusion kann die OCT-A im Gegensatz zur FLA allerdings nicht liefern, weshalb heute beide Verfahren ergänzend eingesetzt werden (Adhi et al. 2016).

Lauermann et al. untersuchten das Auftreten und die Häufigkeit von Segmentierungs- und Bewegungsartefakten bei Patienten mit verschiedenen retinalen Pathologien. Die Signalstärke der OCT-A-Aufnahmen scheint mit zunehmendem Alter abzunehmen. Bewegungsartefakte traten vor allem bei Patienten mit retinalen Venenverschlüssen und bei retinalen Atrophien im Rahmen der altersbedingten Makuladegeneration auf. Das erscheint plausibel, da bei eingeschränkter Sehschärfe die Fixierung auf einen Lichtpunkt während der Untersuchung mittels OCT-A beeinträchtigt ist. Auch in der hier vorliegenden Arbeit wurden häufig Bewegungsartefakte gefunden, welche die Auswertung erschwerten. Bei Patienten mit gesunden Augen zeigte sich in der Studie von Lauermann et al. in allen Fällen eine akkurate automatische Segmentierung. In erkrankten Augen war eine inkorrekte Segmentierung hingegen sehr häufig festzustellen (Lauermann et al. 2018). Die in dieser Arbeit erstellten OCT-Angiographien mussten oftmals manuell nachsegmentiert werden. Die Nachsegmentierung erfolgte, wenn eine falsche Segmentierung vorlag und sich die retinalen Schichten gut voneinander differenzieren ließen. Oftmals lassen Makulaödeme keine sichere Diskriminierung der einzelnen Retinaschichten im OCT bei Patienten mit retinalen Venenverschlüssen zu, wodurch häufig Segmentierungsartefakte entstehen.

Beide Verfahren sind von unterschiedlichen Artefakten betroffen, welche bei der Interpretation der Aufnahmen berücksichtigt werden müssen. Eine Arbeit von Lang et al. beschäftigt sich mit dem Erkennen möglicher Artefakte und der im Hinblick darauf präzisen Befundung von OCT-Angiographien (Lang et al. 2017).

Ein noch deutlicherer Nachteil der OCT-Angiographie im Vergleich zur FLA ist der aktuell noch wesentlich kleinere dargestellte Ausschnitt der Retina. Besonders bei Patienten mit retinalen Venenverschlüssen können relevante Pathologien der retinalen Gefäße auch peripher auftreten. Um diese pathologischen Areale auch in der OCT-A zu finden und beurteilen zu können, müssen die Bildausschnitte größer werden, das postulieren auch Tsai et al. (Tsai et al. 2018). Technische Lösungen für dieses Problem könnten mittels noch schnellerer Scan-Geschwindigkeiten, Wide-Field-Montage-OCT-Angiographien oder Swept-Source-OCT-Angiographien gefunden werden. Alle diese Ansätze versuchen größere Scanausdehnungen bei möglichst gleichbleibender oder verbesserter Auflösung zu erzielen. Erste Studien über kombinierte Techniken mit speziellen Linsen und Swept-Source-OCT-A-Methoden zeigen Möglichkeiten eine 12x12 mm OCT-A, aufgenommen mittels SS-OCT-A-Technik, um etwa 76 % in der Ausdehnung zu vergrößern (Kakihara et al. 2018).

Allgemein lassen sich die Studiendaten, welche sich mit dem Vergleich von OCT-A und FLA beschäftigen, nur schwer miteinander vergleichen. Ursächlich hierfür ist die Verwendung unterschiedlicher Geräte und Hersteller sowohl für die Erstellung von OCT-Angiographien als auch für Fluoreszenzangiographien. Die unterschiedlichen Hersteller setzen auf verschiedene Verfahren zur Generierung der Bilder, es bestehen nicht nur Hardware- sondern auch Softwareunterschiede, z.B. bei den Verfahren, durch nachträgliche Bearbeitung mittels Software, Artefakte zu reduzieren. Eine Studie von Munk et al. verglich vier OCT-A Geräte von unterschiedlichen Herstellern Heidelberg-Engineering, Optovue, Topcon und Zeiss. Es konnten keine signifikanten Differenzen in der Gefäßdichtemessung festgestellt werden, die Anzahl an erkennbaren Gefäßgabelungen unterschied sich jedoch signifikant je nach Hersteller. Auch bei der Anzahl der Bewegungsartefakte gab es deutliche Unterschiede. Insgesamt kommt die Studie zu dem Schluss, dass das „Zeiss Cirrus HD-OCT 5000“ in den meisten untersuchten Parametern den anderen Geräten überlegen war (Munk et al. 2017).

Die OCT-A ist ein nicht-invasives Verfahren zur Bildgebung der retinalen Gefäße, mit welchem quantifizierbare Daten mit erstaunlicher Genauigkeit generiert werden können. Sowohl bei objektiven als auch subjektiven Vergleichen fiel auf, dass vor allem der superfizielle kapillare Plexus von beiden Untersuchungsmethoden sehr gut dargestellt und die entsprechenden Aufnahmen interpretiert werden konnten. Balaratnasingam et al. war es möglich, mittels OCT-A einen Zusammenhang zwischen Visus und FAZ-Fläche nachzuweisen. Ein guter Visus korrelierte signifikant mit einer kleinen FAZ-Fläche (Balaratnasingam et al. 2016). Auch Kadomoto et al. und Chung et al. konnten einen Zusammenhang zwischen dem Visus und nicht-perfundierten Arealen nachweisen (Kadomoto et al. 2018) (Chung et al. 2018). Dies ist ein Hinweis dafür, wie exakt messbar verschiedene Flächen mittels OCT-A sind.

Die OCT-A scheint den kapillaren Perfusionsstatus deutlich detaillierter als die FLA darzustellen, dies trifft auf beide untersuchte Layer zu. Allerdings ist die Rolle des DCL beim Auftreten retinaler Pathologien sowie deren Prognose noch unklar, dieser wurde durch die bisherigen FLA nicht gesondert analysierbar abgebildet. Der DCL scheint deutlich sensibler auf die Folgen der retinalen Venenverschlüsse zu reagieren, da die Flächen der FAZ und der NPA, auch unter Berücksichtigung der besonderen Artefaktanfälligkeit durch ein Makulaödem, hier größer gemessen wurden. Daraus lässt sich folgern, dass die Auswirkungen eines retinalen Venenverschlusses auf die kapillare Perfusion des DCL schwerwiegender ausfallen als im SCL. Die Untersuchungen von Adhi et al. und Coscas et al. decken sich mit diesen Schlussfolgerungen (Adhi et al. 2016) (Coscas et al. 2016). Wakabayashi et al. konnten in einer großen Studie mit 85 untersuchten Augen feststellen, dass besonders ein intakter DCL einen entscheidenden Faktor für die Sehschärfe bei Patienten mit retinalen Venenverschlüssen darstellt (Wakabayashi et al. 2017).

Beim Vergleich von betroffenen versus nicht-betroffenen Augen bei Patienten mit RVV zeigte sich, dass auch die retinale Perfusion im nicht betroffenen Gegenauge vermindert ist. Möglicherweise können mittels OCT-A bereits vor Krankheitsbeginn frühe pathologische Veränderungen als prädiktive Marker erkannt werden (Adhi et al. 2016). In diesem Kontext wären weitere Studien interessant.

Für den klinischen Alltag ist die fehlende Invasivität verbunden mit dem deutlich geringeren zeitlichen Aufwand bei der Erstellung von OCT-Angiographien ein entscheidender Vorteil

der OCT-A gegenüber der FLA. Neben der Diagnosestellung bei Patienten mit retinalen Venenverschlüssen durch die OCT-A stellt die Kontrolle während bzw. die Nachsorge nach der Therapie ein mögliches weiteres Einsatzgebiet für dieses Verfahren dar. Mittels Parametern wie Makuladicke, Fläche der FAZ, Fläche der NPA und Vorhandensein eines Makulaödems kann ein Ansprechen auf VEGF-Hemmer bzw. deren Therapieerfolg quantitativ bestimmt werden. Ebenso lässt sich das Auftreten unerwünschter Wirkungen, z.B. eine mögliche Abnahme der kapillaren Gefäßdichte, durch entsprechende Messungen kontrollieren. Sellam et al. konnten in einer Follow-Up Studie mittels OCT-A beobachten, dass eine Therapie mit VEGF-Hemmern bei Patienten mit RVV zu einer Reduktion der mittleren zentralen Makuladicke, einem deutlichen Rückgang von Makulaödemen, sowie einer Verbesserung des bestkorrigierten Visus führte. Ebenso wurde ein leichter Abfall der kapillaren Gefäßdichte im SCL detektiert, welcher sich als nicht statistisch signifikant herausstellte (Sellam et al. 2017).

Abschließend betrachtet lässt sich sagen, dass die OCT-A in einigen Bereichen bei der Diagnostik von RVV der FLA deutlich überlegen ist und einige Vorteile für die Patienten und den klinischen Alltag mit sich bringt.

4.8 Limitationen der Studie

Insgesamt weist das Studienkollektiv eine gute Repräsentation der Gesamtbevölkerung bezüglich der Patienten mit retinalen Venenverschlüssen auf. Dennoch wäre eine ähnliche Anzahl von Patienten mit und ohne Makulaödem wünschenswert. In dieser Studie liegt ein deutliches Ungleichgewicht zugunsten der Patienten mit Makulaödem, 39 von 47 Fällen vor, da überwiegend Patienten mit Makulaödem an die Klinik der Maximalversorgung zugewiesen werden.

Weiterhin wurde nur ein sehr kleiner Ausschnitt der Retina von insgesamt 9mm^2 Fläche untersucht. Hier sollten ggf. ergänzende Studien z.B. mit Wide-Field-Montage-OCT-Angiographien oder Swept-Source-OCT-Angiographien durchgeführt werden.

Die Primärbilder der FLA lagen in unterschiedlichen Auflösungen mit entweder 2048x2048 oder 1117x1117 Pixeln vor. Die OCT-A liefert immer einen Bildausschnitt mit 1024x1024 Bildpunkten. Somit liegen bereits initial nicht die gleichen Bildauflösungen vor, dies könnte

als methodischer Fehler gewertet werden, welcher auch in die Auswertung der FLA-Aufnahmen nach Skalierung mit eingeht. Dieser methodische Fehler scheint bei der Auswertung dennoch vernachlässigbar klein. Grundsätzlich ist die Auflösung der FLA-Bildausschnitte bei jedem Fall durch die notwendige Skalierung individuell unterschiedlich. Die Auflösung der OCT-A hingegen ist bei jedem untersuchten Fall identisch.

Ziel des Studiendesigns ist ein möglichst objektiver Vergleich beider Diagnostikverfahren. Aus diesem Grund erfolgte keine standardmäßige direkte Korrelation mit der jeweiligen Fundusfotografie und dem Struktur-OCT. Diese Untersuchungen wurden bei Patienten mit Unklarheiten in der Auswertung bei OCT-A oder FLA zusätzlich berücksichtigt.

In Anbetracht der Messmethodik beider Verfahren ist es bereits rein methodisch schwierig, den DCL der OCT-A mit der FLA zu vergleichen, da die FLA wie bereits oben ausführlich beschrieben, ein Summationsbild über alle Retinaschichten liefert und der DCL dediziert die Gefäßverläufe der inneren Körnerschicht und der äußeren plexiformen Schicht darstellt.

Die Auswertung der generierten Bildausschnitte erfolgte durch drei Reader nach objektiven Kriterien. Eine Verbesserung der Objektivität wäre hier mit spezifischen Software-Algorithmen, welche FAZ und NPA automatisch in den Aufnahmen bestimmen, möglich.

5 Zusammenfassung

Mit mehr als 16 Millionen betroffenen Menschen weltweit ist der retinale Venenverschluss (RVV) die zweithäufigste vaskuläre Netzhauterkrankung. Pathophysiologisch kommt es zu einer retinalen Perfusionsstörung mit der Hauptfolge einer schmerzlosen Visusminderung. Durch die objektive Messung der Perfusionsstörung kann zwischen den beiden Subtypen der Erkrankung, perfundierter und nicht-perfundierter RVV, unterschieden werden. Die Therapie und die Visus-Prognose der betroffenen Patienten sind abhängig von der Schwere der Perfusionsstörung. Zudem stellt das Ausmaß der Perfusionsstörung einen wichtigen Kontrollparameter im Krankheitsverlauf dar. Goldstandard zur Beurteilung der retinalen Perfusion ist derzeit die Fluoreszenzangiographie (FLA).

Ziel dieser Arbeit ist der Vergleich der FLA mit der innovativen, nicht-invasiven Optischen-Kohärenz-Tomographie-Angiographie (OCT-A). Es werden beide Verfahren verglichen und analysiert, mit welchem Diagnostikverfahren die retinale Perfusion von Patienten mit RVV besser darstellbar ist. Hierzu wurden die Flächen der foveal avaskulären Zone (FAZ), die Anzahl und Flächen der nicht-perfundierten Netzhautareale (NPA) und die Beurteilbarkeit der Bilder untersucht.

Bei der invasiven FLA wird dem Patienten ein fluoreszenz-fähiges Kontrastmittel intravenös appliziert, der Augenhintergrund mit farbigem Licht bestrahlt und das Fluoreszenzbild mit einer Funduskamera festgehalten. Das relevanteste Risiko ist eine allergische Reaktion auf das Kontrastmittel bis hin zu Todesfällen (Inzidenz 1:220.000) durch anaphylaktischen Schock.

Die OCT-A misst Dichteunterschiede des retinalen Gewebes durch wiederholte B-Scans an gleicher Stelle mit hoher Auflösung. So können nicht-invasiv sich bewegende Erythrozyten detektiert und aus den Bewegungsunterschieden im Vergleich zu stabilem Gewebe ein Angiographie-ähnliches Bild der Netzhautgefäße generiert werden. Die OCT-A ermöglicht die Beurteilung der Perfusion in unterschiedlichen Retina-Schichten durch En-face Segmentierung, liefert also tiefenselektive Informationen, wohingegen in der FLA lediglich ein Summationsbild über alle Retina-Schichten dargestellt wird.

47 Augen von 47 Patienten wurden in dieser prospektiven Studie untersucht. Neben der ophthalmologischen Standarddiagnostik wurde eine FLA und eine OCT-A mit dem Zeiss Cirrus 5000 mit AngioPlex durchgeführt. Zunächst erfolgte die Homologisierung der

Bildausschnitte mittels Bildbearbeitungssoftware nach einem standardisierten Vorgehen. Daraufhin wurden die FAZ und die NPA von drei unabhängigen und unterschiedlich erfahrenen Readern bestimmt, die Ergebnisse verglichen und die entsprechenden Flächen quantitativ planimetriert. Es erfolgte ein statistischer Vergleich der beiden Verfahren unter anderem mit der Erstellung und Auswertung von Bland-Altman Plots. Abschließend wurde die subjektive Beurteilbarkeit der einzelnen Bilder sowohl in der FLA als auch in den beiden Schichtaufnahmen (superfizieller und tiefer Layer der retinalen Gefäße) der OCT-A bewertet.

Es konnte gezeigt werden, dass vor allem der retinale superfizielle Layer (SCL) der OCT-A hinsichtlich der Fläche der FAZ und der Anzahl und Fläche der NPA sehr gut mit der FLA übereinstimmt. Die Subgruppe der Patienten ohne Makulaödem zeigte hier die beste Übereinstimmung. Das deckt sich mit der aktuellen Literatur, welche in entsprechenden Untersuchungen ebenfalls beschreibt, dass die sichtbaren Gefäße in der FLA größtenteils durch den SCL der OCT-A repräsentiert werden. Die Ergebnisauswertung zeigte auch, dass eine Mitbeurteilung des tiefen Layers (DCL) Zusatzinformationen bzgl. der retinalen Perfusionsstörung im Vergleich zum SCL für den Untersucher liefert und somit in vielen Fällen hilfreich zur Interpretation des Ausmaßes der Perfusionsstörung bei Patienten mit RVV ist. Bei der Auswertung der subjektiven Bewertbarkeit ist die OCT-A bei 42 Fällen der FLA überlegen oder mindestens gleichwertig. Die OCT-A weist eine bessere Interrater-Reliabilität auf. In 40 Fällen wurden in der OCT-A die erfassten Parameter durch die unterschiedlich erfahrenen Reader gleich bestimmt. Dies gelang bei der FLA lediglich in 30 Fällen. Das Vorliegen eines Makulaödems kompliziert die Auswertung der Bilder beider Diagnostikverfahren. Für diesen Umstand sind in der OCT-A vorwiegend Segmentationsartefakte und in der FLA Hyperfluoreszenzen durch Fluorescein-Extravasationen verantwortlich.

In der Zusammenschau betrachtet, weisen die Daten daraufhin, dass die OCT-A das Potential hat, bezüglich der Bestimmung der FAZ und NPA die FLA bei retinalen Venenverschlüsse zu ersetzen. Neben dem Einsatz im klinischen Alltag bietet die nicht-invasive OCT-Angiographie auch neue Möglichkeiten, retinale Pathologien genauer und tiefenselektiv zu analysieren und ermöglicht eine präzisere Diagnostik und Optimierung der Therapie und Verlaufskontrolle.

6 Literaturverzeichnis

1. Adhi, M, Filho, MAB, Louzada, RN, Kuehlewein, L, de Carlo, TE, Baumal, CR, Witkin, AJ, Sadda, SR, Sarraf, D, Reichel, E, Duker, JS & Waheed, NK: 'Retinal Capillary Network and Foveal Avascular Zone in Eyes with Vein Occlusion and Fellow Eyes Analyzed With Optical Coherence Tomography Angiography'. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 57: 486-494 (2016)

2. American Society of Ophthalmology, *American Academy of Ophthalmology - Venous System*: https://www.aao.org/bcscsnippetdetail.aspx?id=db5ca9b3-63e5-4aec-8cda-289e0cfc1ad2 (18.4.2018)

3. Ang, M, Cai, Y & Tan, ACS: 'Swept Source Optical Coherence Tomography Angiography for Contact Lens-Related Corneal Vascularization'. *Journal of Ophthalmology* 2016: 1-3 (2016)

4. Arunakirinathan, M, Ting, M & Crawley, L: 'Recognizing and managing retinal vein occlusion'. *British Journal of Hospital Medicine* 75: C8-12 (2014)

5. Balaratnasingam, C, Inoue, M, Ahn, S, McCann, J, Dhrami-Gavazi, E, Yannuzzi, LA & Freund, KB: 'Visual Acuity Is Correlated with the Area of the Foveal Avascular Zone in Diabetic Retinopathy and Retinal Vein Occlusion'. *Ophthalmology* 123: 2352-2367 (2016)

6. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, *Bekanntmachung von Empfehlungen zur Gestaltung von Packungsbeilagen nach §11 des Arzneimittelgesetzes (AMG) für Humanarzneimittel (gemäß §77 Absatz 1 AMG) und den Anforderungen von §22 Absatz 7 Satz 2 AMG*: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Bekanntmachungen/DE/Arzneimittel/natVerf/bm-zul-20150414-packungsbeilagen_2015-pdf.pdf;jsessionid=DBD95B7CE5FC555C0E87EB1F7A7305D8.2_cid354?__blob=publicationFile&v=4 (26.02.2018)

7. Bland, JM & Altman, G: 'Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement'. *The Lancet* 1: 307-310 (1986)

8. Brown, DM, Wykoff, CC, Wong, TP, Mariani, AF, Croft, DE & Schuetzle, KL: 'Ranibizumab in preproliferative (ischemic) central retinal vein occlusion: the rubeosis anti-VEGF (RAVE) trial'. *Retina* 34: 1728-1735 (2014)

9. Campbell, JP, Zhang, M, Hwang, TS, Bailey, ST, Wilson, DJ, Jia, Y & Huang, D: 'Detailed Vascular Anatomy of the Human Retina by Projection-Resolved Optical Coherence Tomography Angiography'. *Scientific Reports* 7: 1-11 (2017)

10. Campochiaro, PA: 'Ocular Neovascularization'. *Journal of Molecular Medicine* 91: 311-321 (2013)

11. Campochiaro, PA: 'Molecular Pathogenesis of Retinal and Choroidal Vascular Diseases'. *Progress in Retinal and Eye Research* 49: 67-81 (2015)

12. Cardoso, JN, Keane, PA, Sim, DA, Bradley, P, Agrawal, R, Addison, PK, Egan, C & Tufail, A: 'Systematic Evaluation of Optical Coherence Tomography Angiography in Retinal Vein Occlusion'. *American Journal of Ophthalmology* 163: 93-107 (2016)

13. Casselholmde, SM, Kvanta, A, Amrén, U & Epstein, D: 'Optical Coherence Tomography Angiography in Central Retinal Vein Occlusion: Correlation Between the Foveal Avascular Zone and Visual Acuity'. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 57: 242-246 (2016)

14. Choi, W, Waheed, NK, Moult, M, Adhi, M, Lee, B, de Carlo, T, Jayarman, V, Baumal, CR, Duker, JS & Fujimoto, JG: 'Ultrahigh Speed OCT Angiography of Retinal and Choriocapillaris Alterations in Diabetic Patients with and without Retinopathy Using Swept Source Optical Coherence Tomography'. *Retina* 37: 11-21 (2017)

15. Choma, MA, Sarunic, MV, Yang, C & Izatt, JA: 'Sensitivity advantage of swept source and Fourier domain optical coherence tomography'. *Optics Express* 11: 2183-2189 (2003)

16. Chung, CY, Tang, HY, Li, SH & Li, KKW: 'Differential microvascular assessment of retinal vein occlusion with coherence tomography angiography and fluorescein angiography: a blinded comparative study'. *International ophthalmology* 38: 1119-1128 (2018)

17. Coscas, F, Glacet-Bernard, A, Miere, A, Caillaux, V, Uzzan, J, Lupidi, M, Coscas, G & Souied, EH: 'Optical Coherence Tomography Angiography in Retinal Vein Occlusion: Evaluation of Superficial and Deep Capillary Plexa'. *American Journal of Ophthalmology* 161: 160-171 (2016)

18. De Carlo, TE, Salz, DA, Waheed, NK, Baumal, CR, Duker, JS & Witkin, AJ: 'Visualization of the Retinal Vasculature Using Wide-Field Montage Optical Coherence Tomography Angiography'. *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina* 46: 611-616 (2015)

19. Dithmar, S & Holz, FG: Physikalische und chemische Grundlagen der Fluoreszenzangiographie, Technische Grundlagen der Fluoreszenzangiographie, Normale Fluoreszenzangiographie und allgemeine pathologische Fluoreszenzphänomene. In: Dithmar, S & Holz, FG (Hrsg) *Floureszenzangiographie in der Augenheilkunde*, 1. Aufl, Springer Medizin Berlin Heidelberg New York, S. 2-29 (2008 a)

20. Dithmar, S & Holz, FG: Retinale Gefäßerkrankungen. In: Dithmar, S & Holz, FG (Hrsg) *Floureszenzangiographie in der Augenheilkunde*, 1. Aufl, Springer Medizin Berlin Heidelberg New York, S. 142-147 (2008 b)

21. Dorey, FJ: 'In Brief: Statistics in Brief: Confidence Intervals: What is the Real Result in the Target Population?'. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 468: 3137-3138 (2010)

22. Drenckhahn, D: Herz-Kreislauf-System – Systematik des Arteriensystems. In: Drenckhahn, D (Hrsg) *Anatomie - Makroskopische Anatomie, Histologie, Embryologie, Zellbiologie,* Bd 2, 16. Aufl, Elsevier GmbH Urban & Fischer München, S. 105-106 (2004 a)

23. Drenckhahn, D: Nervensystem – Blutgefäße des Zentralnervensystem. In: Drenckhahn, D (Hrsg) *Anatomie - Makroskopische Anatomie, Histologie, Embryologie, Zellbiologie,* Bd 2, 16. Aufl, Elsevier GmbH Urban & Fischer München, 643-685 (2004 b)

24. Feltgen, N & Pielen, A: 'CME Zertifizierte Fortbildung - Retinaler Venenverschluss Epidemiologie, Einteilung und klinische Befunde'. *Ophthalmologe* 7: 607-617 (2015)

25. Feltgen, N & Pielen, A: 'CME Zertifizierte Fortbildung - Therapie des retinalen Venenverschlusses'. *Ophthalmologe* 8: 695-703 (2015)

26. Fraenkl, SA, Mozaffarieh, M & Flammer, J: 'Retinal vein occlusions: The potential impact of a dysregulation of the retinal veins'. *EPMA Journal* 1: 253-261 (2010)

27. Fujimoto, JG, Pitris, C, Boppart, A & Brezinski, ME: 'Optical Coherence Tomography: An Emerging Technology for Biomedical Imaging and Optical Biopsy'. *Neoplasia* 2: 9-25 (2000)

28. Gaus, W & Muche, R: Statistische und epidemiologische Kenngrößen. In: Gaus, W & Muche, R (Hrsg) *Medizinische Statistik - Angewandte Biometrie für Ärzte und Gesundheitsberufe*, 1. Aufl, Schattauer GmbH Stuttgart, S. 126-133 (2013 a)

29. Gaus, W & Muche, R: Konfidenzintervalle. In: Gaus, W & Muche, R (Hrsg) *Medizinische Statistik - Angewandte Biometrie für Ärzte und Gesundheitsberufe*, 1. Aufl, Schattauer GmbH Stuttgart, S. 247-269 (2013 b)

30. Ghassemi, F, Mirshahi, R, Bazvand, F, Fadakar, K, Faghihi, H & Sabour, S: 'The quantitative measurements of foveal avascular zone using optical coherence tomography angiography in normal volunteers'. *Journal of Current Ophthalmology* 29: 293-299 (2017)

31. Hoerauf, H, Feltgen, N, Bartz-Schmidt, U, Bertram, B, Bornfeld, N, Hansen, LL, Heimann, H, Helbig, H, Kampik, A, Kirchhof, B, Lemmen, KD, Pauleikhoff, D & Roider, J, *Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands zur Therapie des Makulaödems beim retinalen Venenverschluss:* http://cms.augeninfo.de/fileadmin/PDF/1004venenverschluss.pdf (16.04.2018)

32. Huang, D, Swanson, EA, Lin, P, Schuman, JS, Stinson, WG, Chang, W, Hee, MR, Flotte, T, Gregory, K, Puliafito, CA & Fujimoto, JG: 'Reports: Optical Coherence Tomography'. *Science* 254: 1178-1181 (1991)

33. Jonas, JB, Stroux, A, Martus, P & Budde, W: 'Keratometry, Optic Disc Dimensions, and Degree and Progression of Glaucomatous Optic Nerve Damage'. *Journal of Glaucoma* 15: 206-212 (2006)

34. Kadomoto, S, Muraoka, Y, Ooto, S, Miwa, Y, Iida, Y, Suzuma, K, Murakami, T, Ghashut, R, Tsujikawa, A & Yoshimura, N: 'Evaluation Of Macular Ischemia In Eyes With Branch Retinal Vein Occlusion: An Optical Coherence Tomography Angiography Study'. *Retina* 38: 272-282 (2018)

35. Kakihara, S, Hirano, T, Iesato, Y, Imai, A, Toriyama, Y & Murata, T: 'Extended field imaging using swept-source optical coherence tomography angiography in retinal vein occlusion'. *American Journal of Ophthalmology* 62: 274-279 (2018)

36. Kampik, A & Grehn, F: Akute Visusminderung. In: Kampik, A & Grehn, F (Hrsg) *Augenärztliche Differenzialdiagnose*, 2. Aufl, Georg Thieme Stuttgart New-York, S. 4-5 (2008)

37. Klein, R, Moss, SE, Meuer, SM & Klein, BEK: 'The 15-Year Cumulative Incidence of Retinal Vein Occlusion: The Beaver Dam Eye Study'. *Archives of Ophthalmology* 126: 513-518 (2008)

38. Koyama, Y, Hayashi, M, Nagae, R, Tokuyama, S & Konishi, T: 'Endothelin-1 increases the expression of the VEGF-R1/Flt-1 receptors in rat cultured astrocytes through ETB receptors'. *Journal of Neurochemistry* 130: 759-769 (2014)

39. Kraus, MF, Potsaid , B, Mayer, MA, Bock, R, Baumann, B, Liu, JJ, Hornegger, J & Fujimoto, JG: 'Motion correction in optical coherence tomography volumes on a per A-scan basis using orthogonal scan patterns'. *Biomedical Optics Express* 3: 1182-1199 (2012)

40. Lang GE, Lang, GK: Gefäßhaut (Tunica vasculosa bulbi). In: Lang, GK, Esser, J, Gareis, O, Lang, GE, Lang, SJ, Spraul, CW & Wagner, P (Hrsg) *Augenheilkunde*, 5. Aufl, Georg Thieme Stuttgart New-York, S. 152-154 (2014 a)

41. Lang, GE, Lang, GK: Netzhaut (Retina). In: Lang, GK, Esser, J, Gareis, O, Lang, GE, Lang, SJ, Spraul, CW & Wagner, P (Hrsg) *Augenheilkunde*, 5. Aufl, Georg Thieme Stuttgart New-York, S. 224-243 (2014 b)

42. Lang, GE: Netzhaut (Retina). In: Lang, GK & Lang, GE (Hrsg) *Augenheilkunde essentials*, 1. Aufl, Georg Thieme Stuttgart New-York, S. 236, 238-240, 246-250 (2015)

43. Lang, GE, Enders, C, Werner, JU: 'Neue Möglichkeiten in der retinalen Diagnostik mittels OCT-Angiographie'. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 233: 613-621 (2016)

44. Lang, GE, Enders, C, Loidl, M, Lang, GK & Werner, JU: 'Präzise Befundung mit der OCT-Angiografie - Artefakte erkennen und ausschließen'. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 234: 1109-1118 (2017)

45. Lang, GE & Lang, SJ: 'Venöse Gefäßverschlüsse der Retina'. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 235: 1297-1315 (2018)

46. Lang, GE, Liakopoulos, S, Pauleikhoff, D, Rahak, M & Maier, M, *Zeiss: OCT und OCT-Angiografie: Eine Reise in die Tiefe der Netzhaut*: https://www.zeiss.de/content/dam/Meditec/ref_master/campaigns/oct-angiography/documents/1_4_oct_booklet.pdf (23.12.2018)

47. Lang, GK: Glaukom. In: Lang, GK, Esser, J, Gareis, O, Lang, GE, Lang, SJ, Spraul, CW & Wagner, P (Hrsg) *Augenheilkunde*, 5. Aufl, Georg Thieme Stuttgart New-York, S. 202-208 (2014)

48. Langenbucher, A: Optik und Refraktion. In: Lang, GK & Lang, GE (Hrsg) *Augenheilkunde essentials*, 1. Aufl, Georg Thieme Stuttgart New-York, S. 18, 28-29 (2015)

49. Lauermann, JL, Woetzel, AK, Treder, M, Alnawaiseh, M, Clemens, CR, Eter, N & Alten, F: 'Prevalences of segmentation errors and motion artifacts in OCT-angiography differ among retinal diseases'. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology* 256: 1807-1816 (2018)

50. Lira, RPC, Oliveira, CLDA, Marques, MVRB, Silva, AR & Pessoa, CDC: 'Adverse reactions of fluorescein angiography: a prospective study'. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia* 70: 615-618 (2007)

51. Löffler, KU: 'Neovaskularisationsglaukom - Ätiologie, Pathogenese und Therapie'. *Der Ophthalmologe* 12: 1057-1064 (2006)

52. Lüllmann-Rauch, R & Asan, E: Auge. In: Lüllmann-Rauch, R & Asan, E (Hrsg) *Taschenlehrbuch Histologie*. 5. Aufl, Georg Thieme Stuttgart New-York, S. 657 (2015)

53. Magrath, G, Say, EA, Sioufi, K, Ferenczy, S, Samara, W & Shields, C: 'VARIABILITY IN FOVEAL AVASCULAR ZONE AND CAPILLARY DENSITY USING OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY MACHINES IN HEALTHY EYES'. *Retina* 37: 2102-2111 (2017)

54. McIntosh, RL, Rogers, SL, Lim, L, Cheung, N, Wang, J, Mitchell, P, Kowalski, JW, Nguyen, HP & Wong, TY: 'Natural history of central retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review'. *Ophthalmology* 116: 1113-1123 (2010)

55. Mirshahi, A, Feltgen, N, Hansen, LL & Hattenbach, L-O: 'Gefäßverschlüsse der Netzhaut - Eine interdisziplinäre Herausforderung'. *Deutsches Ärzteblatt* 105: 474-479 (2008)

56. Munk, MR, Giannakaki-Zimmermann, H, Berger, L, Hut, W, Ebneter, A, Wolf, S & Zinkernagel, MS: 'OCT-angiography: A qualitative and quantitative comparison of 4 OCT-A devices'. *PLoS ONE* 12: 1-14 (2017)

57. Nasemann, J: Netzhaut (Retina). In: Sachsenweger, M (Hrsg) *Duale Reihe Augenheilkunde*, 2. Aufl, Georg Thieme Stuttgart New-York, S. 254 (2002)

58. Novartis Pharma GmbH, N, *Fachinformation Fluorescein Alcon 10% Injektionslösung. Zulassungsnummer: 6375757.00.00*: https://www.fachinfo.de/pdf/004199 (26.02.2018)

59. Novotny, HR & Alvis, DL: 'A Method of Photographing Fluorescence in Circulating Blood in the Human Retina'. *Circulation* 24: 82-86 (1961)

60. Pielen, A, Feltgen, N, Isserstedt, C, Callizo, J, Junker, B & Schmucker, C: 'Efficacy and Safety of Intravitreal Therapy in Macular Edema Due to Branch and Central Retinal Vein Occlusion: a Systematic Review'. *PLoS One* 8: 1-21 (2013)

61. Pierru, A, Girmens, J-F, Héron, E & Paques, M: 'Occlusions veineuses rétiniennes'. *Journal Francais D'Ophthalmologie* 40: 696-705 (2017)

62. Potsaid, B, Gorczynska, I, Srinivasan, VJ, Chen, Y, Jiang, J, Cable, A & Fujimoto, G: 'Ultrahigh speed Spectral / Fourier domain OCT ophthalmic imaging at 70,000 to 312,500 axial scans per second'. *Optics Express* 16: 15149-15169 (2008)

63. Pulido, JS, Flaxel, CJ, Adelman, RA, Hyman, L, Folk, JC & Olsen, TW: 'Retinal Vein Occlusions Preferred Practice Pattern® Guidelines'. *Ophthalmology* 123: 182-208 (2016)

64. Reim, M, Kirchhof, B & Wolf, S: Phänomenologie bei Erkrankungen der Retina und Choroidea. In: Reim, M, Kirchhof, B & Wolf, S (Hrsg) *Diagnosen am Augenhintergrund - Vom Befund zur Diagnose*, 1. Aufl, Georg Thieme Stuttgart New-York, S. 27-28 (2004)

65. Rogers, S, McIntosh, RL, Cheung, N, Lim, L, Wang, JJ, Mitchell, P, Kowalski, JW, Nguyen, H & Wong, TY: 'The Prevalence of Retinal Vein Occlusion: Pooled Data from Population Studies from the United States, Europe, Asia and Australia'. *Ophthalmology* 117: 313-319 (2010)

66. Seitz, R: *Die Netzhautgefäße*, 1. Aufl, Ferdinand Enke, Stuttgart, S. 175 (1962)

67. Sellam, A, Glacet-Bernard, A, Coscas, F, Coscas, G & Souied, EH: 'QUALITATIVE AND QUANTITATIVE FOLLOW-UP USING OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY OF RETINAL VEIN OCCLUSION TREATED WITH ANTI-VEGF: Optical Coherence Tomography Angiography Follow-up of Retinal Vein Occlusion'. *Retina* 37: 1176-1184 (2017)

68. Shahlaee, A, Pefkianaki, M, Hsu, J & Ho, AC: 'Measurement of Foveal Avascular Zone Dimensions and its Reliability in Healthy Eyes Using Optical Coherence Tomography Angiography'. *American Journal of Ophthalmology* 161: 50-55 (2016)

69. Spaide, RF, Klancnik, JM & Cooney, J: 'Retinal Vascular Layers Imaged by Fluorescein Angiography and Optical Coherence Tomography Angiography'. *Jama Ophthalmology* 133: 45-50 (2015)

70. Szentmáry, N, Seitz, B: Lederhaut (Sklera). In: Lang, GK & Lang, GE (Hrsg) *Augenheilkunde essentials*, 1. Aufl, Georg Thieme Stuttgart New-York, S. 186 (2015)

71. Trepel, M: Sinnesorgane. In: Trepel, M (Hrsg) *Neuroanatomie - Struktur und Funktion*, 5. Aufl, Elvesier GmbH Urban & Fischer München, S. 315-324 (2012)

72. Tsai, G, Banaee, T, Conti, FF & Singh, RP: 'Optical Coherence Tomography Angiography in Eyes with Retinal Vein Occlusion'. *Journal of Ophthalmic and Vision Research* 13: 315-332 (2018)

73. Tsui, I, Kaines, A, Havunjian, MA, Hubschman, S, Heilweil, G, Prasad, PS, Oliver, SCN, Yu, F, Bitrian, E, Hubschman, J-P, Friberg, T & Schwartz, SD: 'Ischemic index and neovascularization in central retinal vein occlusion'. *Retina* 31: 105-110 (2011)

74. Vinores, S, Youssri, A, Luna, J, Chen, Y, Bhargave, S, Vinores, M, Schoenfeld, C, Peng, B, Chan, C, LaRochelle, W, Green, W & Campochiaro, P: 'Upregulation of vascular endothelial growth factor in ischemic and non-ischemic human and experimental retinal disease'. *Histology and Histopathology* 12: 99-109 (1997)

75. Wakabayashi, T, Salto, T, Hara-Ueno, C, Fukushima, Y, Sayanagi, K, Shiraki, N, Sawa , M, Ikuno, Y, Sakaguchi, H & Nishida, K: 'Retinal Microvasculature and Visual Acuity in Eyes With Branch Retinal Vein Occlusion: Imaging Analysis by Optical Coherence Tomography Angiography'. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 58: 2087-2094 (2017)

76. Zeiss, 'FF450plus Funduskamera Gebrauchsanweisung [000000-1087-183_GA_DE_200209]' (2002)

77. Zeiss, *ZEISS präsentiert Innovationen, die Augenärzte bei ihrer Arbeit unterstützen*: https://www.zeiss.de/content/dam/Meditec/downloads/pdf/press-releases/czm_aao_2015_press_release_overall_de_final_de.pdf (26.04.2018)

78. Zeiss, *CIRRUS HD-OCT 5000 and 500 – Technische Daten*: https://applications.zeiss.com/C1257A290053AE30/0/AFC2EEE572C60BD3C12581A0005C874E/$FILE/CIRRUS_Tech_Sheet_DE_31_022_0025I.pdf (25.11.2018)

79. Zeiss, *Eine strukturorientierte Einführung in die Befundung von OCT-Angiografieaufnahmen*: https://www.zeiss.de/content/dam/Meditec/ref_master/campaigns/oct-angiography/documents/1_6_oct_basiswissen_angiografie.pdf (26.02.2018)

80. Zhou, JQ, Xu, L, Wang, S, Wang, YX, You, QS, Tu, Y, Yang, H & Jonas, JB: 'The 10-Year Incidence and Risk Factors of Retinal Vein Occlusion - The Beijing Eye Study'. *Ophthalmology - American Academy of Ophthalmology* 120: 803-808 (2013)

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematischer Aufbau des Bulbus oculi 1
Abbildung 2: Fluoreszenzangiographie eines linken Auges mit Beschriftung der großen retinalen Gefäße [A. = Arteria (dt. Arterie), V. = Vena (dt. Vene)] 4
Abbildung 3: schematische Retinadarstellung mit Gefäßplexus und Segmentierungsschichten 5
Abbildung 4: Venenastverschluss 7
Abbildung 5: Zentralvenenverschluss 7
Abbildung 6: Neovaskularisationsglaukom – Rubeosis iridis und Ectropium uveae 8
Abbildung 7: Neovaskularisationen (rot umrandet) der Retina in Fluoreszenzangiographie (links) und optische Kohärenz-Tomographie-Angiographie (rechts) 8
Abbildung 8: Fall 41 - Retinaler Zentralvenenverschluss perfundierter Typ 11
Abbildung 9: Fall 10 - Retinaler Venenastverschluss, nicht-perfundierter Typ 11
Abbildung 10: Fundusfotografie mit Cotton-wool Herden 13
Abbildung 11: Schematischer Aufbau einer Funduskamera mit Fluoreszenzangiographie-Funktion 18
Abbildung 12: Typisches Fluoreszenzangiographiebild 19
Abbildung 13: Schematischer Aufbau eines Michelson-Interferometers, Zahlen in eckigen Klammern: Weg des Laserstrahls über die Zeit, * markiert den alternativen zweiten Weg des Lichts 24
Abbildung 14: Schematischer Aufbau der Apparatur bei der optischen Kohärenz-Tomographie 25
Abbildung 15: Schematische Darstellung der Erstellung von C-Scans 26
Abbildung 16: Beispiele für A-, B-, C-Scans der optischen Kohärenz-Tomographie 26
Abbildung 17: Automatische Segmentierung des vitreoretinalen Interface, der superfiziellen Retina, der tiefen Retina und der avaskulären Retina in der ersten Bildreihe mit dazugehörigem Struktur-OCT und eingezeichneten Segmentierungslinien in lila in der zweiten Bildreihe [OCT = optische Kohärenz-Tomographie] 28
Abbildung 18: Automatische Segmentierung der Choriocapillaris und der Choroidea in der ersten Bildreihe mit dazugehörigem Struktur-OCT und eingezeichneten Segmentierungslinien in lila in der zweiten Bildreihe [OCT = optische Kohärenz-Tomographie] 28

Abbildung 19: Farbkodierte En-Face-optische-Kohärenz-Tomographie-Angiographie 29
Abbildung 20: OCT-Angiographie überlagert mit der Makuladicke (links), OCT-A auf eine Fundusaufnahme projiziert (rechts); [OCT-A = optische Kohärenz-Tomographie-Angiographie] 29
Abbildung 21: Struktur-OCT mit Segmentierungslinien für den superfiziellen Layer in lila [OCT = optische Kohärenz-Tomographie] 30
Abbildung 22: Struktur-OCT mit Segmentierungslinien für den tiefen Layer in lila [OCT = optische Kohärenz-Tomographie] 30
Abbildung 23: superfizieller Layer der OCT-A mit Abschattung in der Bildmitte [OCT-A = optische Kohärenz-Tomographie-Angiographie] 31
Abbildung 24: Korrespondierende Standard-OCT mit ausgeprägtem Makulaödem und automatischen Segmentierungslinien in blau; [OCT = optische Kohärenz-Tomographie] . 31
Abbildung 25: Fall 12 - erster Schritt der Bearbeitung in dem superfiziellen Layer der optischen Kohärenz-Tomographie-Angiographie 34
Abbildung 26: Fall 12 - Bearbeitung Fluoreszenzangiographie 35
Abbildung 27: Einfügen und Ausrichten der optischen Kohärenz-Tomographie-Angiographie in die Fluoreszenzangiographie 36
Abbildung 28: Fall 12 – Optische Kohärenz-Tomographie-Angiographie superfizieller Layer 3x3 mm 37
Abbildung 29: Fall 12 - Ausgeschnittene Aufnahme der Fluoreszenzangiographie 37
Abbildung 30: Bland-Altman Plot - Übereinstimmung Größe FAZ in OCT-A SCL und FLA .. 49
Abbildung 31: Bland-Altman Plot - Übereinstimmung Größe FAZ in OCT-A DCL und FLA.. 50
Abbildung 32: Bland-Altman Plot für die Übereinstimmung zwischen OCT-A SCL und FLA bei Patienten ohne Makulaödem 51
Abbildung 33: Bland-Altman Plot für die Übereinstimmung zwischen OCT-A SCL und FLA bei Patienten mit Makulaödem 52
Abbildung 34: Bland-Altman Plot für die Übereinstimmung zwischen OCT-A DCL und FLA bei Patienten ohne Makulaödem 53
Abbildung 35: Bland-Altman Plot für die Übereinstimmung zwischen OCT-A DCL und FLA bei Patienten mit Makulaödem 54
Abbildung 36: Bland-Altman Plot - Übereinstimmung Größe NPA in OCT-A SCL und FLA . 56
Abbildung 37: Bland-Altman Plot - Übereinstimmung Größe NPA in OCT-A DCL und FLA. 57

Abbildung 38: Zusammenhang Perfusionstyp und Größe der foveal avaskulären Zone (FAZ) im superfiziellen Layer der optischen Kohärenz-Tomographie-Angiographie (OCTA) 58
Abbildung 39: Zusammenhang Perfusionstyp und Größe der foveal avaskulären Zone (FAZ) im tiefen Layer der optischen Kohärenz-Tomographie-Angiographie (OCTA) 58
Abbildung 40: Zusammenhang Perfusionstyp und Größe der foveal avaskulären Zone (FAZ) in der Fluoreszenzangiographie (FLA) 59
Abbildung 41: Fall 13 - Fluoreszenzangiographie mit 18 nicht-perfundierten Arealen 60
Abbildung 42: Fall 13 – tiefer Layer der optischen Kohärenz-Tomographie-Angiographie ohne nicht-perfundiertes Areal 60
Abbildung 43: Fall 13 – superfizieller Layer der optischen Kohärenz-Tomographie-Angiographie ohne nicht-perfundiertes Areal 61
Abbildung 44: Fall 13 - Fundusfoto mit multiplen retinalen Hämorrhagien 61
Abbildung 45: Fall 32 – superfizieller Layer der optischen Kohärenz-Tomographie-Angiographie mit einem parafovealen nicht-perfundierten Areal 61
Abbildung 46: Fall 32 – tiefer Layer der optischen Kohärenz-Tomographie-Angiographie mit einem in die foveal avaskuläre Zone integrierten nicht-perfundierten Areal und einem zusätzlichen nicht-perfundierten Areal 61
Abbildung 47: Fall 16 - Fluoreszenzangiographie mit Markierung der foveal avaskulären Zone und 3 nicht-perfundierten Arealen 62
Abbildung 48: Fall 16 – superfizieller Layer der optischen Kohärenz-Tomographie-Angiographie mit Markierung von 2 nicht-perfundierten Arealen 62
Abbildung 49: Fall 8 - Fluoreszenzangiographie mit drei nicht-perfundierten Arealen 62
Abbildung 50: Fall 8 - superfizieller Layer der optischen Kohärenz-Tomographie-Angiographie ohne nicht-perfundiertes Areal 62
Abbildung 51: Fall 8 - tiefer Layer der optischen Kohärenz-Tomographie-Angiographie mit einem nicht-perfundierten Areal 63
Abbildung 52: Fall 20 - superfizieller Layer der optischen Kohärenz-Tomographie-Angiographie mit zwei nicht-perfundierten Arealen 63
Abbildung 53: Fall 20 - tiefer Layer der optischen Kohärenz-Tomographie-Angiographie mit einem zusammenhängenden nicht-perfundierten Areal 63
Abbildung 54: Fall 1 - superfizieller Layer der optischen Kohärenz-Tomographie-Angiographie mit einem nicht-perfundierten Areal 64

Abbildung 55: Fall 1 - Fluoreszenzangiographie mit einem nicht-perfundierten Areal..... 64
Abbildung 56: Fall 10 - tiefer Layer der optischen Kohärenz-Tomographie-Angiographie mit einem nicht-perfundierten Areal..... 64
Abbildung 57: Fall 10 - Fluoreszenzangiographie mit einem nicht-perfundierten Areal.... 64
Abbildung 58: Fall 2 - superfizieller Layer der optischen Kohärenz-Tomographie-Angiographie mit nicht-perfundiertem Areal..... 65
Abbildung 59: Fall 2 - Fluoreszenzangiographie mit kleinerem nicht-perfundierten Areal als in dem superfiziellen Layer der optischen Kohärenz-Tomographie-Angiographie und Fluoresceinextravasationen im unteren linken Bildrand 65
Abbildung 60: Fall 19 - Fluoreszenzangiographie mit zwei nicht-perfundierten Arealen... 65
Abbildung 61: Fall 19 - superfizieller Layer der optischen Kohärenz-Tomographie-Angiographie mit einem zusammenhängenden nicht-perfundierten Areal..... 65
Abbildung 62: Fall 6 - superfizieller Layer der optischen Kohärenz-Tomographie-Angiographie..... 66
Abbildung 63: Fall 6 - tiefer Layer der optischen Kohärenz-Tomographie-Angiographie .. 66
Abbildung 64: Fall 6 – Fluoreszenzangiographie 66
Abbildung 65: Fall 14 - superfizieller Layer der optischen-Kohärenz-Tomographie-Angiographie..... 66
Abbildung 66: Fall 14 - tiefer Layer der optischen-Kohärenz-Tomographie-Angiographie 66
Abbildung 67: Fall 14 – Fluoreszenzangiographie 66
Abbildung 68: Fall 6 - Standard-OCT (Optische-Kohärenz-Tomographie) 66
Abbildung 69: Fall 14 - Standard-OCT (Optische-Kohärenz-Tomographie) 66

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Risikofaktoren und Komorbiditäten für den retinalen Venenverschluss (RVV) mit Risikoerhöhung für die Entwicklung eines RVV gegenüber der Allgemeinbevölkerung..... 10

Tabelle 2: Relatives Risiko bei Vorliegen eines retinalen Venenverschlusses (RVV) innerhalb von 10 Jahren eine mit RVV assoziierte Erkrankung zu erleiden 10

Tabelle 3: Häufigkeit der Nebenwirkungen bei Fluoresceingabe 21

Tabelle 4: Häufigkeitsdefinitionen von Nebenwirkungen nach den Kategorien des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte 22

Tabelle 5: Signalstärke der optischen Kohärenz-Tomographie-Angiographien..... 42

Tabelle 6: Minimum, Maximum, arithmetisches Mittel, Standardabweichung (Std. Dev.), Perzentilen (Pctl.) der Signalstärke..... 42

Tabelle 7: Statistische Berechnungen bestkorrigierter Visus (best corrected visual acuity = BCVA) – Perzentilen (Pctl.), Minimum, Maximum, arithmetisches Mittel..... 43

Tabelle 8: Häufigkeitsverteilung des Perfusionstyps..... 44

Tabelle 9: Beurteilbarkeit der optischen Kohärenz-Tomographie-Angiographie (OCT-A) und Fluoreszenzangiographie (FLA) Bilder aus Sicht eines erfahrenen Readers in der Bestimmung der foveal avaskulären Zone (FAZ) und der nicht-perfundierten Areal (NPA) 44

Tabelle 10: Berechnungen zur foveal avaskulären Zone in dem superfiziellen Layer der optischen Kohärenz-Tomographie-Angiographie in mm^2 – Perzentilen (Pctl.), Minimum, Maximum, arithmetisches Mittel, Standardabweichung (Std. Dev.) 45

Tabelle 11: Berechnungen zur foveal avaskulären Zone in dem tiefen Layer der optischen Kohärenz-Tomographie-Angiographie in mm^2 – Perzentilen (Pctl.), Minimum, Maximum, arithmetisches Mittel, Standardabweichung (Std. Dev.) 45

Tabelle 12: Berechnungen zur foveal avaskulären Zone in der Fluoreszenzangiographie in mm^2 – Perzentilen (Pctl.), Minimum, Maximum, arithmetisches Mittel, Standardabweichung (Std. Dev.) 45

Tabelle 13: Arithmetische Mittel der Fläche der foveal avaskulären Zone (FAZ) für die Patientengruppen mit und ohne Makulaödem getrennt [FLA = Fluoreszenzangiographie; OCT-A = optische Kohärenz-Tomographie-Angiographie; SCL = superfizieller Layer, DCL = tiefer Layer] 46

Tabelle 14: Anzahl der nicht-perfundierten Areale (NPA) in dem superfiziellen Layer der optischen Kohärenz-Tomographie-Angiographie 46
Tabelle 15: Berechnungen zur Fläche der nicht-perfundierten Areale des superfiziellen Layers der optischen Kohärenz-Tomographie-Angiographie in mm^2 - Minimum, Maximum, arithmetisches Mittel, Standardabweichung (Std. Dev.) 46
Tabelle 16: Anzahl der nicht-perfundierten Areale (NPA) in dem tiefen Layer der optischen Kohärenz-Tomographie-Angiographie 47
Tabelle 17: Berechnungen zur Fläche der nicht-perfundierten Areale des tiefen Layers der optischen Kohärenz-Tomographie-Angiographie in mm^2 - Minimum, Maximum, arithmetisches Mittel, Standardabweichung (Std. Dev.) 47
Tabelle 18: Anzahl der nicht-perfundierten Areale (NPA) in der Fluoreszenzangiographie 48
Tabelle 19: Berechnungen zur Fläche der nicht-perfundierten Areale in der Fluoreszenzangiographie in mm^2 - Minimum, Maximum, arithmetisches Mittel, Standardabweichung (Std. Dev.) 48
Tabelle 20: Fläche der nicht-perfundierten Areale (NPA) in mm^2 für die Patientengruppen mit und ohne Makulaödem [FLA = Fluoreszenzangiographie; OCT-A = optische Kohärenz-Tomographie-Angiographie; SCL = superfizieller Layer, DCL = tiefer Layer] 48
Tabelle 21: Vergleich Anzahl nicht-perfundierter Areale (NPA) im superfiziellen Layer der optischen Kohärenz-Tomographie-Angiographie (OCT-A) und der Fluoreszenzangiographie (FLA) 55
Tabelle 22: Vergleich Anzahl nicht-perfundierter Areale (NPA) im tiefen Layer der optischen Kohärenz-Tomographie-Angiographie (OCT-A) und der Fluoreszenzangiographie (FLA) .. 55

Danksagung

Die Danksagung wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.