



Fakultät für Medizin der Technischen Universität München

Fluoreszein-, Indocyanin-Grün- und Optische Kohärenztomographie-  
Angiographie bei Patienten mit nativer exsudativer altersabhängiger  
Makuladegeneration – Korrelation der Befunde

Laurenz Johannes Bernhard Pauleikhoff

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen  
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines  
Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfende der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Mathias M. Maier
2. Prof. Dr. Dr. Chris P. Lohmann

Die Dissertation wurde am 18.01.2018 bei der Technischen Universität  
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 01.05.2018  
angenommen.

Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde der Technischen Universität  
München Klinikum rechts der Isar

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. (Lond.) Chr.-P. Lohmann)

**Fluoreszein-, Indocyanin-Grün- und Optische Kohärenztomographie-  
Angiographie bei Patienten mit nativer exsudativer altersabhängiger  
Makuladegeneration – Korrelation der Befunde**

Laurenz Johannes Bernhard Pauleikhoff

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der  
Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen  
Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

# INHALTSVERZEICHNIS

1.	Abstrakt	5
2.	Einleitung	9
	<i>2.1. Unterteilung der Altersabhängigen Makuladegeneration</i>	<i>10</i>
	2.1.1. Frühe AMD	10
	2.1.2. Späte AMD	10
	<i>2.2. Therapie der exsudativen Altersabhängigen Makuladegeneration</i>	<i>15</i>
	<i>2.3. Standarddiagnostik bei Altersabhängiger Makuladegeneration</i>	<i>15</i>
	2.3.1. Fundusphoto	15
	2.3.2. Optische Kohärenztomographie (OCT)	16
	2.3.3. Autofluoreszenz	16
	2.3.4. Fluoreszein-Angiographie	17
	2.3.5. Indocyanin-Grün-Angiographie	18
	<i>2.4. Optische Kohärenztomographie-Angiographie</i>	<i>18</i>
	2.4.1. Prinzip der OCT-Angiographie	18
	2.4.2. Segmentierung und Normalbefund	19
	<i>2.5. Fragestellung der Studie</i>	<i>22</i>
3.	Patienten und Methode	23
	<i>3.1. Studiendesign</i>	<i>23</i>
	<i>3.2. Patienten</i>	<i>23</i>
	3.2.1. Patientenrekrutierung	23
	3.2.2. Patientendaten	24
	<i>3.3. Untersuchungsablauf</i>	<i>25</i>
	3.3.1. Fundusphoto	26
	3.3.2. OCT	26
	3.3.3. Autofluoreszenz	26
	3.3.4. Fluoreszein-Angiographie	26
	3.3.5. Indocyanin-Grün-Angiographie	27

3.3.6. OCT-Angiographie	27
3.3.7. Software	27
4. Ergebnisse	28
4.1. <i>Qualität und Verwertbarkeit der Bilder</i>	28
4.2. <i>Überblick über die Befunde</i>	28
4.3. <i>Korrelation der Befunde bei Patienten</i>	29
4.3.1. mit (größtenteils) klassischer Form	29
4.3.2. mit (größtenteils) okkultur Form	31
4.3.3. mit vaskularisierten Pigmentepithelabhebungen	34
4.4. <i>Aufnahmebedingte Besonderheiten der OCTA</i>	35
5. Diskussion	36
5.1. <i>Neue Möglichkeiten durch die OCTA</i>	36
5.2. <i>Grenzen der OCTA</i>	37
5.2.1. Artefakte	37
5.2.2. Grenzen der Darstellbarkeit	38
5.3. <i>OCTA bei exsudativer AMD</i>	39
5.3.1. OCTA bei klassischer CNV	39
5.3.2. OCTA bei okkultur CNV	39
5.3.3. OCTA bei RAP-Läsionen	40
5.3.4. OCTA bei vaskularisierten Pigmentepithelabhebungen	40
5.3.5. Neue Entwicklungen der CNV Einteilung	41
5.3.6. Spezielle Grenzen der OCTA bei exsudativer AMD	42
5.4. <i>Ausblick</i>	42
5.4.1. Technologische Weiterentwicklungen	42
5.4.2. Weiterentwicklungen der Software	43
5.4.3. Weitere Anwendungsbereiche	44
6. Zusammenfassung	45
7. Literaturverzeichnis	46

8. Abbildungsverzeichnis	56
9. Vorveröffentlichung	57
10. Danksagung	58

## 1. Abstrakt

**Einleitung:** Durch die seit kurzem zur Verfügung stehende Optische Kohärenztomographie-Angiographie (OCT-A) haben sich neue Möglichkeiten zur Gefäßdarstellung bei der neovaskulären Altersabhängigen Makuladegeneration (nAMD) ergeben. Diese Befunde müssen mit der bisherigen Unterteilung von choroidalen Neovaskularisationen (CNV) verglichen werden, da auf ihnen alle Therapieoptionen beruhen. Diese Studie untersucht die Vergleichbarkeit der Befunde der OCT-A bei nativen CNVs bei der nAMD im Vergleich zu den konventionellen Fluoreszein- (FLA) und Indocyanin-Grün (ICGA) –Angiographien.

**Methodik:** Im Rahmen der Studie wurden 13 Augen von 13 Patienten (zwei Frauen, 11 Männer, durchschnittliches Alter: 79,7 Jahre) mit unbehandelter CNV im Rahmen einer nAMD mit einer FLA und ICGA sowie einem Spectral-Domain OCT (SD-OCT, Spectralis OCT, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Deutschland) und einer OCT-A (Optovue RTVue XR Avanti, Optovue Inc., Fremont, CA, USA) untersucht. Alle SD-OCT und OCT-A Aufnahmen wurden in Bezug auf die Komposition und diagnostische Unterteilung der CNV von 2 Netzhautexperten unabhängig ausgewertet und den verschiedenen Subtypen zugeordnet. Anschließend wurden die CNV auf den FA und ICG Aufnahmen analysiert (5 Patienten mit (überwiegend) klassischer CNV, 2 Patienten mit minimal klassischer CNV, 6 Patienten mit okkulten CNV) und mit den SD-OCT und OCT-A Ergebnissen verglichen.

**Ergebnisse:** Grundlegend sind bei der Analyse der OCT-A Bilder immer die genutzte Segmentation sowie die Möglichkeit von Artefakten einzubeziehen. Unter diesen Bedingungen war bei 88 % der Augen (Untersucher 1 Kongruenz bei 12 von 13 Augen, bei Untersucher 2 Kongruenz bei 11 von 13 Augen) eine Kongruenz zwischen den OCT-A Unterteilungen und der FLA-Diagnose (okkult oder klassische CNV) festzustellen. Beurteilt man die verschiedenen CNV-Untergruppen, so wurden 93 % der „klassischen“ CNV im FLA auch im OCT-A als solche eingestuft (Untersucher 1 Kongruenz bei 6 von 7 Augen, bei Untersucher 2 Kongruenz bei 7 von 7 Augen). Demgegenüber war eine Kongruenz bei okkulten CNV in 83 % der Fälle (Untersucher 1 Kongruenz bei 6 von 6 Augen, bei Untersucher 2 Kongruenz bei 4 von 6 Augen) zu beobachten. Die Übereinstimmung zwischen beiden Untersuchern betrug 77% (10 aus 13 Augen).

Generell können stärker ausgeprägte Pathologien, wie eine ödematös aufgetriebene Retina oder das Vorliegen einer vaskularisierten PE-Abhebung, die Darstellbarkeit der CNV und die Interpretation der

OCT-A Bilder erschweren. Durch die im Vergleich zu den konventionellen Angiographien verlängerte Aufnahmezeit der Einzelbilder kann es zudem besonders bei älteren Patienten zu vermehrten Bewegungsartefakten in der OCT-A kommen, die zum Teil nicht klar von Pathologien abgrenzbar sind.

**Diskussion:** Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass die OCT-A eine interessante Ergänzung der bisherigen Diagnostik der CNV bei nAMD liefern kann. Grundlegend waren alle CNV auch mittels OCT-A zu visualisieren. Die bisherige diagnostische Differenzierung der CNV ist zudem in der OCT-A besonders bei klassischen Anteilen möglich. Demgegenüber können okkulte CNV-Anteile nur etwas geringer in der OCT-A abgegrenzt werden. Durch weitere Verbesserungen bezüglich einer besseren dreidimensionalen Darstellbarkeit beziehungsweise einer Verkürzung der Aufnahmezeit und dem Einsatz von Eye-Tracking-Systemen wird die Aussagekraft dieser Technologie noch weiter verbessert werden.

## **Abstract:**

**Introduction:** The newly developed Optical Coherence Tomography Angiography (OCT-A) has provided new means to depict the vascular plexus in neovascular Age-related Macular degeneration (nAMD). If these images are to be used as a basis for therapeutic decision it is of vital importance to classify choroidal neovascularizations (CNV) as either classic or occult. This study aims at comparing the findings in OCT-A imaging of CNV with the traditional multimodal imaging through Fluorescein Angiography (FLA) and Indocyanin-green Angiography (ICGA).

**Methods:** For this investigation 13 eyes of 13 patients (two female, 11 male, mean age: 79.7 years) with CNV on the basis of untreated nAMD were studied using FLA, ICGA, Spectral-Domain OCT (SD-OCT, Spectralis, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Deutschland) and OCT-A (Optovue RTVue XR Avanti, Optovue Inc., Fremont, CA, USA). All CNV were classified on the basis of SD-OCT and OCT-A images by two independent raters. Thereafter FLA and ICGA images were analysed to set the gold standard of the classification (5 patients with (mostly) classic CNV, two patients with minimal classic CNV, 6 patients with occult CNV) and the rating were compared to the prior SD-OCT and OCT-A results.

**Results:** Fundamentally both the segmentation as well as the identification of artifacts is of essential importance when analyzing OCT-A images. Under the given circumstances, 88% of eyes (rater 1: 12 of 13 eyes, rater 2: 11 of 13 eyes) were correctly classified as either classic or occult CNV on the basis of SD-OCT and OCT-A images. Based on the CNV subgroups, 93% of classic CNV were identified using OCT-A images (rater 1: 6 of 7 eyes correct, rater 2: 7 of 7 eyes correct). Occult CNV instead were correctly classified as such in 83% of patients (rater 1: 6 of 6 eyes correct, rater 2: 4 of 6 eyes correct). The interrater agreement was 77% (10 of 13 eyes).

In general it was noted that the more the retina was pathologically altered, e.g. by edema or vascular pigment epithelium detachment, the harder it got to correctly classify the CNV. The longer time needed for image acquisition in OCT-A compared to FLA and ICGA also causes more movement artefacts, which sometimes cannot easily be distinguished from pathologies.



**Discussion:** These results show that OCT-A can be used as an interesting additional tool in the diagnosis of CNV in nAMD. All CNV could be visualized using OCT-A and especially classic CNV were clearly recognised in most cases. Occult CNV by contrast could be identified in slightly fewer cases. By further improving the three-dimensional presentability, the reduction of the time needed for image acquisition and an improved eye-tracking to reduce motion artefacts the diagnostic potential of OCT-A technology will certainly be improved even more.

## 2. Einleitung

Die Altersabhängige Makuladegeneration (AMD) ist die häufigste Erblindungsursache in der westlichen Welt (Wong et al., 2014). Sie ist klinisch durch ihre prominenten Drusen gekennzeichnet, auch wenn deren pathognomonische Bedeutung noch nicht vollends geklärt ist. In der späten Phase führt sie zu einem progredienten Visusverlust, der in der Regel durch choroidale Neovaskularisationen (CNV), Abhebungen des retinalen Pigmentepithels (PED) oder geographischer Atrophie des retinalen Pigmentepithels ausgelöst wird (Mehta, 2015). Als Hinweis auf die Pathogenese wurden inzwischen einige Risikomerkmale für die AMD ermittelt. So zeigen Patienten mit Zigarettenkonsum in der Anamnese, kaukasischer Abstammung sowie systemischer Hypertonie eine erhöhte AMD Prävalenz (Clemons et al., 2005). Desweiteren wurde eine genetische Komponente in Form eines erhöhten Komplementfaktor H Spiegels als Risiko identifiziert (R. J. Klein et al., 2005). Es wird daher von einer genetisch beeinflussten, multifaktoriellen Pathogenese ausgegangen. Die Koinzidenz mit Drusen wird darauf zurückgeführt, dass diese von dem selben inflammatorische Millieu profitieren, dass auch zur Entwicklung einer CNV beiträgt (Nowak, 2006).

Die Diagnosestellung der Erkrankung erfolgt aktuell anhand einer Reihe von klinischen Parametern sowie einer Bildgebung mittels Optischer Koheränztomographie (OCT) sowie einer Fluoreszein- (FLA) und eventuell zusätzlich einer Indocyanin-Grün (ICGA) -Angiographie (Ambati, Ambati, Yoo, Ianchulev, & Adamis, 2003).

Die Diagnosekriterien für die AMD lauten wie folgt:

- Weiche Drusen: gelbliche Ablagerungen mit einer Dicke  $>63\mu\text{m}$  zwischen dem retinalen Pigmentepithel und der Bruch-Membran
- Hyper- und Hypopigmentationen des retinalen Pigmentepithels
- Geographische Atrophie des retinalen Pigmentepithels: scharf begrenzte Gebiete einer Atrophie des retinalen Pigmentepithels und der Choriokapillaris
- Neovaskuläre Makuladegeneration: choroidale Neovaskularisation, seröse oder hämorrhagische Abhebung des retinalen Pigmentepithels oder spätere Vernarbung der Makula in Form einer disziformen Narbe

Sofern eines oder mehrere dieser Kriterien erfüllt sind kann die Diagnose AMD gestellt werden (Chakravarthy, Williams, & Group, 2013).

## **2.1. Unterteilung der Altersabhängigen Makuladegeneration**

### **2.1.1. Frühe AMD**

Das Frühstadium der AMD ist durch Drusen sowie irreguläre fokale Hyper- und Hypopigmentierungen gekennzeichnet. Hierbei sollte erwähnt werden, dass sich Drusen bei bis zu 80% aller Patienten über 60 Jahren finden lassen, sie jedoch keineswegs spezifisch für die AMD sind. Die Symptome bei alleiniger Drusenmakula sind häufig eher diskreter Natur, da häufig noch ein guter Visus erreicht werden kann. Hierbei stehen eher die verzögerte Dunkeladaptation sowie Leseschwierigkeiten bei schwacher Beleuchtung im Vordergrund. Zentrale Läsionen, die mindestens die Größe eines Drittels der Macula einnehmen, sowie 20 oder mehr Drusen sind ein deutlich spezifischeres Hochrisikomerkmal für die Entwicklung einer „späten AMD“ (Shim, Kim, Bae, Yu, & Song, 2016). Auch weiche, unscharf begrenzte Drusen sowie Pigmentverschiebungen stellen unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung einer Form von später AMD dar (R. Klein et al., 2007).

### **2.1.2. Späte AMD**

Es wird generell zwischen einer trockenen AMD und einer neovaskulären AMD (nAMD) unterschieden, bei der choroidale Neovaskularisationen (CNV) auftreten können (Freund, Yannuzzi, & Sorenson, 1993).

#### **2.1.2.1. Geographische Atrophie („atrophische Form“)**

Die geographische Atrophie (auch „trockene Form“ genannt) zeichnet sich durch scharf begrenzte depigmentierte Areale aus, durch die große Choroideagefäße sichtbar sind. Pathophysiologisch zeigt sich, dass sowohl das retinale Pigmentepithel, als auch die Choriokapillaris und die Photorezeptorschicht hierbei zugrundegehen (Holz, Strauss, Schmitz-Valckenberg, & van Lookeren Campagne, 2014). Die Visusverlust der jeweiligen Person wird hierbei hauptsächlich durch die Progression der makulären Atrophie bestimmt (Sunness et al., 1999). Eine geographische Atrophie kann auch sekundär nach Abflachung einer PED, durch eine exzessive Ansammlung von Lipofuszin, nach der Auflösung weicher Drusen, als Regression einer CNV oder durch einen Riss des retinalen Pigmentepithels entstehen.

Rund 20% der AMD Patienten verlieren ihre Sehschärfe aufgrund einer geographischen Atrophie (Clemons et al., 2005).

### 2.1.2.2. Exsudative AMD („neovaskuläre Form“)

CNVs sind mit circa 90% die häufigste Ursache für einen erheblichen zentralen Visusverlust im Rahmen der AMD (Ferris, Fine, & Hyman, 1984). Sie werden durch kapilläre Einsprossungen aus der Aderhaut durch die Bruch-Membran entweder unter oder über das retinalen Pigmentepithel charakterisiert (Grossniklaus & Gass, 1998). Diese lassen sich funduskopisch häufig nur durch indirekte Zeichen diagnostizieren, welche unter anderem die Folgenden umfassen (Shao, Choudhary, & Schachat, 2016):

- sub- oder intraretinale Flüssigkeit
- Harte Exsudate
- Sub- oder intraretinale Blutungen
- Abhebungen des retinalen Pigmentepithels
- Radiäre Fältelungen der Netzhaut

Man unterteilt die CNVs in klassische sowie okkulte Membranen und Kombinationen aus den beiden. Diese grundlegenden Definitionen stammen aus den Befunden bei der FLA. Hier fanden sich initial gut abgrenzbare CNV mit später Leckage und wurden als „klassische CNV“ beschrieben. Demgegenüber gab es initial gut sichtbare CNV ohne Leckage oder Läsionen mit initialer schlechter Abgrenzbarkeit und diffusen Leckagen, die als „okkulte“ CNV zusammengefaßt wurden ("Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Guidelines for evaluation and treatment in the macular photocoagulation study. Macular Photocoagulation Study Group," 1991). Histopathologisch wurde diese Einteilung entsprechend interpretiert, dass die Läsionen unterhalb des retinalen Pigmentepithels (RPE) als okkulte CNV oder Typ 1 gegenüber den zwischen retinalem Pigmentepithel und sensorischer Retina gelegenen als klassische CNV oder Typ 2 abgegrenzt wurden. Auch mittels OCT (Do et al., 2012) und Angiographie ist eine solche Einteilung möglich, bei der als Typ 3 noch retinale angiomatöse Proliferationen (RAP) hinzukommen. Diese Einteilung ist sowohl für die Prognose wie auch die Therapie der nAMD entscheidend (Gallego-Pinazo, Monje-Fernandez, Garcia-Marin, Andreu-Fenoll, & Dolz-Marco, 2017).

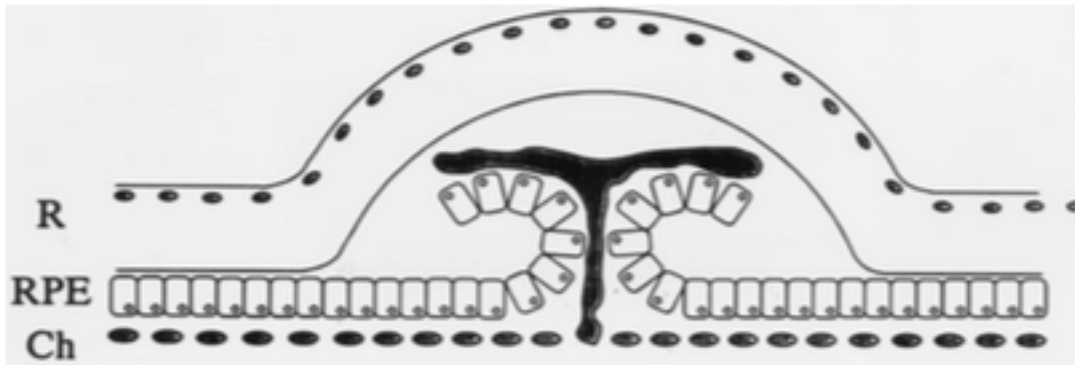
Da häufig zudem kombinierte Läsionen anzutreffen sind, wurde eine weitere Unterteilung anhand des Anteils der klassischen CNV zur Größe der Gesamtläsion vorgenommen („überwiegend klassisch“ bei klassischer Anteil >50% und „minimal klassisch“ bei klassischer Anteil <50%) (Schmidt-Erfurth, Miller, Sickenberg, & Laqua, 1999).

### 2.1.2.2.1. klassische Form

Klassische Membranen (auch: Typ II Membranen) stellen sich in der Frühphase des Fluoreszein-Angiogramms (FLA) als helles, hyperfloreszentes Areal mit umschriebenen Grenzen dar. Im Verlauf kommt es zu Farbstoffleckage, sodass in der Spätphase die Ränder maskiert sein können. Die Prognose ist hierbei deutlich schlechter als bei der okkulten Form, da klassische Membranen ein rasches Wachstum zeigen. Histologisch gibt es Anhaltspunkte, dass klassische Membranen oberhalb des retinalen Pigmentepithels lokalisiert sind.



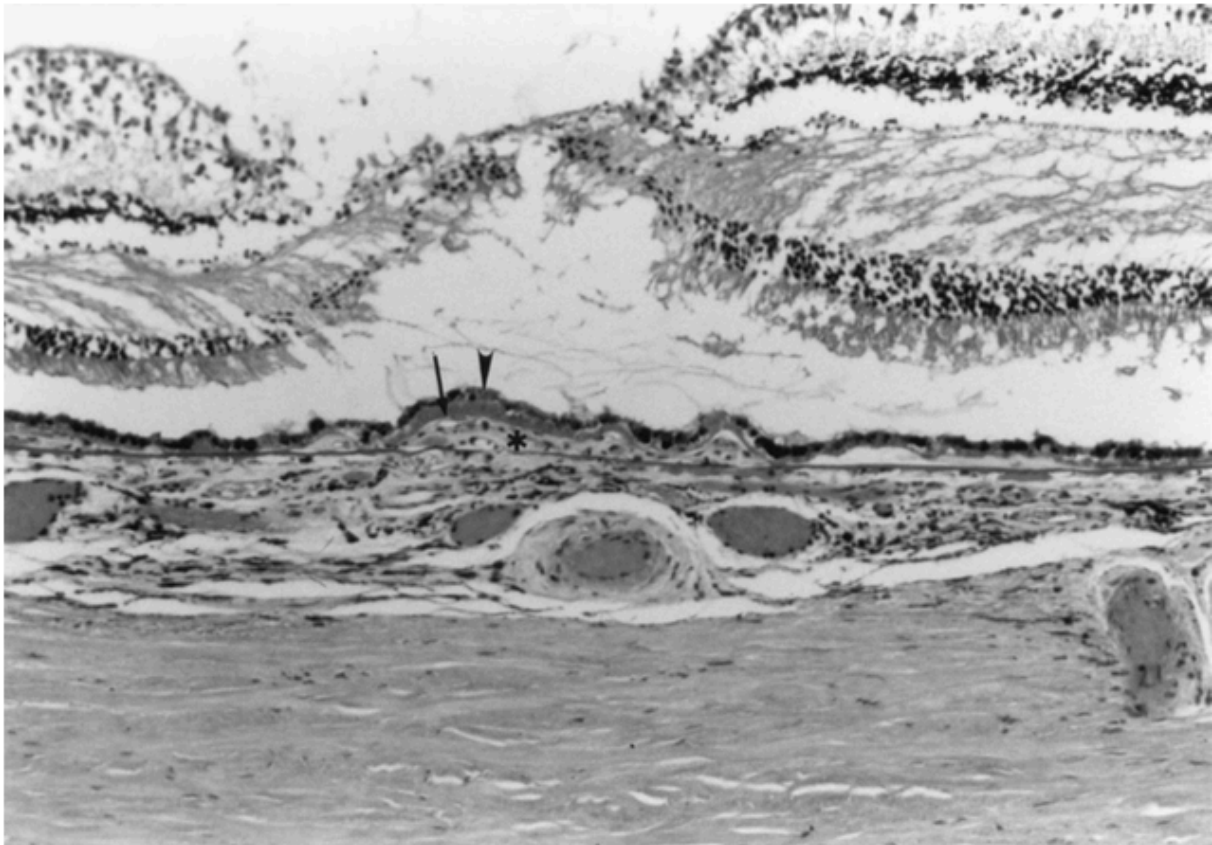
**Abbildung 1:** Histologischer Schnitt (HE-Färbung, 10x Vergrößerung) einer klassischen Membran (\* zeigt die Membran, der Pfeilkopf zeigt das **darunterliegende RPE**) (aus (Grossniklaus & Gass, 1998))



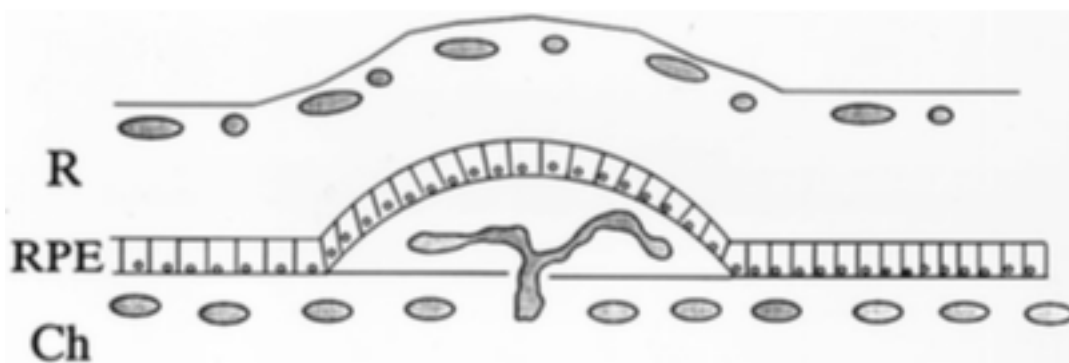
**Abbildung 2:** Symbolzeichnung einer **klassischen** Membran (R=Retina, RPE=retinales Pigmentepithel, Ch=Choroidea) (aus (Grossniklaus & Gass, 1998))

#### 2.1.2.2.2. okkulte Form

Okkulte Membranen imponieren in der FLA durch unscharfe Grenzen sowie irreguläre Hyperfluoreszenzen. Ein genauer Ursprung der Leckage kann häufig nicht ermittelt werden. Auch fibrovaskuläre PEDs werden als okkulte Membranen bezeichnet, da auch hierbei die Membran unterhalb des retinalen Pigmentepithels zu finden ist. Häufig sind auch Mischformen der beiden Membranen zu finden, die dann als „überwiegend klassisch“, „minimal klassisch“ etc. klassifiziert werden.



**Abbildung 3:** Histologischer Schnitt (HE-Färbung, 10x Vergrößerung) einer okkulten Membran (\* zeigt die Membran, der Pfeilkopf zeigt das **darüberliegende** RPE, der Pfeil zeigt die basale lamina Ablagerung) (aus (Grossniklaus & Gass, 1998))



**Abbildung 4:** Symbolzeichnung einer **okkulten** Membran (R=Retina, RPE=retinales Pigmentepithel, Ch=Choroidea) (aus (Grossniklaus & Gass, 1998))

### **2.1.2.2.3. vaskularisierte Pigmentepithelabhebung**

PEDs imponieren als umschriebene, domförmige Erhebungen des retinalen Pigmentepithels. Hierbei unterscheidet man seröse PEDs, die nicht durch CNVs hervorgerufen werden, von vaskulären PEDs, die in der Gegenwart von Gefäßmembranen auftreten. Zudem können noch hämorrhagische PEDs abgegrenzt werden, bei denen eine Blutung zur Ablösung des retinalen Pigments führt. Mit der Zeit können PEDs sowohl wieder abflachen, als auch einen Riss des retinalen Pigmentepithels hervorrufen, was wiederum eine sekundäre geographische Atrophie hervorrufen kann.

## **2.2. Therapie der exsudativen Altersabhängigen Makuladegeneration**

In vitro sowie in tierexperimentellen Studien hat sich gezeigt, dass der vascular endothelial growth factor (VEGF) ein entscheidender Faktor für die Entwicklung von CNVs darstellt (Garrett, Shen, & Rakoczy, 2001; Krzystolik et al., 2002; Spilisbury, Garrett, Shen, Constable, & Rakoczy, 2000). Es kann alleine CNVs hervorrufen und seine Blockade kann das Exsudat vermindern (Miller, 1997). Die aktuelle Therapie der exsudativen AMD besteht in intravitrealen Injektionen von Anti-VEGF-Präparaten. Hierbei steht die regelmäßige Kontrolle des retinalen Befundes besonders mithilfe der optischen Kohärenztomographie (OCT) im Vordergrund, die bereits kleinste Mengen sub- sowie intraretinaler Flüssigkeit sensitiv darstellt (Hee et al., 1996).

Bezüglich der Therapie kann auch die Einteilung in klassische sowie okkulte Membranen wieder eine Rolle spielen, da das raschere Wachstum der klassischen CNVs häufig ein aggressiveres Therapieregime erfordert.

## **2.3. Standarddiagnostik bei Altersabhängiger Makuladegeneration**

### **2.3.1. Fundusphoto**

Das Fundusphoto dient der Darstellung zum Beispiel von Drusen, die hierauf häufig besser gesehen werden können als bei der Fundoskopie. Zudem liefert es reproduzierbare Befunde, die zum Beispiel besser als die reine Fundoskopie bei der Verlaufskontrolle genutzt werden können (Zarbin, Casaroli-Marano, & Rosenfeld, 2014).

Beim Fundusphoto wird durch die Pupille in Mydriasis ein Photo vom Augenhintergrund aufgenommen. Hierbei kann, je nach Aufnahmewinkel, ein großer Teil der Retina fotografiert werden.



### **2.3.2. Optische Kohärenztomographie (OCT)**

Die optische Kohärenztomographie (OCT) bietet die Möglichkeit eine Schichtbildgebung der Retina und somit eine dreidimensionale Strukturübersicht zu bekommen.

Sie beruht auf dem interferometrischen Nachweisprinzip des rückgestreuten Lichts, welches nichtinvasiv eine Darstellung der Retina im Mikrometerbereich erlaubt (Huang et al., 1991). Es nutzt ein Spektrophotometer um die Unterschiede in der Wellenlänge zwischen dem Referenzstrahl und dem reflektierten Licht zu messen (Costa et al., 2006). Durch die Aufnahme von zweidimensionalen Bildern in verschiedenen Höhen ist zudem eine strukturelle dreidimensionale Darstellung der Retina möglich.

Im Rahmen der AMD Diagnostik ist die OCT Technologie heute nahezu unersetzlich (Schmidt-Erfurth, Klimescha, Waldstein, & Bogunović, 2017). Hierdurch kann besonders sub- oder intraretinale Flüssigkeit klar dargestellt werden. Auch lassen sich Atrophiezeichen zum Teil darstellen und PEDs können klar erkannt werden. Sie dient zudem auch der Verlaufskontrolle bei CNVs, da präzise bestimmt werden kann, ob einzelne Membranen zur Ödembildung führen oder im Moment trocken sind (Wilkins et al., 1996). Sie dienen daher auch zur Indikationsstellung bei intravitrealer Anti-VEGF Therapie (Jaffe & Caprioli, 2004; Montero, Ruiz-Moreno, & Tavolato, 2003).

Es wurde sogar vermutet, dass die SD-OCT die FLA als Goldstandard zur AMD Diagnose ersetzen könnte, was sich jedoch bisher nicht belegen ließ (Wilde et al., 2015). So wird zur bestmöglichen Beurteilung der AMD weiterhin die Bildgebung mit OCT sowie FLA empfohlen (Shoughy & Kozak, 2016).

### **2.3.3. Fundusautofluoreszenz**

Die Fundusautofluoreszenz (FAF) dient zum einen dazu die Integrität des retinalen Pigments zu überprüfen, da dies ein homogenes Hintergrundsignal abgibt, das sich im Bereich der gesamten Netzhaut finden lassen sollte. Zudem dient es als Ausgangsbefund für die Angiographien, da es als Abgrenzung dient, ob in der Angiographie auffällige, hyperfluoreszente Befunde wirklich auf das Kontrastmittel zurückzuführen sind oder auf strukturelle Prozesse in der Retina (Holz, Steinberg, Göbel, Fleckenstein, & Schmitz-Valckenberg, 2015).

#### 2.3.4. Fluoreszein-Angiographie

Bei der Fluoreszein-Angiographie (FLA) wird ein Farbstoff namens Natriumfluoreszein venös appliziert, der mittels eines Scanning-Laser-Ophthalmoskops aufgenommen wird. Hierbei wird Licht im Bereich von 465-490nm stimuliert, woraufhin es eine Fluoreszenz im Bereich von 520-530nm emittiert.

Die wichtigste Aufgabe der FLA ist die Darstellung des retinalen Gefäßnetzes. Durch verschiedene Aufnahmezeitpunkte können hierbei verschiedenen Phasen abgegrenzt werden, um wahlweise die arterielle oder venöse Füllung der Gefäße zu beobachten.

Zur Beurteilung der FLA bei AMD sind Hyper- sowie Hypofluoreszenzen von besonderer Relevanz, auf die im Folgenden genauer eingegangen werden soll (Hermann, Kellner, & Foerster, 2004).

Hyperfluoreszenzen:

Diese entstehen entweder durch eine vermehrte Ansammlung von Fluoreszein-Farbstoff im Gewebe oder durch eine verbesserte Visualisierung desselben.

So kann bei einer sogenannten Leakage Farbstoff entweder aus einer CNV austreten oder durch das RPE hindurchdiffundieren. Beides führt zu einem diffusen, intensiven Signal.

Hierbei wird weiterhin unterschieden, ob der Farbstoff in einen Hohlraum diffundiert, was als „Pooling“ bezeichnet wird, oder in solides Gewebe, „Staining“ genannt. Während Pooling insbesondere bei RPE-Abhebungen zu beobachten ist kann Staining bei retinalen Narben sowie an Rändern um Laserherde beobachtet werden.

Hiervon abzugrenzen sind sogenannte „Fensterdefekte“, bei denen eine Verdünnung oder Atrophie des RPE, zum Beispiel im Rahmen einer GA, das Signal der Aderhaut nicht wie gewohnt blockiert und dies hierdurch in der FLA sichtbar wird.

Hypofluoreszenzen:

Diese sind im Umkehrschluß entweder durch verminderte Ansammlung von Farbstoff oder eine Blockade des Fluoreszenzphänomens bedingt.

Verminderungen an Farbstoffansammlungen im Rahmen der AMD sind vor allem auf eine Atrophie zurückzuführen. Blockaden sind vor allem durch Glaskörper-, retinale oder sonstige Blutungen bedingt, die in Folge zu einer Hypofluoreszenz führen. Auch eine RPE-Hyperplasie oder RPE-Duplikation nach einem RPE-Riss sind jedoch mögliche Erscheinungsformen.

Da es sich bei Fluoreszein um einen injizierten Farbstoff handelt sind jedoch einige systemische Nebenwirkungen möglich. So kann in ca. 5% der Fälle eine Übelkeit ausgelöst werden. Auch Erbrechen sowie Urtikaria sind bekannte Komplikationen (Kwiterovich et al., 1991).

### **2.3.5. Indocyanin-Grün-Angiographie**

Bei der Indocyanin-Grün-Angiographie (ICGA) wird Tricarbocyanfarbstoff intravenös verabreicht und ebenfalls mittels Scanning-Laser-Ophthalmoskop aufgenommen. Hierbei liegt die Absorption im Bereich von 790-805nm und die Emission zwischen 825-835nm.

Im Gegensatz zur FLA kann im Rahmen der ICGA die subretinale und choroidale Anatomie besser dargestellt werden. Besonders Drusen können durch diese Methode gut visualisiert und klinikopathologisch klassifiziert werden (Arnold, Quaranta, Soubrane, Sarks, & Coscas, 1997). Die Darstellung tieferer Strukturen wird durch die im Vergleich zur FLA längere Wellenlänge ermöglicht, welche wiederum auf die höhere Plasmabindung des Indocyanin-Grüns zurückzuführen ist (Elsner, Burns, Weiter, & Delori, 1996). Sie ermöglicht daher eine bessere Darstellung der choroidealen Gefäße.

Als Artefakt muss die preinjektive Autofluoreszenz im Wellenlängenbereich von 815nm abgegrenzt werden die in circa 40% der Patienten zu finden ist (Piccolino, Borgia, Zinicola, Iester, & Torrielli, 1996). Wie auch bei der Fluoreszein-Angiographie sind aufgrund der Kontrastmittelapplikation systemische Nebenwirkungen möglich (Hope-Ross et al., 1994), insbesondere auch bei Schwangeren (Fineman, Maguire, Fineman, & Benson, 2001).

## **2.4. Optische Kohärenztomographie-Angiographie**

Seit kurzem besteht durch die OCT-Angiographie (OCT-A) eine neue Möglichkeit die Gefäße der Netzhaut nichtinvasiv darzustellen (Spaide, Klanchnik, & Cooney, 2015).

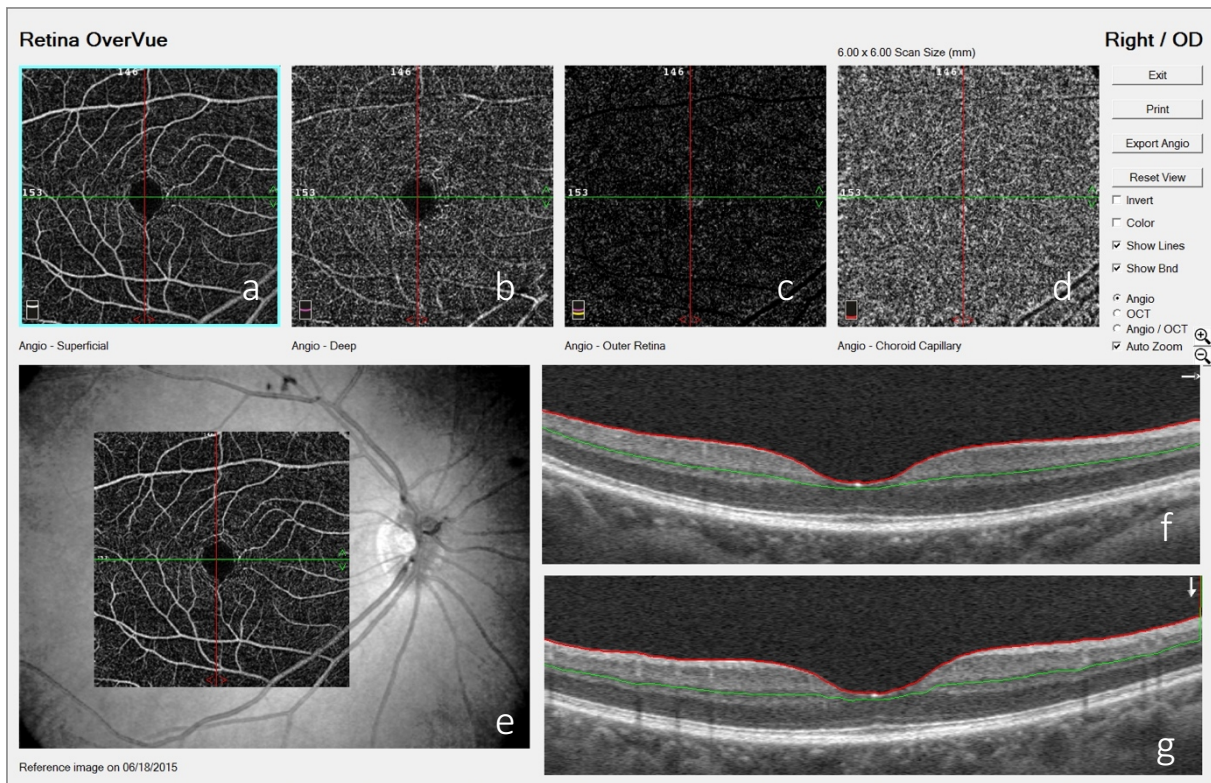
### **2.4.1. Prinzip der OCT-Angiographie**

Sie basiert grundsätzlich auf der OCT und nutzt dieselbe Technologie. Die wichtigste Neuerung liegt darin, dass sie auch eine zeitliche Komponente berücksichtigt und die Veränderungen in der Reflektion über einen gewissen Zeitraum misst (Spaide, 2015b). Die OCT-A beruht darauf, dass innerhalb kurzer Zeit mehrere OCT-B-scans an der gleichen Stelle aufgenommen werden. Die Signalstärke jedes

einzelnen Pixels wird in den zeitlich versetzten Aufnahmen miteinander verglichen und verrechnet. Die Punkte, die über die Zeit einen Signalunterschied zeigen, werden registriert (=helle Pixel) und können dreidimensional dargestellt werden. Somit können die sich bewegenden korpuskulären Anteile des Blutes in den Gefäßen und somit auch der Blutfluß detektiert werden. Die so erhaltene Information wird nun anhand der Struktur-OCTs „segmentiert“, es wird also die Veränderung in einem Bereich gezeigt, in dem bestimmte Gefäße normalerweise gefunden werden. Erstmals kann somit auch die dreidimensionale Struktur von retinalen und Aderhautgefäßen beurteilt werden (Spaide, Klancnik, et al., 2015).

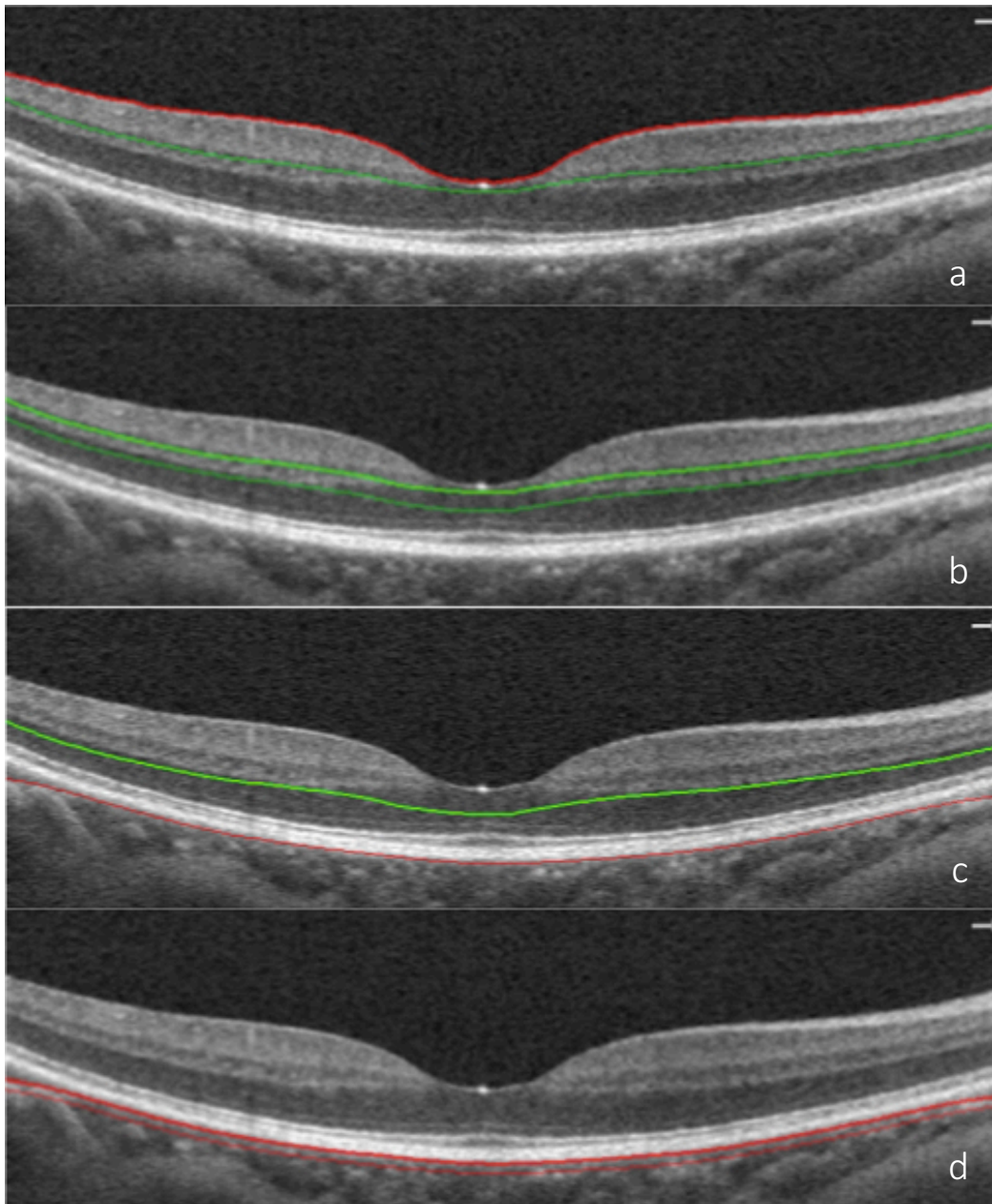
#### **2.4.2. Segmentierung und Normalbefund**

Die enthaltene Software liefert im Anschluss eine automatisierte Segmentierung, bei der die jeweiligen Schichten (oberer Netzhautplexus, tiefer Netzhautplexus, äußere Netzhaut, Aderhaut) anhand ihrer gewöhnlichen anatomischen Lage segmentiert werden (Coscas, Lupidi, & Coscas, 2016b). Die Abbildung 5 verdeutlicht anhand eines gesunden Auges die automatische Segmentierung, die von der Software vorgenommen wird. Der individuelle Verlauf derselben Linien in der Tiefe kann nicht manuell verändert werden.



**Abbildung 5a:** Automatische Segmentierung einer OCT-A bei einer gesunden Patientin

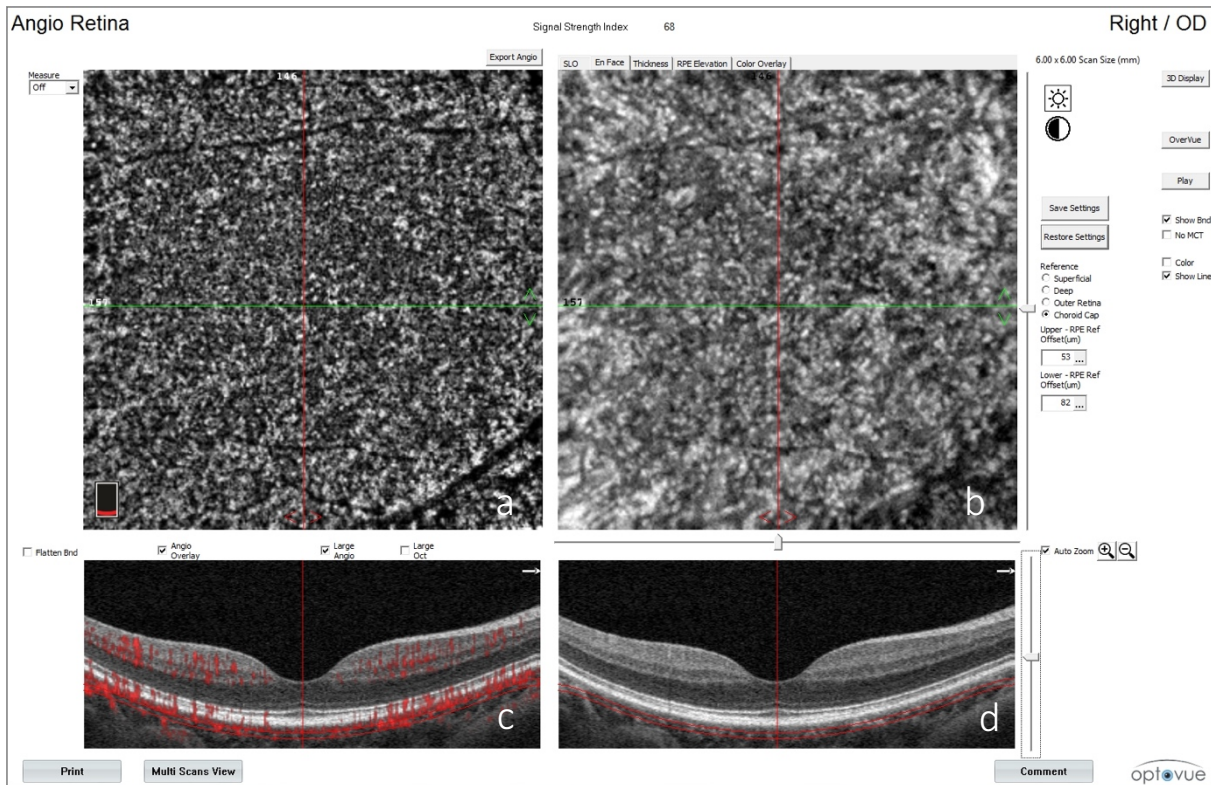
- a. OCT-A Bild der oberflächlichen Segmentierung („Superficial“)
- b. OCT-A Bild der tiefen Segmentierung („Deep“)
- c. OCT-A Bild der äußeren Retinaschicht („Outer Retina“)
- d. OCT-A Bild der Choriokapillaris („Choroid Capillary“)
- e. Lage des OCT-A Bildes im Vergleich zum gesamten durch das Gerät erfassten Fundus
- f. Lage der oberflächlichen Segmentierung zwischen der roten und grünen Linie in der Saggitalebene
- g. Lage der oberflächlichen Segmentierung zwischen der roten und grünen Linie in der Transversalebene



**Abbildung 5b:** Automatische Segmentierung einer OCT-A bei einer gesunden Patientin

- a. „Superficial“ Schichtung zwischen roter und grüner Linie mit Darstellung des oberflächlichen retinalen Gefäßplexus
- b. „Deep“ Schichtung zwischen den grünen Linien mit Darstellung des tiefen retinalen Gefäßplexus
- c. „Outer Retina“ Schichtung zwischen grüner und roter Linie mit Darstellung der gefäßarmen äußeren Netzhaut
- d. „Choroid Capillary“ Schichtung zwischen den roten Linien mit Darstellung der Choriokapillarisgefäße

Im Gegensatz hierzu ist jedoch die Tiefe der jeweiligen Schichtung beeinflussbar. So kann wie in Abbildung 6 gezeigt die Aderhautschichtung manuell höher oder tiefer verschoben werden um eine möglichst gute Darstellbarkeit zu erreichen (in diesem Fall auf einen Bereich zwischen 53µm und 82µm).



**Abbildung 6:** Manuell verschobene Choriokapillarissegmentierung der OCT-A einer gesunden Patientin.

- OCT-A Bild der Choriokapillaris, dass manuell nach unten verschoben wurde
- En face Darstellung der Retina auf dieser Höhe
- Die roten Linien zeigen an auf welcher Höhe das Bild erstellt wurde. Die roten Signale zeigen den detektierten Blutfluß in verschiedenen Höhen der Retina
- Lage der Segmentierung anhand der En face OCTs

## 2.5. Fragestellung der Studie

In der folgenden Studie soll untersucht werden, inwiefern die Einteilung einer behandlungsnativen CNV in (überwiegend) klassisch, minimal klassisch und okkult anhand von OCT-A und SD-OCT ohne vorherige Einteilung mittels FLA möglich ist.

### **3. Patienten und Methode**

#### **3.1. Studiendesign**

Die beiden Untersucher (N.F. und M.M.) erhielten unabhängig voneinander ein Fundusphoto, das SD-OCT, die Autofluoreszenz sowie das OCT-A von den anonymisierten Patienten. Hierbei wurde zunächst die Bildqualität des OCT und der OCT-A als nicht verwertbar, schlecht oder gut eingestuft.

Anschließend wurden die Läsionen als „(überwiegend) klassisch“, „minimal klassisch“, „okkult“ oder „nicht klassifizierbar“ eingeordnet. Diese Einteilung wurde gewählt, damit nicht primär die Einordnung der CNV als gesamtes, sondern vor allem die Beurteilung der verschiedenen Anteile einer Läsion im Vordergrund steht.

Im Anschluss wurde dann im Konsens beider Untersucher als Goldstandard die individuelle CNV anhand von FLA und, soweit vorhanden, ICGA analog der obigen Einteilung klassifiziert.

Die Einstufung der CNV in der SD-OCT und besonders der OCT-A Analyse wurden dann mit der Klassifikation in FLA und ICGA verglichen.

#### **3.2. Patienten**

##### **3.2.1. Patientenrekrutierung**

Die Patientenrekrutierung erfolgte von Juli 2015 bis Mai 2016. Als Patientenkollektiv dienten Patienten mit neu diagnostizierter neovaskulärer AMD (n=26). Das wichtigste Ausschlusskriterium war eine bereits erfolgte intravitreale Injektion mit Anti-VEGF-Therapie, da nur behandlungsnativ Augen untersucht werden sollten. Aufgrund von fehlender Mobilität (n=4), fehlende Compliance bei der OCTA Untersuchung (n=7) oder Ablehnung einer Partizipation an der Studie (n=2) schied ein beträchtlicher Teil der Patienten aus.

Insgesamt wurden so im Rahmen der Studie 13 Augen von 13 Patienten (10 männlich, 3 weiblich) mit unbehandelter CNV im Rahmen einer nAMD nacheinander einer Spektral-Domänen OCT (SD-OCT), OCT-A, FLA sowie zum Teil einer ICGA-Untersuchung unterzogen. Die anschließende Auswertung wurde dabei an bisherige Untersuchungen angelehnt (Inoue et al., 2016).



### 3.2.2. Patientendaten

#### 3.2.2.1. Generelle Beschreibung der eingeschlossenen Patienten

Die genaue Beschreibung der Patienten findet sich in Tabelle 1. Insgesamt lässt sich sagen, dass das durchschnittliche Alter der Patienten 79,7 Jahre (Median: 79,2 Jahre) betrug. Es waren mit 77% versus 23% deutlich mehr Männer als Frauen vertreten (10 m, 3 w). Die Aufteilung der Augen war nahezu identisch (6 rechte Augen, 7 linke).

Patientennummer	Geschlecht	Alter	Auge
1	m	93	Rechts
2	m	83	Rechts
3	m	79	Rechts
4	m	78	Links
5	m	78	Links
6	w	79	Rechts
7	m	69	Links
8	w	79	Links
9	m	72	Rechts
10	m	88	Links
11	m	83	Rechts
12	m	59	Links
13	w	91	Links

**Tabelle 1:** Demographische Daten der eingeschlossenen Patienten

### 3.2.2.2. AMD-Charakterisierung der eingeschlossenen Patienten

Anhand der FLA Aufnahme wurde im Konsens der zwei Rater die Diagnose einer klassischen beziehungsweise okkulten CNV gestellt. Wie in Tabelle 2 gezeigt sind nach Konsensklassifikation 6 CNVs als okkult klassifiziert worden, 2 als minimal klassisch und 5 als (überwiegend) klassisch.

Patientnummer	Konsensklassifikation
1	okkult
2	okkult
3	okkult
4	okkult
5	(überwiegend) klassisch
6	(überwiegend) klassisch
7	minimal klassisch
8	(überwiegend) klassisch
9	(überwiegend) klassisch
10	minimal klassisch
11	(überwiegend) klassisch
12	okkult
13	okkult

**Tabelle 2:** Konsensklassifikation der CNV der eingeschlossenen Patienten

### 3.3. Untersuchungsablauf

Jeder für die Studie in Frage kommende Patient wurde den folgenden Untersuchungen unterzogen: Fundusphoto, OCT, Autofluoreszenz, Fluoreszein-Angiographie sowie OCT-Angiographie. Im Idealfall wurde auch eine ICGA erstellt, um wie oben beschrieben eine noch bessere Darstellbarkeit der

choroidalen Gefäßen zu erreichen. Aufgrund des doch erheblichen Zeitaufwands konnte in Anbetracht von Alter und Komorbiditäten vieler Patienten diese Untersuchung jedoch nicht durchgeführt werden.

In den allermeisten Fällen wurden alle Untersuchungen an einem Tag durchgeführt; nur in einem Fall wurde die ICGA 4 Tage später als die restlichen Untersuchungen durchgeführt.

### **3.3.1. Fundusphoto**

Das Fundusphoto wurde mittels Zeiss FF450 plus Fundus Camera der Fa. Carl Zeiss AG (Oberkochen, Deutschland) erstellt.

### **3.3.2. OCT**

Mittels des SD-OCT vom HRA + OCT Spectralis der Fa. Heidelberg Engineering GmbH (Heidelberg, Deutschland) wurden von jedem Patienten ein Schicht- sowie ein Volumen-OCT der Makula angefertigt. Dies diente zur Abdeckung eines größeren Bereiches um die Fovea herum, sodass die Struktur der Retina im Bereich einer CNV genau erfasst wird. Die OCT Aufnahmen besaßen eine axiale Auflösung von 3,5µm und transversal von 14µm bei einer Scanrate von 40 000 A-scans/s (Sakata, Deleon-Ortega, Sakata, & Girkin, 2009). Das Gerät besitzt im Gegensatz zur von uns verwendeten OCT-A bereits eine Eye tracking Software, die Bewegungsartefakte erfolgreich vermeidet.

### **3.3.3. Autofluoreszenz**

Die Autofluoreszenz wurde ebenfalls mittels des HRA + OCT Spectralis erstellt.

### **3.3.4. Fluoreszein-Angiographie**

Die Fluoreszein-Angiographien wurden mit demselben Gerät erstellt. Nach der Fluoreszein Injektion wurden in der ersten Minute wiederholte Bilder gemacht, sowie nach circa 1,5 Minuten, 3 Minuten sowie 5 Minuten um arterielle, venöse sowie die Rückbildungsphase abzubilden.

### **3.3.5. Indocyanin-Grün-Angiographie**

Bei allen Patienten, die eine ICGA erhalten haben, wurden vorsorglich Schilddrüsenparameter im Blut bestimmt um das Risiko für eine thyreotoxischen Krise zu minimieren. Nach Injektion des Kontrastmittels wurden dann nach ca. 15s bis 1 Minute die Bilder zur Beurteilung der Frühphase gemacht. Nach in etwa 2,5 Minuten, 5 Minuten sowie 10 Minuten wurden ebenfalls Bilder gemacht um auch die Spätphase und die Abschwächung des Signals aufzunehmen.

### **3.3.6. OCT-Angiographie**

Die OCT-A Aufnahmen wurden mithilfe des Optovue RTVue XR Avanti (Optovue, Inc., Fremont, CA, USA) erstellt. Dieses liefert eine A-Scan Rate von 70.000 pro Minute mit einer Lichtquelle, die auf 840nm zentriert ist und eine Bandbreite von 45nm hat. Im Anschluss werden von demselben Gebiet 2 B-Scans erstellt bis der nächste Ort zentriert wird. Im Anschluss werden diese dann durch den sogenannten split-spectrum amplitude decorrelation angiography (SSADA) Algorithmus ausgewertet (Jia et al., 2012). Die axiale Geschwindigkeit beträgt hierbei 70kHz pro Sekunde und kann eine Auflösung von 5µm axial sowie 22µm lateral erreichen.

Es wurde von jedem Patienten eine automatisch segmentierte Übersicht über die verschiedenen Schichten erstellt. Im Anschluss wurde je nach Befund eine manuelle Nachsegmentierung der Choriokapillaris- oder tiefen Netzhautschichtung vorgenommen. Hierbei wurde lediglich die Tiefe der Schicht in 20µm Schritten nach ventral oder dorsal verschoben um die Läsion bestmöglich darzustellen, wie oben dargestellt. Die so ausgewählten Bilder wurden dann wie unten beschrieben den Ratern vorgelegt; eine individuelle Änderung der Schichtung durch die zwei Rater war nicht möglich.

Es wurden von allen Patienten ein 3x3 mm großes Fenster sowie ein 6x6 mm Ausschnitt jeweils mit Zentrierung auf die Macula aufgenommen.

### **3.3.7. Software**

Die Auswertung von Fundusphoto, OCT, Autofluoreszenz, FLA sowie ICGA erfolgte mittels digitalem Archivzugang zum Heidelberg Eye Explorer (HEYEX). Die OCTA Aufnahmen wurden mithilfe der AngioVue Software ausgewertet und wie oben beschrieben bearbeitet.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Qualität und Verwertbarkeit der Bilder

Die erhaltenen OCT-A Aufnahmen wurden von den Untersuchern zu 88% als gut und nur in 12% als schlecht eingestuft. Eine Klassifikation der OCT-A-Aufnahmen war aber in allen Fällen möglich und beide Untersucher legten sich anhand der nichtinvasiven Diagnostik bei allen Patienten auf eine der drei Diagnosen fest. Die Übereinstimmung zwischen den beiden Ratern lag dabei bei 77% (10 aus 13).

### 4.2. Überblick über die Befunde

Insgesamt wurde bei 7 Augen ein klassischer Anteil detektiert (5 Patienten mit überwiegend klassischer CNV, 2 Patienten mit minimal klassischer CNV), während bei 6 Patienten eine rein okkulte CNV festgestellt wurde.

Bei der unabhängigen Analyse der OCT-A und SD-OCT Aufnahmen der zwei Untersucher war bei 88 % der Augen (Untersucher 1 Kongruenz bei 12 von 13 Augen, bei Untersucher 2 Kongruenz bei 11 von 13 Augen) eine Kongruenz zwischen den OCT-A Unterteilungen und der FLA-Diagnose (okkult oder klassische CNV) festzustellen (Tab. 3).

Patient	OCTA Klassifikation Rater 1	OCTA Klassifikation Rater 2	FLA-Konsensklassifikation
1	okkult	okkult	okkult
2	okkult	Minimal klassisch	okkult
3	okkult	okkult	okkult
4	okkult	(überwiegend) klassisch	okkult
5	(überwiegend) klassisch	(überwiegend) klassisch	(überwiegend) klassisch
6	(überwiegend) klassisch	(überwiegend) klassisch	(überwiegend) klassisch
7	(überwiegend) klassisch	Minimal klassisch	Minimal klassisch
8	(überwiegend) klassisch	(überwiegend) klassisch	(überwiegend) klassisch

9	(überwiegend) klassisch	(überwiegend) klassisch	(überwiegend) klassisch
10	okkult	Minimal klassisch	Minimal klassisch
11	(überwiegend) klassisch	(überwiegend) klassisch	(überwiegend) klassisch
12	okkult	okkult	okkult
13	okkult	okkult	okkult

**Tabelle 3:** Klassifikationen der Läsionen der Patienten mittels OCTA im Vergleich zur FLA-Konsensklassifikation

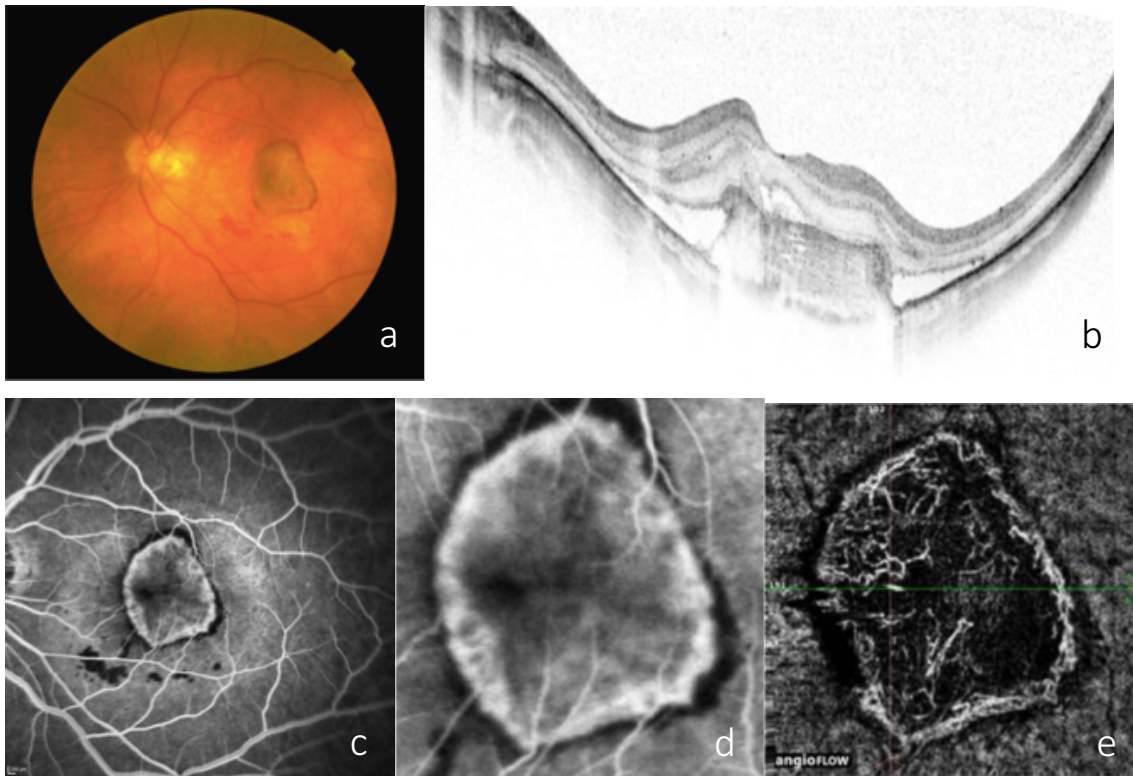
### 4.3. Korrelation der Befunde bei Patienten

#### 4.3.1. mit (größtenteils) klassischer Form

Beurteilt man die verschiedenen CNV-Untergruppen, so wurden 93 % der „klassischen“ CNV im FLA auch im OCT-A als solche eingestuft (Untersucher 1 bei 6 von 7 Augen korrekt, Untersucher 2 bei 7 von 7 Augen korrekt) (Tab. 3). Es stellte sich jedoch als deutlich schwieriger heraus zu beurteilen, ob eine Läsion überwiegend oder rein klassisch oder nur minimal klassisch war. So wurden die beiden minimal klassischen CNVs nur jeweils von einem Prüfer als solche erkannt und vom anderen als okkult oder (überwiegend) klassisch klassifiziert. Die (überwiegend) klassischen Läsionen hingegen wurden alle von beiden Ratern richtig erkannt. Dies könnte wie auf den Abbildungen 7 und 8 zu sehen auf die häufig gut demarkierten und abgrenzbaren Gefäßnetze zurückzuführen sein.

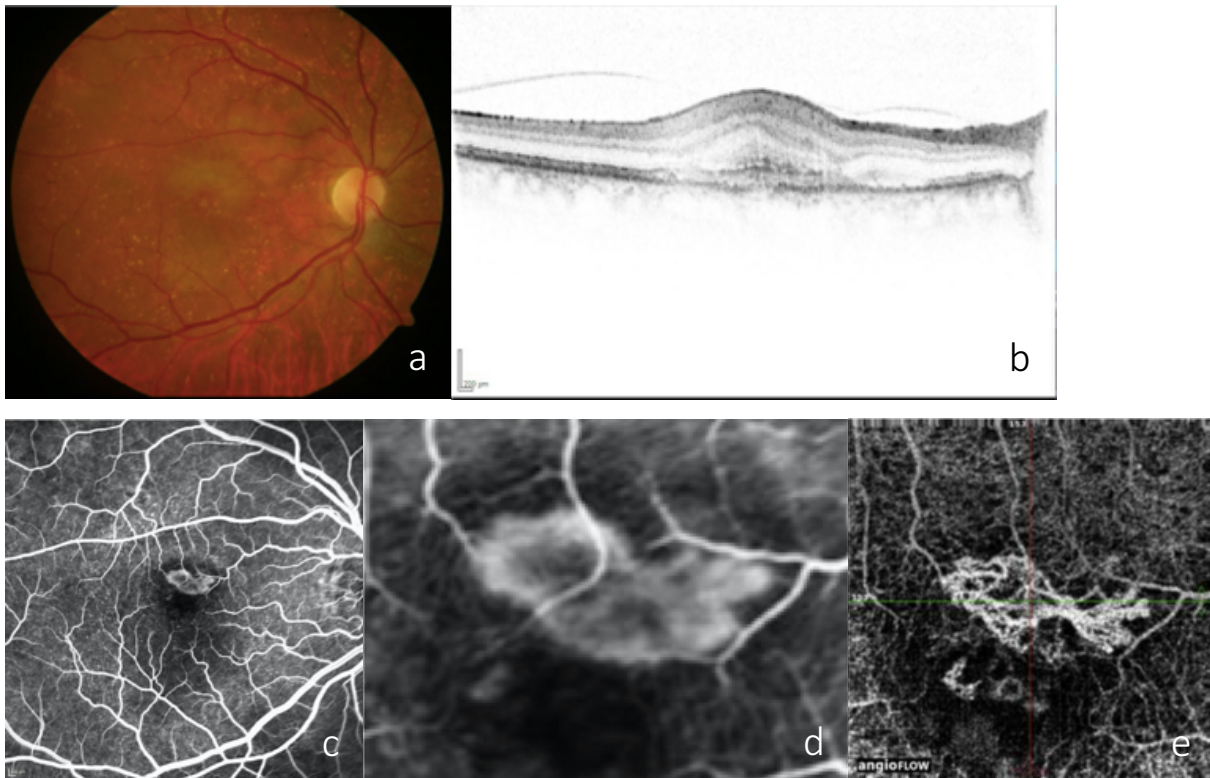
In der Literatur wurden hier eine Ausprägung der Typ I Läsion als „Medusa“ oder „Glomerulus“-förmig beschrieben, worauf später noch genauer eingegangen wird. Dies konnte bei einem Teil unserer Patienten ebenfalls dargestellt werden; eine definitive Einteilung bei allen Patienten war dennoch nicht möglich und es schien auch einige Mischformen zu geben, die weder der einen noch der anderen komplett zuzurechnen sind.

Generell kann wie auf Abb. 7 und 8 sichtbar die in der OCT-A ermittelte Form fast exakt auf die FLA übertragen werden und scheint in der Form diese fast deckungsgleich abzubilden.



**Abbildung 7:** Multimodale Bildgebung bei einem Patienten mit nativer **klassischer** CNV mit „Glomerulus“-artiger Membran in der OCT-A

- a. Fundusphoto, gut abgrenzbare CNV
- b. Schicht SD-OCT, gut abgrenzbare subretinale hyperreflektive CNV
- c. Frühphase der FLA, CNV hyperfluoreszent mit hypofluoreszentem Randsaum
- d. Detaildarstellung der CNV in der FLA
- e. Choriokapilarissegmentierung der OCT-A zeigt die Flußsignale der CNV



**Abbildung 8:** Multimodale Bildgebung bei einem Patienten mit nativer **klassischer** CNV mit „Medusa“-artiger Membran in der OCT-A

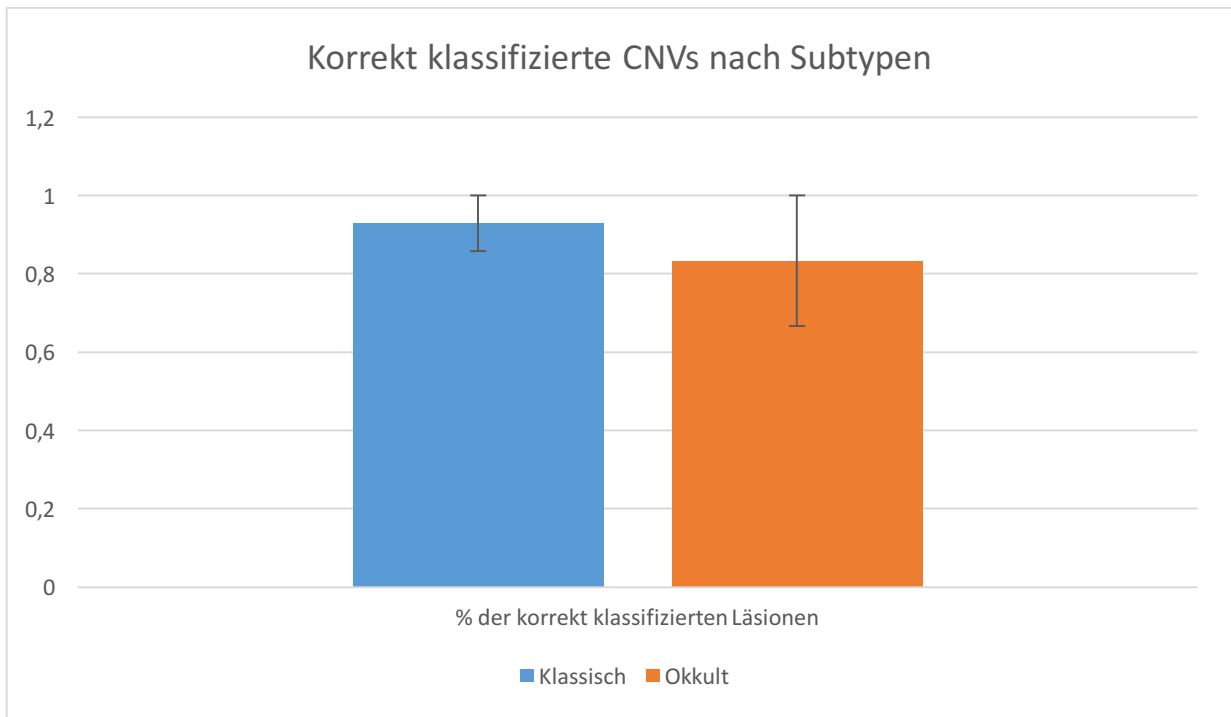
- a. Fundusphoto, unscharf abgrenzbare CNV
- b. Schicht SD-OCT, unscharf abgrenzbare subretinale hyperreflektive CNV
- c. Frühphase der FLA, CNV hyperfluoreszent mit hypofluoreszentem Randsaum
- d. Detaildarstellung der CNV in der FLA
- e. Choriokappilarissegmentierung der OCT-A mit klar abgrenzbaren CNV Gefäßen, die einer „medusa“ artigen Ausbreitung aus einer zentralen Feeder Vessel (gekennzeichnet durch den Pfeil) zu entspringen scheinen

#### 4.3.2. mit (größtenteils) okkulten Form

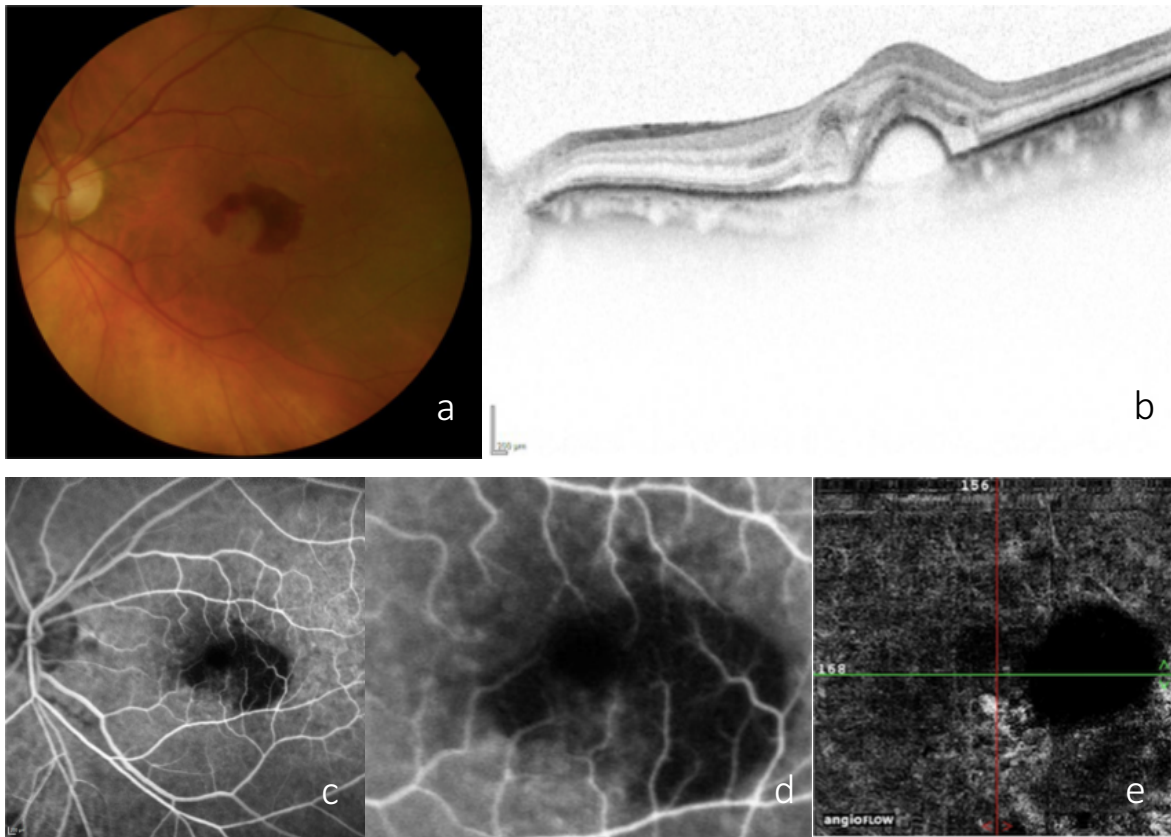
Demgegenüber war eine Kongruenz bei okkulten CNV in 83 % der Fälle (Untersucher 1 Kongruenz bei 6 von 6 Augen, bei Untersucher 2 Kongruenz bei 4 von 6 Augen) zu beobachten (Tab. 3). Hierbei war insgesamt festzustellen, dass die CNV sich seltener als klar definierbares Gefäßnetz darstellte, sondern häufig nur in Teilen dazustellen war. Eine Unterteilung in verschiedene Subformen schien hier so gut wie unmöglich, da die Struktur der CNV in ihrer Gänze ja fast nie beurteilbar war.



Es zeigten sich wie auf Abb. 10 ersichtlich häufig einzelne Quellpunkte, die einen Anhaltspunkt für eine vorliegende CNV boten. Somit konnte häufig anhand von „indirekten“ Zeichen die korrekte Diagnose gestellt werden, auch wenn die Kongruenzquote insgesamt ja geringer war als bei den klassischen Läsionen.



**Abbildung 9:** Anteil der korrekt klassifizierte CNVs nach Subtypen



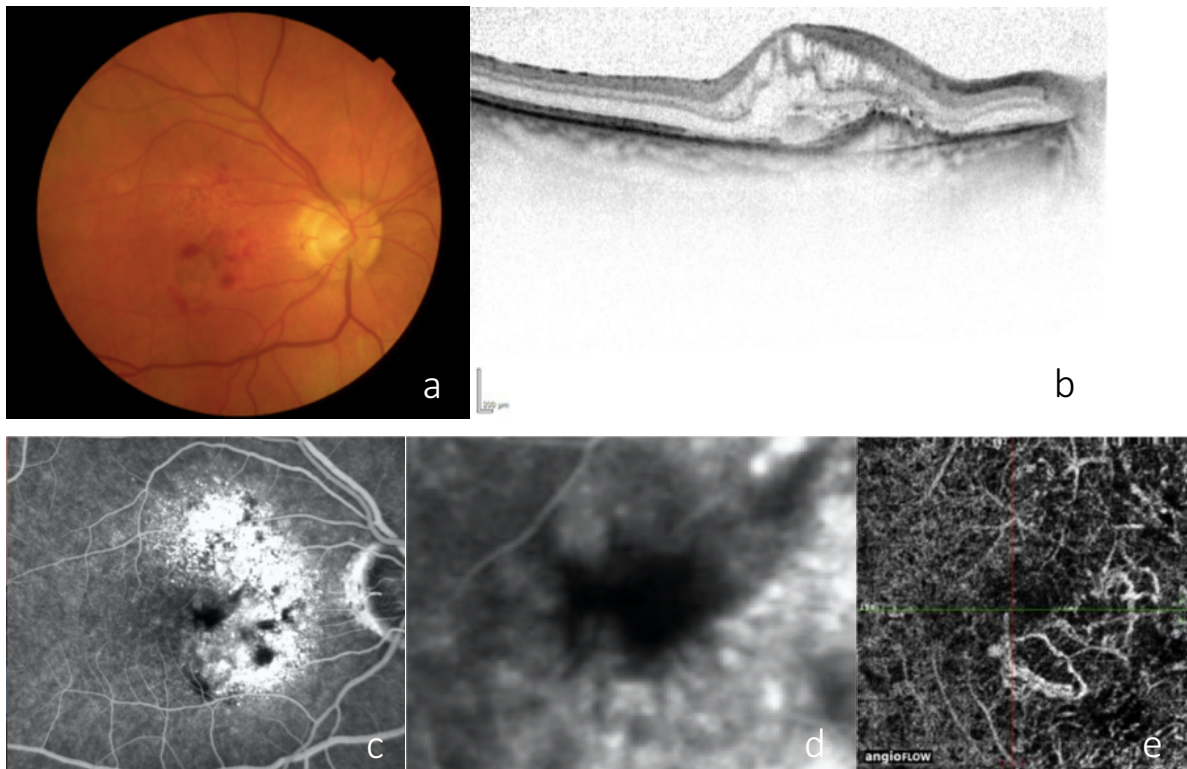
**Abbildung 10:** Multimodale Bildgebung bei einem Patienten mit nativer **okkult** CNV und subretinaler Randblutung

- a. Fundusphoto, unscharf abgrenzbare CNV mit subretinaler Randblutung
- b. Schicht SD-OCT, hyperreflektive CNV mit einer kleinen assoziierten PE-Abhebung
- c. Frühphase der FLA, unscharf abgrenzbare, leicht hyperfluoreszente CNV mit Blutungsblockade am zentralen Rand
- d. Detaildarstellung der CNV in der FLA
- e. Choriokapillarissegmentierung der OCT-A mit abgrenzbaren CNV Gefäßen und nach temporal Hypointensität im Bereich der assoziierten kleinen PE-Abhebung

#### 4.3.3. mit vaskularisierten Pigmentepithelabhebungen

Generell konnten stärker ausgeprägte Pathologien, wie eine ödematös aufgetriebene Retina oder das Vorliegen einer vaskularisierten Pigmentepithelabhebung (PED), die Darstellbarkeit der CNV und die Interpretation der OCT-A Bilder erschweren. In unserem Fall, in dem die CNV bei PED als okkult geratet wurden, wurde das Struktur-OCT von den Ratern in der Regel mehr zur Diagnosestellung genutzt als das OCT-A, da hierbei häufig sowohl automatische wie semi-manuelle Segmentierung keine befriedigende Darstellung der Membran liefern konnten.

Die drei Patienten (Patientennummer 1,3 und 13), die sich mit PED in unserer Studie vorstellten, wurden allesamt von beiden Prüfern korrekt klassifiziert, was jedoch wie oben beschrieben zum großen Teil der Analyse des Struktur-OCT geschuldet war und nicht zwingend anhand der OCT-A erfolgte.



**Abbildung 11:** Multimodale Bildgebung bei einem Patienten mit nativer **okkulten CNV mit einer Pigmentepithelabhebung**

- Fundusphoto, unscharf abgrenzbare exsudative Läsion mit kleinen Randblutungen
- Schicht SD-OCT, vaskularisierte PED mit chronischen intraretinalen Flüssigkeitsablagerungen
- Spätphase der FLA, flächige unscharf abgrenzbare Hyperfluoreszenz
- Detaildarstellung der CNV in der FLA
- Choriokapillarissegmentierung der OCT-A mit flächiger Gefäßdarstellung

#### **4.4. Aufnahmebedingte Besonderheiten der OCT-A**

Auch wenn, wie oben erwähnt, 88% der Bilder von den Ratern als von guter Qualität eingestuft wurden bedeutet dies nicht zwangsläufig, dass auch die Segmentierung den exakten Vorstellungen der Rater entsprach. So konnten die okkulten CNVs ja zum größten Teil durch indirekte Zeichen korrekt diagnostiziert werden; eine Segmentierung, die die genauen Ausmaße der CNV zeigt war in den allermeisten Fällen nicht vorhanden.

Durch die, im Vergleich zu den konventionellen Angiographien verlängerte, Aufnahmezeit der Einzelbilder kann es zudem besonders bei älteren Patienten zu vermehrten Bewegungsartefakten in der OCT-A kommen, die zum Teil nicht klar von Pathologien abgrenzbar sind. So kann ein plötzlicher „Abbruch“ eines Gefäßes wie ein Gefäßverschluss imponieren, auch wenn er nur durch ein Bewegungsartefakt entstanden ist.

## 5. Diskussion

### 5.1. Neue Möglichkeiten durch die OCT-A

Die neue Technologie der OCT-A ermöglicht es ohne die bisher notwendige Injektion eines Kontrastmittels das retinale Gefäßnetz darzustellen (Spaide, Klančnik, et al., 2015). Auch bietet sie erstmals die Möglichkeit einen dreidimensionalen Eindruck über die Netzhautgefäße zu erhalten. Durch die enthaltene Software ist es bei vielen Anbietern ebenfalls möglich eine quantitative Auswertung der Perfusion vorzunehmen, was bei FLA und ICGA bisher nicht möglich war. Durch eine bessere Auflösung im Vergleich zur konventionellen Bildgebung kann auch eine Aussage über die Architektur kleinerer Netzhautgefäße getroffen werden.

Aufgrund dieser Vorteile wurde die OCT-A auch bereits bei den verschiedensten Erkrankungen auf mögliche Anwendungsgebiete untersucht. So wurde die quantitative Auswertung der Papillenperfusion beim Offenwinkelglaukom bereits als mögliches Monitoring zur Debatte gestellt (Wang et al., 2015).

Besonders bei retinalen Erkrankungen wird die Bedeutung der OCT-A in immer mehr Bereichen gestärkt. So wird zum Beispiel bei Venenverschlüssen berichtet, dass in der en face Darstellung so gut wie alle klinischen sowie fluoreszenzangiographischen Befunde wiedergefunden werden können (Novais & Waheed, 2016). Für die retinalen Arterienverschlüsse wird von Loidl, Ender, Werner, Lang & Lang berichtet, dass eine Diagnosestellung nur anhand der OCT-A möglich ist (2017). Und auch bei der diabetischen Retinopathie besitzt die OCT-A bereits einen Stellenwert (Bandello, Corbelli, Carnevali, Pierro, & Querques, 2016). Die Morphologie der Gefäße scheint hierbei sogar ein Aktivitätsmarker für die Neovaskularisation der diabetischen Retinopathie zu sein und könnte auch hier bald in der klinischen Praxis eingesetzt werden (Ishibazawa et al., 2016). Für Typ 2 Makulärer Teleangiektasien wurde eine Korrelation zwischen der OCT-A und der Krankheitsprogression, das Therapieansprechen sowie die Krankheitsschwere beschrieben (Runkle et al., 2017). Und für die Chorioretinitis centralis serosa (CCS) wurde sogar beschrieben, dass ausschließlich anhand der OCT-A eine Diagnosestellung möglich ist (Bonini Filho et al., 2015).

Dies alles stimmt sehr optimistisch für die Nutzung der OCT-A auch im Rahmen der Erstdiagnose und Verlaufsbeurteilung bei der exsudativen AMD. Bisher wurden hier jedoch hauptsächlich einige möglichen Ausprägungsformen beschrieben (de Carlo et al., 2015; Farecki, Gutfleisch, Faatz, Rothaus, Heimes, et al., 2017; Gong, Yu, Gong, Wang, & Sun, 2016). Auch wenn inzwischen die verschiedenen Membransubtypen qualitativ sowie quantitativ mittels OCT-A analysiert wurden, so ist die genaue Diagnosestellung im Vergleich zu anderen retinalen Erkrankungen bisher nur schwer möglich (Kuehlewein, Bansal, et al., 2015).

Die Gründe hierfür liegen zum Teil an den allgemeinen Grenzen der OCT-A wie Artefakten und eingeschränkter Darstellbarkeit, als auch an speziellen Grenzen für die OCT-A Diagnostik bei AMD, wie zum Beispiel der häufig komplexen Lage zwischen den OCT-A Schichten.

## **5.2. Grenzen der OCTA**

### **5.2.1. Artefakte**

Eines der wichtigsten Probleme bei der Bewertung von OCT-A Aufnahmen stellen weiterhin die Artefakte dar (Spaide, Fujimoto, & Waheed, 2015). Wie von Lang, Enders, Loidl, Lang & Werner (2017) vorgeschlagen werden hierbei drei Hauptgruppen unterschieden:

#### **5.2.1.1. systemimmanente Artefakte:**

Hierzu zählt zum Beispiel die Projektion des oberflächlichen Gefäßplexus auch in tiefere Schichten der OCT-A. So wird dieser typischerweise in den tiefen Gefäßplexus projiziert und kann auch auf Level des RPEs im OCT-A erscheinen. Daher kann eine Beurteilung der tiefen Segmentierung nur erfolgen, wenn gleichzeitig die oberflächliche Segmentierung hinzugezogen wird. Auch sogenannte Abschattungsartefakte (masking) fallen in diese Gruppe. Hierbei können zum Beispiel Glaskörpertrübungen oder –blutungen nicht durch das OCT penetriert werden, wodurch der Bereich dahinter „abgeschattet“ wird. Im Umkehrschluss gibt es auch das „unmasking“ Artefakt, bei dem im Bereich einer RPE Atrophie die Gefäße tiefer gelegener Schichten sich als oberflächlicher darstellen. Schlussendlich fällt auch der Verlust des Scanfocus in diese Kategorie. Hierbei ist aufgrund fehlender Fokussierung durch den Patienten ein bestimmter Bereich der Retina für das Gerät nicht adäquat scanbar, was zu einem fehlenden Signal in diesem Bereich führt.

#### **5.2.1.2. Artefakte durch Bildprozessierung:**

Hierbei seien insbesondere die Segmentierungsartefakte erwähnt, die besonders bei pathologisch veränderter Retina immer wieder auftreten. Da es sich um eine automatische Segmentierung seitens der Software handelt, die vom Untersucher manuell nicht verändert werden kann, stellen solche Artefakte im Rahmen der Befundung häufig ein großes Problem dar. Es ist daher internationaler Konsensus bei OCT-A Aufnahmen auch die Segmentierungsebenen innerhalb des Struktur-OCTs anzuzeigen, um auch die Präzision der Segmentierung einer Aufnahme bewerten zu können. Durch

Bildprozessierung kann es als Ausgleich von Bewegungsartefakten zudem dazu kommen, dass Gefäße dupliziert werden und zweimal, direkt nebeneinander dargestellt werden. Auch dies kann die Befundung des OCT-A erschweren.

### **5.2.1.3. Bewegungsartefakte:**

Aufgrund von Alter und zumeist eingeschränktem Visus stellt insbesondere bei AMD Patienten das genaue Fokussieren des Zentrums sowie das Vermeiden von Blinzelartefakten eine große Herausforderung dar. Auf den OCT-A Bildern präsentieren sich diese Artefakte als weiße Linien, an häufig ein plötzlicher „Abbruch“ von Gefäßen stattfindet. Ähnliche Linien können sich auch bei Blinzelartefakten finden lassen. Beim sogenannte „Banding“ wechseln sich Streifen unterschiedlicher Helligkeit ab. Dies kann durch die Veränderung der Distanz zwischen Maschine und Patient während eine Aufnahme durchgeführt wird entstehen. Als letztes seien noch die Stretch-Artefakte genannt, bei denen sich im Randbereich einer Aufnahme Streifen unterschiedlicher Helligkeit finden, die wahrscheinlich zum Beispiel durch Mikrosakkaden hervorgerufen werden.

In letzter Zeit ist aufgrund dieser Bewegungsartefakte der Trend zu beobachten, dass durch Eye tracking Software einige Geräte in die Lage versetzt werden sollen diese Bewegungsartefakte zu reduzieren. So hat die neueste Version des Heidelberg Spectralis OCT-A bereits eine TruTrack genannte Eye tracking Software (Coscas, Lupidi, & Coscas, 2016a). Es konnte gezeigt werden, dass mithilfe von Eye tracking bei AMD eine erhöhte Bildqualität erreicht werden kann, auch wenn dies eine längere Aufnahmedauer zur Folge hatte (Lauermann et al., 2017).

### **5.2.2. Grenzen der Darstellbarkeit**

Doch auch unabhängig von Artefakten kann die Befundung einer OCT-A gewisse Schwierigkeiten mit sich bringen. Generell können stärker ausgeprägte dreidimensionale Pathologien, wie eine ödematös aufgetriebene Retina oder das Vorliegen einer vaskularisierten Pigmentepithelabhebung, heute meist nicht zuverlässig dargestellt werden, da in diesen Fällen die automatische Segmentierung versagt und eine manuelle Nachjustierung nicht möglich ist. In diesen Fällen kann es jedoch im Einzelfall sinnvoll sein die häufig noch adäquat segmentierte „Choroid Cap“ Segmentierung zu nutzen und diese manuell in der Höhe zu verschieben. Hierdurch kann häufig ein erster Eindruck über die dreidimensionale Struktur der Läsion vermittelt werden, wenn auch eine Diagnosestellung anhand dieser Methode schwierig erscheint.

Ein weiterer Nachteil der OCT-A im Vergleich insbesondere zur FLA ist, dass Phänomene wie Leakage, Staining, oder Pooling aufgrund der fehlenden Kontrastmittelgabe nicht zu beobachten sind. Anstelle der sonst üblichen Beurteilung der Kontrastmittelverteilung tritt daher die genaue Analyse der Gefäßarchitektur. Wie weiter unten beschrieben werden die Verschiedenheiten der Gefäßanatomie genutzt um Aussagen über den weiteren Krankheitsverlauf zu treffen. Die fehlende Kontrastmittelinjektion im Rahmen der OCT-A hat jedoch auch Vorteile. So entfallen zahlreiche Nebenwirkungen der Fluoreszeinjektion wie Übelkeit, Erbrechen sowie Allergie, die in Einzelfällen auch zur Anaphylaxie führen kann (Heffner, 1980; Kwiterovich et al., 1991).

### **5.3. OCTA bei exsudativer AMD**

#### **5.3.1. OCT-A bei klassischer CNV**

In unserer Studie stellten sich die klassischen CNVs meist durch ein gut demarkierbares Gefäßnetz dar, welches besonders in der tiefen Netzhaut Schicht gut darzustellen war. Daher konnten in unserer Studie 93% der klassischen Läsionen von den Ratern anhand der OCT-A korrekt klassifiziert werden. Dies deckt sich mit den Erfahrungen von Farecki, Gutfleisch, Faatz, Rothaus, Lommatzsch, et al. (2017), die ebenfalls eine gute Darstellbarkeit beschreiben. Darüber hinaus zeigte sich auch bei uns, dass häufig auch in der Choriocapillaris Schichtung die Läsion deutlich zu erkennen war. Es wird weiterhin diskutiert ob dies durch degenerative Veränderungen der Aderhaut hervorgerufen wird oder es sich um Projektionsartefakte auf diese Ebene handelt (Faatz et al., 2017).

Als weitere Spezifikation sowie zur Beurteilung der Prognose wurden bereits verschiedene anatomische Klassifikationen von klassischen Membranen vorgeschlagen. So wurde ein „Medusa“-artiger Komplex von einer „Glomerulus“-artigen Form abgegrenzt. Diese Einteilung lässt sich auch auf einen Teil unseres Studienkollektivs anwenden, auch wenn nicht jede Läsion klar als eine der beiden Subformen zu klassifizieren war. Besonders hervorzuheben ist bei klassischen Läsionen zudem, dass in allen Fällen eine hohe „Flow“ im Bereich der Choriocapillaris beobachtet worden sei (El Ameen et al., 2015).

#### **5.3.2. OCT-A bei okkulten CNV**

Bei den Typ 1 Läsionen (okkulte CNV) wurden ebenfalls bestimmte Ausprägungsformen beschrieben. So wurde bisher berichtet, dass sowohl eine „Medusa“-artige Organisation der Membran sowie eine „Seefächer“-artige Ausprägung häufig zu beobachten sind.



Auch sei bei 72% der Patienten ein großes zentrales Gefäß in der Läsion zu finden (sog. „feeder vessel“) (Gong et al., 2016; Kuehlewein, Bansal, et al., 2015).

Zudem wurde im Vergleich von okkulten und klassischen Läsionen berichtet, dass sich die klassischen Membranen normalerweise als gut definierte, „Baum“-artige Läsionen oberhalb des RPE präsentieren, während okkulte Membranen eher kreisförmige, nicht klar abgrenzbare Muster demarkieren (Farecki, Gutfleisch, Faatz, Rothaus, Heimes, et al., 2017).

Dies kann durch die vorliegende Studie unterstützt werden. So war die Einteilung der CNV in der OCT-A besonders bei klassischen Anteilen fast immer möglich. Demgegenüber konnten okkulte CNV-Anteile nur etwas geringer aber immer noch in hohem Maße in der OCT-A abgegrenzt werden. Dies ist sicher dadurch zu erklären, dass dieser CNV-Subtyp zwischen der Bruchschens Membran (BM) und dem retinalen Pigmentepithel (RPE) lokalisiert ist und in diesem Bereich durch das Fehlen einer exakten Segmentierung und einer nicht genügend hohen Auflösung eine exakte Abgrenzung der pathologischen Gefäße von den umgebenden Strukturen (Choriokapillaris, BM, RPE) nur begrenzt möglich ist (Farecki, Gutfleisch, Faatz, Rothaus, Heimes, et al., 2017).

### **5.3.3. OCT-A bei RAP-Läsionen**

Die von Freund et al. definierten Typ 3 Läsionen, also Retinale Angiomatöse Proliferationen (RAP Läsionen) und chorioretinale Anastomosen (2008), wurden ebenfalls mittels OCT-A untersucht und beschrieben. Hierbei wurde eine „Schlaufen“-artige Anordnung bei den meisten Läsionen beschrieben (Querques, Miere, & Souied, 2016). Kuehlewein, Dansingani, et al. konnten diese jedoch nur bei aktiven Läsionen abgrenzen (2015). Da diese Subgruppe in unserer Studie nicht eigens erfasst wurde und es primär um die Einschätzung von klassischen und okkulten Anteilen einer Läsion ging kann hierzu aus unseren Daten keine Aussage abgeleitet werden.

### **5.3.4. OCT-A bei vaskularisierten Pigmentepithelabhebungen**

Wie bereits bei den Artefakten thematisiert zeigt sich bei PEDs sehr häufig das Problem einer inadäquaten Segmentierung seitens der Software, die sich häufig manuell nur zum Teil ausgleichen lässt. Dies macht die Befundung dieser Pathologie in der OCT-A ungleich schwerer. Auch wenn alle drei Patienten in unserem Kollektiv korrekt befundet wurden, so geschah dies doch häufig hauptsächlich anhand der SD-OCT, da die OCT-A Bilder in diesem Zusammenhang wenig hilfreich waren.

Von Gunnemann et al. wurde daher erwogen bei diesen Läsionen mittels einer „Flow“-Messung einen Anhaltspunkt für die Aktivität der CNV zu erhalten (2017). Dies eignet sich insbesondere zum Therapiemonitoring unter Anti-VEGF-Therapie, da sich zeigte, dass unter erfolgreicher Therapie eine deutliche Reduktion des Flows zu erreichen war. Es wird zudem vorgeschlagen, dass besonders für diesen CNV Subtypen eine verbesserte dreidimensionale Darstellbarkeit einen großen Gewinn darstellen könnte. Dieser würde eine automatische Segmentierung überflüssig machen und hätte daher auch aus unserer Sicht ein großes Potential.

### 5.3.5. Neue Entwicklungen der CNV Einteilung

Anstatt die Korrelation der OCT-A Bilder mit der herkömmlichen Klassifikation einer CNV als okkult oder klassisch wurde zudem eine neue Klassifikation vorgeschlagen (Sulzbacher et al., 2017). Hierbei wird zwischen einer „dichten“ und einer „losen“ Konfiguration einer CNV unterschieden („loose-net“ bzw. „dense-net configuration“), die rein anhand der OCT-A gestellt wurde. Für die „loose-net“ Konfiguration wurde eine signifikant längere bisherige Krankheitsdauer festgestellt. Hierbei ist jedoch zu bemerken, dass es sich hierbei größtenteils um mit Anti-VEGF Therapie vorbehandelte CNVs handelt. Die 14 eingeschlossenen behandlungsnativen CNVs zeigten in fast allen Fällen (12 von 14) eine „dense-net“ Konfiguration. Des Weiteren gibt es bisher keine Daten ob beziehungsweise welche Aussage über den weiteren Krankheitsverlauf aus diesen unterschiedlichen Konfigurationen erwachsen und ob sich die CNVs in ihrer Struktur unter der Anti-VEGF Behandlung verändern. So wurde bereits beschrieben, dass unter Anti-VEGF Behandlung CNVs bereits nach einem Tag im OCT-A ein weniger dichtes Gefäßnetz zeigten (Chen, Yu, Sun, & Dai, 2016).

Als weiterer Parameter mit klinischer Bedeutung ist zudem wichtig wie gut die CNV Fläche in der OCT-A im Vergleich zu FLA und ICGA dargestellt werden kann. Wie von Lindner et al. berichtet, zeigt die Messung derselben mittels OCT-A eine hohe Übereinstimmung zur Messung mittels FLA (2016). Da es in manchen Fällen jedoch nicht möglich war, die gesamte CNV in einer OCT-A Segmentierung darzustellen, war die Einschätzung der CNV-Größe in unserer Studie nicht immer sicher möglich.

Auch der Vergleich der Größe der CNV in der ICGA im Vergleich zur OCT-A wurde ausgiebig untersucht. Während eine Studie eine signifikant kleinere Darstellung der CNV in der OCT-A im Vergleich zur ICGA feststellte, zeigte sich in der anderen nur eine Abweichung der Größe zwischen beiden Verfahren von 4,5% (Costanzo et al., 2016; Eandi et al., 2017). Generell wurde jedoch von beiden Studien eine sehr hohe Sensitivität der OCT-A zur Erkennung von CNVs bescheinigt.

Zunehmend wird zudem auch der „flow“ innerhalb einer Läsion gemessen und zur Beurteilung der Läsion herangezogen (Gunnemann et al., 2017). Da dies zumindest bei PEDs auch gut mit dem Ansprechen auf Anti-VEGF-Therapie korreliert scheint diese Messung insbesondere zum Monitoring nach erfolgter Diagnosestellung geeignet zu sein.

### **5.3.6. Spezielle Grenzen der OCT-A bei exsudativer AMD**

Es ist trotz der großen Anzahl an Studien bisher weiterhin nicht immer möglich anhand der OCT-A die Diagnose einer neovaskulären AMD zu stellen. Hierfür sind einerseits die oben bereits ausführlich erwähnten Artefakte verantwortlich, die eine sichere standardisierte Befundung erschweren. So waren in großen Studien bisher nur 75% der Typ I Läsionen in der OCTA darstellbar (Kuehlewein, Bansal, et al., 2015). Auch wenn dieser Anteil bei den Typ II Läsionen eventuell etwas höher sein dürfte, so scheint die reine Diagnosestellung in Fällen ohne darstellbare CNV weiterhin unmöglich.

Andererseits fehlt weiterhin die Erfahrung bei der Auswertung. Auch wenn die automatisierte Segmentierung sowie die Verschiebung der „Choroid Cap“ Schichtung wie in unserer Studie standardisiert werden kann so zeigt sich doch, dass dies für komplexe dreidimensionale Läsionen ungeeignet scheint. Eine, bisher technisch aufwendige, dreidimensionale Gefäßdarstellung liefert wiederum deutlich mehr Informationen, was zu einer großen Diskongruenz zwischen verschiedenen Untersuchern führen kann.

Als Limitation unserer Studie muss beachtet werden, dass den Ratern nicht nur die Informationen der OCT-A, sondern auch des SD-OCT zur Verfügung stand, das ebenfalls zur Einteilung zwischen klassischer und okkulten CNV beiträgt (Wilde et al., 2015).

## **5.4. Ausblick**

### **5.4.1. Technologische Weiterentwicklungen**

Als weitere Entwicklung in der Zukunft könnte sich zudem die Art der OCT Technologie erweisen. So stehen sich grundsätzlich eine Swept-Source (SS-OCTA) und eine Spectral-Domain Technologie (SD-OCTA) gegenüber. Bei der SD-OCTA wird eine breitband super-luminisente Diode, ein Spektrometer sowie eine Hochgeschwindigkeitskamera genutzt und die so akquirierten Bilder im Anschluss gemittelt, was eine gute Darstellbarkeit von Netzhaut und Choroidea ermöglicht (Manjunath, Taha, Fujimoto, & Duker, 2010).

Die SS-OCTA hingegen nutzt einen Laser mit zweifach-balanciertem Fotodetektor sowie eine längere Wellenlänge von ca. 1050nm, die eine bessere Penetration von tiefen Gewebeschichten ermöglichen soll (Unterhuber et al., 2005). Während die meisten kommerziellen Systeme wie in unserem Fall das Spectral-Domain OCT-A nutzen gibt es einige Prototypen mit Swept Source Technologie (z.B. Zeiss SS-OCTA). Bei dem Vergleich der zwei Technologien fällt auf, dass generell die Größe einer Läsion in der SS-OCTA als signifikant größer eingeschätzt wird als in der SD-OCTA (Novais et al., 2016). Dies führte in der Folge zu der Überlegung, dass dies auch eine bessere Darstellung der CNV mit sich bringen könnte. So konnten Adhi et al. an 19 gesunden Augen das choroidosklerale Interface in 100% der Fälle mittels Swept-Source Struktur OCT darstellen, während dies selbst mit enhanced depth imaging (EDI) nur in 73,6% der Fälle mit Spectral-Domain Struktur OCT gelang (Adhi et al., 2014). Auch für die OCT-A zeigte sich, dass wenn Netzhautspezialisten Bilder von beiden Technologien vorgelegt wurden ein größerer Teil (74%), unabhängig davon welche Netzhautpathologie gezeigt wurde, das SS-OCTA bevorzugte (Su et al., 2017). Es bleibt daher abzuwarten, ob sich in näherer Zukunft hierbei die eine oder die andere Technologie durchsetzen wird. Zumindest für die quantitativen Analysen zum Beispiel der fovealen avaskulären Zone oder der makulären Gefäßdichte zeigen sich keine Unterschiede zwischen den beiden Technologien, sodass der Unterschied eventuell kleiner ist als initial gedacht (Al-Sheikh, Falavarjani, Tepelus, & Sadda, 2017).

#### **5.4.2. Weiterentwicklungen der Software**

Als wichtige Meilensteine der Zukunft könnte sich die Art und Weise der Befundung herausstellen. Im vorliegenden Studiendesign, bei dem den Ratern nur die automatisch segmentierten Aufnahmen sowie die nach festem Protokoll manuell verschobenen Segmentierungen angeboten wurden, bietet den Vorteil, dass eine ausreichende inter-rater Übereinstimmung besteht (77%), obwohl dies auch die wie bei der FLA Klassifikation hohe individuelle Untersucherabhängigkeit einer OCT-A-Klassifikation aufzeigt. Gleichzeitig sind zudem dreidimensional komplexere Strukturen wie Pigmentepithelabhebungen (PED) nur schlecht in einzelnen zweidimensionalen Bildern darzustellen (Veronese, Maiolo, Morara, Armstrong, & Ciardella, 2016). Hierfür könnte eine dreidimensionale Darstellbarkeit der Läsion zur Diagnose einen entscheidenden Beitrag leisten. Bei Verbesserung dieser technischen sowie Untersucher abhängigen Faktoren für die Auswertung der OCT-A scheint eine Diagnosestellung der spezifischen Zusammensetzung der nAMD primär mittels SD-OCT und OCT-A in der Zukunft prinzipiell möglich.

### 5.4.3. Weitere Anwendungsbereiche

Generell zeigt die OCT-A zudem das Potential auch in anderen Bereichen eine Bedeutung zu gewinnen, in denen klassische Angiographien keinen hohen Stellenwert besitzen. So wurden auch für die trockene AMD bereits Veränderungen in der OCT-A beschrieben, die als Prädiktor für den Krankheitsverlauf dienen könnten. So könnte eine Verminderung des Flusses hierbei einen Anhalt für die weitere Progression der Erkrankung liefern (Waheed, Moul, Fujimoto, & Rosenfeld, 2016). Auch konnten sowohl im oberflächlichen sowie im tiefen Plexus bereits bei intermediärer AMD signifikante Veränderungen beobachtet werden (Toto, Borrelli, Di Antonio, Carpineto, & Mastropasqua, 2016). Es wird daher mehr und mehr diskutiert inwiefern die OCT-A auch zur Früherkennung oder sogar zu Screening genutzt werden könnte. Im Rahmen einiger Case Reports wurde bereits beschrieben, dass bei Patientin mit unilateraler feuchter AMD im Partnerauge mittels OCT-A ebenfalls CNVs gefunden werden konnten (Park et al., 2017).

In einer größeren Studie wurde zudem bei Patienten mit feuchter AMD in einem Auge und asymptomatischer intermediärer AMD im Anderen mittels OCTA in 3 von 11 Augen eine Typ 1 Neovaskularisation festgestellt, die mittels ICGA bestätigt werden konnten, aus denen sich in der FLA jedoch noch keine Leakage zeigte (Roisman et al., 2016). Es könnte also überlegt werden bei einem solchen Patientengut eine Früherkennung mittels OCT-A durchzuführen und bei positivem Befund engmaschigere Kontrollen durchzuführen. Welche konkreten Auswirkungen dies auf die Prognose des Patienten hat muss jedoch durch weitere Studien geklärt werden.

Doch auch für die Forschung besitzt die OCT-A weiterhin einen hohen Stellenwert, da mit ihrer Hilfe auch physiologische Überlegungen zur Gefäßentwicklung im Krankheitsverlauf und unter Therapie analysiert werden können. So wurde von Spaide anhand von OCT-A Bildern beobachtet, dass eine Anti-VEGF-Therapie nicht zur Normalisierung der Gefäßanatomie führt, sondern vielmehr nur die Angiogenese und nicht die Arteriogenese gehemmt wird (Spaide, 2015a). Somit kann anhand von OCT-A Aufnahmen auch unser pathophysiologisches Verständnis verbessert werden, was eine weitere wichtige Perspektive für die OCT-A darstellt.

## 6. Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass mit der OCT Angiographie ein neues revolutionäres Verfahren zur Analyse der vaskulären Struktur von Retina und Aderhaut zur Verfügung steht. Sie ermöglicht erstmals die dreidimensionale Darstellung auch kleinerer Gefäße, die bisher in FLA und ICGA nicht sichtbar waren. Dies ermöglicht eine deutlich präzisere Aussage über die Anatomie aber auch Physiologie der Retina, da auch Veränderungen der Gefäßarchitektur sichtbar werden. Sie hat damit ihren festen Platz in der experimentellen Forschung bereits sicher.

Was die klinischen Anwendungsgebiete angeht so wird sie im Moment primär als Ergänzung zu den bereits bestehenden Angiographien gesehen. Dies mag jedoch auch der Tatsache geschuldet sein, dass noch keine einheitliche Befundungsstrategie besteht. Insbesondere neue technische Möglichkeiten wie die „Flow“ Messung oder die automatisierte Messung der Gefäßdichte an bestimmten Orten ermöglichen die Erhebung einer ganzen Reihe von objektiven Parametern, die bisher nicht eruierbar waren. Es ist somit nicht unwahrscheinlich, dass auch diskrete Gefäßveränderungen detektiert werden können, die mittels klassischer Angiographien unentdeckt blieben. Dies scheint sich insbesondere beim Monitoring für die Anti-VEGF-Therapie immer mehr zu etablieren, sodass in diesem Bereich eine klinische Anwendung wahrscheinlich erscheint.

## 7. Literaturverzeichnis:

Adhi, M., Liu, J. J., Qavi, A. H., Grulkowski, I., Lu, C. D., Mohler, K. J., Ferrara, D., Kraus, M. F., Baumas, C. R., Witkin, A. J., Waheed, N. K., Hornegger, J., Fujimoto, J. G., & Duker, J. S. (2014). Choroidal analysis in healthy eyes using swept-source optical coherence tomography compared to spectral domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*, *157*(6), 1272-1281.e1271.

doi:10.1016/j.ajo.2014.02.034

Al-Sheikh, M., Falavarjani, K. G., Tepelus, T. C., & Sadda, S. R. (2017). Quantitative Comparison of Swept-Source and Spectral-Domain OCT Angiography in Healthy Eyes. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, *48*(5), 385-391. doi:10.3928/23258160-20170428-04

Ambati, J., Ambati, B. K., Yoo, S. H., Ianchulev, S., & Adamis, A. P. (2003). Age-related macular degeneration: etiology, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Surv Ophthalmol.*, *48*(3), 257-293.

doi:10.1016/S0039-6257(03)00030-4

Arnold, J. J., Quaranta, M., Soubrane, G., Sarks, S. H., & Coscas, G. (1997). Indocyanine green angiography of drusen. *Am J Ophthalmol*, *124*(3), 344-356.

Bandello, F., Corbelli, E., Carnevali, A., Pierro, L., & Querques, G. (2016). Optical Coherence Tomography Angiography of Diabetic Retinopathy. *Dev Ophthalmol*, *56*, 107-112.

doi:10.1159/000442801

Bonini Filho, M. A., de Carlo, T. E., Ferrara, D., Adhi, M., Baumas, C. R., Witkin, A. J., Reichel, E., Duker, J. S., & Waheed, N. K. (2015). Association of Choroidal Neovascularization and Central Serous Chorioretinopathy With Optical Coherence Tomography Angiography. *JAMA Ophthalmol*.

doi:10.1001/jamaophthalmol.2015.1320

Chakravarthy, U., Williams, M., & Group, A. G. (2013). The Royal College of Ophthalmologists Guidelines on AMD: Executive Summary. *Eye (Lond)*, *27*(12), 1429-1431. doi:10.1038/eye.2013.233

Chen, Q., Yu, X., Sun, Z., & Dai, H. (2016). The Application of OCTA in Assessment of Anti-VEGF Therapy for Idiopathic Choroidal Neovascularization. *J Ophthalmol*, *2016*, 5608250. doi:10.1155/2016/5608250

Clemons, T. E., Milton, R. C., Klein, R., Seddon, J. M., Ferris, F. L., & Group, A.-R. E. D. S. R. (2005). Risk factors for the incidence of Advanced Age-Related Macular Degeneration in the Age-Related Eye Disease Study (AREDS) AREDS report no. 19. *Ophthalmology*, *112*(4), 533-539.

doi:10.1016/j.ophtha.2004.10.047

- Coscas, G., Lupidi, M., & Coscas, F. (2016a). Heidelberg Spectralis Optical Coherence Tomography Angiography: Technical Aspects. *Dev Ophthalmol*, *56*, 1-5. doi:10.1159/000442768
- Coscas, G., Lupidi, M., & Coscas, F. (2016b). Image Analysis of Optical Coherence Tomography Angiography. *Dev Ophthalmol*, *56*, 30-36. doi:10.1159/000442774
- Costa, R. A., Skaf, M., Melo, L. A., Calucci, D., Cardillo, J. A., Castro, J. C., Huang, D., & Wojtkowski, M. (2006). Retinal assessment using optical coherence tomography. *Prog Retin Eye Res*, *25*(3), 325-353. doi:10.1016/j.preteyeres.2006.03.001
- Costanzo, E., Miere, A., Querques, G., Capuano, V., Jung, C., & Souied, E. H. (2016). Type 1 Choroidal Neovascularization Lesion Size: Indocyanine Green Angiography Versus Optical Coherence Tomography Angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, *57*(9), OCT307-313. doi:10.1167/iovs.15-18830
- de Carlo, T. E., Bonini Filho, M. A., Chin, A. T., Adhi, M., Ferrara, D., Baumal, C. R., Witkin, A. J., Reichel, E., Duker, J. S., & Waheed, N. K. (2015). Spectral-domain optical coherence tomography angiography of choroidal neovascularization. *Ophthalmology*, *122*(6), 1228-1238. doi:10.1016/j.ophtha.2015.01.029
- Do, D. V., Gower, E. W., Cassard, S. D., Boyer, D., Bressler, N. M., Bressler, S. B., Heier, J. S., Jefferys, J. L., Singerman, L. J., & Solomon, S. D. (2012). Detection of new-onset choroidal neovascularization using optical coherence tomography: the AMD DOC Study. *Ophthalmology*, *119*(4), 771-778. doi:10.1016/j.ophtha.2011.10.019
- Eandi, C. M., Ciardella, A., Parravano, M., Missiroli, F., Alovisi, C., Veronese, C., Morara, M. C., Grossi, M., Virgili, G., & Ricci, F. (2017). Indocyanine Green Angiography and Optical Coherence Tomography Angiography of Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, *58*(9), 3690-3696. doi:10.1167/iovs.17-21941
- El Ameen, A., Cohen, S. Y., Semoun, O., Miere, A., Srour, M., Quaranta-El Maftouhi, M., Oubraham, H., Blanco-Garavito, R., Querques, G., & Souied, E. H. (2015). TYPE 2 NEOVASCULARIZATION SECONDARY TO AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION IMAGED BY OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY. *Retina*, *35*(11), 2212-2218.
- Elsner, A. E., Burns, S. A., Weiter, J. J., & Delori, F. C. (1996). Infrared imaging of sub-retinal structures in the human ocular fundus. *Vision Res*, *36*(1), 191-205.



Faatz, H., Rothaus, K., Gunnemann, F., Gutfleisch, M., Heimes-Bussmann, B., Lommatzsch, A., Pauleikoff, D., & Farecki, M. L. (2017). [Changes in OCT Angiography of Type 2 CNV in Neovascular AMD during Anti-VEGF Treatment]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 234(9), 1125-1131. doi:10.1055/s-0043-118346

Farecki, M. L., Gutfleisch, M., Faatz, H., Rothaus, K., Heimes, B., Spital, G., Lommatzsch, A., & Pauleikhoff, D. (2017). Characteristics of type 1 and 2 CNV in exudative AMD in OCT-Angiography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*.

Farecki, M. L., Gutfleisch, M., Faatz, H., Rothaus, K., Lommatzsch, A., & Pauleikoff, D. (2017). [Exudative AMD in OCT Angiography]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 234(9), 1119-1124. doi:10.1055/s-0043-118225

Ferris, F. L., Fine, S. L., & Hyman, L. (1984). Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol*, 102(11), 1640-1642.

Fineman, M. S., Maguire, J. I., Fineman, S. W., & Benson, W. E. (2001). Safety of indocyanine green angiography during pregnancy: a survey of the retina, macula, and vitreous societies. *Arch Ophthalmol*, 119(3), 353-355.

Freund, K. B., Ho, I. V., Barbazetto, I. A., Koizumi, H., Laud, K., Ferrara, D., Matsumoto, Y., Sorenson, J. A., & Yannuzzi, L. A. (2008). Type 3 neovascularization: the expanded spectrum of retinal angiomatous proliferation. *Retina*, 28(2), 201-211.

Freund, K. B., Yannuzzi, L. A., & Sorenson, J. A. (1993). Age-related macular degeneration and choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol*, 115(6), 786-791.

Gallego-Pinazo, R., Monje-Fernandez, L., Garcia-Marin, N., Andreu-Fenoll, M., & Dolz-Marco, R. (2017). Implications of the anatomical classification of the neovascular form of age-related macular degeneration. *Arch Soc Esp Oftalmol*, 92, 71-77.

Garrett, K. L., Shen, W. Y., & Rakoczy, P. E. (2001). In vivo use of oligonucleotides to inhibit choroidal neovascularisation in the eye. *J Gene Med*, 3(4), 373-383. doi:10.1002/jgm.197

Gong, J., Yu, S., Gong, Y., Wang, F., & Sun, X. (2016). The Diagnostic Accuracy of Optical Coherence Tomography Angiography for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Comparison with Fundus Fluorescein Angiography. *J Ophthalmol*, 2016, 7521478. doi:10.1155/2016/7521478

Grossniklaus, H., & Gass, J. D. M. (1998). Clinicopathologic Correlations of Surgically Excised Type 1 and Type 2 Submacular Choroidal Neovascular Membranes. *Am J Ophthalmol*, 126(1), 59-69.

Gunnemann, F., Rothaus, K., Farecki, M. L., Faatz, H., Book, B., Lommatzsch, A., & Pauleikoff, D. (2017). [OCT Angiography in Exudative AMD with Detachment of Vascularised Retinal Pigment Epithelium]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 234(9), 1132-1138. doi:10.1055/s-0043-118345

Hee, M. R., Baumal, C. R., Puliafito, C. A., Duker, J. S., Reichel, E., Wilkins, J. R., Coker, J. G., Schuman, J. S., Swanson, E. A., & Fujimoto, J. G. (1996). Optical coherence tomography of age-related macular degeneration and choroidal neovascularization. *Ophthalmology*, 103(8), 1260-1270.

Heffner, J. E. (1980). Reactions to fluorescein. *JAMA*, 243(20), 2029-2030.

Hermann, H., Kellner, U., & Foerster, M. H. (2004). *Angiographie-Atlas des Augenhintergrundes*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

Holz, F. G., Steinberg, J. S., Göbel, A., Fleckenstein, M., & Schmitz-Valckenberg, S. (2015). Fundus autofluorescence imaging in dry AMD: 2014 Jules Gonin lecture of the Retina Research Foundation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 253(1), 7-16. doi:10.1007/s00417-014-2858-1

Holz, F. G., Strauss, E. C., Schmitz-Valckenberg, S., & van Lookeren Campagne, M. (2014). Geographic atrophy: clinical features and potential therapeutic approaches. *Ophthalmology*, 121(5), 1079-1091. doi:10.1016/j.ophtha.2013.11.023

Hope-Ross, M., Yannuzzi, L. A., Gragoudas, E. S., Guyer, D. R., Slakter, J. S., Sorenson, J. A., Krupsky, S., Orlock, D. A., & Puliafito, C. A. (1994). Adverse reactions due to indocyanine green. *Ophthalmology*, 101(3), 529-533.

Huang, D., Swanson, E. A., Lin, C. P., Schuman, J. S., Stinson, W. G., Chang, W., Hee, M. R., Flotte, T., Gregory, K., & Puliafito, C. A. (1991). Optical coherence tomography. *Science*, 254(5035), 1178-1181.

Inoue, M., Jung, J. J., Balaratnasingam, C., Dansingani, K. K., Dhrami-Gavazi, E., Suzuki, M., de Carlo, T. E., Shahlaee, A., Klufas, M. A., El Maftouhi, A., Duker, J. S., Ho, A. C., Maftouhi, M. Q., Sarraf, D., Freund, K. B., & Group, C.-S. (2016). A Comparison Between Optical Coherence Tomography Angiography and Fluorescein Angiography for the Imaging of Type 1 Neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 57(9), OCT314-323. doi:10.1167/iovs.15-18900

Ishibazawa, A., Nagaoka, T., Yokota, H., Takahashi, A., Omae, T., Song, Y. S., Takahashi, T., & Yoshida, A. (2016). Characteristics of Retinal Neovascularization in Proliferative Diabetic Retinopathy Imaged by Optical Coherence Tomography Angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, *57*(14), 6247-6255.  
doi:10.1167/iovs.16-20210

Jaffe, G. J., & Caprioli, J. (2004). Optical coherence tomography to detect and manage retinal disease and glaucoma. *Am J Ophthalmol*, *137*(1), 156-169.

Jia, Y., Tan, O., Tokayer, J., Potsaid, B., Wang, Y., Liu, J. J., Kraus, M. F., Subhash, H., Fujimoto, J. G., Hornegger, J., & Huang, D. (2012). Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography. *Opt Express*, *20*(4), 4710-4725.

Klein, R., Klein, B. E., Knudtson, M. D., Meuer, S. M., Swift, M., & Gangnon, R. E. (2007). Fifteen-year cumulative incidence of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*, *114*(2), 253-262. doi:10.1016/j.ophtha.2006.10.040

Klein, R. J., Zeiss, C., Chew, E. Y., Tsai, J. Y., Sackler, R. S., Haynes, C., Henning, A. K., SanGiovanni, J. P., Mane, S. M., Mayne, S. T., Bracken, M. B., Ferris, F. L., Ott, J., Barnstable, C., & Hoh, J. (2005). Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science*, *308*(5720), 385-389. doi:10.1126/science.1109557

Krzystolik, M. G., Afshari, M. A., Adamis, A. P., Gaudreault, J., Gragoudas, E. S., Michaud, N. A., Li, W., Connolly, E., O'Neill, C. A., & Miller, J. W. (2002). Prevention of experimental choroidal neovascularization with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment. *Arch Ophthalmol*, *120*(3), 338-346.

Kuehlewein, L., Bansal, M., Lenis, T. L., Iafe, N. A., Sadda, S. R., Bonini Filho, M. A., De Carlo, T. E., Waheed, N. K., Duker, J. S., & Sarraf, D. (2015). Optical Coherence Tomography Angiography of Type 1 Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol*.  
doi:10.1016/j.ajo.2015.06.030

Kuehlewein, L., Dansingani, K. K., de Carlo, T. E., Bonini Filho, M. A., Iafe, N. A., Lenis, T. L., Freund, K. B., Waheed, N. K., Duker, J. S., Sadda, S. R., & Sarraf, D. (2015). OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY OF TYPE 3 NEOVASCULARIZATION SECONDARY TO AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION. *Retina*, *35*(11), 2229-2235. doi:10.1097/IAE.0000000000000835

Kwiterovich, K. A., Maguire, M. G., Murphy, R. P., Schachat, A. P., Bressler, N. M., Bressler, S. B., & Fine, S. L. (1991). Frequency of adverse systemic reactions after fluorescein angiography. Results of a prospective study. *Ophthalmology*, *98*(7), 1139-1142.

- Lang, G. E., Enders, C., Loidl, M., Lang, G. K., & Werner, J. U. (2017). [Accurate OCT-angiography Interpretation - Detection and Exclusion of Artifacts]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 234(9), 1109-1118. doi:10.1055/s-0043-112857
- Laueremann, J. L., Treder, M., Heiduschka, P., Clemens, C. R., Eter, N., & Alten, F. (2017). Impact of eye-tracking technology on OCT-angiography imaging quality in age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 255(8), 1535-1542. doi:10.1007/s00417-017-3684-z
- Lindner, M., Fang, P. P., Steinberg, J. S., Domdei, N., Pfau, M., Krohne, T. U., Schmitz-Valckenberg, S., Holz, F. G., & Fleckenstein, M. (2016). OCT Angiography-Based Detection and Quantification of the Neovascular Network in Exudative AMD. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 57(14), 6342-6348. doi:10.1167/iovs.16-19741
- Loidl, M., Enders, C., Werner, J. U., Lang, G. K., & Lang, G. E. (2017). [Novel Examination Procedures for the Assessment of Retinal Artery Occlusion by OCT Angiography]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 234(9), 1154-1160. doi:10.1055/s-0043-118224
- Manjunath, V., Taha, M., Fujimoto, J. G., & Duker, J. S. (2010). Choroidal thickness in normal eyes measured using Cirrus HD optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*, 150(3), 325-329.e321. doi:10.1016/j.ajo.2010.04.018
- Mehta, S. (2015). Age-Related Macular Degeneration. *Prim Care*, 42(3), 377-391. doi:10.1016/j.pop.2015.05.009
- Miller, J. W. (1997). Vascular endothelial growth factor and ocular neovascularization. *Am J Pathol*, 151(1), 13-23.
- Montero, J. A., Ruiz-Moreno, J. M., & Tavolato, M. (2003). Follow-up of age-related macular degeneration patients treated by photodynamic therapy with optical coherence tomography 3. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 241(10), 797-802. doi:10.1007/s00417-003-0752-3
- Novais, E. A., Adhi, M., Moulton, E. M., Louzada, R. N., Cole, E. D., Husvagt, L., Lee, B., Dang, S., Regatieri, C. V., Witkin, A. J., Bauman, C. R., Hornegger, J., Jayaraman, V., Fujimoto, J. G., Duker, J. S., & Waheed, N. K. (2016). Choroidal Neovascularization Analyzed on Ultrahigh-Speed Swept-Source Optical Coherence Tomography Angiography Compared to Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Angiography. *Am J Ophthalmol*, 164, 80-88. doi:10.1016/j.ajo.2016.01.011
- Novais, E. A., & Waheed, N. K. (2016). Optical Coherence Tomography Angiography of Retinal Vein Occlusion. *Dev Ophthalmol*, 56, 132-138. doi:10.1159/000442805

Nowak, J. Z. (2006). Age-related macular degeneration (AMD): pathogenesis and therapy. *Pharmacol Rep*, 58(3), 353-363.

Park, M. M., Rebhun, C. B., Cole, E. D., Louzada, R. N., Novais, E. A., Rifai, F., Yasin Alibhai, A., Duker, J. S., & Waheed, N. K. (2017). Diagnosing Choroidal Neovascularization in Asymptomatic Individuals Using Optical Coherence Tomography Angiography. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 48(7), 596-598. doi:10.3928/23258160-20170630-13

Piccolino, F. C., Borgia, L., Zinicola, E., Iester, M., & Torrielli, S. (1996). Pre-injection fluorescence in indocyanine green angiography. *Ophthalmology*, 103(11), 1837-1845.

Querques, G., Miere, A., & Souied, E. H. (2016). Optical Coherence Tomography Angiography Features of Type 3 Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration. *Dev Ophthalmol*, 56, 57-61. doi:10.1159/000442779

Roisman, L., Zhang, Q., Wang, R. K., Gregori, G., Zhang, A., Chen, C. L., Durbin, M. K., An, L., Stetson, P. F., Robbins, G., Miller, A., Zheng, F., & Rosenfeld, P. J. (2016). Optical Coherence Tomography Angiography of Asymptomatic Neovascularization in Intermediate Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*, 123(6), 1309-1319. doi:10.1016/j.ophtha.2016.01.044

Runkle, A. P., Kaiser, P. K., Srivastava, S. K., Schachat, A. P., Reese, J. L., & Ehlers, J. P. (2017). OCT Angiography and Ellipsoid Zone Mapping of Macular Telangiectasia Type 2 From the AVATAR Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 58(9), 3683-3689. doi:10.1167/iovs.16-20976

Sakata, L. M., Deleon-Ortega, J., Sakata, V., & Girkin, C. A. (2009). Optical coherence tomography of the retina and optic nerve - a review. *Clin Exp Ophthalmol*, 37(1), 90-99. doi:10.1111/j.1442-9071.2009.02015.x

Schmidt-Erfurth, U., Klimescha, S., Waldstein, S. M., & Bogunović, H. (2017). A view of the current and future role of optical coherence tomography in the management of age-related macular degeneration. *Eye (Lond)*, 31(1), 26-44. doi:10.1038/eye.2016.227

Schmidt-Erfurth, U., Miller, J. W., Sickenberg, M., & Laqua, H. (1999). Photodynamic Therapy With Verteporfin for Choroidal Neovascularization Caused by Age-related Macular Degeneration. *Arch Ophthalmol.*, 117, 1177-1187.

Shao, J., Choudhary, M. M., & Schachat, A. P. (2016). Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Dev Ophthalmol*, 55, 125-136. doi:10.1159/000438969

Shim, S. H., Kim, S. G., Bae, J. H., Yu, H. G., & Song, S. J. (2016). Risk Factors for Progression of Early Age-Related Macular Degeneration in Koreans. *Ophthalmic Epidemiol*, *23*(2), 80-87.

doi:10.3109/09286586.2015.1129425

Shoughy, S. S., & Kozak, I. (2016). Selective and complementary use of Optical Coherence Tomography and Fluorescein Angiography in retinal practice. *Eye Vis (Lond)*, *3*, 26. doi:10.1186/s40662-016-0058-2

Spaide, R. F. (2015a). Optical Coherence Tomography Angiography Signs of Vascular Abnormalization With Antiangiogenic Therapy for Choroidal Neovascularization. *Am J Ophthalmol*, *160*(1), 6-16.

doi:10.1016/j.ajo.2015.04.012

Spaide, R. F. (2015b). VOLUME-RENDERED ANGIOGRAPHIC AND STRUCTURAL OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY. *Retina*, *35*(11), 2181-2187.

Spaide, R. F., Fujimoto, J. G., & Waheed, N. K. (2015). IMAGE ARTIFACTS IN OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY. *Retina*, *35*(11), 2163-2180.

Spaide, R. F., Klancnik, J. M., Jr., & Cooney, M. J. (2015). Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *JAMA Ophthalmol*, *133*(1), 45-50.

doi:10.1001/jamaophthalmol.2014.3616

Spilsbury, K., Garrett, K. L., Shen, W. Y., Constable, I. J., & Rakoczy, P. E. (2000). Overexpression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the retinal pigment epithelium leads to the development of choroidal neovascularization. *Am J Pathol*, *157*(1), 135-144. doi:10.1016/S0002-9440(10)64525-7

Su, G. L., Baughman, D. M., Zhang, Q., Rezaei, K., Lee, A. Y., & Lee, C. S. (2017). Comparison of retina specialist preferences regarding spectral-domain and swept-source optical coherence tomography angiography. *Clin Ophthalmol*, *11*, 889-895. doi:10.2147/OPTH.S135479

Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Guidelines for evaluation and treatment in the macular photocoagulation study. Macular Photocoagulation Study Group. (1991). *Arch Ophthalmol*, *109*(9), 1242-1257.

Sulzbacher, F., Pollreisz, A., Kaider, A., Kickingner, S., Sacu, S., Schmidt-Erfurth, U., & Center, V. E. S. (2017). Identification and clinical role of choroidal neovascularization characteristics based on optical coherence tomography angiography. *Acta Ophthalmol*, *95*(4), 414-420. doi:10.1111/aos.13364

Sunness, J. S., Gonzalez-Baron, J., Applegate, C. A., Bressler, N. M., Tian, Y., Hawkins, B., Barron, Y., & Bergman, A. (1999). Enlargement of atrophy and visual acuity loss in the geographic atrophy form of age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, *106*(9), 1768-1779. doi:10.1016/S0161-6420(99)90340-8

Toto, L., Borrelli, E., Di Antonio, L., Carpineto, P., & Mastropasqua, R. (2016). RETINAL VASCULAR PLEXUSES' CHANGES IN DRY AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION, EVALUATED BY MEANS OF OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY. *Retina*, *36*(8), 1566-1572. doi:10.1097/IAE.0000000000000962

Unterhuber, A., Povazay, B., Hermann, B., Sattmann, H., Chavez-Pirson, A., & Drexler, W. (2005). In vivo retinal optical coherence tomography at 1040 nm - enhanced penetration into the choroid. *Opt Express*, *13*(9), 3252-3258.

Veronese, C., Maiolo, C., Morara, M., Armstrong, G. W., & Ciardella, A. P. (2016). OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY TO ASSESS PIGMENT EPITHELIAL DETACHMENT. *Retina*, *36*(3), 645-650. doi:10.1097/IAE.0000000000000914

Waheed, N. K., Moul, E. M., Fujimoto, J. G., & Rosenfeld, P. J. (2016). Optical Coherence Tomography Angiography of Dry Age-Related Macular Degeneration. *Dev Ophthalmol*, *56*, 91-100. doi:10.1159/000442784

Wang, X., Jiang, C., Ko, T., Kong, X., Yu, X., Min, W., Shi, G., & Sun, X. (2015). Correlation between optic disc perfusion and glaucomatous severity in patients with open-angle glaucoma: an optical coherence tomography angiography study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. doi:10.1007/s00417-015-3095-y

Wilde, C., Patel, M., Lakshmanan, A., Amankwah, R., Dhar-Munshi, S., Amoaku, W., & Medscape. (2015). The diagnostic accuracy of spectral-domain optical coherence tomography for neovascular age-related macular degeneration: a comparison with fundus fluorescein angiography. *Eye (Lond)*, *29*(5), 602-609; quiz 610. doi:10.1038/eye.2015.44

Wilkins, J. R., Puliafito, C. A., Hee, M. R., Duker, J. S., Reichel, E., Coker, J. G., Schuman, J. S., Swanson, E. A., & Fujimoto, J. G. (1996). Characterization of epiretinal membranes using optical coherence tomography. *Ophthalmology*, *103*(12), 2142-2151.

Wong, W. L., Su, X., Li, X., Cheung, C. M., Klein, R., Cheng, C. Y., & Wong, T. Y. (2014). Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*, *2*(2), 106-116. doi:10.1016/S2214-109X(13)70145-1

Zarbin, M. A., Casaroli-Marano, R. P., & Rosenfeld, P. J. (2014). Age-related macular degeneration: clinical findings, histopathology and imaging techniques. *Dev Ophthalmol*, 53, 1-32.

doi:10.1159/000358536



## **8. Abbildungsverzeichnis:**

**Abbildung 1:** Histologischer Schnitt einer klassischen Membran; aus: Grossniklaus, H. and J. D. M. Gass (1998). "Clinicopathologic Correlations of Surgically Excised Type 1 and Type 2 Submacular Choroidal Neovascular Membranes." Am J Ophthalmol **126**(1): 59-69.

**Abbildung 2:** Symbolzeichnung einer klassischen Membran; aus: Grossniklaus, H. and J. D. M. Gass (1998). "Clinicopathologic Correlations of Surgically Excised Type 1 and Type 2 Submacular Choroidal Neovascular Membranes." Am J Ophthalmol **126**(1): 59-69.

**Abbildung 3:** Histologischer Schnitt einer okkulten Membran; aus: Grossniklaus, H. and J. D. M. Gass (1998). "Clinicopathologic Correlations of Surgically Excised Type 1 and Type 2 Submacular Choroidal Neovascular Membranes." Am J Ophthalmol **126**(1): 59-69.

**Abbildung 4:** Symbolzeichnung einer okkulten Membran; aus: Grossniklaus, H. and J. D. M. Gass (1998). "Clinicopathologic Correlations of Surgically Excised Type 1 and Type 2 Submacular Choroidal Neovascular Membranes." Am J Ophthalmol **126**(1): 59-69.

**Abbildung 5a:** Automatische Segmentierung einer OCT-A bei einer gesunden Patientin

**Abbildung 5b:** Automatische Segmentierung einer OCT-A bei einer gesunden Patientin

**Abbildung 6:** Manuell verschobene Choriokapillarissegmentierung der OCT-A einer gesunden Patientin

**Abbildung 7:** Multimodale Bildgebung bei einem Patienten mit nativer klassischer CNV mit „Glomerulus“-artiger Membran in der OCT-A

**Abbildung 8:** Multimodale Bildgebung bei einer Patientin mit nativer klassischer CNV mit „Medusa“-artiger Membran in der OCT-A

**Abbildung 9:** Anteil der korrekt klassifizierten CNVs nach Subtypen

**Abbildung 10:** Multimodale Bildgebung bei einem Patienten mit nativer okkulten CNV und subretinaler Randblutung

**Abbildung 11:** Multimodale Bildgebung bei einem Patienten mit nativer okkulten CNV mit einer Pigmentepithelabhebung

**Sofern nicht anders angegeben wurden die Abbildungen im Rahmen unserer Studie in der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde des Klinikums rechts der Isar erstellt.**

## 9. Vorveröffentlichung

Teile dieser Arbeit sind bereits veröffentlicht worden:

Pauleikhoff, L. J. B., et al. (2017). "Fluoreszein-, Indocyaningrün- und optische Kohärenztomographie-Angiographie bei Patienten mit nativer exsudativer altersabhängiger Makuladegeneration." Ophthalmologe(Epub 2017 Jul 13).

## 10. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Hr. Prof. Dr. med. Mathias Maier, der mich im Rahmen meiner Arbeit zu jeder Zeit tatkräftig unterstützt hat. Auch meinem Mentor Hr. Dr. Nikolaus Feucht möchte ich für seinen Einsatz danken. Ohne Sie beide wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Hr. Wehrmann möchte ich für die Einführung in die OCT Angiographie danken, insbesondere für die praktische Anleitung am Gerät. Insbesondere gilt mein Dank auch dem Bildgebungsteam der Augenklinik des Klinikums rechts der Isar unter der Leitung von Hr. Roman Miedl für die vielen SD-OCT, FLA- sowie ICGA- Aufnahmen meiner Patienten.

Zuletzt möchte ich meinem Vater für seine Ratschläge und konstruktiven Anmerkungen sowie seine Arbeit als Lektor danken.